



(21) 申請案號：108124702

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 12 日

(51) Int. Cl. :

*C07D239/72 (2006.01)**C07D253/06 (2006.01)**C07D401/14 (2006.01)**C07D403/04 (2006.01)**C07D403/14 (2006.01)**C07D405/14 (2006.01)**C07D487/04 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61K31/517 (2006.01)**A61K31/53 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P25/14 (2006.01)**A61P25/24 (2006.01)**A61P25/30 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2018/07/12 中國大陸

201810764515.7

(71) 申請人：大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)

中國大陸

大陸商上海恆瑞醫藥有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72) 發明人：陸標 LU, BIAO (CN)；張俊珍 ZHANG, JUNZHEN (CN)；沈曉冬 SHEN, XIAODONG (CN)；賀峰 HE, FENG (CN)；陶維康 TAO, WEIKANG (CN)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

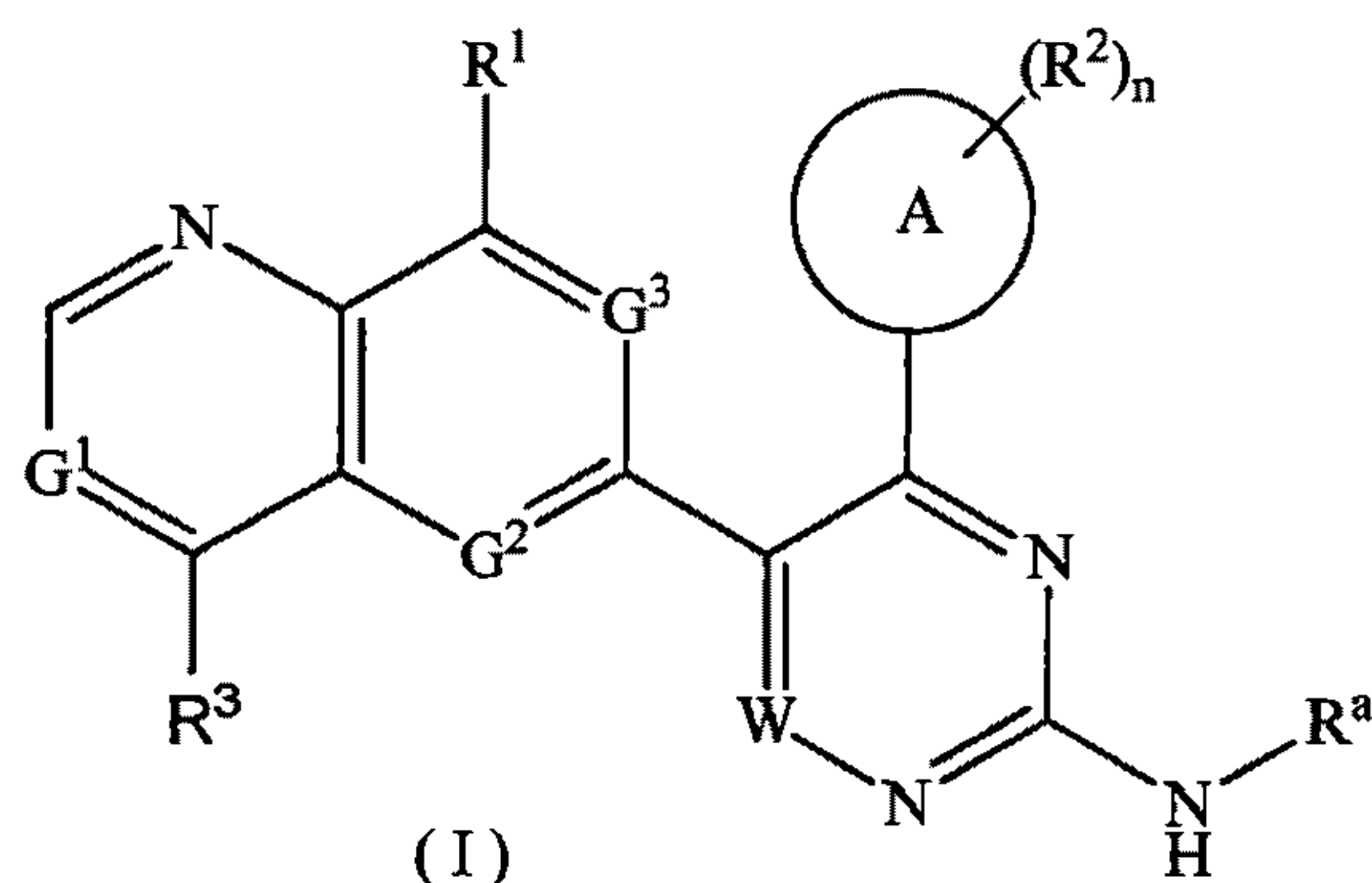
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 90 頁

(54) 名稱

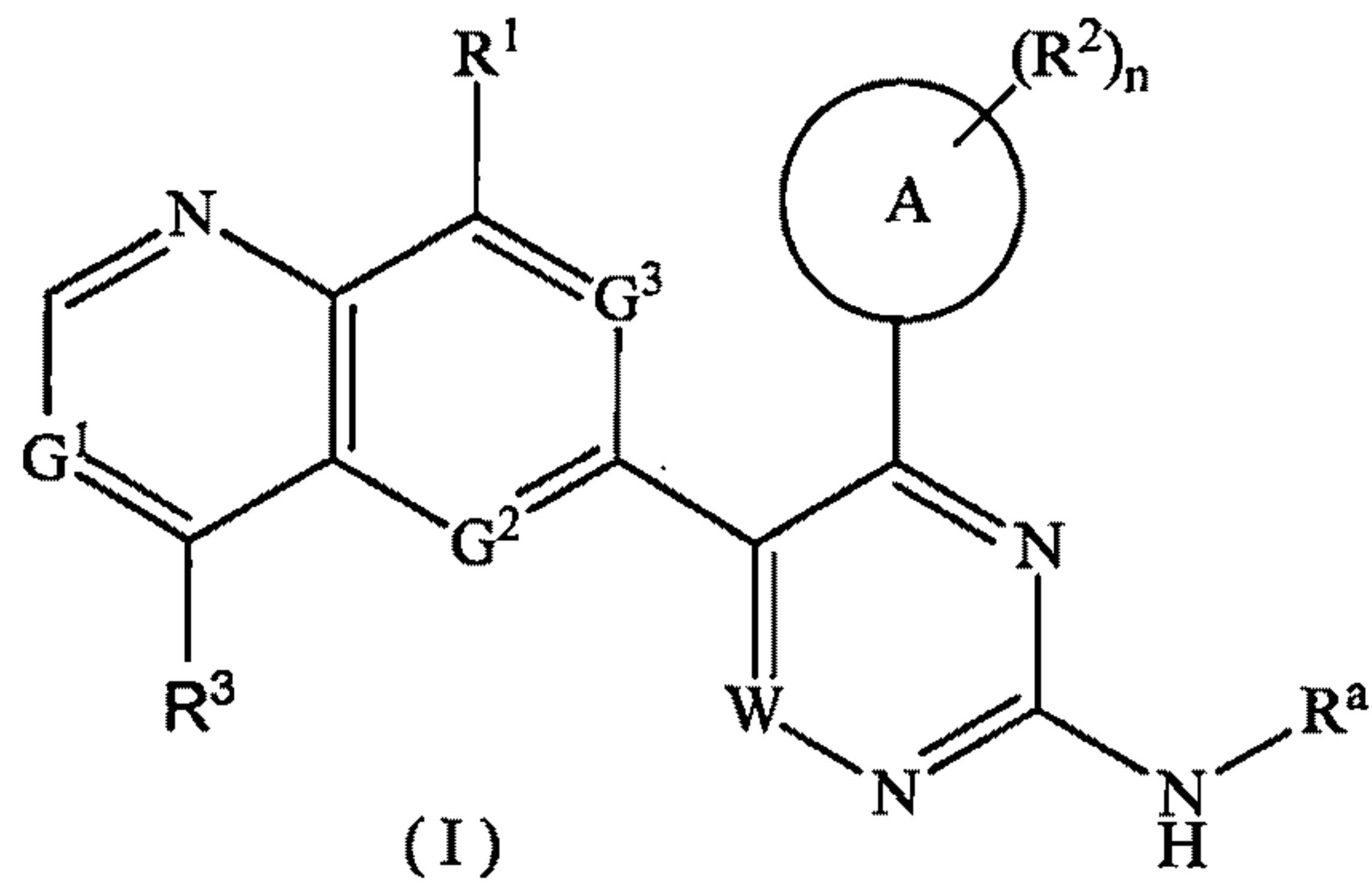
雜芳基類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

(57) 摘要

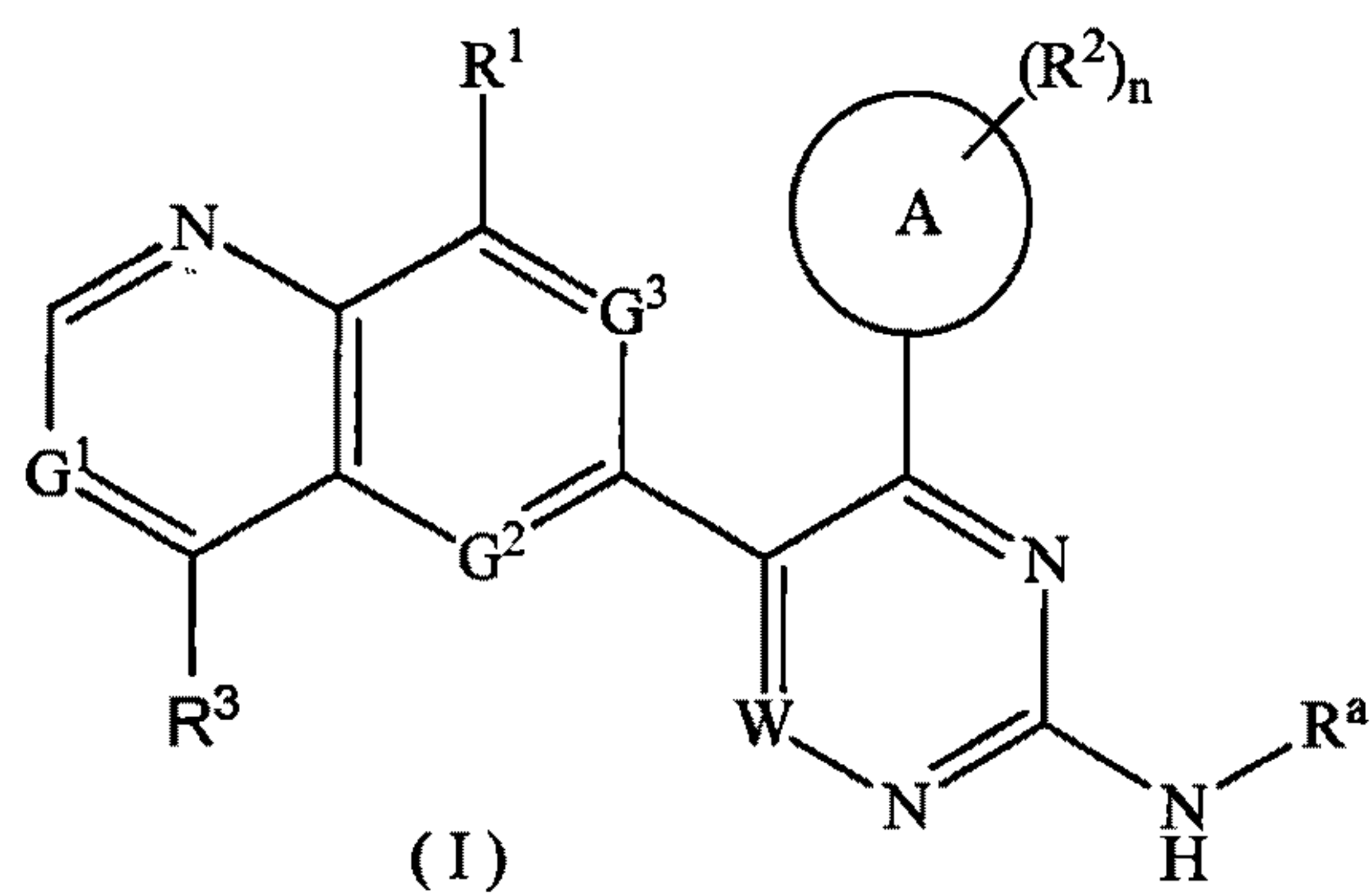
本發明涉及雜芳基類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本發明涉及一種通式(I)所示的雜芳基類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以及其作為治療劑，特別是作為 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體拮抗劑的用途和在製備用於治療藉由對 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體的抑制而改善的病況或病症的藥物中的用途，其中通式(I)的各取代基與說明書中的定義相同。



The present invention relates heteroaryl derivatives, a preparation method thereof and pharmaceutical use thereof. Specifically, the present invention relates to a heteroaryl derivative represented by the general formula (I), a preparation method thereof, pharmaceutical compositions containing the same and as a therapeutic agent, particularly the use as an A_{2a} receptor and/or A_{2a} receptor agonist, and the use in the preparation of a medicament for the treatment of a condition or disorder ameliorated by inhibition of the A_{2a} receptor and/or the A_{2b} receptor. The definition of each substituent of formula (I) is as defined in the specification.



特徵化學式：



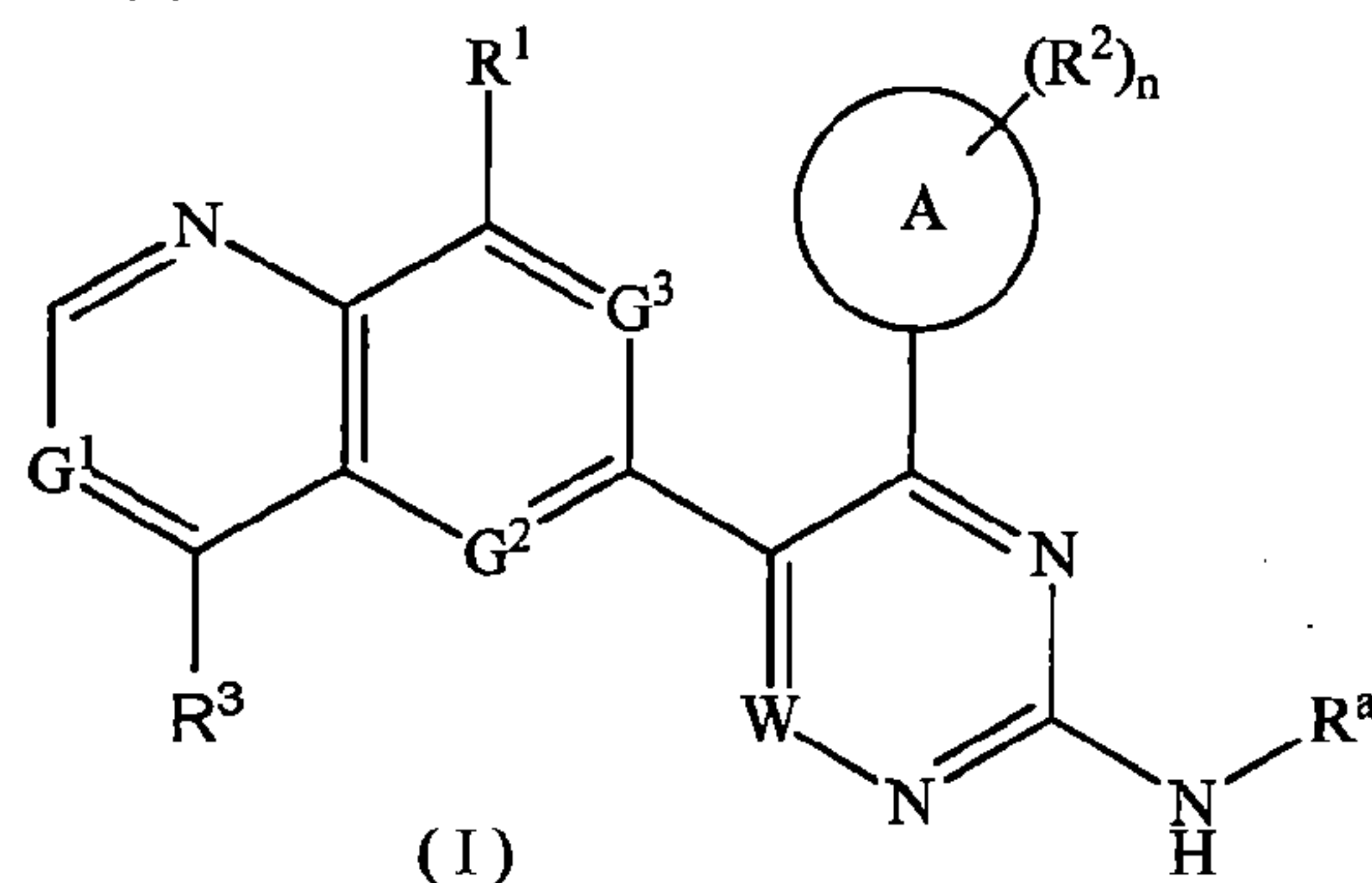
【發明摘要】

【中文發明名稱】 雜芳基類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

【英文發明名稱】 HETEROARYL DERIVATIVES, A PREPARATION METHOD THEREOF AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

【中文】

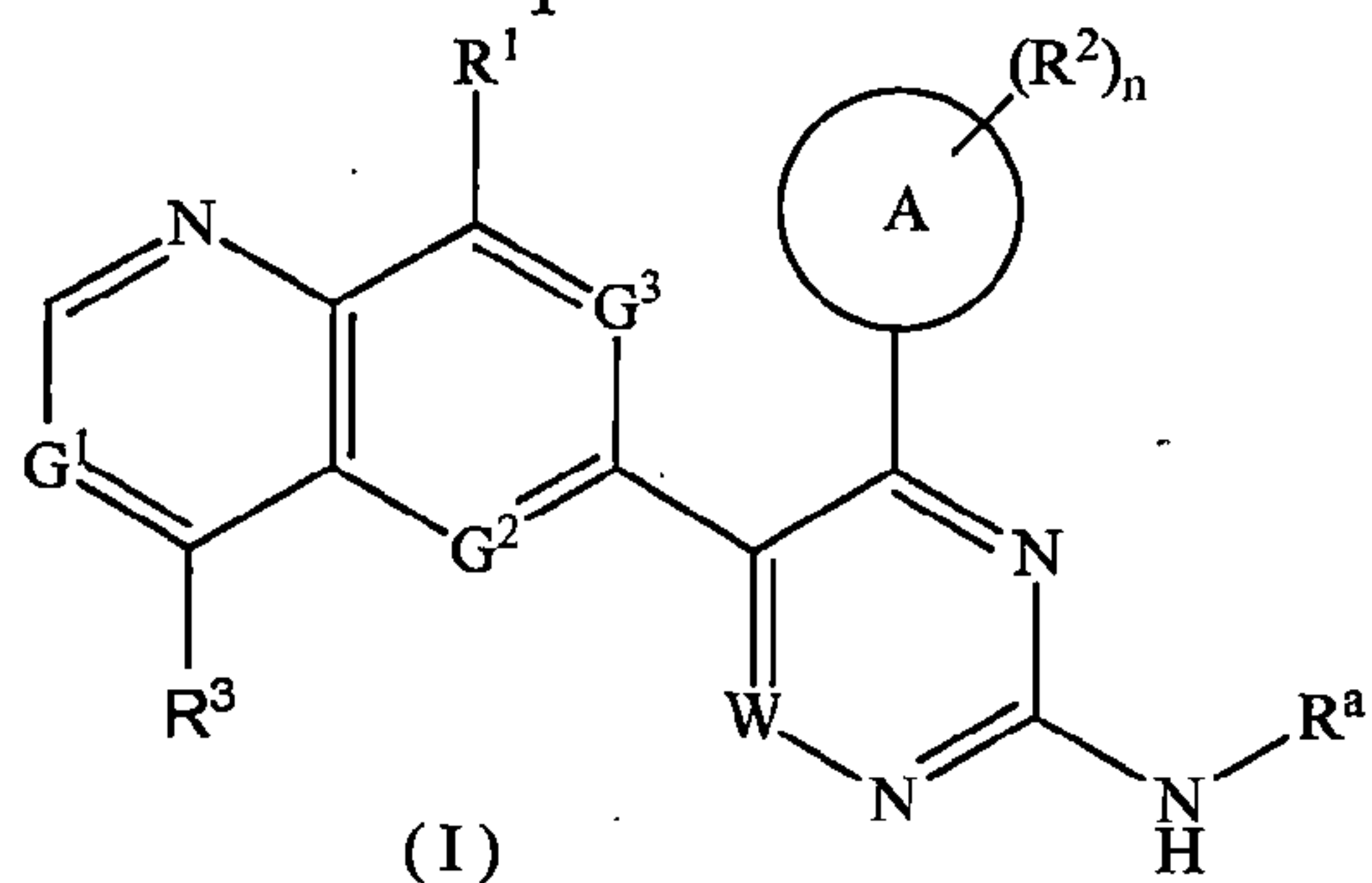
本發明涉及雜芳基類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本發明涉及一種通式(I)所示的雜芳基類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以及其作為治療劑，特別是作為 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體拮抗劑的用途和在製備用於治療藉由對 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體的抑制而改善的病況或病症的藥物中的用途，其中通式(I)的各取代基與說明書中的定義相同。



【英文】

The present invention relates heteroaryl derivatives, a preparation method thereof and pharmaceutical use thereof. Specifically, the present invention relates to a heteroaryl derivative represented by the general formula (I), a preparation method thereof, pharmaceutical compositions containing the same and as a therapeutic agent, particularly the use as an A_{2a} receptor and/or A_{2a} receptor agonist, and the use in the

preparation of a medicament for the treatment of a condition or disorder ameliorated by inhibition of the A_{2a} receptor and/or the A_{2b} receptor. The definition of each substituent of formula (I) is as defined in the specification.

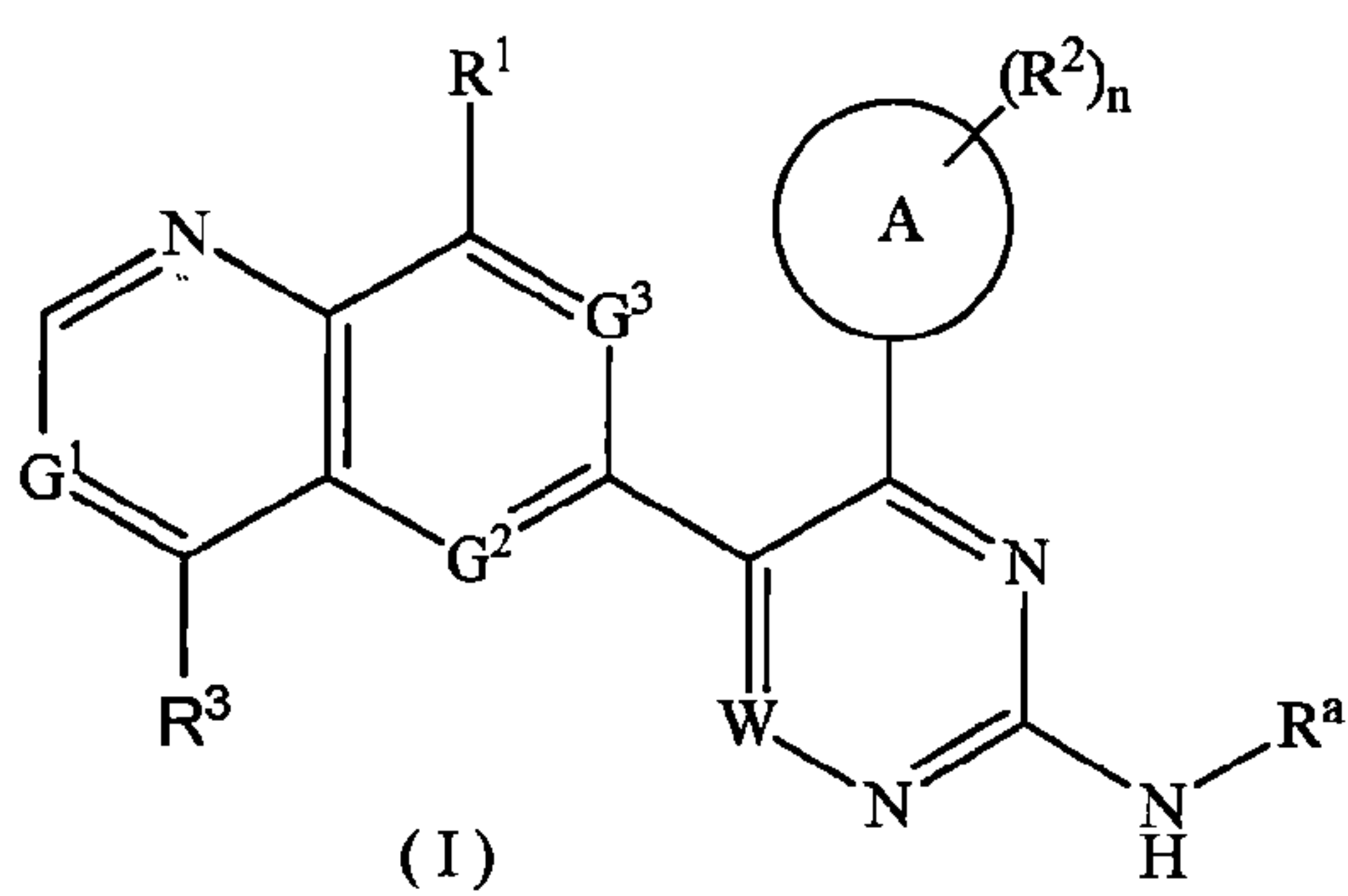


【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

本案無圖式

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 雜芳基類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

【英文發明名稱】 HETEROARYL DERIVATIVES, A PREPARATION METHOD THEREOF AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明屬於醫藥領域，涉及一種通式(I)所示的雜芳基類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物以及其作為治療劑，特別是作為 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體拮抗劑的用途和在製備用於治療藉由對 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體的抑制而改善的病況或病症的藥物中的用途。

【先前技術】

【0002】 腺苷是天然存在的嘌呤核苷，是許多生理功能的內源性調節劑。在心血管系統、中樞神經、呼吸系統、腎臟、脂肪和血小板的功能調節中發揮重要作用。

【0003】 在腫瘤研究中發現，腺苷是腫瘤與免疫相互作用中的重要分子，靶向腺苷通路可藉由多重機制有效地抑制腫瘤進展和轉移。低氧的腫瘤微環境為腫瘤細胞提供了一個強大的選擇壓力，從而增加它們的侵襲性。氧供的缺乏導致營養的缺乏，迫使腫瘤細胞和免疫細胞競爭必需的營養物質。在此過程中，腫瘤細胞可能會抑制淋巴細胞的增殖和效應功能，從而逃避免疫監視，繼續生存，並可播散至其他器官。

【0004】 腺苷的作用由 G 蛋白偶聯受體家族介導，目前已知至少有四種亞型的腺苷受體，分類為 A₁、A_{2a}、A_{2b} 和 A₃。其中 A₁ 和 A₃ 受體抑制腺苷酸環

化酶的活性，而 A_{2a} 和 A_{2b} 受體刺激該酶的活性，由此調節細胞中環 AMP 水平，藉由這些受體，腺苷調節廣泛的生理功能。

【0005】 A_{2a} 受體($A_{2a}R$)在機體分佈較為廣泛，在中樞神經系統主要表達於紋狀體，在外周、心、肝、肺、腎等組織也均有表達。 A_{2b} 受體($A_{2b}R$)也廣泛表達於各種組織中，但是表達量均較低，與腺苷的親和力也遠低於 A_{2a} 受體，因此最開始人們對 A_{2b} 受體的研究較少。

【0006】近來研究表明，在缺血低氧、炎症、創傷、移植等諸多病理過程中，腺苷 A_{2a} 受體的激活可以發揮重要的免疫調節作用，這可能與 A_{2a} 受體在 T 細胞、B 細胞、單核巨噬細胞、中性粒細胞等多種免疫細胞上表達水平較高有關。此外， A_{2a} 受體的活化可以促使機體產生免疫耐受，密切參與了腫瘤細胞“免疫逃逸”或“免疫抑制”的形成，為腫瘤的發生發展創造了有利條件。Lokshin 及其同事 (Cancer Res.2006Aug1;66(15):7758-65)證實自然殺手細胞上的 $A_{2a}R$ 活化可以藉由升高 cAMP 和激活 PKA，從而抑制自然殺手細胞對腫瘤細胞的殺傷。還有研究表明，激活 A_{2a} 受體可以促進黑色素瘤 A375 細胞、成纖維瘤 NIH3T3 細胞及嗜鉻細胞瘤 PC12 細胞等腫瘤細胞的增殖，其作用可能與 T 細胞上 A_{2a} 受體的活化可以抑制 T 細胞活化、增殖、與腫瘤細胞的黏附及對腫瘤細胞產生細胞毒性作用相關；而 A_{2a} 受體基因剔除的小鼠則可以加強 $CD8^+T$ 細胞抗腫瘤的免疫作用，顯著抑制腫瘤的增殖。因此， A_{2a} 受體拮抗劑可用於腫瘤的治療。此外，Deepak Mittal 等人研究發現， A_{2b} 受體在多種腫瘤中過度表達，且與三陰性乳腺癌、多發性骨髓瘤和急性髓性白血病的不良預後相關； A_{2b} 受體的過表達促進了腫瘤細胞的增殖和遷移； A_{2b} 受體抑制劑與化療藥物或免疫檢查點抑制劑聯用可以顯著降低小鼠三陰性乳腺癌模型中的腫瘤轉移；剔除小鼠體內或人結腸癌細胞系中的 A_{2b} 受體顯著降低結腸癌的轉移和細胞的成瘤性。這些結果均表明，抑制 A_{2b}

受體可抑制腫瘤的轉移，因此 A_{2b} 受體也有望成為治療腫瘤的一個理想靶點 (Cancer Res. 2016 Aug 1;76(15):4372-82)。

【0007】 A_{2a} 受體和 A_{2b} 受體都有抑制免疫的作用，因此需要深入研究這兩者之間的相互調節機制，比如當抑制 A_{2a} 受體時，是否會增加腺苷對 A_{2b} 受體的敏感性。研究 A_{2a} 受體和 A_{2b} 受體雙抑制劑也成為一個值得探索的方向。

【0008】 儘管對多種腺苷受體亞型均具有顯著生物學活性的化合物可具有治療作用，但它們可導致不想要的副作用。例如腺苷 A₁ 受體在組織缺血/缺氧時，在中樞、循環、消化系統和骨骼肌中，細胞在處於缺氧和低氧的應激環境時，胞外聚集的腺苷藉由激活胞膜上的 A₁ 受體啟動相應的保護機制，從而增加細胞對缺氧低氧的耐受。位於免疫細胞上的 A₁ 受體在低氧環境中能促進細胞免疫應答。另外，A₁ 受體還能降低游離脂肪酸和甘油三酯，參與調節血糖。因此，A₁ 受體的持續阻斷可能會引起機體組織中各種不良反應的發生 (Chinese Pharmacological Bulletin, 2008, 24(5), 573-576)。如有文獻報道，在動物模型上，阻斷 A₁ 受體將會產生焦慮、覺醒等不良反應 (Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2011, 109(3), 203-7)。腺苷 A₃ 受體 (如 Gessi S 等人, Pharmacol. Ther. 117 (1), 2008, 123-140 所述) 在心肌缺血期間釋放的腺苷在心臟中發揮強力的保護作用，A₃ 受體的持續阻斷可能增加由任何預先存在的或正在發展的缺血性心臟病引起的併發症的可能性，該缺血性心臟病諸如心絞痛或心衰。

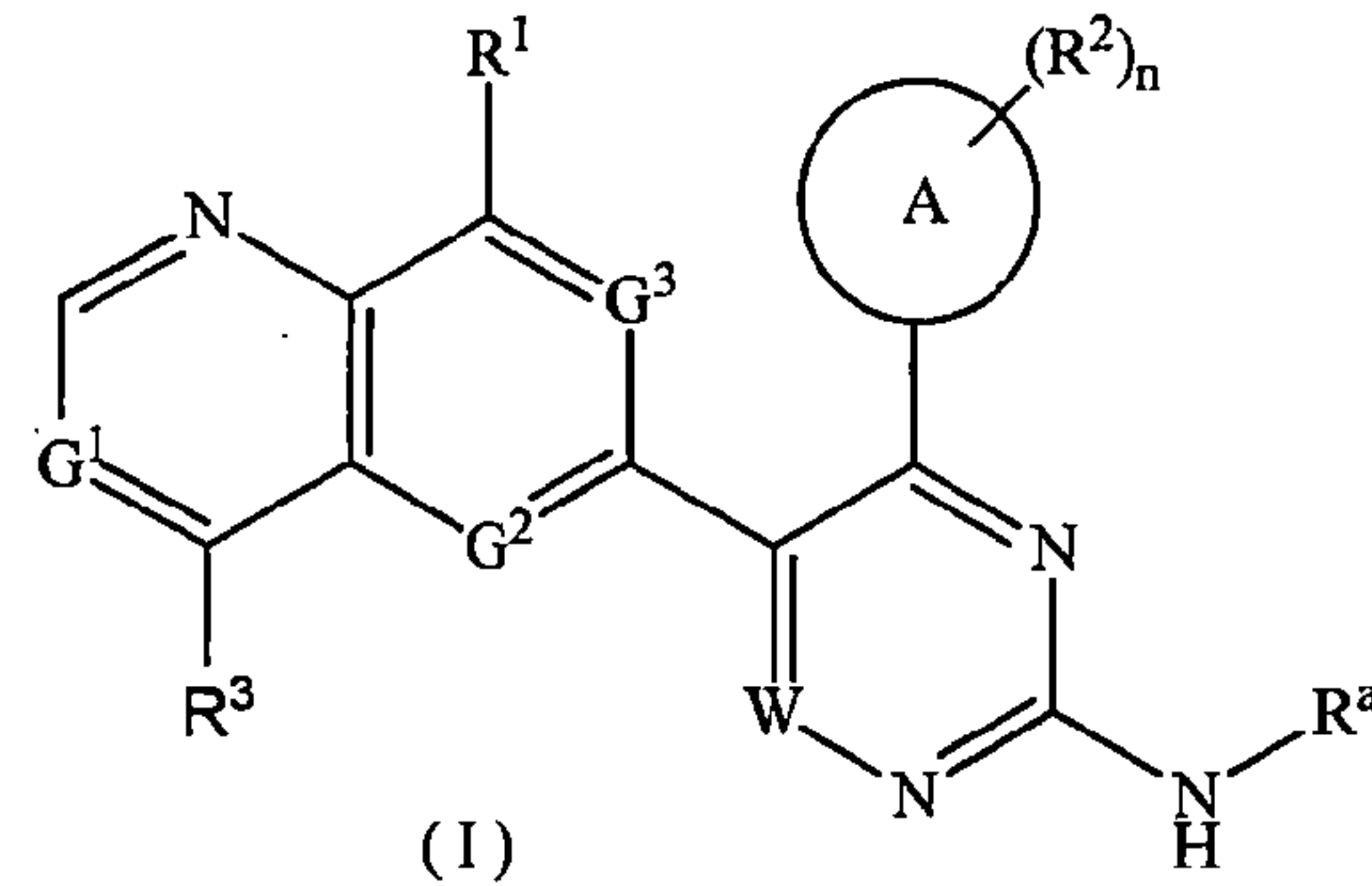
【0009】 目前，雖然已有許多化合物被開發為 A_{2a} 受體的拮抗劑用於治療很多疾病，如 WO2007116106、WO2009080197、WO2011159302、WO2011095625、WO2014101373、WO2015031221 中所述。但仍有低溶解性、光敏性、低活性、低選擇性和生物利用率較低等問題存在。

【0010】 因此本發明提供一種新型結構的強抑制活性的腺苷 A_{2a} 受體拮抗劑，同時具有此類結構的化合物對腺苷 A_{2b} 受體也具有較好的抑制作用，對腺苷

A₁ 受體和腺苷 A₃ 受體的抑制作用弱，是一種新型結構的選擇性的腺苷 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體拮抗劑。

【發明內容】

【0011】 本發明的目的在於提供一種通式 (I) 所示的化合物：



【0012】 或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中：

環 A 選自環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

W 選自 CH 和 N；

G¹、G²和 G³相同或不同，且各自獨立地選自 N 和 CR⁴；

R^a選自烷基、鹵烷基、氘代烷基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、-C(O)R⁵、-C(S)R⁵、芳基和雜芳基；

R¹選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、氘代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^2 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、氬代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

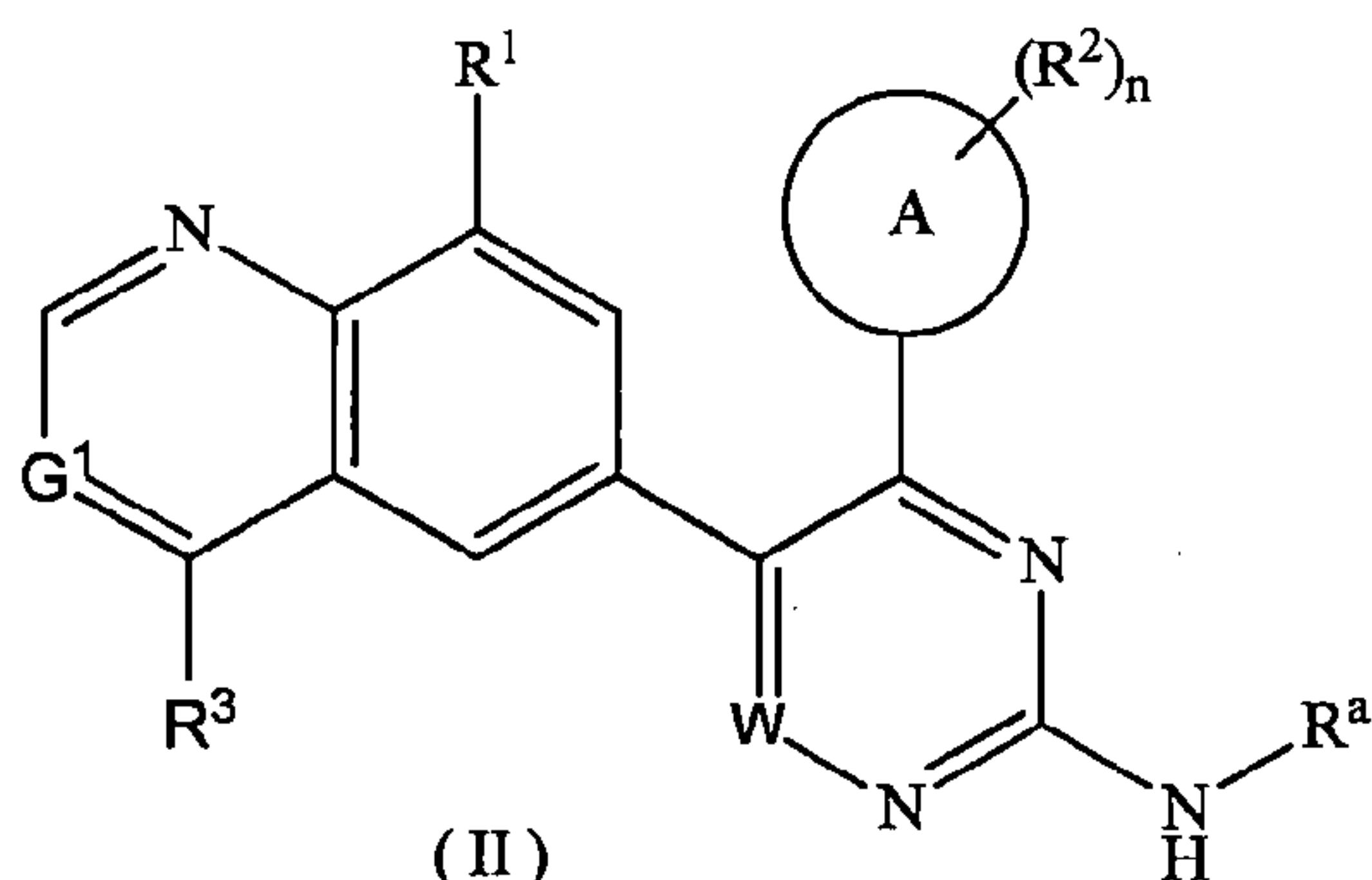
R^3 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、氬代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^4 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、氬代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^5 選自氫原子、烷基、鹵烷基、氬代烷基、羥烷基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；並且

n 為 0、1、2 或 3。

【0013】 在本發明一個較佳的實施方案中，該通式 (I) 所示的化合物為通式 (II) 所示的化合物：

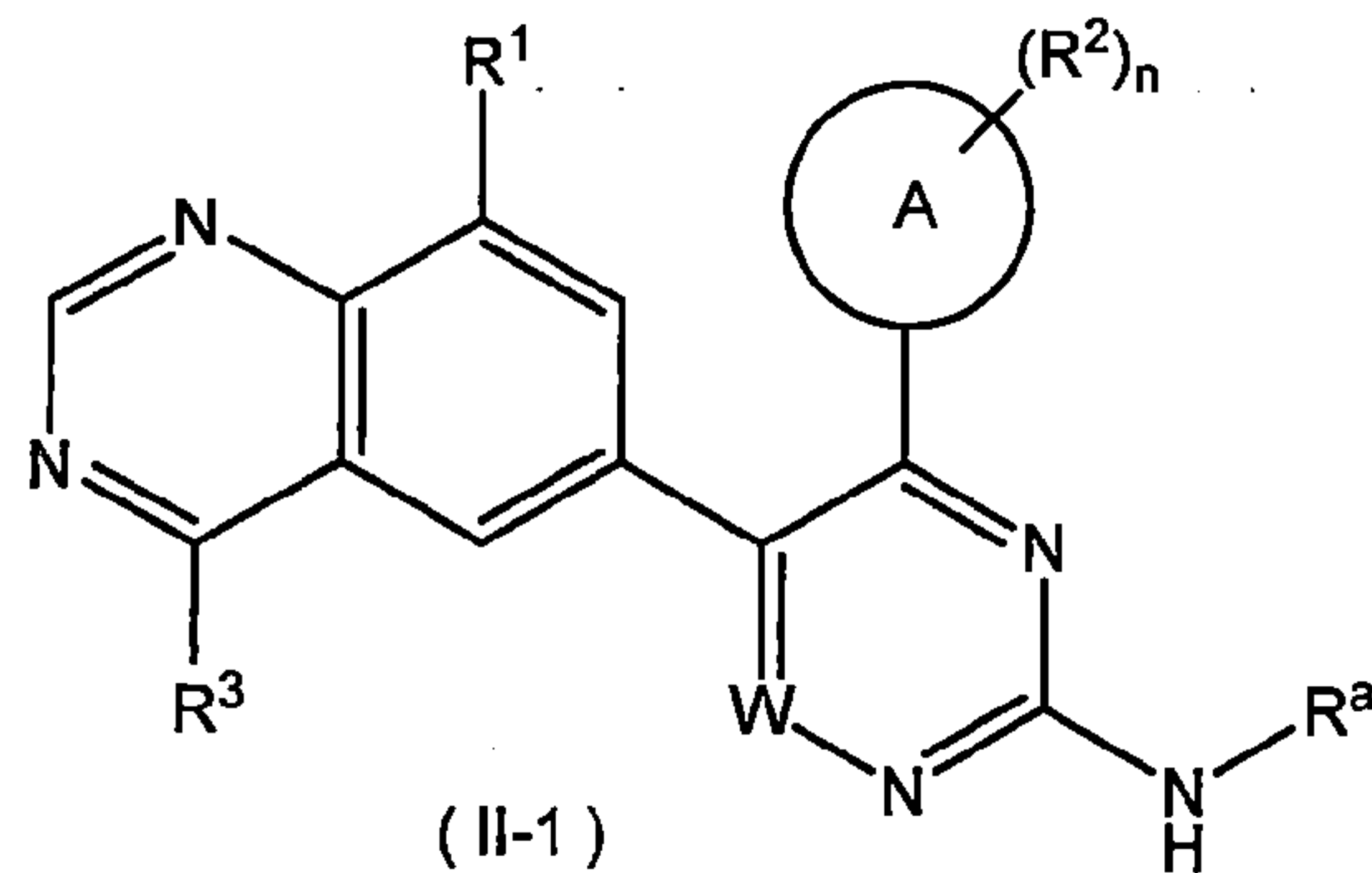


或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中

環 A、W、G¹、R^a、R¹、R²、R³ 和 n 如通式 (I) 中所定義。

【0014】 在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物為通式(II-1)所示的化合物：

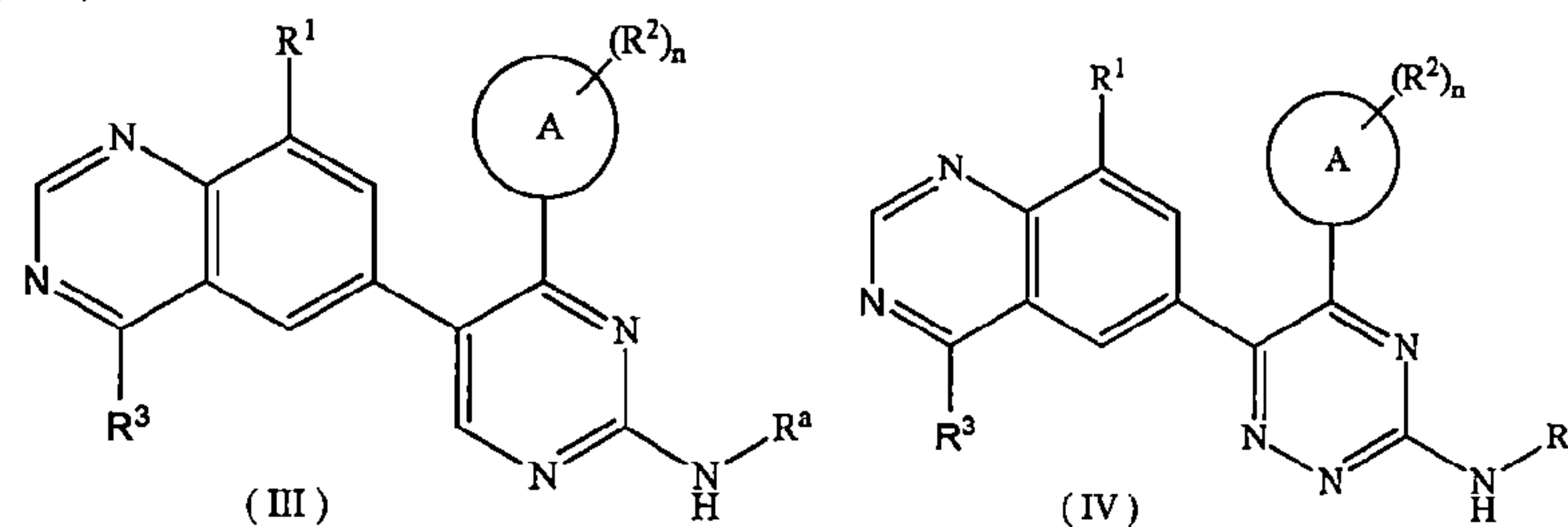


或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中

環 A、W、R^a、R¹、R²、R³ 和 n 如通式(I)中所定義。

【0015】 在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物為通式(III)或通式(IV)所示的化合物：



或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中環 A、R^a、R¹、R²、R³ 和 n 如通式(I)中所定義。

【0016】 在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其中該環 A 選自芳基和雜芳基，較佳選自苯基、吡啶基、噻吩基和呋喃基；更佳選自苯基和呋喃基。

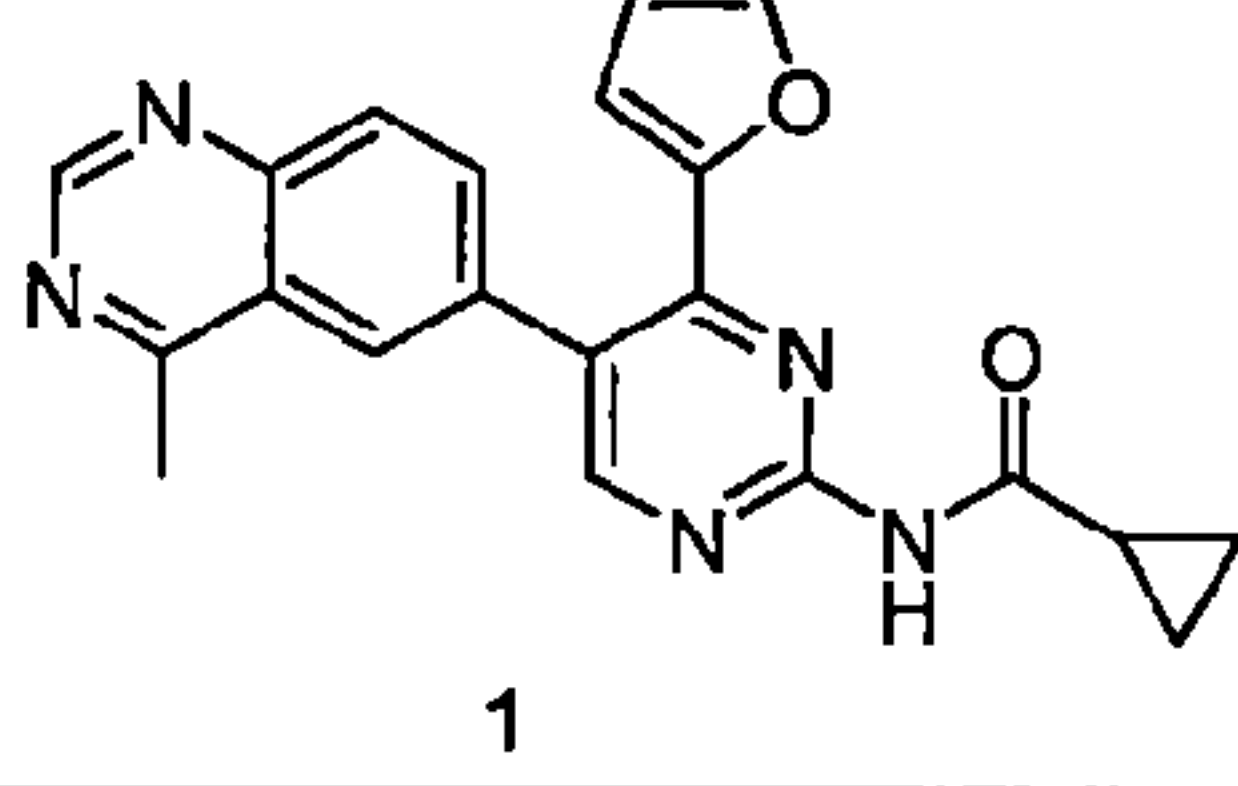
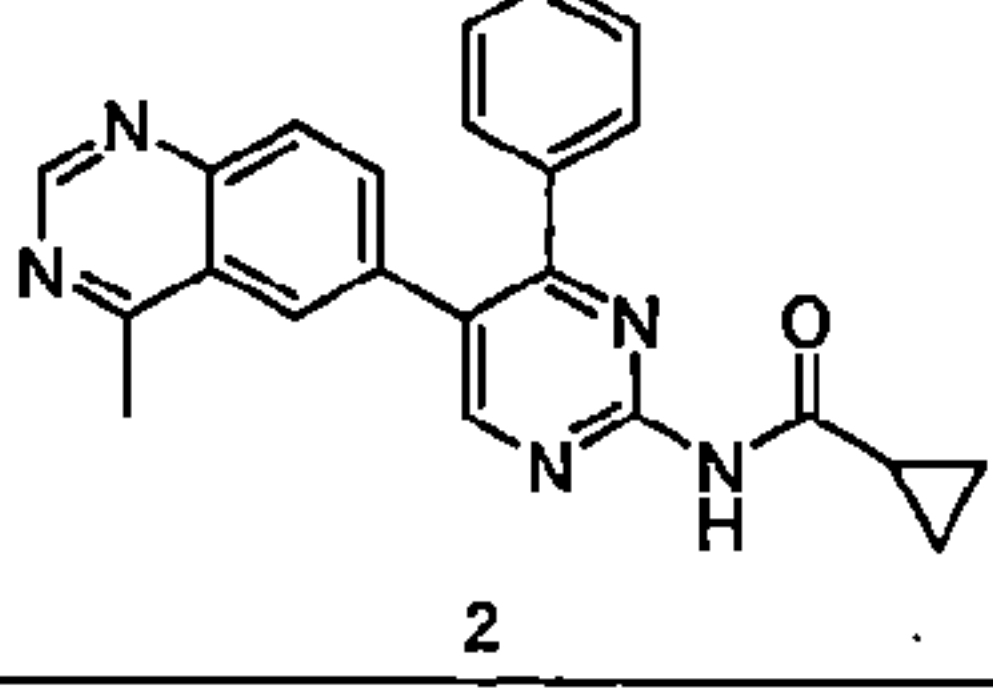
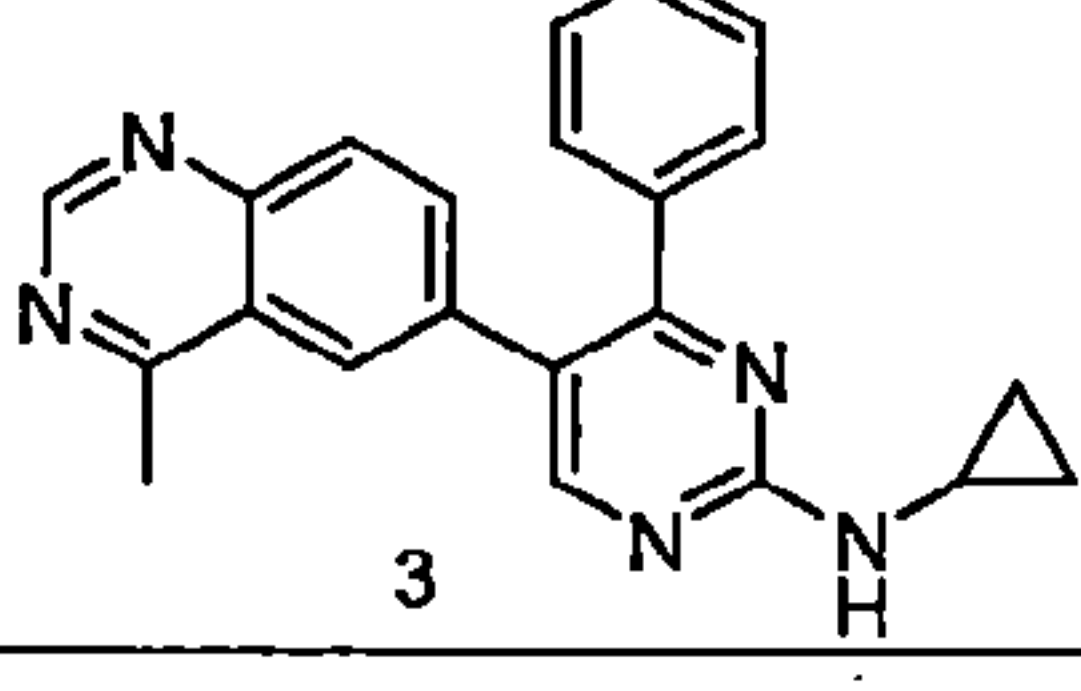
【0017】 在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其中該 R^a 選自環烷基、環烷基烷基、 $-C(S)R^5$ 和 $-C(O)R^5$ ； R^5 選自烷基和環烷基； R^a 較佳選自環烷基和 $-C(O)R^5$ ，更佳 R^a 選自 C_{3-8} 環烷基和 $-C(O)-C_{3-8}$ 環烷基；

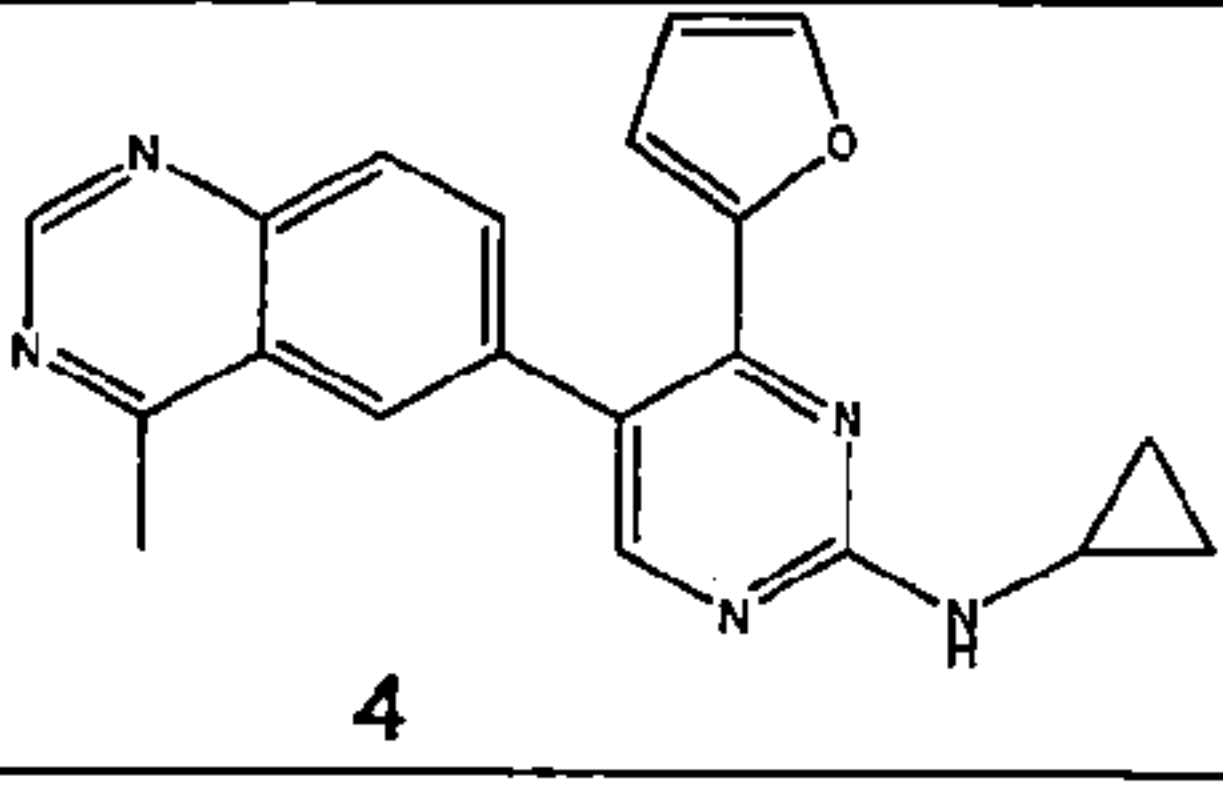
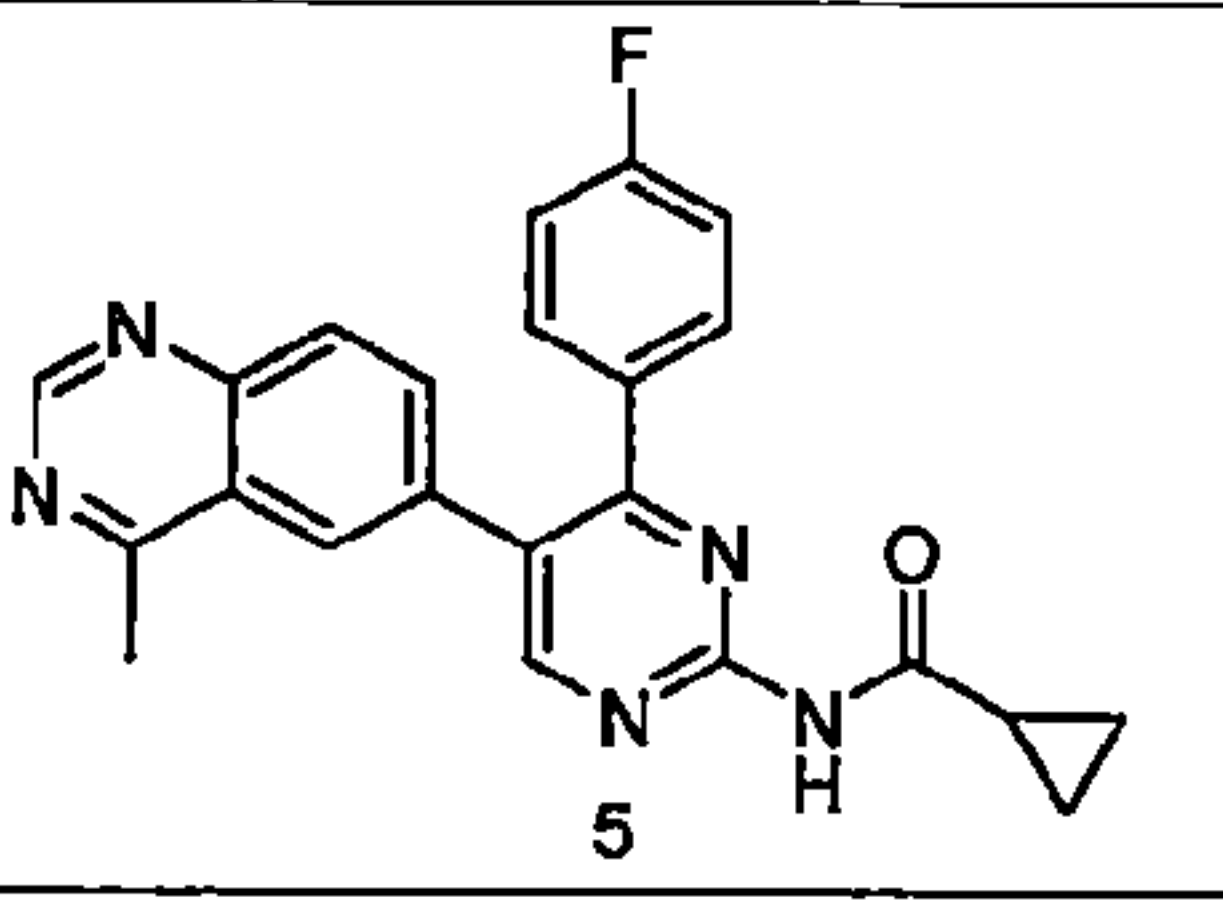
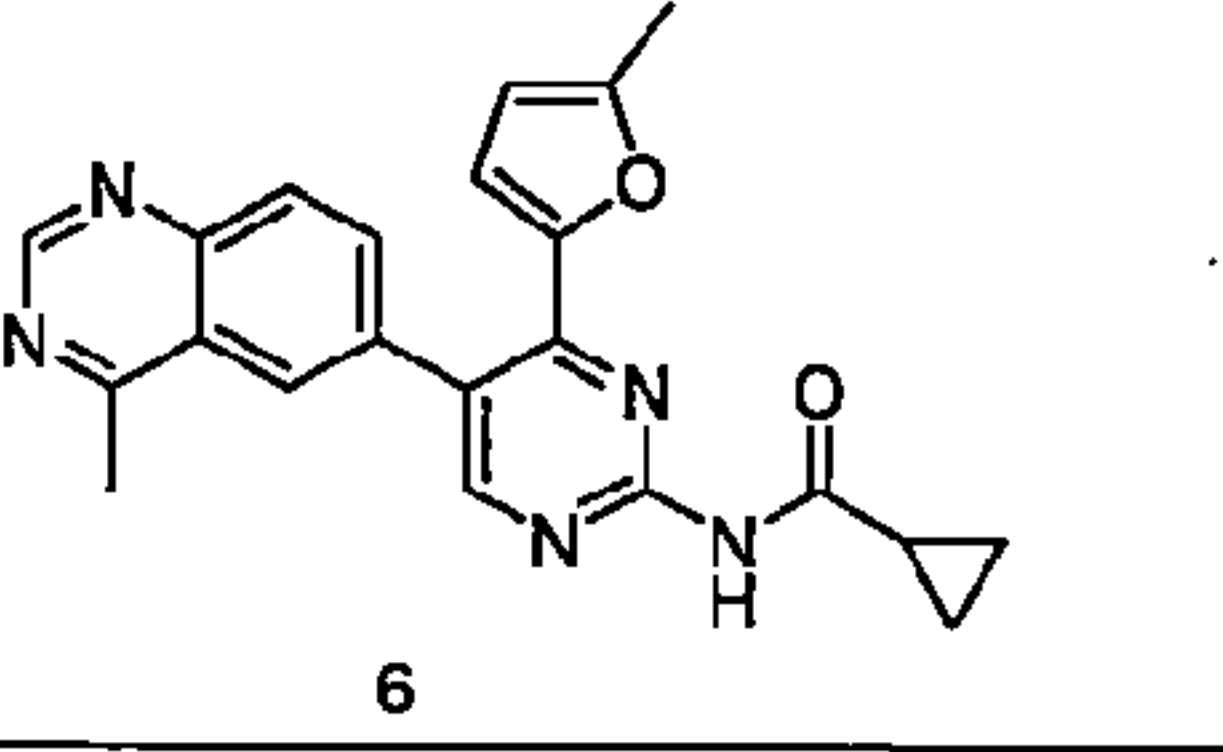
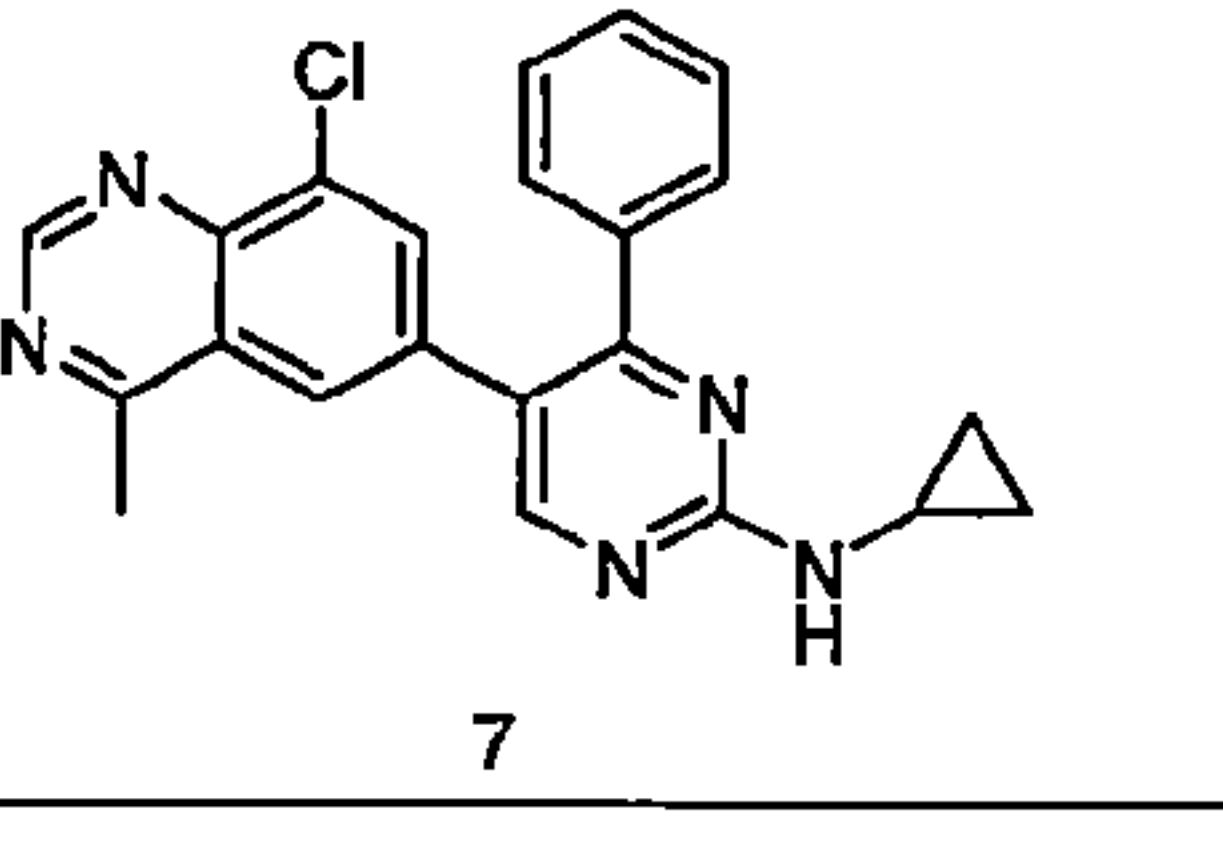
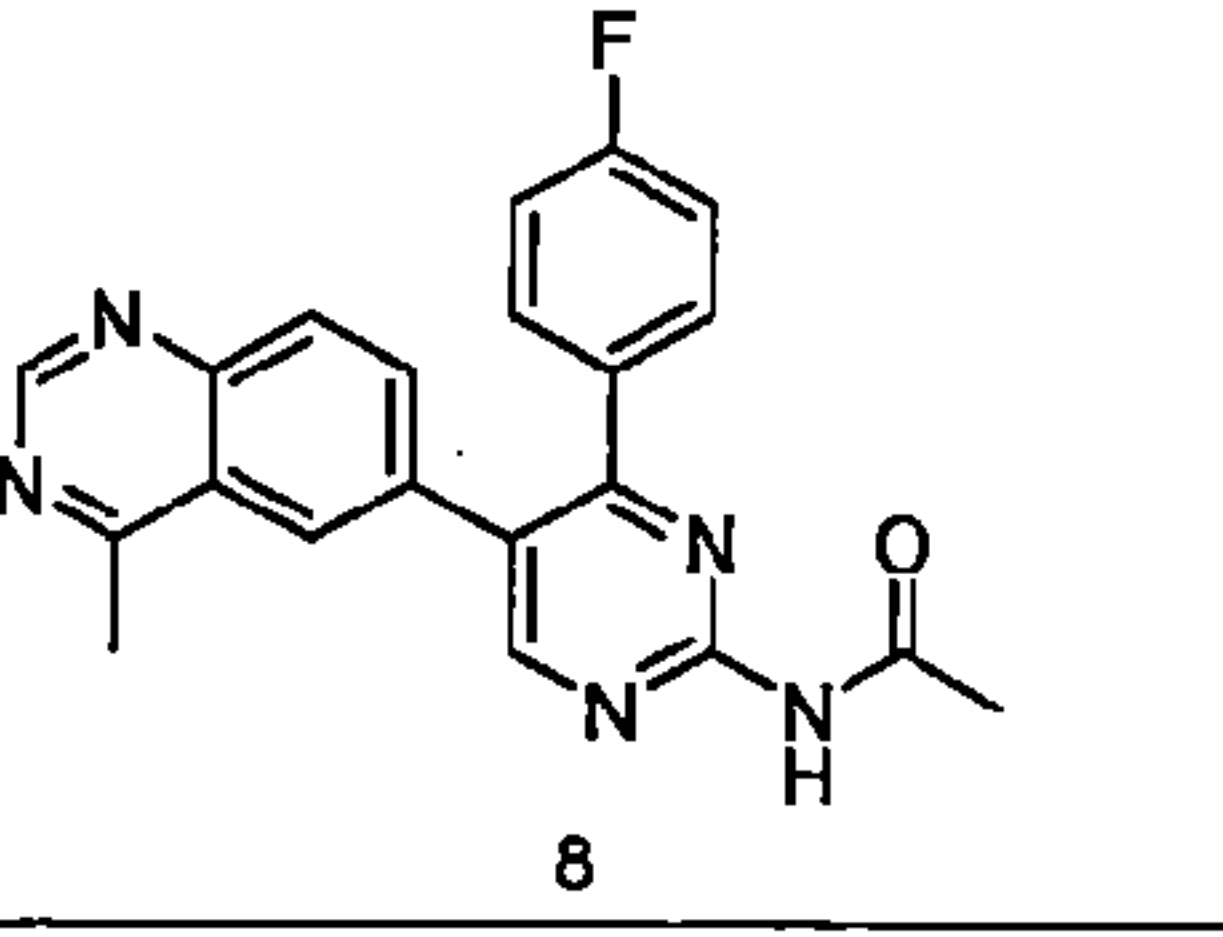
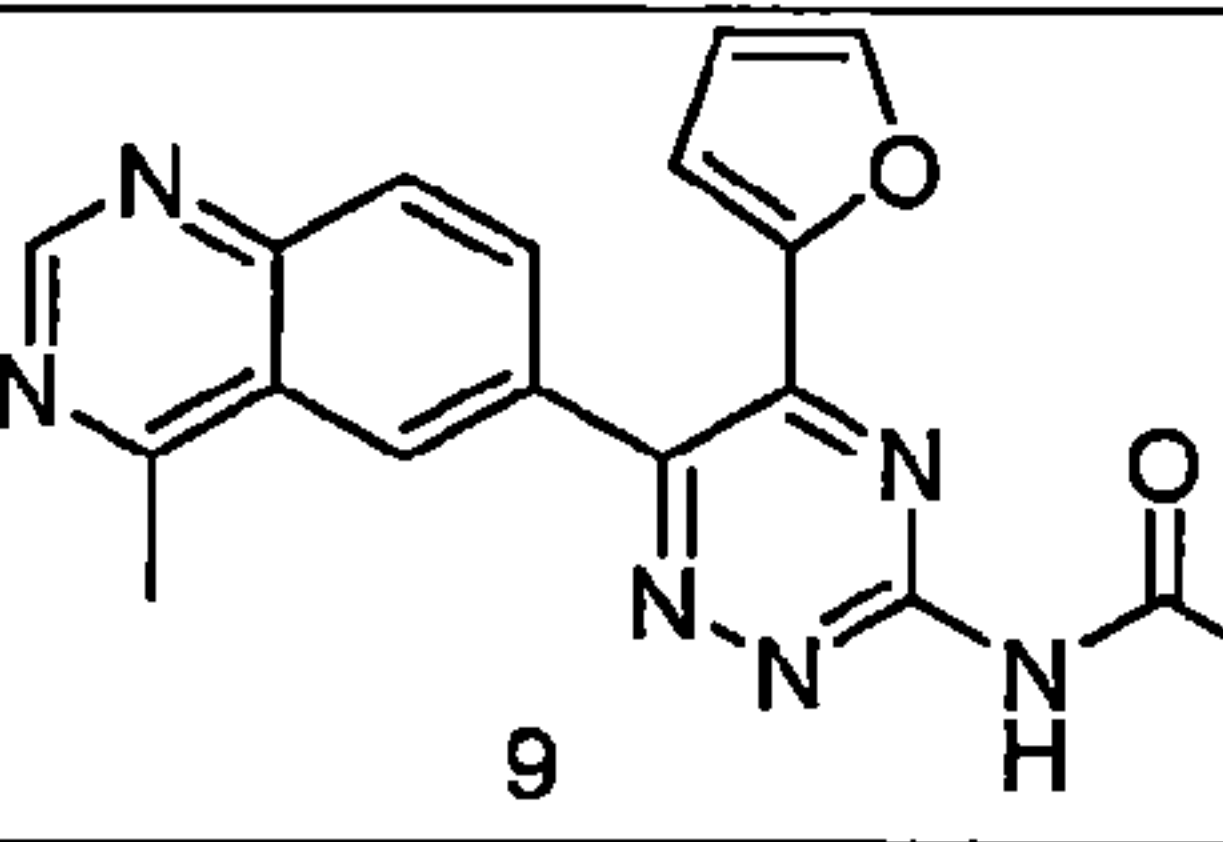
在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中該 R^1 選自氫原子、烷基或鹵素；較佳選自氫原子和鹵素。

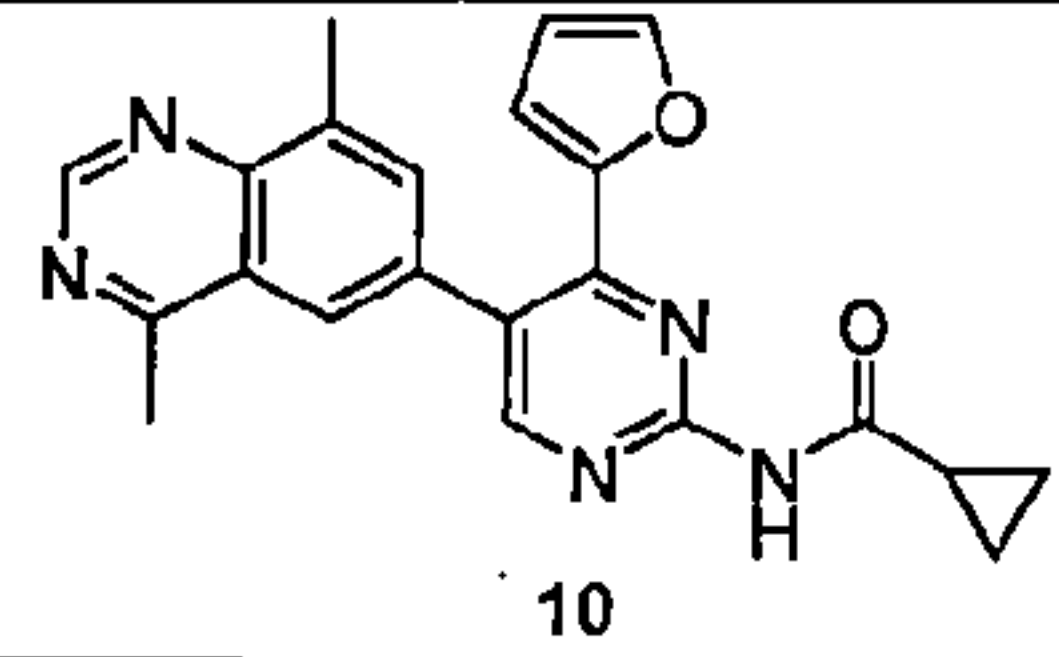
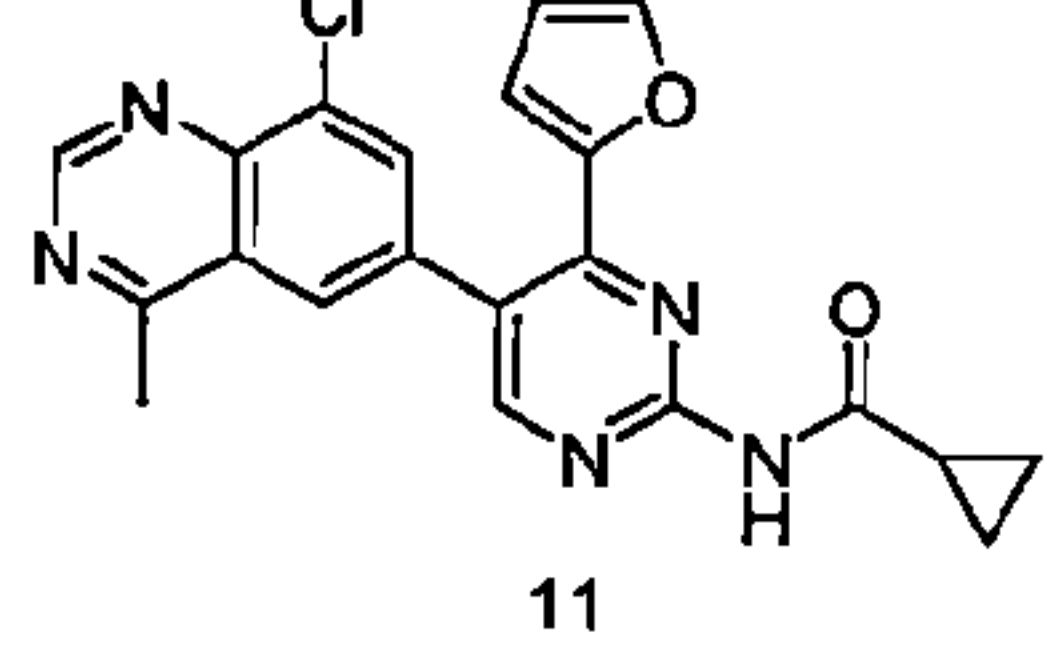
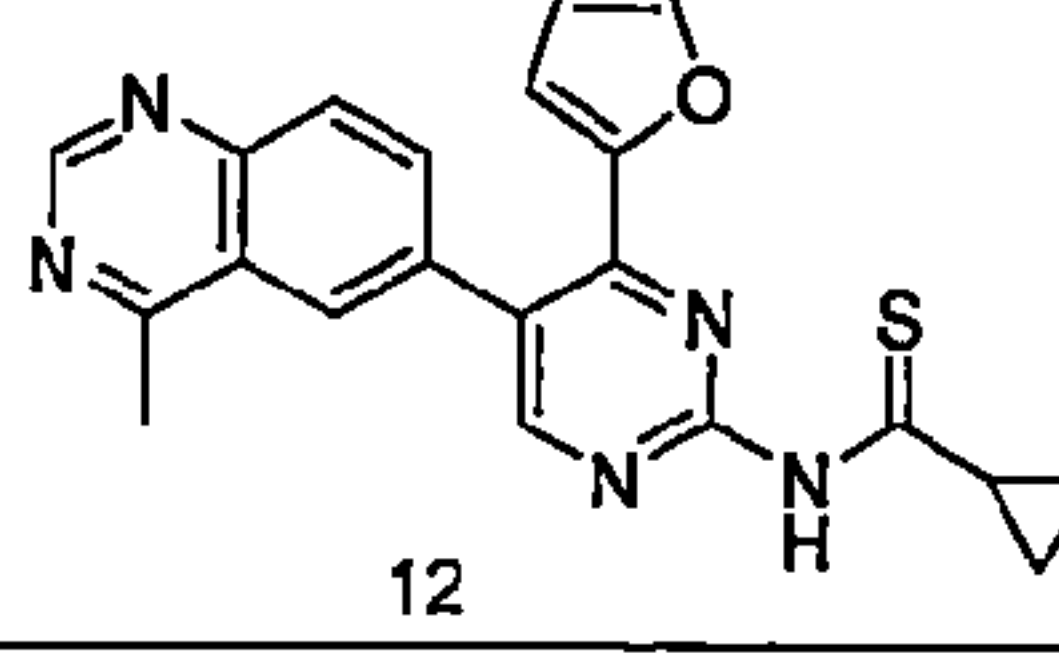
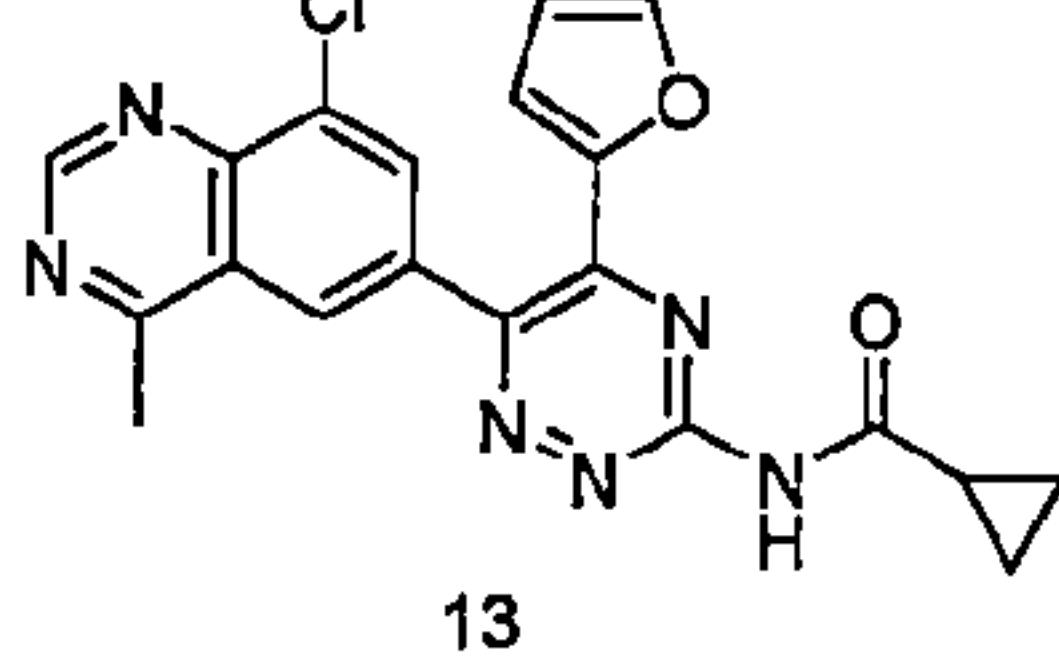
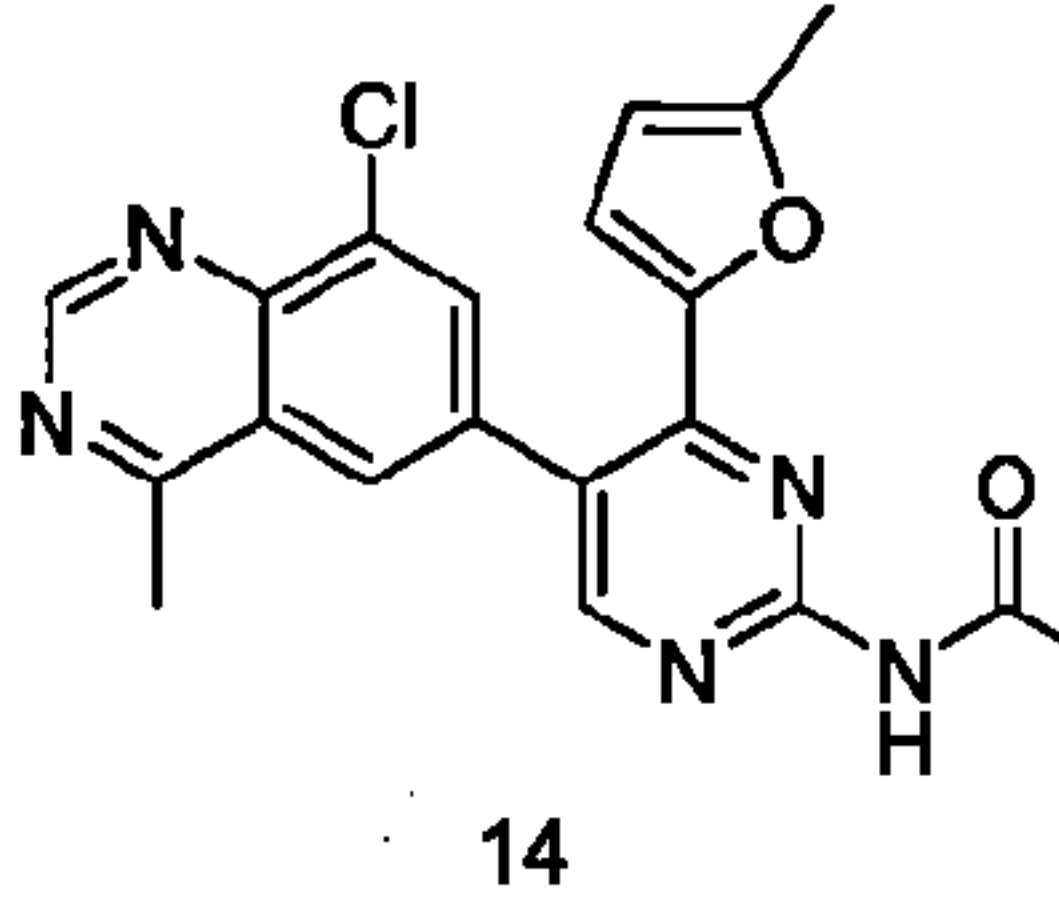
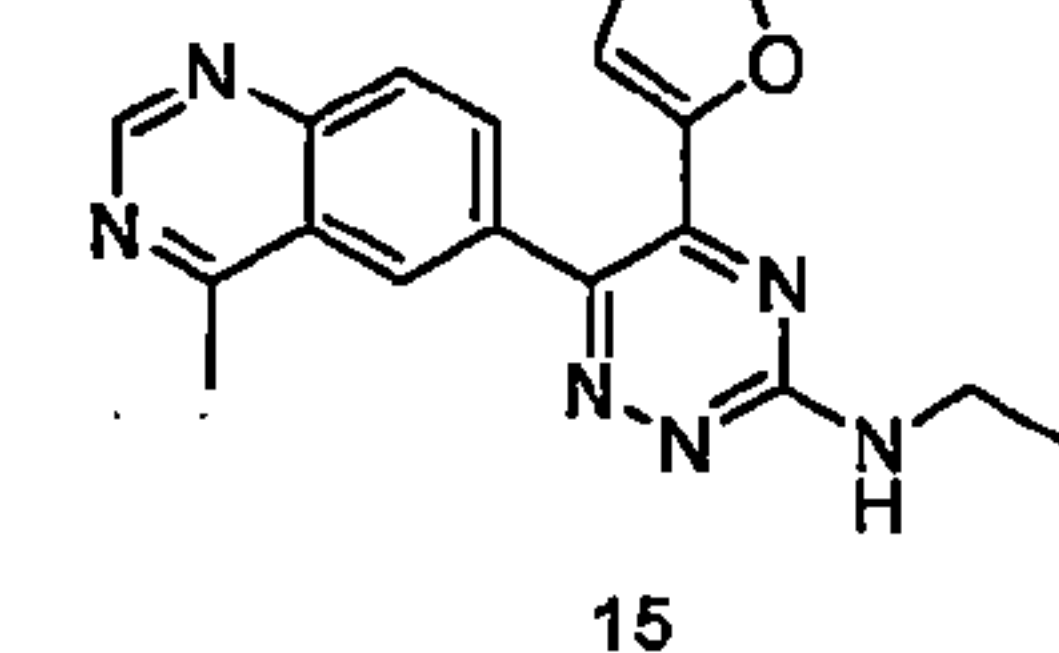
【0018】 在本發明一個較佳的實施方案中，該通式(I)所示的化合物，其中該 R^2 選自氫原子、鹵素和烷基；較佳選自氫原子、F 和 C_{1-6} 烷基。

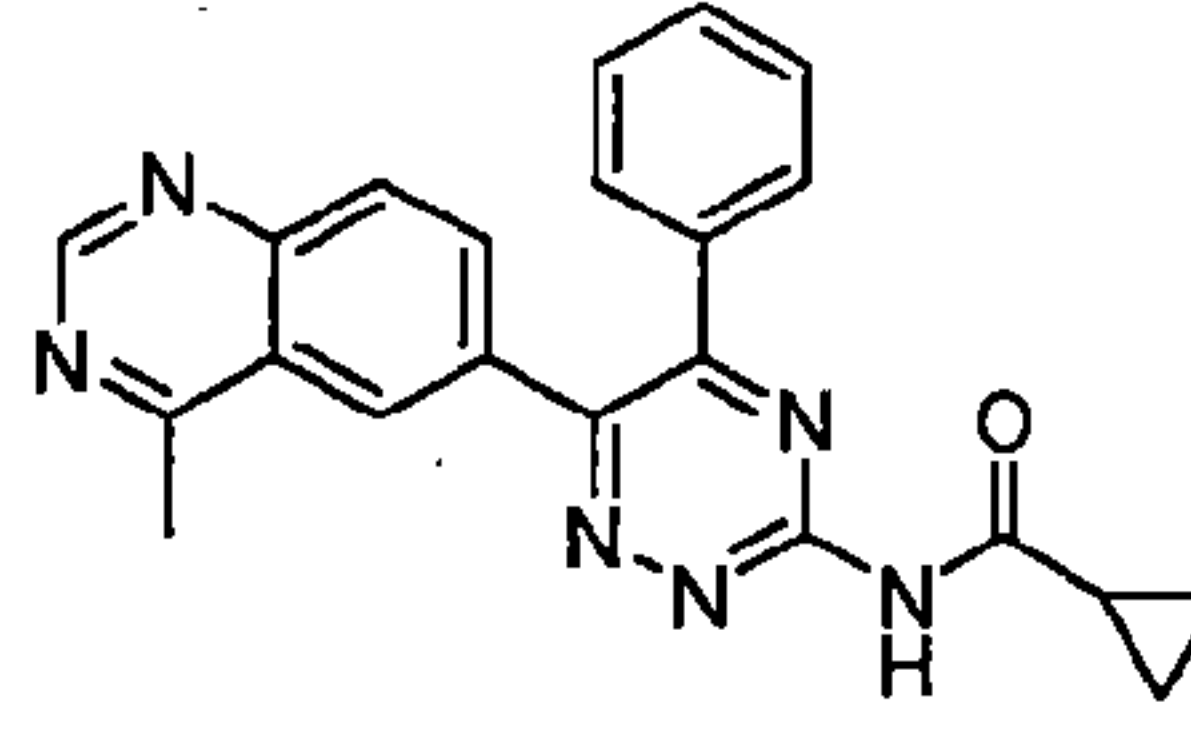
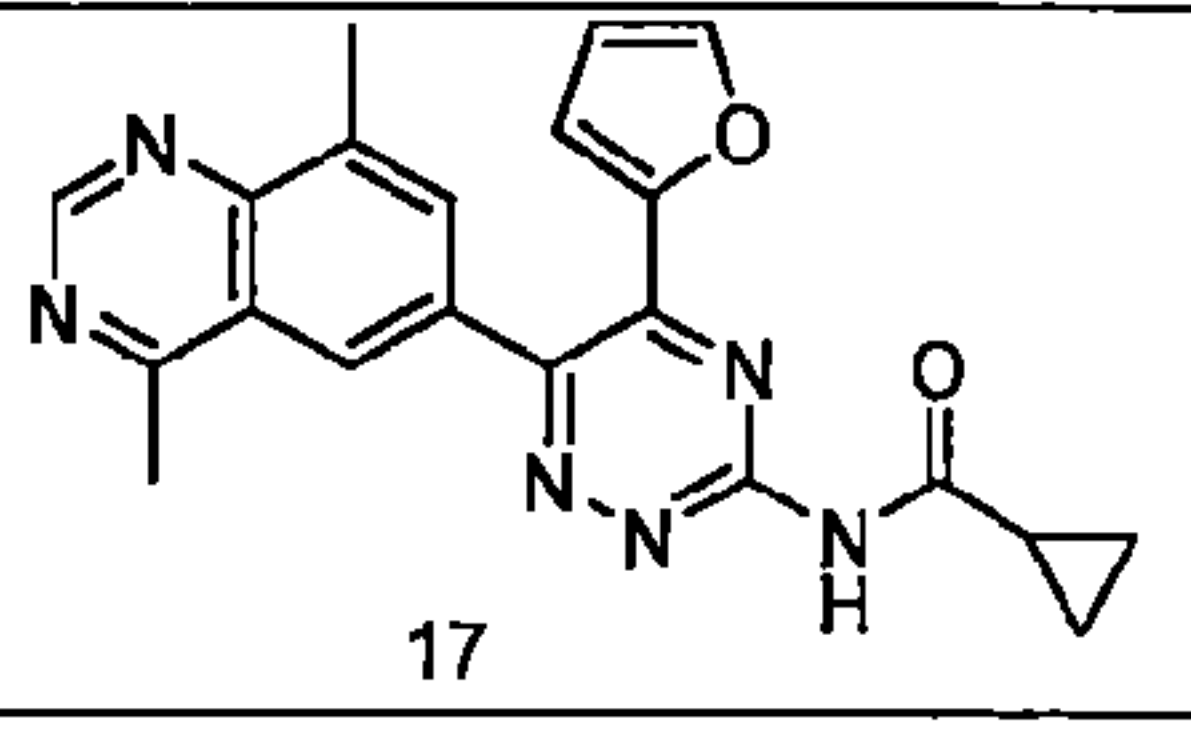
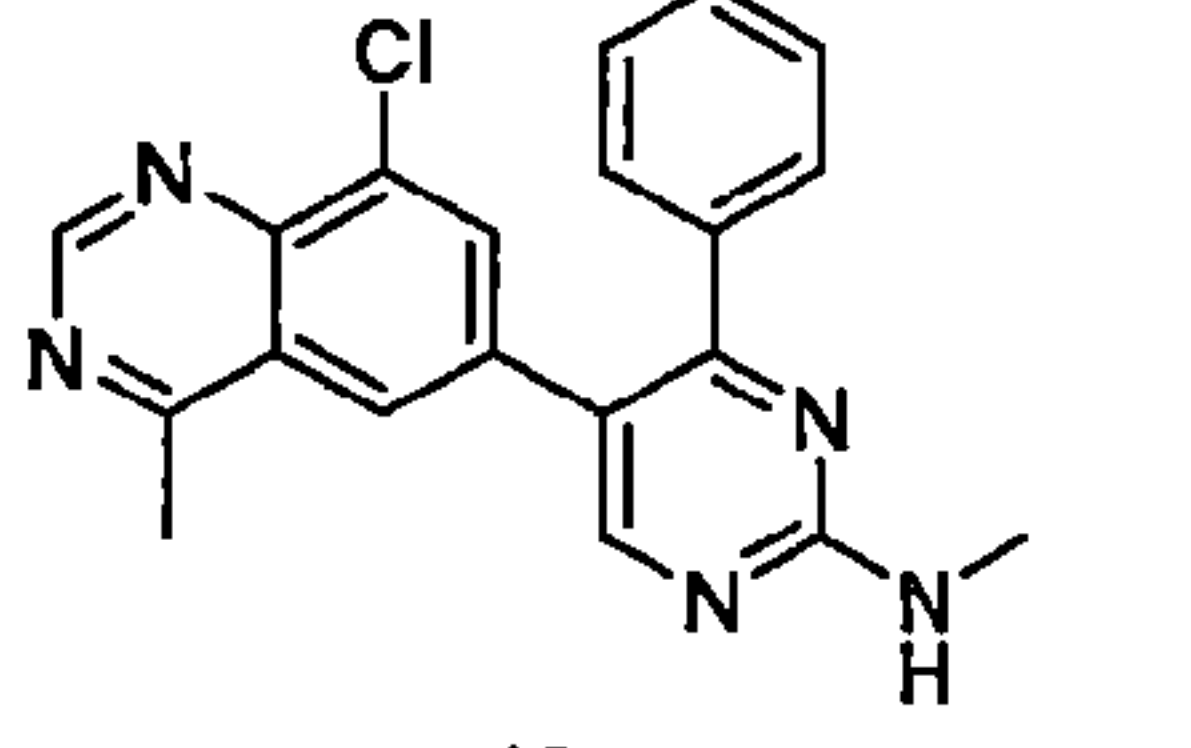
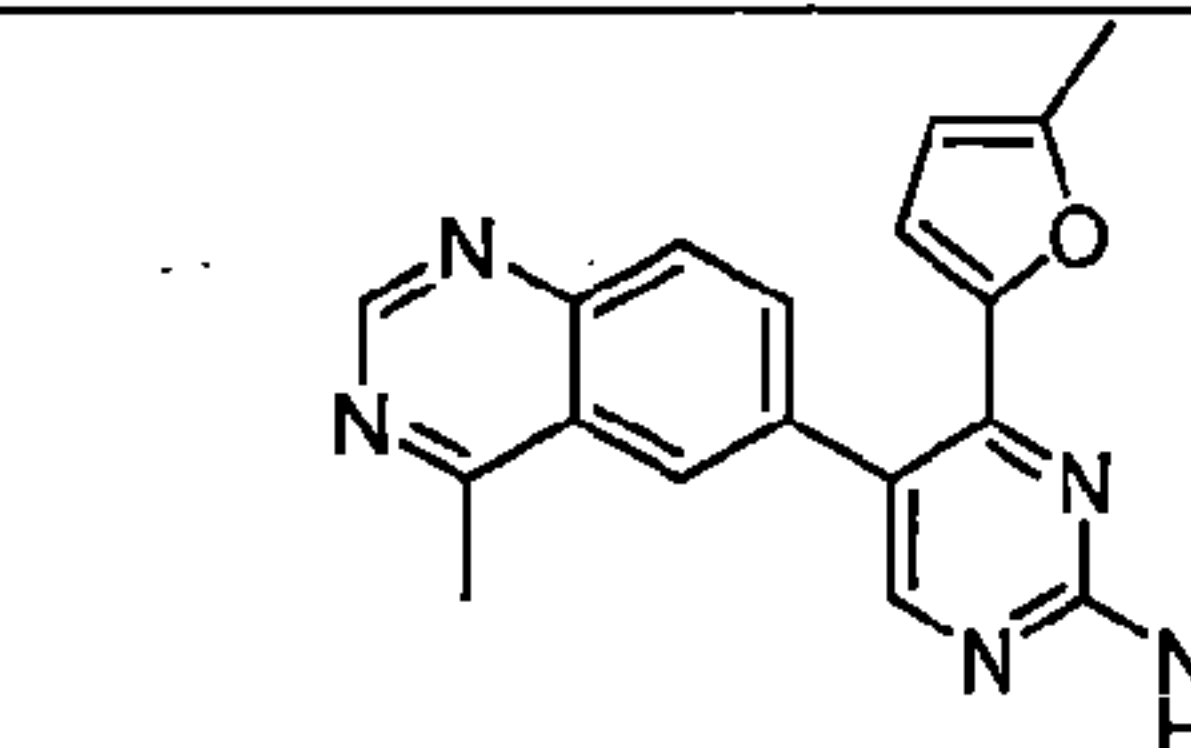
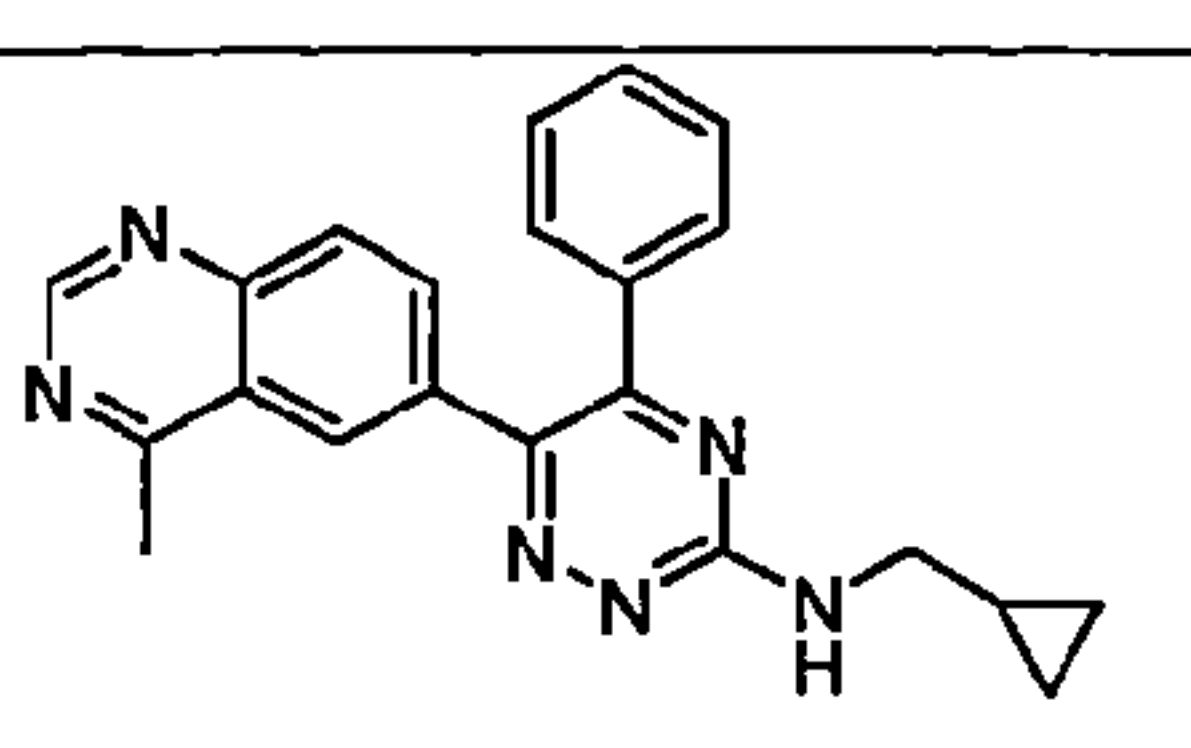
【0019】 在本發明一個較佳的實施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中該 R^3 為烷基；較佳為 C_{1-6} 烷基；更佳為甲基。

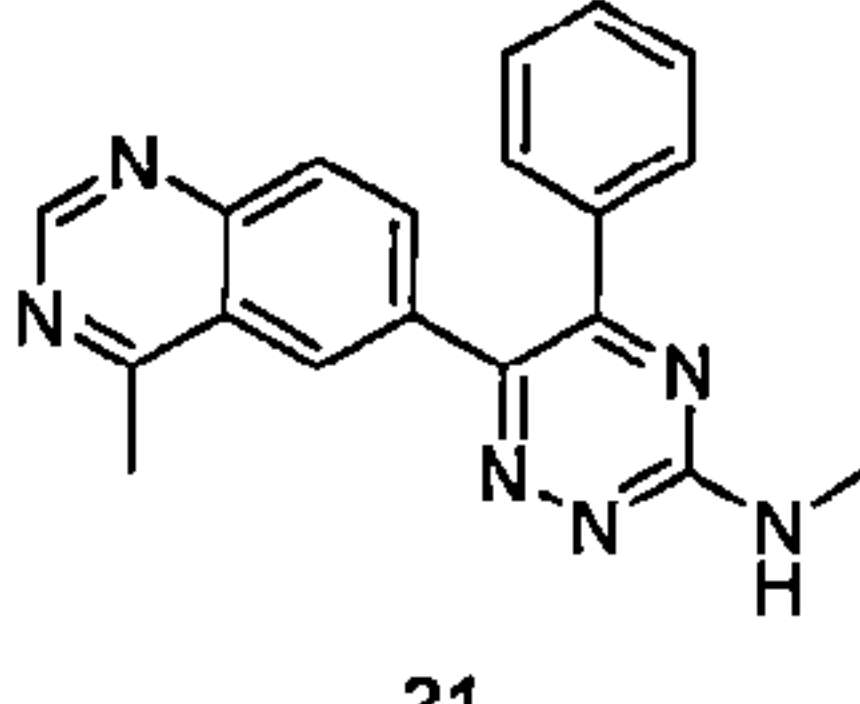
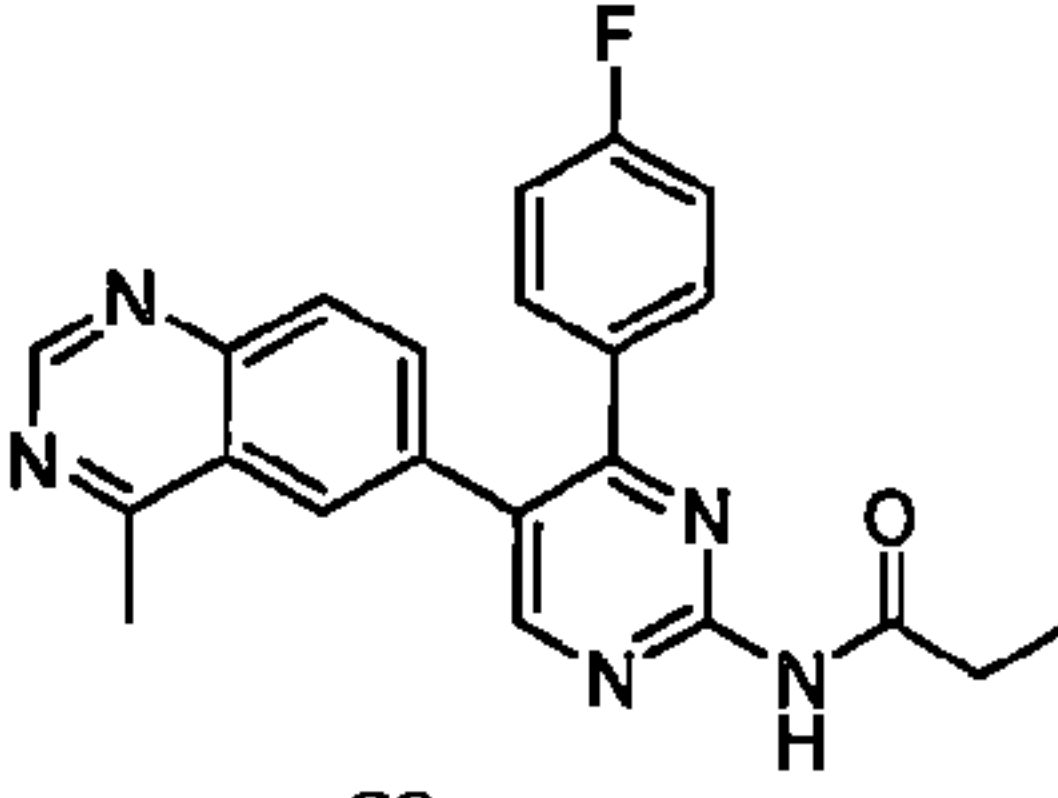
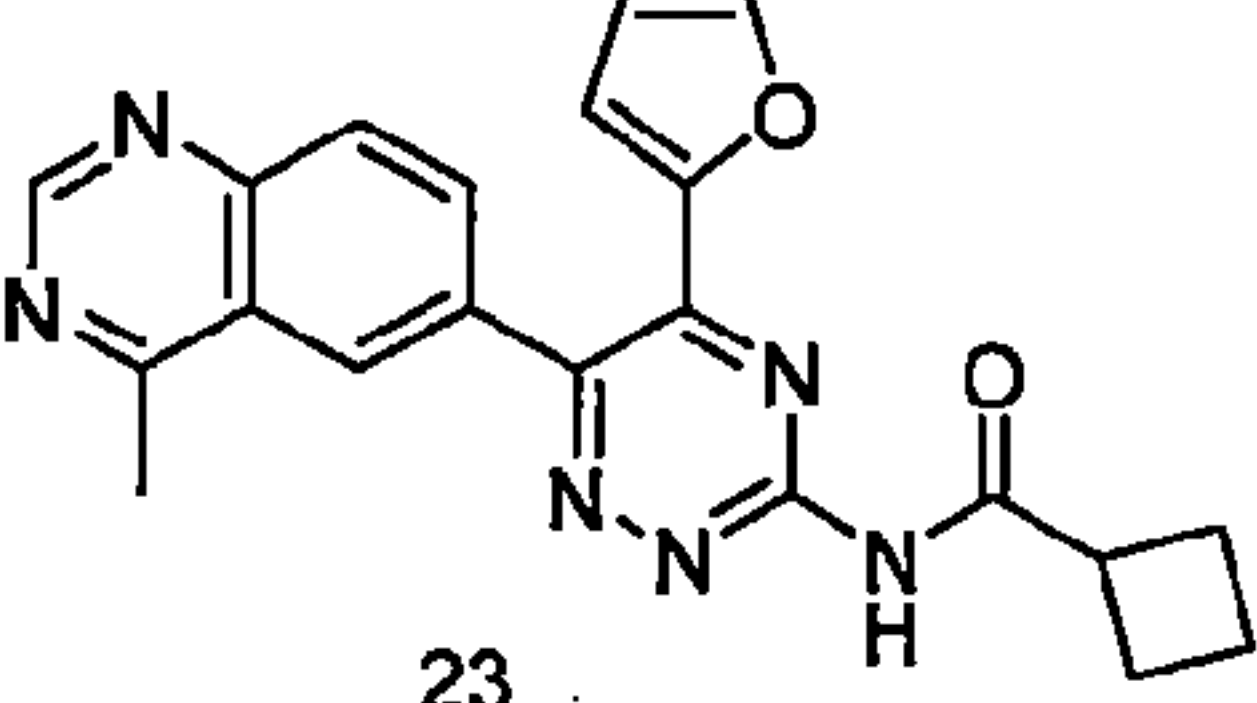
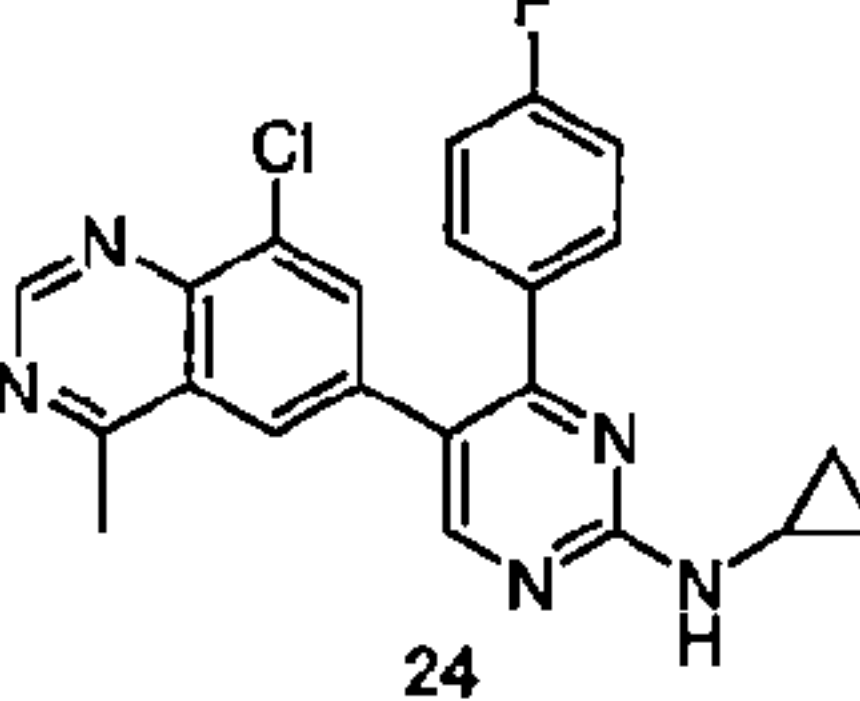
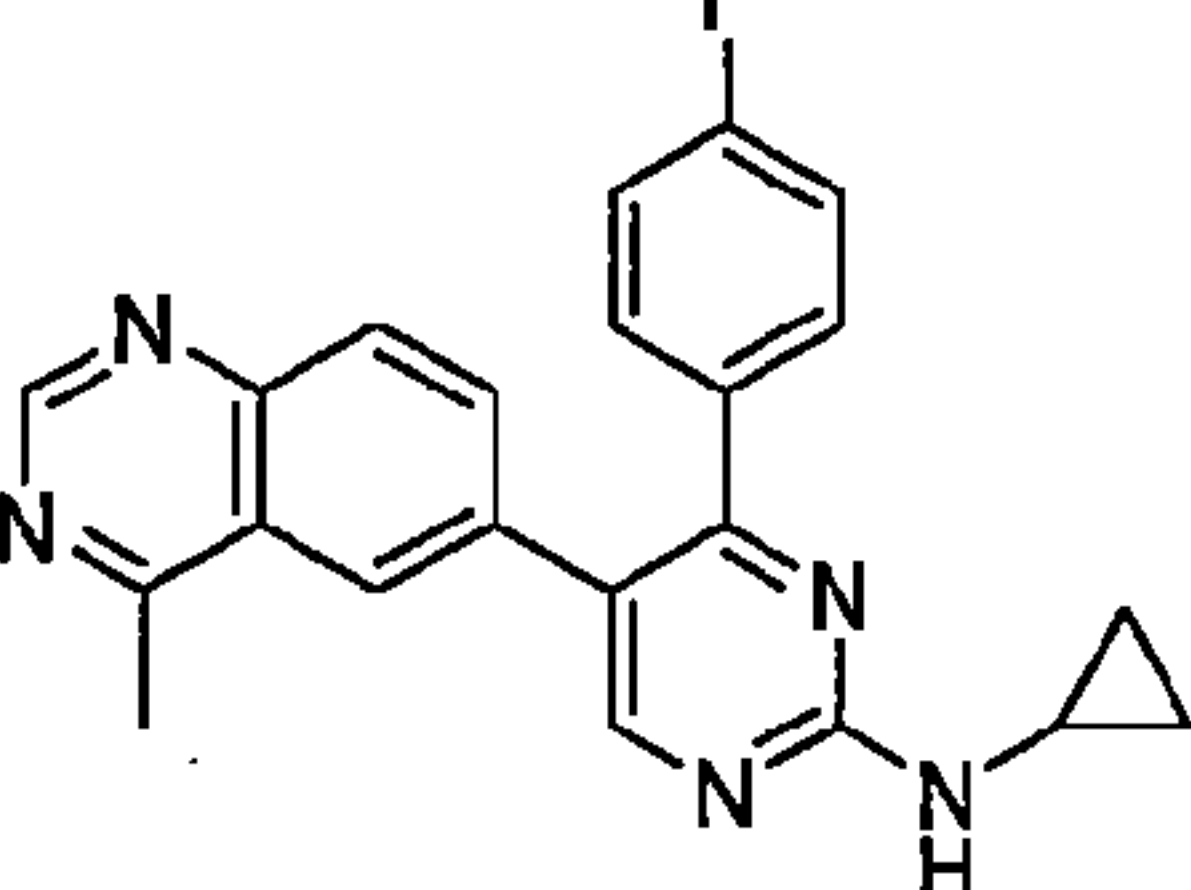
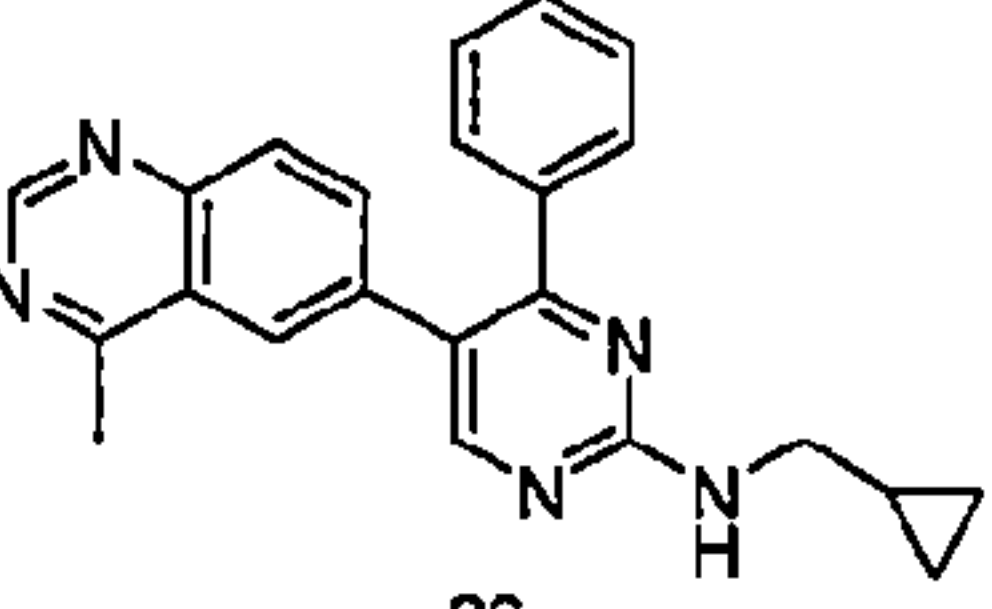
【0020】 本發明的典型化合物包括但不限於：

實施例編號	化合物結構與命名
1	 <p style="text-align: center;">1</p> <p><i>N</i>-(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啶啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 1</p>
2	 <p style="text-align: center;">2</p> <p><i>N</i>-(5-(4-甲基喹啶啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 2</p>
3	 <p style="text-align: center;">3</p> <p><i>N</i>-環丙基-5-(4-甲基喹啶啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-胺 3</p>

4	 <p style="text-align: center;">4</p>
<p><i>N</i>-環丙基-4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺 4</p>	
5	 <p style="text-align: center;">5</p>
<p><i>N</i>-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 5</p>	
6	 <p style="text-align: center;">6</p>
<p><i>N</i>-(4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 6</p>	
7	 <p style="text-align: center;">7</p>
<p>5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-<i>N</i>-環丙基-4-苯基嘧啶-2-胺 7</p>	
8	 <p style="text-align: center;">8</p>
<p><i>N</i>-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)乙醯胺 8</p>	
9	 <p style="text-align: center;">9</p>
<p><i>N</i>-(5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)環丙基甲醯胺 9</p>	

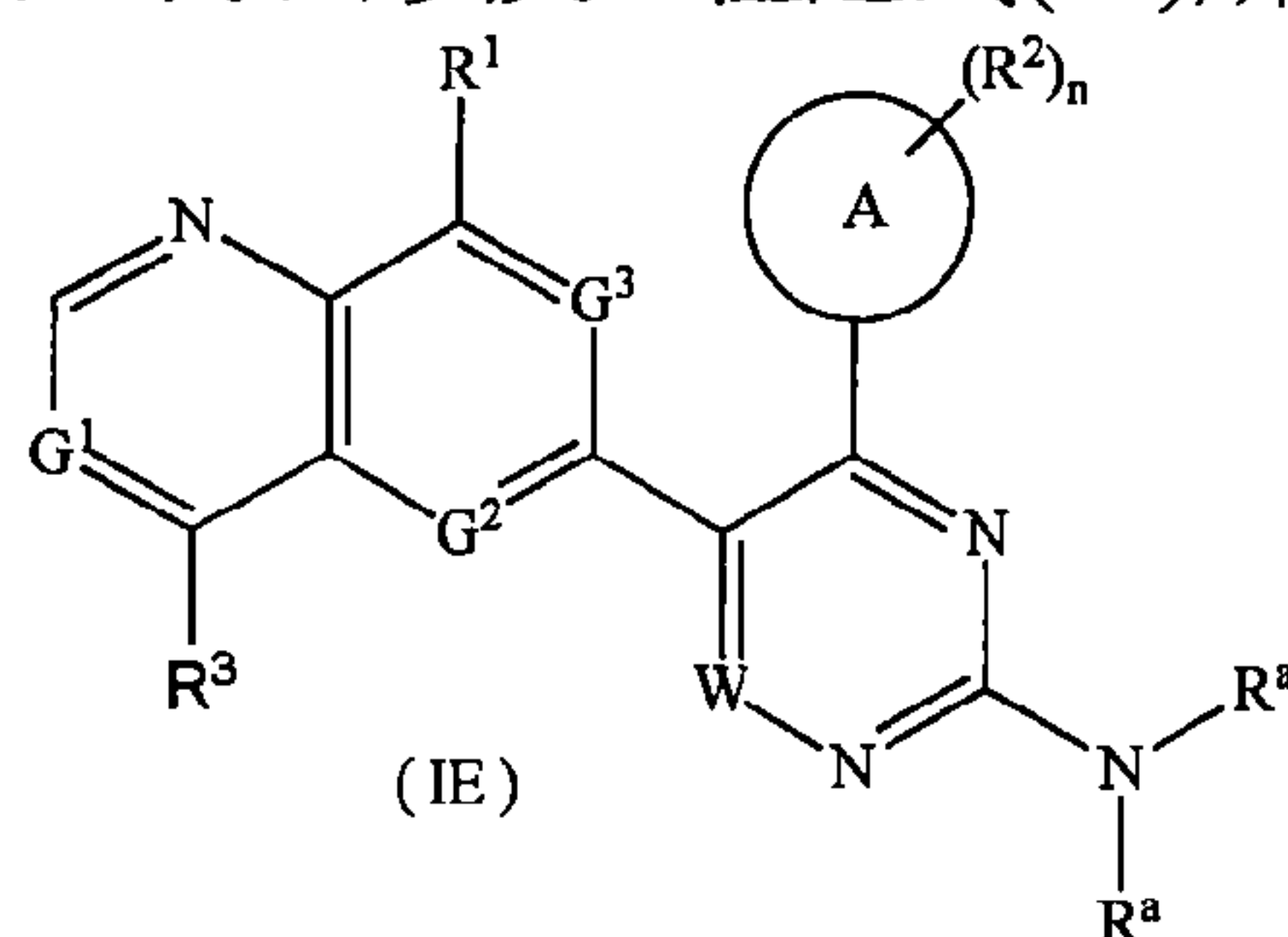
10	 <p><i>N</i>-(5-(4,8-二甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 10</p>
11	 <p><i>N</i>-(5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 11</p>
12	 <p><i>N</i>-(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基硫甲醯胺 12</p>
13	 <p><i>N</i>-(6-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-5-(呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3-基)環丙基甲醯胺 13</p>
14	 <p><i>N</i>-(5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 14</p>
15	 <p><i>N</i>-(5-(4,8-二甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 15</p>

	<i>N</i> -(環丙甲基)-5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-胺 15
16	 <p style="text-align: center;">16</p>
	<i>N</i> -(6-(4-甲基喹啉-6-基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)-環丙基甲醯胺 16
17	 <p style="text-align: center;">17</p>
	<i>N</i> -(6-(4,8-二甲基喹啉-6-基)-5-(呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3-基)環丙基甲醯胺 17
18	 <p style="text-align: center;">18</p>
	5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)- <i>N</i> -甲基-4-苯基嘧啶-2-胺 18
19	 <p style="text-align: center;">19</p>
	<i>N</i> -環丙基-4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺 19
20	 <p style="text-align: center;">20</p>
	<i>N</i> -(環丙甲基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-胺 20

21	 <p style="text-align: center;">21</p>
<p><i>N</i>-甲基-6-(4-甲基喹啉-6-基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-胺 21</p>	
22	 <p style="text-align: center;">22</p>
<p><i>N</i>-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-2-基)丙醯胺 22</p>	
23	 <p style="text-align: center;">23</p>
<p><i>N</i>-(5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)環丁基甲醯胺</p>	
24	 <p style="text-align: center;">24</p>
<p>5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-<i>N</i>-環丙基-4-(4-氟苯基)咪啉-2-胺 24</p>	
25	 <p style="text-align: center;">25</p>
<p><i>N</i>-環丙基-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)咪啉-2-胺 25</p>	
26	 <p style="text-align: center;">26</p>
<p><i>N</i>-(環丙基甲基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)-4-苯基咪啉-2-胺 26</p>	

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽。

【0021】本發明的另一方面涉及一種通式(IE)所示的化合物：



或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其為製備通式(I)的中間體，

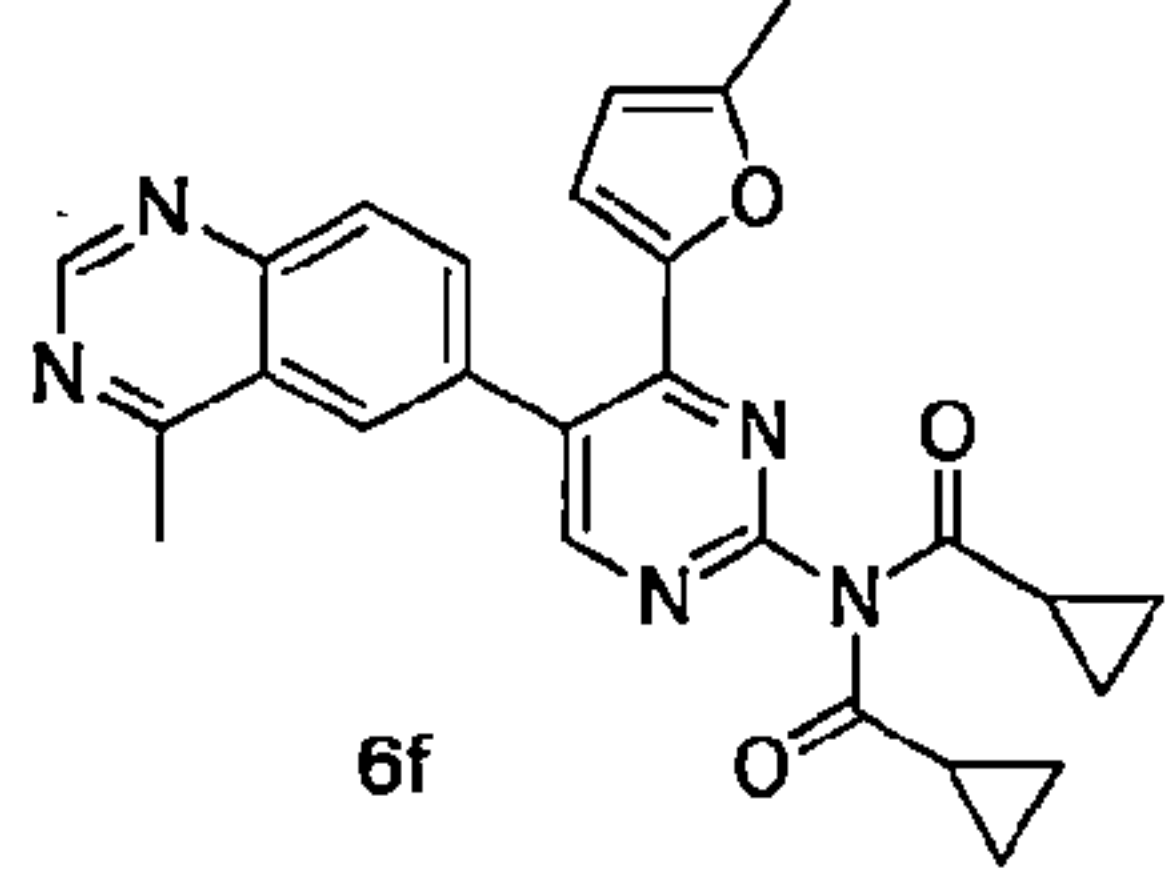
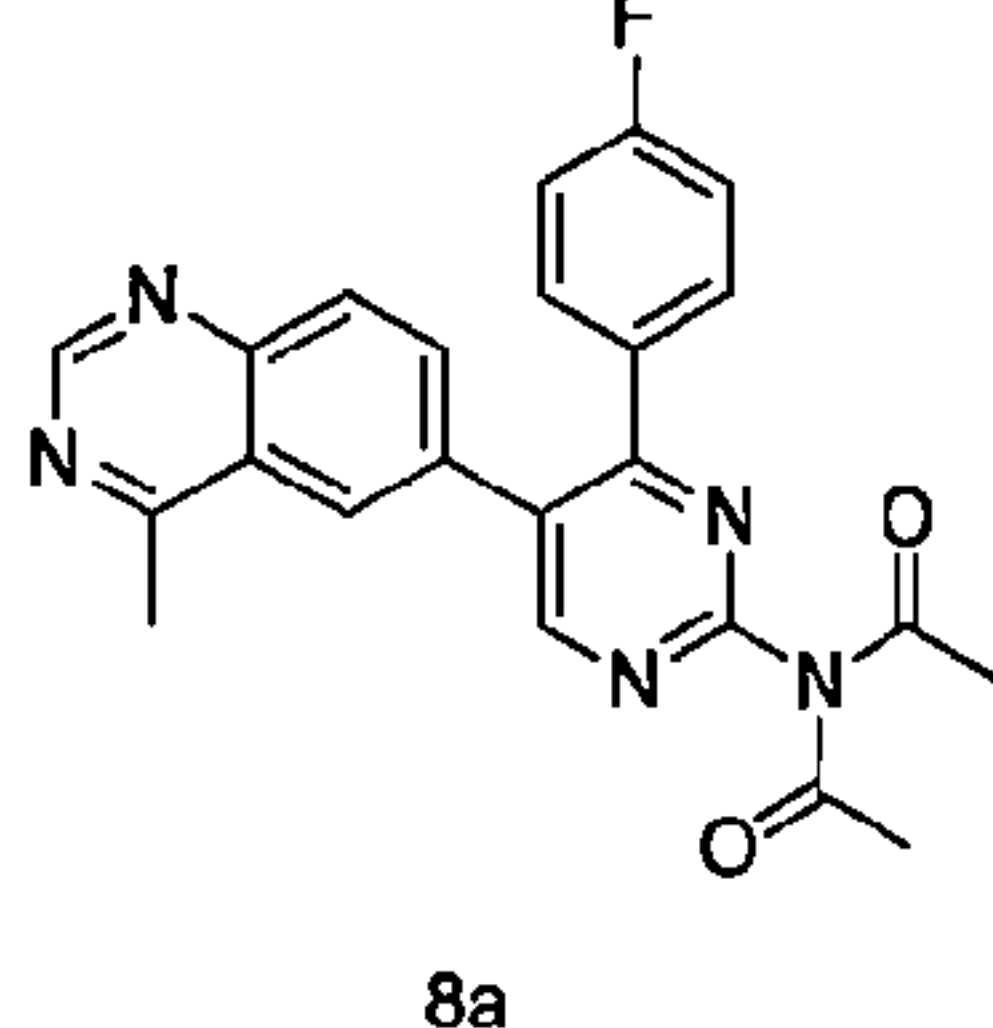
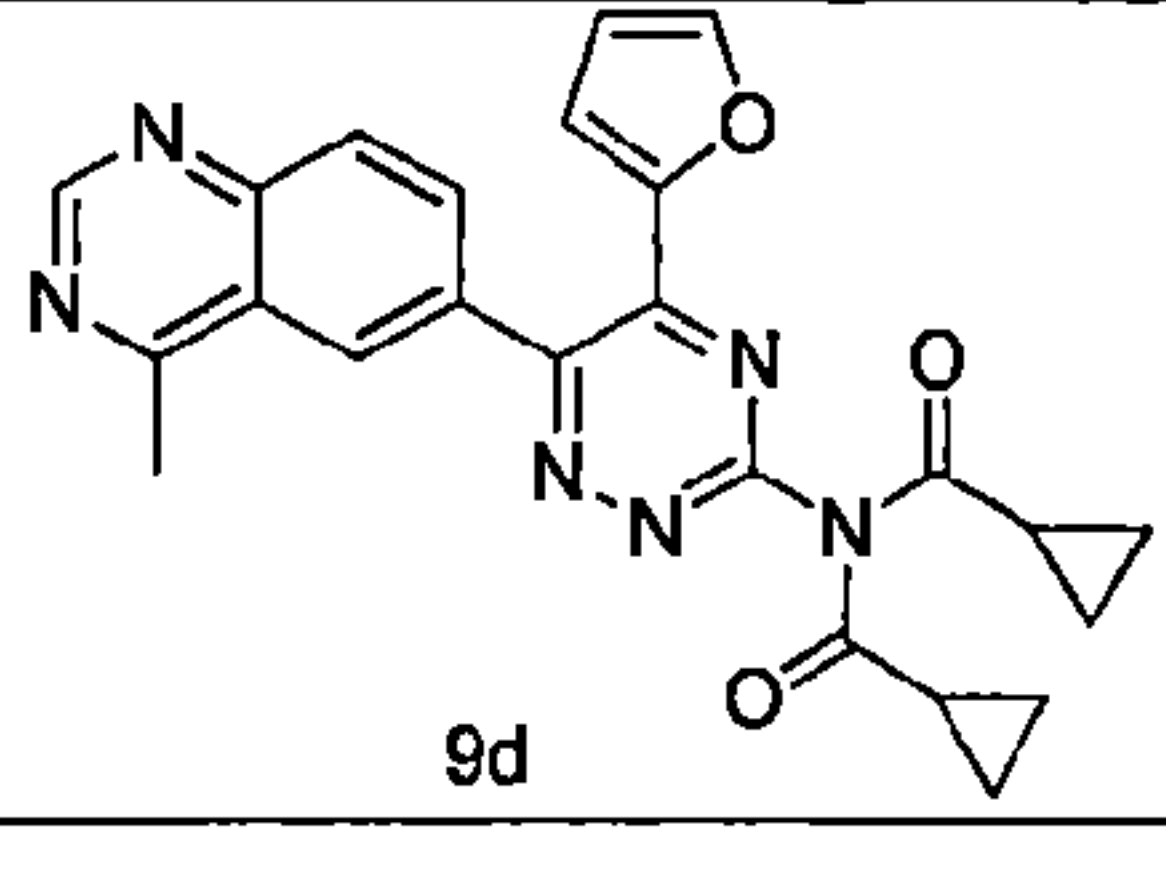
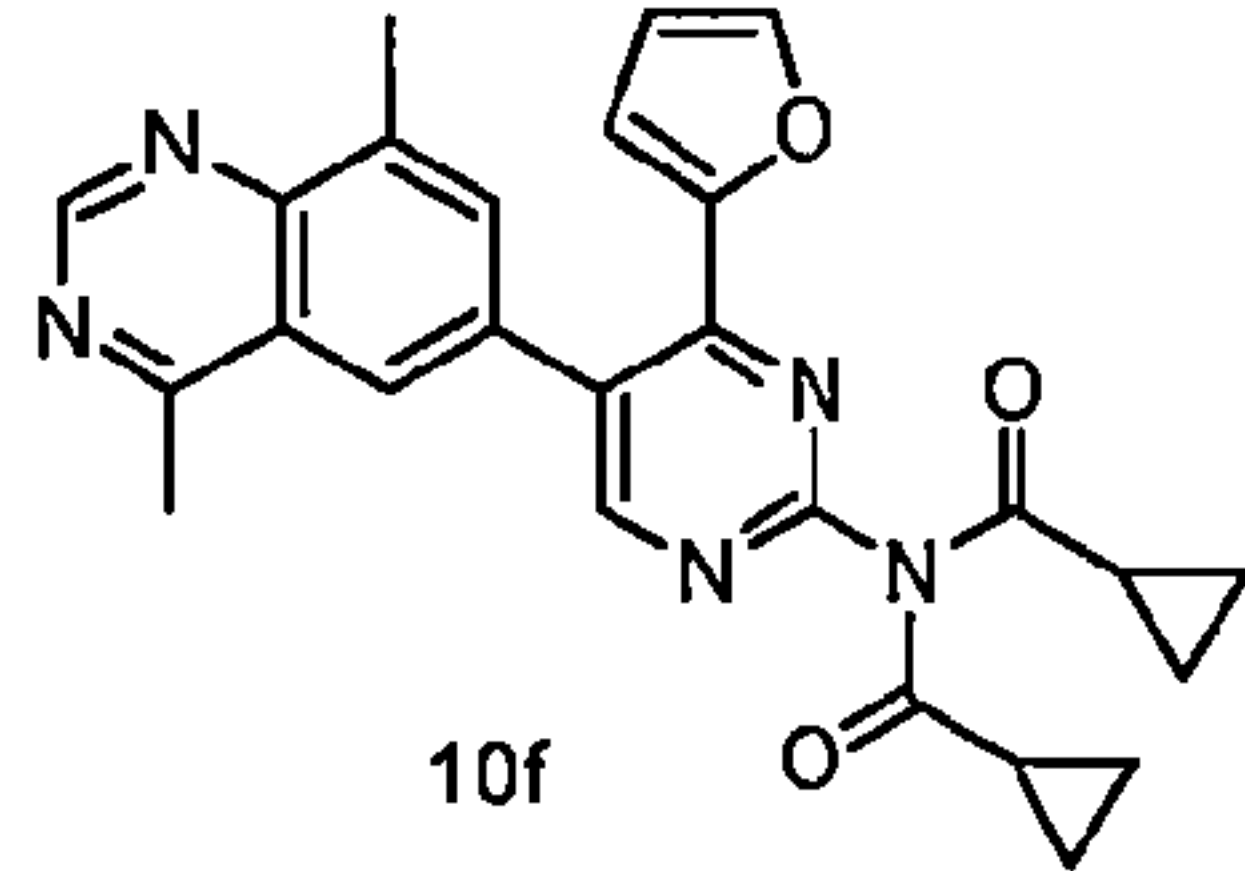
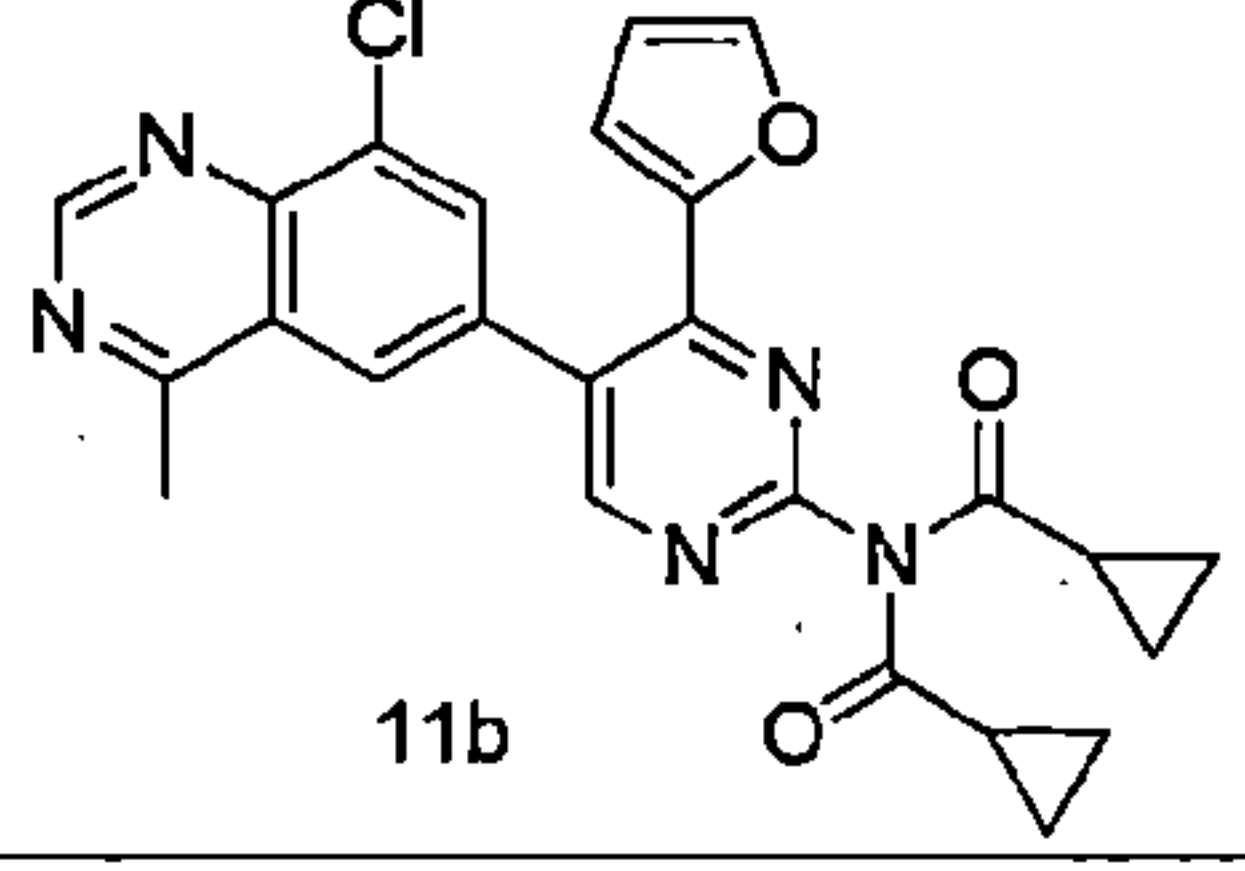
其中：

R^a 為 $-C(O)R^5$ ；

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

【0022】本發明通式(IE)的典型化合物包括但不限於：

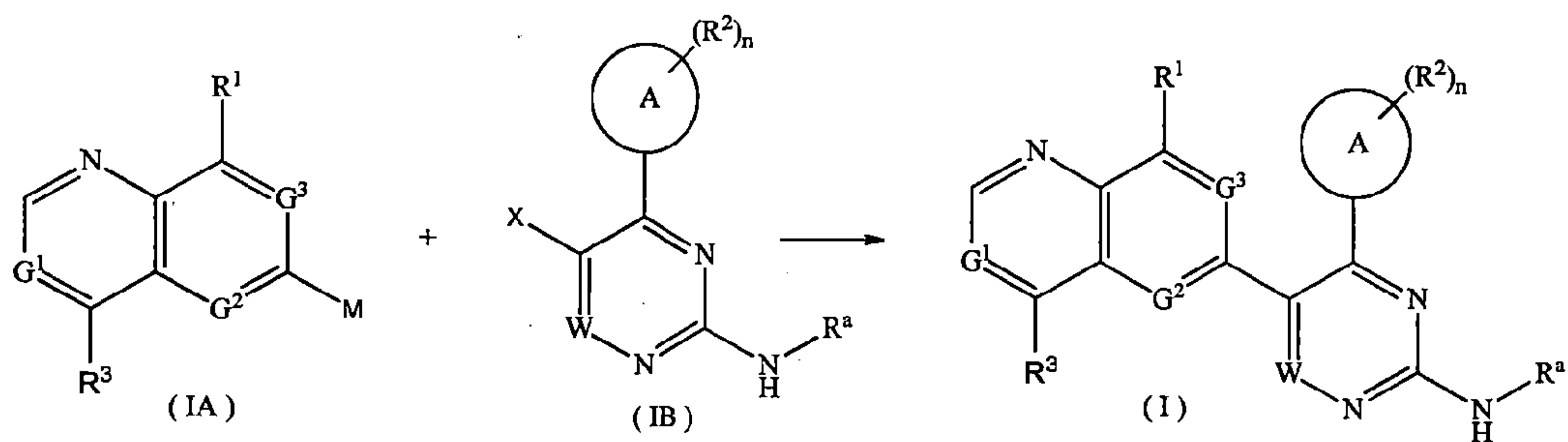
實施例編號	化合物結構與命名
1f	<p style="text-align: center;">1f</p> <p><i>N</i>-(環丙基甲醯基)-<i>N</i>-(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基噻唑啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 1f</p>
5f	<p style="text-align: center;">5f</p>

	<i>N</i> -(環丙甲醯基)- <i>N</i> -(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 5f
6f	
	<i>N</i> -(環丙甲醯基)- <i>N</i> -(4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 6f
8a	
	<i>N</i> -乙醯基- <i>N</i> -(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)乙醯胺 8a
9d	
	<i>N</i> -(環丙甲醯基)- <i>N</i> -(5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)環丙基甲醯胺 9d
10f	
	<i>N</i> -(環丙醯基)- <i>N</i> -(5-(4,8-二甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 10f
11b	

	<i>N</i> -(5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)- <i>N</i> -(環丙基甲醯基)環丙基甲醯胺 11b
--	--

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽。

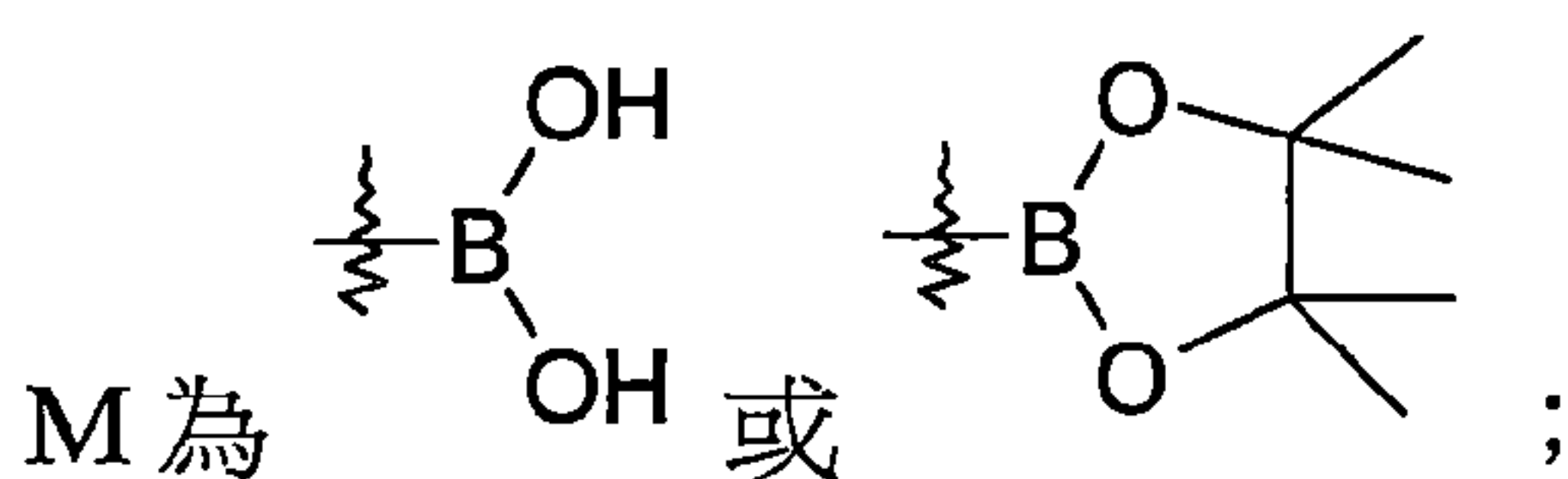
【0023】本發明的另一方面涉及一種製備通式(I)所示的化合物的方法，該方法包括：



【0024】通式(IA)化合物和通式(IB)化合物發生偶聯反應，得到通式(I)化合物，

其中：

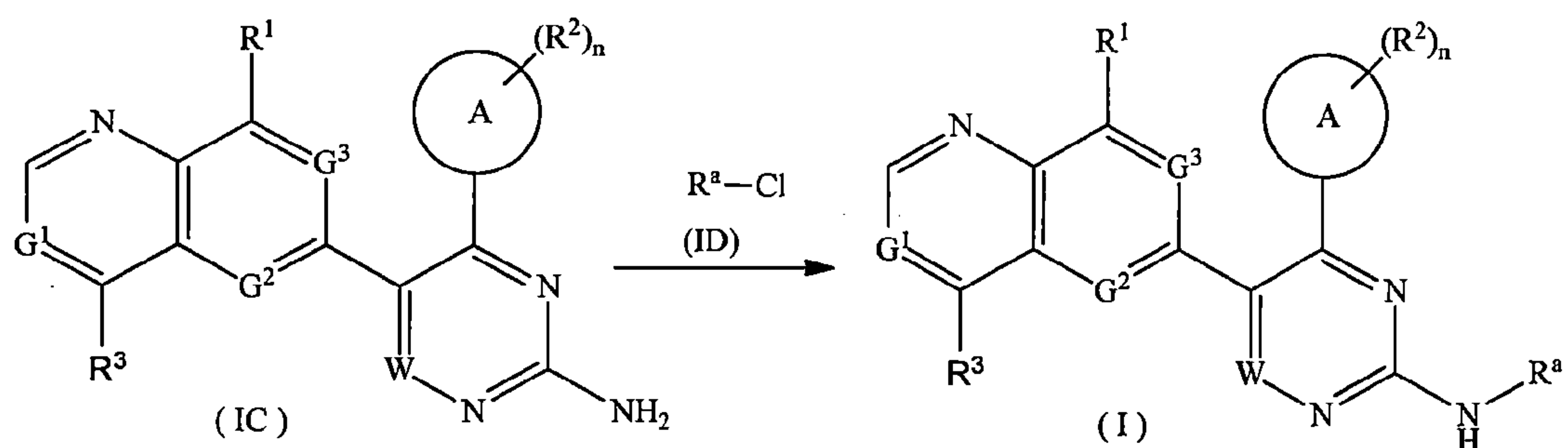
X 為鹵素；



R^a 選自烷基、鹵烷基、氘代烷基、經烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

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

【0025】本發明的另一方面涉及一種製備通式(I)所示的化合物的方法，該方法包括：



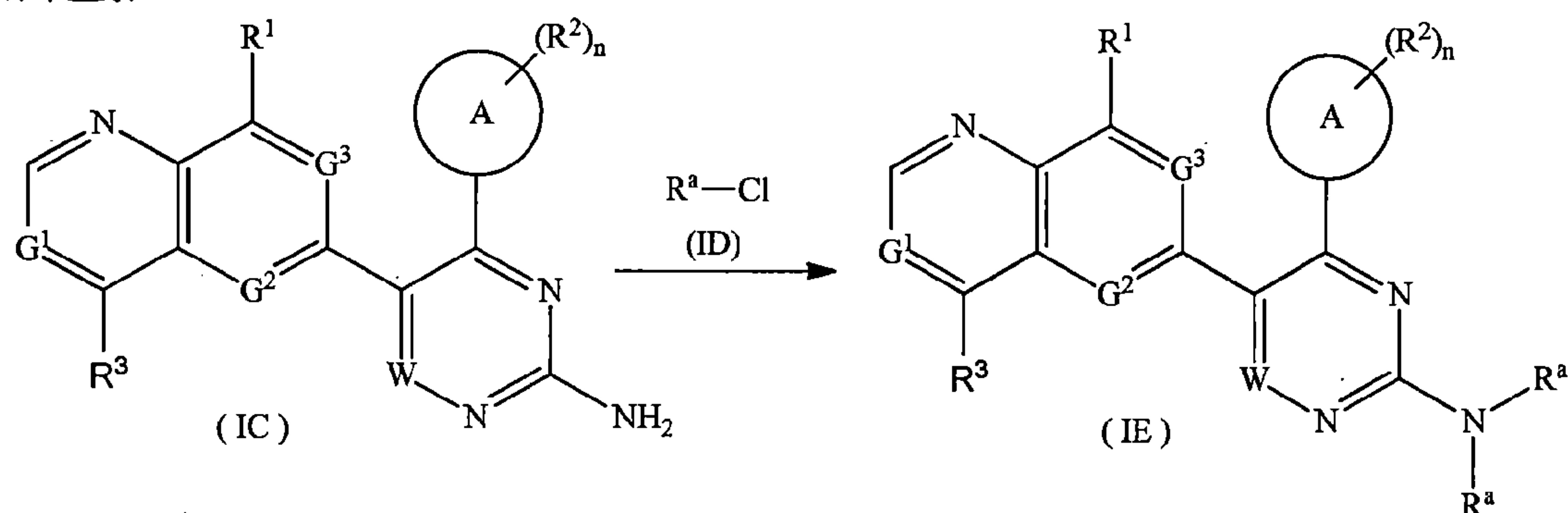
【0026】 通式(IC)化合物和通式(ID)化合物發生反應，得到通式(I)化合物，

其中：

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

環 A、W、 $\text{G}^1\sim\text{G}^3$ 、 $\text{R}^1\sim\text{R}^3$ 、 R^5 和 n 如通式(I)中所定義。

【0027】 本發明的另一方面涉及一種製備通式(IE)所示的化合物的方法，該方法包括：



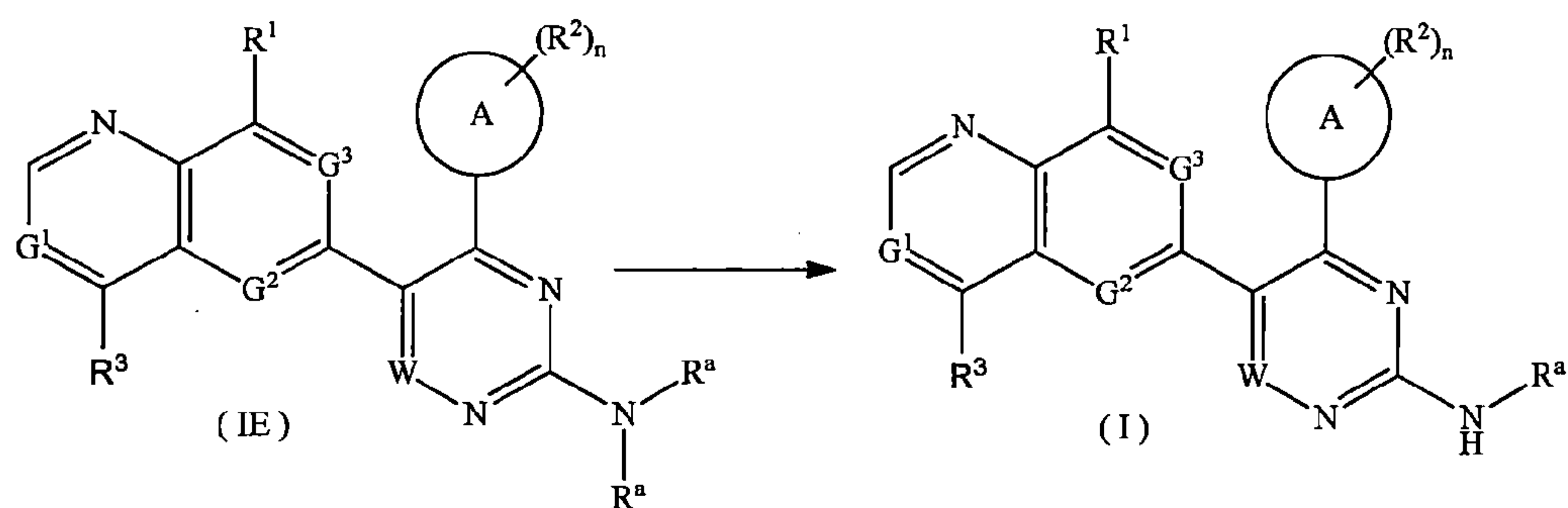
【0028】 通式(IC)化合物和通式(ID)化合物發生反應，得到通式(IE)化合物，

其中：

R^a 為 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ， R^5 如通式(I)中所定義；

環 A、W、 $\text{G}^1\sim\text{G}^3$ 、 $\text{R}^1\sim\text{R}^3$ 和 n 如通式(IE)中所定義。

【0029】 本發明的另一方面涉及一種製備通式(I)所示的化合物的方法，該方法包括：



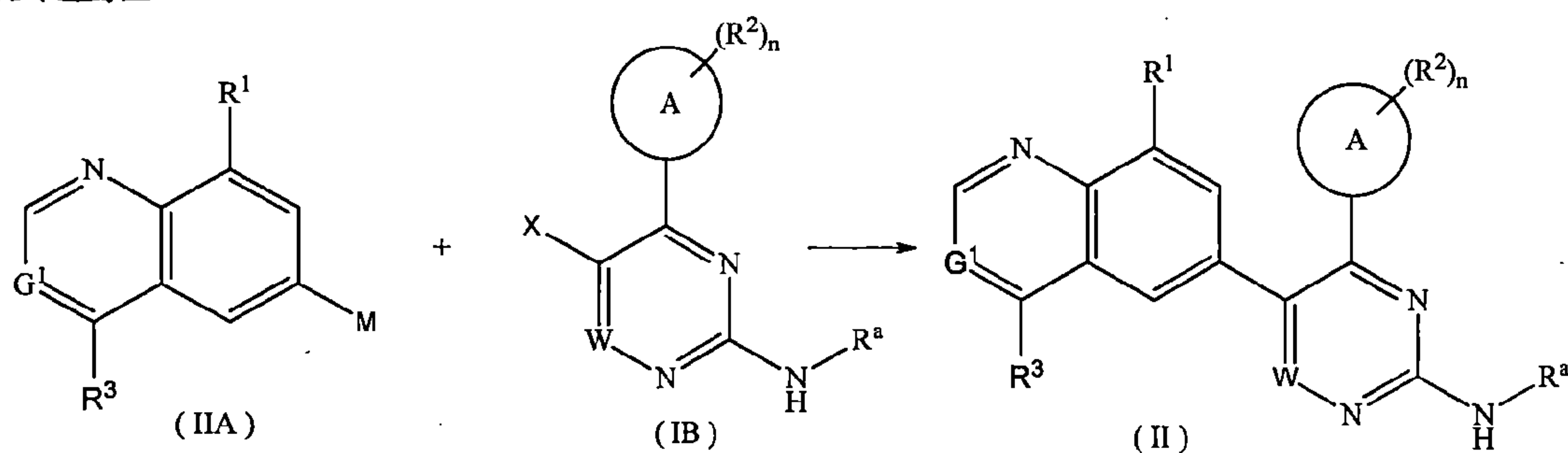
【0030】 通式(IE)化合物脫去一個 R^a ，得到通式(I)化合物，

其中：

R^a 為 $-C(O)R^5$ ； R^5 選自烷基和環烷基；

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

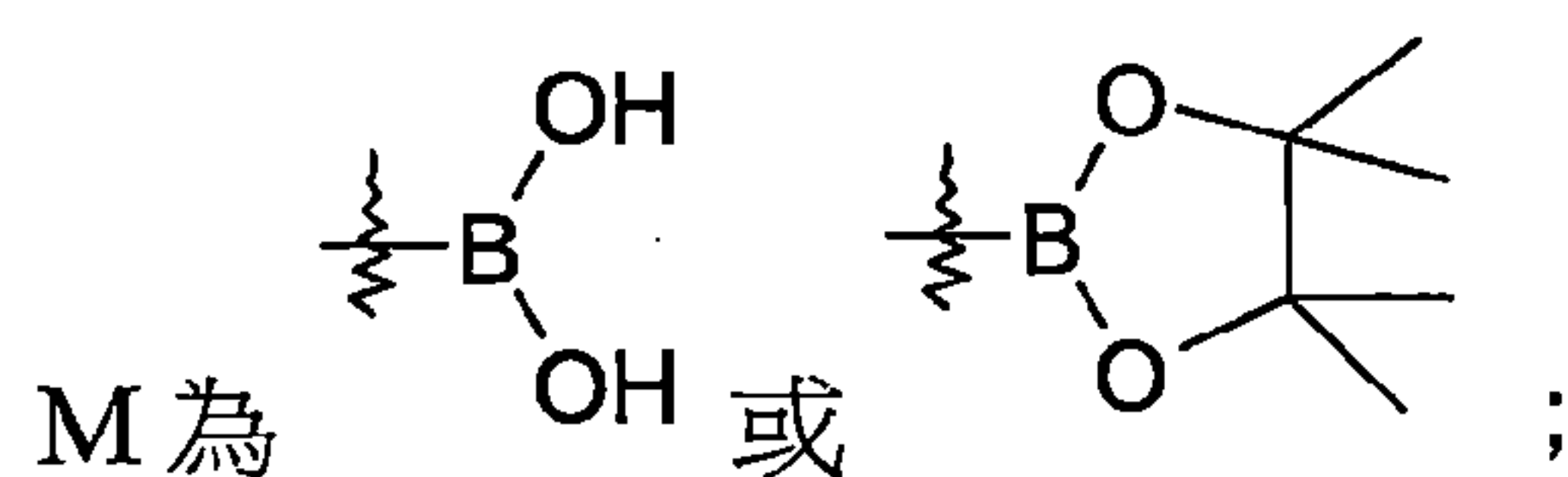
【0031】 本發明的另一方面涉及一種製備通式(II)所示的化合物的方法，該方法包括：



【0032】 通式(IIA)化合物和通式(IB)化合物發生偶聯反應，得到通式(II)化合物，

其中：

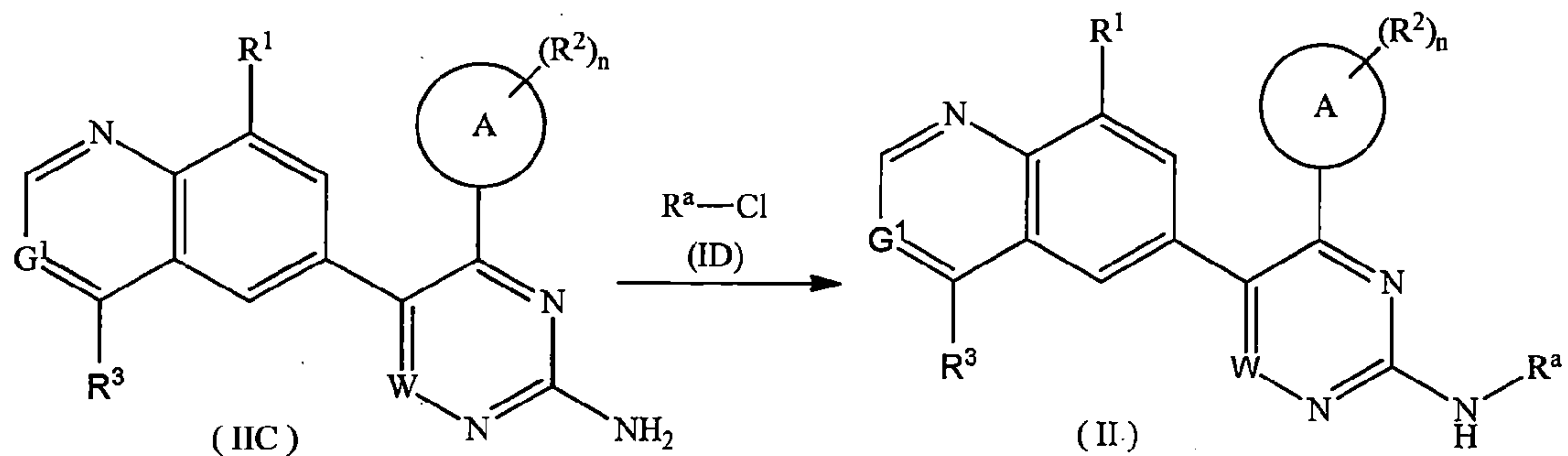
X 為鹵素；



R^a 選自烷基、鹵烷基、氘代烷基、經烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

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

【0033】本發明的另一方面涉及一種製備通式(II)所示的化合物的方法，該方法包括：



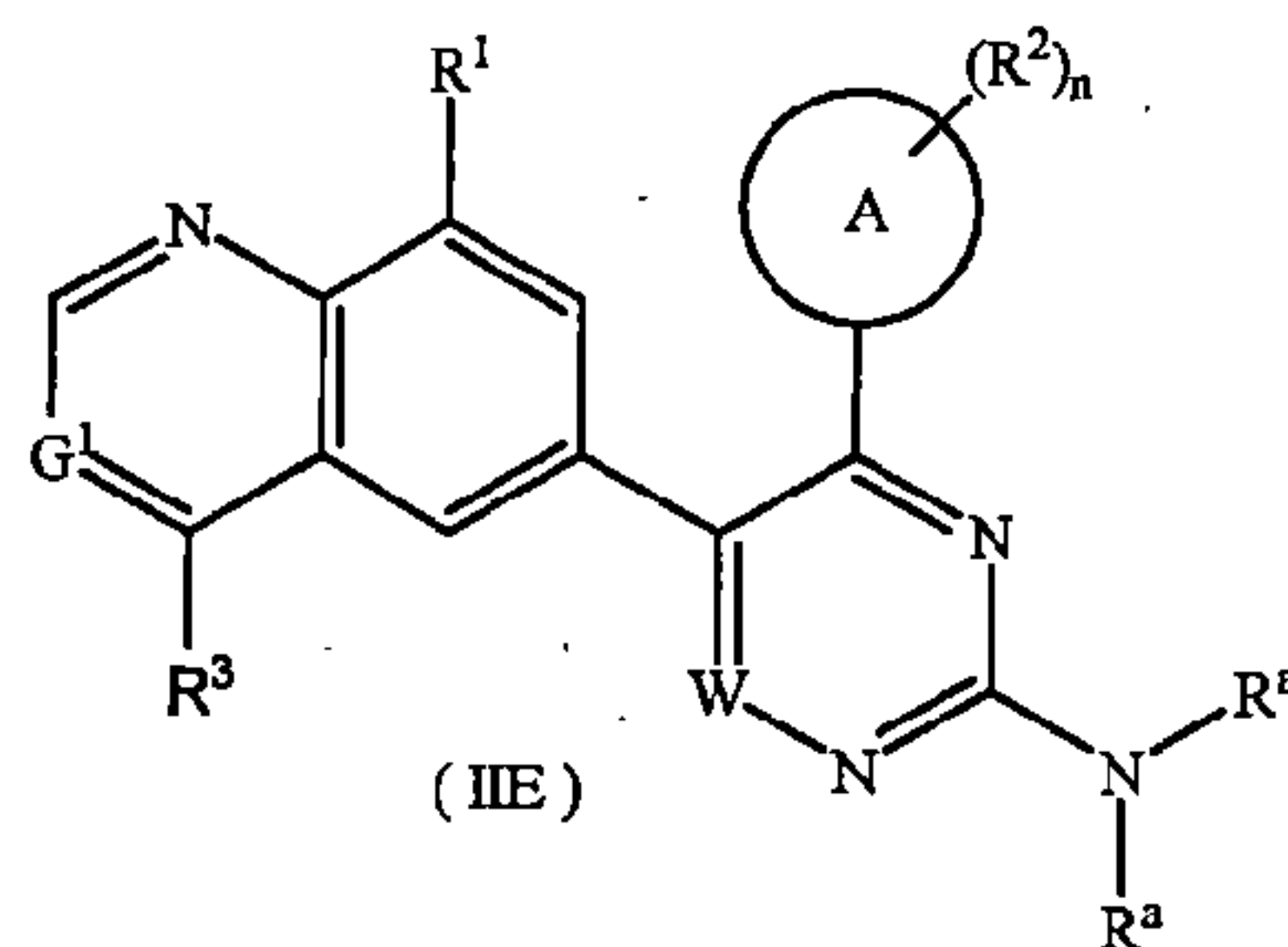
【0034】通式(IIC)化合物和通式(ID)化合物發生反應，得到通式(I)化合物，

其中：

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

環 A、W、 G^1 、 $\text{R}^1\sim\text{R}^3$ 、 R^5 和 n 如通式(II)中所定義。

【0035】本發明的另一方面涉及一種通式(IIE)所示的化合物：

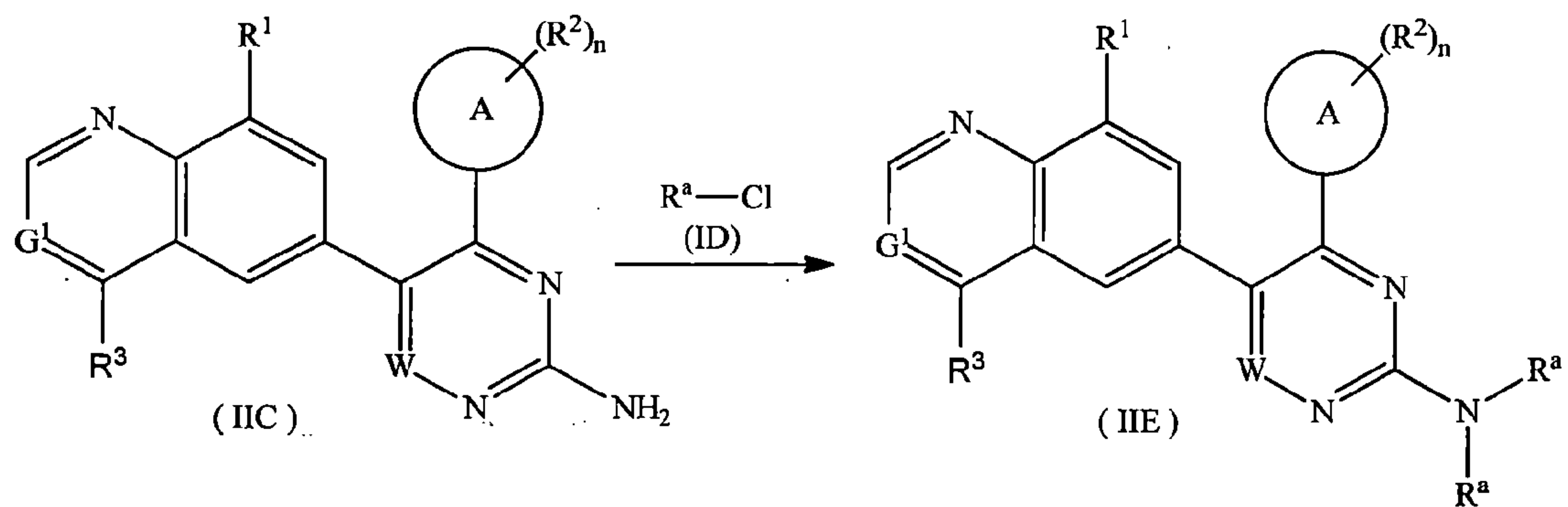


其中：

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

環 A、W、G、 $\text{R}^1\sim\text{R}^3$ 、 R^5 和 n 如通式(II)中所定義。

【0036】本發明的另一方面涉及一種製備通式(IIE)所示的化合物的方法，該方法包括：



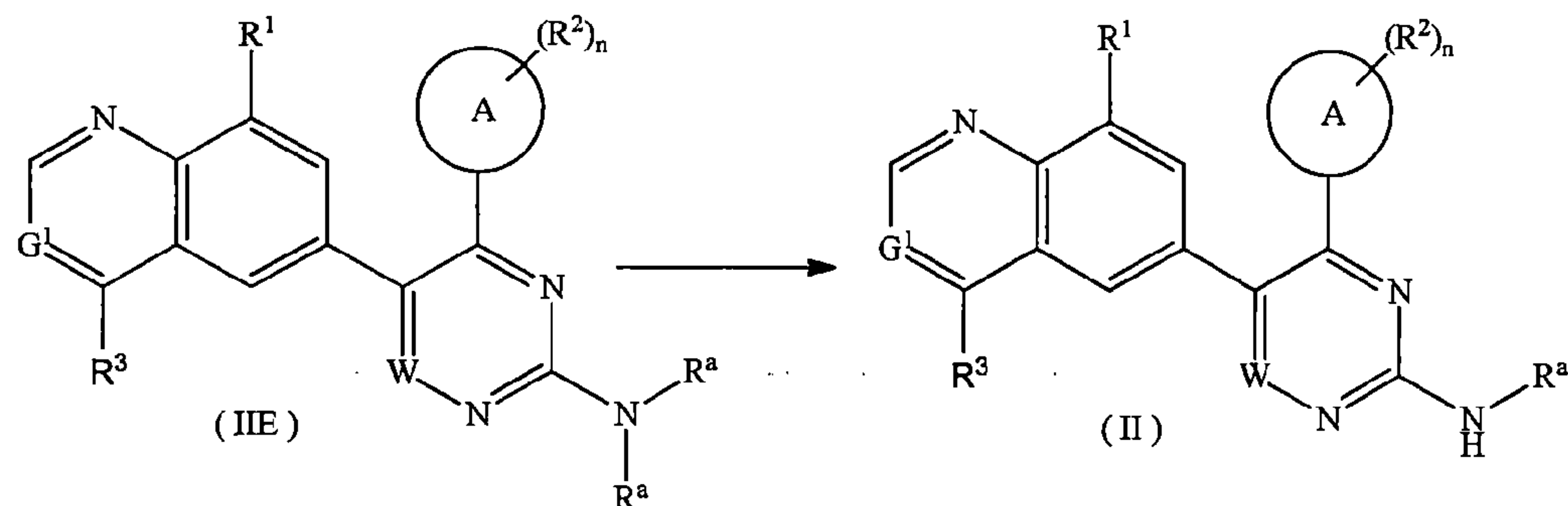
【0037】 通式(IIC)化合物和通式(ID)化合物發生反應，得到通式(IIE)化合物，

其中：

R^a 為 $-C(O)R^5$ ；

環 A、W、 G^1 、 $R^1 \sim R^3$ 、 R^5 和 n 如通式(IIE) 中所定義。

【0038】 本發明的另一方面涉及一種製備通式(II)所示的化合物的方法，該方法包括：



【0039】 通式(IIE)化合物脫去一個 R^a ，得到通式(II)化合物，

其中：

R^a 為 $-C(O)R^5$ ； R^5 選自烷基和環烷基 ；

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

【0040】 本發明的另一方面涉及一種醫藥組成物，該醫藥組成物含有治療有效量的本發明通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【0041】本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在製備用於治療藉由對 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體抑制而改善的病況或病症的藥物中的用途。

【0042】在本發明文中，藉由對 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體抑制而改善的病況或病症選自癌症、抑鬱、認知功能病症、神經退行性病症(帕金森氏病、亨廷頓氏病、阿爾茨海默氏病或肌萎縮性側索硬化等)、注意力相關病症、錐體外症候群、異常運動障礙、肝硬化、肝纖維化、脂肪肝、皮膚纖維化、睡眠障礙、中風、腦損傷、神經炎症和成癮行為；較佳為癌症，該癌症選自黑色素瘤、腦瘤(具有惡性的星形神經膠質和少突神經膠質細胞瘤成分的神經膠質瘤等)、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、結腸直腸癌(結腸癌、直腸癌等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、原發或轉移性鱗狀癌等)、腎癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮膚癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨軟骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原細胞瘤、睪丸腫瘤、子宮癌(子宮頸癌、子宮內膜癌等)、頭頸腫瘤(上頷骨癌、喉癌、咽癌、舌癌、口內癌等)、多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤、淋巴肉瘤、霍奇金淋巴瘤等)、真性紅細胞增多症、白血病(急性粒細胞白血病、慢性粒細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病等)、甲狀腺腫瘤、輸尿管腫瘤、膀胱腫瘤、膽囊癌、膽管癌、絨毛膜上皮癌和兒科腫瘤(尤因家族性肉瘤、維爾姆斯肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、胚胎睪丸癌、成神經細胞瘤、視網膜母細胞瘤、肝胚細胞瘤、腎母細胞瘤等)等；更佳為肺癌。

【0043】本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在製備治療癌症、抑鬱、認知功能病症、神經退行性病症(帕金森氏病、亨廷頓氏病、阿爾茨海默氏病或肌萎縮性側索硬化等)、注意力相

關病症、錐體外症候群、異常運動障礙、肝硬化、肝纖維化、脂肪肝、皮膚纖維化、睡眠障礙、中風、腦損傷、神經炎症和成癮行為，較佳為癌症的藥物中的用途。

【0044】 本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在製備治療癌症的藥物中的用途，其中該癌症選自黑色素瘤、腦瘤(具有惡性的星形神經膠質和少突神經膠質細胞瘤成分的神經膠質瘤等)、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、結腸直腸癌(結腸癌、直腸癌等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、原發或轉移性鱗狀癌等)、腎癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮膚癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨軟骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原細胞瘤、睪丸腫瘤、子宮癌(子宮頸癌、子宮內膜癌等)、頭頸腫瘤(上頷骨癌、喉癌、咽癌、舌癌、口內癌等)、多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤、淋巴肉瘤、霍奇金淋巴瘤等)、真性紅細胞增多症、白血病(急性粒細胞白血病、慢性粒細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病等)、甲狀腺腫瘤、輸尿管腫瘤、膀胱腫瘤、膽囊癌、膽管癌、絨毛膜上皮癌和兒科腫瘤(尤因家族性肉瘤、維爾姆斯肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、胚胎睪丸癌、成神經細胞瘤、視網膜母細胞瘤、肝胚細胞瘤、腎母細胞瘤等)等。

【0045】 本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在製備治療肺癌，較佳為非小細胞肺癌的藥物中的用途。

【0046】 本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在製備用於抑制 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體的藥物中的用途。

【0047】本發明還涉及一種抑制 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體的方法，其包括給予所需患者治療有效量的通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物。

【0048】本發明還涉及一種治療藉由對 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體抑制而改善的病況或病症的方法，其包括給予所需患者治療有效量的通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物。

【0049】本發明涉及一種治療癌症、抑鬱、認知功能病症、神經退行性病(帕金森氏病、亨廷頓氏病、阿爾茨海默氏病或肌萎縮性側索硬化等)、注意力相關病症、錐體外症候群、異常運動障礙、肝硬化、肝纖維化、脂肪肝、皮膚纖維化、睡眠障礙、中風、腦損傷、神經炎症和成癮行為，較佳為癌症的方法，其包括給予所需患者治療有效量的通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物。

【0050】本發明進一步涉及一種治療癌症的方法，其包括給予所需患者治療有效量的通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物，其中該癌症選自黑色素瘤、腦瘤(具有惡性的星形神經膠質和少突神經膠質細胞瘤成分的神經膠質瘤等)、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、結腸直腸癌(結腸癌、直腸癌等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、原發或轉移性鱗狀癌等)、腎癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮膚癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨軟骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原細胞瘤、睪丸腫瘤、子宮癌(子宮頸癌、子宮內膜癌等)、頭頸腫瘤(上頷骨癌、喉癌、咽癌、舌癌、口內癌等)、多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤(網狀細

胞肉瘤、淋巴肉瘤、霍奇金淋巴瘤等)、真性紅細胞增多症、白血病(急性粒細胞白血病、慢性粒細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病等)、甲狀腺腫瘤、輸尿管腫瘤、膀胱腫瘤、膽囊癌、膽管癌、絨毛膜上皮癌和兒科腫瘤(尤因家族性肉瘤、維爾姆斯肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、胚胎睪丸癌、成神經細胞瘤、視網膜母細胞瘤、肝胚細胞瘤、腎母細胞瘤等)等。

【0051】本發明進一步涉及一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用鹽或包含其的醫藥組成物，其用作藥物。

【0052】本發明還涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物，其用作 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體拮抗劑。

【0053】本發明還涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物，其用於治療藉由對 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體抑制而改善的病況或病症。

【0054】本發明還涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物，其用於治療癌症、抑鬱、認知功能病症、神經退行性病症(帕金森氏病、亨廷頓氏病、阿爾茨海默氏病或肌萎縮性側索硬化等)、注意力相關病症、錐體外症候群、異常運動障礙、肝硬化、肝纖維化、脂肪肝、皮膚纖維化、睡眠障礙、中風、腦損傷、神經炎症和成癮行為，較佳為癌症。

【0055】本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體或其混合物形式，或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物，其用於治療癌症，其中該癌症選自黑色素瘤、腦瘤(具

有惡性的星形神經膠質和少突神經膠質細胞瘤成分的神經膠質瘤等)、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、結腸直腸癌(結腸癌、直腸癌等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、原發或轉移性鱗狀癌等)、腎癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮膚癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨軟骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原細胞瘤、睪丸腫瘤、子宮癌(子宮頸癌、子宮內膜癌等)、頭頸腫瘤(上頷骨癌、喉癌、咽癌、舌癌、口內癌等)、多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤(網狀細胞肉瘤、淋巴肉瘤、霍奇金淋巴瘤等)、真性紅細胞增多症、白血病(急性粒細胞白血病、慢性粒細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病等)、甲狀腺腫瘤、輸尿管腫瘤、膀胱腫瘤、膽囊癌、膽管癌、絨毛膜上皮癌和兒科腫瘤(尤因家族性肉瘤、維爾姆斯肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、胚胎睪丸癌、成神經細胞瘤、視網膜母細胞瘤、肝胚細胞瘤、腎母細胞瘤等)等。

【0056】 含活性成分的醫藥組成物可以是適用於口服的形式，例如片劑、糖錠劑、錠劑、水或油混懸液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊，或糖漿劑或酞劑。可按照本領域任何已知製備藥用組合物的方法製備口服組合物，此類組合物可含有一種或多種選自以下的成分：甜味劑、矯味劑、著色劑和防腐劑，以提供悅目和可口的藥用製劑。片劑含有活性成分和用於混合的適宜製備片劑的無毒的可藥用的賦形劑。

【0057】 水懸浮液含有活性物質和用於混合的適宜製備水懸浮液的賦形劑。水混懸液也可以含有一種或多種防腐劑例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一種或多種著色劑、一種或多種矯味劑和一種或多種甜味劑。

【0058】 油混懸液可藉由使活性成分懸浮於植物油中配製而成。油懸浮液可含有增稠劑。可加入上述的甜味劑和矯味劑，以提供可口的製劑。

【0059】 藉由加入水可使適用於製備水混懸液的可分散粉末和顆粒提供活性成分和用於混合的分散劑或濕潤劑、懸浮劑或一種或多種防腐劑。適宜的分

散劑或濕潤劑和懸浮劑可說明上述的例子。也可加入其他賦形劑例如甜味劑、矯味劑和著色劑。藉由加入抗氧化劑例如抗壞血酸保存這些組合物。

【0060】本發明的醫藥組成物也可以是水包油乳劑的形式。

【0061】醫藥組成物可以是無菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶劑有水、林格氏液和等滲氯化鈉溶液。無菌注射製劑可以是其中活性成分溶於油相的無菌注射水包油微乳。例如將活性成分溶於大豆油和卵磷脂的混合物中。然後將油溶液加入水和甘油的混合物中處理形成微乳。可藉由局部大量注射，將注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本發明化合物恆定循環濃度的方式給予溶液和微乳。為保持這種恆定濃度，可使用連續靜脈內遞藥裝置。這種裝置的實例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型靜脈注射泵。

【0062】醫藥組成物可以用於肌內和皮下給藥的無菌注射水或油混懸液的形式。可按已知技術，用上述那些適宜的分散劑或濕潤劑和懸浮劑配製該混懸液。無菌注射製劑也可以是在腸胃外可接受的無毒稀釋劑或溶劑中製備的無菌注射溶液或混懸液。此外，可方便地用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。

【0063】可按用於直腸給藥的栓劑形式給予本發明化合物。可藉由將藥物與在普通溫度下為固體但在直腸中為液體，因而在直腸中會溶化而釋放藥物的適宜的無刺激性賦形劑混合來製備這些醫藥組成物。此類物質包括可可脂、甘油明膠、氫化植物油、各種分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

【0064】如本領域技術人員所熟知的，藥物的給藥劑量依賴於多種因素，包括但並非限定於以下因素：所用具體化合物的活性、患者的年齡、患者的體重、患者的健康狀況、患者的行為、患者的飲食、給藥時間、給藥方式、排泄的速率、藥物的組合等；另外，最佳的治療方式如治療的模式、通式化合物(I)的日用量或可藥用的鹽的種類可以根據傳統的治療方案來驗證。

[發明的詳細說明]

【0065】 除非有相反陳述，在說明書和權利要求書中使用的術語具有下述含義。

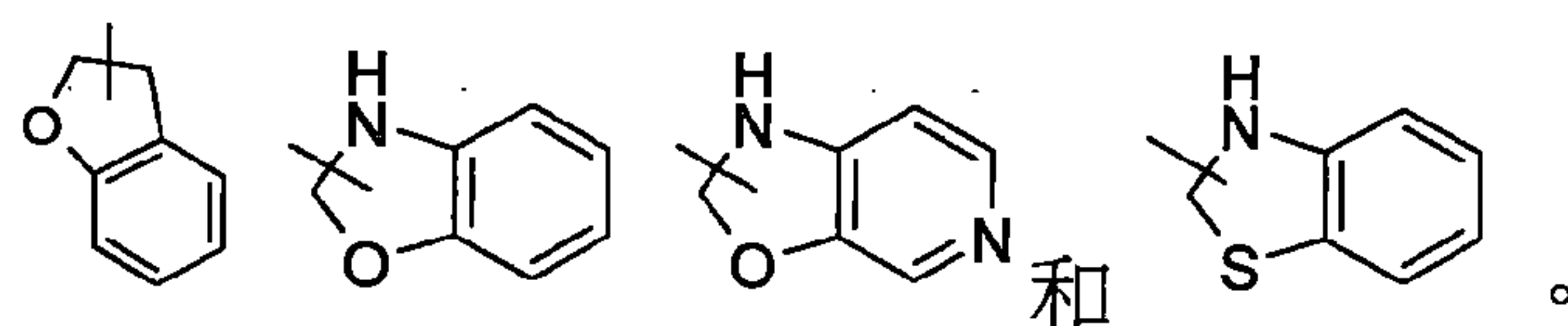
【0066】 術語“烷基”指飽和脂肪族烴基團，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 12 個碳原子的烷基，更佳為含有 1 至 6 個碳原子的烷基。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。更佳的是含有 1 至 6 個碳原子的低級烷基，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基較佳獨立地視需要選自 H 原子、D 原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基中的一個或多個取代基所取代。

【0067】術語“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基。烷氧基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自 H 原子、D 原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基中的一個或多個取代基所取代。

【0068】術語“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，環烷基環包含 3 至 20 個碳原子，較佳包含 3 至 12 個碳原子，較佳包含 3 至 10 個碳原子，更佳包含 3 至 6 個碳原子。單環環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等；多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基。環烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基較佳獨立地視需要選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基中的一個或多個取代基所取代。

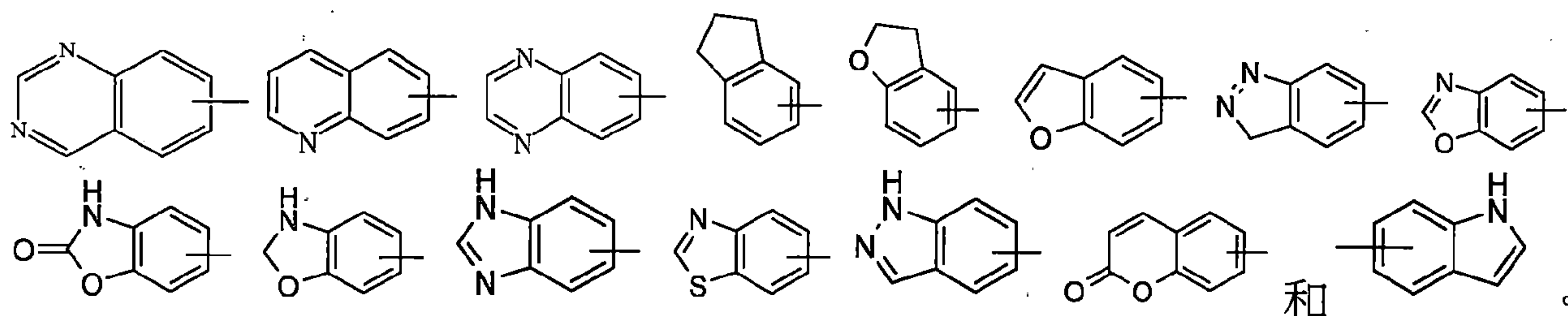
【0069】術語“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包含 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的環部分，其餘環原子為碳。較佳包含 3 至 12 個環原子，其中 1~4 個是雜原子；更佳包含 3 至 10 個環原子，其中 1-4 是雜原子；更佳包含 5 至 6 個環原子；其中 1-3 個是雜原子。單環雜環基的非限制性實例包括吡咯烷基、四氫吡喃基、1,2,3,6-四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、高哌嗪基等。多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基。

【0070】該雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，其非限制性實例包括：



【0071】雜環基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基較佳獨立地視需要選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基中的一個或多個取代基所取代。

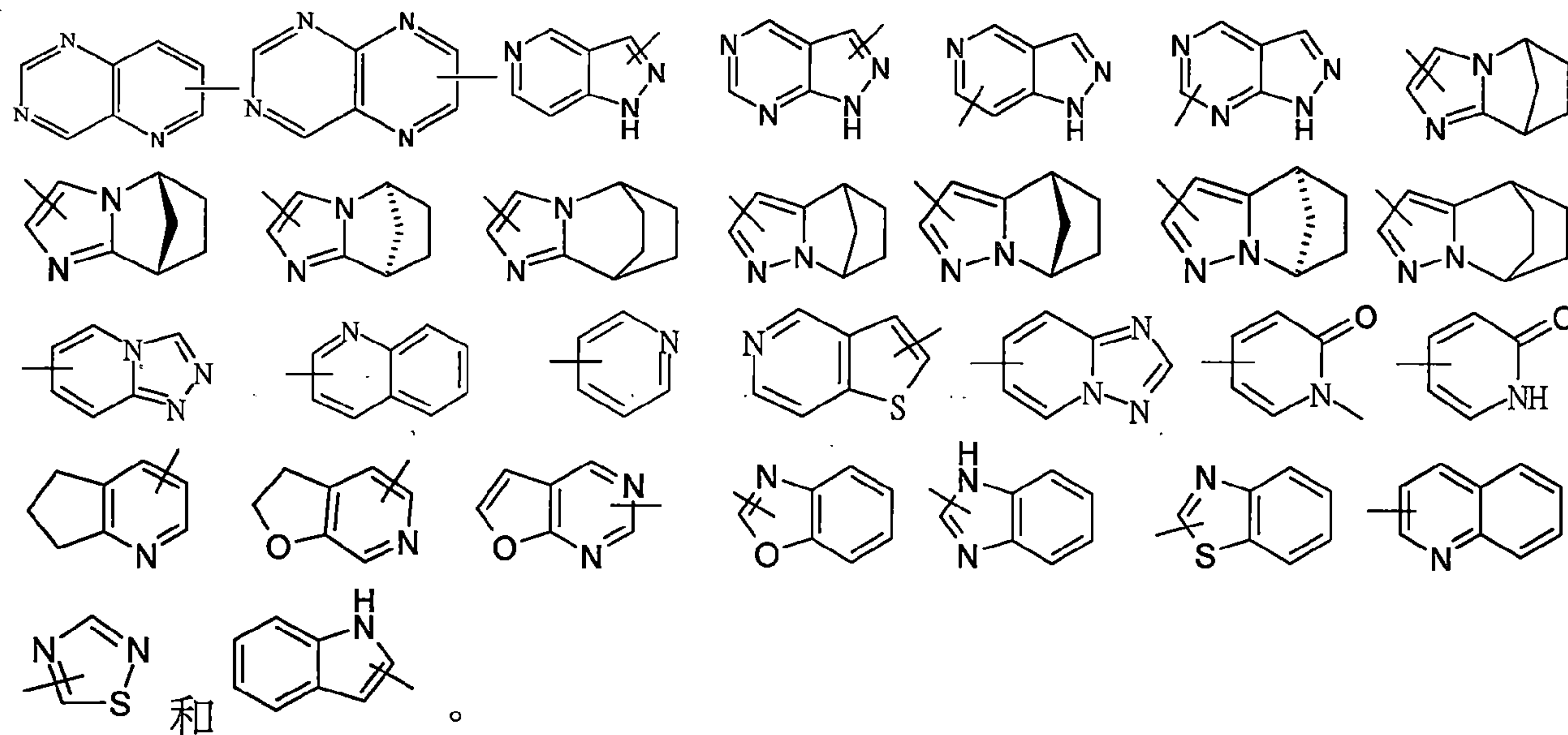
【0072】術語“芳基”指 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)基團，其為具有共軛的 π 電子體系的多環(即其帶有相鄰對碳原子的環)基團，較佳為 6 至 10 員，例如苯基和萘基。該芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，其非限制性實例包括：



【0073】芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基較佳獨立地視需要選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基中的一個或多個取代基所取代。

【0074】術語“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基較佳為 5 至 10 員，更佳為 5 員或 6 員，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、

噻嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、喹啉、喹唑啉等。該雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：



【0075】 雜芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基較佳獨立地視需要選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基中的一個或多個取代基所取代。

【0076】 術語“鹵烷基”指烷基被一個或多個鹵素取代，其中烷基如上所定義。

【0077】 術語“環烷基烷基”指烷基被一個或多個環烷基取代，較佳被一個環烷基取代，其中烷基如上所定義。

【0078】 術語“氬代烷基”指烷基被一個或多個氬原子取代，其中烷基如上所定義。

【0079】 術語“羥基”指-OH基團。

【0080】 術語“羥烷基”指被羥基取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0081】 術語“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

【0082】術語“羥基”指-OH基團。

【0083】術語“胺基”指-NH₂。

【0084】術語“氰基”指-CN。

【0085】術語“硝基”指-NO₂。

【0086】術語“羰基”指 C=O。

【0087】術語“羧基”指-C(O)OH。

【0088】術語“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(環烷基)，其中烷基、環烷基如上所定義。

【0089】本發明還包括各種氘化形式的式(I)化合物。與碳原子連接的各個可用的氫原子可獨立地被氘原子替換。本領域技術人員能夠參考相關文獻合成氘化形式的式(I)化合物。在製備氘代形式的式(I)化合物時可使用市售的氘代起始物質，或它們可使用常規技術採用氘代試劑合成，氘代試劑包括但不限於氘代硼烷、三氘代硼烷四氫呋喃溶液、氘代氫化鋰鋁、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

【0090】“視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生地場合。例如，“視需要被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0091】“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多 5 個，更較佳為 1~3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

【0092】“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

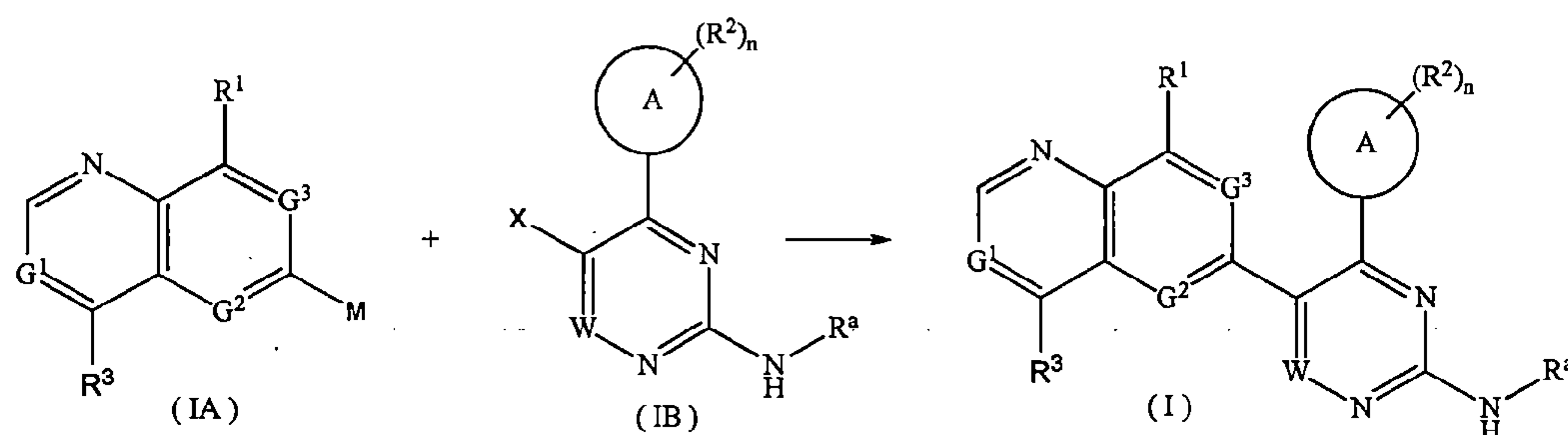
【0093】“可藥用鹽”是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

[本發明化合物的合成方法]

【0094】為了完成本發明的目的，本發明採用如下技術方案：

方案一

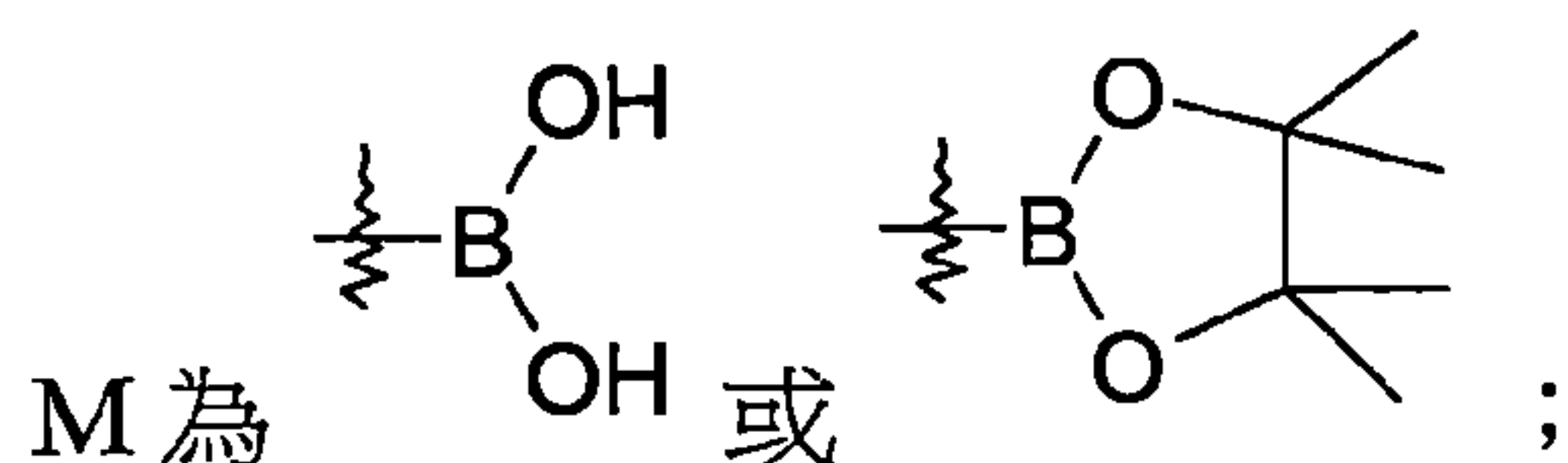
本發明通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



【0095】通式(IA)化合物和通式(IB)化合物在催化劑存在下在鹼性條件下，發生偶聯反應得到通式(I)化合物；

其中：

X 為鹵素；



R^a 選自烷基、鹵烷基、氬代烷基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

環 A、W、G¹~G³、R¹~R³ 和 n 如通式 (I) 中所定義。

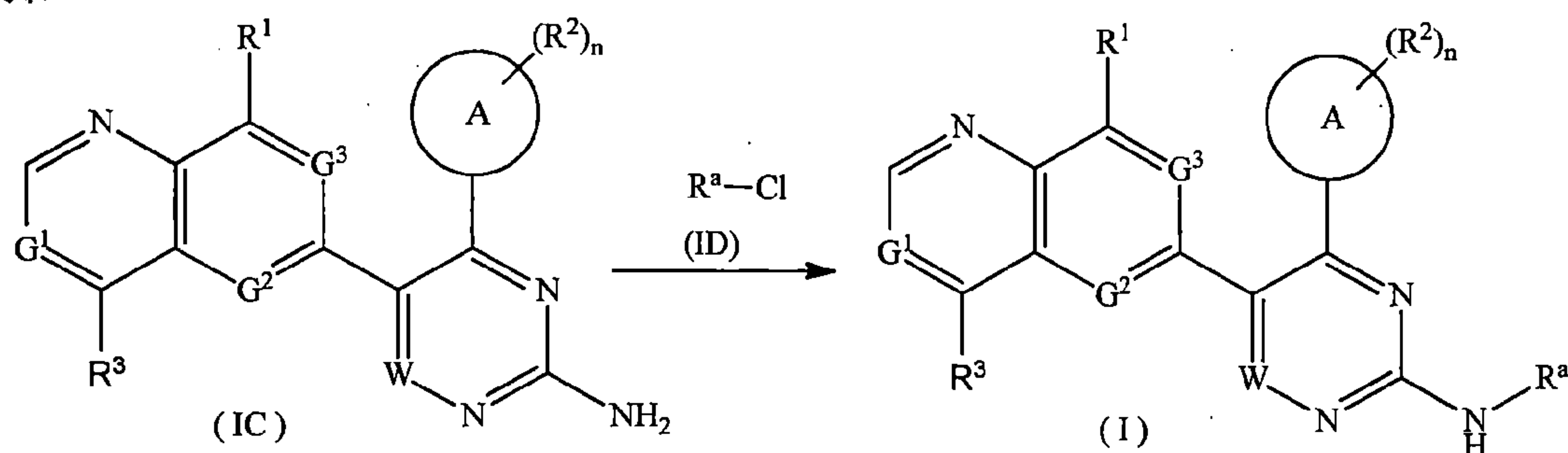
【0096】 提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、乙酸鉀、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀和正丁醇鈉，該無機鹼類包括但不限於碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、醋酸鉀、碳酸銨、氫氧化鈉和氫氧化鋰；較佳碳酸鉀；

【0097】 該催化劑包括但不限於鈮/碳、四-三苯基磷鈮、二氯化鈮、醋酸鈮、雙(二亞苄基丙酮)鈮、氯(2-二環己基磷基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈮、[1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵]二氯化鈮、1,1'-雙(二苄基磷)二氯二茂鐵鈮或三(二亞苄基丙酮)二鈮，較佳為[1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵]二氯化鈮；

【0098】 上述反應較佳在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、乙二醇二甲醚、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

【0099】 方案二

本發明通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



【0100】 通式(IC)化合物和通式(ID)化合物在鹼性條件下，反應得到通式(I)化合物；

其中：

R^a 為 $-C(O)R^5$ ；

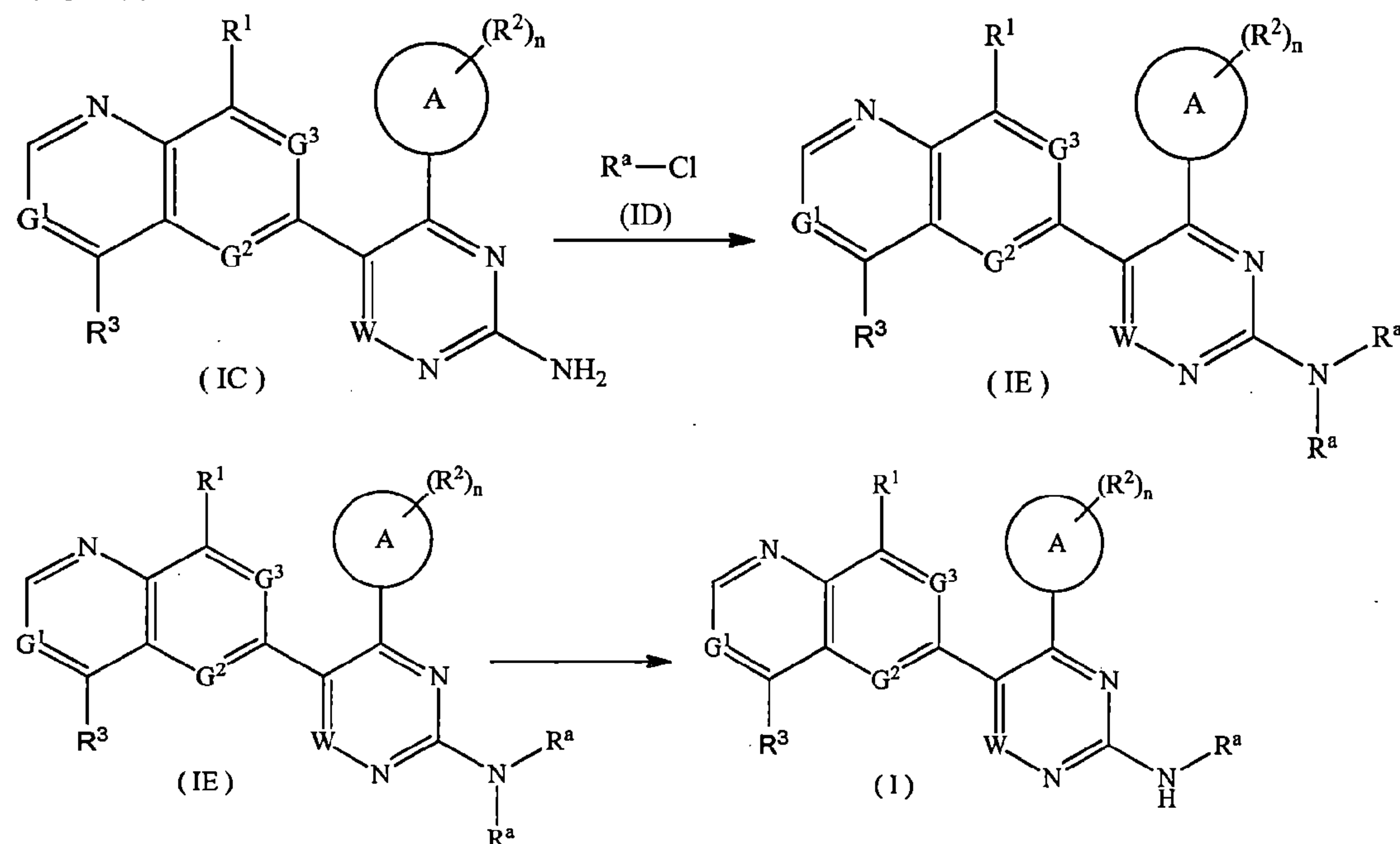
環 A、W、 $G^1 \sim G^3$ 、 $R^1 \sim R^3$ 、 R^5 和 n 如通式 (I) 中所定義。

【0101】 提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、乙酸鉀、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀和正丁醇鈉，該無機鹼類包括但不限於碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、醋酸鉀、碳酸銨、氫氧化鈉和氫氧化鋰；較佳 *N,N*-二異丙基乙胺；

【0102】 上述反應較佳在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砜、1,4-二噁烷、乙二醇二甲醚、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

【0103】 方案三

本發明通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



【0104】 通式(IC)化合物和通式(ID)化合物在鹼性條件下(較佳三乙胺或 *N,N*-二異丙基乙胺)，反應得到通式(IE)化合物；

通式(IE)化合物在鹼性條件下(較佳碳酸氫鈉)脫去一個 R^a ，得到通式(I)化合物，

其中：

R^a 為 $-C(O)R^5$ ； R^5 選自烷基和環烷基；

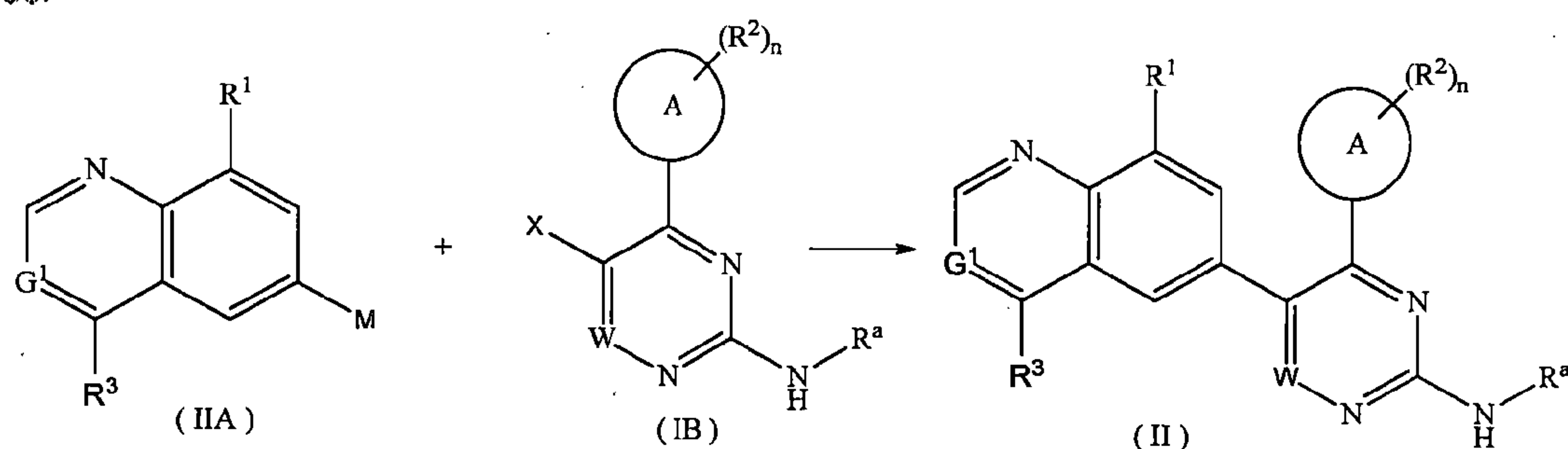
環 A、W、 $G^1 \sim G^3$ 、 $R^1 \sim R^3$ 和 n 如通式(I)中所定義。

【0105】 提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、乙酸鉀、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀和正丁醇鈉，該無機鹼類包括但不限於碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、醋酸鉀、碳酸銻、氫氧化鈉和氫氧化鋰；

【0106】 上述反應較佳在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、乙二醇二甲醚、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

【0107】 方案四

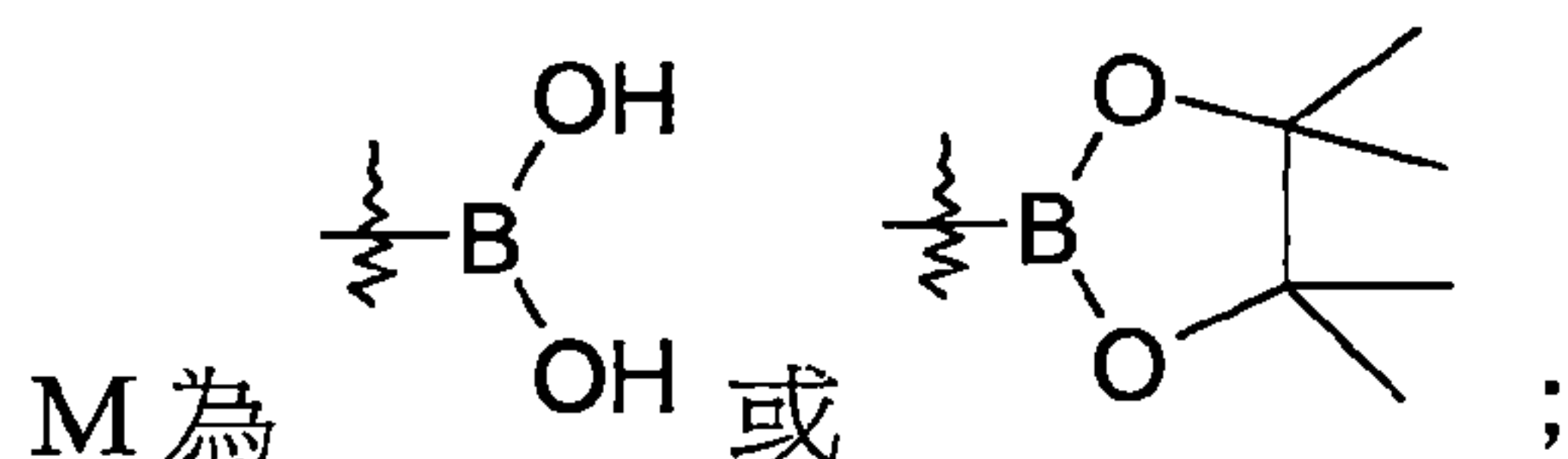
本發明通式(II)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



【0108】通式(IIA)化合物和通式(IB)化合物在鹼性條件下在催化劑存在下發生偶聯反應，得到通式(II)化合物，

其中：

X 為鹵素；



R^a 選自烷基、鹵烷基、氬代烷基、羥烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、芳基和雜芳基；

環 A、W、G¹、R¹~R³ 和 n 如通式(II)中所定義。

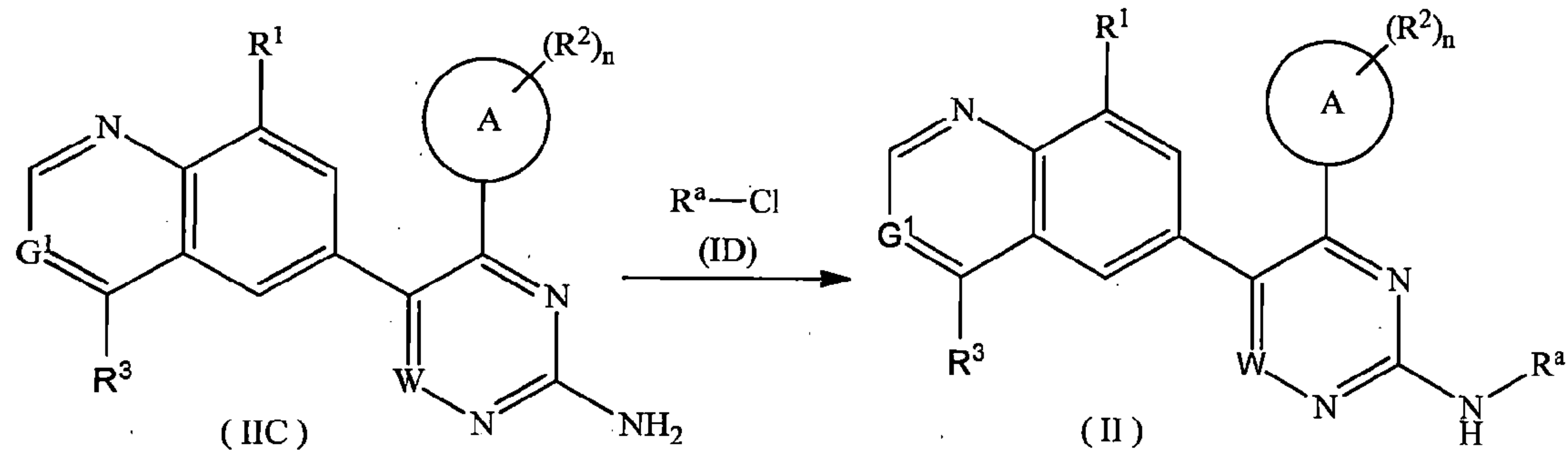
【0109】提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、乙酸鉀、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀和正丁醇鈉，該無機鹼類包括但不限於碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、醋酸鉀、碳酸銨、氫氧化鈉和氫氧化鋰；較佳碳酸鉀；

【0110】該催化劑包括但不限於鈮/碳、四-三苯基磷鈮、二氯化鈮、醋酸鈮、雙(二亞苄基丙酮)鈮、氯(2-二環己基磷基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈮、[1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵]二氯化鈮、1,1'-雙(二苄基磷)二氯二茂鐵鈮或三(二亞苄基丙酮)二鈮，較佳為[1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵]二氯化鈮；

【0111】上述反應較佳在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、乙二醇二甲醚、水或 N,N-二甲基甲醯胺及其混合物。

【0112】方案五

本發明通式(II)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



【0113】 通式(IIC)化合物和通式(ID)化合物在鹼性條件下發生反應，得到通式(II)化合物，

其中：

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

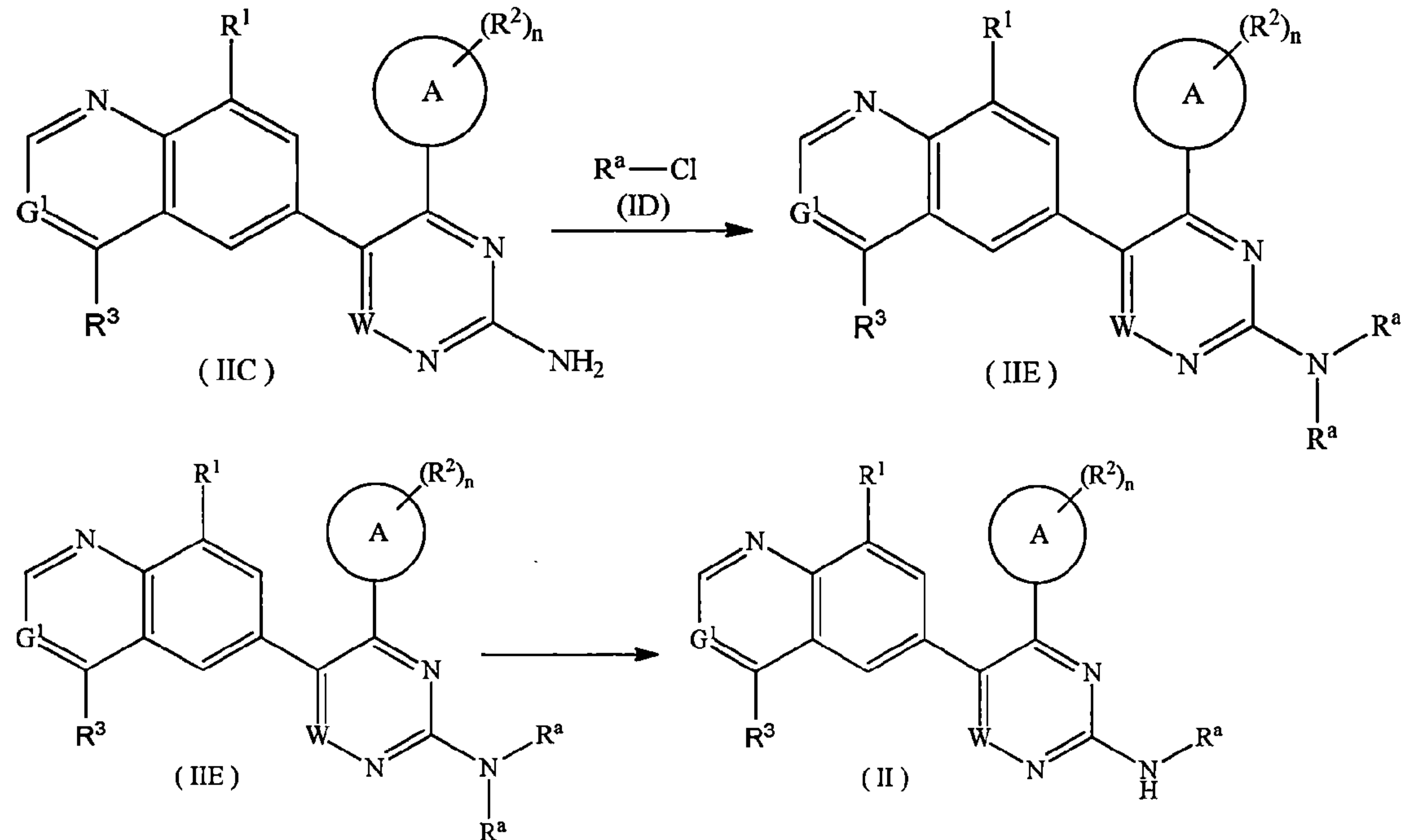
環 A、W、 G^1 、 $\text{R}^1\sim\text{R}^3$ 、 R^5 和 n 如通式(II)中所定義。

【0114】 提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、乙酸鉀、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀和正丁醇鈉，該無機鹼類包括但不限於碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、醋酸鉀、碳酸銨、氫氧化鈉和氫氧化鋰；較佳 *N,N*-二異丙基乙胺；

【0115】 上述反應較佳在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砜、1,4-二噁烷、乙二醇二甲醚、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

【0116】 方案六

本發明通式(II)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



【0117】 通式(IIC)化合物和通式(ID)化合物在鹼性條件下(較佳三乙胺或*N,N*-二異丙基乙胺)發生反應，得到通式(IIE)化合物，

通式(IIE)化合物在鹼性條件下(較佳碳酸氫鈉)脫去一個 R^a，得到通式(II)化合物，

其中：

R^a 為 -C(O)R⁵；R⁵ 選自烷基和環烷基；

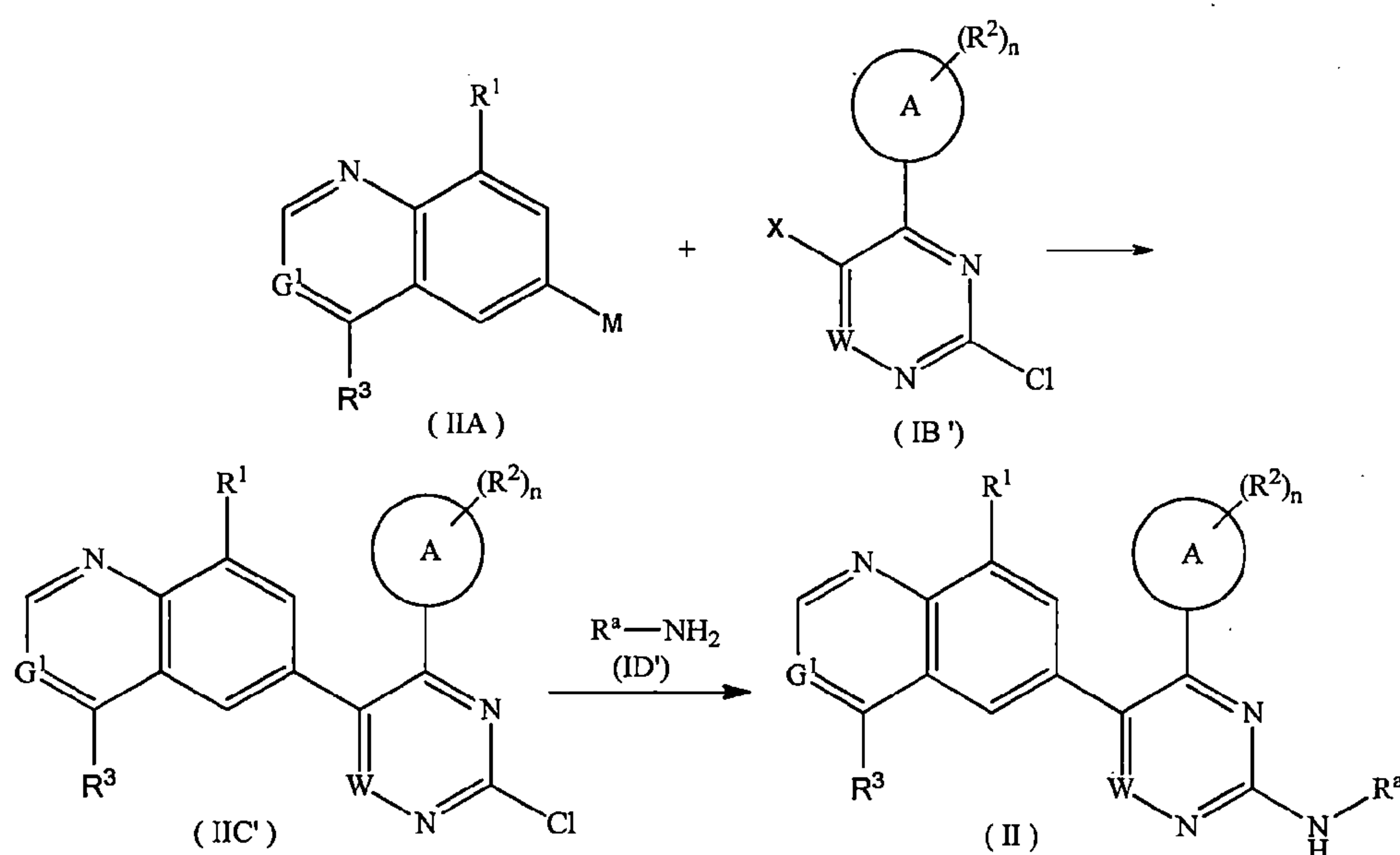
環 A、W、G¹、R¹~R³ 和 n 如通式(II)中所定義。

【0118】 提供鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、雙三甲基矽基胺基鋰、醋酸鉀、乙酸鉀、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀和正丁醇鈉，該無機鹼類包括但不限於碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、醋酸鉀、碳酸銨、氫氧化鈉和氫氧化鋰；較佳碳酸氫鈉；

【0119】上述反應較佳在溶劑中進行，所用溶劑包括但不限於：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砜、1,4-二噁烷、乙二醇二甲醚、水或 *N,N*-二甲基甲醯胺及其混合物。

【0120】方案七

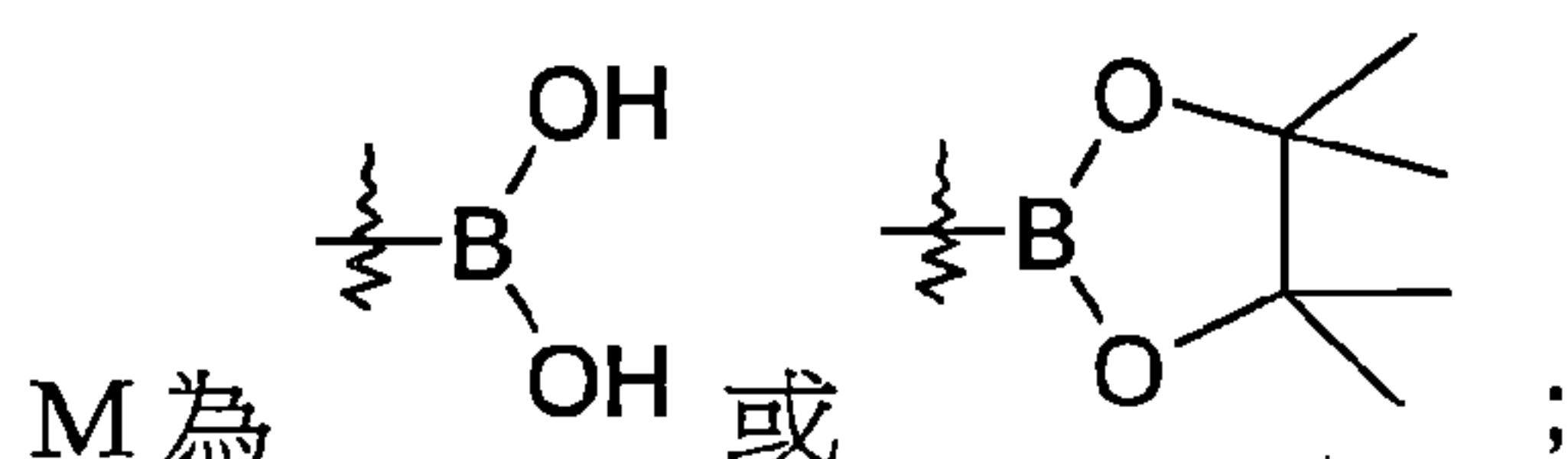
本發明通式(II)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式，或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



【0121】通式(IIA)化合物和通式(IB')化合物在鹼性條件(較佳碳酸鉀)下在催化劑(較佳[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣)存在下發生偶聯反應，得到通式(IIC')化合物，

其中：

X 為鹵素；



通式(IIC')化合物和通式(ID')化合物在鹼性條件下(較佳 *N,N*-二甲基甲醯胺)發生反應，得到通式(II)化合物，

其中：

R^a 選自 $-C(O)R^5$ 和 $-C(S)R^5$ ； R^5 選自烷基和環烷基；

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

【0122】 鹼性條件和催化劑的選擇可參考其他技術方案。

【實施方式】

【0123】 以下結合實施例用於進一步描述本發明，但這些實施例並非限制著本發明的範圍。

[實施例]

【0124】 化合物的結構是藉由核磁共振(NMR)或/和質譜(MS)來確定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker AVANCE-400 核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砜(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD)，內標為四甲基矽烷(TMS)。

【0125】 MS 的測定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)質譜儀(生產商：Thermo，型號：Finnigan LCQ advantage MAX)。

【0126】 高效液相色譜法(HPLC)分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高壓液相色譜儀。

【0127】 手性 HPLC 分析測定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色譜儀。

【0128】 高效液相製備使用 Waters 2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson-281 製備型色譜儀。

【0129】 手性製備使用 Shimadzu LC-20AP 製備型色譜儀。

【0130】 CombiFlash 快速製備儀使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

【0131】 薄層層析矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，薄層色譜法(TLC)使用的矽膠板採用的規格是 0.15 mm~0.2 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4 mm~0.5 mm。

【0132】 矽膠管柱色譜法一般使用煙臺黃海矽膠 200~300 目矽膠為載體。

【0133】 激酶平均抑制率及 IC₅₀ 值的測定用 NovoStar 酶標儀(德國 BMG 公司)。

【0134】 本發明的已知的起始原料可以採用或按照本領域已知的方法來合成，或可購買自 ABCR GmbH & Co. KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，韶遠科技(上海)有限公司化學科技(Accela ChemBio Inc)、達瑞化學品等公司。

【0135】 實施例中無特殊說明，反應能夠均在氫氣氛或氮氣氛下進行。

【0136】 氫氣氛或氮氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣或氮氣氣球。

【0137】 氫氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣氣球。

【0138】 加壓氫化反應使用 Parr 3916EKX 型氫化儀和清藍 QL-500 型氫氣發生器或 HC2-SS 型氫化儀。

【0139】 氫化反應通常抽真空，充入氫氣，重複操作 3 次。

【0140】 微波反應使用 CEM Discover-S 908860 型微波反應器。

【0141】 實施例中無特殊說明，溶液是指水溶液。

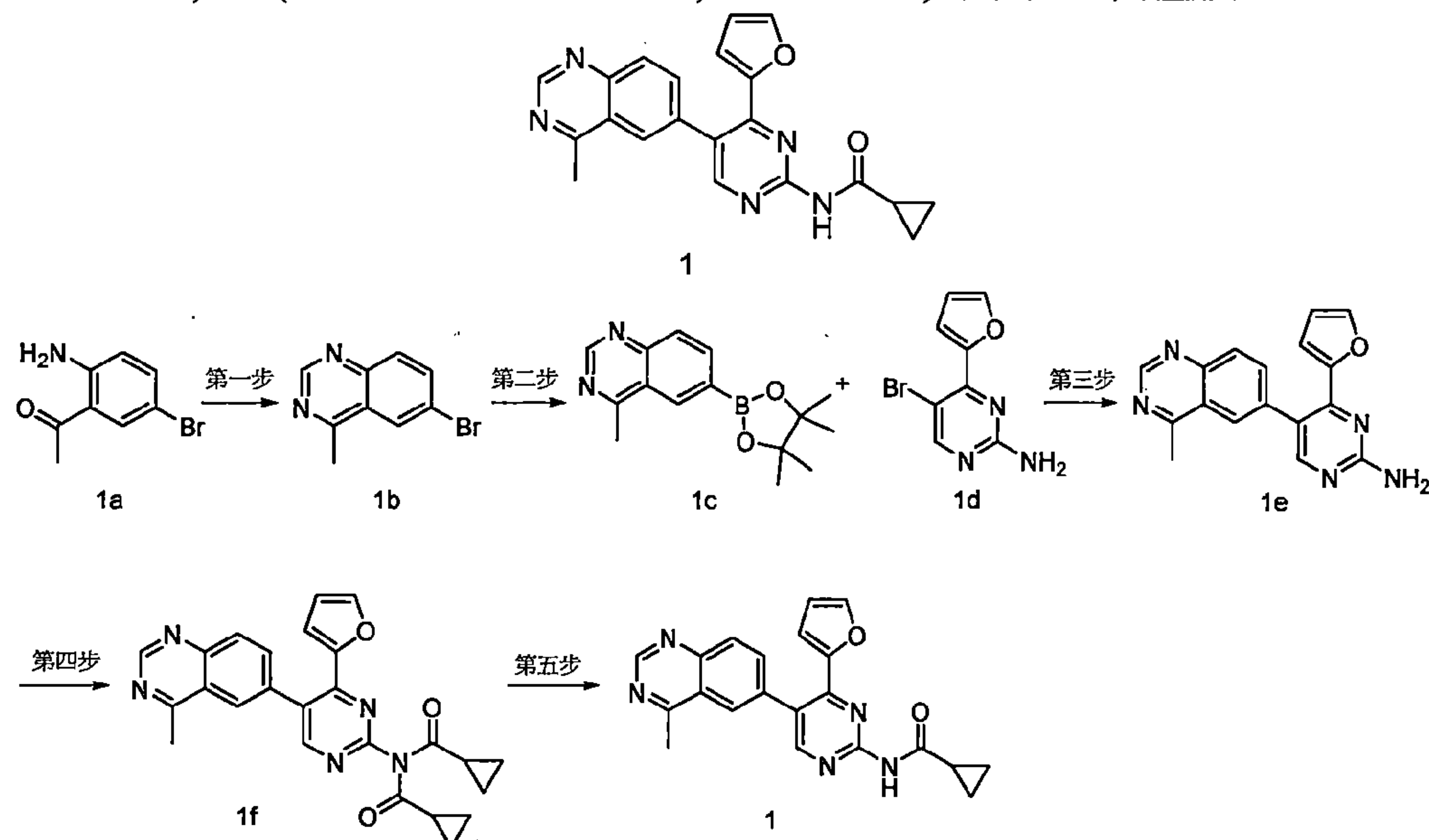
【0142】 實施例中無特殊說明，反應的溫度為室溫，為 20°C~30°C。

【0143】 實施例中的反應進程的監測採用薄層色譜法(TLC)，反應所使用的展開劑，純化化合物採用的管柱層析的沖提劑的體系和薄層色譜法的展開劑體系包括：A：二氯甲烷/甲醇體系，B：正己烷/乙酸乙酯體系，溶劑的體積比根

據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等鹼性或酸性試劑進行調節。

【0144】 實施例 1

N-(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 **1**



第一步

6-溴-4-甲基喹啉 **1b**

將 1-(2-胺基-5-溴苯基)乙-1-酮 **1a** (1 g, 4.67 mmol, 採用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 58(14), 5522-5537”製備而得), 原甲酸三乙酯(1.04 g, 7.01 mmol)和乙酸銨(540.15 mg, 7.01 mmol)加入反應瓶中, 110°C下, 攪拌 2 小時。停止反應, 冷卻至室溫, 反應液用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 B 純化, 得標題產物 **1b** (500 mg), 產率: 47.98 %。

MS *m/z* (ESI): 223.1 [M+1]。

【0145】 第二步

4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)喹啉 **1c**

在氬氣氛下, 依次加入化合物 **1b** (360 mg, 1.61 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷)(409.82 mg, 1.61 mmol)、[1,1'-雙(二苯基磷

基)二茂鐵]二氯化鈮(236.17 mg, 322.77 μmol)和乙酸鉀(475.16 mg, 4.84 mmol)溶解於 20 mL 二甲醚溶液中，加熱至 80°C，攪拌 4 小時。停止反應，冷卻至室溫，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 B 純化，得到標題產物 **1c** (330 mg)，產率：75.7 %。

MS m/z (ESI): 271.1 [M+1]。

【0146】 第三步

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

在氬氣氛下，依次加入 5-溴-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-胺 **1d** (200 mg, 833.14 μmol ，採用專利申請公開的方法“EP1439175A1”製備而得)、化合物 **1c** (271 mg, 1.00 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(61 mg, 83.37 μmol)和碳酸鉀(346 mg, 2.50 mmol)溶解於 10 mL 1,4-二噁烷和水(V/V=4:1)的混合溶液中，加熱至 90 °C，攪拌 2 小時。停止反應，冷卻至室溫，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **1e** (97.3 mg)，產率：38.5 %。

MS m/z (ESI): 304.1 [M+1]。

【0147】 第四步

N-(環丙基甲醯基)-*N*-(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 **1f**

將化合物 **1e** (50 mg, 164.8438 μmol)溶於 5 mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(50 mg, 494.1200 μmol)，冷卻到 0°C，滴加環丙基甲醯氯(52 mg, 497.4425 μmol)的二氯甲烷溶液 1 mL，加畢攪拌 0.5 小時。加水，少量飽和碳酸氫鈉，用二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **1f** (97.3 mg)，產率：73.16%。

MS m/z (ESI): 440.2 [M+1]。

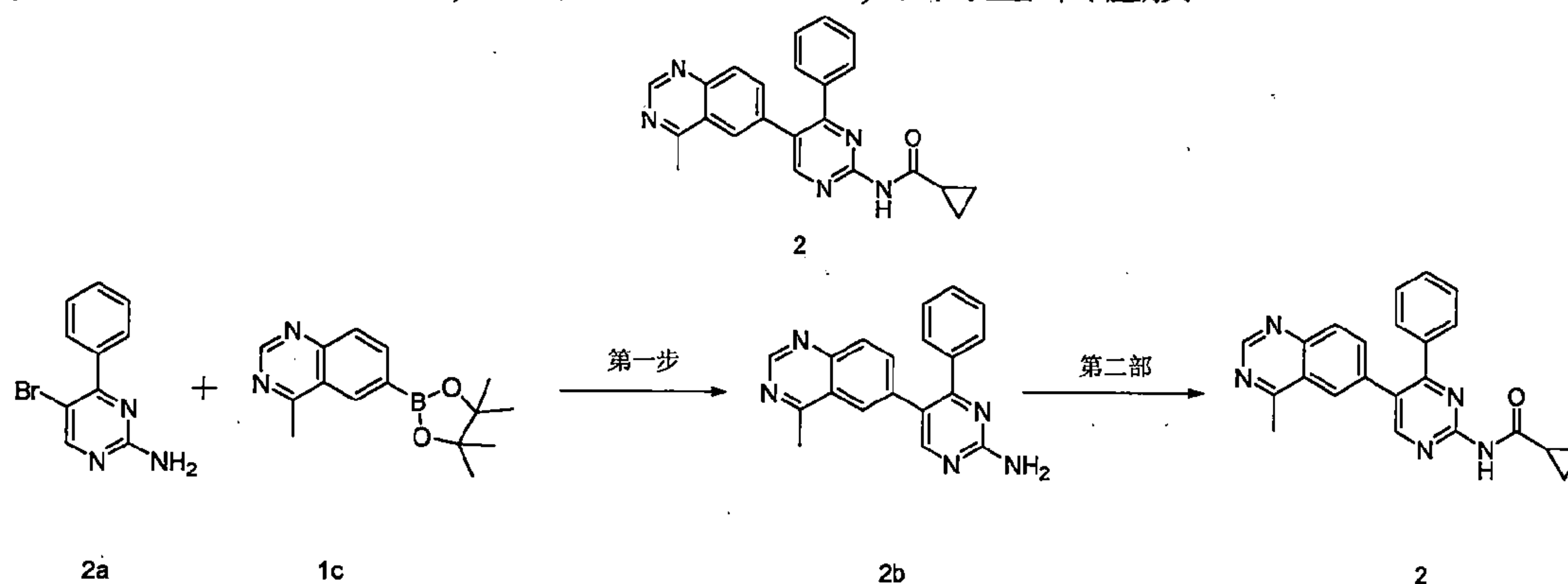
【0148】 第五步

***N*-[4-(咪喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基]環丙基甲醯胺 1**

將化合物 **1f** (53 mg, 120.6012 μmol) 溶於 5 mL 甲醇中，加入碳酸氫鈉 (31 mg, 369.0186 μmol)，攪拌反應 3 小時，過濾，加 20 mL 乙酸乙酯，依次用水 (10 mL)，氯化鈉溶液 (10 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **1** (32 mg)，產率：71.44%。

MS m/z (ESI): 372.2 [M+1]。

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

【0149】 實施例 2***N*-[5-(4-甲基喹啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-基]環丙基甲醯胺 2****第一步****5-(4-甲基喹啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-胺 2b**

將 5-溴-4-苯基嘧啶-2-胺 **2a** (1g, 3.99 mmol，採用專利申請“WO2014125426A1”公開的方法製備而得)，化合物 **1c** (1.1g, 4.07 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮 (439 mg, 599 μmol) 和碳酸鉀 (1.1 g, 8.04 mmol) 溶解於 70 mL 1,4-二噁烷和水 (V/V=4:1) 的混合溶液中，加熱至 90 $^{\circ}\text{C}$ ，攪拌 2 小

時。停止反應，冷卻至室溫，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **2b** (400 mg)，產率：30.9 %。

【0150】 第二步

N-(5-(4-甲基喹啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 **2**

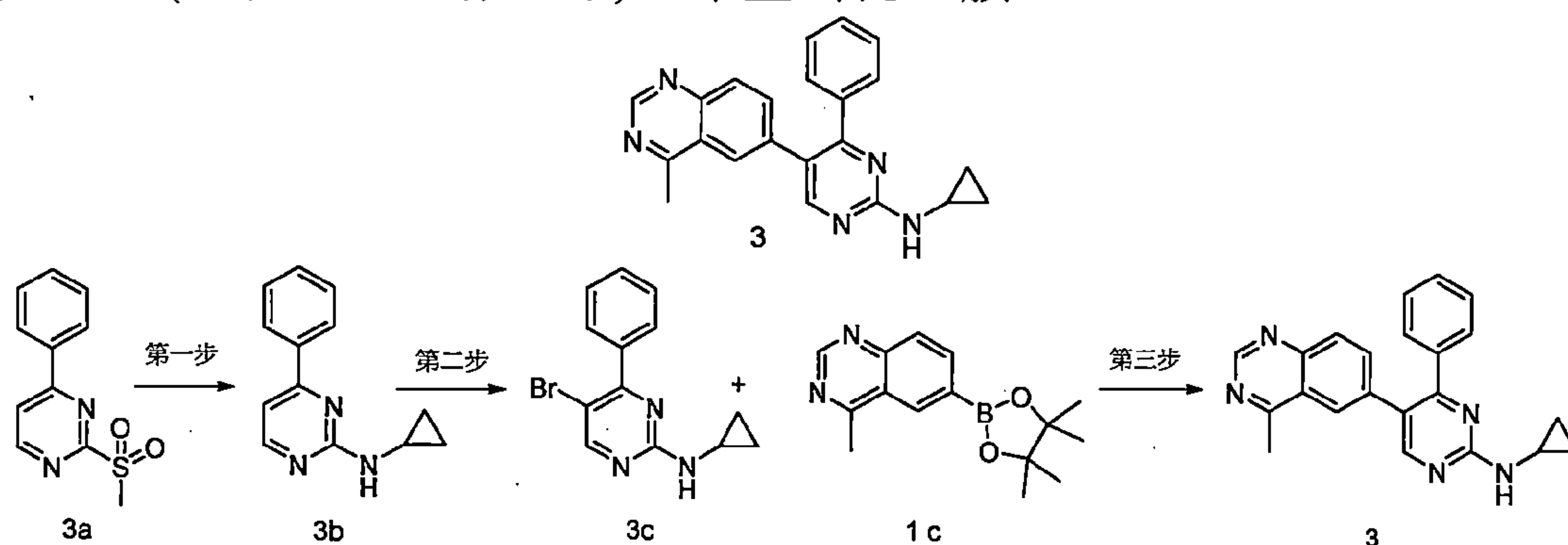
在氬氣氛下，將化合物 **2b** (0.15g, 478 μmol)，和 *N,N*-二異丙基乙胺 (185 mg, 1.43 mmol) 溶於二氯甲烷 (20 mL) 中，加入環丙基甲醯氯 (75 mg, 718 μmol)，反應 15 分鐘，停止反應，往反應中加入 30 mL 水，分液，水相用二氯甲烷 (3×30 mL) 萃取，後用飽和氯化鈉溶液 (100 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，旋幹，用波層色譜法，分離得純品溶於得到標題產物 **2** (15 mg)，產率：8.2 %。

MS *m/z* (ESI): 381.6 [M+1]。

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

【0151】 實施例 3

N-環丙基-5-(4-甲基喹啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-胺 **3**



【0152】 第一步

N-環丙基-4-苯基嘧啶-2-胺 **3b**

將 2-(甲磺醯基)-4-苯基嘧啶 **3a** (1.1 g, 4.6954 mmol，採用專利申請公開的方法“US2003/060626A1”製備而得) 溶於 20 mL 1,4-二噁烷中，加入環丙胺 (804 mg,

14.0820 mmol, 975.7282 uL), 用封管在 80°C 攪拌 3 小時。冷卻, 減壓濃縮, 殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化, 得到標題產物 **3b** (890 mg), 產率: 89.72%。

MS m/z (ESI): 212.1 [M+1]。

【0153】 第二步

5-溴-N-環丙基-4-苯基嘧啶-2-胺 **3c**

將化合物 **3b** (840 mg, 3.9761 mmol) 溶於 10 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中, 分批加入 NBS (708 mg, 3.9779 mmol), 攪拌反應 30 分鐘。加水, 用乙酸乙酯萃取三次(50 mL×3), 合併有機相, 依次用水(20 mL×3), 氯化鈉溶液(20 mL)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化, 得到標題產物 **3c** (730 mg), 產率: 63.27%。

MS m/z (ESI): 290.1 [M+1]。

【0154】 第三步

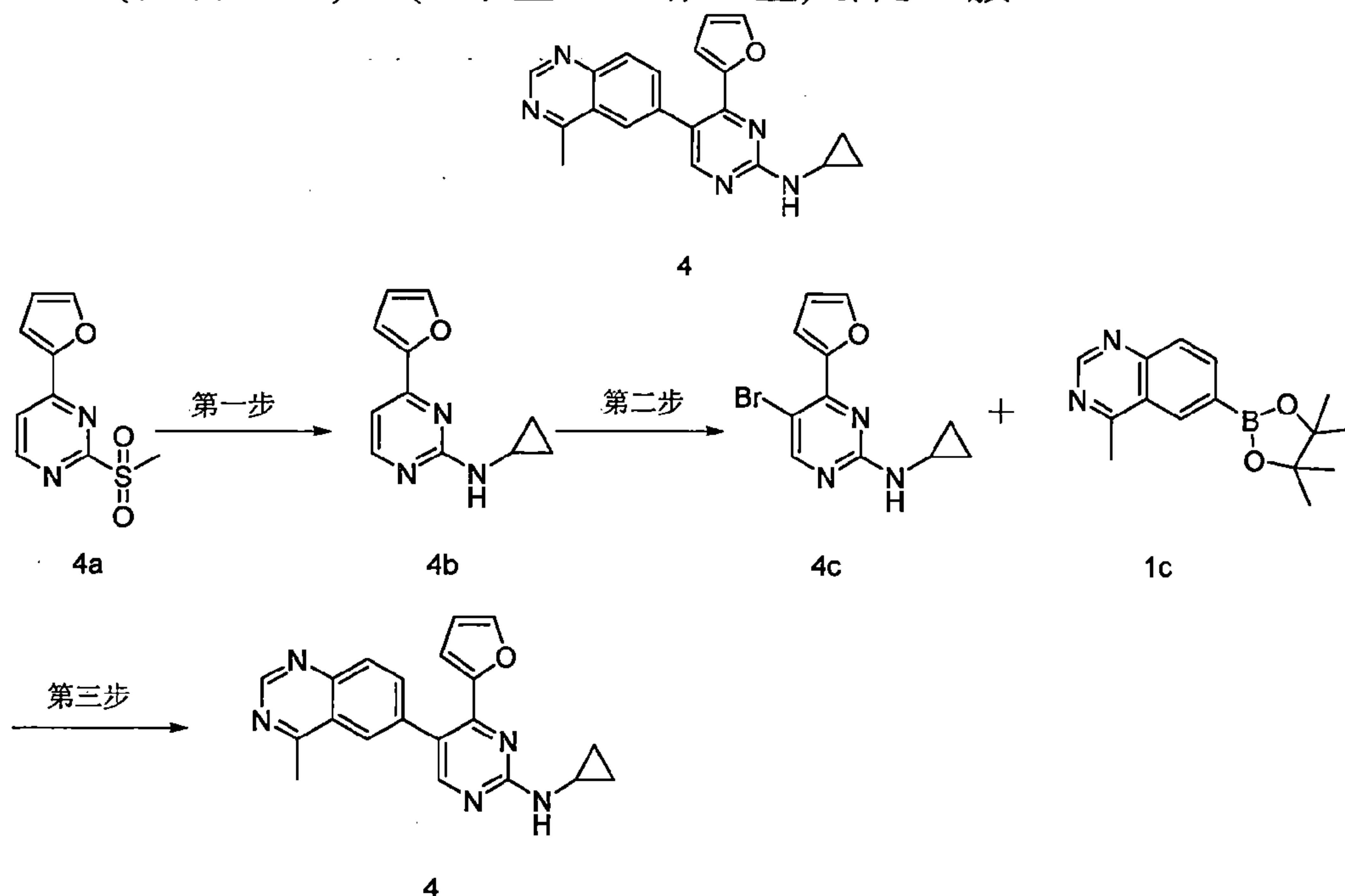
N-環丙基-5-(4-甲基喹啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-胺 **3**

在氬氣氛下, 依次加入化合物 **3c** (100 mg, 344.6398 μmol), 化合物 **1c** (93 mg, 344.2738 μmol), [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(25 mg, 34.1665 μmol)和碳酸鉀(143 mg, 1.0362 mmol)溶解於 12 mL 1,4-二噁烷和水(V/V=5:1)的混合溶液中, 加熱至 80°C, 攪拌 2 小時。停止反應, 冷卻至室溫, 減壓濃縮, 殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化, 得到標題產物 **3** (12 mg), 產率: 9.85%。

MS m/z (ESI): 354.2 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 91.04 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.82-8.84 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 0.84-0.86 (m, 2H), 0.63 (m, 2H)。

【0155】 實施例 4

N-環丙基-4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺 **4**

【0156】 第一步

N-環丙基-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-胺 **4b**

將 4-(呋喃-2-基)-2-(甲磺醯基)嘧啶 **4a** (0.3 g, 1.33 mmol, 採用專利申請公開的方法“CN105237518A”製備而得) 溶於 20 mL 1,4-二噁烷中, 加入環丙胺(229 mg, 4.01 mmol), 用封管在 80°C 攪拌 3 小時。冷卻, 減壓濃縮, 殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 **A** 純化, 得到標題產物 **4b** (120 mg), 產率: 44.5%。

MS *m/z* (ESI): 202.6 [M+1]。

【0157】 第二步

5-溴-*N*-環丙基-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-胺 **4c**

將化合物 **4b** (120 mg, 0.596 mmol) 溶於 10 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中, 分批加入 *N*-溴代丁二醯亞胺(116 mg, 0.656 mmol), 攪拌反應 30 分鐘。加水, 用乙酸乙酯萃取三次(50 mL×3), 合併有機相, 依次用水(20 mL×3), 氯化鈉溶液(20 mL)洗

滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **4c** (100 mg)，產率：59.8%。

MS m/z (ESI): 279.6 [M+1]。

【0158】 第三步

N-環丙基-4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺 **4**

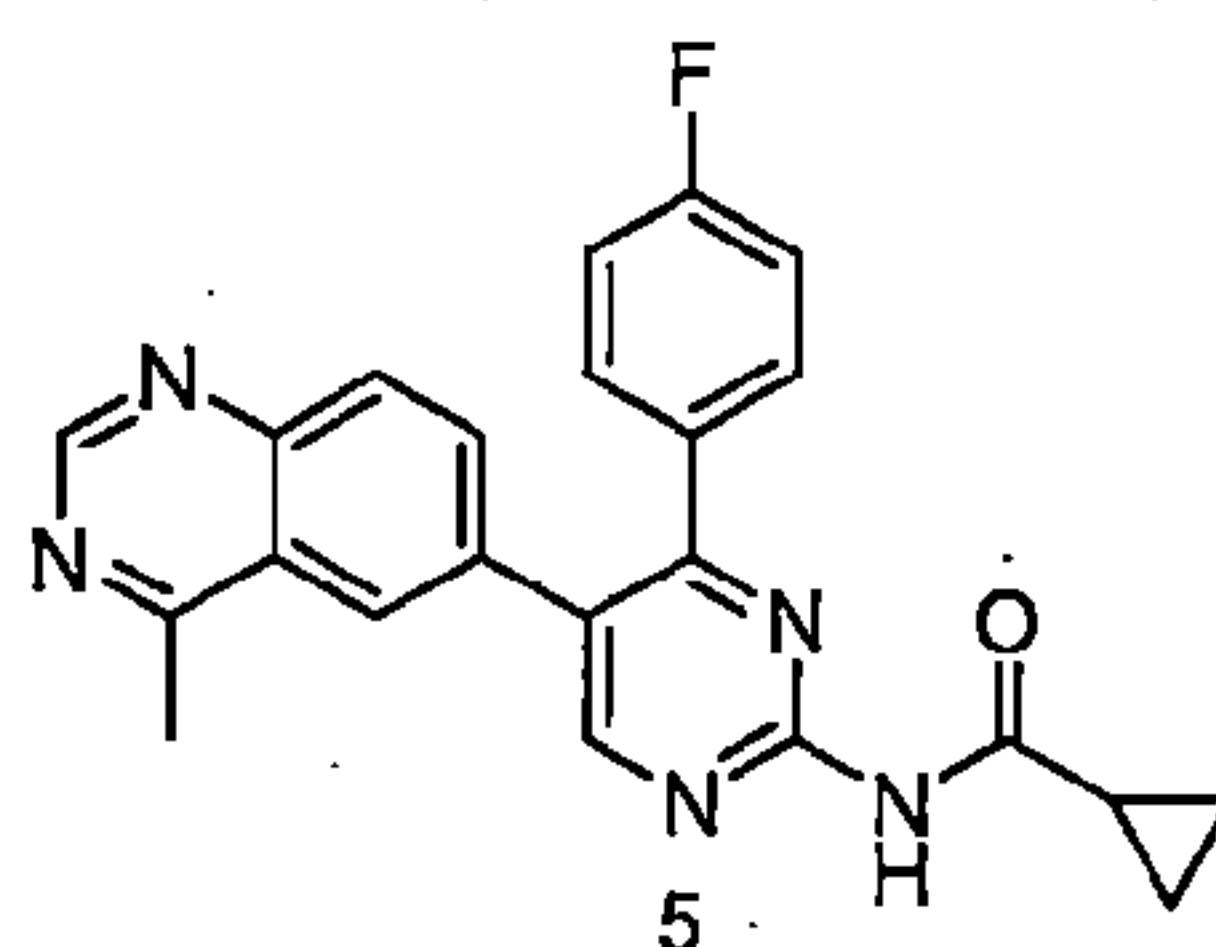
在氬氣氛下，依次加入化合物 **4c** (100 mg, 357 μ mol)，化合物 **1c** (106 mg, 392 μ mol)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氧化鈣(39 mg, 53.5 μ mol)和碳酸鉀(98 mg, 713.9 μ mol)溶解於 12 mL 1,4-二噁烷和水(V/V=5:1)的混合溶液中，加熱至 80°C，攪拌 2 小時。停止反應，冷卻至室溫，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **4** (6 mg)，產率：4.89%。

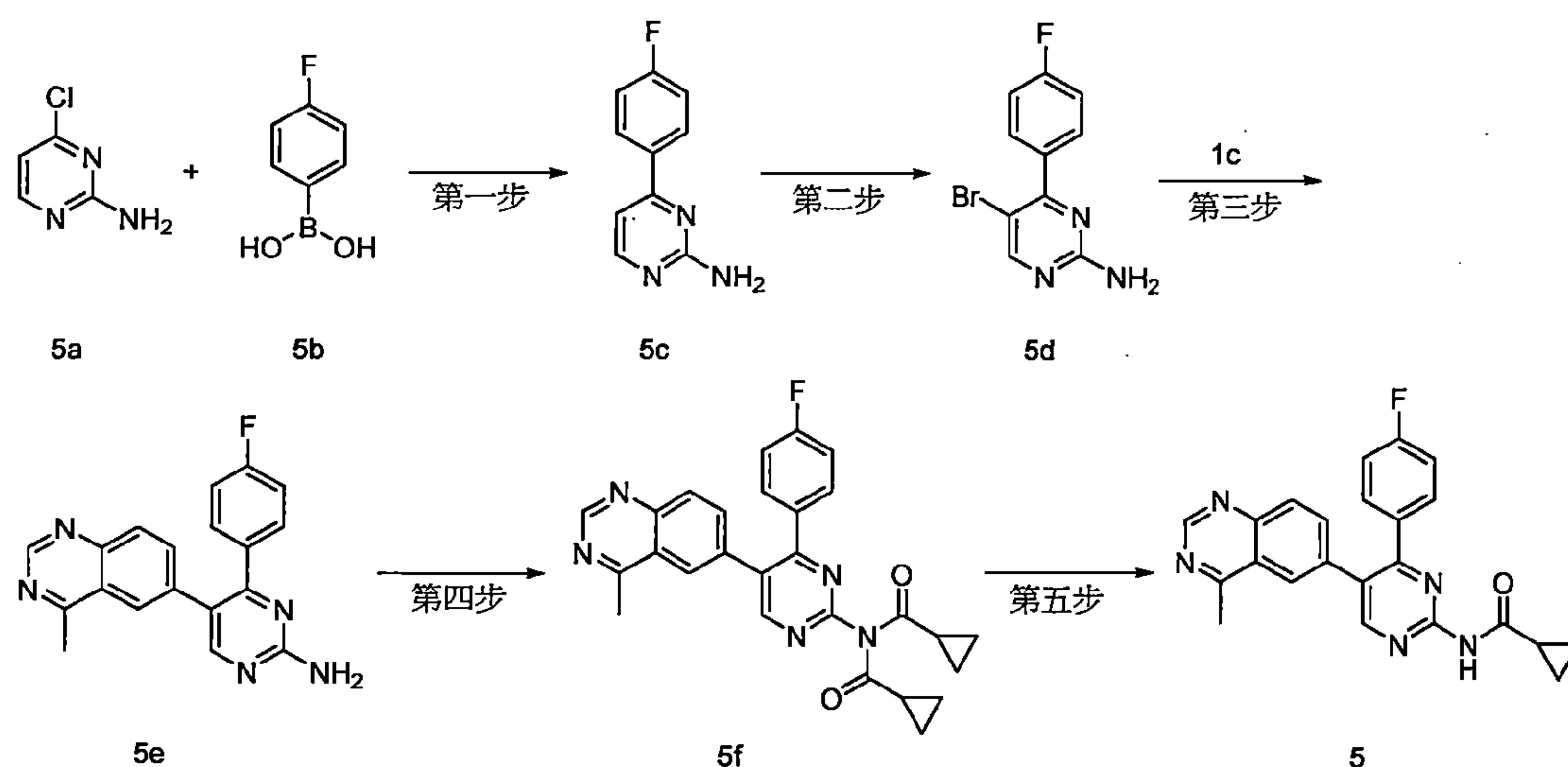
MS m/z (ESI): 343.6 [M+1]。

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

【0159】 實施例 5

N-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 **5**





【0160】 第一步

4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺 **5c**

氫氣氛下，依次加入化合物 **5a** (5.0 g, 38.59 mmol，採用專利申請公開的方法“WO2009/158011A1”製備而得)，化合物 **5b** (6.5 g, 46.45 mmol，採用公知的方法“*Organic Letters*, 2011, 13(13), 3312-3315”製備而得)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氧化鈮(2.83 g, 3.86 mmol)，碳酸鉀(7.99 g, 57.89 mmol)溶解於 120 mL 1,4-二噁烷和水(V/V=5:1)的混合溶液中，加熱至 90°C，攪拌 2 小時。停止反應，冷卻至室溫，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **5c** (6.5 g)，產率：89.01%。

MS m/z (ESI): 190.1 [M+1]。

【0161】 第二步

5-溴-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺 **5d**

將化合物 **5c** (5.85 g, 30.92 mmol) 溶於 50 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，分批加入 *N*-溴代丁二醯亞胺(6.60 g, 37.08 mmol)，攪拌反應 1 小時。加水，用乙酸乙酯萃取三次(100 mL×3)，合併有機相，水洗三次(50 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌一次(50 mL)，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **5d** (6.5 g)，產率：78.41%。

MS m/z (ESI): 228.1.0 [M+1]。

【0162】 第三步

4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺 **5e**

在氬氣氛下，依次加入化合物 **5d** (1.5 g, 5.59 mmol)，化合物 **1c** (1.66 g, 6.16 mmol)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(410 mg, 0.56 mmol)，碳酸鉀(2.32 g, 16.79 mmol)溶解於 75 mL 1,4-二噁烷和水(V/V=5:1)的混合溶液中，加熱至 90 °C，攪拌 2 小時。停止反應，冷卻至室溫，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **5e** (982 mg)，產率：52.99%。

MS m/z (ESI): 332.2 [M+1]。

【0163】 第四步

N-(環丙基甲醯基)-*N*-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 **5f**

將化合物 **5e** (150 mg, 452.55 μmol)溶於 10 mL 二氯甲烷中，加入 *N,N*-二異丙基乙胺(177 mg, 1.37 mmol)，冷卻到 0°C，滴加環丙基甲醯氯(119 mg, 1.14 mmol)，加畢，攪拌 2 小時。加水，少量飽和碳酸氫鈉溶液，用二氯甲烷萃取三次(20 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **5f** (80 mg)，產率：37.81%。

MS m/z (ESI): 468.2 [M+1]。

【0164】 第五步

N-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 **5**

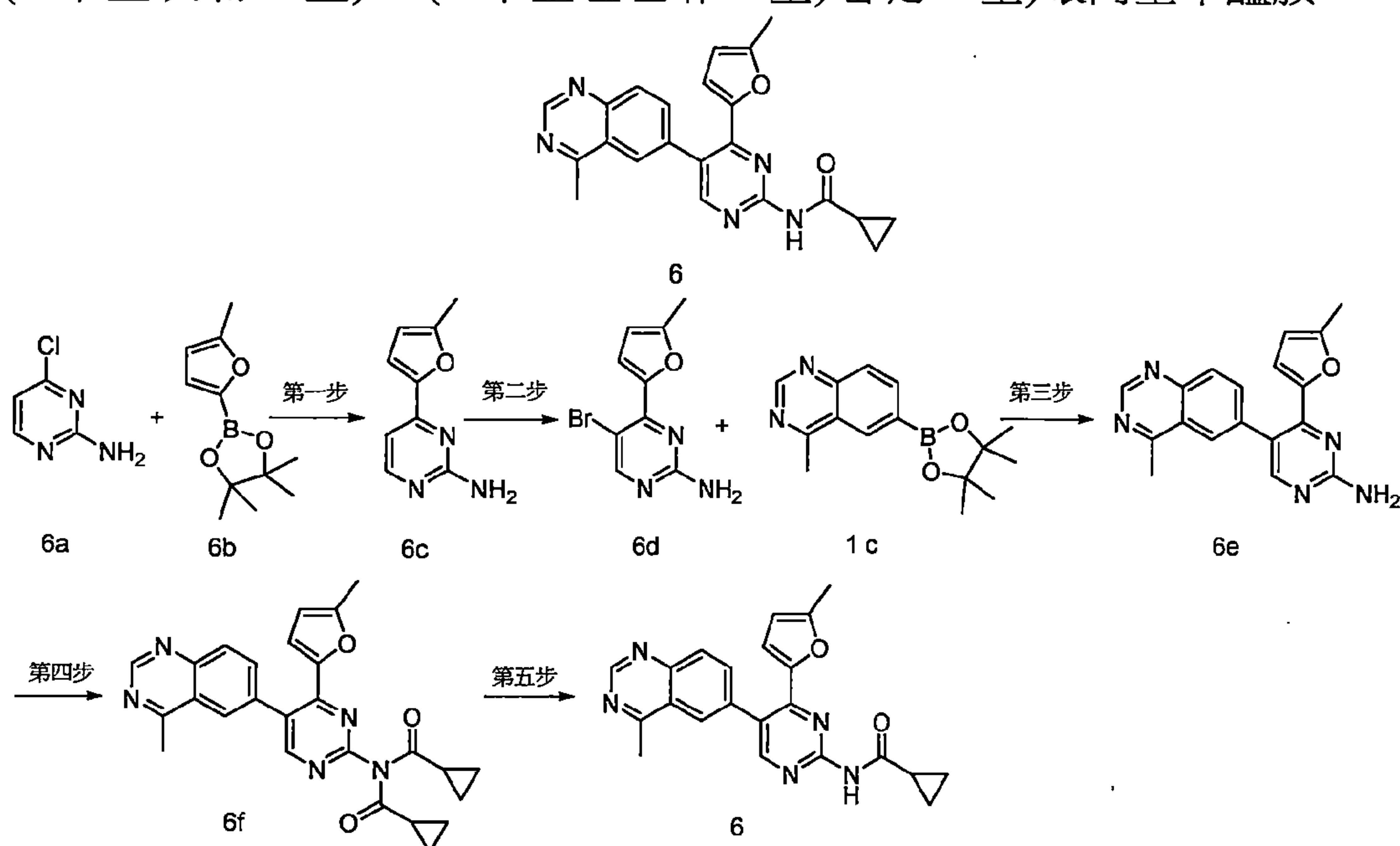
將化合物 **5f** (80 mg, 171.12 μmol)溶於甲醇(5 mL)中，加入碳酸氫鈉(44 mg, 523.81 μmol)，攪拌 3 小時。加入水，二氯甲烷萃取三次，合併有機相，食氯化鈉溶液洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **5** (23 mg)，產率：33.65%。

MS m/z (ESI): 400.2 [M+1]。

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

【0165】 實施例 6

N-(4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 **6**



【0166】 第一步

4-(5-甲基呋喃-2-基)嘧啶-2-胺 **6c**

在氫氣氛下，依次加入 4-氯嘧啶-2-胺 **6a** (5 g, 38.5959 mmol，南京藥石科技股份有限公司)，4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基呋喃-2-基)-1,3,2-二氧硼雜環戊烷 **6b** (8.833 g, 42.4539 mmol，上海畢得醫藥科技有限公司)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(1.412 g, 1.9297 mmol)，碳酸鉀(10.652 g, 77.1884 mmol)溶解於 120 mL 1,4-二噁烷和水(V/V=5:1)的混合溶液中，加熱至 90°C，攪拌 2 小時。停止反應，冷卻至室溫，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **6c** (6.2 g)，產率：91.69%。

MS m/z (ESI): 176.1 [M+1]。

【0167】 第二步

5-溴-4-(5-甲基咪喃-2-基)嘧啶-2-胺 **6d**

將化合物 **6c** (6.2 g, 35.3908 mmol) 溶於 50 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，分批加入 *N*-溴代丁二醯亞胺(6.299 g, 35.3908 mmol)，攪拌反應 1 小時。加水，用乙酸乙酯萃取三次(100 mL×3)，合併有機相，水洗三次(50 mL×3)，氯化鈉溶液一次(50 mL)，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **6d** (4.4 g)，產率：48.93%。

MS m/z (ESI): 254.0 [M+1]。

【0168】 第三步

4-(5-甲基咪喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺 **6e**

在氬氣氛下，依次加入化合物 **6d** (200 mg, 787.1444 μ mol)，化合物 **1c** (234 mg, 866.2368 μ mol)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氧化鈮(58 mg, 79.2664 μ mol)，碳酸鉀(326 mg, 2.3623 mmol) 溶解於 24 mL 1,4-二噁烷和水(V/V=5:1)的混合溶液中，加熱至 90°C，攪拌 2 小時。停止反應，冷卻至室溫，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **6e** (138 mg)，產率：55.24%。

MS m/z (ESI): 318.2 [M+1]。

【0169】 第四步

N-(環丙甲醯基)-*N*-(4-(5-甲基咪喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 **6f**

將化合物 **6e** (50 mg, 157.5577 μ mol) 溶於 10 mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(50 mg, 478.3087 μ mol)，冷卻到 0°C，滴加環丙基甲醯氯(48 mg, 474.3552 μ mol)的二氯甲烷溶液 1 mL，加畢攪拌 0.5 小時。加水，少量飽和碳酸氫鈉，用二氯甲烷

萃取三次(20 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **6f**(35 mg)，產率：48.98%。

MS m/z (ESI): 454.2 [M+1]。

【0170】 第五步

N-(4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 **6**

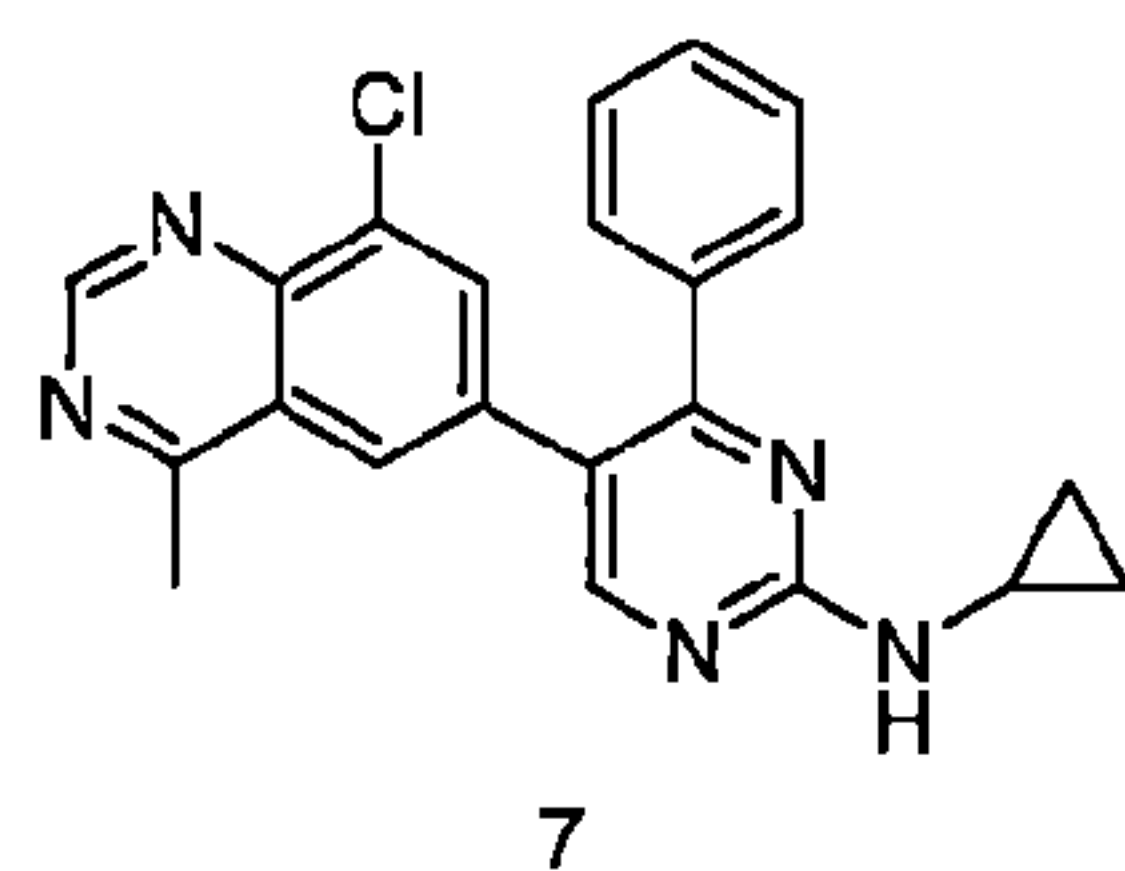
將化合物 **6f** (35 mg, 77.1789 μmol) 溶於 5 mL 甲醇中，加入碳酸氫鈉(20 mg, 238.0765 μmol)，攪拌反應 3 小時，過濾，加 20 mL 乙酸乙酯，用水洗一次(10 mL)，氯化鈉溶液一次(10 mL)，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **6** (10 mg)，產率：33.61%。

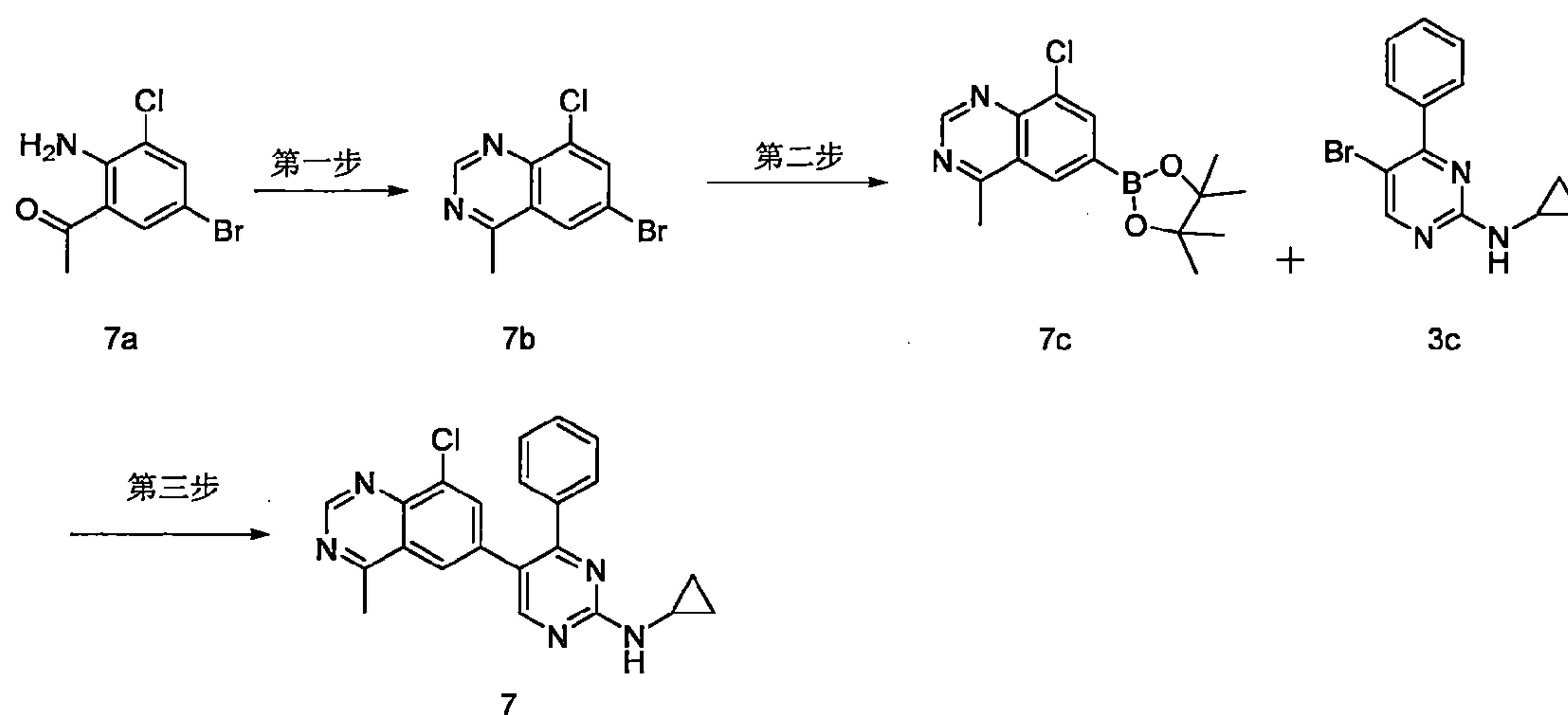
MS m/z (ESI): 386.2 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (br, 1H), 8.10-8.14(m, 2H), 7.87-7.88 (m, 1H), 6.54-6.55 (m, 1H), 6.02-6.03 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.26-1.28 (m, 2H), 1.00-1.03 (m, 2H)。

【0171】 實施例 7

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





第一步

6-溴-8-氯-4-甲基喹啉 7b

將 1-(2-胺基-5-溴-3-氯苯基)乙烷-1-酮 **7a** (2.3 g, 9.25 mmol, 採用專利申請“WO2009144554”公開的方法製備而得)與乙酸銨(4.3 g, 55.52 mmol)溶於原甲酸三乙酯(60 mL)中，加熱至 130°C，攪拌反應 16 小時。反應液減壓濃縮，殘餘物用 300 mL 乙酸乙酯溶解後再用 50 mL 飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **7b** (600 mg)，產率：25.2 %

MS m/z (ESI): 256.5 [M+1]。

【0172】 第二步

8-氯-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼雜環戊烷-2-基)喹啉 7c

將 6-溴-8-氯-4-甲基喹啉 **7b** (0.6 g, 2.33 mmol)，4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼雜環戊烷)(1.19 g, 4.68 mmol), [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(255 mg, 349 μmol)，碳酸鉀(457 mg, 4.66 mmol)溶解於 60 mL 乙二醇二甲醚中，加熱至 90°C，攪拌 2 小時。停止反應，冷卻至室溫，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **7c** (700 mg)，產率：98.63%。

【0173】 第三步

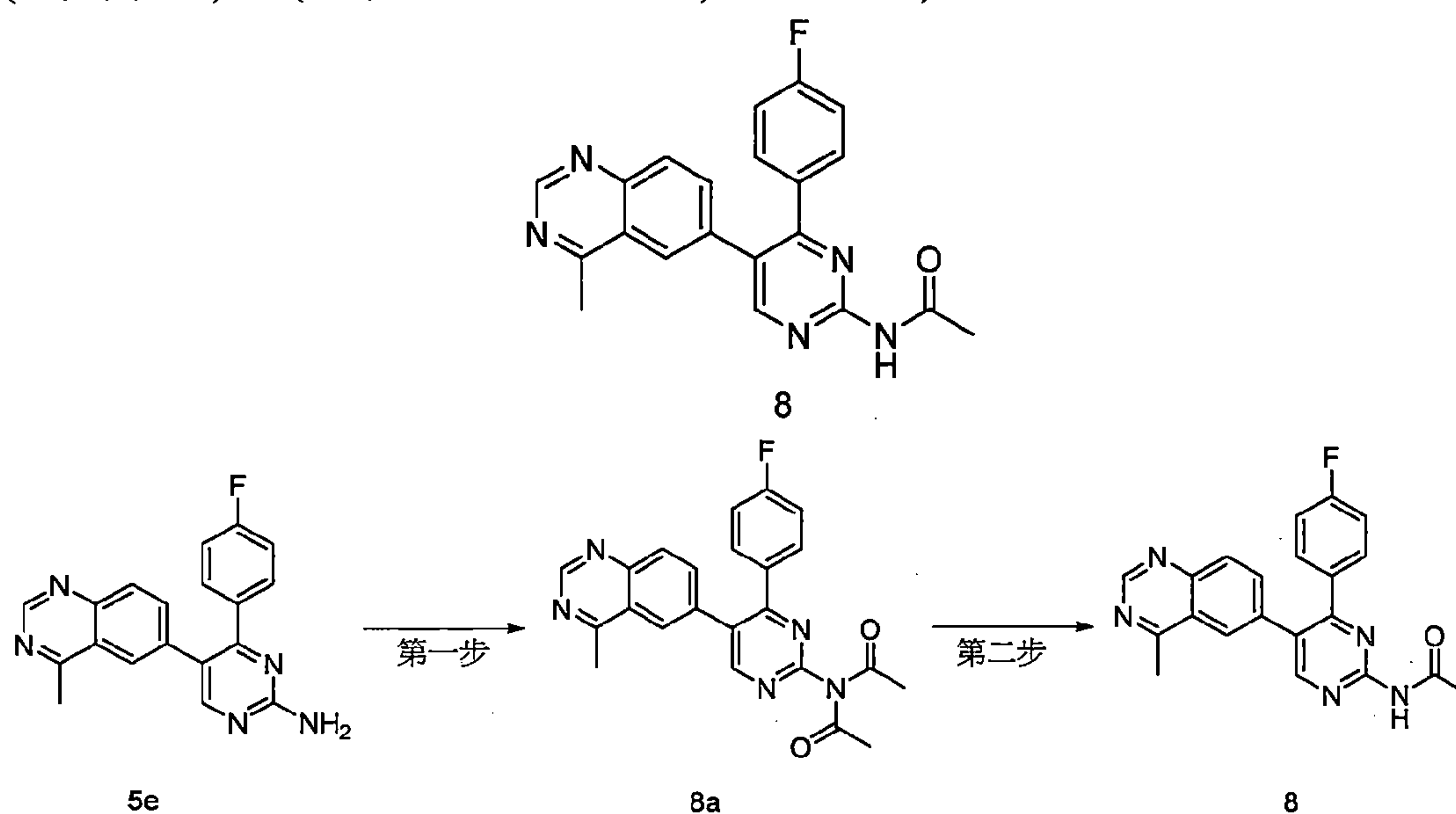
5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-*N*-環丙基-4-苯基嘧啶-2-胺 7

在氬氣氛下，依次加入 7c (105 mg, 344 μmol)，化合物 3c (100 mg, 344 μmol)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(37.8mg, 51.7 μmol)和碳酸鉀(95.1 mg, 689.3 mmol)溶解於 12 mL 1,4-二噁烷和水(V/V=5:1)的混合溶液中，加熱至 80°C，攪拌 2 小時。停止反應，冷卻至室溫，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 7 (18 mg)，產率：13.46%。

MS *m/z* (ESI): 387.6 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.26 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.75-7.73 (d, 2H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.31-7.29 (d, 2H), 5.61 (s, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 0.94-0.87 (m, 2H), 0.66-0.63 (m, 2H)。

【0174】 實施例 8

N-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)乙醯胺 8

【0175】 第一步

N-乙醯基-*N*-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)乙醯胺 8a

將化合物 **5e** (100 mg, 301.8 μmol) 溶於二氯甲烷(5 mL)中，分別加入 *N,N*-二異丙基乙胺(118 mg, 913.01 μmol) 和乙醯氯(72 mg, 917.22 μmol)，攪拌 2 小時。加入飽和碳酸氫鈉溶液，二氯甲烷萃取三次，合併有機相，氯化鈉溶液洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **8a** (75 mg)，產率：59.82%。

MS m/z (ESI): 416.2 [M+1]。

【0176】 第二步

N-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2 基)乙醯胺 **8**

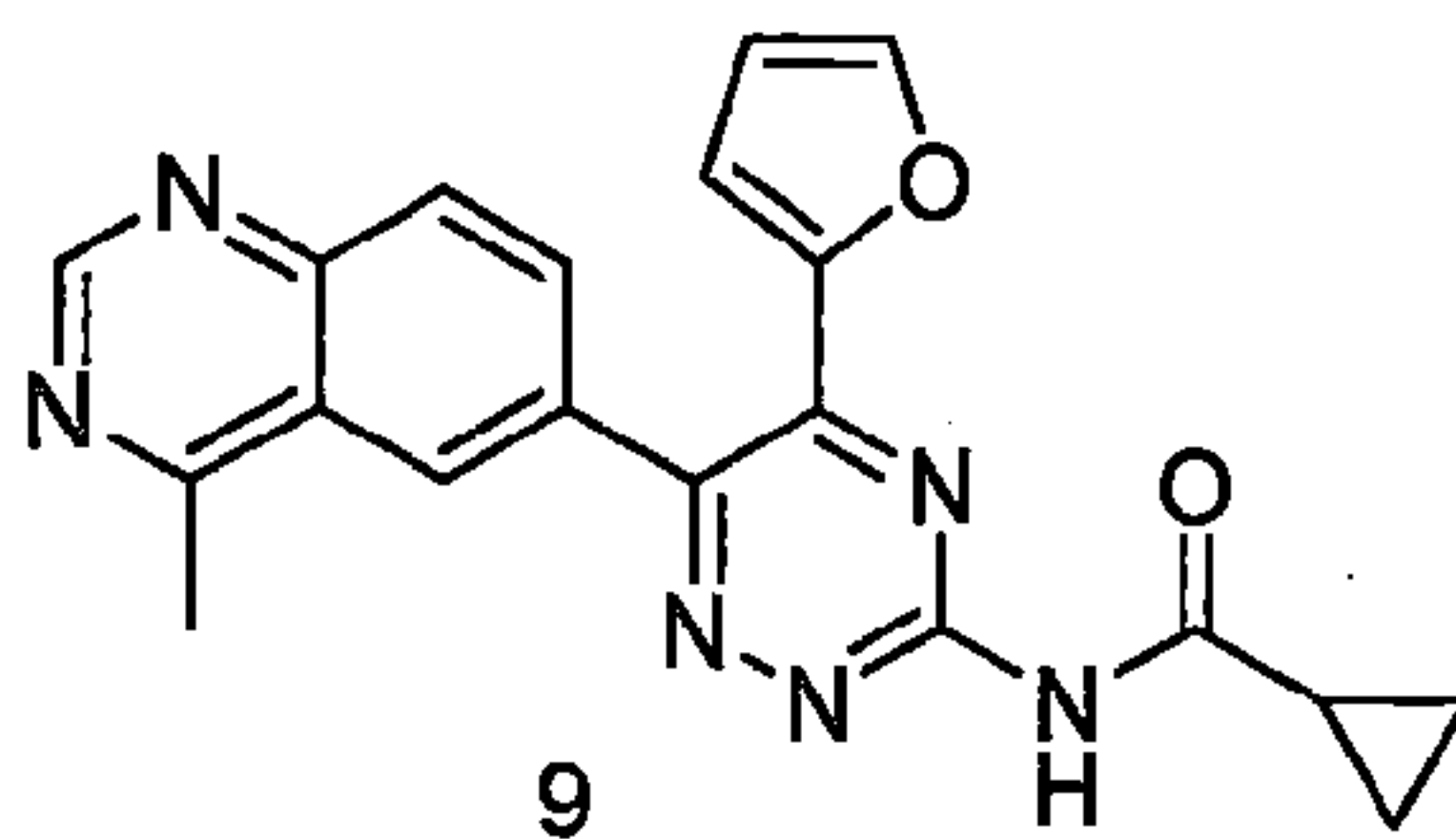
將化合物 **8a** (75 mg, 180.54 μmol) 溶於甲醇(5 mL)中，分別加入碳酸氫鈉(62 mg, 738.09 μmol)，攪拌 2 小時。加入水，二氯甲烷萃取三次，合併有機相，食氯化鈉溶液洗滌，硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **7** (50 mg)，產率：74.17%。

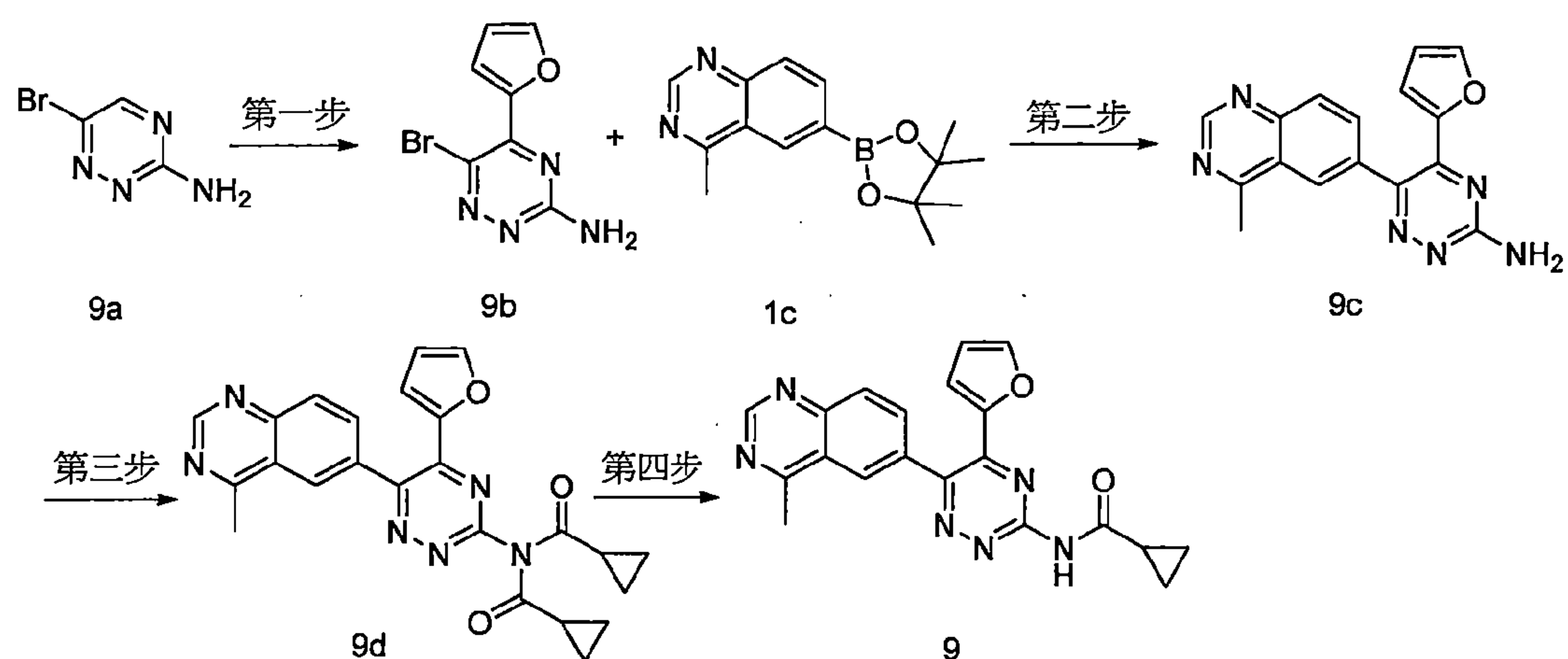
MS m/z (ESI): 374.1 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.17 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

【0177】 實施例 9

N-(5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)環丙基甲醯胺 **9**





【0178】 第一步

6-溴-5-(呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3-胺 9b

將 6-溴-1,2,4-三嗪-3-胺 **9a** (11 g, 62.8620 mmol, 採用專利申請公開的方法“US2016/0251361A1”製備而得)溶於 160 mL 三氟乙酸和二氯甲烷(V/V=1:1)的混合溶液中，加入呋喃(4.707 g, 69.1455 mmol, 4.9968 mL)，攪拌反應 17 小時，用飽和碳酸鈉溶液調 pH 大於 7，加入 100 mL 氫氧化鉀(10.6 g, 188.9294 mmol)和鐵氰化鉀(62.09 g, 188.5858 mmol)的水溶液，常溫攪拌 17 小時。用二氯甲烷萃取三次(200 mL×3)，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到標題產物 **9b** (1.26 g)，產率：8.31%。

【0179】 第二步

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

在氫氣氛下，依次加入化合物 **9b** (1.2 g, 4.9783 mmol)，化合物 **1c** (1.345 g, 4.9790 mmol)，[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(365 mg, 498.8315 μmol)，碳酸鉀(2.061 g, 14.9348 mmol)溶解於 120 mL 1,4-二噁烷和水(V/V=5:1)的混合溶液中，加熱到 90°C 攪拌 3 小時。停止反應，冷卻至室溫，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **9c** (800 mg)，產率：52.81%。

MS m/z (ESI): 305.1 [M+1]。

【0180】 第三步

N-(環丙基甲醯基)-*N*-(5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)環丙基甲醯胺 **9d**

將化合物 **9c** (200 mg, 657.2332 μmol) 溶於 30 mL 二氯甲烷中，加入三乙胺 (200 mg, 1.9765 mmol)，冷卻到 0°C，滴加環丙基甲醯氯 (206 mg, 1.9706 mmol) 的二氯甲烷溶液 1 mL，加畢，攪拌 0.5 小時。加水，用二氯甲烷萃取 (30 mL \times 3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **9d** (210 mg)，產率：72.54%。

【0181】 第四步

N-(5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基喹啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)環丙基甲醯胺 **9**

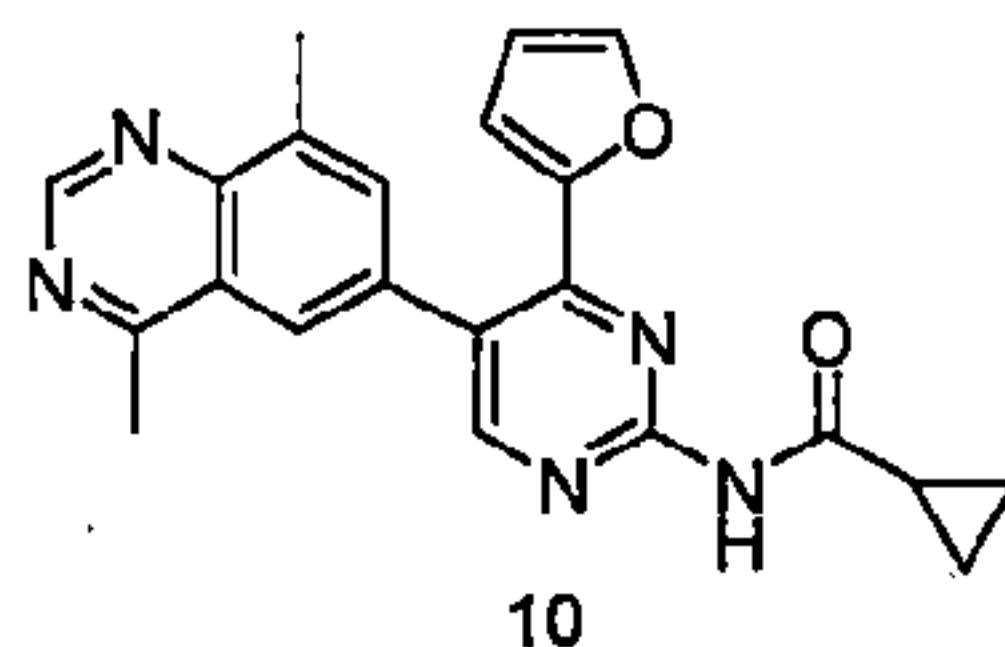
將化合物 **9d** (210 mg, 476.7816 μmol) 溶於 30 mL 甲醇中，加入碳酸氫鈉 (80 mg, 952.3061 μmol)，攪拌反應 3 小時，過濾，加 50 mL 乙酸乙酯，用水洗滌 (10 mL)，氯化鈉溶液洗滌 (10 mL)，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **9** (105 mg)，產率：59.14%。

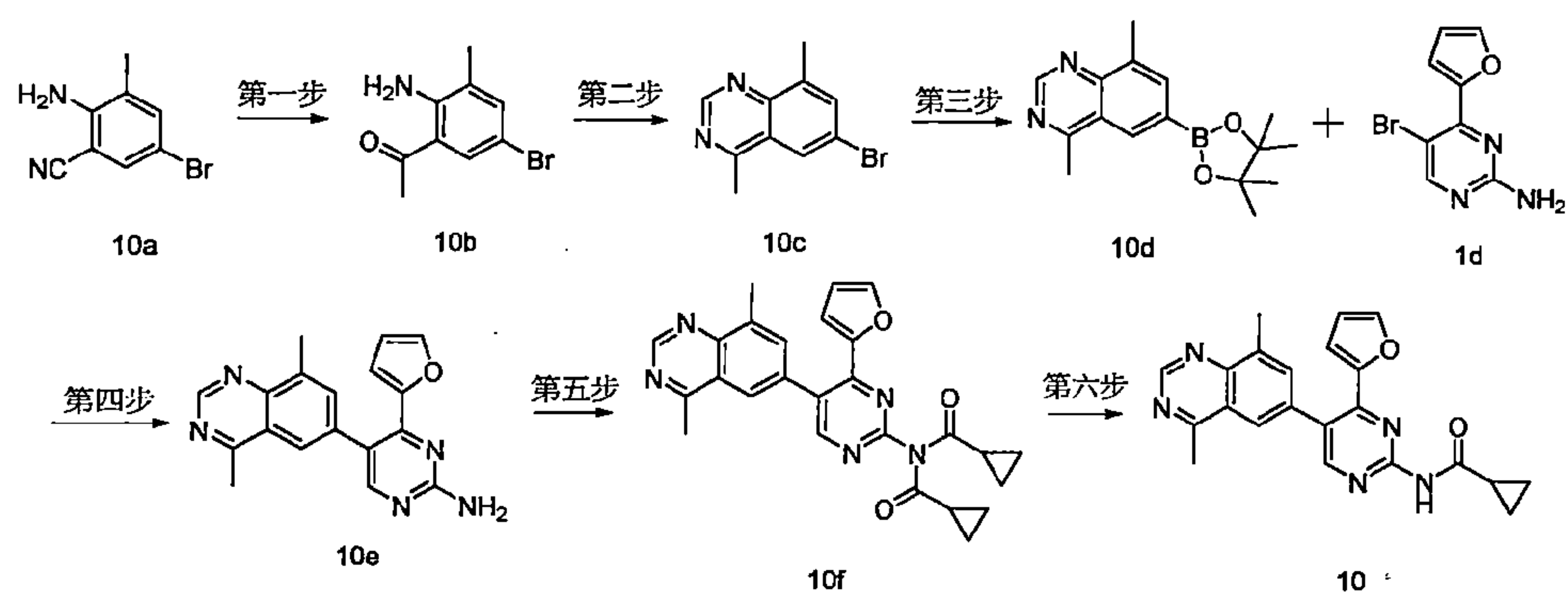
MS m/z (ESI): 373.1 [M+1]。

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

【0182】 實施例 10

N-(5-(4,8-二甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘓啶-2-基)環丙基甲醯胺 **10**





【0183】 第一步

1-(2-胺基-5-溴-3-甲基苯基)乙基-1-酮 **10b**

在氬氣氛下，將 2-胺基-5-溴-3-甲基苯腈 **10a** (2 g, 9.47 mmol, 採用公知的方法“WO2008156757”製備而得)溶解於 100 mL 四氫呋喃中，在 -10°C 下滴加甲基溴化鎂(2 M, 23.69 mL)，攪拌反應 17 小時。加 10 %鹽酸溶液，攪拌 1 小時，反應液用乙酸乙酯萃取(100 mL \times 3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(80 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 B 純化，得到標題產物 **10b** (1.85 g)。

MS m/z (ESI): 229.1 [M+1]。

【0184】 第二步

6-溴-4,8-二甲基喹啉 **10c**

採用實施例 7 的合成路線，將第一步原料 **7a** 替換成化合物 **10b**，製得目標產物 **10c** (1.78 g)。

MS m/z (ESI): 237.0 [M+1]。

【0185】 第三步

4,8-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)喹啉 **10d**

採用實施例 7 的合成路線，將第二步原料 **7b** 替換成化合物 **10c**，製得目標產物 **10d** (2.0 g)。

MS m/z (ESI): 285.0 [M+1]。

【0186】 第四步

5-(4,8-二甲基喹啉啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-胺 10e

採用實施例 1 的合成路線，將第三步原料 1c 替換成化合物 10d，製得目標產物 10e (40 mg)。

【0187】 第五步

N-(環丙基)-N-(5-(4,8-二甲基喹啉啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 10f

採用實施例 1 的合成路線，將第四步原料 1e 替換成化合物 10e，製得目標產物 10f (181 mg)。

【0188】 第六步

N-(5-(4,8-二甲基喹啉啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 10

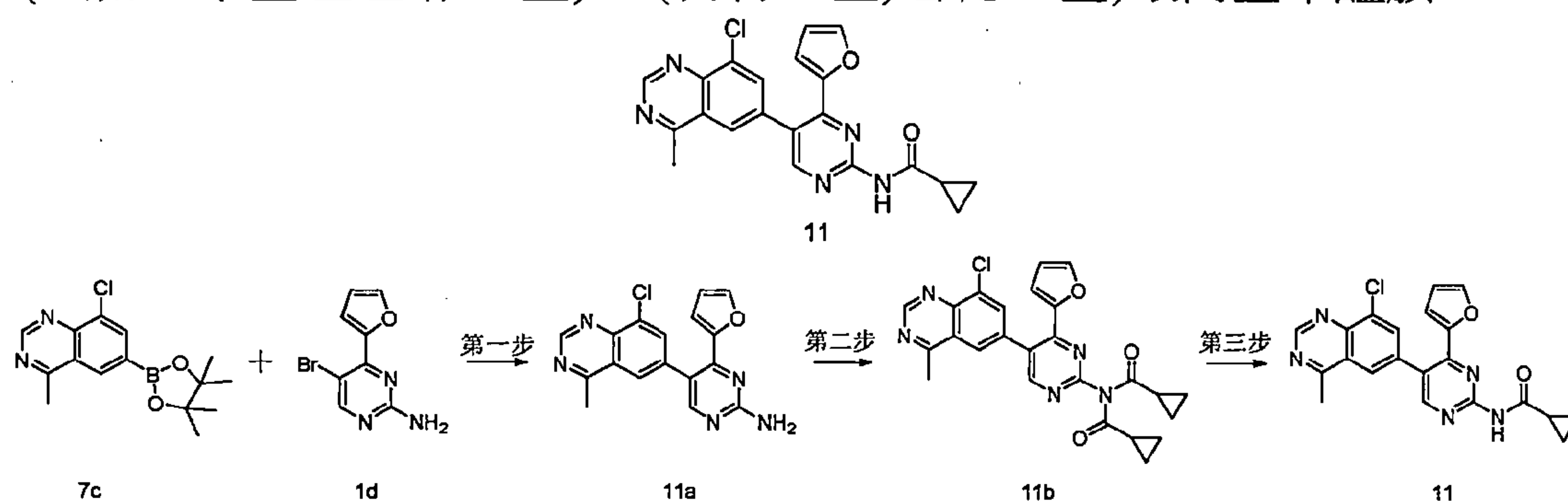
採用實施例 1 的合成路線，將第一步原料 1f 替換成化合物 10f，製得目標產物 10 (75 mg)。

MS m/z (ESI): 386.2 [M+1]。

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

【0189】 實施例 11

N-(5-(8-氯-4-甲基喹啉啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 11



【0190】 第一步

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

採用實施例 1 的合成路線，將第三步原料 **1c** 替換成化合物 **7c**，製得目標產物 **11a** (45 mg)。

【0191】 第二步

N-(5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)-*N*-(環丙基甲醯基)環丙基甲醯胺 **11b**

採用實施例 1 的合成路線，將第四步原料 **1e** 替換成化合物 **11a**，製得目標產物 **11b** (130 mg)。

【0192】 第三步

N-(5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-4-(呋喃-2-基)嘧啶-2-基)環丙基甲醯胺 **11**

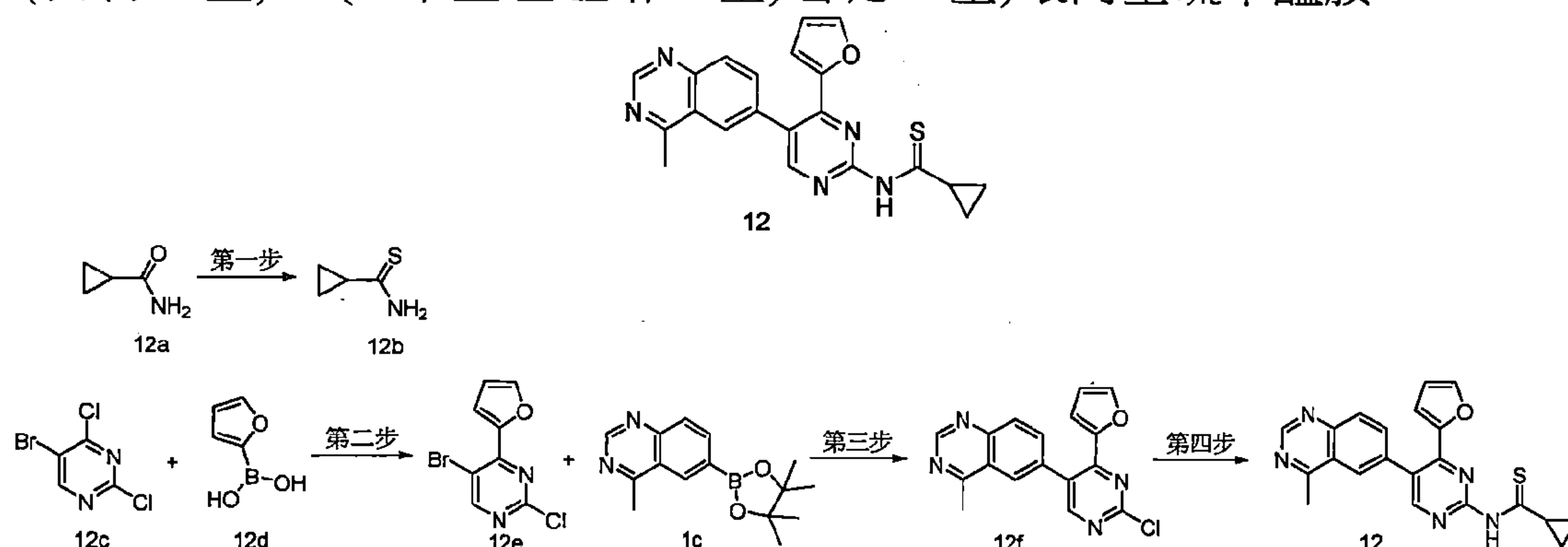
採用實施例 1 的合成路線，將第五步原料 **1f** 替換成化合物 **11b**，製得目標產物 **11** (15 mg)。

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

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

【0193】 實施例 12

N-(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基硫甲醯胺 **12**



【0194】 第一步**環丙基硫代甲醯胺 12b**

將環丙醯胺 **12a**(1 g, 11.75 mmol, 韶遠科技(上海)有限公司), 勞森試劑(4.753 g, 11.75 mmol, 上海阿達瑪斯有限公司), 碳酸鈉 (1.245 g, 11.74 mmol)加入 100 mL 四氫呋喃中, 80°C 攪拌 5 小時。冷卻, 減壓濃縮, 再加入水和乙醚, 分液, 乙醚層用水洗, 飽和氯化鈉溶液洗, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮得標題化合物 **12b** (720 mg), 產率: 60.6%。

【0195】 第二步**5-溴-2-氯-4-(呋喃-2-基)嘧啶 12e**

在氬氣氛下, 依次加入 5-溴-2,4-二氯嘧啶 **12c** (2 g, 8.77 mmol, 韶遠科技(上海)有限公司), 2-呋喃硼酸 **12d** (884 mg, 7.9 mmol), [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈾(642 mg, 877.4 μ mol), 碳酸鉀(3.634 g, 26.33 mmol)溶解於 120 mL 1,4-二噁烷和水(V/V=5:1)的混合溶液中, 加熱到 90°C 攪拌 17 小時。停止反應, 冷卻至室溫, 減壓濃縮, 殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 **B** 純化, 得到標題產物 **12e** (1.2 g), 產率: 52.7%。

【0196】 第三步**6-(2-氯-4-(呋喃-2-基)嘧啶-5-基)-4-甲基喹啉 12f**

採用實施例 1 的合成路線, 將第三步原料化合物 **1d** 替換為化合物 **12e**, 製得標題產物 **12f** (1.2 g)。

【0197】 第四步**N-(4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-基)環丙基硫代甲醯胺 12**

將化合物 **12b** (156 mg, 1.54 mmol)加入 2 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中, 加入鈉氫(82 mg, 2.05 mmol), 攪拌 30 分鐘, 再加入化合物 **12f**(330 mg, 1.02 mmol), 繼續攪拌 2 小時。加入, 用乙酸乙酯萃取(30 mL \times 3), 合併有機相, 水洗(30 mL \times 3),

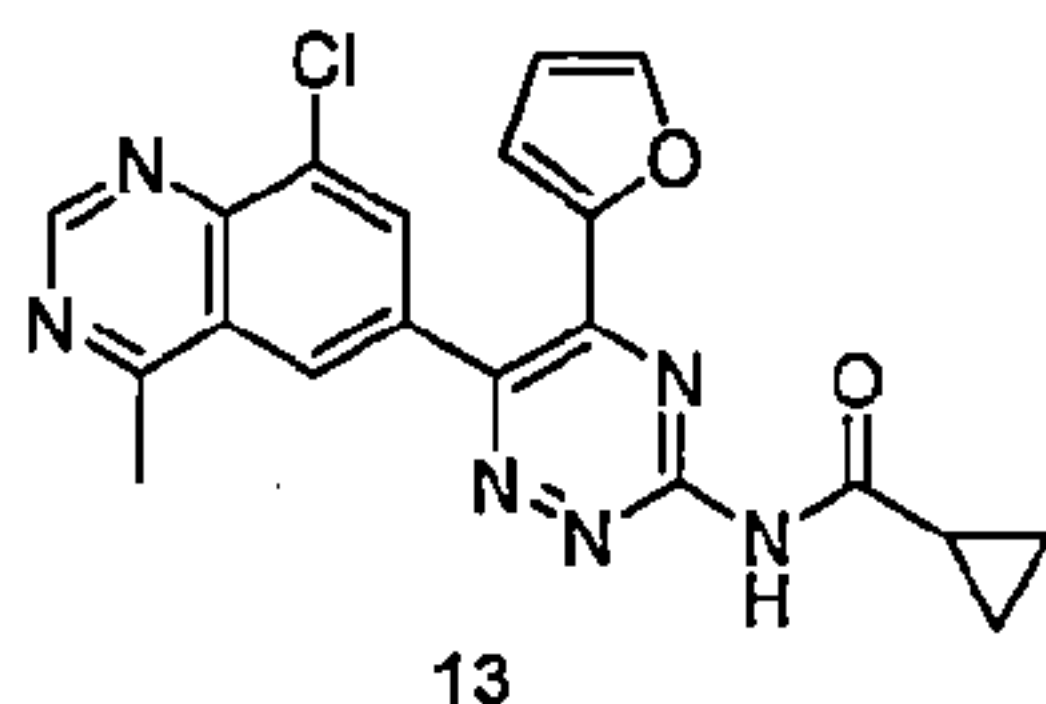
飽和氯化鈉溶液洗(30 mL)，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **12** (48 mg)，產率：12.1%。

MS m/z (ESI): 387.9 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.38-8.39 (m, 1H), 7.99-8.01 (m, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.68-7.69 (m, 1H), 6.90-6.91 (m, 1H), 6.57-6.58 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.90-2.91 (m, 1H), 1.18-1.20 (m, 2H), 1.04-1.06 (m, 2H)。

【0198】 實施例 13

N-(6-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-5-(呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3-基)環丙基甲醯胺 **13**



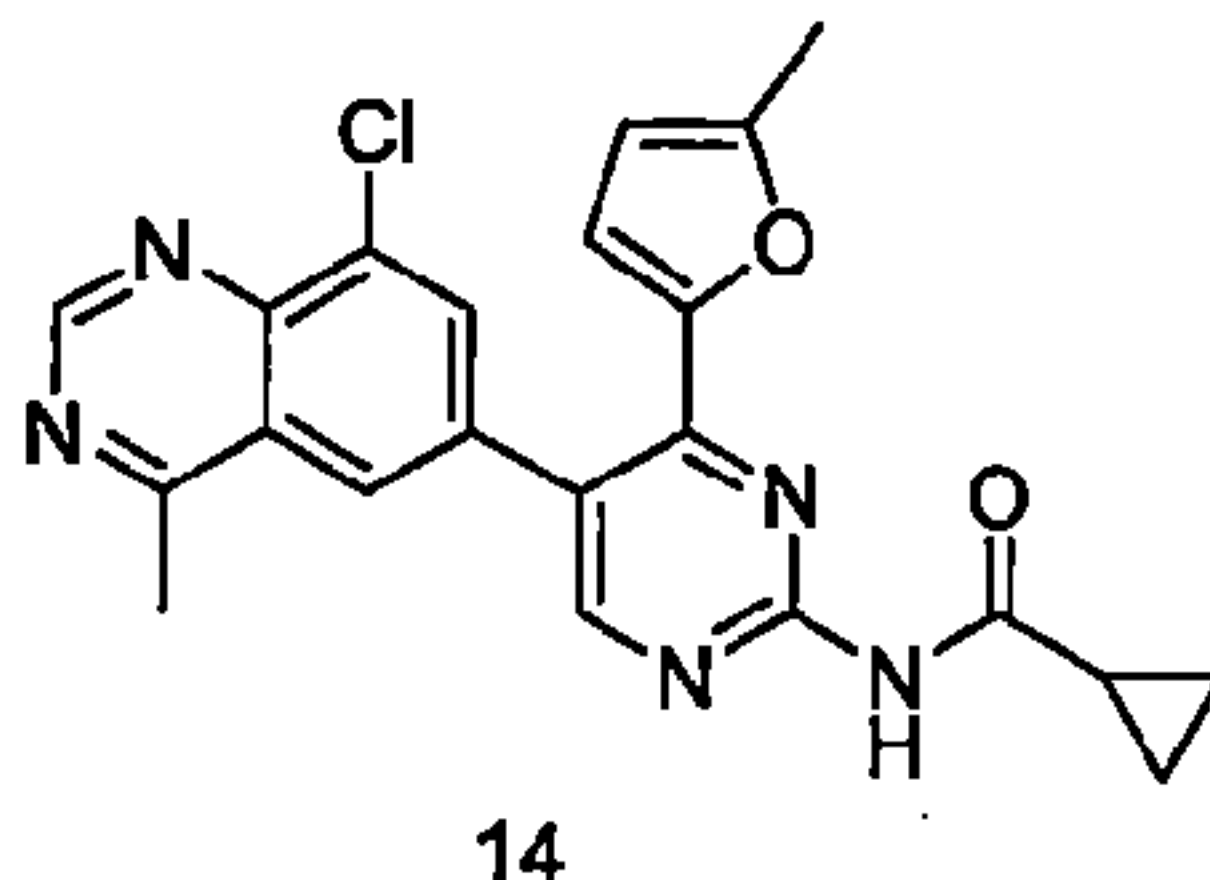
採用實施例 9 的合成路線，將第二步原料化合物 **1c** 替換為化合物 **7c**，製得標題產物 **13** (35 mg)。

MS m/z (ESI): 406.9 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.55 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35-8.36 (m, 1H), 7.85-7.86 (m, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 6.62-6.63 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.14-2.16 (m, 1H), 0.88-0.89 (m, 4H)。

【0199】 實施例 14

N-(5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-4-(5-甲基呋喃-2-基)嘓啶-2-基)環丙基甲醯胺 **14**



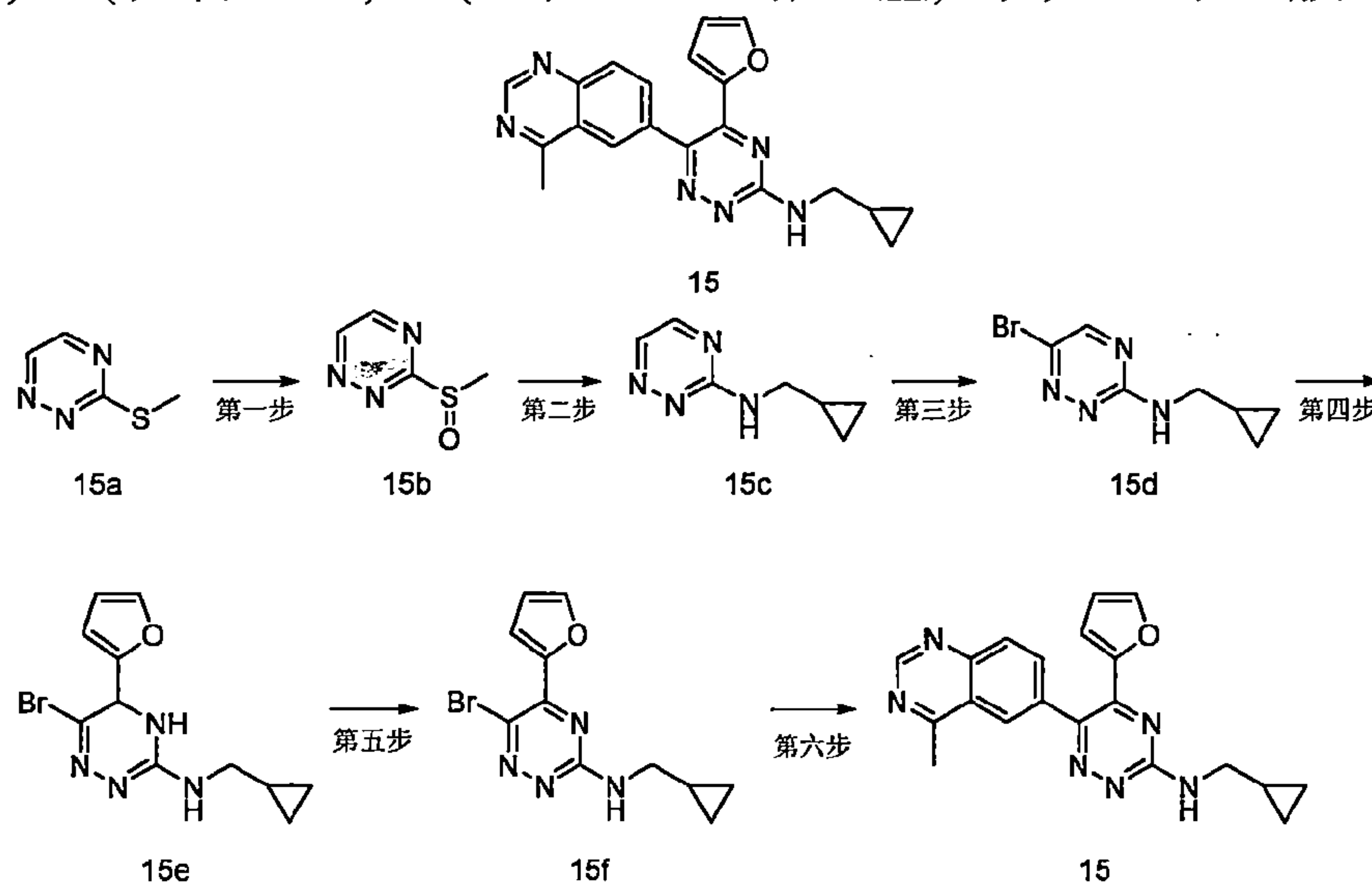
採用實施例 6 的合成路線，將第三步原料化合物 **1c** 替換為化合物 **7c**，製得標題產物 **14** (30 mg)。

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

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.16-2.20 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 0.82 (t, 4H)。

【0200】 實施例 15

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



【0201】 第一步

3-(甲基亞磺酰基)-1,2,4-三嗪 **15b**

將 3-(甲硫基)-1,2,4-三嗪 **15a** (3.000 g, 23.591 mmol，上海畢得醫藥科技有限公司)和 3-氯過氧化苯甲酸(8.835 g, 51.198 mmol，上海沃凱化學試劑有限公司)溶於 200 mL 二氯甲烷中，攪拌反應 2 小時，用飽和碳酸鈉溶液調節 pH 大於 7，用二氯甲烷和甲醇(V/V=5:1)的混合溶液萃取三次(200 mL×5)，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到標題產物 **15b** (2.158 g，產率：63.89%)。

【0202】 第二步

N-(環丙基)-1,2,4-三嗪-3-胺 **15c**

將化合物 **15b** (2.158 g, 15.073 mmol)和環丙基甲胺(2.144 g, 30.146 mmol，上海阿達瑪斯有限公司)溶於 50 mL 1,4-二噁烷中，攪拌反應 1 小時，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **15c** (821 mg，產率：36.27%)。

MS m/z (ESI): 151.4 [M+1]。

【0203】 第三步

6-溴-*N*-(環丙基)-1,2,4-三嗪-3-胺 **15d**

將化合物 **15c** (821 mg, 5.467 mmol)溶於 50 mL 乙腈和水(V/V=2:3)的混合溶液中，加入 *N*-溴代丁二醯亞胺(1.022 g, 5.742 mmol)，攪拌反應 17 小時。減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **15d** (1.1 g，產率：87.84%)。

MS m/z (ESI): 229.1 [M+1]。

【0204】 第四步

6-溴-*N*-(環丙基)-5-(呋喃-2-基)-4,5-二氫-1,2,4-三嗪-3-胺 **15e**

將化合物 **15d** (810 mg, 3.536 mmol)和呋喃(265 mg, 3.893 mmol，韶遠科技(上海)有限公司科技(上海)有限公司)溶於 30 mL 二氯甲烷和三氟乙酸(V/V=1:1)的混合溶液中，攪拌反應 4 小時，用飽和碳酸鈉溶液調節 pH 大於 7，用二氯甲烷萃取三次(50 mL×3)，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **15e** (510 mg，產率：48.54%)。

MS m/z (ESI): 297.1 [M+1]。

【0205】 第五步

6-溴-*N*-(環丙基)-5-(呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3-胺 **15f**

將化合物 **15e** (510 mg, 1.716 mmol)和 2,3-二氯-5,6-二氫基-1,4-苯醌(585 mg, 2.577 mmol，上海阿達瑪斯有限公司)溶於 20 mL 二氯甲烷中，攪拌反應 17 小

時，用飽和碳酸鈉溶液調節 pH 大於 7，用二氯甲烷萃取三次(50 mL×3)，減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 A 純化，得到標題產物 **15f** (151 mg，產率：29.81%)。

MS m/z (ESI): 295.0 [M+1]。

【0206】 第六步

N-(環丙甲基)-5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基噻唑啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-胺 **15**

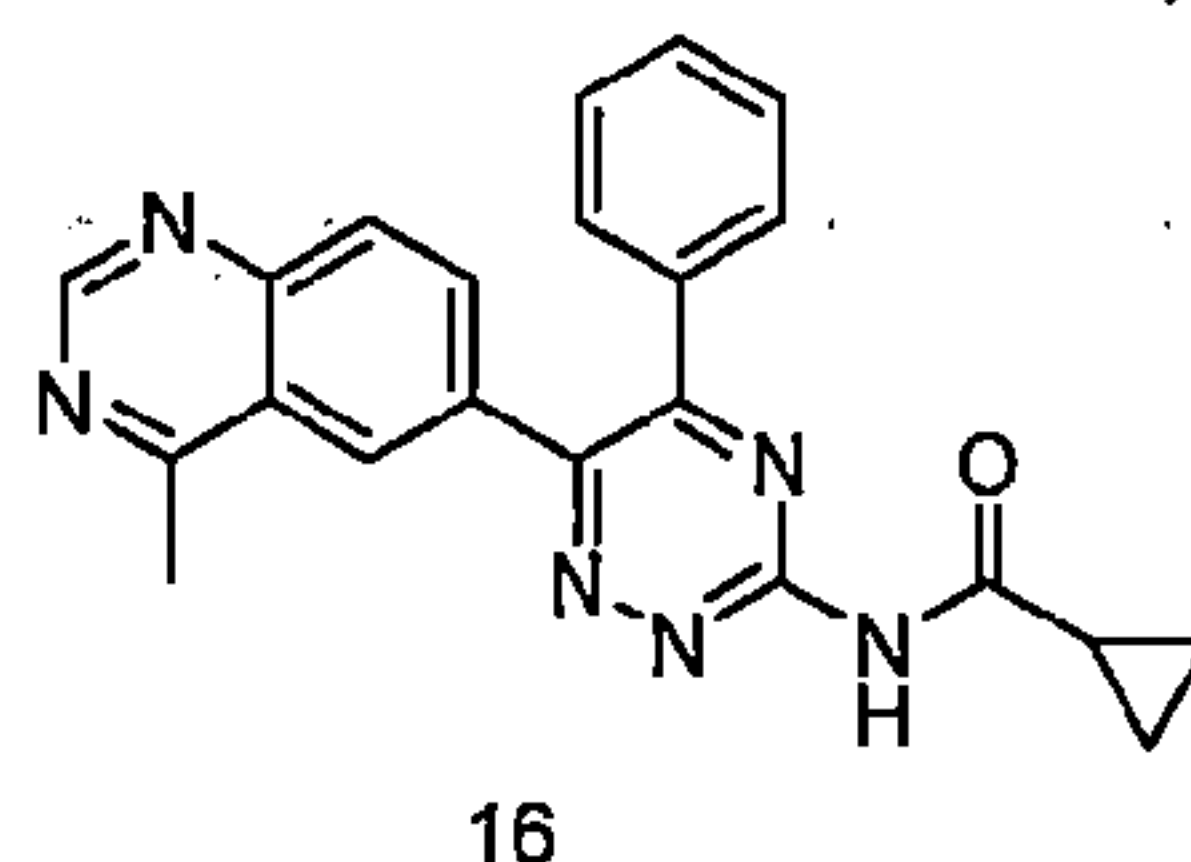
採用實施例 3 合成路線，將原料化合物 **3c** 替換為化合物 **15f**，製得標題化合物 **15** (124.7 mg，產率：71.31%)。

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

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.16 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 3H), 7.80-7.79 (m, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.60-6.59 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.19-1.14 (m, 1H), 0.50-0.46 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 2H)。

【0207】 實施例 16

N-(6-(4-甲基噻唑啉-6-基)-5-苯基-1,2,4-三嗪-3-基)-環丙基甲醯胺 **16**



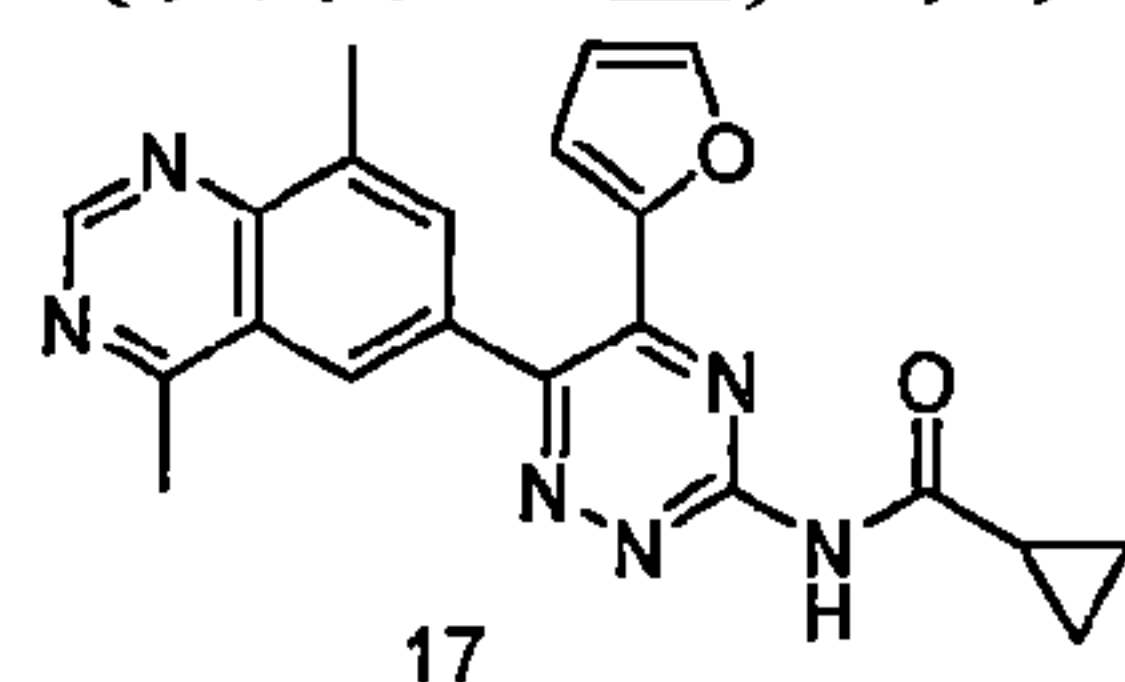
採用實施例 1 的合成路線，將第三步原料化合物 **1d** 替換為 6-溴-5-苯基-1,2,4-三嗪-2-胺(採用公知的方法“*Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 55(5), 1898-1903”製備而得)，製得標題化合物 **16** (35 mg)，產率：45.8%。

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

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

【0208】 實施例 17

N-(6-(4,8-二甲基喹啉-6-基)-5-(呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3-基)環丙基甲醯胺 **17**



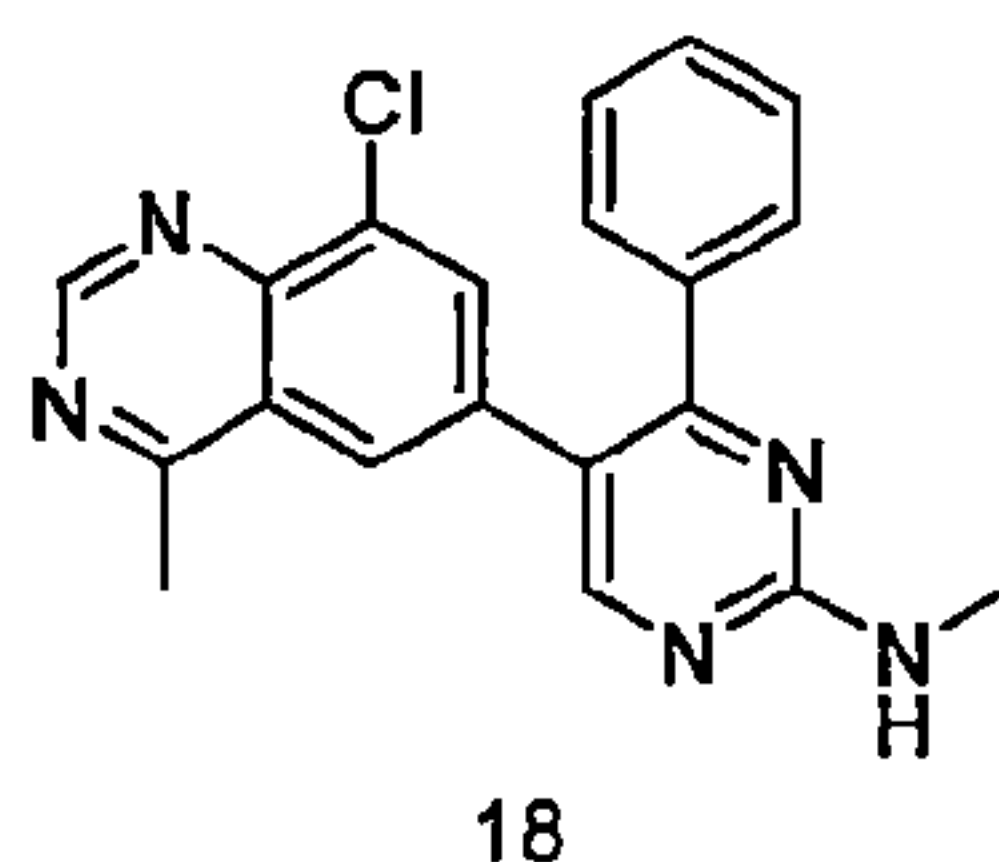
採用實施例 9 的合成路線，將第二步原料化合物 **1c** 替換為化合物 **10d**，製得標題產物 **17** (10 mg)。

MS *m/z* (ESI): 387.1 [M+1]。

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

【0209】 實施例 18

5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-*N*-甲基-4-苯基嘓啶-2-胺 **18**



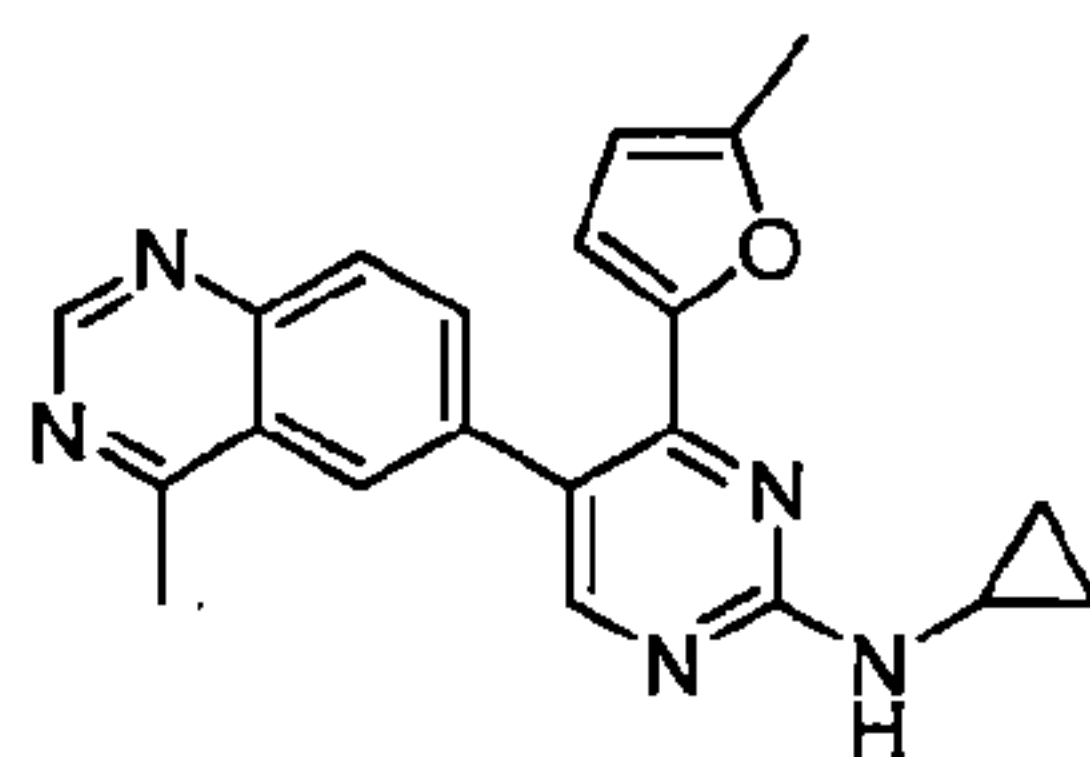
採用實施例 3 合成路線，將原料化合物 **3b** 替換為 *N*-甲基-4-苯基嘓啶-2-胺 (採用公知的方法“*Journal of Organic Chemistry*, 2016, 81(13), 5538-5546”製備而得)，將原料化合物 **1c** 替換為 **7c**，製得標題化合物 **18** (136.9 mg)。

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

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

【0210】 實施例 19

N-環丙基-4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘓啶-2-胺 **19**



19

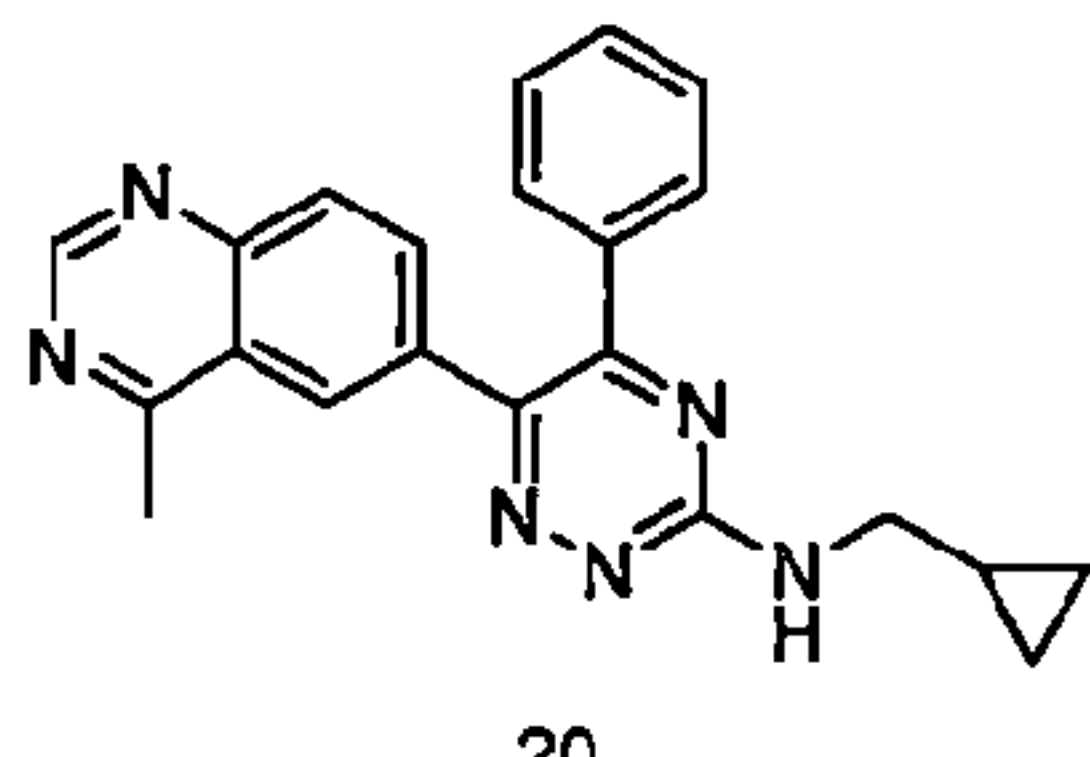
採用實施例 4 的合成路線，將第一步原料化合物 **4a** 替換為 4-(甲基咪喃-2-基)-2-(甲磺醯基)嘧啶 **19a**，製得標題產物 **19** (30 mg)。

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

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (t, 2H), 7.80 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.87-2.91 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 0.90 (t, 2H), 0.64 (t, 2H)。

【0211】 實施例 20

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



20

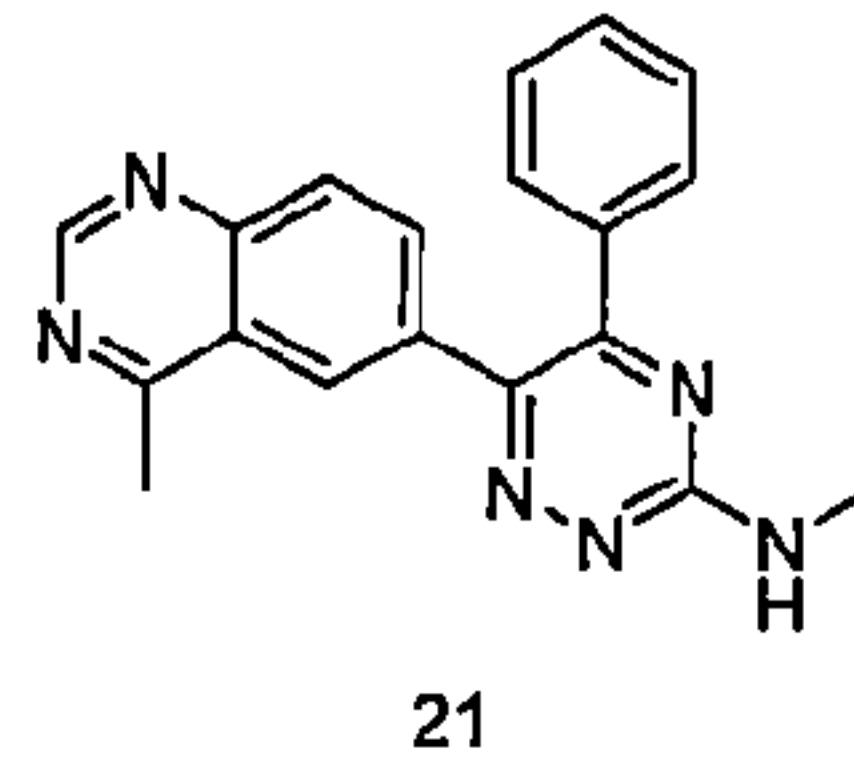
採用實施例 3 合成路線，將原料化合物 **3a** 替換為 3-(甲磺醯基)-5-苯基-1,2,4-三嗪(採用公知的方法“*Bioorganic and medicinal chemistry letters*, 2002, 12(16), 2137-2140”製備而得)，將原料化合物環丙胺替換為環丙基甲胺(上海阿達瑪斯有限公司)，製得標題化合物 **20** (159.3 mg)。

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

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 6H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.23-1.19 (m, 1H), 0.50-0.47 (m, 2H), 0.32-0.29 (m, 2H)。

【0212】 實施例 21

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



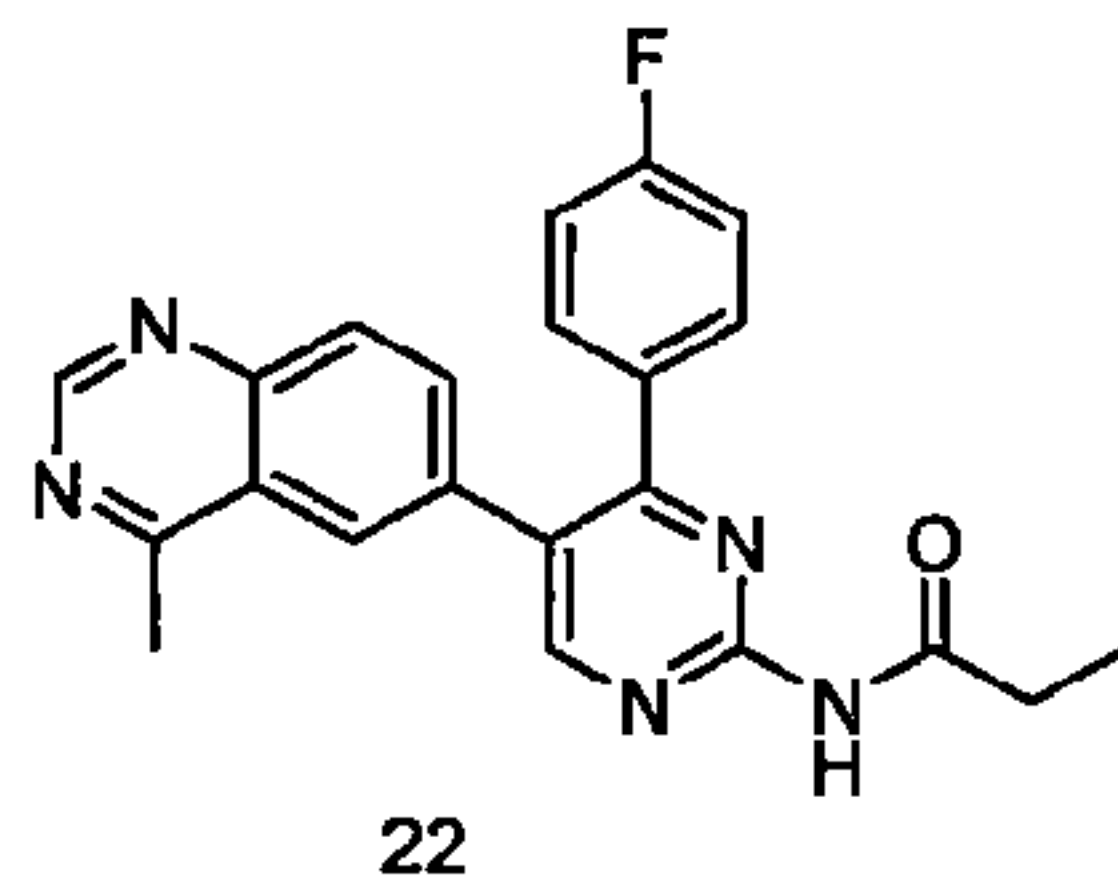
採用實施例 3 合成路線，將原料化合物 **3a** 替換為 3-(甲基磺醯基)-5-苯基-1,2,4-三嗪(採用公知的方法“*Bioorganic and medicinal chemistry letters*, 2002, 12(16), 2137-2140”製備而得)，將原料化合物環丙胺替換為甲胺四氫呋喃溶液(上海阿達瑪斯有限公司)，製得標題化合物 **21** (74.8 mg)。

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

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

【0213】 實施例 22

N-(4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基噁唑啉-6-基)-1,2,4-三嗪-2-基)丙醯胺 **22**



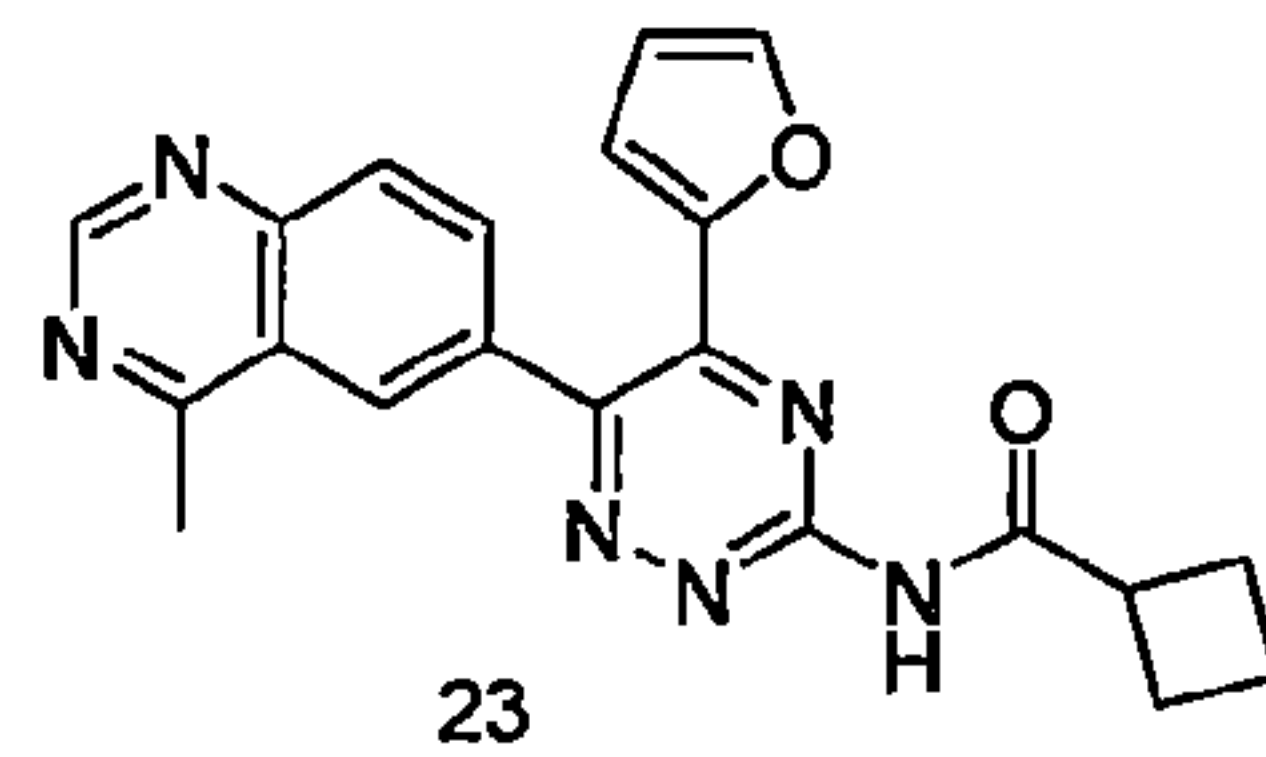
採用實施例 8 的合成路線，將第一步原料化合物乙醯氯替換為化合物丙醯氯，製得標題化合物 **22** (34 mg)。

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

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

【0214】 實施例 23

N-(5-(呋喃-2-基)-6-(4-甲基噁唑啉-6-基)-1,2,4-三嗪-3-基)環丁基甲醯胺



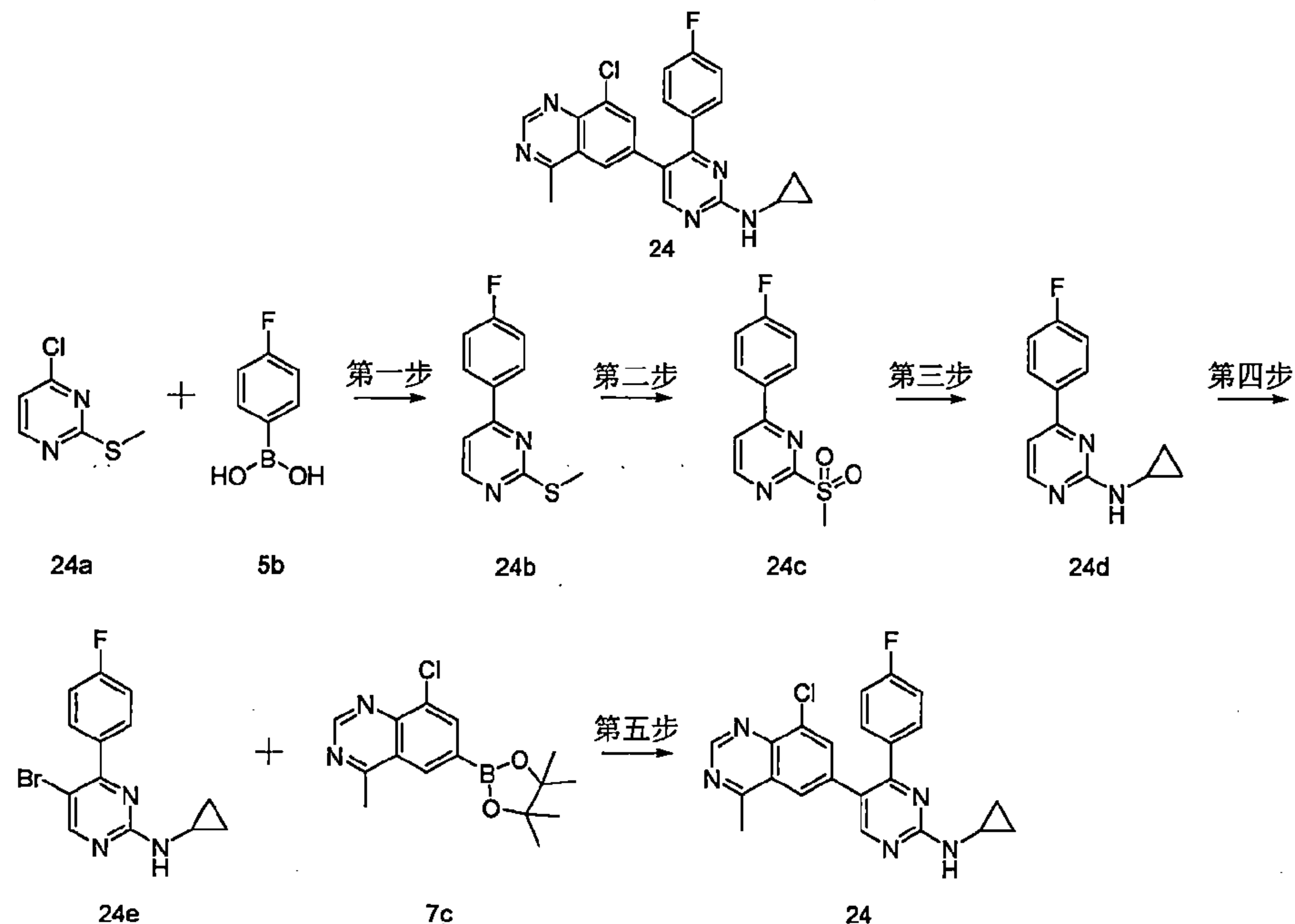
採用實施例 9 的合成路線，將第三步環丙甲醯氯替換為環丁基甲醯氯，製得標題產物 **23** (75 mg)。

MS m/z (ESI): 386.9 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.53-8.54 (m, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 6.82-6.83 (m, 1H), 6.61-6.62 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.16-2.28 (m, 4H), 1.93-1.96 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 1H)。

【0215】 實施例 24

5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-*N*-環丙基-4-(4-氟苯基)嘓啶-2-胺 **24**



【0216】 第一步

4-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)嘓啶 **24b**

採用實施例 5 的合成路線，將第一步原料 **5a** 替換成化合物 **24a**，製得目標產物 **24b** (1.315 g)。

【0217】 第二步

4-(4-氟苯基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶 24c

將化合物 **24b** (1.315 g, 5.97 mmol) 溶解於 50 mL 二氯甲烷中，加入間氯過氧苯甲酸(2.061 g, 11.94 mmol)，攪拌反應 3 小時。反應液用飽和碳酸氫鈉溶液 (100 mL×2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用 CombiFlash 快速製備儀以沖提劑體系 B 純化，製得目標產物 **24c** (1.115 g, 收率 74.03 %)。

【0218】 第三步***N*-環丙基-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺 24d**

採用實施例 3 的合成路線，將第一步原料 **3a** 替換成化合物 **24c**，製得目標產物 **24d** (377 mg)。

【0219】 第四步**5-溴-*N*-環丙基-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺 24e**

採用實施例 3 的合成路線，將第二步原料 **3b** 替換成化合物 **24d**，製得目標產物 **24e** (472 mg)。

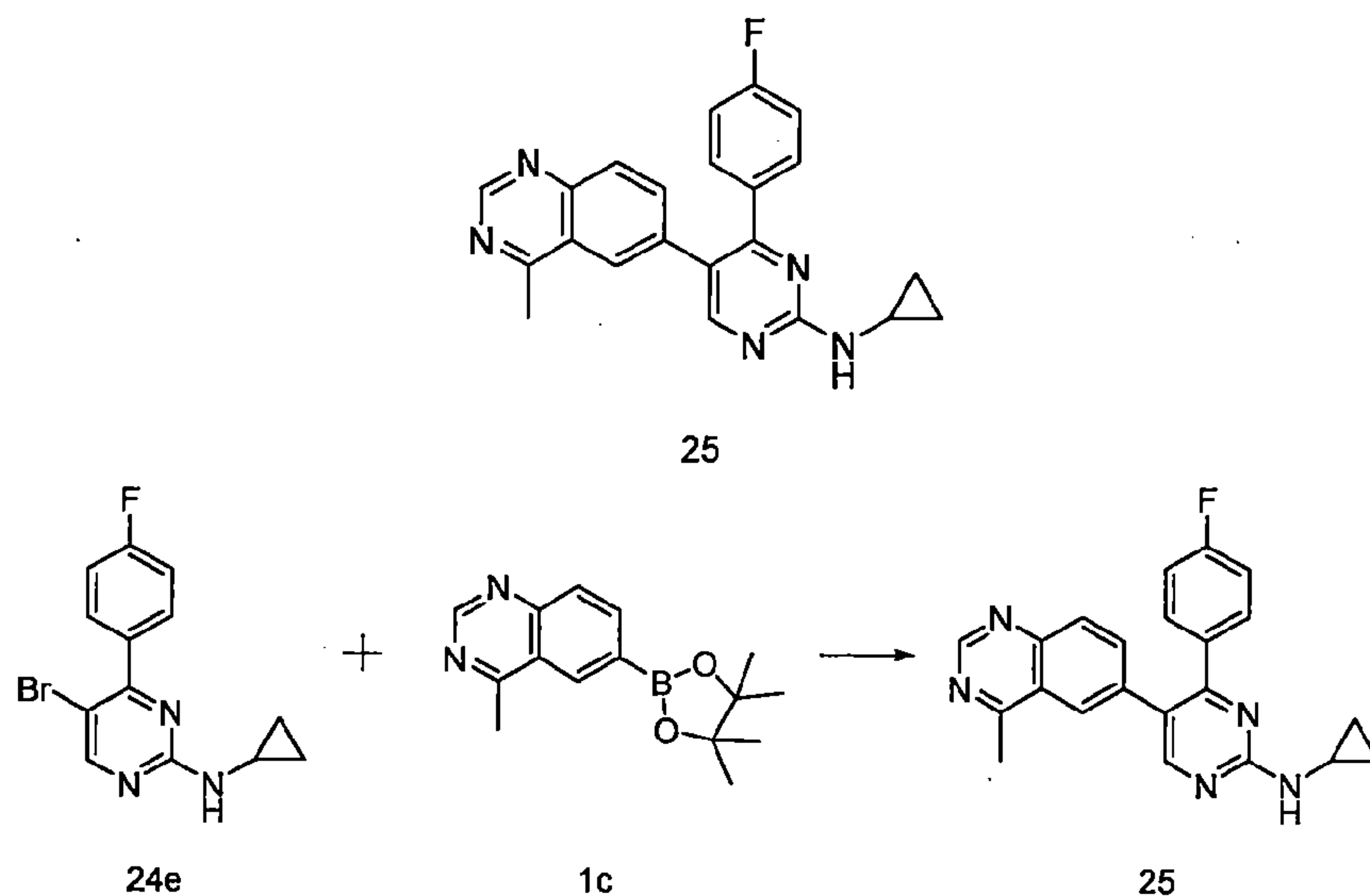
【0220】 第五步**5-(8-氯-4-甲基喹啉-6-基)-*N*-環丙基-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺 24**

採用實施例 7 的合成路線，將第三步原料 **3c** 替換成化合物 **24e**，製得目標產物 **24** (10 mg)。

MS *m/z* (ESI): 406.1 [M+1]。

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

【0221】 實施例 25***N*-環丙基-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺 25**



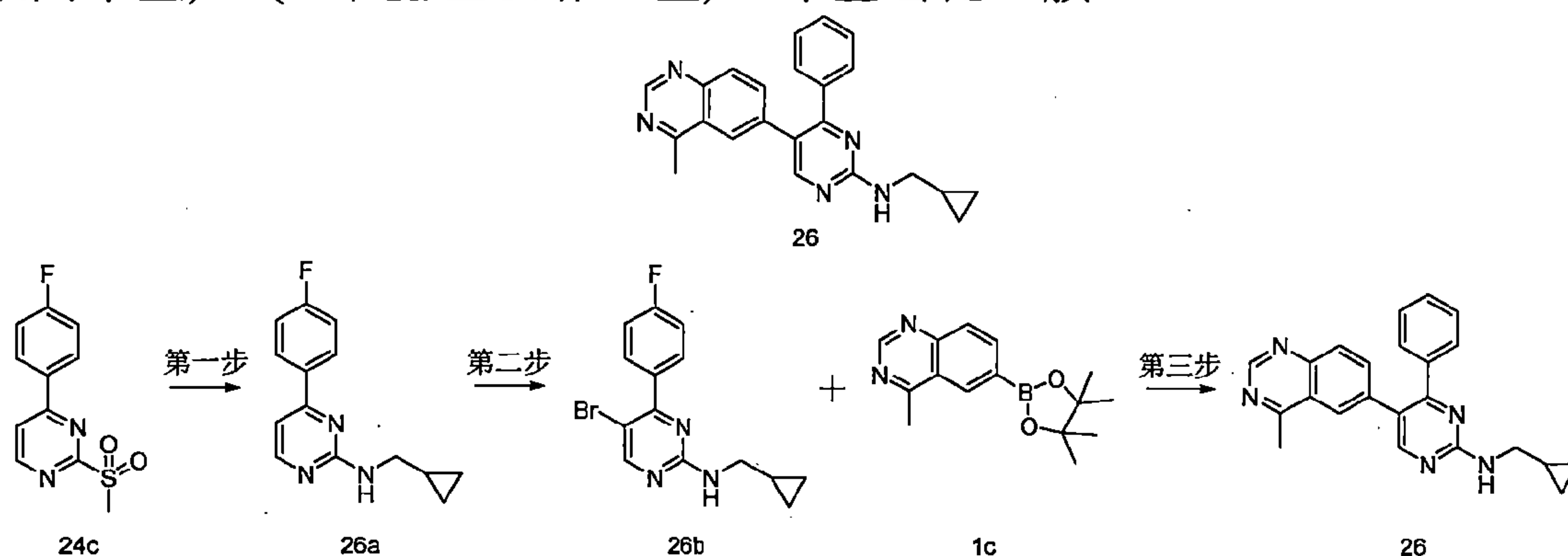
採用實施例 24 的合成路線，將第五步原料 **7c** 替換成化合物 **1c**，製得目標產物 **25** (45 mg)。

MS m/z (ESI): 372.1 [M+1]。

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

【0222】 實施例 26

N-(環丙基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)-4-苯基嘓啶-2-胺 **26**



【0223】 第一步

N-(環丙基)-4-(4-氟苯基)嘓啶-2-胺 **26a**

採用實施例 24 的合成路線，將第三步原料環丙胺替換成原料環丙甲胺，製得目標產物 **26a** (3.554 g)。

【0224】 第二步**5-溴-N-(環丙甲基)-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺 26b**

採用實施例 24 的合成路線，將第四步原料 **24d** 替換成原料 **26a**，製得目標產物 **26b** (4.565 g)。

【0225】 第三步**N-(環丙甲基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-胺 26**

採用實施例 25 的合成路線，將第一步原料 **24e** 替換成原料 **26b**，製得目標產物 **26** (65 mg)。

MS m/z (ESI): 368.2 [M+1]。

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

【0226】 測試例：**生物學評價**

測試例 1、本發明化合物對腺苷 A_{2a} 受體(adenosine A_{2a} receptor, A_{2a}R)cAMP 信號通路，腺苷 A_{2b} 受體(adenosine A_{2b} receptor, A_{2b}R)cAMP 信號通路，腺苷 A₁ 受體(adenosine A₁ receptor, A₁R)cAMP 信號通路和腺苷 A₃ 受體(adenosine A₃ receptor, A₃R)cAMP 信號通路抑制活性的測定。

以下方法用來測定本發明化合物對腺苷 A_{2a} 受體(adenosine A_{2a} receptor, A_{2a}R)cAMP 信號通路，腺苷 A_{2b} 受體 cAMP 信號通路，腺苷 A₁ 受體 cAMP 信號通路和腺苷 A₃ 受體 cAMP 信號通路的抑制活性。實驗方法簡述如下：

【0227】 一、實驗材料及儀器

1. CHO-K1/A_{2a}R 細胞(NM_000675.5)或 CHO-K1/A_{2b}R 細胞(NM_000676.2)或 CHO-K1/A₁R 細胞(NM_000674.2)或 CHO-K1/A₃R 細胞(NM_000677.3)

- 2.胎牛血清(Gibco,10099-141)
- 3.博來黴素(Thermo, R25001) 或 G418(ENZO, ALX-380-013-G005)或嘌呤黴素(Thermo, A11138-03)
- 4.DMEM/F12 培養基(GE, SH30023.01)
- 5.細胞分離緩衝液(Thermo Fisher, 13151014)
- 6.HEPES(Gibco, 15630-080)
- 7.牛血清白蛋白(MP Biomedicals, 219989725)
- 8.咯利普蘭(sigma, R6520-10MG)
- 9.腺苷脫胺酶(sigma, 10102105001)
- 10.毛喉素(sigma , F6886)
- 11.2Cl-IB-MECA(Tocris, 1104/10)
- 12.N6-環戊基腺苷(Tocris , 1702/50)
- 13.平衡鹽緩衝液(Thermo, 14025-092)
- 14.cAMP 動態 2 試劑盒(cAMP dynamic 2 kit) (Cisbio, 62AM4PEB)
- 15.384 孔板(Corning, 4514) 或(Nunc; 267462#)
- 16.乙基哌啶(Tocris, 1691/10)
- 17.PHERAstar 多功能酶標儀(BMG,Labtech)

【0228】 二、實驗步驟

2.1 腺苷 A_{2a} 受體

CHO-K1/A_{2a}R 細胞用含有 10% 胎牛血清和 800 µg/ml 博來黴素的 DMEM/F12 培養基進行培養。實驗時使用細胞分離緩衝液消化細胞，用含有 20 mM HEPES 和 0.1%牛血清白蛋白的平衡鹽緩衝液重新懸浮細胞並計數，將細胞密度調整為 10⁶個/ml。在 384 孔板中每孔加入 5µl 細胞懸液，2.5µl 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54µM 咯利普蘭和 2.7U/ml 腺苷脫胺酶的平衡鹽緩

衝液配製的 4×濃度的受試化合物，室溫孵育 30 分鐘。每孔再加入 2.5 μ l 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54 μ M 咯利普蘭和 2.7U/ml 腺苷脫胺酶的平衡鹽緩衝液配製的 4×濃度的乙基嘓啞，室溫孵育 30 分鐘。化合物終濃度是：10000，2000，400，80，16，3.2，0.64，0.128，0.0256，0.00512，0.001024 nM，乙基嘓啞終濃度是 20nM。細胞內 cAMP 濃度使用 cAMP 動態 2 試劑盒檢測。用 cAMP 裂解緩衝液按 1：4 的比例分別稀釋 cAMP-d2 和抗 cAMP-Eu-穴狀化合物 (Anti-cAMP-Eu-Cryptate)。每孔加入 5 μ l 稀釋後的 cAMP-d2，再加入 5 μ l 稀釋後的抗 cAMP-Eu-穴狀化合物，室溫避光孵育 1 小時。採用 PHERAstar 多功能酶標儀讀取 HTRF 信號值。用 Graphpad Prism 軟件計算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值，見表 1。

【0229】 2.2 腺苷 A_{2b} 受體

CHO-K1/A_{2b}R 用含有 10%胎牛血清和 1mg/ml G418 的 DMEM/F12 培養基進行培養。實驗時使用細胞分離緩衝液消化細胞，用含有 20 mM HEPES 和 0.1%牛血清白蛋白的平衡鹽緩衝液重新懸浮細胞並計數，將細胞密度調整為 10⁶ 個/ml。在 384 孔板中每孔加入 5 μ l 細胞懸液，2.5 μ l 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54 μ M 咯利普蘭和 2.7U/ml 腺苷脫胺酶的平衡鹽緩衝液配製的 4×濃度的受試化合物，室溫孵育 30 分鐘。每孔再加入 2.5 μ l 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54 μ M 咯利普蘭和 2.7U/ml 腺苷脫胺酶的平衡鹽緩衝液配製的 4×濃度的乙基嘓啞(Torcis, 1691/10)，室溫孵育 30 分鐘。化合物終濃度是：100000，10000，1000，100，10，1，0.1 和 0 nM，乙基嘓啞終濃度是 1 μ M。細胞內 cAMP 濃度使用 cAMP 動態 2 試劑盒檢測。用 cAMP 裂解緩衝液按 1：4 的比例分別稀釋 cAMP-d2 和抗 cAMP-Eu-穴狀化合物。每孔加入 5 μ l 稀釋後的 cAMP-d2，再加入 5 μ l 稀釋後的抗 cAMP-Eu-穴狀化合物，室溫避光孵育 1 小時。

採用 PHERAstar 多功能酶標儀讀取 HTRF 信號值。用 Graphpad Prism 軟件計算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值，見表 2。

【0230】 2.3 腺苷 A₁ 受體

CHO-K1/A₁R 用含有 10%胎牛血清和 1mg/ml G418 的 DMEM/F12 培養基進行培養。實驗時使用細胞分離緩衝液消化細胞，然後用含有 20 mM HEPES 和 0.1%牛血清白蛋白的平衡鹽緩衝液重新懸浮細胞並計數，將細胞密度調整為 5×10⁵ 個/ml。在 384 孔板中每孔加入 12.5μl 細胞懸液，6.25μl 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54μM 咯利普蘭和 2.7U/ml 腺苷脫胺酶的平衡鹽緩衝液配製的 4×濃度的受試化合物，室溫孵育 30 分鐘。每孔再加入 6.25μl 用含有 20 mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54μM 咯利普蘭和 2.7U/ml 腺苷脫胺酶的平衡鹽緩衝液配製的 4×濃度的毛喉素和 N6-環戊基腺苷，室溫孵育 30 分鐘。化合物終濃度是：100000，10000，1000，100，10，1，0.1 和 0nM，毛喉素的終濃度是 10μM，CPA 的終濃度是 10nM。細胞內 cAMP 濃度使用 cAMP 動態 2 試劑盒檢測。用 cAMP 裂解緩衝液按照 1：4 的比例分別稀釋 cAMP-d2 和抗 cAMP-Eu-穴狀化合物。每孔加入 12.5 μl 稀釋後的 cAMP-d2，再加入 12.5 μl 稀釋後的抗 cAMP-Eu-穴狀化合物，室溫避光孵育 1 小時。採用 PHERAstar 多功能酶標儀讀取 HTRF 信號值。用 Graphpad Prism 軟件計算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值，見表 1 或表 2。

【0231】 2.4 腺苷 A₃ 受體

CHO-K1/A₃R 用含有 10% 胎牛血清和 10μg/ml 嘌呤黴素的 DMEM/F12 培養基進行培養。實驗時使用細胞分離緩衝液消化細胞，用含有 20 mM HEPES 和 0.1%牛血清白蛋白的平衡鹽緩衝液重新懸浮細胞並計數，將細胞密度調整為 5×10⁵/ml。在 384 孔板中每孔加入 12.5μl 細胞懸液，6.25 μl 用含有 20mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54μM 咯利普蘭和 2.7U/ml 腺苷脫胺酶的平衡鹽緩衝液配製

的 4×濃度的受試化合物，室溫孵育 30 分鐘。每孔再加入 6.25 μ l 用含有 20mM HEPES，0.1%牛血清白蛋白，54 μ M 咯利普蘭和 2.7U/ml 腺苷脫胺酶的平衡鹽緩衝液配製的 4×濃度的毛喉素和 2Cl-IB-MECA，室溫孵育 30 分鐘。化合物終濃度是：100000，10000，1000，100，10，1，0.1 和 0 nM，毛喉素的終濃度是 10 μ M，2Cl-IB-MECA 的終濃度是 5 nM。細胞內 cAMP 濃度使用 cAMP 動態 2 試劑盒檢測。用 cAMP 裂解緩衝液按照 1：4 的比例分別稀釋 cAMP-d2 和抗 cAMP-Eu-穴狀化合物。每孔加入 12.5 μ l 稀釋後的 cAMP-d2，再加入 12.5 μ l 稀釋後的抗 cAMP-Eu-穴狀化合物，室溫避光孵育 1 小時。採用 PHERAstar 多功能酶標儀讀取 HTRF 信號值。用 Graphpad Prism 軟件計算化合物抑制活性的 IC₅₀ 值，見表 1 或表 2。

表 1 本發明化合物對腺苷 A_{2a} 受體(adenosine A_{2a} receptor, A_{2a}R)cAMP 信號通路抑制活性的 IC₅₀ 值。

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

表 2 本發明化合物對腺苷 A_{2b} 受體(adenosine A_{2b} receptor, A_{2b}R)cAMP 信號通路抑制活性的 IC₅₀ 值。

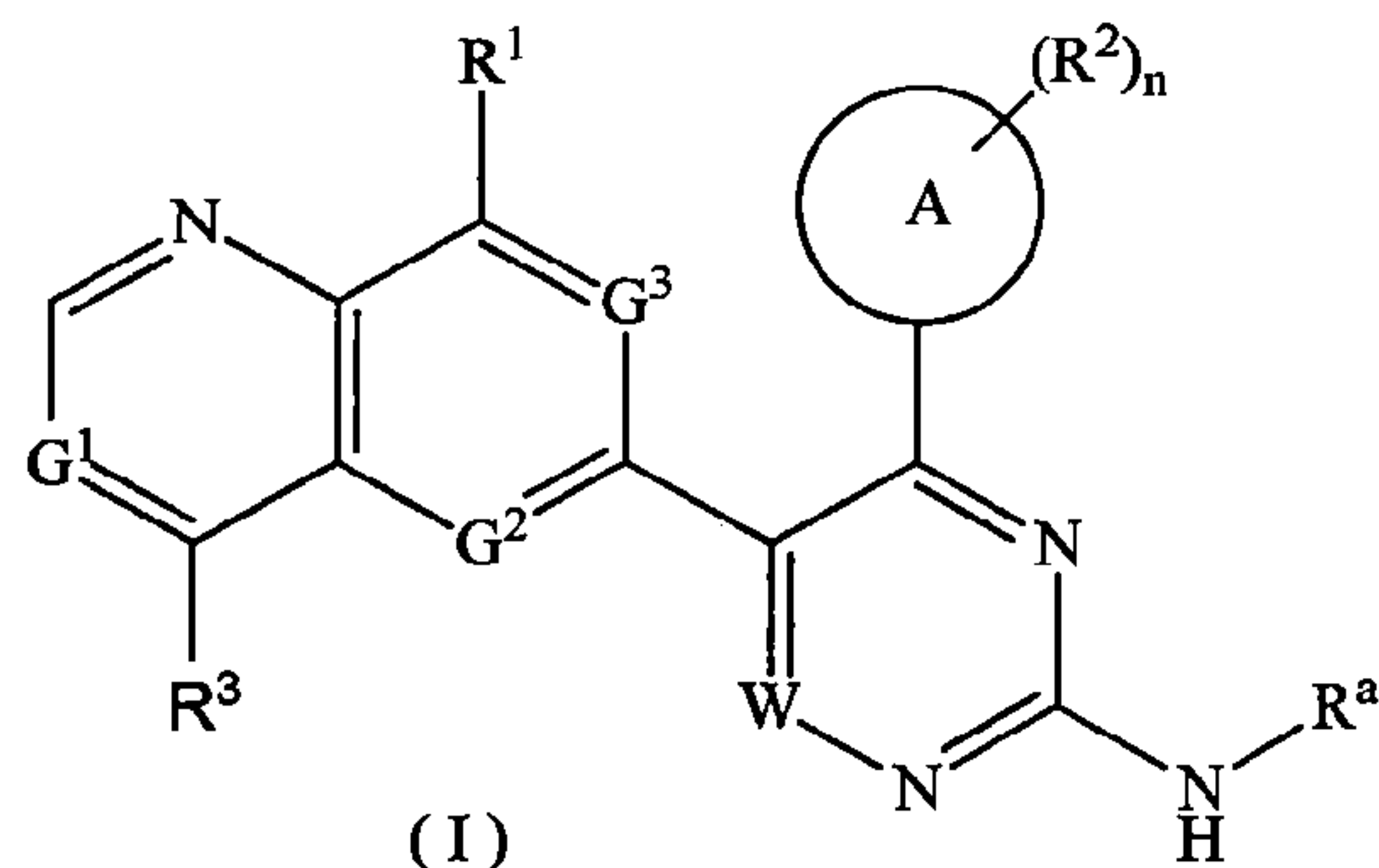
實施例編號	IC ₅₀ (nM) (A _{2b} R)	IC ₅₀ (nM) (A ₁ R)	IC ₅₀ 比率 (A ₁ R/A _{2b} R)	IC ₅₀ (nM) (A ₃ R)	IC ₅₀ 比率 (A ₃ R/A _{2b} R)
1	0.36	556	1544-	>5000	>10 ⁴
2	0.91	1035	1137	>10 ⁴	>10 ⁴
3	0.92	295	321	>10 ⁴	>10 ⁴
4	1.09	361	331	>10 ⁴	>10 ³
5	2.43	2658	1093	>10 ⁴	>10 ³
8	13.28	-	-	-	-
9	3.25	1677	516	>10 ⁴	>10 ³
10	1.14	528	463	>10 ⁴	>10 ³
11	1.41	609	431	>10 ⁴	>10 ³
12	1.76	3651	2074	>10 ⁴	>10 ³
13	3.61	2349	650	>10 ⁴	>10 ³
14	5.33	458	86	>10 ⁴	>10 ³
15	5.74	942	164	>10 ⁴	>10 ³
16	5.76	>10000	>10 ³	>10 ⁴	>10 ³
17	6.15	2969	482	>10 ⁴	>10 ³
18	6.94	618	89	>10 ⁴	>10 ³
19	10.41	-	-	>10 ⁴	>960
20	8.67	614	70	>10 ⁴	>10 ³
21	14.5	-	-	-	-
22	14.69	-	-	-	-
23	16.77	-	-	-	-
24	17.27	-	-	-	-
25	19.89	-	-	-	-
26	26.02	-	-	-	-

-：表示沒有測試。

【0232】 結論：從表 1 和表 2 中數據可以看出，本發明化合物對腺苷 A_{2a} 受體和腺苷 A_{2b} 受體均具有較好的抑制活性，對腺苷 A₁ 受體和腺苷 A₃ 受體抑制活性作用較弱，說明本發明化合物對腺苷 A_{2a} 受體和腺苷 A_{2b} 受體具有選擇性抑制作用。

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，



其中：

環 A 選自環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

W 選自 CH 和 N；

G¹、G²和 G³相同或不同，且各自獨立地選自 N 和 CR⁴；

R^a選自烷基、鹵烷基、氘代烷基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、-C(O)R⁵、-C(S)R⁵、芳基和雜芳基；

R¹選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、氘代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R²相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、氘代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R³選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、氘代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環

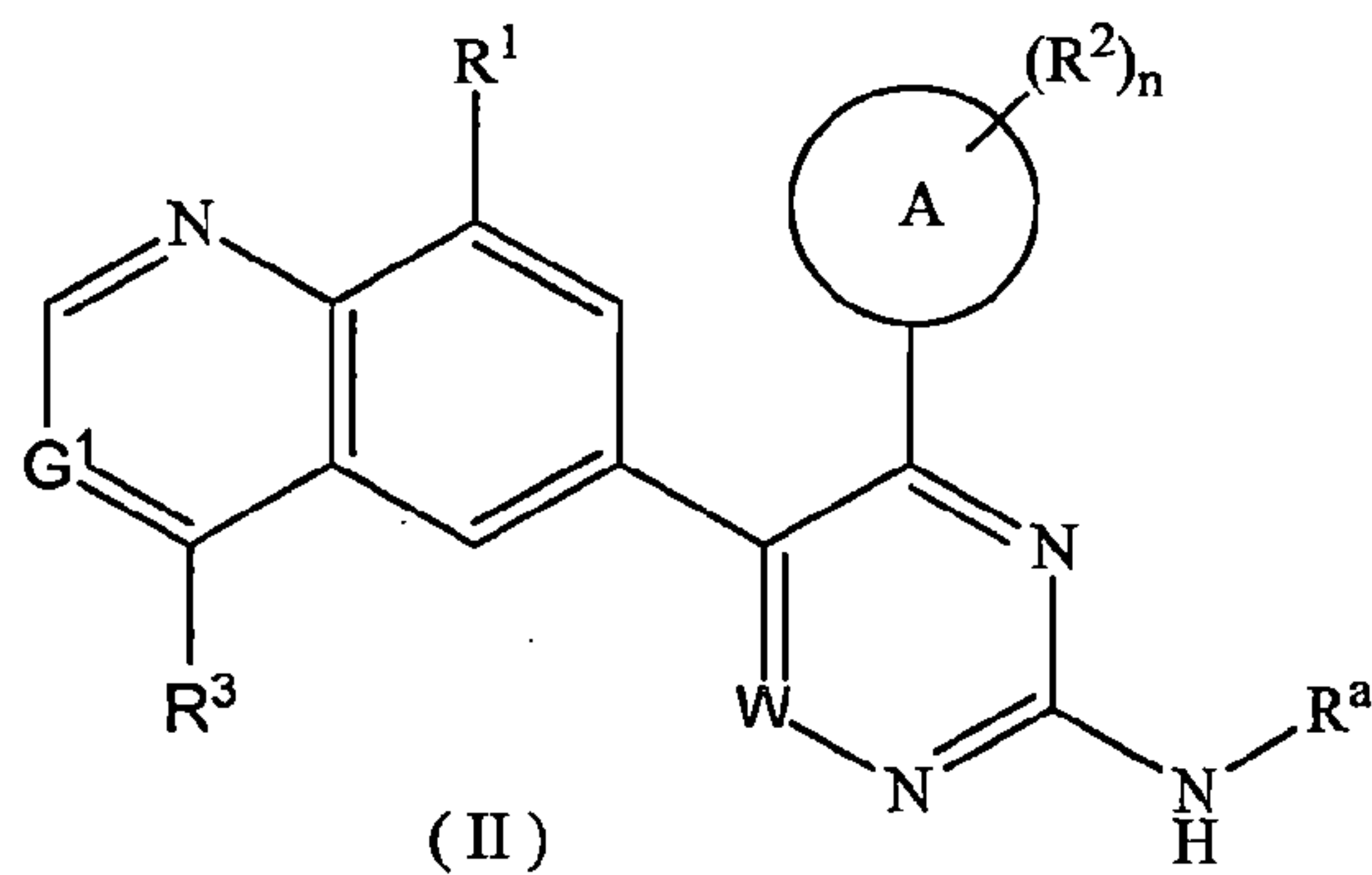
烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^4 選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、氬代烷基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

R^5 選自氫原子、烷基、鹵烷基、氬代烷基、羥烷基、胺基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；並且

n 為 0、1、2 或 3。

【第2項】如申請專利範圍第 1 項所述的通式 (I) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其為通式 (II) 所示的化合物：

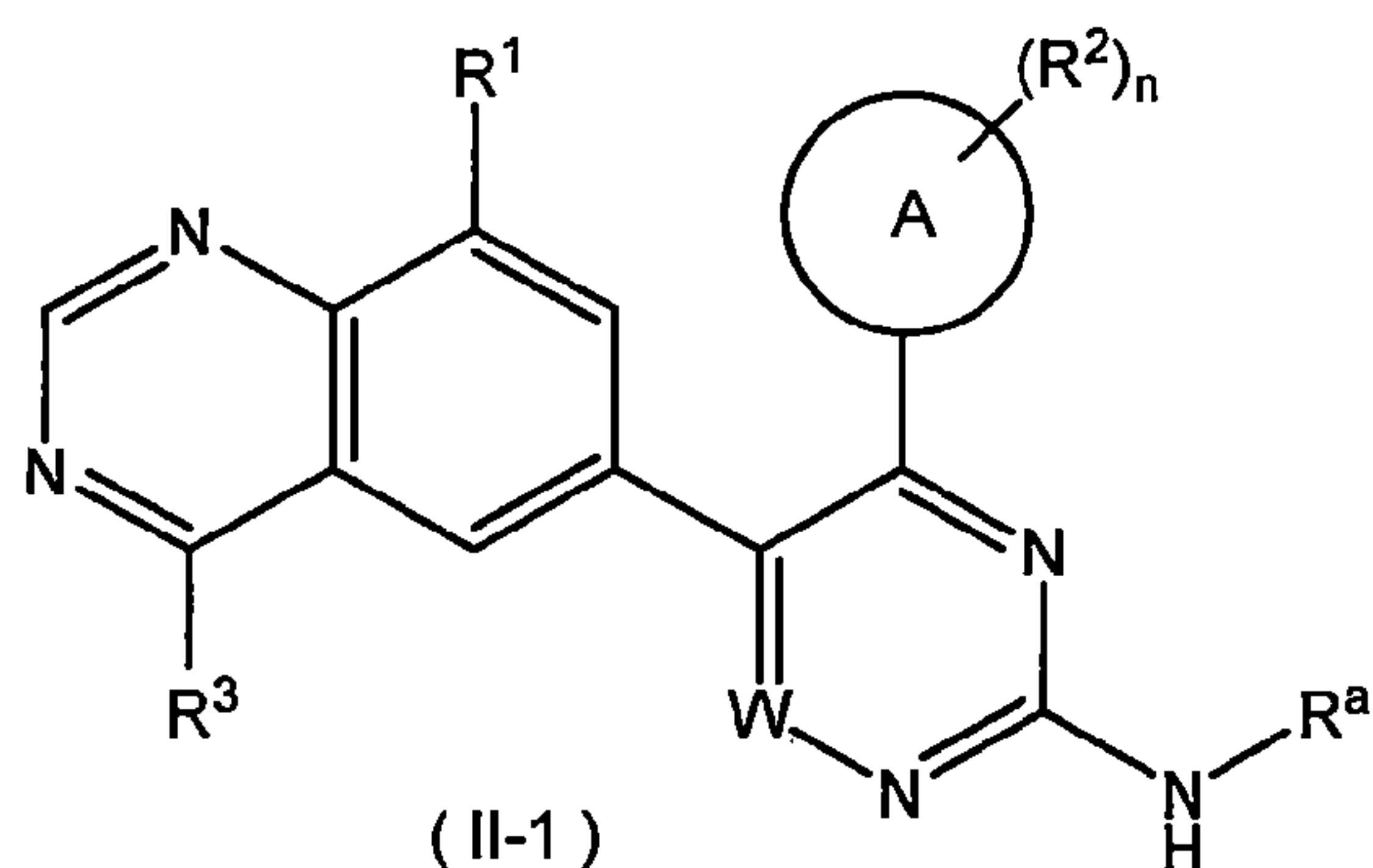


或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中

環 A、W、G¹、R^a、R¹、R²、R³ 和 n 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

【第3項】如申請專利範圍第 1 或 2 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其為通式(II-1)所示的化合物：

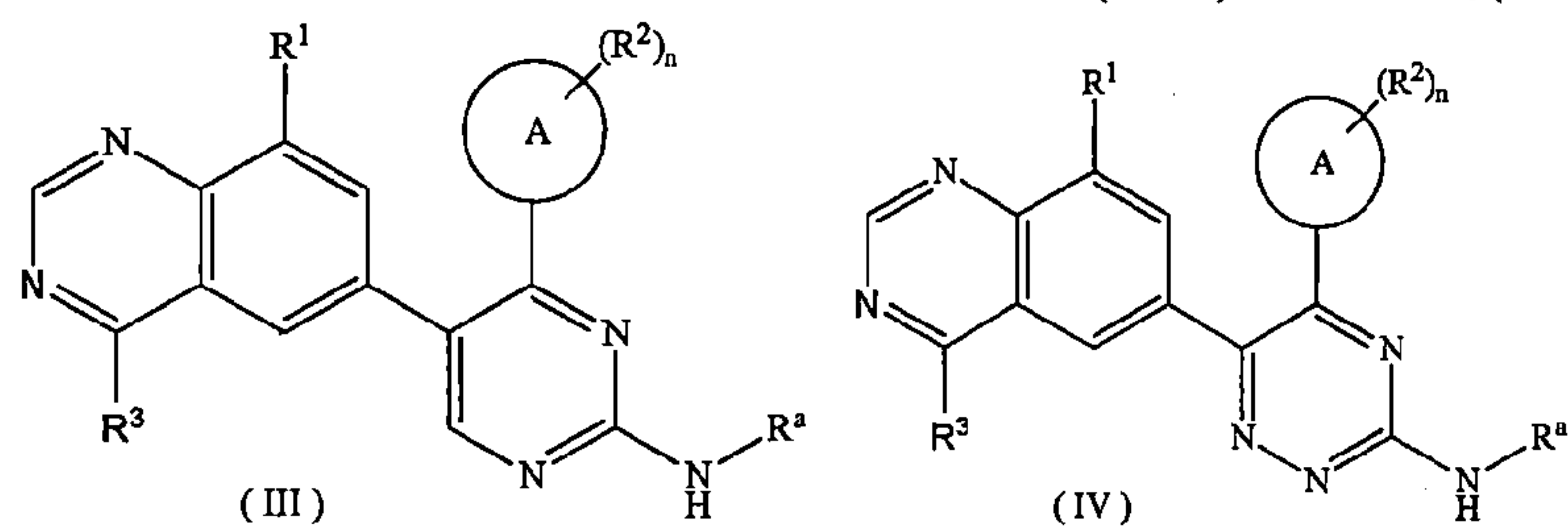


或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中

環 A、W、R^a、R¹、R²、R³ 和 n 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

【第4項】如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其為通式(III)或通式(IV)所示的化合物：



或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

其中環 A、R^a、R¹、R²、R³ 和 n 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

【第5項】如申請專利範圍第1至4項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該環A選自芳基和雜芳基。

【第6項】如申請專利範圍第5項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該環A選自苯基、吡啶基、噻吩基和呋喃基。

【第7項】如申請專利範圍第6項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該環A選自苯基和呋喃基。

【第8項】如申請專利範圍第1至7項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該 R^a 選自環烷基、環烷基烷基、 $-C(S)R^5$ 和 $-C(O)R^5$ ； R^5 選自烷基和環烷基。

【第9項】如申請專利範圍第8項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該 R^a 選自環烷基和 $-C(O)R^5$ 。

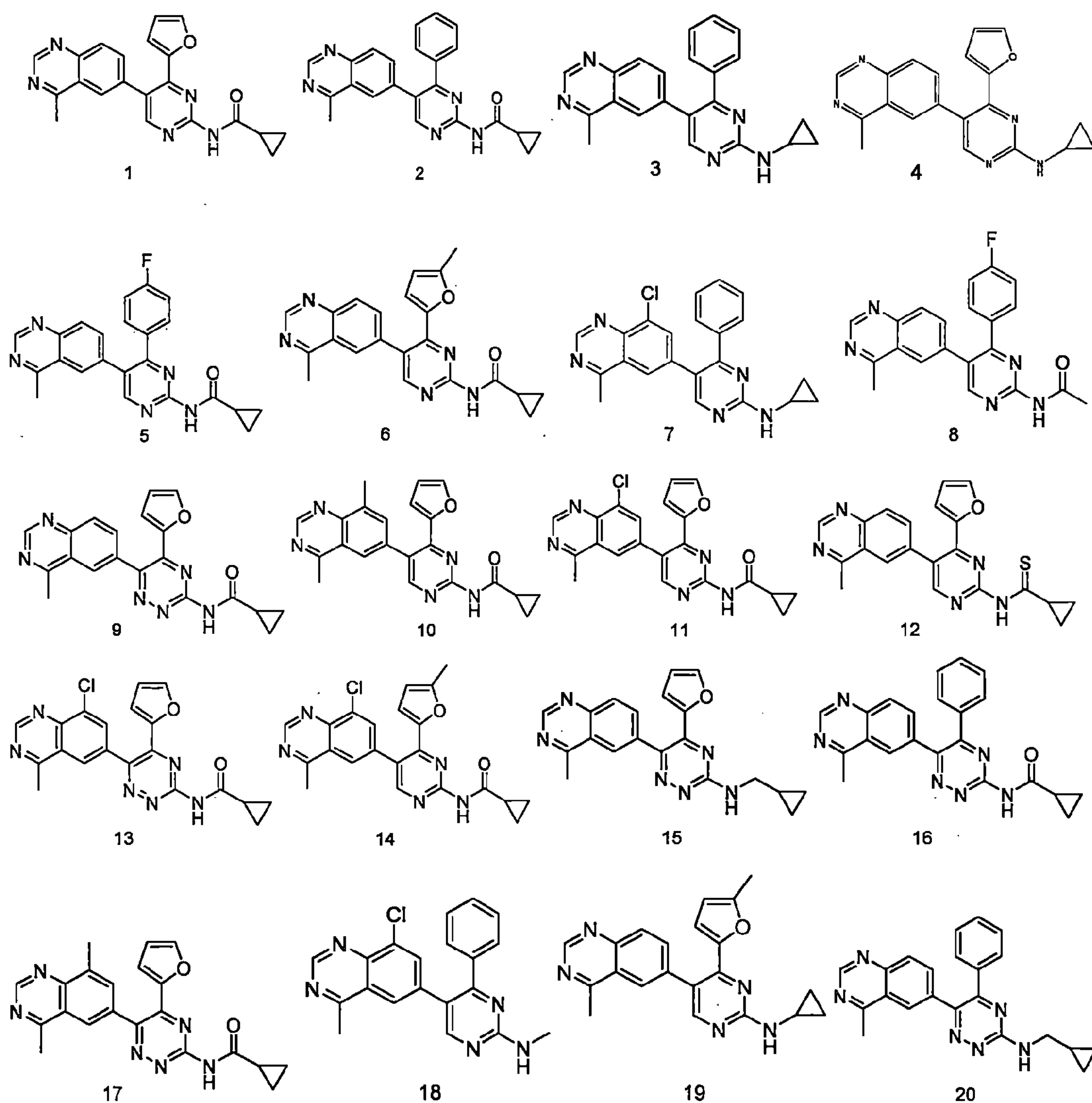
【第10項】如申請專利範圍第1至9項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該 R^1 選自氫原子、烷基和鹵素。

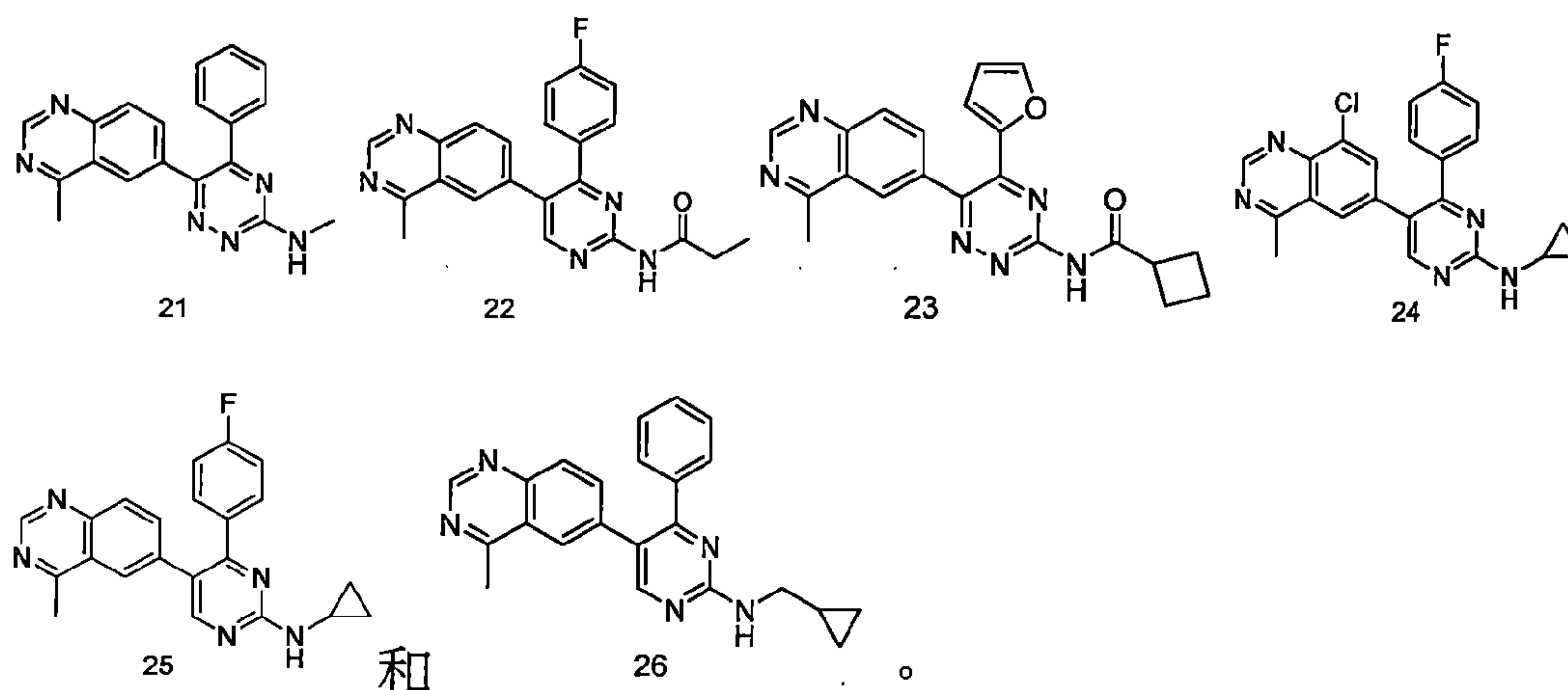
【第11項】如申請專利範圍第10項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該 R^1 選自氫原子和鹵素。

【第12項】如申請專利範圍第1至11項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該 R^2 選自氫原子、鹵素和烷基。

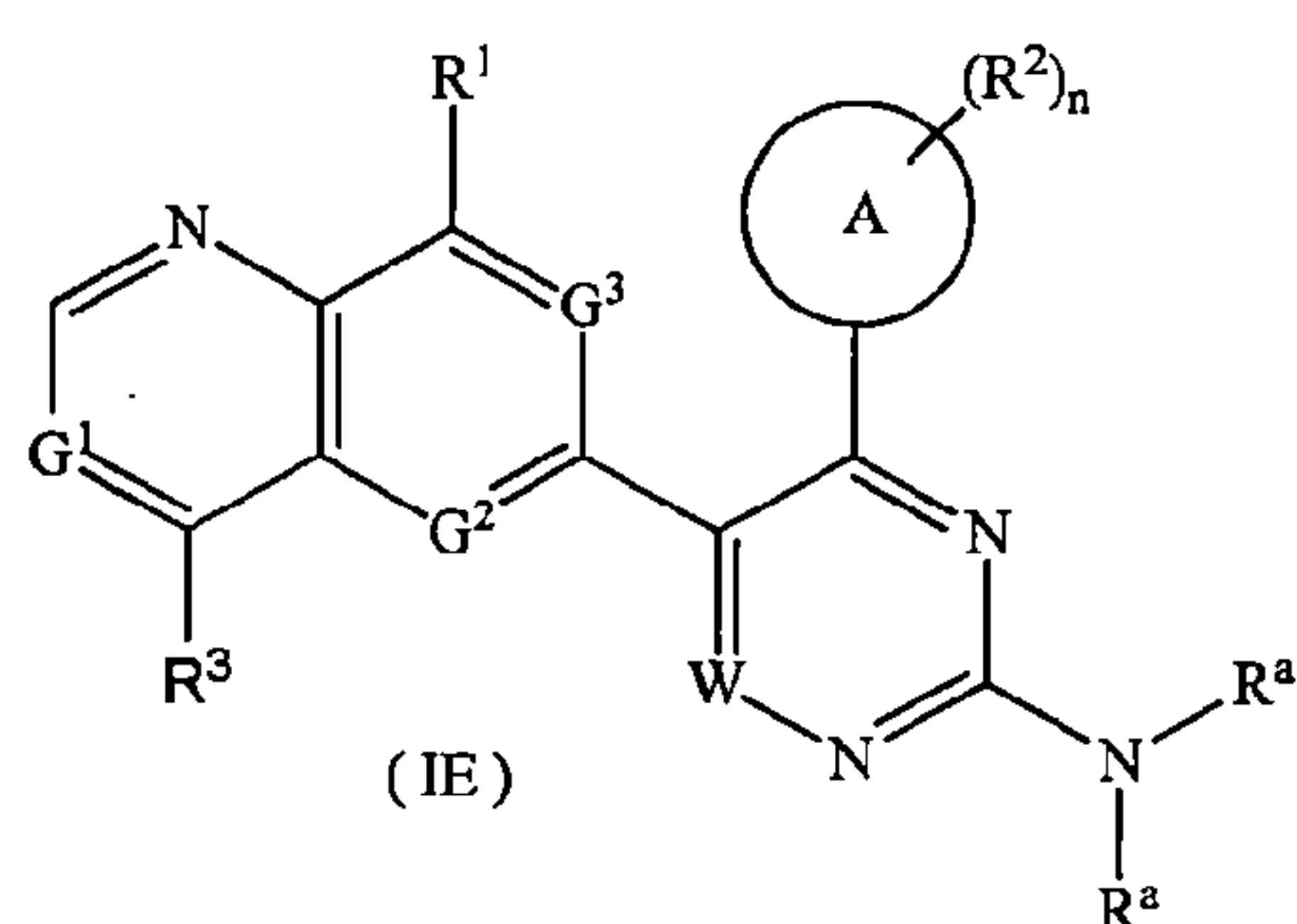
【第13項】如申請專利範圍第1至12項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，其中該 R^3 為烷基。

【第14項】如申請專利範圍第1至13項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，該化合物選自：





【第15項】一種通式(IE)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，

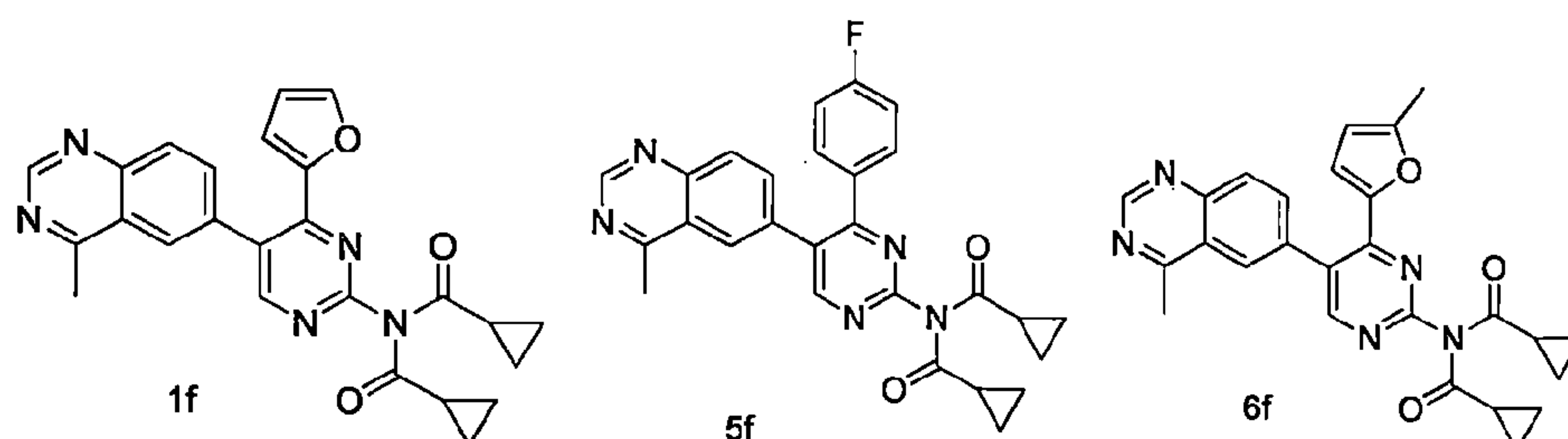


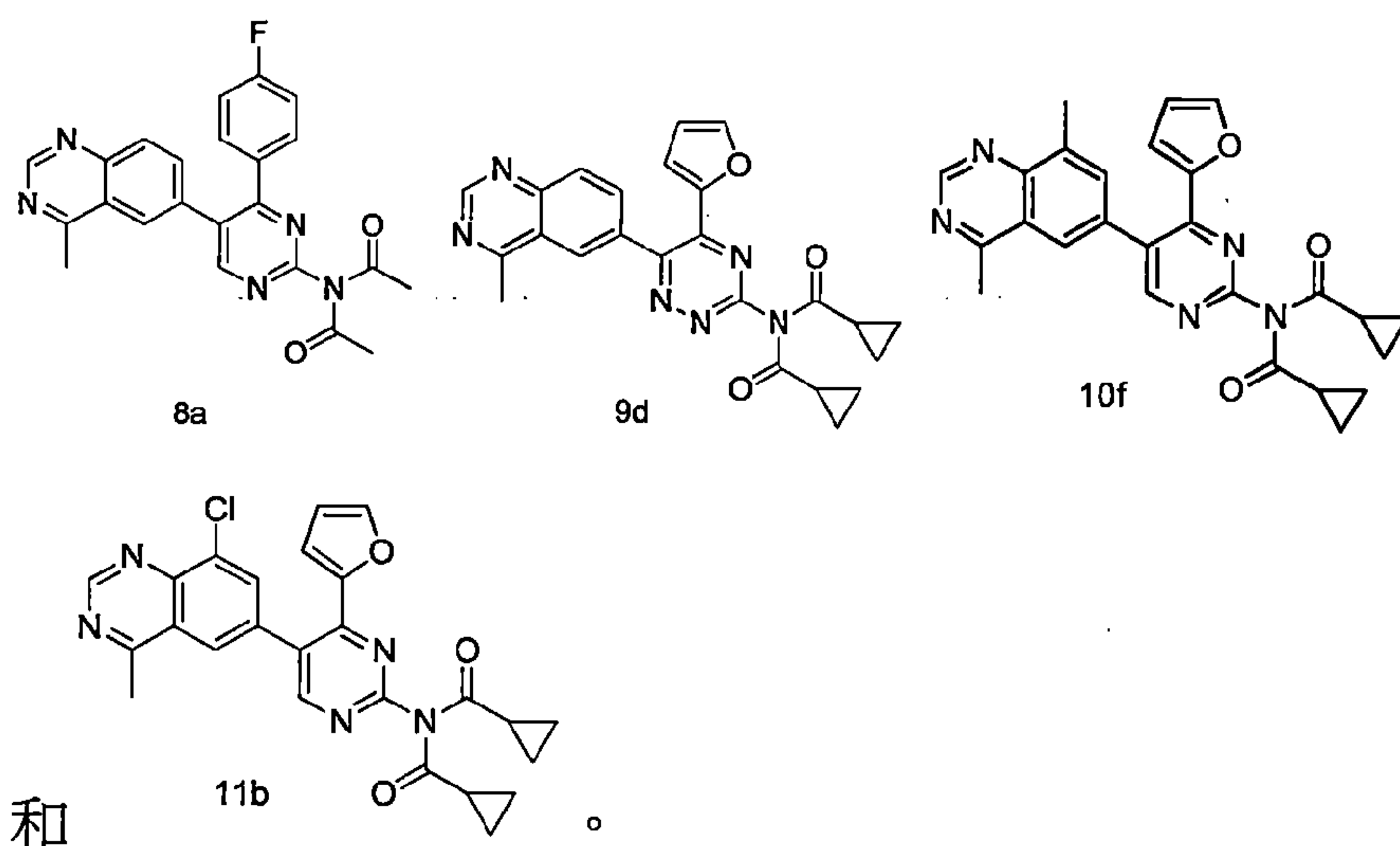
其中：

R^a 為 $-C(O)R^5$ ；

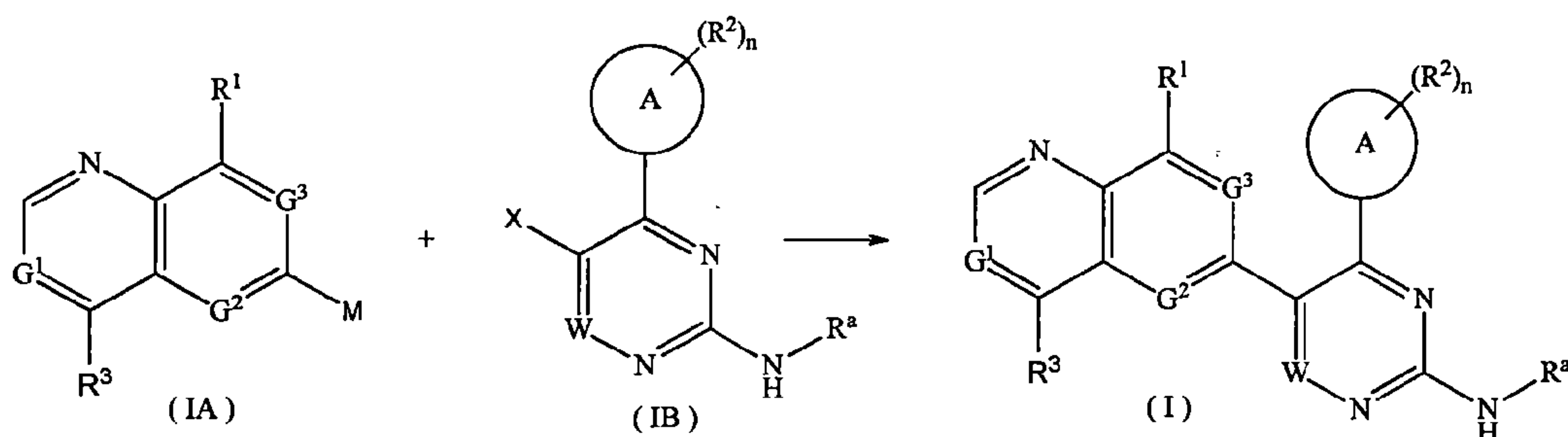
環 A、W、 G^1 至 G^3 、 R^1 至 R^3 、 R^5 和 n 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

【第16項】如申請專利範圍第 15 項所述的通式 (IE) 所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，該化合物選自：





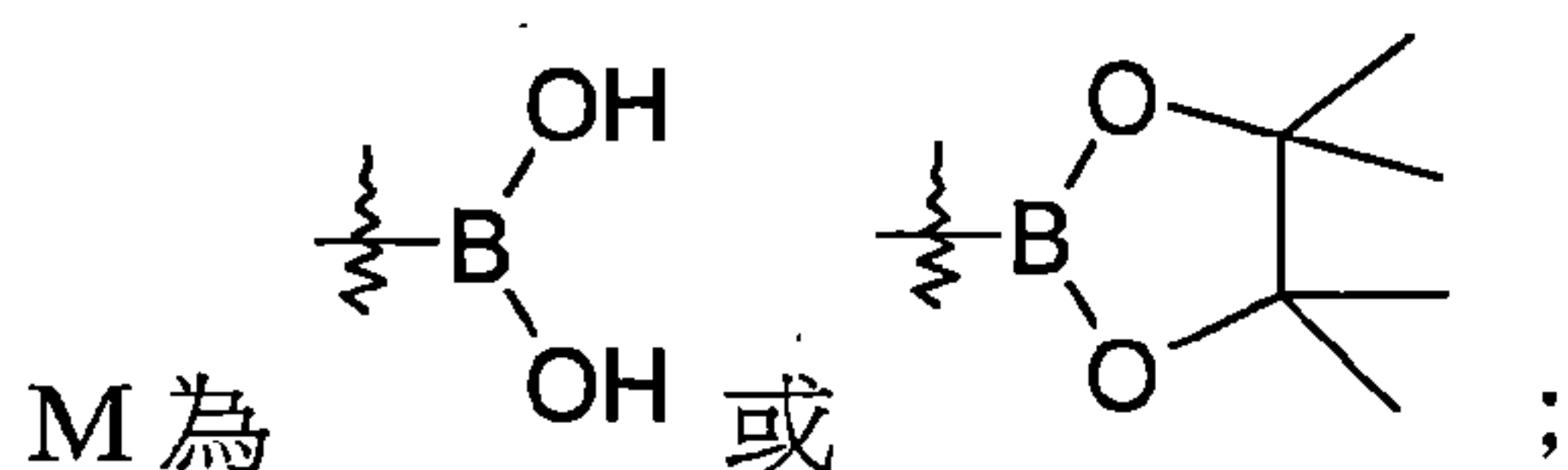
【第17項】一種製備申請專利範圍第1項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



通式(IA)化合物和通式(IB)化合物發生偶聯反應，得到通式(I)化合物，

其中：

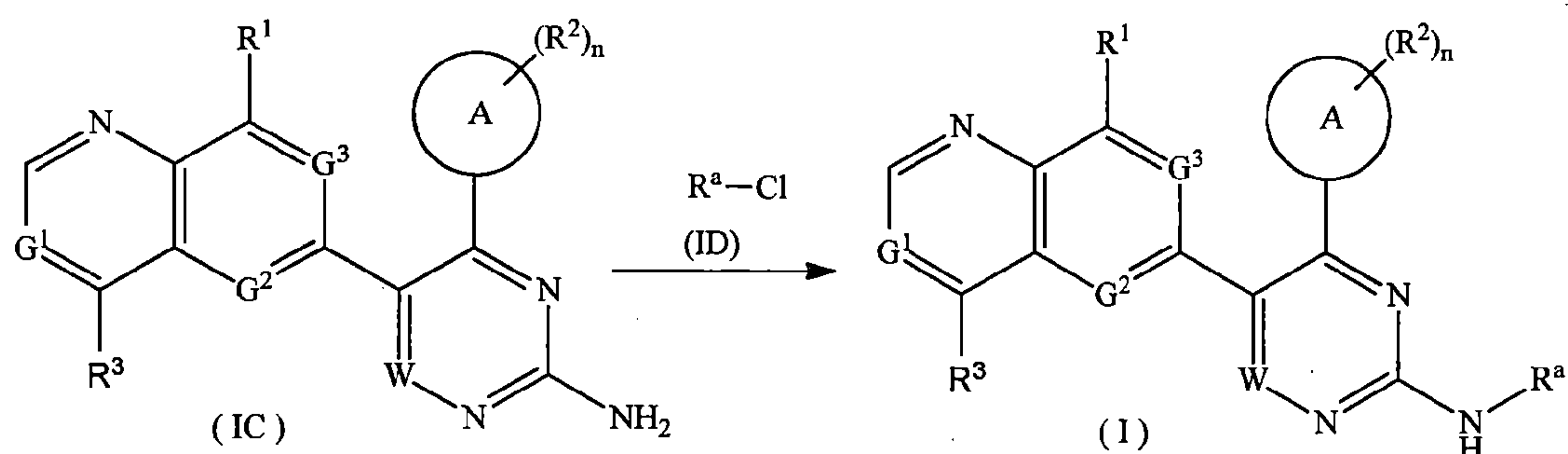
X 為鹵素；



R^a 選自烷基、鹵烷基、氬代烷基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

環 A、W、 G^1 至 G^3 、 R^1 至 R^3 和 n 如申請專利範圍第1項中所定義。

【第18項】一種製備申請專利範圍第1項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



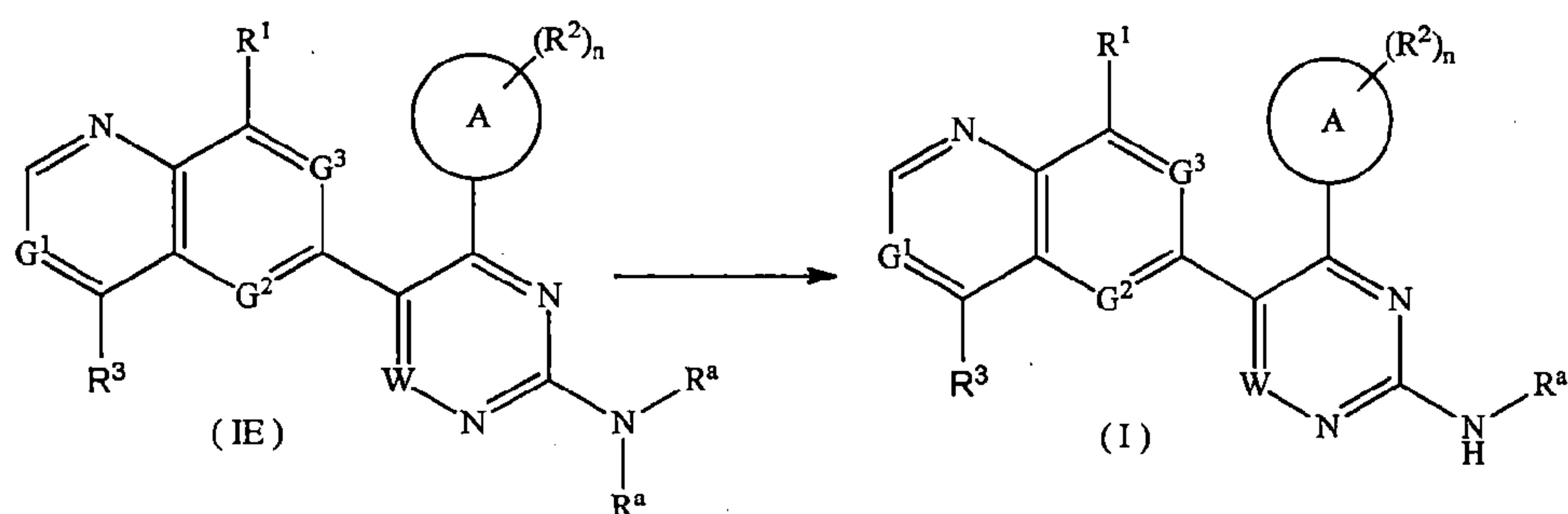
通式(IC)化合物和通式(ID)化合物發生反應，得到通式(I)化合物，

其中：

R^a 為 $-C(O)R^5$ ；

環 A、W、 G^1 至 G^3 、 R^1 至 R^3 、 R^5 和 n 如申請專利範圍第1項中所定義。

【第19項】一種製備申請專利範圍第1項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



通式(IE)化合物脫去一個 R^a ，得到通式(I)化合物，

其中：

R^a 為 $-C(O)R^5$ ； R^5 選自烷基和環烷基；

環 A、W、 G^1 至 G^3 、 R^1 至 R^3 和 n 如申請專利範圍第1項中所定義。

【第20項】一種醫藥組成物，該醫藥組成物含有治療有效量的根據申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式或其可藥用的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【第21項】一種申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽或申請專利範圍第 20 項所述的醫藥組成物的用途，其用在製備用於治療藉由對 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體抑制而改善的病況或病症的藥物。

【第22項】一種申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、或其混合物形式、或其可藥用的鹽或申請專利範圍第 20 項所述的醫藥組成物的用途，其用在製備用於抑制 A_{2a} 受體和/或 A_{2b} 受體的藥物。

【第23項】如申請專利範圍第 21 項所述的用途，其中該病況或病症選自癌症、抑鬱、認知功能病症、神經退行性病症、注意力相關病症、錐體外症候群、異常運動障礙、肝硬化、肝纖維化、脂肪肝、皮膚纖維化、睡眠障礙、中風、腦損傷、神經炎症和成癮行為。

【第24項】如申請專利範圍第 23 項所述的用途，其中該病況或病症為癌症。

【第25項】如申請專利範圍第 23 項所述的用途，其中該癌症選自黑色素瘤、腦瘤、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、結腸直腸癌、肺癌、腎癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮膚癌、神經母細胞瘤、肉瘤、骨軟骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原細胞瘤、睪丸腫瘤、子宮癌、頭頸腫瘤、多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤、真性紅細

胞增多症、白血病、甲狀腺腫瘤、輸尿管腫瘤、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、絨毛膜上皮癌和兒科腫瘤。

【第26項】 如申請專利範圍第 25 項所述的用途，其中該癌症為肺癌。