

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D409/04

C07D417/04 C07D417/14

A61K 31/506 A61P 35/00



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01807419.7

[43] 公开日 2003年5月28日

[11] 公开号 CN 1420884A

[22] 申请日 2001.3.28 [21] 申请号 01807419.7

[30] 优先权

[32] 2000. 3.29 [33] GB [31] 0007636.4

[32] 2000. 6.20 [33] GB [31] 0015117.5

[86] 国际申请 PCT/GB01/01423 2001.3.28

[87] 国际公布 WO01/72745 英 2001.10.4

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.28

[71] 申请人 西克拉塞尔有限公司

地址 英国伦敦

[72] 发明人 彼得·M·费希尔 王淑东

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 黄益芬 巫肖南

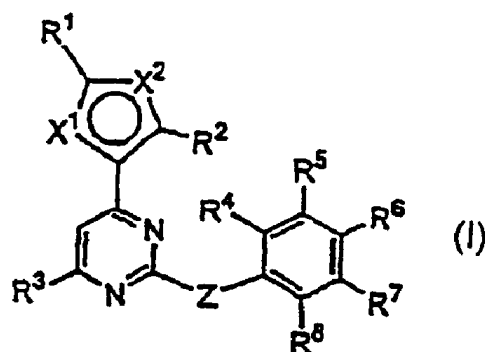
权利要求书 11 页 说明书 46 页 附图 14 页

[54] 发明名称 2-取代的4-杂芳基-嘧啶及它们  
在治疗增殖性疾病中的用途

[57] 摘要

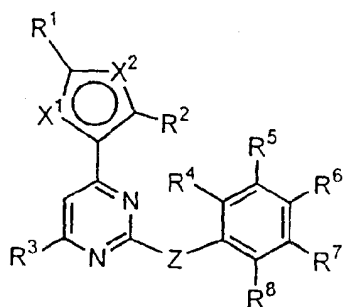
本发明涉及2-取代的4-杂芳基-嘧啶(图1), 其中: X<sup>1</sup>是CH和X<sup>2</sup>是S; 或X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>之一是S, 而X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>之另一是N; Z是NH, NHCO, NH-SO<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 或CH=CH; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 和R<sup>3</sup>各自是H, 烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环基, 卤素, NO<sub>2</sub>, CN, OH, 烷氧基, 芳氧基, NH<sub>2</sub>, NH-R', N-(R')(R''), NH-COR', NH-芳基, N-(芳基)<sub>2</sub>, COOH, COO-R', COO-芳基, CONH<sub>2</sub>, CONH-R', CON-(R')(R''), CONH-芳基, CON-(芳基)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CO-R', 或CO-芳基, 其中烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环基和NH-芳基基团可以进一步被一个或多个选自卤素, NO<sub>2</sub>, CN, OH, O-甲基, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>和CF<sub>3</sub>的基团取代; 当X<sup>1</sup>或X<sup>2</sup>都是S时, R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>中至少一个不是H; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, 和R<sup>8</sup>各自是H, 取代或不取代的低级烷基, 卤代基, NO<sub>2</sub>, CN, OH, 取代或不取代的低级烷氧基, NH<sub>2</sub>, NH-R', 烷基-芳基, 烷

基-杂芳基, NH(C=NH)NH<sub>2</sub>, N(R')<sub>3</sub><sup>+</sup>, N-(R')(R''), COOH, COO-R', CONH<sub>2</sub>, CONH-R', CON-(R')(R''), SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>或(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR'' 其中n是0, 1, 2或3, m是1, 2或3; 还涉及它们的制备, 含有它们的药物组合物, 以及它们作为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)抑制剂的用途, 并因此也涉及它们在治疗增殖性疾病例如癌症, 白血病, 牛皮癣等中的用途。



1. 通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐：

5



10

其中：

I

$X^1$  是 CH 和  $X^2$  是 S；或

$X^1$  和  $X^2$  之一是 S，而  $X^1$  和  $X^2$  之另一是 N；

Z 是 NH, NHCO, NHSO<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 或 CH=CH；

15  $R^1$ ,  $R^2$ , 和  $R^3$  各自是 H, 烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环基, 卤素, NO<sub>2</sub>, CN, OH, 烷氧基, 芳氧基, NH<sub>2</sub>, NH-R', N-(R') (R''), NH-COR', NH-芳基, N-(芳基)<sub>2</sub>, COOH, COO-R', COO-芳基, CONH<sub>2</sub>, CONH-R', CON-(R') (R''), CONH-芳基, CON-(芳基)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CO-R', 或 CO-芳基, 其中烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环基和 NH-芳基基团可以进一步被一个或多个选自卤素, NO<sub>2</sub>, CN, OH, O-甲基, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub> 和 CF<sub>3</sub> 的基团取代；当  $X^1$  或  $X^2$  都是 S 时,  $R^1$  和  $R^2$  中至少一个不是 H；

20  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , 和  $R^8$  各自是 H, 取代或不取代的低级烷基, 卤代基, NO<sub>2</sub>, CN, OH, 取代或不取代的低级烷氧基, NH<sub>2</sub>, NH-R', 烷基-芳基, 烷基-杂芳基, NH(C=NH)NH<sub>2</sub>, N(R')<sub>3</sub><sup>+</sup>, N-(R') (R''), COOH, COO-R', CONH<sub>2</sub>, CONH-R', CON-(R') (R''), SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR' R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR'' 其中 n 是 0, 1, 2 或 3, m 是 1, 2 或 3；

其中 R', R'' 和 R''' 各自是烷基基团, 它们可以相同或不同。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中：

-  $X^1$  和  $X^2$  分别是 S 和 N, 或者分别是 CH 和 S；

30 -  $R^1$ ,  $R^2$  和  $R^3$  各自是选自 H, 烷基, 芳基, 芳烷基, 卤代基, NO<sub>2</sub>, CN, OH, 烷氧基, 芳氧基, NH<sub>2</sub>, NHCOR', NHCOR', NH-芳基, NH-R', N-

(R') (R''), COOH, COO-R', CONH<sub>2</sub>, CONH-R', CON-(R') (R''), SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, 和 CO-R' 其中烷基, 芳基, NH-芳基和芳烷基基团可以进一步被一个或多个选自卤代基, NO<sub>2</sub>, CN, OH, O-甲基, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub> 和 CF<sub>3</sub> 取代;

5 -Z 是选自 N, NHSO<sub>2</sub> 和 NHCH<sub>2</sub>;

-R<sup>4</sup>-R<sup>8</sup> 是各自选自 H, OH, 卤代基, 硝基, 氨基, 烷氧基, 氨基甲酰基, 氨磺酰基, C<sub>1-4</sub> 烷基, 取代的 C<sub>1-4</sub> 烷基, COOH, COOR', CN, CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR' R'', 烷基-芳基, 烷基-杂芳基, NH(C=NH)NH<sub>2</sub>, N(R')<sub>3</sub><sup>+</sup>, N(R') (R'') 和 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR'' '。

10 3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 分别是 S 和 N。

4. 前面任一权利要求的化合物, 其中 Z 是 NH, R<sup>3</sup> 是 H。

5. 前面任一权利要求的化合物, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自是一个或多个以下基团: 卤代基, C<sub>1-4</sub> 烷基, H, aryl, 杂环基或 NH(R')。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 两者均是氯或甲基。

15 7. 前面任一权利要求的化合物, 其中 R<sup>3</sup> 是选自 H, 芳基, 取代的芳基, 卤素, C<sub>1-4</sub> 烷氧基和 OH。

8. 前面任一权利要求的化合物, 其中 R<sup>4</sup>-R<sup>8</sup> 各自选自 F, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OMe, COOH, COOR', CN, H, C<sub>1-4</sub> 烷基, C<sub>1-4</sub> 烷氧基, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, NH(C=NH)NH<sub>2</sub>, 和 O<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>,

20 CH<sub>2</sub>-杂芳基, NMe<sub>3</sub><sup>+</sup>, NMe<sub>2</sub>。

9. 前面任一权利要求的一种化合物, 选自:

(a) 2-[N-(苯基)]-4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)嘧啶胺, 其中苯基是在 2-, 3- 或 4-位上被至少一个以下基团取代的: Me, F, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OMe, CN, COOH, CH<sub>2</sub>OH, COOMe, COOEt, NH(C=NH)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, 25 CH<sub>2</sub>-吡啶基, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, NMe<sub>3</sub><sup>+</sup> 和 NMe<sub>2</sub>;

(b) 2-[N-(苯基)]-4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)嘧啶胺, 其中苯基在 2-, 3-, 或 4-位被至少一个 F, NO<sub>2</sub>, OH, Cl, 或 OMe 取代;

(c) 2-[N-(苯基)]-4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)嘧啶胺, 其中苯基在 2-, 3-, 或 4-位被至少一个 F, NO<sub>2</sub>, OH, Cl, 或 OMe 取代; 和

30 (d) 2-[N-(苯基)]-4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)嘧啶胺, 其中苯基在 2-, 3- 或 4-位被至少一个 F, OH, I, NO<sub>2</sub>, Cl, COOR', Br, OMe 或 CF<sub>3</sub> 取代。。

10. 权利要求9的化合物，其中：

-对于基团(a)，该苯基在2-, 3- 或 4-的任一位置上是被 F, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OMe, CN, CH<sub>2</sub>OH, COOH, COOMe, COOEt, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe 或 CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe 单取代，或者是被 2,4-二氟，3,5-二氟，3,4-二氟，2,4-二氟，3,5-二氟，3,4-二氟，4-羟基-2-硝基，4-羟基-3-硝基，6-氟-3-羧基，4-氟-3-羧基，6-氟-2-羧基，2-氟-4-碘代，2-羟基-4-甲氧基，3-氟-4-碘代，3-氟-4-羟基，3-氟-4-甲基，3-氟-4-甲氧基，4-氟-3-硝基，6-氟-3-甲氧基羰基，3-氟-4-甲氧基羰基，3-氟-4-乙氧基羰基，2-羟基-4-甲氧基，2-氟-5-甲氧基羰基，4-氟-3-甲氧基羰基，6-氟-3-(CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)，3-氟-4-(CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)，4-氟-3-三氟甲基，或 3-(CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)-4-氟代基二取代。

- 对于基团(b)，该苯基在2-, 3- 或 4-的任一位置上是被氟或硝基单取代的。

- 对于基团(c)，该苯基在2-, 3- 或 4-的任一位置上是被氟单取代的。

- 对于基团(d)，该苯基在2-, 3- 或 4-的任一位置上是被氟，溴，碘，氯，OH，硝基，CF<sub>3</sub> 或 OMe 单取代的，或者是被 4-羟基-3-硝基，3-氟-4-乙氧基羰基，3, 4-二氟，2, 4-二氟，4-氟-3-三氟甲基或 4-氟-3-硝基二取代的。

11. 权利要求9的化合物，其中基团(a)的苯基是被 Br, I 或 CF<sub>3</sub> 单取代的。

12. 权利要求1的化合物，选自：

4-(2,5-二氟-噻吩-3-基)-2-苯基-嘧啶，  
 (2-氟-苯基)-[4-(2,5-二氟-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
 (4-氟-苯基)-[4-(2,5-二氟-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
 (3-氟-苯基)-[4-(2,5-二氟-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
 (2-氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
 (4-氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
 (3-氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
 [4-(2,5-二氟-噻吩-3-基)嘧啶-2-基]-(2-硝基-苯基)-胺，  
 [4-(2,5-二氟-噻吩-3-基)嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺，  
 [4-(2,5-二氟-噻吩-3-基)嘧啶-2-基]-(4-硝基-苯基)-胺，  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-硝基-苯基)-胺，  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺，  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-硝基-苯基)-胺，  
 (4-氟-苯基)-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺，

(2-氯-苯基)-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(3-氯-苯基)-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-氟-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,  
(2,4-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-噻啶-2-基]-胺,  
(3,5-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-噻啶-2-基]-胺,  
(3,5-二氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-噻啶-2-基]-胺,  
(2,4-二氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-噻啶-2-基]-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-三氟甲基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-三氟甲基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺,  
(2-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(3-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(4-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-碘-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-碘-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-碘-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-基-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-苯基)-胺,  
(3,4-三氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-甲氧基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-甲氧基-苯基)-胺,  
3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
N-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-3-硝基-苯磺酰胺,  
4-氯-N-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]苯磺酰胺,  
N-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-3-硝基-苯磺酰胺,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-2-硝基-苯酚,  
N-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-4-硝基-苯磺酰胺,  
N-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-苯-1,1,3-二胺,

4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苄腈,  
3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苄腈,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸甲酯,  
(3-氯-4-甲基-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(3-氯-4-甲氧基-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸,  
[4-溴-6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-苯基-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-苯基-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
(3,4-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
4-[4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-苯基-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,  
(4-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,  
(4-氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-胺,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-2-硝基-苯酚,  
(4-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-吡啶-3-基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-(3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,  
4-[6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-2-(4-氟-苯基氨基)-嘧啶-4-基]-2,6-二甲氧基-苯酚,  
4-[6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-2-(4-氟-苯基氨基)-嘧啶-4-基]-苯酚,  
[4-(4-甲基-2-吡啶-3-基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
(4-碘-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
4-[2-氨基-6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-4-基]-2,6-二甲氧基-苯酚,  
4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-2-硝基-苯酚,  
2-氯-4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸乙酯,  
[4-(2-乙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,  
[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,

3-[4-(2-乙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚，  
2-氯-4-[4-(2-乙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸乙酯，  
4-氯-3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸-2-甲氧基-乙酯，  
2-氯-4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸-2-甲氧基-乙酯，  
4-氯-3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸，  
2-氯-5-[3-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-苯基氨基]-苯甲酸，  
[4-(2-烯丙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺，  
(3-溴-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
[4-(2-烯丙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺，  
3-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚，  
(4-溴-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
(4-氯-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
(3-甲氧基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺，  
[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-三氟甲基-苯基)-胺，  
[4-(2-烯丙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺，  
2-氯-5-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸 乙酯，  
3-氯-2-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸乙酯，  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺，  
2-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-5-甲氧基-苯酚，  
(3-氯-4-碘-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
2-氯-4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚，  
5-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-2-氟-苯甲酸-2-甲氧基-乙酯，  
2-氯-5-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸甲酯，  
4-氯-3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸甲酯，  
2-氯-4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸甲酯，  
(3-碘-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
(3-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，

(3,4-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 (2,4-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 (3,5-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 (4-氟-3-三氟甲基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 (3-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 (4-甲氧基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 (4-氟-3-硝基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 4-{4-[2-(4-硝基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-嘧啶-2-基氨基}-苯酚,  
 N-{5-[2-(4-羟基-苯基氨基)-嘧啶-4-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-乙酰胺,  
 (4-氟-苯基)-{4-[2-(4-硝基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-嘧啶-2-基}-胺,  
 4-[4-(2-氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
 N-{3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-胍,  
 {3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-甲醇,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-吡啶-4-基甲基-苯基)-胺,  
 [3-(2-二乙基氨基-乙氧基甲基)-苯基]-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,

N,N-二甲基-N'-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-苯-1,4-二胺, 和  
 {4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-三甲基-铵。

13. 前面任一权利要求的化合物, 选自:

- (4-氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 (3-氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 [4-(2,5-二氟-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
 5 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-硝基-苯基)-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-氟-苯基)-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,  
 (2,4-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 10 (3,5-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺,  
 (3-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,



(4-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-碘-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-苯基)-胺,  
(3,4-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-甲氧基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-甲氧基-苯基)-胺,  
3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-2-硝基-苯酚,  
N-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-苯-1,3-二胺,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苄腈,  
3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苄腈,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸甲酯,  
(3-氯-4-甲基-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(3-氯-4-甲氧基-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸,  
[4-溴-6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
4-[4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
(4-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
(4-碘-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-2-硝基-苯酚,  
2-氯-4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸乙酯,  
[4-(2-乙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,  
[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
[4-(2-烯丙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,  
(3-溴-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
[4-(2-烯丙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
3-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
(4-溴-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,

(4-氯-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (3-甲氧基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 [4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺,  
 [4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-(3-三氟甲基-苯基)-胺,  
 5-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-2-氟-苯甲酸-2-甲氧基-乙酯,  
 2-氯-5-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯甲酸甲酯,  
 (3,5-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (4-氯-3-三氟甲基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (3-氯-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (4-甲氧基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 2-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-5-甲氧基-苯酚,  
 (3-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (3,4-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 N-{3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯基}-胍,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-(4-吡啶-4-基甲基-苯基)-胺,  
 N,N-二甲基-N'-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-苯-1,4-二胺,  
 {4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯基}-三甲基-铵。

14. 权利要求 13 的化合物, 选自:

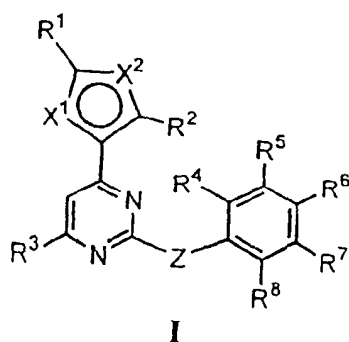
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺,  
 (4-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯酚,  
 5 (4-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺。

15. 权利要求 12 的化合物, 选自:

(2-氯-苯基)-[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (4-氯-苯基)-[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (3-氯-苯基)-[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 10 (2-氯-苯基)-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (3,5-二氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (2,4-二氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-(3-三氟甲基-苯基)-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-(2-三氟甲基-苯基)-胺,

- [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-(2-碘-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-(4-碘-苯基)-胺,  
N-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-3-硝基-苯磺酰胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-苯基-咪啉-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
5 (3,4-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
(4-氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-咪啉-2-基]-胺,  
4-[6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-2-(4-氟-苯基氨基)-咪啉-4-基]-2,6-二甲氧基-苯酚,  
4-[6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-2-(4-氟-苯基氨基)-咪啉-4-基]-苯酚,  
10 2-氟-5-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯甲酸乙酯,  
3-氟-2-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯甲酸乙酯,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺,  
(3-氟-4-碘-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
4-氟-3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯甲酸甲酯,  
15 (3-碘-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
(2,4-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺。  
16. 权利要求 15 的化合物, 它是[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-(4-碘-苯基)-胺。  
17. 药物组合物, 含有权利要求 1 至 12 的任一项的化合物或其药用可  
20 接受的盐与药用可接受的赋型剂。  
18. 权利要求 17 的药物组合物, 还含一种或多种抗癌剂。  
19. 权利要求 1-16 的任一项中所定义的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐在治疗增殖性疾病中的用途。  
20. 权利要求 19 的用途, 其中增殖性疾病是癌症或白血病。  
25 21. 权利要求 19 或 20 的用途, 其中所述的一种或多种化合物是按足以抑制至少一种 CDK 酶的量施用。  
22. 权利要求 21 的用途, 其中 CDK 酶是 CDK2 和/或 CDK4。  
23. 下式的一种或多种化合物的用途或其药学上可接受的盐在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途,

5



其中:

$X^1$  是 CH 和  $X^2$  是 S; 或

$X^1$  和  $X^2$  之一是 S, 而  $X^1$  和  $X^2$  之另一是 N;

10 Z 是 NH, NHCO, NHSO<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 或 CH=CH;

$R^1, R^2,$  和  $R^3$  各自是 H, 烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环基, 卤素, NO<sub>2</sub>, CN, OH, 烷氧基, 芳氧基, NH<sub>2</sub>, NH-R', N-(R')(R''), NH-芳基, N-(芳基)<sub>2</sub>, COOH, COO-R', COO-芳基, CONH<sub>2</sub>, CONH-R', CON-(R')(R''), CONH-芳基, CON-(芳基)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CO-R', 或 CO-芳基, 其中烷基, 芳基, 芳  
15 烷基和杂环基团可以进一步被一个或多个选自卤素, NO<sub>2</sub>, CN, OH, O-甲基, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub> 和 CF<sub>3</sub> 的基团取代;

$R^4, R^5, R^6, R^7,$  和  $R^8$  各自是 H, 取代或不取代的低级烷基, 卤素, NO<sub>2</sub>, CN, OH, 取代或不取代的烷氧基, NH<sub>2</sub>, NH-R', N-(R')(R''), COOH, COO-R', CONH<sub>2</sub>, CONH-R', CON-(R')(R''), SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 或 CF<sub>3</sub>, 但除了当  $R^5,$   
20  $R^6$  和  $R^7$  都是甲氧基以及  $R^4$  和  $R^8$  都是氢之外或者当  $R^6$  和  $R^7$  都是甲氧基以及  $R^4, R^5$  和  $R^8$  都是氢之外;

其中 R' 和 R'' 各自是烷基, 它们可以相同或不同。

24. 权利要求 23 的用途, 其中该化合物是权利要求 2-12 的任一项中所定义的。

25 25. 权利要求 19-24 的任一项的用途, 其中所述的化合物是与一种或多种其它抗癌化合物联合施用的。

## 2-取代的 4-杂芳基-嘧啶及它们在治疗增殖性疾病中的用途

### 5 发明领域

本发明涉及 2-取代的 4-杂芳基-嘧啶，它们的制备，含有它们的药物组合物，及它们在治疗如癌症、白血病、牛皮癣等的增殖性疾病中的用途

### 背景技术

10 某些具有抗哮喘性能的 4,5,6-取代的-N-(取代的苯基)-2-嘧啶被公开在 EP-A-233,461。某些具有抗增殖性能和抑制蛋白激酶 C 的，结合表皮生长因子结合的 4-杂芳基-N-(3-取代的苯基)-2-吡啶胺、结合表皮生长因子受体的酪氨酸蛋白激酶(EGF-R-TPK)、以及 CDK1/细胞周期蛋白 B 已被公开在 WO95/09847，其中杂芳基的例子均是吡啶基的吲哚基。

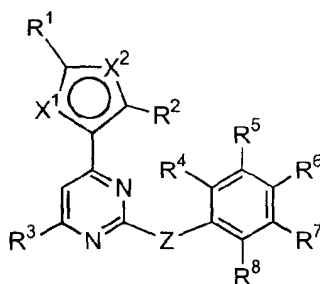
15 Paul, R.等人在 J. Med. Chem. (1993) Vol. 36, p2716-2725 中还公开了一类具有抗炎活性的苯基氨基嘧啶。这些化合物包括在嘧啶环的 4-位上有单取代的 2-噻吩基团和在这位置上的二甲基-3-咪喃基团。

本发明的目的是要提供另一类 N-苯基-2-嘧啶抗增殖性化合物。人们出于意料地发现，本发明化合物原来并不是蛋白激酶 C 抑制剂。正如下面  
20 所讨论的，它们的活性可以由它们能抑制细胞系的细胞增殖和/或抑制细胞周期蛋白依赖性激酶来证实。在统篇说明书中“噻吩基(thienyl)”与“噻吩(thiophene)”是互换使用的。

### 发明概述

本发明第一方面是涉及通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐：

25



I

其中:

$X^1$  是 CH 和  $X^2$  是 S; 或

5  $X^1$  和  $X^2$  之一是 S, 而  $X^1$  和  $X^2$  之另一是 N;

Z 是 NH, NHCO, NHSO<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 或 CH=CH;

$R^1, R^2$ , 和  $R^3$  各自是 H, 烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环基, 卤素, NO<sub>2</sub>, CN, OH, 烷氧基, 芳氧基, NH<sub>2</sub>, NH-R', N-(R')(R''), NH-COR', NH-芳基, N-(芳基)<sub>2</sub>, COOH, COO-R', COO-芳基, CONH<sub>2</sub>, CONH-R', CON-

10 (R')(R''), CONH-芳基, CON-(芳基)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CO-R', 或 CO-芳基, 其中烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环基和 NH-芳基基团可以进一步被一个或多个选自卤素, NO<sub>2</sub>, CN, OH, O-甲基, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub> 和 CF<sub>3</sub> 的基团取代; 当  $X^1$  或  $X^2$  是 S 时, 基团  $R^1$  和  $R^2$  中至少一个不是 H。

$R^4, R^5, R^6, R^7$ , 和  $R^8$  各自是 H, 取代或不取代的低级烷基, 卤素, NO<sub>2</sub>, CN, OH, 取代或不取代的烷氧基, NH<sub>2</sub>, NH-R', 烷基-芳基, 烷基-杂芳基, NH(C=NH)NH<sub>2</sub>, N(R')<sub>3</sub><sup>+</sup>, N-(R')(R''), COOH, COO-R', CONH<sub>2</sub>, CONH-R', CON-(R')(R''), SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR'' 其中 n 是 0, 1, 2 或 3, m 是 1, 2 或 3;

20 其中 R', R'' 和 R''' 各自是烷基基团, 它们可以相同或不同。

### 优选实施方案的描述

本说明书中所用的“烷基”一词是包括具有 1-8 碳原子的直链和支链的烷基, 例如, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 己基等, 而“低级烷基”一词是类似地用于具有 1-4 碳原子的基团。

25

“芳基”是包括具有 6-10 碳原子的基团, 例如, 苯基、萘基等。

“芳烷基”是上面所述的烷基和芳基的结合。

式 I 的优选化合物是那些带有单取代或二取代的 5 元杂环基, 该杂环基通过一个环碳原子连接到嘧啶环上并且该杂环基选自: 噻唑-3-基 噻唑-5-基和噻吩-3-基, 优选噻吩-3-基或噻唑-5-基, 最优选该杂环基是噻唑-5-基。

- 5 优选的是,  $R^1, R^2$  和  $R^3$  各自选自 H, 烷基, 芳基, 芳烷基, 卤素,  $NO_2$ , CN, OH, 烷氧基, 芳氧基,  $NH_2$ ,  $NHCOR'$ , NH-芳基,  $NH-R'$ ,  $N-(R')(R'')$ ,  $COOH$ ,  $COO-R'$ ,  $CONH_2$ ,  $CONH-R'$ ,  $CON-(R')(R'')$ ,  $SO_3H$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $CF_3$ , 和  $CO-R'$ , 其中烷基, 芳基, NH-芳基和芳烷基基团可以进一步被一个或多个选自卤素,  $NO_2$ , CN, OH, O-甲基,  $NH_2$ ,  $COOH$ ,  $CONH_2$  和  $CF_3$  的基团
- 10 取代;

更优选的是,  $R^1$  和  $R^2$  各自是卤素,  $C_{1-4}$  烷基, H, 芳基, 杂环基, 或  $NH(R')$ 。甚至更优选  $R^1$  和  $R^2$  都是氯或都是甲基。

$R^3$  优选是选自 H, 芳基, 取代的芳基, 卤代,  $C_{1-4}$  烷氧基和 OH, 更优选的是  $R^3$  是 H 或甲基, 最优选是 H。

- 15 基团 Z 优选是 NH,  $NHSO_2$  或  $NHCH_2$ , 更优选 NH 或  $NHSO_2$ , 最优选 NH。

- 苯基取代基  $R^4-R^8$  优选是选自 H, OH, 卤素, 硝基, 氨基, 烷氧基, 氨基甲酰基, 氨基磺酰基,  $C_{1-4}$  烷基, 取代的  $C_{1-4}$  烷基,  $COOH$ ,  $COOR'$ , CN,  $CF_3$ ,  $(CH_2)_nO(CH_2)_mNR'R''$ , 烷基-芳基, 烷基-杂芳基,  $NH(C=NH)NH_2$ ,  $N(R')_3^+$ ,  $N(R')(R'')$  和  $(CH_2)_nCO_2(CH_2)_mOR''$ 。
- 20

甚至更优选的是,  $R^4-R^8$  各自选自 F,  $NH_2$ ,  $NO_2$ , OH, Cl, Br, I,  $CF_3$ , OMe,  $COOH$ ,  $COOR'$ , CN, H,  $C_{1-4}$  烷基,  $C_{1-4}$  烷氧基,  $CH_2CO_2CH_2CH_2OMe$ ,  $NH(C=NH)NH_2$ , 和  $O_2CH_2CH_2OMe$ ,  $CH_2OCH_2CH_2NEt_2$ ,  $CH_2$ -杂芳基,  $NMe_3^+$ ,  $NMe_2$ 。

- 25  $R'$ ,  $R''$ , 和  $R'''$  各自优选的是甲基或乙基。

- 特别优选的上述这些优选的组合是包括: 其中的杂环是噻吩-3-基或噻唑-5-基, 后者是最优选的, Z 是 NH,  $R^3$  是 H, 和剩余的基团是选自上述的这些优选的基团。特别优选的情况是当  $R^1$  和  $R^2$  各自是一个或多个卤素或  $C_{1-4}$  烷基, 尤其是当  $R^1$  和  $R^2$  都是氯或甲基时以及当  $R^4-R^8$  各自是选自 F,  $NH_2$ ,  $NO_2$ , OH, Cl, Br, I,  $CF_3$  和 OMe 时。
- 30

在本发明特别优选的实施方案中,  $X^1$  和  $X^2$  分别是 S 和 N。

在另一个特别优选的实施方案中，Z是NH，R<sup>3</sup>是H。

因此，特别优选的实施方案包括：

(a) 2-[N-(苯基)]-4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)嘧啶胺，其中该苯基是被至少一个选自 Me, F, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OMe, CN, COOH, CH<sub>2</sub>OH, COOMe, COOEt, NH(C=NH)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>-pyridyl, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, NMe<sub>3</sub><sup>+</sup> 和 NMe<sub>2</sub> 的基团 2-, 3-或 4-取代的；

(b) 2-[N-(苯基)]-4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)嘧啶胺，其中该苯基是被 F, NO<sub>2</sub>, OH, Cl, 或 OMe 的至少一个基团 2-, 3- 或 4-取代的；

(c) 2-[N-(苯基)]-4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)嘧啶胺，其中该苯基是被 F, NO<sub>2</sub>, OH, Cl, 或 OMe 的至少一个基团 2-, 3-或 4-取代的；和

(d) 2-[N-(苯基)]-4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)嘧啶胺，其中该苯基是被 F, OH, I, NO<sub>2</sub>, Cl, COOR', Br, OMe 或 CF<sub>3</sub> 的至少一个基团 2-, 3-或 4-取代的。

在(a) - (d)的这些基团中,下列的苯基取代基是优选的：

-对于基团(a),该苯基在 2-, 3- 或 4-的任一位置上是被 F, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OMe, CN, CH<sub>2</sub>OH, COOH, COOMe, COOEt, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe 或 CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe 单取代，或者是被 2,4-二氟，3,5-二氟，3,4-二氟，2,4-二氯，3,5-二氯，3,4-二氯，4-羟基-2-硝基，4-羟基-3-硝基，6-氯-3-羧基，4-氯-3-羧基，6-氯-2-羧基，2-氟-4-碘代，2-羟基-4-甲氧基，3-氯-4-碘代，3-氯 4-羟基，3-氯-4-甲基，3-氯-4-甲氧基，4-氟-3-硝基，6-氯-3-甲氧基羰基，3-氯-4-甲氧基羰基，3-氯-4-乙氧基羰基，2-羟基-4-甲氧基，2-氯-5-甲氧基羰基，4-氯-3-甲氧基羰基，6-氯-3-(CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)，3-氯-4-(CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)，4-氯-3-三氟甲基，或 3-(CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe)-4-氟代基二取代的。

- 对于基团(b)，该苯基在 2-, 3- 或 4-的任一位置上是被氯或硝基单取代的。

- 对于基团(c)，该苯基在 2-, 3- 或 4-的任一位置上是被氯单取代的。

- 对于基团(d)，该苯基在 2-, 3- 或 4-的任一位置上是被氯，溴，碘，氟，OH，硝基，CF<sub>3</sub> 或 OMe 单取代的，或者是被 4-羟基-3-硝基，3-氯-4-乙氧基羰基，3, 4-二氟，2, 4-二氟，4-氯-3-三氟甲基或 4-氯-3-硝基二取代的。

甚至更优选的是，对于基团(a)的苯基是被 Br, I 或 CF<sub>3</sub> 单取代的。

本发明最优选的化合物是选自以下这些化合物：



4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-2-苯基-嘧啶,  
(2-氯-苯基)-[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(4-氯-苯基)-[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(3-氯-苯基)-[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(2-氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(4-氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(3-氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-(2-硝基-苯基)-胺,  
[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-(4-硝基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-硝基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-硝基-苯基)-胺,  
(4-氯-苯基)-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(2-氯-苯基)-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(3-氯-苯基)-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-氟-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,  
(2,4-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(3,5-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(3,5-二氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(2,4-二氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-三氟甲基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-三氟甲基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺,  
(2-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(3-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(4-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-碘-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-碘-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-碘-苯基)-胺,

[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-吡啶-2-基-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-苯基)-胺,  
(3,4-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-甲氧基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-甲氧基-苯基)-胺,  
3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
N-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-3-硝基-苯磺酰胺,  
4-氟-N-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-苯磺酰胺,  
N-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-4-氟-苯磺酰胺,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-2-硝基-苯酚,  
N-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-4-硝基-苯磺酰胺,  
N-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-苯-1,3-二胺,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苄腈,  
3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苄腈,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸甲酯,  
(3-氟-4-甲基-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(3-氟-4-甲氧基-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸,  
[4-溴-6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-苯基-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-苯基-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
(3,4-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
4-[4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-苯基-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,  
(4-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,  
(4-氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-胺,

4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-2-硝基-苯酚,

(4-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-吡啶-3-基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,

[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-(3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,

4-[6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-2-(4-氟-苯基氨基)-嘧啶-4-基]-2,6-二甲氧基-苯酚,

4-[6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-2-(4-氟-苯基氨基)-嘧啶-4-基]-苯酚,

[4-(4-甲基-2-吡啶-3-基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,

(4-碘-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,

4-[2-氨基-6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-4-基]-2,6-二甲氧基-苯酚,

4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-2-硝基-苯酚,

2-氯-4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸 乙酯,

[4-(2-乙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,

[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,

3-[4-(2-乙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,

2-氯-4-[4-(2-乙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸乙酯,

4-氯-3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸-2-甲氧基-乙酯,

2-氯-4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯,

4-氯-3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸,

2-氯-5-[3-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-苯基氨基]-苯甲酸,

[4-(2-烯丙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,

(3-溴-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,

[4-(2-烯丙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,

3-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,

(4-溴-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,

(4-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,

(3-甲氧基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,

[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺,

[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-(3-三氟甲基-苯基)-胺,  
 [4-(2-烯丙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
 2-氯-5-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯甲酸 乙酯,  
 3-氯-2-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯甲酸乙酯,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺,  
 2-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-5-甲氧基-苯酚,  
 (3-氯-4-碘-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 2-氯-4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯酚,  
 5-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-2-氟-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯,  
 2-氯-5-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯甲酸甲酯,  
 4-氯-3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯甲酸甲酯,  
 2-氯-4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯甲酸甲乙酯,  
 (3-碘-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (3-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (3,4-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (2,4-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (3,5-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (4-氯-3-三氟甲基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (3-氯-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (4-甲氧基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 (4-氟-3-硝基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,  
 4-{4-[2-(4-硝基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-咪啉-2-基氨基}-苯酚,  
 N-{5-[2-(4-羟基-苯基氨基)-咪啉-4-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-乙酰胺,  
 (4-氟-苯基)-{4-[2-(4-硝基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-咪啉-2-基}-胺,  
 4-[4-(2-氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯酚,  
 N-{3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯基}-胍,  
 {3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基氨基]-苯基}-甲醇,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-(4-吡啶-4-基-甲基-苯基)-胺,  
 [3-(2-二乙基氨基-乙氧基甲基)-苯基]-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪啉-2-基]-胺,

N,N-二甲基-N'-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-苯-1,4-二胺,  
 {4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-三甲基-铵,  
 上述这些化合物的结构在附图 1 中说明。

被认为是 CDK 抑制剂的特别优选的一些化合物包括以下这些化合物:

- (4-氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 (3-氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 5 [4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-硝基-苯基)-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-氟-苯基)-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,  
 10 (2,4-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 (3,5-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺,  
 (3-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 (4-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 15 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-碘-苯基)-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-氟-苯基)-胺,  
 (3,4-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-苯基)-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-甲氧基-苯基)-胺,  
 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-甲氧基-苯基)-胺,  
 3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
 4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
 4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-2-硝基-苯酚,  
 N-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-苯-1,3-二胺,  
 4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苄腈,  
 3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苄腈,  
 4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸甲酯,  
 (3-氯-4-甲基-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
 (3-氯-4-甲氧基-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,

4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸,  
[4-溴-6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
4-[4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
(4-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
(4-碘-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-2-硝基-苯酚,  
2-氯-4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸乙酯,  
[4-(2-乙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,  
[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
[4-(2-烯丙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺,  
(3-溴-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
[4-(2-烯丙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺,  
3-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚,  
(4-溴-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(4-氯-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(3-甲氧基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺,  
[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-三氟甲基-苯基)-胺,  
5-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-2-氟-苯甲酸-2-甲氧基-乙酯,  
2-氯-5-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸甲酯,  
(3,5-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(3-氯-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(4-甲氧基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
2-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-5-甲氧基-苯酚,  
(3-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
(3,4-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺,  
N-{3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-胍,  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-吡啶-4-基甲基-苯基)-胺,  
N,N-二甲基-N'-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-苯-1,4-二胺,

- {4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-三甲基-铵。  
甚至更优选的显示为 CDK 抑制剂的化合物包括下列的化合物：
- [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺，  
(4-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚，  
5 (4-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺。  
根据细胞测定证实，下列化合物显示为特别有效的抗增殖剂：
- (2-氯-苯基)-[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
(4-氯-苯基)-[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
(3-氯-苯基)-[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
10 (2-氯-苯基)-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
(3,5-二氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
(2,4-二氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-三氟甲基-苯基)-胺，  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-三氟甲基-苯基)-胺，  
15 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-碘-苯基)-胺，  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-碘-苯基)-胺，  
N-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-3-硝基-苯磺酰胺，  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-苯基-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺，  
(3,4-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
20 (4-氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-胺，  
4-[6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-2-(4-氟-苯基氨基)-嘧啶-4-基]-2,6-二甲氧基-苯酚，  
4-[6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-2-(4-氟-苯基氨基)-嘧啶-4-基]-苯酚，  
2-氯-5-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸乙酯，  
25 3-氯-2-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸乙酯，  
[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-氟-4-碘-苯基)-胺，  
(3-氟-4-碘-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
4-氟-3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸甲酯，  
(3-碘-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺，  
30 (2,4-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺。

根据细胞测定显示,以下该化合物是更有效的抗增殖剂:[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-碘-苯基)-胺。

现已研究发现式 I 化合物具有抗增殖活性,因此它们被认为能用于治疗增殖性疾病,例如癌症、白血病和其它与非细胞控制性增殖有关的疾病,例如牛皮癣和再狭窄。如前面定义中所述,本发明化合物的抗增殖效果可通过以下两种途径来验证:在体外全细胞测定中,例如用 A549、HT29、Saos-2、Hela 或 MCF-7 的任一种细胞系测定抑制细胞增殖的能力;或者在某种专门的测定中可显示 CDK 酶(如 CDK2 或 CDK4)的抑制作用。这些测定它们性能的方法在实施例 23 中作了较为详细的说明。使用这样的细胞系测定和酶测定,可以确定一种化合物是否本发明所述的抗增殖化合物。

虽然没有理论上的解释,但本发明化合物被认为是以非蛋白激酶 C (PKC) 依赖性的方式发挥它们的抗增殖作用。本发明这些化合物中有许多化合物对于与细胞系调节有关的细胞周期蛋白依赖性激酶的一些酶 (CDKs) 有抑制作用。这些 CDKs 包括 CDK2 和 CDK4 以及尤其是它们分别与细胞周期蛋白 E 和 D1 之间的相互作用。本发明的这些化合物还被确认为具有对于增殖性疾病中所含有的一些 CDK 酶是有选择性的优点。所谓“选择性”是指该化合物对其它酶(如 PKC)虽然也有某种抑制作用,但其优选的是抵抗与增殖性疾病有关的酶。

本发明化合物可抑制细胞周期中的任何步骤或阶段,例如,细胞核外膜的形成、细胞周期退出非活性阶段(G<sub>0</sub>)、G<sub>1</sub> 步态、染色体解凝聚、核外膜破损、细胞周期调控、DNA 复制的引发、DNA 复制的进程、DNA 复制的终止、中心体重复、G<sub>2</sub> 进程、有丝分裂或减数分裂功能的活化、染色体的凝聚、中心体分离、微管成核、纺锤体形成和功能的产生、与微管动力蛋白之间的相互作用、染色单体分离、有丝分裂功能的灭活、收缩环的形成、和胞质分裂功能的产生。特别是,本发明化合物可影响某些基因的功能,例如染色质的结合、复制复合体的形成、复制许可、磷酸化或其它次级修饰活性、蛋白水解、微管结合、肌动蛋白结合、浓毒性蛋白(septin)结合、微管结构中心成核活性以及与细胞周期信号途径中的组分结合。

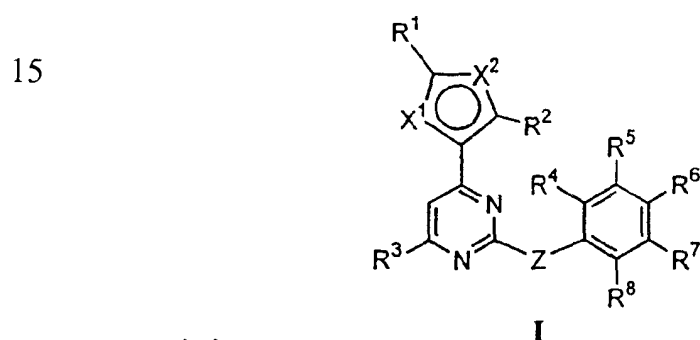
因此本发明另一优选的实施方案是涉及式 I 的一种或多种化合物在治疗增殖性疾病中的用途。优选的是,该增殖性疾病是癌症或白血病。“增殖性疾病”这是一个广义词,它包括任何一种需要控制细胞周期的疾病,例如:



心血管病如再狭窄和心脏病、自身免疫障碍如肾小球肾炎和风湿性关节炎、皮肤病如牛皮癣、抗炎性、抗真菌性、抗寄生性疾病如疟疾、气肿和脱发。在这些疾病中，本发明化合物可根据需要诱导细胞凋亡或停滞在所需的细胞内。

- 5 在一个特别优选的实施方案中，本发明涉及式I的一种或多种化合物在治疗 CDK 依赖性或非依赖性疾病中的用途。CDK 依赖性或非依赖性疾病关系到上述一种或多种 CDK 酶活性的正常水平。该疾病主要与 CDK2 和/或 CDK4 活性的非正常水平有关。CDK 敏感性疾病是这样的一种病，其 CDK 水平的失常不是主要病因，而主要是代谢失常而代谢水平低下。在这样的情况下，CDK2 和
- 10 /或 CDK4 可被认为是部分的敏感性代谢的途径，因此 CDK 抑制剂可以有治疗这些疾病的活性。这些疾病主要是癌症或白血病。

本发明第二方面涉及下式 I 的一种或多种化合物及其药学上可接受的盐在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途，



20 其中：

$X^1$  是 CH 和  $X^2$  是 S；或

$X^1$  和  $X^2$  之一是 S，而  $X^1$  和  $X^2$  之另一是 N；

Z 是 NH, NHCO, NHSO<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 或 CH=CH；

- 25  $R^1, R^2$ , 和  $R^3$  各自是 H, 烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环基, 卤素, NO<sub>2</sub>, CN, OH, 烷氧基, 芳氧基, NH<sub>2</sub>, NH-R', N-(R')(R''), NH-芳基, N-(芳基)<sub>2</sub>, COOH, COO-R', COO-芳基, CONH<sub>2</sub>, CONH-R', CON-(R')(R''), CONH-芳基, CON-(芳基)<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CO-R', 或 CO-芳基, 其中烷基, 芳基, 芳烷基和杂环基团可以进一步被一个或多个选自卤素, NO<sub>2</sub>, CN, OH, O-甲基, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub> 和 CF<sub>3</sub> 的基团取代；

- 30  $R^4, R^5, R^6, R^7$ , 和  $R^8$  各自是 H, 取代或不取代的低级烷基, 卤素, NO<sub>2</sub>, CN, OH, 取代或不取代的烷氧基, NH<sub>2</sub>, NH-R', N-(R')(R''), COOH, COO-R',

CONH<sub>2</sub>, CONH-R', CON-(R')(R''), SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 或 CF<sub>3</sub>, 但除了当 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 都是甲氧基以及 R<sup>4</sup> 和 R<sup>8</sup> 都是氢之外或者当 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 都是甲氧基以及 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 和 R<sup>8</sup> 都是氢之外;

其中 R' 和 R'' 各自是烷基, 它们可以相同或不同。

- 5 “增殖性疾病”的含义前面已经讨论, 它与本发明第一方面所用的定义相同。

本发明这一方面的优选实施方案与上述第一方面的实施方案相同。

- 10 在一个特别优选的实施方案中, 本发明的一种或多种化合物与一种或多种其它抗癌药联合施用。在此情况下, 本发明的一种或多种化合物可与一种或多种其它抗癌药依次、同时、或连续地联合施用。

这里所用的短语“药物的制备”, 除了它用在筛选抗癌药的程序中或在制备这种药的任一阶段之外还包括用式 I 化合物直接作为药物。

本发明化合物(第一和第二方面)可以盐或酯, 特别是以药学上可接受的盐或酯的形式存在。

- 15 本发明化合物的药学上可接受的盐(第一和第二方面)包括其适当的加成盐或碱式盐。合适的药用盐可见 Berge 等人在 J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977)中的综述。用以下的酸形成盐, 例如, 用强无机酸如硫酸、磷酸或盐酸等的无机酸; 用强有机羧酸如未取代或取代的(如卤代)1-4 碳原子的烷羧酸如乙酸; 用饱和或不饱和的二羧酸如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、邻苯二甲酸或均苯四甲酸; 用羟基羧酸如抗坏血酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、或柠檬酸; 用氨基酸如天冬氨酸或谷氨酸; 用苯甲酸; 或用有机磺酸如未取代或取代(例如卤代)的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基-或芳基-磺酸例如甲磺酸或对甲苯磺酸。

- 25 酯是用有机酸或用醇/氢氧化物形成的, 取决于被酯化的官能基。所用的有机酸包括羧酸, 例如未取代或取代的(如卤代)1-12 碳原子的烷羧酸如乙酸; 饱和或不饱和的二羧酸如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、邻苯二甲酸或均苯四甲酸; 羟基羧酸如抗坏血酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、或柠檬酸; 氨基酸如天冬氨酸或谷氨酸; 苯甲酸; 或者有机磺酸如未取代或取代的(例如卤代)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基-或芳基磺酸例如甲磺酸或对甲  
30 苯磺酸。合适的氢氧化物包括无机氢氧化物, 例如氢氧化钾、氢氧化钠、

氢氧化钙、氢氧化铝。醇包括 1-12 碳原子的烷醇，可以是未取代的或取代的(如卤代)。

在前面讨论的本发明的所有方面中，在适当情况下本发明包括式 I 化合物的所有的对映异构体和互变异构体。本领域技术人员会识别所有具有  
5 光学性能(一个或多个手性碳原子)或互变异构特征的化合物。这些相应的对映体和/或互变异构体可以用本领域已知的方法制备。

本发明还涉及各种结晶形式、多晶形式和无定型形式的本发明(第一和第二方面)化合物或它们的用途。通过稍改变一下从合成制备这些化合物时所用的溶剂中纯化或分离的方法，可以将化合物分离成这些形式中的任何  
10 一种形式，在制药工业中已较完善地建立了这样的方法。

本发明还包括前药形式的本发明化合物(第一和第二方面)或它们的用途。这些前药通常是式 I 中的一个或多个适当的基团已被修饰的化合物，而该修饰在人体或动物体服药后是可以逆转的。这种逆转通常是通过体内天然存在的酶进行的，虽然与这种前药一起服用第二种药使体内进行这种  
15 逆转也是可能的。这种修饰物的例子包括酯(例如,上述的任一种酯),其中可进行该逆转的是酯酶等的物质。其它的体系的物质是本领域技术人员众所周知的。

本发明也包括含有本发明化合物(第一和第二方面)的药物组合物。关于这一点，尤其是对人的治疗来说，本发明化合物(包括它们的药学上可接受  
20 的盐、酯和药学上可接受的溶剂化物)即使能被单独服用，但通常也总是与根据用药途径和标准的用药实践所选择的药用载体、赋型剂或稀释剂一起混合服用。

因此，本发明也涉及含有式 I 的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐或酯与至少一种药学上可接受的赋型剂、稀释剂或载体一起的药物组  
25 合物。

作为举例，在本发明的药物化合物中，本发明的化合物可以与任何一种或多种合适的粘结剂、润滑剂、混悬剂、包衣剂、和/或增溶剂混合。适合于这里所述的各种不同剂型药物组合物的赋型剂的例子可以在 Wade 和 PJ Weller 出版的“药物赋型剂手册”第 2 版(1994)中找到。

30 本发明的药物组合物可采用口服、直肠、阴道、肠胃外、肌肉、腹膜内、

动脉内、鞘内、支气管内、皮下、皮内、静脉内、鼻、向颊或舌下的途径给药。

对于口服来说，具体的是使用压制的片剂、小丸、凝胶、滴剂、和胶囊。组合中活性成分的含量优选为每剂 1-250mg，更优选为 10-100mg。

- 5 其它给药剂型有：溶液或乳液，它们可以是静脉内、动脉内、鞘内、皮下、皮内、腹膜内或肌内注射的，它们可从无菌的或灭菌的溶液制备。本发明的药物组合物也可以是栓剂、阴道栓剂、混悬剂、乳剂、洗剂、软膏、霜膏、凝胶、喷雾剂、溶液或粉剂的形式。

- 10 另一种透皮给药的方式是用皮肤贴剂。例如，可将活性成分掺入由聚乙二醇或液体石蜡的含水乳液组成的膏剂中。该活性成分也可按 1-10%重量浓度将其掺到由白腊或白色的软石蜡与可要求使用的稳定剂和防腐剂一起组成的软膏中。

注射剂型中可含 10-1000mg，优选 10-250mg/每剂的活性组分。

- 15 组合物可以配制成单剂量形式，即每一份含单位剂量的形式，或者多剂量或小剂量的单位剂型。

- 20 本领域技术人员很容易确定给患者服用适当剂量的某种组合物而无需做任何试验。通常，医生确定的对某一患者最合适的实际剂量可根据年龄、体重和反应的不同而变化。本发明所公开的剂量例子是各种情况的平均值。对于个别情况当然要考虑更高的剂量或更低的剂量，这些也应当属于本发明的范围。

在典型的实施方案中，对于治疗恶性肿瘤来说，将给患者服用每天一剂或多剂的 10-150mg。

本发明的药物给合物还可含有一种或多种另外抗癌药，例如在市场上现成有售的抗癌药。

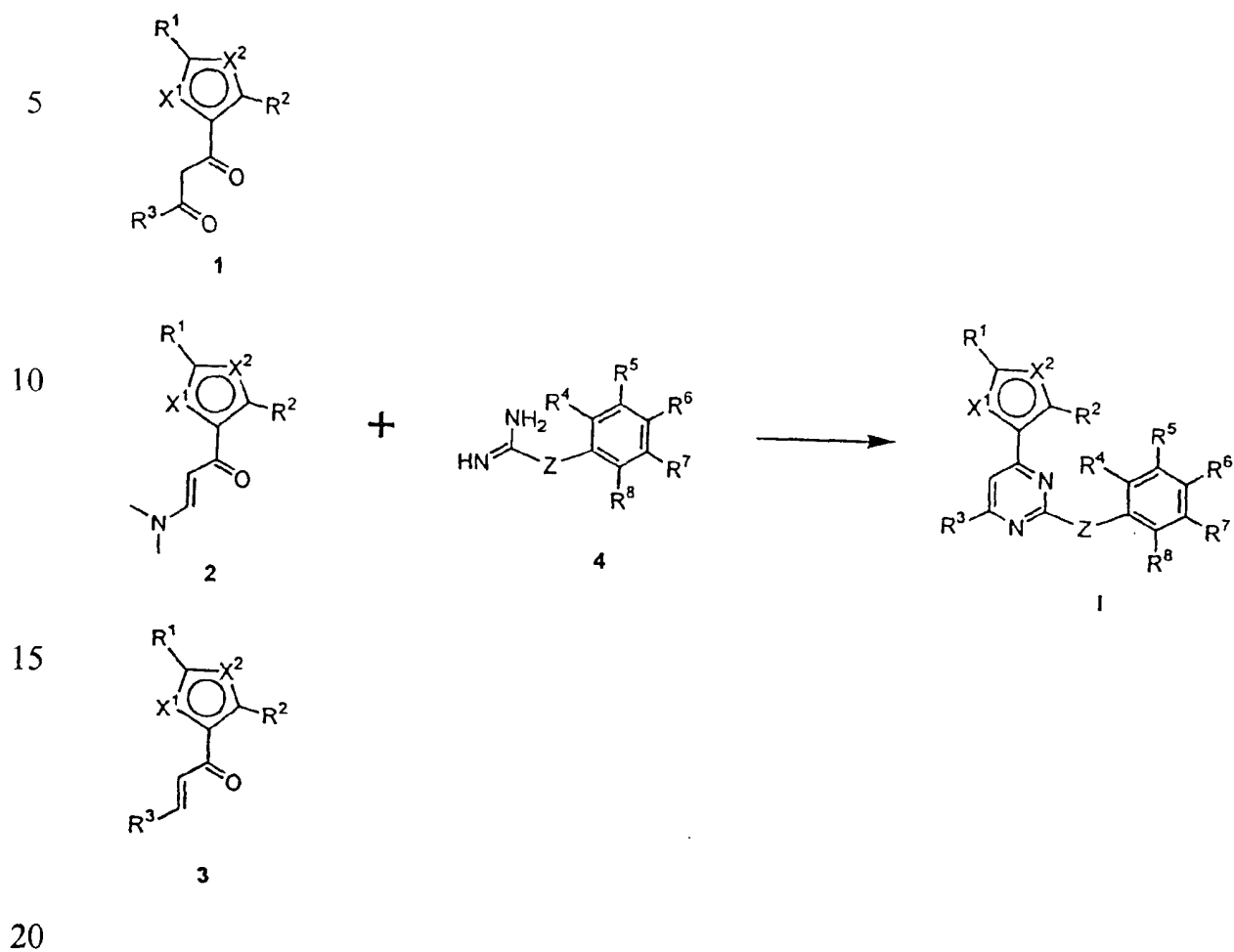
- 25 几种抗癌药联合施用通常更为有效。尤其是为了避免多重的主要毒性作用机理和抗药性机理，需要进行联合疗法。而且，大多数药物需要在每次剂量之间最短的时间间隔里以最大的耐受剂量服用。几种化疗药物联合施用的主要优点是它可以通过生物化学的反应来促进加倍的或协同的作用，并且也可降低早期肿瘤细胞中耐药性的恢复，而这些肿瘤细胞对起初用单一药物化
- 30 疗已经有了反应。在选择联合用药中利用生物化学反应的例子是服用亚叶酸来提高 5-氟尿嘧啶的活性胞内代谢物与它的靶物即胸苷酸合酶的结合能力，

从而提高它的胞毒作用。

最近，治疗癌症和白血病使用了许多联合用药的方法。医学实践中对此的更深入的评述可见 Springer 出版的 E.E.Vokes 和 H.M.Golomb 编的“肿瘤治疗”。

- 5 对于某一种特定的初期癌症或由该癌症衍生的细胞系的治疗是用一些已知的或尚不能确定是否有效的药物来对受试化合物产生抑制活性进行研究，通过该研究可以提出一些有效的联合用药方案。这种方法也能被用来确定几种药物传送的次序是先、后还是同时给药。这样的时间上安排可能是本发明鉴定所有药物轮流发生作用的一个特点。
- 10 可以与至少一种本发明化合物联合用药的合适的抗增殖剂包括：DNA 破坏剂、抗代谢药、抗肿瘤的抗生素、天然产物或它们的类似物、二氢叶酸还原酶、嘧啶类似物、嘌呤类似物、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、胸苷酸合酶抑制剂、DNA 螯合剂、DNA 剪切剂、拓扑异构酶抑制剂、氨基环霉素、长春花属药物、丝裂霉素、博来霉素、细胞毒素核苷、蝶啶类药物、二
- 15 炔烯 (diynenes)、足叶草毒素、含铂药物、分化诱发剂、和 taxans。这些类别中特别有用的成员包括，例如，氨基蝶呤、二氯蝶呤、二氯氨基蝶呤、5-氟尿嘧啶、6-巯嘌呤、三取代的嘌呤如 olomoucine、roscovitine、bohemine 和 purvalanol、flavopiridol、staurosporin、阿糖胞苷、美洁仑、环氧长春碱、放线菌素、柔红霉素、阿霉素、丝裂霉素 D、mitomycin A、carinomycin、
- 20 氨基蝶呤、fallysomyin、足叶草毒素 (及其衍生物)、足叶乙甙、顺铂、carboplatinum、长春 (花) 碱、长春新碱、长春碱酰胺、paclitaxel、docetaxel、taxotere retinoic acid、butyric acid、乙酰精脘、他莫昔芬、innotecan 和喜树碱。该药物部分最优选的是选自氨基蝶呤、足叶草毒素 (及其衍生物)、足叶乙甙、喜树碱、paclitaxel、阿霉素、roscovitine 和 bohemine。
- 25 本发明的化合物是能合成的，例如可用 Traube 合成法(A.R. Katritzky, I. Taher, *Can. J. Chem.* 1986, 64, 2087, 这里引用的参考文献),也即,如以下反应示意图中所示,通过 1, 3-二羰基化合物 1 或者丙烯酸酯 2 或 3, 与脘 4 之间的缩合反应可以合成本发明的化合物。

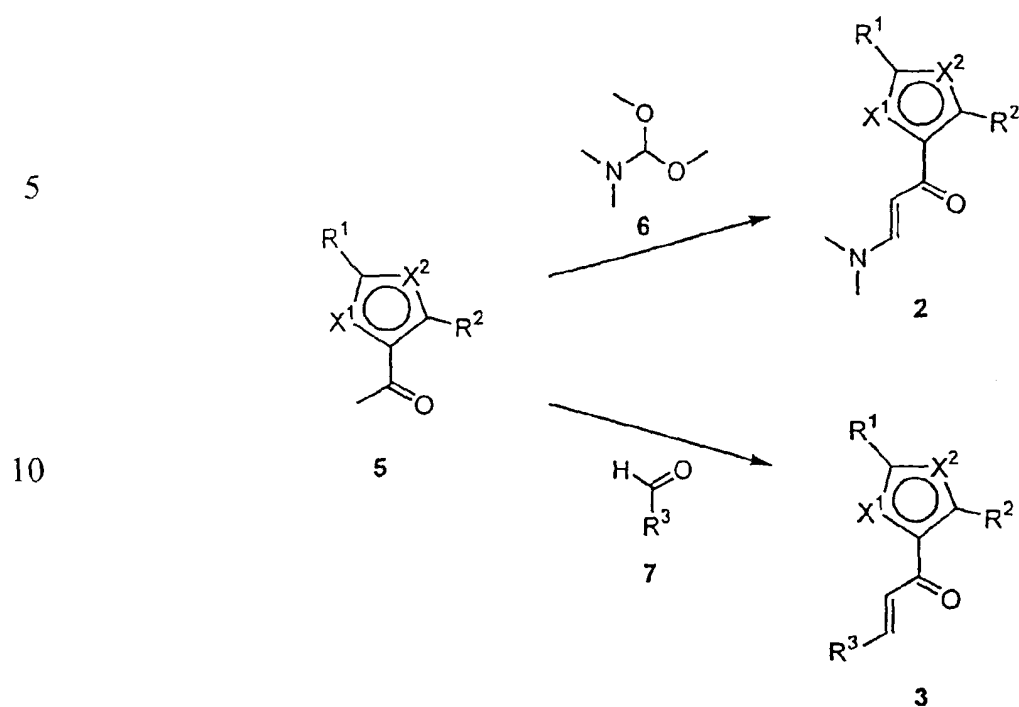
30



### 反应式 1

25 其中二羰基化合物 **1** 可用许多现有技术中已知的方法制备 (J. March, *In: Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism, and Structure*, 4<sup>th</sup> Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1992, p. 1283)。适用于本发明目的的具体丙烯酸酯 **2** 和 **3** 可从杂环甲酮 **5** 通过其分别与二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛 **6** 和醛 **7** 缩合而制得, (反应式 2)。

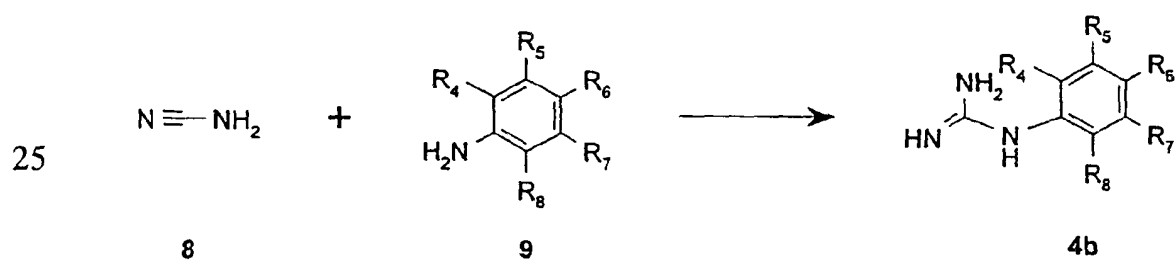
30



反应式 2

根据通式结构中 **Z** 的定义，二氨基化合物 **4** 将是脒 **4a** 或胍 **4b**。脒 (HN=CRNH<sub>2</sub>) 可以从容易得到的胺前体通过与例如烯酮亚胺缩合或者通过氨与合适的脞或亚脞酯(imidates)加成而得到。胍 **4b** (反应式 3) 能用现有技术中

20 已知的许多方法精制而成。对于本发明目的而言，最有用的途径是氨脞 **8** 与苯胺 **9** 的胺化方法。



反应式 3

或者，通式 **I** 化合物也可从适当的嘧啶前体直接得到，例如从 2,4-二取代的(卤素、胺等)嘧啶通过逐位取代反应而制得。以下参考附图举例进一步

30 说明本发明。

图 1 表示本发明化合物 1-119 的化学结构。

图 2 表示化合物 28 在 Saos-2 细胞中使有丝分裂停滞并诱导细胞凋亡。细胞用 1  $\mu$ M 化合物处理 48 小时。箭头表示有丝分裂和细胞凋亡。

图 3 表示化合物 28 和长春花碱对有丝分裂指数的影响。图 3A 表示平板试验计划，图 3B 表示从扫描平板窗口摄影的图象。

图 4 表示用化合物 28 处理的孔的图象。

图 4A - 化合物 28, 4.4  $\mu$ M Hoechst 株核。

图 4B - 化合物 28, 4.4  $\mu$ M 抗有丝分裂株。

图 C - 对照细胞, Hoechst 株核。

10 图 D - 对照细胞, 抗有丝分裂株。

图 5 表示化合物 28 对有丝分裂指数的影响(相对于化合物浓度的%细胞)。

图 6 表示化合物 28 诱导编程性细胞死亡, 更多的细节是, 图 6 表示用 10  $\mu$ M 化合物 28 治疗的人肺癌细胞(A549)。大范围的细胞质空泡化是在治疗的细胞(A)中观察到而不是在对照细胞(B)中观察到的。

## 实施例

### 缩略语

20 DE MALDI-TOF MS, 激光解吸电离飞行时间质谱仪辅助的延迟提取基质; DMF, *N,N*-二甲基甲酰胺; LC-MS, 液相色谱-质谱; NMR, 核磁共振谱; RP-HPLC, 反相高效液体色谱; r.t. 室温; PE, 石油醚 (沸点 40-60  $^{\circ}$ C); DMSO, 二甲基砜。

### 通用方法

25 用 Bruker DPX-300 仪记录 NMR 谱。化学位移由四氢呋喃的 ppm ( $\delta$ ) 记录。闪蒸柱色谱使用 EM Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm)。用 LEICA testo-720 热电偶测定熔点, 未校正。化合物编号适当表示在括号中

---

### 实施例 1

3-二甲基氨基-1-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-丙烯酮(丙烯酮)



3-乙酰基-2,5-二甲基噻吩(0.1 mol, 15.4 g)在 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(14.6 mL)中的溶液在  $N_2$  下回流 16 h。将反应混合物蒸干。残余物用  $iPr_2O$  研制, 过滤得到的该固体并用相同溶剂洗涤两次得到标题化合物为黄色固体(8.60 g, 41%)。 $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.40 (s, 6H,  $CH_3$ ), 2.63 (s, 6H,  $CH_3$ ), 5.42 (d, 1H,  $J = 12.5$  Hz, CH), 6.89 (s, 1H, Ar-H), 7.66 (d, 1H,  $J = 12.5$  Hz, CH)。

#### 4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基胺

将 3-二甲基胺-1-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-丙烯酮(3.5 mmol, 0.733 g)和碳酸脒(3.5 mmol, 0.631 g)在 2-甲氧基乙醇中的混合物在  $N_2$  下回流 21h。蒸干溶剂并将残余物经闪蒸色谱提纯, 用 EtOAc/PE (5:1, v/v) 洗脱产品, 然后从丙酮中重结晶得到标题化合物为淡黄色结晶(331mg, 46%)。 $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.43 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.64 (s, 3H,  $CH_3$ ), 5.05 (br, 2H,  $NH_2$ ), 6.74 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-H), 6.97 (s, 1H, 噻吩基-H), 8.28 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-H)。

15

#### 实施例 2

##### *N*-(4-氯-苯基)-硝酸脒

4-氯苯胺(70 mmol, 8.88 g)在 EtOH (5 mL)中的溶液在冰浴上用硝酸(69%水溶液; 5 mL)处理。向该混合物中加氨脒(50%水溶液; 5.4 mL)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后在  $N_2$  下再回流 22 h。蒸发溶剂。用 EtOH 洗涤该深棕色的残余物, 在高真空下干燥, 得到白色粉末(7.16 g, 44%)。 $^1H$ -NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7.27-7.54 (m, 4H, Ph-H), 9.65 (br. s, 2H, NH)。

##### 4-氯-苯基-[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺 [3]

1-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-3-二甲基氨基-丙烯酮(1.2 mmol, 0.29 g)和 *N*-(4-氯-苯基)-硝酸脒(1.2 mmol, 0.27 g)在  $iPrOH$  (5 mL)中的混合物用 NaOH (48 mg)处理。反应混合物在  $N_2$  下回流 20 h。蒸发溶剂, 残余物经闪蒸色谱纯化(EtOAc/PE, 5:1 和 10:3)得到淡黄色的标题化合物。从 EtOAc/PE 重结晶出纯产品(283 mg, 66%)。 $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.30-7.35 (m, 4H, Ph-H), 7.61 (m, 2H, Ph-H), 8.48 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-H)。

30

用与上述类似的方法制备以下化合物:

(2-氯-苯基)-[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺 [2]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (m, 1H, Ph-*H*), 7.29-7.42 (m, 4H, Ph-*H*, 噻吩基-*H*, 和嘧啶基-*H*), 8.53 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*), 8.57 (m, 1H, Ph-*H*).

(3-氯-苯基)-[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺 [4]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.02 (m, 1H, Ph-*H*), 7.23-7.40 (m, 4H, Ph-*H*, 噻吩基-*H* and 嘧啶基-*H*), 7.93 (t, 1H,  $J = 1.99, 3.95$  Hz, Ph-*H*), 8.50 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*).

10 (4-氯-苯基)-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺 [14]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.87 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.01 (s, 1H, 噻吩基-*H*), 7.29 (m, 2H, Ph-*H*), 7.60 (m, 2H, Ph-*H*), 8.40 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*).

(2-氯-苯基)-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺 [15]

15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.91 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*), 6.97 (m, 1H, Ph-*H*), 7.04 (s, 1H, 噻吩基-*H*), 7.28 (m, 1H, Ph-*H*), 7.38 (m, 2H, Ph-*H*), 8.44 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*), 8.60 (m, 1H, Ph-*H*).

(3-氯-苯基)-[4-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-胺 [16]

20  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.90 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.20-7.33 (m, 3H, Ph-*H* and 噻吩基-*H*), 7.34 (m, 1H, Ph-*H*), 7.96 (m, 1H, Ph-*H*), 8.42 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*).

[4-(2,5-二氯-噻吩-3-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺 [9]

25  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  7.43 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.59 (m, 1H, Ph-*H*), 7.67 (m, 1H, Ph-*H*), 7.82 (m, 1H, Ph-*H*), 8.04 (m, 1H, Ph-*H*), 8.70 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*), 9.03 (s, 1H, 噻吩基-*H*).

### 实施例 3

3-二甲基氨基-1-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-丙烯酮

30 将 5-乙酰基-2,4-二甲基噻唑(10 g, 60 mmol)在  $N,N$ -二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(10 mL)中的溶液在  $\text{N}_2$  下回流 18 h,然后将该反应混合物蒸干并将残余

物从  $i\text{Pr}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  重结晶得到棕色粉末的标题化合物 (9.94 g, 79 %)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.70 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 5.37 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz, CH), 7.66 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz, CH)。

#### 5 实施例 4

##### *N*-(3-硝基-苯基)-硝酸胍

将 3-硝基苯胺(50 mmol, 6.90 g)在 EtOH (10 mL)中溶液在冰浴上冷却。滴加硝酸(69 %水溶液; 3.6 mL)。向该混合物中加氨脒(50 %水溶液; 5 mL)。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后在  $\text{N}_2$  下回流 22 h。蒸发溶剂。用 EtOAc/EtOH 洗涤深棕色的固体并在高真空下干燥过夜, 和得到棕色固体的标题化合物(6.90 g, 57 %)。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.66-7.75 (m, 2H, Ph-H), 8.09-8.14 (m, 2H, Ph-H)。

##### [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺 [12]

3-二甲基氨基-1-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-丙烯酮(1.0 mmol, 0.21 g)和 *N*-(3-硝基-苯基)-硝酸胍(1.0 mmol, 0.24 g)在 2-甲氧基乙醇(5 mL)中混合物用 NaOH (40 mg)处理。将反应混合物在  $\text{N}_2$  下处理 20 h。蒸发溶剂并将残余物经闪蒸色谱纯化 (EtOAc/PE, 5:1), 从 EtOAc/MeOH 中重结晶得到黄色固体的标题化合物 (151 mg, 46 %)。M.p. 176-178 °C. LC-MS:  $m/z = 328$  (M+1)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  理论值: C, 55.03; H, 4.00; N, 21.39; 实测值: C, 54.67; H, 3.88; N, 21.77。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.06 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-H), 7.74-7.92 (m, 3H, Ph-H), 8.46 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-H), 8.91 (t, 1H,  $J = 4.3, 2.1$  Hz, Ph-H)。

#### 25 实施例 5

##### *N*-(4-氟-苯基)-硝酸胍

4-氟代苯胺 (25 mmol, 2.80 g)在 EtOH (10 mL)中的溶液在冰浴上冷却。滴加硝酸(69 %水溶液; 1.8 mL)。然后加氨脒 (50 %水溶液; 4 mL)。将反应混合物在  $\text{N}_2$  下回流 21 h。蒸干溶剂, 残余物用 EtOH 洗涤并在高真空下干燥过夜得到绀色粉末的标题化合物 (2.54 g, 47 %)。用该物质接着反应不需进一步提纯。

[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺 [21]

向 3-二甲基氨基-1-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-丙烯酮 (1.0 mmol, 0.21 g) 和 *N*-(4-氟-苯基)-硝酸胍 (2.0 mmol, 0.44 g) 在 2-甲氧基乙醇 (5 mL) 加 NaOH (40 mg)。将反应混合物在 N<sub>2</sub> 下回流 24 h。蒸干溶剂，残余物用闪蒸色谱纯化 (EtOAc/PE, 2:1) 并从 EtOAc/PE 重结晶得到棕结晶的标题化合物 (269 mg, 89%)。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.93 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, 嘧啶基-*H*), 7.03 (m, 2H, Ph-*H*), 7.58 (m, 2H, Ph-*H*), 8.40 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, 嘧啶基-*H*)。

10 实施例 6

*N*-(2,4-二氟-苯基)-硝酸胍

向在冰浴中的 2,4-二氟代苯胺 (25 mmol, 3.2 g) 的 EtOH (10 mL) 混合物中滴加硝酸 (69% 水溶液; 1.8 mL)。滴加完后，加氨脒 (50% 水溶液; 4 mL)。将反应混合物在 N<sub>2</sub> 下回流 22 h。蒸发溶剂。固体残余物用 EtOH 洗涤并在高真空下干燥过夜得到绀色固体的标题化合物 (2.32 g, 40%)。

(2,4-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [22]

3-二甲基氨基-1-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-丙烯酮 (1.0 mmol, 0.21 g) 和 *N*-(2,4-二氟-苯基)-硝酸胍 (2 mmol, 0.47 g) 在 2-甲氧基乙醇 (5 mL) 中的混合物用 NaOH (40 mg) 处理。在 N<sub>2</sub> 下回流 24h 后，蒸干溶剂，残余物经闪蒸色谱纯化 (EtOAc/PE, 2:1) 并从 EtOAc/PE 重结晶得到棕色粉末的标题化合物 (250 mg, 79%)。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.93 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, 嘧啶基-*H*), 7.01 (m, 2H, Ph-*H*), 7.58 (m, 2H, Ph-*H*), 8.40 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, 嘧啶基-*H*)。

25 实施例 7

*N*-(4-羟基-2-硝基-苯基)-硝酸胍

在冰浴中将 4-氨基-2-硝基苯酚 (25 mmol, 3.85 g) 的 EtOH (6 mL) 混合物用硝酸 (69% 水溶液; 1.8 mL) 处理。向其中加氨脒 (50% 水溶液; 4 mL)。反应混合物在 N<sub>2</sub> 下回流 22 h。蒸发溶剂。深棕色固体残余物用 EtOH 洗涤并在高真空下干燥过夜得到灰色固体的标题化合物 (3.53 g, 54%)。

## 4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-2-硝基-苯酚 [45]

将 3-二甲基氨基-1-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-丙烯酮 (1 mmol, 0.21 g) 在 2-甲氧基乙醇(5 mL) 中的溶液在 NaOH (40 mg) 存在下用 *N*-(4-羟基-2-硝基-苯基)-硝酸胍(2 mmol, 0.52 g) 处理。反应混合物在 N<sub>2</sub> 下回流 24h 后, 蒸干溶剂, 残余物经闪蒸色谱纯化(EtOAc) 并从 EtOAc/PE 重结晶得到黄色粉末的标题化合物(61 mg)。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.01 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, 嘧啶基-*H*), 7.18 (m, 1H, Ph-*H*), 7.64 (m, 1H, Ph-*H*), 8.42 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, 嘧啶基-*H*), 8.75 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, Ph-*H*), 10.45 (br s, 1H, OH)。

10

用与上述类似的方法制备以下化合物:

## (2-氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [5]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.96-7.02 (m, 2H, 嘧啶基-*H* 和 Ph-*H*), 7.30-7.42 (m, 2H, Ph-*H*), 8.46 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, 嘧啶基-*H*). 8.54-8.58 (m, 1H, Ph-*H*)。

15

## (3-氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [7]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.71 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 6.97-7.04 (m, 2H, 嘧啶基-*H* 和 Ph-*H*), 7.23-7.36 (m, 2H, Ph-*H*), 7.94 (t, 1H, *J* = 1.9, 3.9 Hz, Ph-*H*), 8.43 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, 嘧啶基-*H*)。

20

## (4-氯-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [6]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.96 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz, 嘧啶基-*H*), 7.33 (m, 2H, Ph-*H*), 7.60 (m, 2H, Ph-*H*), 8.42 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, 嘧啶基-*H*)。

## [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-氯-苯基)-胺 [20]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.98-7.22 (m, 4H, 嘧啶基-*H* 和 Ph-*H*), 8.45 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, 嘧啶基-*H*). 8.50 (m, 1H, Ph-*H*)。

25

## [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-氯-苯基)-胺 [35]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.75 (m, 1H, Ph-*H*), 7.00 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, 嘧啶基-*H*), 7.17-7.32 (m, 3H, Ph-*H*), 7.77 (m, 1H, Ph-*H*), 8.44 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, 嘧啶基-*H*)。

30

## (3,5-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [23]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.49 (m, 1H, Ph-*H*), 7.02 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.28-7.34 (m, 2H, Ph-*H*), 8.46 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*)。

## 5 (3,5-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [24]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.72 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 7.01-7.04 (m, 2H, 嘧啶基-*H* 和 Ph-*H*), 7.67 (m, 2H, Ph-*H*), 8.45 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*)。

## (2,4-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [25]

10  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.02 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.29-7.42 (m, 2H, Ph-*H*), 8.46 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 8.54 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz, Ph-*H*)。

## [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-三氟甲基-苯基)-胺 [27]

15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.00 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.19 (m, 1H, Ph-*H*), 7.59-7.65 (m, 2H, Ph-*H*), 8.37 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz, Ph-*H*), 8.44 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*)。

## [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-三氟甲基-苯基)-胺 [26]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.01 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.29-7.34 (m, 2H, Ph-*H*), 7.45 (m, 1H, Ph-*H*), 7.64 (m, 1H, Ph-*H*), 8.45 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*)。

## 20 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺 [28]

25 橙色固体。M.p. 183-185 °C. LC-MS:  $m/z = 351.4$  (M+1)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$  的理论值: C, 54.85; H, 3.74; N, 15.99; 实测值: C, 54.71; H, 3.59; N, 16.26。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.03 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.60 (m, 2H, Ph-*H*), 7.79 (m, 2H, Ph-*H*), 8.46 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*)。

## (2-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [29]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.92 (m, 1H, Ph-*H*), 7.00 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.38 (m, 1H, Ph-*H*), 7.59 (m, 2H, Ph-*H*), 8.46 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 8.51 (m, 1H, Ph-*H*)。

## 30 (3-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [30]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.72 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 6.98 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz,

嘧啶基-*H*), 7.19 (m, 2H, Ph-*H*), 7.41 (m, 1H, Ph-*H*), 8.11 (m, 1H, Ph-*H*), 8.44 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*)。

(4-溴-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [31]

黄色固体。M.p. 173-175 °C。LC-MS:  $m/z = 363$  (M+1)。C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>S 理论值: C, 49.87; H, 3.63; N, 15.51; 实测值: C, 49.81; H, 3.61; N, 15.56。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.97 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.47 (m, 2H, Ph-*H*), 7.55 (m, 2H, Ph-*H*), 8.42 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*)。

[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-碘-苯基)-胺 [32]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.80 (m, 1H, Ph-*H*), 6.99 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.42 (m, 1H, Ph-*H*), 7.84 (m, 1H, Ph-*H*), 8.39 (m, 1H, Ph-*H*), 8.45 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*)。

[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-碘-苯基)-胺 [33]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 2.68 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 7.03 (m, 2H, 嘧啶基-*H* 和 Ph-*H*), 7.28 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, Ph-*H*), 7.68 (m, 1H, Ph-*H*), 8.41 (m, 1H, Ph-*H*), 8.47 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*)。

[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-碘-苯基)-胺 [34]

黄色固体。M.p. 171-173 °C。LC-MS:  $m/z = 409$  (M+1)。C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>4</sub>S 理论值: C, 44.13; H, 3.21; N, 13.72; 实测值: C, 44.03; H, 3.17; N, 13.73。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  2.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.97 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.46 (m, 1H, Ph-*H*), 7.64 (m, 2H, Ph-*H*), 8.42 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*)。

(3,4-二氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [36]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  2.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.98 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.11 (m, 2H, Ph-*H*), 7.83 (m, 1H, Ph-*H*), 8.43 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*)。

[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-甲氧基-苯基)-胺 [38]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.61 (m, 1H, Ph-*H*), 6.94 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.10-7.28 (m, 3H, Ph-*H*), 8.42 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*)。

[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-苯基)-胺 [37]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.89-7.04 (d, 4H, Ph-*H* 和 嘧啶基-*H*), 8.43 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 8.53 (m, 1H, Ph-*H*).

**[4-*(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基*]-*(4-甲氧基-苯基)-胺* [39]**

5 橙黄色固体。M.p. 137-139 °C。LC-MS:  $m/z = 313$  (M+1)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$  理论值: C, 61.51; H, 5.16; N, 17.94; 实测值: C, 61.32; H, 5.18; N, 18.36。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.88-6.93 (d, 4H, Ph-*H* and 嘧啶基-*H*), 7.52 (m, 1H, Ph-*H*), 8.37 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*).

10 **3-[4-*(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基*]-苯酚** [40]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.42 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, Ph-*H*), 6.94 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.05 (m, 1H, Ph-*H*), 7.24 (m, 2H, Ph-*H*), 7.99 (m, 1H, Ph-*H*), 8.43 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*), 8.99 (br. s, 1H, NH), 9.21 (br. s, 1H, OH).

15 **4-[4-*(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基*]-苯酚** [41]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.71 (m, 2H, Ph-*H*), 6.97 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.49 (m, 2H, Ph-*H*), 7.24 (m, 2H, Ph-*H*), 8.43 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*), 9.06 (br. s, 1H, NH), 9.32 (br. s, 1H, OH).

20 **4-[4-*(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基*]-苄腈** [48]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.22 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.77 (m, 2H, Ph-*H*), 7.99 (m, 2H, Ph-*H*), 8.61 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*), 10.2 (s, 1H, NH).

**3-[4-*(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基*]-苄腈** [49]

25  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.03 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.31-7.45 (m, 2H, Ph-*H*), 7.67 (m, 1H, Ph-*H*), 8.29 (m, 1H, Ph-*H*), 8.45 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基-*H*).

**4-[4-*(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基*]-苯甲酸** [53]

30  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.09 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.70 (m, 2H, Ph-*H*), 7.82 (m, 2H, Ph-*H*), 8.52 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*).



## 4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸甲酯 [50]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.02 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 7.41 (sbr, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.76 (m, 2H, Ph- $H$ ), 8.05 (m, 2H, Ph- $H$ ), 8.47 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基- $H$ ).

## 5 (3-氯-4-甲基-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [51]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.71 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 6.99 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 7.18-7.32 (m, 2H, Ph- $H$ ), 7.82 (m, 1H, Ph- $H$ ), 8.41 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基- $H$ ).

## (3-氯-4-甲氧基-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [52]

10  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.92 (m, 2H, 嘧啶基- $H$  & Ph- $H$ ), 7.10 (sbr, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.38 (m, 1H, Ph- $H$ ), 7.85 (m, 1H, Ph- $H$ ), 8.40 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基- $H$ ).

## 5-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-2-氟-苯甲酸 2-甲氧基-乙酯 [98]

15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.29 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.44 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.13 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 7.32 (m, 1H, Ph- $H$ ), 7.98 (m, 1H, Ph- $H$ ), 8.39 (m, 1H, Ph- $H$ ), 8.54 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 9.93 (s, 1H,  $\text{NH}$ ).

## 20 实施例 8

## 4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基胺

该化合物是由加热等摩尔量的 3-二甲基氨基-1-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-丙烯酮和脒在 2-甲氧基乙醇中进行回流而制备的。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.14 (br, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.83 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 8.30 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基- $H$ ).

25  $N$ -[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-3-硝基-苯磺酰胺 [42]

30 将 4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基胺(1 mmol, 0.227 g)、3-硝基苯磺酰氯(1.5 mmol, 0.33 g)在吡啶(4 mL)的溶液在 r.t. 下搅拌 24 h。将反应混合物蒸发至干燥。深棕色的残余物溶解在 EtOAc 中并用 2 M 含水 HCl 溶液、盐水洗涤, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥。浓缩得到淡黄色的残余物, 经闪蒸色谱(EtOAc/PE, 5:1)纯化, 从 EtOAc/MeOH 中重结晶得到黄色结晶的标题化合物(44 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.59 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 7.90 (m, 1H, Ph- $H$ ), 8.60 (m, 1H, Ph- $H$ ), 8.75 (m, 1H, Ph- $H$ ), 8.81 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 9.15 (t, 1H,  $J = 1.98, 3.91$  Hz, Ph- $H$ ).

5

### 实施例 9

3-二甲基氨基-1-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-丙烯酮

将 3-氯-2,4-戊二酮(2.5 g, 19 mmol)的 MeOH (15 mL)溶液用 *N*-甲基-2-噻尿(1.67 g, 19 mmol)和吡啶(1.5 mL)处理。将反应混合物在室温下搅拌 2-3 h。  
10 过滤所得的沉淀并用  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤得到 5-乙酰基-2-甲基氨基-4-甲基噻唑, 白色固体产物, 无需进一步纯化就可用于下一步反应。将该产物 (2.05 g) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(10 mL)在 100-110 °C 下加热 22 h。将反应混合物浓缩。收集沉淀并用 EtOAc 洗涤得到橙色固体的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.55, 2.94 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.40 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 5.29 (d, 1H,  $J =$   
15 12.2 Hz, CH), 7.62 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz, CH)。

### 实施例 10

(4-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [62]

向 3-二甲基氨基-1-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-丙烯酮(1 mmol, 0.22  
20 g)和 *N*-(4-氟-苯基)-硝酸胍(2 mmol, 0.44 g)在 2-甲氧基乙醇(5 mL)中的混合物中加 NaOH (40 mg)。将反应混合物在 110-120 °C 和  $\text{N}_2$  下加热 20h。蒸干溶剂, 将残余物经闪蒸色谱纯化, 用 EtOAc/PE (1:1, v/v)洗脱该产物得到黄色固体。从 EtOAc/MeOH 中重结晶, 产生 230 mg 棕色结晶的标题化合物。  
25  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.86 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.90 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 7.11 (m, 2H, Ph- $H$ ), 7.76 (m, 2H, Ph- $H$ ), 8.07 (m, 1H, NH), 8.32 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 9.48 (s, 1H, NH)。

用与上述类似的方法制备以下化合物:

4-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚 [62]

30  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}_3$ )  $\delta$  2.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.77 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ph- $H$ ), 6.86 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 7.44 (d, 2H,  $J = 8.8$

Hz, Ph-*H*), 8.21 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, 嘧啶基-*H*)。

(4-碘-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [72]

黄色固体。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.92 (d, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 6.85 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.53 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar-*H*), 5 7.65 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar-*H*), 8.28 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, 嘧啶基-*H*) 9.41 (s, 1H, NH)。

[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺 [76]

黄色固体。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.80 s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.01 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.55 (m, 1H, Ph-*H*), 7.79 (d, 1H, Ph-*H*), 10 8.02 (d, 1H, Ph-*H*), 8.15 (m, 1H, NH), 8.41 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, 嘧啶基-*H*), 9.00 (s, 1H, Ph-*H*), 10.02 (s, 1H, NH)。 DE MALDI-TOF MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 345.15$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$  理论值 342.38)。

3-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚 [85]

黄色固体。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.24 (s, 15 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.36 (m, 1H, Ph-*H*), 6.88 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.03 (m, 1H, Ph-*H*), 7.24 (m, 1H, Ph-*H*), 8.06 (m, 1H, NH), 8.32 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, 嘧啶基-*H*), 9.21 (s, 1H, Ph-*H*), 9.31 (s, 1H, NH)。 DE MALDI-TOF MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315.92$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{OS}$  理论值 313.38)。

(4-溴-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [86]

20 黄棕色固体。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.93 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.43 (m, 2H, Ph-*H*), 7.75 (m, 2H, Ph-*H*), 8.07 (m, 1H, NH), 8.34 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, 嘧啶基-*H*), 9.61 (s, 1H, NH)。 DE MALDI-TOF MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378.8$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{SBr}$  理论值 376.28)。

(4-氯-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [87]

25 褐色结晶。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.94 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.32 (m, 2H, Ph-*H*), 7.81 (m, 2H, Ph-*H*), 8.09 (m, 1H, NH), 8.35 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz, 嘧啶基-*H*), 9.61 (s, 1H, NH)。 DE MALDI-TOF MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 332.1$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{SCl}$  理论值 331.8)。

(3-甲氧基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [88]

30 淡黄色固体。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.52 (m, 1H, Ph-*H*), 6.92 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, 嘧啶基-*H*),

7.16 (m, 1H, Ph-*H*), 7.29 (m, 1H, Ph-*H*), 7.56 (s, 1H, Ph-*H*), 8.10 (m, 1H, NH), 8.35 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 9.45 (s, 1H, NH). DE MALDI-TOF MS:  $[M+H]^+ = 327.8$  ( $C_{16}H_{17}N_5OS$  理论值 327.4)。

**[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺 [89]**

5 黄棕色固体。 $^1H$ -NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.88 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.10 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7.01 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.62 (m, 2H, Ph-*H*), 8.01 (m, 2H, Ph-*H*), 8.12 (m, 1H, NH), 8.40 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, 嘧啶基-*H*), 9.91 (s, 1H, NH). DE MALDI-TOF MS:  $[M+H]^+ = 365.5$  ( $C_{16}H_{14}N_5SF_3$  理论值 365.4)。

**[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-三氟甲基-苯基)-胺 [90]**

10 黄棕色固体。 $^1H$ -NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.86 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.11 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6.99 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, Ph-*H*), 7.27 (m, 1H, Ph-*H*), 7.50 (m, 1H, Ph-*H*), 7.87 (m, 1H, Ph-*H*), 8.15 (m, 1H, NH), 8.40 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, 嘧啶基-*H*), 8.47 (s, 1H, Ph-*H*), 9.86 (s, 1H, NH). DE MALDI-TOF MS:  $[M+H]^+ = 369.8$  ( $C_{16}H_{14}N_5SF_3$  理论值 365.4)。

15 **(3-溴-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [83]**

黄色固体。 $^1H$ -NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.87 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.11 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6.96 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.10 (m, 1H, Ph-*H*), 7.23 (m, 1H, Ph-*H*), 7.62 (m, 1H, Ph-*H*), 8.15 (m, 1H, NH), 8.31 (s, 1H, Ph-*H*), 8.38 (d, 1H,  $J = 5.0$  Hz, 嘧啶基-*H*), 9.70 (s, 1H, NH). DE MALDI-TOF MS:  $[M+H]^+ = 377.4$  ( $C_{15}H_{14}N_6SBr$  理论值 376.3)。

**(3-氯-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [108]**

25 黄色结晶。 $^1H$ -NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.86 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.10 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6.95 (d, 2H,  $J = 5.7$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.29 (m, 1H, Ph-*H*), 7.61 (m, 1H, Ph-*H*), 8.14 (s, 1H, Ph-*H*), 8.38 (d, 1H,  $J = 4.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 9.72 (s, 1H, NH). DE MALDI-TOF MS:  $[M+H]^+ = 331.6$  ( $C_{15}H_{14}N_6SCl$  理论值 331.8)。

**(3-碘-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [102]**

30 黄色结晶。 $^1H$ -NMR (30 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.88 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.10 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6.96 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 7.07 (m, 1H, Ph-*H*), 7.28 (m, 1H, Ph-*H*), 7.61 (m, 1H, Ph-*H*), 8.14 (m, 1H, NH), 8.37 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz, 嘧啶基-*H*), 8.50 (s, 1H, Ph-*H*), 9.64 (s, 1H, NH). DE MALDI-TOF MS:  $[M+H]^+ = 423.3$  ( $C_{15}H_{14}N_6SI$  理论值 423.3)。

(3-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [103]

黄色固体。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.74 (m, 1H, Ph- $H$ ), 6.97 (d, 1H,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 嘧啶基- $H$ ), 7.29 (m, 1H, Ph- $H$ ), 7.47 (m, 1H, Ph- $H$ ), 7.87 (m, 1H, Ph- $H$ ), 8.12 (m, 1H,  $\text{NH}$ ), 8.38 (d, 1H,  $J = 5.3\text{ Hz}$ , 嘧啶基- $H$ ), 9.71 (s, 1H,  $\text{NH}$ ). DE MALDI-TOF MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316.3$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{SF}$  理论值 315.4)。

(3,5-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [106]

黄色固体。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.74 (m, 1H, Ph- $H$ ), 7.02 (d, 1H,  $J = 5.5$ , 嘧啶基- $H$ ), 7.60 (m, 2H, Ph- $H$ ), 8.18 (m, 1H,  $\text{NH}$ ), 8.41 (d, 1H,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , 嘧啶基- $H$ ), 9.92 (s, 1H,  $\text{NH}$ ). DE MALDI-TOF MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333.4$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{SF}_2$  理论值 333.4)。

(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [107]

淡黄色结晶。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.01 (d, 1H,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , 嘧啶基- $H$ ), 7.61 (m, 1H, Ph- $H$ ), 7.92 (m, 1H, Ph- $H$ ), 8.17 (m, 1H,  $\text{NH}$ ), 8.40 (d, 1H,  $J = 5.5\text{ Hz}$ , Ph- $H$ ), 8.53 (s, 1H, Ph- $H$ ), 9.96 (s, 1H,  $\text{NH}$ ). DE MALDI-TOF MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399.8$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{SClF}_3$  理论值 399.8)。

(3,4-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [104]

淡黄色固体。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.87 s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.97 (d, 1H,  $J = 5.1\text{ Hz}$ , 嘧啶基- $H$ ), 7.35 (m, 1H, Ph- $H$ ), 8.04 (d, 1H, Ph- $H$ ), 8.08 (d, 1H, Ph- $H$ ), 8.20 (m, 1H,  $\text{NH}$ ), 8.37 (d, 1H,  $J = 5.3$ , 嘧啶基- $H$ ), 9.71 (s, 1H,  $\text{NH}$ ). DE MALDI-TOF MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333.8$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{SF}_2$  理论值 333.4)。

(2,4-二氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [105]

淡黄色固体。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.86 (d, 1H,  $J = 5.5\text{ Hz}$ , 嘧啶基- $H$ ), 7.06 (m, 1H, Ph- $H$ ), 7.29 (m, 1H, Ph- $H$ ), 7.67 (m, 1H, Ph- $H$ ), 8.04 (m, 1H,  $\text{NH}$ ), 8.26 (d, 1H,  $J = 5.3$ , 嘧啶基- $H$ ), 8.92 (s, 1H,  $\text{NH}$ ). DE MALDI-TOF MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 334.2$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{SF}_2$  理论值 333.4)。

(4-甲氧基-苯基)-[4-(4-甲基-2-甲基氨基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [109]

绿黄色固体。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.85 (m, 1H, 嘧啶基- $H$ ), 6.86 (m, 2H, Ph- $H$ ), 7.66 (m, 2H, Ph- $H$ ), 8.02 (m, 1H,  $\text{NHCH}_3$ ), 8.29 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 9.25 (s, 1H,  $\text{NH}$ ). DE MALDI-TOF MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 327.8$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$  理论值 327.4)。

#### 2-氯-4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸甲酯[101]

黄色结晶。  $^1\text{H-NMR}$  (30 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  2.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.05 (d, 1H,  $J = 5.5$ , 嘧啶基- $H$ ), 7.73 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, Ph- $H$ ), 7.85 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, Ph- $H$ ), 8.20 (m, 1H,  $\text{NHCH}_3$ ), 8.27 (s, 1H, Ph- $H$ ), 8.43 (d, 1H,  $J = 5.6$  Hz, 嘧啶基- $H$ ). DE MALDI-TOF MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388.8$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2\text{SCl}$  理论值 389.9)。

#### 实施例 11

##### 3-二甲基氨基-1-(4-甲基-2-吡啶-3-基-噻唑-5-基)-丙烯酮

5-氯-戊二酮(5.12 g, 38 mmol)和硫烟酰胺(5.25 g, 38 mmol)在 MeOH (10 mL)中的混合物用吡啶(3 mL)处理。反应混合物在 70-75 °C 加热 5 h。蒸发溶剂。过滤所得的固体并用 EtOAc/MeOH 洗涤得到 4.33 g 5-乙酰基-4-甲基-2-(3-吡啶)-噻唑黄色固体, 无需进一步纯化就可进行下一步反应。该物质(2.0 g)和  $N,N$ -二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(4 mL)在 80 °C 加热 22 h。浓缩反应混合物, 然后用 EtOAc/PE 研制。收集沉淀并用 EtOAc/PE 洗涤得到标题化合物(2.05 g, 75 %)是灰色固体。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.80 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.47 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{CH}$ ), 7.39 (m, 1H, Ar- $H$ ), 7.78 (d, 1H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{CH}$ ), 8.28 (m, 1H, Ar- $H$ ), 8.66 (m, 1H, Ar- $H$ ), 9.16 (s, 1H, Ar- $H$ )。

#### 25 实施例 12

##### [4-(4-甲基-2-吡啶-3-基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺 [71]

向 3-二甲基氨基-1-(4-甲基-2-吡啶-3-基-噻唑-5-基)-丙烯酮(1 mmol, 0.27 g)和  $N$ -(3-硝基-苯基)-硝酸胍(1 mmol, 0.24 g)在 2-甲氧基乙醇(5 mL)中的混合物中加 NaOH (40 mg)。反应混合物在 120 °C 和  $\text{N}_2$  下加热 20 h。蒸干溶剂, 残余物经闪蒸色谱纯化, 用 EtOAc/PE (2:1, v/v)洗脱产物, 将其从 MeOH 中重结晶, 得到淡黄色结晶的标题化合物(154 mg)。  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-$

DMSO)  $\delta$  2.82 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7.24 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 7.53 (m, 2H, Ar- $H$ ), 7.82 (m, 1H, Ph- $H$ ), 8.00 (m, 1H, Ar- $H$ ), 8.09 (s, 1H, Ar- $H$ ), 8.35 (m, 1H, Ar- $H$ ), 8.61 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, Py- $H$ ), 8.68 (m, 1H, Ar- $H$ ), 10.23 (s, 1H, NH)。

5 用与上述类似的方法制备以下化合物:

(4-氟-苯基)-[4-(4-甲基-2-吡啶-3-基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [67]

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2.78 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7.22 (m, 2H, 嘧啶基- $H$ , Ar- $H$ ), 7.59 (m, 1H, Ar- $H$ ), 7.82 (m, 2H, Ar- $H$ ), 8.38 (m, 1H, Ar- $H$ ), 8.60 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 8.72 (m, 1H, Ar- $H$ ), 9.21 (s, 1H, Ar- $H$ ), 9.83 (s, 1H,

10 NH)。

### 实施例 13

1-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙烯酮

15 向 NaOH (2.2 g) 在  $H_2O$  (10 mL) 的冰冷溶液中加入 2,4-二甲基-5-乙酰基噻唑 (43 mmol, 6.6 g)。搅拌 5 分钟之后用三氟-对-甲苯醛 (43 mmol, 7.49 g)。将反应混合物温热至室温并搅拌 2 h。将其用  $CH_2Cl_2$  稀释, 用 HCl/ $H_2O$  盐水洗涤, 经  $MgSO_4$  干燥过夜。蒸发溶剂, 得到标题化合物(4.86 g)。

### 实施例 14

20 4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-2-硝基-苯酚 [66]

1-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙烯酮 (1 mmol, 0.31 g) 和  $N$ -(4-羟基-3-硝基-苯基)-硝酸胍(1.5 mmol, 0.39 g) 在 2-甲氧基乙醇(5 mL) 中的混合物中加入 NaOH (40 mg)。反应混合物在 120 °C 和  $N_2$  下加热 20 h。蒸干溶剂, 残余物经闪蒸色谱纯化, 用 EtOAc/PE (2:1, v/v) 洗脱产物, 将其从 MeOH/EtOAc 中重结晶, 得到橙色结晶的标题化合物(178 mg)。

25  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.75 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.79 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7.18 (m, 1H, Ar- $H$ ), 7.44 (s, 1H, 嘧啶基- $H$ ), 7.61 (m, 1H, Ar- $H$ ), 7.81 (m, 2H, Ar- $H$ ), 8.22 (m, 2H, Ar- $H$ ), 8.98 (m, 1H, Ar- $H$ )。

30

用与上述类似的方法制备以下化合物:

[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺

**[64]**

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.05 (m, 2H, Ar-H), 7.36 (s, 1H, 嘧啶基-H), 7.78 (m, 4H, Ar-H), 8.22 (m, 2H, Ar-H), 8.67 (sbr, 1H, NH).

(4-氟-苯基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-胺 **[65]**

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.29 (m, 2H, Ar-H), 7.39 (s, 1H, 嘧啶基-H), 7.80 (m, 4H, Ar-H), 8.22 (m, 2H, Ar-H), 8.96 (sbr, 1H, NH).

10 [4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-6-苯基-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺 **[57]**

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 2.68(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.61 (m, 4H, Ar-H), 7.84 (m, 1H, Ar-H), 8.08 (m, 1H, Ar-H), 8.27 (m, 2H, Ar-H), 9.15 (s, 1H, Ar-H), 10.3 (s, 1H, NH).

4-[6-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-2-(4-氟-苯基 amino)-嘧啶-4-基]-苯酚 **[70]**

15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 2.67(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.93 (m, 2H, Ar-H), 7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.42 (s, 1H, 嘧啶基-H), 7.84 (m, 2H, Ar-H), 8.09 (m, 2H, Ar-H), 9.67 (s, 1H, NH or OH), 10.11 (s, 1H, NH or OH).

实施例 15

20 [4-(2-烯丙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺 **[91]**

向 1-(2-烯丙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-3-二甲基氨基-丙烯酮 (1.0 mmol, 0.25 g)和 *N*-(3-硝基-苯基)-硝酸胍 (1.5 mmol, 0.36 g)在 2-甲氧基乙醇(5 mL)中的混合物中加 NaOH (40 mg)。反应混合物在 110-120 °C 和 N<sub>2</sub> 下加热 22 h。蒸干溶剂，残余物经闪蒸色谱纯化，用 EtOAc/PE (1:1, v/v)洗脱产物为黄色  
25 固体。从 EtOAc/MeOH 重结晶得到棕色的标题化合物。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 2.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.92 (sbr, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.91 (m, 1H, CH), 7.02 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, 嘧啶基-H), 7.57 (m, 1H, Ph-H), 7.80 (m, 1H, Ph-H), 8.06 (m, 1H, Ph-H), 8.43 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, 嘧啶基-H), 8.94 (s, 1H, Ph-H), 10.04 (s, 1H, NH).

30

用与上述类似的方法制备以下化合物:



[4-(2-烯丙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺 [82]

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 2.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.92 (sbr, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.91 (m, 1H, CH), 6.90 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, 嘧啶基-*H*), 7.11 (m, 2H, Ph-*H*), 7.76 (m, 2H, Ph-*H*), 8.33 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, 嘧啶基-*H*), 9.49 (s, 5 1H, NH). DE MALDI-TOF MS: [M+H]<sup>+</sup> = 341.4 (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>S 理论值 341.4)。

实施例 16

[4-(2-乙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-氟-苯基)-胺 [75]

3-二甲基氨基-1-(2-乙基氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-丙烯酮(1 mmol, 0.24 g) 10 和 NaOH (40 mg)在 2-甲氧基乙醇(5 mL)中的混合物用 *N*-(4-氟-苯基)-硝酸胍 (0.36 g, 1.5 mmol)处理。反应混合物在 110-120 °C 和 N<sub>2</sub> 下加热 20 h。浓缩以后, 过滤残余物并用 MeOH 洗涤。从 EtOAc/MeOH 中重结晶得到黄色固体的标题化合物(291 mg)。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.17 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.89 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, 嘧啶基-*H*), 7.11 (m, 2H, Ph-*H*), 7.77 (m, 2H, Ph-*H*), 8.33 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz, 嘧啶基-*H*)。DE 15 MALDI-TOF MS: [M+H]<sup>+</sup> = 331.2 (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>S 理论值 329.4)。

实施例 17

4-{4-[2-(4-硝基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-嘧啶-2-基氨基}-苯酚 [111]

3-二甲基氨基-1-[2-(4-硝基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-丙烯酮(1 mmol, 0.32 g) 20 和 NaOH (50 mg)在 2-甲氧基乙醇(5 mL)中的混合物用 *N*-(4-羟基-苯基)-硝酸胍(0.32 g, 1.5 mmol)处理。反应混合物在 110-120 °C 和 N<sub>2</sub> 下加热 6 h。浓缩以后, 过滤残余物并用 MeOH 洗涤。从 EtOAc/MeOH 中重结晶得到橙色固体的标题化合物。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 6.67 (m, 2H, Ph-*H*), 6.93 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, 嘧啶基-*H*), 7.48 (m, 2H, Ph-*H*), 7.86 (m, 2H, Ph-*H*), 8.26 (m, 25 2H, Ph-*H*), 8.36 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, 嘧啶基-*H*)。DE MALDI-TOF MS: [M+H]<sup>+</sup> = 406.82 (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S 理论值 406.42)。

实施例 18

30 *N*-{3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-胍[115]

向[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(3-硝基-苯基)-胺(3.97 mmol,

1.3 g)在 2-甲氧基乙醇(15 mL)中的混合物中加 AcOH (1 mL)。反应混合物在 N<sub>2</sub> 下搅拌 10 分钟。加铂催化剂(660 mg; 10% 活性碳上)将反应混合物在 H<sub>2</sub> 下搅拌 18h。使该反应混合物通过 Celite 521, 并将沉淀用 MeOH 洗几次。将滤液浓缩, 从 MeOH/EtOAc 重结晶得到灰色结晶的 *N*-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-苯-1,3-二胺。将在 2-甲氧基乙醇中等分的这种物质(500 mg) 5 中冰浴中冷却, 用 HCl (conc. 1 mL)处理。滴加氨脒 (50 % aq soln., 4mL)。加完之后将反应混合物温热到室温, 再回流 20 h。将反应混合物浓缩, 残余物用 EtOAc 稀释, 用水和盐水洗涤。蒸发有机相, 经色谱纯化, 用 EtOAc/MeOH (3:1, v/v)洗脱, 得到标题化合物。DE MALDI-TOF MS: [M+H]<sup>+</sup> = 339.16 (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>S 理论值 339.42)。

### 实施例 19

{3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-甲醇[116]

3-二甲基氨基-1-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-丙烯酮(10 mmol, 2.1 g)在 2-甲 15 氧基乙醇中的溶液在 NaOH (400 mg)存在下用 *N*-(4-羟甲基-苯基)-盐酸胍 (1.65 g)处理。使反应混合物回流 20 h。浓缩后, 将沉淀过滤并用 EtOAc/MeOH 洗几次。从 MeOH/EtOAc 中重结晶, 得到标题化合物(2.17 g, 70%)。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 3.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.30 (m, 1H, Ph-*H*), 7.44 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, 嘧啶基-*H*), 7.61 (m, 1H, Ph-*H*), 20 8.01 (m, 1H, Ph-*H*), 8.13 (s, 1H, Ph-*H*), 8.88 (d, 1H, *J* = 6.1 Hz, 嘧啶基-*H*)。

### 实施例 20

[3-(2-二乙基氨基-乙氧基甲基)-苯基]-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺 [118]

25 将 {3-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-甲醇(1 mmol, 0.34 g)在干燥的 DMF 中的溶液用 NaH (1 mmol, 24 mg)处理。室温下搅拌 20 分钟后, 加(2-氯-乙基)-二乙基-胺盐酸盐(0.17 g, 1 mmol)和吡啶(0.4 mL)。在室温下搅拌 21 h 后, 反应混合物在冰浴中冷却并滴加水。将该反应混合物通过加 HCl 水溶液而中和。并用 EtOAc 萃取。合并有机相, 用盐水洗涤, 经 30 MgSO<sub>4</sub> 干燥。蒸干溶剂。残余物经色谱纯化, 用 EtOAc/MeOH (1:1, v/v)洗脱, 从 EtOAc/PE 中重结晶, 得到标题化合物为淡黄色的固体。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.00 (t, 6H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.78 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.12 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.72 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.76 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 7.24 (m, 3H, Ph- $H$ ), 7.36 (m, 1H, Ph- $H$ ), 7.40 (m, 2H, Ph- $H$ ), 8.28 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, 嘧啶基- $H$ ). DE MALDI-TOF MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ =$   
5 416.15 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{SO}$  理论值 411.56)。

### 实施例 21

*[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基]-(4-吡啶-4-基甲基-苄基)-胺 [117]*

4-(4-硝基-苄基)-吡啶(24 mmol, 5.1 g)的 MeOH (15 mL)溶液在 500 mg  
10 铂(10 %, 活性碳)存在下氢化。在室温下搅拌 20h 后将该反应混合物通过  
Celite 521 过滤。用 MeOH 将助滤剂洗几次。蒸干滤液得到 4-吡啶-4-基甲基  
-苄基胺(1.84 g)为灰色固体。分析 RP-HPLC 表示是单一的产物。将该产物在  
MeOH (15 mL)中的溶液在冰浴中冷却, 先用 HCl (浓缩, 1.75 mL)处理, 再  
用氨脒 (50 % aq soln.; 5 mL)处理。将该反应混合物回流加热 18 小时。蒸发  
15 溶剂, 残余物用 EtOAc/MeOH (2:1, v/v)洗涤得到 *N*-(4-吡啶-4-基甲基-苄基)  
胍盐酸盐(2.25 g), 白色固体。

将 3-二甲基氨基-1-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-丙烯酮(1 mmol, 0.21 g)和 *N*-  
(4-吡啶-4-基甲基-苄基)-胍盐酸盐(2 mmol, 0.40 mg)在 2-甲氧基乙醇的混合  
物用 NaOH (40 mg)处理。使反应混合物加热回流 2 天。蒸发溶剂并将残余  
20 物从 EtOAc/MeOH 中重结晶, 得到澄色的标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  
 $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  3.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.29 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.44 (d,  
1H,  $J = 5.5$  Hz, 嘧啶基- $H$ ), 7.56 (m, 2H, Ph- $H$ ), 7.61 (m, 2H, Ar- $H$ ), 8.09 (m,  
2H, Ph- $H$ ), 8.82 (m, 2H, Ar- $H$ ), 8.87 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, 嘧啶基- $H$ ). DE  
MALDI-TOF MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 377.52$  ( $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$  理论值 373.48)。  
25

### 实施例 22

*{4-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-2-基氨基]-苄基}-三甲基-胺[120]*

向 3-二甲基氨基-1-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-丙烯酮(0.95 mmol, 0.19 g)和  
*N*-(4-二甲基氨基-苄基)-胍(2 mmol)在 2-甲氧基乙醇(5 mL)中的混合物中加  
30 NaOH (40 mg)。反应混合物在 120 °C 下加热 18 h。蒸发溶剂, 残余物经色  
谱纯化, 用 EtOAc/PE 洗脱得到 *N,N*-二甲基-*N'*-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-嘧

啉-2-基]-苯-1,4-二胺[119] (74 mg), 是红棕色的固体。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 2.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.86 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 6.73 (m, 2H, Ph-H), 6.97 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, 嘧啶基-H), 7.56 (m, 2H, Ph-H), 8.44 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, 嘧啶基-H), 9.33 (s, 1H, NH). DE MALDI-TOF MS: [M+H]<sup>+</sup> = 329.51 (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>S 理论值 325.43)。

向上述化合物(0.13 mmol, 42 mg)在无水丙酮(6 mL)中的溶液中滴加 12 L 的碘甲烷并将该反应混合物回流加热 18 h。蒸发溶剂将所得的油状物用甲苯(5 mL)研制。过滤所得的沉淀, 用 EtOAc 洗涤并在高真空下干燥过夜得到标题化合物(18 mg)。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 2.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.56 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 7.17 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, 嘧啶基-H), 7.88 (m, 2H, Ph-H), 7.96 (m, 2H, Ph-H), 8.57 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, 嘧啶基-H), 10.04 (s, 1H, NH). DE MALDI-TOF MS: [M+H]<sup>+</sup> = 343.39 (C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>S 理论值 340.47)。

根据分析筛选和/或用一种或多种细胞系测定细胞毒性, 对 CDK 的抑制作用进行了测定, 由此证实了本发明化合物的生物学活性。

### 实施例 23

#### 选择化合物的激酶特异性

对上述实施例所选的化合物的激酶特异性进行了研究。使用的是蛋白激酶试片, 包括与本发明相关的 CDKs, 以及许多有代表性的功能上不相关的激酶。

对 CDK4/Cyclin D1、CDK2/Cyclin E、CDK1/Cyclin B 激酶的测定可以在适当体系中通过控制 GST-Rb 的磷酸化作用来进行。因此, 由 CDK4/Cyclin D1, CDK2/Cyclin E 或 CDK1/Cyclin B 激酶诱发的 GST-Rb 磷酸化作用是使用 96-孔型体外激酶测定中的放射性标记的 ATP 通过将放射性标记的磷酸盐掺在 GST-Rb(772-928)中来进行检测的。该磷酸化反应混合物 (总体积 40 μl)的组成是 50 mM HEPES pH 7.4, 20 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM EGTA, 2 mM DTT, 20 mM β-甘油磷酸盐, 2 mM NaF, 1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 蛋白酶抑制剂混合物(Sigma, 见上述), BSA 0.5mg/ml, 1 μg 纯化的酶复合体, 10 μl of GST-Rb-琼脂糖小珠, 100 μM ATP, 0.2μCi <sup>32</sup>P-ATP。该反应在 30 °C 和

恒定振荡下进行 30 分钟。在该时间末了, 向每一孔中加 100  $\mu$ l of 50 mM HEPES, pH 7.4 和 1 mM ATP, 并将它们全部转移到 GFC 滤板上。将该滤板用 200  $\mu$ l of 50 mM HEPES, pH 7.4\_和 1 mM ATP 洗 5 次。向每个孔加 50  $\mu$ l 闪烁液体, 并在闪烁计数器(Topcount, HP)上 测定样品的放射性。用 5 GraFit 软件计算不同肽的 IC50 值。

或者, CDK2/cyclin A 激酶的测定也可以用重组的 CDK2/cyclin A 在 96-孔板中进行。测定缓冲液的组成是 25 mM  $\beta$ -甘油磷酸盐, 20 mM MOPS, 5 mM EGTA, 1 mM DTT, 1mM NaVO<sub>3</sub>, pH 7.4,其中加有 2 – 4  $\mu$ g CDK2/cyclin A 与底物 pRb(773-928)。加 Mg/ATP 混合物(15mM MgCl<sub>2</sub>, 100  $\mu$ M ATP, 每孔 30-50 kBq 的 [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]-ATP)来引发反应并将混合物根据需要在 30°C 培养 10-30 分钟。使反应在冰上终止, 接着通过 p81 滤板 (Whatman Polyfiltronics, Kent, UK) 过滤。用 75 mM 正磷酸洗 3 次后, 将滤板干燥, 掺加闪烁剂, 在 10 闪烁计数器(TopCount, Packard Instruments, Pangbourne, Berks, UK)上测定放射活性。

15 在组蛋白 3(Histone 3)中混合放射标记的磷酸盐, 如所述的, 可测定 PKC $\alpha$ 激酶的活性。该反应混合物(总体积 65  $\mu$ l)有组成是: 50 mM Tris-HCl, 1 mM 乙酸钙, 3 mM DTT, 0.03 mg/ml 磷脂酰丝氨酸, 2.4  $\mu$ g/ml PMA, 0.04% NP40, 12 mM Mg/Cl, 纯的 PKC $\alpha$  -100 ng, Histone 3, 0.2mg/ml, 100  $\mu$ M ATP, 0.2  $\mu$ Ci [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]-ATP。该反应在微板振荡器中在 37°C 下进行 15 分钟然后加 10 20  $\mu$ l 75 mM 正磷酸并将该板置于冰上使反应终止。将 50  $\mu$ l 反应混合物转移到 P81 滤板上并在洗出游离的放射性磷酸盐(每孔用 200  $\mu$ l 75 mM 正磷酸洗 3 次), 将 50  $\mu$ l of 闪烁液(Microscint 40)加到每个孔中, 在闪烁计数器(TopCount, HP)上测定放射活性。

在所述这些测定中用的 CDK2 和/或 PKC 可以从现有的货源中得到或者 25 通过如所述的重组方法制备。His-标记的 CDK2/Cyclin E 和 CDK1/Cyclin B 可以共同表达而 PKC $\alpha$ 可以单独表达在被适当的杆状病毒构体感染的 Sf9 昆虫细胞中。收获通过低速离心感染两天后的细胞, 并通过金属螯合物色谱从昆虫细胞沉淀物中纯化蛋白。简单地说, 该昆虫细胞沉淀物通过超声处理在 30 缓冲液 A 中被溶胞, 该缓冲液 A 的组成是: 10 mM Tris-HCl, pH 8.0, 150 mM NaCl, 0.02% NP40 and 5 mM  $\beta$ -巯基乙醇, 1 mM NaF, 1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> 和含 AEBSF 的蛋白酶抑制剂混合物(Sigma), 抑胃酶肽 A, E 64, 苯丁抑制素, 亮抑

蛋白酶肽。离心清除可溶的部分并将其载在 Ni-NTA-Agarose (Quiagen)上。用 300 mM NaCl, 5-15 mM 咪唑缓冲液 A 洗出未结合的蛋白, 而结合的蛋白则用 250 mM 咪唑缓冲液 A 洗脱。该纯的蛋白对着等分的和贮存在-70°C 下的贮存缓冲液(Storage buffer)(20 mM HEPES pH 7.4, 50 mM NaCl, 2 mM DTT, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 0.02% NP40, 10% v/v Glycerol)被完全透析。PKC- $\alpha$  - 6 x His 可用同样方法纯化, 但要用不同的缓冲液- 50 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 8.0 和 0.05% Triton X-100w 分别代替 Tris 和 NP40。

下面表 1 的结果显示, 本发明的化合物对于 CDKs 的抑制作用具有高度的选择性。

10 表 1

15	化合物	激酶测定 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)						
		CDK1/ CyclinB	CDK2/cyclinE	CDK4/ cyclinD1	ERK-2	PKCa	SAPK2a	S6
	2-[N-(4-氯苯基)]-4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-嘧啶胺	>20	9 $\pm$ 12	0.5 $\pm$ 0.5	>20	>20	>20	>20
20	2-[N-(3-硝基苯基)]-4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-嘧啶胺	0.1	0.17 $\pm$ 0.06	0.19 $\pm$ 0.14	>20	>20	>20	>20
25	2-[N-(4-氟苯基)]-4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-嘧啶胺	0.2	0.019 $\pm$ 0.004	0.47 $\pm$ 0.14	2.5	>20	>20	1

对 CDK2/cyclin E 抑制作用的其它结果表示在以下表 2。

表 2

化合物	CDK2/cyclin E	化合物	CDK2/cyclin E
6	5 ± 9	62	0.06 ± 0.03
7	0.1	63	0.05
9	4.7	72	0.9
12	0.23 ± 0.07	73	0.2
13	8 ± 3	74	0.1
20	2.5 ± 0.1	75	0.2
21	0.07 ± 0.08	76	0.8
22	0.02	82	0.2
23	1.7	83	0.2
28	0.94 ± 0.54	84	0.2
30	0.94 ± 0.49	85	0.09
31	0.2	86	0.13
33	0.2	87	0.08
35	0.2 ± 0.1	88	0.2
36	0.5 ± 0.2	89	1.2
37	6.4 ± 0.1	90	0.2
38	0.4 ± 0.3	94	0.6
39	0.22 ± 0.07	97	0.6
40	0.11 ± 0.05	98	1.1
41	0.06	102	0.6
45	0.21 ± 0.16	103	1.2
47	0.8 ± 0.4	105	2
48	0.03	106	10
49	0.02	107	3
50	0.3	108	0.8
51	0.75	114	1.4
52	0.06	116	0.7
53	0.7 ± 0.4	118	0.7
54	0.01	119	1.5
60	4		

### 实施例 24

#### 所选化合物的抗增殖活性

- 5 使用一长列各种不同的人肿瘤细胞系对从上面实施例选择的化合物进行标准的细胞增殖测定。进行了标准的 72-h MTT (噻唑兰; 3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑溴化物)测定 (Haselsberger, K.; Peterson, D. C.; Thomas, D. G.; Darling, J. L. *Anti Cancer Drugs* 1996, 7, 331-8; Loveland, B. E.; Johns, T. G.; Mackay, I. R.; Vaillant, F.; Wang, Z. X.; Hertzog, P. J. *Biochemistry International* 1992, 27, 501-10)。人肿瘤细胞系是从 ATCC (American Type

Culture Collection, 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209, USA)得到。

下面表3说明了本发明所述化合物的抗增殖活性。

表 3

化合物	72-h 细胞毒性 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)					
	A549	Saos-2	MCF-7	AGS	DU145	HeLa
2-[N-(3-硝基苯基)]-4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)- 嘧啶胺	1.5 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.3	1.7 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.2
2-[N-(4-氟苯基)]-4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)- 嘧啶胺	5.4 $\pm$ 0.4	8.5 $\pm$ 1.6	9.9 $\pm$ 0.4	4.2 $\pm$ 0.3	4.3 $\pm$ 0.2	3.2 $\pm$ 0.8

使用 A549 细胞系进行细胞毒性测定的其它数据在表 4 中表示。

表 4

化合物	A549	化合物	A549
2	41 $\pm$ 8	60	2.1 $\pm$ 0.3
3	5 $\pm$ 4	62	1.1 $\pm$ 0.2
4	16 $\pm$ 11	63	0.8 $\pm$ 0.2
7	2.8	65	55 $\pm$ 50
12	0.2	69	12 $\pm$ 5
15	6	70	3 $\pm$ 1
21	6.3	72	0.8 $\pm$ 0.5
22	20 $\pm$ 1	73	9 $\pm$ 4
24	5	74	18 $\pm$ 4
25	1.5	75	3.2 $\pm$ 0.4
26	3.3	76	3 $\pm$ 0.9
27	3.8	82	1.1 $\pm$ 0.3
28	3.5	83	0.6 $\pm$ 0.3
30	6.4 $\pm$ 0.05	84	0.26 $\pm$ 0.06
31	0.3 $\pm$ 0.05	85	0.4
32	23	86	8 $\pm$ 6
33	61 $\pm$ 55	87	1.7 $\pm$ 0.1
34	0.02	88	0.4 $\pm$ 0.1
35	4.2	89	18 $\pm$ 11
37	25	90	1.8 $\pm$ 0.8



38	4.5 ± 1.6	91	22.1 ± 0.2
39	0.3	92	4.4 ± 3
40	0.3	93	1.1 ± 1
41	0.02	94	0.5 ± 0.6
42	56	95	0.05 ± 0.03
45	3.3 ± 0.5	97	4.2 ± 0.4
47	1.8 ± 1.4	98	2.8 ± 2.1
48	6.7 ± 1.1	99	3.7 ± 2.7
49	2.2 ± 0.02	101	0.9 ± 0.2
50	8.8 ± 10	102	0.8 ± 0.2
51	0.3 ± 0.3	104	4.9 ± 2.5
52	0.8 ± 0.3	105	0.7 ± 0.9
53	12 ± 5	106	2.8 ± 0.5
57	5.2 ± 0.4	107	0.7 ± 0.2
59	22 ± 21		

下列实验表明了某些化合物诱导人肿瘤细胞中的细胞周期停滞和细胞程序死亡的能力

#### 5 实施例 25

##### 在人肿瘤细胞中有丝分裂停滞和细胞程序死亡的诱导

人的骨肉瘤细胞(Saos-2)用 1 μM 的化合物 28 处理 48 h。用相差显微镜(图 1)观察有丝分裂细胞的积累和细胞程序死亡的出现。化合物 28 诱发的有丝分裂细胞的积累用有丝分裂指数的 HitKit (Cellomix)进一步加以定量。

10

#### 实施例 26

用有丝分裂指数的 HitKit (Cellomix)研究了化合物 28 对有丝分裂指数的影响。用长春花碱作为实验的对照。按丝分裂指数的 HitKit 中的指示来制备 A549 细胞的板, 得到的结果在图 3 和 4 中表示。

15

#### 实施例 27

图 5 表示化合物 28 对有丝分裂指数的影响。图 5 中的数据是在每一孔的 6 个场中所观察到的, 它们表明了受试化合物对于有丝分裂细胞的百分数的影响。化合物 28 使该有丝分裂细胞百分数从在未处理孔中样品的 2.6%(未表示出数据)提高到在 4.4 μM 浓度时的最大值 17%。在这个浓度以上观察到

20

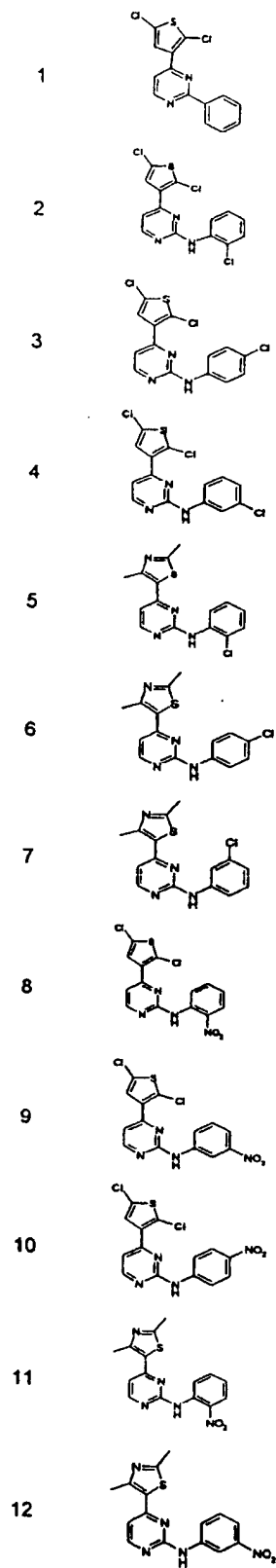
有丝分裂细胞数量增加，这与细胞总数增加有关。这表明了发生了毒性，也表明了这些细胞正在从板底脱离。长春花碱在 22 nM 浓度下使有丝分裂细胞百分数增加到 31%，同时在此浓度以上又出现了毒性。

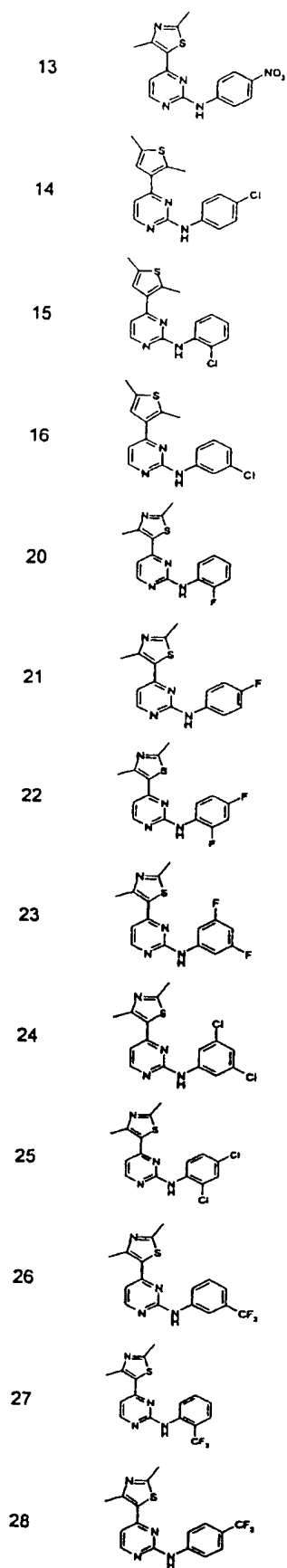
## 5 实施例 28

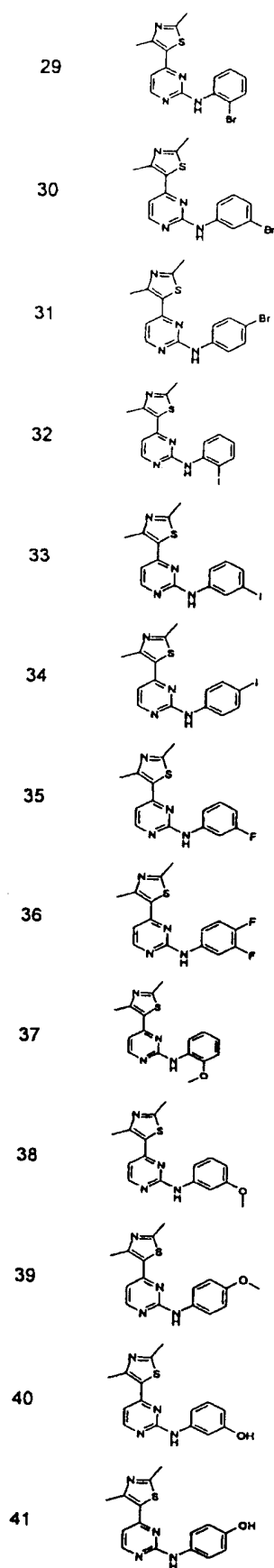
除了诱发细胞程序死亡之外，本发明的某些化合物能使诱导编程性细胞死亡的形式易于从形态学的标准上与细胞程序死亡加以区别。化合物 28 以细胞质空胞化为特征的诱导编程性细胞死亡表示在图 6。将人的肺癌细胞 (A549) 用 10  $\mu$ M 的化合物 28 处理 16 h。在经过处理的细胞(A)中观察到大范围

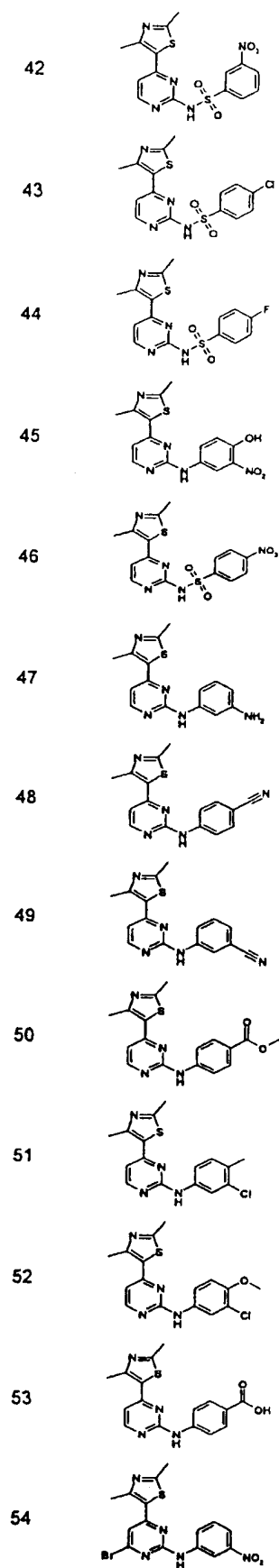
10 范围的细胞质空胞化现象，而在对照细胞(B)中没有观察到。

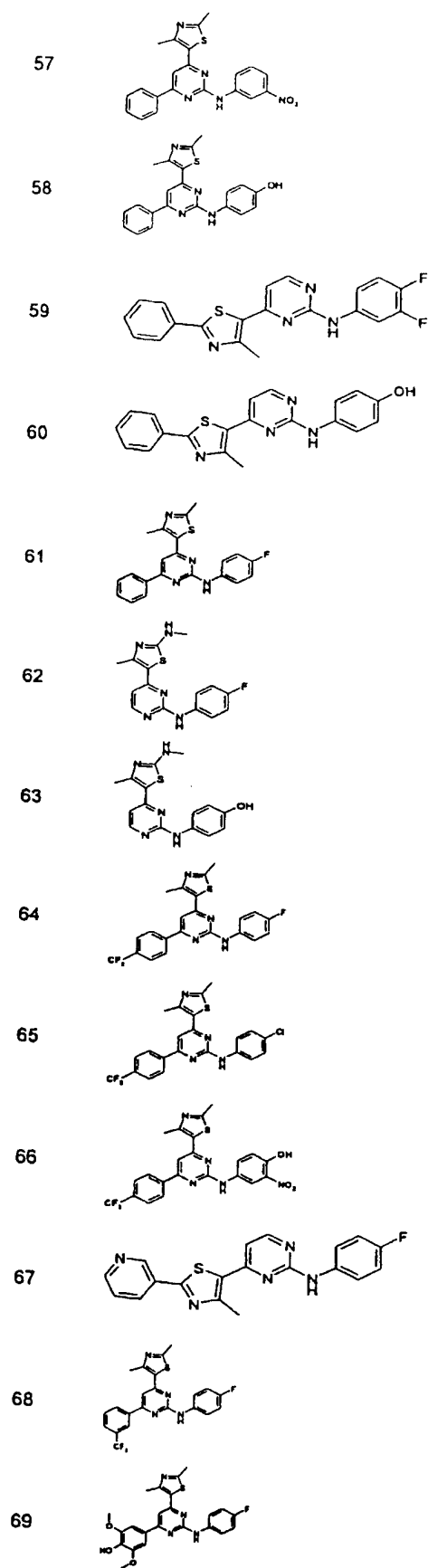
图 1

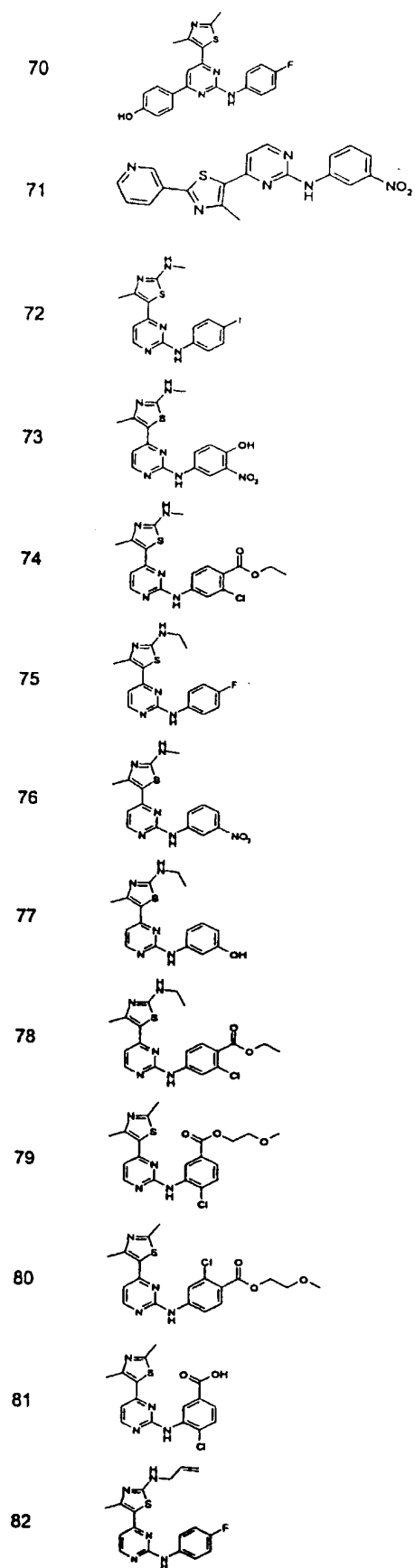




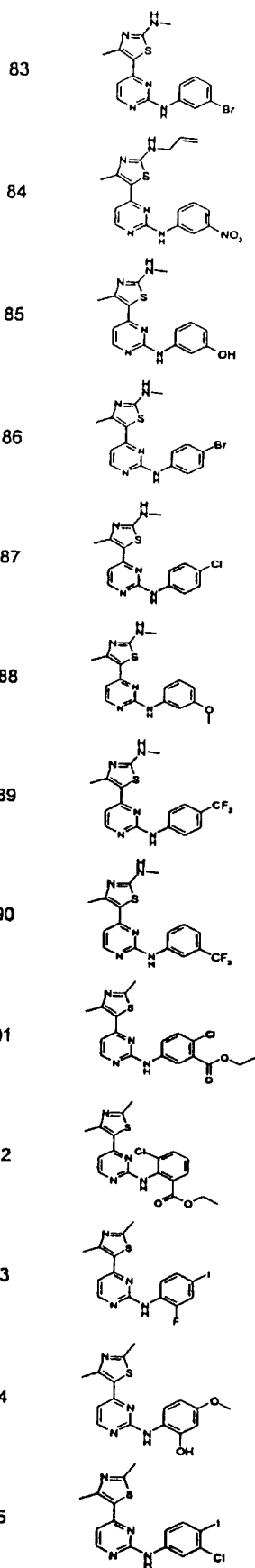


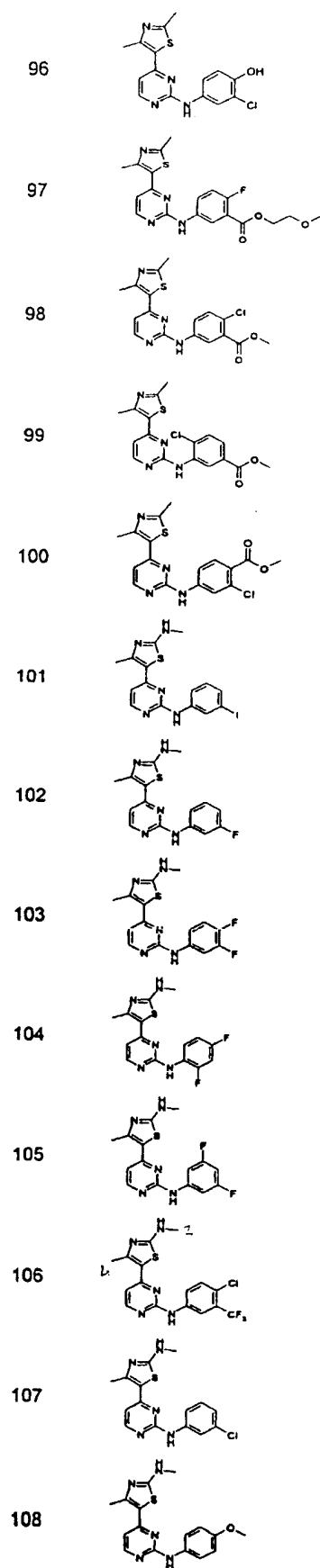


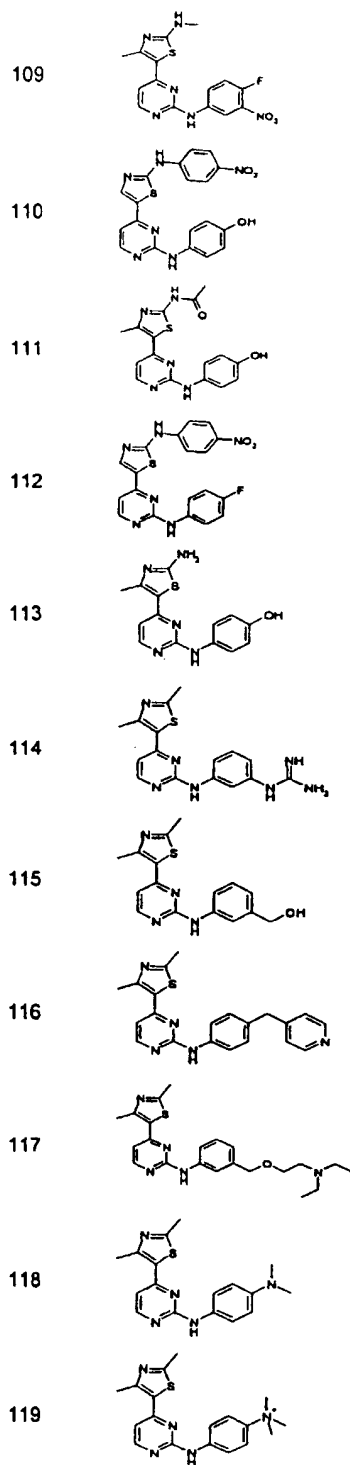












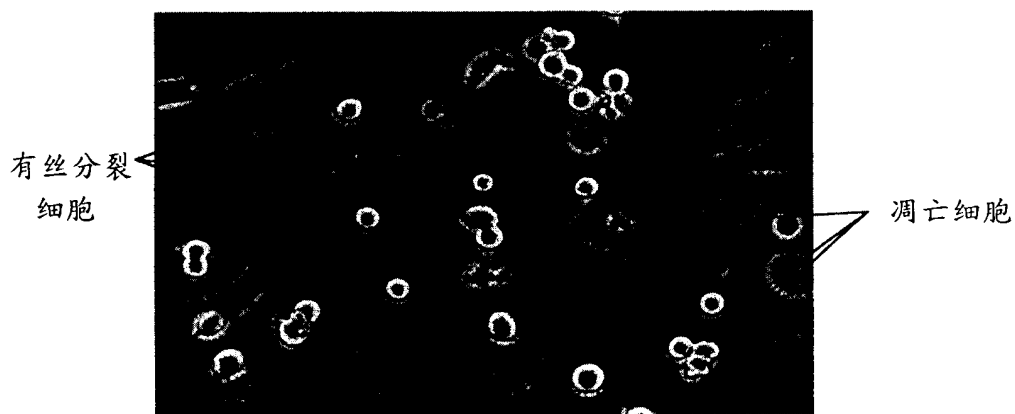


图 2

A

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	单独培养基		CYC4068 40 $\mu$ M 1:3→									
B												
C												
D												
E			长春花碱 1 $\mu$ M 1:3→									
F												
G												
H												

B

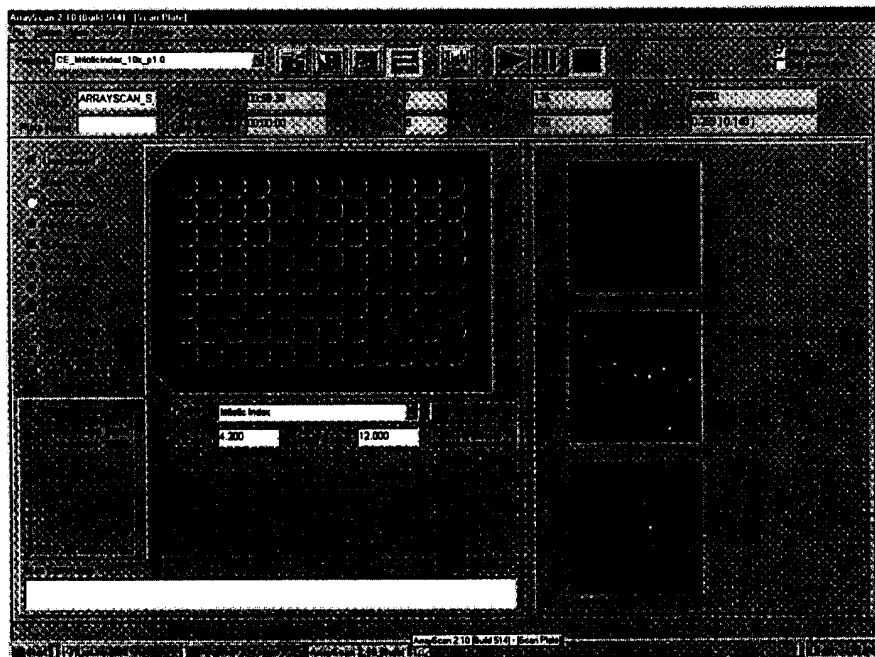


图 3

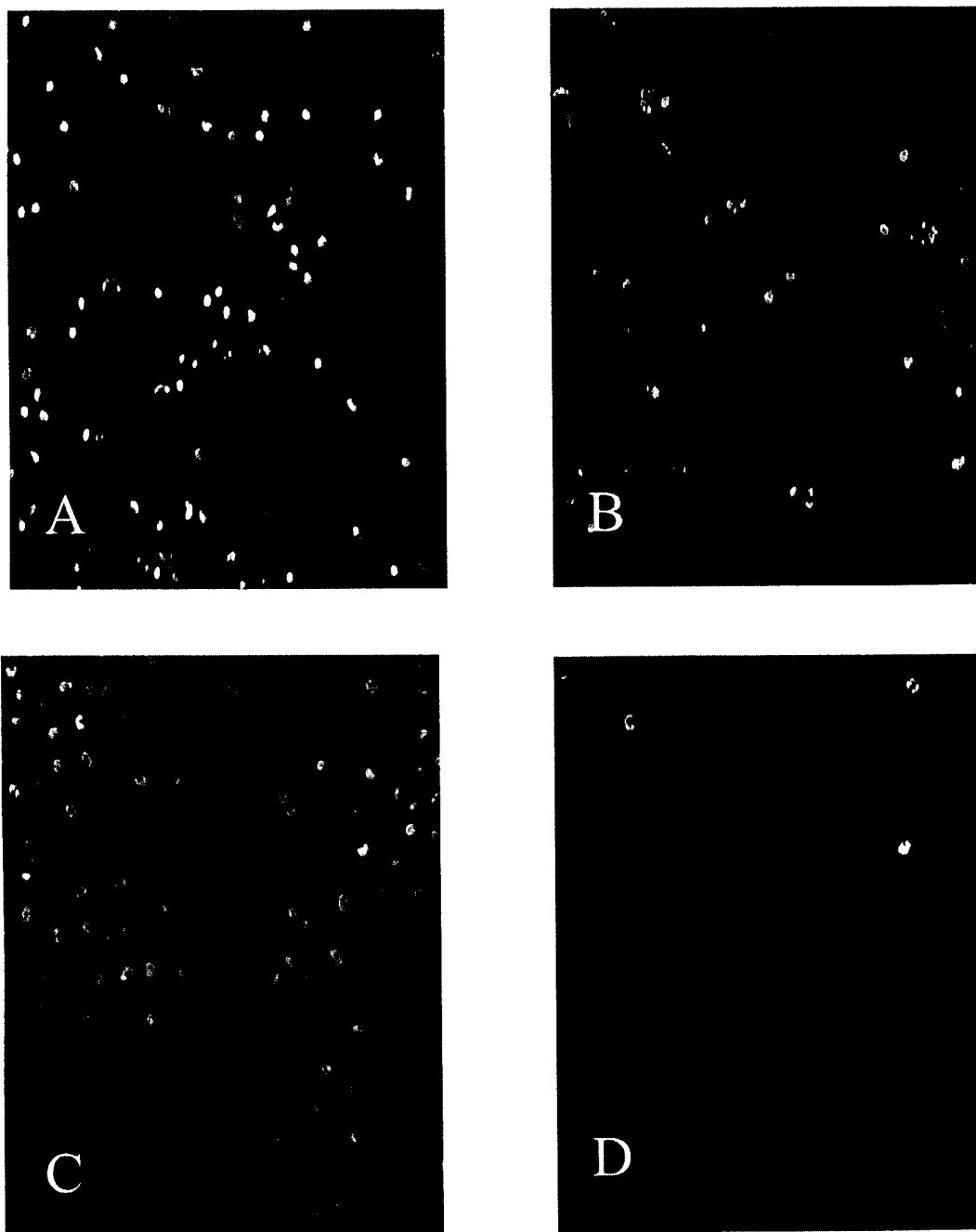


图 4

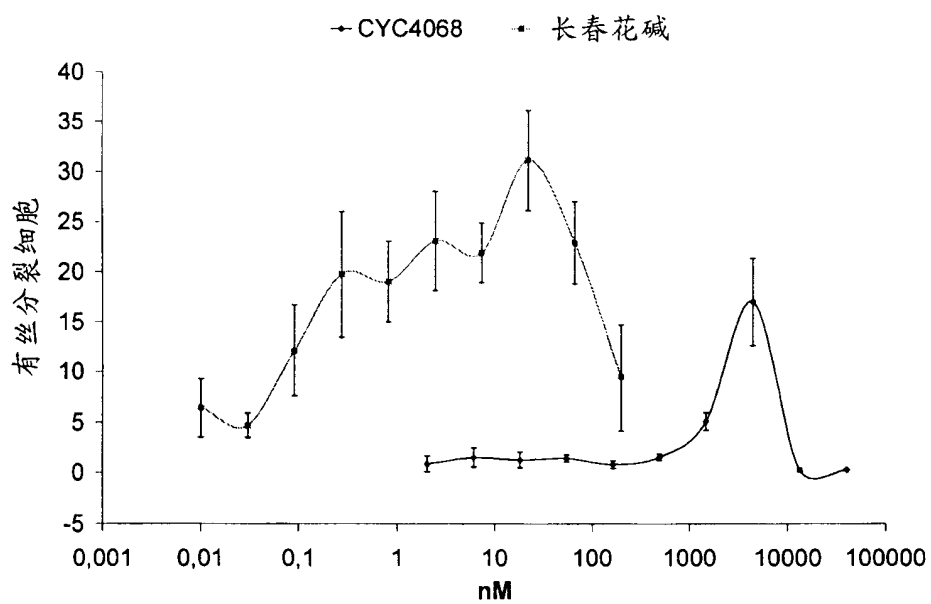


图 5

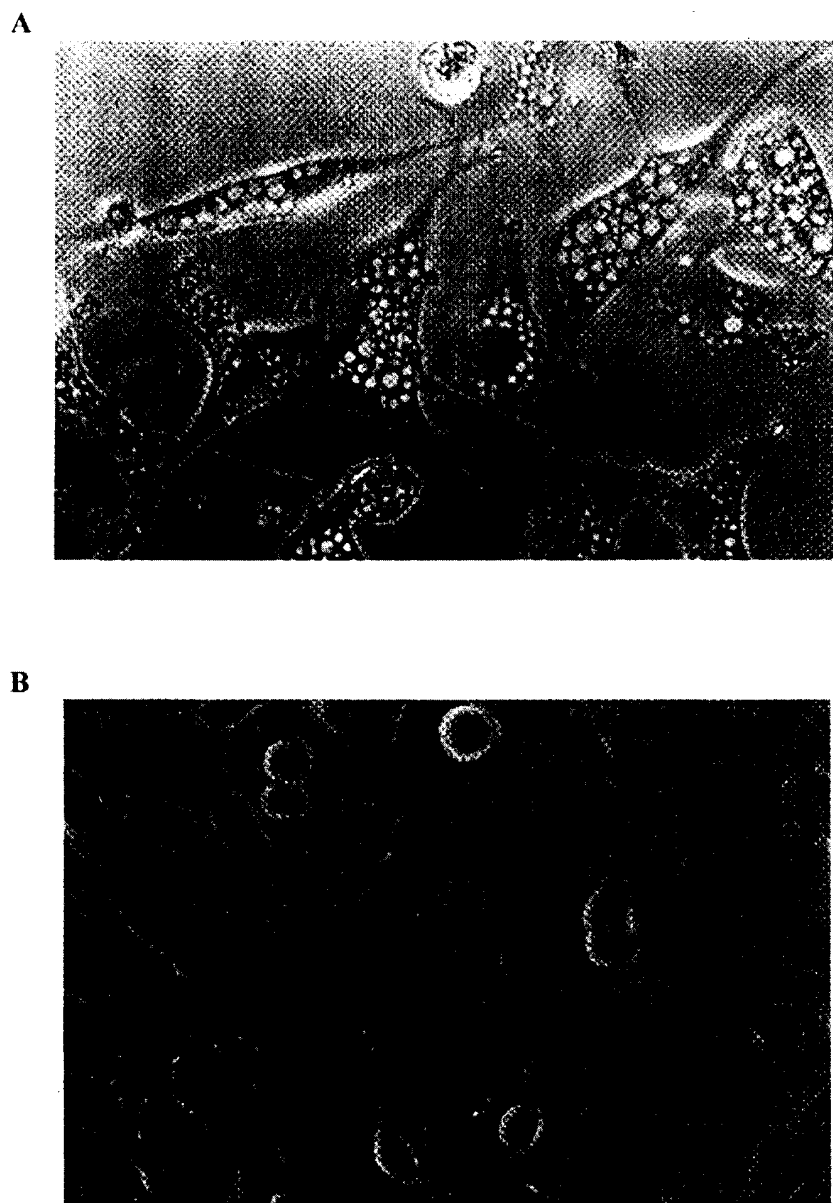


图 6