

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013年12月27日 (27.12.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/189241 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 498/04 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2013/076837

(22) 国际申请日: 2013年6月6日 (06.06.2013)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201210205641.1 2012年6月20日 (20.06.2012) CN
201310208038.3 2013年5月30日 (30.05.2013) CN

(71) 申请人: 上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 杨方龙 (YANG, Fanglong); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。董庆 (DONG, Qing); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。范江 (FAN, Jiang); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。王春飞 (WANG, Chunfei); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。王阳 (WANG, Yang); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。瞿键 (QU, Jian); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。韩吉慧 (HAN, Jihui); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO. LTD.); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼19层, Beijing 100738 (CN)。

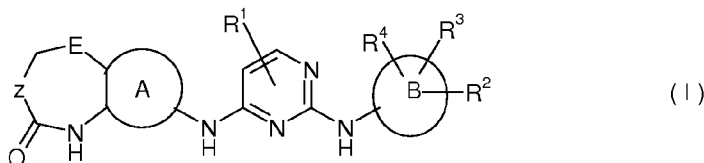
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

[见续页]

(54) Title: PYRIMIDINE DIAMINE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF

(54) 发明名称: 嘧啶二胺类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: A pyrimidine diamine derivative as represented by formula (I), pharmaceutical salts thereof, pharmaceutical compositions containing the derivative, a preparation method therefor, and pharmaceutical uses thereof. The compound and the pharmaceutical salts thereof or the pharmaceutical composition containing the compound can be used for preparing Syk protease inhibitors.

(57) 摘要: 一种通式 (I) 所示的嘧啶二胺类衍生物及其可药用的盐、含有其的药物组合物、其制备方法及其在医药上的应用。该化合物及其可药用的盐或包含其的药物组合物可用于制备 Syk 蛋白酶抑制剂。



WO 2013/189241 A1

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

嘧啶二胺类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一种新的嘧啶二胺类衍生物及其可药用的盐或含有其的药物组合物、及其制备方法。本发明进一步涉及所述嘧啶二胺衍生物及其可药用的盐或含有其的药物组合物在制备治疗剂，特别是 Syk 抑制剂中的用途。

背景技术

Syk 最初从猪脾 cDNA 克隆出来，其编码蛋白是一种非受体型酪氨酸激酶，故被称为脾酪氨酸激酶(Spleen tyrosine kinase, Syk)。分子量约 72kDa 的 Syk 与 Zap70(ζ -chain-associated protein kinase of 70kDa)同属于 ZAP70/Syk 酪氨酸激酶家族。Syk 主要表达于血液细胞中，另外还表达于血管内皮细胞、成纤维细胞、呼吸道上皮细胞、肝细胞和破骨细胞等。

Syk 蛋白含有一个相对保守的蛋白酪氨酸激酶区和两个串联的 SH2 (Src homology 2)结构域。SH2 主要介导胞质内多种信号蛋白的相互连接，形成蛋白质异聚体复合物，从而调节信号转导途径中的信号传递。连接 SH2 结构域和激酶结构域的氨基酸区域(interdomain B)含有许多酪氨酸残基，当这些酪氨酸残基被磷酸化后，能够充当多种蛋白的锚定位点，而这些蛋白可能是 Syk 的作用底物。在一些典型的免疫受体包括 B 细胞受体(B-cell receptors, BCRs), FcRs (Fc Receptors, FcRs)和活化的自然杀伤细胞受体(activating natural killer receptors)所引发的信号传导过程中，Syk 主要通过 SH2 结构域与受体上磷酸化的免疫受体酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)相结合，引发下游信号级联，发挥重要作用如影响 B 细胞早期发育和活化，肥大细胞脱颗粒，中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬功能，血小板活化。这些细胞功能异常无不与自身免疫性疾病和过敏性疾病相关。

FcRs (Fc ϵ RI, Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIIA)是免疫细胞上常见的、功能活跃的受体之一。其中 Fc γ R 和 Fc ϵ R 分别能识别免疫球蛋白 IgG 和 IgE 的 Fc 段。而 Syk 是 Fc γ R 和 Fc ϵ R 信号传递中重要信号分子。巨噬细胞和中性粒细胞通过 FcRs 被激活，ITAMs 被上游的 Fc 受体相关 Src 家族激酶(如 Lyn 和 Lck)二磷酸化。FcRs 的活化导致 Syk 通过自身 SH2(N)结构域与 Fc 受体 γ 链的 ITAM 结合并被激活。随后活化的 Syk 磷酸化许多下游底物如 Vav, LAT 和 SLP-76。信号复合体的形成还引发许多下游信号通路的活化如 PLC 亚型介导的钙动员和 PKC 活化。这也激活了多种 MAPKs 如 JNK 和 ERK，从而导致脂类介质和细胞因子的产生。在破骨细胞中，免疫受体和 RANKL-RANK 相互作用刺激 ITAM 磷酸化，进而招募 Syk 家族激酶，激活 PLC γ 和钙信号，这对 NFATc1 的诱导至关重要。同时，NFATc1 的诱导也依赖于 RANKL 激活 c-Fos 和 TRAF6。通过诱导免疫受体或其配体，RANKL 亦可能

促使 ITAM 信号的有效传导。在 B 细胞中, 经 B 细胞受体激活 Syk 后, 多种下游信号分子如 SLP-65 被磷酸化, 为一些重要蛋白质如 PLC γ , Vav, Cbl 和 Btk 提供锚定位点, 进而形成信号复合体, 激活下游信号通路。

Syk 作为免疫受体的关键介质在炎性细胞如 B 细胞、肥大细胞、巨噬细胞中表达, 这些免疫细胞上的受体与过敏性和抗体介导的自身免疫性疾病密切相关。因此将 Syk 作为干预治疗靶点, 为一些常规方法来说难治的疾病, 包括风湿性关节炎、哮喘、过敏性鼻炎、淋巴瘤、白血病、恶性上皮肿瘤、肿瘤转移等提供新的治疗方法。

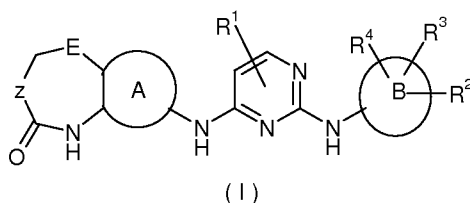
目前公开了一系列的 Syk 抑制剂的专利申请, 其中包括 WO03063794、US20040198750、WO2006078846 或 WO2011014795 等。

至今一些制药公司仍在研究抑 Syk 蛋白激酶的新化合物, 以期待找到更安全有效的新型药物化合物, 并通过单一用药或与其他药物联用来治疗癌症疾病。本发明设计具有通式(I)所示的结构的化合物, 并发现具有此类结构的化合物表现出优异的效果和作用, 尤其是作为 Syk 蛋白激酶抑制剂在医药上的应用。

15

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式和其可药用的盐, 以及代谢产物和代谢前体或前药:



20

其中:

E 选自 S、O 或 C;

Z 为 C(R⁵R⁶);

A 环, B 环为芳基或杂芳基;

R¹ 选自氢原子、卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、-C(O)NR⁷R⁸、-OR⁹、-C(O)OR⁹、芳基或杂芳基;

R²、R³ 或 R⁴ 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-NHS(O)_mR⁹、-OS(O)_mR⁹、-S(O)_mR⁹、-NHC(O)R⁹、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹ 或 -C(O)OR⁹, 其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹ 或 -C(O)OR⁹ 的取代基所取代;

30

或者, R² 和 R³ 形成环烷基或杂环基, 其中所述的杂环基内含有一个或多个选

自 N、O 或 $S(O)_m$ 的杂原子，并且所述杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_mR^9$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ 的取代基所取代；

5 R^5 或 R^6 各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、环烷基、羟基、烷氧基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_mR^9$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ 的取代基所取代；

10 或者， R^5 和 R^6 与其相连接的 C 原子一起形成一个环烷基或杂环基，所述的环烷基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基或杂环基的取代基所取代；

R^7 或 R^8 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基或杂环基的取代基所取代；

15 或者， R^7 和 R^8 与其相连接的 N 原子一起形成一个 3~8 元杂环基，其中所述 3~8 元杂环基内含有一个或多个 N、O 或 $S(O)_m$ 杂原子，并且所述 3~8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代；

20 R^9 选自氢原子、烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代；和

m 为 0、1 或 2。

25 在本发明的一个实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 E 为氧原子。

在本发明的一个实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中环 B 为芳基。

30 在本发明的一个实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中环 B 为苯基。

35 在本发明的又一个实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中环 R^5 、 R^6 为烷基。

在本发明的又一个实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构

体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^5 或 R^6 各自独立地选自卤素或烷基。

在本发明的又一个实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^5 或 R^6 各自独立为甲基。

在本发明的又一个实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐， R^5 和 R^6 一起形成环烷基。

在本发明的又一个实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐， R^5 和 R^6 一起形成环丙基。

在本发明的又一个实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^1 为卤素。

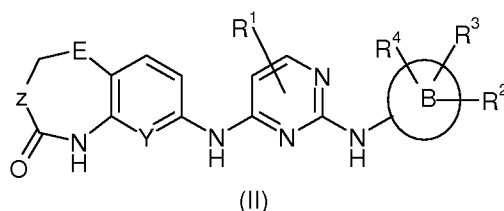
在本发明的又一个实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中 R^2 、 R^3 或 R^4 各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_mR^9$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ ，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ 的取代基所取代；

R^7 或 R^8 各自独立地选自氢原子或烷基；

R^9 选自氢原子、烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代；和

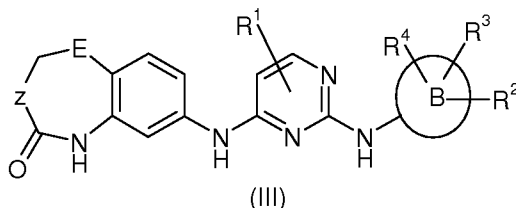
m 为 0、1 或 2。

在本发明的又一个实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体和外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



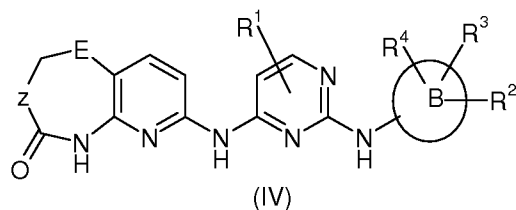
其中：Y 为 N 或 C 原子；E、Z、环 B、 $R^1 \sim R^4$ 的定义如通式 (I) 中所定义。

在本发明的又一个实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，为通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体和外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



其中：E、Z、环 B、 $R^1 \sim R^4$ 的定义如通式 (I) 中所定义。

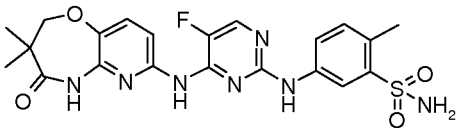
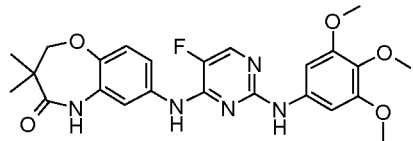
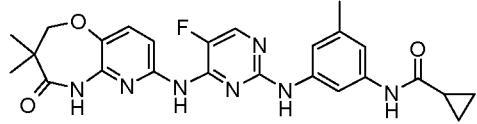
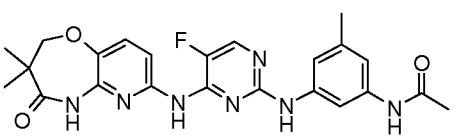
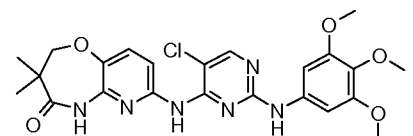
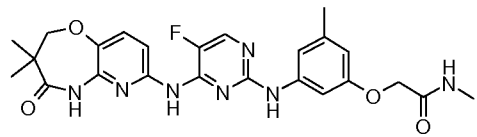
在本发明的又一个实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，为通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体和外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：

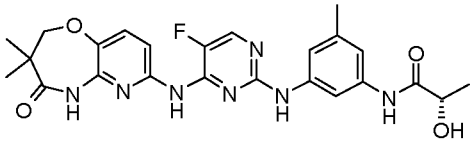
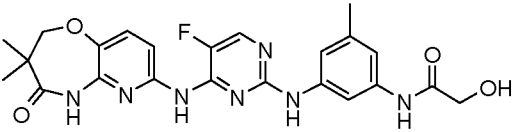
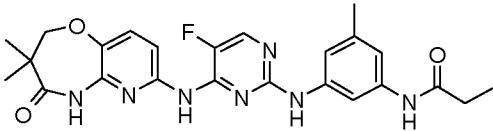
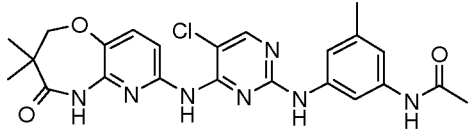


其中：E、Z、环 B、 $R^1 \sim R^4$ 的定义如通式 (I) 中所定义。

本发明的典型化合物包括，但不限于：

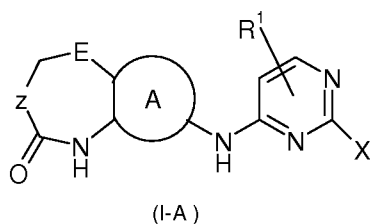
实施例编号	化合物结构与命名
1	<p>7-(5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮</p>
2	<p>7-(5-氟-2-(3-氟-4-吗啉-苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮</p>
3	

	7'-(5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-2'H-螺环[环丙基-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚]-4'(5'H)-酮
4	 <p>5-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-2-甲基苯基磺酰胺</p>
5	 <p>7-(5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮</p>
6	 <p>N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)环丙基甲酰胺</p>
7	 <p>N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)乙酰胺</p>
8	 <p>7-(5-氯-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮</p>
9	 <p>2-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯氧基)-N-甲基乙酰胺</p>

<p>10</p>	 <p>(S)-N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)-2-羟基丙酰胺</p>
<p>11</p>	 <p>N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)-2-羟基乙酰胺</p>
<p>12</p>	 <p>N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)丙酰胺</p>
<p>13</p>	 <p>N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氯嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)乙酰胺</p>

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

本发明还涉及一种通式(I-A)所示的化合物，可作为合成通式(I)化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式的中间体：



其中：E 选自 S、O 或 C；

Z 为 C(R⁵R⁶)；

环 A 为芳基或杂芳基；

10 R¹ 选自氢原子、卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环

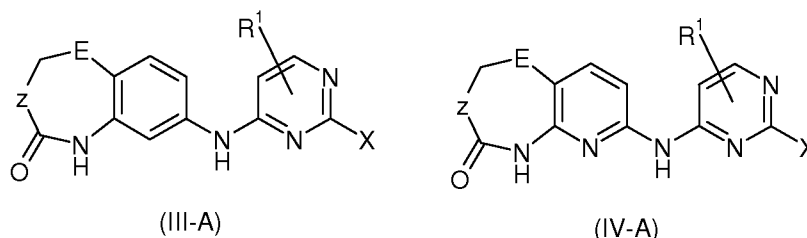
烷基、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、芳基或杂芳基；

R^5 或 R^6 各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、环烷基、羟基、烷氧基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、
5 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_mR^9$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-NHC(O)R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ 的取代基所取代；

或者， R^5 和 R^6 与其相连接的 C 原子一起形成一个环烷基或杂环基，所述的环烷基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基或杂环基的取代基所取代；和

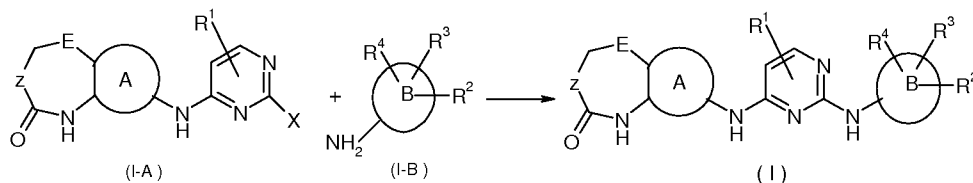
10 X 为离去基团，优选为卤素。

在本发明的又一个实施方案中，所述通式(I-A)所示的化合物及其可药用的盐为通式(III-A)及(IV-A) 所示的化合物及其可药用的盐：



其中：E、Z、X、 R^1 的定义如通式(I-A)中所述。

15 本发明进一步涉及一种制备所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



20 通式(I-A)化合物和通式(I-B)化合物在溶剂中，酸性条件下加热进行反应，得到通式(I)化合物；

其中：X 为离去基团，优选为卤素；其中 E、Z、环 A、环 B、 $R^1 \sim R^4$ 的定义如通式(I)中所述。

在本发明的另一个方面，提供一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐及药学上可接受的载体。
25

在本发明的另一个方面，还涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备蛋白激酶抑制剂，优选为 Syk 抑制剂中的用途。

30 在本发明的另一个方面，还涉及一种调节蛋白激酶催化活性的方法，其中包

括将所述的蛋白激酶与通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或其药学上可接受的盐，或包含其的药物组合物接触的步骤。优选的，所述蛋白激酶选自受体酪氨酸激酶、非受体酪氨酸激酶或丝氨酸-苏氨酸激酶。

5 在本发明的另一个方面，还涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其作为蛋白激酶抑制剂，优选为 Syk 蛋白激酶抑制剂。

 在本发明的另一个方面，还涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备治疗与蛋白激酶有关的疾病的药物中的用途。优选的，所述的与蛋白激酶有关的疾病为 Syk 蛋白激酶有关的疾病，其选自恶性淋巴瘤、自身免疫性疾病、结疤、过敏性疾病、与组织破坏有关的疾病和与组织发炎有关的疾病。所述的自身免疫性疾病选自同种异体移植排斥、桥本甲状腺炎、自免疫溶血性贫血、自免疫恶性贫血的萎缩性胃炎、自免疫脑脊髓炎、自免疫睾丸炎、古德帕斯丘病、自免疫血小板减少症、交叉神经眼炎、肌肉衰弱症、格雷夫斯疾病、初级胆汁硬化、慢性侵略性肝炎、膜血管小球病和牵涉身体组织自免疫紊乱的自免疫疾病。所述牵涉身体组织自免疫紊乱的自免疫性疾病优选为全身红斑狼疮、风湿性关节炎、舍格伦综合症、赖特尔综合症、多肌炎-皮肌炎、身体组织硬化、
10 多动脉炎、多样三角化、大类天疱疮和银屑病。所述的结疤选自硬皮病、增加纤维化、瘢痕、手术后疤痕、肺纤维化、血管痉挛、偏头痛、再灌流伤害和后心肌梗塞。所述的与组织破坏有关的疾病选自慢性阻塞性肺病、心脏支气管炎和后心肌梗塞。所述的与组织发炎有关选自风湿性关节炎、过敏疾病、痉挛性结肠和炎性结肠疾病。

25 在本发明的另一个方面，还涉及一种治疗或预防哺乳动物与蛋白激酶有关的疾病的方法，包括对该哺乳动物施用治疗有效剂量的本发明的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。所述的与蛋白激酶有关的疾病优选为与 Syk 蛋白激酶有关的疾病，其选自恶性淋巴瘤、自身免疫性疾病、结疤、过敏性疾病、与组织破坏有关的疾病和与组织发炎有关的疾病。所述的自身免疫性疾病优选为全身红斑狼疮、风湿性关节炎、舍格伦综合症、赖特尔综合症、多肌炎-皮肌炎、身体组织硬化、多动脉炎、多样三角化、大类天疱疮和银屑病。所述的过敏性疾病优选为结膜炎、鼻炎、哮喘、特应性皮炎和食物过敏。所述的结疤选自硬皮病、增加纤维化、瘢痕、手术后疤痕、肺纤维化、血管痉挛、偏头痛、再灌流伤害和后心肌梗塞。所述的与组织破坏有关的疾病选自慢性阻塞性肺病、心脏支气管炎和后心肌梗塞。所述的与组织发炎有关选自过敏疾病、痉挛性结肠
30
35

和炎性结肠疾病。优选的，所述的哺乳动物是人。

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其作为治疗与蛋白激酶有关的疾病的药物。其中所述的与蛋白激酶有关的疾病优选为与 Syk 蛋白激酶有关的疾病，其选自恶性淋巴瘤、自身免疫性疾病、5 结疤、过敏性疾病、与组织破坏有关的疾病和与组织发炎有关的疾病。所述的自身免疫性疾病优选为全身红斑狼疮、风湿性关节炎、舍格伦综合症、赖特尔综合症、多肌炎-皮肌炎、身体组织硬化、多动脉炎、多样三角化、大类天疱疮和银屑病。所述的过敏性疾病优选为结膜炎、鼻炎、哮喘、特应性皮炎和食物过敏。10 所述的结疤选自硬皮病、增加纤维化、癍瘤、手术后疤痕、肺纤维化、血管痉挛、偏头痛、再灌注伤害和后心肌梗塞。所述的与组织破坏有关的疾病选自慢性阻塞性肺病、心脏支气管炎和后心肌梗塞。所述的与组织发炎有关选自过敏疾病、痉挛性结肠和炎性结肠疾病。

本发明的另一方面涉及一种抑制 Fc 受体信号转导级联方法，其包含将具有 γ 15 同型二聚体的 Fc 受体细胞，与有效抑制其信号转导级联的量的如通式(I)所示的化合物或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物接触的步骤。所述的 Fc 受体选自 Fc α RI、Fc γ RI、Fc γ R III 和 Fc ϵ RI。

本发明涉及鉴别蛋白激酶催化活性的化合物，使表达该蛋白激酶的细胞与本发明化合物或盐接触，然后检测对细胞的效果。20

本发明还涉及鉴别蛋白激酶催化活性的化合物，使人工重组合成激酶蛋白与本发明化合物或盐接触，然后用 Elisa 方法检测对激酶活性的影响。

含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酞剂。25 可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或藻酸；30 粘合剂，例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。例如，可使用水溶性味道掩蔽物质，例如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素，或延长物质例如乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬明胶胶囊，或其中活性成分与水溶性载体例如聚乙二醇或油溶媒例如花生油、

液体石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂，例如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和阿拉伯胶；分散剂或湿润剂可以是天然产生的磷脂例如卵磷脂，
5 或烯化氧与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxy cetanol)，或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物，例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯，或环氧乙烷与由脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物，例如聚环氧乙烷脱水山梨醇单油酸酯。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂例如尼泊金乙酯
10 或尼泊金正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂，例如蔗糖、糖精或阿司帕坦。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或矿物油例如液体石蜡中配制而成。油悬浮液可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入
15 抗氧化剂例如丁羟茴醚或 α -生育酚保存这些组合物。

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

本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，或矿物油例如液体石蜡或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，例如大豆卵磷脂和由脂肪酸和己糖醇衍生的酯或偏酯例如山梨坦单油酸酯，和所述偏酯和环氧乙烷的缩合产物，例如聚环氧乙烷山梨醇单油酸酯。
20 乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制糖浆和酏剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可在使用的可接受的溶媒和溶剂中有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳。例如将活性成分溶于大豆油和卵磷脂的混合物中。然后将油溶液加入水和甘油的混合物中处理形成微乳。可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本发明化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。
30

药物组合物可以是用于肌肉和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混
35

悬液，例如 1,3-丁二醇中制备的溶液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用包括合成甘油单或二酯在内的任何调和固定油。此外，脂肪酸例如油酸也可以制备注射剂。

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

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

发明的详细说明

除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 10 个碳原子的烷基，更优选含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、

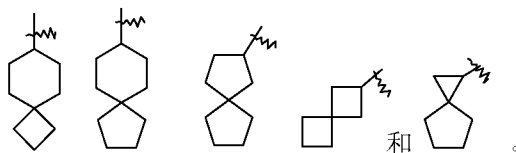
杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ 。

“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基。例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-, 2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-S(O)_mNR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ 。

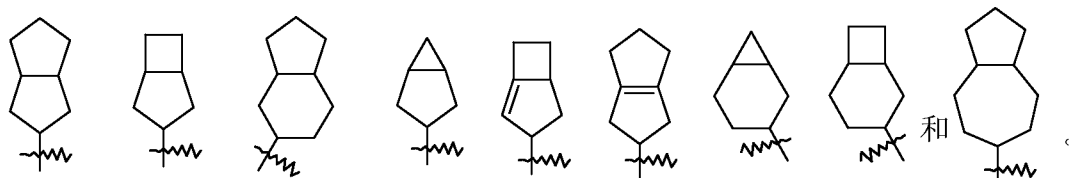
“炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基。例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-, 2-或3-丁炔基等。炔基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ 。

“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基, 其包括3至20个碳原子, 优选包括3至12个碳原子, 更优选环烷基环包含3至10个碳原子。单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

“螺环烷基”指5至20元, 单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团, 这些可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元, 更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基, 优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含

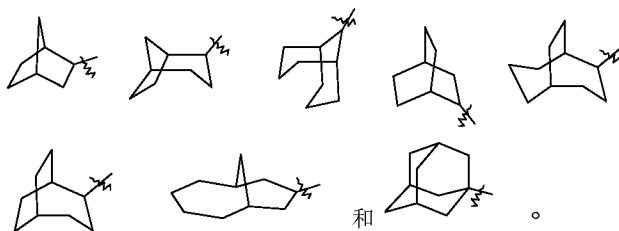


“稠环烷基”指5至20元, 系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团, 其中一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元, 更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基, 优选为双环或三环, 更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。稠环烷基的非限制性实施例包含



“桥环烷基”指5至20元, 任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多

环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实施例包含



5

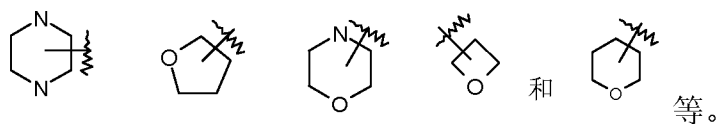
所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实施例包括茛满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ 。

10

“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 或 $-S-S-$ 的环部分，其余环原子为碳。优选包括 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子，更优选环烷基环包含 3 至 8 个环原子。

15

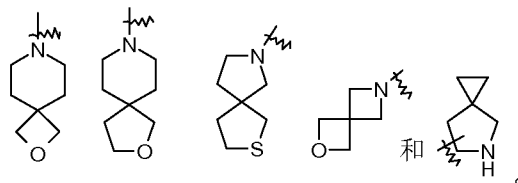
单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基，以及如下结构：



20

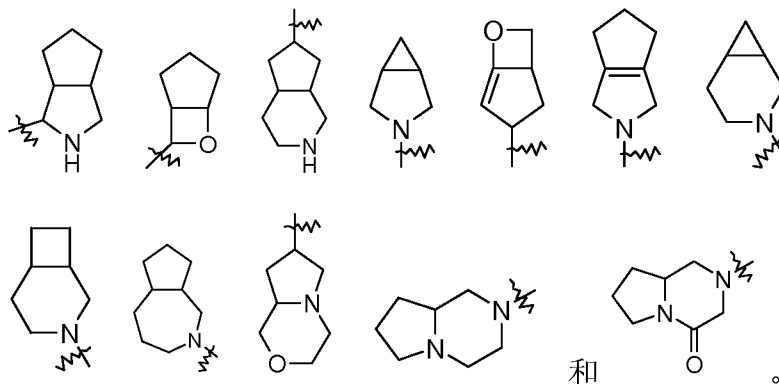
多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺杂环基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含

25



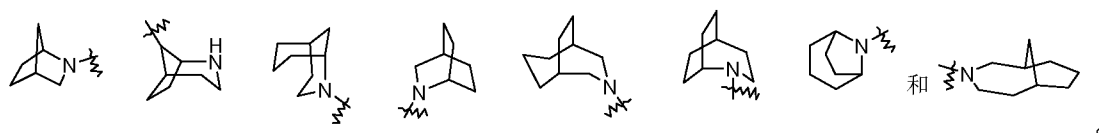
“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。

5 根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实施例包含

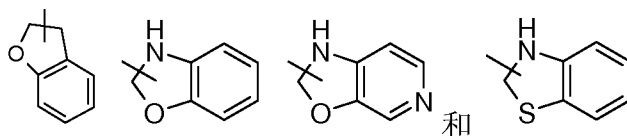


10 “桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实施例包含：

15



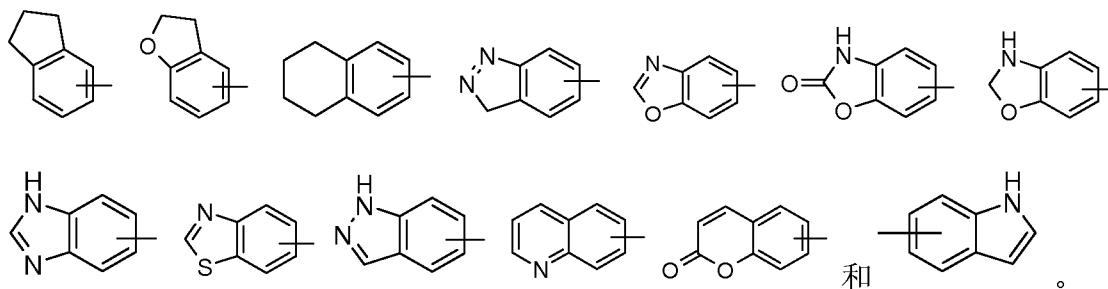
所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，非限制性实施例包含：



20 等。杂环基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ 。

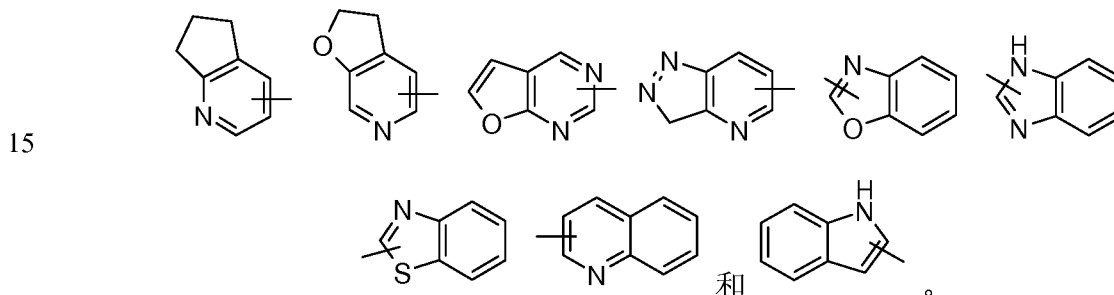
25 “芳基”指 6 至 14 元具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或耦合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基。所述芳基环可以

稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实施例包含：



5 芳基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ 。

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



15 杂芳基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ 。

20 “烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(未取代的环烷基)，其中烷基、环烷基的定义如上所述。非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自为烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、

-S(O)_mR⁹、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹ 或 -C(O)OR⁹。

“羟基”指-OH 基团。

“羟烷基”指 HO-(烷基)和 HO-(未取代的环烷基)，其中烷基、环烷基的定义如上所述。

5 “卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氰基”指-CN。

“硝基”指-NO₂。

“苄基”指-CH₂-苯基。

“氨基”指-NH₂。

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

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

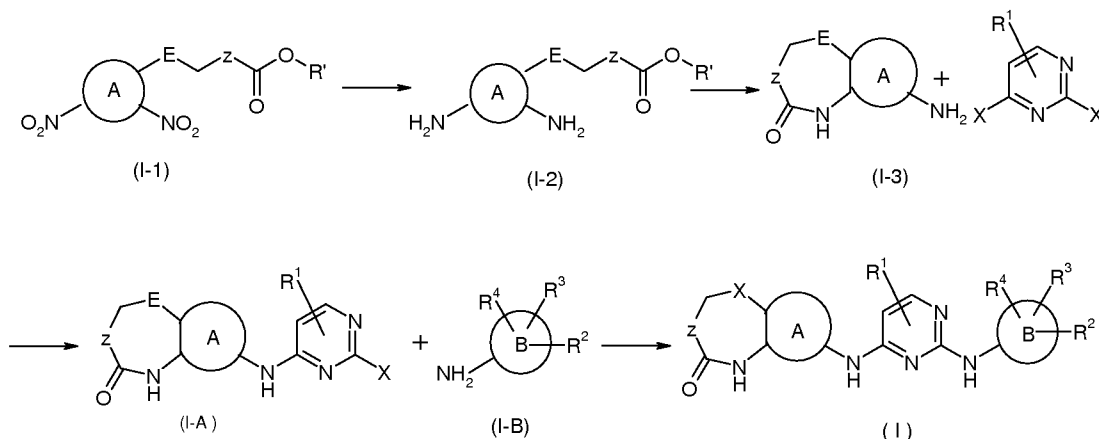
“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐
20 或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和
赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发
挥生物活性。

m 和 R⁷~R⁹ 的定义如通式(I)化合物中所述。

25 本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

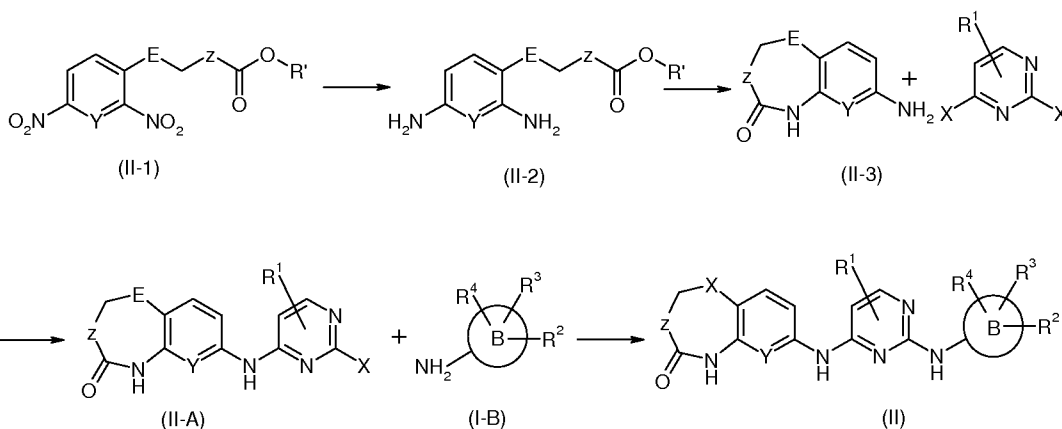
本发明通式(I)所述的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



将硝基取代的环 A 丙酸酯(I-1)化合物在溶液中，催化剂下还原为氨基取代的环 A 丙酸酯(I-2)化合物，通式(I-2)化合物在溶剂中，氢化钠下成环得到通式(I-3)化合物；通式(I-3)化合物在溶剂中与卤素取代的嘧啶，加热下得到通式(I-A)化合物，通式(I-A)化合物和通式(I-B)化合物在溶剂中，酸性条件下微波加热进行反应，得到通式(I)化合物；

其中：X 为离去基团，优选为卤素或磺酰氧基，更优选为卤素；其中 E、Z、环 A、B、R¹~R⁴的定义如通式 (I) 中所定义。

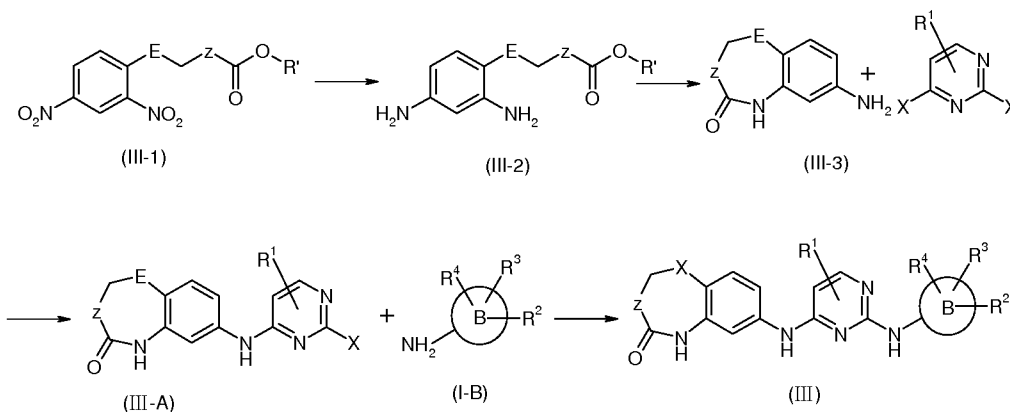
本发明通式(II)所述的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



10 将硝基取代的芳基丙酸酯(II-1)化合物在溶液中，催化剂下还原为氨基取代的芳基丙酸酯(II-2)化合物，通式(II-2)化合物在溶剂中，氢化钠下成环得到通式(II-3)化合物；通式(II-3)化合物在溶剂中与卤素取代的嘧啶，加热下得到通式(II-A)化合物，通式(II-A)化合物和通式(I-B)化合物在溶剂中，酸性条件下微波加热进行反应，得到通式(II)化合物；

15 其中：X 为离去基团，优选为卤素或磺酰氧基，更优选为卤素；其中 E、Z、Y，环 B，R¹~R⁴的定义如通式 (II) 中所定义。

本发明通式(III)所述的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

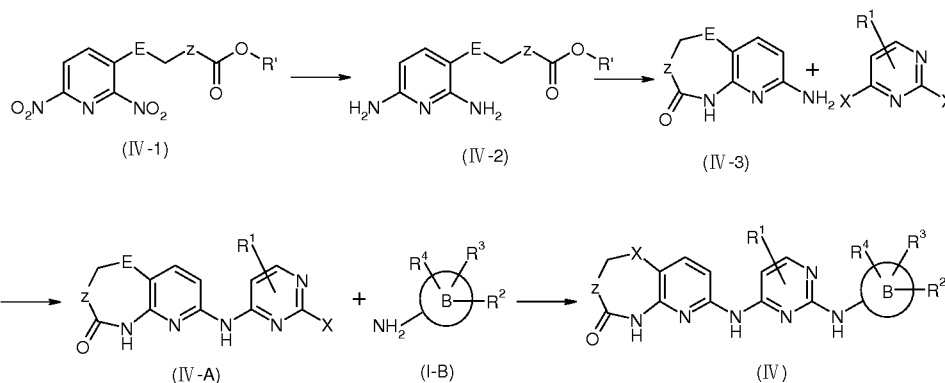


20 将硝基取代的苯基丙酸酯(III-1)化合物在溶液中，催化剂下还原为氨基取代的苯基丙酸酯(III-2)化合物，通式(III-2)化合物在溶剂中，氢化钠下成环得到通式(III-3)化合物；通式(III-3)化合物在溶剂中与卤素取代的嘧啶，加热下得到通式(III-A)化

合物, 通式(III)化合物和通式(I-B)化合物在溶剂中, 酸性条件下微波加热进行反应, 得到通式(III)化合物;

其中: X 为离去基团, 优选为卤素或磺酰氧基, 更优选为卤素; 其中 E、Z、环 B、R¹~R⁴ 的定义如通式 (III) 中所定义。

5 本发明通式(IV)所述的化合物或其可药用的盐的制备方法, 包括以下步骤:



将硝基取代的吡啶丙酸酯(IV-1)化合物在溶液中, 催化剂下还原为氨基取代的吡啶丙酸酯(IV-2)化合物, 通式(IV-2)化合物在溶剂中, 氢氧化钠下成环得到通式(IV-3)化合物; 通式(IV-3)化合物在溶剂中与卤素取代的嘧啶, 加热下得到通式(IV-A)化合物, 通式(IV-A)化合物和通式(I-B)化合物在溶剂中, 酸性条件下微波加热进行反应, 得到通式(IV)化合物;

10

其中: X 为离去基团, 优选为卤素或磺酰氧基, 更优选为卤素; 其中 E、Z、环 B、R¹~R⁴ 的定义如通式 (IV) 中所定义。

上述的反应提供酸性条件包括有机酸和无机酸类, 所述的无机酸类包括但不限于盐酸, 硫酸, 硝酸类强酸, 优选为浓盐酸;

15

催化剂包括但不限于四-三苯基膦钯、三苯基膦、二氯化钯、醋酸钯、1,1'-双(二苄基磷)二氯二戊铁钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、钯/碳或兰尼镍。

所用溶剂包括但不限于: 醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基乙酰胺或 N,N-二甲基甲酰胺, 优选极性溶剂, 更优选为乙醇;

20

所述微波加热的温度为 140-180℃, 优选反应条件为 160℃。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本发明, 但这些实施例并非限制着本发明的范围。

25

本发明实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂, 为市场购买的常规试剂。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6), 氘代氯仿($CDCl_3$), 氘代甲醇(CD_3OD), 内标为四甲基硅烷(TMS)。

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

HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 150 \times 4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150 \times 4.6mm 色谱柱)。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

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

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

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

实施例中无特殊说明, 反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

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

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

25 实施例中无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20 $^{\circ}C$ ~30 $^{\circ}C$ 。

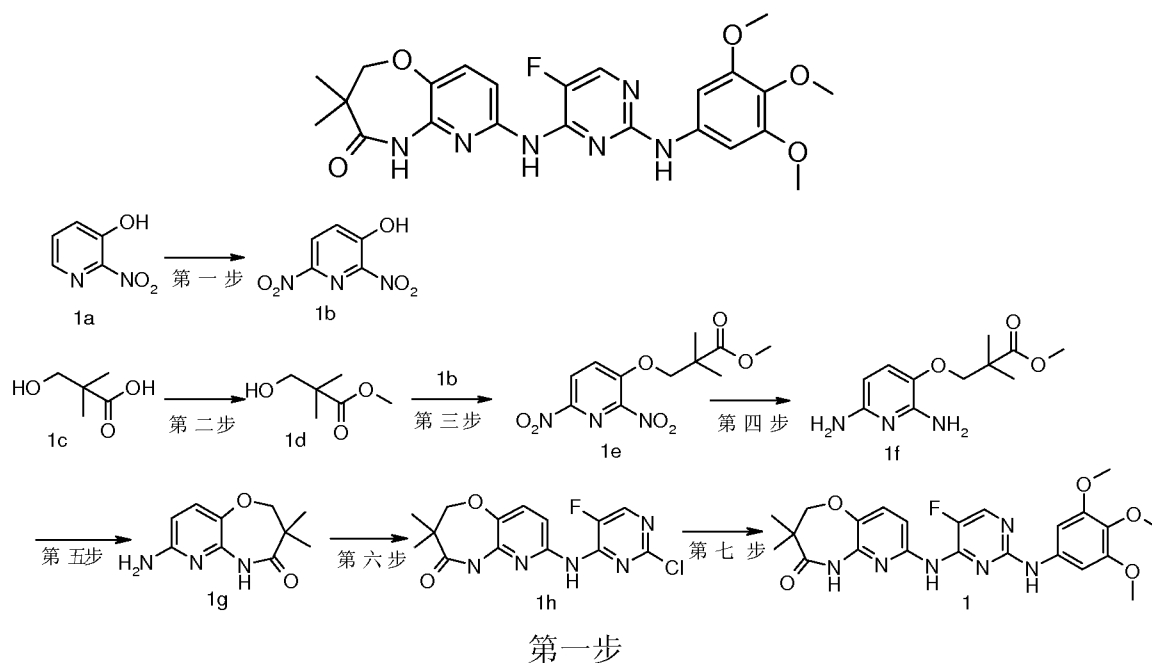
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂的体系有: A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, C: 正己烷, 乙酸乙酯和二氯甲烷, D: 丙酮体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:

30 A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, C: 正己烷, 乙酸乙酯和二氯甲烷, D: 丙酮体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

35 7-(5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并 [3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮



3-羟基-2,6-二硝基吡啶

- 5 将硝酸(2.4 mL, 57.10 mmol)溶解于 5.6 mL 醋酸酐中, 冷却至 0℃, 加入 3-羟基-2-硝基吡啶 1a(2 g, 14.27 mmol), 升温至 20℃, 搅拌反应 2 小时。将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 3-羟基-2,6-二硝基吡啶 1b(1.20 g, 黄色固体), 产率: 46.0%。
- 10

MS m/z (ESI): 184.0 [M-1]

第二步

3-羟基-2,2-二甲基丙酸甲酯

- 15 将 3-羟基-2,2-二甲基丙酸 1c(10 g, 84.60 mmol)溶解于 50 mL 甲醇中, 加入 5 mL 浓硫酸, 回流搅拌反应 5 小时。减压浓缩反应液, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 依次用水(20 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)洗涤, 再用水(20 mL)洗涤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物 3-羟基-2,2-二甲基丙酸甲酯 1d(5.50 g, 无色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

第三步

- 20 3-(2,6-二硝基吡啶-3-基氧代)-2,2-二甲基丙酸甲酯

- 将 3-羟基-2,6-二硝基吡啶 1b(300 mg, 1.62 mmol), 粗品 3-羟基-2,2-二甲基丙酸甲酯 1d(222 mg, 1.80 mmol)和三苯基膦(510 mg, 1.95 mmol)溶解于 10 mL 二氧六环中, 滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.4 mL, 1.95 mmol), 升温至 75℃, 搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 3-(2,6-二硝基吡啶-3-基氧代)-2,2-二甲基丙酸甲酯 1e(480 mg, 黄色固体), 产率: 100%。
- 25

MS m/z (ESI): 317.1 [M+18]

第四步

3-(2,6-二氨基吡啶-3-基氧代)-2,2-二甲基丙酸甲酯

将 3-(2,6-二硝基吡啶-3-基氧代)-2,2-二甲基丙酸甲酯 1e(480 mg, 1.60 mmol)
5 溶于 10 mL 甲醇中, 加入钨/碳(200 mg, 10%), 搅拌反应 4 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物 3-(2,6-二氨基吡啶-3-基氧代)-2,2-二甲基丙酸甲酯 1f(300 mg, 褐色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 240.1 [M+1]

第五步

7-氨基-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮

将粗品 3-(2,6-二氨基吡啶-3-基氧代)-2,2-二甲基丙酸甲酯 1f(300 mg, 1.25 mmol)溶于 5 mL 二甲亚砜中, 加入氢氧化钠(60 mg, 1.50 mmol), 升温至 30°C, 搅拌反应 12 小时。加入 20 mL 冰水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水洗涤(10 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物 7-氨基-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 1g(240 mg, 黄色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 208.2 [M+1]

第六步

7-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮

将粗品 7-氨基-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 1g(240 mg, 1.16 mmol)和 2,6-二氯-5-氟-嘧啶(212 mg, 1.27 mmol)溶解于 7 mL 甲醇和水(V/V = 1:1)混合溶剂中, 升温至 70°C, 搅拌反应 24 小时。冷却至室温, 过滤, 用正己烷洗涤(20 mL×3), 烘干, 得到粗品标题产物 7-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 1h(100 mg, 白色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 338.1 [M+1]

第七步

7-(5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮

将粗品 7-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 1h(100 mg, 0.30 mmol)和 3,4,5-三甲氧基苯胺(110 mg, 0.60 mmol)溶解于 1 mL 乙醇中, 加入 1 滴浓盐酸, 160°C 微波反应 1 小时。加入 3 mL 乙酸, 减压浓缩反应液, 加入 10 mL 乙酸乙酯, 过滤, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 7-(5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 1(70

mg, 灰色固体), 产率: 48.2%。

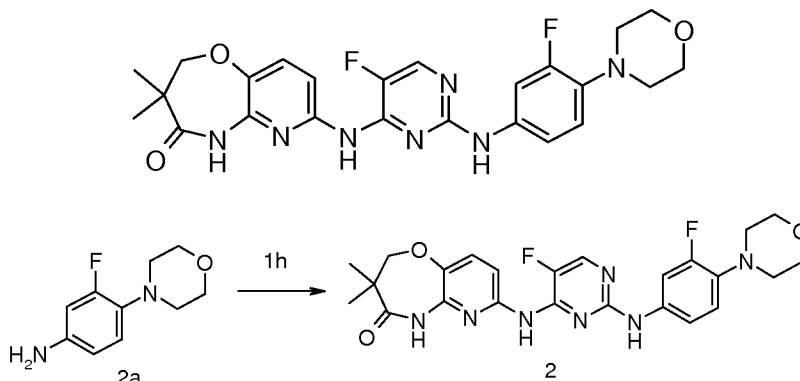
MS m/z (ESI): 485.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.84-3.82 (m, 9H), 1.43 (s, 6H)。

5

实施例 2

7-(5-氟-2-(3-氟-4-吗啉-苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮



10

将 7-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 1h(50 mg, 0.15 mmol)和 3-氟-4-吗啉苯胺 2a(44 mg, 0.22 mmol)溶解于 1 mL 乙醇中, 加入 1 滴浓盐酸, 160°C 微波反应 1 小时。加入 3 mL 乙醇, 过滤, 用乙醇洗涤(10 mL×2), 减压浓缩滤液, 得到标题产物 7-(5-氟-2-(3-氟-4-吗啉-苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 2(30 mg, 白色固体), 产率: 40%。

15

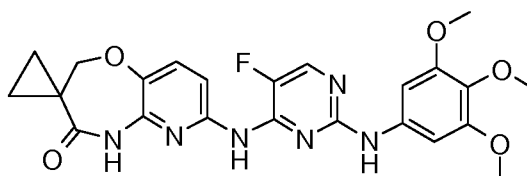
MS m/z (ESI): 498.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.15 (1H, d), 7.65 (dd, 1H), 7.54-7.52 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.91 (t, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 1.20(s, 6H)。

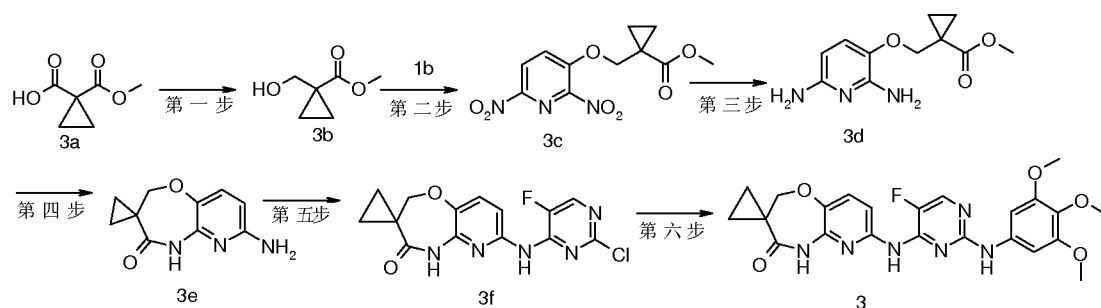
20

实施例 3

7'-(5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-2'*H*-螺环[环丙基-1,3'-吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚]-4'(5'*H*)-酮



25



第一步

1-(羟甲基)环丙基甲酸甲酯

将 1-(甲氧基羰基)环丙基甲酸 3a(500 mg, 3.47 mmol, 采用公知的方法“专利
 5 EP1577301”制备而得)溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 加入三乙胺(0.6 mL, 4.16 mmol),
 冷却至 0°C, 加入氯甲酸异丙酯(521 mg, 3.82 mmol), 搅拌反应 1 小时。加入硼氢
 化钠(393 mg, 10.40 mmol)和 5 mL 甲醇, 搅拌反应 1 小时。加入 15 mL 水, 滴加
 1 M 盐酸至反应液 pH 为 5, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化
 钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以
 10 洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 1-(羟甲基)环丙基甲酸甲酯 3b(200
 mg, 无色油状物), 产率: 44.3%。

第二步

1-((2,6-二硝基吡啶-3-基氧代)甲基)环丙基甲酸甲酯

将 3-羟基-2,6-二硝基吡啶 1b(300 mg, 1.62 mmol), 1-(羟甲基)环丙基甲酸甲酯
 15 3b(220 mg, 1.69 mmol)和三苯基膦(503 mg, 1.92 mmol)溶解于 20 mL 二氧六环中,
 滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(388 mg, 1.92 mmol), 升温至 75°C, 搅拌反应 12 小时。
 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产
 物 1-((2,6-二硝基吡啶-3-基氧代)甲基)环丙基甲酸甲酯 3c(200 mg, 黄色油状物),
 产率: 42.1%。

20

第三步

1-((2,6-二氨基吡啶-3-基氧代)甲基)环丙基甲酸甲酯

将 1-((2,6-二硝基吡啶-3-基氧代)甲基)环丙基甲酸甲酯 3c(200 mg, 0.67 mmol)
 溶于 10 mL 甲醇中, 加入钯/碳(100 mg, 10%), 搅拌反应 3 小时。过滤, 减压浓
 缩滤液, 得到粗品标题产物 1-((2,6-二氨基吡啶-3-基氧代)甲基)环丙基甲酸甲酯
 25 3d(140 mg, 黄色油状物), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 238.1 [M+1]

第四步

7'-氨基-2'H-螺环[环丙基-1,3'-吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚]-4'(5'H)-酮

将粗品 1-((2,6-二氨基吡啶-3-基氧代)甲基)环丙基甲酸甲酯 3d(140 mg, 0.59
 30 mmol)溶于 2 mL 二甲亚砜中, 加入氢化钠(28 mg, 0.71 mmol), 升温至 75°C, 搅
 拌反应 3 小时。加入 20 mL 冰水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用水

洗涤(10 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物 7'-氨基-2'-H-螺环[环丙基-1,3'-吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚]-4'(5'*H*)-酮 3e(110 mg, 黄色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 206.1 [M+1]

5

第五步

7'-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-2'-H-螺环[环丙基-1,3'-吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚]-4'(5'*H*)-酮

将粗品 7'-氨基-2'-H-螺环[环丙基-1,3'-吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚]-4'(5'*H*)-酮 3e(110 mg, 0.54 mmol)和 2,6-二氯-5-氟-嘧啶(98 mg, 0.59 mmol)溶解于 4 mL 甲醇和水(V/V = 1:1)混合溶剂中, 升温至 75°C, 搅拌反应 12 小时。冷却至室温, 过滤, 用正己烷洗涤(20 mL×3), 烘干, 得到粗品标题产物 7'-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-2'-H-螺环[环丙基-1,3'-吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚]-4'(5'*H*)-酮 3f(50 mg, 白色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 336.0 [M+1]

15

第六步

7'-(5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-2'-H-螺环[环丙基-1,3'-吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚]-4'(5'*H*)-酮

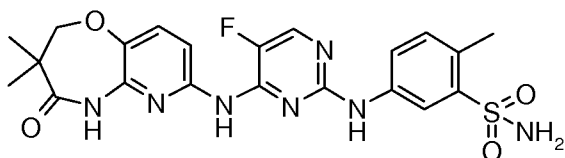
将粗品 7'-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-2'-H-螺环[环丙基-1,3'-吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚]-4'(5'*H*)-酮 3f(50 mg, 0.15 mmol)和 3,4,5-三甲氧基苯胺(32 mg, 0.18 mmol)溶解于 1 mL 乙醇中, 加入 1 滴浓盐酸, 160°C微波反应 1 小时。减压浓缩反应液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 7'-(5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-2'-H-螺环[环丙基-1,3'-吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚]-4'(5'*H*)-酮 3(30 mg, 灰色固体), 产率: 42.3%。

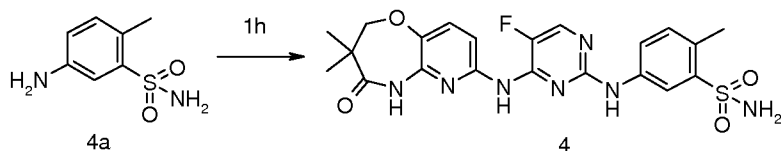
MS *m/z* (ESI): 481.2 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H)。

实施例 4

5-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-2-甲基苯基磺酰胺





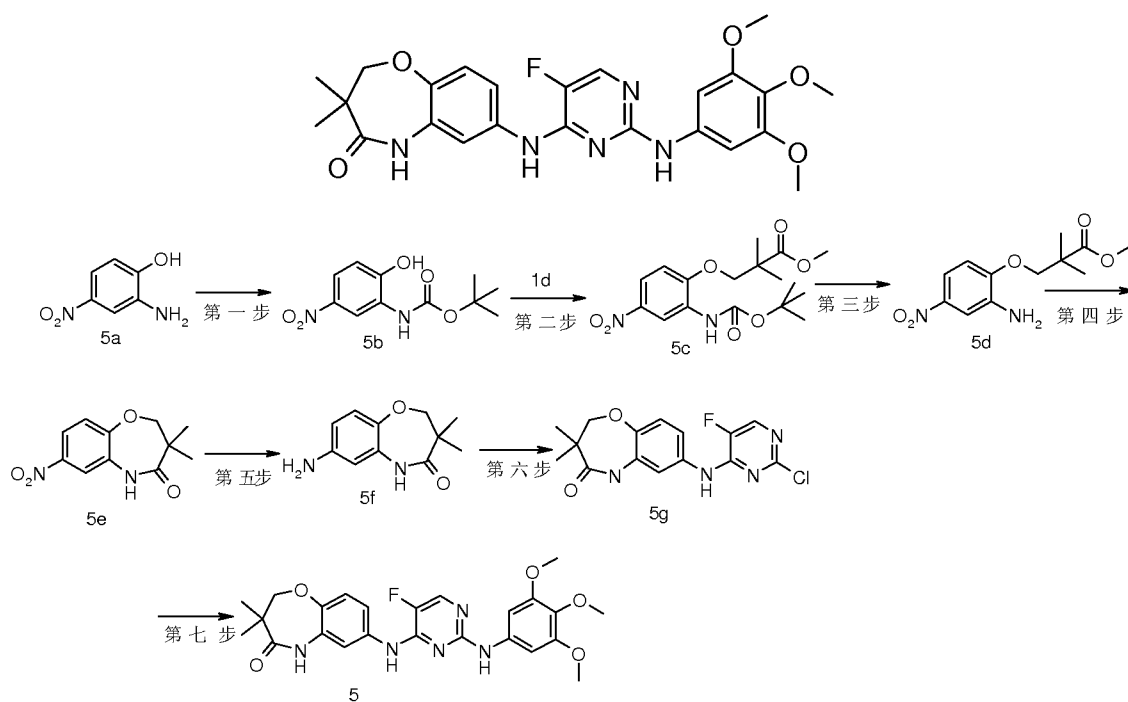
将 7-(2-氯-5-氟-吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 1h(50 mg, 0.15 mmol)和 5-氨基-2-甲基苯基磺酰胺 4a(41 mg, 0.22 mmol)溶解于 1 mL 乙醇中, 加入 1 滴浓盐酸, 160°C 微波反应 1 小时。加入 3 mL 乙醇, 过滤, 用乙醇洗涤(10 mL×2), 减压浓缩滤液, 得到标题产物 5-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟吡啶-2-基氨基)-2-甲基苯基磺酰胺 4(35 mg, 淡黄色固体), 产率: 47.9%。

MS *m/z* (ESI): 488.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.70(d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.20 (s, 6H)。

实施例 5

7-(5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮



第一步

2-羟基-5-硝基苯氨基甲酸叔丁酯

将 2-氨基-4-硝基苯酚 5a(2 g, 13 mmol)和二碳酸二叔丁酯(3.40 g, 15.60 mmol)溶解于 30 mL 乙醇中, 加入胍盐酸盐(186 mg, 1.98 mmol), 加热至 37°C, 搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物,

得到标题产物 2-羟基-5-硝基苯氨基甲酸叔丁酯 5b(2.70 g, 黄色固体), 产率: 81.8%。

MS m/z (ESI): 253.1 [M-1]

第二步

5 3-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-硝基苯氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯

将 2-羟基-5-硝基苯氨基甲酸叔丁酯 5b(500 mg, 2 mmol), 3-羟基-2,2-二甲基丙酸甲酯 1d(271 mg, 2.20 mmol)和三苯基膦(630 mg, 2.40 mmol)溶解于 20 mL 二氧六环中, 滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.5 mL, 2.40 mmol), 升温至 70°C, 搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 3-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-硝基苯氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 5c(580 mg, 黄色固体), 产率: 78.7%。

MS m/z (ESI): 367.1 [M-1]

第三步

3-(2-氨基-4-硝基苯氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯

15 将 3-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-硝基苯氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 5c(580 mg, 1.57 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 加入三氟乙酸(1.2 mL, 15.70 mmol), 升温至 25°C, 搅拌反应 3 小时。减压浓缩反应液, 加入 20 mL 乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠溶液(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物 3-(2-氨基-4-硝基苯氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 5d(421 mg, 黄色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 269.1 [M+1]

第四步

3,3-二甲基-7-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮

25 将粗品 3-(2-氨基-4-硝基苯氧基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 5d(420 mg, 1.57 mmol)溶于 10 mL 二甲亚砜中, 加入氢氧化钠(75 mg, 1.88 mmol), 升温至 25°C, 搅拌反应 12 小时。加入 20 mL 冰水, 过滤, 用水洗涤(20 mL×2), 烘干, 得到粗品标题产物 3,3-二甲基-7-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮 5e(370 mg, 类白色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 237.1 [M+1]

30 第五步

7-氨基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮

35 将粗品 3,3-二甲基-7-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮 5e(370 mg, 1.57 mmol)溶于 30 mL 甲醇和乙酸乙酯(V/V = 1:1)混合溶剂中, 加入钯/碳(180 mg, 10%), 搅拌反应 3 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物 7-氨基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮 5f(370 mg, 类白色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 207.2 [M+1]

第六步

7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮

将粗品 7-氨基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮 5f(320 mg, 1.55 mmol)和 2,6-二氯-5-氟-嘧啶(285 mg, 17 mmol)溶解于 10 mL 甲醇和水(V/V = 1:1)混合溶剂中, 升温至 75°C, 搅拌反应 12 小时。冷却至室温, 过滤, 用正己烷洗涤(20 mL×3), 烘干滤饼, 得到粗品标题产物 7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮 5g(320 mg, 灰色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

10 MS m/z (ESI): 337.1 [M+1]

第七步

7-(5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮

将粗品 7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮 5g(50 mg, 0.15 mmol)和 3,4,5-三甲氧基苯胺(41 mg, 0.23 mmol)溶解于 1 mL 乙醇中, 加入 1 滴浓盐酸, 160°C微波反应 1 小时。减压浓缩反应液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 7-(5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮 5(30 mg, 白色固体), 产率: 41.4%。

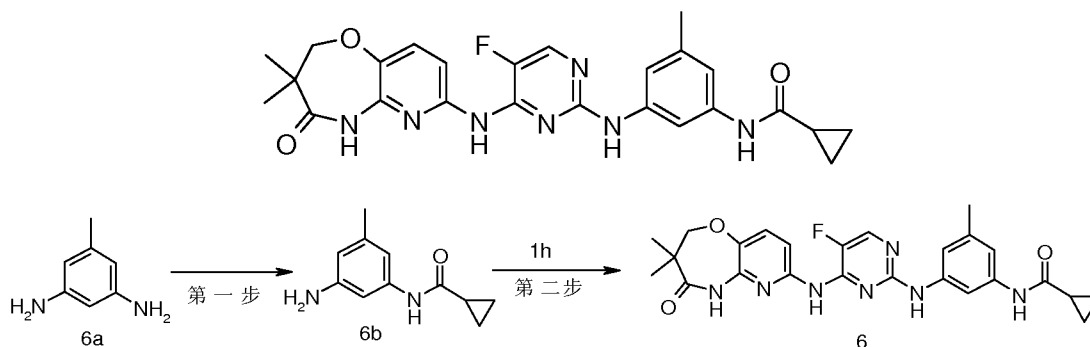
20 MS m/z (ESI): 484.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79(s, 6H), 1.33(s, 6H)。

25

实施例 6

N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)环丙基甲酰胺



30

第一步

N-(3-氨基-5-甲基苯基)环丙基甲酰胺

将 5-甲基-1,3-二氨基 6a(244 mg, 2 mmol, 采用公知的方法“专利 CN1272308C”制备而得)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(0.3 mL, 2 mmol)降温至 0°C, 加入 10 mL 环丙基甲酰氯(210 mg, 2 mmol)的二氯甲烷溶液, 缓慢升至室温, 搅拌反应 12 小时。加入 10 mL 水, 分液, 有机相用水洗涤(10 mL×1), 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-(3-氨基-5-甲基苯基)环丙基甲酰胺 6b(160 mg, 黄色固体), 产率: 42.0%。
MS m/z (ESI): 191.2 [M+1]

第二步

N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)环丙基甲酰胺

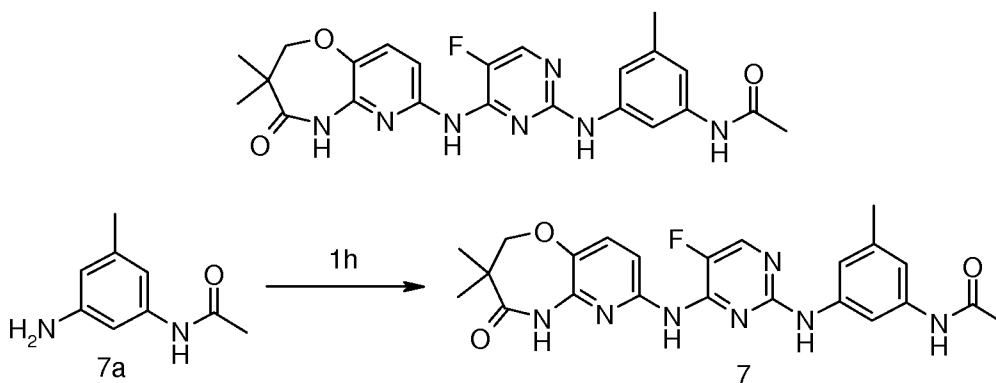
将 7-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 1h(50 mg, 0.15 mmol)和 *N*-(3-氨基-5-甲基苯基)环丙基甲酰胺 6b(42 mg, 0.22 mmol)溶解于 2 mL 异丙醇中, 加入 1 滴三氟乙酸, 150°C 微波反应 1 小时。减压浓缩反应液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)环丙基甲酰胺 6(50 mg, 淡黄色固体), 产率: 68.5%。

MS m/z (ESI): 492.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.01 (d, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.86-1.69 (m, 1H), 1.32-1.08 (m, 6H), 0.85-0.62 (m, 4H)。

实施例 7

N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)乙酰胺



将 7-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 1h(50 mg, 0.15 mmol)和 *N*-(3-氨基-5-甲基苯基)乙酰胺 7a(42 mg, 0.22 mmol, 采用公知的方法“文献 Tetrahedron Letters, 49(10), 1660-1664; 2008”制备而得)

溶解于 1 mL 异丙醇中，加入 1 滴三氟乙酸，150℃微波反应 1 小时。减压浓缩反应液，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 *N*-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)乙酰胺 (40 mg, 淡黄色固体)，产率：57.1%。

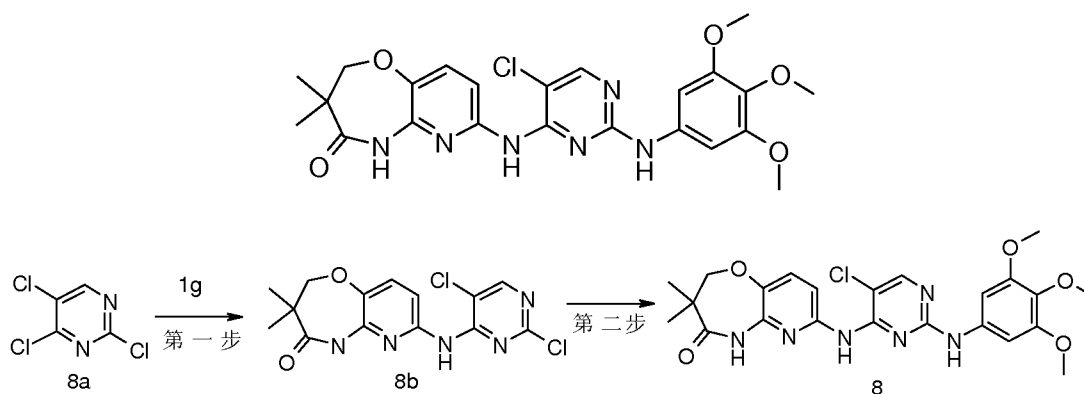
5 MS *m/z* (ESI): 466.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.73 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.30-9.14 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.05-1.91 (m, 3H), 1.21 (d, 6H)。

10

实施例 8

7-(5-氯-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮



15

第一步

7-(2,5-二氯-嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮

将粗品 7-氨基-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 1g(100 mg, 0.48 mmol)和 2,5,6-三氯-嘧啶 8a(106 mg, 0.58 mmol)溶解于 4 mL 甲醇和水(V/V = 1:1)混合溶剂中，升温至 70℃，搅拌反应 12 小时。冷却至室温，过滤，用正己烷洗涤(20 mL×3)，再用正己烷和乙酸乙酯(V/V = 2:1)混合溶剂洗涤(10 mL×3)，烘干滤饼，得到粗品标题产物 7-(2,5-二氯-嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 8b(90 mg, 白色固体)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

25 MS *m/z* (ESI): 354.1 [M+1]

第二步

7-(5-氯-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮

将粗品 7-(2,5-二氯-嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 8b(90 mg, 0.25 mmol)和 3,4,5-三甲氧基苯胺(70 mg, 0.38 mmol)

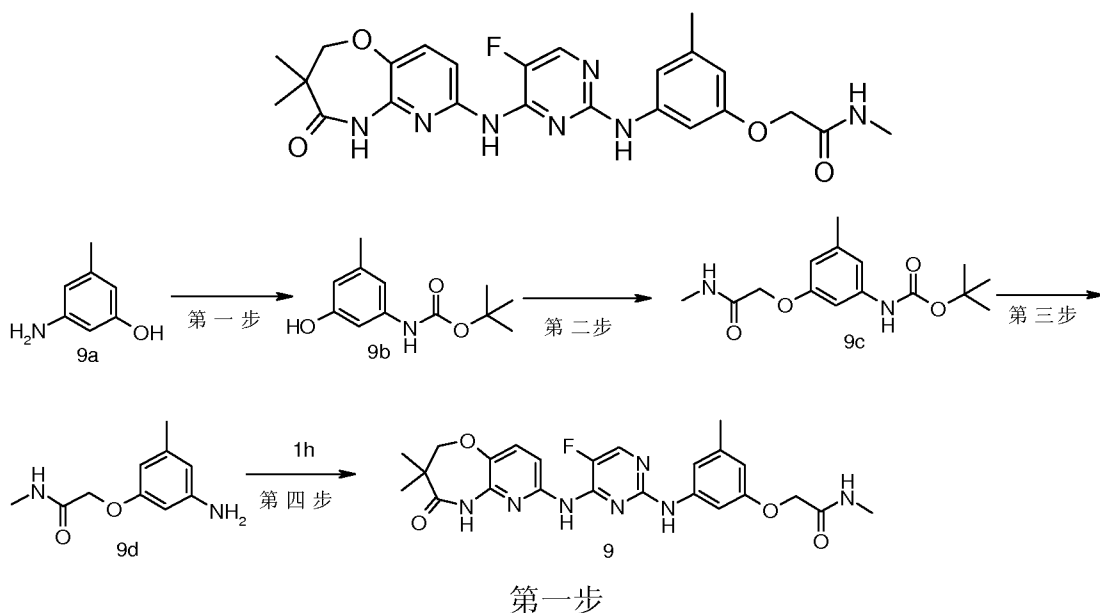
溶解于 2 mL 异丙醇中，加入 1 滴三氟乙酸，150℃微波反应 1 小时。减压浓缩反应液，加入 5 mL 乙酸乙酯，过滤，用乙酸乙酯洗涤(10 mL×3)，减压浓缩滤液，得到标题产物 7-(5-氯-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 8(80 mg, 白色固体)，产率：62.9%。

5 MS *m/z* (ESI): 501.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.75 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.70 (t, 9H), 1.23-1.12 (m, 6H)。

实施例 9

10 2-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯氧基)-*N*-甲基乙酰胺



15 3-羟基-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯

将 3-羟基-5-甲基苯胺 9a(1.23 g, 10 mmol)和二碳酸二叔丁酯(2.38 g, 11 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃中，升温至 60℃，搅拌反应 3 小时，降温至 25℃，搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液，加入 30 mL 乙酸乙酯，依次用硫酸氢钾(5 mL×2)，水(5 mL×1)，饱和食盐水洗涤(5 mL×1)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物 3-羟基-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯 9b(2.60 g, 紫色粘稠物)，产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 222.1 [M-1]

第二步

3-甲基-5-(2-(甲氨基)-2-羰基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯

25 将粗品 3-羟基-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯 9b(1.30 g, 5 mmol)，2-溴-*N*-甲基乙酰胺(830 mg, 5.50 mmol)，碳酸钾(1.38 g, 10 mmol)溶解于 20 mL 丙酮中，回流搅拌反应 2 小时，降温至 50℃，搅拌反应 12 小时。过滤，减压浓缩滤液，用硅胶

柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 3-甲基-5-(2-(甲氨基)-2-羰基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 9c(1.10 g, 红色固体), 产率: 74.8%。

MS m/z (ESI): 223.2 [M+1]

第三步

5

2-(3-氨基-5-甲基苯氧基)-N-甲基乙酰胺

将 3-甲基-5-(2-(甲氨基)-2-羰基乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯 9c(600 mg, 2 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 加入三氟乙酸(2 mL, 3 mmol), 搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液, 加入 30 mL 乙酸乙酯, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤(10 mL×2), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物 2-(3-氨基-5-甲基苯氧基)-N-甲基乙酰胺 9d(400 mg, 红色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

10

MS m/z (ESI): 195.1 [M+1]

第四步

2-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯氧基)-N-甲基乙酰胺

15

将 7-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮 1h(34 mg, 0.10 mmol)和粗品 2-(3-氨基-5-甲基苯氧基)-N-甲基乙酰胺 9d(20 mg, 0.10 mmol)溶解于 1 mL 异丙醇中, 加入 1 滴三氟乙酸, 150°C 微波反应 1 小时。减压浓缩反应液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯氧基)-N-甲基乙酰胺 9(20 mg, 淡黄色固体), 产率: 40.0%。

20

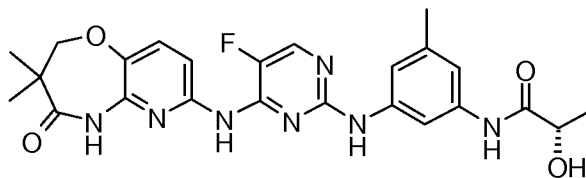
MS m/z (ESI): 496.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.45(s, 1H), 9.36(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.18(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.11(s, 2H), 6.37(s, 1H), 4.35(s, 2H), 4.03(s, 2H), 2.65(d, 3H), 2.20(s, 3H), 1.19(s, 6H)。

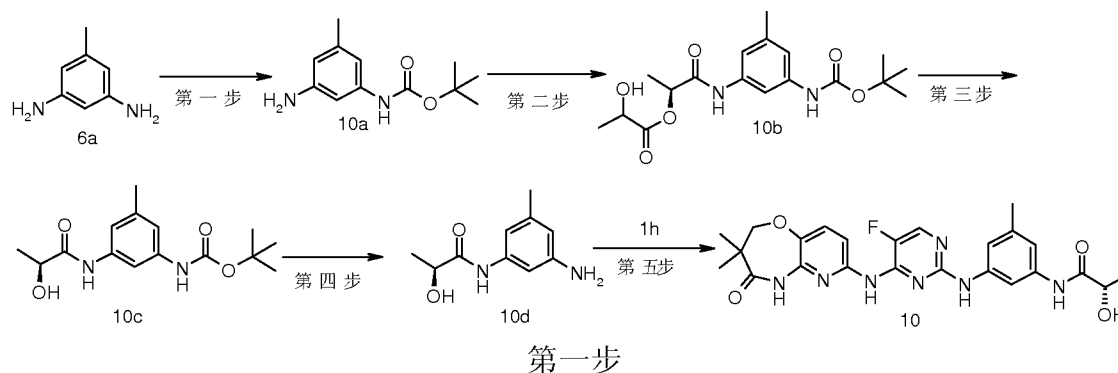
25

实施例 10

(S)-N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)-2-羟基丙酰胺



30



3-氨基-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯

将 5-甲基-1,3-二氨基 6a(500 mg, 4.10 mmol)和三乙胺(0.6 mL, 4.10 mmol)溶解于 15 mL 甲醇中, 降温至 0°C, 加入 10 mL 二碳酸二叔丁酯(900 mg, 4.10 mmol)的甲醇溶液, 搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 3-氨基-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯 10a(560 mg, 黄色固体), 产率: 61.5%。

MS m/z (ESI): 223.2 [M+1]

10 第二步

2-羟基丙酸 (S)-1-(3-(叔丁氧基羰基氨基)-5-甲基苯基氨基)-1-羧基丙烷-2-基酯
将 3-氨基-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯 10a(100 mg, 0.45 mmol), (S)-2-羟基丙酸(49 mg, 0.54 mmol), 双(2-氧代-3-恶唑烷基)次磷酸氯(138 mg, 0.54 mmol)和三乙胺(0.1 mL, 0.68 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 升温至 30°C, 搅拌反应 12 小时。加入 15 mL 二氯甲烷, 用水洗涤(10 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物 2-羟基丙酸 (S)-1-(3-(叔丁氧基羰基氨基)-5-甲基苯基氨基)-1-羧基丙烷-2-基酯 10b(132 mg, 白色固体), 产物不经纯化直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 365.1 [M-1]

20 第三步

(S)-3-(2-羟基丙酰胺基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯

将粗品 2-羟基丙酸 (S)-1-(3-(叔丁氧基羰基氨基)-5-甲基苯基氨基)-1-羧基丙烷-2-基酯 10b(165 mg, 0.45 mmol)溶解于 5 mL 甲醇中, 加入 0.5 M 氢氧化钠溶液, 搅拌反应 2 小时。减压浓缩反应液, 加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物(S)-3-(2-羟基丙酰胺基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯 10c(90 mg, 白色固体), 产率: 68.2%。

MS m/z (ESI): 293.2 [M-1]

30 第四步

(S)-N-(3-氨基-5-甲基苯基)-2-羟基丙酰胺

将(S)-3-(2-羟基丙酰胺基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯 10c(90 mg, 0.30 mmol)

溶解于 4 mL 二氯甲烷中，加入三氟乙酸(0.2 mL, 0.30 mmol)，搅拌反应 4 小时。加入 10 mL 二氯甲烷，再加入 10 mL 饱和碳酸钠溶液，分液，水相用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到粗品标题产物(S)-N-(3-氨基-5-甲基苯基)-2-羟基丙酰胺 10d(50 mg, 棕色油状物)，产率：

5 86.2%。

MS m/z (ESI): 195.2 [M+1]

第五步

(S)-N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)-2-羟基丙酰胺

10 将 7-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮 1h(50 mg, 0.15 mmol)和(S)-N-(3-氨基-5-甲基苯基)-2-羟基丙酰胺 10d(44 mg, 0.23 mmol)溶解于 2 mL 异丙醇中，加入 1 滴三氟乙酸，180℃微波反应 1 小时。减压浓缩反应液，用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物(S)-N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)-2-羟基丙酰胺 10(40 mg, 淡黄色固体)，产率：53.8%。

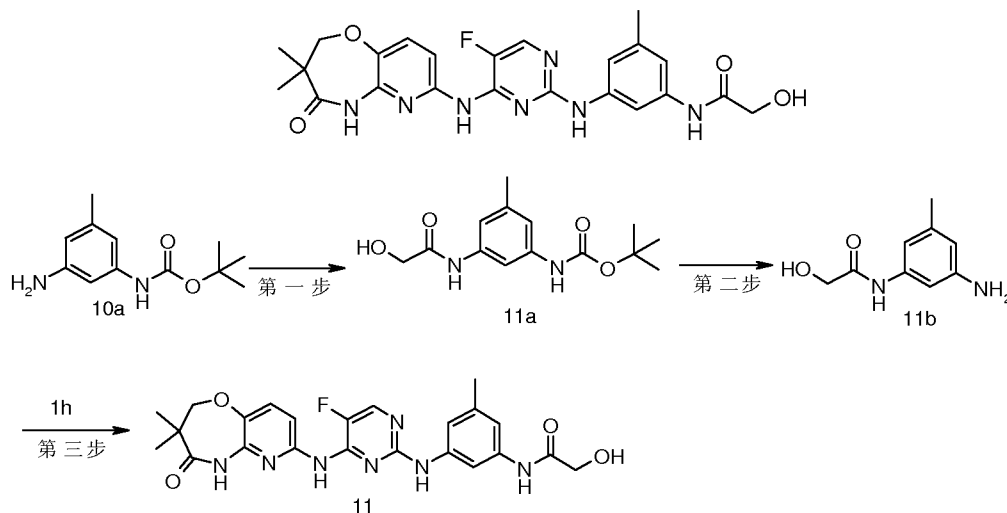
MS m/z (ESI): 496.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.69 (d, 20 1H), 4.03 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.37-1.28 (m, 3H), 1.20 (s, 6H)。

实施例 11

N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-b][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)-2-羟基乙酰胺

25



第一步

3-(2-羟基乙酰胺基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯

将 3-氨基-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯 10a(100 mg, 0.45 mmol), 2-羟基-乙酸(34 mg, 0.45 mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(86 mg, 0.45 mmol)和 1-羟基苯并三唑(61 mg, 0.45 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(0.2 mL, 0.90 mmol), 升温至 30°C, 搅拌反应 12 小时。加入 15 mL 水, 水相用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 3-(2-羟基乙酰胺基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯 11a(45 mg, 白色固体), 产率: 35.7%。
MS m/z (ESI): 279.1 [M-1]

第二步

10

N-(3-氨基-5-甲基苯基)-2-羟基乙酰胺

将 3-(2-羟基乙酰胺基)-5-甲基苯基氨基甲酸叔丁酯 11a(45 mg, 0.16 mmol)溶解于 2 mL 二氯甲烷中, 加入三氟乙酸(0.1 mL, 1.6 mmol), 搅拌反应 4 小时。加入 10 mL 二氯甲烷, 再加入 10 mL 饱和碳酸钠溶液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物 *N*-(3-氨基-5-甲基苯基)-2-羟基乙酰胺 11b(29 mg, 棕色油状物), 产率: 86.2%。
MS m/z (ESI): 181.1 [M+1]

第三步

20

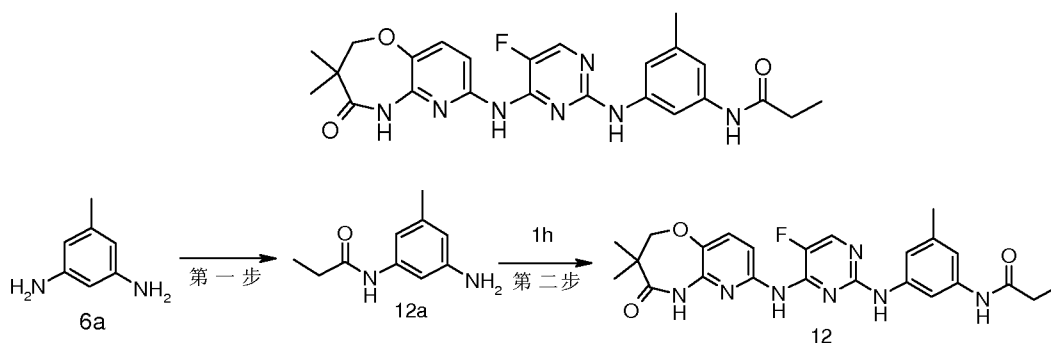
N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)-2-羟基乙酰胺

将 7-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮 1h(50 mg, 0.15 mmol)和 *N*-(3-氨基-5-甲基苯基)-2-羟基乙酰胺 11b(27 mg, 0.15 mmol)溶解于 2 mL 异丙醇中, 加入 1 滴三氟乙酸, 180°C 微波反应 1 小时。减压浓缩反应液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)-2-羟基乙酰胺 11(30 mg, 白色固体), 产率: 41.7%。
MS m/z (ESI): 482.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.20 (s, 6H)。

实施例 12

N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)丙酰胺



第一步

N-(3-氨基-5-甲基苯基)丙酰胺

- 5 将 5-甲苯-1,3-二氨基 6a(122 mg, 1 mmol)和三乙胺(202 mg, 2 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 降温至 0℃, 加入 1 mL 丙酰氯(88 mg, 0.95 mmol)的二氯甲烷溶液, 缓慢升至室温, 搅拌反应 2 小时。加入 20 mL 水, 分液, 有机相用水洗涤 (10 mL×1), 无水硫酸镁干燥, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-(3-氨基-5-甲基苯基)丙酰胺 12a(80 mg, 棕色油状物),
10 产率: 44.9%。

MS *m/z* (ESI): 179.1 [M+1]

第二步

N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟吡啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)丙酰胺

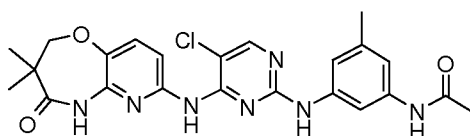
- 15 将 7-(2-氯-5-氟-吡啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5H)-酮 1h(50 mg, 0.15 mmol)和 *N*-(3-氨基-5-甲基苯基)丙酰胺 12a(27 mg, 0.15 mmol)溶解于 1 mL 异丙醇中, 加入 1 滴三氟乙酸, 180℃微波反应 1.5 小时。减压浓缩反应液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氟吡啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)丙酰胺 12(20 mg, 白色固体), 产率: 27.8%。
20

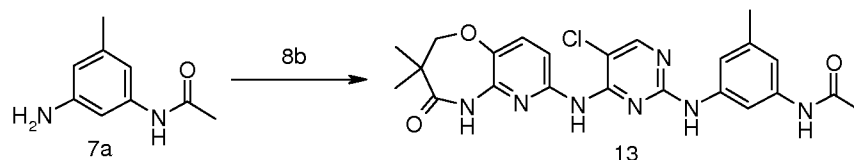
MS *m/z* (ESI): 480.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (d, 6H), 1.07 (t, 3H)。
25

实施例 13

N-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氯吡啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)乙酰胺





将 7-(2,5-二氯-嘧啶-4-基氨基)-3,3-二甲基-2,3-二氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-4(5*H*)-酮 8b(106 mg, 0.30 mmol)和 *N*-(3-氨基-5-甲基苯基)乙酰胺 7a(58 mg, 0.33 mmol)溶解于 2 mL 异丙醇中, 加入 1 滴三氟乙酸, 150°C 微波反应 1 小时。减压浓
5 缩反应液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 *N*-(3-(4-(3,3-二甲基-4-羰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[3,2-*b*][1,4]氧氮杂环庚-7-基氨基)-5-氯嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)乙酰胺 13(60 mg, 白色固体), 产率: 41.7%。

MS *m/z* (ESI): 482.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.76 (s, 2H), 9.44 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H),
10 7.83-7.85 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34-7.36(d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.02(s, 2H),
2.20 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.13 (s, 6H)。

测试例:

生物学评价

15 以下结合测试例进一步描述解释本发明, 但这些测试例并非意味着限制本发明的范围。

测试例 1、本发明化合物对 Syk 激酶的活性抑制的测定

以下所述的体外激酶实验可测定受试化合物对 Syk 激酶(Invitrogen, PV3857)
20 的抑制活性。用 Invitrogen 公司试剂盒 Z'-LYTE® Kinase Assay Kit- Tyrosine 2 Peptide (Invitrogen, PV3191) 对 Syk 抑制剂进行体外活性检测。按试剂盒使用说明, 配置相应浓度的酶缓冲液(50 mM HEPES PH7.5, 0.01% BRIJ-35, 10mM MgCl₂, 4 mM MnCl₂, 1 mM EGTA, 2 mM DTT), 酶/底物肽段溶液, ATP 溶液和完全磷酸化底物肽段, 轻轻混合均匀; 用蒸馏水配制 4×浓度的待测化合物溶液, 混合均匀。

25 将配置好的酶/底物肽段溶液和完全磷酸化底物肽段 5 μL 加入 384 孔板, 然后在实验组中加入 2.5 μL ATP 溶液及 2.5 μL 化合物溶液, 在完全抑制对照组中加入 2.5 μL 酶缓冲液及 2.5 μL 相应浓度 DMSO 溶液, 在无抑制对照组中加入 2.5 μL ATP 溶液及 2.5 μL 相应浓度 DMSO 溶液, 在完全磷酸化底物对照组中加入 2.5 μL 酶缓冲液及 2.5 μL 相应浓度 DMSO 溶液; 贴好封板贴在振荡器上振荡 30 秒使各
30 溶液混合均匀, 室温孵育 1 小时。

按使用说明将显影液按相应比例配制显影试剂, 混合均匀后加入反应孔各 5 μL, 贴好封板贴在振荡器上振荡 30 秒使各溶液混合均匀, 室温孵育 1 小时。每孔加入 5 μL 终止液, 混合均匀后, 用 400 nm 激发在 445 nm 和 520 nm 处读荧光。

本发明化合物的生物化学活性通过以上的试验进行测定，测得的 IC₅₀ 值见下表 1。

表 1 本发明化合物对 Syk 激酶的活性抑制的 IC₅₀

实施例编号	IC ₅₀ (Syk) (nM)
1	27
2	75
3	55
4	48
5	36
6	18
7	10
8	27
9	6
10	17
11	5
12	18

结论：本发明实施例化合物对 Syk 激酶有明显地抑制作用。

5

测试例 2：本发明化合物对 SU-DHL-6 细胞增殖抑制作用测定

以下所述的体外细胞实验可测定受试化合物对 SU-DHL-6 免疫性细胞增殖的抑制活性。

1、材料

- 10 (1) RPMI-1640：RPMI-1640 培养基 (Hyclone, Cat# SH30809.01B, Lot# NWC0381) ；
 (2) FBS：小牛血清 (GIBCO, Lot# 8172881) ；
 (3) P/S(Pen Strep)：链霉素 (GIBCO15140, Lot# 451034) ；
 (5) PBS(Phosphate-buffered saline)：磷酸盐缓冲液，PH7.2，常规配制。

15

2、方法

SU-DHL-6 细胞 (ATCC, 货号 CRL-2959™) 培养在 RPMI-1640 培养基中 (添加 10% FBS, 100 units/ml P/S)，用 PBS 洗三遍重新悬浮于 RPMI-1640 (添加 2% FBS, 100 units/ml P/S) 培养基中，密度为 2.5×10^5 细胞 /ml。于 96 孔板中每孔加入 90 μ l。将药物配置成 20 mM 的储存液，用 100% DMSO (二甲基亚砷) 梯度稀释成 200 \times 浓度梯度，再用 RPMI-1640 (添加 2% FBS, 100 units/ml P/S) 培养基稀释 20 倍 (以此保证各培养体系中 DMSO 浓度均为 0.5%)。每孔加入 10 μ l 药物，轻轻振荡混匀，对照

20

组和空白组只含100 μ l RPMI-1640(添加2% FBS, 100 units/ml P/S), 放置37 $^{\circ}$ C、5% CO₂培养箱中培养, 72小时后由 ATPlite™试剂盒 (PerkinElmer, Cat# 6016947) 检测。

5 本发明化合物的生物化学活性通过以上的试验进行测定, 测得的 IC₅₀ 值见下表 2。

表 2 本发明化合物对 SU-DHL-6 细胞的增殖活性抑制的 IC₅₀

实施例编号	IC ₅₀ (DHL-6) (nM)
1	443
6	169
7	657
10	464
11	330
12	363

结论: 本发明实施例化合物对 SU-DHL-6 细胞增殖有明显地抑制作用。

药代动力学评价

10

测试例 3、本发明化合物的药代动力学测试

1、摘要

以大鼠为受试动物, 应用 LC/MS/MS 法测定了大鼠灌胃给予实施例 1 化合物、
15 实施例 5 化合物、实施例 6 化合物、实施例 7 化合物、实施例 8 化合物和实施例 12 化
合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本发明的化合物在大鼠体内的药代动力
学行为, 评价其药动学特征。

2、试验方案

2.1 试验药品

20 实施例 1 化合物、实施例 5 化合物、实施例 6 化合物、实施例 7 化合物、实施例 8
化合物和实施例 12 化合物。

2.2 试验动物

健康成年 SD 大鼠 24 只, 雌雄各半, 平均分成 6 组, 每组 4 只, 购自上海西普尔-
必凯实验动物有限公司, 动物生产许可证号: SCXK(沪)2008-0016。

2.3 药物配制

25 称取适量样品, 加入 0.5% CMC-Na, 超声制成 0.5 mg/ml 混悬液。

2.4 给药

SD 大鼠 24 只, 雌雄各半, 平均分成 6 组, 禁食一夜后分别灌胃给药, 剂量为 10.0
mg/kg, 给药体积 10 ml/kg。

3、操作

大鼠灌胃给药实施例 1 化合物、实施例 5 化合物、实施例 6 化合物、实施例 7 化合物、实施例 8 化合物和实施例 12 化合物，于给药前及给药后 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0 小时采血 0.1 ml，置于肝素化试管中，3500 rpm 离心 5 min 分离血浆，于 20°C 保存。给药后 2 小时进食。

用 LC/MS/MS 法测定不同浓度的化合物灌胃给药后大鼠血浆中的待测化合物含量。方法的线性范围均为 1.00~2000 ng/ml；血浆样品经甲醇沉淀蛋白处理后进行分析。

4、药代动力学参数结果

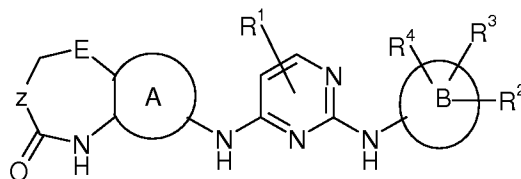
10 本发明化合物的药代动力学参数如下：

编号	药代实验(10 mg/kg)					
	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng/mL*h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)	CL/F (ml/min/kg)	V _z /F (ml/kg)
1	832±207	3978±859	1.54±0.62	3.45±0.18	43.5±10.4/	5712±2291
6	492±131	2832±929	5.26±1.23	6.85±0.45	63.3±18.4	30233±15094
7	892±318	6011±3265	2.41±0.27	4.98±0.95	35.8±20.0	7268±3897
8	183±59	1358±846	3.63±2.83	7.13±3.34	168±98	35217±7428
12	392±119	2959±1024	4.56±1.31	7.08±2.23	61.1±18.9	22900±4749

结论：本发明化合物的药代吸收良好，具有明显的药代动力学优势。

权利要求书

1、一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



(I)

5

其中：

E 选自 S、O 或 C；

Z 为 C(R⁵R⁶)；

环 A，环 B 为芳基或杂芳基；

10 R¹ 选自氢原子、卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、-C(O)NR⁷R⁸、-OR⁹、-C(O)OR⁹、芳基或杂芳基；

R²、R³ 或 R⁴ 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-NHS(O)_mR⁹、-OS(O)_mR⁹、-S(O)_mNR⁷R⁸、-NHC(O)R⁹、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹ 或 -C(O)OR⁹，其中所述的
15 烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_mR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹ 或 -C(O)OR⁹ 的取代基所取代；

或者，R² 和 R³ 形成环烷基或杂环基，其中所述的杂环基内含有一个或多个选自 N、O 或 S(O)_m 的杂原子，并且所述杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、
20 卤素、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-NHS(O)_mR⁹、-S(O)_mR⁹、-NHC(O)R⁹、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹ 或 -C(O)OR⁹ 的取代基所取代；

R⁵ 或 R⁶ 各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、环烷基、羟基、烷氧基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-NR⁷R⁸、
25 -C(O)NR⁷R⁸、-NHS(O)_mR⁹、-S(O)_mR⁹、-NHC(O)R⁹、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹ 或 -C(O)OR⁹ 的取代基所取代；

或者，R⁵ 和 R⁶ 与其相连接的 C 原子一起形成一个环烷基或杂环基，所述的环烷基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基或杂环基的取代基所取代；

30 R⁷ 或 R⁸ 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基或杂环基的取代基所取代；

或者, R^7 和 R^8 与其相连接的 N 原子一起形成一个 3~8 元杂环基, 其中所述 3~8 元杂环基内含有一个或多个 N、O 或 $S(O)_m$ 杂原子, 并且所述 3~8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代;

5 R^9 选自氢原子、烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代; 和

m 为 0、1 或 2。

10

2、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐, 其中 E 为氧原子。

15

3、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐, 其中环 B 为芳基。

20

4、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐, 其中 R^5 或 R^6 各自独立地选自卤素或烷基。

25

5、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐, 其中 R^5 和 R^6 一起形成环烷基。

30

6、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐, 其中 R^1 为卤素。

35

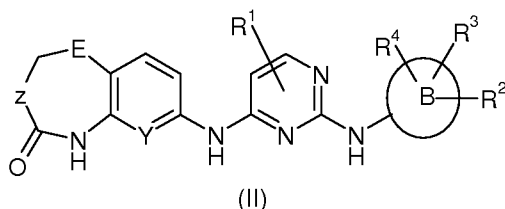
7、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐, 其中 R^2 、 R^3 或 R^4 各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、杂环基、 $-S(O)_mNR^7R^8$ 、 $-NHC(O)R^9$ 或 $-OR^9$, 其中所述的烷基、烷氧基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、烷基、环烷基、杂环基或 $-C(O)NR^7R^8$ 的取代基所取代;

R^7 或 R^8 各自独立地选自氢原子或烷基；

R^9 选自氢原子、烷基、氨基、环烷基或杂环基，所述的烷基、环烷基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基或氨基的取代基所取代；和

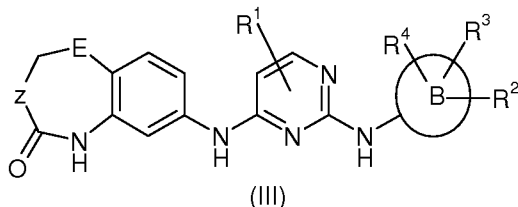
5 m 为 0、1 或 2。

8、根据权利要求 1~7 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(II) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体和外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



其中：Y 为氮或碳原子；E、Z、环 B、 $R^1 \sim R^4$ 的定义如权利要求 1 中所述。

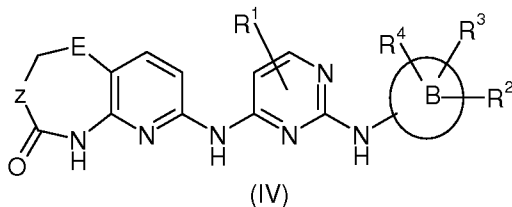
9、根据权利要求 1~8 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(III) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体和外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



其中：E、Z、环 B、 $R^1 \sim R^4$ 的定义如权利要求 1 中所述。

20

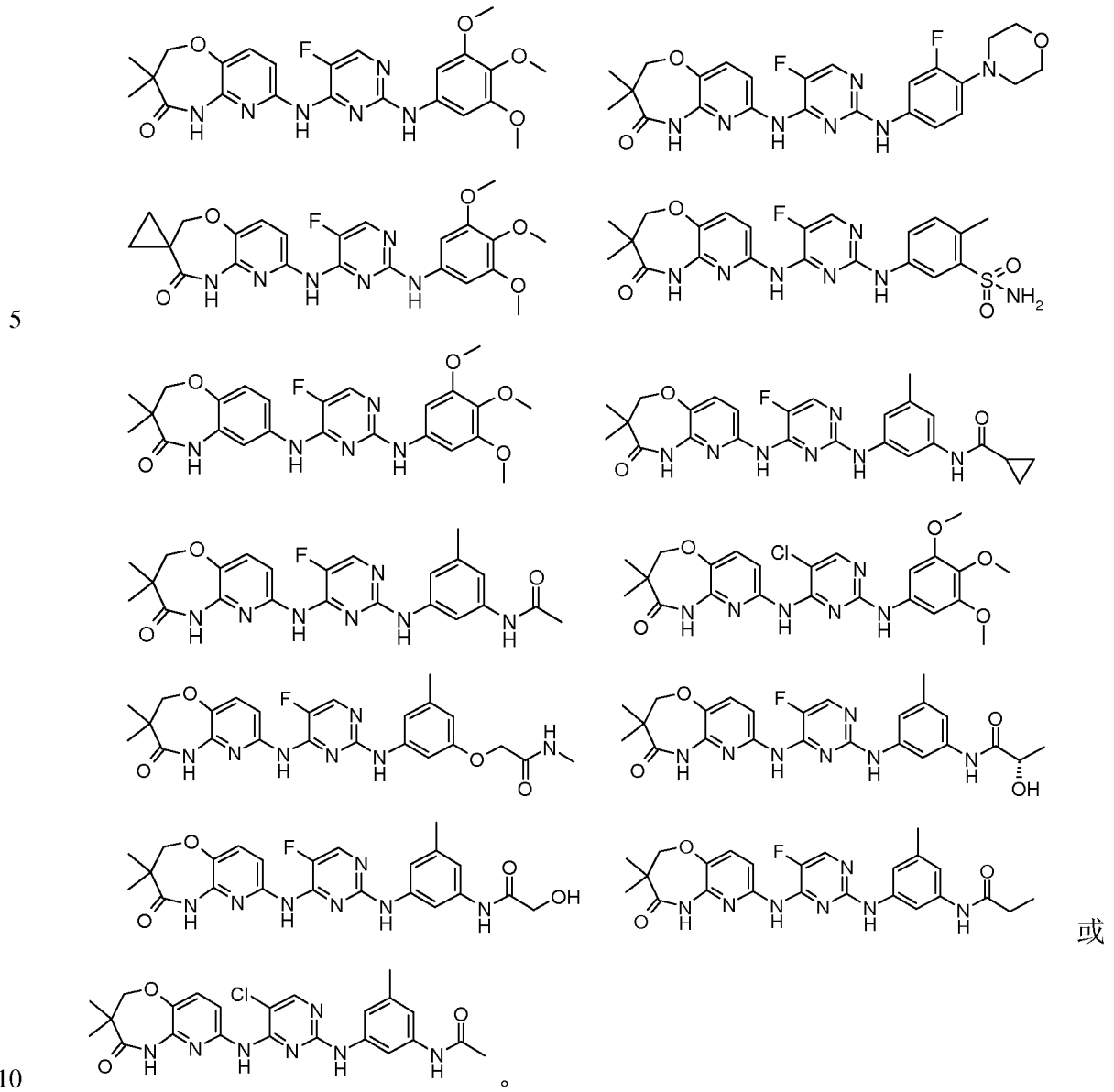
10、根据权利要求 1~8 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(IV) 所示的化合物或其互变异构体、内消旋体和外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐：



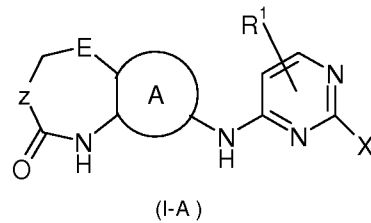
25

其中：E、Z、环 B、 $R^1 \sim R^4$ 的定义如权利要求 1 中所述。

11、根据权利要求 1~10 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，其中该化合物为：



12、一种通式(I-A)所示的化合物及其可药用的盐：



其中：

- 15 E 选自 S、O 或 C；
 Z 为 C(R⁵R⁶)；
 环 A 为芳基或杂芳基；

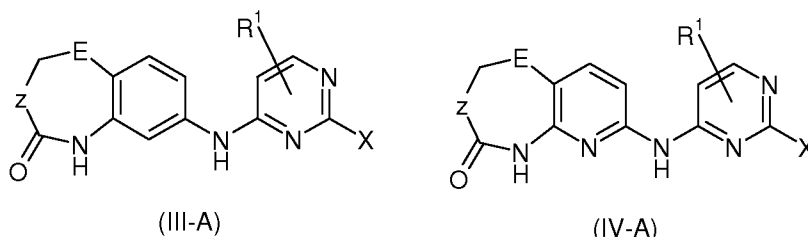
R¹ 选自氢原子、卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、-C(O)NR⁷R⁸、-OR⁹、-C(O)OR⁹、芳基或杂芳基；

R⁵ 或 R⁶ 各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、环烷基、羟基、烷氧基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-NHS(O)_mR⁹、-S(O)_mR⁹、-NHC(O)R⁹、-OR⁹、-C(O)R⁹、-OC(O)R⁹ 或 -C(O)OR⁹ 的取代基所取代；

或者，R⁵ 和 R⁶ 与其相连接的 C 原子一起形成一个环烷基或杂环基，所述的环烷基或杂环基各自独立地任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、烷基、烷氧基、环烷基或杂环基的取代基所取代；和

X 为离去基团，优选为卤素。

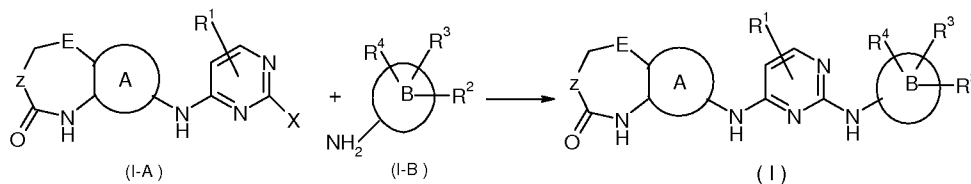
13、根据权利要求 12 所述的通式(I-A)所示的化合物及其可药用的盐，其为通式(III-A)及(IV-A) 所示的化合物及其可药用的盐：



15

其中：E、Z、X、R¹ 的定义如权利要求 12 中所述。

14、一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



通式(I-A)化合物和通式(I-B)化合物在溶剂中，酸性条件下加热进行反应，得到通式(I)化合物；

其中：X 为离去基团，优选为卤素；其中 E、Z、环 A、环 B、R¹~R⁴ 的定义如权利要求 1 中所述。

15、一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的根据权利要求 1~11 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐及药学上可接受的载体。

16、根据权利要求 1~11 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 15 所述的药物组合物在制备蛋白激酶抑制剂，优选为 Syk 蛋白激酶抑制剂中的用途。

17、根据权利要求 1~11 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、及其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 15 所述的药物组合物在制备治疗与蛋白激酶有关的疾病，优选为与 Syk 蛋白激酶有关的疾病的药物中的用途。

18、根据权利要求 17 所述的用途，其中所述的与 Syk 蛋白激酶有关的疾病选自恶性淋巴瘤、自身免疫性疾病、结疤、过敏性疾病、与组织破坏有关的疾病和与组织发炎有关的疾病；

所述的自身免疫性疾病优选为全身红斑狼疮、风湿性关节炎、舍格伦综合症、赖特尔综合症、多肌炎-皮肌炎、身体组织硬化、多动脉炎、多样三角化、大类天疱疮和银屑病；

所述的过敏性疾病优选为结膜炎、鼻炎、哮喘、特应性皮肤炎和食物过敏。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/076837

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 498/-; A61K 31/-; A61P 11/-; A61P 17/-; A61P 19/-; A61P 21/-; A61P 29/-; A61P 35/-; A61P 37/-

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

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

WPI, EPODOC, CNPAT, REGISTRY, CAPLUS, CNKI: pyrimidinediamine, spleen tyrosine kinase

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/063241 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 26 May 2011 (26.05.2011), claims 1 and 2, compound (I)	1-4, 6-8, 10-11, 15-18
X	WO 2011/009075 A2 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 20 January 2011 (20.01.2011), claims 46, 48 and 50, description, page 28, scheme 2, compounds 2-C, 2-F and 2-I	1-4, 6-18
X	WO 2011/130390 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 20 October 2011 (20.10.2011), claim 1, embodiments 1 and 4-159	1-11, 15-18
X	WO 2007/120980 A2 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 25 October 2007 (25.10.2007), embodiments 1 to 6	1-4, 6-8, 10-11, 15-18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
14 August 2013 (14.08.2013)

Date of mailing of the international search report
12 September 2013 (12.09.2013)

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer

XIA, Fengjuan
Telephone No. (86-10) 82246787

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/076837

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/124221 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 01 November 2007 (01.11.2007), claims 28, 29 and 31	1-4, 6-8, 10-11, 15-18
A	WO 2008/088303 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 24 July 2008 (24.07.2008), embodiment 1	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/076837

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2011/063241 A1	26.05.2011	EP 2501705 A1	26.09.2012
		JP 2013511547 A	04.04.2013
		US 2011124599 A1	26.05.2011
		US 8389515 B2	05.03.2013
		CA 2780777 A1	26.05.2011
WO 2011/009075 A2	20.01.2012	EP 2558474 A1	20.02.2013
		JP 2013523894 A	17.06.2013
		CA 2792278 A1	20.10.2011
		US 2011251177 A1	13.10.2011
WO 2011/130390 A1	20.10.2011	EP 2387572 A2	23.11.2011
		JP 2012515206 A	05.07.2012
		CA 2749195 A1	22.07.2010
		US 2010184755 A1	22.07.2010
		CN 102292333 A	21.12.2011
		US 8394951 B2	12.03.2013
WO 2007/120980 A2	27.12.2007	KR 20080095904 A	29.10.2008
		CA 2642211 A1	25.10.2007
		CA 2642211 C	24.01.2012
		EP 1984357 A2	29.10.2008
		JP 2009527496 A	30.07.2009
		JP 4653842 B2	16.03.2011
		US 7659280 B2	09.02.2010
		US 2007197782 A1	23.08.2007
WO 2007124221 A1	01.11.2007	DE 602007012677 D1	07.04.2011
		US 8227455 B2	24.07.2012
		CA 2649549 A1	01.11.2007
		CA 2649549 C	18.10.2011
		EP 2010181 B1	23.02.2011
		JP 2009534397 A	24.09.2009
		ES2364657 T3	08.09.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/076837

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP 2010181 A1	07.01.2009
		US 2006276459 A1	07.12.2006
		JP 5204761 B2	05.06.2013
WO 2008/088303 A1	24.07.2008	EP 1968598 A1	17.09.2008
		JP 2009525353 A	09.07.2009
		JP 5207386 B2	12.06.2013
		US 2007129360 A1	07.06.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/076837

Continuation of : CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07D 498/04 (2006. 01) i

A61K 31/553 (2006. 01) i

A61P 11/06 (2006. 01) i

A61P 17/06 (2006. 01) i

A61P 17/00 (2006. 01) i

A61P 19/02 (2006. 01) i

A61P 21/00 (2006. 01) i

A61P 29/00 (2006. 01) i

A61P 35/00 (2006. 01) i

A61P 37/02 (2006. 01) i

A61P 37/08 (2006. 01) i

A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07D498/-, A61K31/-, A61P11/-, A61P17/-, A61P19/-, A61P21/-, A61P29/-, A61P35/-, A61P37/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI, EPODOC, CNPAT, REGISTRY, CAPLUS, 中国期刊网全文数据库:嘧啶二胺, Syk 蛋白激酶抑制剂, pyrimidinediamine, spleen tyrosine kinase		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2011/063241 A1(RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. 等), 26.5 月 2011(26.05.2011), 权利要求 1, 2, 化合物(I)	1-4,6-8,10-11,15-18
X	WO 2011/009075 A2 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. 等), 20.1 月 2011(20.01.2011), 权利要求 46、48、50, 说明书第 28 页历程 2, 化合物 2-C、2-F、2-I	1-4,6-18
X	WO 2011/130390 A1(RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. 等), 20.10 月 2011(20.10.2011), 权利要求 1, 实施例 1、4-159	1-11,15-18
X	WO 2007/120980 A2 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. 等), 25.10 月 2007(25.10.2007), 实施例 1-6	1-4,6-8,10-11,15-18
X	WO 2007/124221 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. 等), 01.11 月 2007(01.11.2007), 权利要求 28、29、31	1-4,6-8,10-11,15-18
A	WO 2008/088303 A1(RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. 等), 24.7 月 2008(24.07.2008), 实施例 1	1-18
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期 (14 Aug. 2013)14.08.2013		国际检索报告邮寄日期 12.9 月 2013 (12.09.2013)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员 夏凤娟 电话号码: (86-10) 82246787

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/076837

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2011/063241A1	26.05.2011	EP2501705A1	26.09.2012
		JP2013511547W	04.04.2013
		US2011124599A1	26.05.2011
		US8389515B2	05.03.2013
		CA2780777A1	26.05.2011
WO2011/009075A2	20.01.2012	EP2558474A1	20.02.2013
		JP2013523894W	17.06.2013
		CA2792278A1	20.10.2011
WO2011/130390 A1	20.10.2011	US2011251177A1	13.10.2011
		EP2387572A2	23.11.2011
		JP2012515206A	05.07.2012
		CA2749195A1	22.07.2010
		US2010184755A1	22.07.2010
		CN102292333A	21.12.2011
WO2007/120980A2	27.12.2007	US8394951B2	12.03.2013
		KR20080095904A	29.10.2008
		CA2642211A1	25.10.2007
		CA2642211C	24.01.2012
		EP1984357A2	29.10.2008
		JP2009527496A	30.07.2009
		JP4653842B2	16.03.2011
		US7659280B2	09.02.2010
WO2007124221A1	01.11.2007	US2007197782A1	23.08.2007
		DE602007012677D1	07.04.2011
		US8227455B2	24.07.2012
		CA2649549A1	01.11.2007
		CA2649549C	18.10.2011
		EP2010181B1	23.02.2011
		JP2009534397A	24.09.2009
		ES2364657T3	08.09.2011
		EP2010181A1	07.01.2009
		US2006276459A1	07.12.2006
WO2008/088303A1	24.07.2008	JP5204761B2	05.06.2013
		EP1968598A1	17.09.2008
		JP2009525353A	09.07.2009
		JP5207386B2	12.06.2013
		US2007129360A1	07.06.2007

续：国际专利分类（IPC）或国家分类和 IPC 两种分类：

C07D498/04	(2006. 01) i
A61K31/553	(2006. 01) i
A61P11/06	(2006. 01) i
A61P17/06	(2006. 01) i
A61P17/00	(2006. 01) i
A61P19/02	(2006. 01) i
A61P21/00	(2006. 01) i
A61P29/00	(2006. 01) i
A61P35/00	(2006. 01) i
A61P37/02	(2006. 01) i
A61P37/08	(2006. 01) i