

说明书

发明名称：一种苯并噻唑嘧啶胺类

DYRK2抑制剂及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域，特别涉及一种苯并噻唑嘧啶胺类DYRK2抑制剂及其制备方法，以及其在制备治疗相关疾病的药物中的用途。

背景技术

[0002] 人体双特异性酪氨酸-磷酸化调控激酶DYRKs是进化保守的激酶家族，以其自身的酪氨酸残基和其他蛋白的丝氨酸/苏氨酸位点具有激酶活性为主要特点。DYRKs属于丝氨酸/苏氨酸CMGC激酶家族，共有五个成员。双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶2(Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2, DYRK2)属于DYRK家族，既拥有酪氨酸激酶活性，也拥有丝氨酸/苏氨酸激酶活性，具有调控细胞增殖、凋亡和分化等多方面的功能。

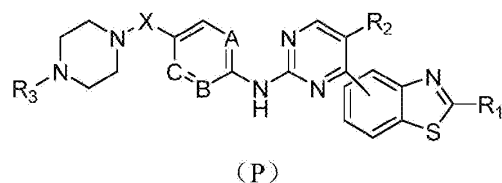
[0003] 双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶(DYRKs)与CDK、MAPK家族激酶同属于CMGC激酶组，在人体中，DYRK家族激酶共有5种亚型。其中，DYRK2是26S蛋白激酶的重要调节因子，通过磷酸化26S蛋白酶体调节颗粒中Rpt3亚基的Thr25位点，进而增强蛋白酶体的活性。DYRK2被发现在肿瘤中表达水平显著升高，并在肿瘤的增殖、生长中发挥重要作用。目前，DYRK2小分子抑制剂在前列腺癌，三阴性乳腺癌和多发性骨髓瘤等癌症中发挥着明显的抗癌作用。近期，有课题组报道了DYRK2特异性小分子抑制，LDN192960(Banerjee et al., 2019)，晶体结构解析和生化研究揭示了LDN192960选择性抑制DYRK2的分子机制；LDN192960能够通过抑制DYRK2的活性而降低蛋白酶体活性，从而缓解三阴性乳腺癌和多发性骨髓瘤的进展，表明靶向DYRK2有望成为治疗这两种肿瘤的有效方案。

[0004] 但是，现有技术中的DYRK2抑制剂活性仍然不够理想，亟需提供一种活性更好的DYRK2抑制剂。

[0005] 发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种DYRK2小分子抑制剂、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，包含DYRK2小分子抑制剂的药物组合物及其制备方法，以及其在制备治疗相关癌症或肿瘤疾病的药物中的用途。

[0007] 本发明提供一种如式(P)所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，



[0008] 其中，

[0009] 所述X分别独立选自：O、NH、S(O)₂、C(O)或-(CH₂)_n，n为0或1或2；

[0010] 所述A、B、C分别独立选自：C或N；

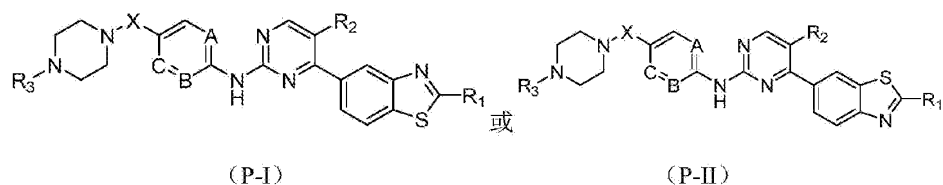
[0011] 所述R₁分别独立选自：氢、氘、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、C₄-C₈杂环基或-NR₄R₅，其中，R₄、R₅分别独立选自：H、C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基或C₄-C₈杂环基；

[0012] 所述R₂分别独立选自氢、氘、羟基、巯基、氰基、卤素、硝基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₈烷基或C₁-C₈烷氧基；

[0013] 所述R₃分别独立选自氢、氘、C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₈环烷基、-C(O)OC₁-C₈烷基、-C(O)C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂芳基、C₄-C₈杂环基或-C(O)R₆；

[0014] 所述R₆分别独立选自为C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₈环烷基或C₆-C₁₀芳基。

[0015] 优选的所述(P)所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐为如下式(P-I) 或(P-II)所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐：



[0016] 其中：

[0017] X分别独立选自：O、NH、S(O)₂、C(O)或-(CH₂)_n-, n为0或1或2；

[0018] 所述A、B、C分别独立选自：C或N；

[0019] 所述R₁分别独立选自：氢、氘、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂芳基、C₄-C₈杂环基或-NR₄R₅，其中，R₄、R₅分别独立选自：H、C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂芳基或C₄-C₈杂环基；

[0020] 所述R₂分别独立选自氢、氘、羟基、巯基、氰基、卤素、硝基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₈烷基或C₁-C₈烷氧基；

[0021] 所述R₃分别独立选自氢、氘、C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₈环烷基、-C(O)OC₁-C₈烷基、-C(O)C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂芳基、C₄-C₈杂环基或-C(O)R₆；

[0022] 所述R₆分别独立选自为C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₈环烷基或C₆-C₁₀芳基。

[0023] 优选的，式(P-I)或(P-II)所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐：

[0024] 其中，

[0025] 所述X分别独立选自C(O)或或-(CH₂)_n-, n为1；

[0026] 所述A、B、C分别独立选自C或N；

[0027] 所述R₁分别独立选自氢、卤素、C₁-C₈烷基、羟基、-NR₄R₅，其中，R₄、R₅选自H、C₁-C₆烷基或C₄-C₈杂环基；

[0028] 所述R₂分别独立选自氢、卤素、羟基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基；

[0029] 所述R₃分别独立选自氢、C₁-C₆烷基、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、或-C(O)R₆；

[0030] 所述R₆分别独立选自为C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基或C₆-C₁₀芳基。

[0031] 更优选的，式(P-I)或(P-II)所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐：

[0032] 其中：

[0033] 所述X分别独立选自C(O)或-CH₂-；

[0034] 所述A、B、C分别独立选自C或N；

[0035] 所述R₁选自氢、甲基或-NR₄R₅，其中，R₄、R₅分别独立选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、环戊基或环己基；

[0036] 所述R₂分别独立选自氢、甲基、乙基、丙基、甲氧基、氟或异丙基；

[0037] 所述R₃分别独立选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、-C(O)OC₁-C₆烷基、苯基或-C(O)R₆；

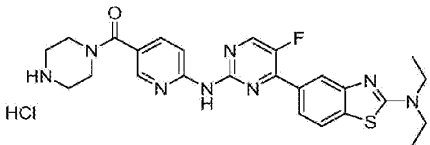
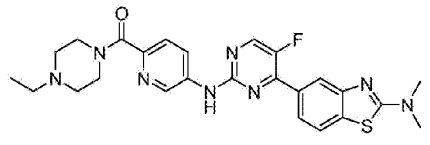
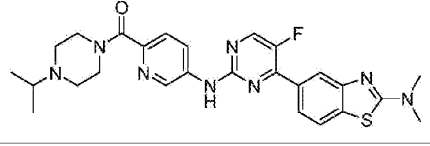
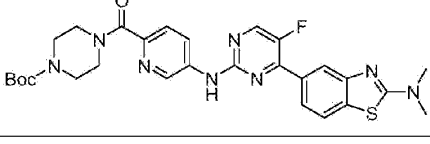
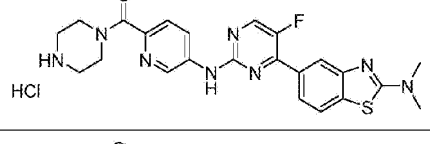
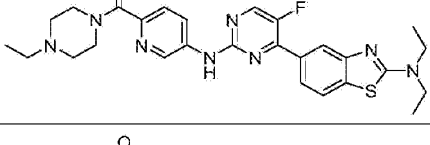
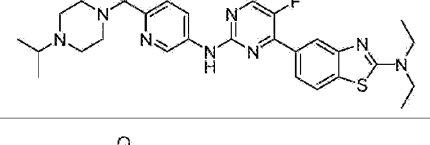
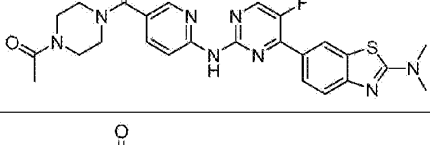
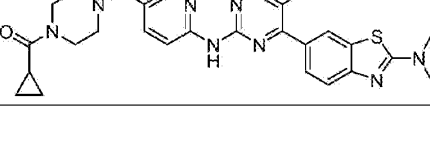
[0038] 所述R₆分别独立选自为甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或环丙基。

[0039] 最优选的：式(P-I)或(P-II)所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，选自以下结构的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐：

代号	化学名称	结构式
P-1	4-(苯并噻唑-5-基)-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-甲基嘧啶-2-胺	
P-2	4-(苯并噻唑-5-基)-5-甲基-N-(5-(哌嗪-1-亚甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐	
P-3	(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮	
P-4	叔丁基 4-(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-羧酸酯	
P-5	(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐	
P-6	(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-甲氧嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐	
P-7	4-(苯并噻唑-5-基)-5-甲氧基-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐	
P-8	4-(苯并噻唑-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-亚甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐	
P-9	(6-((4-(苯并噻唑-5-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮	

P-10	叔丁基 4-(6-((4-(苯并噻唑-5-基)嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-羧酸酯	
P-11	(6-((4-(苯并噻唑-5-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐	
P-12	4-(苯并噻唑-5-基)-N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟吡啶-2-胺	
P-13	4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-亚甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐	
P-14	(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮	
P-15	1-(4-(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-基)乙基-1-酮	
P-16	(4-(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-基)(环丙基)甲酮	
P-17	(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-苯基哌嗪-1-基)甲酮	
P-18	乙基 4-(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-羧酸酯	

P-19	叔丁基 4-(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-羧酸酯	
P-20	(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐	
P-21	(2-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)嘧啶-5-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮	
P-22	叔丁基 4-(2-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)嘧啶-5-基)哌嗪-1-羧酸酯	
P-23	(2-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)嘧啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐	
P-24	(5-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-2-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮	
P-25	叔丁基 4-(5-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯	
P-26	(5-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐	
P-27	(6-((4-(2-(二甲氨基)苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐	

P-28	(6-((4-(2-(二乙氨基)苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐	
P-29	(5-((4-(2-(二甲胺基)苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮	
P-30	(5-((4-(2-(二甲胺基)苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮	
P-31	叔丁基 4-(5-((4-(2-(二甲胺基)苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡啶-1-基)哌嗪-1-羧酸酯	
P-32	(5-((4-(2-(二甲胺基)苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐	
P-33	(5-((4-(2-(二乙胺基)苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮	
P-34	(5-((4-(2-(二乙胺基)苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮	
P-35	1-(4-(6-((4-(2-(二甲胺基)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)烟酰基)哌嗪-1-基)乙基-1-酮	
P-36	(4-(环丙甲酰)哌嗪-1-基)(6-((4-(2-(二甲胺基)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡啶-3-基)甲酮	

P-37	(6-((4-(2-(二甲胺)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-芳基哌嗪-1-基)甲酮	
P-38	乙基 4-(6-((4-(2-(二甲胺)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-羧酸酯	
P-39	1-(4-(6-((4-(2-(二乙胺)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-基)乙基-1-酮	
P-40	(4-(环丙甲酰)哌嗪-1-基)(6-((4-(2-(二乙胺)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮	
P-41	1-(4-(6-((4-(2-(环戊胺)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-基)乙基-1-酮	
P-42	(4-(6-((4-(2-(环戊胺)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-基)(环丙基)甲酮	
P-43	(6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮	
P-44	1-(4-(6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-基)乙基-1-酮	

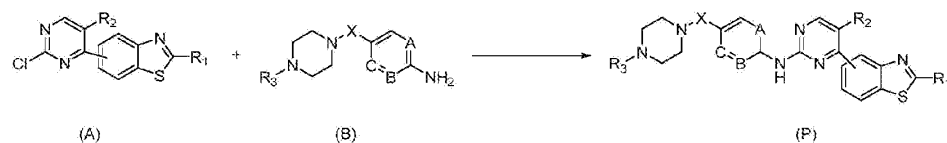
P-45	(4-(6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基) 胺) 烟酰基) 哌嗪-1-基)(环丙基)甲酮	
P-46	4-(苯并噻唑-6-基)-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基) 甲基) 吡啶-2-基)-5-甲基嘧啶-2-胺	
P-47	叔丁基 4-(6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-甲基嘧啶-2-基) 胺) 烟酰基) 哌嗪-1-羧酸酯	
P-48	(6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-甲基嘧啶-2-基) 胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮	
P-49	(6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-甲基嘧啶-2-基) 胺) 吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐	
P-50	4-(苯并噻唑-6-基)-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基) 甲基) 吡啶-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2-胺	
P-51	叔丁基 4-(6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基) 胺) 烟酰基) 哌嗪-1-羧酸酯	
P-52	(6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基) 胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮	
P-53	(6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基) 胺) 吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐	

P-54	(6-((4-(苯并噻唑-6-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮	
P-55	5-氟-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(2-甲基苯并噻唑-6-基)嘧啶-2-胺	
P-56	(6-((5-氟-4-(2-甲基苯并噻唑-6-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮	
P-57	1-(4-(6-((5-氟-4-(2-甲基苯并噻唑-6-基)嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-基)乙基-1-酮	
P-58	(4-(环丙基)哌嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(2-甲基苯并噻唑-6-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮	

[0040] 本发明还提供了所述的式(P)所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐:

[0041] 其中, 所述药学上可接受的盐为式(P)所示的化合物与盐酸、硫酸、磷酸, 甲磺酸, 乙酸、三氯乙酸、丙酸、丁酸、马来酸、对甲苯磺酸、苹果酸、丙二酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、樟脑酸、二葡萄糖酸、天冬氨酸和酒石酸形成的盐, 优选地, 所述的药学上可接受的盐为通式(P)化合物的盐酸盐。

[0042] 本发明还提供了通式(P)所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐的制备方法, 包括中间体化合物(A)与中间体化合物(B)在催化剂的作用下发生偶联反应的步骤:



- [0043] 其中所述X、A、B、C、R₁、R₂和R₃的取代基定义与前述相同；
- [0044] 优选地，所述催化剂为钯催化剂；
- [0045] 优选地，所述反应在氩气保护氛围下进行；所述反应温度为55-125℃，反应时间5-24小时。
- [0046] 本发明还提供了一种药用组合物，包含所述的式(P)所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐。
- [0047] 本发明还提供了所述的式(P)所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或所述的包含所述的式(P)所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备DYRK2靶点抑制剂的药物中的应用。
- [0048] 其中所述DYRK2靶点抑制剂的药物为治疗癌症或肿瘤相关疾病的药物，优选为治疗或预防肺癌、白血病、乳腺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、肝癌、胃癌、骨癌、脑癌、头颈癌、肠癌、胰腺癌、膀胱癌、睾丸癌、卵巢癌或子宫内膜癌的药物。
- [0049] 本发明的有益技术效果：本发明提供了一种苯并噻唑啉胺类DYRK2抑制剂，其对DYRK2激酶活性具有很强的抑制活性，IC₅₀(nM)值能达到0.1nM-1000nM，优选IC₅₀(nM)值1nM-100nM，其中部分化合物对DYRK2抑制活性IC₅₀(nM)值小于10nM。
- [0050] 以下为对本发明的名词术语的解释和说明：
- [0051] “癌症”或“恶性肿瘤”是指以不受控制的细胞异常增殖为特征的多种疾病中的任何一种，受影响的细胞在局部或通过血流和淋巴系统扩散到其他部位的能力的身体(即转移)以及许多特征结构和/或分子特征中的任何一个。“癌细胞”是指经历多步骤肿瘤进展的早期，中期或晚期阶段的细胞。癌症肺癌、白血病、乳腺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、肝癌、胃癌、骨癌、脑癌、头颈癌、肠癌、胰腺癌、膀胱癌、睾丸癌、卵巢癌或子宫内膜癌。

- [0052] 本发明中提供的化合物和衍生物可以根据IUPAC(国际纯粹与应用化学联合会)或CAS(化学文摘服务社, Columbus, OH)命名系统命名。
- [0053] 关于本发明的使用术语的定义: 除非另有说明, 本文中基团或者术语提供的初始定义适用于整篇说明书的该基团或者术语; 对于本文没有具体定义的术语, 应该根据公开内容和上下文, 给出本领域技术人员能够给予它们的含义。
- [0054] “取代”是指分子中的氢原子被其它不同的原子或分子所替换。
- [0055] 碳氢基团中碳原子含量的最小值和最大值通过前缀表示, 例如, 前缀C_{a~b}烷基表明任何含“a”至“b”个碳原子的烷基。因此, 例如, “C_{1~6}烷基”是指包含1~6个碳原子的烷基 “C_{1~8}烷基”是指包含1~8个碳原子的烷基。
- [0056] “烷基”是指具有指定数目的成员原子的饱和烃链。例如, C_{1~8}烷基是指具有1至8个成员原子, C_{1~6}烷基是指具有1至6个成员原子, 例如1至4个成员原子的烷基基团, 1至3个成员原子的烷基基团。烷基基团可以是直链或支链的。代表性的支链烷基基团具有一个、两个或三个支链。烷基基团可任选地被一个或多个如本文所定义的取代基取代。烷基包括甲基、乙基、丙基(正丙基和异丙基)、丁基(正丁基、异丁基和叔丁基)、戊基(正戊基、异戊基和新戊基)和己基等。烷基基团也可以是其他基团的一部分, 所述其他基团为例如C_{1~8}烷氧基、C_{1~6}烷氧基。
- [0057] “环烷基”、“环烷烃”是指具有碳原子且没有环杂原子且具有单个环或多个环(包括稠合、并和)的饱和或部分饱和的环状基团。对于具有不含环杂原子的芳族和非芳族环的多环体系, 当连接点位于非芳族碳原子时, 适用术语“环烷基”(例如5, 6, 7, 8, -四氢化萘-5-基)。术语“环烷基”包括环烯基基团, 诸如环己烯基。环烷基基团的实例包括例如, 金刚烷基、环丙基、环丁基、环己基、环戊基、环辛基、环戊烯基和环己烯基等。包括多双环烷基环体系的环烷基基团的实例是双环己基、双环戊基、双环辛基等。
- [0058] “烯基”是指具有2至10个碳原子和在一些实施方案中2至6个碳原子或2至4个碳原子且具有至少1个乙烯基不饱和位点(>C=C<)的直链或支链烃基基团。例如, (Ca-Cb)烯基是指具有a至b个碳原子的烯基基团并且意在包括例如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、1, 3-丁二烯基等。

- [0059] “炔基”是指含有至少一个三键的直链一价烃基或支链一价烃基。术语“炔基”还意在包括具有一个三键和一个双键的那些烃基基团。例如，C2-C6炔基意在包括乙炔基、丙炔基等。
- [0060] “卤素”为氟、氯、溴或碘。
- [0061] “卤素烷基”或“卤代烷基”指烷基中的氢原子可被一个或多个卤素原子取代。例如C₁₋₈卤素烷基指氢原子被一个或多个卤素原子取代的包含1~8个碳原子的烷基；C₁₋₄卤素烷基指氢原子被一个或多个卤素原子取代的包含1~4个碳原子的烷基。
- [0062] “杂环”、“杂环烷基”、“杂环烷烃”指包含至少一个杂原子的饱和环或非芳香性的不饱和环；其中杂原子指氮原子、氧原子、硫原子；术语“杂环基”即杂环烷基，表示含1个或多个N、O或S的杂原子的单环或稠合的环。术语“C₄-C₈杂环基”是指在其环中含有4至8个碳原子的杂环基。C₄-C₈杂环基包括但不限于哌嗪子基、吗啉代基、哌啶子基、吡咯烷基等。
- [0063] “芳杂环”指包含至少一个杂原子的芳香性不饱和环；其中杂原子指氮原子、氧原子、硫原子；术语“杂芳基”表示单环或稠合环基团，含有一个、两个、三个或四个选自N、O或S的环杂原子，其余环原子是C，另外具有完全共轭的 π 电子系统。术语“C₃-C₁₀杂芳基”是指在其环中含有3至10个碳原子的杂芳基。C₃-C₁₀杂芳基包括但不限于吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、噻啶、吡啶。
- [0064] 术语“C₆-C₁₀芳基”表示6到10个碳原子的全碳单环或稠合多环基团，具有完全共轭的 π 电子系统。典型地包括但不限于苯环基、萘环基。
- [0065] 术语“药学上可接受的”是指某载体、运载物、稀释剂、辅料，和/或所形成的盐通常在化学上或物理上与构成某药物剂型的其它成分相兼容，并在生理上与受体相兼容。
- [0066] 本发明所述药物组合物，可以是任意一种可复用的药物制剂形式，如：口服，注射，外用等形式，口服剂型包括但不限于：片剂，胶囊剂，口服液，颗粒剂，丸剂，混悬剂，注射剂选自水针，粉针，外用制剂选自贴剂，膏剂。所有制剂均可以按照制剂学常规技术制备，如以本发明化合物，或其立体异构体、

或其药学上可接受的盐中的任意一项作为药物活性成份，必要时加入药学上可接受的载体，制备成适于服用的上述药物剂型，其中，单位剂量的药物活性成份可以是0.1mg-1000mg，如片剂的每片含有0.1mg-1000mg优选5-500mg的药物活性成份。

[0067] 术语“盐”、“可药用的盐”、“药学上可接受的盐”是指上述化合物或其立体异构体，与无机和/或有机酸和碱形成的酸式和/或碱式盐，也包括两性离子盐(内盐)，还包括季铵盐，例如烷基铵盐。这些盐可以是在化合物的最后分离和纯化中直接得到。也可以是通过将上述化合物，或其立体异构体，与一定数量的酸或碱适当(例如等当量)进行混合而得到。这些盐可能在溶液中形成沉淀而以过滤方法收集，或在溶剂蒸发后回收而得到，或在水介质中反应后冷冻干燥制得。本发明中所述盐可以是化合物的盐酸盐、硫酸盐、枸橼酸盐、苯磺酸盐、氢溴酸盐、氢氟酸盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、草酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐或三氟乙酸盐。

附图说明

[0068] 图1是本发明实施例20化合物显著抑制前列腺癌DU145和22Rv1细胞增殖；
[0069] 图2是本发明实施例20急性毒性实验中动物体重和脏器重量变化；
[0070] 图3是本发明实施例40化合物显著抑制前列腺癌DU145和22Rv1细胞增殖；
[0071] 图4是本发明实施例40急性毒性实验中动物体重和脏器重量变化；
[0072] 图5是本发明实施例20化合物抗前列腺癌体内活性测试；
[0073] 图6是本发明实施例40化合物抗前列腺癌体内活性测试。

具体实施方式

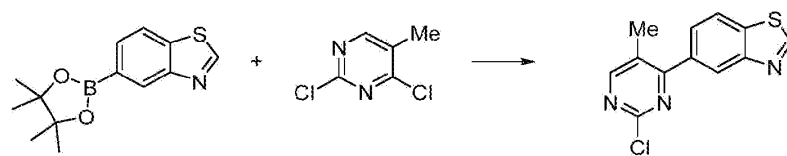
[0074] 以下的实施例便于更好地理解本发明，但并不限定本发明。下述实施例中的实验方法，如无特殊说明，均为常规方法。下述实施例中所用的试验材料，如无特殊说明，均为自常规生化试剂商店购买得到的。下面结合具体实施例对本申请作出详细说明。

[0075] 中间体制备例1：5-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二噁硼戊烷-2-基) 苯并噻唑 (A-1) 的合成



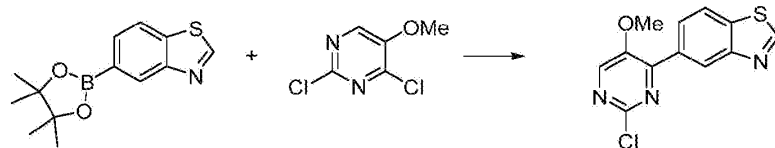
[0076] 5-溴苯并噻唑 (0.43g, 2.0mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10mL), 然后加入频哪醇硼酸酯 (0.53g, 2.1mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22mg, 0.06mmol), 醋酸钾 (0.59g, 6.0mmol), 置换氩气三次, 加热至100℃, 反应8h。冷却过滤浓缩, 快速硅胶柱纯化得到化合物5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊烷-2-基) 苯并噻唑 (0.44g, 86% 产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.60 – 8.59 (m, 1H), 7.97 (dd, J=8.0, 0.7Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 1.39 (s, 12H)。

[0077] 中间体制备例2: 5-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基) 苯并噻唑 (A-2) 的合成



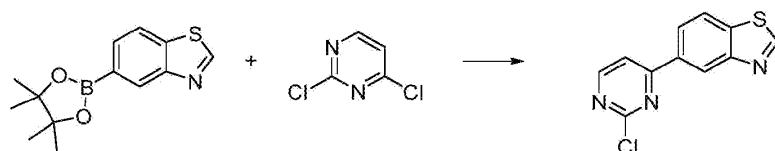
[0078] 称取化合物2, 4-二氯-5-甲基嘧啶 (0.28g, 1.4mmol) 加入250mL三颈烧瓶, 之后加入Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21mg, 0.03mmol), 碳酸钠 (0.27g, 2.5mmol), 乙二醇二甲醚 (10mL) 和水 (0.25mL), 置换氩气三次, 加热至80℃。化合物5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊烷-2-基) 苯并噻唑A-1 (0.26g, 1.0mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (5mL), 滴加到三颈烧瓶中, 反应16h。冷却过滤浓缩, 快速硅胶柱纯化得到化合物5-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基) 苯并噻唑A-2 (0.21g, 80% 产率)。¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (dd, J=1.7, 0.6Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.4, 0.6Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.4, 1.7Hz, 1H), 2.47 (s, 3H)。

[0079] 中间体制备例3: 5-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基) 苯并噻唑 (A-3) 的合成



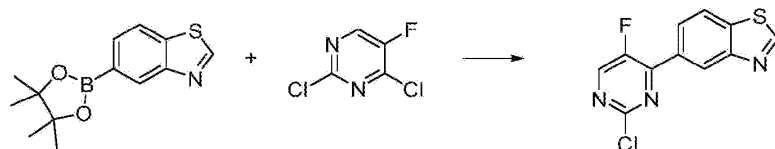
[0080] 参考化合物A-2的合成方法，产率为78%。¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.98 (dd, J=1.7, 0.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.6, 0.6Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).

[0081] 中间体制备例4: 5-(2-氯嘧啶-4-基)苯并噻唑(A-4)的合成



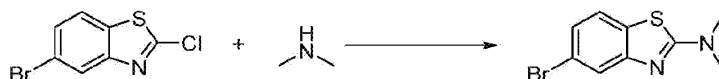
[0082] 参考化合物A-2的合成方法，产率为73%。¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.11 (s, 1H), 8.83 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.71 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.29 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.79 (d, J=5.3Hz, 1H).

[0083] 中间体制备例5: 5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)苯并噻唑(A-5)的合成



[0084] 参考化合物A-2的合成方法，产率为78%。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.11 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (d, J=3.1Hz, 1H), 8.29 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.5Hz, 1H).

[0085] 中间体制备例6: 6-溴-N,N-二甲基苯并噻唑-2-胺(A-6)的合成



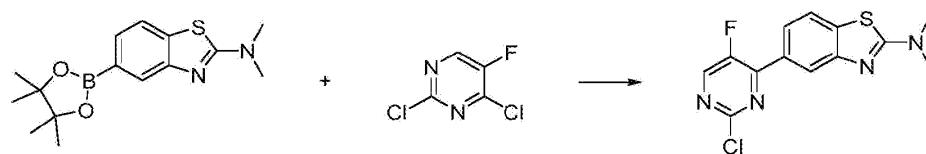
[0086] 5-溴-2-氯苯并噻唑(1g, 4mmol)和二甲胺(0.72g, 16mmol)溶于THF(15mL), 加热至75℃回流, 反应6h, 快速硅胶柱纯化得到化合物5-溴-N,N-二甲基苯并噻唑-2-胺(A-6)(0.84g, 82%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.69(d, J=1.9Hz, 1H), 7.42(d, J=8.3Hz, 1H), 7.14(dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 3.19(s, 6H)。

[0087] 中间体制备例7: N,N-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊烷-2-基)苯并噻唑(A-7)的合成



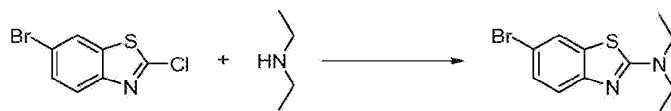
[0088] 参考化合物A-1的合成方法, 产率为75%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.03-8.02(m, 1H), 7.60(dd, J=7.9, 0.6Hz, 1H), 7.48(dd, J=7.9, 1.1Hz, 1H), 3.20(s, 6H), 1.34(s, 12H)。

[0089] 中间体制备例8: 5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-N,N-二甲基苯并噻唑-2-胺(A-8)的合成



[0090] 参考化合物A-2的合成方法, 产率为74%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.49(d, J=3.3Hz, 1H), 8.36-8.34(m, 1H), 7.90-7.87(m, 1H), 7.72(d, J=8.4Hz, 1H), 3.24(s, 6H)。

[0091] 中间体制备例9: 5-溴-N,N-二乙基苯并噻唑-2-胺(A-9)的合成



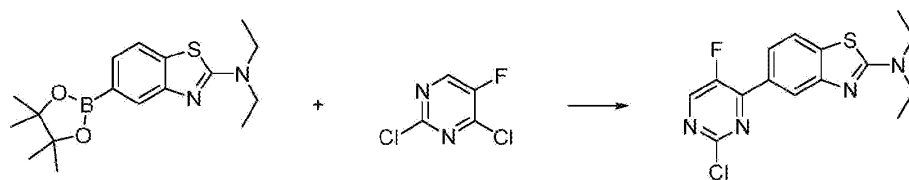
[0092] 5-溴-2-氯苯并噻唑(2.49g, 10mmol), 二乙胺(2.93g, 40mmol)溶于THF(100mL), 加热至75℃回流, 反应12h, 快速硅胶柱纯化得到化合物5-溴-N,N-二乙基苯并噻唑-2-胺A-9(2.37g, 83%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.66(d, J=1.9Hz, 1H), 7.39(d, J=8.3Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 3.55(q, J=7.1Hz, 4H), 1.27(t, J=7.1Hz, 6H)。

[0093] 中间体制备例10: N,N-二乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊烷-2-基)苯并噻唑(A-10)的合成



[0094] 参考化合物A-1的合成方法, 产率为72%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.01 - 8.00(m, 1H), 7.58(d, J=7.8Hz, 1H), 7.45(dd, J=7.8, 1.1Hz, 1H), 3.56(q, J=7.0Hz, 4H), 1.34(s, 12H), 1.28(t, J=7.0Hz, 6H)。

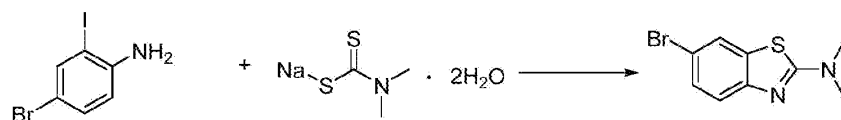
[0095] 中间体制备例11: 5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-N,N-二乙基苯并噻唑-2-胺(A-11)的合成



[0096] 参考化合物A-2的合成方法, 产率为72%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.47(d, J=3.3Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.87 - 7.84(m, 1H), 7.69(d, J=8.4Hz, 1H), 3.60(q, J=7.2Hz, 4H), 1.31(t, J=7.2Hz, 6H)。

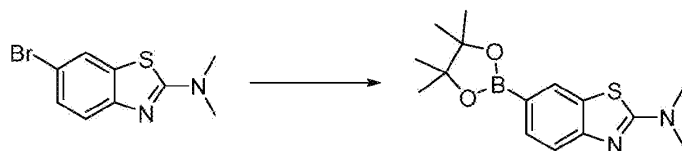
[0097] 中间体制备例12: 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-N,N-二甲基苯并噻唑-2-胺(A-12)的合成

[0098] 步骤一: 6-溴-N,N-二甲基苯并噻唑-2-胺(A-12-1)的合成



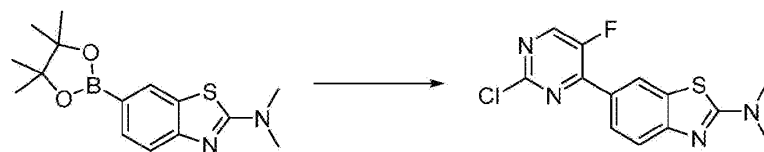
[0099] 称取4-溴-2-碘苯胺(0.60g, 2.0mmol), 二水二甲基二硫代氨基甲酸钠(0.72g, 4.0mmol), 醋酸铜(0.36g, 2.0mmol)和碳酸钾(0.55g, 4.0mmol)溶于DMF(10mL), 加热至120℃, 反应6h。冷却过滤浓缩, 快速硅胶柱纯化得到化合物6-溴-N,N-二甲基苯并噻唑-2-胺(A-12-1)(0.44g, 85%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.69(d, J=1.9Hz, 1H), 7.41-7.35(m, 2H), 3.20(s, 6H)。

[0100] 步骤二, N,N-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊烷-2-基)苯并噻唑-2-胺(A-12-2)的合成



[0101] 中间体A-12-1(0.51g, 2.0mmol)溶于DMF(10mL), 然后加入频哪醇硼酸酯(0.53g, 2.1mmol), Pd(dppf)Cl₂(22mg, 0.06mmol), 醋酸钾(0.59g, 6.0mmol), 置换氩气三次, 加热至80℃, 反应24h。冷却过滤浓缩, 快速硅胶柱纯化得到化合物N,N-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊烷-2-基)苯并噻唑-2-胺A-12-2(0.54g, 88%产率)。MS(M+H)⁺: found, 305.3。

[0102] 步骤三, 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-N,N-二甲基苯并噻唑-2-胺(A-12)的合成

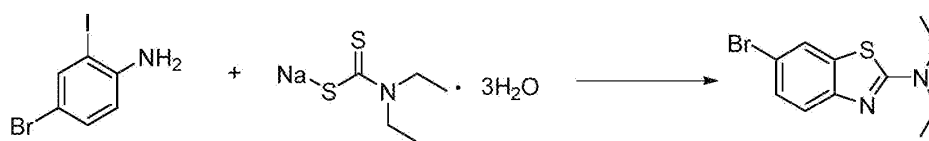


[0103] 称取化合物2, 4-二氯-5-氟嘧啶(0.23g, 1.4mmol)加入250mL三颈烧瓶, 之后加入Pd(PPh₃)₂Cl₂(21mg, 0.03mmol), 碳酸钠(0.27g, 2.5mmol), 乙二醇二甲醚(10mL)和H₂O(0.25mL), 置换氩气三次, 加热至80℃。N,N-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊烷-2-基)苯并噻唑-2-胺A-12-2(0.3g, 1.0mmol)溶于乙

二醇二甲醚(5mL)，滴加到三颈烧瓶中，反应16h。冷却过滤浓缩，快速硅胶柱纯化得到化合物6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-N,N-二甲基苯并噻唑-2-胺A-12(0.25g, 80%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.49(d, J=1.9Hz, 1H), 8.45(d, J=3.6Hz, 1H), 8.17-8.14(m, 1H), 7.62(d, J=8.7Hz, 1H), 3.27(s, 6H)。

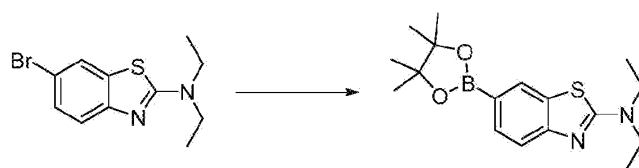
[0104] 中间体制备例13: 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-N,N-二乙基苯并噻唑-2-胺(A-13)的合成

[0105] 步骤一, 6-溴-N,N-二乙基苯并噻唑-2-胺(A-13-1)的合成



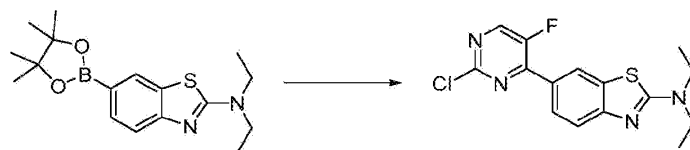
[0106] 称取4-溴-2-碘苯胺(0.60g, 2.0mmol)，三水二乙基二硫代氨基甲酸钠(0.90g, 4.0mmol)，醋酸铜(0.36g, 2.0mmol)和碳酸钾(0.55g, 4.0mmol)溶于DMF(10mL)，加热至120℃，反应6h。冷却过滤浓缩，快速硅胶柱纯化得到化合物6-溴-N,N-二甲基苯并噻唑-2-胺(A-13-1)(0.46g, 80%产率)。MS(M+H)⁺: found, 285.1.

[0107] 步骤二, N,N-二乙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊烷-2-基)苯并噻唑-2-胺(A-13-2)的合成



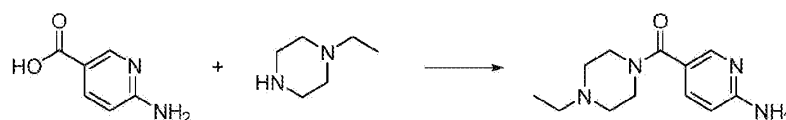
[0108] 参照化合物(A-12-2)的合成方法，产率90%。MS(M+H)⁺: found, 333.3.

[0109] 步骤三, 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-N,N-二乙基苯并噻唑-2-胺(A-13)的合成



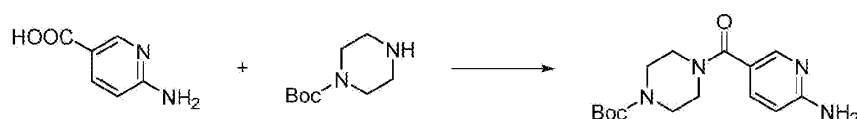
[0110] 参照化合物(A-12)的合成方法, 产率82%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.44(dd, J=8.8, 2.7Hz, 2H), 8.13(d, J=8.6Hz, 1H), 7.58(d, J=8.7Hz, 1H), 3.61(q, J=7.2Hz, 4H), 1.32(t, J=7.2Hz, 6H)。

[0111] 中间体制备例14: (6-氨基吡啶-3-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(B-1)的合成



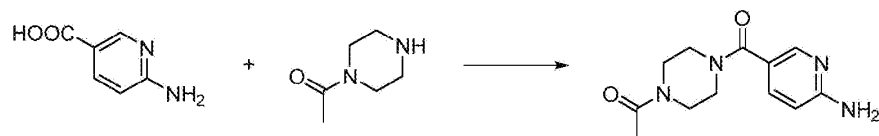
[0112] 称取6-氨基烟酸(0.69g, 5mmol), N, N'-羧基二咪唑(1.62g, 10mmol)溶于DMF(30mL), 70℃反应10分钟, 室温再搅拌1个小时, 加入N-乙基哌嗪(0.69g, 6mmol), 室温反应过夜, 浓缩, 快速硅胶柱纯化得到化合物B-1(0.97g, 产率为83%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.18(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 7.54(dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 6.49(dd, J=8.5, 0.9Hz, 1H), 4.95(s, 2H), 3.67(brs, 4H), 2.48-2.43(m, 6H), 1.10(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0113] 中间体制备例15: 叔丁基4-(6-氨基烟碱酰基)哌嗪-1-羧酸酯(B-2)的合成



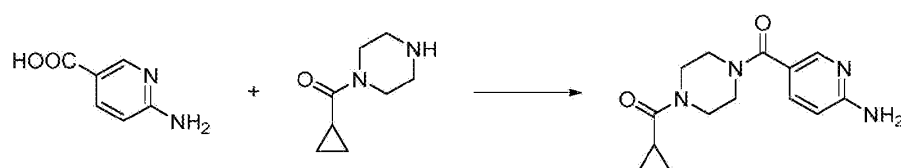
[0114] 参考化合物(B-1)的合成方法, 产率为85%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.19(dd, J=2.3, 0.8Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 6.51(dd, J=8.5, 0.8Hz, 1H), 4.70(s, 2H), 3.62-3.58(m, 4H), 3.48-3.45(m, 4H), 1.48(s, 9H)。

[0115] 中间体制备例16: 1-(4-(6-氨基烟碱酰基)哌嗪-1-基)乙基-1-酮(B-3)的合成



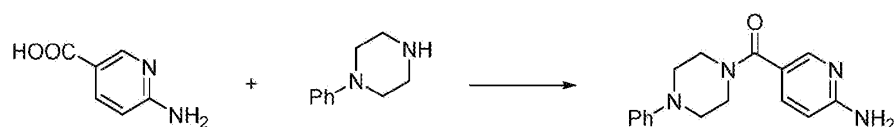
[0116] 参考化合物(B-1)的合成方法, 产率为79%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)
) δ 8.20(dd, J=2.3, 0.8Hz, 1H), 7.56(dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 6.52(dd, J=8.5, 0.8Hz, 1H), 4.88(s, 2H), 3.70-3.58(m, 8H), 2.14(s, 3H).

[0117] 中间体制备例17: 4-(6-氨基烟碱酰基)哌嗪-1-基(环丙基)甲酮(B-4)的合成



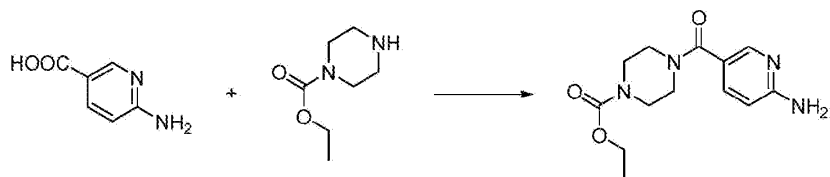
[0118] 参考化合物(B-1)的合成方法, 产率为79%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)
) δ 8.19(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 7.55(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 6.52(dd, J=8.6, 0.8Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 3.74-3.62(m, 8H), 1.77-1.73(m, 1H), 1.02-0.99(m, 2H), 0.83-0.75(m, 2H).

[0119] 中间体制备例18: (6-氨基吡啶-3-基)(4-芳基哌嗪-1-基)甲酮(B-5)的合成



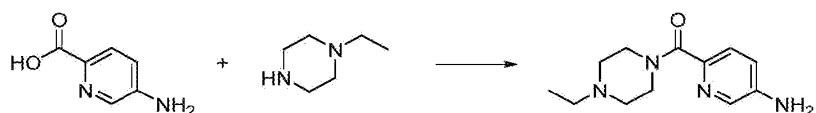
[0120] 参考化合物(B-1)的合成方法, 产率为73%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)
) δ 8.22(dd, J=2.3, 0.8Hz, 1H), 7.58(dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.30-7.27(m, 2H), 6.95-6.92(m, 2H), 6.90-6.85(m, 1H), 6.52(dd, J=8.5, 0.8Hz, 1H), 4.86(s, 2H), 3.81-3.79(m, 4H), 3.22-3.19(m, 4H).

[0121] 中间体制备例19: 乙基4-(6-氨基烟碱酰基)哌嗪-1-羧酸酯(B-6)的合成



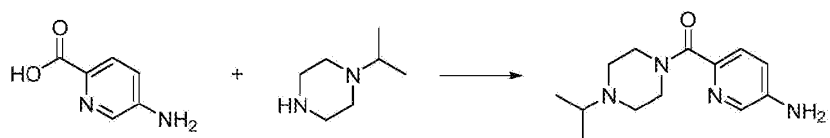
[0122] 参考化合物(B-1)的合成方法, 产率为73%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)
) δ 8.18(s, 1H), 7.53(d, J=8.6Hz, 1H), 6.52(d, J=8.6Hz, 1H), 5.13(s, 2H),
), 4.18-4.13(m, 2H), 3.63-3.44(m, 8H), 1.30-1.25(m, 3H)。

[0123] 中间体制备例20: (5-氨基吡啶-2-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(B-7)的合成



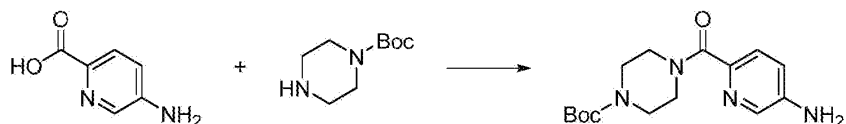
[0124] 称取5-氨基-2-吡啶羧酸(0.69g, 5mmol), N-乙基哌嗪(0.69g, 6mmol), HATU(2.85g, 7.5mmol), N-甲基吗啉(1.26g, 12.5mmol), 溶于二氯甲烷(30mL), 室温搅拌8个小时, 浓缩, 快速硅胶柱纯化得到化合物B-7(0.89g, 产率为76%)。产率为82%。MS(M+H)⁺:found, 235.4

[0125] 中间体制备例21: (5-氨基吡啶-2-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(B-8)的合成



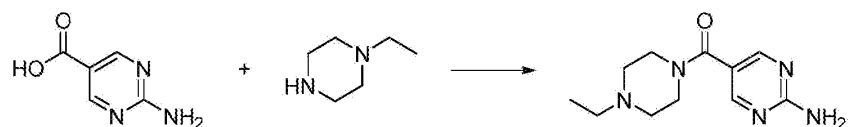
[0126] 参考化合物(B-7)的合成方法, 产率为73%。MS(M+H)⁺:found, 249.4

[0127] 中间体制备例22: 叔丁基4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯(B-9)的合成



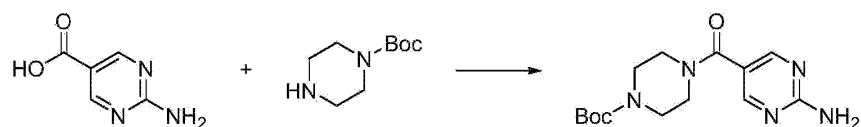
[0128] 参考化合物(B-7)的合成方法, 产率为75%。MS(M+H)⁺:found, 307.4

[0129] 中间体制备例23: (2-氨基嘧啶-5-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(B-10)的合成



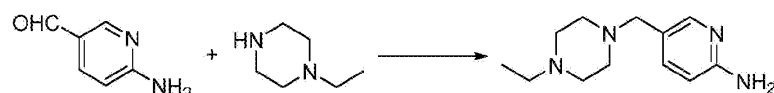
- [0130] 称取2-氨基嘧啶-5-羧酸(0.60g, 5mmol), EDCI(2.88g, 15 mmol), HOBt(1.01g, 7.5mmol), 三乙胺(2.53g, 25mmol)溶于DMF(30mL), 室温搅拌半个小时, 加入N-乙基哌嗪(0.69g, 6mmol), 再搅拌8个小时, 浓缩, 快速硅胶柱纯化得到化合物B-10(0.84g, 产率为71%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.41(s, 2H), 5.55(s, 2H), 3.70 - 3.58(m, 4H), 2.48 - 2.41(m, 6H), 1.09(t, J=7.2Hz, 3H)。

- [0131] 中间体制备例24: 叔丁基4-(2-氨基嘧啶-5-羧基)哌嗪-1-羧酸酯(B-11)的合成



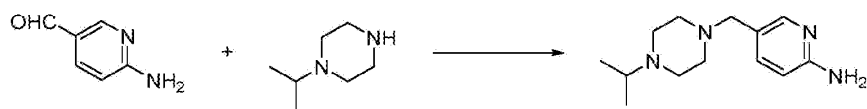
- [0132] 参考化合物(B-10)的合成方法, 产率为73%。MS(M+Na)⁺: found, 330.4

- [0133] 中间体制备例25: 5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(B-12)的合成



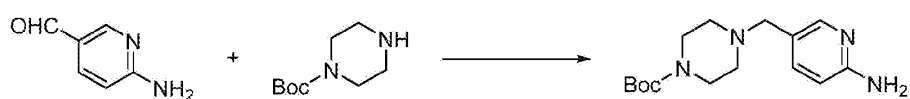
- [0134] 将2-氨基-5-醛基吡啶(2.34g, 10mmol)和N-乙基哌嗪(1.37g, 12mmol)溶于1, 2-二氯乙烷(50mL), 室温搅拌2个小时, 随后加入三乙酰基硼氢化钠(3.18g, 15mmol), 室温搅拌8个小时。加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得到化合物B-12(1.81g, 产率为82%)。¹H NMR(400MHz, Chloroform-d) δ 7.91(d, J=2.3Hz, 1H), 7.43(dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 6.48(d, J=8.4Hz, 1H), 4.71(s, 2H), 3.38(s, 2H), 3.06(brs, 4H), 2.52 - 2.44(m, 6H), 1.10(t, J=7.2Hz, 3H)。

- [0135] 中间体制备例26: 5-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(B-13)的合成



[0136] 参考化合物(B-12)的合成方法, 产率为79%。MS (M+H)⁺: found, 235. 2.

[0137] 中间体制备例27: 叔丁基4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(B-14)的合成



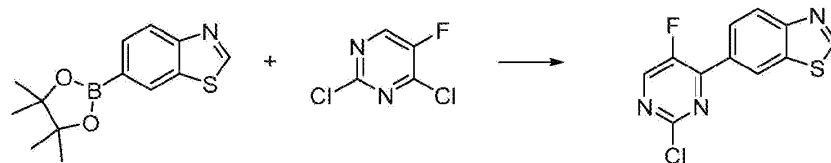
[0138] 参考化合物(B-12)的合成方法, 产率为86%。MS (M+H)⁺: found, 293. 3。

[0139] 中间体制备例28: 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊烷-2-基)苯并噻唑(C-1)的合成

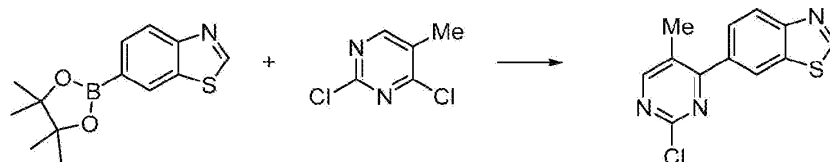


[0140] 参考化合物(A-1)的合成方法, 产率为90%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.45 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.2, 1.1Hz, 1H), 1.38 (s, 12H)。

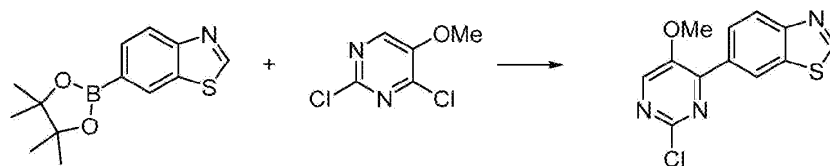
[0141] 中间体制备例29: 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)苯并噻唑(C-2)的合成



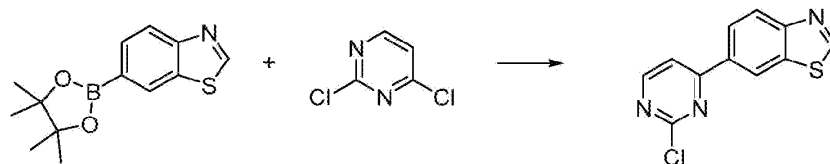
[0143] 中间体制备例30: 6-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基) 苯并噻唑(C-3)的合成



[0145] 中间体制备例31: 6-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基) 苯并噻唑 (C-4) 的合成



[0147] 中间体制备例32: 6-(2-氯嘧啶-4-基) 苯并噻唑(C-5)的合成



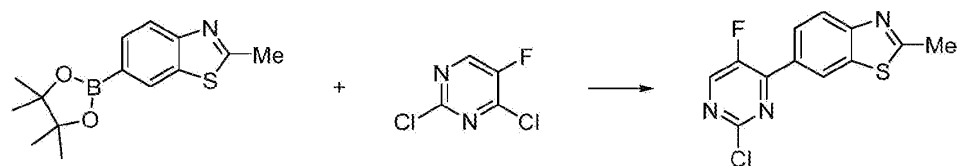
[0148] 参考化合物(A-2)的合成方法,产率为81%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.14(s, 1H), 8.85(d, J=1.7Hz, 1H), 8.69(d, J=5.3Hz, 1H), 8.27-8.17(m, 2H), 7.75(d, J=5.3Hz, 1H)。

[0149] 中间体制备例33: 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊烷-2-基)苯并噻唑(C-6)的合成



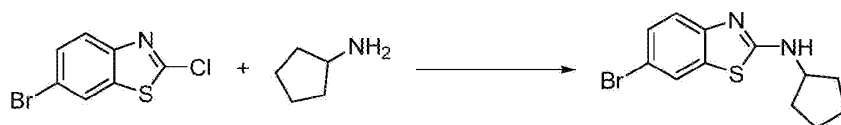
[0150] 参考化合物(A-1)的合成方法,产率为90%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.31-8.30(m, 1H), 7.94-7.85(m, 2H), 2.84(s, 3H), 1.36(s, 12H)。

[0151] 中间体制备例34: 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-2-甲基苯并噻唑(C-7)的合成



[0152] 参考化合物(A-2)的合成方法,产率为84%。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 9.00(d, J=3.4Hz, 1H), 8.80-8.79(m, 1H), 8.17-8.08(m, 2H), 2.87(s, 3H)。

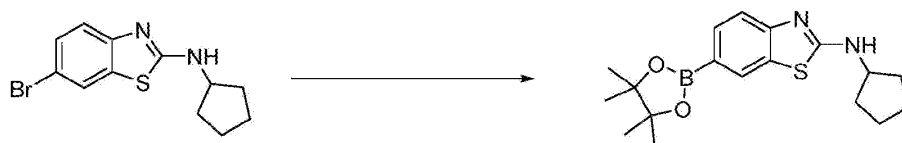
[0153] 中间体制备例35: 6-溴-N-环戊基苯并噻唑-2-胺(C-8)的合成



[0154] 6-溴-2-氯苯并噻唑(0.5g, 2mmol), 环戊胺(0.19g, 2.2mmol), DIPEA(0.39g, 3mmol)溶于DMSO(10mL), 置换氩气三次, 加热至80℃, 反应12h, 快速硅胶柱纯化得到化合物6-溴-N-环戊基苯并噻唑-2-胺C-8(0.53g, 90%)

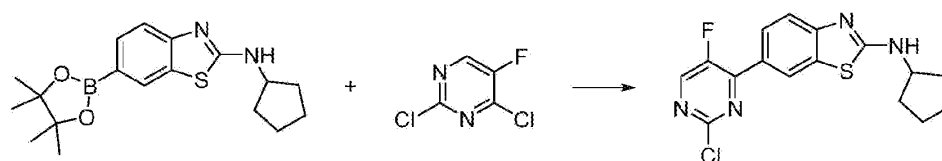
产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.98 – 3.93 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 1.72 – 1.54 (m, 6H)。

[0155] 中间体制备例36: N-环戊基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊烷-2-基)苯并噻唑-2-胺(C-9)的合成



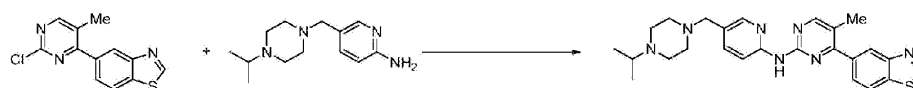
[0156] 参考化合物(A-1)的合成方法, 产率为88%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J=8.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 2H), 1.76 – 1.56 (m, 6H), 1.35 (s, 12H)。

[0157] 中间体制备例37: 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-2-甲基苯并噻唑(C-10)的合成



[0158] 参考化合物(A-2)的合成方法, 产率为83%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 8.17 – 8.14 (m, 1H), 7.58 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 6H)。

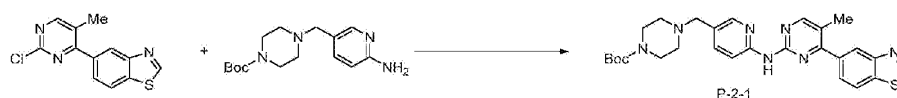
[0159] 实施例1: 4-(苯并噻唑-5-基)-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-甲基嘧啶-2-胺(P-1)的合成



- [0160] 化合物A-2 (261.7mg, 1.0mmol) 和B-13 (281.2mg, 1.2mmol) 溶于二氧六环 (10mL), 然后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45.8mg, 0.05mmol), BINAP (62.3mg, 0.1mmol), 碳酸铯 (651.6mg, 2.0mmol), 置换氩气三次, 加热至100℃, 反应12h。冷却过滤浓缩柱层析得到化合物P-1 (193.0mg, 42% 收率), 白色固体。
- ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 8.45 - 8.43 (m, 3H), 8.21 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.38 - 2.89 (m, 9H), 2.37 (s, 3H), 1.44 - 1.40 (m, 6H).

- [0161] 实施例2: 4-(苯并噻唑-5-基)-5-甲基-N-(5-(哌嗪-1-亚甲基)哌啶-2-基)哌啶-2-胺盐酸盐 (P-2) 的合成

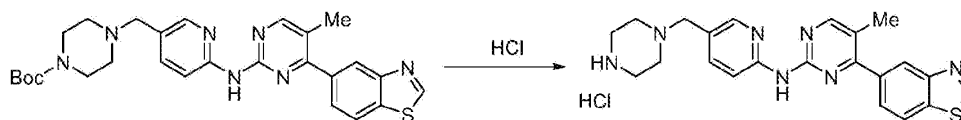
- [0162] 步骤一: 中间体P-2-1的合成



- [0163] 中间体P-2-1的合成参考实施例1的合成方法, 产率为45%, 白色固体。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 8.43 - 8.42 (m, 3H), 8.19 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J=8.3, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.43 - 3.40 (m, 4H), 2.39 - 2.37 (m, 7H), 1.45 (s, 9H). HRMS (ESI) calcd 518.2333; found, 518.2326.

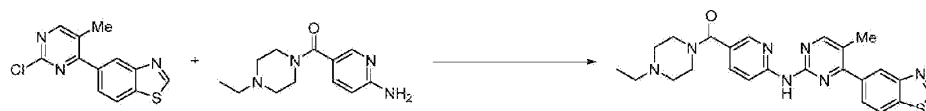
- [0164] 步骤二: 终产物P-2的合成



- [0165] 将中间体P-2-1 (100mg) 溶于二氯甲烷 (15mL) 中, 滴加3mL的2M EA-HCl溶液, 搅拌8个小时, 浓缩得到化合物P-2, 产率为100%, 淡黄色固体。¹
- ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 9.86 (s, 2H), 9.54 (s, 1H), 8.73 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.40 (dd, $J=$

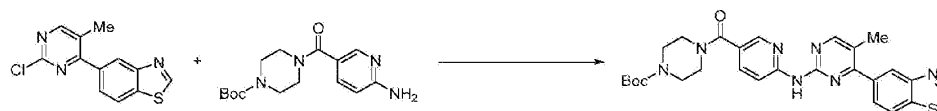
10.3, 7.6Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.50 - 3.34 (m, 8H), 2.43 (s, 3H). HRMS (ESI) calcd 418.1808; found, 418.1807.

[0166] 实施例3: (6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(P-3)的合成



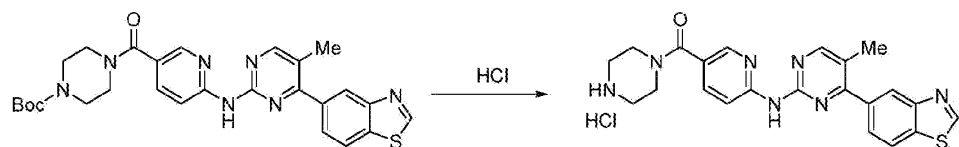
[0167] 参考实施例1的合成方法, 产率为37%, 白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.56 - 8.53 (m, 3H), 8.43 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 4H), 2.48 - 2.42 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H). HRMS (ESI): calcd 460.1914; found, 460.1904.

[0168] 实施例4: 叔丁基4-(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-羧酸酯(P-4)的合成



[0169] 参考实施例1的合成方法, 产率为38%, 白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 (dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 8.51 - 8.50 (m, 1H), 8.48 (dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.43 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 3.66 - 3.44 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). HRMS (ESI) calcd 532.2125; found, 532.2124.

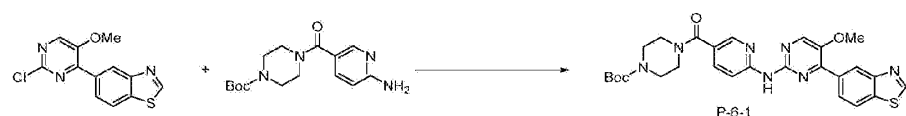
[0170] 实施例5: (6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐(P-5)的合成



[0171] 将P-4(100mg)溶于二氯甲烷(15mL)中,滴加3mL的2M EA-HCl溶液,搅拌8个小时,浓缩得到化合物P-5,产率为100%,淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.03(s, 1H), 9.80(s, 2H), 9.55(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.59(d, J=2.0Hz, 1H), 8.47(d, J=1.5Hz, 1H), 8.39(d, J=8.3Hz, 1H), 8.24(dd, J=8.9, 2.0Hz, 1H), 7.93(d, J=8.9Hz, 1H), 7.88(dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 3.83-3.74(m, 4H), 3.18-3.16(m, 4H), 2.43(s, 3H). HRMS(ESI) calcd 432.1601; found, 432.1595.

[0172] 实施例6: (6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-甲氧嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐(P-6)的合成

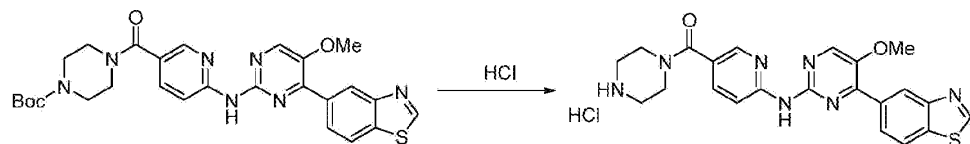
[0173] 步骤一: 中间体P-6-1的合成



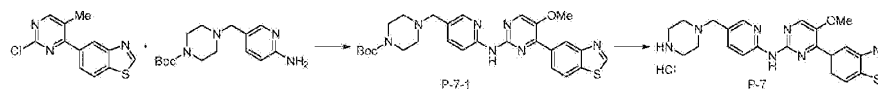
[0174] 中间体P-6-1的合成参考实施例1的合成方法,产率为41%,白色固体。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.08(s, 1H), 8.96(dd, J=1.7, 0.6Hz, 1H), 8.52-8.50(m, 1H), 8.40(dd, J=2.3, 0.8Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.25(dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.09(dd, J=8.5, 0.6Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.66-3.47(m, 8H), 1.48(s, 9H). HRMS(ESI) calcd 548.2074; found, 548.2072.

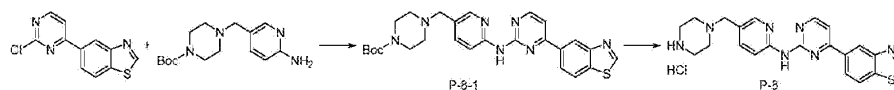
[0175] 步骤二: 终产物P-6的合成



- [0176] 将中间体P-6-1 (100mg) 溶于二氯甲烷 (15mL) 中, 滴加3mL的2M EA-HCl溶液, 搅拌8个小时, 浓缩得到化合物P-6, 产率为100%, 淡黄色固体。¹
¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.93 (s, 1H), 9.75 (s, 2H), 9.53 (s, 1H), 8.83 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 - 8.55 (m, 1H), 8.37 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.23 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.82 - 3.76 (m, 4H), 3.20 - 3.16 (m, 4H). HRMS (ESI) calcd 448.1550; found, 448.1554.
- [0177] 实施例7: 4-(苯并噻唑-5-基)-5-甲氧基-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐 (P-7) 的合成



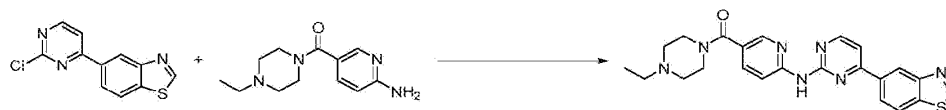
- [0178] 步骤一: 中间体P-7-1的合成参考实施例1的合成方法, 产率为45%, 白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.97 (dd, J=1.6, 0.6Hz, 1H), 8.41 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 8.20 - 8.19 (m, 1H), 8.08 (dd, J=8.5, 0.6Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 4H), 2.42 - 2.38 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). HRMS (ESI) calcd 534.2282; found, 534.2277.
- [0179] 步骤二: 将中间体P-7-1 (100mg) 溶于二氯甲烷 (15mL) 中, 滴加3mL的2M EA-HCl溶液, 搅拌8个小时, 浓缩得到化合物P-7, 产率为100%, 淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.26 (s, 1H), 10.13 (s, 2H), 9.53 (s, 1H), 8.83 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, J=9.1, 2.1Hz, 1H), 8.37 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.23 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.55 - 3.44 (m, 8H). HRMS (ESI) for C₂₄H₂₄N₇O₂S (M+H)⁺: calcd 434.1758; found, 434.1750.
- [0180] 实施例8: 4-(苯并噻唑-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-亚甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐 (P-8) 的合成



[0181] 步骤一：中间体P-8-1的合成参考实施例1的合成方法，产率为47%，白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.10(s, 1H), 8.85(d, J=1.7Hz, 1H), 8.60(d, J=5.2Hz, 1H), 8.53(d, J=8.5Hz, 1H), 8.25-8.21(m, 2H), 8.15(s, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 7.75(dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H), 7.35(d, J=5.2Hz, 1H), 3.50(s, 2H), 3.46-3.42(m, 4H), 2.43-2.39(m, 4H), 1.46(s, 9H). HRMS(ESI) calcd 504.2176; found, 504.2159.

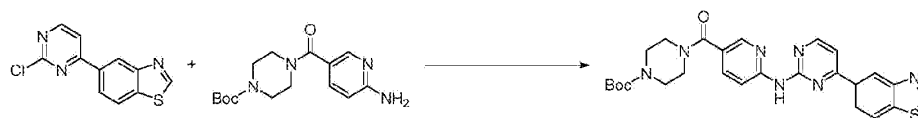
[0182] 步骤二：将中间体P-8-1(100mg)溶于二氯甲烷(15mL)中，滴加3mL的2M EA-HCl溶液，搅拌8个小时，浓缩得到化合物P-8，产率为100%，淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.79(s, 1H), 9.88(s, 2H), 9.55(s, 1H), 8.99(d, J=1.6Hz, 1H), 8.82(d, J=5.5Hz, 1H), 8.67(d, J=2.2Hz, 1H), 8.44-8.36(m, 3H), 8.04-8.01(m, 2H), 4.50(s, 2H), 3.51-3.43(m, 8H). HRMS(ESI) calcd 404.1652; found, 404.1650.

[0183] 实施例9：(6-((4-(苯并噻唑-5-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(P-9)的合成



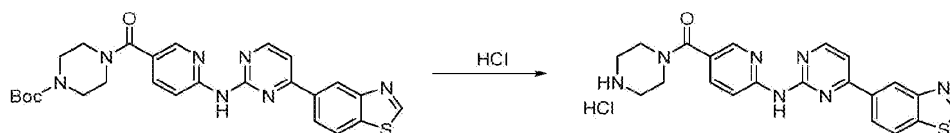
[0184] 参考实施例1的合成方法，产率为36%，白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.10(s, 1H), 8.84(d, J=1.7Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 8.61(d, J=2.7Hz, 1H), 8.45-8.44(m, 1H), 8.22(dd, J=8.5, 1.7Hz, 2H), 8.12(d, J=8.5Hz, 1H), 7.86(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.41(d, J=5.3Hz, 1H), 3.86-3.62(m, 4H), 2.56-2.45(m, 6H), 1.16-1.11(m, 3H). HRMS(ESI) calcd 446.1758; found, 446.1751.

[0185] 实施例10：叔丁基4-(6-((4-(苯并噻唑-5-基)嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-羧酸酯(P-10)的合成



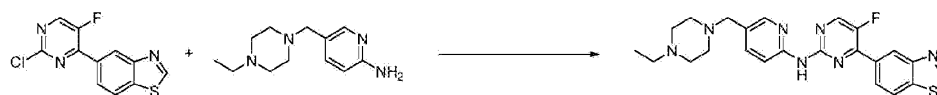
[0186] 参考实施例1的合成方法，产率为39%，白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.11 (s, 1H), 8.84 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.66 - 8.63 (m, 2H), 8.45 (dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.4, 1.7Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.71 - 3.48 (m, 8H), 1.48 (s, 9H). HRMS (ESI) calcd 518.1969; found, 518.1970.

[0187] 实施例11：(6-((4-(苯并噻唑-5-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐(P-11)的合成



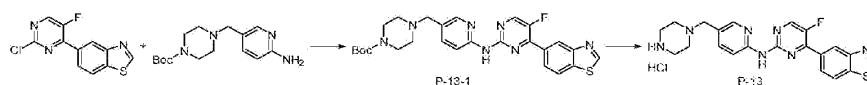
[0188] 将中间体P-10 (100mg)溶于二氯甲烷 (15mL)中，滴加3mL的2M EA-HCl溶液，搅拌8个小时，浓缩得到化合物P-11，产率为100%，淡黄色固体。产率为100%，白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.59 (s, 1H), 9.69 (s, 2H), 9.55 (s, 1H), 8.99 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.81 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 2H), 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.99 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.82 - 3.77 (m, 4H), 3.21 - 3.16 (m, 4H). HRMS (ESI) calcd 418.1445; found, 418.1440.

[0189] 实施例12：4-(苯并噻唑-5-基)-N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟吡啶-2-胺(P-12)的合成



[0190] 参考实施例1的合成方法, 产率为41%, 白固体。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 9.10(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.51(d, J=3.4Hz, 1H), 8.41(d, J=8.6Hz, 1H), 8.29-8.24(m, 2H), 8.12(d, J=8.5Hz, 1H), 7.73(dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 3.50(s, 2H), 2.52-2.39(m, 10H), 1.09(t, J=7.2Hz, 3H). HRMS(ESI) calcd 450.1871; found, 450.1869.

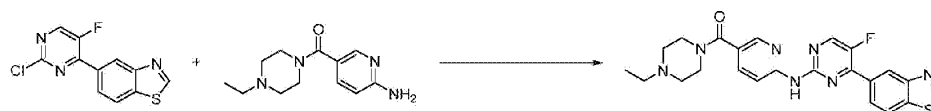
[0191] 实施例13: 4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-亚甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐(P-13)的合成



[0192] 步骤一: 中间体P-13-1的合成参考实施例1的合成方法, 产率为41%, 白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.11(s, 1H), 8.93(dd, J=1.7, 0.8Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 8.51(d, J=3.4Hz, 1H), 8.43(dd, J=8.6, 0.8Hz, 1H), 8.29(dd, J=2.3, 0.8Hz, 1H), 8.26-8.23(m, 1H), 8.12(dd, J=8.5, 0.6Hz, 1H), 7.74(dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 3.49(s, 2H), 3.45-3.43(m, 4H), 2.42-2.40(m, 4H), 1.46(s, 9H). HRMS(ESI) calcd 522.2082; found, 522.2088.

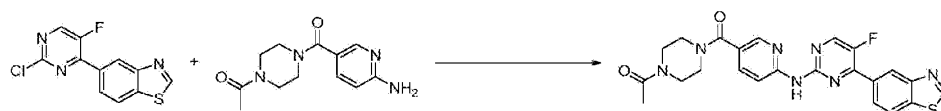
[0193] 步骤二: 将中间体P-13-1(100mg)溶于二氯甲烷(15mL)中, 滴加3mL的2M EA-HCl溶液, 搅拌8个小时, 浓缩得到化合物P-13, 产率为100%, 淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.72(s, 1H), 9.94(s, 2H), 9.57-9.56(m, 1H), 8.92-8.90(m, 1H), 8.79(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.44-8.40(m, 2H), 8.22-8.19(m, 1H), 8.07(dd, J=8.9, 2.7Hz, 1H), 4.51(s, 2H), 3.53-3.44(m, 8H). HRMS(ESI) calcd 422.1558; found, 422.1558.

[0194] 实施例14: (6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(P-14)的合成



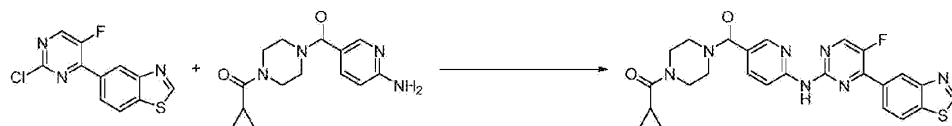
[0195] 参考实施例1的合成方法, 产率为33%, 白色固体。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 9.12(s, 1H), 8.93-8.92(m, 1H), 8.67(s, 1H), 8.54-8.48(m, 3H), 8.26-8.22(m, 1H), 8.14(d, J=8.5Hz, 1H), 7.84(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 3.79-3.63(m, 4H), 2.51-2.44(m, 6H), 1.12(t, J=7.2Hz, 3H). HRMS(ESI) calcd 464.1663; found, 464.1662.

[0196] 实施例15: 1-(4-(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-基)乙基-1-酮(P-15)的合成



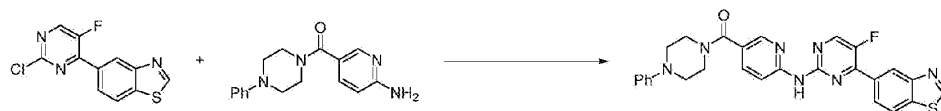
[0197] 参考实施例1的合成方法, 产率为38%, 白色固体。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 9.12(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.57-8.54(m, 3H), 8.26-8.13(m, 2H), 7.86(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 3.72-3.50(m, 8H), 2.15(s, 3H). HRMS(ESI) calcd 478.1456; found, 478.1452.

[0198] 实施例16: (4-(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-基)(环丙基)甲酮(P-16)的合成



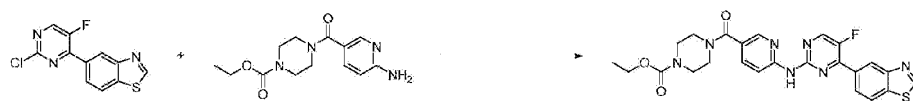
[0199] 参考实施例1的合成方法, 产率为41%, 白色固体。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 9.12(s, 1H), 8.93-8.92(m, 1H), 8.64(s, 1H), 8.56-8.53(m, 2H), 8.50(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.26-8.22(m, 1H), 8.16-8.13(m, 1H), 7.86(dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 3.79-3.65(m, 8H), 1.78-1.72(m, 1H), 1.06-1.01(m, 2H), 0.85-0.79(m, 2H). HRMS(ESI) calcd 504.1612; found, 504.1603.

[0200] 实施例17: (6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-苯基哌嗪-1-基)甲酮(P-17)的合成



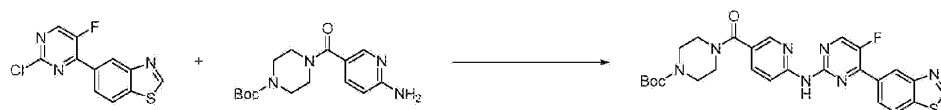
[0201] 参考实施例1的合成方法, 产率为39%, 白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.11(s, 1H), 8.93(d, J=1.5Hz, 1H), 8.54-8.51(m, 2H), 8.48(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.26-8.23(m, 1H), 8.14(d, J=8.5Hz, 1H), 7.87(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.32-7.26(m, 2H), 6.96-6.91(m, 3H), 3.88-3.79(m, 4H), 3.23(brs, 4H). HRMS(ESI) calcd 512.1663; found, 512.1663.

[0202] 实施例18: 乙基4-(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-羧酸酯(P-18)的合成



[0203] 参考实施例1的合成方法, 产率为37%, 白色固体。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 9.12(s, 1H), 8.93-8.92(m, 1H), 8.67(s, 1H), 8.55-8.52(m, 2H), 8.49(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.26-8.22(m, 1H), 8.14(dd, J=8.7, 0.8Hz, 1H), 7.85(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 4.18(q, J=7.1Hz, 2H), 3.70-3.51(m, 8H), 1.29(t, J=7.1Hz, 3H). HRMS(ESI) calcd 508.1562; found, 508.1556.

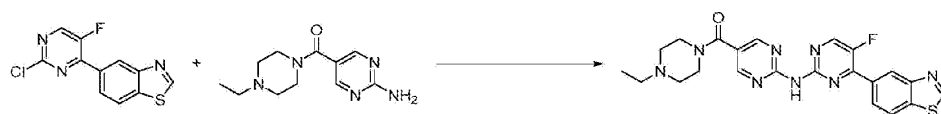
[0204] 实施例19: 叔丁基4-(6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-羧酸酯(P-19)的合成



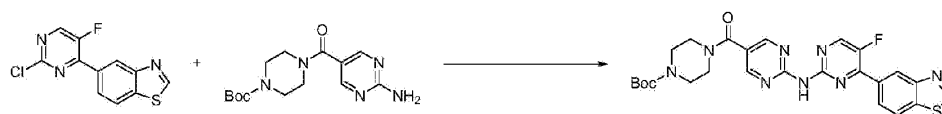
- [0205] 参考实施例1的合成方法, 产率为41%, 白色固体。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 9.33(s, 1H), 9.11(d, J=2.0Hz, 1H), 8.92(s, 1H), 8.58-8.53(m, 3H), 8.24(d, J=8.6Hz, 1H), 8.13(dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 7.86(d, J=8.7Hz, 1H), 3.67-3.60(m, 4H), 3.51-3.47(m, 4H), 1.48(s, 9H). HRMS(ESI) calcd 536.1875; found, 536.1871.
- [0206] 实施例20: (6-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐(P-20)的合成



- [0207] 将P-19(100mg)溶于二氯甲烷(15mL)中, 滴加3mL的2M EA-HCl溶液, 搅拌8个小时, 浓缩得到化合物P-20, 产率为100%, 白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.24(s, 1H), 9.58-9.53(m, 3H), 8.88(d, J=3.3Hz, 1H), 8.78(s, 1H), 8.51(d, J=2.2Hz, 1H), 8.43(d, J=8.5Hz, 1H), 8.21-8.17(m, 2H), 8.11-8.08(m, 1H), 3.79-3.76(m, 3H), 3.19-3.15(m, 3H). HRMS(ESI) calcd 436.1350; found, 436.1352.
- [0208] 实施例21: (2-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)嘧啶-5-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(P-21)的合成



- [0209] 参考实施例1的合成方法, 产率为37%, 白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.11(s, 1H), 8.97-8.96(m, 2H), 8.78(s, 2H), 8.67(d, J=3.3Hz, 1H), 8.32-8.29(m, 1H), 8.13(d, J=8.5Hz, 1H), 3.88-3.55(m, 4H), 2.51-2.45(m, 6H), 1.12(t, J=7.2Hz, 3H). HRMS(ESI) calcd 465.1616; found, 465.1614.
- [0210] 实施例22: 叔丁基4-(2-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)嘧啶-5-基)哌嗪-1-羧酸酯(P-22)的合成



[0211] 参考实施例1的合成方法，产率为45%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃)

δ 9.11 (s, 1H), 8.98 - 8.97 (m, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.67 (d, J=3.4Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.5, 0.6Hz, 1H), 3.72 - 3.47 (m, 8H), 1.49 (s, 9H). HRMS (ESI) calcd 537.1827; found, 537.1820.

[0212] 实施例23: (2-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)嘧啶-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐(P-23)的合成

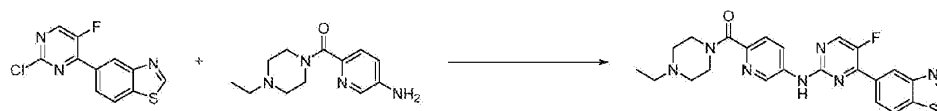


[0213] 将P-22(100mg)溶于二氯甲烷(15mL)中，滴加3mL的2M EA-HCl溶液，

搅拌8个小时，浓缩得到化合物P-23，产率为100%，白色固体。¹H

NMR (400MHz, DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 9.56 (d, J=16.5Hz, 3H), 8.85 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.80 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.39 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.24 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 4H), 3.20 - 3.16 (m, 4H). HRMS (ESI) calcd 437.1303; found, 437.1302.

[0214] 实施例24: (5-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-2-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(P-24)的合成

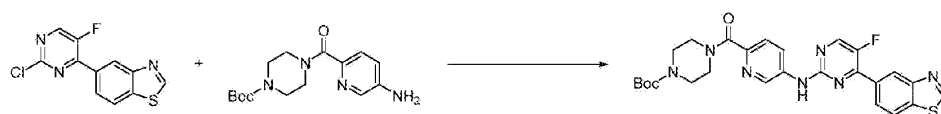


[0215] 参考实施例1的合成方法，产率为37%，白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 9.10 (s, 1H), 8.90 - 8.89 (m, 1H), 8.78 (dd, J=2.7, 0.7Hz, 1H), 8.45 (d,

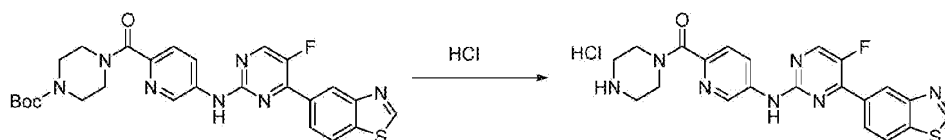
$J=3.3\text{Hz}$, 1H), 8.34 (dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), $8.24 - 8.21$ (m, 1H), 8.12 (dd, $J=8.5, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), $3.87 - 3.76$ (m, 4H), $2.58 - 2.46$ (m, 6H), 1.11 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). HRMS (ESI) calcd 464.1663; found, 464.1654.

[0216] 实施例25: 叔丁基4-(5-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸酯(P-25)的合成



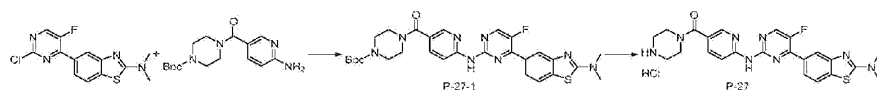
[0217] 参考实施例1的合成方法, 产率为39%, 白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 1H), 8.91 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.78 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 8.35 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.24 - 8.22 (m, 1H), 8.13 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 4H), 3.58 - 3.48 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

[0218] 实施例26: (5-((4-(苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐(P-26)的合成:



[0219] 将P-25 (100mg) 溶于二氯甲烷 (15mL) 中, 滴加3mL的2M EA-HCl溶液, 搅拌8个小时, 浓缩得到化合物P-26, 产率为100%, 白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.48 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 9.02 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 8.74 (t, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.42 (dd, $J=8.6, 2.3\text{Hz}$, 2H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.76 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 4H), 3.19 - 3.14 (m, 4H). HRMS (ESI) calcd 436.1350; found, 436.1350.

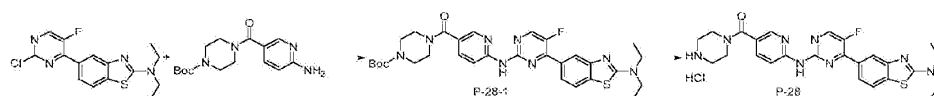
[0220] 实施例27: (6-((4-(2-(二甲氨基) 苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基) 胺) 吡啶-3-基) (哌嗪-1-基) 甲酮盐酸盐 (P-27) 的合成



[0221] 步骤一: 中间体P-27-1的合成参考实施例1的合成方法, 产率为36%, 白色固体。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.55 - 8.52(m, 2H), 8.47 - 8.45(m, 2H), 8.33 - 8.32(m, 1H), 7.87 - 7.81(m, 2H), 7.76 - 7.73(m, 1H), 3.66 - 3.47(m, 8H), 3.26(s, 6H), 1.48(s, 9H). HRMS(ESI) calcd 579.2297; found, 579.2291.

[0222] 步骤二: 将中间体P-27-1(100mg)溶于二氯甲烷(15mL)中, 滴加3mL的2M EA-HCl溶液, 搅拌8个小时, 浓缩得到化合物P-27, 产率为100%, 淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.22(s, 1H), 9.54(s, 2H), 8.84(d, J=3.5Hz, 1H), 8.51 - 8.50(m, 1H), 8.25(s, 1H), 8.20 - 8.12(m, 2H), 8.06(d, J=8.3Hz, 1H), 7.88 - 7.85(m, 1H), 3.80 - 3.76(m, 4H), 3.27(s, 6H), 3.19 - 3.16(m, 4H). HRMS(ESI) calcd 479.1772; found, 479.1774.

[0223] 实施例28: (6-((4-(2-(二乙氨基) 苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基) 胺) 吡啶-3-基) (哌嗪-1-基) 甲酮盐酸盐 (P-28) 的合成

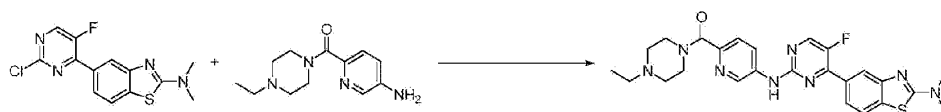


[0224] 步骤一: 中间体P-28-1的合成参考实施例1的合成方法, 产率为39%, 白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.39(s, 1H), 8.59 - 8.56(m, 2H), 8.52(d, J=3.5Hz, 1H), 8.29(t, J=1.4Hz, 1H), 7.86 - 7.80(m, 2H), 7.72(d, J=8.2Hz, 1H), 3.67 - 3.58(m, 8H), 3.50 - 3.47(m, 4H), 1.48(s, 9H), 1.32(t, J=7.1Hz, 6H). HRMS(ESI) calcd 607.2610; found, 607.2600.

[0225] 步骤二: 将中间体P-28-1(100mg)溶于二氯甲烷(15mL)中, 滴加3mL的2M EA-HCl溶液, 搅拌8个小时, 浓缩得到化合物P-28, 产率为100%, 淡黄色固

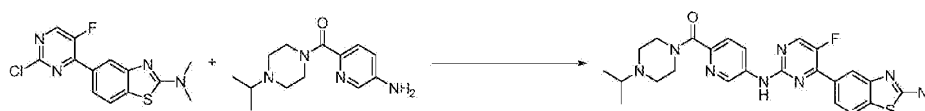
体。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.35(s, 1H), 9.64(s, 2H), 8.85(d, J=3.3Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.18-8.04(m, 3H), 7.87(d, J=8.3Hz, 1H), 3.82-3.70(m, 4H), 3.68-3.64(m, 4H), 3.19-3.15(m, 4H), 1.27(t, J=7.1Hz, 6H). HRMS(ESI) calcd 507.2085; found, 507.2089.

[0226] 实施例29: (5-((4-(2-(二甲氨基)苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(P-29)的合成



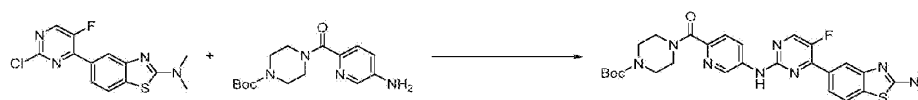
[0227] 参考实施例1的合成方法, 产率为33%, 白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.75(d, J=2.6Hz, 1H), 8.39-8.34(m, 2H), 8.31(t, J=1.4Hz, 1H), 7.86-7.83(m, 1H), 7.76-7.73(m, 2H), 7.29(s, 1H), 3.88-3.76(m, 4H), 3.25(s, 6H), 2.61-2.45(m, 6H), 1.14-1.11(m, 3H). HRMS(ESI) calcd 507.2085; found, 507.2077.

[0228] 实施例30: (5-((4-(2-(二甲氨基)苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(P-30)的合成



[0229] 参考实施例1的合成方法, 产率为37%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.75(d, J=2.6Hz, 1H), 8.39-8.34(m, 2H), 8.31(s, 1H), 7.84(d, J=8.3Hz, 1H), 7.73(d, J=8.4Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 3.85-3.76(m, 4H), 3.25(s, 6H), 2.78-2.72(m, 1H), 2.65-2.54(m, 4H), 1.07(d, J=6.5Hz, 6H). HRMS(ESI) calcd 521.2242; found, 521.2240.

[0230] 实施例31: 叔丁基4-(5-((4-(2-(二甲氨基)苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡啶-1-基)哌嗪-1-羧酸酯(P-31)的合成



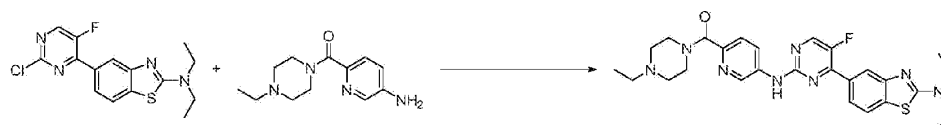
[0231] 参考实施例1的合成方法, 产率为38%, 白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 - 8.35 (m, 2H), 8.32 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 4H), 3.57 - 3.48 (m, 4H), 3.26 (s, 6H), 1.48 (s, 9H). HRMS (ESI) calcd 579.2297; found, 579.2290.

[0232] 实施例32: (5-((4-(2-(二甲氨基)苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐(P-32)的合成



[0233] 将P-31 (100mg) 溶于二氯甲烷(15mL)中, 滴加3mL的2M EA-HCl溶液, 搅拌8个小时, 浓缩得到化合物P-32, 产率为100%, 淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 9.63 (s, 2H), 8.98 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.76 (d, J=3.5Hz, 1H), 8.45 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 4H), 3.29 (s, 6H), 3.18 - 3.13 (m, 4H). HRMS (ESI) calcd 479.1772; found, 479.1771.

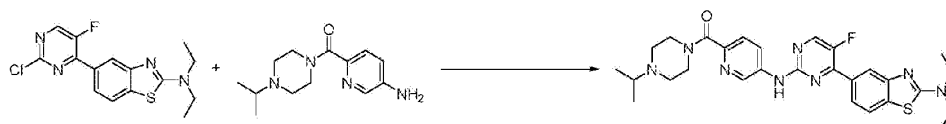
[0234] 实施例33: (5-((4-(2-(二乙氨基)苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺基)吡啶-2-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(P-33)的合成



[0235] 参考实施例1的合成方法, 产率为38%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.39 - 8.35 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.75 -

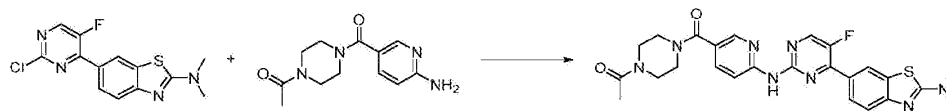
7.71 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 4H), 3.62 (q, J=7.1Hz, 4H), 2.60 - 2.47 (m, 6H), 1.32 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H). HRMS (ESI) calcd 535.2398; found, 535.2398.

[0236] 实施例34: (5-((4-(2-(二乙氨基)苯并噻唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-2-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(P-34)的合成



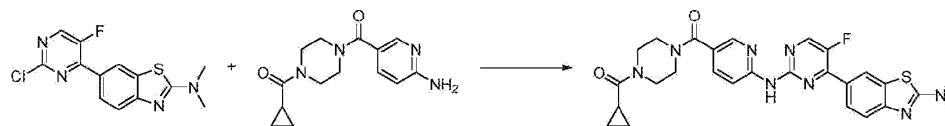
[0237] 参考实施例1的合成方法, 产率为35%, 白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 4H), 3.61 (q, J=7.1Hz, 4H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 4H), 1.32 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.07 (d, J=6.5Hz, 6H). HRMS (ESI) calcd 549.2555; found, 549.2547.

[0238] 实施例35: 1-(4-(6-((4-(2-(二甲胺)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-基)乙基-1-酮(P-35)的合成



[0239] 化合物A-12 (309mg, 1.0mmol) 和B-15 (298mg, 1.2mmol) 溶于二氧六环 (10mL), 然后加入Pd₂(dba)₃ (45.8mg, 0.05mmol), BINAP (62.3mg, 0.1mmol), 碳酸铯 (651.6mg, 2.0mmol), 置换氩气三次, 加热至100℃, 反应12h。冷却过滤浓缩柱层析得到化合物P35 (193mg, 37%收率), 白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.70 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.53 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.40 (dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.06 (dt, J=8.8, 1.2Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 8H), 3.21 (s, 6H), 2.03 (s, 3H). HRMS (ESI) calcd 521.1878; found, 521.1880.

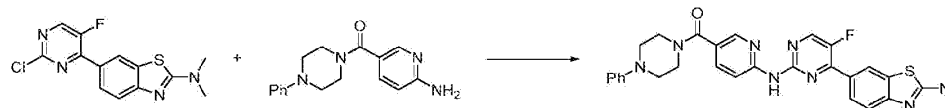
[0240] 实施例36: (4-(环丙甲酰)哌嗪-1-基)(6-((4-(2-(二甲胺)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮(P-36)的合成



[0241] 参考实施例35的合成, 产率35%。¹H

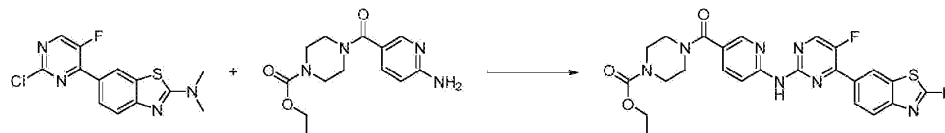
NMR(300MHz, DMSO) δ 10.33(s, 1H), 8.70(d, J=3.8Hz, 1H), 8.53(d, J=1.8Hz, 1H), 8.41(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.34-8.31(m, 1H), 8.08-8.05(m, 1H), 7.91(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.59(d, J=8.6Hz, 1H), 3.76-3.49(m, 8H), 3.21(s, 6H), 2.03-1.96(m, 1H), 0.77-0.71(m, 4H). HRMS(ESI) calcd 547.2034; found, 547.2032.

[0242] 实施例37: (6-((4-(2-(二甲胺)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-芳基哌嗪-1-基)甲酮(P-37)的合成



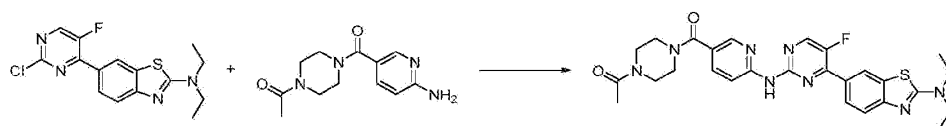
[0243] 参考实施例35的合成, 产率32%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.52(dd, J=8.7, 0.8Hz, 1H), 8.48(dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.45-8.44(m, 2H), 8.42(d, J=3.8Hz, 1H), 8.16-8.13(m, 1H), 7.87(dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.65(d, J=8.6Hz, 1H), 7.32-7.28(m, 2H), 6.96-6.90(m, 3H), 3.89-3.77(m, 4H), 3.27(s, 6H), 3.25-3.20(m, 4H). HRMS(ESI) calcd 555.2085; found, 555.2084.

[0244] 实施例38: 乙基4-(6-((4-(2-(二甲胺)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-羧酸酯(P-38)的合成



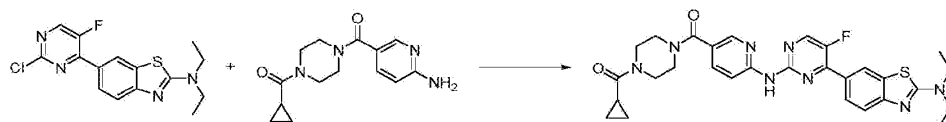
[0245] 参考实施例35的合成, 产率34%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.52(dd, J=8.7, 0.8Hz, 1H), 8.47-8.42(m, 4H), 8.17-8.13(m, 1H), 7.84(dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.65(d, J=8.6Hz, 1H), 4.18(q, J=7.1Hz, 2H), 3.70-3.52(m, 8H), 3.28(s, 6H), 1.31-1.26(m, 3H). HRMS(ESI) calcd 551.1984; found, 551.1984.

[0246] 实施例39: 1-(4-(6-((4-(2-(二乙胺)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-基)乙基-1-酮(P-39)的合成



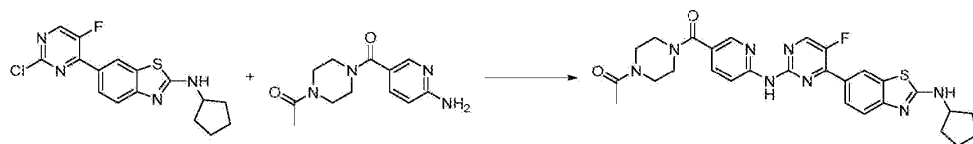
[0247] 参考实施例35的合成, 产率30%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.68(s, 1H), 8.54(dd, J=8.8, 0.8Hz, 1H), 8.45-8.41(m, 3H), 8.15-8.12(m, 1H), 7.86(dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.63(d, J=8.6Hz, 1H), 3.72-3.54(m, 12H), 2.15(s, 3H), 1.33(t, J=7.1Hz, 6H). HRMS(ESI) calcd 549.2191; found, 549.2188.

[0248] 实施例40: (4-(环丙基甲酰)哌嗪-1-基)(6-((4-(2-(二乙胺)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮(P-40)的合成



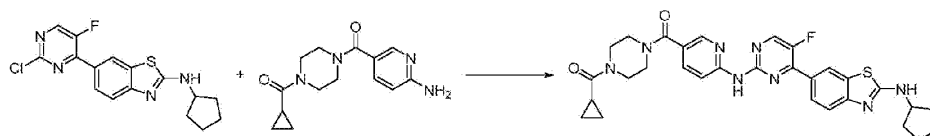
[0249] 参考实施例35的合成, 产率31%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.89(s, 1H), 8.56-8.52(m, 2H), 8.45(d, J=3.8Hz, 1H), 8.43(d, J=1.8Hz, 1H), 8.13(ddd, J=8.6, 1.9, 1.0Hz, 1H), 7.86(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.63(d, J=8.6Hz, 1H), 3.74-3.60(m, 12H), 1.79-1.73(m, 1H), 1.33(t, J=7.1Hz, 6H), 1.04-1.01(m, 2H), 0.85-0.80(m, 2H). HRMS(ESI) calcd 575.2347; found, 575.2344.

[0250] 实施例41: 1-(4-(6-((4-(2-(环戊胺)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-基)乙基-1-酮(P-41)的合成



[0251] 参考实施例35的合成, 产率41%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.53 - 8.50 (m, 2H), 8.45 (dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.43 - 8.42 (m, 2H), 8.13 - 8.10 (m, 1H), 7.84 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.73 - 3.53 (m, 8H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.83 - 1.68 (m, 6H). ¹³C NMR(126MHz, CDCl₃) δ 168.36, 167.73, 167.27, 155.27, 154.98, 153.90, 151.55, 151.05, 150.98, 149.52, 147.08, 146.93, 137.42, 137.31, 130.89, 126.74, 126.69, 124.93, 124.89, 124.31, 121.53, 117.65, 110.89, 55.71, 39.76, 39.60, 39.43, 39.26, 39.10, 23.25, 21.16.

[0252] 实施例42: (4-(6-((4-(2-(环戊胺)苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-基)(环丙基)甲酮(P-42)的合成



[0253] 参考实施例35的合成, 产率43%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.53 - 8.51 (m, 1H), 8.47 - 8.41 (m, 3H), 8.11 - 8.09 (m, 1H), 7.85 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 8H), 2.18 - 2.14 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 7H), 1.05 - 1.01 (m, 2H), 0.84 - 0.80 (m, 2H). ¹³C NMR(126MHz, CDCl₃) δ 171.18, 167.71, 167.26, 155.26, 154.99, 153.90, 151.54, 151.03, 150.96, 149.52, 147.13, 1

46. 96, 137. 40, 137. 28, 130. 88, 126. 68, 124. 93, 124. 89, 124. 31, 121. 5

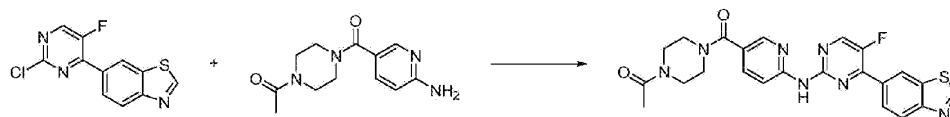
0, 117. 65, 110. 78, 55. 71, 32. 22, 23. 24, 10. 27, 7. 05.

[0254] 实施例43: (6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(P-43)的合成



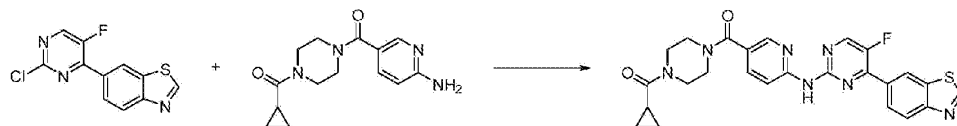
[0255] 参考实施例35的合成方法, 产率为41%, 白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.62(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.62-8.59(m, 2H), 8.54-8.51(m, 1H), 8.33-8.28(m, 2H), 7.89-7.85(m, 1H), 3.80-3.52(m, 4H), 2.77-2.72(m, 1H), 2.59-2.49(m, 4H), 1.06(d, J=6.7Hz, 6H).
¹³C NMR(126MHz, DMSO) δ 166.77, 159.14, 155.19, 155.17, 154.37, 153.61, 151.74, 150.69, 150.62, 149.71, 147.76, 147.55, 146.85, 137.20, 134.14, 129.91, 126.58, 126.54, 124.83, 123.54, 123.48, 123.16, 110.93, 53.61, 17.97.

[0256] 实施例44: 1-(4-(6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-基)乙基-1-酮(P-44)的合成



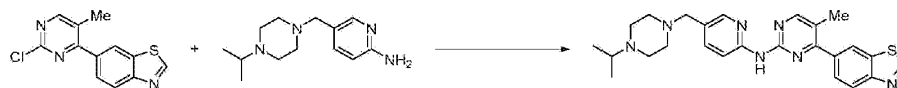
[0257] 参考实施例35的合成, 产率44%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.16(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.53-8.50(m, 2H), 8.47-8.44(m, 2H), 8.34-8.28(m, 2H), 7.86(dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 3.73-3.53(m, 9H), 2.15(s, 3H).
¹³C NMR(101MHz, DMSO) δ 168.92, 167.80, 159.73, 155.74, 155.71, 154.95, 154.35, 152.58, 151.28, 151.19, 150.04, 148.37, 148.11, 147.60, 137.93, 134.72, 130.46, 130.41, 127.16, 127.10, 125.07, 124.12, 124.05, 123.73, 111.50, 46.01, 21.73.

[0258] 实施例45: (4-(6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-基)(环丙基)甲酮(P-45)的合成



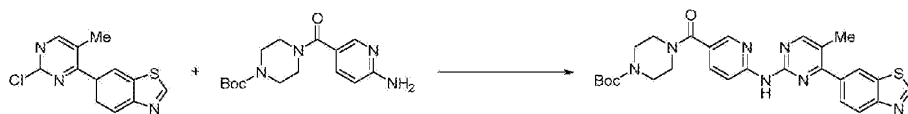
[0259] 参考实施例35的合成, 产率42%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)
) δ 9.16(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.52(dd, J=6.0, 2.7Hz, 2H), 8.46(d, J=2.3Hz, 1H), 8.35-8.28(m, 3H), 7.87(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 3.81-3.62(m, 8H), 1.77-1.71(m, 1H), 1.04-1.02(m, 2H), 0.84-0.81(m, 2H).
¹³C NMR(126MHz, DMSO) δ 171.21, 167.22, 159.11, 155.12, 155.10, 154.38, 153.77, 151.75, 150.70, 150.62, 149.72, 147.73, 147.52, 147.06, 137.44, 134.15, 129.87, 129.83, 126.57, 126.52, 124.48, 123.51, 123.45, 123.14, 110.93, 10.30, 7.06.

[0260] 实施例46: 4-(苯并噻唑-6-基)-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-甲基嘧啶-2-胺(P-46)的合成



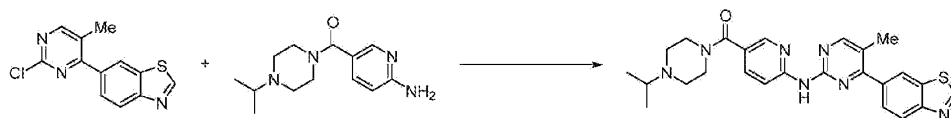
[0261] 参考实施例35的合成, 产率42%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)
) δ 9.12(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.42(d, J=8.6Hz, 1H), 8.30-8.24(m, 4H), 7.82(dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.61(d, J=8.6Hz, 1H), 3.55(s, 2H), 3.33-2.86(m, 9H), 2.34(s, 3H), 1.38(d, J=6.8Hz, 6H).

[0262] 实施例47: 叔丁基4-(6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-羧酸酯(P-47)的合成



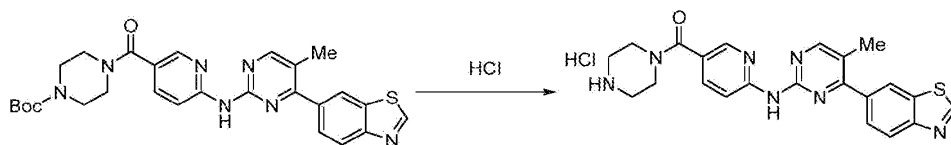
[0263] 参考实施例35的合成, 产率34%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.53 (dd, J=8.7, 0.8Hz, 1H), 8.48 – 8.46 (m, 2H), 8.44 (dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.28 – 8.26 (m, 2H), 7.82 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 3.66 – 3.45 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

[0264] 实施例48: (6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基) 甲酮(P-48)的合成



[0265] 参考实施例35的合成, 产率39%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.51 – 8.49 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.28 – 8.26 (m, 3H), 7.82 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 3.75 – 3.55 (m, 4H), 2.77 – 2.71 (m, 1H), 2.59 – 2.36 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.06 (d, J=6.5Hz, 6H).

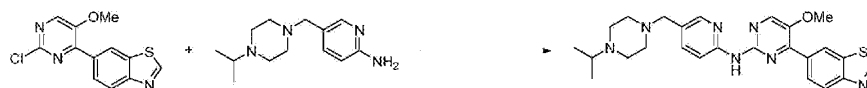
[0266] 实施例49: (6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基) 甲酮盐酸盐(P-49)的合成



[0267] 将P47(100mg)溶于二氯甲烷(15mL)中, 滴加3mL的2M EA-HCl溶液, 搅拌8个小时, 浓缩得到化合物P49, 产率为100%, 白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 9.68 (s, 2H), 9.56 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.5Hz, 1H)

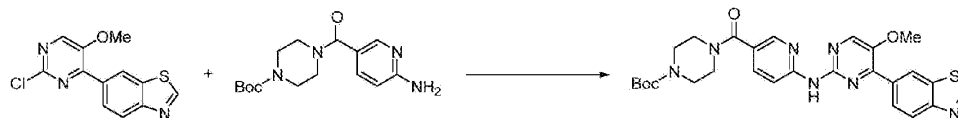
, 8.20 (dd, J=8.9, 2.1Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.18 - 3.16 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).

[0268] 实施例50: 4-(苯并噻唑-6-基)-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2-胺(P-50)的合成



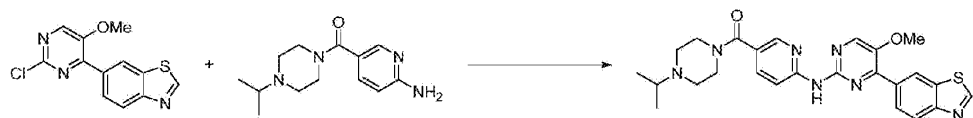
[0269] 参考实施例35的合成, 产率52%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 1H), 8.80 (dd, J=1.7, 0.7Hz, 1H), 8.37 (dd, J=8.6, 0.9Hz, 1H), 8.35 - 8.32 (m, 2H), 8.24 (dd, J=8.6, 0.6Hz, 1H), 8.21 - 8.20 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.68 - 2.49 (m, 9H), 1.05 (d, J=6.5Hz, 6H).

[0270] 实施例51: 叔丁基4-(6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-羧酸酯(P-51)的合成



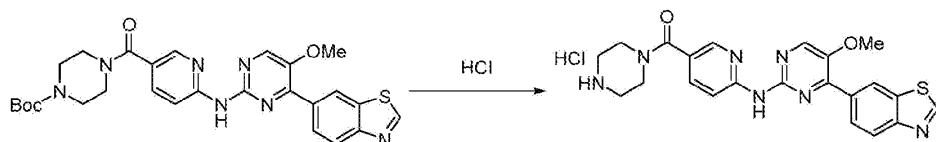
[0271] 参考实施例35的合成, 产率43%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.79 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.53 - 8.49 (m, 2H), 8.45 (dd, J=2.4, 0.9Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.65 - 3.46 (m, 8H), 1.48 (s, 9H).

[0272] 实施例52: (6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(P-52)的合成



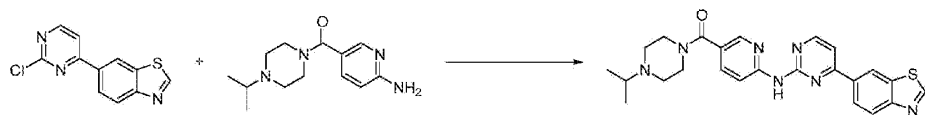
[0273] 参考实施例35的合成, 产率45%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.11 (s, 1H), 8.80 - 8.79 (m, 1H), 8.48 (dd, J=8.7, 0.9Hz, 1H), 8.44 (dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 8.25 (dd, J=8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.81 - 3.56 (m, 4H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 4H), 1.07 (d, J=6.5Hz, 6H).

[0274] 实施例53: (6-((4-(苯并噻唑-6-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮盐酸盐(P-53)的合成



[0275] 将P51 (100mg) 溶于二氯甲烷(15mL)中, 滴加3mL的2M EA-HCl溶液, 搅拌8个小时, 浓缩得到化合物P53, 产率为100%, 白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.05 (s, 1H), 9.76 (s, 2H), 9.58 (s, 1H), 8.95 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 3H), 7.91 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82 - 3.76 (m, 4H), 3.19 - 3.16 (m, 4H).

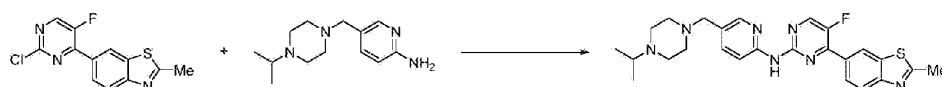
[0276] 实施例54: (6-((4-(苯并噻唑-6-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(P-54)的合成



[0277] 参考实施例35的合成, 产率42%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.13 (s, 1H), 8.76 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.59 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.44 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.

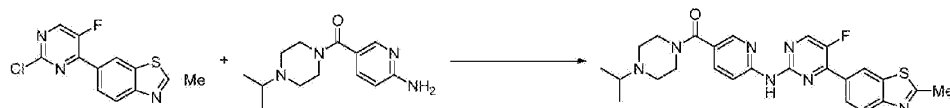
6, 1.6Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.37 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.80 - 3.55 (m, 4H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 4H), 1.07 (d, J=6.5Hz, 6H). ^{13}C NMR (126MHz, DMSO) δ 167.38, 163.81, 159.73, 159.60, 159.16, 155.23, 154.24, 147.44, 137.84, 134.95, 134.07, 125.64, 125.34, 123.79, 122.10, 112.14, 110.35, 54.29, 18.50.

[0278] 实施例55: 5-氟-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(2-甲基苯并噻唑-6-基)嘧啶-2-胺(P-55)的合成



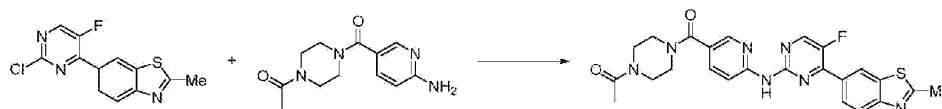
[0279] 参考实施例35的合成, 产率51%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (d, J=3.5Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.33 - 8.21 (m, 3H), 8.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.88 - 2.50 (m, 9H), 1.24 (d, J=17.2Hz, 6H).

[0280] 实施例56: (6-((5-氟-4-(2-甲基苯并噻唑-6-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(P-56)的合成



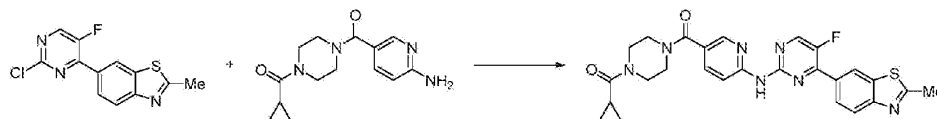
[0281] 参考实施例35的合成, 产率42%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.48 - 8.46 (m, 2H), 8.44 (dd, J=2.3, 0.8Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 - 8.24 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 3.80 - 3.55 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 4H), 1.07 (d, J=6.4Hz, 6H). ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 170.03, 167.97, 155.12, 155.10, 153.82, 152.28, 151.79, 151.72, 150.24, 147.54, 147.35, 147.14, 137.92, 136.27, 129.74, 129.69, 126.80, 126.75, 125.03, 122.65, 122.59, 122.57, 111.03, 54.58, 20.43, 18.37.

[0282] 实施例57: 1-(4-(6-((5-氟-4-(2-甲基苯并噻唑-6-基)嘧啶-2-基)胺)烟酰基)哌嗪-1-基)乙基-1-酮(P-57)的合成



[0283] 参考实施例35的合成, 产率38%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.64(d, J=1.7Hz, 1H), 8.53-8.46(m, 4H), 8.26-8.24(m, 1H), 8.09(d, J=8.6Hz, 1H), 7.86(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 3.76-3.54(m, 8H), 2.91(s, 3H), 2.15(s, 3H). ¹³C NMR(126MHz, CDCl₃) δ 170.13, 169.22, 168.49, 155.06, 154.33, 152.28, 151.81, 151.74, 150.23, 147.68, 147.38, 147.17, 137.98, 136.25, 129.67, 129.62, 126.77, 126.72, 124.07, 122.65, 122.59, 122.56, 111.16, 46.16, 41.49, 21.39, 20.42.

[0284] 实施例58: (4-(环丙羰基)哌嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(2-甲基苯并噻唑-6-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮(P-58)的合成



[0285] 参考实施例35的合成, 产率30%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.70(s, 1H), 8.64(d, J=1.7Hz, 1H), 8.54-8.50(m, 3H), 8.26-8.23(m, 1H), 8.09(d, J=8.6Hz, 1H), 7.87(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 3.79-3.63(m, 8H), 2.91(s, 3H), 1.78-1.72(m, 1H), 1.05-1.01(m, 2H), 0.85-0.80(m, 2H). ¹³C NMR(101MHz, DMSO) δ 170.86, 167.79, 155.71, 155.68, 155.00, 154.37, 154.37, 152.54, 151.31, 151.22, 150.01, 148.26, 147.62, 137.92, 136.29, 129.71, 129.66, 127.07, 127.01, 125.04, 123.49, 123.41, 122.60, 111.47, 21.23, 10.83, 7.62.

[0286] 生物学评价实验:

[0287] 一、DYRK2激酶活性分析检测方法

- [0288] 为考察实施例化合物P-1—P-40对DYRK2激酶的抑制作用，我们首先配置了含有20mM HEPES(pH 7.5)、10mM MgCl_2 、1mM EGTA、0.01%Brij35、0.02mg/mL BSA、0.1mM Na_3VO_4 、2mM DTT和1%DMSO的反应缓冲液。随后，在反应缓冲液中加入DYRK2激酶和DYRKtide底物，轻轻混合。将待测化合物放入反应混合物中，加入 ^{33}P -ATP启动反应。然后，在P81离子交换纸上观察反应，再在室温下孵育2小时。最后，测量滤纸上残留的放射性磷酸化底物即可计算待测化合物组相对于DMSO对照组的剩余DYRK2活性
- [0289] 测得的 IC_{50} 值如下表1，从实验结果可以看出，本发明实例化合物对DYRK2激酶活性具有很强的抑制活性。
- [0290] 表1 本发明化合物对DYRK2激酶活性的 IC_{50} 测量值

实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)
1	1474	21	1053	41	85
2	1415	22	535	42	128
3	498	23	695	43	44
4	268	24	15	44	26
5	357	25	16	45	40
6	774	26	4	46	7761
7	779	27	18	47	>10,000
8	636	28	35	48	1723
9	67	29	11	49	2107
10	99	30	13	50	>10,000
11	190	31	590	51	>10,000
12	430	32	9	52	>10,000
13	216	33	29	53	8,519
14	22	34	45	54	58
15	28	35	22	55	203
16	33	36	16	56	147
17	56	37	683	57	30
18	29	38	91	58	58
19	70	39	15		
20	0.6	40	14		

[0291] 本发明制备得到的大部分化合物对DYRK2激酶具有较强的抑制活性，其中大部分化合物的对DYRK2激酶的IC₅₀测量值小于1000nM，其中实施例20、24、25、26、27、29、30、32、36、39、40的IC₅₀测量值小于20nM，由表可见，本发明化合物对DYRK2激酶具有非常良好的抑制活性。

[0292] 二、细胞增殖抑制活性测试

[0293] 按照CCK-8法进行测定化合物对前列腺癌DU145和22Rv1细胞增殖的抑制作用，将优选化合物实施例20或实施例40或实施例39与DU145或22Rv1细胞在96孔板中

共同孵育72小时，随后加入CCK8试剂，在在37℃，5%CO₂条件下孵育2小时，孵育结束后，通过酶标仪测定在450nm的吸光度值，随后用GraphPad Prism 6拟合得出化合物抑制细胞增殖活性的半数抑制浓度IC₅₀。

化合物	IC ₅₀ (μM)	
	DU145	22Rv1
实施例 20	3.255 ± 0.060	2.552 ± 0.046
实施例 40	7.461 ± 0.31	4.38 ± 0.51
实施例 39	16.04±0.256	13.85±2.61

[0294] 由表可见，实施例20和实施例40化合物显著抑制前列腺癌DU145和22Rv1细胞增殖，参见说明书附图图1和图2。

[0295] 三、急性毒性测试

[0296] 1. 实施例20化合物急性毒性测试

[0297] 将ICR小鼠分为5组，1个对照组和4个给药组，灌胃实施例20，每组6只小鼠，对照组灌胃等量生理盐水，四个给药组分别按照1000mg/kg，2500mg/kg，5000mg/kg，10000mg/kg的剂量灌胃给与实施例20化合物一次，记录小鼠中毒症状及死亡情况，死亡动物进行尸检。观察期为14天。

[0298] 结果表明：各组小鼠给药后12小时之内，动物未见异常。给药24小时内未见动物死亡，给药第14天后动物未见死亡。将小鼠解剖，心肝脾肺肾等主要器官称重，发现给药组主要器官重量和对照组无区别。因此，实施例20的无明显毒副作用，安全性良好，参见说明书附图图3。

[0299] 2. 实施例40化合物急性毒性测试

[0300] 将ICR小鼠分为5组，1个对照组和4个给药组，灌胃实施例20，每组6只小鼠，对照组灌胃等量生理盐水，四个给药组分别按照1000mg/kg，2500mg/kg，5000mg/kg，10000mg/kg的剂量灌胃给与实施例40化合物一次，记录小鼠中毒症状及死亡情况，死亡动物进行尸检。观察期为14天。

[0301] 结果表明：各组小鼠给药后12小时之内，动物未见异常。给药24小时内未见动物死亡，给药第14天后动物未见死亡。将小鼠解剖，心肝脾肺肾等主要器官称

重，发现给药组主要器官重量和对照组无区别。因此，实施例40的无明显毒副作用，安全性良好，参见说明书附图图4。

[0302] 四、抗前列腺癌体内药效测试

[0303] 1. 实施例20抗前列腺癌体内药效测试

[0304] 将DU145细胞接种于BALB/c裸小鼠右侧腋窝皮下，待肿瘤生长至 85mm^3 左右时挑选生长状态良好且肿瘤大小均一性较好的荷瘤裸鼠24只，分成4组，每组6只，即模型组、实施例20低剂量组(100mg/kg)、实施例20高剂量组(200mg/kg)、阳性药恩杂鲁胺组(100mg/kg)，每天给药一次。肿瘤直径的测量次数为隔天一次，测量肿瘤直径的同时称量裸鼠体重。给药21天后安乐死裸鼠，手术剥取瘤块称重。

[0305] 实验结果显示，实施例20低剂量组对人前列腺癌细胞DU145裸小鼠移植瘤的T/C(%)为50.9%，抑瘤率为48.7%；实施例20高剂量组对人前列腺癌细胞DU145裸小鼠移植瘤的T/C(%)为34.4%，抑瘤率为65.3%。阳性药恩杂鲁胺组对人前列腺癌细胞DU145裸小鼠移植瘤的T/C(%)为42.0%，抑瘤率为57.8%；并且各组裸鼠给药期间体重未见明显下降，参见说明书附图图5。

[0306] 2. 实施例40抗前列腺癌体内药效测试

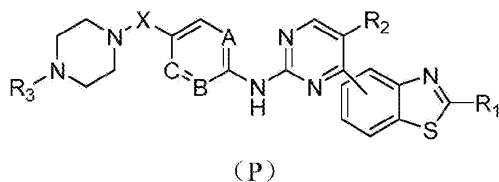
[0307] 将DU145细胞接种于BALB/c裸小鼠右侧腋窝皮下，待肿瘤生长至 85mm^3 左右时挑选生长状态良好且肿瘤大小均一性较好的荷瘤裸鼠28只，分成4组，每组7只，即模型组、实施例40低剂量组(80mg/kg)、实施例40高剂量组(200mg/kg)、阳性药恩杂鲁胺组(80 mg/kg)，每天给药一次。肿瘤直径的测量次数为隔天一次，测量肿瘤直径的同时称量裸鼠体重。给药21天后安乐死裸鼠，手术剥取瘤块称重。

[0308] 实验结果显示，实施例40低剂量组对人前列腺癌细胞DU145裸小鼠移植瘤的T/C(%)为55.3%，抑瘤率为43.6%；实施例20高剂量组对人前列腺癌细胞DU145裸小鼠移植瘤的T/C(%)为34.8%，抑瘤率为65.0%。阳性药恩杂鲁胺组对人前列腺癌细胞DU145裸小鼠移植瘤的T/C(%)为38.8%，抑瘤率为60.9%，参见说明书附图图6。

权利要求书

[权利要求 1]

一种如式 (P) 所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，



其中：

X 分别独立选自：O、NH、S(O)₂、C(O) 或 -(CH₂)_n，n 为 0 或 1 或 2；

A、B、C 分别独立选自：C 或 N；

R₁ 分别独立选自：氢、氘、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₁-C₈烷基、卤代 C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基、C₄-C₈杂环基或 -NR₄R₅，其中，R₄、R₅ 分别独立选自：H、C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀杂芳基或 C₄-C₈杂环基；

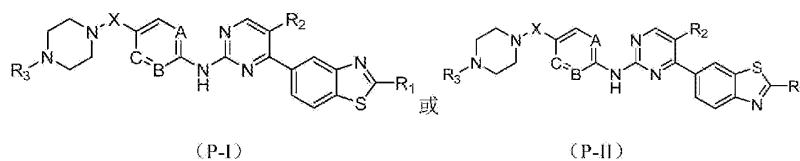
R₂ 分别独立选自氢、氘、羟基、巯基、氰基、卤素、硝基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₈烷基或 C₁-C₈烷氧基；

R₃ 分别独立选自氢、氘、C₁-C₈烷基、卤代 C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₈环烷基、-C(O)OC₁-C₈烷基、-C(O)C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂芳基、C₄-C₈杂环基或 -C(O)R₆；

R₆ 分别独立选自 C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₈环烷基或 C₆-C₁₀芳基。

[权利要求 2]

根据权利要求 1 所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，其特征在于：为式 (P-I) 或 (P-II) 所示的化合物：



所述X分别独立选自：O、NH、S(O)₂、C(O)或-(CH₂)_n，n为0或1或2；

所述A、B、C分别独立选自：C或N；

所述R₁分别独立选自：氢、氘、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂芳基、C₄-C₈杂环基或-NR₄R₅，其中，R₄、R₅分别独立选自：H、C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂芳基或C₄-C₈杂环基；

所述R₂分别独立选自氢、氘、羟基、巯基、氰基、卤素、硝基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₈烷基或C₁-C₈烷氧基；

所述R₃分别独立选自氢、氘、C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₈环烷基、-C(O)OC₁-C₈烷基、-C(O)C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₁₀杂芳基、C₄-C₈杂环基或-C(O)R₆；

所述R₆分别独立选自为C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₈环烷基或C₆-C₁₀芳基。

[权利要求 3]

根据权利要求2所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，其特征在于，其中：

所述X分别独立选自C(O)或或-(CH₂)_n，n为1；

所述A、B、C分别独立选自C或N；

所述R₁分别独立选自氢、卤素、C₁-C₈烷基、羟基、-NR₄R₅，其中，R₄、R₅选自H、C₁-C₆烷基或C₄-C₈杂环基；

所述R₂分别独立选自氢、卤素、羟基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基；

所述R₃分别独立选自氢、C₁-C₆烷基、-C(O)OC₁-C₆烷基、-C(O)C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₀芳基、或-C(O)R₆；

所述R₆分别独立选自为C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆环烷基或C₆-C₁₀芳基。

[权利要求 4]

根据权利要求2所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，其特征在于，其中：

所述X分别独立选自C(=O)或-CH₂-；

所述A、B、C分别独立选自C或N；

所述R₁选自氢、甲基或-NR₄R₅，其中，R₄、R₅分别独立选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、环戊基或环己基；

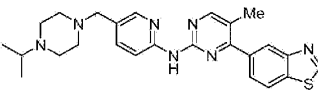
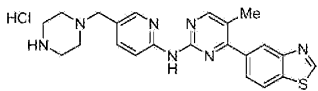
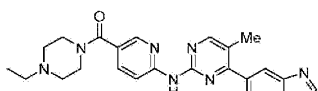
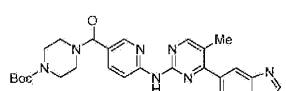
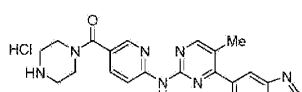
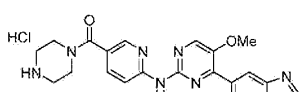
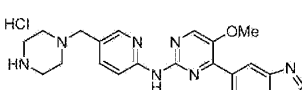
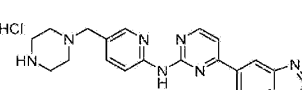
所述R₂分别独立选自氢、甲基、乙基、丙基、甲氧基、氟或异丙基；

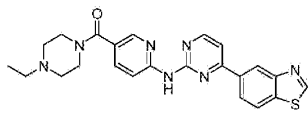
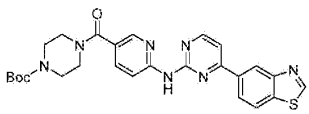
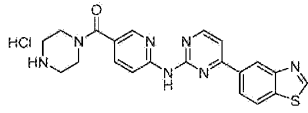
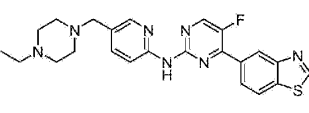
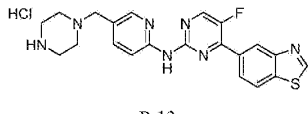
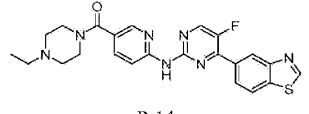
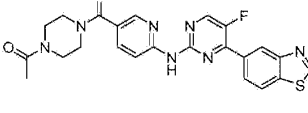
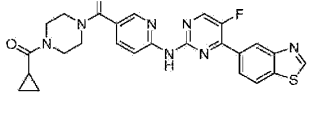
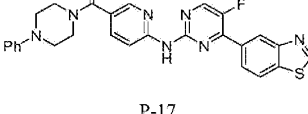
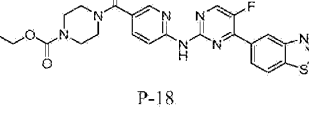
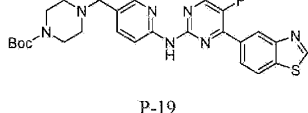
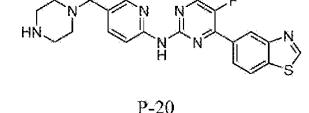
所述R₃分别独立选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、-C(=O)OC₁-C₆烷基、苯基或-C(=O)R₆；

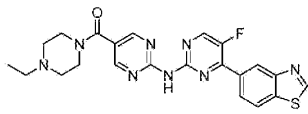
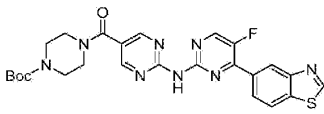
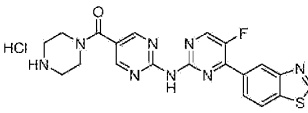
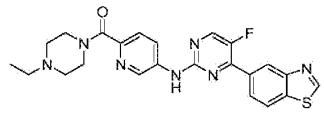
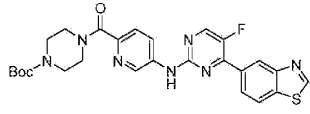
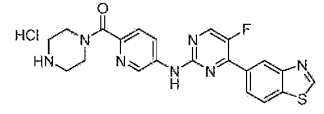
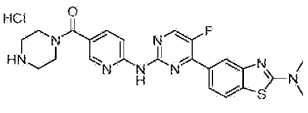
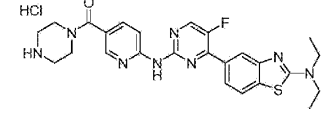
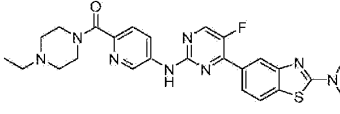
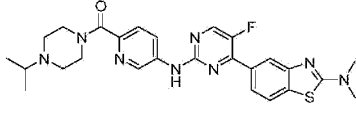
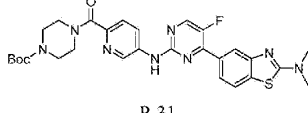
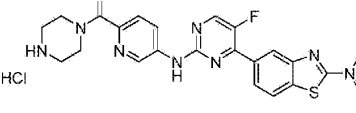
所述R₆分别独立选自为甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或环丙基。

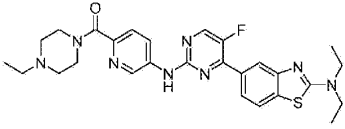
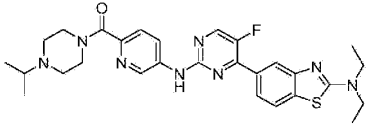
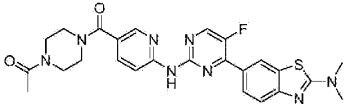
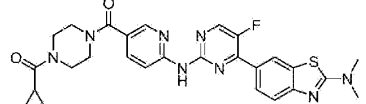
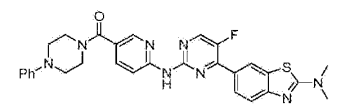
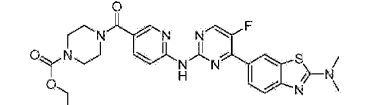
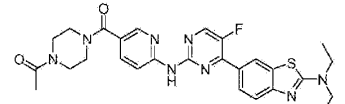
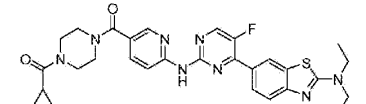
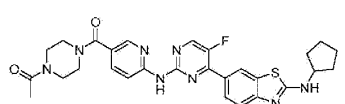
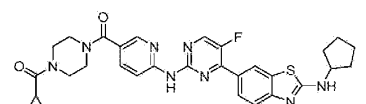
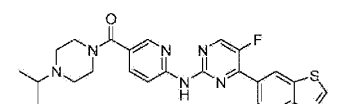
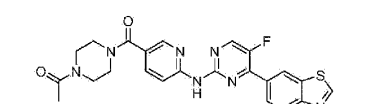
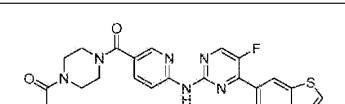
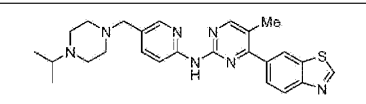
[权利要求 5]

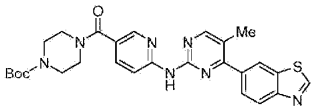
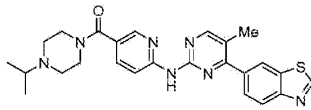
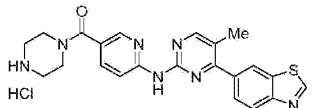
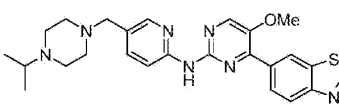
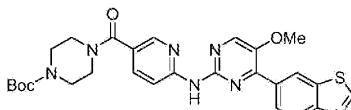
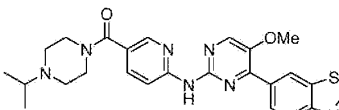
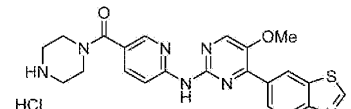
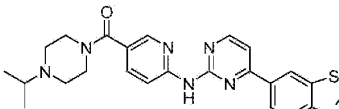
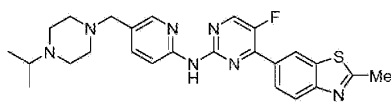
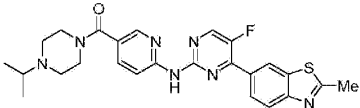
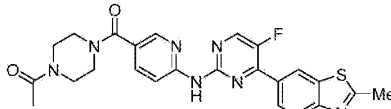
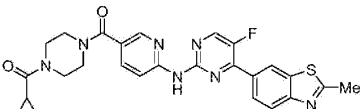
根据权利要求1-4中任一项权利要求所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，其特征在于，选自以下结构的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐：

结构式	结构式
 P-1	 P-2
 P-3	 P-4
 P-5	 P-6
 P-7	 P-8

 P-9	 P-10
 P-11	 P-12
 P-13	 P-14
 P-15	 P-16
 P-17	 P-18
 P-19	 P-20

 P-21	 P-22
 P-23	 P-24
 P-25	 P-26
 P-27	 P-28
 P-29	 P-30
 P-31	 P-32

 P-33	 P-34
 P-35	 P-36
 P-37	 P-38
 P-39	 P-40
 P-41	 P-42
 P-43	 P-44
 P-45	 P-46

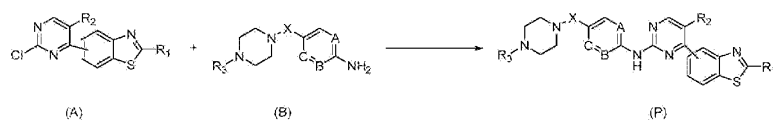
P-45  P-47	 P-48
 P-49	 P-50
 P-51	 P-52
 P-53	 P-54
 P-55	 P-56
 P-57	 P-58

[权利要求 6]

根据权利要求1-5中任一项所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述药学上可接受的盐为式(P)化合物与盐酸、硫酸、磷酸，甲磺酸，乙酸、三氯乙酸、丙酸、丁酸、马来酸、对甲苯磺酸、苹果酸、丙二酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、樟脑酸、二葡萄糖酸、天冬氨酸或酒石酸形成的盐。

[权利要求 7]

一种权利要求1-6任一项所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐的制备方法，其特征在于：包括中间体化合物(A)与中间体化合物(B)在催化剂的作用下发生偶联反应的步骤：



其中所述X、A、B、C、R₁、R₂和R₃的取代基定义与权利要求1-6中任一项相同；

其中，所述催化剂为钯催化剂；所述反应在氩气保护氛围下进行；所述反应温度为55-125℃，反应时间5-24小时。

- [权利要求 8] 含有权利要求1~6任一项权利要求所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐的药物组合物。
- [权利要求 9] 权利要求1~6任一项权利要求所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或权利要求8所述的药物组合物在制备DYRK2靶点抑制剂药物中的应用。
- [权利要求 10] 权利要求1~6任一项权利要求所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐或或权利要求8所述的药物组合物在制备治疗癌症或肿瘤相关疾病药物中的应用,所述的癌症或肿瘤相关疾病为肺癌、白血病、乳腺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、肝癌、胃癌、骨癌、脑癌、头颈癌、肠癌、胰腺癌、膀胱癌、睾丸癌、卵巢癌或子宫内膜癌。