

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018年5月17日 (17.05.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/086546 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

所(SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN).

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/110029

(22) 国际申请日: 2017年11月8日 (08.11.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610988036.4 2016年11月10日 (10.11.2016) CN

(71) 申请人: 浙江大学(ZHEJIANG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市西湖区浙大路38号, Zhejiang 310027 (CN)。 中科院上海药物研究

(72) 发明人: 刘滔(LIU, Tao); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号, Zhejiang 310058 (CN)。 李佳(LI, Jia); 中国上海市浦东新区祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 胡永洲(HU, Yongzhou); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号, Zhejiang 310058 (CN)。 周宇波(ZHOU, Yubo); 中国上海市浦东新区祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 董晓武(DONG, Xiaowu); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号, Zhejiang 310058 (CN)。 高安慧(GAO, Anhui); 中国上海市浦东新区祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。 宋品饶(SONG, Pinrao); 中国浙

(54) Title: 2-POLYSUBSTITUTED AROMATIC RING-PYRIMIDINE DERIVATIVE AND PREPARATION AND MEDICAL USE

(54) 发明名称: 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物及制备和医药用途

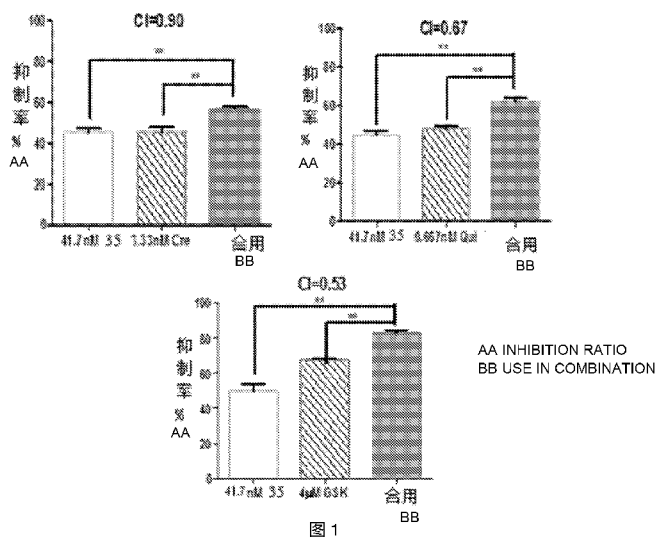
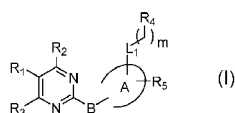


图 1



(57) Abstract: Provided are a 2-polysubstituted aromatic ring-pyrimidine derivative and an optical isomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. The compound and the optical isomer thereof or the pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof can be used in the preparation of an anti-tumor drug. The present invention uses the N-substituted pyridine-2-aminopyrimidine obtained through the structure-based virtual screening as a lead compound, designs and synthesizes a series of brand new small molecular Chk1 inhibitors, and tests the compounds for the Chk1 kinase inhibitory activity on a molecular level. The experiments confirm that the

江省杭州市西湖区余杭塘路866号, Zhejiang 310058 (CN)。王培培(WANG, Peipei); 中国上海市浦东新区祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。童乐仙(TONG, Lexian); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号, Zhejiang 310058 (CN)。胡小蓓(HU, Xiaobei); 中国上海市浦东新区祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。苏明波(SU, Mingbo); 中国上海市浦东新区祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 杭州求是专利事务所有限公司(HANGZHOU QIUSHI PATENT OFFICE CO., LTD.); 中国浙江省杭州市西湖区玉古路147号黄鸿年科技综合大楼215室/赵杭丽, Zhejiang 310013 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

compound is a promising Chk1 inhibitor having strong anti-cancer effects and that the Chk1 kinase inhibitory activity and is a new drug for treating cancers, and can be used to treat solid tumours or leukemia associated with cell proliferation in humans or animals. The 2-polysubstituted aromatic ring-pyrimidine derivative provided by the present invention has the structure of general formula I:

(57) 摘要: 本发明提供一种2-多取代芳环-嘧啶类衍生物及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 所述的化合物、及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物可在制备抗肿瘤药物中的应用。本发明以通过基于结构的虚拟筛选得到的N-取代吡啶-2-氨基嘧啶为先导化合物, 设计并合成了一系列全新的小分子Chk1抑制剂, 并对该类化合物进行了分子水平的Chk1激酶抑制活性测试。实验证实, 所述化合物是一种抗癌作用强, 具有Chk1激酶抑制活性, 是有前景的Chk1抑制剂, 是新的癌症治疗药物, 可应用于治疗人或动物细胞增殖性相关的实体瘤或血癌。本发明提供的2-多取代芳环-嘧啶类衍生物具有通式 I 结构:

2-多取代芳环-嘧啶类衍生物及制备和医药用途

技术领域

本发明涉及药物领域，具体涉及 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物、含其的药物组合物及其在抗肿瘤领域的应用。

背景技术

随着人类生存环境的变化及人口老龄化，恶性肿瘤正严重威胁着人类的生命，在我国恶性肿瘤已成为第一大致死疾病。传统的癌症的治疗方法主要有手术治疗、放射治疗和药物化疗等，其中以药物化疗最为重要。近年来，随着肿瘤分子靶标被逐渐阐释，不少靶向抗肿瘤药物已进入临床应用，但由于肿瘤的复杂性、遗传的多样性，单一靶向药物并不足以治愈肿瘤。传统的化疗药物大多为 DNA 损伤药物，其通过直接干扰肿瘤细胞的 DNA 合成，调控 DNA 的转录、修复等过程诱导肿瘤细胞凋亡，延长癌症患者的生存期。但因其选择性差，会引起多种毒副作用，且治疗过程中会产生明显的耐药性。因此，根据 DNA 损伤药物的作用特点，开发本身毒性低的药物，使之与 DNA 损伤药物联合用药，在降低 DNA 损伤药物用药剂量的同时，增强 DNA 损伤药物的治疗效果，可降低毒副作用及多药耐药发生的风险。其中，针对细胞周期相关药物的研发及其与 DNA 损伤药物联合用药的策略近年来引起了药物研究人员的极大兴趣和广泛关注。

真核细胞具有自身调控机制。在受到放、化疗等外界刺激时，可暂时被阻滞在 G1，S 或 G2/M 期进行 DNA 修复，完成修复后进入下一时相。细胞中大量的蛋白激酶相互作用于同一或不同的信号通路，构成了错综复杂的信号网络，共同调节着细胞的生长、增殖、血管生成、转移、凋亡等生命活动。其中，肿瘤基因抑制蛋白 p53 主要负责 G1 期检查点的调控，而 S 和 G2/M 期则主要由细胞周期检查点激酶 1 (Checkpoint kinase 1) 调控。大部分肿瘤细胞因 p53 功能的缺失而更加依赖 S 或 G2/M 期的阻滞作为 DNA 损伤诱导凋亡的防御机制。针对 p53 缺失的肿瘤细胞，抑制 Chk1 蛋白可清除细胞周期阻滞，直接诱导肿瘤细胞凋亡，而正常细胞由于存在完整的 p53 调控机制，会被暂时阻滞在 G1 期而不受影响。因此，Chk1 抑制剂可作为辅助治疗药物，选择性地增强肿瘤细胞对放疗或化疗的敏感性，改善治疗效果。

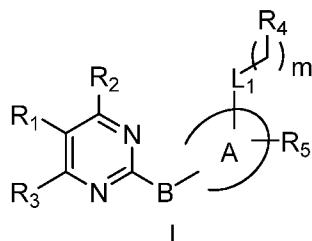
此外，在特定基因缺陷的背景下，如固有 DNA 损伤过高而造成较大复制压力存在的情况下，Chk1 抑制剂也可单独使用，通过“合成致死”的机制杀死肿瘤细胞，达到治疗的目的。基于这一治疗策略，Chk1 抑制剂可单用于 B 细胞淋巴瘤、白血病、成神经细胞瘤及一些乳腺癌和肺癌等原癌基因高表达的敏感肿瘤的治疗。

过去的二十年中，不同结构类型的小分子化合物已经作为 Chk1 抑制剂被发现，这些化合物在临床前体内外评价中表现出了较强的抗肿瘤作用。目前，已有 11 个小分子 Chk1 抑制剂进入了临床研究，更加验证了 Chk1 作为肿瘤治疗靶点的正确性。

发明内容

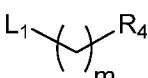
本发明的目的是提供一种 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物。是一种抗癌作用强，具有 Chk1 抑制作用的新型 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物。

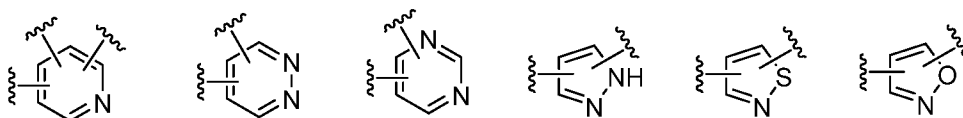
本发明所提供的 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物具有通式(I)结构：

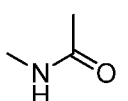
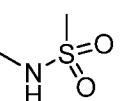
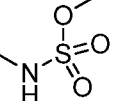
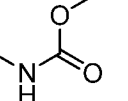
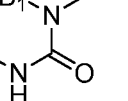


及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

环 A 选自取代或无取代的五元或六元芳基、包含 1~3 个选自 O、N 和 S 的五元或六元

杂环芳基，所述取代的取代基选自  和 R₅ 基团；其中环 A 优选下列五元~六元的含氮芳杂环：



B 选自 -NH、、、、、，其中 B₁ 自 H、C₁₋₄

烷基、卤代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代的 C₁₋₄ 烷氧基；

R₁ 选自卤原子、C₁₋₆ 烷基、卤代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、卤代的 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 羟基取代的烯基、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 羟基取代的炔基、无取代或取代的五元或六元芳环或芳杂环，所述的芳杂环包含 1~3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，取代为单取代、双取代或三取代，所述的取代基选自 R_a 基团；作为优选，所述的芳基或者杂环芳基选自苯环、咪唑、噁吩、吡啶、噻唑、嘧啶；

R_a 任选自 H、卤素、硝基、氰基、C₁₋₃ 烷基、卤代的 C₁₋₃ 烷基、-C(=O)OR_b、-C(=O)NHR_b、-NHR_b、-OR_b、-NHCOR_b；R_b 任选自 H、C₁₋₃ 烷基、卤代的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基胺基；

R₂ 选自 H、-NHR_c、-N(R_c)₂、-OR_c、-SR_c；R_c 选自 C₁₋₇ 烷基、卤代的 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 羟烷基、C₁₋₇ 胺烷基；

R₃ 选自卤素、硝基、氰基、C₁₋₃ 烷基、卤代的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 胺基、卤代的 C₁₋₃ 胺基；

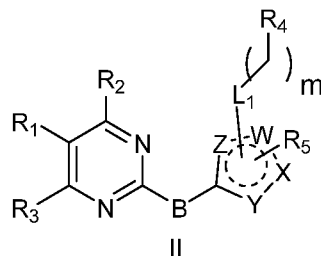
L₁ 选自 O、S、NH 或者缺失；

m=0~2；

R₄ 选自 C₁₋₇ 烷基、卤代的 C₁₋₇ 烷基、羟基取代的 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 胺基、卤代的 C₁₋₇ 胺基、C₁₋₇ 烷氧基、卤代的 C₁₋₇ 烷氧基、五元~八元含氮脂杂环；

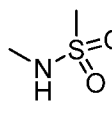
R₅ 选自卤素、硝基、氰基、三氟甲基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、酰胺基、取代烷基酰胺。

进一步地，本发明优选的化合物具有通式(II)或通式(III)的结构：



及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

W、X、Y和Z相同或不同，分别独立选自N、C和O；

B选自-NH、、、、、，其中B₁选自H、C₁₋₄烷基、卤代的C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代的C₁₋₄烷氧基；

R₁选自卤原子、C₁₋₆烷基、卤代的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、卤代的C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代的C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆羟基取代的烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆羟基取代的炔基，无取代或取代的五元或六元芳环或芳杂环，所述的杂环包含1~3个选自O、N和S的杂原子，取代为单取代、双取代或三取代，所述的取代基选自R_a基团；

R_a任选自H、卤素、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、卤代的C₁₋₃烷基、-C(=O)OR_b、-C(=O)NHR_b、-NHR_b、-OR_b、-NHCOR_b；R_b任选自H、C₁₋₃烷基、卤代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、卤代的C₁₋₃烷氧基、C₁₋₇烷基胺基；

R₂选自H、-NHR_c、-N(R_c)₂、-OR_c、-SR_c；R_c选自C₁₋₇烷基、卤代的C₁₋₇烷基、C₁₋₇羟烷基、C₁₋₇胺烷基、C₁₋₇烷氧基；

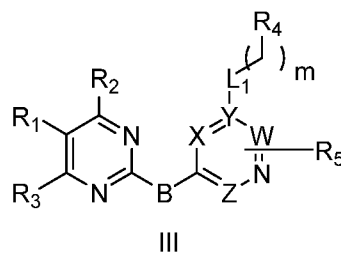
R₃选自卤素、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、卤代的C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、卤代的C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃胺基、卤代的C₁₋₃胺基；

L₁选自O、S、NH或者缺失；

m=0~2；

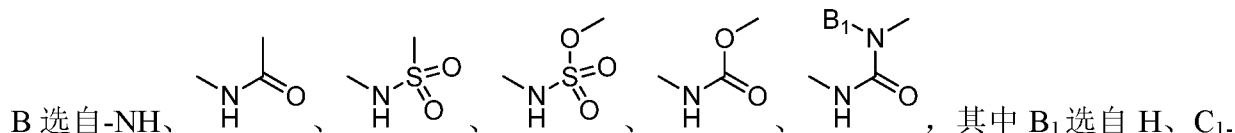
R₄选自H、C₁₋₇烷基、卤代的C₁₋₇烷基、羟基取代的C₁₋₇烷基、C₁₋₇胺基、卤代的C₁₋₇胺基、C₁₋₇烷氧基、卤代的C₁₋₇烷氧基、五元~八元含氮脂杂环；

R₅选自卤素、硝基、氰基、三氟甲基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、酰胺基、取代烷基酰胺。



及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

W、X、Y和Z相同或不同，分别独立选自N或C；



R₁ 选自卤原子、C₁₋₆ 烷基、卤代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、卤代的 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 羟基取代的烯基、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 羟基取代的炔基、无取代或取代的五元或六元芳环或芳杂环，所述的杂环包含 1~3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，取代为单取代、双取代或三取代，所述的取代基选自 R_a 基团；

R_a 任选自 H、卤素、硝基、氰基、C₁₋₃ 烷基、卤代的 C₁₋₃ 烷基、-C(=O)OR_b、-C(=O)NHR_b、-NHR_b、-OR_b、-NHCOR_b；R_b 任选自 H、C₁₋₃ 烷基、卤代的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基胺基；

R₂ 选自 H、-NHR_c、-N(R_c)₂、-OR_c、-SR_c；R_c 选自 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 羟烷基、C₁₋₇ 胺烷基；

R₃ 选自卤素、硝基、氰基、C₁₋₃ 烷基、卤代的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基胺基、卤代的 C₁₋₃ 烷基胺基；

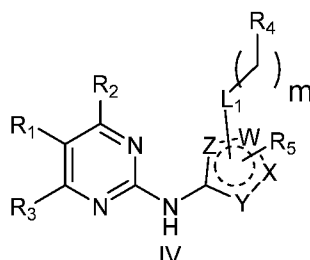
L₁ 选自 O、S、NH 或者缺失；

m=0~2；

R₄ 选自 H、C₁₋₇ 烷基、卤代的 C₁₋₇ 烷基、羟基取代的 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷基胺基、卤代的 C₁₋₇ 烷基胺基、C₁₋₇ 烷氧基、卤代的 C₁₋₇ 烷氧基、五元~八元含氮脂杂环；

R₅ 选自卤素、硝基、氰基、三氟甲基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、酰胺基、取代烷基酰胺。

更进一步地，本发明优选的化合物具有通式(IV)或通式(V)的结构：



及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

W、X、Y 和 Z 相同或不同，分别独立选自 N、C 和 O；

R₁ 选自卤原子、C₁₋₆ 烷基、卤代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、卤代的 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 羟基取代的烯基、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 羟基取代的炔基、无取代或取代的五元或六元芳环或芳杂环，所述的芳杂环包含 1~3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，取代为单取代、双取代或三取代，所述的取代基选自 R_a 基团；

R_a 任选自 H、卤素、硝基、氰基、C₁₋₃ 烷基、卤代的 C₁₋₃ 烷基、-C(=O)OR_b、-C(=O)NHR_b、-NHR_b、-OR_b、-NHCOR_b；R_b 任选自 H、C₁₋₃ 烷基、卤代的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基胺基；

R₂ 选自 H、-NHR_c、-N(R_c)₂、-OR_c、-SR_c；R_c 选自 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 羟烷基、C₁₋₇ 胺烷基；

R_3 选自卤素、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷胺基、卤代的 C_{1-3} 烷胺基；

L_1 选自 O、S、NH 或者缺失；

$m=0\sim 2$

R_4 选自 H、 C_{1-7} 烷基、卤代的 C_{1-7} 烷基、羟基取代的 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷胺基、卤代的 C_{1-7} 烷胺基、 C_{1-7} 烷氧基、卤代的 C_{1-7} 烷氧基、五元~八元含氮脂杂环；

R_5 选自卤素、硝基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、酰胺基、取代烷基酰胺。

更具体地，本发明通式(IV)结构的优选化合物选自：

N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)- N^2 -(1-甲基-5-(哌啶-4-氧基)吡唑-3-基)-2,4-二氨基嘧啶

N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)- N^2 -(3-(哌啶-4-氧基)异恶唑-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

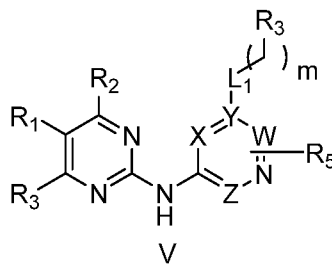
N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)- N^2 -(1-甲基-2-(哌啶-4-氧基)咪唑-4-基)-2,4-二氨基嘧啶

N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)- N^2 -(2-(哌啶-4-氧基)异噻唑-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)- N^2 -(2-(哌啶-4-氧基)-4,5-2*H*-恶唑啉-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)- N^2 -(2-(哌啶-4-氧基)噻唑-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

进一步地，本发明优选的化合物具有通式(V)结构



及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

W、X、Y 和 Z 相同或不同，分别独立选自 N 或 C；

R_1 选自卤原子、 C_{1-6} 烷基、卤代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代的 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 羟基取代的烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基取代的炔基、无取代或取代的五元或六元芳环或芳杂环，所述的芳杂环包含 1~3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，取代为单取代、双取代或三取代，所述的取代基选自 R_a 基团；

R_a 任选自 H、卤素、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代的 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NHR_b$ 、 $-NHR_b$ 、 $-OR_b$ 、 $-NHCOR_b$ ； R_b 任选自 H、 C_{1-3} 烷基、卤代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-7} 烷胺基；

R_2 选自 H、 $-NHR_c$ 、 $-N(R_c)_2$ 、 $-OR_c$ 、 $-SR_c$ ； R_c 选自 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 羟烷基、 C_{1-7} 胺烷基；

R_3 选自卤素、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷胺基、卤代的 C_{1-3} 烷胺基；

L_1 选自 O、S、NH 或者缺失；

$m=0\sim 2$ ；

R_4 选自 H、 C_{1-7} 烷基、卤代的 C_{1-7} 烷基、羟基取代的 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷胺基、卤代的 C_{1-7} 烷胺基、 C_{1-7} 烷氧基、卤代的 C_{1-7} 烷氧基、五元~八元含氮脂杂环；

R₅ 选自卤素、硝基、氰基、三氟甲基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、酰胺基、取代烷基酰胺。

更具体地，本发明通式(V)结构的优选化合物选自：

5-苯基-N-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
5-(3-氟苯基)-N-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
5-(4-氟苯基)-N-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
5-(3-甲氧基苯基)-N-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
5-(吡啶-3-基)-N-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
5-(吡啶-4-基)-N-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
5-(噻吩-2-基)-N-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
5-(呋喃-2-基)-N-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
5-三氟甲基-N-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
(R)-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
(S)-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
4-甲氧基-5-(3-氟苯基)-N-(2-氰基-3-(哌啶-4-甲基)氧基吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N-(2-氰基-3-(哌啶-4-甲基)氧基吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
4-甲氧基-5-(3-氟苯基)-N-(2-氰基-3-(2-二甲氨基乙氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
4-甲氧基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N-(2-氰基-3-(2-二甲氨基乙氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
4-甲氧基-5-三氟甲基-N-(2-氰基-3-(哌啶-4-甲基)氧基吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-苯基-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(3-氟苯基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(4-氟苯基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(2-氟苯基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(3-甲氧基苯基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(4-甲氧基苯基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(2,4-二甲氧基苯基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(吡啶-3-基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(吡啶-4-基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(噻吩-2-基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(呋喃-2-基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(5-氯-呋喃-2-基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(5-甲氧羰基噻吩-2-基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-三氟甲基-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
N⁴-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-4-甲基)氧基吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
(R)-N⁴-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
(S)-N⁴-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
(R)-N⁴-甲基-5-三氟甲基-N²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

(*S*)-*N*⁴-甲基-5-三氟甲基-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
(*R*)-*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(吡咯-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
(*S*)-*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(吡咯-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-4-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(2-二甲氨基乙氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
(*R*)-*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(1-二甲氨基丙基-2-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
(*S*)-*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(1-二甲氨基丙基-2-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(*N*-甲基哌啶-4-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-三氟甲基-*N*²-(2-氰基-3-(*N*-甲基哌啶-4-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
及其上述化合物的药学上可接受的盐或溶剂合物。

本发明采用本领域技术人员所熟知的方法可以制备本发明所述的 2-取代嘧啶类化合物的盐。所述的盐可以是有机酸盐、无机酸盐等，所述的有机酸盐包括枸橼酸盐、富马酸盐、草酸盐、苹果酸盐、L-苹果酸盐、D-苹果酸盐、乳酸盐、樟脑磺酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐等；所述的无机酸盐包括氢卤酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐等。例如，与低级烷基磺酸，如甲磺酸，三氟甲磺酸等可形成甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐；与芳基磺酸，如苯磺酸或对甲苯磺酸等可形成对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐；与有机羧酸，如乙酸，富马酸，酒石酸盐、L-酒石酸，D-酒石酸草酸，马来酸，苹果酸盐、L-苹果酸，D-苹果酸，琥珀酸或柠檬酸等可形成相应的盐；与氨基酸，如谷氨酸或天冬氨酸可形成谷氨酸盐或天冬氨酸盐。与无机酸，如氢卤酸(如氢氟酸、氢溴酸、氢碘酸、氢氯酸)，硝酸，碳酸，硫酸或磷酸等也可形成相应的盐。

本发明的第二个目的是提供一种药物组合物，所述药物组合物包含至少一种活性组分以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂，所述的活性组分可以是本发明的 2-取代嘧啶类化合物、所述化合物的光学异构体、所述化合物或其光学异构体在药学上可接受的盐、所述化合物或其光学异构体的溶剂合物中的任意一种或任意多种。

所述载体包括药学领域的常规稀释剂，赋形剂，填充剂，粘合剂，湿润剂，崩解剂，吸收促进剂，表面活性剂，吸附载体，润滑剂等，必要时还可以加入香味剂，甜味剂等。本发明药物可以制成片剂，粉剂，粒剂，胶囊，口服液及注射用药等多种形式，上述各剂型的药物均可以按照药学领域的常规方法制备。

本发明还提供通式(I)~通式(V)所述的化合物、及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物、及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物单独和/或与放疗、其他药物联合使用在制备 Chk1 抑制剂中的应用，特别是在制备治疗细胞增生疾病中的应用。所述的细胞增生疾病包括肿瘤，所述的肿瘤为乳腺癌、卵巢癌、肉瘤、肺癌、前列腺癌、结肠癌、直肠癌、肾癌、胰腺癌、血癌、淋巴瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、头癌、颈癌、甲状腺癌、肝癌、外阴癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、睾丸癌、膀胱癌、食管癌、胃癌、鼻咽癌、颊癌、口腔癌、胃肠道间质瘤、皮肤癌、多发性骨髓瘤。能和本发明所提供的化合物或

其可药用盐联合使用的抗肿瘤药包括但并非限定至少一种以下种类：抗代谢药物（吉西他滨，5-氟尿嘧啶，羟基脲，培美曲赛）；烷基化试剂(如顺铂、卡铂)；拓扑异构酶抑制剂（伊立替康、多柔比星）；小分子抑制剂（MEK 抑制剂，PARP 抑制剂，Scr 家族激酶抑制剂，mTOR 抑制剂，法尼基转移酶抑制剂等）。

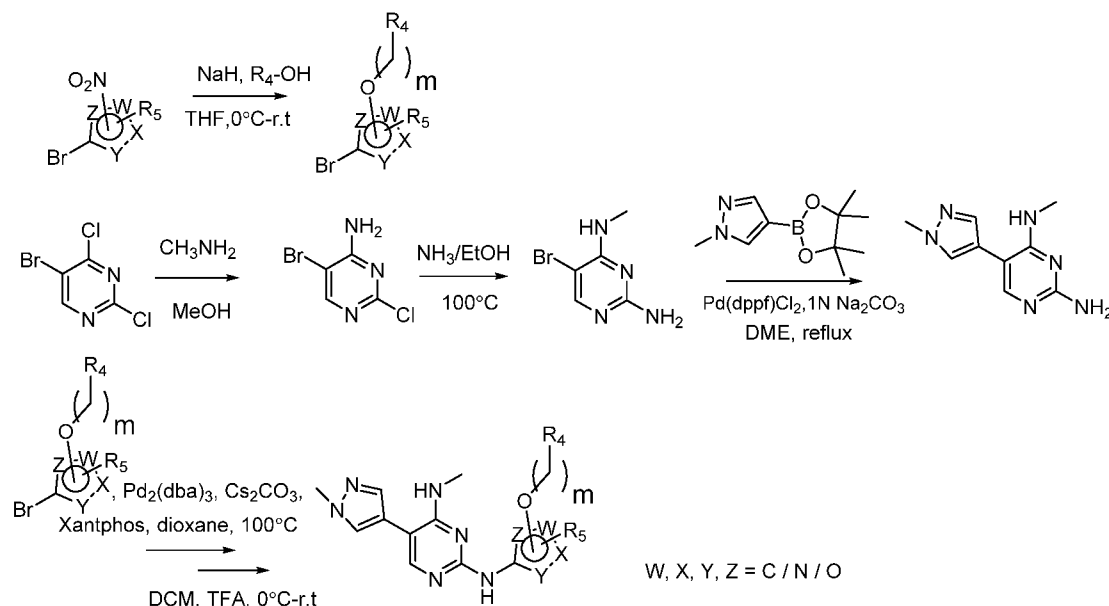
本发明的另一个目的是提供上述目标化合物的制备方法，通过以下步骤实现：

方法一：

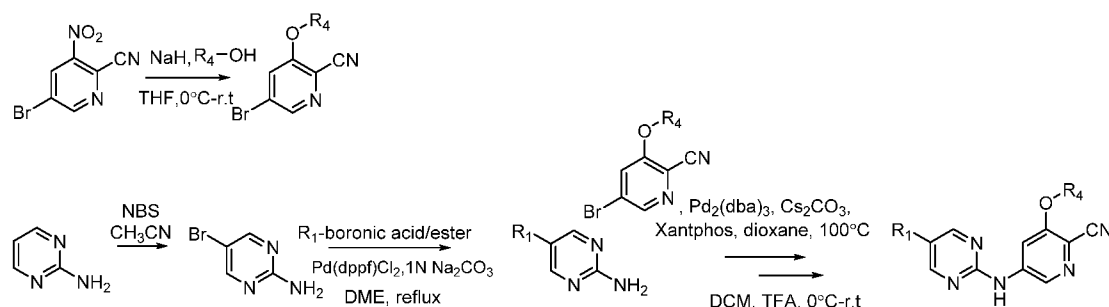
(1) 5-溴-2-取代-3-硝基吡啶（或 5-溴-2-氰基-3-硝基吡啶）在碱性条件（NaH 存在的条件）下，与不同的脂肪醇经取代反应得到不同取代的吡啶片段；

(2) 以 5-溴-2,4-二氯嘧啶为起始原料，依次经甲醚化(或甲胺化)和氨化得到 5-溴-2,4-二取代嘧啶或以 2-氨基嘧啶为原料经溴代后得到 5-溴-2-氨基嘧啶，先经 Suzuki 偶联，再与上述吡啶片段发生钯催化的 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应，最后脱 Boc 保护基得到目标化合物；也可以采用 2-氨基嘧啶中间体先与取代的 5-溴吡啶经 Buchwald-Hartwig 交叉偶联，然后经 Suzuki 偶联反应，酸性条件下脱 Boc 保护基得到目标分子；

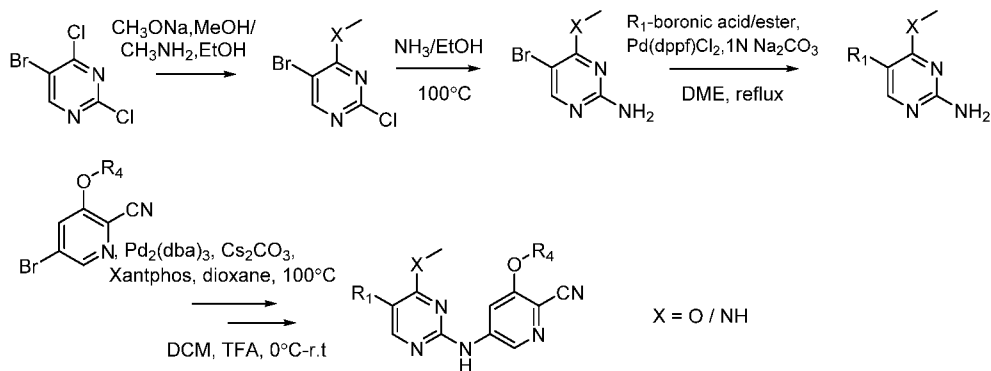
化合物 1-6 按照下列合成路线制备：



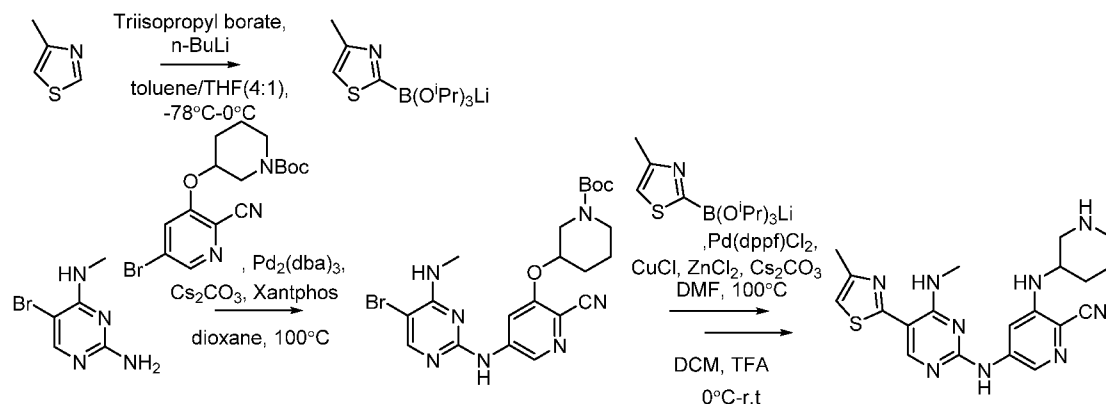
化合物 7-16 按照下列合成路线制备：



化合物 17-43 按照下列合成路线制备：



化合物 44 按照下列合成路线制备:

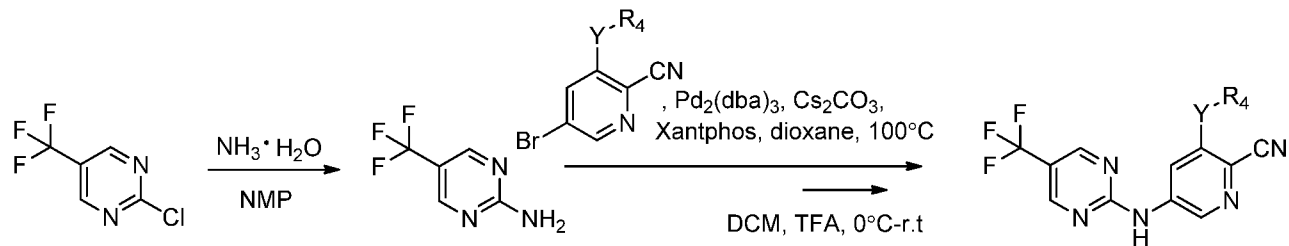


方法二:

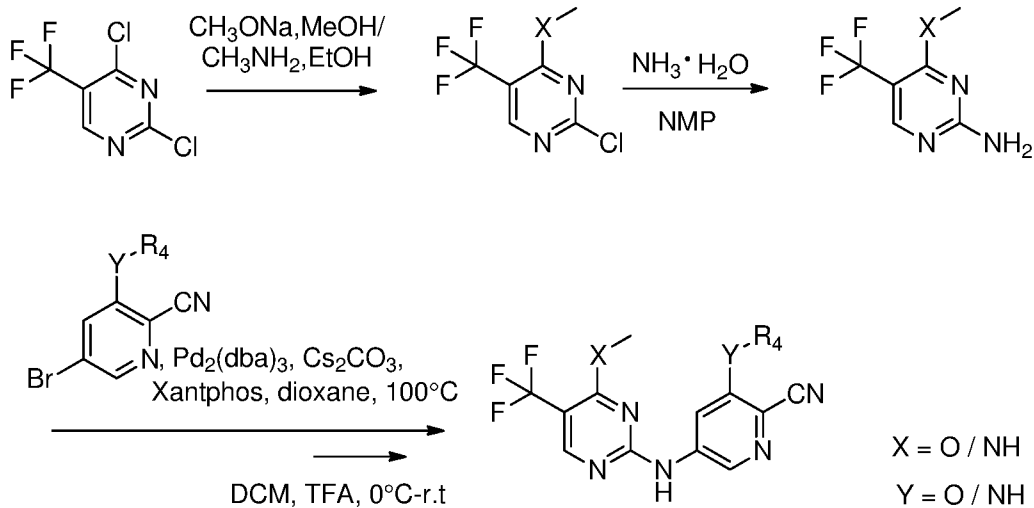
(1) 5-溴-2-氰基-3-硝基吡啶在碱性条件 (NaH 存在的条件) 下, 与不同的脂肪醇经取代反应得到不同取代的吡啶片段;

(2) 以 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶为起始原料, 依次经甲醚化(或甲胺化)和氨化得到 2,4-二取代-5-三氟甲基嘧啶或以 2-氯-5-三氟甲基嘧啶为原料经氨化, 再与上述吡啶片段发生钯催化的 Buchwal-Hartwig 交叉偶联反应, 最后脱 Boc 保护基得到目标化合物。

化合物 45 合成路线如下:



化合物 46-50 合成路线如下:



本发明发明人通过实验证实，本发明中的大部分化合物具有中等到强的Chk1激酶抑制活性，可应用于治疗人或动物细胞增殖性相关的实体瘤或血癌的药物中。本发明以通过基于结构的虚拟筛选得到的2-氨基嘧啶为先导化合物，设计并合成了一系列全新的小分子Chk1抑制剂，并对该类化合物进行了分子水平的Chk1激酶抑制活性测试。结果表明，大部分化合物表现出中等到强的Chk1抑制活性，是有前景的Chk1抑制剂，为癌症治疗提供了新的药物。

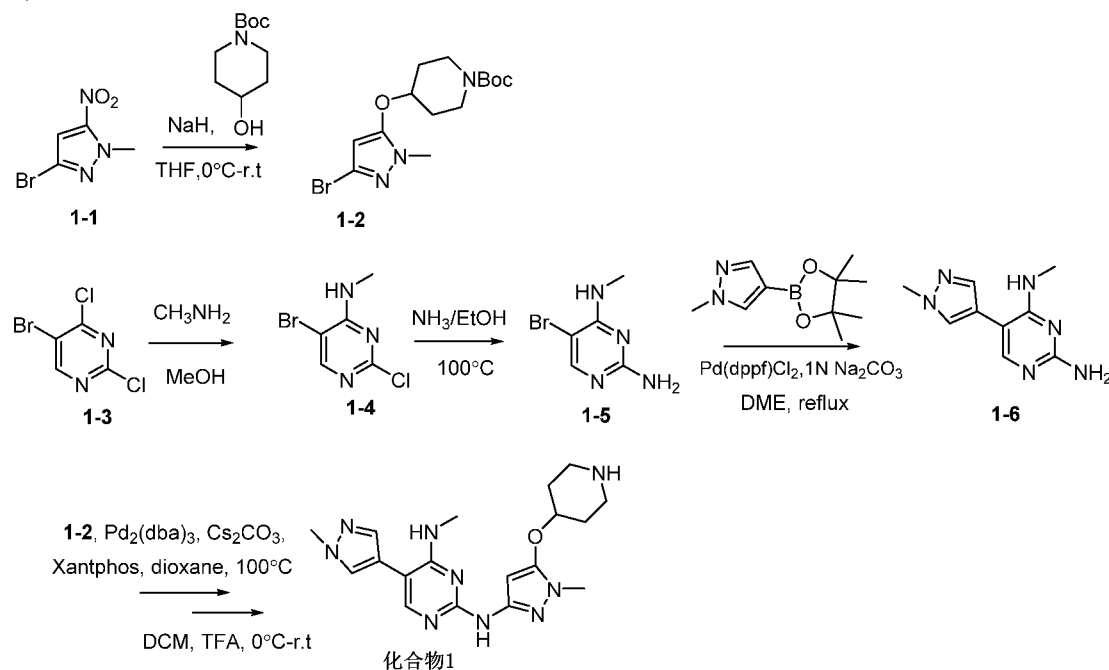
附图说明

图1是CHK1抑制剂与其他药物在MV 4-11细胞上联用的活性。

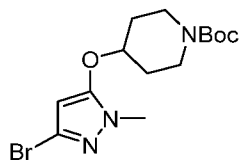
具体实施方式

本发明结合实施例作进一步的说明，以下实施例仅是说明本发明，而不是以任何方式限制本发明。

制备实施例 1. *N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*²-(1-甲基-5-(哌啶-4-氧基)吡唑-3-基)-2,4-二氨基嘧啶（化合物1）

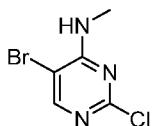


步骤 1. *N*-叔丁氧羰基-4-((3-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)氧基)哌啶（中间体1-2）合成



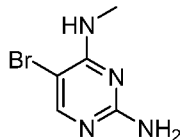
将 *N*-叔丁氧羰基-4-羟基哌啶 (460 mg, 2.29 mmol) 溶于无水 THF (7.2 mL) 中, 冰浴冷却下, 分批加入 60% 氢化钠 (108 mg, 4.5 mmol), 室温下搅拌 10 min。升温至 35° C, 搅拌 10 min。将 3-溴-1-甲基-5-硝基吡啶 (360 mg, 1.75 mmol) 置于 50 mL 三颈瓶中, 氮气保护下加入无水 THF (4.8 mL), 将上述制得的钠盐缓慢滴加入反应液中 (约 20 min 滴加完毕), 室温下搅拌 1 h。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 减压回收溶剂。用硅胶柱层析纯化, 以 PE:EtOAc (50:9) 为洗脱剂, 得金黄色油状物。Yield: 79%; LCMS: $m/z = 361[M+1]^+$ 。

步骤 2. 4-甲氨基-2-氯-5-溴嘧啶 (中间体 **1-4**) 合成



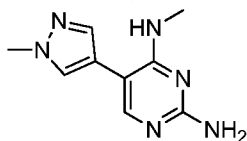
将 5-溴-2,4-二氯嘧啶 (5 g, 22 mmol) 溶于甲醇 (42 mL) 中, 冰浴冷却下滴加 33% 的甲胺乙醇溶液 (6.75 mL), 室温下搅拌 30 min。减压回收溶剂, 用硅胶柱层析纯化, 以 PE:EtOAc (5:1) 为洗脱剂, 得白色固体。Yield: 88%; mp: 139-141° C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.85 (s, Ar-H, 1H), 7.75 (br, NH, 1H), 2.85 (d, $J = 3.9$ Hz, CH₃, 3H); ESI-MS: $m/z = 222 [M+1]^+$ 。

步骤 3. 5-溴-*N*⁴-甲基-2,4-二氨基嘧啶 (中间体 **1-5**) 合成



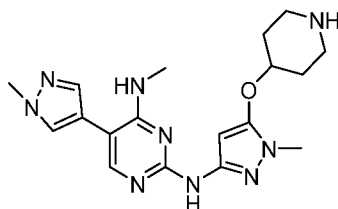
将化合物 **1-4** (275 mg, 1.23 mmol) 置于封管中, 加入氨气饱和的乙醇溶液 (20 mL), 100° C 下搅拌 24 h。冷却至室温, 减压回收溶剂得残余物。用硅胶柱层析纯化, 以 PE:EtOAc (2:1) 为洗脱剂, 得白色固体。Yield: 78%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (s, Ar-H, 1H), 5.22 (br, NH, 1H), 4.85 (br, NH₂, 2H), 2.99 (d, $J = 6.0$ Hz, CH₃, 3H); ESI-MS: $m/z = 204 [M+1]^+$ 。

步骤 4. 5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*⁴-甲基-2,4-二氨基嘧啶 (中间体 **1-6**) 合成



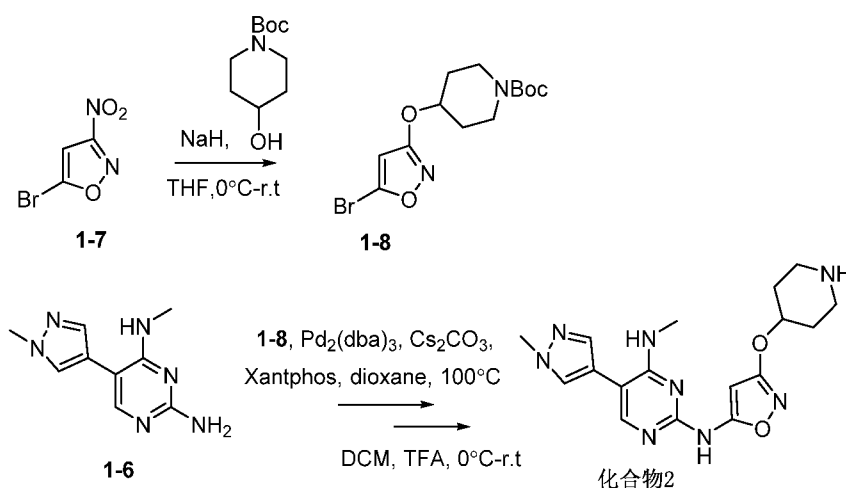
氮气保护下, 向化合物 **1-5** (290 mg, 1.43 mmol), 1-甲基-1*H*-吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (358 mg, 1.72 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (54 mg, 0.07 mmol) 的混合物中加入乙二醇二甲醚 (14 mL), 1N Na₂CO₃ 水溶液 (2.8 mL), 回流搅拌过夜。减压回收溶剂得残余物。用硅胶柱层析纯化, 以 CH₂Cl₂:EtOH (25:1) 为洗脱剂, 得白色固体。Yield: 75%; mp: 226-228° C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.88 (s, Ar-H, 1H), 7.49 (s, Ar-H, 1H), 7.35 (s, Ar-H, 1H), 6.22 (br, NH₂, 2H), 5.96 (q, $J = 4.5$ Hz, NH, 1H), 3.51 (s, CH₃, 3H), 2.86 (d, $J = 4.5$ Hz, CH₃, 3H); ESI-MS: $m/z = 205 [M+1]^+$ 。

步骤 5. *N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*²-(1-甲基-5-(哌啶-4-氧基)吡唑-3-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 **1**) 合成

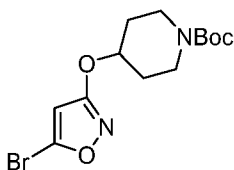


氮气保护下, 向化合物 **5a** (169 mg, 0.986 mmol), **2a** (376mg, 0.986 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (9 mg, 0.00986 mmol), 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (15 mg, 0.026 mmol), 碳酸铯 (450 mg, 1.38 mmol) 的混合物中加入无水二氧六环 (6 mL), 回流搅拌过夜。抽滤, 减压回收溶剂得残余物。用硅胶柱层析纯化, 以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}$ (30:1) 为洗脱剂, 得白色固体。用三氟乙酸脱 Boc 保护基得白色固体。Yield: 65%; LCMS: $m/z = 385[\text{M}+1]^+$ 。

制备实施例 2. *N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*²-(3-(哌啶-4-氧基)异恶唑-5-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 **2**)

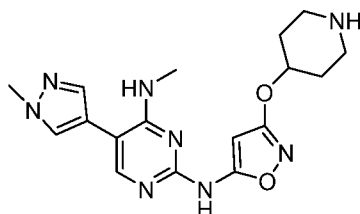


步骤 1. *N*-叔丁氧羰基-4-((5-溴-异恶唑-3-基)氧基)哌啶 (中间体 **1-8**) 合成



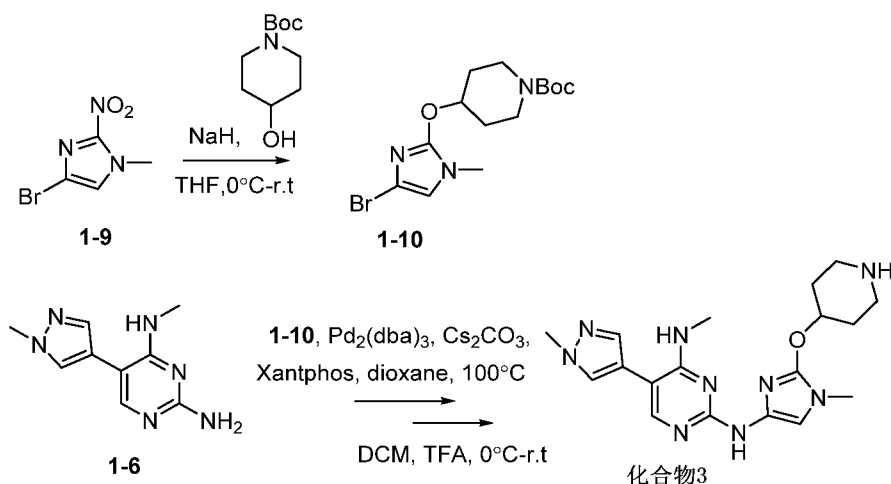
合成步骤参考实施案例 1 步骤 1. 用类似于化合物 **1-2** 的合成方法, 从 5-溴-3-硝基吡唑 (化合物 **1-7**) 制备化合物 **1-8**。Yield: 63%; LCMS: $m/z = 348[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 2. *N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*²-(3-(哌啶-4-氧基)异恶唑-5-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 **2**) 合成

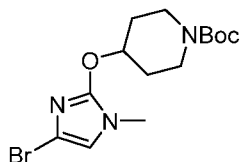


合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 用类似于化合物 **1** 的合成方法, 以中间体 **1-8** 和 **1-6** 为原料, 制备得到化合物 **2**. Yield: 65%; LCMS: $m/z = 371[M+1]^+$.

制备实施例 3. N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)- N^2 -(1-甲基-2-(哌啶-4-氧基)咪唑-4-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 **3**)

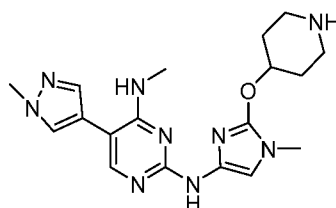


步骤 1. N -叔丁氧羰基-4-((4-溴-1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)氧基)哌啶 (中间体 **1-10**) 合成



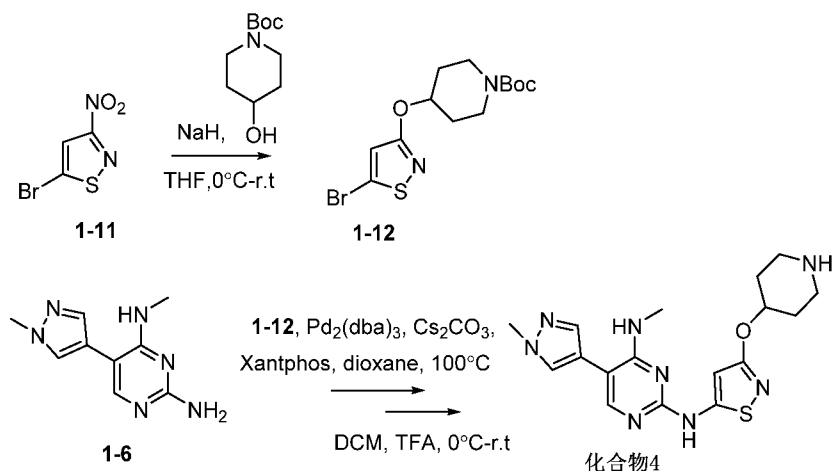
合成步骤参考实施例 1 步骤 1. 用类似于化合物 **1-2** 的合成方法, 从 4-溴-1-甲基-2-硝基咪唑(化合物 **1-9**) 制备化合物 **1-10**. Yield: 67%; LCMS: $m/z = 361[M+1]^+$.

步骤 2. N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)- N^2 -(1-甲基-2-(哌啶-3-氧基)咪唑-4-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 **3**) 合成

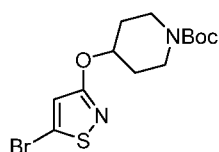


合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 用类似于化合物 **1** 的合成方法, 以中间体 **1-10** 和 **1-6** 为原料, 制备得到化合物 **3**. Yield: 65%; LCMS: $m/z = 384[M+1]^+$.

制备实施例 4. N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)- N^2 -(2-(哌啶-4-氧基)异噻唑-5-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 **4**)

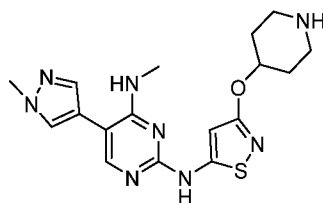


步骤 1. *N*-叔丁氧羰基-4-((5-溴-异噻唑-3-基)氧基)哌啶 (中间体 **1-12**) 合成



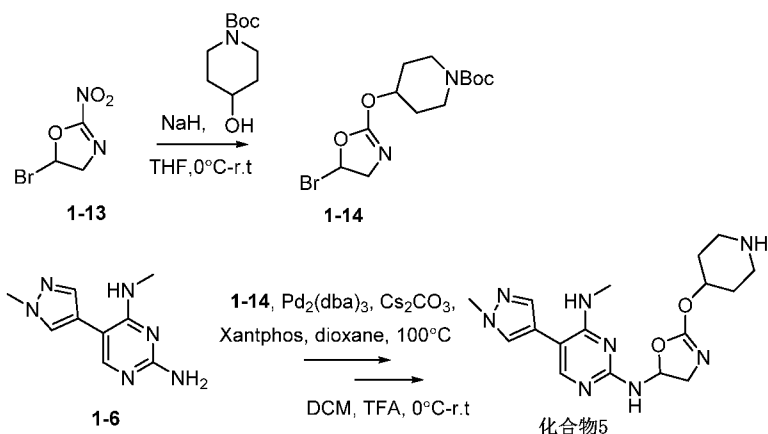
合成步骤参考实施例 1 步骤 1. 用类似于化合物 **1-2** 的合成方法, 从 5-溴-3-硝基咪唑 (化合物 **1-11**) 制备化合物 **1-12**. Yield: 66%; LCMS: $m/z = 364[M+1]^+$.

步骤 2. *N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*²-(2-(哌啶-4-氧基)异噻唑-5-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 **4**) 合成

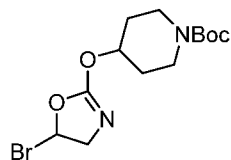


合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 用类似于化合物 **1** 的合成方法, 以中间体 **1-12** 和 **1-6** 为原料, 制备得到化合物 **4**. Yield: 65%; LCMS: $m/z = 387[M+1]^+$.

制备实施例 5. *N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*²-(2-(哌啶-4-氧基)-4,5-2*H*-恶唑啉-5-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 **5**)

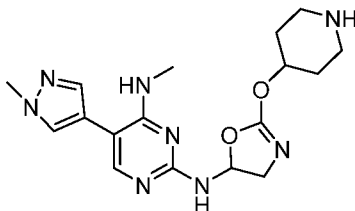


步骤 1. *N*-叔丁氧羰基-4-((5-溴--4,5-2*H*-恶唑啉-2-基)氧基)哌啶 (中间体 **1-14**) 合成



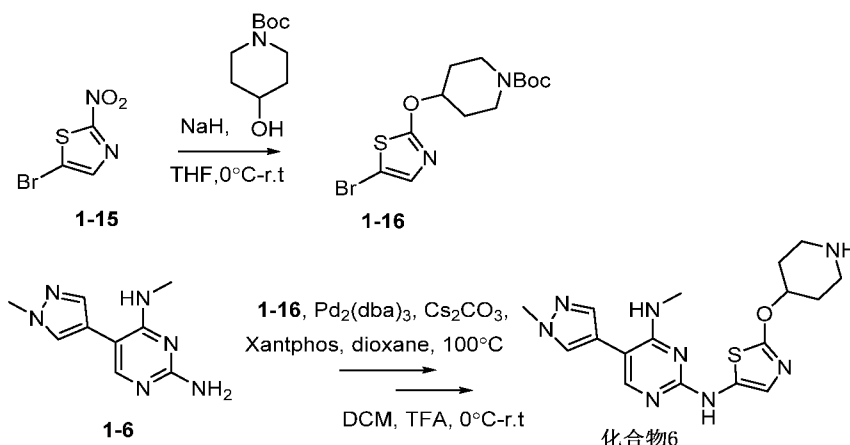
合成步骤参考实施例 1 步骤 1. 用类似于化合物 **1-2** 的合成方法, 从 5-溴-2-硝基-4, 5-2*H* 噻唑化合物 **1-13**) 制备化合物 **1-14**。Yield: 67%; LCMS: $m/z = 361[M+1]^+$ 。

步骤 2. *N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*²-(2-(哌啶-4-氧基)-4,5-2*H*-噻唑-5-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 **5**) 合成

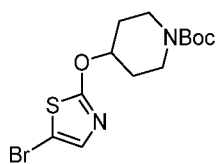


合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 用类似于化合物 **1** 的合成方法, 以中间体 **1-14** 和 **1-6** 为原料, 制备得到化合物 **5**。Yield: 65%; LCMS: $m/z = 373[M+1]^+$ 。

制备实施例 6. *N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*²-(2-(哌啶-4-氧基)噻唑-5-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 **6**)

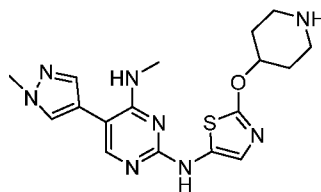


步骤 1. *N*-叔丁氧羰基-4-((5-溴-噻唑-2-基)氧基)哌啶 (中间体 **1-16**) 合成



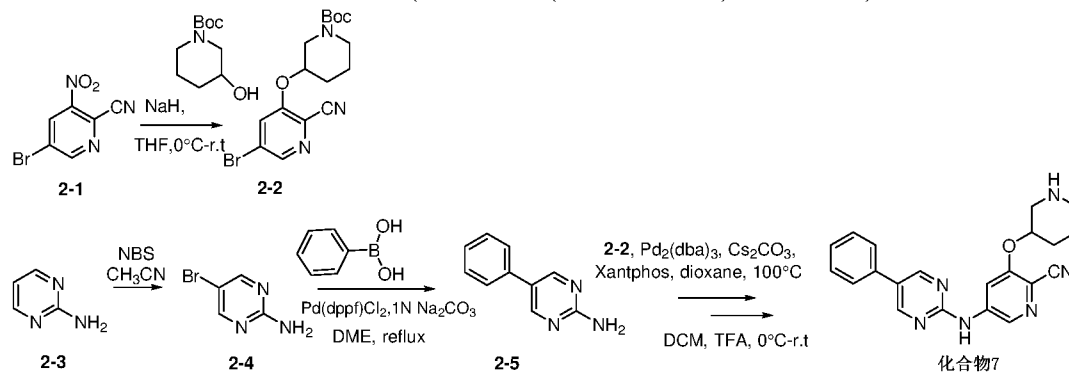
合成步骤参考实施例 1 步骤 1. 用类似于化合物 **1-2** 的合成方法, 从 5-溴-2-硝基噻唑 (化合物 **1-15**) 制备化合物 **1-16**。Yield: 63%; LCMS: $m/z = 364[M+1]^+$ 。

步骤 2. *N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)-*N*²-(1-甲基-2-(哌啶-4-氧基)吡唑-4-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 **3**) 合成

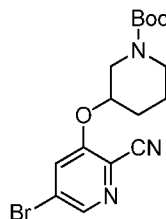


合成步骤参考实施案例 1 步骤 5. 用类似于化合物 **1** 的合成方法, 以中间体 **1-16** 和 **1-6** 为原料, 制备得到化合物 **6**. Yield: 65%; LCMS: $m/z = 387[M+1]^+$.

制备实施例 7. 5-苯基-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **7**)

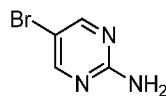


步骤 1. 2-氰基-5-溴-3-(*N*-叔丁氧羰基哌啶-3-氧基)吡啶 (中间体 **2-2**) 合成



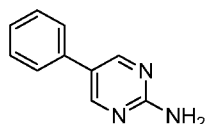
合成步骤参考实施案例 1 步骤 1. 用类似于化合物 **1-2** 的合成方法, 以 5-溴-3-硝基-2-氨基吡啶(化合物 **2-1**) 和 *N*-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶为原料制备化合物 **2-2**. Yield: 79%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.26 (s, Ar-H, 1H), 7.53 (s, Ar-H, 1H), 4.38 (br, CH, 1H), 3.63 (br, CH, 1H), 3.51 (br, CH, 1H), 3.38 (br, CH, 2H), 1.98-1.96 (m, CH, 1H), 1.91-1.85 (m, CH, 2H), 1.51 (br, CH, 1H), 1.36 (s, $\text{CH}_3 \times 3$, 9H); ESI-MS: $m/z = 382 [M+1]^+$.

步骤 2. 5-溴-2-氨基嘧啶 (中间体 **2-4**) 合成



将 2-氨基嘧啶 (2.5 g, 26.29 mmol) 溶于乙腈 (25 mL) 中, 冰浴冷却下加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (4.6 g, 27.9 mmol), 室温下避光搅拌过夜。减压回收溶剂, 用水 (100 mL) 洗涤, 抽滤, 真空干燥得白色固体。Yield: 97%; mp: 241-243° C.

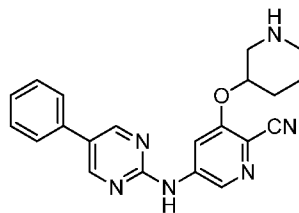
步骤 3. 2-氨基-5-苯基嘧啶 (中间体 **2-5**) 合成



合成步骤参考实施案例 1 步骤 4. 以中间体 **2-4** 和苯硼酸为原料制备化合物 **2-5**. Yield: 86%; mp: 159-161° C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.57 (s, Ar-H, 2H), 7.62 (d, $J =$

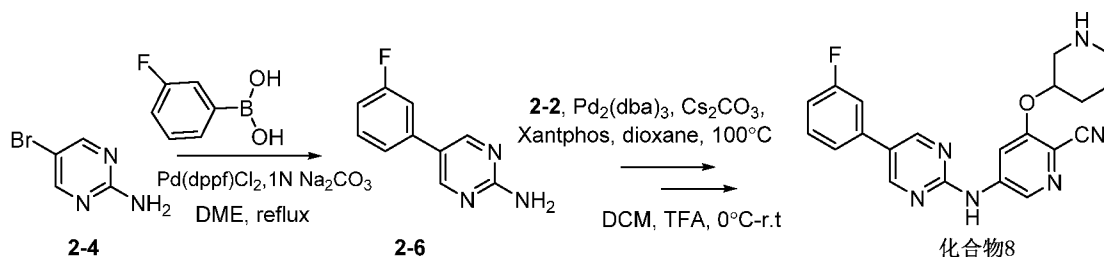
7.6 Hz, Ar-H, 2H), 7.45 (t, $J = 7.2$ Hz, Ar-H, 2H), 7.34 (t, $J = 7.2$ Hz, Ar-H, 1H), 6.77 (s, NH, 2H); ESI-MS: $m/z = 172$ $[M+1]^+$ 。

步骤4. 5-苯基-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物7) 合成

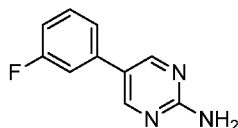


合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 以中间体 **2-5** 和 **2-2** 为原料制备化合物 **7**。Yield: 65%; mp: 84-86° C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.55 (s, NH, 1H), 8.99 (s, Ar-H, 2H), 8.65 (d, $J = 2.0$ Hz, Ar-H, 1H), 8.39 (d, $J = 2.0$ Hz, Ar-H, 1H), 7.78 (d, $J = 7.0$ Hz, Ar-H, 2H), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, Ar-H, 2H), 7.43 (t, $J = 7.0$ Hz, Ar-H, 1H), 4.42-4.37 (m, CH, 1H), 3.19 (d, $J = 12.0$ Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.81-2.77 (m, CH₂, 1H), 2.66-2.62 (m, CH₂, 1H), 2.56-2.53 (m, CH₂, 1H), 2.14-2.11 (m, CH₂, 1H), 1.76-1.71 (m, CH₂, 1H), 1.65-1.58 (m, CH₂, 1H), 1.54-1.46 (m, CH₂, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6): δ 160.22, 158.43, 157.73, 153.05, 142.82, 137.60, 133.83, 129.37, 116.42, 113.77, 111.72, 106.92, 104.53, 86.99, 57.06, 45.54, 38.63, 28.17; ESI-MS: $m/z = 373$ $[M+1]^+$ 。

制备实施例 8. 5-(3-氟苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **8**)

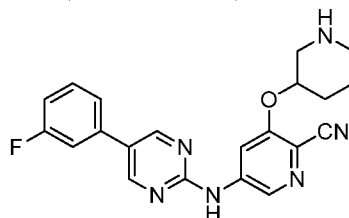


步骤 1. 2-氨基-5-(3-氟苯基)嘧啶 (中间体 **2-6**) 合成

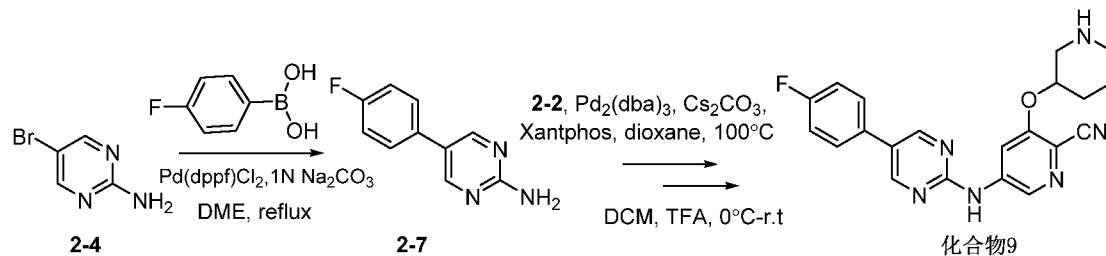


合成步骤参考实施例 1 步骤 4. 以中间体 **2-4** 和 3-氟苯硼酸为原料制备化合物 **2-6**, 得白色固体。Yield: 83%; mp: 168-170° C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.62 (s, Ar-H, 2H), 7.53-7.43 (m, Ar-H, 3H), 7.16-7.11 (m, Ar-H, 1H), 6.86 (s, NH₂, 2H); ESI-MS: $m/z = 190$ $[M+1]^+$ 。

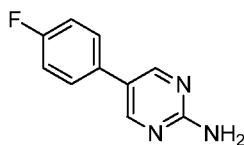
步骤 2. 5-(3-氟苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **8**) 合成



合成步骤参考实施例1步骤5. 以中间体**2-6**和**2-2**为原料制备化合物**8**, 得白色固体。
Yield: 72%; mp: 107-109° C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.59 (br, NH, 1H), 9.03 (s, Ar-H, 2H), 8.65 (d, *J* = 1.5 Hz, Ar-H, 1H), 8.37 (s, Ar-H, 1H), 7.70 (d, *J* = 10.5 Hz, Ar-H, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.56 (dd, *J* = 14.0 Hz, 8.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.26 (td, *J* = 8.5 Hz, 2.5 Hz, Ar-H, 1H), 4.42-4.37 (m, CH, 1H), 3.19 (dd, *J* = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.82-2.78 (m, CH₂, 1H), 2.67-2.63 (m, CH₂, 1H), 2.57-2.52 (m, CH₂, 1H), 2.14-2.11 (m, CH₂, 1H), 1.77-1.71 (m, CH₂, 1H), 1.66-1.59 (m, CH₂, 1H), 1.54-1.47 (m, CH₂, 1H); ESI-MS: *m/z* = 391 [M+1]⁺。
制备实施例 9. 5-(4-氟苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物**9**)

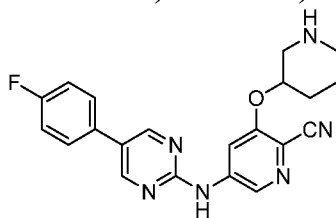


步骤 1. 2-氨基-5-(4-氟苯基)嘧啶 (中间体 **2-7**) 合成



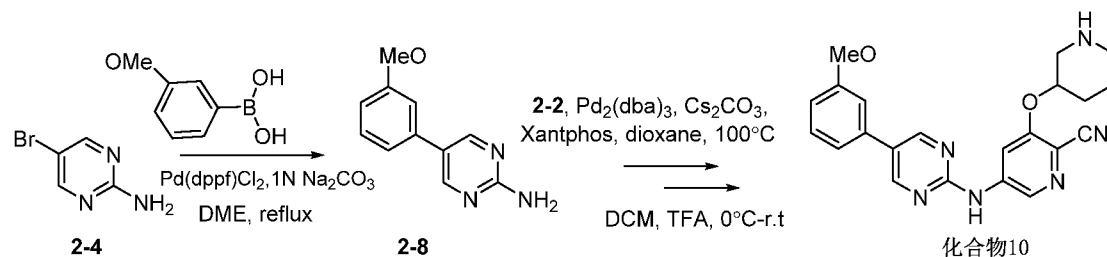
合成步骤参考实施例 1 步骤 4. 以中间体 **2-4** 和 4-氟苯硼酸为原料制备化合物 **2-7**, 得白色固体。Yield: 85%; mp: 172-174° C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.58 (s, Ar-H, 2H), 7.68-7.64 (m, Ar-H, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.8 Hz, Ar-H, 2H), 6.78 (s, NH₂, 2H); ESI-MS: *m/z* = 190 [M+1]⁺。

步骤 2. 5-(4-氟苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **9**) 合成

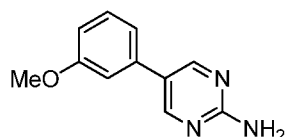


合成步骤参考实施例1步骤5. 以中间体**2-7**和**2-2**为原料制备化合物**9**, 得白色固体。
Yield: 78%; mp: 182-184° C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.54 (br, NH, 1H), 8.96 (s, Ar-H, 2H), 8.65 (d, *J* = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.36 (s, Ar-H, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.5 Hz, 5.5 Hz, Ar-H, 2H), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, Ar-H, 2H), 4.41-4.36 (m, CH, 1H), 3.20 (dd, *J* = 12.0 Hz, 2.5 Hz, CH₂, 1H), 2.82-2.78 (m, CH₂, 1H), 2.67-2.63 (m, CH₂, 1H), 2.57-2.52 (m, CH₂, 1H), 2.14-2.11 (m, CH₂, 1H), 1.77-1.71 (m, CH₂, 1H), 1.65-1.58 (m, CH₂, 1H), 1.54-1.46 (m, CH₂, 1H); ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 163.09, 161.14, 158.27, 157.25, 155.90, 141.82, 134.15, 130.59, 128.17, 128.11, 125.15, 116.21, 116.08, 115.91, 113.84, 109.21, 74.69, 49.65, 45.28, 29.82, 24.27; ESI-MS: *m/z* = 391 [M+1]⁺。

制备实施例 10. 5-(3-甲氧基苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **10**)

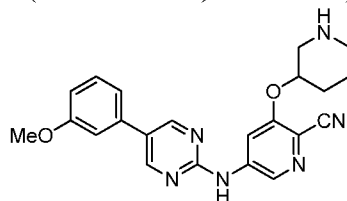


步骤 1. 2-氨基-5-(3-甲氧基苯基)嘧啶 (中间体 **2-8**) 合成



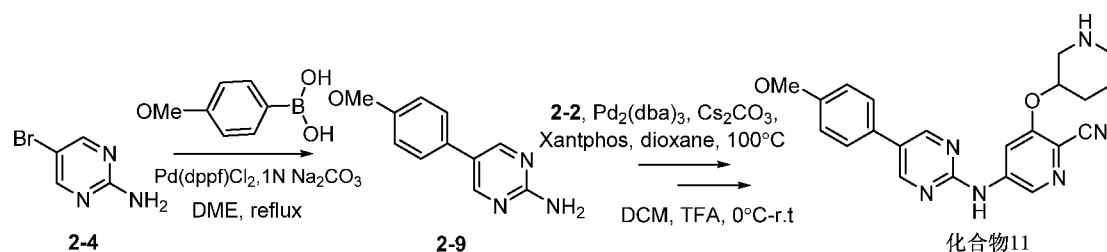
合成步骤参考实施例 1 步骤 4. 以中间体 **2-4** 和 3-甲氧基苯硼酸为原料制备化合物 **2-8**, 得白色固体。Yield: 87%; mp: 133-135° C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.58 (s, Ar-H, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, Ar-H, 2H), 6.90 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.6 Hz, Ar-H, 1H), 6.78 (s, NH₂, 2H), 3.81 (s, CH₃, 3H); ESI-MS: *m/z* = 202 [M+1]⁺.

步骤 2. 5-(3-甲氧基苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **10**) 合成

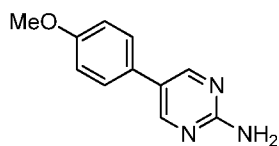


合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 以中间体 **2-8** 和 **2-2** 为原料制备化合物 **10**, 得白色固体。Yield: 74%; mp: 102-104° C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.54 (br, NH, 1H), 8.98 (s, Ar-H, 2H), 8.65 (d, *J* = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.33-7.32 (m, Ar-H, 2H), 6.99-6.97 (m, Ar-H, 1H), 4.42-4.37 (m, CH, 1H), 3.85 (s, CH₃, 3H), 3.20 (dd, *J* = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.82-2.78 (m, CH₂, 1H), 2.68-2.64 (m, CH₂, 1H), 2.57-2.53 (m, CH₂, 1H), 2.14-2.11 (m, CH₂, 1H), 1.77-1.71 (m, CH₂, 1H), 1.66-1.59 (m, CH₂, 1H), 1.55-1.47 (m, CH₂, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 159.92, 158.41, 157.25, 156.03, 141.83, 135.43, 134.18, 130.23, 125.86, 118.19, 116.23, 113.84, 113.65, 111.37, 109.21, 74.66, 55.22, 49.63, 45.29, 29.81, 24.24; ESI-MS: *m/z* = 403 [M+1]⁺.

制备实施例 11. 5-(4-甲氧基苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **11**)

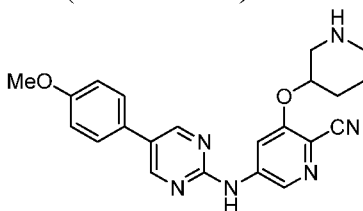


步骤 1. 2-氨基-5-(4-甲氧基苯基)嘧啶 (中间体 **2-9**) 合成



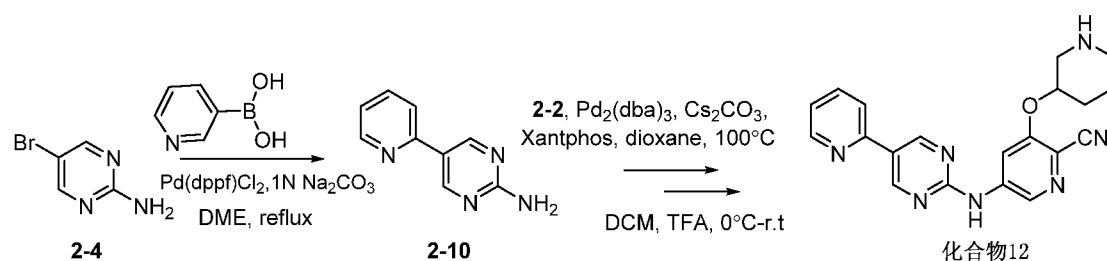
合成步骤参考实施例 1 步骤 4. 以中间体 **2-4** 和 4-甲氧基苯硼酸为原料制备化合物 **2-9**, 得白色固体。Yield: 82%; mp: 165-167° C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.51 (s, Ar-H, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, Ar-H, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, Ar-H, 2H), 6.67 (s, NH₂, 2H), 3.78 (s, CH₃, 3H); ESI-MS: *m/z* = 202 [M+1]⁺。

步骤 2. 5-(4-甲氧基苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **11**) 合成

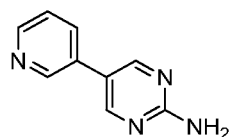


合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 以中间体 **2-9** 和 **2-2** 为原料制备化合物 **11**, 得白色固体。Yield: 75%; mp: 218-220° C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.47 (s, NH, 1H), 8.91 (s, Ar-H, 2H), 8.64 (s, Ar-H, 1H), 8.36 (s, Ar-H, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, Ar-H, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, Ar-H, 2H), 4.40-4.36 (m, CH, 1H), 3.81 (s, CH₃, 3H), 3.20 (d, *J* = 12.0 Hz, CH₂, 1H), 2.81-2.78 (m, CH₂, 1H), 2.67-2.62 (m, CH₂, 1H), 2.56-2.51 (m, CH₂, 1H), 2.14-2.12 (m, CH₂, 1H), 1.76-1.72 (m, CH₂, 1H), 1.66-1.57 (m, CH₂, 1H), 1.54-1.46 (m, CH₂, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 159.25, 157.86, 157.26, 155.34, 141.92, 134.08, 127.20, 126.29, 125.85, 116.24, 114.61, 113.65, 109.00, 74.69, 55.20, 49.69, 45.31, 29.84, 24.31; ESI-MS: *m/z* = 403 [M+1]⁺。

制备实施例 12. 5-(吡啶-3-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **12**)

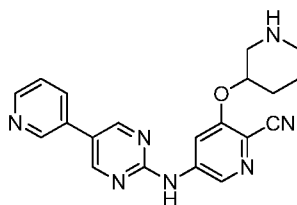


步骤 1. 2-氨基-5-(吡啶-3-基)嘧啶 (中间体 **2-10**) 合成



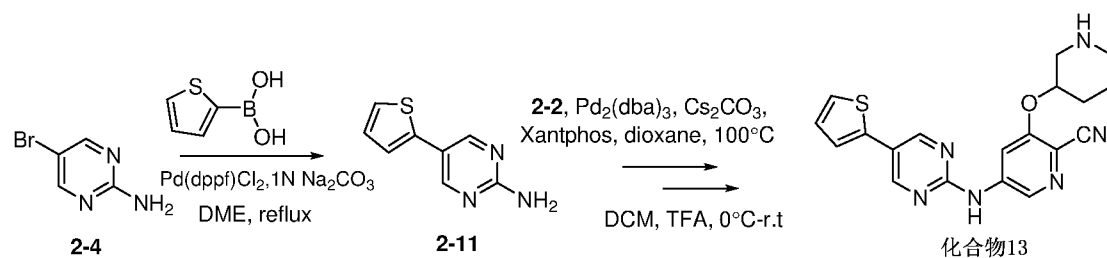
合成步骤参考实施例 1 步骤 4. 以中间体 **2-4** 和 吡啶-3-硼酸 为原料制备化合物 **2-10**, 得白色固体。Yield: 79%; mp: 183-185° C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.87 (s, Ar-H, 1H), 8.64 (s, Ar-H, 2H), 8.53 (br, Ar-H, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.6 Hz, Ar-H, 1H), 7.46 (d, *J* = 4.0 Hz, Ar-H, 1H), 6.89 (s, NH₂, 2H); ESI-MS: *m/z* = 173 [M+1]⁺。

步骤 2. 5-(吡啶-3-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **12**) 合成

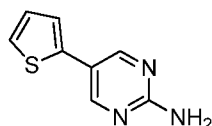


合成步骤参考实施例1步骤5. 以中间体**2-10**和**2-2**为原料制备化合物**12**, 得白色固体。
Yield: 75%; mp: 221-223° C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.61 (br, NH, 1H), 9.06 (s, Ar-H, 2H), 9.00 (d, *J* = 2.5 Hz, Ar-H, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.5 Hz, Ar-H, 1H), 8.62 (dd, *J* = 4.5 Hz, 1.5 Hz, Ar-H, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.21 (td, *J* = 8.0 Hz, 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.0 Hz, 4.0 Hz, Ar-H, 1H), 4.43-4.39 (m, CH, 1H), 3.20 (dd, *J* = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.83-2.78 (m, CH₂, 1H), 2.69-2.65 (m, CH₂, 1H), 2.59-2.54 (m, CH₂, 1H), 2.15-2.12 (m, CH₂, 1H), 1.78-1.72 (m, CH₂, 1H), 1.67-1.60 (m, CH₂, 1H), 1.55-1.47 (m, CH₂, 1H); ESI-MS: *m/z* = 374 [M+1]⁺.

制备实施例 13. 5-(噻吩-2-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合**13**)

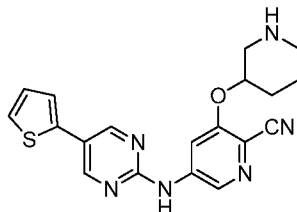


步骤 1. 2-氨基-5-(噻吩-2-基)嘧啶 (中间体 **2-11**) 合成



合成步骤参考实施例1步骤4. 以中间体**2-4**和噻吩-2-硼酸为原料制备化合物**2-11**, 得白色固体。Yield: 84%; mp: 156-158° C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.53 (s, Ar-H, 2H), 7.49 (d, *J* = 4.8 Hz, Ar-H, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.8 Hz, Ar-H, 1H), 7.12 (t, *J* = 4.4 Hz, Ar-H, 1H), 6.87 (s, NH₂, 2H); ESI-MS: *m/z* = 178 [M+1]⁺.

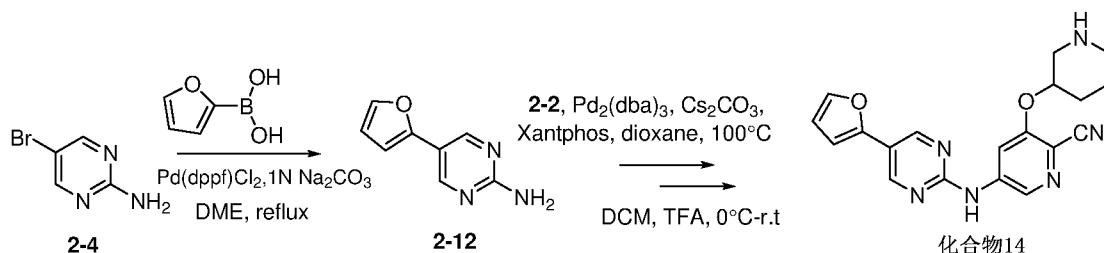
步骤 2. 5-(噻吩-2-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **13**) 合成



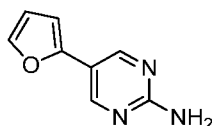
合成步骤参考实施例1步骤5. 以中间体**2-11**和**2-2**为原料制备化合物**13**, 得白色固体。
Yield: 74%; mp: 212-214° C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.58 (br, NH, 1H), 8.93 (s, Ar-H, 2H), 8.61 (d, *J* = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.63-7.61 (m, Ar-H, 2H), 7.20 (dd, *J* = 5.0 Hz, 3.5 Hz, Ar-H, 1H), 4.42-4.37 (m, CH, 1H), 3.19 (dd, *J* = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.82-2.78 (m, CH₂, 1H), 2.67-2.63 (m, CH₂, 1H), 2.57-2.52 (m, CH₂, 1H), 2.14-2.10 (m,

CH₂, 1H), 1.77-1.71 (m, CH₂, 1H), 1.66-1.59 (m, CH₂, 1H), 1.54-1.46 (m, CH₂, 1H); ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 158.00, 157.25, 154.63, 141.67, 136.46, 134.18, 128.55, 126.15, 124.27, 121.13, 116.20, 113.91, 109.24, 74.64, 49.63, 45.30, 29.81, 24.26; ESI-MS: *m/z* = 379 [M+1]⁺.

制备实施例 14. 5-(呋喃-2-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **14**)

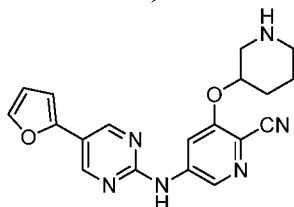


步骤 1. 2-氨基-5-(呋喃-2-基)嘧啶 (中间体 **2-12**) 合成

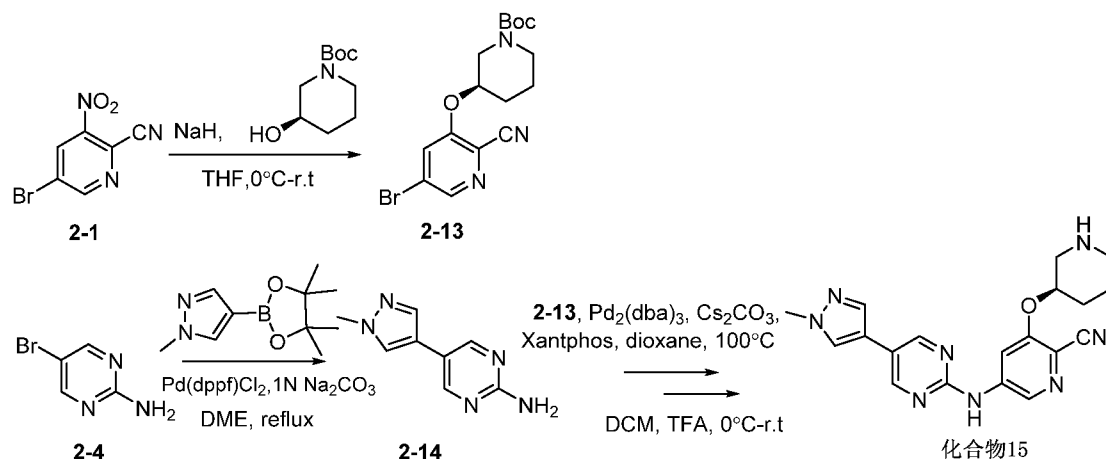


合成步骤参考实施例 1 步骤 4. 以中间体 **2-4** 和呋喃-2-硼酸为原料制备化合物 **2-12**, 得白色固体。Yield: 83%; mp: 156-158° C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.57 (s, Ar-H, 2H), 7.69 (s, Ar-H, 1H), 6.88 (s, NH, 2H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 6.56 (s, Ar-H, 1H); ESI-MS: *m/z* = 162 [M+1]⁺.

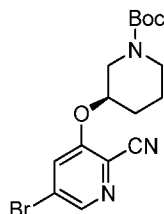
步骤 2. 5-(呋喃-2-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **14**) 合成



合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 以中间体 **2-12** 和 **2-2** 为原料制备化合物 **14**, 得白色固体。Yield: 70%; mp: 200-202° C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.58 (br, NH, 1H), 8.95 (s, Ar-H, 2H), 8.59 (d, *J* = 1.2 Hz, Ar-H, 1H), 8.36 (s, Ar-H, 1H), 7.81 (s, Ar-H, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.8 Hz, Ar-H, 1H), 6.65 (t, *J* = 1.6 Hz, Ar-H, 1H), 4.41-4.37 (m, CH, 1H), 3.20 (d, *J* = 12 Hz, CH₂, 1H), 2.82-2.79 (m, CH₂, 1H), 2.67-2.62 (m, CH₂, 1H), 2.57-2.55 (m, CH₂, 1H), 2.14-2.12 (m, CH₂, 1H), 1.76-1.73 (m, CH₂, 1H), 1.67-1.58 (m, CH₂, 1H), 1.54-1.49 (m, CH₂, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.76, 157.23, 153.18, 148.23, 143.35, 141.62, 134.17, 117.90, 116.19, 113.89, 112.08, 109.23, 106.19, 74.66, 49.63, 45.30, 29.81, 24.27; ESI-MS: *m/z* = 363 [M+1]⁺.
制备实施例 15. (*R*)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **15**)

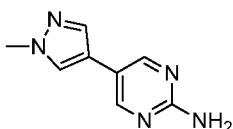


步骤 1. (*R*)-2-氰基-5-溴-3-(*N*-叔丁氧羰基哌啶-3-氧基)吡啶 (中间体 **2-13**) 合成



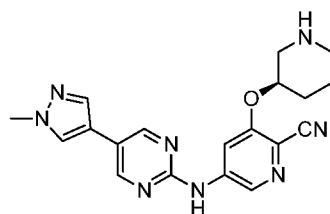
合成步骤参考实施例 1 步骤 1. 用类似于化合物 **1-2** 的合成方法, 以 5-溴-3-硝基-2-氰基吡啶(化合物 **2-1**) 和(*R*)-*N*-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶为原料制备化合物 **2-13**, 得金黄色油状物。Yield: 76%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.26 (s, Ar-H, 1H), 7.53 (s, Ar-H, 1H), 4.38 (br, CH, 1H), 3.63 (br, CH, 1H), 3.51 (br, CH, 1H), 3.38 (br, CH, 2H), 1.98-1.96 (m, CH, 1H), 1.91-1.85 (m, CH, 2H), 1.51 (br, CH, 1H), 1.36 (s, $\text{CH}_3 \times 3$, 9H); ESI-MS: $m/z = 382$ $[\text{M}+1]^+$.

步骤 2. 2-氨基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)嘧啶 (中间体 **2-14**) 合成



合成步骤参考实施例 1 步骤 4. 以中间体 **2-4** 和 1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯为原料制备化合物 **2-14**, 得白色固体。Yield: 85%; mp: 174-176° C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.46 (s, Ar-H, 2H), 8.03 (s, Ar-H, 1H), 7.78 (s, Ar-H, 1H), 6.57 (s, NH_2 , 2H), 3.84 (s, CH_3 , 3H); ESI-MS: $m/z = 176$ $[\text{M}+1]^+$.

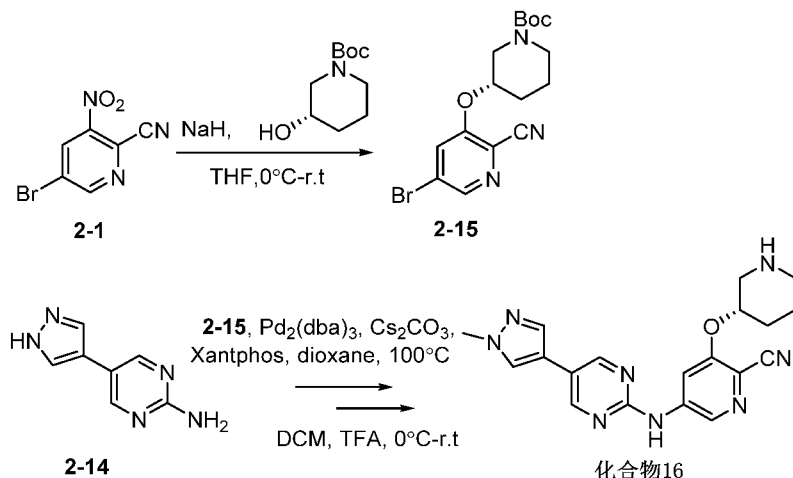
步骤 3. (*R*)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **15**) 合成



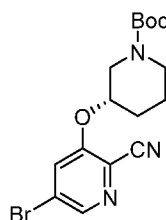
合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 以中间体 **2-14** 和 **2-13** 为原料制备化合物 **15**, 得白色固体。Yield: 73%; mp: 230° C(分解); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.42 (br, NH, 1H),

8.87 (s, Ar-H, 2H), 8.59 (d, $J = 1.5$ Hz, Ar-H, 1H), 8.35 (d, $J = 2.0$ Hz, Ar-H, 1H), 8.23 (s, Ar-H, 1H), 7.97 (s, Ar-H, 1H), 4.41-4.36 (m, CH, 1H), 3.89 (s, CH₃, 3H), 3.19 (dd, $J = 12.0$ Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.82-2.78 (m, CH₂, 1H), 2.68-2.64 (m, CH₂, 1H), 2.58-2.53 (m, CH₂, 1H), 2.14-2.11 (m, CH₂, 1H), 1.78-1.72 (m, CH₂, 1H), 1.65-1.58 (m, CH₂, 1H), 1.54-1.46 (m, CH₂, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.28, 154.26, 141.98, 135.75, 134.02, 127.58, 119.77, 116.28, 115.46, 113.46, 108.76, 74.59, 49.62, 45.27, 38.74, 29.78, 24.19; ESI-MS: $m/z = 377$ [M+1]⁺.

制备实施例 16. (R)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 16)

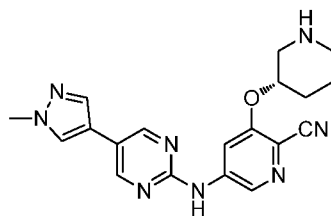


步骤 1. (S)-2-氰基-5-溴-3-(*N*-叔丁氧羰基哌啶-3-氧基)吡啶 (中间体 2-15) 合成



合成步骤参考实施案例 1 步骤 1. 用类似于化合物 1-2 的合成方法, 以 5-溴-3-硝基-2-氰基吡啶(化合物 2-1) 和(*S*)-*N*-叔丁氧羰基-3-羟基哌啶为原料制备化合物 2-15, 得金黄色油状物。Yield: 78%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.26 (s, Ar-H, 1H), 7.53 (s, Ar-H, 1H), 4.38 (br, CH, 1H), 3.63 (br, CH, 1H), 3.51 (br, CH, 1H), 3.38 (br, CH, 2H), 1.98-1.96 (m, CH, 1H), 1.91-1.85 (m, CH, 2H), 1.51 (br, CH, 1H), 1.36 (s, CH₃ × 3, 9H); ESI-MS: $m/z = 382$ [M+1]⁺.

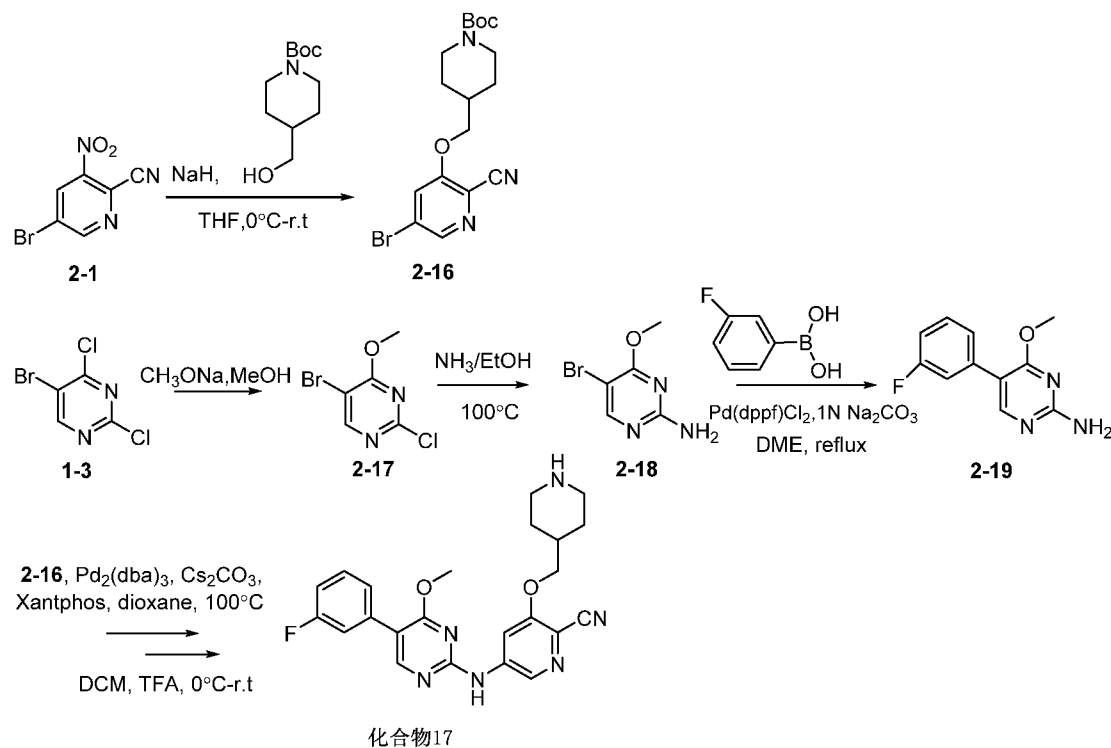
步骤 2. (S)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 16) 合成



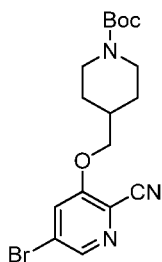
合成步骤参考实施案例 1 步骤 5. 以中间体 2-14 和 2-15 为原料制备化合物 16, 得白色固体。Yield: 72%; mp: 230° C(分解); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (br, NH, 1H),

8.87 (s, Ar-H, 2H), 8.59 (d, $J = 1.5$ Hz, Ar-H, 1H), 8.35 (d, $J = 2.0$ Hz, Ar-H, 1H), 8.23 (s, Ar-H, 1H), 7.97 (s, Ar-H, 1H), 4.41-4.36 (m, CH, 1H), 3.89 (s, CH₃, 3H), 3.19 (dd, $J = 12.0$ Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.82-2.78 (m, CH₂, 1H), 2.68-2.64 (m, CH₂, 1H), 2.58-2.53 (m, CH₂, 1H), 2.14-2.11 (m, CH₂, 1H), 1.78-1.72 (m, CH₂, 1H), 1.65-1.58 (m, CH₂, 1H), 1.54-1.46 (m, CH₂, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.28, 154.26, 141.98, 135.75, 134.02, 127.58, 119.77, 116.28, 115.46, 113.46, 108.76, 74.59, 49.62, 45.27, 38.74, 29.78, 24.19; ESI-MS: $m/z = 377$ [M+1]⁺.

制备实施例17. 4-甲氧基-5-(3-氟苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-4-甲基)氧基吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 17)

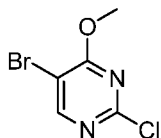


步骤 1. 2-氰基-5-溴-3-(*N*-叔丁氧羰基哌啶-4-甲基)氧基吡啶 (中间体 **2-16**) 合成



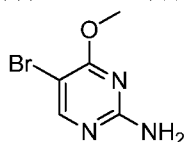
合成步骤参考实施例1步骤1. 用类似于化合物**1-2**的合成方法, 以5-溴-3-硝基-2-氰基吡啶(化合物**2-1**)和*N*-叔丁氧羰基哌啶-4-甲醇为原料制备化合物**2-16**, 得金黄色油状物。Yield: 80%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (s, Ar-H, 1H), 7.51 (s, Ar-H, 1H), 4.20 (d, $J = 11.5$ Hz, CH₂, 2H), 3.95 (br, CH₂, 2H), 2.80 (br, CH₂, 2H), 2.14-2.05 (m, CH, 1H), 1.89 (br, CH₂, 2H), 1.47 (s, CH₃ × 3, 9H), 1.33-1.26 (m, CH₂, 2H); ESI-MS: $m/z = 206$ [M+1]⁺.

步骤 2. 4-甲氧基-2-氯-5-溴嘧啶 (中间体 **2-17**) 合成



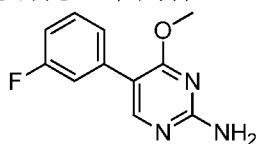
将 5-溴-2,4-二氯嘧啶 (500 mg, 2.194 mmol) 溶于无水甲醇 (5 mL) 中, 氮气保护下, 滴加甲醇钠 (钠 56 mg, 2.42 mmol) 的甲醇溶液 (1.85 mL), 室温下搅拌过夜。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 减压回收溶剂, 加入 CH_2Cl_2 (30 mL), 用水 (30 mL) 洗涤, 减压回收溶剂。用硅胶柱层析纯化, 以 PE:EtOAc (4:1) 为洗脱剂, 得白色固体。Yield: 90%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.44 (s, Ar-H, 1H), 4.11 (s, CH_3 , 3H); ESI-MS: $m/z = 223$ $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 3. 4-甲氧基-5-溴-2-氨基嘧啶 (中间体 **2-18**) 合成



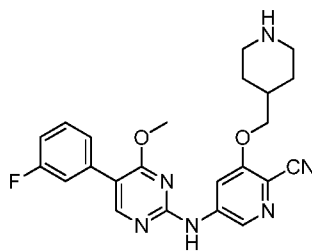
合成步骤参考实施案例 1 步骤 3. 用类似于化合物 **1-5** 的合成方法, 中间体 **2-17** 为原料制备化合物 **2-18**, 得白色固体。Yield: 75%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (s, Ar-H, 1H), 5.41 (s, NH_2 , 2H), 3.91 (s, CH_3 , 3H); ESI-MS: $m/z = 205$ $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 4. 4-甲氧基-5-(3-氟苯基)-2-氨基嘧啶 (中间体 **2-19**) 合成



合成步骤参考实施案例 1 步骤 4. 以中间体 **2-18** 和 3-氟苯硼酸为原料制备化合物 **2-19**, 得白色固体。Yield: 88%; mp: 127-128 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (s, Ar-H, 1H), 7.46-7.42 (m, Ar-H, 1H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, Ar-H, 1H), 7.12-7.08 (m, Ar-H, 2H), 5.19 (s, NH_2 , 2H), 4.10 (s, NH_2 , 2H), 3.96 (s, CH_3 , 3H); ESI-MS: $m/z = 220$ $[\text{M}+1]^+$ 。

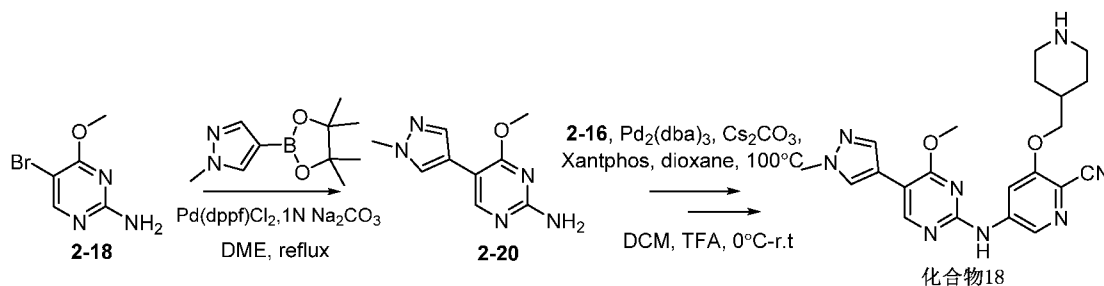
步骤 4. 4-甲氧基-5-(3-氟苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-4-甲基)氧基吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **17**) 合成



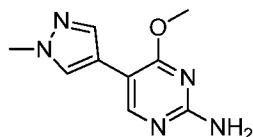
合成步骤参考实施案例 1 步骤 5. 以中间体 **2-16** 和 **2-19** 为原料制备化合物 **17**, 得白色固体。Yield: 79%; mp: 139-141 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, Ar-H, 1H), 8.18 (s, Ar-H, 1H), 8.08 (d, $J = 2.0$ Hz, Ar-H, 1H), 7.58-7.54 (m, Ar-H, 1H), 7.24-7.21 (m, Ar-H, 2H), 7.15-7.12 (m, Ar-H, 1H), 7.04 (br, NH, 1H), 4.05 (s, CH_3 , 3H), 3.97 (d, $J = 6.5$ Hz, CH_2 , 2H), 3.20-3.18 (m, CH_2 , 2H), 2.73-2.72 (m, CH_2 , 2H), 2.13-2.06 (m, CH, 1H), 1.93-1.91 (m, CH_2 ,

2H), 1.40-1.32 (m, CH₂, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 163.85, 163.46, 161.52, 158.92, 158.03, 157.93, 141.22, 136.25, 135.99, 135.92, 131.07, 131.01, 125.40, 116.22, 116.05, 115.84, 114.98, 114.82, 114.64, 114.14, 111.54, 72.92, 55.50, 44.11, 34.25, 27.19; ESI-MS: *m/z* = 435 [M+1]⁺.

制备实施例18. 4-甲氧基-5-(3-氟苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-4-甲基)氧基吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **18**)

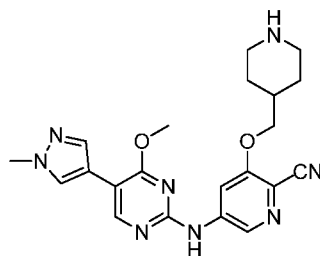


步骤 1. 4-甲氧基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-2-氨基嘧啶 (中间体 **2-20**) 合成



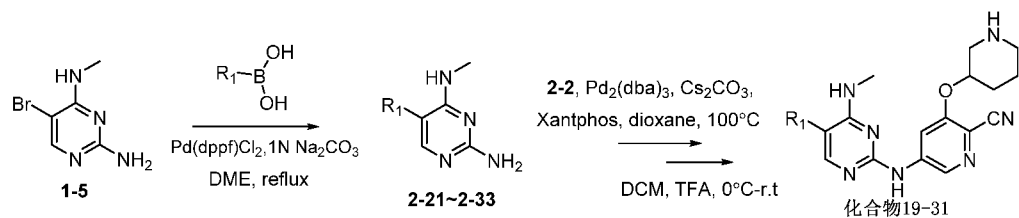
合成步骤参考实施案例1步骤4. 以中间体**2-18**和1-甲基吡啶-4-硼酸频那醇酯为原料制备化合物**2-20**, 得白色固体。Yield: 85%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (s, Ar-H, 1H), 7.58 (s, Ar-H, 1H), 7.47 (s, Ar-H, 1H), 5.18 (s, NH₂, 2H), 3.97 (s, CH₃, 3H), 3.94 (s, CH₃, 3H); ESI-MS: *m/z* = 206 [M+1]⁺.

步骤 2. 4-甲氧基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-4-甲基)氧基吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **18**) 合成



合成步骤参考实施案例 1 步骤 5. 以中间体 **2-16** 和 **2-20** 为原料制备化合物 **18**, 得白色固体。Yield: 82%; mp: 213-215° C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.02 (s, Ar-H, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.25 (s, Ar-H, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, Ar-H, 1H), 8.05 (s, NH, 1H), 7.70 (s, Ar-H, 1H), 5.33 (s, NH, 1H), 4.05 (d, *J* = 6.5 Hz, CH₂, 2H), 3.92 (s, CH₃, 3H), 3.91 (s, CH₃, 3H), 3.31-3.28 (m, CH₂, 2H), 2.93-2.87 (m, CH₂, 2H), 2.19-2.11 (m, CH, 1H), 1.93-1.91 (m, CH₂, 2H), 1.55-1.47 (m, CH₂, 2H); ESI-MS: *m/z* = 421 [M+1]⁺.

制备实施例 19. 化合物 **19~31** 的制备



2-21: R₁=苯基
 2-22: R₁=3-氟苯基
 2-23: R₁=4-氟苯基
 2-24: R₁=2-氟苯基
 2-25: R₁=3-甲氧基苯基
 2-26: R₁=4-甲氧基苯基
 2-27: R₁=2, 4-二甲氧基苯基
 2-28: R₁=吡啶-3-基
 2-29: R₁=吡啶-4-基
 2-30: R₁=噻吩-2-基
 2-31: R₁=呋喃-2-基
 2-32: R₁=呋喃-2-基
 2-33: R₁=5-甲氧羰基噻吩-2-基

化合物19: R₁=苯基
 化合物20: R₁=3-氟苯基
 化合物21: R₁=4-氟苯基
 化合物22: R₁=2-氟苯基
 化合物23: R₁=3-甲氧基苯基
 化合物24: R₁=4-甲氧基苯基
 化合物25: R₁=2, 4-二甲氧基苯基
 化合物26: R₁=吡啶-3-基
 化合物27: R₁=吡啶-4-基
 化合物28: R₁=噻吩-2-基
 化合物29: R₁=呋喃-2-基
 化合物30: R₁=5-氯-呋喃-2-基
 化合物31: R₁=5-甲氧羰基噻吩-2-基

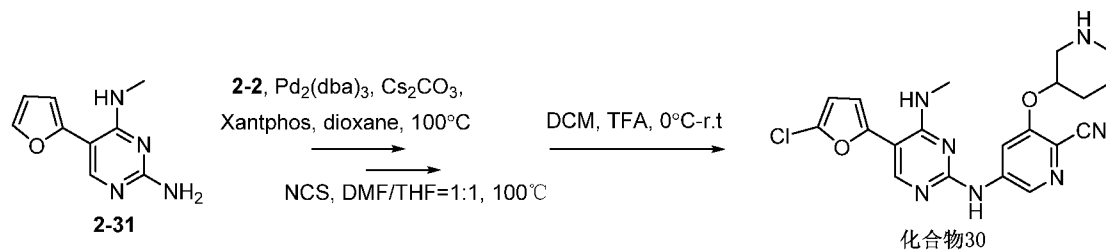
步骤 1. 中间体 2-21~2-33 合成

合成步骤参考实施例 1 步骤 4. 以中间体 1-5 和相应的硼酸为原料制备化合物 2-21~2-33, 得白色固体。

步骤 2. 化合物 19-31 合成

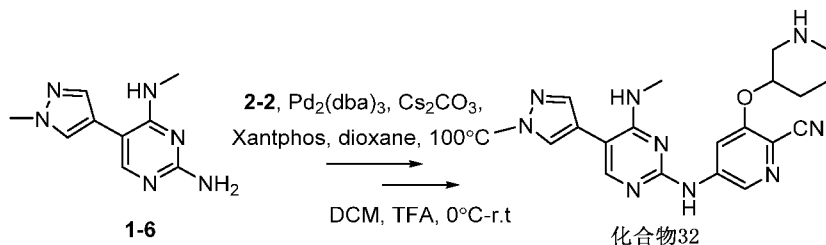
合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 以中间体 2-21~2-33 和 2-2 为原料制备化合物 19-31, 得白色固体。

其中化合物 30 的合成方法如下:

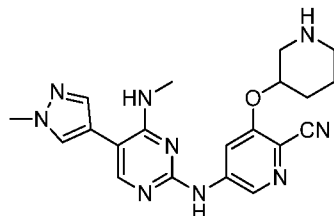


合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 以中间体 2-31 和 2-2 为原料制备化合物 30 的中间体, 将 Boc 保护的中间体 (100 mg, 0.203 mmol) 溶于 DMF/THF (1: 1) 的混合溶液 (2 mL), 滴加 *N*-氯代丁二酰亚胺 (27 mg, 0.203 mmol), 60° C 下搅拌 5 小时, 减压回收溶剂, 加入乙酸乙酯, 用水洗除 DMF, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压回收溶剂的残余物, 用三氟乙酸脱保护基得黄色固体。

制备实施例 20. *N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 32)

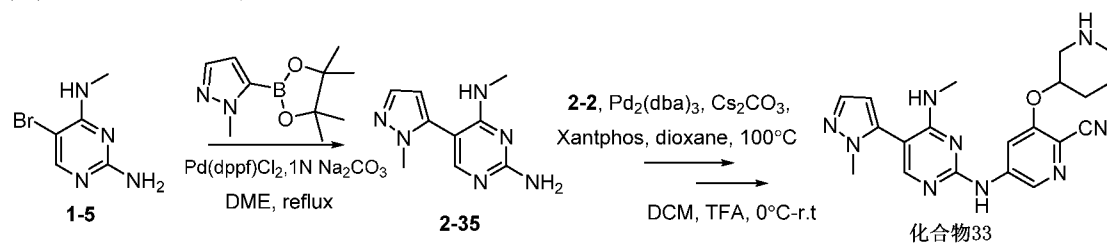


步骤 1. *N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 **32**) 合成

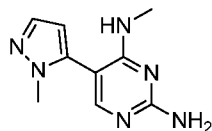


合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 以中间体 **1-6** 和 **2-2** 为原料制备化合物 **32**, 得白色固体。Yield: 79%; mp: 207-209° C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.92 (s, NH, 1H), 8.51 (s, Ar-H, 2H), 7.91 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.61 (s, Ar-H, 1H), 6.74 (q, *J* = 4.5 Hz, NH, 1H), 4.40-4.35 (m, CH, 1H), 3.89 (s, CH₃, 3H), 3.15 (dd, *J* = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH₂, 1H), 2.94 (d, *J* = 5.0 Hz, CH₃, 3H), 2.79-2.74 (m, CH₂, 1H), 2.63-2.59 (m, CH₂, 1H), 2.54-2.48 (m, CH₂, 1H), 2.11-2.07 (m, CH₂, 1H), 1.74-1.68 (m, CH₂, 1H), 1.62-1.55 (m, CH₂, 1H), 1.45-1.37 (m, CH₂, 1H); ESI-MS: *m/z* = 406 [M+1]⁺.

制备实施例 21. *N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 **33**)

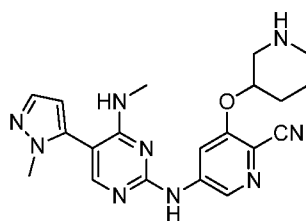


步骤 1.5-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-*N*⁴-甲基-2,4-二氨基嘧啶 (中间体 **2-35**) 合成



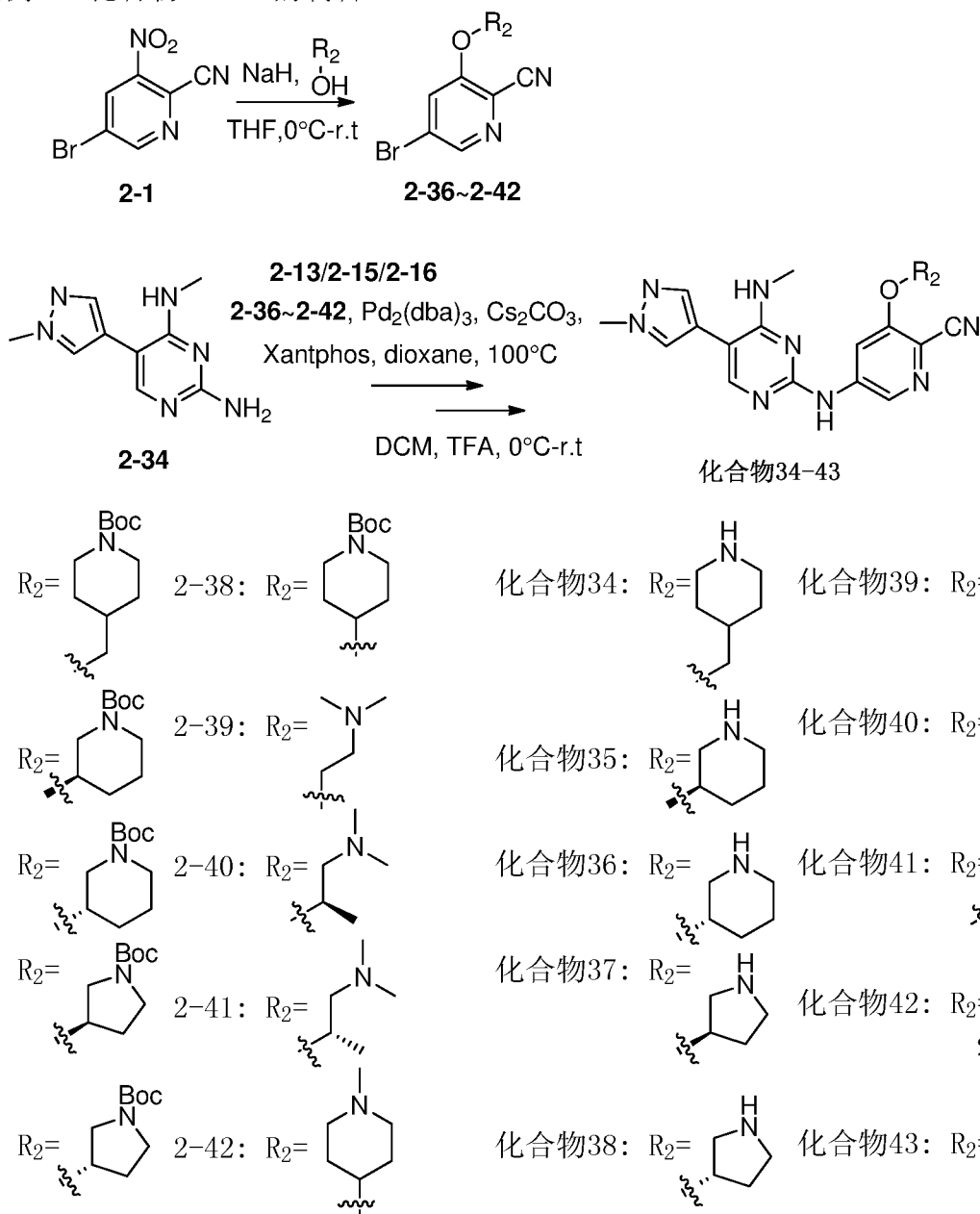
合成步骤参考实施例 1 步骤 4. 以中间体 **1-5** 和 1-甲基-1*H*-吡唑-5-硼酸频哪醇酯为原料制备化合物 **2-35**, 得白色固体。Yield: 65%; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.54 (s, Ar-H, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.5 Hz, Ar-H, 1H), 6.24 (br, NH₂, 2H), 6.20 (d, *J* = 1.5 Hz, Ar-H, 1H), 6.07 (q, *J* = 4.5 Hz, NH, 1H), 3.61 (s, CH₃, 3H), 2.75 (d, *J* = 4.5 Hz, CH₃, 3H); ESI-MS: *m/z* = 205 [M+1]⁺.

步骤 2. *N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 **33**) 合成



合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 以中间体 **2-35** 和 **2-2** 为原料制备化合物 **33**, 得白色固体。Yield: 74%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.07 (br, NH, 1H), 8.55 (s, Ar-H, 1H), 8.51 (s, Ar-H, 1H), 7.87 (s, Ar-H, 1H), 7.54 (d, $J = 1.6$ Hz, Ar-H, 1H), 6.78 (q, $J = 4.0$ Hz, NH, 1H), 6.32 (d, $J = 1.6$ Hz, Ar-H, 1H), 4.41-4.36 (m, CH, 1H), 3.67 (s, CH_3 , 3H), 3.16 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.0 Hz, CH_2 , 1H), 2.93 (d, $J = 3.6$ Hz, CH_3 , 3H), 2.79-2.75 (m, CH_2 , 1H), 2.64-2.59 (m, CH_2 , 1H), 2.54-2.49 (m, CH_2 , 1H), 2.11-2.07 (m, CH_2 , 1H), 1.74-1.68 (m, CH_2 , 1H), 1.63-1.56 (m, CH_2 , 1H), 1.45-1.37 (m, CH_2 , 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 160.55, 159.15, 157.30, 155.63, 142.41, 138.23, 135.67, 134.32, 116.34, 113.22, 108.60, 107.38, 101.53, 74.30, 49.78, 45.27, 36.50, 29.89, 28.14, 24.20; ESI-MS: $m/z = 406$ $[\text{M}+1]^+$.

制备实施例 22. 化合物 **34~43** 的制备



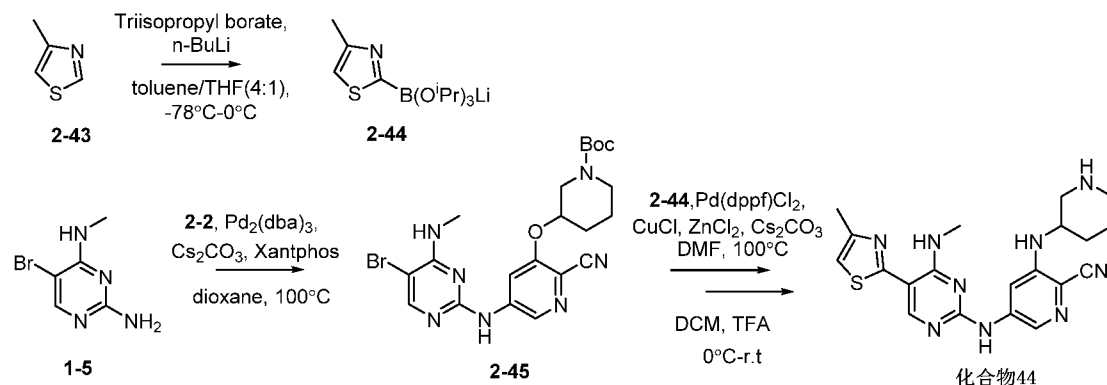
步骤 1. 中间体 **2-36~2-42** 合成

合成步骤参考实施例 1 步骤 1. 用类似于化合物 **1-2** 的合成方法, 以 5-溴-3-硝基-2-氰基吡啶(化合物 **2-1**) 和相应的醇为原料制备化合物 **2-36~2-42**, 得产物。

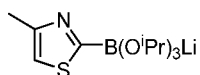
步骤 2. 化合物 34-43 合成

合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 分别以 2-13、2-15、2-16、2-36~2-42 和中间体 2-34 为原料制备化合物 34-43, 得白色固体。

制备实施例 23. *N*⁴-甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 44)

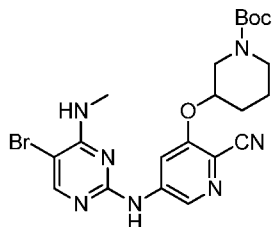


步骤 1. 锂(4-甲基噻唑-2-基)硼酸三异丙酯 (中间体 2-44) 合成



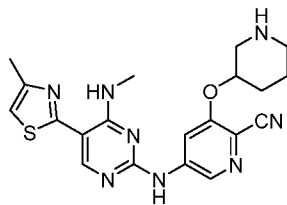
氮气保护下, 将 4-甲基噻唑 (1 g, 10.09 mmol), 硼酸三异丙酯 (2.35 mL, 10.09 mmol) 溶于无水甲苯和 THF 的混合溶液 (32 mL, v / v, 4:1) 中。冷却至 -78° C, 缓慢滴加正丁基锂 (3.83 mL, 2.5 mol/L, 9.58 mmol), 约 85 min 滴完, 搅拌 135 min。缓慢升温至 0° C (约 1.5 h), 加入异丙醇 (2.84 mL), 搅拌过夜。减压回收溶剂, 加入无水丙酮 (17 mL), 减压旋蒸至均相, 冷却至室温。在氮气保护下抽滤, 用 55° C 的乙腈洗涤, 真空干燥得白色固体, 无需纯化, 直接进行下一步反应。

步骤 2. *N*⁴-甲基-5-溴-*N*²-(2-氰基-3-(*N*-叔丁氧羰基哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶 (中间体 2-45) 合成



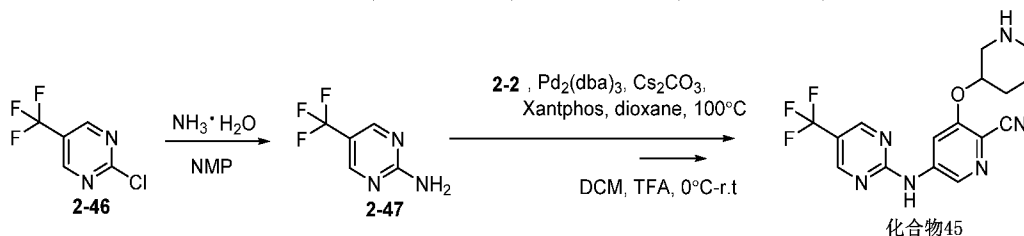
合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 以中间体 1-5 和 2-2 为原料制备中间体 2-45, 得白色固体。Yield: 70%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.05 (s, NH, 1H), 8.46 (s, Ar-H, 1H), 8.41 (s, Ar-H, 1H), 8.13 (s, Ar-H, 1H), 7.32 (q, *J* = 4.5 Hz, NH, 1H), 4.59 (br, CH, 1H), 3.96-3.93 (m, CH₂, 1H), 3.77-3.70 (m, CH₂, 1H), 3.54-3.43 (m, CH₂, 1H), 3.07-2.96 (m, CH₂, 1H), 2.93 (d, *J* = 4.5 Hz, CH₃, 3H), 1.94 (br, CH₂, 2H), 1.85-1.80 (m, CH₂, 1H), 1.48-1.46 (m, CH₂, 1H), 1.38 (s, CH₃ × 3, 9H); ESI-MS: *m/z* = 504 [M+1]⁺。

步骤 3. *N*⁴-甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶 (化合物 44) 合成

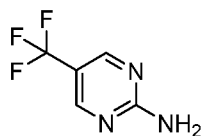


氮气保护下，向化合物 **2-45** (85.3 mg, 0.211 mmol)，**2-44** (124 mg, 0.422 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (7.7 mg, 0.011 mmol)，CuCl (2.1 mg, 0.021 mmol)，ZnCl₂ (28.8mg, 0.211 mmol)，Cs₂CO₃ (137.5 mg, 0.422 mmol) 的混合物中加入无水 DMF (10 mL)，加热至 100° C 搅拌过夜。抽滤，减压回收溶剂得残余物。用硅胶柱层析纯化，以 CH₂Cl₂:EtOH (30:1) 为洗脱剂，得白色固体。将得到的白色固体溶于二氯甲烷 (3 mL)，冰浴下滴加三氟乙酸 (3 mL)，搅拌 30 分钟，室温下搅拌 4.5 小时，用饱和碳酸氢钠溶液中和 pH 至 9，加入乙酸乙酯 (40 mL)，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压回收溶剂得残余物。用硅胶柱层析纯化，以 CH₂Cl₂/EtOH(NH₃) (100 : 3) 为洗脱剂，得白色固体。Yield: 40%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.05 (s, NH, 1H), 8.46 (s, Ar-H, 1H), 8.41 (s, Ar-H, 1H), 8.13 (s, Ar-H, 1H), 7.32 (q, *J* = 4.5 Hz, NH, 1H), 4.59 (br, CH, 1H), 3.96-3.93 (m, CH₂, 1H), 3.77-3.70 (m, CH₂, 1H), 3.54-3.43 (m, CH₂, 1H), 3.07-2.96 (m, CH₂, 1H), 2.93 (d, *J* = 4.5 Hz, CH₃, 3H), 1.94 (br, CH₂, 2H), 1.85-1.80 (m, CH₂, 1H), 1.48-1.46 (m, CH₂, 1H), 1.38 (s, CH₃ × 3, 9H); ESI-MS: *m/z* = 504 [M+1]⁺。

制备实施例 24. 5-三氟甲基-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **45**)

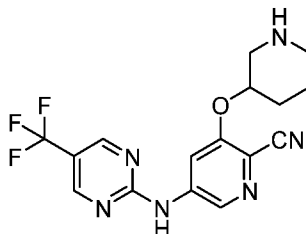


步骤 1. 5-三氟甲基-二氨基嘧啶 (中间体 **2-47**) 合成



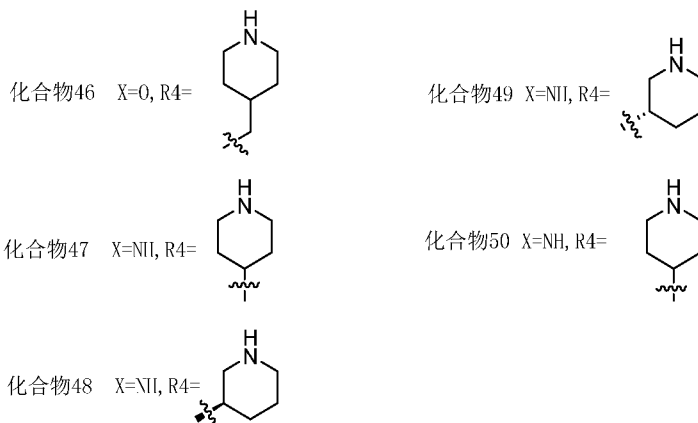
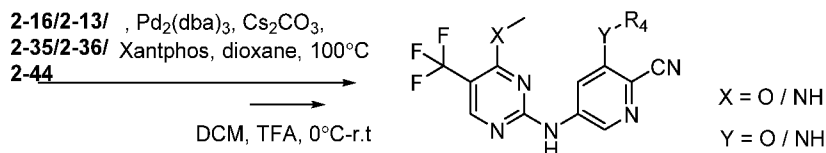
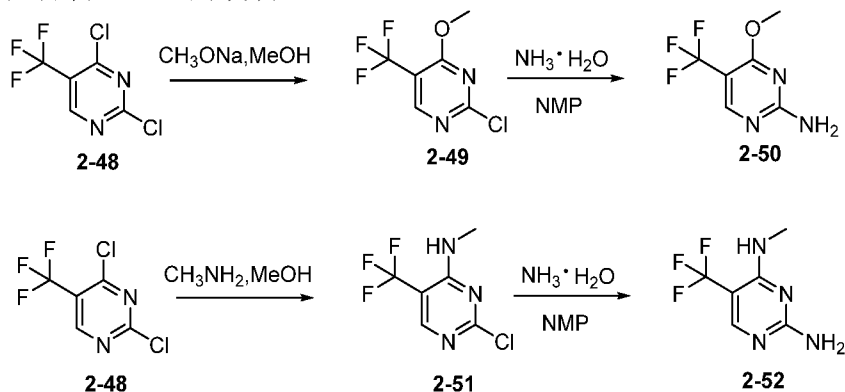
将化合物 **2-46** (225 mg, 1.23 mmol) 置于封管中，加入氨水 (10 mL)，*N*-甲基吡咯烷酮 (10 mL)，120°C 下搅拌 24 h。冷却至室温，减压回收溶剂得残余物。用硅胶柱层析纯化，以 PE:EtOAc (2:1) 为洗脱剂，得白色固体。LC-MS: *m/z* = 164 [M+1]⁺。

步骤 2. 5-三氟甲基-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶 (化合物 **45**) 合成



合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 以中间体 **2-47** 和 **2-2** 为原料制备化合物 **45**, 得白色固体。LC-MS: $m/z = 365 [M+1]^+$ 。

制备实施例 25. 化合物 **46-50** 的制备



步骤 1. 中间体 **2-49/2-51** 合成

合成步骤分别参考实施例 17 步骤 2、实施例 1 步骤 2, 得化合物 **2-49/2-51**, 质谱数据分别为 LC-MS: $m/z = 194 [M+1]^+$; LC-MS: $m/z = 193 [M+1]^+$ 。

步骤 2. 中间体 **2-50/2-52** 合成

合成步骤参考实施例 24 步骤 1. 分别以 **2-49/2-51** 为原料制备化合物 **2-50/2-52**, 得白色固体。质谱数据分别为 LC-MS: $m/z = 194 [M+1]^+$; LC-MS: $m/z = 193 [M+1]^+$ 。

步骤 3. 化合物 **46-50** 合成

合成步骤参考实施例 1 步骤 5. 分别以 **2-16**、**2-13**、**2-35**、**2-44** 和中间体 **2-50/2-52** 为原料制备化合物 **46-50**, 得白色固体。质谱数据分别为 LC-MS: $m/z = 409 [M+1]^+$; LC-MS: $m/z = 394 [M+1]^+$; LC-MS: $m/z = 394 [M+1]^+$; LC-MS: $m/z = 394 [M+1]^+$; LC-MS: $m/z = 393 [M+1]^+$ 。

中间体 2-21~2-33、2-36~2-42 和化合物 19-31、34-43 的核磁及质谱数据见表 1-1、1-2、1-3、1-4。

表 1-1

化合物编号	化合物名称	核磁及质谱数据
中间体 2-21	5-苯基- <i>N</i> ⁴ -甲基-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.69 (br, Ar-H, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, Ar-H, 2H), 7.13-7.09 (m, Ar-H, 3H), 6.43 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.25 (br, NH ₂ , 2H), 2.85 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 201 [M+1] ⁺
中间体 2-22	5-(3-氟苯基)- <i>N</i> ⁴ -甲基-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.60 (br, Ar-H, 1H), 7.47-7.43 (m, Ar-H, 1H), 7.16-7.11 (m, Ar-H, 3H), 6.36 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.21 (br, NH ₂ , 2H), 2.79 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 219 [M+1] ⁺
中间体 2-23	5-(4-氟苯基)- <i>N</i> ⁴ -甲基-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.57 (s, Ar-H, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar-H, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar-H, 2H), 6.17 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.11 (br, NH ₂ , 2H), 2.85 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 219 [M+1] ⁺
中间体 2-24	5-(2-氟苯基)- <i>N</i> ⁴ -甲基-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.49 (s, Ar-H, 1H), 7.41-7.37 (m, Ar-H, 1H), 7.30-7.27 (m, Ar-H, 1H), 7.25-7.22 (m, Ar-H, 2H), 6.08 (br, NH ₂ , 2H), 6.04 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH), 2.75 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 219 [M+1] ⁺
中间体 2-25	5-(3-甲氧基苯基)- <i>N</i> ⁴ -甲基-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.55 (s, Ar-H, 1H), 7.34-7.30 (m, Ar-H, 1H), 6.88-6.86 (m, Ar-H, 2H), 6.84 (s, Ar-H, 1H), 6.15 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH), 6.01 (br, NH ₂ , 2H), 3.78 (s, CH ₃ , 3H), 2.77 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 231 [M+1] ⁺
中间体 2-26	5-(4-甲氧基苯基)- <i>N</i> ⁴ -甲基-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.47 (s, Ar-H, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar-H, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar-H, 2H), 6.09 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.03 (br, NH ₂ , 2H), 3.77 (s, CH ₃ , 3H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 231

		[M+1] ⁺ 。
中间体 2-27	5-(2,4-二甲氧基苯基)-N ⁴ -甲基-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.35 (br, Ar-H, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, Ar-H, 1H), 6.61 (s, Ar-H, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, Ar-H, 1H), 5.87 (br, NH ₂ , 2H), 5.62 (br, NH, 1H), 3.79 (s, CH ₃ , 3H), 3.71 (s, CH ₃ , 3H), 2.72 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 261 [M+1] ⁺
中间体 2-28	5-(吡啶-3-基)-N ⁴ -甲基-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.50 (br, Ar-H, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.56 (s, Ar-H, 1H), 7.43-7.40 (m, Ar-H, 1H), 6.35 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.14 (br, NH ₂ , 2H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 202 [M+1] ⁺
中间体 2-29	5-(吡啶-4-基)-N ⁴ -甲基-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.43 (br, Ar-H, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar-H, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, Ar-H, 2H), 6.18 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.17 (br, NH ₂ , 2H), 2.82 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 202 [M+1] ⁺
中间体 2-30	5-(噻吩-2-基)-N ⁴ -甲基-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.66 (s, Ar-H, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, Ar-H, 1H), 7.13-7.11 (m, Ar-H, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, Ar-H, 1H), 6.30 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.21 (br, NH ₂ , 2H), 2.80 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 207 [M+1] ⁺
中间体 2-31	5-(呋喃-2-基)-N ⁴ -甲基-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.64 (s, Ar-H, 1H), 7.57-7.48 (m, Ar-H, 1H), 6.54 (br, Ar-H, 2H), 6.44 (q, <i>J</i> = 3.5 Hz, NH, 1H), 6.22 (br, NH ₂ , 2H), 2.86 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 191 [M+1] ⁺
中间体 2-33	5-(5-甲氧羰基噻吩-2-基)-N ⁴ -甲基-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.78 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, Ar-H, 1H), 7.77 (s, Ar-H, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, Ar-H, 1H), 6.56 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH, 1H), 6.40 (br, NH ₂ , 2H), 3.82 (s, CH ₃ , 3H), 2.80 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 265 [M+1] ⁺

表 1-2

化合物编号	化合物名称	核磁及质谱数据
化合物 19	<i>N</i> ⁴ -甲基-5-苯基- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.96 (br, NH, 1H), 8.54 (s, Ar-H, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 7.82 (s, Ar-H, 1H), 7.50-7.47 (m, Ar-H, 2H), 7.42-7.40 (m, Ar-H, 3H), 6.77 (q, <i>J</i> = 4.5 Hz, NH, 1H), 4.41-4.36 (m, CH, 1H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2.93 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.75 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.49 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.75-1.69 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.38 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (125 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.20, 158.17, 157.35, 153.93, 142.67, 134.67, 134.19, 129.02, 128.78, 127.46, 116.43, 112.85, 112.77, 108.20, 74.26, 49.78, 45.27, 29.89, 28.28, 24.19; ESI-MS: <i>m/z</i> = 402 [M+1] ⁺
化合物 20	<i>N</i> ⁴ -甲基-5-(3-氟苯基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.03 (s, NH, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, Ar-H, 2H), 7.86 (s, Ar-H, 1H), 7.54 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, Ar-H, 1H), 7.26-7.21 (m, Ar-H, 3H), 6.92 (q, <i>J</i> = 4.0 Hz, NH, 1H), 4.41-4.38 (m, CH, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, CH ₂ , 1H), 2.92 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, CH ₃ , 3H), 2.78-2.76 (m, CH ₂ , 1H), 2.65-2.61 (m, CH ₂ , 1H), 2.55-2.53 (m, CH ₂ , 1H), 2.09 (br, CH ₂ , 1H), 1.73-1.71 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.45-1.39 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (125 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 163.39, 161.45, 160.05, 158.36, 157.29, 154.18, 142.58, 137.13, 137.07, 134.25, 130.95, 130.88, 124.97, 116.40, 115.74, 115.57, 114.34, 114.17, 112.99, 111.62, 108.32, 74.07, 49.50, 45.13, 29.71, 28.26, 23.88; ESI-MS: <i>m/z</i> = 420 [M+1] ⁺
化合物 21	<i>N</i> ⁴ -甲基-5-(4-氟苯基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.96 (br, NH, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 8.52 (s, Ar-H, 1H), 7.80 (s, Ar-H, 1H), 7.44-7.41 (m, Ar-H, 2H), 7.31-7.28 (m, Ar-H, 2H), 6.77 (q, <i>J</i> = 4.6 Hz, NH, 1H), 4.40-4.35 (m, CH, 1H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2.0

		Hz, CH ₂ , 1H), 2.92 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.78-2.74 (m, CH ₂ , 1H), 2.63-2.59 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.49 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.07 (m, CH ₂ , 1H), 1.74-1.68 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.45-1.37 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 162.64, 160.70, 160.32, 158.24, 157.34, 153.92, 142.64, 134.18, 131.08, 131.02, 116.41, 115.89, 115.72, 112.87, 111.90, 108.22, 74.28, 49.80, 45.28, 29.89, 28.22, 24.21; ESI-MS: <i>m/z</i> = 420 [M+1] ⁺
化合物 22	<i>N</i> ⁴ -甲基-5-(2-氟苯基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.99 (br, NH, 1H), 8.55 (s, Ar-H, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 7.82 (s, Ar-H, 1H), 7.50-7.45 (m, Ar-H, 1H), 7.40-7.37 (m, Ar-H, 1H), 7.33-7.29 (m, Ar-H, 2H), 6.73 (q, <i>J</i> = 3.6 Hz, NH, 1H), 4.42-4.37 (m, CH, 1H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2.92 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.78-2.74 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.49 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.73-1.70 (m, CH ₂ , 1H), 1.64-1.57 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.38 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.92, 160.29, 158.97, 158.69, 157.33, 154.77, 142.58, 134.24, 132.09, 130.10, 130.03, 124.92, 122.03, 121.90, 116.38, 116.08, 115.91, 112.99, 108.40, 106.78, 74.30, 49.79, 45.28, 29.88, 28.15, 24.20; ESI-MS: <i>m/z</i> = 420 [M+1] ⁺
化合物 23	<i>N</i> ⁴ -甲基-5-(3-甲氧基苯基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.96 (br, NH, 1H), 8.54 (s, Ar-H, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 7.84 (s, Ar-H, 1H), 7.40-7.37 (m, Ar-H, 1H), 6.97-6.95 (m, Ar-H, 3H), 6.79 (q, <i>J</i> = 3.6 Hz, NH, 1H), 4.40-4.35 (m, CH, 1H), 3.81 (s, CH ₃ , 3H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1.6 Hz, CH ₂ , 1H), 2.94 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.74 (m, CH ₂ , 1H), 2.63-2.59 (m, CH ₂ , 1H), 2.54 (dd, <i>J</i> = 17.6 Hz, 2.4 Hz, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.74-1.68 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.37 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.14, 159.60, 158.16, 157.34, 153.81, 142.65,

		135.97, 134.17, 130.06, 120.92, 116.41, 114.06, 113.33, 112.85, 112.66, 108.19, 74.29, 55.01, 49.82, 45.29, 29.91, 28.26, 24.23; ESI-MS: $m/z = 432 [M+1]^+$
化合物 24	N^4 -甲基-5-(4-甲氧基苯基)- N^2 -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.92 (s, NH, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 2H), 7.77 (s, Ar-H, 1H), 7.32 (d, $J = 7.2$ Hz, Ar-H, 2H), 7.05 (d, $J = 7.2$ Hz, Ar-H, 2H), 6.68 (q, $J = 3.6$ Hz, NH, 1H), 4.40-4.35 (m, CH, 1H), 3.80 (s, CH ₃ , 3H), 3.15 (dd, $J = 9.6$ Hz, 1.6 Hz, CH ₂ , 1H), 2.92 (d, $J = 3.6$ Hz, CH ₃ , 3H), 2.78-2.74 (m, CH ₂ , 1H), 2.63-2.59 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.49 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.07 (m, CH ₂ , 1H), 1.74-1.68 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.45-1.37 (m, CH ₂ , 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 160.44, 158.74, 157.97, 157.35, 153.56, 142.72, 134.14, 130.07, 126.64, 116.64, 114.48, 112.74, 112.59, 108.09, 74.27, 55.15, 49.82, 45.29, 29.90, 28.25, 24.22; ESI-MS: $m/z = 432 [M+1]^+$
化合物 25	N^4 -甲基-5-(2,4-二甲氧基苯基)- N^2 -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.88 (s, NH, 1H), 8.55 (s, Ar-H, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 7.66 (s, Ar-H, 1H), 7.09 (d, $J = 6.8$ Hz, Ar-H, 1H), 6.67 (s, Ar-H, 1H), 6.62 (d, $J = 6.8$ Hz, Ar-H, 1H), 6.33 (q, $J = 3.6$ Hz, NH, 1H), 4.41-4.36 (m, CH, 1H), 3.82 (s, CH ₃ , 3H), 3.75 (s, CH ₃ , 3H), 3.16 (dd, $J = 9.6$ Hz, 1.6 Hz, CH ₂ , 1H), 2.90 (d, $J = 3.6$ Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.74 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.50 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.73-1.70 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.45-1.37 (m, CH ₂ , 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 160.74, 160.71, 158.25, 158.11, 157.37, 154.11, 142.85, 134.14, 131.90, 116.48, 115.27, 112.61, 109.92, 108.01, 105.31, 98.90, 74.20, 55.36, 55.27, 49.76, 45.25, 29.87, 28.16, 24.15; ESI-MS: $m/z = 462 [M+1]^+$
化合物 26	N^4 -甲基-5-(吡啶-3-基)- N^2 -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.00 (br, NH, 1H), 8.60-8.58 (m, Ar-H, 2H), 8.55 (s, Ar-H, 1H), 8.52 (s, Ar-H, 1H), 7.86 (s, Ar-H, 1H), 7.83-

		7.81 (m, Ar-H, 1H), 7.50-7.47 (m, Ar-H, 1H), 6.98 (q, $J = 3.6$ Hz, NH, 1H), 4.40-4.35 (m, CH, 1H), 3.16 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2.92 (d, $J = 3.6$ Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.75 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.49 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.75-1.69 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.38 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR(100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.37, 158.58, 157.32, 154.50, 149.46, 148.44, 142.54, 136.55, 134.22, 130.70, 123.84, 116.37, 113.01, 109.51, 108.36, 74.31, 49.81, 45.29, 29.90, 28.20, 24.22; ESI-MS: $m/z = 403$ [M+1] ⁺
化合物 27	<i>N</i> ⁴ -甲基-5-(吡啶-4-基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.06 (br, NH, 1H), 8.64 (d, $J = 4.8$ Hz, Ar-H, 2H), 8.55 (s, Ar-H, 1H), 8.50 (s, Ar-H, 1H), 7.94 (s, Ar-H, 1H), 7.46 (d, $J = 4.8$ Hz, Ar-H, 2H), 7.06 (q, $J = 3.6$ Hz, NH, 1H), 4.41-4.36 (m, CH, 1H), 3.16 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2.94 (d, $J = 3.6$ Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.75 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.55-2.51 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.73-1.71 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.39 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.30, 159.20, 157.80, 155.17, 150.59, 143.14, 142.91, 134.78, 123.90, 116.85, 113.68, 110.59, 109.00, 74.78, 50.26, 45.77, 30.37, 28.76, 24.68; ESI-MS: $m/z = 403$ [M+1] ⁺
化合物 28	<i>N</i> ⁴ -甲基-5-(噻吩-2-基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.05 (br, NH, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 8.51 (s, Ar-H, 1H), 7.96 (s, Ar-H, 1H), 7.63 (d, $J = 4.0$ Hz, Ar-H, 1H), 7.22-7.19 (m, Ar-H, 2H), 6.95 (q, $J = 3.6$ Hz, NH, 1H), 4.41-4.37 (m, CH, 1H), 3.16 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2.97 (d, $J = 3.6$ Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.75 (m, CH ₂ , 1H), 2.63-2.59 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.49 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.08 (m, CH ₂ , 1H), 1.73-1.70 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.38 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.12, 158.32, 157.34, 154.46,

		142.45, 135.46, 134.25, 128.11, 126.62, 126.02, 116.40, 113.09, 108.40, 105.78, 74.29, 49.83, 45.32, 29.93, 28.39, 24.26; ESI-MS: $m/z = 408$ $[M+1]^+$
化合物 29	N^1 -甲基-5-(呋喃-2-基)- N^2 -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.07 (br, NH, 1H), 8.53 (d, $J = 1.6$ Hz, Ar-H, 1H), 8.48 (d, $J = 1.6$ Hz, Ar-H, 1H), 8.25 (s, Ar-H, 1H), 7.75 (s, Ar-H, 1H), 7.07 (q, $J = 3.6$ Hz, NH, 1H), 6.77 (d, $J = 2.8$ Hz, Ar-H, 1H), 6.63-6.62 (m, Ar-H, 1H), 4.41-4.37 (m, CH, 1H), 3.16 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.0 Hz, CH_2 , 1H), 3.04 (d, $J = 3.6$ Hz, CH_3 , 3H), 2.80-2.76 (m, CH_2 , 1H), 2.64-2.60 (m, CH_2 , 1H), 2.55-2.53 (m, CH_2 , 1H), 2.11-2.08 (m, CH_2 , 1H), 1.75-1.69 (m, CH_2 , 1H), 1.64-1.57 (m, CH_2 , 1H), 1.47-1.39 (m, CH_2 , 1H); ESI-MS: $m/z = 392$ $[M+1]^+$
化合物 30	N^1 -甲基-5-(5-氯-呋喃-2-基)- N^2 -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.07 (br, NH, 1H), 8.53 (d, $J = 1.6$ Hz, Ar-H, 1H), 8.48 (d, $J = 1.6$ Hz, Ar-H, 1H), 8.25 (s, Ar-H, 1H), 7.75 (s, Ar-H, 1H), 7.07 (q, $J = 3.6$ Hz, NH, 1H), 6.77 (d, $J = 2.8$ Hz, Ar-H, 1H), 6.63-6.62 (m, Ar-H, 1H), 4.41-4.37 (m, CH, 1H), 3.16 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.0 Hz, CH_2 , 1H), 3.04 (d, $J = 3.6$ Hz, CH_3 , 3H), 2.80-2.76 (m, CH_2 , 1H), 2.64-2.60 (m, CH_2 , 1H), 2.55-2.53 (m, CH_2 , 1H), 2.11-2.08 (m, CH_2 , 1H), 1.75-1.69 (m, CH_2 , 1H), 1.64-1.57 (m, CH_2 , 1H), 1.47-1.39 (m, CH_2 , 1H); ESI-MS: $m/z = 426$ $[M+1]^+$
化合物 31	N^1 -甲基-5-(5-甲氧羰基噻吩-2-基)- N^2 -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.10 (br, NH, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 8.46 (s, Ar-H, 1H), 8.03 (s, Ar-H, 1H), 7.83 (d, $J = 3.2$ Hz, Ar-H, 1H), 7.29 (d, $J = 2.8$ Hz, Ar-H, 1H), 7.12 (q, $J = 3.2$ Hz, NH, 1H), 4.39-4.36 (m, CH, 1H), 3.86 (s, CH_3 , 3H), 3.17 (dd, $J = 9.6$ Hz, 1.6 Hz, CH_2 , 2H), 2.97 (d, $J = 3.2$ Hz, CH_3 , 3H), 2.80-2.77 (m, CH_2 , 1H), 2.65-2.61 (m, CH_2 , 1H), 2.10-2.08 (m, CH_2 , 1H), 1.74-1.71 (m, CH_2 , 1H), 1.64-1.57 (m, CH_2 , 1H), 1.47-1.39 (m, CH_2 , 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 161.67, 159.83, 158.71, 157.26, 155.02, 143.51, 142.20, 134.40, 131.32,

		127.40, 116.34, 113.37, 108.61, 104.83, 74.25, 52.23, 49.76, 45.30, 29.88, 28.40, 24.17. ESI-MS: $m/z = 466 [M+1]^+$
--	--	--

表 1-3

化合物编号	化合物名称	核磁及质谱数据
中间体 2-36	(<i>R</i>)-2-氰基-5-溴-3-(<i>N</i> -叔丁氧羰基吡咯-3-氧基)吡啶	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.48 (d, $J = 2.0$ Hz, Ar-H, 1H), 8.29 (s, Ar-H, 1H), 5.32 (br, CH, 1H), 3.62-3.55 (m, CH, 1H), 3.49-3.44 (m, CH_2 , 2H), 3.39-3.33 (m, CH_2 , 1H), 2.21-2.16 (m, CH_2 , 1H), 2.13-2.09 (m, CH_2 , 1H), 1.41 (s, $\text{CH}_3 \times 3$, 9H); ESI-MS: $m/z = 368 [M+1]^+$
中间体 2-37	(<i>S</i>)-2-氰基-5-溴-3-(<i>N</i> -叔丁氧羰基吡咯-3-氧基)吡啶	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.48 (d, $J = 2.0$ Hz, Ar-H, 1H), 8.29 (s, Ar-H, 1H), 5.32 (br, CH, 1H), 3.62-3.55 (m, CH, 1H), 3.49-3.44 (m, CH_2 , 2H), 3.39-3.33 (m, CH_2 , 1H), 2.21-2.16 (m, CH_2 , 1H), 2.13-2.09 (m, CH_2 , 1H), 1.41 (s, $\text{CH}_3 \times 3$, 9H); ESI-MS: $m/z = 368 [M+1]^+$
中间体 2-38	2-氰基-5-溴-3-(<i>N</i> -叔丁氧羰基哌啶-4-氧基)吡啶	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.34 (s, Ar-H, 1H), 7.51 (s, Ar-H, 1H), 4.66-4.62 (m, CH, 1H), 3.69-3.63 (m, CH_2 , 2H), 3.52-3.46 (m, CH_2 , 2H), 1.99-1.92 (m, CH_2 , 2H), 1.90-1.82 (m, CH_2 , 2H), 1.47 (s, $\text{CH}_3 \times 3$, 9H); ESI-MS: $m/z = 382 [M+1]^+$
中间体 2-39	2-氰基-5-溴-3-(2-二甲氨基)乙氧基吡啶	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, Ar-H, 1H), 7.49 (s, Ar-H, 1H), 4.16 (t, $J = 7.0$ Hz, CH_2 , 2H), 2.78 (t, $J = 7.0$ Hz, CH_2 , 2H), 2.31 (s, $\text{CH}_3 \times 2$, 6H); ESI-MS: $m/z = 270 [M+1]^+$
中间体 2-40	(<i>R</i>)-2-氰基-5-溴-3-(1-(二甲氨基)丙基-2-氧基)吡啶	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (s, Ar-H, 1H), 7.62 (s, Ar-H, 1H), 4.62-4.55 (m, CH, 1H), 2.76-2.71 (m, CH_2 , 1H), 2.54-2.49 (m, CH_2 , 1H), 2.31 (s, $\text{CH}_3 \times 2$, 6H), 1.40 (d, $J = 8.0$ Hz, CH_3 , 3H); ESI-MS: $m/z = 284 [M+1]^+$
中间体 2-41	(<i>S</i>)-2-氰基-5-溴-3-(1-(二甲氨基)丙基-2-氧基)吡啶	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (s, Ar-H, 1H), 7.62 (s, Ar-H, 1H), 4.62-4.55 (m, CH, 1H), 2.76-2.71 (m, CH_2 , 1H), 2.54-2.49 (m, CH_2 , 1H), 2.31 (s, $\text{CH}_3 \times 2$, 6H), 1.40 (d, $J = 8.0$ Hz, CH_3 , 3H); ESI-MS: $m/z = 284 [M+1]^+$

中间体 2-42	2-氰基-5-溴-3-(<i>N</i> -甲基哌啶-4-氧基)吡啶	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 8.44 (s, Ar-H, 1H), 8.28 (s, Ar-H, 1H), 4.81-4.78 (m, CH, 1H), 2.57 (br, CH ₂ , 2H), 2.32-2.28 (m, CH ₂ , 2H), 2.21 (s, CH ₃ , 3H), 1.96-1.92 (m, CH ₂ , 2H), 1.75-1.69 (m, CH ₂ , 2H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 296 [M+1] ⁺
----------	-------------------------------------	--

表 1-4

化合物编号	化合物名称	核磁及质谱数据
化合物 34	<i>N</i> ¹ -甲基-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(哌啶-4-甲基)氧基吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.96 (br, NH, 1H), 8.60 (s, Ar-H, 1H), 8.42 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.89 (s, Ar-H, 1H), 7.62 (s, Ar-H, 1H), 6.71 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, NH, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, CH ₂ , 2H), 3.89 (s, CH ₃ , 3H), 2.99-2.96 (m, CH ₂ , 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, CH ₃ , 3H), 2.52-2.47 (m, CH ₂ , 2H), 1.89-1.86 (m, CH, 1H), 1.71-1.68 (m, CH ₂ , 2H), 1.22-1.12 (m, CH ₂ , 2H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 420 [M+1] ⁺
化合物 35	(<i>R</i>)- <i>N</i> ¹ -甲基-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.91 (s, NH, 1H), 8.52 (s, Ar-H, 1H), 8.51 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.61 (s, Ar-H, 1H), 6.73 (q, <i>J</i> = 4.0 Hz, NH, 1H), 4.40-4.35 (m, CH, 1H), 3.89 (s, CH ₃ , 3H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2.95 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.75 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.51 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.07 (m, CH ₂ , 1H), 1.75-1.69 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.38 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.27, 157.75, 157.37, 153.08, 142.73, 137.65, 134.13, 129.42, 116.48, 113.78, 112.70, 108.03, 104.51, 74.25, 49.80, 45.30, 38.65, 29.90, 28.28, 24.20; ESI-MS: <i>m/z</i> = 406 [M+1] ⁺
化合物 36	(<i>S</i>)- <i>N</i> ¹ -甲基-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.91 (s, NH, 1H), 8.52 (s, Ar-H, 1H), 8.51 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.61 (s, Ar-H, 1H), 6.73 (q, <i>J</i> = 4.0 Hz, NH, 1H), 4.40-4.35 (m, CH, 1H), 3.89 (s, CH ₃ , 3H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz,

		2.0 Hz, CH ₂ , 1H), 2.95 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, CH ₃ , 3H), 2.79-2.75 (m, CH ₂ , 1H), 2.64-2.60 (m, CH ₂ , 1H), 2.54-2.51 (m, CH ₂ , 1H), 2.11-2.07 (m, CH ₂ , 1H), 1.75-1.69 (m, CH ₂ , 1H), 1.63-1.56 (m, CH ₂ , 1H), 1.46-1.38 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.27, 157.75, 157.37, 153.08, 142.73, 137.65, 134.13, 129.42, 116.48, 113.78, 112.70, 108.03, 104.51, 74.25, 49.80, 45.30, 38.65, 29.90, 28.28, 24.20; ESI-MS: <i>m/z</i> = 406 [M+1] ⁺
化合物 37	(<i>R</i>)- <i>N</i> ⁴ -甲基-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(吡咯-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.92 (br, NH, 1H), 8.60 (s, Ar-H, 1H), 8.39 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 2H), 7.62 (s, Ar-H, 1H), 6.72 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, NH, 1H), 4.96 (br, CH, 1H), 3.89 (s, CH ₃ , 3H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 12.4 Hz, 5.2 Hz, CH ₂ , 1H), 2.94-2.93 (m, CH ₂ , 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, CH ₃ , 3H), 2.83-2.79 (m, CH ₂ , 1H), 2.10-2.02 (m, CH ₂ , 1H), 1.87-1.84 (m, CH ₂ , 1H); ¹³ C NMR (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.28, 157.72, 157.58, 152.97, 142.66, 137.65, 133.79, 129.43, 116.48, 113.76, 112.41, 107.91, 104.64, 80.01, 52.80, 45.48, 38.66, 33.25, 28.15; ESI-MS: <i>m/z</i> = 392 [M+1] ⁺
化合物 38	(<i>S</i>)- <i>N</i> ⁴ -甲基-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(吡咯-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.92 (br, NH, 1H), 8.60 (s, Ar-H, 1H), 8.39 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 2H), 7.62 (s, Ar-H, 1H), 6.72 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, NH, 1H), 4.96 (br, CH, 1H), 3.89 (s, CH ₃ , 3H), 3.16 (dd, <i>J</i> = 12.4 Hz, 5.2 Hz, CH ₂ , 1H), 2.94-2.93 (m, CH ₂ , 2H), 2.92 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, CH ₃ , 3H), 2.83-2.79 (m, CH ₂ , 1H), 2.10-2.02 (m, CH ₂ , 1H), 1.87-1.84 (m, CH ₂ , 1H); ESI-MS: <i>m/z</i> = 392 [M+1] ⁺
化合物 39	<i>N</i> ⁴ -甲基-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(哌啶-4-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.90 (s, NH, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 8.47 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.61 (s, Ar-H, 1H), 6.73 (q, <i>J</i> = 4.8 Hz, NH, 1H), 4.58-4.54 (m, CH, 1H), 3.88 (s, CH ₃ , 3H), 3.00-2.96 (m, CH ₂ , 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, CH ₃ , 3H), 2.58-2.53 (m,

		CH ₂ , 2H), 1.96-1.92 (m, CH ₂ , 2H), 1.61-1.53 (m, CH ₂ , 2H); ESI-MS: $m/z = 406 [M+1]^+$
化合物 40	<i>N</i> ⁴ -甲基-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(2-二甲氨基乙氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.96 (s, NH, 1H), 8.56 (s, Ar-H, 1H), 8.48 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.61 (s, Ar-H, 1H), 6.73 (q, $J = 4.4$ Hz, NH, 1H), 4.24 (t, $J = 5.6$ Hz, CH ₂ , 2H), 3.88 (s, CH ₃ , 3H), 2.94 (d, $J = 4.8$ Hz, CH ₃ , 3H), 2.72 (t, $J = 5.6$ Hz, CH ₂ , 2H), 2.25 (s, CH ₃ × 2, 6H); ¹³ C NMR(100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 160.22, 158.43, 157.73, 153.05, 142.82, 137.60, 133.83, 129.37, 116.42, 113.77, 111.72, 106.92, 104.53, 66.99, 57.06, 45.54, 38.63, 28.17; ESI-MS: $m/z = 394 [M+1]^+$
化合物 41	(<i>R</i>)- <i>N</i> ⁴ -甲基-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(1-二甲氨基丙基-2-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.94 (s, NH, 1H), 8.54 (s, Ar-H, 2H), 7.92 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 1H), 7.63 (s, Ar-H, 1H), 6.74 (q, $J = 4.4$ Hz, NH, 1H), 4.69-4.65 (m, CH, 1H), 3.91 (s, CH ₃ , 3H), 2.96 (d, $J = 4.4$ Hz, CH ₃ , 3H), 2.63-2.58 (m, CH ₂ , 1H), 2.53-2.48 (m, CH ₂ , 1H), 2.24 (s, CH ₃ × 2, 6H), 1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: $m/z = 408 [M+1]^+$
化合物 42	(<i>S</i>)- <i>N</i> ⁴ -甲基-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(1-二甲氨基丙基-2-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.94 (s, NH, 1H), 8.54 (s, Ar-H, 2H), 7.92 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.63 (s, Ar-H, 1H), 6.73 (q, $J = 4.4$ Hz, NH, 1H), 4.69-4.65 (m, CH, 1H), 3.90 (s, CH ₃ , 3H), 2.95 (d, $J = 4.4$ Hz, CH ₃ , 3H), 2.62-2.58 (m, CH ₂ , 1H), 2.51-2.48 (m, CH ₂ , 1H), 2.24 (s, CH ₃ × 2, 6H), 1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, CH ₃ , 3H); ESI-MS: $m/z = 408 [M+1]^+$
化合物 43	<i>N</i> ⁴ -甲基-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)- <i>N</i> ² -(2-氰基-3-(<i>N</i> -甲基哌啶-4-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.91 (s, NH, 1H), 8.53 (s, Ar-H, 1H), 8.47 (s, Ar-H, 1H), 7.91 (s, Ar-H, 1H), 7.90 (s, Ar-H, 1H), 7.62 (s, Ar-H, 1H), 6.73 (q, $J = 4.4$ Hz, NH, 1H), 4.54 (br, CH, 1H), 3.89 (s, CH ₃ , 3H), 2.94 (d, $J = 4.0$ Hz, CH ₃ , 3H), 2.58 (br, CH ₂ , 2H), 2.22 (br, CH ₂ , 2H), 2.19 (s, CH ₃ , 3H), 1.97 (br, CH ₂ , 2H), 1.77 (br, CH ₂ , 2H); ESI-MS: $m/z = 420 [M+1]^+$

本发明公开的化合物的 Chk1 抑制作用

以 Staurosporine 为阳性对照, 采用 ADP-Glo 试剂盒评价 Chk1 酶抑制活性(IC₅₀)。化合物作用于 Chk1 蛋白激酶, 抑制其磷酸化底物 Cdc25C, 磷酸化过程需消耗 ATP, 反应结束后利用 ADP-Glo™ Reagent 消耗掉剩余 ATP, 反应过程中所产生的 ADP 可被 ADP-Glo Detection Reagent 转化为 ATP, ATP 可作为 Ultra-Glo™ 荧光素酶催化反应的底物, 产生光信号。将待测化合物溶于 DMSO 中制成 10 mM 的储备液, 并按一定比例稀释至 12 个不同浓度以备测试。于 384 孔板中, 每孔加入待测化合物 1 μL, 2.5X Chk1 激酶 2 μL, 对照组加入 1X 缓冲液 2 μL, 室温下孵育 10 min, 加入 2.5X 底物 2 μL, 在 37° C 下孵育 1 h, 加入 ADP-Glo™ Reagent 5 μL 终止反应, 在 37° C 下孵育 1 h。加入 ADP-Glo Detection Reagent 10 μL, 在 37° C 下孵育 30 min, 并且每个样品设置三个平行孔, 采用 luminescence 荧光检测酶标仪测定吸光度, 利用 GraphPad Prism 5 软件处理数据, 计算 IC₅₀ 值。

本发明公开的化合物对 Chk1 激酶的抑制活性

表 2 化合物对 Chk1 激酶的 IC₅₀(μM)

Compd.	Chk1 (IC ₅₀ , nM)	Compd.	Chk1 (IC ₅₀ , μM)
1	>10μM	24	6
2	>10μM	25	12
3	>10μM	26	9.5
4	>10μM	27	78.5
5	>10μM	28	9.2
6	>10μM	29	4.7
7	>10μM	30	387.7
8	>10μM	31	14.2
9	4.7	32	6.9
10	16	33	4.8
11	14	34	0.6
12	7.8	35	6.8
13	5.1	36	5.3
14	49	37	1.0
15	25	38	893.8
16	1.9	39	17.0
17	8.8	40	0.4
18	1.8	41	8.6
19	50	42	1.1
20	>10μM	43	12
21	>10μM	44	0.7
22	>10μM	45	<1μM

23	>10 μ M	46	<1 μ M
47	<1 μ M	48	<1 μ M
49	<1 μ M	50	<1 μ M
Staurosporine	1.2		

从表中数据可以看出，大部分化合物是 Chk1 蛋白激酶的高效抑制剂，有 24 个化合物的 Chk1 抑制活性与阳性化合物 Staurosporine 相当，5 个化合物优于阳性对照 Staurosporine。因此，本发明所涉及的可用作 Chk1 抑制剂的 2-取代嘧啶类衍生物具有广阔的抗肿瘤应用前景。

本发明公开的化合物对各种肿瘤细胞的增殖抑制活性

细胞株：人多发性骨髓瘤细胞 RPMI 8226、人套细胞淋巴瘤细胞 Mino、Jeko-1、人淋巴瘤细胞 Romas、人急性单核细胞白血病细胞 MV-4-11、人乳腺癌细胞 MCF-7、人肺癌细胞 A549、人前列腺癌细胞 LnCAP、人胃癌细胞 BGC-823、人结肠癌细胞 HCT116、Colo205、人卵巢癌细胞 OVCAR-8 实验方法：MTS 法测定化合物对不同的肿瘤细胞株的体外增殖抑制活性 (IC₅₀)。

将处于对数生长期的细胞用胰酶消化，计数，以 1×10^4 细胞/孔的密度接种在 96 孔板中，每孔 100 μ L，置于含 5% CO₂ 的 37 $^{\circ}$ C 培养箱中过夜培养，每一化合物设六个浓度梯度，每一浓度设三组复孔，加入后，培养 72 小时，加入 20 μ L MTS。37 $^{\circ}$ C 下孵育 2 小时后，用 SpectraMAX 340 酶标仪测 490 nm (L1) 下的光吸收值，参考波长 690 nm (L2)，将 (L1-L2) 值对抑制剂的不同浓度作图，经公式拟合得半数抑制浓度 IC₅₀。

表 3-1 化合物对各肿瘤细胞株的增殖抑制作用

Cpd.	IC ₅₀ (μ M) ^a				
	RPMI8226	Mino	Romas	Jeko-1	MV-4-11
9	3.339	0.708	0.536	0.342	0.044
12	3.597	0.608	0.401	0.253	0.035
13	NT ^b	NT ^b	NT ^b	NT ^b	0.035
16	NT ^b	NT ^b	NT ^b	NT ^b	0.107
17	3.290	0.495	0.348	0.117	0.050
18	NT ^b	NT ^b	NT ^b	NT ^b	0.036
29	2.543	0.157	0.126	0.039	0.039
32	8.175	0.859	0.789	0.189	0.064

33	NT ^b	NT ^b	NT ^b	NT ^b	0.040
34	NT ^b	NT ^b	NT ^b	NT ^b	0.044
35	1.273	0.647	0.356	0.339	0.053
36	2.493	0.956	0.649	0.548	0.072
37	1.578	0.419	0.292	0.103	0.022
40	3.781	0.923	0.874	0.309	0.101
41	0.945	0.473	0.119	0.094	0.034
42	0.814	0.227	0.218	0.137	0.092
44	0.448	0.128	0.117	0.084	0.023

表 3-2

Cpd.	IC ₅₀ (μ M) ^a						
	MCF-7	A549	LnCAP	BGC-823	HCT116	OVCAR-8	Colo205
9	1.234	3.714	9.145	> 10	5.217	0.513	2.843
12	2.541	2.962	7.860	9.10.2	4.110	0.274	3.741
13	NT ^b	1.843	6.779	8.130	4.556	0.662	0.947
16	NT ^b	3.474	8.776	> 10	3.990	1.527	2.013
17	NT ^b	4.238	> 10	> 10	1.896	0.220	0.878
18	NT ^b	3.172	6.998	7.113	1.774	2.136	1.009
29	2.178	2.183	> 10	> 10	1.225	0.329	0.624
32	NT ^b	5.170	5.996	7.642	4.183	NT ^b	NT ^b
33	NT ^b	3.165	5.102	6.183	2.845	NT ^b	NT ^b
34	NT ^b	3.192	4.628	> 10	1.779	2.110	3.760
35	1.008	2.162	2.173	4.810	0.980	0.789	0.663

36	NT ^b	5.741	4.892	NT ^b	2.547	4.178	2.180
37	0.945	1.784	0.921	3.175	0.884	1.230	3.147
40	NT ^b	3.512	7.164	NT ^b	2.184	2.942	5.160
41	1.009	2.173	2.620	5.170	1.312	1.187	0.993
42	NT ^b	> 10	5.742	NT ^b	4.189	2.174	1.032
44	1.134	3.761	2.146	3.569	1.208	5.784	2.177

^a IC₅₀: 三次实验平均值; ^b 未测。

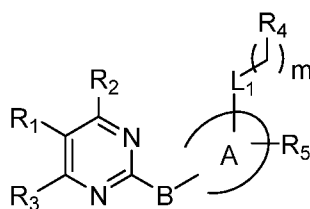
本发明公开的化合物与其他药物联用活性

MV 4-11 细胞以 5000/孔接种至 96 孔板。联用时, 药物按两药 IC₅₀ 之比确定药物的配比, 各药浓度选择范围为 IC₂₀~IC₈₀ (或者 1/8, 1/4, 1/2, 1, 2 and 4 of IC₅₀)。72 小时后, 加入 MTS 试剂检测细胞活力, 以未加药组为 100% 计算出抑制率 Fa。采用 Chou-Talalay method 将抑制率 Fa 及相应药物浓度输入 CompuSyn 软件进行分析, 得出单一浓度药物联用 CI 值及 Fa-CI 曲线。CI (combination index) 的计算公式是 $CI = DA/IC_{X,A} + DB/IC_{X,B}$ (A, B 代表两种不同药物, IC_{X,A} 和 IC_{X,B} 是两种药物单独使用时生长抑制率达 X 时的药物浓度, DA 和 DB 是两药联用时生长抑制率达 X 时两种药物的浓度)。结果见图 1。图中: CHK1 抑制剂 (35); FLT3 抑制剂 Crenolanib(Cre)、Quizartinib(Qui); Akt 抑制剂 GSK2141795(GSK); CI= 联用指数, 根据 Soriano 等的判断方法, $0.9 \leq CI \leq 1.1$ 为叠加作用, $0.8 \leq CI < 0.9$ 为低度协同作用, $0.6 \leq CI < 0.8$ 为中度协同作用, $0.4 \leq CI < 0.6$ 为高度协同作用, $0.2 \leq CI < 0.4$ 为强协同作用。

权利要求书

49


1. 一种 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物，其特征在于，具有通式 I 的结构：

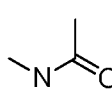
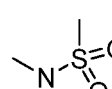
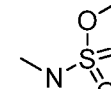
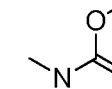
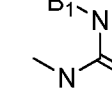


I

及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

环 A 选自取代或无取代的包含 1~3 个选自 O、N 和 S 的五元或六元杂环芳基，所述取

代的取代基选自  和 R₅ 基团；

B 选自 -NH、、、、、，其中 B₁ 选自 H、C₁₋₄

烷基、卤代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代的 C₁₋₄ 烷氧基；

R₁ 选自卤原子、C₁₋₆ 烷基、卤代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、卤代的 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 羟基取代的烯基、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 羟基取代的炔基、无取代或取代的五元或六元芳环或芳杂环，所述的芳杂环包含 1~3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，取代为单取代、双取代或三取代，所述的取代基选自 R_a 基团；

R_a 任选自 H、卤素、硝基、氰基、C₁₋₃ 烷基、卤代的 C₁₋₃ 烷基、-C(=O)OR_b、-C(=O)NHR_b、-NHR_b、-OR_b、-NHCOR_b；R_b 任选自 H、C₁₋₃ 烷基、卤代的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基胺基；

R₂ 选自 H、-NHR_c、-N(R_c)₂、-OR_c、-SR_c；R_c 选自 C₁₋₇ 烷基、卤代的 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 羟烷基、C₁₋₇ 胺烷基；

R₃ 选自卤素、硝基、氰基、C₁₋₃ 烷基、卤代的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 胺基、卤代的 C₁₋₃ 胺基；

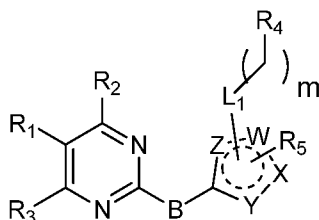
L₁ 选自 O、S、NH 或缺失；

m=0~2；

R₄ 选自 C₁₋₇ 烷基、卤代的 C₁₋₇ 烷基、羟基取代的 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 胺基、卤代的 C₁₋₇ 胺基、C₁₋₇ 烷氧基、卤代的 C₁₋₇ 烷氧基、五元~八元含氮脂杂环；

R₅ 选自卤素、硝基、氰基、三氟甲基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、酰胺基、取代烷基酰胺。

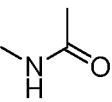
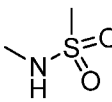
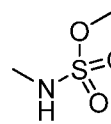
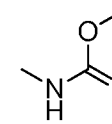
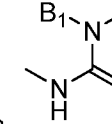
2. 根据权利要求 1 所述的一种 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物，其特征在于，所述的化合物具有通式 II 的结构：



II

及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

W、X、Y 和 Z 相同或不同，分别独立选自 N、C 和 O；

B 选自 -NH、、、、、，其中 B₁ 选自 H、C₁₋₄

烷基、卤代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代的 C₁₋₄ 烷氧基；

R₁ 选自卤原子、C₁₋₆ 烷基、卤代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、卤代的 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 羟基取代的烯基、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 羟基取代的炔基、无取代或取代的五元或六元芳环或芳杂环，所述的芳杂环包含 1~3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，取代为单取代、双取代或三取代，所述的取代基选自 R_a 基团；

R_a 任选自 H、卤素、硝基、氰基、C₁₋₃ 烷基、卤代的 C₁₋₃ 烷基、-C(=O)OR_b、-C(=O)NHR_b、-NHR_b、-OR_b、-NHCOR_b；R_b 任选自 H、C₁₋₃ 烷基、卤代的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基胺基；

R₂ 选自 H、-NHR_c、-N(R_c)₂、-OR_c、-SR_c；R_c 选自 C₁₋₇ 烷基、卤代的 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 羟烷基、C₁₋₇ 烷基胺基、C₁₋₇ 烷氧基；

R₃ 选自卤素、硝基、氰基、C₁₋₃ 烷基、卤代的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、卤代的 C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基胺基、卤代的 C₁₋₃ 烷基胺基；

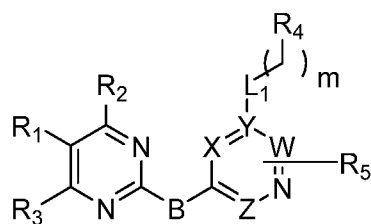
L₁ 选自 O、S、NH 或者缺失；

m=0~2；

R₄ 选自 H、C₁₋₇ 烷基、卤代的 C₁₋₇ 烷基、羟基取代的 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷基胺基、卤代的 C₁₋₇ 烷基胺基、C₁₋₇ 烷氧基、卤代的 C₁₋₇ 烷氧基、五元~八元含氮脂杂环；

R₅ 选自卤素、硝基、氰基、三氟甲基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、酰胺基、取代烷基酰胺。

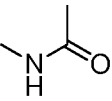
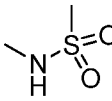
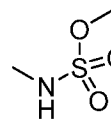
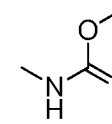
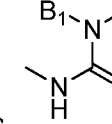
3. 根据权利要求 1 所述的一种 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物，其特征在于，所述的化合物具有通式 III 的结构：



III

及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

W、X、Y 和 Z 相同或不同，分别独立选自 N 或 C；

B 选自 -NH、、、、、，其中 B₁ 选自 H、C₁₋₄

烷基、卤代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤代的 C₁₋₄ 烷氧基；

R_1 选自卤原子、 C_{1-6} 烷基、卤代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代的 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 羟基取代的烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基取代的炔基、无取代或取代的五元或六元芳环或芳杂环，所述的芳杂环包含 1~3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，取代为单取代、双取代或三取代，所述的取代基选自 R_a 基团；

R_a 任选自 H、卤素、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代的 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NHR_b$ 、 $-NHR_b$ 、 $-OR_b$ 、 $-NHCOR_b$ ； R_b 任选自 H、 C_{1-3} 烷基、卤代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基胺基；

R_2 选自 H、 $-NHR_c$ 、 $-N(R_c)_2$ 、 $-OR_c$ 、 $-SR_c$ ； R_c 选自 C_{1-7} 烷基、卤代的 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 羟烷基、 C_{1-7} 烷基胺基、 C_{1-7} 烷氧基；

R_3 选自卤素、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基胺基、卤代的 C_{1-3} 烷基胺基；

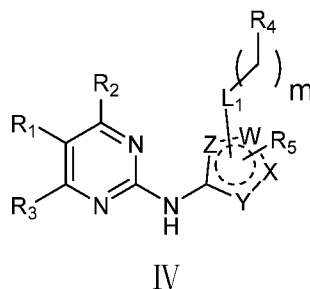
L_1 选自 O、S、NH 或者缺失；

$m=0\sim 2$ ；

R_4 选自 H、 C_{1-7} 烷基、卤代的 C_{1-7} 烷基、羟基取代的 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基胺基、卤代的 C_{1-7} 烷基胺基、 C_{1-7} 烷氧基、卤代的 C_{1-7} 烷氧基、五元~八元含氮脂杂环；

R_5 选自卤素、硝基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、酰胺基、取代烷基酰胺。

4. 根据权利要求 1 所述的一种 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物，其特征在于，所述的化合物具有通式 IV 的结构：



及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

W、X、Y 和 Z 相同或不同，分别独立选自 N、C 和 O；

R_1 选自卤原子、 C_{1-6} 烷基、卤代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代的 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 羟基取代的烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基取代的炔基、无取代或取代的五元或六元芳环或芳杂环，所述的芳杂环包含 1~3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，取代为单取代、双取代或三取代，所述的取代基选自 R_a 基团；

R_a 任选自 H、卤素、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代的 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NHR_b$ 、 $-NHR_b$ 、 $-OR_b$ 、 $-NHCOR_b$ ； R_b 任选自 H、 C_{1-3} 烷基、卤代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基胺基；

R_2 选自 H、 $-NHR_c$ 、 $-N(R_c)_2$ 、 $-OR_c$ 、 $-SR_c$ ； R_c 选自 C_{1-7} 烷基、卤代的 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 羟烷基、 C_{1-7} 烷基胺基、 C_{1-7} 烷氧基；

R_3 选自卤素、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基胺基、卤代的 C_{1-3} 烷基胺基；

L_1 选自 O、S、NH 或者缺失；

$m=0\sim 2$ ；

R_4 选自 H、 C_{1-7} 烷基、卤代的 C_{1-7} 烷基、羟基取代的 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷胺基、卤代的 C_{1-7} 烷胺基、 C_{1-7} 烷氧基、卤代的 C_{1-7} 烷氧基、五元~八元含氮脂杂环；

R_5 选自卤素、硝基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、酰胺基、取代烷基酰胺。

5. 根据权利要求 4 所述的 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物，其特征在于，所述的化合物选自：

N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)- N^2 -(1-甲基-5-(哌啶-4-氧基)吡啶-3-基)-2,4-二氨基嘧啶

N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)- N^2 -(3-(哌啶-4-氧基)异恶唑-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

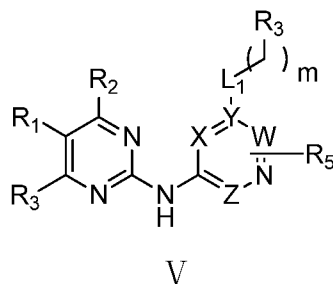
N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)- N^2 -(1-甲基-2-(哌啶-4-氧基)咪唑-4-基)-2,4-二氨基嘧啶

N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)- N^2 -(2-(哌啶-4-氧基)异噻唑-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)- N^2 -(2-(哌啶-4-氧基)-4,5-2*H*-恶唑啉-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

N^4 -甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)- N^2 -(2-(哌啶-4-氧基)噻唑-5-基)-2,4-二氨基嘧啶。

6. 根据权利要求 3 所述的 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物，其特征在于，所述的化合物具有通式 V 的结构：



及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

W、X、Y 和 Z 相同或不同，分别独立选自 N 或 C；

R_1 选自卤原子、 C_{1-6} 烷基、卤代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤代的 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 羟基取代的烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 羟基取代的炔基、无取代或取代的五元或六元芳环或芳杂环，所述的芳杂环包含 1~3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，取代为单取代、双取代或三取代，所述的取代基选自 R_a 基团；

R_a 任选自 H、卤素、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代的 C_{1-3} 烷基、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-C(=O)NHR_b$ 、 $-NHR_b$ 、 $-OR_b$ 、 $-NHCOR_b$ ； R_b 任选自 H、 C_{1-3} 烷基、卤代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-7} 烷胺基；

R_2 选自 H、 $-NHR_c$ 、 $-N(R_c)_2$ 、 $-OR_c$ 、 $-SR_c$ ； R_c 选自 C_{1-7} 烷基、卤代的 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 羟烷基、 C_{1-7} 烷胺基、 C_{1-7} 烷氧基；

R_3 选自卤素、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、卤代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤代的 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷胺基、卤代的 C_{1-3} 烷胺基；

L_1 选自 O、S、NH 或者缺失；

$m=0\sim 2$ ；

R_4 选自 H、 C_{1-7} 烷基、卤代的 C_{1-7} 烷基、羟基取代的 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷胺基、卤代的 C_{1-7} 烷胺基、 C_{1-7} 烷氧基、卤代的 C_{1-7} 烷氧基、五元~八元含氮脂杂环；

R_5 选自卤素、硝基、氰基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、酰胺基、取代烷基酰胺。

7. 根据权利要求 6 所述的 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物，其特征在于，所述的化合物为：

5-苯基-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 5-(3-氟苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 5-(4-氟苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 5-(3-甲氧基苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 5-(4-甲氧基苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 5-(吡啶-3-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 5-(吡啶-4-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 5-(噻吩-2-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 5-(呋喃-2-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 5-三氟甲基-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 (*R*)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 (*S*)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 4-甲氧基-5-(3-氟苯基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-4-甲基)氧基吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 4-甲氧基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-4-甲基)氧基吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 4-甲氧基-5-(3-氟苯基)-*N*-(2-氰基-3-(2-二甲氨基乙氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 4-甲氧基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*-(2-氰基-3-(2-二甲氨基乙氧基)吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
 4-甲氧基-5-三氟甲基-*N*-(2-氰基-3-(哌啶-4-甲基)氧基吡啶-5-基)-2-氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-苯基-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(3-氟苯基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(4-氟苯基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(2-氟苯基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(3-甲氧基苯基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(4-甲氧基苯基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(2,4-二甲氧基苯基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(吡啶-3-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(噻吩-2-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(呋喃-2-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(5-氯-呋喃-2-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(5-甲氧羰基噻吩-2-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-三氟甲基-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-4-甲基)氧基吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
 嘧啶
 (*R*)-*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶
 嘧啶

(*S*)-*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

(*R*)-*N*⁴-甲基-5-三氟甲基-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

(*S*)-*N*⁴-甲基-5-三氟甲基-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

(*R*)-*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(吡咯-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

(*S*)-*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(吡咯-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-4-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(2-二甲氨基乙氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

(*R*)-*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(1-二甲氨基丙基-2-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

(*S*)-*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(1-二甲氨基丙基-2-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

*N*⁴-甲基-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-*N*²-(2-氰基-3-(*N*-甲基哌啶-4-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

*N*⁴-甲基-5-三氟甲基-*N*²-(2-氰基-3-(*N*-甲基哌啶-4-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

*N*⁴-甲基-5-(4-甲基噻唑-2-基)-*N*²-(2-氰基-3-(哌啶-3-氧基)吡啶-5-基)-2,4-二氨基嘧啶

及其上述化合物的药学上可接受的盐或溶剂合物。

8. 根据权利要求 1~7 任一所述的 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物的制备方法，其特征在于，通过以下步骤实现：

方法一：

(1) 5-溴-2-取代-3-硝基吡啶（或 5-溴-2-氰基-3-硝基吡啶）在 NaH 存在的条件下，与不同的脂肪醇经取代反应得到不同取代的吡啶片段；

(2) 以 5-溴-2,4-二氯嘧啶为起始原料，依次经甲醚化或甲胺化和氨化得到 5-溴-2,4-二取代嘧啶或以 2-氨基嘧啶为原料经溴代后得到 5-溴-2-氨基嘧啶，先经 Suzuki 偶联，再与上述吡啶片段发生钯催化的 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应，最后脱 Boc 保护基得到目标化合物；或采用 2-氨基嘧啶中间体先与取代的 5-溴吡啶经 Buchwald-Hartwig 交叉偶联，然后经 Suzuki 偶联反应，酸性条件下脱 Boc 保护基得到目标分子；

方法二：

(1) 5-溴-2-氰基-3-硝基吡啶在碱性条件（NaH 存在的条件）下，与不同的脂肪醇经取代反应得到不同取代的吡啶片段；

(2) 以 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶为起始原料，依次经甲醚化或甲胺化和氨化得到 2,4-二取代-5-三氟甲基嘧啶或以 2-氯-5-三氟甲基嘧啶为原料经氨化，再与上述吡啶片段发生钯催化的 Buchwal-Hartwig 交叉偶联反应，最后脱 Boc 保护基得到目标化合物。

9. 权利要求 1~7 任一所述的 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用，其特征在于，所述的肿瘤为乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、肾癌、胰腺癌、白血病、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、头颈癌、卵巢癌、骨髓瘤、黑素瘤、非何杰

金淋巴瘤；所述的 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物包括其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

10. 权利要求 1~7 任一项所述的 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物在制备由 Chk1 介导所致疾病的药物中的应用，其特征在于，所述药物由 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物单独和/或与其他放疗药物联合制备，所述 2-多取代芳环-嘧啶类衍生物包括其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

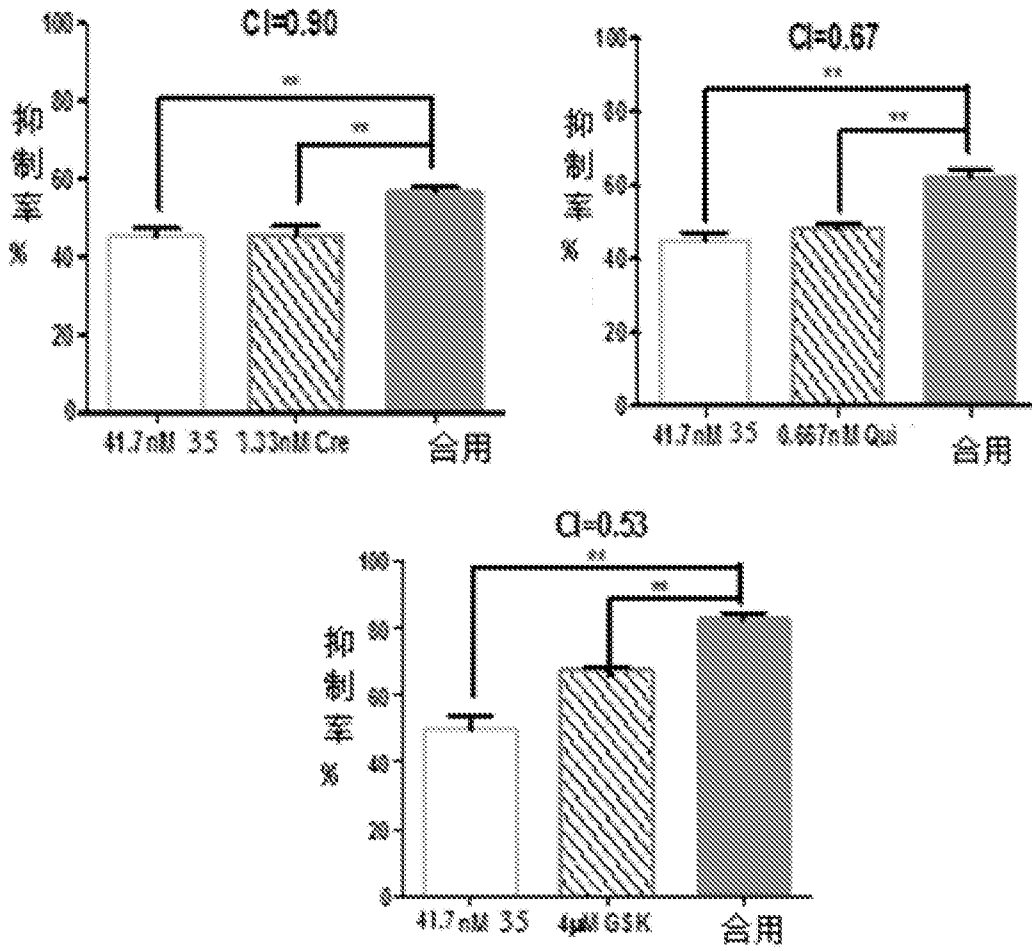


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/110029

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61P; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNKI, VEN, SIPOABS, CA: 芳环, 嘧啶, 癌, 肿瘤, arom+, pyrimidine, Chk1 kinase, cancer, tumor, tumour

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016141881 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 15 September 2016 (2016-09-15) entire document	1-10
A	CN 102264725 A (ELI LILLY AND COMPANY) 30 November 2011 (2011-11-30) entire document	1-10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 January 2018

Date of mailing of the international search report

14 February 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10) 62019451

Telephone No.

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- [1] The first invention: claims 1-3 (partial), 4-7 and 8-10 (partial), i.e. B being selected from a compound as presented in a general formula I of -NH and an optical isomer thereof or pharmaceutically acceptable salts or solvates, and a preparation method therefor and the use thereof; and
- [2] the second invention: claims 1-3 (partial) and 8-10 (partial), i.e. B being selected from a compound as presented in a general formula I of other structures and an optical isomer thereof or pharmaceutically acceptable salts or solvates, and a preparation method therefor and the use thereof.
- [3] A common compound structure between the above-mentioned first and second inventions is merely aromatic ring-pyrimidine, which is disclosed in the prior art (e.g. embodiments 1-35 of the description of the prior art WO 2016141881 A1). Since the common structure thereof is known, the above-mentioned first and second inventions cannot form a single general inventive concept, and therefore do not comply with PCT Rule 13.1.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

TRANSLATION

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/110029

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2016141881	A1	15 September 2016	CN	107428731	A	01 December 2017
				TW	201639831	A	16 November 2016
				CA	2978363	A1	15 September 2016
				AU	2016228660	A1	19 October 2017
<hr/>							
CN	102264725	A	30 November 2011	SI	EP2379528	T1	29 November 2013
				EA	018808	B1	30 October 2013
				TN	2011000293	A1	17 December 2012
				PE	01072012	A1	20 February 2012
				IL	213350	A	31 August 2014
				WO	2010075074	A1	01 July 2010
				CN	102264725	B	16 April 2014
				MA	32903	B1	01 December 2011
				DO	P2011000204	A	30 September 2011
				PA	8852901	A1	27 July 2010
				PT	2379528	E	25 November 2013
				US	7855211	B2	21 December 2010
				IL	213350	D0	31 July 2011
				JO	2885	B	15 March 2015
				CO	6382125	A2	15 February 2012
				SG	172331	A1	28 July 2011
				EP	2379528	A1	26 October 2011
				TW	I429635	B	11 March 2014
				ES	2435798	T3	23 December 2013
				CA	2747055	C	14 January 2014
				JP	2012513396	A	14 June 2012
				KR	101297497	B1	20 August 2013
				NZ	593114	A	30 November 2012
				UA	104603	C2	25 February 2014
				TW	201031653	A	01 September 2010
				AU	2009330365	B2	12 July 2012
				RS	53061	B	30 April 2014
				CA	2747055	A1	01 July 2010
				SI	2379528	T1	29 November 2013
				EA	201170872	A1	30 December 2011
				HK	1159630	A1	14 March 2014
				EP	2379528	B1	18 September 2013
				DK	2379528	T3	14 October 2013
				ZA	201104505	B	28 November 2012
MY	150547	A	30 January 2014				
US	2010160340	A1	24 June 2010				
JP	5417453	B2	12 February 2014				
AU	2009330365	A1	01 July 2010				
AR	074575	A1	26 January 2011				
HR	P20131051	T1	06 December 2013				
GT	201100181	A	08 April 2014				
HN	2011001701	A	22 July 2013				
CR	20110343	A	14 September 2011				
KR	20110091551	A	11 August 2011				
BR	PI0924183	A2	05 July 2016				
MX	2011006757	A	20 July 2011				

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/110029

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>											
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61P; A61K</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, CNKI, VEN, SIPOABS, CA, 芳环, 嘧啶, 癌, 肿瘤, arom+, pyrimidine, Chk1 kinase, cancer, tumor, tumour</p>											
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2016141881 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC) 2016年 9月 15日 (2016 - 09 - 15) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102264725 A (伊莱利利公司) 2011年 11月 30日 (2011 - 11 - 30) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	WO 2016141881 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC) 2016年 9月 15日 (2016 - 09 - 15) 全文	1-10	A	CN 102264725 A (伊莱利利公司) 2011年 11月 30日 (2011 - 11 - 30) 全文	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
A	WO 2016141881 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC) 2016年 9月 15日 (2016 - 09 - 15) 全文	1-10									
A	CN 102264725 A (伊莱利利公司) 2011年 11月 30日 (2011 - 11 - 30) 全文	1-10									
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>											
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>											
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2018年 1月 30日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2018年 2月 14日</p>										
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN)</p> <p>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>韩雅婷</p> <p>电话号码 (86-10)62086315</p>										

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

- [1] 第1项：权利要求1-3（部分）、4-7、8-10（部分），即B选自-NH的通式 I 所示化合物及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其制备方法和应用；
- [2] 第2项：权利要求1-3（部分）、8-10（部分），即B选自其他结构的通式 I 所示化合物及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其制备方法和应用。
- [3] 上述第1-2项发明之间共同的化合物结构仅为芳环-嘧啶，已经在现有技术中公开（例如现有技术W02016141881 A1说明书实施例1-35），由于其共同结构是已知的，上述第1-2项发明不能形成一个总的发明构思，因此不符合PCT实施细则13.1的规定。

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。
3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：
4. 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

对异议的意见

- 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
- 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/110029

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2016141881	A1	2016年 9月 15日	CN	107428731	A	2017年 12月 1日
				TW	201639831	A	2016年 11月 16日
				CA	2978363	A1	2016年 9月 15日
				AU	2016228660	A1	2017年 10月 19日
<hr/>							
CN	102264725	A	2011年 11月 30日	SI	EP2379528	T1	2013年 11月 29日
				EA	018808	B1	2013年 10月 30日
				TN	2011000293	A1	2012年 12月 17日
				PE	01072012	A1	2012年 2月 20日
				IL	213350	A	2014年 8月 31日
				WO	2010075074	A1	2010年 7月 1日
				CN	102264725	B	2014年 4月 16日
				MA	32903	B1	2011年 12月 1日
				DO	P2011000204	A	2011年 9月 30日
				PA	8852901	A1	2010年 7月 27日
				PT	2379528	E	2013年 11月 25日
				US	7855211	B2	2010年 12月 21日
				IL	213350	D0	2011年 7月 31日
				JO	2885	B	2015年 3月 15日
				CO	6382125	A2	2012年 2月 15日
				SG	172331	A1	2011年 7月 28日
				EP	2379528	A1	2011年 10月 26日
				TW	1429635	B	2014年 3月 11日
				ES	2435798	T3	2013年 12月 23日
				CA	2747055	C	2014年 1月 14日
				JP	2012513396	A	2012年 6月 14日
				KR	101297497	B1	2013年 8月 20日
				NZ	593114	A	2012年 11月 30日
				UA	104603	C2	2014年 2月 25日
				TW	201031653	A	2010年 9月 1日
				AU	2009330365	B2	2012年 7月 12日
				RS	53061	B	2014年 4月 30日
				CA	2747055	A1	2010年 7月 1日
				SI	2379528	T1	2013年 11月 29日
				EA	201170872	A1	2011年 12月 30日
				HK	1159630	A1	2014年 3月 14日
				EP	2379528	B1	2013年 9月 18日
				DK	2379528	T3	2013年 10月 14日
				ZA	201104505	B	2012年 11月 28日
				MY	150547	A	2014年 1月 30日
				US	2010160340	A1	2010年 6月 24日
				JP	5417453	B2	2014年 2月 12日
				AU	2009330365	A1	2010年 7月 1日
				AR	074575	A1	2011年 1月 26日
				HR	P20131051	T1	2013年 12月 6日
				GT	201100181	A	2014年 4月 8日
				HN	2011001701	A	2013年 7月 22日
				CR	20110343	A	2011年 9月 14日
				KR	20110091551	A	2011年 8月 11日
				BR	PI0924183	A2	2016年 7月 5日
				MX	2011006757	A	2011年 7月 20日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2017/110029

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
<hr/> <p style="text-align: center;">EC SP11011157 A 2011年 7月 29日</p>			