

(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
2020 年 1 月 16 日 (16.01.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/011220 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 239/72 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 253/06 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61P 25/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/095523

(22) 国际申请日: 2019 年 7 月 11 日 (11.07.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810764515.7 2018 年 7 月 12 日 (12.07.2018) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 陆标 (LU, Biao); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。张俊珍 (ZHANG, Junzhen); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。沈晓冬 (SHEN, Xiaodong); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰 (HE, Feng); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。陶维康 (TAO, Weikang); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层程伟, Beijing 100738 (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。

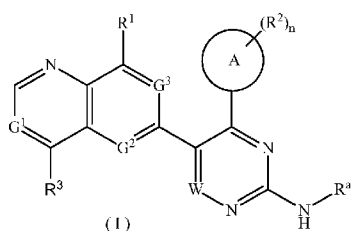
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

(54) Title: HETEROARYL DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 杂芳基类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



杂芳基类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

5 技术领域

本发明属于医药领域，涉及一种通式 (I) 所示的杂芳基类衍生物、其制备方法以及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂，特别是作为 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体拮抗剂的用途和在制备用于治疗通过对 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体的抑制而改善的病况或病症的药物中的用途。

10

背景技术

腺苷是天然存在的嘌呤核苷，是许多生理功能的内源性调节剂。在心血管系统、中枢神经、呼吸系统、肾脏、脂肪和血小板的功能调节中发挥重要作用。

在肿瘤研究中发现，腺苷是肿瘤与免疫相互作用中的重要分子，靶向腺苷通路可通过多重机制有效地抑制肿瘤进展和转移。低氧的肿瘤微环境为肿瘤细胞提供了一个强大的选择压力，从而增加它们的侵袭性。氧供的缺乏导致营养的缺乏，迫使肿瘤细胞和免疫细胞竞争必需的营养物质。在此过程中，肿瘤细胞可能会抑制淋巴细胞的增殖和效应功能，从而逃避免疫监视，继续生存，并可播散至其他器官。

腺苷的作用由 G 蛋白偶联受体家族介导，目前已知至少有四种亚型的腺苷受体，分类为 A₁、A_{2a}、A_{2b} 和 A₃。其中 A₁ 和 A₃ 受体抑制酶腺苷酸环化酶的活性，而 A_{2a} 和 A_{2b} 受体刺激该酶的活性，由此调节细胞中环 AMP 水平，通过这些受体，腺苷调节广泛的生理功能。

A_{2a} 受体(A_{2a}R)在机体分布较为广泛，在中枢神经系统主要表达于纹状体，在外周、心、肝、肺、肾等组织也均有表达。A_{2b} 受体(A_{2b}R) 也广泛表达于各种组织中，但是表达量均较低，与腺苷的亲合力也远低于 A_{2a} 受体，因此最开始人们对 A_{2b} 受体的研究较少。

近来研究表明，在缺血低氧、炎症、创伤、移植等诸多病理过程中，腺苷 A_{2a} 受体的激活可以发挥重要的免疫调节作用，这可能与 A_{2a} 受体在 T 细胞、B 细胞、单核巨噬细胞、中性粒细胞等多种免疫细胞上表达水平较高有关。此外，A_{2a} 受体的活化可以促使机体产生免疫耐受，密切参与了肿瘤细胞“免疫逃逸”或“免疫抑制”的形成，为肿瘤的发生发展创造了有利条件。Lokshin 及其同事 (Cancer Res.2006Aug1;66(15):7758-65) 证实自然杀伤细胞上的 A_{2a}R 活化可以通过升高 cAMP 和激活 PKA，从而抑制自然杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤。还有研究表明，激活 A_{2a} 受体可以促进黑色素瘤 A375 细胞、成纤维瘤 NIH3T3 细胞及嗜铬细胞瘤

PC12 细胞等肿瘤细胞的增殖，其作用可能与 T 细胞上 A_{2a} 受体的活化可以抑制 T 细胞活化、增殖、与肿瘤细胞的黏附及对肿瘤细胞产生细胞毒性作用相关；而 A_{2a} 受体基因敲除的小鼠则可以加强 CD8⁺T 细胞抗肿瘤的免疫作用，显著抑制肿瘤的增殖。因此，A_{2a} 受体拮抗剂可用于肿瘤的治疗。此外，Deepak Mittal 等人研究发现，A_{2b} 受体在多种肿瘤中过度表达，且与三阴性乳腺癌、多发性骨髓瘤和急性髓性白血病的不良预后相关；A_{2b} 受体的过表达促进了肿瘤细胞的增殖和迁移；A_{2b} 受体抑制剂与化疗药物或免疫检查点抑制剂联用可以显著降低小鼠三阴性乳腺癌模型中的肿瘤转移；敲除小鼠体内或人结肠癌细胞系中的 A_{2b} 受体显著降低结肠癌的转移和细胞的成瘤性。这些结果均表明，抑制 A_{2b} 受体可抑制肿瘤的转移，因此 A_{2b} 受体也有望成为治疗肿瘤的一个理想靶点 (Cancer Res. 2016 Aug 1;76(15):4372-82)。

A_{2a} 受体和 A_{2b} 受体都有抑制免疫的作用，因此需要深入研究这两者之间的相互调节机制，比如当抑制 A_{2a} 受体时，是否会增加腺苷对 A_{2b} 受体的敏感性。研究 A_{2a} 受体和 A_{2b} 受体双抑制剂也成为值得探索的方向。

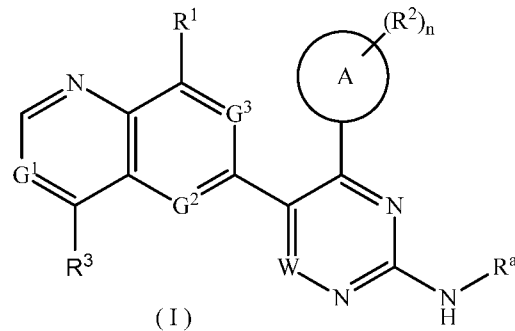
尽管对多种腺苷受体亚型均具有显著生物学活性的化合物可具有治疗作用，但它们可导致不想要的副作用。例如腺苷 A₁ 受体在组织缺血/缺氧时，在中枢、循环、消化系统和骨骼肌中，细胞在处于缺氧和低氧的应激环境时，胞外聚集的腺苷通过激活胞膜上的 A₁ 受体启动相应的保护机制，从而增加细胞对缺氧低氧的耐受。位于免疫细胞上的 A₁ 受体在低氧环境中能促进细胞免疫应答。另外，A₁ 受体还能降低游离脂肪酸和甘油三酯，参与调节血糖。因此，A₁ 受体的持续阻断可能会引起机体组织中各种不良反应的发生 (Chinese Pharmacological Bulletin, 2008, 24(5), 573-576)。如有文献报道，在动物模型上，阻断 A₁ 受体将会产生焦虑、觉醒等不良反应 (Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2011, 109(3), 203-7)。腺苷 A₃ 受体 (如 Gessi S 等人, Pharmacol. Ther. 117 (1), 2008, 123-140 所述) 在心肌缺血期间释放的腺苷在心脏中发挥强力的保护作用，A₃ 受体的持续阻断可能增加由任何预先存在的或正在发展的缺血性心脏病引起的并发症的可能性，所述缺血性心脏病诸如心绞痛或心衰。

目前，虽然已有许多化合物被开发为 A_{2a} 受体的拮抗剂用于治疗很多疾病，如 WO2007116106 、 WO2009080197 、 WO2011159302 、 WO2011095625 、 WO2014101373 、 WO2015031221 中所述。但仍有低溶解性、光敏性、低活性、低选择性和生物利用率较低等问题存在。

因此本发明提供一种新型结构的强抑制活性的腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂，同时具有此类结构的化合物对腺苷 A_{2b} 受体也具有较好的抑制作用，对腺苷 A₁ 受体和腺苷 A₃ 受体的抑制作用弱，是一种新型结构的选择性的腺苷 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体拮抗剂。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式 (I) 所示的化合物：



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中：

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

W 选自 CH 和 N；

G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同，且各自独立地选自 N 和 CR^4 ；

10 R^a 选自烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(S)R^5$ 、芳基和杂芳基；

R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的

15 的一个或多个取代基所取代；

R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^3 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的

20 的一个或多个取代基所取代；

R^4 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

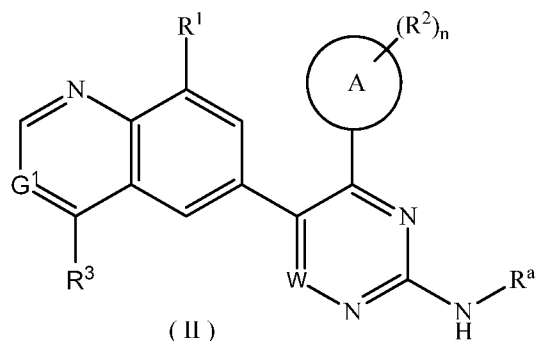
25

R^5 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；并且

n 为 0、1、2 或 3。

在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式 (I) 所示的化合物为通式(II) 所示的化合物：

30

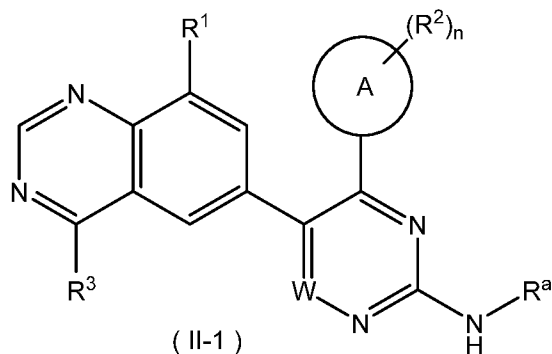


或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中

- 5 环 A、W、G¹、R^a、R¹、R²、R³ 和 n 如通式 (I) 中所定义。

在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式 (I) 所示的化合物为通式(II-1) 所示的化合物：

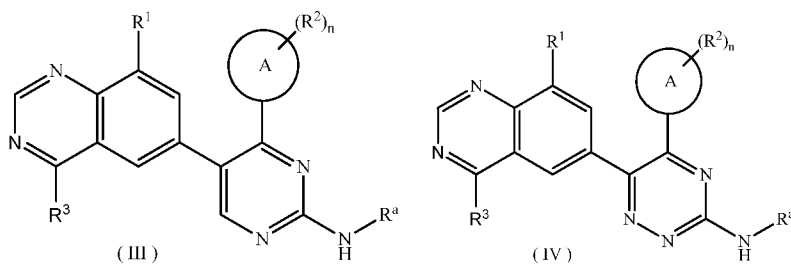


- 10 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中

环 A、W、R^a、R¹、R²、R³ 和 n 如通式 (I) 中所定义。

在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式 (I) 所示的化合物为通式(III) 或通式(IV)所示的化合物：



- 15 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中环 A、R^a、R¹、R²、R³ 和 n 如通式 (I) 中所定义。

在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式 (I) 所示的化合物，其中所述

的环 A 选自芳基和杂芳基, 优选选自苯基、吡啶基、噻吩基和呋喃基; 更优选选自苯基和呋喃基。

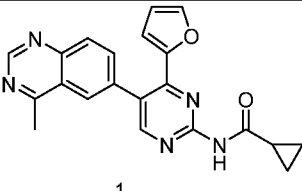
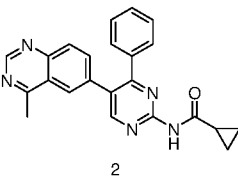
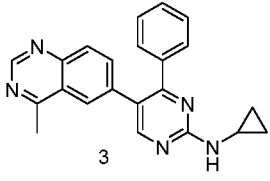
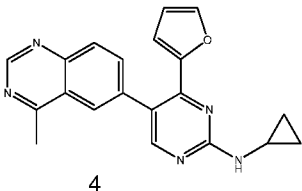
在本发明一个优选的实施方案中, 所述的通式 (I) 所示的化合物, 其中所述的 R^a 选自环烷基、环烷基烷基、 $-C(S)R^5$ 和 $-C(O)R^5$; R^5 选自烷基和环烷基; R^a 优选选自环烷基和 $-C(O)R^5$, 更优选 R^a 选自 C_{3-8} 环烷基和 $-C(O)-C_{3-8}$ 环烷基;

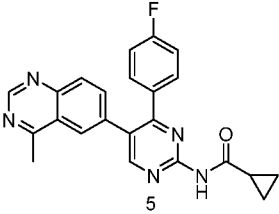
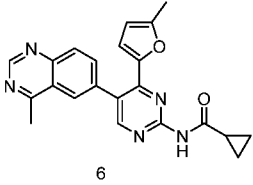
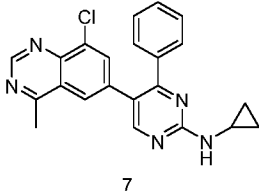
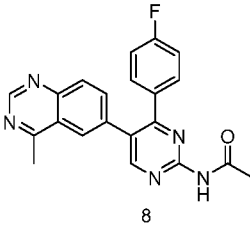
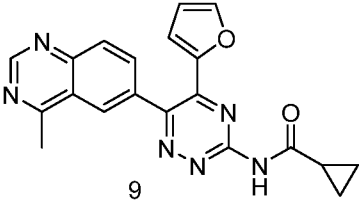
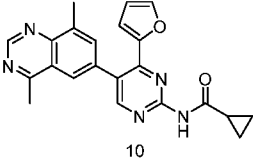
在本发明一个优选的实施方案中, 所述的通式 (I) 所示的化合物, 其中所述的 R^1 选自氢原子、烷基或卤素; 优选选自氢原子和卤素。

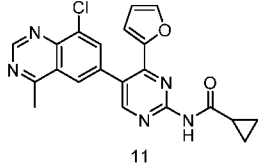
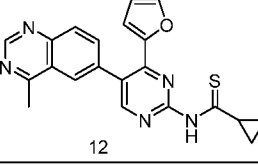
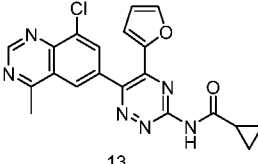
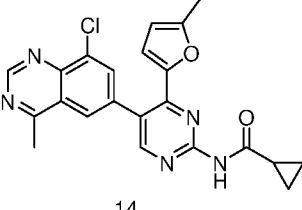
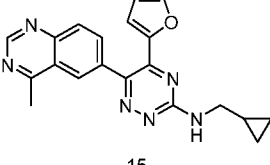
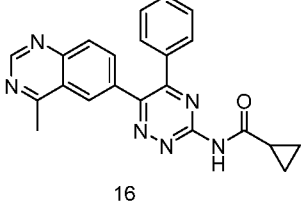
在本发明一个优选的实施方案中, 所述的通式 (I) 所示的化合物, 其中所述的 R^2 选自氢原子、卤素和烷基; 优选选自氢原子、F 和 C_{1-6} 烷基。

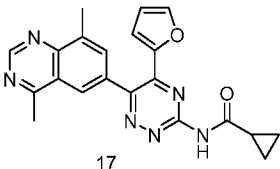
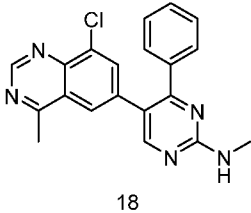
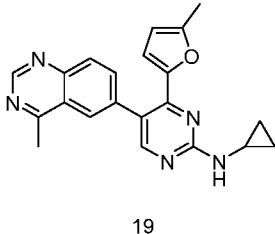
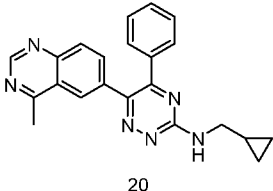
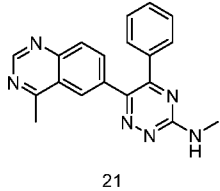
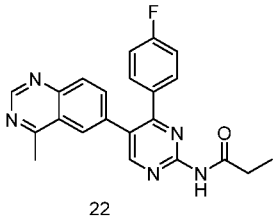
在本发明一个优选的实施方案中, 所述的通式 (I) 所示的化合物, 其中所述的 R^3 为烷基; 优选为 C_{1-6} 烷基; 更优选为甲基。

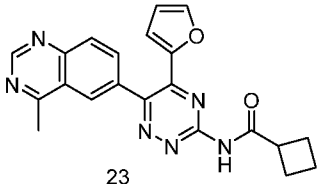
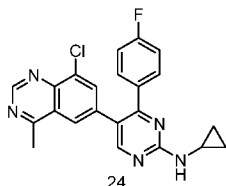
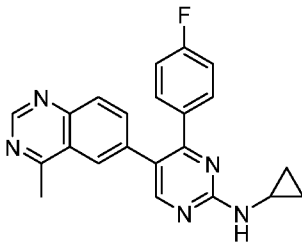
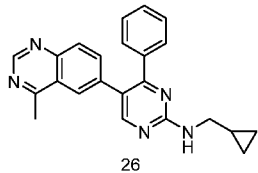
本发明的典型化合物包括但不限于:

实施例 编号	化合物结构与命名
1	 N -(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 1
2	 N -(5-(4-甲基喹啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 2
3	 N -环丙基-5-(4-甲基喹啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-胺 3
4	 N -环丙基-4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺 4

5	 <i>N</i>-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 5
6	 <i>N</i>-(4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 6
7	 5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-<i>N</i>-环丙基-4-苯基嘧啶-2-胺 7
8	 <i>N</i>-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)乙酰胺 8
9	 <i>N</i>-(5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)环丙基甲酰胺 9
10	 <i>N</i>-(5-(4,8-二甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 10

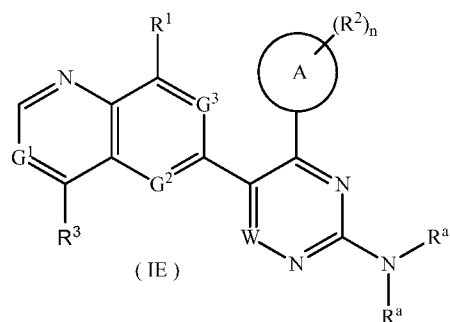
11	 <i>N</i>-(5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 11
12	 <i>N</i>-(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙硫代甲酰胺 12
13	 <i>N</i>-(6-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-5-(呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3-基)环丙基甲酰胺 13
14	 <i>N</i>-(5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 14
15	 <i>N</i>-(环丙基)-5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-胺 15
16	 <i>N</i>-(6-(4-甲基喹啉-6-基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)-环丙基甲酰胺

	16
17	 <i>N</i>-(6-(4,8-二甲基喹唑啉-6-基)-5-(呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3-基)环丙基甲酰胺 17
18	 5-(8-氯-4-甲基喹唑啉-6-基)-<i>N</i>-甲基-4-苯基嘧啶-2-胺 18
19	 <i>N</i>-环丙基-4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-胺 19
20	 <i>N</i>-(环丙基甲基)-6-(4-甲基喹唑啉-6-基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-胺 20
21	 <i>N</i>-甲基-6-(4-甲基喹唑啉-6-基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-胺 21
22	 <i>N</i>-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)-1,2,4-三嗪-2-基)丙酰胺 22

23	 23 <i>N</i>-(5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹唑啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)环丁基甲酰胺
24	 24 5-(8-氯-4-甲基喹唑啉-6-基)-<i>N</i>-环丙基-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺 24
25	 25 <i>N</i>-环丙基-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-胺 25
26	 26 <i>N</i>-(环丙基甲基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-胺 26

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐。

本发明的另一方面涉及一种通式(IE)所示的化合物：

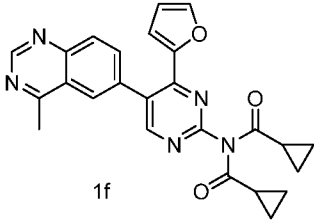
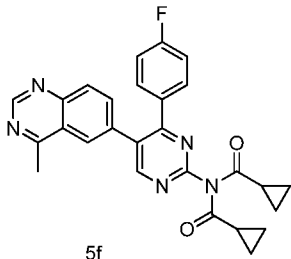
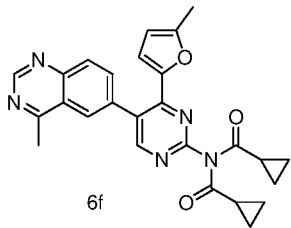
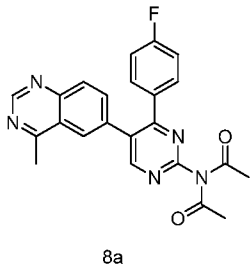


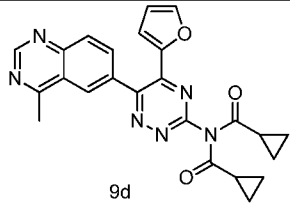
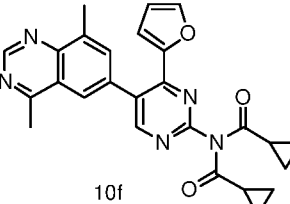
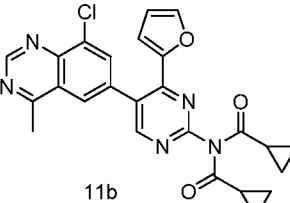
- 5 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其为制备通式 (I) 的中间体，
其中：

R^a 为 $-C(O)R^5$;

环 A、W、 $G^1 \sim G^3$ 、 $R^1 \sim R^3$ 、 R^5 和 n 如通式(I)中所定义。

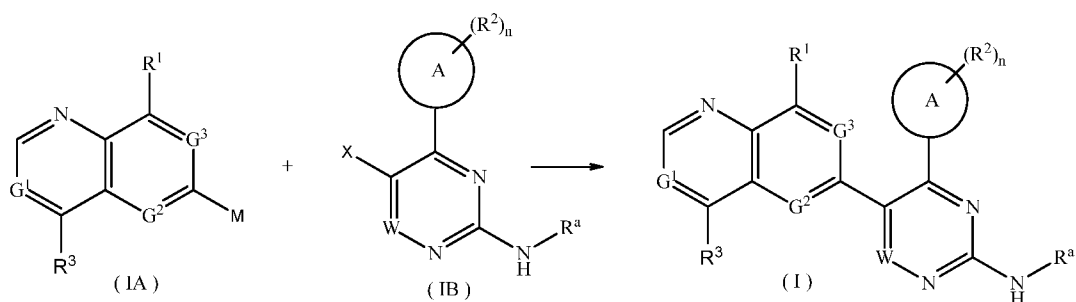
本发明通式(IE)的典型化合物包括但不限于:

实施例 编号	化合物结构与命名
1f	 1f <i>N</i>-(环丙基甲酰基)-<i>N</i>-(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 1f
5f	 5f <i>N</i>-(环丙基甲酰基)-<i>N</i>-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 5f
6f	 6f <i>N</i>-(环丙基甲酰基)-<i>N</i>-(4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 6f
8a	 8a <i>N</i>-乙酰基-<i>N</i>-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)乙酰胺 8a

9d	 9d <i>N</i>-(环丙基甲酰基)-<i>N</i>-(5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三唑-3-基)环丙基甲酰胺 9d
10f	 10f <i>N</i>-(环丙基甲酰基)-<i>N</i>-(5-(4,8-二甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 10f
11b	 11b <i>N</i>-(5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)-<i>N</i>-(环丙基甲酰基)环丙基甲酰胺 11b

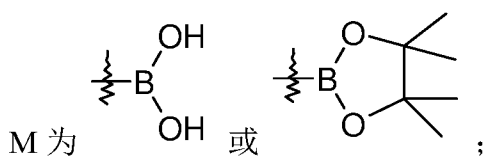
或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐。

本发明的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物的方法,该方法包括:



5 通式(IA)化合物和通式(IB)化合物发生偶联反应,得到通式(I)化合物,其中:

X 为卤素;

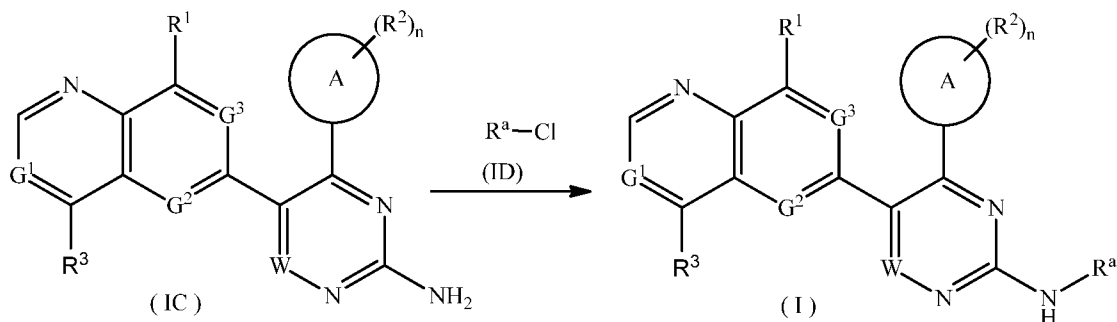


R^a 选自烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、

芳基和杂芳基；

环 A、W、 $G^1 \sim G^3$ 、 $R^1 \sim R^3$ 和 n 如通式 (I) 中所定义。

本发明的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物的方法，该方法包括：



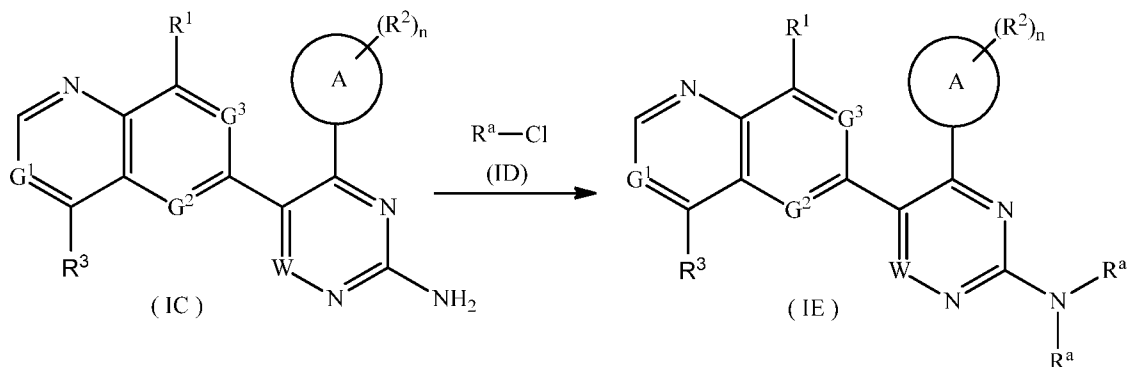
5 通式(IC)化合物和通式(ID)化合物发生反应，得到通式(I)化合物，

其中：

R^a 为 $-C(O)R^5$ ；

环 A、W、 $G^1 \sim G^3$ 、 $R^1 \sim R^3$ 、 R^5 和 n 如通式 (I) 中所定义。

本发明的另一方面涉及一种制备通式(IE)所示的化合物的方法，该方法包括：



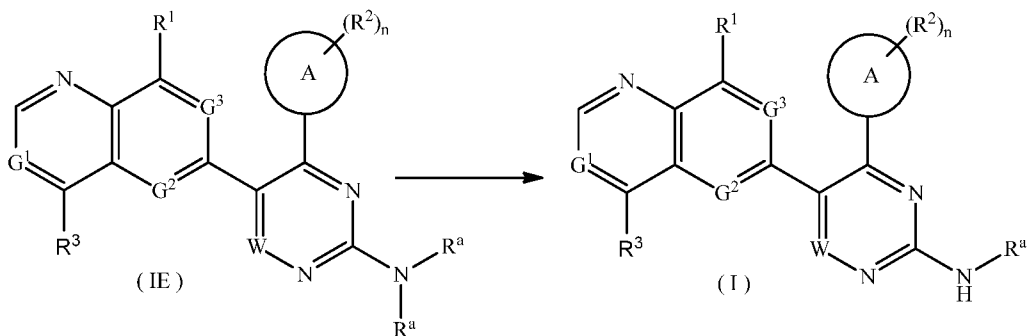
10 通式(IC)化合物和通式(ID)化合物发生反应，得到通式(IE)化合物，

其中：

R^a 为 $-C(O)R^5$ ， R^5 如通式 (I) 中所定义；

环 A、W、 $G^1 \sim G^3$ 、 $R^1 \sim R^3$ 和 n 如通式 (IE) 中所定义。

15 本发明的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物的方法，该方法包括：



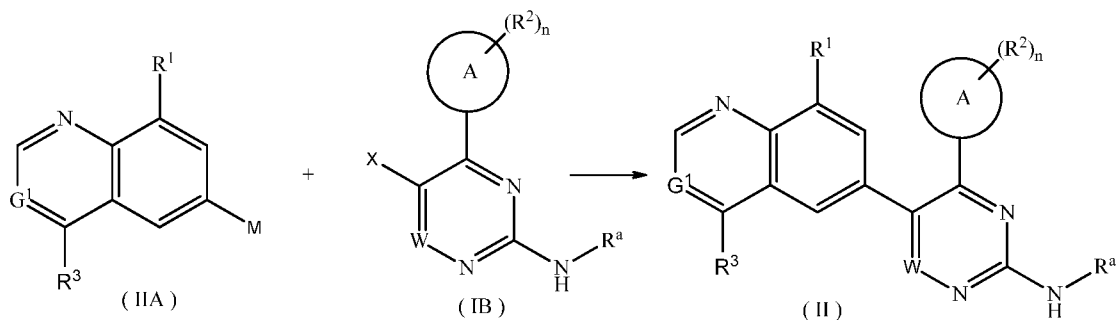
通式(IE)化合物脱去一个 R^a ，得到通式(I)化合物，

其中：

R^a 为 $-C(O)R^5$ ； R^5 选自烷基和环烷基；

环 A、W、G¹~G³、R¹~R³ 和 n 如通式 (I) 中所定义。

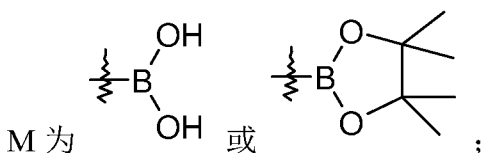
本发明的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物的方法, 该方法包括:



通式(IIA)化合物和通式(IB)化合物发生偶联反应, 得到通式(II)化合物,

其中:

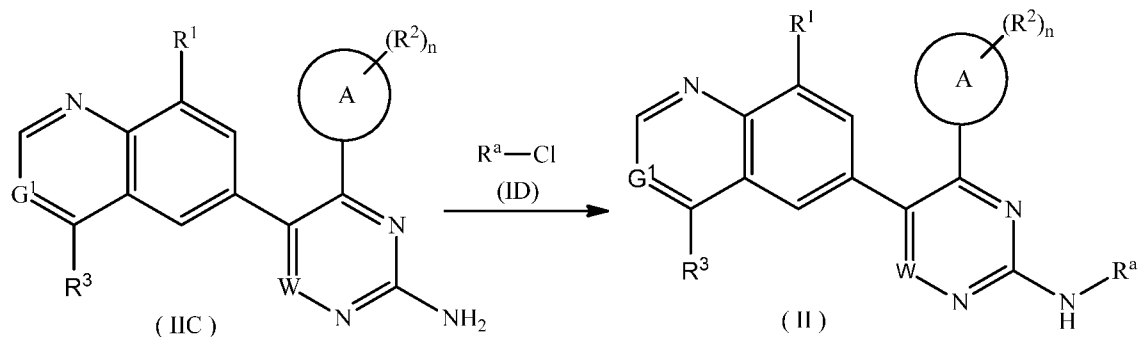
X 为卤素;



R^a 选自烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

环 A、W、G¹、R¹~R³ 和 n 如通式 (II) 中所定义。

本发明的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物的方法, 该方法包括:



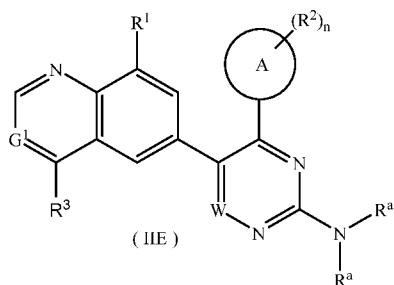
通式(IIC)化合物和通式(ID)化合物发生反应, 得到通式(I)化合物,

其中:

R^a 为-C(O)R⁵;

环 A、W、G¹、R¹~R³、R⁵ 和 n 如通式 (II) 中所定义。

本发明的另一方面涉及一种通式(III)所示的化合物:

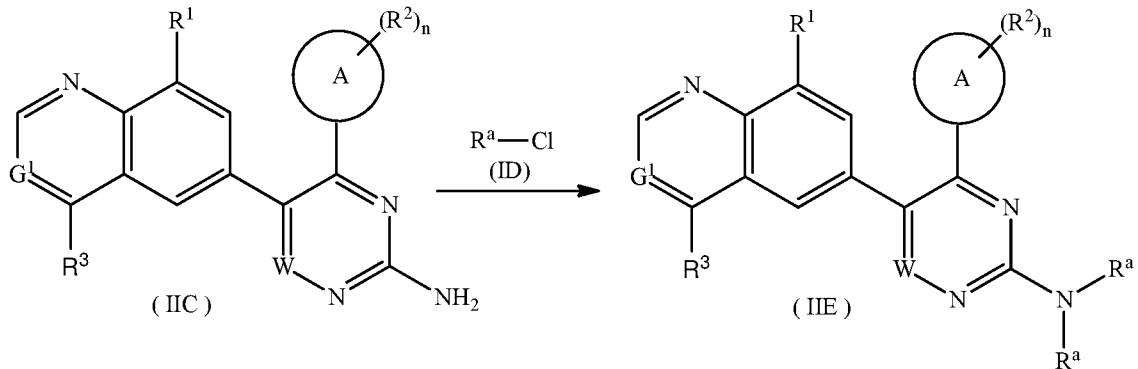


其中：

R^a 为 $-C(O)R^5$ ；

环 A、W、G、 $R^1 \sim R^3$ 、 R^5 和 n 如通式(II)中所定义。

本发明的另一方面涉及一种制备通式(IIE)所示的化合物的方法，该方法包括：



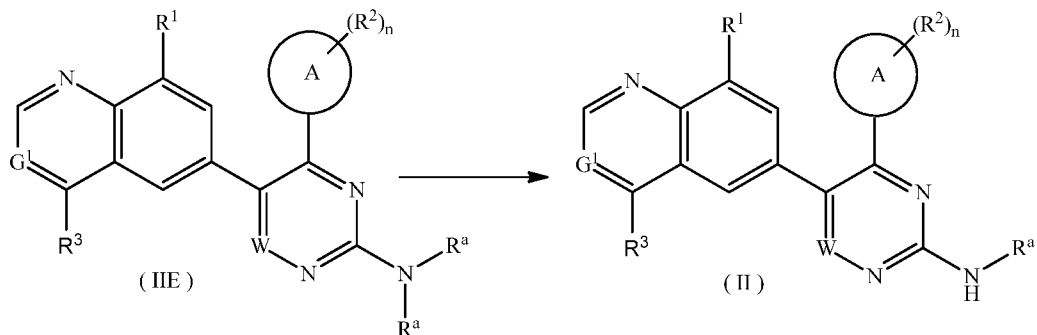
通式(II C)化合物和通式(I D)化合物发生反应，得到通式(II E)化合物，

其中：

R^a 为 $-C(O)R^5$ ；

环 A、W、G、 $R^1 \sim R^3$ 、 R^5 和 n 如通式(II E)中所定义。

本发明的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物的方法，该方法包括：



通式(II E)化合物脱去一个 R^a ，得到通式(II)化合物，

其中：

R^a 为 $-C(O)R^5$ ； R^5 选自烷基和环烷基；

环 A、W、G、 $R^1 \sim R^3$ 和 n 如通式(II)中所定义。

本发明的另一方面涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的本发明通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备用于治疗通过对 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体抑制而改善的病况或病症的药物中的用途。

在本发明文中，通过对 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体抑制而改善的病况或病症选自癌

症、抑郁、认知功能病症、神经退行性病症（帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病或肌萎缩性侧索硬化等）、注意力相关病症、锥体外症候群、异常运动障碍、肝硬化、肝纤维化、脂肪肝、皮肤纤维化、睡眠障碍、中风、脑损伤、神经炎症和成瘾行为；优选为癌症，所述癌症选自黑色素瘤、脑瘤(具有恶性的星形神经胶质和少突神经胶质细胞瘤成分的神经胶质瘤等)、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌(结肠癌、直肠癌等)、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌、原发或转移性鳞状癌等)、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌(子宫颈癌、子宫内膜癌等)、头颈肿瘤(上颌骨癌、喉癌、咽癌、舌癌、口内癌等)、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤、淋巴肉瘤、霍奇金淋巴瘤等)、真性红细胞增多症、白血病(急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病等)、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤(尤因家族性肉瘤、维尔姆斯肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、胚胎睾丸癌、成神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤、肝胚细胞瘤、肾母细胞瘤等)等；更优选为肺癌。

本发明进一步涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备治疗癌症、抑郁、认知功能病症、神经退行性病症（帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病或肌萎缩性侧索硬化等）、注意力相关病症、锥体外症候群、异常运动障碍、肝硬化、肝纤维化、脂肪肝、皮肤纤维化、睡眠障碍、中风、脑损伤、神经炎症和成瘾行为，优选癌症的药物中的用途。

本发明进一步涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备治疗癌症的药物中的用途，其中所述癌症选自黑色素瘤、脑瘤(具有恶性的星形神经胶质和少突神经胶质细胞瘤成分的神经胶质瘤等)、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌(结肠癌、直肠癌等)、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌、原发或转移性鳞状癌等)、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌(子宫颈癌、子宫内膜癌等)、头颈肿瘤(上颌骨癌、喉癌、咽癌、舌癌、口内癌等)、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤、淋巴肉瘤、霍奇金淋巴瘤等)、真性红细胞增多症、白血病(急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病等)、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤(尤因家族性肉瘤、维尔姆斯肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、胚胎睾丸癌、成神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤、肝胚细胞瘤、肾母细胞瘤等)等。

本发明进一步涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消

旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备治疗肺癌，优选非小细胞肺癌的药物中的用途。

5 本发明进一步涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备用于抑制 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体的药物中的用途。

本发明还涉及一种抑制 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物。

10 本发明还涉及一种治疗通过对 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体抑制而改善的病况或病症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物。

15 本发明涉及一种治疗癌症、抑郁、认知功能病症、神经退行性病症（帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病或肌萎缩性侧索硬化等）、注意力相关病症、锥体外症候群、异常运动障碍、肝硬化、肝纤维化、脂肪肝、皮肤纤维化、睡眠障碍、中风、脑损伤、神经炎症和成瘾行为，优选癌症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物。

20 本发明进一步涉及一种治疗癌症的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其中所述癌症选自黑色素瘤、脑瘤(具有恶性的星形神经胶质和少突神经胶质细胞瘤成分的神经胶质瘤等)、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌(结肠癌、直肠癌等)、25 肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌、原发或转移性鳞状癌等)、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌(子宫颈癌、子宫内膜癌等)、头颈肿瘤(上颌骨癌、喉癌、咽癌、舌癌、口内癌等)、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤、淋巴肉瘤、霍奇金淋巴瘤等)、真性红细胞增多症、白血病(急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病等)、30 甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤(尤因家族性肉瘤、维尔姆斯肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、胚胎睾丸癌、成神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤、肝胚细胞瘤、肾母细胞瘤等)等。

35 本发明进一步涉及一种通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物，其用作药物。

本发明还涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用作 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体拮抗剂。

5 本发明还涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于治疗通过对 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体抑制而改善的病况或病症。

10 本发明还涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于治疗癌症、抑郁、认知功能病症、神经退行性病症（帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病或肌萎缩性侧索硬化等）、注意力相关病症、锥体外症候群、异常运动障碍、肝硬化、肝纤维化、脂肪肝、皮肤纤维化、睡眠障碍、中风、脑损伤、神经炎症和成瘾行为，优选癌症。

15 本发明进一步涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于治疗癌症，其中所述癌症选自黑色素瘤、脑瘤(具有恶性的星形神经胶质和少突神经胶质细胞瘤成分的神经胶质瘤等)、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌(结肠癌、直肠癌等)、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌、原发或转移性鳞状癌等)、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌(子宫颈癌、子宫内膜癌等)、头颈肿瘤(上颌骨癌、喉癌、咽癌、舌癌、口内癌等)、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤、淋巴肉瘤、霍奇金淋巴瘤等)、真性红细胞增多症、白血病(急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病等)、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤(尤因家族性肉瘤、维尔姆斯肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、25 胚胎睾丸癌、成神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤、肝胚细胞瘤、肾母细胞瘤等)等。

30 含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酞剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。

水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

35 油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油中配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。

通过加入水可使适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂可说明上述的例子。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

5 本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。

药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本发明化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

15 药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本发明化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

20 如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物(I)的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

30 术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基，更优选为含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、

3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自 H 原子、D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

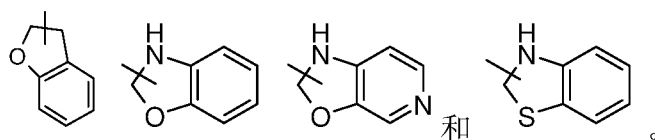
术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自 H 原子、D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个碳原子，优选包含 3 至 10 个碳原子，更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 10 个环原子，其中 1-4 是杂原子；更优选包含 5 至 6 个环原子；其中 1-3 个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

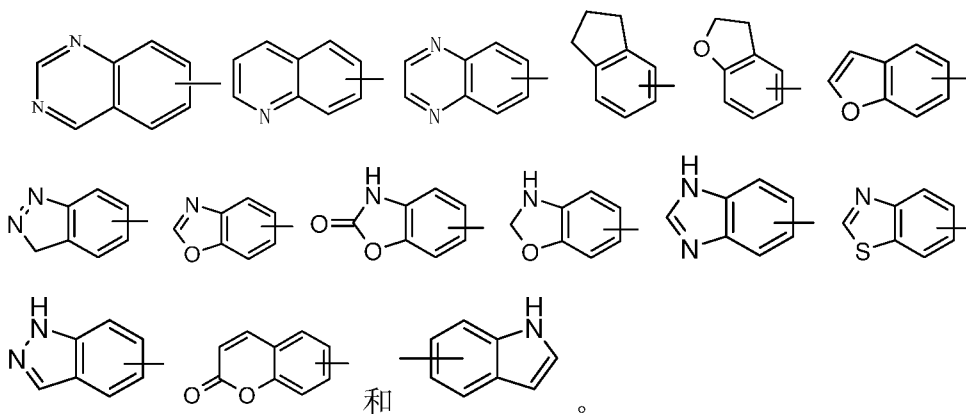
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接

在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



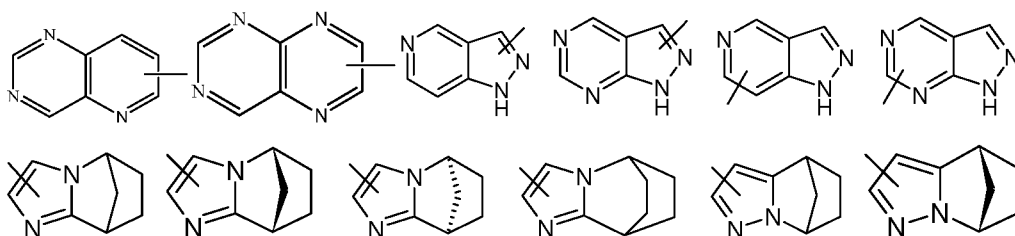
杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

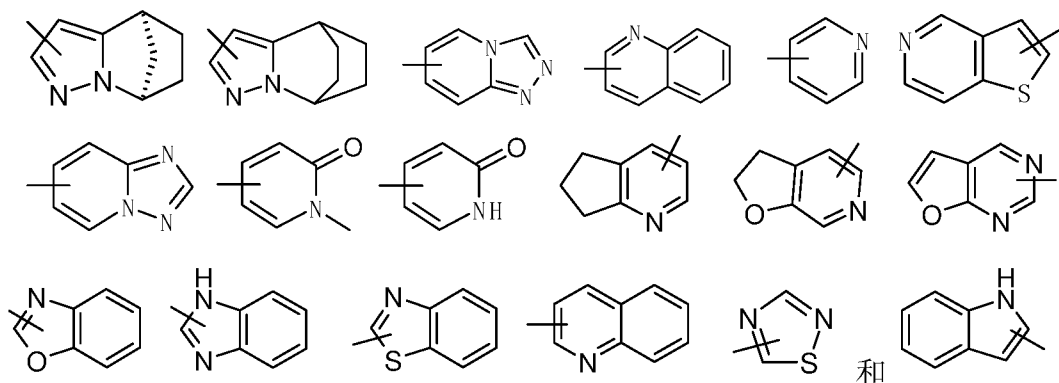
术语“芳基”指 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，其为具有共轭的 π 电子体系的多环(即其带有相邻对碳原子的环)基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 5 至 10 元，更优选为 5 元或 6 元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、喹啉、喹唑啉等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：





杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的
 5 连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、
 卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基
 中的一个或多个取代基所取代。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“环烷基烷基”指烷基被一个或多个环烷基取代，优选被一个环烷基取
 10 代，其中烷基如上所定义。

术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代，其中烷基如上所定义。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

15 术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“羰基”指 C=O。

20 术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基)，其中烷基、环烷基如上所
 定义。

本发明还包括各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原
 子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式
 25 (I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它
 们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代
 硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包
 括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着
 30 烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被
 烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

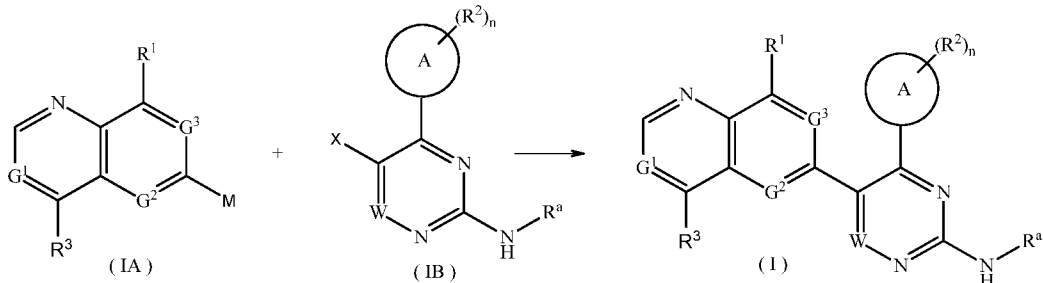
“可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

方案一

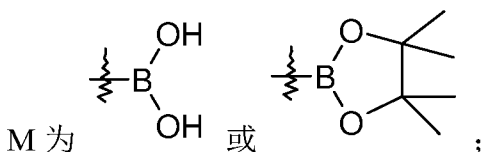
本发明通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



通式(IA)化合物和通式(IB)化合物在催化剂存在下在碱性条件下，发生偶联反应得到通式(I)化合物；

其中：

X 为卤素；



R^8 选自烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

环 A、W、 G^1 ~ G^3 、 R^1 ~ R^3 和 n 如通式 (I) 中所定义。

提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、

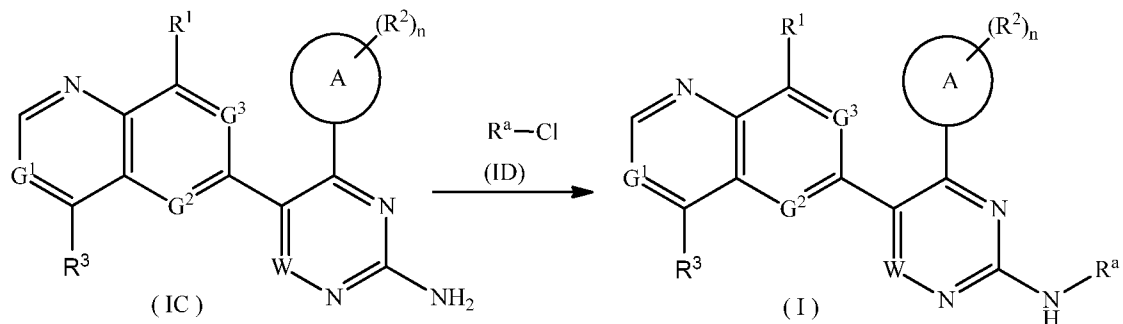
醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠，所述的无机碱类包括但不限于碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂；优选碳酸钾；

所述的催化剂包括但不限于钨/碳、四-三苯基磷钨、二氯化钨、醋酸钨、双(二亚苄基丙酮)钨、氯(2-二环己基磷基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钨、[1,1'-双(二苯基磷基)二茂铁]二氯化钨、1,1'-双(二苄基磷)二氯二茂铁钨或三(二亚苄基丙酮)二钨，优选为[1,1'-双(二苯基磷基)二茂铁]二氯化钨；

上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或 N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

方案二

本发明通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



通式(IC)化合物和通式(ID)化合物在碱性条件下，反应得到通式(I)化合物；其中：

R^a 为 -C(O)R⁵；

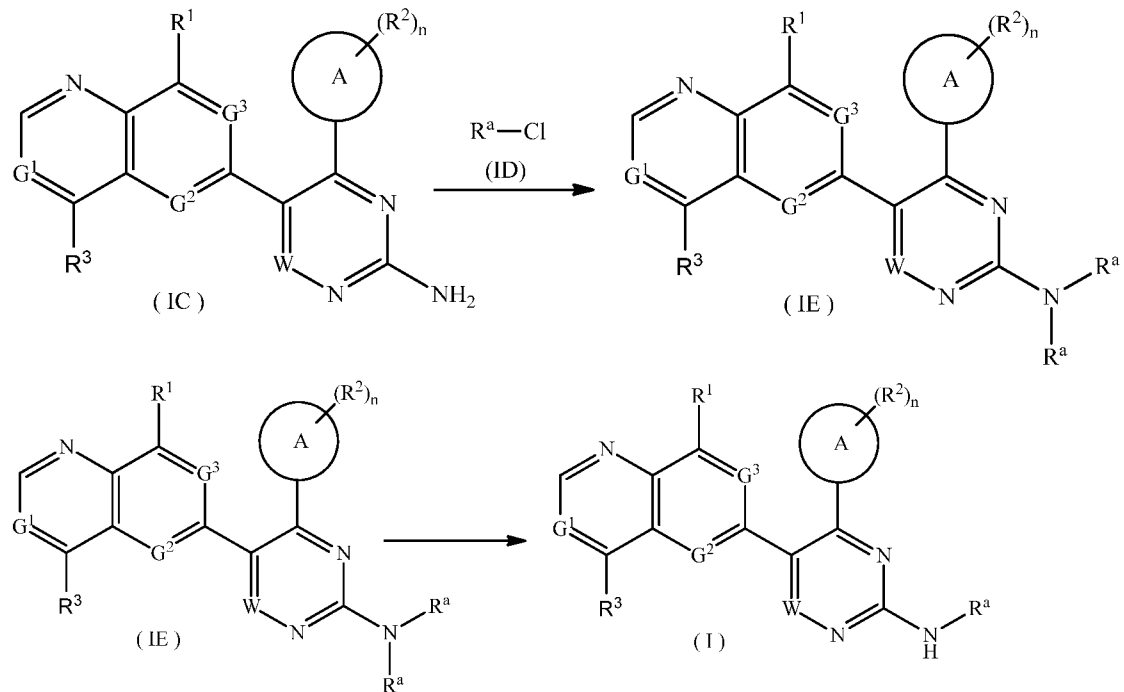
环 A、W、G¹~G³、R¹~R³、R⁵ 和 n 如通式 (I) 中所定义。

提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠，所述的无机碱类包括但不限于碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂；优选 N,N-二异丙基乙胺；

上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或 N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

方案三

本发明通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



通式(IC)化合物和通式(ID)化合物在碱性条件下(优选三乙胺或 *N,N*-二异丙基乙胺), 反应得到通式(IE)化合物;

通式(IE)化合物在碱性条件下(优选碳酸氢钠) 脱去一个 R^a , 得到通式(I)化合物,

其中:

R^a 为 $-C(O)R^5$; R^5 选自烷基和环烷基;

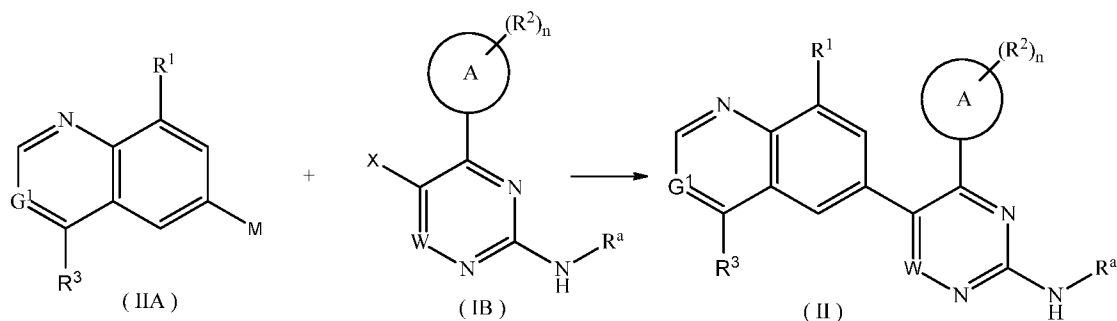
环 A、W、 $G^1 \sim G^3$ 、 $R^1 \sim R^3$ 和 n 如通式 (I) 中所定义。

提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠, 所述的无机碱类包括但不限于碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂;

上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或 *N,N*-二甲基甲酰胺及其混合物。

方案四

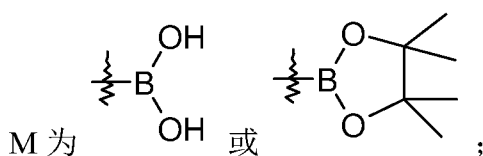
本发明通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:



通式(IIA)化合物和通式(II)化合物在碱性条件下在催化剂存在下发生偶联反应，得到通式(II)化合物，

其中：

5 X 为卤素；



R^a 选自烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、环烷基、杂环基、环烷基烷基、芳基和杂芳基；

环 A、W、 G^1 、 $R^1 \sim R^3$ 和 n 如通式(II)中所定义。

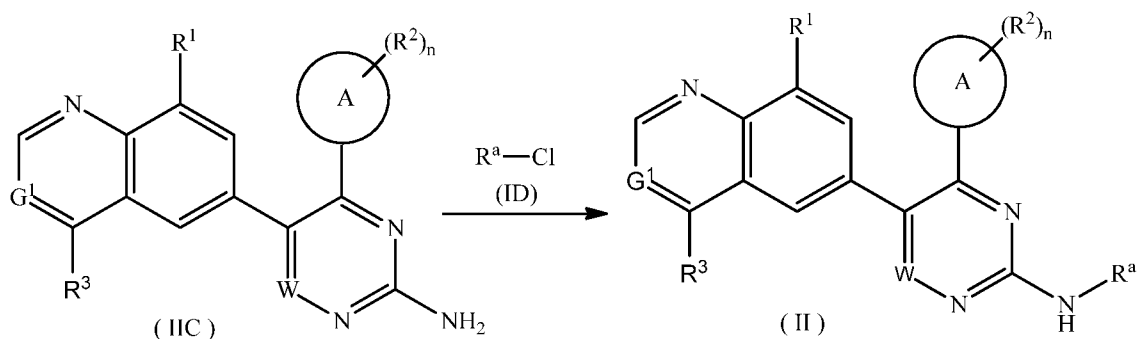
10 提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠，所述的无机碱类包括但不限于碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂；优选碳酸钾；

15 所述的催化剂包括但不限于钯/碳、四-三苯基膦钯、二氯化钯、醋酸钯、双(二亚苄基丙酮)钯、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、1,1'-双(二苄基膦)二氯二茂铁钯或三(二亚苄基丙酮)二钯，优选为[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；

20 上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或 N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

方案五

25 本发明通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



通式 (IIC) 化合物和通式 (ID) 化合物在碱性条件下发生反应，得到通式 (II) 化合物，

5 其中：

R^a 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ；

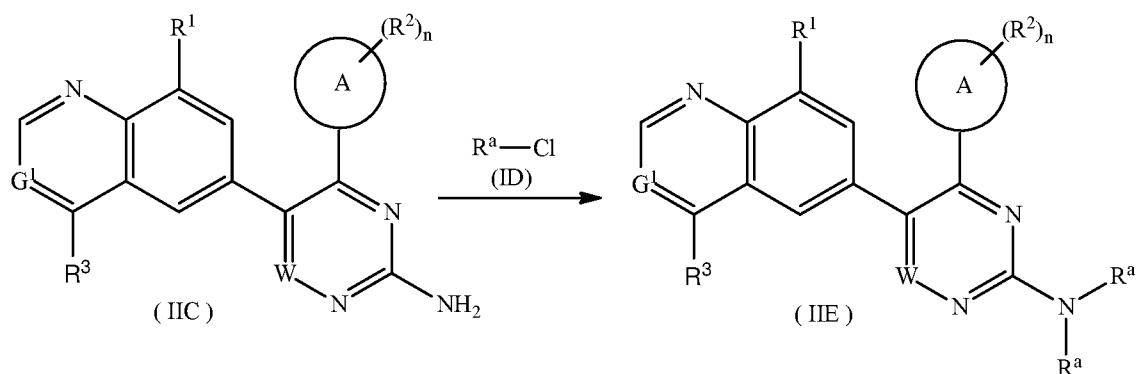
环 A、W、 G^1 、 R^1 ~ R^3 、 R^5 和 n 如通式 (II) 中所定义。

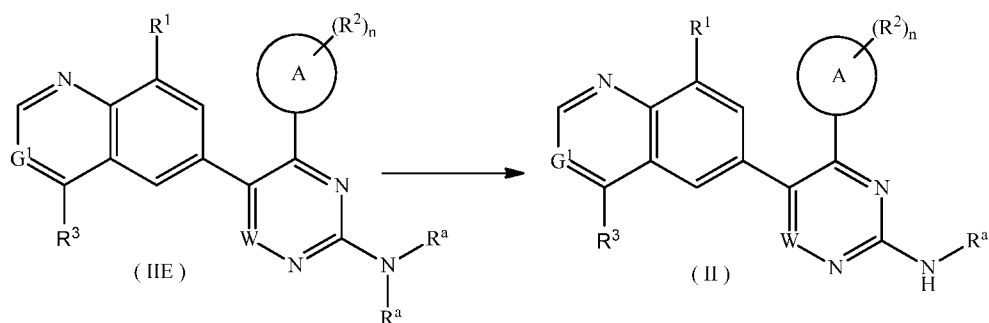
提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、
10 醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠，所述的无机碱类包括但不限于碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂；优选 N,N-二异丙基乙胺；

上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、
15 1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或 N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

方案六

本发明通式 (II) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的制备方法，包括以下
20 步骤：





通式(IIC)化合物和通式(ID)化合物在碱性条件下(优选三乙胺或 *N,N*-二异丙基乙胺) 发生反应, 得到通式(IIE)化合物,

5 通式(IIE)化合物在碱性条件下(优选碳酸氢钠) 脱去一个 R^a , 得到通式(II)化合物,

其中:

R^a 为 $-C(O)R^5$; R^5 选自烷基和环烷基;

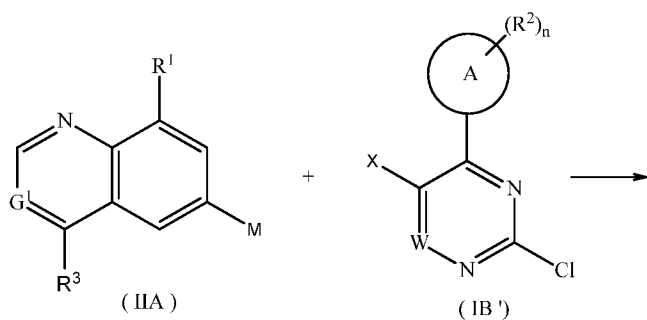
环 A、W、 G^1 、 R^1 ~ R^3 和 n 如通式(II)中所定义。

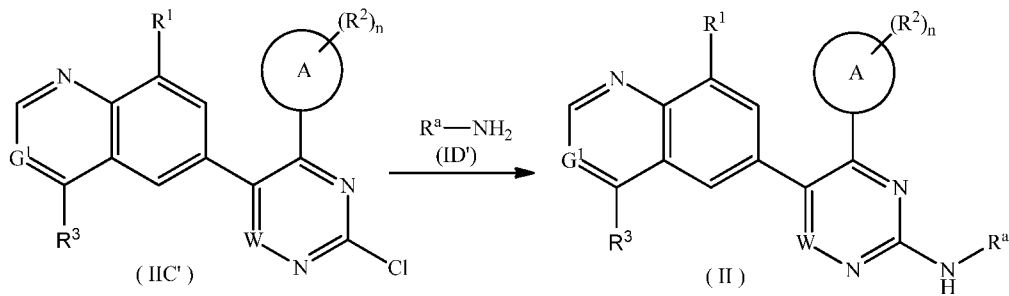
提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于
10 三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠, 所述的无机碱类包括但不限于碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂; 优选碳酸氢钠;

上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 醋酸、甲醇、乙醇、
15 正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或 *N,N*-二甲基甲酰胺及其混合物。

方案七

20 本发明通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:

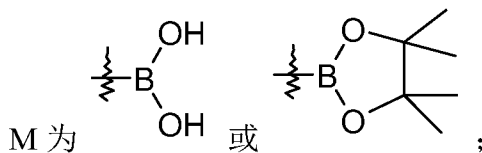




通式(IIA)化合物和通式(IB')化合物在碱性条件(优选碳酸钾)下在催化剂(优选[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯)存在下发生偶联反应,得到通式(IIC')化合物,

5 其中:

X 为卤素;



通式(IIC')化合物和通式(ID')化合物在碱性条件下(优选 N,N-二甲基甲酰胺)发生反应,得到通式(II)化合物,

10 其中:

R^a 选自 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 和 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^5$; R^5 选自烷基和环烷基;

环 A、W、 G^1 、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ 和 n 如通式(II)中所定义。

碱性条件和催化剂的选择可参考其他技术方案。

15 具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本发明,但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

20 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)、氘代氯仿(CDCl_3)、氘代甲醇(CD_3OD),内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

25 高效液相色谱法(HPLC)分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高压液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson-281 制备型色谱仪。

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC₅₀ 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远科技 (上海) 有限公司化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明，反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

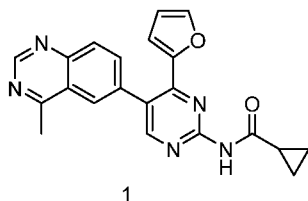
实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

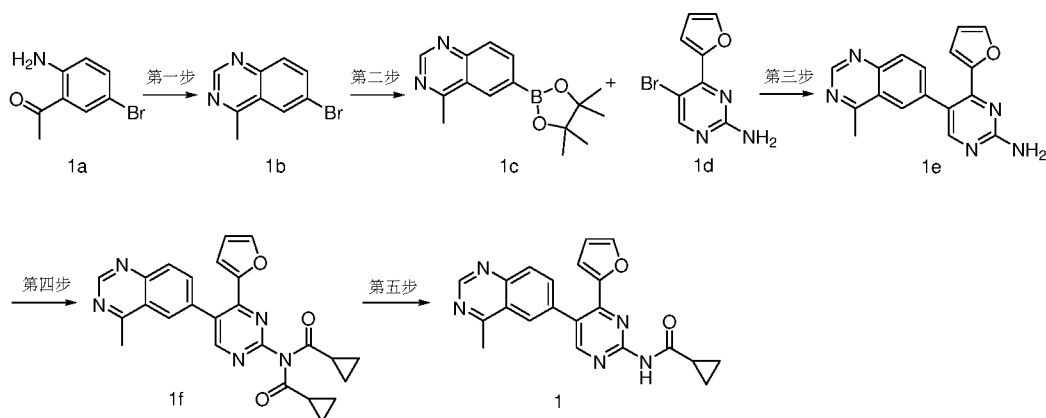
实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃~30℃。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系，B：正己烷/乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

N-(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **1**





第一步

6-溴-4-甲基喹啉 **1b**

将 1-(2-氨基-5-溴苯基)乙-1-酮 **1a** (1 g, 4.67 mmol, 采用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 58(14), 5522-5537”制备而得), 原甲酸三乙酯(1.04 g, 7.01 mmol)和乙酸铵(540.15 mg, 7.01 mmol)加入反应瓶中, 110℃下, 搅拌 2 小时。停止反应, 冷却至室温, 反应液用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 B 纯化, 得标题产物 **1b** (500 mg), 产率: 47.98 %。

MS m/z (ESI): 223.1 [M+1]。

第二步

4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹啉 **1c**

在氩气氛下, 依次加入化合物 **1b** (360 mg, 1.61 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷) (409.82 mg, 1.61 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(236.17 mg, 322.77 μmol)和乙酸钾(475.16 mg, 4.84 mmol)溶解于 20 mL 二甲醚溶液中, 加热至 80℃, 搅拌 4 小时。停止反应, 冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 B 纯化, 得到标题产物 **1c** (330 mg), 产率: 75.7 %。

MS m/z (ESI): 271.1[M+1]。

第三步

4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺 **1e**

在氩气氛下, 依次加入 5-溴-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-胺 **1d** (200 mg, 833.14 μmol, 采用专利申请公开的方法“EP1439175A1”制备而得)、化合物 **1c** (271 mg, 1.00 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(61 mg, 83.37 μmol)和碳酸钾(346 mg, 2.50 mmol)溶解于 10 mL 1,4-二氧六环和水(V/V=4:1)的混合溶液中, 加热至 90℃, 搅拌 2 小时。停止反应, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **1e** (97.3 mg), 产率: 38.5 %。

MS m/z (ESI): 304.1 [M+1]。

第四步

N-(环丙基甲酰基)-*N*-(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺

1f

将化合物 **1e** (50 mg, 164.8438 μ mol)溶于 5 mL 二氯甲烷中,加入三乙胺(50 mg, 494.1200 μ mol), 冷却到 0℃, 滴加环丙基甲酰氯(52 mg, 497.4425 μ mol)的二氯甲烷溶液 1 mL, 加毕搅拌 0.5 小时。加水, 少量饱和碳酸氢钠, 用二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **1f** (97.3 mg), 产率: 73.16%。

MS m/z (ESI): 440.2 [M+1]。

第五步

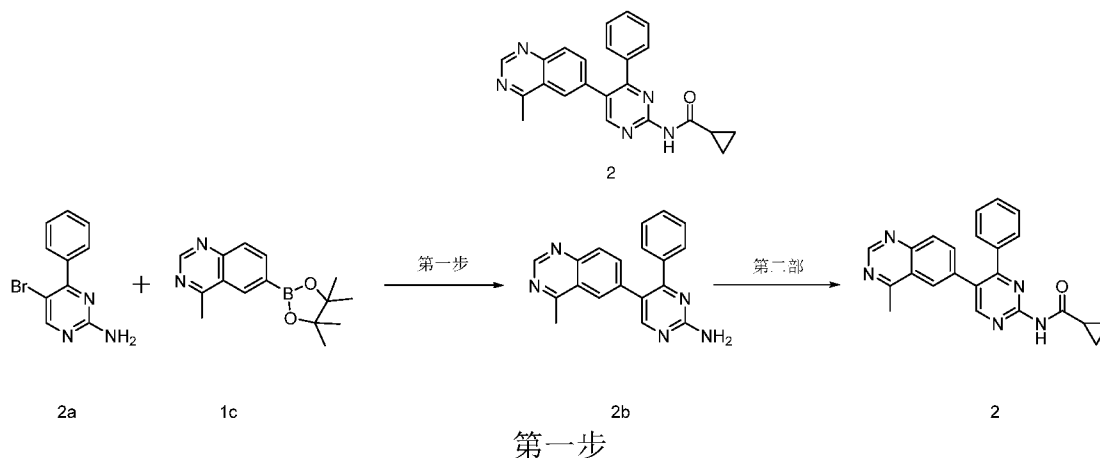
N-(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **1**

将化合物 **1f** (53 mg, 120.6012 μ mol)溶于 5 mL 甲醇中, 加入碳酸氢钠(31 mg, 369.0186 μ mol), 搅拌反应 3 小时, 过滤, 加 20 mL 乙酸乙酯, 依次用水(10 mL), 氯化钠溶液 (10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **1** (32 mg), 产率: 71.44%。

MS m/z (ESI): 372.2 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 0.85-0.87 (m, 4H)。

实施例 2

N-(5-(4-甲基喹啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **2**5-(4-甲基喹啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-胺 **2b**

将 5-溴-4-苯基嘧啶-2-胺 **2a** (1g, 3.99 mmol, 采用专利申请“WO2014125426A1”公开的方法制备而得), 化合物 **1c** (1.1g, 4.07 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(439 mg, 599 μ mol)和碳酸钾(1.1 g, 8.04 mmol)溶解于 70 mL 1,4-二氧六环和水(V/V=4:1)的混合溶液中, 加热至 90℃, 搅拌 2 小时。停止反应, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **2b** (400 mg), 产率: 30.9%。

第二步

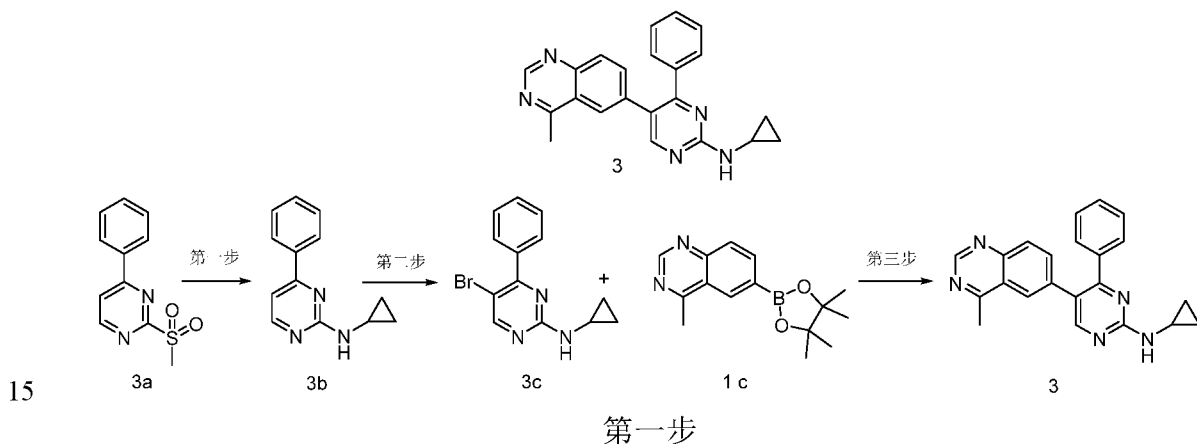
N-(5-(4-甲基喹唑啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **2**

在氩气氛下, 将化合物 **2b** (0.15g, 478 mmol), 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (185 mg, 1.43 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入环丙基甲酰氯 (75 mg, 718 μ mol), 反应 15 分钟, 停止反应, 往反应中加入 30 mL 水, 分液, 水相用二氯甲烷(3 $\times$ 30 mL) 萃取, 后用饱和氯化钠溶液 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 用波层色谱法, 分离得纯品溶于得到标题产物 **2** (15 mg), 产率: 8.2 %。

MS *m/z* (ESI): 381.6 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.96-7.93 (t, 2H), 7.61-7.59 (d, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.29-7.27 (d, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.26-1.23 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 2H)。

实施例 3

N-环丙基-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-胺 **3**

第一步

N-环丙基-4-苯基嘧啶-2-胺 **3b**

将 2-(甲磺酰基)-4-苯基嘧啶 **3a** (1.1 g, 4.6954 mmol, 采用专利申请公开的方法“US2003/060626A1”制备而得)溶于 20 mL 1,4-二氧六环中, 加入环丙胺(804 mg, 14.0820 mmol, 975.7282 μ L), 用封管在 80 $^{\circ}$ C 搅拌 3 小时。冷却, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **3b** (890 mg), 产率: 89.72%。

MS *m/z* (ESI): 212.1 [M+1]。

第二步

5-溴-*N*-环丙基-4-苯基嘧啶-2-胺 **3c**

将化合物 **3b** (840 mg, 3.9761 mmol)溶于 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 分批加入 NBS (708 mg, 3.9779 mmol), 搅拌反应 30 分钟。加水, 用乙酸乙酯萃取三次(50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 依次用水(20 mL $\times$ 3), 氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **3c** (730 mg), 产率: 63.27%。

MS *m/z* (ESI): 290.1 [M+1]。

第三步

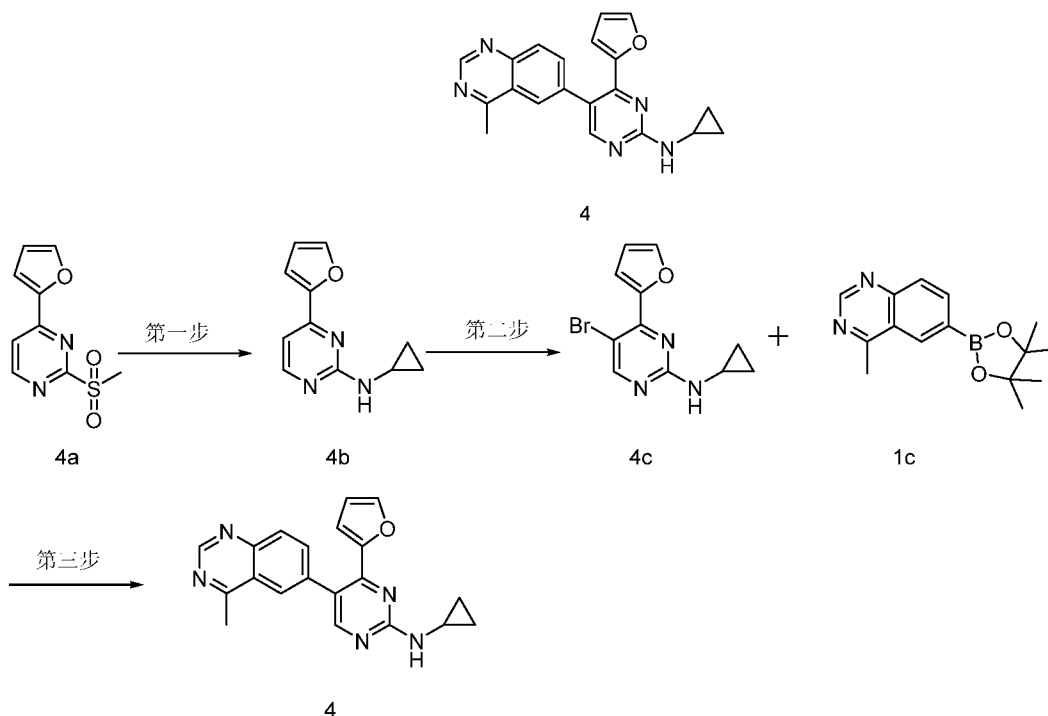
N-环丙基-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-胺 **3**

在氩气氛下,依次加入化合物 **3c** (100 mg, 344.6398 μmol), 化合物 **1c** (93 mg, 344.2738 μmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(25 mg, 34.1665 μmol)和碳酸钾(143 mg, 1.0362 mmol)溶解于 12 mL 1,4-二氧六环和水(V/V=5:1)的混合溶液中, 加热至 80°C, 搅拌 2 小时。停止反应, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **3** (12 mg), 产率: 9.85%。

MS m/z (ESI): 354.2 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.104 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.82-8.84 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 0.84-0.86 (m, 2H), 0.63 (m, 2H)。

实施例 4

N-环丙基-4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-胺 **4**

第一步

N-环丙基-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-胺 **4b**

将 4-(呋喃-2-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶 **4a** (0.3 g, 1.33 mmol, 采用专利申请公开的方法“CN105237518A”制备而得)溶于 20 mL 1,4-二氧六环中, 加入环丙胺(229 mg, 4.01 mmol), 用封管在 80°C 搅拌 3 小时。冷却, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **4b** (120 mg), 产率: 44.5%。

MS m/z (ESI): 202.6 [M+1]。

第二步

5-溴-*N*-环丙基-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-胺 **4c**

将化合物 **4b** (120 mg, 0.596 mmol) 溶于 10 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 分批加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (116 mg, 0.656 mmol), 搅拌反应 30 分钟。加水, 用乙酸乙酯萃取三次 (50 mL × 3), 合并有机相, 依次用水 (20 mL × 3), 氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **4c** (100 mg), 产率: 59.8%。

MS *m/z* (ESI): 279.6 [M+1]。

第三步

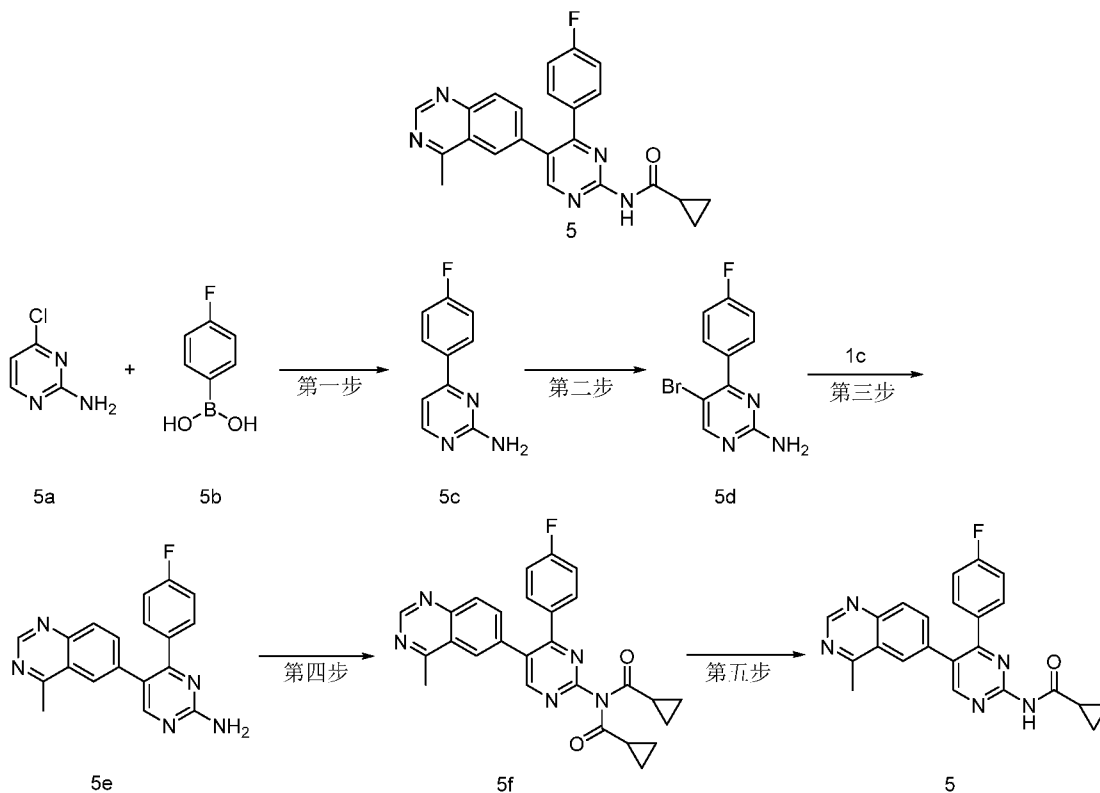
N-环丙基-4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-胺 **4**

在氩气氛下, 依次加入化合物 **4c** (100 mg, 357 μmol), 化合物 **1c** (106 mg, 392 μmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (39 mg, 53.5 μmol) 和碳酸钾 (98 mg, 713.9 μmol) 溶解于 12 mL 1,4-二氧六环和水 (V/V=5:1) 的混合溶液中, 加热至 80 °C, 搅拌 2 小时。停止反应, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **4** (6 mg), 产率: 4.89%。

MS *m/z* (ESI): 343.6 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.22 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05-8.02 (t, 2H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.53 (brs, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.64 (m, 2H)。

实施例 5

N-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **5**

第一步

4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺 **5c**

氩气氛下,依次加入化合物 **5a** (5.0 g, 38.59 mmol, 采用专利申请公开的方法“WO2009/158011A1”制备而得), 化合物 **5b** (6.5 g, 46.45 mmol, 采用公知的方法
5 “*Organic Letters*, 2011, 13(13), 3312-3315”制备而得), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(2.83 g, 3.86 mmol), 碳酸钾(7.99 g, 57.89 mmol)溶解于 120 mL 1,4-二氧六环和水(V/V=5:1)的混合溶液中, 加热至 90℃, 搅拌 2 小时。停止反应, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **5c** (6.5 g), 产率: 89.01%。

10 MS m/z (ESI): 190.1 [M+1]。

第二步

5-溴-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺 **5d**

将化合物 **5c** (5.85 g, 30.92 mmol)溶于 50 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 分批加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(6.60 g, 37.08 mmol), 搅拌反应 1 小时。加水, 用乙酸乙酯萃取
15 三次(100 mL×3), 合并有机相, 水洗三次(50 mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤一次(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **5d** (6.5 g), 产率: 78.41%。

MS m/z (ESI): 228.1.0 [M+1]。

第三步

4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-胺 **5e**

在氩气氛下,依次加入化合物 **5d** (1.5 g, 5.59 mmol), 化合物 **1c** (1.66 g, 6.16 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(410 mg, 0.56 mmol), 碳酸钾(2.32 g, 16.79 mmol)溶解于 75 mL 1,4-二氧六环和水(V/V=5:1)的混合溶液中, 加热至 90℃, 搅拌 2 小时。停止反应, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备
25 仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **5e** (982 mg), 产率: 52.99%。

MS m/z (ESI): 332.2 [M+1]。

第四步

N-(环丙基甲酰基)-*N*-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **5f**

将化合物 **5e** (150 mg, 452.55 μmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(177 mg, 1.37 mmol), 冷却到 0℃, 滴加环丙基甲酰氯(119 mg, 1.14 mmol),
30 加毕, 搅拌 2 小时。加水, 少量饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取三次(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **5f** (80 mg), 产率: 37.81%。

MS m/z (ESI): 468.2 [M+1]。

第五步

N-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **5**

将化合物 **5f** (80 mg, 171.12 μmol)溶于甲醇(5 mL)中, 加入碳酸氢钠(44 mg, 523.81 μmol), 搅拌 3 小时。加入水, 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 食氯化钠溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **5** (23 mg), 产率: 33.65%。

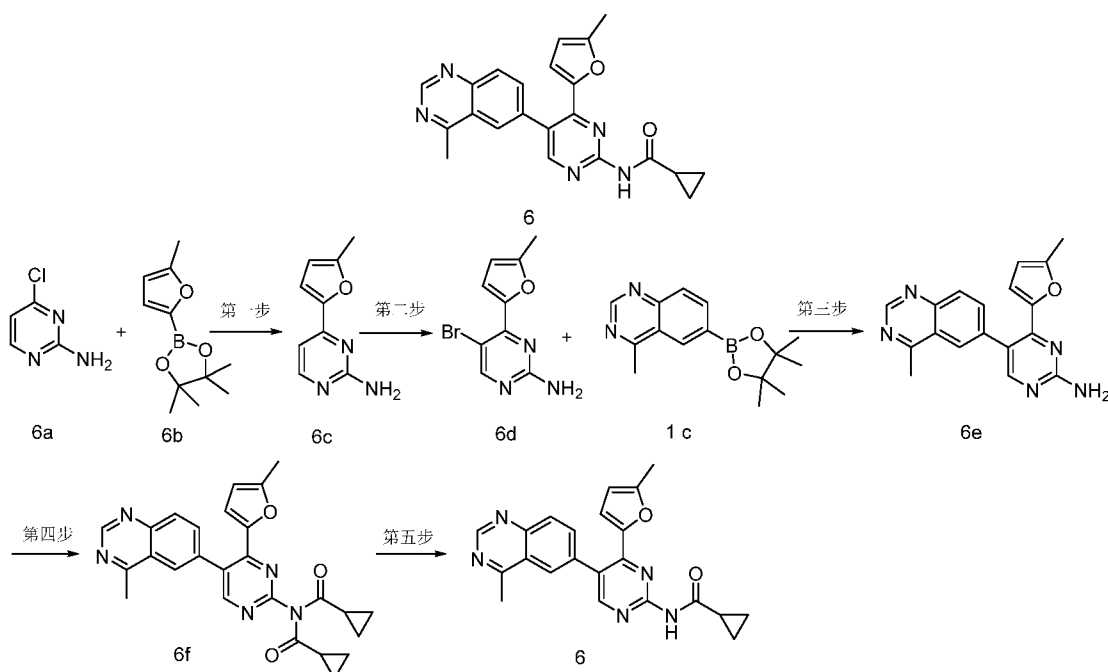
5 MS m/z (ESI): 400.2 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.17 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.19 (brs, 1H), 0.86 (brs, 4H)。

10

实施例 6

N-(4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **6**



第一步

15

4-(5-甲基呋喃-2-基)嘧啶-2-胺 **6c**

在氩气氛下, 依次加入 4-氯嘧啶-2-胺 **6a** (5 g, 38.5959 mmol, 南京药石科技股份有限公司), 4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧硼杂环戊烷 **6b** (8.833 g, 42.4539 mmol, 上海毕得医药科技有限公司), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(1.412 g, 1.9297 mmol), 碳酸钾(10.652 g, 77.1884 mmol)溶解于 120 mL 1,4-二氧六环和水(V/V=5:1)的混合溶液中, 加热至 90 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌 2 小时。停止反应, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **6c** (6.2 g), 产率: 91.69%。

20

MS m/z (ESI): 176.1 [M+1]。

第二步

25

5-溴-4-(5-甲基呋喃-2-基)嘧啶-2-胺 **6d**

将化合物 **6c** (6.2 g, 35.3908 mmol)溶于 50 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 分批加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(6.299 g, 35.3908 mmol), 搅拌反应 1 小时。加水, 用乙酸乙酯萃取三次(100 mL×3), 合并有机相, 水洗三次(50 mL×3), 氯化钠溶液一次(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **6d** (4.4 g), 产率: 48.93%。

MS *m/z* (ESI): 254.0 [M+1]。

第三步

4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-胺 **6e**

在氩气氛下, 依次加入化合物 **6d** (200 mg, 787.1444 μ mol), 化合物 **1c** (234 mg, 866.2368 μ mol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(58 mg, 79.2664 μ mol), 碳酸钾(326 mg, 2.3623 mmol)溶解于 24 mL 1,4-二氧六环和水(V/V=5:1)的混合溶液中, 加热至 90℃, 搅拌 2 小时。停止反应, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **6e** (138 mg), 产率: 55.24%。

MS *m/z* (ESI): 318.2 [M+1]。

第四步

N-(环丙基甲酰基)-*N*-(4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **6f**

将化合物 **6e** (50 mg, 157.5577 μ mol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(50 mg, 478.3087 μ mol), 冷却到 0℃, 滴加环丙基甲酰氯(48 mg, 474.3552 μ mol)的二氯甲烷溶液 1 mL, 加毕搅拌 0.5 小时。加水, 少量饱和碳酸氢钠, 用二氯甲烷萃取三次(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **6f** (35 mg), 产率: 48.98%。

MS *m/z* (ESI): 454.2 [M+1]。

第五步

N-(4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **6**

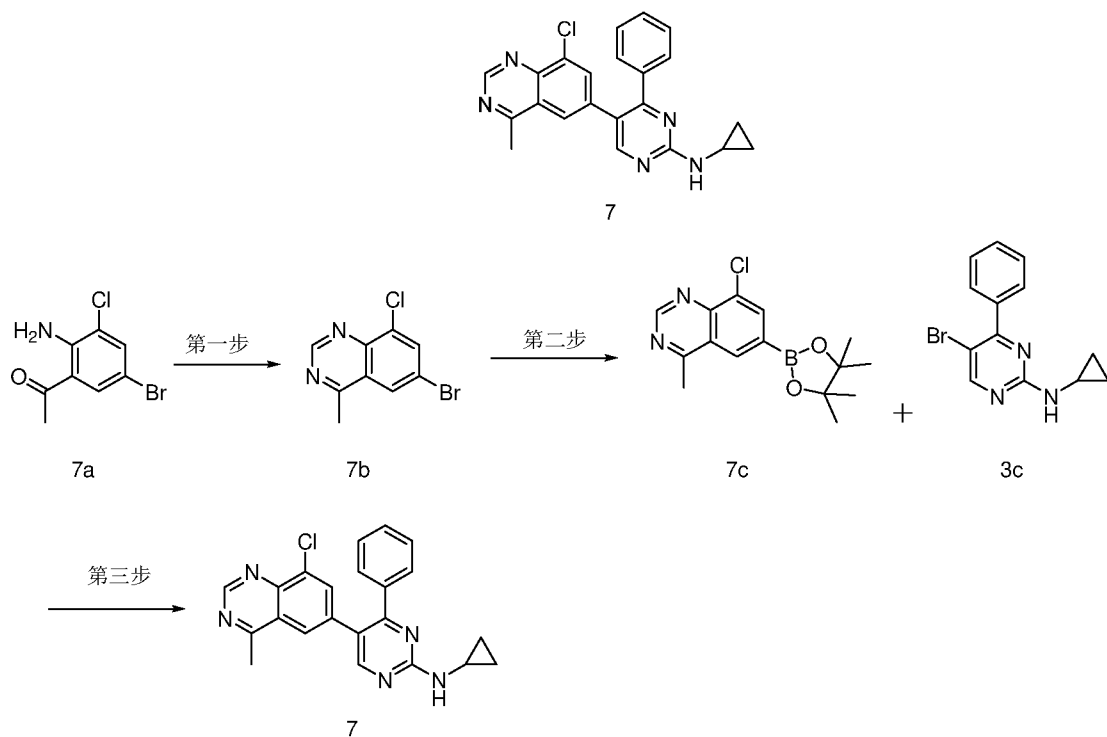
将化合物 **6f** (35 mg, 77.1789 μ mol)溶于 5 mL 甲醇中, 加入碳酸氢钠(20 mg, 238.0765 μ mol), 搅拌反应 3 小时, 过滤, 加 20 mL 乙酸乙酯, 用水洗一次(10 mL), 氯化钠溶液一次(10 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **6** (10 mg), 产率: 33.61%。

MS *m/z* (ESI): 386.2 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (br, 1H), 8.10-8.14(m, 2H), 7.87-7.88 (m, 1H), 6.54-6.55 (m, 1H), 6.02-6.03 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.26-1.28 (m, 2H), 1.00-1.03 (m, 2H)。

实施例 7

5-(8-氯-4-甲基喹唑啉-6-基)-*N*-环丙基-4-苯基嘧啶-2-胺 **7**



第一步

6-溴-8-氯-4-甲基喹啉 **7b**

- 5 将 1-(2-氨基-5-溴-3-氯苯基)乙烷-1-酮 **7a** (2.3 g, 9.25 mmol, 采用专利申请“WO2009144554”公开的方法制备而得)与乙酸铵(4.3 g, 55.52 mmol)溶于原甲酸三乙酯(60 mL)中,加热至 130℃,搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩,残余物用 300 mL 乙酸乙酯溶解后再用 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物,得到
- 10 标题化合物 **7b** (600 mg), 产率: 25.2 %
- MS m/z (ESI): 256.5 [M+1]。

第二步

8-氯-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹啉 **7c**

- 15 将 6-溴-8-氯-4-甲基喹啉 **7b** (0.6 g, 2.33 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(1.19 g, 4.68 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(255 mg, 349 μmol), 碳酸钾(457 mg, 4.66 mmol)溶解于 60 mL 乙二醇二甲醚中,加热至 90℃,搅拌 2 小时。停止反应,冷却至室温,减压浓缩,残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化,得到标题产物 **7c** (700 mg), 产率: 98.63%。

第三步

5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-N-环丙基-4-苯基嘧啶-2-胺 **7**

- 20 在氩气氛下,依次加入 **7c** (105 mg, 344 μmol), 化合物 **3c** (100 mg, 344 μmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(37.8 mg, 51.7 μmol)和碳酸钾(95.1 mg, 689.3 mmol)溶解于 12 mL 1,4-二氧六环和水(V/V=5:1)的混合溶液中,加热至 80℃,搅拌 2 小时。停止反应,冷却至室温,减压浓缩,残余物用 CombiFlash 快速制备仪以

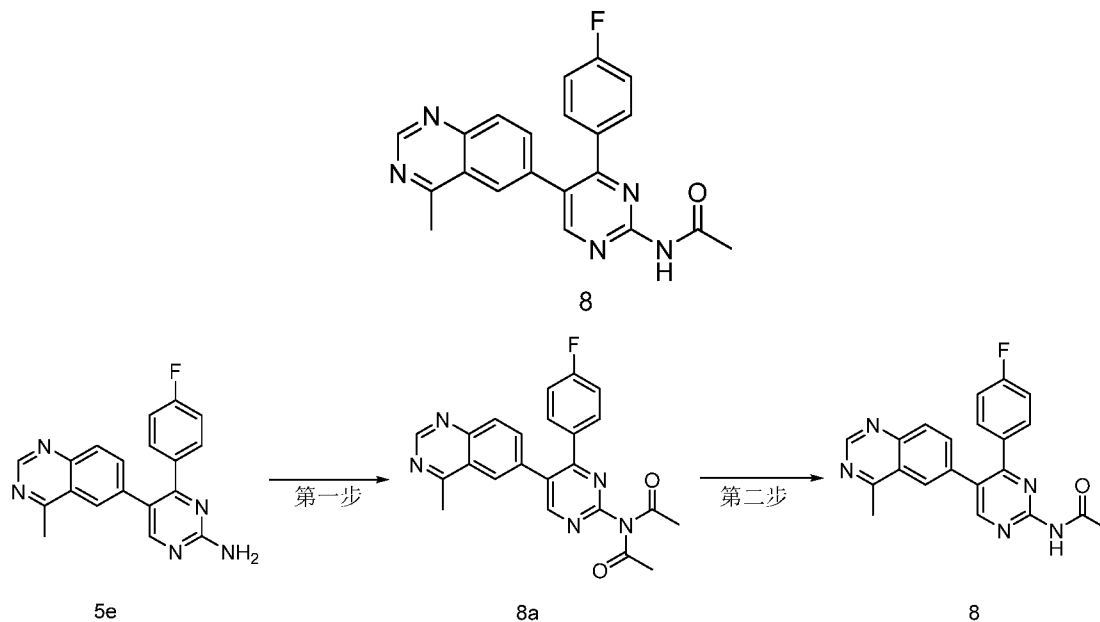
洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **7** (18 mg), 产率: 13.46%。

MS m/z (ESI): 387.6 $[M+1]$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.26 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.75-7.73 (d, 2H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.31-7.29 (d, 2H), 5.61 (s, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 0.94-0.87 (m, 2H), 0.66-0.63 (m, 2H)。

实施例 8

N-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)乙酰胺 **8**



第一步

N-乙酰基-*N*-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)乙酰胺 **8a**

将化合物 **5e** (100 mg, 301.8 μmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 分别加入 *N,N*-二异丙基乙胺(118 mg, 913.01 μmol)和乙酰氯(72 mg, 917.22 μmol), 搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液, 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 氯化钠溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **8a** (75 mg), 产率: 59.82%。

MS m/z (ESI): 416.2 $[M+1]$ 。

第二步

N-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)乙酰胺 **8**

将化合物 **8a** (75 mg, 180.54 μmol)溶于甲醇(5 mL)中, 分别加入碳酸氢钠(62 mg, 738.09 μmol), 搅拌 2 小时。加入水, 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 食氯化钠溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **7** (50 mg), 产率: 74.17%。

MS m/z (ESI): 374.1 $[M+1]$ 。

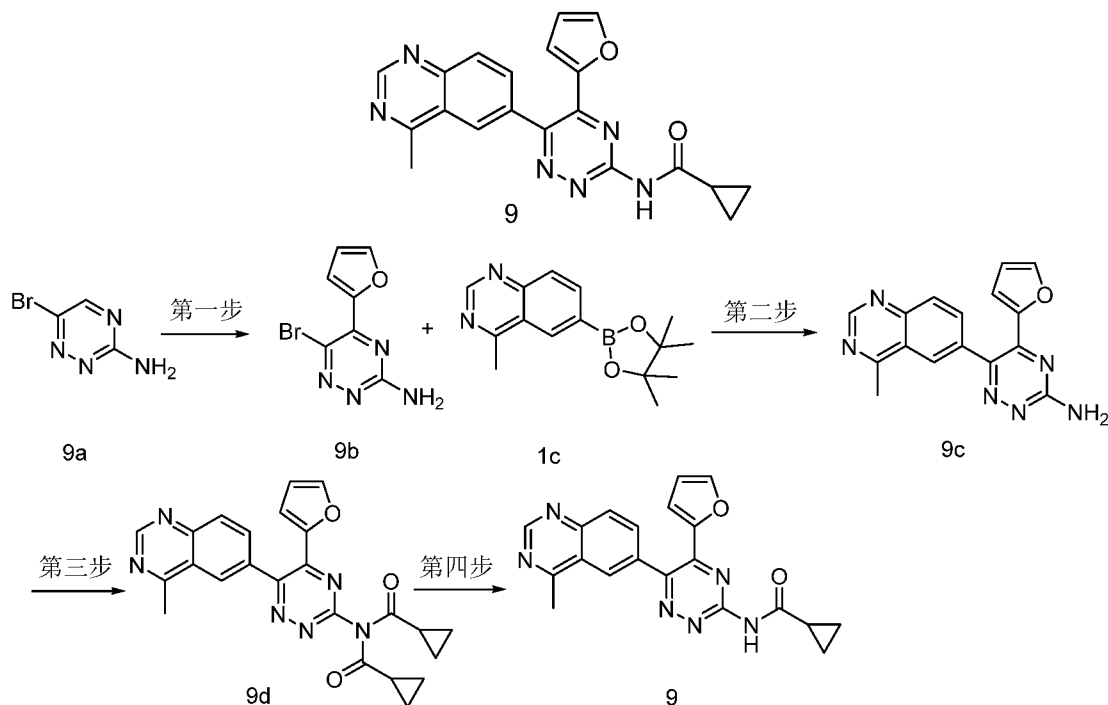
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.80 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (s, 1H),

7.86 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.17 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

实施例 9

N-(5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)环丙基甲酰胺 **9**

5



第一步

6-溴-5-(呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3-胺 **9b**

将 6-溴-1,2,4-三嗪-3-胺 **9a** (11 g, 62.8620 mmol, 采用专利申请公开的方法
 “US2016/0251361A1”制备而得)溶于 160 mL 三氟乙酸和二氯甲烷(V/V=1:1)的混合
 溶液中, 加入呋喃(4.707 g, 69.1455 mmol, 4.9968 mL), 搅拌反应 17 小时, 用饱和
 碳酸钠溶液调 pH 大于 7, 加入 100 mL 氢氧化钾(10.6 g, 188.9294 mmol)和铁氰化
 钾(62.09 g, 188.5858 mmol)的水溶液, 常温搅拌 17 小时。用二氯甲烷萃取三次(200
 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到标题产物 **9b** (1.26 g), 产率: 8.31%。

15

第二步

5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-胺 **9c**

在氩气氛下, 依次加入化合物 **9b** (1.2 g, 4.9783 mmol), 化合物 **1c** (1.345 g,
 4.9790 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(365 mg, 498.8315 umol), 碳
 酸钾(2.061 g, 14.9348 mmol)溶解于 120 mL 1,4-二氧六环和水(V/V=5:1)的混合溶液
 中, 加热到 90℃ 搅拌 3 小时。停止反应, 冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash
 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **9c** (800 mg), 产率: 52.81%。
 MS m/z (ESI): 305.1 [M+1]。

20

第三步

N-(环丙基甲酰基)-*N*-(5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)环丙基甲

酰胺 **9d**

将化合物 **9c** (200 mg, 657.2332 μmol) 溶于 30 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(200 mg, 1.9765 mmol), 冷却到 0°C, 滴加环丙基甲酰氯(206 mg, 1.9706 mmol)的二氯甲烷溶液 1 mL, 加毕, 搅拌 0.5 小时。加水, 用二氯甲烷萃取(30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **9d** (210 mg), 产率: 72.54%。

第四步

N-(5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)环丙基甲酰胺 **9**

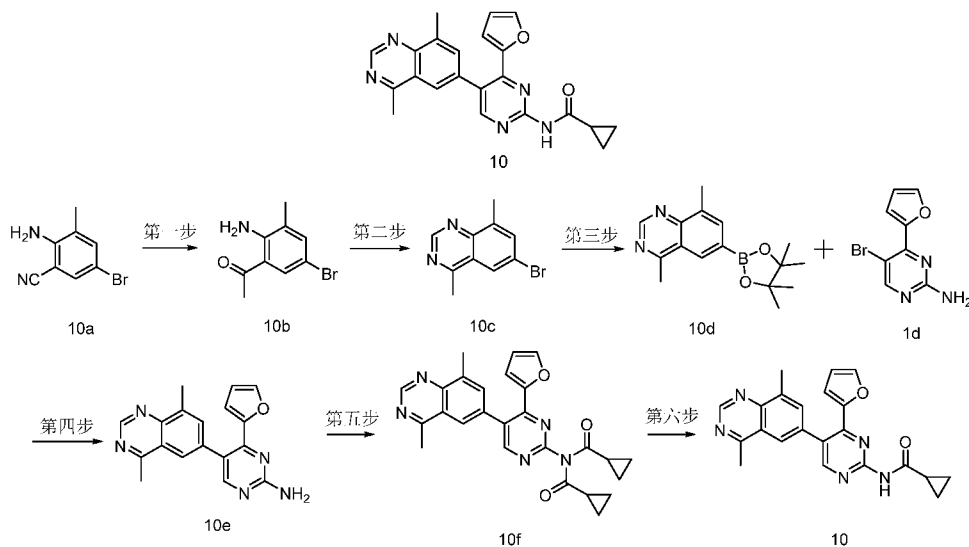
将化合物 **9d** (210 mg, 476.7816 μmol) 溶于 30 mL 甲醇中, 加入碳酸氢钠(80 mg, 952.3061 μmol), 搅拌反应 3 小时, 过滤, 加 50 mL 乙酸乙酯, 用水洗涤(10 mL), 氯化钠溶液洗涤(10 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **9** (105 mg), 产率: 59.14%。

MS m/z (ESI): 373.1 $[M+1]$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.53 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 1H), 0.88-0.90 (m, 4H)。

实施例 10

N-(5-(4,8-二甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **10**



第一步

1-(2-氨基-5-溴-3-甲基苯基)乙基-1-酮 **10b**

在氩气氛下, 将 2-氨基-5-溴-3-甲基苯腈 **10a** (2 g, 9.47 mmol, 采用公知的方法 “WO2008156757” 制备而得) 溶解于 100 mL 四氢呋喃中, 在 -10°C 下滴加甲基溴化镁 (2 M, 23.69 mL), 搅拌反应 17 小时。加 10% 盐酸溶液, 搅拌 1 小时, 反应液用乙酸乙酯萃取(100 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(80 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 B

纯化，得到标题产物 **10b** (1.85 g)。

MS m/z (ESI): 229.1 [M+1]。

第二步

6-溴-4,8-二甲基喹唑啉 **10c**

5 采用实施例 7 的合成路线，将第一步原料 **7a** 替换成化合物 **10b**，制得目标产物 **10c** (1.78 g)。

MS m/z (ESI): 237.0 [M+1]。

第三步

4,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹唑啉 **10d**

10 采用实施例 7 的合成路线，将第二步原料 **7b** 替换成化合物 **10c**，制得目标产物 **10d** (2.0 g)。

MS m/z (ESI): 285.0 [M+1]。

第四步

5-(4,8-二甲基喹唑啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-胺 **10e**

15 采用实施例 1 的合成路线，将第三步原料 **1c** 替换成化合物 **10d**，制得目标产物 **10e** (40 mg)。

第五步

N-(环丙酰基)-*N*-(5-(4,8-二甲基喹唑啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **10f**

20 采用实施例 1 的合成路线，将第四步原料 **1e** 替换成化合物 **10e**，制得目标产物 **10f** (181 mg)。

第六步

N-(5-(4,8-二甲基喹唑啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **10**

25 采用实施例 1 的合成路线，将第一步原料 **1f** 替换成化合物 **10f**，制得目标产物 **10** (75 mg)。

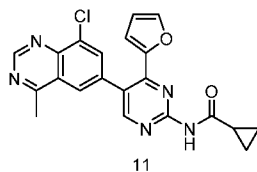
MS m/z (ESI): 386.2 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11.03 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.23-2.26 (m, 1H), 0.85-0.87 (m, 4H)。

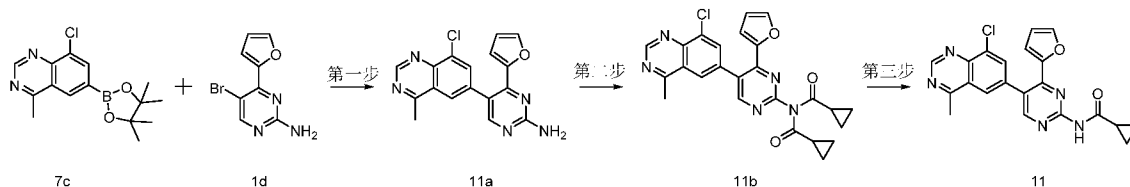
30

实施例 11

N-(5-(8-氯-4-甲基喹唑啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **11**



11



第一步

5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-胺 **11a**

采用实施例 1 的合成路线，将第三步原料 **1c** 替换成化合物 **7c**，制得目标产物

11a (45 mg)。

第二步

N-(5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)-*N*-(环丙基甲酰基)环丙基甲酰胺 **11b**

采用实施例 1 的合成路线，将第四步原料 **1e** 替换成化合物 **11a**，制得目标产

物 **11b** (130 mg)。

第三步

N-(5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **11**

采用实施例 1 的合成路线，将第五步原料 **1f** 替换成化合物 **11b**，制得目标产物 **11** (15 mg)。

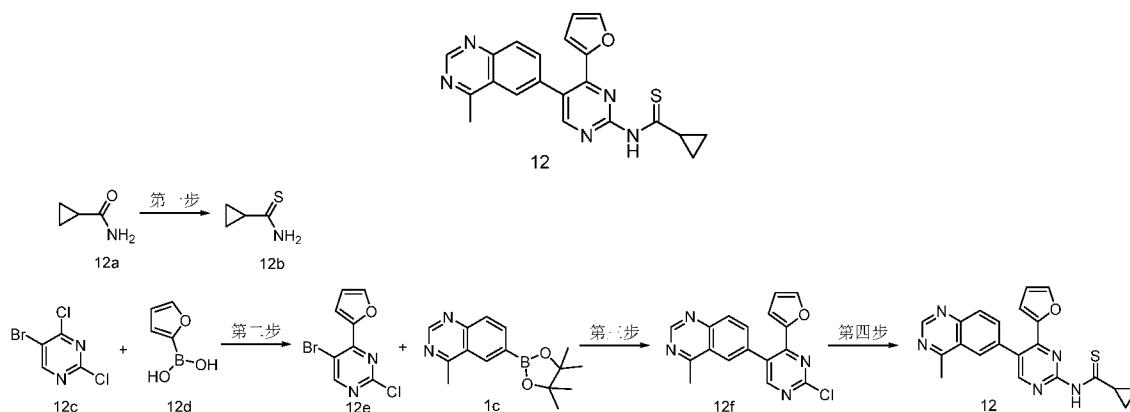
MS *m/z* (ESI): 405.9 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11.04 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.22-2.23 (m, 1H), 0.84-0.86 (m, 4H)。

20

实施例 12

N-(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙硫代甲酰胺 **12**



第一步

25

环丙基硫代甲酰胺 **12b**

将环丙酰胺 **12a** (1 g, 11.75 mmol, 韶远科技(上海)有限公司), 劳森试剂(4.753 g, 11.75 mmol, 上海阿达玛斯有限公司), 碳酸钠 (1.245 g, 11.74 mmol)加入 100 mL 四氢呋喃中, 80℃搅拌 5 小时。冷却, 减压浓缩, 再加入水和乙醚, 分液, 乙醚

层用水洗，饱和氯化钠溶液洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得标题化合物 **12b** (720 mg)，产率：60.6%。

第二步

5-溴-2-氯-4-(呋喃-2-基)嘧啶 **12e**

在氩气氛下，依次加入 5-溴-2,4-二氯嘧啶 **12c** (2 g, 8.77 mmol, 韶远科技(上海)有限公司)，2-呋喃硼酸 **12d** (884 mg, 7.9 mmol)，[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(642 mg, 877.4 μ mol)，碳酸钾(3.634 g, 26.33 mmol)溶解于 120 mL 1,4-二氧六环和水(V/V=5:1)的混合溶液中，加热到 90℃ 搅拌 17 小时。停止反应，冷却至室温，减压浓缩，残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 **B** 纯化，得到标题产物 **12e** (1.2 g)，产率：52.7%。

第三步

6-(2-氯-4-(呋喃-2-基)嘧啶-5-基)-4-甲基喹唑啉 **12f**

采用实施例 1 的合成路线，将第三步原料化合物 **1d** 替换为化合物 **12e**，制得标题产物 **12f** (1.2 g)。

第四步

N-(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-基)环丙硫代甲酰胺 **12**

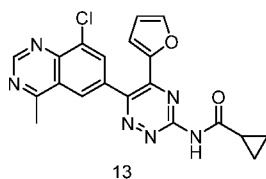
将化合物 **12b** (156 mg, 1.54 mmol) 加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入钠氢 (82 mg, 2.05 mmol)，搅拌 30 分钟，再加入化合物 **12f** (330 mg, 1.02 mmol)，继续搅拌 2 小时。加入，用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3)，合并有机相，水洗(30 mL $\times$ 3)，饱和氯化钠溶液洗(30 mL)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 **A** 纯化，得到标题产物 **12** (48 mg)，产率：12.1%。

MS *m/z* (ESI): 387.9 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.38-8.39 (m, 1H), 7.99-8.01 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.68-7.69 (m, 1H), 6.90-6.91 (m, 1H), 6.57-6.58 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.90-2.91 (m, 1H), 1.18-1.20 (m, 2H), 1.04-1.06 (m, 2H)。

实施例 13

N-(6-(8-氯-4-甲基喹唑啉-6-基)-5-(呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3-基)环丙基甲酰胺 **13**



30

采用实施例 9 的合成路线，将第二步原料化合物 **1c** 替换为化合物 **7c**，制得标题产物 **13** (35 mg)。

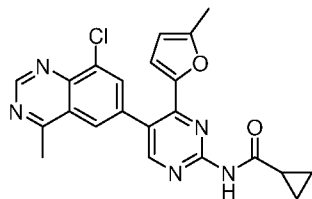
MS *m/z* (ESI): 406.9 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35-8.36 (m,

1H), 7.85-7.86 (m, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 6.62-6.63 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.14-2.16 (m, 1H), 0.88-0.89 (m, 4H)。

实施例 14

5 *N*-(5-(8-氯-4-甲基喹唑啉-6-基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)嘧啶-2-基)环丙基甲酰胺 **14**



14

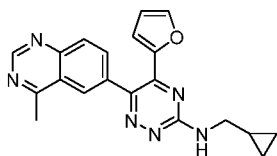
采用实施例 6 的合成路线, 将第三步原料化合物 **1c** 替换为化合物 **7c**, 制得标题产物 **14** (30 mg)。

MS *m/z* (ESI): 419.5 [M+1].

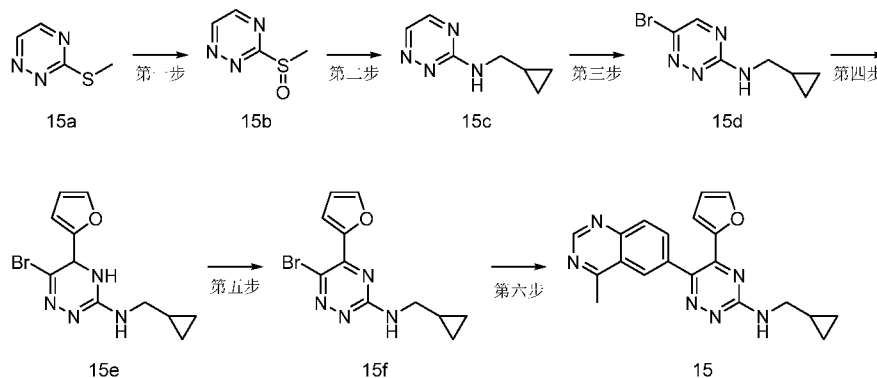
10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.16-2.20 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 0.82 (t, 4H)。

实施例 15

15 *N*-(环丙基)-5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹唑啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-胺 **15**



15



第一步

3-(甲基亚磺酰基)-1,2,4-三嗪 **15b**

20 将 3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪 **15a** (3.000 g, 23.591 mmol, 上海毕得医药科技有限公司)和 3-氯过氧化苯甲酸(8.835 g, 51.198 mmol, 上海沃凯化学试剂有限公司)溶于 200 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 2 小时, 用饱和碳酸钠溶液调节 pH 大于 7, 用二氯甲烷和甲醇(V/V=5:1)的混合溶液萃取三次(200 mL×5), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到标题产物 **15b** (2.158 g, 产率: 63.89%)。

第二步

N-(环丙甲基)-1,2,4-三嗪-3-胺 **15c**

将化合物 **15b** (2.158 g, 15.073 mmol)和环丙基甲胺(2.144 g, 30.146 mmol, 上海阿达玛斯有限公司)溶于 50 mL 1,4-二氧六环中, 搅拌反应 1 小时, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **15c** (821 mg, 产率: 36.27%)。

MS *m/z* (ESI): 151.4 [M+1]。

第三步

6-溴-*N*-(环丙甲基)-1,2,4-三嗪-3-胺 **15d**

将化合物 **15c** (821 mg, 5.467 mmol)溶于 50 mL 乙腈和水(V/V=2:3)的混合溶液中, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(1.022 g, 5.742 mmol), 搅拌反应 17 小时。减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **15d** (1.1 g, 产率: 87.84%)。

MS *m/z* (ESI): 229.1 [M+1]。

第四步

6-溴-*N*-(环丙甲基)-5-(呋喃-2-基)-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-3-胺 **15e**

将化合物 **15d** (810 mg, 3.536 mmol)和呋喃(265 mg, 3.893 mmol, 韶远科技(上海)有限公司科技(上海)有限公司)溶于 30 mL 二氯甲烷和三氟乙酸(V/V=1:1)的混合溶液中, 搅拌反应 4 小时, 用饱和碳酸钠溶液调节 pH 大于 7, 用二氯甲烷萃取三次(50 mL×3), 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **15e** (510 mg, 产率: 48.54%)。

MS *m/z* (ESI): 297.1 [M+1]。

第五步

6-溴-*N*-(环丙甲基)-5-(呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3-胺 **15f**

将化合物 **15e** (510 mg, 1.716 mmol)和 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(585 mg, 2.577 mmol, 上海阿达玛斯有限公司)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 搅拌反应 17 小时, 用饱和碳酸钠溶液调节 pH 大于 7, 用二氯甲烷萃取三次(50 mL×3), 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 A 纯化, 得到标题产物 **15f** (151 mg, 产率: 29.81%)。

MS *m/z* (ESI): 295.0 [M+1]。

第六步

N-(环丙甲基)-5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-胺 **15**

采用实施例 3 合成路线, 将原料化合物 **3c** 替换为化合物 **15f**, 制得标题化合物 **15** (124.7 mg, 产率: 71.31%)。

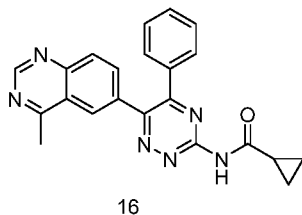
MS *m/z* (ESI): 359.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 3H),

7.80-7.79 (m, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.60-6.59 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.19-1.14 (m, 1H), 0.50-0.46 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 2H)。

实施例 16

5 *N*-(6-(4-甲基喹唑啉-6-基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)-环丙基甲酰胺 **16**



16

采用实施例 1 的合成路线，将第三步原料化合物 **1d** 替换为 6-溴-5-苯基-1,2,4-三嗪-2-胺(采用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 55(5), 1898-1903”制备而得)，制得标题化合物 **16** (35 mg)，产率：45.8%。

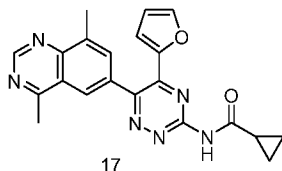
10 MS m/z (ESI): 383.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.61 (brs, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.19-2.22 (m, 1H), 0.91 (d, 4H)。

15

实施例 17

N-(6-(4,8-二甲基喹唑啉-6-基)-5-(呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3-基)环丙基甲酰胺 **17**



17

采用实施例 9 的合成路线，将第二步原料化合物 **1c** 替换为化合物 **10d**，制得标题产物 **17** (10 mg)。

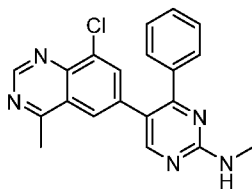
20 MS m/z (ESI): 387.1 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.52 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00-8.01 (m, 1H), 7.86-7.87 (m, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 6.60-6.61 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.15-2.18 (m, 1H), 0.88-0.90 (m, 4H)。

25

实施例 18

5-(8-氯-4-甲基喹唑啉-6-基)-*N*-甲基-4-苯基嘧啶-2-胺 **18**



18

采用实施例 3 合成路线，将原料化合物 **3b** 替换为 *N*-甲基-4-苯基嘧啶-2-胺(采

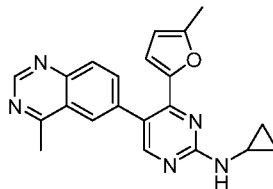
用公知的方法“*Journal of Organic Chemistry*, 2016, 81(13), 5538-5546”制备而得), 将原料化合物 **1c** 替换为 **7c**, 制得标题化合物 **18** (136.9 mg)。

MS m/z (ESI): 362.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.17 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H),
5 7.51 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 2.92-2.91 (m, 3H), 2.81 (s, 3H)。

实施例 19

N-环丙基-4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-胺 **19**



19

10 采用实施例 4 的合成路线, 将第一步原料化合物 **4a** 替换为 4-(甲基呋喃-2-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶 **19a**, 制得标题产物 **19** (30 mg)。

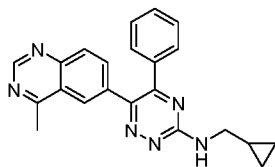
MS m/z (ESI): 357.6 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (t, 2H), 7.80 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.87-2.91 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 0.90 (t, 2H), 0.64 (t, 2H)。

15

实施例 20

N-(环丙基)-6-(4-甲基喹唑啉-6-基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-胺 **20**



20

20 采用实施例 3 合成路线, 将原料化合物 **3a** 替换为 3-(甲磺酰基)-5-苯基-1,2,4-三嗪(采用公知的方法“*Bioorganic and medicinal chemistry letters*, 2002, 12(16), 2137-2140”制备而得), 将原料化合物环丙胺替换为环丙基甲胺(上海阿达玛斯有限公司), 制得标题化合物 **20** (159.3 mg)。

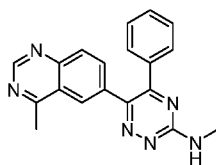
MS m/z (ESI): 369.2 [M+1]

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 6H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.23-1.19 (m, 1H), 0.50-0.47 (m, 2H), 0.32-0.29 (m, 2H)。

30

实施例 21

N-甲基-6-(4-甲基喹唑啉-6-基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-胺 **21**



21

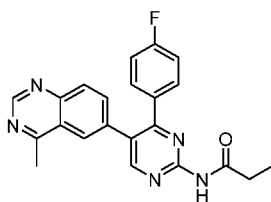
采用实施例 3 合成路线,将原料化合物 **3a** 替换为 3-(甲基磺酰基)-5-苯基-1,2,4-三嗪(采用公知的方法“*Bioorganic and medicinal chemistry letters*, 2002, 12(16), 2137-2140”制备而得),将原料化合物环丙胺替换为甲胺四氢呋喃溶液(上海阿达玛斯有限公司),制得标题化合物 **21** (74.8 mg)。

MS m/z (ESI): 329.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.10 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 3H), 2.71 (s, 3H)。

实施例 22

N-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)-1,2,4-三嗪-2-基)丙酰胺 **22**



22

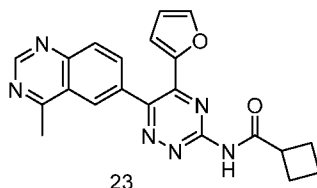
采用实施例 8 的合成路线,将第一步原料化合物乙酰氯替换为化合物丙酰氯,制得标题化合物 **22** (34 mg)。

MS m/z (ESI): 388.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.77 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.58 (q, 2H), 1.09 (t, 3H)。

实施例 23

N-(5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹唑啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)环丁基甲酰胺



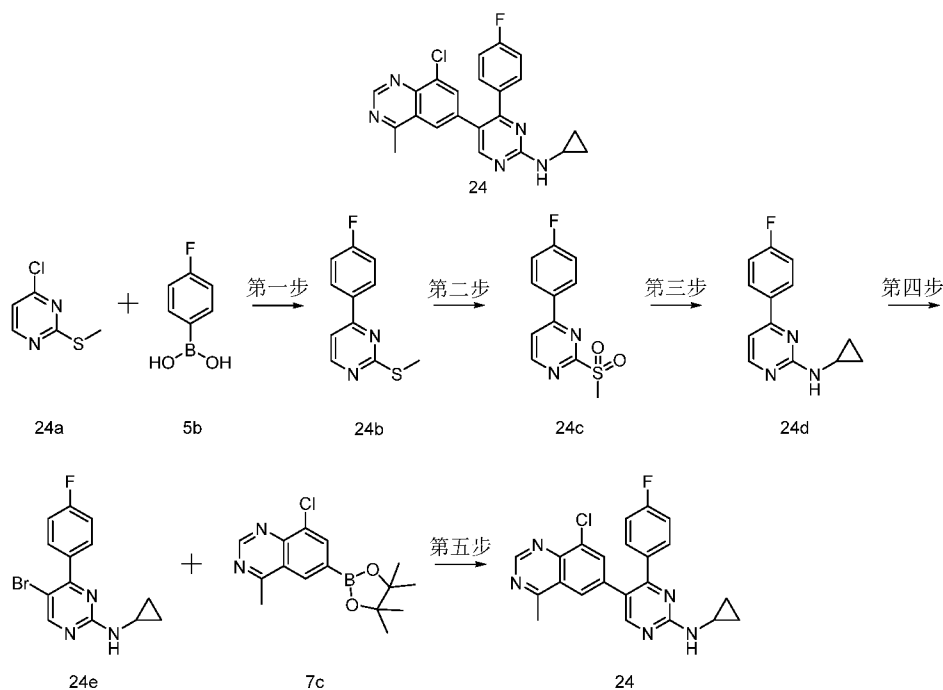
23

采用实施例 9 的合成路线,将第三步环丙甲酰氯替换为环丁基甲酰氯,制得标题产物 **23** (75 mg)。

MS m/z (ESI): 386.9 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.53-8.54 (m, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 6.82-6.83 (m, 1H), 6.61-6.62 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.16-2.28 (m, 4H), 1.93-1.96 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 1H)。

实施例 24

5-(8-氯-4-甲基喹唑啉-6-基)-N-环丙基-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺 **24**

5

第一步

4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)嘧啶 **24b**

采用实施例 5 的合成路线，将第一步原料 **5a** 替换成化合物 **24a**，制得目标产物 **24b** (1.315 g)。

10

第二步

4-(4-氟苯基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶 **24c**

将化合物 **24b** (1.315 g, 5.97 mmol)溶解于 50 mL 二氯甲烷中，加入间氯过氧苯甲酸(2.061 g, 11.94 mmol)，搅拌反应 3 小时。反应液用饱和碳酸氢钠溶液(100 mL $\times$ 2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用 CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系 B 纯化，制得目标产物 **24c** (1.115 g，收率 74.03 %)。

15

第三步

N-环丙基-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺 **24d**

采用实施例 3 的合成路线，将第一步原料 **3a** 替换成化合物 **24c**，制得目标产物 **24d** (377 mg)。

20

第四步

5-溴-N-环丙基-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺 **24e**

采用实施例 3 的合成路线，将第二步原料 **3b** 替换成化合物 **24d**，制得目标产物 **24e** (472 mg)。

25

第五步

5-(8-氯-4-甲基喹唑啉-6-基)-N-环丙基-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺 **24**

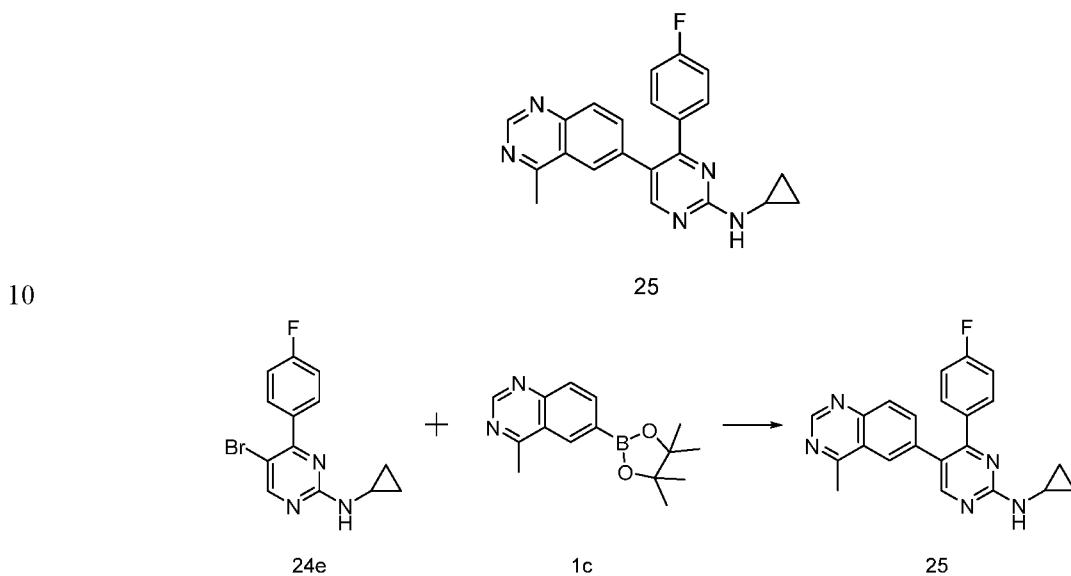
采用实施例 7 的合成路线, 将第三步原料 **3c** 替换成化合物 **24e**, 制得目标产物 **24** (10 mg)。

MS m/z (ESI): 406.1 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.16 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.13 (t, 2H), 2.82 (s, 4H), 0.69-0.70 (m, 2H), 0.52-0.53 (m, 2H)。

实施例 25

N-环丙基-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-胺 **25**



采用实施例 24 的合成路线, 将第五步原料 **7c** 替换成化合物 **1c**, 制得目标产物 **25** (45 mg)。

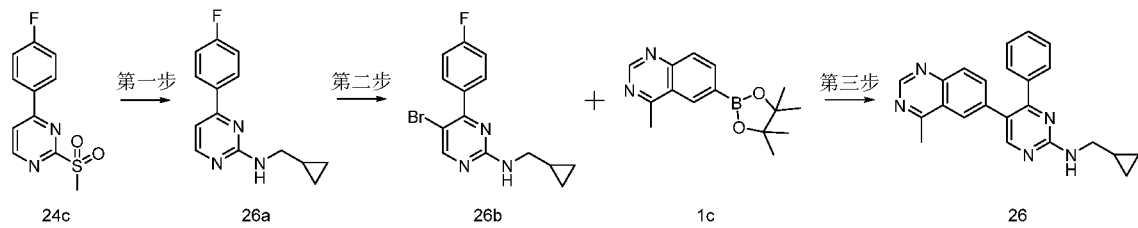
MS m/z (ESI): 372.1 [M+1]。

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.11 (t, 2H), 2.82-2.83 (m, 4H), 0.67-0.72 (m, 2H), 0.50-0.54 (m, 2H)。

实施例 26

N-(环丙基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-胺 **26**





第一步

N-(环丙甲基)-4-(4-氟苯基)咪啶-2-胺 **26a**

采用实施例 24 的合成路线，将第三步原料环丙胺替换成原料环丙甲胺，制得
5 目标产物 **26a** (3.554 g)。

第二步

5-溴-*N*-(环丙甲基)-4-(4-氟苯基)咪啶-2-胺 **26b**

采用实施例 24 的合成路线，将第四步原料 **24d** 替换成原料 **26a**，制得目标产
物 **26b** (4.565 g)。

第三步

N-(环丙甲基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)-4-苯基咪啶-2-胺 **26**

采用实施例 25 的合成路线，将第一步原料 **24e** 替换成原料 **26b**，制得目标产
物 **26** (65 mg)。

MS *m/z* (ESI): 368.2 [*M*+1]。

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (d, 1H),
7.63 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.26-7.35 (m, 5H), 3.26 (t, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.13-1.14 (m,
1H), 0.42-0.47 (m, 2H), 0.25-0.28 (m, 2H)。

测试例:

生物学评价

测试例 1、本发明化合物对腺苷 A_{2a} 受体 (adenosine A_{2a} receptor, A_{2a}R) cAMP
信号通路，腺苷 A_{2b} 受体 (adenosine A_{2b} receptor, A_{2b}R) cAMP 信号通路，腺苷
A₁ 受体 (adenosine A₁ receptor, A₁R) cAMP 信号通路和腺苷 A₃ 受体 (adenosine A₃
receptor, A₃R) cAMP 信号通路抑制活性的测定。

25 以下方法用来测定本发明化合物对腺苷 A_{2a} 受体 (adenosine A_{2a} receptor, A_{2a} R)
cAMP 信号通路，腺苷 A_{2b} 受体 cAMP 信号通路，腺苷 A₁ 受体 cAMP 信号通路和
腺苷 A₃ 受体 cAMP 信号通路的抑制活性。实验方法简述如下：

一、实验材料及仪器

1. CHO-K1/A_{2a}R 细胞(NM_000675.5) 或 CHO-K1/A_{2b}R 细胞(NM_000676.2)
30 或 CHO-K1/A₁R 细胞(NM_000674.2)或 CHO-K1/A₃R 细胞(NM_000677.3)
2. 胎牛血清(Gibco,10099-141)
3. 博来霉素(Thermo, R25001) 或 G418(ENZO, ALX-380-013-G005)或嘌呤霉
素(Thermo, A11138-03)

4. DMEM/F12 培养基(GE, SH30023.01)
5. 细胞分离缓冲液(Thermo Fisher, 13151014)
6. HEPES(Gibco, 15630-080)
7. 牛血清白蛋白(MP Biomedicals, 219989725)
- 5 8. 咯利普兰(sigma, R6520-10MG)
9. 腺苷脱氨酶(sigma, 10102105001)
10. 毛喉素(sigma, F6886)
11. 2Cl-IB-MECA(Tocris, 1104/10)
12. N6-环戊基腺苷(Tocris, 1702/50)
- 10 13. 平衡盐缓冲液(Thermo, 14025-092)
14. cAMP 动态 2 试剂盒(cAMP dynamic 2 kit) (Cisbio, 62AM4PEB)
15. 384 孔板(Corning, 4514) 或 (Nunc, 267462#)
16. 乙基吡唑(Tocris, 1691/10)
17. PHERAstar 多功能酶标仪(BMG, Labtech)

二、实验步骤

2.1 腺苷 A_{2a} 受体

CHO-K1/A_{2a}R 细胞用含有 10% 胎牛血清和 800 µg/ml 博来霉素的 DMEM/F12 培养基进行培养。实验时使用细胞分离缓冲液消化细胞，用含有 20 mM HEPES 和 0.1%牛血清白蛋白的平衡盐缓冲液重悬细胞并计数，将细胞密度调整为 10⁶ 个/ml。

20 在 384 孔板中每孔加入 5µl 细胞悬液，2.5µl 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54µM 咯利普兰和 2.7U/ml 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4×浓度的受试化合物，室温孵育 30 分钟。每孔再加入 2.5µl 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54µM 咯利普兰和 2.7U/ml 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4×浓度的乙基吡唑，室温孵育 30 分钟。化合物终浓度是：10000，2000，400，80，16，

25 3.2，0.64，0.128，0.0256，0.00512，0.001024 nM，乙基吡唑终浓度是 20nM。细胞内 cAMP 浓度使用 cAMP 动态 2 试剂盒检测。用 cAMP 裂解缓冲液按 1: 4 的比例分别稀释 cAMP-d2 和抗 cAMP-Eu-穴状化合物(Anti-cAMP-Eu-Cryptate)。每孔加入 5µl 稀释后的 cAMP-d2，再加入 5µl 稀释后的抗 cAMP-Eu-穴状化合物，室温避光孵育 1 小时。采用 PHERAstar 多功能酶标仪读取 HTRF 信号值。用 Graphpad Prism

30 软件计算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值，见表 1。

2.2 腺苷 A_{2b} 受体

CHO-K1/A_{2b}R 用含有 10%胎牛血清和 1mg/ml G418 的 DMEM/F12 培养基进行培养。实验时使用细胞分离缓冲液消化细胞，用含有 20 mM HEPES 和 0.1%牛血清白蛋白的平衡盐缓冲液重悬细胞并计数，将细胞密度调整为 10⁶ 个/ml。在 384

35 孔板中每孔加入 5 µl 细胞悬液，2.5µl 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54µM 咯利普兰和 2.7U/ml 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4×浓度的受试化合

物，室温孵育 30 分钟。每孔再加入 2.5 μ l 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54 μ M 咯利普兰和 2.7U/ml 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4 $\times$ 浓度的乙基
5 吡唑(Torcis, 1691/10)，室温孵育 30 分钟。化合物终浓度是：100000，10000，1000，
100，10，1，0.1 和 0 nM，乙基吡唑终浓度是 1 μ M。细胞内 cAMP 浓度使用 cAMP
动态 2 试剂盒检测。用 cAMP 裂解缓冲液按 1：4 的比例分别稀释 cAMP-d2 和抗
cAMP-Eu-穴状化合物。每孔加入 5 μ l 稀释后的 cAMP-d2，再加入 5 μ l 稀释后的抗
cAMP-Eu-穴状化合物，室温避光孵育 1 小时。采用 PHERAstar 多功能酶标仪读取
HTRF 信号值。用 Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值，见表 2。

2.3 腺苷 A₁ 受体

10 CHO-K1/A₁R 用含有 10%胎牛血清和 1mg/ml G418 的 DMEM/F12 培养基进行
培养。实验时使用细胞分离缓冲液消化细胞，然后用含有 20 mM HEPES 和 0.1%
牛血清白蛋白的平衡盐缓冲液重悬细胞并计数，将细胞密度调整为 5 $\times$ 10⁵ 个/ml。
在 384 孔板中每孔加入 12.5 μ l 细胞悬液，6.25 μ l 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血
15 清白蛋白，54 μ M 咯利普兰和 2.7U/ml 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4 $\times$ 浓度
的受试化合物，室温孵育 30 分钟。每孔再加入 6.25 μ l 用含有 20 mM HEPES，0.1%
牛血清白蛋白，54 μ M 咯利普兰和 2.7U/ml 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4 $\times$
浓度的毛喉素和 N6-环戊基腺苷，室温孵育 30 分钟。化合物终浓度是：100000，
10000，1000，100，10，1，0.1 和 0 nM，毛喉素的终浓度是 10 μ M，CPA 的终浓
20 度是 10 nM。细胞内 cAMP 浓度使用 cAMP 动态 2 试剂盒检测。用 cAMP 裂解缓
冲液按照 1:4 的比例分别稀释 cAMP-d2 和抗 cAMP-Eu-穴状化合物。每孔加入 12.5
 μ l 稀释后的 cAMP-d2，再加入 12.5 μ l 稀释后的抗 cAMP-Eu-穴状化合物，室温避
光孵育 1 小时。采用 PHERAstar 多功能酶标仪读取 HTRF 信号值。用 Graphpad Prism
软件计算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值，见表 1 或表 2。

2.4 腺苷 A₃ 受体

25 CHO-K1/A₃R 用含有 10% 胎牛血清和 10 μ g/ml 嘌呤霉素的 DMEM/F12 培养基
进行培养。实验时使用细胞分离缓冲液消化细胞，用含有 20 mM HEPES 和 0.1%
牛血清白蛋白的平衡盐缓冲液重悬细胞并计数，将细胞密度调整为 5 $\times$ 10⁵/ml。在
384 孔板中每孔加入 12.5 μ l 细胞悬液，6.25 μ l 用含有 20mM HEPES，0.1%牛血清
白蛋白，54 μ M 咯利普兰和 2.7U/ml 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4 $\times$ 浓度的
30 受试化合物，室温孵育 30 分钟。每孔再加入 6.25 μ l 用含有 20mM HEPES，0.1%
牛血清白蛋白，54 μ M 咯利普兰和 2.7U/ml 腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的 4 $\times$
浓度的毛喉素和 2Cl-IB-MECA，室温孵育 30 分钟。化合物终浓度是：100000，10000，
1000，100，10，1，0.1 和 0 nM，毛喉素的终浓度是 10 μ M，2Cl-IB-MECA 的终浓
度是 5 nM。细胞内 cAMP 浓度使用 cAMP 动态 2 试剂盒检测。用 cAMP 裂解缓冲
35 液按照 1:4 的比例分别稀释 cAMP-d2 和抗 cAMP-Eu-穴状化合物。每孔加入 12.5 μ l
稀释后的 cAMP-d2，再加入 12.5 μ l 稀释后的抗 cAMP-Eu-穴状化合物，室温避光孵

育 1 小时。采用 PHERAstar 多功能酶标仪读取 HTRF 信号值。用 Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的 IC_{50} 值, 见表 1 或表 2。

表 1 本发明化合物对腺苷 A_{2a} 受体 (adenosine A_{2a} receptor, $A_{2a}R$) cAMP 信号通路抑制活性的 IC_{50} 值。

实施例 编号	IC_{50} (nM) ($A_{2a}R$)	IC_{50} (nM) (A_1R)	IC_{50} 比率 ($A_1R/A_{2a}R$)	IC_{50} (nM) (A_3R)	IC_{50} 比率 ($A_3R/A_{2a}R$)
1	1.4	556	397	>5000	> 10^3
2	0.09	1035	11500	> 10^4	> 10^4
3	1.25	295	236	> 10^4	> 10^3
4	1.89	362	192	> 10^4	> 10^3
5	0.24	2658	11075	> 10^4	> 10^4
6	0.17	139	818	> 10^4	> 10^4
7	1.21	169	140	7812	6456
9	1.5	1677	1118	> 10^4	> 10^3
10	0.32	528	1650	> 10^4	> 10^4
11	0.13	609	4684	> 10^4	> 10^4
12	0.35	3651	10431	> 10^4	> 10^4
13	0.73	2349	3217	> 10^4	> 10^4
14	0.19	458	2410	> 10^4	> 10^4
15	0.83	942	1134	> 10^4	> 10^4
16	0.34	>10000	> 10^4	> 10^4	> 10^4
17	2.41	2969	1231	> 10^4	> 10^3
18	0.71	618	870	> 10^4	> 10^4
19	0.37	-	-	> 10^4	> 10^4
20	1.16	614	529	> 10^4	> 10^3

5

表 2 本发明化合物对腺苷 A_{2b} 受体 (adenosine A_{2b} receptor, $A_{2b}R$) cAMP 信号通路抑制活性的 IC_{50} 值。

实施例 编号	IC_{50} (nM) ($A_{2b}R$)	IC_{50} (nM) (A_1R)	IC_{50} 比率 ($A_1R/A_{2b}R$)	IC_{50} (nM) (A_3R)	IC_{50} 比率 ($A_3R/A_{2b}R$)
1	0.36	556	1544-	>5000	> 10^4
2	0.91	1035	1137	> 10^4	> 10^4
3	0.92	295	321	> 10^4	> 10^4
4	1.09	361	331	> 10^4	> 10^3
5	2.43	2658	1093	> 10^4	> 10^3
8	13.28	-	-	-	-
9	3.25	1677	516	> 10^4	> 10^3

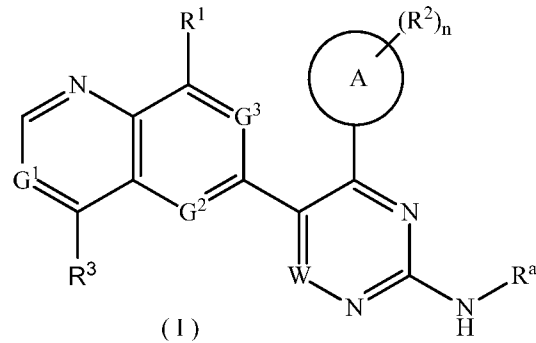
10	1.14	528	463	$>10^4$	$>10^3$
11	1.41	609	431	$>10^4$	$>10^3$
12	1.76	3651	2074	$>10^4$	$>10^3$
13	3.61	2349	650	$>10^4$	$>10^3$
14	5.33	458	86	$>10^4$	$>10^3$
15	5.74	942	164	$>10^4$	$>10^3$
16	5.76	>10000	$>10^3$	$>10^4$	$>10^3$
17	6.15	2969	482	$>10^4$	$>10^3$
18	6.94	618	89	$>10^4$	$>10^3$
19	10.41	-	-	$>10^4$	>960
20	8.67	614	70	$>10^4$	$>10^3$
21	14.5	-	-	-	-
22	14.69	-	-	-	-
23	16.77	-	-	-	-
24	17.27	-	-	-	-
25	19.89	-	-	-	-
26	26.02	-	-	-	-

-: 表示没有测试。

结论：从表 1 和表 2 中数据可以看出，本发明化合物对腺苷 A_{2a} 受体和腺苷 A_{2b} 受体均具有较好的抑制活性，对腺苷 A_1 受体和腺苷 A_3 受体抑制活性作用较弱，说明本发明化合物对腺苷 A_{2a} 受体和腺苷 A_{2b} 受体具有选择性抑制作用。

权利要求书:

1. 一种通式 (I) 所示的化合物:



5 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中:

环 A 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

W 选自 CH 和 N;

10 G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同, 且各自独立地选自 N 和 CR^4 ;

R^a 选自烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(S)R^5$ 、芳基和杂芳基;

15 R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^2 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

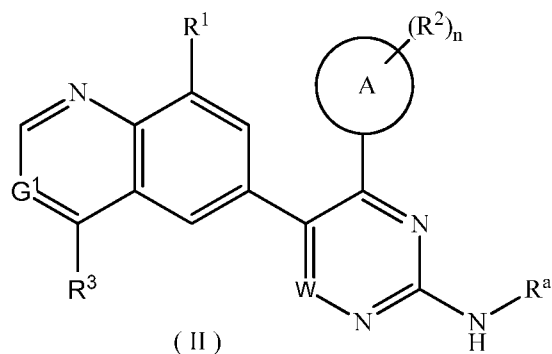
20 R^3 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

25 R^4 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^5 选自氢原子、烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 并且

n 为 0、1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述的通式 (I) 所示的化合物, 其为通式 (II) 所示的化合物:

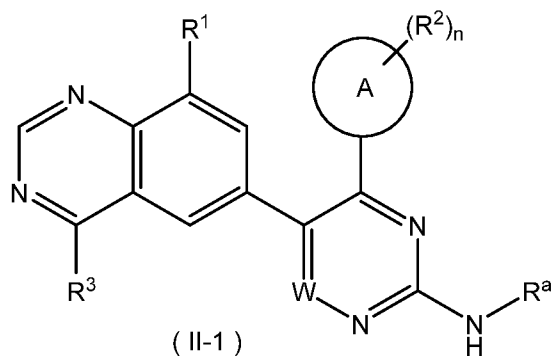


或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中

环 A、W、G¹、Rᵃ、R¹、R²、R³ 和 n 如权利要求 1 中所定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式 (I) 所示的化合物, 其为通式 (II-1) 所示的化合物:

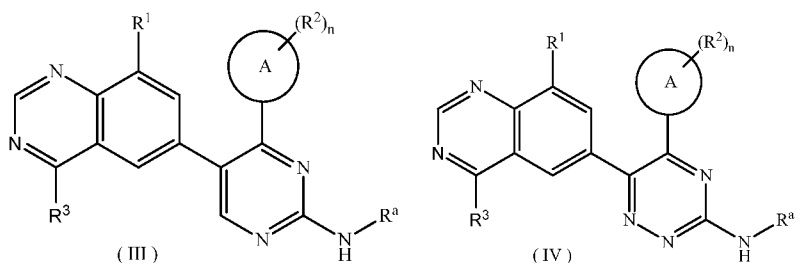


或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

其中

环 A、W、Rᵃ、R¹、R²、R³ 和 n 如权利要求 1 中所定义。

4. 根据权利要求 1~3 中任一项所述的通式 (I) 所示的化合物, 其为通式 (III) 或通式(IV)所示的化合物:



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

其中环 A、 R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如权利要求 1 中所定义。

5 5. 根据权利要求 1~4 中任一项所述的通式 (I) 所示的化合物，其中所述的环 A 选自芳基和杂芳基，优选选自苯基、吡啶基、噻吩基和呋喃基；更优选选自苯基和呋喃基。

6. 根据权利要求 1~5 中任一项所述的通式 (I) 所示的化合物，其中所述的
10 R^a 选自环烷基、环烷基烷基、 $-C(S)R^5$ 和 $-C(O)R^5$ ，优选选自环烷基和 $-C(O)R^5$ ；
 R^5 选自烷基和环烷基。

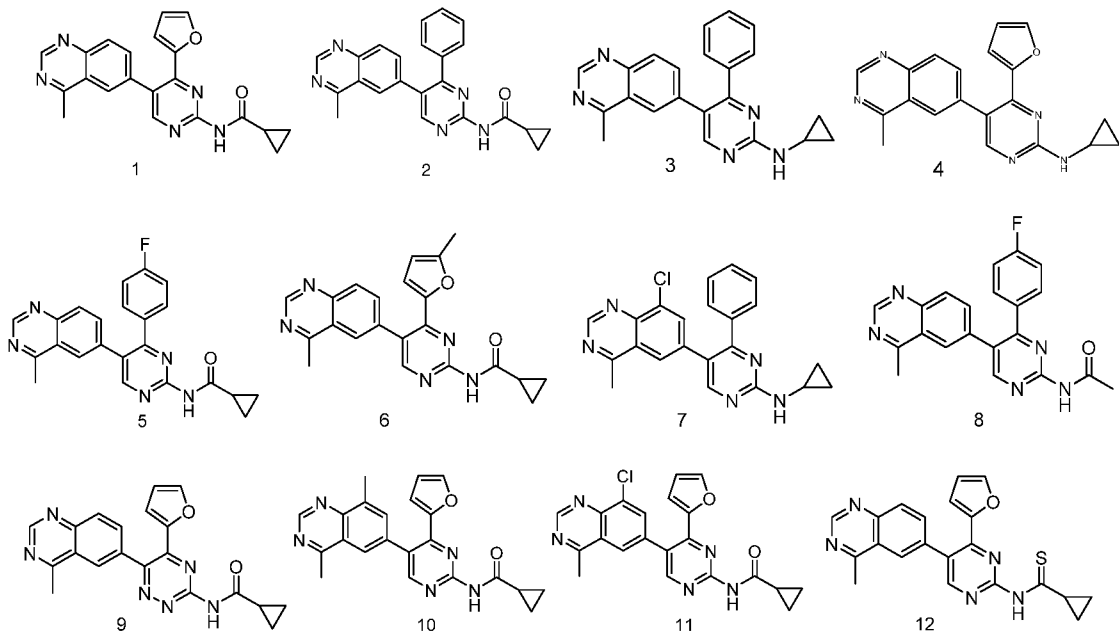
7. 根据权利要求 1~6 中任一项所述的通式 (I) 所示的化合物，其中所述的
 R^1 选自氢原子、烷基和卤素；优选选自氢原子和卤素。

15

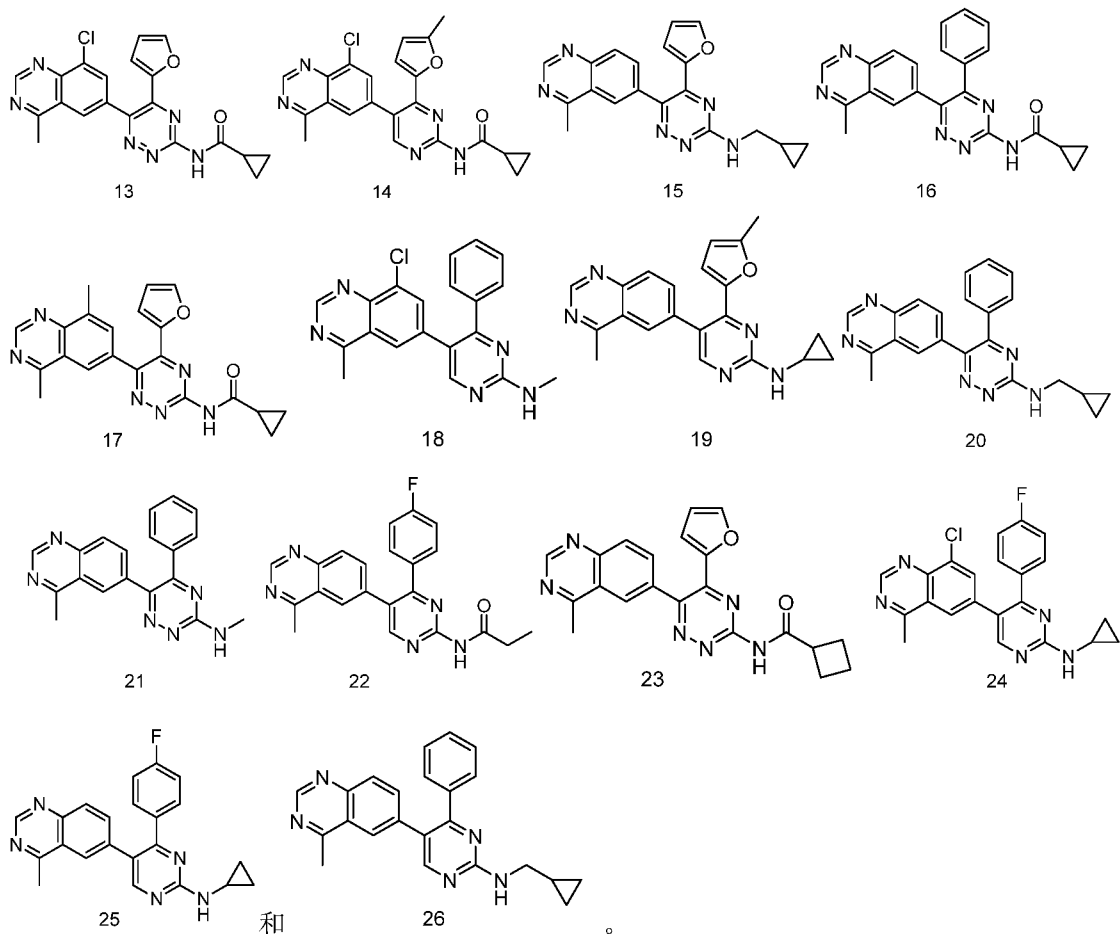
8. 根据权利要求 1~7 中任一项所述的通式 (I) 所示的化合物，其中所述的
 R^2 选自氢原子、卤素和烷基。

9. 根据权利要求 1~8 中任一项所述的通式 (I) 所示的化合物，其中所述的
20 R^3 为烷基。

10. 根据权利要求 1~9 中任一项所述的通式 (I) 所示的化合物，其选自：

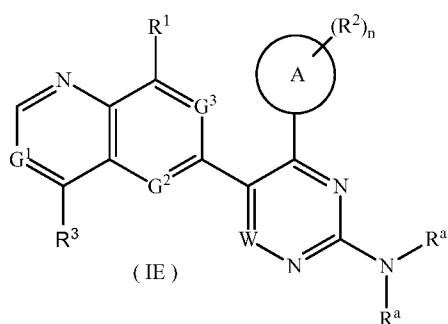


25



5

11. 一种通式(IE)所示的化合物:



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐,

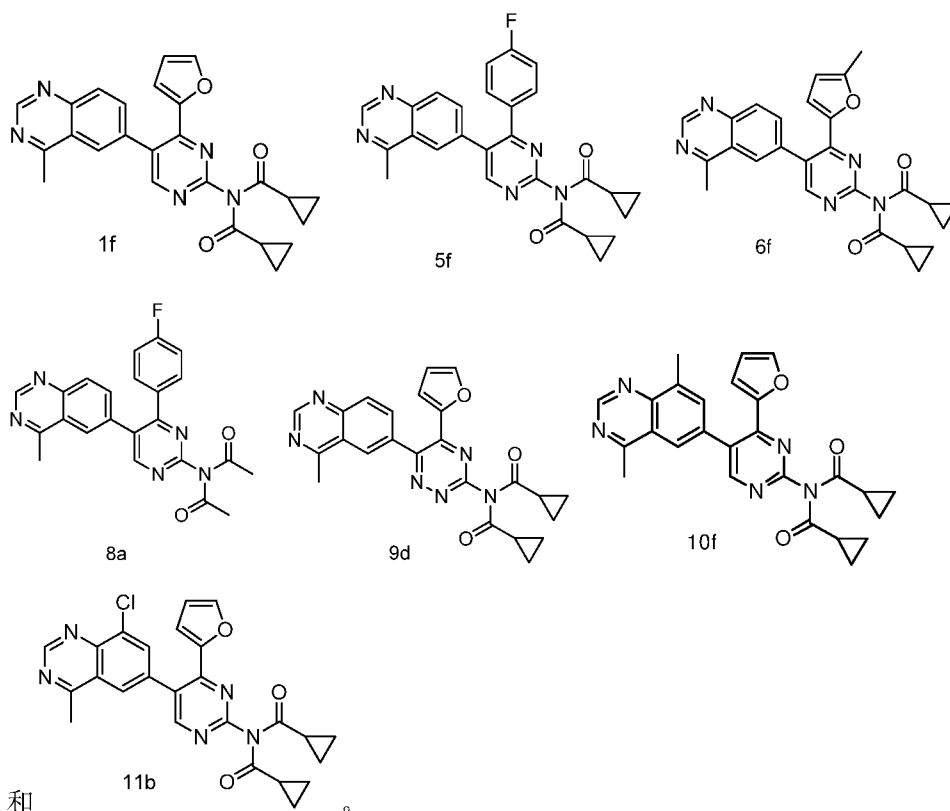
其中:

R^a 为 $-C(O)R^5$;

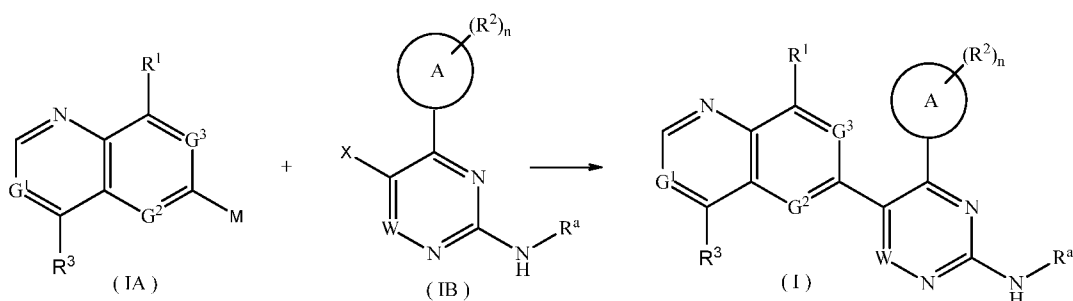
环 A、W、 $G^1 \sim G^3$ 、 $R^1 \sim R^3$ 、 R^5 和 n 如权利要求 1 中所定义。

15

12. 根据权利要求 11 所述的通式 (IE) 所示的化合物, 其选自:



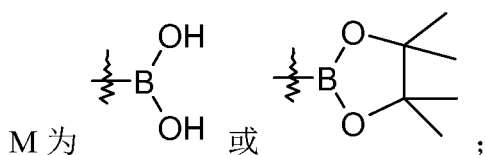
- 5 13. 一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物的方法, 该方法包括:



通式(IA)化合物和通式(IB)化合物发生偶联反应, 得到通式(I)化合物,

其中:

- 10 X 为卤素;



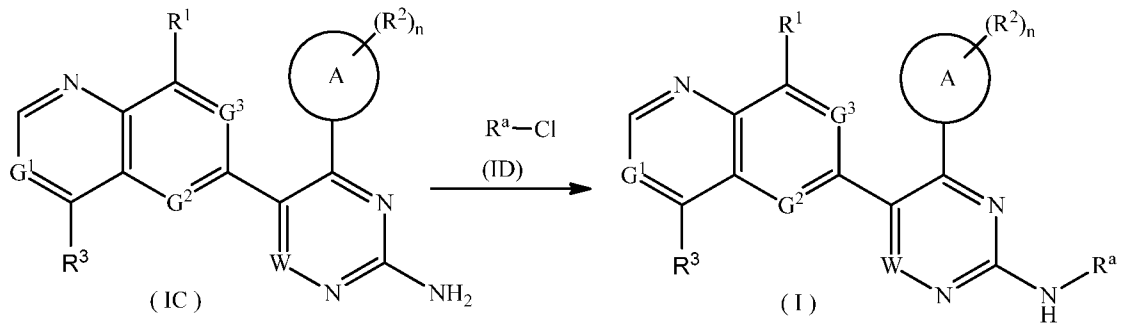
R^a 选自烷基、卤代烷基、氘代烷基、羟烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

环 A、W、 $\text{G}^1\sim\text{G}^3$ 、 $\text{R}^1\sim\text{R}^3$ 和 n 如权利要求 1 中所定义。

15

14. 一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物的方法, 该方法包

括:



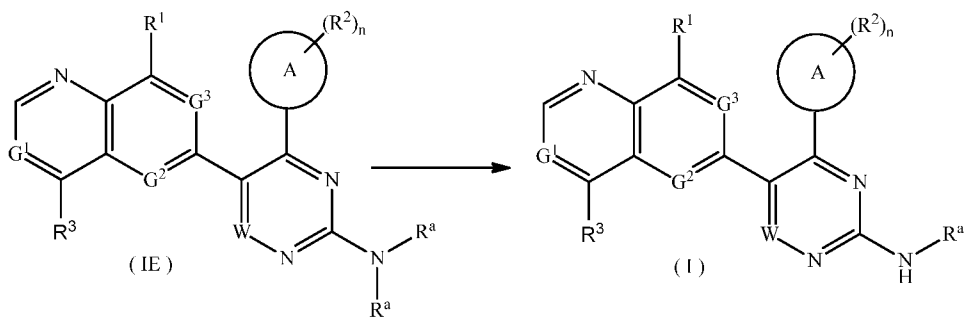
通式(IC)化合物和通式(ID)化合物发生反应, 得到通式(I)化合物,

其中:

5 R^a 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$;

环 A、W、 $\text{G}^1\sim\text{G}^3$ 、 $\text{R}^1\sim\text{R}^3$ 、 R^5 和 n 如权利要求 1 中所定义。

15. 一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物的方法, 该方法包括:



10 通式(IE)化合物脱去一个 R^a , 得到通式(I)化合物,

其中:

R^a 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$; R^5 选自烷基和环烷基;

环 A、W、 $\text{G}^1\sim\text{G}^3$ 、 $\text{R}^1\sim\text{R}^3$ 和 n 如权利要求 1 中所定义。

15 16. 一种药物组合物, 所述药物组合物含有治疗有效量的根据权利要求 1~10 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

20 17. 根据权利要求1~10中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求16所述的药物组合物在制备用于治疗通过对 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体抑制而改善的病况或病症的药物中的用途。

25 18. 根据权利要求1~10中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、

内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐或根据权利要求16所述的药物组合物在制备用于抑制A_{2a}受体和/或A_{2b}受体的药物中的用途。

5 19. 根据权利要求17所述的用途，其中所述的病况或病症选自癌症、抑郁、认知功能病症、神经退行性病症、注意力相关病症、锥体外症候群、异常运动障碍、肝硬化、肝纤维化、脂肪肝、皮肤纤维化、睡眠障碍、中风、脑损伤、神经炎症和成瘾行为；优选为癌症。

10 20. 根据权利要求19所述的用途，其中所述的癌症选自黑色素瘤、脑瘤、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌、头颈肿瘤、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱癌、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和
15 儿科肿瘤；优选为肺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/095523

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 239/72(2006.01)i; C07D 253/06(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/53(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 25/14(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 25/30(2006.01)i; A61P 25/00(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)

C07D239/-; C07D253/-; C07D401/-; C07D403/-; C07D405/-; C07D487/-; A61K31/-; A61P35/-; A61P25/-

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)

WPI; EPODOC; CNPAT; CNKI; STN (REGISTRY); 腺苷受体, 拮抗剂, A2a受体, A2b受体, 唑啉, 唑啉, 嘧啶, 三嗪, 胺, adenosine receptor, antagonist, quinazoline, quinoline, triazine, pyrimidine, amine, amide, structural search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PY	WO 2019018584 A1 (GIRAFPHARMA LLC) 24 January 2019 (2019-01-24) description, paragraphs [0107]-[0196], and particular embodiments	1-20
PY	WO 2018130184 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. ET AL.) 19 July 2018 (2018-07-19) description, page 3, line 10 to page 31, line 21, and particular embodiments	1-20
PA	WO 2019062803 A1 (CSTONE PHARMACEUTICALS ET AL.) 04 April 2019 (2019-04-04) particular embodiments	1-20
A	CN 1575290 A (EISAI INC.) 02 February 2005 (2005-02-02) particular embodiments	1-20
A	CN 102822150 A (HEPTARES THERAPEUTICS LTD.) 12 December 2012 (2012-12-12) particular embodiments	1-20

☐ 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

26 September 2019

Date of mailing of the international search report

12 October 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/095523

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019018584	A1	24 January 2019	US	2019023666	A1	24 January 2019
WO	2018130184	A1	19 July 2018	CN	108884061	A	23 November 2018
				TW	201827422	A	01 August 2018
WO	2019062803	A1	04 April 2019	TW	201920171	A	01 June 2019
CN	1575290	A	02 February 2005	HU	0401950	A3	28 June 2010
				CN	100519549	C	29 July 2009
				KR	20040053191	A	23 June 2004
				WO	03035639	A1	01 May 2003
				RU	2004115495	A	10 April 2005
				AT	507217	T	15 May 2011
				IL	161493	D0	27 September 2004
				EP	1439175	A4	29 December 2004
				NZ	532373	A	23 February 2007
				TW	I330183	B	11 September 2010
				PL	370274	A1	16 May 2005
				MX	PA04003795	A	30 July 2004
				US	2005004149	A1	06 January 2005
				EP	1439175	A1	21 July 2004
				ES	2364328	T3	31 August 2011
				PT	1439175	E	08 July 2011
				CY	1112341	T1	09 December 2015
				CA	2463284	C	19 October 2010
				AU	2002335536	B2	13 November 2008
				BR	0213455	A	19 October 2004
				CA	2463284	A1	01 May 2003
				KR	100884025	B1	17 February 2009
				US	7396836	B2	08 July 2008
				IL	161493	A	29 April 2010
				JP	4462930	B2	12 May 2010
				DE	60239884	D1	09 June 2011
				NO	20041580	L	22 July 2004
				PL	215572	B1	31 December 2013
				NO	327581	B1	24 August 2009
				NO	20041580	A	22 July 2004
				ZA	200402898	B	29 March 2006
				EP	1439175	B1	27 April 2011
				EP	2246344	A1	03 November 2010
				DK	1439175	T3	18 July 2011
				JP	WO2003035639	A1	10 February 2005
				HU	0401950	A2	28 January 2005
				RU	2288227	C2	27 November 2006
				ZA	200402898	A	29 March 2006
				US	2009030023	A1	29 January 2009
CN	102822150	A	12 December 2012	EP	2531492	B1	13 April 2016
				US	2017291888	A1	12 October 2017
				CY	1117780	T1	17 May 2017
				RU	2625791	C2	19 July 2017
				CA	2789279	C	11 December 2018
				HR	P20160636	T1	29 July 2016
				HU	E028640	T2	28 December 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/095523

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		SG 183146 A1	27 September 2012
		SI 2531492 T1	31 August 2016
		PT 2531492 T	07 July 2016
		AU 2011212430 A1	23 August 2012
		DK 2531492 T3	04 July 2016
		US 2016175314 A1	23 June 2016
		CA 2789279 A1	11 August 2011
		WO 2011095625 A1	11 August 2011
		KR 101838093 B1	13 March 2018
		US 8809525 B2	19 August 2014
		RU 2017123949 A	30 January 2019
		CN 102822150 B	03 December 2014
		US 9249130 B2	02 February 2016
		BR 112012019540 A2	12 December 2017
		MX 352415 B	22 November 2017
		SM T201600198 B	31 August 2016
		EP 2531492 A1	12 December 2012
		JP 2013518864 A	23 May 2013
		PL 2531492 T3	31 October 2016
		KR 101993867 B1	27 June 2019
		IL 221160 A	24 September 2015
		AU 2011212430 B2	29 May 2014
		US 2015005276 A1	01 January 2015
		MX 2012009073 A	17 December 2012
		SI EP2531492 T1	31 August 2016
		KR 20180028550 A	16 March 2018
		RU 2012137779 A	10 March 2014
		US 2013029963 A1	31 January 2013
		ES 2579949 T3	17 August 2016
		ZA 201205788 B	27 May 2015
		KR 20120124480 A	13 November 2012
		US 2019047978 A1	14 February 2019
		US 10112923 B2	30 October 2018
		JP 5914361 B2	11 May 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/095523

A. 主题的分类

C07D 239/72(2006.01)i; C07D 253/06(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i;
C07D 403/14(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i;
A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/53(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 25/14(2006.01)i; A61P
25/24(2006.01)i; A61P 25/30(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i

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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D239/-; C07D253/-; C07D401/-; C07D403/-; C07D405/-; C07D487/-; A61K31/-; A61P35/-; A61P25/-

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))

WPI; EPDOC; CNPAT; CNKI; STN(Registry); 腺苷受体, 拮抗剂, A2a受体, A2b受体, 喹唑啉, 喹啉, 嘧啶, 三嗪,
胺, adenosine receptor, antagonist, quinazoline, quinoline, triazine, pyrimidine, amine, amide, 结构检索

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
PY	WO 2019018584 A1 (GIRAFPHARMA LLC) 2019年 1月 24日 (2019 - 01 - 24) 说明书第[0107]-[0196]段, 具体实施方式	1-20
PY	WO 2018130184 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2018年 7月 19日 (2018 - 07 - 19) 说明书第3页第10行-第31页第21行, 具体实施方式	1-20
PA	WO 2019062803 A1 (基石药业等) 2019年 4月 4日 (2019 - 04 - 04) 具体实施方式	1-20
A	CN 1575290 A (卫材株式会社) 2005年 2月 2日 (2005 - 02 - 02) 具体实施方式	1-20
A	CN 102822150 A (赫普泰雅治疗有限公司) 2012年 12月 12日 (2012 - 12 - 12) 具体实施方式	1-20

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“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)

“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

“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

“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

“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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 9月 26日

国际检索报告邮寄日期

2019年 10月 12日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (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

吴燕

电话号码 (86-10)-53962139

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/095523

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	2019018584	A1	2019年 1月 24日	US	2019023666	A1	2019年 1月 24日
WO	2018130184	A1	2018年 7月 19日	CN	108884061	A	2018年 11月 23日
				TW	201827422	A	2018年 8月 1日
WO	2019062803	A1	2019年 4月 4日	TW	201920171	A	2019年 6月 1日
CN	1575290	A	2005年 2月 2日	HU	0401950	A3	2010年 6月 28日
				CN	100519549	C	2009年 7月 29日
				KR	20040053191	A	2004年 6月 23日
				WO	03035639	A1	2003年 5月 1日
				RU	2004115495	A	2005年 4月 10日
				AT	507217	T	2011年 5月 15日
				IL	161493	D0	2004年 9月 27日
				EP	1439175	A4	2004年 12月 29日
				NZ	532373	A	2007年 2月 23日
				TW	I330183	B	2010年 9月 11日
				PL	370274	A1	2005年 5月 16日
				MX	PA04003795	A	2004年 7月 30日
				US	2005004149	A1	2005年 1月 6日
				EP	1439175	A1	2004年 7月 21日
				ES	2364328	T3	2011年 8月 31日
				PT	1439175	E	2011年 7月 8日
				CY	1112341	T1	2015年 12月 9日
				CA	2463284	C	2010年 10月 19日
				AU	2002335536	B2	2008年 11月 13日
				BR	0213455	A	2004年 10月 19日
				CA	2463284	A1	2003年 5月 1日
				KR	100884025	B1	2009年 2月 17日
				US	7396836	B2	2008年 7月 8日
				IL	161493	A	2010年 4月 29日
				JP	4462930	B2	2010年 5月 12日
				DE	60239884	D1	2011年 6月 9日
				NO	20041580	L	2004年 7月 22日
				PL	215572	B1	2013年 12月 31日
				NO	327581	B1	2009年 8月 24日
				NO	20041580	A	2004年 7月 22日
				ZA	200402898	B	2006年 3月 29日
				EP	1439175	B1	2011年 4月 27日
				EP	2246344	A1	2010年 11月 3日
				DK	1439175	T3	2011年 7月 18日
				JP	W02003035639	A1	2005年 2月 10日
				HU	0401950	A2	2005年 1月 28日
				RU	2288227	C2	2006年 11月 27日
				ZA	200402898	A	2006年 3月 29日
				US	2009030023	A1	2009年 1月 29日
CN	102822150	A	2012年 12月 12日	EP	2531492	B1	2016年 4月 13日
				US	2017291888	A1	2017年 10月 12日
				CY	1117780	T1	2017年 5月 17日
				RU	2625791	C2	2017年 7月 19日
				CA	2789279	C	2018年 12月 11日
				HR	P20160636	T1	2016年 7月 29日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/095523

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)
		HU E028640 T2	2016年 12月 28日
		SG 183146 A1	2012年 9月 27日
		SI 2531492 T1	2016年 8月 31日
		PT 2531492 T	2016年 7月 7日
		AU 2011212430 A1	2012年 8月 23日
		DK 2531492 T3	2016年 7月 4日
		US 2016175314 A1	2016年 6月 23日
		CA 2789279 A1	2011年 8月 11日
		WO 2011095625 A1	2011年 8月 11日
		KR 101838093 B1	2018年 3月 13日
		US 8809525 B2	2014年 8月 19日
		RU 2017123949 A	2019年 1月 30日
		CN 102822150 B	2014年 12月 3日
		US 9249130 B2	2016年 2月 2日
		BR 112012019540 A2	2017年 12月 12日
		MX 352415 B	2017年 11月 22日
		SM T201600198 B	2016年 8月 31日
		EP 2531492 A1	2012年 12月 12日
		JP 2013518864 A	2013年 5月 23日
		PL 2531492 T3	2016年 10月 31日
		KR 101993867 B1	2019年 6月 27日
		IL 221160 A	2015年 9月 24日
		AU 2011212430 B2	2014年 5月 29日
		US 2015005276 A1	2015年 1月 1日
		MX 2012009073 A	2012年 12月 17日
		SI EP2531492 T1	2016年 8月 31日
		KR 20180028550 A	2018年 3月 16日
		RU 2012137779 A	2014年 3月 10日
		US 2013029963 A1	2013年 1月 31日
		ES 2579949 T3	2016年 8月 17日
		ZA 201205788 B	2015年 5月 27日
		KR 20120124480 A	2012年 11月 13日
		US 2019047978 A1	2019年 2月 14日
		US 10112923 B2	2018年 10月 30日
		JP 5914361 B2	2016年 5月 11日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)