



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104024246 B

(45) 授权公告日 2016.03.02

(21) 申请号 201380004705.4

(22) 申请日 2013.03.27

(66) 本国优先权数据  
201210083444.7 2012.03.27 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2014.07.02

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/CN2013/073290 2013.03.27

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02013/143466 ZH 2013.10.03

(73) 专利权人 广东东阳光药业有限公司  
地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工业园工业北路1号

(72) 发明人 张英俊 刘兵 张健存 张吉泉  
杨学绮 李燕平

A61P 7/00(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

(56) 对比文件  
CN 1675199 A, 2005.09.28, 权利要求 33, 1.  
CN 101675041 A, 2010.03.17, 权利要求 1, 46.  
CN 101675041 A, 2010.03.17, 权利要求 1, 46.  
CN 101316587 A, 2008.12.03, 权利要求 2 中化合物 31.  
CN 101870690 A, 2010.10.27, 全文.

审查员 崔永涛

(51) Int. Cl.  
C07D 403/12(2006.01)  
C07D 491/056(2006.01)  
A61K 31/506(2006.01)  
A61K 31/5377(2006.01)

权利要求书3页 说明书41页

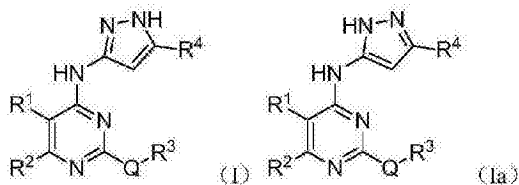
(54) 发明名称

作为欧若拉激酶抑制剂的取代嘧啶衍生物

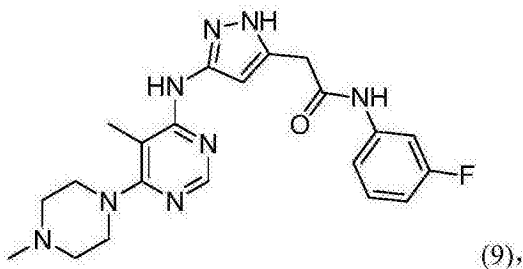
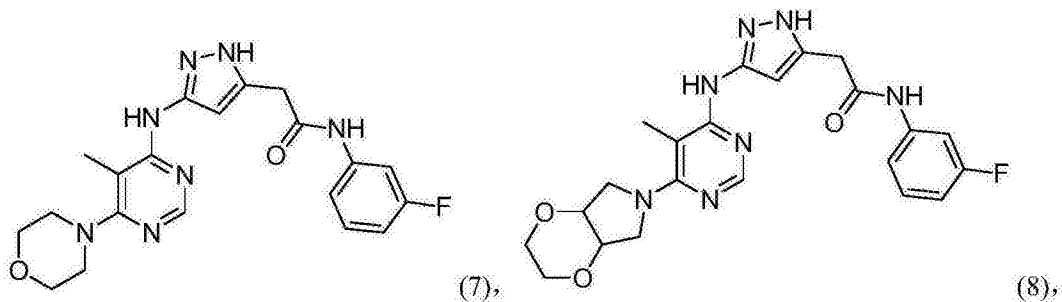
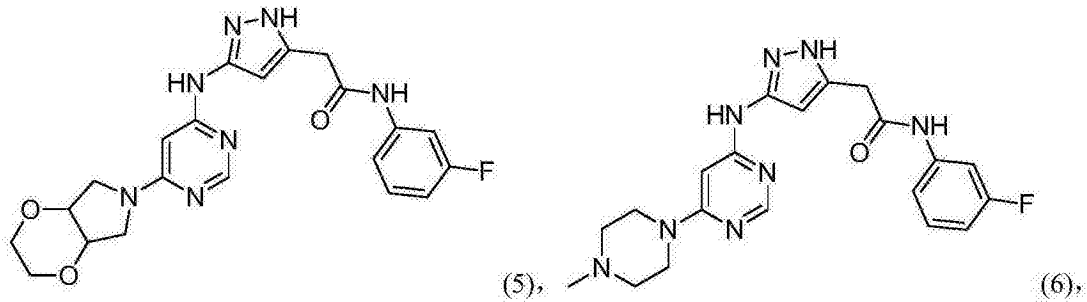
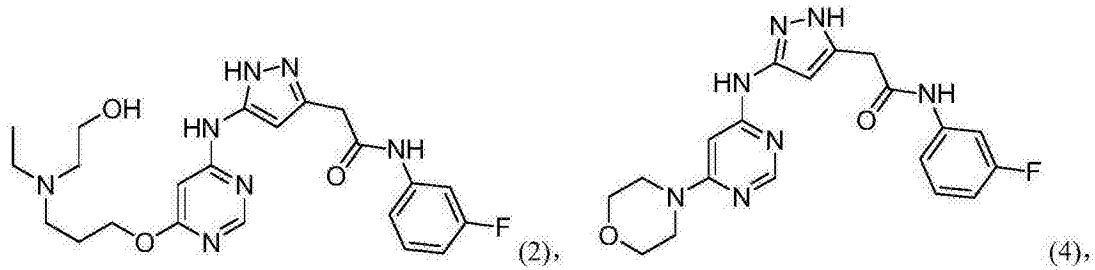
(57) 摘要

本发明涉及用于抑制欧若拉激酶的如式 (I) 或 (Ia) 所示的取代嘧啶类衍生物及其互变异构体、水合物、溶剂化物、酯或药学上可接受的盐, 和含有这些化合物作为活性成分的药物组合物, 以及所述化合物及其药物组合物来制备用于防护, 处理, 治疗或减轻患者增殖性疾病的药物的用途。

CN 104024246 B







或其互变异构体, 药学上可接受的盐。

5. 一种药物组合物, 包含一种如权利要求 1-4 任一所述的化合物及其药学上可接受的载体, 赋形剂, 稀释剂, 媒介物或它们的组合。

6. 一种使用如权利要求 1-4 任一所述的化合物或权利要求 5 所述的药物组合物来制备作为抑制欧若拉激酶药物的用途。

7. 如权利要求 6 所述的用途, 其中欧若拉激酶是欧若拉 -A 激酶。

8. 如权利要求 6 所述的用途, 其中欧若拉激酶是欧若拉 -B 激酶。

9. 一种使用如权利要求 1-4 任一所述的化合物或权利要求 5 所述的药物组合物来制备用于防护, 处理, 治疗或减轻患者增殖性疾病的药物的用途。

10. 如权利要求 9 所述的用途, 其中所述增殖性疾病是指结直肠癌, 胃癌, 乳腺癌, 肺癌, 肝癌, 前列腺癌, 胰腺癌, 甲状腺癌, 肾癌, 脑瘤, 颈癌, CNS ( 中枢神经系统 ) 的癌症, 恶性胶质瘤, 骨髓增生病, 淋巴瘤, 非淋巴网状系统肿瘤, 孤立性浆细胞瘤, 结肠癌, 直肠癌, 小细胞肺癌, 神经母细胞瘤, 神经内分泌细胞肿瘤, 胰岛细胞瘤, 甲状腺髓样癌, 黑色素瘤, 视网膜母细胞瘤, 子宫癌, 卵巢癌, 头颈部鳞癌, 消化道恶性肿瘤, 非小细胞肺癌, 宫颈癌, 睾丸肿

瘤或膀胱癌。

## 作为欧若拉激酶抑制剂的取代嘧啶衍生物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及用于治疗某些疾病,特别是增殖性疾病如癌症,以及制备用于治疗增殖性疾病的药物的某些新型嘧啶化合物及其制备方法,以及含有其作为活性成分的药物组合物。

### [0002] 发明背景

[0003] 癌症以及其它高增殖性疾病的特征是不受控制的细胞增殖。细胞增殖正常调节的丧失通常是由于调控整个细胞周期进行的细胞通道的基因受到损伤而发生。

[0004] 研究表明,在真核细胞中,蛋白磷酸化的有序级联控制着细胞周期。目前已经鉴定出在此级联中具有重要作用的几个家族的蛋白酶。与正常组织相比,许多上述激酶的活性在人肿瘤中明显增加。这可能是由于蛋白质表达水平提高或者辅助激活蛋白或抑制蛋白的表达发生变化所导致。

[0005] 最先鉴定并被广泛研究的细胞周期调节因子是细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK),特异性 CDK 在特定时间的活性对于引发以及协助整个细胞周期的进程是不可或缺的。例如,CDK4 蛋白似乎通过使成视网膜细胞癌基因产物 pRb 磷酸化而控制进入细胞周期 (G0-G1-S 转换)。该刺激转录因子 E2F 从 pRb 释放,然后 E2F 起作用,增加进入 S 期所必须的基因转录。CDK4 通过结合配对蛋白细胞周期蛋白 D 而刺激其催化活性。癌症与细胞之间存在直接联系的最初证据之一是在许多人肿瘤中观测到细胞周期蛋白 D1 基因被扩增并且细胞周期蛋白 D 浓度增高 (参见 Science, 1996, 274, 1672-1677, Sherr 等)。其它研究 (参见 Nature Medicine, 1997, 3, 231-234, Loda 等) 也已证实 CDK 功能的负调节因子在人肿瘤中通常是负调节或缺失,导致这些激酶被不适当激活。

[0006] 最近鉴定出结构上不同于 CDK 家庭的蛋白激酶,它在调节细胞周期中具有关键作用,似乎对于肿瘤形成也很重要。这些激酶包括新鉴定的果蝇属欧若拉 (*Drosophila aurora*) 和酿酒酵母 (*S. cerevisiae*) Ipl1 蛋白的人同源物。这些基因的三种人同源物欧若拉 -A、欧若拉 -B 和欧若拉 -C (Aurora-A、Aurora-B 和 Aurora-C) 编码调节细胞周期的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 (参见 Trends in Cell Biology, 2001, 11, 49-54, Adams 等)。它们在 G2 和有丝分裂阶段出现一个表达和激酶活性峰值,若干观察显示人欧若拉蛋白与癌症有关。欧若拉 -A 基因位于染色体 20q13,一个在人肿瘤中常常被扩增的区域。欧若拉 -A 可能是这种扩增的主要靶基因,研究发现在超过 50% 的原发性人结直肠癌中欧若拉 -A DNA 扩增, mRNA 过度表达。与相邻正常组织相比,在这些肿瘤中的欧若拉 -A 蛋白水平显著升高。研究 (参见 Nature Genetics, 1998, 20, 189-93, Zhou 等) 已经证实人为过度表达欧若拉 -A 导致中心体数量明显增加,这是癌症发生的已知过程。过一步的研究 (参见 Chromsoma, 2001, 110, 65-74, Adams 等) 证实与正常细胞相比,肿瘤细胞中欧若拉 -B 的表达也明显增加。

[0007] 现有研究已证实:通过反义寡核苷酸处理人肿瘤细胞系消除欧若拉 -A 的表达及功能 (W01997022702 和 W01999037788),导致细胞周期被抑制,在这些肿瘤细胞中产生抗增殖作用。此外,已经证实欧若拉 -A 和欧若拉 -B 的小分子抑制剂在人肿瘤细胞中具有抗增

殖作用,仅 siRNA 处理可选择性消除欧若拉 -B 表达。这说明抑制欧若拉 -A 和欧若拉 -B 的功能将产生抗增殖作用,这可用于治疗人肿瘤以及其它高增殖性疾病。此外,与针对细胞周期上游的信号传导途径相比,抑制欧若拉 (Aurora) 激酶作为这些疾病的治疗方法具有明显的优势。由于细胞周期在所有这些不同信号传导活动的最下游,所以针对细胞周期的疗法将对所有增殖性肿瘤细胞有效,而针对特定信号传导分子如表皮生长因子受体的方法将仅对表达这些受体的肿瘤细胞有效。

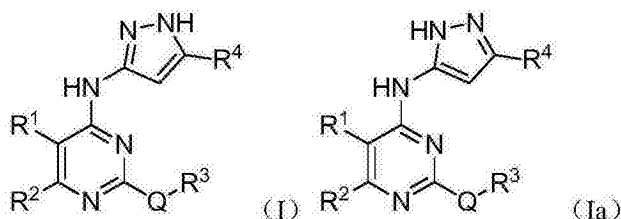
[0008] 许多嘧啶衍生物被公开用于抑制欧若拉激酶, W02002057259、W02002059111、W02004000833、W02008115973 介绍了某些取代嘧啶化合物,但仍有更多具有欧若拉激酶抑制特性的化合物。

### 发明摘要

[0009] 本发明提出了一类新的具有抑制欧若拉激酶尤其是欧若拉 -A 激酶和 / 或欧若拉 -B 激酶作用的取代嘧啶衍生物。本发明化合物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,以及包含以上化合物的药物组合物,可用于治疗增殖性疾病。具体地讲,本发明化合物可用于治疗已知 Aurora 激酶作用的增殖性疾病如癌症,无论是实体瘤还是血液性瘤的形式,尤其是例如结直肠癌,胃癌,乳腺癌,肺癌,肝癌,前列腺癌,胰腺癌,甲状腺癌,膀胱癌,肾癌,脑瘤,颈癌, CNS (中枢神经系统) 的癌症,恶性胶质瘤,或骨髓增生病,动脉粥样硬化,肺纤维化,白血病,淋巴瘤,风湿性疾病,慢性炎症,冷球蛋白血症,非淋巴网状系统肿瘤,丘疹性黏蛋白沉积症、家族性脾性贫血、多发性骨髓瘤、淀粉样变,孤立性浆细胞瘤,重链病,轻链病,恶性淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病,原发性巨球蛋白血症,半分子病,单核细胞白血病,原发性巨球蛋白血症紫癜,继发性良性单克隆丙种球蛋白病,溶骨性病变,骨髓瘤,急性淋巴细胞白血病,淋巴母细胞瘤,部分非霍奇金淋巴瘤,Sezary 综合征,传染性单核细胞增多症,急性组织细胞增多症,霍奇金淋巴瘤,毛细胞白血病,结肠癌,直肠癌,肠道息肉,憩室炎,结肠炎,胰腺炎,肝炎,小细胞肺癌,神经母细胞瘤,神经内分泌细胞肿瘤,胰岛细胞瘤,甲状腺髓样癌,黑色素瘤,视网膜母细胞瘤,子宫癌,慢性肝炎,肝硬化,卵巢癌,胆囊炎,头颈部鳞癌,消化道恶性肿瘤,非小细胞肺癌,宫颈癌,睾丸肿瘤,膀胱癌或骨髓瘤。

[0010] 本发明一方面提供一种如式 (I) 或 (Ia) 所示的取代嘧啶衍生物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药:

[0011]



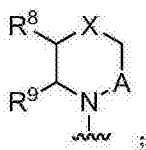
[0012] 其中:

[0013]  $R^1$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基;

[0014]  $R^2$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $C_4-C_{12}$  稠合杂双环基,  $C_4-C_{12}$  稠合双环基,  $-O-(CH_2)_n$

$m-NR^5R^6$ , 或以下子结构式:

[0015]



[0016] 其中, X 为  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_t-$  或  $-N(R^{10})-$ ;

[0017] A 是  $-(CH_2)_p-$ ;

[0018]  $R^3$  为 H 或  $C_3-C_6$  碳环基  $-C(=O)-NH-C_6-C_{10}$  芳基-;

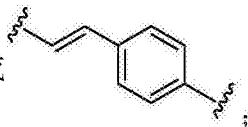
[0019]  $R^4$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $C_3-C_6$  环烷基  $-NHC(=O)-NH-$  或  $C_6-C_{10}$  芳基  $-NHC(=O)-(CH_2)_n-$ ;

[0020]  $R^5, R^6, R^7$  和  $R^{10}$  各自独立地为 H,  $C_1-C_4$  烷基或羟基  $C_1-C_4$  烷基;

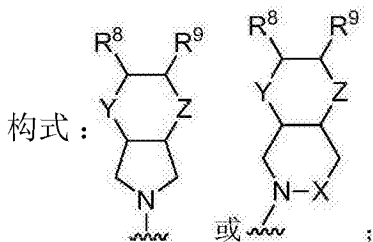
[0021]  $R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H, 氟, 氯, 溴, 碘, 氨基,  $C_1-C_4$  烷基, 卤代  $C_1-C_4$  烷基, 羟基  $C_1-C_4$  烷基,

[0022]  $C_1-C_4$  烷氧基, 卤代  $C_1-C_4$  烷氧基, 羟基  $C_1-C_4$  烷氧基或  $C_1-C_4$  烷氧基  $C_1-C_4$  烷基;

[0023] Q 为一个键,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^7)-$  或

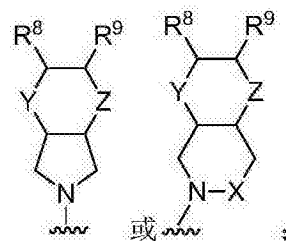


[0024] 1) 当 Q 为  $-S-$  时,  $R^2$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $-O-(CH_2)_m-NR^5R^6$ , 或以下子结



[0025] 其中, X, Y 和 Z 各自独立地为  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  或  $-N(R^{10})-$ ;

[0026] 2) 当 Q 为  时,  $R^2$  为 H, 或以下子结构式:



[0027] 其中, X, Y 和 Z 各自独立地为  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_t-$  或  $-N(R^{10})-$ ;

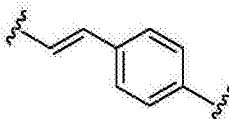
[0028] m 为 1, 2, 3 或 4;

[0029] p 为 0, 1, 2 或 3;

[0030] n 为 1, 2, 3 或 4;

[0031] t 为 0, 1, 或 2;

[0032] 其中  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基, 羟基  $C_1-C_4$  烷基,  $C_4-C_8$  稠合杂双环基,  $C_4-C_{12}$  稠合双环

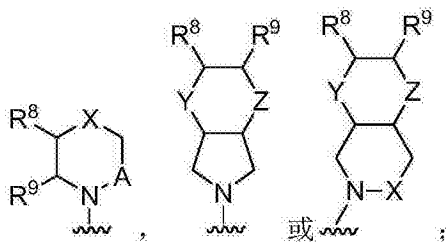
基,  $C_3-C_6$  碳环基  $-C(=O)-NH-C_6-C_{10}$  芳基-,  $C_3-C_6$  环烷基  $-NHC(=O)-NH-$ , 

或 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基 -NHC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, 可以各自独立地被氟, 氯, 溴, 碘, 氨基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, 卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, 羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基单取代或相同或不同的多取代。

[0033] 按照本发明, 式 (I) 或 (Ia) 所示的取代嘧啶衍生物或其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药, 其中:

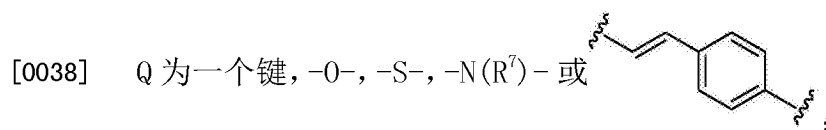
[0034] R<sup>2</sup>为 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 或以下子结构式:

[0035]

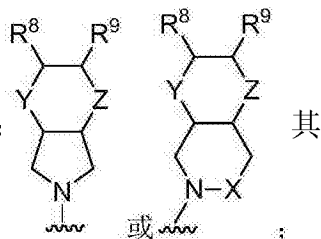


[0036] 其中, X, Y 和 Z 各自独立地为 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -O-, -S-, -S(O)<sub>t</sub>- 或 -N(R<sup>10</sup>)-;

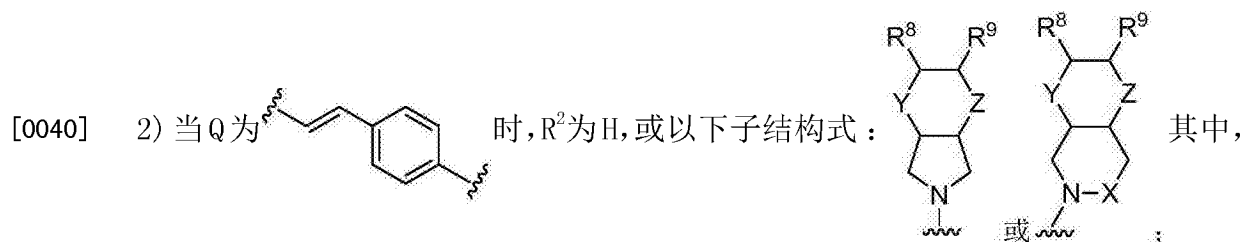
[0037] A 是 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-;



[0039] 1) 当 Q 为 -S- 时, R<sup>2</sup>为 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 或以下子结构式:



中, X, Y 和 Z 各自独立地为 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -O-, -S- 或 -N(R<sup>10</sup>)-;



X, Y 和 Z 各自独立地为 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -O-, -S-, -S(O)<sub>t</sub>- 或 -N(R<sup>10</sup>)-;

[0041] m 为 1, 2, 3 或 4;

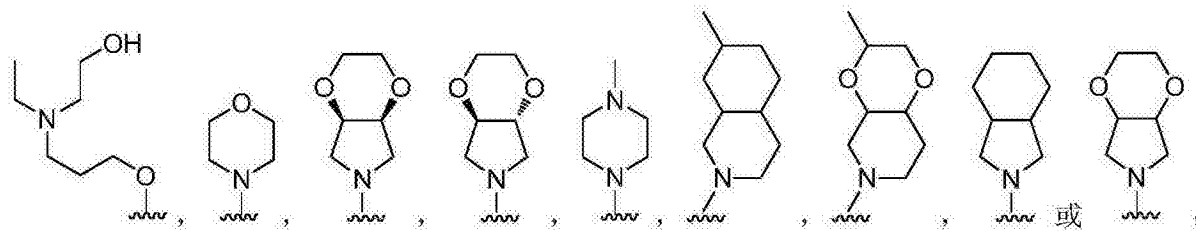
[0042] t 为 0, 1, 或 2;

[0043] p 为 0, 1, 2 或 3。

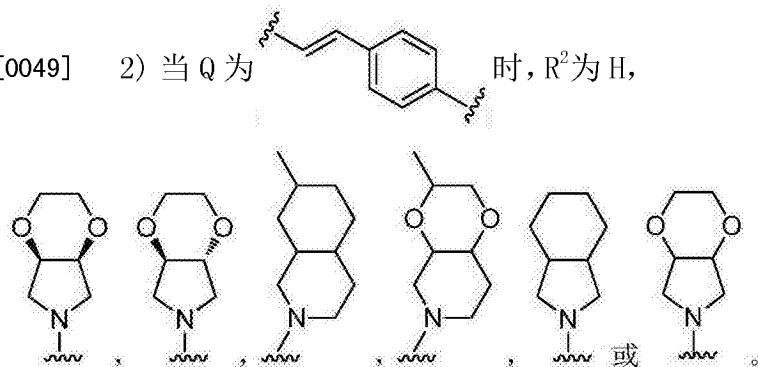
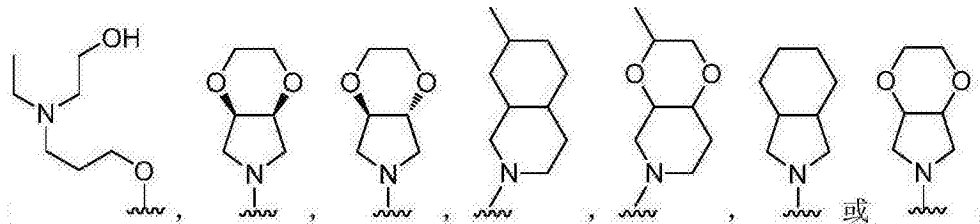
[0044] 其中一些实施方案是:

[0045] R<sup>2</sup>为以下子结构:

[0046]



[0048] 1) 当 Q 为 -S- 时, R<sup>2</sup> 为



[0050] 按照本发明, 式 (I) 或 (Ia) 所示的取代哌啶衍生物或其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药, 其中:

[0051] R<sup>3</sup> 为 H 或环丙基 -C(=O)-NH- 苯基 -;

[0052] 其中苯基或环丙基, 可以独立地被氟, 氯, 溴, 碘, 氨基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, 卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, 羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基单取代或相同或不同的多取代。

[0053] 其中一些实施例是:

[0054] R<sup>4</sup> 为 H, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基或苯基 -NHC(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-;

[0055] n 为 1, 2, 3 或 4;

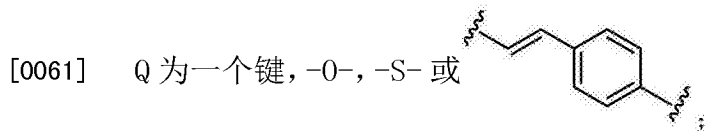
[0056] 其中甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基或苯基, 可以独立地被氟, 氯, 溴, 碘, 氨基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, 卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, 羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基单取代或相同或不同的多取代。

[0057] 按照本发明, 式 (I) 或 (Ia) 所示的取代哌啶衍生物或其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药, 其中:

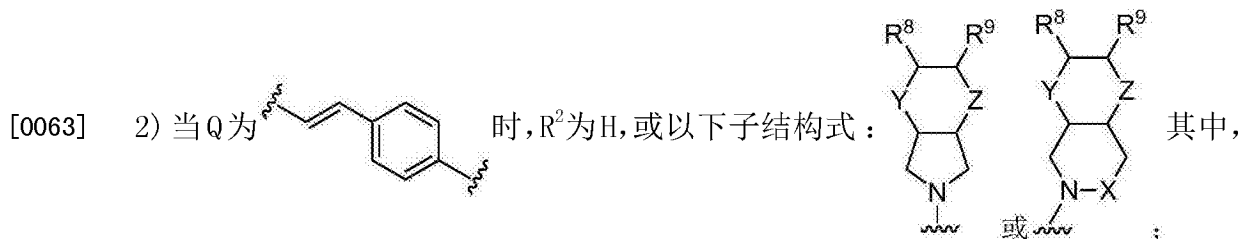
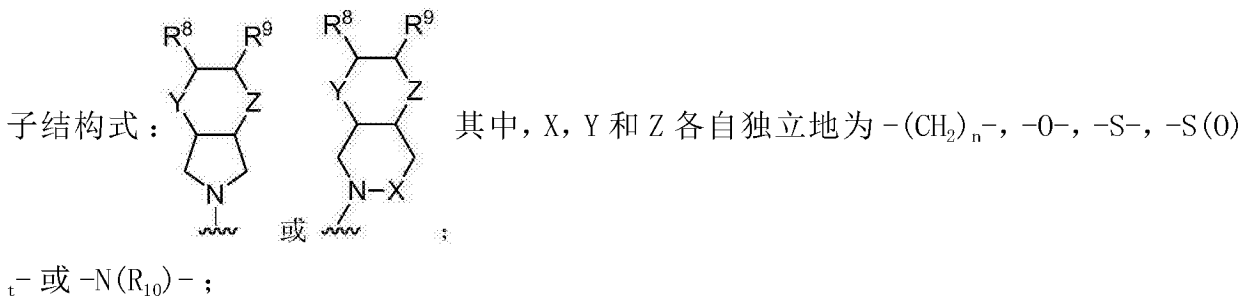
[0058] R<sup>1</sup> 为 H, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正丁基或异丁基;

[0059] 其中甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正丁基或异丁基, 可以独立地被氟, 氯, 溴, 碘, 氨基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, 卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, 羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基单取代或相同或不同的多取代。

[0060] 按照本发明, 一些实施例为, 式 (I) 或 (Ia) 所示的取代嘧啶衍生物或其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药, 其中:



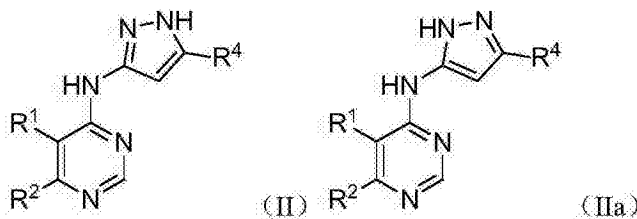
[0062] 1) 当 Q 为 -S- 时, R<sup>2</sup> 为 H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 或以下



X, Y 和 Z 各自独立地为 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -O-, -S-, -S(O)<sub>t</sub>- 或 -N(R<sup>10</sup>)-。

[0064] 一些实施例, 本发明提供一种如式 (II) 或 (IIa) 所示的取代嘧啶衍生物或其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药:

[0065]

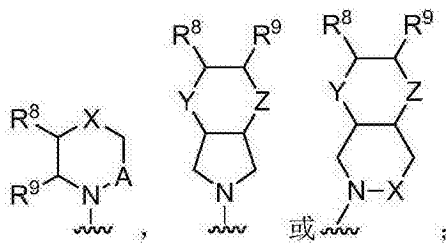


[0066] 其中:

[0067] R<sup>1</sup> 为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0068] R<sup>2</sup> 为 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 或以下子结构式:

[0069]



[0070] 其中, X, Y 和 Z 各自独立地为  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_t-$  或  $-N(R^{10})-$ ;

[0071] A 是  $-(CH_2)_p-$ ;

[0072]  $R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H, 氟, 氯, 溴, 碘, 氨基,  $C_1-C_4$  烷基, 卤代  $C_1-C_4$  烷基, 羟基  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基, 卤代  $C_1-C_4$  烷氧基, 羧基  $C_1-C_4$  烷氧基或  $C_1-C_4$  烷氧基  $C_1-C_4$  烷基;

[0073]  $R^5$ ,  $R^6$  和  $R^{10}$  各自独立地为 H,  $C_1-C_4$  烷基或羟基  $C_1-C_4$  烷基;

[0074]  $R^4$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基或苯基  $-NHC(=O)-(CH_2)_n-$ ;

[0075] m 为 1, 2, 3 或 4;

[0076] p 为 0, 1, 2 或 3;

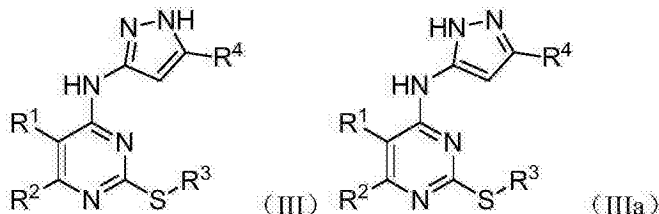
[0077] n 为 1, 2, 3 或 4;

[0078] t 为 0, 1, 或 2;

[0079] 其中  $C_1-C_4$  烷基, 羟基  $C_1-C_4$  烷基或苯基, 可以独立地被氟, 氯, 溴, 碘, 氨基,  $C_1-C_4$  烷基, 卤代  $C_1-C_4$  烷基, 羟基  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基, 卤代  $C_1-C_4$  烷氧基, 羟基  $C_1-C_4$  烷氧基或  $C_1-C_4$  烷氧基  $C_1-C_4$  烷基单取代或相同或不同的多取代。

[0080] 其中, 一些实施例中, 本发明提供一种如式 (III) 或 (IIIa) 所示的取代嘧啶衍生物或其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药:

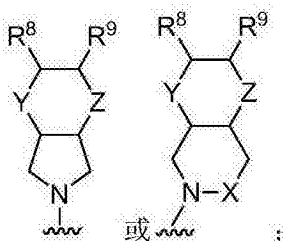
[0081]



[0082] 其中:

[0083]  $R^1$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基;

[0084]  $R^2$  为  $-O-(CH_2)_m-NR^5R^6$ ,



[0085] 其中, X, Y 和 Z 各自独立地为  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_t-$  或  $-N(R^{10})-$ ;

[0086]  $R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H, 氟, 氯, 溴, 碘, 氨基,  $C_1-C_4$  烷基, 卤代  $C_1-C_4$  烷基, 羟基  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基, 卤代  $C_1-C_4$  烷氧基, 羧基  $C_1-C_4$  烷氧基或  $C_1-C_4$  烷氧基  $C_1-C_4$  烷基;

[0087]  $R^5$ ,  $R^6$  和  $R^{10}$  各自独立地为 H,  $C_1-C_4$  烷基或羟基  $C_1-C_4$  烷基;

[0088]  $R^3$ 为环丙基 -C(=O)NH- 苯基 - ;

[0089]  $R^4$ 为 H 或  $C_1$ - $C_4$ 烷基 ;

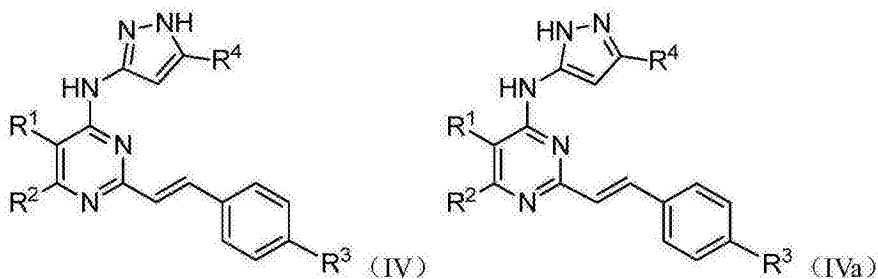
[0090] t 为 0, 1, 或 2 ;

[0091] n 为 1, 2, 3 或 4 ;

[0092] m 为 1, 2, 3 或 4 ;

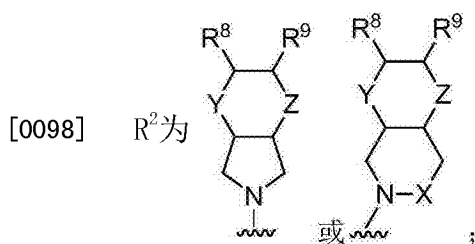
[0093] 其中  $C_1$ - $C_4$ 烷基, 羟基  $C_1$ - $C_4$ 烷基, 苯基或环丙基, 可以独立地被氟, 氯, 溴, 碘, 氨基,  $C_1$ - $C_4$ 烷基, 卤代  $C_1$ - $C_4$ 烷基, 羟基  $C_1$ - $C_4$ 烷基,  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基, 卤代  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基, 羟基  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基或  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基  $C_1$ - $C_4$ 烷基单取代或相同或不同的多取代。

[0094] 本发明在一些实施例中提供一种一种如式 (IV) 或 (IVa) 所示的取代嘧啶衍生物  
[0095]



[0096] 或其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药, 其中 :

[0097]  $R^1$ 为 H 或  $C_1$ - $C_4$ 烷基 ;



[0099] 其中, X, Y 和 Z 各自独立地为  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_t-$  或  $-N(R^{10})-$  ;

[0100]  $R^8$ 和  $R^9$ 各自独立地为 H, 氟, 氯, 溴, 碘, 氨基,  $C_1$ - $C_4$ 烷基, 卤代  $C_1$ - $C_4$ 烷基, 羟基  $C_1$ - $C_4$ 烷基,  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基, 卤代  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基, 羟基  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基或  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基  $C_1$ - $C_4$ 烷基 ;

[0101]  $R^{10}$ 各自独立地为 H,  $C_1$ - $C_4$ 烷基或羟基  $C_1$ - $C_4$ 烷基 ;

[0102]  $R^3$ 为 H ;

[0103]  $R^4$ 为 H 或  $C_1$ - $C_4$ 烷基 ;

[0104] 其中  $C_1$ - $C_4$ 烷基, 羟基  $C_1$ - $C_4$ 烷基, 羟基  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基, 或  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基  $C_1$ - $C_4$ 烷基, 可以独立地被氟, 氯, 溴, 碘, 氨基,  $C_1$ - $C_4$ 烷基, 卤代  $C_1$ - $C_4$ 烷基, 羟基  $C_1$ - $C_4$ 烷基,  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基, 卤代  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基, 羟基  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基或  $C_1$ - $C_4$ 烷氧基  $C_1$ - $C_4$ 烷基单取代或相同或不同的多取代。

[0105] 一方面, 本发明同时还包含一种药物组合物, 包含至少一种本发明式 (I) 或 (Ia), 式 (II) 或 (IIa), 式 (III) 或 (IIIa) 或者式 (IV) 或 (IVa) 所示的取代嘧啶衍生物或其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药及其药学上可接受的载体, 赋形剂, 稀释剂, 辅剂, 媒介物或它们的组合。

[0106] 另一方面,本发明也提供一种式(I)或(Ia),式(II)或(IIa),式(III)或(IIIa)或者式(IV)或(IVa)所示的取代嘧啶衍生物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药在制备用于抑制欧若拉激酶的药物中的用途。

[0107] 本发明也提供一种式(I)或(Ia),式(II)或(IIa),式(III)或(IIIa)或者式(IV)或(IVa)所示的化合物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,以及包含以上化合物的药物组合物制备用于抑制欧若拉-A 激酶的药物中的用途。

[0108] 本发明也提供一种式(I)或(Ia),式(II)或(IIa),式(III)或(IIIa)或者式(IV)或(IVa)所示的化合物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,以及包含以上化合物的药物组合物制备用于抑制欧若拉-B 激酶的药物中的用途。

[0109] 一方面,本发明也提供一种式(I)或(Ia),式(II)或(IIa),式(III)或(IIIa)或者式(IV)或(IVa)所示的化合物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,以及包含以上化合物的药物组合物制备用于防护,处理,治疗或减轻患者增殖性疾病的药物的用途。

[0110] 一些实施例中,含有本发明化合物的药物可用于治疗增殖性疾病,特别是如结直肠癌,胃癌,乳腺癌,肺癌,肝癌,前列腺癌,胰腺癌,甲状腺癌,膀胱癌,肾癌,脑瘤,颈癌,CNS(中枢神经系统)的癌症,恶性胶质瘤,或骨髓增生病,动脉粥样硬化,肺纤维化,白血病,淋巴瘤,风湿性疾病,慢性炎症,冷球蛋白血症,非淋巴网状系统肿瘤,丘疹性黏蛋白沉积症、家族性脾性贫血、多发性骨髓瘤、淀粉样变,孤立性浆细胞瘤,重链病,轻链病,恶性淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病,原发性巨球蛋白血症,半分子病,单核细胞白血病,原发性巨球蛋白血症紫癜,继发性良性单克隆丙种球蛋白病,溶骨性病变,骨髓瘤,急性淋巴细胞白血病,淋巴母细胞瘤,部分非霍奇金淋巴瘤,Sezary 综合征,传染性单核细胞增多症,急性组织细胞增多症,霍奇金淋巴瘤,毛细胞白血病,结肠癌,直肠癌,肠道息肉,憩室炎,结肠炎,胰腺炎,肝炎,小细胞肺癌,神经母细胞瘤,神经内分泌细胞肿瘤,胰岛细胞瘤,甲状腺髓样癌,黑色素瘤,视网膜母细胞瘤,子宫癌,慢性肝炎,肝硬化,卵巢癌,胆囊炎,头颈部鳞癌,消化道恶性肿瘤,非小细胞肺癌,宫颈癌,睾丸肿瘤,膀胱癌或骨髓瘤。

[0111] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面,但并不限于这些方面及其他的方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

[0112] 本发明详细说明书

[0113] 定义和一般术语

[0114] 本发明将会把确定的具体化的内容所对应的文献详细列出,实施例都伴随有结构式和化学式的图解。本发明有预期地涵盖所有的选择余地、变体和同等物,这些可能像权利要求所定义的那样包含在现有发明领域。所属领域的技术人员将识别许多类似或等同于此所描述的方法和物质,这些可以应用于本发明的实践中去。本发明绝非限于方法和物质的描述。有很多文献和相似的物质与本发明申请相区别或抵触,其中包括但绝不限于术语的定义,术语的用法,描述的技术,或像本发明申请所控制的范围。

[0115] 本发明将应用以下定义除非其他方面表明。根据本发明的目的,化学元素根据

元素周期表, CAS 版本和化学药品手册, 75, <sup>th</sup>Ed, 1994 来定义。另外, 有机化学一般原理见 "Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry," by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007, 因此所有的内容都融合了参考文献。

[0116] 像本发明所描述的, 本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代, 如上面的通式化合物, 或者像实施例里面特殊的例子, 子类, 和本发明所包含的一类化合物。应了解“任选取代的”这个术语与“取代或非取代的”这个术语可以交换使用。一般而言, 术语“任选地”不论是否位于术语“取代的”之前, 表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明, 一个任选的取代基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代, 那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。其中所述的取代基可以是, 但并不限于: 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 氨基, 氰基, 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 烷氨基, 烷基, 卤代烷基, 羟基烷基, 卤代烷氧基, 烷氧基烷基, 烯基, 炔基, 杂环基, 巯基, 硝基, 芳氧基, 羟基取代的烷氧基, 羟基取代的烷基  $-C(=O)-$ , 烷基  $-C(=O)-$ , 羧基烷氧基等。

[0117] 本发明使用的术语“卤素”, “卤原子”或“卤素原子”包括氟, 氯, 溴, 碘。

[0118] 本发明使用的术语“烷基”包括 1-20 个碳原子饱和直链或支链的单价烃基, 其中烷基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其中一些实施例是, 烷基基团含有 1-10 个碳原子, 另外一些实施例是, 烷基基团含有 1-8 个碳原子, 另外一些实施例是, 烷基基团含有 1-6 个碳原子, 另外一些实施例是, 烷基基团含有 1-4 个碳原子。烷基基团更进一步的实例包括, 但并不限于, 甲基 (Me,  $-CH_3$ ), 乙基 (Et,  $-CH_2CH_3$ ), 正丙基 (n-Pr,  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 异丙基 (i-Pr,  $-CH(CH_3)_2$ ), 正丁基 (n-Bu,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 异丁基 (i-Bu,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 仲丁基 (s-Bu,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 叔丁基 (t-Bu,  $-C(CH_3)_3$ ) 等等。术语“烷基”和其前缀“烷”在此处使用, 都包含直链和支链的饱和碳链。

[0119] 本发明中所使用的术语“烷氧基”, 涉及到烷基, 像本发明所定义的, 通过氧原子连接到主要的碳链上。这样的实施例包括, 但并不限于甲氧基, 乙氧基, 丙氧基等。

[0120] 术语“卤代烷基”或“卤代烷氧基”表示烷基或烷氧基可以被一个或多个相同或不同卤素原子所取代的情况。其中烷基和烷氧基基团具有如本发明所述的含义, 这样的实例包括, 但并不限于三氟甲基, 三氟甲氧基, 氯甲基, 氯甲氧基等。

[0121] 术语“羟基烷基”, “羟基取代烷基”或“羟基烷氧基”表示烷基或烷氧基可以被一个或多个羟基所取代的情况。其中烷基和烷氧基基团具有如本发明所述的含义, 这样的实例包括, 但并不限于羟甲基, 1-羟乙基, 羟丙基, 1, 2-二羟基丙基, 羟甲氧基, 1-羟乙氧基等。

[0122] 术语“烷氧基烷基”表示烷基可以被一个或多个烷氧基所取代的情况。其中烷基基团具有如本发明所述的含义, 这样的实例包括, 但并不限于甲氧基甲基, 乙氧基乙基, 等。

[0123] 术语“芳基”可以单独使用或作为“芳烷基”, “芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一大部分, 表示共含有 6-14 元环的单环, 双环, 和三环的碳环体系, 其中, 至少一个环体系是芳香族的, 其中每一个环体系包含 3-7 元环, 且只有一个附着点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用, 如芳香环可以包括苯基, 萘基和蒽。并且所述芳基可以是取代或非取代的, 其中取代基可以是, 但并不限于, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 氨基, 氰基, 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 烷氨基, 烷基, 卤代烷基, 羟基烷基, 卤代烷氧基, 烷氧基烷基, 烯基, 炔

基,杂环基,巯基,硝基,芳氧基,羟基取代的烷氧基,羟基取代的烷基-C(=O)-,烷基-C(=O)-,羧基烷氧基等。

[0124] 术语“杂芳基”可以单独使用或作为“杂芳基烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分,表示共含有 5-14 元环的单环,双环,和三环体系,其中至少一个环体系是芳香族的,且至少一个环体系包含一个或多个杂原子,其中每一个环体系包含 3-7 元环,且只有一个附着点与分子其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“芳杂环”或“杂芳族化合物”交换使用。并且所述杂芳基可以是取代或非取代的,其中取代基可以是,但并不限于,氟,氯,溴,碘,羟基,氨基,氰基,芳基,杂芳基,烷氧基,烷氨基,烷基,卤代烷基,羟基烷基,卤代烷氧基,烷氧基烷基,烯基,炔基,杂环基,巯基,硝基,芳氧基,羟基取代的烷氧基,羟基取代的烷基-C(=O)-,烷基-C(=O)-,羧基烷氧基等。

[0125] 另外一些实施例是,杂芳环包括以下的单环,但并不限于这些单环:2- 呋喃基,3- 呋喃基,N- 咪唑基,2- 咪唑基,4- 咪唑基,5- 咪唑基,3- 异噁唑基,4- 异噁唑基,5- 异噁唑基,2- 噁唑基,4- 噁唑基,5- 噁唑基,4- 甲基异噁唑-5- 基,N- 吡咯基,2- 吡咯基,3- 吡咯基,2- 吡啶基,3- 吡啶基,4- 吡啶基,2- 嘧啶基,4- 嘧啶基,嘧啶-5- 基,哒嗪基(如 3- 哒嗪基),2- 噻唑基,4- 噻唑基,5- 噻唑基,四唑基(如 5- 四唑基),三唑基(如 2- 三唑基和 5- 三唑基),2- 噻吩基,3- 噻吩基,吡唑基(如 2- 吡唑基),异噻唑基,1,2,3- 噁二唑基,1,2,5- 噁二唑基,1,2,4- 噁二唑基,1,2,3- 三唑基,1,2,3- 硫代二唑基,1,3,4- 硫代二唑基,1,2,5- 硫代二唑基,1,3,4- 噻二唑-2- 基,吡嗪基,吡嗪-2- 基,1,3,5- 三嗪基,苯并[d] 噻唑-2- 基,咪唑并[1,5-a] 吡啶-6- 基;也包括以下的双环,但绝不限于这些双环:苯并咪唑基,苯并呋喃基,苯并噻吩基,苯并噻唑基,吡啶基(如 2- 吡啶基),嘌呤基,喹啉基(如 2- 喹啉基,3- 喹啉基,4- 喹啉基),和异喹啉基(如 1- 异喹啉基,3- 异喹啉基或 4- 异喹啉基)等。

[0126] 术语“碳环基”或“环状脂肪族”,“碳环”,“环烷基”是指一价或多价,非芳香族,饱和或部分不饱和环,且不包含杂原子,其中包括 3-12 个碳原子的单环或 7-12 个碳原子的二环或三环。具有 7-12 个原子的双碳环可以是二环[4,5],[5,5],[5,6]或[6,6]体系,同时具有 9 或 10 个原子的双碳环可以是二环[5,6]或[6,6]体系。合适的环状脂肪族基团包括,但并不限于,环烷基,环烯基和环炔基。环状脂肪族基团的实例进一步包括,但绝不限于,环丙基,环丁基,环戊基,1- 环戊基-1- 烯基,1- 环戊基-2- 烯基,1- 环戊基-3- 烯基,环己基,1- 环己基-1- 烯基,1- 环己基-2- 烯基,1- 环己基-3- 烯基,环己二烯基,环庚基,环辛基,环壬基,环癸基,环十一烷基,环十二烷基,金刚烷基等等。并且所述“碳环基”或“环状脂肪族”,“碳环”,“环烷基”可以是取代或非取代的,其中取代基可以是,但并不限于,氟,氯,溴,碘,羟基,氨基,氰基,芳基,杂芳基,烷氧基,烷氨基,烷基,卤代烷基,羟基烷基,卤代烷氧基,烷氧基烷基,烯基,炔基,杂环基,巯基,硝基,芳氧基,羟基取代的烷氧基,羟基取代的烷基-C(=O)-,烷基-C(=O)-,羧基烷氧基等。

[0127] 术语“杂环基”,“杂环”,“杂脂环族”或“杂环的”在此处可交换使用,都是指单环,双环,或三环体系,其中环上一个或多个原子独立任选地被杂原子所取代,环可以是完全饱和的或包含一个或多个不饱和度,但绝不是芳香族类,只有一个连接点连接到其他分子上去。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其中一些实施例是,“杂环基”,“杂环”,“杂脂环族”或“杂环的”基团是 3-7 元环的单环(1-6

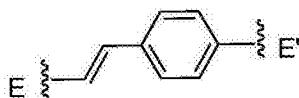
个碳原子和选自 N, O, P, S 的 1-3 个杂原子, 在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO, SO<sub>2</sub>, PO, PO<sub>2</sub> 的基团, 当所述的环为三元环时, 其中只有一个杂原子), 或 7-10 元的双环 (4-9 个碳原子和选自 N, O, P, S 的 1-3 个杂原子, 在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO, SO<sub>2</sub>, PO, PO<sub>2</sub> 的基团)。

[0128] “杂环基”可以是碳基或杂原子基。“杂环基”同样也包括杂环基团与饱和或部分不饱和环或杂环并合所形成的基团。杂环的实例包括, 但并不限于, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, 二氢呋喃基, 四氢噻吩基, 四氢吡喃基, 二氢吡喃基, 四氢噻喃基, 哌啶基, 噻噁烷基, 氮杂环丁基, 氧杂环丁基, 硫杂环丁基, 哌啶基, 高哌啶基, 环氧丙基, 氮杂环庚基, 氧杂环庚基, 硫杂环庚基, N- 吗啉基, 2- 吗啉基, 3- 吗啉基, 硫代吗啉基, N- 哌嗪基, 2- 哌嗪基, 3- 哌嗪基, 高哌嗪基, 4- 甲氧基-哌啶-1-基, 1, 2, 3, 6- 四氢吡啶-1-基, 氧氮杂卓基, 二氮杂卓基, 硫氮杂卓基, 吡咯啉-1-基, 2- 吡咯啉基, 3- 吡咯啉基, 二氢吡啶基, 2H- 吡喃基, 4H- 吡喃基, 二氧杂环己基, 1, 3- 二氧戊基, 吡啶基, 二噻烷基, 二噻茂烷基, 二氢噻吩基, 吡啶烷基咪啶基, 咪啶烷基, 1, 2, 3, 4- 四氢异喹啉基, 1, 2, 6- 噻二嗪烷 1, 1- 二氧-2-基, 喹啉基和 N- 吡啶基尿素。并且所述杂环基可以是取代或非取代的, 其中取代基可以是, 但并不限于, 卤素, 氧代 (= O)-, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 氨基, 氰基, 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 烷氨基, 烷基, 卤代烷基, 羟基烷基, 卤代烷氧基, 烷氧基烷基, 烯基, 炔基, 杂环基, 巯基, 硝基, 芳氧基, 羟基取代的烷氧基, 羟基取代的烷基 -C(=O)-, 烷基 -C(=O)-, 羧基烷氧基等。

[0129] 术语“稠合双环”, “稠环”, “稠合双环基”或“稠环基”表示饱和或不饱和的稠环体系, 涉及到非芳香族的双环体系。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态, 但其核心结构不包含芳香环或芳杂环 (但是芳香族可以作为其上的取代基)。稠合双环中的每一个环要么是碳环要么是杂脂环族, 这样的实例包括, 但并不限于, 六氢-furo[3, 2-b] 呋喃基, 2, 3, 3a, 4, 7, 7a- 六氢-1H- 茛基, 7- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚烷基, 稠合双环 [3. 3. 0] 辛烷基, 稠合双环 [3. 1. 0] 己烷基, 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a- 八氢萘基, 这些都包含在稠合双环的体系之内。并且所述稠合双环基可以是取代或非取代的, 其中取代基可以是, 但并不限于, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 氨基, 氰基, 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 烷氨基, 烷基, 卤代烷基, 羟基烷基, 卤代烷氧基, 烷氧基烷基, 烯基, 炔基, 杂环基, 巯基, 硝基, 芳氧基, 羟基取代的烷氧基, 羟基取代的烷基 -C(=O)-, 烷基 -C(=O)-, 羧基烷氧基等。

[0130] 术语“稠合杂双环基”表示饱和或不饱和的稠环体系, 涉及到非芳香族的双环体系。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态, 但其核心结构不包含芳香环或芳杂环 (但是芳香族可以作为其上的取代基)。且至少一个环体系包含一个或多个杂原子, 其中每一个环体系包含 3-7 元环, 即包含 1-6 个碳原子和选自 N, O, P, S 的 1-3 个杂原子, 在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO, SO<sub>2</sub>, PO, PO<sub>2</sub> 的基团, 这样的实例包括, 但并不限于六氢-2H-[1, 4] 二氧芑 [2, 3-c]) 吡咯基等。并且所述稠合杂双环基可以是取代或非取代的, 其中取代基可以是, 但并不限于, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 氨基, 氰基, 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 烷氨基, 烷基, 卤代烷基, 羟基烷基, 卤代烷氧基, 烷氧基烷基, 烯基, 炔基, 杂环基, 巯基, 硝基, 芳氧基, 羟基取代的烷氧基, 羟基取代的烷基 -C(=O)-, 烷基 -C(=O)-, 羧基烷氧基等。

[0131]



式 a

[0132] 像本发明所描述的,体系中有两个连接点与分子其余部分相连,例如,式 a 所示,表示既可以是 E 端也可以是 E' 端与分子其余部分相连,即两端的连接方式可以互换。所述式 a 可以是取代或非取代的,其中取代基可以是,但并不限于,羟基,氨基,卤素,氰基,芳基,杂芳基,烷氧基,烷氨基,烷基,卤代烷基,羟基烷基,卤代烷氧基,烷氧基烷基,烯基,炔基,杂环基,巯基,硝基,芳氧基,羟基取代的烷氧基,羟基取代的烷基-C(=O)-,烷基-C(=O)-,羧基烷氧基等。

[0133] 除非其他方面表明,本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式(如对映异构,非对映异构,和几何异构(或构象异构)):例如含有不对称中心的 R、S 构型,双键的 (Z)、(E) 异构体,和 (Z)、(E) 的构象异构体。因此,本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体,非对映异构体,或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

[0134] 除非其他方面表明,本发明的化合物的所有互变异构形式都包含在本发明的范围之内。另外,除非其他方面表明,本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

[0135] 本发明中立体化学的定义和惯例的使用通常参考以下文献: S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. 本发明的化合物可以包含不对称中心或手性中心,因此存在不同的立体异构体。本发明的化合物所有的立体异构形式,包括但不限于,非对映体,对映异构体,阻转异构体,和它们的混合物,如外消旋混合物,组成了本发明的一部分。很多有机化合物都以光学活性形式存在,即它们有能力旋转平面偏振光的平面。在描述光学活性化合物时,前缀 D、L 或 R、S 用来表示分子手性中心的绝对构型。前缀 d、l 或 (+)、(-) 用来命名化合物平面偏振光旋转的符号,(-) 或 l 是指化合物是左旋的,前缀 (+) 或 d 是指化合物是右旋的。这些立体异构体的化学结构是相同的,但是它们的立体结构不一样。特定的立体异构体可以是对映体,异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50:50 的对映体混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,这可能导致化学反应过程中没有立体选择性或立体定向性。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物,缺乏光学活性。

[0136] 术语“互变异构体”或“互变异构的形式”是指不同能量的结构的同分异构体可以通过低能垒互相转化。例如质子互变异构体(即质子移变的互变异构体)包括通过质子迁移的互变,如酮式-烯醇式和亚胺-烯胺的同分异构化作用。原子价(化合价)互变异构体包括重组成键电子的互变。

[0137] 术语“互变异构体”或“互变异构的形式”表示不同能量的同分异构体可以通过较低的能垒互相转化。这样的实例包括,但并不限于,质子互变异构体(即质子移变异构体)包括通过质子迁移的互变,例如酮式-烯醇式和亚胺-烯胺的异构化作用。原子价互变异

构体包括一些成键电子的重组互变。

[0138] 本发明的“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0139] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于,水,异丙醇,乙醇,甲醇,二甲亚砜,乙酸乙酯,乙酸,氨基乙醇。

[0140] 本发明的“酯”是指含有羟基的式(I)化合物可形成体内可水解的酯。这样的酯是例如在人或动物体内水解产生母体醇的药学上可接受的酯。含有羟基的式(I)化合物体内可水解的酯的基团包括,但不限于,磷酸基,乙酰氧基甲氧基,2,2-二甲基丙酰氧基甲氧基,烷酰基,苯甲酰基,苯乙酰基,烷氧基羰基,二烷基氨基甲酰基和N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基等。

[0141] 本发明的“氮氧化物”是指当化合物含几个胺官能团时,可将1个或大于1个的氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的特殊实例是叔胺的N-氧化物或含氮杂环氮原子的N-氧化物。可用氧化剂例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺形成N-氧化物(参见Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience, 第4版, Jerry March, pages)。尤其是,N-氧化物可用L. W. Deady的方法制备(Syn. Comm. 1977, 7, 509-514),其中例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中,使胺化合物与间-氯过苯甲酸(MCPBA)反应。

[0142] 化合物可存在多种不同几何异构体和互变异构体,所述式(I)化合物包括所有此类形式。为避免疑惑,当化合物以几种几何异构体或互变异构体之一存在并且只具体描述或显示一种时,显然所有其它形式包括在式(I)中。

[0143] 本发明所使用的术语“前药”,代表一个化合物在体内转化为式(I)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯,在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类,脂肪族(C<sub>1-24</sub>)酯类,酰氧基甲基酯类,碳酸酯,氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基,即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯,如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献:T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio et al, Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker et al, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345。

[0144] 除非其他方面表明,本发明的化合物的所有互变异构形式都包含在本发明的范围之内。另外,除非其他方面表明,本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

[0145] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化,还原,水解,酰氨化,脱酰氨作用,酯化,脱脂作用,酶裂解等等方法得到。相应地,本发明包括化合物的代谢产物,包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0146] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的,如文献:S.M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19, 1977. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于,与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐,氢溴酸盐,磷酸盐,硫酸盐,高氯酸盐,和有机酸盐如乙酸盐,草酸盐,马来酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,琥珀酸盐,丙二酸盐,或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐,苹果酸,2-羟基丙酸,藻酸盐,抗坏血酸盐,天冬氨酸盐,苯磺酸盐,苯甲酸盐,重硫酸盐,硼酸盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,环戊基丙酸盐,二葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐,甲酸盐,反丁烯二酸盐,葡庚糖酸盐,甘油磷酸盐,葡萄糖酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,氢碘酸盐,2-羟基-乙磺酸盐,乳糖醛酸盐,乳酸盐,月桂酸盐,月桂基硫酸盐,苹果酸盐,丙二酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,油酸盐,棕榈酸盐,扑酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,苦味酸盐,特戊酸盐,丙酸盐,硬脂酸盐,硫氰酸盐,对甲苯磺酸盐,十一酸盐,戊酸盐,等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属,碱土金属,铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠,锂,钾,钙,镁,等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化物,磷酸化物,硝酸化物, $C_{1-8}$ 磺酸化物 and 芳香磺酸化物。

[0147] 术语“保护基团”或“Pg”是指一个取代基与别的官能团起反应的时候,通常用来阻断或保护特殊的功能性。例如,“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连接来阻断或保护化合物中氨基的功能性,合适的氨基保护基团包括乙酰基,三氟乙酰基,叔丁氧羰基(BOC),苄氧羰基(CBZ)和9-芴亚甲氧羰基(Fmoc)。相似地,“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性,合适的保护基团包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性,一般的羧基保护基团包括 $-CH_2CH_2SO_2Ph$ ,氰基乙基,2-(三甲基硅烷基)乙基,2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基,2-(对甲苯磺酰基)乙基,2-(对硝基苯磺酰基)乙基,2-(二苯基膦基)乙基,硝基乙基,等等。对于保护基团一般的描述可参考文献:T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley&Sons, New York, 1991; and P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005.

[0148] 像本发明所描述的,本发明药学上可接受的组合物进一步包含药学上可接受的载体,辅料,或赋形剂,这些像本发明所应用的,包括任何溶剂,稀释剂,或其他液体赋形剂,分散剂或悬浮剂,表面活性剂,等渗剂,增稠剂,乳化剂,防腐剂,固体粘合剂或润滑剂,等等,适合于特有的目标剂型。如以下文献所描述的:In Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, and *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 综合此处文献的内容,表明不同的载体可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了任何常规的载体媒介与本发明的化合物不相容的范围,例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受

的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用,它们的用途也是本发明所考虑的范围。

[0149] 可作为药理学上可接受载体的物质包括,但并不限于,离子交换剂,铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白,如人血清蛋白,缓冲物质如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,水,盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶体硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,聚丙烯酸脂,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合物,羊毛脂,糖,如乳糖,葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉;纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和乙纤维素;树胶粉;麦芽;明胶;滑石粉;辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物;油如花生油,棉子油,红花油,麻油,橄榄油,玉米油和豆油;二醇类化合物,如丙二醇和聚乙二醇;酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原的水;等渗盐;林格(氏)溶液;乙醇,磷酸缓冲溶液,和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁,着色剂,释放剂,包衣衣料,甜味剂,调味剂和香料,防腐剂和抗氧化剂。

[0150] 本发明的组合物可以是口服给药,注射给药,局部给药,含服给药,或通过植入性药盒给药。此处所使用的术语“经注射的”包括皮下的,静脉的,肌内的,关节内的,滑膜(腔)内的,胸骨内的,膜内的,眼内的,肝内的,病灶内的,和颅内的注射或输注技术。优选的组合物为口服给药,向腹膜内给药或静脉注射。本发明的组合物无菌的注射方式可以是水的或油脂性的悬浮液。这些悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按配方制造。

[0151] 本发明药理学上可接受的组合物可以是以任何可接受的口服剂型进行口服给药,其中包括,但并不限于,胶囊,片剂,水制悬浮液或溶液。关于片剂口服使用,载体一般包括乳糖和玉米淀粉。润滑剂,如硬脂酸镁,都典型地被添加。对于胶囊口服给药,合适的稀释剂包括乳糖和干的玉米淀粉。当口服给药为水制悬浮液时,其有效成分由乳化剂和悬浮剂组成。如果想得到这些剂型,某些甜味剂、调味剂或着色剂也可以被添加。

[0152] 口服给药的液体剂型包括,但并不限于,药理学上可接受的乳剂,微乳剂,溶液,悬浮液,糖浆剂和酏剂。除活性化合物外,液体剂型可以包含公知的一般的惰性稀释剂,例如,水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,如乙醇,异丙醇,碳酸乙酯,乙酸乙酯,苯甲醇,苯甲酸苄酯,丙二醇,1,3-丁二醇,二甲基甲酰胺,油脂(特别是棉籽,落花生,玉米,微生物,橄榄,蓖麻和麻油),甘油,2-四氢呋喃甲醇,聚乙二醇,去水山梨糖醇脂肪酸酯,以及它们的混合物。除惰性的稀释剂之外,口服组合物也可以包含辅料如湿润剂,乳化剂或悬浮剂,甜味剂,调味剂和芳香剂。

[0153] 注射剂,如无菌注射液或油脂性的悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按制剂配方制备得到。无菌注射剂可以是无毒的经注射地可接受的稀释剂或溶剂制成的无菌注射液、悬浮液或乳液,例如,1,3-丁二醇溶液。可接受的赋形剂和溶剂可以是水,林格(氏)溶液,U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的非挥发性的油按照惯例作为溶剂或悬浮介质。以此为目的任何温和的非挥发性的油可以包括合成的单或二葡基甘油二酯。另外,脂肪酸如油酸可以应用于注射剂。

[0154] 注射剂可以是无菌的,如通过细菌防卫过滤器过滤,或以无菌固体组合物的形式掺入灭菌剂,在使用前灭菌剂可以溶解于或分散于消毒水或其他无菌注射介质中。为了延

长本发明的化合物的效果,通常需要通过皮下注射或肌肉注射来减缓化合物的吸收。这样可以实现利用液体悬浮液解决晶体或非晶体物质水溶性差的问题。化合物的吸收率取决于它的溶出度,依次取决于晶粒大小和晶体形状。另外,可以通过化合物在油类赋形剂中溶解或分散来完成化合物注射给药的延迟吸收。

[0155] 注射剂储藏形式是通过可生物降解的聚合物,如多乳酸-聚乙醇酸交酯形成化合物的微胶囊基质完成的。化合物的控释比例取决于化合物形成聚合物的比例和特殊聚合物的性质。其他可生物降解聚合物包括聚(正酯类)和聚(酸酐)。注射剂储藏形式也可以通过化合物嵌入与身体组织相容的脂质体或微乳剂制备得到。

[0156] 口服给药的固体剂型包括胶囊,片剂,丸剂,粉剂和粒剂。在这些剂型中,活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体混合,如柠檬酸钠或磷酸钙或充填剂或 a) 填充剂如淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露醇和硅酸, b) 粘合剂如羧甲基纤维素,藻酸盐,明胶,聚乙烯吡咯酮,蔗糖和阿拉伯胶, c) 保湿剂如甘油, d) 崩解剂如琼脂,碳酸钙,土豆淀粉或木薯淀粉,海藻酸,某些硅酸盐和碳酸钠, e) 阻滞剂溶液如石蜡, f) 吸收促进剂如季胺类化合物, g) 湿润剂如十六醇和单硬脂酸甘油酯, h) 吸收剂如白陶土和皂土, i) 润滑剂如滑石粉,硬脂酸钙,硬脂酸镁,固体聚乙二醇,月桂硫酸钠,及它们的混合物。至于胶囊,片剂和丸剂,这些剂型可以包含缓冲剂。

[0157] 相似类型的固体组合物可以是填充剂充满于软的或硬的胶囊,所使用的辅料有乳糖和高分子的聚乙二醇等等。固体剂型像片剂,锭剂,胶囊,丸剂和粒剂可以通过包衣、加壳如肠溶包衣和其他药物制剂上公知的包衣方法制备得到。它们可以任选地包含遮光剂,或优选地,在肠道的某一部分,任意地,以延迟的方法释放组合物中的唯一活性成分。如植入组合物可以包含多聚体物质和蜡状物。

[0158] 活性化合物可以与本发明所描述的一个或多个赋形剂一起形成微胶囊剂型。固体剂型像片剂、锭剂、胶囊、丸剂和粒剂可以通过包衣或加壳,如肠溶包衣、控释包衣和其他公知的药物制剂方法。在这些固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂混合,如蔗糖,乳糖或淀粉。这样的剂型作为一般的应用也可以包含除惰性稀释剂之外的添加物质,如压片润滑剂和其他压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。至于胶囊,片剂和丸剂,这些剂型可以包含缓冲剂。它们可以任选地包含镇静剂,或优选地,在肠道的某一部分,以任意延迟的方法释放组合物中的唯一活性成分。可应用的植入组合物可以包括,但并不限于,多聚体和蜡状物。

[0159] 本发明的化合物通过局部的或经皮肤给药的剂型包括软膏,糊剂,乳剂,洗剂,凝胶剂,粉剂,溶液,喷雾剂,吸入剂,贴片。活性成分在无菌的条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或必需的缓冲剂相混合。眼科的药物制剂,滴耳剂和滴眼剂都是本发明考虑的范围。另外,本发明还考虑透皮贴剂的应用,它在控制化合物传递到体内方面有着更多的优点,这样的剂型可以通过溶解或分散化合物到合适的介质中来制备得到。吸收促进剂可以增加化合物穿过皮肤的流量,通过速率控制薄膜或将化合物分散于聚合体基质或明胶来控制其速率。

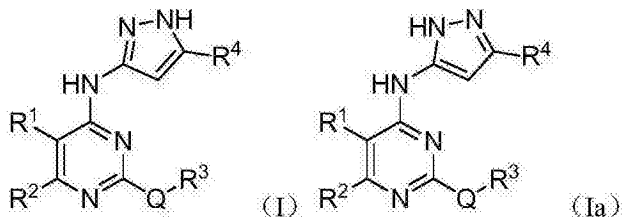
[0160] 本发明的化合物优选地按制剂配方制备成剂量单位型以减轻给药量和剂量的均匀性。应了解本发明的化合物或组合物每日总的用法将通过主治医生根据可靠的医学范围判断来确定。具体的有效剂量水平对于任何一个特殊的患者或有机体将取决于许多因素包

括被治疗的病症和病症的严重性,具体化合物的活性,所用的具体组合物,患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食习惯,给药时间,给药途径和所用具体化合物的排泄速率,治疗的持续时间,药物应用于联合用药或与有特效的化合物联用,以及其他一些药学领域公知的因素。

[0161] 本发明化合物的描述

[0162] 本发明一方面提供一种如式 (I) 或 (Ia) 所示的取代嘧啶衍生物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药:

[0163]

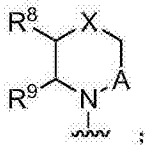


[0164] 其中:

[0165]  $R^1$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_4$  烷氧基;

[0166]  $R^2$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $C_4-C_{12}$  稠合杂双环基,  $C_4-C_{12}$  稠合双环基,  $-O-(CH_2)_m-NR^5R^6$ , 或以下子结构式:

[0167]



[0168] 其中, X 为  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_t-$  或  $-N(R^{10})-$ ;

[0169] A 是  $-(CH_2)_p-$ ;

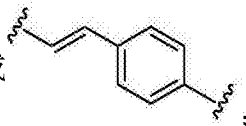
[0170]  $R^3$  为 H 或  $C_3-C_6$  碳环基  $-C(=O)-NH-C_6-C_{10}$  芳基-;

[0171]  $R^4$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $C_3-C_6$  环烷基  $-NHC(=O)-NH-$  或  $C_6-C_{10}$  芳基  $-NHC(=O)-(CH_2)_n-$ ;

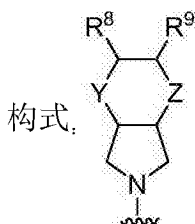
[0172]  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  和  $R^{10}$  各自独立地为 H,  $C_1-C_4$  烷基或羟基  $C_1-C_4$  烷基;

[0173]  $R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H, 氟, 氯, 溴, 碘, 氨基,  $C_1-C_4$  烷基, 卤代  $C_1-C_4$  烷基, 羟基  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基, 卤代  $C_1-C_4$  烷氧基, 羟基  $C_1-C_4$  烷氧基或  $C_1-C_4$  烷氧基  $C_1-C_4$  烷基;

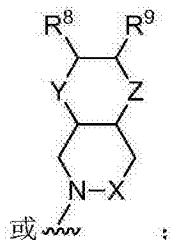
[0174] Q 为一个键,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^7)-$  或



[0175] 1) 当 Q 为  $-S-$  时,  $R^2$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基,  $-O-(CH_2)_m-NR^5R^6$ , 或以下子结

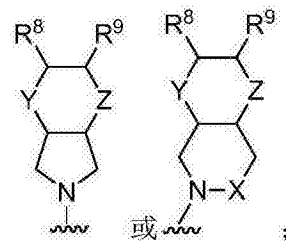
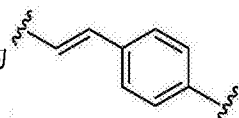


[0176]



[0177] 其中, X, Y 和 Z 各自独立地为  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$  或  $-N(R^{10})-$ ;

[0178] 2) 当 Q 为 时, R<sup>2</sup> 为 H, 或以下子结构式:



[0179] 其中, X, Y 和 Z 各自独立地为  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_t-$  或  $-N(R^{10})-$ ;

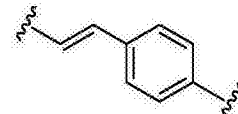
[0180] m 为 1, 2, 3 或 4;

[0181] p 为 0, 1, 2 或 3;

[0182] n 为 1, 2, 3 或 4;

[0183] t 为 0, 1, 或 2;

[0184] 其中 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, 羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>稠合杂双环基, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>稠合双环基, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>碳环基  $-C(=O)-NH-C_6-C_{10}$ 芳基-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基  $-NHC(=O)-NH-$ ,

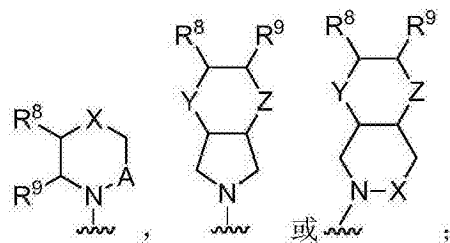


或 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基  $-NHC(=O)-(CH_2)_n-$ , 可以各自独立地被氟, 氯, 溴, 碘, 氨基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, 羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, 卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基, 羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基单取代或相同或不同的多取代。

[0185] 按照本发明, 式 (I) 或 (Ia) 所示的取代嘧啶衍生物或其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药, 其中:

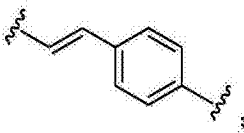
[0186] R<sup>2</sup> 为  $-O-(CH_2)_m-NR^5R^6$ , 或以下子结构式:

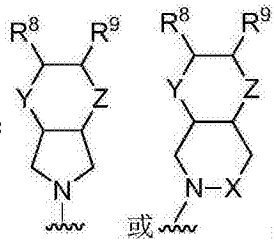
[0187]



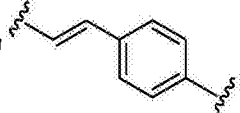
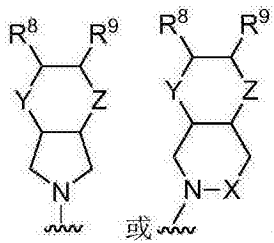
[0188] 其中, X, Y 和 Z 各自独立地为  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_t-$  或  $-N(R^{10})-$ ;

[0189] A 是  $-(CH_2)_p-$ ;

[0190] Q 为一个键, -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)- 或  ;

[0191] 1) 当 Q 为 -S- 时, R<sup>2</sup> 为 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, 或以下子结构式:  其

中, X, Y 和 Z 各自独立地为 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -O-, -S- 或 -N(R<sup>10</sup>)- ;

[0192] 2) 当 Q 为  时, R<sup>2</sup> 为 H, 或以下子结构式:  其

中, X, Y 和 Z 各自独立地为 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -O-, -S-, -S(O)<sub>t</sub>- 或 -N(R<sup>10</sup>)- ;

[0193] m 为 1, 2, 3 或 4 ;

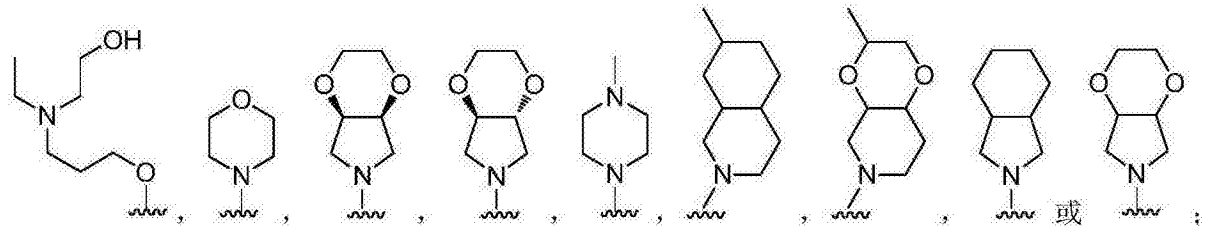
[0194] t 为 0, 1, 或 2 ;

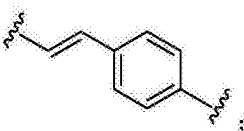
[0195] p 为 0, 1, 2 或 3。

[0196] 其中一些实施方案是 :

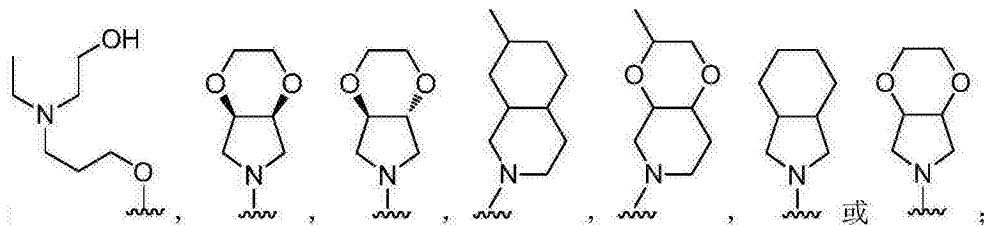
[0197] R<sup>2</sup> 为以下子结构 :

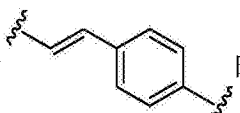
[0198]

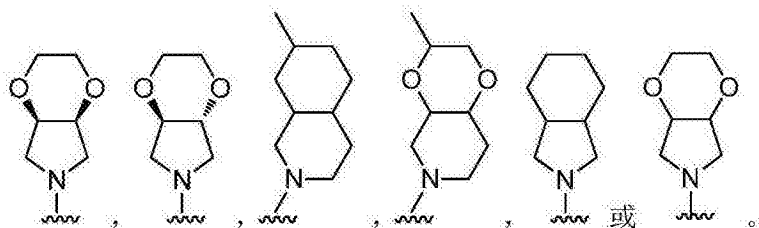


[0199] Q 为一个键, -O-, -S-, -N(R<sup>7</sup>)- 或  ;

[0200] 1) 当 Q 为 -S- 时, R<sup>2</sup> 为



[0201] 2) 当 Q 为  时, R<sup>2</sup> 为 H,



[0202] 按照本发明,式(I)或(Ia)所示的取代哌啶衍生物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,其中:

[0203]  $R^3$ 为H或环丙基  $-C(=O)-NH-$  苯基-;

[0204] 其中苯基或环丙基,可以独立地被氟,氯,溴,碘,氨基, $C_1-C_4$ 烷基,卤代 $C_1-C_4$ 烷基,羟基 $C_1-C_4$ 烷基, $C_1-C_4$ 烷氧基,卤代 $C_1-C_4$ 烷氧基,羧基 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $C_1-C_4$ 烷氧基 $C_1-C_4$ 烷基单取代或相同或不同的多取代。

[0205] 其中一些实施例是:

[0206]  $R^4$ 为H,甲基,乙基,丙基,异丙基,正丁基,异丁基或苯基  $-NHC(=O)-(CH_2)_n-$ ;

[0207]  $n$ 为1,2,3或4;

[0208] 其中甲基,乙基,丙基,异丙基,正丁基,异丁基或苯基,可以独立地被氟,氯,溴,碘,氨基, $C_1-C_4$ 烷基,卤代 $C_1-C_4$ 烷基,羟基 $C_1-C_4$ 烷基, $C_1-C_4$ 烷氧基,卤代 $C_1-C_4$ 烷氧基,羧基 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $C_1-C_4$ 烷氧基 $C_1-C_4$ 烷基单取代或相同或不同的多取代。

[0209] 按照本发明,式(I)或(Ia)所示的取代哌啶衍生物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,其中:

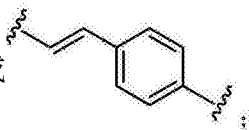
[0210]  $R^1$ 为H,甲基,乙基,丙基,异丙基,正丁基或异丁基;

[0211] 其中甲基,乙基,丙基,异丙基,正丁基或异丁基,可以独立地被氟,氯,溴,碘,氨基, $C_1-C_4$ 烷基,卤代 $C_1-C_4$ 烷基,羟基 $C_1-C_4$ 烷基, $C_1-C_4$ 烷氧基,卤代 $C_1-C_4$ 烷氧基,羧基 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $C_1-C_4$ 烷氧基 $C_1-C_4$ 烷基单取代或相同或不同的多取代。

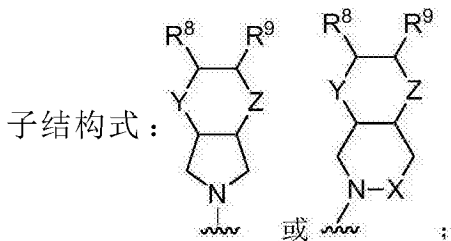
[0212] 按照本发明,一些实施例为,式(I)或(Ia)所示的取代哌啶衍生物或其立体异构体,几何异构体,

[0213] 互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,其中:

[0214]  $Q$ 为一个键,  $-O-$ ,  $-S-$  或



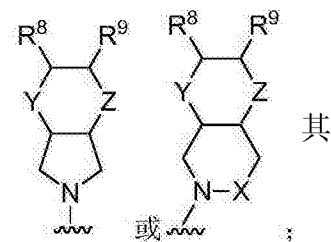
[0215] 2) 当 $Q$ 为 $-S-$ 时, $R^2$ 为H, $C_1-C_4$ 烷基, $C_1-C_4$ 烷氧基, $-O-(CH_2)_m-NR^5R^6$ ,或以下



其中, $X$ ,  $Y$ 和 $Z$ 各自独立地为 $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)$

$t-$  或  $-N(R^{10})-$ ;

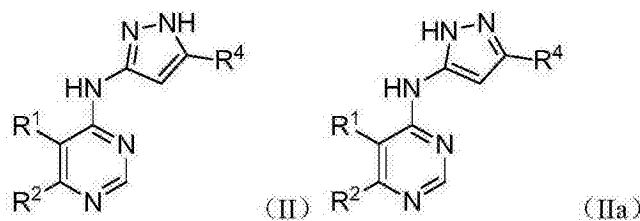
[0216] 2) 当 Q 为  时,  $R^2$  为 H, 或以下子结构式:



中, X, Y 和 Z 各自独立地为  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_t-$  或  $-N(R^{10})-$ 。

[0217] 一些实施例, 本发明提供一种如式 (II) 或 (IIa) 所示的取代嘧啶衍生物或其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药:

[0218]

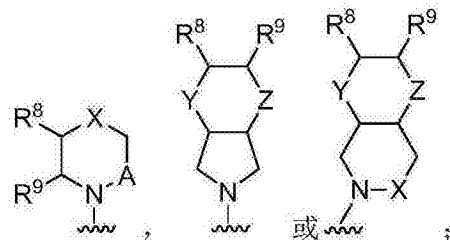


[0219] 其中:

[0220]  $R^1$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基;

[0221]  $R^2$  为  $-O-(CH_2)_m-NR^5R^6$ , 或以下子结构式:

[0222]



[0223] 其中, X, Y 和 Z 各自独立地为  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_t-$  或  $-N(R^{10})-$ ;

[0224] A 是  $-(CH_2)_p-$ ;

[0225]  $R^8$  和  $R^9$  各自独立地为 H, 氟, 氯, 溴, 碘, 氨基,  $C_1-C_4$  烷基, 卤代  $C_1-C_4$  烷基, 羟基  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基, 卤代  $C_1-C_4$  烷氧基, 羟基  $C_1-C_4$  烷氧基或  $C_1-C_4$  烷氧基  $C_1-C_4$  烷基;

[0226]  $R^5$ ,  $R^6$  和  $R^{10}$  各自独立地为 H,  $C_1-C_4$  烷基或羟基  $C_1-C_4$  烷基;

[0227]  $R^4$  为 H,  $C_1-C_4$  烷基或苯基  $-NHC(=O)-(CH_2)_n-$ ;

[0228] m 为 1, 2, 3 或 4;

[0229] p 为 0, 1, 2 或 3;

[0230] n 为 1, 2, 3 或 4;

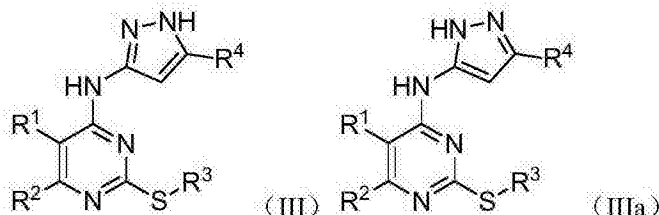
[0231] t 为 0, 1, 或 2;

[0232] 其中  $C_1-C_4$  烷基, 羟基  $C_1-C_4$  烷基或苯基, 可以独立地被氟, 氯, 溴, 碘, 氨基,  $C_1-C_4$  烷基, 卤代  $C_1-C_4$  烷基, 羟基  $C_1-C_4$  烷基,  $C_1-C_4$  烷氧基, 卤代  $C_1-C_4$  烷氧基, 羟基  $C_1-C_4$  烷氧基或  $C_1-C_4$  烷氧基  $C_1-C_4$  烷基单取代或相同或不同的多取代。

[0233] 其中, 一些实施例中, 本发明提供一种如式 (III) 或 (IIIa) 所示的取代嘧啶衍生

物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药:

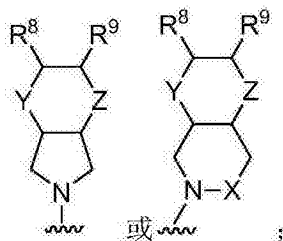
[0234]



[0235] 其中:

[0236]  $R^1$ 为H或 $C_1-C_4$ 烷基;

[0237]  $R^2$ 为 $-O-(CH_2)_m-NR^5R^6$ ,



[0238] 其中, X, Y 和 Z 各自独立地为 $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_t-$ 或 $-N(R^{10})-$ ;

[0239]  $R^8$ 和 $R^9$ 各自独立地为H, 氟, 氯, 溴, 碘, 氨基,  $C_1-C_4$ 烷基, 卤代 $C_1-C_4$ 烷基, 羟基 $C_1-C_4$ 烷基,  $C_1-C_4$ 烷氧基, 卤代 $C_1-C_4$ 烷氧基, 羟基 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $C_1-C_4$ 烷氧基 $C_1-C_4$ 烷基;

[0240]  $R^5$ ,  $R^6$ 和 $R^{10}$ 各自独立地为H,  $C_1-C_4$ 烷基或羟基 $C_1-C_4$ 烷基;

[0241]  $R^3$ 为环丙基 $-C(=O)NH-$ 苯基-;

[0242]  $R^4$ 为H或 $C_1-C_4$ 烷基;

[0243] t 为0, 1, 或2;

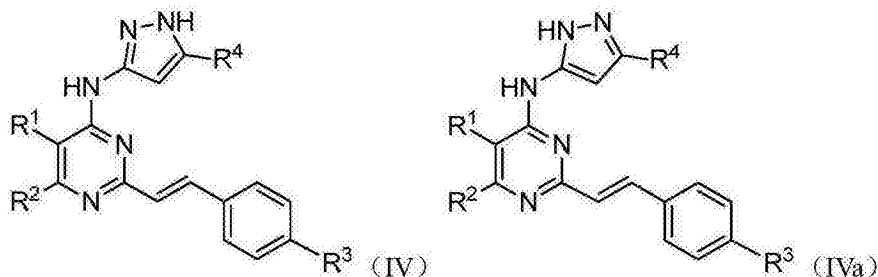
[0244] n 为1, 2, 3 或4;

[0245] m 为1, 2, 3 或4;

[0246] 其中 $C_1-C_4$ 烷基, 羟基 $C_1-C_4$ 烷基, 苯基或环丙基, 可以独立地被氟, 氯, 溴, 碘, 氨基,  $C_1-C_4$ 烷基, 卤代 $C_1-C_4$ 烷基, 羟基 $C_1-C_4$ 烷基,  $C_1-C_4$ 烷氧基, 卤代 $C_1-C_4$ 烷氧基, 羟基 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $C_1-C_4$ 烷氧基 $C_1-C_4$ 烷基单取代或相同或不同的多取代。

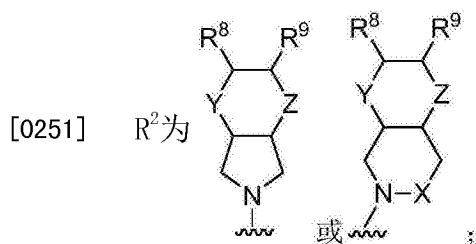
[0247] 本发明在一些实施例中提供一种一种如式(IV)或(IVa)所示的取代嘧啶衍生物

[0248]



[0249] 或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,其中:

[0250]  $R^1$ 为H或 $C_1-C_4$ 烷基;



[0252] 其中, X, Y 和 Z 各自独立地为  $-(CH_2)_n-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_t-$  或  $-N(R^{10})-$ ;

[0253]  $R^8$ 和  $R^9$ 各自独立地为 H, 氟, 氯, 溴, 碘, 氨基,  $C_1-C_4$ 烷基, 卤代  $C_1-C_4$ 烷基, 羟基  $C_1-C_4$ 烷基,  $C_1-C_4$ 烷氧基, 卤代  $C_1-C_4$ 烷氧基, 羟基  $C_1-C_4$ 烷氧基或  $C_1-C_4$ 烷氧基  $C_1-C_4$ 烷基;

[0254]  $R^{10}$ 各自独立地为 H,  $C_1-C_4$ 烷基或羟基  $C_1-C_4$ 烷基;

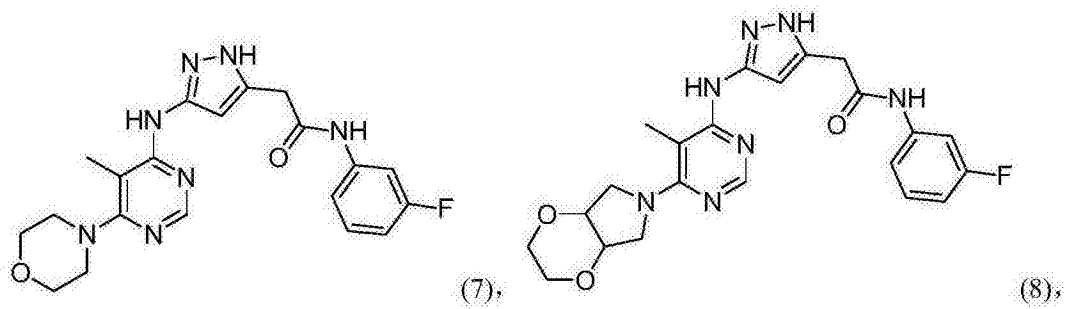
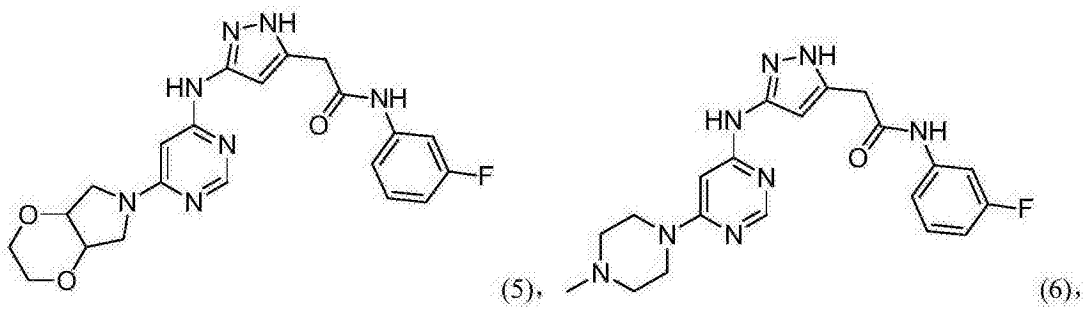
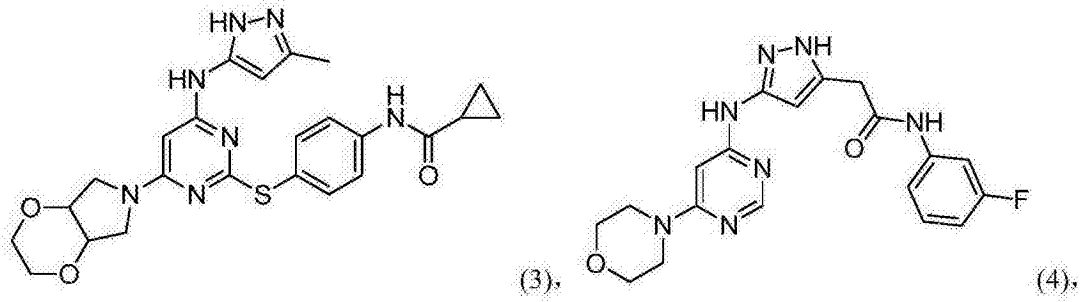
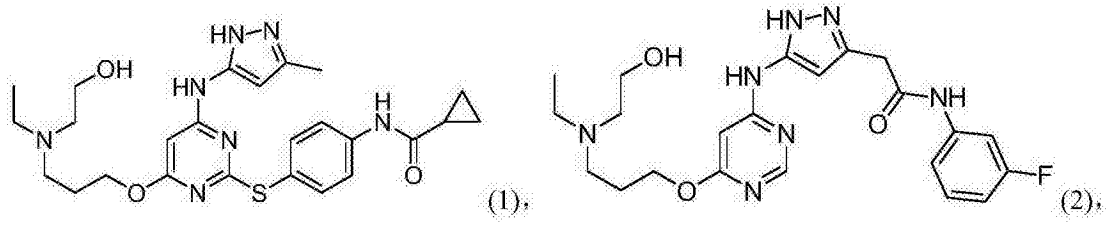
[0255]  $R^3$ 为 H;

[0256]  $R^4$ 为 H 或  $C_1-C_4$ 烷基;

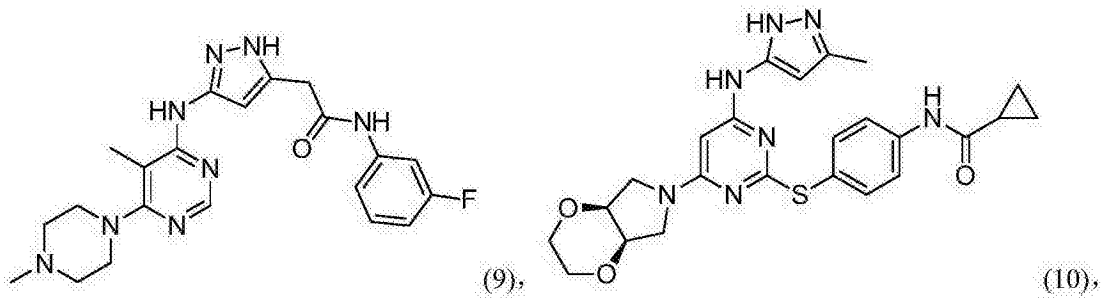
[0257] 其中  $C_1-C_4$ 烷基, 羟基  $C_1-C_4$ 烷基, 羟基  $C_1-C_4$ 烷氧基, 或  $C_1-C_4$ 烷氧基  $C_1-C_4$ 烷基, 可以独立地被氟, 氯, 溴, 碘, 氨基,  $C_1-C_4$ 烷基, 卤代  $C_1-C_4$ 烷基, 羟基  $C_1-C_4$ 烷基,  $C_1-C_4$ 烷氧基, 卤代  $C_1-C_4$ 烷氧基, 羟基  $C_1-C_4$ 烷氧基或  $C_1-C_4$ 烷氧基  $C_1-C_4$ 烷基单取代或相同或不同的多取代。

[0258] 在一些实施例中, 本发明式 (I) 或 (Ia) 所示的取代嘧啶衍生物包含以下其中之一的结构:

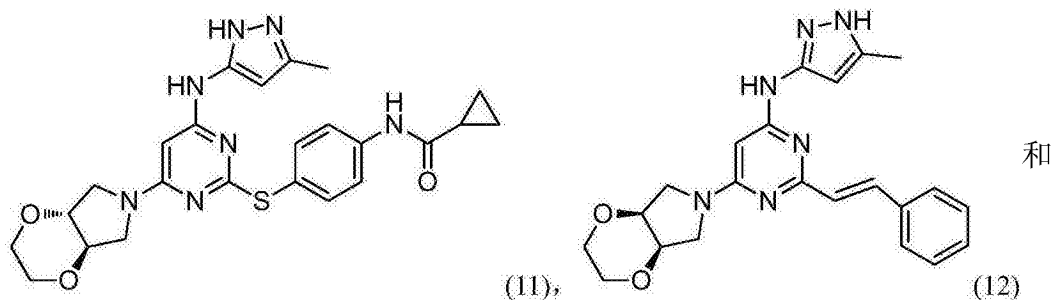
[0259]



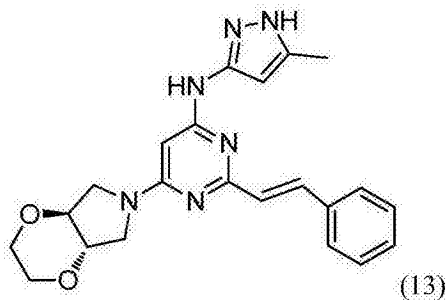
[0260]



[0261]



[0262]



[0263] 或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药。

[0264] 一方面,本发明同时还包含一种药物组合物,包含至少一种本发明式 (I) 或 (Ia),式 (II) 或 (IIa),式 (III) 或 (IIIa) 或者式 (IV) 或 (IVa) 所示的取代嘧啶衍生物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药及其药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂,媒介物或它们的组合。

[0265] 另一方面,本发明也提供一种式 (I) 或 (Ia),式 (II) 或 (IIa),式 (III) 或 (IIIa) 或者式 (IV) 或 (IVa) 所示的取代嘧啶衍生物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药在制备用于抑制欧若拉激酶的药物中的用途。

[0266] 本发明也提供一种式 (I) 或 (Ia),式 (II) 或 (IIa),式 (III) 或 (IIIa) 或者式 (IV) 或 (IVa) 所示的化合物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,以及包含以上化合物的药物组合物制备用于抑制欧若拉-A 激酶的药物中的用途。

[0267] 本发明也提供一种式 (I) 或 (Ia),式 (II) 或 (IIa),式 (III) 或 (IIIa) 或者式 (IV) 或 (IVa) 所示的化合物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,以及包含以上化合物的药物组合物制备用于抑制欧若拉-B 激酶的药物中的用途。

[0268] 一方面,本发明也提供一种式 (I) 或 (Ia),式 (II) 或 (IIa),式 (III) 或 (IIIa) 或者式 (IV) 或 (IVa) 所示的化合物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,以及包含以上化合物的药物组合物制备用于防护,处理,治疗或减轻患者增殖性疾病的药物的用途。

[0269] 一些实施例中,含有本发明化合物的药物可用于治疗增殖性疾病,特别是结直肠癌,胃癌,乳腺癌,肺癌,肝癌,前列腺癌,胰腺癌,甲状腺癌,膀胱癌,肾癌,脑瘤,颈癌,

CNS(中枢神经系统)的癌症,恶性胶质瘤,或骨髓增生病,动脉粥样硬化,肺纤维化,白血病,淋巴瘤,风湿性疾病,慢性炎症,冷球蛋白血症,非淋巴网状系统肿瘤,丘疹性黏蛋白沉积症、家族性脾性贫血、多发性骨髓瘤、淀粉样变,孤立性浆细胞瘤,重链病,轻链病,恶性淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病,原发性巨球蛋白血症,半分子病,单核细胞白血病,原发性巨球蛋白血症紫癜,继发性良性单克隆丙种球蛋白病,溶骨性病变,骨髓瘤,急性淋巴细胞白血病,淋巴母细胞瘤,部分非霍奇金淋巴瘤,Sezary 综合征,传染性单核细胞增多症,急性组织细胞增多症,霍奇金淋巴瘤,毛细胞白血病,结肠癌,直肠癌,肠道息肉,憩室炎,结肠炎,胰腺炎,肝炎,小细胞肺癌,神经母细胞瘤,神经内分泌细胞肿瘤,胰岛细胞瘤,甲状腺髓样癌,黑色素瘤,视网膜母细胞瘤,子宫癌,慢性肝炎,肝硬化,卵巢癌,胆囊炎,头颈部鳞癌,消化道恶性肿瘤,非小细胞肺癌,宫颈癌,睾丸肿瘤,膀胱癌或骨髓瘤。

[0270] 除非其他方面表明,本发明的化合物所有的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药都属于本发明的范围。

[0271] 具体地说,盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”包括物质或组合物必须是适合化学或毒理学的,与组成制剂的其他组分和用于治疗哺乳动物有关。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于无机酸或有机酸,如富马酸,甲磺酸,盐酸,氢溴酸,柠檬酸,马来酸,磷酸和硫酸等。药学上可接受的无毒的碱形成的盐包括,但并不限于无机碱或有机碱,如氨(伯氨,仲氨,叔氨),碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等。合适的盐包括,但并不限于,从氨基酸得到的有机盐,如甘氨酸和精氨酸,氨,如伯氨、仲氨和叔氨,和环状氨,如哌啶,吗啉和哌嗪等,和从钠,钙,钾,镁,锰,铁,铜,锌,铝和锂等得到的无机盐。

## 具体实施方式

[0272] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步的说明,其中取代基的定义如式(I)或(Ia)所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0273] 所属领域的技术人员将认识到:本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物,且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如,根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成,如适当的保护干扰基团,通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的,或将反应条件做一些常规的修改。另外,本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0274] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company,使用时都没有经过进一步纯化,除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂,广东光华化学试剂厂,广州化学试剂厂,天津好寓宇化学品有限公司,青岛腾龙化学试剂有限公司,和青岛海洋化工厂购买得到。

[0275] 色谱柱使用硅胶柱,硅胶(200-300目)购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱以 $CDCl_3$ ,  $d_6$ -DMSO,  $CD_3OD$ 或 $d_6$ -丙酮为溶剂(报导以ppm为单位),用TMS(0ppm)或氯

仿 (7.25ppm) 作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s(singlet,单峰),d(doublet,双峰),t(triplet,三重峰),m(multiplet,多重峰),br(broadened,宽峰),dd(doublet of doublets,四重峰),dt(doublet of triplets,双三重峰)。偶合常数,用赫兹 (Hz) 表示。

[0276] 低分辨率质谱 (MS) 数据通过配备 G1312A 二元泵和 a G1316A TCC (柱温保持在 30°C) 的 Agilent6320 系列 LC-MS 的光谱仪来测定的,G1329A 自动采样器和 G1315B DAD 检测器应用于分析,ESI 源应用于 LC-MS 光谱仪。

[0277] 低分辨率质谱 (MS) 数据通过配备 G1311A 四元泵和 G1316A TCC (柱温保持在 30°C) 的 Agilent6120 系列 LC-MS 的光谱仪来测定的,G1329A 自动采样器和 G1315D DAD 检测器应用于分析,ESI 源应用于 LC-MS 光谱仪。

[0278] 以上两种光谱仪都配备了 Agilent Zorbax SB-C18 柱,规格为 2.1×30mm,5 μm。注射体积是通过样品浓度来确定;流速为 0.6mL/min;HPLC 的峰值是通过在 210nm 和 254nm 处的 UV-Vis 波长来记录读取的。流动相为 0.1% 的甲酸乙腈溶液 (相 A) 和 0.1% 的甲酸超纯水溶液 (相 B)。梯度洗脱条件如表 1 所示:

[0279]

时间(min)	A (CH <sub>3</sub> CN, 0.1% HCOOH)	B (H <sub>2</sub> O, 0.1% HCOOH)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

[0280] 表 1

[0281] 化合物纯化是通过 Agilent1100 系列高效液相色谱 (HPLC) 来评价的,其中 UV 检测在 210nm 和 254nm 处,Zorbax SB-C18 柱,规格为 2.1×30mm,4 μm,10 分钟,流速为 0.6mL/min,5-95% 的 (0.1% 甲酸乙腈溶液) 的 (0.1% 甲酸水溶液),柱温保持在 40°C。

[0282] 本发明化合物抑制欧若拉激酶 (尤其是欧若拉 -B) 的丝氨酸 - 苏氨酸激酶活性,由此抑制细胞周期和细胞增殖。该类化合物对欧若拉激酶的抑制作用通过下述 Caliper Mobility Shift Assay 方法评价。

[0283] 体外欧若拉 -A 和欧若拉 -B 激酶抑制测试

[0284] 在本测试中确定受试化合物抑制丝氨酸 - 苏氨酸激酶活性的能力。采用 Caliper Mobility Shift Assay 进行测试,该技术是将毛细管电泳的基本理念应用到微流体环境中,在不加入中止试剂的情况下检测酶学实验。用于实验的底物是带有荧光标记的多肽,在反应体系中酶的作用下底物转变为产物,其所带的电荷也发生了相应的变化,Mobility-Shift Assay 正是利用底物和产物所带电荷的不同,将二者进行分离,并分别进行检测的。在微流体芯片中对样品进行分离的力量来源于两个不同的方面,电动力学和液体压力。工作时,96 或 384 孔板中的反应体系在负压作用下通过芯片底部的吸样针被吸入芯片内部的管路中。由于芯片中分离管路上被施加了电压,带有荧光标记的多肽底物和反应产物由于电荷的不同被分离,然后在检测窗口进行信号的激发和检测。产物的量通过计

算 Conversion 值,即产物峰的高度比上底物峰和产物峰高度之和 (Product peak height/(Substrate+Product peak height)),来进行评估。

[0285] 下面简写词的使用贯穿本发明:

[0286] DCM,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  二氯甲烷

[0287] EtOAc, EA 乙酸乙酯

[0288] MeOH,  $\text{CH}_3\text{OH}$  甲醇

[0289] EtOH,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  乙醇

[0290] HCl 盐酸

[0291] AcOH 醋酸,乙酸

[0292]  $\text{NH}_4\text{OH}$ ,  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  氨水

[0293]  $\text{Et}_3\text{N}$ , TEA 三乙胺

[0294]  $\text{K}_2\text{CO}_3$  碳酸钾

[0295]  $\text{NaHCO}_3$  碳酸氢钠

[0296]  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  碳酸钠

[0297] KI 碘化钾

[0298] NaI 碘化钠

[0299] NaCl 氯化钠

[0300] NaH 氢化钠

[0301]  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  硫酸钠

[0302] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0303] THF 四氢呋喃

[0304] DIPEA N,N-二异丙基乙胺

[0305] 4-DMAP 4-二甲氨基吡啶

[0306]  $\text{LiAlH}_4$  四氢铝锂

[0307] DMAC 二甲基乙酰胺

[0308] DMSO 二甲亚砜

[0309]  $\text{DMSO-d}_6$  六氘代二甲亚砜

[0310]  $\text{H}_2\text{O}$  水

[0311] mL 毫升

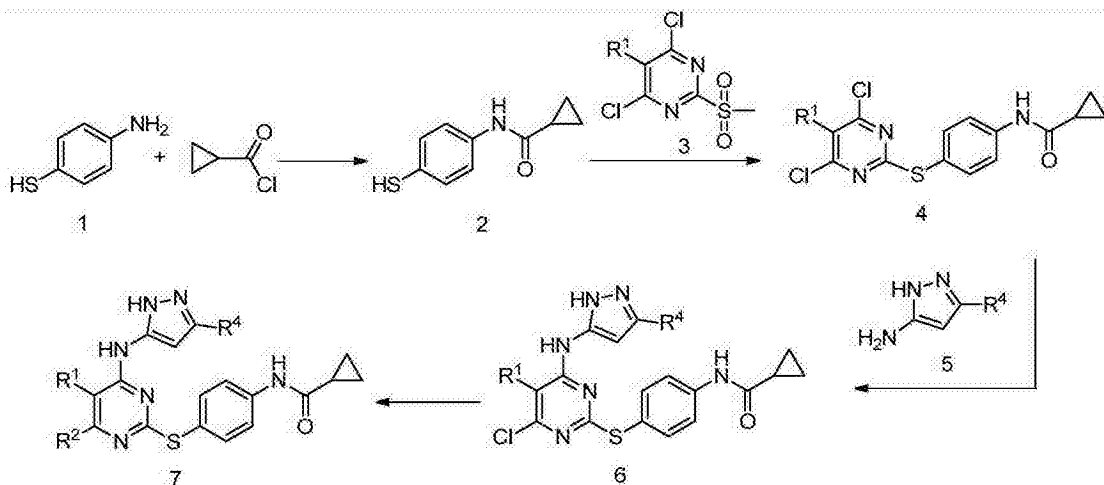
[0312] RT, rt 室温

[0313] Rt 保留时间

[0314] 下面的流程说明制备本发明化合物的通用方法。

[0315] 反应方案 1

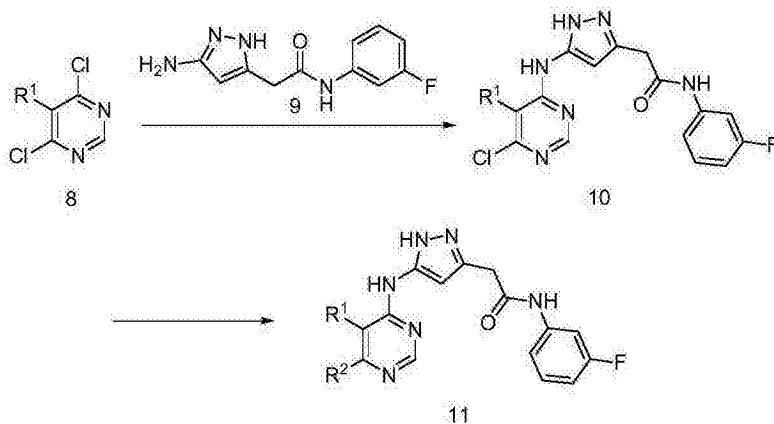
[0316]



[0317] 化合物 1 与酰氯缩合生成 2, 进一步与取代嘧啶 3 反应生成 4, 4 与吡唑衍生物 5 在酸或碱条件下缩合生成 6, 进一步与相应醇, 碱或碱的盐取代反应生成产物 7。

[0318] 反应方案 2

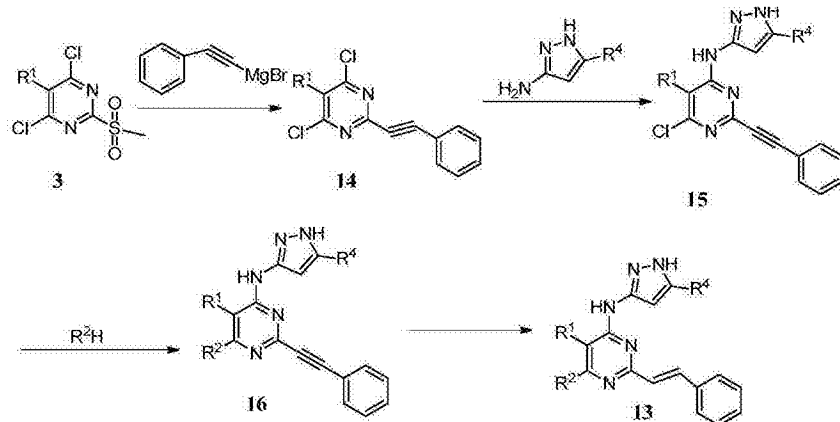
[0319]



[0320] 取代嘧啶 8 与中间体 9 缩合生成 10, 进一步与相应醇, 碱或碱的盐取代反应生成产物 11。

[0321] 反应方案 3

[0322]



[0323] 化合物 3 与格式试剂反应生成化合物 14, 化合物 14 发生取代反应生成化合物 15, 再进一步取代得到 16, 经过还原得到化合物 13。

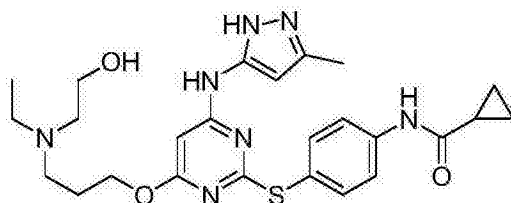
[0324] 其中  $R^1, R^2, R^4$  具有本发明所述定义。

[0325] 下面的实施例可以对本发明做进一步的描述,然而,这些实施例不应作为对本发明的范围的限制。

[0326] 实施例 1

[0327] N-[4-[[4-(3-乙基(2-羟乙基)氨基)丙氧基)-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-嘧啶基]硫代]苯基]环丙甲酰胺

[0328]



[0329] 步骤 1 :N-(4-巯基苯基)环丙甲酰胺

[0330] 三乙胺 (36mL, 247.7mmol) 加入到对氨基苯硫酚 (14.19g, 112.6mmol) 的四氢呋喃 (220mL) 溶液中,混合液冷却至 0℃,然后慢慢滴加环丙烷甲酰氯 (23.18mL, 247.7mmol) 到混合液中,同时确保混合液温度低于 10℃,加料完毕后保持在 0℃下搅拌 10 分钟,最后慢慢恢复室温搅拌 4 小时。过滤除去反应混合液中的固体,然后浓缩滤液。在浓缩的滤液中加入氢氧化钠 (14.2g, 355.2mmol) 的乙醇 (81.7mL)/水 (136.2mL) 混合液。混合液加热至 100℃搅拌 1 小时,过滤,浓缩滤液得到的固体溶解在水 (20mL) 中并过滤。滤液用浓盐酸 (20mL) 进行酸化,有固体析出并过滤出固体,将固体溶解在乙酸乙酯 (812mL) 中并用饱和食盐水 (200mL) 洗。有机相用无水硫酸钠 (20g) 干燥后浓缩得到产物 N-(4-巯基苯基)环丙甲酰胺白色固体 (15.5g, 70%)。

[0331] 步骤 2 :[4-(4,6-二氯嘧啶基-2-磺酰基)苯基]甲胺环丙羧酸

[0332] N-(4-巯基苯基)环丙甲酰胺 (5.0g, 22.02mmol) 和 4,6-二氯-2-甲磺酰嘧啶 (4.22g, 22.02mmol) 溶解在叔丁醇 (150mL) 中,进行抽置换氮气,混合液在氮气保护下加热至 100℃反应 4.5 小时。减压除去溶剂,剩余物溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中,依次用饱和的碳酸钾溶液 (50mL) 和氯化钠溶液 (50mL) 洗乙酸乙酯相,无水硫酸钠 (5g) 干燥后浓缩至少量体积的乙酸乙酯 (5mL),产物结晶析出,得到白色固体 (4.15g, 55%)。

[0333] 步骤 3 :N-[4-[[4-氯-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-嘧啶基]硫代]苯基]环丙甲酰胺

[0334] [4-(4,6-二氯嘧啶基-2-磺酰基)苯基]环丙甲酰胺 (2.5g, 7.35mmol) 和 3-甲基-5-氨基吡唑 (0.79g, 8.08mmol) 溶解在 DMF (15mL) 中,然后加入二异丙基乙胺 (1.54mL, 8.83mmol) 和碘化钠 (1.33g, 8.83mmol),该反应在氮气保护下加热至 90℃进行反应 11 小时。除去溶剂后柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V/V}) = 10/1$ ),得到白色固体 (554mg, 19%)。

[0335] 步骤 4 :N-[4-[[4-(3-氯丙氧基)-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-嘧啶基]硫代]苯基]环丙甲酰胺

[0336] 氯化钠 (35.2mg, 0.88mmol) 溶解在四氢呋喃 (4mL) 中,降温至 0℃,3-氯丙醇 (88mg, 0.88mmol) 滴加到混合液中搅拌 15 分钟后,加入化合物 N-[4-[[4-氯-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-嘧啶基]硫代]苯基]环丙甲酰胺 (160mg, 0.4mmol) 室温搅拌过夜。反应结束后将混合液倒入饱和氯化铵溶液 (50mL) 中,甲基叔丁基醚 (50mL) 萃

取,合并有机层,无水硫酸铵干燥后浓缩柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 10/1$ ),得到产物 (125mg, 68%)。

[0337] 步骤 5 :N-[4-[[4-(3-乙基(2-羟乙基)氨基)丙氧基)-6-[(5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基]-2-噻啉基]硫代]苯基]环丙甲酰胺

[0338] N-[4-[[4-(3-乙基(2-羟乙基)氨基)丙氧基)-6-[(5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基]-2-噻啉基]硫代]苯基]环丙甲酰胺 (125mg, 0.27mmol), N-乙基乙醇胺 (146mg, 1.63mmol), 碳酸钾 (150mg, 1.09mmol) 溶解在二甲基乙酰胺 (4.0mL) 中,混合液加热至 80℃ 搅拌过夜。减压除去溶剂后,柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 10/1$ ),得到产物 (35mg, 25%), 纯度 92.77%。

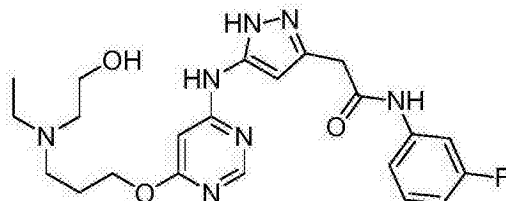
[0339] LC-MS: 512(M+1);

[0340]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.46(s, 1H), 7.75-7.77(d, 2H), 7.54-7.56(d, 2H), 6.67(s, 1H), 5.99(s, 2H), 5.08(s, 1H), 4.35-4.38(t, 2H), 3.72(s, 2H), 2.94-2.97(d, 2H), 2.46-2.53(m, 4H), 2.07-2.08(d, 2H), 2.00(s, 3H), 0.81-0.88(m, 8H).

[0341] 实施例 2

[0342] 2-(5-((6-(3-(乙基(2-羟乙基)氨基)丙氧基)噻啉-4-基)氨基)-1H-吡啶-3-基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺

[0343]



[0344] 步骤 1 :2,2,2-三氟-N-(5-(2-((3-氟苯基)氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶-3-基)乙酰胺

[0345] 5-氨基-1H-吡啶-3-乙酸 (2.0g, 14.2mmol) 和吡啶 (2.53mL, 31.1mmol) 溶解在 DMF (17mL) 中,混合液冷却至 0℃,三氟乙酸五氟苯酯 (7.93g, 28.3mmol) 慢慢滴加到混合液中,加料完毕后恢复室温搅拌 3 小时,间氟苯胺 (2.73mL, 28.3mmol) 加入混合液继续室温搅拌过夜。反应结束后将反应混合液倒入 0.2mol/L 的盐酸水溶液 (50mL) 中,用二氯甲烷 (50mL) 萃取,合并有机层,有机相用无水硫酸钠 (5g) 干燥后,浓缩液柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 20/1$ ),得到固体 (3.1g, 66%)。

[0346] 步骤 2 :5-氨基-N-(3-氟苯基)-1H-吡啶-3-乙酰胺

[0347] 2,2,2-三氟-N-(5-(2-((3-氟苯基)氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡啶-3-基)乙酰胺 (3.1g, 9.4mmol) 和 2mol/L 盐酸水溶液 (20mL) 溶解于甲醇 (20mL) 中,加热至 60℃ 进行反应 4.5 小时。混合液冷至室温,用饱和碳酸氢钠溶液 (50mL) 进行中和,减压除去甲醇,剩余物用乙酸乙酯 (50mL) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠 (5g) 干燥后浓缩,柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 10/1$ ) 得到固体 (0.82g, 37%)。

[0348] 步骤 3 :4-氯-6-(氯丙氧基)噻啉

[0349] 氢化钠 (1.4g, 35mmol) 溶解在四氢呋喃 (50mL) 降温至 0℃,3-氯-丙醇 (2.5mL, 29.3mmol) 滴加到混合液中搅拌 10 分钟,再滴加溶解在四氢呋喃 (5mL) 中的 4,6-二氯噻啉 (4.1g, 26.8mmol),混合液继续在 0℃ 下搅拌 3 小时。混合液倒入饱和氯化铵

溶液 (50mL) 中, 甲基叔丁基醚 (50mL) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠 (5g) 干燥, 浓缩柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 20/1$ ), 得到无色液体 (5.2g, 95%)。

[0350] 步骤 4: 2-(3-((6-(3-氯丙氧基) 嘧啶-4-基) 氨基-1H-吡唑-5-基)-N-(3-氟苯基) 乙酰胺

[0351] 5-氨基-N-(3-氟苯基)-1H-吡唑-3-乙酰胺 (443mg, 1.9mmol) 和 4-氯-6-(3-氯丙氧基) 嘧啶 (431mg, 2.08mmol) 溶解在 DMF (2.5mL) 中, 加入碘化钠 (342mg, 2.28mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (295mg, 2.28mmol)。混合液加热至 90°C 在氮气保护下搅拌过夜。减压除去溶剂后, 柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 20/1$ ), 得固体 (100mg, 12%)。

[0352] 步骤 5: 2-(5-((6-(3-(乙基(2-羟乙基)氨基)丙氧基) 嘧啶-4-基) 氨基-1H-吡唑-3-基)-N-(3-氟苯基) 乙酰胺

[0353] 2-(3-((6-(3-氯丙氧基) 嘧啶-4-基) 氨基-1H-吡唑-5-基)-N-(3-氟苯基) 乙酰胺 (100mg, 0.25mmol), N-乙基乙醇胺 (89mg, 1.0mmol), 碳酸钾 (69mg, 0.5mmol) 溶解在二甲基乙酰胺 (3.0mL) 中, 混合液加热至 75°C 搅拌过夜。减压除去溶剂后, 柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 10/1$ ), 得固体 (50mg, 44%), 纯度 90.21%。

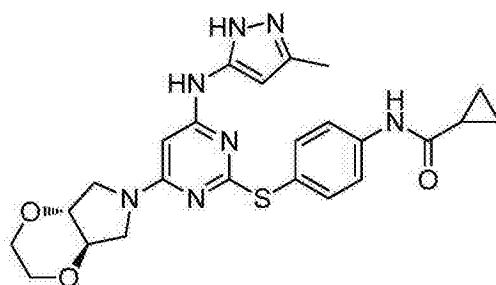
[0354] LC-MS: 458 (M+1);

[0355]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12.21 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59-7.62 (d, 1H), 7.33-7.35 (t, 2H), 6.88-6.90 (t, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.69-3.80 (m, 6H), 3.00-3.01 (m, 2H), 2.46-2.53 (m, 4H), 1.71-1.75 (t, 2H), 1.15 (s, 3H).

[0356] 实施例 3

[0357] N-(4-((4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基)-6-((4aR, 7aR)-四氢化-2H-[1,4]-二氧苣 [2,3-c] 吡咯-6(3H)-基)-嘧啶基-2-基) 硫代) 苯基) 环丙甲酰胺

[0358]



[0359] 步骤 1: (4aR, 7aR)-六氢化-2H-[1,4]-二氧苣 [2,3-c] 吡咯

[0360] 苄基-(4aR, 7aR)-四氢化-2H-[1,4]-二氧苣 [2,3-c] 吡咯-6-(3H)-羧酸酯 (0.40g, 1.52mmol) 溶解在甲醇 (16mL) 中, 加入  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (0.2g) 和冰醋酸 (0.1mL), 在氢气体系中室温搅拌。5 小时后过滤除去固体, 浓缩滤液, 得到产品 (0.27g, >100%)。

[0361] 步骤 2: N-(4-((4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基)-6-((4aR, 7aR)-四氢化-2H-[1,4]-二氧苣 [2,3-c] 吡咯-6(3H)-基) 嘧啶基-2-基) 硫代) 苯基) 环丙甲酰胺

[0362] (4aR, 7aR)-六氢化-2H-[1,4]-二氧苣 [2,3-c] 吡咯 (0.27g, 2.12mmol) 和 N-[4-[[4-氯-6-[(3-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基]-2-嘧啶基] 硫代] 苯基] 环丙甲酰胺

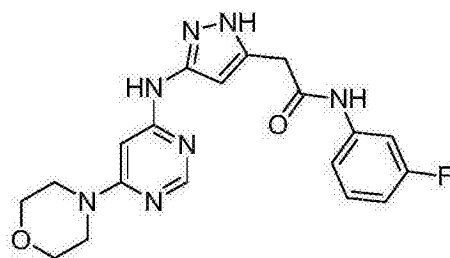
胺 (362mg, 0.90mmol), 碳酸钾 (374mg, 2.71mmol) 溶解在二甲基乙酰胺 (10.0mL) 中, 混合液在氮气保护下加热至 75°C 搅拌过夜。减压除去溶剂后, 柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 10/1$ ), 得固体 (130mg, 82%), 纯度 94.95%。

[0363] LC-MS: 494 (M+1);

[0364]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10.42 (s, 1H), 7.71-7.73 (d, 2H), 7.50-7.52 (d, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.00-4.06 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.54-3.56 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.82 (s, 1H), 0.82-0.84 (t, 4H).

[0365] 实施例 4

[0366] N-(3-氟苯基)-2-(3-((6-吗啉啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)乙酰胺  
[0367]



[0368] 步骤 1: 5-氨基-4-氰基-3-氰基甲基吡唑

[0369] 丙二腈 (63mL, 1000mmol) 溶解在甲醇 (200mL) 中, 加入水合肼 (7.95mL, 137.5mmol), 混合液加热至 90°C 回流 10 分钟, 然后除去加热, 以一定的速度滴加水合肼 (24mL, 412.5mmol) 到混合液中, 滴毕保持回流 15 分钟, 后迅速地冷却至 0-5°C, 继续搅拌至有大量的固体析出。过滤除去反应混合液中的滤液, 收集固体。用少量水 (50mL) 洗涤, 得到粗产物 (89.2g, 61%) 直接用于下一步反应。

[0370] 步骤 2: 3-氨基-5-(羧甲基)-1H-吡唑-4-羧酸

[0371] 氢氧化钠 (142.72g, 3568mmol) 溶解在水 (223mL) 中加热至 100°C 使其澄清, 将上步粗产物 5-氨基-4-氰基-3-氰基甲基吡唑 (89.2g, 606.6mmol) 加入到碱液中, 然后在 120°C 下搅拌过夜。混合液冷却至 0-5°C, 滴加浓盐酸, 调节 pH 至 3-4, 待有大量固体析出后, 过滤, 固体用水 (200mL) 洗, 得到粗产物 (120g, 93%)。

[0372] 步骤 3: 3-氨基-1H-吡唑-5-羧酸

[0373] 3-氨基-5-(羧甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (120g, 648.2mmol) 溶解在水 (600mL) 中, 加热回流 5 小时。减压除去水后, 得到的固体依次用乙酸乙酯 (500mL) 和甲基叔丁基醚 (50mL) 洗涤, 粗产物真空干燥, 得到灰白色固体 (37.4g, 47%)。

[0374] 步骤 4: 2,2,2-三氟-N-(5-(2-((3-氟苯基)氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-3-基)乙酰胺

[0375] 化合物 3-氨基-1H-吡唑-5-羧酸 (5g, 14.15mmol) 和吡啶 (2.53mL, 31.1mmol) 溶解在 DMF (17mL) 中, 混合液冷却至 0°C, 三氟乙酸五氟苯酯 (7.93g, 28.3mmol) 慢慢滴加到混合液中, 加料完毕后恢复室温搅拌 3 小时, 间氟苯胺 (2.73mL, 28.3mmol) 加入混合液室温搅拌过夜。反应结束后将反应混合液倒入 0.2mol/L 的盐酸水溶液 (50mL) 中, 用二氯甲烷 (50mL) 萃取, 合并有机层, 有机相用无水硫酸钠 (5g) 干燥, 浓缩液柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 20/1$ ), 得到固体 (3.1g, 66%)。

[0376] 步骤 5: 5-氨基-N-(3-氟苯基)-1H-吡唑-3-乙酰胺

[0377] 2, 2, 2-三氟-N-(5-(2-((3-氟苯基)氨基)-2-氧代乙基)-1H-吡唑-3-基)乙酰胺 (3.1g, 9.4mmol) 和 2mol/L 盐酸水溶液 (20mL) 溶解甲醇 (20mL) 里, 加热至 60℃ 进行反应 4.5 小时。混合液冷至室温, 用饱和碳酸氢钠溶液 (20mL) 进行中和, 减压除去溶剂甲醇, 剩余物用乙酸乙酯 (20mL) 进行萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠 (5g) 干燥后浓缩, 柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 20/1$ ) 得到产物 (0.81g, 37%)。

[0378] 步骤 6 : 2-(3-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺

[0379] 4, 6-二氯嘧啶 (0.82g, 5.5mmol), 化合物 5-氨基-N-(3-氟苯基)-1H-吡唑-3-乙酰胺 (1.17g, 5.0mmol), NaI (0.9g, 6.0mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.77g, 6.0mmol) 溶解在 DMF (10mL) 中, 加热至 90℃ 在氮气保护下搅拌过夜。混合液中加入水 (20mL), 用乙酸乙酯 (50mL) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠 (5g) 干燥, 浓缩液柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 10/1$ ), 得到白色固体 (1.24g, 72%)。

[0380] 步骤 7 : N-(3-氟苯基)-2-(3-((6-吗啉嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)乙酰胺

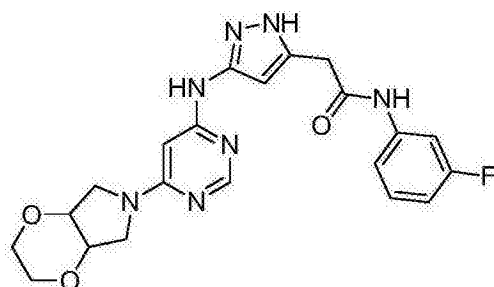
[0381] 2-(3-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺 (0.2g, 0.58mmol) 和吗啉 (5mL) 在氮气保护下加热至 110℃ 反应过夜。混合液降至室温, 加入少量的水 (20mL) 和二氯甲烷 (50mL) 进行萃取, 此时有白色固体出现, 过滤固体, 用二氯甲烷 (50mL) 洗涤固体, 干燥后得白色固体 (146mg, 64%), 纯度 99.61%。

[0382] LC-MS: 398 (M+1);

[0383]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.13 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 6.85-6.90 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.65-3.67 (t, 4H), 3.41-3.45 (t, 4H). 实施例 5

[0384] N-(3-氟苯基)-2-(3-((6-(四氢化-2H-[1,4]二氧芐[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)乙酰胺

[0385]



[0386] 2-(3-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺 (0.22g, 0.64mmol), 六氢化-2H-[1,4]二氧芐[2,3-c]吡咯 (0.165g, 1.28mmol), 碘化钾 (0.212g, 1.28mmol) 和碳酸钾 (0.353g, 2.56mmol) 溶解在二甲基乙酰胺 (4mL) 中在氮气保护下加热至 110℃ 反应过夜。混合液降至室温, 加入水 (20mL) 和二氯甲烷 (50mL) 进行萃取, 合并有机层, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠 (5g) 干燥, 浓缩液柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 10/1$ ), 得到黄色固体 (69.5mg, 25%), 纯度 94.41%。

[0387] LC-MS: 440 (M+1);

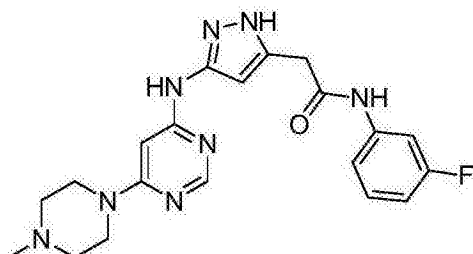
[0388]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.09 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)

, 7.58-7.61 (d, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 6.87-6.91 (t, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.77-3.79 (t, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.55-3.57 (t, 4H).

[0389] 实施例 6

[0390] N-(3-氟苯基)-2-(3-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)乙酰胺

[0391]



[0392] 2-(3-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺 (0.19g, 0.57mmol) 和 N-甲基哌嗪 (8mL) 在氮气保护下加热至 110°C 反应过夜。混合液降至室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (50mL) 和二氯甲烷 (50mL) 进行萃取, 合并有机层, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠 (5g) 干燥, 浓缩液柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 10/1$ ), 得到黄色固体 (134mg, 58%), 纯度 99.50%。

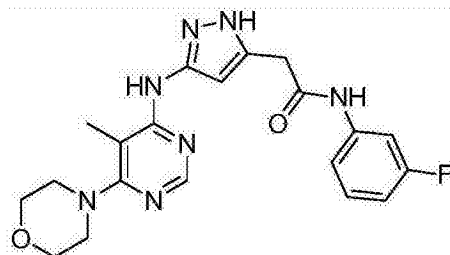
[0393] LC-MS: 411 (M+1);

[0394]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12.09 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 6.85-6.90 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.46-3.48 (t, 4H), 2.35-2.38 (t, 4H), 2.21 (s, 3H).

[0395] 实施例 7

[0396] N-(3-氟苯基)-2-(3-((-5-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)乙酰胺

[0397]



[0398] 步骤 1: 2-(3-((6-氯-5-甲基嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺

[0399] 3-甲基-2,4-二氯嘧啶 (0.50g, 3.09mmol) 溶于干燥 DMF (10mL), 加入 NaI (0.58g, 3.86mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.50g, 3.8mmol), 5-氨基-N-(3-氟苯基)-1H-吡唑-3-乙酰胺 (0.60g, 2.58mmol), 然后加热至 80°C 反应 24 小时。减压蒸去溶剂, 粗产物柱层析分离 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 20/1$ ) 得到固体 (258mg, 39.03%)。

[0400] 步骤 2: N-(3-氟苯基)-2-(3-((-5-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)乙酰胺

[0401] 2-(3-((6-氯-5-甲基嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)-N-(3-氟苯基)乙

酰胺 (49mg, 0.14mmol) 溶于吗啉 (3mL) 中, 加热至 90℃ 反应 18 小时。减压蒸去溶剂, 浓缩液柱层析分离 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V}/\text{V}) = 20/1$ ) 得到产品 (30mg, 53.62%), 纯度 97.32%。

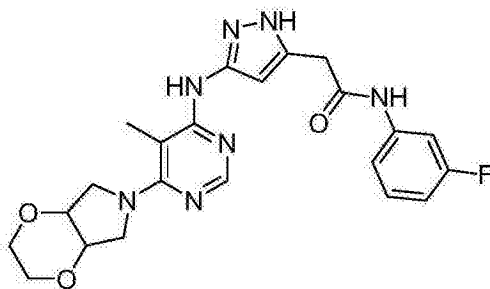
[0402] LC-MS: 425 (M+1);

[0403]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9.03 (br, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14-7.16 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.75-6.80 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.82-3.84 (t, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.31-3.33 (t, 1H), 2.14-2.17 (d, 4H).

[0404] 实施例 8

[0405] N-(3-氟苯基)-2-(5-((6-(四氢-2H-[1,4]-二恶并[2,3-c]吡咯-6(3H)咪啉-4-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)乙酰胺

[0406]



[0407] 步骤 1: 2-(5-((6-氯咪啉-4-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)-氮-(3-氟苯基)乙酰胺

[0408] 4,6-二氯咪啉 (700mg, 4.3mmol) 与 2-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)-氮-(3-氟苯基)乙酰胺 (1g, 4.3mmol) 溶解于二甲基乙酰胺 (15mL) 中, 加入 NaI (1.4g, 8.6mmol) 与 N,N-二异丙基乙胺 (2mL), 加热至 110℃ 反应过夜。冷却至室温, 减压除去溶剂, 粗产品柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (V/V) = 15/1), 得到产物 (500mg, 33%)。

[0409] 步骤 2: N-(3-氟苯基)-2-(5-((6-(四氢-2H-[1,4]-二恶并[2,3-c]吡咯-6(3H)咪啉-4-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)乙酰胺

[0410] 2-(5-((6-氯咪啉-4-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)-氮-(3-氟苯基)乙酰胺 (500mg, 1.38mmol) 与六氢-2H-[1,4]-二恶并[2,3-c]吡咯 (900mg, 6.94mmol) 的二甲基乙酰胺溶液中分别加入碳酸钾 (958mg, 6.94mmol) 与 NaI (470mg, 6.94mmol), N,N-二异丙基乙胺 (2mL), 加热至 110℃ 反应过夜, 冷却至室温, 减压除去溶剂, 粗产品柱层析纯化纯化产物 (二氯甲烷/甲醇 (V/V) = 15/1), 得到产物 (50mg, 8%)。

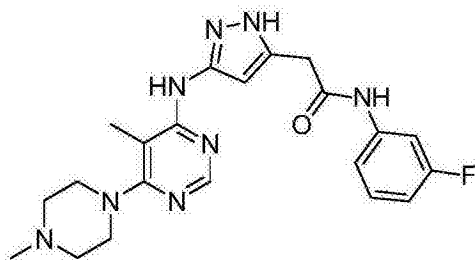
[0411] LC-MS: 454 (M+1);

[0412]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.31 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59-7.62 (d, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 3.60-3.68 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.4-3.47 (m, 4H).

[0413] 实施例 9

[0414] N-(3-氟苯基)-2-(3-((5-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)咪啉-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)乙酰胺

[0415]



[0416] 2-(3-((6-氯-5-甲基咪唑-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺 (100mg, 0.28mmol) 溶于 N-甲基哌啶 (4mL) 中, 加热至 90℃ 反应 18 小时。减压蒸去溶剂, 浓缩液柱层析分离纯化产物 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V/V}) = 20/1$ ) 得到产品 (74mg, 62.82%), 纯度 97.27%。

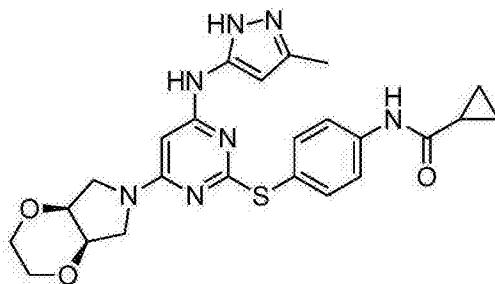
[0417] LC-MS: 425 (M+1);

[0418]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.27 (br, 1H), 10.80 (br, 1H), 8.64 (br, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 6.83-6.88 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.16 (s, 4H), 2.46 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 1H), 2.04 (s, 3H).

[0419] 实施例 10

[0420] N-(4-((4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-6-((4aR,7aS)-四氢化-2H-[1,4]-二氧苕[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)咪唑基-2-基)硫代)苯基)环丙甲酰胺

[0421]



[0422] 步骤 1: (4aR,7aS)-六氢化-2H-[1,4]-二氧苕[2,3-c]吡咯

[0423] 苄基-(4aR,7aS)-四氢化-2H-[1,4]-二氧苕[2,3-c]吡咯-6-(3H)-羧酸酯 (0.40g, 1.52mmol) 溶解在甲醇 (16mL) 中, 加入  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (0.2g) 和冰醋酸 (0.1mL), 在氢气体系中室温搅拌。5 小时后过滤除去固体, 浓缩滤液, 得到产品 (0.27g, >100%)。

[0424] 步骤 2: N-(4-((4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-6-((4aR,7aS)-四氢化-2H-[1,4]-二氧苕[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)咪唑基-2-基)硫代)苯基)环丙甲酰胺

[0425] (4aR,7aS)-六氢化-2H-[1,4]-二氧苕[2,3-c]吡咯 (0.27g, 2.12mmol) 和 N-[4-[[4-氯-6-[(3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]-2-咪唑基]硫代]苯基]环丙甲酰胺 (362mg, 0.90mmol), 碳酸钾 (374mg, 2.71mmol) 溶解在二甲基乙酰胺 (10.0mL) 中, 混合液在氮气保护下加热至 75℃ 搅拌过夜。减压除去溶剂后, 柱层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{V/V}) = 10/1$ ), 得固体 (130mg, 82%), 纯度 94.95%。

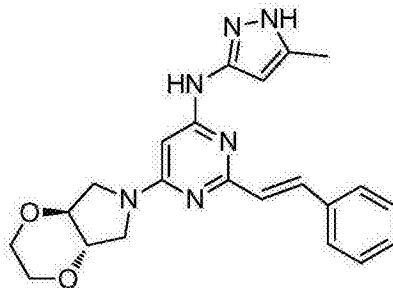
[0426]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.42 (s, 1H), 7.71-7.73 (d, 2H), 7.50-7.52 (d, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.00-4.06 (m, 2H), 3.79 (s,

2H), 3.54-3.56(m, 4H), 2.01(s, 3H), 1.82(s, 1H), 0.82-0.84(t, 4H).

[0427] 实施例 11

[0428] N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-((E)-苯乙烯基)-6-((4aS, 7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧芑[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)嘧啶-4-胺

[0429]



[0430] 步骤 1: 4,6-二氯-2-(苯基乙炔基)嘧啶

[0431] 4,6-二氯-2-甲砒基嘧啶 (1.14g, 5.0mmol) 溶解在干燥的 THF (12.5mL) 中, 冷却至 -20℃ 反应, 缓慢滴加 1mol/L 苯基乙炔基溴化镁四氢呋喃溶液 (5.5mL, 5.0mmol), 混合液恢复室温后搅拌过夜。乙酸乙酯 (100mL) 和 1mol/L 盐酸溶液 (50mL) 加入混合液, 萃取, 干燥, 浓缩后, 用石油醚 (40mL) 洗涤得到的固体, 过滤干燥后, 得到黄色固体 (0.71g, 57%)。

[0432] LC-MS: 249.1 (M+1)<sup>+</sup>.

[0433] 步骤 2: 6-氯-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(苯基乙炔基)嘧啶-4-胺

[0434] 4,6-二氯-2-(苯基乙炔基)-嘧啶 (0.71g, 2.85mmol) 溶解在 DMAC (4mL) 中, 依次加入 3-氨基-5-甲基吡唑 (0.31g, 3.14mmol), 碘化钠 (0.51g, 3.42mmol), DIPEA (0.6mL, 3.42mmol), 混合液加热至 90 度搅拌过夜。乙酸乙酯 (60mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (60mL) 加入混合液, 萃取, 干燥, 浓缩后, 过柱纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 (V/V) = 10/1), 得到浅黄色固体 (0.49g, 56%)。

[0435] LC-MS: 310.1 (M+1)<sup>+</sup>.

[0436] 步骤 3: N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(苯基乙炔基)-6-((4aS, 7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧芑[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)-嘧啶-4-胺

[0437] 6-氯-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(苯基乙炔基)嘧啶-4-胺 (0.62g, 2.0mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (5mL) 中, 依次加入 (4aR, 7aR)-四氢-2H-[1,4]二氧芑[2,3-c]吡咯 (0.54g, 4.16mmol), 4-DMAP (0.012g, 0.1mmol), DIPEA (0.4mL, 2.4mmol), 混合液加热至 100 度搅拌过夜。二氯甲烷 (100mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (60mL) 加入混合液, 萃取, 干燥, 浓缩后, 过柱纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 (V/V) = 10/1), 得到浅黄色固体 (0.77g, 96%)。

[0438] LC-MS: 403.1 (M+1)<sup>+</sup>.

[0439] 步骤 4: N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-((E)-苯乙烯基)-6-((4aS, 7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧芑[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)嘧啶-4-胺

[0440] N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(苯基乙炔基)-6-((4aS, 7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧芑[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)嘧啶-4-胺 (0.40g, 1.0mmol) 溶解在无水 THF (8mL) 中, 冷却至 0 度, 缓慢滴加 1mol/L LiAlH<sub>4</sub>/THF (1.7mL, 1.7mmol) 溶液, 缓慢恢复室温后搅拌过夜, 混合液冷却至 0 度后, 滴加甲醇 (15mL) 淬灭反应, 浓缩, 加入 EA (50mL) 和饱和碳酸氢钠

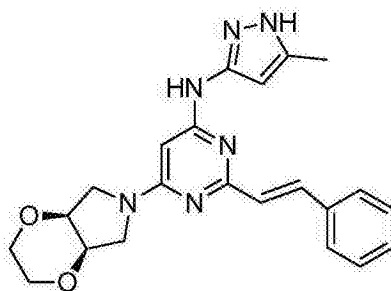
溶液 (15mL), 萃取, 干燥, 浓缩后过柱纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 (V/V) = 10/1), 得到白色固体 (0.10g, 25%), 纯度 99.22%。

[0441]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 11.87 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.73-7.77 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.63-7.65 (d, J = 7.2Hz, 2H), 7.38-7.42 (t, J = 7.2Hz, 2H), 7.31-7.35 (t, J = 7.2Hz, 1H), 6.91-6.95 (d, J = 16.0Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.82-3.87 (t, J = 8.4Hz, 2H), 3.73-3.78 (t, J = 8.4Hz, 4H), 3.43-3.56 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.20 (s, 3H).

[0442] LC-MS: 405.1 (M+1)<sup>+</sup>.

[0443] 实施例 12

[0444]



[0445] 步骤 1: N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(苯基乙炔基)-6-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧芐[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)嘧啶-4-胺

[0446] 6-氯-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(苯基乙炔基)嘧啶-4-胺 (0.62g, 2.0mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (5mL) 中, 依次加入 (4aR,7aR)-四氢-2H-[1,4]二氧芐[2,3-c]吡咯 (0.54g, 4.16mmol), 4-DMAP (0.012g, 0.1mmol), DIPEA (0.4mL, 2.4mmol), 混合液加热至 100 度搅拌过夜。二氯甲烷 (100mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (60mL) 加入混合液, 萃取, 干燥, 浓缩后, 过柱纯化, 得到浅黄色固体 (0.80g, 99%)。

[0447] LC-MS: 403.1 (M+1)<sup>+</sup>.

[0448] 步骤 2: N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-((E)-苯乙烯基)-6-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧芐[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)嘧啶-4-胺

[0449] N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(苯基乙炔基)-6-((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧芐[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)嘧啶-4-胺 (0.27g, 0.67mmol) 溶解在无水 THF (8mL) 中, 冷却至 0 度, 缓慢滴加 1mol/L LiAlH<sub>4</sub>/THF (0.67mL, 0.67mmol) 溶液, 缓慢恢复室温后搅拌过夜, 混合液冷却至 0 度后, 滴加甲醇 (15mL) 淬灭反应, 浓缩, 加入 EA (50mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (30mL), 萃取, 干燥, 浓缩后过柱纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 (V/V) = 10/1), 得到白色固体 (0.05g, 20%), 纯度 97.60%。

[0450]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 11.84 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.73-7.77 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.63-7.65 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.39-7.43 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.32-7.35 (t, J = 7.2Hz, 1H), 6.91-6.95 (d, J = 15.7Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.93-3.70 (m, 2H), 3.69-3.49 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).

[0451] LC-MS: 405.1 (M+1)<sup>+</sup>.

[0452] 实施例 13

[0453] 体外 Aurora-A 和 Aurora-B 激酶抑制测试

[0454] 将受试化合物用 100%二甲亚砜 (DMSO) 配制为最高反应浓度的 50× 浓度, 吸取 100  $\mu$ L 至 96 孔板一孔中。然后用 100% DMSO 逐孔进行 4 倍的浓度梯度稀释, 配制 10 个浓度。然后将各浓度用水稀释 10 倍。随后, 向检测板的各孔中加入 5  $\mu$ L 化合物。“完全”和“空白”对照孔用 10  $\mu$ L 的 10% DMSO 代替。其中, “完全”对照孔为无化合物组, “空白”对照孔为无激酶组。然后, 将 10  $\mu$ L 2.5× 激酶溶液 (将激酶加入 1.25× 激酶基础缓冲液 (62.5mM HEPES pH7.5、0.001875% Brij-35、12.5mM MgCl<sub>2</sub>、2.5mM DTT) 配制而成) 加入至检测板各孔中。室温孵育 10 分钟。将 10  $\mu$ L 2.5× 的肽溶液 (将 FAM-labeled peptide 和 ATP 加入 1.25× 激酶基础缓冲液配制而成) 加入检测板各孔中。28℃ 孵育 1 小时。加入 25  $\mu$ L 终止液 (100mM HEPES, pH7.5、0.015% Brij-35、0.2% Coating Reagent#3、50mM EDTA) 终止反应。然后 Caliper 读板进行检测, 最后根据 Conversion 值和抑制浓度作图计算 IC<sub>50</sub> 值。

[0455] 试验结果见表 2:

[0456]

实施例	IC <sub>50</sub> (nM)	
	Aurora-A	Aurora-B
1	6.4	42
2	4.7	28
3	0.98	5.1
4	3.6	29
5	7.5	128
6	18.6	261
7	6.9	115
8	7.3	137
9	30.4	356
10	4.3	8.7
11	37	22

[0457]

12	710	710
----	-----	-----

[0458] 表 2: 各目标化合物 Aurora-A 和 Aurora-B 激酶体外抑制活性

[0459] 表 2 数据说明在本测试中, 本发明化合物具有抑制 Aurora-A 激酶, Aurora-B 激酶活性的能力, 是一类具有较好抑制活性的取代嘧啶类衍生物。