



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110684020 B

(45) 授权公告日 2023. 01. 20

(21) 申请号 201910597484.5

A61P 25/28 (2006.01)

(22) 申请日 2019.07.04

A61P 25/24 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 25/14 (2006.01)

申请公布号 CN 110684020 A

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2020.01.14

A61P 1/16 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61P 25/20 (2006.01)

201810728459.1 2018.07.05 CN

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(73) 专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司

A61P 17/00 (2006.01)

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开

A61P 29/00 (2006.01)

发区昆仑山路7号

A61K 31/506 (2006.01)

专利权人 上海恒瑞医药有限公司

A61K 31/517 (2006.01)

(72) 发明人 陆标 王胜蓝 张蔡华 贺峰

(56) 对比文件

陶维康

CN 111094254 A, 2020.05.01

(51) Int. Cl.

WO 2018130184 A1, 2018.07.19

C07D 405/14 (2006.01)

CN 1575290 A, 2005.02.02

C07D 239/74 (2006.01)

WO 2016126570 A1, 2016.08.11

C07D 471/04 (2006.01)

审查员 贾丹

C07D 409/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

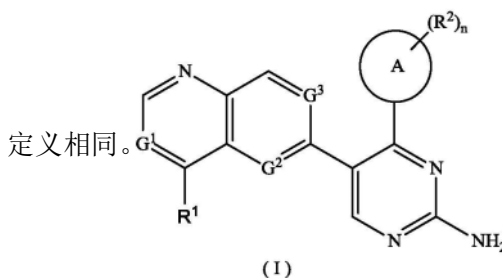
权利要求书3页 说明书32页

(54) 发明名称

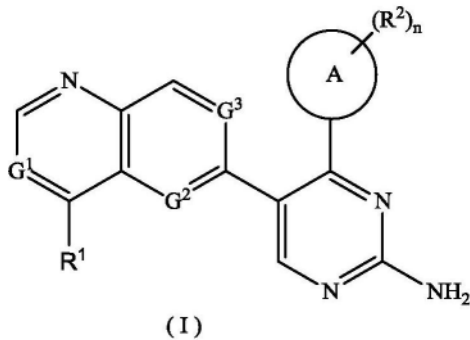
2-氨基嘧啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

(57) 摘要

本发明涉及2-氨基嘧啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言,本发明涉及一种通式(I)所示的2-氨基嘧啶类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂,特别是作为A_{2a}受体和/或A_{2b}受体拮抗剂的用途和在制备用于治疗通过对A_{2a}受体和/或A_{2b}受体的抑制而改善的病况或病症的药物中的用途,其中通式(I)的各取代基与说明书中的



1. 一种通式 (I) 所示的化合物:



或其可药用的盐,

其中:

环A为6至10元芳基或5至10元杂芳基;

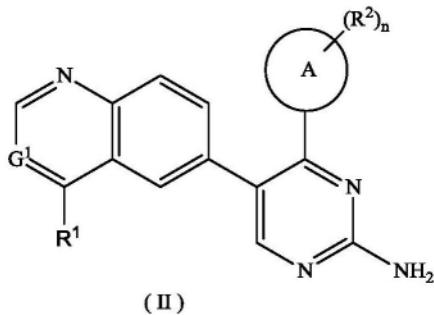
G¹、G²和G³相同或不同,且各自独立地为N或CH;

R¹选自氢原子、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基和氘代C₁₋₆烷基;

R²相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基;

n为0、1、2或3。

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



或其可药用的盐,其中

环A、G¹、R¹、R²和n如权利要求1中所定义。

3. 根据权利要求1或2所述的通式 (I) 所示的化合物,其中所述的环A为苯基或5元或6元杂芳基。

4. 根据权利要求1或2所述的通式 (I) 所示的化合物,其中所述的环A选自苯基、吡啶基、噻吩基和咪唑基。

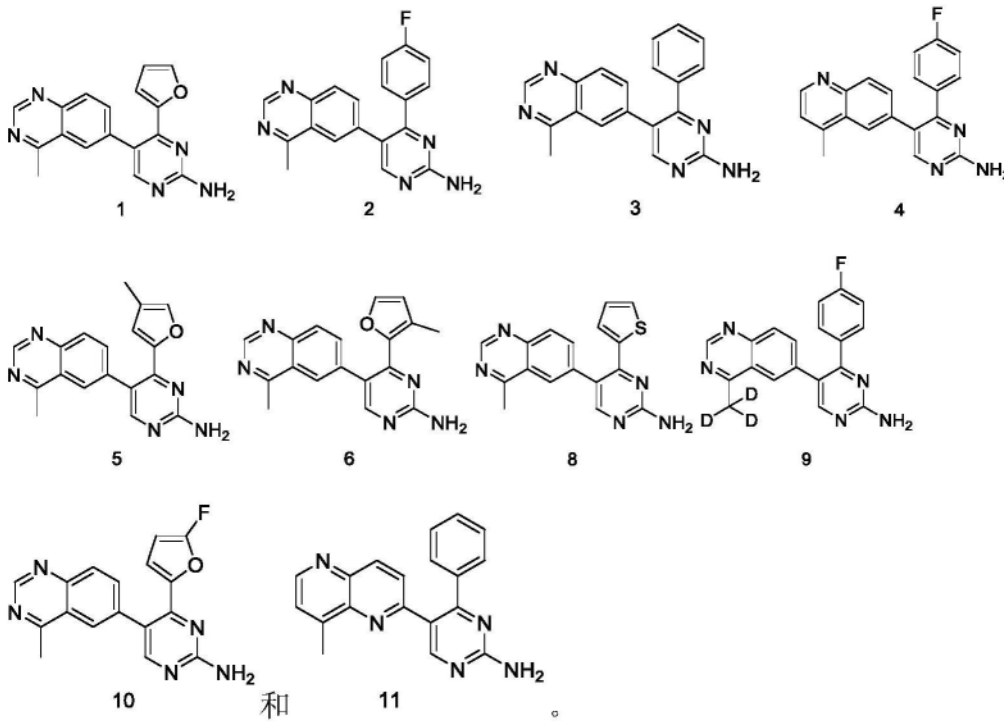
5. 根据权利要求1或2所述的通式 (I) 所示的化合物,其中所述的G¹为N或CH。

6. 根据权利要求1或2所述的通式 (I) 所示的化合物,其中所述的R¹为C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆烷基。

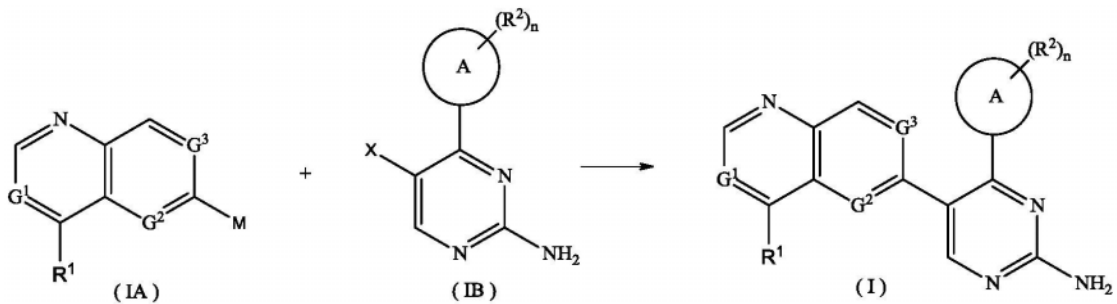
7. 根据权利要求1或2所述的通式 (I) 所示的化合物,其中R¹为C₁₋₆烷基。

8. 根据权利要求1或2所述的通式 (I) 所示的化合物,其中所述的R²选自氢原子、卤素和C₁₋₆烷基。

9. 根据权利要求1或2所述的通式 (I) 所示的化合物,其选自:



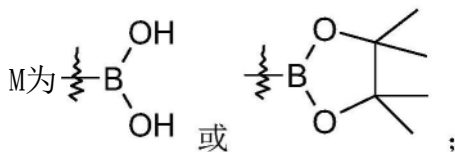
10. 一种制备权利要求1所述的通式(I)所示的化合物的方法,该方法包括:



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

其中:

X为卤素;



环A、G¹~G³、R¹、R²和n如权利要求1中所定义。

11. 一种药物组合物,所述药物组合物含有治疗有效量的根据权利要求1~9中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

12. 根据权利要求1~9中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求11所述的药物组合物在制备用于治疗通过对A_{2a}受体和/或A_{2b}受体抑制而改善的病况或病症的药物中的用途。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中所述的病况或病症选自癌症、抑郁、认知功能病症、神经退行性病症、注意力相关病症、锥体外症候群、异常运动障碍、肝硬化、肝纤维化、脂

肪肝、皮肤纤维化、睡眠障碍、中风、脑损伤、神经炎症和成瘾行为。

14. 根据权利要求12所述的用途,其中所述的病况或病症为癌症。

15. 根据权利要求13所述的用途,其中所述的癌症选自黑色素瘤、脑瘤、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌、头颈肿瘤、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱癌、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述的癌症为肺癌。

17. 根据权利要求1~9中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求11所述的药物组合物在制备用于抑制 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体的药物中的用途。

2-氨基嘧啶类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,涉及一种通式(I)所示的2-氨基嘧啶类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂,特别是作为 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体拮抗剂的用途和在制备用于治疗通过对 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体的抑制而改善的病况或病症的药物中的用途。

背景技术

[0002] 腺苷是天然存在的嘌呤核苷,是许多生理功能的内源性调节剂。在心血管系统、中枢神经、呼吸系统、肾脏、脂肪和血小板的功能调节中发挥重要作用。

[0003] 在肿瘤研究中发现,腺苷是肿瘤与免疫相互作用中的重要分子,靶向腺苷通路可通过多重机制有效地抑制肿瘤进展和转移。低氧的肿瘤微环境为肿瘤细胞提供了一个强大的选择压力,从而增加它们的侵袭性。氧供的缺乏导致营养的缺乏,迫使肿瘤细胞和免疫细胞竞争必需的营养物质。在此过程中,肿瘤细胞可能会抑制淋巴细胞的增殖和效应功能,从而逃避免疫监视,继续生存,并可播散至其他器官。

[0004] 腺苷的作用由G蛋白偶联受体家族介导,目前已知至少有四种亚型的腺苷受体,分类为 A_1 、 A_{2a} 、 A_{2b} 和 A_3 。其中 A_1 和 A_3 受体抑制酶腺苷酸环化酶的活性,而 A_{2a} 和 A_{2b} 受体刺激该酶的活性,由此调节细胞中环AMP水平,通过这些受体,腺苷调节广泛的生理功能。

[0005] A_{2a} 受体($A_{2a}R$)在机体分布较为广泛,在中枢神经系统主要表达于纹状体,在外周、心、肝、肺、肾等组织也均有表达。 A_{2b} 受体($A_{2b}R$)也广泛表达于各种组织中,但是表达量均较低,与腺苷的亲和力也远低于 A_{2a} 受体,因此最开始人们对 A_{2b} 受体的研究较少。

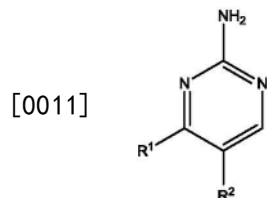
[0006] 近来研究表明,在缺血低氧、炎症、创伤、移植等诸多病理过程中,腺苷 A_{2a} 受体的激活可以发挥重要的免疫调节作用,这可能与 A_{2a} 受体在T细胞、B细胞、单核巨噬细胞、中性粒细胞等多种免疫细胞上表达水平较高有关。此外, A_{2a} 受体的活化可以促使机体产生免疫耐受,密切参与了肿瘤细胞“免疫逃逸”或“免疫抑制”的形成,为肿瘤的发生发展创造了有利条件。Lokshin及其同事(Cancer Res.2006Aug1;66(15):7758-65)证实自然杀伤细胞上的 $A_{2a}R$ 活化可以通过升高cAMP和激活PKA,从而抑制自然杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤。还有研究表明,激活 A_{2a} 受体可以促进黑色素瘤A375细胞、成纤维瘤NIH3T3细胞及嗜铬细胞瘤PC12细胞等肿瘤细胞的增殖,其作用可能与T细胞上 A_{2a} 受体的活化可以抑制T细胞活化、增殖、与肿瘤细胞的黏附及对肿瘤细胞产生细胞毒性作用相关;而 A_{2a} 受体基因敲除的小鼠则可以加强 $CD8^+$ T细胞抗肿瘤的免疫作用,显著抑制肿瘤的增殖。因此, A_{2a} 受体拮抗剂可用于肿瘤的治疗。此外,Deepak Mittal等人研究发现, A_{2b} 受体在多种肿瘤中过度表达,且与三阴性乳腺癌、多发性骨髓瘤和急性髓性白血病的不良预后相关; A_{2b} 受体的过表达促进了肿瘤细胞的增殖和迁移; A_{2b} 受体抑制剂与化疗药物或免疫检查点抑制剂联用可以显著降低小鼠三阴性乳腺癌模型中的肿瘤转移;敲除小鼠体内或人结肠癌细胞系中的 A_{2b} 受体显著降低结肠癌的转移和细胞的成瘤性。这些结果均表明,抑制 A_{2b} 受体可抑制肿瘤的转移,因此 A_{2b} 受体也有望成为治疗肿瘤的一个理想靶点(Cancer Res.2016 Aug 1;76(15):4372-82)。

[0007] A_{2a} 受体和 A_{2b} 受体都有抑制免疫的作用,因此需要深入研究这两者之间的相互调节机制,比如当抑制 A_{2a} 受体时,是否会增加腺苷对 A_{2b} 受体的敏感性。研究 A_{2a} 受体和 A_{2b} 受体双抑制剂也成为值得探索的方向。

[0008] 尽管对多种腺苷受体亚型均具有显著生物学活性的化合物可具有治疗作用,但它们可导致不想要的副作用。例如腺苷 A_1 受体在组织缺血/缺氧时,在中枢、循环、消化系统和骨骼肌中,细胞在处于缺氧和低氧的应激环境时,胞外聚集的腺苷通过激活胞膜上的 A_1 受体启动相应的保护机制,从而增加细胞对缺氧低氧的耐受。位于免疫细胞上的 A_1 受体在低氧环境中能促进细胞免疫应答。另外, A_1 受体还能降低游离脂肪酸和甘油三酯,参与调节血糖。因此, A_1 受体的持续阻断可能会引起机体组织中各种不良反应的发生(Chinese Pharmacological Bulletin,2008, 24(5),573-576)。如有文献报道,在动物模型上,阻断 A_1 受体将会产生焦虑、觉醒等不良反应(Basic&Clinical Pharmacology&Toxicology, 2011,109(3),203-7)。腺苷 A_3 受体(如Gessi S等人,Pharmacol.Ther.117(1),2008,123-140所述)在心肌缺血期间释放的腺苷在心脏中发挥强力的保护作用, A_3 受体的持续阻断可能增加由任何预先存在的或正在发展的缺血性心脏病引起的并发症的可能性,所述缺血性心脏病诸如心绞痛或心衰。

[0009] 目前,虽然已有许多化合物被开发为 A_{2a} 受体的拮抗剂用于治疗很多疾病,如W02007116106、W02009080197、W02011159302、W02011095625、W02014101373、W02015031221中所述。但仍有低溶解性、光敏性、低活性、低选择性和生物利用率较低等问题存在。

[0010] Georgios Alachouzos等人(Eur J Med Chem.2017 Jan 5;125:586-602)报道了如下结构的嘧啶类化合物,

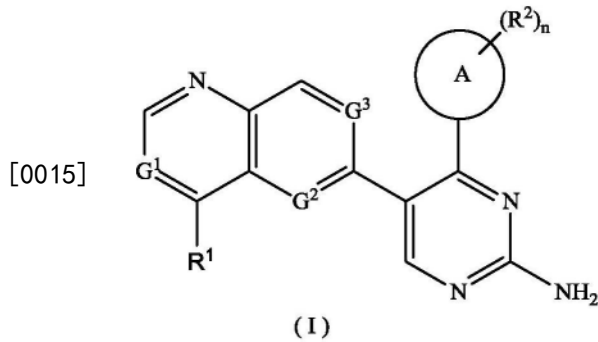


[0012] 报道称该类结构为选择性的 A_1 受体拮抗剂,该文献中公开的化合物 R^1 和 R^2 主要为单环芳基或杂芳基,其中 R^2 为稠合芳香环的化合物仅有一个(为萘基)。在本申请中,发明人发现当 R^2 为稠合杂芳基,特别是稠合杂芳基的特定位置为氮原子时,该嘧啶类化合物的性质会发生改变,其表现出很好的 A_{2b} 受体抑制活性,具体活性数据见说明书生物测试例部分。

[0013] 因此本发明提供一种新型结构的强抑制活性的腺苷 A_{2b} 受体拮抗剂,同时具有此类结构的化合物对腺苷 A_{2a} 受体也具有很好的抑制作用,对腺苷 A_1 受体和腺苷 A_3 受体的抑制作用弱,是一种新型结构的选择性的腺苷 A_{2a} 受体和 A_{2b} 受体双抑制剂。

发明内容

[0014] 本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物:



[0016] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

[0017] 其中：

[0018] 环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0019] G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同，且各自独立地选自N、CH或 CR^3 ；

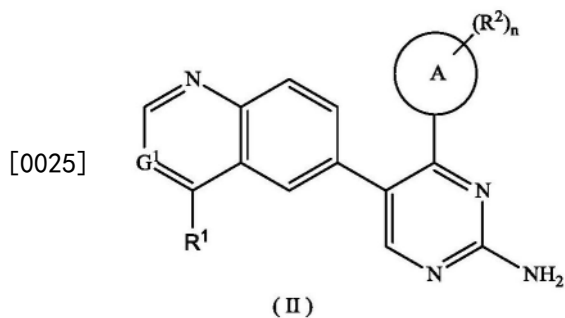
[0020] R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0021] R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0022] R^3 选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氘代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0023] n为0、1、2或3。

[0024] 在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物为通式(II)所示的化合物：



[0026] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

[0027] 其中

[0028] 环A、 G^1 、 R^1 、 R^2 和n如通式(I)中所定义。

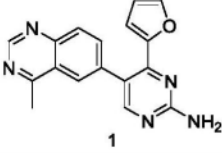
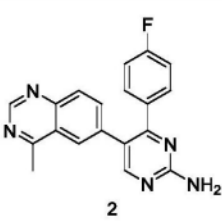
[0029] 在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的环A为芳基或杂芳基，优选苯基、吡啶基、噻吩基和呋喃基。

[0030] 在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中所述 G^1 为N或CH。

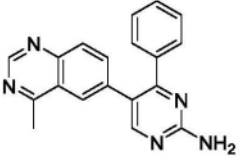
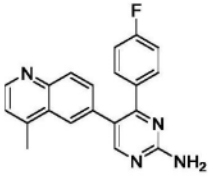
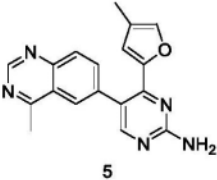
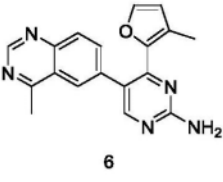
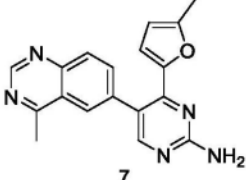
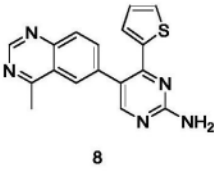
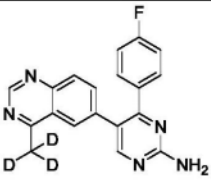
[0031] 在本发明一个优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物，其中所述的 R^1 选自烷基或氘代烷基，优选为烷基；更优选为 C_{1-6} 烷基。

[0032] 在本发明一个优选的实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物,其中所述的R²选自氢原子、卤素和烷基;优选为氢原子或F。

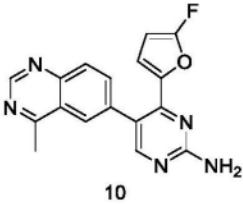
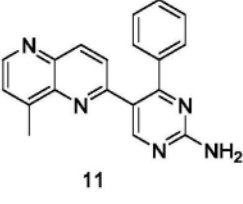
[0033] 本发明的典型化合物包括但不限于:

实施例 编号	化合物结构与命名
1	 1
	4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺 1
2	 2
	4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺 2

[0034]

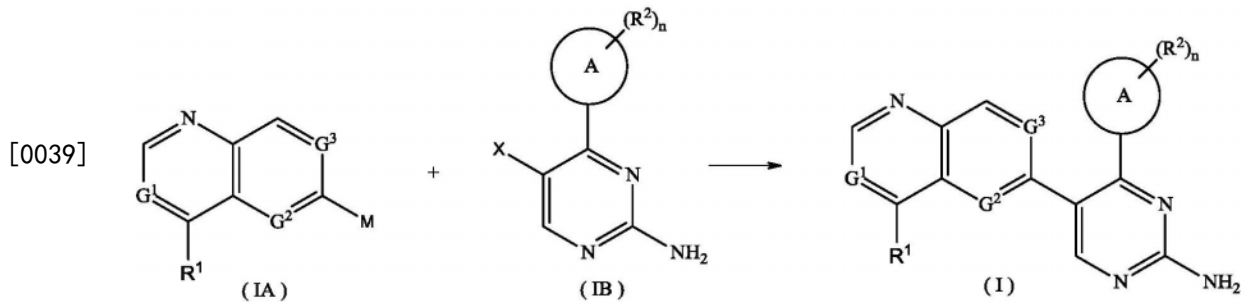
3	 <p style="text-align: center;">3</p>
5-(4-甲基咪唑啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-胺 3	
4	 <p style="text-align: center;">4</p>
4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基咪唑啉-6-基)嘧啶-2-胺 4	
5	 <p style="text-align: center;">5</p>
4-(4-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基咪唑啉-6-基)嘧啶-2-胺 5	
6	 <p style="text-align: center;">6</p>
4-(3-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基咪唑啉-6-基)嘧啶-2-胺 6	
7	 <p style="text-align: center;">7</p>
4-(5-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基咪唑啉-6-基)嘧啶-2-胺 7	
8	 <p style="text-align: center;">8</p>
5-(4-甲基咪唑啉-6-基)-4-(噻吩-2-基)嘧啶-2-胺 8	
9	 <p style="text-align: center;">9</p>

[0035]

	4-(4-氟代苯基)-5-(4-(甲基- <i>d</i> ₃)喹啉-6-基)嘧啶-2-胺 9
[0036]	<div style="text-align: center;">  <p>10</p> </div>
	4-(5-氟咪唑-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺 10
	<div style="text-align: center;">  <p>11</p> </div>
	5-(8-甲基-1,5-二氮杂萘-2-基)-4-苯基嘧啶-2-胺 11

[0037] 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐。

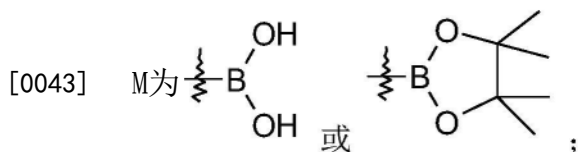
[0038] 本发明的另一方面涉及一种制备通式 (I) 所示的化合物的方法,该方法包括:



[0040] 通式 (IA) 的化合物和通式 (IB) 的化合物发生偶联反应,得到通式 (I) 的化合物,

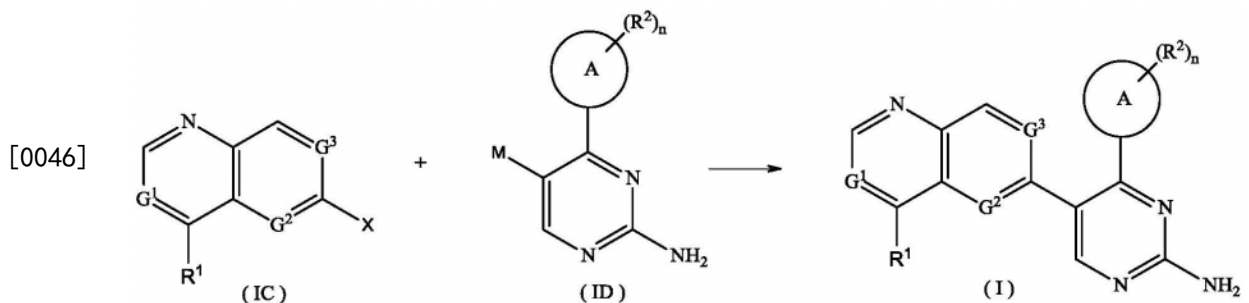
[0041] 其中:

[0042] X为卤素;



[0044] 环A、G¹~G³、R¹、R²和n如通式 (I) 中所定义。

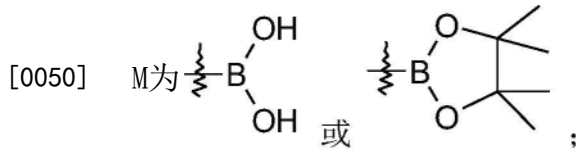
[0045] 本发明的另一方面涉及一种制备通式 (I) 所示的化合物的方法,该方法包括:



[0047] 通式 (IC) 的化合物和通式 (ID) 的化合物发生偶联反应, 得到通式 (I) 的化合物,

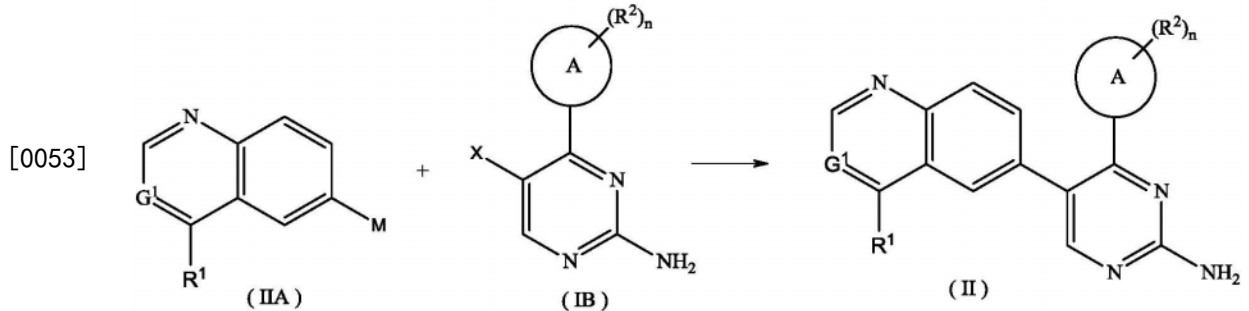
[0048] 其中:

[0049] X为卤素;



[0051] 环A、G¹~G³、R¹、R²和n如通式 (I) 中所定义。

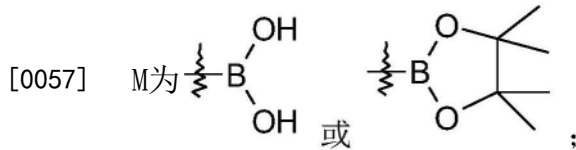
[0052] 本发明的另一方面涉及一种制备通式 (II) 所示的化合物的方法, 该方法包括:



[0054] 通式 (IIA) 的化合物和通式 (IB) 的化合物发生偶联反应, 得到通式 (II) 的化合物,

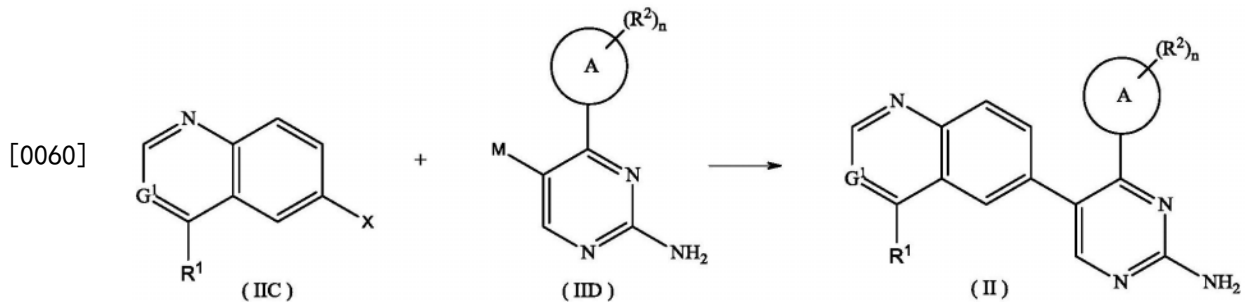
[0055] 其中:

[0056] X为卤素;



[0058] 环A、G¹、R¹、R²和n如通式 (II) 中所定义。

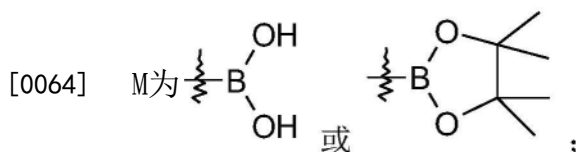
[0059] 本发明的另一方面涉及一种制备通式 (II) 所示的化合物的方法, 该方法包括:



[0061] 通式 (IIC) 的化合物和通式 (IID) 的化合物发生偶联反应, 得到通式 (II) 的化合物,

[0062] 其中:

[0063] X为卤素;



[0065] 环A、G¹、R¹、R²和n如通式(II)中所定义。

[0066] 本发明的另一方面涉及一种药物组合物,所述药物组合物含有治疗有效量的本发明通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0067] 本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,或包含其的药物组合物在制备用于治疗通过对A_{2a}受体和/或A_{2b}受体抑制而改善的病况或病症的药物中的用途。

[0068] 在本发明文中,通过对A_{2a}受体和/或A_{2b}受体抑制而改善的病况或病症选自癌症、抑郁、认知功能病症、神经退行性病症(帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病或肌萎缩性侧索硬化等)、注意力相关病症、锥体外症候群、异常运动障碍、肝硬化、肝纤维化、脂肪肝、皮肤纤维化、睡眠障碍、中风、脑损伤、神经炎症和成瘾行为;优选为癌症,所述癌症选自黑色素瘤、脑瘤(具有恶性的星形神经胶质和少突神经胶质细胞瘤成分的神经胶质瘤等)、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌(结肠癌、直肠癌等)、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌、原发或转移性鳞状癌等)、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌(子宫颈癌、子宫内膜癌等)、头颈肿瘤(上颌骨癌、喉癌、咽癌、舌癌、口内癌等)、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤、淋巴肉瘤、霍奇金淋巴瘤等)、真性红细胞增多症、白血病(急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病等)、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤(尤因家族性肉瘤、维尔姆斯肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、胚胎睾丸癌、成神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤、肝胚细胞瘤、肾母细胞瘤等);更优选为肺癌。

[0069] 本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,或包含其的药物组合物在制备治疗癌症、抑郁、认知功能病症、神经退行性病症(帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病或肌萎缩性侧索硬化等)、注意力相关病症、锥体外症候群、异常运动障碍、肝硬化、肝纤维化、脂肪肝、皮肤纤维化、睡眠障碍、中风、脑损伤、神经炎症和成瘾行为,优选癌症的药物中的用途。

[0070] 本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,或包含其的药物组合物在制备治疗癌症的药物中的用途,其中所述癌症选自黑色素瘤、脑瘤(具有恶性的星形神经胶质和少突神经胶质细胞瘤成分的神经胶质瘤等)、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌(结肠癌、直肠癌等)、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌、原发或转移性鳞状癌等)、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌(子宫颈癌、子宫内膜癌等)、头颈肿瘤(上颌骨癌、喉癌、咽癌、舌癌、口内癌等)、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤、淋巴肉瘤、霍奇金淋巴瘤等)、真性红细胞增多症、白血病(急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病等)、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤(尤因家族性肉瘤、维尔姆斯肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、胚胎睾丸癌、成神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤、肝胚细胞瘤、肾母细胞瘤等)等。

[0071] 本发明进一步涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,或包含其的药物组合物在制备治疗肺癌,优选非小细胞肺癌的药物中的用途。

[0072] 本发明进一步涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,或包含其的药物组合物在制备用于抑制 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体的药物中的用途。

[0073] 本发明还涉及一种抑制 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体的方法,其包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,或包含其的药物组合物。

[0074] 本发明还涉及一种治疗通过对 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体抑制而改善的病况或病症的方法,其包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,或包含其的药物组合物。

[0075] 本发明涉及一种治疗癌症、抑郁、认知功能病症、神经退行性病症(帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病或肌萎缩性侧索硬化等)、注意力相关病症、锥体外症候群、异常运动障碍、肝硬化、肝纤维化、脂肪肝、皮肤纤维化、睡眠障碍、中风、脑损伤、神经炎症和成瘾行为,优选癌症的方法,其包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,或包含其的药物组合物。

[0076] 本发明进一步涉及一种治疗癌症的方法,其包括给予所需患者治疗有效量的通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,或包含其的药物组合物,其中所述癌症选自黑色素瘤、脑瘤(具有恶性的星形神经胶质和少突神经胶质细胞瘤成分的神经胶质瘤等)、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌(结肠癌、直肠癌等)、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌、原发或转移性鳞状癌等)、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌(子宫颈癌、子宫内膜癌等)、头颈肿瘤(上颌骨癌、喉癌、咽癌、舌癌、口内癌等)、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤、淋巴肉瘤、霍奇金淋巴瘤等)、真性红细胞增多症、白血病(急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病等)、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤(尤因家族性肉瘤、维尔姆斯肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、胚胎睾丸癌、成神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤、肝胚细胞瘤、肾母细胞瘤等)等。

[0077] 本发明进一步涉及一种通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物,其用作药物。

[0078] 本发明还涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,或包含其的药物组合物,其用作 A_{2a} 受体和/或 A_{2b} 受体拮抗剂。

[0079] 本发明还涉及通式 (I) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,或包含其的药物组合物,其治疗通

过对A_{2a}受体和/或A_{2b}受体抑制而改善的病况或病症。

[0080] 本发明还涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,或包含其的药物组合物,其用于治疗癌症、抑郁、认知功能病症、神经退行性病症(帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病或肌萎缩性侧索硬化等)、注意力相关病症、锥体外症候群、异常运动障碍、肝硬化、肝纤维化、脂肪肝、皮肤纤维化、睡眠障碍、中风、脑损伤、神经炎症和成瘾行为,优选癌症。

[0081] 本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式,或其可药用盐,或包含其的药物组合物,其用于治疗癌症,其中所述癌症选自黑色素瘤、脑瘤(具有恶性的星形神经胶质和少突神经胶质细胞瘤成分的神经胶质瘤等)、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌(结肠癌、直肠癌等)、肺癌(非小细胞肺癌、小细胞肺癌、原发或转移性鳞状癌等)、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、肉瘤、骨软骨瘤、骨瘤、骨肉瘤、精原细胞瘤、睾丸肿瘤、子宫癌(子宫颈癌、子宫内膜癌等)、头颈肿瘤(上颌骨癌、喉癌、咽癌、舌癌、口内癌等)、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤、淋巴肉瘤、霍奇金淋巴瘤等)、真性红细胞增多症、白血病(急性粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病等)、甲状腺肿瘤、输尿管肿瘤、膀胱肿瘤、胆囊癌、胆管癌、绒毛膜上皮癌和儿科肿瘤(尤因家族性肉瘤、维尔姆斯肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、胚胎睾丸癌、成神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤、肝胚细胞瘤、肾母细胞瘤等)等。

[0082] 含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式,例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊,或糖浆剂或酞剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物,此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分:甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂,以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。

[0083] 水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂例如尼泊金乙酯或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

[0084] 油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油中配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂,以提供可口的制剂。

[0085] 通过加入水可使适用于制备水混悬液的可分散粉末和颗粒提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂可说明上述的例子。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

[0086] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。

[0087] 药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射,将注射液或微乳注入患者的血流中。或者,最好按可保持本发明化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度,可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是Deltec CADD-PLUS.TM.5400型静脉注射

泵。

[0088] 药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术,用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外,可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。

[0089] 可按用于直肠给药的栓剂形式给予本发明化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体,因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。此类物质包括可可脂、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物。

[0090] 如本领域技术人员所熟知的,药物的给药剂量依赖于多种因素,包括但并非限定于以下因素:所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等;另外,最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物(I)的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

[0091] 发明的详细说明

[0092] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

[0093] 术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团,优选含有1至12个碳原子的烷基,更优选为含有1至6个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基,非限制性实施列包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选独立地任选自H原子、D原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

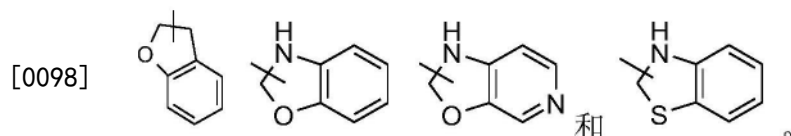
[0094] 术语“烷氧基”指-0-(烷基)和-0-(非取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自H原子、D原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰

基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

[0095] 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含3至20个碳原子，优选包含3至12个碳原子，优选包含3至10个碳原子，更优选包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

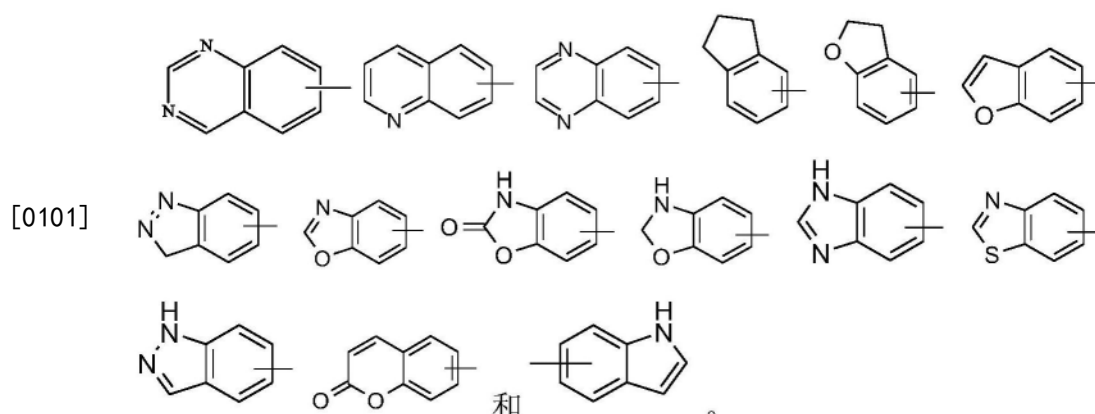
[0096] 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含3至20个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(0)_m（其中m是整数0至2）的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含3至12个环原子，其中1~4个是杂原子；更优选包含3至10个环原子，其中1-4是杂原子；更优选包含5至6个环原子；其中1-3个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

[0097] 所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



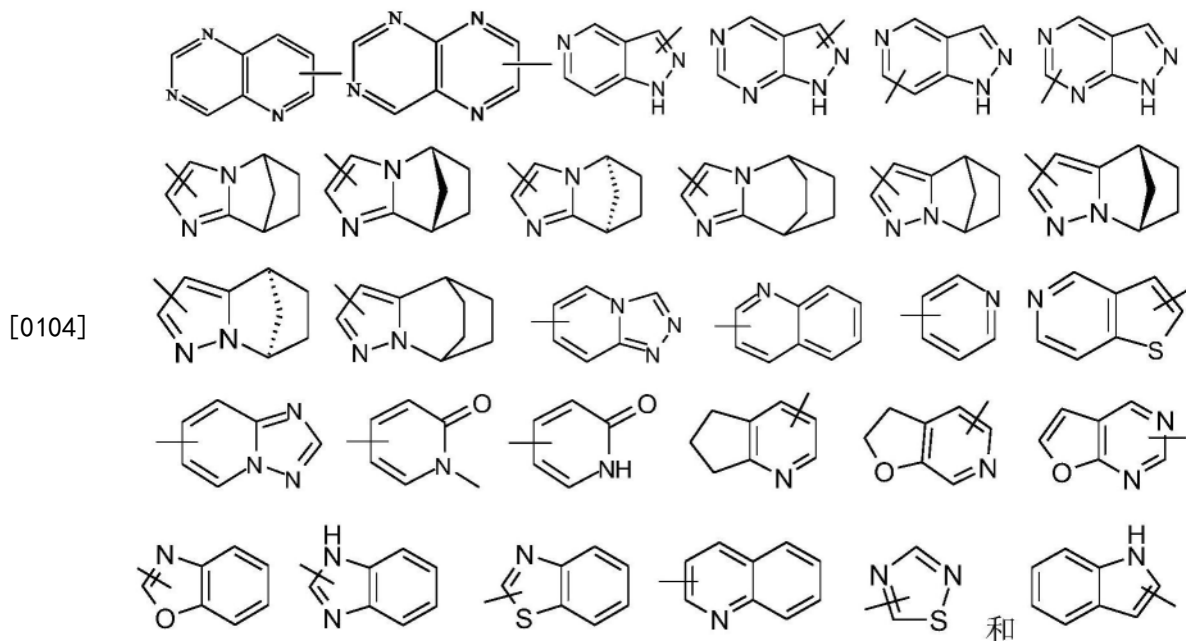
[0099] 杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

[0100] 术语“芳基”指6至14元全碳单环或稠合多环（也就是共享毗邻碳原子对的环）基团，其为具有共轭的 π 电子体系的多环（即其带有相邻对碳原子的环）基团，优选为6至10元，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



[0102] 芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

[0103] 术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系,其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元,更优选为5元或6元,例如咪喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,其非限制性实例包括:



[0105] 杂芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,所述取代基优选独立地任选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

[0106] 术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代,其中烷基如上所定义。

[0107] 术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代,其中烷基如上所定义。

[0108] 术语“羟基”指-OH基团。

[0109] 术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基,其中烷基如上所定义。

[0110] 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0111] 术语“羟基”指-OH基团。

[0112] 术语“氨基”指-NH₂。

[0113] 术语“氰基”指-CN。

[0114] 术语“硝基”指-NO₂。

[0115] 术语“羰基”指C=O。

[0116] 术语“羧基”指-C(O)OH。

[0117] 术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基),其中烷基、环烷基如上所定义。

[0118] 本发明还包括各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质,或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成,氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢咪喃溶液、氘代氢化

锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

[0119] “任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

[0120] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0121] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

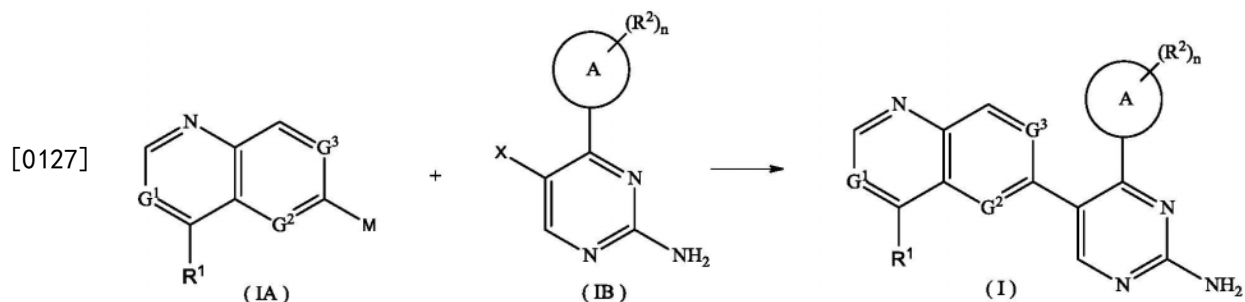
[0122] “可药用盐”是指本发明化合物的盐,这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。

[0123] 本发明化合物的合成方法

[0124] 为了完成本发明的目的,本发明采用如下技术方案:

[0125] 方案一

[0126] 本发明通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式,或其可药用的盐的制备方法,包括以下步骤:



[0128] 通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物在催化剂存在下在碱性条件下,反应得到通式(I)的化合物;

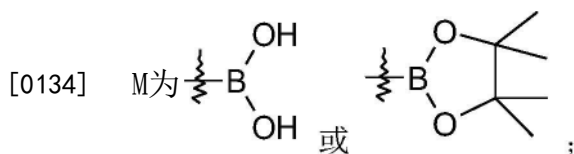
[0129] 提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠,所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂;

[0130] 所述的催化剂包括但不限于钯/碳、四-三苯基膦钯、二氯化钯、醋酸钯、双(二亚苄基丙酮)钯、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、1,1'-双(二苄基磷)二氯二戊铁钯或三(二亚苄基丙酮)二钯,优选为[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯;

[0131] 上述反应优选在溶剂中进行,所用溶剂包括但不限于:醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或N,N-二甲基甲酰胺及其混合物;

[0132] 其中：

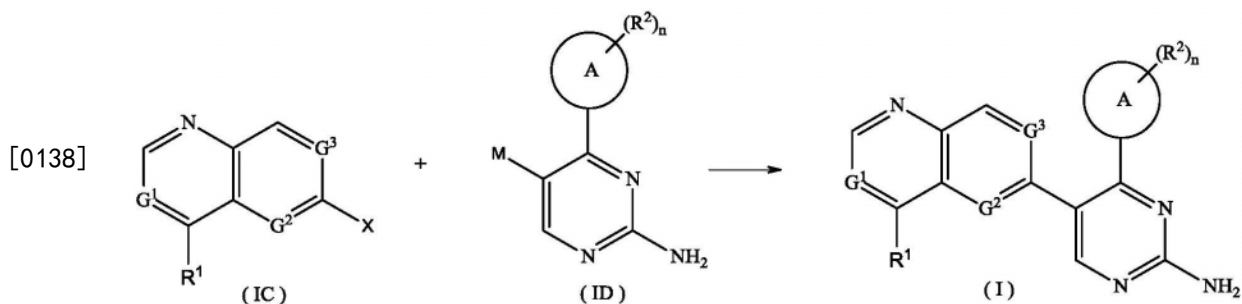
[0133] X为卤素；



[0135] 环A、G¹~G³、R¹、R²和n如通式(I)中所定义。

[0136] 方案二

[0137] 本发明通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



[0139] 通式(IC)的化合物和通式(ID)的化合物在催化剂存在下在碱性条件下，反应得到通式(I)的化合物；

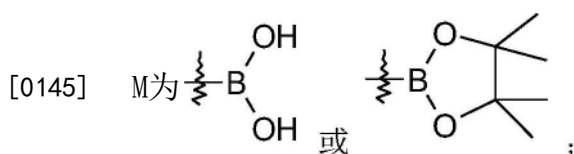
[0140] 提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠，所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂；

[0141] 所述的催化剂包括但不限于钯/碳、四-三苯基膦钯、二氯化钯、醋酸钯、双(二亚苄基丙酮)钯、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、1,1'-双(二苄基膦)二氯二戊铁钯或三(二亚苄基丙酮)二钯，优选为[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；

[0142] 上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或N,N-二甲基甲酰胺及其混合物；

[0143] 其中：

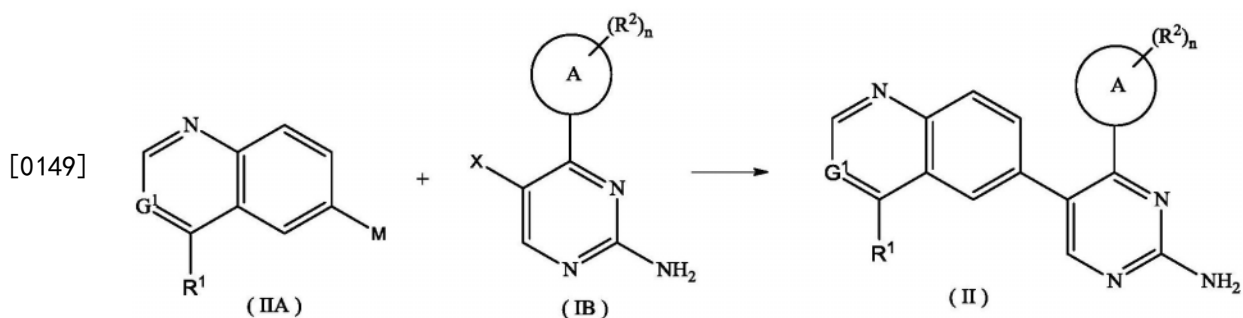
[0144] X为卤素；



[0146] 环A、G¹~G³、R¹、R²和n如通式(I)中所定义。

[0147] 方案三

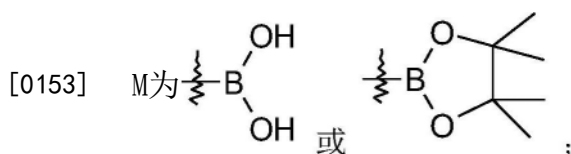
[0148] 本发明通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



[0150] 通式 (IIA) 的化合物和通式 (IB) 的化合物在催化剂存在下在碱性条件下, 反应得到通式 (II) 的化合物;

[0151] 其中:

[0152] X为卤素;



[0154] 环A、G¹、R¹、R²和n如通式 (II) 中所定义。

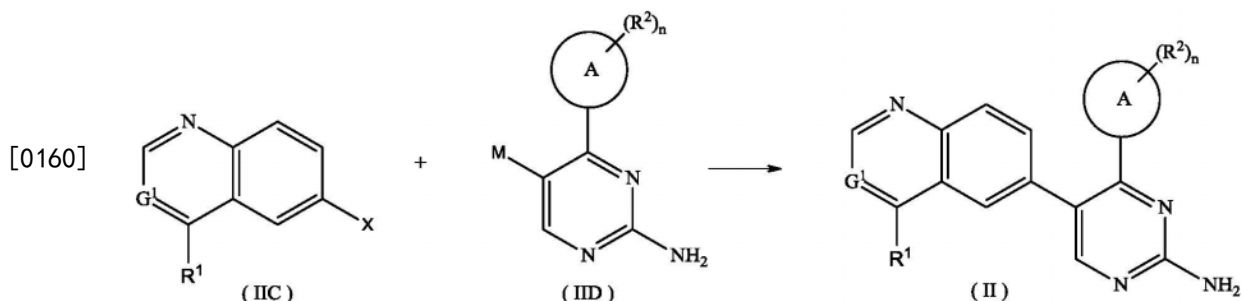
[0155] 提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类, 所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠, 所述的无机碱类包括但不限于氢氧化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

[0156] 所述的催化剂包括但不限于钯/碳、四-三苯基膦钯、二氯化钯、醋酸钯、双(二亚苄基丙酮)钯、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、1,1'-双(二苄基膦)二氯二茂铁钯或三(二亚苄基丙酮)二钯, 优选为[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯。

[0157] 上述反应优选在溶剂中进行, 所用溶剂包括但不限于: 醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

[0158] 方案四

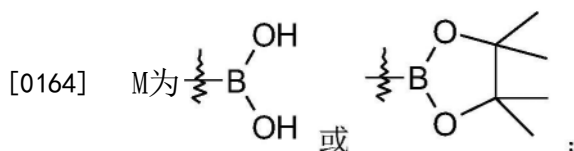
[0159] 本发明通式 (II) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:



[0161] 通式 (IIC) 的化合物和通式 (IID) 的化合物在催化剂存在下在碱性条件下, 反应得到通式 (II) 的化合物;

[0162] 其中:

[0163] X为卤素；



[0165] 环A、G¹、R¹、R²和n如通式(II)中所定义。

[0166] 提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲基硅基胺基锂、醋酸钾、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠，所述的无机碱类包括但不限于氯化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、醋酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

[0167] 所述的催化剂包括但不限于钯/碳、四-三苯基膦钯、二氯化钯、醋酸钯、双(二亚苄基丙酮)钯、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、1,1'-双(二苄基膦)二氯二茂铁钯或三(二亚苄基丙酮)二钯，优选为[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯。

[0168] 上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、乙二醇二甲醚、水或N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

具体实施方式

[0169] 以下结合实施例用于进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

[0170] 实施例

[0171] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移(δ)以10⁻⁶(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)、氘代氯仿(CDCl₃)、氘代甲醇(CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0172] MS的测定用FINNIGAN LCQAd (ESI) 质谱仪(生产商:Thermo,型号:Finnigan LCQ advantage MAX)。

[0173] 高效液相色谱法(HPLC)分析使用Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD和Waters HPLC e2695-2489高压液相色谱仪。

[0174] 手性HPLC分析测定使用Agilent 1260 DAD高效液相色谱仪。

[0175] 高效液相制备使用Waters 2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP和Gilson-281制备型色谱仪。

[0176] 手性制备使用Shimadzu LC-20AP制备型色谱仪。

[0177] CombiFlash快速制备仪使用Combiflash Rf200(TELEDYNE ISCO)。

[0178] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15mm~0.2mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。

[0179] 硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶200~300目硅胶为载体。

[0180] 激酶平均抑制率及IC₅₀值的测定用NovoStar酶标仪(德国BMG公司)。

[0181] 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自 ABCR GmbH&Co.KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技 (Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

[0182] 实施例中无特殊说明,反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

[0183] 氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

[0184] 氢气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。

[0185] 加压氢化反应使用Parr 3916EKX型氢化仪和清蓝QL-500型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

[0186] 氢化反应通常抽真空,充入氢气,反复操作3次。

[0187] 微波反应使用CEM Discover-S 908860型微波反应器。

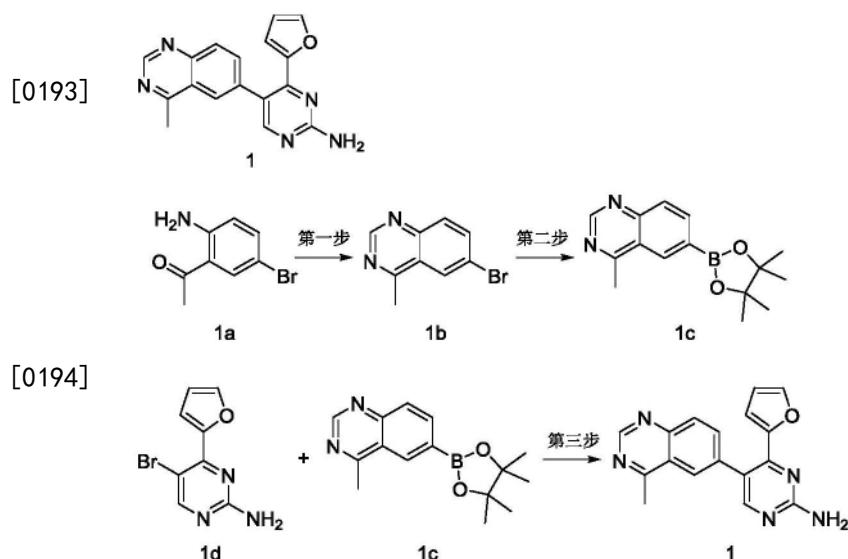
[0188] 实施例中无特殊说明,溶液是指水溶液。

[0189] 实施例中无特殊说明,反应的温度为室温,为20℃~30℃。

[0190] 实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法 (TLC),反应所使用的展开剂,纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:A:二氯甲烷/甲醇体系,B:正己烷/乙酸乙酯体系,C:石油醚/乙酸乙酯体系,D:丙酮,E:二氯甲烷/丙酮体系,F:乙酸乙酯/二氯甲烷体系,G:乙酸乙酯/二氯甲烷/正己烷,H:乙酸乙酯/二氯甲烷/丙酮,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

[0191] 实施例1

[0192] 4-(呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺1



[0195] 第一步

[0196] 6-溴-4-甲基喹啉1b

[0197] 将1-(2-氨基-5-溴苯基)乙-1-酮1a (1g, 4.67mmol, 采用公知的方法“Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58 (14), 5522-5537”制备而得), 原甲酸三乙酯 (1.04g, 7.01 mmol) 和乙酸铵 (540.15mg, 7.01mmol) 加入反应瓶中, 110℃下, 搅拌2小时。停止反应, 冷却至室温, 反应液用CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系B纯化, 得标题产物1b (500mg), 产率: 47.98%。

[0198] MS m/z (ESI) : 223.1 [M+1]。

[0199] 第二步

[0200] 4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹啉1c

[0201] 在氩气氛下,依次加入化合物1b(360mg,1.61mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(409.82mg,1.61mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(236.17mg,322.77 μ mol)和乙酸钾(475.16mg,4.84mmol)溶解于20 mL二甲醚溶液中,加热至80 $^{\circ}$ C,搅拌4小时。停止反应,冷却至室温,过滤,滤液减压浓缩,残余物用CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系B纯化,得到标题产物1c(330mg),产率:75.7%。

[0202] MS m/z (ESI) : 271.1 [M+1]。

[0203] 第三步

[0204] 4-(咪喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺1

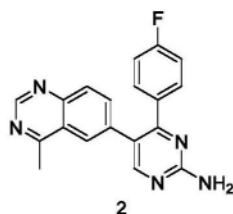
[0205] 在氩气氛下,依次加入5-溴-4-(咪喃-2-基)嘧啶-2-胺1d(200mg,833.14 μ mol,采用专利申请公开的方法“EP1439175A1”制备而得)、化合物1c(271mg,1.00 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(61mg,83.37 μ mol)和碳酸钾(346mg, 2.50mmol)溶解于10mL1,4-二氧六环和水(V/V=4:1)的混合溶液中,加热至90 $^{\circ}$ C,搅拌2小时。停止反应,冷却至室温,减压浓缩,残余物用CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系A纯化,得到标题产物1(97.3mg),产率:38.5%。

[0206] MS m/z (ESI) : 304.1 [M+1]。

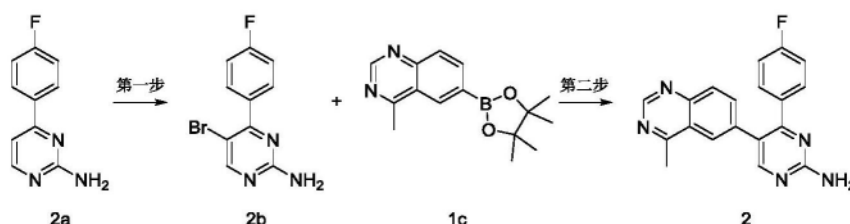
[0207] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.12(s,1H),8.35(s,1H),8.21(s,1H),7.94-7.92(m,1H),7.79-7.77(m,1H),7.63(s,1H),6.94(brs,2H),6.59-6.58(m,1H),6.52-6.51(m,1H),2.91(s,3H)。

[0208] 实施例2

[0209] 4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺2



[0210]



[0211] 第一步

[0212] 5-溴-4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺2b

[0213] 将4-(4-氟苯基)嘧啶-2-胺2a(1.087g,5.75mmol,采用公知的方法“Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,2016,26(13),3024-3028”制备而得)、N-碘代丁二酰亚胺(1.125g,6.32mmol)溶解于50mLN,N-二甲基甲酰胺中,搅拌反应1小时。停止反应,加入200mL水,过滤,滤饼用100mL乙醇打浆0.5小时,过滤,滤饼减压拉干,得标题化合物2b

(1.233g, 产率:80.0%)。

[0214] MS m/z (ESI) :268.0 [M+1]

[0215] 第二步

[0216] 4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺2

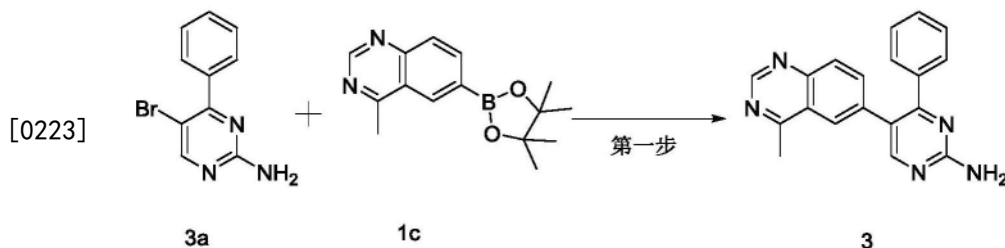
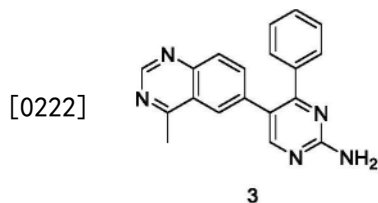
[0217] 在氩气氛下,依次加入化合物2b (200mg, 746.03 μ mol)、化合物1c (222mg, 821.82 μ mol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (55mg, 75.17 μ mol) 和碳酸钾 (310mg, 2.24mmol) 溶解于10mL 1,4-二氧六环和水 (V/V=4:1) 的混合溶液中,加热至90 $^{\circ}$ C,搅拌2小时。停止反应,冷却至室温,减压浓缩,残余物用CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系A纯化,制得标题化合物2 (86.9mg, 产率:35.2%)。

[0218] MS m/z (ESI) :332.1 [M+1]

[0219] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.51-7.50 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.01 (brs, 2H), 2.85 (s, 3H)。

[0220] 实施例3

[0221] 5-(4-甲基喹啉-6-基)-4-苯基嘧啶-2-胺3



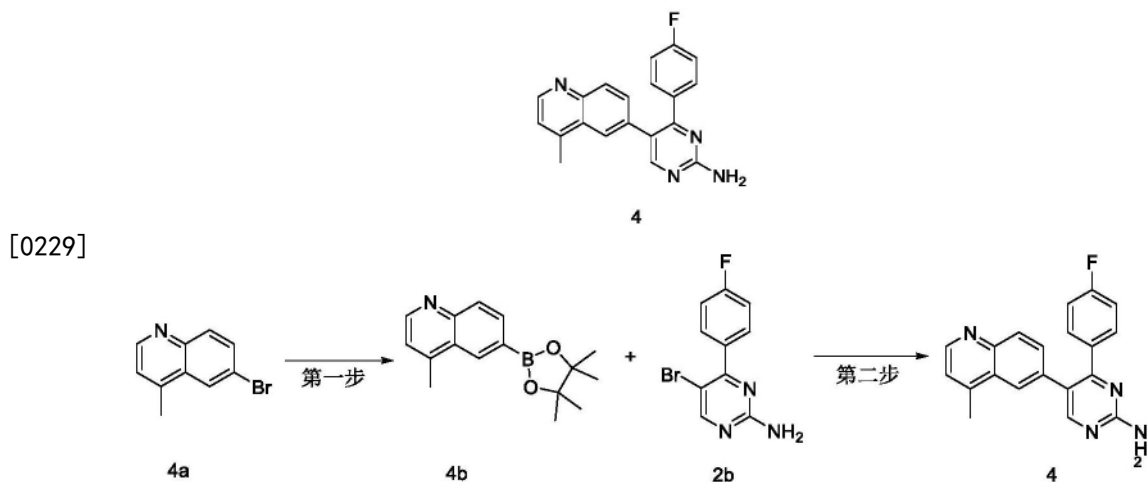
[0224] 氩气氛下,依次加入5-溴-4-苯基嘧啶-2-胺3a (100mg, 0.39mmol, 采用公知的方法“Organic and Biomolecular Chemistry, 2016, 14 (18), 4312-4320”制备而得), 化合物 1c (108mg, 0.39mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (59mg, 0.08mmol) 和碳酸钾 (165mg, 1.2mmol) 溶解于24mL 1,4-二氧六环和水 (V/V=10:1) 的混合溶液中,加热至80 $^{\circ}$ C,搅拌2小时。停止反应,冷却至室温,过滤,滤液减压浓缩,残余物用CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系A纯化,得到标题产物3 (20mg), 产率:15.9%。

[0225] MS m/z (ESI) :313.9 [M+1]。

[0226] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.16 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.89-7.87 (t, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.83 (s, 3H)。

[0227] 实施例4

[0228] 4-(4-氟苯基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺4



[0230] 第一步

[0231] 4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹啉4b

[0232] 将6-溴-4-甲基喹啉4a (300mg, 1.35mmol, 采用公知的方法“Tetrahedron Letter, 2000, 41 (4), 531-533”制备而得), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷) (515mg, 2.03mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钾 (99.0mg, 0.14mmol) 和醋酸钾 (398mg, 4.06mmol) 分别加入二缩乙二醇二甲醚 (10mL) 中, 氩气氛下, 加热至80℃, 搅拌3小时。硅藻土过滤, 旋干, 所得残余物用硅胶柱层析以展开体系 B 纯化, 得到标题化合物4b (310mg), 产率: 85%。

[0233] 第二步

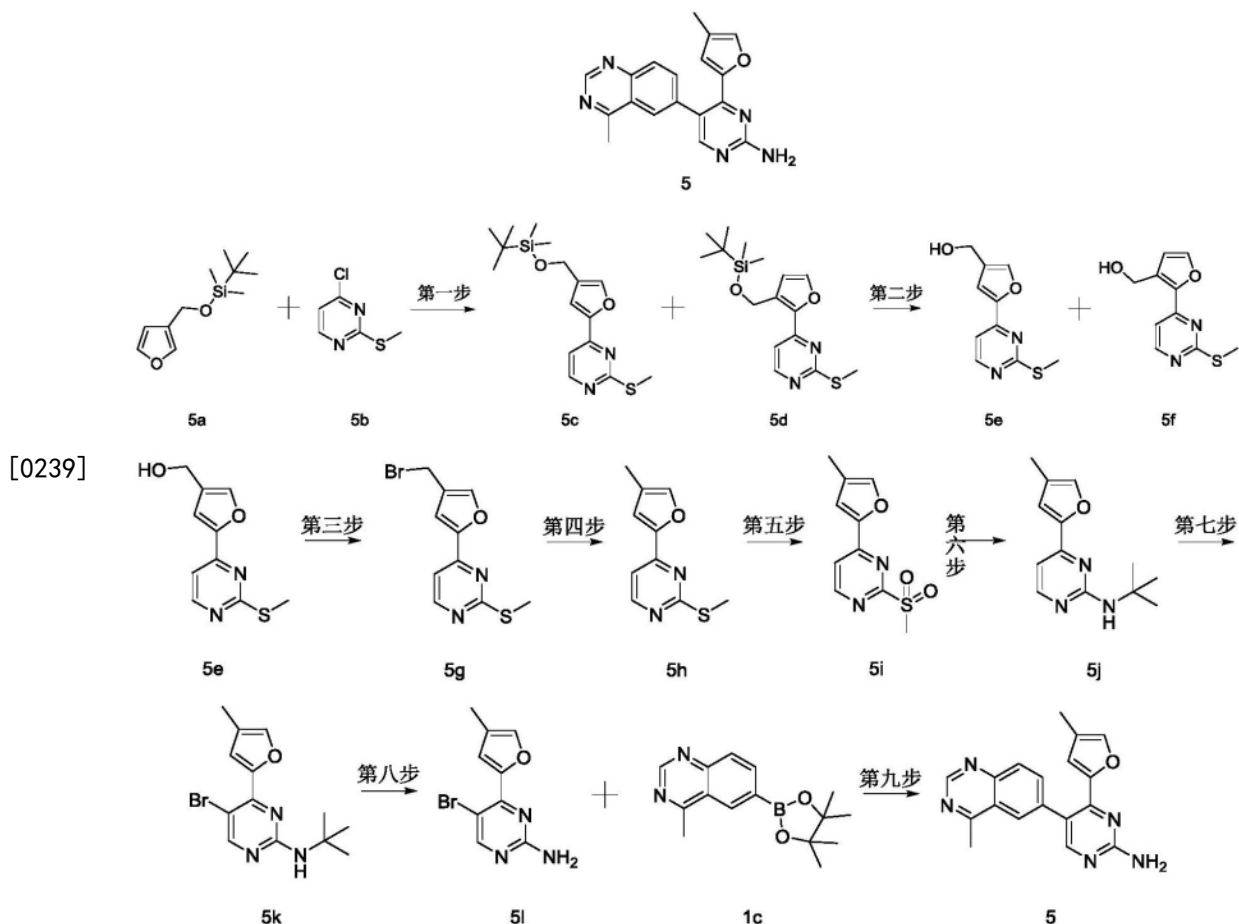
[0234] 将化合物2b (150mg, 0.56mmol)、化合物4b (196mg, 0.73mmol) 和1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钾 (41.0mg, 0.06mmol) 分别加入1,4-二氧六环 (10mL) 中, 加入碳酸钾 (155mg, 1.12mmol) 的水溶液 (3mL), 氩气氛下, 加热至90℃反应3小时。冷却, 加入水 (20mL) 和乙酸乙酯 (20mL), 分层, 乙酸乙酯 (20mL) 萃取两次, 合并有机相, 氯化钠溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 旋干, 所得残余物薄层层析以展开剂体系A纯化, 得到标题化合物4 (90mg), 产率: 48%。

[0235] MS m/z (ESI): 331.1 [M+1]

[0236] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.34-7.39 (m, 4H), 7.11 (t, 2H), 6.94 (brs, 2H), 2.59 (s, 3H)。

[0237] 实施例5

[0238] 4-(4-甲基咪喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉-6-基)嘧啶-2-胺5



[0240] 第一步

[0241] 4-(4-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)呋喃-2-基)-2-(甲硫基)嘧啶5c

[0242] 4-(3-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)呋喃-2-基)-2-(甲硫基)嘧啶5d

[0243] 在氩气氛下,将叔丁基(呋喃-3-基甲氧基)二甲基硅烷5a (19.46g, 91.63mmol, 采用公知的方法“Organic and Biomolecular Chemistry, 2006, 4(6), 1020-1031”制备而得)溶解于250mL四氢呋喃中,加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷) (11.7g, 46.07mmol)、甲氧基(环辛二烯)合铟二聚体 (304mg, 458.6 μ mol)、4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (246mg, 916.5 μ mol),加热到75 $^{\circ}$ C搅拌16小时。将反应液冷却到室温后,在氩气氛下加入50mL水、4-氯-2-甲硫基嘧啶5b (13.23g, 82.36 mmol)、碳酸钾 (19g, 137.4mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (3.3g, 4.5100mmol),氩气置换三次,加热到90 $^{\circ}$ C搅拌3小时。将反应液冷却到室温后减压浓缩,残余物加入二氯甲烷溶解,过滤,滤液减压浓缩,用CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系B纯化,得到标题产物5c和5d混合物 (16.261g)。

[0244] 第二步

[0245] (5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)呋喃-3-基)甲醇5e

[0246] (2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)呋喃-3-基)甲醇5f

[0247] 将化合物5c和5d混合物 (16.0g, 47.54mmol) 溶解于150mL四氢呋喃中,加入50mL1M四丁基氟化铵,搅拌反应1小时。将反应液减压浓缩,用CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系B纯化得到标题产物5e (4.92g, 收率:46.55%) 和5f (2.46 g, 收率:23.27%)。

[0248] 第三步

[0249] 4-(4-(溴甲基)呋喃-2-基)-2-(甲硫基)嘧啶5g

[0250] 将化合物5e (1.9g, 8.54mmol) 溶解于200mL二氯甲烷和四氢呋喃 (V/V=3:1) 的混合溶液中, 冷却到0℃, 滴加入三溴化磷 (7.2g, 26.59mmol, 2.5mL), 搅拌2 小时, 再加入三溴化磷 (7.2g, 26.59mmol, 2.5mL), 搅拌1小时。然后小心地加入 100mL饱和碳酸氢钠水溶液, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (50mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系B纯化, 得到标题产物5g (1.13g, 收率: 46.35%)。

[0251] 第四步

[0252] 4-(4-甲基呋喃-2-基)-2-(甲硫基)嘧啶5h

[0253] 将化合物5g (1.13g, 3.96mmol) 溶解于100mL四氢呋喃中, 滴加入4.4mL1M 四氢铝锂, 搅拌2小时。加入饱和酒石酸钾钠溶液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (80 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用CombiFlash 快速制备仪以洗脱剂体系B纯化, 得到标题产物5h (500mg, 收率: 61.17%)。

[0254] 第五步

[0255] 4-(4-甲基呋喃-2-基)-2-(甲砒基)嘧啶5i

[0256] 将化合物5h (546mg, 2.64mmol) 溶解于20mL二氯甲烷中, 加入间氯过氧苯甲酸 (918mg, 5.31mmol), 搅拌2小时。加入20mL饱和碳酸氢钠溶液, 分液, 有机相依次用水 (20mL×1), 饱和氯化钠溶液 (20mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物5i (648mg, 收率: 102.7%)。

[0257] 第六步

[0258] N-(叔丁基)-4-(4-甲基呋喃-2-基)嘧啶-2-胺5j

[0259] 将化合物5i (648mg, 2.71mmol) 加入到15mL1,4-二氧六环中, 再加入5mL 叔丁胺, 封管100℃搅拌16小时。将反应液冷却到室温, 减压浓缩, 残余物用 CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系B纯化, 得到标题产物5j (346mg, 收率: 55.01%)。

[0260] 第七步

[0261] 5-溴-N-(叔丁基)-4-(4-甲基呋喃-2-基)嘧啶-2-胺5k

[0262] 将化合物5j (346mg, 1.49mmol) 溶解于8mL N,N-二甲基甲酰胺, 加入N-溴代丁二酰亚胺 (275mg, 1.54mmol), 搅拌1小时。将反应液倒入100mL水中, 水相用乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 合并有机相, 依次用水 (25mL×4), 饱和氯化钠溶液 (25 mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题产物5k (466mg, 收率: 100.4%)。

[0263] 第八步

[0264] 5-溴-4-(4-甲基呋喃-2-基)嘧啶-2-胺5l

[0265] 将化合物5k (466mg, 1.50mmol) 溶解于5mL三氟乙酸中, 加热到70℃搅拌 16小时。将反应液冷却到室温, 加压浓缩, 残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH>7, 水相用二氯甲烷萃取 (50mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用 CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系B纯化, 得到标题产物5l (243mg, 收率: 63.66%)。

[0266] 第九步

[0267] 4-(4-甲基呋喃-2-基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-胺5

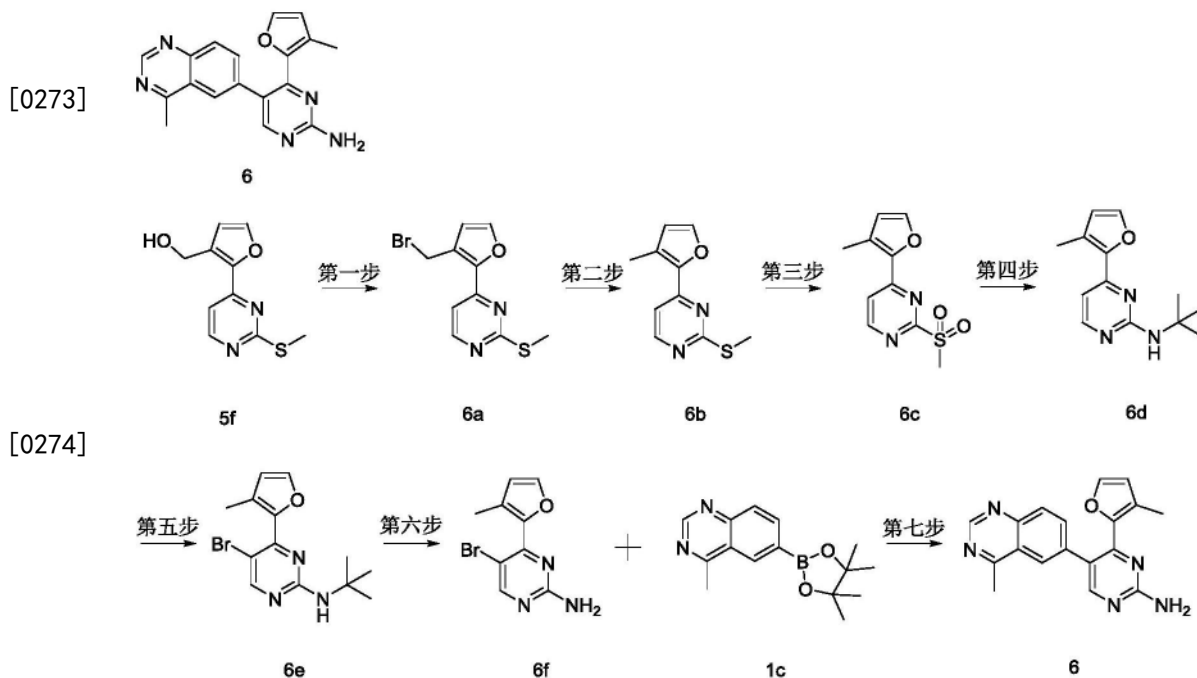
[0268] 采用实施例1的合成路线,将第三步原料1d替换成化合物51,制得目标产物 5 (50mg,收率:44.48%)。

[0269] MS m/z (ESI) :318.2[M+1]。

[0270] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) :9.09 (s, 1H) ,8.30 (s, 1H) ,8.18 (s, 1H) ,7.90 (d, 1H) ,7.73 (d, 1H) ,7.35 (s, 1H) ,6.87 (s, 2H) ,6.50 (s, 1H) ,2.89 (s, 3H) ,1.88 (s, 3H) 。

[0271] 实施例6

[0272] 4-(3-甲基咪喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉啉-6-基)嘧啶-2-胺6



[0275] 第一步

[0276] 4-(3-(溴甲基)咪喃-2-基)-2-(甲硫基)嘧啶6a

[0277] 采用实施例5的合成路线,将第三步原料5e替换成化合物5f,制得目标产物 6a (1.13g)。

[0278] 第二步

[0279] 4-(3-甲基咪喃-2-基)-2-(甲硫基)嘧啶6b

[0280] 采用实施例5的合成路线,将第四步原料5g替换成化合物6a,制得目标产物 6b (1.018g)。

[0281] 第三步

[0282] 4-(3-甲基咪喃-2-基)-2-(甲磺酰基)嘧啶6c

[0283] 采用实施例5的合成路线,将第五步原料5h替换成化合物6b,制得目标产物 6c (1.167g)。

[0284] 第四步

[0285] N-(叔丁基)-4-(3-甲基咪喃-2-基)嘧啶-2-胺6d

[0286] 采用实施例5的合成路线,将第六步原料5i替换成化合物6c,制得目标产物 6d (882mg)。

[0287] 第五步

[0288] 5-溴-N-(叔丁基)-4-(3-甲基咪喃-2-基)嘧啶-2-胺6e

[0289] 采用实施例5的合成路线,将第七步原料5j替换成化合物6d,制得目标产物 6e (1.14g)。

[0290] 第六步

[0291] 5-溴-4-(3-甲基咪喃-2-基)嘧啶-2-胺6f

[0292] 采用实施例5的合成路线,将第八步原料5k替换成化合物6e,制得目标产物 6f (730mg)。

[0293] 第七步

[0294] 4-(3-甲基咪喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉啉-6-基)嘧啶-2-胺6

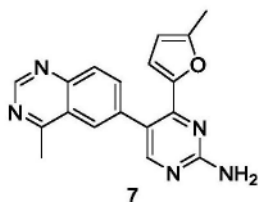
[0295] 采用实施例1的合成路线,将第三步原料1d替换成化合物6f,制得目标产物 6 (55mg)。

[0296] MS m/z (ESI): 318.1 [M+1]。

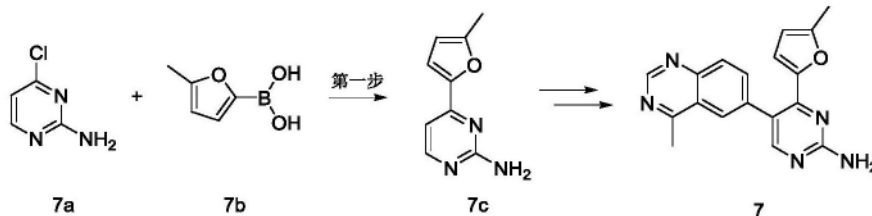
[0297] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 9.06 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.42 (d, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

[0298] 实施例7

[0299] 4-(5-甲基咪喃-2-基)-5-(4-甲基喹啉啉-6-基)嘧啶-2-胺7



[0300]



[0301] 第一步

[0302] 4-(5-甲基咪喃-2-基)嘧啶-2-胺7c

[0303] 在氩气氛下,依次加入4-氯代嘧啶-2-胺7a (1.000g, 7.719mmol, 上海毕得医药科技有限公司)、(5-甲基咪喃-2-基)硼酸7b (1.458g, 11.579mmol, 阿达玛斯试剂)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (565mg, 772.17 μ mol) 和碳酸钾 (3.201g, 23.161mmol) 溶解于60mL 1,4-二氧六环和水 (V/V=5:1) 的混合溶液中,加热至60 $^{\circ}$ C,搅拌3小时。停止反应,冷却至室温,减压浓缩,残余物用CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系B纯化,制得标题化合物7c (791mg, 产率:58.5%)。

[0304] MS m/z (ESI): 176.2 [M+1]

[0305] 采用实施例2合成路线,将原料化合物2a替换为化合物7c,制得标题化合物 7 (130.4mg, 产率:41.76%)。

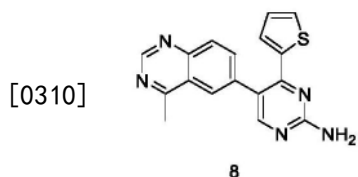
[0306] MS m/z (ESI): 318.0 [M+1]

[0307] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 89.12 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22-8.21 (m, 1H), 7.95-

7.93 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 6.90 (brs, 2H), 6.27-6.26 (m, 1H), 6.10-6.09 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

[0308] 实施例8

[0309] 5-(4-甲基喹唑啉-6-基)-4-(噻吩-2-基)嘧啶-2-胺8



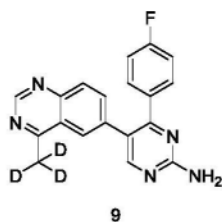
[0311] 采用实施例2合成路线,将原料化合物2a替换为4-(噻吩-2-基)嘧啶-2-胺(采用公知的方法“Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,2016,26(13),3024-3028”制备而得),制得标题化合物8(129.8mg)。

[0312] MS m/z (ESI): 320.9 [M+1]

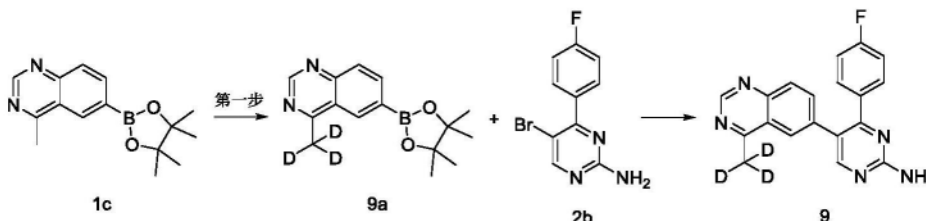
[0313] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.14 (s, 1H), 8.30-8.29 (m, 2H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 3H), 6.65-6.64 (m, 1H), 2.92 (s, 3H)。

[0314] 实施例9

[0315] 4-(4-氟代苯基)-5-(4-(甲基- d_3)喹唑啉-6-基)嘧啶-2-胺9



[0316]



[0317] 第一步

[0318] 4-(甲基- d_3)-6-(四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)喹唑啉9a

[0319] 在氩气氛下,将化合物1c(300mg,1.111mmol)和苯甲酸(14mg,114.64 μ mol,韶远科技(上海)有限公司)溶解于14mL1,4-二氧六环和氧化氙(V/V=5:2)的混合溶液中,加热至100 $^{\circ}\text{C}$,搅拌17小时。停止反应,得到标题化合物9a的混合溶液,不经过后处理,直接进入下一步反应。

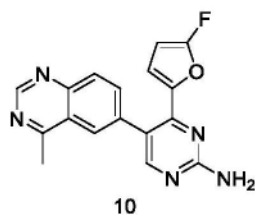
[0320] 采用实施例2合成路线,将原料化合物1c替换为化合物9a,制得标题化合物9(135.6mg)。

[0321] MS m/z (ESI): 335.1 [M+1]

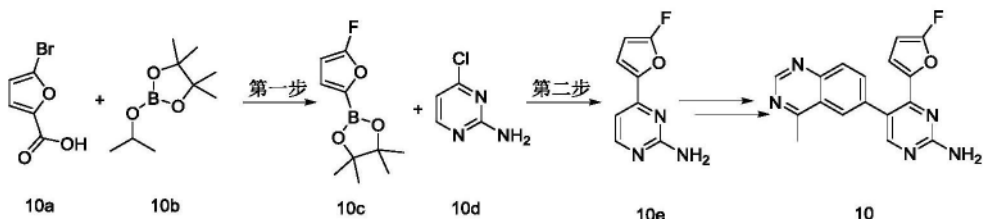
[0322] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.00 (brs, 2H)。

[0323] 实施例10

[0324] 4-(5-氟咪喃-2-基)-5-(4-甲基喹唑啉-6-基)嘧啶-2-胺10



[0325]



[0326] 第一步

[0327] 2-(5-氟呋喃-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷10c

[0328] 依次将5-溴-2-呋喃甲酸10a (5.77g, 30.0mmol, 韶远科技(上海)有限公司)和1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(10.8g, 30.0mmol)加入戊烷(60mL)中,再加入饱和碳酸氢钠溶液(30mL),搅拌1小时。分层,戊烷(30mL)萃取一次,合并有机相,硫酸钠干燥,过滤。氩气氛下,将有机相加入四氢呋喃(150 mL)中,冷却至-70℃,滴加正丁基锂(2.5M正己烷溶液,21.0mmol)。搅拌30分钟后,加入2-异丙醇-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷10b(3.91g, 21mmol),缓慢升至室温,加入饱和氯化铵溶液,乙醚萃取(50mL×3),合并有机相,饱和氯化钠溶液洗涤,硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,残余物用快速制备仪以洗脱体系B 纯化,得到产物10c(1.1g),产率:18%。

[0329] 第二步

[0330] 4-(5-氟呋喃-2-基)嘧啶-2-胺10e

[0331] 氩气氛下,依次加入4-氯嘧啶-2-胺10d(0.61g, 4.72mmol,采用专利申请公开的方法“W02009158011,A1”制备而得),化合物10c(1.1g, 5.19mmol),[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(173mg, 0.24mmol),碳酸钾(1.30g, 9.44mmol)溶解于20mL1,4-二氧六环和水(V/V=5:1)的混合溶液中,加热至90℃,搅拌2小时。停止反应,冷却至室温,减压浓缩,残余物用CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系A 纯化,得到标题产物10e(753mg),产率:89.01%。

[0332] MS m/z (ESI): 180.1 [M+1]。

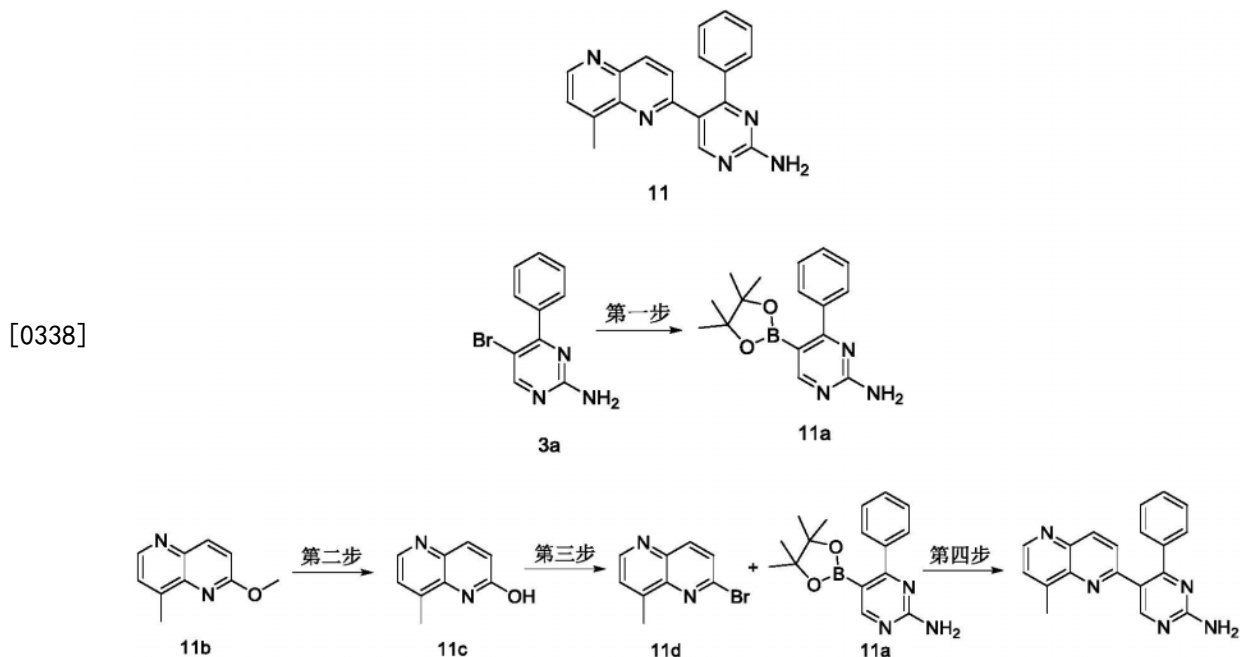
[0333] 采用实施例2的合成路线,将原料化合物2a替换为化合物10e,制得标题化合物10(40mg)。

[0334] MS m/z (ESI): 322.1 [M+1]

[0335] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.37 (t, 1H), 5.83 (q, 1H), 2.92 (s, 3H)。

[0336] 实施例11

[0337] 5-(8-甲基-1,5-二氮杂萘-2-基)-4-苯基嘧啶-2-胺11



[0339] 第一步

[0340] 4-苯基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)咪啶-2-胺11a

[0341] 采用实施例1的合成路线,将第二步原料化合物1b替换为化合物3a,制得标题产物11a (11.84g)。

[0342] 第二步

[0343] 8-甲基-1,5-二氮杂萘-2-醇11c

[0344] 将化合物11b (400mg, 2.3mmol, 采用专利申请“US2003/212084A1中说明书第10页的实施例5公开的方法制备而得)加入2mL乙酸中,加入3mL氢溴酸醋酸溶液,反应在80度搅拌2小时。冷却,减压旋干,加饱和碳酸氢钠溶液调pH 大于8,减压旋干,再加水,过滤,滤饼用水洗 (10mL×2),干燥得到标题产物11c (180mg),产率:48.9%。

[0345] 第三步

[0346] 2-溴-8-甲基-1,5-萘啶11d

[0347] 将化合物11c (180mg, 1.12mmol) 溶解于11mL甲苯和N,N-二甲基甲酰胺 (V/V=10:1)的混合溶液中,加入三溴化磷 (484mg, 1.69mmol),加热至110℃,搅拌1小时。停止反应,冷却至室温,缓慢加入水中,加50mL乙酸乙酯,分液,有机相用盐水洗 (20mL),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物用CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系B纯化,制得标题化合物11d (100mg),产率:39.9%。

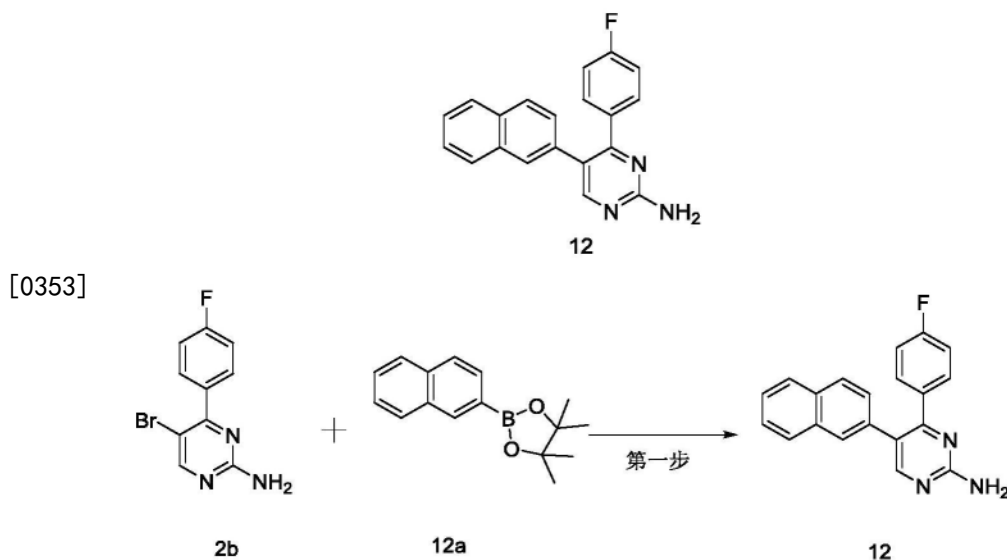
[0348] 采用实施例1的合成路线,将第三步原料化合物1c和1d替换为化合物11d和 11a,制得标题产物11 (5mg)。

[0349] MS m/z (ESI) : 314.2 [M+1]。

[0350] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.78-8.79 (m, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.21-7.23 (m, 1H), 2.78 (s, 3H)。

[0351] 实施例12 (阴性对照)

[0352] 4-(4-氟苯基)-5-(萘-2-基)咪啶-2-胺12



[0354] 氩气氛下,依次加入化合物2b (580mg, 2.16mmol, 4,4,5,5-四甲基-2-(萘-2-基)-1,3,2-二氧硼杂环戊烷12a (500mg, 1.96mmol, 采用公知的方法“Journal of the American Chemical Society, 2013, 135 (50), 18730-18733”制备而得)、[1,1’-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (250mg, 0.34mmol) 和碳酸钾 (540mg, 3.91mmol) 溶解于60mL 1,4-二氧六环和水 (V/V=10:1) 的混合溶液中,加热至80℃,搅拌2小时。停止反应,冷却至室温,过滤,滤液减压浓缩,残余物用CombiFlash快速制备仪以洗脱剂体系A纯化,得到标题产物12 (83mg), 产率:13.3%。

[0355] MS m/z (ESI): 316.0 [M+1]。

[0356] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.75-7.69 (t, 2H), 7.52-7.41 (m, 4H), 7.09-7.06 (d, 1H), 6.94-6.90 (t, 2H), 5.30 (s, 2H)。

[0357] 测试例:

[0358] 生物学评价

[0359] 测试例1、本发明化合物对腺苷 A_{2a} 受体 (adenosine A_{2a} receptor, $A_{2a}R$) cAMP 信号通路,腺苷 A_{2b} 受体 (adenosine A_{2b} receptor, $A_{2b}R$) cAMP信号通路,腺苷 A_1 受体 (adenosine A_1 receptor, A_1R) cAMP信号通路和腺苷 A_3 受体 (adenosine A_3 receptor, A_3R) cAMP信号通路抑制活性的测定。

[0360] 以下方法用来测定本发明化合物对腺苷 A_{2a} 受体 (adenosine A_{2a} receptor, $A_{2a}R$) cAMP信号通路,腺苷 A_{2b} 受体cAMP信号通路,腺苷 A_1 受体cAMP信号通路和腺苷 A_3 受体cAMP信号通路的抑制活性。实验方法简述如下:

[0361] 一、实验材料及仪器

[0362] 1. CHO-K1/ $A_{2a}R$ 细胞 (NM_000675.5) 或CHO-K1/ $A_{2b}R$ 细胞 (NM_000676.2) 或CHO-K1/ A_1R 细胞 (NM_000674.2) 或CHO-K1/ A_3R 细胞 (NM_000677.3)

[0363] 2. 胎牛血清 (Gibco, 10099-141)

[0364] 3. 博来霉素 (Thermo, R25001) 或G418 (ENZO, ALX-380-013-G005) 或嘌呤霉素 (Thermo, A11138-03)

[0365] 4. DMEM/F12培养基 (GE, SH30023.01)

[0366] 5. 细胞分离缓冲液 (Thermo Fisher, 13151014)

- [0367] 6. HEPES (Gibco, 15630-080)
- [0368] 7. 牛血清白蛋白 (MP Biomedicals, 219989725)
- [0369] 8. 咯利普兰 (sigma, R6520-10MG)
- [0370] 9. 腺苷脱氨酶 (sigma, 10102105001)
- [0371] 10. 毛喉素 (sigma, F6886)
- [0372] 11. 2Cl-IB-MECA (Tocris, 1104/10)
- [0373] 12. N6-环戊基腺苷 (Tocris, 1702/50)
- [0374] 13. 平衡盐缓冲液 (Thermo, 14025-092)
- [0375] 14. cAMP动态2试剂盒 (cAMP dynamic 2kit) (Cisbio, 62AM4PEB)
- [0376] 15. 384孔板 (Corning, 4514) 或 (Nunc, 267462#)
- [0377] 16. 乙基咪唑 (Tocris, 1691/10)
- [0378] 17. PHERAstar多功能酶标仪 (BMG, Labtech)

[0379] 二、实验步骤

[0380] 2.1 腺苷A_{2a}受体

[0381] CHO-K1/A_{2a}R细胞用含有10%胎牛血清和800μg/ml博来霉素的DMEM/F12培养基进行培养。实验时使用细胞分离缓冲液消化细胞,用含有20mM HEPES和0.1%牛血清白蛋白的平衡盐缓冲液重悬细胞并计数,将细胞密度调整为10⁶个/ml。在384孔板中每孔加入5μl细胞悬液,2.5μl用含有20mM HEPES,0.1%牛血清白蛋白,54μM咯利普兰和2.7U/ml腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的4×浓度的受试化合物,室温孵育30分钟。每孔再加入2.5μl用含有20mM HEPES,0.1%牛血清白蛋白,54μM咯利普兰和2.7U/ml腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的4×浓度的乙基咪唑,室温孵育30分钟。化合物终浓度是:10000,2000,400,80,16,3.2,0.64,0.128,0.0256,0.00512,0.001024nM,乙基咪唑终浓度是20nM。细胞内cAMP浓度使用cAMP动态2试剂盒检测。用cAMP裂解缓冲液按1:4的比例分别稀释cAMP-d2和抗cAMP-Eu-穴状化合物 (Anti-cAMP-Eu-Cryptate)。每孔加入5μl稀释后的cAMP-d2,再加入5μl稀释后的抗cAMP-Eu-穴状化合物,室温避光孵育1小时。采用PHERAstar多功能酶标仪读取HTRF信号值。用Graphpad Prism软件计算化合物抑制活性的IC₅₀值,见表1。

[0382] 2.2 腺苷A_{2b}受体

[0383] CHO-K1/A_{2b}R用含有10%胎牛血清和1mg/ml G418的DMEM/F12培养基进行培养。实验时使用细胞分离缓冲液消化细胞,用含有20mM HEPES和0.1%牛血清白蛋白的平衡盐缓冲液重悬细胞并计数,将细胞密度调整为10⁶个/ml。在384孔板中每孔加入5μl细胞悬液,2.5μl用含有20mM HEPES,0.1%牛血清白蛋白,54μM咯利普兰和2.7U/ml腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的4×浓度的受试化合物,室温孵育30分钟。每孔再加入2.5μl用含有20mM HEPES,0.1%牛血清白蛋白,54μM咯利普兰和2.7U/ml腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的4×浓度的乙基咪唑 (Tocris, 1691/10),室温孵育30分钟。化合物终浓度是:100000,10000,1000,100,10,1,0.1和0nM,乙基咪唑终浓度是1μM。细胞内cAMP浓度使用cAMP动态2试剂盒检测。用cAMP裂解缓冲液按1:4的比例分别稀释cAMP-d2和抗cAMP-Eu-穴状化合物。每孔加入5μl稀释后的cAMP-d2,再加入5μl稀释后的抗cAMP-Eu-穴状化合物,室温避光孵育1小时。采用PHERAstar多功能酶标仪读取HTRF信号值。用Graphpad Prism软件计算化合物抑制活性的IC₅₀值,见表2。

[0384] 2.3腺苷A₁受体

[0385] CHO-K1/A₁R用含有10%胎牛血清和1mg/ml G418的DMEM/F12培养基进行培养。实验时使用细胞分离缓冲液消化细胞,然后用含有20mM HEPES和0.1%牛血清白蛋白的平衡盐缓冲液重悬细胞并计数,将细胞密度调整为 5×10^5 个/ml。在384孔板中每孔加入12.5 μ l细胞悬液,6.25 μ l用含有20mM HEPES,0.1%牛血清白蛋白,54 μ M咯利普兰和2.7U/ml腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的4 \times 浓度的受试化合物,室温孵育30分钟。每孔再加入6.25 μ l用含有20mM HEPES,0.1%牛血清白蛋白,54 μ M咯利普兰和2.7U/ml腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的4 \times 浓度的毛喉素和N6-环戊基腺苷,室温孵育30分钟。化合物终浓度是:100000,10000,1000,100,10,1,0.1和0nM,毛喉素的终浓度是10 μ M,CPA的终浓度是10nM。细胞内cAMP浓度使用cAMP动态2试剂盒检测。用cAMP裂解缓冲液按照1:4的比例分别稀释cAMP-d2和抗cAMP-Eu-穴状化合物。每孔加入12.5 μ l稀释后的cAMP-d2,再加入12.5 μ l稀释后的抗cAMP-Eu-穴状化合物,室温避光孵育1小时。采用PHERAstar多功能酶标仪读取HTRF信号值。用Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的IC₅₀值,见表1或表2。

[0386] 2.4腺苷A₃受体

[0387] CHO-K1/A₃R用含有10%胎牛血清和10 μ g/ml嘌呤霉素的DMEM/F12培养基进行培养。实验时使用细胞分离缓冲液消化细胞,用含有20mM HEPES和0.1%牛血清白蛋白的平衡盐缓冲液重悬细胞并计数,将细胞密度调整为 5×10^5 个/ml。在384孔板中每孔加入12.5 μ l细胞悬液,6.25 μ l用含有20mM HEPES,0.1%牛血清白蛋白,54 μ M咯利普兰和2.7U/ml腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的4 \times 浓度的受试化合物,室温孵育30分钟。每孔再加入6.25 μ l用含有20mM HEPES,0.1%牛血清白蛋白,54 μ M咯利普兰和2.7U/ml腺苷脱氨酶的平衡盐缓冲液配制的4 \times 浓度的毛喉素和2C1-IB-MECA,室温孵育30分钟。化合物终浓度是:100000,10000,1000,100,10,1,0.1和0nM,毛喉素的终浓度是10 μ M,2C1-IB-MECA的终浓度是5nM。细胞内cAMP浓度使用cAMP动态2试剂盒检测。用cAMP裂解缓冲液按照1:4的比例分别稀释cAMP-d2和抗cAMP-Eu-穴状化合物。每孔加入12.5 μ l稀释后的cAMP-d2,再加入12.5 μ l稀释后的抗cAMP-Eu-穴状化合物,室温避光孵育1小时。采用PHERAstar多功能酶标仪读取HTRF信号值。用Graphpad Prism 软件计算化合物抑制活性的IC₅₀值,见表1或表2。

[0388] 表1本发明化合物对腺苷A_{2a}受体(adenosine A_{2a} receptor, A_{2a}R) cAMP信号通路抑制活性的IC₅₀值。

实施例 编号	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	0.16	812	5075	>10 ⁴	>10 ⁴
2	0.17	2518	14811	>10 ⁴	>10 ⁴
3	0.2	714	3570	-	-
4	0.12	-	-	-	-
5	0.11	-	-	>10 ⁴	>10 ⁴
6	0.49	3580	7306	>10 ⁴	>10 ⁴

[0390] -:为未测试。

[0391] 表2本发明化合物对腺苷A_{2b}受体 (adenosine A_{2b} receptor, A_{2b}R) cAMP信号通路抑制活性的IC₅₀值。

实施例 编号	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	2	812	406	>10 ⁴	>5000
2	3	2518	839	>10 ⁴	>3333
3	4	714	175	-	-
[0392] 4	11	-	-	-	-
5	1	-	-	>10 ⁴	>10 ⁴
6	7.77	3580	460	>10 ⁴	>1280
7	16.42	-	-	-	-
8	16.98	-	-	-	-
9	18.23	-	-	-	-
10	19.17	-	-	-	-
11	25.31	-	-	-	-
[0393] 12 (阴 性对 照)	4757	-	-	-	-

[0394] -:为未测试。

[0395] 结论:从表1和表2中数据可以看出,本发明化合物对腺苷A_{2a}受体和腺苷 A_{2b}受体均具有较好的抑制活性,对腺苷A₁受体和腺苷A₃受体抑制活性作用较弱,说明本发明化合物对腺苷A_{2a}受体和腺苷A_{2b}受体具有选择性抑制作用;

[0396] 从表2中还可以看出,本发明化合物R²为稠合杂芳基时,其杂芳基中的氮原子对整个化合物的性质有重要影响,例如实施例4和阴性对照实施例12,两者结构上的区别主要为实施例4的R²为4-甲基喹啉基,实施例12为萘基,两者对A_{2b}受体抑制活性相差了432倍。