

## (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  
2006年12月21日 (21.12.2006)



(10) 国际公布号  
WO 2006/133611 A1

- (51) 国际专利分类号:  
C07D 473/16 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)  
C07H 19/16 (2006.01) A61K 31/7076 (2006.01)  
C07H 19/20 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2006/000113
- (22) 国际申请日: 2006年1月23日 (23.01.2006)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
200510026846.3  
2005年6月16日 (16.06.2005) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 浙江医药股份有限公司新昌制药厂(ZHE JIANG MEDICINE CO., LTD. XINCHANG PHARMACEUTICAL FACTORY) [CN/CN]; 中国浙江省新昌县城关镇环城东路59号, Zhejiang 312500 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 吴章桂(WU, Zhanggui) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市下城区延安路157号, Zhejiang 310006 (CN)。
- (74) 代理人: 上海新天专利代理有限公司(SHANGHAI XIN TIAN PATENT AGENT CO., LTD.); 中国上海市南昌路59号科学会堂思南楼1606室, Shanghai 200020 (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:  
— 包括国际检索报告。  
所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: N<sup>2</sup>-QUINOLYL OR ISOQUINOLYL SUBSTITUTED PURINE DERIVATIVES, THE PREPARATION AND USES THEREOF

(54) 发明名称: N<sup>2</sup>-喹啉或异喹啉取代的嘌呤衍生物及其制备方法和其用途

(57) Abstract: The present invention discloses N<sup>2</sup>-quinolyl or isoquinolyl substituted purine derivatives, and pharmaceutical compositions containing them. The compounds of the invention have the characteristic of lower toxicity, broad anticancer spectrum, higher anticancer activity, good stability and the like. The compounds are useful for the manufacture of an antitumor medicament. The present invention also discloses a process for preparing these compounds.

(57) 摘要:

本发明公开了一种 N<sup>2</sup>-喹啉或异喹啉取代的嘌呤衍生物, 以及含有所述化合物的药物组合物。本发明的化合物具有毒性低、抗癌谱广、抗癌活性高、稳定性好等特点。可用于制备抗肿瘤药物, 本发明公开了它们的制备方法。

WO 2006/133611 A1

## N<sup>2</sup>-喹啉或异喹啉取代的嘌呤衍生物及其制备方法和其用途

### 技术领域

本发明涉及药物化学，具体涉及 N<sup>2</sup>-喹啉或异喹啉取代的嘌呤衍生物及其制备方法和应用。

### 背景技术

癌症是人类健康的一大威胁，人类的大多数肿瘤都是由外界环境因素造成的，全世界每年死于癌症的人数已不少于 500 万。虽然现在已有一些治疗办法，如外科手术、放疗、化疗等可使病人获愈，治愈率不高。用化学药物预防及治疗癌症，目前是制服肿瘤的最有效方法之一。

嘌呤或嘧啶碱基的某些衍生物已显示出抗病毒和抗肿瘤活性。见 EP 173624；EP 253412；EP 353955；WO 9201698；EP 481214 等专利文献的相关报道。

天然存在的核苷和人工合成的核苷类似物中，嘧啶或嘌呤或其它杂环取代基都是位于糖环的 1 位，即相当于含羟基氢化呋喃衍生物的 2 位。近来，已有这种衍生物作为抗肿瘤或/和抗病毒活性的有效药物的相关报道。

另一类 O<sup>6</sup>-烷基嘌呤衍生物具有衰竭 O<sup>6</sup>-烷基鸟嘌呤-DNA 烷基转移酶活性，以增强杀死肿瘤细胞之化疗用烷化剂的功效。虽然 O<sup>6</sup>-甲基鸟嘌呤在 ATase 缺陷细胞中能杀死细胞的机理尚不清楚，但 O<sup>6</sup>-氯乙基鸟嘌呤杀死细胞的机理被认为是：通过环桥亚乙基鸟嘌呤中间物，在相对链上的胞嘧啶残基上形成 DNA 链间交联，

该环桥亚乙基鸟嘌呤中间物可为通过 ATase 中介的氯乙基去除或复合物形成所阻断。US5091430 和 WO9113898 都公开了一种衰竭宿主中之肿瘤细胞的 O<sup>6</sup>-烷基鸟嘌呤-DNA 烷基转移酶之水平的方法。

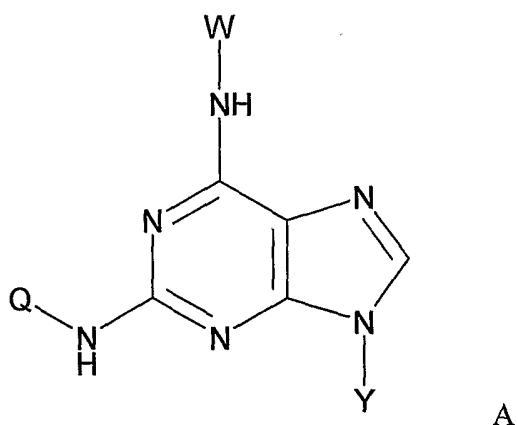
在现有技术中也公开了一些 N<sup>2</sup>-取代的嘌呤衍生物，如 US4853386 公开了一种 N<sup>6</sup>-二取代的嘌呤衍生物，该化合物可用于治疗过敏性疾病；JP 2003-55377 A 和 JP 2003-119197 A 公开了具有抗病毒活性的 6-环丙基氨基-9H 嘌呤类化合物。J. Org. Chem. (2004 年 69 卷 3212-3215 页) 公开了具有抗炎效果的糖基化的嘌呤类衍生物。J. Med. Chem. (1984 年 27 卷, 175-181 页) 公开了 N<sup>2</sup>-丁基苯基-2'-去氧嘌呤衍生物，该化合物具有真核细胞 DNA  $\alpha$  聚合酶的活性。Tetrahedron Letters(1998 年, 39 卷, 1827-1830)公开了 2, 6, 9-三取代的嘌呤衍生物。上述的嘌呤化合物与本申请化合物部分结构相同或相似，但是这些嘌呤化合物不具有较好的抗肿瘤效果。也未见具有较好抑制异常细胞生长、具有抗肿瘤效果的 N<sup>2</sup>-喹啉或异喹啉取代的嘌呤衍生物的相关报道。

因此需要寻找毒性低、抗癌谱广、抗癌活性高、稳定性好的抗肿瘤药物。

## 发明内容

本发明所要解决的技术问题在于研究设计一种毒性低、抗癌谱广、抗癌活性高、稳定性好的 N<sup>2</sup>-取代的嘌呤化合物。

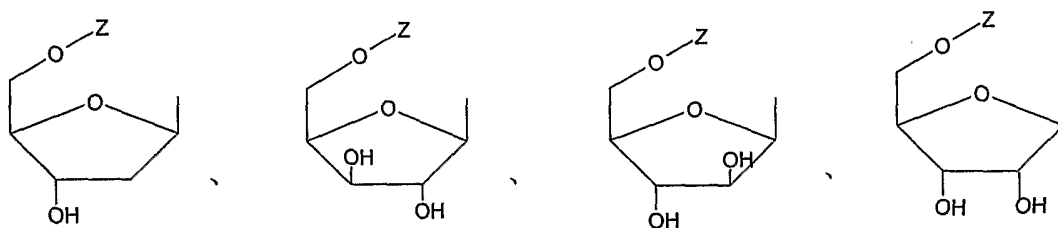
本发明提供了一种结构式 (A) 的 N<sup>2</sup>-喹啉或异喹啉取代的嘌呤化合物或其盐或其水合物：



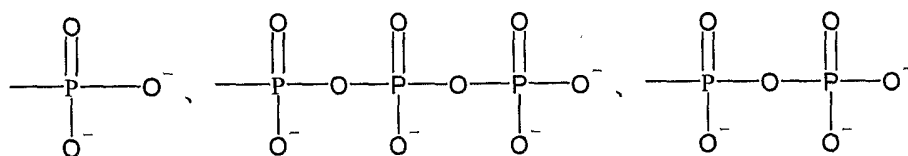
其中：

W 为 H 或任意取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的直链或支链的烷基或取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的环烷基，所述取代基为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的直链或支链的烷基或卤素；

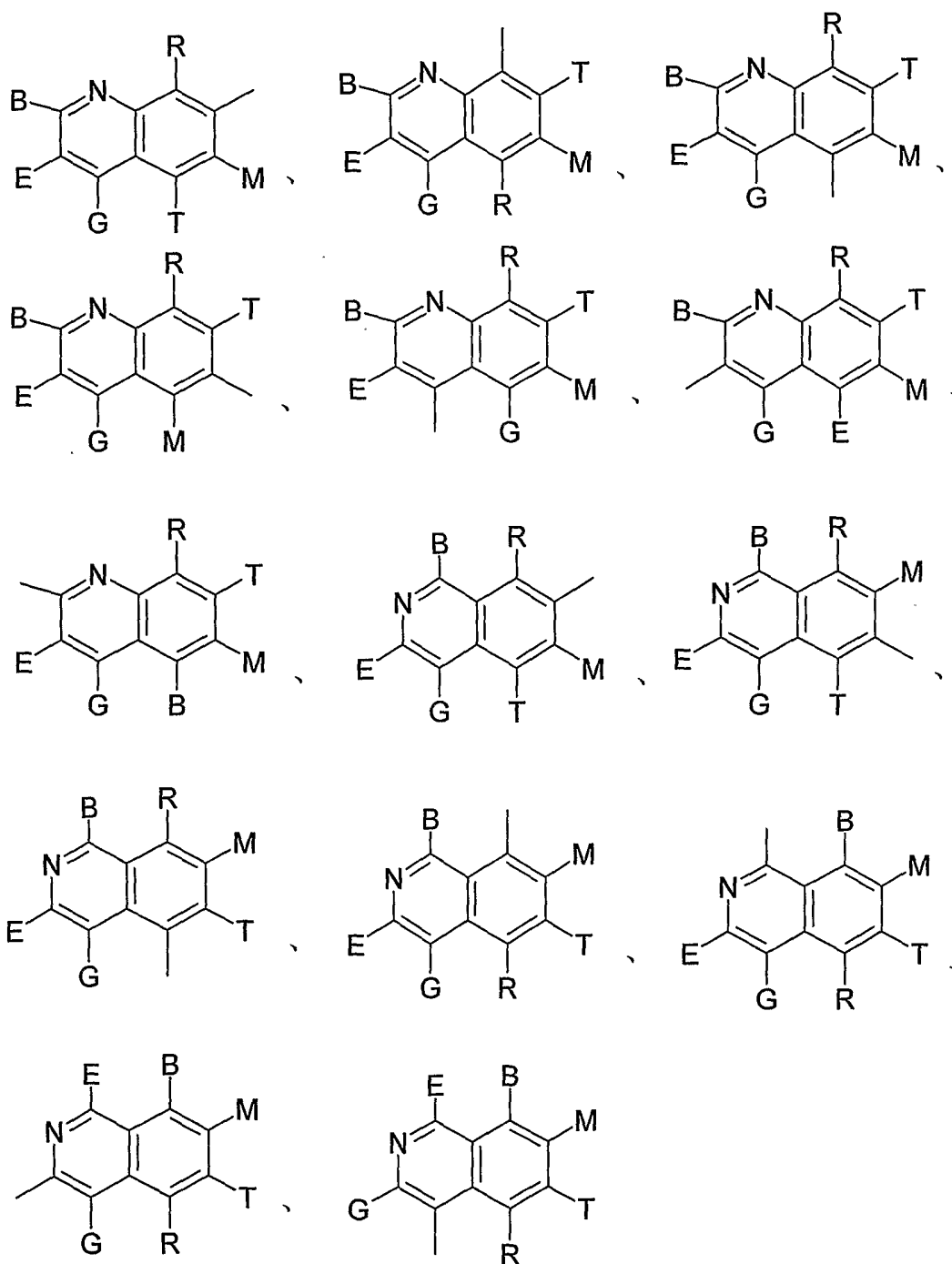
Y 为 H 或药学上可接受的糖基，其中糖基优选为下式结构：



Z 为下列基团：

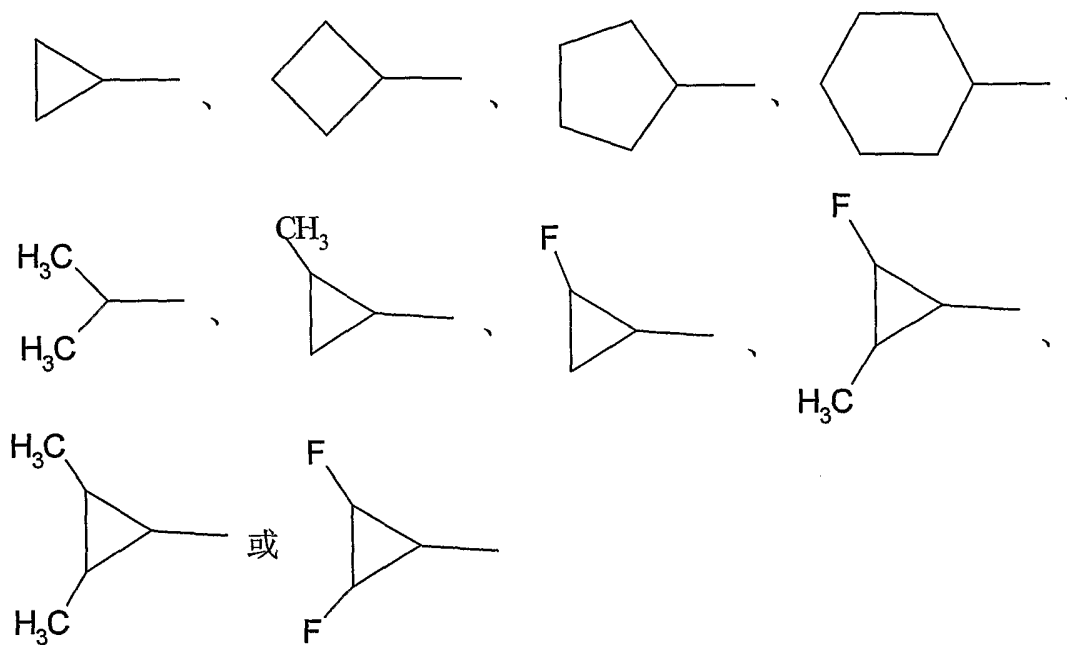


Q 为下列基团：

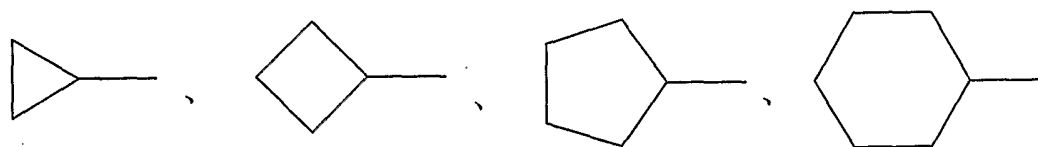


其中 B, E, G, R, T, M 为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的直链或支链的烷基或卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的环烷基、卤素、CN 或 NH<sub>2</sub>。

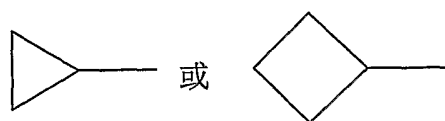
优选 W 为 H 或下列基团



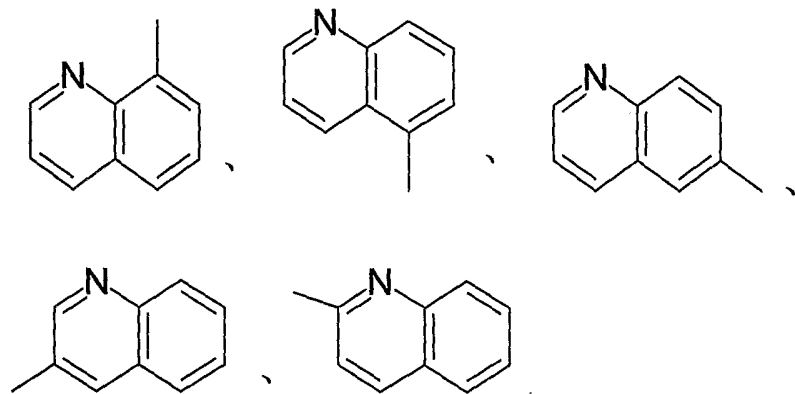
较好的 W 为下列基团:



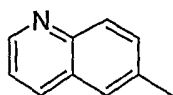
最好的 W 为:



所述化合物的 Q 为下列基团:



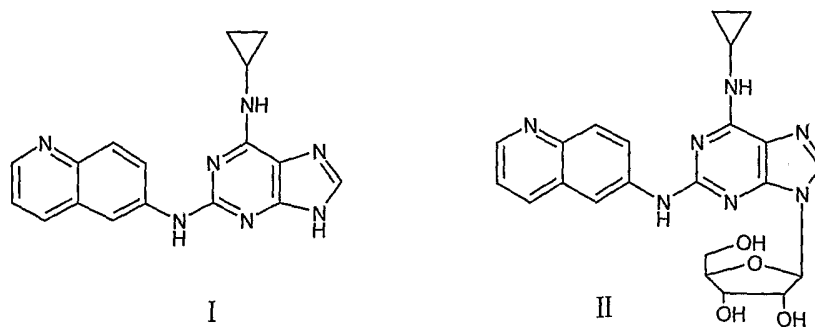
尤其是:

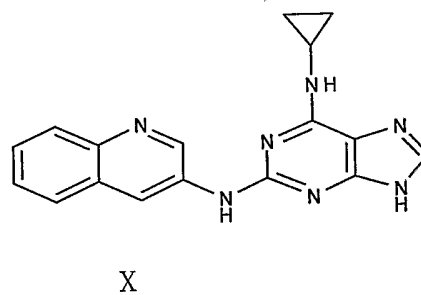
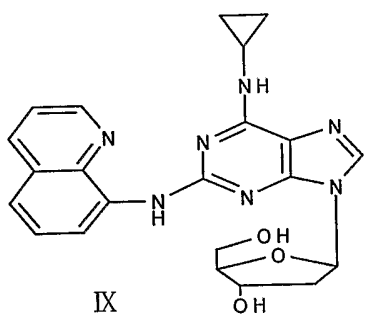
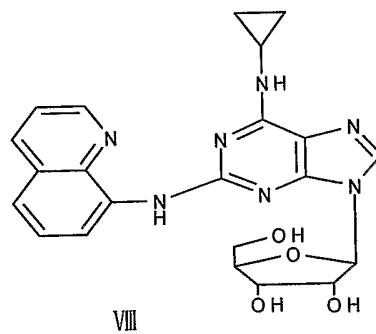
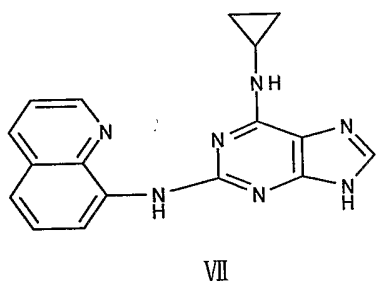
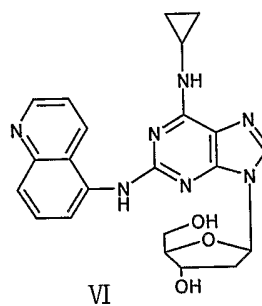
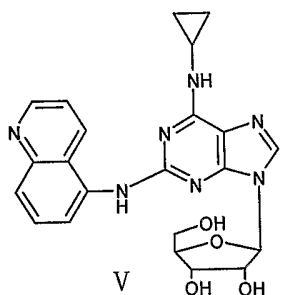
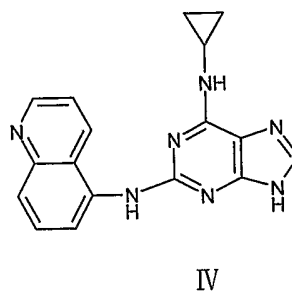
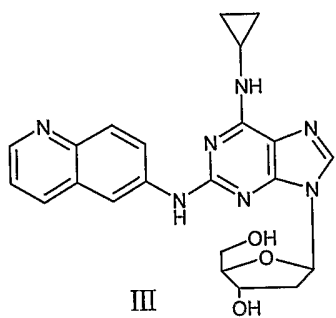


所述化合物的取代基 B, E, G, R, T, M 为 H, F, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN 或 NH<sub>2</sub>; 尤其是 H。

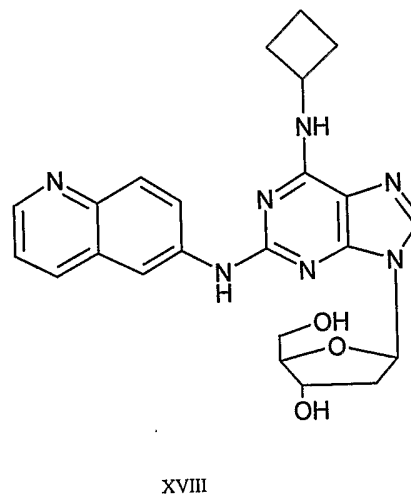
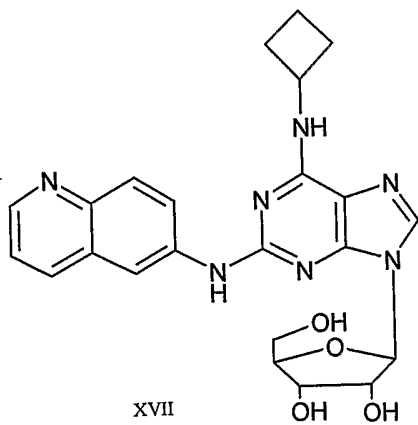
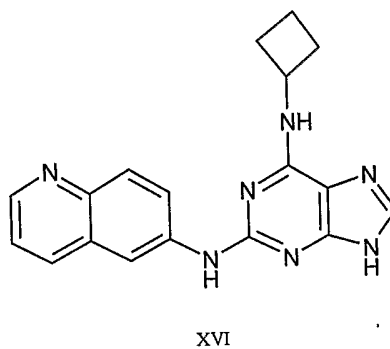
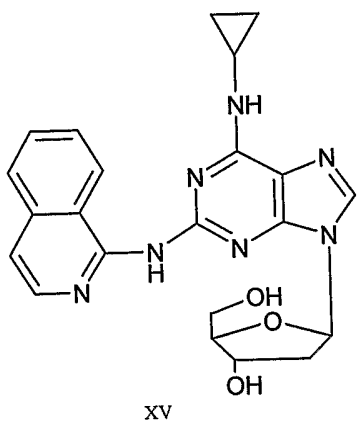
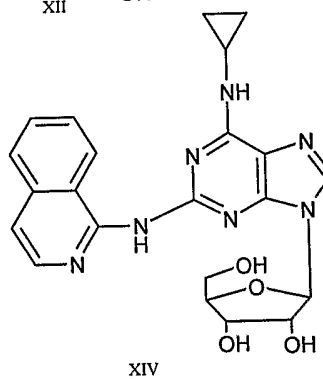
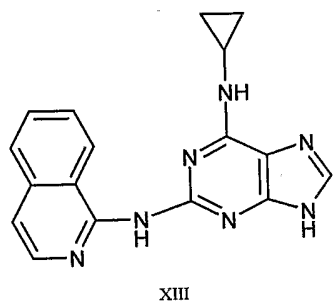
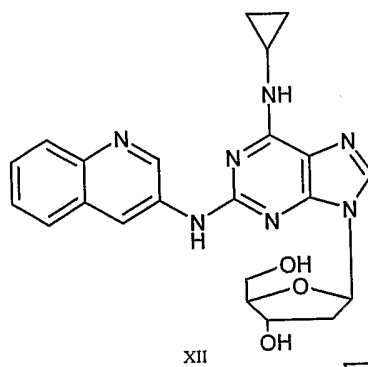
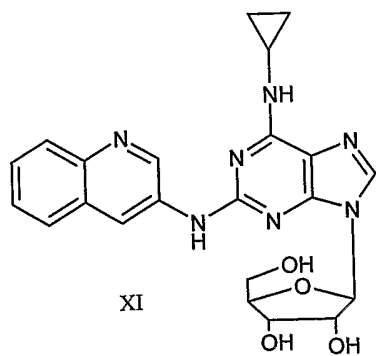
其中 Y 为 H。

本发明具体提供了以下化合物:

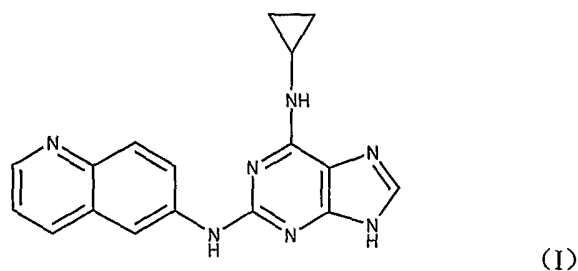








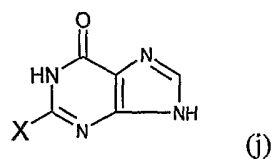
本发明尤其提供下式化合物



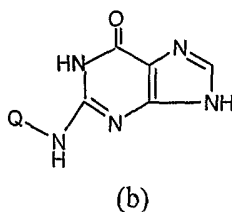
本发明的另一目的是提供了一式 I → 式 XVIII 化合物的药物组合物, 该药物组合物由式 I → 式 XVIII 中的任意一项的化合物或其盐、水合物与药用辅料组成的, 所述组合物是适用于肠内、局部和肠胃外给药、或通过吸入喷雾向哺乳动物给药的药物组合物。组合物为片剂、胶囊剂、丸剂、口服液体制剂、颗粒剂、散剂、注射剂、植入剂或外用制剂。

本发明的又一目的是提供了一种制备上述化合物或其盐或其水合物的方法, 该方法包括以下步骤:

(1) 由式 (j) 化合物



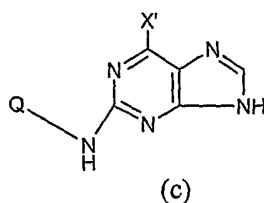
与 Q-NH<sub>2</sub> 反应, 生成式 (b) 化合物



在式(j)化合物中, 加入有机溶剂及 0.8~1.5mol/mol 的 Q-NH<sub>2</sub>, 加热至 50~150℃ 反

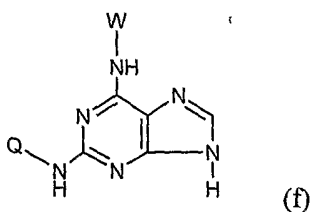
应 1~72 小时，反应液加水，冷却放置；

(2) 将式 (b) 化合物制为式 (c) 化合物



在式 (b) 化合物中，加入卤化剂，有机溶剂，在 50~150℃下反应 1~72 小时，冷却，加水，用酸调节 pH 值至 2~5，然后冷却放置；

(3) 由式 (c) 化合物与 W-NH<sub>2</sub> 合成下式化合物

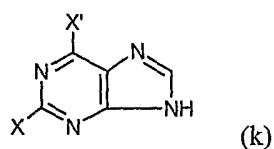


在式 (c) 化合物中，加入 0.8~1.5mol/mol 的 W-NH<sub>2</sub>，缚酸剂，有机溶剂，在 50-150℃下反应 1-72 小时，蒸去有机溶剂；

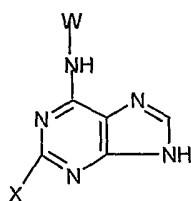
其中 X 为 Br、X' 为 Cl，W 同权利要求 1 中的定义。

本申请还提供了另一种制备上述化合物或其盐的方法，所述方法包括以下步骤：

(1) 由式 (k) 化合物



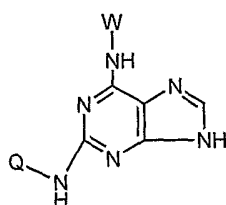
与 W-NH<sub>2</sub> 反应，生成式 (e) 化合物



(e)

在式 (k) 化合物中, 加入有机溶剂, 加入 0.8~1.5mol/mol 的 W-NH<sub>2</sub>, 缚酸剂, 加热至 30~120℃, 反应 1~72 小时, 蒸去溶剂。

(2) 将式 (e) 与 Q-NH<sub>2</sub> 反应生成 (f) 化合物



(f)

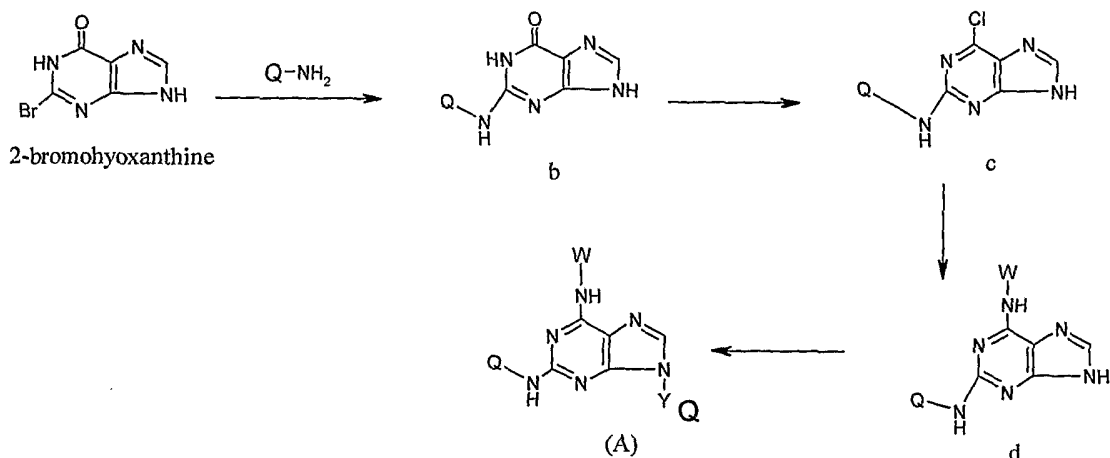
在式 (e) 化合物中, 加入 0.8~1.5mol/mol 的 Q-NH<sub>2</sub>, 有机溶剂, 缚酸剂, 在 70~170℃ 下反应 1~72 小时, 蒸去溶剂。

其中 X、X' 为 Cl, W 同权利要求 1 中的定义。

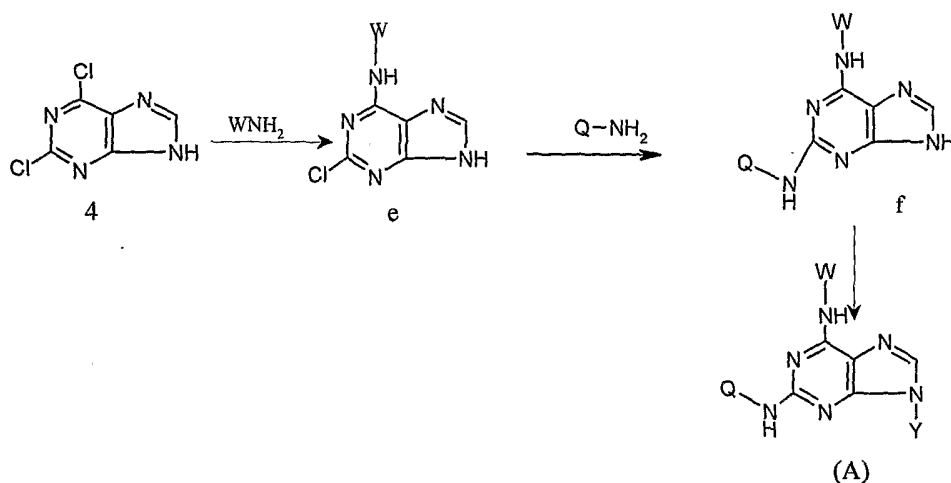
结构式(A)的化合物的盐包括可药用的盐, 例如由无机酸或有机酸得到的酸加合盐, 例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、对甲苯磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐、高氯酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、枸橼酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、草酸盐、酒石酸盐和苯甲酸盐。盐还可以是与碱形成的盐, 这样的盐包括由无机碱或有机碱得到的盐, 例如碱土金属盐如镁盐或钙盐、有机胺盐如吗啉、哌啶、二甲胺或二乙胺盐。

本发明的化合物, 优选的合成路线是合成路线 A 和 B。

合成路线 A



合成路线 B



本发明进一步涉及所述化合物适用于肠内(例如口服或直肠给药)、局部和肠胃外给药、或通过吸入喷雾向哺乳动物(包括人)给药的药物组合物,例如口服、注射、植入、外用等形式。其中口服包括片剂(普通片、含片、舌下片、口腔贴片、咀嚼片、分散片、可溶片、泡腾片、阴道片或阴道泡腾片、缓释片、控释片、肠溶片、口腔速释片等);胶囊剂(硬胶囊、软胶囊、缓释胶囊、控释胶囊、肠溶胶

囊等)；丸剂(滴丸、糖丸、小丸)；口服液体制剂(糖浆剂；口服溶液剂；口服混悬剂；口服乳剂)；颗粒剂(混悬颗粒、泡腾颗粒、肠溶颗粒、缓释颗粒、控释颗粒等)；散剂。注射剂包括注射液、注射用无菌粉末或无菌块状物(包括采用溶剂结晶法、喷雾干燥法或冷冻干燥法等工艺制备)、注射用浓溶液；植入剂；外用制剂包括：栓剂；气雾剂；粉雾剂；喷雾剂；膜剂；凝胶剂；贴剂等制剂形式。

本发明的药物组合物可根据任何本领域公知的制备药物组合物的方法剂型制备。该组合物可用于抗肿瘤并用于治疗相关的疾病，该组合物单独地、或以与一种或多种其他抗肿瘤药物联合使用。与载体物质组合以制备单一剂型的活性成分的量可以依据所治疗的宿主及具体的给药方式而改变。

本申请还提供了所述化合物在制备药物中的用途。所述化合物用于预防或治疗异常细胞生长，所述异常细胞生长可以表现为肿瘤，所述肿瘤可以是肺癌、肝癌、血癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、软组织肉瘤、尿道癌、前列腺癌、淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、脊椎肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤，尤其是肺癌、肝癌、血癌、胰腺癌和乳腺癌。

通过对本发明化合物的测定发现，在体外抑制肿瘤细胞生长实验中，该化合物对体外培养的人肺癌、肝癌、血癌细胞具有明显的生长抑制作用，并显示剂量-

效应关系。较好的式 I 化合物对人肝癌细胞  $IC_{50}=11.22 \mu g/ml$ , 对人白血病细胞(血癌)  $IC_{50}=12.8 \mu g/ml$ , 对人肺癌细胞  $IC_{50}=10.24 \mu g/ml$ 。本发明所述的药物, 腹腔注射时对小鼠  $LD_{50}$  为  $160mg/kg$ 。

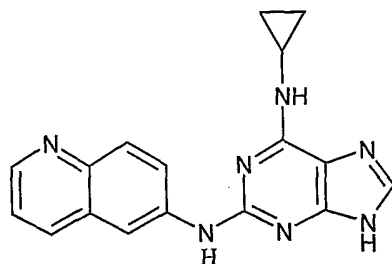
对肝癌 H<sub>22</sub> 小鼠抑瘤实验  $80mg/kg$ , 该药物抑瘤率为 69%。

该化合物可结合化疗、放疗及生物技术疗法治疗肿瘤, 具增效及降低药物副作用。

### 药理实验部分

以化合物 I 为例, 对化合物的活性进行了测定:

化合物 I:



#### 1、 $IC_{50}$ 值的测定 (Lewis 肺癌)

a)、取 Lewis 肺癌细胞, 培养于含 15%小牛血清 DMEM 营养液中, 接种于 96 孔培养板,  $1 \times 10^4$  细胞/孔, 置于  $37^\circ C$ , 5% $CO_2$  孵箱中, 用含有 15%小牛血清的 DMEM 培养液, 将该化合物稀释至所需浓度, 分别加入 96 孔板各孔中, 每浓度 3 孔, 6 孔空白对照。培养 72 小时, 加入 MTT 液, 1 小时后加 DMSO 显色, 酶标仪测 OD 值。计算各浓度药物杀伤率, 按座标法求出  $IC_{50}$  值。

Lewis 肺癌  $IC_{50}=10.24 \mu g/ml$

b)、应用上述试验相同方法，测出化合物 I 对人肝癌细胞  $IC_{50}=11.22 \mu g/ml$ 。

c)、应用上述试验相同方法，测出化合物 I 对人白血病细胞（血癌） $IC_{50}=12.8 \mu g/ml$ ，显示该化合物具有抑制非实体瘤细胞功能。

## 2、具有明显的抗肿瘤作用

a)、取 30 只体重 21~22g 昆明种小鼠，雌雄各半，随机分成 3 组，每组 10 只，右腹皮下接种肝癌 H<sub>22</sub> 细胞悬浮液 0.2ml/只。次日，取 2 组分别腹腔注射此化合物 80mg，40mg/kg，每日一次，连续 7 天，对照组 IP DMSO+生理盐水。于停药后次日处死小鼠，称体重，瘤重，计算抑瘤率。该化合物对 H<sub>22</sub> 有明显抗肿瘤作用，80mg、40mg/kg 给药抑瘤率分别为 69%、40%。

表 1 化合物 I 对肝癌抑瘤率

级别	体重 (g)		瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
	前	后		
80mg/kg	20.6	21.4	0.52	69
40mg/kg	21.9	25.8	0.99	40
对照	21.3	29.7	1.62	

### b)、体外癌细胞生长抑制实验

以  $8 \mu g/ml$ 、 $16 \mu g/ml$  化合物 I 处理人肺癌细胞（Lewis）及白血病细胞，观察细胞动态生长情况 4 天。两天以内给药组与对照组细胞数差别不大，第三天开始，给药组细胞数急剧下降，而对照组癌细胞继续呈对数生长。随着时间增加，组间差别愈大。

上述药理试验显示本发明所述化合物对肝癌细胞、白血病细胞（实体瘤，非



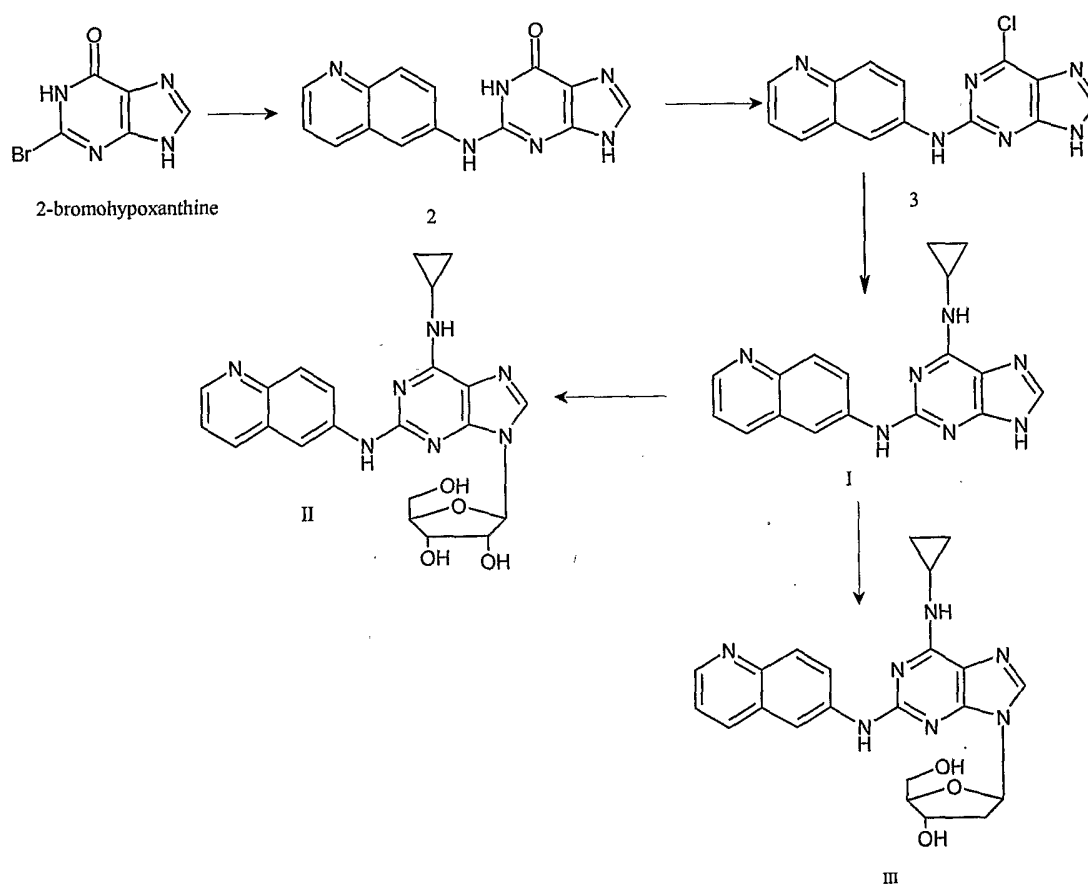
实体瘤)有明显的生长抑制作用,并显示剂量——效应关系。

### 具体实施方式

以下将结合实施例具体说明本发明,本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案,并非限定本发明。

### 实施例 1-3: 式 I、II、III 化合物的制备

#### 合成路线 A



#### 实施例 1: 制备标题化合物 I

1、2-溴代次黄嘌呤 (20g, 93mmol) 中,加入 6-氨基喹啉 (13g, 90mmol), 乙二醇甲醚 (60ml) 和水 (200ml), 加热回流, 48h 后, TLC 监测反应完全, 混

合物倒入冰水中，析出固体。过滤，固体分别用浓氨水（200ml）和甲醇（3×50ml）洗涤，烘干，得粗产物，粗产物经硅胶柱层析，得产物 2（14.2g,收率 57%）。

2、喹啉产物 2（12g, 43mmol）中，加入三氯氧磷（150ml）和 N, N-二甲基苯氨（15ml），回流 30min，冷却至室温，反应液慢慢倾入冰水（2000ml）中，2h 后，用醋酸调节 pH 值到 3，过滤得到黄色固体，粗产物经硅胶柱层析，得到氯化物 3（11.5g, 收率 90%）。

3、氯化物 3（10g,34mmol）中加入环丙胺（10ml, 145mmol），三乙胺（28ml, 200mmol），DMF（100ml），100℃反应 3h，TLC 检测反应完全。蒸出溶剂，残余物用乙二醇二甲醚溶解，过滤，滤液浓缩蒸干，硅胶柱层析得目标化合物 I（7g, 22mmol, 收率 65%）。 mp>250℃

化合物 I: HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.640~0.642(2H, s), 0.845~0.860(2H, m), 3.045(1H, s), 7.0411~7.432(1H, m), 7.632(1H, s, 加重水消失), 7.865~7.888(2H, m), 7.997~8.018(1H, m), 8.116~8.136(1H, m), 8.623~8.682(2H, m), 9.242(1H, s, 加重水后消失), 12.400(1H, s, 加重水后消失)。MS(ESI): 318(M+H<sup>+</sup>), 340(M+Na<sup>+</sup>)

#### 实施例 2: 制备标题化合物 II

在无水乙腈(10ml)中，加入实施例 1 所获得的化合物 I（4.76g, 15mmol）和双（三甲基硅基）乙酰胺（BSA, 6.3ml, 25mmol），室温搅拌 1 小时后，加入四乙酰基呋喃核糖(1.27g, 4mmol)溶于乙腈(10ml)的溶液和 TMSTF(1.10ml, 16mmol)，加热回流 5h，补加 BSA（1.25ml, 5mmol）再搅拌 24h，TLC 监测，已反应完全，

减压浓缩。残余物溶于甲醇（20ml），通入氨气 2h，减压蒸除溶剂，残余物经硅胶柱层析得到化合物 II（4.65g，收率 72%）。

化合物 II：MS（ESI）：450（M+H<sup>+</sup>），472（M+Na<sup>+</sup>）

### 实施例 3：制备标题化合物 III

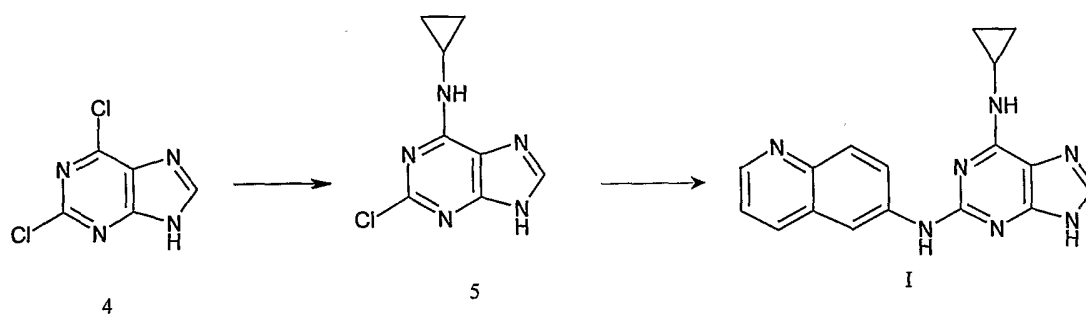
在实施例 1 所获得的化合物 2-（6-氨基喹啉基）-6-环丙胺嘌呤，即化合物 I（10g，31.5mmol）中，加入 60%NaH（1.5g，37.8mmol）和无水乙腈 150ml，氮气保护下，搅拌 30min。分批加入 3,5-二对甲苯磺酸酯基-2-脱氧-β-D-呋喃核糖 1-氯（12g，31.5mmol），约 20min 加完。加完后在室温下反应 2h，过滤，将滤液蒸干，得油状物。用柱层析纯化，得 2-（6-氨基喹啉基）-6-环丙胺基-9-（3,5-二对甲苯磺酸酯基-2-脱氧-β-D-呋喃核糖）嘌呤（9.8g，收率 47%）。

将上述产物，甲醇钠（25mmol）和甲醇（400ml）室温搅拌反应 5h，用醋酸调节 pH 到中性，蒸去溶剂。用柱层析纯化剩余物，得 2-（6-氨基喹啉基）-6-环丙基-9-（2-脱氧-β-D-呋喃核糖）嘌呤，即化合物 III（5g，收率 80%）。

化合物 III：MS（ESI）：434（M+H<sup>+</sup>），456（M+Na<sup>+</sup>）

### 实施例 4：式 I 化合物的制备

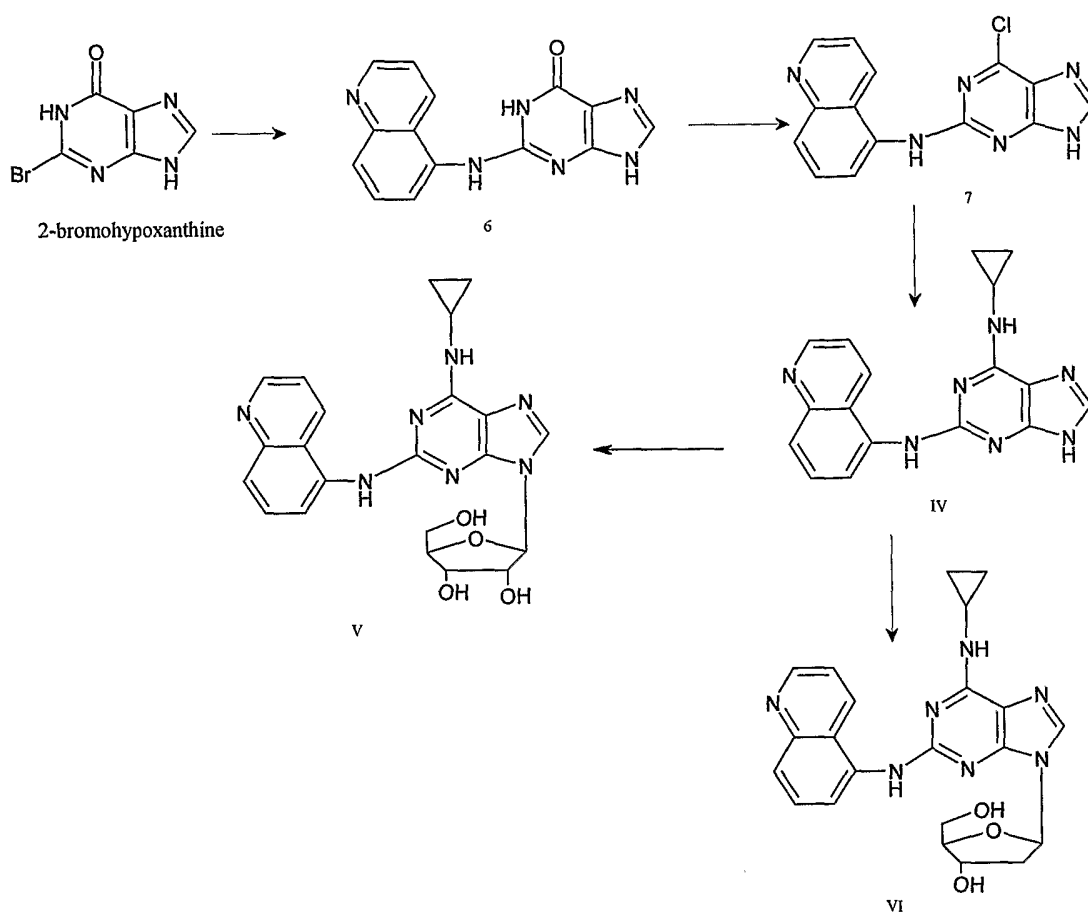
制备与实施例 1 相同的化合物 I，采用以下路线——合成路线 B



1、二氯嘌呤 4 (3.78g, 20mmol) 中, 加入 DMF(50ml)溶解, 再加入环丙胺 (1.4ml, 20mmol) 和三乙胺 (3.08ml, 22mmol), 加热至 80℃, 反应 5h, TLC 分析, 反应完全, 减压蒸去溶剂, 残余物经硅胶柱层析, 得环丙物 5 (3.34g, 收率 80%)。

2、环丙物 5 (2.99g, 14.3mmol) 中, 加入 6-氨基喹啉 (5.1g, 36.1mmol), DMF (50ml), 三乙胺 (2.4ml, 17.1mmol), 140℃回流, 反应 72h, TLC 分析原料基本反应完全, 减压蒸去溶剂, 残余物经硅胶柱层析, 得化合物 I (3.54g, 收率 78%)。

### 实施例 5-7: 式 IV、V、VI 化合物的制备



### 实施例 5: 式 IV 化合物的制备

1、2-溴代次黄嘌呤 (20g, 93mmol) 中,加入 5-氨基喹啉 (13g, 90mmol), 乙二醇甲醚 (60ml) 和水 (200ml), 加热回流, 48h 后, TLC 监测反应完全, 冷却至室温, 混合物倒入冰水中, 析出固体。过滤, 固体分别用浓氨水 (200ml) 和甲醇 (3×50ml) 洗涤, 烘干, 得粗产物, 粗产物经硅胶柱层析, 得产物 6 (8g, 收率 32%)。

2、喹啉产物 6 (12g, 43mmol) 中, 加入三氯氧磷 (150ml) 和 N, N-二甲基苯胺 (15ml), 回流 30min, 反应液慢慢倾入冰水 (2000ml) 中, 2h 后, 用醋酸调

节 pH 值到 3，过滤得到黄色固体，粗产物经硅胶柱层析，得到氯化物 7 (12.0g, 收率 94%)。

3、氯化物 7 (10g, 34mmol) 中，加入环丙胺 (10ml, 145mmol)，三乙胺 (28ml, 200mmol)，DMF (100ml)，100℃ 反应 3h，TLC 分析，反应完全，蒸出溶剂，残余物用乙二醇二甲醚溶解，过滤，滤液浓缩蒸干，硅胶柱层析得化合物 IV (9g, 收率 84%)。

化合物 IV: MS (ESI): 318 (M+H<sup>+</sup>), 340 (M+Na<sup>+</sup>)

#### 实施例 6: 式 V 化合物的制备

在无水乙腈 (10ml) 中，加入实施例 5 所制备得到的化合物 IV (4.76g, 15mmol) 和双 (三甲基硅基) 乙酰胺 (BSA, 6.3ml, 25mmol)，室温搅拌 1 小时后，加入四乙酰基呋喃核糖 (1.27g, 4mmol) 溶于乙腈 (10ml) 的溶液和 TMSTF (1.10ml, 16mmol)，加热回流 5h，补加 BSA (1.25ml, 5mmol)，再搅拌 24h，TLC 监测，已反应完全，减压浓缩。残余物溶于甲醇 (20ml)，通入氨气 2h，减压蒸除溶剂，残余物经硅胶柱层析得到化合物 V (4.07g, 收率 63%)。

化合物 V: MS (ESI): 450 (M+H<sup>+</sup>), 472 (M+Na<sup>+</sup>)

#### 实施例 7: 式 VI 化合物的制备

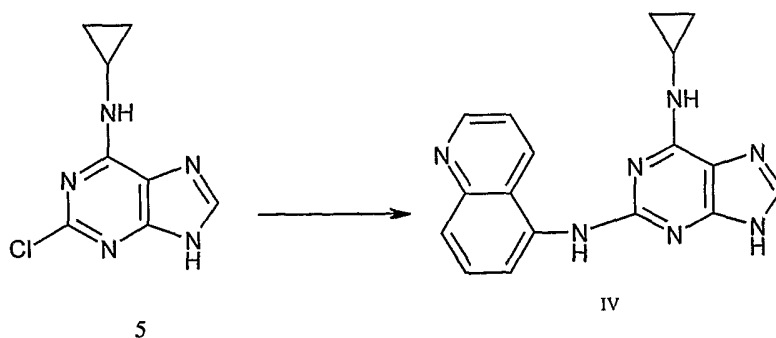
在 2- (5-氨基喹啉基) -6-环丙胺嘌呤，即实施例 5 所获得的化合物 IV (10g, 31.5mmol) 中，加入 60%NaH (1.5g, 37.8mmol) 和无水乙腈 150ml，氮气保护下，

搅拌 30min。分批加入 3,5-二对甲苯磺酸酯基-2-脱氧-β-D-呋喃核糖 1-氯 (12g, 31.5mmol), 约 20min 加完。加完后在室温下反应 2h, 过滤, 将滤液蒸干, 得油状物。用柱层析纯化, 得 2-(5-胺基喹啉基)-6-环丙胺基-9-(3,5-二对甲苯磺酸酯基-2-脱氧-β-D-呋喃核糖) 嘌呤 (8.0g, 收率 38%)。

将上述产物, 甲醇钠 (25mmol) 和甲醇 (400ml) 室温搅拌反应 5h, 用醋酸调节 pH 到中性, 蒸去溶剂。用柱层析纯化剩余物, 得 2-(5-胺基喹啉基)-6-环丙胺基-9-(2-脱氧-β-D-呋喃核糖) 嘌呤, 即化合物 VI (5.75g, 收率 92%)。

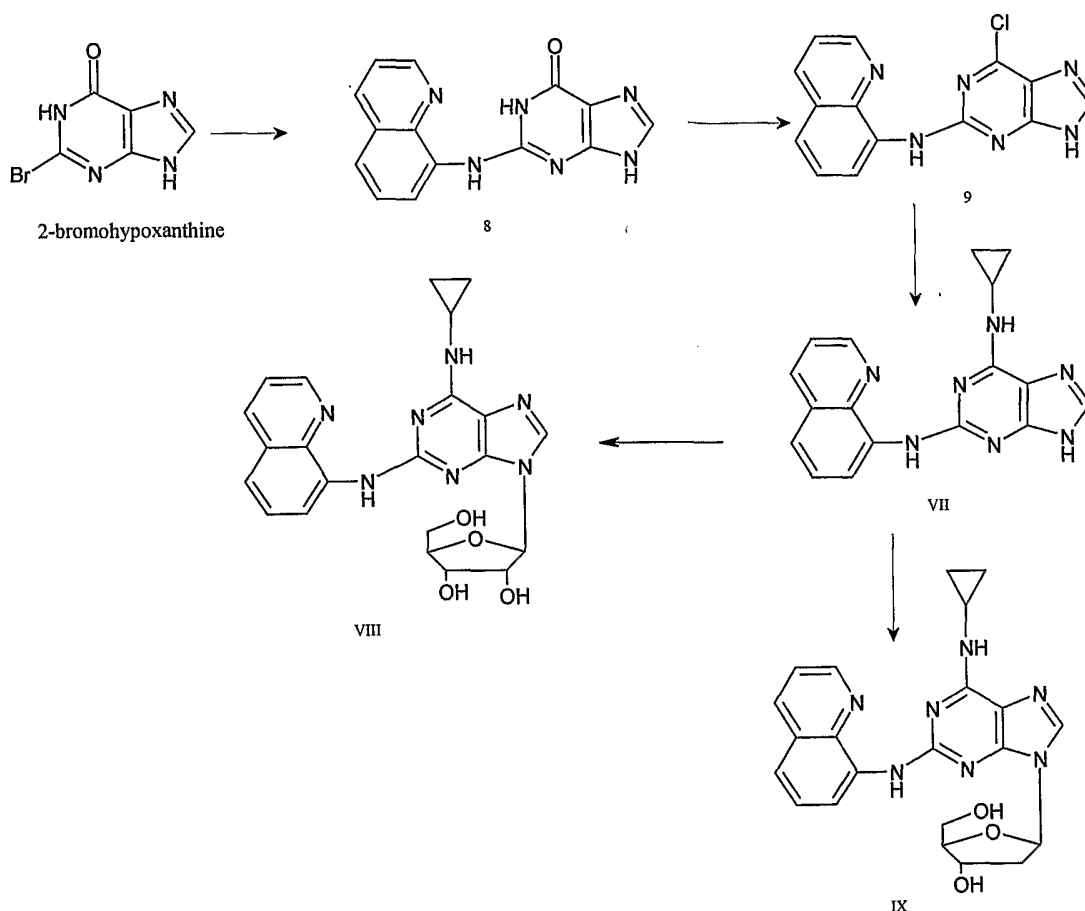
化合物 VI: MS (ESI): 434 (M+H<sup>+</sup>), 456 (M+Na<sup>+</sup>)

实施例 8: 制备与实施例 5 相同的化合物 IV, 采用以下路线制备



环丙物 5 (2.99g, 14.3mmol) 中, 加入 5-氨基喹啉 (5.1g, 36.1mmol), DMF (50ml), 三乙胺 (2.4ml, 17.1mmol), 140°C 回流, 反应 72h, TLC 分析, 原料基本反应完全, 减压蒸去溶剂, 残余物经硅胶柱层析, 得化合物 IV (2.88g, 收率 63%)。

实施例 9-11： 式 VII, VIII, IX 化合物的制备



实施例 9： 式 VII 化合物的制备

1、2-溴代次黄嘌呤（20g, 93mmol）中,加入 8-氨基喹啉（13g, 90mmol），乙二醇甲醚（60ml）和水（200ml），加热回流，48h 后，TLC 监测反应完全，混合物倒入冰水中，析出固体，分别用浓氨水（200ml）和甲醇（3×50ml）洗涤，烘干，得粗产物，粗产物经硅胶柱层析，得产物 8（11.4g, 收率 46%）。

2、喹啉产物 8（12g, 43mmol）中，加入三氯氧磷（150ml）和 N, N-二甲基苯胺（15ml），回流 30min，反应液慢慢倾入冰水（2000ml）中，2h 后，用醋酸调节 pH 值到 3，过滤得到黄色固体，粗产物经硅胶柱层析，得到氯化物 9（10.3g，



收率 81%)。

3、氯化物 9 (10g,34mmol) 中加入环丙胺 (10ml, 145mmol), 三乙胺 (28ml, 200mmol), DMF (100ml), 100°C 反应 3h, 点板反应完全, 蒸出溶剂, 残余物用乙二醇二甲醚溶解, 过滤, 滤液浓缩蒸干, 硅胶柱层析得化合物 VII (6g, 收率 56%)。

化合物 VII: MS (ESI): 318 (M+H<sup>+</sup>), 340 (M+Na<sup>+</sup>)

#### 实施例 10: 式 VIII 化合物的制备

无水乙腈(10ml)中, 加入化合物 VII (4.76g, 15mmol) 和双(三甲基硅基)乙酰胺 (BSA, 6.3ml, 25mmol), 室温搅拌 1 小时后, 加入四乙酰基呋喃核糖 (1.27g, 4mmol) 溶于乙腈 (10ml) 的溶液和 TMSTF (1.10ml, 16mmol), 加热回流 5h, 补加 BSA (1.25ml, 5mmol) 再搅拌 24h, TLC 监测, 已反应完全, 减压浓缩。残余物溶于甲醇 (20ml), 通入氨气 2h, 减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析得到化合物 VIII (4.2g, 收率 65%)。

化合物 VIII: MS (ESI): 450 (M+H<sup>+</sup>), 472 (M+Na<sup>+</sup>)

#### 实施例 11: 式 IX 化合物的制备

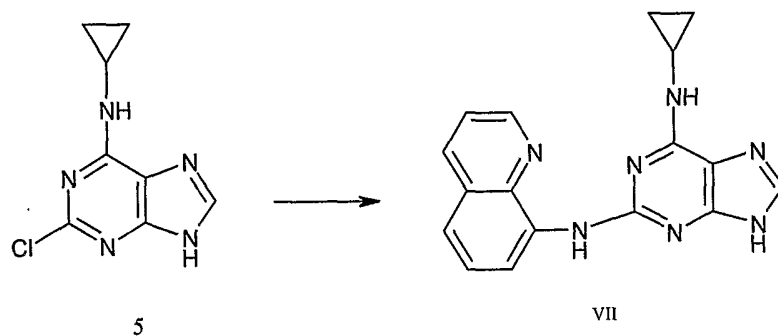
在 2-(8-氨基喹啉基)-6-环丙胺嘌呤 (10g, 31.5mmol) 中, 加入 60%NaH (1.5g, 37.8mmol) 和无水乙腈 150ml, 氮气保护下, 搅拌 30min。分批加入 3,5-二对甲苯磺酸酯基-2-脱氧-β-D-呋喃核糖 1-氯 (12g, 31.5mmol), 约 20min 加完。加完后在室温下反应 2h, 过滤, 将滤液蒸干, 得油状物。用柱层析纯化, 得 2-(8-氨基喹啉基)-6-环丙胺基-9-(3,5-二对甲苯磺酸酯基-2-脱氧-β-D-呋喃核糖)嘌呤 (7.4g,

收率 35%)。

将上述产物，甲醇钠 (25mmol) 和甲醇 (400ml) 室温搅拌反应 5h，用醋酸调节 pH 到中性，蒸去溶剂。用柱层析纯化剩余物，得 2-(8-氨基喹啉基)-6-环丙基-9-(2-脱氧-β-D-呋喃核糖) 嘌呤，即化合物 IX (3.2g，收率 51%)。

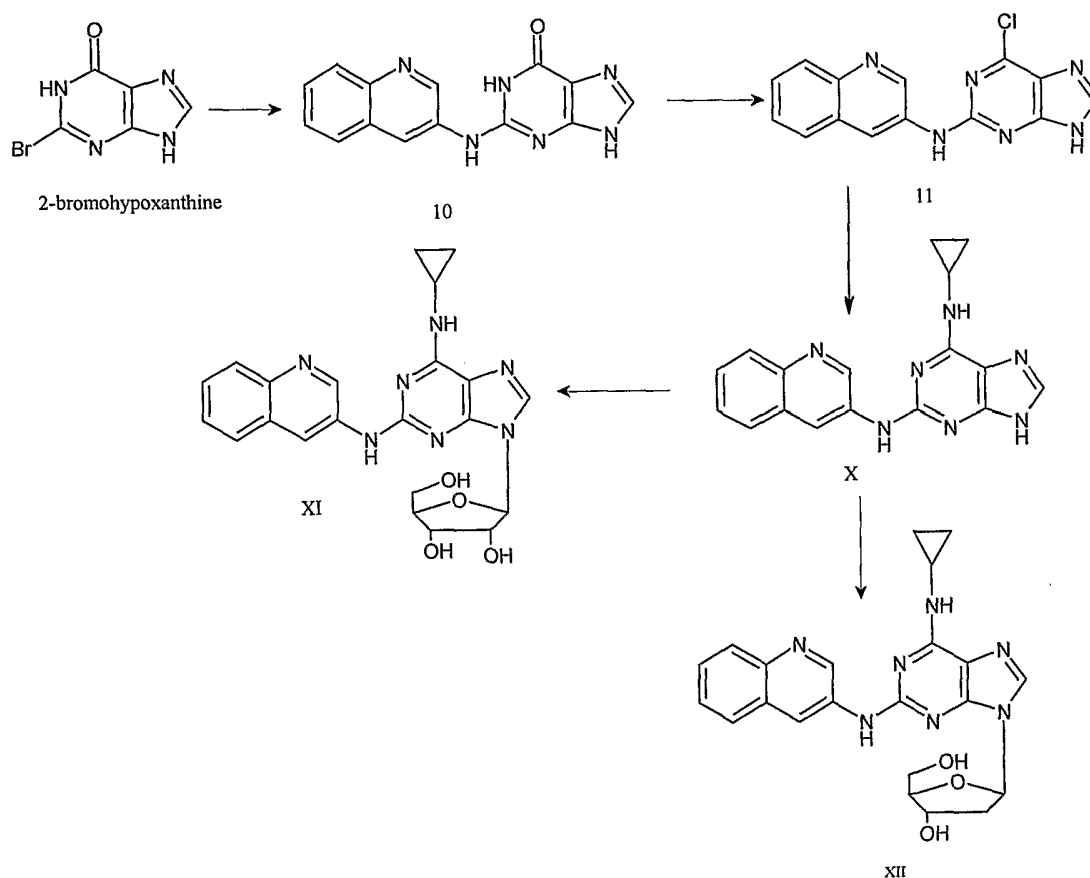
化合物 IX: MS (ESI): 434 (M+H<sup>+</sup>), 456 (M+Na<sup>+</sup>)

实施例 12: 制备与实施例 9 相同的化合物 VII，采用以下路线制备



环丙物 5 (2.99g, 14.3mmol) 中，加入 8-氨基喹啉 (51g, 36.1mmol)，DMF (50ml)，三乙胺 (2.4ml, 17.1mmol)，140℃回流，反应 72h，TLC 分析，原料基本反应完全，减压蒸去溶剂，残余物经硅胶柱层析，得化合物 VII (4.10g，收率 90%)

实施例 13-15: 式 X、XI、XII 化合物的制备



### 实施例 13：式 X 化合物的制备

1、2-溴代次黄嘌呤 (20g, 93mmol) 中,加入 3-氨基喹啉 (13g, 90mmol), 乙二醇甲醚 (60ml) 和水 (200ml), 加热回流, 48h 后, TLC 监测反应完全, 混合物倒入冰水中, 析出固体。过滤, 固体分别用浓氨水 (200ml) 和甲醇 (3×50ml) 洗涤, 烘干, 得粗产物, 粗产物经硅胶柱层析, 得产物 10 (15.0g, 收率 60%)。

2、喹啉产物 10 (12g, 43mmol) 中, 加入三氯氧磷 (150ml) 和 N, N-二甲基苯胺 (15ml), 回流 30min, 冷却至室温, 反应液慢慢倾入冰水 (2000ml) 中, 2h 后, 用醋酸调节 pH 值到 3, 过滤得到黄色固体, 粗产物经硅胶柱层析, 得到氯化物 11 (10.9g, 收率 85%)。

3、氯化物 11 (10g,34mmol) 中加入环丙胺 (10ml, 145mmol), 三乙胺 (28ml, 200mmol), DMF (100ml), 100°C 反应 3h, TLC 分析, 反应完全, 蒸出溶剂, 残余物用乙二醇二甲醚溶解, 过滤, 滤液浓缩蒸干, 硅胶柱层析得化合物 X (10.1g, 收率 94%)。

化合物 X: MS (ESI): 318 (M+H<sup>+</sup>), 340 (M+Na<sup>+</sup>)

#### 实施例 14: 式 XI 化合物的制备

无水乙腈(10ml)中, 加入化合物 X (4.76g, 15mmol) 和双(三甲基硅基)乙酰胺 (BSA, 6.3ml, 25mmol), 室温搅拌 1 小时后, 加入四乙酰基呋喃核糖 (1.27g, 4mmol) 溶于乙腈 (10ml) 的溶液和 TMSTF (1.10ml, 16mmol), 加热回流 5h, 补加 BSA (1.25ml, 5mmol) 再搅拌 24h, TLC 监测, 已反应完全, 减压浓缩。残余物溶于甲醇 (20ml), 通入氨气 2h, 减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析得到化合物 XI (4.97g, 收率 77%)。

化合物 XI: MS (ESI): 450 (M+H<sup>+</sup>), 472 (M+Na<sup>+</sup>)

#### 实施例 15: 式 XII 化合物的制备

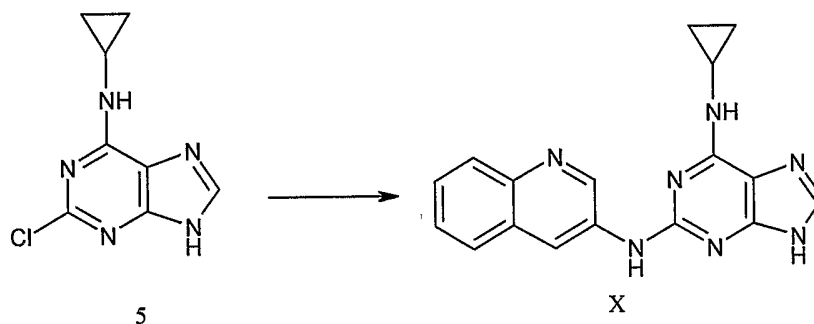
在 2-(3-氨基喹啉基)-6-环丙胺嘌呤, 即化合物 X (10g, 31.5mmol) 中, 加入 60%NaH (1.5g, 37.8mmol) 和无水乙腈 150ml, 氮气保护下, 搅拌 30min。分批加入 3,5-二对甲苯磺酸酯基-2-脱氧-β-D-呋喃核糖 1-氯 (12g, 31.5mmol), 约 20min 加完。加完后在室温下反应 2h, 过滤, 将滤液蒸干, 得油状物。用柱层析

纯化，得 2-(3-氨基喹啉基)-6-环丙胺基-9-(3,5-二对甲苯磺酸酯基-2-脱氧-β-D-呋喃核糖)嘌呤 (8.8g, 收率 42%)。

将上述产物，甲醇钠 (25mmol) 和甲醇 (400ml) 室温搅拌反应 5h，用醋酸调节 pH 到中性，蒸去溶剂。用柱层析纯化剩余物，得 2-(3-氨基喹啉基)-6-环丙胺基-9-(2-脱氧-β-D-呋喃核糖)嘌呤，即化合物 XII (5.06g, 收率 81%)。

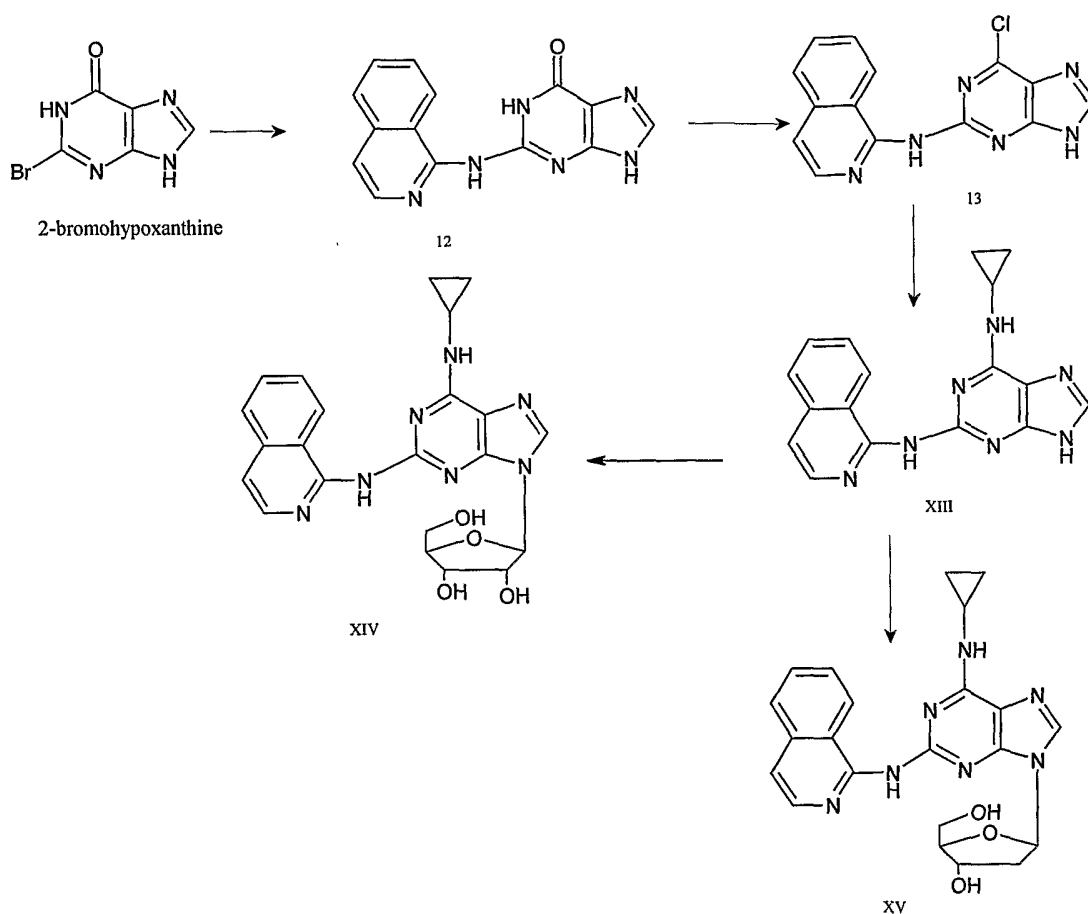
化合物 XII: MS (ESI): 434 (M+H<sup>+</sup>), 456 (M+Na<sup>+</sup>)

实施例 16: 制备与实施例 9 相同的化合物 X, 采用以下路线制备



环丙物 5 (2.99g, 14.3mmol) 中，加入 3-氨基喹啉 (51g, 36.1mmol), DMF (50ml), 三乙胺 (2.4ml, 17.1mmol), 140°C 回流，反应 72h, TLC 分析，原料基本反应完全，减压蒸去溶剂，残余物经硅胶柱层析，得化合物 X (3.54g, 收率 78%)

实施例 17-19: 式 XIII、XIV、XV 化合物的制备



### 实施例 17: 式 XIII 化合物的制备

1、2-溴代次黄嘌呤 (20g, 93mmol) 中, 加入 1-胺基异喹啉 (13g, 90mmol), 乙二醇甲醚 (60ml) 和水 (200ml), 加热回流, 48h 后, TLC 监测反应完全, 混合物倒入冰水中, 析出固体。过滤, 固体分别用浓氨水 (200ml) 和甲醇 (3×50ml) 洗涤, 烘干, 得粗产物, 粗产物经硅胶柱层析, 得产物 12 (14.2g, 收率 57%)。

2、喹啉产物 12 (12g, 43mmol) 中, 加入三氯氧磷 (150ml) 和 N, N-二甲基苯胺 (15ml), 回流 30min, 冷却至室温, 反应液慢慢倾入冰水 (2000ml) 中, 2h 后, 用醋酸调节 pH 值到 3, 过滤得到黄色固体, 粗产物经硅胶柱层析, 得到氯化物 13 (11.5g, 收率 90%)。

3、氯化物 13 (10g, 34mmol) 中加入环丙胺 (10ml, 145mmol), 三乙胺 (28ml, 200mmol), DMF (100ml), 100°C 反应 3h, TLC 分析, 反应完全。蒸出溶剂, 残余物用乙二醇二甲醚溶解, 过滤, 滤液浓缩蒸干, 硅胶柱层析得化合物 XIII (4.2g, 收率 39%)。

化合物 XIII: MS (ESI): 318 ( $M+H^+$ ), 340 ( $M+Na^+$ )

#### 实施例 18: 式 XIV 化合物的制备

无水乙腈(10ml)中, 加入化合物 XIII (4.76g, 15mmol) 和双(三甲基硅基)乙酰胺(BSA, 6.3ml, 25mmol), 室温搅拌 1 小时后, 加入四乙酰基呋喃核糖(1.27g, 4mmol) 溶于乙腈 (10ml) 的溶液和 TMSTF (1.10ml, 16mmol), 加热回流 5h, 补加 BSA (1.25ml, 5mmol) 再搅拌 24h, TLC 监测, 已反应完全, 减压浓缩。残余物溶于甲醇 (20ml), 通入氨气 2h, 减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析得到化合物 XIV (4.2g, 收率 64%)。

化合物 XIV: MS (ESI): 450 ( $M+H^+$ ), 472 ( $M+Na^+$ )

#### 实施例 19: 式 XV 化合物的制备

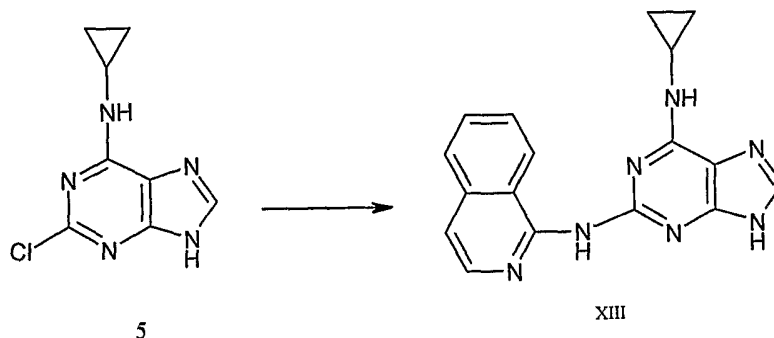
在 2-(1-胺基异喹啉基)-6-环丙胺嘌呤, 即化合物 XIII (10g, 31.5mmol) 中, 加入 60%NaH (1.5g, 37.8mmol) 和无水乙腈 150ml, 氮气保护下, 搅拌 30min。分批加入 3,5-二对甲苯磺酸酯基-2-脱氧- $\beta$ -D-呋喃核糖 1-氯 (12g, 31.5mmol), 约 20min 加完。加完后在室温下反应 2h, 过滤, 将滤液蒸干, 得油状物。用柱层

析纯化，得 2-(1-胺基异喹啉基)-6-环丙胺基-9-(3,5-二对甲苯磺酸酯基-2-脱氧-β-D-呋喃核糖)嘌呤 (7.09g, 收率 34%)。

将上述产物，甲醇钠 (25mmol) 和甲醇 (400ml) 室温搅拌反应 5h，用醋酸调节 pH 到中性，蒸去溶剂。用柱层析纯化剩余物，得 2-(1-胺基异喹啉基)-6-环丙基-9-(2-脱氧-β-D-呋喃核糖)嘌呤 XV (3.8g, 收率 60.8%)。

化合物 XV: MS (ESI): 434 (M+H<sup>+</sup>), 456 (M+Na<sup>+</sup>)

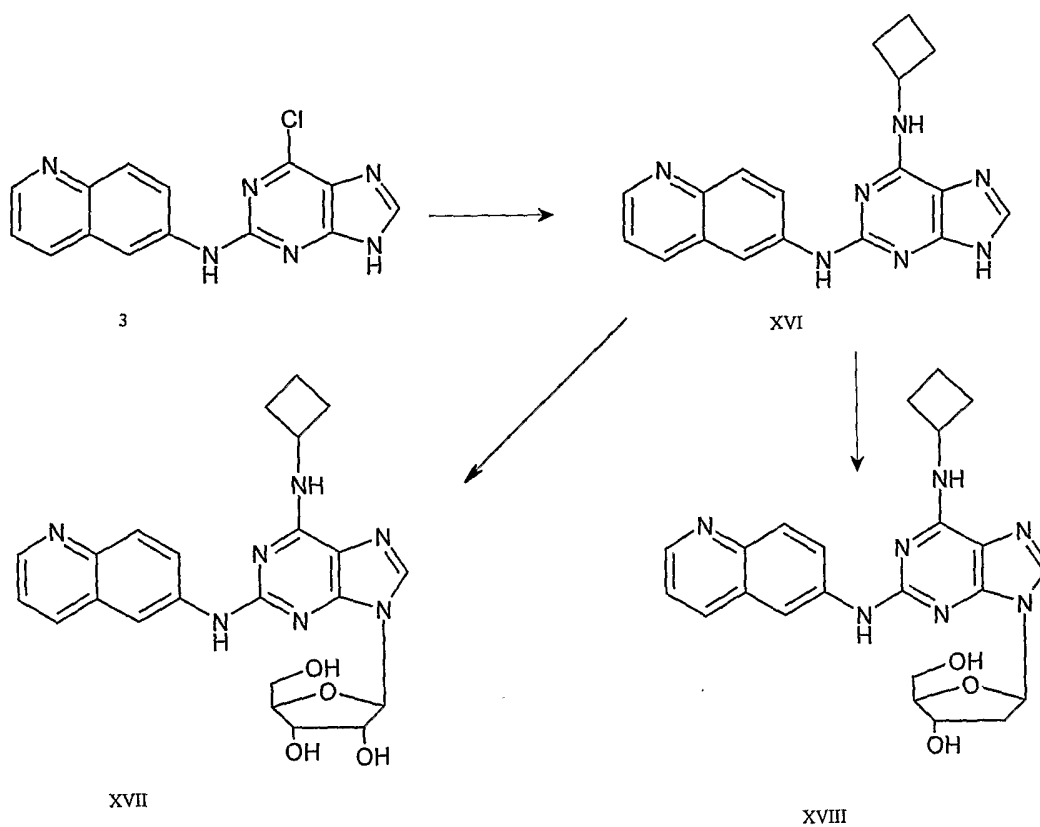
实施例 20: 采用以下路线制备实施例 17 的式 XIII 化合物



环丙物 5 (2.99g, 14.3mmol) 中，加入 1-胺基异喹啉 (51g, 36.1mmol)，DMF (50ml)，三乙胺 (2.4ml, 17.1mmol)，140℃回流，反应 72h，TLC 分析，原料基本反应完全，减压蒸去溶剂，残余物经硅胶柱层析，得化合物 XIII (4.16g, 收率 92%)

实施例 21-22: 式 XVI、XVII、XVIII 化合物的制备





### 实施例 21：式 XVI 化合物的制备

化合物 3 (10g, 34mmol) 中, 加入环丁胺 (10.3g, 145mmol), 三乙胺 (28ml, 200mmol), DMF (100ml), 100°C 反应 3h, TLC 分析, 反应完全, 蒸出溶剂, 残余物用乙二醇二甲醚溶解, 过滤, 滤液浓缩蒸干, 硅胶柱层析得化合物 XVI (6.8g, 收率 60%)。

化合物 XVI: MS (ESI): 332 ( $M+H^+$ ), 354 ( $M+Na^+$ )

### 实施例 22：式 XVII 化合物的制备

无水乙腈(10ml)中, 加入化合物 XVI (4.97g, 15mmol) 和双(三甲基硅基)

乙酰胺(BSA, 6.3ml, 25mmol), 室温搅拌 1 小时后, 加入四乙酰基呋喃核糖(1.27g, 4mmol) 溶于乙腈(10ml) 的溶液和 TMSTF (1.10ml, 16mmol), 加热回流 5h, 补加 BSA (1.25ml, 5mmol) 再搅拌 24h, TLC 监测, 已反应完全, 减压浓缩。残余物溶于甲醇(20ml), 通氨气 2h, 减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析得到化合物 XVII (4.71g, 收率 71%)。

化合物 XVII: MS (ESI): 464 (M+H<sup>+</sup>), 486 (M+Na<sup>+</sup>)

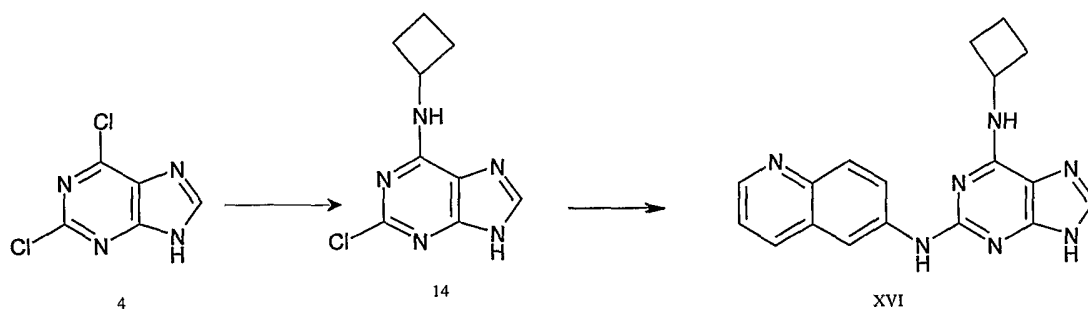
#### 实施例 23: 式 XVIII 化合物的制备

在 2-(6-氨基喹啉基)-6-环丁胺嘌呤, 即化合物 XVI (10g, 31.5mmol) 中, 加入 60%NaH (1.5g, 37.8mmol) 和无水乙腈 150ml, 氮气保护下, 搅拌 30min。分批加入 3,5-二对甲苯磺酸酯基-2-脱氧-β-D-呋喃核糖 1-氯 (12g, 31.5mmol), 约 20min 加完。加完后在室温下反应 2h, 过滤, 将滤液蒸干, 得油状物。用柱层析纯化, 得 2-(6-氨基喹啉基)-6-环丁胺基-9-(3,5-二对甲苯磺酸酯基-2-脱氧-β-D-呋喃核糖) 嘌呤。

将上述产物, 甲醇钠 (25mmol) 和甲醇 (400ml) 室温搅拌反应 5h, 用醋酸调节 pH 到中性, 蒸去溶剂。用柱层析纯化剩余物, 得 2-(6-氨基喹啉基)-6-环丁基-9-(2-脱氧-β-D-呋喃核糖) 嘌呤, 即化合物 XVIII (7g, 收率 51.8%)。

化合物 XVIII: MS (ESI): 448 (M+H<sup>+</sup>), 470 (M+Na<sup>+</sup>)

实施例 24: 采用以下合成路线制备式 XVI 化合物



1、二氯嘌呤 4 (3.78g, 20mmol) 加入 DMF(50ml)溶解, 再加入环丁胺 (1.4g, 20mmol) 和三乙胺 (3.08ml, 22mmol), 加热至 80℃, 反应 5h, TLC 分析, 反应完全, 减压蒸去溶剂, 残余物经硅胶柱层析, 得环丁物 14 (4.1g, 收率 92%)。

2、环丁物 14 (3.19g, 14.3mmol) 中, 加入 6-氨基喹啉 (5.1g, 36.1mmol), DMF (50ml), 三乙胺 (2.4ml, 17.1mmol), 140℃回流, 反应 72h, TLC 分析, 原料基本反应完全, 减压蒸去溶剂, 残余物经硅胶柱层析, 得化合物 XVI (3.82g, 收率 81%)。

### 实施例 25:

化合物 I 盐酸盐及乳酸盐的制备

化合物 I 盐酸盐的制备:

将化合物 I (10g, 31.54mmol), 乙醇 (210ml), H<sub>2</sub>O (25ml), 加热溶解, 滴加 2mol/L 盐酸 (0.7ml, 37.85mmol), 滴加完后再回流反应 0.5 小时, 缓慢冷却至室温, 冷却至 5℃ 以下, 放置 5 小时, 过滤, 干燥, 得浅黄色固体粉末 10g, 收率 90%。

熔点: 大于 270℃。

化合物 I 乳酸盐的制备:

将化合物 I (5g, 15.77mmol), 95%乙醇 (105ml), H<sub>2</sub>O(12.5ml)加热溶解, 滴加 10%乳酸乙醇溶液, 加完后, 再回流反应 1 小时, 缓慢冷却到室温, 冷却至 5 °C 以下, 放置 5 小时, 过滤, 干燥, 得黄色固体粉末 5.6g, 收率 87%。

熔点: 239-248°C。

**实施例 26: 药物制剂的制备:**

包衣片的制备:

片芯处方:

化合物 I	50g
微晶纤维素	150g
乳糖	50g
羧甲基淀粉钠	25g
交联羧甲基纤维素钠	15g
微粉硅胶	1.5g
<hr/>	
制成	1000 片

制备工艺: 准确称取处方量的化合物 I 与乳糖混匀后加入处方量的微粉硅胶助流以增加主药的流动性。再加入其它辅料充分混匀后粉末直接压片, 即得。

包衣液的处方:

欧巴代 (Opadry) 25g, 80%乙醇适量包衣。

注射剂的制备:

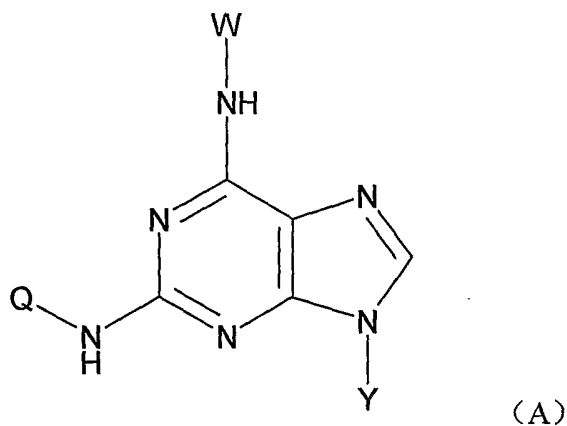
处方:

化合物 I		50 g
吐温-80		20 g
药用乙醇		30 g
注射用水	加至	10000 mL
<hr/>		
制成		1000 瓶

制备工艺: 准确称取处方量的化合物 I 与吐温-80 混匀后研磨, 加入 0.3%药用乙醇溶液加热溶解。0.22 $\mu$ m 滤膜无菌过滤, 10ml/瓶灌封, 100 $^{\circ}$ C 流通蒸气灭菌, 即得。

## 权 利 要 求

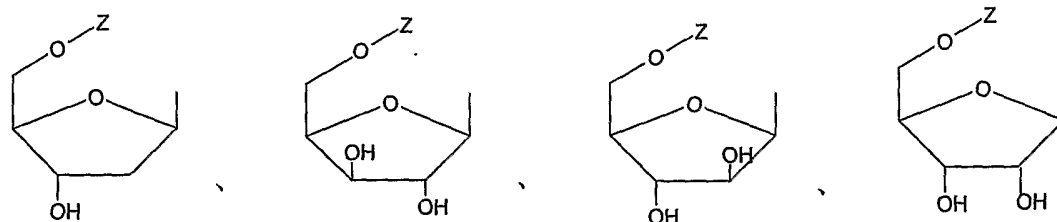
1、结构式(A)的化合物或其盐、水合物:



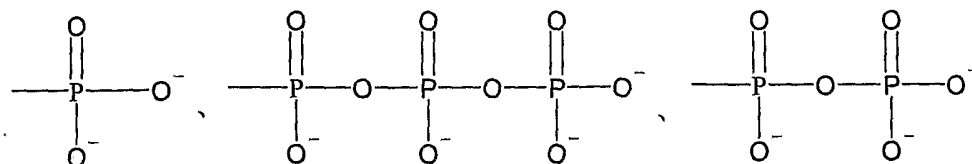
其中:

W 为 H 或任意取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的直链或支链的烷基或任意取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的环烷基, 所述取代基为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的直链或支链的烷基或卤素;

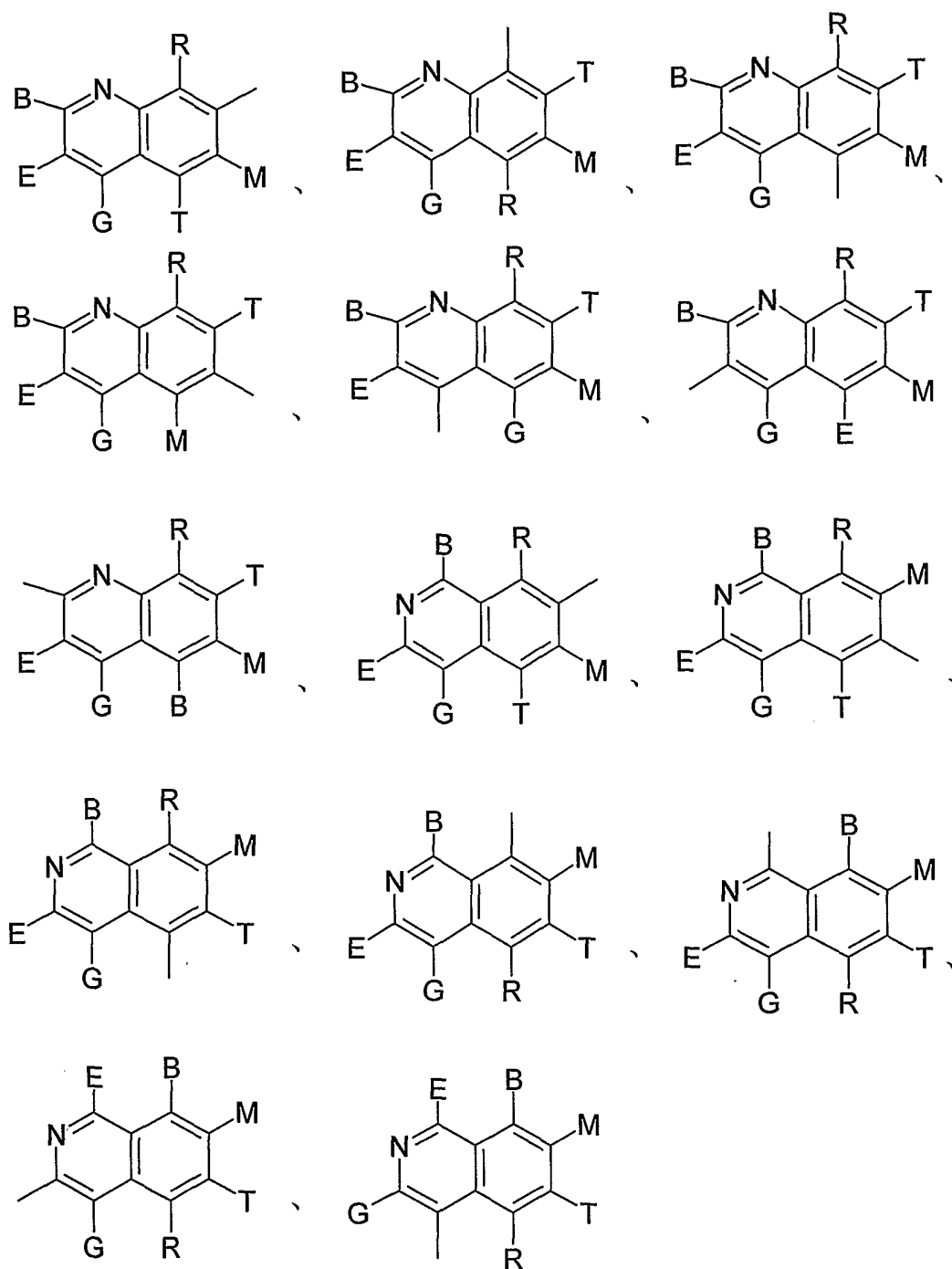
Y 为 H 或药学上可接受的糖基, 其中糖基优选为下式结构:



Z 为 H 或下列基团:

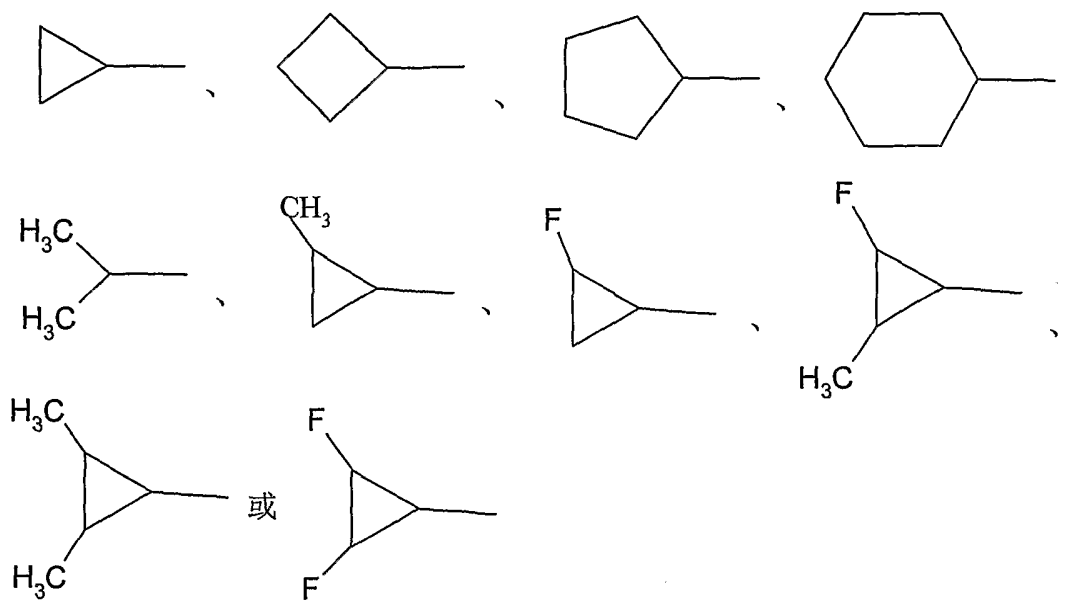


Q 为下列基团:



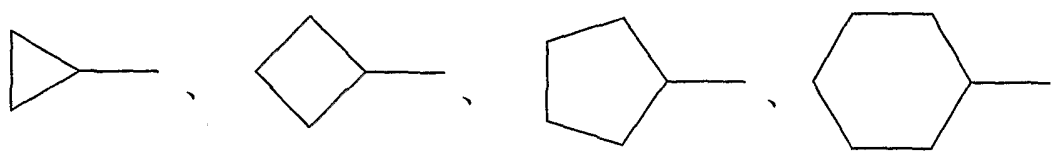
其中 B, E, G, R, T, M 为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的直链或支链的烷基或卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的环烷基、卤素、CN 或 NH<sub>2</sub>。

2、根据权利要求 1 所述的式 (A) 化合物或其盐、水合物，其特征在于其中所述 W 为 H 或为下列基团：



3、根据权利要求 1 所述的式 (A) 化合物或其盐、水合物，其特征在于其中所述的 Y 为 H。

4、根据权利要求 1 所述的式 (A) 化合物或其盐、水合物，其特征在于其中所述的 W 为下列基团：



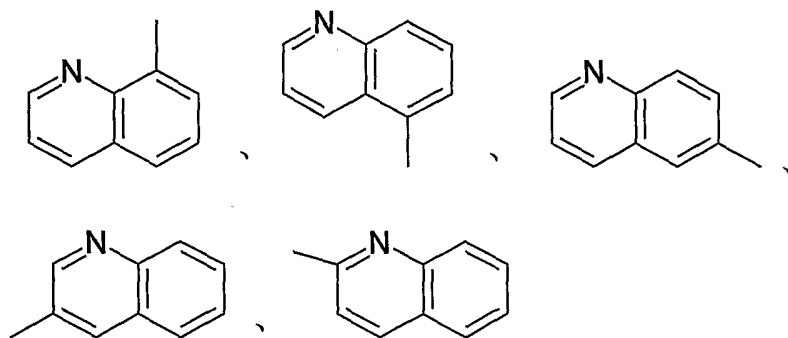
其中所述的 B, E, G, R, T, M 均为 H。

5、根据权利要求 1 或 3 所述的式 (A) 化合物或其盐、水合物，其特征在于 W 为：

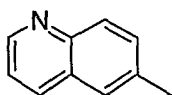


Q 为下列基团：

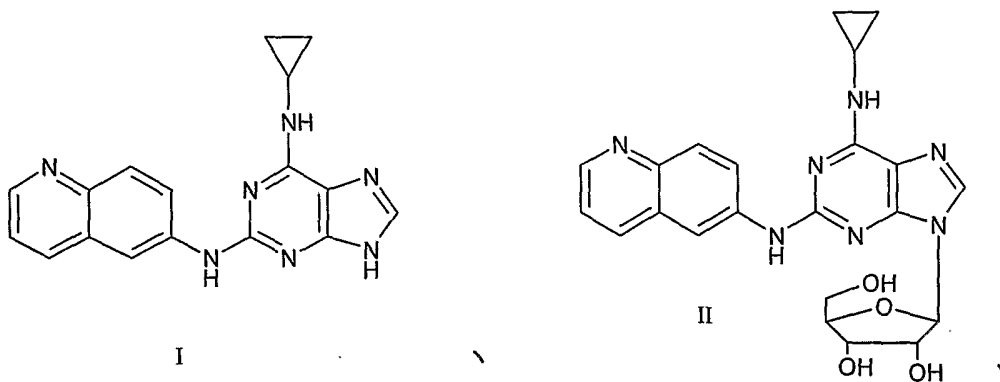


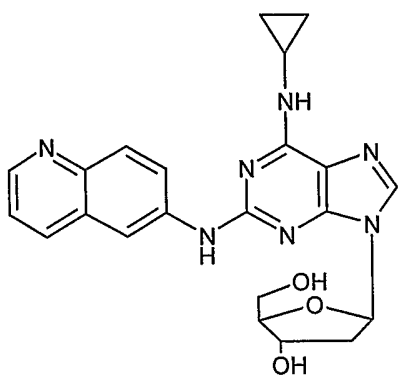


6、根据权利要求 5 所述的式 (A) 化合物或其盐、水合物，其特征在于其中所述 Q 为下列基团：

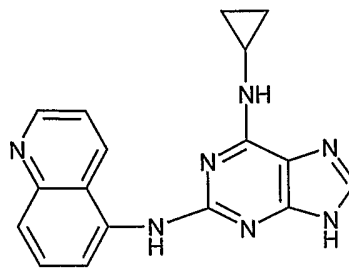


7、根据权利要求 1 所述的式 (A) 化合物或其盐、水合物，其特征在于其中所述化合物为下列化合物：

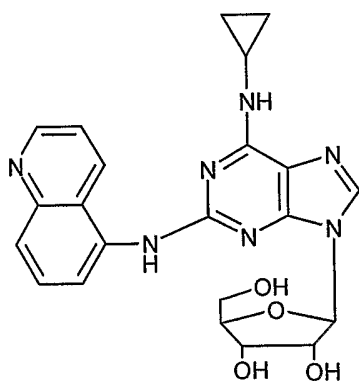




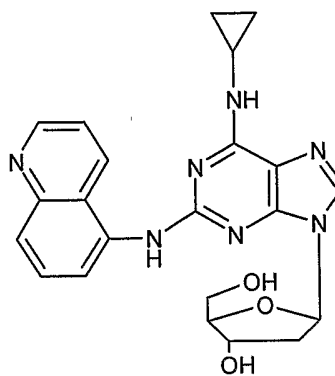
III



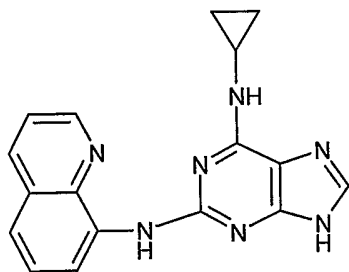
IV



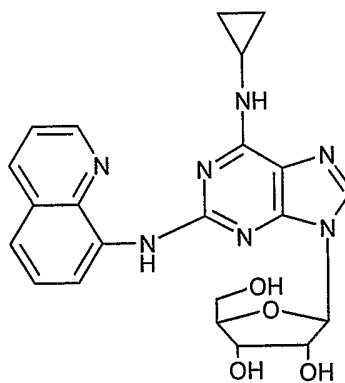
V



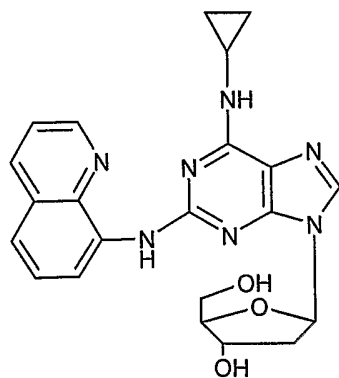
VI



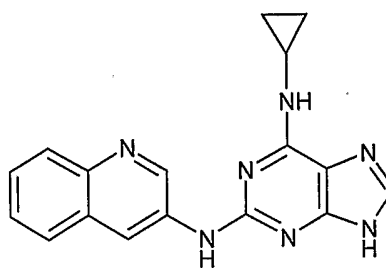
VII



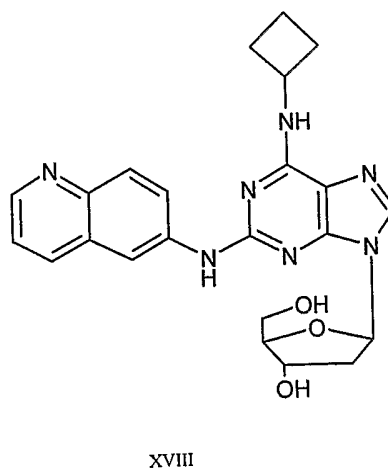
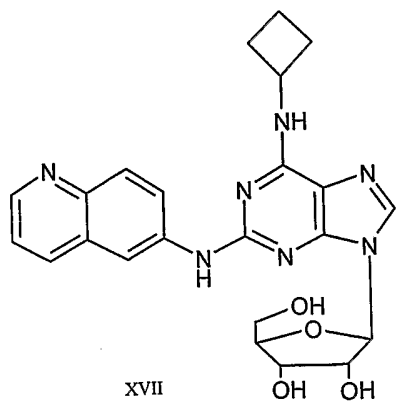
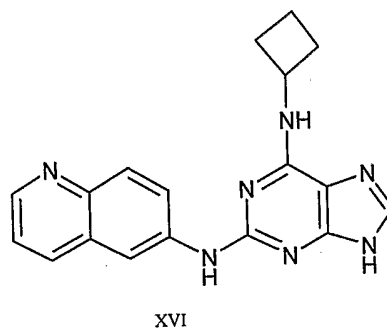
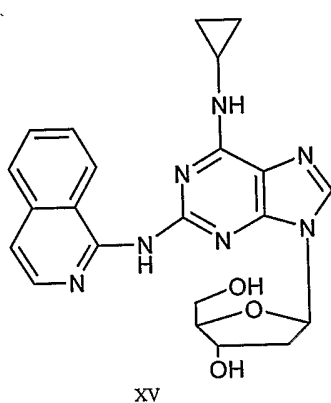
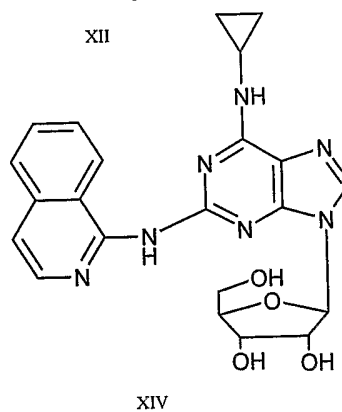
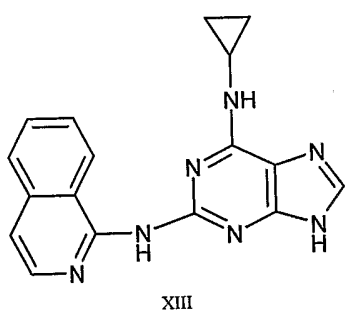
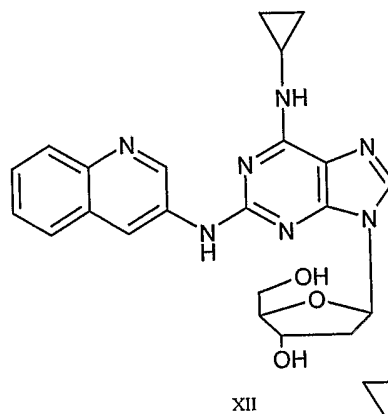
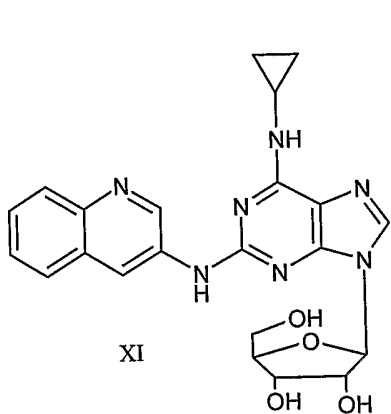
VIII



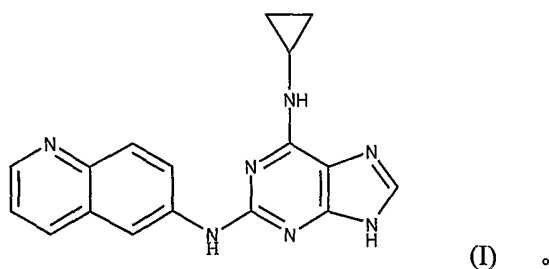
IX



X



8、根据权利要求 1 所述的式 (A) 化合物或其盐、水合物，其特征在于其中所述化合物为下式化合物：

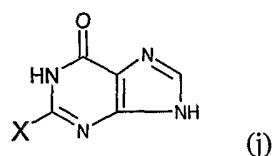


9、一种药物组合物，其特征在于该药物组合物由权利要求 1 至 8 中的任意一项的化合物或其盐、水合物与药用辅料组成的。

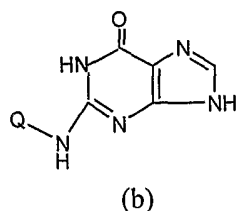
10、根据权利要求 9 所述的药物组合物，其特征在于其中所述药物组合物为片剂、胶囊剂、丸剂、口服液体制剂、颗粒剂、散剂、注射剂、植入剂或外用制剂。

11、权利要求 1 至 8 中的任意一项的化合物或其盐或水合物的制备方法，其特征在于该方法包括以下步骤：

(1) 由式 (j) 化合物

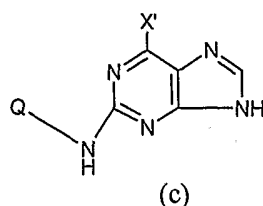


与 Q-NH<sub>2</sub> 反应，生成式 (b) 化合物



在式 (j) 化合物中，加入有机溶剂及 0.8~1.5mol/mol 的 Q-NH<sub>2</sub>，加热至 50~150 °C 反应 1~72 小时，反应液加水，冷却放置；

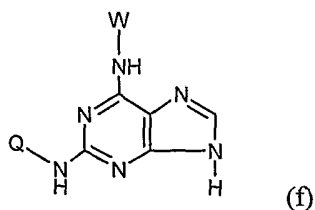
(2) 将式 (b) 化合物制为式 (c) 化合物



在式 (b) 化合物中，加入卤化剂，有机溶剂，在 50~150 °C 下反应 1~72 小时，

冷却，加水，用酸调节 pH 值至 2~5，然后冷却放置；

(3) 由式 (c) 化合物与 W-NH<sub>2</sub> 合成下式化合物

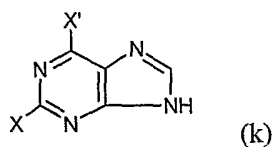


在式 (c) 化合物中，加入 0.8~1.5mol/mol 的 W-NH<sub>2</sub>，缚酸剂，有机溶剂，在 50-150℃ 下反应 1-72 小时，蒸去有机溶剂；

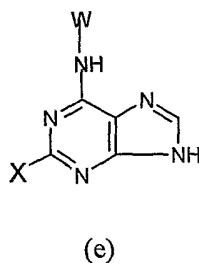
其中 X 为 Br、X' 为 Cl，W 同权利要求 1 中的定义。

12、权利要求 1 至 8 中的任意一项的化合物或其盐或水合物的制备方法，其特征在于该方法包括以下步骤：

(1) 由式 (k) 化合物

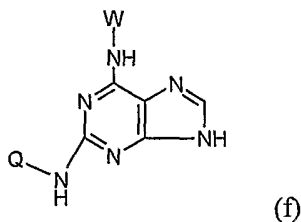


与 W-NH<sub>2</sub> 反应，生成式 (e) 化合物



在式 (k) 化合物中，加入有机溶剂，加入 0.8~1.5mol/mol 的 W-NH<sub>2</sub>，缚酸剂，加热至 30~120℃，反应 1~72 小时，蒸去溶剂。

(2) 将式 (e) 与 Q-NH<sub>2</sub> 反应生成 (f) 化合物



在式 (e) 化合物中，加入 0.8~1.5mol/mol 的 Q-NH<sub>2</sub>，有机溶剂，缚酸剂，在

70~170°C下反应1~72小时，蒸去溶剂；

其中X、X'为Cl，W同权利要求1中的定义。

13、根据权利要求1所述的化合物，其特征在于其中所述的盐为药学上可接受的盐，该盐可为由有机酸或无机酸得到的酸加合盐，优选为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、对甲苯磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐、高氯酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、枸橼酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、草酸盐、酒石酸盐和苯甲酸盐，该盐还可以是与碱形成的盐，包括与无机碱或有机碱得到的盐。


14、权利要求1至8中的任意一项的化合物或其盐、水合物在制备治疗或预防肿瘤疾病药物中的应用。

15、根据权利要求14所述的权利要求1至8中的任意一项的化合物或其盐、水合物在制备治疗或预防肿瘤疾病药物中的应用，其特征在于所述肿瘤疾病为肺癌、肝癌、血癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、软组织肉瘤、尿道癌、前列腺癌、淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、脊椎肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2006/000113

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</p> <p style="text-align: center;">See extra sheet</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																			
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</p> <p style="text-align: center;">C07D473, C07H19</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p> <p style="text-align: center;">CPRS, EPODOC, WPI, PAJ, CNKI, CAPLUS, REGISTRY (STN)</p>																			
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US4853386 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 01.Aug 1989 (01.08.1989), the compounds of the general formula (I)</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP2003-55377 A (MITSUI CHEM INC) 26.Feb 2003 (26.02.2003), the whole document</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP2003-119197 A (MITSUI CHEM INC) 23.Apr 2003 (23.04.2003), the whole document</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO0055161 A (ALBANY MOLECULAR RES INC) 21.Sep 2000 (21.09.2000), the whole document</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.      <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.</p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US4853386 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 01.Aug 1989 (01.08.1989), the compounds of the general formula (I)	1-15	A	JP2003-55377 A (MITSUI CHEM INC) 26.Feb 2003 (26.02.2003), the whole document	1-15	A	JP2003-119197 A (MITSUI CHEM INC) 23.Apr 2003 (23.04.2003), the whole document	1-15	A	WO0055161 A (ALBANY MOLECULAR RES INC) 21.Sep 2000 (21.09.2000), the whole document	1-15	<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																	
A	US4853386 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 01.Aug 1989 (01.08.1989), the compounds of the general formula (I)	1-15																	
A	JP2003-55377 A (MITSUI CHEM INC) 26.Feb 2003 (26.02.2003), the whole document	1-15																	
A	JP2003-119197 A (MITSUI CHEM INC) 23.Apr 2003 (23.04.2003), the whole document	1-15																	
A	WO0055161 A (ALBANY MOLECULAR RES INC) 21.Sep 2000 (21.09.2000), the whole document	1-15																	
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>																		
<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p style="text-align: center;">28. Mar 2006 (28.03.2006)</p>	<p>11</p>	<p>Date of mailing of the international search report</p> <p style="text-align: center;">11 · MAY 2006 (11 · 05 · 2006)</p>																	
<p>Name and mailing address of the ISA/CN</p> <p>The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451</p>		<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;">                   Xu Chi             </p> <p>Telephone No. 86-10-62085562</p>																	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2006/000113

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members(s)	Publication date
US4853386 A	1989-08-01	DE3529497 A	1987-02-26
		EP0212535 A	1987-03-04
		JP62045588 A	1987-02-27
JP2003-55377 A	2003-02-26	none	
JP2003-119197 A	2003-04-23	none	
WO0055161 A	2000-09-21	US2004063727 A	2004-04-01
		AU200038931 A	2000-10-04
		EP1165561 A	2002-01-02
		KR2001113758 A	2001-12-28
		US2002091263 A	2002-07-11
		JP2002539213 T	2002-11-19
		US2003125342 A	2003-07-03



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2006/000113

## CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D473/16 (2006.01) i

C07H 19/16 (2006.01) i

C07H 19/20 (2006.01) i


A61K 31/52 (2006.01) i

A61K 31/7076 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) n

国际检索报告

国际申请号  
PCT/CN2006/000113

A. 主题的分类		参见附加页
按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D473, C07H19		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
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))		
CPRS, EPODOC, WPI, PAJ, CNKI, CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US4853386 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 01.8 月 1989 (01.08.1989), 通式(I)化合物	1-15
A	JP2003-55377 A (三井化学株式会社) 26.2 月 2003 (26.02.2003), 全文	1-15
A	JP2003-119197 A (三井化学株式会社) 23.4 月 2003 (23.04.2003), 全文	1-15
A	WO0055161 A (ALBANY MOLECULAR RES 公司) 21.9 月 2000 (21.09.2000), 全文	1-15
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型:		“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
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件		“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
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利		“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
“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		“&” 同族专利的文件
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件		
“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		
国际检索实际完成的日期 28.3 月 2006 (28.03.2006)	国际检索报告邮寄日期 11 · 5 月 2006 (11 · 05 · 2006)	
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	受权官员  电话号码: (86-10)62085562	

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
PCT/CN2006/000113

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US4853386 A	1989-08-01	DE3529497 A	1987-02-26
		EP0212535 A	1987-03-04
		JP62045588 A	1987-02-27
JP2003-55377 A	2003-02-26	无	
JP2003-119197 A	2003-04-23	无	
WO0055161 A	2000-09-21	US2004063727 A	2004-04-01
		AU200038931 A	2000-10-04
		EP1165561 A	2002-01-02
		KR2001113758 A	2001-12-28
		US2002091263 A	2002-07-11
		JP2002539213 T	2002-11-19
		US2003125342 A	2003-07-03

主题的分类

C07D473/16 (2006.01) i  
C07H 19/16 (2006.01) i  
C07H 19/20 (2006.01) i  
A61K 31/52 (2006.01) i  
A61K 31/7076 (2006.01) i  
A61P 35/00 (2006.01) n