

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/33 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680036651.X

[43] 公开日 2008年10月1日

[11] 公开号 CN 101277689A

[22] 申请日 2006.8.2

[21] 申请号 200680036651.X

[30] 优先权

[32] 2005.8.8 [33] US [31] 60/706,840

[86] 国际申请 PCT/US2006/030149 2006.8.2

[87] 国际公布 WO2007/019191 英 2007.2.15

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.2

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 E·宾努恩 S·G·约翰逊

P·J·康诺利 S·A·米德尔顿

S·J·莫雷诺-马扎 林荣辉

N·B·潘迪 S·K·韦特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘冬范 赤

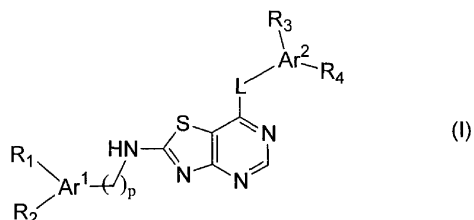
权利要求书 21 页 说明书 88 页

[54] 发明名称

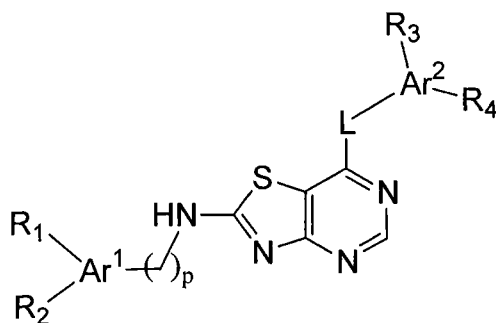
噻唑并嘧啶类激酶抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及新的式(I)的噻唑并嘧啶化合物或其衍生物或组合物, 以及其用作 ATP 蛋白激酶相互作用抑制剂的用途。



1. 一种下式的化合物或其衍生物:



其中

p 为 0、1、2 或 3;

L 选自 O、S、N(R₅)和化学键;

R₅ 选自氢、C₁₋₈烷基和 C₁₋₈烷基(C₁₋₈烷氧基);

Ar¹ 选自芳基、杂芳基和杂环基;

R₁ 和 R₂ 各自独立选自:

- (1) 氢,
- (2) C₁₋₈烷基,
- (3) C₂₋₈烯基,
- (4) C₂₋₈炔基,
- (5) C₁₋₈烷氧基,

其中(2)、(3)、(4)和(5)各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:

- (i) C₃₋₈环烷基,
- (ii) 芳基,
- (iii) 杂芳基,
- (iv) 杂环基,

其中(i)、(ii)、(iii)和(iv)任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:

- (a) C₁₋₈烷基,

- (b) C₁₋₈ 烷氧基,
- (c) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
- (d) C₁₋₈ 烷基(卤素)₁₋₃,
- (e) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,
- (f) CO₂(C₁₋₈ 烷基),
- (g) 任选被 C₁₋₈ 烷基单取代或二取代的氨基,
- (h) 氰基,
- (i) 卤素,
- (j) 羟基,
- (k) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基),
- (l) C₃₋₈ 环烷基, 和
- (m) 任选被 C₁₋₈ 烷基、卤素、羟基取代的芳基, 和
- (v) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:
 - (a) C₁₋₈ 烷基,
 - (b) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (c) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,
 - (d) C₃₋₈ 环烷基,
 - (e) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基, 和
 - (f) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基),
- (6) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:
 - (i) C₁₋₈ 烷基,
 - (ii) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基, 和
 - (iii) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基),
- (7) 氰基,
- (8) 卤素,

- (9) 羟基,
- (10) C₃₋₈ 环烷基,
- (11) 芳基,
- (12) 杂芳基,
- (13) 杂环基,
- (14) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 SO₂(杂环基),
- (15) 被选自以下取代基取代的 C(O):
- (i) 羟基,
 - (ii) C₁₋₈ 烷基,
 - (iii) C₁₋₈ 烷氧基, 和
 - (iv) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:
 - (a) C₁₋₈ 烷基,
 - (b) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (c) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基), 和
 - (d) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃, 和
- (16) 在氨基上被独立选自以下的取代基任选单取代或二取代的 SO₂(氨基):
- (i) C₁₋₈ 烷基,
 - (ii) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (iii) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基),
 - (iv) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃, 和
 - (v) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基);
- Ar² 选自芳基和杂芳基; 和
- R₃ 和 R₄ 各自独立选自:

- (1) 氢,
- (2) C₁₋₈ 烷基,
- (3) C₂₋₈ 烯基,
- (4) C₂₋₈ 炔基,
- (5) C₁₋₈ 烷氧基,
其中(2)、(3)、(4)和(5)各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:
 - (i) 卤素,
 - (ii) 羟基,
 - (iii) C₃₋₈ 环烷基, 和
 - (iv) 芳基,其中(iii)和(iv)任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:
 - (a) C₁₋₈ 烷基,
 - (b) C₁₋₈ 烷氧基,
 - (c) 卤素, 和
 - (d) 羟基,
- (6) 任选被 C₁₋₈ 烷基单取代或二取代的氨基,
- (7) 被选自以下取代基取代的氧基:
 - (i) C₃₋₈ 环烷基,
 - (ii) 芳基, 和
 - (iii) 杂芳基,
- (8) 氰基,
- (9) 卤素,
- (10) 羟基,
- (11) 硝基, 和
- (12) 杂环基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 p 为 0、2 或 3。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 L 为 N(R₅)。
4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₅ 为氢或 C₁₋₈ 烷基。
5. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar¹ 选自芳基、杂芳基和杂环基。
6. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₁ 和 R₂ 各自独立选自:
 - (1) 氢,
 - (2) C₁₋₈ 烷基,
 - (3) C₁₋₈ 烷氧基,其中(2)和(3)各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:
 - (i) 杂芳基,
 - (ii) 杂环基,其中(i)和(ii)任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:
 - (a) C₁₋₈ 烷基,
 - (b) C₁₋₈ 烷氧基,
 - (c) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (d) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,
 - (e) CO₂(C₁₋₈ 烷基),
 - (f) 任选被 C₁₋₈ 烷基单取代或二取代的氨基,
 - (g) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基), 和
 - (h) 任选被 C₁₋₈ 烷基、卤素、羟基取代的芳基, 和(iii) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:
 - (a) C₁₋₈ 烷基,
 - (b) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (c) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,
 - (d) C₃₋₈ 环烷基,

- (e) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基, 和
- (f) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基),
- (4) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:
- (i) C₁₋₈ 烷基,
- (ii) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基, 和
- (iii) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基),
- (5) 氰基,
- (6) 卤素,
- (7) 羟基,
- (8) C₃₋₈ 环烷基,
- (9) 芳基,
- (10) 杂芳基,
- (11) 杂环基,
- (12) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 SO₂(杂环基),
- (13) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C(O)氨基, 和
- (14) 在氨基上被独立选自以下的取代基任选取代或二取代的 SO₂(氨基):
- (i) C₁₋₈ 烷基,
- (ii) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
- (iii) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基),
- (iv) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃, 和
- (v) C₁₋₈ 烷基(杂环基)。
7. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₁ 和 R₂ 各自独立选自:
- (1) 氢,

(2) C₁₋₈ 烷基,

(3) C₁₋₈ 烷氧基,

其中(2)和(3)各自任选被选自以下的取代基取代:

(i) 杂芳基,

(ii) 杂环基,

其中(i)和(ii)任选被 1 或 2 个独立选自以下的取代基取代:

(a) C₁₋₈ 烷基,

(c) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),

(d) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,

(e) CO₂(C₁₋₈ 烷基),

(g) C₁₋₈ 烷基(氨基), 和

(h) 任选被卤素取代的芳基, 和

(iii) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:

(a) C₁₋₈ 烷基,

(b) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),

(c) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,

(d) C₃₋₈ 环烷基,

(e) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基, 和

(f) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的
C₁₋₈ 烷基(杂环基),

(4) 任选被 C₁₋₈ 烷基(杂环基)单取代或二取代的氨基,

(5) 氰基,

(6) 羟基,

(7) 杂环基,

(8) SO₂(杂环基),

(9) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C(O)氨基, 和

(10) 在氨基上被独立选自以下的取代基任选单取代或二取代的
SO₂(氨基):

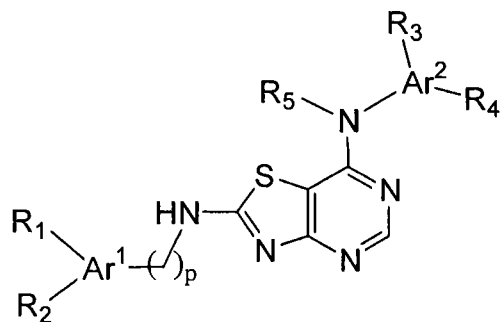
- (i) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (ii) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基),
 - (iii) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃, 和
 - (iv) C₁₋₈ 烷基(杂环基)。
8. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar² 选自芳基和杂芳基。
9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₃ 和 R₄ 各自独立选自:
- (1) 氢,
 - (2) C₁₋₈ 烷基,
 - (3) C₂₋₈ 炔基,
 - (4) C₁₋₈ 烷氧基,
- 其中(2)、(3)和(4)各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:
- (i) C₃₋₈ 环烷基, 和
 - (ii) 芳基,
- 其中(i)和(ii)任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:
- (a) C₁₋₈ 烷基,
 - (b) C₁₋₈ 烷氧基,
 - (c) 卤素, 和
 - (d) 羟基,
- (5) 任选被 C₁₋₈ 烷基单取代或二取代的氨基,
 - (6) 被选自以下取代基取代的氧基:
 - (i) C₃₋₈ 环烷基,
 - (ii) 芳基, 和
 - (iii) 杂芳基,
 - (7) 氰基,
 - (8) 卤素,

- (9) 羟基,
 (10) 硝基, 和
 (11) 杂环基。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_3 和 R_4 各自独立选自:

- (1) 氢,
 (2) C_{1-8} 烷基,
 (3) C_{2-8} 炔基,
 (4) C_{1-8} 烷氧基,
 (5) C_{1-8} 烷氧基(芳基), 其中芳基任选被 1、2 或 3 个卤素取代基取代,
 (5) 氰基,
 (6) 卤素,
 (7) 硝基, 和
 (8) 杂环基。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自下式(Ia)的化合物或其衍生物:



其中

- p 为 0、2 或 3,
 L 为 $N(R_5)$,
 R_5 为氢或 C_{1-8} 烷基,
 Ar^1 选自芳基、杂芳基和杂环基,
 R_1 和 R_2 各自独立选自:
 (1) 氢,

- (2) C₁₋₈ 烷基,
- (3) C₁₋₈ 烷氧基,
- 其中(2)和(3)各自任选被选自以下的取代基取代:
- (i) 杂芳基,
- (ii) 杂环基,
- 其中(i)和(ii)任选被 1 或 2 个独立选自以下的取代基取代:
- (a) C₁₋₈ 烷基,
- (c) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
- (d) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,
- (e) CO₂(C₁₋₈ 烷基),
- (g) C₁₋₈ 烷基(氨基), 和
- (h) 任选被卤素取代的芳基, 和
- (iii) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:
- (a) C₁₋₈ 烷基,
- (b) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
- (c) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,
- (d) C₃₋₈ 环烷基,
- (e) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基, 和
- (f) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基),
- (4) 任选被 C₁₋₈ 烷基(杂环基)单取代或二取代的氨基,
- (5) 氰基,
- (6) 羟基,
- (7) 杂环基,
- (8) SO₂(杂环基),
- (9) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C(O)氨基, 和
- (10) 在氨基上被独立选自以下的取代基任选单取代或二取代的 SO₂(氨基):

- (i) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
- (ii) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基),
- (iii) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃, 和
- (iv) C₁₋₈ 烷基(杂环基),

Ar² 选自芳基和杂芳基, 和

R₃ 和 R₄ 各自独立选自:

- (1) 氢,
- (2) C₁₋₈ 烷基,
- (3) C₂₋₈ 炔基,
- (4) C₁₋₈ 烷氧基,
- (5) C₁₋₈ 烷氧基(芳基), 其中芳基任选被 1、2 或 3 个卤素取代基

取代,

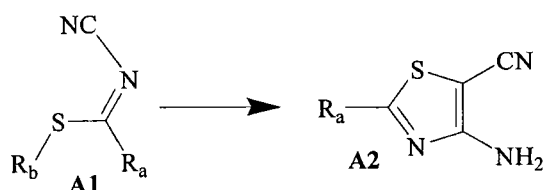
- (5) 氰基,
- (6) 卤素,
- (7) 硝基, 和
- (8) 杂环基。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物或其衍生物是 ATP 蛋白激酶相互作用的抑制剂。

13. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含药学上可接受的载体和有效量的权利要求 1 的化合物。

14. 一种制备权利要求 13 的药物组合物的方法, 该方法包括将权利要求 1 的化合物与药学上可接受的载体相混合的步骤。

15. 一种制备权利要求 1 的化合物或其衍生物的方法, 该方法包括以下步骤:

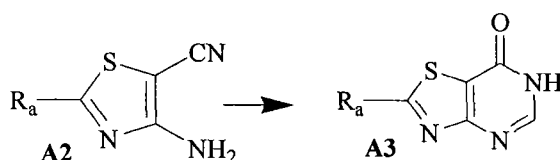


(a) 在碱(选自 TEA、吡啶、乙醇钠或 DIPEA)的存在下,使氯乙腈与化合物 A1 (溶于选自丙酮或乙醇的溶剂)的溶液反应,得到化合物 A2; 其中:

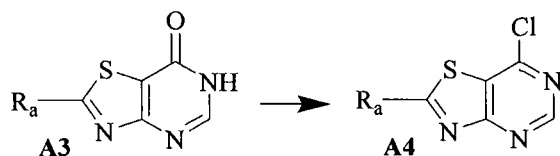
R_a 为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、硫代- C_{1-4} 烷基或硫代(钾), 其中 C_{1-4} 烷基是任选取代的; 和

R_b 为氢、 C_{1-4} 烷基或钾, 其中 C_{1-4} 烷基是任选取代的;

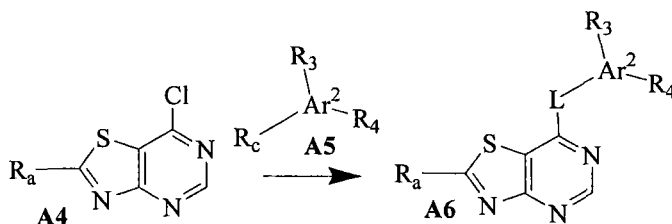
前提条件是如果 R_b 为钾, 则 R_a 不为硫代(钾); 如果 R_a 为硫代(钾), 则 R_b 不为钾;



(b) 在试剂(选自甲酸、甲酸水溶液或甲酰胺)存在下,使化合物 A2 回流得到化合物 A3;



(c) 将化合物 A3 溶于试剂(选自纯净的 $POCl_3$ 或 $SOCl_2$), 回流得到化合物 A4;



(d) 使化合物 A4 (溶于选自 2-甲氧基乙醚、异丙醇、二甘醇二甲醚或丁氧基乙醇的溶剂)的溶液与化合物 A5 反应, 得到化合物 A6; 其中:

R_c 为适当取代的反应基;

L 选自 O、S、N(R_5)和化学键;

R_5 选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 烷基(C_{1-8} 烷氧基);

Ar^2 选自芳基和杂芳基; 和

R₃ 和 R₄ 各自独立选自:

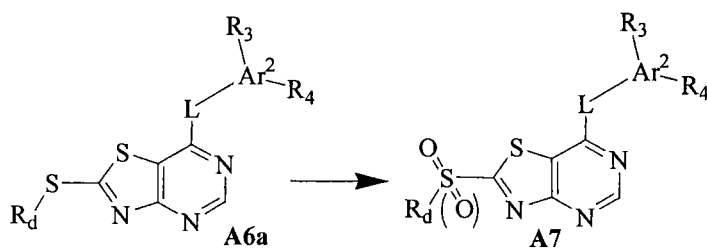
- (1) 氢,
- (2) C₁₋₈ 烷基,
- (3) C₂₋₈ 烯基,
- (4) C₂₋₈ 炔基,
- (5) C₁₋₈ 烷氧基,

其中(2)、(3)、(4)和(5)各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:

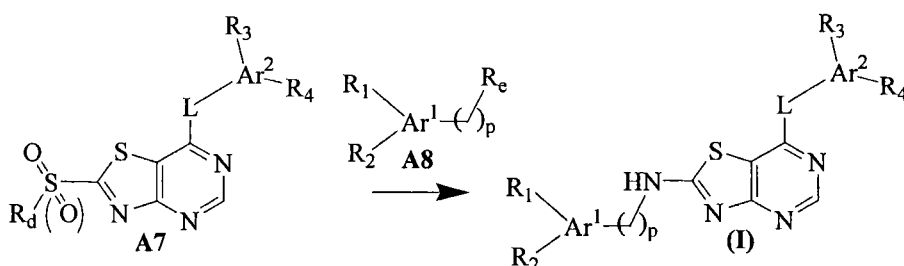
- (i) 卤素,
- (ii) 羟基,
- (iii) C₃₋₈ 环烷基, 和
- (iv) 芳基,

其中(iii)和(iv)任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:

- (a) C₁₋₈ 烷基,
 - (b) C₁₋₈ 烷氧基,
 - (c) 卤素, 和
 - (d) 羟基,
- (6) 任选被 C₁₋₈ 烷基单取代或二取代的氨基,
 - (7) 被选自以下取代基取代的氧基:
 - (i) C₃₋₈ 环烷基,
 - (ii) 芳基, 和
 - (iii) 杂芳基,
 - (8) 氰基,
 - (9) 卤素,
 - (10) 羟基,
 - (11) 硝基, 和
 - (12) 杂环基;



(e) 使化合物 **A6a** (其中对于化合物 **A6**, R_a 为 $S-R_d$, R_d 为 C_{1-4} 烷基)与合适氧化剂(选自 MCPBA 或过氧化氢)的溶剂混合物(选自氯仿或二氯甲烷, 最多含有 25%乙醇和 10%饱和碳酸氢钠)反应, 得到化合物 **A7**;



(f) 在酸性介质(选自乙酸)中, 使化合物 **A7** 与化合物 **A8** 反应, 得到式**(I)**化合物; 其中:

R_e 为适当取代的反应基;

p 为 0、1、2 或 3;

Ar^1 选自芳基、杂芳基和杂环基; 和

R_1 和 R_2 各自独立选自:

- (1) 氢,
- (2) C_{1-8} 烷基,
- (3) C_{2-8} 烯基,
- (4) C_{2-8} 炔基,
- (5) C_{1-8} 烷氧基,

其中(2)、(3)、(4)和(5)各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:

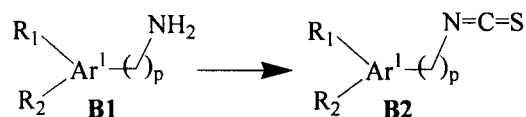
- (i) C_{3-8} 环烷基,
- (ii) 芳基,
- (iii) 杂芳基,

- (iv) 杂环基，
其中(i)、(ii)、(iii)和(iv)任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的
取代基取代：
- (a) C₁₋₈ 烷基，
 - (b) C₁₋₈ 烷氧基，
 - (c) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基)，
 - (d) C₁₋₈ 烷基(卤素)₁₋₃，
 - (e) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃，
 - (f) CO₂(C₁₋₈ 烷基)，
 - (g) 任选被 C₁₋₈ 烷基单取代或二取代的氨基，
 - (h) 氰基，
 - (i) 卤素，
 - (j) 羟基，
 - (k) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基
(氨基)，
 - (l) C₃₋₈ 环烷基，和
 - (m) 任选被 C₁₋₈ 烷基、卤素、羟基取代的芳基，和
- (v) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基：
- (a) C₁₋₈ 烷基，
 - (b) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基)，
 - (c) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃，
 - (d) C₃₋₈ 环烷基，
 - (e) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基，和
 - (f) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的
C₁₋₈ 烷基(杂环基)，
- (6) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基：
- (i) C₁₋₈ 烷基，
 - (ii) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基，和

- (iii) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基),
- (7) 氰基,
- (8) 卤素,
- (9) 羟基,
- (10) C₃₋₈ 环烷基,
- (11) 芳基,
- (12) 杂芳基,
- (13) 杂环基,
- (14) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 SO₂(杂环基),
- (15) 被选自以下取代基取代的 C(O):
- (i) 羟基,
- (ii) C₁₋₈ 烷基,
- (iii) C₁₋₈ 烷氧基, 和
- (iv) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:
- (a) C₁₋₈ 烷基,
- (b) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
- (c) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基), 和
- (d) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃, 和
- (16) 在氨基上被独立选自以下的取代基任选单取代或二取代的 SO₂(氨基):
- (i) C₁₋₈ 烷基,
- (ii) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
- (iii) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基),
- (iv) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃, 和

(v) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基)。

28. 一种制备权利要求 1 的化合物或其衍生物的方法, 该方法包括以下步骤:



(a) 在酸(选自浓盐酸)存在下, 使化合物 **B1** 的水溶液与硫光气反应, 得到化合物 **B2**; 其中:

p 为 0、1、2 或 3;

Ar¹ 选自芳基、杂芳基和杂环基; 和

R₁ 和 R₂ 各自独立选自:

- (1) 氢,
- (2) C₁₋₈ 烷基,
- (3) C₂₋₈ 烯基,
- (4) C₂₋₈ 炔基,
- (5) C₁₋₈ 烷氧基,

其中(2)、(3)、(4)和(5)各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:

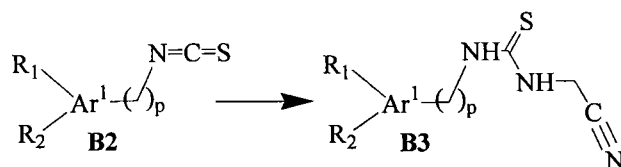
- (i) C₃₋₈ 环烷基,
- (ii) 芳基,
- (iii) 杂芳基,
- (iv) 杂环基,

其中(i)、(ii)、(iii)和(iv)任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:

- (a) C₁₋₈ 烷基,
- (b) C₁₋₈ 烷氧基,
- (c) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
- (d) C₁₋₈ 烷基(卤素)₁₋₃,

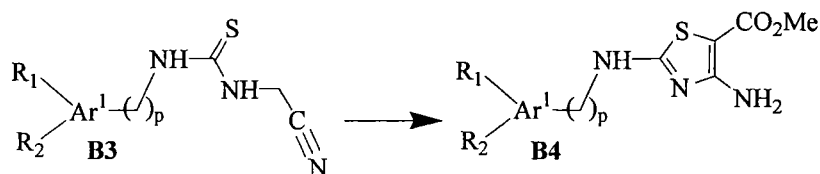
- (e) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,
- (f) CO₂(C₁₋₈ 烷基),
- (g) 任选被 C₁₋₈ 烷基单取代或二取代的氨基,
- (h) 氰基,
- (i) 卤素,
- (j) 羟基,
- (k) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基),
- (l) C₃₋₈ 环烷基, 和
- (m) 任选被 C₁₋₈ 烷基、卤素、羟基取代的芳基, 和
- (v) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:
 - (a) C₁₋₈ 烷基,
 - (b) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (c) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,
 - (d) C₃₋₈ 环烷基,
 - (e) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基, 和
 - (f) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基),
- (6) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:
 - (i) C₁₋₈ 烷基,
 - (ii) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基, 和
 - (iii) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基),
- (7) 氰基,
- (8) 卤素,
- (9) 羟基,
- (10) C₃₋₈ 环烷基,
- (11) 芳基,

- (12) 杂芳基,
- (13) 杂环基,
- (14) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 SO₂(杂环基),
- (15) 被选自以下取代基取代的 C(O):
- (i) 羟基,
 - (ii) C₁₋₈ 烷基,
 - (iii) C₁₋₈ 烷氧基, 和
 - (iv) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:
 - (a) C₁₋₈ 烷基,
 - (b) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (c) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基), 和
 - (d) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃, 和
- (16) 在氨基上被独立选自以下的取代基任选单取代或二取代的 SO₂(氨基):
- (i) C₁₋₈ 烷基,
 - (ii) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (iii) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基),
 - (iv) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃, 和
 - (v) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基);

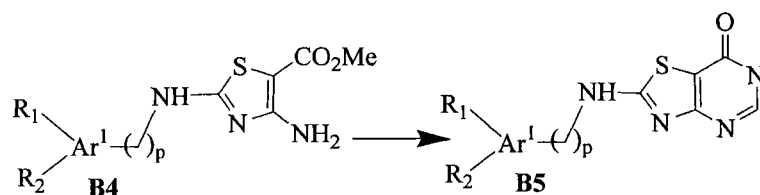


(b) 在碱(选自 MeONa, 溶于选自甲醇的溶剂)存在下, 使化合物 B2 的悬浮液或溶液与 NH₂CN (溶于选自甲醇的溶剂)反应, 得到化合

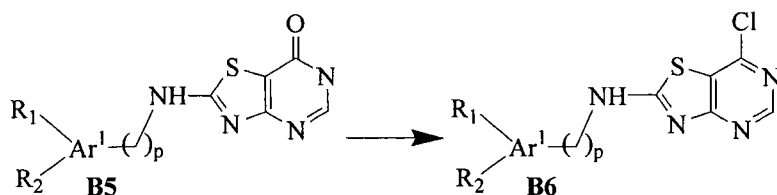
物 **B3**;



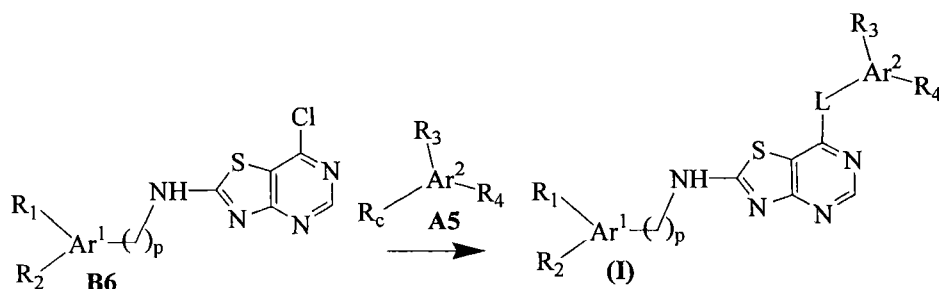
(c) 大致在室温下, 使化合物 **B3** 与氯乙酸甲酯反应, 得到化合物 **B4**;



(d) 使化合物 **B4** (溶于选自甲酰胺的试剂)的悬浮液与乙酸酐反应, 得到化合物 **B5**;



(e) 将化合物 **B5** (溶于选自 HMPA 的溶剂)的溶液与氯化试剂(选自 POCl_3)反应, 得到化合物 **B6**;



(f) 使化合物 **B6** 的悬浮液或溶液与化合物 **A5** (溶于选自异丙醇、二甘醇二甲醚或丁氧基乙醇的溶剂)的溶液反应, 得到式(I)化合物; 其中

R_c 为适当取代的反应基;

L 选自 O、S、N(R_5)和化学键;

R_5 选自氢、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-8} 烷基(C_{1-8} 烷氧基);

Ar^2 选自芳基和杂芳基; 和

R_3 和 R_4 各自独立选自

- (1) 氢,
- (2) C_{1-8} 烷基,
- (3) C_{2-8} 烯基,
- (4) C_{2-8} 炔基,
- (5) C_{1-8} 烷氧基,

其中(2)、(3)、(4)和(5)各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:

- (i) 卤素,
- (ii) 羟基,
- (iii) C_{3-8} 环烷基, 和
- (iv) 芳基,

其中(iii)和(iv)任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:

- (a) C_{1-8} 烷基,
- (b) C_{1-8} 烷氧基,
- (c) 卤素, 和
- (d) 羟基,

(6) 任选被 C_{1-8} 烷基单取代或二取代的氨基,

(7) 被选自以下取代基取代的氧基:

- (i) C_{3-8} 环烷基,
- (ii) 芳基, 和
- (iii) 杂芳基,

(8) 氰基,

(9) 卤素,

(10) 羟基,

(11) 硝基, 和

(12) 杂环基。

噻唑并嘧啶类激酶抑制剂

相关申请的交叉引用

本申请要求 2005 年 8 月 8 日申请的美国临时专利申请顺序号 60/706840 的权益，该专利通过引用全部结合到本文中用于所有目的。

发明领域

本发明涉及一类新的噻唑并嘧啶化合物或其衍生物、它们的合成及其作为激酶抑制剂的用途。

发明背景

一般而言，蛋白激酶是最大的一类结构上相关的磷酸基转移酶，具有高度保守的结构和催化功能，可以依据它们磷酸化的底物(例如蛋白酪氨酸、蛋白丝氨酸/苏氨酸、组氨酸等)分成多个家族，负责控制多个细胞信号转导过程。

蛋白酪氨酸激酶的实例包括但不限于 Irk、IGFR-1、Zap-70、Bmx、Btk、CHK (Csk 同源激酶)、CSK (C 端 Src 激酶)、Itk-1、Src (c-Src、Lyn、Fyn、Lck、Syk、Hck、Yes、Blk、Fgr 和 Frk)、Tec、Txk/Rlk、Abl、EGFR (EGFR-1/ErbB-1、ErbB-2/NEU/HER-2、ErbB-3 和 ErbB-4)、FAK、FGF1R (亦称 FGFR1 或 FGR-1)、FGF2R (亦称 FGR-2)、MET (亦称 Met-1 或 c-MET)、PDGFR- α 、PDGFR- β 、Tie-1、Tie-2 (亦称 Tek-1 或 Tek)、VEGFRI (亦称 FLT-1)、VEGFR2 (亦称 KDR)、FLT-3、FLT-4、c-KIT、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2、LOK、RET、TRKA、PYK2、ALK (间变性淋巴瘤激酶)、EPHA (1-8)、EPHB (1-6)、RON、Fes、Fer 或 EPHB4 (亦称 EPHB4-1)。

蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶的实例包括但不限于 Ark、ATM (1-3)、

CamK (I-IV)、CamKK、Chk1 和 Chk 2 (限制点激酶(Checkpoint kinase))、CKI、CK2、Erk、IKK-I (亦称 IKK- α 或 CHUK)、IKK-2 (亦称 IKK- β)、Ilk、Jnk (1-3)、LimK (1 和 2)、MLK3Raf (A、B 和 C)、CDK (1-10)、PKC (包括所有 PKC 亚型)、Plk (1-3)、NIK、Pak (1-3)、PDK1、PKR、RhoK、RIP、RIP-2、GSK3 (A 和 B)、PKA、P38、Erk (1-3)、PKB (包括所有 PKB 亚型) (亦称 AKT-1、AKT-2、AKT-3 或 AKT3-1)、IRAK1、FRK、SGK、TAK1 或 Tpl-2 (亦称 COT)。

蛋白激酶在正常的细胞生长调节中起着非常重要的作用。然而，作为酪氨酸激酶(受体或非受体)或受体酪氨酸激酶的配体发生突变或过量表达的结果，可能使信号转导失调，导致细胞增殖不受控制，引起癌症或相关疾病。

蛋白激酶催化和调节磷酸化过程，因此激酶在响应以下多种胞外信号时将磷酸基与蛋白质或脂质目标共价连接：激素、神经递质、生长和分化因子、细胞周期活动、环境紧张、营养紧张等。

磷酸化调理或调节例如增殖、生长、分化、代谢、凋亡、移动、转录、翻译等多种胞内过程和其它信号转导过程。由蛋白质磷酸化控制缺陷所致的细胞生长不受控制的信号转导还涉及许多疾病，例如骨关节炎、类风湿性关节炎、关节炎的滑膜关节翳侵袭 (synovial pannus invasion in arthritis)、多发性硬化、重症肌无力、糖尿病、糖尿病性血管病、糖尿病性视网膜病、炎性肠病、节段性回肠炎(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、移植或骨髓移植排斥、狼疮、慢性胰腺炎、恶病质、败血症性休克、皮肤病(例如乳头瘤形成、牛皮癣、皮炎、湿疹、皮脂溢等)、中枢神经系统疾病(例如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、帕金森病(Parkinson's disease)、抑郁症等)、癌症(例如神经胶质瘤、表皮样瘤、头颈部癌、肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、胃癌、食道癌或乳头状瘤等以及相关病理例如细胞增殖失调、肿瘤生长或血管形成或转移癌细胞侵袭和迁移等或

白血病或淋巴瘤)、眼病(例如黄斑变性、角膜疾病、青光眼等)、病毒感染(例如巨细胞病毒 CMV 感染)、心脏病(例如动脉粥样硬化、新血管内膜形成或移植诱发的血管病变(例如再狭窄等))、肺病(例如变应性哮喘、肺纤维化或由慢性阻塞性肺病导致的并发症等)或肾病(例如急性、亚急性或慢性形式的肾小球性肾炎或膜增生性肾小球性肾炎、肾小球硬化症、先天性多囊性肾发育不良、肾纤维变性等)。因此, 激酶抑制剂具有用作治疗药物的潜力。

酪氨酸激酶可以根据它们是受体酪氨酸激酶还是非受体酪氨酸激酶进一步分类。受体酪氨酸激酶与从细胞突出出来的配体相互作用域、与疏水跨膜域和含有催化激酶域和其它调节系列的胞质域跨过细胞膜。非受体酪氨酸激酶常常被豆蔻酰化或者通过加入其它疏水部分被修饰, 使得它们锚定在细胞膜上。

表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶家族包括受体 EGFR (亦称 EGFR-1 或 Erb-B1)、HER-2 (或 neu)、EGFR3 和 EGFR4。表皮生长因子(EGF)、转化生长因子- α (TGF- α)和 HER-3 配体调蛋白是三种与 EGFR 受体结合的配体。

例如, 一个或多个 EGFR 激酶家族成员的 EGFR 过量表达或突变常常涉及癌症和以不受控制或异常细胞生长为特征的其它疾病。EGFR 失调还与表皮样肿瘤、头颈部肿瘤、乳腺肿瘤和涉及其它主要器官的肿瘤有关。伴有 EGFR 表达增加的疾病包括增殖性肾小球性肾炎、糖尿病诱发的肾病和慢性胰腺炎。HER2 的过量表达还与乳腺癌和卵巢癌有关。伴有 TGF- α 过量产生, 而不是 EGFR 过量表达的疾病, 包括牛皮癣、细胞增殖性皮肤病。因为子宫组织中 EGFR 表达水平在受精卵植入时升高, 所以 EGFR 抑制剂还可能具有用作避孕药以降低生育的潜力。

人巨细胞病毒(CMV)是广泛分布的机会人疱疹病毒, 在免疫受损人群和移植接受者中引起严重疾病和致命疾病。CMV 还是动脉粥样硬化和病毒介导的出生缺陷的主要原因。人 CMV 在感染期间利用

EGFR 受体进入细胞, EGFR 发生自身磷酸化, 下游信号转导途径成分被激活; 然而, EGFR 特异性抑制剂—酪氨酸磷酸化抑制剂 (tyrphostin) AG1478 显示, 在酪氨酸磷酸化抑制剂存在时降低被感染细胞的病毒负荷(Wang 等, *Nature*, 2003 年 7 月 24 日, 第 424 卷)。因此, 强效的 EGFR 选择性抑制剂可用于抗 CMV 治疗。

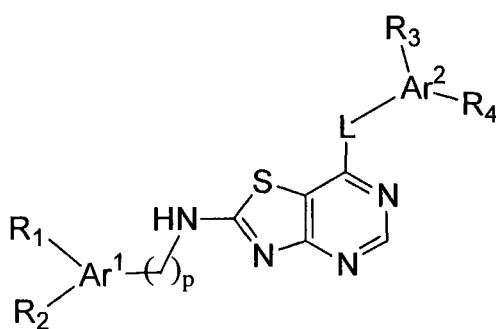
酪氨酸激酶 Src 家族包括亚家族蛋白 c-Src、Lyn、Fyn、Lck、Syk、Hck、Yes、Blk、Fgr 和 Frk。虽然 c-Src 家族不同成员对正常细胞增殖很重要, 但其过量表达和过度活化可能促使癌症发生 (Yeatman TJ, *Nature*, 2004 年 6 月, 第 4 卷)。例如, Lyn 激酶显示出在激素抵抗性前列腺癌中上调。激素抵抗性前列腺癌细胞的肿瘤异种移植物显示用特异性阻断 Lyn 激酶活性的肽治疗时延缓生长 (Goldenberg-Furmanov 等, *Cancer Research*, 2004 年 2 月 1 日, 64, 1058-1064)。

Lyn 和 Hck Src 亚家族酪氨酸激酶两者都涉及慢性髓细胞白血病 (CML)。CML 是由 BCR-Abl 融合蛋白引起的, BCR-Abl 融合蛋白则由使 9 号染色体上的 c-Abl 非受体酪氨酸激酶基因与 22 号染色体上的断裂点簇区 (bcr) 基因并列的 t(9;22) 染色体易位产生。BCR-Abl 融合蛋白是组成型激活形式的 Abl 酪氨酸激酶, 引起不受控制的生长, 导致 CML 和许多成人急性成淋巴细胞白血病病例。Abl 的抑制剂甲磺酸伊马替尼 (Gleevec) 已被成功地用于治疗 CML。然而, 甲磺酸伊马替尼无助于原始细胞危象患者, 因为他们携带了不再与甲磺酸伊马替尼结合的 BCR-Abl 的突变形式。这种甲磺酸伊马替尼抗性 CML 细胞对既结合又抑制突变型 BCR-Abl 和 src 家族成员的双重 src/BCR-Abl 抑制剂敏感 (Shah 等, *Science*, 2004 年 7 月 16 日, 第 305 卷, 399-401)。还存在其它方式, 可使 CML 细胞对用酪氨酸激酶 Abl 抑制剂甲磺酸伊马替尼治疗产生抗性。例如对甲磺酸伊马替尼产生抗性的 CML K562 细胞, 使对用于生长的 BCR-Abl 易位的依赖最小化, 来代替上调 Lyn 和 Hck 激酶。这通过在这些细胞内表达

降低细胞增殖速度的反义 Lyn 而得到证实(Donato 等, Blood, 2003 年 1 月 15 日, 101 (2)). c-Src 和其它 Src 家族成员还涉及肿瘤细胞的细胞粘附、侵袭和移动。因此, Src 激酶家族的小分子抑制剂可为白血病和实体瘤提供新的治疗机会。

发明概述

本发明第一个方面是作为 ATP 蛋白激酶相互作用抑制剂的新的下式(I)的化合物或其衍生物:



本发明第二个方面是包含一种或多种式(I)化合物或其衍生物的组合物或药物。

本发明第三个方面是式(I)化合物或其衍生物的合成方法。

本发明第四个方面是作为蛋白激酶抑制剂的一种或多种式(I)化合物或其衍生物用途。蛋白激酶方面包括丝氨酸/苏氨酸激酶和酪氨酸激酶。激酶方面还包括选自 EGFR、HER-2、c-Src、Lyn、c-Abl 等激酶。同样在这一方面, 式(I)化合物或其衍生物用于预防、治疗或改善慢性或急性激酶介导的疾病。激酶介导的疾病方面包括 EGFR 蛋白激酶介导的巨细胞病毒(CMV)感染。在相关方面, 式(I)化合物或其衍生物是有益的避孕药。

本发明第五个方面是用于改善、治疗或预防有需要患者的慢性或急性激酶介导的疾病的方法, 该方法包括给予患者有效量的一种或多种式(I)化合物或其衍生物。

在这一方面, 慢性或急性疾病是由选自 EGFR、HER-2、c-Src、Lyn、c-Abl 等激酶介导的。同样在这一方面, 该方法包括抑制患者

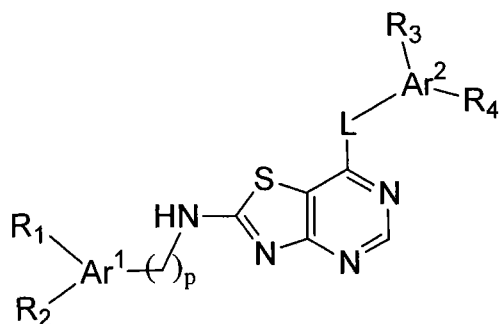
体内失调的激酶活性。激酶活性失调方面包括激酶表达或信号转导失调、选自 EGFR、HER-2、c-Src、Lyn、c-Abl 等激酶的表达或信号转导失调及导致细胞增殖失调的表达或信号转导失调。细胞增殖失调方面包括癌症、转移癌细胞侵袭或转移癌细胞迁移。癌症方面包括选自 EGFR、HER-2、c-Src、Lyn、c-Abl 等激酶活性失调介导的肿瘤。癌症方面还包括非小细胞肺癌、结肠癌、乳腺癌等。方法方面包括诱导慢性形式的癌症缓解的一种或多种式(I)化合物或其衍生物的有效量。有效量方面包括以低剂量抑制失调的激酶活性是有效的量。

本发明第六个方面是用一种或多种式(I)化合物或其衍生物在制备用于预防、治疗或改善有需要患者的慢性或急性激酶介导的疾病的组合物或药物中的方法。该方法的这一方面包括以有效量的式(I)化合物或其衍生物的组合物或药物的形式给予患者。

可以通过使用本发明的化合物达到本发明的这些方面和其它方面及优势，本发明各方面及优势根据下面的发明详述是显而易见的。

发明详述

本发明提供下式(I)的噻唑并嘧啶化合物及其衍生物:



其中

p 为 0、1、2 或 3;

L 选自 O、S、N(R₅)和化学键;

R₅ 选自氢、C₁₋₈烷基和 C₁₋₈烷基(C₁₋₈烷氧基);

Ar¹选自芳基、杂芳基和杂环基;

R₁和R₂各自独立选自:

- (1) 氢,
- (2) C₁₋₈烷基,
- (3) C₂₋₈烯基,
- (4) C₂₋₈炔基,
- (5) C₁₋₈烷氧基,

其中(2)、(3)、(4)和(5)各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:

- (i) C₃₋₈环烷基,
- (ii) 芳基,
- (iii) 杂芳基,
- (iv) 杂环基,

其中(i)、(ii)、(iii)和(iv)任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:

- (a) C₁₋₈烷基,
- (b) C₁₋₈烷氧基,
- (c) C₁₋₈烷基(C₁₋₈烷氧基),
- (d) C₁₋₈烷基(卤素)₁₋₃,
- (e) C₁₋₈烷基(羟基)₁₋₃,
- (f) CO₂(C₁₋₈烷基),
- (g) 任选被 C₁₋₈烷基单取代或二取代的氨基,
- (h) 氰基,
- (i) 卤素,
- (j) 羟基,
- (k) 在氨基上被 C₁₋₈烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈烷基(氨基),
- (l) C₃₋₈环烷基, 和

- (m) 任选被 C₁₋₈ 烷基、卤素、羟基取代的芳基, 和
- (v) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:
 - (a) C₁₋₈ 烷基,
 - (b) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (c) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,
 - (d) C₃₋₈ 环烷基,
 - (e) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基, 和
 - (f) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基),
- (6) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:
 - (i) C₁₋₈ 烷基,
 - (ii) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基, 和
 - (iii) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基),
- (7) 氰基,
- (8) 卤素,
- (9) 羟基,
- (10) C₃₋₈ 环烷基,
- (11) 芳基,
- (12) 杂芳基,
- (13) 杂环基,
- (14) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 SO₂(杂环基),
- (15) 被选自以下取代基取代的 C(O):
 - (i) 羟基,
 - (ii) C₁₋₈ 烷基,
 - (iii) C₁₋₈ 烷氧基, 和
 - (iv) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:

- (a) C₁₋₈ 烷基,
 - (b) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (c) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基), 和
 - (d) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃, 和
- (16) 在氨基上被独立选自以下的取代基任选单取代或二取代的 SO₂(氨基):
- (i) C₁₋₈ 烷基,
 - (ii) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (iii) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基),
 - (iv) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃, 和
 - (v) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基);

Ar² 选自芳基和杂芳基; 和

R₃ 和 R₄ 各自独立选自:

- (1) 氢,
- (2) C₁₋₈ 烷基,
- (3) C₂₋₈ 烯基,
- (4) C₂₋₈ 炔基,
- (5) C₁₋₈ 烷氧基,

其中(2)、(3)、(4)和(5)各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:

- (i) 卤素,
- (ii) 羟基,
- (iii) C₃₋₈ 环烷基, 和
- (iv) 芳基,

其中(iii)和(iv)任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基

取代:

- (a) C₁₋₈ 烷基,
- (b) C₁₋₈ 烷氧基,
- (c) 卤素, 和
- (d) 羟基,

(6) 任选被 C₁₋₈ 烷基单取代或二取代的氨基,

(7) 被选自以下取代基取代的氧基:

- (i) C₃₋₈ 环烷基,
- (ii) 芳基, 和
- (iii) 杂芳基,

(8) 氰基,

(9) 卤素,

(10) 羟基,

(11) 硝基, 和

(12) 杂环基。

本发明一个实例是式(I)化合物及其衍生物, 其中 p 为 0、2 或 3。

本发明一个实例是式(I)化合物及其衍生物, 其中 L 为 N(R₅)。

本发明一个实例是式(I)化合物及其衍生物, 其中 R₅ 为氢或 C₁₋₈ 烷基。

本发明一个实例是式(I)化合物及其衍生物, 其中 Ar¹ 选自芳基、杂芳基和杂环基。

本发明一个实例是式(I)化合物及其衍生物, 其中 R₁ 和 R₂ 各自独立选自:

- (1) 氢,
- (2) C₁₋₈ 烷基,
- (3) C₁₋₈ 烷氧基,

其中(2)和(3)各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基

取代:

(i) 杂芳基,

(ii) 杂环基,

其中(i)和(ii)任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基

取代:

(a) C₁₋₈ 烷基,

(b) C₁₋₈ 烷氧基,

(c) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),

(d) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,

(e) CO₂(C₁₋₈ 烷基),

(f) 任选被 C₁₋₈ 烷基单取代或二取代的氨基,

(g) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基), 和

(h) 任选被 C₁₋₈ 烷基、卤素、羟基取代的芳基, 和

(iii) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:

(a) C₁₋₈ 烷基,

(b) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),

(c) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,

(d) C₃₋₈ 环烷基,

(e) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基, 和

(f) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基),

(4) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:

(i) C₁₋₈ 烷基,

(ii) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基, 和

(iii) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基),

(5) 氰基,

- (6) 卤素,
- (7) 羟基,
- (8) C₃₋₈ 环烷基,
- (9) 芳基,
- (10) 杂芳基,
- (11) 杂环基,
- (12) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 SO₂(杂环基),
- (13) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C(O)氨基, 和
- (14) 在氨基上被独立选自以下的取代基任选单取代或二取代的 SO₂(氨基):
 - (i) C₁₋₈ 烷基,
 - (ii) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (iii) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基),
 - (iv) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃, 和
 - (v) C₁₋₈ 烷基(杂环基)。

本发明一个实例是式(I)化合物及其衍生物, 其中 R₁ 和 R₂ 各自独立选自:

- (1) 氢,
- (2) C₁₋₈ 烷基,
- (3) C₁₋₈ 烷氧基,

其中(2)和(3)各自任选被选自以下的取代基取代:

- (i) 杂芳基,
- (ii) 杂环基,

其中(i)和(ii)任选被 1 或 2 个独立选自以下的取代基取代:

- (a) C₁₋₈ 烷基,

- (c) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (d) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,
 - (e) CO₂(C₁₋₈ 烷基),
 - (g) C₁₋₈ 烷基(氨基), 和
 - (h) 任选被卤素取代的芳基, 和
- (iii) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基:
- (a) C₁₋₈ 烷基,
 - (b) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (c) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃,
 - (d) C₃₋₈ 环烷基,
 - (e) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基, 和
 - (f) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基),
- (4) 任选被 C₁₋₈ 烷基(杂环基)单取代或二取代的氨基,
- (5) 氰基,
- (6) 羟基,
- (7) 杂环基,
- (8) SO₂(杂环基),
- (9) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C(O)氨基, 和
- (10) 在氨基上被独立选自以下的取代基任选单取代或二取代的 SO₂(氨基):
- (i) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基),
 - (ii) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基),
 - (iii) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃, 和
 - (iv) C₁₋₈ 烷基(杂环基)。

本发明一个实例是式(I)化合物及其衍生物, 其中 Ar² 选自芳基和杂芳基。

本发明一个实例是式(I)化合物及其衍生物, 其中 R_3 和 R_4 各自独立选自:

- (1) 氢,
- (2) C_{1-8} 烷基,
- (3) C_{2-8} 炔基,
- (4) C_{1-8} 烷氧基,

其中(2)、(3)和(4)各自任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:

- (i) C_{3-8} 环烷基, 和
- (ii) 芳基,

其中(i)和(ii)任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:

- (a) C_{1-8} 烷基,
- (b) C_{1-8} 烷氧基,
- (c) 卤素, 和
- (d) 羟基,

(5) 任选被 C_{1-8} 烷基单取代或二取代的氨基,

(6) 被选自以下取代基取代的氧基:

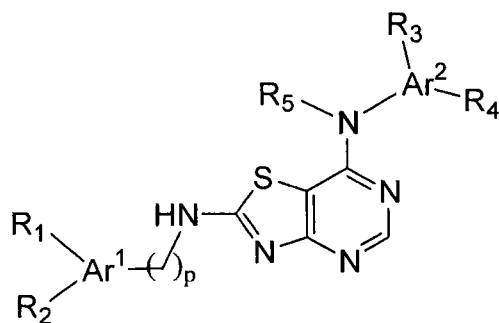
- (i) C_{3-8} 环烷基,
- (ii) 芳基, 和
- (iii) 杂芳基,

- (7) 氰基,
- (8) 卤素,
- (9) 羟基,
- (10) 硝基, 和
- (11) 杂环基。

本发明一个实例是式(I)化合物及其衍生物, 其中 R_3 和 R_4 各自独立选自:

- (1) 氢,
- (2) C₁₋₈ 烷基,
- (3) C₂₋₈ 炔基,
- (4) C₁₋₈ 烷氧基,
- (5) C₁₋₈ 烷氧基(芳基), 其中芳基任选被 1、2 或 3 个卤素取代基取代,
- (6) 氰基,
- (7) 卤素,
- (8) 硝基, 和
- (9) 杂环基。

本发明一个实例是式(I)化合物及其衍生物, 选自下式(Ia)的化合物:



其中

p 为 0、2 或 3,

L 为 N(R₅),

R₅ 为氢或 C₁₋₈ 烷基,

Ar¹ 选自芳基、杂芳基和杂环基,

R₁ 和 R₂ 各自独立选自:

- (1) 氢,
- (2) C₁₋₈ 烷基,
- (3) C₁₋₈ 烷氧基,

其中(2)和(3)各自任选被选自以下的取代基取代:

- (i) 杂芳基,

- (ii) 杂环基，
其中(i)和(ii)任选被 1 或 2 个独立选自以下的取代基取代：
(a) C₁₋₈ 烷基，
(c) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基)，
(d) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃，
(e) CO₂(C₁₋₈ 烷基)，
(g) C₁₋₈ 烷基(氨基)，和
(h) 任选被卤素取代的芳基，和
- (iii) 任选被独立选自以下的取代基单取代或二取代的氨基：
(a) C₁₋₈ 烷基，
(b) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基)，
(c) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃，
(d) C₃₋₈ 环烷基，
(e) 任选被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基取代的杂环基，和
(f) 在杂环基上被 1 或 2 个 C₁₋₈ 烷基取代基任选取代的 C₁₋₈ 烷基(杂环基)，
- (4) 任选被 C₁₋₈ 烷基(杂环基)单取代或二取代的氨基，
(5) 氰基，
(6) 羟基，
(7) 杂环基，
(8) SO₂(杂环基)，
(9) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C(O)氨基，和
(10) 在氨基上被独立选自以下的取代基任选单取代或二取代的 SO₂(氨基)：
(i) C₁₋₈ 烷基(C₁₋₈ 烷氧基)，
(ii) 在氨基上被 C₁₋₈ 烷基任选单取代或二取代的 C₁₋₈ 烷基(氨基)，

(iii) C₁₋₈ 烷基(羟基)₁₋₃, 和

(iv) C₁₋₈ 烷基(杂环基),

Ar² 选自芳基和杂芳基, 和

R₃ 和 R₄ 各自独立选自:

(1) 氢,

(2) C₁₋₈ 烷基,

(3) C₂₋₈ 炔基,

(4) C₁₋₈ 烷氧基,

(5) C₁₋₈ 烷氧基(芳基), 其中芳基任选被 1、2 或 3 个卤素取代基取代,

(6) 氰基,

(7) 卤素,

(8) 硝基, 和

(9) 杂环基。

本发明一个实例是式 (Ia) 化合物及其衍生物, 其中 p、

(R₁,R₂)Ar¹、R₅ 和(R₃,R₄)Ar² 独立选自:

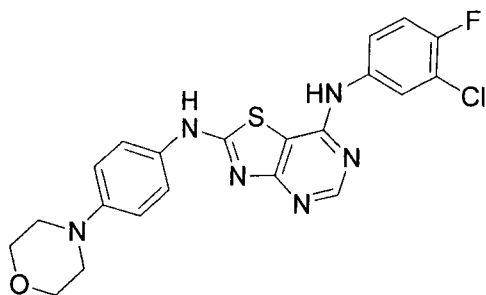
| 化合物 | p | $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ Ar^1-\xi \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$ | R ₅ | $\begin{array}{c} R_3 \\ \diagdown \\ Ar^2-\xi \\ \diagup \\ R_4 \end{array}$ |
|-----|---|---|----------------|---|
| 1 | 0 | 4-吗啉-4-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 2 | 0 | 4-CH ₂ -哌啶-1-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 3 | 0 | 3-CH ₂ -吗啉-4-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 4 | 0 | 4-(CH ₂) ₂ -吗啉-4-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 5 | 0 | 4-CH ₂ -(4-CH ₃ -哌嗪-1-基)-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 6 | 0 | 3-OCH ₃ -4-CH ₂ -哌啶-1-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 7 | 0 | 4-CH ₂ -(2-CH ₂ CH ₃ -咪唑-1-基)-苯基 | H | 3-Cl-苯基 |
| 8 | 0 | 3-CH ₂ -哌啶-1-基-苯基 | H | 3-Cl-苯基 |
| 9 | 0 | 4-CH ₂ -吡啶-4-基-苯基 | H | 3-Cl-苯基 |
| 10 | 0 | 4-CH ₂ N(CH ₃) ₂ -苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 11 | 0 | 4-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ -苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |

| 化合物 | p | $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ Ar^1-\xi \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$ | R ₅ | $\begin{array}{c} R_3 \\ \diagdown \\ Ar^2-\xi \\ \diagup \\ R_4 \end{array}$ |
|-----|---|--|----------------|---|
| 12 | 0 | 4-OCH ₃ -苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 13 | 0 | 4-OH-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 14 | 0 | 4-O(CH ₂) ₂ -吗啉-4-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 15 | 0 | 4-O(CH ₂) ₂ -吡咯烷-1-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 16 | 0 | 4-O(CH ₂) ₃ -[4-(4-Cl-苯基)-哌嗪-1-基]-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 17 | 0 | 4-CH ₂ -吡咯烷-1-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 18 | 0 | 4-CH ₂ -吗啉-4-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 19 | 0 | 4-CH ₂ -氮杂环庚烷-1-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 20 | 0 | 4-CH ₂ -硫代吗啉-4-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 21 | 0 | 4-CH ₂ -[N(CH ₃)(环己基)]-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 22 | 0 | 4-CH ₂ -(4-CH ₂ NH ₂ -哌啶-1-基)-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 23 | 0 | 4-CH ₂ -咪唑-1-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 24 | 0 | 4-CH ₂ -[(3,5-CH ₃) ₂ -哌啶-1-基]-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 25 | 0 | 4-CH ₂ -[(2S)-2-CH ₂ OH-吡咯烷-1-基]-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 26 | 0 | 4-CH ₂ -[(2S)-2-CH ₂ OCH ₃ -吡咯烷-1-基]-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 27 | 0 | 4-C(O)N(CH ₃) ₂ -苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 28 | 0 | 4-CH ₂ -(4-C(O)OCH ₂ CH ₃ -哌嗪-1-基)-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 29 | 0 | 4-CH ₂ -(4-C(O)OCH ₂ CH ₃ -哌啶-1-基)-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 30 | 0 | 4-CH ₂ -(2-CH ₂ CH ₃ -咪唑-1-基)-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 31 | 0 | 4-SO ₂ NH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂ -苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 32 | 0 | 4-SO ₂ N[(CH ₂) ₂ OCH ₃] ₂ -苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 33 | 0 | 4-SO ₂ N[(CH ₂) ₂ OCH ₃] ₂ -苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 34 | 0 | 4-CH ₂ N[(CH ₂) ₂ OCH ₃] ₂ -苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 35 | 0 | 4-CH ₂ -吗啉-4-基-苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 36 | 0 | 4-CH ₂ -吗啉-4-基-苯基 | H | 1-CH ₂ -苯基-吡啶-6-基 |
| 37 | 0 | 4-SO ₂ NH(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂ -苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 38 | 0 | 4-CH ₂ N[(CH ₂) ₂ OCH ₃] ₂ -苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 39 | 0 | 4-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ OH-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 40 | 0 | 4-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ -吗啉-4-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |

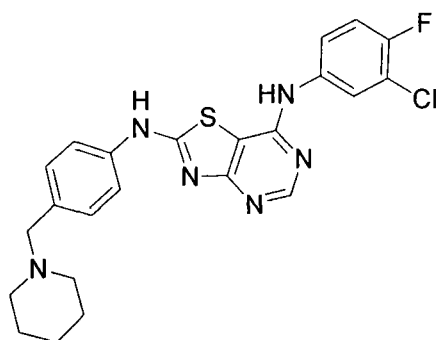
| 化合物 | p | $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ Ar^1-\xi \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ | R ₅ | $\begin{matrix} R_3 \\ \diagdown \\ Ar^2-\xi \\ \diagup \\ R_4 \end{matrix}$ |
|-----|---|--|----------------|--|
| 41 | 0 | 4-SO ₂ NH(CH ₂) ₃ -吗啉-4-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 42 | 0 | 4-CH ₂ -吡咯烷-1-基-苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 43 | 0 | 4-CH ₂ -哌啶-1-基-苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 44 | 0 | 4-CH ₂ -[(2S)-2-CH ₂ OH-吡咯烷-1-基]-苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 45 | 0 | 4-SO ₂ -吗啉-4-基-苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 46 | 0 | 4-SO ₂ -吗啉-4-基-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 47 | 0 | 4-CH ₂ -(4-CH ₃ -哌嗪-1-基)-苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 48 | 0 | 4-CH ₂ -(2-CH ₂ CH ₃ -咪唑-1-基)-苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 49 | 0 | 4-CH ₂ N(CH ₃) ₂ -苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 50 | 0 | 4-(CH ₂) ₂ -吗啉-4-基-苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 51 | 2 | 吗啉-4-基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 52 | 3 | 吗啉-4-基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 53 | 0 | 4-CH ₂ NH(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂ -苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 54 | 0 | 4-CH ₂ -[(2R)-2-CH ₂ OH-吡咯烷-1-基]-苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 55 | 0 | 4-CH ₂ NH(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂ -苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 56 | 0 | 4-CH ₂ -吗啉-4-基-苯基 | H | 2-OCH ₃ -5-Cl-苯基 |
| 57 | 0 | 4-CH ₂ -吗啉-4-基-苯基 | H | 3-Cl-苯基 |
| 58 | 0 | 4-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ OH-苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 59 | 0 | 4-CH ₂ N{(CH ₃)[(2R)-CH ₂ -四氢-呋喃-2-基]}-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 60 | 0 | 4-CH ₂ N{(CH ₃)[(2S)-CH ₂ -四氢-呋喃-2-基]}-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 61 | 0 | 4-CH ₂ N[CH ₂ CH(OH)CH ₃] ₂ -苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 62 | 0 | 4-CH ₂ NHCH ₂ -[2,2-(CH ₃) ₂ -[1,3]二氧杂环戊烷-4-基]-苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 63 | 0 | 4-CH ₂ N[(CH ₃)(四氢-吡喃-4-基)]-苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 64 | 0 | 4-CH ₂ NH[(2R)-CH ₂ -四氢-呋喃-2-基]-苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 65 | 0 | 4-CH ₂ -吗啉-4-基-苯基 | H | 3-NO ₂ -4-F-苯基 |
| 66 | 0 | 4-CH ₂ NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH-苯基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 67 | 0 | 4-CH ₂ NH[(2R)-CH ₂ -四氢-呋喃-2-基]-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |

| 化合物 | p | $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ Ar^1-\xi \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$ | R ₅ | $\begin{array}{c} R_3 \\ \diagdown \\ Ar^2-\xi \\ \diagup \\ R_4 \end{array}$ |
|-----|---|---|------------------------------------|---|
| 68 | 0 | 4-CH ₂ -(4-CH ₃ -哌嗪-1-基)-苯基 | H | 3-Cl-4-OCH ₂ -(3-F-苯基)-苯基 |
| 69 | 0 | 6-OCH ₃ -吡啶-3-基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 70 | 0 | 6-OCH ₃ -吡啶-3-基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 71 | 0 | 6-NH ₂ -吡啶-3-基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 72 | 0 | 6-NH(CH ₂) ₃ -吗啉-4-基-吡啶-3-基 | H | 3-C≡CH-苯基 |
| 73 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 74 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | H | 3-Cl-苯基 |
| 75 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | H | 2,6-F ₂ -苯基 |
| 76 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | H | 2-F-4-Cl-苯基 |
| 77 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | H | 2-F-4-Br-苯基 |
| 78 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | H | 3-Br-苯基 |
| 79 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | H | 3-CH ₃ -苯基 |
| 80 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | H | 苯基 |
| 81 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | H | 3,5-Cl ₂ -苯基 |
| 82 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | H | 3-Cl-4-Br-苯基 |
| 83 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | H | 3-Cl-4-吗啉-4-基-苯基 |
| 84 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | CH ₃ | 3-吗啉-4-基-苯基 |
| 85 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | CH ₂ CH ₃ | 4-吗啉-4-基-苯基 |
| 86 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | H | 4-吗啉-4-基-苯基 |
| 87 | 0 | 4-SO ₂ NH ₂ -苯基 | CH ₃ | 3-吗啉-4-基-4-OCH ₃ -苯基 |
| 88 | 0 | 苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 89 | 0 | 苯基 | H | 3-Cl-苯基 |
| 90 | 0 | 苯基 | H | 3-Br-苯基 |
| 91 | 0 | 苯基 | H | 3,5-Cl ₂ -苯基 |
| 92 | 0 | 4-CN-苯基 | H | 3-Cl-4-F-苯基 |
| 93 | 0 | 4-CN-苯基 | H | 3-Cl-苯基 |
| 94 | 0 | 4-CH ₂ -(4-CH ₃ -哌嗪-1-基)-苯基 | H | 4-苯氧基-苯基 |

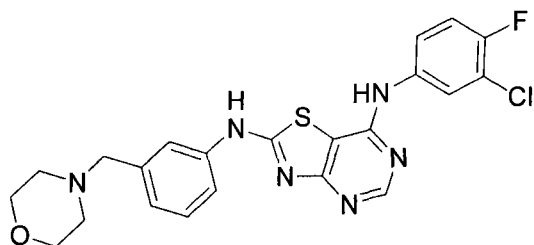
式(I)化合物或其衍生物的代表性化合物包括选自以下的化合物及衍生物:



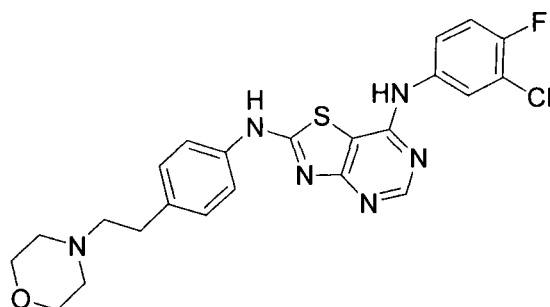
化合物 1



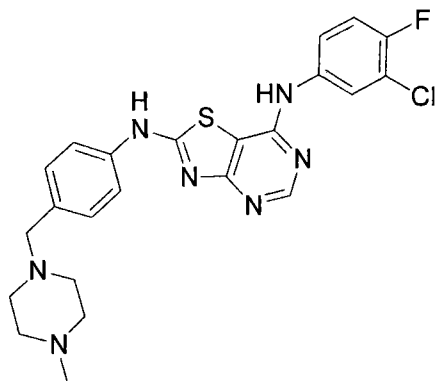
化合物 2



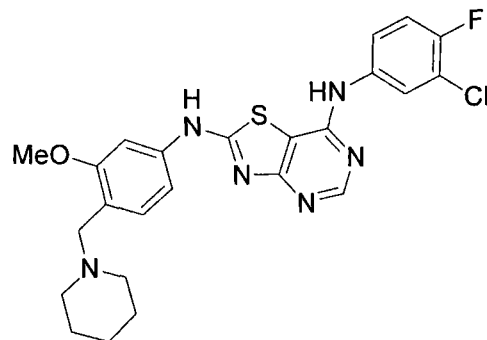
化合物 3



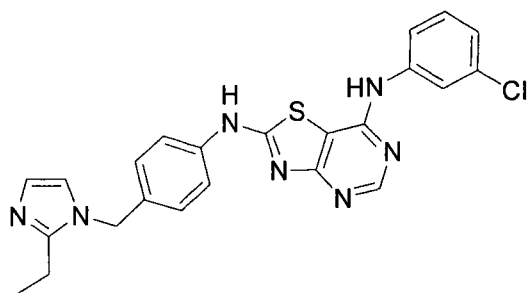
化合物 4



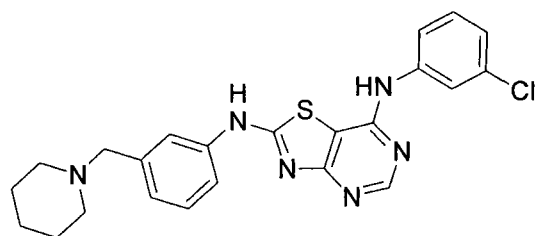
化合物 5



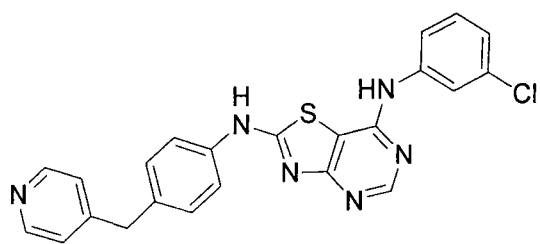
化合物 6



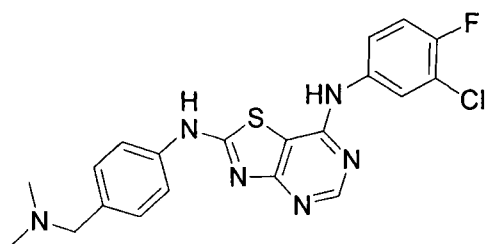
化合物 7



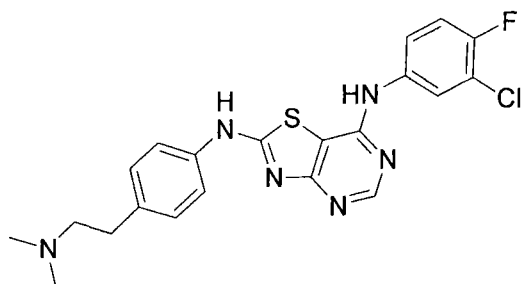
化合物 8



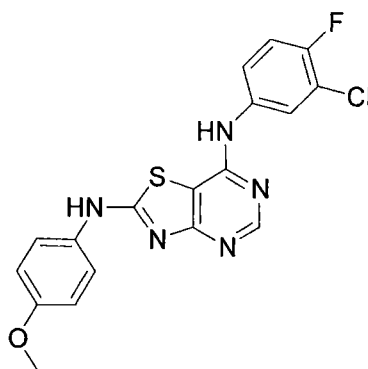
化合物 9



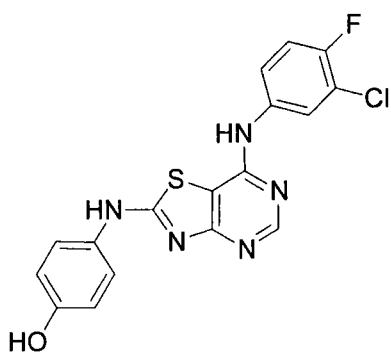
化合物 10



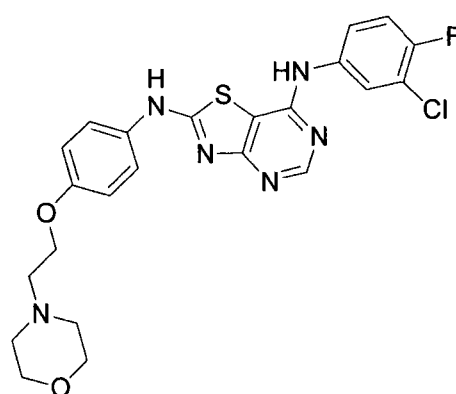
化合物 11



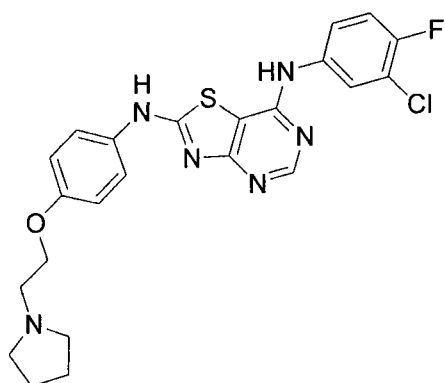
化合物 12



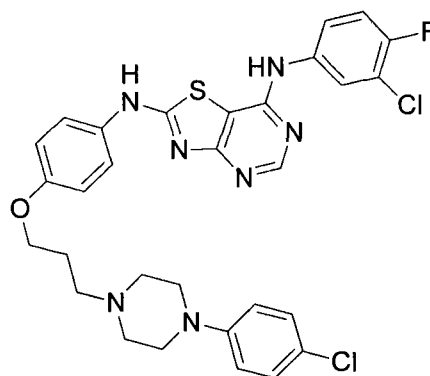
化合物 13



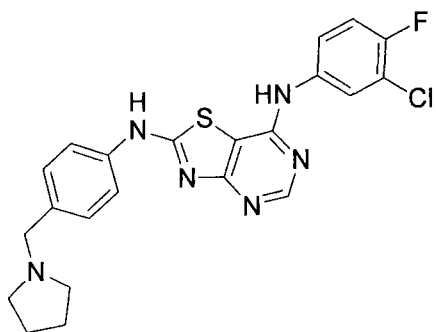
化合物 14



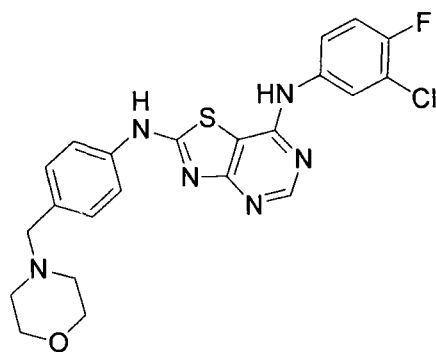
化合物 15



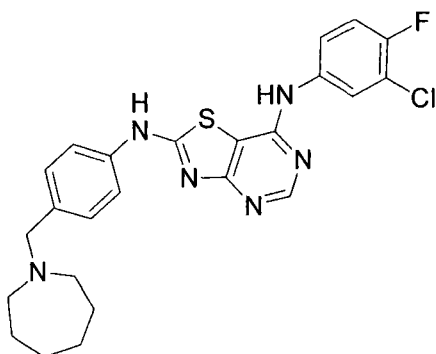
化合物 16



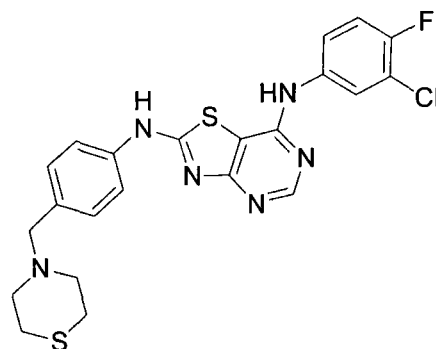
化合物 17



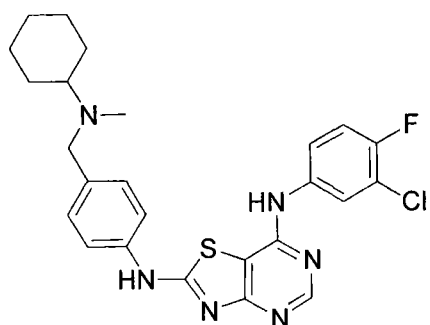
化合物 18



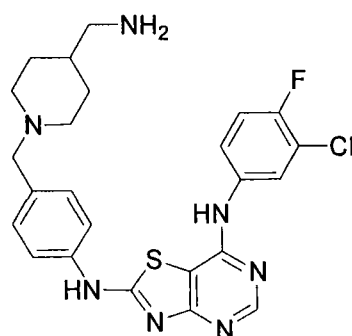
化合物 19



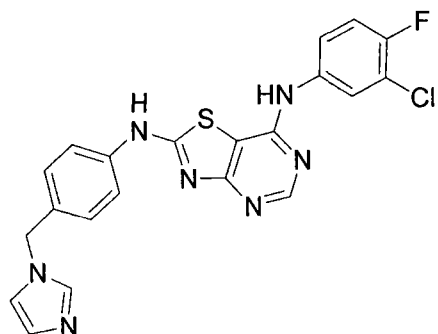
化合物 20



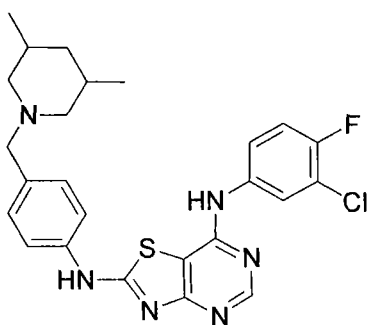
化合物 21



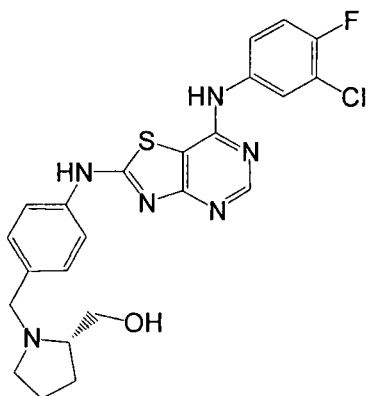
化合物 22



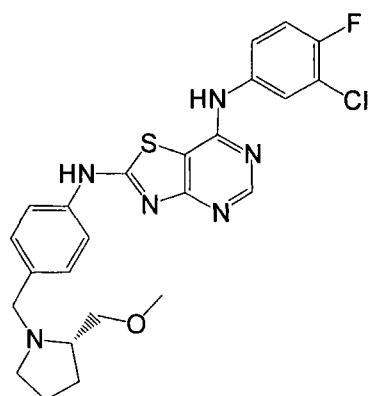
化合物 23



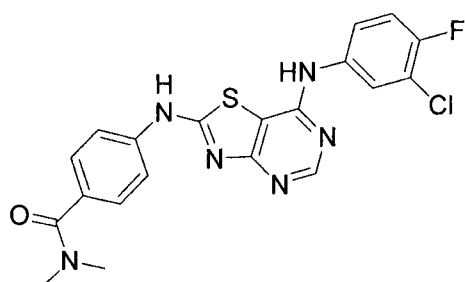
化合物 24



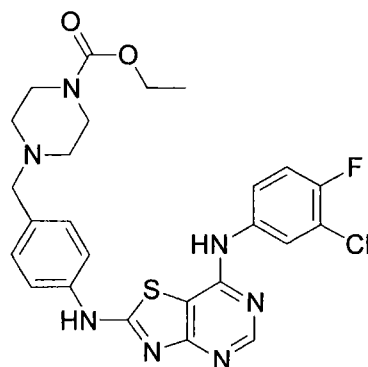
化合物 25



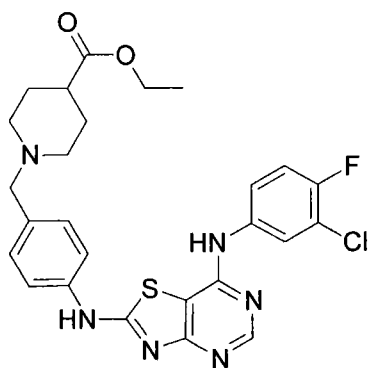
化合物 26



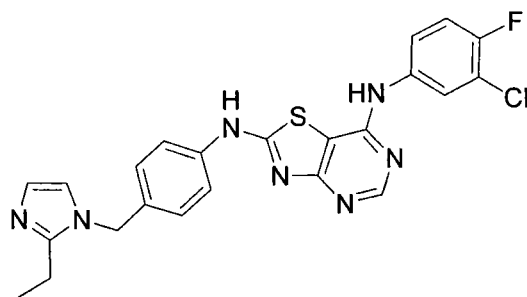
化合物 27



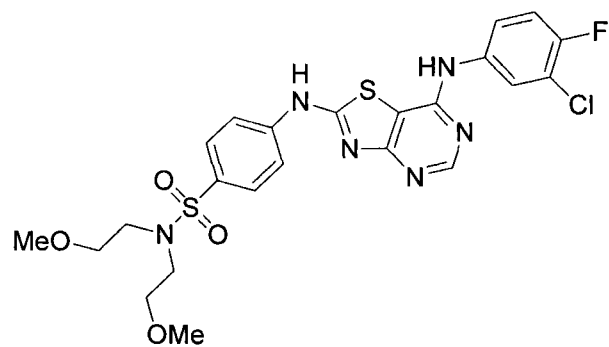
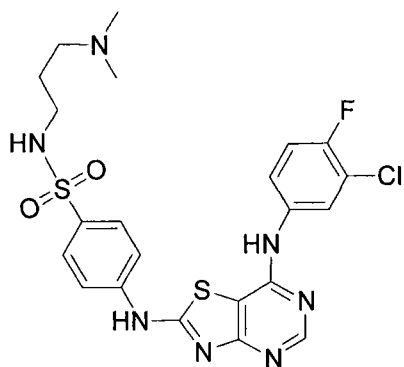
化合物 28



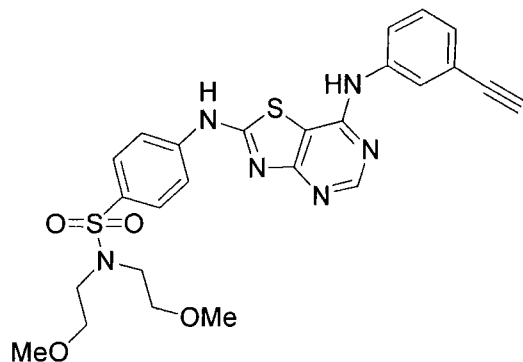
化合物 29



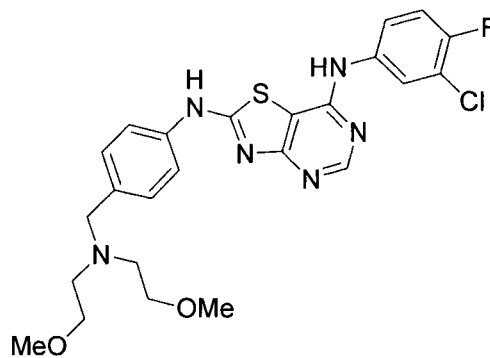
化合物 30



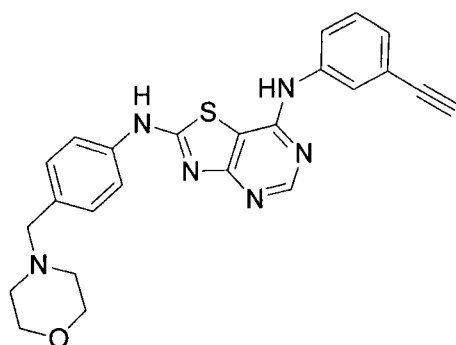
化合物 31



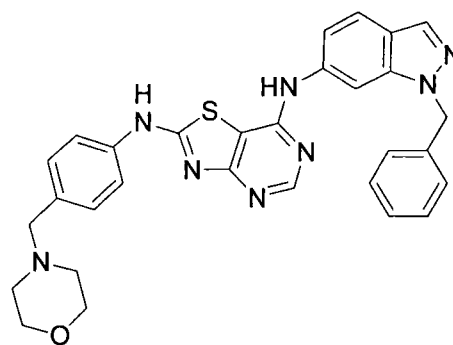
化合物 32



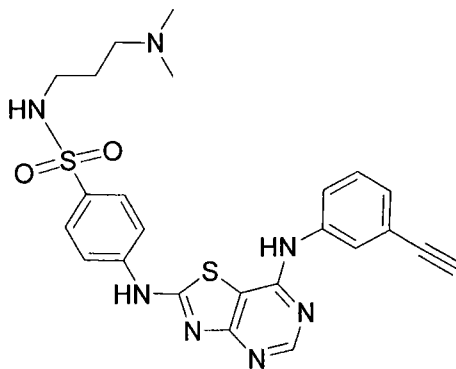
化合物 33



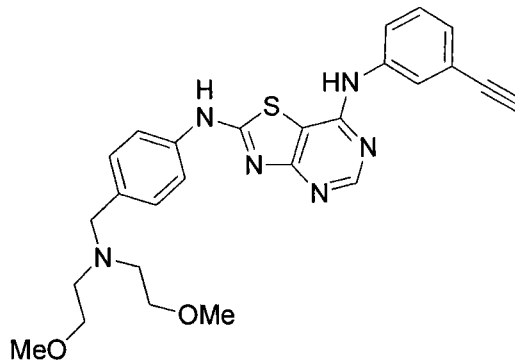
化合物 34



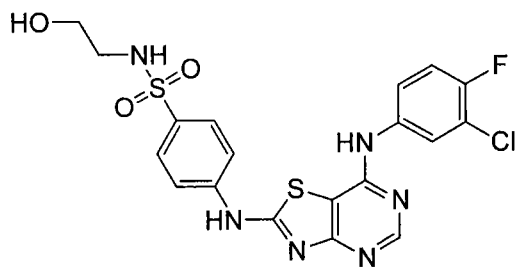
化合物 35



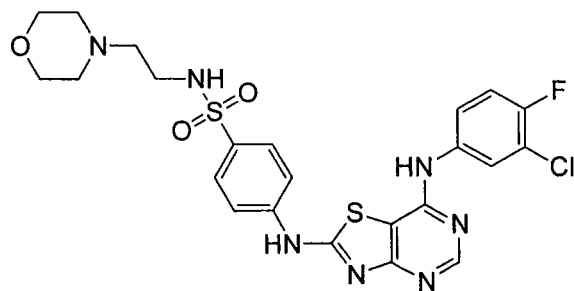
化合物 36



化合物 37



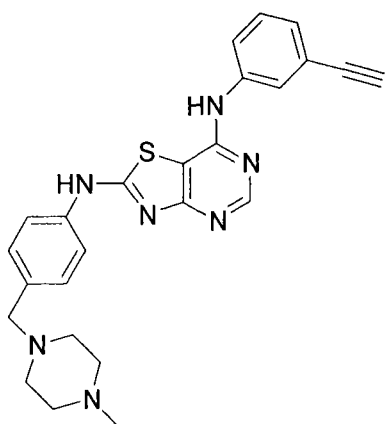
化合物 38



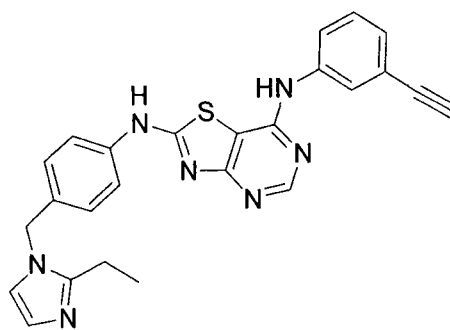
化合物 39



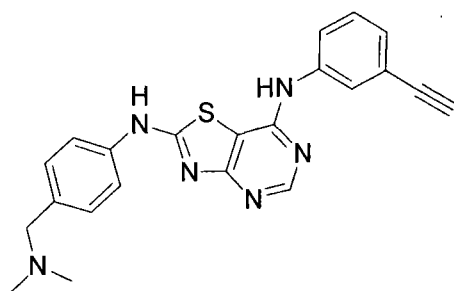
化合物 40



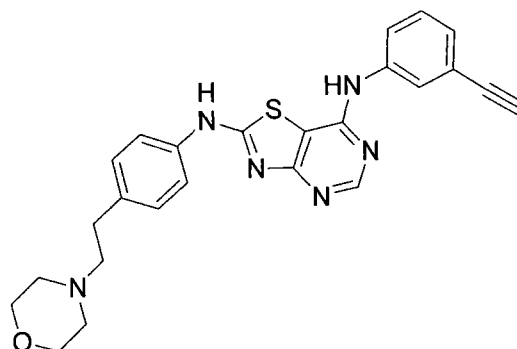
化合物 47



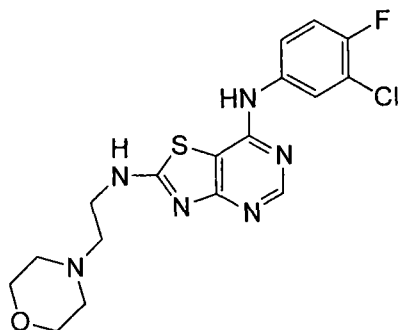
化合物 48



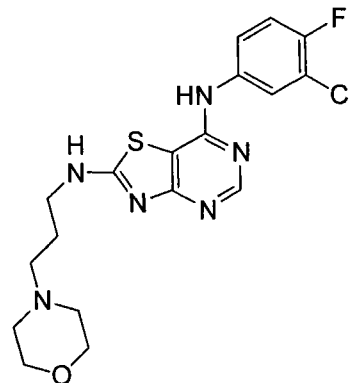
化合物 49



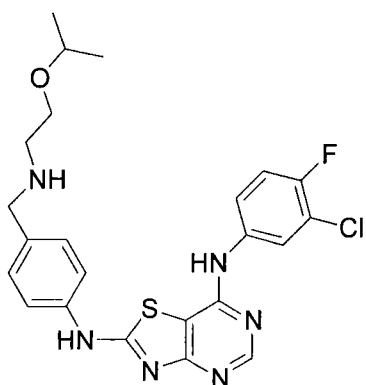
化合物 50



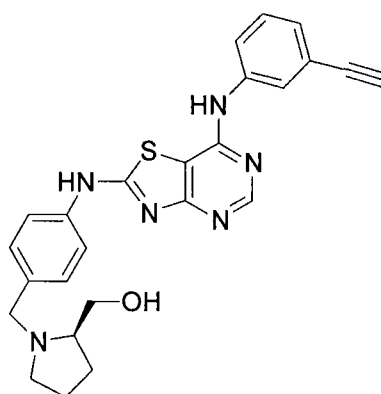
化合物 51



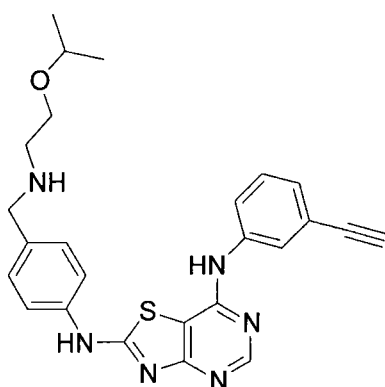
化合物 52



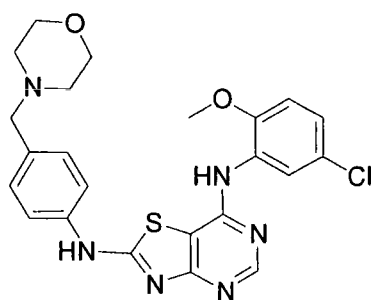
化合物 53



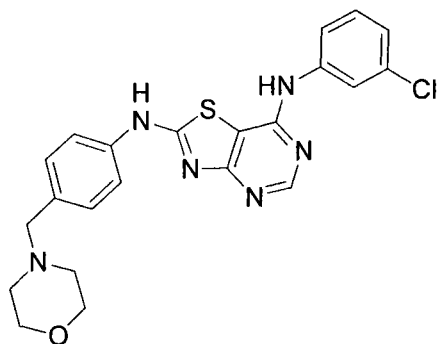
化合物 54



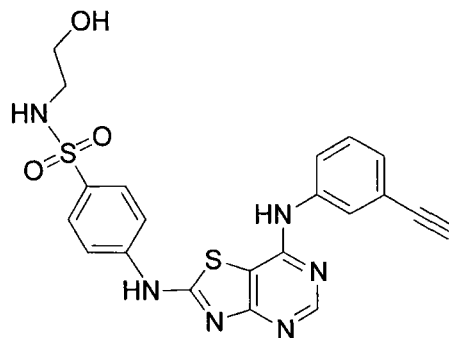
化合物 55



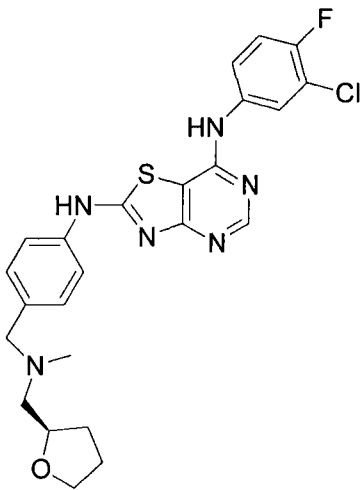
化合物 56



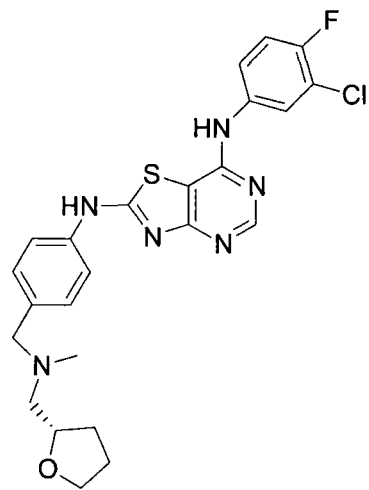
化合物 57



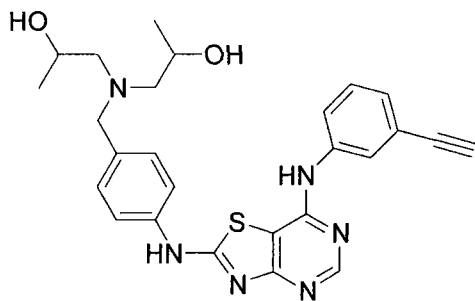
化合物 58



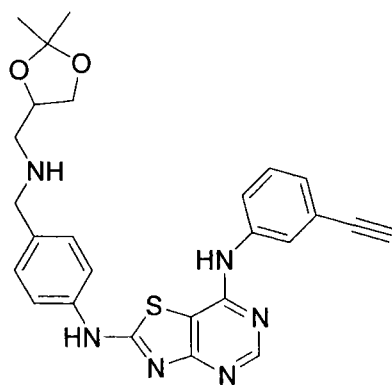
化合物 59



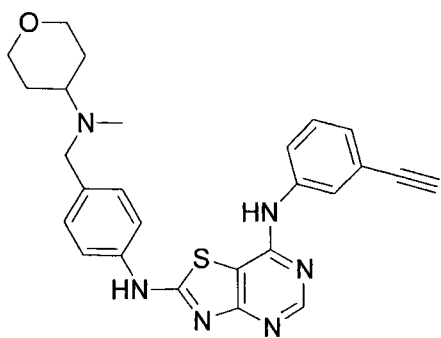
化合物 60



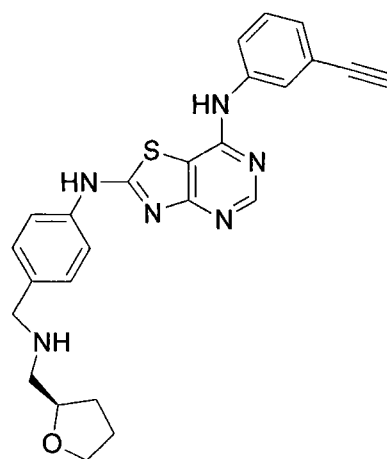
化合物 61



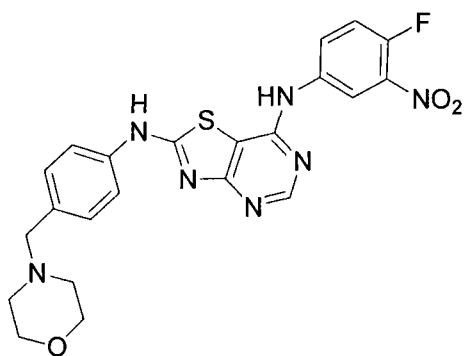
化合物 62



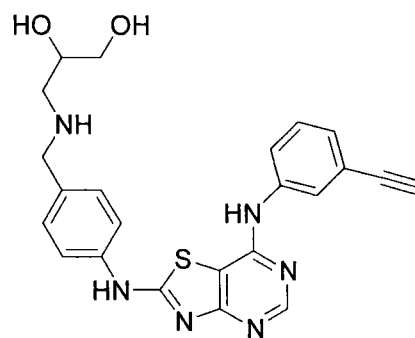
化合物 63



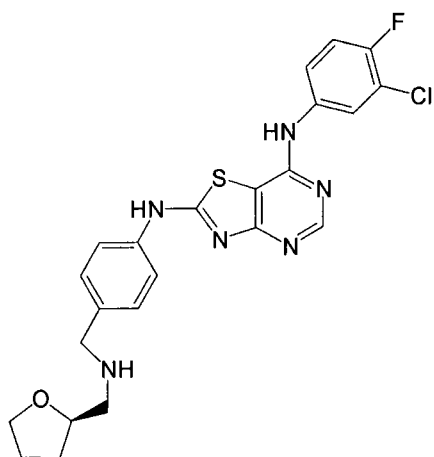
化合物 64



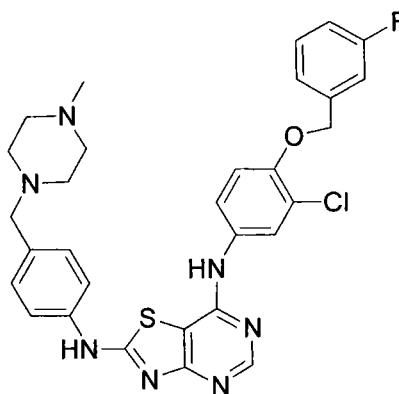
化合物 65



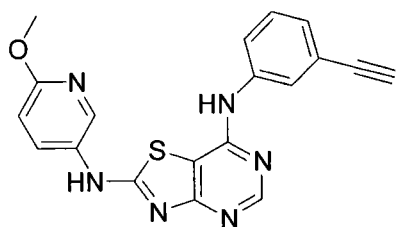
化合物 66



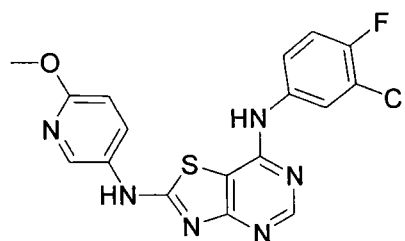
化合物 67



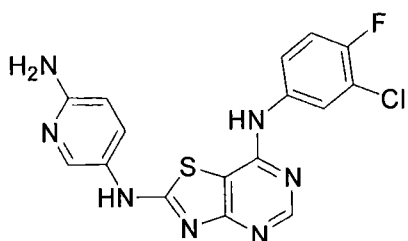
化合物 68



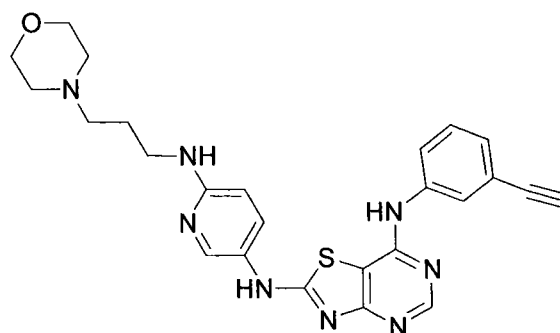
化合物 69



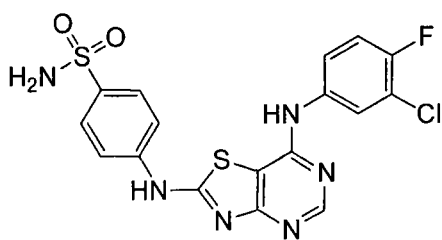
化合物 70



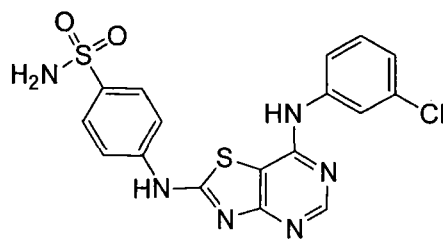
化合物 71



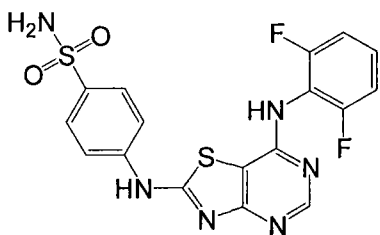
化合物 72



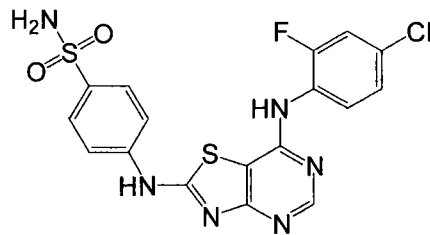
化合物 73



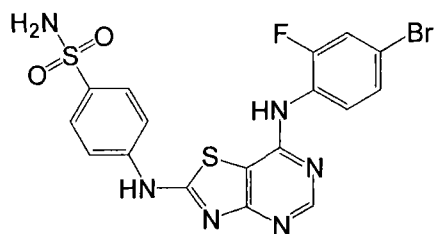
化合物 74



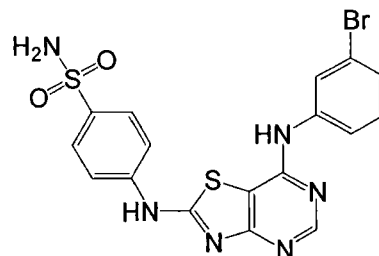
化合物 75



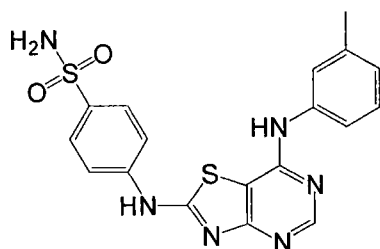
化合物 76



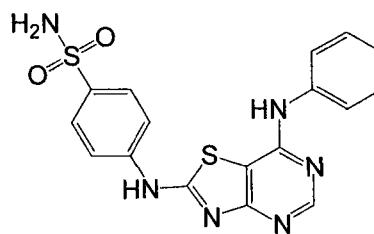
化合物 77



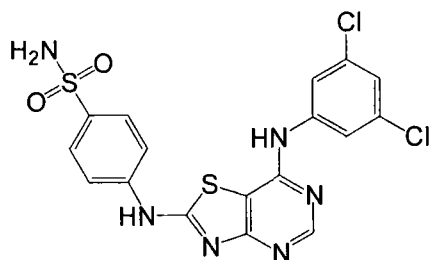
化合物 78



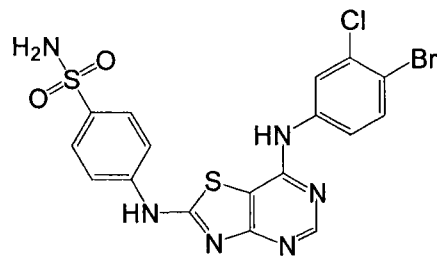
化合物 79



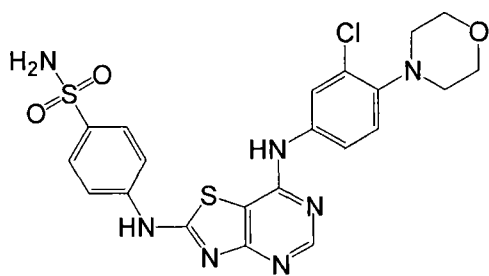
化合物 80



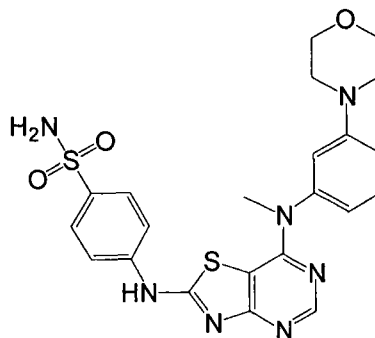
化合物 81



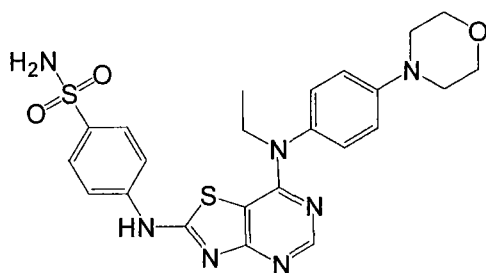
化合物 82



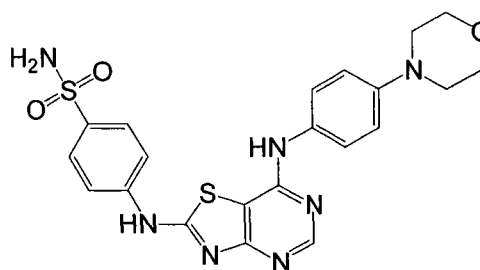
化合物 83



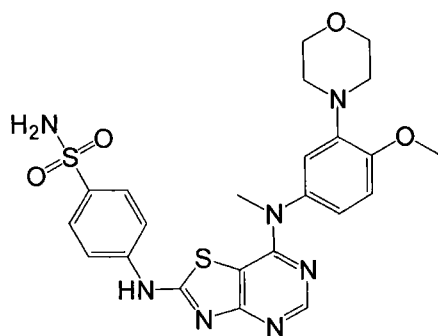
化合物 84



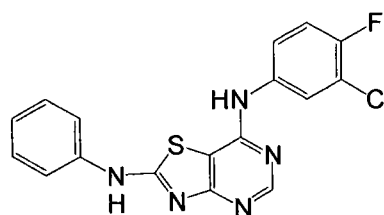
化合物 85



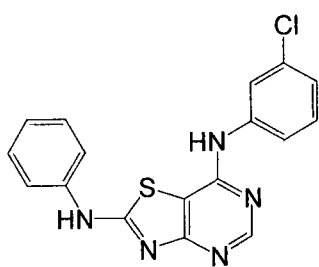
化合物 86



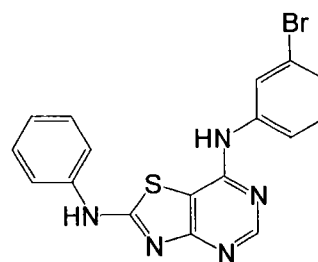
化合物 87



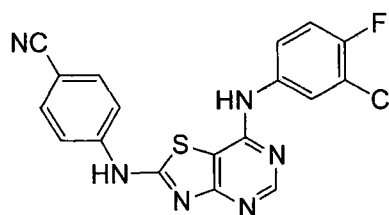
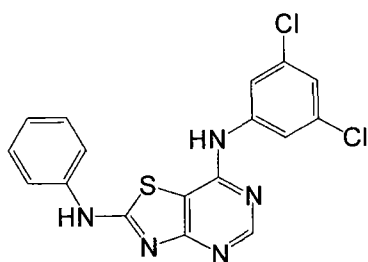
化合物 88



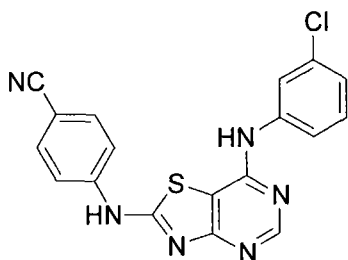
化合物 89



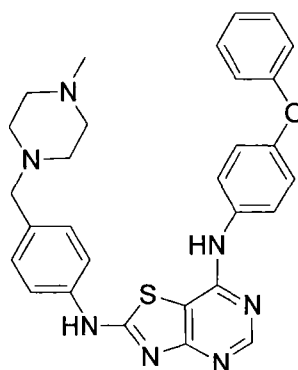
化合物 90



化合物 91



化合物 92



化合物 93

化合物 94

衍生物

术语“衍生物”是指在提及本发明的化合物时，可以但不限于以盐、立体异构体、互变异构体、晶体、多晶型物、非晶形物、溶剂合物、水合物、酯、前药或代谢物的形式存在。本发明包括所有这些化合物形式及其混合物。

术语“分离的形式”是指在提及本发明的化合物时，可以基本纯的状态存在，例如但不限于对映体、外消旋混合物、几何异构体(例如顺式或反式立体异构体)、几何异构体的混合物等等。本发明包括所有这样的化合物形式及其混合物。

本发明的化合物可以药学上可接受的盐的形式存在。用于药物时，本发明化合物的“药学上可接受的盐”是指无毒的酸式/阴离子盐或碱式/阳离子盐形式。

合适的盐形式包括酸加成盐，例如可以通过将本发明化合物的溶液与例如以下酸的溶液混合制成：乙酸、己二酸、苯甲酸、碳酸、柠檬酸、富马酸、乙醇酸、盐酸、马来酸、丙二酸、磷酸、糖精酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、三氟乙酸等。

此外，当本发明的化合物带有酸部分时，其合适的盐可以包括碱金属盐，例如钠盐或钾盐；碱土金属盐，例如钙盐或镁盐；和与合适的有机配体形成的盐，例如季铵盐。

因此，代表性的盐包括下列盐：乙酸盐、己二酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、钙盐、右旋樟脑磺酸盐(camsylate) (或樟脑磺酸盐)、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐(gluconate)、谷氨酸盐、醛糖酸盐(glyconate)、海巴胺、氢溴酸盐、盐酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐(isothionate)、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、双羧萘酸盐、棕榈酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、糖精酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐等等。

本发明代表性化合物盐形式的实例包括单盐酸盐。

在任何用于制备本发明化合物的方法中，可能必需和/或需要保护有关分子上的任何敏感基或反应基。这可以通过常用保护基实现，例如参见 Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie 主编, Plenum Press, 1973; 和 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版, John Wiley & Sons, 1991 中的保护基。可以用本领域已知方法在随后方便的阶段脱去保护基。本发明的范围包括所有这些被保护的化合物形式及其混合物。

本发明包括不同异构体的化合物及其混合物。术语“异构体”是指具有相同组成和分子量，但是物理性质和/或化学性质不同的化合物。这些物质具有相同的原子数和原子种类，但是结构不同。结构差异可以是在构造上的差异(几何异构体)或者是偏振光平面旋转能力上的差异(旋光异构体)。

术语“立体异构体”是指具有相同的分子式和相同的共价键原子顺序，但是空间取向不同的异构体。

术语“旋光异构体”是指构造相同仅基团空间排布不同的异构体。旋光异构体使偏振光平面按不同方向旋转。术语“旋光活性”是指旋光异构体使偏振光平面旋转的程度。

术语“外消旋体”或“外消旋混合物”是指两种对映体类型的等克分子量混合物，其中各分离的类型按相反方向使偏振光平面旋转，从而其混合物缺乏旋光活性。

术语“对映体”是指镜像不能重叠的异构体。术语“非对映体”是指不是对映体的立体异构体。

术语“手性”是指在所出给构型中，不能与其镜像重叠的分子。这与能够与其镜像重叠的非手性分子相反。

手性分子两个截然不同的镜像形式亦称为左旋，简写为 L，或者右旋，简写为 D，这取决于它们旋转偏振光的方式。符号“R”和“S”表示立体碳原子四周基团的构型。

从外消旋混合物分离的富含对映体形式的实例包括右旋对映体，其中混合物中基本上不含左旋异构体。在本文中，基本上不含是指左旋异构体含量的范围可占混合物的 25%以下、10%以下、5%以下、2%以下或 1%以下，按下列公式计算：

$$\% \text{左旋异构体} = \frac{(\text{左旋异构体质量})}{(\text{右旋异构体质量}) + (\text{左旋异构体质量})} \times 100$$

同样地，从外消旋混合物分离的富含对映体形式的实例包括左旋对映体，其中混合物中基本上不含右旋异构体。本文中，基本上不含是指右旋异构体的含量范围可占混合物的 25%以下、10%以下、5%以下、2%以下或 1%以下，按下列公式计算：

$$\% \text{右旋异构体} = \frac{(\text{右旋异构体质量})}{(\text{右旋异构体质量}) + (\text{左旋异构体质量})} \times 100$$

术语“几何异构体”是指与碳碳双键、环烷基环或桥接双环体系相关的取代基原子取向不同的异构体。在碳碳双键两侧的取代基原子(除 H 以外)可以为 E 或 Z 构型。在“E”构型中，取代基在相关碳碳

双键相对的两侧；在“Z”构型中，取代基则定位在相关碳碳双键的同一侧。

连接环系的取代基原子(除 H 以外)可以为顺式或反式构型。在“顺式”构型中，取代基都在相关环平面的同一侧；在“反式”构型中，取代基分别在相关环平面的相对侧。具有“顺式”和“反式”类型的混合物用“顺/反”标注。

异构体描述符(“R”、“S”、“E”和“Z”)表示原子构型，并且使用文献中的定义。

本发明的化合物可以通过异构体专一性合成，或者拆分异构混合物而制成各个异构体。常规拆分技术包括用旋光活性酸(或碱)与异构体对各个异构体的游离碱(或游离酸)化合，形成旋光活性盐(然后经分级结晶，再生出游离碱)；通过与合适的手性助剂反应，形成异构体对各个异构体的酯或酰胺(然后经分级结晶或色谱分离，除去手性助剂)；或者用各种众所周知的色谱法，分离中间体或终产物的异构体混合物。

此外，本发明的化合物可以具有一种或多种多晶型物或非晶形式，这些同样也包括在本发明的范围内。另外，一些化合物可与水形成溶剂合物(即水合物)，或者与普通有机溶剂形成溶剂合物(例如有机酯例如乙醇化物等)，这些同样也包括在本发明的范围内。

化学定义

本文所用的下列术语具有以下含义(如果本说明书需要，则将提供额外的定义)。本文的定义可以详细说明化学术语具有规定的化学式。所提供的具体化学式并不限制本发明的范围，仅供对术语进行说明。术语定义本身的范围包括本领域普通技术人员预期将包括的词尾复数的变化。

术语“C₁₋₈ 烷基”不论是单独使用或者是用作取代基的组成部分，是指包含 1-8 个碳原子的直链或支链一价烃基或烃二基连接基团，其

中烃基是从单个碳原子上去掉一个氢原子得到的，烃二基连接基是从链中的两个碳原子上各去掉一个氢原子得到的，例如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、叔丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、1-己基、2-己基、3-己基、1-庚基、2-庚基、3-庚基、1-辛基、2-辛基、3-辛基等等。实例包括 C_{1-8} 烷基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-4} 烷基。

术语“ C_{2-8} 烯基”不论是单独使用或者是用作取代基的组成部分，是指具有至少一个碳-碳双键的直链或支链单价烃基或烃二基，其中双键是从烃基两个相邻碳原子的每一个上去掉一个氢原子得到的。原子可在双键周围按顺式(E)构象或反式(S)构象取向。典型的烯基包含 2-8 个碳原子，例如乙烯基、丙烯基、烯丙基(2-丙烯基)、丁烯基、戊烯基、己烯基等。实例包括 C_{2-4} 烯基。

术语“ C_{2-8} 炔基”不论是单独使用或者是用作取代基的组成部分，是指具有至少一个碳-碳三键的直链或支链单价烃基或烃二基，其中三键是从烃基两个相邻碳原子的每一个上去掉两个氢原子得到的。典型的炔基包含 2-8 个碳原子，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。实例包括 C_{2-4} 炔基。

术语“ C_{1-8} 烷氧基”不论是单独使用或者是用作取代基的组成部分，是指通过氧连接原子连接的烃基或烃二基。典型的烷氧基包含 1-8 个碳原子，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基等。烷氧基可与核心分子连接，并进一步在规规定位置上被取代。实例包括 C_{1-8} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基。

术语“ C_{3-12} 环烷基”不论是单独使用或者是用作取代基的组成部分，是指从单个环碳原子上去掉一个氢原子得到的饱和或部分不饱和的单环或多环烃环系基团。典型的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1H-茛基、茛满基、四氢-萘基等。实例包括 C_{3-8} 环烷基、 C_{5-8} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基等。

术语“杂环基”不论是单独使用或者是用作取代基的组成部分，是指从单个碳或氮环原子上去掉一个氢原子得到的饱和或部分不饱

和的单环或多环环基。典型的杂环基包括 2H-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-二氧戊环基、2-咪唑啉基(亦称 4,5-二氢-1H-咪唑基)、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、四唑基、四唑烷基(tetrazolidinyl)、哌啶基、1,4-二噁烷基、吗啉基、1,4-二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、六氢-1,4-二氮杂萘基、六氢-1,4-氧杂氮杂环庚烷基(hexahydro-1,4-oxazepanyl)、四氢-呋喃基、四氢-噻吩基、四氢-吡喃基、四氢-哒嗪基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基(亦称苯并[1,3]二氧杂环戊烯基)、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯基(亦称 2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基)等等。

用作环系前缀的术语“杂”是指至少一个环碳原子被独立选自 N、S 或 O 的一个或多个杂原子置换。实例包括其中 1、2、3 或 4 个环成员为氮原子的环；或者 0、1、2 或 3 个环成员为氮原子和 1 个成员为氧或硫原子的环。如果可用化合价允许，则多达两个相邻环成员可为杂原子；其中一个杂原子为氮，另一个为选自 N、S 或 O 的杂原子。

术语“芳基”不论是单独使用或者是用作取代基的组成部分，是指从环系单个碳原子去掉一个氢原子的芳族单环或多环烃环基。典型的芳基包括苯基、萘基、茚基、蒽基、蒽基等。

术语“芳族”是指具有不饱和的共轭 π 电子体系的环烃环系。

术语“杂芳基”不论是单独使用或者是用作取代基的组成部分，是指从环系的单个环碳原子上去掉一个氢原子得到的杂芳族单环或多环烃环基。典型的杂芳基包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡嗪基、吡啶基、氮杂吡啶基、异吡啶基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡唑基、氮杂吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基(phthalziny)l、喹唑啉基、喹喔啉

基、1,8-二氮杂萘基、蝶啶基等。

术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

术语“取代(的)”是指核心分子上一个或多个氢原子被一个或多个官能团部分置换。可用化合价所允许的数目限制了取代基的数量。取代不局限于核心分子，而是也可发生在取代基上，从而取代基成为连接基。

术语“独立选择的(independently selected)”是指选自一组可变取代基的一个或多个取代基，其中所选取代基可以相同或不同。

术语“从属选择的(dependently selected)”是指在规定的结构变量组合中具体的一个或多个取代基。

治疗用途

本发明第一个方面是用作 ATP 蛋白激酶相互作用抑制剂的式(I)化合物或其衍生物。

本发明第二个方面是包含一种或多种式(I)化合物或其衍生物的组合或药物。

本发明第三个方面是一种或多种式(I)化合物或其衍生物作为蛋白激酶抑制剂的用途。蛋白激酶方面包括丝氨酸/苏氨酸激酶和酪氨酸激酶。激酶方面还包括选自 EGFR、HER-2、c-Src、Lyn、c-Abl 等激酶。同样在这一方面，式(I)化合物或其衍生物用于预防、治疗或改善慢性或急性激酶介导的疾病。激酶介导的疾病方面包括 EGFR 蛋白激酶介导的巨细胞病毒感染。在相关方面，式(I)化合物或其衍生物是有益的避孕药。

因此，一种或多种式(I)化合物或其衍生物作为蛋白激酶抑制剂的用途包括通过使蛋白激酶或蛋白激酶受体与一种或多种式(I)化合物或其衍生物接触，用于抑制蛋白激酶活性失调的一种或多种式(I)化合物或其衍生物的用途。因此，抑制这种失调的活性包括抑制失调的表达或信号转导，因此包括一种或多种式(I)化合物或其衍生物

抑制细胞增殖失调的用途。

本发明第四个方面是用于改善、治疗或预防有需要患者的慢性或急性激酶介导的疾病的方法，该方法包括给予患者有效量的一种或多种式(I)化合物或其衍生物。

在这一方面，慢性或急性疾病是由选自 EGFR、HER-2、c-Src、Lyn、c-Abl 等激酶介导的。同样在这一方面，该方法包括抑制患者体内失调的激酶活性。激酶活性失调方面包括激酶表达或信号转导失调、选自 EGFR、HER-2、c-Src、Lyn、c-Abl 等激酶的表达或信号转导失调及导致细胞增殖失调的表达或信号转导失调。细胞增殖失调方面包括癌症、转移癌细胞侵袭或转移癌细胞迁移。癌症方面包括选自 EGFR、HER-2、c-Src、Lyn、c-Abl 等激酶活性失调介导的肿瘤。癌症方面还包括非小细胞肺癌、结肠癌、乳腺癌等。方法方面包括诱导慢性形式的癌症缓解的一种或多种式(I)化合物或其衍生物的有效量。有效量方面包括以低剂量抑制失调的激酶活性是有效的量。

本发明第五个方面是用一种或多种式(I)化合物或其衍生物在制备用于预防、治疗或改善有需要患者的慢性或急性激酶介导的疾病的组合物或药物中的方法。该方法的这一方面包括以有效量的式(I)化合物或其衍生物的组合物或药物的形式给予患者。

本文所用术语“慢性或急性激酶介导的疾病”包括但不限于与激酶活性失调相关的疾病、障碍、综合征或病症以及伴随这些活性的疾病、障碍、综合征或病症。

术语“激酶活性失调”是指 1) 激酶表达或信号转导增加或失调，2) 导致细胞增殖失调的激酶表达增加，3) 导致细胞增殖失调的激酶信号转导增强，或者 4) 导致组成型激酶活化的突变。可以通过本领域众所周知的方法测定激酶活性失调的存在。

术语“细胞增殖失调”是指多细胞生物中对多细胞生物产生损害(例如不适或平均寿命缩短)的一种或多种类型细胞的细胞增殖。

由细胞增殖失调产生的肿瘤细胞采用许多机制提高自身的存活和扩散，常常具有较快的增殖速度，因为约束正常细胞的生长控制信号出现问题。许多肿瘤细胞分泌提高增殖速度的自分泌生长因子，或者诱导其它细胞分泌生长因子供肿瘤细胞使用。

肿瘤细胞通过移出原发肿瘤部位、用蛋白酶消化胞外基质、响应迁移信号扩散、使肿瘤细胞迁移到特定组织(优先至允许在新的部位附着和生长的过量表达粘附分子的组织)，从而进行生长和扩散。所有这些和其它生物学过程是肿瘤致命作用的原因。激酶抑制剂可以影响肿瘤存活机制的一个或多个方面，因此可用于治疗。或者，激酶抑制剂可以不影响一种特定的肿瘤存活机制，但是仍可以通过未知或尚未阐明的作用机制影响肿瘤存活而用于治疗。

上述方法提供用于治疗、预防或改善慢性或急性激酶介导的疾病或(I)化合物或其衍生物，所述疾病例如但不限于骨关节炎、类风湿性关节炎、关节炎的滑膜关节翳侵袭、多发性硬化、重症肌无力、糖尿病、糖尿病性血管病、糖尿病性视网膜病、炎性肠病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、移植或骨髓移植排斥、狼疮、慢性胰腺炎、恶病质、败血症性休克、皮肤病(例如乳头瘤形成、牛皮癣、皮炎、湿疹、皮脂溢等)、中枢神经系统疾病(例如阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症等)、癌症(例如神经胶质瘤、表皮样瘤、头颈部癌、肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、胃癌、食道癌或乳头状癌等和相关病理例如细胞增殖失调、肿瘤生长或血管形成或转移癌细胞侵袭和迁移等或白血病或淋巴瘤)、眼病(例如黄斑变性、角膜疾病、青光眼等)、病毒感染(例如巨细胞病毒感染)、心脏病(例如动脉粥样硬化、新血管内膜形成或移植诱发的血管病变(例如再狭窄等))、肺病(例如变应性哮喘、肺纤维化或由慢性阻塞性肺病引起的并发症等)或肾病(例如急性、亚急性或慢性形式的肾小球性肾炎或膜增生性肾小球性肾炎、肾小球硬化症、先天性多囊性肾发育不良、肾纤维变性等)。

关于本发明方法的术语“给予”是指以具体公开的化合物，或者虽然没有具体明确公开为本发明化合物，但显然包括在本发明范围内的化合物或其前药，用于治疗、改善或预防本文所述疾病的方法。

这些方法包括在疗程的不同时间给予或者以联用形式同时给予有效量的一种或多种式(I)化合物或其衍生物、组合物或药物。这些方法还包括在疗程的不同时间或者以联用形式同时给予有效量的一种或多种式(I)化合物或其衍生物、组合物或药物及一种或多种其它药物。

术语“前药”是指式(I)化合物或其衍生物的代谢母体。一般而言，前药是化合物的官能衍生物，当给予患者时可能是无活性的，但是体内易转化成活性代谢化合物。

术语“活性代谢物”是指有效用于预防、治疗或改善慢性或急性激酶介导的疾病的化合物的代谢产物。用于筛选和制备合适前药衍生物的常用方法参见例如“Design of Prodrugs”，H. Bundgaard 主编，Elsevier, 1985。

本文所用术语“患者”是指动物，优选哺乳动物，最优选人，他们作为治疗、观察或实验对象，具有(或易感)发生疾病的风险或者患有激酶活性失调相关疾病。

术语“有效量”是指由研究人员、兽医、主治医生或其他临床医生所确定的每种活性化合物或药物在患者组织系统、动物或人体内引发生物反应或药物反应(例如抑制激酶活性失调，包括预防、治疗或改善待治疗的慢性或急性激酶介导的疾病的症状)的用量。

该方法中示例性式(I)化合物的有效量约 0.001mg/kg/天至约 300mg/kg/天，或者 IC₅₀ (50%抑制浓度)约 25μM 以下，或约 10μM 以下，优选约 1μM 以下，更优选约 0.5μM 以下，最优选约 0.1μM 以下。

术语“组合物”是指含有一种或多种式(I)化合物或其衍生物的产

品(例如包含规定含量的规定成分的产品,以及直接或间接由这些规定含量的规定成分组合形成的任何产品)。

术语“药物”是指在用于预防、治疗或改善慢性或急性激酶介导的疾病的产品中所使用的一种或多种式(I)化合物或其衍生物。

当本文所用分子实体和组分是足够纯的,且质量达到如果把制剂给予动物或人时,不会产生不利反应、变态反应或其它不当反应的程度,则本发明组合物或药物的制剂就是“药学上可接受的”。因为人用(临床用和非处方用)和兽用同样也包括在本发明的范围内,所以药学上可接受的制剂可包括人用或兽用的组合物或药物。

术语“联合疗法”是指把一种或多种式(I)化合物或其衍生物、组合物或药物与一种或多种治疗药物联合用于预防、治疗或改善慢性或急性激酶介导的疾病,最好可使式(I)化合物和/或治疗药的有效剂量比起治疗具体的细胞增殖失调疾病所推荐的剂量减少。因此,预期在用具体的治疗药治疗前、治疗中或治疗后使用本发明的化合物。

术语“治疗药”是指用来治疗激酶介导的癌症的化疗药物,或者是指用来治疗巨细胞病毒的抗病毒药。化疗药物包括但不限于抗血管生成药、抗肿瘤药、细胞毒药物、细胞增殖抑制剂、放射疗法等或其混合物。

术语“预防、治疗或改善”是指但不限于促进根治恶性肿瘤、抑制恶性肿瘤的发展或者促使恶性肿瘤停滞。

术语“放射疗法”是指将有需要的患者暴露于放射性药物中的疗法。本发明包括给予一种或多种式(I)化合物或其衍生物、组合物或药物与放射疗法联用的方法。给予这种治疗的方法为本领域技术人员所知。放射疗法的合适方案类似于已应用于临床疗法中的方法,其中放射疗法单独使用,或者与其它化疗药物联合使用。

药物组合物

本发明的实施方案包括含有一种或多种式(I)化合物和/或其一种或多种衍生物及一种或多种赋形剂的混合物的组合物。

式(I)化合物的衍生物包括式(I)化合物的盐、酯、前药或活性代谢物。式(I)化合物的衍生物还包括放射性标记的式(I)化合物,其中式(I)化合物的至少一个氢原子被氘原子或氚原子置换。也可使用本领域技术人员已知的其它标记技术。

本发明还包括用于制备组合物或药物的方法的应用,该方法包括将一种或多种本发明的化合物与任选载体相混合;以及包括从这一方法中得到的组合物或药物。这些方法包括常规和非常规的制药技术。

组合物或药物可呈各种形式以实施给药方式,给药方式包括但不限于静脉内(推注和输注)、口服、经鼻、经皮、局部(封闭或不封闭)和腹膜内注射、皮下、肌内、肿瘤内或胃肠外。组合物或药物可为剂量单位,例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、无菌胃肠外溶液剂或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射装置或栓剂;用于口服、胃肠外、鼻内、舌下或直肠或通过吸入法或吹入法给药。

适于口服给药的组合物或药物包括固体形式,例如丸剂、片剂、囊片剂、胶囊剂(各包括即释剂型、定时释放剂型和缓释剂型)、颗粒剂和散剂;和液体形式,例如溶液剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂。用于胃肠外给药的形式包括无菌溶液剂、乳剂和混悬剂。或者,组合物或药物可呈适于每周一次或每月一次给药的形式;例如活性化合物的不溶性盐(例如癸酸盐),可以采用适于提供用于肌内注射的贮库制剂。

含有一种或多种式(I)化合物或其衍生物、组合物或药物作为活性成分的剂量单位(一片片剂、一粒胶囊剂、一包散剂、一支注射剂、一粒栓剂、一茶匙等)含有有效量的活性成分,是治疗或预防功效所必需的。

组合物或药物可含有约 0.001mg 至约 5000mg (优选约 0.001mg 至约 500mg)的活性成分,可制成适于为有需要的患者所选择的给药方式的任何形式。预期有效量可介于约 0.001mg/kg 体重/天至约 300mg/kg 体重/天的范围。预期有效量也可介于约 0.003mg/kg 体重/天至约 100mg/kg 体重/天的范围。另预期有效量可介于约 0.1mg/kg 体重/天至约 100mg/kg 体重/天的范围。另预期有效量还可介于约 0.005mg/kg 体重/天至约 15mg/kg 体重/天的范围。可按约 1 次/天至约 5 次/天的剂量方案给予组合物或药物。

对于口服给药,组合物或药物优选以含有 0.01 毫克、0.05 毫克、0.1 毫克、0.5 毫克、1.0 毫克、2.5 毫克、5.0 毫克、10.0 毫克、15.0 毫克、25.0 毫克、50.0 毫克、100 毫克、150 毫克、200 毫克、250 毫克和 500 毫克活性成分的片剂形式提供,根据症状调节剂量以适于待治疗的受治疗者。最佳剂量随与下列情况相关的因素而变化:待治疗的具体患者(例如年龄、体重、饮食和给药时间)、待治疗疾病的严重程度、将使用的化合物、给药方式和制剂规格。可以采用每天给药或者定期给药(post-periodic dosing)的用法。

式(I)化合物放射性标记的形式,其中式(I)化合物的至少一个氢原子被标记原子(例如氘原子或氚原子)置换,可用作激酶受体标记。也可使用本领域技术人员已知的其它标记技术。

合成方法

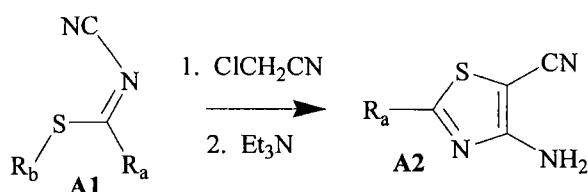
可以按照下述通用合成流程及下面具体合成实施例中更为详细描述的合成流程,来合成本发明代表性的化合物。通用流程和具体实施例通过举例提供;本发明不应解释为受所表述的化学反应和条件的限制。流程和实施例中各种原料的制备方法为本领域熟练技术人员所掌握。没有试图使任何实施例反应中所得到的收率最优化。本领域技术人员理应掌握如何通过反应时间、温度、溶剂和/或试剂的例行变化来增加收率。

用于描述本发明的术语是常用的，并且为本领域技术人员所知。当本文使用时，下列缩写词和化学式具有所规定的含义：

| | |
|--|--------------|
| $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CN}$ | 氨基乙腈 |
| Boc | 叔丁氧基羰基 |
| CBz | 苄基羰基 |
| Cpd | 化合物 |
| $\text{ClCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | 氯乙酰胺 |
| $\text{ClCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 或 $\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ | 氯乙酸甲酯 |
| ClCH_2CN | 氯乙腈 |
| NH_2CN | 氨腈 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| DIC | 1,3-二异丙基碳二亚胺 |
| DIBO | 草酸二叔丁酯 |
| DIPEA | 二异丙基乙胺 |
| DMF | N,N-二甲基甲酰胺 |
| Et | 乙基 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| $\text{CH}(\text{O})\text{OH}$ 或 HCO_2H | 甲酸 |
| $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ | 甲酰胺 |
| HOCH_2CN | 羟基乙腈 |
| HOBt | 1-羟基苯并三唑水合物 |
| LHMDS | 六甲基二甲硅烷基氨基锂 |
| Me | 甲基 |
| MCPBA | 3-氯过氧苯甲酸 |
| min/h/d/mp | 分钟/小时/天/熔点 |
| Ph | 苯基 |
| POCl_3 | 三氯化磷 |

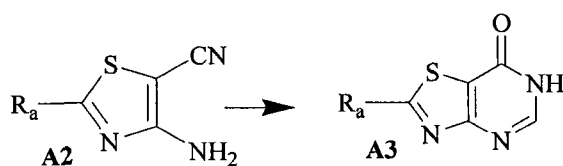
| | |
|-------------------------|------|
| RT/rt/r.t. | 室温 |
| MeONa | 甲醇钠 |
| SOCl ₂ | 亚硫酸氯 |
| TEA 或 Et ₃ N | 三乙胺 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氢呋喃 |

流程 A

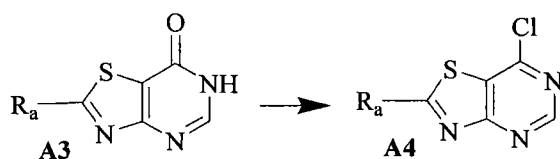


在碱(例如 TEA、吡啶、乙醇钠、DIPEA 等)存在下,使氯乙腈与取代的氰基硫代亚氨甲酸酯化合物 A1 (溶于例如丙酮或乙醇等溶剂)的溶液反应,得到取代的 4-氨基-噻唑-5-甲腈化合物 A2。

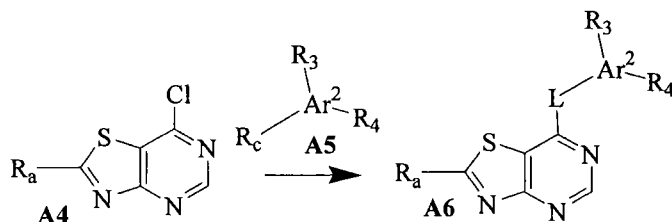
R_a 为 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、硫代-C₁₋₄ 烷基或硫代(钾), 其中 C₁₋₄ 烷基是任选取代的; R_b 为氢、C₁₋₄ 烷基或钾, 其中 C₁₋₄ 烷基是任选取代的。如果 R_b 为钾, 则 R_a 不为硫代(钾); 同样地, 如果 R_a 为硫代(钾), 则 R_b 不为钾。



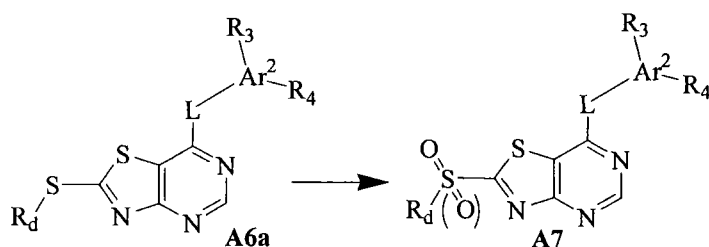
在试剂(例如甲酸、甲酸水溶液或甲酰胺等)存在下,使化合物 A2 回流得到取代的 6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮化合物 A3。(方法改编自 Liebigs Ann. Chem., 1989, 409-412)。



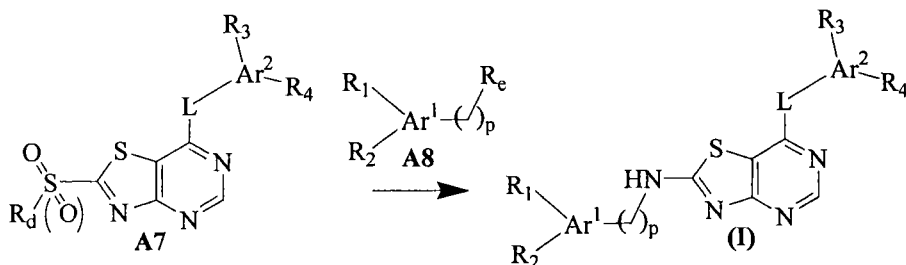
将化合物 A3 溶于试剂(例如纯净的 POCl₃ 或 SOCl₂), 回流得到取代的 7-氯-6,7-二氢-噻唑并[4,5-d]嘧啶化合物 A4。



使化合物 **A4** (溶于例如 2-甲氧基乙醚、异丙醇、二甘醇二甲醚、丁氧基乙醇等溶剂)的溶液与取代的环系化合物 **A5** (其中 R_c 为适当取代的反应基)反应, 得到取代的化合物 **A6**。

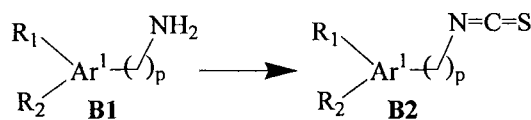


使化合物 **A6a** (其中 R_a 对于化合物 **A6** 为 $S-R_d$, R_d 为 C_{1-4} 烷基)与合适氧化剂(例如 MCPBA、过氧化氢等)的溶剂混合物(例如氯仿、二氯甲烷等, 最多含有 25%乙醇和 10%饱和碳酸氢钠等)反应, 得到亚砷或砷化合物 **A7**。

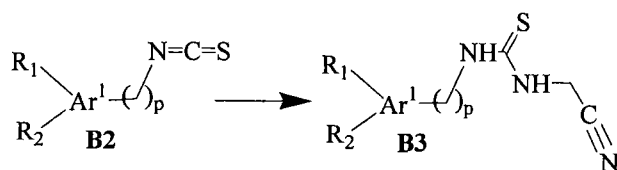


在酸性介质中(用例如乙酸等酸), 使化合物 **A7** 与取代的化合物 **A8** (其中 R_c 为适当取代的反应基)反应, 得到式(I)化合物。

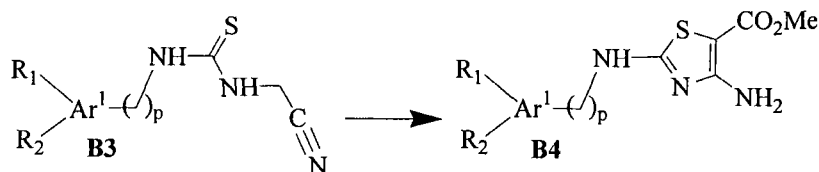
流程 B



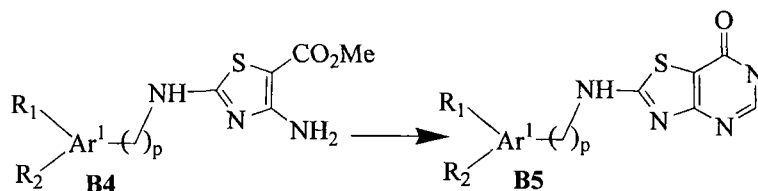
在酸(例如浓盐酸等)存在下, 使化合物 **B1** 的水溶液与硫光气反应, 得到化合物 **B2**。



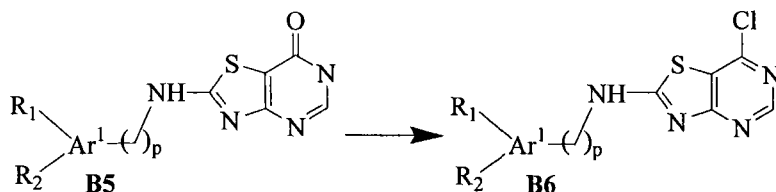
在碱(例如溶于甲醇等溶剂的 MeONa 等)存在下,使化合物 **B2** 的悬浮液或溶液和 NH_2CN (溶于例如甲醇等合适溶剂)进行反应,得到化合物 **B3**。



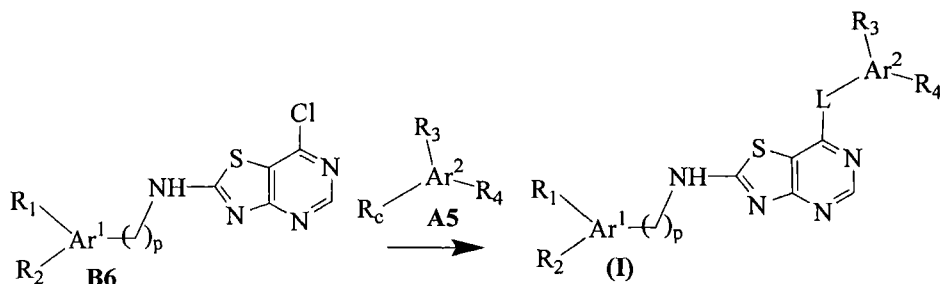
大致在室温下,将氯乙酸甲酯加到化合物 **B3** 混合物中,反应后得到化合物 **B4**。



将乙酸酐加到化合物 **B4** 与甲酰胺的悬浮液中,反应后得到化合物 **B5**。



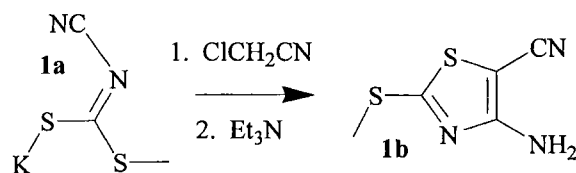
将氯化试剂(例如 POCl_3 等)滴加到化合物 **B5** (溶于例如 HMPA 等溶剂)的溶液中,反应后得到化合物 **B6**。



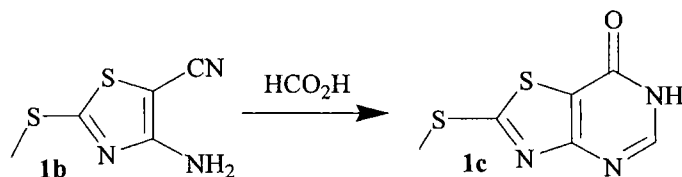
将化合物 **B6** 的悬浮液或溶液与化合物 **A5** (溶于例如异丙醇、二甘醇二甲醚、丁氧基乙醇等溶剂)的溶液反应,得到式(I)化合物。

实施例 1

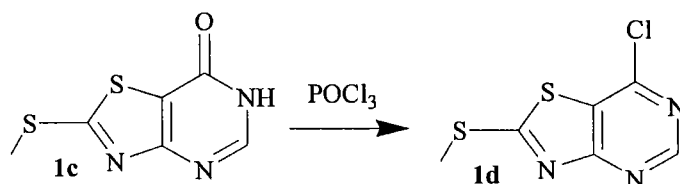
*N*⁷-(3-乙炔基-苯基)-*N*²-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二胺(化合物 43)



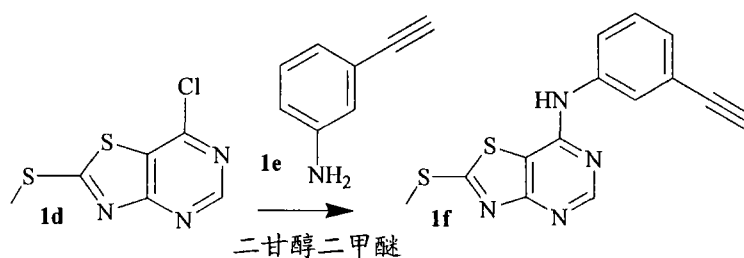
在 0℃下, 将氯乙腈(21.1ml, 333mmol)加到甲基 *N*-氰基二硫代酰亚氨甲酸钾化合物 **1a** (51.6g, 303mmol)的丙酮(500ml)溶液中。在环境温度下搅拌 1 小时后, 将三乙胺(12.7ml, 90.9mmol)加到反应混合物中。将反应物搅拌 72 小时。经过滤收集 4-氨基-2-甲硫基-噻唑-5-甲腈化合物 **1b** (52g), 然后依次用水和二氯甲烷漂洗。¹H NMR (DMSO_d₆) δ 7.21 (br s, 2H), 2.67 (s, 3H)。MS 172 (MH⁺)。



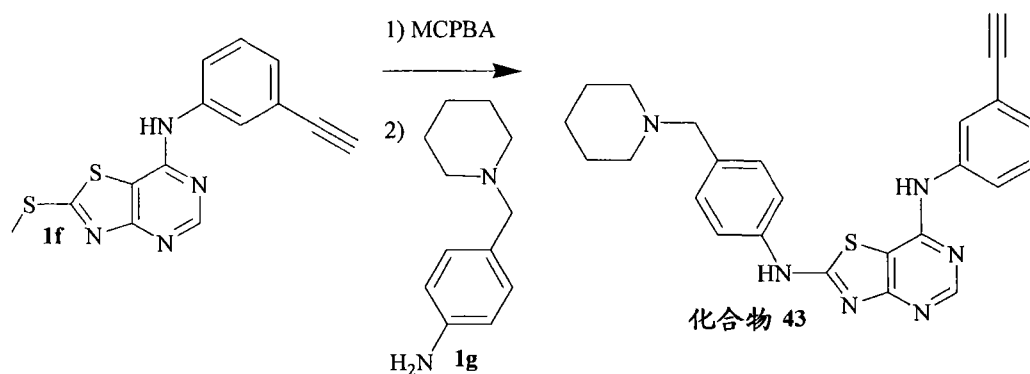
将化合物 **1b** (78.5g, 460mmol)、甲酸(290ml)和水(15ml)混匀, 加热回流 4 小时。混合物在室温下静置。形成沉淀, 沉淀经过滤收集, 然后依次用水和丙酮漂洗, 得到 2-甲硫基-6H-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7-酮化合物 **1c** (65.1g, 橙色固体) (方法改自 Liebigs Ann. Chem., 1989, 409-412)。¹H NMR (DMSO_d₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 2.81 (s, 3H)。MS 200 (MH⁺)。



使化合物 **1c** (72.3g, 363mmol)在 POCl₃ (200ml)中回流 1 小时。使混合物冷却至环境温度, 然后慢慢加到冰中。沉淀经过滤收集, 得到 7-氯-2-甲硫基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶化合物 **1d**, 为盐酸盐(85g)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 2.91 (s, 3H)。MS 218 (MH⁺)。



将化合物 **1d** (48.8g, 193mmol)和 3-乙炔基-苯胺化合物 **1e** (22.6g, 193mmol)在二甘醇二甲醚(500ml)中加热至 140℃ 3 小时, 然后冷却至 0℃。经过滤收集沉淀, 用水漂洗, 得到(3-乙炔基-苯基)-(2-甲硫基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基)-胺化合物 **1f**, 为盐酸盐(60g)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.97 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J=8.0, 2.0, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.85 (s, 3H)。MS 299 (MH⁺)。



将化合物 **1f** (2.0g, 6.0mmol)溶于 DCM (45ml)、MeOH (3ml)和饱和 NaHCO₃ (5ml)的混合物中。将 MCPBA (77%, 3.09g, 13.8mmol)加到在冰浴(~5℃)中冷却的混合物中, 搅拌 2 小时。反应混合物用饱和 NaHCO₃ 稀释, 用 DCM 萃取。合并有机层, 经 MgSO₄ 干燥后真空蒸发。将所得残余物溶于 AcOH (45ml), 加入 4-哌啶-1-基甲基-苯胺化合物 **1g** (850mg, 4.47mmol)的 AcOH (5ml)溶液。将混合物加热至 40℃ 4 小时, 然后用水稀释, 用 EtOAc 萃取。合并的有机层经 MgSO₄ 干燥后真空蒸发。将残余物溶于 MeOH, 用 2M HCl-乙醚(过量)处理。沉淀经过滤收集, 用水漂洗, 得到化合物 **43**, 为盐酸盐(356mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.33 (br s, 1H); 9.74 (s, 1H); 9.45 (br s, 1H); 8.56 (s, 1H); 7.89-7.86 (m, 3H); 7.71 (d, J=7.6 Hz, 1H); 7.54 (d,

J=8.8 Hz, 2H); 7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H); 7.22 (d, J=7.6, 1H); 4.27 (s, 2H); 4.21 (s, 1H); 3.36-3.33 (m, 2H); 2.97-2.82 (m, 2H); 1.85-1.81 (m, 2H); 1.61-1.57 (m, 2H); 1.42-1.34 (m, 2H)。MS 441 (MH⁺)。

应用实施例 1 的方法, 改变所用原料、试剂和条件, 本领域技术人员可以制备本发明的其它代表性化合物, 包括但不限于:

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(4-吗啉-4-基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 1)

用 4-吗啉-4-基-苯胺替换化合物 **1g**, 用化合物 **2g** 替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.11 (br s, 1H); 9.97 (br s, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.01 (dd, J=6.8, 2.6 Hz, 1H); 7.68-7.54 (m, 3H); 7.46 (t, J=9.0 Hz, 1H); 7.05 (d, J=8.8 Hz, 2H); 3.83-3.74 (m, 4H); 3.19-3.10 (m, 4H)。MS 457, 459 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 2)

用化合物 **2g** 替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H); 9.69 (s, 1H); 9.32 (br s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.07 (dd, J=6.8 Hz, 2.6 Hz, 1H); 7.91 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.69 (ddd, J=9.0 Hz, 4.3 Hz, 2.6 Hz, 1H); 7.57 (d, 8.5 Hz, 2H); 7.46 (t, 9.0 Hz, 1H); 4.30 (s, 2H); 3.37 (d, J=12.4 Hz, 2H); 2.96-2.86 (m, 2H); 1.86 (d, 12.4 Hz, 2H); 1.71-1.59 (m, 3H); 1.41-1.36 (m, 1H)。MS 469, 471 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 3)

用 3-吗啉-4-基甲基-苯胺替换化合物 **1g**, 用化合物 **2g** 替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。MS 471, 473 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-[4-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 4)

用 4-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯胺替换化合物 **1g**, 用化合物 **2g** 替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H); 9.84 (br s, 1H); 9.66 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.04 (dd, J=6.7, 2.4 Hz, 1H);

7.77 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.69-7.63 (m, 1H); 7.43 (t, J=9.1 Hz, 1H); 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H); 4.04 (d, J=11.8 Hz, 2H); 3.73-3.61 (m, 2H); 3.47-3.33 (m, 4H); 3.21-3.08 (m, 2H); 3.04-2.96 (m, 2H)。MS 485, 487 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 5)

用 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H); 9.67 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.06 (dd, J=6.8 Hz, 2.8 Hz, 1H); 7.81 (d, J=7.7 Hz, 2H); 7.68 (ddd, J=9.1 Hz, 4.2 Hz, 2.8 Hz, 1H); 7.49-7.42 (m, 3H); 4.35 (s, 2H); 3.75-3.71 (m, 2H); 3.44-3.41 (m, 2H); 3.07-3.04 (m, 2H); 2.81 (s, 3H); 2.42-2.41 (m, 2H)。MS 484, 486 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(3-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 6)

用 3-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H); 9.67 (s, 1H); 9.03 (br s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.06 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H); 7.69-7.64 (m, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.49 (s, 2H); 7.44 (t, J=9.2 Hz, 1H); 4.22 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 3.37-3.23 (m, 2H); 2.98-2.86 (m, 2H); 1.87-1.76 (m, 2H); 1.73-1.58 (m, 3H); 1.46-1.32 (m, 1H)。MS 499, 501 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-苯基)-*N*²-[4-(2-乙基-咪唑-1-基甲基)-苯基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 7)

用 4-(2-乙基-咪唑-1-基甲基)-苯胺替换化合物 1g, 用 3-氯-苯胺替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.88 (br s, 1H); 9.68 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.82 (d, J=8.6 Hz, 2H); 7.76-7.61 (m, 3H); 7.48-7.37 (m, 3H); 7.14 (d, J=7.8 Hz, 1H); 5.42 (s, 2H); 3.00 (q, J=7.7 Hz, 2H); 1.22 (t, J=7.7 Hz, 3H)。MS 462, 464 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-苯基)-*N*²-(3-哌啶-1-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 8)

用 3-吡啶-1-基甲基-苯胺替换化合物 **1g**, 用 3-氯-苯胺替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H); 9.65 (s, 1H); 9.37 (br s, 1H); 8.55 (s, 1H); 7.98-7.92 (m, 2H); 7.80 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.65 (dd, J= 8.0, 1.9 Hz, 1H); 7.53 (t, J= 8.0 Hz, 1H); 7.38 (t, J= 8.0 Hz, 1H); 7.25 (d, J= 8.0 Hz, 1H); 7.13 (dd, J= 8.0, 1.9 Hz, 1H); 4.34 (s, 2H); 3.03-2.88 (m, 2H); 1.89-1.78 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 3H); 1.44-1.30 (m, 1H)。MS 451, 453 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-苯基)-*N*²-(4-吡啶-4-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺 (化合物 **9**)

用 4-吡啶-4-基甲基-苯胺替换化合物 **1g**, 用 3-氯-苯胺替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.13 (br s, 1H); 9.80 (s, 1H); 8.70 (br s, 2H); 8.53 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.78-7.59 (m, 5H); 7.41-7.28 (m, 3H); 7.12 (d, J=7.8 Hz, 1H); 4.19 (s, 2H)。MS 445, 447 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(4-二甲氨基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 **10**)

用 4-二甲氨基甲基-苯胺替换化合物 **1g**, 用化合物 **2g** 替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H); 7.56 (dd, J=6.7, 2.6 Hz, 1H); 7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.36 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.32-7.24 (m, 1H), 7.15 (t, J=9.0 Hz, 1H); 6.58 (br s, 1H); 3.42 (s, 2H); 2.28 (s, 6H)。MS 429, 431 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-[4-(2-二甲氨基-乙基)-苯基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 **11**)

用 4-(2-二甲氨基-乙基)-苯胺替换化合物 **1g**, 用化合物 **2g** 替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。MS 443, 445 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(4-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺 (化合物 **12**)

用 4-甲氧基-苯胺替换化合物 **1g**, 用化合物 **2g** 替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.35 (br s, 1H); 8.52 (s, 1H);

7.82 (dd, $J=6.6$ Hz, 2.6 Hz, 1H); 7.62 (d, $J=9.1$ Hz, 2H); 7.46 (ddd, $J=8.9$ Hz, 4.2 Hz, 2.6 Hz, 1H); 7.14 (t, $J=8.9$ Hz, 1H); 6.91 (d, $J=9.1$ Hz, 2H); 3.82 (s, 3H)。MS 402, 404 (MH^+)。

4-[7-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯酚(化合物 13) 用 4-氨基-苯酚替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。 1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.98 (br s, 1H); 9.90 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 7.93 (dd, $J=6.7$ Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.55 (ddd, 8.8 Hz, 4.4 Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.44-7.35 (m, 3H); 6.78 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)。MS 388, 390 (MH^+)。

N^7 -(3-氯-4-氟-苯基)- N^2 -[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 14)

用 4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。 1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H); 9.97 (br s, 1H); 9.61 (br s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.04 (dd, $J=6.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H); 7.73 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 7.65 (ddd, $J=9.1$ Hz, 4.3 Hz, 2.8 Hz, 1H); 7.42 (t, $J=9.1$ Hz, 1H); 7.10 (d, $J=9.0$ Hz, 2H); 4.37 (t, $J=4.8$ Hz, 2H); 4.02-3.99 (m, 2H); 3.82-3.47 (m, 6H); 3.23-3.15 (m, 2H)。MS 501, 503 (MH^+)。

N^7 -(3-氯-4-氟-苯基)- N^2 -[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 15)

用 4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。 1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H); 9.74 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 7.94 (dd, $J=6.8$ Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.63-7.48 (m, 3H); 7.36 (t, $J=9.1$ Hz, 1H); 6.94 (d, $J=9.1$ Hz, 2H); 4.30-3.84 (m, 8H); 1.27 (t, $J=6.9$ Hz, 4H)。MS 485, 487 (MH^+)。

N^7 -(3-氯-4-氟-苯基)- N^2 -(4-{3-[4-(4-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-丙氧基}-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 16)

用 4-{3-[4-(4-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-丙氧基}-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。 1H NMR (DMSO- d_6)

δ 10.91 (br s, 1H); 9.63 (br s, 1H); 9.58 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 7.95 (dd, $J=6.9$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.66-7.54 (m, 3H); 7.35 (t, $J=9.2$ Hz, 1H); 7.21 (t, $J=8.2$ Hz, 1H); 7.05-6.89 (m, 4H); 6.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H); 4.02 (t, 5.7 Hz, 2H); 3.87 (d, $J=12.0$ Hz, 2H); 3.58 (d, $J=10.9$ Hz, 2H); 3.39-3.22 (m, 2H); 3.20-2.91 (m, 4H); 2.20-2.05 (m, 2H)。MS 624, 626 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 17)

用 4-吡咯烷-1-基甲基-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H); 9.83 (br s, 1H); 9.69 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.05 (dd, $J=6.8$ Hz, 2.6 Hz, 1H); 7.88 (d, $J=8.6$ Hz, 2H); 7.67 (ddd, $J=9.2$ Hz, 4.1 Hz, 2.6 Hz, 1H); 7.57 (d, $J=8.6$ Hz, 2H); 7.44 (t, $J=9.2$ Hz, 1H); 4.36 (s, 2H); 3.40-3.37 (m, 2H); 3.15-3.09 (m, 2H); 2.06 (m, 2H); 1.91-1.87 (m, 2H)。MS 455, 457 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 18)

用 4-吗啉-4-基甲基-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H); 9.94 (br s, 1H); 9.70 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.07 (dd, $J=6.9$ Hz, 2.8 Hz, 1H); 7.93 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); 7.70 (ddd, $J=9.1$ Hz, 4.2 Hz, 2.8 Hz, 1H); 7.59 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); 7.47 (t, $J=9.1$ Hz, 1H); 4.38 (s, 2H); 4.02 (d, $J=12.3$ Hz, 2H); 3.68 (t, $J=12.3$ Hz, 2H); 3.32 (d, $J=13.1$ Hz, 2H); 3.17 (m, 2H)。MS 471, 473 (MH⁺)。

*N*²-(4-氮杂环庚烷-1-基甲基-苯基)-*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 19)

用 4-氮杂环庚烷-1-基甲基-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.25 (s, 1H); 9.68 (s, 1H); 9.43 (br s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.05 (dd $J=6.8$ Hz, 2.5 Hz, 1H); 7.89 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); 7.69-7.64 (m, 1H); 7.58 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); 7.44 (t, $J=9.1$ Hz, 1H); 4.34 (s, 2H); 3.37-3.31 (m, 2H); 3.15-3.08 (m, 2H);

1.90-1.64 (m, 8H)。MS 483, 485 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(4-硫代吗啉-4-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 20)

用 4-硫代吗啉-4-基甲基-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H); 9.66 (br s, 2H); 8.53 (s, 1H); 8.04 (dd, J=6.9 Hz, 2.6 Hz, 1H); 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.66 (ddd, J=9.1 Hz, 4.2 Hz, 2.6 Hz, 1H); 7.55 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.43 (t, J=9.1 Hz, 1H); 4.36 (br s, 2H); 3.67-3.62 (m, 2H); 3.16-3.12 (m, 2H); 2.97-2.85 (m, 4H)。MS 487, 489 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-{4-[(环己基-甲基-氨基)-甲基]-苯基}-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 21)

用 4-[(环己基-甲基-氨基)-甲基]-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.39 (br s, 1H); 8.72 (br s, 1H); 8.44 (br s, 1H); 7.70 (dd, J=6.6 Hz, 1.8 Hz, 1H); 7.69 (d, J=7.4 Hz, 2H); 7.41-7.34 (m, 3H); 7.20 (t, J=9.2 Hz, 1H); 4.25-4.16 (m, 1H); 4.06-3.94 (m, 1H); 3.20-3.12 (m, 1H); 2.47 (s, 3H); 2.07-1.77 (m, 4H); 1.63-1.57 (m, 1H); 1.47-1.38 (m, 2H); 1.32-1.09 (m, 3H)。MS 497, 499 (MH⁺)。

*N*²-[4-(4-氨基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 22)

用[1-(4-氨基-苄基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。在 25% TFA/CH₂Cl₂ 中脱保护。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1H); 9.65 (s, 1H); 9.36 (br s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.05 (dd, J=6.8 Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.90 (d, J=8.7 Hz, 2H); 7.78 (br s, 2H); 7.67 (ddd, J=9.0 Hz, 4.4 Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2H); 7.44 (t, J=9.0 Hz, 1H); 4.29 (br s, 2H); 3.45-3.42 (m, 2H); 2.98-2.93 (m, 2H); 2.77-2.74 (m, 2H); 2.29-2.28 (m, 1H); 1.97-1.92 (m, 2H); 1.83-1.81 (m, 2H); 1.39-1.35 (m, 2H)。MS 498, 500 (MH⁺)。

N^7 -(3-氯-4-氟-苯基)- N^2 -(4-咪唑-1-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 23)

用 4-咪唑-1-基甲基-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H); 9.65 (s, 1H); 9.25 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.03 (dd, $J=6.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H); 7.84-7.80 (m, 3H); 7.71 (s, 1H); 7.65 (ddd, $J=9.1$ Hz, 4.4 Hz, 2.8 Hz, 1H); 7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); 7.42 (t, $J=9.1$ Hz, 1H); 5.42 (s, 2H)。MS 452, 454 (MH^+)。

N^7 -(3-氯-4-氟-苯基)- N^2 -[4-(3,5-二甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 24)

用 4-(3,5-二甲基-哌啶-1-基甲基)-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 1H); 9.68 (s, 1H); 9.48 (br s, 1H); 9.01 (br s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.04 (dd, $J=6.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H); 7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 2H); 7.66 (ddd, $J=9.0$ Hz, 4.3 Hz, 2.8 Hz, 1H); 7.55 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.5 Hz, 2H); 7.43 (t, $J=9.0$ Hz, 1H); 4.27 (s, 2H); 1.07 (d, $J=7.4$ Hz, 3H); 0.89 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 区域异构体混合物, 仅选择所给定的脂肪族信号。MS 497, 499 (MH^+)。

(2S)-(1-{4-[7-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶基氨基]-苄基}-吡咯烷-2-基)-甲醇(化合物 25)

用(2S)-[1-(4-氨基-苄基)-吡咯烷-2-基]-甲醇替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.11 (br s, 1H); 10.47 (br s, 1H); 10.23 (br s, 1H); 8.63 (s, 1H); 8.01 (dd, $J=6.8$ Hz, 2.6 Hz, 1H); 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 2H); 7.70-7.64 (m, 3H); 7.37 (t, $J=9.2$ Hz, 1H); 4.52 (dd, $J=12.9$ Hz, 4.3 Hz, 1H); 4.25 (dd, $J=12.9$ Hz, 6.2 Hz, 1H); 3.64-3.53 (m, 3H); 3.26-3.23 (m, 1H); 3.15-3.09 (m, 1H); 2.10-2.07 (m, 1H); 1.96-1.76 (m, 3H)。MS 485, 487 (MH^+)。

N^7 -(3-氯-4-氟-苯基)- N^2 -[4-(2S)-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基甲基)-苄基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 26)

用 4-(2S)-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基甲基)-苄胺替换化合物 1g, 用化

合物 **2g** 替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.20 (s, 1H); 9.63 (s, 1H); 9.48 (br s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.02 (dd, J=6.9 Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.86 (d, J=8.7 Hz, 2H); 7.64 (ddd, J=9.0 Hz, 4.4 Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.55 (d, J=8.7 Hz, 2H); 7.41 (t, J=9.0 Hz, 1H); 4.49-4.42 (m, 1H); 4.29-4.23 (m, 1H); 3.74-3.70 (m, 1H); 3.58-3.45 (m, 3H); 3.30 (s, 3H); 3.26-3.20 (m, 1H); 2.42-1.69 (m, 4H)。MS 499, 501 (MH⁺)。

4-[7-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(化合物 **27**)

用 4-氨基-N,N-二甲基-苯甲酰胺替换化合物 **1g**，用化合物 **2g** 替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.31 (br s, 1H); 9.82 (br s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.03 (dd, J=6.8 Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.66 (ddd, J=9.1 Hz, 4.4 Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.50 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.45 (t, J=9.1 Hz, 1H); 2.99 (s, 6H)。MS 443, 445 (MH⁺)。

4-{4-[7-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苄基}-哌嗪-1-甲酸乙酯(化合物 **28**)

用 4-(4-氨基-苄基)-哌嗪-1-甲酸乙酯替换化合物 **1g**，用化合物 **2g** 替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H); 9.91 (br s, 1H); 9.72 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.07 (dd, J=6.9 Hz, 2.6 Hz, 1H); 7.92 (d, J=8.6 Hz, 2H); 7.69 (ddd, J=9.1 Hz, 4.2 Hz, 2.6 Hz, 1H); 7.56 (d, J=8.6 Hz, 2H); 7.46 (t, J=9.1 Hz, 1H); 4.36 (s, 2H); 4.15-4.08 (m, 4H); 3.37-3.31 (m, 2H); 3.21-3.01 (m, 4H); 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3H)。MS 542, 544 (MH⁺)。

1-{4-[7-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苄基}-哌啶-4-甲酸乙酯(化合物 **29**)

用 1-(4-氨基-苄基)-哌啶-4-甲酸乙酯替换化合物 **1g**，用化合物 **2g** 替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1H); 9.66 (s, 1H); 9.34 (br s, 1H); 8.54 (s, 1H); 8.04 (dd, J=7.1 Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.88 (d, J=8.6 Hz, 2H); 7.67 (ddd, J=9.1 Hz, 4.2 Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.53 (d, J=8.6 Hz, 2H); 7.43 (t, J=9.1 Hz, 1H); 4.29 (br s, 2H); 4.09 (q, J=7.1 Hz, 2H); 3.45-3.39 (m, 2H); 3.00-2.96 (m, 2H); 2.64-2.57 (m, 1H);

2.12-2.07 (m, 2H); 1.80-1.70 (m, 2H); 1.19 (t, J=7.1 Hz, 3H)。MS 541, 543 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-[4-(2-乙基-咪唑-1-基甲基)-苯基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 30)

用 4-(2-乙基-咪唑-1-基甲基)-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.57 (br s, 1H); 12.30 (s, 1H); 10.72 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 8.02 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1H); 7.87 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.75-7.64 (m, 4H); 7.47 (t, J=9.1Hz, 1H); 7.42 (d, J=8.5 Hz, 1H); 5.42 (s, 2H); 3.02 (q, J=7.5 Hz, 2H); 1.21 (t, J=7.5 Hz, 3H)。MS 480, 482 (MH⁺)。

4-[7-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-N-(3-二甲氨基-丙基)-苯磺酰胺(化合物 31)

用 4-氨基-N-(3-二甲氨基-丙基)-苯磺酰胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H); 9.98 (s, 1H); 9.76 (br s, 1H); 8.61 (s, 1H); 8.06-8.03 (m, 3H); 7.86 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.74-7.70 (m, 1H); 7.46 (t, J=8.9 Hz, 1H); 3.12-3.02 (m, 2H); 2.89-2.70 (m, 8H); 1.87-1.73 (m, 2H)。MS 536, 538 (MH⁺)。

4-[7-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-N,N-双-(2-甲氧基-乙基)-苯磺酰胺(化合物 32)

用 4-氨基-N,N-双-(2-甲氧基-乙基)-苯磺酰胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.44 (s, 1H); 9.71 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.04 (dd, J=6.7 Hz, 2.5 Hz, 1H); 7.99 (d, J=8.8 Hz, 2H); 7.86 (d, J=8.8 Hz, 2H); 7.68 (ddd, J=9.1 Hz, 4.1 Hz, 2.5 Hz, 1H); 7.43 (t, J=9.1 Hz, 1H); 3.52-3.40 (m, 4H); 3.29 (t, J=5.7 Hz, 4H); 3.21 (s, 6H)。MS 567, 569 (MH⁺)。

4-[7-(3-乙炔基-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-N,N-双-(2-甲氧基-乙基)-苯磺酰胺(化合物 33)

用 4-氨基-N,N-双-(2-甲氧基-乙基)-苯磺酰胺替换化合物 1g。分离后

得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H); 9.80 (s, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.00 (d, J=8.8 Hz, 2H); 7.90-7.89 (m, 3H); 7.73 (d, J=7.9 Hz, 1H); 7.41 (t, J=7.9 Hz, 1H); 7.24 (d, 7.9 Hz, 1H); 4.23 (s, 1H); 3.45 (t, J=5.8 Hz, 4H); 3.31 (t, J=5.8 Hz, 4H); 3.23 (s, 6H)。MS 539 (MH⁺)。

*N*²-(4-{[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-苯基)-*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 34)

用 4-{[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.39 (br s, 1H); 9.81 (s, 1H); 9.68 (br s, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.07 (dd, J=6.8 Hz, 2.6 Hz, 1H); 7.92 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.69 (ddd, J= 9.0 Hz, 4.2 Hz, 2.6 Hz, 1H); 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.47 (t, J=9.0 Hz, 1H); 4.59 (s, 2H); 3.81-3.69 (m, 4H); 3.48-3.30 (m, 10H)。MS 517, 519 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-乙炔基-苯基)-*N*²-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 35)

用 4-吗啉-4-基甲基-苯胺替换化合物 1g。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H); 9.83 (br s, 1H); 9.63 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 7.92-7.90 (m, 3H); 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H); 7.56 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.40 (t, J=7.6 Hz, 1H); 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H); 4.36 (s, 2H); 4.22 (s, 1H); 4.03-3.61 (m, 4H); 3.33-3.29 (m, 2H); 3.20-3.06 (m, 2H)。MS 443 (MH⁺)。

*N*⁷-(1-苄基-1H-吡唑-6-基)-*N*²-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 36)

用 4-吗啉-4-基甲基-苯胺替换化合物 1g, 用 1-苄基-1H-吡唑-6-基胺替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.17 (br s, 1H); 9.86 (br s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.87 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.78 (d, J=8.6 Hz, 1H); 7.54 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.38-7.20 (m, 7H); 5.64 (s, 4H); 4.42-4.11 (m, 4H) 3.48-3.10 (m, 4H)。MS 549, 551 (MH⁺)。

N-(3-二甲氨基-丙基)-4-[7-(3-乙炔基-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基

氨基]-苯磺酰胺(化合物 37)

用 4-氨基-N-(3-二甲氨基-丙基)-苯磺酰胺替换化合物 **1g**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.44 (s, 1H); 9.65 (s, 1H); 9.24 (br s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.02 (d, J=8.7 Hz, 2H); 7.91 (s, 1H); 7.86 (d, J=8.7 Hz, 1H); 7.75-7.67 (m, 1H); 7.41 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1H); 4.23 (s, 1H); 3.11-3.04 (m, 2H); 2.86-2.82 (m, 2H); 2.77 (s, 6H); 1.83-1.73 (m, 2H)。MS 508 (MH⁺)。

N²-(4-{[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-苯基)-N⁷-(3-乙炔基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 38)

用 4-{[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基}-苯胺替换化合物 **1g**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.35 (br s, 1H); 9.76 (s, 1H); 9.72 (br s, 1H); 8.57 (s, 1H); 7.89 (m, 3H); 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.61 (d, J=8.4 Hz, 2); 7.41 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7.24 (d, J=8.0 Hz, 1H); 4.41 (br s, 2H); 4.23 (s, 1H); 3.79-3.65 (m, 4H); 3.44-3.26 (m, 10H)。MS 489 (MH⁺)。

4-[7-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-N-(2-羟基-乙基)-苯磺酰胺(化合物 39)

用 4-氨基-N-(2-羟基-乙基)-苯磺酰胺替换化合物 **1g**，用化合物 **2g** 替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.43 (br s, 1H); 9.74 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 7.98 (dd, J=7.0 Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.92 (d, J=8.8 Hz, 2H); 7.79 (d, J=8.8 Hz, 2H); 7.60 (ddd, J=9.1 Hz, 4.2 Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.47 (t, J=6.1 Hz, 1H); 7.38 (t, J=9.1 Hz, 1H); 3.32 (t, J=6.1 Hz, 2H); 2.75 (q, J=6.1 Hz, 2H)。MS 495, 497 (MH⁺)。

4-[7-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯磺酰胺(化合物 40)

用 4-氨基-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯磺酰胺替换化合物 **1g**，用化合物 **2g** 替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.46 (br, s 1H); 10.70 (br s, 1H); 9.69 (br s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.00 (d, J=8.7 Hz, 2H); 7.92-7.80 (m, 3H); 7.70-7.58 (m, 1H); 7.40 (t, J=9.6 Hz, 1H); 4.04-3.87 (m, 2H); 3.26-3.01 (m, 10H)。MS 564, 566 (MH⁺)。

4-[7-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-N-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯磺酰胺(化合物 41)

用 4-氨基-N-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯磺酰胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.55 (br s, 1H); 10.73 (s, 1H); 9.80 (br s, 2H); 8.58 (s, 1H); 8.09-7.99 (m, 3H); 7.89-7.79 (m, 2H); 7.76-7.64 (m, 1H); 7.45 (t, J=9.2Hz, 1H); 3.72-3.61 (m, 2H); 3.48-3.35 (m, 2H); 3.23-3.01 (m, 4H); 2.94-2.79 (m, 2H); 1.87-1.78 (m, 2H)。MS 578, 580 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-乙炔基-苯基)-*N*²-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 42)

用 4-吡咯烷-1-基甲基-苯胺替换化合物 1g。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.33 (br s, 1H); 9.96 (br s, 1H); 9.78 (s, 1H); 8.57 (br s, 1H); 7.88-7.85 (m, 3H); 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1H); 7.56 (d, J=8.3 Hz, 2H); 7.39 (t, J=7.7 Hz, 1H); 7.23 (d, 7.7 Hz, 1H); 4.34 (s, 2H); 4.21 (s, 1H); 3.39-3.38 (m, 2H); 3.14-3.11 (m, 2H); 2.04-2.07 (m, 2H); 1.90-1.86 (m, 2H)。MS 427 (MH⁺)。

(2*S*)-(1-{4-[7-(3-乙炔基-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苄基}-吡咯烷-2-基)-甲醇(化合物 44)

用(2*S*)-[1-(4-氨基-苄基)-吡咯烷-2-基]-甲醇替换化合物 1g。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.34 (br s, 1H); 9.77 (br s, 1H); 9.48 (br s, 1H); 8.58 (s, 1H); 7.89-7.87 (m, 3H); 7.73 (d, J=7.9 Hz, 1H); 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.41 (t, J=7.9 Hz, 1H); 7.25 (d, J=7.9 Hz, 1H); 4.59-4.49 (m, 1H); 4.34-4.25 (m, 1H); 4.23 (s, 1H); 3.69-3.53 (m, 2H); 3.37-3.13 (m, 3H); 2.22-1.70 (m, 4H)。MS 457 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-乙炔基-苯基)-*N*²-[4-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 45)

用 4-(吗啉-4-磺酰基)-苯胺替换化合物 1g。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.63 (br s, 1H); 9.89 (s, 1H); 8.64 (br s, 1H); 8.06 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.90 (s, 1H); 7.82 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.73 (d, J=7.6 Hz, 1H); 7.42 (t, J=7.6 Hz, 1H); 7.27 (d, J=7.6 Hz, 1H); 4.23 (s, 1H); 3.73-

3.60 (m, 4H); 2.97-2.83 (m, 4 H)。MS 493 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-[4-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 46)

用 4-(吗啉-4-磺酰基)-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.50 (s, 1H); 9.71 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.07-8.03 (m, 3H); 7.80 (d, J=8.8 Hz, 2H); 7.67 (ddd, J=9.2 Hz, 4.3 Hz, 2.7 Hz, 1H); 7.43 (t, J=9.2 Hz, 1H); 3.75-3.58 (m, 4H); 2.91-2.84 (m, 4H)。MS 521, 523 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-乙炔基-苯基)-*N*²-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 47)

用 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯胺替换化合物 1g。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.12 (br s, 1H); 9.63 (br s, 1H); 8.52 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.77 (d, J=8.0 Hz, 2H); 7.70 (d, J=7.3 Hz, 1H); 7.40-7.33 (m, 3H); 7.21 (d, J=7.3 Hz, 1H); 4.20 (s, 1H); 3.76-3.70 (m, 2H); 3.42-3.36 (m, 2H); 3.09-2.96 (m, 4H); 2.81-2.72 (m, 5H)。MS 456 (MH⁺)。

*N*²-[4-(2-乙基-咪唑-1-基甲基)-苯基]-*N*⁷-(3-乙炔基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 48)

用 4-(2-乙基-咪唑-1-基甲基)-苯胺替换化合物 1g。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14.13 (br s, 1H); 11.14 (s, 1H); 9.59 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 7.88 (t, J=1.2 Hz, 1H); 7.82 (d, J=8.6 Hz, 2H); 7.74-7.69 (m, 2H); 7.67 (d, J=1.9 Hz, 1H); 7.40 (d, J=8.6 Hz, 2H); 7.38 (t, J=7.8 Hz, 1H); 7.21 (dt, J=7.8, 1.2 Hz, 1H); 5.41 (s, 2H); 4.21 (s, 1H); 3.01 (q, J=7.6 Hz, 2H); 1.22 (q, J=7.6 Hz, 3H)。MS 452 (MH⁺)。

*N*²-(4-二甲氨基甲基-苯基)-*N*⁷-(3-乙炔基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 49)

用 4-二甲氨基甲基-苯胺替换化合物 1g。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1H); 9.63 (s, 1H); 9.60 (br s, 1H); 8.54 (s, 1H); 7.92-7.86 (m, 3H); 7.72 (d, J=7.9 Hz, 1H); 7.53 (d, J=8.7Hz, 2H);

7.39 (t, J=7.9 Hz, 1H); 7.22 (dt, J=7.9, 1.3 Hz, 1H); 4.27 (s, 2H); 4.21 (s, 1H); 2.75 (s, 6H)。MS 401 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-乙炔基-苯基)-*N*²-[4-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 50)

用 4-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯胺替换化合物 1g。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.17 (br s, 1H); 9.86 (br s, 1H); 9.71 (br s, 1H); 8.61 (s, 1H); 7.96 (br s, 1H); 7.84 (d, J=8.2 Hz, 2H); 7.79 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H); 7.47 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7.42 (d, J=8.2 Hz, 2H); 7.29 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H); 4.29 (s, 1H); 4.12 (d, J=12.5 Hz, 2H); 3.75 (t, J=12.5 Hz, 2H); 3.61 (d, J=12.5 Hz, 2H); 3.51-3.40 (m, 2H); 3.30-3.14 (m, 2H); 3.12-3.03 (m, 2H)。MS 457 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(2-吗啉-4-基-乙基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 51)

用 2-吗啉-4-基-乙胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。MS 409, 411 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(3-吗啉-4-基-丙基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 52)

用 3-吗啉-4-基-丙胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。MS 423, 425 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-{4-[(2-异丙氧基-乙氨基)-甲基]-苯基}-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 53)

用 4-[(2-异丙氧基-乙氨基)-甲基]-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H); 9.65 (s, 1H); 8.79 (br s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.03 (dd, J=6.6, 2.6 Hz, 1H); 7.85 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.69-7.62 (m, 1H); 7.54 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.42 (t, J=9.0 Hz, 1H); 4.24-4.11 (m, 2H); 3.71-3.56 (m, 3H); 3.17-3.01 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.1 Hz, 6H)。MS 487, 489 (MH⁺)。

(2*R*)-(1-{4-[7-(3-乙炔基-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苄基}-吡咯烷-2-基)-甲醇(化合物 54)

用(2*R*)-[1-(4-氨基-苄基)-吡咯烷-2-基]-甲醇替换化合物 **1g**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1H); 9.58 (s, 1H); 9.35 (br s, 1H); 8.53 (s, 1H); 7.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H); 7.71 (d, *J*=7.9 Hz, 1H); 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H); 7.38 (t, *J*=7.9 Hz, 1H); 7.21 (d, *J*=7.9 Hz, 1H); 4.56-4.45 (m, 1H); 4.32-4.22 (m, 1H); 4.20 (s, 1H); 3.68-3.51 (m, 2H); 3.39-3.12 (m, 3H); 2.20-1.71 (m, 4H)。MS 457 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-乙炔基-苯基)-*N*²-{4-[(2-异丙氧基-乙氨基)-甲基]-苯基}-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二胺(化合物 **55**)

用 4-[(2-异丙氧基-乙氨基)-甲基]-苯胺替换化合物 **1g**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.21 (br s, 1H); 9.65 (s, 1H); 8.85-8.74 (m, 1H); 8.54 (s, 1H); 7.89 (t, *J*=1.7 Hz, 1H); 7.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H); 7.71 (d, *J*=8.0 Hz, 1H); 7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H); 7.39 (t, *J*=8.0 Hz, 1H); 7.22 (d, *J*=8.0 Hz, 1H); 4.21 (s, 1H); 4.17 (t, *J*=5.5 Hz, 2H); 3.69-3.55 (m, 3H); 3.13-3.03 (m, 2H); 1.14 (d, *J*=6.1 Hz, 6H)。MS 459 (MH⁺)。

*N*⁷-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-*N*²-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二胺(化合物 **56**)

用 4-吗啉-4-基甲基-苯胺替换化合物 **1g**，用 5-氯-2-甲氧基-苯胺替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.19 (s, 1H); 9.91 (br s, 1H); 9.38 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 7.84 (d, *J*=8.5 Hz, 2H); 7.57-7.49 (m, 3H); 7.38 (dd, *J*=8.9, 2.5 Hz, 1H); 7.18 (d, *J*=8.9 Hz, 1H); 4.34 (s, 2H); 3.98 (d, *J*=12.4 Hz, 2H); 3.63 (t, *J*=11.1 Hz, 2H); 3.33-3.22 (m, 2H); 3.19-3.04 (m, 2H)。MS 483, 485 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-苯基)-*N*²-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二胺(化合物 **57**)

用 4-吗啉-4-基甲基-苯胺替换化合物 **1g**，用 3-氯-苯胺替换化合物 **1e**。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.29 (br s, 1H); 10.52 (s, 1H); 9.96 (br s, 1H); 9.72 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 7.94 (t, *J*=1.9 Hz, 1H); 7.89 (d, *J*=8.5 Hz, 2H); 7.65 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1H); 7.55 (d, *J*=8.5 Hz, 2H); 7.39 (t, *J*=8.2 Hz, 1H); 7.15 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1H); 4.35 (s, 2H); 4.05-3.92 (m, 2H); 3.64 (t, *J*=11.7 Hz, 2H); 3.37-3.23 (m, 2H); 3.21-3.03

(m, 2H)。MS 453, 455 (MH⁺)。

4-[7-(3-乙炔基-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-N-(2-羟基-乙基)-苯磺酰胺(化合物 58)

用 4-氨基-N-(2-羟基-乙基)-苯磺酰胺替换化合物 1g。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.55 (br s, 1H); 9.70 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 7.90 (d, J=8.9 Hz, 2H); 7.78 (m, 3H); 7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H); 7.45 (t, J=6.0 Hz, 1H); 7.35 (t, J=7.9 Hz, 1H); 7.21 (d, J=7.9 Hz, 1H); 4.16 (s, 1H); 3.32 (t, J=6.0 Hz, 2H); 2.75 (q, J=6.0 Hz 1H)。MS 467 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(4-{[甲基-(2*R*)-(四氢-咪喃-2-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 59)

用 4-{[甲基-(2*R*)-(四氢-咪喃-2-基甲基)-氨基]-甲基}-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H); 9.65 (s, 1H); 9.59 (br s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.03 (dd, J=6.8, 2.5 Hz, 1H); 7.87 (d, J=8.6 Hz, 2H); 7.65 (ddd, J=9.1 Hz, 4.4 Hz, 2.5 Hz, 1H); 7.59-7.49 (m, 1H); 7.42 (t, J=9.1 Hz, 1H); 4.37-4.22 (m, 2H); 3.90-3.70 (m, 3H); 3.14-2.98 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 3H); 2.10-1.95 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 1H)。MS 499, 501 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(4-{[甲基-(2*S*)-(四氢-咪喃-2-基甲基)-氨基]-甲基}-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 60)

用 4-{[甲基-(2*S*)-(四氢-咪喃-2-基甲基)-氨基]-甲基}-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H); 9.64 (s, 1H); 9.58 (br s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.04 (dd, J=6.8, 2.5 Hz, 1H); 7.88 (d, J=8.6 Hz, 2H); 7.66 (ddd, J=9.1 Hz, 4.4 Hz, 2.5 Hz, 1H); 7.59-7.49 (m, 1H); 7.43 (t, J=9.1 Hz, 1H); 4.37-4.22 (m, 2H); 3.90-3.70 (m, 3H); 3.14-2.98 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 3H); 2.10-1.95 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 1H)。MS 499, 501 (MH⁺)。

1-[{4-[7-(3-乙炔基-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苄基}-(2-羟

基-丙基)-氨基]-丙-2-醇(化合物 61)

用 1-[(4-氨基-苄基)-(2-羟基-丙基)-氨基]-丙-2-醇替换化合物 1g。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.37 (br s, 1H); 9.77 (s, 1H); 9.07 (br s, 1H); 8.58 (s, 1H); 7.93-7.85 (m, 3H); 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1H); 7.60 (d, J=8.3 Hz, 2H); 7.39 (t, J=7.7 Hz, 1H); 7.23 (d, J=7.7 Hz, 1H); 4.56-4.36 (m, 2H); 4.29-4.04 (m, 3H); 3.24-2.85 (m, 4H); 1.23-1.03 (m, 6H)。MS 489 (MH⁺)。

*N*²-(4-[(2,2-二甲基-[1,3]二氧杂环戊烷-4-基甲基)-氨基]-甲基)-苄基)-*N*⁷-(3-乙炔基-苄基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 62)

用 4-[(2,2-二甲基-[1,3]二氧杂环戊烷-4-基甲基)-氨基]-甲基)-苄胺替换化合物 1g。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.25 (br s, 1H); 10.65 (s, 1H); 9.61 (br s, 1H); 9.35 (br s, 1H); 8.70 (s, 1H); 7.88-7.85 (m, 3H); 7.70 (d, J=7.9 Hz, 1H); 7.63 (d, J=8.6 Hz, 2H); 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H); 7.30 (d, J=7.9 Hz, 1H); 4.50-4.41 (m, 1H); 4.25 (s, 1H); 4.17 (br s, 2H); 4.06 (dd, J=8.7, 6.2 Hz, 1H); 3.75 (dd, J=8.7, 5.8 Hz, 1H); 3.11-3.03 (m, 1H); 2.92-2.89 (m, 1H); 1.37 (s, 3H); 1.30 (s, 3H)。MS 487 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-乙炔基-苄基)-*N*²-(4-[[甲基-(四氢-吡喃-4-基)-氨基]-甲基]-苄基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 63)

用(4-氨基-苄基)-甲基-(四氢-吡喃-4-基)-胺替换化合物 1g。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H); 9.60 (s, 1H); 9.38 (br s, 1H); 8.53 (s, 1H); 7.93-7.84 (m, 3H); 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H); 7.57 (d, J=8.8 Hz, 2H); 7.38 (t, J=8.1 Hz, 1H); 7.21 (d, J=8.1 Hz, 1H); 4.53-4.43 (m, 1H); 4.21 (s, 1H); 4.08-3.84 (m, 3H); 3.58-3.26 (m, 3H); 2.64 (s, 3H); 2.10-1.64 (m, 4H)。MS 471 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-乙炔基-苄基)-*N*²-(4-[(2*R*)-(四氢-呋喃-2-基甲基)-氨基]-甲基)-苄基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 64)

用 4-[(2*R*)-(四氢-呋喃-2-基甲基)-氨基]-甲基)-苄胺替换化合物 1g。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H); 9.61 (s,

1H); 8.89 (br s, 1H); 8.53 (s, 1H); 7.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.80 (t, J=2.0 Hz, 1H); 7.71 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H); 7.53 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.38 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7.21 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H); 4.19-4.05 (m, 3H); 3.81 (q, J=6.9 Hz, 1H); 3.73 (q, J=6.9 Hz, 1H); 3.11-2.98 (m, 1H); 2.95-2.79 (m, 1H); 2.07-1.95 (m, 1H); 1.91-1.79 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 1H)。MS 457 (MH⁺)。

*N*⁷-(4-氟-3-硝基-苯基)-*N*²-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 65)

用 4-吗啉-4-基甲基-苯胺替换化合物 1g, 用 4-氟-3-硝基-苯胺替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H); 9.89 (s, 2H); 9.80 (br s, 1H); 8.63 (dd, J=7.1, 3.4 Hz, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.22-8.16 (m, 1H); 7.89 (d, J=7.7 Hz, 2H); 7.60 (t, J=9.4 Hz, 2H); 7.54 (d, J=7.7 Hz, 2H); 7.54 (d, J=8.4 Hz, 2H); 4.35 (s, 2H); 4.01-3.94 (m, 2H) 3.67-3.58 (m, 2H); 3.33-3.25 (m, 2H); 3.18-3.07 (m, 2H)。MS 482 (MH⁺)。

3-{4-[7-(3-乙炔基-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苄基氨基}-丙-1,2-二醇(化合物 66)

化合物 62 用 1N HCl 的 THF 溶液脱保护, 分离后得到盐酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.12 (br s, 1H); 10.58 (br s, 1H); 9.25-9.16 (m, 1H); 9.06-8.90 (m, 1H); 8.71 (s, 1H); 7.88-7.84 (m, 3H); 7.71 (d, J=7.8 Hz, 1H); 7.64 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.45 (t, J=7.8 Hz, 1H); 7.32 (d, J=7.8 Hz, 1H); 4.27 (s, 1H); 4.18 (br s, 2H); 3.86-3.82 (m, 1H); 3.44 (dd, J=11.0, 4.8 Hz, 1H); 3.30 (dd, J=11.0, 6.6 Hz, 1H); 3.06-3.00 (m, 1H); 2.78-2.75 (m, 1H)。MS 447 (MH⁺)。

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(4-{{(2*R*)-(四氢-咪喃-2-基甲基)-氨基}-甲基}-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 67)

用 4-{{(2*R*)-(四氢-咪喃-2-基甲基)-氨基}-甲基}-苯胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.27 (br s, 1H); 9.78 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.02 (dd, J=6.8 Hz, 2.9 Hz, 1H); 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.65 (ddd, J=9.1 Hz, 4.2 Hz, 2.9

Hz, 1H); 7.54 (d, J=8.4 Hz, 2H); 7.43 (t, J=9.1 Hz, 1H); 4.25-4.07 (m, 3H); 3.81 (q, J=7.3 Hz, 1H); 3.73 (q, J=7.3 Hz, 1H); 3.10-2.99 (m, 1H); 2.95-2.81 (m, 1H); 2.08-1.96 (m, 1H); 1.91-1.79 (m, 2H); 1.62-1.49 (m, 1H).

MS 457, 459 (MH⁺).

*N*⁷-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-*N*²-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 68)

用 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯胺替换化合物 1g, 用 3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯胺替换化合物 1e。分离后得到盐酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.12 (br s, 1H); 10.59 (br s, 1H); 8.69 (s, 1H); 7.89 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.84 (d, J=2.4 Hz, 1H); 7.71 (d, J=8.5 Hz, 2H); 7.58-7.47 (m, 2H); 7.37-7.30 (m, 3H); 7.22 (dt, J=8.5, 2.6 Hz, 1H); 5.30 (s, 2H); 4.42-4.28 (m, 2H); 3.70-3.21 (m, 8H); 2.84 (s, 3H)。MS 590, 592 (MH⁺).

*N*⁷-(3-乙炔基-苯基)-*N*²-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 69)

用 3-氨基-6-甲氧基吡啶替换化合物 1g。分离后得到盐酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.11 (d, J=8.9 Hz, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1H); 7.47 (t, J=7.8 Hz, 1H); 7.37 (d, J=7.8 Hz, 1H); 6.97 (d, J=8.9 Hz, 1H); 4.29 (s, 1H); 3.18 (s, 3H)。MS 424 (MH⁺).

*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-*N*²-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 70)

用 6-甲氧基-吡啶-3-基胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后得到三氟乙酸盐。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H); 9.77 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.14 (d, J=8.4 Hz, 1H); 8.04 (d, J=6.4 Hz, 1H); 7.70-7.62 (m, 1H); 7.44 (t, J=8.4 Hz, 1H); 6.95 (d, J=6.4 Hz, 1H); 3.88 (s, 3 H)。MS 403, 405 (MH⁺).

*N*²-(6-氨基-吡啶-3-基)-*N*⁷-(3-氯-4-氟-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 71)

用吡啶-2,5-二胺替换化合物 1g, 用化合物 2g 替换化合物 1e。分离后

得到三氟乙酸盐。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.26 (br s, 1H); 9.68 (s, 1H); 8.69 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.03 (dd, $J=6.8, 2.7$ Hz, 1H); 7.97 (dd, $J=9.4, 2.4$ Hz, 1H); 7.91 (br s, 2H); 7.65 (ddd, $J=9.0, 4.4, 2.7$ Hz, 1H); 7.42 (t, $J=9.0$ Hz, 1H); 7.06 (d, $J=9.4$ Hz, 1H)。MS 388, 390 (MH^+)。

N^7 -(3-乙炔基-苯基)- N^2 -[6-(3-吗啉-4-基-丙氨基)-吡啶-3-基]-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 72)

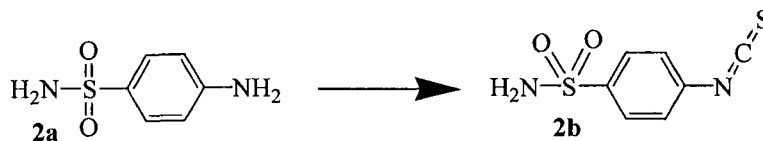
用 N^2 -(3-吗啉-4-基-丙基)-吡啶-2,5-二胺替换化合物 1g。分离后得到盐酸盐。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.30 (br s, 1H); 11.11 (br s, 1H); 10.36 (s, 1H); 8.96 (br s, 1H); 8.64 (s, 2H); 8.05 (dd, $J=9.6, 2.0$ Hz, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.41 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.20 (d, $J=9.6$ Hz, 1H); 4.23 (s, 1H); 4.00-3.79 (m, 4H); 3.60-3.00 (m, 8H); 2.08 (p, $J=7.2$ Hz, 2H)。MS 487 (MH^+)。

N^2 -[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]- N^7 -(4-苯氧基-苯基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 94)

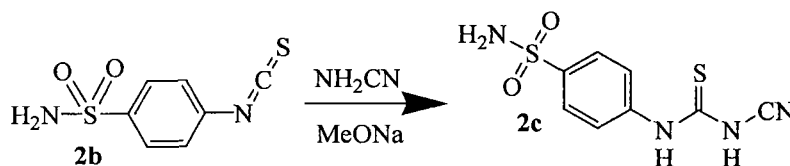
用 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯胺替换化合物 1g, 用 4-苯氧基-苯胺替换化合物 1e。分离后得到盐酸盐。LC/MS 524 (MH^+)。

实施例 2

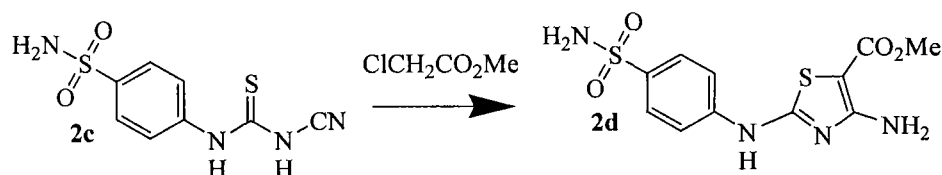
4-[7-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺
(化合物 73)



在浓盐酸(100ml)存在下, 使 4-氨基-苯磺酰胺化合物 2a (40g, 240mmol)的水(400ml)溶液与硫光气(26.8g, 240mmol)在室温下反应 30 分钟, 得到 4-异硫氰酸基-苯磺酰胺化合物 2b (收率 85%) (方法参见 McKee RL 和 Bost RW, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, 2506-7)。



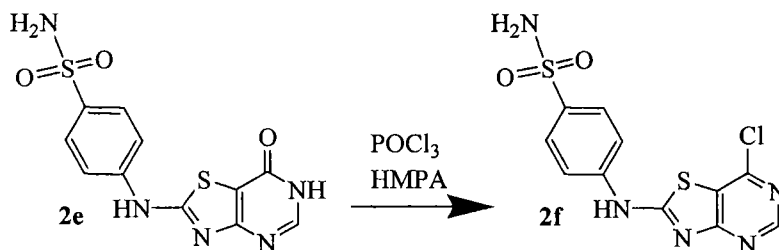
在 0℃下，将 MeONa 的甲醇溶液(25% (重量), 17.5ml, 75mmol) 滴加到化合物 **2b** (10.72g, 50mmol)和 NH₂CN (2.31g, 55mmol)与甲醇 (230ml)的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌直到不再检测到化合物 **2b** (约 3 小时)，原位得到 4-(氰基氨基硫代羰基)氨基-苯磺酰胺化合物 **2c**。



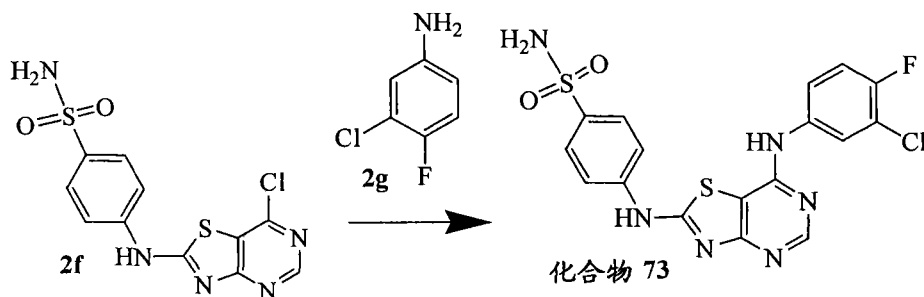
室温下，将氯乙酸甲酯(5.3ml, 1.2 当量)加到含有化合物 **2c** 的混合物中。将混合物加热至约 50-60℃并搅拌 3 小时，然后在室温下搅拌过夜。将混合物真空蒸发至干，残余固体用水、二氯甲烷和少量甲醇充分洗涤，得到 4-氨基-2-(4-氨基磺酰-苯氨基)-噻唑-5-甲酸甲酯化合物 **2d** (9.9g, 60%, 黄色粉状物)。¹H NMR ((CD₃)₂CO) δ 9.80 (s, br, 1H), 7.80 (m, 4H), 6.6 (s, br, 2H), 6.4 (s, br, 2H), 3.7 (s, 3H); MS 329 (M+H⁺), 351 (M+Na⁺)。



将乙酸酐(20 滴)加到化合物 **2d** (5g, 15.2mmol)与甲酰胺(25ml)的悬浮液中，在约 170-190℃下搅拌直到不再检测到原料(约 7 小时)。将混合物真空蒸发至干，所得固体用水、二氯甲烷和少量甲醇漂洗，得到 4-(7-氧代-6,7-二氢-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺化合物 **2e** (4.36g, 88%, 黄色或褐色固体)。¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 12.5 (s, br, 1H), 11.3 (s, br, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.2 (s, br, 2H); MS 324 (M+H⁺), 351 (M+Na⁺)。



在冰水浴中，将 POCl_3 (25ml) 滴加到化合物 **2e** (4.315g, 13.3mmol) 的 HMPA (25ml) 溶液中。将混合物在约 70-80°C 下搅拌约 4 小时。在室温下，加入 POCl_3 (50ml)，将混合物于 70-80°C 搅拌过夜，然后真空浓缩。将残余物放到冰水浴中，小心加入冰水。经真空过滤收集固体，然后用水和二氯甲烷漂洗，得到粗制的黄绿色固体 (3.27g, 69%)。固体用柱色谱法纯化(用 10% 甲醇:二氯甲烷混合物洗脱)，得到 4-(7-氯-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺化合物 **2f**，为黄色粉状物。 $^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.8 (s, br, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 7.3 (s, br, 2H); MS 342 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



将化合物 **2f** (68mg, 0.2mmol) 和 3-氯-4-氟-苯胺化合物 **2g** (58mg, 0.4mmol) 与丁氧基乙醇(1ml) 的悬浮液于约 180°C 搅拌约 6 小时，然后真空蒸发至干。所得固体依次用水和二氯甲烷漂洗，得到化合物 **73** (21mg, 20%，黄色固体)。 $^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 10.3 (s, br, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.0 (m, 3H), 7.9 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 6.5 (s, 2H); MS 451 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

采用实施例 2 的方法，改变所用的原料、试剂和条件，本领域技术人员可以制备本发明的其它代表性化合物，包括但不限于：

4-[7-(3-氯-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 74)
用 3-氯-苯胺替换化合物 **2g** (28%); $^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.4 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.0-7.85 (m, 5H), 7.70 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.10 (d, 1H); MS 433 (MH^+).

4-[7-(2,6-二氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 75)

用 2,6-二氟-苯胺替换化合物 **2g** (37%); $^1\text{H NMR}$ ((CD_3OD)) δ 8.6 (s, 1H), 7.9 (m, 4H), 7.5 (m, 1H), 7.2 (m, 2H); MS 435 (MH^+).

4-[7-(4-氯-2-氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 76)

用 4-氯-2-氟-苯胺替换化合物 **2g** (14%); $^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 10.3 (s, br, 1H), 8.5 (m, 2H), 8.0 (m, 3H), 7.9 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 6.5 (s, 2H); MS 451 (MH^+).

4-[7-(4-溴-2-氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 77)

用 4-溴-2-氟-苯胺替换化合物 **2g** (13%); $^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 10.4 (s, br, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 7.8 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 6.5 (s, 2H); MS 496 (MH^+).

4-[7-(3-溴-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 78)

用 3-溴-苯胺替换化合物 **2g** (31%); $^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.3 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.30 (m, 4H); MS 477 (MH^+).

4-[7-(3-甲基-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 79)

用间甲苯胺替换化合物 **2g** (44%); $^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.3 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.30 (m, 3H), 6.9 (d, 1H), 2.3 (s, 3H); MS 413 (MH^+).

4-[7-(苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 80)

用苯胺替换化合物 **2g** (44%); $^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.3 (s, 1H), 9.5 (s,

1H), 8.5 (s, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.4 (t, 2H), 7.3 (s, 2H), 7.1 (t, 1H); MS 399 (MH⁺).

4-[7-(3,5-二氯-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 **81**)

用 3,5-二氯-苯胺替换化合物 **2g** (11%); ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.90 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.14 (t, 1H); MS 468 (MH⁺).

4-[7-(4-溴-3-氯-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 **82**)

用 4-溴-3-氯-苯胺替换化合物 **2g** (20%); ¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 11.35 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.28 (s, 2H); MS 512 (MH⁺).

4-[7-(3-氯-4-(吗啉-4-基)-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 **83**)

用 3-氯-4-吗啉-4-基-苯胺替换化合物 **2g** (51%); ¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 11.35 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.28 (s, 2H); MS 519 (MH⁺).

4-[7-(3-(吗啉-4-基)甲基-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 **84**)

用 甲基-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺替换化合物 **2g** (20%); ¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 11.35 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 3.58 (t, J = 8.9 Hz, 4H); MS 498 (MH⁺).

4-[7-(4-(吗啉-4-基)乙基-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 **85**)

用 乙基-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺替换化合物 **2g** (46%); ¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 11.35 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.21 (d, 2H), 3.58 (t, 4H), 2.73 (t, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.43 (s, 4H); MS 512 (MH⁺).

4-[7-(4-(吗啉-4-基)-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 86)

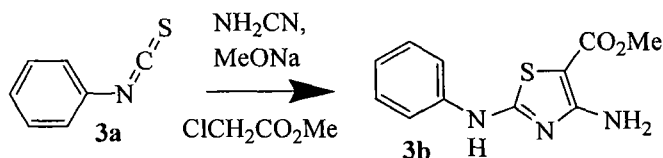
用 4-吗啉-4-基-苯胺替换化合物 2g (17%); ^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.25 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.27 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 3.75 (t, 4H), 3.11 (t, 4H); MS 484 (MH^+).

4-[7-(4-甲氧基-3-(吗啉-4-基)甲基-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 87)

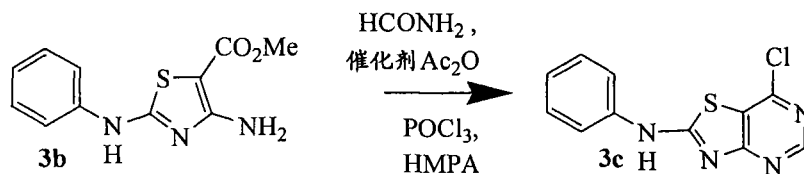
用(4-甲氧基-3-吗啉-4-基-苯基)-甲基-胺替换化合物 2g (36%); ^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.21 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.57 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.42 (s, 4H); MS (ESI) 528 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 3

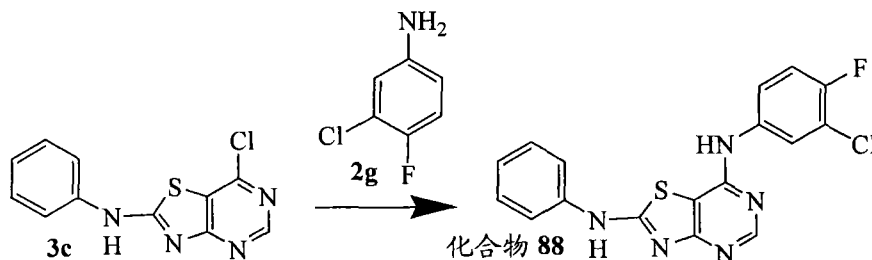
N^7 -(3-氯-4-氟-苯基)- N^2 -苯基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 88)



在 0°C 下, 将 0.5M 甲醇钠的甲醇溶液(44.4ml, 22.19mmol)滴加到异硫氰酸基-苯化合物 3a (2.0g, 14.79mmol)和 NH_2CN (0.684g, 16.27mmol)与甲醇(50ml)的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌直到不再检测到化合物 3a (约 3 小时)。在室温下加入氯乙酸甲酯(1.56ml, 17.75mmol), 将混合物加热至 $50\text{-}60^\circ\text{C}$, 并在 $50\text{-}60^\circ\text{C}$ 下搅拌约 3 小时, 然后在室温下搅拌过夜。将混合物真空蒸发至干, 所得固体用水、二氯甲烷和少量甲醇充分洗涤, 得到 4-氨基-2-苯氨基-噻唑-5-甲酸甲酯化合物 3b (1.12g, 60%, 黄色粉状物)。MS 250 ($\text{M}+\text{H}^+$), 248 ($\text{M}-\text{H}^+$).



将催化量的 Ac_2O (乙酸酐) (25 滴) 加到化合物 **3b** (5.33g, 21.4mmol) 与 HCONH_2 (甲酰胺) (25ml) 的悬浮液中, 将混合物于 180°C 搅拌约 16 小时。混合物经蒸馏浓缩, 将残余固体悬浮于 POCl_3 (100ml) 中, 于 80°C 搅拌 16 小时。将混合物真空蒸发至干, 通过柱色谱法纯化(2%甲醇:二氯甲烷), 得到(7-氯-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基)-苯基-胺化合物 **3c** (0.402g, 收率 29%, 黄色固体)。MS 263 ($\text{M}+\text{H}^+$), 261 ($\text{M}-\text{H}^+$)。



将化合物 **3c** (39.5mg, 0.15mmol) 和 3-氯-4-氟-苯胺化合物 **2g** (43.8mg, 0.30mmol) 与丁氧基乙醇(1ml) 的悬浮液于约 180°C 搅拌约 6 小时, 然后真空蒸发至干。所得固体依次用水和二氯甲烷漂洗, 得到化合物 **88** (37.9mg, 68%, 白色固体)。 ^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.15 (t, 1H); MS 372 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

用实施例 3 的方法, 改变所用的原料、试剂和条件, 本领域技术人员可以制备本发明的其它代表性化合物, 包括但不限于:

N^7 -(3-氯-苯基)- N^2 -苯基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 **89**)

用 3-氯-苯胺替换化合物 **2g** (68%); ^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.00 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.12 (m, 2H); MS 354 ($\text{M}+\text{H}^+$), 352 ($\text{M}-\text{H}^+$)。

N^7 -(3-溴-苯基)- N^2 -苯基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 **90**)

用 3-溴-苯胺替换化合物 **2g** (51%); ^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.00 (s,

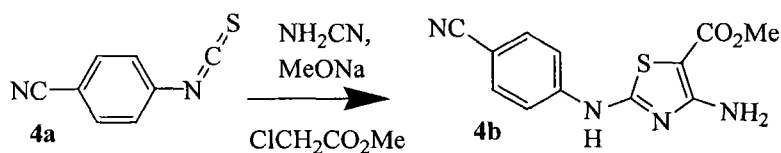
1H), 9.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.42 (t, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.12 (t, 1H); MS 398 (M+H⁺).

*N*⁷-(3,5-二氯-苯基)-*N*²-苯基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二胺(化合物 91)

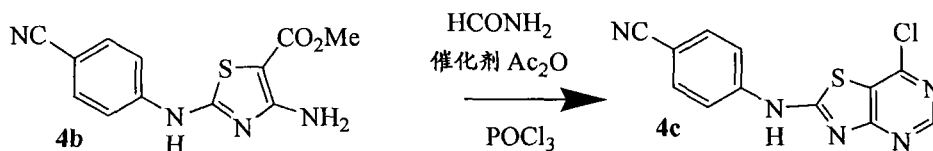
用 3,5-二氯-苯胺替换化合物 2g (32%); ¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 11.00 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.13 (t, 1H); MS 387 (M-H⁺).

实施例 4

4-[7-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯甲腈(化合物 92)

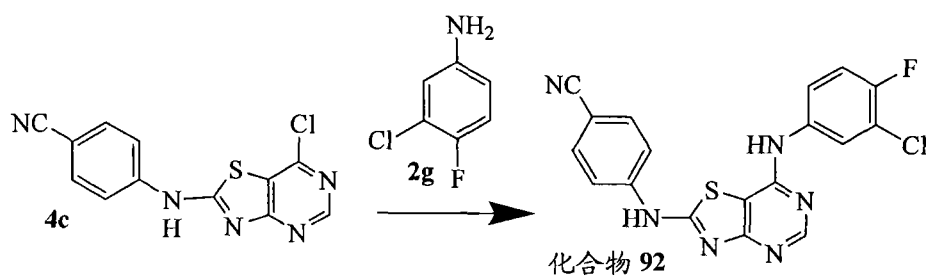


在 0°C 下, 将 MeONa 的甲醇溶液(25% (重量), 2.0ml, 9.36mmol)滴加到 4-异硫氰酸基-苯甲腈化合物 4a (1.0g, 6.24mmol)和 NH₂CN (0.289g, 6.87mmol)与甲醇(25ml)的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌直到不再检测到化合物 4a (约 3 小时)。在室温下, 加入氯乙酸甲酯(0.657ml, 7.49mmol), 将混合物于 50-60°C 搅拌 3 小时, 然后在室温下过夜。将混合物真空蒸发至干后, 残余固体用水、二氯甲烷和少量甲醇充分洗涤, 得到 4-氨基-2-(4-氨基-苯氨基)-噻唑-5-甲酸甲酯化合物 4b (1.06g, 62%, 黄色粉状物)。MS 273 (M-H⁺).



将乙酸酐(25 滴)加到化合物 4b (1.062g, 3.87mmol)与甲酰胺(25ml)的悬浮液中。将混合物于 180°C 搅拌 16 小时, 经蒸馏浓缩后, 将残余固体悬浮于 POCl₃ (100ml), 在 80°C 下搅拌 16 小时。真空蒸发至干后, 用柱色谱法纯化(2%甲醇:二氯甲烷), 得到 4-(7-氯-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基)-苯甲腈化合物 4c (0.120g, 收率 11%, 黄

色固体)。MS 286 (M-H⁺)。



将化合物 **4c** (50.0mg, 0.17mmol)和 3-氯-4-氟-苯胺化合物 **2g** (43.8mg, 0.30mmol)与丁氧基乙醇(1ml)的悬浮液于约 180℃搅拌约 6 小时, 然后真空蒸发至干。所得固体依次用水和二氯甲烷漂洗, 得到化合物 **92** (31.6mg, 46%, 灰白色固体)。¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 11.42 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.42 (t, 1H); MS 395 (M-H⁺)。

采用实施例 4 的方法, 改变所用的原料、试剂和条件, 本领域技术人员可以制备本发明的其它代表性化合物, 包括但不限于:

4-[7-(3-氯-苯氨基)-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-苯甲腈(化合物 **93**)
用 3-氯-苯胺替换化合物 **2g** (52%)。¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 11.42 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.87 (d, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.13 (m, 1H); MS 377 (M-H⁺)。

生物学实施例

采用下面的方法测定化合物治疗或者改善蛋白激酶介导的疾病的能力。

实施例 5

EGFR 激酶测定

所用 EGFR 激酶是谷胱甘肽-S-转移酶(GST)与经 PCR 扩增的 EGFR (NM_005228)胞内部分的融合物。EGFR 的胞内部分开始于核苷酸 2189 (对应于氨基酸 667), 结束于终止密码子。该部分用将λ attB 序列加至两端的引物经 PCR 进行扩增, 重组到进入载体上, 然后重组到 GST 目的载体上(参见 Gateway Technologies Manual,

Invitrogen Corporation, Carlsbad, California).

将目的载体与 DH10BAC 菌株重组以产生重组杆粒。将重组杆粒转染至 Sf 9 细胞, 收集含有杆状病毒的上清液。用被病毒株感染的大量 Sf 9 细胞培养物, 进行 GSTEGFR 蛋白质纯化。适当时间后, 收集细胞, 使之裂解。然后用谷胱甘肽-琼脂糖凝胶柱, 从裂解物中纯化出 GSTEGFR (参见 Amersham Biosciences, Buckinghamshire, United Kingdom)。

将 1X PBS 缓冲液与 12 倍摩尔体积以上的磺基-NHS-LC-生物素一起在冰中保温至少 2 小时, 在缓冲液中通过使 polyGluTyr (128mg) (Sigma, St. Louis, Missouri) 生物素化, 来制备 EGFR 底物。在凝胶过滤柱中, 从生物素化 polyGluTyr 中分离出游离生物素。

将 10X 激酶缓冲液(500mM Tris (pH 8.0)、100mM 氯化镁和 1mM 钒酸钠)、DTT (最终 1mM, 得自 500mM 母液)、ATP (最终 5 μ M, 得自 10mM 母液)、生物素化 polyGluTyr (10 μ g/ μ l 母液)、 γ -³³P ATP (10 μ Ci/ μ l 母液)与水的混合物加到链霉抗生物素 Flashplate (Streptavidin Flashplate) (Perkin Elmer, Wellesley, MA)的各孔中 (90 μ l/孔)。

将试验化合物的 100% DMSO 溶液(2 μ l)加到适当孔中。将经稀释的 GSTEGFR (按 1:300 稀释于 50mM Tris (pH 8.0)和 0.1%牛血清白蛋白中) (10 μ l)加到各孔中开始反应。

将各板在 30 $^{\circ}$ C 下温育 1 小时, 同时振荡。除去反应物, 各板依次用 1X PBS 终止缓冲液(300 μ l, 不含镁和钙)和 100mM EDTA 洗涤三次。最后一次洗涤后, 将同样的终止缓冲液(200 μ l)加至各孔。然后将各板密封, 用 TopCount 闪烁计数器读数。

以从 200 μ M 开始按半对数稀释的 16 种浓度, 用一式三份对试验化合物进行测定。测定实验中各板的最大信号和最小信号。根据下列公式计算试验化合物的抑制百分比:

$$\left[\frac{(\text{最大信号} - \text{试验化合物})}{(\text{最大信号} - \text{最小信号})} \right] (100) = \% \text{ 抑制}$$

对于一系列的试验浓度，将抑制百分比对指定化合物试验浓度的对数作图，求出 IC_{50} 。 IC_{50} 结果见表 1。对于无 IC_{50} 的化合物，给出了试验浓度为 $2\mu\text{M}$ 时的抑制百分比结果。

表 1

EGFR IC_{50} (nM)

| 化合物 | IC_{50} (平均值) | 化合物 | IC_{50} (平均值) |
|-----|-----------------|-----|-----------------|
| 1 | 44 | 48 | 9 |
| 2 | 8.9 | 49 | 11.8 |
| 3 | 119 | 50 | 13 |
| 4 | 21.7 | 51 | 918 |
| 5 | 18.4 | 52 | 698 |
| 6 | 20 | 53 | 7.73 |
| 7 | 13 | 54 | 10 |
| 8 | 34.7 | 55 | 8.25 |
| 9 | 18 | 56 | 36 |
| 10 | 12.3 | 57 | 7 |
| 11 | 12.8 | 58 | 6.5 |
| 12 | 117 | 59 | 11 |
| 13 | 95 | 60 | 23.9 |
| 14 | 59.4 | 61 | 27.5 |
| 15 | 90.1 | 62 | 6.95 |
| 16 | 165 | 63 | 10.7 |
| 17 | 4.2 | 64 | 3.96 |
| 18 | 15.4 | 65 | 43.4 |
| 19 | 6 | 66 | 7.28 |
| 20 | 49.3 | 67 | 3.7 |
| 21 | 13.3 | 68 | 20.3 |
| 22 | 9.3 | 69 | 28.6 |
| 23 | 6.3 | 70 | 19.6 |
| 24 | 21.6 | 71 | 44 |
| 25 | 10.9 | 72 | 28.2 |
| 26 | 11.8 | 73 | 9.52 |
| 27 | 15 | 74 | 6.6 |
| 28 | 57 | 75 | 187 |
| 29 | 27.8 | 76 | 40.2 |
| 30 | 5.5 | 77 | 87 |

| | | | |
|----|------|----|-------|
| 31 | 10.3 | 78 | 10.5 |
| 32 | 20.8 | 79 | 14.3 |
| 33 | 25.3 | 80 | 82.5 |
| 34 | 6.4 | 81 | 116 |
| 35 | 30 | 82 | 5 |
| 36 | 1019 | 83 | 3800 |
| 37 | 25.3 | 84 | 3300 |
| 38 | 28.5 | 85 | 10100 |
| 39 | 2.5 | 86 | 17900 |
| 40 | 9 | 87 | 13% |
| 41 | 10 | 88 | 59.3 |
| 42 | 5.42 | 89 | 27.1 |
| 43 | 7.8 | 90 | 16.5 |
| 44 | 10 | 91 | 733 |
| 45 | 22.5 | 92 | 15.4 |
| 46 | 15.5 | 93 | 25.5 |
| 47 | 18.2 | 94 | 319 |

实施例 6

c-Src 激酶测定

将 10X 激酶缓冲液(80mM MOPS (pH 7.0)、2mM EDTA 和 100mM 氯化镁)、ATP (最终 5 μ M, 得自 10mM 母液)、Cdc2 肽 KVEKIGEGTYGVVYK (最终 100 μ M, 得自 2.5mM 母液)、 γ -³³P ATP (10 μ Ci/ μ l 母液)和水(20 μ l/孔)的混合物加到链霉抗生物素 Flashplate 各孔中。

将试验化合物的 100% DMSO 溶液(0.5 μ l)加到适当孔中。将经稀释的 c-Src 激酶(人) (Upstate Biotechnology, Lake Placid, New York) (稀释于由 20mM MOPS (pH 7.0)、1mM EDTA、 β -巯基乙醇(0.1%)、Brij-35 (0.01%)、甘油(5%)和 1mg/ml 牛血清白蛋白组成的缓冲液) (2.5 μ l)加到各孔以开始反应。将反应板在 30 $^{\circ}$ C 下温育 40 分钟。加入 3%磷酸溶液(5 μ l)终止反应。将反应产物(10 μ l)放入 P30 filtermat 中, 在磷酸(75mM)中洗涤 5 分钟。洗涤程序再重复两次后, 最后一次在甲醇中洗涤。然后使各板干燥, 密封, 加入 30 μ l 闪烁液后, 用 TopCount 闪烁计数器读数。

按照实施例 5 所述方法，求出抑制百分比。所测化合物的结果见表 2，试验浓度为 1 μ M。

表 2

C-Src %抑制

| 化合物 | %抑制 |
|-----|-----|
| 64 | 21% |
| 66 | 15% |
| 73 | 65% |

实施例 7**Lyn 激酶测定**

将 10X 激酶缓冲液(500mM MOPS (pH 7.5)、1mM EGTA、1mM 钒酸钠、1% β -巯基乙醇和 100mM 乙酸镁)、ATP (最终 5 μ M, 得自 10mM 母液)、polyGluTyr (最终 0.1mg/ml, 得自 1mg/ml 母液)、 γ -³³P ATP (10 μ Ci/ μ l 母液)和水(20 μ l/孔)的混合物加到链霉抗生物素 Flashplate 的各孔中。

将试验化合物的 100% DMSO 溶液(0.5 μ l)加到适当孔中。将经稀释的 Lyn 激酶(人) (Upstate Biotechnology, Lake Placid, New York) (稀释于由 50mM Tris (pH 7.5)、0.1mM EGTA、钒酸钠(0.1mM)、 β -巯基乙醇(0.1%)和 1mg/ml 牛血清白蛋白组成的缓冲液) (2.5 μ l)加到各孔以开始反应。

将反应板在 30 $^{\circ}$ C 下温育 40 分钟。加入 3%磷酸溶液(5 μ l)终止反应。将反应产物(10 μ l)放入 P30 filtermat 中，在磷酸(75mM)中洗涤 5 分钟。洗涤程序再重复两次后，最后一次在甲醇中洗涤。然后将各板干燥，密封，加入 30 μ l 闪烁液后，用 TopCount 闪烁计数器读数。

按照实施例 5 所述方法，求出抑制百分比。所测化合物的结果见表 3，试验浓度为 1 μ M。

表 3

Lyn %抑制

| 化合物 | %抑制 |
|-----|-----|
| 64 | 17% |
| 66 | 25% |

实施例 8

HER-2 激酶测定

所用 HER-2 激酶在 Proqinase (Freiburg, Germany) 上, 从由 GST (谷胱甘肽-S-转移酶)、HIS6-凝血酶和编码 HER-2 氨基酸 679-1255 的核苷酸组成的融合物的构建体中纯化出来。

将 10X 激酶反应缓冲液(600mM HEPES (pH 7.5)、30mM 氯化镁、0.03mM 钒酸钠和 500 μ g/ml PEG 20,000)、DTT (最终 1.2mM, 得自 10mM 母液)、ATP (1 μ M, 得自 10mM 母液)、生物素化 polyGluTyr (最终 1.5ng/ μ l, 得自 Upstate Biotechnologies, Lake Placid, New York 制备的 1 μ g/ μ l 母液)、二氯化锰(最终 3mM, 得自 1M 母液)、 γ -³³P-ATP (10 μ Ci/ μ l 母液)和水的混合物(70 μ l/孔)加到链霉抗生物素 Flashplate (Cat. # SMP103, NEN, Boston, MA)各孔中。

将试验化合物母液(1 μ l)加到适当的孔中。加入稀释的 GSTHER2 激酶(6.7ng/ μ l, 稀释于 50mM Tris-HCl (pH 8.0)和 0.1%牛血清白蛋白) (30 μ l) (总量为 200ng/孔)以开始反应。

将反应板于 30 $^{\circ}$ C 温育 1 小时。从板孔中吸出反应混合物终止反应, 各孔用 1X PBS 终止缓冲液(300 μ l)和 100mM EDTA 洗涤三次。最后一次洗涤后, 再次将同样的终止缓冲液(200 μ l)加到各孔中。然后将板密封, 用 TopCount 闪烁计数器读数。

按照实施例 5 所述方法求出 IC₅₀。IC₅₀ 结果见表 4。

表 4

| Her-2 IC ₅₀ (μM) | |
|-----------------------------|------------------|
| 化合物 | IC ₅₀ |
| 68 | 0.276 |
| 94 | 1.87 |

实施例 9**c-Abl 激酶测定**

将 10X 激酶缓冲液(80mM MOPS (pH 7.0)、2mM EDTA 和 100mM 乙酸镁)、ATP (最终 5μM, 得自 10mM 母液)、肽 EAIYAAPFAKKK (最终 50μM, 得自 0.5mM 母液)、 γ -³³P ATP (10μCi/μl 母液)和水的混合物加到链霉抗生物素 Flashplate 各孔(20μl/孔)中。

将试验化合物的 100% DMSO 溶液(0.5μl)加到适当孔中。将稀释的 c-Abl 激酶(人) (Upstate Biotechnology, Lake Placid, New York) (稀释于由 20mM MOPS (pH 7.0)、1mM EDTA、β-巯基乙醇(0.1%)、Brij-35 (0.01%)、甘油(5%)和 1mg/ml 牛血清白蛋白组成的缓冲液) (2.5μl)加到各孔以开始反应。

将反应板在 30°C 下温育 40 分钟。加入 3%磷酸溶液(5μl)终止反应。将反应产物(10μl)放入 P30 filtermat 中, 在磷酸(75mM)中洗涤 5 分钟。洗涤程序再重复两次后, 最后一次在甲醇中洗涤。然后将各板干燥, 密封, 加入 30μl 闪烁液后用 TopCount 闪烁计数器读数。

按照实施例 5 所述方法, 求出化合物 64 的 1%抑制百分比数值, 试验浓度为 1μM。

实施例 10**细胞增殖抑制测定**

在从来源于数种组织的癌所衍生的细胞系中, 通过测量掺入新合成 DNA 的 ¹⁴C-标记胸苷, 来测定试验化合物抑制细胞增殖失调的

能力。因此，测定化合物对具有多种表型细胞的抗增殖性作用。

癌细胞系包括例如 HeLa 宫颈腺癌(美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection (ATCC)) Virginia, 保藏号 CCL-2)、A375 恶性黑素瘤(ATCC CRL-1619)、SK-OV-3 卵巢腺癌(ATCC HTB-77)、HCT-116 结肠癌(CCL-247), PC-3 前列腺腺癌(ATCC CRL-1435)和 MDA-MB-231 (Xenogen Corp.)。

癌细胞用胰蛋白酶消化并计数。将细胞(读数 3000-8000)加到 96 孔 CytoStar 组织培养处理的闪烁微量板(CytoStar tissue culture treated scintillating microplate) (Amersham #RPNQ0160)的各孔中, 板内装有完全培养基(100 μ l), 然后在 37 $^{\circ}$ C、含有 5% CO₂ 的惰性气氛下, 将装有完全培养基的板温育 24 小时。将试验化合物的 100% DMSO 溶液(1 μ l)加到各板试验孔中, 仅加 DMSO 到对照孔中。在 37 $^{\circ}$ C、含有 5% CO₂ 的气氛中, 将装有完全培养基的板再次温育 24 小时。

然后将等分的甲基 ¹⁴C-胸苷(56mCi/mmol) (NEN #NEC568 或 Amersham #CFA532)与完全培养基(20 μ l, 使之成为 0.2 μ Ci/孔)的溶液加到各孔中, 在 37 $^{\circ}$ C、含有 5% CO₂ 的气氛下, 将板温育第三个 24 小时。然后弃去板中的内容物, 板用 PBS (200 μ l)洗涤两次后, 将 PBS (200 μ l)加到各孔中。将板密封, 用 Packard Top Count 定量测定甲基 ¹⁴C-胸苷掺入的程度。

HeLa 和 A375 细胞增殖抑制 IC₅₀ (μ M)

| 化合物 | HeLa | A375 |
|-----|-------|-------|
| 18 | >100 | >100 |
| 68 | 2.189 | 2.031 |

SK-OV-3 细胞增殖抑制 IC₅₀ (μM)

| 化合物 | SK-OV-3 |
|-----|---------|
| 2 | 0.49 |
| 4 | 0.62 |
| 10 | 0.56 |
| 11 | 0.6 |
| 17 | 0.62 |
| 18 | 0.57 |

SK-OV-3 细胞迁移抑制 IC₅₀ (μM)

| 化合物 | SK-OV-3 迁移 |
|-----|---------------------|
| 4 | 0.735、0.520 |
| 18 | 0.186, 0.156, 0.141 |
| 31 | 0.138, 0.180, 0.191 |
| 32 | >5 |
| 33 | 0.252 |
| 34 | 0.210 |
| 35 | 0.474, 0.380 |

HCT-116 细胞增殖抑制 IC₅₀ (μM)

| 化合物 | HCT-116 |
|-----|---------|
| 18 | >100 |
| 68 | 3.085 |

实施例 11**体内模型 - 肿瘤生长的抑制**

将人肿瘤细胞植入无胸腺小鼠后肋，给予试验化合物，然后定量测定肿瘤大小的任何变化，对试验化合物抑制人肿瘤细胞生长失调的能力进行体内评价。

将人表皮样 A431 癌细胞(读数 10⁶)经皮下植入雌性无胸腺小鼠(Charles River)的后肋，使之生长 6-10 天。建立可测量肿瘤后(用基线测径规测量)，在 30 天时间内，每天给予动物口服剂量的试验化合物

(溶于 10% solutol)。每五天测量肿瘤大小，将药物治疗动物与溶媒治疗动物进行比较，确定抑制程度。

这种方法的变动方法包括腹膜内注射或静脉内输注作为给药途径，单独给予试验化合物或者给予联合治疗。

虽然上述说明书教导了本发明的原理，同时用实施例举例予以说明，但应当理解的是在将本发明付诸实施时包括所有常见的改变、改写和修改，这些也落入所附权利要求书及其等同内容的范围内。

在整个说明书中，引用了各种出版物。这些出版物的内容在此通过引用结合到本申请中，以便更全面地描述本发明所涉及领域的现状。