

# (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  
2019 年 1 月 17 日 (17.01.2019)



(10) 国际公布号  
**WO 2019/011228 A1**

(51) 国际专利分类号:  
**C07D 487/14** (2006.01) **C07D 487/12** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/095080

(22) 国际申请日: 2018 年 7 月 10 日 (10.07.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201710556148.7 2017 年 7 月 10 日 (10.07.2017) CN

(71) 申请人: 上海瑛派药业有限公司 (IMPACT THERAPEUTICS, INC) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区祥科路 111 号 3 号楼 603 室, Shanghai 200135 (CN)。

(72) 发明人: 蔡遂雄(CAI, Sui Xiong); 中国上海市浦东新区郭守敬路 271 号 2 栋 502 室, Shanghai 201203 (CN)。 田野(TIAN, Ye Edward); 中国上海市长宁区虹桥路 2222 弄 36 号 501 室, Shanghai 200336 (CN)。 董志强(DONG, Zhi Qiang); 中国上海市惠南镇宣黄公路 2300 号凯龙南汇商务园 4 号楼 4 楼 406 室, Shanghai 201399 (CN)。 王晓珠(WANG, Xiao Zhu); 中国江苏省南京市江宁区天元东路 228 号 1308 室, Jiangsu 211112 (CN)。

(74) 代理人: 上海专利商标事务所有限公司 (SHANGHAI PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE, LLC); 中国上海市桂平路 435 号, Shanghai 200233 (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。

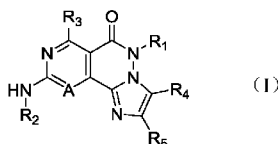
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), 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: IMIDAZO[1,2-B]PYRIMIDO[4,5-D]PYRIDAZIN-5(6H)-ONE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮类化合物及其应用



(57) Abstract: The present invention provides an imidazo[1,2-b]pyrimido[4,5-d]pyridazin-5(6H)-one compound. In particular, the present invention provides a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof: (I), A and R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> are as defined herein. The compound of formula I is a Wee1 kinase inhibitor. Therefore, the compound of the present invention can be used for treating diseases caused by abnormal activities of Wee1.

(57) 摘要: 本发明提供咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮类化合物。具体而言, 本发明提供式 I 的化合物, 或其可药用盐或前药: (I) 其中 A, R<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> 为本文所定义。式 I 的化合物是 Wee1 激酶抑制剂。因此, 本发明的化合物可用于治疗由 Wee1 活性异常而导致的疾病。



WO 2019/011228 A1

## 咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮类化合物及其应用

## 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域，涉及咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮类化合物及其应用。

## 背景技术

[0002] 真核细胞的生长、增殖的过程包括母细胞通过准确复制其包括遗传信息的基因组，通过细胞染色体的有丝分裂产生两个相同的子细胞。这种细胞的增殖、分裂过程被称为细胞周期（cell cycle），这包括了细胞从一次分裂完成开始，到下一次分裂完成的整个过程。细胞周期包括四个生长阶段，有丝分裂后的蛋白质，RNA 等大量合成的 G1 期，DNA 合成复制的 S 期，有丝分裂前的准备阶段 G2 期和细胞进行有丝分裂的 M 期。细胞根据细胞状况和需要决定通过细胞周期进行分裂增殖，或停止。细胞增殖，分裂必须保持其遗传信息的完整和正确。是否进入细胞周期的下一阶段直至完成整个细胞周期是通过在细胞周期过程中的多个检验点（checkpoint）来保障并完成的。

[0003] 在细胞周期的整个过程中有多个细胞周期检验点（cell cycle checkpoint）存在。每个细胞周期检验点都包括非常复杂的系统和由多个因子组成。在 G1 期内的检验点通过检验细胞内外的状态来决定是否进入细胞周期，从而决定细胞是否进入 S 期 DNA 合成。G1 检验点是个复杂的系统，其中包括著名的 CDK4/CDK6。另一个重要的检验点在细胞完成了 DNA 复制（S 期）进入细胞生长期（G2 期），即所谓的 G2-M 检验点。这个检验点检验细胞合成 DNA 后是否有 DNA 损伤或缺损，从而决定细胞是否进行下面染色体分离的有丝分裂（M 期）。这一阶段的细胞周期检验点包括了复杂的激酶 Cdk1 复合体包括 Cyclin-B-cdc2（Nurse, P., 1990, Nature 344, 503-508）。Cdk1 的活化导致有丝分裂的起始，其随后的失活伴随着有丝分裂的完成。Cdk1 的活性是通过 cdc2 结合细胞周期蛋白 A（Cyclin-A）或细胞周期蛋白 B（Cyclin-B）以及其磷酸化来调节的。比如，细胞周期蛋白 B-Cdk1 复合物的激活能使细胞有丝分裂（Lindqvist, A.等人, 2009, The Journal of cell biology 185, 193-202）。Cdc2 在细胞进入有丝分裂前通过磷酸化维持在无活性的状态。其磷酸化状态是通过酪氨酸激酶 Wee1 等来实现的。另外，还有 M 期细胞周期检验点。

[0004] Wee1 磷酸化 Cdk1 上的酪氨酸 15 (Y15) 从而抑制 Cdk1 的活性 (McGowan, C.H.等人, 1993, The EMBO journal 12, 75-85; Parker, L.L.等人, 1992, Science 257, 1955-1957)。因此, Wee1 是 Cdk1 活性的关键抑制性调节剂, 在 G2-M 期检测点起重要作用, 保证当 DNA 复制完成后在 DNA 没有损伤的情况下进入有丝分裂 (O'Connell 等人, 1997, The EMBO journal 16, 545-554)。Wee1 的丧失或失活可以导致过早进入有丝分裂, 引起有丝分裂的失败和细胞死亡 (Stumpff, J.等人, 2004, Curr Biol 14, 2143-2148)。一些肿瘤细胞的 G1 期细胞周期检验点有功能缺陷, 依赖 G2-M 期检测点来保障细胞周期的进行 (Sancar, A.等人, 2004, Annual review of biochemistry 73, 39-85)。在这些癌细胞中由于 p53 蛋白功能的缺失, 丧失 Wee1 表达或抑制 Wee1 的活性会导致 G2-M 期检验点的丧失, 使肿瘤细胞对 DNA 损伤非常敏感, 这个敏感化在丧失 G1 期检验点能力的肿瘤细胞中尤其突出 (Wang, Y.等人, 2004, Cancer biology & therapy 3, 305-313)。

[0005] 综上所述, 抑制 Wee1 的活性可以选择性促使细胞周期检验点有缺陷的癌细胞死亡; 同时, 对细胞周期检验点正常的正常细胞则作用甚小。因此, Wee1 的抑制剂有可能用于癌症及其它细胞增殖病症的治疗的靶向药物。

[0006] 另外, 由于抑制 Wee1 活性使细胞对 DNA 损伤的敏感度提高, Wee1 抑制剂可以和造成 DNA 损伤或抑制 DNA 修复机制有关的抗癌药物联合使用, 这包括和 PARP 抑制剂奥拉帕尼 (olaparib)、Niraparib、Rucaparib 和 Talazoparib; HDAC 抑制剂伏立诺他、罗咪地辛、帕比司他和贝利司他等等用于治疗癌症或其它细胞增殖病症。Wee1 抑制剂还可能和其他与细胞分裂细胞周期检测点有关的抗癌药物的联合共用, 包括 Chk1/2 抑制剂, CDK4/6 抑制剂如帕博西尼, ATM/ATR 抑制剂等等用于治疗癌症等病症。

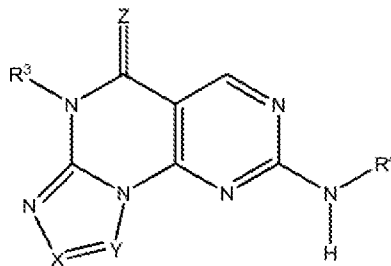
[0007] Karnak 等人 (Clin Cancer Res, 2014, 20(9): 5085-5096) 的研究表明 Wee1 抑制剂 AZD1775 和 PARP 抑制剂 olaparib 联合使用可对放射治疗胰腺癌增敏。其结果证实了 Wee1 抑制剂和 PARP 抑制剂联合使用治疗胰腺癌可增敏放射疗效, 支持了 Wee1 抑制剂使细胞对 PARP 抑制剂增敏的假设—通过抑制 DNA 修复和 G2 检验点功能对辐射治疗增敏, 最终可导致未修复的损伤的 DNA 的积累直至细胞死亡。

[0008] 另外, 有报道 (BMC Cancer, 2015, 15: 462) 将 Wee1 抑制剂 MK1775 和 Chk1/2 抑制剂 AZD7762 联合使用用于恶性黑色素瘤细胞和异种移植模型中。结果显示, Wee1 和 Chk1/2 抑制剂的联合使用可协同单一药物的抑制效果, 从而降低肿瘤细胞的增殖能力及激活了细胞凋亡机制; 在异种移植模型中二者的联合使用可更好地抑制肿瘤生长。

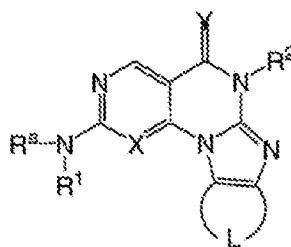
[0009] AZD1775 是第一个在临床前模型中具有单药抗肿瘤活性的 Wee1 激酶抑制剂。I 期临床研究显示出 AZD1775 对携带 BRCA 突变的实体瘤患者的单药疗效, 并通过

配对肿瘤活检发现跟靶向有关的变化和 DNA 损伤应答证实了其 Wee1 激酶抑制机制 (J Clin Oncol, 2015, 33: 3409-3415)。在 AZD1775 总共入组 200 多名患者的一个临床 I 期中, 研究了其治疗晚期实体瘤患者的单药疗效和与吉西他滨、顺铂或卡铂联用的疗效, 显示了其在一定的剂量下不管是单药还是与化药联用都是安全且可耐受的。在 176 例可评估疗效的患者中, 94 (53%) 具有作为最佳应答的稳定疾病, 以及 17 (10%) 有部分应答。重要的是, AZD1775 在 TP53 突变患者 ( $n = 19$ ) 的应答率为 21%, 而在 TP53 野生型患者 ( $n = 33$ ) 的应答率为 12%, 展现出其对 TP53 突变患者的巨大潜力 (J Clin Oncol, 2016 Sep 6, pii: JCO675991)。

[0010] WO2012161812 公开了以下三环化合物作为 Wee1 激酶抑制剂。其中, X 是 N 或  $CR^1$ ; Y 是 N 或  $CR^2$ ; Z 是 O、S 或 NH;  $R^1$  和  $R^2$  是 H 或  $C_{1-6}$  烷基;  $R^3$  是  $C_{1-8}$  烷基,  $C_{2-8}$  烯基,  $C_{3-8}$  环烷基, 芳基, 或杂芳基等;  $R^4$  是苯基, 萘基, 四氢萘基, 茚基或茚满基, 或 5-16 元单环、双环或三环杂环基等。



[0011] WO2005021551 公开了以下四环嘧啶或吡啶化合物作为蛋白激酶抑制剂。其中, X 是 N 或 CH; Y 是 NH, N(CN), O 或 S; L 是由 C 和 N 原子组成的 4-原子链;  $R^a$  是 H,  $C_{1-8}$  烷基, CN, 苯基或苄基;  $R^1$  和  $R^2$  独立是可被取代的饱和或不饱和的 5-, 6-, 或 7-元单环, 或 6-, 7-, 8-, 9-, 10-或 11-元双环 (包含 0, 1, 2, 3 或 4 个选自 N, O 和 S 的原子, 其中 O 和 S 原子不同时存在, 环中的 C 原子被 0, 1 或 2 个氧基取代) 等。



### 发明内容

[0012] 如结构式 I、II 和 III 所示, 本发明提供了新颖的咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮类化合物作为激酶抑制剂, 特别是 Wee1 激酶抑制剂。

[0013] 本发明还提供了包含一个有效量的式 I、II 和 III 化合物的药用组合物, 用来治疗癌症。

[0014] 在一具体实施例中，所述药用组合物还可含有一种或多种可药用载体或稀释剂，用来治疗癌症。

[0015] 在一具体实施例中，所述药用组合物还可含有至少一种已知的抗癌药物或所述抗癌药物的可药用盐，用来治疗癌症。

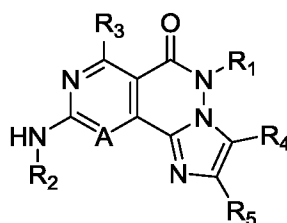
[0016] 本发明也涉及到结构式 I、II 和 III 的新颖化合物的制备方法。

### 具体实施方式

[0017] 如式 I、II 和 III 所示，本发明发现新颖的咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮化合物作为激酶抑制剂，特别是 Wee1 激酶抑制剂。

[0018] 应理解的是，本文所述的各实施方案的特征可任意组合，形成本文的技术方案；本文对各基团的定义适用于本文所述任一实施方案，例如，本文对烷基的取代基的定义适用于本文所述任一实施方案，除非该实施方案已清楚定义了烷基的取代基。

[0019] 具体来说，可用于本发明的化合物是式 I 化合物或其可药用盐或前药：



(I)

其中，A 是 N 或 CR<sub>6</sub>；

R<sub>1</sub> 为氢，可被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基，可被取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 烯基，可被取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基，可被取代的芳基，可被取代的杂环基或可被取代的杂芳基；

R<sub>2</sub> 为可被取代的碳环基，可被取代的杂环基，可被取代的芳基，或可被取代的杂芳基；

R<sub>3</sub>-R<sub>6</sub> 独立为氢、卤素、可被取代的氨基、可被取代的烷氧基、可被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基（如卤烷基、羟基烷基、氨基烷基和羧基烷基）、烯基、炔基、硝基、氰基、酰氨基、羟基、巯基、酰氧基、叠氮基、羧基、亚乙基二氧基、羟基酰氨基或可被取代的烷硫基。

[0020] 在一个或多个实施方案中，A 是 N。

[0021] 在式 I 的前述各实施方案中，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 分别为可被取代的芳基。

[0022] 在式 I 的前述各实施方案中，R<sub>3</sub> 为氢。

[0023] 在式 I 的前述各实施方案中，R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 为氢和可被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

[0024] 在式 I 的前述各实施方案中，R<sub>4</sub> 为氢或未被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

[0025] 在式 I 的前述各实施方案中,  $R_5$  为氢或任选被羟基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基, 如羟基  $C_1$ - $C_6$  烷基。

[0026] 在式 I 的前述各实施方案中,  $R_6$  为氢。

[0027] 在式 I 的前述各实施方案中,  $R_1$  上的取代基选自以下基团中的任意一个、任意两个、任意三个或任意四个: 卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基和卤代  $C_1$ - $C_6$  烷基。

[0028] 在式 I 的前述各实施方案中,  $R_1$  选自  $C_2$ - $C_8$  烯基和任选地被 1—4 个选自卤素和  $C_1$ - $C_6$  烷基的取代基取代的苯基。

[0029] 在式 I 的前述各实施方案中,  $R_1$  选自任选地被 1—4 个选自卤素和  $C_1$ - $C_6$  烷基的取代基取代的苯基; 在某些实施方案中, 取代基的数量为 2 个; 在某些实施方案中, 至少一个取代基位于邻位; 在某些实施方案中, 至少一个取代基为卤素; 在某些实施方案中, 该苯基上的取代基为 2 个, 两个都位于邻位, 且其中至少一个为卤素。

[0030] 在式 I 的前述各实施方案中,  $R_1$  选自可被取代的  $C_2$ - $C_8$  烯基。

[0031] 在式 I 的前述各实施方案中,  $R_2$  的取代基选自以下基团中的任意一个、任意两个、任意三个或任意四个: 可被取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、可被取代的氧基、卤素和可被取代的杂环基; 优选地, 这些可被取代的基团上的取代基可以是 1—4 个选自以下的基团:  $C_1$ - $C_6$  烷基和  $-NR_aR_b$ , 其中,  $R_a$  和  $R_b$  各自独立为 H 和  $C_1$ - $C_6$  烷基; 优选地, 所述杂环基选自哌嗪基和哌啶基。

[0032] 在式 I 的前述各实施方案中,  $R_2$  的取代基为选自以下基团中的任意一个、任意两个、任意三个或任意四个: 可被取代的哌嗪基、可被取代的哌啶基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素和  $C_1$ - $C_6$  烷氧基; 优选地, 所述可被取代的基团上的取代基可以是 1—4 个选自以下的基团:  $C_1$ - $C_6$  烷基和  $-NR_aR_b$ , 其中,  $R_a$  和  $R_b$  各自独立为 H 和  $C_1$ - $C_6$  烷基。

[0033] 在式 I 的前述各实施方案中, 所述可被取代的哌嗪基为可被 1、2 或 3 个选自以下的基团取代的哌嗪基:  $C_1$ - $C_6$  烷基。

[0034] 在式 I 的前述各实施方案中, 所述哌嗪基至少在对位上具有 1 个取代基, 任选地在间位上具有一个或两个取代基。

[0035] 在式 I 的前述各实施方案中, 所述可被取代的哌啶基为可被 1 个选自  $C_1$ - $C_6$  烷基和  $-NR_aR_b$  的基团取代的哌啶基, 其中,  $R_a$  和  $R_b$  各自独立为 H 和  $C_1$ - $C_6$  烷基。

[0036] 在式 I 的前述各实施方案中,  $R_2$  选自任选取代的苯基和任选取代的四氢异喹啉基。

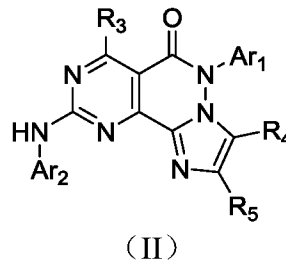
[0037] 在式 I 的前述各实施方案中,  $R_2$  选自: 被任选取代的哌嗪基取代的苯基, 被任选取代的哌啶基取代的苯基和任选被 1—3 个  $C_1$ - $C_6$  烷基取代的四氢异喹啉基。

[0038] 在式 I 的前述各实施方案中, 所述哌嗪基任选地被 1—3 个选自  $C_1$ - $C_6$  烷基的取代基取代。

[0039] 在式 I 的前述各实施方案中, 所述哌啶基任选地被 1 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基和-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 的取代基取代, 其中, R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 各自独立为 H 和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

[0040] 在式 I 的前述各实施方案中, R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 各自独立选自 H 和可被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。优选地, R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 为 H 和可被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷。

[0041] 本发明式 I 优选化合物的其中一组表示为式 II 化合物或其可药用盐或前药:



其中, R<sub>3</sub>-R<sub>5</sub> 如在式 I 中所述;

Ar<sub>1</sub> 和 Ar<sub>2</sub> 各自独立为可被取代的芳基、可被取代的杂环基或可被取代的杂芳基;

[0042] 在式 II 的一个或多个实施方案中, R<sub>3</sub> 为氢。

[0043] 在式 II 的前述各实施方案中, R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 为氢和可被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

[0044] 在式 II 的前述各实施方案中, Ar<sub>1</sub> 和 Ar<sub>2</sub> 各自独立为可被取代的芳基、可被取代的杂环基或可被取代的杂芳基; 优选的, Ar<sub>1</sub> 和 Ar<sub>2</sub> 各自独立为可被取代的芳基, 更优选的是可被取代的苯基。

[0045] 在式 II 的前述各实施方案中, Ar<sub>1</sub> 上的取代基为选自以下基团中的任意一个、任意两个、任意三个或任意四个: 卤素和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; 在某些实施方案中, 取代基的数量为 2 个; 在某些实施方案中, 至少一个取代基位于邻位; 在某些实施方案中, 至少一个取代基为卤素; 在某些实施方案中, 该苯基上的取代基为 2 个, 两个都位于邻位, 且其中至少一个为卤素。

[0046] 在式 II 的前述各实施方案中, Ar<sub>1</sub> 选自任选地被 1-4 个选自卤素和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基的取代基取代的苯基。

[0047] 在式 II 的前述各实施方案中, Ar<sub>2</sub> 的取代基为选自以下基团中的任意一个、任意两个、任意三个或任意四个: 可被取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、可被取代的氧基、卤素和可被取代的杂环基。优选地, 这些可被取代的基团上的取代基可以是 1-4 个选自以下的基团: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基和-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, 其中, R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 各自独立为 H 和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基; 优选地, 所述杂环基选自哌嗪基和哌啶基。

[0048] 在式 II 的前述各实施方案中, Ar<sub>2</sub> 的取代基为选自以下基团中的任意一个、任意两个、任意三个或任意四个: 可被取代的哌嗪基、可被取代的哌啶基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、卤素和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基; 优选地, 所述可被取代的基团上的取代基可以是 1-4 个选自以下的基团: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基和-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, 其中, R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 各自独立为 H 和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

[0049] 在式 II 的前述各实施方案中, 所述可被取代的哌嗪基为可被 1、2 或 3 个选自以下的基团取代的哌嗪基: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0050] 在式 II 的前述各实施方案中, 所述哌嗪基至少在对位上具有 1 个取代基, 任选地在间位上具有一个或两个取代基。

[0051] 在式 II 的前述各实施方案中, 所述可被取代的哌啶基为可被 1 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>的基团取代的哌啶基, 其中, R<sub>a</sub>和 R<sub>b</sub>各自独立为 H 和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0052] 在式 II 的前述各实施方案中, Ar<sub>2</sub> 选自任选取代的苯基和任选取代的四氢异喹啉基。

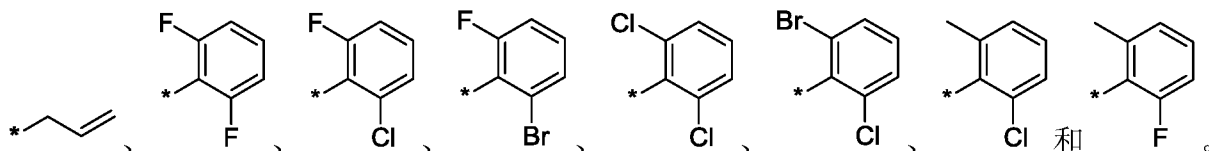
[0053] 在式 II 的前述各实施方案中, Ar<sub>2</sub> 选自: 被任选取代的哌嗪基取代的苯基, 被任选取代的哌啶基取代的苯基和任选被 1-3 个 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的四氢异喹啉基。

[0054] 在式 II 的前述各实施方案中, 所述哌嗪基任选地被 1-3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的取代基取代。

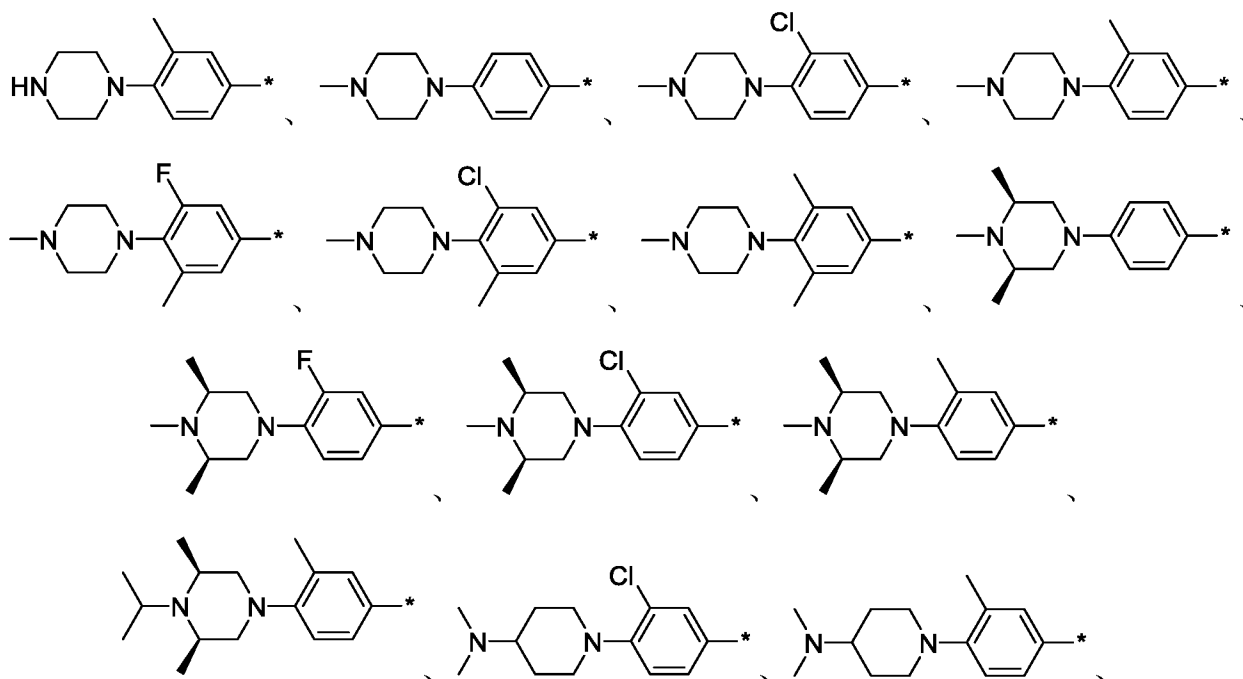
[0055] 在式 II 的前述各实施方案中, 所述哌啶基任选地被 1 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>的取代基取代, 其中, R<sub>a</sub>和 R<sub>b</sub>各自独立为 H 和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

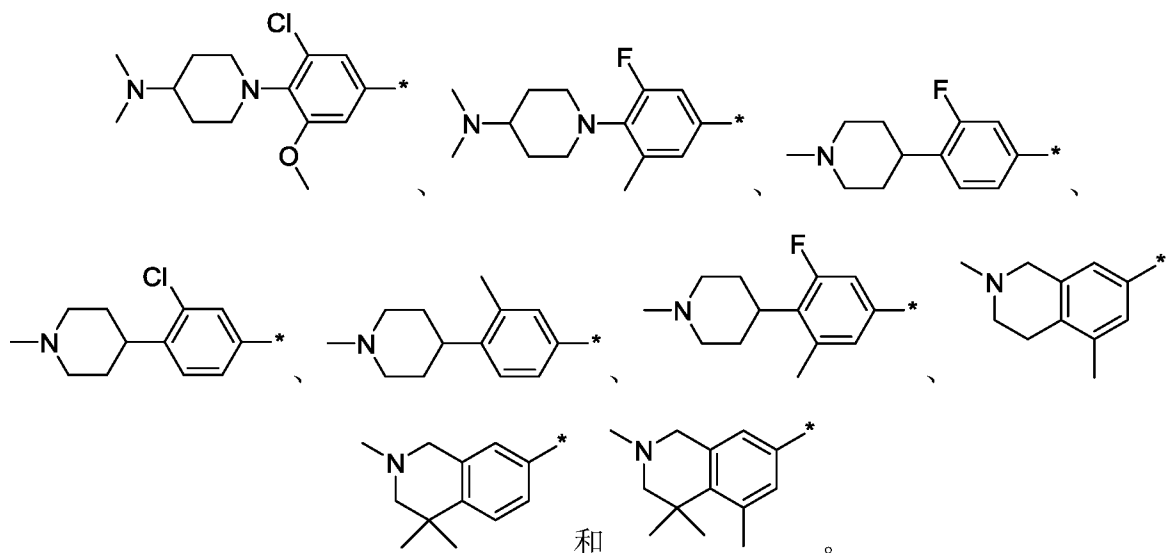
[0056] 在式 II 的前述各实施方案中, R<sub>4</sub>和 R<sub>5</sub>各自独立选自 H 和可被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基; 优选地, R<sub>4</sub>和 R<sub>5</sub>为 H 和可被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷。

[0057] 在前述各实施方案中, R<sub>1</sub>或 Ar<sub>1</sub>选自:

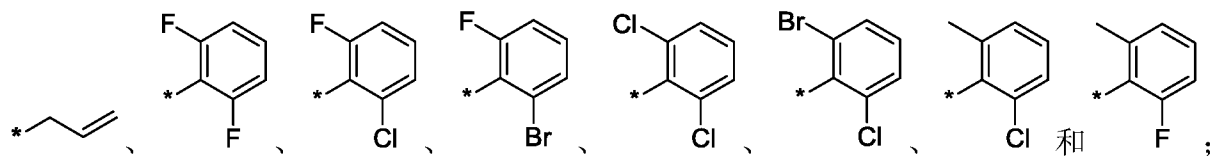


[0058] 在前述各实施方案中, R<sub>2</sub>或 Ar<sub>2</sub>选自:

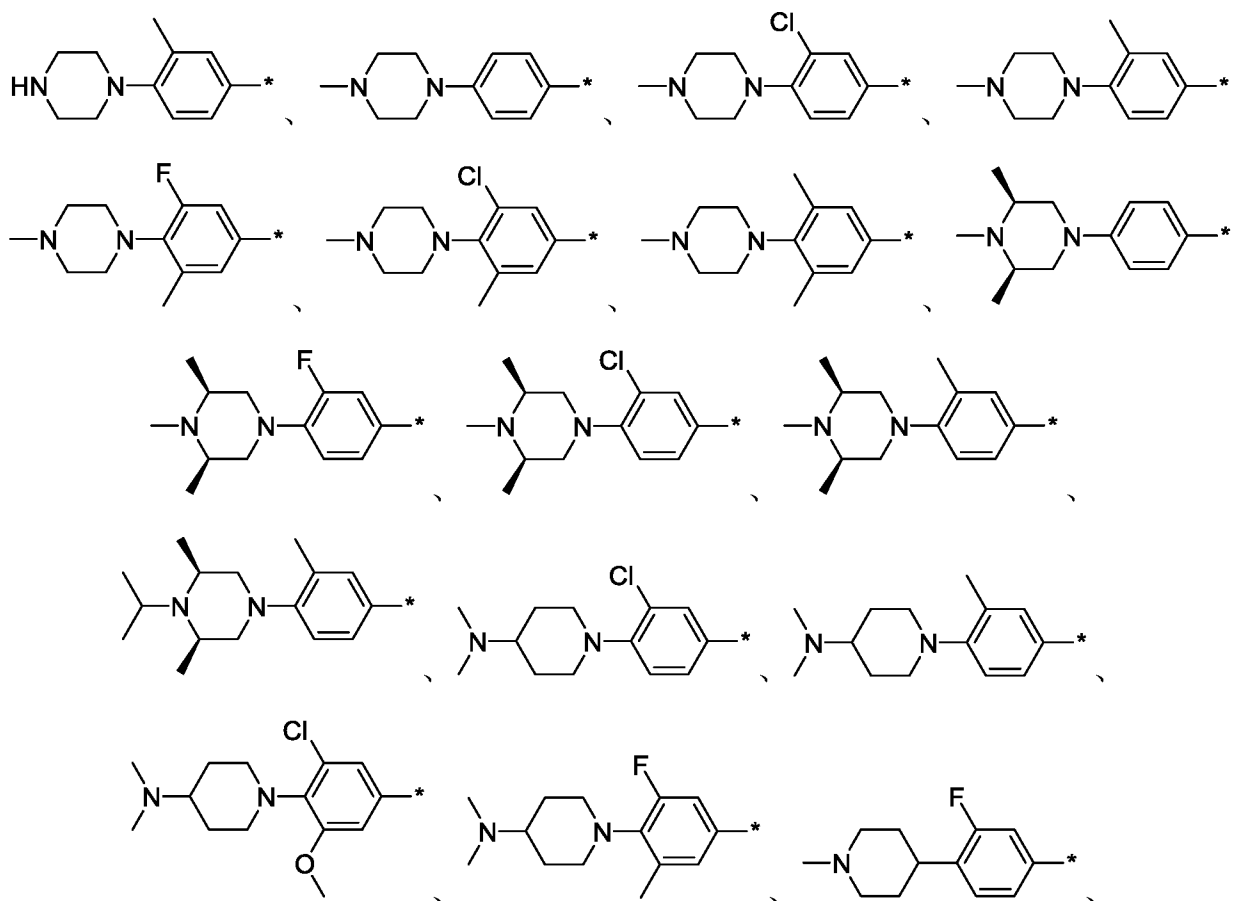


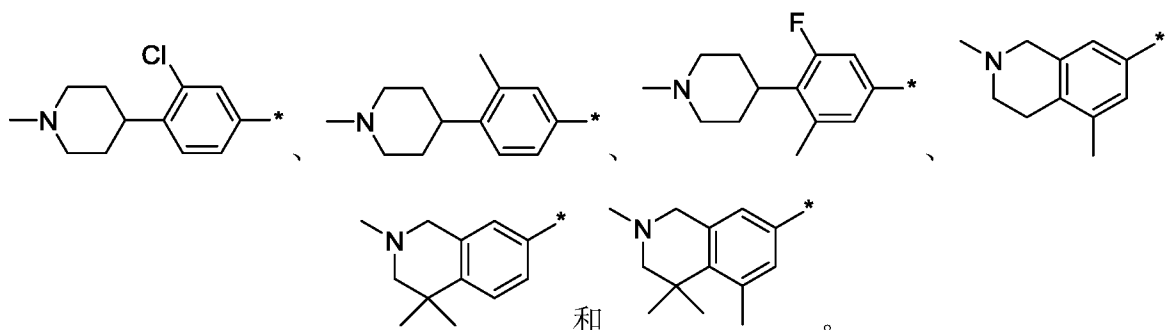


[0059] 在前述各实施方案中,  $R_1$  或  $Ar_1$  选自以下任一基团:

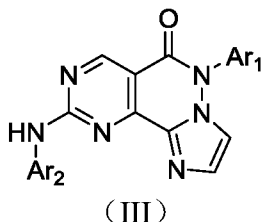


$R_2$  或  $Ar_2$  选自以下任一基团:





[0060] 在前述各实施方案中，式 II 的化合物具有下式 III 所示的结构：



式中，

Ar<sub>1</sub> 选自：被 1 个或 2 个选自卤素和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基的取代基取代的苯基；和

Ar<sub>2</sub> 选自：取代的苯基，其取代基选自：卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基；任选被 1—3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基的取代基取代的哌嗪基；任选被 1 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基和 -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 的取代基取代的哌啶基；和被 1—3 个 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代的四氢异喹啉基；其中，R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 各自独立为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

[0061] 在一个或多个实施方案中，式 III 中，

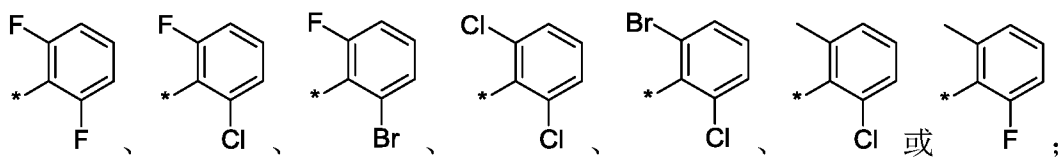
Ar<sub>1</sub> 选自：被两个选自卤素和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基的取代基取代的苯基；和

Ar<sub>2</sub> 选自：取代的苯基，其取代基选自：卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基；任选被 1—3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基的取代基取代的哌嗪基；任选被 1 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基和 -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 的取代基取代的哌啶基；和任选被 1—3 个 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代的四氢异喹啉基。其中，R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 各自独立为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

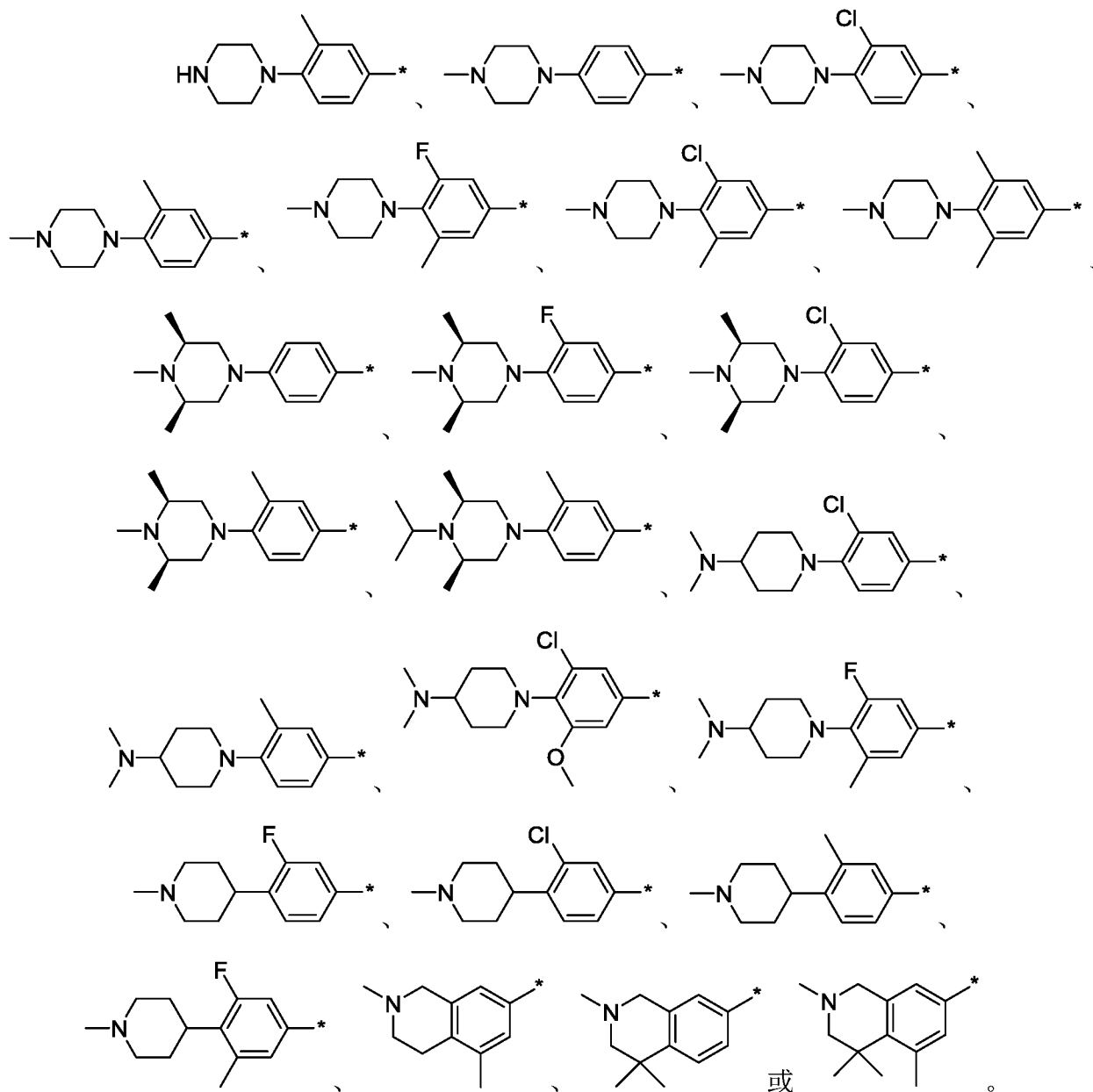
[0062] 在一个或多个实施方案中，式 III 中，Ar<sub>1</sub> 为两个间位分别被选自卤素和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基的取代基取代的二取代苯基，优选地，两个取代基中至少一个为卤素；Ar<sub>2</sub> 为：被 1、2 或 3 个选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基的取代基取代的苯基，任选被 1—3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基的取代基取代的哌嗪基，任选被 1 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基和 -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> 的取代基取代的哌啶基；和任选被 1—3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基的取代基取代的四氢异喹啉基；其中，R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 各自选自 H 和 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基。

[0063] 在式 III 的前述各实施方案中，

Ar<sub>1</sub> 优选为以下任一基团：



Ar<sub>2</sub> 优选为以下任一基团：



[0064] 在前述各实施方案中，本发明式 I、式 II 和式 III 的优选化合物包括但不限于：

6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]呋喃-5(6H)-酮（实施例 1）；

6-(2,6-二氟苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]呋喃-5(6H)-酮（实施例 2）；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 3) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 4) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 5) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 6) ;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 7) ;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 8) ;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 9) ;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-氯-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 10) ;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 11) ;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 12) ;

6-(2,6-二氟苯基)-2-((3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 13) ;

6-(2-氟-6-甲基苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 14) ;

6-(2-氟-6-甲基苯基)-2-((3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 15) ;

6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 16) ;

6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 17) ;

6-(2,6-二氟苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 18) ;

6-(2,6-二氟苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 19) ;

6-(2,6-二氟苯基)-2-((3-氯-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 20) ;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 21) ;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 22) ;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-氯-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 23) ;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-甲基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 24) ;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 25) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 26) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 27) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 28) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 29) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 30) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 31) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 32) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 33) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-((3S,5R)-4-异丙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 34) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 35) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 36) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 37) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-5-甲氧基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 38) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 39) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 40) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 41) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 42) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((2,4,4,5-四甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 43) ;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((2,5-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 44) ;

6-(2-溴-6-氟苯基)-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 45) ;

6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 46) ;

6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 47) ;

6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 48) ;

6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 49) ;

6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 50) ;

6-(2-氟-6-甲基苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 51)；

6-(2-氟-6-甲基苯基)-2-((3-氯-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 52)；

6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 53)；

6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 54)；

6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((3-氯-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 55)；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 56)；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-9-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 57)；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-9-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 58)；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-9-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 59)；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-9-乙基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 60)；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-9-乙基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 61)；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-9-异丙基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 62)；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-9-(羟基甲基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 63)；

6-烯丙基-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮(实施例 64)；

或其可药用盐或前药。

**[0065]** 本文所用“烷基”是指烷基本身或是直链或支链高达十个碳原子的基团。有用的烷基包括直链或支链 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，优选 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。在某些实施方案中，烷基为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基。典型的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基包括可被任意取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、3-戊基、己基和辛基。

[0066] 本文所用“烯基”是指直链或支链含有 2—10 个碳原子，除非碳链长度被另外限制，其中至少是链中的两个碳原子之间含有一个双键的基团；优选 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基。典型的链烯基包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基和 2-丁烯基。

[0067] 本文所用“炔基”是指直链或支链含有 2—10 个碳原子，除非碳链长度被另外限制，其中至少是链中的两个碳原子之间含有一个叁键的基团；优选 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基。典型的炔基包括乙炔基、1-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基和 2-丁炔基。

[0068] 有用的烷氧基包括被上述 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、优选 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代的氧基，例如甲氧基、乙氧基等。烷氧基中的烷基可被任意取代。烷氧基的取代基包括但不限于卤素、吗啉基、氨基，所述氨基包括烷氨基和二烷氨基以及羧基（包括其酯基）。

[0069] 有用的烷硫基包括被上述 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、优选 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代的硫基，烷硫基中的烷基可被任意取代。同时还包括这类烷硫基的亚砷和砷。

[0070] 有用的氨基和可被任意取代的氨基包括-NH<sub>2</sub>、-NHR'和-NR'R''，其中 R'和 R''是可被任意取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，环烷基，芳基，杂芳基或氨基。或者 R'和 R''与 N 一起形成 5—8 员杂环例如吡啶，或者 R'和 R''与 N 以及与其它 N 或 O 一起形成 5—8 员杂环例如哌嗪。所述烷基和杂环可被任意取代。

[0071] 本文中，除非另有说明，当被取代时，烷基、烷氧基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、羰基、碳环和杂环、芳基、芳基烷基、芳基链烯基、芳基炔基、杂芳基和杂芳基烷基可被一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）选自以下基团的取代基取代：卤素、羟基、羧基、氨基、硝基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 酰氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 酰氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、芳氧基、烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 酰基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、饱和和不饱和的杂环基或杂芳基、亚甲基二氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 羟烷基、脲基、巯基、叠氮基、羰基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基)氨基、烷磺酰基、氨磺酰基、二烷基氨磺酰基和烷基亚磺酰基等。其中取代基本身也可被任意取代。

[0072] 除非另有说明，当被取代时，优选地，烷基、烷氧基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、羰基、碳环和杂环可被一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）选自以下基团的取代基取代：卤素、羟基、羧基、氨基、硝基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 酰氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 酰氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、芳氧基、烷硫基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、饱和和不饱和的杂环基或杂芳基。

[0073] 除非另有说明，当被取代时，芳基、芳基烷基、芳基链烯基、芳基炔基、杂芳基和杂芳基烷基可被一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）选自以下基团的取代基取代：卤素、亚甲基二氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)链烯基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 羟基烷基、硝基、氨基、脲基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 酰基氨基、羟基、巯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 酰氧基、叠氮基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、羰基、羧基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基)氨基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基或烷基亚磺酰基。

[0074] 应理解的是，本文各实施方案中，当取代基为杂环基、芳基或杂芳基时，该杂环基、芳基或杂芳基取代基的数量通常为 1 个。

[0075] 本文所用“芳基”是指芳基本身或是作为其它基团的一部分，指含有 6 到 14 个碳原子的单环、双环或三环芳族基团。

[0076] 有用的芳基包括 C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基，优选的是 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基。典型的 C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基包括苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基、萹基、联苯、亚联苯基和茱基。

[0077] 这里所指“碳环”包括环烷基和部分饱和的碳环基团。有用的环烷基是 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基。典型的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0078] 有用的饱和的或是部分饱和的碳环基团是上面所描述的环烷基和环烯基，例如环戊烯基、环庚烯基和环辛烯基。

[0079] 有用的卤素或卤素基团包括氟、氯、溴和碘。

[0080] 本文所用“芳基烷基”包括被任一上述 C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基。优选的芳基烷基是苄基、苯乙基或萘甲基。

[0081] 本文所用“芳基烯基”包括被任一上述 C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基。

[0082] 本文所用“芳基炔基”包括被任一上述 C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基。

[0083] 本文所用“芳氧基”包括被任一上述 C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基取代的氧基，其芳基可被任意取代。有用的芳氧基包括苯氧基和 4-甲基苯氧基。

[0084] 本文所用“芳基烷氧基”包括被任一上述芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基，其芳基可被任意取代。有用的芳基烷氧基包括苄氧基和苯基乙氧基。

[0085] 有用的卤代烷基包括被一个或多个氟、氯、溴或碘原子取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，优选 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1-二氟乙基、氯甲基、氯氟甲基和三氯甲基。

[0086] 有用的酰基氨基（酰氨基）是连接在氨基氮上的任何 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 酰基（烷酰基），例如乙酰氨基、氯乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基、戊酰氨基和己酰氨基，以及芳基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 酰基氨基，例如苯甲酰氨基和五氟苯甲酰氨基。有用的酰基包括 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 酰基，如乙酰基。

[0087] 有用的酰氧基是连接在氧（-O-）上的任何 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 酰基（烷酰基），例如甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、戊酰氧基和己酰氧基。

[0088] 本文所用杂环（杂环基）是指饱和或部分饱和的 3—7 员单环，或 7—10 员双环体系，它是由碳原子和从 O、N、S 中任选 1—4 个杂原子组成的，其中杂原子氮和硫都可以被任意氧化，氮也可以任意季铵化，并且包括双环体系中上述定义的任意杂环与苯环的融合。如果产生的化合物是稳定的话，那么杂环的碳原子或氮原子可被取代。

[0089] 有用的饱和或部分饱和杂环基团包括四氢呋喃基、吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、奎宁环基、吗啉基、异色满基、色满基、吡啶烷基、吡啶啉基、四氢异喹啉基、tetronoyl 和 tetramoyl，这些基团可被任意取代。

[0090] 本文所用“杂芳环”是指含有 5—14 个环原子，并且有 6 个，10 个或 14 个  $\pi$  电子在环体系上共用。而且所含环原子是碳原子和从氧、氮、硫中任选的 1—3 个杂原子。

[0091] 有用的杂芳基包括噻吩基（苯硫基）、苯并[d]异噻唑-3-基、苯并[b]噻吩基、萘并[2,3-b]噻吩基、噻蒎基、呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、色烯基、夹氧蒎基、噻吩恶基（phenoxanthiinylyl）、吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡啶基（包括但不限于 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基）、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、噌啉基、蝶啶基、呋唑基、 $\beta$ -呋啉基、菲啶基、吡啶基、萘嵌间二氮（杂）苯基、菲咯啉基、吩嗪基、异噻唑基、吩噻嗪基、异恶唑基、呋咱基、吩恶嗪基、1,4-二氢喹喔啉-2,3-二酮、7-氨基异香豆素、吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮、四氢化五员[c]吡啶-3-基、吡啶[1,5-a]嘧啶基、苯并异恶唑基如 1,2-苯并异恶唑-3-基、苯并咪唑基、2-羟吲哚基、噻重氮基和 2-氧代苯并咪唑基。当杂芳基在环中含有氮原子时，这样的氮原子可以呈 N-氧化物形式，例如吡啶基 N-氧化物、吡嗪基 N-氧化物和嘧啶基 N-氧化物。

[0092] 本文所用“杂芳氧基”包括被任一上述杂芳基取代的氧基，其中杂芳基上可有取代基。有用的杂芳氧基包括吡啶氧基、吡嗪氧基、吡咯氧基、吡啶氧基、咪唑氧基和苯硫基氧基。

[0093] 本文所用“杂芳基烷氧基”是指被任一上述杂芳基取代的任一上述  $C_1$ - $C_{10}$  烷氧基，其中杂芳基上可有取代基。

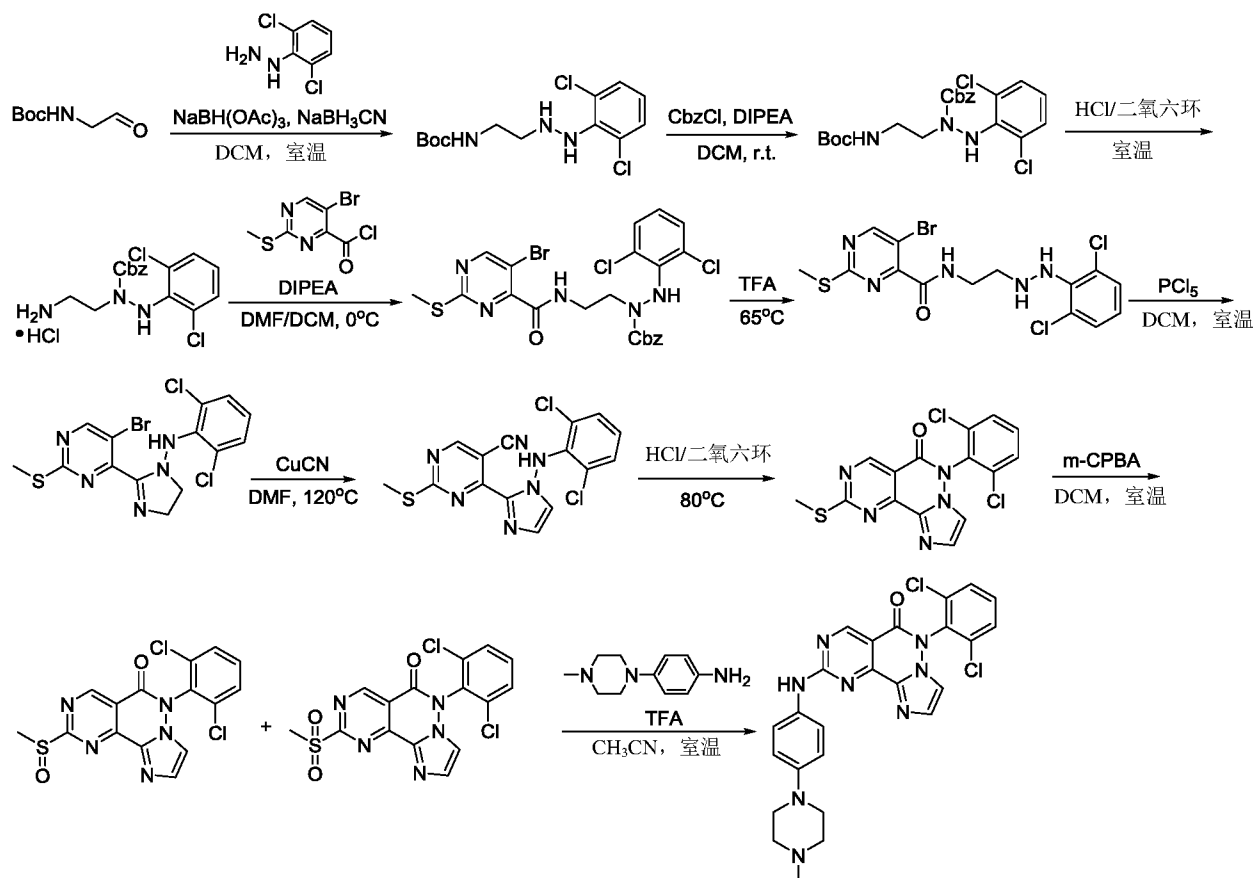
[0094] 一些本发明化合物可能作为立体异构体，包括旋光异构体存在。本发明包括所有立体异构体和这样的立体异构体的外消旋混合物，以及可以根据本领域技术人员众所周知的方法分离出来的单独的对映体。

[0095] 可药用盐的例子包括无机和有机酸盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐和草酸盐；以及与碱例如钠羟基、三(羟基甲基)氨基甲烷（TRIS，氨丁三醇）和 N-甲基葡糖胺形成的无机和有机碱盐。

[0096] 本发明化合物的前药的实施例包括含有羧酸的化合物的简单酯（例如依据本领域已知方法通过与 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 醇缩合而获得的酯）；含有羟基的化合物的酯（例如依据本领域已知方法通过与 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 羧酸、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 二酸或其酸酐例如琥珀酸酐和富马酸酐缩合而获得的酯）；含有氨基的化合物的亚胺（例如依据本领域已知方法通过与 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 醛或酮缩合而获得的亚胺）；含有氨基的化合物的氨基甲酸酯，例如 Leu 等人（*J.Med.Chem.*42:3623-3628 (1999)）和 Greenwald 等人（*J.Med.Chem.*42:3657-3667 (1999)）描述的那些酯；含有醇的化合物的醛缩醇或酮缩醇（例如依据本领域已知方法通过与氯甲基甲基醚或氯甲基乙基醚缩合而获得的那些缩醇）。

[0097] 本发明化合物可使用本领域技术人员已知的方法或本发明新方法制得。具体来说，具有式 I 的本发明化合物可如反应方案 1 中的反应实施例所示制得。N-叔丁氧羰基-2-氨基乙醛、2,6-二氯苯肼和三乙酰氧基硼氢化钠在二氯甲烷中在室温下反应，然后加入氰基硼氢化钠，在室温下继续反应，得到产物(2-(2-(2,6-二氯苯基)肼基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。该氨基甲酸叔丁酯、二异丙基乙胺和氯甲酸苄酯在二氯甲烷中，在室温下反应，得到产物 1-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)-2-(2,6-二氯苯基)肼甲酸苄酯。该肼甲酸苄酯溶于盐酸二氧六环溶液中，在室温下反应，得到产物 1-(2-氨基乙基)-2-(2,6-二氯苯基)肼甲酸苄酯盐酸盐。该肼甲酸苄酯盐酸盐、二异丙基乙胺和 5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酰氯的二氯甲烷溶液在 N,N-二甲基甲酰胺中，在 0℃下反应，得到产物 1-(2-(2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰氨基)乙基)-2-(2,6-二氯苯基)肼甲酸苄酯。该肼甲酸苄酯溶于三氟乙酸中加热反应，得到产物 2-甲硫基-5-溴-N-(2-(2-(2,6-二氯苯基)肼基)乙基)-嘧啶-4-甲酰胺。该甲酰胺和五氯化磷在二氯甲烷中，在室温下反应，得到产物 2-(2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-4,5-二氢-1H-咪唑-1-胺。该 4,5-二氢-1H-咪唑-1-胺和氰化亚铜在 N,N-二甲基甲酰胺中加热反应，得到产物 2-(2-甲硫基-5-氰基嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-1H-咪唑-1-胺。该 1H-咪唑-1-胺在盐酸二氧六环溶液中加热反应，得到产物 2-甲硫基-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。2-甲硫基-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮和间氯过氧苯甲酸在二氯甲烷中，在室温下反应，得到中间粗产物 2-甲亚磺酰基-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮和 2-甲磺酰基-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。该粗产物、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺和三氟乙酸在乙腈中，在室温下反应，得到目标化合物 6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。

## 反应方案 1

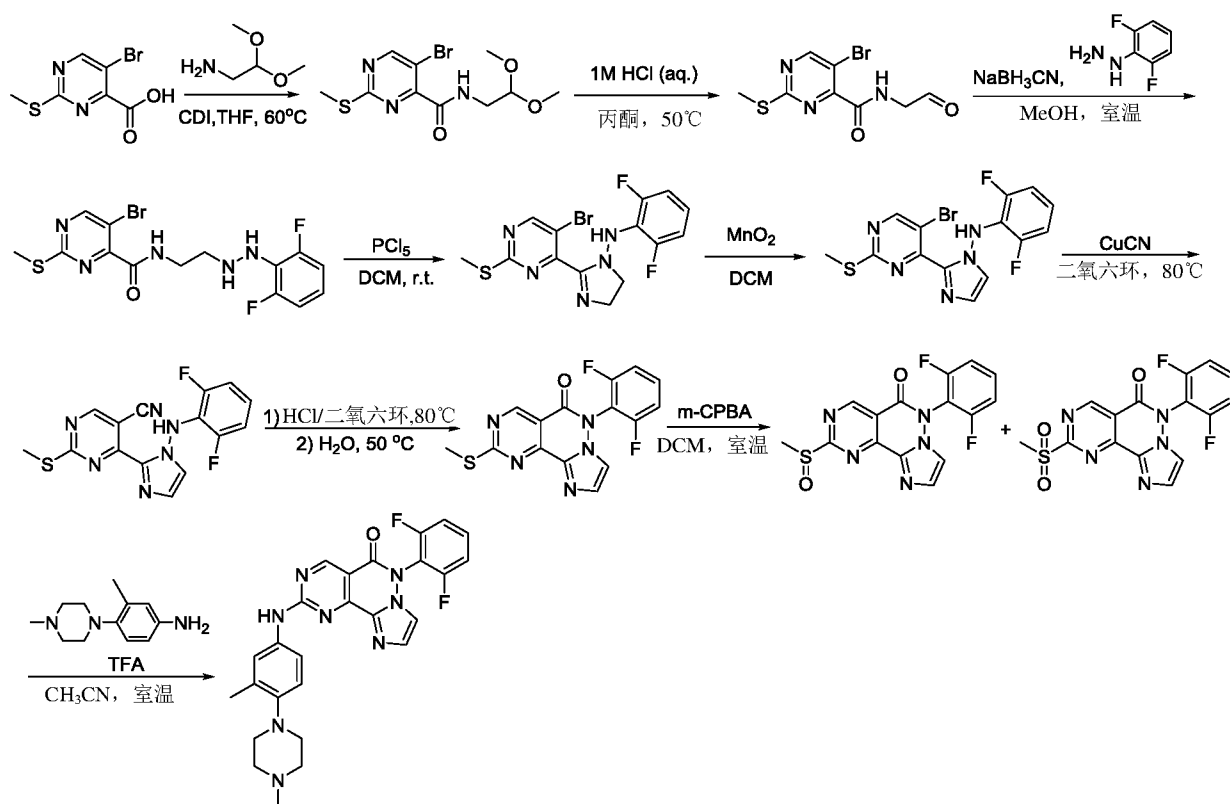


[0098] 其它相关化合物可用类似方法制得。例如，用(1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁基酯替代 N-叔丁氧羰基-2-氨基乙醛可制得目标化合物 6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-9-乙基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。用(3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯替代 N-叔丁氧羰基-2-氨基乙醛可制得目标化合物 6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-9-异丙基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。

[0099] 本发明化合物可如反应方案 2 中的反应实施例所示制得。2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酸和羰基二咪唑在四氢呋喃中加热反应，然后加入 2,2-二甲氧基乙基-1-胺在室温下反应，得到产物 N-(2,2-二甲氧基乙基)-2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰胺。N-(2,2-二甲氧基乙基)-2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰胺和稀盐酸在丙酮中加热反应，得到产物 N-(2-氧代乙基)-2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰胺。N-(2-氧代乙基)-2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰胺、2,6-二氟苯肼和醋酸在甲醇中室温反应，然后加入氰基硼氢化钠在室温下反应，得到产物 N-(2-(2-(2,6-二氟苯基)肼基)乙基)-2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰胺。N-(2-(2-(2,6-二氟苯基)肼基)乙基)-2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰胺和五氯化磷在无水二氯甲烷中在室温下反应，得到产物 N-(2,6-二氯苯基)-2-(2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-咪唑-1-胺。N-(2,6-二氯苯基)-2-(2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-咪唑-1-胺和二氧化锰在二氯甲烷中在室温下

反应, 得到产物 N-(2,6-二氟苯基)-2-(2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-胺。N-(2,6-二氟苯基)-2-(2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-胺和氰化亚铜在 1,4-二氧六环中加热反应, 得到产物 2-甲硫基-4-(1-((2,6-二氟苯基)氨基)-1H-咪唑并-2-基)嘧啶-5-甲腈。2-甲硫基-4-(1-((2,6-二氟苯基)氨基)-1H-咪唑并-2-基)嘧啶-5-甲腈和盐酸二氧六环溶液在加热下反应, 然后加入水, 加热反应, 得到产物 2-甲硫基-6-(2,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。2-甲硫基-6-(2,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮和间氯过氧苯甲酸在无水二氯甲烷中在室温下反应, 得到中间体粗产物, 该粗产物、3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺和三氟乙酸在乙腈中, 在室温下反应, 得到目标化合物 6-(2,6-二氟苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。

## 反应方案 2

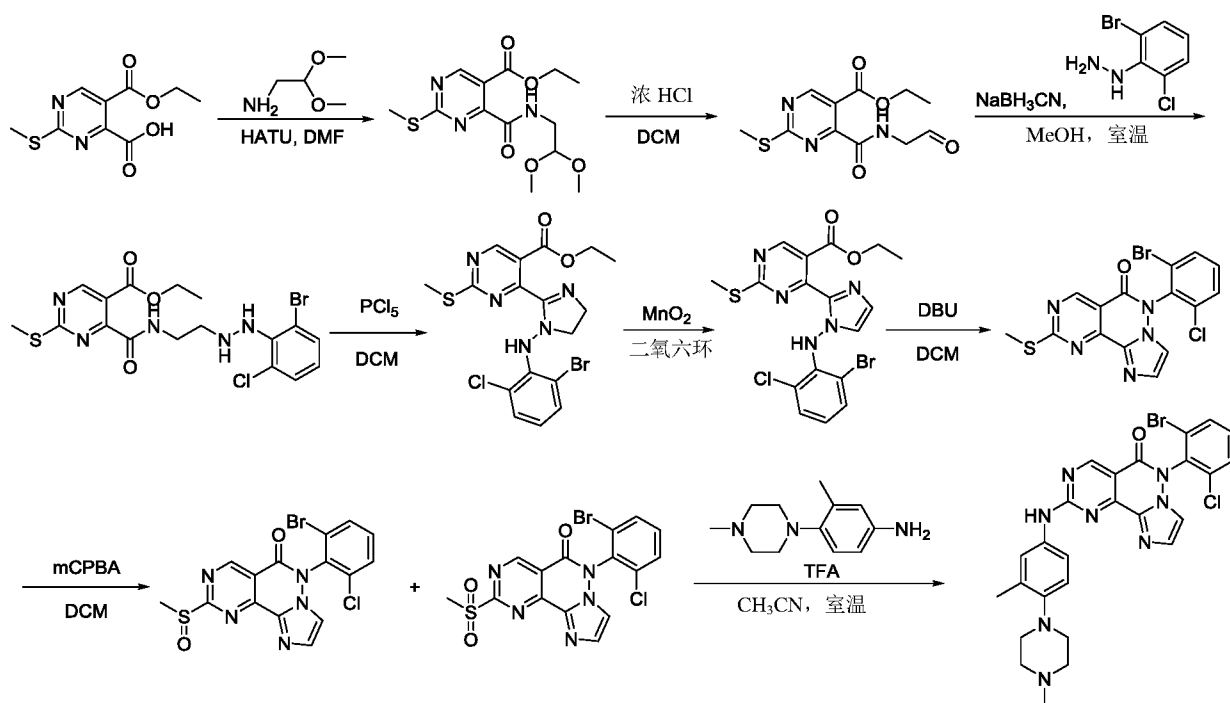


**[00100]** 其它相关化合物可用类似方法制得。例如, 用 2,6-二氯苯肼替代 2,6-二氟苯肼可制得目标化合物 6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。用 2-氯-6-氟苯肼替代 2,6-二氟苯肼可制得目标化合物 6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。用 2-氟-6-甲基苯肼替代 2,6-二氟苯肼可制得目标化合物 6-(2-氟-6-甲基苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。用 2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺替代 3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺可制得目标化合物 6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧

啉并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。用 4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺替代 3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺可制得目标化合物 6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。用 3-氯-4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)苯胺替代 3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺可制得目标化合物 6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。用 3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺替代 3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺可制得目标化合物 6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。

**[00101]** 本发明化合物可如反应方案 3 中的反应实施例所示制得。2-甲硫基-5-(乙氧羰基)嘧啶-4-甲酸和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯在 N,N-二甲基甲酰胺中在室温下反应，然后加入 2,2-二甲氧基乙烷-1-胺在室温下继续反应，得到产物 2-甲硫基-4-((2,2-二甲氧基乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-甲酸乙酯。2-甲硫基-4-((2,2-二甲氧基乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-甲酸乙酯和浓盐酸在二氯甲烷中加热反应，得到产物 2-甲硫基-4-((2-氧代乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-甲酸乙酯。2-甲硫基-4-((2-氧代乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-甲酸乙酯和 2-溴-6-氯苯肼在甲醇中在室温下反应，然后加入氰基硼氢化钠加热继续反应，得到产物 2-甲硫基-4-((2-(2-(2-溴-6-氯苯基)肼基)乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-甲酸乙酯。2-甲硫基-4-((2-(2-(2-溴-6-氯苯基)肼基)乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-甲酸乙酯和五氯化磷在二氯甲烷中在室温下反应，得到产物 2-甲硫基-4-(1-((2-溴-6-氯苯基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)嘧啶-5-甲酸乙酯。2-甲硫基-4-(1-((2-溴-6-氯苯基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)嘧啶-5-甲酸乙酯和二氧化锰在 1,4-二氧六环中加热反应，得到产物 2-甲硫基-4-(1-((2-溴-6-氯苯基)氨基)-1H-咪唑-2-基)嘧啶-5-甲酸乙酯。2-甲硫基-4-(1-((2-溴-6-氯苯基)氨基)-1H-咪唑-2-基)嘧啶-5-甲酸乙酯和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯在二氯甲烷中在 0℃下反应，得到产物 2-甲硫基-6-(2-溴-6-氯苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。2-甲硫基-6-(2-溴-6-氯苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮和间氯过氧苯甲酸在二氯甲烷中在室温下反应，得到中间体粗产物，该粗产物、3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺和三氟乙酸在乙腈中在室温下反应，得到目标化合物 6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。

### 反应方案 3

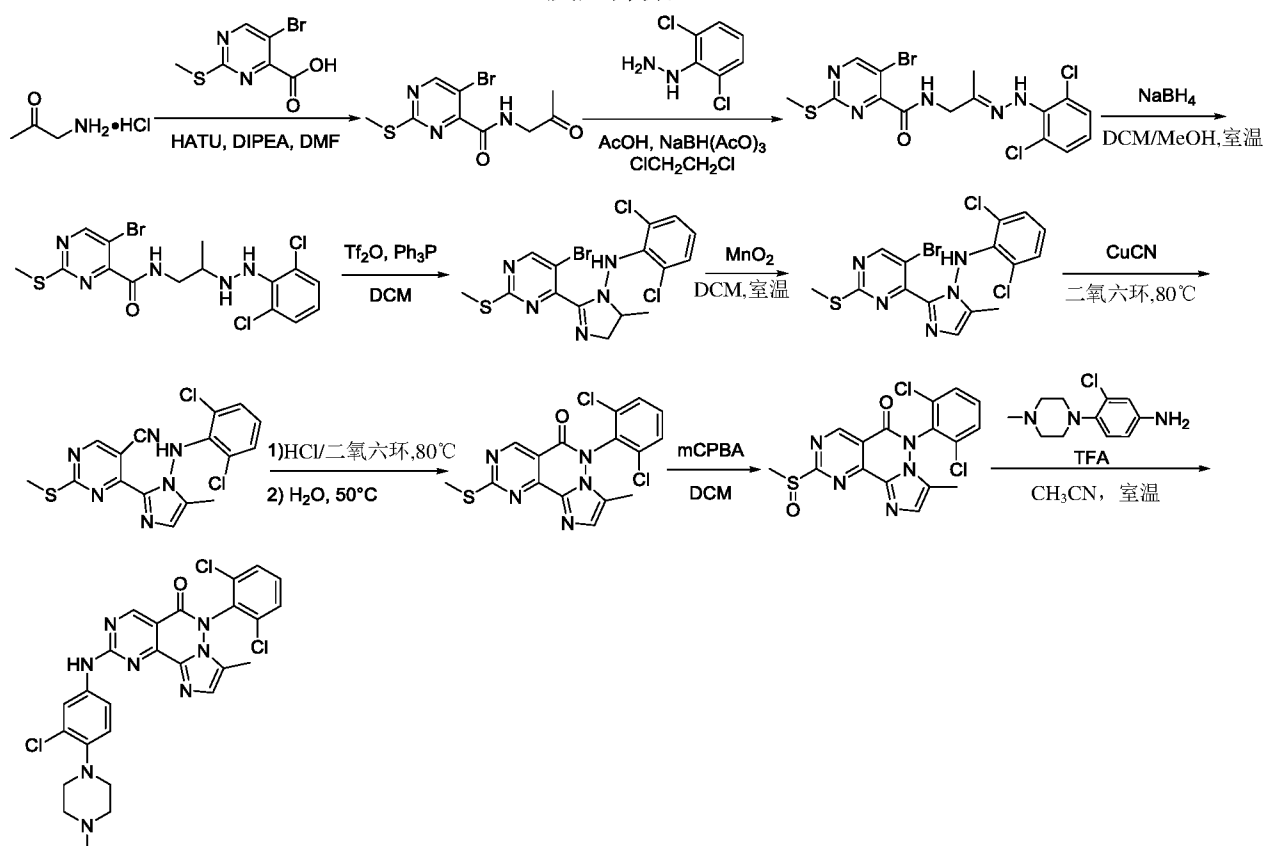


[00102] 其它相关化合物可用类似方法制得。例如，用 3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺替代 3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺可制得目标化合物 6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。用 3-氯-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯胺替代 3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺可制得目标化合物 6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。用 3-氟-5-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯胺替代 3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺可制得目标化合物 6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。

[00103] 本发明化合物可如反应方案 4 中的反应实施例所示制得。5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酸、N,N-二异丙基乙胺、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯和氨基丙酮盐酸盐在 N,N-二甲基甲酰胺中在室温下反应，得到产物 5-溴-2-(甲硫基)-N-(2-氧代丙基)嘧啶-4-甲酰胺。5-溴-2-(甲硫基)-N-(2-氧代丙基)嘧啶-4-甲酰胺、2,6-二氯苯肼盐酸盐、醋酸和醋酸硼氢化钠在 1,2-二氯乙烷中在室温下反应，得到产物 5-溴-N-(2-(2-(2,6-二氯苯基)肼基)丙基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酰胺。5-溴-N-(2-(2-(2,6-二氯苯基)肼基)丙基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酰胺和硼氢化钠在二氯甲烷和甲醇的混合溶剂中在室温下反应，得到产物 5-溴-N-(2-(2-(2,6-二氯苯基)肼基)丙基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酰胺。三氟甲磺酸酐和三苯基膦在二氯甲烷中在室温下反应，然后加入 5-溴-N-(2-(2-(2,6-二氯苯基)肼基)丙基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酰胺在 0℃ 下反应，得到粗产物 2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-胺。该粗产物和二氧化锰在二氯甲烷中在室温下反应，得到产物 2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-1H-

咪唑-1-胺。2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-胺和氰化亚铜在 1,4-二氧六环中加热反应，得到产物 4-(1-((2,6-二氯苯基)氨基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈。4-(1-((2,6-二氯苯基)氨基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈和盐酸二氧六环溶液加热反应，得到产物 6-(2,6-二氯苯基)-8-甲基-2-(甲硫基)咪唑[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。6-(2,6-二氯苯基)-8-甲基-2-(甲硫基)咪唑[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮和间氯过氧苯甲酸在二氯甲烷中在室温下反应，得到中间体粗产物，该粗产物、3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺和三氟乙酸在乙腈中加热反应，得到目标化合物 6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮。

#### 反应方案 4



[00104] 本发明的一个重要方面是发现了式 I（包括本文所述的式 II 和式 III 化合物）是激酶抑制剂，特别是 Wee1 激酶抑制剂。因此，这些化合物可用于治疗 Wee1 相关疾病。本文所述的“Wee1 相关疾病”是指 Wee1 介导的疾病，尤其是受益于 Wee1 激酶活性被抑制的疾病，例如癌症。

[00105] 因此，本发明包括给动物施用有效量的式 I、式 II 或式 III 化合物或其可药用盐或前药的治疗方法，该治疗方法可用于治疗 Wee1 相关疾病，例如癌症。可由本发明的方法或药物组合物治疗或预防的这类疾病包括但不限于肝癌、黑色素瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴白血病、慢性淋巴白血病、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、

乳腺癌、卵巢癌、肺癌、维尔姆斯瘤、子宫颈癌、睾丸癌、软组织肉瘤、原发性巨球蛋白血症、膀胱癌、慢性粒细胞白血病、原发性脑癌、恶性黑素瘤、小细胞肺癌、胃癌、结肠癌、恶性胰腺胰岛瘤、恶性类癌性癌症、绒毛膜癌、蕈样肉芽肿、头颈癌、骨原发性肉瘤、胰腺癌、急性粒细胞白血病、毛细胞白血病、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、泌尿生殖系统肿瘤病、甲状腺癌、食管癌、恶性高钙血症、子宫颈增生症、肾细胞癌、子宫内膜癌、真性红细胞增多症、特发性血小板增多症、肾上腺皮质癌、皮肤癌和前列腺癌。

[00106] 本发明也包括用于治疗或预防因 Wee1 活性异常而引起的其他疾病，例如神经病学或神经精神疾病或病症，例如抑郁症。

[00107] 在实施本发明治疗方法时，给有一种或多种这些症状的病人施用有效量的药物制剂。所述药物制剂含有有效治疗浓度的式 I、式 II 或式 III 化合物，被配制成用于口服、静脉注射、局部或外用给药的形式，用于治疗癌症和其他疾病。给药量是有效地改善或消除一个或多个病症的药量。对于特定疾病的治疗，有效量是足以改善或以某些方式减轻与疾病有关的症状的药量。这样的药量可作为单一剂量施用，或者可依据有效的治疗方案给药。给药量也许可治愈疾病，但是给药通常是为了改善疾病的症状。一般需要反复给药来实现所需的症状改善。

[00108] 因此，在另一个实施方案中，本发明提供了一种药用组合物，其中含有作为 Wee1 抑制剂的式 I、式 II 或式 III 化合物或其可药用盐与可药用载体。

[00109] 本发明另一个实施方案涉及能有效地治疗癌症的药用组合物，其中包含作为 Wee1 激酶抑制剂的式 I、式 II 或式 III 化合物，或其可药用盐或前药，与至少一种已知的抗癌药物或抗癌药物的可药用盐联合共用。特别是和其他与 DNA 损伤和修复机理有关的抗癌药物的联合共用，包括 PARP 抑制剂奥拉帕尼、Niraparib、Rucaparib、Talazoparib 和 PCT/CN2012/073362 实施例中所制备的任一种化合物（本文将其全部内容以引用的方式纳入本文）；HDAC 抑制剂伏立诺他、罗咪地辛、帕比司他和贝利司他；等等。以及和其他与细胞分裂检测点有关的抗癌药物的联合共用，包括 Chk1/2 抑制剂，CDK4/6 抑制剂如帕博西尼，ATM/ATR 抑制剂等等。其他可用于抗癌联合治疗的已知抗癌药物包括但不限于烷化剂例如白消安、马法兰、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、替莫唑胺、苯达莫司汀、顺铂、丝裂霉素 C、博来霉素和卡铂；拓扑异构酶 I 抑制剂例如喜树碱、伊立替康和托泊替康；拓扑异构酶 II 抑制剂例如阿霉素、表阿霉素、阿克拉霉素、米托蒽醌、甲基羟基玫瑰树碱和铭托泊普；RNA/DNA 抗代谢物例如 5-氮杂胞苷、吉西他滨、5-氟尿嘧啶和甲氨蝶呤；DNA 抗代谢物例如 5-氟-2'-去氧尿苷、氟达拉滨，奈拉滨、阿糖胞苷、普拉曲沙、培美曲塞、羟基脲和硫代鸟嘌呤；抗有丝分裂剂例如秋水仙碱、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇，伊沙匹隆、卡巴他赛和多西他赛；抗体例如单抗，帕尼单抗、耐措妥珠单抗、纳武单抗、派姆单抗、雷莫芦单抗、贝伐珠单

抗、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、西妥昔单抗、奥滨尤妥珠单抗、奥法木单抗、利妥昔单抗、阿仑单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、本妥昔单抗、达雷木单抗、埃罗妥珠单抗、T-DM1、Ofatumumab、Dinutuximab、Blinatumomab、易普利姆玛、阿瓦斯丁、赫赛汀和美罗华；激酶抑制剂例如伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、奥斯替尼、阿法替尼、赛立替尼、艾乐替尼、克唑替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、索拉非尼、瑞格非尼、维罗非尼、达拉非尼、阿柏西普、舒尼替尼、尼罗替尼、达沙替尼、博舒替尼、普拉替尼、依鲁替尼、卡博替尼、乐伐替尼、凡德他尼、曲美替尼、卡比替尼、阿昔替尼、替西罗莫司、Idelalisib、帕唑帕尼、特癌适和依维莫司。其他可用于抗癌组合治疗的已知抗癌药物包括他莫昔芬、来曲唑、氟维司群、米托胍腚、奥曲肽、视黄酸、砒霜、唑来膦酸、硼替佐米、卡非佐米、Ixazomib、维莫德吉、索尼德吉、狄诺塞麦、萨力多胺、来那度胺、Venetoclax、Aldesleukin（重组人白介素-2）和 Sipueucel-T（前列腺癌治疗疫苗）。

[00110] 在实施本发明的方法时，本发明化合物与至少一种已知的抗癌药物可作为单一的药用组合物一起给药。另外，本发明化合物也可与至少一种已知抗癌药分开给药。在一个实施方案，本发明化合物和至少一种已知的抗癌药差不多同时给药，即所有的药物同时施用或陆续施用，只要化合物在血液中同时达到治疗浓度即可。在另外一个实施方案，本发明的化合物和至少一种已知的抗癌药根据各自的剂量方案给药，只要化合物在血液中达到治疗浓度即可。

[00111] 本发明的另一个实施方案，是一种由所述化合物组成的能有效的抑制肿瘤的，作为 Wee1 抑制剂的生物耦合物。这个能抑制肿瘤的生物耦合物由所述化合物与至少一种已知的有医疗作用的抗体，如赫赛汀或美罗华，或生长素，如 DGF 或 NGF，或细胞激素，如白细胞介素 2 或 4，或任意能与细胞表面结合的分子组成。该抗体与其他分子能把所述化合物递送到其靶点，使之成为有效的抗癌药物。此生物耦合物也可以提高有医疗作用的抗体，如赫赛汀或美罗华的抗癌效果。

[00112] 本发明的另一实施例涉及一种能有效的抑制肿瘤的药用组合物，包含式 I、式 II 或式 III 所示的 Wee1 抑制剂，或其可用药盐或前药，与放射疗法联合治疗。在此实施例，本发明化合物与放射治疗可在相同时间或不同时间给药。

[00113] 本发明的另一实施例涉及一种能有效的用于癌症手术后治疗的药用组合物，包含式 I、式 II 或式 III 所示的 Wee1 抑制剂，或其可用药盐或前药。本发明还涉及用手术切除肿瘤，然后用本发明的药用组合物治疗该哺乳动物的癌症的治疗方法。

[00114] 本发明的药用组合物包括所有本发明化合物的含有量能有效地实现其预期目标的药品制剂。虽然每个人的需求各不相同，本领域技术人员可确定药品制剂中每个部分的最佳剂量。一般情况下，所述化合物，或其可用药盐，对哺乳动物每天口服给药，药量按照约 0.0025 到 50 毫克/公斤体重。但最好是每公斤口服给药约 0.01 到 10 毫克/公

斤。如果也施用一个已知的抗癌药物，其剂量应可有效地实现其预期的目的。这些已知的抗癌药物的最佳剂量是本领域技术人员所熟知的。

[00115] 单位口服剂量可以包括约 0.01 到 50 毫克，最好是约 0.1 到 10 毫克的本发明化合物。单位剂量可给予一次或多次，每天为一片或多片，每片含有约 0.1 到 50 毫克，合宜地约 0.25 到 10 毫克的本发明化合物或其溶剂化物。

[00116] 在外用制剂中，本发明化合物的浓度可以是每克载体约 0.01 到 100 毫克。

[00117] 本发明化合物可作为未加工药品给药。本发明化合物也可以作为含有可药用载体（包括辅料和助剂）的一个合适的药物制剂的一部分给药。这些可药用载体有利于把化合物加工成可药用的药物制剂。优选的药物制剂，特别是那些口服的和优选的给药方式类型，如片剂，锭剂和胶囊，以及适合于注射或口服的溶液，包含约 0.01% 到 99%，最好从约 0.25% 到 75% 的活性化合物以及辅料。

[00118] 本发明的范围也包括本发明化合物的无毒性可药用盐。酸加成盐由混合一个无毒性可药用酸溶液和本发明的化合物溶液而形成。所述酸例如盐酸，富马酸，马来酸，琥珀酸，乙酸，柠檬酸，酒石酸，碳酸，磷酸，草酸等。碱加成盐由混合一个无毒性可药用碱溶液和本发明的化合物溶液而形成。所述碱例如氢氧化钠，氢氧化钾，氢胆碱，碳酸钠，三羟甲基氨基甲烷，N-甲基-葡萄糖胺等。

[00119] 本发明的药物制剂可以给予任何哺乳动物，只要他们能获得本发明化合物的治疗效果。在这些哺乳动物中最为重要的是人类和兽医动物，虽然本发明不打算如此受限。

[00120] 本发明的药物制剂可通过任何途径给药以达到其预期目的。例如，可以通过肠外，皮下，静脉，肌肉，腹腔内，透皮，口腔，鞘内，颅内，鼻腔或外用途途径给药。作为替代或并行地，可以通过口服给药。药的剂量将根据病人的年龄，健康与体重，并行治疗的种类，治疗的频率，以及所需治疗效益来决定。

[00121] 本发明的药物制剂可用已知的方式制造。例如，由传统的混合，制粒，制锭，溶解，或冷冻干燥过程制造。制造口服制剂时，可结合固体辅料和活性化合物，选择性研磨混合物。如果需要或必要时加入适量助剂后，加工颗粒混合物，获得片剂或锭剂芯。

[00122] 合适的辅料特别是填料，例如糖类如乳糖或蔗糖，甘露醇或山梨醇；纤维素制剂和/或钙磷酸盐，例如磷酸三钙或磷酸氢钙；以及粘结剂，例如淀粉糊，包括玉米淀粉，小麦淀粉，大米淀粉，马铃薯淀粉，明胶，黄芪胶，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，和/或聚乙烯吡咯烷酮。如果需要，可增加崩解剂，比如上面提到的淀粉，以及羧甲基淀粉，交联聚乙烯吡咯烷酮，琼脂，或褐藻酸或其盐，如海藻酸钠。辅助剂特别是流动调节剂和润滑剂，例如，硅石，滑石，硬脂酸或其盐，如硬脂酸

镁或硬脂酸钙，和/或聚乙二醇。如果需要，可以给锭剂核芯提供可以抵抗胃液的合适包衣。为此，可以应用浓缩糖类溶液。这个溶液可以含有阿拉伯树胶，滑石，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇和/或二氧化钛，漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了制备耐胃液的包衣，可使用适当的纤维素溶液，例如醋酸纤维素邻苯二甲酸或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸。可向药片或锭剂核芯的包衣加入染料或色素。例如，用于识别或为了表征活性成分剂量的组合。

**[00123]** 其他可口服的药物制剂包括明胶制成的压接式胶囊，以及用明胶和甘油或山梨醇等增塑剂制成的密封软胶囊。该压接式胶囊可含有颗粒形式的活性化合物，与填料例如乳糖；粘结剂例如淀粉；和/或润滑剂例如滑石粉或硬脂酸镁，以及稳定剂混合而成。在软胶囊，活性化合物最好是溶解或悬浮在适当的液体例如油脂或液体石蜡中，其中可加入稳定剂。

**[00124]** 合适于肠外给药的制剂包括活性化合物的水溶液，如水溶性盐的溶液和碱性溶液。此外，可施用适当的活性化合物的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或载体包括油脂例如香油，合成脂肪酸酯例如油酸乙酯或甘油三酯或聚乙二醇 400，或氢化蓖麻油，或环糊精。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液黏度的物质，例如羧甲基纤维素钠，山梨醇，和/或葡聚糖。也可以含有悬浮稳定剂。

**[00125]** 按照本发明的一个方面，本发明的化合物采用外用和肠外配方，并用于治疗皮肤癌。

**[00126]** 本发明的外用制剂可通过优选合适的载体来制成油剂，霜剂，乳液剂，药膏等。合适的载体包括植物或矿物油，白矿油（白软石蜡），支链脂肪或油脂，动物脂肪和高分子醇（大于  $C_{12}$ ）。优选的载体是活性成分能溶解在其中的那些载体。也可包括乳化剂，稳定剂，保湿剂和抗氧化剂，以及如果需要的话，给予颜色或香味的试剂。此外，这些外用制剂可包含透皮渗透增强剂。这种增强剂的例子可参见美国专利号 3,989,816 和 4,444,762。

**[00127]** 霜剂优选矿物油，自乳化蜂蜡和水的混合物配制，与溶解于少量油例如杏仁油的活性成分混合而成。一个典型的霜剂例子包括约 40 份水，20 份蜂蜡，40 份矿物油和 1 份杏仁油。

**[00128]** 药膏可以这样配制，将含有活性成分的植物油例如杏仁油和温热的软石蜡混合，然后使该混合物冷却。一个典型的药膏例子包括约 30%重量的杏仁油和 70%重量的白软石蜡。

**[00129]** 本发明也涉及应用本发明的化合物制备治疗对抑制 Wee1 活性有效果的临床病症的药物。这些药物可包括上述药用组合物。

[00130] 下列实施例是举例说明，而不是限制本发明的方法和制剂。其他对于本领域技术人员来说是显而易见的，和在临床治疗中通常会遇到的对各种条件和参数的适当修改和改进，都在本发明的精神和范围内。

## 实施例

### 一般性说明

所用试剂均是商品品质，溶剂均按照标准方法干燥纯化。使用电喷雾的单四级杆质谱仪（平台 II，安捷伦 6110）分析质谱样品。使用 Brücker Ascend 400 核磁仪在 400 MHz 记录  $^1\text{H}$  NMR 光谱，化学位移记录为以 TMS 作为内标（0.00ppm）从低场始以 ppm 为单位，耦合常数  $J$  值以 Hz 为单位。

### 实施例 1

#### 6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮

a) (2-(2-(2,6-二氯苯基)肼基)乙基)氨基甲酸叔丁酯：将 N-叔丁氧羰基-2-氨基乙醛（15.5 g, 97.4 mmol）溶于二氯甲烷（300 mL）中，依次加入 2,6-二氯苯肼（15.7 g, 88.7 mmol）和三乙酰氧基硼氢化钠（37 g, 174.5 mmol）。反应液在室温下搅拌反应过夜后，继续加入氰基硼氢化钠（11 g, 175 mmol），加入完毕后，反应液在室温下搅拌反应 3 h。碳酸氢钠水溶液（300 mL）加入到反应体系中，分出有机相，水相用二氯甲烷（150 mL  $\times$  2）萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产物。柱层析分离纯化（硅胶，石油醚:乙酸乙酯 = 6:1 为洗脱剂）得到目标化合物（12.5 g, 44%收率，黄色固体）。LC-MS (ESI):  $m/z$  ( $M+H$ ) $^+$  320.72。

b) 1-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)-2-(2,6-二氯苯基)肼甲酸苄酯：将(2-(2-(2,6-二氯苯基)肼基)乙基)氨基甲酸叔丁酯（10 g, 31.2 mmol）溶于二氯甲烷（100 mL）中，依次加入二异丙基乙胺（16.5 mL, 93.6 mmol）和氯甲酸苄酯（5.8 mL, 40.5 mmol）。反应液在室温下搅拌 2 h 后，将碳酸氢钠水溶液（100 mL）加入到反应体系中，分出有机相，水相用二氯甲烷（50 mL  $\times$  2）萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产物。柱层析分离纯化（硅胶，石油醚:乙酸乙酯 = 8:1 为洗脱剂），得到目标化合物（13.8 g, 97%收率，黄色固体）。LC-MS (ESI): ( $M+H$ ) $^+$  454.30。

c) 1-(2-氨基乙基)-2-(2,6-二氯苯基)肼甲酸苄酯盐酸盐：将 1-(2-(叔丁氧羰基氨基)乙基)-2-(2,6-二氯苯基)肼甲酸苄酯（13.8 g, 30.4 mmol）溶于盐酸二氧六环溶液（4 N，

130 mL) 中。反应混合物在室温下搅拌反应 3 h 后, 减压除去溶剂, 得到目标化合物 (11.8 g, 100% 收率, 黄色固体)。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 353.98。

d) 1-(2-(2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰氨基)乙基)-2-(2,6-二氯苯基)胍甲酸苄酯: 将 1-(2-氨基乙基)-2-(2,6-二氯苯基)胍甲酸苄酯盐酸盐 (10.5 g, 26.9 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (13 mL, 134.5 mmol)。将反应混合物冷却至 0℃ 后, 慢慢滴加 5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酰氯 (6 g, 22.4 mmol) 的二氯甲烷 (80 mL) 溶液, 滴加完毕后, 反应液在 0℃ 下搅拌反应 45 min 后, 将饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 加入到反应体系中, 分出有机相, 水相用二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产物。柱层析分离纯化 (硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯 = 4:1 为洗脱剂), 得到目标化合物 (10.2 g, 77.7% 收率, 黄色固体)。LC-MS (ESI): (M+H)<sup>+</sup> 584.34。

e) 2-甲硫基-5-溴-N-(2-(2-(2,6-二氯苯基)胍基)乙基)-嘧啶-4-甲酰胺: 将 1-(2-(2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰氨基)乙基)-2-(2,6-二氯苯基)胍甲酸苄酯 (10.2 g, 17.4 mmol) 溶于三氟乙酸 (110 mL) 中, 反应混合物在 65℃ 下搅拌反应 2 h 后, 减压浓缩, 加入二氯甲烷 (200 mL) 溶解后, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL), 分出有机相, 水相用二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产物。柱层析分离纯化 (硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯 = 4:1 为洗脱剂) 得到目标化合物 (6.1 g, 77.6% 收率, 黄色固体)。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 450.47。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.24 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 5.84 (br s, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 2.99 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H)。

f) 2-(2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-4,5-二氢-1H-咪唑-1-胺的制备: 将 2-甲硫基-5-溴-N-(2-(2-(2,6-二氯苯基)胍基)乙基)-嘧啶-4-甲酰胺 (1 g, 2.21 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 反应液冷却至 0℃ 后, 慢慢加入五氯化磷 (922 mg, 4.43 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 h 后, 冷却至 0℃, 慢慢加入到甲醇 (50 mL) 中。在 0℃ 下搅拌 15 min 后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL), 分出有机相, 水相用二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产物。柱层析分离纯化 (硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1 为洗脱剂) 得到目标化合物 (550 mg, 57.3% 收率, 黄色固体)。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 432.05。

g) 2-(2-甲硫基-5-氰基嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-1H-咪唑-1-胺的制备: 将 2-(2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-4,5-二氢-1H-咪唑-1-胺 (300 mg, 0.69 mmol) 和氰化亚铜 ((123 mg, 1.38 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 反应液在 120℃ 下搅拌反应 3 h 后, 冷却至室温。加入氨水 (30 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL), 分出有机

相，水相用乙酸乙酯（50 mL ×2）萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产物。柱层析分离纯化（硅胶，二氯甲烷:甲醇 = 10:1 为洗脱剂）得到目标化合物（150 mg，57.5%收率，黄色固体）。LC-MS(ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 377.10。

h) 2-甲硫基-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮的制备：将 2-(2-甲硫基-5-氰基嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-1H-咪唑-1-胺（50 mg，0.13 mmol）加入到盐酸二氧六环溶液（4 N，10 mL）中，反应液在 80℃ 下搅拌反应 2 d 后，冷却至室温，减压浓缩除去有机溶剂，加入碳酸氢钠水溶液（10 mL）和乙酸乙酯（10 mL），分出有机相，水相用乙酸乙酯（5 mL ×2）萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产物。柱层析分离纯化（硅胶，二氯甲烷:甲醇 = 10:1 为洗脱剂）得到目标化合物（30 mg，59.9%收率，黄色固体）。LC-MS(ESI): $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 378.30。

i) 2-甲磺酰基-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮的制备：将 2-甲硫基-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮（30 毫克，0.079 毫摩尔）溶于二氯甲烷（3 毫升）中，加入间氯过氧苯甲酸（85%，18 毫克，0.089 毫摩尔）。反应液在室温下搅拌反应 2 小时后，减压浓缩得到粗产物直接用于下步反应。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 410.08。

j) 6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮的制备：将 2-甲磺酰基-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮（32.4 mg，0.079 mmol）和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺（23 mg，0.12 mmol）溶于乙腈（3 mL）中，加入三氟乙酸（0.05 mL）。反应液在室温下搅拌反应过夜后，减压除去有机溶剂得到粗产品。用制备液相色谱（C18 柱，0-100%乙腈/水为流动相）分离纯化，得到目标化合物（7 mg，17.1%收率，黄色固体）。

## 实施例 2

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮

a) N-(2,2-二甲氧基乙基)-2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰胺的制备：在室温下，向 2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酸（40.0 g，160.6 mmol）的四氢呋喃（200 mL）溶液中加入羰基二咪唑（33.8 g，208.8 mmol）。置换氮气后，该反应液在 60℃ 下搅拌反应 2 h 后，降温到 0℃ 下。将 2,2-二甲氧基乙基-1-胺（22.0 g，208.8 mmol）慢慢加入，置换氮气后，该反应液在室温下搅拌反应过夜。加入水（100 mL），在室温下搅拌 30 min 后过滤，滤饼用乙醚

洗涤两次，减压干燥得到目标化合物（43.0 g，80%收率，黄色固体）。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 336.21。

b) N-(2-氧代乙基)-2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰胺的制备：在室温下，将 N-(2,2-二甲氧基乙基)-2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰胺（15.0 g，44.7 mmol）和稀盐酸（1M，100 mL）加入到丙酮（100 mL）中，置换氮气 1 次。反应混合物在 50℃ 下搅拌反应 4 h 后，冷却至室温。减压浓缩除去有机溶剂得到目标产物（10.6 g，81%收率，白色固体）。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 289.92。

c) N-(2-(2-(2,6-二氟苯基)肼基)乙基)-2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰胺的制备：在室温下，将 N-(2-氧代乙基)-2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰胺（8 g，27.7 mmol），2,6-二氟苯肼（4.8 g，33.2 mmol）和醋酸（7 mL）依次加入到甲醇（200 mL）中。反应混合物在室温下搅拌反应 1 h 后，将氰基硼氢化钠（1.8 g，27.7 mmol）缓慢加入。反应混合物在室温下搅拌反应 1 h 后减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。将粗品溶于二氯甲烷（50 mL）中，加入碳酸氢钠饱和水溶液（100 mL）分液萃取，水相用二氯甲烷（50 mL×2）萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩除去有机溶剂得到粗产物。经柱层析分离纯化（硅胶，石油醚:乙酸乙酯 = 1:1）得到目标产物（13.1 g，90%收率，黄色固体）。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 418.06。

d) N-(2,6-二氟苯基)-2-(2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-咪唑-1-胺的制备：在室温下，将 N-(2-(2-(2,6-二氟苯基)肼基)乙基)-2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-甲酰胺（6.0 g，14.4 mmol）溶于无水二氯甲烷（200 mL）中，分批加入五氯化磷（9.0 g，43.2 mmol）。反应混合物在室温下搅拌反应 4 h 后，将反应液缓慢加入到冰甲醇（100 mL）和碳酸氢钠固体（10 g）的混合溶液中，搅拌 10 min 后过滤，滤液旋干得到粗产物，直接用于下一步反应。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 400.06。

e) N-(2,6-二氟苯基)-2-(2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-胺的制备：在室温下，将 N-(2,6-二氟苯基)-2-(2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-基)-4,5-二氢-1H-咪唑-1-胺（上一步粗品）和二氧化锰（6.5 g，72.0 mmol）加入到二氯甲烷（200 mL）中。反应混合物在室温下搅拌反应 20 h 后，过滤除去二氧化锰，减压浓缩除去有机溶剂得到粗产物。经柱层析分离纯化（硅胶，石油醚:乙酸乙酯 = 1:1）得到目标化合物（2.5 g，44%收率（两步），红色油状物）。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 398.06。

f) 2-甲硫基-4-(1-((2,6-二氟苯基)氨基)-1H-咪唑并-2-基)嘧啶-5-甲腈的制备：在室温下，将 N-(2,6-二氟苯基)-2-(2-甲硫基-5-溴嘧啶-4-基)-1H-咪唑-1-胺（4.5 g，11.4 mmol）和氰化亚铜（2.1 g，27.8 mmol）加入到 1,4-二氧六环（30 mL）中。反应混合物在 80℃ 下搅拌反应 20 h 后，冷却至室温。将反应液倒入水（100 mL）中，用乙酸乙酯（50 mL×3）萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。

经柱层析分离纯化（硅胶，石油醚:乙酸乙酯 = 1:1）得到目标产物（2.0 g，50%收率，黄色固体）。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 345.00。

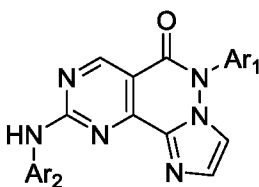
g) 2-甲硫基-6-(2,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮的制备：在室温下，将 2-甲硫基-4-(1-((2,6-二氟苯基)氨基)-1H-咪唑并-2-基)嘧啶-5-甲腈（2.0 g，5.8 mmol）加入到盐酸二氧六环溶液（4M，20 mL）中。反应混合物在 80℃下搅拌反应 15 h 后，降至 50℃，加入水（10 mL）。反应混合物在 50℃下搅拌反应 2 h 后，冷却至室温。减压浓缩除去有机溶剂，加入乙酸乙酯（50 mL）和饱和碳酸氢钠水溶液（20 mL）分液萃取，水相用乙酸乙酯（15 mL×2）萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压除去有机溶剂得到目标产物（1.5 g，74%收率，黄色固体）。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 346.00。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.36 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.01 – 6.98 (m, 1H), 2.77 (s, 3H)。

h) 6-(2,6-二氟苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮的制备：将 2-甲硫基-6-(2,6-二氟苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮（80 mg，0.22 mmol）溶于无水二氯甲烷（3 mL）中。在 0℃下，将间氯过氧苯甲酸（58 mg，0.33 mmol）加入到反应体系中，加入完毕后，将反应液温度升至室温，在室温下搅拌反应 1 h 后，减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。将该粗产品溶于乙腈（5 mL）中，将 3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺（67 mg，0.33 mmol）和三氟乙酸（2 滴）加入到反应体系中。将反应液升至室温并在室温下搅拌反应 1 h 后，用饱和碳酸氢钠水溶液将反应液 pH 值调至 7-8。加入二氯甲烷（50 mL）和水（30 mL）分液，水相用二氯甲烷（30 mL×2）萃取，合并有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。用制备液相色谱（C18 柱，0-100%乙腈/水为流动相）分离纯化得到目标化合物（57 mg，51.8%收率，黄色固体）。

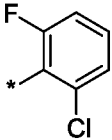
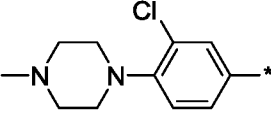
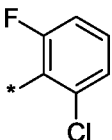
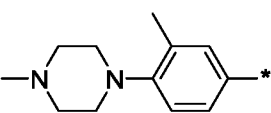
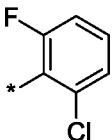
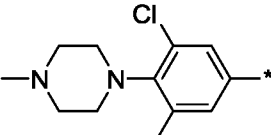
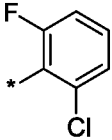
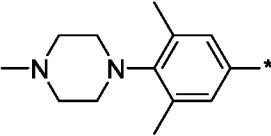
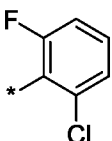
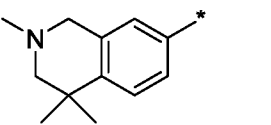
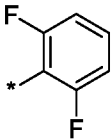
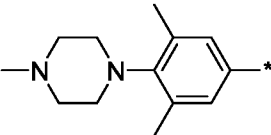
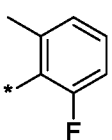
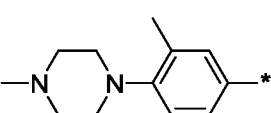
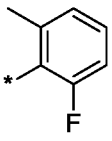
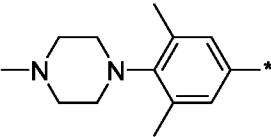
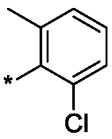
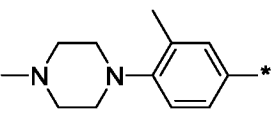
应用类似于所描述的实施例 2 的合成方法制得下述实施例 3—25 的化合物，起始原料为 5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酸、2,2-二甲氧基乙基-1-胺、2,6-二取代苯肼、氰化亚铜和相应的取代苯胺或取代四氢异喹啉胺。

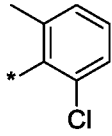
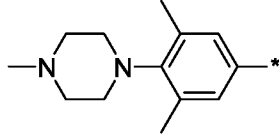
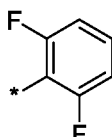
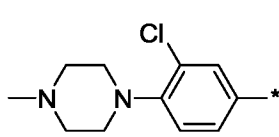
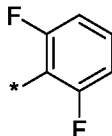
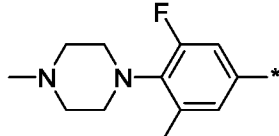
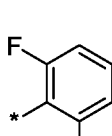
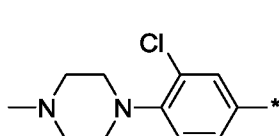
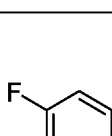
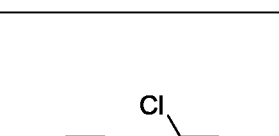
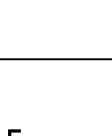
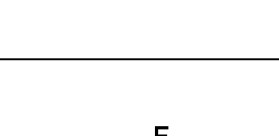
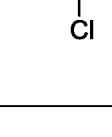
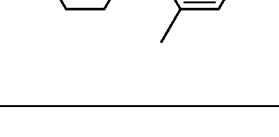
应用类似于所描述的实施例 2 h 的合成方法制得首先制得下述实施例 26 的中间体，起始原料为 2-甲硫基-6-(2,6-二氯苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮和 4-(4-氨基-2-甲基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。该中间体和盐酸二氧六环在室温下反应，脱保护得到实施例 26 的目标化合物。

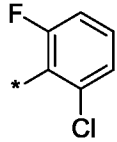
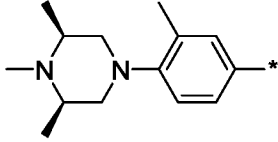
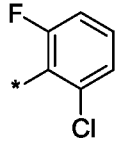
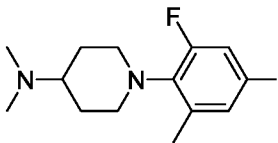
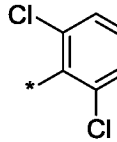
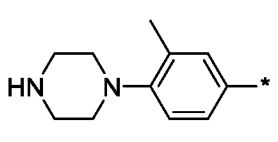
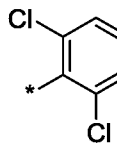
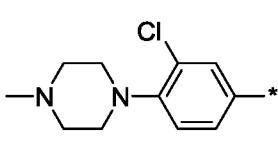
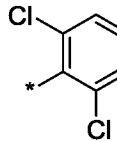
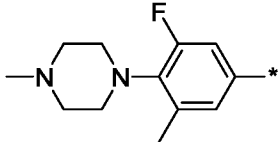
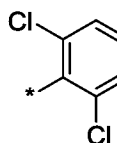
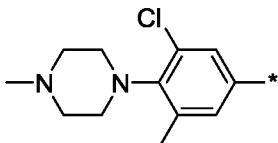
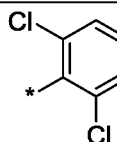
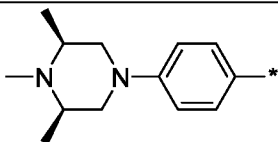
应用类似于所描述的实施例 2 的合成方法制得下述实施例 27—45 的化合物，起始原料为 5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酸、2,2-二甲氧基乙基-1-胺、2,6-二取代苯肼、氰化亚铜和相应的取代苯胺或取代四氢异喹啉胺。

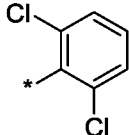
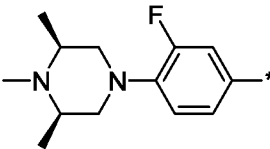
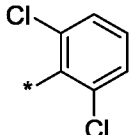
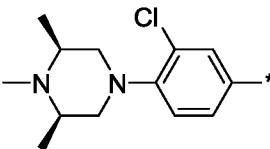
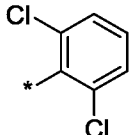
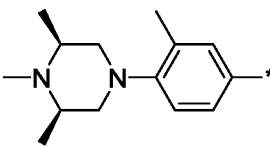
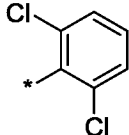
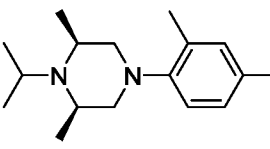
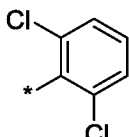
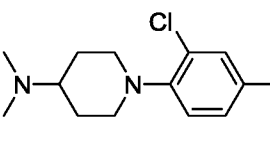
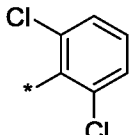
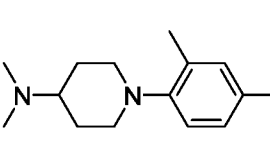


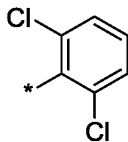
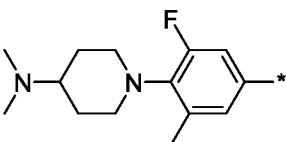
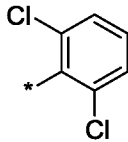
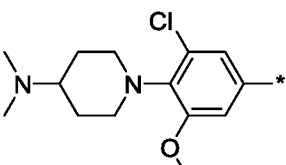
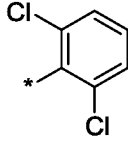
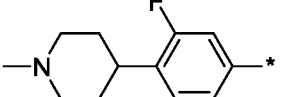
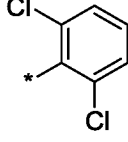
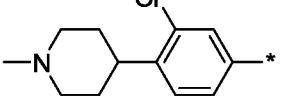
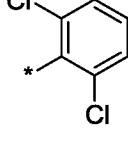
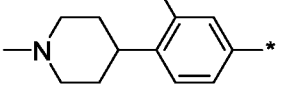
| 实施例 | Ar <sub>1</sub> | Ar <sub>2</sub> | LC-MS (ESI)               | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-----------------|-----------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   |                 |                 | (M+H) <sup>+</sup> 521.48 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.54 (brs, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.91–7.80 (m, 3H), 7.79–7.75 (m, 1H), 7.63–7.55 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 21.4 Hz, 2H), 7.02–6.93 (m, 2H), 3.16–3.09 (m, 4H), 2.46 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H).                                                                     |
| 2   |                 |                 | (M+H) <sup>+</sup> 503.24 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.56 (brs, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.00 – 7.79 (m, 2H), 7.76 – 7.63 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.89 – 2.82 (m, 4H), 2.59 – 2.51 (m, 4H), 2.30 – 2.24 (m, 6H).                                                          |
| 3   |                 |                 | (M+H) <sup>+</sup> 535.41 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.34 (s, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 9.3, 6.7 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 3.09 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 2.98 – 2.80 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). |
| 4   |                 |                 | (M+H) <sup>+</sup> 549.30 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.35 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.45 – 7.43 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 3.30 – 3.19 (m, 4H), 2.78 – 2.67 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.38 (s, 6H).                                                        |
| 5   |                 |                 | M.W. 555.85               | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 6   |                 |                 | M.W. 569.88               | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 7   |                 |                 | (M+H) <sup>+</sup> 505.49 | MeOD: δ 9.21 (s, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 3.46 – 3.32 (m, 4H), 3.27 – 3.15 (m, 4H), 2.80 (s, 3H).                                                                                    |

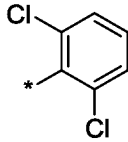
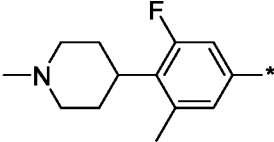
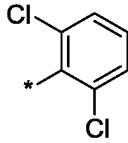
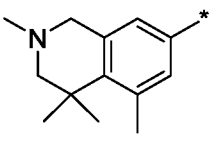
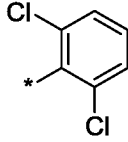
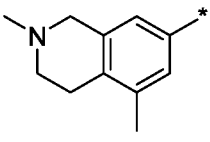
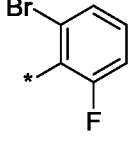
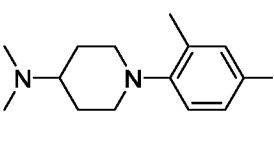
|    |                                                                                     |                                                                                     |                           |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8  |    |    | M.W. 539.40               | —                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 9  |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 519.23 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.32 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.63–7.58 (m, 1H), 7.56–7.37 (m, 4H), 7.35–7.30 (m, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.63–3.45 (m, 2H), 3.11–3.05 (m, 4H), 2.94–2.88 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).   |
| 10 |    |    | M.W. 553.42               | —                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 11 |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 533.22 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.58 (brs, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.86–7.80 (m, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.60–7.32 (m, 4H), 3.12–3.07 (m, 4H), 2.72–2.63 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 6H).                                  |
| 12 |   |   | (M+H) <sup>+</sup> 504.21 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.32 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65–7.59 (m, 1H), 7.56–7.47 (m, 2H), 7.46–7.30 (m, 4H), 6.85 (s, 1H), 4.02 (brs, 2H), 2.92–2.70 (m, 5H), 1.44 (s, 6H).                                                                           |
| 13 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 517.21 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.56 (brs, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.89–7.83 (m, 1H), 7.65–7.43 (m, 6H), 3.06–3.01 (m, 4H), 2.49–2.46 (m, 4H), 2.32–2.26 (m, 9H).                                                                                               |
| 14 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 499.14 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.34 (s, 1H), 7.77–7.70 (m, 1H), 7.54–7.51 (m, 1H), 7.47–7.41 (m, 2H), 7.30–7.27 (m, 1H), 7.22–7.18 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.83–6.80 (m, 1H), 3.25–2.89 (m, 8H), 2.68 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). |
| 15 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 513.30 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.35 (s, 1H), 7.76–7.68 (m, 1H), 7.55–7.50 (m, 1H), 7.44–7.41 (m, 1H), 7.34–7.27 (m, 2H), 7.22–7.18 (m, 1H), 6.82–6.81 (m, 1H), 3.39–3.23 (m, 4H), 2.93–2.82 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 2.24 (s, 3H).               |
| 16 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 515.32 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.34 (s, 1H), 7.80–7.69 (m, 1H), 7.52–7.38 (m, 5H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 3.03 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 2.86–2.65 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s,                              |

|    |                                                                                     |                                                                                     |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |                                                                                     |                           | 3H), 2.26 (s, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 17 |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 529.35 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.35 (s, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 3.31 – 3.21 (m, 4H), 2.83 – 2.74 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).                                              |
| 18 |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 523.15 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.80 (brs, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.09 – 7.70 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 3H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 4H), 2.91 – 2.76 (m, 4H), 2.51 (s, 3H).                                                                                   |
| 19 |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 521.25 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.79 (brs, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.05 – 7.81 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 3H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 3.07 – 2.95 (m, 4H), 2.63 – 2.51 (m, 4H), 2.33 – 2.28 (m, 6H).                                                                                        |
| 20 |   |   | (M+H) <sup>+</sup> 537.17 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.77 (brs, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.17 – 7.90 (m, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 3H), 3.39 – 3.34 (m, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.32 – 2.27 (m, 2H), 2.26 (s, 3H).                                |
| 21 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 539.17 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.82 (brs, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.19 – 7.81 (m, 3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 4H), 3.01 – 2.85 (m, 4H), 2.57 (s, 3H).                                           |
| 22 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 537.25 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.80 (brs, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.09 – 7.79 (m, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 3.53 – 3.39 (m, 2H), 3.09 – 2.92 (m, 4H), 2.48 – 2.41 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).                           |
| 23 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 553.18 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.78 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.18 – 7.88 (m, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 3.36 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30 – 2.22 (m, 5H). |

|    |                                                                                     |                                                                                     |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24 |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 547.25 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.32 (s, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.53 – 7.36 (m, 4H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.04 – 2.94 (m, 2H), 2.92 – 2.59 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.40 – 1.10 (m, 6H).                                                                      |
| 25 |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 565.27 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.80 (brs, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.08 – 7.79 (m, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 3.07 – 2.98 (m, 4H), 2.69 – 2.60 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.92 – 1.86 (m, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 2H).                                       |
| 26 |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 521.16 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.34 (s, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 3.36 – 3.30 (m, 4H), 3.18 – 3.11 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).                                                                                               |
| 27 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 555.36 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.36 (s, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 3.23 – 3.13 (m, 4H), 2.85 – 2.70 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).                                                                          |
| 28 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 553.06 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.38 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 3.44 – 3.18 (m, 4H), 3.10 – 2.86 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).                                                                        |
| 29 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 569.28 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.38 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 2H), 3.19 – 3.09 (m, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 2H), 2.80 – 2.70 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). |
| 30 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 549.18 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.32 (s, 1H), 7.84 – 7.71 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.45                                                                                                                                                                                                                    |

|    |                                                                                     |                                                                                     |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |                                                                                     |                           | (s, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 2H), 3.04 – 2.76 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).                                                                                                                                                                 |
| 31 |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 567.30 | CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 9.35 (s, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.78 – 7.49 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.33 – 3.28 (m, 2H), 2.94 – 2.79 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 1.35 – 1.28 (m, 6H).                                                                |
| 32 |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 583.21 | CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 9.36 (s, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 2.94 – 2.74 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.37 – 1.26 (m, 6H).                                    |
| 33 |   |   | (M+H) <sup>+</sup> 563.28 | CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 9.33 (s, 1H), 7.92 – 7.67 (m, 2H), 7.63 – 7.60 (m, 2H), 7.57 – 7.54 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.00 – 2.96 (m, 2H), 2.89 – 2.67 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.31 – 1.23 (m, 6H). |
| 34 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 591.18 | CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 9.33 (s, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.35 – 3.09 (m, 3H), 3.05 – 2.90 (m, 2H), 2.85 – 2.67 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.34 – 1.01 (m, 12H).              |
| 35 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 583.27 | CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 9.36 (s, 1H), 7.79–7.70 (m, 2H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.48–7.45 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.51–3.46 (m, 2H), 2.91–2.85 (m, 1H), 2.75–2.69 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.14–2.08 (m, 2H), 1.93–1.85 (m, 2H).     |
| 36 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 563.32 | CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 9.33 (s, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.25 –                                                                              |

|    |                                                                                     |                                                                                     |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |                                                                                     |                           | 3.19 (m, 2H), 2.78 – 2.67 (m, 3H), 2.59 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.14 – 2.08 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                       |
| 37 |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 581.10 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.37 (s, 1H), 7.89–7.78 (m, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.58–7.54 (m, 1H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.10–7.02 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 3.19 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 3.09–3.03 (m, 2H), 2.79–2.71 (m, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.06–1.99 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 2H).                  |
| 38 |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 613.21 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.36 (s, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 3.10 – 3.02 (m, 2H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.50 (s, 6H), 1.96 – 1.92 (m, 2H), 1.78 – 1.73 (m, 2H). |
| 39 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 538.35 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.37 (s, 1H), 8.15 – 7.98 (m, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 3.24 – 3.18 (m, 2H), 2.97 – 2.90 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 2.08 – 2.03 (m, 2H), 1.93 – 1.90 (m, 2H).             |
| 40 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 554.26 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.39 (s, 1H), 8.06 – 7.94 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 2.94 – 2.82 (m, 5H), 2.58 – 2.48 (m, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 2H).                                          |
| 41 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 534.18 | CDCl <sub>3</sub> : δ 13.15 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 2.97 – 2.79 (m, 6H), 2.44 – 2.31 (m, 5H), 2.01 – 1.93 (m, 2H).                                                      |

|    |                                                                                     |                                                                                     |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 42 |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 552.30 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.37 (s, 1H), 8.01 - 7.82 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 - 2.32 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 2H).                                           |
| 43 |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 534.27 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 9.19 (s, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 3H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.42 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 - 2.28 (m, 5H), 1.34 (s, 6H).                                                                                                                                    |
| 44 |    |    | (M+H) <sup>+</sup> 506.10 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.35 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 3H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 6.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).                                                                                       |
| 45 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 591.22 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.33 (s, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 2.63 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H). |

#### 实施例 46

#### 6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]吡嗪-5(6H)-酮

a) 2-甲硫基-4-((2,2-二甲氧基乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-甲酸乙酯: 将 2-甲硫基-5-(乙氧羰基)嘧啶-4-甲酸 (700 mg, 2.9 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (1.7 g, 4.3 mmol)。反应混合物在室温下搅拌反应 30 min 后, 加入 2,2-二甲氧基乙烷-1-胺 (914 mg, 8.7 mmol)。反应混合物继续在室温下搅拌反应 1 h。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (50 mL), 分出有机相, 水相用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、减压浓缩除去有机溶剂得到粗品。经柱层析分离纯化 (硅胶, 二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得

到目标化合物（900 毫克，收率 93%，黄色固体）。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 330.10。

b) 2-甲硫基-4-((2-氧代乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-甲酸乙酯：将 2-甲硫基-4-((2,2-二甲氧基乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-甲酸乙酯（900 mg，2.7 mmol）溶于二氯甲烷（9 mL）中，加入浓盐酸（9 mL）。反应混合物在 50℃ 下搅拌反应 3 h 后，冷却至室温。向反应液中加入水（10 mL），分出有机相，水相用二氯甲烷（10 mL×2）萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩除去有机溶剂得到粗品，直接用于下一步反应。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 284.06。

c) 2-甲硫基-4-((2-(2-(2-溴-6-氯苯基)肼基)乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-甲酸乙酯：将 2-甲硫基-4-((2-氧代乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-甲酸乙酯（400 mg，1.4 mmol）溶于甲醇（10 mL）中，加入 2-溴-6-氯苯肼（309 mg，1.4 mmol）。反应混合物在室温下搅拌半小时后，加入氰基硼氢化钠（86.8 mg，1.4 mmol）。反应混合物在 40℃ 下搅拌反应 8 h。向反应液中加入二氯甲烷（20 mL）和水（20 mL），分出有机相，水相用二氯甲烷（20 mL）萃取一次，合并有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩除去有机溶剂得到粗品。柱层析分离纯化（二氯甲烷:甲醇 = 10:1）得到目标化合物（600 mg，收率 88%，黄色固体）。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 488.79。

d) 2-甲硫基-4-(1-((2-溴-6-氯苯基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)嘧啶-5-甲酸乙酯：将 2-甲硫基-4-((2-(2-(2-溴-6-氯苯基)肼基)乙基)氨基甲酰基)嘧啶-5-甲酸乙酯（600 mg，1.2 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，在 0℃ 下加入五氯化磷（374 mg，1.8 mmol）。反应混合物在室温下搅拌反应 30 min 后，降至 0℃。依次加入甲醇（10 mL）和碳酸氢钠固体（600 mg）淬灭反应，过滤，减压浓缩除去有机溶剂得到粗品（650 mg），直接用于下一步反应。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 470.77。

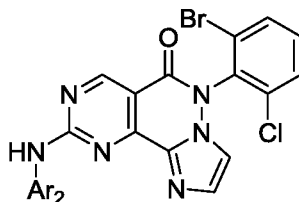
e) 2-甲硫基-4-(1-((2-溴-6-氯苯基)氨基)-1H-咪唑-2-基)嘧啶-5-甲酸乙酯：在室温下，将 2-甲硫基-4-(1-((2-溴-6-氯苯基)氨基)-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)嘧啶-5-甲酸乙酯（650 mg，粗品，等当量）溶于 1,4-二氧六环（20 mL）中，加入二氧化锰（522 mg，6.0 mmol）。反应混合物在 50℃ 下搅拌反应 2 h 后，冷却至室温，过滤减压浓缩除去有机溶剂得到黄色粗品（600 mg），直接用于下一步反应。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 468.75。

f) 2-甲硫基-6-(2-溴-6-氯苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮：在 0℃ 下，将 2-甲硫基-4-(1-((2-溴-6-氯苯基)氨基)-1H-咪唑-2-基)嘧啶-5-甲酸乙酯（600 mg，粗品，等当量）溶于二氯甲烷（20 mL）中，加入 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯（146 mg，0.96 mmol）。反应混合物在 0℃ 下搅拌反应 5 min。加入水（10 mL），分出有机相，水相用二氯甲烷（10 mL）萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩除去有机溶剂得到粗品。经柱层析分离纯化（硅胶，二氯甲烷:甲醇=10:1）得到目标化合物（380 毫克，三步收率 75%，黄色固体）。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 422.69。 <sup>1</sup>H

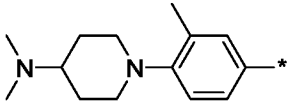
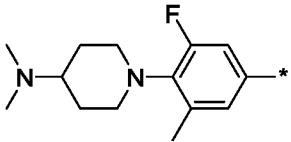
NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.38 (s, 1H), 7.79 (dd,  $J$  = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 6.81 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H)。

g) 6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮: 将 2-甲硫基-6-(2-溴-6-氯苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (50 mg, 0.12 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (20 mL) 中。在 0℃ 下, 将间氯过氧苯甲酸 (31 mg, 0.18 mmol) 加入到反应体系中, 加入完毕后, 将反应液温度升至室温, 在室温下搅拌反应 5 min 后, 减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。将该粗产品溶于乙腈 (20 mL) 中, 将 3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (24.6 mg, 0.12 mmol) 和三氟乙酸 (0.05 mL) 加入到反应体系中。将反应液升至室温并在室温下搅拌反应过夜, 用饱和碳酸氢钠水溶液将反应液 pH 值调至 7-8。加入二氯甲烷 (20 mL) 和水 (10 mL) 分液萃取, 水相用二氯甲烷 (15 mL×2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。用制备液相色谱 (C18 柱, 0-100%乙腈/水为流动相) 分离纯化得到目标化合物 (10 mg, 27%收率, 黄色固体)。

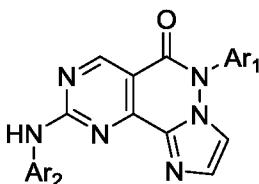
应用类似于所描述的实施例 46 g 的合成方法制得下述实施例 47—50 的化合物, 起始原料为 2-甲硫基-6-(2-溴-6-氯苯基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5-(6H)-酮和相应的取代苯胺。

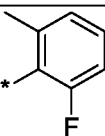
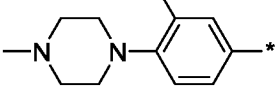
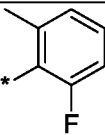
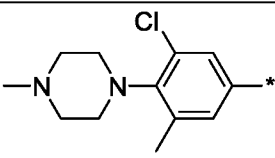
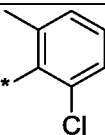
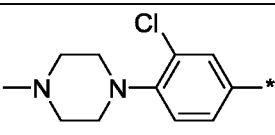


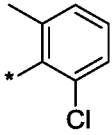
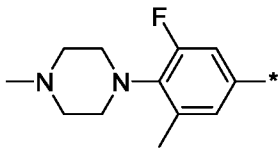
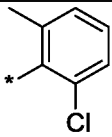
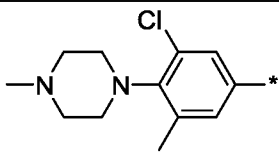
| 实施例 | Ar <sub>2</sub> | LC-MS (ESI)               | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|-----------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 46  |                 | (M+H) <sup>+</sup> 579.11 | MeOD: $\delta$ 9.23 (s, 1H), 8.05 – 7.84 (m, 2H), 7.80 (dd, $J$ = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (t, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.18 (d, $J$ = 1.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 3.02 – 2.94 (m, 4H), 2.74 – 2.58 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).                                   |
| 47  |                 | (M+H) <sup>+</sup> 599.05 | MeOD: $\delta$ 9.28 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20 – 8.15 (m, 1H), 7.92 (dd, $J$ = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, $J$ = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (t, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.23–7.20 (m, 2H), 3.28 – 3.12 (m, 4H), 3.07 – 2.81 (m, 4H), 2.63 (s, 3H).                                             |
| 48  |                 | (M+H) <sup>+</sup> 627.09 | MeOD: $\delta$ 9.27 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 – 8.07 (m, 1H), 7.92 (dd, $J$ = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, $J$ = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (t, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 3.48 – 3.43 (m, 2H), 2.78 – 2.67 (m, 3H), 2.55 (s, 6H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 2H). |

|    |                                                                                   |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 49 |  | (M+H) <sup>+</sup> 607.16 | MeOD: $\delta$ 9.20 (s, 1H), 8.03 – 7.81 (m, 2H), 7.78 (dd, $J$ = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (t, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, $J$ = 1.2 Hz, 1H), 7.17 (d, $J$ = 0.7 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 3.17 – 3.12 (m, 2H), 2.68 – 2.62 (m, 2H), 2.35 – 2.32 (m, 10H), 1.99 – 1.94 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 2H). |
| 50 |  | (M+H) <sup>+</sup> 625.14 | DMSO-d <sub>6</sub> : $\delta$ 10.81 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 – 7.93 (m, 2H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.69 (t, $J$ = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 2H).                                        |

应用类似于所描述的实施例 2 的合成方法制得下述实施例 51—55 的化合物, 起始原料为 5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酸、2,2-二甲氧基乙基-1-胺、2,6-二取代苯肼、氰化亚铜和相应的取代苯胺。



| 实施例 | Ar <sub>1</sub>                                                                     | Ar <sub>2</sub>                                                                     | LC-MS (ESI)               | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 51  |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 519.12 | CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 9.37 (s, 1H), 7.84 (d, $J$ = 2.5 Hz, 1H), 7.83–7.76 (m, 1H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.30–7.27 (m, 1H), 7.23–7.18 (m, 1H), 7.14 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.85–6.82 (m, 1H), 3.39–3.30 (m, 4H), 3.24–3.03 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).                               |
| 52  |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 533.05 | CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 9.38 (s, 1H), 7.83–7.76 (m, 1H), 7.75–7.70 (m, 1H), 7.56–7.50 (m, 1H), 7.45 (d, $J$ = 0.9 Hz, 1H), 7.35 (brs, 1H), 7.28 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.23–7.18 (m, 1H), 6.84–6.82 (m, 1H), 3.71–3.57 (m, 2H), 3.31–3.11 (m, 4H), 3.04–2.89 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). |
| 53  |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 535.28 | CDCl <sub>3</sub> : $\delta$ 9.37 (s, 1H), 7.78 (d, $J$ = 2.2 Hz, 2H), 7.53–7.44 (m, 3H), 7.40 (dd, $J$ = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.13 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (d, $J$ = 1.1 Hz, 1H), 3.25–3.14 (m, 4H), 2.92–2.75 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).                                                                |

|    |                                                                                   |                                                                                   |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 54 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 533.24 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.38 (s, 1H), 7.78–7.72 (m, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.51–7.44 (m, 3H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.11–7.05 (m, 1H), 6.74 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.32–3.11 (m, 4H), 2.85–2.66 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).                                       |
| 55 |  |  | (M+H) <sup>+</sup> 549.30 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.38 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54–7.43 (m, 3H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.37–7.27 (m, 1H), 6.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.07–2.97 (m, 2H), 2.89–2.81 (m, 2H), 2.62–2.53 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). |

### 实施例 56

#### 6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]呋喃-5(6H)-酮

a) 5-溴-2-(甲硫基)-N-(2-氧代丙基)嘧啶-4-甲酰胺：在室温下，向 5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酸（24.4 g，98.5 mmol）的 N,N-二甲基甲酰胺（80.0 mL）溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺（31.9 g，246.3 mmol），搅拌 1 min，然后加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（46.9 g，123.2 mmol），搅拌 1 min，最后加入氨基丙酮盐酸盐（6.0 g，82.1 mmol）。置换氮气后，该反应液在室温下搅拌 4 h，反应液加入到 500 mL 水中，用二氯甲烷萃取 3 次，水相用二氯甲烷萃取 2 次，有机相用盐水洗，减压浓缩除去有机溶剂得到粗产物。经柱层析分离纯化（硅胶，乙酸乙酯:石油醚 = 0%-50%）得到目标产物（9.0 g，36%收率，黄色固体）。LC-MS (ESI): m/z (M+H)<sup>+</sup> 303.89。

b) 5-溴-N-(2-(2-(2,6-二氯苯基)亚肼基)丙基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酰胺：在室温下，将 5-溴-2-(甲硫基)-N-(2-氧代丙基)嘧啶-4-甲酰胺（2.2 g，7.2 mmol），2,6-二氯苯肼盐酸盐（1.5 g，7.2 mmol）和醋酸（4 mL），醋酸硼氢化钠（2.2 mg，10.0 mmol）依次加入到 1,2-二氯乙烷（50 mL）中。反应混合物在室温下搅拌反应 3 h 后，减压浓缩除去有机溶剂得到的粗产品。将粗品溶于二氯甲烷（50 mL）中，加入碳酸氢钠饱和水溶液（100 mL）分液萃取，水相用二氯甲烷（30 mL×2）萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩除去有机溶剂得到粗产物，直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z (M+H)<sup>+</sup> 461.97。

c) 5-溴-N-(2-(2-(2,6-二氯苯基)肼基)丙基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酰胺：在室温下，将 5-溴-N-(2-(2-(2,6-二氯苯基)亚肼基)丙基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酰胺（4.0 g，8.7 mmol）溶于二氯甲烷（20 mL）和甲醇（150 mL）混合液中，加入硼氢化钠（1.5 g，39.1 mmol）。

反应混合物在室温下搅拌反应 3 h 后，旋干反应液并用二氯甲烷（50 mL）溶解，加入饱和碳酸氢钠水溶液（100 mL）分液，水相用二氯甲烷（30 mL×2）萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩除去有机溶剂，得到粗产物，经柱层析分离纯化（硅胶，乙酸乙酯:石油醚 = 0%-50%）得到目标产物（1.8 g，45%收率，黄色固体）。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 463.97。

d) 2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-胺：在室温下，将三氟甲磺酸酐（610 mg，2.16 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL）中，0℃下加入三苯基膦（566 mg，2.16 mmol）。反应混合物在该温度下搅拌反应 30 min 后，将 5-溴-N-(2-(2-(2,6-二氯苯基)胍基)丙基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酰胺用二氯甲烷（5 mL）溶解并加入到反应液中，反应液继续在 0℃下搅拌 2 h，向反应液中加入碳酸氢钠固体，搅拌 2 min，过滤，滤液直接用于下一步反应。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 465.92。

e) 2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-胺：在室温下，将 2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-胺（粗品滤液）和二氧化锰（2.0 g，10.0 mmol）加入到二氯甲烷（20 mL）中。反应混合物在室温下搅拌反应 10 h 后，过滤除去二氧化锰，减压浓缩除去有机溶剂得到粗产物。经柱层析分离纯化（硅胶，乙酸乙酯:石油醚 = 0%-50%）得到目标化合物（含 50%三苯基氧膦）（500 mg，40%收率，黄色固体）。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 463.97。

f) 4-(1-((2,6-二氯苯基)氨基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈：在室温下，将 2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-1H-咪唑-1-胺（1.0 g，2.3 mmol）和氰化亚铜（414 mg，4.6 mmol）加入到 1,4-二氧六环（15 mL）中。反应混合物在 80℃下搅拌反应 20 h 后，冷却至室温。将反应液倒入氨水（15 mL）和饱和氯化铵水溶液（85 mL）中，用乙酸乙酯（50 mL×3）萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。经柱层析分离纯化（硅胶，乙酸乙酯:石油醚 = 0%-50%）得到目标产物（140 mg，15%收率，黄色固体）。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 391.01。

g) 6-(2,6-二氯苯基)-8-甲基-2-(甲硫基)咪唑[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮：在室温下，将 4-(1-((2,6-二氯苯基)氨基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲腈（130 mg，0.33 mmol）加入到盐酸二氧六环溶液（4M，40 mL）中。反应混合物在 80℃下搅拌反应 15 h 后，降至 50℃，加入水（10 mL）。反应混合物在 50℃下搅拌反应 2 h 后，冷却至室温。减压浓缩除去有机溶剂，加入乙酸乙酯（20 mL）和水（10 mL）分液萃取，水相用乙酸乙酯（15 mL×2）萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到目标产物（100 mg，77%收率，黄色固体）。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 392.01。

h) 6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮: 将 6-(2,6-二氯苯基)-8-甲基-2-(甲硫基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (100 mg, 0.256 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (3 mL) 中。在 0℃ 下, 将间氯过氧苯甲酸 (53 mg, 0.307 mmol) 加入到反应体系中, 加入完毕后, 将反应液温度升至室温, 在室温下搅拌反应 1 h 后, 减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。将该粗产品溶于乙腈 (5 mL) 中, 将 3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (70 mg, 0.307 mmol) 和三氟乙酸 (2 滴) 加入到反应体系中。将反应液升至 50℃ 并在 50℃ 下搅拌反应 5 h 后, 用饱和碳酸氢钠水溶液将反应液 pH 值调至 7-8。加入二氯甲烷 (50 mL) 和水 (30 mL) 分液, 水相用二氯甲烷 (30 mL×2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩除去有机溶剂得到粗产品。用制备液相色谱 (C18 柱, 0-100% 乙腈/水为流动相) 分离纯化得到目标化合物 (89 mg, 64% 收率, 黄色固体)。

#### 实施例 57

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-9-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮

a) 2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-4-甲基-1H-咪唑-1-胺: 应用类似于所描述的实施例 2 a-e 的合成方法制得, 起始原料为 5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酸、1,1-二甲氧基-2-丙胺、2,6-二氯苯肼。

b) 6-(2,6-二氯苯基)-9-甲基-2-(甲硫基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮: 在室温下, 将 2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-4-甲基-1H-咪唑-1-胺 (0.7 g, 1.57 mmol) 和醋酸钨 (0.071 g, 0.314 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中。反应混合物在 60℃ 下搅拌反应 20 h 后, 冷却至室温。减压除去溶剂得到粗产物。经柱层析分离纯化 (硅胶, 乙酸乙酯:石油醚 = 0%-50%) 得到目标产物 (0.3 g, 48.7% 收率, 黄色固体)。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 392.01。

c) 6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-9-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮: 应用类似于所描述的实施例 2 h 的合成方法制得, 起始原料为 6-(2,6-二氯苯基)-9-甲基-2-(甲硫基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮和 3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。

下述实施例 58 和 59 的化合物应用类似于所描述的实施例 2 h 的合成方法制得, 起始原料为 6-(2,6-二氯苯基)-9-甲基-2-(甲硫基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮和 3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。

## 实施例 60

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-9-乙基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮

a) 2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-4-乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-胺：应用类似于所描述的实施例 1 a 和 1 c-f 的合成方法制得，起始原料为(1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁基酯、2,6-二氯苯肼和 5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酸。

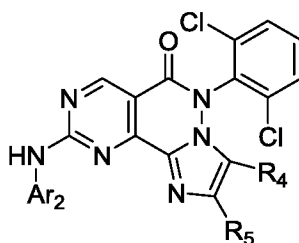
b) 2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-4-乙基-1H-咪唑-1-胺：应用类似于所描述的实施例 2 e 的合成方法制得，起始原料为 2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-4-乙基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-胺。

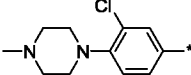
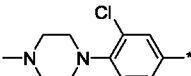
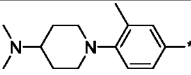
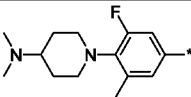
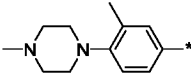
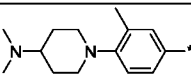
c) 6-(2,6-二氯苯基)-9-乙基-2-(甲硫基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮：在室温下，将 2-(5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-N-(2,6-二氯苯基)-4-乙基-1H-咪唑-1-胺（0.9 g，1.96 mmol），碳酸铯（1.9 g，5.88 mmol），1,3-双(二苯基磷烷基)丙烷（323 mg，0.78 mmol）和醋酸钨（88 mg，0.39 mmol）加入到二氧六环（10 mL）中。反应混合物在 60℃ 一氧化碳气球保护下，搅拌反应 20 h 后，冷却至室温。减压除去溶剂得到粗产物。经柱层析分离纯化（硅胶，乙酸乙酯:石油醚 = 0%-50%）得到目标产物（0.3 g，48.7%收率，黄色固体）。LC-MS (ESI):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> 392.01。

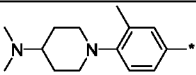
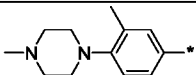
d) 6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-9-乙基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮：应用类似于所描述的实施例 2 h 的合成方法制得，起始原料为 6-(2,6-二氯苯基)-9-乙基-2-(甲硫基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮和 3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺。

下述实施例 61 的化合物应用类似于所描述的实施例 60 d 的合成方法制得，起始原料为 6-(2,6-二氯苯基)-9-乙基-2-(甲硫基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮和 3-甲基-4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)苯胺。

下述实施例 62 和 63 的化合物应用类似于所描述的实施例 1 a-f 和实施例 60 b-d 的合成方法制得，起始原料为(3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁基酯，2,6-二氯苯肼，5-溴-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲酸和 3-甲基-4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)苯胺。



| 实施例 | R <sub>4</sub>  | R <sub>5</sub>                  | Ar <sub>2</sub>                                                                     | LC-MS (ESI)               | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-----------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 56  | CH <sub>3</sub> | H                               |    | (M+H) <sup>+</sup> 569.10 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.79 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.28 – 8.13 (m, 1H), 8.00 – 7.88 (m, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.13 – 3.06 (m, 4H), 3.00 – 2.88 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).                                              |
| 57  | H               | CH <sub>3</sub>                 |    | (M+H) <sup>+</sup> 569.28 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.74 (brs, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 3.60 – 3.44 (m, 4H), 3.01 – 2.92 (m, 4H), 2.30 – 2.18 (m, 6H).                                                                             |
| 58  | H               | CH <sub>3</sub>                 |    | (M+H) <sup>+</sup> 577.35 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.67 – 10.50 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.00 – 7.82 (m, 3H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 3.18 – 3.13 (m, 2H), 3.06 – 2.99 (m, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H). |
| 59  | H               | CH <sub>3</sub>                 |  | (M+H) <sup>+</sup> 595.33 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.82 – 10.69 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.07 – 7.86 (m, 3H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.06 – 2.99 (m, 4H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H).                             |
| 60  | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |  | (M+H) <sup>+</sup> 563.28 | CDCl <sub>3</sub> : δ 9.32 (s, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.03 – 2.97 (m, 4H), 2.77 – 2.60 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H).                                     |
| 61  | H               | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |  | (M+H) <sup>+</sup> 591.21 | DMSO-d <sub>6</sub> : δ 10.76 – 10.56 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.70 – 7.46 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (d, J =                                                                                                                                              |

|    |   |                                   |                                                                                   |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|---|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |   |                                   |                                                                                   |                           | 8.1 Hz, 1H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 4H), 2.34 - 2.19 (m, 10H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).                                                                                                                                                                                                   |
| 62 | H | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |  | (M+H) <sup>+</sup> 605.34 | DMSO-d <sub>6</sub> : $\delta$ 10.78 - 10.60 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.68 - 7.43 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 7H), 2.26 (s, 3H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). |
| 63 | H | CH <sub>2</sub> OH                |  | —                         | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

#### 实施例 64

6-烯丙基-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮

应用类似于所描述的实施例 2 的合成方法制得。M.W. 458.57。

#### 实施例 65

应用 Wee1 激酶（人源）检测法测定 6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮与其相似物对 Wee1 激酶的酶活性的抑制效应

在含 20 mM Tris/HCl pH 8.5, 0.2 mM EDTA, 500  $\mu$ M LSNLYHQKFLQTFCG SPLYRRR, 10 mM 醋酸镁和 10  $\mu$ M [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-ATP 的反应液中加入 Wee1 激酶（人源）孵育，而后加入 50 倍浓度的溶于 100% DMSO 中的待测化合物储液至终浓度 1/0.1/0.01  $\mu$ M, 混匀。加入 Mg/ATP 混合物启动反应，在室温下孵育 40 分钟后，加入磷酸溶液至终浓度 0.5%淬灭反应。取 10  $\mu$ L 反应液滴到 P30 滤纸上用 0.425%磷酸溶液洗 4 次之后用甲醇洗 1 次，干燥，液闪计数。每个化合物样品一式二份重复。实验阴性对照为缺少 Wee1 酶的所有组成部分，阳性为加入 30% 磷酸终止反应。在相同实验条件下对 Wee1 抑制剂 AZD1775 在 10/0.01  $\mu$ M 下进行了检测。

表 1 汇总了化合物的 Wee1 激酶抑制数据（抑制率%）。

表 1. 6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮对 Wee1 激酶活性的抑制效应

|          |         |      |      |      |      |      |      |      |
|----------|---------|------|------|------|------|------|------|------|
| 实施例      | 1       |      |      | 2    |      | 3    |      |      |
| 检测浓度(μm) | 1       | 0.1  | 0.01 | 1    |      | 1    | 0.1  | 0.01 |
| 抑制率(%)   | 94      | 75   | 11   | 93   |      | 96   | 76   | 26   |
| 实施例      | 4       |      |      | 7    |      | 9    |      |      |
| 检测浓度(μm) | 1       | 0.1  | 0.01 | 1    |      | 1    | 0.01 |      |
| 抑制率(%)   | 96      | 73   | 16   | 92   |      | 97   | 14   |      |
| 实施例      | 11      |      |      | 12   |      | 13   |      |      |
| 检测浓度(μm) | 1       |      |      | 1    |      | 1    |      |      |
| 抑制率(%)   | 93      |      |      | 96   |      | 85   |      |      |
| 实施例      | 14      |      |      | 15   |      | 16   |      |      |
| 检测浓度(μm) | 1       |      |      | 1    |      | 1    | 0.1  | 0.01 |
| 抑制率(%)   | 93      |      |      | 87   |      | 93   | 73   | 22   |
| 实施例      | 17      |      |      | 18   |      | 19   |      |      |
| 检测浓度(μm) | 1       | 0.1  | 0.01 | 1    |      | 1    |      |      |
| 抑制率(%)   | 96      | 56   | 5    | 87   |      | 92   |      |      |
| 实施例      | 20      |      |      | 21   |      | 22   |      |      |
| 检测浓度(μm) | 1       |      |      | 1    |      | 1    | 0.01 |      |
| 抑制率(%)   | 77      |      |      | 95   |      | 95   | 21   |      |
| 实施例      | 23      |      |      | 25   |      | 26   |      |      |
| 检测浓度(μm) | 1       |      |      | 1    | 0.01 | 0.01 |      |      |
| 抑制率(%)   | 91      |      |      | 96   | 10   | 27   |      |      |
| 实施例      | 27      |      |      | 28   |      | 29   |      |      |
| 检测浓度(μm) | 1       | 0.1  | 0.01 | 1    | 0.01 | 1    | 0.1  | 0.01 |
| 抑制率(%)   | 97      | 76   | 17   | 95   | 15   | 93   | 65   | 21   |
| 实施例      | 34      |      |      | 35   |      | 36   |      |      |
| 检测浓度(μm) | 0.01    |      |      | 1    | 0.01 | 1    | 0.01 |      |
| 抑制率(%)   | 21      |      |      | 96   | 4    | 98   | 22   |      |
| 实施例      | 37      |      |      | 38   |      | 43   |      |      |
| 检测浓度(μm) | 1       | 0.01 |      | 0.01 |      | 0.01 |      |      |
| 抑制率(%)   | 96      | 13   |      | 11   |      | 9    |      |      |
| 实施例      | 44      |      |      | 45   |      | 46   |      |      |
| 检测浓度(μm) | 0.01    |      |      | 0.01 |      | 1    | 0.01 |      |
| 抑制率(%)   | 4       |      |      | 12   |      | 92   | 17   |      |
| 实施例      | 47      |      |      | 48   |      | 49   |      |      |
| 检测浓度(μm) | 1       |      |      | 1    | 0.01 | 1    |      |      |
| 抑制率(%)   | 96      |      |      | 93   | 23   | 91   |      |      |
| 实施例      | 50      |      |      | 51   |      | 52   |      |      |
| 检测浓度(μm) | 1       |      |      | 1    |      | 1    |      |      |
| 抑制率(%)   | 94      |      |      | 88   |      | 78   |      |      |
| 实施例      | 53      |      |      | 54   |      | 55   |      |      |
| 检测浓度(μm) | 1       | 0.1  | 0.01 | 1    |      | 1    | 0.1  | 0.01 |
| 抑制率(%)   | 94      | 69   | 12   | 91   |      | 89   | 46   | 0    |
| 实施例      | 56      |      |      | 57   |      | 58   |      |      |
| 检测浓度(μm) | 1       |      |      | 1    | 0.01 | 0.01 |      |      |
| 抑制率(%)   | 95      |      |      | 93   | 12   | 9    |      |      |
| 实施例      | 59      |      |      | 61   |      | 62   |      |      |
| 检测浓度(μm) | 0.01    |      |      | 0.01 |      | 0.01 |      |      |
| 抑制率(%)   | 7       |      |      | 12   |      | 7    |      |      |
| 实施例      | AZD1775 |      |      |      |      |      |      |      |
| 检测浓度(μm) | 10      | 0.01 |      |      |      |      |      |      |
| 抑制率(%)   | 97      | 28   |      |      |      |      |      |      |

因此, 经 Wee1 激酶 (人源) 检测法测定, 6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 1) 与其相似物对 Wee1 激酶酶活性有好的抑制效应。

### 实施例 66

应用 MTT 检测法测定 6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮与其相似物对 LoVo 细胞增长的抑制作用

将新复苏的 LoVo 细胞培养传代至第三代后, 且生长状态良好、融合度 90%左右, 开始用于实验。用胰酶消化 LoVo 细胞, 800 rpm 离心 5 min, 弃上清, 用新鲜培养基重悬, 并计数, 以 6000 个细胞每孔密度接种至 96 孔细胞培养板, 置于 37℃ 5%CO<sub>2</sub> 培养箱培养过夜。受试物 (包括待测化合物和参考化合物 AZD1775) 母液用 DMSO 按 1:3 和 1:10 比例分别进行连续系列稀释至 8 个浓度 (最后一个浓度为 DMSO 阴性对照): 10 μM, 3.3 μM, 1 μM, 0.33 μM, 0.1 μM, 0.033 μM, 0.01 μM, 0 μM (DMSO 终浓度为 1%)。每个浓度取 5 μL 加入到 120 μL 培养基 (25 倍稀释), 振荡混匀。取培养过夜的细胞, 除去培养基, 每孔加入 195 μL 新鲜培养基, 再分别加入 5 μL 稀释好的含相应浓度受试物的培养基, 随后将培养板置于 37℃ 5% CO<sub>2</sub> 培养箱培养 3 d。除去原液, 每孔加 100 μL 含 MTT (0.5 mg/mL) 的新鲜无血清 DMEM 培养基后, 继续培养。4 h 后除去原液, 每孔加入 100 μL DMSO, 避光震荡 10 min, 置于多功能读数仪读取 552/630/690nm 波长的吸光值 (OD 值)。用软件 Graph Pad Prism 5.0 分析数据, 化合物对细胞增值的抑制活性以细胞存活率和化合物浓度为坐标绘图。IC<sub>50</sub> 值以 S 形剂量反应曲线方程拟合, 曲线方程为:  $Y=100/(1+10^{(\log C-\log IC_{50})})$ , 其中 C 是化合物浓度。

表 2 汇总了化合物对 LoVo 细胞增长的抑制作用数据 (IC<sub>50</sub>)。

表 2. 6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮对 LoVo 细胞增长的抑制作用

| 实施例                   | 1      | 2      | 3      | 4      | 7      | 9      |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.5241 | 0.4055 | 0.2362 | 0.3394 | 0.8311 | 0.2130 |
| 实施例                   | 11     | 12     | 13     | 14     | 15     | 16     |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.2660 | 0.8177 | 0.4878 | 0.8708 | 0.8316 | 0.4245 |
| 实施例                   | 17     | 18     | 19     | 20     | 21     | 22     |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.9020 | 0.5788 | 0.4079 | 0.3636 | 0.2590 | 0.1378 |
| 实施例                   | 23     | 24     | 25     | 26     | 27     | 28     |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.1946 | 0.3588 | 0.1438 | 0.2013 | 0.3695 | 0.2665 |
| 实施例                   | 29     | 30     | 31     | 32     | 33     | 34     |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.2722 | 0.7787 | 0.8093 | 0.6794 | 0.3943 | 0.2364 |
| 实施例                   | 35     | 36     | 37     | 38     | 41     | 43     |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.3020 | 0.2057 | 0.2906 | 0.4155 | 0.2122 | 0.4756 |

| 实施例                   | 44     | 45      | 46     | 47     | 48     | 49     |
|-----------------------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.3709 | 0.3331  | 0.2423 | 0.3703 | 0.2268 | 0.2722 |
| 实施例                   | 50     | 51      | 52     | 53     | 54     | 55     |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.3235 | 0.9979  | 0.7562 | 0.6420 | 0.6368 | 0.5605 |
| 实施例                   | 56     | 57      | 58     | 59     | 60     | 61     |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.4338 | 0.2693  | 0.2421 | 0.2848 | 0.3254 | 0.3516 |
| 实施例                   | 62     | AZD1775 |        |        |        |        |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.6202 | 0.1545  |        |        |        |        |

因此, 经 MTT 检测法测定, 6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮 (实施例 1) 与其相似物对 LoVo 细胞增长有好的抑制作用。

### 实施例 67

应用 MTT 检测法测定 6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮与其相似物对 NCI-H1299 细胞增长的抑制作用

将新复苏的 NCI-H1299 细胞培养传代至第三代后, 且生长状态良好、融合度 90% 左右, 开始用于实验。用胰酶消化 NCI-H1299 细胞, 800 rpm 离心 5 min, 弃上清, 用新鲜培养基重悬, 并计数, 以 1000 个细胞每孔密度接种至 96 孔细胞培养板, 置于 37℃ 5%CO<sub>2</sub> 培养箱培养过夜。受试物 (包括待测化合物和参考化合物 AZD1775) 母液用 DMSO 按 1:3 和 1:10 比例分别进行连续系列稀释至 8 个浓度 (最后一个浓度为 DMSO 阴性对照): 10 μM, 3.3 μM, 1 μM, 0.33 μM, 0.1 μM, 0.033 μM, 0.01 μM, 0 μM (DMSO 终浓度为 1%)。每个浓度取 5 μL 加入到 120 μL 培养基 (25 倍稀释), 振荡混匀。取培养过夜的细胞, 除去培养基, 每孔加入 195 μL 新鲜培养基, 再分别加入 5 μL 稀释好的含相应浓度受试物的培养基, 随后将培养板置于 37℃ 5% CO<sub>2</sub> 培养箱培养 3 d。除去原液, 每孔加 100 μL 含 MTT (0.5 mg/mL) 的新鲜无血清 DMEM 培养基后, 继续培养。4 h 后除去原液, 每孔加入 100 μL DMSO, 避光震荡 10 min, 置于多功能读数仪读取 552/630/690nm 波长的吸光值 (OD 值)。用软件 Graph Pad Prism 5.0 分析数据, 化合物对细胞增值的抑制活性以细胞存活率和化合物浓度为坐标绘图。IC<sub>50</sub> 值以 S 形剂量反应曲线方程拟合, 曲线方程为:  $Y=100/(1+10^{(\log C-\log IC_{50})})$ , 其中 C 是化合物浓度。

表 3 汇总了化合物对 NCI-H1299 细胞增长的抑制作用数据 (IC<sub>50</sub>)。

表 3. 6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮对 NCI-H1299 细胞增长的抑制作用

| 实施例                   | 1      | 2      | 3      | 4      | 7      | 9      |
|-----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.9163 | 0.6516 | 0.1785 | 0.3831 | 0.7810 | 0.2836 |
| 实施例                   | 11     | 12     | 13     | 14     | 15     | 16     |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.5554 | 0.4449 | 0.7379 | 0.5868 | 0.9044 | 0.3646 |

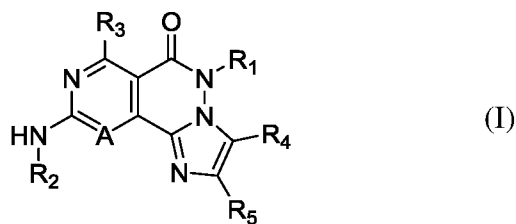
|                       |           |                |           |           |           |           |
|-----------------------|-----------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <b>实施例</b>            | <b>17</b> | <b>18</b>      | <b>19</b> | <b>20</b> | <b>21</b> | <b>22</b> |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.8020    | 1.080          | 0.7434    | 0.5973    | 0.5113    | 0.3755    |
| <b>实施例</b>            | <b>23</b> | <b>24</b>      | <b>25</b> | <b>26</b> | <b>27</b> | <b>28</b> |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.5282    | 0.3276         | 0.2493    | 0.2685    | 0.4696    | 0.2953    |
| <b>实施例</b>            | <b>29</b> | <b>30</b>      | <b>31</b> | <b>32</b> | <b>33</b> | <b>34</b> |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.4002    | 0.5082         | 0.6724    | 0.5146    | 0.2368    | 0.2194    |
| <b>实施例</b>            | <b>35</b> | <b>36</b>      | <b>37</b> | <b>38</b> | <b>41</b> | <b>43</b> |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.1818    | 0.1350         | 0.1866    | 0.9781    | 0.1844    | 0.1754    |
| <b>实施例</b>            | <b>44</b> | <b>45</b>      | <b>46</b> | <b>47</b> | <b>48</b> | <b>49</b> |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.1642    | 0.2703         | 0.2713    | 0.5622    | 0.2806    | 0.3372    |
| <b>实施例</b>            | <b>50</b> | <b>51</b>      | <b>52</b> | <b>53</b> | <b>54</b> | <b>55</b> |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.5006    | 1.217          | 0.8090    | 0.8088    | 0.4186    | 0.6626    |
| <b>实施例</b>            | <b>56</b> | <b>57</b>      | <b>58</b> | <b>59</b> | <b>60</b> | <b>61</b> |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.5402    | 0.1732         | 0.1510    | 0.2201    | 0.1606    | 0.1260    |
| <b>实施例</b>            | <b>62</b> | <b>AZD1775</b> |           |           |           |           |
| IC <sub>50</sub> (μm) | 0.1973    | 0.1165         |           |           |           |           |

因此，经 MTT 检测法测定，6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮（实施例 1）与其相似物对 NCI H1299 细胞增长有好的抑制作用。

**[00131]** 虽然已经充分地描述了本发明，但是本领域技术人员应当理解，可在不影响本发明范围或其任何实施方案的情况下，在广泛且等同的条件、制剂和其它参数范围内进行相同实施。本文所引用的所有专利、专利申请和出版物都全文引入本文以供参考。

## 权 利 要 求 书

1. 式 I 的化合物，或其可药用盐或前药：



其中，A 是 N 或 CR<sub>6</sub>；

R<sub>1</sub> 为可被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基，可被取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 烯基，可被取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基，可被取代的芳基，或可被取代的杂芳基；

R<sub>2</sub> 为可被取代的杂环基，可被取代的芳基，或可被取代的杂芳基；

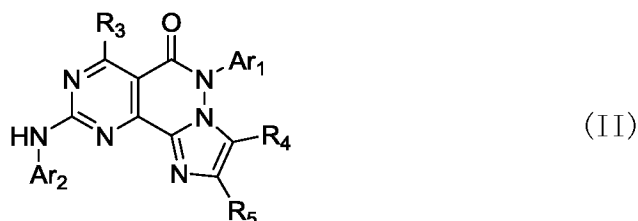
R<sub>3</sub>-R<sub>6</sub> 独立为氢、卤素、可被取代的氨基、可被取代的烷氧基、可被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基（如卤烷基、羟基烷基、氨基烷基和羧基烷基）、烯基、炔基、硝基、氰基、酰氨基、羟基、巯基、酰氧基、叠氮基、羧基、亚乙基二氧基，羟基酰氨基或可被取代的烷硫基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 A 是 N，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 为可被取代的芳基，R<sub>3</sub>-R<sub>5</sub> 为氢；

优选地，R<sub>1</sub> 选自任选地被 1-4 个选自卤素和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基的取代基取代的苯基；

优选地，R<sub>2</sub> 选自：可被取代的苯基和四氢异喹啉基；优选地，R<sub>2</sub> 的取代基选自以下基团中的任意一个、任意两个、任意三个或任意四个：可被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、可被取代的氧基、卤素和可被取代的杂环基；优选地，这些可被取代的取代基上的取代基团为 1-4 个选自以下的基团：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基和 -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>，其中，R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 各自独立为 H 和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；优选地，所述杂环基选自哌嗪基和哌啶基。

3. 权利要求 1 的化合物，其中为式 II 的化合物，或其可药用盐或前药：



其中， $R_3$ - $R_5$  独立为氢、卤素、可被取代的氨基、可被取代的烷氧基、可被取代的  $C_{1-10}$  烷基（如卤烷基、羟基烷基、氨基烷基和羧基烷基）、烯基、炔基、硝基、氰基、酰基、羧基、巯基、酰氧基、叠氮基、羰基、亚乙基二氧基，羟基酰氨基或可被取代的烷硫基。

$Ar_1$  和  $Ar_2$  为可被取代的芳基或可被取代的杂芳基。

4. 权利要求 3 的化合物，其中  $R_3$ - $R_5$  各自独立为氢或可被取代的  $C_{1-6}$  烷基， $Ar_1$  和  $Ar_2$  各自独立为可被取代的苯基；

优选地， $R_1$  选自任选地被 1—4 个选自卤素和  $C_1$ - $C_6$  烷基的取代基取代的苯基；

优选地， $R_2$  选自被任选取代的哌嗪基取代的苯基和被任选取代的哌啶基取代的苯基；优选地，所述哌嗪基任选地被 1—3 个选自  $C_1$ - $C_6$  烷基的取代基取代，所述哌啶基任选地被 1 个选自  $C_1$ - $C_6$  烷基和  $-NR_aR_b$  的取代基取代，其中， $R_a$  和  $R_b$  各自独立为 H 和  $C_1$ - $C_6$  烷基。

5. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物选自：

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氟苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮；

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮；

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-氯-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((2,4,4-三甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氟苯基)-2-((3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氟-6-甲基苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氟-6-甲基苯基)-2-((3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((3,5-二甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氟苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氟苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氟苯基)-2-((3-氯-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-氯-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-((3-甲基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-氟苯基)-2-(3-氟-5-甲基-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-((3S,5R)-4-异丙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-5-甲氧基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((2,4,4,5-四甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((2,5-二甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-溴-6-氟苯基)-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-溴-6-氯苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氟-6-甲基苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氟-6-甲基苯基)-2-((3-氯-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2-氯-6-甲基苯基)-2-((3-氯-5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-9-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-9-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-氟-5-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-9-甲基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-9-乙基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-9-乙基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-9-异丙基咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-(2,6-二氯苯基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-9-(羟基甲基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

6-烯丙基-2-((3-甲基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-b]嘧啶并[4,5-d]哒嗪-5(6H)-酮;

或其可药用盐或前药。

6. 权利要求 1~5 中任一项所述的化合物在制备治疗或预防 Wee1 介导的疾病的药物中的用途。

7. 权利要求 6 的用途，其中所述疾病是癌症；优选地，所述癌症选自肝癌、黑素瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴白血病、慢性淋巴白血病、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、维尔姆斯瘤、子宫颈癌、睾丸癌、软组织肉瘤、慢性淋巴细胞白血病、原发性巨球蛋白血症、膀胱癌、慢性粒细胞白血病、原发性脑癌、恶性黑素瘤、小细胞肺癌、胃癌、结肠癌、恶性胰腺胰岛瘤、恶性类癌性癌症、恶性黑素瘤、绒毛膜癌、蕈样肉芽肿、头颈癌、骨原性肉瘤、胰腺癌、急性粒细胞白血病、毛细胞白血病、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、泌尿生殖系统肿瘤、甲状腺癌、食管癌、恶性高钙血症、子宫颈增生症、肾细胞癌、子宫内膜癌、真性红细胞增多症、特发性血小板增多症、肾上腺皮质癌、皮肤癌和前列腺癌。

8. 一种药用组合物，包括权利要求 1~5 中任一项所述的化合物与可药用载体。

9. 权利要求 8 的药用组合物，其中所述组合物还含有至少一种已知的抗癌药物，或所述抗癌药物的可药用盐。

10. 权利要求 8 或 9 的药用组合物，其中，所述组合物还含有至少一种选自下组的抗癌药物：白消安、马法兰、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、替莫唑胺、苯达莫司汀、顺铂、丝裂霉素 C、博莱霉素、卡铂、喜树碱、伊立替康、托泊替康、阿霉素、表阿霉素、阿克拉霉素、米托蒽醌、甲基羟基玫瑰树碱、铭托泊普、5-氮杂胞苷、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、5-氟-2'-去氧尿苷、氟达拉滨、奈拉滨、阿糖胞苷、普拉曲沙、培美曲塞、羟基脲、硫代鸟嘌呤、秋水仙碱、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、伊沙匹隆、卡巴他赛、多西他赛、单抗、帕尼单抗、耐措妥珠单抗、纳武单抗、派姆单抗、雷莫芦单抗、贝伐珠单抗、帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、西妥昔单抗、奥滨尤妥珠单抗、奥法木单抗、利妥昔单抗、阿仑单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、本妥昔单抗、达雷木单抗、埃罗妥珠单抗、T-DM1、Ofatumumab、Dinutuximab、Blinatumomab、易普利姆玛、阿瓦斯丁、赫赛汀、美罗华、伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、奥斯替尼、阿法替尼、赛立替尼、艾乐替尼、克唑替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、索拉非尼、舒尼替尼、尼罗替尼、达沙替尼、帕唑帕尼、特癌适、依维莫司、伏立诺他、罗咪地辛、帕比司他、贝利司他、他莫昔芬、来曲唑、氟维司群、米托胍脲、奥曲肽、视黄酸、砒霜、唑来膦酸、硼替佐米、卡非佐米、Ixazomib、维莫德吉、索尼德吉、狄诺塞麦、萨力多胺、来那度胺、Venetoclax、Aldesleukin（重组人白介素-2）、Sipueucel-T（前列腺癌治疗疫苗）、帕博西尼、奥拉帕尼、Niraparib、Rucaparib 和 Talazoparib。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/095080

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 487/14(2006.01)i; C07D 487/12(2006.01)i

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方, WANFANG, Web of Science, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, Registry, Caplus, Marpat: 上海瑛派药业有限公司, 蔡遂雄, 田野, 董志强, 王晓珠, 咪唑, 嘧啶, 哒嗪, 吡啶, 酮, 氧代, 肿瘤, 癌, imidazole, pyrimidine, pyridazine, pyridine, cancer, tumor, neoplasm, keto, oxo, wee, weel, wee-1, weelA, wee-1A

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | CN 105829315 A (ALMAC DISCOVERY LIMITED) 03 August 2016 (2016-08-03)<br>claim 1, and description, paragraphs 1-58 | 1-10                  |
| A         | CN 103703005 A (ABBVIE INC.) 02 April 2014 (2014-04-02)<br>claim 1, and description, paragraphs 1-62              | 1-10                  |
| A         | WO 2013013031 A1 (ABBVIE INC.) 24 January 2013 (2013-01-24)<br>claim 1, and description, pages 1-3                | 1-10                  |

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

\* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&amp;” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 August 2018

Date of mailing of the international search report

12 September 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

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

International application No.

**PCT/CN2018/095080**

| Patent document<br>cited in search report |            |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) |              |    | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|------------|----|--------------------------------------|-------------------------|--------------|----|--------------------------------------|
| CN                                        | 105829315  | A  | 03 August 2016                       | HR                      | P20180080    | T1 | 09 March 2018                        |
|                                           |            |    |                                      | SG                      | 11201603814T | A  | 28 July 2016                         |
|                                           |            |    |                                      | LT                      | 3083625      | T  | 27 December 2017                     |
|                                           |            |    |                                      | PL                      | 3083625      | T3 | 30 March 2018                        |
|                                           |            |    |                                      | DK                      | 3083625      | T3 | 18 December 2017                     |
|                                           |            |    |                                      | PT                      | 3083625      | T  | 06 February 2018                     |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 3083625      | B1 | 01 November 2017                     |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2016318936   | A1 | 03 November 2016                     |
|                                           |            |    |                                      | WO                      | 2015092431   | A1 | 25 June 2015                         |
|                                           |            |    |                                      | RS                      | 56731        | B1 | 30 March 2018                        |
|                                           |            |    |                                      | CA                      | 2933755      | A1 | 25 June 2015                         |
|                                           |            |    |                                      | KR                      | 20160098499  | A  | 18 August 2016                       |
|                                           |            |    |                                      | JP                      | 2017500335   | A  | 05 January 2017                      |
|                                           |            |    |                                      | SI                      | 3083625      | T1 | 30 March 2018                        |
|                                           |            |    |                                      | ES                      | 2650013      | T3 | 16 January 2018                      |
|                                           |            |    |                                      | AU                      | 2014369457   | A1 | 09 June 2016                         |
|                                           |            |    |                                      | IL                      | 245672       | D0 | 30 June 2016                         |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 3083625      | A1 | 26 October 2016                      |
|                                           |            |    |                                      | RU                      | 2016123363   | A  | 25 January 2018                      |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 9850247      | B2 | 26 December 2017                     |
|                                           |            |    |                                      | MX                      | 2016007801   | A  | 07 September 2016                    |
|                                           |            |    |                                      | GB                      | 201322602    | D0 | 05 February 2014                     |
|                                           |            |    |                                      | IN                      | 201647019432 | A  | 31 August 2016                       |
|                                           |            |    |                                      | HK                      | 1227877      | A0 | 27 October 2017                      |
|                                           |            |    |                                      | BR                      | 112016014151 | A2 | 08 August 2017                       |
| CN                                        | 103703005  | A  | 02 April 2014                        | MX                      | 340402       | B  | 07 July 2016                         |
|                                           |            |    |                                      | JP                      | 5886326      | B2 | 16 March 2016                        |
|                                           |            |    |                                      | WO                      | 2012161812   | A1 | 29 November 2012                     |
|                                           |            |    |                                      | CA                      | 2827648      | A1 | 29 November 2012                     |
|                                           |            |    |                                      | UY                      | 33925        | A  | 28 September 2012                    |
|                                           |            |    |                                      | TW                      | 201247675    | A  | 01 December 2012                     |
|                                           |            |    |                                      | TW                      | I532742      | B  | 11 May 2016                          |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 2681221      | B1 | 18 May 2016                          |
|                                           |            |    |                                      | ES                      | 2587514      | T3 | 25 October 2016                      |
|                                           |            |    |                                      | MX                      | 2013009873   | A  | 12 March 2014                        |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 8710065      | B2 | 29 April 2014                        |
|                                           |            |    |                                      | AR                      | 085502       | A1 | 09 October 2013                      |
|                                           |            |    |                                      | JP                      | 2014506929   | A  | 20 March 2014                        |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 2681221      | A1 | 08 January 2014                      |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2012220572   | A1 | 30 August 2012                       |
|                                           |            |    |                                      | HK                      | 1196370      | A0 | 12 December 2014                     |
| WO                                        | 2013013031 | A1 | 24 January 2013                      | US                      | 9051327      | B2 | 09 June 2015                         |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 8796289      | B2 | 05 August 2014                       |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2013023523   | A1 | 24 January 2013                      |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2014296220   | A1 | 02 October 2014                      |

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/095080

| <b>A. 主题的分类</b><br>C07D 487/14(2006.01)i; C07D 487/12(2006.01)i<br><br>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>B. 检索领域</b><br>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)<br>C07D<br><br>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献<br><br>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))<br>CNABS, CNTXT, VEN, USTXT, EPTXT, WOTXT, CNKI, 万方, Web of Science, 百度学术, Registry, Caplus, Marpat; 上海瑛派药业有限公司, 蔡遂雄, 田野, 董志强, 王晓珠, 咪唑, 嘧啶, 哒嗪, 吡啶, 酮, 氧代, 肿瘤, 癌, imidazole, pyrimidine, pyridazine, pyridine, cancer, tumor, neoplasm, keto, oxo, wee, weel, wee-1, weelA, wee-1A                                                                                                                   |                                                                                |                                              |      |                   |         |   |                                                                              |      |   |                                                                         |      |   |                                                                                |      |
| <b>C. 相关文件</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 105829315 A (阿尔麦克探索有限公司) 2016年 8月 3日 (2016 - 08 - 03)<br/>权利要求1, 说明书第1-58段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103703005 A (艾伯维公司) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02)<br/>权利要求1, 说明书第1-62段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013013031 A1 (ABBVIE INC) 2013年 1月 24日 (2013 - 01 - 24)<br/>权利要求1, 说明书第1-3页</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table> |                                                                                |                                              | 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | A | CN 105829315 A (阿尔麦克探索有限公司) 2016年 8月 3日 (2016 - 08 - 03)<br>权利要求1, 说明书第1-58段 | 1-10 | A | CN 103703005 A (艾伯维公司) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02)<br>权利要求1, 说明书第1-62段 | 1-10 | A | WO 2013013031 A1 (ABBVIE INC) 2013年 1月 24日 (2013 - 01 - 24)<br>权利要求1, 说明书第1-3页 | 1-10 |
| 类 型*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                              | 相关的权利要求                                      |      |                   |         |   |                                                                              |      |   |                                                                         |      |   |                                                                                |      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CN 105829315 A (阿尔麦克探索有限公司) 2016年 8月 3日 (2016 - 08 - 03)<br>权利要求1, 说明书第1-58段   | 1-10                                         |      |                   |         |   |                                                                              |      |   |                                                                         |      |   |                                                                                |      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CN 103703005 A (艾伯维公司) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02)<br>权利要求1, 说明书第1-62段        | 1-10                                         |      |                   |         |   |                                                                              |      |   |                                                                         |      |   |                                                                                |      |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | WO 2013013031 A1 (ABBVIE INC) 2013年 1月 24日 (2013 - 01 - 24)<br>权利要求1, 说明书第1-3页 | 1-10                                         |      |                   |         |   |                                                                              |      |   |                                                                         |      |   |                                                                                |      |
| <input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                |                                              |      |                   |         |   |                                                                              |      |   |                                                                         |      |   |                                                                                |      |
| * 引用文件的具体类型:<br>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件<br>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利<br>“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)<br>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件<br>“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<br>“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<br>“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<br>“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<br>“&” 同族专利的文件                                                                                                                                |                                                                                |                                              |      |                   |         |   |                                                                              |      |   |                                                                         |      |   |                                                                                |      |
| 国际检索实际完成的日期<br><br>2018年 8月 3日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                | 国际检索报告邮寄日期<br><br>2018年 9月 12日               |      |                   |         |   |                                                                              |      |   |                                                                         |      |   |                                                                                |      |
| ISA/CN的名称和邮寄地址<br><br>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088<br>传真号 (86-10)62019451                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                | 授权官员<br><br>张智禹<br><br>电话号码 86-(20)-28958222 |      |                   |         |   |                                                                              |      |   |                                                                         |      |   |                                                                                |      |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/095080

| 检索报告引用的专利文件 |            |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |              |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|--------------|----|----------------|
| CN          | 105829315  | A  | 2016年 8月 3日    | HR   | P20180080    | T1 | 2018年 3月 9日    |
|             |            |    |                | SG   | 11201603814T | A  | 2016年 7月 28日   |
|             |            |    |                | LT   | 3083625      | T  | 2017年 12月 27日  |
|             |            |    |                | PL   | 3083625      | T3 | 2018年 3月 30日   |
|             |            |    |                | DK   | 3083625      | T3 | 2017年 12月 18日  |
|             |            |    |                | PT   | 3083625      | T  | 2018年 2月 6日    |
|             |            |    |                | EP   | 3083625      | B1 | 2017年 11月 1日   |
|             |            |    |                | US   | 2016318936   | A1 | 2016年 11月 3日   |
|             |            |    |                | WO   | 2015092431   | A1 | 2015年 6月 25日   |
|             |            |    |                | RS   | 56731        | B1 | 2018年 3月 30日   |
|             |            |    |                | CA   | 2933755      | A1 | 2015年 6月 25日   |
|             |            |    |                | KR   | 20160098499  | A  | 2016年 8月 18日   |
|             |            |    |                | JP   | 2017500335   | A  | 2017年 1月 5日    |
|             |            |    |                | SI   | 3083625      | T1 | 2018年 3月 30日   |
|             |            |    |                | ES   | 2650013      | T3 | 2018年 1月 16日   |
|             |            |    |                | AU   | 2014369457   | A1 | 2016年 6月 9日    |
|             |            |    |                | IL   | 245672       | D0 | 2016年 6月 30日   |
|             |            |    |                | EP   | 3083625      | A1 | 2016年 10月 26日  |
|             |            |    |                | RU   | 2016123363   | A  | 2018年 1月 25日   |
|             |            |    |                | US   | 9850247      | B2 | 2017年 12月 26日  |
|             |            |    |                | MX   | 2016007801   | A  | 2016年 9月 7日    |
|             |            |    |                | GB   | 201322602    | D0 | 2014年 2月 5日    |
|             |            |    |                | IN   | 201647019432 | A  | 2016年 8月 31日   |
|             |            |    |                | HK   | 1227877      | A0 | 2017年 10月 27日  |
|             |            |    |                | BR   | 112016014151 | A2 | 2017年 8月 8日    |
| CN          | 103703005  | A  | 2014年 4月 2日    | MX   | 340402       | B  | 2016年 7月 7日    |
|             |            |    |                | JP   | 5886326      | B2 | 2016年 3月 16日   |
|             |            |    |                | WO   | 2012161812   | A1 | 2012年 11月 29日  |
|             |            |    |                | CA   | 2827648      | A1 | 2012年 11月 29日  |
|             |            |    |                | UY   | 33925        | A  | 2012年 9月 28日   |
|             |            |    |                | TW   | 201247675    | A  | 2012年 12月 1日   |
|             |            |    |                | TW   | 1532742      | B  | 2016年 5月 11日   |
|             |            |    |                | EP   | 2681221      | B1 | 2016年 5月 18日   |
|             |            |    |                | ES   | 2587514      | T3 | 2016年 10月 25日  |
|             |            |    |                | MX   | 2013009873   | A  | 2014年 3月 12日   |
|             |            |    |                | US   | 8710065      | B2 | 2014年 4月 29日   |
|             |            |    |                | AR   | 085502       | A1 | 2013年 10月 9日   |
|             |            |    |                | JP   | 2014506929   | A  | 2014年 3月 20日   |
|             |            |    |                | EP   | 2681221      | A1 | 2014年 1月 8日    |
|             |            |    |                | US   | 2012220572   | A1 | 2012年 8月 30日   |
|             |            |    |                | HK   | 1196370      | A0 | 2014年 12月 12日  |
| WO          | 2013013031 | A1 | 2013年 1月 24日   | US   | 9051327      | B2 | 2015年 6月 9日    |
|             |            |    |                | US   | 8796289      | B2 | 2014年 8月 5日    |
|             |            |    |                | US   | 2013023523   | A1 | 2013年 1月 24日   |
|             |            |    |                | US   | 2014296220   | A1 | 2014年 10月 2日   |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)