

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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

C07D403/12

C07D401/14 C07D405/14

C07D403/14 C07D417/14

A61P 35/00 A61K 31/506



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01822105. X

[43] 公开日 2004 年 11 月 24 日

[11] 公开号 CN 1549812A

[22] 申请日 2001. 12. 19 [21] 申请号 01822105. X

[30] 优先权

[32] 2000. 12. 21 [33] US [31] 60/257,887

[32] 2001. 4. 27 [33] US [31] 60/286,949

[86] 国际申请 PCT/US2001/051031 2001. 12. 19

[87] 国际公布 WO2002/062789 英 2002. 8. 15

[85] 进入国家阶段日期 2003. 7. 17

[71] 申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 D·拜宾顿 J-D·查理尔

J·M·C·高利克 A·米勒

R·克奈格泰尔

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

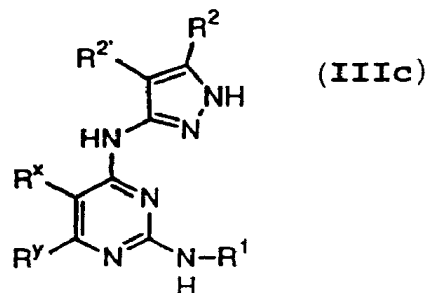
代理人 李华英

权利要求书 8 页 说明书 248 页

[54] 发明名称 可用作蛋白激酶抑制剂的吡唑化合物

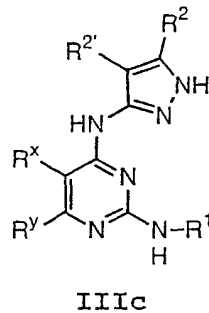
[57] 摘要

本发明描述新颖的式 IIIc 吡唑化合物, 其中 R<sup>1</sup> 是 T-环 D, 其中环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环, 选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基; R<sup>x</sup>、R<sup>y</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 是如说明书所述的。这些化合物可用作蛋白激酶抑制剂, 尤其是 Aurora-2 和 GSK-3 的抑制剂, 用于治疗癌症、糖尿病和阿尔茨海默氏病等疾病。



ISSN 1008-4274

## 1、式 IIIc 化合物:



或其药学上可接受的衍生物或前体药物，其中：

$R^x$ 和 $R^y$ 独立地选自T- $R^3$ 或L-Z- $R^3$ ；

$R^1$ 是T-(环D)；

环D是5-7元单环或8-10元二环，选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基，所述杂芳基或杂环基环具有1-4个选自氮、氧或硫的环杂原子，其中环D每个可取代的环碳独立地被氧化、T- $R^5$ 或V-Z- $R^5$ 取代，环D每个可取代的环氮独立地被- $R^4$ 取代；

T是化合价键或 $C_{1-4}$ 亚烷基链；

Z是 $C_{1-4}$ 亚烷基链；

L是-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-、-N( $R^6$ )-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-N( $R^6$ )CO-、-N( $R^6$ )C(O)O-、-N( $R^6$ )CON( $R^6$ )-、-N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-、-N( $R^6$ )N( $R^6$ )-、-C(O)N( $R^6$ )-、-OC(O)N( $R^6$ )-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>O-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>S-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )C(O)-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )C(O)O-、-C( $R^6$ )=NN( $R^6$ )-、-C( $R^6$ )=N-O-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )N( $R^6$ )-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-或-C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )CON( $R^6$ )-；

$R^2$ 和 $R^{2'}$ 独立地选自-R、-T-W- $R^6$ ，或者 $R^2$ 和 $R^{2'}$ 与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有0-3个选自氮、氧或硫的环杂原子的5-8元环，其中由 $R^2$ 和 $R^{2'}$ 构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧化、-CN、-NO<sub>2</sub>、- $R^7$ 或-V- $R^6$ 取代，由

$R^2$ 和 $R^2$ 构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被 $R^4$ 取代;

$R^3$ 选自  $-R$ 、 $-$ 卤素、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2$ ( $C_{1-6}$ 脂族基团)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 或 $-OC(=O)N(R^7)_2$ ;

每个 $R$ 独立地选自氢或可选择性被取代的基团,选自 $C_{1-6}$ 脂族基团、 $C_{6-10}$ 芳基、具有5-10个环原子的杂芳基环或具有5-10个环原子的杂环基环;

每个 $R^4$ 独立地选自 $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (可选择性被取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团)、 $-CON(R^7)_2$ 或 $-SO_2R^7$ ;

每个 $R^5$ 独立地选自 $-R$ 、 $-$ 卤素、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (可选择性被取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 或 $-OC(=O)N(R^4)_2$ ;

$V$ 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 或 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

$W$ 是 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ 或 $-CON(R^6)-$ ;

每个 $R^6$ 独立地选自氢或可选择性被取代的 $C_{1-4}$ 脂族基团,或者同一

氮原子上的两个 $R^6$ 可以与该氮原子一起构成5-6元杂环基或杂芳基环;

每个 $R^7$ 独立地选自氢或可选择性被取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团,或者同一氮上的两个 $R^7$ 与该氮一起构成5-8元杂环基或杂芳基环。

2、根据权利要求1的化合物,其中所述化合物具有一个或多个选自下组的特征:

(a)  $R^x$ 是氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基或 $C_{1-4}$ 脂族基团;

(b)  $R^y$ 是 $T-R^3$ 或 $L-Z-R^3$ ,其中T是化合价键或亚甲基, $R^3$ 是 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 或 $-OR$ ;

(c)  $R^1$ 是 $T-(环D)$ ,其中T是化合价键或亚甲基单元;

(d) 环D是5-7元单环或8-10元二环芳基或杂芳基环;

(e)  $R^2$ 是 $-R$ 或 $-T-W-R^6$ , $R^{2'}$ 是氢;或者 $R^2$ 和 $R^{2'}$ 一起构成可选择性被取代的苯并环。

3、根据权利要求2的化合物,其中:

(a)  $R^x$ 是氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基或 $C_{1-4}$ 脂族基团;

(b)  $R^y$ 是 $T-R^3$ 或 $L-Z-R^3$ ,其中T是化合价键或亚甲基, $R^3$ 是 $-R$ 、 $-N(R^4)_2$ 或 $-OR$ ;

(c)  $R^1$ 是 $T-(环D)$ ,其中T是化合价键或亚甲基单元;

(d) 环D是5-7元单环或8-10元二环芳基或杂芳基环;

(e)  $R^2$ 是 $-R$ 或 $-T-W-R^6$ , $R^{2'}$ 是氢;或者 $R^2$ 和 $R^{2'}$ 一起构成可选择性被取代的苯并环。

4、根据权利要求2的化合物,其中所述化合物具有一个或多个选自下组的特征:

(a)  $R^y$ 是 $T-R^3$ 或 $L-Z-R^3$ ,其中T是化合价键或亚甲基, $R^3$ 选自 $-R$ 、 $-OR$ 或 $-N(R^4)_2$ ,其中R选自 $C_{1-6}$ 脂族基团、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基;

(b)  $R^1$ 是 $T-(环D)$ ,其中T是化合价键;

(c) 环D是5-6元单环或8-10元二环芳基或杂芳基环;

(d)  $R^2$ 是 $-R$ , $R^{2'}$ 是氢,其中R选自氢、 $C_{1-6}$ 脂族基团、5-6元杂环

基、苯基或5-6元杂芳基；

(e) L是-O-、-S-或-N(R<sup>4</sup>)-。

5、根据权利要求4的化合物，其中：

(a) R<sup>y</sup>是T-R<sup>3</sup>或L-Z-R<sup>3</sup>，其中T是化合价键或亚甲基，R<sup>3</sup>选自-R、-OR或-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>，其中R选自C<sub>1-6</sub>脂族基团、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基；

(b) R<sup>1</sup>是T-(环D)，其中T是化合价键；

(c) 环D是5-6元单环或8-10元二环芳基或杂芳基环；

(d) R<sup>2</sup>是-R，R<sup>2'</sup>是氢，其中R选自氢、C<sub>1-6</sub>脂族基团、5-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基；

(e) L是-O-、-S-或-N(R<sup>4</sup>)-。

6、根据权利要求4的化合物，其中所述化合物具有一个或多个选自下组的特征：

(a) R<sup>x</sup>是氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、甲氨基或乙酰氨基；

(b) R<sup>y</sup>选自2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷基、烷基-或二烷基-氨基、烷基-或二烷基-氨基烷氧基、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基或甲氧基甲基；

(c) R<sup>1</sup>是T-(环D)，其中T是化合价键，环D是5-6元芳基或杂芳基环，其中环D可选择性地被一至两个基团取代，取代基选自-卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、可选择性被取代的C<sub>1-6</sub>脂族基团、-OR、-CO<sub>2</sub>R、-CONH(R<sup>4</sup>)、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>或-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>；

(d) R<sup>2</sup>是氢或取代或未取代的C<sub>1-6</sub>脂族基团，L是-O-、-S-或-NH-。

7、根据权利要求6的化合物，其中：

(a) R<sup>x</sup>是氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、甲氨基或乙酰氨基；

(b) R<sup>y</sup>选自2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌

嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷基、烷基-或二烷基-氨基、烷基-或二烷基-氨基烷氧基、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基或甲氧基甲基；

(c)  $R^1$ 是T-(环D)，其中T是化合价键，环D是5-6元芳基或杂芳基环，其中环D可选择性地被一至两个基团取代，取代基选自-卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、可选择性被取代的C<sub>1-6</sub>脂族基团、-OR、-CO<sub>2</sub>R、-CONH(R<sup>4</sup>)、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>或-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>；

(d)  $R^2$ 是氢或取代或未取代的C<sub>1-6</sub>脂族基团，L是-O-、-S-或-NH-。

8、选自下组的化合物：

(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-(6-苯基-2-苯氨基-嘧啶-4-基)-胺；

(5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-(6-苯基-2-苯氨基-嘧啶-4-基)-胺；

(5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[2-(3-甲基苯氨基)-6-苯基-嘧啶-4-基]-胺；

[2-(4-氟甲基苯氨基)-6-苯基-嘧啶-4-基]-(5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-胺；

(5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[6-苯基-2-(吡啶-3-基甲氨基)-嘧啶-4-基]-胺；

[2-(3-氯苯基)氨基-6-(3-硝基苯基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺；

[2-(3-氯苯基)氨基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺；

(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-[2-(4-氯磺酰基苯氨基)-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-嘧啶-4-基]-胺；

[2-(4-氯苯基)氨基-6-甲基-嘧啶-4-基]-[5-(咪喃-2-基)-2H-吡啶-3-基]-胺；

[2-(苯并咪唑-2-基氨基)-6-乙基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺；

[2-(4-氯苯基)氨基-6-甲基-嘧啶-4-基]-(5-苯基-2H-吡啶-3-基)-胺；

[2-(4-氯苯基)氨基-6-乙基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺;  
(5-叔丁基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3-氯苯基)氨基-6-(3-硝基苯基)-嘧啶-4-基]-胺;

[2-(3-氯苯基)氨基-6-(3-硝基苯基)-嘧啶-4-基]-(5-苯基-2H-吡唑-3-基)-胺;

[5-(咪唑-2-基)-2H-吡唑-3-基]-(6-苯基-2-苯氨基-嘧啶-4-基)-胺;

[2-(苯并咪唑-2-基氨基)-6-甲基嘧啶-4-基]-(5-苯基-2H-吡唑-3-基)-胺;

[2-(苯并咪唑-2-基氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-[5-(咪唑-2-基)-2H-吡唑-3-基]-胺;

[2-(4-氯苯氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺;

[2-(4-氯苯基)氨基-5,6-二甲基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺;

(5,6-二甲基-2-苯氨基-嘧啶-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺;

[2-(4-氯苯基)氨基-6-甲氧基甲基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺;

[2-(苯并咪唑-2-基氨基)-6-甲氧基甲基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺;

(6-甲氧基甲基-2-苯氨基-嘧啶-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺;

(6-甲基-2-苯氨基-嘧啶-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺;

$N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -(1H-咪唑-5-基)-6-甲基-嘧啶-2,4-二胺;

$N^2$ -苯并噻唑-6-基- $N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-6-甲基-嘧啶-2,4-二胺。

9、组合物，包含根据权利要求1-8任意一项的化合物和药学上可接受的载体。

10、根据权利要求9的组合物，进一步包含另外一种治疗剂。

11、抑制生物样本中的Aurora-2、GSK-3或Src活性的方法，包含使所述生物样本与根据权利要求1-8任意一项的化合物接触的步骤。

12、抑制患者Aurora-2活性的方法，包含对所述患者给以根据权利要求9的组合物的步骤。

13、抑制患者Aurora-2活性的方法，包含对所述患者给以根据权利要求10的组合物的步骤。

14、治疗Aurora-2介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的根据权利要求9的组合物。

15、根据权利要求14的方法，其中所述疾病选自结肠、乳腺、胃或卵巢癌。

16、根据权利要求15的方法，其中所述方法进一步包含给以另外一种治疗剂。

17、根据权利要求16的方法，其中所述另外一种治疗剂是化疗剂。

18、抑制患者GSK-3活性的方法，包含对所述患者给以根据权利要求9的组合物的步骤。

19、抑制患者GSK-3活性的方法，包含对所述患者给以根据权利要求10的组合物的步骤。

20、治疗GSK-3介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的根据权利要求9的组合物。

21、根据权利要求20的方法，其中所述GSK-3介导疾病选自糖尿病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、帕金森氏病、与AIDS有关的痴呆、肌萎缩性侧索硬化(AML)、多发性硬化(MS)、精神分裂症、心肌肥大、再灌注/局部缺血或脱发。

22、根据权利要求21的方法，其中所述GSK-3介导疾病是糖尿病。

23、对需要的患者增强糖原合成或降低血糖水平的方法，该方法包含对所述患者给以治疗有效量的根据权利要求9的组合物。

24、抑制患者过度磷酸化 $\tau$ 蛋白产生的方法，该方法包含对需要的患者给以治疗有效量的根据权利要求9的组合物。

25、抑制 $\beta$ -连环蛋白磷酸化的方法，该方法包含对需要的患者给以治疗有效量的根据权利要求9的组合物。

26、抑制患者 Src 活性的方法，包含对所述患者给以根据权利要



求 9 的组合物的步骤。

27、治疗 Src 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的根据权利要求 9 的组合物。

## 可用作蛋白激酶抑制剂的吡唑化合物

### 有关申请的交叉引用

本申请要求 2000 年 12 月 21 日提交的美国临时专利申请 60/257,887 和 2001 年 4 月 27 日提交的美国临时专利申请 60/286,949 的优先权，这些内容引用在此作为参考。

### 技术领域

本发明属于医药化学领域，涉及作为蛋白激酶抑制剂的化合物、含有这类化合物的组合物和使用方法。更具体地，本发明涉及这样的化合物，它们是 Aurora-2 蛋白激酶的抑制剂。本发明还涉及治疗与蛋白激酶有关的疾病的方法，尤其是与 Aurora-2 有关的疾病，如癌症。

### 背景技术

近年来对与靶疾病有关的酶和其他生物分子结构的深入理解已经大大有助于新治疗剂的研究。已经成为广泛研究主题的一类重要的酶是蛋白激酶。

蛋白激酶介导细胞内信号转导。它们通过影响磷酸基从三磷酸核苷转移至参与发信号途径的蛋白质受体而做到这一点。通过大量激酶和途径，细胞外与其他刺激导致各种细胞应答发生在细胞内部。这类刺激的实例包括环境与化学应激反应信号（例如渗透压休克、热激、紫外辐射、细菌内毒素、 $H_2O_2$ ）、细胞因子（例如白介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )）和生长因子（例如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和成纤维细胞生长因子(FGF)）。细胞外刺激可以影响一种或多种细胞应答，涉及细胞生长、移行、分化、激素分泌、转录因子活化、肌肉收缩、糖代谢、蛋白质合成控制和细胞周期调节。

很多疾病与由蛋白激酶介导的事件激发的异常细胞应答有关。这些疾病包括自体免疫疾病、炎性疾病、神经病学与神经变性疾病、癌症、心血管疾病、变态反应与气喘、阿尔茨海默氏病或涉及激素的疾

病。因此，医药化学界一直努力发现作为治疗剂有效的蛋白激酶抑制剂。

Aurora-2 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，它与人的癌症有牵连，例如结肠、乳腺和其他实体肿瘤。这种激酶据信参与调节细胞周期的蛋白质磷酸化事件。具体而言，Aurora-2 可能在有丝分裂期间控制染色体的正确分离中起到一定作用。细胞周期的误调节能够引起细胞增殖和其他异常。在人结肠癌组织中，已经发现 Aurora-2 蛋白被过度表达。参见 Bischoff 等, *EMBO J.*, 1998, 17, 3052-3065; Schumacher 等, *J. Cell Biol.*, 1998, 143, 1635-1646; Kimura 等, *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 13766-13771.

糖原合成激酶-3 (GSK-3) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，由 $\alpha$ 和 $\beta$ 同种型构成，各自被不同的基因所编码(Coghlan 等, *Chemistry & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000))。GSK-3 与各种疾病有牵连，包括糖尿病、阿尔茨海默氏病、CNS 障碍（例如躁狂抑郁性精神障碍和神经变性疾病）和心肌肥大(WO 99/65897; WO 00/38675; Haq 等, *J. Cell Biol.* (2000) 151, 117)。这些疾病可以由某些细胞发信号途径的异常运作所导致或者导致这些异常运作，GSK-3 在其中起到一定作用。已经发现 GSK-3 磷酸化和调制大量调节性蛋白质的活性。这些蛋白质包括糖原合成所必要的限速酶糖原合成酶、微管缔合蛋白 $\tau$ 、基因转录因子 $\beta$ -连环蛋白、转译抑制因子 eIF2B、以及 ATP 柠檬酸裂合酶、虫漆脂、热激因子-1、c-Jun、c-Myc、c-Myb、CREB 和 CEPB $\alpha$ 。这些不同的蛋白靶使 GSK-3 与细胞代谢、增殖、分化和发育的很多方面都有牵连。

在 GSK-3 介导的 II 型糖尿病治疗相关性途径中，胰岛素诱导的发信号引起细胞葡萄糖摄取和糖原合成。沿着该途径，GSK-3 是胰岛素诱导信号的负调节物。正常情况下，胰岛素的存在导致 GSK-3 介导的糖原合成酶磷酸化和失活的抑制。GSK-3 的抑制引起糖原合成和葡萄糖摄取的增加(Klein 等, *PNAS*, 93, 8455-9 (1996); Cross 等, *Biochem. J.*, 303, 21-26 (1994); Cohen, *Biochem. Soc. Trans.*, 21, 555-567 (1993);

Massillon 等, *Biochem. J.*, 299, 123-128 (1994)). 不过, 在胰岛素应答被削弱的糖尿病患者中, 尽管存在相当高血液水平的胰岛素, 糖原合成和葡萄糖摄取也不能增加。这引起异常高血液水平的葡萄糖, 急性和长期后果可以最终导致心血管疾病、肾衰和失明。在这类患者中, 正常的胰岛素诱导的 GSK-3 抑制不能发生。另据报道, 在 II 型糖尿病患者中, GSK-3 被过度表达(WO 00/38675)。GSK-3 的治疗性抑制剂因此潜在地可用于治疗胰岛素应答被削弱的糖尿病患者。

GSK-3 活性还与阿尔茨海默氏病有关。这种疾病是以熟知的 $\beta$ -淀粉样肽和细胞内神经原纤维缠结物的形成为特征的。神经原纤维缠结物含有过度磷酸化的 $\tau$ 蛋白, 其中 $\tau$ 在异常位点上被磷酸化。已经显示 GSK-3 在细胞和动物模型中磷酸化这些异常位点。进而, 已经显示 GSK-3 的抑制在细胞中防止 $\tau$ 的过度磷酸化(Lovestone 等, *Current Biology* 4, 1077-86 (1994); Brownlees 等, *Neuroreport* 8, 3251-55 (1997)). 因此, 据信 GSK-3 活性可以促进神经原纤维缠结物的生成和阿尔茨海默氏病的进展。

另一种 GSK-3 底物是 $\beta$ -连环蛋白, 它在磷酸化之后被 GSK-3 降解。 $\beta$ -连环蛋白水平降低已经见于精神分裂症患者的报告, 还与其他涉及神经元细胞死亡增加的疾病有关(Zhong 等, *Nature*, 395, 698-702 (1998); Takashima 等, *PNAS*, 90, 7789-93 (1993); Pei 等, *J. Neuropathol. Exp.*, 56, 70-78 (1997)).

作为 GSK-3 的生物学重要性的结果, 当前的兴趣在于治疗学上有效的 GSK-3 抑制剂。抑制 GSK-3 的小分子最近已有报道(WO 99/65897 (Chiron); WO 00/38675 (SmithKline Beecham))。

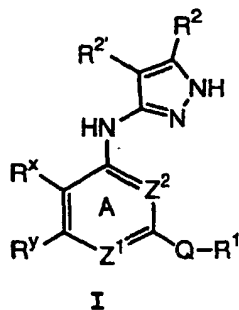
关于很多上述与异常 GSK-3 活性有关的疾病, 其他蛋白激酶也已定向于治疗相同的疾病。不过, 各种蛋白激酶经常通过不同的生物学途径发挥作用。例如, 某些喹唑啉衍生物最近已被报道是 p38 激酶的抑制剂(WO 00/12497, Scios)。这些化合物据报道可用于治疗以 p38- $\alpha$  活性增强和/或 TGF- $\beta$  活性增强为特征的病症。尽管 p38 活性与多种疾病有牵连, 包括糖尿病, 不过没有报道 p38 激酶是调节糖原合成或葡

葡萄糖摄取的胰岛素发信号途径的构成部分。因此，与 GSK-3 不同，p38 抑制不被预期增强糖原合成和/或葡萄糖摄取。

仍然需要发现新的治疗人类疾病的治疗剂。蛋白激酶 Aurora-2 和 GSK-3 尤其是受到关注的用于发现新治疗剂的目标，因为它们分别在癌症和糖尿病中起到重要作用。

### 发明内容

现已发现，本发明化合物及其药物组合物是有效的蛋白激酶抑制剂，特别是 Aurora-2 抑制剂。这些化合物具有通式 I:



或其药学上可接受的衍生物或前体药物，其中：

$Z^1$  是氮或 C- $R^8$ ， $Z^2$  是氮或 CH，其中  $Z^1$  和  $Z^2$  至少有一个是氮；

$R^x$  和  $R^y$  独立地选自 T- $R^3$  或 L-Z- $R^3$ ，或者  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氧、硫或氮的环杂原子的 5-7 元环，其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、T- $R^3$  或 L-Z- $R^3$  取代，由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代；

Q 选自 -N( $R^4$ )-、-O-、-S-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>-、1,2-环丙烷二基、1,2-环丁烷二基或 1,3-环丁烷二基；

$R^1$  是 T-(环 D)；

环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环，选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基，所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子，其中环 D 每个可取代的环碳独立地被氧化、T- $R^5$  或 V-Z- $R^5$  取代，环 D 每个可取代的环氮独立地被 - $R^4$  取代；

T 是化合价键或 C<sub>1-4</sub> 亚烷基链，其中当 Q 是 -C( $R^6$ )<sub>2</sub>- 时，所述 C<sub>1-4</sub>

亚烷基链的亚甲基单元可选择性地被-O-、-S-、-N(R<sup>4</sup>)-、-CO-、-CONH-、-NHCO-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NH-、-NHSO<sub>2</sub>-、-CO<sub>2</sub>-、-OC(O)-、-OC(O)NH-或-NHCO<sub>2</sub>-代替;

Z 是 C<sub>1-4</sub> 亚烷基链;

L 是-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)CO-、-N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-或-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 独立地选自-R、-T-W-R<sup>6</sup>，或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5-8 元环，其中由 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧代、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>7</sup> 或-V-R<sup>6</sup> 取代，由 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被 R<sup>4</sup> 取代;

R<sup>3</sup> 选自-R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-COCH<sub>2</sub>COR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>7</sup>)COR、-N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或-OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

每个 R 独立地选自氢或可选择性被取代的基团，选自 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、C<sub>6-10</sub> 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原子的杂环基环;

每个 R<sup>4</sup> 独立地选自-R<sup>7</sup>、-COR<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 或-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

每个 R<sup>5</sup> 独立地选自-R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、

$-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ;

V 是  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$  或  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

W 是  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$  或  $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

每个  $\text{R}^6$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团, 或者同一氮原子上的两个  $\text{R}^6$  可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

每个  $\text{R}^{6'}$  独立地选自氢或  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团, 或者同一碳原子上的两个  $\text{R}^{6'}$  一起构成 3-6 元碳环;

每个  $\text{R}^7$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团, 或者同一氮上的两个  $\text{R}^7$  与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环;

$\text{R}^8$  选自  $-\text{R}$ 、卤素、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$  (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 。

正如本文所用的, 应当适用下列定义, 另有指示除外。措辞“可选择性被取代的”与措辞“取代或未取代的”或术语“(未)取代的”是可互换使用的。除非另有指示, 可选择性被取代的基团可以在该基团

每个可取代的位置具有取代基，每次取代是彼此独立的。

本文所用的术语“脂族基团”表示直链、支链或环状  $C_1-C_{12}$  烃，它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，但是不是芳族的。例如，适合的脂族基团包括取代或未取代的直链、支链或环状烷基、烯基、炔基及其混合，例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。单独或者作为更大基团的一部分使用的术语“烷基”、“烷氧基”、“羟基烷基”、“烷氧基烷基”和“烷氧基羰基”包括含有一至十二个碳原子的直链和支链。单独或者作为更大部分的一部分使用的术语“烯基”和“炔基”应当包括含有二至十二个碳原子的直链和支链。单独或者作为更大部分的一部分使用的术语“环烷基”应当包括环状  $C_3-C_{12}$  烃，它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，但是不是芳族的。

术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷氧基”表示被一个或多个卤原子取代的烷基、烯基或烷氧基，视情况而定。术语“卤素”表示 F、Cl、Br 或 I。

术语“杂原子”表示氮、氧或硫，包括氮和硫的任意被氧化的形式，和任意碱性氮的季铵形式。而且术语“氮”包括杂环的可取代的氮。作为实例，在具有 0-3 个选自氧、硫或氮的饱和或部分不饱和环中，氮可以是 N（如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中）、NH（如在吡咯烷基中）或  $NR^+$ （如在 N-取代的吡咯烷基中）。

本文所用的术语“碳环”、“碳环基”、“碳环并”或“碳环的”表示具有三至十四个成员的脂族环系。术语“碳环”、“碳环基”、“碳环并”或“碳环的”无论是饱和还是部分不饱和的，还表示可选择性被取代的环。术语“碳环”、“碳环基”、“碳环并”或“碳环的”还包括与一个或多个芳族或非芳族环稠合的脂族环，例如在十氢萘基或四氢萘基中，其中连接的原子团或点位于该脂族环上。

单独或者作为更大基团“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分而使用的术语“芳基”表示具有五至十四个成员的芳族环基，例如苯基、苄基、苯乙基、1-萘基、2-萘基、1-蒎基和 2-蒎基。术语“芳



基”还表示可选择性被取代的环。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。“芳基”还包括稠合的多环芳族环系，其中芳族环与一个或多个环稠合。实例包括 1-萘基、2-萘基、1-蒽基和 2-蒽基。在本文所用的术语“芳基”范围内还包括这样的基团，其中芳族环与一个或多个非芳族环稠合，例如在二氢茚基、菲啶基或四氢萘基中，其中连接的原子团或点位于该芳族环上。

本文所用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”包括具有五至十四个、优选五至十个成员的非芳族环系，其中一个或多个、优选一至四个环碳各自被杂原子代替，例如 N、O 或 S。杂环的实例包括 3-1H-苯并咪唑-2-酮、(1-取代的)-2-氧代-苯并咪唑-3-基、2-四氢咪喃基、3-四氢咪喃基、2-四氢吡喃基、3-四氢吡喃基、4-四氢吡喃基、[1,3]-二氧杂环戊基、[1,3]-二硫杂环戊基、[1,3]-二噁烷基、2-四氢噻吩基、3-四氢噻吩基、2-吗啉基、3-吗啉基、4-吗啉基、2-硫代吗啉基、3-硫代吗啉基、4-硫代吗啉基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、1-哌嗪基、2-哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、4-噻唑烷基、二唑酮基、N-取代的二唑酮基、1-苯并吡咯酮基、苯并氧杂环丙基、苯并吡咯烷基、苯并哌啶基、苯并氧杂环戊基、苯并硫杂环戊基和苯并硫杂环己基。在本文所用的术语“杂环基”或“杂环的”范围内还包括这样的基团，其中非芳族含杂原子环与一个或多个芳族或非芳族环稠合，例如在二氢吲哚基、苯并二氢吡喃基、菲啶基或四氢喹啉基中，其中连接的原子团或点位于该非芳族含杂原子环上。术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”无论是饱和还是部分不饱和的，还表示可选择性被取代的环。

单独或者作为更大基团“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”的一部分而使用的术语“杂芳基”表示具有五至十四个成员的杂芳族环基。杂芳基的实例包括 2-咪喃基、3-咪喃基、咪唑基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁二唑基、5-噁二唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、1-吡唑基、2-吡唑基、3-吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶

基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-哒嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、5-四唑基、2-三唑基、5-三唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、呋唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、异喹啉基、吲唑基、异吲哚基、吡啶基或苯并异噁唑基。在本文所用的术语“杂芳基”范围内还包括这样的基团，其中杂芳族环与一个或多个芳族或非芳族环稠合，其中连接的原子团或点位于该杂芳族环上。实例包括四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[3,4-d]嘧啶基。术语“杂芳基”还表示可选择性被取代的环。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族基团”互换使用。

芳基（包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等）或杂芳基（包括杂芳烷基和杂芳烷氧基等）可以含有一个或多个取代基。芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基的不饱和碳原子上适合的取代基实例包括卤素、 $-R^0$ 、 $-OR^0$ 、 $-SR^0$ 、1,2-亚甲二氧基、1,2-亚乙二氧基、被保护的 OH（例如酰氧基）、苯基(Ph)、取代的 Ph、 $-O(Ph)$ 、取代的 $-O(Ph)$ 、 $-CH_2(Ph)$ 、取代的 $-CH_2(Ph)$ 、 $-CH_2CH_2(Ph)$ 、取代的 $-CH_2CH_2(Ph)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-NR^0C(O)R^0$ 、 $-NR^0C(O)N(R^0)_2$ 、 $-NR^0CO_2R^0$ 、 $-NR^0NR^0C(O)R^0$ 、 $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$ 、 $-NR^0NR^0CO_2R^0$ 、 $-C(O)C(O)R^0$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^0$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-OC(O)N(R^0)_2$ 、 $-SO_2R^0$ 、 $-SO_2N(R^0)_2$ 、 $-S(O)R^0$ 、 $-NR^0SO_2N(R^0)_2$ 、 $-NR^0SO_2R^0$ 、 $-C(=S)N(R^0)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^0)_2$ 、 $-(CH_2)_yNHC(O)R^0$ 、 $-(CH_2)_yNHC(O)CH(V-R^0)(R^0)$ ；其中  $R^0$  独立地选自氢、取代或未取代的脂族基团、未取代的杂芳基或杂环、苯基(Ph)、取代的 Ph、 $-O(Ph)$ 、取代的 $-O(Ph)$ 、 $-CH_2(Ph)$ 或取代的 $-CH_2(Ph)$ ；y 是 0-6；V 是连接基团。 $R^0$  脂族基团或苯基环上的取代基实例包括氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、卤素、烷基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基氨基碳酰氧基、二烷基氨基碳酰氧基、烷氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基、羟基、卤代烷氧基或卤代烷基。

脂族基团或非芳族杂环可以含有一个或多个取代基。脂族基团或

非芳族杂环的饱和碳上适合的取代基实例包括上文关于芳基或杂芳基的不饱和碳所列举的那些和如下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=N-$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHCO_2(\text{烷基})$ 、 $=NNHSO_2(\text{烷基})$ 或 $=NR^*$ ，其中每个  $R^*$  独立地选自氢、未取代的脂族基团或取代的脂族基团。脂族基团上取代基的实例包括氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、卤素、烷基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基氨基碳酰氧基、二烷基氨基碳酰氧基、烷氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基、羟基、卤代烷氧基或卤代烷基。

非芳族杂环的氮上适合的取代基包括 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$  和 $-NR^+SO_2R^+$ ；其中每个  $R^+$  独立地选自氢、脂族基团、取代的脂族基团、苯基(Ph)、取代的 Ph、 $-O(Ph)$ 、取代的 $-O(Ph)$ 、 $-CH_2(Ph)$ 、取代的 $-CH_2(Ph)$ 、或未取代的杂芳基或杂环。脂族基团或苯基环上取代基的实例包括氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、卤素、烷基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基氨基碳酰氧基、二烷基氨基碳酰氧基、烷氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基、羟基、卤代烷氧基或卤代烷基。

术语“连接基团”或“连接基”表示连接化合物的两个部分的有机部分。连接基通常由氧或硫等原子、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 等单元或亚烷基链等原子链构成。连接基的分子质量通常在约 14 至 200 范围内，优选在 14 至 96 范围内，长度至多约六个原子。连接基的实例包括饱和或不饱和的  $C_{1-6}$  亚烷基链，它可选地被取代，其中该链的一个或两个饱和碳可选地被 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CONHNH-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHCO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHNH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-SO_2NH-$ 或 $-NHSO_2-$ 代替。

术语“亚烷基链”表示可选择性被取代的直链或支链碳链，它可以是完全饱和的或者具有一个或多个不饱和单元。可选的取代基是如上关于脂族基团所述的。

取代基或变量的组合仅当这样一种组合导致稳定的或化学上可行的化合物时才被允许。稳定的化合物或化学上可行的化合物是这样的，其中在没有水分或其他化学反应条件的存在下，当在 40°C 或以下的温度下保持至少一周时，化学结构没有本质上的改变。

除非另有规定，本文所描绘的结构还表示包括该结构的所有立体化学形式；也就是关于每个不对称中心的 R 和 S 构型。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体与非对映体混合物属于本发明的范围。除非另有规定，本文所描绘的结构还表示包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上有所不同的化合物。例如，除了氢被氘或氚代替或者碳被  $^{13}\text{C}$ -或  $^{14}\text{C}$ -富集的碳代替以外具有本发明结构的化合物属于本发明的范围。

式 I 化合物或其盐可以被配制成组合物，在优选的实施方式中，该组合物是药物组合物。在一种实施方式中，组合物包含抑制生物样本或患者中的蛋白激酶、特别是 Aurora-2 有效量的蛋白激酶抑制剂。本发明化合物及其药物组合物可以为了对患者给药而进行配制，该组合物包含治疗或预防 Aurora-2 介导病症有效量的蛋白激酶抑制剂和药学上可接受的载体、助剂或赋形剂。

本发明的另一方面涉及利用 Aurora-2 抑制剂治疗或预防 Aurora-2 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

本文所用的术语“Aurora-2 介导的病症”或“疾病”表示已知 Aurora 在其中起到一定作用的任意疾病或其他有害症状。术语“Aurora-2 介导的病症”或“疾病”还表示被 Aurora-2 抑制剂治疗减轻的那些疾病或病症。这类病症非限制性地包括结肠、乳腺、胃和卵巢癌。

本发明的另一方面涉及抑制生物样本中的 Aurora-2 活性，该方法包含使生物样本与式 I 的 Aurora-2 抑制剂或其组合物接触。

本发明的另一方面涉及抑制患者中的 Aurora-2 活性的方法，该方法包含对患者给以式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 GSK-3 抑制剂治疗或预防 GSK-3 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

本文所用的术语“GSK-3 介导的疾病”或“GSK-3 介导的病症”表示已知 GSK-3 在其中起到一定作用的任意疾病或其他有害症状或状态。这类疾病或病症非限制性地包括糖尿病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、帕金森氏病、与 AIDS 有关的痴呆、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、多发性硬化 (MS)、精神分裂症、心肌肥大、再灌注/局部缺血和脱发。

本发明的一个方面涉及对需要的患者增强糖原合成和/或降低葡萄糖血液水平的方法，该方法包含对患者给以治疗有效量的式 I 化合物或其药物组合物。这种方法尤其可用于糖尿病患者。另一种方法涉及抑制过度磷酸化 $\tau$ 蛋白的产生，这可用于终止或延缓阿尔茨海默氏病的进展。另一种方法涉及抑制 $\beta$ -连环蛋白的磷酸化，这可用于治疗精神分裂症。

本发明的另一方面涉及抑制生物样本中的 GSK-3 活性，该方法包含使生物样本与式 I 的 GSK-3 抑制剂接触。

本发明的另一方面涉及抑制患者中的 GSK-3 活性的方法，该方法包含对患者给以式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 CDK-2 抑制剂治疗或预防 CDK-2 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

本文所用的术语“CDK-2 介导的疾病”或“CDK-2 介导的病症”表示已知 CDK-2 在其中起到一定作用的任意疾病或其他有害症状。术语“CDK-2 介导的疾病”或“CDK-2 介导的病症”还表示被 CDK-2 抑制剂治疗减轻的那些疾病或病症。这类病症非限制性地包括癌症、阿尔茨海默氏病、再狭窄、血管生成、肾小球性肾炎、巨细胞病毒、HIV、疱疹、牛皮癣、动脉粥样硬化、脱发、和自体免疫疾病，例如类风湿性关节炎。参见 Fischer, P. M. and Lane, D. P., Current

**Medicinal Chemistry, 7, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. and Pestell, R., Exp. Opin. Invest. Drugs, 9, 1849 (2000); FR<sup>y</sup>, D. W. and Garrett, M. D., Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs, 2, 40-59 (2000).**

本发明的另一方面涉及抑制生物样本或患者中的 CDK-2 活性, 该方法包含对患者给以式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 ERK-2 抑制剂治疗或预防 ERK-2 介导疾病的方法, 该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

本文所用的术语“ERK 介导的疾病”或“ERK 介导的病症”表示已知 ERK 在其中起到一定作用的任意疾病或其他有害症状。术语“ERK 介导的疾病”或“ERK 介导的病症”还表示被 ERK-2 抑制剂治疗减轻的那些疾病或病症。这类病症非限制性地包括癌症、中风、糖尿病、肝肿大、心血管疾病(包括心肥大)、阿尔茨海默氏病、囊性纤维变性、病毒性疾病、自体免疫疾病、动脉粥样硬化、再狭窄、牛皮癣、变应性障碍(包括气喘)、炎症、神经病学障碍和涉及激素的疾病。术语“癌症”包括但不限于下列癌症: 乳腺、卵巢、宫颈、前列腺、睾丸、泌尿生殖道、食管、喉、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃、皮肤、角化棘皮瘤、肺、表皮样癌、大细胞癌、小细胞癌、肺腺癌、骨、结肠、腺瘤、胰腺、腺癌、甲状腺、滤泡癌、未分化性癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌与胆道、肾癌、髓样症、淋巴样症、何杰金氏、毛发细胞、口腔前庭与咽(口腔)、唇、舌、口、咽、小肠、结肠-直肠、大肠、直肠、脑与中枢神经系统、和白血病。ERK-2 蛋白激酶及其与各种疾病的牵连已有文献描述(Bokemeyer 等, 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderson 等, 1990, *Nature* 343, 651; Crews 等, 1992, *Science* 258, 478; Bjorbaek 等, 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouse 等, 1994, *Cell* 78, 1027; Raingeaud 等, 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247; Raingeaud 等, 1996; Chen 等, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 10952; Oliver 等, 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*

210, 162; Moodie 等, 1993, *Science* 260, 1658; Frey and Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628; Sivaraman 等, 1997, *J. Clin. Invest.* 99, 1478; Whelchel 等, 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589).

本发明的另一方面涉及抑制生物样本或患者中的 ERK-2 活性, 该方法包含对患者给以式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 AKT 抑制剂治疗或预防 AKT 介导疾病的方法, 该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

本文所用的术语“AKT 介导的疾病”或“AKT 介导的病症”表示已知 AKT 在其中起到一定作用的任意疾病或其他有害症状。术语“AKT 介导的疾病”或“AKT 介导的病症”还表示被 AKT 抑制剂治疗减轻的那些疾病或病症。AKT 介导的疾病或病症包括但不限于增殖性障碍、癌症和神经变性障碍。AKT 也已知为蛋白激酶 B, 它与各种疾病的关系已有文献描述(Khwaja, A., *Nature*, pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y. 等, *Oncogene*, 19, 2000; Kazuhiko, N. 等, *The Journal of Neuroscience*, 20, 2000)。

本发明的另一方面涉及抑制生物样本或患者中的 AKT 活性, 该方法包含对患者给以式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 Src 抑制剂治疗或预防 Src 介导疾病的方法, 该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

本文所用的术语“Src 介导的疾病”或“Src 介导的病症”表示已知 Src 在其中起到一定作用的任意疾病或其他有害症状。术语“Src 介导的疾病”或“Src 介导的病症”还表示被 Src 抑制剂治疗减轻的那些疾病或病症。这类病症非限制性地包括高钙血、骨质疏松、骨关节炎、癌症、骨转移瘤的对症治疗和佩吉特氏病。Src 蛋白激酶及其与各种疾病的牵连已有文献描述(Soriano, *Cell*, 69, 551 (1992); Soriano 等, *Cell*, 64, 693 (1991); Takayanagi, *J. Clin. Invest.*, 104, 137 (1999); Boschelli, *Drugs of the Future*, 2000, 25(7), 717 (2000); Talamonti, J.

**Clin. Invest.**, 91, 53 (1993); **Lutz, Biochem. Biophys. Res.**, 243, 503 (1998); **Rosen, J. Biol. Chem.**, 261, 13754 (1986); **Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 84, 2251 (1987); **Masaki, Hepatology**, 27, 1257 (1998); **Biscardi, Adv. Cancer Res.**, 76, 61 (1999); **Lynch, Leukemia**, 7, 1416 (1993); **Wiener, Clin. Cancer Res.**, 5, 2164 (1999); **Staley, Cell Growth Diff.**, 8, 269 (1997)).

本发明的另一方面涉及抑制生物样本或患者中的 Src 活性, 该方法包含对患者给以式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 Lck 抑制剂治疗或预防 Lck 介导疾病的方法, 该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 I 化合物或其药物组合物。

本文所用的术语“Lck 介导的疾病”或“Lck 介导的病症”表示已知 Lck 在其中起到一定作用的任意疾病或其他有害症状。术语“Lck 介导的疾病”或“Lck 介导的病症”还表示被 Lck 抑制剂治疗减轻的那些疾病或病症。Lck 介导的疾病或病症非限制性地包括自体免疫疾病, 例如移植排斥、变态反应、类风湿性关节炎和白血病。Lck 与各种疾病的关系已有文献描述(Molina 等, *Nature*, 357, 161 (1992))。

本发明的另一方面涉及抑制生物样本或患者中的 Lck 活性, 该方法包含对患者给以式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。

术语“药学上可接受的载体、助剂或赋形剂”表示无毒的载体、助剂或赋形剂, 它们可以与本发明的化合物一起对患者给药, 并且不破坏后者的药理活性。

术语“患者”包括人和兽类受治疗者。

本文所用的术语“生物样本”非限制性地包括细胞培养物或其提取物; 适合于体外测定的酶制备物; 从哺乳动物得到的活组织检查材料或其提取物; 和血液、唾液、尿、粪、精液、泪或其他体液或其提取物。

有效抑制蛋白激酶、例如 GSK-3 和 Aurora-2 的量是与没有抑制剂存在时的酶活性相比在可测量的程度上抑制激酶活性的量。任何方



法都可以用于测定抑制作用，例如下文所述的生物试验例。

可以用在这些药物组合物中的药学上可接受的载体包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白（例如人血清白蛋白）、缓冲物质（例如磷酸盐）、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质（例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐）、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

本发明组合物的给药可以是口服、肠胃外、吸入喷雾、局部、直肠、鼻、颊、阴道或经由植入药库。本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、损伤部位内和颅内注射或输注技术。优选地，组合物是口服、腹膜内或静脉内给药的。

本发明组合物的无菌可注射剂型可以是水性或油性悬液。这些悬液可以按照本领域已知的技术使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂加以配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的固定油被常规用作溶剂或悬浮介质。为此，可以采用任意品牌的固定油，包括合成的单-或二-甘油酯。脂肪酸例如油酸及其甘油酯衍生物，可用于制备注射剂，因为它们是天然的药学上可接受的油，例如橄榄油或蓖麻油，尤其是它们的聚氧乙基化形式。这些油溶液或悬液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂，例如羧甲基纤维素或相似分散剂，它们常用于配制药学上可接受的剂型，包括乳剂和悬液。出于配制的目的，还可以使用其他常用的表面活性剂，例如吐温类、司盘类和其他乳化剂或生物利用度增强剂，它们常用于制造药学上可接受的固体、液体或其他剂型。

本发明的药物组合物可以口服给药，任意口服可接受的剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、水悬液或溶液。在口服片剂的情况下，常用

的载体包括乳糖和玉米淀粉。也通常加入润滑剂，例如硬脂酸镁。关于胶囊剂型口服给药，有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当口用需要水悬液时，将活性成分与乳化及悬浮剂混合。如果需要的话，还可以加入某些甜味剂、矫味剂或着色剂。

作为替代选择，本发明的药物组合物可以是栓剂的形式，用于直肠给药。它们可以这样制备，将药物与适合的无刺激性赋形剂混合，后者在室温下是固体，但是在直肠温度下是液体，因此将在直肠内融化，释放药物。这类材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

本发明的药物组合物还可以局部给药，尤其当治疗目标包括局部用药容易达到的部位或器官时，包括眼、皮肤或下肠道的疾病。适合的局部制剂容易根据每个这些部位或器官加以制备。

下肠道局部用药可以利用直肠栓剂（见上）或适合的灌肠剂进行。还可以使用局部透皮贴剂。

关于局部用药，药物组合物可以配制在适合的软膏中，其中含有悬浮或溶解在一种或多种载体中的活性组分。本发明化合物的局部给药载体包括但不限于矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。作为替代选择，药物组合物可以配制成适合的洗剂或霜剂，其中含有悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分。适合的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯 60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇(cetearyl alcohol)、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

关于眼用，药物组合物可以配制成在等渗的 pH 调节的无菌盐水中的微粉化悬液或者优选地在等渗的 pH 调节的无菌盐水中的溶液，二者都含有或没有防腐剂，例如苯扎氯铵。作为替代选择，关于眼用，药物组合物可以配制在软膏中，例如矿脂。

本发明的药物组合物还可以通过鼻气雾剂或吸入法给药。这类组合物是按照药物制剂领域熟知的技术制备的，可以制成盐水溶液，采用苯甲醇或其他适合的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规的增溶剂或分散剂。

除了本发明的化合物以外，还可以在组合物中采用本发明化合物的药学上可接受的衍生物或前体药物，以治疗或预防上述疾病或障碍。

“药学上可接受的衍生物或前体药物”表示本发明化合物的任意药学上可接受的盐、酯、酯的盐或其他衍生物，它们在对接受者给药后能够直接或间接提供本发明化合物或其抑制性活性代谢产物或残基。特别有利的衍生物或前体药物是这样的，当本发明化合物对患者给药后增加这类化合物生物利用度的那些（例如允许口服给药的化合物更容易被吸收进入血液），或者增强母体化合物向生物体腔（例如脑或淋巴系统）的释放，相对母体种类而言。

本发明化合物的药学上可接受的前体药物非限制性地包括这些化合物的下列衍生物：酯、氨基酸酯、磷酸酯、金属盐、磺酸酯、氨基甲酸酯和酰胺。

本发明化合物的药学上可接受的盐包括从药学上可接受的无机与有机酸与碱衍生的那些。适合的酸盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、扑酸盐(palmoate)、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。其他酸例如草酸，尽管本身不是药学上可接受的，不过可用于制备在获得本发明化合物和它们药学上可接受的酸加成盐中作为中间体的盐。

从适当的碱衍生的盐包括碱金属（例如钠和钾）、碱土金属（例如镁）、铵和  $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$  盐。本发明还预想本文所公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化。通过这种季铵化作用可以得到水或油可溶性或可分散性产物。

可以与载体材料混合制备单一剂型的蛋白激酶抑制剂的量将因所治疗的患者和特定的给药方式而异。优选地，组合物应当是这样配制的，以便可以对接受这些组合物的患者给以剂量在 0.01 - 100mg/kg 体重/天的抑制剂。

还应当不言而喻的是关于特定患者的具体剂量和治疗制度将取决于各种因素，包括所采用的具体化合物的活性、患者年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组合、主治医师的判断和所治疗特定疾病的严重性。抑制剂的量还将取决于组合物中的特定化合物。

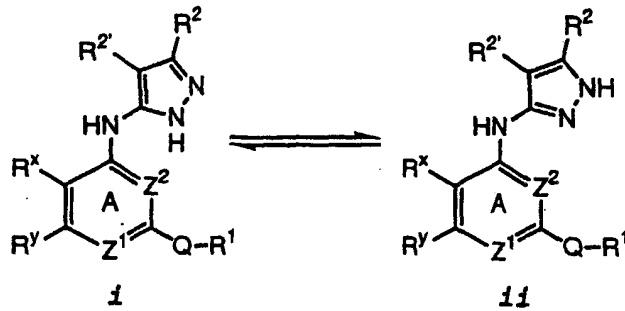
根据所要治疗或预防的特定蛋白激酶介导的病症，可以与本发明抑制剂一起给以在正常情况下用以治疗或预防该病症的其他治疗剂。例如，在癌症的治疗中，其他化疗剂或其他抗增殖剂可以与本发明化合物联合治疗癌症。这些药物非限制性地包括阿霉素、地塞米松、长春新碱、环磷酰胺、氟尿嘧啶、托泊替康、紫杉醇、干扰素和铂衍生物。

其他可以与本发明抑制剂联合的药物实例非限制性地包括治疗糖尿病的药物，例如注射或吸入形式的胰岛素或胰岛素类似物、glitazone、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、双胍、胰岛素致敏剂和磺酰脲；抗炎剂，例如皮质类固醇、TNF 阻滞剂、IL-1 RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶；免疫调节与免疫抑制剂，例如环孢菌素、他克莫司、雷帕霉素、麦考酚酸 mofetil、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶；神经营养因子，例如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO 抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻滞剂、利鲁唑和抗帕金森氏病剂；用于治疗心血管疾病的药物，例如 $\beta$ -阻滞剂、ACE 抑制剂、利尿剂、硝酸酯、钙通道阻滞剂和他汀类；用于治疗肝病的药物，例如皮质类固醇、考来烯胺、干扰素和抗病毒剂；用于治疗血液障碍的药物，例如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子；和用于治疗免疫缺陷性障碍的药物，例如 $\gamma$ 球蛋白。

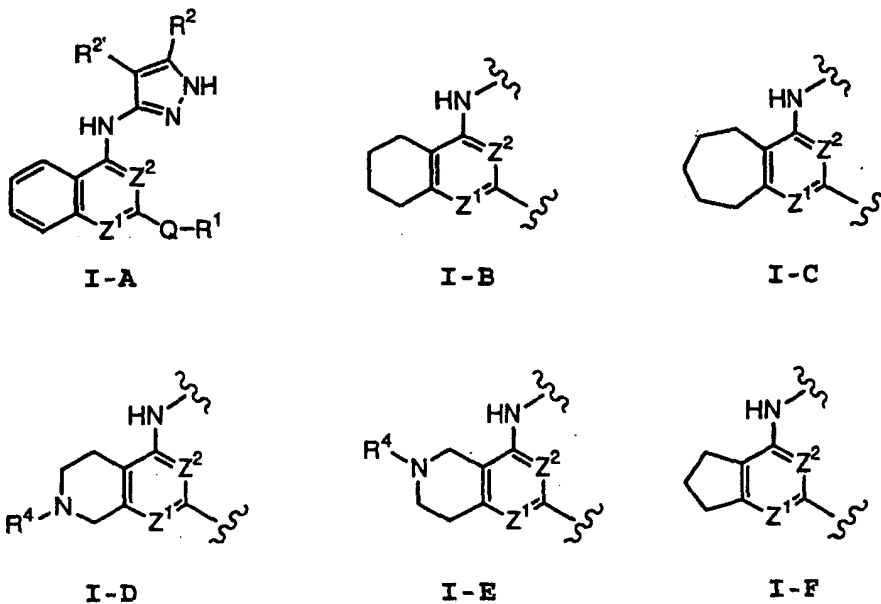
这些附加的药物可以与含有蛋白激酶抑制剂的组合物分开给药，

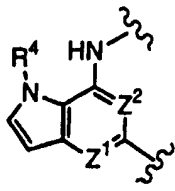
作为多剂量制度的一部分。作为替代选择，这些药物可以是单一剂型的一部分，与本发明的蛋白激酶抑制剂一起混合在单一的组合中。

本发明化合物可以存在交替的互变异构型，如下互变体 i 和 ii 所示。除非另有指示，两种互变体之一的表示法意味着包括另一种。

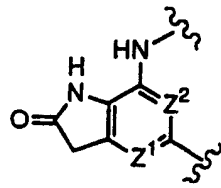


$R^x$  和  $R^y$  可以一起构成稠合的环，得到含有环 A 的二环体系。优选的  $R^x/R^y$  环包括具有 0-2 个杂原子的 5-、6-或 7-元不饱和或部分不饱和的环，其中所述  $R^x/R^y$  环可选择性地被取代。含有环 A 的二环体系实例如下化合物 I-A 至 I-BB 所示，其中  $Z^1$  是氮或  $C(R^8)$ ， $Z^2$  是氮或  $C(H)$ 。

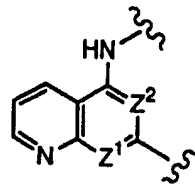




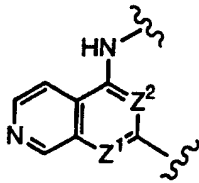
I-G



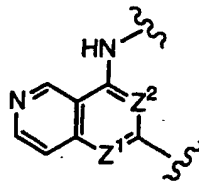
I-H



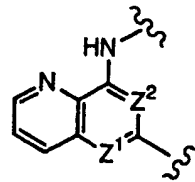
I-I



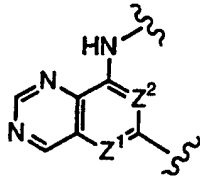
I-J



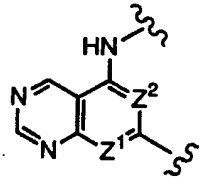
I-K



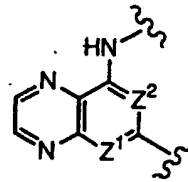
I-L



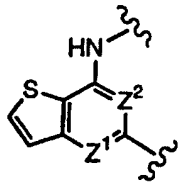
I-M



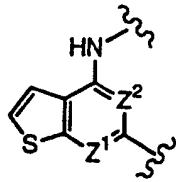
I-N



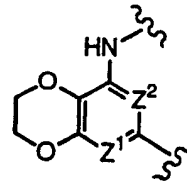
I-O



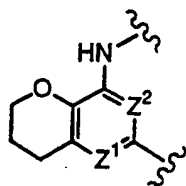
I-P



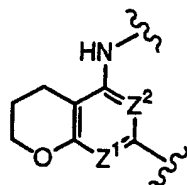
I-Q



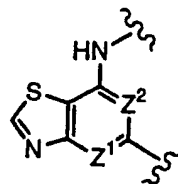
I-R



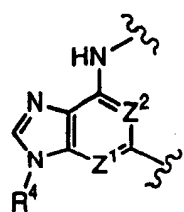
I-S



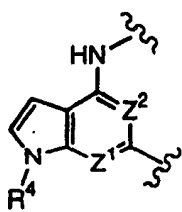
I-T



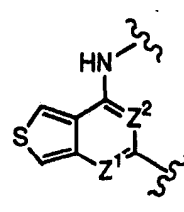
I-U



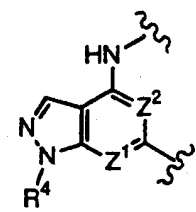
I-V



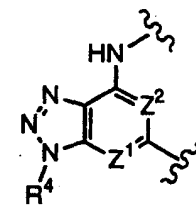
I-W



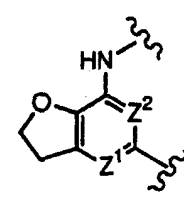
I-X



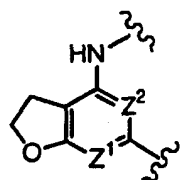
I-Y



I-Z



I-AA



I-BB

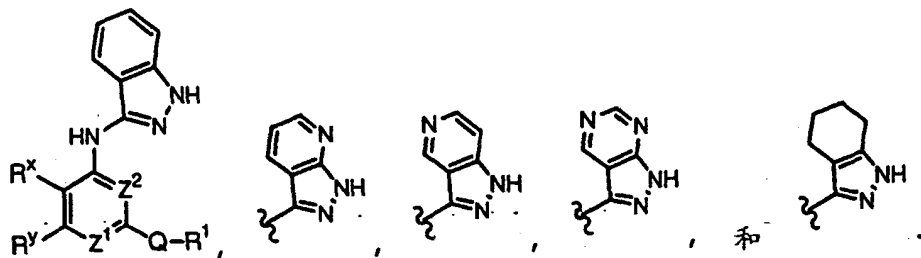
优选的二环 A 系统包括 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-I、I-J、I-K、I-P、I-Q、I-V 和 I-U，更优选 I-A、I-B、I-D、I-E、I-J、I-P 和 I-V，最优选 I-A、I-B、I-D、I-E 和 I-J。

在单环 A 系统中，优选的  $R^x$  基团当存在时包括氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基、或  $C_{1-4}$  脂族基团，例如甲基、乙基、环丙基或异丙基。优选的  $R^y$  基团当存在时包括 T- $R^3$  或 L-Z- $R^3$ ，其中 T 是化合价键或亚甲基，L 是 -O-、-S-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>O-、-CO- 或 -N( $R^4$ )-， $R^3$  是 -R、-N( $R^4$ )<sub>2</sub> 或 -OR。优选的  $R^y$  基团包括 5-6 元杂芳基或杂环基环，例如 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基； $C_{1-6}$  脂族基团，例如甲基、乙基、环丙基、异丙基或叔丁基；烷氧基烷基氨基，例如甲氧基乙氨基；烷氧基烷基，例如甲氧基甲基或甲氧基乙基；烷基-或二烷基-氨基，例如乙氨基或二甲氨基；烷基-或二烷基-氨基烷氧基，例如二甲氨基丙氧基；乙酰氨基；可选择性被取代的苯基，例如苯基或卤代苯基。

在二环 A 系统中，由  $R^x$  和  $R^y$  一起构成的环可以是被取代的或未

取代的。适合的取代基包括 $-R$ 、卤素、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2-$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-OR$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2-$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (可选择性被取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 或 $-OC(=O)N(R^4)_2$ ，其中 $R$ 和 $R^4$ 是如上所定义的。优选的 $R^x/R^y$ 环取代基包括-卤素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2-$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ ，其中 $R$ 是氢或可选择性被取代的 $C_{1-6}$ 脂族基团。

$R^2$ 和 $R^2'$ 可以一起构成稠合的环，从而得到含有吡唑环的二环体系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、嘧啶并、和部分不饱和的6-元碳环并环，其中所述稠合环可选择性地被取代。它们例如下式 I 化合物，具有含有吡唑的二环体系：



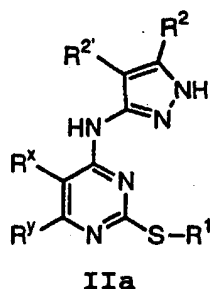
$R^2/R^2'$ 稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种： $-$ 卤素、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 卤代烷基、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-3}$ 烷基)、 $-CO_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 和 $-CO(C_{1-3}$ 烷基)，其中( $C_{1-3}$ 烷基)最优选地是甲基。

当吡唑环系是单环时，优选的 $R^2$ 基团包括氢、 $C_{1-4}$ 脂族基团、烷氧基羰基、(未)取代的苯基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基羰基、单-或二-烷基氨基羰基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、苯基氨基羰基和( $N$ -杂环基)羰基。这类优选的 $R^2$ 取代基的实例包括甲基、



环丙基、乙基、异丙基、丙基、叔丁基、环戊基、苯基、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{CONH}$ (环己基)、 $\text{CON}(\text{Et})_2$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{CONH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)$ 、 $\text{CON}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CON}(\text{n-C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $\text{CO}$ (3-甲氧基甲基吡咯烷-1-基)、 $\text{CONH}$ (3-甲苯基)、 $\text{CONH}$ (4-甲苯基)、 $\text{CONHCH}_3$ 、 $\text{CO}$ (吗啉-1-基)、 $\text{CO}$ (4-甲基哌嗪-1-基)、 $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CONH}_2$ 和 $\text{CO}$ (哌啶-1-基)。优选的 $\text{R}^{2'}$ 基团是氢。

特别可用于治疗 Aurora-2 介导疾病的实施方式涉及式 IIa 化合物：



或其药学上可接受的衍生物或前体药物，其中：

$\text{R}^x$ 和 $\text{R}^y$ 与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有0-3个选自氧、硫或氮的环杂原子的5-7元环，其中由 $\text{R}^x$ 和 $\text{R}^y$ 构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧代、 $\text{T-R}^3$ 或 $\text{L-Z-R}^3$ 取代，由 $\text{R}^x$ 和 $\text{R}^y$ 构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被 $\text{R}^4$ 取代；

$\text{R}^1$ 是 $\text{T}$ -(环D)；

环D是5-7元单环或8-10元二环，选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基，所述杂芳基或杂环基环具有1-4个选自氮、氧或硫的环杂原子，其中环D每个可取代的环碳独立地被氧代、 $\text{T-R}^5$ 或 $\text{V-Z-R}^5$ 取代，环D每个可取代的环氮独立地被 $\text{-R}^4$ 取代；

T 是化合价键或 C<sub>1-4</sub> 亚烷基链;

Z 是 C<sub>1-4</sub> 亚烷基链;

L 是 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)CO-、-N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-或-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 独立地选自 -R、-T-W-R<sup>6</sup>，或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5-8 元环，其中由 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧代、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>7</sup> 或 -V-R<sup>6</sup> 取代，由 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被 R<sup>4</sup> 取代;

R<sup>3</sup> 选自 -R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-COCH<sub>2</sub>COR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>7</sup>)COR、-N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

每个 R 独立地选自氢或可选择性被取代的基团，选自 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、C<sub>6-10</sub> 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原子的杂环基环;

每个 R<sup>4</sup> 独立地选自 -R<sup>7</sup>、-COR<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 或 -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

每个 R<sup>5</sup> 独立地选自 -R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

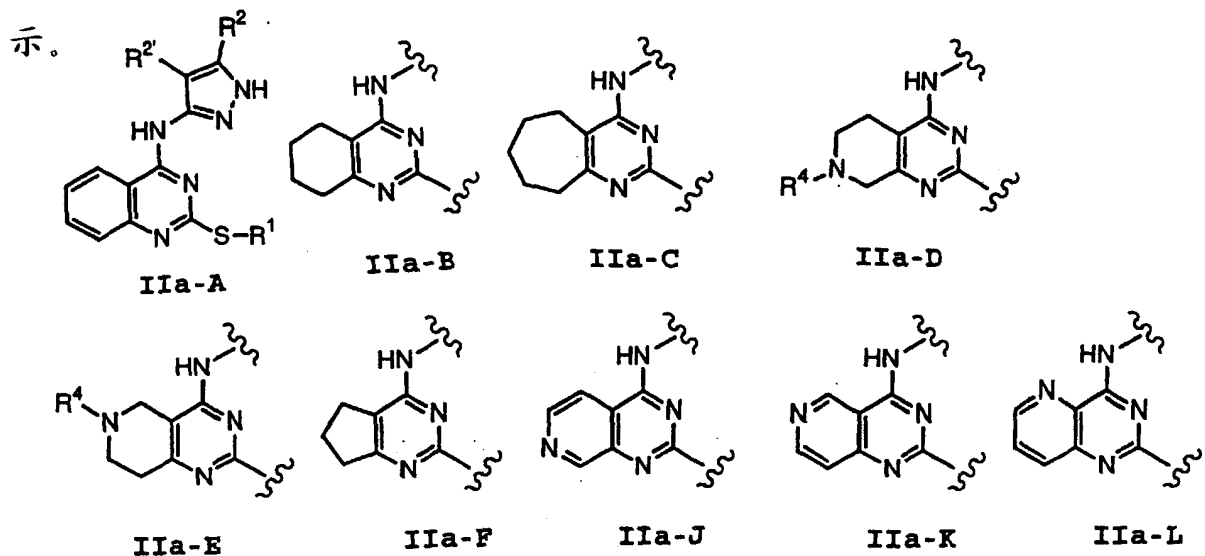
V 是 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)CO-、-N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-或-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

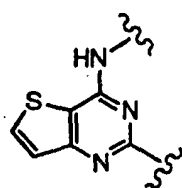
W 是 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)OC(O)-、-C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-或-CON(R<sup>6</sup>)-;

每个 R<sup>6</sup> 独立地选自氢或可选择性被取代的 C<sub>1-4</sub> 脂族基团, 或者同一氮原子上的两个 R<sup>6</sup> 可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

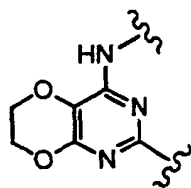
每个 R<sup>7</sup> 独立地选自氢或可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团, 或者同一氮上的两个 R<sup>7</sup> 与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环。

优选的由 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 构成的环包括具有 0-2 个杂原子的 5-、6-或 7-元不饱和或部分不饱和的环, 其中所述 R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup> 环可选择性地被取代。这得到含有嘧啶环的二环环系。优选的式 IIa 嘧啶环系的实例如下所示。

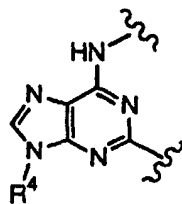




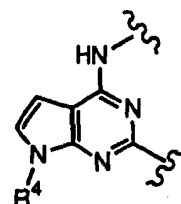
IIa-P



IIa-R



IIa-V

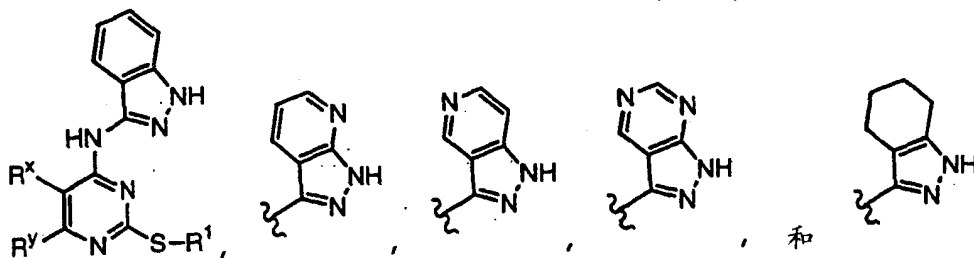


IIa-W

更优选的式 IIa 嘧啶环系包括 IIa-A、IIa-B、IIa-D、IIa-E、IIa-J、IIa-P 和 IIa-V，最优选 IIa-A、IIa-B、IIa-D、IIa-E 和 IIa-J。

由  $R^x$  和  $R^y$  一起构成的环可以是被取代的或未取代的。适合的取代基包括 -R、卤素、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$  (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ，其中 R 和  $\text{R}^4$  是如上所定义的。优选的  $\text{R}^x/\text{R}^y$  环取代基包括 -卤素、-R、-OR、-COR、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ，其中 R 是氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团。

式 IIa 的  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^2$  基团可以一起构成稠合的环，从而得到含有吡啶环的二环环系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、嘧啶并、和部分不饱和的 6-元碳环并环。它们例如下式 IIa 化合物，具有含有吡啶的二环环系：



式 IIa  $\text{R}^2/\text{R}^2$  稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种：-卤素、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  和  $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}$  烷基)，其中 ( $\text{C}_{1-4}$  烷基) 是直链、支链或环状烷基。优选地，( $\text{C}_{1-4}$  烷基) 是甲基或乙基。

当式 IIa 的吡唑环系是单环时, 优选的  $R^2$  基团包括氢或取代或未取代的基团, 选自芳基、杂芳基或  $C_{1-6}$  脂族基团。这类优选的  $R^2$  基团的实例包括 H、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、环戊基、羟基丙基、甲氧基丙基和苄氧基丙基。优选的  $R^{2'}$  基团是氢。

当式 IIa 的环 D 是单环时, 优选的环 D 基团包括苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

当式 IIa 的环 D 是二环时, 优选的二环 D 基团包括萘基、四氢萘基、二氢茛基、苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡唑基、苯并噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和异喹啉基。

式 IIa 的环 D 上优选的  $T-R^5$  或  $V-Z-R^5$  取代基包括-卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  和  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。更优选的  $R^5$  取代基包括  $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2Me$ 、 $-NHSO_2Et$ 、 $-NHSO_2$ (正丙基)、 $-NHSO_2$ (异丙基)、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCOCH_2NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CO_2t-Bu)CH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCO$ (环丙基)、 $-NHCO$ (异丁基)、 $-NHCOCH_2$ (吗啉-4-基)、 $-NHCOCH_2CH_2$ (吗啉-4-基)、 $-NHCOCH_2CH_2CH_2$ (吗啉-4-基)、 $-NHC(O)_2$ (叔丁基)、 $-NH(C_{1-4}$  脂族基团)(例如  $-NHMe$ )、 $-N(C_{1-4}$  脂族基团) $_2$ (例如  $-NMe_2$ )、 $OH$ 、 $-O(C_{1-4}$  脂族基团)(例如  $-OMe$ )、 $C_{1-4}$  脂族基团(例如甲基、乙基、环丙基、异丙基或叔丁基)和  $-CO_2(C_{1-4}$  脂族基团)。

优选的式 IIa 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、5-6 元环, 具有 0-2 个选自氧、硫或氮的环杂原子, 其中

由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代，由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代；

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D)，其中  $T$  是化合价键或亚甲基单元；

(c) 环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环，选自芳基或杂芳基环；

(d)  $R^2$  是  $-R$  或  $-T-W-R^6$ ， $R^{2'}$  是氢；或者  $R^2$  和  $R^{2'}$  一起构成可选择性被取代的苯并环；

(e)  $R^3$  选自  $-R$ 、-卤素、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ 。

更优选的式 IIa 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征：

(a)  $R^x$  和  $R^y$  一起构成苯并、吡啶并、戊环并、己环并、庚环并、噻吩并、哌啶并或咪唑并环；

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D)，其中  $T$  是化合价键，环 D 是 5-6 元单环或 8-10 元二环，选自芳基或杂芳基环；

(c)  $R^2$  是  $-R$ ， $R^{2'}$  是氢，其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环；

(d)  $R^3$  选自  $-R$ 、-卤素、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ ，其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基， $L$  是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-N(R^4)-$ 。

进而更优选的式 IIa 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征：

(a)  $R^x$  和  $R^y$  一起构成苯并、吡啶并、哌啶并或己环并环；

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D)，其中  $T$  是化合价键，环 D 是 5-6 元芳基或杂芳基环；

(c)  $R^2$  是氢或  $C_{1-4}$  脂族基团， $R^{2'}$  是氢；

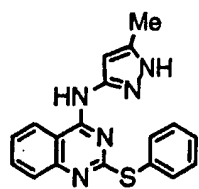
(d)  $R^3$  选自  $-R$ 、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ ，其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基， $L$  是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-NH-$ ；

(e) 环 D 被至多三个取代基取代，取代基选自-卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、

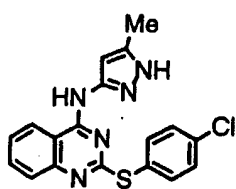
$-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$  、  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  或  
 $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、  
 5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。

代表性式 IIa 化合物如下表 1 所示。

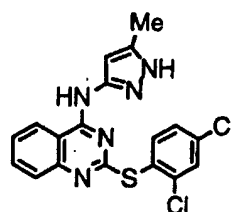
表 1



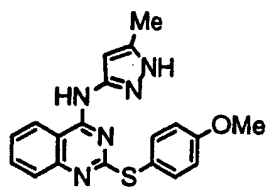
IIa-1



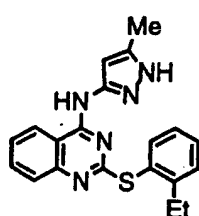
IIa-2



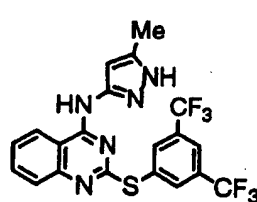
IIa-3



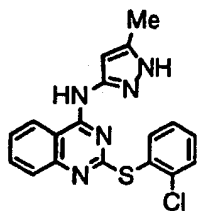
IIa-4



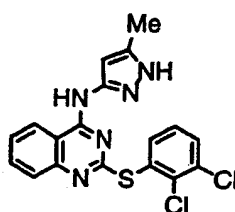
IIa-5



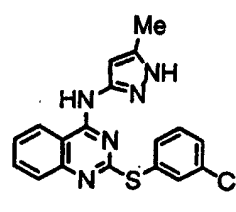
IIa-6



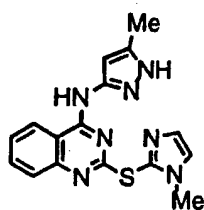
IIa-7



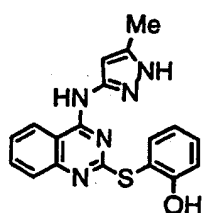
IIa-8



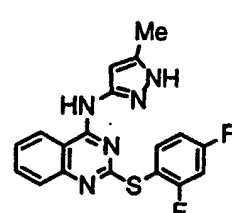
IIa-9



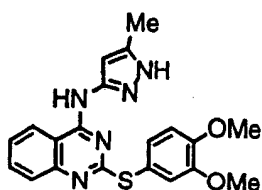
IIa-10



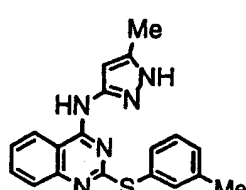
IIa-11



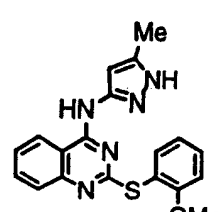
IIa-12



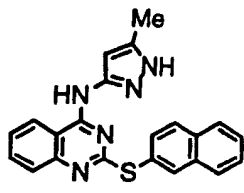
IIa-13



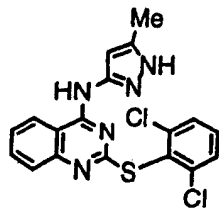
IIa-14



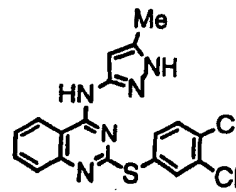
IIa-15



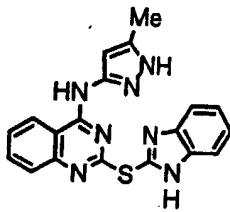
IIa-16



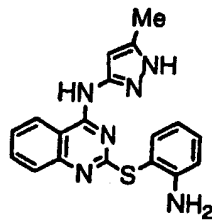
IIa-17



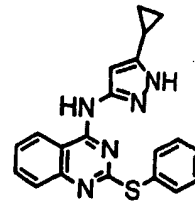
IIa-18



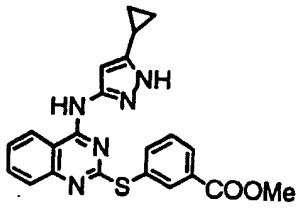
IIa-19



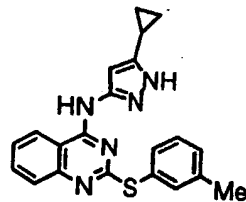
IIa-20



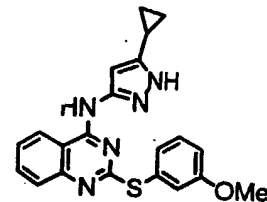
IIa-21



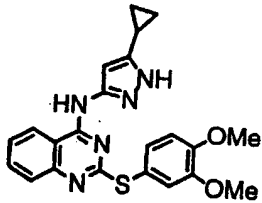
IIa-22



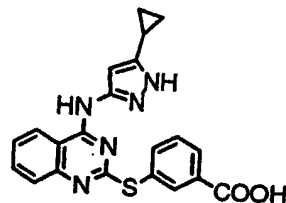
IIa-23



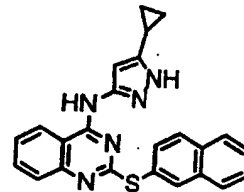
IIa-24



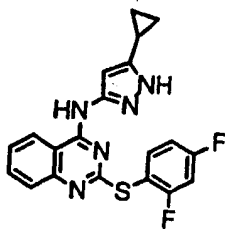
IIa-25



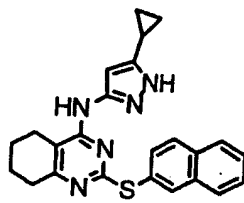
IIa-26



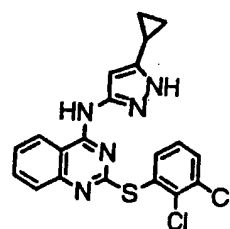
IIa-27



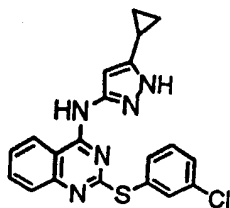
IIa-28



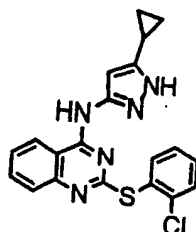
IIa-29



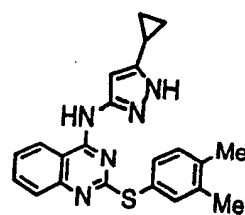
IIa-30



IIa-31

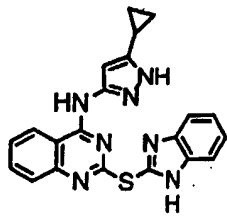


IIa-32

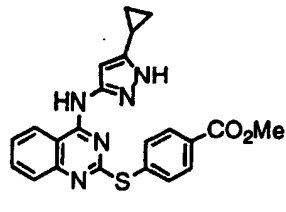


IIa-33

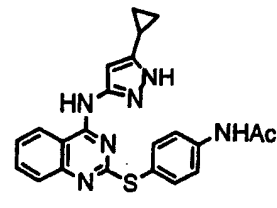




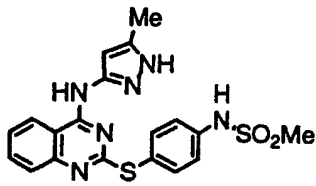
IIa-34



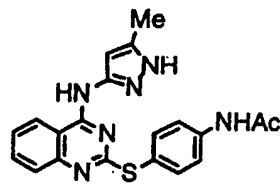
IIa-35



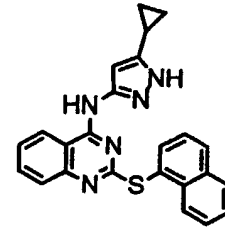
IIa-36



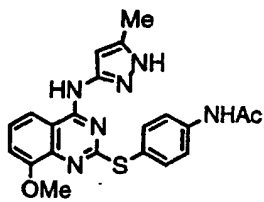
IIa-37



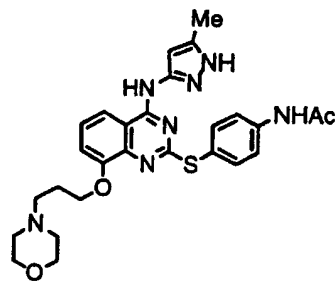
IIa-38



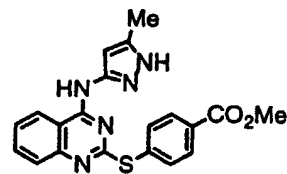
IIa-39



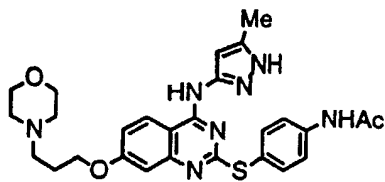
IIa-40



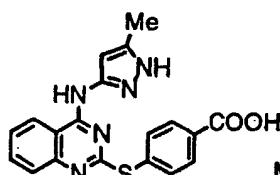
IIa-41



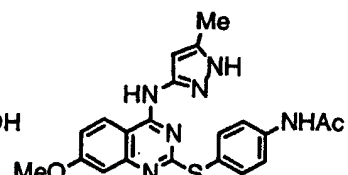
IIa-42



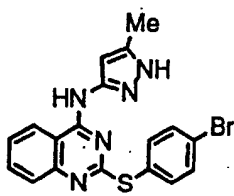
IIa-43



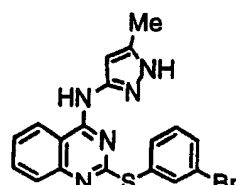
IIa-44



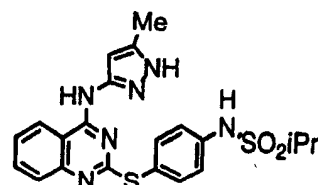
IIa-45



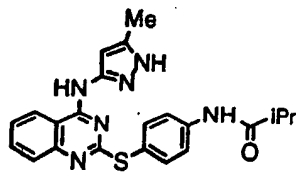
IIa-46



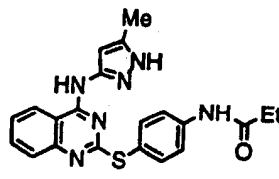
IIa-47



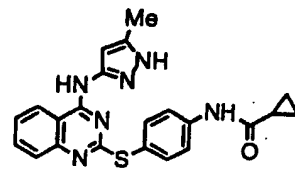
IIa-48



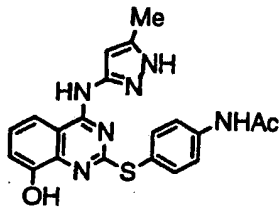
IIa-49



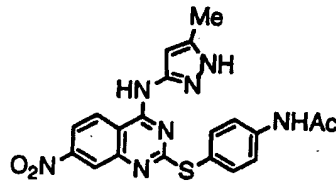
IIa-50



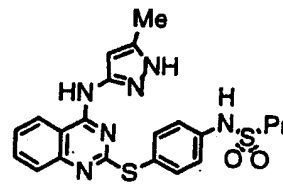
IIa-51



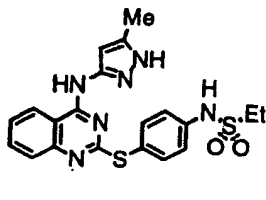
IIa-52



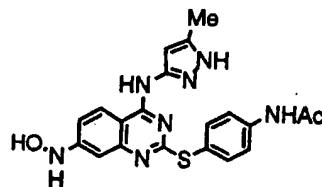
IIa-53



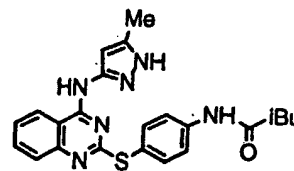
IIa-54



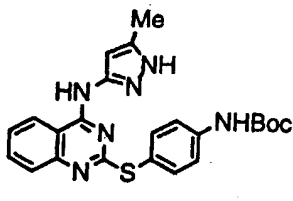
IIa-55



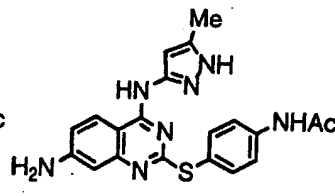
IIa-56



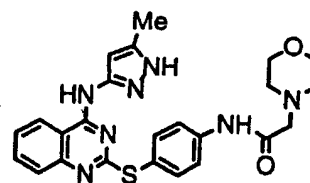
IIa-57



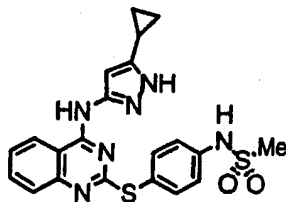
IIa-58



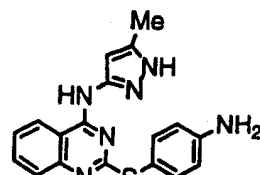
IIa-59



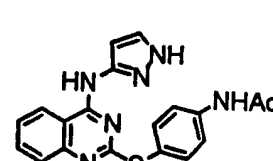
IIa-60



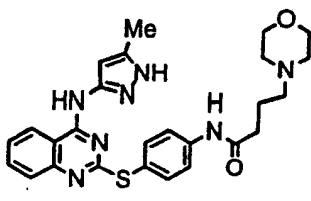
IIa-61



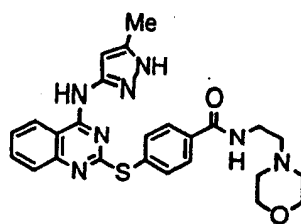
IIa-62



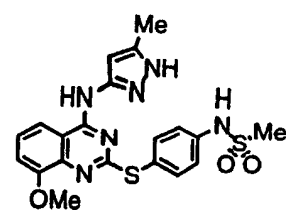
IIa-63



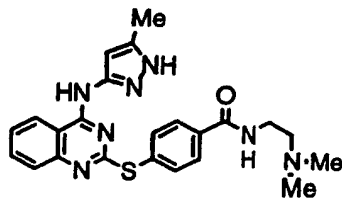
IIa-64



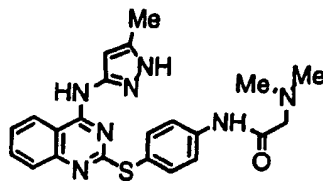
IIa-65



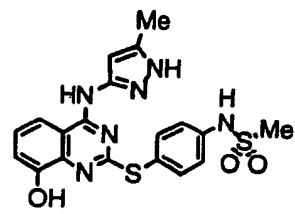
IIa-66



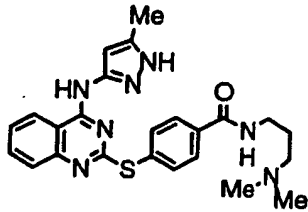
IIa-67



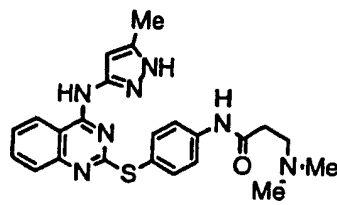
IIa-68



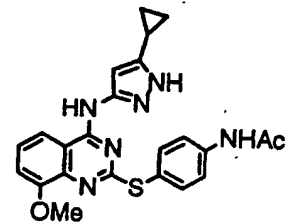
IIa-69



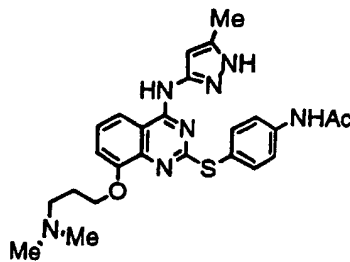
IIa-70



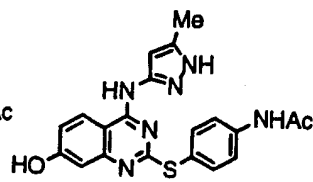
IIa-71



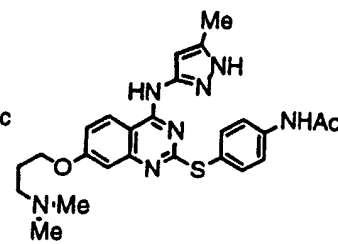
IIa-72



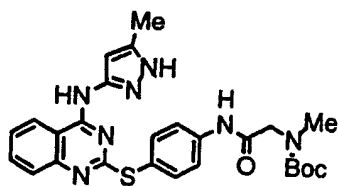
IIa-73



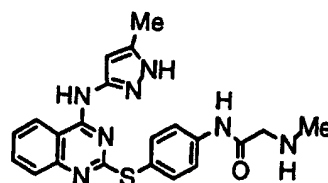
IIa-74



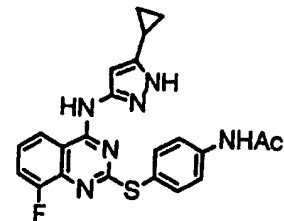
IIa-75



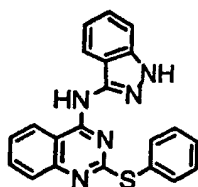
IIa-76



IIa-77



IIa-78



IIa-79

在另一种实施方式中，本发明提供组合物，包含式 IIa 化合物和药学上可接受的载体。

本发明的另一方面涉及利用 Aurora-2 抑制剂治疗或预防 Aurora-2 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIa 化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Aurora-2 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIa 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 GSK-3 抑制剂治疗或预防 GSK-3 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIa 化合物或其药物组合物。

本发明的一个方面涉及对需要的患者增强糖原合成和/或降低葡萄糖血液水平的方法，该方法包含对患者给以治疗有效量的式 IIa 化合物或其药物组合物。这种方法尤其可用于糖尿病患者。另一种方法涉及抑制过度磷酸化 $\tau$ 蛋白的产生，这可用于终止或延缓阿尔茨海默氏病的进展。另一种方法涉及抑制 $\beta$ -连环蛋白的磷酸化，这可用于治疗精神分裂症。

本发明的另一方面涉及抑制患者 GSK-3 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIa 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 CDK-2 抑制剂治疗或预防 CDK-2 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIa 化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 CDK-2 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIa 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 Src 抑制剂治疗或预防 Src 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIa 化合物或其药物组合物。

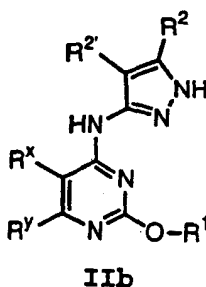
本发明的另一方面涉及抑制患者 Src 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIa 化合物或包含所述化合物的组合物。

另一种方法涉及抑制生物样本中的 Aurora-2、GSK-3、CDK-2 或

Src 活性, 该方法包含使生物样本与抑制 Aurora-2、GSK-3、CDK-2 或 Src 有效量的式 IIa Aurora-2、GSK-3、CDK-2 或 Src 抑制剂或其药物组合物接触。

每种针对 Aurora-2、GSK-3、CDK-2 或 Src 的抑制或由此减轻的疾病治疗的上述方法优选地是利用如上所述优选的式 IIa 化合物进行的。

本发明的另一种实施方式涉及式 Iib 化合物:



或其药学上可接受的衍生物或前体药物, 其中:

$R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氧、硫或氮的环杂原子的 5-7 元环, 其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代, 由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代;

$R^1$  是 T-(环 D);

环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环, 选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基, 所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子, 其中环 D 每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^5$  或  $V-Z-R^5$  取代, 环 D 每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代;

T 是化合价键或  $C_{1-4}$  亚烷基链;

Z 是  $C_{1-4}$  亚烷基链;

L 是  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、

-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-,  
 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)- 、 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)- 、 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O- 、  
 -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)- 、 -C(R<sup>6</sup>)=N-O- 、 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)- 、  
 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-或-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 独立地选自 -R、-T-W-R<sup>6</sup>, 或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5-8 元环, 其中由 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧代、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>7</sup> 或 -V-R<sup>6</sup> 取代, 由 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被 R<sup>4</sup> 取代;

R<sup>3</sup> 选自 -R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-COCH<sub>2</sub>COR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>7</sup>)COR、-N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

每个 R 独立地选自氢或可选择性被取代的基团, 选自 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、C<sub>6-10</sub> 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原子的杂环基环;

每个 R<sup>4</sup> 独立地选自 -R<sup>7</sup>、-COR<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 或 -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

每个 R<sup>5</sup> 独立地选自 -R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

V 是 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)CO-、-N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、

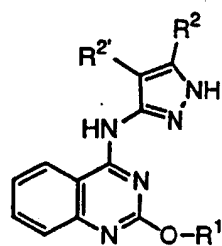
$-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、  
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

W 是  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、  
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、  
 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、  
 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、  
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 或 $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

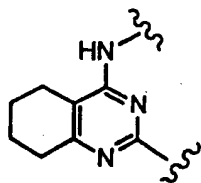
每个  $\text{R}^6$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团, 或者同一氮原子上的两个  $\text{R}^6$  可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

每个  $\text{R}^7$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团, 或者同一氮上的两个  $\text{R}^7$  与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环。

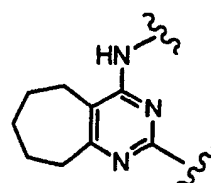
优选的由  $\text{R}^x$  和  $\text{R}^y$  构成的环包括具有 0-2 个杂原子的 5-、6-或 7-元不饱和或部分不饱和的环, 其中所述  $\text{R}^x/\text{R}^y$  环可选择性地被取代。这得到含有嘧啶环的二环环系。优选的式 IIb 嘧啶环系的实例如下所示。



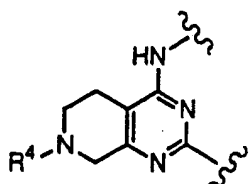
IIb-A



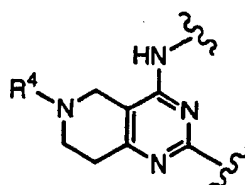
IIb-B



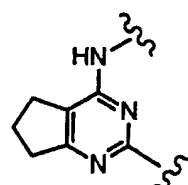
IIb-C



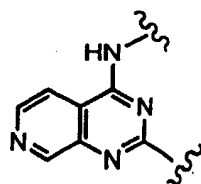
IIb-D



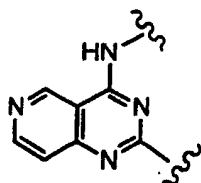
IIb-E



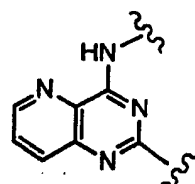
IIb-F



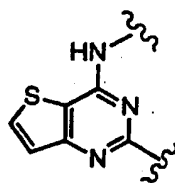
IIb-J



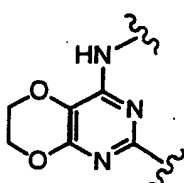
IIb-K



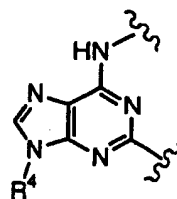
IIb-L



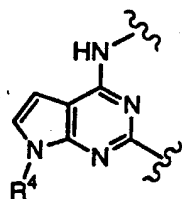
IIb-P



IIb-R



IIb-V



IIb-W

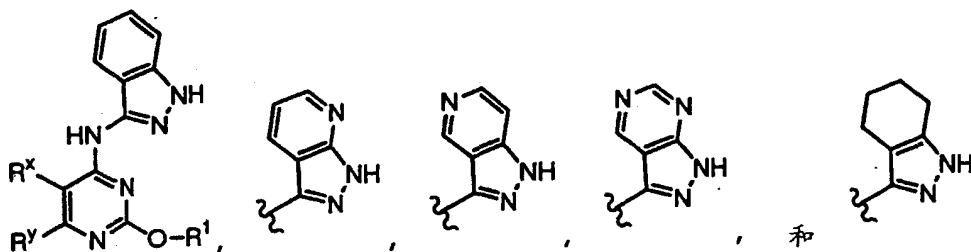
更优选的式 IIb 嘧啶环系包括 IIb-A、IIb-B、IIb-D、IIb-E、IIb-J、IIb-P 和 IIb-V，最优选 IIb-A、IIb-B、IIb-D、IIb-E 和 IIb-J。

由  $R^x$  和  $R^y$  一起构成的环可以是被取代的或未取代的。适合的取代基包括 -R、卤素、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{N}(\text{R}^4)_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{R}$ 、-OR、 $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{N}(\text{R}^4)_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$  (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ，其中 R 和  $\text{R}^4$  是如上所定义的。优选的  $\text{R}^x/\text{R}^y$  环取代基包括-卤素、-R、-OR、-COR、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{N}(\text{R}^4)_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{R}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ，



其中 R 是氢或可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团。

式 IIb 的 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 基团可以一起构成稠合的环，从而得到含有吡唑环的二环环系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、嘧啶并、和部分不饱和的 6-元碳环并环。它们例如下式 IIb 化合物，具有含有吡唑的二环环系：



式 IIb R<sup>2</sup>/R<sup>2'</sup> 稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种：-卤素、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C<sub>1-4</sub> 烷基、-C<sub>1-4</sub> 卤代烷基、-NO<sub>2</sub>、-O(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-CN、-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-OC(O)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 烷基)、-C(O)NH<sub>2</sub> 和 -CO(C<sub>1-4</sub> 烷基)，其中(C<sub>1-4</sub> 烷基)是直链、支链或环状烷基。优选地，(C<sub>1-4</sub> 烷基)是甲基或乙基。

当式 IIb 的吡唑环系是单环时，优选的 R<sup>2</sup> 基团包括氢或取代或未取代的基团，选自芳基、杂芳基或 C<sub>1-6</sub> 脂族基团。这类优选的 R<sup>2</sup> 基团的实例包括 H、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、环戊基、羟基丙基、甲氧基丙基和苄氧基丙基。优选的 R<sup>2'</sup> 基团是氢。

当式 IIb 的环 D 是单环时，优选的环 D 基团包括苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

当式 IIb 的环 D 是二环时，优选的二环 D 基团包括萘基、四氢萘基、二氢茛基、苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]咪唑基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和异喹啉基。

式 IIb 的环 D 上优选的 T-R<sup>5</sup> 或 V-Z-R<sup>5</sup> 取代基包括-卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、-OR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-CONH(R<sup>4</sup>)、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R、

$-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  和  
 $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、  
 5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环. 更优选的  $R^5$  取代基包括 -Cl、-Br、  
 -F、-CN、-CF<sub>3</sub>、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH<sub>2</sub>、-NHAc、  
 -NHSO<sub>2</sub>Me、-NHSO<sub>2</sub>Et、-NHSO<sub>2</sub>(正丙基)、-NHSO<sub>2</sub>(异丙基)、  
 -NHCOEt、-NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>、  
 $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、  
 $-NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、-NHCO(环丙基)、-NHCO(异丁基)、  
 -NHCOCH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、  
 -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCO<sub>2</sub>(叔丁基)、-NH( $C_{1-4}$  脂族基  
 团) (例如 -NHMe)、-N( $C_{1-4}$  脂族基团)<sub>2</sub> (例如 -NMe<sub>2</sub>)、OH、-O( $C_{1-4}$   
 脂族基团) (例如 -OMe)、 $C_{1-4}$  脂族基团 (例如甲基、乙基、环丙基、  
 异丙基或叔丁基) 和 -CO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$  脂族基团)。

优选的式 IIb 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、5-6 元环, 具有 0-2 个选自氧、硫或氮的环杂原子, 其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、T- $R^3$  或 L-Z- $R^3$  取代, 由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代;

(b)  $R^1$  是 T-(环 D), 其中 T 是化合价键或亚甲基单元;

(c) 环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环, 选自芳基或杂芳基环;

(d)  $R^2$  是 -R 或 -T-W- $R^6$ ,  $R^{2'}$  是氢; 或者  $R^2$  和  $R^{2'}$  一起构成可选择性被取代的苯并环;

(e)  $R^3$  选自 -R、-卤素、-OR 或 -N( $R^4$ )<sub>2</sub>。

更优选的式 IIb 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^x$  和  $R^y$  一起构成苯并、吡啶并、戊环并、己环并、庚环并、噻吩并、哌啶并或咪唑并环;

(b)  $R^1$  是 T-(环 D), 其中 T 是化合价键, 环 D 是 5-6 元单环或 8-10 元二环, 选自芳基或杂芳基环;

(c)  $R^2$  是 -R,  $R^{2'}$  是氢, 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环;

(d)  $R^3$  选自 -R、-卤素、-OR 或  $-N(R^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基, L 是 -O-、-S-或  $-N(R^4)-$ 。

进而更优选的式 IIb 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^x$  和  $R^y$  一起构成苯并、吡啶并、哌啶并或己环并环;

(b)  $R^1$  是 T-(环 D), 其中 T 是化合价键, 环 D 是 5-6 元芳基或杂芳基环;

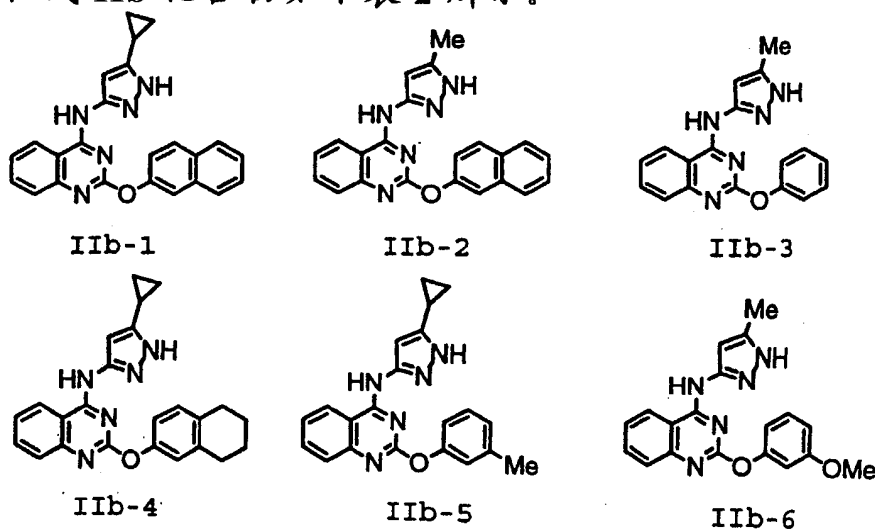
(c)  $R^2$  是氢或  $C_{1-4}$  脂族基团,  $R^{2'}$  是氢;

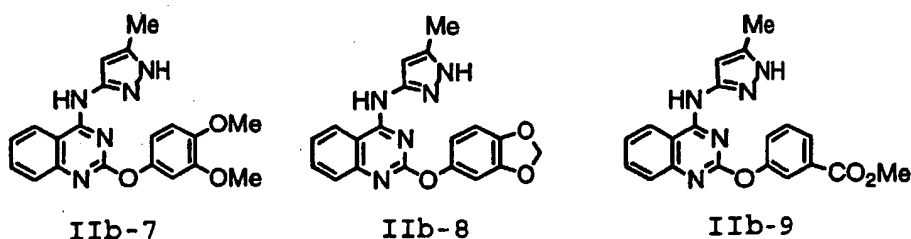
(d)  $R^3$  选自 -R、-OR 或  $-N(R^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基, L 是 -O-、-S-或 -NH-;

(e) 环 D 被至多三个取代基取代, 取代基选自 -卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、-OR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-CONH(R<sup>4</sup>)、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  或  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。

代表性式 IIb 化合物如下表 2 所示。

表 2





在另一种实施方式中，本发明提供组合物，包含式 IIb 化合物和药学上可接受的载体。

本发明的另一方面涉及利用 Aurora-2 抑制剂治疗或预防 Aurora-2 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIb 化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Aurora-2 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIb 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 GSK-3 抑制剂治疗或预防 GSK-3 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIb 化合物或其药物组合物。

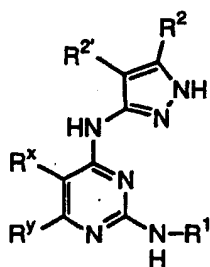
本发明的一个方面涉及对需要的患者增强糖原合成和/或降低葡萄糖血液水平的方法，该方法包含对患者给以治疗有效量的式 IIb 化合物或其药物组合物。这种方法尤其可用于糖尿病患者。另一种方法涉及抑制过度磷酸化  $\tau$  蛋白的产生，这可用于终止或延缓阿尔茨海默氏病的进展。另一种方法涉及抑制  $\beta$ -连环蛋白的磷酸化，这可用于治疗精神分裂症。

本发明的另一方面涉及抑制患者 GSK-3 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIb 化合物或包含所述化合物的组合物。

另一种方法涉及抑制生物样本中的 Aurora-2 或 GSK-3 活性，该方法包含使生物样本与抑制 Aurora-2 或 GSK-3 有效量的式 IIb Aurora-2 或 GSK-3 抑制剂或其药物组合物接触。

每种针对 Aurora-2 或 GSK-3 的抑制或由此减轻的疾病治疗的上述方法优选地是利用如上所述优选的式 IIb 化合物进行的。

本发明的另一种实施方式涉及式 IIc 化合物：



IIc

或其药理学上可接受的衍生物或前体药物，其中：

$R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氧、硫或氮的环杂原子的 5-7 元环，其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代，由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代；

$R^1$  是 T-(环 D)；

环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环，选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基，所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子，其中环 D 每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^5$  或  $V-Z-R^5$  取代，环 D 每个可取代的环氮独立地被  $-R^4$  取代；

T 是化合价键或  $C_{1-4}$  亚烷基链；

Z 是  $C_{1-4}$  亚烷基链；

L 是  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  或  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ；

$R^2$  和  $R^{2'}$  独立地选自  $-R$ 、 $-T-W-R^6$ ，或者  $R^2$  和  $R^{2'}$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5-8 元环，其中由  $R^2$  和  $R^{2'}$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧化、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$  或  $-V-R^6$  取代，由  $R^2$  和  $R^{2'}$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代；

$R^3$  选自  $-R$ 、 $-$ 卤素、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$  脂族基团)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$  或  $-OC(=O)N(R^7)_2$ ;

每个  $R$  独立地选自氢或可选择性被取代的基团, 选自  $C_{1-6}$  脂族基团、 $C_{6-10}$  芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原子的杂环基环;

每个  $R^4$  独立地选自  $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团)、 $-CON(R^7)_2$  或  $-SO_2R^7$ ;

每个  $R^5$  独立地选自  $-R$ 、 $-$ 卤素、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$  或  $-OC(=O)N(R^4)_2$ ;

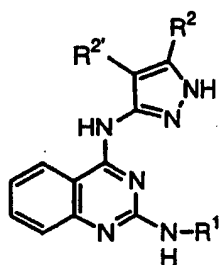
$V$  是  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  或  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

$W$  是  $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(R^6)OC(O)-$ 、 $-C(R^6)OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$  或  $-CON(R^6)-$ ;

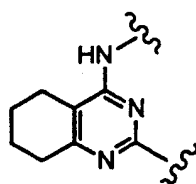
每个  $R^6$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $C_{1-4}$  脂族基团, 或者同一氮原子上的两个  $R^6$  可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

每个  $R^7$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团, 或者同一氮上的两个  $R^7$  与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环。

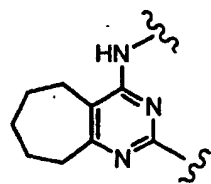
优选的由  $R^x$  和  $R^y$  构成的环包括具有 0-2 个杂原子的 5-、6-或 7-元不饱和或部分不饱和的环，其中所述  $R^x/R^y$  环可选择性地被取代。这得到含有嘧啶环的二环环系。优选的式 IIc 嘧啶环系的实例如下所示。



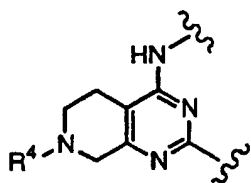
IIc-A



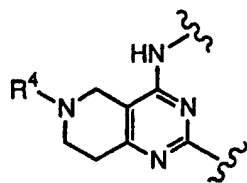
IIc-B



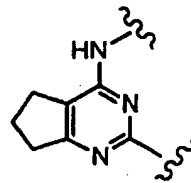
IIc-C



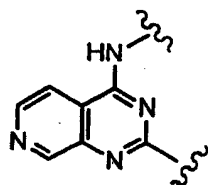
IIc-D



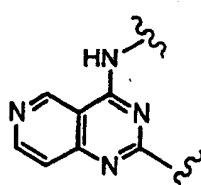
IIc-E



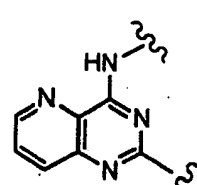
IIc-F



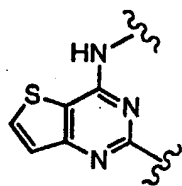
IIc-J



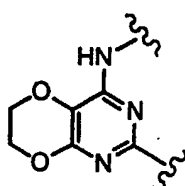
IIc-K



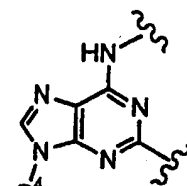
IIc-L



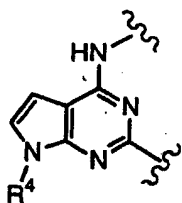
IIc-P



IIc-R



IIc-V

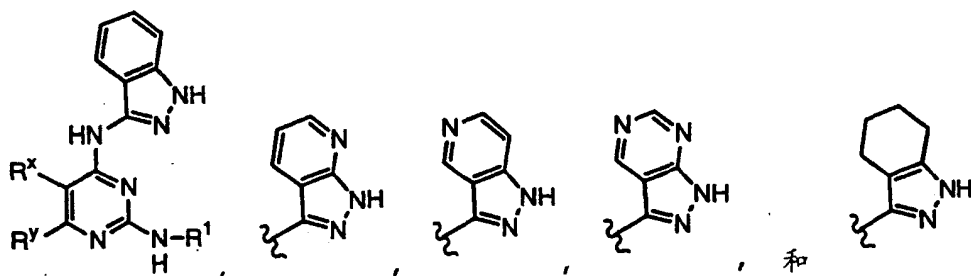


IIc-W

更优选的式 IIc 嘧啶环系包括 IIc-A、IIc-B、IIc-D、IIc-E、IIc-J、IIc-P 和 IIc-V，最优选 IIc-A、IIc-B、IIc-D、IIc-E 和 IIc-J。

由式 IIc 的  $R^x$  和  $R^y$  一起构成的环可以是被取代的或未取代的。适合的取代基包括 -R、卤素、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-R}$ 、-OR、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{-(CH}_2)_{2-4}\text{-N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{-(CH}_2)_{2-4}\text{-R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、-CN、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、-SR、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N-OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ，其中 R 和  $\text{R}^4$  是如上所定义的。优选的  $\text{R}^x/\text{R}^y$  环取代基包括 -卤素、-R、-OR、-COR、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、-CN、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{-R}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ，其中 R 是氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团。

式 IIc 的  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^{2'}$  基团可以一起构成稠合的环，从而得到含有吡啶环的二环环系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、嘧啶并、和部分不饱和的 6-元碳环并环。它们例如下式 IIc 化合物，具有含有吡啶的二环环系：



式 IIc  $\text{R}^2/\text{R}^{2'}$  稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种：-卤素、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、-CN、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  和  $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}$  烷基)，其中 ( $\text{C}_{1-4}$  烷基) 是直链、支链或环状烷基。优选地，( $\text{C}_{1-4}$  烷基) 是甲基。

当式 IIc 的吡啶环系是单环时，优选的  $\text{R}^2$  基团包括氢或取代或未



取代的基团,选自芳基、杂芳基或  $C_{1-6}$  脂族基团。这类优选的  $R^2$  基团的实例包括 H、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、环戊基、羟基丙基、甲氧基丙基和苄氧基丙基。优选的  $R^2$  基团是氢。

当式 IIc 的环 D 是单环时,优选的环 D 基团包括苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

当式 IIc 的环 D 是二环时,优选的二环 D 基团包括萘基、四氢萘基、二氢茛基、苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和异喹啉基。

式 IIc 的环 D 上优选的 T- $R^5$  或 V-Z- $R^5$  取代基包括-卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )<sub>2</sub>、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、-OR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-CONH( $R^4$ )、-N( $R^4$ )COR、-N( $R^4$ )CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R、-N( $R^6$ )COCH<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^6$ )COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub> 和 -N( $R^6$ )COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。更优选的  $R^5$  取代基包括-Cl、-Br、-F、-CN、-CF<sub>3</sub>、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH<sub>2</sub>、-NHAc、-NHSO<sub>2</sub>Me、-NHSO<sub>2</sub>Et、-NHSO<sub>2</sub>(正丙基)、-NHSO<sub>2</sub>(异丙基)、-NHCOEt、-NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCO(环丙基)、-NHCO(异丁基)、-NHCOCH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCO<sub>2</sub>(叔丁基)、-NH( $C_{1-4}$  脂族基团) (例如-NHMe)、-N( $C_{1-4}$  脂族基团)<sub>2</sub> (例如-NMe<sub>2</sub>)、OH、-O( $C_{1-4}$  脂族基团) (例如-OMe)、 $C_{1-4}$  脂族基团 (例如甲基、乙基、环丙基、异丙基或叔丁基) 和-CO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$  脂族基团)。

优选的式 IIc 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、5-6 元环, 具有 0-2 个选自氧、硫或氮的环杂原子, 其中

由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代, 由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代;

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D), 其中  $T$  是化合价键或亚甲基单元;

(c) 环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环, 选自芳基或杂芳基环;

(d)  $R^2$  是  $-R$  或  $-T-W-R^6$ ,  $R^{2'}$  是氢; 或者  $R^2$  和  $R^{2'}$  一起构成可选择性被取代的苯并环;

(e)  $R^3$  选自  $-R$ 、 $-$ 卤素、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ 。

更优选的式 IIc 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^x$  和  $R^y$  一起构成苯并、吡啶并、戊环并、己环并、庚环并、噻吩并、哌啶并或咪唑并环;

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D), 其中  $T$  是化合价键, 环 D 是 5-6 元单环或 8-10 元二环, 选自芳基或杂芳基环;

(c)  $R^2$  是  $-R$ ,  $R^{2'}$  是氢, 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环;

(d)  $R^3$  选自  $-R$ 、 $-$ 卤素、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ , 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基,  $L$  是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-N(R^4)-$ 。

进而更优选的式 IIc 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^x$  和  $R^y$  一起构成苯并、吡啶并、哌啶并或己环并环;

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D), 其中  $T$  是化合价键, 环 D 是 5-6 元芳基或杂芳基环;

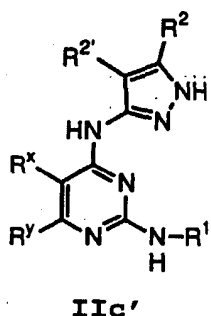
(c)  $R^2$  是氢或  $C_{1-4}$  脂族基团,  $R^{2'}$  是氢;

(d)  $R^3$  选自  $-R$ 、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ , 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基,  $L$  是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-NH-$ ;

(e) 环 D 被至多三个取代基取代, 取代基选自  $-$ 卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、

$-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  或  
 $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、  
 5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。

优选的式 IIc 化合物包括式 IIc' 化合物:



或其药学上可接受的衍生物或前体药物, 其中:

$R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的苯并环, 其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被  $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代;

$R^1$  是 T-(环 D);

环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环, 选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基, 所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子, 其中环 D 每个可取代的环碳独立地被氧代、 $T-R^5$  或  $V-Z-R^5$  取代, 环 D 每个可取代的环氮独立地被  $-R^4$  取代;

T 是化合价键或  $C_{1-4}$  亚烷基链;

Z 是  $C_{1-4}$  亚烷基链;

L 是  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  或  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

$R^2$  和  $R^{2'}$  独立地选自  $-R$ 、 $-T-W-R^6$ , 或者  $R^2$  和  $R^{2'}$  与它们之间的原

子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5-8 元环, 其中由  $R^2$  和  $R^{2'}$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^7$  或  $-\text{V}-\text{R}^6$  取代, 由  $R^2$  和  $R^{2'}$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $\text{R}^4$  取代;

$\text{R}^3$  选自  $-\text{R}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6} \text{脂族基团})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ ;

每个  $\text{R}$  独立地选自氢或可选择性被取代的基团, 选自  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原子的杂环基环;

每个  $\text{R}^4$  独立地选自  $-\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2$ (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$  或  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ;

每个  $\text{R}^5$  独立地选自  $-\text{R}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ;

$\text{V}$  是  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$  或  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

$\text{W}$  是  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

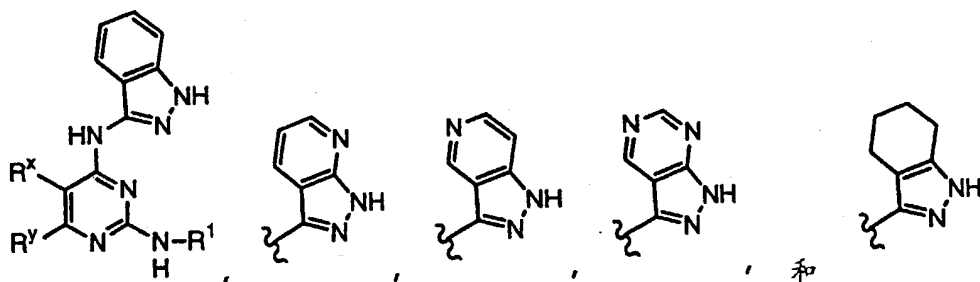
$-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、  
 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 或 $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

每个  $\text{R}^6$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团, 或者同一氮原子上的两个  $\text{R}^6$  可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

每个  $\text{R}^7$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团, 或者同一氮上的两个  $\text{R}^7$  与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环。

由式 IIc' 的  $\text{R}^x$  和  $\text{R}^y$  一起构成的环可以是取代的或未取代的。适合的取代基包括 -R、卤素、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ , 其中 R 和  $\text{R}^4$  是如上所定义的。优选的  $\text{R}^x/\text{R}^y$  环取代基包括 -卤素、-R、-OR、-COR、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ , 其中 R 是氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团。

式 IIc' 的  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^{2'}$  基团可以一起构成稠合的环, 从而得到含有吡唑环的二环体系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、咪唑并、和部分不饱和的 6-元碳环并环。它们例如下式 IIc' 化合物, 具有含有吡唑的二环体系:



式 IIc'  $\text{R}^2/\text{R}^{2'}$  稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种: -卤素、

$-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  和  $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}$  烷基)，其中  $(\text{C}_{1-4}$  烷基) 是直链、支链或环状烷基。优选地， $(\text{C}_{1-4}$  烷基) 是甲基。

当式 IIc' 的吡唑环系是单环时，优选的  $\text{R}^2$  基团包括氢或取代或未取代的基团，选自芳基、杂芳基或  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团。这类优选的  $\text{R}^2$  基团的实例包括 H、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、环戊基、羟基丙基、甲氧基丙基和苄氧基丙基。优选的  $\text{R}^2$  基团是氢。

当式 IIc' 的环 D 是单环时，优选的环 D 基团包括苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

当式 IIc' 的环 D 是二环时，优选的二环 D 基团包括萘基、四氢萘基、二氢茛基、苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡唑基、苯并噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和异喹啉基。

式 IIc' 的环 D 上优选的  $\text{T-R}^5$  或  $\text{V-Z-R}^5$  取代基包括-卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  和  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ，其中 R 选自氢、 $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。更优选的  $\text{R}^5$  取代基包括  $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHMe}$ 、 $-\text{CONHEt}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHAc}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{正丙基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{异丙基})$ 、 $-\text{NHCOEt}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{t-Bu})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{异丁基})$ 、 $-\text{NHCOCH}_2(\text{吗啉-4-基})$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2(\text{吗啉-4-基})$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{吗啉-4-基})$ 、 $-\text{NHCO}_2(\text{叔丁基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  脂族基团) (例如  $-\text{NHMe}$ )、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  脂族基团) $_2$  (例如  $-\text{NMe}_2$ )、 $\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$  脂族基团) (例如  $-\text{OMe}$ )、 $\text{C}_{1-4}$  脂族基团 (例如甲基、乙基、环丙基、

异丙基或叔丁基)和 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ 脂族基团)。

优选的式 IIc'化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $\text{R}^1$  是 T-(环 D), 其中 T 是化合价键或亚甲基单元;

(b) 环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环, 选自芳基或杂芳基环;

(c)  $\text{R}^2$  是 -R 或 -T-W- $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^{2'}$  是氢; 或者  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^{2'}$  一起构成可选择性被取代的苯并环;

(d)  $\text{R}^3$  选自 -R、-卤素、-OR 或  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 。

更优选的式 IIc'化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $\text{R}^1$  是 T-(环 D), 其中 T 是化合价键, 环 D 是 5-6 元单环或 8-10 元二环, 选自芳基或杂芳基环;

(b)  $\text{R}^2$  是 -R,  $\text{R}^{2'}$  是氢, 其中 R 选自氢、 $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环;

(c)  $\text{R}^3$  选自 -R、-卤素、-OR 或  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基, L 是 -O-、-S-或  $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 。

进而更优选的式 IIc'化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

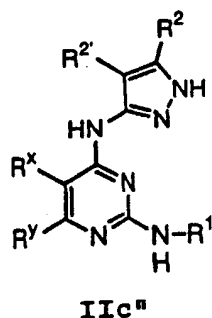
(a)  $\text{R}^1$  是 T-(环 D), 其中 T 是化合价键, 环 D 是 5-6 元芳基或杂芳基环;

(b)  $\text{R}^2$  是氢或  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团,  $\text{R}^{2'}$  是氢;

(c)  $\text{R}^3$  选自 -R、-OR 或  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基, L 是 -O-、-S-或 -NH-;

(d) 环 D 被至多三个取代基取代, 取代基选自 -卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、-OR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-CONH( $\text{R}^4$ )、-N( $\text{R}^4$ )COR、-N( $\text{R}^4$ )CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N( $\text{R}^4$ )<sub>2</sub>、-N( $\text{R}^4$ )SO<sub>2</sub>R、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  或  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。

其他优选的式 IIc 化合物包括式 IIc<sup>n</sup> 化合物:



或其药学上可接受的衍生物或前体药物, 其中:

$R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氧、硫或氮的环杂原子的 5-7 元环, 其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧代、 $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代, 由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代, 其条件是由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环不是苯并环;

$R^1$  是 T-(环 D);

环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环, 选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基, 所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子, 其中环 D 每个可取代的环碳独立地被氧代、 $T-R^5$  或  $V-Z-R^5$  取代, 环 D 每个可取代的环氮独立地被  $-R^4$  取代;

T 是化合价键或  $C_{1-4}$  亚烷基链;

Z 是  $C_{1-4}$  亚烷基链;

L 是  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  或  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

$R^2$  和  $R^{2'}$  独立地选自  $-R-$ 、 $-T-W-R^6$ , 或者  $R^2$  和  $R^{2'}$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧



或硫的环杂原子的 5-8 元环, 其中由  $R^2$  和  $R^{2'}$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^7$  或  $-\text{V}-\text{R}^6$  取代, 由  $R^2$  和  $R^{2'}$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代;

$R^3$  选自  $-\text{R}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6} \text{脂族基团})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ ;

每个  $R$  独立地选自氢或可选择性被取代的基团, 选自  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原子的杂环基环;

每个  $R^4$  独立地选自  $-\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2$ (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$  或  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ;

每个  $R^5$  独立地选自  $-\text{R}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ;

$V$  是  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$  或  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

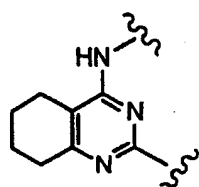
$W$  是  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、

$-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 或 $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

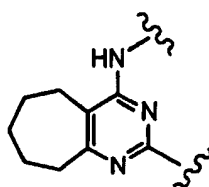
每个  $\text{R}^6$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团, 或者同一氮原子上的两个  $\text{R}^6$  可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

每个  $\text{R}^7$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团, 或者同一氮上的两个  $\text{R}^7$  与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环。

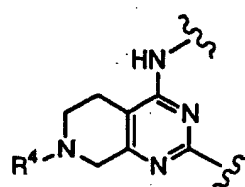
优选的由式  $\text{IIc}''$  的  $\text{R}^x$  和  $\text{R}^y$  构成的环包括具有 1-2 个杂原子的 5-、6-或 7-元不饱和或部分不饱和的环, 其中所述  $\text{R}^x/\text{R}^y$  环可选择性地被取代。这得到含有嘧啶环的二环环系。优选的式  $\text{IIc}''$  嘧啶环系的实例如下所示。



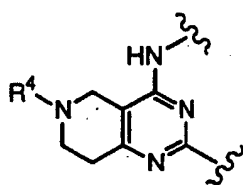
IIc''-B



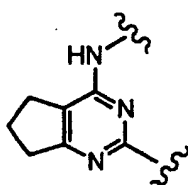
IIc''-C



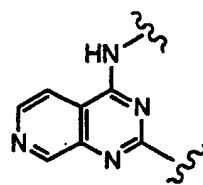
IIc''-D



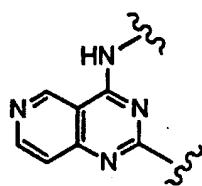
IIc''-E



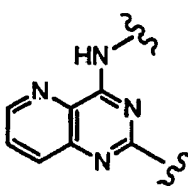
IIc''-F



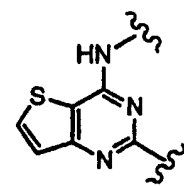
IIc''-J



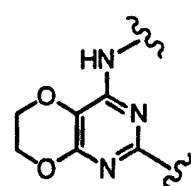
IIc''-K



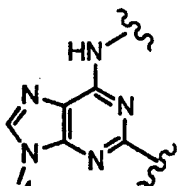
IIc''-L



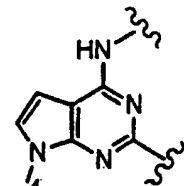
IIc''-P



IIc''-R



IIc''-V

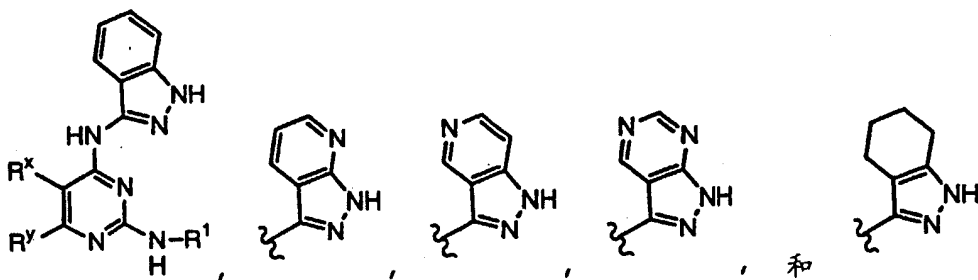


IIc''-W

更优选的式 IIc'' 嘧啶环系包括 IIc''-B、IIc''-D、IIc''-E、IIc''-J、IIc''-P 和 IIc''-V, 最优选 IIc''-B、IIc''-D、IIc''-E 和 IIc''-J。

由式 IIc'' 的  $R^x$  和  $R^y$  一起构成的环可以是被取代的或未取代的。适合的取代基包括 -R、卤素、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、-OR、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)-(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、-CN、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、-SR、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$  或  $-OC(=O)N(R^4)_2$ , 其中 R 和  $R^4$  是如上所定义的。优选的  $R^x/R^y$  环取代基包括 -卤素、-R、-OR、-COR、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、-CN、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ , 其中 R 是氢或可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团。

式 IIc'' 的  $R^2$  和  $R^2$  基团可以一起构成稠合的环, 从而得到含有吡啶环的二环环系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、嘧啶并、和部分不饱和的 6-元碳环并环。它们例如下式 IIc'' 化合物, 具有含有吡啶的二环环系:



式 IIc''  $R^2/R^2$  稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种: -卤素、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  卤代烷基、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$  烷基)、 $-CO_2(C_{1-4}$  烷基)、-CN、 $-SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$  烷基)、 $-C(O)NH_2$  和  $-CO(C_{1-4}$  烷基), 其中 ( $C_{1-4}$  烷基) 是直链、支链或环状烷基。优选地, ( $C_{1-4}$  烷基) 是甲基。

当式 IIc'' 的吡啶环系是单环时, 优选的  $R^2$  基团包括氢或取代或未

取代的基团,选自芳基、杂芳基或  $C_{1-6}$  脂族基团。这类优选的  $R^2$  基团的实例包括 H、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、环戊基、羟基丙基、甲氧基丙基和苄氧基丙基。优选的  $R^{2'}$  基团是氢。

当式 IIc'' 的环 D 是单环时, 优选的环 D 基团包括苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

当式 IIc'' 的环 D 是二环时, 优选的二环 D 基团包括萘基、四氢萘基、二氢茛基、苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和异喹啉基。

式 IIc'' 的环 D 上优选的 T- $R^5$  或 V-Z- $R^5$  取代基包括-卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )<sub>2</sub>、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、-OR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-CONH( $R^4$ )、-N( $R^4$ )COR、-N( $R^4$ )CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R、-N( $R^6$ )COCH<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^6$ )COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub> 和 -N( $R^6$ )COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。更优选的  $R^5$  取代基包括 -Cl、-Br、-F、-CN、-CF<sub>3</sub>、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH<sub>2</sub>、-NHAc、-NHSO<sub>2</sub>Me、-NHSO<sub>2</sub>Et、-NHSO<sub>2</sub>(正丙基)、-NHSO<sub>2</sub>(异丙基)、-NHCOEt、-NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCO(环丙基)、-NHCO(异丁基)、-NHCOCH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCO<sub>2</sub>(叔丁基)、-NH( $C_{1-4}$  脂族基团) (例如-NHMe)、-N( $C_{1-4}$  脂族基团)<sub>2</sub> (例如-NMe<sub>2</sub>)、OH、-O( $C_{1-4}$  脂族基团) (例如-OMe)、 $C_{1-4}$  脂族基团 (例如甲基、乙基、环丙基、异丙基或叔丁基) 和 -CO<sub>2</sub>( $C_{1-4}$  脂族基团)。

优选的式 IIc'' 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、5-6 元环, 具有 1-2 个选自氧、硫或氮的环杂原子, 其中

由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代，由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代；

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D)，其中  $T$  是化合价键或亚甲基单元，环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环，选自芳基或杂芳基环；

(c)  $R^2$  是  $-R$  或  $-T-W-R^6$ ， $R^{2'}$  是氢；或者  $R^2$  和  $R^{2'}$  一起构成可选择性被取代的苯并环；

(d)  $R^3$  选自  $-R$ 、 $-$ 卤素、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ 。

更优选的式 IIc'' 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征：

(a)  $R^x$  和  $R^y$  一起构成苯并、吡啶并、戊环并、己环并、庚环并、噻吩并、哌啶并或咪唑并环，其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代，由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代；

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D)，其中  $T$  是化合价键，环 D 是 5-6 元单环或 8-10 元二环，选自芳基或杂芳基环；

(c)  $R^2$  是  $-R$ ， $R^{2'}$  是氢，其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环；

(d)  $R^3$  选自  $-R$ 、 $-$ 卤素、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ ，其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基， $L$  是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-N(R^4)-$ 。

进而更优选的式 IIc'' 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征：

(a)  $R^x$  和  $R^y$  一起构成苯并、吡啶并、哌啶并或己环并环，其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代，由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代；

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D)，其中  $T$  是化合价键，环 D 是 5-6 元芳基或杂芳基环；

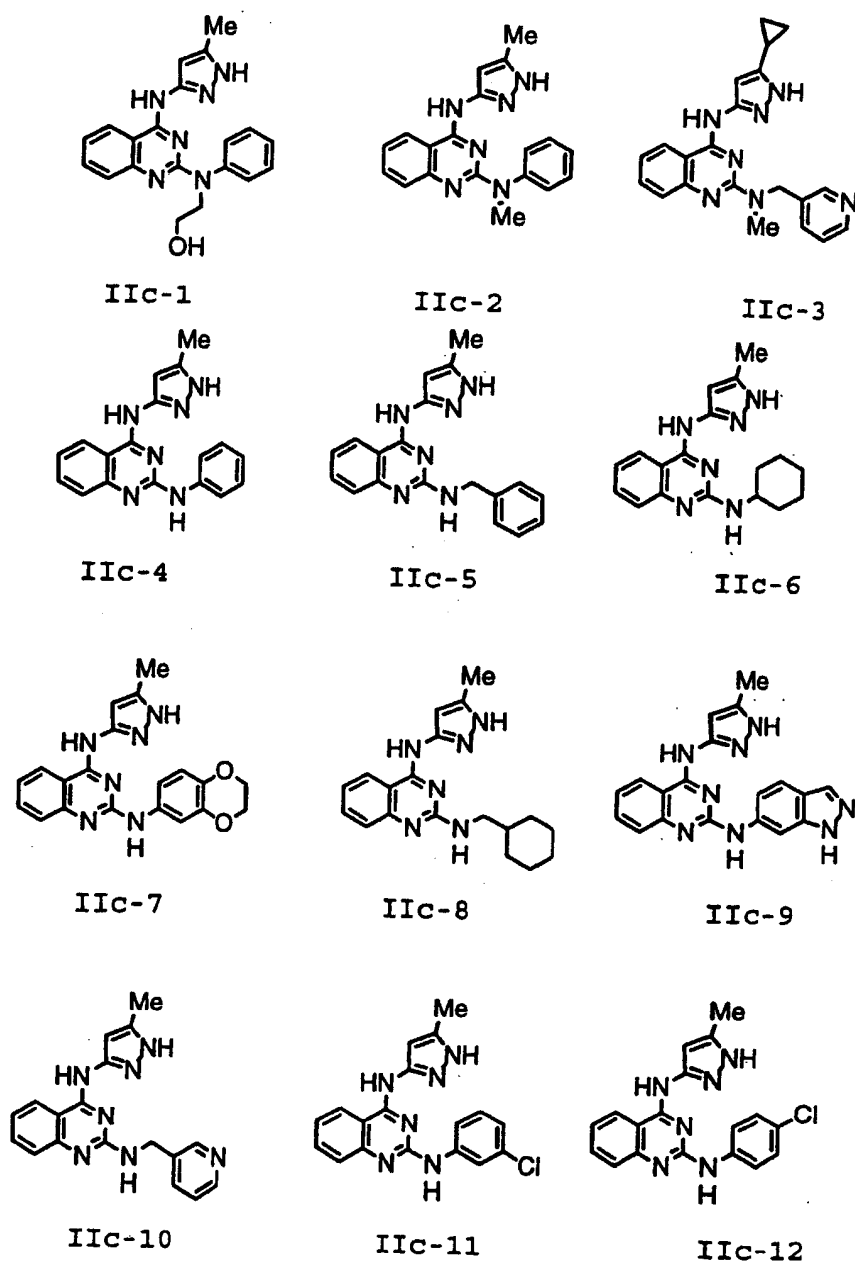
(c)  $R^2$  是氢或  $C_{1-4}$  脂族基团， $R^{2'}$  是氢；

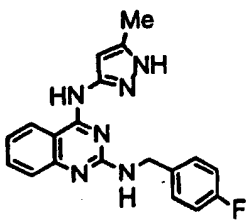
(d)  $R^3$  选自  $-R$ 、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ ，其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基， $L$  是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-NH-$ ；

(e) 环 D 被至多三个取代基取代，取代基选自  $-$  卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  或  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ ，其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。

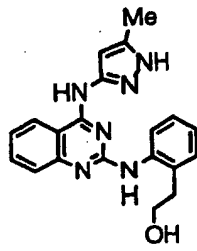
代表性式 IIc 化合物如下表 3 所示。

表 3

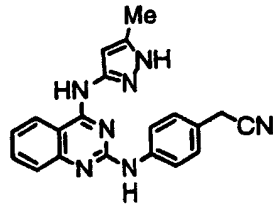




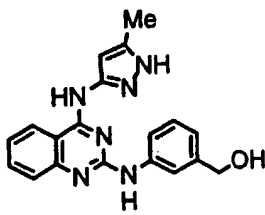
IIC-13



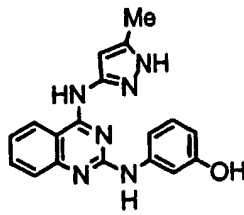
IIC-14



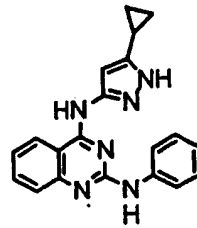
IIC-15



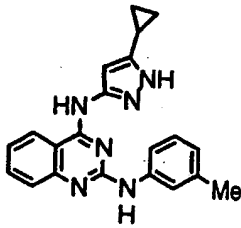
IIC-16



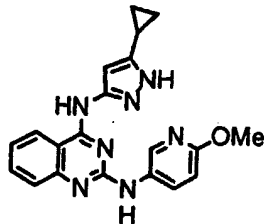
IIC-17



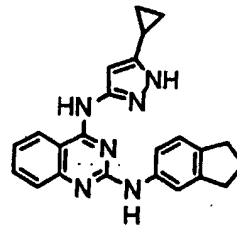
IIC-18



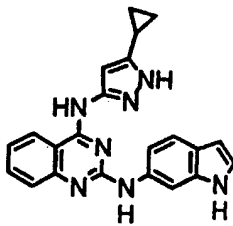
IIC-19



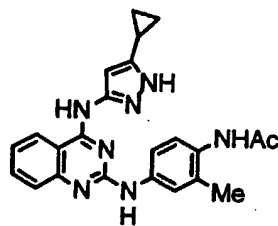
IIC-20



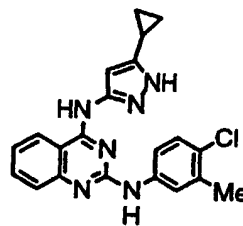
IIC-21



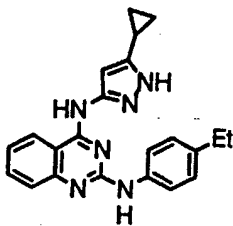
IIC-22



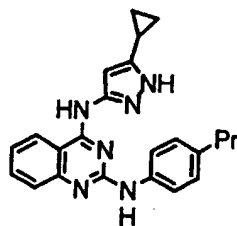
IIC-23



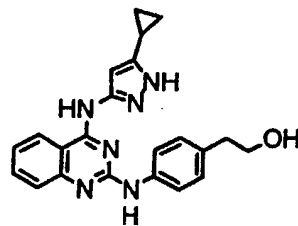
IIC-24



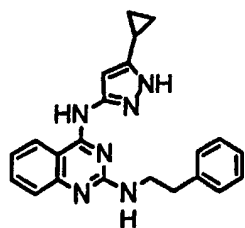
IIC-25



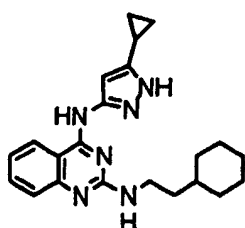
IIC-26



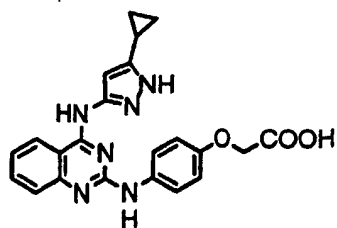
IIC-27



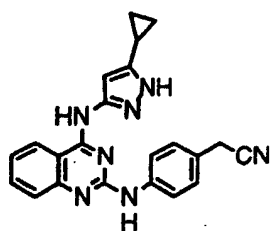
IIC-28



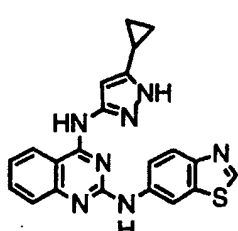
IIC-29



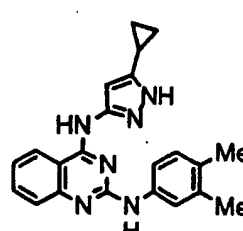
IIC-30



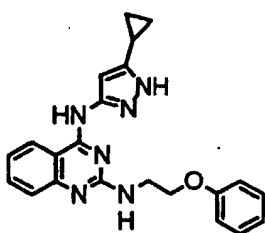
IIC-31



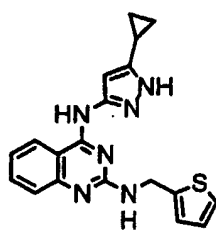
IIC-32



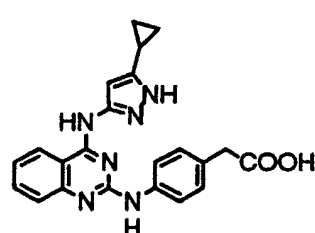
IIC-33



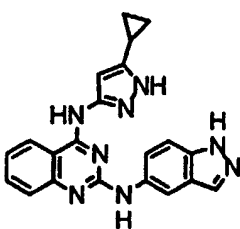
IIC-34



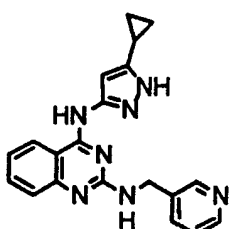
IIC-35



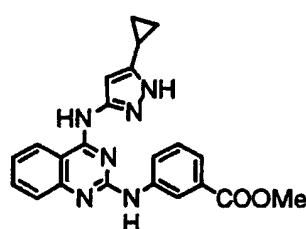
IIC-36



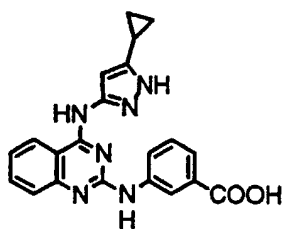
IIC-37



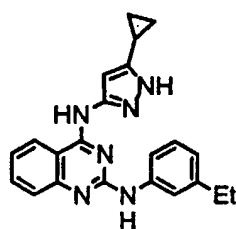
IIC-38



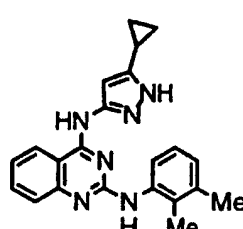
IIC-39



IIC-40

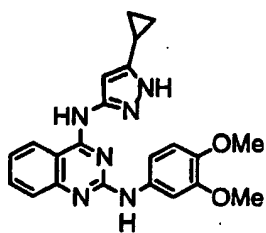


IIC-41

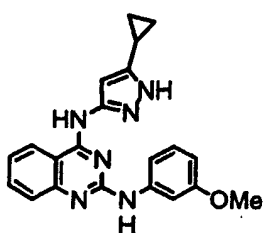


IIC-42

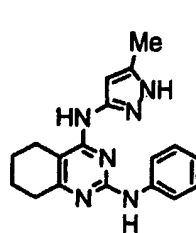




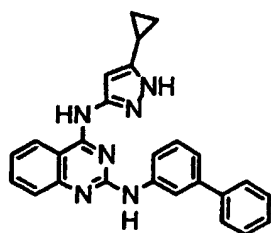
IIC-43



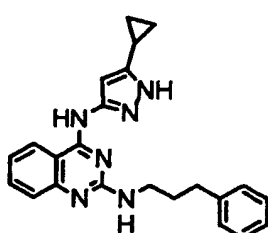
IIC-44



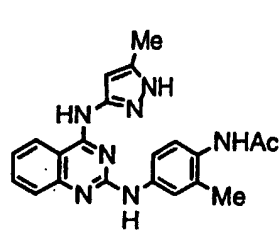
IIC-45



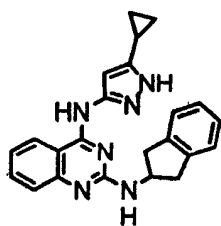
IIC-46



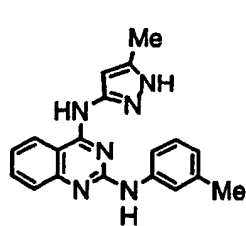
IIC-47



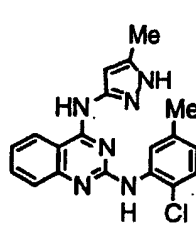
IIC-48



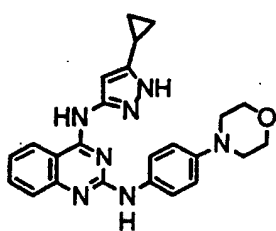
IIC-49



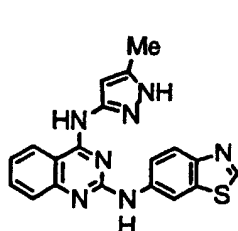
IIC-50



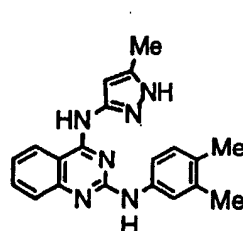
IIC-51



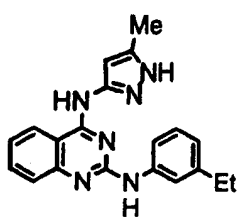
IIC-52



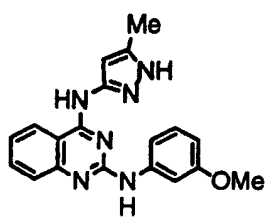
IIC-53



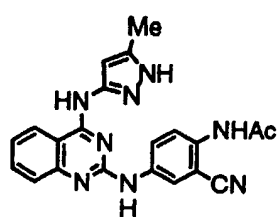
IIC-54



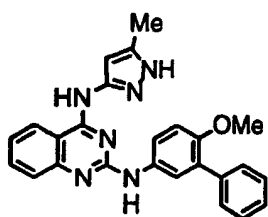
IIC-55



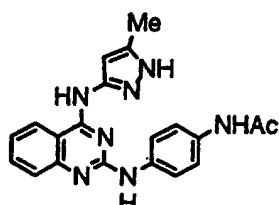
IIC-56



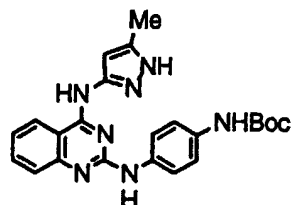
IIC-57



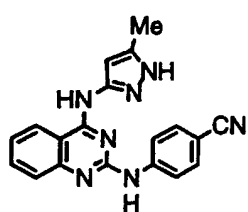
IIC-58



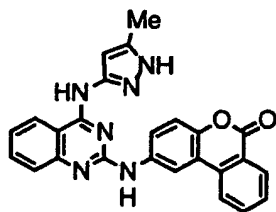
IIC-59



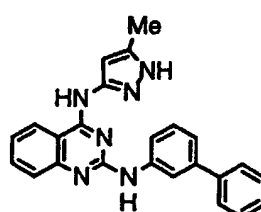
IIC-60



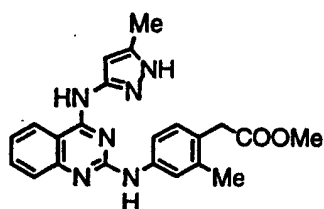
IIC-61



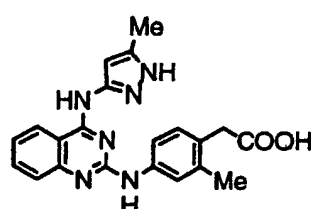
IIC-62



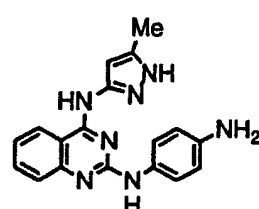
IIC-63



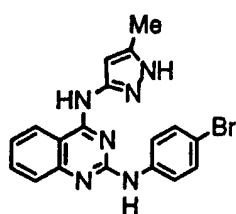
IIC-64



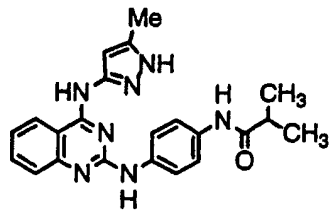
IIC-65



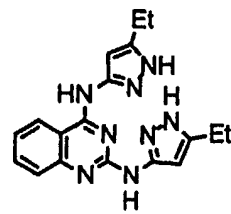
IIC-66



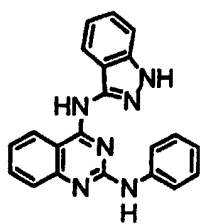
IIC-67



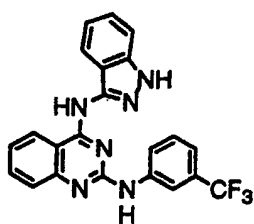
IIC-68



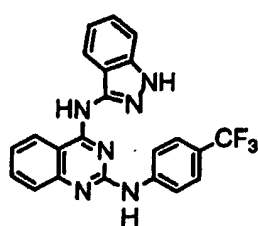
IIC-69



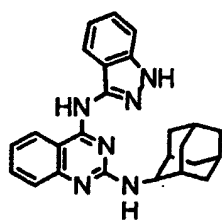
IIC-70



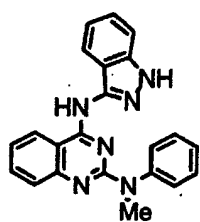
IIC-71



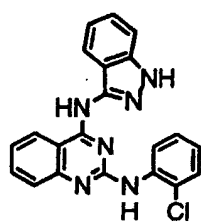
IIC-72



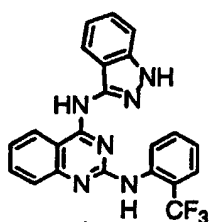
IIC-73



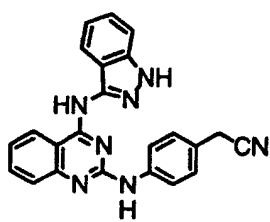
IIC-74



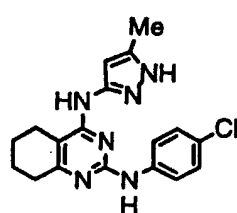
IIC-75



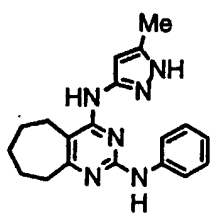
IIC-76



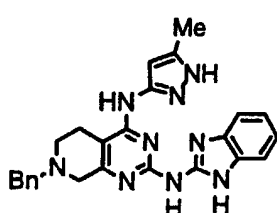
IIC-77



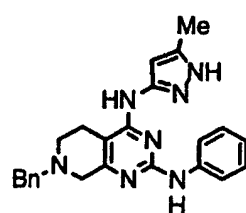
IIC-78



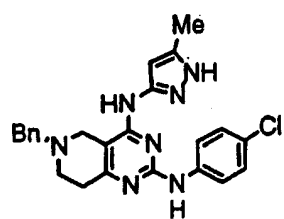
IIC-79



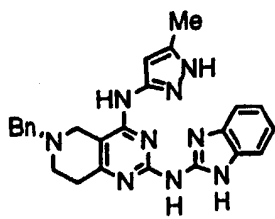
IIC-80



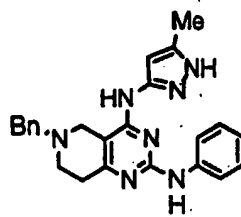
IIC-81



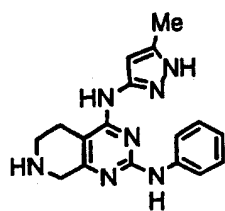
IIC-82



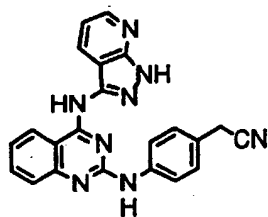
IIC-83



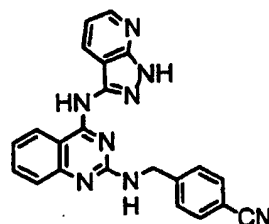
IIC-84



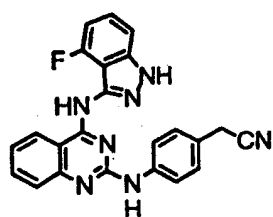
IIC-85



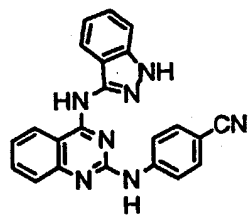
IIC-86



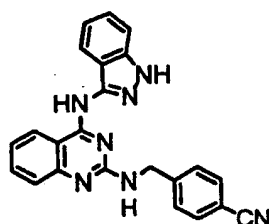
IIC-87



IIC-88



IIC-89



IIC-90

在另一种实施方式中,本发明提供组合物,包含式 IIc、IIc'或 IIc''化合物和药学上可接受的载体。

本发明的另一方面涉及利用 Aurora-2 抑制剂治疗或预防 Aurora-2 介导疾病的方法,该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIc、IIc'或 IIc''化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Aurora-2 活性的方法,该方法包含对患者给以式 IIc、IIc'或 IIc''化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 GSK-3 抑制剂治疗或预防 GSK-3 介导疾病的方法,该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIc、IIc'或 IIc''化合物或其药物组合物。

本发明的一个方面涉及对需要的患者增强糖原合成和/或降低葡萄糖血液水平的方法,该方法包含对患者给以治疗有效量的式 IIc、IIc'或 IIc''化合物或其药物组合物。这种方法尤其可用于糖尿病患者。另一种方法涉及抑制过度磷酸化 $\tau$ 蛋白的产生,这可用于终止或延缓阿尔茨海默氏病的进展。另一种方法涉及抑制 $\beta$ -连环蛋白的磷酸化,这可用于治疗精神分裂症。

本发明的另一方面涉及抑制患者 GSK-3 活性的方法,该方法包含对患者给以式 IIc、IIc'或 IIc''化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 Src 抑制剂治疗或预防 Src 介导疾病的方法,该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIc、IIc'或 IIc''化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Src 活性的方法,该方法包含对患者给以式 IIc、IIc'或 IIc''化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 ERK-2 抑制剂治疗或预防 ERK-2 介导疾病的方法,该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIc、IIc'或 IIc''化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 ERK-2 活性的方法,该方法包含对患者给以式 IIc、IIc'或 IIc''化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 AKT 抑制剂治疗或预防 AKT 介导疾

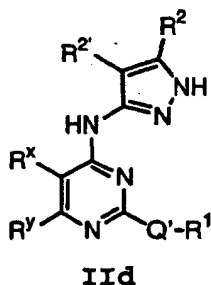
病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIc、IIc'或 IIc''化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 AKT 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIc、IIc'或 IIc''化合物或包含所述化合物的组合物。

另一种方法涉及抑制生物样本中的 Aurora-2、GSK-3、Src、ERK-2 或 AKT 活性，该方法包含使生物样本与抑制 Aurora-2、GSK-3、Src、ERK-2 或 AKT 有效量的式 IIc、IIc'或 IIc''的 Aurora-2、GSK-3、Src、ERK-2 或 AKT 抑制剂或其药物组合物接触。

每种针对 Aurora-2、GSK-3、Src、ERK-2 或 AKT 的抑制或由此减轻的疾病治疗的上述方法优选地是利用如上所述优选的式 IIc、IIc'或 IIc''化合物进行的。

特别可用于治疗 Aurora-2 介导疾病的另一种实施方式涉及式 IIId 化合物：



或其药学上可接受的衍生物或前体药物，其中：

Q'选自  $-C(R^6)_2-$ 、1,2-环丙烷二基、1,2-环丁烷二基或 1,3-环丁烷二基；

$R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氧、硫或氮的环杂原子的 5-7 元环，其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代，由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代；

$R^1$  是 T-(环 D)；

环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环，选自芳基、杂芳基、杂环

基或碳环基, 所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子, 其中环 D 每个可取代的环碳独立地被氧代、 $T-R^5$  或  $V-Z-R^5$  取代, 环 D 每个可取代的环氮独立地被  $-R^4$  取代;

T 是化合价键或  $C_{1-4}$  亚烷基链, 其中当  $Q'$  是  $-C(R^6)_2-$  时, 所述  $C_{1-4}$  亚烷基链的亚甲基单元可选择性地被  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$  或  $-NHCO_2-$  代替;

Z 是  $C_{1-4}$  亚烷基链;

L 是  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  或  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

$R^2$  和  $R^2'$  独立地选自  $-R$ 、 $-T-W-R^6$ , 或者  $R^2$  和  $R^2'$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5-8 元环, 其中由  $R^2$  和  $R^2'$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$  或  $-V-R^6$  取代, 由  $R^2$  和  $R^2'$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代;

$R^3$  选自  $-R$ 、 $-$  卤素、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$  脂族基团)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$  或  $-OC(=O)N(R^7)_2$ ;

每个  $R$  独立地选自氢或可选择性被取代的基团, 选自  $C_{1-6}$  脂族基团、 $C_{6-10}$  芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原子的杂环基环;

每个  $R^4$  独立地选自  $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$  (可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂

族基团)、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$  或  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ;

每个  $\text{R}^5$  独立地选自  $-\text{R}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ;

$\text{V}$  是  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 或  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

$\text{W}$  是  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 或  $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

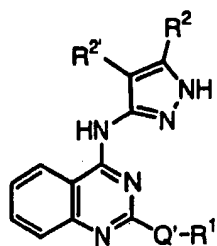
每个  $\text{R}^6$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团, 或者同一氮原子上的两个  $\text{R}^6$  可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

每个  $\text{R}^6$  独立地选自氢或  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团, 或者同一碳原子上的两个  $\text{R}^6$  可以一起构成 3-6 元碳环; 而

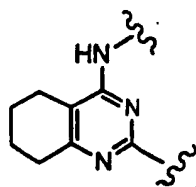
每个  $\text{R}^7$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团, 或者同一氮上的两个  $\text{R}^7$  与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环。

优选的由  $\text{R}^x$  和  $\text{R}^y$  构成的环包括具有 0-2 个杂原子的 5-、6-或 7-元不饱和或部分不饱和的环, 其中所述  $\text{R}^x/\text{R}^y$  环可选择性地被取代。这得到含有嘧啶环的二环环系。优选的式 IIId 嘧啶环系的实例如下所示。

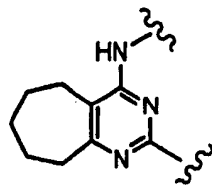




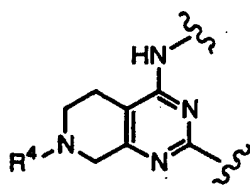
IId-A



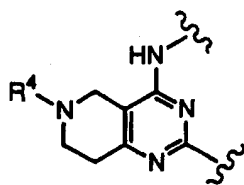
IId-B



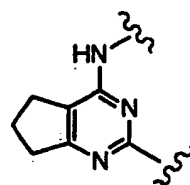
IId-C



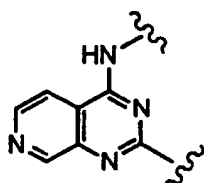
IId-D



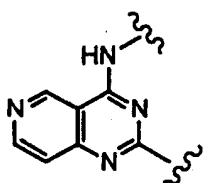
IId-E



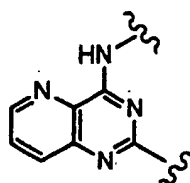
IId-F



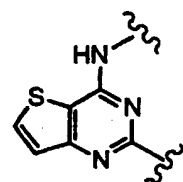
IId-J



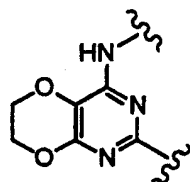
IId-K



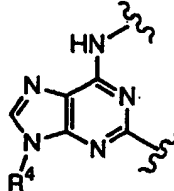
IId-L



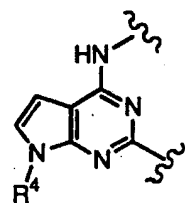
IId-P



IId-R



IId-V

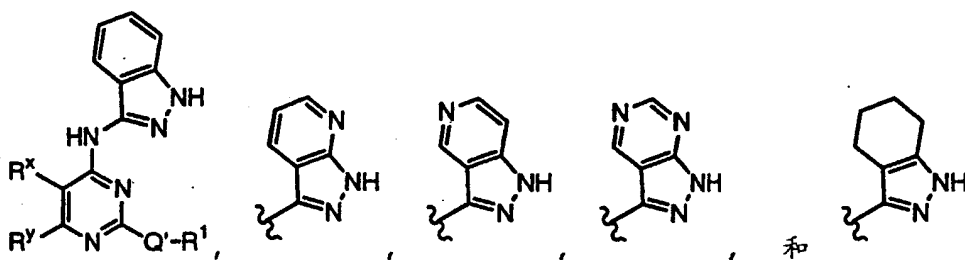


IId-W

更优选的式 IId 嘧啶环系包括 IId-A、IId-B、IId-D、IId-E、IId-J、IId-P 和 IId-V，最优选 IId-A、IId-B、IId-D、IId-E 和 IId-J。

由式 IId 的  $R^x$  和  $R^y$  一起构成的环可以是取代的或未取代的。适合的取代基包括 -R、卤素、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ，其中 R 和  $\text{R}^4$  是如上所定义的。优选的  $\text{R}^x/\text{R}^y$  环取代基包括 -卤素、-R、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ，其中 R 是氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团。

式 IId 的  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^{2'}$  基团可以一起构成稠合的环，从而得到含有吡啶环的二环环系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、嘧啶并、和部分不饱和的 6-元碳环并环。它们例如下式 IId 化合物，具有含有吡啶的二环环系：



式 IId  $\text{R}^2/\text{R}^{2'}$  稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种：-卤素、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  和  $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}$  烷基)，其中 ( $\text{C}_{1-4}$  烷基) 是直链、支链或环状烷基。优选地，( $\text{C}_{1-4}$  烷基) 是甲基。

当式 IId 的吡啶环系是单环时，优选的  $\text{R}^2$  基团包括氢或取代或未

取代的基团, 选自芳基、杂芳基或  $C_{1-6}$  脂族基团。这类优选的  $R^2$  基团的实例包括 H、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、环戊基、羟基丙基、甲氧基丙基和苄氧基丙基。优选的  $R^{2'}$  基团是氢。

当式 II d 的环 D 是单环时, 优选的环 D 基团包括苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

当式 II d 的环 D 是二环时, 优选的二环 D 基团包括萘基、四氢萘基、二氢茛基、苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和异喹啉基。

式 II d 的环 D 上优选的  $T-R^5$  或  $V-Z-R^5$  取代基包括-卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  和  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。更优选的  $R^5$  取代基包括  $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2Me$ 、 $-NHSO_2Et$ 、 $-NHSO_2$ (正丙基)、 $-NHSO_2$ (异丙基)、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCOCH_2NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CO_2t-Bu)CH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCO$ (环丙基)、 $-NHCO$ (异丁基)、 $-NHCOCH_2$ (吗啉-4-基)、 $-NHCOCH_2CH_2$ (吗啉-4-基)、 $-NHCOCH_2CH_2CH_2$ (吗啉-4-基)、 $-NHCO_2$ (叔丁基)、 $-NH(C_{1-4}$  脂族基团) (例如  $-NHMe$ )、 $-N(C_{1-4}$  脂族基团) $_2$  (例如  $-NMe_2$ )、 $OH$ 、 $-O(C_{1-4}$  脂族基团) (例如  $-OMe$ )、 $C_{1-4}$  脂族基团 (例如甲基、乙基、环丙基、异丙基或叔丁基) 和  $-CO_2(C_{1-4}$  脂族基团)。

式 II d 优选的  $Q'$  基团包括  $-C(R^6)_2$ -或 1,2-环丙烷二基, 其中每个  $R^6$  独立地选自氢或甲基。更优选的  $Q'$  基团是  $-CH_2-$ 。

优选的式 II d 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、5-6元环，具有0-2个选自氧、硫或氮的环杂原子，其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代，由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代；

(b)  $R^1$  是 T-(环 D)，其中 T 是化合价键或亚甲基单元，其中所述亚甲基单元可选择性地被 -O-、-NH- 或 -S- 代替；

(c) 环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环，选自芳基或杂芳基环；

(d)  $R^2$  是 -R 或 -T-W- $R^6$ ， $R^{2'}$  是氢；或者  $R^2$  和  $R^{2'}$  一起构成可选择性被取代的苯并环；

(e)  $R^3$  选自 -R、-卤素、-OR 或  $-N(R^4)_2$ 。

更优选的式 IIId 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征：

(a)  $R^x$  和  $R^y$  一起构成苯并、吡啶并、戊环并、己环并、庚环并、噻吩并、哌啶并或咪唑并环；

(b)  $R^1$  是 T-(环 D)，其中 T 是化合价键或亚甲基单元，其中所述亚甲基单元可选择性地被 -O- 代替，环 D 是 5-6 元单环或 8-10 元二环，选自芳基或杂芳基环；

(c)  $R^2$  是 -R， $R^{2'}$  是氢，其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环；

(d)  $R^3$  选自 -R、-卤素、-OR 或  $-N(R^4)_2$ ，其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基，L 是 -O-、-S- 或  $-N(R^4)-$ ；

(e)  $Q'$  是  $-C(R^6)_2-$  或 1,2-环丙烷二基，其中每个  $R^6$  独立地选自氢或甲基。

进而更优选的式 IIId 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征：

(a)  $R^x$  和  $R^y$  一起构成苯并、吡啶并、哌啶并或己环并环；

(b)  $R^1$  是 T-(环 D)，其中 T 是化合价键，环 D 是 5-6 元芳基或杂芳基环；

(c)  $R^2$  是氢或  $C_{1-4}$  脂族基团,  $R^{2'}$  是氢;

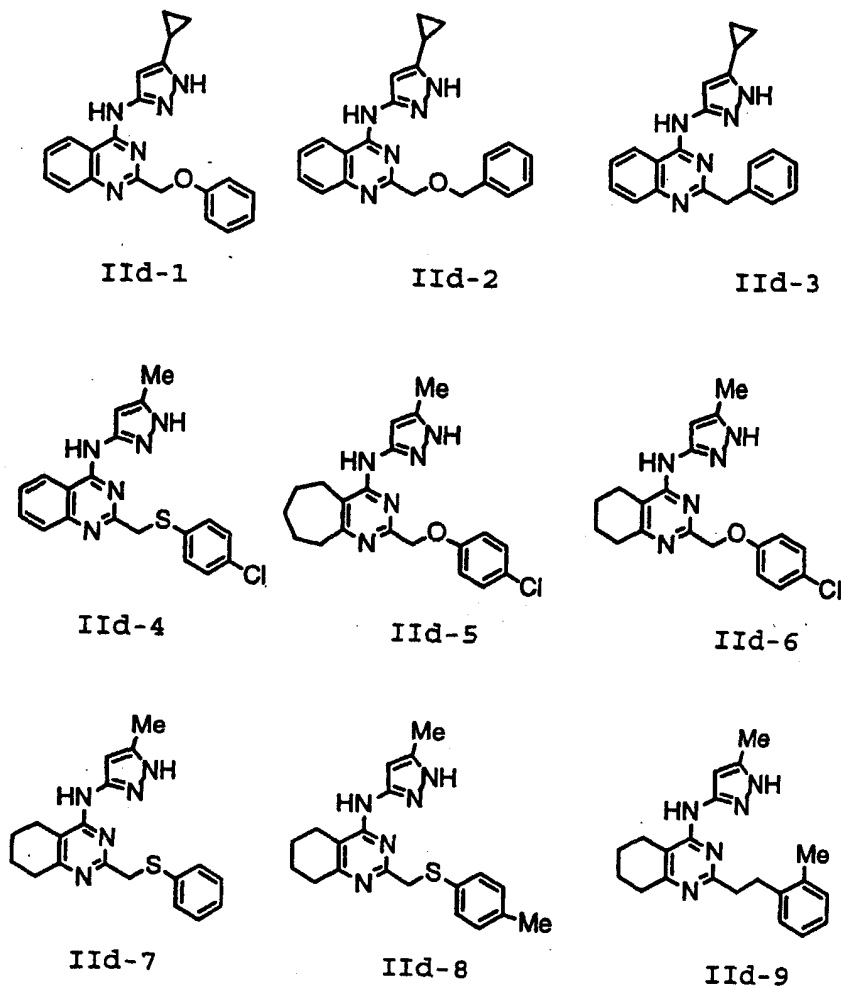
(d)  $R^3$  选自  $-R$ 、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ , 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基,  $L$  是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-NH-$ ;

(e) 环 D 被至多三个取代基取代, 取代基选自  $-$ 卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  或  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环;

(f)  $Q'$  是  $-CH_2-$ 。

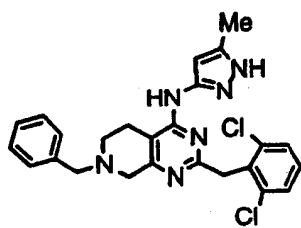
代表性式 IId 化合物如下表 4 所示。

表 4

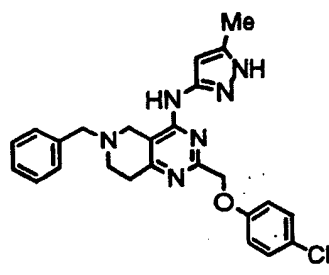




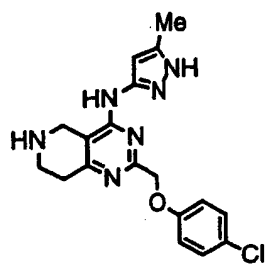
IIId-10



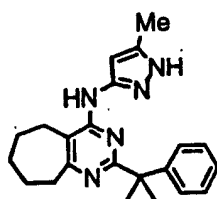
IIId-11



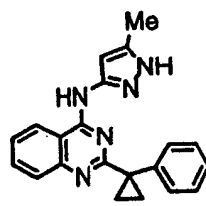
IIId-12



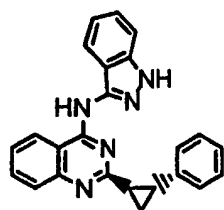
IIId-13



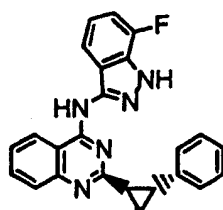
IIId-14



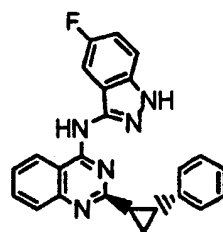
IIId-15



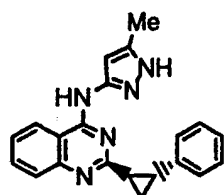
IIId-16



IIId-17



IIId-18



IIId-19

在另一种实施方式中，本发明提供组合物，包含式 IIId 化合物和药学上可接受的载体。

本发明的另一方面涉及利用 Aurora-2 抑制剂治疗或预防 Aurora-2 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIId 化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Aurora-2 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIId 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 GSK-3 抑制剂治疗或预防 GSK-3 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIId 化合物或其药物组合物。

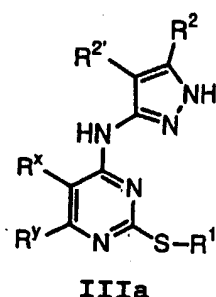
本发明的一个方面涉及对需要的患者增强糖原合成和/或降低葡萄糖血液水平的方法，该方法包含对患者给以治疗有效量的式 IIId 化合物或其药物组合物。这种方法尤其可用于糖尿病患者。另一种方法涉及抑制过度磷酸化 $\tau$ 蛋白的产生，这可用于终止或延缓阿尔茨海默氏病的进展。另一种方法涉及抑制 $\beta$ -连环蛋白的磷酸化，这可用于治疗精神分裂症。

本发明的另一方面涉及抑制患者 GSK-3 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIId 化合物或包含所述化合物的组合物。

另一种方法涉及抑制生物样本中的 Aurora-2 或 GSK-3 活性，该方法包含使生物样本与抑制 Aurora-2 或 GSK-3 有效量的式 IIId Aurora-2 或 GSK-3 抑制剂或其药物组合物接触。

每种针对 Aurora-2 或 GSK-3 的抑制或由此减轻的疾病治疗的上述方法优选地是利用如上所述优选的式 IIId 化合物进行的。

本发明的另一种实施方式涉及式 IIIa 化合物：



或其药学上可接受的衍生物或前体药物，其中：

$R^x$  和  $R^y$  独立地选自  $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$ ；

$R^1$  是 T-(环 D)；

环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环，选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基，所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子，其中环 D 每个可取代的环碳独立地被氧代、 $T-R^5$  或  $V-Z-R^5$  取代，环 D 每个可取代的环氮独立地被  $-R^4$  取代；

T 是化合价键或  $C_{1-4}$  亚烷基链；

Z 是  $C_{1-4}$  亚烷基链；

L 是  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  或  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ；

$R^2$  和  $R^{2'}$  独立地选自  $-R$ 、 $-T-W-R^6$ ，或者  $R^2$  和  $R^{2'}$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5-8 元环，其中由  $R^2$  和  $R^{2'}$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$  或  $-V-R^6$  取代，由  $R^2$  和  $R^{2'}$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代；

$R^3$  选自  $-R$ 、 $-$  卤素、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6} \text{ 脂族基团})$ 、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$  或  $-OC(=O)N(R^7)_2$ ；



每个 R 独立地选自氢或可选择性被取代的基团, 选自 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、C<sub>6-10</sub> 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原子的杂环基环;

每个 R<sup>4</sup> 独立地选自 -R<sup>7</sup>、-COR<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 或 -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

每个 R<sup>5</sup> 独立地选自 -R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

V 是 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)CO-、-N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-或 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

W 是 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)OC(O)-、-C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-或 -CON(R<sup>6</sup>)-;

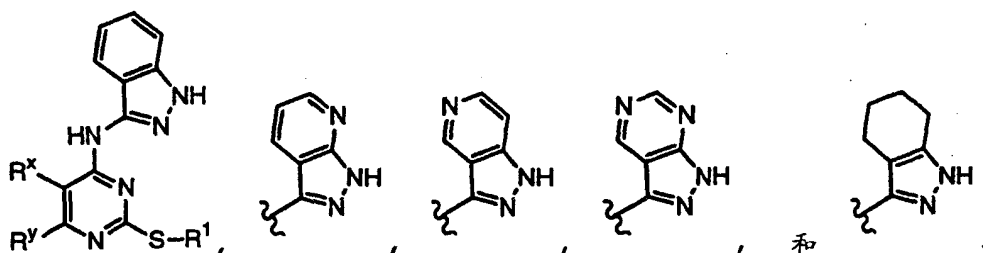
每个 R<sup>6</sup> 独立地选自氢或可选择性被取代的 C<sub>1-4</sub> 脂族基团, 或者同一氮原子上的两个 R<sup>6</sup> 可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

每个 R<sup>7</sup> 独立地选自氢或可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团, 或者同一氮上的两个 R<sup>7</sup> 与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环。

式 IIIa 优选的 R<sup>x</sup> 基团包括氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基、或 C<sub>1-4</sub> 脂族基团, 例如甲基、乙基、环丙基或异丙基。

式 IIIa 优选的  $R^y$  基团包括  $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$ , 其中 T 是化合价键或亚甲基, L 是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-CO-$ ,  $R^3$  是  $-R$ 、 $-N(R^4)_2$  或  $-OR$ 。优选的  $R^y$  基团的实例包括 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基 (例如甲氧基乙氨基)、烷氧基烷基 (例如甲氧基甲基或甲氧基乙基)、烷基-或二烷基-氨基 (例如乙氨基或二甲氨基)、烷基-或二烷基-氨基烷氧基 (例如二甲氨基丙氧基)、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基 (例如苯基或卤代苯基)。

式 IIIa 的  $R^2$  和  $R^{2'}$  基团可以一起构成稠合的环, 从而得到含有吡啶环的二环环系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、嘧啶并、和部分不饱和的 6-元碳环并环。它们例如下式 IIIa 化合物, 具有含有吡啶的二环环系:



式 IIIa  $R^2/R^{2'}$  稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种:  $-$ 卤素、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  卤代烷基、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$  烷基)、 $-CO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$  烷基)、 $-C(O)NH_2$  和  $-CO(C_{1-4}$  烷基), 其中 ( $C_{1-4}$  烷基) 是直链、支链或环状烷基。优选地, ( $C_{1-4}$  烷基) 是甲基。

当式 IIIa 的吡啶环系是单环时, 优选的  $R^2$  基团包括氢或取代或未取代的基团, 选自芳基、杂芳基或  $C_{1-6}$  脂族基团。这类优选的  $R^2$  基团的实例包括 H、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、环戊基、羟基丙基、甲氧基丙基和苄氧基丙基。优选的  $R^{2'}$  基团是氢。

当式 IIIa 的环 D 是单环时, 优选的环 D 基团包括苯基、吡啶基、哌嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

当式 IIIa 的环 D 是二环时, 优选的二环 D 基团包括萘基、四氢萘基、二氢茛基、苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡啶基、苯并噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和异喹啉基。

式 IIIa 的环 D 上优选的 T-R<sup>5</sup> 或 V-Z-R<sup>5</sup> 取代基包括-卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、-OR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-CONH(R<sup>4</sup>)、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 和 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 其中 R 选自氢、C<sub>1-6</sub> 脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。更优选的 R<sup>5</sup> 取代基包括-Cl、-Br、-F、-CN、-CF<sub>3</sub>、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH<sub>2</sub>、-NHAc、-NHSO<sub>2</sub>Me、-NHSO<sub>2</sub>Et、-NHSO<sub>2</sub>(正丙基)、-NHSO<sub>2</sub>(异丙基)、-NHCOEt、-NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCO(环丙基)、-NHCO(异丁基)、-NHCOCH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCO<sub>2</sub>(叔丁基)、-NH(C<sub>1-4</sub> 脂族基团) (例如-NHMe)、-N(C<sub>1-4</sub> 脂族基团)<sub>2</sub> (例如-NMe<sub>2</sub>)、OH、-O(C<sub>1-4</sub> 脂族基团) (例如-OMe)、C<sub>1-4</sub> 脂族基团 (例如甲基、乙基、环丙基、异丙基或叔丁基) 和-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 脂族基团)。

优选的式 IIIa 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

- (a) R<sup>x</sup> 是氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基或 C<sub>1-4</sub> 脂族基团;
- (b) R<sup>y</sup> 是 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup>, 其中 T 是化合价键或亚甲基, R<sup>3</sup> 是-R、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或-OR;
- (c) R<sup>1</sup> 是 T-(环 D), 其中 T 是化合价键或亚甲基单元;
- (d) 环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环;
- (e) R<sup>2</sup> 是-R 或-T-W-R<sup>6</sup>, R<sup>2'</sup> 是氢; 或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 一起构成可选择性被取代的苯并环。

更优选的式 IIIa 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^y$  是  $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$ , 其中 T 是化合价键或亚甲基,  $R^3$  选自  $-R$ 、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基;

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D), 其中 T 是化合价键;

(c) 环 D 是 5-6 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环;

(d)  $R^2$  是  $-R$ ,  $R^{2'}$  是氢, 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基;

(e) L 是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-N(R^4)-$ 。

进而更优选的式 IIIa 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

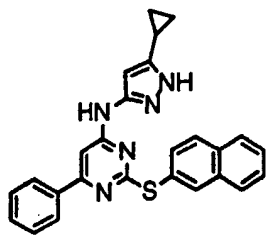
(a)  $R^x$  是氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、甲氨基或乙酰氨基;

(b)  $R^y$  选自 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷基、烷基-或二烷基-氨基、烷基-或二烷基-氨基烷氧基、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基或甲氧基甲基;

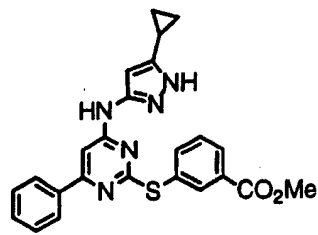
(c)  $R^1$  是  $T$ -(环 D), 其中 T 是化合价键, 环 D 是 5-6 元芳基或杂芳基环, 其中环 D 可选择性地被一至两个基团取代, 取代基选自-卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  或  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ ;

(d)  $R^2$  是氢或取代或未取代的  $C_{1-6}$  脂族基团, L 是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-NH-$ 。  
代表性式 IIIa 化合物如下表 5 所示。

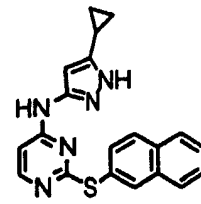
表5



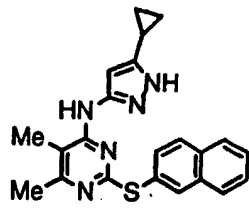
IIIa-1



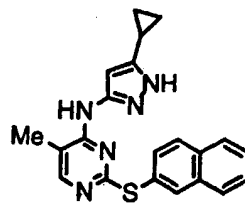
IIIa-2



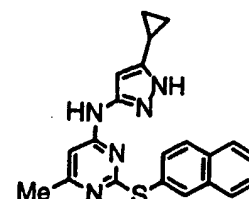
IIIa-3



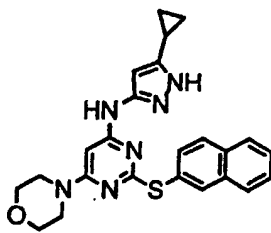
IIIa-4



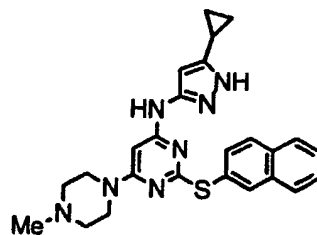
IIIa-5



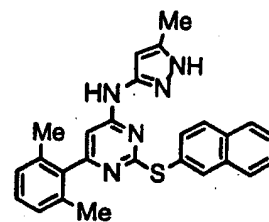
IIIa-6



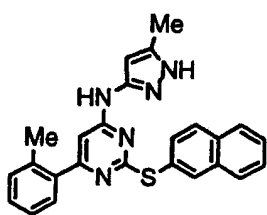
IIIa-7



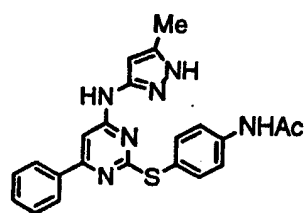
IIIa-8



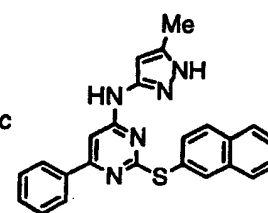
IIIa-9



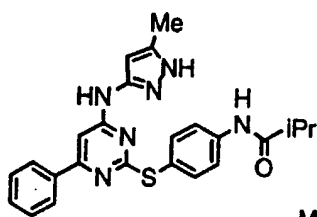
IIIa-10



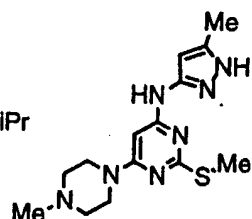
IIIa-11



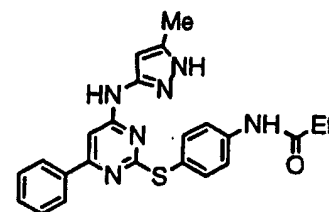
IIIa-12



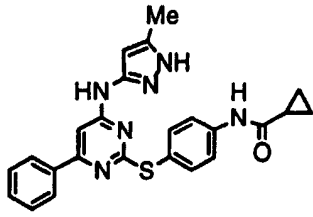
IIIa-13



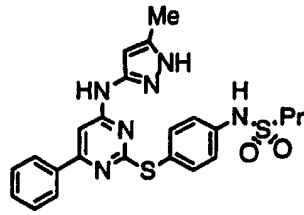
IIIa-14



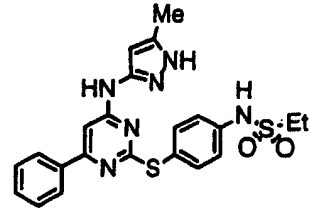
IIIa-15



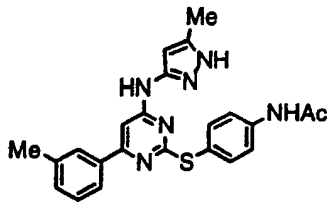
IIIa-16



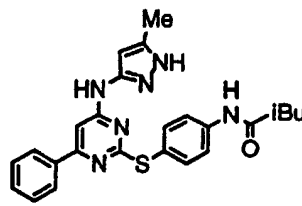
IIIa-17



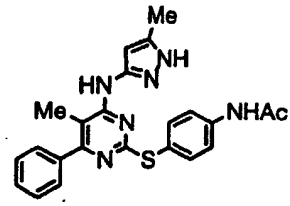
IIIa-18



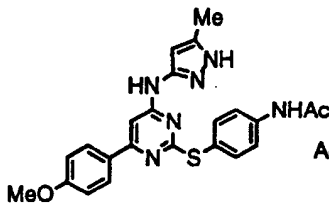
IIIa-19



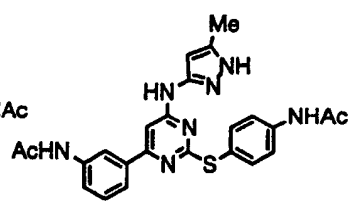
IIIa-20



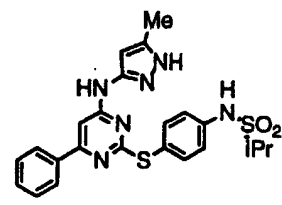
IIIa-21



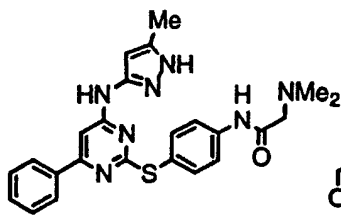
IIIa-22



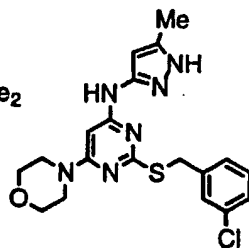
IIIa-23



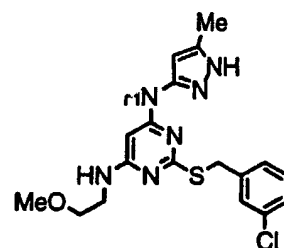
IIIa-24



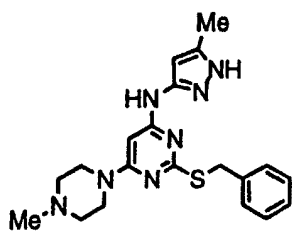
IIIa-25



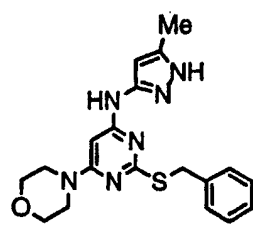
IIIa-26



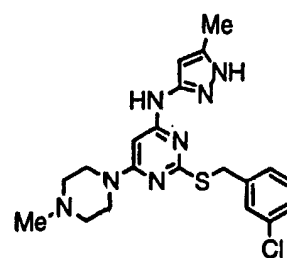
IIIa-27



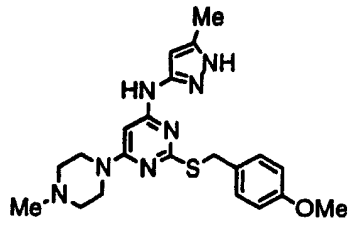
IIIa-28



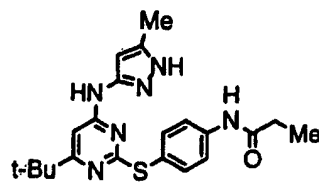
IIIa-29



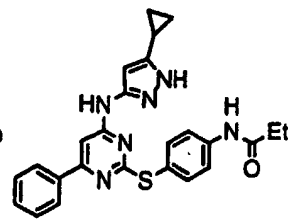
IIIa-30



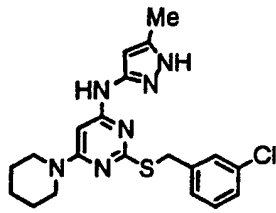
IIIa-31



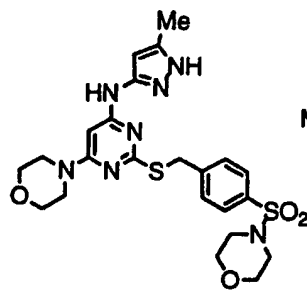
IIIa-32



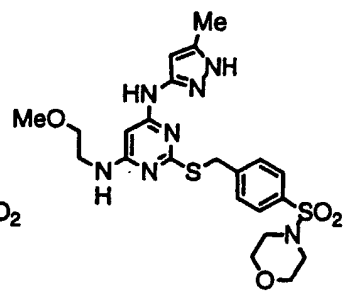
IIIa-33



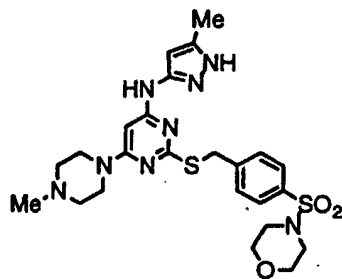
IIIa-34



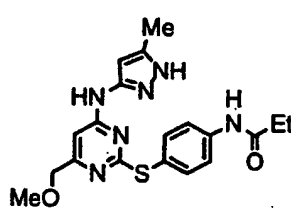
IIIa-35



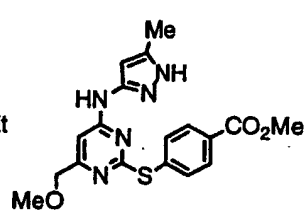
IIIa-36



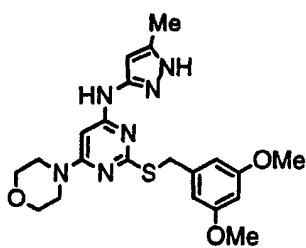
IIIa-37



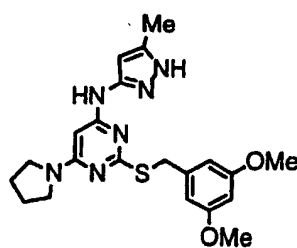
IIIa-38



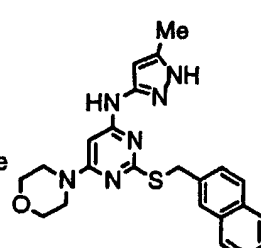
IIIa-39



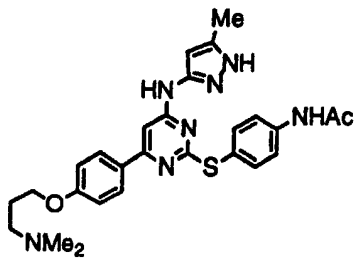
IIIa-40



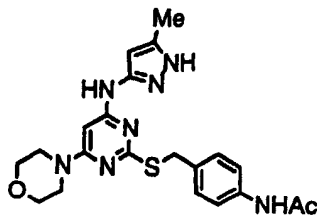
IIIa-41



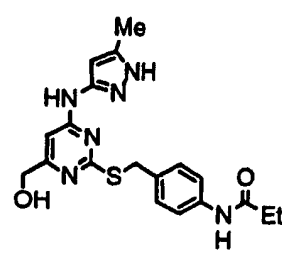
IIIa-42



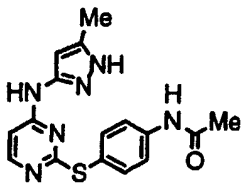
IIIa-43



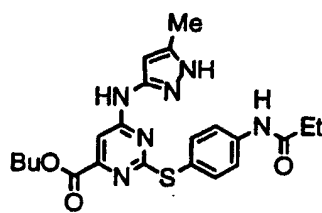
IIIa-44



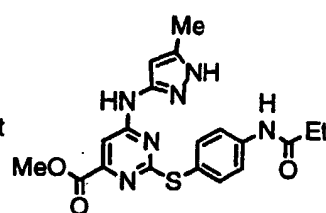
IIIa-45



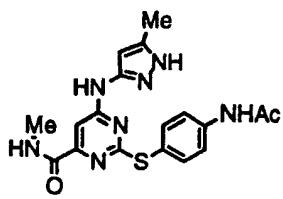
IIIa-46



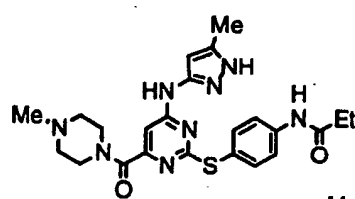
IIIa-47



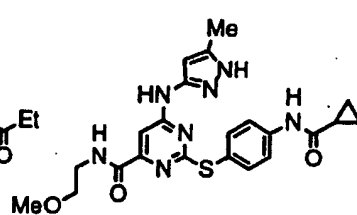
IIIa-48



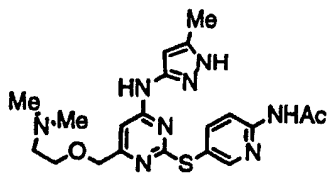
IIIa-49



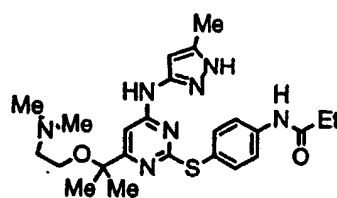
IIIa-50



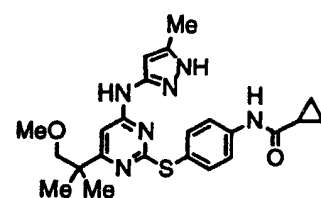
IIIa-51



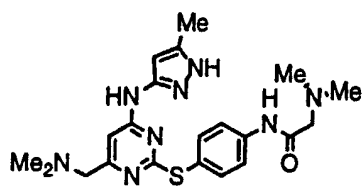
IIIa-52



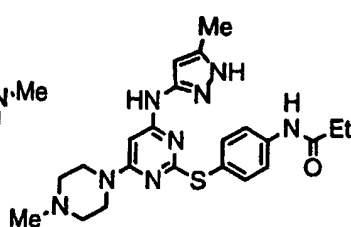
IIIa-53



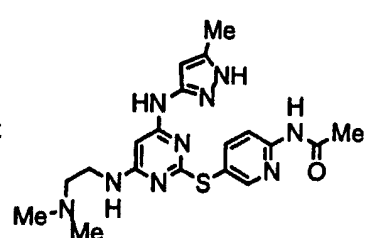
IIIa-54



IIIa-55

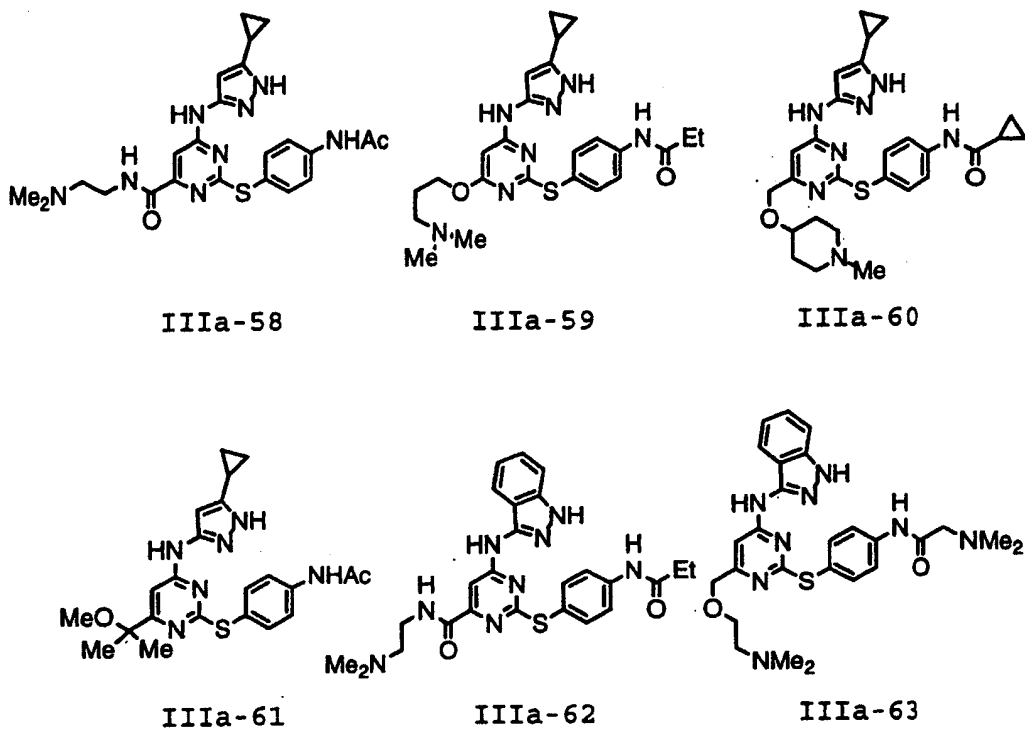


IIIa-56



IIIa-57





在另一种实施方式中，本发明提供组合物，包含式 IIIa 化合物和药学上可接受的载体。

本发明的另一方面涉及利用 Aurora-2 抑制剂治疗或预防 Aurora-2 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIIa 化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Aurora-2 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIIa 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 GSK-3 抑制剂治疗或预防 GSK-3 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIIa 化合物或其药物组合物。

本发明的一个方面涉及对需要的患者增强糖原合成和/或降低葡萄糖血液水平的方法，该方法包含对患者给以治疗有效量的式 IIIa 化合物或其药物组合物。这种方法尤其可用于糖尿病患者。另一种方法涉及抑制过度磷酸化 $\tau$ 蛋白的产生，这可用于终止或延缓阿尔茨海默氏病的进展。另一种方法涉及抑制 $\beta$ -连环蛋白的磷酸化，这可用于治疗

精神分裂症。

本发明的另一方面涉及抑制患者 GSK-3 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIIa 化合物或包含所述化合物的组合物。

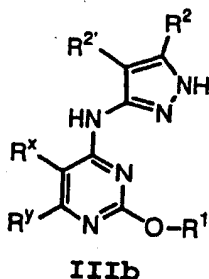
本发明的另一方面涉及利用 Src 抑制剂治疗或预防 Src 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIIa 化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Src 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIIa 化合物或包含所述化合物的组合物。

另一种方法涉及抑制生物样本中的 Aurora-2、GSK-3 或 Src 活性，该方法包含使生物样本与抑制 Aurora-2、GSK-3 或 Src 有效量的式 IIIa Aurora-2、GSK-3 或 Src 抑制剂或其药物组合物接触。

每种针对 Aurora-2、GSK-3 或 Src 的抑制或由此减轻的疾病治疗的上述方法优选地是利用如上所述优选的式 IIIa 化合物进行的。

本发明的另一种实施方式涉及式 IIIb 化合物：



或其药学上可接受的衍生物或前体药物，其中：

$R^x$  和  $R^y$  独立地选自  $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$ ；

$R^1$  是 T-(环 D)；

环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环，选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基，所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子，其中环 D 每个可取代的环碳独立地被氧代、 $T-R^5$  或  $V-Z-R^5$  取代，环 D 每个可取代的环氮独立地被  $-R^4$  取代；

T 是化合价键或  $C_{1-4}$  亚烷基链；

Z 是  $C_{1-4}$  亚烷基链；

L 是 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)CO-、-N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-或-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 独立地选自 -R、-T-W-R<sup>6</sup>，或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5-8 元环，其中由 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧代、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>7</sup> 或 -V-R<sup>6</sup> 取代，由 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被 R<sup>4</sup> 取代；

R<sup>3</sup> 选自 -R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-COCH<sub>2</sub>COR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>7</sup>)COR、-N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

每个 R 独立地选自氢或可选择性被取代的基团，选自 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、C<sub>6-10</sub> 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原子的杂环基环；

每个 R<sup>4</sup> 独立地选自 -R<sup>7</sup>、-COR<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 或 -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

每个 R<sup>5</sup> 独立地选自 -R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

V 是 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)CO-、-N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-、

-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、  
-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、  
-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、  
-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、  
-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-或-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

W 是 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、  
-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)OC(O)-、  
-C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、  
-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、  
-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-或-CON(R<sup>6</sup>)-;

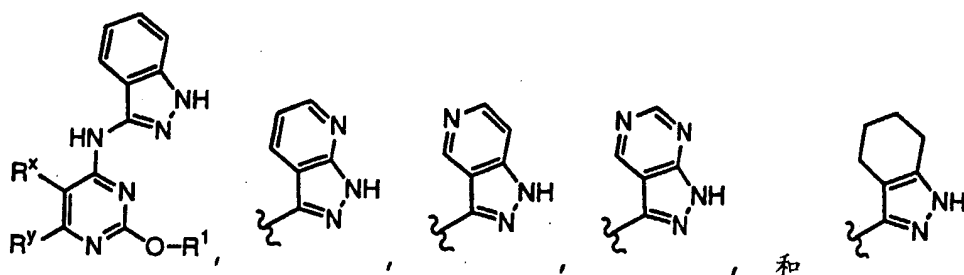
每个 R<sup>6</sup> 独立地选自氢或可选择性被取代的 C<sub>1-4</sub> 脂族基团, 或者同一氮原子上的两个 R<sup>6</sup> 可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

每个 R<sup>7</sup> 独立地选自氢或可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团, 或者同一氮上的两个 R<sup>7</sup> 与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环。

式 IIIb 优选的 R<sup>x</sup> 基团包括氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基、或 C<sub>1-4</sub> 脂族基团, 例如甲基、乙基、环丙基或异丙基。

式 IIIb 优选的 R<sup>y</sup> 基团包括 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup>, 其中 T 是化合价键或亚甲基, L 是 -O-、-S-或 -N(R<sup>4</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-CO-, R<sup>3</sup> 是 -R-、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或 -OR。优选的 R<sup>y</sup> 基团的实例包括 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基 (例如甲氧基乙氨基)、烷氧基烷基 (例如甲氧基甲基或甲氧基乙基)、烷基-或二烷基-氨基 (例如乙氨基或二甲氨基)、烷基-或二烷基-氨基烷氧基 (例如二甲氨基丙氧基)、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基 (例如苯基或卤代苯基)。

式 IIIb 的 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 基团可以一起构成稠合的环, 从而得到含有吡啶环的二环环系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、嘧啶并、和部分不饱和的 6-元碳环并环。它们例如下式 IIIb 化合物, 具有含有吡啶的二环环系:



式 IIIb  $R^2/R^{2'}$  稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种: -卤素、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  卤代烷基、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$  烷基)、 $-CO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$  烷基)、 $-C(O)NH_2$  和  $-CO(C_{1-4}$  烷基), 其中 ( $C_{1-4}$  烷基) 是直链、支链或环状烷基。优选地, ( $C_{1-4}$  烷基) 是甲基。

当式 IIIb 的吡唑环系是单环时, 优选的  $R^2$  基团包括氢或取代或未取代的基团, 选自芳基、杂芳基或  $C_{1-6}$  脂族基团。这类优选的  $R^2$  基团的实例包括 H、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、环戊基、羟基丙基、甲氧基丙基和苄氧基丙基。优选的  $R^{2'}$  基团是氢。

当式 IIIb 的环 D 是单环时, 优选的环 D 基团包括苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

当式 IIIb 的环 D 是二环时, 优选的二环 D 基团包括萘基、四氢萘基、二氢茛基、苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和异喹啉基。

式 IIIb 的环 D 上优选的 T- $R^5$  或 V-Z- $R^5$  取代基包括-卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  和  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。更优选的  $R^5$  取代基包括  $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2Me$ 、 $-NHSO_2Et$ 、 $-NHSO_2$ (正丙基)、 $-NHSO_2$ (异丙基)、

-NHCOEt、-NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>、  
 -NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
 -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCO(环丙基)、-NHCO(异丁基)、  
 -NHCOCH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、  
 -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCO<sub>2</sub>(叔丁基)、-NH(C<sub>1-4</sub>脂族基  
 团)(例如-NHMe)、-N(C<sub>1-4</sub>脂族基团)<sub>2</sub>(例如-NMe<sub>2</sub>)、OH、-O(C<sub>1-4</sub>  
 脂族基团)(例如-OMe)、C<sub>1-4</sub>脂族基团(例如甲基、乙基、环丙基、  
 异丙基或叔丁基)和-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>脂族基团)。

优选的式 IIIb 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

- (a) R<sup>x</sup> 是氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基或 C<sub>1-4</sub> 脂族基团;
- (b) R<sup>y</sup> 是 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup>, 其中 T 是化合价键或亚甲基, R<sup>3</sup> 是 -R、  
-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或 -OR;
- (c) R<sup>1</sup> 是 T-(环 D), 其中 T 是化合价键或亚甲基单元;
- (d) 环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环;
- (e) R<sup>2</sup> 是 -R 或 -T-W-R<sup>6</sup>, R<sup>2'</sup> 是氢; 或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 一起构成可选择性被取代的苯并环。

更优选的式 IIIb 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

- (a) R<sup>y</sup> 是 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup>, 其中 T 是化合价键或亚甲基, R<sup>3</sup> 选自 -R、  
-OR 或 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 其中 R 选自氢、C<sub>1-6</sub> 脂族基团、5-6 元杂环基、苯基  
或 5-6 元杂芳基;
- (b) R<sup>1</sup> 是 T-(环 D), 其中 T 是化合价键;
- (c) 环 D 是 5-6 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环;
- (d) R<sup>2</sup> 是 -R, R<sup>2'</sup> 是氢, 其中 R 选自氢、C<sub>1-6</sub> 脂族基团、5-6 元杂  
环基、苯基或 5-6 元杂芳基;
- (e) L 是 -O-、-S-或 -N(R<sup>4</sup>)-

进而更优选的式 IIIb 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^x$  是氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、甲氧基或乙酰氨基;

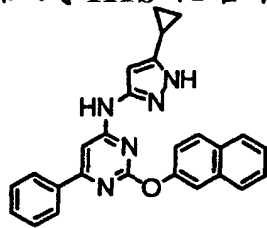
(b)  $R^y$  选自 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、咪唑基、噁唑基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷基、烷基-或二烷基-氨基、烷基-或二烷基-氨基烷氧基、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基或甲氧基甲基;

(c)  $R^1$  是 T-(环 D), 其中 T 是化合价键, 环 D 是 5-6 元芳基或杂芳基环, 其中环 D 可选择性地被一至两个基团取代, 取代基选自-卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、-OR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-CONH(R<sup>4</sup>)、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

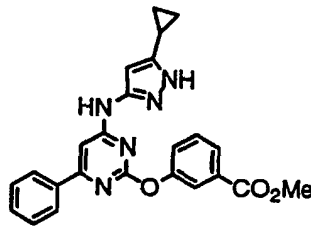
(d)  $R^2$  是氢或取代或未取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团, L 是 -O-、-S-或 -NH-.

代表性式 IIIb 化合物如下表 6 所示。

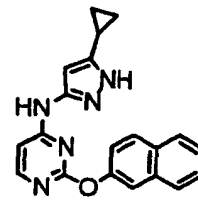
表 6



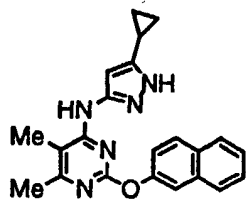
IIIb-1



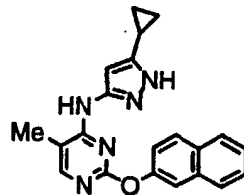
IIIb-2



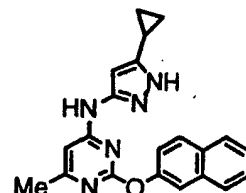
IIIb-3



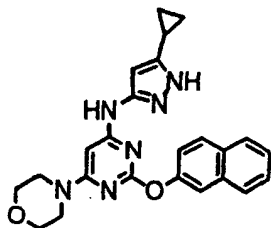
IIIb-4



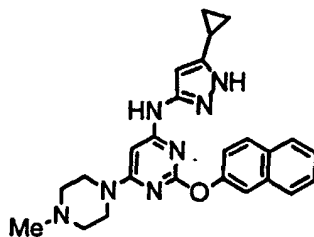
IIIb-5



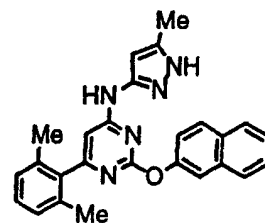
IIIb-6



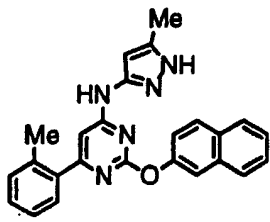
IIIb-7



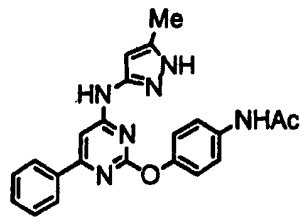
IIIb-8



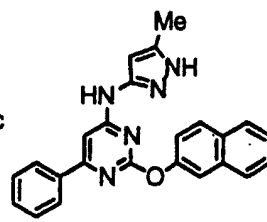
IIIb-9



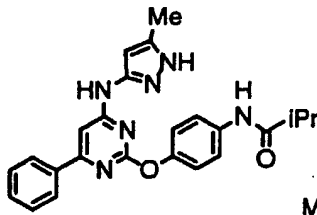
IIIb-10



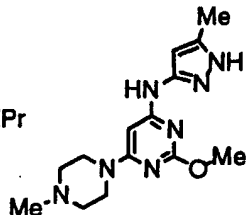
IIIb-11



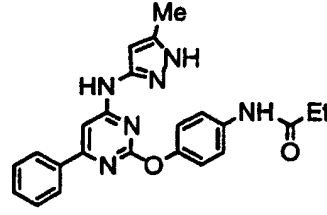
IIIb-12



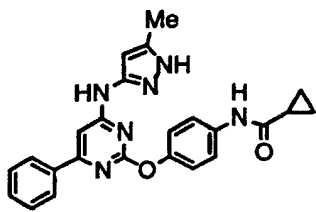
IIIb-13



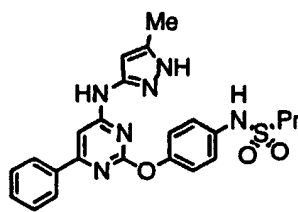
IIIb-14



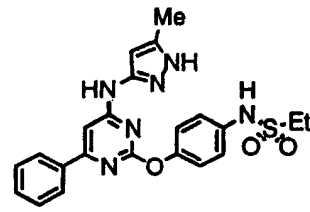
IIIb-15



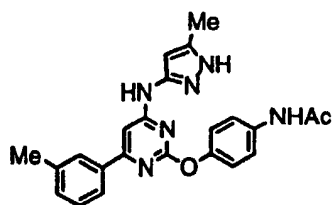
IIIb-16



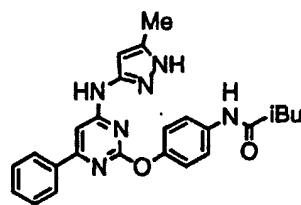
IIIb-17



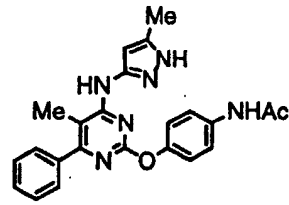
IIIb-18



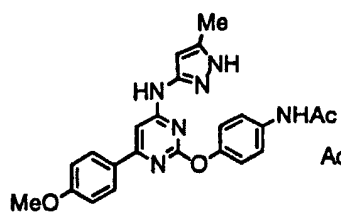
IIIb-19



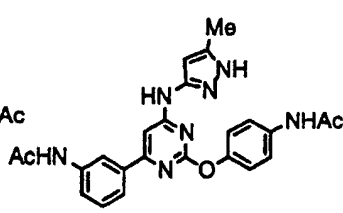
IIIb-20



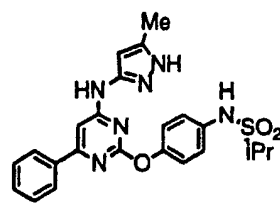
IIIb-21



IIIb-22

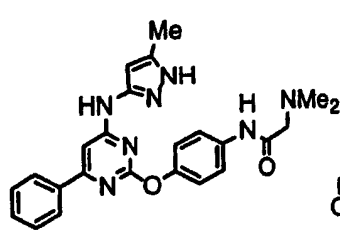


IIIb-23

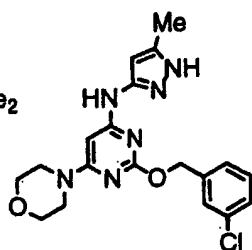


IIIb-24

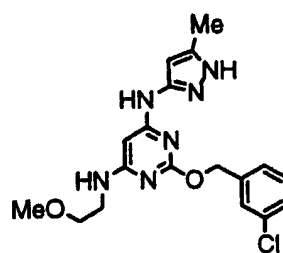




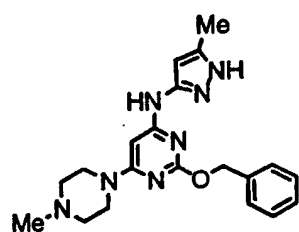
IIIb-25



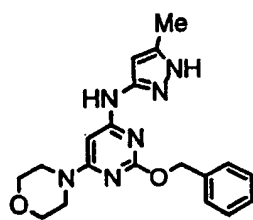
IIIb-26



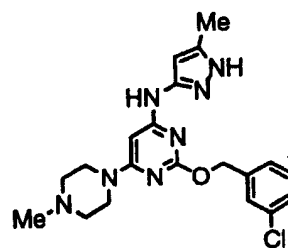
IIIb-27



IIIb-28



IIIb-29



IIIb-30

在另一种实施方式中，本发明提供组合物，包含式 IIIb 化合物和药学上可接受的载体。

本发明的另一方面涉及利用 Aurora-2 抑制剂治疗或预防 Aurora-2 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIIb 化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Aurora-2 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIIb 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 GSK-3 抑制剂治疗或预防 GSK-3 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIIb 化合物或其药物组合物。

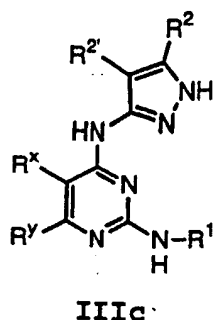
本发明的一个方面涉及对需要的患者增强糖原合成和/或降低葡萄糖血液水平的方法，该方法包含对患者给以治疗有效量的式 IIIb 化合物或其药物组合物。这种方法尤其可用于糖尿病患者。另一种方法涉及抑制过度磷酸化 $\tau$ 蛋白的产生，这可用于终止或延缓阿尔茨海默氏病的进展。另一种方法涉及抑制 $\beta$ -连环蛋白的磷酸化，这可用于治疗精神分裂症。

本发明的另一方面涉及抑制患者 GSK-3 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIIb 化合物或包含所述化合物的组合物。

另一种方法涉及抑制生物样本中的 Aurora-2 或 GSK-3 活性，该方法包含使生物样本与抑制 Aurora-2 或 GSK-3 有效量的式 IIIb Aurora-2 或 GSK-3 抑制剂或其药物组合物接触。

每种针对 Aurora-2 或 GSK-3 的抑制或由此减轻的疾病治疗的上述方法优选地是利用如上所述优选的式 IIIb 化合物进行的。

本发明的另一种实施方式涉及式 IIIc 化合物：



或其药学上可接受的衍生物或前体药物，其中：

$R^x$  和  $R^y$  独立地选自 T- $R^3$  或 L-Z- $R^3$ ；

$R^1$  是 T-(环 D)；

环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环，选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基，所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子，其中环 D 每个可取代的环碳独立地被氧代、T- $R^5$  或 V-Z- $R^5$  取代，环 D 每个可取代的环氮独立地被- $R^4$  取代；

T 是化合价键或  $C_{1-4}$  亚烷基链；

Z 是  $C_{1-4}$  亚烷基链；

L 是 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-、-N( $R^6$ )-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-N( $R^6$ )CO-、-N( $R^6$ )C(O)O-、-N( $R^6$ )CON( $R^6$ )-、-N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-、-N( $R^6$ )N( $R^6$ )-、-C(O)N( $R^6$ )-、-OC(O)N( $R^6$ )-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>O-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>S-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )C(O)-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )C(O)O-、-C( $R^6$ )=NN( $R^6$ )-、-C( $R^6$ )=N-O-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )N( $R^6$ )-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )SO<sub>2</sub>N( $R^6$ )-或-C( $R^6$ )<sub>2</sub>N( $R^6$ )CON( $R^6$ )-；

$R^2$  和  $R^{2'}$  独立地选自 -R、-T-W- $R^6$ ，或者  $R^2$  和  $R^{2'}$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5-8 元环，其中由  $R^2$  和  $R^{2'}$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧代、-CN、-NO<sub>2</sub>、- $R^7$  或 -V- $R^6$  取代，由  $R^2$  和  $R^{2'}$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代；

$R^3$  选自 -R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-COCH<sub>2</sub>COR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-CON( $R^7$ )<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N( $R^7$ )<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N( $R^7$ )COR、-N( $R^7$ )CO<sub>2</sub>( $C_{1-6}$  脂族基团)、-N( $R^4$ )N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-C=NN( $R^4$ )<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N( $R^7$ )CON( $R^7$ )<sub>2</sub>、-N( $R^7$ )SO<sub>2</sub>N( $R^7$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N( $R^7$ )<sub>2</sub>；

每个 R 独立地选自氢或可选择性被取代的基团，选自  $C_{1-6}$  脂族基团、 $C_{6-10}$  芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原

子的杂环基环;

每个  $R^4$  独立地选自  $-R^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2$ (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$  或  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ;

每个  $R^5$  独立地选自  $-\text{R}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ;

V 是  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 或  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

W 是  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 或  $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

每个  $R^6$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团, 或者同一氮原子上的两个  $R^6$  可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

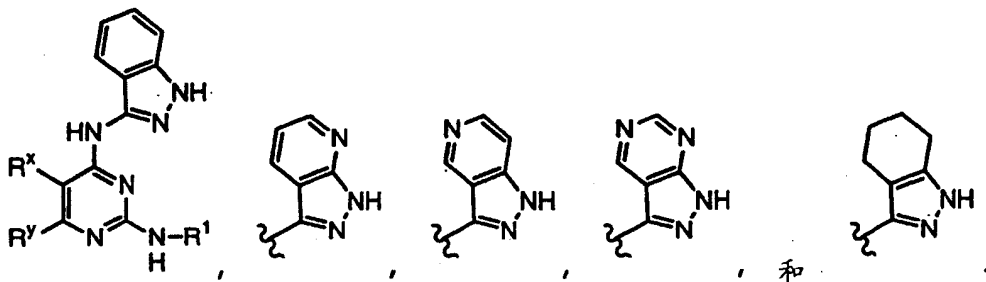
每个  $R^7$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团, 或者同一氮上的两个  $R^7$  与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环。

式 IIIc 优选的  $R^x$  基团包括氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基、或  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团, 例如甲基、乙基、环丙基或异丙基。

式 IIIc 优选的  $R^y$  基团包括  $\text{T}-\text{R}^3$  或  $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ , 其中 T 是化合价键或亚甲基, L 是  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或  $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ ,  $\text{R}^3$  是  $-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$

或-OR。优选的  $R^y$  基团的实例包括 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基（例如甲氧基乙氨基）、烷氧基烷基（例如甲氧基甲基或甲氧基乙基）、烷基-或二烷基-氨基（例如乙氨基或二甲氨基）、烷基-或二烷基-氨基烷氧基（例如二甲氨基丙氧基）、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基（例如苯基或卤代苯基）。

式 IIIc 的  $R^2$  和  $R^{2'}$  基团可以一起构成稠合的环，从而得到含有吡啶环的二环环系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、嘧啶并、和部分不饱和的 6-元碳环并环。它们例如下式 IIIc 化合物，具有含有吡啶的二环环系：



式 IIIc  $R^2/R^{2'}$  稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种：-卤素、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  卤代烷基、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$  烷基)、 $-CO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$  烷基)、 $-C(O)NH_2$  和  $-CO(C_{1-4}$  烷基)，其中 ( $C_{1-4}$  烷基) 是直链、支链或环状烷基。优选地，( $C_{1-4}$  烷基) 是甲基。

当式 IIIc 的吡啶环系是单环时，优选的  $R^2$  基团包括氢或取代或未取代的基团，选自芳基、杂芳基或  $C_{1-6}$  脂族基团。这类优选的  $R^2$  基团的实例包括 H、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、环戊基、羟基丙基、甲氧基丙基和苄氧基丙基。优选的  $R^{2'}$  基团是氢。

当式 IIIc 的环 D 是单环时，优选的环 D 基团包括苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

当式 IIIc 的环 D 是二环时，优选的二环 D 基团包括萘基、四氢萘基、二氢茚基、苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚

基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡啶基、苯并噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和异喹啉基。

式 IIIc 的环 D 上优选的 T-R<sup>5</sup> 或 V-Z-R<sup>5</sup> 取代基包括-卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、-OR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-CONH(R<sup>4</sup>)、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 和 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>，其中 R 选自氢、C<sub>1-6</sub> 脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。更优选的 R<sup>5</sup> 取代基包括-Cl、-Br、-F、-CN、-CF<sub>3</sub>、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH<sub>2</sub>、-NHAc、-NHSO<sub>2</sub>Me、-NHSO<sub>2</sub>Et、-NHSO<sub>2</sub>(正丙基)、-NHSO<sub>2</sub>(异丙基)、-NHCOEt、-NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCO(环丙基)、-NHCO(异丁基)、-NHCOCH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCO<sub>2</sub>(叔丁基)、-NH(C<sub>1-4</sub> 脂族基团) (例如-NHMe)、-N(C<sub>1-4</sub> 脂族基团)<sub>2</sub> (例如-NMe<sub>2</sub>)、OH、-O(C<sub>1-4</sub> 脂族基团) (例如-OMe)、C<sub>1-4</sub> 脂族基团 (例如甲基、乙基、环丙基、异丙基或叔丁基) 和-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 脂族基团)。

优选的式 IIIc 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征：

- (a) R<sup>x</sup> 是氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基或 C<sub>1-4</sub> 脂族基团；
- (b) R<sup>y</sup> 是 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup>，其中 T 是化合价键或亚甲基，R<sup>3</sup> 是-R、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或-OR；
- (c) R<sup>1</sup> 是 T-(环 D)，其中 T 是化合价键或亚甲基单元；
- (d) 环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环；
- (e) R<sup>2</sup> 是-R 或-T-W-R<sup>6</sup>，R<sup>2'</sup> 是氢；或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 一起构成可选择性被取代的苯并环。

更优选的式 IIIc 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征：

(a)  $R^y$  是  $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$ , 其中  $T$  是化合价键或亚甲基,  $R^3$  选自  $-R$ 、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ , 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基;

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D), 其中  $T$  是化合价键;

(c) 环 D 是 5-6 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环;

(d)  $R^2$  是  $-R$ ,  $R^{2'}$  是氢, 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基;

(e)  $L$  是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-N(R^4)-$ .

进而更优选的式 IIIc 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

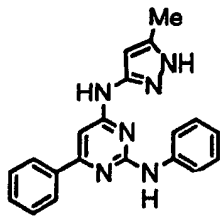
(a)  $R^x$  是氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、甲氨基或乙酰氨基;

(b)  $R^y$  选自 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷基、烷基-或二烷基-氨基、烷基-或二烷基-氨基烷氧基、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基或甲氧基甲基;

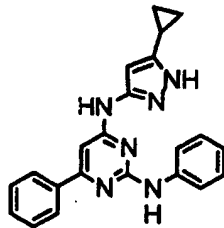
(c)  $R^1$  是  $T$ -(环 D), 其中  $T$  是化合价键, 环 D 是 5-6 元芳基或杂芳基环, 其中环 D 可选择性地被一至两个基团取代, 取代基选自-卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  或  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ ;

(d)  $R^2$  是氢或取代或未取代的  $C_{1-6}$  脂族基团,  $L$  是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-NH-$ 。  
代表性式 IIIc 化合物如下表 7 所示。

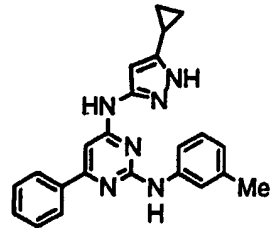
表 7



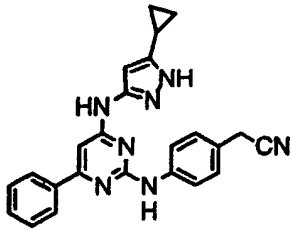
IIIc-1



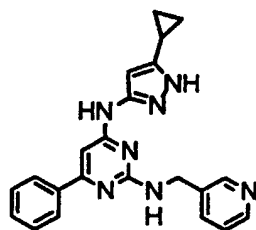
IIIc-2



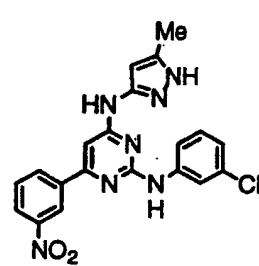
IIIc-3



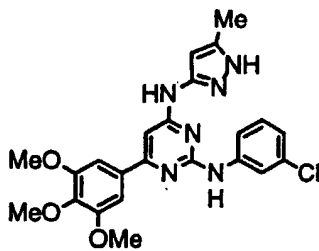
IIIc-4



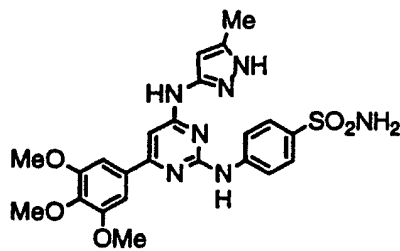
IIIc-5



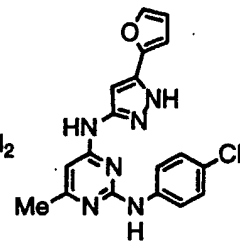
IIIc-6



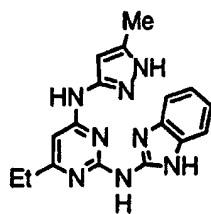
IIIc-7



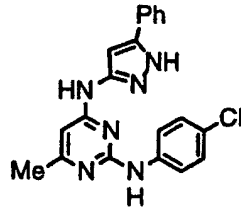
IIIc-8



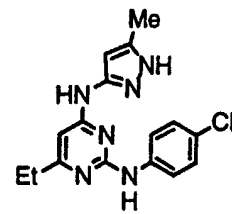
IIIc-9



IIIc-10

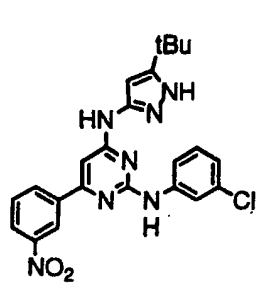


IIIc-11

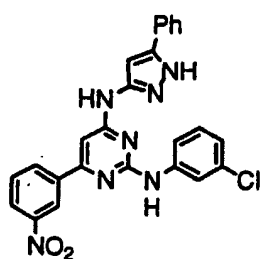


IIIc-12

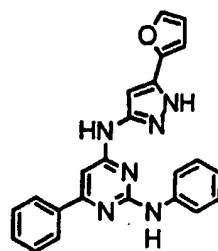




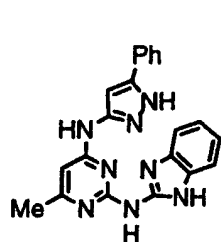
IIIc-13



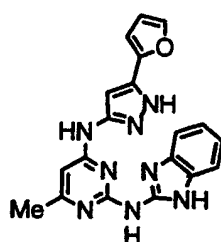
IIIc-14



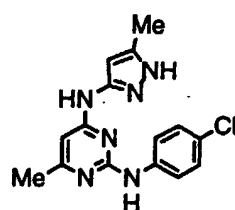
IIIc-15



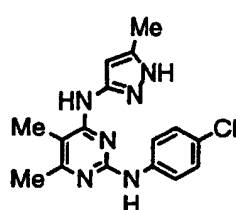
IIIc-16



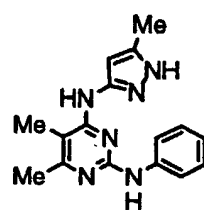
IIIc-17



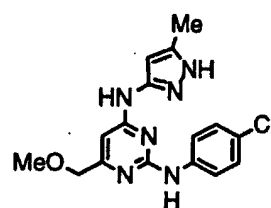
IIIc-18



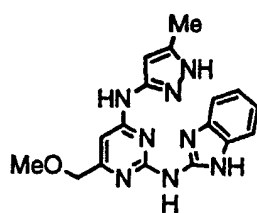
IIIc-19



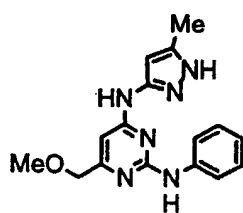
IIIc-20



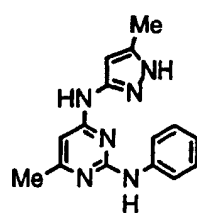
IIIc-21



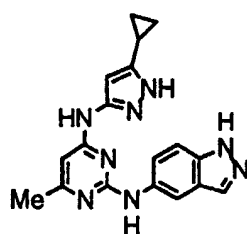
IIIc-22



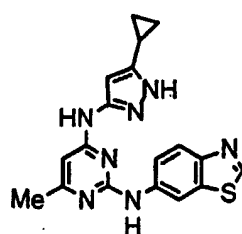
IIIc-23



IIIc-24



IIIc-25



IIIc-26

在另一种实施方式中，本发明提供组合物，包含式 IIIc 化合物和药学上可接受的载体。

本发明的另一方面涉及利用 Aurora-2 抑制剂治疗或预防 Aurora-2 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIIc 化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Aurora-2 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIIc 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 GSK-3 抑制剂治疗或预防 GSK-3 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIIc 化合物或其药物组合物。

本发明的一个方面涉及对需要的患者增强糖原合成和/或降低葡萄糖血液水平的方法，该方法包含对患者给以治疗有效量的式 IIIc 化合物或其药物组合物。这种方法尤其可用于糖尿病患者。另一种方法涉及抑制过度磷酸化 $\tau$ 蛋白的产生，这可用于终止或延缓阿尔茨海默氏病的进展。另一种方法涉及抑制 $\beta$ -连环蛋白的磷酸化，这可用于治疗精神分裂症。

本发明的另一方面涉及抑制患者 GSK-3 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIIc 化合物或包含所述化合物的组合物。

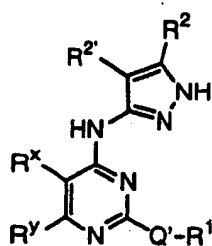
本发明的另一方面涉及利用 Src 抑制剂治疗或预防 Src 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIIc 化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Src 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIIc 化合物或包含所述化合物的组合物。

另一种方法涉及抑制生物样本中的 Aurora-2、GSK-3 或 Src 活性，该方法包含使生物样本与抑制 Aurora-2、GSK-3 或 Src 有效量的式 IIIc Aurora-2、GSK-3 或 Src 抑制剂或其药物组合物接触。

每种针对 Aurora-2、GSK-3 或 Src 的抑制或由此减轻的疾病治疗的上述方法优选地是利用如上所述优选的式 IIIc 化合物进行的。

本发明的另一种实施方式涉及式 IIIId 化合物：



IIIId

或其药学上可接受的衍生物或前体药物，其中：

Q'选自  $-C(R^6)_2-$ 、1,2-环丙烷二基、1,2-环丁烷二基或 1,3-环丁烷二基；

$R^x$  和  $R^y$  独立地选自  $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$ ；

$R^1$  是 T-(环 D)；

环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环，选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基，所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子，其中环 D 每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^5$  或  $V-Z-R^5$  取代，环 D 每个可取代的环氮独立地被  $-R^4$  取代；

T 是化合价键或  $C_{1-4}$  亚烷基链，其中当 Q' 是  $-C(R^6)_2-$  时，所述  $C_{1-4}$  亚烷基链的亚甲基可选择性地被  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NH-$  或  $-NHCO_2-$  代替；

Z 是  $C_{1-4}$  亚烷基链；

L 是  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$  或  $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ；

$R^2$  和  $R^{2'}$  独立地选自  $-R$ 、 $-T-W-R^6$ ，或者  $R^2$  和  $R^{2'}$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧

或硫的环杂原子的 5-8 元环, 其中由  $R^2$  和  $R^{2'}$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧代、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>7</sup> 或 -V-R<sup>6</sup> 取代, 由  $R^2$  和  $R^{2'}$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被 R<sup>4</sup> 取代;

R<sup>3</sup> 选自 -R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-COCH<sub>2</sub>COR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>7</sup>)COR、-N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

每个 R 独立地选自氢或可选择性被取代的基团, 选自 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、C<sub>6-10</sub> 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原子的杂环基环;

每个 R<sup>4</sup> 独立地选自 -R<sup>7</sup>、-COR<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 或 -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

每个 R<sup>5</sup> 独立地选自 -R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

V 是 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)CO-、-N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-或 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

W 是 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)OC(O)-、-C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、

$-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 或 $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

每个  $\text{R}^6$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团, 或者同一氮原子上的两个  $\text{R}^6$  可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

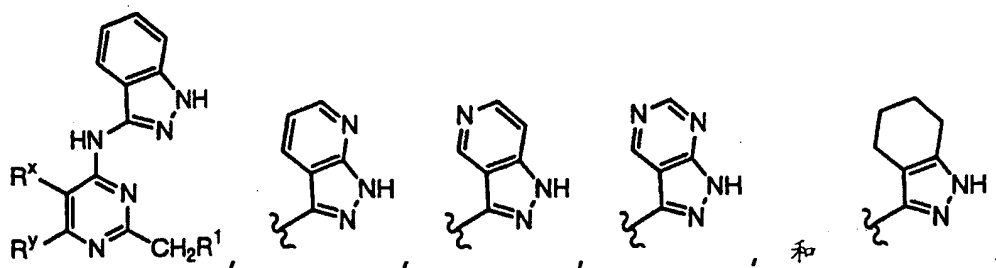
$\text{R}^6$  独立地选自氢或  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团, 或者同一碳原子上的两个  $\text{R}^6$  一起形成 3-7 元碳环(;

每个  $\text{R}^7$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团, 或者同一氮上的两个  $\text{R}^7$  与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环。

式 III d 优选的  $\text{R}^x$  基团包括氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基、或  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团, 例如甲基、乙基、环丙基或异丙基。

式 III d 优选的  $\text{R}^y$  基团包括  $\text{T}-\text{R}^3$  或  $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ , 其中  $\text{T}$  是化合价键或亚甲基,  $\text{L}$  是  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ ,  $\text{R}^3$  是  $-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$  或  $-\text{OR}$ 。优选的  $\text{R}^y$  基团的实例包括 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基(例如甲氧基乙氨基)、烷氧基烷基(例如甲氧基甲基或甲氧基乙基)、烷基-或二烷基-氨基(例如乙氨基或二甲氨基)、烷基-或二烷基-氨基烷氧基(例如二甲氨基丙氧基)、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基(例如苯基或卤代苯基)。

式 III d 的  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^2$  基团可以一起构成稠合的环, 从而得到含有吡啶环的二环环系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、嘧啶并、和部分不饱和的 6-元碳环并环。它们例如下式 III d 化合物, 具有含有吡啶的二环环系:



式 III d  $\text{R}^2/\text{R}^2$  稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种: -卤素、

$-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$  烷基、 $-\text{C}_{1-4}$  卤代烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$  烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  和  $-\text{CO}(\text{C}_{1-4}$  烷基)，其中  $(\text{C}_{1-4}$  烷基) 是直链、支链或环状烷基。优选地， $(\text{C}_{1-4}$  烷基) 是甲基。

当式 III d 的吡唑环系是单环时，优选的  $\text{R}^2$  基团包括氢或取代或未取代的基团，选自芳基、杂芳基或  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团。这类优选的  $\text{R}^2$  基团的实例包括 H、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、环戊基、羟基丙基、甲氧基丙基和苄氧基丙基。优选的  $\text{R}^2$  基团是氢。

当式 III d 的环 D 是单环时，优选的环 D 基团包括苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

当式 III d 的环 D 是二环时，优选的二环 D 基团包括萘基、四氢萘基、二氢茚基、苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡唑基、苯并噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和异喹啉基。

式 III d 的环 D 上优选的  $\text{T-R}^5$  或  $\text{V-Z-R}^5$  取代基包括-卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  和  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ，其中 R 选自氢、 $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。更优选的  $\text{R}^5$  取代基包括  $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHMe}$ 、 $-\text{CONHEt}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHAc}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{正丙基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{异丙基})$ 、 $-\text{NHCOEt}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{t-Bu})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCO}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{异丁基})$ 、 $-\text{NHCOCH}_2(\text{吗啉-4-基})$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2(\text{吗啉-4-基})$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{吗啉-4-基})$ 、 $-\text{NHCO}_2(\text{叔丁基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$  脂族基团) (例如  $-\text{NHMe}$ )、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$  脂族基团) $_2$  (例如  $-\text{NMe}_2$ )、 $\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$  脂族基团) (例如  $-\text{OMe}$ )、 $\text{C}_{1-4}$  脂族基团 (例如甲基、乙基、环丙基、

异丙基或叔丁基) 和  $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$  脂族基团)。

式 IIIId 优选的  $\text{Q}'$  基团包括  $-\text{C}(\text{R}^{6'})_2-$  或 1,2-环丙烷二基, 其中每个  $\text{R}^{6'}$  独立地选自氢或甲基。更优选的  $\text{Q}'$  基团是  $-\text{CH}_2-$ 。

优选的式 IIIId 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $\text{R}^x$  是氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基或  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团;

(b)  $\text{R}^y$  是  $\text{T}-\text{R}^3$  或  $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ , 其中  $\text{T}$  是化合价键或亚甲基,  $\text{R}^3$  是  $-\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$  或  $-\text{OR}$ ;

(c)  $\text{R}^1$  是  $\text{T}$ -(环 D), 其中  $\text{T}$  是化合价键或亚甲基单元, 其中所述亚甲基单元可选择性地被  $-\text{O}$ 、 $-\text{NH}$  或  $-\text{S}$  代替;

(d) 环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环;

(e)  $\text{R}^2$  是  $-\text{R}$  或  $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ ,  $\text{R}^{2'}$  是氢; 或者  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^{2'}$  一起构成可选择性被取代的苯并环。

更优选的式 IIIId 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $\text{R}^y$  是  $\text{T}-\text{R}^3$  或  $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$ , 其中  $\text{T}$  是化合价键或亚甲基,  $\text{R}^3$  选自  $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$  或  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , 其中  $\text{R}$  选自氢、 $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基;

(b)  $\text{R}^1$  是  $\text{T}$ -(环 D), 其中  $\text{T}$  是化合价键;

(c) 环 D 是 5-6 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环;

(d)  $\text{R}^2$  是  $-\text{R}$ ,  $\text{R}^{2'}$  是氢, 其中  $\text{R}$  选自氢、 $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基;

(e)  $\text{L}$  是  $-\text{O}$ 、 $-\text{S}$  或  $-\text{N}(\text{R}^4)-$ ;

(f)  $\text{Q}'$  是  $-\text{C}(\text{R}^{6'})_2-$  或 1,2-环丙烷二基, 其中每个  $\text{R}^{6'}$  独立地选自氢或甲基。

进而更优选的式 IIIId 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $\text{R}^x$  是氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、甲氨基或乙酰氨基;

(b)  $R^y$  选自 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷基、烷基-或二烷基-氨基、烷基-或二烷基-氨基烷基氧基、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基或甲氧基甲基;

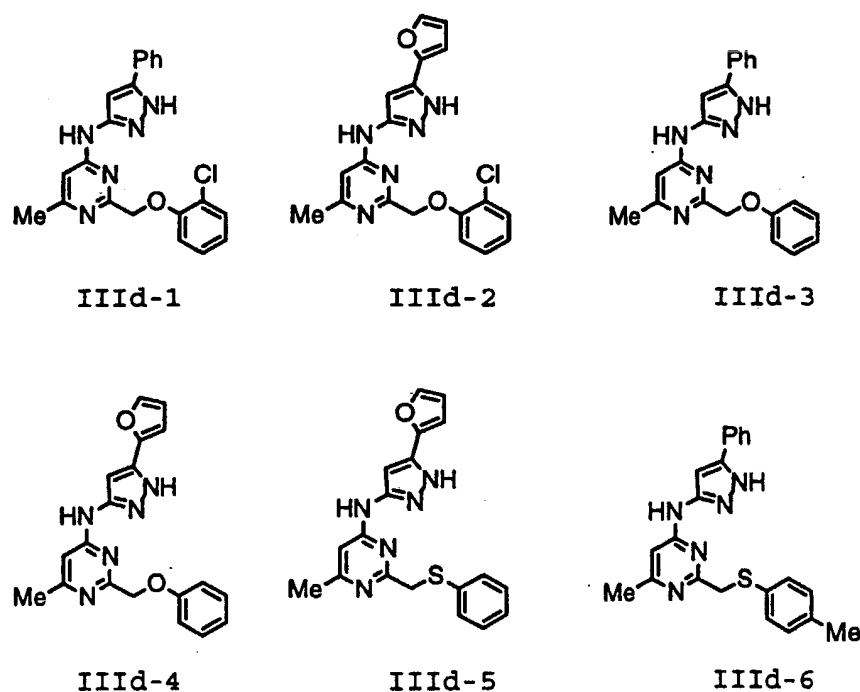
(c)  $R^1$  是 T-(环 D), 其中 T 是化合价键, 环 D 是 5-6 元芳基或杂芳基环, 其中环 D 可选择性地被一至两个基团取代, 取代基选自-卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、-OR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-CONH(R<sup>4</sup>)、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

(d)  $R^2$  是氢或取代或未取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团, L 是 -O-、-S-或 -NH-;

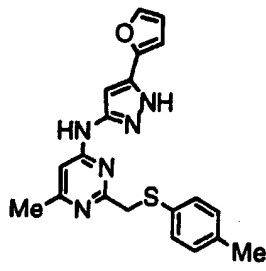
(e) Q' 是 -CH<sub>2</sub>-.

代表性式 IIIId 化合物如下表 8 所示.

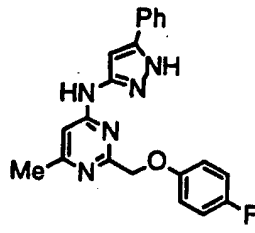
表 8



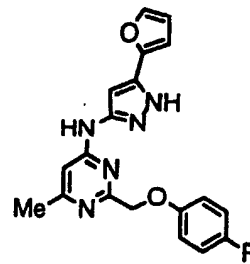




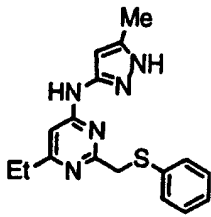
IIIId-7



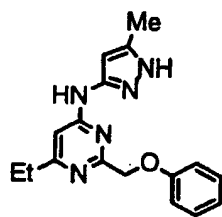
IIIId-8



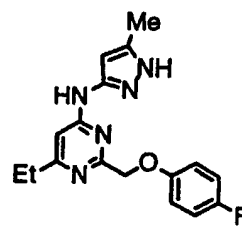
IIIId-9



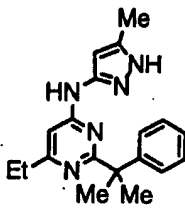
IIIId-10



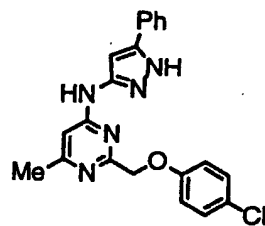
IIIId-11



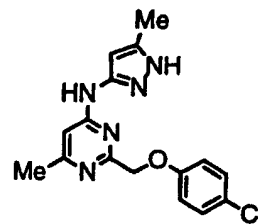
IIIId-12



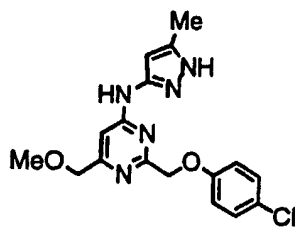
IIIId-13



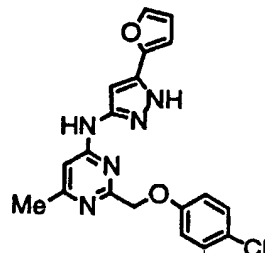
IIIId-14



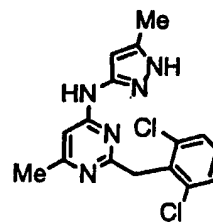
IIIId-15



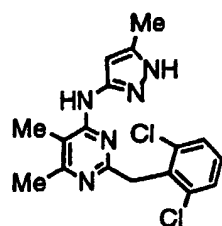
IIIId-16



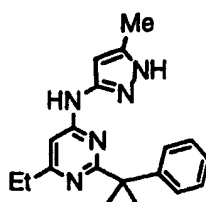
IIIId-17



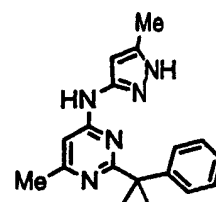
IIIId-18



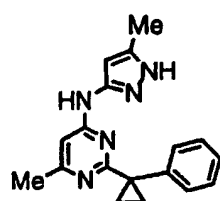
IIIId-19



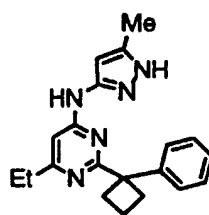
IIIId-20



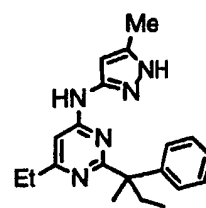
IIIId-21



IIIId-22



IIIId-23



IIIId-24

在另一种实施方式中，本发明提供组合物，包含式 IIIId 化合物和药学上可接受的载体。

本发明的另一方面涉及利用 Aurora-2 抑制剂治疗或预防 Aurora-2 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIIId 化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Aurora-2 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IIIId 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 GSK-3 抑制剂治疗或预防 GSK-3 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IIIId 化合物或其药物组合物。

本发明的一个方面涉及对需要的患者增强糖原合成和/或降低葡萄糖血液水平的方法，该方法包含对患者给以治疗有效量的式 IIIId 化合物或其药物组合物。这种方法尤其可用于糖尿病患者。另一种方法涉及抑制过度磷酸化 $\tau$ 蛋白的产生，这可用于终止或延缓阿尔茨海默氏

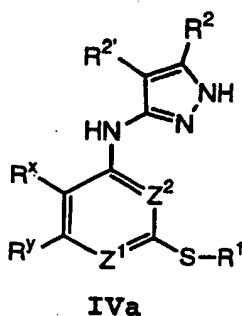
病的进展。另一种方法涉及抑制 $\beta$ -连环蛋白的磷酸化，这可用于治疗精神分裂症。

本发明的另一方面涉及抑制患者 GSK-3 活性的方法，该方法包含对患者给以式 III d 化合物或包含所述化合物的组合物。

另一种方法涉及抑制生物样本中的 Aurora-2 或 GSK-3 活性，该方法包含使生物样本与抑制 Aurora-2 或 GSK-3 有效量的式 III d Aurora-2 或 GSK-3 抑制剂或其药物组合物接触。

每种针对 Aurora-2 或 GSK-3 的抑制或由此减轻的疾病治疗的上述方法优选地是利用如上所述优选的式 III d 化合物进行的。

本发明的另一种实施方式涉及式 IV a 化合物：



或其药学上可接受的衍生物或前体药物，其中：

$Z^1$  是氮或 C-R<sup>8</sup>， $Z^2$  是氮或 CH，其中  $Z^1$  或  $Z^2$  之一是氮；

$R^x$  和  $R^y$  独立地选自 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup>，或者  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氧、硫或氮的环杂原子的 5-7 元环，其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup> 取代，由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被 R<sup>4</sup> 取代；

R<sup>1</sup> 是 T-(环 D)；

环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环，选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基，所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子，其中环 D 每个可取代的环碳独立地被氧化、T-R<sup>5</sup> 或 V-Z-R<sup>5</sup> 取代，环 D 每个可取代的环氮独立地被 -R<sup>4</sup> 取代；

T 是化合价键或 C<sub>1-4</sub> 亚烷基链；

Z 是 C<sub>1-4</sub> 亚烷基链;

L 是 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)CO-、-N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-或-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 独立地选自 -R、-T-W-R<sup>6</sup>，或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5-8 元环，其中由 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧代、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>7</sup> 或 -V-R<sup>6</sup> 取代，由 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被 R<sup>4</sup> 取代;

R<sup>3</sup> 选自 -R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-COCH<sub>2</sub>COR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>7</sup>)COR、-N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

每个 R 独立地选自氢或可选择性被取代的基团，选自 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、C<sub>6-10</sub> 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原子的杂环基环;

每个 R<sup>4</sup> 独立地选自 -R<sup>7</sup>、-COR<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 或 -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

每个 R<sup>5</sup> 独立地选自 -R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

V 是 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)-、

-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)CO-、-N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-、  
 -N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、  
 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、  
 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、  
 -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、  
 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-或-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

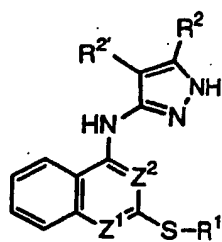
W 是 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、  
 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)OC(O)-、  
 -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、  
 -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、  
 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-或-CON(R<sup>6</sup>)-;

每个 R<sup>6</sup> 独立地选自氢或可选择性被取代的 C<sub>1-4</sub> 脂族基团, 或者同一氮原子上的两个 R<sup>6</sup> 可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

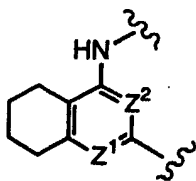
每个 R<sup>7</sup> 独立地选自氢或可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团, 或者同一氮上的两个 R<sup>7</sup> 与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环;

R<sup>8</sup> 选自 -R、卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-NO<sub>2</sub>、-CN、  
 -S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、  
 -N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、  
 -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、  
 -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>。

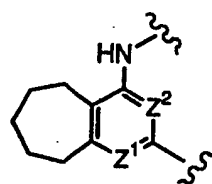
优选的由式 IVa 的 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 构成的环包括具有 0-2 个杂原子的 5-、6-或 7-元不饱和或部分不饱和的环, 其中所述 R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup> 环可选择性地被取代。这得到含有吡啶环的二环环系。优选的式 IVa 吡啶环系的实例如下所示。



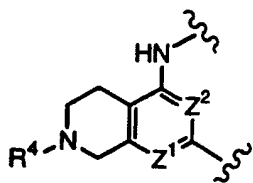
IVa-A



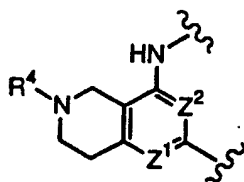
IVa-B



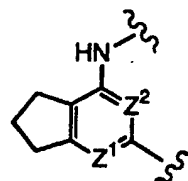
IVa-C



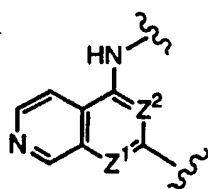
IVa-D



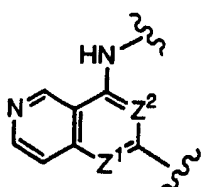
IVa-E



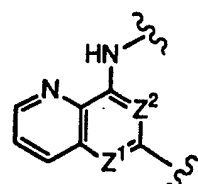
IVa-F



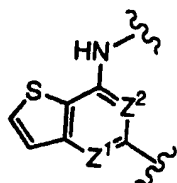
IVa-J



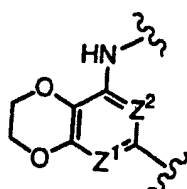
IVa-K



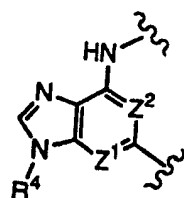
IVa-L



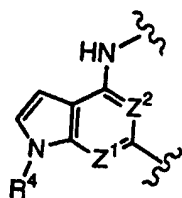
IVa-P



IVa-R



IVa-V



IVa-W

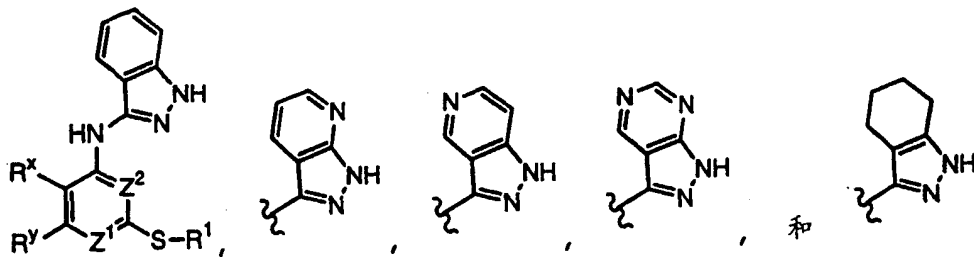
更优选的式 IVa 吡啶环系包括 IVa-A、IVa-B、IVa-D、IVa-E、IVa-J、IVa-P 和 IVa-V，最优选 IVa-A、IVa-B、IVa-D、IVa-E 和 IVa-J。进而更优选的式 IVa 吡啶环系是其中  $Z^1$  是氮、 $Z^2$  是 CH 的上述那些。

式 IVa 优选的  $R^x$  基团包括氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基、或  $C_{1-4}$  脂族基团，例如甲基、乙基、环丙基或异丙基。

式 IVa 优选的  $R^y$  基团包括 T- $R^3$  或 L-Z- $R^3$ ，其中 T 是化合价键或亚甲基，L 是 -O-、-S-或 -N( $R^4$ )-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>O-、-CO-， $R^3$  是 -R、-N( $R^4$ )<sub>2</sub> 或 -OR。优选的  $R^y$  基团的实例包括 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基（例如甲氧基乙氨基）、烷氧基烷基（例如甲氧基甲基或甲氧基乙基）、烷基-或二烷基-氨基（例如乙氨基或二甲氨基）、烷基-或二烷基-氨基烷氧基（例如二甲氨基丙氧基）、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基（例如苯基或卤代苯基）。

由式 IVa 的  $R^x$  和  $R^y$  基团一起构成的环可以是取代的或未取代的。适合的取代基包括 -R、卤素、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N( $R^4$ )<sub>2</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R、-OR、-N( $R^4$ )-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N( $R^4$ )<sub>2</sub>-、-N( $R^4$ )-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-CON( $R^4$ )<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N( $R^4$ )COR、-N( $R^4$ )CO<sub>2</sub>（可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团）、-N( $R^4$ )N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-C=NN( $R^4$ )<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N( $R^4$ )CON( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N( $R^4$ )<sub>2</sub>，其中 R 和  $R^4$  是如上所定义的。优选的  $R^x/R^y$  环取代基包括 -卤素、-R、-OR、-COR、-CO<sub>2</sub>R、-CON( $R^4$ )<sub>2</sub>、-CN、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N( $R^4$ )<sub>2</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R、-NO<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )COR、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>，其中 R 是氢或可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团。

式 IVa 的  $R^2$  和  $R^2$  基团可以一起构成稠合的环，从而得到含有吡唑环的二环环系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、嘧啶并、和部分不饱和的 6-元碳环并环。它们例如下式 IVa 化合物，具有含有吡唑的二环环系：



式 IVa  $R^2/R^2$  稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种：-卤素、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  卤代烷基、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$  烷基)、 $-CO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$  烷基)、 $-C(O)NH_2$  和  $-CO(C_{1-4}$  烷基)，其中 ( $C_{1-4}$  烷基) 是直链、支链或环状烷基。优选地，( $C_{1-4}$  烷基) 是甲基或乙基。

当式 IVa 的吡唑环系是单环时，优选的  $R^2$  基团包括氢或取代或未取代的基团，选自芳基、杂芳基或  $C_{1-6}$  脂族基团。这类优选的  $R^2$  基团的实例包括 H、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、环戊基、羟基丙基、甲氧基丙基和苄氧基丙基。优选的  $R^2$  基团是氢。

当式 IVa 的环 D 是单环时，优选的环 D 基团包括苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

当式 IVa 的环 D 是二环时，优选的二环 D 基团包括萘基、四氢萘基、二氢茛基、苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和异喹啉基。

式 IVa 的环 D 上优选的  $T-R^5$  或  $V-Z-R^5$  取代基包括-卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$  和  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  和



-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 其中 R 选自氢、C<sub>1-6</sub> 脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。更优选的 R<sup>5</sup> 取代基包括 -Cl、-Br、-F、-CN、-CF<sub>3</sub>、-COOH、-CONHMe、-CONHEt、-NH<sub>2</sub>、-NHAc、-NHSO<sub>2</sub>Me、-NHSO<sub>2</sub>Et、-NHSO<sub>2</sub>(正丙基)、-NHSO<sub>2</sub>(异丙基)、-NHCOEt、-NHCOCH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>N(CO<sub>2</sub>t-Bu)CH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCO(环丙基)、-NHCO(异丁基)、-NHCOCH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCO<sub>2</sub>(叔丁基)、-NH(C<sub>1-4</sub> 脂族基团) (例如 -NHMe)、-N(C<sub>1-4</sub> 脂族基团)<sub>2</sub> (例如 -NMe<sub>2</sub>)、OH、-O(C<sub>1-4</sub> 脂族基团) (例如 -OMe)、C<sub>1-4</sub> 脂族基团 (例如甲基、乙基、环丙基、异丙基或叔丁基) 和 -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 脂族基团)。

式 IVa 优选的 R<sup>8</sup> 基团当存在时包括 R、OR 和 N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>。优选的 R<sup>8</sup> 的实例包括甲基、乙基、NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、(哌啶-1-基)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O 和 NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O。

优选的式 IVa 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a) R<sup>x</sup> 是氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基或 C<sub>1-4</sub> 脂族基团, R<sup>y</sup> 是 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup>, 其中 T 是化合价键或亚甲基, R<sup>3</sup> 是 -R、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或 -OR; 或者 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、5-6 元环, 具有 0-2 个选自氧、硫或氮的环杂原子, 其中由 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup> 取代, 由 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被 R<sup>4</sup> 取代;

(b) R<sup>1</sup> 是 T-(环 D), 其中 T 是化合价键或亚甲基单元;

(c) 环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环;

(d) R<sup>2</sup> 是 -R 或 -T-W-R<sup>6</sup>, R<sup>2'</sup> 是氢; 或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 一起构成可选择性被取代的苯并环。

更优选的式 IVa 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组

的特征:

(a)  $R^y$  是  $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$ , 其中  $T$  是化合价键或亚甲基,  $R^3$  选自  $-R$ 、 $-N(R^4)_2$  或  $-OR$ , 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基; 或者  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成苯并、吡啶并、戊环并、己环并、庚环并、噻吩并、哌啶并或咪唑并环, 其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代, 由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代;

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D), 其中  $T$  是化合价键, 环 D 是 5-6 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环;

(c)  $R^2$  是  $-R$ ,  $R^2$  是氢, 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环;

(d)  $R^3$  选自  $-R$ 、-卤素、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ , 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基,  $L$  是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-N(R^4)-$ .

进而更优选的式 IVa 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^x$  是氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、甲氧基或乙酰氨基,  $R^y$  选自 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷基、烷基-或二烷基-氨基、烷基-或二烷基-氨基烷基氧基、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基或甲氧基甲基; 或者  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成苯并、吡啶并、哌啶并或己环并环, 其中所述环可选择性地被 -卤素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2-$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)SO_2R$  或  $-SO_2N(R^4)_2$  取代, 其中  $R$  是氢或可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团;

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D), 其中  $T$  是化合价键, 环 D 是 5-6 元芳基或杂芳基环, 可选择性地被一或两个基团取代, 取代基选自 -卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、

-CONH(R<sup>4</sup>)、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R、  
-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或  
-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

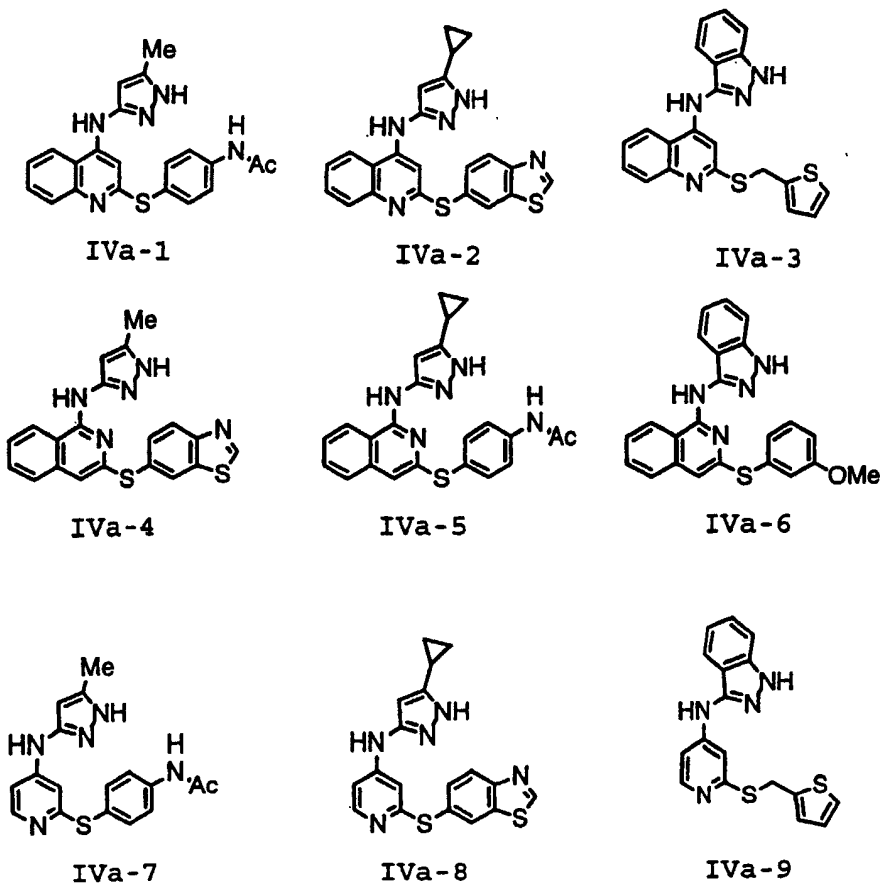
(c) R<sup>2</sup> 是氢或取代或未取代的基团, 选自芳基、杂芳基或 C<sub>1-6</sub> 脂族基团, R<sup>2'</sup> 是氢;

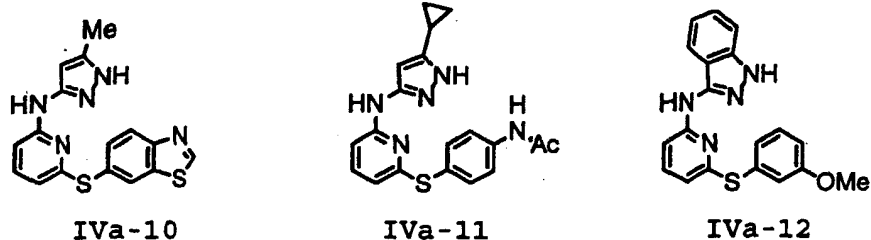
(d) R<sup>3</sup> 选自 -R、-OR 或 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 其中 R 选自氢、C<sub>1-6</sub> 脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基, L 是 -O-、-S- 或 -NH-;

(e) 环 D 被至多三个取代基取代, 取代基选自 -卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、-OR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-CONH(R<sup>4</sup>)、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 其中 R 选自氢、C<sub>1-6</sub> 脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。

代表性式 IVa 化合物如下表 9 所示。

表 9





在另一种实施方式中，本发明提供组合物，包含式 IVa 化合物和药学上可接受的载体。

本发明的另一方面涉及利用 Aurora-2 抑制剂治疗或预防 Aurora-2 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IVa 化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Aurora-2 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IVa 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 GSK-3 抑制剂治疗或预防 GSK-3 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IVa 化合物或其药物组合物。

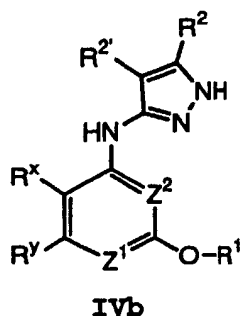
本发明的一个方面涉及对需要的患者增强糖原合成和/或降低葡萄糖血液水平的方法，该方法包含对患者给以治疗有效量的式 IVa 化合物或其药物组合物。这种方法尤其可用于糖尿病患者。另一种方法涉及抑制过度磷酸化 $\tau$ 蛋白的产生，这可用于终止或延缓阿尔茨海默氏病的进展。另一种方法涉及抑制 $\beta$ -连环蛋白的磷酸化，这可用于治疗精神分裂症。

本发明的另一方面涉及抑制患者 GSK-3 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IVa 化合物或包含所述化合物的组合物。

另一种方法涉及抑制生物样本中的 Aurora-2 或 GSK-3 活性，该方法包含使生物样本与抑制 Aurora-2 或 GSK-3 有效量的式 IVa Aurora-2 或 GSK-3 抑制剂或其药物组合物接触。

每种针对 Aurora-2 或 GSK-3 的抑制或由此减轻的疾病治疗的上述方法优选地是利用如上所述优选的式 IVa 化合物进行的。

本发明的另一种实施方式涉及式 IVb 化合物：



或其药学上可接受的衍生物或前体药物，其中：

$Z^1$  是氮或 C-R<sup>8</sup>， $Z^2$  是氮或 CH，其中  $Z^1$  或  $Z^2$  之一是氮；

$R^x$  和  $R^y$  独立地选自 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup>，或者  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氧、硫或氮的环杂原子的 5-7 元环，其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧代、T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup> 取代，由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被 R<sup>4</sup> 取代；

R<sup>1</sup> 是 T-(环 D)；

环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环，选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基，所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子，其中环 D 每个可取代的环碳独立地被氧代、T-R<sup>5</sup> 或 V-Z-R<sup>5</sup> 取代，环 D 每个可取代的环氮独立地被 -R<sup>4</sup> 取代；

T 是化合价键或 C<sub>1-4</sub> 亚烷基链；

Z 是 C<sub>1-4</sub> 亚烷基链；

L 是 -O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)CO-、-N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、

$-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

$\text{R}^2$  和  $\text{R}^{2'}$  独立地选自  $-\text{R}$ 、 $-\text{T}-\text{W}-\text{R}^6$ ，或者  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^{2'}$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5-8 元环，其中由  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^{2'}$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}^7$  或  $-\text{V}-\text{R}^6$  取代，由  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^{2'}$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $\text{R}^4$  取代；

$\text{R}^3$  选自  $-\text{R}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}_2(\text{C}_{1-6} \text{脂族基团})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ ；

每个  $\text{R}$  独立地选自氢或可选择性被取代的基团，选自  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、 $\text{C}_{6-10}$  芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原子的杂环基环；

每个  $\text{R}^4$  独立地选自  $-\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{CO}_2$ (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$  或  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ ；

每个  $\text{R}^5$  独立地选自  $-\text{R}$ 、 $-\text{卤素}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ；

$\text{V}$  是  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ；

$\text{W}$  是  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、

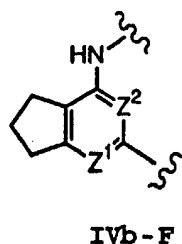
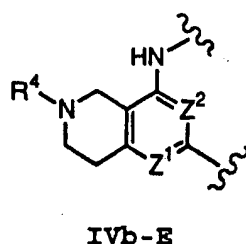
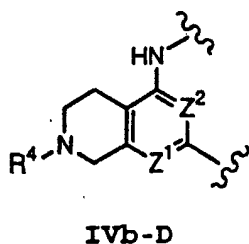
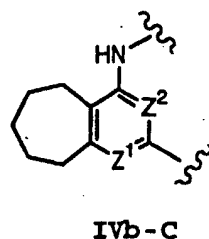
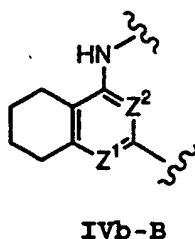
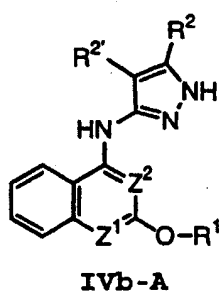
-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、 -CO-、 -CO<sub>2</sub>-、 -C(R<sup>6</sup>)OC(O)-、  
 -C(R<sup>6</sup>)OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、  
 -C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、 -C(R<sup>6</sup>)=N-O-、 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、  
 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、 -C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-或-CON(R<sup>6</sup>)-;

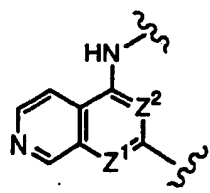
每个 R<sup>6</sup> 独立地选自氢或可选择性被取代的 C<sub>1-4</sub> 脂族基团, 或者同一氮原子上的两个 R<sup>6</sup> 可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

每个 R<sup>7</sup> 独立地选自氢或可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团, 或者同一氮上的两个 R<sup>7</sup> 与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环;

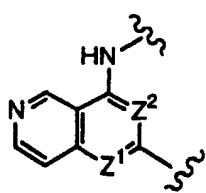
R<sup>8</sup> 选自 -R、 卤素、 -OR、 -C(=O)R、 -CO<sub>2</sub>R、 -COCOR、 -NO<sub>2</sub>、 -CN、  
 -S(O)R、 -SO<sub>2</sub>R、 -SR、 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、 -CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、 -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、 -OC(=O)R、  
 -N(R<sup>4</sup>)COR、 -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、  
 -N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、 -C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、 -C=N-OR、 -N(R<sup>4</sup>)CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、  
 -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、 -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>。

优选的由式 IVb 的 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 构成的环包括具有 0-2 个杂原子的 5-、 6-或 7-元不饱和或部分不饱和的环, 其中所述 R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup> 环可选择性地被取代。这得到含有嘧啶环的二环环系。优选的式 IVb 嘧啶环系的实例如下所示。

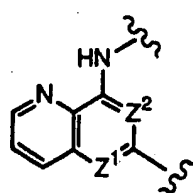




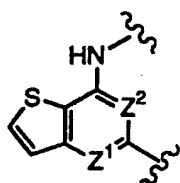
IVb-J



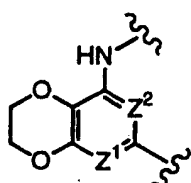
IVb-K



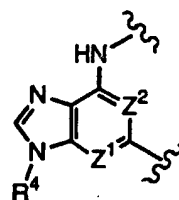
IVb-L



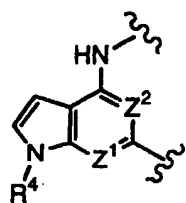
IVb-P



IVb-R



IVb-V



IVb-W



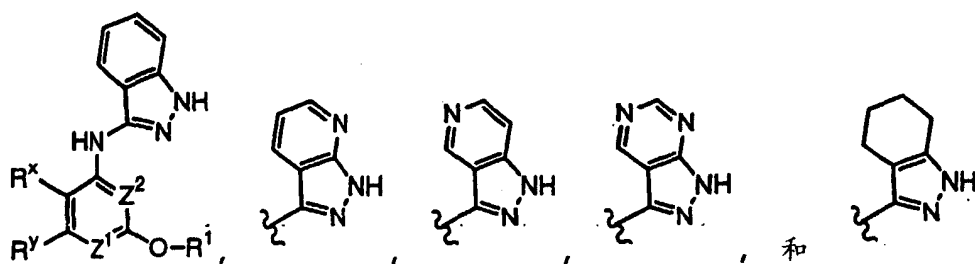
更优选的式 IVb 吡啶环系包括 IVb-A、IVb-B、IVb-D、IVb-E、IVb-J、IVb-P 和 IVb-V, 最优选 IVb-A、IVb-B、IVb-D、IVb-E 和 IVb-J。进而更优选的式 IVb 吡啶环系是其中  $Z^1$  是氮、 $Z^2$  是 CH 的上述那些。

式 IVb 优选的  $R^x$  基团包括氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基、或  $C_{1-4}$  脂族基团, 例如甲基、乙基、环丙基或异丙基。

式 IVb 优选的  $R^y$  基团包括 T- $R^3$  或 L-Z- $R^3$ , 其中 T 是化合价键或亚甲基, L 是 -O-、-S-或 -N( $R^4$ )-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>O-、-CO-,  $R^3$  是 -R、-N( $R^4$ )<sub>2</sub> 或 -OR。优选的  $R^y$  基团的实例包括 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基 (例如甲氧基乙氨基)、烷氧基烷基 (例如甲氧基甲基或甲氧基乙基)、烷基-或二烷基-氨基 (例如乙氨基或二甲氨基)、烷基-或二烷基-氨基烷氧基 (例如二甲氨基丙氧基)、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基 (例如苯基或卤代苯基)。

由式 IVb 的  $R^x$  和  $R^y$  基团一起构成的环可以是取代的或未取代的。适合的取代基包括 -R、卤素、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N( $R^4$ )<sub>2</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R、-OR、-N( $R^4$ )-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N( $R^4$ )<sub>2</sub>-、-N( $R^4$ )-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-CON( $R^4$ )<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N( $R^4$ )COR、-N( $R^4$ )CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团)、-N( $R^4$ )N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-C=NN( $R^4$ )<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N( $R^4$ )CON( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N( $R^4$ )<sub>2</sub>, 其中 R 和  $R^4$  是如上所定义的。优选的  $R^x/R^y$  环取代基包括 -卤素、-R、-OR、-COR、-CO<sub>2</sub>R、-CON( $R^4$ )<sub>2</sub>、-CN、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N( $R^4$ )<sub>2</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R、-NO<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )COR、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, 其中 R 是氢或可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团。

式 IVb 的  $R^2$  和  $R^{2'}$  基团可以一起构成稠合的环, 从而得到含有吡啶环的二环环系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、嘧啶并、和部分不饱和的 6-元碳环并环。它们例如下式 IVb 化合物, 具有含有吡啶的二环环系:



式 IVb  $R^2/R^{2'}$  稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种: -卤素、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  卤代烷基、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$  烷基)、 $-CO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$  烷基)、 $-C(O)NH_2$  和  $-CO(C_{1-4}$  烷基), 其中 ( $C_{1-4}$  烷基) 是直链、支链或环状烷基。优选地, ( $C_{1-4}$  烷基) 是甲基或乙基。

当式 IVb 的吡唑环系是单环时, 优选的  $R^2$  基团包括氢或取代或未取代的基团, 选自芳基、杂芳基或  $C_{1-6}$  脂族基团。这类优选的  $R^2$  基团的实例包括 H、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、环戊基、羟基丙基、甲氧基丙基和苄氧基丙基。优选的  $R^{2'}$  基团是氢。

当式 IVb 的环 D 是单环时, 优选的环 D 基团包括苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

当式 IVb 的环 D 是二环时, 优选的二环 D 基团包括萘基、四氢萘基、二氢茛基、苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡唑基、苯并噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和异喹啉基。

式 IVb 的环 D 上优选的  $T-R^5$  或  $V-Z-R^5$  取代基包括-卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  和  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。更优选的  $R^5$  取代基包括  $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2Me$ 、 $-NHSO_2Et$ 、 $-NHSO_2$ (正丙基)、 $-NHSO_2$ (异丙基)、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCOCH_2NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CO_2t-Bu)CH_3$ 、

-NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
 -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCO(环丙基)、-NHCO(异丁基)、  
 -NHCOCH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、  
 -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCO<sub>2</sub>(叔丁基)、-NH(C<sub>1-4</sub>脂族基  
 团)(例如-NHMe)、-N(C<sub>1-4</sub>脂族基团)<sub>2</sub>(例如-NMe<sub>2</sub>)、OH、-O(C<sub>1-4</sub>  
 脂族基团)(例如-OMe)、C<sub>1-4</sub>脂族基团(例如甲基、乙基、环丙基、  
 异丙基或叔丁基)和-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>脂族基团)。

式 IVb 优选的 R<sup>8</sup> 基团当存在时包括 R、OR 和 N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>。优选的  
 R<sup>8</sup> 的实例包括甲基、乙基、NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH、  
 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、(哌啶-1-基)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O 和 NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O。

优选的式 IVb 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的  
 特征:

(a) R<sup>x</sup> 是氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基或 C<sub>1-4</sub> 脂族基团, R<sup>y</sup>  
 是 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup>, 其中 T 是化合价键或亚甲基, R<sup>3</sup> 是-R、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或  
 -OR; 或者 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部  
 分不饱和的、5-6 元环, 具有 0-2 个选自氧、硫或氮的环杂原子,  
 其中由 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、  
 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup> 取代, 由 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 构成的所述环上每个可取代的环氮独  
 立地被 R<sup>4</sup> 取代;

(b) R<sup>1</sup> 是 T-(环 D), 其中 T 是化合价键或亚甲基单元;

(c) 环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环;

(d) R<sup>2</sup> 是-R 或-T-W-R<sup>6</sup>, R<sup>2'</sup> 是氢; 或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 一起构成可选择  
 性被取代的苯并环。

更优选的式 IVb 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组  
 的特征:

(a) R<sup>y</sup> 是 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup>, 其中 T 是化合价键或亚甲基, R<sup>3</sup> 选自-R、  
 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或-OR, 其中 R 选自氢、C<sub>1-6</sub> 脂族基团、5-6 元杂环基、苯基  
 或 5-6 元杂芳基; 或者 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 与它们之间的原子一起构成苯并、吡  
 啶并、戊环并、己环并、庚环并、噻吩并、哌啶并或咪唑并环, 其中

由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代, 由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代;

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D), 其中  $T$  是化合价键, 环 D 是 5-6 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环;

(c)  $R^2$  是  $-R$ ,  $R^{2'}$  是氢, 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环;

(d)  $R^3$  选自  $-R$ 、-卤素、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ , 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基,  $L$  是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-N(R^4)-$ 。

进而更优选的式 IVb 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^x$  是氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、甲氨基或乙酰氨基,  $R^y$  选自 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷基、烷基-或二烷基-氨基、烷基-或二烷基-氨基烷氧基、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基或甲氧基甲基; 或者  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成苯并、吡啶并、哌啶并或己环并环, 其中所述环可选择性地被 -卤素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2-$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)SO_2R$  或  $-SO_2N(R^4)_2$  取代, 其中  $R$  是氢或可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团;

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D), 其中  $T$  是化合价键, 环 D 是 5-6 元芳基或杂芳基环, 可选择性地被一或两个基团取代, 取代基选自 -卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  或  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ ;

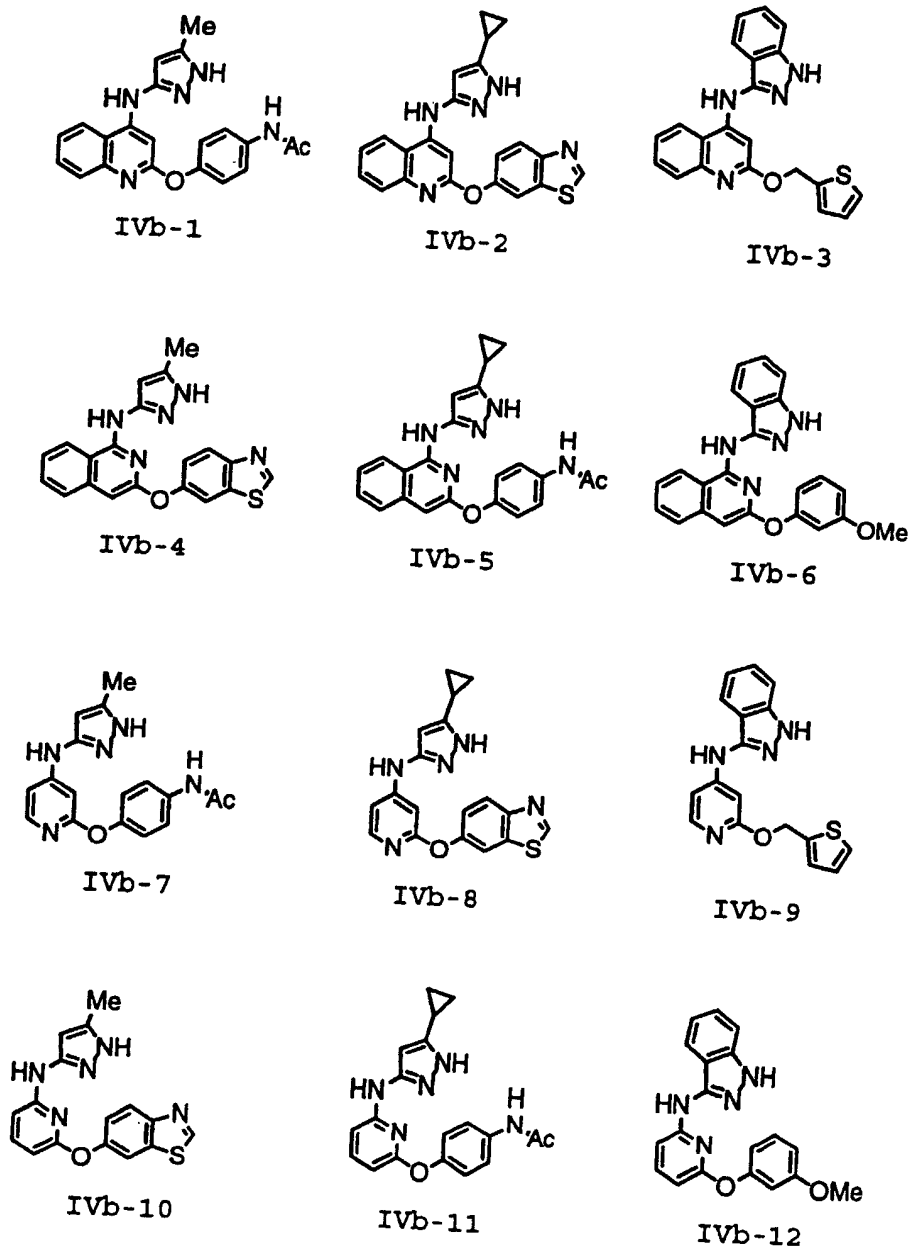
(c)  $R^2$  是氢或取代或未取代的基团, 选自芳基、杂芳基或  $C_{1-6}$  脂族基团,  $R^{2'}$  是氢;

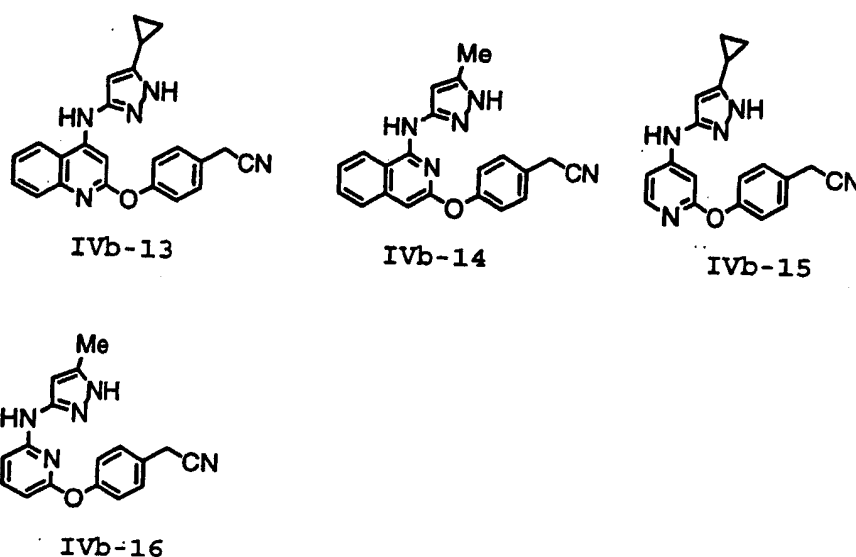
(d)  $R^3$  选自  $-R$ 、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ , 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基,  $L$  是  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-NH-$ ;

(e) 环 D 被至多三个取代基取代, 取代基选自-卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  或  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。

代表性式 IVb 化合物如下表 10 所示。

表 10





在另一种实施方式中，本发明提供组合物，包含式 IVb 化合物和药学上可接受的载体。

本发明的另一方面涉及利用 Aurora-2 抑制剂治疗或预防 Aurora-2 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IVb 化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Aurora-2 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IVb 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 GSK-3 抑制剂治疗或预防 GSK-3 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IVb 化合物或其药物组合物。

本发明的一个方面涉及对需要的患者增强糖原合成和/或降低葡萄糖血液水平的方法，该方法包含对患者给以治疗有效量的式 IVb 化合物或其药物组合物。这种方法尤其可用于糖尿病患者。另一种方法涉及抑制过度磷酸化 $\tau$ 蛋白的产生，这可用于终止或延缓阿尔茨海默氏

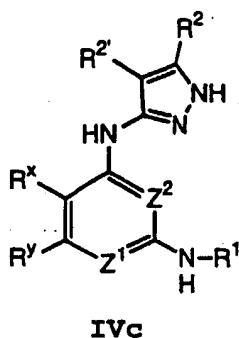
病的进展。另一种方法涉及抑制 $\beta$ -连环蛋白的磷酸化，这可用于治疗精神分裂症。

本发明的另一方面涉及抑制患者 GSK-3 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IVb 化合物或包含所述化合物的组合物。

另一种方法涉及抑制生物样本中的 Aurora-2 或 GSK-3 活性，该方法包含使生物样本与抑制 Aurora-2 或 GSK-3 有效量的式 IVb Aurora-2 或 GSK-3 抑制剂或其药物组合物接触。

每种针对 Aurora-2 或 GSK-3 的抑制或由此减轻的疾病治疗的上述方法优选地是利用如上所述优选的式 IVb 化合物进行的。

本发明的另一种实施方式涉及式 IVc 化合物：



或其药学上可接受的衍生物或前体药物，其中：

$Z^1$  是氮或 C-R<sup>8</sup>， $Z^2$  是氮或 CH，其中  $Z^1$  或  $Z^2$  之一是氮；

$R^x$  和  $R^y$  独立地选自 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup>，或者  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氧、硫或氮的环杂原子的 5-7 元环，其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧代、T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup> 取代，由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被 R<sup>4</sup> 取代；

$R^1$  是 T-(环 D)；

环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环，选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基，所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子，其中环 D 每个可取代的环碳独立地被氧代、T-R<sup>5</sup> 或 V-Z-R<sup>5</sup>

取代, 环 D 每个可取代的环氮独立地被  $-R^4$  取代;

T 是化合价键或  $C_{1-4}$  亚烷基链;

Z 是  $C_{1-4}$  亚烷基链;

L 是  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^6)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-N(R^6)CO-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)CON(R^6)-$ 、 $-N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2O-$ 、 $-C(R^6)_2S-$ 、 $-C(R^6)_2SO-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2-$ 、 $-C(R^6)_2SO_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)C(O)O-$ 、 $-C(R^6)=NN(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=N-O-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)_2N(R^6)SO_2N(R^6)-$ 或 $-C(R^6)_2N(R^6)CON(R^6)-$ ;

$R^2$  和  $R^{2'}$  独立地选自  $-R$ 、 $-T-W-R^6$ , 或者  $R^2$  和  $R^{2'}$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5-8 元环, 其中由  $R^2$  和  $R^{2'}$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^7$  或  $-V-R^6$  取代, 由  $R^2$  和  $R^{2'}$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代;

$R^3$  选自  $-R$ 、 $-$ 卤素、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-COCH_2COR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^7)COR$ 、 $-N(R^7)CO_2(C_{1-6}$  脂族基团)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^7)CON(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$  或  $-OC(=O)N(R^7)_2$ ;

每个  $R$  独立地选自氢或可选择性被取代的基团, 选自  $C_{1-6}$  脂族基团、 $C_{6-10}$  芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原子的杂环基环;

每个  $R^4$  独立地选自  $-R^7$ 、 $-COR^7$ 、 $-CO_2$ (可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团)、 $-CON(R^7)_2$  或  $-SO_2R^7$ ;

每个  $R^5$  独立地选自  $-R$ 、 $-$ 卤素、 $-OR$ 、 $-C(=O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-COCOR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SR$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-OC(=O)R$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2$ (可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团)、 $-N(R^4)N(R^4)_2$ 、 $-C=NN(R^4)_2$ 、 $-C=N-OR$ 、 $-N(R^4)CON(R^4)_2$ 、



$-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ;

V 是  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$  或  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

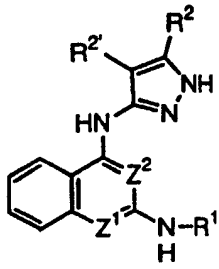
W 是  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$  或  $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

每个  $\text{R}^6$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团, 或者同一氮原子上的两个  $\text{R}^6$  可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

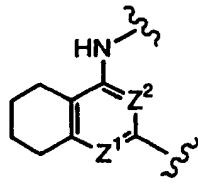
每个  $\text{R}^7$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团, 或者同一氮上的两个  $\text{R}^7$  与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环;

$\text{R}^8$  选自  $-\text{R}$ 、卤素、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$ (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 。

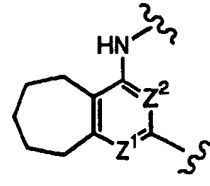
优选的由式 IVc 的  $\text{R}^x$  和  $\text{R}^y$  构成的环包括具有 0-2 个杂原子的 5-、6-或 7-元不饱和或部分不饱和的环, 其中所述  $\text{R}^x/\text{R}^y$  环可选择性地被取代。这得到含有吡啶环的二环体系。优选的式 IVc 吡啶环系的实例如下所示。



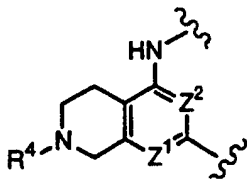
IVc-A



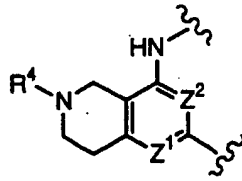
IVc-B



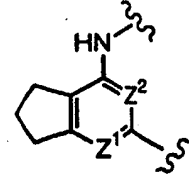
IVc-C



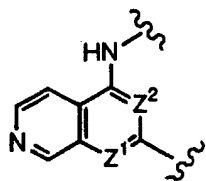
IVc-D



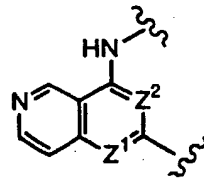
IVc-E



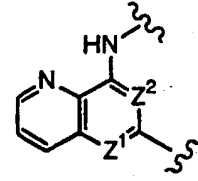
IVc-F



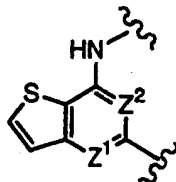
IVc-J



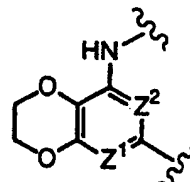
IVc-K



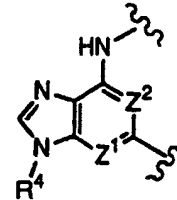
IVc-L



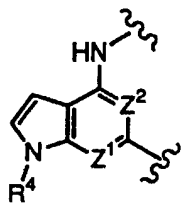
IVc-P



IVc-R



IVc-V



IVc-W

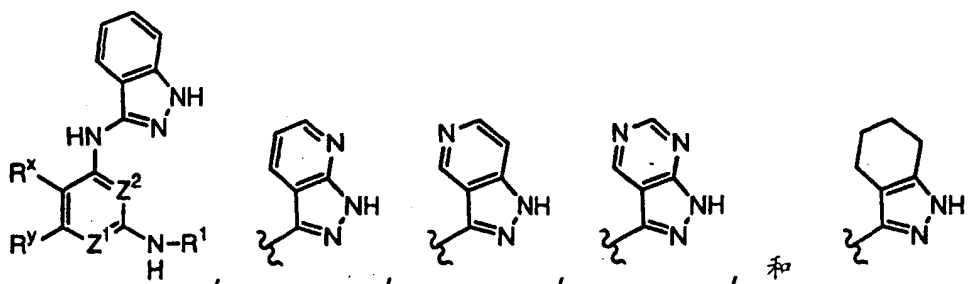
更优选的式 IVc 吡啶环系包括 IVc-A、IVc-B、IVc-D、IVc-E、IVc-J、IVc-P 和 IVc-V，最优选 IVc-A、IVc-B、IVc-D、IVc-E 和 IVc-J。进而更优选的式 IVc 吡啶环系是其中  $Z^1$  是氮、 $Z^2$  是 CH 的上述那些。

式 IVc 优选的  $R^x$  基团包括氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基、或  $C_{1-4}$  脂族基团，例如甲基、乙基、环丙基或异丙基。

式 IVc 优选的  $R^y$  基团包括 T- $R^3$  或 L- $Z-R^3$ ，其中 T 是化合价键或亚甲基，L 是 -O-、-S-或 -N( $R^4$ )-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>O-、-CO-， $R^3$  是 -R、-N( $R^4$ )<sub>2</sub> 或 -OR。优选的  $R^y$  基团的实例包括 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基（例如甲氧基乙氨基）、烷氧基烷基（例如甲氧基甲基或甲氧基乙基）、烷基-或二烷基-氨基（例如乙氨基或二甲氨基）、烷基-或二烷基-氨基烷氧基（例如二甲氨基丙氧基）、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基（例如苯基或卤代苯基）。

由式 IVc 的  $R^x$  和  $R^y$  基团一起构成的环可以是取代的或未取代的。适合的取代基包括 -R、卤素、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N( $R^4$ )<sub>2</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R、-OR、-N( $R^4$ )-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N( $R^4$ )<sub>2</sub>-、-N( $R^4$ )-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-CON( $R^4$ )<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N( $R^4$ )COR、-N( $R^4$ )CO<sub>2</sub>（可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团）、-N( $R^4$ )N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-C=NN( $R^4$ )<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N( $R^4$ )CON( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N( $R^4$ )<sub>2</sub>，其中 R 和  $R^4$  是如上所定义的。优选的  $R^x/R^y$  环取代基包括 -卤素、-R、-OR、-COR、-CO<sub>2</sub>R、-CON( $R^4$ )<sub>2</sub>、-CN、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N( $R^4$ )<sub>2</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R、-NO<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )COR、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>，其中 R 是氢或可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团。

式 IVc 的  $R^2$  和  $R^{2'}$  基团可以一起构成稠合的环，从而得到含有吡唑环的二环环系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、嘧啶并、和部分不饱和的 6-元碳环并环。它们例如下式 IVc 化合物，具有含有吡唑的二环环系：



式 IVc  $R^2/R^{2'}$  稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种：-卤素、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  卤代烷基、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$  烷基)、 $-CO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$  烷基)、 $-C(O)NH_2$  和  $-CO(C_{1-4}$  烷基)，其中 ( $C_{1-4}$  烷基) 是直链、支链或环状烷基。优选地，( $C_{1-4}$  烷基) 是甲基。

当式 IVc 的吡唑环系是单环时，优选的  $R^2$  基团包括氢或取代或未取代的基团，选自芳基、杂芳基或  $C_{1-6}$  脂族基团。这类优选的  $R^2$  基团的实例包括 H、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、环戊基、羟基丙基、甲氧基丙基和苄氧基丙基。优选的  $R^{2'}$  基团是氢。

当式 IVc 的环 D 是单环时，优选的环 D 基团包括苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

当式 IVc 的环 D 是二环时，优选的二环 D 基团包括萘基、四氢萘基、二氢茛基、苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和异喹啉基。

式 IVc 的环 D 上优选的  $T-R^5$  或  $V-Z-R^5$  取代基包括-卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$  和  $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  和

$-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。更优选的  $R^5$  取代基包括  $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2Me$ 、 $-NHSO_2Et$ 、 $-NHSO_2$ (正丙基)、 $-NHSO_2$ (异丙基)、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCOCH_2NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CO_2t-Bu)CH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHCO$ (环丙基)、 $-NHCO$ (异丁基)、 $-NHCOCH_2$ (吗啉-4-基)、 $-NHCOCH_2CH_2$ (吗啉-4-基)、 $-NHCOCH_2CH_2CH_2$ (吗啉-4-基)、 $-NHCO_2$ (叔丁基)、 $-NH(C_{1-4}$  脂族基团) (例如  $-NHMe$ )、 $-N(C_{1-4}$  脂族基团) $_2$  (例如  $-NMe_2$ )、 $OH$ 、 $-O(C_{1-4}$  脂族基团) (例如  $-OMe$ )、 $C_{1-4}$  脂族基团 (例如甲基、乙基、环丙基、异丙基或叔丁基) 和  $-CO_2(C_{1-4}$  脂族基团)。

式 IVc 优选的  $R^8$  基团当存在时包括  $R$ 、 $OR$  和  $N(R^4)_2$ 。优选的  $R^8$  的实例包括甲基、乙基、 $NH_2$ 、 $NH_2CH_2CH_2NH$ 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2NH$ 、 $N(CH_3)_2CH_2CH_2O$ 、(吡啶-1-基) $CH_2CH_2O$  和  $NH_2CH_2CH_2O$ 。

优选的式 IVc 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^x$  是氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基或  $C_{1-4}$  脂族基团,  $R^y$  是  $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$ , 其中  $T$  是化合价键或亚甲基,  $R^3$  是  $-R$ 、 $-N(R^4)_2$  或  $-OR$ ; 或者  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、5-6 元环, 具有 0-2 个选自氧、硫或氮的环杂原子, 其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧代、 $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代, 由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代;

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D), 其中  $T$  是化合价键或亚甲基单元;

(c) 环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环;

(d)  $R^2$  是  $-R$  或  $-T-W-R^6$ ,  $R^{2'}$  是氢; 或者  $R^2$  和  $R^{2'}$  一起构成可选择性被取代的苯并环。

更优选的式 IVc 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组

的特征:

(a)  $R^y$  是  $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$ , 其中  $T$  是化合价键或亚甲基,  $R^3$  选自  $-R$ 、 $-N(R^4)_2$  或  $-OR$ , 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基; 或者  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成苯并、吡啶并、戊环并、己环并、庚环并、噻吩并、哌啶并或咪唑并环, 其中由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、 $T-R^3$  或  $L-Z-R^3$  取代, 由  $R^x$  和  $R^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $R^4$  取代;

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D), 其中  $T$  是化合价键, 环 D 是 5-6 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环;

(c)  $R^2$  是  $-R$ ,  $R^{2'}$  是氢, 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环;

(d)  $R^3$  选自  $-R$ 、-卤素、 $-OR$  或  $-N(R^4)_2$ , 其中  $R$  选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基,  $L$  是  $-O$ 、 $-S$  或  $-N(R^4)$ 。

进而更优选的式 IVc 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $R^x$  是氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、甲氨基或乙酰氨基,  $R^y$  选自 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷基、烷基-或二烷基-氨基、烷基-或二烷基-氨基烷基氧基、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基或甲氧基甲基; 或者  $R^x$  和  $R^y$  与它们之间的原子一起构成苯并、吡啶并、哌啶并或己环并环, 其中所述环可选择性地被 -卤素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COR$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CON(R^4)_2$ 、 $-CN$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-N(R^4)_2$ 、 $-O(CH_2)_{2-4}-R$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)SO_2R$  或  $-SO_2N(R^4)_2$  取代, 其中  $R$  是氢或可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团;

(b)  $R^1$  是  $T$ -(环 D), 其中  $T$  是化合价键, 环 D 是 5-6 元芳基或杂芳基环, 可选择性地被一或两个基团取代, 取代基选自 -卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、

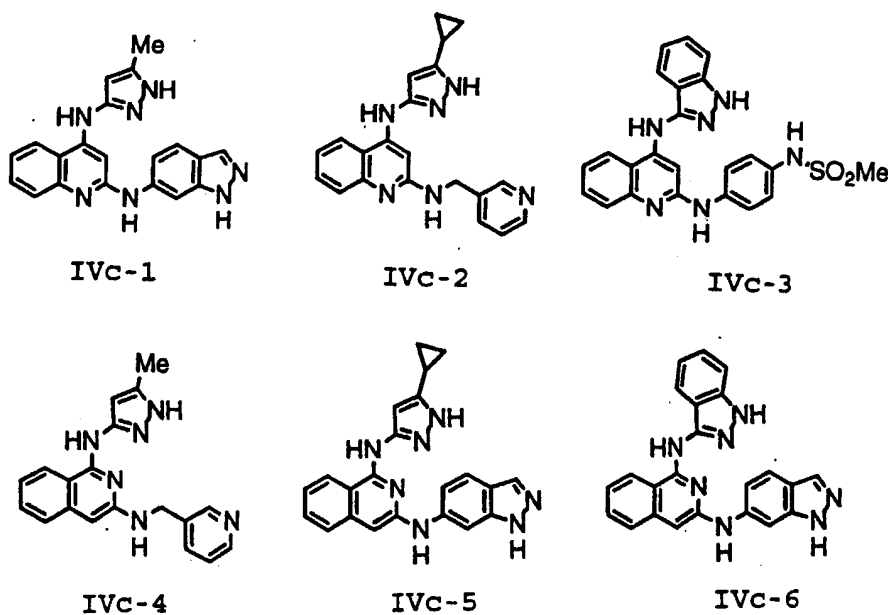
-CONH(R<sup>4</sup>)、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R、  
-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或  
-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>;

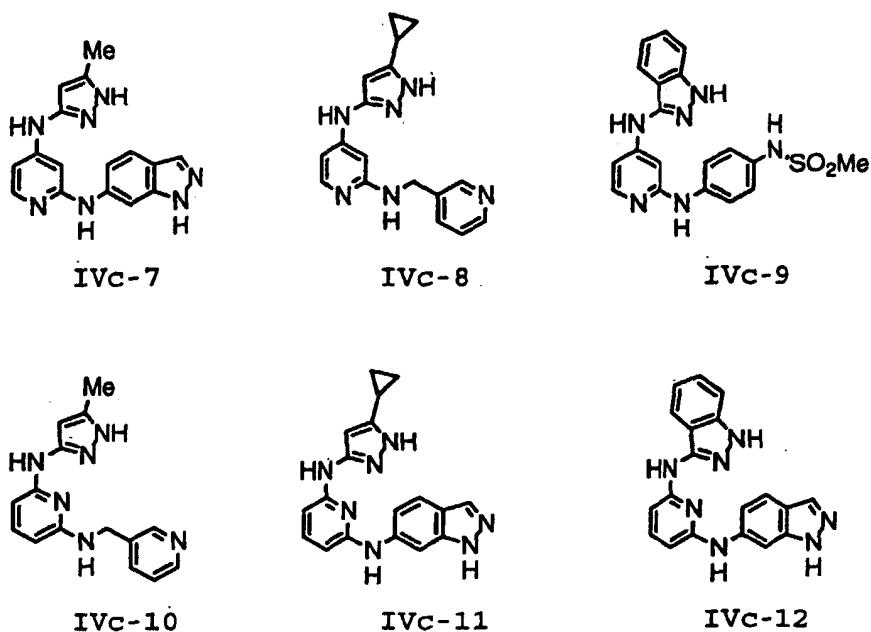
(c) R<sup>2</sup> 是氢或取代或未取代的基团, 选自芳基、杂芳基或 C<sub>1-6</sub> 脂族基团, R<sup>2'</sup> 是氢;

(d) R<sup>3</sup> 选自 -R、-OR 或 -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 其中 R 选自氢、C<sub>1-6</sub> 脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基, L 是 -O-、-S- 或 -NH-;

(e) 环 D 被至多三个取代基取代, 取代基选自 -卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、-OR、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-CONH(R<sup>4</sup>)、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或 -N(R<sup>6</sup>)COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, 其中 R 选自氢、C<sub>1-6</sub> 脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。

代表性式 IVc 化合物如下表 11 所示。





在另一种实施方式中，本发明提供组合物，包含式 IVc 化合物和药学上可接受的载体。

本发明的另一方面涉及利用 Aurora-2 抑制剂治疗或预防 Aurora-2 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IVc 化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Aurora-2 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IVc 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 GSK-3 抑制剂治疗或预防 GSK-3 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IVc 化合物或其药物组合物。

本发明的一个方面涉及对需要的患者增强糖原合成和/或降低葡萄糖血液水平的方法，该方法包含对患者给以治疗有效量的式 IVc 化合物或其药物组合物。这种方法尤其可用于糖尿病患者。另一种方法涉及抑制过度磷酸化 $\tau$ 蛋白的产生，这可用于终止或延缓阿尔茨海默氏病的进展。另一种方法涉及抑制 $\beta$ -连环蛋白的磷酸化，这可用于治疗精神分裂症。

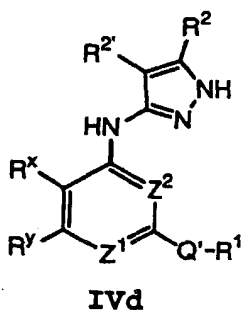


本发明的另一方面涉及抑制患者 GSK-3 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IVc 化合物或包含所述化合物的组合物。

另一种方法涉及抑制生物样本中的 Aurora-2 或 GSK-3 活性，该方法包含使生物样本与抑制 Aurora-2 或 GSK-3 有效量的式 IVc Aurora-2 或 GSK-3 抑制剂或其药物组合物接触。

每种针对 Aurora-2 或 GSK-3 的抑制或由此减轻的疾病治疗的上述方法优选地是利用如上所述优选的式 IVc 化合物进行的。

本发明的另一种实施方式涉及式 IVd 化合物：



或其药学上可接受的衍生物或前体药物，其中：

$Z^1$  是氮或 C-R<sup>8</sup>， $Z^2$  是氮或 CH，其中  $Z^1$  或  $Z^2$  之一是氮；

Q' 选自 -C(R<sup>6'</sup>)<sub>2</sub>-、1,2-环丙烷二基、1,2-环丁烷二基或 1,3-环丁烷二基；

R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 独立地选自 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup>，或者 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氧、硫或氮的环杂原子的 5-7 元环，其中由 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧代、T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup> 取代，由 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被 R<sup>4</sup> 取代；

R<sup>1</sup> 是 T-(环 D)；

环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环，选自芳基、杂芳基、杂环基或碳环基，所述杂芳基或杂环基环具有 1-4 个选自氮、氧或硫的环杂原子，其中环 D 每个可取代的环碳独立地被氧代、T-R<sup>5</sup> 或 V-Z-R<sup>5</sup> 取代，环 D 每个可取代的环氮独立地被 -R<sup>4</sup> 取代；

T 是化合价键或 C<sub>1-4</sub> 亚烷基链，其中当 Q' 是 -C(R<sup>6'</sup>)<sub>2</sub>- 时，所述 C<sub>1-4</sub>

亚烷基链的亚甲基可选择性地被-O-、-S-、-N(R<sup>4</sup>)-、-CO-、-CONH-、-NHCO-、-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NH-、-NHSO<sub>2</sub>-、-CO<sub>2</sub>-、-OC(O)-、-OC(O)NH-或-NHCO<sub>2</sub>-代替;

Z 是 C<sub>1-4</sub> 亚烷基链;

L 是-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)-、-CO-、-CO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>6</sup>)CO-、-N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(O)N(R<sup>6</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>S-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)C(O)O-、-C(R<sup>6</sup>)=NN(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)=N-O-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)-、-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-或-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CON(R<sup>6</sup>)-;

R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 独立地选自-R、-T-W-R<sup>6</sup>, 或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分不饱和的、具有 0-3 个选自氮、氧或硫的环杂原子的 5-8 元环, 其中由 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被卤素、氧代、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>7</sup> 或-V-R<sup>6</sup> 取代, 由 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被 R<sup>4</sup> 取代;

R<sup>3</sup> 选自 -R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-COCH<sub>2</sub>COR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>7</sup>)COR、-N(R<sup>7</sup>)CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-N(R<sup>4</sup>)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=NN(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N(R<sup>7</sup>)CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R 或-OC(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>;

每个 R 独立地选自氢或可选择性被取代的基团, 选自 C<sub>1-6</sub> 脂族基团、C<sub>6-10</sub> 芳基、具有 5-10 个环原子的杂芳基环或具有 5-10 个环原子的杂环基环;

每个 R<sup>4</sup> 独立地选自-R<sup>7</sup>、-COR<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、-CON(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> 或-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

每个 R<sup>5</sup> 独立地选自-R、-卤素、-OR、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-CON(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N(R<sup>4</sup>)COR、-N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的 C<sub>1-6</sub> 脂族基团)、

$-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ;

V 是  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$  或  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

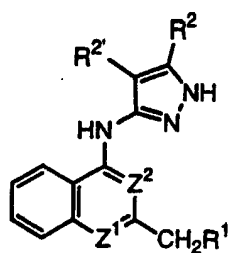
W 是  $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NN}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CON}(\text{R}^6)-$  或  $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ ;

每个  $\text{R}^6$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-4}$  脂族基团, 或者同一氮原子上的两个  $\text{R}^6$  可以与该氮原子一起构成 5-6 元杂环基或杂芳基环;

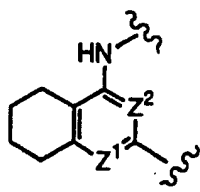
每个  $\text{R}^7$  独立地选自氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团, 或者同一氮上的两个  $\text{R}^7$  与该氮一起构成 5-8 元杂环基或杂芳基环;

$\text{R}^8$  选自  $-\text{R}$ 、卤素、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{COCOR}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2$  (可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 。

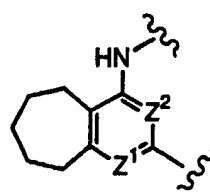
优选的由式 IVd 的  $\text{R}^x$  和  $\text{R}^y$  构成的环包括具有 0-2 个杂原子的 5-、6-或 7-元不饱和或部分不饱和的环, 其中所述  $\text{R}^x/\text{R}^y$  环可选择性地被取代。这得到含有吡啶环的二环体系。优选的式 IVd 吡啶环系的实例如下所示。



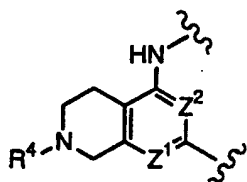
IVd-A



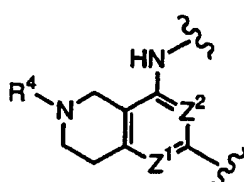
IVd-B



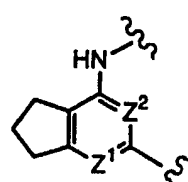
IVd-C



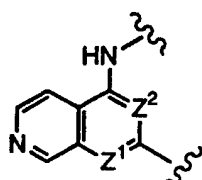
IVd-D



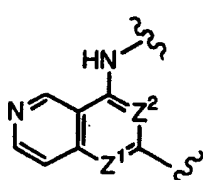
IVd-E



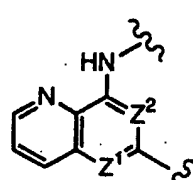
IVd-F



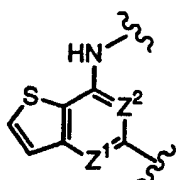
IVd-J



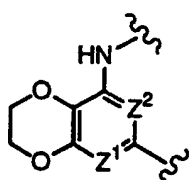
IVd-K



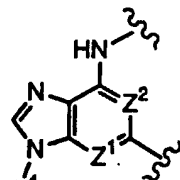
IVd-L



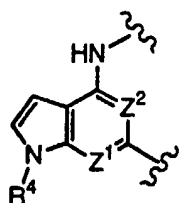
IVd-P



IVd-R



IVd-V



IVd-W

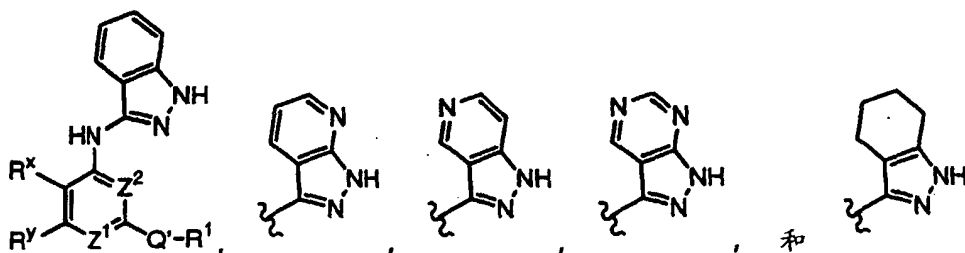
更优选的式 IVd 吡啶环系包括 IVd-A、IVd-B、IVd-D、IVd-E、IVd-J、IVd-P 和 IVd-V, 最优选 IVd-A、IVd-B、IVd-D、IVd-E 和 IVd-J。进而更优选的式 IVd 吡啶环系是其中  $Z^1$  是氮、 $Z^2$  是 CH 的上述那些。

式 IVd 优选的  $R^x$  基团包括氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基、或  $C_{1-4}$  脂族基团, 例如甲基、乙基、环丙基或异丙基。

式 IVd 优选的  $R^y$  基团包括 T- $R^3$  或 L-Z- $R^3$ , 其中 T 是化合价键或亚甲基, L 是 -O-、-S-或 -N( $R^4$ )-、-C( $R^6$ )<sub>2</sub>O-、-CO-,  $R^3$  是 -R、-N( $R^4$ )<sub>2</sub> 或 -OR。优选的  $R^y$  基团的实例包括 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基 (例如甲氧基乙氨基)、烷氧基烷基 (例如甲氧基甲基或甲氧基乙基)、烷基-或二烷基-氨基 (例如乙氨基或二甲氨基)、烷基-或二烷基-氨基烷氧基 (例如二甲氨基丙氧基)、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基 (例如苯基或卤代苯基)。

由式 IVd 的  $R^x$  和  $R^y$  基团一起构成的环可以是取代的或未取代的。适合的取代基包括 -R、卤素、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N( $R^4$ )<sub>2</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R、-OR、-N( $R^4$ )-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N( $R^4$ )<sub>2</sub>-、-N( $R^4$ )-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R、-C(=O)R、-CO<sub>2</sub>R、-COCOR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-SR、-N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-CON( $R^4$ )<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-OC(=O)R、-N( $R^4$ )COR、-N( $R^4$ )CO<sub>2</sub>(可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团)、-N( $R^4$ )N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-C=NN( $R^4$ )<sub>2</sub>、-C=N-OR、-N( $R^4$ )CON( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R 或 -OC(=O)N( $R^4$ )<sub>2</sub>, 其中 R 和  $R^4$  是如上所定义的。优选的  $R^x/R^y$  环取代基包括 -卤素、-R、-OR、-COR、-CO<sub>2</sub>R、-CON( $R^4$ )<sub>2</sub>、-CN、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-N( $R^4$ )<sub>2</sub>-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-R、-NO<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )<sub>2</sub>、-N( $R^4$ )COR、-N( $R^4$ )SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N( $R^4$ )<sub>2</sub>, 其中 R 是氢或可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团。

式 IVd 的  $R^2$  和  $R^{2'}$  基团可以一起构成稠合的环, 从而得到含有吡啶环的二环环系。优选的稠合环包括苯并、吡啶并、嘧啶并、和部分不饱和的 6-元碳环并环。它们例如下式 IVd 化合物, 具有含有吡啶的二环环系:



式 IVd  $R^2/R^2'$  稠合环上优选的取代基包括下列一种或多种: -卤素、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C_{1-4}$  烷基、 $-C_{1-4}$  卤代烷基、 $-NO_2$ 、 $-O(C_{1-4}$  烷基)、 $-CO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-CN$ 、 $-SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2(C_{1-4}$  烷基)、 $-NHC(O)(C_{1-4}$  烷基)、 $-C(O)NH_2$  和  $-CO(C_{1-4}$  烷基), 其中  $(C_{1-4}$  烷基) 是直链、支链或环状烷基。优选地,  $(C_{1-4}$  烷基) 是甲基。

当式 IVd 的吡唑环系是单环时, 优选的  $R^2$  基团包括氢或取代或未取代的基团, 选自芳基、杂芳基或  $C_{1-6}$  脂族基团。这类优选的  $R^2$  基团的实例包括 H、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、环戊基、羟基丙基、甲氧基丙基和苄氧基丙基。优选的  $R^2'$  基团是氢。

当式 IVd 的环 D 是单环时, 优选的环 D 基团包括苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

当式 IVd 的环 D 是二环时, 优选的二环 D 基团包括萘基、四氢萘基、二氢茛基、苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲唑基、苯并噻唑基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和异喹啉基。

式 IVd 的环 D 上优选的  $T-R^5$  或  $V-Z-R^5$  取代基包括-卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、可选择性被取代的  $C_{1-6}$  脂族基团、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-CONH(R^4)$ 、 $-N(R^4)COR$ 、 $-N(R^4)CO_2R$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R$ 、 $-N(R^6)COCH_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^6)COCH_2CH_2N(R^4)_2$  和  $-N(R^6)COCH_2CH_2CH_2N(R^4)_2$ , 其中 R 选自氢、 $C_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环。更优选的  $R^5$  取代基包括  $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHAc$ 、 $-NHSO_2Me$ 、 $-NHSO_2Et$ 、 $-NHSO_2$ (正丙基)、 $-NHSO_2$ (异丙基)、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCOCH_2NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_2N(CO_2t-Bu)CH_3$ 、

-NHCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
 -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCO(环丙基)、-NHCO(异丁基)、  
 -NHCOCH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、  
 -NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉-4-基)、-NHCO<sub>2</sub>(叔丁基)、-NH(C<sub>1-4</sub>脂族基  
 团)(例如-NHMe)、-N(C<sub>1-4</sub>脂族基团)<sub>2</sub>(例如-NMe<sub>2</sub>)、OH、-O(C<sub>1-4</sub>  
 脂族基团)(例如-OMe)、C<sub>1-4</sub>脂族基团(例如甲基、乙基、环丙基、  
 异丙基或叔丁基)和-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>脂族基团)。

式 IVd 优选的 R<sup>8</sup> 基团当存在时包括 R、OR 和 N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>。优选的  
 R<sup>8</sup> 的实例包括甲基、乙基、NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH、  
 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、(哌啶-1-基)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O 和 NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O。

式 IVd 优选的 Q' 基团包括 -C(R<sup>6'</sup>)<sub>2</sub>- 或 1,2-环丙烷二基，其中每个  
 R<sup>6'</sup> 独立地选自氢或甲基。更优选的 Q' 基团是 -CH<sub>2</sub>-。

优选的式 IVd 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的  
 特征：

(a) R<sup>x</sup> 是氢、烷基-或二烷基-氨基、乙酰氨基或 C<sub>1-4</sub> 脂族基团，R<sup>y</sup>  
 是 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup>，其中 T 是化合价键或亚甲基，R<sup>3</sup> 是 -R、-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> 或  
 -OR；或者 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 与它们之间的原子一起构成稠合的、不饱和或部分  
 不饱和的、5-6 元环，具有 0-2 个选自氧、硫或氮的环杂原子，  
 其中由 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧化、  
 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup> 取代，由 R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 构成的所述环上每个可取代的环氮独  
 立地被 R<sup>4</sup> 取代；

(b) R<sup>1</sup> 是 T-(环 D)，其中 T 是化合价键或亚甲基单元，其中所述  
 亚甲基单元可选择性地被 -O-、-NH- 或 -S- 代替；

(c) 环 D 是 5-7 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环；

(d) R<sup>2</sup> 是 -R 或 -T-W-R<sup>6</sup>，R<sup>2'</sup> 是氢；或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>2'</sup> 一起构成可选择  
 性被取代的苯并环。

更优选的式 IVd 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组  
 的特征：

(a) R<sup>y</sup> 是 T-R<sup>3</sup> 或 L-Z-R<sup>3</sup>，其中 T 是化合价键或亚甲基，R<sup>3</sup> 选自 -R、

$-\text{N}(\text{R}^4)_2$  或  $-\text{OR}$ , 其中  $\text{R}$  选自氢、 $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基; 或者  $\text{R}^x$  和  $\text{R}^y$  与它们之间的原子一起构成苯并、吡啶并、戊环并、己环并、庚环并、噻吩并、哌啶并或咪唑并环, 其中由  $\text{R}^x$  和  $\text{R}^y$  构成的所述稠合环上每个可取代的环碳独立地被氧代、 $\text{T}-\text{R}^3$  或  $\text{L}-\text{Z}-\text{R}^3$  取代, 由  $\text{R}^x$  和  $\text{R}^y$  构成的所述环上每个可取代的环氮独立地被  $\text{R}^4$  取代;

(b)  $\text{R}^1$  是  $\text{T}$ -(环 D), 其中  $\text{T}$  是化合价键, 环 D 是 5-6 元单环或 8-10 元二环芳基或杂芳基环;

(c)  $\text{R}^2$  是  $-\text{R}$ ,  $\text{R}^{2'}$  是氢, 其中  $\text{R}$  选自氢、 $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环;

(d)  $\text{R}^3$  选自  $-\text{R}$ 、-卤素、 $-\text{OR}$  或  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , 其中  $\text{R}$  选自氢、 $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基,  $\text{L}$  是  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$  或  $-\text{N}(\text{R}^4)-$ ;

(e)  $\text{Q}'$  是  $-\text{C}(\text{R}^{6'})_2-$  或 1,2-环丙烷二基, 其中每个  $\text{R}^{6'}$  独立地选自氢或甲基。

进而更优选的式 IVd 化合物具有一个或多个、更优选全部的选自下组的特征:

(a)  $\text{R}^x$  是氢、甲基、乙基、丙基、环丙基、异丙基、甲氨基或乙酰氨基,  $\text{R}^y$  选自 2-吡啶基、4-吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、甲基、乙基、环丙基、异丙基、叔丁基、烷氧基烷基氨基、烷氧基烷基、烷基-或二烷基-氨基、烷基-或二烷基-氨基烷基氧基、乙酰氨基、可选择性被取代的苯基或甲氧基甲基; 或者  $\text{R}^x$  和  $\text{R}^y$  与它们之间的原子一起构成苯并、吡啶并、哌啶并或己环并环, 其中所述环可选择性地被 -卤素、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{N}(\text{R}^4)_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{R}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$  或  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  取代, 其中  $\text{R}$  是氢或可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团;

(b)  $\text{R}^1$  是  $\text{T}$ -(环 D), 其中  $\text{T}$  是化合价键, 环 D 是 5-6 元芳基或杂芳基环, 可选择性地被一或两个基团取代, 取代基选自 -卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、



$-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  或  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ ;

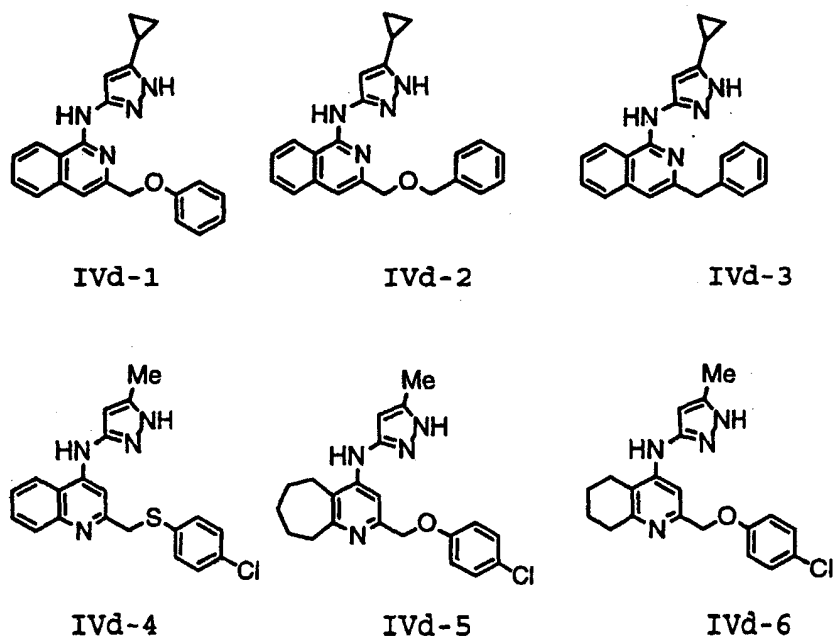
(c)  $\text{R}^2$  是氢或取代或未取代的基团, 选自芳基、杂芳基或  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团,  $\text{R}^{2'}$  是氢;

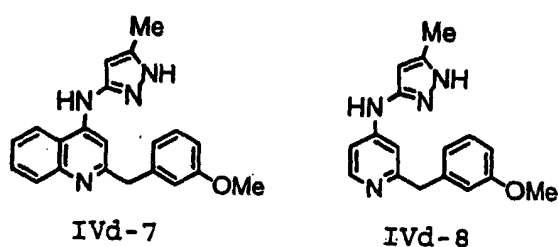
(d)  $\text{R}^3$  选自  $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$  或  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ , 其中  $\text{R}$  选自氢、 $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、5-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基,  $\text{L}$  是  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$  或  $-\text{NH}-$ ;

(e) 环 D 被至多三个取代基取代, 取代基选自-卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、可选择性被取代的  $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{CONH}(\text{R}^4)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{COR}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$  或  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ , 其中  $\text{R}$  选自氢、 $\text{C}_{1-6}$  脂族基团、苯基、5-6 元杂芳基环或 5-6 元杂环基环;

(f)  $\text{Q}'$  是  $-\text{CH}_2-$ .

代表性式 IVd 化合物如下表 12 所示。





在另一种实施方式中，本发明提供组合物，包含式 IVd 化合物和药学上可接受的载体。

本发明的另一方面涉及利用 Aurora-2 抑制剂治疗或预防 Aurora-2 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IVd 化合物或其药物组合物。

本发明的另一方面涉及抑制患者 Aurora-2 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IVd 化合物或包含所述化合物的组合物。

本发明的另一方面涉及利用 GSK-3 抑制剂治疗或预防 GSK-3 介导疾病的方法，该方法包含对需要这样一种治疗的患者给以治疗有效量的式 IVd 化合物或其药物组合物。

本发明的一个方面涉及对需要的患者增强糖原合成和/或降低葡萄糖血液水平的方法，该方法包含对患者给以治疗有效量的式 IVd 化合物或其药物组合物。这种方法尤其可用于糖尿病患者。另一种方法涉及抑制过度磷酸化 $\tau$ 蛋白的产生，这可用于终止或延缓阿尔茨海默氏病的进展。另一种方法涉及抑制 $\beta$ -连环蛋白的磷酸化，这可用于治疗精神分裂症。

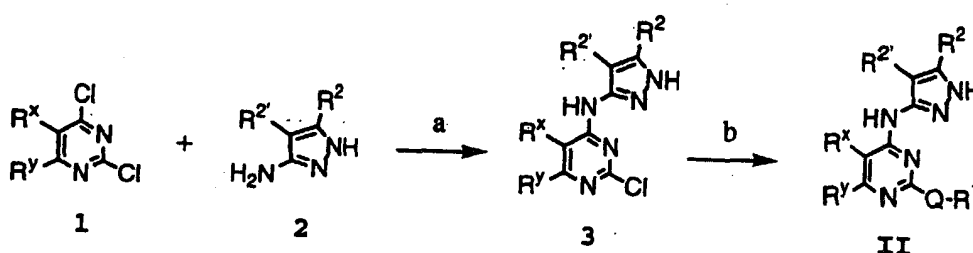
本发明的另一方面涉及抑制患者 GSK-3 活性的方法，该方法包含对患者给以式 IVd 化合物或包含所述化合物的组合物。

另一种方法涉及抑制生物样本中的 Aurora-2 或 GSK-3 活性，该方法包含使生物样本与抑制 Aurora-2 或 GSK-3 有效量的式 IVd Aurora-2 或 GSK-3 抑制剂或其药物组合物接触。

每种针对 Aurora-2 或 GSK-3 的抑制或由此减轻的疾病治疗的上述方法优选地是利用如上所述优选的式 IVd 化合物进行的。

本发明的化合物一般可以通过本领域技术人员已知关于相似化合物的方法加以制备，这些方法如下列通用流程 I-VII、随后的通用方法和制备实施例所述。

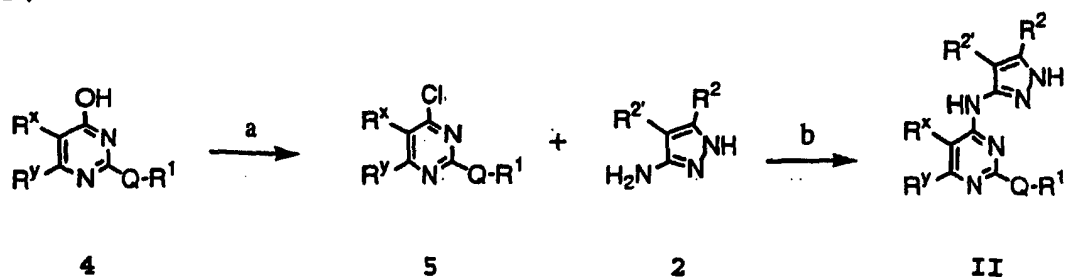
### 流程 I



试剂：(a) EtOH, Et<sub>3</sub>N, 室温；(b) R<sup>1</sup>-QH (Q = S, NH 或 O) 或 R<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-M/催化剂 (M 是 Al 或 Mg 或 Sn, 催化剂 = Pd<sup>0</sup> 或 Ni<sup>0</sup>)

上述流程 I 显示本发明化合物的通用制备途径。二氯化原料 1 可以利用与文献报道相似的方法加以制备：J. Indian. Chem. Soc., 61, 690-693 (1984) 或 J. Med. Chem., 37, 3828-3833 (1994)。1 与氨基吡唑（或氨基咪唑）2 按照与 Bioorg. Med. Chem. Lett, 10, 11, 1175-1180, (2000) 或 J. Het. Chem, 21, 1161-1167, (1984) 所述相似的方式反应，得到多用的单氯中间体 3。3 的氯代基团被 R<sup>1</sup>-Q 置换的条件将取决于 Q 连接部分的性质，是本领域公知的。例如参见 J. Med. Chem, 38, 14, 2763-2773, (1995) (其中 Q 是 N-连接的)，或 Chem. Pharm. Bull., 40, 1, 227-229, (1992) (S-连接)，或 J. Het. Chem., 21, 1161-1167, (1984) (O-连接)，或 Bioorg. Med. Chem. Lett, 8, 20, 2891-2896, (1998) (C-连接)。

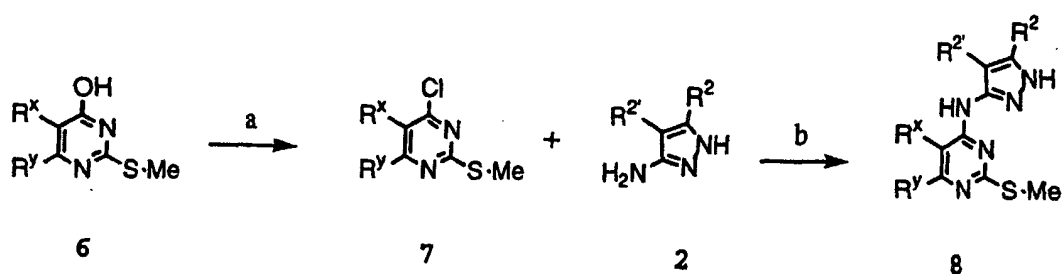
## 流程 II

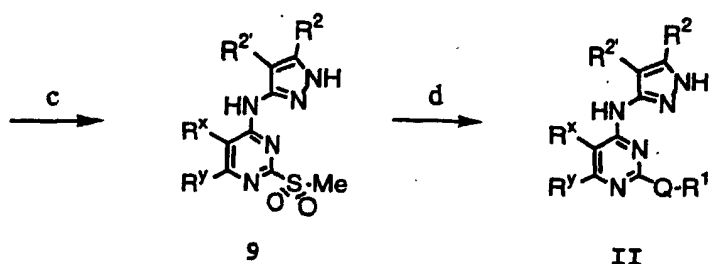


试剂: (a)  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PR}^3\text{N}$ ,  $110^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 室温。

上述流程 II 显示本发明化合物的替代制备途径。原料 4 可以按照类似于相似化合物所述的方式加以制备。参见 *Chem. Heterocycl. Compd.*, **35**, 7, 818-820 (1999) (其中 Q 是 N-连接的)、*Indian J. Chem. Sect. B*, **22**, 1, 37-42 (1983) (N-连接)、*Pestic. Sci.*, **47**, 2, 103-114 (1996) (O-连接)、*J. Med. Chem.*, **23**, 8, 913-918 (1980) (S-连接)或 *Pharmazie*, **43**, 7, 475-476 (1988) (C-连接)。4 的氯化作用得到中间体 5。参见 *J. Med. Chem.*, **43**, 22, 4288-4312 (2000) (Q 是 N-连接的)、*Pestic. Sci.*, **47**, 2, 103-114 (1996) (O-连接)、*J. Med. Chem.*, **41**, 20, 3793-3803 (1998) (S-连接)或 *J. Med. Chem.*, **43**, 22, 4288-4312 (2000) (C-连接)。中间体 5 中的 4-Cl 基团用氨基吡唑 (或氨基咪唑) 2 置换, 得到本发明的化合物, 这可以按照关于相似化合物的已知方法进行。参见 *J. Med. Chem.*, **38**, 14, 2763-2773 (1995) (其中 Q 是 N-连接的)、*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 4, 421-424 (1997) (O-连接)、*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 8, 703-706 (2000) (S-连接)或 *J. Med. Chem.*, **41**, 21, 4021-4035 (1998) (C-连接)。

## 流程 III

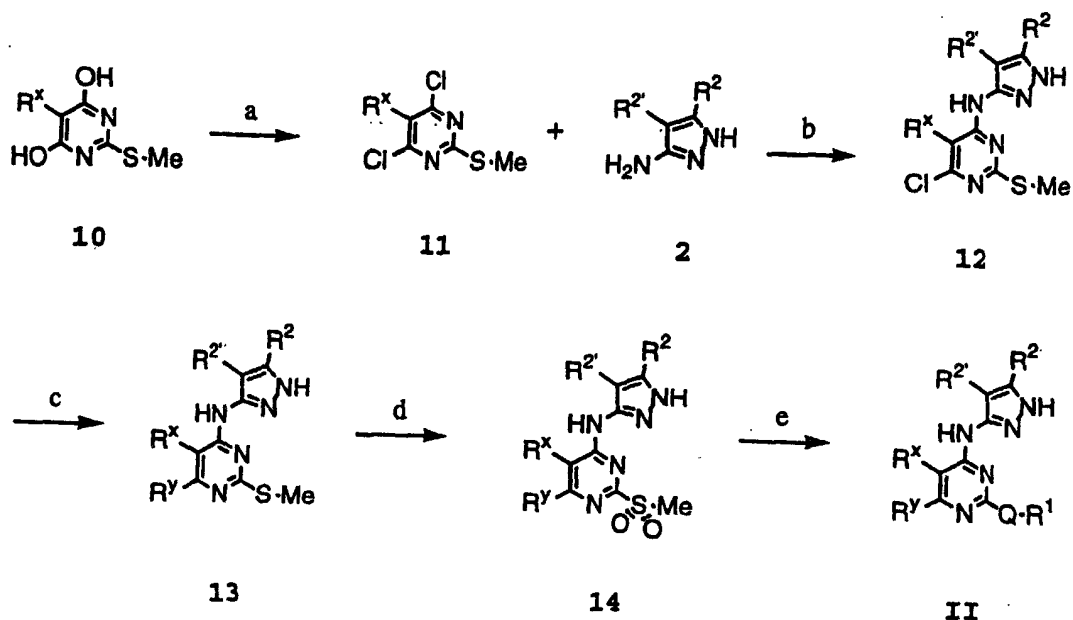




试剂: (a)  $\text{POCl}_3$ ; (b)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 室温; (c) 过硫酸氢钾制剂 Oxone; (d)  $\text{R}^1\text{-QH}$  ( $\text{Q} = \text{S}$ ,  $\text{NH}$  或  $\text{O}$ ) 或  $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M}$ /催化剂 ( $\text{M}$  是  $\text{Al}$  或  $\text{Mg}$  或  $\text{Sn}$ , 催化剂 =  $\text{Pd}^0$  或  $\text{Ni}^0$ )

上述流程 III 显示本发明化合物的另一种替代制备途径。原料 6 可以被氯化, 得到中间体 7. 7 中的 4-氯基团用氨基吡唑(或氨基咪唑) 2 置换, 得到中间体 8, 氧化甲硫基后, 得到甲基砜 9. 9 的甲砜基可以容易地用  $\text{R}^1\text{-QH}$  置换, 得到所需产物 I. 参见 *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5997-6006 (1959) (其中  $\text{Q}$  是  $\text{N}$ -连接的) 或 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 8, 821-826 (2000) ( $\text{S}$ -连接).

#### 流程 IV

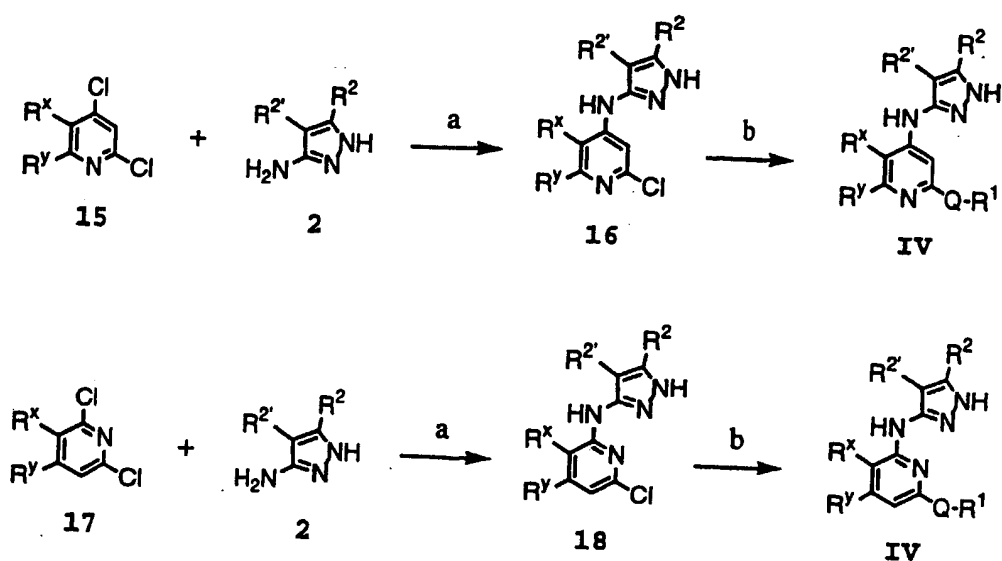


试剂: (a)  $\text{POCl}_3$ ; (b)  $\text{EtOH}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 室温; (c)  $\text{R}^y\text{-H}$  ( $\text{R} = \text{S}$ ,  $\text{NH}$  或  $\text{O}$ ); (d) oxone; (e)  $\text{R}^1\text{-QH}$  ( $\text{Q} = \text{S}$ ,  $\text{NH}$  或  $\text{O}$ ) 或  $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-M}$ /催化剂 ( $\text{M}$  是  $\text{Al}$  或  $\text{Mg}$  或  $\text{Sn}$ , 催化剂 =  $\text{Pd}^0$  或  $\text{Ni}^0$ )

上述流程 IV 显示本发明化合物的通用制备途径, 其中  $\text{R}^y$  是经由

氮、氧或硫杂原子与嘧啶核连接的基团。起始的 4,6-二羟基-2-甲硫基嘧啶 10 可以如 *J. Med. Chem.*, **27**, 12, 1621-1629 (1984) 所述制备。中间体 11 的氯代基团可以先后被氨基吡唑 (或氨基咪唑) 2 置换, 再被另一种胺 (或醇或硫醇) 置换, 工艺类似于美国专利 2585906 (ICI, 1949)。 13 的甲硫基然后可以被氧化, 得到甲基砜 14。置换 14 的甲磺酰基, 得到所需产物 II。

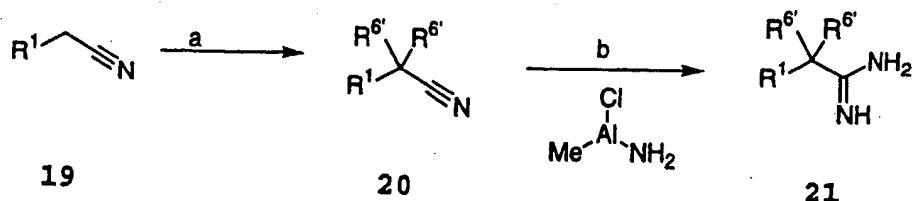
### 流程 V



上述流程 V 显示式 IVa、IVb、IVc 和 IVd 化合物的通用制备途径。步骤(a)和(b)类似于上述流程 I 所述的相应步骤。参见 *Indian J. Chem. Sect. B*, **34**, 9, 1995, 778-790; *J. Chem. Soc.*, 1947, 899-905; *J. Chem. Soc.*, **34**, 9, 1948, 777-782; 和 *Indian J. Chem.*, 1967, 467-470。

上述流程 I-IV 所示合成-转化进一步阐述在下列方法中。

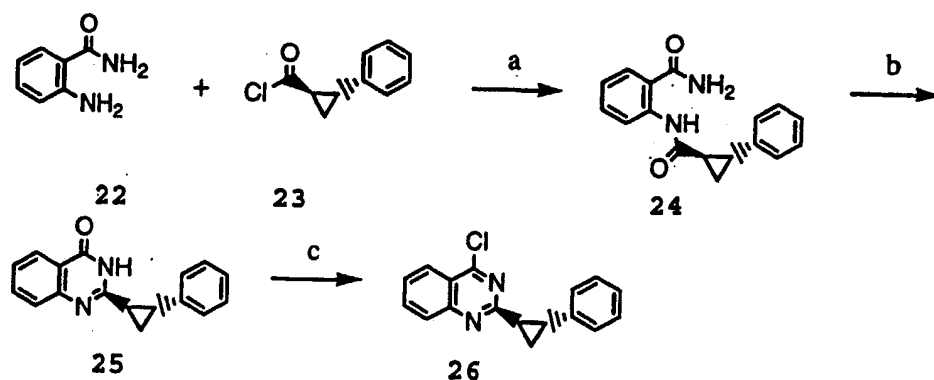
### 流程 VI



上述流程 VI 显示制备芳基脒中间体的通用途径, 该中间体用于制备其中 Q 是  $-C(R^{6'})_2-$  的化合物。在步骤(a), 19 的单-或双-烷基化作用制备化合物 20, 这可以利用基本上类似于下述那些的方法实现: Jeffery, J. E.等, *J. Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1996 (21) 2583-2589; Gnecco, D.等, *Org Prep Proced Int*, 1996, 28 (4), 478-480; Fedorynski, M.和 Jonczyk, A., *Org Prep Proced Int*, 1995, 27 (3), 355-359; Suzuki, S 等, *Can J Chem*, 1994, 71 (2) 357-361; 和 Prasad, G.等, *J Org Chem*, 1991, (25), 7188-7190。步骤(b)的方法从化合物 20 制备化合物 21, 这可以利用基本上类似于下述那些的方法实现: Moss, R.等, *Tetrahedron Lett*, 1995, (48), 8761-8764 和 Garigipati, R., *Tetrahedron Lett*, 1990, (14), 1969-1972。

按照流程 VI 制备的芳基脒中间体然后可以用于制备本发明化合物, 方法见上述流程 I-V 和本领域技术人员已知的方法。

#### 流程 VII



上述流程 VII 显示可以用于制备其中 Q 是 1,2-环丙烷二基的式 II 化合物的通用方法。利用上述流程 I 步骤(b)所述方法, 化合物 26 然后可以用于制备所需的氨基吡啶化合物。

### 方法 A

向 2,4-二氯喹唑啉(12.69g, 63mmol)与 3-氨基-5-甲基吡唑(6.18g, 63mmol)的乙醇(220ml)溶液加入三乙胺(8.13ml, 63mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。然后过滤收集淡黄色沉淀, 用冷乙醇洗涤, 在真空下干燥, 得到(2-氯喹唑啉-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

将上面制备的(2-氯喹唑啉-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(155mg, 0.6mmol)和 3-氯苯胺(0.316ml, 2.99mmol)在叔丁醇(3ml)中回流 20 小时。在真空中浓缩混合物, 将残余物悬浮在 EtOH/H<sub>2</sub>O (1ml/3ml)中。加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (83mg, 0.6mmol), 将悬液在室温下搅拌 2 小时。收集所生成的固体, 在真空下干燥, 得到产物[2-(3-氯苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

### 方法 B

在 THF (2ml)中将氯化钠(45mg, 1.12mmol)用 3-甲氧基苯酚(0.94g, 7.6mmol)处理, 搅拌反应混合物, 直至泡腾停止。在真空中除去 THF, 加入上面制备的(2-氯喹唑啉-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(150mg, 0.51mmol)。将反应混合物在 100°C 下搅拌 20 小时, 然后倒入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液中, 在室温下搅拌 2 小时。收集所生成的固体, 从乙醇中重结晶, 得到产物[2-(3-甲氧基苯氧基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

### 方法 C

向 4-羟基-2-苯氧基甲基喹唑啉(2g, 7.93mmol)的三氯氧化磷(10ml)溶液加入三丙胺(3.02ml, 15.8mmol), 将反应混合物在 110°C 下加热 30 分钟。在真空中蒸发过量三氯氧化磷, 将残余物倒在冰冷的 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液上, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 干燥, 过滤, 蒸发。所得残余物经过快速色谱纯化 (SiO<sub>2</sub>, 己烷/AcOEt 梯度), 得到 4-氯-2-苯氧基甲基喹唑啉。

向上述 4-氯-2-苯氧基甲基喹唑啉(0.5g, 1.85mmol)的 THF (30ml)溶液加入 3-氨基-5-环丙基吡唑(0.47g, 3.69mmol), 将反应混合物在 65°C 下加热 24 小时。蒸发溶剂, 加入乙醇。生成白色固体, 过滤收



集, 在真空下干燥, 得到(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-(2-苯氧基甲基-喹唑啉-4-基)-胺。

#### 方法 D

向上面制备的(2-氯喹唑啉-4-基)-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(123mg, 0.43mmol)的 THF (5ml)溶液加入  $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$  (12mg,  $2.1 \cdot 10^{-5}$ mol), 然后加入 1M 氯化苄基镁的 THF 溶液(2.15ml, 2.15mmol)。将溶液在  $50^\circ\text{C}$  下加热 20 小时, 然后用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液猝灭反应混合物, 在乙酸乙酯中萃取产物。蒸发溶剂, 残余物经过快速色谱纯化, 得到所需的(2-苄基-喹唑啉-4-基)-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺。

#### 方法 E

将(2-氯喹唑啉-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(200mg, 0.77mmol)与 4-乙酰氨基苯硫酚(644mg, 3.85mmol)的叔丁醇(3ml)溶液回流 20 小时。向混合物加入二乙醚(10ml), 过滤收集所生成的固体。将该固体悬浮在  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1ml/3ml)中, 然后加入  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (110mg, 0.8mmol), 将悬液在室温下搅拌 2 小时。生成固体, 收集, 在真空下干燥, 得到产物[2-(4-乙酰氨基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

#### 方法 F

向 2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉(500mg, 2.46mmol)与 3-氨基-5-环丙基吡唑(303mg, 2.46mmol)的 DMF (10ml)溶液加入三乙胺(0.357ml, 2.56mmol), 然后加入碘化钠(368mg, 2.46mmol), 将反应混合物在  $90^\circ\text{C}$  下加热 20 小时。使反应混合物在乙酸乙酯与饱和  $\text{NaHCO}_3$  的水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤, 在真空中蒸发。残余物经过快速色谱纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 己烷/AcOEt 梯度), 得到(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺。

使上面制备的(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺与 2-萘硫醇如方法 L 所述反应, 得到所需的(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(萘-2-基硫基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基]-胺。

#### 方法 G

将(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3-甲氧羰基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-胺(110mg, 0.26mmol)在 THF/水混合物(1/1, 10ml)中的溶液用 1M LiOH (0.75ml, 0.75mmol)处理。将混合物在室温下搅拌 20 小时, 然后用 1M HCl (0.75ml, 0.75mmol)中和。生成固体, 过滤收集, 得到所需的[2-(3-羧基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺。

#### 方法 H

将[2-(4-乙酰氨基苯硫基)-7-甲氧基-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(23mg,  $5.54 \cdot 10^{-5}$  mol)的二氯乙烷(3ml)溶液用 1M  $\text{BBr}_3$ 的二氯甲烷溶液(222 $\mu\text{l}$ ,  $2.21 \cdot 10^{-4}$  mol)处理。将混合物在  $80^\circ\text{C}$  下加热 4 小时, 然后加入 1M  $\text{BBr}_3$ 的 DCM 溶液(222 $\mu\text{l}$ ,  $2.21 \cdot 10^{-4}$  mol)。将反应混合物在  $80^\circ\text{C}$  下加热另外 3 小时。蒸发溶剂, 向残余物加入甲醇, 以猝灭残留的  $\text{BBr}_3$ 。在真空中蒸发溶剂, 该操作重复 3 次。向固体残余物加入 1M HCl (2ml), 将悬液在室温下搅拌 15 小时。过滤收集固体, 悬浮在水/EtOH 混合物(3/1, 8ml)中。将混合物用  $\text{NaHCO}_3$  中和, 在室温下搅拌 2 小时。然后过滤收集固体, 用水和二乙醚冲洗, 得到所需的[2-(4-乙酰氨基苯硫基)-7-羟基-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

#### 方法 I

向[2-(4-乙酰氨基苯硫基)-7-羟基-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(32mg,  $7.87 \cdot 10^{-5}$  mol)的 DMF (1ml)溶液加入碳酸钾(65mg,  $4.72 \cdot 10^{-4}$  mol), 将反应混合物加热至  $80^\circ\text{C}$ 。然后加入 N-(3-氯丙基)吗啉(39mg,  $2.36 \cdot 10^{-4}$  mol), 将混合物在  $80^\circ\text{C}$  下加热 4 小时, 冷却至室温, 蒸发溶剂。所得残余物经过快速色谱纯化, 得到所需的[2-(4-乙酰氨基苯硫基)-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

#### 方法 J

向[2-(4-乙酰氨基苯硫基)-7-硝基喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(147mg,  $3.38 \cdot 10^{-4}$  mol)的甲醇(5ml)溶液加入 Pd/C 10% (40mg), 将反应混合物在  $45^\circ\text{C}$  氢气囊压力下处理 20 小时。通过 C 盐垫过滤催化剂, 然后用稀 HCl 洗涤。合并黄色滤液, 蒸发, 所得固体残余物从

甲醇中结晶，得到所需的[2-(4-乙酰氨基苯硫基)-7-羟基氨基喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

#### 方法 K

将[2-(4-乙酰氨基苯硫基)-7-硝基喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(182mg,  $4.18 \cdot 10^{-4}$  mol)溶于 EtOH/水/AcOH 混合物(25/10/1, 36ml)，在 90°C 下加热反应。加入铁粉(93mg)，将混合物在 90°C 下搅拌 4 小时，冷却至室温，通过 C 盐垫过滤。用甲醇洗涤垫子，合并滤液，在真空中浓缩。残余物经过快速色谱纯化(SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 梯度)，得到所需的[2-(4-乙酰氨基苯硫基)-7-氨基喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

#### 方法 L

向 2,4-二氯-6-苯基-嘧啶(300mg, 1.33mmol)与 3-氨基-5-甲基吡唑(129mg, 1.33mmol)的 DMF (7ml)溶液加入三乙胺(195μl, 1.40mmol)，然后加入碘化钠(200mg, 1.33mmol)，将反应混合物在 90°C 下搅拌 15 小时。使所得溶液在乙酸乙酯与水之间分配，将有机相用盐水洗涤，经 MgSO<sub>4</sub> 干燥，然后在真空中浓缩。在甲醇中研制残余物，过滤收集所得白色固体，得到(2-氯-6-苯基-嘧啶-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(236mg, 62%)。

将上面制备的(2-氯-6-苯基-嘧啶-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(60mg, 0.21mmol)与 4-乙酰氨基苯硫酚(176mg, 1.05mmol)合并于叔丁醇(5ml)中，将混合物在回流下加热 20 小时。将反应混合物冷却至室温，在乙酸乙酯与 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤，经 MgSO<sub>4</sub> 干燥，在真空中浓缩。所得残余物经过快速色谱纯化(SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 梯度)，得到[2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-6-苯基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(74mg, 85%)。

#### 方法 M

向 4,6-二羟基巯基嘧啶(8g, 55mmol)在 EtOH/水混合物(1/1, 140ml)中的悬液加入 NaOH (2.33g, 58.3mmol)，然后加入 4-甲氧基苄基氯(7.90ml, 58.3mmol)。将溶液在 60°C 下搅拌 1.5 小时，然后在室温下搅

拌另外 6 小时。过滤收集所得白色沉淀，得到 4,6-二羟基-2-(4-甲氧基苄硫基)嘧啶。

将上面制备的 4,6-二羟基-2-(4-甲氧基苄硫基)嘧啶(2.5g, 9.46mmol)悬浮在  $\text{POCl}_3$  (20ml) 中，向混合物滴加三丙胺(3.60ml, 18.9mmol)。然后将反应在  $110^\circ\text{C}$  下加热 4 小时。将褐色溶液冷却至室温，蒸发溶剂。将残余物倒在冰冷的  $\text{NaHCO}_3$  上，然后用乙酸乙酯萃取产物。有机相经  $\text{MgSO}_4$  干燥，在真空中浓缩，残余物经过快速色谱纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 己烷/AcOEt 梯度)，得到 4,6-二氯-2-(4-甲氧基苄硫基)嘧啶。

向上面制备的 4,6-二氯-2-(4-甲氧基苄硫基)嘧啶(915mg, 3.04mmol)与 3-氨基-5-甲基吡唑(310mg, 3.19mmol)的 BuOH (20ml) 溶液加入二异丙基乙胺(0.56ml, 3.19mmol)，然后加入碘化钠(455mg, 3.04mmol)。将反应混合物在  $120^\circ\text{C}$  下搅拌 15 小时。在真空中除去溶剂，残余物经过快速色谱纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 己烷/AcOEt 梯度)，得到[6-氯-2-(4-甲氧基-苄硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

将上面制备的[6-氯-2-(4-甲氧基-苄硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(500mg, 1.38mmol)的 1-甲基哌嗪(10ml)溶液在  $130^\circ\text{C}$  下加热 15 小时。然后在真空中除去溶剂，残余物经过快速色谱纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 二氯甲烷/MeOH 梯度)，得到所需产物[2-(4-甲氧基-苄硫基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

#### 方法 N

将[2-(4-乙酰氨基-苄硫基)-6-(4-甲氧基苄基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(100mg,  $2.24 \cdot 10^{-4}$  mol)的二氯乙烷(5ml)溶液用 1M  $\text{BBr}_3$  的 DCM 溶液(896 $\mu\text{l}$ ,  $8.96 \cdot 10^{-4}$  mol)处理。然后将混合物在  $80^\circ\text{C}$  下加热 4 小时，再加入 1M  $\text{BBr}_3$  的 DCM 溶液(896 $\mu\text{l}$ ,  $8.96 \cdot 10^{-4}$  mol)。然后将反应混合物在  $80^\circ\text{C}$  下加热另外 3 小时。蒸发溶剂，向残余物加入甲醇，以猝灭所有残留的  $\text{BBr}_3$ 。在真空中蒸发溶剂，该蒸发步骤重复 3 次。向固体残余物加入 1M HCl (8ml)，将悬液在室温下搅拌 15 小时。过滤收集固体，悬浮在水/EtOH 混合物(3/1, 24ml)中。将混合物用

NaHCO<sub>3</sub> 中和，在室温下搅拌 2 小时。然后过滤收集固体，用水和二乙醚冲洗，得到[2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-6-(4-羟基苯基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

向上面制备的[2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-6-(4-羟基苯基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(70mg, 1.62·10<sup>-4</sup>mol)的 DMF (3ml)溶液加入碳酸钾(134mg, 9.71·10<sup>-4</sup>mol)。将反应混合物加热至 80°C，然后加入 1-二甲氨基-3-氯丙烷盐酸盐(77mg, 4.86·10<sup>-4</sup>mol)。将混合物在 80°C 下搅拌 4 小时，冷却至室温，蒸发溶剂。残余物经过快速色谱纯化，得到所需产物{2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-6-[4-(3-二甲氨基丙氧基)-苯基]-嘧啶-4-基}-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

#### 方法 O

向[6-甲氧羰基-2-(4-丙酰氨基-苯硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(2g, 4.85mmol)的 THF (100ml)溶液加入硼氢化锂(0.32g, 14.5mmol)。将反应混合物在 50°C 下搅拌 1.5 小时。然后将反应用稀 HCl 猝灭，用乙酸乙酯萃取。将有机层连续用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 的水溶液和盐水洗涤，经 MgSO<sub>4</sub> 干燥，蒸发。在乙酸乙酯中研制固体残余物，过滤收集所得白色固体，得到所需产物[6-羟甲基-2-(4-丙酰氨基-苯硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

#### 方法 P

向 4,6-二氯-2-甲硫基嘧啶(5g, 25.6mmol)与 3-氨基-5-甲基吡唑(2.61g, 26.9mmol)的 BuOH (60ml)溶液加入二异丙基乙胺(4.69ml, 26.9mmol)，然后加入碘化钠(3.84g, 25.6mmol)。将反应混合物在 120°C 下搅拌 15 小时。然后在真空中除去溶剂，残余物经过快速色谱纯化(SiO<sub>2</sub>, 己烷/AcOEt 梯度)，得到(6-氯-2-甲硫基嘧啶-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

将上面制备的(6-氯-2-甲硫基嘧啶-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(2.42g, 9.46mmol)在 130°C 吗啉(10ml)中加热 15 小时。然后在真空中除去溶剂，在 EtOH 中研制固体残余物，过滤收集，得到[2-甲硫基-6-(吗啉-4-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

向上面制备的[2-甲磺基-6-(吗啉-4-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(500mg, 1.63mmol)的 MeOH (10ml)悬液加入 oxone (3.0g)的水(10ml)溶液。将反应混合物在室温下搅拌 15 小时, 蒸发大多数溶剂。使残余物在 DCM 与饱和 NaHCO<sub>3</sub> 的水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥, 过滤, 蒸发。在 MeOH 中研制残余物, 过滤收集所得白色固体, 得到[2-甲磺酰基-6-(吗啉-4-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

将上面制备的[2-甲磺酰基-6-(吗啉-4-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(178mg, 0.52mmol)和 4-乙酰氨基苯硫酚(176mg, 1.05mmol)在叔丁醇(5ml)中回流 20 小时。将反应混合物冷却至室温, 在乙酸乙酯与 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 在真空中浓缩。残余物经过快速色谱纯化, 得到所需产物[2-(4-乙酰氨基苯硫基)-6-(吗啉-4-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺。

为了更加充分地理解本文所述发明, 描述下列实施例。应当不言而喻的是这些实施例仅供说明, 决不被解释为限制本发明。

具体实施方式

合成实施例

在化合物的分析中使用如下述合成实施例所指定的下列 HPLC 方法。本文所用的术语“Rt”表示利用所指定的 HPLC 方法所观察到的化合物的保留时间。

HPLC 方法 A:

柱子: C18, 3 $\mu$ m, 2.1 x 50mm, Jones Chromatography 的“Lighting”

梯度: 100%水(含有 1%乙腈, 0.1% TFA)至 100%乙腈(含有 0.1% TFA), 历经 4.0min, 在 100%乙腈下保持 1.4min, 再恢复至最初条件。总运行时间 7.0min

流速: 0.8ml/min

HPLC 方法 B:

柱子: C18, 5 $\mu$ m, 4.6 x 150mm, Rainin 的“Dynamax”

梯度: 100%水(含有 1%乙腈, 0.1% TFA)至 100%乙腈(含有 0.1% TFA), 历经 20min, 在 100%乙腈下保持 7.0min, 再恢复至最初条件. 总运行时间 31.5min

流速: 1.0ml/min

#### HPLC 方法 C:

柱子: Cyano, 5 $\mu$ m, 4.6 x 150mm, Varian 的“Microsorb”

梯度: 99%水(0.1% TFA), 1%乙腈(含有 0.1% TFA)至 50%水(0.1% TFA), 50%乙腈(含有 0.1% TFA), 历经 20min, 保持 8.0min, 再恢复至最初条件. 总运行时间 30min

流速: 1.0ml/min

#### HPLC 方法 D:

柱子: Waters (YMC) ODS-AQ, 2.0 x 50mm, S5, 120A

梯度: 90%水(0.2%甲酸), 10%乙腈(含有 0.1%甲酸)至 10%水(0.1%甲酸), 90%乙腈(含有 0.1%甲酸), 历经 5.0min, 保持 0.8min, 再恢复至最初条件. 总运行时间 7.0min

流速: 1.0ml/min

#### HPLC 方法 E:

柱子: 50 x 2.0mm, Hypersil C18 BDS, 5 $\mu$ m

梯度: 100%水(0.1% TFA)至 5%水(0.1% TFA), 95%乙腈(含有 0.1% TFA), 历经 2.1min, 2.3min 后再恢复至最初条件

流速: 1ml/min

实施例 1 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-(2-苯硫基喹唑啉-4-基)-胺(IIa-1): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp >300°C (dec.);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.07(3H, s), 5.54(1H, s), 7.38(1H, m), 7.56-7.45(4H, m), 7.65(2H, m), 7.73(1H, m), 8.55(1H, d), 10.43(1H, s), 12.05(1H, br s); IR (固体) 3259, 3170, 3109, 1618, 1594, 1565, 1525, 1476; MS 334.0 (M+H) $^+$

实施例 2 [2-(4-氯苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺 (IIa-2): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp 259-260°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.12 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.64 (2H, d), 7.76 (3H, d), 7.92 (1H, t), 8.70 (1H, d) 11.50 (1H, br s); IR (固体) 1627, 1606, 1557, 1484, 1473, 1433, 1400, 1339, 1286, 1219; MS 368.0 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 3 [2-(2,4-二氯苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-3): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp 258-259°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.12 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.63 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.86 (1H, t), 7.92 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.66 (1H, d) 11.20 (1H, br s); IR (固体) 1623, 1610, 1551, 1488, 1435, 1410, 1339, 1284, 1217; MS 402.0 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 4 [2-(4-甲氧基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-4): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp 264-268°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.04 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.43 (1H, s), 7.12 (2H, d), 7.53 (1H, t), 7.61 (3H, d), 7.84 (3H, t), 8.63 (1H, d), 11.09 (1H, br s), 12.30 (1H, br s); IR (固体) 1622, 1598, 1552, 1492, 1404, 1340, 1292, 1249, 1219, 1171, 1161; MS 364.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 5 [2-(2-乙基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-5): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp 205-208°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.05 (3H, s), 5.19 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.52-7.64 (3H, m), 7.68 (2H, d), 7.90 (1H, t), 8.68 (1H, d); IR (固体) 3262, 2967, 1632, 1605, 1558, 1492, 1434, 1403, 1344, 1294, 1224, 1162; MS 362.1 (M+H)<sup>+</sup>



实施例 6 {2-[2,4-双(三氟甲基)苯硫基]喹唑啉-4-基}-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-6): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp  
>300°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.98 (3H, s), 5.37 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.59 (2H, d), 7.84 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.40 (2H, s), 8.66 (1H, d), 10.73 (1H, br s); IR (固体) 1628, 1603, 1577, 1548, 1512, 1493, 1448, 1417, 1354, 1275, 1196, 1124; MS 470.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 7 [2-(2-氯苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-7): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp 262-263°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.05 (3H, s), 5.35 (1H, s), 7.52 (2H, t), 7.65 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.83 (1H, t), 7.88 (1H, d), 8.62 (1H, d), 10.97 (1H, br s); IR (固体) 1621, 1603, 1569, 1544, 1491, 1448, 1400, 1376, 1336, 1288, 1208; MS 368.0 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 8 [2-(2,3-二氯苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-8): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp >300°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.05 (3H, s), 5.34 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.60 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.88 (2H, m), 8.62 (1H, d), 10.72 (1H, br s); IR (固体) 1632, 1609, 1561, 1532, 1492, 1432, 1400, 1380, 1345, 1298, 1228, 1162, 1125; MS 402.0 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 9 [2-(3-氯苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-9): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp 248-249°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.05 (3H, s), 5.42 (1H, s), 7.55 (2H, m), 7.66 (3H, m), 7.81 (1H, s), 7.85 (1H, t), 8.62 (1H, d), 11.10 (1H, br s); IR (固体) 1628, 1611, 1551, 1487, 1432, 1410, 1341, 1292, 1217, 1165; MS 368.0 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 10 [2-(1-甲基咪唑-2-基硫基)-噻唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-10): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 255-256°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$   
 2.19 (3H, s), 3.59 (1H, s), 5.51 (1H, s), 7.18 (1H, s),  
 7.45 (1H, t), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.77 (1H, t),  
 8.57 (1H, d), 10.57 (1H, s), 12.13 (1H, br s); IR (固体)  
 1628, 1565, 1550, 1532, 1492, 1430, 1376, 1333, 1292,  
 1278, 1211; MS 338.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 11 [2-(2-羟基苯硫基)-噻唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-11): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp 273-275°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.06  
 (3H, s), 5.41 (1H, s), 6.99 (1H, t), 7.07 (1H, d), 7.50  
 (1H, t), 7.57-7.62 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.94 (1H, t),  
 8.71 (1H, d), 10.29 (1H, br s), 11.66 (1H, br s); IR  
 (固体) 1623, 1597, 1552, 1485, 1442, 1404, 1354, 1341,  
 1289, 1221, 1165; MS 350.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 12 [2-(2,4-二氟苯硫基)-噻唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-12): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp 256-258°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  
 2.10 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.33 (1H, t), 7.51-7.58 (2H,  
 m), 7.65 (1H, d), 7.82-7.91 (2H, m), 8.63 (1H, d), 11.06  
 (1H, br s); IR (固体) 1626, 1608, 1556, 1482, 1409,  
 1341, 1288, 1270, 1219, 1162, 1140; MS 370.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 13 [2-(3,4-二甲氧基苯硫基)-噻唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-13): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp 229-232°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$   
 2.05 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.39 (1H, s),  
 6.95 (1H, d), 7.30 (2H, d), 7.60 (1H, t), 7.77 (1H, d),  
 7.94 (1H, t), 8.72 (1H, d), 11.66 (1H, br s); IR (固体)  
 1625, 1607, 1551, 1503, 1436, 1404, 1342, 1290, 1254,  
 1237, 1218, 1161, 1137; MS 394.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 14 [2-(3-甲基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-14): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp 249-250°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.06 (3H, s), 2.36 (3H, s), 5.31 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.48-7.58 (3H, m), 7.61 (1H, d), 7.88 (1H, t), 8.68 (1H, d), 11.66 (1H, br s); IR (固体) 1617, 1587, 1558, 1496, 14414, 1387, 1341, 1283, 1221, 1162, 1140; MS 348.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 15 [2-(2-甲氧基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-15): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp 237-239°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.07 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.35 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.23 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.60-7.67 (3H, m), 7.87 (1H, t), 8.66 (1H, d), 11.20 (1H, br s); IR (固体) 1632, 1606, 1561, 1480, 1430, 1405, 1344, 1292, 1276, 1251, 1224; MS 364.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 16 [2-(2-萘硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-16): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp 267-270°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.05 (3H, s), 5.09 (1H, s), 7.57 (1H, t), 7.62-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, t), 8.07 (3H, t), 8.40 (1H, s), 8.66 (1H, d), 11.28 (1H, br s); IR (固体) 1624, 1606, 1550, 1487, 1435, 1407, 1341, 1285, 1216, 1158; MS 384.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 17 [2-(2,6-二氯苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-17): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡褐色固体,

mp >300°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.11 (3H, s), 5.49 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.59-7.67 (2H, m), 7.76 (2H, d), 7.81 (1H, d), 8.60 (1H, d), 10.60 (1H, s); IR (固体) 1618, 1599, 1565, 1533, 1486, 1424, 1401, 1361, 1344, 1285, 1246, 1216, 1188, 1172; MS 402.0 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 18 [2-(3,4-二氯苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-18): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp 268-272°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$   
2.11 (3H, s), 5.47 (1H, s), 7.56 (1H, t), 7.68-7.72 (2H, m), 7.83 (2H, d), 7.88 (1H, t), 8.05 (1H, d), 8.66 (1H, d); IR (固体) 1628, 1607, 1556, 1488, 1436, 1441, 1399, 1367, 1341, 1288, 1216, 1166; MS 402.0 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 19 [2-(苯并咪唑-2-基硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-19): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到淡灰色固体,

mp 192-196°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$   
1.60 (3H, s), 5.48 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.53 (1H, t), 7.69 (2H, d), 7.76 (2H, m), 7.85 (1H, t), 8.64 (1H, d), 10.79 (1H, s); IR (固体) 1618, 1606, 1569, 1537, 1487, 1411, 1395, 1369, 1343, 1288, 1273, 1170; MS 374.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 20 [2-(2-氨基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-20): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到亮黄色固体,

mp 257-259°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.11-  
2.30 (3H, 2xbr s), 6.10 (1H, br s), 7.10-7.80 (7H, m), 8.60 (1H, br s), 9.80 (1H, br s), 10.80 (1H, br s); IR (固体) 1623, 1591, 1567, 1538, 1496, 1483, 1410, 1351

实施例 21 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-(2-苯硫基-喹唑啉-4-基)-胺(IIa-21): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到黄色固体,

mp 233-236°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.89  
(2H, d), 0.98 (2H, d), 1.67 (1H, m), 5.48 (1H, s), 7.54 -  
7.73 (7H, m), 7.89 (1H, t), 8.68 (1H, d), 11.60 (1H, br s); IR (固体) 1629, 1606, 1577, 1546, 1509, 1484, 1438, 1413, 1370, 1291, 1219; MS 360.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 22 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3-甲氧羰基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIa-22): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,  
mp 224-225°C;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.52 (2H, m), 0.86 (2H, m), 1.67 (1H, m), 3.86 (3H, s), 5.60 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.66 (1H, t), 7.76 (1H, t), 7.93 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.57 (1H, d), 10.48 (1H, br s), 12.07 (1H, br s); IR (固体) 1724, 1617, 1593, 1567, 1526, 1478, 1432, 1400, 1361, 1343, 1283, 1260, 1218, 1169, 1128; MS 418.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 23 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3-甲基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIa-23): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 241-243°C;  $^1\text{H}$  NMR

(DMSO)  $\delta$  0.55-0.63 (2H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 1.67-1.79 (1H, m), 2.35 (3H, s), 5.72 (1H, s), 7.30-7.60 (6H, m), 7.68-7.78 (1H, m), 8.50-8.60 (1H, d), 10.38 (1H, s), 12.02 (1H, s); IR (固体) 1617, 1594, 1568, 1529, 1480, 1401, 1344, 1287, 1176, 758, 665, 656; MS (M+H)<sup>+</sup>

实施例 24 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3-甲氧基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIa-24): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 232-234°C;  $^1\text{H}$  NMR

(DMSO)  $\delta$  0.55-0.62 (2H, m), 0.88-0.97 (2H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.79 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.22-7.29 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.60 (1H, d), 7.79 (1H, t), 8.57 (1H, d), 10.40 (1H, s), 12.04 (1H, s); IR (固体) 3100, 1618, 1592, 1567, 1527, 1477, 1402, 1345, 1284, 1246, 1231, 1171, 1041, 1001, 969, 826, 761, 692, 667; MS (M+H)<sup>+</sup>

实施例 25 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3, 4 二甲氧基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIa-25): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 250-252°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.54-0.60 (2H, m), 0.83-0.91 (2H, m), 1.68-1.77 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.79 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.20-7.26 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.77 (1H, t), 8.55 (1H, d), 10.45 (1H, s), 12.04 (1H, m); IR (固体) 1617, 1593, 1567, 1530, 1504, 1479, 1457, 1439, 1398, 1364, 1347, 1288, 1269, 1250, 1232, 1181, 1169, 1138, 1037, 1020, 997, 972, 882, 846, 804, 764, 750; MS (M+H) $^+$

实施例 26 [2-(3-羧基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIa-26): 按照方法 G 从 IIa-22 制备, 得到黄色固体,

mp >300°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.53 (2H, d), 0.86 (2H, d), 1.65 (1H, m), 5.37 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.68 (1H, t), 7.81 (1H, d), 7.88 (1H, t), 7.95 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.71 (1H, d), 11.32 (1H, br s); IR (固体) 1702, 1626, 1609, 1559, 1490, 1412, 1355, 1293, 1222, 1170; MS 404.7(M+H) $^+$

实施例 27 (5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[2-(萘-2-基硫基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIa-27): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 285-288°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.25 (2H, br s), 0.52 (2H, br s), 0.87 (1H, m), 5.54 (1H, br s), 7.42 - 7.77 (4H, m), 8.00 (3H, m), 8.30 (1H, br s), 8.56 (1H, br d), 10.42 和 11.88 (1H, 2 x br s); IR (固体) 1615, 1592, 1562, 1527, 1476, 1398, 1366, 1287, 1240, 1216, 1167, 1158, 1142, 1128, 996, 965; MS 410.7(M+H) $^+$

实施例 28 (5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[2-(2,4-二氟苯硫基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIa-28): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 250-253°C; <sup>1</sup>H

NMR (DMSO) δ 0.61 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.74 (1H, m),  
5.67 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.44-7.48 (3H, m), 7.53-  
7.81 (2H, brm), 8.55 (1H, m), 10.47 and 12.10 (1H, 2 x br  
s); IR (固体) 1614, 1598, 1565, 1525, 1479, 1423, 1398,  
1366, 1345, 1285, 1267, 1243, 1213, 1168, 1143, 1114,  
1026, 995, 968; MS 396.6(M+H)<sup>+</sup>

实施例 29 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(萘-2-基硫基)-5,6,7,8-四氢  
喹唑啉-4-基]-胺(IIa-29): 按照类似于上述方法 F 的方式制备, 得到白  
色固体,

mp

244°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.13 (2H, s), 0.45 (2H, s), 0.79 (1H,  
s), 1.73 (4H, s), 2.42 (2H, s), 2.58 (2H, s), 5.28 (1H,  
s), 7.58 (2H, d), 7.61 (2H, d), 7.97 (3H, d), 8.23 (1H,  
s), 8.56 (1H, s), 11.63 (1H, s); IR (固体) 1594, 1561,  
1514, 1477, 1423, 1333, 1279, 1251, 990, 808, 744, 657,  
651; MS 414.7(M+H)<sup>+</sup>

实施例 30 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(2,3-二氯苯硫基)-喹唑啉  
-4-基]-胺(IIa-30): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固  
体,

mp 250-252°C; <sup>1</sup>H

NMR (DMSO) δ 0.60 (2H, d), 0.93 (2H, d), 1.70 (1H, m),  
5.54 (1H, s), 7.47 (2H, m), 7.57 (1H, d), 7.76 (1H, t),  
7.86 (2H, d), 8.57 (1H, d), 10.48 (1H, s), 12.04 (1H, s);  
IR (固体) 1616, 1601, 1570, 1528, 1486, 1432, 1400,  
1367, 1335, 1285, 1246, 1210, 1159, 1146, 1051, 1033,  
1021, 997; MS 428.6(M+H)<sup>+</sup>

实施例 31 [2-(3-氯苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-  
基)-胺(IIa-31): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 235-238°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$   
 0.58 (2H, d), 0.92 (2H, d), 1.75 (1H, m), 5.71 (1H, s),  
 7.44 (1H, t), 7.50 - 7.63 (4H, m), 7.73 (1H, s), 7.75  
 (1H, t), 8.57 (1H, d), 10.46 (1H, s), 12.08 (1H, s); IR  
 ( 固体 ) 1616, 1593, 1562, 1528, 1479, 1456, 1406, 1367,  
 1343, 1286, 1244, 1216, 1176, 1067, 1051, 997; MS  
 394.7 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 32 [2-(2-氯苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-32): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 255-257°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$   
 0.59 (2H, d), 0.91 (2H, d), 1.71 (1H, m), 5.62 (1H, s),  
 7.45 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.75 (1H, t),  
 7.85 (1H, d), 8.56 (1H, d), 10.43 (1H, s), 12.03 (1H, s);  
 IR ( 固体 ) 1619, 1596, 1564, 1529, 1480, 1446, 1398,  
 1370, 1343, 1289, 1246, 1218, 1165, 1148, 1089, 1054,  
 1030, 997; MS 394.7 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 33 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3,4-二甲基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIa-33): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 255-256°C;  $^1\text{H}$   
 NMR (DMSO)  $\delta$  0.56 (2H, m), 0.90 (2H, m), 1.67 (1H, m),  
 2.26 和 2.29 (6H, 2 x s), 5.75 (1H, br s), 7.26 (1H, m),  
 7.35-7.55 (4H, m), 7.74 (1H, m), 8.54 (1H, br s), 10.44  
 和 12.06 (2H, 2 x br s); IR ( 固体 ) 1617, 1596, 1569,  
 1526, 1479, 1459, 1404, 1366, 1343, 1287, 1243, 1218,  
 1167, 1145, 1017, 996, 966; MS 388.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 34 [2-(苯并咪唑-2-基硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-34): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体, mp 201-203°C;  $^1\text{H}$



NMR (DMSO)  $\delta$  0.44 (2H, m), 0.71 (2H, m), 1.17 (1H, m), 5.72 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.51-7.81 (5H, m), 8.59 (1H, m), 10.59, 12.06 和 13.17 (3H, 3 x br s); IR (solid) 1617, 1601, 1572, 1532, 1485, 1402, 1374, 1341, 1290, 1273, 1209, 1168, 1024, 1010, 965; MS 400.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 35 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(4-甲氧羰基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIa-35): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体, mp 245-

246°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  0.47 (2H, br s), 0.80 (2H, br s), 1.62 (1H, m), 3.85 (3H, s), 5.69 (1H, br s), 7.46 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.76-7.81 (3H, m), 8.02-8.05 (2H, m), 8.57 (1H, m), 10.48 和 12.11 (2H, 2 x br s); IR (固体) 1721, 1712, 1616, 1596, 1572, 1564, 1523, 1481, 1435, 1404, 1360, 1346, 1277, 1181, 1114, 1106, 996, 971; MS 418.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 36 [2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-36): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体, mp 239-241°C; <sup>1</sup>H

NMR (DMSO)  $\delta$  0.57 (2H, m), 0.83 (2H, m), 1.69 (1H, m), 2.02 (3H, s), 5.73 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.53-7.57 (3H, m), 7.73-7.75 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.18, 10.39 和 11.98 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1665, 1618, 1607, 1586, 1572, 1564, 1529, 1482, 1387, 1343, 1320, 1287, 1243, 1221, 1162, 1005, 968; MS 417.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 37 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(萘-1-基硫基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIa37): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 271-273°C; <sup>1</sup>H

NMR (DMSO)  $\delta$  0.46-0.47 (2H, m), 0.87-0.89 (2H, m), 1.57 (1H, m), 5.01 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.52-7.54 (3H, m), 7.64 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.98 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.50 (1H, m), 10.29 (1H, br s), 11.84 (1H, br s); IR (固体) 1615, 1592, 1567, 1528, 1483, 1401, 1362, 1343, 1285, 1242, 1219, 1173, 998, 963; MS 410.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 38 [2-(4-乙酰氨基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-38): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 268-271°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.02 (3H, s), 2.09 (3H, s), 5.56 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.55 (3H, m), 7.75 (3H, d), 8.55 (1H, d), 10.21 (1H, s), 10.40 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (固体) 1662, 1620, 1599, 1572, 1531, 1438, 1397, 1370, 1358, 1341, 1323, 1312, 1278, 1265, 1245, 1216, 1161, 1006, 966; MS 391.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 39 [2-(4-甲磺酰氨基-苯硫基)喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-39): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 219-222°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.15 (3H, s), 2.61 (3H, s), 5.84 (1H, s), 6.91 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.36 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.69 (1H, s), 8.53 (1H, d), 10.31 (1H, s), 11.96 (1H, s); IR (固体) 1621, 1602, 1584, 1567, 1528, 1486, 1351, 1287, 1253, 1207, 1179, 1102, 1091, 983; MS 427.0(M+H)<sup>+</sup>

实施例 40 [2-(4-乙酰氨基苯硫基)-7-甲氧基-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa40): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 291-293°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.55 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.55 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.45 (1H, d), 10.21 (1H, s), 10.23 (1H, s), 11.99 (1H, s); IR (固体) ; MS 421.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 41 [2-(4-乙酰氨基苯硫基)-8-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-41): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 262-

264°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.94 (2H, 四重峰), 2.03 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.38 (4H, s), 2.45 (2H, t), 3.58 (4H, s), 4.11 (2H, t), 5.60 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.07 (1H, d), 10.20 (1H, s), 10.24 (1H, s), 12.02 (1H, br s); IR (固体) 3245, 3045, 2954, 2918, 2845, 1663, 1609, 1586, 1527, 1468, 1391, 1332, 1268, 1254, 1159, 1136, 1114, 1054, 995, 823; MS 534.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 42 [2-(4-甲氧羰基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-42): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 257-260°C;  $^1\text{H}$ 

NMR (DMSO)  $\delta$  1.95 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.51 (1H, br s), 7.39 (1H, br s), 7.51 (1H, br s), 7.70 (1H, br s), 7.81 (2H, d), 8.04 (2H, d), 8.51 (1H, br s), 10.48 (1H, br s), 12.03 (1H, br s); IR (固体) 1718, 1618, 1599, 1568, 1531, 1481, 1434, 1395, 1362, 1342, 1286, 1247, 1216, 1156, 1116, 1018, 1003, 968; MS 392.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 43 [2-(4-羧基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-43): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 263-265°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.98

(3H, s), 5.50 (1H, s), 7.46 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.78 (3H, m), 8.02 (2H, d), 8.58 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.50 (1H, br s); IR (固体) 1623, 1605, 1574, 1560, 1533, 1490, 1401, 1349, 1318, 1285, 1249, 1216, 1174, 1131, 1088, 1018; MS 378.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 44 [2-(4-乙酰氨基苯硫基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-44): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 247-249°C;  $^1\text{H}$ 

NMR (DMSO) 1.99 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40

(1H, s), 7.31 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.76 (2H, d), 8.11 (1H, d), 10.28 (1H, s), 10.61 (1H, s), 12.11 (1H, br s); IR (固体) 3234, 3052, 2938, 1673, 1618, 1591, 1536, 1481, 1459, 1390, 1372, 1345, 1317, 1267, 1249, 1158, 1058, 985, 830; MS 421.2(M+H)<sup>+</sup>

**实施例 45 [2-(4-乙酰氨基苯硫基)-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-45):** 按照方法 I 从 IIa-74 制备, 得到灰白色固体,

mp 153°C (分解); <sup>1</sup>H

NMR (DMSO) δ 2.02 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.29 (2H, 四重峰), 3.16 (2H, m), 3.36 (4H, m), 3.57 (4H, m), 4.11 (2H, m), 5.58 (1H, s), 7.22-7.29 (2H, m), 7.55 (2H, d), 7.76 (2H, d), 8.07 (1H, d), 10.26 (1H, br s), 10.35 (1H, s), 12.06 (1H, br s); IR (固体) 1673, 1614, 1591, 1532, 1486, 1391, 1336, 1254, 1109, 1063, 995; MS 534.2(M+H)<sup>+</sup>

**实施例 46 [2-(4-溴苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-46):** 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp >300°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 5.63 (1H, br s), 7.44 (1H, m), 7.55-7.62 (3H, m), 7.69-7.77 (3H, m), 8.56 (1H, m), 10.47 和 12.12 (2H, 2 x br s); IR (固体) 1615, 1597, 1565, 1525, 1478, 1396, 1362, 1339, 1285, 1218, 1158, 1034, 1009, 967; MS 412.1/414.1(M+H)<sup>+</sup>

**实施例 47 [2-(3-溴苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-47):** 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 280-281°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.12 (3H, s), 5.54 (1H, br s), 7.46 (1H, m); 7.55-7.68 (3H, m), 7.75-7.88 (3H, m), 8.81 (1H, m), 10.49 和 12.11 (2H, 2 x br s); IR (固体) 1617, 1600, 1567, 1530, 1483, 1399, 1362, 1342, 1282, 1200, 1168, 1054, 1034, 1005, 967; MS 412.2/414.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 48 [2-(4-异丙磺酰氨基-苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-48): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 294-297°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.26 (6H, d), 2.13 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.34 (2H, d), 7.41 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.59 (2H, d), 7.73 (1H, t), 8.53 (1H, d), 10.16 (1H, s), 10.42 (1H, s), 12.07 (1H, br s); IR (固体) 1613, 1593, 1560, 1530, 1482, 1384, 1364, 1346, 1320, 1290, 1265, 1243, 1216, 1169, 1141, 1084, 1056, 1019, 999, 969, 916; MS 455.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 49 [2-(4-异丁酰氨基-苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-49): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 285-287°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.12-1.13 (6H, m), 1.99 (3H, s), 2.64 (1H, m), 5.52 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.54-7.57 (3H, m), 7.72-7.77 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.12, 10.41 和 12.04 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1704, 1680, 1617, 1590, 1566, 1516, 1481, 1395, 1358, 1341, 1286, 1247, 1214, 1155, 1052, 1032, 1006, 969; MS 419.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 50 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-[2-(4-丙酰氨基-苯硫基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIa-50): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 281-282°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.11-1.13 (3H, m), 1.98 (3H, s), 2.33 (2H, m), 5.51 (1H, br s), 7.41 (1H, m), 7.55-7.57 (3H, m), 7.71-7.78 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.11, 10.41 和 12.04 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1654, 1621, 1599, 1571, 1527, 1476, 1398, 1358, 1341, 1286, 1244, 1216, 1155, 1006, 969; MS 405.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 51 [2-(4-环丙烷碳酰氨基-苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-51): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp

300-303°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.82-0.84 (4H, m), 1.83 (1H, m), 2.01 (3H, s), 5.55 (1H, br s), 7.39-7.41 (2H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 8.53-8.55 (2H, m), 10.40, 10.46 和 12.03 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1664, 1614, 1591, 1560, 1526, 1480, 1432, 1390, 1344, 1288, 1240, 1194, 1177, 1152, 997; MS 417.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 52 [2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-8-羟基喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-52): 黄褐色固体,

mp 258-259°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.99

(3H, s), 2.09 (3H, s), 5.45 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.75 (2H, d), 7.95 (1H, d), 9.35 (1H, s), 10.22 (1H, s), 10.26 (1H, s), 12.00 (1H, br s); IR (固体) 3295, 3272, 3181, 3109, 1654, 1591, 1527, 1482, 1459, 1386, 1368, 1314, 1268, 1141, 1077, 991, 814; MS 407.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 53 [2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-7-硝基喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-53): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到黄色固体,

 $^1\text{H NMR}$  (DMSO)

$\delta$  2.02 (3H, s), 2.09 (3H, s), 5.54 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.75 (2H, d), 8.08 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.80 (1H, d), 10.24 (1H, s), 10.85 (1H, s), 12.15 (1H, s); IR (固体); MS 436.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 54 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-{2-[4-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯硫基]-喹唑啉-4-基}-胺(IIa-54): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 272-273°C;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.95 (3H, t), 1.71 (2H, m), 2.13 (3H, s),

3.18 (2H, t), 5.70 (1H, s), 7.31 (2H, d), 7.41 (1H, t),  
7.52 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.73 (1H, t), 8.55 (1H, d),  
10.16 (1H, s), 10.42 (1H, s), 12.07 (1H, s); IR (固体)  
1615, 1594, 1563, 1530, 1481, 1389, 1362, 1346, 1325,  
1291, 1245, 1147, 969; MS 455.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 55 [2-(4-乙磺酰氨基-苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-55): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色  
固体, mp 279-

280°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.28 (3H, t), 2.19 (3H, s), 3.25  
(2H, m), 5.76 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.53  
(1H, d), 7.65 (1H, d), 7.80 (1H, t), 8.61 (1H, d), 10.23  
(1H, s), 10.49 (1H, s), 12.13 (1H, s); IR (固体) 1615,  
1597, 1564, 1532, 1506, 1485, 1455, 1388, 1361, 1347,  
1323, 1294, 1218, 1150, 1033, 1016, 998, 968, 918; MS  
441.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 56 [2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-7-羟基氨基喹唑啉-4-基]-(5-甲  
基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-56): 按照方法 J 从 IIa-53 制备, 得到黄色固  
体,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.97 (3H, s),  
2.11 (3H, s), 5.19 (1H, s), 6.88-6.91 (2H, m), 7.65 (2H,  
d), 7.85 (2H, d), 8.44 (1H, d), 9.27 (1H, br s), 10.49  
(1H, s), 11.38 (1H, s), 14.58 (1H, br s); IR (固体); MS  
422.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 57 [2-(4-异丁烷碳酰氨基-苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基  
-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa57): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到  
白色固体,

mp 281-282°C; <sup>1</sup>H NMR  
(DMSO) δ 0.95-0.97 (6H, m), 2.00 (3H, s), 2.12 (1H, m),  
2.23-2.25 (2H, m), 5.56 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.54-7.57  
(3H, m), 7.72-7.78 (3H, m), 8.54 (1H, m), 10.14, 10.41  
和 12.03 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1737, 1658, 1618,  
1599, 1566, 1530, 1483, 1432, 1394, 1364, 1343, 1313,  
1287, 1242, 1216, 1167, 1151, 1003, 967; MS 433.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 58 [2-(4-叔丁氧羰基氨基-苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-58): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 243-

246°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.50 (9H, s), 1.97 (3H, s), 5.40 (1H, s), 7.07 (2H, br s), 7.36 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.58 (2H, d), 8.12 (1H, br s), 9.58 (1H, s), 11.24 (1H, br s); IR (固体) 1701, 1593, 1559, 1515, 1482, 1396, 1365, 1346, 1308, 1288, 1237, 1154, 1051, 1020, 969; MS 449.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 59 [2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-7-氨基喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-59): 按照方法 K 从 IIa-53 制备, 得到灰白色固体,

mp 264-265 °C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$

1.99 (3H, s), 2.09 (1H, s), 5.53 (1H, s), 5.97 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.68 (1H, d), 7.52 (2H, d), 7.71 (2H, d), 8.15 (1H, d), 9.83 (1H, br s), 10.19 (1H, s), 10.87 (1H, br s); IR (固体); MS 406.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 60 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-{2-[4-(2-吗啉-4-基-乙酰氨基)-苯硫基]-喹唑啉-4-基}-胺(IIa-60): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 266-

267 °C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.03 (3H, s), 2.57 (4H, m), 3.23 (2H, s), 3.69 (4H, m), 5.58 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.55-7.62 (3H, m), 7.75 (1H, t), 7.80 (2H, d), 8.54 (1H, d), 10.02 (1H, s), 10.41 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (固体) 1686, 1598, 1564, 1533, 1515, 1484, 1387, 1362, 1348, 1291, 1113, 868, 801, 773; MS 476.4 (M+H)<sup>+</sup>



**实施例 61 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(4-甲磺酰氨基-苯硫基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIa-61):** 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 235-238°C;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.61 (2H, s), 0.92 (2H, d), 1.82 (1H, br s), 2.98 (3H, s), 5.90 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.41 (1H, t), 7.54 (3H, m), 7.72 (1H, t), 8.55 (1H, d), 10.16 (1H, br s), 10.38 (1H, s), 11.99 (1H, s); IR (固体) 1621, 1605, 1573, 1532, 1494, 1455, 1375, 1342, 1316, 1290, 1232, 1143, 1113, 985, 972; MS 453.3(M+H)<sup>+</sup>

**实施例 62 [2-(4-氨基-苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-62):** 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp >300°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.16 (3H,

s), 5.58 (1H, s), 6.78 (2H, d), 7.36 (2H, d), 7.64 (2H, m), 7.94 (1H, t), 8.74 (1H, d), 11.82 (1H, br s); IR (固体) 1615, 1591, 1561, 1532, 1495, 1480, 1387, 1363, 1344, 1288, 1244, 1148, 966; MS 349.2(M+H)<sup>+</sup>

**实施例 63 [2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-63):** 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.11 (3H, s), 5.93 (1H, s),

7.31-7.68 (8H, m), 8.54 (1H, s), 10.17 (1H, s), 10.54 (1H, s), 12.38 (1H, s); IR (固体); MS 377.4(M+H)<sup>+</sup>

**实施例 64 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-{2-[4-(4-吗啉-4-基-丁酰氨基)-苯硫基]-喹唑啉-4-基}-胺(IIa-64):** 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 240-243°C;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.77 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.31-2.38 (8H, m), 3.57 (4H, m), 5.54 (1H, s), 7.39-7.76 (7H, m), 8.53 (1H, br m), 10.15 (1H, s), 10.41 (1H, s), 12.00 (1H, br s); IR (固体); MS 504.3(M+H)<sup>+</sup>

实施例 65 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-{2-[4-(2-吗啉 4-基-乙基氨基甲酰基)-苯硫基]-噻唑啉-4-基}-胺(IIa-65): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 246-248°C;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.97 (3H, s), 2.43 (4H, br s), 3.30 (2H, s), 3.42 (2H, m), 3.58 (4H, br s), 5.52 (1H, s), 7.43 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.76 (3H, m), 7.97 (2H, d), 8.56 (2H, m), 10.45 (1H, s), 12.05 (1H, br s); IR (固体) 1637, 1618, 1596, 1568, 1530, 1484, 1396, 1362, 1343, 1286, 1247, 1216, 1159, 1116, 1006, 967; MS 490.3(M+H)<sup>+</sup>

实施例 66 [8-甲氧基-2-(4-甲磺酰氨基-苯硫基)-噻唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-66): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp

275-277 °C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.10 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.58 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.26-7.36 (3H, m), 7.60 (2H, d), 8.07 (1H, d), 10.13 (1H, s), 11.26 (1H, s), 12.03 (1H, s); IR (固体) 3379, 1622, 1595, 1531, 1481, 1467, 1344, 1326, 1271, 1248, 1143, 1061, 993, 975, 924, 829; MS 457.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 67 {2-[4-(2-二甲氨基-乙基氨基甲酰基)-苯硫基]-噻唑啉-4-基}-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-67): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 192-

193°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.99 (3H, s), 2.20 (6H, s), 2.42 (2H, t), 3.40 (2H, q), 5.56 (1H, s), 7.43 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.77 (3H, m), 7.92 (2H, d), 8.56 (2H, m), 10.44 (1H, s), 12.04 (1H, br s); IR (固体) 1650, 1618, 1593, 1561, 1525, 1481, 1419, 1395, 1361, 1337, 1287, 1247, 1214, 1165, 1004, 969; MS 448.3(M+H)<sup>+</sup>

实施例 68 {2-[4-(2-二甲氨基-乙酰氨基)-苯硫基]-喹唑啉-4-基}-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-68): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 241-

243°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.00 (3H, s), 2.33 (6H, s), 3.14 (2H, s), 5.60 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.58 (3H, m), 7.77 (1H, t), 7.76 (2H, d), 8.58 (1H, d), 10.04 (1H, s), 10.42 (1H, s), 11.99 (1H, s).; IR (固体) 1707, 1617, 1601, 1571, 1509, 1485, 1420, 1397, 1365, 1304, 1290, 1243, 1215, 1161, 970, 847, 813, 765, 716, 683, 656; MS 434.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 69 [8-羟基-2-(4-甲磺酰氨基苯硫基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-69): 淡绿色固体,

mp 291-293°C;  $^1\text{H NMR}$ 

(DMSO)  $\delta$  2.10 (3H, s), 3.09 (3H, s), 5.57 (1H, s), 7.11 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.31 (2H, d), 7.62 (2H, d), 7.96 (1H, d), 9.32 (1H, s), 10.16 (1H, s), 11.28 (1H, s), 12.02 (1H, s); IR (固体) 3256, 1596, 1531, 1460, 1392, 1317, 1334, 1296, 1267, 1146, 993, 968, 931, 824; MS 443.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 70 {2-[4-(3-二甲氨基-丙基氨基甲酰基)苯硫基]-喹唑啉-4-基}-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-70): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到粉红色固体,

mp 210-

213°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.48 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.38 (2H, br s), 2.93 (2H, s), 5.57 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.80 (3H, m), 8.02 (2H, d), 8.61 (1H, d), 8.74 (1H, s), 10.50 (1H, s), 12.15 (1H, br s); IR (固体) 1682, 1618, 1595, 1567, 1528, 1484, 1400, 1361, 1344, 1285, 1247, 1219, 1172, 1084, 1006, 969; MS 462.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 71 {2-[4-(3-二甲氨基-丙酰氨基)苯硫基]-喹唑啉-4-基}-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-71): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp

280°C (分解);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.09 (3H, s), 2.60 (6H, s), 2.93 (2H, m), 3.10 (2H, m), 5.64 (1H, s), 7.47 (1H, t), 7.59-7.70 (3H, m), 7.80-7.87 (3H, m), 8.61 (1H, d), 10.47 (1H, s), 10.48 (1H, s), 12.15 (1H, s).; IR (固体) 1670, 1619, 1598, 1586, 1571, 1534, 1515, 1481, 1397, 1364, 1348, 1286, 1178, 1162, 764; MS 448.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 72 [2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-72): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 265-

268°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.49-0.56 (2H, m), 0.79-0.83 (2H, m), 1.55-1.70 (1H, m), 2.06 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.61 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.56 (2H, d), 7.74 (2H, d), 8.07 (1H, d), 10.17 (1H, s), 10.26 (1H, s), 11.94 (1H, br s); IR (固体) 3250, 1671, 1617, 1595, 1536, 1480, 1460, 1396, 1373, 1335, 1254, 1160, 1131, 1071, 1011, 984, 869, 815; MS 447.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 73 [2-(4-乙酰氨基苯硫基)-8-(3-二甲氨基-丙氧基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-73): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 170-172°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.91 (2H,

四重峰), 2.03 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.40 (2H, t), 4.10 (2H, t), 5.59 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.57 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.06 (1H, d), 10.20 (1H, s), 10.24 (1H, s), 12.02 (1H, br s); IR (固体)

3234, 3108, 1675, 1614, 1592, 1531, 1484, 1395, 1371,  
1338, 1316, 1253, 1161, 1137, 1062, 1038, 994, 958, 823;  
MS 492.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 74 [2-(4-乙酰氨基苯硫基)-7-羟基-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-74): 按照方法 H 从 IIa-40 制备, 得到灰白色固体,

mp 246-248°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ  
2.00 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.52 (1H, s), 6.78 (1H, s),  
6.87 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.72 (2H, d), 8.37 (1H, d),  
10.06 (1H, s); 10.17 (1H, s), 10.37 (H, s), 11.95 (1H, br  
s); IR (固体) 1661, 1633, 1594, 1572, 1539, 1492, 1420,  
1389, 1359, 1298, 1223, 1176, 1148, 1087, 1026, 1010,  
965; MS 407.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 75 [2-(4-乙酰氨基苯硫基)-7-(3-二甲氨基-丙氧基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-75): 按照类似于上述方法 I 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 249-250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.90 (2H,  
四重峰), 2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.42  
(2H, m), 4.12 (2H, t), 5.55 (1H, s), 6.93 (1H, s), 6.98  
(1H, d), 7.55 (2H, d), 7.73 (2H, d), 8.43 (1H, d), 10.21  
(1H, s), 10.23 (1H, s), 11.98 (1H, br s); IR (固体)  
3272, 1677, 1615, 1571, 1558, 1530, 1501, 1434, 1420,  
1394, 1344, 1320, 1292, 1263, 1222, 1168, 1048, 1034,  
1005, 967, 864, 844; MS 492.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 76 (2-{4-[2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)-乙酰氨基]-苯硫基}-喹唑啉-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-76): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 228-229°C (dec.);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.37 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.02 + 2.03 (3H, 2xs), 2.88 + 2.90 (3H, 2xs), 4.01 + 4.02 (2H, 2xs), 5.52 + 5.57 (1H, 2xs), 7.47 (1H, t), 7.55-7.63 (3H, m), 7.75-7.80 (3H, m), 8.60 (1H, d), 10.28 + 10.30 (1H, 2xs), 10.45 (1H, s), 12.08 (1H, s).; IR (固体) 1698, 1683, 1653, 1617, 1594, 1559, 1538, 1532, 1507, 1488, 1457, 1418, 1397, 1364, 1346, 1307, 1287, 1246, 1151, 842, 827, 759; MS 520.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 77 {2-[4-(2-甲氨基-乙酰氨基)-苯硫基]-喹唑啉-4-基}-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-77): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 242-244°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.01 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.32 (2H, s), 5.58 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.50-7.60 (3H, m), 7.75 (1H, t), 7.80 (2H, d), 8.55 (1H, d), 10.10 (1H, br s), 10.42 (1H, s), 12.02 (1H, s); IR (固体) 1674, 1619, 1598, 1570, 1525, 1483, 1417, 1363, 1345, 1298, 1285, 1247, 1160, 966, 827, 804, 784, 763, 712, 670, 653; MS 420.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 78 [2-(4-乙酰氨基苯硫基)-8-氟-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIa-78): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

mp 257-259°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.01 (3H, s), 2.09 (3H, s), 5.49 (1H, s), 7.42 (1H, t), 7.57-7.68 (3H, m), 7.75 (2H, d), 8.40 (1H, d), 10.28 (1H, s), 10.75 (1H, s);  $^{19}\text{F}$  NMR (DMSO)  $\delta$  -127.3; IR (固体) 1690, 1670, 1637, 1609, 1588, 1543, 1519, 1493, 1456, 1434, 1395, 1366, 1332, 1315, 1289, 1254, 1242, 1032, 838, 829, 808, 744; MS 409.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 79 (1H-吡啶-3-基)-(2-苯硫基喹啉-4-基)-胺(IIa-79): 按照类似于上述方法 E 的方式制备, 得到白色固体,

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.07 (m, 3H), 7.19 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 10.71 (s, 1H), 12.85 (s, 1H); MS 370.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 80 {2-[(2-羟基乙基)苯氨基]-喹啉-4-基}-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIc-1): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到褐色固体,

mp 217°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.99 (3H, s), 3.69 (2H, t), 4.05 (2H, t), 5.00 (1H, br s), 5.53 (1H, br s), 7.09 (1H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.54 (1H, m), 8.34 (1H, m), 10.07 (1H, s), 11.67 (1H, br s); IR (固体) 3395, 3155, 3052, 2934, 1623, 1598, 1577, 1475, 1434, 1393; MS 361.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 81 [2-(甲基苯氨基)-喹啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIc-2): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

mp 154-156°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.03 (3H, s), 3.51 (3H, s), 5.70 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.36-7.25 (3H, m), 7.48-7.37 (3H, m), 7.58 (1H, m), 8.38 (1H, d), 9.98 (1H, s), 11.91 (1H, s); IR (固体) 1621, 1598, 1578, 1540, 1494, 1473, 1398, 1374; MS 331.0 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 82 (5-甲基-2H-吡啶-3-基)-{2-[N-甲基-N-(吡啶-3-基甲基)氨基]-喹啉-4-基}-胺(IIc-3): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得

到黄色固体,

mp 177°C;  $^1\text{H}$

NMR (DMSO)  $\delta$  0.45 (2H, s), 0.84 (2H, s), 1.80 (1H, s),  
3.16 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.18 (1H, br s), 7.10 (1H,  
t), 7.34 (2H, s), 7.55 (1H, t), 7.64 (1H, s), 8.36 (1H,  
d), 8.45 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.17 (1H,  
s); IR (固体) 3104, 2995, 2936, 1618, 1591, 1559, 1541,  
1518, 1477, 1409, 1386, 1350, 1300, 1018, 991, 873, 827;  
MS 372.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 83 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-(2-苄氨基-喹唑啉-4-基)-胺  
(IIc-4): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

$^1\text{H}$  NMR (DMSO @60°C)  $\delta$  2.27(3H, s), 6.47(1H, br s),  
6.92(1H, m), 7.31(3H, m), 7.53(1H, m), 7.70 (1H, m), 7.91  
(2H, m), 8.37 (2H, d), 9.16 (1H, br s), 10.05 (1H, br s),  
12.15 (1H, br s); IR (固体) 1623, 1601, 1573, 1541,  
1478; MS 317.0 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 84 (2-苄氨基-喹唑啉-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺  
(IIc-5): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

mp 225-227°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.20 (3H, s), 4.62(2H, d),  
7.18 (1H, s), 7.43-7.60(8H, m), 8.22 (1H, s), 9.99 (1H,  
br s), 12.05 (1H, br s); IR (固体) 1630, 1609, 1578,  
1538, 1511; MS 331.0 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 85 (2-环己氨基-喹唑啉-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺  
(IIc-6): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,



mp 280°C (dec.);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.11-1.44 (5H, m), 1.56 (1H, m), 1.71 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.75 (1H, s), 6.63 (1H, br s), 7.04 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.51 (1H, m), 8.26 (1H, s), 9.97 (1H, br s), 12.08 (1H, br s), 12.75 (1H, br s); IR (固体) 2927, 2853, 1619, 1596, 1569, 1522, 1482; MS 323.0 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 86 [2-3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-7): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰绿色固体, mp

>250°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.23 (3H, s), 4.15 (4H, m), 6.32 (1H, br s), 6.76 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.22 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.66 (1H, s), 8.34 (1H, d), 9.07 (1H, br s), 10.20 (1H, br s), 12.15 (1H, br s); IR (固体) 3445, 3045, 2968, 2927, 2868, 1618, 1595, 1577, 1559, 1509, 1441, 1377, 1073; MS 375.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 87 (2-环己基甲氨基-喹唑啉-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-8): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

mp 211°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.85-1.30 (5H, m), 1.50-1.85 (6H, m), 2.22 (3H, s), 3.19 (2H, s), 6.50-7.00 (1H, br s), 7.06 (1H, br s), 7.29 (1H, br s), 7.51 (1H, t), 8.26 (1H, br s), 9.97 (1H, br s), 12.04 (1H, br s), 12.75 (1H, br s); IR (固体) 3333, 2927, 2850, 2831, 1627, 1609, 1577, 1540, 1508, 1449, 1422, 1340, 988; MS 337.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 88 [2-(1H-吡唑-6-基氨基)-喹唑啉-4-基 1-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-9): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp >250°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.24 (3H, s), 5.93 和 6.89 (1H, 2xbr s), 7.05-8.15 (6H, m), 8.25-8.90 (2H, m), 9.25 和 9.97 (1H, 2xbr s), 10.11 和 10.57 (1H, 2xbr s), 12.15 和 12.80 (2H, 2xbr s); IR (固体) 3456, 3315, 2923, 1613, 1600, 1577, 1549, 1467; MS 357.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 89 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-[2-(吡啶-3-基甲氨基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIc-10): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 218°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.20 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.30 (1H, br s), 7.10 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.61 (1H, s), 10.0 (1H, br s), 12.15 (1H, br s); IR (固体) 3308, 2945, 2919, 2858, 1623, 1593, 1577, 1552, 1501, 1475, 1449, 1383; MS 332.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 90 [2-(3-氯苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-11): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp >250°C,  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.29 (3H, s), 5.30-6.98 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.28 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.35 和 10.00 (1H, 2xbr s), 10.14 和 10.64 (1H, 2xbr s), 12.20 和 12.82 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3447, 3078, 2945, 2914, 2863, 1618, 1600, 1572, 1549, 1472, 1440, 1403, 1372; MS 351.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 91 [2-(4-氯苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-12): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp >250°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.27 (3H, s), 5.20-6.80 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.33 (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.99 (2H, d), 8.42 (1H, s), 9.29 和 9.93 (1H, 2xbr s), 10.13 和 10.55 (1H, 2xbr s), 12.19 和 12.81 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3439, 3057, 2957, 1618, 1600, 1586, 1572, 1550, 1504, 1486, 1431, 1413, 1367; MS 351.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 92 [2-(4-氟苄氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-

胺(IIc-13): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

mp 216°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.20 (3H, s),  
4.56 (2H, d), 6.30 (1H, br s), 7.05-7.20 (3H, m), 7.31  
(1H, d), 7.42 (2H, s), 7.54 (1H, t), 8.32 (1H, s), 10.01  
和 10.34 (1H, 2xbr s), 12.09 和 12.75 (1H, 2xbr s); IR  
(固体) 3333, 2854, 1632, 1609, 1577, 1536, 1508, 1367;  
MS 349.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 93 {2-[2-(2-羟基乙基)苯氨基]-喹唑啉-4-基}-(5-甲基-2H-吡  
啶-3-基)-胺(IIc-14): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固  
体,

mp 222°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.09 (3H,  
s), 2.80 (2H, t); 3.61 (2H, t), 4.87 (1H, br s), 5.85  
(1H, br s), 7.30-7.53 (5H, m), 7.63 (1H, d), 7.86 (1H,  
t), 8.68 (1H, d), 10.11 (1H, br s), 11.55 (1H, br s),  
12.49 (1H, br s), 13.50 (1H, br s); IR (固体) 3193,  
3171, 3111, 3084, 1636, 1577, 1559, 1509, 1486, 1413,  
1340, 1058; MS 361.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 94 [2-(4-氟甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-  
基)-胺(IIc-15): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp >250°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 2.23  
(3H, s), 4.09 (2H, s), 6.28 (1H, br s), 7.41 (2H, d),  
7.48 (1H, t), 7.57-7.63 (3H, m), 7.87 (1H, t), 10.70 (1H,  
s), 11.56 (1H, s), 12.63 (1H, br s), 13.25 (1H, br s); IR  
(固体) 3294, 3271, 3093, 1641, 1586, 1568, 1550, 1513,  
1481, 1413, 1336, 1158, 999; MS 356.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 95 [2-(3-羟甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-  
基)-胺(IIc-16): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp >250°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.20  
(3H, s), 4.53 (2H, s), 5.22 (1H, br s), 6.31 (1H, br s),  
7.24 (1H, d), 7.33-7.53 (4H, m), 7.61 (1H, d), 7.86 (1H,

t), 8.67 (1H, d), 10.61 (1H, br s), 11.52 (1H, br s), 12.59 (1H, br s), 13.10 (1H, br s); IR (固体) 3401, 3209, 3108, 3071, 2975, 2916, 1632, 1609, 1595, 1554, 1485, 1421, 1371, 1348, 1046, 1005, 813; MS 347.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 96 [2-(3-羟基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-17): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

mp >250°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.22 (3H, s), 6.42 (1H, br s), 6.72 (1H, d), 6.97 (2H, s), 7.21 (1H, t), 7.47 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.85 (1H, t), 8.67 (1H, d), 9.76 (1H, s), 10.53 (1H, s), 11.53 (1H, s), 12.58 (1H, br s), 12.99 (1H, br s); IR (固体) 3354, 3027, 2893, 2817, 1654, 1588, 1541, 1490, 1436, 1418, 1332, 1154, 1004; MS 333.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 97 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-(2-苯氨基-喹唑啉-4-基)-胺(IIc-18): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 234°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.74 (2H, s), 0.92 (2H, s), 1.91 (1H, s), 5.83 and 6.54 (1H, 2xbr s), 6.94 (1H, t), 7.30 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.91 (2H, d), 8.27 (1H, s), 9.13 和 9.77 (1H, 2xbr s), 10.07 和 10.52 (1H, 2xbr s), 12.19 和 12.82 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3443, 1622, 1595, 1577, 1554, 1486, 1449, 1413, 1376, 1340, 1235, 1171, 988, 806; MS 343.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 98 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3-甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIc-19): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 117°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, s), 0.92 (2H, s), 1.90 (1H, m), 2.32

(3H, s), 6.20 (1H, br s), 6.80 (1H, d), 7.20 (1H, t),  
7.27 (1H, br s), 7.51 (1H, br s), 7.55-7.85 (3H, m), 8.43  
(1H, br s), 9.50 (1H, br s), 10.44 (1H, s), 12.55 (1H, br  
s); IR (固体) 3303, 1618, 1581, 1554, 1536, 1495, 1472,  
1436, 1413, 1372, 1336, 1240, 990; MS 357.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 99 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基氨基)-  
喹唑啉-4-基]-胺(IIc-20): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到粉  
红色固体,

mp 120°C; <sup>1</sup>H  
NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, s), 0.91 (2H, s), 1.89 (1H, m),  
3.85 (3H, s), 6.20 (1H, br s), 6.82 (1H, d), 7.25 (1H,  
s), 7.48 (1H, m), 7.66 (1H, t), 8.13 (1H, br s), 8.42  
(1H, br s), 8.61 (1H, br s), 9.50 (1H, br s), 10.48 (1H,  
br s), 12.55 (1H, br s); IR (固体) 3457, 3439, 1622,  
1604, 1577, 1554, 1481, 1422, 1386, 1363, 1272, 1235,  
1035, 985, 821; MS 374.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 100 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(二氢茚-5-基氨基)-喹唑  
啉-4-基]-胺(IIc-21): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到淡褐色  
固体,

mp 199-204°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.69  
(2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.90 (1H, m), 2.02 (2H, m),  
2.68 (1H, m), 2.83 (3H, m), 6.46 (1H, br s), 7.18 (1H,  
d), 7.26 (1H, br s), 7.50 (1H, d), 7.67 (1H, t), 7.75  
(1H, br s), 8.45 (1H, br s), 9.70 (1H, br s), 10.60 (1H,  
br s), 12.30 和 12.80 (1H, 2xbr s); IR (固体) 1621,  
1601, 1572, 1552, 1495, 1474, 1439, 1425, 1408, 1382,  
363, 1319, 1267; MS 383.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 101 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(1H-咪唑-6-基氨基)-喹唑  
啉-4-基]-胺(IIc-22): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到深褐色  
固体,

mp >300°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.69 (2H,  
br s), 0.89 (2H, br s), 1.88 (1H, m), 5.77 和 6.74 (1H,  
2xbr s), 6.35 (1H, s), 7.22 (3H, br s), 7.45 (2H, d),

7.65 (1H, s), 8.35 (2H, br s), 8.86, 9.70 和 10.01 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.12 和 12.84 (1H, 3xbr s), 10.94 (s, 1H); IR (固体) 1623, 1603, 1571, 1549, 1495, 1477, 1460, 1419, 1383, 1336, 1264, 1250, 1238; MS 382.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 102 [2-(4-乙酰氨基-3-甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-23): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp

>188°C (dec.); <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.94 (2H, br s), 1.92 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.19 (3H, s), 5.80 和 6.69 (1H, 2xbr s), 7.22 (2H, br s), 7.49 (1H, br s), 7.70 (3H, m), 8.35 (1H, br s), 9.01, 9.59 和 10.01 (1H, 3xbr s), 9.19 (1H, s), 10.53, 12.16 和 12.81 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1637, 1624, 1578, 1542, 1502, 1474, 1428, 1403, 1343, 1320, 1307, 1250; MS 414.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 103 [2-(4-氯-3-甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-24): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到淡褐色固体,

mp 244-246°C; <sup>1</sup>H

NMR (DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.94 (2H, br s), 1.91 (1H, m), 2.32 (3H, s), 5.89 和 6.63 (1H, 2xbr s), 7.28 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.80 (1H, br s), 7.86 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 9.17, 9.81 和 10.06 (1H, 3xbr s), 10.58, 12.19 和 12.78 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1615, 1578, 1549, 1475, 1419, 1397, 1365, 1331, 1296, 1261, 1238, 1187, 1139; MS 391.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 104 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(4-乙基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIc-25): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到淡褐色固体,

mp 250-251°C; <sup>1</sup>H

NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.19 (3H, t), 1.91 (1H, m), 2.58 (2H, q), 5.81 和 6.64 (1H, 2xbr

s), 7.15 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.03, 9.66 和 10.05 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.20 和 12.80 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1603, 1574, 1546, 1509, 1497, 1474, 1439, 1417, 1386; MS 371.5 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 105 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(4-propyl 苯氨基)-uinazolin-4-基]-胺(IIc-26): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 255-256°C; <sup>1</sup>H

NMR (DMSO) δ 0.72 (2H, br s), 0.91 (5H, t), 1.60 (2H, m), 1.90 (1H, m), 2.58 (2H, q), 5.81 和 6.63 (1H, 2xbr s), 7.12 (2H, d), 7.21 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.01, 9.70 和 10.11 (1H, 3x br s), 10.51, 12.17 和 12.80 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1595, 1571, 1545, 1499, 1477, 1442, 1413, 1388; MS 385.6 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 106 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-{2-[4-(2-羟基乙基)苯氨基]-喹唑啉-4-基}-胺(IIc-27): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到淡褐色固体,

mp 255-

256°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (5H, t), 1.90 (1H, m), 2.69 (2H, t), 3.60 (2H, q), 4.62 (1H, t), 5.81 和 6.65 (1H, 2xbr s), 7.15 (2H, d), 7.22 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.36 (1H, br s), 9.05, 9.69 和 10.02 (1H, 3xbr s), 10.52, 12.17 和 12.79 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1632, 1569, 1546, 1483, 1452, 1434, 1402, 1371, 1267, 1231; MS 387.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 107 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-(2-苯乙氨基-喹唑啉-4-基)-胺(IIc-28): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

mp >250°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.66 (2H, m), 0.84 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.90 (2H, t), 3.56 (2H, m), 6.29 (1H, br s), 7.01 (1H, t), 7.12-7.38 (6H, m), 7.48 (1H, t), 8.42 (1H, s), 10.91 (1H, br s), 13.11 (1H, br s); IR (固体) 2922, 1650, 1627, 1577, 1550, 1500, 1482, 1395, 1368, 1004, 832; MS 371.3 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 108 [2-(2-环己基乙氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-29):** 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,  
mp >250°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.70 (2H,

s), 0.80-1.00 (4H, m), 1.05-1.30 (4H, m), 1.30-1.50 (3H, m), 1.55-1.80 (5H, m), 1.87 (1H, s), 5.40-6.70 (2H, br s), 7.04 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.06 (1H, br s), 11.93 (1H, br s); IR (固体) 3448, 2920, 2852, 1618, 1600, 1568, 1550, 1486, 1418, 1395, 1367, 1258, 1008, 985; MS 377.4 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 109 [2-(4-羧基甲氧基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-30):** 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到黄色固体,

mp >250°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO) 0.72 (2H, m), 0.91 (2H, m), 1.90 (1H, m), 4.62 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.88 (2H, s), 7.21 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.78 (2H, m), 8.35 (1H, m), 9.31 (1H, s), 10.25 (1H, s), 11.70 (1H, br s); IR (固体) 1663, 1595, 1563, 1509, 1422, 1331, 1240, 1176, 1053, 999; MS 417.3 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 110 [2-(4-氟甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-31):** 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

mp 222°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.74 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.97 (2H, s), 5.82 和 6.65 (1H, 2xbr s), 7.29 (3H, m), 7.50 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.92 (2H, m), 8.39 (1H, m), 9.21 和 9.85 (1H, 2xbr s), 9.90 和 10.56 (1H, 2xs), 12.19 和 12.80 (1H, 2xbr s); IR (固体) 1641, 1622, 1595, 1581, 1554, 1513, 1486, 1463, 1408, 1372, 985, 821; MS 382.3 (M+H)<sup>+</sup>



实施例 111 [2-(苯并噻唑-6-基氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-32): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 255-256°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.73 (2H, m), 0.92 (2H, m), 1.92 (1H, m), 5.83 和 6.63 (1H, 2xbr s), 7.27 (1H, br s), 7.59 (1H, br s), 7.68 (1H, br s), 7.79 (1H, br s), 7.98 (1H, br s), 8.41 (1H, br s), 8.97 (1H, br s), 9.19 (1H, s), 9.58 和 10.10 (1H, 2xbr s), 10.57, 12.21 和 12.85 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1624, 1592, 1575, 1512, 1472, 1411, 1377, 1333, 1244; MS 400.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 112 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3,4-二甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIc-33): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

mp 245-246°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.72 (2H, br s), 0.90 (2H, br s), 1.90 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 5.77 和 6.63 (1H, 2xbr s), 7.09 (1H, d), 7.23 (1H, br s), 7.47 (1H, br s), 7.59 (1H, br s), 7.64 (1H, br s), 8.36 (1H, br s), 9.02, 9.55 和 10.07 (1H, 3xbr s), 10.49, 12.31 和 12.80 (1H, 3xbr s); IR (固体) 1620, 1600, 1574, 1552, 1497, 1474, 1436, 1416, 1385, 1262; MS 371.5 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 113 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(2-苯氧基乙氨基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIc-34): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

mp 203°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.70 (2H, m), 0.88 (2H, m), 1.87 (1H, m), 3.73 (2H, d), 4.16 (2H, s), 5.75 和 6.70 (1H, 2xbr s), 6.93 (1H, t), 6.90-7.20 (3H, m), 7.20-7.45 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.76

(1H, br s), 8.32 (1H, s), 9.95 和 10.35 (1H, 2xs), 12.13 和 12.75 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3434, 1622, 1600, 1572, 1554, 1499, 1476, 1422, 1399, 1385, 1303, 1267, 1226, 1212, 1052, 829; MS 387.4 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 114 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(噻吩-2-甲氨基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIc-35):** 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

mp 212°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.67 (2H, m), 0.90 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.74 (2H, d), 5.76 和 6.66 (1H, 2xbr s), 6.95 (1H, s), 6.90-7.20 (2H, m), 7.20-8.45 (5H, m), 9.94 和 10.40 (1H, 2xs), 12.13 和 12.71 (1H, 2xbr s); IR (固体) 3444, 2948, 2847, 1622, 1600, 1559, 1500, 1481, 1418, 1390, 1358, 1336, 1313, 1263, 1217, 1185, 1149, 990, 821; MS 363.4 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 115 [2-(4-羧甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-36):** 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到褐色固体,

mp >210°C (分解); <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.64 (2H, br s), 0.92 (2H, m), 1.92 (1H, m), 3.50 (2H, s), 5.76 和 6.54 (1H, 2xs), 7.19 (1H, s), 7.24 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.84 (2H, d), 8.37 (1H, m), 10.27 和 12.25 (1H, 2xbr s); IR (固体) 1648, 1591, 1555, 1512, 1489, 1428, 1411, 1374; MS 401.4 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 116 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(1H-咪唑-5-基氨基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIc-37):** 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到紫色固体,

mp 268-271°C; <sup>1</sup>H NMR

(DMSO) δ 0.69 (2H, br s), 0.90 (2H, m), 1.88 (1H, m),  
5.86 和 6.58 (1H, 2xs), 7.22 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.71  
(2H, m), 8.01 (1H, s), 8.37 (2H, s), 8.58, 9.05 和 9.58  
(1H, 3xbr s), 10.01, 10.68 和 12.38 (1H, 3xbr s), 12.90  
(1H, s); IR (固体) 1626, 1605, 1576, 1546, 1512, 1495,  
1476, 1447, 1431, 1416, 1393, 1261, 1224; MS 383.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 117 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(吡啶-3-基甲氨基)-喹唑  
啉-4-基]-胺(IIc-38): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到黄色固  
体,

mp 193°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)

δ 0.69 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.60 (2H, s),  
5.76, 6.22 和 6.66 (1H, 3xbr s), 7.10 (1H, s), 7.33  
(2H, s), 7.54 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.44  
(1H, s), 8.61 (1H, s), 10.00 和 10.32 (1H, 2xs), 12.15  
和 12.63 (1H, 2xbr s); IR (固体) 2927, 2850, 1623,  
1600, 1577, 1536, 1477, 1418, 1332, 1254, 814; MS 358.3  
(M+H)<sup>+</sup>

实施例 118 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3-甲氧羰基苯氨基)-喹唑  
啉-4-基]-胺(IIc-39): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固  
体,

mp 228-231°C;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, m), 1.92 (1H,  
m), 3.88 (3H, s), 5.99 和 6.79 (1H, 2xs), 7.27 (1H, s),  
7.46 (3H, m), 7.68 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.48 (2H, s),  
9.36, 9.84 和 10.00 (1H, 3xbr s), 10.63, 12.17 和 12.79  
(1H, 3xbr s); IR (固体) 1716, 1615, 1591, 1579, 1557,  
1473, 1432, 1416, 1379, 1334, 1298, 1276, 1226, 1191,  
1142, 1110, 1020, 985; MS 401.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 119 [2-(3-羧基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-  
基)-胺(IIc-40): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 298-302°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, m), 1.90 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.35 (1H, t), 7.50 (2H, d), 7.66 (1H, t), 8.31 (2H, m), 8.41 (1H, d); IR (固体) 1661, 1597, 1578, 1558, 1517, 1486, 1424, 1385; MS 387.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 120 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3-乙基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIc-41): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 186-188°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.22 (3H, t), 1.90 (1H, m), 2.62 (2H, d), 5.81 和 6.70 (1H, 2 x br s), 6.78 (1H, d), 7.20 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.38 (1H, br s), 9.03, 9.74 和 10.03 (1H, 3 x br s), 10.55, 12.16 和 12.82 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1614, 1580, 1549, 1534, 1493, 1471, 1433, 1409, 1374, 1340, 1240, 1182, 1165, 1138; MS 371.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 121 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(2,3-二甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIc-42): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 241-242°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.58 (2H, br s), 0.86 (2H, d), 1.77 (1H, br s), 2.11 (3H, br s), 2.28 (3H, s), 5.77 和 6.14 (1H, 2 x br s), 7.01 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.22 (1H, br s), 7.29 (1H, d), 7.56 (1H, s), 8.36 (1H, br s), 8.49, 8.98 和 9.98 (1H, 3 x br s), 10.48, 12.04 和 12.68 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1622, 1603, 1573, 1552, 1495, 1471, 1440, 1428, 1412, 1384, 1268; MS 371.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 122 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3,4-二甲氧基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIc-43): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰色固体,

mp 144°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$   
 0.69 (2H, s), 0.86 (2H, d), 1.89 (1H, m), 3.61 (3H, s),  
 3.67 (3H, s), 5.76 (1H, br s), 6.12 (1H, d), 6.31 (1H,  
 s), 6.66 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.50 (1H,  
 d), 7.68 (1H, t), 8.45 和 9.36 (1H, br s, 旋转异构体),  
 9.42 和 10.54 (1H, s, 旋转异构体), 12.29 和 12.82 (1H, br  
 s, 旋转异构体); IR (固体) 3331, 3000, 2959, 2931, 2836,  
 1627, 1604, 1577, 1536, 1509, 1463, 1441, 1418, 1336,  
 1259, 1232, 1200, 1027; MS 403.8 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 123 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3 甲氧基苯氨基)-喹唑啉  
 -4-基]-胺(IIc-44): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰色固体,

mp 207-211°C;  $^1\text{H NMR}$   
 (DMSO)  $\delta$  0.73 (2H, br s), 0.91 (2H, br s), 1.91 (1H, m),  
 3.77 (3H, s), 5.81 和 6.71 (1H, 2 x br s), 6.53 (1H, d),  
 7.19 - 7.85 (7H, m), 8.34 (1H, s), 9.08, 9.79 和 10.06  
 (1H, 3 x br s), 10.56, 12.16 和 12.82 (1H, 3 x br s); IR  
 (固体) 1611, 1580, 1549, 1533, 1498, 1477, 1430, 1409,  
 1374, 1337, 1253, 1204, 1180, 1157, 1141, 1041, 1030,  
 992; MS 373.7 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 124 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-(2-苯氨基-5,6,7,8-四氢喹唑啉  
 -4-基)-胺(IIc-45): 按照类似于上述方法 C 的方式制备。

实施例 125 [2-(联苯-3-基氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑  
 -3-基)-胺(IIc-46): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到淡褐色固  
 体,

mp 153°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.73  
 (2H, s), 0.90 (2H, d), 1.89 (1H, m), 5.83 和 6.70 (1H,  
 br s, 旋转异构体), 7.25 (2H, d), 7.32 (2H, m), 7.50 (3H,  
 t), 7.68 (3H, m), 8.00 (1H, d), 8.22 (1H, br s), 8.40  
 (1H, br s), 9.20 和 9.89 (1H, br s, 旋转异构体), 10.06 和  
 10.46 (1H, s, 旋转异构体), 12.17 和 12.84 (1H, br s,  
 旋转异构体); IR (固体) 3333, 1627, 1609, 1581, 1540, 1504,  
 1472, 1449, 1426, 1335, 1248, 1216, 1102, 988, 819; MS  
 419.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 126 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3-苯基丙-1-基氨基)-噻唑啉-4-基]-胺(IIc-47): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

mp 189°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.71 (2H, s), 0.91 (2H, s), 1.89 (3H, s), 2.69 (2H, s), 3.37 (2H, s), 5.76 和 6.66 (1H, br s, 旋转异构体), 6.95-7.60 (8H, m), 8.10-8.40 (1H, m), 9.89 和 10.30 (1H, br s, 旋转异构体), 12.10 和 12.75 (1H, br s, 旋转异构体); IR (固体) 1622, 1595, 1572, 1545, 1499, 1481, 1417, 1390, 1367, 1048, 997, 829; MS 385.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 127 [2-(4-乙酰氨基-3-甲基苯氨基)噻唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-48): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到淡褐色固体,

mp 251°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.04 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.56 (3H, s), 5.92 和 6.80 (1H, br s, 旋转异构体), 7.22 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.40 (1H, s), 9.05 和 9.74 (1H, br s, 旋转异构体), 9.20 (1H, s), 10.05 和 10.54 (1H, br s, 旋转异构体), 12.15 和 12.82 (1H, br s, 旋转异构体); IR (固体) 3309, 2972, 2936, 1641, 1604, 1577, 1536, 1504, 1468, 1423, 1409, 1377, 1341, 1304, 1259, 1223, 1100, 1009, 864; MS 388.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 128 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(二氢茛-2-基氨基)-噻唑啉-4-基]-胺(IIc-49): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到褐色固体,

mp 233-234°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.65 (2H, s), 0.84 (2H, s), 1.83 (1H, s), 2.91 (2H, m), 3.33 (2H, s), 4.72 (1H, s), 6.07 (1H, br s), 7.00-7.60 (8H, m), 8.29 (1H, s), 10.30 (1H, br s), 12.24 (1H, br s); IR (固体) 3425, 2941, 2836, 1622, 1595, 1572, 1540, 1495, 1476, 1426, 1394, 1248, 1025, 1007, 870, 833; MS 383.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 129 [2-(3-甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-50): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 240-242°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.95 (1H, br s), 6.76 (1H, d), 7.10-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.55-7.85 (3H, m), 8.40 (1H, s), 9.05 和 9.74 (1H, br s, 旋转异构体), 10.07 和 10.55 (1H, br s, 旋转异构体), 12.14 和 12.81 (1H, br s, 旋转异构体); IR (固体) 3443, 2914, 2859, 1622, 1586, 1549, 1536, 1481, 1445, 1408, 1372, 1330, 1267, 1239, 1184, 1166, 1139, 993, 838, 806; MS 331.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 130 [2-(2-氯-5-甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-51): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰色固体,

mp 246-247°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.19 (3H, s), 2.31 (3H, s), 6.37 (1H, br s), 6.94 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.97 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.42 (1H, br s), 10.17 (1H, br s), 12.19 (1H, br s); IR (固体) 3409, 2918, 2850, 1627, 1591, 1573, 1545, 1513, 1486, 1463, 1418, 1386, 1332, 1291, 1259, 1182, 1000, 827; MS 365.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 131 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-{2-[4-(吗啉-1-基)苯氨基]-喹唑啉-4-基}-胺(IIc-52): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰色固体,

mp 275-276°C;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.71, (2H, s), 0.90 (2H, s), 1.89 (1H, s), 3.05 (4H, s), 3.75 (4H, s), 5.78 和 6.61 (1H, br s, 旋转异构体), 6.93 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.50-7.90 (3H, m), 8.39 (1H, s), 8.95 和 9.58 (1H, br s, 旋转异构体), 10.07 和 10.47 (1H, br s, 旋转异构体), 12.16 和 12.81 (1H, br s, 旋转异构体); IR (固体) 3245, 2990, 2972, 2959, 2936, 2918, 1618, 1577, 1559, 1509, 1477, 1445, 1413, 1382, 1264, 1223, 1150, 1109, 1050, 923, 882, 823; MS 428.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 132 [2-(苯并噻唑-6-基氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-53): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体, mp 236-239°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.25

(3H, s), 6.35 (1H, br s), 7.22 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.76 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.39 (1H, d), 9.05 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.59 (1H, br s), 10.30 (1H, br s), 12.35 (1H, br s); IR (固体) 1622, 1605, 1567, 1546, 1505, 1473, 1441, 1417, 1385, 1341, 1297, 1273, 1253, 1192, 1130; MS 374.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 133 [2-(3,4-二甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-54): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 249-251°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.18 (3H, br s), 2.21 (3H, br s), 2.24 (3H, br s), 5.92 和 6.80 (1H, 2 x br s), 7.05 (1H, br s), 7.21 (1H, br s), 7.46 (1H, br s), 7.64 (3H, br s), 8.37 (1H, br s), 9.00, 9.51 和 9.73 (1H, 3 x br s), 10.12, 10.54 和 12.17 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1616, 1582, 1547, 1505, 1473, 1452, 1413, 1368, 1334, 1294, 1246, 1210, 1188, 1170, 1139; MS 345.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 134 [2-(3-乙基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-55): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,



mp 238-239°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.21 (3H, t), 2.25 (3H, br s), 2.61 (2H, q), 5.92 和 6.80 (1H, 2 x br s), 6.78 (1H, d), 7.21 (2H, br s), 7.48 (1H, br s), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 9.09, 9.58 和 10.10 (1H, 3 x br s), 10.54, 12.26 和 12.81 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1619, 1556, 1535, 1471, 1441, 1407, 1377, 1341, 1274, 1246, 1185, 1167, 1139, 995; MS 345.5 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 135 [2-(3-甲氧基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-56): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 212-215°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.25 (3H, br s), 3.77 (3H, s), 5.92 和 6.84 (1H, 2 x br s), 6.55 (1H, d), 7.13 (2H, m), 7.41-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.41 (1H, br s), 9.10, 9.79 和 10.10 (1H, 3 x br s), 10.55, 12.13 和 12.82 (1H, 3 x br s); IR (固体) 1610, 1576, 1532, 1494, 1468, 1425, 1337, 1277, 1256, 1201, 1159; MS 347.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 136 [2-(4-乙酰氨基-3-氟基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-57): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 294-296°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.08 (3H, s), 2.28 (3H, s), 6.67 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.43 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.04 (1H, d), 8.45 (2H, s), 9.41, 10.35 和 12.18 (2H, 3 x br s), 10.00 (1H, s); IR (固体) 1620, 1583, 1558, 1237, 1508, 1477, 1446, 1413, 1373, 1341, 1292, 1259, 1241, 1180, 1162, 1142, 1105, 1030, 1000; MS 399.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 137 [2-(2-甲氧基联苯-5-基氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-58): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色

固体,

222-223°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.22 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.82 (1H, br s), 7.05-7.11 (1H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.40-7.50 (3H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.55-7.70 (1H, m), 7.70-7.82 (1H, m), 7.90-8.02 (1H, m), 8.30-8.50 (1H, m); IR (固体) 1625, 1604, 1574, 1556, 1496, 1473, 1444, 1403, 1384, 1258, 1234, 1182, 1018, 824, 806, 755, 698; MS 423.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 138 [2-(4-乙酰氨基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-59): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp. 253-256°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.02 (3H, s), 2.25 (3H, br s), 5.92 and 6.77 (1H, 2 x br s), 7.21 (1H, s), 7.49 (3H, s), 7.63 (1H, s), 7.83 (2H, d), 8.38 (1H, br s), 9.03 和 10.05 (1H, 2 x br s), 9.81 (1H, s), 12.13 和 12.80 (1H, 2 x br s); IR (固体) 1669, 1635, 1617, 1574, 1535, 1512, 1486, 1422, 1394, 1366, 1316, 1268, 1231, 1184, 1119, 1101; MS 374.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 139 [2-(4-叔丁氧羰基氨基-苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-60): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 238-242°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.48 (9H, s), 2.24 (3H, s), 6.23 (1H, br s), 7.12 (1H, s), 7.36 (3H, s), 7.54 (1H, s), 7.67 (2H, d), 8.30 (1H, d), 9.14 (2H, br s), 10.24 和 12.19 (1H, 2 x br s); IR (固体) 1698, 1620, 1555, 1520, 1475, 1443, 1405, 1371, 1310, 1241, 1167, 1055, 996; MS 432.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 140 [2-(4-氰基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-61): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 293-298°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.25 (3H, s), 6.50 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.71 (2H, d), 8.40 (1H, s), 9.76 (1H, br s), 10.34 (1H, br s), 12.33 (1H, br s); IR (固体) 1633, 1605, 1571, 1517, 1505, 1469, 1418, 1337, 1255, 1174, 1000; MS 342.1 (M+H) $^+$

实施例 141 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-[2-(6-氧代-6,10b-二氢-4aH-苯并[c]色烯-2-基氨基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIc-62): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到淡黄色固体,

mp 293-298°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.72 (3H, br s), 6.23 (1H, br s), 7.50 (1H, t), 7.66 (2H, t), 7.75 (1H, t), 7.87 (1H, t), 7.77 (1H, t), 8.26 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.58-8.72 (2H, m), 10.55 (1H, s), 11.55 (1H, s), 12.40 (1H, s); IR (固体) 1707, 1629, 1607, 1579, 1540, 1497, 1488, 1471, 1446, 1428, 1417, 1346, 1332, 1298, 1270, 1255, 1207, 1114, 998, 816, 793, 766, 758, 710, 685; MS 435.4 (M+H) $^+$

实施例 142 [2-(联苯-3-基氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-63): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到淡褐色固体,

mp 206-207°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  2.20 (3H, s), 6.80 (1H, br s), 7.24-7.27 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.48-7.52 (3H, m), 7.67-7.69 (3H, m), 7.94 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.42 (1H, m), 9.30 (1H, br s), 10.16 (1H, br s), 12.13 (1H, br s); IR (固体) 1593, 1578, 1544, 1498, 1479, 1414, 1384, 1251, 1209, 1003; MS 393.2 (M+H) $^+$

实施例 143 [2-(4-甲氧羰基甲基-3-甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-64): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

mp 245-

246°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.64 (2H, s), 5.99 (0.5H, br s), 6.80 (0.5 H, br s), 7.10 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.61-7.80 (3H, m), 8.44 (1H, m), 9.10 (0.5H, br s), 9.78 (0.5H, br s), 10.11 (0.5H, br s), 10.56 (0.5H, br s), 12.18 (0.5H, br s), 12.90 (0.5H, br s); IR (固体) 1732, 1710, 1622, 1581, 1554, 1538, 1508, 1490, 1446, 1411, 1371, 1336, 1306, 1257, 1244, 1204, 1146, 1016, 998, 797, 754, 692; MS 403.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 144 [2-(4-羧基甲基-3-甲基苯氨基)喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-65): 将[2-(4-甲氧羰基甲基-3-甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-64, 200mg, 0.5mmol)在甲醇/水混合物(3/1, 8ml)中的溶液用 1M NaOH (2ml, 2mmol)处理。将混合物在 70°C 下加热 2 小时, 然后用 1M HCl (2ml, 2mmol)中和。过滤收集所生成的固体, 得到标题化合物(185mg, 95%), 为淡黄色固体。

mp 245°C (dec.);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.27 (6H, 2xs), 3.55 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.13 (1H, d), 7.26 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.62-7.78 (3H, m), 8.42 (1H, d), 9.34 (1H, d), 10.26 (1H, s), 12.36 (1H, s); IR (固体) 1660, 1590, 1562, 1504, 1427, 1385, 810, 776, 751, 693; MS 389.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 145 [2-(4-氨基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-66): 将[2-(4-叔丁氧羰基氨基-苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-60, 100mg, 0.232mmol)在 DCM/TFA 混合物(5/1, 12ml)中的溶液在室温下搅拌 2 小时。在真空中除去溶剂, 在  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液中研制残余物。过滤收集所得固体, 用二乙醚洗涤, 得到 IIc-66 (69mg, 90%), 为灰白色固体,

mp 164-167°C;  $^1\text{H NMR}$   
(DMSO)  $\delta$  2.24 (3H, s), 6.33 (1H, br s), 7.12 (2H, d),  
7.48 (3H, m), 7.58 (1H, d), 7.86 (1H, t), 8.64 (1H, d),  
10.86 (1H, br s), 11.46 (1H, s); IR (固体) 1681, 1512,  
1496, 1433, 1415, 1187, 1129; MS 332.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 146 [2-(4-溴苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-  
胺(IIc-67): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 290-293°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.27  
(3H, s), 6.71 (1H, br s), 7.22 (1H, m), 7.46-7.50 (3H,  
m), 7.66 (1H, m), 7.92-7.94 (2H, m), 8.38 (1H, m), 9.28,  
10.11 和 12.13 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1619, 1572,  
1548, 1486, 1436, 1409, 1372, 1238, 1186, 1136, 1071,  
997; MS 395.1/397.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 147 [2-(4-异丁酰氨基-苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-  
吡唑-3-基)-胺(IIc-68): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到黄色  
固体,

mp 176-179°C;  $^1\text{H NMR}$   
(DMSO)  $\delta$  1.11 (6H, d), 2.15 (3H, s), 2.62 (1H, m), 6.25  
(1H, br s), 7.41 (1H, d), 7.46 (1H, t), 7.63 (1H, d),  
7.71 (2H, d), 7.84 (1H, t), 8.64 (1H, d), 10.00 (1H, s),  
10.34 (1H, br s), 11.47 (1H, br s), 12.47 (1H, br s); IR  
(固体) 1676, 1653, 1585, 1561, 1512, 1423, 1407, 1312,  
1199, 1177, 1128; MS 402.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 148 (5-乙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(5-乙基-2H-吡唑-3-基氨基)-  
喹唑啉-4-基]-胺(IIc-69): 向 2,4-二氯喹唑啉(0.5g, 2.51mmol)与 3-氨基  
-5-乙基吡唑(558mg, 5.02mmol)的乙醇(10ml)溶液加入三乙胺(0.35ml,  
2.51mmol), 将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。过滤收集所得淡黄色  
沉淀, 用冷乙醇洗涤, 在真空下干燥, 得到 IIc-69 (306mg, 35%), 为  
灰白色固体,

mp 248-252°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.30 (m,  
6H), 2.72 (m, 4H), 6.12 (br.s, 1H), 6.54 和 6.90 (br. s,

1H), 7.58 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.78 (d, 1H); IR (固体) 1639, 1602, 1591, 1555, 1418; MS 349.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 149 (1H-吡啶-3-基)-(2-苯氨基-喹啉-4-基)-胺(IIc-70): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 6.90 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 11.55 (br. s, 1H), 13.15 (s, 1H); MS 353.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 150 (1H-吡啶-3-基)-[2-(3-三氟甲基苯氨基)-喹啉-4-基]-胺(IIc-71): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到淡黄色固体,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7.00 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 10.61 (br. s, 1H), 11.42 (br. s, 1H), 13.12 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 151 (1H-吡啶-3-基)-[2-(4-三氟甲基苯氨基)-喹啉-4-基]-胺(IIc-72): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到淡黄色固体,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7.08 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.58 (t, 1H), 7.6 (t, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.82 (br. s, 1H), 11.50 (br. s, 1H), 12.20 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 152 [2-(金刚烷-2-基氨基)-喹啉-4-基]-(1H-吡啶-3-基)-胺(IIc-73): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.83 (br. s, 1H), 0.85 (br. s, 1H), 1.44 (m, 4H), 1.55 (m, 3H), 1.63 (s, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.84 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 7.10 (t, 1H),

7.41 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 (d, 1H),  
7.69 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.58 (d, 1H),  
11.60 (s, 1H), 13.10 (s, 1H); MS 411.3 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 153 (1H-吡啶-3-基)-(2-甲基-苯氨基-喹啉-4-基)-胺 (IIc-74):** 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 3.27 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.93 (t, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.11 (s, 1H), 12.71 (s, 1H); MS 367.2 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 154 [2-(2-氯-苯基)-氨基-喹啉-4-基]-(1H-吡啶-3-基)-胺 (IIc-75):** 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 6.81 (t, 1H), 6.87 (td, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.89 (s, 1H); MS 387.1 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 155 (1H-吡啶-3-基)-[2-(2-三氟甲基苯氨基)-喹啉-4-基]-胺 (IIc-76):** 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7.01 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.95 (t, 2H), 8.62 (d, 1H), 10.15 (m, 1H), 11.62 (s, 1H), 13.03 (s, 1H); MS 421.2 (M+H)<sup>+</sup>

**实施例 156 [2-(4-氰甲基苯氨基)-喹啉-4-基]-(1H-吡啶-3-基)-胺 (IIc-77):** 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 11.49 (br. s, 1H), 10.38 (br. s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.44 (t, 1H),

7.22 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.86 (m, 2H), 3.87 (s, 2H);

MS 392.2 (M+H)<sup>+</sup>.

实施例 157 [2-(4-氯苯氨基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-78): 按照类似于上述方法 C 的方式制备, MS 355.5 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 158 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-(2-苯氨基-6,7,8,9-四氢-5H-庚环并嘧啶-4-基)-胺(IIc-79): 按照类似于上述方法 C 的方式制备, MS 335.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 159 [2-(苯并咪唑-2-基氨基)-7-苄基-5,6,7,8 四氢吡啶并 [3,4-d]嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-80): 按照类似于上述方法 C 的方式制备, MS 452.0 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 160 (7-苄基-2-苯氨基-5,6,7,8-四氢吡啶并 [3,4-d]嘧啶-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)胺(IIc-81): 按照类似于上述方法 C 的方式制备, MS 412.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 161 [6-苄基-2-(4-氯苯氨基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并 [4,3-d]嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-82): 按照类似于上述方法 C 的方式制备, MS 446.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 162 [2-(苯并咪唑-2-基氨基)-6-苄基-5,6,7,8-四氢-吡啶并 [4,3-d]嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-83): 按照类似于上述方法 C 的方式制备, MS 452.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 163 (6-苄基-2-苯氨基-5,6,7,8-四氢-吡啶并 [4,3-d]嘧啶-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIc-84): 按照类似于上述方法 C 的方式制备, MS 411.9 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 164 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-(2-苯氨基-5,6,7,8-四氢-吡啶并 [3,4-d]嘧啶-4-基)-胺(IIc-85): 按照类似于上述方法 C 的方式制备, MS 322.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 165 [2-(4-氟甲基苯氨基)-喹唑啉-4-基]-(1H-吡唑并 [3,4-b]吡啶-3-基)-胺(IIc-86): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,



$^1\text{H NMR (DMSO) } \delta$ 

13.65 (s, 1H), 12.82 (br. s, 1H), 11.69 (br. s, 1H), 8.55 (dd, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 3.89 (s, 2H); MS 393.1 (M+H)<sup>+</sup>.

实施例 166 [2-(4-氰基苄氨基)-喹唑啉-4-基]-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基)-胺(IIc-87): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到灰白色固体,  $^1\text{H NMR (DMSO) } \delta$  13.68 (s, 1H),

12.82 (br. s, 1H), 11.70 (br. s, 1H), 8.55 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.59 (m, 4H), 6.96 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 4.23 (s, 2H); MS 393.1 (M+H)<sup>+</sup>.

实施例 167 [2-(4-氰甲基苄氨基)-喹唑啉-4-基]-(4-氟-1H-吡唑-3-基)-胺(IIc-88): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

$^1\text{H NMR (DMSO) } \delta$  13.49 (s, 1H), 11.61 (br. s, 1H), 10.64 (br. s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.85 (dd, 3H), 3.88 (s, 2H); MS 410.1 (M+H)<sup>+</sup>.

实施例 168 [2-(4-氰基苄氨基)-喹唑啉-4-基]-(1H-吡唑-3-基)-胺(IIc-89): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

$^1\text{H NMR (DMSO) } \delta$  13.14 (s, 1H), 11.31 (br. s, 1H), 10.51 (br. s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.65 (d, 3H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.08 (t, 1H); MS 378.2 (M+H)<sup>+</sup>.

实施例 169 [2-(4-氰基苄氨基)-喹唑啉-4-基]-(1H-吡唑-3-基)-胺

(IIc-90): 按照类似于上述方法 A 的方式制备, 得到白色固体,

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  13.12 (s, 1H), 12.91 (br. s, 1H), 11.60 (br. s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.38 (t, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.84 (br. d, 2H), 4.19 (s, 2H); MS 392.2 (M+H)<sup>+</sup>.

实施例 170 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(萘-2-基氧基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIb-1): 按照类似于上述方法 B 的方式制备, 得到白色固体,

mp 327-328°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  -0.05-0.07 (2H, m), 0.50-0.68 (2H, m), 1.28-1.40 (1H, m), 5.68 (1H, s), 7.40-7.50 (2H, m), 7.50-7.64 (3H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.82-8.08 (3H, m), 8.64 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.07 (1H, s); IR (固体) 1621, 1595, 1575, 1554, 1508, 1480, 1410, 1385, 1320, 1254, 1240, 1212, 1166, 830, 819, 758; MS 394.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 171 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-[2-(萘-2-基氧基)-喹唑啉-4-基]-胺(IIb-2): 按照类似于上述方法 B 的方式制备, 得到淡褐色固体,

mp >300°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.62 (3H, s), 5.65 (1H, s), 7.96 (2H, br s), 7.55 (3H, d), 7.76 (2H, m), 7.92 (1H, d), 8.00 (2H, m), 8.58 (1H, d), 10.56 (1H, s), 11.99 (1H, s); IR (固体) 1625, 1601, 1571, 1556, 1479, 1377, 1315, 1250, 1236, 1210, 1159; MS 368.7(M+H)<sup>+</sup>

实施例 172 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-(2-苯氧基-喹唑啉-4-基)-胺(IIb-3): 按照类似于上述方法 B 的方式制备, 得到黄褐色固体,

mp 287-290°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.10 (3H, s), 5.92 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.29 (1H, t), 7.38 (1H, t), 7.46-7.53 (3H, m), 7.85 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.55 (1H, s),

12.11 (1H, s); IR (固体) 1622, 1602, 1572, 1556, 1542, 1477, 1454, 1402, 1373, 1316, 1249, 1200, 1172, 1158; MS 318.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 173 (5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[2-(5,6,7,8-四氢萘-2-基氧基)-喹啉-4-基]-胺(IIb-4): 按照类似于上述方法 B 的方式制备, 得到固体, mp 277-279°C; <sup>1</sup>H NMR

(DMSO) δ 0.40-0.50 (2H, m), 0.89-0.96 (2H, m), 1.71-1.87 (5H, m), 2.70-2.83 (4H, m), 5.88 (1H, s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.12 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.76 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.54 (1H, s), 12.20 (1H, s); IR (固体) 1731, 1641, 1614, 1570, 1506, 1495, 1464, 1424, 1362, 1340, 1240, 880, 831, 812, 776, 758; MS 398.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 174 (5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[2-(3-甲基苯氧基)-喹啉-4-基]-胺(IIb-5): 按照类似于上述方法 B 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 283-284°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.49-0.53 (2H, m), 0.89-0.96 (2H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 2.40 (3H, s), 5.82 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.35-7.46 (2H, m), 7.58 (1H, d), 7.78 (1H, t), 8.62 (1H, d), 10.58 (1H, s), 12.25 (1H, s); IR (固体) 1622, 1604, 1576, 1557, 1483, 1419, 1381, 1319, 1253, 1189, 1158, 997, 842, 789, 763; MS 358.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 175 [2-(3-甲氧基苯氧基)-喹啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIb-6): 按照类似于上述方法 B 的方式制备, 得到白色固体,

mp 277-278°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.00 (1H, s), 6.77-6.90 (3H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.70 (1H, t), 8.59 (1H, d), 10.57 (1H, s), 12.10 (1H, s); IR (固体) 1623, 1603, 1575, 1556, 1487, 1456, 1430, 1373, 1316, 1253, 1192, 1142, 1046, 1022, 833, 760; MS 348.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 176 [2-(3,4-二甲氧基苯氧基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIb-7): 按照类似于上述方法 B 的方式制备, 得到灰白色固体, mp 277-278°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.09

(3H, s), 3.70 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.98 (1H, s), 6.73-6.77 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.35-7.45 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.70-7.78 (1H, m), 8.63 (1H, d), 10.55 (1H, s), 12.19 (1H, s).; IR (固体) 1626, 1603, 1576, 1557, 1509, 1481, 1436, 1409, 1382, 1372, 1318, 1249, 1227, 1195, 1180, 1158, 1120, 1029, 965, 835, 803, 767, 753; MS 378.4 (M+H) $^+$

实施例 177 [2-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIb-8): 按照类似于上述方法 B 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 296-299°C (dec.);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.13 (3H, s), 6.05 (1H, s), 6.09 (2H, s), 6.69 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.98 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.70 (1H, t), 8.58 (1H, d), 10.59 (1H, s); IR (固体) 1602, 1577, 1538, 1508, 1499, 1481, 1455, 1401, 1377, 1323, 1251, 1241, 1169, 1121, 1038, 1022, 951, 935, 863, 813, 752; MS 362.4 (M+H) $^+$

实施例 178 [2-(3-甲氧羰基苯氧基)-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIb-9): 按照类似于上述方法 B 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 269-270°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.05 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.88 (1H, s), 7.00-7.90 (7H, m), 8.50-8.65 (1H, m), 10.65 (1H, s); IR (固体) 1722, 1626, 1605, 1578, 1559, 1507, 1429, 1378, 1317, 1282, 1272, 1255, 1204, 1185, 1096, 1021, 990, 869, 841, 758; MS 362.4 (M+H) $^+$

实施例 179 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-(2-苄氧基甲基-喹唑啉-4-基)-胺(IIId-1): 按照类似于上述方法 C 的方式制备, 得到淡黄色固体, mp 265-267°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$

0.67 (2H, m), 0.93 (2H, m), 1.87 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.55 (1H, br s), 6.90-7.02 (3H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.54 (1H, m), 7.74-7.83 (2H, m), 8.61 (1H, m), 10.45 (1H, br s), 12.18 (1H, br s); MS 358.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 180 (2-苄氧基甲基-喹唑啉-4-基)-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIId-2): 按照类似于上述方法 C 的方式制备, 得到白色固体,

mp 211-213°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.65 (2H, m), 0.90 (2H, m), 1.86 (1H, m), 4.63 (2H, s), 4.68 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.28-7.54 (6H, m), 7.76-7.81 (2H, m), 8.61 (1H, m), 10.41 (1H, s), 12.19 (1H, s); MS 372.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 181 (2-苄基-喹唑啉-4-基)-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIId-3): 按照类似于上述方法 D 的方式制备, 得到白色固体,

mp 219-221°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.66 (2H, m), 0.95 (2H, m), 1.87 (1H, m), 4.11 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.20-7.50 (6H, m), 7.71-7.79 (2H, m), 8.55 (1H, m), 10.27 (1H, s), 12.15 (1H, s); MS 342.7 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 182 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-(2-甲基喹唑啉-4-基)-胺(IIId-4): 按照类似于上述方法 C 的方式制备, 得到白色固体,

mp 289-290°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.31 (3H, s), 2.71 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.75 (2H, q), 8.04 (1H, t), 8.82 (1H, s), 11.94 (1H, s), 12.65 (1H, s); IR (固体) 3266, 1636, 1607, 1579, 1479, 1407, 769, 668; MS 240.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 183 [2-(4-氯苯氧基甲基)-6,7,8,9-四氢-5H-庚环并嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIId-5): 按照类似于上述方法 C 的方式制备, 得到白色固体,

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.58 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.00 (2H, m), 5.26 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.15 (2H, d), 7.40 (2H, d), 10.25 (1H, br); MS 384.3 (M+H)<sup>+</sup>.

实施例 184 [2-(4-氯苯氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIId-6): 按照类似于上述方法 C 的方式制备, 得到白色固体,

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.80 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.55 (2H, m 模糊的), 2.75 (2H, m), 5.25 (2H, s), 6.12 (1H, s), 7.08 (2H, d), 7.35 (2H, d), 9.80 (1H, br); MS 370.2 (M+H)<sup>+</sup>.

实施例 185 (5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[2-(萘-2-基硫基)-6-苯基嘧啶-4-基]-胺(IIIa-1): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到白色固体,

mp 233-234°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.21 (2H, br s), 0.56 (2H, br s), 1.17 (1H, br m), 5.35 (1H, br s), 7.02 (1H, br s), 7.49 (3H, m), 7.59 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.88 (2H, m), 8.02 (3H, m), 8.30 (1H, m), 10.01 (1H, s), 11.75 (1H, br s); IR (固体); MS 436.7(M+H)<sup>+</sup>

实施例 186 (5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[2-(3-甲氧羰基-苯硫基)-6-苯基嘧啶-4-基]-胺(IIIa-2): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到白色固体,

mp 126-129°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.52 (2H, m), 0.87 (2H, m), 1.69 (1H, m), 3.87 (3H, s), 5.47 (1H, s), 7.03 (1H, br s), 7.49 (3H, m), 7.67 (1H, m), 7.87 (2H, m), 7.94 (1H, m),

8.09 (1H, m), 8.23 (1H, m), 10.07 (1H, s), 11.94 (1H, s);  
IR (固体); MS 444.7(M+H)<sup>+</sup>

实施例 187 (5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-  
胺(IIIa-3): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到白色固体,

mp 248-250°C; <sup>1</sup>H NMR  
(DMSO) δ 0.21 (2H, br s), 0.55 (2H, br s), 0.94 (1H, br  
m), 5.31 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.57-7.66 (3H, m),  
7.99-8.03 (4H, m), 8.25 (1H, s), 9.94 (1H, s), 11.75 (1H,  
br s); IR (固体); MS 360.7(M+H)<sup>+</sup>

实施例 188 (5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[5,6-二甲基-2-(萘-2-基硫  
基)-嘧啶-4-基]-胺(IIIa-4): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到  
白色固体,

mp >270°C; <sup>1</sup>H  
NMR (DMSO) δ 0.14 (2H, d), 0.45 (2H, d), 0.78 (1H, s),  
2.05 (3H, s), 2.27 (3H, s), 5.26 (1H, s), 7.60 (3H, d),  
7.99 (3H, d), 8.21 (1H, s), 8.66 (1H, s), 11.60 (1H, s);  
IR (固体) 1560, 1508, 1478, 1288, 1176, 1109, 994, 809,  
740, 669; MS 388.7(M+H)<sup>+</sup>

实施例 189 (5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[5-甲基-2-(萘-2-基硫基)-嘧  
啶-4-基]-胺(IIIa-5): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到白色固  
体,

mp 197°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)  
δ 0.21 (2H, d), 0.51 (2H, d), 0.78 (1H, s), 2.08 (3H, s),  
5.40 (1H, s), 7.57 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.92 (1H, s),  
7.97 (3H, d), 8.22 (1H, s), 8.88 (1H, s), 11.70 (1H, s);  
IR (固体) 1738, 1583, 1563, 1488, 1460, 1364, 1234, 1216,  
808, 656; MS 374.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 190 (5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[6-甲基-2-(萘-2-基硫基)-嘧  
啶-4-基]-胺(IIIa-6): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到白色固  
体,

mp 232°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO)

δ 0.15 (2H, s), 0.51 (2H, s), 0.92 (1H, s), 2.20 (3H, s),  
5.22 (1H, s), 7.60 (2H, s), 7.67 (1H, d), 7.98 (3H, s),  
8.24 (1H, s), 9.79 (1H, s), 11.60 (1H, s); IR (固体)  
1586, 1508.7, 1485, 1282, 1180, 815, 788, 744, 674, 666;  
MS 374.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 191 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[6-(吗啉-4-基)-2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-胺(IIIa-7): 向 2,4,6-三氯嘧啶(600mg, 3.27mmol)与 3-氨基-5-环丙基吡唑(403mg, 3.27mmol)的 EtOH (10ml)溶液加入三乙胺(456μl, 3.27mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 15 小时。蒸发溶剂, 残余物经过快速色谱纯化 (SiO<sub>2</sub>, 己烷/AcOEt 梯度), 得到(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-胺(705mg, 80%)。向(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-(2,6-二氯嘧啶-4-基)-胺(211mg, 0.781mmol)与 2-萘硫醇(125mg, 0.781mmol)的叔丁醇(5ml)溶液加入三乙胺(174μl, 1.25mmol), 将所得混合物在回流下加热 15 小时。将反应混合物冷却至室温, 在乙酸乙酯与 NaHCO<sub>3</sub>水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub>干燥, 在真空中浓缩。残余物经过快速色谱纯化 (SiO<sub>2</sub>, 己烷/AcOEt 梯度), 得到[6-氯-2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺。将上面生成的[6-氯-2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(70mg, 1.78·10<sup>-4</sup>mol)溶于吗啉(3ml), 将混合物在 120°C 下加热 15 小时。蒸发溶剂, 残余物经过快速色谱纯化, 得到 IIIa-7 (50mg, 63%), 为白色固体,

mp 118-120°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 0.34-

0.91 (4H, 4xm), 1.28 和 1.78 (1H, 2xm), 3.32 (2H, m),  
3.60 (6H, m), 5.38-6.16 (2H, br m), 7.55-7.66 (3H, m),  
7.95-8.02 (3H, m), 8.19 和 8.23 (1H, 2xs), 9.28 和 9.31  
(1H, 2xbr s), 11.71 和 11.84 (1H, 2xbr s); IR (固体);  
MS 445.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 192 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[6-(1-甲基哌嗪-4-基)-2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-胺(IIIa-8): 按照基本上类似于上面关于化合物 IIIa-7 所述方法的方式制备, 得到白色固体,



mp 113-115°C; <sup>1</sup>H

NMR (DMSO) δ 0.35-0.91 (4H, 4xm), 1.31 和 1.78 (1H, 2xm), 2.17 和 2.19 (3H, 2xs), 2.29 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.61 (2H, m), 5.38-6.20 (2H, br m), 7.55-7.66 (3H, m), 7.95-8.02 (3H, m), 8.17 和 8.23 (1H, 2xs), 9.26 和 9.32 (1H, 2xbr s), 11.71 和 11.85 (1H, 2xbr s); IR (固体); MS 458.3(M+H)<sup>+</sup>

实施例 193 [6-(2,6-二甲基苯基)-2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-9): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 148-152°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.10 (6H, s), 2.26 (3H, d), 5.09 和 6.31 (1H, 2x br s), 7.03 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.59 (2H, t), 7.69 (1H, d), 7.99 (3H, d), 8.28 (1H, s), 9.93 (1H, s), 11.67 (1H, br s); IR (固体) 2970, 1739, 1436, 1365, 1229, 1217, 1205; MS 438.3(M+H)<sup>+</sup>

实施例 194 [6-(2-甲基苯基)-2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-10): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到白色固体,

mp 211-214°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.41 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.26 和 6.55 (1H, 2x br s), 7.34 (5H, m), 7.62 (2H, t), 7.70 (1H, d), 7.99 (3H, t), 8.30 (1H, s), 9.97 (1H, s), 11.73 (1H, br s); IR (固体) 2356, 1615, 1582, 1483, 1265, 851, 822, 761; MS 424.0(M+H)<sup>+</sup>

实施例 195 [2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-6-苯基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-11): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到白色固体,

mp 153-155°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.43 (1H, s), 6.96 (1H, br s), 7.49-7.88 (9H, m), 10.00 (1H, br s), 10.23 (1H, s), 11.86 (1H, br s); MS 417.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 196 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-[2-(萘-2-基硫基)-6-苯基-嘧啶-4-基]-胺(IIIa-12): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到白色固体,

mp 237-239°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.39 (3H, br s), 5.12 (1H, br s), 6.98 (1H, br s), 7.50 (3H, m), 7.62-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, d), 7.90 (2H, m), 8.03-8.05 (3H, m), 8.31 (1H, s), 10.00 (1H, s), 11.73 (1H, br s); IR (固体); MS 410.2(M+H) $^+$

实施例 197 [2-(4-异丁酰氨基-苯硫基)-6-苯基嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-13): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 201-202°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.05-1.13 (6H, m), 1.97 (3H, s), 2.65 (1H, m), 5.37 (1H, br s), 6.93 (1H, br s), 7.50-7.58 (5H, m), 7.78-7.90 (4H, m), 9.99, 10.12 和 11.84 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1676, 1614, 1586, 1573, 1514, 1483, 1395, 1299, 1262, 1242, 1214, 1168, 1089, 988; MS 445.3(M+H) $^+$

实施例 198 [6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-甲硫基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-14): 按照类似于上述方法 M 的方式制备, 得到灰白色固体,

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.18 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.36 (4H, m), 2.41 (3H, s), 3.46 (4H, m), 5.91 (1H, s), 6.41 (1H, br s), 9.20 (1H, s), 11.87 (1H, s); IR (固体); MS 320.3(M+H) $^+$

实施例 199 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-[6-苯基-2-(4-丙酰氨基-苯硫基)-嘧啶-4-基]-胺(IIIa-15): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到

淡粉红色固体,

mp 204-

206°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.09-1.13 (3H, m), 2.00 (3H, s), 2.33-2.37 (2H, m), 5.40 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.50 (3H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 7.88 (2H, m), 9.99, 10.15 和 11.85 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1678, 1623, 1580, 1534, 1496, 1453, 1398, 1307, 1245, 1203, 1119, 1049, 1030, 1004; MS 431.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 200 [2-(4-环丙烷磺酰氨基-苯硫基)-6-苯基嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIIa-16): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 253-255°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.82-0.83 (4H, m), 1.83 (1H, m), 2.00 (3H, s), 5.41 (1H, br s), 6.88 (1H, br s), 7.42-7.50 (3H, m), 7.56-7.58 (2H, m), 7.76-7.78 (2H, m), 7.89 (2H, m), 9.99, 10.47 和 11.85 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1672, 1621, 1591, 1581, 1573, 1537, 1495, 1448, 1405, 1390, 1312, 1254, 1246, 1202, 1192, 1179, 1119.2, 1005, 959; MS 443.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 201 (5-甲基-2H-吡啶-3-基)-{6-苯基-2-[4-(丙烷-1-磺酰氨基)-苯硫基]-嘧啶-4-基}-胺(IIIa-17): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp

232-235°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.94 (3H, t), 1.71 (2H, m), 2.12 (3H, s), 3.13 (2H, t), 5.59 (1H, s), 7.31 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.59 (2H, d), 7.85 (2H, s), 10.00 (1H, br s), 10.16 (1H, s), 12.05 (1H, br s); IR (固体) 1628, 1587, 1545, 1525, 1496, 1455, 1311, 1255, 1236, 1212, 1186, 1140, 1032, 1001, 934; MS 481.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 202 [2-(4-乙磺酰氨基-苯硫基)-6-苯基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIIa-18): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到

淡黄色固体,

mp 251-

254°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.21 (3H, t), 2.12 (3H, s), 3.15 (2H, q), 5.59 (1H, s), 7.32 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.57 (2H, d), 7.85 (2H, s), 9.99 (1H, br s), 10.15 (1H, br s), 11.90 (1H, br s); IR (固体) 1621, 1585, 1542, 1523, 1495, 1455, 1315, 1257, 1208, 1142, 1049, 1033, 1002, 932; MS 467.2(M+H)<sup>+</sup>

实施例 203 [2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-6-(2-甲基苯基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-19): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到白色固体,

mp 212-

214°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.01 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 5.43 (1H, s), 6.56 (1H, br s), 7.49-7.88 (9H, m), 10.00 (1H, br s), 10.23 (1H, s), 11.86 (1H, br s); IR (固体) 1701, 1634, 1588, 1555, 1496, 1390, 1307, 1208, 1169, 823, 803; MS 431.4(M+H)<sup>+</sup>

实施例 204 [2-(4-异丁烷碳酰氨基-苯硫基)-6-苯基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-20): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 241-243°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.95-0.96 (6H, m), 2.00 (3H, s), 2.11 (1H, m), 2.23-2.25 (2H, m), 5.43 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.50-7.58 (5H, m), 7.77-7.89 (4H, m), 10.00, 10.13 和 11.84 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1660, 1628, 1589, 1575, 1543, 1525, 1496, 1451, 1398, 1357, 1314, 1301, 1251, 1206, 1108, 995; MS 459.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 205 [2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-5-甲基-6-苯基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-21): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到淡粉红色固体,

mp 276-

277°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.98 (3H, s), 2.08 (6H, s), 5.41 (1H, br s), 7.47-7.55 (7H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 8.89, 10.20 和 11.87 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1676, 1591, 1555, 1540, 1519, 1493, 1393, 1375, 1303, 1260, 1230,

1176, 1148, 1045, 1011, 969; MS 431.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 206 [2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-6-(4-甲氧基苯基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIIa-22): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp

241-245°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.99 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.44 (1H, s), 7.03 (2H, d), 7.53 (2H, d), 7.71 (2H, s), 7.83 (2H, s), 10.12 (1H, s), 10.23 (1H, s), 11.84 (1H, s); IR (固体) 1627, 1606, 1571, 1511, 1313, 1257, 1181, 830; MS 447.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 207 [6-(3-乙酰氨基苯基)-2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIIa-23): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到褐色固体,

mp 227-

230°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.01 (3H, s), 2.11 (6H, s), 5.34 (1H, s), 6.99 (1H, br s), 7.41 (1H, t), 7.49-7.62 (3H, m), 3.71-3.76 (3H, m), 8.19 (1H, s), 10.09-10.18 (2H, br s), 10.23 (1H, s), 12.20 (1H, br s); IR (固体) 1635, 1573, 1533, 1488, 1372, 1318, 1297, 827, 798; MS 474.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 208 [2-(4-异丙磺酰氨基-苯硫基)-6-苯基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIIa-24): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到白色固体,

mp

255-257°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.28 (6H, d), 2.14 (3H, s), 3.32 (1H, s), 5.60 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.49 (3H, s), 7.60 (2H, d), 7.85 (2H, s), 10.00 (1H, br s), 10.11 (1H, s), 11.92 (1H, br s); IR (固体) 1625, 1587, 1574, 1545, 1525, 1495, 1313, 1295, 1257, 1234, 1136, 1000, 934; MS 481.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 209 {2-[4-(2-二甲氨基-乙酰氨基)-苯硫基]-6-苯基-嘧啶-4-基}-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIIa-25): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 213-215°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.00 (3H, s), 2.31 (6H, s), 3.15 (2H, s), 5.45 (1H, s), 6.83 (1H, br s), 7.46-7.51 (3H, m), 7.59 (2H, d), 7.80-7.92 (5H, m), 9.98 (1H, s), 10.05 (1H, s); IR (固体) 1701, 1617, 1587, 1571, 1509, 1480, 1456, 1304, 1284, 1254, 1238, 1213, 1181, 1156, 987, 833, 782, 754, 695; MS 460.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 210 [2-(3-氯-苄硫基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIIa-26): 按照类似于上述方法 M 的方式制备, 得到白色固体,

mp 224-225°C;  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.17 (3H, s), 3.40-3.50 (4H, m), 3.60-3.71 (4H, m), 4.30 (2H, s), 5.95 (1H, brs), 6.41 (1H, brs), 7.23-7.55 (4H, m), 9.31 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (固体) 1557, 1476, 1442, 1401, 1314, 1232, 1121, 1018; MS 417.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 211 [2-(3-氯-苄硫基)-6-(2-甲氧基-乙氨基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIIa-27): 按照类似于上述方法 M 的方式制备, 得到白色固体,

mp 101-102°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.15 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.28-3.41 (4H, m), 4.29 (2H, s), 5.78 (1H, brs), 6.20 (1H, brs), 7.10 (1H, brs), 7.21-7.50 (4H, m), 9.01 (1H, brs); IR (固体) 1598, 1555, 1527, 1336, 1293, 1117, 1079, 974, 783; MS 405.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 212 [2-苄硫基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIIa-28): 按照类似于上述方法 M 的方式制备, 得到黄色胶状物,  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.31-2.64 (4H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 4.38 (2H, s), 5.83 (1H, s), 6.23 (1H, br s), 7.17-7.49 (5H, m), 7.98-8.18 (1H, m); IR (固体) 1555, 1494, 1371, 1315, 1286, 1233, 999, 977, 801, 774, 709; MS 396.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 213 [2-苄硫基-6-吗啉-4-基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-29): 按照类似于上述方法 M 的方式制备, 得到灰白色泡沫,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.31 (3H, s), 3.39-3.80 (8H, m), 4.39 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.25 (1H, brs), 7.20-7.50 (5H, m), 8.10 (1H, s); IR (固体) 1557, 1486, 1442, 1314, 1229, 1213, 1121, 767, 698; MS 383.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 214 [2-(3-氯-苄硫基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-30): 按照类似于上述方法 M 的方式制备, 得到白色泡沫,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.40-2.51 (4H, m), 3.56-3.69 (4H, m), 4.34 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.29 (1H, brs), 6.89 (1H, s), 7.18-7.50 (4H, m); IR (固体) 1553, 1514, 1484, 1446, 1277, 1228, 999, 799; MS 430.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 215 [2-(4-甲氧基-苄硫基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-31): 按照类似于上述方法 M 的方式制备, 得到黄色的油,

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.28 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.44-2.45 (4H, m), 3.62 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.32 (1H, s), 6.28 (1H, br s), 6.83-6.85 (2 H, m), 7.34-7.36 (2H, m); IR (固体) 1659, 1554, 1508, 1485, 1449, 1366, 1318, 1302, 1277, 1230, 1166, 1146, 1030, 999, 973, 948; MS 443.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 216 [2-(4-乙酰氨基-苄硫基)-6-叔丁基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-32): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到白色固体,

mp 227-228°C;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.10 (3H, br s), 1.20 (9H, s), 2.00 (3H, s), 2.35 (2H, q), 5.35 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.55 (2H, d), 7.75 (2H, d), 10.1 (1H, br s), 1.15 (1H, s), 12.1 (1H, br s); IR (固体); MS (M+H)<sup>+</sup>

实施例 217 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[6-苄基-2-(4-丙酰氨基-苄硫基)-嘧啶-4-基]-胺(IIIa-33): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 208-

209°C;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  0.52 (2H, m), 0.80 (2H, m), 1.08-1.10 (3H, m), 1.65 (1H, br s), 2.33-2.37 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 7.03 (1H, br s), 7.47 (3H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.76-7.77 (2H, m), 7.88-7.98 (2H, m), 10.00, 10.11 和 11.86 (3H, 3 x br s); IR (固体) 1676, 1617, 1575, 1539, 1520, 1485, 1459, 1418, 1395, 1304, 1255, 1243, 1215, 1161, 1071, 990; MS 457.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 218 [2-(3-氯-苄硫基)-6-(哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-34): 按照类似于上述方法 M 的方式制备, 得到白色固体,

mp 234-235°C;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  1.40-1.64 (6H, m), 2.13 (3H, s), 3.42-3.51 (4H, m), 4.27 (2H, s), 5.85 (1H, br s), 6.46 (1H, brs), 7.23-7.41 (3H, m), 7.48 (1H, s), 9.18 (1H, s), 11.83 (1H, s); IR (固体) 1598, 1546, 1483, 1398, 1317, 1227, 974, 798, 779; MS 415.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 219 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-{2-[4-(吗啉磺酰基)-苄硫基]-6-吗啉-4-基-嘧啶-4-基}-胺(IIIa-35): 按照类似于上述方法 M 的方式制备, 得到白色固体,



$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.24 (3H, s), 2.90-3.01 (4H, m), 3.29-3.36 (4H, m), 3.48-3.57 (4H, m), 3.67-3.75 (4H, m), 4.43 (2H, s), 5.82-6.10 (2H, m), 7.50-7.70 (5H, m); IR (固体) 1550, 1483, 1441, 1346, 1308, 1255, 1160, 1112, 941, 726; MS 532.5 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 220 {6-(2-甲氧基-乙氨基)-2-[4(吗啉磺酰基)-苄硫基]-嘧啶-4-基}-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIIa-36): 按照类似于上述方法 M 的方式制备, 得到白色固体,

mp 193-195°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.15 (3H, s), 2.79-2.89 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.40-3.51 (4H, m), 3.59-3.67 (4H, m), 4.41 (2H, s), 5.76-5.72 (1H, m), 6.20 (1H, brs), 7.10 (1H, brs), 7.61-7.74 (4H, m), 9.03 (1H, brs), 11.81 (1H, brs); IR (固体) 1593, 1555, 1484, 1350, 1298, 1255, 1160, 1107, 936; MS 520.5 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 221 {6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-[4-(吗啉磺酰基)-苄硫基]-嘧啶-4-基}-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIIa-37): 按照类似于上述方法 M 的方式制备, 得到白色固体,

mp 206-207°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.26-2.40 (4H, m), 2.78-2.88 (4H, m), 3.38-3.49 (4H, m), 3.56-3.67 (4H, m), 4.41 (2H, s), 5.82 (1H, brs), 6.42 (1H, brs), 7.60-7.74 (4H, m), 9.26 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (固体) 1583, 1558, 1479, 1346, 1231, 1160, 1112, 998, 969, 926; MS 545.5 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 222 [6-甲氧基甲基-2-(4-丙酰氨基-苄硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIIa-38): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到白色固体,

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  1.03-1.14 (3H, m), 2.00 (3H, s), 2.29-2.40 (2H, m), OMe under DMSO, 4.22 (2H, m), 5.26 (1H, brs), 6.45 (1H, brs), 7.44-7.56 (2H, m), 7.68-7.80 (2H, m), 9.86 (1H, brs), 10.11 (1H, s), 11.79 (1H, brs); IR (固体) 1670, 1593, 1517, 1479, 1393, 1360, 1269, 1174, 1107; MS

399.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 223 [2-(4-甲氧羰基-苄硫基)-6-甲氧基甲基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-39): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到白色固体,

mp 204-

205°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 1.89 (3H, brs), 3.85 (3H, s), OMe under DMSO, 4.23 (2H, s), 5.22 (1H, brs), 6.51 (1H, brs), 7.70-7.81 (2H, m), 7.96-8.06 (2H, m), 9.99 (1H, brs), 11.85 (1H, brs); IR (固体) 1721, 1621, 1583, 1519, 1484, 1289, 1271, 1178, 1119, 1109, 997, 841; MS 386.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 224 [2-(3,5-二甲氧基-苄硫基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-40): 按照类似于上述方法 M 的方式制备, 得到白色固体,

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO) δ 2.15 (3H, s), 3.40-3.49 (4H, m), 3.60-3.74 (10H, m), 4.25 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.31-6.61 (5H, m), 9.32 (1H, s), 11.86 (1H, s); IR (固体) 1581, 1556, 1470, 1439, 1315, 1232, 1205, 1159, 1144; MS 443.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 225 [2-(3,5-二甲氧基-苄硫基)-6-吡咯烷-4-基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-41): 按照类似于上述方法 M 的方式制备, 得到白色固体,

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO) δ 1.80-1.97 (4H, m), 2.15 (3H, s), 3.43-3.45 (4H, m), 3.69 (6H, s), 4.26 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.18 (1H, brs), 6.35 (1H, brs), 6.60 (2H, s), 9.12 (1H, s), 11.88 (1H, s); IR (固体) 1598, 1560, 1474, 1470, 1346, 1303, 1207, 1136, 1050; MS 427.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 226 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-[6-吗啉-4-基-2-(萘-2-基甲硫基)-嘧啶-4-基]-胺(IIIa-42): 按照类似于上述方法 M 的方式制备, 得到灰白色固体,

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO)  $\delta$  2.15 (3H, s), 3.37-3.50 (4H, m), 3.59-3.70 (4H, m), 4.48 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.40 (1H, brs), 7.40-7.60 (3H, m), 7.78-7.95 (4H, m), 9.30 (1H, s), 11.89 (1H, brs); IR (固体) 1607, 1555, 1484, 1441, 1398, 1365, 1308, 1231, 1179, 1112; MS 433.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 227 {2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-6-[4-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基]-嘧啶-4-基}-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-43): 按照类似于上述方法 N 的方式制备, 得到白色固体,

mp 219-222°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.97-2.07 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.30 (6H, s), 2.52 (2H, t), 4.09 (2H, t), 5.56 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 6.99 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.68-7.78 (3H, m), 7.85 (2H, d); IR (固体) 1606, 1590, 1512, 1482, 1309, 1250, 1238, 1210, 1178, 1151, 1055, 989, 824, 711, 690, 665, 656; MS 518.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 228 [2-(4-乙酰氨基苯硫基)-6-(吗啉-4-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-44): 按照类似于上述方法 P 的方式制备, 得到白色固体, MS 426.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 229 [6-羟基甲基-2-(4-丙酰氨基-苯硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-45): 按照方法 O 从 IIIa-48 制备, 得到白色固体,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  1.08-1.18 (3H, m), 1.96 (3H, brs), 2.29-2.40 (2H, m), 4.20-4.40 (3H, m), 5.20-5.46 (2H, m), 6.56 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.79 (2H, d), 9.90 (1H, brs), 10.13 (1H, s), 11.78 (1H, brs); MS 385.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 230 [2-(4-乙酰氨基-苯硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIa-46): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到灰白色固体,

mp 249-250°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$   
 1.99 (3H, s), 2.08 (3H, s), 5.38 (1H, br s), 6.45 (1H, br  
 s), 7.50 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.98 (1H, d), 9.89 (1H,  
 br s), 10.19 (1H, br s), 11.83 (1H, br s); IR (固体)  
 1657, 1609, 1584, 1515, 1494, 1468, 1395, 1372, 1355,  
 1330, 1316, 1201, 1175, 1157, 1027, 993; MS 341.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 231 [6-(1-丁氧羰基)-2-(4-丙酰氨基-苯硫基)-嘧啶-4-基]-(5-  
 甲基-2H-吡啶-3-基)-胺(IIIa-47): 按照类似于上述方法 L 的方式制备,  
 得到黄色固体,

$^1\text{H NMR}$   
 (DMSO)  $\delta$  0.90-0.98 (3H, m), 1.03-1.12 (3H, m), 1.31-1.45  
 (2H, m), 1.60-1.71 (2H, m), 1.94 (3H, brs), 2.29-2.40  
 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 5.25 (1H, brs), 7.08 (1H,  
 brs), 7.49-7.55 (2H, m), 7.72-7.81 (2H, m), 10.15 (1H,  
 brs), 10.32 (1H, brs), 11.89 (1H, brs); IR (固体) 1736,  
 1679, 1622, 1584, 1517, 1489, 1284, 1174; MS 455.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 232 [6-甲氧羰基-2-(4-丙酰氨基苯硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基  
 -2H-吡啶-3-yl)-胺(IIIa-48): 按照类似于上述方法 L 的方式制备, 得到  
 黄色固体,

$^1\text{H NMR}$   
 (DMSO)  $\delta$  1.10 (3H, t), 1.94 (3H, brs), 2.35 (2H, q), 3.84  
 (3H, s), 5.22 (1H, brs), 7.05 (1H, s), 7.52 (2H, d), 7.79  
 (2H, d), 10.18 (1H, brs), 10.38 (1H, brs), 11.89 (1H,  
 brs).; IR (固体) 1741, 1679, 1617, 1589, 1512, 1484,  
 1374, 1284, 1250; MS 413.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 233 (5-甲基-2H-吡啶-3-基)-(6-苯基-2-苯氨基-嘧啶-4-基)-  
 胺(IIIc-1): 白色固体, MS 343.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 234 (5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-(6-苯基-2-苯氨基-嘧啶-4-  
 基)-胺(IIIc-2): 白色固体,

mp 267-269°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.63 (2H, m), 0.96 (2H, m),  
 1.87 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.84 (1H, br s), 7.20 (1H, m),  
 7.33-8.05 (9H, m), 10.52 (1H, br s), 11.08 (1H, br s),  
 12.53 (1H, br s); IR (固体); MS 369.7 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 235 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3-甲基苯氨基)-6-苯基-嘧啶-4-基]-胺(IIIc3): 白色固体,

mp 267-270°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.63 (2H, m), 0.94 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.36 (3H, s), 6.12 (1H, s), 6.81 (1H, br s), 7.03 (1H, m), 7.29-7.94 (8H, m), 10.43 (1H, br s), 11.12 (1H, br s), 12.47 (1H, br s); IR (固体); MS 383.7 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 236 [2-(4-氟甲基苯氨基)-6-苯基嘧啶-4-基]-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc-4): 淡黄色固体,

mp 294-297°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.64 (2H, m), 0.97 (2H, m), 1.89 (1H, m), 4.06 (2H, s), 6.07 (1H, s), 6.87 (1H, br s), 7.40 (2H, m), 7.63-7.90 (5H, m), 7.95 (2H, m), 10.51 (1H, br s), 11.02 (1H, br s), 12.57 (1H, br s); IR (固体); MS 408.8 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 237 (5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[6-苯基-2-(吡啶-3-基甲氨基)-嘧啶-4-基]-胺(IIIc-5): 灰白色固体,

mp 191-193°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  0.65 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.83 (1H, m), 4.59 (2H, s), 6.04 (1H, br s), 6.76 (1H, br s), 7.32-7.56 (5H, m), 7.77 (1H, m), 7.88-7.97 (2H, m), 8.43 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.47 (1H, br s), 11.93 (1H, br s); IR (固体); MS 384.8 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 238 [2-(3-氟苯基)氨基-6-(3-硝基苯基)嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc6): 灰白色固体,

$^1\text{H NMR}$  (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  5.95 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.18 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.82 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.65 (1H, s); MS 422.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 239 [2-(3-氯苯基)氨基-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc-7): 白色固体, MS 467.7 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 240 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-[2-(4-氯磺酰基苯氨基)-6-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶-4-基]-胺(IIIc-8): 白色固体, MS 512.6 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 241 [2-(4-氯苯基)氨基-6-甲基-嘧啶-4-基]-5-(呋喃-2-基)-2H-吡唑-3-基]-胺(IIIc-9): 白色固体, MS 367.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 242 [2-(苯并咪唑-2-基氨基)-6-乙基嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc-10): MS 335.5 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 243 [2-(4-氯苯基)氨基-6-甲基-嘧啶-4-基]-(5-苯基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc-11): MS 377.5 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 244 [2-(4-氯苯基)氨基-6-乙基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc-12): MS 329.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 245 (5-叔丁基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3-氯苯基)氨基-6-(3-硝基苯基)-嘧啶-4-基]-胺(IIIc-13): 灰白色固体,

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 1.32

(9H, s), 6.18 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.14 (1H, d), 7.35

(1H, t), 7.58 (1H, d), 7.82 (1H, t), 7.91 (1H, s), 8.35

(1H, d), 8.40 (1H, d), 8.90 (1H, s); MS 464.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 246 [2-(3-氯苯基)氨基-6-(3-硝基苯基)-嘧啶-4-基]-(5-苯基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc-14): 灰白色固体,

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 6.66 (1H,

s), 7.12 (1H, d), 7.30-7.45 (5H, m), 7.50 (1H, d), 7.62

(2H, d), 7.78 (1H, t), 7.88 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.42

(1H, d), 8.85 (1H, s); MS 484.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 247 [5-(呋喃-2-基)-2H-吡唑-3-基]-(6-苯基-2-苯氨基-嘧啶

-4-基)-胺(IIIc-15): MS 395.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 248 [2-(苯并咪唑-2-基氨基)-6-甲基嘧啶-4-基]-(5-苯基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc-16): MS 383.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 249 [2-(苯并咪唑-2-基氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-[5-(呋喃-2-基)-2H-吡唑-3-基]-胺(IIIc-17): MS 373.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 250 [2-(4-氯苯氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc-18): MS 315.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 251 [2-(4-氯苯基)氨基-5,6-二甲基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc-19): MS 329.4 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 252 (5,6-二甲基-2-苯氨基-嘧啶-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc-20): MS 295.5 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 253 [2-(4-氯苯基)氨基-6-甲氧基甲基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc-21): MS 345.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 254 [2-(苯并咪唑-2-基氨基)-6-甲氧基甲基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc-22): MS 351.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 255 (6-甲氧基甲基-2-苯氨基-嘧啶-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc-23): MS 311.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 256 (6-甲基-2-苯氨基-嘧啶-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIc-24): MS 281.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 257 [2-(2-氯苯氧基甲基)-6-甲基嘧啶-4-基 3-(5-苯基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIId-1): MS 392.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 258 [2-(2-氯苯氧基甲基)-6-甲基嘧啶-4-基]-[5-(呋喃-2-基)-2H-吡唑-3-基]-胺(IIIId-2): MS 382.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 259 (6-甲基-2-苯氧基甲基-嘧啶-4-基)-(5-苯基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIId-3): MS 358.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 260 [5-(呋喃-2-基)-2H-吡唑-3-基]-(6-甲基-2-苯氧基甲基-嘧啶-4-基)-胺(IIIId-4): MS 348.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 261 [5-(呋喃-2-基)-2H-吡唑-3-基]-(6-甲基-2-苯硫基甲基-嘧啶-4-基)-胺(IIIId-5): MS 364.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 262 [6-甲基-2-(4-甲基-苯硫基甲基)-嘧啶-4-基]-(5-苯基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIId-6): MS 388.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 263 [5-(咪喃-2-基)-2H-吡唑-3-基]-[6-甲基-2-(4-甲基-苯硫基甲基)-嘧啶-4-基]-胺(IIIId-7): MS 378.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 264 [2-(4-氟-苯氧基甲基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-(5-苯基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIId-8): MS 376.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 265 [2-(4-氟-苯氧基甲基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-[5-(咪喃-2-基)-2H-吡唑-3-基]-胺(IIIId-9): MS 366.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 266 (6-乙基-2-苯硫基甲基-嘧啶-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIId-10): MS 326.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 267 (6-乙基-2-苯氧基甲基-嘧啶-4-基)-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIId-11): MS 310.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 268 [6-乙基-2-(4-氟苯氧基甲基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIId-12): MS 328.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 269 [6-乙基-2-(1-甲基-1-苯基-乙基)嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIId-13): MS 322.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 270 [2-(4-氟苯氧基甲基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-(5-苯基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIId-14): MS 392.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 271 [2-(4-氟苯氧基甲基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIId-15): MS 330.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 272 [2-(4-氟苯氧基甲基)-6-甲氧基甲基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIIId-16): 白色固体,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 2.20 (3H, s), 3.43 (3H, s), 4.49 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.05 (1H, br), 7.05 (2H, d), 7.33 (2H, d), 10.55 (1H, br); MS 360.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 273 [2-(4-氟苯氧基甲基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-[5-(咪喃-2-基)-2H-吡唑-3-基]-胺(IIIId-17): MS 382.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 274 (5-甲基-2H-吡唑-3-基)-(2-苯硫基甲基-5,6,7,8-四氢-喹



唑啉-4-基)-胺(IIId-7): MS 352.5 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 275 [2-(4-甲基苯硫基甲基)-6,7,8,9-四氢-5H-庚环并嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIId-8): MS 380.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 276 [2-(1-甲基-1-苯基-乙基)-6,7,8,9-四氢-5H-庚环并嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIId-9): MS 362.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 277 [2-(2,6-二氯苄基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIId-10): MS 388.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 278 [7-苄基-2-(2,6-二氯苄基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIId-11): MS 479.5 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 279 [6-苄基-2-(4-氯苯氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIId-12): MS 461.2 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 280 [2-(4-氯苯氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIId-13): MS 371.3 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 281 [2-(2,6-二氯苄基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIId-18): MS 348.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 282 [2-(2,6-二氯苄基)-5,6-二甲基嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺(IIId-19): 白色固体,

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) □ 8.50 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.3-7.1 (3H, m), 5.25 (1H, s), 4.10 (1H, s), 2.30 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.80 (3H, s); MS 362.1 (M+H)<sup>+</sup>

实施例 283 (1H-吡唑-3-基)-[2-(2-苯基-环丙基)喹唑啉-4-基]-胺(IIId-16):

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 13.2 (1H, s), 12.0 (1H, s), 8.76 (1H, m), 8.10 (1H, m), 7.85 (2H, m), 7.75 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.12 (2H, m), 2.35 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.35 (1H, m); MS: m/z, 378.1 MH<sup>+</sup>; HPLC R<sub>t</sub>=3.21 min.

**实施例 284 (7-氟-1H-吡唑-3-基)-[2-(2-苯基环丙基)-喹唑啉-4-基]-胺(II d-17):**

<sup>1</sup>HNMR (DMSO)

13.8 (1H, s), 12.05 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.10 (1H, m),  
7.85 (2H, m), 7.60 (1H, m), 7.35 (3H, m) 7.25-7.10 (4H, m),  
2.35 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.35 (1H, m); MS: m/z, 396.1  
MH<sup>+</sup>; HPLC R<sub>t</sub>=3.26 min.

**实施例 285 (5-氟-1H-吡唑-3-基)-[2-(2-苯基环丙基)-喹唑啉-4-基]-胺(II d-18):**

<sup>1</sup>HNMR (DMSO)

13.3 (1H, s), 12.0 (1H, s), 8.75 (1H, m), 8.10 (1H, m),  
7.85 (2H, m), 7.65 (2H, m), 7.35 (3H, m) 7.20 (1H, m),  
7.10 (2H, m) 2.40 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.35 (1H, m); MS:  
m/z, 396.1 MH<sup>+</sup>; HPLC R<sub>t</sub>=3.26 min.

**实施例 286 (5-甲基-1H-吡唑-3-基)-[2-(2-苯基-环丙基)-喹唑啉-4-基]-胺(II d-19):**

<sup>1</sup>HNMR (DMSO)

12.8 (1H, s), 11.90 (1H, s), 8.80 (1H, m), 8.10 (1H, m),  
7.85 (2H, m), 7.30-7.20 (5H, m), 6.55 (1H, s) 2.80 (1H, m),  
2.55 (1H, m), 2.35 (3H, s) 2.00 (2H, m); MS: m/z, 342.1 MH<sup>+</sup>;  
HPLC R<sub>t</sub>=3.13 min.

### 生物学试验

可以在体外、体内或细胞系中测定化合物作为蛋白激酶抑制剂的活性。体外测定法包括测定对磷酸化活性的抑制作用或活化蛋白激酶的 ATP 酶活性。可供替代的体外测定法量化抑制剂与蛋白激酶结合的能力。抑制剂结合作用可以这样测量，在结合之前放射性标记抑制剂，分离抑制剂/蛋白激酶配合物，再测定所结合的放射性标记的量。作为替代选择，抑制剂结合作用可以这样测定，进行竞争实验，其中将新颖的抑制剂和与已知放射性配体结合的蛋白激酶一起培育。

## 生物学试验例 1

### 关于 GSK-3 抑制作用的 $K_i$ 测定

利用标准偶联酶系统, 根据抑制 GSK-3 $\beta$  (AA 1-420)活性的能力筛选化合物(Fox 等, (1998)Protein Sci. 7, 2249)。反应是在含有 100mM HEPES (pH 7.5)、10mM MgCl<sub>2</sub>、25mM NaCl、300 $\mu$ M NADH、1mM DTT 和 1.5% DMSO 的溶液中进行的。该测定法中最终的底物浓度是 20 $\mu$ M ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO)和 300 $\mu$ M 肽(HSSPHQS (PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)EDEEE, American Peptide, Sunnyvale, CA)。反应是在 30°C 和 20nM GSK-3 $\beta$ 下进行的。偶联酶系统各组分的最终浓度是 2.5mM 磷酸烯醇丙酮酸、300 $\mu$ M NADH、30 $\mu$ g/ml 丙酮酸激酶和 10 $\mu$ g/ml 乳酸脱氢酶。

制备测定储备缓冲溶液, 其中含有除 ATP 以外的上面列举的全部试剂和有关供试化合物。在 96 孔平板中将测定储备缓冲溶液(175 $\mu$ l)与 5 $\mu$ l 有关供试化合物一起在 30°C 下培育 10min, 供试化合物的最终浓度从 0.002 $\mu$ M 至 30 $\mu$ M 不等。通常, 在子板中利用 DMSO(从 10mM 化合物储备液)制备供试化合物的系列稀释液, 进行 12 点滴定。加入 20 $\mu$ l ATP 引发反应(最终浓度 20 $\mu$ M)。利用 Molecular Devices Spectramax 平板读数器(Sunnyvale, CA)得到 30°C 下 10 分钟内的反应速率结果。从速率数据测定  $K_i$  值, 作为抑制剂浓度的函数。

下列化合物显示对 GSK-3 具有小于 0.1 $\mu$ M 的  $K_i$  值: IIa-2, IIa-3, IIa-8, IIa-9, IIa-11, IIa-12, IIa-17, IIa-18, IIa-21 至 IIa-24, IIa-26, IIa-28, IIa-30 至 IIa-32, IIa-39, IIa-43, IIa-46, IIa-47, IIa-61, IIc-3, IIc-6, IIc-8, IIc-10 至 IIc-12, IIc-15, IIc-18, IIc-20 至 IIc-22, IIc-24, IIc-25, IIc-27, IIc-30 至 IIc-32, IIc-35 至 IIc-39, IIc-42, IIc-53, IIc-61, IIc-67, IIc-77, IIc-78, IIb-1, IIb-3, IIb-5, IIb-8, IID-1, IIIa-2, IIIa-3, IIIa-6, IIIa-17, IIIa-18, IIIa-24, IIIa-27, IIIC-2 至 IIIC-5, IIIC-9, IIIC-11, IIIC-12, IIIC-15, IIIC-18, IIIC-19, IIIC-21, IIIC-24, IIIB-1 至 IIIB-6, IIIB-8 至 IIIB-10, IIIB-13, IIIB-14, IIID-20, IIID-21, IID-14 和 IID-19。

下列化合物显示对 GSK-3 具有在 0.1 与 1.0 $\mu$ M 之间的  $K_i$  值: IIa-1,

IIa-4, IIa-5, IIa-7, IIa-14, IIa-15, IIa-20, IIa-29, IIa-34 至 IIa-36, IIa-38, IIa-41, IIa-42, IIa-48, IIa-54, IIa-55, IIa-62, IIa-63, IIa-66, IIa-69, IIa-78, IIc-1, IIc-2, IIc-4, IIc-5, IIc-7, IIc-9, IIc-13, IIc-14, IIc-16, IIc-17, IIc-19, IIc-23, IIc-26, IIc-28, IIc-29, IIc-33, IIc-34, IIc-40, IIc-41, IIc-43 至 IIc-45, IIc-47 至 IIc-52, IIc-54 至 IIc-57, IIc-59, IIc-63 至 IIc-66, IIc-72, IIc-75, IIc-76, IIc-79, IIc-6, IIb-7, IIb-9, IIc-2, IIc-5, IIc-6, IIIa-1, IIIa-4, IIIa-5, IIIa-7, IIIa-8, IIIa-10, IIIa-11, IIIa-19, IIIa-22, IIIa-23, IIIa-26, IIIa-29, IIIa-30, IIIa-31, IIIa-33, IIIa-34, IIIa-37, IIIa-42, IIIc-1, IIIc-8, IIIc-20, IIIc-23, IIIb-7, IIIb-11, IIIb-12, IIIb-15, IIIb-16, IIc-16, IIc-17 和 IIc-18.

下列化合物显示对 GSK-3 具有在 0.1 与 7.0 $\mu$ M 之间的  $K_i$  值: IIa-10, IIa-13, IIa-25, IIa-40, IIa-45, IIa-49, IIa-50 至 IIa-52, IIa-64, IIa-65, IIa-67, IIa-68, IIa-71, IIa-72, IIa-74, IIa-76, IIa-77, IIa-81, IIc-58, IIc-60, IIc-62, IIc-68 至 IIc-71, IIc-74, IIc-3, IIc-4, IIIa-15, IIIa-16, IIIa-21, IIIa-28, IIIa-35, IIIa-36, IIIa-38, IIIa-41, IIIa-43, IIIa-45, IIIa-49, IIIc-10, IIIc-16, IIIc-17 和 IIIc-22.

### 生物学试验例 2

#### 关于 Aurora-2 抑制作用的 $K_i$ 测定

利用标准偶联酶系统, 按照下列方式根据抑制 Aurora-2 的能力筛选化合物(Fox 等, (1998)Protein Sci. 7, 2249).

向含有 0.1M HEPES (pH 7.5)、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM DTT、25mM NaCl、2.5mM 磷酸烯醇丙酮酸、300mM NADH、30mg/ml 丙酮酸激酶、10mg/ml 乳酸脱氢酶、40mM ATP 和 800 $\mu$ M 肽(LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA)的测定储备缓冲溶液加入本发明化合物的 DMSO 溶液, 至最终浓度为 30 $\mu$ M。将所得混合物在 30 $^{\circ}$ C 下培育 10min。加入 10 $\mu$ l Aurora-2 储备溶液引发反应, 得到该测定法中的最终浓度为 70nM。利用 BioRad Ultramark 平板读数器(Hercules, CA)在 30 $^{\circ}$ C 下 5min 内监测 340nm 下的吸光度, 得到反应速率结果。从速率数据测定  $K_i$  值, 作为抑制剂浓度的函数。

下列化合物显示对 Aurora-2 具有小于  $0.1\mu\text{M}$  的  $K_i$  值: IIa-1 至 IIa-18, IIa-21 至 IIa-64, IIa-66, IIa-68, IIa-69, IIa-71 至 IIa-78, IIa-81, IIc-1 至 IIc-13, IIc-15 至 IIc-44, IIc-46 至 IIc-61, IIc-63 至 IIc-65, IIc-67 至 IIc-69, IIb-1 至 IIb-9, IId-1 至 IId-3, IIIa-1 至 IIIa-8, IIIa-10 至 IIIa-13, IIIa-15 至 IIIa-32, IIIa-36 至 IIIa-41, IIIa-44 至 IIIa-49, IIIc-1 至 IIIc-5, IIIc-12 和 IIIc-15.

下列化合物显示对 Aurora-2 具有在  $0.1$  与  $1.0\mu\text{M}$  之间的  $K_i$  值: IIa-20, IIa-65, IIa-67, IIa-70, IIa-80, IIc-14, IIc-66, IId-5, IId-6, IIIa-14, IIIa-33 至 IIIa-35, IIIc-9, IIIc-11, IIb-1, IIb-2, IIb-7, IIb-10 至 IIb-13, IIb-15, IIb-16 和 IId-20.

下列化合物显示对 Aurora-2 具有在  $1.0$  与  $10.0\mu\text{M}$  之间的  $K_i$  值: IIa-10, IIc-71, IIc-75, IIc-76, IId-4, IIIa-42, IIIa-43, IIIc-10, IIb-3-6, IIb-8, IIb-9 和 IIb-14.

### 生物学试验例 3

#### CDK-2 抑制作用测定法

利用标准偶联酶系统, 按照下列方式根据抑制 CDK-2 的能力筛选化合物(Fox 等, (1998)Protein Sci. 7, 2249).

向含有  $0.1\text{M}$  HEPES (pH 7.5)、 $10\text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $1\text{mM}$  DTT、 $25\text{mM}$  NaCl、 $2.5\text{mM}$  磷酸烯醇丙酮酸、 $300\text{mM}$  NADH、 $30\text{mg/ml}$  丙酮酸激酶、 $10\text{mg/ml}$  乳酸脱氢酶、 $100\text{mM}$  ATP 和  $100\mu\text{M}$  肽 (MAHHHRSPRKRAKKK, American Peptide, Sunnyvale, CA) 的测定储备缓冲溶液加入本发明化合物的 DMSO 溶液, 至最终浓度为  $30\mu\text{M}$ 。将所得混合物在  $30^\circ\text{C}$  下培育  $10\text{min}$ 。

加入  $10\mu\text{l}$  CDK-2/细胞周期蛋白 A 储备溶液引发反应, 得到该测定法中的最终浓度为  $25\text{nM}$ 。利用 BioRad Ultramark 平板读数器 (Hercules, CA) 在  $30^\circ\text{C}$  下  $5\text{min}$  内监测  $340\text{nm}$  下的吸光度, 得到反应速率结果。从速率数据测定  $K_i$  值, 作为抑制剂浓度的函数。

下列化合物显示对 CDK-2 具有小于  $1\mu\text{M}$  的  $K_i$  值: IIa-14, IIa-36, IIc-15, IIc-25, IIc-27, IIc-32, IIc-53 和 IIIc-4.

下列化合物显示对 CDK-2 具有在 1.0 与 20.0 $\mu$ M 之间的  $K_i$  值：  
IIa-38, IIa-40, IIa-44, IIa-52 和 IIa-54.

#### 生物学试验例 4

##### ERK 抑制作用测定法

通过分光光度偶联酶测定法测定化合物的 ERK2 抑制作用(Fox 等, (1998)Protein Sci 7, 2249)。该测定法中, 在含有 10mM MgCl<sub>2</sub>、2.5mM 磷酸烯醇丙酮酸、200 $\mu$ M NADH、150 $\mu$ g/ml 丙酮酸激酶、50 $\mu$ g/ml 乳酸脱氢酶和 200mM ERK 肽的 0.1M HEPES 缓冲液(pH 7.5)中, 将固定浓度的活化 ERK2 (10nM)与各种浓度的化合物在 2.5% DMSO 中的溶液一起在 30 $^{\circ}$ C 下培育 10min。加入 65 $\mu$ M ATP 引发反应。监测 340nm 下的吸光度减少率。从速率数据评价 IC<sub>50</sub>, 作为抑制剂浓度的函数。

下列化合物显示对 ERK-2 具有小于 1 $\mu$ M 的  $K_i$  值: IIc-15, IIc-27, IIc-32, IIc-53 和 IIIc-4.

下列化合物显示对 ERK-2 具有 1.0 与 20.0 $\mu$ M 之间的  $K_i$  值: IIc-18, IIc-25 和 IIa-36.

#### 生物学试验例 5

##### AKT 抑制作用测定法

利用标准偶联酶测定法, 根据抑制 AKT 的能力筛选化合物(Fox 等, (1998)Protein Sci. 7, 2249)。测定是在 100mM HEPES (pH 7.5)、10mM MgCl<sub>2</sub>、25mM NaCl、1mM DTT 与 1.5% DMSO 的混合物中进行的。该测定法中最终的底物浓度是 170 $\mu$ M ATP (Sigma Chemicals) 和 200 $\mu$ M 肽(RPRAATF, American Peptide, Sunnyvale, CA)。测定是在 30 $^{\circ}$ C 和 45nM AKT 下进行的。偶联酶系统各组分的最终浓度是 2.5mM 磷酸烯醇丙酮酸、300 $\mu$ M NADH、30 $\mu$ g/ml 丙酮酸激酶和 10 $\mu$ g/ml 乳酸脱氢酶。

制备测定储备缓冲溶液, 其中含有除 AKT 和 DTT 以外的上面列举的全部试剂和有关供试化合物。将 56 $\mu$ l 储备溶液置于 384 孔平板中, 然后加入 1 $\mu$ l 含有供试化合物的 2mM DMSO 储备溶液(最终的化合物浓度为 30 $\mu$ M)。将平板在 30 $^{\circ}$ C 下预培育 10min, 加入 10 $\mu$ l 酶(最

终浓度为 45nM) 和 1mM DTT 引发反应。利用 BioRad Ultramark 平板读数器(Hercules, CA)得到 30°C 下 5min 内的反应速率结果。将比含有测定混合物和 DMSO 而不含供试化合物的标准孔显示超过 50%抑制作用的化合物进行滴定, 测定 IC50 值。

下列化合物显示对 AKT-3 具有 1.0 与 20.0 $\mu$ M 之间的  $K_i$  值: Hc-18, Hc-22, Hc-25, Hc-27, Hc-31, Hc-32, Hc-37, Hc-39, Hc-42 和 Hc-53。

#### 生物学试验例 6

##### SRC 抑制作用测定法

利用基于放射性的测定法或分光光度测定法评价作为人 Src 激酶抑制剂的化合物。

##### Src 抑制作用测定法 A: 基于放射性的测定法

测定作为从杆状病毒细胞表达和纯化的全长重组人 Src 激酶 (Upstate Biotechnology, cat. no. 14-117) 抑制剂的化合物。向组合物 Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, cat. no. P-0275) 的随机聚 Glu-Tyr 聚合物底物的酪氨酸掺入来自 ATP 的  $^{33}\text{P}$  之后, 监测 Src 激酶活性。下面是测定组分的最终浓度: 0.05M HEPES, pH 7.6, 10mM  $\text{MgCl}_2$ , 2mM DTT, 0.25mg/ml BSA, 10 $\mu$ M ATP (1-2 $\mu$ Ci  $^{33}\text{P}$ -ATP 每次反应), 5mg/ml 聚 Glu-Tyr 和 1-2 单位重组人 Src 激酶。在典型的测定法中, 将除 ATP 以外的全部反应组分预混合, 等分在测定平板小孔中。向小孔加入抑制剂的 DMSO 溶液, 得到最终的 DMSO 浓度为 2.5%。将测定平板在 30°C 下培育 10min, 然后用  $^{33}\text{P}$ -ATP 引发反应。反应 20min 后, 用 150 $\mu$ l 含有 20mM  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  的 10% 三氯乙酸(TCA)猝灭反应。然后将猝灭了的本样本转移至 96 孔滤板(Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, cat no. 7700-3310)中, 后者安装在滤板真空歧管上。将滤板用含有 20mM  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  的 10% TCA 洗涤四次, 再用甲醇洗涤四次。然后向每孔加入 200 $\mu$ l 闪烁流体。将平板密封, 在 TopCount 闪烁计数器上量化滤器上的放射量。将所结合的放射性对抑制剂浓度作图。根据竞争性抑制动力学模型调整数据, 得到化合物的  $K_i$ 。

##### Src 抑制作用测定法 B: 分光光度测定法

人重组 Src 激酶催化的聚 Glu-Tyr 底物磷酸化作用使 ATP 生成 ADP, 利用偶联酶测定法量化所生成的 ADP (Fox 等, (1998)Protein Sci 7, 2249)。该测定法中, 关于激酶反应所生成的每分子 ADP, 一分子 NADH 被氧化为 NAD。在 340nm 下适宜观察到 NADH 的消失。

下面是测定组分的最终浓度: 0.025M HEPES, pH 7.6, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 2mM DTT, 0.25mg/ml 聚 Glu-Tyr 和 25nM 重组人 Src 激酶。偶联酶系统各组分的最终浓度是 2.5mM 磷酸烯醇丙酮酸、200μM NADH、30μg/ml 丙酮酸激酶和 10μg/ml 乳酸脱氢酶。

在典型的测定法中, 将除 ATP 以外的全部反应组分预混合, 等分在测定平板小孔中。向小孔加入抑制剂的 DMSO 溶液, 得到最终的 DMSO 浓度为 2.5%。将测定平板在 30°C 下培育 10min, 然后用 100μM ATP 引发反应。在分子装置平板读数器上监测在 340nm 下吸光度随时间的变化, 即反应的速率。根据竞争性抑制动力学模型调整作为抑制剂浓度函数的速率数据, 得到化合物的 K<sub>i</sub>。

下列化合物显示对 SRC 具有 <100nM 的 K<sub>i</sub> 值: IIa-8, IIa-21, IIa-23, IIa-24, IIa-27, IIa-28, IIa-30 至 IIa-33, IIb-1, IIb-4, IIb-5, IIc-3, IIc-8, IIc-10, IIc-13, IIc-15, IIc-18, IIc-19, IIc-21 至 IIc-24, IIc-31 至 IIc-35, IIc-37 至 IIc-39, IIc-41 至 IIc-44, IIc-51, IId-1, IId-2, IIIa-1, IIIa-6 至 IIIa-8, IIIa-26 至 IIIa-30 和 IIIc-1 至 IIIc-5。

下列化合物显示对 SRC 具有 100nM 与 1μM 之间的 K<sub>i</sub> 值: IIa-1, IIa-2, IIa-7, IIa-9, IIa-12, IIa-14, IIa-22, IIa-25, IIa-26, IIa-29, IIa-34 至 IIa-42, IIa-46, IIa-47, IIa-49 至 IIa-52, IIa-56, IIa-57, IIa-59, IIa-61, IIa-62, IIa-66, IIa-67, IIa-69, IIa-72, IIa-73, IIa-75, IIb-6, IIb-8, IIc-4 至 IIc-7, IIc-9, IIc-11, IIc-12, IIc-14, IIc-16, IIc-17, IIc-20, IIc-25 至 IIc-30, IIc-36, IIc-40, IIc-46 至 IIc-50, IIc-52 至 IIc-61, IIc-63 至 IIc-65, IIc-67, IIc-69, IId-3, IIIa-2 至 IIIa-5, IIIa-11, IIIa-14 至 IIIa-18, IIIa-22 至 IIIa-24, IIIa-31, IIIa-33, IIIa-35, IIIa-38 至 IIIa-43 和 IIIa-47。

下列化合物显示对 SRC 具有 1μM 与 6μM 之间的 K<sub>i</sub> 值: IIa-13, IIa-20, IIa-44, IIa-45, IIa-48, IIa-54, IIa-55, IIa-63, IIa-65, IIa-68,



**IIa-70, IIa-71, IIa-74, IIa-77, IIa-78, IIa-81, IIb-3, IIb-9, IIc-1, IIc-2, IIc-66, IIc-68, IIIa-13, IIIa-21, IIIa-25, IIIa-34, IIIa-36, IIIa-37 和 IIIa-44.**

尽管我们已经在上文中列举了大量本发明的实施方式，不过显然我们的基本构造是可以改变的，以提供采用本发明化合物和方法的其他实施方式。因此，将被领会到的是本发明的范围受所附权利要求而非具体实施方式的限定，后者仅供例证。