

(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
2014 年 6 月 19 日 (19.06.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/090147 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/089038
- (22) 国际申请日: 2013 年 12 月 11 日 (11.12.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210544453.1 2012 年 12 月 14 日 (14.12.2012) CN
- (71) 申请人: 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)。江苏恒瑞医药股份有限公司 (JI-ANGSU 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)。
- (72) 发明人: 李心 (LI, Xin); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。孙飘扬 (SUN, Piaoyang); 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)。王少宝 (WANG, Shaobao); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。刘宪波 (LIU, Xianbo); 中国上海

市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。王斌 (WANG, Bin); 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。董庆 (DONG, Qing); 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, Beijing 100738 (CN)。

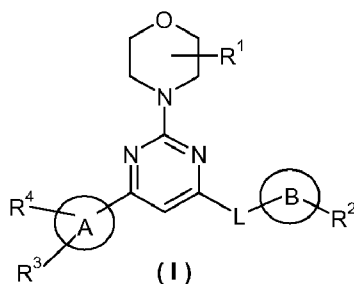
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, 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, 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,

[见续页]

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVES AND SALTS THEREOF, PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 嘧啶类衍生物及其可药用盐、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: The present invention relates to pyrimidine derivatives and salts thereof, preparation method and pharmaceutical use thereof. Specifically, the present invention relates to pyrimidine derivatives of general formula(I), pharmaceutically acceptable salts thereof, and the preparation methods thereof, as well as their use as a cancer therapeutic agent, especially their use as a P13K kinase inhibitor, wherein each substitute of general formula(I) is defined as the specification.

(57) 摘要: 本发明涉及嘧啶类衍生物及其可药用盐、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 本发明涉及一种通式(I)所示嘧啶类衍生物及其可药用盐, 其制备方法以及它们作为癌症治疗剂特别是作为 PI3K 激酶抑制剂的用途, 其中通式(I)中的各取代基的定义与说明书中的定义相同。

WO 2014/090147 A1



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))。

嘧啶类衍生物及其可药用盐、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一种新型嘧啶类衍生物及其可药用盐、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为癌症治疗剂特别是作为 PI3K 激酶抑制剂的用途。

背景技术

在过去的半个世纪中，针对肿瘤治疗的研究取得了多方面的进展。随着对肿瘤基因学和生物学的不断深入，多个细胞内肿瘤相关的关键信号通路被发现。肿瘤细胞依赖这些通路实现胞外信号的胞内转导，调节自身持续增殖、浸润转移和抗凋亡等活动，一方面维持其恶性表型特征，另一方面通过调节特定基因及其蛋白产物对治疗产生耐受。研究发现，由磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)—AKT—哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR) 介导的传导途径在一些细胞过程,包括增殖和存活中起重要作用，并且这些途径的失调是广泛种类的人类癌症和其它疾病谱的致病因素 (Katso 等, *Annual Rev.Cell Dev.Biol.*, 2001,17: 615-617)。

哺乳动物雷帕霉素靶点蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的主要作用是调节蛋白的合成翻译，因此成为肿瘤治疗的一个靶点，然而 mTOR 抑制剂本身属于免疫抑制剂，其副作用之一就是引发感染，对肺部的伤害极大(Peter Neuhaus 等, *Liver Transplantation*, 2001,7(6), 473-384)。

PI3K-AKT 通路作为最主要的信号通路之一，已成为肿瘤药物开发的优选靶标。

PI3K-AKT 通路作为细胞内关键的信号通路，通过多种受体信号激活后参与细胞周期性生长、蛋白质合成、能量代谢以及存活凋亡等多个过程的精细调节。

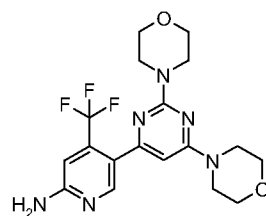
磷脂酰肌醇 3 激酶(Phosphatidylinositide 3-kinase, PI3K)，属于脂激酶家族，依照其结构特征和底物选择性可以将其划分为 3 类。其中对 1 类 PI3K 研究最为深入，该类 PI3K 为异二聚体蛋白，分别由具有催化功能的亚基(p110 α 、p110 β 、p100 δ 和 p100 γ)和具有调节功能的亚基(p85 α 、p85 β 、p50 α 、p55 α 和 p55 γ)构成。Ia 型 PI3K 酶亚基 p110 α 和 p110 β 均共同表达于各种细胞类型中，而 p100 δ 表达更是受到白细胞群落和某些上皮细胞的限制。Ib 型 PI3K 酶由与 p101 调节亚基相互作用的 p110 γ 催化亚基组成，主要分布在白细胞、血小板和心肌细胞中。其中 p85 调节亚基通过与受体酪氨酸激酶的相互作用而被磷酸化激活，其氨基端含有 SH3 结构域和能与 SH3 结构域结合的脯氨酸富集区，其羧基端含有 2 个 SH2 结构域及 1 个 p100 结合的区域，p100 亚基与蛋白激酶具有同源性，本身既具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的活性，又具有磷脂酰肌醇激酶的活性，可以将磷脂酰肌醇二磷酸(PI2P)转化为磷脂酰肌醇三磷酸(PI3P)，后者则可以进一步激活多个下游信号分子，完成胞外信号的继续传导。

研究表明, Ia 型 PI3K 酶可以直接或间接地促使人类癌症发生 (Vivanco 和 Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501)。例如, 基因 PIK3CA 在各种癌症中广泛被放大或发生突变, 其编码的 p110 α 亚型的催化位点中的激活突变与各种其它的肿瘤如结肠直肠部位和乳腺和肺的肿瘤有关。P100 β 在严重的上皮卵巢癌、乳腺癌以及 PTEN 缺失的肿瘤细胞系中的表达均有近 5% 的放大, p100 δ 与免疫抑制有关, 常用于移植排斥和自身免疫性疾病当中。除了直接的作用外, Ia 型 PI3K 可间接地导致由各种下游信号传导事件从而引发肿瘤。比如通过激活 Akt, PI3K 介导的信号传导事件的作用增加导致各种癌症。大量研究表明, 不同 PI3K 亚型的分工不同, 抑制恶性细胞的生长最好的方法是选择对某种 p100 亚型特异性更高的抑制剂而不是广泛抑制所有 I 型 PI3K 酶 (Susan 和 Kenneth, *Cancer Treatment Reviews*, 2013 Aug 26. pii: S0305-7372(13) 00171-0)。目前临床上非选择性 PI3K 抑制剂已经观察到了不可避免的副作用, 包括 PI3K 抑制剂常见的恶心、呕吐、腹泻、疲惫、转氨酶升高、高血糖症等。在选择性 PI3K 抑制剂中, 由于 PIK3CA/p110 α 是最常见的 PI3K 突变亚型, 所以 PI3K α 选择性抑制剂也是最有潜在抑瘤效果的抑制剂。同时, PI3K α 选择性抑制剂也可以最大程度的避免了临床上由于对 PI3K β 及 PI3K δ 抑制剂所带来的肺炎、嗜中性白血球减少症、血小板减少、贫血、转氨酶升高等副作用 (Branan 和 Siu, *BMC Medicine*, 2012, 10:161)。

AKT, 又被称为蛋白激酶 B (Protein Kinase B), 属于丝氨酸(S473 位点)/苏氨酸(T308 位点)蛋白激酶, 是 PI3K 主要的下游效应分子。生理状态下, AKT 位于胞浆内, 处于失活状态, 当其暴露于各种刺激因素时, AKT 被 PI3K 激活发生磷酸化, 并募集至胞浆膜和转位到胞溶质或胞核, 促进底物蛋白特定部位的丝氨酸、苏氨酸磷酸化, 完成对诸如蛋白质合成, 细胞增殖等过程的调节。

PI3K 作为细胞功能的关键调节通路, 其异常信号与原癌基因的活化有着密切的联系, 对肿瘤的发生、发展过程均有着关键性的影响。作为肿瘤细胞中最常见的异常信号通路, 由基因突变造成 PI3K 调节蛋白 PTEN 异常、AKT 过量表达或过度活化等均能导致持续活化的 PI3K 信号。这些突变在多种实体肿瘤, 如乳腺癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌、肝癌、消化道肿瘤等都普遍存在, 并且与治疗耐受和不良预后紧密相关。因此可以预期, 通过开发小分子化合物实现对 PI3K 的抑制作为肿瘤治疗药物具有良好的开发前景。

对于 PI3K 信号通路而言, 目前已经有多个单独抑制 PI3K 活性的化合物处于开发和临床试验阶段。如由 Novartis 公司开发的 PI3K 抑制剂 BKM-120, 现处于针对乳腺癌的临床 III 期实验阶段。另一个 PI3K 抑制剂 BYL-719, 由 Novartis 公司开发用于治疗实体瘤、头颈癌, 现也已处于临床 II 期阶段。目前公开了一系列的 PI3K 抑制剂的专利申请, 其中包括 WO2007084786、WO2009080694、WO2004048365。

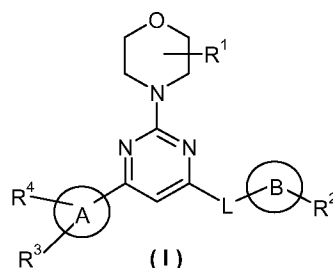


BKM-120

为了达到更好的肿瘤治疗效果的目的, 更好的满足市场需求, 我们希望能开发出新一代的高效低毒的针对 PI3K 信号通路的抑制剂, 特别作用于 PI3K- α 的抑制剂。本发明将提供一种新型结构的 PI3K 激酶抑制剂, 对 mTOR 激酶无抑制作用, 并发现具有此类结构的化合物具有良好的活性, 并表现出优异的抗肿瘤细胞增殖的作用。

发明内容

本发明的目的在于提供通式(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、非对映异构体及其混合物形式, 及其可药用盐:



其中:

环 A 为单环杂芳基;

环 B 为饱和的环烷基或杂环基;

L 为一个键或氧原子;

R¹ 为烷基;

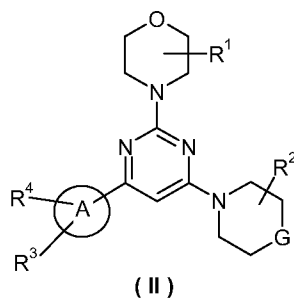
R² 选自氢原子、烷基、羟基、卤素、烷氧基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)NR⁵R⁶、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-NHC(O)NR⁵R⁶ 或 -NR⁵R⁶;

R³ 和 R⁴ 各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤素、羟基、氰基、芳基、杂芳基、-OR⁵ 或 -NR⁵R⁶, 其中所述烷基、烷氧基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、氰基、氨基、羟基、烯基、炔基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代; 且

R⁵、R⁶ 和 R⁷ 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、烷基、卤素、烷氧基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代。

在本发明一个优选的实施方案中, 一种通式(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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐：



其中：

G 为氧原子或 C(R⁸R⁹)；

环 A 为单环杂芳基；

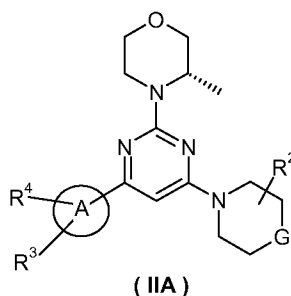
R¹ 为烷基；

R² 为氢原子或烷基；

R³ 和 R⁴ 如通式(I)中所述；且

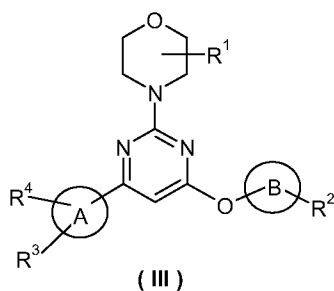
R⁸ 和 R⁹ 各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤素、羟基、氰基、芳基、杂芳基、-OR⁵ 或-NR⁵R⁶，其中所述烷基、烷氧基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、氰基、氨基、羟基、烯基、炔基、羰基或羧酸酯基的取代基所取代。

进一步，在本发明优选的实施方案中，一种通式(IIA)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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，



其中：G、环 A、R²~R⁴ 如通式(II)所述。

在本发明另一优选的实施方案中，一种通式(III)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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐：



其中：

环 A 为单环杂芳基；

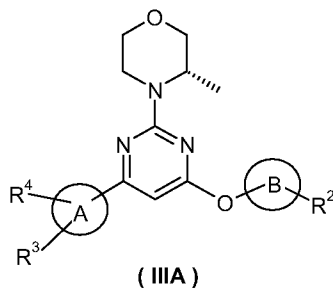
环 B 为饱和的环烷基或杂环基；

R^1 为烷基；

R^2 为氢原子或烷基；且

R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、烷基或氨基，其中所述烷基任选进一步被一个或多个卤素所取代。

进一步，在本发明优选的实施方案中，一种通式(III A)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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐：



其中：环 A、环 B、 $R^2 \sim R^4$ 如通式(III)所述。

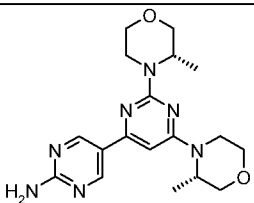
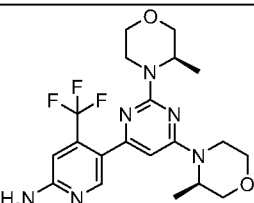
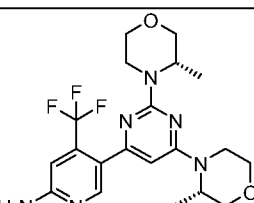
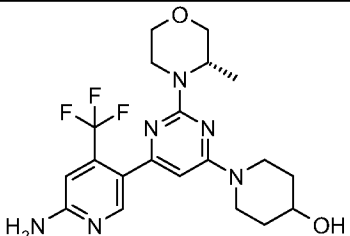
进一步，在本发明优选的实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，所述的 R^1 为甲基。

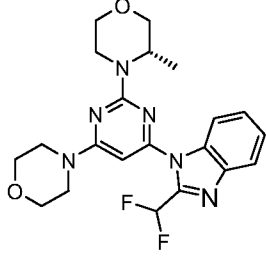
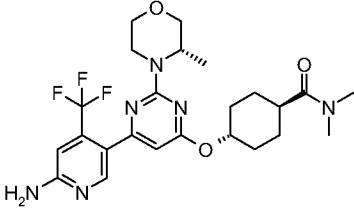
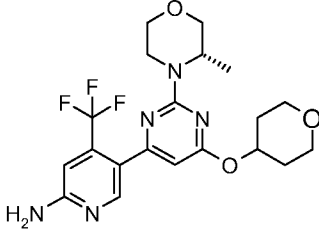
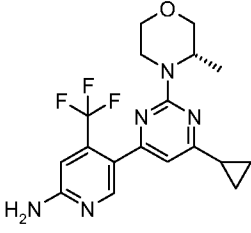
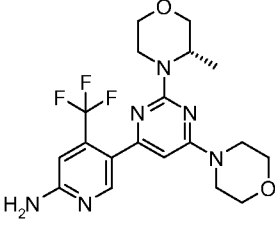
进一步，在本发明优选的实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，所述的环 A 为吡啶基或嘧啶基。

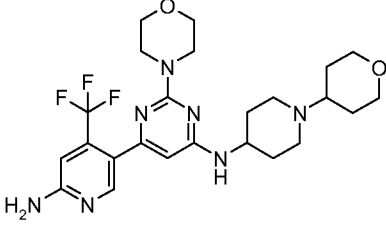
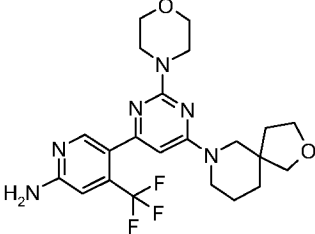
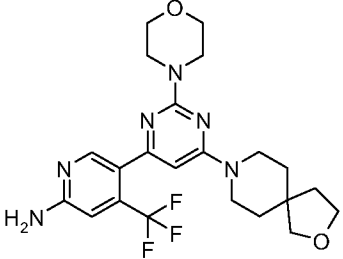
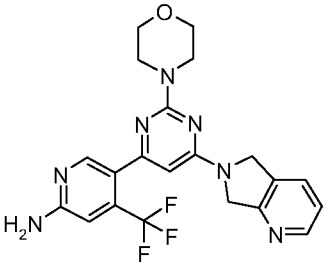
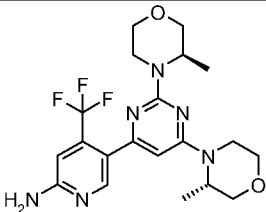
进一步，在本发明优选的实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，所述的 R^2 为烷基，优选为甲基。

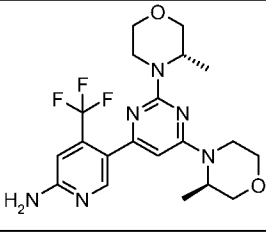
进一步, 在本发明优选的实施方案中, 一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式, 及其可药用盐, 所述的 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基或氨基。

本发明典型的化合物包括, 但不限于:

实施例编号	结构与命名
1	
	2,6-双((<i>S</i>)-3-甲基吗啉)-[4,5'-联嘧啶]-2'-胺
2	
	5-(2,6-双((<i>R</i>)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
3	
	5-(2,6-双((<i>S</i>)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
4	
	(<i>S</i>)-1-(6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-(3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)哌啶-4-醇

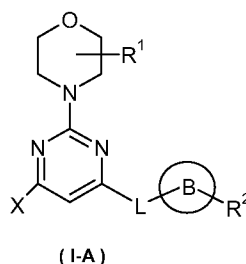
5	 (S)-4-(4-(2-(二氟甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-1-基)-6-吗啉啶-2-基)-3-甲基吗啉
6	 反式-4-(6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-((<i>S</i>)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基氧基)-<i>N,N</i>-二甲基环己烷甲酰胺
7	 (<i>S</i>)-5-(2-(3-甲基吗啡啉)-6-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)氧基)嘧啶-4-基)-4-三氟甲基吡啶-2-胺
8	 (<i>S</i>)-5-(6-环丙烷-2-(3-甲基吗啡啉)嘧啶-4-基)-4-三氟甲基吡啶-2-胺
9	 (<i>S</i>)-5-(2-(3-甲基吗啡啉)-6-吗啡啉嘧啶-4-基)-4-三氟甲基吡啶-2-胺

10	 6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-吗啡啉-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)嘧啶-4-胺
11	 5-(2-吗啡啉代-6-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
12	 5-(2-吗啡啉代-6-(2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
13	 5-(2-吗啡啉代-6-(5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺
14	 5-(2-((R)-3-甲基吗啡啉)-6-((S)-3-甲基吗啡啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

15	
	5-(6-((<i>R</i>)-3-甲基吗啉)-2-((<i>S</i>)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐。

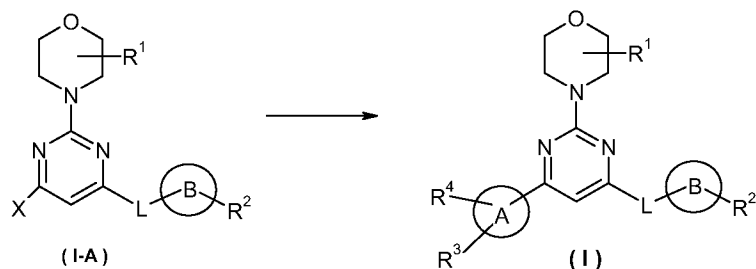
本发明还提供一种通式(I-A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式：



可作为合成通式(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、非对映异构体及其混合物形式的中间体，其中：

环 B、L、 $R^1 \sim R^2$ 的定义如通式(I)中所述，X 为卤素。

本发明还提供一种制备通式(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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐的方法，该方法包括：



通式(I-A)化合物与与环 A 取代的硼酸酯或硼酸在碱性条件下，经催化后进行偶联反应得到通式(I)化合物，

其中：X 为卤素；环 A、环 B、L、 $R^1 \sim R^4$ 的定义如通式(I)中所述。

本发明进一步涉及一种药物组合物，其含有治疗有效量的本发明通式(I)所示的化合物或其可药用盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备治疗蛋白酪氨酸激酶介导的疾病，特别是 PI3K 激酶介导的疾病的药物中的用途。

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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备抑制 PI3K-激酶的药物中的用途。

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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，或包含其的药物组合物在制备治疗癌症或组织增生类疾病的药物中的用途，其中所述的癌症选自黑素瘤、乳头状甲状腺肿瘤、胆管癌、结肠癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、肺癌、食道癌、脑癌、恶性淋巴瘤、肝、胃、肾、膀胱、前列腺、乳腺和胰腺的癌和肉瘤、以及皮肤、结肠、甲状腺、肺和卵巢的原发和复发性实体瘤或者白血病、头颈癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤，优选为乳腺癌。

本发明还涉及一种治疗蛋白酪氨酸激酶介导的疾病，特别是 PI3K 激酶介导的疾病的方法，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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，或包含其的药物组合物。

本发明还涉及一种抑制 PI3K 激酶活性的方法，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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，或包含其的药物组合物。

换言之，本发明涉及一种治疗癌症或组织增生类疾病的方法，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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，或包含其的药物组合物，其中所述的癌症选自黑素瘤、乳头状甲状腺肿瘤、胆管癌、结肠癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、肺癌、食道癌、脑癌、恶性淋巴瘤、肝、胃、肾、膀胱、前列腺、乳腺和胰腺的癌和肉瘤、以及皮肤、结肠、甲状腺、肺和卵巢的原发和复发性实体瘤或者白血病、头颈癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤，优选为乳腺癌。

本发明还涉及作为治疗蛋白酪氨酸激酶介导的疾病，特别是 PI3K 激酶介导的疾病的药物的通式 (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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，或包含其的药物组合物。

本发明还涉及作为抑制 PI3K 激酶活性的药物的通式 (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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，或包含其的药物组合物。

本发明还涉及作为治疗癌症或组织增生类疾病的药物的通式 (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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，或包含其的药物组合物，其中所述的癌症选自黑素瘤、乳头状甲状腺肿瘤、胆管癌、结肠癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、肺癌、食道癌、脑癌、恶性淋巴瘤、肝、胃、肾、膀胱、前列腺、乳腺和胰腺的癌和肉瘤、以及皮肤、结肠、甲状腺、肺和卵巢的原发和复发性实体瘤或者白血病、头颈癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤，优选为乳腺癌。

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。这些赋形剂可以是惰性赋形剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。例如，可使用水溶性味道掩蔽物质，例如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素，或延长时间物质例如乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬明胶胶囊，或其中活性成分与水溶性载体例如聚乙二醇或油溶媒例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

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。此类赋形剂是悬浮剂，例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶；分散剂或湿润剂可以是天然产生的磷脂例如卵磷脂，或烯化氧与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxy cetanol)，或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物，例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯，或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物，例如聚环氧乙烷脱水山梨醇单油酸酯。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，例如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或矿物油例如液体石蜡中配制而成。油悬浮液可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂例如丁羟茴醚或 α -生育酚保存这些组合物。

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。

本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，或矿物油例如液体石蜡或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，例如大豆卵磷脂和由脂肪酸和己糖醇酐衍生的酯或偏酯例如山梨坦单油酸酯，和所述偏酯和环氧乙烷的缩合产物，例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制糖浆和酏剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可在使用的可接受的溶媒和溶剂中有水、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。

药物组合物可以是用于肌肉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无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液，例如 1,3-丁二醇中制备的溶液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用包括合成甘油单或二酯在内的任何调和固定油。此外，脂肪酸例如油酸也可以制备注射剂。

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。

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，包括但并非限定以下因素：所用特定化合物的活性、病人的年龄、病人的体重、病人的健康状况、病人的行被、病人的饮食、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。

发明详述

除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优

选含有 1 至 10 个碳原子的烷基，更优选含有 1 至 6 个碳原子的烷基。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、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未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基或羧酸酯基。

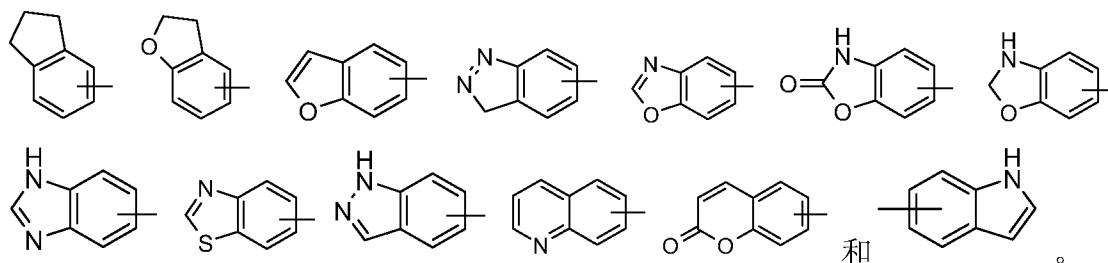
术语“烯基”指至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等。优选 C_{2-10} 烯基，更优选 C_{2-6} 烯基，最优选 C_{2-4} 烯基。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基或羧酸酯基。

术语“炔基”指至少由两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或 3-丁炔基等。优选 C_{2-10} 炔基，更优选 C_{2-6} 炔基，最优选 C_{2-4} 炔基。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基或羧酸酯基。

“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个碳原子，优选包括 3 至 12 个碳原子，更优选环烷基环包含 3 至 10 个碳原子，最优选环烷基环包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、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，优选环丙基、环己烯基。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基或羧酸酯基。

“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、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。优选包括 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子，更优选杂环基环包含 3 至 10 个环原子，更优选杂环基环包含 5 至 6 个环原子。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基、四氢呋喃基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。杂环基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基或羧酸酯基。

“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 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，优选为 6 至 10 元，更优选苯基和萘基，最优选苯基。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，非限制性实施例包含：



芳基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基或羧酸酯基。

“单环杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子，5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子包括氧、硫和氮。优选为 5 至 10 元。杂芳基优选为是 5 元或 6 元的单环

杂芳基，例如噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等，优选吡啶基或嘧啶基。杂芳基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基或羧酸酯基。

“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(未取代的环烷基)，其中烷基、环烷基的定义如上所述。非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自为烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基或羧酸酯基。

一个“键”指用“—”表示的一个共价键。

“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基的定义如上所述。

“羟基”指-OH 基团。

“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基的定义如上所述。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“苄基”指-CH₂-苯基。

“氧代基”指=O。

“羧基”指-C(O)OH。

“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或(环烷基)，其中烷基、环烷基的定义如上所述。

“氨基保护基”是为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，用易于脱去的基团对氨基进行保护。非限制性实施例包含甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯甲酰基、芳烷基羰基、芳烷氧基羰基、三苯甲基、邻苯二甲酰基、N,N-二甲基氨基亚甲基、取代的甲硅烷基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基或硝基中的 1-3 个取代基所取代。氨基保护基优选为叔丁氧羰基。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地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

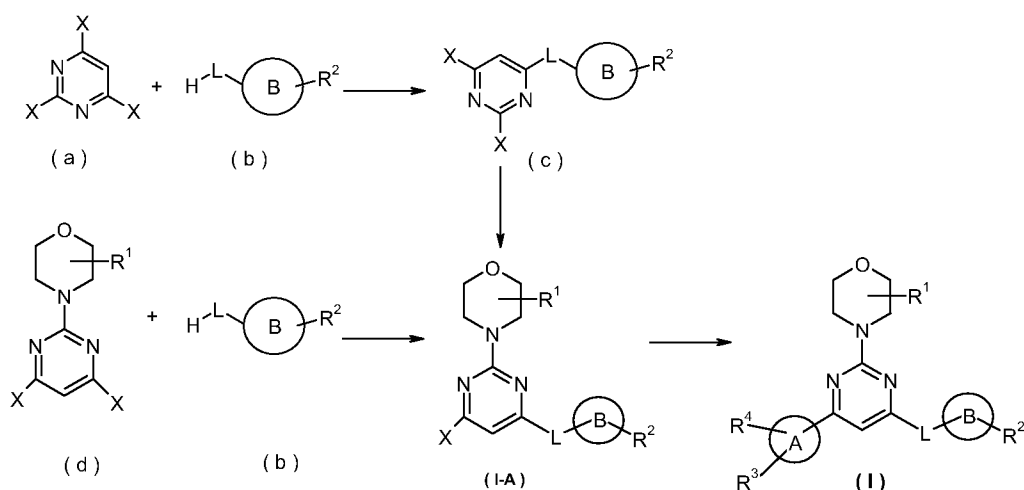
可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“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。

本发明的合成方法

为了完成本发明的合成目的,本发明采用如下的合成技术方案:

一种制备通式(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、非对映异构体及其混合物形式,及其可药用盐的方法,该方法包括:



2,4,6-三卤代嘧啶(a)与环 B 化合物(b)在碱性条件下溶剂中反应得到二卤代嘧啶化合物(c),二卤代嘧啶化合物(c)与取代的吗啡啉化合物在碱性条件下溶剂中反应得到吗啡啉取代的嘧啶化合物(I-A);或者吗啡啉取代的二卤代嘧啶化合物(d)与环 B 化合物(b)在碱性条件下溶剂中反应得到吗啡啉取代的嘧啶化合物(I-A);吗啡啉取代的嘧啶化合物(I-A)与环 A 取代的硼酸酯或硼酸在碱性条件下,于溶剂中经催化剂催化进行偶联反应得到通式(I)化合物。其中 X 为卤素;环 A、环 B、L、 $R^1 \sim R^4$ 的定义如通式(I)化合物中所述。

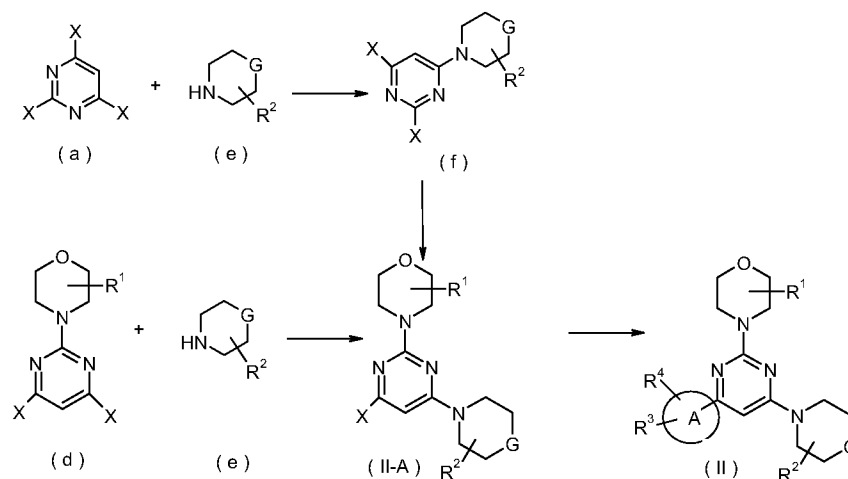
碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、正丁基锂或叔丁醇钾,所述的无机碱类包括但不限于碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾或氢氧化钠。

催化剂包括但不限于双(三苯基膦)二氯化钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯, 四-三苯基膦钯、二氯化钯、醋酸钯或三(二亚苄基丙酮)二钯。

所用溶剂包括但不限于: N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇二甲醚、水、乙腈、二氯甲烷、1,4-二氧六环、二甲基亚砷或 N,N-二甲基甲酰胺。

一种制备通式(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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐的方法，该方法包括：



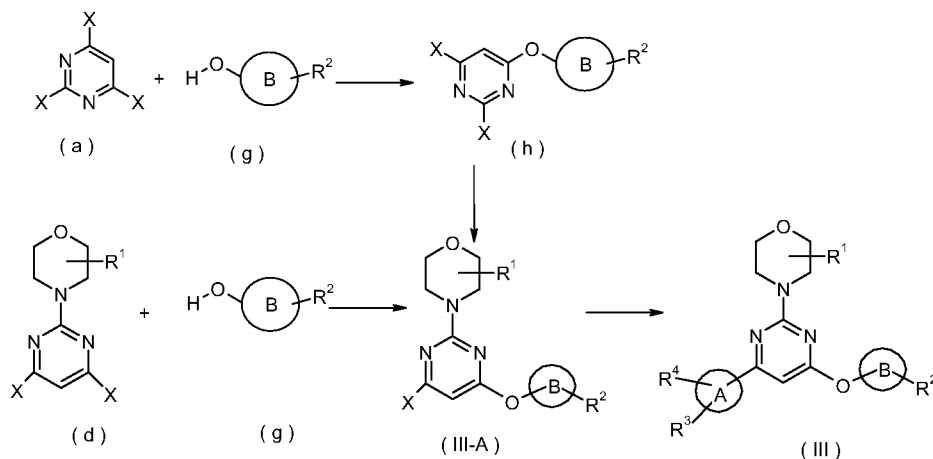
2,4,6-三卤代嘧啶(a)与氮杂环化合物(e)在碱性条件下溶剂中反应得到氮杂环取代的二卤代嘧啶化合物(f)，氮杂环取代的二卤代嘧啶化合物(f)与取代的吗啡啉化合物在碱性条件下溶剂中反应得到吗啡啉取代的嘧啶化合物(II-A)；或者吗啡啉取代的二卤代嘧啶化合物(d)与氮杂环化合物(e)在碱性条件下溶剂中反应得到吗啡啉取代的嘧啶化合物(II-A)；吗啡啉取代的嘧啶化合物(II-A)与环 A 取代的硼酸酯或硼酸在碱性条件下，于溶剂中经催化剂催化进行偶联反应得到通式(II)化合物。其中 X 为卤素；环 A、G、R¹~R⁴ 的定义如通式(II)化合物中所述。

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 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、正丁基锂或叔丁醇钾，所述的无机碱类包括但不限于碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾或氢化钠。

催化剂包括但不限于双(三苯基膦)二氯化钯，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯，四-三苯基膦钯、二氯化钯、醋酸钯或三(二亚苄基丙酮)二钯。

所用溶剂包括但不限于：N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇二甲醚、水、乙腈、二氯甲烷、1,4-二氧六环、二甲基亚砜或 N,N-二甲基甲酰胺。

一种制备通式(III)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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐的方法，该方法包括：



2,4,6-三卤代嘧啶(a)与羟基取代的环 B 化合物(g)在碱性条件下溶剂中反应得到二卤代嘧啶化合物(h)，二卤代嘧啶化合物(h)与取代的吗啡啉化合物在碱性条件下溶剂中反应得到吗啡啉取代的嘧啶化合物(III-A)；或者吗啡啉取代的二卤代嘧啶化合物(d)与羟基取代的环 B 化合物(g)在碱性条件下溶剂中反应得到吗啡啉取代的嘧啶化合物(III-A)；吗啡啉取代的嘧啶化合物(III-A)与环 A 取代的硼酸酯或硼酸在碱性条件下，于溶剂中经催化剂催化进行偶联反应得到通式(III)化合物。其中 X 为卤素；环 A、环 B、 $R^1 \sim R^4$ 的定义如通式(III)化合物中所述。

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 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、正丁基锂或叔丁醇钾，所述的无机碱类包括但不限于碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾或氢化钠。

催化剂包括但不限于双(三苯基膦)二氯化钯，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯，四-三苯基膦钯、二氯化钯、醋酸钯或三(二亚苄基丙酮)二钯。

所用溶剂包括但不限于：N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙二醇二甲醚、水、乙腈、二氯甲烷、1,4-二氧六环、二甲基亚砷或 N,N-二甲基甲酰胺。

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本发明的范围。

本发明实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

实施例

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)。

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm 色谱柱)。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

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 0.9 mm~1.0 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

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, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例若无特殊说明,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。

实施例若无特殊说明,溶液是指水溶液。

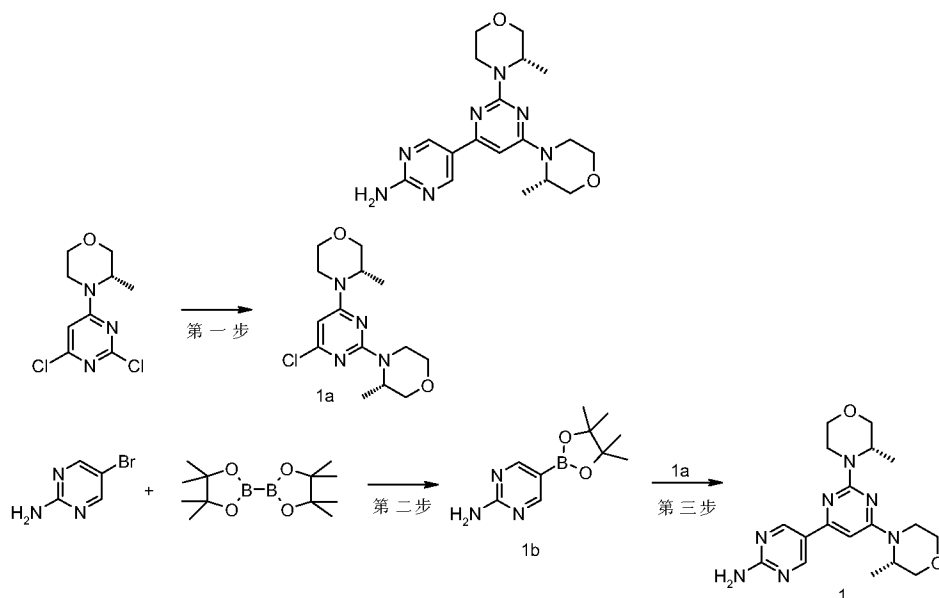
实施例若无特殊说明,反应的温度为室温,为 20℃~30℃。

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的体系有: A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, C: 石油醚和乙酸乙酯体系, D: 丙酮,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

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: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, C: 二氯甲烷和丙酮体系, D: 为正己烷和丙酮体系,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

2,6-双((*S*)-3-甲基吗啉)-[4,5'-联嘧啶]-2'-胺



第一步

(3*S*,3'*S*)-4,4'-(6-氯嘧啶-2,4-二基)双(3-甲基吗啉)

将(S)-4-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-3-甲基吗啉(200 mg, 0.81 mmol, 采用“专利申请 WO2008032064”公开的方法制备而得)溶解于 3 mL 乙醇中, 加入(S)-3-甲基吗啉(91 mg, 0.90 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.5 mL, 2.43 mmol), 于 65°C 下反应 12 小时。减压浓缩反应液, 加入 10 mL 水, 用二氯甲烷萃取(10 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(3*S*,3'*S*)-4,4'-(6-氯嘧啶-2,4-二基)双(3-甲基吗啉)**1a** (110 mg, 白色固体), 产率: 43.6%。

MS *m/z* (ESI): 313.2 [M+1]

第二步

5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷)嘧啶-2-胺

将 5-溴代嘧啶-2-胺(3.48 g, 20 mmol)溶解于 100 mL 二氧六环中, 依次加入 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼烷)(7.62 g, 30 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡(500 mg, 2 mmol)和醋酸钾(3.91 g, 40 mmol), 氩气置换三次, 于 85°C 下反应 12 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 用石油醚打浆所得残余物, 得到粗品标题产物 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷)嘧啶-2-胺 **1b** (5.4 g, 白色固体)。

MS *m/z* (ESI): 222.2 [M+1]

第三步

2,6-双((*S*)-3-甲基吗啉)-[4,5'-联嘧啶]-2'-胺

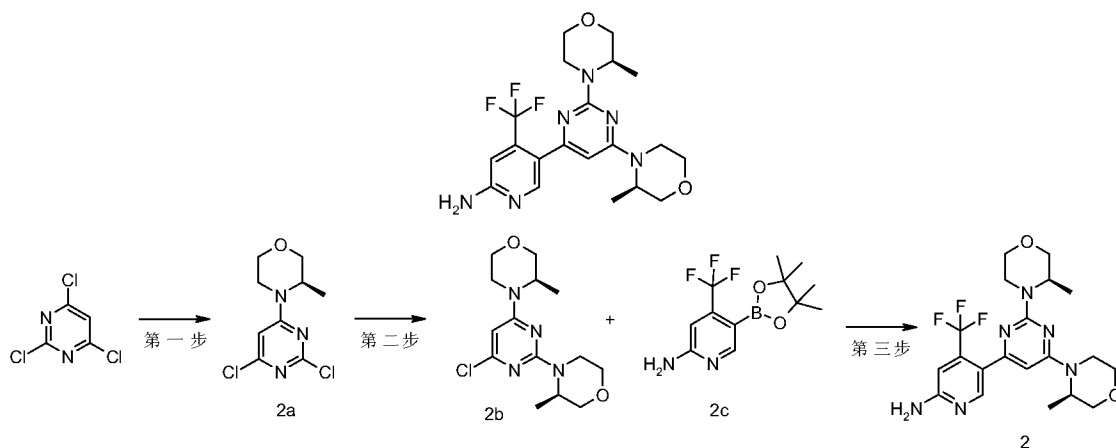
将(3*S*,3'*S*)-4,4'-(6-氯嘧啶-2,4-二基)双(3-甲基吗啉)**1a** (200 mg, 0.64 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺和水中, 依次加入 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷)嘧啶-2-胺 **1b** (212 mg, 0.96 mmol), 双(三苯基膦)二氯化钡(45 mg, 0.06 mmol)和碳酸钾(178 mg, 1.28 mmol), 氩气置换三次, 于 90°C 下反应 12 小时。向反应液中加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 2,6-双((*S*)-3-甲基吗啉)-[4,5'-联嘧啶]-2'-胺 **1** (120 mg, 白色固体), 产率: 50.6%。

MS *m/z* (ESI): 372.2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.93 (s, 2H), 7.02(s, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.30-4.32 (d, 1H), 4.21-4.23 (d, 1H), 3.91-3.94 (d, 2H), 3.66-3.70 (d, 2H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.42-3.46 (m, 2H), 3.07 (t, 2H), 1.14-1.16 (d, 6H)

实施例 2

5-(2,6-双((*R*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺



第一步

(*R*)-4-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-3-甲基吗啉

将 2,4,6-三氯嘧啶(500 mg, 2.73 mmol)溶解于 30 mL 乙醇中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(2 mL, 10.92 mmol)。置于冰水浴中, 缓慢加入(*R*)-3-甲基吗啉(935 mg, 6.83 mmol), 升至 65°C 下反应 12 小时。减压浓缩反应液, 用薄层色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(*R*)-4-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-3-甲基吗啉 **2a** (550 mg, 白色固体), 产率: 81.2%。

MS *m/z* (ESI): 250.1 [M+1]

第二步

(3*R*,3'*R*)-4,4'-(6-氯嘧啶-2,4-二基)双(3-甲基吗啉)

将(*R*)-4-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-3-甲基吗啉 **2a** (550 mg, 2.22 mmol)溶解于 10 mL *N*-甲基吡咯烷酮中, 加入(*R*)-3-甲基吗啉(270 mg, 2.66 mmol)和碳酸铯(1.4 g, 4.44 mmol), 升至 95°C 下反应 12 小时。向反应液中加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 (3*R*,3'*R*)-4,4'-(6-氯嘧啶-2,4-二基)双(3-甲基吗啉)**2b** (220 mg, 白色固体), 产率: 31.8%。

MS *m/z* (ESI): 313.2 [M+1]

第三步

5-(2,6-双((*R*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

将(3*R*,3'*R*)-4,4'-(6-氯嘧啶-2,4-二基)双(3-甲基吗啉)**2b** (220 mg, 0.71 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺和水(V/V=5:1)中, 依次加入 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **2c** (306 mg, 1.06 mmol, 采用“专利申请 WO2007084786”公开的方法制备而得), 双(三苯基膦)二氯化钯(50 mg, 0.07 mmol)和碳酸钾(196 mg, 1.42 mmol), 氩气置换三次, 于 95°C 下反应 12 小时。向反应液中加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 5-(2,6-双((*R*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟

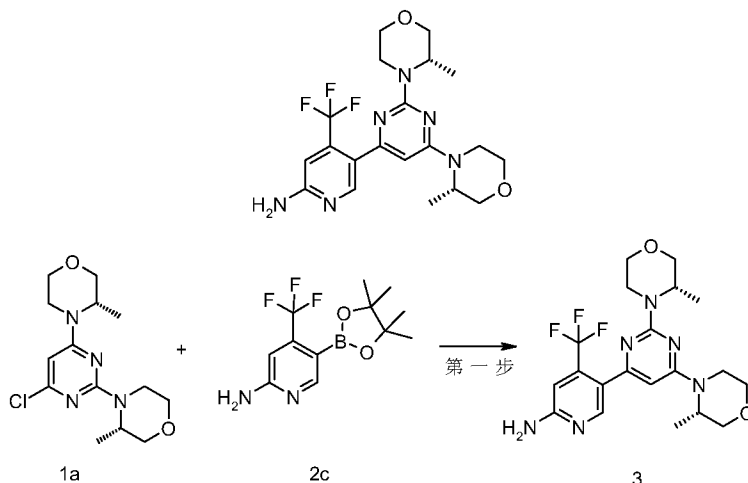
甲基)吡啶-2-胺 **2** (80 mg, 白色固体), 产率: 25.8%。

MS m/z (ESI): 439.2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.15 (s, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.70 (s, 2H) 6.15 (s, 1H) 4.57 (s, 1H) 4.31 (s, 1H) 4.18-4.21 (d, 1H) 4.09-4.22 (d, 1H) 3.89 (t, 2H) 3.69 (t, 2H) 3.42-3.47 (m, 2H) 3.33-3.38 (m, 2H) 3.02-3.06 (m, 2H) 1.14-1.16 (d, 6H)

实施例 3

5-(2,6-双((*S*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺



第一步

5-(2,6-双((*S*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

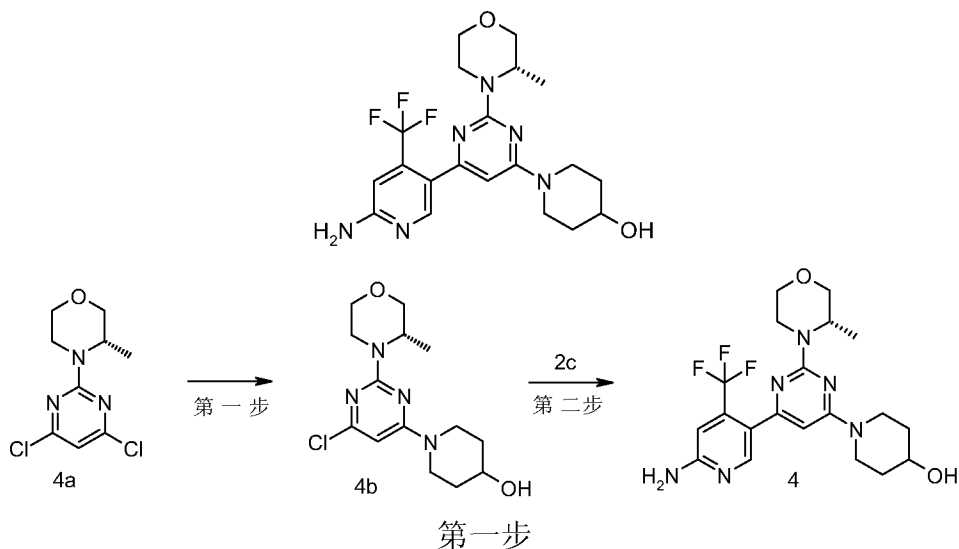
将(3*S*,3'*S*)-4,4'-(6-氯嘧啶-2,4-二基)双(3-甲基吗啉) **1a** (160 mg, 0.51 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺和水(V/V=15:7)中, 依次加入 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **2c** (221 mg, 0.77 mmol, 采用“专利申请 WO2007084786”公开的方法制备而得), 双(三苯基膦)二氯化钯(36 mg, 0.05 mmol) 和碳酸钾(140 mg, 1.02 mmol), 氩气置换三次, 于 90°C 下反应 12 小时。向反应液中加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 5-(2,6-双((*S*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **3** (50 mg, 白色固体), 产率: 22.3%。

MS m/z (ESI): 439.2 [M+1]

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.15 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.20-4.21 (d, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.92 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.36-3.70 (m, 2H), 3.03-3.07 (m, 2H), 1.14-1.16 (d, 6H)

实施例 4

(*S*)-1-(6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-(3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)哌啶-4-醇



(S)-1-(6-氯-2-(3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)哌啶-4-醇

将(S)-4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉 **4a**(100 mg, 0.40 mmol, 采用“专利申请 WO2008032064”公开的方法制备而得), 4-羟基-哌啶(45 mg, 0.44 mmol)和碳酸铯(263 mg, 0.81 mmol)溶解于 3 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加热至 95℃, 搅拌反应 12 小时。加入 20 mL 乙酸乙酯, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物(S)-1-(6-氯-2-(3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)哌啶-4-醇 **4b**(0.13 g, 黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 313.2 [M+1]

第二步

(S)-1-(6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-(3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)哌啶-4-醇

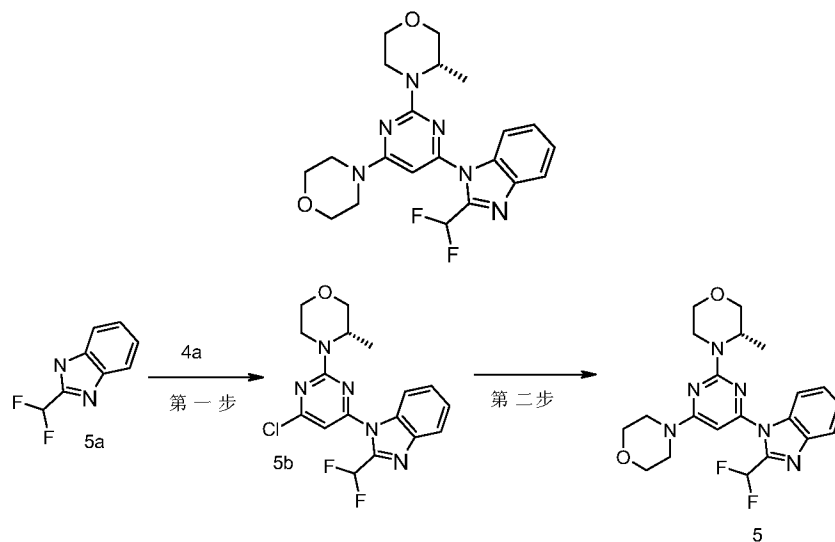
将粗品(S)-1-(6-氯-2-(3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)哌啶-4-醇 **4b**(130 mg, 0.40 mmol), 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **2c**(174 mg, 0.61 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(29 mg, 0.04 mmol)和碳酸钠(128 mg, 1.21 mmol)溶解于 6 mL *N,N*-二甲基甲酰胺和水(V:V = 5:1)中, 加热至 90℃, 搅拌反应 12 小时。加入 20 mL 乙酸乙酯, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(S)-1-(6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-(3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)哌啶-4-醇 **4**(10 mg, 黄色油状物), 产率: 5.6%。

MS *m/z* (ESI): 439.2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.30-4.32 (m, 1H), 4.21-4.23 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 4H), 3.61-3.64 (m, 5H), 3.50-3.53 (m, 2H), 1.37 (d, 3H)

实施例 5

(S)-4-(4-(2-(二氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-6-吗啉嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉



第一步

(S)-4-(4-氯-6-(2-(二氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉

将(S)-4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉 **4a**(410 mg, 1.61 mmol), 2-(二氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑 **5a**(324 mg, 1.94 mmol)和碳酸钠(530 mg, 4.96 mmol)溶解于 10 mL 二甲基乙酰胺中, 加热至 90℃, 搅拌反应 12 小时。加入 20 mL 乙酸乙酯, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物(S)-4-(4-氯-6-(2-(二氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉 **5b**(0.70 g, 黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 380.1 [M+1]

第二步

(S)-4-(4-(2-(二氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-6-吗啉嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉

将(S)-4-(4-氯-6-(2-(二氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉 **5b**(700 mg, 1.61 mmol)和 5 mL 吗啉溶解于 5 mL 吡啶中, 加热至 120℃, 搅拌反应 4 小时。减压浓缩反应液, 加入 20 mL 乙酸乙酯, 用饱和氯化铵溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(S)-4-(4-(2-(二氟甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)-6-吗啉嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉 **5**(180 mg, 浅黄色固体), 产率: 26.0%。

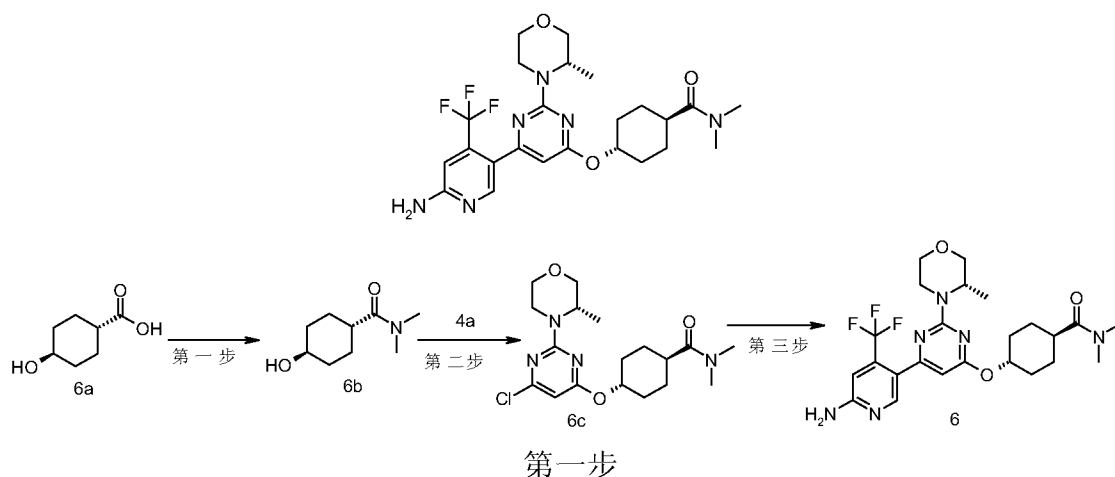
MS *m/z* (ESI): 431.3 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.66-4.71 (m, 1H), 4.31-4.37 (dd, 1H), 4.00-4.05 (dd, 1H), 3.86 (m, 5H), 3.64-3.82 (m, 6H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.30-3.58 (m, 2H), 1.37 (d, 3H)

实施例 6

反式-4-(6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-((S)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基氧基)-*N,N*-

二甲基环己烷甲酰胺

反式-4-羟基-*N,N*-二甲基环己烷甲酰胺

将反式-4-羟基环己烷甲酸 **6a** (500 mg, 3.47 mmol), 二甲基胺 (340 mg, 4.17 mmol), 1-乙基-3-(3'-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (1.33 g, 6.94 mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (47 mg, 0.35 mmol) 溶解于 11 mL 三氟醋酸和二氯甲烷 (V:V = 1:10) 中, 搅拌反应 12 小时。加入 5 mL 水, 减压浓缩反应液, 得到粗品标题产物反式-4-羟基-*N,N*-二甲基环己烷甲酰胺 **6b** (0.70 g, 浅黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 172.2 [M+1]

第二步

反式-4-(6-氯-2-((*S*)-3-甲基咪啉)嘧啶-4-基氧基)-*N,N*-二甲基环己烷甲酰胺

将氢化钠 (24 mg, 0.60 mmol) 溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 冷却至 0℃, 加入 2 mL 粗品反式-4-羟基-*N,N*-二甲基环己烷甲酰胺 **6b** (103 mg, 0.60 mmol) 的四氢呋喃溶液, 搅拌 1 小时, 加入 (*S*)-4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)-3-甲基咪啉 **4a** (100 mg, 0.40 mmol), 搅拌反应 12 小时。加入 5 mL 水, 减压浓缩反应液, 得到粗品标题产物反式-4-(6-氯-2-((*S*)-3-甲基咪啉)嘧啶-4-基氧基)-*N,N*-二甲基环己烷甲酰胺 **6c** (0.20 g, 黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 383.2 [M+1]

第三步

反式-4-(6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-((*S*)-3-甲基咪啉)嘧啶-4-基氧基)-*N,N*-二甲基环己烷甲酰胺

将粗品反式-4-(6-氯-2-((*S*)-3-甲基咪啉)嘧啶-4-基氧基)-*N,N*-二甲基环己烷甲酰胺 **6c** (200 mg, 0.40 mmol), 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **2c** (174 mg, 0.61 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (29 mg, 0.04 mmol) 和碳酸钠 (128 mg, 1.21 mmol) 溶解于 6 mL *N,N*-二甲基甲酰胺和水 (V:V = 5:1) 中, 加热至 90℃, 搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液, 用制备分离法纯化所得残余物, 得到标题产物反式-4-(6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-((*S*)-3-甲基咪啉)

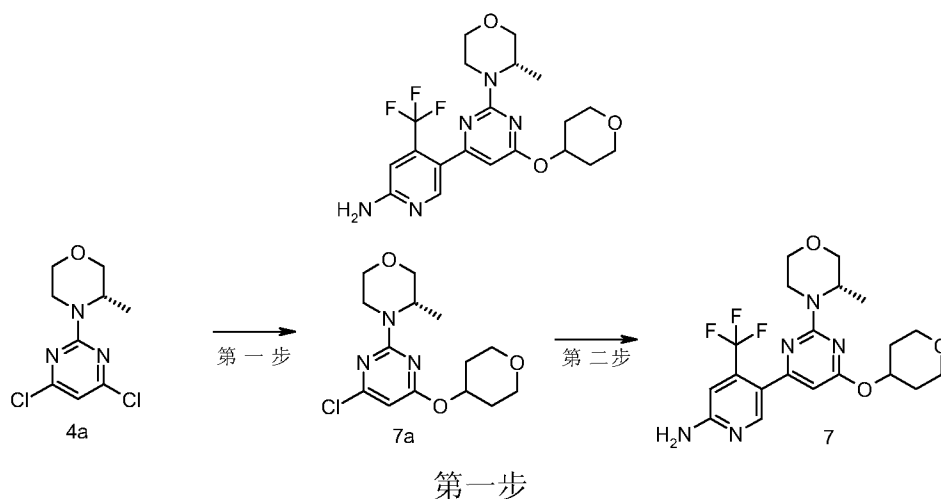
嘧啶-4-基氧基)-*N,N*-二甲基环己烷甲酰胺 **6**(20 mg, 黄色油状物), 产率: 9.8%。

MS *m/z* (ESI): 509.5 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.82-3.87 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.63-3.66 (m, 5H), 3.45 (s, 6H), 2.84-2.86 (m, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.72-1.75 (m, 2H), 1.37 (d, 3H)

实施例 7

(*S*)-5-(2-(3-甲基吗啡啉)-6-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)嘧啶-4-基)-4-三氟甲基吡啶-2-胺



(*S*)-4-(4-氯-6-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)嘧啶-2-基)-3-甲基吗啡啉

氩气保护下, 将钠氢(24 mg, 0.60 mmol)悬浮于 5 mL 的四氢呋喃中, 冰浴到 0 °C 下, 慢慢滴加 2*H*-四氢吡喃-4-醇(62 mg, 0.60 mmol)的四氢呋喃溶液, 并在此温度下持续搅拌 1 小时, 然后加入(*S*)-4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)-3-甲基吗啡啉 **4a**(100 mg, 0.40 mmol, 采用“专利申请 WO2008032064”公开的方法制备而得), 并在室温条件下过夜, 次日, 加入冰水 5 mL 淬灭反应, 加入 20 mL 乙酸乙酯, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物(*S*)-4-(4-氯-6-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)嘧啶-2-基)-3-甲基吗啡啉 **7a**(0.2 g, 浅黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 314.12 [M+1]

第二步

(*S*)-5-(2-(3-甲基吗啡啉)-6-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)嘧啶-4-基)-4-三氟甲基吡啶-2-胺

将粗品(*S*)-4-(4-氯-6-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)嘧啶-2-基)-3-甲基吗啡啉 **7a**(0.2 g, 0.4 mmol), 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **2c**(174 mg, 0.60 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(29 mg, 0.04 mmol)和碳酸钠(128 mg, 1.21 mmol)溶解于 6 mL *N,N*-二甲基甲酰胺和水(V:V = 5:1)中,

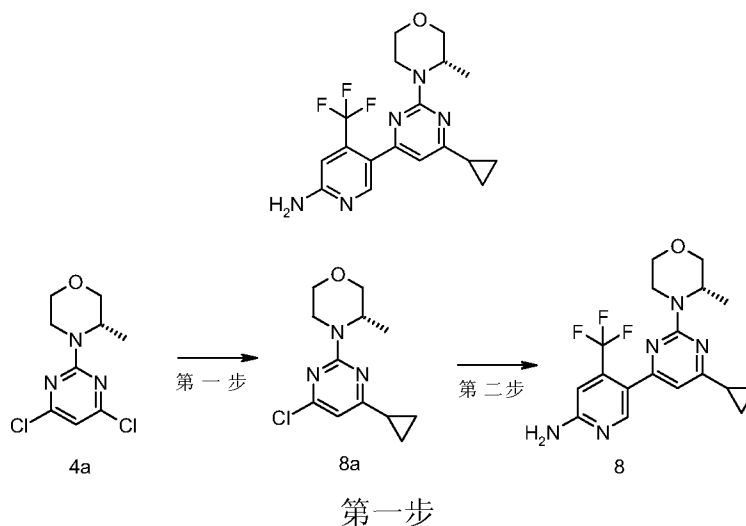
加热至 90℃, 搅拌反应 12 小时。加入 20 mL 乙酸乙酯, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 (S)-5-(2-(3-甲基吗啡啉)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)嘧啶-4-基)-4-三氟甲基吡啶-2-胺 **7**(60 mg, 黄色固体), 产率: 34%。

MS m/z (ESI): 440.4 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 3.82-3.87 (m, 2H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 5H), 2.84-2.86 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.37 (d, 3H)

实施例 8

(S)-5-(6-环丙烷-2-(3-甲基吗啡啉)嘧啶-4-基)-4-三氟甲基吡啶-2-胺



(S)-4-(4-氯-6-环丙烷嘧啶-2-基)-3-甲基吗啡啉

氩气保护下, 将(S)-4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)-3-甲基吗啡啉 **4a**(100 mg, 0.40 mmol, 采用“专利申请 WO2008032064”公开的方法制备而得), 环丙烷硼酸(42 mg, 0.48 mmol), 醋酸钯(5 mg, 0.02 mmol), 三苯基膦(11.3mg, 0.04 mmol), 磷酸钾三水合物(319 mg, 1.2 mmol)混悬于 5 mL 的甲苯中, 在 110℃反应 6 小时, 加入冰水 5 mL 淬灭反应, 加入 30 mL 乙酸乙酯, 水相用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物(S)-4-(4-氯-6-环丙烷嘧啶-2-基)-3-甲基吗啡啉 **8a**(0.12 g, 黑色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第二步

(S)-5-(6-环丙烷-2-(3-甲基吗啡啉)嘧啶-4-基)-4-三氟甲基吡啶-2-胺

氩气保护下, 将粗品(S)-4-(4-氯-6-环丙烷嘧啶-2-基)-3-甲基吗啡啉 **8a** (0.12 g, 0.4 mmol), 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **2c** (174 mg, 0.60 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(29 mg, 0.04 mmol)和碳酸钠

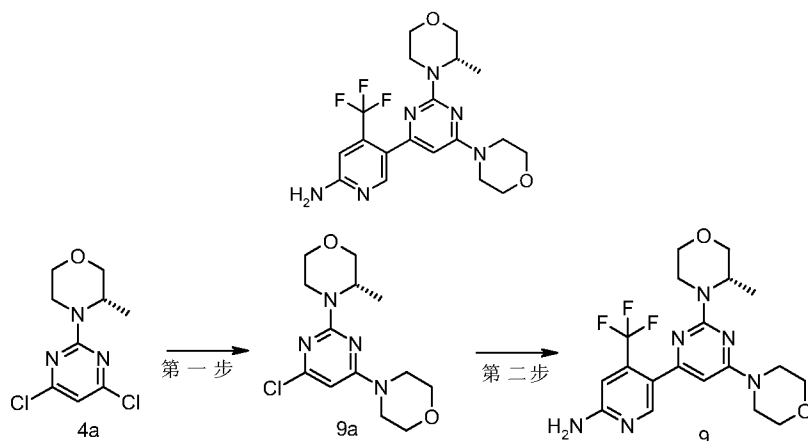
(128 mg, 1.21 mmol)混悬于 6 mL *N,N*-二甲基甲酰胺和水(V:V = 5:1)中, 加热至 90 °C, 搅拌反应 12 小时。加入 20 mL 乙酸乙酯, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(*S*)-5-(6-环丙烷-2-(3-甲基吗啡啉)嘧啶-4-基)-4-三氟甲基吡啶-2-胺 **8** (10 mg, 白色固体), 产率: 7%。

MS *m/z* (ESI): 380.3 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.56-3.66 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.28-1.31 (m, 2H), 1.22-1.26 (m, 2H)

实施例 9

(*S*)-5-(2-(3-甲基吗啡啉)-6-吗啡啉嘧啶-4-基)-4-三氟甲基吡啶-2-胺



第一步

(*S*)-4-(4-氯-6-吗啡啉嘧啶-2-基)-3-甲基吗啡啉

氩气保护下, 将(*S*)-4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)-3-甲基吗啡啉 **4a**(300 mg, 1.21 mmol, 采用“专利申请 WO2008032064”公开的方法制备而得), 吗啡啉(116 mg, 1.33 mmol), 碳酸铯(789 mg, 2.42 mmol), 混悬于 5 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 在 95 °C 反应 12 小时, 加入冰水 5 mL 淬灭反应, 加入 30 mL 乙酸乙酯, 水相用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(*S*)-4-(4-氯-6-吗啡啉嘧啶-2-基)-3-甲基吗啡啉 **9a**(0.2 g, 白色固体), 产率: 55%。

MS *m/z* (ESI): 299.1 [M+1]

第二步

(*S*)-5-(2-(3-甲基吗啡啉)-6-吗啡啉嘧啶-4-基)-4-三氟甲基吡啶-2-胺

氩气保护下, 将(*S*)-4-(4-氯-6-吗啡啉嘧啶-2-基)-3-甲基吗啡啉 **9a** (0.2 g, 0.67

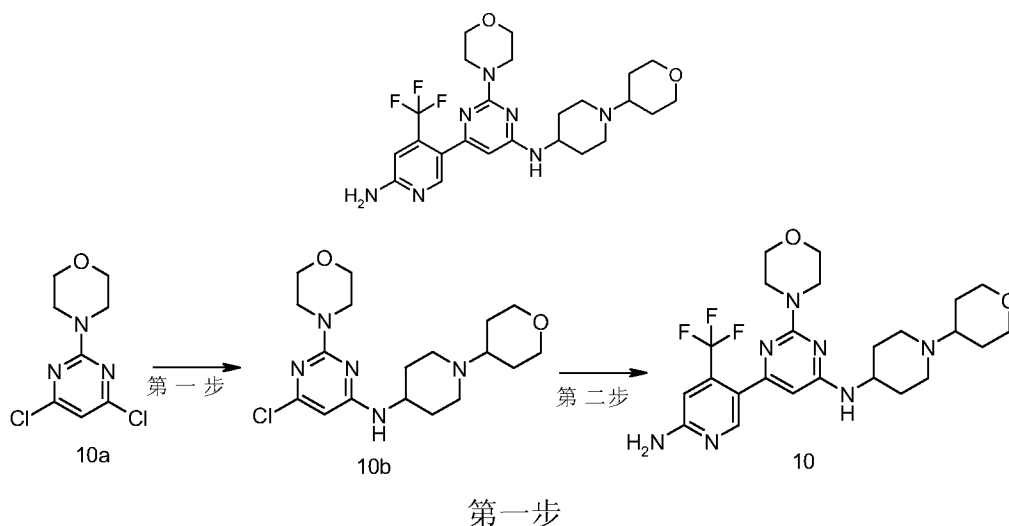
mmol), 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **2c** (290 mg, 1.0 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(50 mg, 0.067 mmol)和碳酸钾(185 mg, 1.34 mmol)混悬于 13 mL *N,N*-二甲基甲酰胺和水(V:V = 10:3)中, 加热至 100℃, 搅拌反应 12 小时。加入冰水 20 mL 淬灭反应, 加入 30 mL 乙酸乙酯, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(*S*)-5-(2-(3-甲基吗啡啉)-6-吗啡啉嘧啶-4-基)-4-三氟甲基吡啶-2-胺 **9** (25 mg, 白色固体), 产率: 8.8%。

MS *m/z* (ESI): 425.2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.30 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.34-4.36 (d, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.80-3.86 (m, 6H), 3.61-3.64 (m, 5H), 3.5 (d, 1H), 1.30 (s, 3H)

实施例 10

6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-吗啡啉-*N*-(1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)哌啶-4-基)嘧啶-4-胺



6-氯-2-吗啡啉-*N*-(1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)哌啶-4-基)嘧啶-4-胺

氩气保护下, 将 4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)吗啡啉 **10a**(680 mg, 2.92 mmol, 采用“专利申请 WO2005007646”公开的方法制备而得), 1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)哌啶-4-胺(650 mg, 3.5 mmol, 采用“专利申请 WO2007036711”公开的方法制备而得), 碳酸铯(1.4 g, 4.38 mmol), 混悬于 5 mL 的 *N*-甲基吡咯烷酮中, 在 90℃反应 1.5 小时, 加入冰水 10 mL 淬灭反应, 加入 30 mL 乙酸乙酯, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(40 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物粗品 6-氯-2-吗啡啉-*N*-(1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)哌啶-4-基)嘧啶-4-胺 **10b**(750 mg, 黄色固体), 产率: 67.6%。

MS *m/z* (ESI): 382.2 [M+1]

第二步

6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-吗啡啉-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)嘧啶-4-基)嘧啶-4-胺

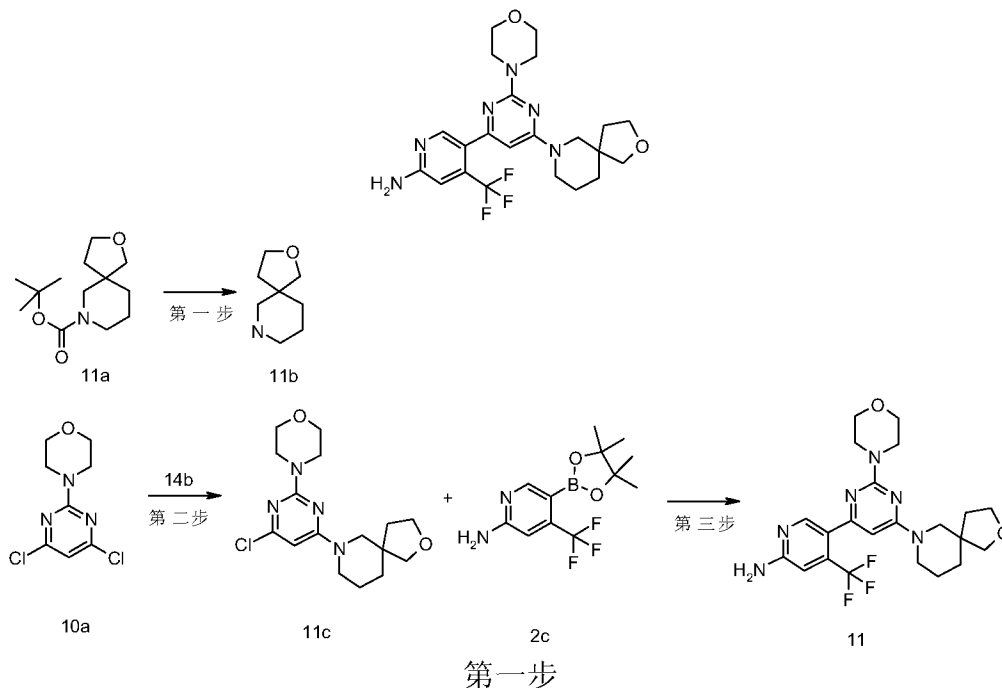
氩气保护下, 将 6-氯-2-吗啡啉-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)嘧啶-4-基)嘧啶-4-胺 **10b** (380 mg, 1 mmol), 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **2c** (432 mg, 1.5 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(70 mg, 0.1 mmol)和碳酸钾(276 mg, 2 mmol)混悬于 6 mL *N,N*-二甲基甲酰胺和水(V:V = 5:1)中, 加热至 90℃, 搅拌反应 12 小时。加入冰水 20 mL 淬灭反应, 加入 30 mL 乙酸乙酯, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用制备 HPLC 纯化所得残余物, 得到标题产物 6-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-吗啡啉-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)嘧啶-4-基)嘧啶-4-胺 **10** (20 mg, 白色固体), 产率: 5%。

MS *m/z* (ESI): 508.3 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.07 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.82-3.87 (d, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.63-3.66 (m, 10H), 2.84-2.86 (d, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.24 (t, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.61-1.63 (d, 2H), 1.39-1.42 (m, 4H), 1.24 (s, 1H)

实施例 11

5-(2-吗啡啉代-6-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺



2-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷

将 2-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷-7-羧酸叔丁酯 **11a** (1.2 g, 5.0 mmol)加入到氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(4 N, 20 mL)中, 加毕, 搅拌反应 4 小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液至反应液 pH 为 7~8, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有

机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 2-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷 **11b** (700 mg, 黄色油状物)，直接进行下步反应。

第二步

7-(6-氯-2-吗啉代嘧啶-4-基)-2-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷

将 4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)吗啉 **10a** (300 mg, 1.3 mmol)、2-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷 **11b** (343 mg, 1.9 mmol) 和碳酸铯 (1.3 g, 3.9 mmol) 加入到 15 mL 的 *N*-甲基吡咯烷酮中，搅拌均匀，反应液加热至 95℃，继续搅拌反应 2 小时。反应液倒入 30 mL 水中，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，合并有机相，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到标题产物 7-(6-氯-2-吗啉代嘧啶-4-基)-2-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷 **11c** (440 mg, 棕色油状物)，产率：100%。

MS *m/z* (ESI): 339.2 [M+1]

第三步

5-(2-吗啉代-6-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

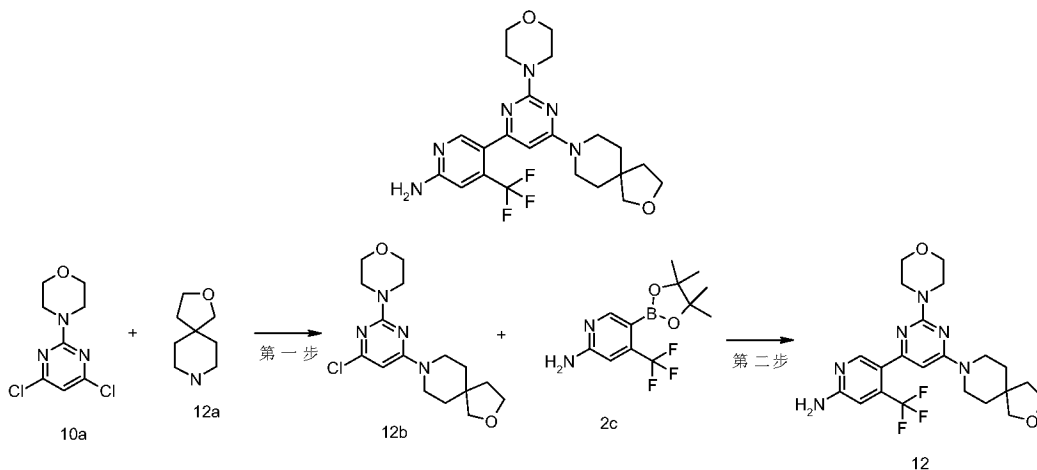
氩气氛下，将 7-(6-氯-2-吗啉代嘧啶-4-基)-2-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷 **11c** (400 mg, 1.2 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **2c** (510 mg, 1.8 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (87 mg, 0.12 mmol) 和碳酸钠 (250 mg, 2.4 mmol) 依次加入到 24 mL 的 1,4-二氧六环和水的混合溶剂中 (V:V=5:1)，加热至 90℃，搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 5-(2-吗啉代-6-(2-氧杂-7-氮杂螺[4.5]癸烷-7-基)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **11** (5 mg, 浅灰色固体)，产率：1.0%。

MS *m/z* (ESI): 463.4 [M-1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.28 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 8H), 3.76-3.61 (m, 4H), 3.46-3.42 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 4H)

实施例 12

5-(2-吗啉代-6-(2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺



第一步

8-(6-氯-2-吗啉代嘧啶-4-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

将 4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)吗啉 **10a** (330 mg, 1.4 mmol)、2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷 **12a** (300 mg, 2.0 mmol, 采用公知的方法 “*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12(13), 1759-1762” 制备而得)和碳酸铯(925 mg, 2.8 mmol)加入到 15 mL 的 *N*-甲基吡咯烷酮中, 搅拌均匀, 反应液加热至 95℃, 继续搅拌反应 2 小时。反应液倒入 30 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 8-(6-氯-2-吗啉代嘧啶-4-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷 **12b** (400 mg, 棕色液体), 产率: 83.2%。

MS *m/z* (ESI): 339.2 [M+1]

第二步

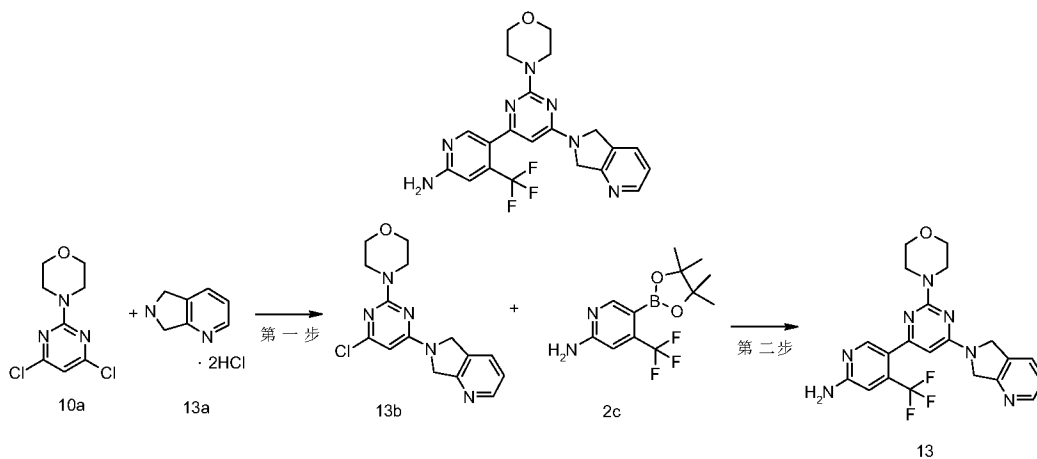
5-(2-吗啉代-6-(2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

氩气氛下, 将 8-(6-氯-2-吗啉代嘧啶-4-基)-2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷 **12b** (100 mg, 0.3 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **2c** (127 mg, 0.4 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(21 mg, 0.03 mmol)和碳酸钠(70 mg, 0.6 mmol)依次加入到 12 mL 的 1,4-二氧六环和水的混合溶剂中 (V:V=5:1), 加热至 85℃, 搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 5-(2-吗啉代-6-(2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **12** (5 mg, 黄色固体), 产率: 3.6%。

MS *m/z* (ESI): 465.2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.33 (s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.87-3.67 (m, 12H), 3.21-2.90 (m, 4H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 4H)

实施例 13

5-(2-吗啉代-6-(5*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-基)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

第一步

4-(4-氯-6-(5*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-基)嘧啶-2-基)吗啉

将 4-(4,6-二氯嘧啶-2-基)吗啉 **10a** (400 mg, 1.7 mmol)、6,7-二氢-5*H*-吡咯并

[3,4-*b*]吡啶 二盐酸盐 **13a** (400 mg, 2.1 mmol)和碳酸铯(2.2 g, 6.9 mmol)加入到 15 mL 的*N*-甲基吡咯烷酮中, 搅拌均匀, 反应液加热至 95℃, 继续搅拌反应 2 小时。反应液倒入 30 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物 4-(4-氯-6-(5*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-基)嘧啶-2-基)吗啉 **13b** (240 mg, 黄色固体), 产率: 44.0%。

MS *m/z* (ESI): 318.1 [M+1]

第二步

5-(2-吗啉代-6-(5*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-基)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

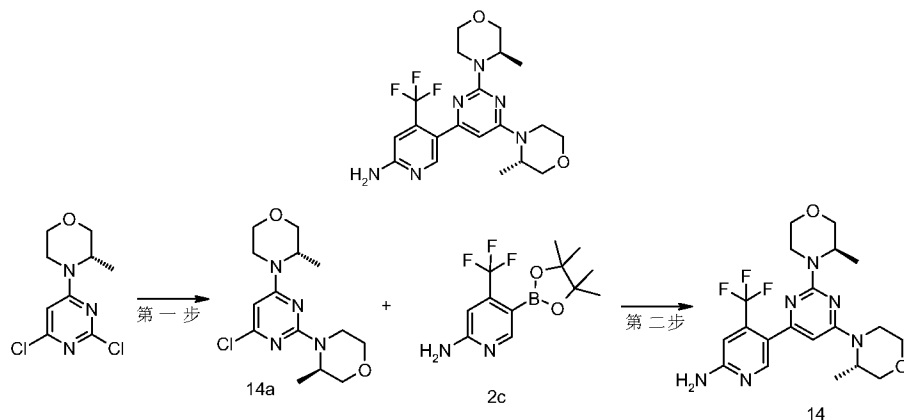
氩气氛下, 将 4-(4-氯-6-(5*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-基)嘧啶-2-基)吗啉 **13b** (240 mg, 0.8 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **2c** (326 mg, 1.1 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(26 mg, 0.08 mmol)和碳酸钠(160 mg, 1.5 mmol)依次加入到 24 mL 的 1,4-二氧六环和水的混合溶剂中 (V:V=5:1), 加热至 100℃, 搅拌反应 7 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 5-(2-吗啉代-6-(5*H*-吡咯并[3,4-*b*]吡啶-6(7*H*)-基)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **13** (10 mg, 浅黄色固体), 产率: 3.0%。

MS *m/z* (ESI): 444.4 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.64 (s, 1H), 8.11-8.0 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.92-3.83 (m, 8H)

实施例 14

5-(2-((*R*)-3-甲基吗啉)-6-((*S*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺



第一步

(*S*)-4-(6-氯-2-((*R*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-3-甲基吗啉

将(*S*)-4-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-3-甲基吗啉(2.27 g, 9.15 mmol, 采用专利申请“WO2008032064”公开的方法制备而得)溶解于 18 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 氩

气置换三次,冰浴冷却至 0℃,加入碳酸钾(2.53 g, 18.30 mmol),滴加(*R*)-3-甲基吗啉(1.37 g, 13.72 mmol),升温至 99℃下反应 18 小时。加入 180 mL 乙酸乙酯,有机相用水(80 mL×3)和饱和氯化钠溶液(80 mL×1)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物,粗产物用石油醚打浆 16 小时,得到标题产物(*S*)-4-(6-氯-2-((*R*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-3-甲基吗啉 **14a** (2.04 g, 白色固体),产率: 71.3%。

MS *m/z* (ESI): 313.2 [M+1]

第二步

5-(2-((*R*)-3-甲基吗啉)-6-((*S*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

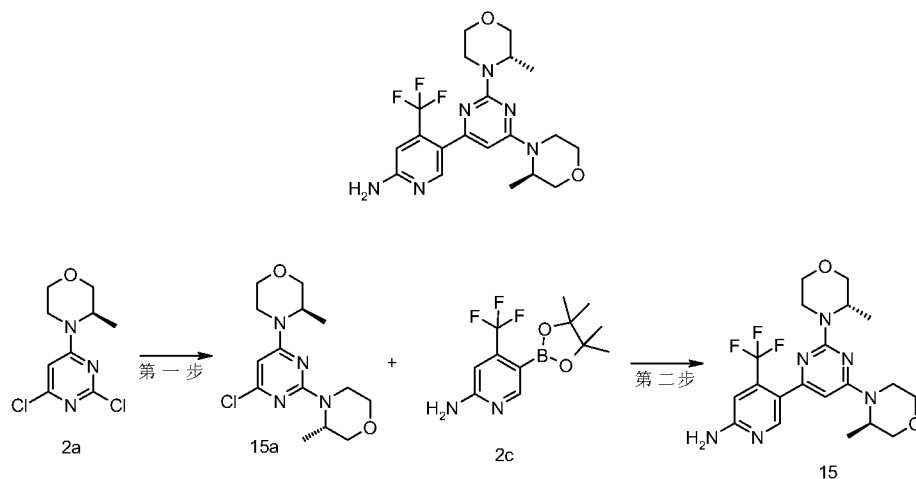
将(*S*)-4-(6-氯-2-((*R*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-3-甲基吗啉 **14a** (1.83 g, 5.86 mmol) 溶解于 30 mL 乙二醇二甲醚中,加入 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **2c** (4.22 g, 14.65 mmol)和 15 mL 2 M 碳酸钠溶液,搅拌 5 分钟,氩气置换三次,加入(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(214 mg, 0.29 mmol),氩气置换三次,于 90℃下反应 1 小时。向反应液中加入 100 mL 乙酸乙酯,有机相用水(50 mL×2)和饱和氯化钠溶液(50 mL×1)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 D 纯化所得残余物,粗产物用丙酮和正己烷(V/V=1:40)的混合溶剂打浆 16 小时,得到标题产物 5-(2-((*R*)-3-甲基吗啉)-6-((*S*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **14** (1.45 g, 白色固体),产率: 56.4%。

MS *m/z* (ESI): 439.2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.28 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.71 (dd, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.75-3.95 (m, 3H), 3.71-3.74 (m, 4H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.23-3.27 (m, 2H), 1.28 (t, 6H)。

实施例 15

5-(6-((*R*)-3-甲基吗啉)-2-((*S*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺



第一步

(*R*)-4-(6-氯-2-((*S*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-3-甲基吗啉

将(*R*)-4-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-3-甲基吗啉 **2a** (2.48 g, 10 mmol)溶解于 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 氩气置换三次, 冰浴冷却至 0℃, 加入碳酸钾(2.76 g, 20 mmol), 滴加(*S*)-3-甲基吗啉(1.50 g, 15 mmol), 升温至 99℃下反应 18 小时。加入 150 mL 乙酸乙酯, 有机相用水(50 mL×3)和饱和氯化钠溶液(50 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 粗产物用石油醚打浆 16 小时, 得到标题产物(*R*)-4-(6-氯-2-((*S*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-3-甲基吗啉 **15a** (2 g, 白色固体), 产率: 64.0%。

MS *m/z* (ESI): 313.2 [M+1]

第二步

5-(6-((*R*)-3-甲基吗啉)-2-((*S*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺

将(*R*)-4-(6-氯-2-((*S*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-3-甲基吗啉 **15a** (2 g, 6.39 mmol)溶解于 34 mL 乙二醇二甲醚中, 加入 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **2c** (4.60 g, 15.98 mmol)和 17 mL 2 *M* 碳酸钠溶液, 搅拌 5 分钟, 氩气置换三次, 加入(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(234 mg, 0.32 mmol), 氩气置换三次, 于 90℃下反应 1 小时。向反应液中加入 100 mL 乙酸乙酯, 有机相用水(50 mL×2)和饱和氯化钠溶液(50 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 D 纯化所得残余物, 粗产物用丙酮和正己烷(V/V=1:40)的混合溶剂打浆 16 小时, 得到标题产物 5-(6-((*R*)-3-甲基吗啉)-2-((*S*)-3-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺 **15** (250 mg, 白色固体), 产率: 8.9%。

MS *m/z* (ESI): 439.2 [M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.28 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.71 (dd, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.75-3.95 (m, 3H), 3.71-3.74 (m, 4H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.23-3.27 (m, 2H), 1.28 (t, 6H).

测试例:

生物学评价

测试例 1、本发明化合物对 PI3K 激酶活性的测定

体外 PI3K 激酶活性通过以下的方法进行测试。

本实验使用的 PI3K 激酶: PI3K- α (PI3K- α , Invitrogen, 货号 PV4788), PI3K- β (PI3K- β , Carna, 货号 11-102), PI3K- δ (PI3K-, Invitrogen, 货号 PV 5273), PI3K- γ (PI3K-, Invitrogen, 货号 PV4786)。

以下所述的体外细胞实验可测定受试化合物对 PI3K 激酶的增殖抑制活性, 测试化合物根据实验所需浓度溶解于二甲基亚砜。配制 1×缓冲液, 每 10 mL 1×缓冲液加 10 μ L DTT。用 1×缓冲液稀释 ATP 得到 10 μ M ATP 溶液。将适量 PIP2:PS Lipid 底物(Invitrogen, 货号 PV5100), PI3K(PI3K- α , PI3K- β , PI3K- δ , PI3K- γ)酶与 1×缓冲液混合。往各 EP 管中分别加入 50 μ L ATP 溶液, 1 μ L 测

试化合物 DMSO 溶液（对照和空白中只加 1 μL 纯 DMSO）及 50 μL 上述酶-底物混合液（对照中只加 50 μL 1 $\times$ 缓冲液）。各管充分混匀后，于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 45 分钟后，再于 4 $^{\circ}\text{C}$ 放置 10 分钟。各测试化合物不同浓度及对照，空白各设 2 个平行孔。各孔加 50 μL 上述反应体系及 50 μL Kinase-Glo[®]反应液(购买于 Promega, 货号 V3772), 混合后室温振荡 1 小时后用 BIOTEK FLX800 荧光分析仪测定各孔化学发光读值。

本发明化合物的活性

本发明化合物的 PI3K 激酶（PI3K- α , PI3K- β , PI3K- δ 和 PI3K- γ ）生化抑制活性通过以上的试验进行测定，测得的 IC₅₀ 值见表 1。

表 1 本发明化合物对 PI3K 激酶（PI3K- α 、PI3K- β 、PI3K- δ 、PI3K- γ ）的活性抑制的 IC₅₀

实施例编号	PI3K- α /nM	PI3K- β /nM	PI3K- δ /nM	PI3K- γ /nM
BKM-120	113	658	188	501
1	171	/	/	/
2	2062	9465	>10000	>10000
3	20	1381	963	164
5	110	1252	253	/
9	62	419	/	/
14	62	820	262	1024
15	290	7854	2284	>10000

结论：本发明优选化合物对 PI3K 激酶（PI3K- α ）活性具有明显的抑制作用，对 PI3K 激酶（PI3K- β 、PI3K- δ 、PI3K- γ ）活性的抑制作用较弱，本发明优选化合物对 PI3K 激酶（PI3K- α ）的抑制具有选择性。

本发明优选化合物的不同的异构体对 PI3K 激酶（PI3K- α ）的抑制活性差异较大，实施例 3 化合物对 PI3K- α 的抑制活性显著高于实施例 2、14 和 15 化合物；同时本发明化合物的吗啉环上的取代基个数对 PI3K 激酶（PI3K- α ）抑制的选择性影响很大，两个吗啉环上均被甲基取代的 S 构型化合物对 PI3K 激酶（PI3K- α ）抑制的选择性高于只有一个吗啉环被甲基取代的化合物，如实施例 3、14 和 15 化合物对 PI3K 激酶（PI3K- α ）抑制的选择性显著强于实施例 9 化合物。

测试例 2、本发明化合物对 mTOR 激酶的活性抑制的测定

体外 mTOR 激酶活性的抑制通过以下的方法进行测试。

本实验用 K-LISATM mTOR(重组体)活性试剂盒(Activity Kit), 货号: CBA104, 购于 MERCK。

以下所述的体外细胞实验可测定受试化合物对 mTOR 激酶的抑制活性，测试化合物根据实验所需浓度溶解于二甲基亚砜中，将底物包被在微孔板上。配制 1 $\times$ 缓冲液，用 1 $\times$ 缓冲液稀释 ATP 和 DTT 得到 200 μM ATP 和 2000 μM DTT 溶液，

将适量 mTOR 酶与 1x 缓冲液混合，终浓度 2 ng/ μ L。向每个微孔板中分别加入 50 μ L ATP 和 DTT 溶液，1 μ L 测试化合物 DMSO 溶液（对照和空白中只加 1 μ L 纯 DMSO）及 50 μ L 上述酶溶液（对照中只加 50 μ L 1x 缓冲液）。各管充分混匀后，于 30℃ 孵育 45 分钟后，用洗液洗板，控干，重复 3 次，加入一抗，孵育 1 小时。用洗液洗板，控干，重复 3 次，加入二抗，孵育 1 小时。用洗液洗板，控干，重复 3 次，加入 TMB，显色 5~15 分钟。加入终止液终止反应。在 novostar 酶标仪上，以 450 nm 波长测吸光值。化合物的 IC₅₀ 值可通过不同浓度下受试化合物对于 mTOR 活性的抑制数值计算得出。

本发明化合物的活性

本发明化合物的生化学活性通过以上的试验进行测定，测得的 IC₅₀ 值见表 2。

表 2 本发明化合物对 m-TOR 激酶的活性抑制的 IC₅₀

实施例编号	mTOR/nM
BKM-120	3358
2	>10000
3	4008
5	8229
14	8565
15	>10000

结论：本发明优选化合物对 mTOR 激酶活性的抑制作用较弱。

测试例 3、本发明化合物对突变型 PI3K- α 激酶活性的测定

体外突变型 PI3K- α 激酶活性通过以下的方法进行测试。

本实验使用的突变型 PI3K- α 激酶为 PI3-Kinase (p110 α (H1047R)/p85 α)，货号：14-792；PI3 Kinase (p110 α (E545K)/p85 α)，货号：14-783；PI3-Kinase (p110 α (E542K)/p85 α)，货号：14-782，均购于 millipore 公司。

以下所述的体外细胞实验可测定受试化合物对突变型 PI3K- α 激酶的增殖抑制活性，测试化合物根据实验所需浓度溶解于二甲基亚砜。配制 1×缓冲液，每 10 mL 1×缓冲液加 10 μ L DTT。用 1×缓冲液稀释 ATP 得到 10 μ M ATP 溶液。将适量 PIP2:PS Lipid 底物(Invitrogen，货号 PV5100)，突变型 PI3K 激酶((p110 α (H1047R)/p85 α)，(p110 α (E545K)/p85 α)，p110 α (E542K)/p85 α))酶与 1×缓冲液混合。往各 EP 管中分别加入 50 μ L ATP 溶液，1 μ L 测试化合物 DMSO 溶液（对照和空白中只加 1 μ L 纯 DMSO）及 50 μ L 上述酶-底物混合液（对照中只加 50 μ L 1×缓冲液）。各管充分混匀后，于 37℃ 孵育 45 分钟后，再于 4℃ 放置 10 分钟。各测试化合物不同浓度及对照，空白各设 2 个平行孔。各孔加 50 μ L 上述反应体系及 50 μ L Kinase-Glo® 反应液(购买于 Promega，货号 V3772)，混合后室温振荡 1 小时后用 BIOTEK FLX800 荧光分析仪测定各孔化学发光读值。

本发明化合物的活性

本发明化合物的对突变型 PI3K- α 激酶生化抑制活性通过以上的试验进行测试，测得的 IC₅₀ 值见表 3。

表 3 本发明优选化合物对突变型 PI3K- α 激酶的活性抑制的 IC₅₀

实施例编号	PI3K (p110 α (H1047R) /p85 α)/nM	PI3K (p110 α (E545K)/ p85 α)/nM	PI3K (p110 α (E542K)/ p85 α)/nM
BKM-120	85.10	123.60	134
3	25.84	24.37	36.82

结论：本发明优选化合物对突变型 PI3K- α 激酶活性具有明显的抑制作用。

测试例 4、本发明化合物对乳腺癌细胞株 MCF-7 的增殖抑制测定

下面的体外试验是用来测定本发明化合物对乳腺癌细胞株细胞株-MCF-7 的增殖抑制活性。

以下所述的体外细胞试验可测定受试化合物对乳腺癌细胞株的增殖抑制活性，其活性可用 IC₅₀ 值来表示。此类试验的一般方案如下：首先将 MCF-7 细胞(购于 Institute of biochemistry and cell biology)以适宜细胞浓度 4000 个细胞/mL 介质接种在 96 孔培养板上，然后将细胞在二氧化碳恒温箱内 37℃ 进行培养，让它们生长至过夜，更换培养基为加有一系列浓度递度(10000 nM、1000 nM、100 nM、10 nM、1 nM、0.1 nM)受试化合物溶液的培养基，将培养板重新放回培养箱，连续培养 72 个小时。72 小时后，可用 CCK8(细胞计算试剂盒 8 (Cell Counting Kit-8)，货号：CK04，购于 Dojindo)方法进行测试化合物对于抑制细胞增殖活性。IC₅₀ 值可通过一系列不同浓度下，受试化合物对于细胞的抑制数值进行计算。

本发明化合物活性本发明化合物生物活性由上述分析所得，计算所得的 IC₅₀ 值如下表 4：

表 4 本发明化合物对 MCF-7 细胞的增殖抑制的 IC₅₀

实施例编号	IC ₅₀ (MCF-7)/nM
BKM-120	115
3	28
5	10
9	35

结论：本发明优选化合物均对 MCF-7 细胞具有明显的增殖抑制活性。

药代动力学评价

测试例 5、本发明实施例 3 的药代动力学测试

1、摘要

以SD大鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了大鼠灌胃给予实施例3化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本发明的化合物在大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2、试验方案

2.1 试验药品

实施例3化合物。

2.2 试验动物

健康成年SD大鼠4只，雌雄各半，购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司，动物生产许可证号：SCXK(沪)2008-0016。

2.3 药物配制

称取适量样品，加入0.5% CMC-Na，超声制成0.5 mg/mL混悬液。

2.4 给药

SD大鼠4只，雌雄各半，禁食一夜后分别灌胃给药，剂量为5.0 mg/kg，给药体积10 mL/kg。

3、操作

于给药前及给药后 0.5、1、2、4、6、8、11、24、48 小时采血 0.1 mL，置于 EDTA 抗凝试管中，3500 rpm 离心 10 分钟，分离血浆，于-20℃ 保存。给药后 2 小时进食。

用 LC/MS/MS 法测定灌胃给药后大鼠血浆中的待测化合物含量。分析方法的线性范围为 1.00-2000 ng/mL，定量下限为 1.00 ng/mL；血浆样品经沉淀蛋白预处理后进行分析。

4、药代动力学参数结果

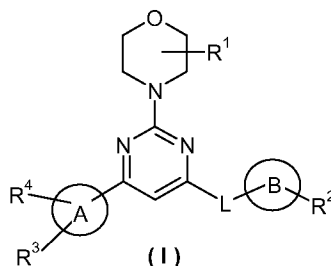
本发明化合物的药代动力学参数如下：

编号	药代实验(5 mg/kg)					
	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng/mL*h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	CL/F (ml/min/kg)	V _z /F (ml/kg)
3	681±211	11234±8060	11.7±5.2	16.0±7.9	12.0±8.7	9345±3458

结论：本发明优选化合物的药代吸收良好，具有明显的药代吸收效果。

权利要求书:

1、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、非对映异构体及其混合物形式, 及其可药用盐:



其中:

环 A 为单环杂芳基;

环 B 为饱和的环烷基或杂环基;

L 为一个键或氧原子;

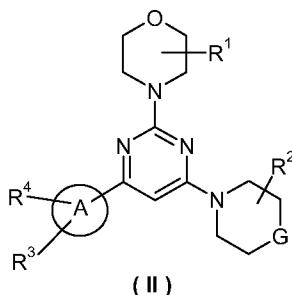
R¹ 为烷基;

R² 选自氢原子、烷基、羟基、卤素、烷氧基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)NR⁵R⁶、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-NHC(O)NR⁵R⁶ 或 -NR⁵R⁶;

R³ 和 R⁴ 各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤素、羟基、氰基、芳基、杂芳基、-OR⁵ 或 -NR⁵R⁶, 其中所述烷基、烷氧基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、氰基、氨基、羟基、烯基、炔基、羰基或羧酸酯基的取代基所取代; 且

R⁵、R⁶ 和 R⁷ 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、烷基、卤素、烷氧基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代。

2、根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式, 及其可药用盐, 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、非对映异构体及其混合物形式, 及其可药用盐:



其中:

G 为氧原子或 C(R⁸R⁹);

环 A 为单环杂芳基;

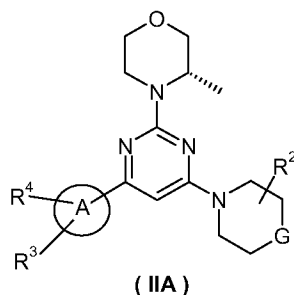
R¹ 为烷基;

R² 为氢原子或烷基;

R³ 和 R⁴ 如权利要求 1 所述; 且

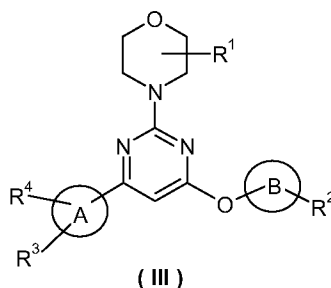
R⁸ 和 R⁹ 各自独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤素、羟基、氰基、芳基、杂芳基、-OR⁵ 或 -NR⁵R⁶, 其中所述烷基、烷氧基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、氰基、氨基、羟基、烯基、炔基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代。

3、根据权利要求 2 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式, 及其可药用盐, 其为通式(IIA)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、非对映异构体及其混合物形式, 及其可药用盐:



其中: G、环 A、R²~R⁴ 如权利要求 2 所述。

4、根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式, 及其可药用盐, 其为通式(III)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、非对映异构体及其混合物形式, 及其可药用盐:



其中:

环 A 为单环杂芳基;

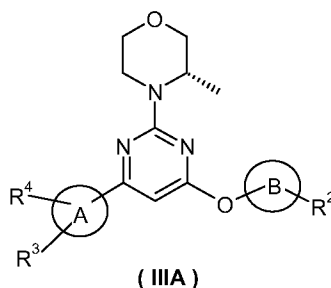
环 B 为饱和的环烷基或杂环基;

R¹ 为烷基;

R² 为氢原子或烷基; 且

R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、烷基或氨基，其中所述烷基任选进一步被一个或多个卤素所取代。

5、根据权利要求 4 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，其为通式(IIIA)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、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐：



其中：环 A、环 B、 $R^2 \sim R^4$ 如权利要求 4 所述。

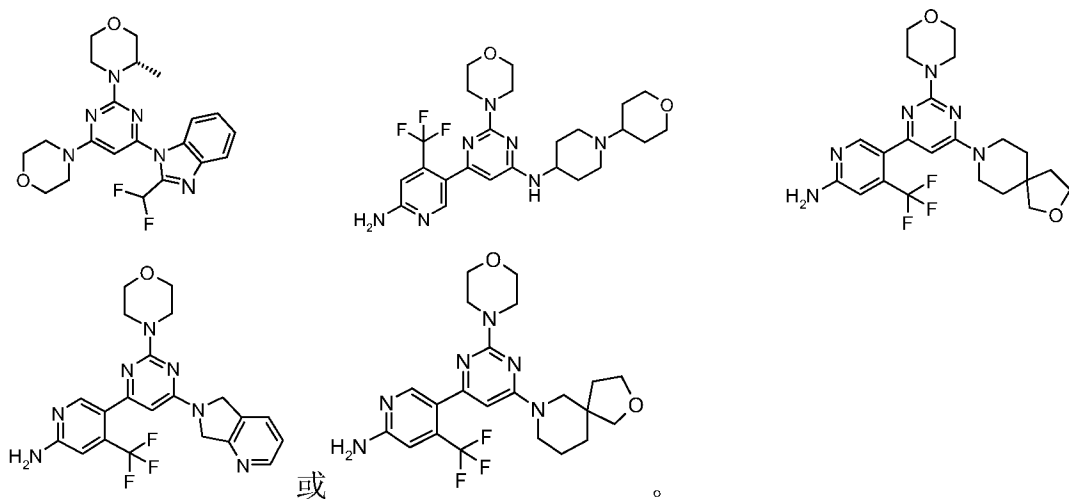
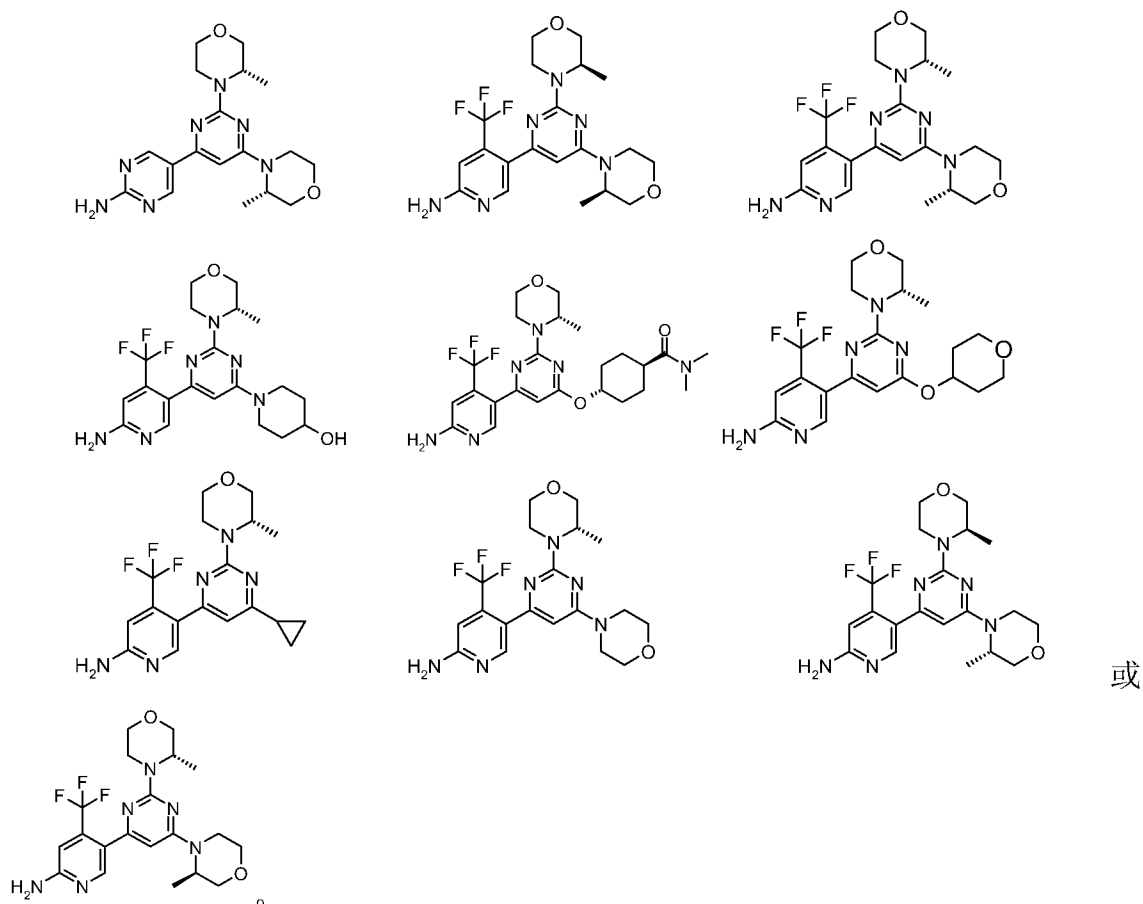
6、根据权利要求 1、2、4 任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，其中 R^1 为甲基。

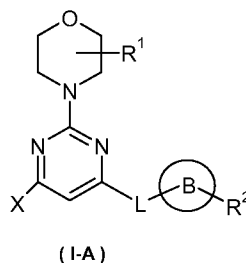
7、根据权利要求 1~6 任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，其中环 A 为吡啶基或嘧啶基。

8、根据权利要求 1~7 任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，其中 R^2 为烷基，优选为甲基。

9、根据权利要求 1~8 任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，其中 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基或氨基。

10、根据权利要求 1~9 任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，其中所述化合物选自：

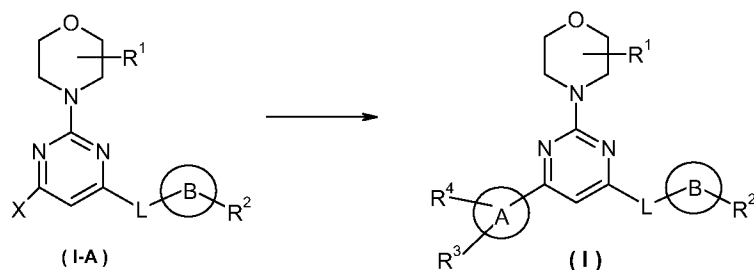




其中：

环 B、L、 $R^1 \sim R^2$ 的定义如权利要求 1 中所述，X 为卤素。

13、一种制备根据权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐的方法，该方法包括：



通式(I-A)化合物与与环 A 取代的硼酸酯或硼酸在碱性条件下，经催化后进行偶联反应得到通式(I)化合物，

其中：X 为卤素；环 A、环 B、L、 $R^1 \sim R^4$ 的定义如权利要求 1 中所述。

14、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 1~11 任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

15、根据权利要求 1~11 任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，或根据权利要求 14 所述的药物组合物在制备治疗蛋白酪氨酸激酶介导的疾病，特别是 PI3K 激酶介导的疾病的药物中的用途。

16、根据权利要求 1~11 任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，或根据权利要求 14 所述的药物组合物在制备抑制 PI3K 激酶的药物中的用途。

17、根据权利要求 1~11 任一项所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物形式，及其可药用盐，或根据

权利要求 14 所述的药物组合物在制备治疗癌症或组织增生类疾病的药物中的用途，其中所述的癌症选自黑素瘤、乳头状甲状腺肿瘤、胆管癌、结肠癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、肺癌、食道癌、脑癌、恶性淋巴瘤、肝、胃、肾、膀胱、前列腺、乳腺和胰腺的癌和肉瘤、以及皮肤、结肠、甲状腺、肺和卵巢的原发和复发性实体瘤或者白血病、头颈癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤，优选为乳腺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/089038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

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)

IPC: C07D, A61K, A61P

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)

CNPAT, CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE (CTCPMPD), CHINESE PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, CNKI, WPI, EPODOC, STN, JPTXT, KRTXT, WOTXT: tyrosine kinase, leukemia, heterocycle, heteroaryl, pyrimidine, pyrimidin, metadiazine, pyrimidyl, morpholine, morpholino, morpholinium, drewamine, morpholinyl, cancer, tumor, tumour, neoplasm, neoplasms, pyramid+, methyl, ethyl, alkyl, propyl, structure of compounds

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1271355 A (NIPPON ZENYAKU KOGYO CO., LTD.), 25 October 2000 (25.10.2000), see description, page 2, lines 10-25, and page 6, lines 1-5, experiments 1-2, abstract, and claims 1-10	1-17
A	WO 2009066084 A1 (HOFFMANN-LA ROCHE AG, GENENTECH, INC.), 28 May 2009 (28.05.2009), see claims 1 and 20-22, and description, page 16, table 1, compounds 4-5 and 7-10	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search
12 February 2014 (12.02.2014)

Date of mailing of the international search report
27 February 2014 (27.02.2014)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

Telephone No.: (86-10) **62084150**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/089038

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1271355 A	25.10.2000	WO 9905138 A1	04.02.1999
		CA 2297326 A1	04.02.1999
		AU 8357598 A	16.02.1999
		EP 1020462 A1	19.07.2000
		CN 1129597 C	03.12.2003
		AU 727013 B2	30.11.2000
		US 6251900 B1	26.06.2001
		DK 1020462 T3	26.04.2004
		ES 2213286 T3	16.08.2004
		DE 69821633 T2	16.12.2004
		JP 4276376 B2	10.06.2009
WO 2009066084 A1	28.05.2009	None	None

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/089038

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07D 413/14 (2006.01) i

A61K 31/5377 (2006.01) i

A61K 31/5375 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2013/089038

A. 主题的分类

参见附加页

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)

IPC: C07D, A61K, A61P

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))

CNPAT, 中国药物专利数据库(CTCPMPD), 中国药学文摘, CNKI, WPI, EPODOC, STN, JPTXT, KRTXT, WOTXT: 嘧啶, 吗啉, 酪氨酸激酶, 癌, 瘤, 白血病, 烷基, 甲基, 乙基, 丙基, 杂环, 杂芳基, pyrimidine, pyrimidin, metadiazine, pyrimidyl, morpholine, morpholino, morpholinium, drewamine, morpholinyl, cancer, tumor, tumour, neoplasm, neoplasms, pyramid+, methyl, ethyl, alkyl, propyl, structure of compounds

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	CN 1271355 A (全药工业株式会社), 25.10 月 2000 (25.10.2000), 参见说明书第 2 页第 10-25 行, 第 6 页第 1-5 行, 实验 1-2, 摘要, 权利要求 1-10	1-17
A	WO 2009066084 A1 (HOFFMANN-LA ROCHE AG, GENENTECH, INC), 28.05 月 2009 (28.05.2009), 参见权利要求 1, 20-22, 说明书第 16 页表 1, 化合物 4-5, 7-10	1-17



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

12. 02 月 2014 (12.02.2014)

国际检索报告邮寄日期

27.2 月 2014 (27.02.2014)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

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)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/089038

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 1271355 A	25.10.2000	WO 9905138 A1	04.02.1999
		CA 2297326 A1	04.02.1999
		AU 8357598 A	16.02.1999
		EP 1020462 A1	19.07.2000
		CN 1129597 C	03.12.2003
		AU 727013 B2	30.11.2000
		US 6251900 B1	26.06.2001
		DK 1020462 T3	26.04.2004
		ES 2213286 T3	16.08.2004
		DE 69821633 T2	16.12.2004
		JP 4276376 B2	10.06.2009
WO 2009066084 A1	28.05.2009	无	无

主题的分类:

C07D 413/14 (2006.01) i

A61K 31/5377 (2006.01) i

A61K 31/5375 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i