



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103702990 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 09

(21) 申请号 201280033773. 9

(22) 申请日 2012. 07. 25

(30) 优先权数据

61/512061 2011. 07. 27 US

61/591363 2012. 01. 27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 01. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2012/051783 2012. 07. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/014448 EN 2013. 01. 31

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 S. 布特沃思 M. R. V. 芬莱

R. A. 瓦德 V. K. 卡达姆巴

C. R. 钦塔昆特拉 A. 穆鲁干

H. M. 雷德费尔恩 C. E. 楚亚奎

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 张萍 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07D 401/02(2006. 01)

C07D 471/04(2006. 01)

A61K 31/506(2006. 01)

A61K 31/437(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 102083800 A, 2011. 06. 01, 说明书第 [0005]–[0008], [0077], [0088] 和 [0108] 段, 第 63 页, 实施例 18.

US 20110046370 A1, 2011. 02. 24, 说明书全文.

W0 2011053476 A1, 2011. 05. 05, 说明书全文.

审查员 施捷

权利要求书1页 说明书108页 附图14页

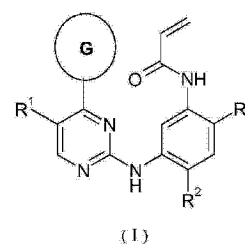
(54) 发明名称

2-(2, 4, 5- 取代苯胺) 嘧啶衍生物作为 EGFR 调谐子用于治疗癌症

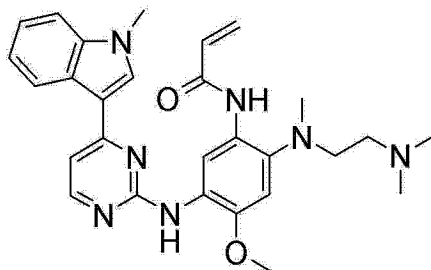
(57) 摘要

本发明涉及某些 2-(2, 4, 5- 取代苯氨基) 嘧啶化合物及其药学上可接受的盐, 这些化合物或其盐可通过某些突变形式的表皮生长因子受体 (例如 L858R 激活突变体、Exon19 缺失激活突变体、和 T790M 抗性突变体) 而用于疾病或病况的治疗或预防。这种化合物及其盐可用于一些不同癌症的治疗或预防。本发明还涉及包含所述化合物及其盐特别是有用的这些化合物和盐的多晶型的药物组合物、可用于制造所述化合物的中间体、以及利用所述化合物及其盐治疗由各种不同形式

EGFR 所介导的疾病的方法。



1. 化合物 :N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺 :



或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求 1 中所述的化合物 :N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。

3. 如权利要求 1 中所述的药学上可接受的盐, 其是 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺的甲磺酸盐。

4. 药物组合物, 其包含如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的稀释剂或载体。

5. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐用于治疗癌症的药物生产的用途。

6. 如权利要求 5 中所述的用途, 其中所述癌症是非小细胞肺癌。

2-(2, 4, 5- 取代苯胺) 嘧啶衍生物作为 EGFR 调谐子用于治 疗癌症

[0001] 本发明涉及某些 2-(2, 4, 5- 取代苯胺) 嘧啶化合物及其药学上可接受的盐, 其可用于由某些变异形态的表皮生长因子受体 (例如 L858R 激活突变体、Exon19 缺失激活突变体、和 T790M 抗性突变体) 所介导的疾病或病况的治疗或预防。此类化合物及其盐可用于很多不同的癌症的治疗或预防。本发明还涉及包含所述化合物及其盐 (特别是这些化合物和盐的有用的多晶型) 的药物组合物、所述化合物的制备中有用的中间体、和涉及利用所述化合物及其盐治疗由各种不同形式的 EGFR 介导的疾病的方法。

[0002] EGFR 是 erbB 受体家族的跨膜蛋白酪氨酸激酶成员。当与生长因子配体 (例如表皮生长因子 (EGF)) 结合时, 受体可以与附加的 EGFR 分子发生同源二聚, 或者与另一家族成员 (例如 erbB2 (HER2)、erbB3 (HER3)、或者 erbB4 (HER4)) 发生异源二聚。

[0003] erbB 受体的同源二聚和 / 或异源二聚导致胞内域中关键酪氨酸残基的磷酸化, 并且导致对参与细胞增殖和生存的许多细胞内信号传导通路的刺激。erbB 家族信号传导的失调促进增殖、侵入、转移、血管生成、和肿瘤细胞生存, 并且已在许多 (包括肺癌、头颈部癌和乳腺癌的那些) 人类癌症中得到描述。

[0004] 因此, erbB 家族代表抗癌药物开发的合理靶点, 靶向 EGFR 或 erbB2 的许多药剂现在是临床上可用的, 包括吉非替尼 (IRESSA™)、厄洛替尼 (TARCEVA™)、拉帕替尼 (TYKERB™, TYVERB™)。New England Journal of medicine(2008) 第 358 期, 1160-74 和 Biophysical Research Communications(2004) Vol. 319, 1-11 中提供了对 erbB 受体信号传导及其在肿瘤发生中的参与的详细论述。

[0005] 于 2004 年有报道 (Science[2004] 第 304 期, 1497-500 和 New England Journal of medicine[2004] 第 350 期, 2129-39) 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中 EGFR 的激活突变与对吉非替尼治疗的反应有关。最普遍的 EGFR 激活突变 (L858R 和 de1E746_A750) 导致相对于野生型 (WT) EGFR 而言, 对小分子酪氨酸激酶抑制剂 (例如吉非替尼和厄洛替尼) 的亲合力增加、以及对三磷酸腺苷 (ATP) 亲合力下降。最后, 产生对吉非替尼或厄洛替尼治疗的获得性抗性, 例如由于看门残基 T790M 的突变, 据报道在 50% 的临床耐药性患者中检测到该突变。该突变不被认为是在空间上阻碍吉非替尼或厄洛替尼与 EGFR 的结合, 仅将对 ATP 的亲合力改变到相当于 WTEGFR 的水平。

[0006] 鉴于这种突变在靶向 EGFR 的现有疗法的抗性中的重要性, 我们认为可以抑制包含看门基因突变的 EGFR 的药物在癌症的治疗中特别有用。

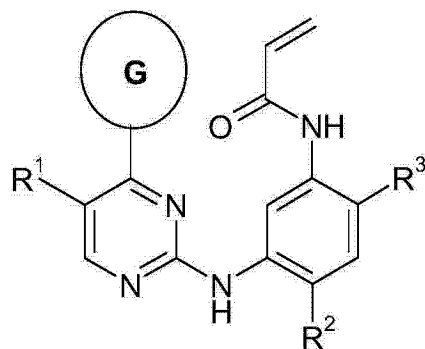
[0007] 相对于激活突变体形式的 EGFR (例如 L858R EGFR 突变体、或者 de1E746_A750 突变体或 Exon19 缺失 EGFR 突变体) 和 / 或抗性突变体形式的 EGFR (例如 T790M EGFR 突变体), 对于可表现出对 WT EGFR 的有利效能特性、和 / 或相对其它酶受体的选择性的化合物仍然存在着需求, 所述选择性使得这些化合物特别有希望被开发成治疗剂。就这点而言, 对于对某些激活或抗性突变体形式的 EGFR 显示较高的抑制同时对 WT EGFR 显示相对较低的抑制的化合物存在需求。由于与野生型 EGFR 抑制相关的毒理学减小, 因而预期此类化合物可以更适于用作治疗剂, 特别是用于癌症治疗。已知此类毒理学在人体中表现其为皮疹和 /

或腹泻。本发明申请人惊奇地发现相对若干 EGFR 突变体形式一种或多种 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶化合物具有高效能,同时显示对 WT EGFR 相对较低的抑制。

[0008] 与其它已知的 EGFR/EGFR 突变体抑制剂相比,本发明的化合物也可显示有利的物理性质(例如,较高的水溶解度、较高的渗透性、和/或较低的血浆蛋白结合)和/或有利的毒性特征(例如降低的 hERG 阻断倾向)和/或有利的代谢特征。因此,此类化合物在例如癌症治疗中牵连有 EGFR 和/或 EGFR 的激活突变和/或 EGFR 的抗性突变的疾病状况的治疗中尤其有用。

[0009] 在本发明的第一方面,提供了式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐:

[0010]



(I)

[0011] 其中:

[0012] G 是选自 4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡咯-3-基、1-甲基-1H-吡咯-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0013] R¹是选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0014] R²是选自甲氧基和甲基;并且

[0015] R³是选自 (3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基、[2-(甲基氨基)乙基](甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0016] 在一个实施方式中,提供如上所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0017] G 是选自 4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡咯-3-基、1-甲基-1H-吡咯-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0018] R¹是选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0019] R²是选自甲氧基和甲基;并且

[0020] R³是选自 (3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡

咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0021] 在一个实施方式中,提供如上所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0022] G是选自1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、吡啶并[1,5-a]-吡啶-3-基;

[0023] R¹是选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0024] R²是选自甲氧基和甲基;并且

[0025] R³是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0026] 合适的式(I)化合物的药学上可接受的盐是例如酸加成盐。例如,可以用无机酸或有机酸形成酸加成盐。可以用选自盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸的无机酸形成酸加成盐。可以使用选自三氟乙酸、柠檬酸、马来酸、草酸、乙酸、甲酸、苯甲酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、甲磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸的有机酸形成酸加成盐。

[0027] 在一个实施方式中,提供N-(2-{2-二甲氨基-乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯酰胺的甲磺酸盐。

[0028] 应当理解的是,式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可以以溶剂化形式和未溶剂化形式存在。例如,溶剂化形式可以是水合形式。应该理解的是,本发明包括所有这种溶剂化和未溶剂化的形式。

[0029] 式(I)的化合物可以以前药的形式给药,该前药在人体或动物体内被分解而产生式(I)的化合物。前药的例子包括式(I)化合物的体内可水解酯。可通过将式(I)化合物中的羟基酯化,形成体内可水解酯。本领域已知各种形式的前药。这种前药衍生物的例子可见于:

[0030] (a)《前药的设计(Design of Prodrugs)》,由H. Bundgaard编辑(Elsevier,1985年)和Methods in Enzymology,第42卷,第309-396页,由K. Widder等人编辑(Academic Press,1985年);

[0031] (b)《药物设计和开发的教科书(A Textbook of Drug Design and Development)》,由Krogsgaard-Larsen和H. Bundgaard编辑,第5章;“前药的设计和应用”,由H. Bundgaard编辑,第113-191页(1991年);

[0032] (c)H. Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8,1-38(1992年);

[0033] (d)H. Bundgaard等人,Journal of Pharmaceutical Sciences,77,285(1988);和N. Kakeya等人,Chem Pharm Bull,32,692(1984)。

[0034] 本发明的一个方面提供式(I)的化合物,其抑制一种或多种EGFR的激活或抗性

突变,例如 L858R 激活突变体、Exon19 缺失 EGFR 激活突变体、T790M 抗性突变体。有利地,这种化合物可用于对基于 EGFR 抑制剂的现有疗法已产生或者有风险产生一定程度的抗性的患者的癌症治疗。

[0035] 在本发明的一个方面,提供式 (I) 化合物,其对激活或抗性突变体形式的 EGFR 显示比 WTEGFR 更高的抑制的。由于与 WT EGFR 抑制相关的毒性降低,因而预期这种化合物可能更适于用作治疗剂,尤其适用于癌症治疗。已知这种毒理学在人体中表现为皮疹和 / 或腹泻。

[0036] 在一个实施方式中,提供如上文中所示式 (I) 的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0037] G 是选自 1H- 吡啶 -3- 基;

[0038] R^1 是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0039] R^2 是甲氧基;并且

[0040] R^3 是选自 (3R)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基、(3S)-3-(二甲基 - 氨基) 吡咯烷 -1- 基、3-(二甲氨基) 氮杂环丁烷 -1- 基、[2-(二甲氨基)- 乙基](甲基) 氨基、5- 甲基 -2, 5- 二氮杂螺环 [3. 4] 辛 -2- 基、(3aR, 6aR)-5- 甲基六氢吡咯并 [3, 4-b] 吡咯 -1(2H)- 基、1- 甲基 -1, 2, 3, 6- 四氢 - 吡啶 -4- 基;4- 甲基哌嗪 -1- 基、4-[2-(二甲氨基)-2- 氧代乙基] 哌嗪 -1- 基、甲基 [2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 乙基] 氨基、甲基 [2-(吗啉 -4- 基) 乙基] 氨基、1- 氨基 -1, 2, 3, 6- 四氢吡啶 -4- 基、4-[(2S)-2- 氨基 - 丙酰基] 哌嗪 -1- 基。

[0041] 在进一步的实施方式中,提供如上文中所示式 (I) 的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0042] G 是选自 1H- 吡啶 -3- 基;

[0043] R^1 是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0044] R^2 是甲氧基;并且

[0045] R^3 是选自 (3R)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基、3-(二甲氨基)- 氮杂环丁烷 -1- 基、[2-(二甲氨基) 乙基](甲基) 氨基、1- 甲基 -1, 2, 3, 6- 四氢吡啶 -4- 基、4- 甲基哌嗪 -1- 基。

[0046] 在进一步的实施方式中,提供如上文中所示式 (I) 的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0047] G 是 1- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基;

[0048] R^1 是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0049] R^2 是甲氧基;并且

[0050] R^3 是选自 (3R)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基、(3S)-3-(二甲基 - 氨基) 吡咯烷 -1- 基、3-(二甲氨基) 氮杂环丁烷 -1- 基、[2-(二甲氨基) 乙基]-(甲基) 氨基、5- 甲基 -2, 5- 二氮杂螺环 [3. 4] 辛 -2- 基、(3aR, 6aR)-5- 甲基 - 六氢 - 吡咯并 [3, 4-b] 吡咯 -1(2H)- 基、1- 甲基 -1, 2, 3, 6- 四氢吡啶 -4- 基、4- 甲基哌嗪 -1- 基、4-[2-(二甲氨基)-2- 氧代乙基] 哌嗪 -1- 基、甲基 [2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 乙基] 氨基、甲基 [2-(吗啉 -4- 基) 乙基] 氨基、1- 氨基 -1, 2, 3, 6- 四氢 - 吡啶 -4- 基、4-[(2S)-2- 氨基丙酰基] 哌嗪 -1- 基。

[0051] 在进一步的实施方式中,提供如上文中所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0052] G是1-甲基-1H-吡啶-3-基;

[0053] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0054] R²是甲氧基;并且

[0055] R³是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)-氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基、4-甲基哌嗪-1-基。

[0056] 在进一步的实施方式中,提供如上文中所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0057] G是吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0058] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0059] R²是甲氧基;并且

[0060] R³是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲基-氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0061] 在进一步的实施方式中,提供如上文中所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0062] G是吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0063] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0064] R²是甲氧基;并且

[0065] R³是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲基-氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)-乙基](甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0066] 在进一步的实施方式中,提供如上文中所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0067] G是4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0068] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0069] R²是甲氧基;并且

[0070] R³是选自[2-(二甲氨基)-乙基](甲基)氨基、(3aR,6aR)-5-甲基-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基。

[0071] 在进一步的实施方式中,提供如上文中所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0072] G 是 4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0073] R¹是氢;

[0074] R²是甲氧基;并且

[0075] R³是选自[2-(二甲氨基)-乙基](甲基)氨基、(3aR,6aR)-5-甲基-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基。

[0076] 在一个实施方式中,提供如上文中所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0077] G 是 1H-吡啶-3-基或者 1-甲基-1H-吡啶-3-基;

[0078] R¹是氢;

[0079] R²是甲氧基;并且

[0080] R³是[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基或[2-(甲氨基)乙基](甲基)氨基。

[0081] 变量组的一些值如下。可结合本文中定义的任何定义、权利要求、方面或实施方式来使用这些值,以提供本发明的其它实施方式:

[0082] G 是 1H-吡啶-3-基;

[0083] G 是 1-甲基-1H-吡啶-3-基;

[0084] G 是吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0085] G 是 4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0086] R¹是氢;

[0087] R¹是氯;

[0088] R¹是甲基;

[0089] R¹是氰基;

[0090] R²是甲氧基;

[0091] R³是(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基;

[0092] R³是(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基;

[0093] R³是 3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基;

[0094] R³是[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基;

[0095] R³是[2-(甲氨基)乙基](甲基)氨基;

[0096] R³是 5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基;

[0097] R³是(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基;

[0098] R³是 1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基;

[0099] R³是 4-甲基哌嗪-1-基;

[0100] R³是 4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基;

[0101] R³是甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基;

[0102] R³是甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基;

[0103] R³是 1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基;

[0104] R³是 4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0105] 在与本文中描述的或可推论出的式 (I) 或者其药学上可接受的盐的任何权利要求或实施方式有关的本发明进一步的实施方式中, 提供了这样一个权利要求或实施方式, 其中本申请的示例性化合物的一个被否认。为避免疑义, 示例性化合物是下文中实验部分如实施例 1、实施例 2 等中所列出的那些。

[0106] 因此, 例如在一个实施方式中, 提供如上文中所示式 (I) 的化合物或者其药学上可接受的盐, 其中:

[0107] G 是选自 4, 5, 6, 7- 四氢吡唑并 [1, 5-a] 吡啶 -3- 基、1H- 吡啶 -3- 基、1- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基、吡唑并 [1, 5-a] 吡啶 -3- 基;

[0108] R^1 是选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0109] R^2 是选自甲氧基和甲基; 并且

[0110] R^3 是选自 (3R)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基、(3S)-3-(二甲基 - 氨基) 吡咯烷 -1- 基、3-(二甲氨基) 氮杂环丁烷 -1- 基、[2-(二甲氨基) 乙基]-(甲基) 氨基、[2-(甲氨基) 乙基] (甲基) 氨基、5- 甲基 -2, 5- 二氮杂螺环 [3. 4] 辛 -2- 基、(3aR, 6aR)-5- 甲基六氢 - 吡咯并 [3, 4-b] 吡咯 -1(2H)- 基、1- 甲基 -1, 2, 3, 6- 四氢吡啶 -4- 基、4- 甲基哌嗪 -1- 基、4-[2-(二甲氨基)-2- 氧代乙基] 哌嗪 -1- 基、甲基 [2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 乙基] 氨基、甲基 [2-(吗啉 -4- 基) 乙基] 氨基、1- 氨基 -1, 2, 3, 6- 四氢吡啶 -4- 基、和 4-[(2S)-2- 氨基丙酰基] 哌嗪 -1- 基;

[0111] 其中式 (I) 的化合物不同于 N-(2-{2- 二甲氨基乙基 - 甲氨基}-4- 甲氧基 -5-{[4-(1- 甲基 - 吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 基] 氨基} 苯基) 丙 -2- 烯酰胺。

[0112] 因此, 在一个实施方式中, 提供如上文中所示式 (I) 的化合物或者其药学上可接受的盐, 其中:

[0113] G 是选自 4, 5, 6, 7- 四氢吡唑并 [1, 5-a] 吡啶 -3- 基、1H- 吡啶 -3- 基、1- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基、吡唑并 [1, 5-a] 吡啶 -3- 基;

[0114] R^1 是选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0115] R^2 是选自甲氧基和甲基; 并且

[0116] R^3 是选自 (3R)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基、(3S)-3-(二甲基 - 氨基) 吡咯烷 -1- 基、3-(二甲氨基) 氮杂环丁烷 -1- 基、[2-(二甲氨基) 乙基]-(甲基) 氨基、5- 甲基 -2, 5- 二氮杂螺环 [3. 4] 辛 -2- 基、(3aR, 6aR)-5- 甲基六氢 - 吡咯并 [3, 4-b] 吡咯 -1(2H)- 基、1- 甲基 -1, 2, 3, 6- 四氢吡啶 -4- 基、4- 甲基哌嗪 -1- 基、4-[2-(二甲氨基)-2- 氧代乙基] 哌嗪 -1- 基、甲基 [2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 乙基] 氨基、甲基 [2-(吗啉 -4- 基) 乙基] 氨基、1- 氨基 -1, 2, 3, 6- 四氢吡啶 -4- 基、4-[(2S)-2- 氨基丙酰基] 哌嗪 -1- 基;

[0117] 其中式 (I) 的化合物不同于 N-(2-{2- 二甲氨基乙基 - 甲氨基}-4- 甲氧基 -5-{[4-(1- 甲基 - 吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 基] 氨基} 苯基) 丙 -2- 烯酰胺。

[0118] 因此, 在进一步的实施方式中, 提供如上文所示式 (I) 的化合物或者其药学上可接受的盐, 其中:

[0119] G 是选自 1H- 吡啶 -3- 基、1- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基、吡唑并 [1, 5-a] 吡啶 -3- 基;

[0120] R^1 是选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0121] R^2 是选自甲氧基和甲基; 并且

[0122] R^3 是选自 (3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲基-氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基；

[0123] 其中式(I)的化合物不是N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。

[0124] 在本发明进一步的实施方式中,提供实施例化合物中的任一种(如下文的实验部分中所命名,采用其游离碱形式)。

[0125] 在本发明进一步的实施方式中,提供实施例化合物中的任一种化合物(如下文的实验部分中所命名,采用其游离碱形式)、或者其药学上可接受的盐。

[0126] 因此,下面给出上述实施方式中的仅部分实例:

[0127] 在一个实施方式中,提供N-(5-{[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺。

[0128] 在一个实施方式中,提供N-(5-{[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲基-氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0129] 基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)-丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0130] 在一个实施方式中,提供N-(5-{[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺。

[0131] 在一个实施方式中,提供N-(5-{[5-氰基-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0132] 在一个实施方式中,提供N-(5-{[5-氰基-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯酰胺。

[0133] 在一个实施方式中,提供N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0134] 在一个实施方式中,提供N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。

[0135] 在一个实施方式中,提供N-(5-{[5-氰基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0136] 在一个实施方式中,提供N-(5-{[5-氰基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺。

[0137] 在一个实施方式中,提供N-{5-[5-氰基-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基]氨基}-2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯酰胺、或者其

药学上可接受的盐。

[0138] 在一个实施方式中,提供 N-{5-[(5-氰基-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)氨基]-2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯酰胺。

[0139] 在一个实施方式中,提供 N-{5-[(5-氰基-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)氨基]-2-[3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0140] 在一个实施方式中,提供 N-{5-[(5-氰基-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)氨基]-2-[3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯酰胺。

[0141] 在一个实施方式中,提供 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。

[0142] 在一个实施方式中,提供 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0143] 在一个实施方式中,提供 N-{2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基}丙-2-烯酰胺。

[0144] 在一个实施方式中,提供 N-{2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基}丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0145] 在一个实施方式中,提供 N-(2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-5-{[4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺。

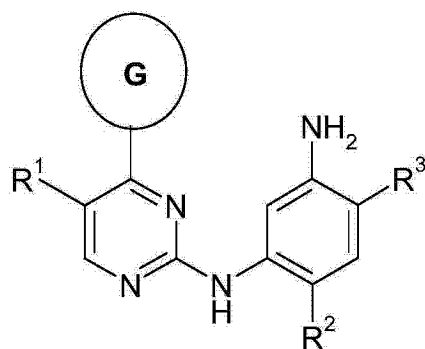
[0146] 在一个实施方式中,提供 N-(2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-5-{[4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0147] 在一个实施方式中,提供 N-(4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-[甲基-(2-甲氨基乙基)氨基]苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0148] 在一个实施方式中,提供 N-(4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-[甲基-(2-甲氨基乙基)氨基]苯基)丙-2-烯酰胺。

[0149] 式(I)的化合物可以通过式(II)的化合物:

[0150]



(II)

[0151] 或其盐(其中 G、R¹、R²和 R³是如本文中所定义)与活化的丙烯酸衍生物(例如丙

烯酰氯或相应的活化酯)在溶剂(例如 CH_2Cl_2 、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或者 N,N-二甲基乙酰胺)中反应而制备。因此,式(II)的中间体化合物提供本发明的另一方面。

[0152] 因此,在本发明的另一方面,提供式(II)的化合物(如上文所示)或者其盐,其中:

[0153] G 是选自 1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、吡啶并[1,5-a]-吡啶-3-基;

[0154] R^1 是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0155] R^2 是甲氧基;并且

[0156] R^3 是选自 (3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基-丙酰基]哌嗪-1-基。

[0157] 在一个实施方式中,提供式(II)的化合物(如上文所示)或者其盐,其中:

[0158] G 是选自 4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0159] R^1 是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0160] R^2 是甲氧基;并且

[0161] R^3 是选自 (3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基-丙酰基]哌嗪-1-基。

[0162] 在进一步的实施方式中,提供式(II)的化合物(如上文所示)或者其盐,其中:

[0163] G 是选自 4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0164] R^1 是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0165] R^2 是甲氧基;并且

[0166] R^3 是选自 (3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲基)氨基]乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0167] 在本发明的进一步的实施方式中,提供中间体化合物中的任一种(如下文的实验部分中所命名,采用其游离碱形式)。

[0168] 在本发明的进一步的实施方式中,提供中间体化合物(如下文的实验部分中所命名,采用其游离碱形式)中的任一种、或者其药学上可接受的盐。

[0169] 因此,下面给出上述实施方式中的仅部分实例:

[0170] 在一个实施方式中,提供中间体 100、或者其盐。

[0171] 因此,在这种情况下,提供 N^1 -(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺、或者其盐。

[0172] 在一个实施方式中,提供 N^1 -(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺。

[0173] 在一个实施方式中,提供中间体 168、或者其盐。

[0174] 因此,在这种情况下,提供 N^1 -(2-二甲氨基乙基)- N^4 -[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-甲氧基- N^1 -甲基苯-1,2,4-三胺或者其盐。

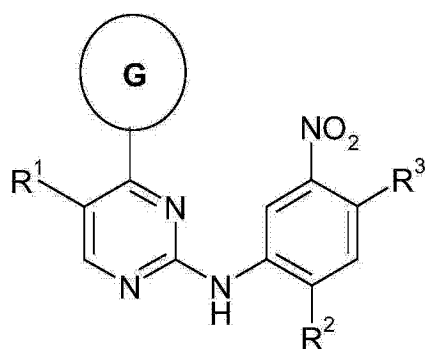
[0175] 在一个实施方式中,提供 N^1 -(2-二甲氨基乙基)- N^4 -[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-甲氧基- N^1 -甲基苯-1,2,4-三胺。

[0176] 式(II)的胺化合物可通过将相应的硝基化合物还原而制备。如果G是吡啶-3-基,那么可以用合适的氮保护基(例如苯磺酰基保护基)来保护吡啶基中的氮原子。保护基的例子包括适于保护氮原子的保护基(以及形成和最后脱保护的方法),见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts,《有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第二版,John Wiley&Sons,纽约,1991 年。

[0177] 这些其它的中间体提供本发明的另一方面。

[0178] 因此,本发明的另一方面提供式(III)的化合物或者其盐:

[0179]



(III)

[0180] 其中:

[0181] G 是选自 1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、1-(N-保护基)-吡啶-3-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0182] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0183] R²是甲氧基;并且

[0184] R³是选自 (3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)-吡咯烷-1-基;3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、

5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基-丙酰基]哌嗪-1-基。

[0185] 在本发明此方面的一个实施方式中,提供如上所示式(III)的化合物或者其盐,其中:

[0186] G是选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、1-(N-保护基)吡唑-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0187] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0188] R²是甲氧基;并且

[0189] R³是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)-吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基-丙酰基]哌嗪-1-基。

[0190] 在本发明此方面的另一个实施方式中,提供如上文中所示式(III)的化合物或者其盐,其中:

[0191] G是选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、1-(N-保护基)吡唑-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0192] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0193] R²是甲氧基;并且

[0194] R³是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲基-氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0195] “1-(N-保护基)吡唑-3-基”中的“N-保护基”的一个实例是苯磺酰基。

[0196] 在一个实施方式中,提供中间体101、或者其盐。

[0197] 因此,在这种情况下,提供N'-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-N-[4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺、或者其盐。

[0198] 在一个实施方式中,提供N'-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-N-[4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺。

[0199] 在一个实施方式中,提供中间体169、或者其盐。

[0200] 因此,在这种情况下,提供N'-(2-二甲氨基乙基)-N-[4-(1H-吡唑-3-基)嘧

啉-2-基]-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺、或者其盐。

[0201] 在一个实施方式中,提供N'-(2-二甲氨基乙基)-N-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺。

[0202] 在一个实施方式中,提供中间体 175、或者其盐。

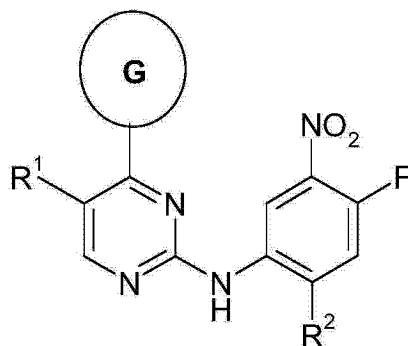
[0203] 因此,在这种情况下,提供N⁴-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-N¹-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基-苯-1,4-二胺、或者其盐。

[0204] 在一个实施方式中,提供N⁴-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-N¹-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基-苯-1,4-二胺。

[0205] 一些式(III)的化合物具有R³基,该R³基经由R³基的氮原子连接到式(III)的苯环;这些化合物可通过将适当的胺与适当的氟化合物反应来制备。此类中间体提供本发明的另一方面。

[0206] 因此,在本发明的另一方面,提供式(IV)的化合物或者其盐:

[0207]



(IV)

[0208]

[0209] 其中:

[0210] G是选自1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0211] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;并且

[0212] R²是甲氧基。

[0213] 在本发明此方面的一个实施方式中,提供如上文中所示式(IV)的化合物或者其盐,其中:

[0214] G是选自4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0215] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;并且

[0216] R²是甲氧基。

[0217] 在一个实施方式中,提供中间体 68、或者其盐。

[0218] 因此,在这种情况下,提供N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺、或者其盐。

[0219] 在一个实施方式中,提供N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺。

[0220] 在一个实施方式中,提供中间体 129、或者其盐。

[0221] 因此,在这种情况下,提供N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡

噪-3-基)嘧啶-2-胺、或者其盐。

[0222] 在一个实施方式中,提供 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺。

[0223] 在一个实施方式中,提供中间体 176、或者其盐。

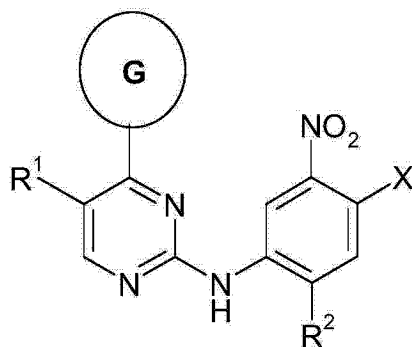
[0224] 因此,在这种情况下,提供 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺、或者其盐。

[0225] 在一个实施方式中,提供 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺。

[0226] 一些式(III)的化合物具有 R³基,所述 R³基经由 R³基的碳原子连接到式(III)的苯环。这些化合物可通过将适当的有机硼化合物(例如硼酸酯化合物)与适当的芳基溴或芳基氯化物反应来制备。例如,有机硼化合物可以是(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-R³。这些中间体提供本发明的另一方面。

[0227] 因此,在本发明的另一方面,提供式(V)的化合物或者其盐:

[0228]



(V)

[0229] 其中:

[0230] X 是溴或者氯;

[0231] G 是选自 4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0232] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;并且

[0233] R²是甲氧基。

[0234] 在式(V)的化合物的一个实施方式中,X 是溴。

[0235] 在式(V)的化合物一个实施方式中,X 是氯。

[0236] 在一个实施方式中,提供中间体 145。

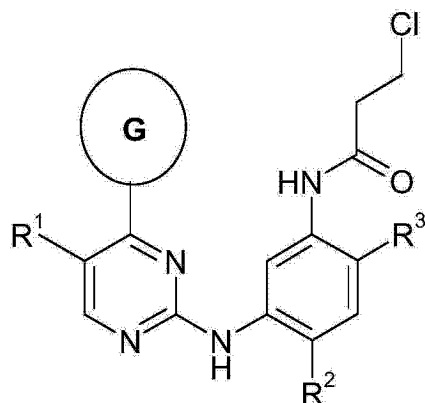
[0237] 因此,在这种情况下,提供 N-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺、或者其盐。

[0238] 在一个实施方式中,提供 N-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺。

[0239] 有利地,本发明化合物可通过使式(II)的化合物与 3-氯丙酰氯在碱(例如碱金属碳酸盐碱,例如碳酸钾)存在下,在合适的溶剂(例如丙酮)中反应而制备。因此形成式(VI)的中间体化合物,其可以以固体(以游离碱形式或者作为盐)的形式而分离,或者可

将其保存在溶液中并且用碱（例如碱金属氢氧化物，例如 NaOH）进行处理，从而将式（VI）的化合物换变成相应的式（I）的化合物。因此，式（VI）的化合物及其盐在式（I）化合物的形成中是有用的化学中间体。因此，在本发明的另一方面，提供式（VI）的化合物或者其盐：

[0240]



(VI)

[0241] 其中，G、R¹、R²和 R³是如本文中的定义。

[0242] 在一个实施方式中，提供如上所示式（VI）的化合物、或者其盐，其中：

[0243] G 是选自 4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基；

[0244] R¹是选自氢、氟、氯、甲基和氰基；

[0245] R²是选自甲氧基和甲基；并且

[0246] R³是选自 (3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲基-氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲基)氨基]乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0247] 在另一个实施方式中，提供如上文中所示式（VI）的化合物、或者其盐，其中：

[0248] G 是选自 1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基；

[0249] R¹是选自氢、氟、氯、甲基和氰基；

[0250] R²是选自甲氧基和甲基；并且

[0251] R³是选自 (3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲基-氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0252] 在另一个实施方式中,提供中间体 174、或者其盐。

[0253] 因此,在这种情况下,提供 3- 氯 -N-[2-[2- 二甲氨基乙基 -(甲基) 氨基]-4- 甲氧基 -5-[[4-(1- 甲基咪唑 -3- 基) 嘧啶 -2- 基] 氨基] 苯基] 丙酰胺、或者其盐。

[0254] 在一个实施方式中,提供 3- 氯 -N-[2-[2- 二甲氨基乙基 -(甲基) 氨基]-4- 甲氧基 -5-[[4-(1- 甲基咪唑 -3- 基) 嘧啶 -2- 基] 氨基] 苯基] 丙酰胺。

[0255] 其它中间体可用于一些式 (I) 化合物的制备。因此,例如在一个实施方式中,提供中间体 170 或者其盐。在另一个实施方式中,提供中间体 171 或者其盐。在另一个实施方式中,提供中间体 172 或者其盐。在一个实施方式中,提供中间体 144 或者其盐。

[0256] 根据本发明的另一方面,提供药物组合物,其包含如上文定义的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、连同药学上可接受的稀释剂或载体。

[0257] 本发明的组合物可采用适合于下列给药方式的剂型:口服使用(例如片剂、锭剂、硬或软胶囊、水悬浮剂或油悬浮剂、乳剂、分散性粉剂或颗粒剂、糖浆剂或酞剂);局部使用(例如霜剂、软膏剂、凝胶剂、或者水溶液或油溶液、或者悬浮液);通过吸入给药(例如细粉(finely divided powder)或者液体气溶胶);通过吹入法给药(例如细粉)或者胃肠外给药(例如用于静脉、皮下、肌肉内或肌肉内给药的无菌水溶液或油溶液,或者用于直肠给药的栓剂)。

[0258] 本发明的组合物可通过使用本领域熟知的常规药用辅料的常规步骤而获得。因此,用于口服使用的组合物可含有例如:一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

[0259] 式 (I) 化合物通常将以在 5-5000mg/m²动物体表面积(即大约 0.1-100mg/kg)范围内的单位剂量(这通常提供治疗有效剂量)而给药至温血动物。单位剂量剂型(例如片剂或胶囊)通常将含有例如 1-250mg 的活性成分。根据治疗的主体、具体给药途径、正在治疗的疾病的严重程度有必要改变每日剂量。因此,治疗任何特定患者的医师可决定最佳剂量。

[0260] 在本说明书的上下文中,除非有具体相反的指示,术语“治疗(therapy)”也包含“预防”。术语“治疗的(therapeutic)”和“在治疗上(therapeutically)”应据此解释。

[0261] 本文中使用的术语“治疗(treatment)”意在具有其如下的正常日常含义:处理疾病以完全地或部分地缓解其症状中的一种、部分或全部,或者纠正或补偿潜在的病理。

[0262] 本文中使用的术语“预防”意在具有其正常日常含义,并且包括防止疾病发展的初级预防和防止已发生疾病的二级预防,暂时或持续地防止患者疾病的加剧或恶化或者与疾病相关的新症状的发生。

[0263] 由于其对 L858R EGFR 突变体、T790M EGFR 突变体和 Exon19 缺失激活突变体的抑制活性,式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐预期可用于单独或部分地由 EGFR 突变体活性介导的疾病或病况(例如癌症)的治疗。对采用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的治疗为敏感的癌症的类型包括但不限于:卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道基质瘤(GIST)、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病(AML)、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、间皮瘤。

[0264] 可以设想,在治疗本文中提及的癌症的方法中,将把式 (I) 的化合物给药至哺乳动物,更具体地人。类似地,在式 (I) 化合物在治疗本文中提及的癌症的用途中,可以设

想将式 (I) 的化合物给药至哺乳动物,更具体地人。

[0265] 因此,根据本发明的另一方面,提供用作药物的如上文中所定义的式 (I) 的化合物或者其药学上可接受的盐。

[0266] 根据本发明的另一方面,提供如上文中定义的式 (I) 化合物或者其药学上可接受的盐,其用于由 L858R EGFR 突变体和 / 或 T790M EGFR 和 / 或 Exon19 缺失激活突变体所介导疾病的治疗。在本发明的一个实施方式中,由 L858R EGFR 突变体和 / 或 T790M EGFR 突变体和 / 或 Exon19 缺失激活突变体介导的所述疾病是癌症。

[0267] 根据本发明的另一方面,提供如上文中定义的式 (I) 化合物或者其药学上可接受的盐,其用于制备治疗由 L858REGFR 突变体和 / 或 T790M EGFR 突变体和 / 或 Exon19 缺失激活突变体介导的疾病的药物。在本发明的一个实施方式中,由 L858R EGFR 突变体和 / 或 T790M EGFR 突变体和 / 或 Exon19 缺失激活突变体介导的所述疾病是癌症。

[0268] 根据本发明的另一方面,提供如上文中定义的式 (I) 化合物或者其药学上可接受的盐用于制备癌症治疗药物的用途。

[0269] 根据本发明的另一方面,提供使用如上文中定义的式 (I) 化合物或者其药学上可接受的盐治疗癌症的方法。

[0270] 根据本发明的此方面。提供在需要这种治疗的温血动物 (例如人) 中产生抗癌作用的方法,其包括给药至所述动物有效量的如本文中定义的式 (I) 化合物或者其药学上可接受的盐。

[0271] 根据本发明的另一方面,提供治疗患有其中对 L858R EGFR 突变体和 / 或 T790M EGFR 突变体和 / 或 Exon19 缺失激活突变体的抑制是有利的疾病的人的方法,该方法包括向需要其的人给药治疗有效量的如上文中定义的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的步骤。在本发明的一个实施方式中,其中对 L858R EGFR 突变体和 / 或 T790M EGFR 突变体和 / 或 Exon19 缺失激活突变体的抑制是有利的疾病是癌症。

[0272] 在本文中提及的任一方面或实施方式 (其中以普通意义提及癌症) 中,所述癌症可以选自卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤,黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤 (GIST)、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病 (AML)、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、间皮瘤。

[0273] 在本发明任何方面或实施方式 (其中以普通意义提及癌症) 中,以下的实施方式可适用:

[0274] 在一个实施方式中,癌症是卵巢癌。

[0275] 在一个实施方式中,癌症是宫颈癌。

[0276] 在一个实施方式中,癌症是结肠直肠癌。

[0277] 在一个实施方式中,癌症是乳腺癌。

[0278] 在一个实施方式中,癌症是胰腺癌。

[0279] 在一个实施方式中,癌症是胶质瘤。

[0280] 在一个实施方式中,癌症是胶质母细胞瘤。

[0281] 在一个实施方式中,癌症是黑色素瘤。

[0282] 在一个实施方式中,癌症是前列腺癌。

- [0283] 在一个实施方式中,癌症是白血病。
- [0284] 在一个实施方式中,癌症是淋巴瘤。
- [0285] 在一个实施方式中,癌症是非霍奇金淋巴瘤。
- [0286] 在一个实施方式中,癌症是胃癌。
- [0287] 在一个实施方式中,癌症是肺癌。
- [0288] 在一个实施方式中,癌症是非小细胞肺癌。
- [0289] 在一个实施方式中,癌症是肝细胞癌。
- [0290] 在一个实施方式中,癌症是胃癌。
- [0291] 在一个实施方式中,癌症是胃肠道间质瘤 (GIST)。
- [0292] 在一个实施方式中,癌症是甲状腺癌。
- [0293] 在一个实施方式中,癌症是胆管癌。
- [0294] 在一个实施方式中,癌症是子宫内膜癌。
- [0295] 在一个实施方式中,癌症是肾癌。
- [0296] 在一个实施方式中,癌症是间变性大细胞淋巴瘤。
- [0297] 在一个实施方式中,癌症是急性髓细胞白血病 (AML)。
- [0298] 在一个实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤。
- [0299] 在一个实施方式中,癌症是黑色素瘤。
- [0300] 在一个实施方式中,癌症是间皮瘤。

[0301] 上文中描述的抗癌治疗可作为单独治疗应用,或者除了本发明化合物以外还涉及到常规的手术或放射疗法或化学疗法或免疫疗法。这种化学疗法与本发明化合物可以并行、同时地、序贯地、或分别地给药,并且可包含以下类型的抗肿瘤剂的一种或多种:

[0302] (i) 医学肿瘤学中所使用的抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,例如烷化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺、亚硝基脲类);抗代谢药(例如吉西他滨和抗叶酸剂,例如氟嘧啶(如5-氟尿嘧啶和替加氟)、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类,如阿霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素C、放线菌素、光神霉素);抗有丝分裂药剂(例如长春花生物碱,如长春新碱、长春碱、长春地辛、长春瑞滨;以及紫杉烷类,如紫杉醇、泰索帝、paclitaxel 激酶抑制剂);拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素(如依托泊苷、替尼泊苷),安吖啶、托泊替康、喜树碱);

[0303] (ii) 细胞生长抑制剂,例如抗雌激素药(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、碘昔芬(iodoxyfene))、抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、醋酸环丙孕酮)、LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林、和布舍瑞林)、孕激素类(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、伏罗唑(vorazole)、伊西美坦)、5 α -还原酶抑制剂(例如非那雄胺);

[0304] (iii) 抗侵袭剂(anti-invasion),例如 c-Src 激酶家族抑制剂,[如4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉[AZD0530(塞卡替尼);W001/94341]、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[6-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基]噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼,BMS-354825;J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)和波舒替尼(SKI-606),以及金属

蛋白酶抑制剂（如马立马司他）、尿激酶纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂或者类肝素酶（heparanase）的抗体]；

[0305] (iv) 生长因子功能的抑制剂：例如这种抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体（例如抗 erbB2 抗体曲妥珠单抗 [赫赛汀™]、抗 EGFR 抗体帕尼单抗、抗 erbB1 抗体西妥昔单抗 [Erbix, C225] 以及由 Stern 等人在 *Critical reviews in oncology/haematology*, 2005 年, 第 54 期, 第 11-29 页中公开的任何生长因子或生长因子受体抗体）；这种抑制剂还包括：酪氨酸激酶抑制剂, 例如表皮生长因子家族的抑制剂（例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂, 如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉基丙氧基)-喹唑啉-4-胺（吉非替尼, ZD1839）、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺（厄洛替尼, OSI-774）、6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉基丙氧基)-喹唑啉-4-胺（CI1033）、erbB2 酪氨酸激酶抑制剂（例如拉帕替尼）；肝细胞生长因子家族的抑制剂；胰岛素生长因子家族的抑制剂；血小板衍生的生长因子家族的抑制剂, 例如伊马替尼和 / 或尼洛替尼（AMN107）；丝氨酸 / 苏氨酸激酶的抑制剂（例如 Ras/Raf 信号传导抑制剂, 例如法呢基转移酶抑制剂, 例如索拉非尼（BAY43-9006）、替匹法尼（R115777）、氯那法尼（SCH66336））、通过 mEK 和 / 或 AKT 激酶的细胞信号传导抑制剂、c-kit 抑制剂、abl 激酶抑制剂、PI3 激酶抑制剂、Plt3 激酶抑制剂、CSF-1R 激酶抑制剂、IGF 受体（胰岛素样生长因子）激酶抑制剂；极光激酶（aurora kinase）抑制剂（例如 AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528、AX39459）、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 例如 CDK2 和 / 或 CDK4 抑制剂；

[0306] (v) 抗血管生成剂, 例如抑制血管内皮生长因子作用的药剂, [例如抗人血管内皮细胞生长因子抗体贝伐珠单抗（阿瓦斯丁™）以及例如 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂, 例如凡德他尼（ZD6474）、伐他拉尼（PTK787）、舒尼替尼（SU11248）、阿西替尼（AG-013736）、帕唑帕尼（GW786034）、4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉（AZD2171; W000/47212 中的实施例 240）、例如 W097/22596、W097/30035、W097/32856 和 W098/13354 中公开的那些, 以及通过其它机制起作用的化合物（例如雷诺胺, 整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂和血管抑素（angiostatin））]；

[0307] (vi) 血管损伤剂, 例如康普瑞汀 A4 以及 W099/02166、W000/40529、W000/41669、W001/92224、W002/04434 和 W002/08213 中公开的化合物；

[0308] (vii) 内皮素受体拮抗剂, 例如齐泊腾坦（ZD4054）或者阿曲生坦；

[0309] (viii) 反义治疗剂, 例如导向上面列出的靶点的那些, 例如 ISIS2503（一种 anti-ras 反义治疗剂）；

[0310] (ix) 基因治疗方法, 包括例如替换异常基因（例如异常 p53 或者异常 BRCA1 或 BRCA2）的方法；GDEPT（基因定向的酶前药治疗）法, 例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或者细菌硝基还原酶的那些；提高患者对化学治疗或放射治疗的耐受性的方法, 例如多重耐药基因治疗；和

[0311] (x) 免疫治疗方法, 包括例如提高患者肿瘤细胞的免疫原性的体外和体内方法, 例如用细胞因子（例如白细胞介素 2、白细胞介素 4 或者粒细胞巨噬细胞集落刺激因子）进行转染；降低 T 细胞无效能的方法；使用转染的免疫细胞（例如细胞因子转染的树突状细胞）的方法；使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法；使用抗独特型抗体的方法；降低免

疫抑制性细胞（例如调节性 T 细胞、髓源性（myeloid-derived）抑制细胞、或表达 IDO（吲哚胺 2, 3- 脱氧酶）的树突状细胞）的功能的方法；以及使用衍生自肿瘤相关抗原（例如 NY-ESO-1, mAGE-3、WT1 或 Her2/neu）的蛋白质类或肽类组成的癌症疫苗的方法。

[0312] 因此，在本发明的另一方面，提供包含如上文中定义的式（I）化合物和如上文中定义的附加的抗肿瘤物质的用于癌症联合治疗的药物产品。

[0313] 在本发明的这一方面，提供包含如本文中定义的式（I）化合物或其药学上可接受的盐和如上文中定义的附加的抗肿瘤物质的用于癌症联合治疗的药物产品。

[0314] 本文中，如果术语“联合治疗”是用来描述组合治疗，则应理解这可以表示同时给药、独立给药或序贯给药。关于“联合给药”应类似地理解。在本发明的一个方面，“联合治疗”是指同时给药。在本发明的另一方面，“联合治疗”是指独立给药。在本发明的另一方面，“联合治疗”是指序贯给药。当序贯给药或独立给药时，给药第二组分的延迟不应例如失去使用组合产生的效果的效果的利益。因此，在一个实施方式中，序贯治疗涉及在 11 天的时段内给药组合中的各组分。在另一个实施方式中，该时段为 10 天。在另一个实施方式中，该时段为 9 天。在另一个实施方式中，该时段为 8 天。在另一个实施方式中，该时段为 7 天。在另一个实施方式中，该时段是在 6 天内。在另一个实施方式中，该时段是在 5 天内。在另一个实施方式中，该时段是在 4 天内。在另一个实施方式中，该时段是在 3 天内。在另一个实施方式中，该时段是在 2 天内。在另一个实施方式中，该时段是在 24 小时内。在另一个实施方式中，该时段是在 12 小时内。

[0315] 因此，在本发明的一个实施方式中，提供如本文中定义的式（I）的化合物或其药学上可接受的盐和另外的抗肿瘤物质用于癌症联合治疗的用途。

[0316] 在本发明的一个实施方式中，提供如本文中定义的式（I）的化合物或其药学上可接受的盐和附加的抗肿瘤物质用于癌症的同时、独立或序贯治疗的用途。

[0317] 在一个实施方式中，提供在需要此种治疗的温血动物（例如人）中产生抗癌作用的方法，其包括向所述哺乳动物给药式（I）的化合物或其药学上可接受的盐，并且向所述哺乳动物联合给药附加的抗肿瘤物质，其中式（I）的化合物或其药学上可接受的盐和附加的抗肿瘤物质的量可共同有效地产生抗癌作用。

[0318] 在一个实施方式中，提供在需要这种治疗的温血动物（例如人）中产生抗癌作用的方法，该方法包括向所述哺乳动物给药式（I）化合物或其药学上可接受的盐，并且同时地、独立地或序贯地向所述哺乳动物给药附加的抗肿瘤物质，其中式（I）化合物或其药学上可接受的盐和附加的抗肿瘤物质的量共同有效地产生抗癌作用。

[0319] 在药物组合物的制剂中，重要的是药物是便于进行操作和加工的形式。不仅从获得有商业价值的制造工艺的观点，而且从包含活性化合物的药物制剂（例如口服剂型，如片剂）的后续生产的观点来看，这都是重要的。

[0320] 相对于彼此之间以及相对于非结晶状态的晶型的不同物理性质会显著地影响化合物的化学加工和药物加工，特别是当以工业规模制备或使用化合物时。

[0321] 此外，在口服药物组合物的制备中，重要的是向患者提供给药后可靠且可重现的药物血浆浓度特征。药物在胃、肠道或血流内的吸收特性的患者间差异可能影响药物的安全性和疗效。

[0322] 活性成分的化学稳定性、固体状态稳定性和“保质期”也是非常重要的因素。药物

和含有该药物的组合物应当能够在活性成分理化特性（例如其化学组成、密度、吸湿性和溶解度）不显现显著变化的情况下，有效地在可观的时间段内进行保存。

[0323] 此外，也重要的是能够以尽可能化学上纯的形式提供药物。

[0324] 这方面非晶态物质中可能存在问题。例如，这种物质通常难以操作和配制，提供不可靠的溶解度，并且经常发现是不稳定且化学上不纯的。

[0325] 本领域技术人员将理解的是，如果可轻易地获得稳定晶型的药物，则可解决上述问题。

[0326] 因此，在商业上有价值且药学上可接受的药物组合物的生产中，重要的是尽可能提供结晶的和稳定形式的药物。

[0327] 然而，应当指出的是该目的并非始终可实现的。实际上，通常不能仅从分子结构中预测化合物（其本身或者盐的形式）的结晶行为。这只能凭经验来确定。

[0328] 在本发明的另一方面，可以以结晶形态制备某些化合物及其盐。这些结晶形态的特征是作为特定的多晶型。当陈述本发明涉及结晶形态时，结晶度合宜地为大于约 60%、更方便地大于约 80%、优选地大于约 90%、更优选地大于约 95%、最优选地结晶度大于约 98%。

[0329] 本文中描述的具体固体形式提供与各附图中所示 X 射线粉末衍射图大致相同的 X 射线粉末衍射图，并且具有如本文中所包含表格中示出的各种 $2-\theta$ 值。应当理解 X 射线粉末衍射图的 $2-\theta$ 值可能在各仪器之间和各样品之间有略微的不同，因此所引述的值不应被理解成是绝对值。

[0330] 已知取决于测量条件（例如使用的设备或机器）可获得存在一个或多个测量误差的 X 射线粉末衍射图。特别是，众所周知地 X 射线粉末衍射图中的强度可根据测量条件变化。因此，应当理解本发明的固体形式并不限于提供与附图中所示 X 射线粉末衍射图相同的 X 射线粉末衍射图的晶体，提供与附图中所示的那些大致相同的 X 射线粉末衍射图的任何晶体落入本发明的范围内。X 射线粉末衍射领域的技术人员能够判断 X 射线粉末衍射图的实质性特征。

[0331] X 射线粉末衍射领域的技术人员将意识到，峰的相对强度会受到例如粒径大于 $30\ \mu\text{m}$ 且不均匀长径比的颗粒的影响，这可能影响样品的分析。本领域技术人员也将意识到，反射的位置会受样品放置在衍射仪中的准确高度和衍射仪的零点校准的影响。样品的表面平面性也可具有小的影响。因此，所给出的衍射图数据不应被看作是绝对值。（Jenkins, R&Snyder, R. L. 《X 射线粉末衍射法导论 (Introduction to X-Ray 粉末 Diffractometry)》John Wiley&Sons1996 ;Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon 出版社, 伦敦 ;Klug, H. P. &Alexander, L. E. (1974), 《X 射线衍射的步骤 (X-Ray Diffraction Procedures)》)。

[0332] 通常，X 射线粉末衍射图中衍射角的测量误差为约 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ ，当考虑附图中的 X 射线粉末衍射图时以及当阅读本文中所包含表格中的数据时应把测量误差的这种度数考虑进去。此外，应当理解的是，根据实验条件和样品制备（优选的取向）强度会变动。

[0333] 在本说明书中，将 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基)丙-2-烯酰胺称为“化合物 X”。据发现最初制备的化合物 X 是非晶态固体。随后利用下文实验部分中描述的条件制备出若干有用的晶体多晶型。在与本文中陈述的固体形式有关的所有实施方式中，利用 CuK α 辐射来测量 X 射线衍

射图的峰。

[0334] 化合物 X 的多晶型 A

[0335] 因此,在本发明的另一方面,提供化合物 X 的多晶型 A。此多晶型的特征在于它提供以下利用 CuK α 辐射测量的 2θ 值:7.8 和 21.8 中的至少一个值。

[0336] 化合物 X 的多晶型 A 的特征在于提供大致如图 1 中所示的 X 射线粉末衍射图。

[0337] 此多晶型的十个 X 射线粉末衍射峰 [衍射角 2θ (2θ), 强度 (%)] 为 7.8 (100%)、21.8 (73.4%)、13.3 (59.4%)、6.6 (49.5%)、23.9 (40.5%)、9.6 (38.1%)、14.5 (35.3%)、15.6 (33.2%)、22.7 (31.2%)、19.1 (29.8%)。

[0338] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 A,其具有包含在大约 $2\theta = 7.8^\circ$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0339] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 A,其具有包含在大约 $2\theta = 21.8^\circ$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0340] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 A,其具有在大约 $2\theta = 7.8^\circ$ 和 21.8° 处的至少两个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0341] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 A,其具有在大约 $2\theta = 7.8^\circ$ 、 21.8° 、 13.3° 、 6.6° 、 23.9° 、 9.6° 、 14.5° 、 15.6° 、 22.7° 和 19.1° 处的特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0342] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 A,其具有与图 1 中所示 X 射线粉末衍射图大致相同的 X 射线粉末衍射图。

[0343] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 A,其具有在 $2\theta = 7.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0344] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 A,其具有在 $2\theta = 21.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0345] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 A,其具有在 $2\theta = 7.8^\circ$ 和 21.8° 处的至少两个特定峰的 X 射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

[0346] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 A,其具有在 $2\theta = 7.8^\circ$ 、 21.8° 、 13.3° 、 6.6° 、 23.9° 、 9.6° 、 14.5° 、 15.6° 、 22.7° 和 19.1° 处的特定峰的 X 射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

[0347] 化合物 X 的多晶型 B

[0348] 在本发明的另一方面,提供化合物 X 的多晶型 B。该多晶型 B 的特征在于它提供以下利用 CuK α 辐射测量的 2θ 值:9.3 和 23.4 中的至少一个值。

[0349] 化合物 X 的多晶型 B 的特征在于提供大致如图 3 中所示的 X 射线粉末衍射图。

[0350] 该多晶型的十个 X 射线粉末衍射峰 [衍射角 2θ (2θ), 强度 (%)] 为 9.3 (100%)、23.4 (75.0%)、10.5 (63.6%)、17.7 (54.3%)、21.0 (48.1%)、16.1 (46.4%)、26.1 (44.2%)、18.6 (41.8%)、26.7 (32.2%) 和 20.6 (30.9%)。

[0351] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 B,其具有在大约 $2\theta = 9.3^\circ$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0352] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 B,其具有在大约 $2\theta = 23.4^\circ$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0353] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 B,其具有在大约 $2\theta = 9.3^\circ$ 和 23.4° 处的至

少两个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0354] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 B,其具有在大约 $2-\theta=9.3$ 、 23.4 、 10.5 、 17.7 、 21.0 、 16.1 、 26.1 、 18.6 、 26.7 和 20.6° 处的特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0355] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 B,其具有与图 3 中所示 X 射线粉末衍射图大致相同的 X 射线粉末衍射图。

[0356] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 B,其具有在 $2-\theta=9.3^\circ \pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0357] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 B,其具有在 $2-\theta=23.4^\circ \pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0358] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 B,其具有在 $2-\theta=9.3^\circ$ 和 23.4° 处的至少两个特定峰的 X 射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 。

[0359] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 B,其具有在 $2-\theta=9.3$ 、 23.4 、 10.5 、 17.7 、 21.0 、 16.1 、 26.1 、 18.6 、 26.7 和 20.6° 处的特定峰的 X 射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 。

[0360] 化合物 X 的多晶型 C

[0361] 在本发明的另一方面,提供化合物 X 的多晶型 C。该多晶型 C 的特征在于它提供以下的利用 CuK α 辐射测量的 $2-\theta$ 值: 6.0 和 11.3 中的至少一个值。

[0362] 化合物 X 的多晶型 C 的特征在于它提供大致如图 5 中所示的 X 射线粉末衍射图。

[0363] 此多晶型的十个 X 射线粉末衍射峰 [衍射角 $2-\theta$ (2θ), 强度 (%)] 为 6.0 (100%)、 11.3 (58.2%)、 7.5 (40.5%)、 10.3 (21.9%)、 12.0 (20.1%)、 24.9 (19.4%)、 13.0 (16.9%)、 14.5 (13.5%)、 16.5 (13.5%) 和 18.3 (11.8%)。

[0364] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 C,其具有在大约 $2-\theta=6.0^\circ$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0365] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 C,其具有在大约 $2-\theta=11.3^\circ$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0366] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 C,其具有在大约 $2-\theta=6.0^\circ$ 和 11.3° 处的至少两个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0367] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 C,其具有在大约 $2-\theta=6.0$ 、 11.3 、 7.5 、 10.3 、 12.0 、 24.9 、 13.0 、 14.5 、 16.5 和 18.3° 处的特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0368] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 C,其具有与图 5 中所示 X 射线粉末衍射图大致相同的 X 射线粉末衍射图。

[0369] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 C,其具有在 $2-\theta=6.0^\circ \pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0370] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 C,其具有在 $2-\theta=11.3^\circ \pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0371] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 C,其具有在 $2-\theta=6.0^\circ$ 和 11.3° 处的至少两个特定峰的 X 射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 。

[0372] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 C,其具有在 $2-\theta=6.0$ 、 11.3 、 7.5 、 10.3 、 12.0 、 24.9 、 13.0 、 14.5 、 16.5 和 18.3° 处的特定峰 X 射线粉末衍射图,其中所述值可以是

$\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

[0373] 化合物 X 的多晶型 D

[0374] 在本发明的另一方面,提供被认为是一水合物结晶形的化合物 X 的多晶型 D。该多晶型的特征在于它提供以下利用 CuK α 辐射测量的 2θ 值:9.3 和 0.5 中的至少一个。

[0375] 化合物 X 的多晶型 D 的特征在于它提供大致如图 7 中所示的 X 射线粉末衍射图。

[0376] 该多晶型的十个 X 射线粉末衍射峰 [衍射角 2θ (2θ), 强度 (%)] 为 9.3 (100%)、10.5 (90.6%)、16.1 (75.8%)、26.1 (75.2%)、21.0 (70.9%)、20.6 (56.9%)、16.8 (56.5%)、17.7 (53.3%)、14.7 (41.3%) 和 9.7 (38.3%)。

[0377] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 D,其具有在大约 $2\theta = 9.3^\circ$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0378] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 D,其具有在大约 $2\theta = 10.5^\circ$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0379] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 D,其具有在大约 $2\theta = 9.3^\circ$ 和 10.5° 处的至少两个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0380] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 D,其具有在大约 $2\theta = 9.3$ 、10.5、16.1、26.1、21.0、20.6、16.8、17.7、14.7 和 9.7° 处的特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0381] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 D,其具有与图 7 中所示 X 射线粉末衍射图大致相同的 X 射线粉末衍射图。

[0382] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 D,其具有在 $2\theta = 9.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0383] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 D,其具有在 $2\theta = 10.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 2θ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0384] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 D,其具有 $2\theta = 9.3^\circ$ 和 10.5° 处的至少两个特定峰的 X 射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

[0385] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 D,其具有在 $2\theta = 9.3$ 、10.5、16.1、26.1、21.0、20.6、16.8、17.7、14.7、 9.7° 处的特定峰的 X 射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

[0386] 化合物 X 的多晶型 E

[0387] 在本发明的另一方面,提供化合物 X 的多晶型 E,该多晶型 E 被认为是化合物 X 的 1.25 化学计量比的水合形式。该多晶型的特征是它提供以下利用 CuK α 辐射测量的 2θ 值:9.2 和 22.9 中的至少一个。

[0388] 化合物 X 的多晶型 E 的特征在于提供大致如图 10 中所示的 X 射线粉末衍射图。

[0389] 该多晶型的十个 X 射线粉末衍射峰 [衍射角 2θ (2θ), 强度 (%)] 为:9.2 (100%)、22.9 (84.0%)、14.6 (80.3%)、12.7 (77.8%)、16.5 (66.4%)、26.9 (60.3%)、9.7 (95.6%)、14.0 (52.3%)、10.4 (49.9%) 和 19.5 (48.3%)。

[0390] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 E,其具有在大约 $2\theta = 9.2^\circ$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0391] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 E,其具有在大约 $2\theta = 22.9^\circ$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0392] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有在大约 $2-\theta=9.2^\circ$ 和 22.9° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0393] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有在大约 $2-\theta=9.2$ 、 22.9 、 14.6 、 12.7 、 16.5 、 26.9 、 9.7 、 14.0 、 10.4 和 19.5° 处的特定峰的X射线粉末衍射图。

[0394] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有与图10中所示X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0395] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有在 $2-\theta=9.2^\circ \pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0396] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有在 $2-\theta=22.9^\circ \pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0397] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有在 $2-\theta=9.2^\circ$ 和 22.9° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 。

[0398] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有在 $2-\theta=9.2$ 、 22.9 、 14.6 、 12.7 、 16.5 、 26.9 、 9.7 、 14.0 、 10.4 和 19.5° 处的特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 。

[0399] 化合物X的多晶型F

[0400] 在本发明的另一方面,提供化合物X的多晶型F,该多晶型F被认为是化合物X的0.25化学计量比的水合形式。该多晶型的特征在于它提供以下利用CuK α 辐射测量的 $2-\theta$ 值:18.7和8.9中的至少一个。

[0401] 化合物X的多晶型F的特征在于提供大致如图13中所示的X射线粉末衍射图。

[0402] 该多晶型的十个X射线粉末衍射峰[衍射角 $2-\theta$ (2θ),强度(%)]为:18.7(100%)、8.9(87.7%)、15.1(80.3%)、25.4(74.6%)、14.5(72.3%)、22.9(69.6%)、9.9(51.1%)、28.2(42.0%)、8.2(24.2%)和11.9(22.3%)。

[0403] 根据本发明,提供化合物X的多晶型F,其具有在大约 $2-\theta=18.7^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0404] 根据本发明,提供化合物X的多晶型F,其具有在大约 $2-\theta=8.9^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0405] 根据本发明,提供化合物X的多晶型F,其具有在大约 $2-\theta=18.7^\circ$ 和 8.9° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0406] 根据本发明,提供化合物X的多晶型F,其具有在大约 $2-\theta=18.7$ 、 8.9 、 15.1 、 25.4 、 14.5 、 22.9 、 9.9 、 28.2 、 8.2 和 11.9° 的特定峰的X射线粉末衍射图。

[0407] 根据本发明,提供化合物X的多晶型F,其具有与图13中所示X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0408] 根据本发明,提供化合物X的多晶型F,其具有在 $2-\theta=18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0409] 根据本发明,提供化合物X的多晶型F,其具有在 $2-\theta=8.9^\circ \pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0410] 根据本发明,提供化合物X的多晶型F,其具有在 $2-\theta=18.7^\circ$ 和 8.9° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 。

[0411] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 F,其具有在 $2-\theta=18.7$ 、 8.9 、 15.1 、 25.4 、 14.5 、 22.9 、 9.9 、 28.2 、 8.2 和 11.9° 处的特定峰的 X 射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 。

[0412] 化合物 X 的多晶型 K

[0413] 在本发明的另一方面,提供化合物 X 的多晶型 K。该多晶型 K 的特征在于它提供以下利用 CuK α 辐射测量的 $2-\theta$ 值: 8.4 和 9.7 中的至少一个。

[0414] 化合物 X 的多晶型 F 的特征在于它提供大致如图 16 中所示的 X 射线粉末衍射图。

[0415] 该多晶型的十个 X 射线粉末衍射峰 [衍射角 $2-\theta$ (2θ), 强度 (%)] 为: 8.4 (100%)、 9.7 (37.7%)、 12.2 (32.4%)、 15.1 (25.2%)、 24.7 (20.7%)、 9.0 (16.8%)、 21.9 (13.9%)、 19.5 (13.9%)、 24.2 (13.8%) 和 18.3 (11.8%)。

[0416] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 K,其具有在大约 $2-\theta=8.4^\circ$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0417] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 K,其具有在大约 $2-\theta=9.7^\circ$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0418] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 K,其具有在大约 $2-\theta=8.4^\circ$ 和 9.7° 处的至少两个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0419] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 K,其具有在大约 $2-\theta=8.4$ 、 9.7 、 12.2 、 15.1 、 24.7 、 9.0 、 21.9 、 19.5 、 24.2 和 18.3° 处的特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0420] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 K,其具有与图 16 中所示 X 射线粉末衍射图大致相同的 X 射线粉末衍射图。

[0421] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 K,其具有在 $2-\theta=8.4^\circ \pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0422] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 K,其具有在 $2-\theta=9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0423] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 K,其具有在 $2-\theta=8.4^\circ$ 和 9.7° 处的至少两个特定峰的 X 射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 。

[0424] 根据本发明,提供化合物 X 的多晶型 K,其具有在 $2-\theta=8.4$ 、 9.7 、 12.2 、 15.1 、 24.7 、 9.0 、 21.9 、 19.5 、 24.2 和 18.3° 处的特定峰的 X 射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 。

[0425] 在本说明书中,将 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺的甲磺酸盐称为“甲磺酸盐 Y”。

[0426] 甲磺酸盐 Y 的多晶型 A

[0427] 在本发明的另一方面,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 A。该多晶型的特征在于它提供以下利用 CuK α 辐射测量的 $2-\theta$ 值: 5.6 和 6.5 中的至少一个。

[0428] 甲磺酸盐 Y 的多晶型 A 的特征在于提供大致如图 18 中所示的 X 射线粉末衍射图。

[0429] 该多晶型的十个 X 射线粉末衍射峰 [衍射角 $2-\theta$ (2θ), 强度 (%)] 为: 5.6 (100%)、 6.5 (66.7%)、 10.2 (97.2%)、 21.0 (96.2%)、 13.5 (91.7%)、 22.7 (89.6%)、 19.3 (80.6%)、 27.3 (75.7%)、 15.7 (71.2%) 和 19.9 (66.7%)。

[0430] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 A,其具有在大约 $2-\theta=5.6^\circ$ 处的至少一个

特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0431] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 A,其具有在大约 $2-\theta=6.5^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0432] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 A,其具有在大约 $2-\theta=5.6^{\circ}$ 和 6.5° 处的至少两个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0433] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 A,其具有在大约 $2-\theta=5.6^{\circ}$ 、 6.5° 、 10.2° 、 21.0° 、 13.5° 、 22.7° 、 19.3° 、 27.3° 、 15.7° 和 19.9° 处的特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0434] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 A,其具有与图 18 中所示的 X 射线粉末衍射图大致相同的 X 射线粉末衍射图。

[0435] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 A,其具有在 $2-\theta=5.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0436] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 A,其具有在 $2-\theta=6.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0437] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 A,其具有在 $2-\theta=5.6^{\circ}$ 和 6.5° 处的至少两个特定峰的 X 射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 。

[0438] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 A,其具有在 $2-\theta=5.6^{\circ}$ 、 6.5° 、 10.2° 、 21.0° 、 13.5° 、 22.7° 、 19.3° 、 27.3° 、 15.7° 和 19.9° 处的特定峰的 X 射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 。

[0439] 甲磺酸盐 Y 的多晶型 B

[0440] 在本发明的另一方面,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 B。该多晶型的特征在于它提供以下利用 CuK α 辐射测量的 2θ 值: 7.2° 和 8.6° 中的至少一个。

[0441] 甲磺酸盐 Y 的多晶型 A 的特征在于提供大致如图 20 中所示的 X 射线粉末衍射图。

[0442] 该多晶型的十个 X 射线粉末衍射峰 [衍射角 $2-\theta$ (2θ), 强度 (%)] 为: 7.2° (50.2%)、 8.6° (55.2%)、 15.3° (100%)、 10.4° (92.6%)、 25.7° (74.0%)、 26.1° (63.9%)、 16.4° (55.2%)、 9.5° (47.5%)、 22.1° (46.9%) 和 18.8° (47.7%)。

[0443] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 B,其具有在大约 $2-\theta=7.2^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0444] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 B,其具有在大约 $2-\theta=8.6^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0445] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 B,其具有在大约 $2-\theta=7.2^{\circ}$ 和 8.6° 处的至少两个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0446] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 B,其具有在大约 $2-\theta=7.2^{\circ}$ 、 8.6° 、 15.3° 、 10.4° 、 25.7° 、 26.1° 、 16.4° 、 9.5° 、 22.1° 和 18.8° 处的特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0447] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 B,其具有与图 20 中所示 X 射线粉末衍射图大致相同的 X 射线粉末衍射图。

[0448] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 B,其具有在 $2-\theta=7.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0449] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 B,其具有在 $2-\theta=8.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ $2-\theta$ 处的至少一个特定峰的 X 射线粉末衍射图。

[0450] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 B,其具有在 $2-\theta=7.2^\circ$ 和 8.6° 处的至少两个特定峰的 X 射线粉末衍射图。其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 。

[0451] 根据本发明,提供甲磺酸盐 Y 的多晶型 B,其具有在 $2-\theta=7.2, 8.6, 15.3, 10.4, 25.7, 26.1, 16.4, 9.5, 22.1$ 和 18.8° 处的特定峰的 X 射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ $2-\theta$ 。

[0452] 附图的列表

[0453] 所有附图涉及固体形式的化合物:N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺(“化合物 X”)或者指示的其甲磺酸盐(“甲磺酸盐 Y”)。

[0454] 图 1:X 射线粉末衍射图-晶型 A

[0455] 图 2:DSC 热分析图-晶型 A

[0456] 图 3:X 射线粉末衍射图-晶型 B

[0457] 图 4:DSC 热分析图-晶型 B

[0458] 图 5:X 射线粉末衍射图-晶型 C

[0459] 图 6:DSC 热分析图-晶型 C

[0460] 图 7:X 射线粉末衍射图-晶型 D(一水合物)

[0461] 图 8:DSC 热分析图-晶型 D 一水合物

[0462] 图 9:TGA 热分析图-晶型 D 一水合物

[0463] 图 10:X 射线粉末衍射图-晶型 E(水合形式)

[0464] 图 11:DSC 热分析图-晶型 E(水合形式)

[0465] 图 12:TGA 热分析图-晶型 E(水合形式)

[0466] 图 13:X 射线粉末衍射-晶型 F(水合形式)

[0467] 图 14:DSC 热分析图-晶型 F(水合形式)

[0468] 图 15:TGA 热分析图-晶型 F(水合形式)

[0469] 图 16:X 射线粉末衍射图-晶型 K

[0470] 图 17:DSC 热分析图-晶型 K

[0471] 图 18:X 射线粉末衍射图-甲磺酸盐晶型 A

[0472] 图 19:DSC 热分析图-甲磺酸盐晶型 A

[0473] 图 20:X 射线粉末衍射图-甲磺酸盐晶型 B

[0474] 图 21:DSC 热分析图-甲磺酸盐晶型 B

[0475] 化学合成和生物测定步骤

[0476] 可以使用以下的缩写:缩写:THF=四氢呋喃;DIPEA=二异丙基乙胺;sat.=饱和水溶液;FCC=使用硅胶的快速柱色谱;TFA=三氟乙酸;r. t.=室温;DMF=N,N-二甲基甲酰胺;DMSO=二甲基亚砷;DMA=N,N-二甲基乙酰胺;EtOAc=乙酸乙酯;h.=小时;质子 NMR:除非另有说明,(^1H NMR)是使用氘代二甲基亚砷以 400 或 500MHz 频率下于大约 $20-30^\circ\text{C}$ 下测定。使用标准 NMR 缩写,(s=单峰;d=双峰;dd=双峰的双峰;t=三重峰;q=四重峰;p=五重峰;m=多重峰;br=宽带;等)。在把铁作为试剂的情况下,是 325 目和氢还原的铁粉。给定实施例的引述检测值(μM)为 IC_{50} 值。使用 BrukerD4 仪器执行 X 射线粉末衍射(XRPD)。通过将结晶物质的样品安装在 Bruker 单晶硅(SSC)晶片底板(wafer mount)上并且用显微镜用载

玻片将样品铺展成薄层,而测定 X 射线粉末衍射图。以 30 转 / 分钟 (以改进计数统计) 旋转样品并且利用由长细聚焦铜管 (在 40kV 和 40mA 下运行,波长为 1.5418 埃 (CuK α 辐射)) 所产生的 X 射线进行照射。使校准的 X 射线源通过设定为 V20 的自动可变发散狭缝并且引导反射的辐射经过 5.89mm 防散射狭缝和 9.55mm 检测器狭缝。在 $\theta - \theta$ 模式中在 2 度至 40 度 $2 - \theta$ 的范围内,在每 0.00570° 的 $2 - \theta$ 增量 (连续扫描模式下) 将样品暴露 0.03 秒。运行时间为 3 分 36 秒。该仪器装备有位置敏感探测器 (Lynxeye)。利用以 Diffrac+ 软件运行的 Dell Optiplex686NT4.0 工作站执行控制和数据采集。使用 TA 仪器 Q1000 差示扫描量热仪实施差示扫描量热法 (DSC)。通常,在 25°C 至 300°C 的温度范围以 10°C / 分钟的恒定升温速率,将容纳于带盖标准铝盘中的小于 5mg 的物质加热。使用采用氮气的吹洗气体,流量为 50mL / 分钟。提供与本文中公开的那些大致相同的 XRPD 衍射图或 DSC 热分析图的任何晶型均是落在本发明的范围内。本领域技术人员将能够判定衍射图和热分析图中的实质性特征。

[0477] 测验 1 :Exon19 缺失 EGFR (激活单突变体) 细胞磷酸化测验

[0478] 人肺细胞系 PC9 (Exon19 缺失 EGFR) 是从美国典型培养物保藏中心获得。将 PC9 维持在含有 10% 胎牛血清和 2mM 谷氨酰胺的 RPMI1640 中。使细胞在有 5%CO₂ 的加湿培养箱中于 37°C 生长。依照 R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (R&D Systems 目录号 #DYC1095) 中描述的方案,来执行测量细胞裂解液中内源性 p-EGFR 的细胞磷酸化的测验。将 40 μ L 细胞播种 (10000 细胞 / 孔) 于 Corning 黑色透明底 384 孔板中的生长培养基中,于 37°C 下在 5%CO₂ 中培养过夜。使用 Echo555 声波定剂量 (acoustically dosed),将 100%DMSO 中连续稀释的化合物加至细胞。将培养板再培养 2 小时,轻柔混合 (aspiration) 培养基之后,将 40 μ L 1x 裂解缓冲液添加到各孔中。将 Greiner 黑色高结合力 384 孔板用捕捉抗体覆盖,然后用 3%BSA 进行封闭。接着去除封闭液,将 15 μ L 裂解液转移到 Greiner 黑色高结合力 384 孔板中,培养 2 小时。轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后,添加 20 μ L 检测抗体,培养 2 小时。轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后,添加 20 μ L QuantaBlu 荧光过氧化物酶底物 (Thermo Fisher Scientific 目录号 15169),培养 1 小时。将 20 μ L QuantaBlu 终止溶液添加到培养板中,在采用 352nm 激发波长和 460nm 发射波长的 Envision 微孔板检测仪读出荧光。将各化合物获得的数据输入合适的软件包 (例如 Origin) 以执行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得 50% 效果所需的化合物浓度来确定 IC₅₀ 值。

[0479] 测验 2 :L858R/T790M EGFR (双突变体) 细胞磷酸化测验

[0480] 人肺细胞系 NCI-H1975 是从美国典型培养物保藏中心获得。将 NCI-H1975 维持在含有 10% 胎牛血清和 2mM 谷氨酰胺的 RPMI1640 中。使细胞在 5%CO₂ 的加湿培养箱中于 37°C 下生长。

[0481] 依照 R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (R&D Systems 目录号 #DYC1095) 中描述的方案,来执行测量细胞裂解液中内源性 p-EGFR 的细胞磷酸化的测验。

[0482] 将 40 μ L 细胞播种于 (10000 细胞 / 孔) 在 Corning 黑色透明底 384 孔板中的生长培养基中,在 5%CO₂ 中于 37°C 下培养过夜。使用 Echo555 声波定剂量 (acoustically dosed),将 100%DMSO 中连续稀释的化合物加至细胞。将培养板再培养 2 小时,轻柔混合培养基之后,将 40 μ L 1x 裂解缓冲液添加到各孔中。将 Greiner 黑色高结合力 384 孔板用捕捉抗体覆盖,然后用 3%BSA 封闭。接着去除封闭液,将 15 μ L 裂解液转移到 Greiner 黑色高

结合力 384 孔板中,培养 2 小时。在轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后,添加 20 μ L 检测抗体,培养 2 小时。在轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后,添加 20 μ L QuantaBlu 荧光过氧化物酶底物 (Thermo Fisher Scientific 目录号 15169),培养 1 小时。将 20 μ L QuantaBlu 终止溶液添加到培养板中,在采用 352nm 激发波长和 460nm 发射波长的 Envision 微孔板检测仪中读出荧光。将各化合物获得的数据输入合适的软件包 (例如 Origin) 中以执行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得 50% 效果所需的化合物浓度来确定 IC_{50} 值。

[0483] 测验 3:野生型 EGFR 细胞磷酸化测验

[0484] 人结肠细胞系 LoVo 是从美国典型培养物保藏中心获得。将 LoVo 保存在含有 3% 剥离的 (stripped) 胎牛血清和 2mM 谷氨酰胺的 RPMI1640 中。使细胞在 5%CO₂ 加湿培养箱中于 37°C 下生长。

[0485] 依照 R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (R&D Systems 目录号 #DYC1095) 中描述的方案,进行测量细胞裂解液中内源性 p-EGFR 的细胞磷酸化的测验。

[0486] 将 40 μ L 细胞播种于 (15000 细胞 / 孔) 在 Corning 黑色透明底 384 孔板中的生长培养基中,于 37°C 下在 5%CO₂ 中培养过夜。使用 Echo555 声波定剂量 (acoustically dosed),将 100%DMSO 中连续稀释的化合物加至细胞。将培养板再培养 2 小时,然后用 100ng/ml 刺激 10 分钟在轻柔混合培养基之后,将 40 μ L 裂解缓冲液添加到各孔中。将 Greiner 黑色高结合力 384 孔板用捕捉抗体覆盖,然后用 3%BSA 封闭。接着取出封闭液,将 15 μ L 裂解液转移到 Greiner 黑色高结合力 384 孔板中,培养 2 小时。轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后,添加 20 μ L 检测抗体,培养 2 小时。轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后,添加 20 μ L QuantaBlu 荧光过氧化物酶底物 (Thermo Fisher Scientific 目录号 15169),培养 1 小时。将 20 μ L QuantaBlu 终止溶液添加到培养板中,在采用 352nm 激发波长和 460nm 发射波长的 Envision 微孔板检测仪中读出荧光。将各化合物获得的数据输入合适的软件包 (例如 Origin) 中以执行曲线拟合分析。基于此数据通过计算获得 50% 效果所需的化合物浓度来确定 IC_{50} 值。

[0487] 将本专利申请实施例中的检测数据 (μ M) 显示于下表中。虽然用一定数量的有效数字来陈述检测数据,但不应该认为表示数据已确定精确为有效数字的数。

[0488]

实施例编号	测验 1	测验 2	测验 3
1	0.007614	0.004956	0.4744

[0489]

实施例编号	测验 1	测验 2	测验 3
2	0.001291	0.001504	0.04122
3	0.01054	0.01549	0.5222
4	0.01273	0.0016	0.5099
5	0.02059	0.003402	0.8225

6	0.002183	0.0006695	0.1959
7	0.003262	0.0006825	0.1606
8	0.02239	0.005481	1.17
9	0.009959	0.002818	0.8744
10	0.07377	0.03998	8.427
11	0.02854	0.01871	1.599
12	0.03613	0.005821	1.393
13	0.1388	0.01926	11.91
14	0.05328	0.01912	12.48
15	0.01399	0.05524	1.067
16	0.1437	0.07052	>18.92
17	0.02344	0.005644	0.772
18	0.06644	0.03138	2.696
19	0.002149	0.001463	0.07081
20	0.007487	0.005276	0.1929
21	0.002948	0.002339	0.1283
22	0.002137	0.001524	0.07336
23	0.01694	0.01759	3.018
24	0.001327	0.0008856	0.03567
25	0.0005811	0.000238	0.01092
26	0.002289	0.001925	0.05831
27	0.00561	0.01142	0.3177
28	0.01292	0.01144	0.4938
28A	0.01975	0.01271	1.443

[0490]

实施例编号	测验 1	测验 2	测验 3
29	0.001228	0.0008846	0.04652
30	0.07375	0.05211	1.613
31	0.03746	0.00734	2.506
32	0.138	0.02378	10.53
33	0.8916	1.158	11.86
34	0.009044	0.003767	0.1526
35	0.008571	0.006772	0.2623
36	0.04329	0.03272	1.051
37	0.002112	0.001814	0.04859
38	0.005092	0.004405	0.5384
39	0.002336	0.001005	0.2484
40	0.0124	0.01477	>30
41	0.02863	0.0295	1.841
42	0.005192	0.005161	0.4542
43	0.01817	0.01055	1.34
44	0.03329	0.0256	3.64
45	0.1102	0.041	7.396
46	0.1289	0.09293	7.091
47	0.1939	0.1192	15.45
48	0.03988	0.03098	1.579
49	0.0742	0.05097	3.093
50	0.1145	0.1297	7.626

51	0.01296	0.007713	0.4622
52	0.02603	0.01501	1.4
53	0.03537	0.02824	2.638
54	0.003217	0.002803	0.1832
55	0.006433	0.002863	0.5066
56	0.04433	0.02922	3.504

[0491]

实施例编号	测验 1	测验 2	测验 3
57	0.006455	0.01452	0.08931
58	0.007085	0.01683	0.1786
59	0.002266	0.003021	0.02816
60	0.0146	0.04886	0.6241

实施例

[0492] 实施例 1 :N-[4-甲氧基-2-[1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-5-[(5-甲基-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0493] 于 -10℃ 下在 N₂ 中 1 分钟内,将丙烯酰氯 (0.331mL,在 THF 中 1M,0.33mmol) 逐滴添加到 6-甲氧基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N1-[5-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺 (中间体 1,146mg,0.33mmol) 和 DIPEA (0.086mL,0.50mmol) 在 THF (4mL) 中的溶液中。将所得混合物于 0℃ 下搅拌 15 分钟,然后进行真空浓缩。将残留物溶解于 CH₂Cl₂ (5mL) 加少量的 CH₃OH 中。然后,用饱和 NaHCO₃ (2mL) 清洗该溶液,干燥 (MgSO₄),然后进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用 CH₂Cl₂:7N 甲醇-氨 100:8 (1mL) 中,经过 1g 硅胶塞进行过滤。将所得溶液的浓缩,获得作为浅橙色泡沫的标题化合物 (70mg, 38%); ¹HNMR: 2.27 (3H, s), 2.37 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.53-2.57 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.87 (3H, d), 5.66 (2H, d), 6.14 (1H, d), 6.39 (1H, d), 6.86 (1H, s), 7.07 (1H, t), 7.42 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.81 (1H, d), 9.29 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 496。

[0494] 实施例 2 :N-(5-{[5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-[1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基)丙-2-烯酰胺

[0495] 于 -5℃ 下在 N₂ 中 1 分钟内,将丙烯酰氯 (0.217mL,在 THF 中 1M,0.22mmol) 逐滴添加到 N'-[5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二

氢-2H-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺(中间体7,100mg,0.22mmol)和DIPEA(0.057mL,0.33mmol)在THF(3mL)中的浆液中。将所得混合物于0℃下搅拌15分钟,然后进行真空浓缩。将残留物溶解于CH₂Cl₂(5mL)加数滴CH₃OH,用饱和NaHCO₃溶液(2mL)清洗。然后,将有机溶液干燥(MgSO₄),在真空下加载到硅胶上。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的5-25%CH₃OH进行洗脱,对适当的级分进行真空浓缩,获得残留物,将其用CH₃OH(0.3mL)清洗,在空气中干燥。获得作为米黄色结晶固体的标题化合物(37mg,31%)。¹HNMR:2.28(3H,s),2.38(2H,m),2.55(2H,m),2.98(2H,d),3.85(3H,s),5.6-5.72(2H,m),6.15(1H,m),6.41(1H,m),6.88(1H,s),7.10(1H,t),7.18(1H,t),7.47(1H,d),7.98(1H,s),8.33(1H,s),8.36(1H,d),8.42(1H,s),8.49(1H,s),9.29(1H,s),11.86(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺515。

[0496] 实施例3:N-(5-{[4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-[4-甲基哌嗪-1-基]苯基)丙-2-烯酰胺

[0497] 于0℃下在N₂中,将丙烯酰氯(0.025mL,0.30mmol)逐滴添加到N'-[4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中间体12,135mg,0.30mmol)和DIPEA(0.090mL,0.33mmol)在CH₂Cl₂(10mL)和DMF(2mL)中的溶液中。将所得悬浮液于0℃下搅拌2小时。然后升温至室温。然后用水(15mL)稀释混合物,用CH₂Cl₂(40mL)萃取。将所得有机溶液用饱和Na₂CO₃(20mL)然后用饱和盐水(20mL)清洗。然后将溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1-5%7M甲醇-氨进行洗脱,获得粗产物。用制备型HPLC(WatersSunFire柱,5μ硅胶,直径19mm,长度100mm)进行进一步纯化,用水(含有0.1%甲酸)和CH₃CN的极性递减的混合物进行洗脱,接着执行HPLC(Waters XBridge Prep C180BD柱,5μ硅胶,直径为19mm,长度为100mm),用水(含有1%NH₃)与CH₃CN的极性减小的混合物进行洗脱,获得作为白色固体的标题化合物(23mg,15%);¹HNMR:2.26(3H,s),2.37(3H,s),2.48-2.57(4H,m),2.87(4H,t),3.84(3H,s),5.70(1H,d),6.18(1H,dd),6.59(1H,dd),6.87(1H,s),7.05(1H,dd),7.15(1H,t),7.44(1H,d),7.83(1H,s),7.98(1H,d),8.22(1H,s),8.34(1H,d),8.49(1H,s),8.97(1H,s),11.68(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺498.60。

[0498] 实施例4:N-{5-[(5-氯-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-[3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯酰胺

[0499] 将丙烯酰氯(0.042mL,0.51mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的N-(5-氯-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-4-[(3R)-3-二甲氨基-吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中间体18,245mg,0.51mmol)和DIPEA(0.097mL,0.56mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的混合物中。将该混合物搅拌2小时,然后用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用CH₂Cl₂中的2%7N甲醇-氨进行洗脱,真空浓缩后,获得泡沫。利用CH₂Cl₂和乙醚将此泡沫研磨,通过过滤收集所得固体,干燥,获得作为黄色固体的标题化合物(157mg,58%);¹HNMR:1.68-1.83(1H,m),2.05-2.16(1H,m),2.18(6H,s),2.64-2.76(1H,m),3.18-3.29(3H,m),3.36-3.47(1H,m),3.77(3H,s),5.67(1H,dd),6.16(1H,dd),6.48(1H,dd),6.54(1H,s),7.12(1H,t),7.37(1H,t),7.43(1H,s),8.28-8.46(2H,m),8.55(1H,s),8.83(1H,d),8.94(1H,s),9.37(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺533.5。

[0500] 实施例5:N-{5-[(5-氯-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-[3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯酰胺

[0501] 将丙烯酰氯 (0.038mL, 0.47mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰 / 水浴中冷却的 N-(5-氯-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-(3-二甲氨基-氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中间体 24, 220mg, 0.47mmol) 和 DIPEA (0.090mL, 0.52mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的经搅拌的溶液中。将该混合物搅拌 3 小时, 然后用盐水清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 在真空中浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-5% 的 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色固体的标题化合物 (221mg, 90%); $^1\text{H NMR}$: 2.09 (6H, s), 3.08 (1H, p), 3.55-3.62 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.97 (2H, t), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.25 (1H, s), 6.45 (1H, dd), 7.10 (1H, dd), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, dd), 8.25-8.40 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.81 (1H, d), 8.92 (1H, s), 9.24 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 519.56。

[0502] 实施例 6: N-[5-[(5-氯-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基苯基] 丙-2-烯酰胺

[0503] 将丙烯酰氯 (1.248mL, 1M, 在 THF 中, 1.25mmol) 逐滴添加到 N^4 -[5-氯-4-(吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]- N^1 -[2-(二甲氨基) 乙基]-5-甲氧基- N^1 -甲基苯-1,2,4-三胺 (中间体 33, 530mg, 1.13mmol) 和 DIPEA (0.244mL, 1.36mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中, 将该溶液冷却到 0℃。将该混合物于 0℃ 下搅拌 2 小时。然后, 将该混合物进行真空浓缩。将所得残留物在 CH_2Cl_2 (100mL), 然后依次地用饱和 NaHCO_3 (25mL)、水 (25mL) 和饱和盐水 (25mL) 清洗。将有机溶液在真空中浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-20% 2M 甲醇-氨进行洗脱, 再利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-20% CH_3OH 进行洗脱, 获得棕色胶。LCMS 分析表明杂质仍然存在。利用 FCC 进行进一步纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-20% CH_3OH 进行洗脱。将适当的级分浓缩, 获得含有标题化合物的棕色胶。通过研磨将此胶转变成固体的尝试没有成功。从 CH_3CN / 水中的冷冻干燥也失败, 但从 CH_3OH / 水中的冷冻干燥获得棕色的半固体。用乙醚将该半固体研磨, 接着蒸发掉乙醚, 获得作为浅黄色自由流动固体的标题化合物 (191mg, 32%); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.28 (6H, s), 2.32 (2H, t), 2.71 (3H, s), 2.84-2.92 (2H, m), 3.87 (3H, s), 5.67 (1H, dd), 6.29 (1H, dd), 6.37 (1H, dd), 6.80 (1H, s), 6.89 (1H, td), 7.23-7.33 (1H, m), 7.46 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.94 (1H, s), 9.39 (1H, s), 10.09 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 521.29。

[0504] 实施例 7: N-[2-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并 [3,2-c] 吡咯-1-基]-5-[(5-氯-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-4-甲氧基苯基] 丙-2-烯酰胺

[0505] 将在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的丙烯酰氯 (1M, 在 THF, 0.225mL, 0.22mmol) 逐滴添加到在冰 / 水浴中冷却的 4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并 [3,2-c] 吡咯-1-基]-N-(5-氯-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中间体 35, 105mg, 0.21mmol) 和 DIPEA (0.041mL, 0.24mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的混合物中。将该混合物搅拌 0.5 小时, 用盐水清洗, 然后进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-2.5% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为浅黄色固体的标题化合物 (60mg, 52%); $^1\text{H NMR}$: 1.77-1.81 (1H, m), 1.95-2.16 (5H, m), 2.24-2.35 (1H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.18-3.22 (1H, m), 3.37-3.45 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.33-4.37 (1H, m), 5.68 (1H, dd), 6.18 (1H, dd), 6.51 (1H, dd), 6.66 (1H, s), 7.10 (1H, dt), 7.33-7.41 (1H, m), 7.65 (1H, s), 8.3-8.4 (2H, m), 8.56 (1H, s), 8.81 (1H, d), 8.94 (1H, s), 9.38 (1H, s); m/z :

$z:ES^+, MH^+545.57$ 。

[0506] 实施例 8 :N-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-4-甲氧基-2-[5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0507] 将在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的丙烯酰氯 (5.71mg, 0.06mmol) 溶液逐滴添加到在冰 / 水浴中冷却的 N'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷-2-基)苯-1,3-二胺(中间体 45, 31mg, 0.06mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的混合物中。将该混合物搅拌 3 小时, 然后用盐水清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-2%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色泡沫的标题化合物 (21mg, 61%); 1H NMR: 1.70 (2H, dd), 1.98-2.11 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.62 (2H, t), 3.65 (2H, d), 3.76 (3H, s), 3.95 (2H, d), 5.67 (1H, d), 6.09-6.27 (2H, m), 6.43 (1H, dd), 7.10 (1H, t), 7.30 (1H, s), 7.34-7.45 (1H, m), 8.35 (2H, s), 8.44 (1H, s), 8.81 (1H, d), 8.92 (1H, s), 9.20 (1H, s); $m/z:ES^+MH^+545.5$ 。

[0508] 实施例 9 :N-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-4-甲氧基-2-[1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0509] 将在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的丙烯酰氯 (0.026mL, 0.32mmol) 溶液逐滴添加到在冰 / 水浴中冷却的 N'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺(中间体 55, 150mg, 0.32mmol) 和 DIPEA (0.062mL, 0.36mmol) 在 CH_2Cl_2 中 (5mL) 中的混合物中。将该混合物搅拌 3 小时, 然后用盐水清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 2.5%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色泡沫的标题化合物 (120mg, 72%); 1H NMR: 2.28 (3H, s), 2.38 (2H, s), 2.54 (2H, t), 2.98 (2H, d), 3.81 (3H, s), 5.62-5.73 (2H, m), 6.14 (1H, dd), 6.43 (1H, dd), 6.88 (1H, s), 7.12 (1H, dt), 7.39-7.47 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.41-8.50 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.95 (1H, s), 9.36 (1H, s); $m/z:ES^+MH^+516.25$ 。

[0510] 实施例 10 :N-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-2-[4-(2-二甲氨基-2-氧乙基)哌嗪-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯酰胺

[0511] 将丙烯酰氯 (0.030mL, 0.37mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到 2-(4-{2-氨基-4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-5-甲氧基苯基}哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(中间体 57, 0.19g, 0.35mmol) 和 DIPEA (0.067mL, 0.39mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的经搅拌溶液中。将该混合物搅拌 0.5 小时, 然后用 CH_2Cl_2 (20mL) 稀释, 用饱和盐水 (2×25mL) 清洗。将有机溶液干燥 ($MgSO_4$), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 5% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为黄色固体的标题化合物 (0.157g, 75%); 1H NMR: ($CDCl_3$) 2.76 (4H, s), 2.90-2.96 (4H, m), 2.98 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.30 (2H, s), 3.87 (3H, s), 5.65-5.77 (1H, m), 6.18-6.37 (2H, m), 6.80 (1H, s), 6.90 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.42 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.46-8.59 (3H, m), 8.93 (1H, s), 9.33 (1H, s); $m/z:ES^+MH^+590.52$ 。

[0512] 实施例 11 : (S)-N-{2-[4-(2-氨基丙酰基)哌嗪-1-基]-5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯酰胺

[0513] 将丙烯酰氯 (10.2 μ L, 0.13mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的溶液逐滴添加到在冰 / 水浴中冷却的 (S)-叔丁基 N-[1-(4-{2-氨基-4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-5-甲氧基苯基}哌嗪-1-基)-5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯酰胺

啉-2-基)氨基]-5-甲氧基苯基}哌嗪-1-基)-1-氧基丙-2-基]氨基甲酸酯(中间体 59, 65mg) 和 DIPEA (0.75mL) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的经搅拌溶液中。将该混合物搅拌 0.75 小时。然后用水 (10mL) 和 $2\text{MNa}_2\text{CO}_3$ (5mL) 淬灭反应。将相分离, 将有机溶液干燥 (MgSO_4) 并进行真空浓缩。将所得残留物溶解于 CH_2Cl_2 (3mL), 然后用 TFA (0.1mL) 处理。在静置 0.25 小时后添加第二部分的 TFA (0.2mL)。再经过 0.25 小时后, 对溶液进行真空浓缩, 用制备型 HPLC (WatersSunFire 柱, 5μ 硅胶, 直径为 19mm, 长度为 100mm) 进行纯化, 用水 (含有 0.1% 甲酸) 与 CH_3CN 的极性递减的混合物进行洗脱。将含有期望化合物的级分进行真空浓缩, 以获得作为白色固体的标题化合物 (17mg, 6% 基于 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡啶并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-胺); $^1\text{HNMR}$: 1.25 (3H, s), 2.83-2.96 (4H, m), 3.65-3.82 (7H, m), 4.14-4.23 (1H, m), 5.73 (1H, d), 6.19 (1H, d), 6.64-6.70 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.08-7.12 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 8.20-8.28 (2H, m), 8.35-8.41 (2H, m), 8.68 (1H, s), 8.80-8.84 (1H, m), 8.95 (1H, s), 9.11-9.15 (1H, m); m/z : ES^+MH^+ 576.60。

[0514] 实施例 12: N-{5-[(5-氯-4-吡啶并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-2-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-4-甲氧基苯基} 丙-2-烯酰胺

[0515] 将丙烯酰氯 (0.042mL, 0.52mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的 (S)- N^1 -[5-氯-4-(吡啶并 [1,5-a] 吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]-4-[3-(二甲氨基) 吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中间体 61, 250mg, 0.52mmol) 和 DIPEA (0.099mL, 0.57mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的混合物中。将该混合物搅拌 3 小时, 然后用盐水清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用 FCC 纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 2%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色固体的标题化合物 (194mg, 70%); $^1\text{HNMR}$: 1.69-1.83 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.19 (6H, s), 2.65-2.78 (1H, m), 3.18-3.29 (3H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.67 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.48 (1H, dd), 6.54 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.37 (1H, t), 7.43 (1H, s), 8.3-8.46 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.94 (1H, s), 9.37 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 533.5。

[0516] 实施例 13: N-{5-[(5-氯-4-吡啶并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-4-甲氧基-2-[4-甲基哌嗪-1-基] 苯基} 丙-2-烯酰胺

[0517] 室温下, 将丙烯酰氯 (0.092mL, 1.14mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到 N' -(5-氯-4-吡啶并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯-1,3-二胺

[0518] (中间体 63, 480mg, 1.03mmol) 和 DIPEA (0.214mL, 1.24mmol) 在 CH_2Cl_2 (18mL) 中的混合物中。在 0.25 小时后添加额外的丙烯酰氯 (15mg, 在 0.15mL CH_2Cl_2) 中。将该混合物搅拌 0.5 小时, 然后用盐水清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 2.5%7N 甲醇-氨进行洗脱。在用 CH_3OH 进行研磨后, 获得作为黄色固体的标题化合物 (390mg, 73%); $^1\text{HNMR}$: 2.27 (3H, s), 2.53-2.61 (4H, m), 2.84-2.97 (4H, m), 3.77 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.17 (1H, d), 6.61 (1H, dd), 6.89 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.3-7.42 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.26-8.47 (2H, m), 8.70 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.96 (1H, s), 9.02 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 519。

[0519] 实施例 14: N-{5-[(5-氟基-4-吡啶并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-4-甲氧基-2-[4-甲基哌嗪-1-基] 苯基} 丙-2-烯酰胺

[0520] 于 0°C 下将丙烯酰氯 (0.017mL, 0.21mmol) 在 CH_2Cl_2 (0.6mL) 中的溶液添加到 2-{[5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基] 氨基}-4-吡啶并 [1,5-a] 吡

啉-3-基嘧啶-5-甲腈(中间体65,87mg,0.19mmol)和DIPEA(0.063mL,0.38mmol)在 CH_2Cl_2 (1.5mL)中的混合物中。然后,将该混合物于0℃下搅拌4小时(在此期间,添加另外0.5eq的丙烯酰氯)。然后将该混合物用 CH_2Cl_2 稀释,用饱和 NaHCO_3 然后用水清洗2次,然后干燥(MgSO_4)。利用FCC进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的0-6%甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色固体的标题化合物(67mg,69%); ^1H NMR:(102℃)2.30(3H,s),2.56-2.59(4H,m),2.93-2.96(4H,m),3.78(3H,s),5.67-5.7(1H,m),6.16(1H,d),6.44-6.51(1H,m),6.95(1H,s),7.11(1H,t),7.35(1H,t),8.20(1H,s),8.32(1H,d),8.66(1H,s),8.72(1H,brs),8.76(1H,d),8.91(1H,s),8.96(1H,brs);m/z:ES⁺MH⁺510.5。

[0521] 实施例15:N-(5-{[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0522] 于2℃下,向在 CH_2Cl_2 (15mL)中的N'-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中间体66,96mg,0.22mmol)经搅拌溶液中添加DIPEA(0.039mL,0.22mmol)和丙烯酰氯(0.018mL,0.22mmol)。将所得溶液2℃下搅拌0.25小时,然后升温至室温,再搅拌另外3.5小时。然后将该混合物用 CH_3OH (10mL)稀释,直接加载到硅胶上。利用FCC进行纯化,用在 CH_2Cl_2 (含有1%浓氨水(aq))中的0-10% CH_3OH 进行洗脱,获得灰白色固体,根据MNR分析该固体似乎含有DIPEA盐酸盐。然后将该固体溶解于 CH_2Cl_2 /2-甲基四氢呋喃(30mL)的1:1混合物中,将所得溶液用NaOH溶液(2M,2×30mL)、水(2×30mL)然后用饱和盐水(30mL)清洗。将有机溶液干燥(MgSO_4),真空浓缩,在用乙醚研磨后,获得作为白色固体的标题化合物(2mg,2%)。对来自研磨的液体进行真空浓缩,获得作为白色固体的标题化合物的第二样品(10mg,9%); ^1H NMR:2.27(3H,s),2.55(4H,s),2.82-2.95(4H,m),3.84(3H,d),5.73(1H,d),6.24(1H,dd),6.62(1H,dd),6.89(1H,s),7.07-7.21(2H,m),7.25(1H,d),7.46(1H,d),7.89(1H,s),8.29(1H,d),8.32(1H,d),8.42(1H,s),8.69(1H,s),9.01(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺484.62。

[0523] 实施例16:N-[4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[(4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基]丙-2-烯酰胺

[0524] 于室温下在 N_2 中,将2-丙烯酸(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯(0.030mL,0.19mmol)逐滴添加到4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N'-(4-吡啶并[1,5-a]-吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中间体69,67mg,0.16mmol)在DMF(0.6mL)中的溶液中。将所得溶液于室温下搅拌1.5小时,然后用 CH_2Cl_2 (9mL)稀释。将该溶液添加到干加载柱中的用 CH_2Cl_2 润湿的1.5g快速层析硅胶中,用 CH_2Cl_2 从硅胶中对该粗产物进行洗脱。进一步利用FCC进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的2-7%2N甲醇-氨进行洗脱,利用FCC对所得物质作进一步纯化,用在 CH_2Cl_2 中的5-20% CH_3OH 进行洗脱。对适当的级分进行真空浓缩,研磨,将所得结晶固体用THF(0.1mL)清洗,获得作为米黄色结晶固体的标题化合物(23mg,28%); ^1H NMR:2.33-2.43(3H,m),2.62-2.81(4H,m),2.94(4H,s),3.85(3H,s),5.72(1H,d),6.18(1H,m),6.55-6.69(1H,m),6.89(1H,s),7.05(1H,m),7.26(1H,d),7.35-.43(1H,m),8.15(1H,s),8.34(1H,d),8.44(1H,d),8.49(1H,s),8.79(1H,d),8.80(1H,s),9.03(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺485。

[0525] 实施例17:N-(5-{[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0526] 于0℃下在 N_2 中,将丙烯酰氯(0.621mL,1M在THF中,0.62mmol)逐滴添加到在

THF(15mL) 中的 N'-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中间体 74, 288mg, 0.62mmol) 和 DIPEA(0.119mL, 0.68mmol) 中。将所得悬浮液于 0℃ 下搅拌 1 小时, 然后升温至室温。然后将该混合物用水(15mL) 稀释, 真空浓缩。将所得残留物溶解于 CH₂Cl₂(20mL) 和 CH₃OH(5mL) 的混合物中, 将所得溶液用水和饱和盐水清洗。将有机溶液干燥(MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 1-8%7M 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为浅棕色干膜的粗产物。将此物质溶解于 CH₂Cl₂ 中, 从溶液中沉淀出米黄色固体。将该溶液用乙醚稀释, 然后将混合物过滤。将收集的固体用另外的乙醚清洗, 干燥, 获得作为米黄色固体的标题化合物(134mg, 42%); ¹HNMR: 2.27(3H, s), 2.53-2.59(4H, m), 2.87-2.94(4H, m), 3.79(3H, s), 5.70(1H, d), 6.17(1H, dd), 6.60(1H, dd), 6.89(1H, s), 7.01(1H, t), 7.16(1H, t), 7.45(1H, d), 8.20(1H, s), 8.27(1H, d), 8.35(1H, s), 8.43(1H, s), 8.49(1H, d), 8.96(1H, s), 11.81(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺518.51。

[0527] 实施例 18: N-(4-甲氧基-5-{[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0528] 于 0℃ 下在 N₂ 中, 将丙烯酰氯(0.358mL, 1M 在 THF 中, 0.36mmol) 逐滴添加到 4-甲氧基-N'-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中间体 77, 164mg, 0.36mmol) 和 DIPEA(0.069mL, 0.39mmol) 在 THF(15mL) 中的混合物中。将所得悬浮液于 0℃ 下搅拌 1 小时, 然后升温至室温。然后将混合物用水(15mL) 稀释, 真空浓缩。将所得物质溶解于 CH₂Cl₂(20mL) 和 CH₃OH(5mL) 的混合物中。将所得溶液用水和饱和盐水清洗。然后将有机溶液干燥(MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 1-8%7M 甲醇-氨进行洗脱, 在对适当的级分进行真空浓缩后获得浅黄色干膜。将此物质溶解于 CH₂Cl₂, 将所得溶液用乙醚稀释, 导致从溶液中沉淀出米黄色固体。通过过滤收集该固体, 用乙醚清洗, 然后干燥。获得标题化合物(96mg, 52%); ¹HNMR: 2.26(3H, s), 2.37(3H, s), 2.51(4H, s), 2.87(4H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 5.70(1H, d), 6.17(1H, d), 6.60(1H, dd), 6.86(1H, s), 7.09(1H, t), 7.22(1H, t), 7.48(1H, d), 7.87(1H, s), 8.05(1H, s), 8.21(1H, s), 8.37(1H, d), 8.46(1H, s), 9.00(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺512.46。

[0529] 实施例 19: N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲基}-4-甲氧基-5-{[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0530] 于 0℃ 下在 N₂ 中, 将丙烯酰氯(0.026mL, 1M 在 THF, 0.32mmol) 逐滴添加到 N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中间体 81, 147mg, 0.32mmol) 和 DIPEA(0.061mL, 0.35mmol) 在 THF(15mL) 中的混合物中。将所得悬浮液于 0℃ 下搅拌 1 小时, 然后升温至室温。然后将混合物用水(15mL) 稀释, 真空浓缩。将所得物质溶解于 CH₂Cl₂(20mL) 和 CH₃OH(5mL) 的混合物中。将所得溶液用水和饱和盐水清洗, 然后干燥(MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用 CH₂Cl₂ 中的 1-8%7M 甲醇-氨进行洗脱, 在对适当的级分进行真空浓缩后获得黄色干膜。将此物质溶解于 CH₂Cl₂, 所得溶液用乙醚稀释。进行真空浓缩, 干燥, 获得作为米黄色固体的标题化合物(93mg, 57%); ¹HNMR: 2.21(6H, s), 2.28-2.34(2H, m), 2.37(3H, s), 2.73(3H, s), 2.89(2H, t), 3.81(3H, s), 3.89(3H, s), 5.72(1H, dd), 6.19(1H, dd), 6.38(1H, dd), 7.02(1H, d), 7.06(1H, d), 7.18-7.23(1H, m), 7.48(1H, d), 7.91(1H, s), 8.06(1H, s), 8.22(1H, s), 8.36(1H, d), 8.75(1H, s), 10.11(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺514.36。

[0531] 实施例 20 :N-(2-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-4-甲氧基-5-[[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基)丙-2-烯酰胺

[0532] 于 0℃ 下在 N₂ 中, 将丙烯酰氯 (0.043mL, 1M 在 THF 中, 0.53mmol) 逐滴添加到 4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)-嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺 (中间体 83, 252mg, 0.53mmol) 和 DIPEA (0.103mL, 0.59mmol) 在 THF (15mL) 中的混合物中。将所得悬浮液于 0℃ 下搅拌 1 小时, 然后升温至室温。然后将该混合物用水 (15mL) 稀释, 真空浓缩。将所得物质溶解于 CH₂Cl₂ (20mL) 和 CH₃OH (5mL) 的混合物中。将所得溶液用水和饱和盐水清洗。将水清洗液用 CH₂Cl₂ 再萃取三次。将混合的有机溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 1-8%CH₃OH 进行洗脱, 在对适当的级分进行真空浓缩后获得黄色干膜。将此物质溶解于 CH₂Cl₂, 并将所得溶液用乙醚稀释。将所得混合物搅拌 30 分钟, 然后进行真空浓缩, 获得作为黄色固体的标题化合物 (133mg, 47%); ¹HNMR: 1.67-1.81 (1H, m), 2.09 (1H, s), 2.19 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.72 (1H, s), 3.20 (3H, t), 3.30-3.43 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.66 (1H, d), 6.16 (1H, d), 6.49 (1H, dd), 6.55 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.22 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.40 (1H, d), 9.32 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺526.66。

[0533] 实施例 21 :N-(5-[[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-2-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺

[0534] 于 0℃ 下在 N₂ 中, 将丙烯酰氯 (0.459mL, 1M 在 THF 中, 0.46mmol) 逐滴添加到 N-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中间体 85, 226mg, 0.46mmol) 和 DIPEA (0.088mL, 0.51mmol) 在 THF (15mL) 中的混合物中。将所得悬浮液于 0℃ 下搅拌 1 小时, 然后升温至室温。然后将该混合物用水 (15mL) 稀释, 真空浓缩。将所得物质溶解于 CH₂Cl₂ (20mL) 和 CH₃OH (5mL) 的混合物中。将所得溶液用水和饱和盐水清洗。将有机溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 1-8%7M 甲醇-氨进行洗脱, 在对适当的级分进行真空浓缩后获得黄色干膜。将此物质溶解于 CH₂Cl₂, 将所得溶液用乙醚稀释。从溶液中沉淀出黄色的胶状固体。将该混合物进行真空浓缩, 干燥, 获得作为黄色固体的标题化合物 (142mg, 57%); ¹HNMR: 1.68-1.81 (1H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.64-2.75 (1H, m), 3.22 (3 小时, dd), 3.32-3.44 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.49 (1H, dd), 6.54 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.23 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.54 (1H, s), 8.29-8.39 (3H, m), 8.53 (1H, s), 9.35 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺546.57。

[0535] 实施例 22 :N-(5-[[5-氰基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-2-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺

[0536] 于 0℃ 下在 N₂ 中, 将丙烯酰氯 (0.373mL, 1M 在 THF 中, 0.37mmol) 逐滴添加到 2-([5-氨基-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基苯基]氨基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈 (中间体 89, 180mg, 0.37mmol) 和 DIPEA (0.072mL, 0.41mmol) 在 THF (15mL) 中的混合物中。将所得悬浮液于 0℃ 下搅拌 1 小时, 然后升温至室温。将该混合物用水 (15mL) 稀释, 然后进行真空浓缩。将所得物质溶解于 CH₂Cl₂ (20mL) 和 CH₃OH (5mL) 的混合物中。将所得溶液用水和饱和盐水清洗。将有机溶液干燥 (MgSO₄), 并真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 1-8%7M 甲醇-氨进行洗脱, 在对适当的级分进行真空浓缩后

获得黄色干膜。将此物质溶解于 CH_2Cl_2 中,将所得溶液用乙醚稀释。然后从溶液中沉淀出黄色胶状固体。将该混合物进行真空浓缩,获得作为黄色固体标题化合物 (91mg, 46%); ^1H NMR: (100 $^\circ\text{C}$) 1.82 (1H, dq), 2.04-2.11 (1H, m), 2.22 (6H, d), 2.85 (1H, dd), 3.20-3.39 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.62 (1H, d), 6.16 (1H, dd), 6.45 (1H, dd), 6.62 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.25 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.65 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.93 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 537.61。

[0537] 实施例 23 :N-(5-{[5-氨基-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0538] 将丙烯酰氯 (39mg, 0.43mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的 2-{[5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-5-甲腈 (中间体 90, 200mg, 0.43mmol) 和 DIPEA (0.081mL, 0.47mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 的经搅拌溶液中。将该混合物搅拌 1.5 小时,然后用 CH_2Cl_2 (25mL) 稀释。然后将此混合物用饱和 NaHCO_3 (50mL) 清洗。再将水清洗液用 CH_2Cl_2 (2 $\times$ 25mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥 (MgSO_4),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 5%7N 甲醇-氨进行洗脱,获得标题化合物连同一些残留的原材料。利用 FCC 进行进一步纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 0-5% CH_3OH 进行洗脱,在对适当的级分进行真空浓缩后获得残留物。将此残留物溶解于少量的 CH_2Cl_2 中,用乙醚进行研磨,通过过滤收集所得固体,在真空下干燥,获得作为奶黄色固体的标题化合物 (106mg, 48%); ^1H NMR: 2.27 (3H, s), 2.57 (4H, brs), 2.92 (4H, br s), 3.74 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.17 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, br s), 7.25 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.88 (1H, br s), 8.02 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.40 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 523.27。

[0539] 实施例 24 :N-(5-{[5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺

[0540] 将丙烯酰氯 (0.044mL, 0.54mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的 N-[5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-基]-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中间体 93, 258mg, 0.54mmol) 和 DIPEA (0.103mL, 0.59mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的混合物中。将该混合物搅拌 3 小时,然后用盐水清洗,干燥 (Na_2SO_4),真空浓缩。将所得残留物悬浮于 CH_3OH 中,过滤,以获得一些标题化合物 (67mg)。然后对滤液进行真空浓缩,利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 2%7N 甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并,真空浓缩,将所得固体悬浮于 CH_3OH 中,通过过滤收集该固体,获得更多的标题化合物 (64mg)。将两批的产物合并,获得作为黄色固体的标题化合物 (131mg, 46%); ^1H NMR: 1.68-1.83 (1H, m), 2.04-2.16 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.63-2.77 (1H, m), 3.15-3.29 (3H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.78 (3H, s), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.49 (1H, dd), 6.54 (1H, s), 7.04 (1H, t), 7.16 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.53 (1H, s), 8.23-8.4 (3H, m), 8.48 (1H, d), 9.34 (1H, s), 11.84 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 532.5。

[0541] 实施例 25 :N-(5-{[5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲基-氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺

[0542] 将丙烯酰氯 (0.027mL, 0.33mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的 N^4 -[5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-基]- N^1 -(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基

基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺(中间体95,155mg,0.33mmol)和DIPEA(0.063mL,0.37mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的混合物中。将该混合物搅拌1小时,然后用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的2%7N甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚进行研磨后获得作为白色固体的标题化合物(120mg,69%);¹HNMR:2.22(6H,s),2.34(2H,brt),2.75(3H,s),2.91(2H,br t),3.76(3H,s),5.73(1H,dd),6.19(1H,dd),6.39(1H,dd),6.96(1H,t),7.05(1H,s),7.14(1H,t),7.44(1H,d),8.26(1H,d),8.35(1H,s),8.48(1H,s),8.50(1H,d),8.54(1H,s),10.10(1H,s),11.85(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺520.6。

[0543] 实施例26:N-(5-{[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺

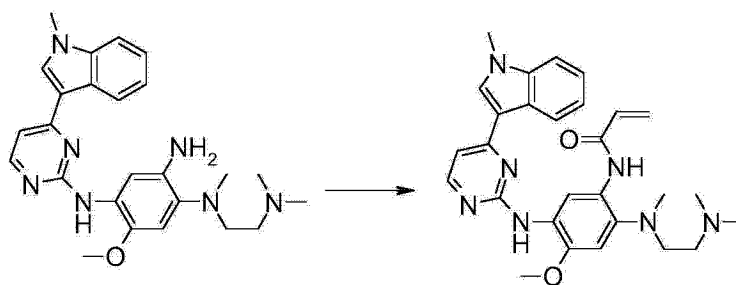
[0544] 于0℃下,将丙烯酰氯(0.026mL,0.32mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液添加到N⁴-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-N¹-(2-二甲氨基-乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺(中间体97,130mg,0.27mmol)和DIPEA(0.090mL,0.54mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的混合物中。将该混合物于0℃下搅拌2.5小时(在此期间添加额外的0.2eq丙烯酰氯)。然后将该混合物用CH₂Cl₂稀释,用饱和NaHCO₃然后用水清洗二次,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色固体的标题化合物(111mg,77%);¹HNMR:(CDCl₃)2.26(6H,s),2.23-2.33(2H,m),2.70(3H,s),2.86-2.89(2H,m),3.88(3H,s),3.91(3H,s),5.67(1H,d),6.25-6.44(2H,m),6.79(1H,s),7.20-7.37(3H,m),7.57(1H,s),8.36-8.45(3H,m),9.54(1H,s),10.11(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺534,536。

[0545] 实施例27:N-(5-{[5-氨基-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0546] 于-10℃下在N₂中在2分钟的时段内,将丙烯酰氯(0.100mL,1M在THF中,0.1mmol)逐滴添加到2-{[5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈(中间体99,47mg,0.10mmol)和DIPEA(0.027mL,0.16mmol)在THF(2mL)中的细浆料中。然后将该混合物于0℃下搅拌10分钟,然后在20分钟内升温至室温。然后将该混合物再次冷却到-10℃,逐滴添加额外的丙烯酰氯(0.06mL,1M在THF中,0.06mmol)。将该混合物于0℃下再搅拌10分钟,然后在20分钟内升温至室温。然后对该混合物进行真空浓缩,将所得残留物溶解于CH₂Cl₂(2mL)。将该溶液用饱和NaHCO₃(1mL)清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1.5-7%7N甲醇-氨进行洗脱,将所得残留物用CH₃OH(0.1mL)清洗,在空气中干燥,获得作为奶油色结晶固体的标题化合物(11mg,20%);¹HNMR:2.28(3H,s),2.54-2.65(4H,m),2.93(4H,s),3.75(3H,s),5.71(1H,d),6.18(1H,d),6.64(1H,dd),6.91(2H,m),7.18(1H,s),7.47(1H,d),8.02(1H,s),8.52(1H,s),8.67(1H,s),9.04(1H,s),9.40(1H,s),11.99(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺509。

[0547] 实施例28:N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

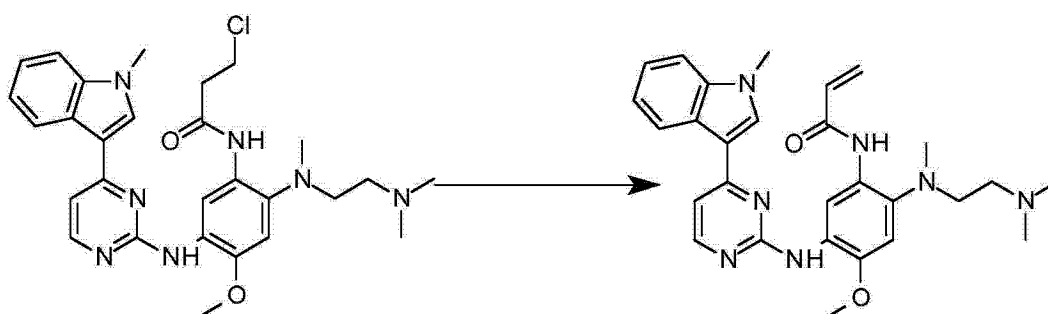
[0548]



[0549] 将丙烯酰氯 (34.5mg, 0.38mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰 / 水浴中冷却的 N^1 -(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺 (中间体 100, 170mg, 0.38mmol) 和 DIPEA (0.073mL, 0.42mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的经搅拌混合物中。将该混合物搅拌 1.5 小时, 然后用 CH_2Cl_2 (25mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 (50mL) 清洗。将水清洗液用 CH_2Cl_2 (2×25mL) 萃取。将混合的有机溶液干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-4%7N 甲醇-氨进行洗脱, 在用乙醚研磨后获得作为奶油色固体的标题化合物 (75mg, 39%); ^1H NMR: 2.21 (6H, s), 2.29 (2H, t), 2.72 (3H, s), 2.89 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.77 (1H, dd), 6.27 (1H, dd), 6.43 (1H, dd), 7.04 (1H, s), 7.15 (1H, t), 7.20-7.27 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.91 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.68 (1H, s), 9.14 (1H, s), 10.22 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 500.42。

[0550] 实施例 28 (可选的合成 1): N -(2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

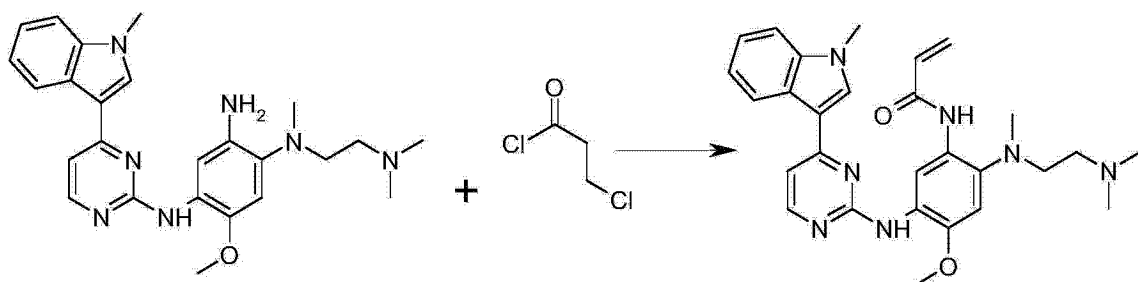
[0551]



[0552] 于室温下, 向 3-氯- N -(2-[2-二甲氨基乙基(甲基)氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙酰胺 (中间体 174, 31.5g, 58.76mmol) 在乙腈 (310mL) 中的经搅拌溶液中添加三乙胺 (17.84g, 176.28mmol)。将所得混合物加热到 80℃ 并维持 6 小时, 然后冷却到室温。然后添加水 (130mL), 将该混合物搅拌 12 小时。然后将该混合物过滤, 用水与乙腈的混合物 (160mL, 1:1) 清洗, 于 50℃ 下干燥过夜, 获得作为固体形式 (在本文中确定为多晶型 D) 的标题化合物 (19.2g, 94%)。 ^1H NMR: 2.69 (3H, s), 2.83 (6H, d), 3.35 (4H, s), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.75 (1H, d), 6.28 (1H, d), 6.67 (1H, dd), 7.05-7.23 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.21 (2H, s), 8.81 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.52 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 500.26。

[0553] 实施例 28 (可选的合成 2): N -(2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

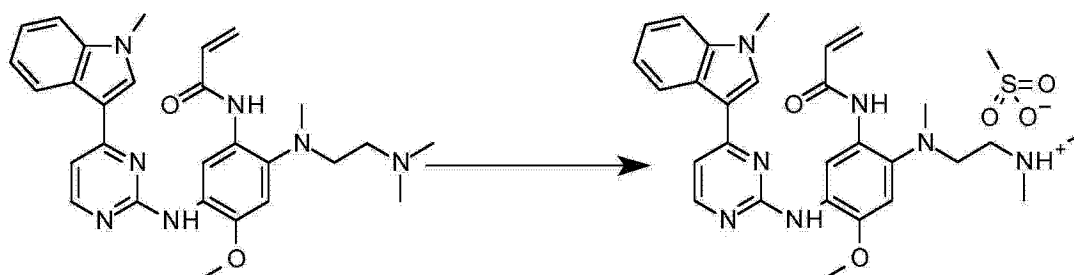
[0554]



[0555] 于 0℃ 下向 N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中间体 100, 10g, 21.32mmol) 在 THF (95mL) 和水 (9.5mL) 中的经搅拌溶液中添加 3-氯丙酰氯 (3.28g, 25.59mmol)。将该混合物于室温下搅拌 15 分钟, 然后添加 NaOH (3.48g, 85.28mmol)。将所得混合物加热到 65℃ 并维持 10 小时。然后将该混合物冷却到室温, 添加 CH₃OH (40mL) 和水 (70mL)。将所得混合物搅拌过夜。通过过滤收集所得固体, 用水 (25mL) 清洗, 于 50℃ 下干燥 12 小时, 获得作为固体形式(在本文中确定为多晶型 D) 的标题化合物 (7.0g, 94%)。¹HNMR: 2.69 (3H, s), 2.83 (6H, d), 3.35 (4H, s), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.75 (1H, d), 6.28 (1H, d), 6.67 (1H, dd), 7.05-7.23 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.21 (2H, s), 8.81 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.52 (1H, s)。ES⁺MH⁺ 500.26。

[0556] 实施例 28A: N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐

[0557]



[0558] 方法 1: 于 70℃ 向 N-[2-[2-二甲氨基乙基(甲基)氨基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]丙-2-烯酰胺(实施例 28, 20g, 36.63mmol) 在乙醇 (120mL) 和 EtOAc (80mL) 中的经搅拌溶液中添加在 EtOAc (40mL) 中的甲磺酸 (3.59g, 36.63mmol) 溶液。将所得混合物搅拌 1.5 小时。通过过滤收集所得固体, 于 80℃ 下真空干燥过夜, 获得采用固体形式(本文中作为此盐的多晶型 B) 的标题盐 (20.5g, 94%)。

[0559] 方法 2: 于 50℃ 下向 N-[2-[2-二甲氨基乙基(甲基)氨基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]丙-2-烯酰胺(实施例 28, 5g, 9.11mmol) 在丙酮 (45.5mL) 和水 (4.55mL) 中的经搅拌溶液中添加在丙酮 (4.55mL) 中的甲磺酸 (0.893g, 9.11mmol) 溶液。将所得混合物搅拌 1.5 小时。通过过滤收集所得固体, 于 80℃ 下真空干燥过夜, 获得固体形式(本文中确定为此盐多晶型 B) 的标题盐 (4.9g, 94%)。 ¹HNMR (丙酮-d₆): 2.72 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.01 (6H, s), 3.58 (3H, t), 3.87-3.90 (7H, m), 5.76 (1H, dd), 6.38-6.53 (2H, m), 7.12 (1H, t), 7.20 (1H, t), 7.29 (1H, s), 7.40 (2H, t), 8.07-8.16 (3H, m), 8.56 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.60 (1H, s), 9.66 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 500.26。

[0560] 方法 3: 除了使用乙腈作为溶剂以外, 其余以与上述类似的方式, 以大约 50mg 的

规模,制备 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐的多晶型 A。具体地,将约 9.6mg 甲磺酸溶解在最小体积的乙腈中。将约 50mg 的 N-(2-{2-二甲氨基-乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯酰胺在最小体积的乙腈中,然后将所得溶液添加到甲磺酸溶液中。在添加时形成固体。通过过滤收集此固体,风干,然后进行分析。此实验中所产生的特定固体形式被指定为此盐的多晶型 A。

[0561] 实施例 29 :N-(5-{[5-氨基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺

[0562] 于 0℃ 下,将丙烯酰氯 (0.035mL, 0.44mmol) 在 CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液添加到 2-{[5-氨基-4-(2-二甲氨基乙基-甲氨基)-2-甲氧基苯基]-氨基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈 (中间体 102, 171mg, 0.36mmol) 和 DIPEA (0.120mL, 0.73mmol) 在 CH₂Cl₂ (3mL) 中的混合物中,然后将该混合物于 0℃ 下搅拌 1 小时。然后,将该混合物用 CH₂Cl₂ 稀释,用饱和 NaHCO₃ 清洗 2 次然后用水清洗,然后干燥 (MgSO₄),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5% 甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色固体的标题化合物 (68mg, 36%); ¹HNMR: (100℃) 2.22 (6H, s), 2.40 (2H, t), 2.76 (3H, s), 2.98 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.69 (1H, dd), 6.17 (1H, dd), 6.40 (1H, dd), 7.02-7.06 (2H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.49 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.59 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 525.32。

[0563] 实施例 30 :N-(2-{(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0564] 将丙烯酰氯 (53.4mg, 0.59mmol) 在 CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的 4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺 (中间体 103, 270mg, 0.59mmol) 和 DIPEA (0.112mL, 0.65mmol) 在 CH₂Cl₂ (10mL) 中的经搅拌混合物中。将该混合物搅拌 1.5 小时,然后用 CH₂Cl₂ (25mL) 稀释,用饱和 NaHCO₃ (50mL) 清洗。将水清洗液用 CH₂Cl₂ (2×25mL) 萃取。然后将混合的有机溶液干燥 (MgSO₄),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂ 中的 0-4% 7N 甲醇-氨进行洗脱,获得与二酰化物混合的标题化合物。将此物质溶解于 CH₂Cl₂ 中,用乙醚研磨。通过过滤收集所得沉淀,用乙醚 (10mL) 清洗,风干,获得作为黄色固体的不纯产物 (120mg)。通过从 CH₃CN 中的结晶对此固体进行纯化,获得作为黄色固体的标题化合物 (47mg, 0.092mmol, 16%)。将所有的残留物合并,真空浓缩,从 CH₃CN 中结晶,获得第二批的作为黄色固体的标题化合物 (26mg, 0.051mmol, 9%)。标题化合物的总产率 = 73mg, 24%; ¹HNMR: (CDCl₃) 1.87-1.99 (1H, m), 2.11-2.24 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.83-2.95 (1H, m), 3-3.19 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.75 (1H, dd), 6.34 (1H, dd), 6.44 (1H, dd), 6.79 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.23-7.32 (2H, m) 被 CDCl₃ 峰部分遮蔽, 7.37-7.42 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.46 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.71 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 512.26。

[0565] 实施例 31 :N-{5-[5-氯-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-[甲基-(2-吗啉-4-基乙基)氨基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0566] 于 -10℃ 下在 N₂ 中在 2 分钟的时段内,将丙烯酰氯 (0.413mL, 1M 在 THF 中, 0.41mmol) 逐滴添加到 N⁴-(5-氯-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-5-甲氧基

基-N¹-甲基-N¹-(2-吗啉-4-基乙基)苯-1,2,4-三胺(中间体105,298mg,0.59mmol)和DIPEA(0.153mL,0.88mmol)在THF(5mL)中的浆料中。将该混合物于0℃下搅拌10分钟,然后在20分钟内升温至室温。将该混合物再次冷却到-10℃,逐滴添加额外的丙烯酰氯(0.103mL,1M在THF中,0.103mmol)。将该浆料于0℃下搅拌额外10分钟,然后在20分钟内升温至室温。然后对该混合物进行真空浓缩,将残留物溶解于CH₂Cl₂(5mL)。将该溶液用饱和NaHCO₃(2mL)清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1.5-7%7N甲醇-氨进行洗脱,获得胶。将此胶溶解于EtOAc(1mL),添加乙醚(约1mL),直到刚刚出油。然后将该混合物搅拌3天,过滤,通过抽吸将收集的固体干燥,获得作为奶油色结晶固体的标题化合物(193mg,59%);¹HNMR:2.29-2.38(4H,m),2.41(2H,t),2.74(3H,s),3.03(2H,t),3.49-3.61(4H,m),3.78(3H,s),5.72(1H,d),6.18(1H,m),6.60(1H,m),7.00(1H,s),7.10(1H,m),7.27-7.38(1H,m),8.25(1H,s),8.40(2H,m),8.65(1H,s),8.82(1H,d),8.95(1H,s),9.28(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺563。

[0567] 实施例32:N-(5-{[5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-{甲基-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0568] 在N₂中,将丙烯酰氯(0.028mL,0.35mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液逐滴添加到N⁴-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N¹-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯-1,2,4-三胺(中间体107,0.174g,0.33mmol)在CH₂Cl₂(2.5mL)中的经搅拌的混合物中。然后将该混合物于室温下搅拌1小时,然后用CH₂Cl₂(25mL)稀释。将该溶液用饱和NaHCO₃(25mL)清洗,将水清洗液用CH₂Cl₂(20mL)萃取。将混合的有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-8%CH₃OH进行洗脱,获得作为米黄色泡沫的标题化合物(0.12g,63%);¹HNMR:(CDCl₃)2.31(3H,s),2.35-2.6(10H,m),2.67(3H,s),3.00(2H,t),3.88(3H,s),5.64-5.82(1H,m),6.31-6.50(2H,m),6.79(1H,s),6.91(1H,t),7.29(1H,t),7.48(1H,s),8.47(1H,s),8.54(2H,t),8.94(1H,s),9.15(1H,s),9.38(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺576.59。

[0569] 实施例33:N-(4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0570] 将丙烯酰氯(58.4mg,0.64mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的4-甲氧基-N'-[4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中间体110,286mg,0.64mmol)和DIPEA(0.134mL,0.77mmol)在CH₂Cl₂(20mL)中的混合物中。将该混合物于0℃下搅拌1.5小时。添加更多的DIPEA(30μL),然后以在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液形式逐滴添加更多的丙烯酰氯(20mg)。将此混合物搅拌2小时,然后用CH₂Cl₂(50mL)稀释。用饱和NaHCO₃溶液(2×25mL)清洗该溶液,然后将合并的水清洗液用CH₂Cl₂(2×25mL)萃取。将混合的有机溶液用盐水清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。将所得胶用乙醚研磨,通过过滤收集所得固体,在真空下干燥。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-8%7N甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚(加数滴的CH₃OH)进行研磨后获得作为浅灰色固体的标题化合物(55mg,17%);¹HNMR:2.27(3H,s),2.53-2.59(4H,m),2.85-2.91(4H,m),3.87(3H,s),3.91(3H,s),5.75(1H,d),6.24(1H,d),6.67(1H,dd),6.89(1H,s),7.15-7.28(3H,m),7.53(1H,d),7.89(1H,s),8.28(1H,d),8.32(1H,d),8.58(1H,s),8.81(1H,s),9.07(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺498.58。

[0571] 实施例 34 :N-(5-([5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基)-2-{3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺

[0572] 将丙烯酰氯 (0.049mL, 0.60mmol) 在 CH_2Cl_2 (0.5mL) 中的溶液逐滴添加到 N-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中间体 112, 260mg, 0.54mmol) 在 CH_2Cl_2 (9mL) 中的混合物中。将此混合物搅拌 1 小时, 然后加载到 SCX 柱上。用 CH_3OH 清洗该柱, 然后用 2M 甲醇-氨从柱中洗脱出期望的产物。对适当的级分进行真空浓缩, 获得棕色胶。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 (含有 1% 浓氨水) 中的 1-10% CH_3OH 进行洗脱, 在使用超声波浴用 CH_3OH (0.5mL) 进行 2 分钟研磨后获得作为黄色固体的标题化合物 (214mg, 74%) ; ^1HMR : 2.10 (6H, s), 3.03-3.14 (1H, m), 3.59 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.97 (2H, t), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.23 (1H, s), 6.46 (1H, dd), 7.12 (1H, t), 7.23 (1H, t), 7.44-7.54 (2H, m), 8.20-8.38 (3H, m), 8.51 (1H, s), 9.21 (1H, s) ; m/z : ES^+MH^+ 532。

[0573] 实施例 35 :N-(2-{3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基}-4-甲氧基-5-([5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基)苯基)丙-2-烯酰胺

[0574] 将丙烯酰氯 (0.024mL, 0.30mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到 4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺 (中间体 114, 130mg, 0.28mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的经搅拌溶液中, 将该溶液在冰/盐水浴中冷却到大约 0°C 。将该混合物搅拌 1 小时, 然后用 CH_2Cl_2 (50mL) 和 CH_3OH (完全溶解于形成的悬浮液中) 稀释。然后将该溶液用水 (10mL) 稀释的饱和 NaHCO_3 溶液 (100mL) 中清洗。然后将水清洗液用 CH_2Cl_2 (2 $\times$ 50mL) 萃取, 将混合的有机溶液干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用 CH_2Cl_2 中的 0-5% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得暗棕色固体。将此固体在 CH_3CN 中加热, 通过真空过滤进行分离, 获得作为浅棕色固体的标题化合物 (45mg, 31%)。对母液进行真空浓缩, 也获得作为较暗棕色固体的第二批的标题化合物 (30mg, 21%)。标题化合物的总产率 = 75mg, 52% ; ^1HMR : 2.08 (6H, s), 2.34 (3H, s), 3-3.1 (1H, m), 3.55 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (2H, t), 5.65 (1H, dd), 6.15 (1H, dd), 6.24 (1H, s), 6.44 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 7.21 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.37 (1H, d), 9.19 (1H, s) ; m/z : ES^+MH^+ 512.14。

[0575] 实施例 36 :N-(2-{3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基}-4-甲氧基-5-([4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基)苯基)丙-2-烯酰胺

[0576] 将丙烯酰氯 (0.044mL, 0.54mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的 4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺 (中间体 116, 240mg, 0.54mmol) 和 DIPEA (0.104mL, 0.60mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的混合物中。将该混合物搅拌 1 小时, 然后用盐水清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-2% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 在用乙醚进行研磨并且用小体积的 CH_3OH 清洗所得固体后, 获得作为黄色固体的标题化合物 (38mg, 14%) ; ^1HMR : 2.10 (6H, s), 3.08 (1H, t), 3.56 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.96 (2H, t), 5.69 (1H, dd), 6.18-6.29 (2H, m), 6.52 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 7.17-7.28 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.34 (2H, d), 9.29 (1H, s) ; m/z : ES^+MH^+ 498.44。

[0577] 实施例 37 :N-(5-([5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基)-2-{3-二甲

氨基氮杂环丁烷-1-基}-4-甲氧基苯基}丙-2-烯酰胺

[0578] 将丙烯酰氯 (0.057mL, 0.70mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到 N-[5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基]-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中间体 118, 310mg, 0.67mmol) 和 DIPEA (0.127mL, 0.73mmol) 在 CH_2Cl_2 (40mL) 中的经搅拌溶液中, 将该溶液在冰/水浴中冷却到 0℃。将该混合物在冰/水浴中搅拌 1 小时, 然后升温至室温。然后将该混合物于室温下保持 18 小时, 然后用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释。然后将该溶液用饱和 NaHCO_3 (200mL) 清洗, 将清洗水溶液用 CH_2Cl_2 (2×100mL) 萃取。将混合的有机溶液干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用 CH_2Cl_2 中的 0-5%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得带有杂质的作为浅黄色固体的标题化合物 172mg, 50%)。通过从 CH_3CN 中的结晶将 120mg 此物质纯化, 获得作为黄色固体的标题化合物 (85mg, 0.164mmol), 通过 NMR 分析证明没有杂质。将结晶所得的母液与来自 FCC 的另一不纯级分 (含有产物: 原材料 = 75:25 的混合物) 加以合并, 真空浓缩, 通过从 CH_3CN 中的结晶进行纯化, 获得更多的作为棕褐色固体的标题化合物 (40mg, 12%); ^1H NMR: 2.09 (6H, s), 3.03-3.12 (1H, m), 3.58 (2H, t), 3.78 (3H, s), 3.96 (2H, t), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.25 (1H, s), 6.46 (1H, dd), 7.07 (1H, t), 7.16 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.48 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.27-8.31 (1H, brs), 8.31 (1H, s), 8.46 (1H, d), 9.22 (1H, s), 11.79 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 518.23。

[0579] 实施例 38: N-{5-[(5-氰基-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-2-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯酰胺

[0580] 将丙烯酰氯 (0.027mL, 0.33mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的 2-({5-氨基-4-[(3R)-3-(二甲胺)吡咯烷-1-基]-2-甲氧基苯基}氨基)-4-(吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈 (中间体 120, 155mg, 0.33mmol) 和 DIPEA (0.063mL, 0.36mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的混合物中。将该混合物搅拌 2 小时, 然后用盐水清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 2%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得泡沫。从 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的混合物中的浓缩获得固体, 将该固体在乙醚中研磨, 通过过滤收集, 获得作为黄色固体的标题化合物 (95mg, 55%); ^1H NMR: (100℃) 1.82 (1H, dq), 2.08 (1H, ddd), 2.22 (6H, s), 2.8-2.89 (1H, m), 3.19-3.45 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.63 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.44 (1H, dd), 6.61 (1H, s), 7.12 (1H, td), 7.34-7.46 (1H, m), 7.54 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.77 (1H, d), 8.90 (2H, s), 8.96 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 524.57。

[0581] 实施例 39: N-{5-[(5-氰基-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯酰胺

[0582] 将丙烯酰氯 (0.087mL, 1M, THF, 0.09mmol) 的溶液逐滴添加到 2-[[5-氨基-4-(2-二甲氨基乙基-甲氨基)-2-甲氧基苯基]-氨基]-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈 (中间体 121, 0.036g, 0.08mmol) 和 DIPEA (0.017mL, 0.09mmol) 在 THF (5mL) 中的混合物中, 将该混合物冷却到 0℃。将该混合物于 0℃ 下搅拌 3 小时, 然后进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-20% CH_3OH 进行洗脱, 获得似乎含有 DIPEA 盐酸盐的粗产物。将该产物溶解于 CH_2Cl_2 (10mL) 中, 与饱和 NaHCO_3 溶液 (10mL) 一起搅拌。分离相, 对有机溶液进行真空浓缩, 获得作为黄色胶的标题化合物 (24mg, 60%); ^1H NMR: (CDCl_3) 2.22 (6H, s), 2.26 (2H, dd), 2.67 (3H, d), 2.77-2.86 (2H, m), 3.81 (3H, s), 5.61 (1H, dd), 6.16-6.35 (2H, m), 6.76 (1H, s), 6.88 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.50 (2H, dd), 8.59 (1H, s)

), 9.02 (1H, s), 9.28 (1H, s), 10.08 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺512.29。

[0583] 实施例 40: N-{5-[(5-氨基-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基}-2-[3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基]-4-甲氧基苯基} 丙-2-烯酰胺

[0584] 将丙烯酰氯 (0.025mL, 0.31mmol) 在 CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液逐滴添加到 2-[[5-氨基-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基苯基] 氨基]-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈 (中间体 122, 136mg, 0.30mmol) 在 CH₂Cl₂ (15mL) 中的经搅拌溶液中, 将该溶液在冰浴中冷却到大约 0℃。将该混合物搅拌 1 小时, 然后用 CH₂Cl₂ (50mL) 和甲醇 (以完全溶解悬浮液) 稀释。然后用已用水 (10mL) 稀释的饱和 NaHCO₃ (100mL) 清洗该溶液。然后将水清洗液用 CH₂Cl₂ (2×50mL) 进行萃取, 将混合的有机溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色固体的标题化合物 (136mg, 89%); ¹HNMR: 2.10 (6H, s), 3.05-3.13 (1H, m), 3.62 (2H, t), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, s), 5.67 (1H, d), 6.17 (1H, d), 6.27 (1H, s), 6.45 (1H, dd), 7.16 (1H, brs), 7.25 (1H, s), 7.42 (1H, brs), 7.95 (1H, brs), 8.68 (1H, s), 8.87 (1H, brs), 8.91 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.32 (1H, brs); m/z: ES⁺MH⁺510.18。

[0585] 实施例 41: N-(2-{(3aR, 6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并 [3,4-b] 吡咯-1-基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基} 苯基) 丙-2-烯酰胺

[0586] 将在 THF (1mL) 中的丙烯酰氯 (41.3mg, 0.46mmol) 逐滴添加到在冰 / 甲醇浴中冷却到大约 -15℃ 的 4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并 [3,4-b] 吡咯-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 苯-1,3-二胺 (中间体 123, 195mg, 0.42mmol) 在 THF (3mL) 中的经搅拌溶液中。当缓慢添加丙烯酰氯时, 立即形成沉淀。将该混合物搅拌 1 小时, 同时逐渐升温至 0℃。然后用 CH₂Cl₂ (50mL) 将该混合物稀释, 并用饱和 NaHCO₃ (50mL) 清洗。将所得水溶液用 CH₂Cl₂ (2×25mL) 进行萃取。将混合的有机溶液干燥 (MgSO₄), 并浓缩在硅胶上。通过 FCC 纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5%7N 甲醇-氨洗脱, 在对适当的级分进行真空浓缩后获得粗固体产物。将此固体溶解于最小量的热 CH₂Cl₂ 中, 用乙醚研磨, 获得作为白色固体的标题化合物 (115mg, 53%); ¹HNMR (CDCl₃) 1.77-1.96 (2H, m), 2.15-2.26 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.26-2.37 (1H, m), 2.73 (1H, d), 2.80 (1H, d), 2.83-2.90 (1H, m), 2.95 (1H, td), 3.21 (1H, t), 3.57-3.68 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.68-5.74 (1H, m), 6.45 (2H, d), 6.81 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.23-7.31 (2H, m) 被 CDCl₃ 信号部分遮蔽, 7.37-7.43 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.02-8.10 (1H, m), 8.38 (1H, d), 9.09 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.85 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺524.25。

[0587] 实施例 42: N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基} 苯基) 丙-2-烯酰胺

[0588] 将丙烯酰氯 (0.354mL, 4.35mmol) 在 CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液逐滴添加到在冰 / 水浴中冷却的 N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 苯-1,2,4-三胺 (中间体 125, 1.9g, 4.35mmol) 在 CH₂Cl₂ (100mL) 中的混合物中。将所得混合物搅拌 1 小时, 然后用饱和 NaHCO₃ 清洗。对所得有机溶液干燥 (Na₂SO₄) 进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 1.5%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为油的标题化合物 (1.069g, 50%), 该油在静置时析出结晶, 获得奶

油色结晶固体。将具有棕色颜色的来自 FCC 的一些后面级分加以浓缩并进行再层析,以获得更多的作为浅棕色油的标题化合物 (334mg, 16%), 该油在静置时析出结晶, 获得棕褐色的结晶固体。总产率: 1.403g, 66%; $^1\text{H NMR}$: 1.69–1.77 (2H, m), 1.88–1.97 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.29 (2H, t), 2.71 (3H, s), 2.88 (2H, t), 3.02 (2H, t), 3.84 (3H, s), 4.09 (2H, t), 5.74 (1H, dd), 6.24 (1H, dd), 6.40 (1H, dd), 6.97–7.02 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.85 (1H, s), 10.08 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 491.34。

[0589] 实施例 43: N-(2-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-六氢吡咯并[3, 4-b]吡咯-1-基]-4-甲氧基-5-[[4-(4, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基)丙-2-烯酰胺

[0590] 将丙烯酰氯 (26mg, 0.29mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰 / 甲醇浴中冷却到大约 -15°C 的 4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-六氢吡咯并[3, 4-b]吡咯-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(4, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1, 3-二胺 (中间体 132, 120mg, 0.26mmol) 在 THF (3mL) 中的经搅拌溶液中。将该混合物搅拌 1 小时, 逐渐升温至 0°C 。然后将该混合物用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 (50mL) 清洗。将所得水洗液进一步用 CH_2Cl_2 (2×25mL) 进行萃取, 然后将混合的有机溶液干燥 (MgSO_4), 真空浓缩在硅胶上。通过 FCC 实现部分纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0–5%7N 甲醇-氨进行洗脱, 将含有不纯产物的级分合并, 真空浓缩。通过 FCC 纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0–2%7N 甲醇-氨进行洗脱, 然后用在 CH_2Cl_2 中的 0–3% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为奶油色泡沫的标题化合物 (19mg, 14%); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.82–1.97 (4H, m), 2.00–2.06 (2H, m), 2.13–2.24 (1H, s), 2.25–2.39 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.67–2.98 (4H, m), 3.17–3.26 (3H, m), 3.66 (1H, brs), 3.86 (3H, s), 4.18 (2H, t), 5.64–5.71 (1H, m), 6.30–6.47 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.44 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.34 (1H, d), 9.24 (1H, s), 9.40 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 515.15。

[0591] 实施例 44: N-(2-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-4-甲氧基-5-[[4-(4, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基)丙-2-烯酰胺

[0592] 将丙烯酰氯 (32mg, 0.36mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰 / 水浴中冷却的 4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(4, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1, 3-二胺 (中间体 134, 152mg, 0.34mmol) 在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的经搅拌溶液中。将该溶液搅拌 10 分钟同时用冰浴冷却, 然后升温至室温, 然后搅拌 1 小时。然后将该混合物用 CH_2Cl_2 稀释, 用饱和 NaHCO_3 然后用盐水清洗。然后将有机溶液干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。通过 FCC 纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0–5%7N 甲醇-氨进行洗脱, 在用乙醚进行研磨后获得作为米黄色固体的粗产物 (100mg)。然后将 CH_3CN (约 3mL) 添加到该粗产物中, 将所得浆料于 50°C 下搅拌 4 小时。在冷却到室温后, 通过过滤收集悬浮的固体, 用 CH_3CN 清洗, 于 45°C 下干燥过夜, 获得作为黄色固体的标题化合物 (72mg, 42%); $^1\text{H NMR}$: 1.68–1.81 (3H, m), 1.89–1.98 (2H, m), 2.03–2.11 (1H, m), 2.17 (6H, s), 2.66–2.74 (1H, m), 3.00–3.05 (2H, m), 3.13–3.21 (3H, m), 3.31–3.38 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.09 (2H, t), 5.70 (1H, dd), 6.21 (1H, dd), 6.48–6.56 (2H, m), 6.96 (1H, d), 7.72 (1H, s), 8.03 (2H, d), 8.27 (1H, d), 9.30 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 503.67。

[0593] 实施例 45: N-(4-甲氧基-2-[(1-甲基-3, 6-二氢-2H-吡

啶-4-基}-5-{[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0594] 在 5 分钟内,将丙烯酰氯 (30 μ L, 0.37mmol) 在 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液逐滴添加到 4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N'-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体 136, 154mg, 0.36mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液中,将该溶液在冰/ CH_3OH 浴中冷却。然后,将该混合物搅拌 0.5 小时。然后将该混合物用 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 稀释,将所得溶液用饱和 NaHCO_3 清洗,干燥 (MgSO_4), 然后进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 0-10% 甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚/庚烷进行研磨后获得作为浅黄色固体的标题化合物 (104mg, 60%); ^1H NMR: 1.76-1.84 (2H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.32-2.39 (2H, m), 2.48-2.56 (2H, m), 2.96-2.99 (2H, m), 3.08 (2H, t), 3.90 (3H, s), 4.11 (2H, t), 5.65-5.76 (2H, m), 6.21 (1H, d), 6.49 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.84 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.32-8.37 (2H, m), 9.33 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 486.73。

[0595] 实施例 46: N-(2-{3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基}-4-甲氧基-5-{[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0596] 将丙烯酰氯 (22.5mg, 0.25mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的 4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体 139, 108mg, 0.25mmol) 在 CH_2Cl_2 (12mL) 中的经搅拌溶液中。将该溶液搅拌 10 分钟同时利用冰/水浴冷却,然后升温至室温,然后搅拌 1 小时。然后将该混合物用 CH_2Cl_2 稀释,用饱和 NaHCO_3 、盐水清洗,然后干燥 (MgSO_4)。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 0-5% 7N 甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚进行研磨后获得作为棕色固体的标题化合物 (56mg, 46%); ^1H NMR: 1.75-1.82 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.08 (6H, s), 2.98-3.09 (3H, m), 3.54 (2H, t), 3.85 (3H, s), 3.93 (2H, t), 4.09 (2H, t), 5.69 (1H, dd), 6.18-6.25 (2H, m), 6.49 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.26 (1H, d), 9.24 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 489.63。

[0597] 实施例 47: N-(4-甲氧基-2-{8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基}-5-{[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0598] 将丙烯酰氯 (42 μ L, 0.52mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的 4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-N'-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体 141, 240mg, 0.52mmol) 和 DIPEA (0.099mL, 0.57mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌 1 小时,然后用盐水清洗,干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 2% 7N 甲醇-氨进行洗脱,在用 CH_3CN 研磨后获得作为黄色固体的标题化合物 (135mg, 50%); ^1H NMR: 1.61-1.74 (2H, m), 1.73-1.85 (2H, m), 1.87-1.99 (2H, m), 2.03 (2H, t), 2.35 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.01 (2H, t), 3.60 (2H, d), 3.84 (3H, s), 3.89 (2H, d), 4.09 (2H, t), 5.70 (1H, d), 6.14-6.30 (2H, m), 6.47 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.26 (1H, d), 9.26 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 515.7。

[0599] 实施例 48: N-(4-甲氧基-2-{1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基}-5-{[4-(1-甲

基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0600] 在 5 分钟内,将丙烯酰氯(37 μ L, 0.45mmol)在 CH_2Cl_2 (2.32mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/ CH_3OH 浴中冷却的 4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N'-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体 143, 189mg, 0.43mmol)在 CH_2Cl_2 (5.8mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌 0.5 小时,然后用 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 稀释。将所得溶液用饱和 NaHCO_3 清洗,干燥 (MgSO_4),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 0-20% CH_3OH 进行洗脱,在用乙醚进行研磨后获得作为浅黄色固体的标题化合物 (67mg, 32%); ^1HMR : 2.29 (3H, s), 2.36-2.41 (2H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.98-3.02 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.69-5.73 (2H, m), 6.22 (1H, dd), 6.52 (1H, dd), 6.86 (1H, s), 7.20-7.28 (3H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.33-8.37 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.34 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 495.70。

[0601] 实施例 49: N-(4-甲氧基-2-{8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基}-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0602] 将丙烯酰氯(24 μ L, 0.30mmol)在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的 4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-N'-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体 146, 140mg, 0.30mmol)和 DIPEA (57 μ L, 0.33mmol)在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌 1 小时,然后用盐水清洗,干燥 (Na_2SO_4),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 2%7N 甲醇-氨进行洗脱,在用 CH_3CN 进行研磨后获得作为米黄色固体的标题化合物 (43mg, 28%); ^1HMR : 1.63-1.76 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.63 (2H, t), 3.64 (2H, d), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.93 (2H, d), 5.70 (1H, dd), 6.21 (1H, dd), 6.26 (1H, s), 6.50 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 7.16-7.29 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.31-8.39 (2H, m), 9.24 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 524.7。

[0603] 实施例 50: N-(2-{(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0604] 于 -10°C 下在 2 分钟的时段内在 N_2 气氛中,将丙烯酰氯 (1M 在 CH_2Cl_2 , 0.36mL, 0.36mmol) 的溶液逐滴添加到 4-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体 148, 183mg, 0.40mmol)在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液中。将所得混合物于 0°C 下搅拌 10 分钟,然后在 20 分钟内使其升温至室温。然后将该混合物用饱和 NaHCO_3 (2mL) 清洗,干燥 (MgSO_4),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 3-25% CH_3OH 进行洗脱,获得油,随后该油结晶。将此固体用 EtOAc (3mL) 进行研磨和清洗,获得作为浅黄色固体的标题化合物 (67mg, 33%); ^1HMR : 1.77 (1H, m), 2.08 (1H, s), 2.18 (6H, s), 2.72 (1H, m), 3.17 (1H, s), 3.21 (2H, d), 3.32-3.45 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.22 (1H, d), 6.48-6.58 (1H, m), 6.59 (1H, s), 7.20 (3H, m), 7.51 (1H, d), 7.76 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.39 (1H, s), 9.33 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 512.7。

[0605] 实施例 51: N-{4-甲氧基-2-[1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0606] 于 -5°C 下在 1 分钟的时段内在 N_2 气氛中,将丙烯酰氯 (20 μ L, 0.25mmol) 的溶液逐滴添加到 4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N'-(4-吡唑并[1,5-a]

吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中间体150,180mg,0.42mmol)和三乙胺(73 μ L, 0.53mmol)在THF(3mL)中的溶液中。将所得混合物于0℃下搅拌0.25h。判断反应不完全,因此逐滴添加额外的丙烯酰氯(10 μ L,0.125mmol),将该混合物于0℃下再搅拌15分钟。然后对该混合物进行真空浓缩,将所得残留物溶解于CH₂Cl₂(5mL)加数滴CH₃OH。将该溶液用饱和NaHCO₃(2mL)清洗,干燥(MgSO₄),经过1g的硅胶层进行过滤,用4:1的CH₂Cl₂-CH₃OH进行洗脱。对含有期望产物的洗脱液进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的5-20%CH₃OH进行洗脱,获得作为奶油色结晶固体的标题化合物(31mg,14%);¹HNMR:2.33(3H, s), 2.40(2H, s), 2.57(2H, d), 3.03(2H, s), 3.89(3H, s), 5.70(2H, m), 6.17(1H, m), 6.46(1H, m), 6.88(1H, s), 7.09(1H, t), 7.32(1H, d), 7.47(1H, t), 8.12(1H, s), 8.21(1H, s), 8.39(1H, d), 8.51(1H, d), 8.81(2H, m), 9.36(1H, s);m/z:ES⁺MH⁺482。

[0607] 实施例 52 :N-{2-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0608] 在10分钟内,将丙烯酰氯(64 μ L,0.79mmol)在CH₂Cl₂(4mL)中的溶液逐滴添加到在冰/CH₃OH浴中冷却的在CH₂Cl₂(11mL)中的4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中间体153,336mg, 0.76mmol)。将该混合物搅拌0.5小时,然后用10%CH₃OH/CH₂Cl₂稀释。将所得溶液用饱和NaHCO₃清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚进行研磨后获得作为橙色固体的标题化合物(296mg,79%);¹HNMR:1.70-1.81(1H, m), 2.05-2.13(1H, m), 2.18(6H, s), 2.68-2.76(1H, m), 3.17-3.27(3H, m), 3.35-3.42(1H, m), 3.84(3H, s), 5.67(1H, dd), 6.17(1H, dd), 6.51(1H, dd), 6.56(1H, s), 7.05(1H, dd), 7.21(1H, d), 7.40-7.45(1H, m), 7.84(1H, s), 8.02(1H, s), 8.30(1H, d), 8.46(1H, d), 8.76(1H, s), 8.78(1H, d), 9.35(1H, s);m/z:ES⁺MH⁺499.69。

[0609] 实施例 53 :N-{2-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0610] 在5分钟内,将丙烯酰氯(49 μ L,0.60mmol)在CH₂Cl₂(2.77mL)中的溶液逐滴添加到在冰/CH₃OH浴中冷却的在CH₂Cl₂(8.3mL)中的4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中间体156,246mg, 0.57mmol)。将该混合物搅拌0.5小时,然后用10%CH₃OH/CH₂Cl₂稀释。将所得溶液用饱和NaHCO₃清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚研磨后获得作为黄色固体的标题化合物(182mg,66%);¹HNMR:2.09(6H, s), 3.04-3.12(1H, m), 3.55-3.60(2H, m), 3.83(3H, s), 3.96(2H, t), 5.67(1H, dd), 6.18(1H, dd), 6.26(1H, s), 6.48(1H, dd), 7.05(1H, td), 7.20(1H, d), 7.41-7.46(1H, m), 7.71(1H, s), 8.00(1H, s), 8.29(1H, d), 8.43(1H, brd), 8.75(1H, s), 8.77(1H, d), 9.29(1H, s);m/z:ES⁺MH⁺485.69。

[0611] 实施例 54 :N-{2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0612] 在5分钟内,将丙烯酰氯(63 μ L,0.78mmol)在CH₂Cl₂(3.60mL)中的溶液逐滴添加到在冰/CH₃OH浴中冷却的在CH₂Cl₂(10.8mL)中的N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,2,4-三胺(中间体158,320mg,

0.74mmol)。将该混合物搅拌 0.5 小时,然后用 10%CH₃OH/CH₂Cl₂稀释。将所得溶液用饱和 NaHCO₃清洗,干燥 (MgSO₄),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂中的 0-5% 甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚进行研磨后获得作为浅粉红色固体的标题化合物 (228mg,63%);¹HNMR: 2.22(6H, s), 2.33(2H, t), 2.74(3H, s), 2.91(2H, t), 3.82(3H, s), 5.73(1H, dd), 6.19(1H, dd), 6.41(1H, dd), 7.02-7.06(2H, m), 7.25(1H, d), 7.29-7.34(1H, m), 8.17(1H, s), 8.34(1H, d), 8.44(1H, d), 8.75-8.79(2H, m), 8.82(1H, s), 10.06(1H, brs); m/z: ES⁺MH⁺487.72。

[0613] 实施例 55: N-[2-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]丙-2-烯酰胺

[0614] 将丙烯酰氯 (13mg,0.14mmol) 在 THF(1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/CH₃OH 浴中冷却到大约 -15℃ 的 4-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基]-6-甲氧基-N-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中间体 160,100mg,0.13mmol) 在 THF(3mL) 中的经搅拌溶液中。将该混合物搅拌 1 小时,升温至 -0℃。然后用 CH₂Cl₂(50mL) 稀释该混合物,将所得溶液用饱和 NaHCO₃(50mL) 清洗。将该水溶液再用 CH₂Cl₂(2×25mL) 萃取,将混合的有机溶液干燥 (MgSO₄),在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行部分纯化,用在 CH₂Cl₂中的 0-3.5%7N 甲醇-氨进行洗脱,获得一些标题化合物。进一步利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂中的 0-1.5%7N 甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色固体的标题化合物 (33mg,49%);¹HNMR: 1.77(1H, s), 1.94-2.15(1H, m), 2.10(3H, s), 2.29(1H, d), 2.39-2.48(1H, m), 2.87(1H, s), 3.11-3.20(1H, m), 3.33-3.42(2H, m), 3.81(3H, s), 4.26-4.34(1H, m), 5.68(1H, dd), 6.18(1H, dd), 6.53(1H, dd), 6.67(1H, s), 7.04(1H, td), 7.21(1H, d), 7.36-7.43(1H, m), 8.03(1H, s), 8.08(1H, s), 8.30(1H, d), 8.42(1H, d), 8.73-8.79(2H, m), 9.41(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺511.16。

[0615] 实施例 56: N-{4-甲氧基-2-[8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基]-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基}丙-2-烯酰胺

[0616] 在 10 分钟内,将丙烯酰氯 (0.766mL,0.77mmol,1.0M 在 CH₂Cl₂中) 溶液逐滴添加到在冰/CH₃OH 浴中冷却的 4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-N'-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中间体 162,333mg,0.73mmol) 在 CH₂Cl₂(6mL) 中的溶液中。然后将该混合物搅拌 0.5 小时,然后用在 CH₂Cl₂中的 10%CH₃OH 稀释。将所得溶液用饱和 NaHCO₃清洗,干燥 (MgSO₄),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂中的 1-10% 甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚进行研磨后获得作为米黄色固体的标题化合物 (193mg,52%);¹HNMR: 1.69(2H, dt), 2.03-2.08(2H, m), 2.38(3H, s), 2.63(2H, t), 3.65(2H, d), 3.83(3H, s), 3.94(2H, d), 5.68(1H, dd), 6.19(1H, dd), 6.25(1H, s), 6.47(1H, dd), 7.06(1H, td), 7.19(1H, d), 7.44(1H, dd), 7.67(1H, s), 7.98(1H, s), 8.29(1H, d), 8.47(1H, d), 8.75(1H, s), 8.78(1H, d), 9.25(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺511.34。

[0617] 实施例 57: N-(2-{(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基}-5-{[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺

[0618] 将丙烯酰氯 (0.604mL,1M 在 CH₂Cl₂中,0.60mmol) 的溶液逐滴添加到冷却到 -5℃ 的 4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-N-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中间体 164,268mg,0.60mmol) 在 CH₂Cl₂(10mL) 和 10mL 的 DMA 中的溶

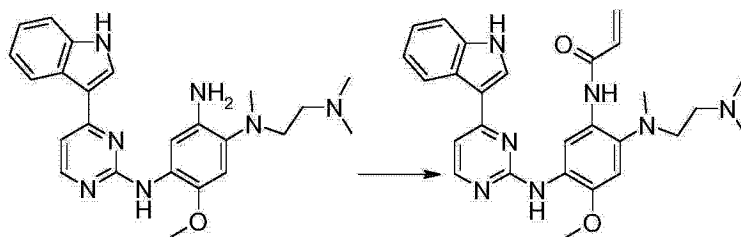
液中。将所得混合物于 -5°C 下搅拌 1 小时,然后用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释。将所得溶液用饱和 NaHCO_3 (25mL)、水 (25mL) 然后用饱和盐水 ($4 \times 25\text{mL}$) 清洗,然后进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 0-30% CH_3OH 进行洗脱,获得作为米黄色固体的标题化合物 (135mg, 45%); $^1\text{HMR}(\text{CDCl}_3)$ 1.98 (1H, s), 2.18 (1H, d), 2.94 (1H, s), 3.11 (4H, d), 3.88 (3H, s), 5.73 (1H, d), 6.40 (2H, d), 6.76 (1H, s), 7.17 (1H, d), 7.22-7.24 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.56 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 498。

[0619] 实施例 58 :N-(2-[3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基]-5-[[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺

[0620] 将丙烯酰氯 (0.522mL, 1M 在 CH_2Cl_2 中, 0.52mmol) 的溶液逐滴添加到 4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-N-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-甲氧基-苯-1,3-二胺 (中间体 166, 224mg, 0.52mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中,然后将该混合物于 -5°C 下搅拌 1 小时。然后用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释该混合物,将所得溶液用饱和 NaHCO_3 (25mL)、水 (25mL) 然后用饱和盐水 (25mL) 清洗,然后进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 0-30% CH_3OH 洗脱,获得作为米黄色固体的标题化合物 (46mg, 18%); ^1HMR : 2.09 (6H, d), 3.09 (1H, s), 3.56 (2H, t), 3.85 (3H, s), 3.96 (2H, t), 5.68 (1H, dd), 6.20 (1H, dd), 6.26 (1H, s), 6.50 (1H, dd), 7.14 (2H, dt), 7.18 (1H, t), 7.40-7.46 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.38 (1H, d), 9.34 (1H, s), 11.76 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 484。

[0621] 实施例 59 :N-(2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-5-[[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺

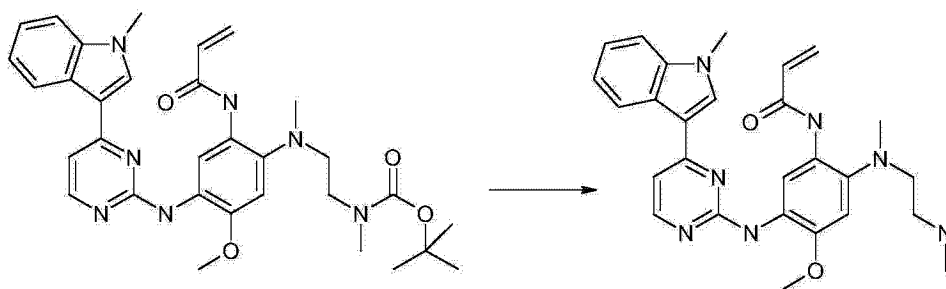
[0622]



[0623] 将丙烯酰氯 (0.584mL, 1M 在 CH_2Cl_2 中, 0.58mmol) 的溶液逐滴添加到 N^1 -(2-二甲氨基乙基)- N^4 -[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-甲氧基- N^1 -甲基苯-1,2,4-三胺 (中间体 168, 252mg, 0.58mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中,然后将该混合物于 -5°C 下搅拌 1 小时。然后将该混合物用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释,将所得溶液用饱和 NaHCO_3 (25mL)、水 (25mL)、然后用饱和盐水 (25mL) 清洗,然后进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 0-30% CH_3OH 洗脱,获得作为白色固体的标题化合物 (76mg, 27%); $^1\text{HMR}(\text{CDCl}_3)$ 2.25 (6H, s), 2.27-2.34 (3H, m), 2.69 (3H, s), 2.84-2.94 (2H, m), 3.87 (3H, s), 5.68 (1H, dd), 6.40 (1H, d), 6.48 (1H, dd), 6.78 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.08-7.20 (2H, m), 7.33 (1H, dd), 7.65 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.59 (1H, s), 9.74 (1H, s), 9.97 (1H, s), 10.24 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 486。

[0624] 实施例 60 :N-(4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-2-[甲基-(2-甲氨基乙基)氨基]苯基)丙-2-烯酰胺

[0625]



[0626] 将 N-[2-[[5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-2-(丙-2-烯酰基氨基)苯基]-甲基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯 (中间体 170, 321mg, 0.55mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 和 TFA (2mL) 中的溶液于室温下搅拌 0.5 小时, 然后进行真空浓缩。将残留物溶解于 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。将所得溶液用饱和 NaHCO_3 清洗, 干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-20% CH_3OH 洗脱, 在用乙醚研磨后获得作为浅黄色固体的标题化合物 (110mg, 41%); ^1H NMR: 2.35 (3H, s), 2.58-2.62 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.85-2.89 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.74 (1H, dd), 6.28 (1H, dd), 6.59 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 7.15 (1H, t), 7.21-7.27 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.66 (1H, s), 9.16 (1H, s), 10.33 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 486.55。

[0627] 中间体 1: 4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N'-(5-甲基-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

[0628] 将 N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-5-甲基-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 2, 279mg, 0.59mmol)、铁 (198mg, 3.55mmol) 和 NH_4Cl (22.16mg, 0.41mmol) 在乙醇 (10.5mL) 和水 (3.50mL) 中的混合物加热回流 0.75 小时。然后添加另外的 NH_4Cl (22.16mg, 0.41mmol) 和铁 (198mg, 3.55mmol), 将该混合物加热回流另外 1.5 小时。然后将该混合物冷却, 过滤, 将滤液进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 2-10% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 在用 THF 研磨后获得作为米黄色结晶固体的标题化合物 (150mg, 57%), 用乙醚清洗所得固体; ^1H NMR: 2.30 (3H, s), 2.40 (5H, m), 2.59 (2H, t), 3.01 (2H, d), 3.73 (3H, s), 4.27 (2H, s), 5.71 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.10 (1H, m), 7.35-7.49 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.50-8.63 (2H, m), 8.81 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 442。

[0629] 中间体 2: N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基-苯基]-5-甲基-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0630] 在 N_2 中将 3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶 (中间体 5, 271mg, 1.00mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (271mg, 1.43mmol) 和 2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺 (中间体 3, 250mg, 0.95mmol) 的溶液在 2-戊醇 (12mL) 中加热回流 30 小时。然后将该混合物进行真空浓缩, 将残留物溶解于 CH_3OH 。利用离子交换层析 (SCX 柱) 法进行纯化, 用 7M 甲醇-氨进行洗脱, 在用 CH_3CN 研磨后获得作为橙色粉末的标题化合物 (283mg, 63%)。 ^1H NMR: 2.28-2.36 (5H, m), 2.44 (3H, s), 2.60 (2H, t), 3.00 (2H, d), 4.00 (3H, d), 5.64 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.40 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.53 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.87 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 470。

[0631] 中间体 3: 2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺

[0632] 将 4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺 (中间体 4, 1.112g, 4.5mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶 (1.004g,

4.50mmol) 和 K_2CO_3 (2.488g, 18.00mmol) 的混合物在 1,4-二氧六环 (20mL) 和水 (5mL) 中搅拌。将该混合物用 N_2 吹洗 0.25 小时。然后添加四(三苯基膦)-钯 (0) (0.052g, 0.05mmol), 将该混合物加热回流 2 小时。然后将该混合物冷却, 过滤, 将滤液进行真空浓缩, 获得水溶液混合物。将此混合物溶解于 EtOAc 和水, 将各相分离。将水溶液用 EtOAc 萃取。然后将混合的有机溶液用 2M HCl (40mL) 萃取二次。用 $2M Na_2CO_3$ (50mL) 将水溶液碱化, 用 EtOAc (3×40mL) 进行萃取。将混合的有机溶液干燥 ($MgSO_4$), 并真空浓缩。将残留物溶解于 CH_2Cl_2 和 2N 甲醇-氨 (10:1, 10mL) 的混合物中, 将溶液经过硅胶塞进行过滤。对滤液进行真空浓缩, 获得油, 随后该油结晶。用异己烷和乙醚 (1:1, 5mL) 进行研磨, 通过过滤收集所得固体, 获得作为黄色结晶固体的标题化合物 (1.093g, 92%); $^1H NMR$: 2.23 (2H, dd), 2.27 (3H, s), 2.53 (2H, t), 2.93 (2H, d), 3.87 (3H, s), 5.27 (2H, s), 5.42–5.53 (1H, m), 6.65 (1H, s), 7.23 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 264。

[0633] 中间体 4: 4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺

[0634] 通过小心地将 98% 硫酸 (13mL) 加入到冰 (2g) 中而制备 85% 硫酸。在 10 分钟的时间段内将硝酸胍 (1.221g, 10.00mmol) 分批添加到冷却的 (0–5°C) 4-溴-2-甲氧基苯胺 (2.020g, 10mmol) 在 85% 硫酸 (15.68mL, 250.00mmol) 中的混合物中。将所得暗蓝色混合物于 0–5°C 下搅拌 0.75 小时, 然后非常缓慢地倒入 50% NaOH (40mL) 水溶液与冰 (120g) 的充分搅拌的混合物中。通过过滤收集橙色沉淀物, 用水 (4×50mL) 清洗, 风干。将此产物溶解于乙醚 (100mL), 经过硅胶塞进行过滤。将所得溶液用异己烷稀释, 从乙醚/异己烷中蒸发结晶而进行纯化, 获得作为橙色结晶固体的标题化合物 (1.821g, 74%); $^1H NMR$: 3.90 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.32 (1H, s)。

[0635] 中间体 5: 3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)吡唑并 [1,5-a] 吡啶

[0636] 于室温下将 K_2CO_3 (10.60g, 76.68mmol) 添加到 4-[(E)-2-丁氧基乙烯基]-2-氯-5-甲基嘧啶 (中间体 6, 6.95g, 30.67mmol) 和 1-氨基吡啶鎝碘化物 (9.19g, 41.40mmol) 在 DMF (40mL) 中的混合物中。将所得暗蓝色悬浮液于室温下搅拌 3 天 (变成深红色), 然后于 110°C 下加热 3 小时。然后将该混合物冷却, 用 EtOAc (100mL) 加少量的 CH_2Cl_2 稀释。将该溶液用水 (100mL) 清洗, 将清洗水溶液用 EtOAc (100mL) 萃取。将混合的有机溶液用水 (4×100mL) 和饱和盐水 (50mL) 清洗, 干燥 ($MgSO_4$), 真空浓缩。将残留物溶解于 THF (100mL), 经过 30g 硅胶层进行过滤。将洗脱液进行真空浓缩, 用 -70°C 的 CH_3OH 清洗残留物, 获得作为米黄色结晶固体的标题化合物 (2.223g, 30%); $^1H NMR$: 2.53 (3H, s), 7.22 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.53–8.59 (2H, m), 8.70 (1H, s), 8.90 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 245。

[0637] 中间体 6: 4-[(E)-2-丁氧基乙烯基]-2-氯-5-甲基嘧啶

[0638] 在 N_2 中, 将二乙酰氧基钯 (0.482g, 2.15mmol) 一次性地添加到 1-(乙烯基氧基)丁烷 (11.91mL, 92.02mmol)、2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (5g, 30.67mmol) 和三乙胺 (4.51mL, 32.21mmol) 在脱气聚乙二醇 200 (25mL) 中的混合物中。所得混合物于 80°C 下搅拌 18 小时。然后将混合物冷却, 用乙醚 (3×75mL) 萃取。将混合的有机溶液干燥 ($MgSO_4$), 用庚烷 (115mL) 稀释, 经过 75g 硅胶塞进行过滤, 用 2:1 的乙醚/庚烷进行洗脱, 获得作为黄色油的标题化合物 (8.62g, 124%), 该产物不经进一步纯化而使用; $^1H NMR$: 0.92 (3H, t), 1.35–1.43 (2H, m), 1.60–1.71 (2H, m), 2.17 (3H, d), 4.06 (2H, t), 5.93 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.33 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 226。

[0639] 中间体 7: N'-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺

[0640] 于室温下在 N₂ 中, 将 NaOH (2M, 1.488mL, 2.98mmol) 一次性地添加到 N'-{4-[1-(苯磺酰基)吡啶-3-基]-5-氯嘧啶-2-基}-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺 (中间体 8, 283mg, 0.47mmol) 在 CH₃OH (6mL) 中的混合物中。将所得溶液在回流下搅拌 0.5 小时。然后添加干冰, 将所得混合物进行真空浓缩。将所得残留物用 CH₂Cl₂/CH₃OH (4:1, 20mL) 进行研磨, 过滤, 对滤液进行真空浓缩, 获得残留物。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 2-10% 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为浅黄色粉末的标题化合物 (102mg, 47%); ¹H NMR: 2.30 (3H, s), 2.41 (2H, s), 2.60 (2H, t), 3.02 (2H, d), 3.70 (3H, s), 4.27 (2H, s), 5.73 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.17-7.23 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.48 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.49 (1H, s), 11.85 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺460。

[0641] 中间体 8: N'-{4-[1-(苯磺酰基)吡啶-3-基]-5-氯嘧啶-2-基}-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺

[0642] 将 4-[1-(苯磺酰基)吡啶-3-基]-5-氯-N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺 (中间体 9, 349mg, 0.47mmol)、铁 (157mg, 2.82mmol) 和 NH₄Cl (17.60mg, 0.33mmol) 在乙醇 (9mL) 和水 (3mL) 中的混合物加热回流 1.5 小时。将该混合物冷却, 真空浓缩。然后添加 CH₂Cl₂ (20mL) 和 CH₃OH (2mL), 将该混合物搅拌 5 分钟, 然后过滤。将有机溶液用盐水清洗, 干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。获得作为绿色泡沫的标题化合物 (396mg, 140%), 该产物不经进一步纯化而使用。m/z: ES⁺MH⁺601。

[0643] 中间体 9: 4-[1-(苯磺酰基)吡啶-3-基]-5-氯-N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺

[0644] 在 N₂ 中将 1-(苯磺酰基)-3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡啶 (中间体 10, 384mg, 0.95mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (271mg, 1.43mmol) 和 2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺 (中间体 3, 250mg, 0.95mmol) 的混合物在 2-戊醇 (12mL) 中加热回流 24 小时。然后添加额外的对甲苯磺酸一水合物 (0.090g, 0.48mmol), 将该混合物再加热回流 6 小时。然后对该混合物进行真空浓缩, 将所得残留物溶解于 CH₂Cl₂、CH₃OH 和 EtOAc (10mL, 3mL 和 3mL) 的混合物中。将该溶液在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 4-10% CH₃OH 进行洗脱, 获得作为黄色泡沫的标题化合物 (415mg, 56%); ¹H NMR: 2.29 (1.95H, s), 2.52 (0.7H, m), 2.73 (2.6H, s), 3.18 (1.4H, m), 3.57 (2H, s), 3.96 (3H, s), 5.68 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.11 (1.3H, d), 7.26 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.49 (1.3H, d), 7.64 (2H, t), 7.73 (1H, m), 8.01 (1H, d), 8.07-8.15 (2H, m), 8.19 (1H, d), 8.64 (2H, d), 8.70 (1H, s), 8.97 (1H, s); (该波谱似乎显示有由于分子中键的受限制旋转所产生的旋转异构体的混合物) m/z: ES⁺MH⁺631。

[0645] 中间体 10: 1-(苯磺酰基)-3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡啶

[0646] 于室温下在 N₂ 中在 2 分钟的时段内, 将叔丁醇钠 (529mg, 5.50mmol) 分批添加到 3-(2,5-二氯-嘧啶-4-基)-1H-吡啶 (中间体 11, 1.321g, 5.0mmol) 和苯磺酰氯 (0.645mL, 5.00mmol) 在 DMF (30mL) 中的混合物中。将所得溶液于室温下搅拌 1 小时。添加额外的苯磺酰氯 (0.064mL, 0.50mmol) 和叔丁醇钠 (0.053g, 0.055mmol), 将该混合物于室温下再搅拌 0.25 小时。通过添加 CH₃OH (6mL) 淬灭反应, 添加固体 NaOH 小粒中和, 直到达到 pH=7。然

后在真空下除去溶剂,将所得残留物溶解于 CH_2Cl_2 (100mL)。将该溶液经过 20g 硅胶层进行过滤,将洗脱液用异己烷 (50mL) 稀释。对该溶液进行真空浓缩,获得 70mL 的体积,然后冷却。通过过滤而收集所得结晶沉淀物,用异己烷 / CH_2Cl_2 (4:1, 50mL) 清洗,通过抽吸进行干燥,获得作为灰白色结晶固体的标题化合物 (923mg, 46%), 该产物不经进一步纯化而使用; ^1H NMR: 7.39–7.53 (2H, m), 7.64 (2H, t), 7.75 (1H, t), 8.04 (1H, d), 8.11–8.17 (2H, m), 8.28 (1H, d), 8.79 (1H, s), 9.00 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 404。

[0647] 中间体 11 : 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡咯

[0648] 于 0℃ 下在 10 分钟内,将 CH_3MgBr (3.2M 在 2-甲基四氢呋喃中, 3.37mL, 10.79mmol) 逐滴添加到吡咯 (1.28g, 10.79mmol) 在 THF (6mL) 中的溶液中。然后将该溶液于 0–2℃ 下搅拌 0.5 小时。然后逐滴添加 2,4,5-三氯嘧啶 (1g, 5.40mmol), 形成黄色溶液。除去冰浴,然后将该溶液于室温下搅拌 1 小时,形成红色溶液。将该混合物加热到 60℃,然后于 60℃ 下搅拌 1.5 小时。然后将该混合物冷却到室温,逐滴添加醋酸 (634 μL , 11.06mmol)。添加水 (9.90mL) 和 THF (2mL),然后将该混合物于 60℃ 下搅拌 20 分钟,形成两相溶液。将层分离,将庚烷 (11mL) 添加到有机溶液中,导致固体的结晶。通过过滤收集该固体,用庚烷 (2mL) 清洗,在真空烘箱中干燥,获得作为黄色固体的标题化合物 (1.015g, 66%); ^1H NMR: 7.24–7.32 (2H, m), 7.55–7.58 (1H, m), 8.52–8.55 (1H, m), 8.71–8.73 (2H, m), 12.24 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 264, 266。

[0649] 中间体 12 : N'-[4-(1H-吡咯-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

[0650] 将 4-(1H-吡咯-3-基)-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-5-甲基嘧啶-2-胺 (中间体 13, 157mg, 0.33mmol)、铁 (111mg, 1.99mmol) 和 NH_4Cl (12.41mg, 0.23mmol) 的混合物在乙醇 (6mL) 和水 (2mL) 中加热回流 2 小时。然后将该混合物冷却,真空浓缩,获得粘稠的浆料。然后添加 CH_2Cl_2 (100mL) 和 CH_3OH (10mL), 将该混合物搅拌 0.25 小时,然后过滤。将滤饼用 CH_2Cl_2 (50mL) 和 CH_3OH (5mL) 清洗,将混合的有机溶液干燥 (MgSO_4),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 1–5% 甲醇-氨进行洗脱,获得作为浅黄色干膜的标题化合物 (113mg, 77%); m/z : ES^+MH^+ 444.53。

[0651] 中间体 13 : 4-(1H-吡咯-3-基)-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-5-甲基嘧啶-2-胺

[0652] 将 2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯胺 (中间体 14, 204mg, 0.77mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (291mg, 1.53mmol) 和 3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡咯 (中间体 17, 192mg, 0.77mmol) 在 2-戊醇 (15mL) 中的混合物于 120℃ 下加热 24 小时,形成暗棕色的悬浮液。然后对该混合物进行真空浓缩,将所得残留物溶解于 CH_2Cl_2 和 CH_3OH (50mL 和 5mL) 的混合物中,将该溶液在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 1–5% 甲醇-氨进行洗脱,获得作为橙色胶的标题化合物 (157mg, 43%) 的; m/z : ES^+MH^+ 474.24。

[0653] 中间体 14 : 2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯胺

[0654] 将 N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]氨基甲酸叔丁酯 (中间体 15, 1.4g, 3.82mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (20mL),然后添加 TFA (5mL)。将该混合物于室温下搅拌 2 小时,然后进行真空浓缩。将所得残留物溶解于 CH_3OH ,使其吸附到 SCX 柱上,用 CH_3OH 清

洗,用甲醇-氨进行洗脱。将含有产物的各级分合并,浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 1.5%7N 甲醇-氨进行洗脱,获得作为橙色油的标题化合物 (0.6g, 59%), 该油在静置时结晶; ^1H NMR: 2.22 (3H, s), 2.39-2.47 (4H, m), 2.87-2.97 (4H, m), 3.88 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.20 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 267.5。

[0655] 中间体 15 :N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]氨基甲酸叔丁酯

[0656] 将 2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯甲酸 (中间体 16, 1.5g, 5.08mmol) 悬浮于叔丁醇 (20mL) 和 DIPEA (1.318mL, 7.62mmol) 的混合物中, 然后添加叠氮化磷酸二苯酯 (1.642mL, 7.62mmol)。然后将该混合物加热回流 2 小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩。将所得残留物溶解于 EtOAc, 用饱和 NaHCO_3 清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 2%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色油的标题化合物 (1.45g, 78%), 该油在静置时析出结晶; ^1H NMR: 1.45 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.41-2.49 (4H, m), 2.99-3.07 (4H, m), 3.92 (3H, s), 6.74 (1H, s), 8.24-8.32 (2H, m); m/z : ES^+MH^+ 367.3。

[0657] 中间体 16 :2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯甲酸

[0658] 将 1-甲基哌嗪 (0.962mL, 8.67mmol) 添加到 2-甲氧基-4,5-二硝基苯甲酸 (2.0g, 8.26mmol) 在水 (5mL) 中的悬浮液中。将该混合物于 50℃ 下加热 1.5 小时, 然后于 75℃ 下加热 3 小时。添加额外的 0.5 当量的 1-甲基哌嗪, 将该混合物加热过夜。然后让该混合物冷却并静置。通过过滤收集所形成的结晶固体, 用水清洗, 然后在过滤器上干燥, 获得作为黄色结晶固体的标题化合物 (1.87g, 77%); ^1H NMR: 2.25 (3H, s), 2.45-2.49 (4H, m), 3.13-3.21 (4H, m), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 8.32 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 296.5。

[0659] 中间体 17 :3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶

[0660] 于 0℃ 下在 10 分钟内, 将 CH_3MgBr (3.2M, 在 2-甲基四氢呋喃中, 3.76mL, 12.02mmol) 逐滴添加到吡啶 (1.42g, 12.02mmol) 在 THF (4.9mL) 中的溶液中。然后将该溶液于 0-2℃ 下搅拌 0.5 小时。然后将 2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (1g, 6.01mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液逐滴添加到该溶液中。然后除去冰浴, 然后将该溶液于室温下搅拌 1 小时, 然后于 60℃ 下搅拌 21 小时。仍保持在 60℃ 的同时, 逐滴添加乙酸 (708 μL , 12.32 毫摩尔), 接着添加水 (10mL)。将所得两相悬浮液于 60℃ 下搅拌 0.5 小时。通过过滤收集所得固体, 用水 (5mL) 清洗, 在真空烘箱中干燥, 获得作为白色固体的标题化合物 (805mg, 50%); ^1H NMR: 2.49 (3H, s), 7.20-7.28 (2H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 8.20 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.51-8.54 (1H, m), 12.10 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 244。

[0661] 中间体 18 :N-(5-氯-4-吡啶并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0662] 将 5-氯-N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-吡啶并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 19, 145mg, 0.28mmol)、铁 (95mg, 1.71mmol) 和 NH_4Cl (11.4mg, 0.21mmol) 的混合物在乙醇 (6mL) 和水 (2mL) 中加热回流 1.5 小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩。用在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的 10% CH_3OH 将所得残留物研磨 15 分钟, 然后将混合物过滤。将残留物再次用在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的 10% CH_3OH 进行研磨, 将该混合物过滤。将合并的滤液用盐水清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 2%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色胶的标题化合物 (112mg, 82%); ^1H NMR: (

CDCl_3) 1.83-1.96 (1H, m), 2.08-2.23 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.82-2.92 (1H, m), 2.99-3.13 (2H, m), 3.17-3.28 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.84 (3H, s), 6.72 (1H, s), 6.96 (1H, td), 7.38 (1H, ddd), 7.52 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.55-8.60 (1H, m), 8.65 (1H, dd), 8.94 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 479.5。

[0663] 中间体 19: 5-氯-N-[4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0664] 将 (3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺二盐酸盐 (90mg, 0.48mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 20, 200mg, 0.48mmol) 和 DIPEA (0.250mL, 1.45mmol) 在 DMA (3mL) 中的悬浮液中。将此混合物在微波中于 140℃ 下加热 0.5h。然后将该混合物用 CH_3OH 稀释, 使其吸附到 SCX 柱上, 用 CH_3OH 清洗, 用在 CH_2Cl_2 中的 1:1 甲醇-氨进行洗脱。将含有产物的级分合并, 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 1.5% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色泡沫的标题化合物 (149mg, 61%); $^1\text{H NMR}$: 1.76-1.89 (1H, m), 2.14-2.25 (7H, m), 2.69-2.84 (1H, m), 3.12-3.27 (3H, m), 3.41-3.53 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.13 (1H, td), 7.26-7.38 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.40-8.43 (2H, m), 8.73 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.95 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 509.5。

[0665] 中间体 20: 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0666] 将 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶 (中间体 21, 1.4g, 5.28mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺 (中间体 23, 1.032g, 5.55mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (1.105g, 5.81mmol) 在 2-戊醇 (40mL) 中的混合物于 125℃ 下加热 18 小时。然后将该混合物冷却, 通过过滤收集固体。将该固体用 CH_3OH 和乙醚清洗, 然后在过滤器上干燥, 获得作为黄色粉末的标题化合物 (1.73g, 79%); $^1\text{H NMR}$: 3.98 (3H, s), 7.16 (1H, td), 7.33-7.48 (2H, m), 8.49 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.66 (1H, d), 8.86 (1H, d), 8.90 (1H, s), 8.96 (1H, s)。

[0667] 中间体 21: 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶

[0668] 于室温下, 将 K_2CO_3 (20.82g, 150.65mmol) 和 KOH (16.91g, 301.31mmol) 一次性地添加到 (E)-4-(2-丁氧基乙烯基)-2,5-二氯嘧啶 (中间体 22, 74.46g, 301.31mmol) 与 1-氨基吡啶鎓碘化物 (66.9g, 301.31mmol) 在 DMSO (1.415L) 中的混合物中。将该混合物于室温下搅拌 1.5 小时, 然后于 90℃ 下搅拌 4 小时。在冷却后。将该混合物用水 (5L) 稀释, 搅拌 0.5 小时。通过过滤收集所得固体, 用水 (5L) 清洗。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-20% EtOAc 进行洗脱, 在用乙醚进行研磨后获得作为奶油色固体的标题化合物 (16.2g, 20%); $^1\text{H NMR}$: 7.29 (1H, td), 7.74 (1H, ddd), 8.58 (1H, dt), 8.82 (1H, s), 8.98 (1H, dt), 9.10 (1H, s)。 m/z : ES^+ , MH^+ 264.89。

[0669] 中间体 22: 4-[(E)-2-丁氧基乙烯基]-2,5-二氯嘧啶

[0670] 在 N_2 中, 将脱气的 1,4-二氧六环 (600mL) 添加到乙酸钡 (II) (4.80g, 21.37mmol)。然后添加正丁基乙烯基醚 (275mL, 2.137mol)、2,4,5-三氯嘧啶 (200g, 1.069mol) 和 DIPEA (194mL, 1.122mol)。将该混合物加热到 80℃ 并维持 22.5 小时, 然后冷却到 30℃。然后添加乙酸钡 (2.40g, 10.68mmol)、正丁基乙烯基醚 (138mL, 1.068mol) 和 DIPEA (97mL, 561mmol)。然后将混合物加热到 80℃ 并维持 4 小时, 然后冷却到室温并维持过夜。然后将该混合物添加到水 (2L) 中, 然后添加饱和盐水 (2L)。将各相分离, 将水溶液用

甲基叔丁基醚 (2×1L) 进行萃取。将合并的有机溶液用水清洗, 形成不会分离的乳剂。将所有物质进行过滤, 然后将两相分离。将有机溶液干燥 (MgSO_4) 和浓缩, 获得棕色油 (240g)。将此产物分成两批, 各自利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-100% 庚烷进行洗脱, 获得作为黄色油的标题化合物 (130g, 49%); ^1HMR : 0.89-0.97 (3H, t), 1.33-1.45 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 4.13 (2H, t), 6.08 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.64 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 247.41。

[0671] 中间体 23: 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺

[0672] 将 4-氟-2-甲氧基苯胺 (2.4g, 17.00mmol) 分批添加到在冰 / 水浴中冷却的浓 H_2SO_4 (15mL) 中, 在添加期间将温度保持在低于 15℃。将该混合物搅拌直到所有所形成的固体都已溶解。分批添加 KNO_3 (0.815mL, 17.00mmol), 以便将温度保持在低于 10℃。将该混合物搅拌过夜, 然后倒入冰 / 水上。将该混合物用浓 NH_4OH 碱化。将所得固体滤出, 然后溶解于 CH_2Cl_2 , 用水清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 在硅胶上浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用 50-0% 在 CH_2Cl_2 中的庚烷进行洗脱, 获得作为黄色结晶固体标题化合物 (2.450g, 77%); ^1HMR : 3.91 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.35 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 187.4。

[0673] 中间体 24: N-(5-氯-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二甲胺

[0674] 将 5-氯-N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 25, 265mg, 0.54mmol)、铁 (179mg, 3.21mmol) 和 NH_4Cl (20.05mg, 0.37mmol) 在乙醇 (6mL) 和水 (2mL) 中的混合物加热回流 1 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对粗产物进行纯化。用 7M 甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物, 对适当的级分进行真空浓缩, 获得作为黄色固体的标题化合物 (235mg, 94%), 该产物不经进一步纯化而使用; ^1HMR : 2.13 (6H, s), 3.07 (1H, s), 3.50 (2H, t), 3.66 (3H, s), 4.00 (3H, t), 4.05 (2H, s), 6.28 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.3-7.39 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.80 (1H, d), 8.93 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 465.25。

[0675] 中间体 25: 5-氯-N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0676] 将 DIPEA (0.341mL, 1.96mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺 (中间体 20, 254mg, 0.61mmol) 和 N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐 (中间体 26, 106mg, 0.61mmol) 在 DMA (4mL) 的混合物中, 将该混合物加热到 100℃ 并维持 0.5 小时。然后添加额外的 N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺 (35mg, 0.19mmol), 将该混合物于 100℃ 下再加热 2 小时, 然后于室温下静置过夜。通过利用 SCX 柱的离子交换层析法对混合物进行直接纯化。用 7M 甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物, 在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-4% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色固体的标题化合物 (310mg, 102%), 该产物不经进一步纯化而使用; ^1HMR : 2.14 (6H, s), 3.08-3.18 (1H, m), 3.76 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 4.02-4.11 (2H, m), 6.28 (1H, s), 7.12 (1H, td), 7.30-7.39 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.37 (1H, brs), 8.42 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.94 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 495.56。

[0677] 中间体 26: N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺盐酸盐

[0678] 将在乙醚 (200mL) 中的 HCl 缓慢地添加到 3-二甲基-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (中间体 27, 62g, 0.31mol) 在乙醚 (100mL) 中的溶液中, 将该混合物于室温下搅拌

40 分钟。然后对该混合物进行真空浓缩,将所得固体用乙醚清洗,获得作为白色固体的标题盐 (50g, 119%), 该产物不经进一步纯化而使用; ^1H NMR: 2.66 (6H, s), 4.00–4.05 (2H, m), 4.24–4.28 (m, 1H), 4.34–4.38 (m, 2H)。

[0679] 中间体 27 : 3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0680] 于 0℃ 下, 向 N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺 (中间体 28, 100g, 1.0mol) 和三乙胺 (487mL, 3.5mol) 在 CH_2Cl_2 (500mL) 中的溶液中添加 (2-甲基丙-2-基) 氧基羰基甲酸叔丁酯 (326g, 1.5mol)。然后将该混合物于室温下搅拌 5 小时。然后将该混合物用水 ($4 \times 500\text{mL}$) 清洗, 将有机溶液干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 获得标题化合物 (62g, 31%)。

[0681] 中间体 28 : N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺

[0682] 1-氯甲酸氯乙酯 (118g, 0.83mol) 添加到 1-二苯甲基-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺 (中间体 29, 200g, 0.75mol) 在二氯乙烷 (1L) 中的溶液中, 将该混合物于 100℃ 下回流 2 小时。然后对该混合物进行真空浓缩, 将所得残留物溶解于 CH_3OH (1L), 将此混合物于 90℃ 下回流 2 小时。然后将该混合物浓缩, 获得标题化合物, 该产物不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0683] 中间体 29 : 1-二苯甲基-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺

[0684] 将二甲胺水溶液 (1L, 33%) 添加到甲磺酸 (1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基) 酯 (中间体 30, 260g, 0.82mol) 在 CH_3CN (1L) 中的溶液中, 将该混合物于 100℃ 下回流过夜。然后将该混合物冷却, 在真空下除去溶剂。将该混合物分配在水 (300mL) 和 CH_2Cl_2 (300mL) 之间, 将层分离。将水相用 CH_2Cl_2 ($3 \times 500\text{mL}$) 萃取。将混合的有机溶液干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 获得作为棕色固体的标题化合物 (200g, 92%)。

[0685] 中间体 30 : 甲磺酸 (1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基) 酯

[0686] 于 0℃ 下将甲磺酰氯 (115g, 1.01mol) 在 CH_2Cl_2 (500mL) 中的溶液逐滴添加到 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-醇 (中间体 31, 200g, 0.84mol) 和三乙胺 (119g, 1.17mmol) 在 CH_2Cl_2 (2L) 中的溶液中, 将该混合物于 0℃ 下搅拌 1 小时。通过添加 NaHCO_3 水溶液淬灭反应。将相分离, 将水溶液用 CH_2Cl_2 ($3 \times 500\text{mL}$) 萃取。将混合的有机溶液干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。获得作为白色固体的标题化合物 (260g, 98%)。

[0687] 中间体 31 : 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-醇

[0688] 于 0℃ 下将 DIPEA (129g, 1mol) 添加到 1-(二苯甲基氨基)-3-氯丙-2-醇 (中间体 32, 276g, 1mol) 在乙醇 (2L) 中的溶液中, 然后将该混合物于 90℃ 下回流过夜。然后对混合物进行真空浓缩, 获得标题化合物 (179g, 75%), 其可以从丙酮和石油醚中重结晶。

[0689] 中间体 32 : 1-(二苯甲基氨基)-3-氯丙-2-醇

[0690] 于 0℃ 下将 2-(氯甲基) 环氧乙烷 (92g, 1mol) 逐滴添加到二苯基-甲胺 (183g, 1mol) 在 CH_3OH (1L) 中的溶液中, 然后将该混合物于室温下搅拌过夜。然后对混合物进行真空浓缩, 获得标题化合物 (201g, 73%), 该产物不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0691] 中间体 33 : N^4 -(5-氯-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基)- N^1 -(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基苯-1,2,4-三胺

[0692] 将 NH_4Cl (45mg, 0.85mmol) 在水 (10mL) 中的溶液一次性地添加到 N-(5-氯-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基)- N' -(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基- N' -甲基-5-硝基苯-1,4-二胺 (中间体 34, 600mg, 1.21mmol) 和铁 (405mg, 7.24mmol) 在乙醇 (30mL) 中

的经搅拌混合物中。将所得混合物于 105℃ 下搅拌 3 小时。然后对该混合物进行真空浓缩, 将所得残留物与 DMF (10mL) 混合, 通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行纯化。用在 CH₂Cl₂ 中的 0.35M 甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物, 对纯的级分进行真空浓缩, 获得作为棕色胶的标题化合物 (530mg, 94%); ¹HNMR: 2.16 (6H, d), 2.38 (2H, t), 2.66 (3H, d), 2.92 (2H, t), 3.66 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.27-7.4 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.95 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺467。

[0693] 中间体 34: N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-N'-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

[0694] 将 N,N,N'-三甲基乙二胺 (0.188mL, 1.45mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 20, 500mg, 1.21mmol) 和 DIPEA (0.250mL, 1.45mmol) 在 DMA (5mL) 中的混合物中, 将该混合物在微波中于 140℃ 加热 0.5 小时。然后将混合物用 CH₃OH 稀释, 使其吸附到 SCX 柱上。用 CH₃OH 清洗该柱, 用在 CH₂Cl₂ 中的 1:1 甲醇-氨进行洗脱。对适当的级分进行真空浓缩, 获得作为橙色固体的标题化合物 (624mg, 104%), 其不经进一步纯化而使用; ¹HNMR: 2.17 (6H, d), 2.89 (3H, d), 3.87-3.93 (3H, m), 6.84 (1H, s), 7.14 (1H, td), 7.31-7.38 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.69 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.95 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺497。

[0695] 中间体 35: 4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-c]吡咯-1-基]-N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0696] 将 N-[4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-c]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 36, 155mg, 0.30mmol)、铁 (100mg, 1.79mmol) 和 NH₄Cl (11.2mg, 0.21mmol) 在乙醇 (12mL) 和水 (4mL) 中的混合物加热回流 2 小时。然后将该混合物冷却, 经过 decalite (一种硅藻土) 进行过滤。将滤液进行真空浓缩, 获得棕色胶。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为胶的标题化合物 (105mg, 72%); ¹HNMR: (CDCl₃) 1.76-1.80 (1H, m), 2.03-2.20 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.48 (1H, dd), 2.59-2.63 (2H, m), 2.76-2.98 (2H, m), 3.46 (1H, dt), 3.78 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.07-4.10 (1H, m), 6.73 (1H, s), 6.94 (1H, t), 7.36 (1H, ddd), 7.51 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.65 (1H, d), 8.93 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺491.29。

[0697] 中间体 36: N-{4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-c]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0698] 将 (3aR, 6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡咯 (中间体 37, 91mg, 0.72mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 20, 250mg, 0.60mmol) 和 DIPEA (0.334mL, 1.93mmol) 在 2,2,2-三氟乙醇 (3mL) 中的混合物中, 将该混合物在微波中于 140℃ 加热 0.5h。然后使该混合物吸附到硅胶上。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 2%7N 甲醇-氨进行洗脱, 对所得产物进行真空浓缩, 溶解于 CH₃OH。使所得溶液吸附到 SCX 柱上, 用 CH₃OH 清洗柱, 然后用 7N 甲醇-氨进行洗脱。对适当的级分进行真空浓缩, 获得作为橙色/红色粘性固体的标题化合物 (155mg, 49%); ¹HNMR: (CDCl₃) 1.89 (1H, dd), 2.04-2.19 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.30-

2.39 (1H, m), 2.40–2.57 (2H, m), 2.68 (1H, t), 2.98–3.11 (1H, m), 3.23 (1H, t), 3.51–3.63 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.36–4.48 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.90–7.02 (1H, m), 7.31–7.43 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.48 (1H, dd), 8.53–8.57 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.93 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 521.45。

[0699] 中间体 37: (3aR, 6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-b]-吡咯

[0700] 在 N₂ 中将 钯 / 碳 (10g) 添加到 (3aR, 6aR)-5-甲基-1-[(1R)-1-苯基乙基]-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-c]吡咯 (中间体 38, 20g, 0.087mol) 在乙醇 (500mL) 中的溶液中。对所得混合物以 70°C / 45psi 实施 24 小时氢化。然后将混合物过滤, 对滤液进行真空浓缩, 获得作为固体的标题化合物 (10.9g, 99%); ¹HNMR: 1.59–1.66 (1H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.18 (s, 3 小时), 2.28–2.34 (2H, m), 2.46–2.47 (1H, m), 2.73 (2H, d), 3.00 (2H, m), 3.90 (2H, m)。

[0701] 中间体 38: (3aR, 6aR)-5-甲基-1-[(1R)-1-苯基乙基]-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-c]吡咯

[0702] 于室温下, 将 37% 甲醛水溶液 (1.6L) 添加到 (3aR, 6aR)-1-[(1R)-1-苯基乙基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-吡咯并[3,2-c]吡咯 (中间体 39, 108g, 0.5mol) 在 HCOOH (800mL) 中的溶液中, 然后将该混合物于 70–80°C 下搅拌 2 小时。然后将该混合物冷却到 0°C, 用固体 NaOH 碱化到 pH 约为 13。然后将此混合物用 CH₂Cl₂ (2×2L) 进行萃取。对混合的有机溶液进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用 2:1 至 1:10 的己烷 / EtOAc 进行洗脱, 获得作为红色油的标题化合物 (80g, 70%); ¹HNMR: (CDCl₃) 1.36 (3H, d), 1.65 (1H, m), 1.85 (1H, m), 2.22 (3H, m), 2.32 (3H, s), 2.54 (1H, m), 2.68 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.40 (1H, m), 7.21–7.33 (5H, m)。

[0703] 中间体 39: (3aR, 6aR)-1-[(1R)-1-苯基乙基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-吡咯并[3,2-c]吡咯

[0704] 将 (3aR, 6aR)-1-[(1R)-1-苯基乙基]-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-c]-吡咯-5-甲酸乙酯 (中间体 40, 300g, 1.04mol) 在浓 HCl (4L, 37%) 中的溶液回流过夜。然后将该混合物冷却到 0°C, 用 CH₂Cl₂ (1L×2) 进行萃取。用 NaOH (固体) 将水溶液调节到 pH=12–13。将混合的有机溶液用盐水清洗, 干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩, 获得作为暗色油的标题化合物 (150g, 67%), 其不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0705] 中间体 40: (3aR, 6aR)-1-[(1R)-1-苯基乙基]-2,3,3a,4,6,6a-六氢-吡咯并[3,2-c]吡咯-5-甲酸乙酯

[0706] 将 N-(2-氧代乙基)-N-丙-2-烯基氨基甲酸乙酯 (中间体 41, 466g, 2.7mol) 和 2-[(1R)-1-苯基乙基]氨基}乙酸 (中间体 43A, 490g, 2.7mol) 在甲苯 (4L) 中的混合物回流过夜。将所得混合物过滤, 对滤液进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用 10:1 的石油醚-EtOAc 进行洗脱, 获得作为红色油的标题化合物 (300g, 38%); ¹HNMR: (CDCl₃) 1.10–1.40 (8H, m), 1.55 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.20–3.65 (5H, m), 4.10–4.20 (2H, m), 7.25–7.38 (5H, m)。

[0707] 中间体 41: N-(2-氧代乙基)-N-丙-2-烯基氨基甲酸乙酯

[0708] 将 N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-丙-2-烯基氨基甲酸乙酯 (中间体 42, 1218g, 2.79mol) 在 HCOOH (4.2L) 中的溶液回流 0.5 小时。然后添加碎冰以淬灭反应, 将该混合物用 CH₂Cl₂ (2L×3) 萃取。将混合的有机溶液用饱和 NaHCO₃ (3L) 清洗, 干燥 (Na₂SO₄),

真空浓缩, 获得作为黄色油的标题化合物 (480g, 50%); ^1H NMR: (CDCl_3) 1.15–1.32 (3H, m), 3.89–4.00 (4H, m), 4.07–4.16 (2H, m), 5.10 (2H, m), 5.73 (1H, m), 9.53 (1H, s)。

[0709] 中间体 42: N-(2, 2-二甲氧基乙基)-N-丙-2-烯基氨基甲酸乙酯

[0710] 将压碎的 KOH (1417g, 25.3mol) 分批添加到 N-(2, 2-二甲氧基乙基) 氨基甲酸乙酯 (中间体 43, 1123g, 6.3mol) 在甲苯 (5L) 中的溶液中。然后, 于室温下添加苄基三乙基氯化铵 (14.0g, 0.06mol) 和丙烯基溴 (532g, 4.4mol)。然后将该混合物于室温下搅拌过夜。然后将混合物过滤, 将该反应混合物用盐水 (2L) 清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩, 获得作为黄色油的标题化合物 (1218g, 89%); ^1H NMR: (CDCl_3) 1.23 (3H, s), 3.28 (2H, s), 3.36 (6H, s), 3.92 (2H, d), 4.12 (2H, s), 4.47 (1H, d), 5.08 (2H, d), 5.73 (1H, s)。

[0711] 中间体 43: N-(2, 2-二甲氧基乙基) 氨基甲酸乙酯

[0712] 将 NaOH (578.4g, 14.46mol) 在 H_2O (2L) 中的溶液添加到 2, 2-二甲氧基乙胺 (800g, 7.6mol) 在甲苯 (2L) 中的溶液中, 利用冰浴将所得混合物冷却到 0°C。逐滴添加氯甲酸乙酯 (825g, 7.6mol) 同时将温度保持在 10°C 附近。然后将该混合物于室温下搅拌过夜。然后将相分离, 用固体 NaCl 使水溶液饱和。然后将该溶液用甲苯 (1.25L×3) 萃取。将混合的有机溶液干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩, 获得作为无色油的标题化合物 (1.123kg, 83%); ^1H NMR: (CDCl_3) 1.17 (3H, t), 3.14 (2H, s), 3.32 (6H, s), 4.02–4.07 (2H, m), 4.30 (1H, t)。

[0713] 中间体 43A: 2-[(1R)-1-苯基乙基] 氨基} 乙酸

[0714] 将 2-[(1R)-1-苯基乙基] 氨基} 乙酸甲酯 (中间体 44, 587.0g, 3.0mol) 在 KOH 水溶液 (3.36g, 0.06mol 在 2.5L 水) 中回流过夜。然后将相分离, 将水溶液用 EtOAc (3×1L) 清洗。对混合的有机溶液进行真空浓缩。获得作为白色固体的标题化合物 (490g, 90%); ^1H NMR: 1.48 (3H, d), 2.89 (1H, d), 3.00 (1H, d), 4.20 (1H, m), 7.37–7.43 (5H, m)。

[0715] 中间体 44: 2-[(1R)-1-苯基乙基] 氨基} 乙酸甲酯

[0716] 于室温下将 2-溴乙酸甲酯 (621g, 4.1mol) 逐滴添加到 (1R)-1-苯基乙胺 (410g, 3.4mol) 和三乙胺 (377g, 3.7mol) 在 EtOAc (4.5L) 中的混合物中。然后将该混合物于 50–60°C 下搅拌过夜, 然后冷却到室温。然后将该混合物用水 (800mL) 和盐水 (100mL) 清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩, 获得作为黄色油的标题化合物 (587g, 90%); ^1H NMR: (CDCl_3) 1.29 (3H, d), 3.13–3.24 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.68–3.71 (1H, m), 7.13–7.26 (5H, m)。

[0717] 中间体 45: N'-(5-氯-4-吡唑并[1, 5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(5-甲基-2, 5-二氮杂螺环[3.4] 辛-2-基) 苯-1, 3-二胺

[0718] 将 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(5-甲基-2, 5-二氮杂螺环[3.4] 辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1, 5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 46, 95mg, 0.18mmol)、铁 (61mg, 1.09mmol) 和 NH_4Cl (7.32mg, 0.14mmol) 的混合物在乙醇 (10.5mL) 和水 (3.5mL) 中加热回流 2 小时。将该混合物冷却, 经过硅藻土 (Celite™) 进行过滤。对滤液进行真空浓缩, 将残留物溶解于 CH_2Cl_2 。将该溶液用盐水清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 2–6%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为棕色胶的标题化合物 (30mg, 34%); m/z: ES^+MH^+ 491.5。

[0719] 中间体 46: 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(5-甲基-2, 5-二氮杂螺环[3.4] 辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1, 5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0720] 使 5-甲基-2, 5-二氮杂螺环[3.4] 辛烷二盐酸盐 (中间体 47, 400mg) 在 CH_3OH /水

中的混合物吸附到 SCX 柱上。用 CH₃OH 清洗 SCX 柱,用甲醇-氨进行洗脱。将含有产物的级分合并,浓缩(注意:产物是挥发性的)。将 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体 20,250mg,0.60mmol)、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷(91mg,0.72mmol)和 DIPEA(0.365mL,2.11mmol)在 DMA(3mL)中的混合物在微波中于 140℃下加热 0.5 小时。然后将该混合物用 CH₃OH 稀释,使其吸附到 SCX 柱上。用 CH₃OH 清洗 SCX 柱,用在 CH₂Cl₂中的 1:1 甲醇-氨进行洗脱。将含有产物的级分合并,浓缩,获得固体。将此固体悬浮于 CH₃OH 中,过滤,用乙醚清洗,干燥,获得作为红色固体的标题化合物(267mg,85%);¹HNMR:1.63-1.78(2H, m), 2-2.12(2H, m), 2.41(3H, s), 2.69(2H, t), 3.77(2H, d), 3.90(3H, s), 4.13(2H, d), 6.30(1H, s), 7.14(1H, td), 7.34(1H, t), 8.12(1H, s), 8.41-8.46(2H, m), 8.74(1H, s), 8.86(1H, d), 8.96(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺521.46。

[0721] 中间体 47:5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷二盐酸盐

[0722] 通过将乙酰氯(34mL)添加到乙醇(28mL)和 EtOAc(58mL)的溶液中,而制备在 EtOAc(120mL)中的 4MHC1 溶液。然后将该溶液添加到 2-苄基-5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷(中间体 48,48g,221.89mmol)和 Pd(OH)₂(34g,20%在碳上)在 1.5LCH₃OH 中的混合物中。然后将该混合物于 30℃下在 55psi 的 H₂中搅拌 24 小时。然后将该混合物过滤,对滤液进行真空浓缩,获得作为黄色油的标题盐(42.7g,96%);¹HNMR:(d⁴-甲醇)1.98-2.11(2H, m), 2.53(2H, t), 3.02(3H, s), 3.38(2H, t), 4.17(2H, d), 4.68(2H, d)。

[0723] 中间体 48:2-苄基-5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷

[0724] 将多聚甲醛(70.91g,787mmol)和三乙胺(119.5g,1.18mol)添加到 2-苄基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷二盐酸盐(中间体 49,65g,236.2mmol)在 1,2-二氯乙烷(700mL)中的混合物中,将该混合物于 10℃下搅拌 1 小时。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(110.8g,1.18mol),将该混合物于 15℃下搅拌 12 小时。然后将该混合物过滤,滤饼用 CH₂Cl₂(3×500mL)清洗。将混合的有机溶液用盐水(500mL)清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩,获得作为黄色油的标题化合物(51.1g,94%);¹HNMR:(300MHz, CDCl₃)1.75(2H, m), 2.16(2H, m), 2.49(3H, s), 2.64(2H, d), 3.10(2H, d), 3.28(2H, d), 3.66(2H, s), 7.22-7.62(5H, m)。

[0725] 中间体 49:2-苄基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷二盐酸盐

[0726] 将在 EtOAc(2L)中的 4MHC1 溶液添加到 2-苄基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯(中间体 50,195g,644.8mmol)在 EtOAc(0.5L)中的溶液中,将该混合物搅拌 12 小时。通过过滤收集所得固体,用甲基叔丁基醚(2L)清洗,获得作为白色固体的标题盐(170g,96%);¹HNMR:(d⁴-甲醇)2.04-2.11(2H, m), 2.41(2H, t), 3.39(2H, t), 4.33(2H, s), 4.81-4.88(2H, m), 7.49-7.58(5H, m)。

[0727] 中间体 50:2-苄基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯

[0728] 于 0℃下将 CBr₄(369.5g,1.115mol)在 1LCH₂Cl₂中的溶液逐滴添加到 2-[(苄基氨基)甲基]-2-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体 51,178.5g,555mmol)和三苯基膦(292g,1.115mol)在 CH₂Cl₂(1.8L)中的溶液中。将所得混合物于室温下搅拌 2 小时,然后进行真空浓缩。将残留物悬浮于 CH₃CN(2L)和三乙胺(563.5g,5.57mol)的混合物中,于 80℃下回流 24 小时。然后对该混合物进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用 1:1 石油醚-EtOAc 洗脱,获得作为黄色油的标题化合物(97.5g,58%);¹HNMR:(300mHz, CDCl₃)1.47-1.72(11H, m), 2.30(2H, m), 3.19(2H, d), 3.31-3.47(2H, m), 3.82-4.12(4H, m), 7.22-7.28(5H

, m)。

[0729] 中间体 51 : 2-[(苄基氨基)甲基]-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸酯

[0730] 将硼烷合二甲硫醚 (170mL, 1.7mol) 添加到 2-苄基-3-氧代-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯 (中间体 52, 179g, 567mmol) 在 1.8L THF 中的溶液中, 将该混合物于 80℃ 下回流 12 小时。然后通过添加 CH₃OH (1L) 和水 (1.5L) 淬灭反应。然后将相分离, 将水溶液用 EtOAc (3×1L) 萃取, 然后将混合的有机溶液用盐水 (3×1L) 清洗, 干燥 (MgSO₄), 真空浓缩, 获得作为黄色油的标题化合物 (119g, 66%); ¹HNMR: (CDCl₃) 1.47 (10H, m), 1.55-1.78 (3H, m), 2.06 (1H, m), 2.57 (2H, d), 3.17 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.75-3.87 (3H, m), 7.23-7.40 (5H, m)。

[0731] 中间体 52 : 2-苄基-3-氧代-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯

[0732] 在 N₂ 中于 -70℃ 下, 将 N-丁基锂 (268.7mL, 0.672mmol, 2.5M 在己烷中) 添加到二异丙基胺 (70g, 691.7mmol) 在干 THF (1.5L) 中的溶液中, 然后将该混合物于 -70℃ 下搅拌 1 小时。然后于 -70℃ 下逐滴添加 2-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁基酯 (中间体 53, 140g, 610mmol) 在无水 THF (360mL) 中的溶液。在 -70℃ 下搅拌 1 小时后, 于 -70℃ 下在 1 小时的时段内, 逐滴添加 2-(苄基氨基)-乙腈 (中间体 54, 45.9g, 305.7mmol) 在无水 THF (360mL) 中的溶液。然后将所得混合物升温至室温, 然后搅拌 12 小时。然后添加饱和 NH₄Cl (1.5L), 将所得各相分离。将水溶液用 EtOAc (3×1L) 萃取。将混合的有机溶液用盐水 (3×1L) 清洗, 干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用 2:1 石油醚/EtOAc 洗脱, 获得作为黄色油的标题化合物 (75.5g, 76%); ¹HNMR: (CDCl₃) 1.44 (9H, m), 1.77 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.37 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.40-3.67 (3H, m), 3.95 (1H, m), 4.25-4.89 (1H, m), 7.21-7.36 (5H, m)。

[0733] 中间体 53 : 2-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯

[0734] 于室温下将 K₂CO₃ (1.1kg, 8.0mol) 和 CH₃I (659g, 4.65mol) 添加到 1-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基]吡咯烷-2-甲酸 (500g, 2.32mol) 在 DMF (2.5L) 中的溶液中, 将该混合物搅拌 12 小时, 然后过滤。对滤液进行真空浓缩。将残留物溶解于 EtOAc (2L), 用水 (2×1L)、盐水 (1L) 清洗, 干燥 (MgSO₄), 真空浓缩, 获得作为黄色油的标题化合物 (417.8g, 96%); ¹HNMR: (CDCl₃) 1.37 (9H, m), 1.72-1.84 (3H, m), 2.15 (1H, m), 3.26-3.51 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.17 (1H, m)。

[0735] 中间体 54 : 2-(苄基氨基)乙腈

[0736] 将 ClCH₂CN (316g, 4.19mol) 在 EtOAc (200mL) 中的溶液逐滴添加到苄胺 (900g, 8.40mol) 中, 同时将该混合物剧烈搅拌。将该混合物温和地升温至 45℃ 达 0.5 小时, 通过过滤除去白色沉淀物。对滤液进行真空浓缩, 获得作为黄色油的标题化合物 (606g, 99%); ¹HNMR: (CDCl₃) 3.56 (2H, s), 3.94 (2H, s), 7.28-7.40 (5H, m)。

[0737] 中间体 55 : N'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺

[0738] 将 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 56, 470mg, 0.96mmol)、铁 (320mg, 5.73mmol) 和 NH₄Cl (35.8mg, 0.67mmol) 在乙醇 (19mL) 和水 (6.33mL) 中的混合物加热回流 4 小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩, 将所得粘稠的浆料用在 CH₂Cl₂ (50mL) 中的

10%CH₃OH 研磨 15 分钟。然后将该混合物过滤,将少量的饱和 NaHCO₃添加到滤液中。将所得的相分离,将水溶液用在 CH₂Cl₂(50mL) 中的 10%CH₃OH 进行萃取。将混合的有机溶液用盐水清洗,干燥 (Na₂SO₄),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂中的 2.5%7N 甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色泡沫的标题化合物 (387mg,88%);¹HNMR:2.31 (3H, s), 2.38-2.44 (2H, m), 2.61 (2H, t), 3.02 (2H, dd), 3.68 (3H, s), 4.33 (2H, d), 5.72-5.76 (1H, m), 6.66 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, td), 7.35-7.43 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.84 (1H, d), 8.96 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺462.5。

[0739] 中间体 56: 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0740] 将 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(中间体 21,575mg,1.86mmol) 和 2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺(中间体 3,490mg,1.86mmol) 的混合物在 THF(30mL) 中搅拌,在冰/水浴中冷却。然后逐滴添加双(三甲基硅基)酰胺锂(4.10mL,4.10mmol,1M,在 THF 中),将该混合物搅拌 1 小时。添加 CH₃OH,将该混合物进行真空浓缩。将粗产物悬浮于 CH₃OH 中,将该混合物过滤。用 CH₃OH 和乙醚清洗所收集固体,在过滤器上干燥,获得作为黄色粉末的标题化合物 (660mg,72%);¹HNMR:2.29 (3H, s), 2.30-2.38 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.97 (2H, dd), 3.96 (3H, s), 5.60-5.68 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.16 (1H, td), 7.36-7.45 (1H, m), 8.49-8.56 (3H, m), 8.87 (1H, d), 8.90 (1H, s), 8.97 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺492.4。

[0741] 中间体 57: 2-(4-{2-氨基-4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-5-甲氧基苯基} 哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[0742] 将 2-(4-{4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-5-甲氧基-2-硝基苯基} 哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(中间体 58,0.234g,0.41mmol)、铁(0.139g,2.48mmol) 和 NH₄Cl (0.015g,0.29mmol) 在乙醇(10mL) 和水(3.33mL) 中的混合物加热回流 4 小时。然后让该混合物冷却到室温,过滤,对滤液进行真空浓缩。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行纯化,用 1M 甲醇-氨进行洗脱,在将适当的级分浓缩后获得棕色胶。进一步利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂中的 0-5%CH₃OH 洗脱,获得作为黄色泡沫的标题化合物 (0.19g,86%);¹HNMR: (CDCl₃) 2.72 (4H, s), 2.93-3.01 (7H, m), 3.13 (3H, s), 3.27 (2H, s), 3.65-3.83 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.71 (1H, s), 6.96 (1H, td), 7.38 (1H, ddd), 7.55 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.57 (1H, dt), 8.61-8.68 (1H, m), 8.94 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺536.53。

[0743] 中间体 58: 2-(4-{4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-5-甲氧基-2-硝基苯基} 哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[0744] 将 DIPEA(0.105mL,0.60mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体 20,207mg,0.5mmol) 和 N,N-二甲基-2-哌嗪-1-基乙酰胺(86mg,0.50mmol) 在 2,2,2-三氟乙醇(2.5mL) 中的混合物中。将该混合物在微波中于 140℃下加热 1 小时,然后冷却到室温。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法将该混合物直接地纯化,用 7M 甲醇-氨洗脱,在将适当的级分浓缩后获得粗产物。进一步利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂中的 0-5%CH₃OH 进行洗脱,获得作为橙色泡沫的标题化合物 (234mg,83%);¹HNMR: (CDCl₃) 2.71-2.78 (4H, m), 2.97 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.11-3.18 (4H, m), 3.26 (2H, s), 3.99 (3H, s), 6.66 (1H, s), 6.97 (1H, td), 7.35-7.42 (1H, m), 7.52 (1H

, s), 8.41 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.92 (1H, s), 9.02 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺566.52。

[0745] 中间体 59: N-[1-(4-{2-氨基-4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-5-甲氧基苯基}哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸(S)-叔丁酯

[0746] 将 N-[1-(4-{4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-5-甲氧基-2-硝基苯基}哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基]氨基甲酸(S)-叔丁酯(中间体 60, 100mg, 0.15mmol)、铁(51.4mg, 0.92mmol)和 NH₄Cl(5.74mg, 0.11mmol)的混合物在乙醇(3mL)和水(1mL)中加热回流 1 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行纯化,用 7M 甲醇-氨进行洗脱,将所得产物利用 FCC 进一步纯化,用在 CH₂Cl₂中的 0-5%CH₃OH 进行洗脱,获得作为黄色固体的标题化合物(65mg, 68%); m/z: ES⁺MH⁺622.58。

[0747] 中间体 60: N-[1-(4-{4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-5-甲氧基-2-硝基苯基}哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基]-氨基甲酸(S)-叔丁酯

[0748] 将 DIPEA(0.105mL, 0.60mmol)添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体 20, 207mg, 0.5mmol)和(S)-叔丁基 1-氧代-1-(哌嗪-1-基)丙-2-基氨基甲酸酯(129mg, 0.50mmol)在 2,2,2-三氟乙醇(2.5mL)中的混合物中。将该混合物在微波中于 140℃下加热 1 小时,然后冷却到室温。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该混合物进行直接纯化,用 7M 甲醇-氨进行洗脱,获得粗产物。利用 FCC 进行进一步纯化,用在 CH₂Cl₂中的 0-5%CH₃OH 进行洗脱,获得作为固体/胶的标题化合物(110mg, 34%); m/z: ES⁺MH⁺552.59。

[0749] 中间体 61: N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0750] 将 5-氯-N-[4-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体 62, 295mg, 0.58mmol)、铁(194mg, 3.48mmol)和 NH₄Cl(23mg, 0.43mmol)的混合物在乙醇(12mL)和水(4mL)中加热回流 1.5 小时。然后将该混合物冷却,真空浓缩。将残留物在 CH₂Cl₂(25mL)中的 10%CH₃OH 中研磨 15 分钟,然后过滤。将残留物再次用在 CH₂Cl₂(25mL)中的 10%CH₃OH 进行研磨,过滤。将混合的滤液用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂中的 2%7N 甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色胶的标题化合物(260mg, 94%); ¹HNMR: 1.73-1.86 (1H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.81-2.91 (1H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 3.16 (1H, dd), 3.2-3.27 (1H, m), 3.67 (3H, s), 4.25 (2H, d), 6.71 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.12 (1H, td), 7.3-7.37 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.38-8.46 (2H, m), 8.82 (1H, dt), 8.94 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺479.5。

[0751] 中间体 62: 5-氯-N-{4-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0752] 将 (3S)-N,N-二甲氨基吡咯烷-3-胺(0.092mL, 0.72mmol)添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体 20, 250mg, 0.60mmol)和 DIPEA(0.125mL, 0.72mmol)在 DMA(3mL)中的悬浮液中,将该混合物在微波中于 140℃下加热 0.5 小时。然后将该混合物用 CH₃OH 稀释,使其吸附到 SCX 柱上。用 CH₃OH 清洗该柱,然后用在 CH₂Cl₂中的 1:1 的 7M 甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分浓缩,利用 FCC 进行进一步纯化,用在 CH₂Cl₂中的 2%7N 甲醇-氨进行洗脱,获得作为

橙色泡沫的标题化合物 (300mg, 98%); $^1\text{H NMR}$: 1.75–1.95 (1H, m), 2.09–2.30 (7H, m), 2.72–2.87 (1H, m), 3.11–3.27 (3H, m), 3.42–3.56 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.57 (1H, s), 7.13 (1H, t), 7.26–7.41 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.28–8.50 (2H, m), 8.67 (1H, s), 8.84 (1H, d), 8.95 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 509.5。

[0753] 中间体 63: N'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

[0754] 将 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 64, 775mg, 1.57mmol)、铁 (525mg, 9.40mmol) 和 NH_4Cl (62.8mg, 1.17mmol) 在乙醇 (21mL) 和水 (7mL) 中的混合物加热回流 2 小时。然后将该混合物冷却, 经过硅藻土 (Celite™) 过滤。将滤液进行真空浓缩, 然后溶解于 CH_2Cl_2 。将该溶液用盐水清洗, 干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 2–6% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为棕色胶的标题化合物 (480mg, 66%); $^1\text{H NMR}$: 2.26 (3H, s), 2.52 (4H+DMSO, m), 2.89 (4H, t), 3.68 (3H, s), 4.35 (2H, d), 6.73 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.13 (1H, td), 7.28–7.39 (1H, m), 8.38 (1H, d), 8.39–8.46 (2H, m), 8.82 (1H, d), 8.95 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 465.5。

[0755] 中间体 64: 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0756] 将 1-甲基哌嗪 (0.267mL, 2.41mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 20, 500mg, 1.21mmol) 在 2,2,2-三氟乙醇 (6mL) 中的悬浮液中。将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 1 小时。将该混合物然后加载到 SCX 柱上, 用 CH_3OH 清洗该 SCX 柱。然后用 2M 甲醇-氨从柱中进行洗脱, 将适当的级分合并, 真空浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0–10% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为橙色泡沫的标题化合物 (596mg, 100%); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.37 (3H, s), 2.57–2.68 (4H, m), 3.08–3.14 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.64 (1H, s), 6.98 (1H, t), 7.34–7.43 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.53–8.6 (1H, m), 8.93 (1H, s), 9.04 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 495。

[0757] 中间体 65: 2-[[5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈

[0758] 在 N_2 中, 将 N'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺 (中间体 63, 157mg, 0.34mmol)、锌 (2.209mg, 0.03mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (30.9mg, 0.03mmol)、二环己基 (2',4',6'-三异丙基联苯-2-基) 膦 ('XPhos', 32.2mg, 0.07mmol) 和二氰基锌 (23.8mg, 0.20mmol) 的混合物置于反应管中, 然后添加经脱气的 DMA (0.9mL)。将所得悬浮液于 95℃ 下搅拌 1.5 小时。然后将该混合物用 EtOAc 稀释, 用水、然后用盐水清洗 5 次。然后将溶液干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。将残留物用乙醚研磨, 通过过滤收集所得固体, 用乙醚清洗。然后将固体溶解于 CH_2Cl_2 和 CH_3OH 的混合物中, 使该溶液在重力作用下经过同温层 SPE 柱 PL-Thio1MPSPE (从 Polymer Laboratories 购得)。对所得溶液进行真空浓缩, 获得作为黄色固体的标题化合物 (87mg, 57%); $^1\text{H NMR}$: (100℃) 2.28 (3H, s), 2.49–2.58 (4H, m), 2.90–2.98 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.28 (2H, brs), 6.77 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.14 (1H, t), 7.37 (1H, t), 8.37 (1H, d), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.92 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 456.4。

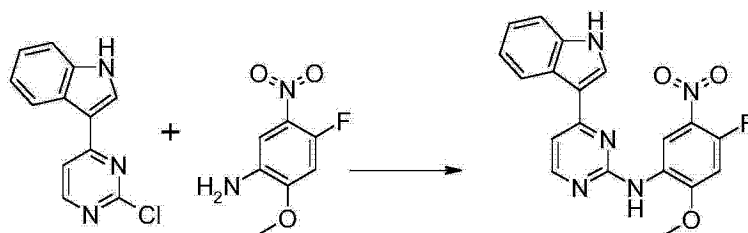
[0759] 中间体 66 :N'-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

[0760] 将 NH_4Cl (0.021g, 0.38mmol) 在水 (3mL) 中的溶液一次性地添加到 4-(1H-吡啶-3-基)-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺 (中间体 67, 0.235g, 0.51mmol) 和铁 (0.171g, 3.07mmol) 在乙醇 (9mL) 中的经搅拌悬浮液中, 将该混合物于 105°C 下搅拌 18 小时。然后对该混合物进行真空浓缩, 将所得残留物溶解于 DMF (20mL)。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0.35M 甲醇-氨进行洗脱, 对适当的级分进行浓缩, 获得作为黄色固体标题化合物 (0.206g, 94%); m/z : ES^+MH^+ 430.51。

[0761] 中间体 67 :4-(1H-吡啶-3-基)-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺

[0762] 将 1-甲基哌嗪 (148mg, 1.48mmol), N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 68, 224mg, 0.59mmol) 和三氟乙醇 (5mL) 的混合物密封入微波管中, 在微波反应器中于 120°C 下加热 1 小时, 然后冷却到室温。然后对该混合物进行真空浓缩。将所得棕色胶用乙醇然后用乙醚研磨, 通过过滤收集所得固体, 在真空下干燥, 获得作为浅棕色固体的标题化合物 (89mg, 33%); ^1H NMR: 3.02-3.13 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.08 (1H, s), 8.33 (2H, dd), 8.82 (1H, d), 11.81 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 460.5。

[0763] 中间体 68 :N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺
[0764]



[0765] 将对甲苯磺酸水合物 (225mg, 1.18mmol) 一次性地添加到 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺 (中间体 23, 200mg, 1.07mmol) 和 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶 (247mg, 1.07mmol) 在 2-戊醇 (10mL) 中的混合物中。然后将所得混合物于 120°C 下搅拌 18 小时。通过过滤收集滤所得沉淀物, 用 2-戊醇 (5mL) 清洗, 在真空下干燥, 获得黄色固体。将该固体用 CH_3CN 研磨, 通过过滤收集所得固体, 在真空下干燥, 获得作为黄色固体的标题化合物 (224mg, 55%); m/z : ES^+MH^+ 380.21。

[0766] 中间体 69 :4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N'-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

[0767] 于室温下在 N_2 中, 将 [(Z)-3-(二甲氨基)-3-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-亚-2-丙烯基]-二甲基-六氟磷酸铵 (中间体 70, 116mg, 0.3mmol) 在 2-甲氧基乙醇 (2mL) 中的溶液逐滴添加到 1-(5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胍 (中间体 72, 84mg, 0.30mmol) 和 1,1,3,3-四甲基胍 (0.056mL, 0.45mmol) 在 2-甲氧基乙醇 (2mL) 中的经搅拌溶液中。将所得溶液密封入微波管中, 加热到 120°C 并维持 0.25 小时, 然后冷却到室温。然后添加额外的 1,1,3,3-四甲基胍 (0.056mL, 0.45mmol), 将该混合物在

120℃下搅拌 0.25 小时,然后于 140℃下搅拌 0.25 小时。将该混合物冷却,用 EtOAc (10mL) 稀释,用水 (2×5mL) 清洗。将水溶液用 EtOAc (5mL) 萃取,将有机溶液用水 (2×3mL) 清洗。将混合的有机溶液干燥 (MgSO₄),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂中的 1.5-5%7N 甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色泡沫的标题化合物 (69mg, 53%); ¹HNMR: 2.25 (3H, d), 2.51 (4H, m), 2.87 (4H, t), 3.73 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.07 (1H, m), 7.22 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.40 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.79 (1H, d); m/z: ES⁺MH⁺ 431。

[0768] 中间体 70: [(Z)-3-(二甲氨基)-3-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基-亚-2-丙烯基]-二甲基-六氟磷酸铵

[0769] 于室温下在 N₂中,将二甲胺 (24.0mL, 48.0mmol, 2M 在 THF 中) 一次性地添加到 (Z)-N-(3-氯-3-(吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基) 亚烯丙基)-N-甲基甲胺鎓六氟磷酸盐 (中间体 71, 6.07g, 16mmol) 在 CH₃OH (40mL) 中的悬浮液中。将所得溶液于室温下搅拌 0.25 小时,然后在冷柜中存放过夜。形成晶体,收集这些晶体,于 -50℃下用 CH₃OH 和 THF 清洗,然后通过 N₂流中抽吸而进行干燥。收集这两批晶体,获得作为米黄色结晶固体的标题化合物 (5.29g, 85%); m/z: ES⁺M⁺ 244。

[0770] 中间体 71: (Z)-N-(3-氯-3-(吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基) 亚烯丙基)-N-甲基甲胺鎓六氟磷酸盐

[0771] 于 20℃ (利用冰/水冷却) 下在 N₂中在 3 分钟的时段内,将 PCl₃ (0.951mL, 10.20mmol) 添加到 (E)-3-(二甲氨基)-1-(吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基) 丙-2-烯-1-酮 (2.153g, 10mmol) 在 CH₂Cl₂ (15mL) 中的溶液中。将所得溶液于室温下搅拌 0.5 小时,然后进行真空浓缩。将残留物溶解于最小量的 CH₃OH (100mL) 中。在 2 分钟的时段内,将该溶液添加到六氟磷酸钠 (V) (3.36g, 20.00mmol) 在 CH₃OH (40mL) 中的溶液中。5 分钟后,通过过滤收集沉淀物,用 CH₃OH 充分清洗,冷却到 -50℃,通过在 N₂流中抽吸而进行干燥,获得作为黄色粉末的标题化合物 (3.40g, 90%), 该产物不经进一步纯化而使用; ¹HNMR: 3.63 (6H, d), 7.36 (2H, m), 7.71-7.90 (1H, m), 8.45 (1H, d), 8.81 (1H, d), 9.05 (2H, d); m/z: ES⁺M⁺ 234。

[0772] 中间体 72: 1-[5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基] 胍

[0773] 将 1-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基] 胍 (中间体 73, 1.47g, 4.58mmol) 和 10%Pd/碳 (0.146g, 0.14mmol) 在乙醇 (30mL) 中的混合物在 H₂气氛中于室温下搅拌 18 小时。将混合物经过硅藻土 (Celite™) 进行过滤,对滤液进行真空浓缩。将残留物连同在 CH₃OH (60mL) 中的 10%Pd/碳 (0.146g, 0.14mmol) 在 H₂气氛中于室温下搅拌 2 小时。然后将混合物经过硅藻土 (Celite™) 过滤,对滤液进行真空浓缩,获得作为棕色泡沫的标题化合物 (1.253g, 94%); ¹HNMR: 2.24 (3H, s), 2.51 (4H, m), 2.86 (4H, m), 3.72 (3H, s), 4.47 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.30 (3H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 279。

[0774] 中间体 73: 1-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基] 胍

[0775] 于室温下,将甲磺酸 (0.508mL, 7.83mmol) 添加到 2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯胺 (中间体 14, 1.39g, 5.22mmol) 在 1-丁醇 (10mL) 和水 (0.5mL) 中的浆料中。将所得浆料加热到 90℃,在此温度下在 1 分钟的时段内逐滴添加氰胺 (0.439g, 10.44mmol) 在水 (0.22mL) 中的溶液。将该混合物于 90℃下加热 0.5 小时,然后逐滴添加甲磺酸 (0.339mL, 5.22mmol)。以 10 分钟的间隔,依次添加更多的氰胺 (0.219g, 5.22mmol)、

更多的甲磺酸 (0.339mL, 5.22mmol)、更多的氰胺 (0.329g, 7.83mmol) 和更多的甲磺酸 (0.339mL, 5.22mmol)。使混合物冷却, 用 2-甲基四氢呋喃 (75mL) 和乙醚 (75mL) 稀释。然后用 5MNaOH 将该溶液碱化到 pH ~ 13。将所得相分离, 将水溶液用 2-甲基四氢呋喃 (3×50mL) 萃取。将混合的有机溶液用饱和盐水清洗, 干燥 (MgSO₄)。使产物沉淀在干燥剂上, 因此在过滤掉 MgSO₄ 后用热的 5:1 的 CH₂Cl₂/CH₃OH (5×100mL) 清洗, 对合并的滤液进行真空浓缩。将残留物溶解于热的 2-丙醇 (80mL), 在热时过滤, 然后进行真空浓缩。将残留物溶解于 CH₂Cl₂ (50mL), 过滤, 对滤液进行真空浓缩, 获得作为橙色泡沫的标题化合物 (1.49g, 89%)。该产物可以仅以非晶态形式从 2-丙醇滤液中沉积出, 但从乙醇 (约 100 μL) 中结晶出最终产物的 38mg 样品, 通过过滤收集, 用 -70℃ 乙醇和乙醚清洗, 在真空下干燥, 获得作为黄色粉末的标题化合物 (11mg, 28%); ¹HNMR: 2.25 (3H, s), 2.44-2.49 (4H, m), 2.99-3.16 (4H, m), 3.91 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.38 (3H, s), 7.67 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺309。

[0776] 中间体 74: N'-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

[0777] 将 5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺 (中间体 75, 350mg, 0.71mmol)、铁 (237mg, 4.25mmol) 和 NH₄Cl (26.5mg, 0.50mmol) 在乙醇 (24mL) 和水 (8mL) 中的混合物加热回流 2 小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩, 获得粘稠的浆料。添加 CH₂Cl₂ (100mL) 和 CH₃OH (10mL), 将该混合物搅拌 0.25 小时, 然后过滤。将滤饼用额外的 CH₂Cl₂ 和 CH₃OH 清洗, 将合并的有机溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 1-5% 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色干膜的标题化合物 (288mg, 88%); ¹HNMR: 2.26 (3H, s), 2.47-2.56 (4H, m), 2.88 (4H, t), 3.70 (3H, s), 4.29 (2H, d), 6.72 (1H, s), 7.04 (1H, t), 7.14 (1H, s), 7.15-7.22 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.35 (2H, d), 8.48 (1H, d), 11.81 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺464.49。

[0778] 中间体 75: 5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺

[0779] 将 1-甲基哌嗪 (492 μL, 4.44mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 76, 612mg, 1.48mmol) 的悬浮液中。将该混合物于 120℃ 下加热 1 小时, 然后进行真空浓缩。将残留物溶解于 CH₂Cl₂ (25mL), 用水 (2×25mL) 和饱和盐水 (25mL) 清洗, 然后干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 1-10%CH₃OH 进行洗脱, 获得作为橙色胶的标题化合物。将此胶溶解于乙醇 (25mL), 沉淀出固体。通过过滤收集此固体, 用乙醇和乙醚清洗, 获得作为黄色 / 橙色固体的标题化合物 (365mg, 50%); ¹HNMR: 2.26 (3H, s), 2.47-2.55 (4H, m), 3.07-3.13 (4H, m), 3.93 (3H, s), 6.85 (1H, s), 6.99 (1H, t), 7.16-7.22 (1H, m), 7.48 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.54 (1H, s), 11.88 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺494.46。

[0780] 中间体 76: 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺

[0781] 将 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶 (中间体 11, 391mg, 1.48mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺 (中间体 23, 289mg, 1.55mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (310mg, 1.63mmol) 在 2-戊醇 (25mL) 中的混合物于 125℃ 下加热 18 小时。将该混合物冷却, 不经进一步纯化而用于下一步骤; m/z: ES⁺MH⁺414.12。

[0782] 中间体 77:4-甲氧基-N'-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

[0783] 将 N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 78, 408mg, 0.84mmol)、铁 (280mg, 5.02mmol) 和 NH_4Cl (31.3mg, 0.59mmol) 在乙醇 (24mL) 和水 (8.00mL) 中的混合物加热回流 3 小时。将该混合物冷却, 真空浓缩, 获得粘稠的浆料。添加 CH_2Cl_2 (100mL) 和 CH_3OH (10mL), 将该混合物搅拌 0.25 小时, 然后过滤。将滤饼用额外的 CH_2Cl_2 和 CH_3OH 清洗, 将合并的有机溶液干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 1-7% 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色胶的标题化合物 (163mg, 43%), 该胶在静置时析出晶体; $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.36 (6H, s), 2.53 (3 小时, dd), 2.94 (4H, t), 3.69-3.79 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, m), 7.29 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.36-7.40 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.58 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.56 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 458.37。

[0784] 中间体 78: N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0785] 将 1-甲基哌嗪 (0.453mL, 4.08mmol) 添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 79, 554mg, 1.36mmol) 在 2,2,2-三氟乙醇 (10mL) 中的悬浮液中。将该混合物在微波中于 120°C 下加热 1 小时。然后对该混合物进行真空浓缩, 将残留物溶解于 CH_2Cl_2 (50mL)。将该溶液用水 ($2 \times 50\text{mL}$) 和饱和盐水 (50mL) 清洗, 然后干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 1-10% CH_3OH 进行洗脱, 获得橙色胶。将此胶溶解于乙醇 (25mL), 沉淀出固体。通过过滤收集此固体, 用乙醇清洗, 获得作为黄色/橙色固体的标题化合物 (413mg, 62%); $^1\text{H NMR}$: 2.25 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.45-2.54 (4H, m), 3.03-3.10 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.06 (1H, dd), 7.22-7.28 (1H, m), 7.51 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.26-8.30 (1H, m), 8.38 (1H, d), 8.69 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 488.29。

[0786] 中间体 79: N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0787] 将 3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶 (中间体 80, 350mg, 1.36mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺 (中间体 23, 265mg, 1.43mmol) 和对甲苯磺酸 (284mg, 1.49mmol) 在 2-戊醇 (25mL) 中的混合物于 125°C 下加热 24 小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩。所得胶不经进一步纯化而使用; m/z : ES^+MH^+ 240.13。

[0788] 中间体 80: 3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶

[0789] 于 0°C 下在 N_2 中, 将 NaH (0.862g, 21.54mmol, 在矿物油中的 30% 悬浮液) 添加到 3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶 (中间体 17, 5.0g, 20.5mmol) 在 THF (200mL) 中的溶液中。将所得溶液于 0°C 下搅拌 0.25 小时。然后添加 CH_3I (1.347mL, 21.54mmol), 让该混合物升温至室温, 搅拌 2 小时。将该混合物再次在冰浴中冷却, 添加额外的 NaH (0.862g, 21.54mmol, 30% 在矿物油中的悬浮液)。将所得悬浮液于 0°C 下搅拌 10 分钟。然后添加 CH_3I (1.347mL, 21.54mmol), 将该混合物再搅拌 1 小时。然后用水 (100mL) 稀释该混合物, 用 EtOAc (100mL) 萃取。将有机溶液用水 (75mL) 清洗, 在溶剂界面处形成一些固体。通过过滤收集该固体, 用水和 EtOAc 清洗, 然后干燥, 获得作为白色固体的标题化合物。将相分离, 将

有机溶液进一步用水清洗,形成一些更多的固体,通过过滤收集该固体,用水和 EtOAc 清洗和干燥,获得更多的作为白色固体的标题化合物(到这的总产率:3.82g,72%)。然后将有机溶液用饱和盐水清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。将残留物用乙醚研磨,通过过滤收集所得固体,在真空下干燥,获得作为米黄色固体的标题化合物(0.883g,17%);(总产率:4.71g,89%);¹HNMR:2.48(3H, s), 3.94(3H, s), 7.24-7.36(2H, m), 7.58(1H, d), 8.25(1H, s), 8.48(1H, s), 8.57(1H, d); m/z:ES⁺MH⁺258.12。

[0790] 中间体 81: N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺

[0791] 将 N¹-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-N-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺(中间体 82,202mg,0.41mmol)、铁(138mg,2.48mmol)和 NH₄Cl(15.45mg,0.29mmol)在乙醇(16mL)和水(5.33mL)中的混合物加热回流 3 小时。然后将该混合物冷却,真空浓缩,获得粘稠的浆料。然后添加 CH₂Cl₂(100mL)和 CH₃OH(10mL),将该混合物搅拌 0.25 小时,然后过滤。将滤饼用 CH₂Cl₂和 CH₃OH 清洗,将合并的有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂中的 1-8% 甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色干膜的标题化合物(147mg,78%); m/z:ES⁺MH⁺460.36。

[0792] 中间体 82: N¹-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-N-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺

[0793] 将 N¹, N¹, N²-三甲基乙烷-1,2-二胺(221mg,2.16mmol)添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 79,400mg,0.98mmol)在 DMA(4mL)中的悬浮液中。将该混合物在微波中于 140℃下加热 0.5 小时。然后对该混合物进行真空浓缩,将残留物溶解于 EtOAc(100mL)。将该溶液用水(2×100mL)和饱和盐水(100mL)清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂中的 1-8% 甲醇-氨进行洗脱,获得作为橙色干膜的标题化合物(202mg,42%); m/z:ES⁺MH⁺444.55。

[0794] 中间体 83: 4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0795] 将 N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 84,325mg,0.65mmol)、铁(217mg,3.89mmol)和 NH₄Cl(24.26mg,0.45mmol)在乙醇(16mL)和水(5.33mL)中的混合物加热回流 3 小时。然后将该混合物冷却,真空浓缩,获得粘稠的浆料。然后添加 CH₂Cl₂(100mL)和 CH₃OH(10mL),将该混合物搅拌 0.25 小时,然后过滤。将滤饼用额外的 CH₂Cl₂和 CH₃OH 清洗,将合并的有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂中的 1-8% 甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色干膜的标题化合物(257mg,84%);¹HNMR:1.76(1H, td), 2.03(1H, dt), 2.18(6H, s), 2.37(3H, s), 2.79-2.87(1H, m), 2.88-2.97(2H, m), 3.08-3.14(1H, m), 3.18(1H, dd), 3.73(3H, s), 3.90(3H, s), 4.19(2H, s), 6.70(1H, s), 7.13(1H, t), 7.25(1H, t), 7.44(1H, s), 7.51(1H, d), 7.65(1H, s), 8.04(1H, s), 8.19(1H, s), 8.46(1H, d); m/z:ES⁺MH⁺472.35。

[0796] 中间体 84: N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0797] 将 (3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(255mg,2.24mmol)添加到 N-(4-氟-2-甲

氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 79, 414mg, 1.02mmol) 在 DMA (4mL) 中的悬浮液中, 将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 0.5 小时。然后对该混合物进行真空浓缩, 将残留物溶解于 EtOAc (50mL)。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行纯化, 用 0.35M 甲醇-氨进行洗脱, 在将适当的级分在真空中浓缩后提供半纯化的产物。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 1-8%CH₃OH 进行洗脱, 获得作为橙色干膜的标题化合物 (330mg, 65%); ¹HNMR: 1.75-1.86 (1H, m), 2.13-2.19 (1H, m), 2.21 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.75 (1H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.21-3.27 (1H, m), 3.46 (1H, td), 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.03 (1H, t), 7.21-7.26 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.39 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺502.33。

[0798] 中间体 85: N-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二甲胺

[0799] 将 5-氯-N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 86, 747mg, 1.43mmol)、铁 (479mg, 8.59mmol) 和 NH₄Cl (53.6mg, 1.00mmol) 在乙醇 (48mL) 和水 (16mL) 中的混合物加热回流 3 小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩, 获得粘稠的浆料。然后添加 CH₂Cl₂ (100mL) 和 CH₃OH (10mL), 将该混合物搅拌 0.25 小时, 然后过滤。将滤饼用额外的 CH₂Cl₂ 和 MeOH 清洗, 将合并的有机物干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化(分成两批), 用在 CH₂Cl₂ 中的 1-9% 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色胶的标题化合物 (230mg, 33%)。该胶在静置时结晶, 获得(第二批)更多的作为黄色胶的标题化合物 (329mg, 47%); ¹HNMR: (CDCl₃) 1.87 (1H, ddt), 2.13 (1H, dtd), 2.29 (6H, s), 2.86 (1H, dq), 2.98-3.09 (2H, m), 3.20 (2H, dd), 3.66 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.70 (1H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.38 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.66 (1H, dd); m/z: ES⁺MH⁺492.27。

[0800] 中间体 86: 5-氯-N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0801] 将 (3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (126mg, 1.11mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 87, 215mg, 0.50mmol) 在 DMA (5mL) 中的悬浮液中, 将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 0.5 小时。然后对该混合物进行真空浓缩, 并与来自下面反应中的产物合并处理。将 (3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (276mg, 2.42mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 87, 470mg, 1.10mmol) 在 DMA (10mL) 中的悬浮液中, 将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 0.5 小时。对该混合物进行真空浓缩, 并与来自上述第一步骤的产物合并处理。将合并的残留物溶解于 CH₂Cl₂ (100mL), 将所得溶液用水 (2×100mL) 和饱和盐水 (100mL) 清洗, 然后干燥 (MgSO₄), 真空浓缩, 利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 1-10%CH₃OH 进行洗脱, 获得作为橙色胶的标题化合物 (747mg, 89%); m/z: ES⁺MH⁺522.30。

[0802] 中间体 87: 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0803] 将 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶(中间体 88, 1281mg, 4.60mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (964mg, 5.07mmol) 和 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中间体 23, 900mg,

4.84mmol) 在 2-戊醇 (50mL) 中的混合物于 125℃ 下加热 18 小时。在冷却时从该溶液中产生沉淀物。通过过滤收集该沉淀物,用 CH₃OH(10mL) 和乙醚 (20mL) 清洗,在过滤器上干燥,获得作为棕褐色固体的标题化合物 (1.42g,72%),该产物不经进一步纯化而使用;¹HNMR:3.91(3H, s), 3.96(3H, s), 7.05(1H, t), 7.23-7.3(1H, m), 7.39(1H, d), 7.53(1H, d), 8.33(1H, d), 8.47(1H, s), 8.58(1H, s), 8.65(1H, d), 8.76(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺428.10。

[0804] 中间体 88 : 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶

[0805] 于 0℃ 下在 N₂ 中,将 NaH(0.795g,19.88mmol) 添加到 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶 (中间体 11,5.0g,18.9mmol) 在 THF (200mL) 中的溶液中,将该混合物于 0℃ 下搅拌 0.25 小时。然后添加 CH₃I (1.243mL,19.88mmol),使该混合物升温至室温,搅拌 1 小时。将混合物再次在冰浴中冷却,添加额外的 NaH(0.795g,19.88mmol)。将该悬浮液于 0℃ 下搅拌 10 分钟,然后添加 CH₃I (1.243mL,19.88mmol),将该混合物搅拌 1 小时。然后用水 (100mL) 稀释该混合物,导致一些固体的形成。通过过滤收集该固体,用水和 EtOAc 清洗,然后干燥,获得作为米黄色固体的标题化合物 (3.67g,70%)。将有机溶液进一步用水和饱和盐水清洗,然后干燥 (MgSO₄),真空浓缩。将残留物用乙醚研磨,通过过滤收集所得固体,在真空下干燥,获得作为棕色固体的标题化合物 (477mg,9%)。此产物的纯度仅为 71%,因此将其与前面的批次分开;¹HNMR:3.97(3H, s), 7.34(2H, dtd), 7.59-7.65(1H, m), 8.56(1H, dd), 8.73(1H, s), 8.79(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺278.06。

[0806] 中间体 89 : 2-([5-氨基-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基苯基]氨基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈

[0807] 在 N₂ 中,将 N-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-[(3R)-3-二甲氨基-氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中间体 85,324mg,0.66mmol)、锌粉 (4.3mg,0.07mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (60.3mg,0.07mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦 ('XPhos',62.8mg,0.13mmol)、二氰基锌 (46.4mg,0.40mmol) 的混合物置于反应管中,然后添加经脱气的 DMA (1.75mL)。将所得悬浮液加热到 95℃,搅拌 2 小时。然后该混合物用 EtOAc 稀释,用水清洗 5 次,然后用盐水。将该溶液干燥 (MgSO₄),真空浓缩。将残留物溶解于 CH₃OH,在重力作用下使其通过同温层 SPE 柱 PL-ThiolmP SPE (从 Polymer Laboratories 购得)。对所得溶液进行真空浓缩,将所得残留物用乙醚进行研磨。通过过滤收集所得固体,用乙醚清洗,获得作为黄色固体的标题化合物 (184mg,58%);¹HNMR: (100℃) 1.8-1.88(1H, m), 2.03-2.11(1H, m), 2.24(6H, s), 2.92-2.99(1H, m), 3.01-3.05(1H, m), 3.06-3.11(1H, m), 3.20(2H, ddd), 3.69(3H, s), 3.90(3H, s), 4.17(2H, brs), 6.73(1H, s), 7.04(1H, s), 7.10(1H, t), 7.26(1H, t), 7.50(1H, d), 8.31(1H, d), 8.42(1H, s), 8.60(1H, s), 8.62(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺483.31。

[0808] 中间体 90 : 2-([5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈

[0809] 在 N₂ 中,将 N'-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺 (中间体 91,344mg,0.72mmol)、锌粉 (4.71mg,0.07mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (65.9mg,0.07mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦 ('XPhos',68.6mg,0.14mmol)、和二氰基锌 (50.7mg,0.43mmol) 的混合物置于反应管中,然后添加经脱气的 DMA (1.91mL)。将所得悬浮液于 95℃ 下搅拌 2 小时。然后将

该混合物用 EtOAc 稀释,用水清洗 5 次、然后用盐水。然后将该溶液干燥 (MgSO_4),真空浓缩。将残留物溶解于 CH_3OH ,在重力作用下使其通过同温层 SPE 柱 PL-ThiolmPSPE (从 Polymer Laboratories 购得)。对所得溶液进行真空浓缩,将所得残留物用乙醚进行研磨。通过过滤收集所得固体,用乙醚清洗,获得作为黄色固体的标题化合物 (208mg, 62%); $^1\text{H NMR}$: 2.28 (3H, s), 2.51-2.58 (4H, m), 2.89-2.95 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.23 (2H, br s), 6.75 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.09-7.12 (1H, m), 7.26 (1H, ddd), 7.50 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.64 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 469.33。

[0810] 中间体 91: N' -[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

[0811] 将 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 92, 750mg, 1.48mmol)、铁 (495mg, 8.86mmol) 和 NH_4Cl (55.3mg, 1.03mmol) 在乙醇 (12mL) 和水 (4mL) 中的混合物加热回流 4 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行纯化,用 7M 甲醇-氨进行洗脱,获得部分纯化的产物,其在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 0-4% 7N 甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色固体的标题化合物 (367mg, 52%)。将含有期望产物的不纯级分进行真空浓缩,将所得残留物用 CH_2Cl_2 /乙醚进行研磨,获得更多的作为黄色固体的标题化合物 (230mg, 33%)。总产率: 597mg, 85%; $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.37 (3H, s), 2.56 (4H, br s), 2.95 (4H, br t), 3.75 (2H, br s), 3.84 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.70 (1H, s), 7.27-7.36 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.63-8.69 (1H, m); m/z : ES^+MH^+ 478.55。

[0812] 中间体 92: 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0813] 将 1-甲基哌嗪 (0.50mL, 4.51mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 87, 750mg, 1.75mmol) 在 2,2,2-三氟乙醇 (15mL) 中的悬浮液中,将该混合物在微波中于 120°C 下加热 1 小时,然后在 140°C 下加热 0.5 小时。然后将该混合物在真空中浓缩,将残留物溶解于 EtOAc (100mL)。将此有机溶液用饱和 NaHCO_3 (100mL)、水 (2×100mL) 然后用盐水 (100mL) 清洗。然后将溶液干燥 (MgSO_4),在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 0-4% CH_3OH 进行洗脱,获得作为橙色固体的标题化合物 (772mg, 87%); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.37 (3H, s), 2.59-2.65 (4H, m), 3.07-3.14 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.25-7.3 (1H, m) 被氯仿峰部分遮蔽, 7.31-7.36 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.56 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.47 (1H, d), 9.18 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 508.19。

[0814] 中间体 93: N -[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-[(3R)-3-二甲基-氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0815] 将 5-氯-N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基-苯基}-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 94, 350mg, 0.69mmol)、铁 (231mg, 4.13mmol) 和 NH_4Cl (27.6mg, 0.52mmol) 在乙醇 (15mL) 和水 (5mL) 中的混合物加热回流 1.5 小时。然后将该混合物冷却,真空浓缩。将残留物用在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的 10% CH_3OH 研磨 0.25 小时,然后过滤。将残留物再次用在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的 10% CH_3OH 进行研磨,然后过滤。将合并的滤液

用盐水清洗,干燥 (Na_2SO_4),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 3% CH_3OH 然后在 CH_2Cl_2 中的 5%7N 甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色泡沫的标题化合物 (261mg, 79%); ^1H NMR: 1.73-1.86 (1H, m), 1.99-2.12 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.81-2.91 (1H, m), 2.97 (2H, dd), 3.12-3.26 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.20 (2H, d), 6.71 (1H, s), 7.03 (1H, t), 7.07 (1H, s), 7.14-7.22 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.3-8.39 (2H, m), 8.48 (1H, s), 11.81 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 478.5。

[0816] 中间体 94: 5-氯-N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0817] 将 (R)-(+)-3-(二甲氨基)吡咯烷 (0.111mL, 0.87mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 76, 300mg, 0.73mmol) 和 DIPEA (0.151mL, 0.87mmol) 溶解于 DMA (3mL) 的悬浮液中, 将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 0.5 小时。然后用 CH_3OH 稀释该混合物并使其吸附到 SCX 柱上。用 CH_3OH 清洗 SCX 柱, 用在 CH_2Cl_2 中的 1:1 甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分浓缩, 进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 1.5%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色泡沫的标题化合物 (353mg, 96%); ^1H NMR: 1.78-1.91 (1H, m), 2.16-2.27 (7H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 3.12-3.29 (3H, m), 3.41-3.55 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.95 (1H, t), 7.17 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.09 (1H, s), 8.24 (1H, brs), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.54 (1H, s), 11.88 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 508.5。

[0818] 中间体 95: N^4 -[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]- N^1 -(2-二甲氨基-乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基苯-1,2,4-三胺

[0819] 将 N-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]- N' -(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基- N' -甲基-5-硝基苯-1,4-二胺 (中间体 96, 350mg, 0.71mmol)、铁 (236mg, 4.23mmol) 和 NH_4Cl (28.3mg, 0.53mmol) 在乙醇 (15mL) 和水 (5mL) 中的混合物加热回流 1.5 小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩。将残留物在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的 10% CH_3OH 中研磨 0.25h, 然后过滤。将残留物再次用在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的 10% CH_3OH 进行研磨, 然后过滤。将合并的滤液用盐水清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 5% CH_3OH 进行洗脱, 然后用在 CH_2Cl_2 中的 2-5%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色泡沫的标题化合物 (159mg, 48%); ^1H NMR: 2.18 (6H, s), 2.38 (2H, t), 2.66 (3H, s), 2.91 (2H, t), 3.68 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.99-7.10 (2H, m), 7.12-7.22 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.30-8.40 (2H, m), 8.49 (1H, d), 11.85 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 466.6。

[0820] 中间体 96: N-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]- N' -(2-二甲氨基-乙基)-2-甲氧基- N' -甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

[0821] 将 N,N,N'-三甲基乙二胺 (0.113mL, 0.87mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 76, 300mg, 0.73mmol) 和 DIPEA (0.151mL, 0.87mmol) 在 DMA (3mL) 中的悬浮液中, 将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 0.5 小时。然后用 CH_3OH 稀释该混合物并使其吸附到 SCX 柱上。用 CH_3OH 清洗 SCX 柱, 用在 CH_2Cl_2 中的 1:1 甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分浓缩, 利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 2%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色泡沫的标题化合物 (354mg, 98%); ^1H NMR: 2.16 (6H, s), 2.52 (2H+DMSO, m), 2.87 (3H, s), 3.30 (2H, t), 3.89 (3H, s), 6.84 (1H, s), 6.97 (1H, t),

7.13-7.23 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.23 (1H, br d), 8.40 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.55 (1H, s), 11.89 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 469.5。

[0822] 中间体 97: N⁴-[5-氯-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基]-N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺

[0823] 将 N-[5-氯-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基]-N'-(2-二甲氨基-乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺 (中间体 98, 553mg, 1.08mmol)、铁 (363mg, 6.51mmol) 和 NH₄Cl (43.5mg, 0.81mmol) 在乙醇 (23mL) 和水 (7.67mL) 中的混合物加热回流 1.5 小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩。将所得残留物溶解于 CH₂Cl₂ (100mL) 和 CH₃OH (10mL), 将此混合物搅拌 0.25 小时, 然后过滤。将滤饼用额外的 CH₂Cl₂ 和 CH₃OH 清洗, 将合并的有机溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5% 甲醇-氨进行洗脱, 获得固体。将此固体溶解于乙醚, 通过过滤除去少量的棕色沉淀物。对滤液进行真空浓缩, 获得作为棕色玻璃样物质的标题化合物 (409mg, 79%); ¹HNMR: (CDCl₃) 2.26 (6H, s), 2.38-2.43 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.94-2.98 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.26-7.36 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.63 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.67 (1H, d); m/z: ES⁺MH⁺ 480.32。

[0824] 中间体 98: N-[5-氯-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基]-N'-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

[0825] 将 N¹, N¹, N²-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0.189mL, 1.49mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 87, 700mg, 1.24mmol) 和 DIPEA (0.431mL, 2.48mmol) 在 DMA (5mL) 中的悬浮液中。然后将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 0.5 小时。用 CH₃OH 稀释该混合物, 使其吸附到 SCX 柱上。用 CH₃OH 清洗该柱, 用约 1M 的甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分浓缩, 利用 FCC 进行进一步纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5% 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色油的标题化合物 (561mg, 89%); ¹HNMR: (CDCl₃) 2.26 (6H, s), 2.53-2.58 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.24-3.28 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.68 (1H, s), 7.26-7.3 (1H, m), 7.31-7.4 (2H, m), 7.50 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.47 (1H, d), 9.07 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 510.27。

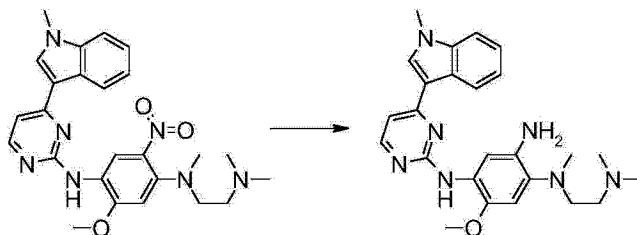
[0826] 中间体 99: 2-{[5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-4-(1H-咪唑-3-基)嘧啶-5-甲腈

[0827] 在 N₂ 中, 将 N'-[5-氯-4-(1H-咪唑-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺 (中间体 74, 268mg, 0.58mmol)、锌粉 (3.78mg, 0.06mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (52.9mg, 0.06mmol)、二环己基 (2', 4', 6'-三异丙基联苯-2-基)膦 ('XPhos', 55.1mg, 0.12mmol)、二氰基锌 (40.7mg, 0.35mmol) 置于烧瓶中, 然后添加脱气的 DMA (3mL)。将所得悬浮液于 95℃ 下搅拌 3 小时。然后将该混合物用 EtOAc 稀释, 用水清洗 5 次, 然后用盐水。然后将该溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。将所得残留物用乙醚研磨, 通过过滤收集所得固体, 用乙醚清洗, 获得粗产物。将此粗产物溶解于 CH₂Cl₂/CH₃OH, 在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 1.5-8% 甲醇-氨进行洗脱, 获得固体, 将其用 CH₃OH (0.2mL) 清洗, 获得作为米黄色结晶固体的标题化合物 (48mg, 18%); ¹HNMR: 2.26 (3H, s), 2.53 (4H, m), 2.91 (4H, s), 3.65 (3H, s), 4.38 (2H, d), 6.74 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.48 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.21 (1H, s),

11.97 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 455。

[0828] 中间体 100: N^1 -(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺

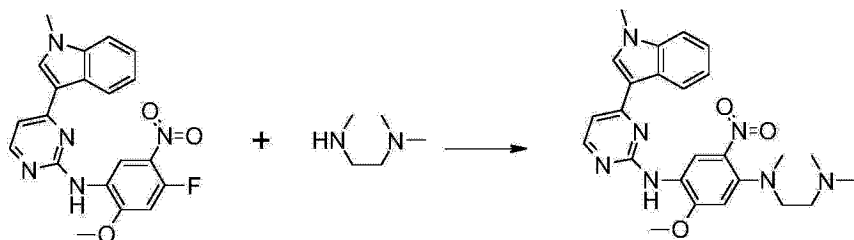
[0829]



[0830] 将 N' -(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基- N' -甲基- N -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺 (中间体 101, 220mg, 0.46mmol)、铁 (155mg, 2.78mmol) 和 NH_4Cl (17.32mg, 0.32mmol) 在乙醇 (12mL) 和水 (4mL) 中的混合物加热回流 2 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该粗混合物进行纯化。用 7M 甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物, 将适当的级分合并, 在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-5% 的 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为米黄色泡沫的标题化合物 (175mg, 85%); 1H NMR: 2.17 (6H, s), 2.36 (2H, t), 2.63 (3H, s), 2.88 (2H, t), 3.74 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.58 (2H, br s), 6.76 (1H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.78 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.42 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 446.32。

[0831] 中间体 101: N' -(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基- N' -甲基- N -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺

[0832]



[0833] 将 N^1, N^1, N^2 -三甲基乙烷-1,2-二胺 (80mg, 0.79mmol) 添加到 N -(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 129 (可通过中间体 87 中描述的方法制备); 350mg, 0.79mmol) 和 DIPEA (0.342mL, 1.97mmol) 在 2,2,2-三氟乙醇 (5mL) 中的悬浮液。将该混合物在微波中于 140°C 下加热 1 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法将冷却的反应混合物纯化。用 7M 甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物, 将适当的级分合并, 在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-4% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色固体的标题化合物 (230mg, 62%); 1H NMR: 2.16 (6H, s), 2.45-2.49 (2H, t, 被 DMSO 峰遮蔽), 2.86 (3H, s), 3.26 (2H, t), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.21 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.52 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.62 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 476.40。

[0834] 中间体 102: 2-[[5-氨基-4-(2-二甲氨基乙基-甲氨基)-2-甲氧基苯基]氨基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈

[0835] 在 N_2 中, 将 N^4 -[5-氯-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基]- N^1 -(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基苯-1,2,4-三胺(中间体 97, 250mg, 0.52mmol)、锌(3.41mg, 0.05mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(47.7mg, 0.05mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦('XPhos', 49.7mg, 0.10mmol)、和二氰基锌(36.7mg, 0.31mmol)置于反应管中, 然后添加经脱气的 DMA(1.38mL)。将所得悬浮液于 95℃ 下搅拌 3.5 小时。然后将该混合物用 EtOAc 稀释, 用水清洗 5 次、然后用盐水。然后将该溶液干燥 ($MgSO_4$), 真空浓缩。将残留物溶解于 CH_3OH/CH_2Cl_2 , 使该溶液在重力作用下通过同温层 SPE 柱 PL-ThiolMP SPE(从 Polymer Laboratories 购得)。将所得溶液进行真空浓缩, 将残留物用乙醚研磨。通过过滤收集所得固体, 用乙醚清洗, 获得作为黄色固体的标题化合物(80mg)。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该水处理溶液进行纯化。用 7M 的甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物, 对纯的级分进行真空浓缩, 获得棕色油(126mg)。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-5% 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色固体的标题化合物(94mg)。将两批产物合并, 获得(174mg, 71%) 作为黄色固体的标题化合物; m/z : ES^+MH^+ 471.33。

[0836] 中间体 103: 4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基] 苯-1,3-二胺

[0837] 将 (N-[4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 104, 360mg, 0.74mmol)、铁(247mg, 4.43mmol) 和 NH_4Cl (27.6mg, 0.52mmol) 在乙醇(12mL) 和水(4mL) 中的混合物加热回流 2 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该粗混合物进行纯化。用 7M 的甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物, 将适当的级分合并, 在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-5% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为米黄色泡沫的标题化合物(280mg, 83%); 1H NMR: 1.69-1.83(1H, m), 1.97-2.10(1H, m), 2.18(6H, s), 2.78-2.87(1H, m), 2.88-2.98(2H, m), 3.11(1H, dd), 3.15-3.22(1H, m), 3.74(3H, s), 3.87(3H, s), 4.29(2H, br s), 6.70(1H, s), 7.1-7.19(2H, m), 7.21-7.28(1H, m), 7.46(1H, s), 7.51(1H, d), 7.78(1H, s), 8.25(1H, d), 8.29(1H, s), 8.43(1H, d); m/z : ES^+MH^+ 458.35。

[0838] 中间体 104: N-[4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-胺

[0839] 将 (3R)-N,N-二甲氨基吡咯烷-3-胺(107mg, 0.94mmol) 添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 129(可通过中间体 87 中描述的方法制备), 0.372mL, 2.13mmol) 在 2,2,2-三氟乙醇(5mL) 中的悬浮液中, 将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 1 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法将冷却的混合物纯化。用 7M 甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物, 将适当的级分合并, 在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-4% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色固体的标题化合物(364mg, 87%) 1H NMR: 1.74-1.87(1H, m), 2.11-2.22(1H, m), 2.21(6H, s), 2.70-2.81(1H, m), 3.10-3.21(2H, m), 3.21-3.28(1H, m), 3.47(1H, td), 3.87(3H, s), 3.95(3H, s), 6.56(1H, s), 7.10(1H, t), 7.18(1H, d), 7.21-7.27(1H, m), 7.51(1H, d), 8.07(1H, s), 8.29(1H, d), 8.32(1H, s), 8.36(1H, d), 8.54(1H, s); m/z : ES^+MH^+ 488.31。

[0840] 中间体 105: N^4 -(5-氯-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^1 -(2-吗啉-4-基乙基) 苯-1,2,4-三胺

[0841] 将 NH_4Cl (28.1mg, 0.53mmol) 在水 (13.00mL) 中的溶液一次性地添加到 N-(5-氯-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基)-2-甲氧基-N'-甲基-N'-(2-吗啉-4-基乙基)-5-硝基苯-1,4-二胺 (中间体 106, 426mg, 0.75mmol) 和铁 (251mg, 4.50mmol) 在乙醇 (39mL) 中的经搅拌混合物中。将所得混合物在回流下搅拌 2 小时。添加额外的铁 (251mg, 4.50mmol) 和 NH_4Cl (28.1mg, 0.53mmol), 将该混合物在回流下再搅拌 0.5 小时。将该混合物进行真空浓缩, 将残留物与 DMF (5mL) 混合, 然后通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行纯化。用在 CH_2Cl_2 中的 7M 甲醇-氨从 SCX 柱中洗脱出期望产物, 将适当的级分合并, 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 1.5-7% 2M 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色泡沫的标题化合物 (304mg, 80%); $^1\text{H NMR}$: 2.43 (4H, m), 2.45 (2H, t), 2.68 (3H, s), 2.93 (2H, t), 3.51-3.61 (4H, m), 3.66 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.34 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.84 (1H, d), 8.95 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 509。

[0842] 中间体 106: N-(5-氯-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基)-2-甲氧基-N'-甲基-N'-(2-吗啉-4-基乙基)-5-硝基苯-1,4-二胺

[0843] 将 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 20, 311mg, 0.75mmol)、N-甲基-2-吗啉基乙胺 (130mg, 0.90mmol) 和 DIPEA (0.157mL, 0.90mmol) 溶解于 DMA (3mL), 再密封入微波管中。将该混合物在微波中加热到 140°C 并维持 0.75 小时, 然后冷却到室温。然后将该混合物用 CH_3OH 稀释, 通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 1:1 的 7N 甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并, 真空浓缩, 获得作为橙色固体的标题化合物 (429mg, 106%), 该产物不经进一步纯化而使用; $^1\text{H NMR}$: 2.36 (4H, s), 2.54 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.49 (4H, m), 3.91 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.35 (1H, t), 8.16 (1H, s), 8.45 (2H, m), 8.76 (1H, s), 8.86 (1H, d), 8.96 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 539。

[0844] 中间体 107: N⁴-(5-氯-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N¹-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯-1,2,4-三胺

[0845] 将 N-(5-氯-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基)-2-甲氧基-N'-甲基-N'-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-5-硝基苯-1,4-二胺 (0.182g, 0.33mmol)、铁 (0.110g, 1.98mmol) 和 NH_4Cl (0.012g, 0.23mmol) 在 EtOH (10mL) 和水 (3.33mL) 中的混合物加热回流 1.5 小时。然后使该混合物冷却到室温, 过滤, 真空浓缩。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行纯化, 用 1M 的甲醇-氨进行洗脱, 在将适当的级分浓缩后提供棕色胶 (162mg)。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 2-7% 1M 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色胶的标题化合物 (0.148g, 86%); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.28 (3H, s), 2.32-2.63 (10H, m), 2.70 (3H, s), 2.98 (2H, t), 3.84 (3H, s), 4.05 (2H, d), 6.71 (1H, s), 6.95 (1H, td), 7.38 (1H, ddd), 7.52 (1H, d), 7.88 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.65 (1H, d), 8.93 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 522.57。

[0846] 中间体 108: N-(5-氯-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基)-2-甲氧基-N'-甲基-N'-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-5-硝基苯-1,4-二胺

[0847] 将 DIPEA (0.105mL, 0.60mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并 [1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 20, 0.207g, 0.5mmol) 和 N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺 (中间体 109, 0.079g, 0.5mmol) 在 DMA (5mL) 中的混合物

中。将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 3 小时。添加另一部分的 N- 甲基 -2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 乙胺 (8mg, 0.05mmol), 在冷却到室温之前, 将该混合物在微波中于 140℃ 下再加热 1 小时, 然后对该混合物进行真空浓缩, 将残留物溶解于 CH₃OH。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行纯化, 用 1M 甲醇 - 氨进行洗脱, 在将适当的级分在真空中浓缩后, 提供粗产物。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 2-8%CH₃OH 进行洗脱, 获得作为橙色泡沫的标题化合物 (0.186g, 67%); ¹HNMR: (CDCl₃) 2.26 (3H, s), 2.32-2.45 (4H, m), 2.45-2.57 (4H, m), 2.61 (2H, t), 2.89 (3H, s), 3.29 (2H, t), 3.98 (3H, s), 6.65 (1H, s), 6.93-7.00 (1H, m), 7.38 (1H, ddd), 7.44 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.91 (2H, d); m/z: ES⁺MH⁺552.59。

[0848] 中间体 109 :N- 甲基 -2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 乙胺

[0849] 于 0℃ 下在 10 分钟时间段内在 N₂ 中, 将氯甲酸乙酯 (8.14mL, 85.14mmol) 逐滴添加到 N- 甲基 -2- 哌嗪 -1- 基乙胺 (5.0g, 38.7mmol) 和三乙胺 (12.95mL, 92.88mmol) 在 THF (40mL) 中的溶液中。让所得混合物升温至室温, 搅拌 2 小时。将所得白色悬浮液过滤, 用 THF (2×20mL) 清洗。对滤液进行真空浓缩, 将所得残留物溶解于 EtOAc (75mL)。将该溶液用饱和 Na₂CO₃ (50mL) 清洗。然后将水清洗液用 EtOAc (50mL) 萃取。将混合的有机溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩, 获得粗中间体 (10.55g)。将该中间体溶解于 THF (60mL), 冷却到 0℃。在 N₂ 中逐滴添加 LiAlH₄ (101mL, 100.6mmol, 1M 在 THF 中)。将所得混合物在回流下搅拌过夜, 然后冷却到 0℃, 在快速搅拌下依次 (逐滴) 用水 (3.8mL)、15%NaOH 水溶液 (3.8mL) 和水 (11.4mL) 进行处理。添加硅藻土 (Celite™) 和 MgSO₄, 将该混合物过滤, 用 EtOAc 清洗, 对滤液进行真空浓缩, 获得无色的油 (3.35g)。将滤饼用 EtOAc (100mL) 清洗, 加热到 70℃, 然后过滤。对滤液进行真空浓缩, 获得另一批 (1.023g) 的标题化合物。总产率: 4.37g, 72%; ¹HNMR: (CDCl₃) 2.28 (3H, s), 2.33-2.6 (13 小时, m), 2.67 (2H, t)。

[0850] 中间体 110 :4- 甲氧基 -N'-[4-(1- 甲基吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 基] -6-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯 -1,3- 二胺

[0851] 将 N-[2- 甲氧基 -4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) -5- 硝基苯基] -4-(1- 甲基吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 胺 (中间体 111, 329mg, 0.69mmol)、铁 (233mg, 4.17mmol) 和 NH₄Cl (26.0mg, 0.49mmol) 在乙醇 (12mL) 和水 (4mL) 中的混合物加热回流 3 小时。让该混合物冷却到室温, 然后过滤。将滤液进行真空浓缩。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行纯化, 用 0.7M 的甲醇 - 氨进行洗脱, 在对适当的级分进行真空浓缩后, 获得棕色胶。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5%7N 甲醇 - 氨进行洗脱, 获得作为浅棕色胶的标题化合物 (287mg, 93%); ¹HNMR: (CDCl₃) 2.37 (3H, br s), 2.59 (4H, s), 2.92-2.99 (4H, m), 3.79-3.86 (5H, m), 3.87 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27-7.34 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.47-8.53 (1H, m); m/z: ES⁺MH⁺444.54。

[0852] 中间体 111 :N-[2- 甲氧基 -4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) -5- 硝基苯基] -4-(1- 甲基吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 胺

[0853] 将 1- 甲基哌嗪 (89mg, 0.89mmol)、N-(4- 氟 -2- 甲氧基 -5- 硝基苯基) -4-(1- 甲基吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 胺 (中间体 129 (可通过中间体 87 中所述的方法制备), 350mg, 0.89mmol) 和 DIPEA (0.186mL, 1.07mmol) 悬浮于 DMA (6mL) 中, 密封入微波管中。在微波中将反应物加热到 140℃ 并维持 1 小时, 然后冷却到室温, 添加 CH₃OH, 从溶液中沉淀出橙色固体。通过过滤收集固体, 用 CH₃OH 然后用乙醚清洗。然后将固体干燥, 获得作为橙色固体的

标题化合物 (339mg, 80%); $^1\text{H NMR}$: 2.26 (3H, s), 3.06–3.11 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.13 (1H, t), 7.23–7.29 (2H, m), 7.53 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.32–8.38 (3H, m), 8.81 (1H, s); (未观察到 4 个质子的信号并且有可能被 DMSO 峰遮蔽); m/z : ES^+MH^+ 474.56。

[0854] 中间体 112: N-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)咪啉-2-基]-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0855] 将 5-氯-N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)咪啉-2-胺 (中间体 113, 285mg, 0.56mmol)、铁 (188mg, 3.37mmol) 和 NH_4Cl (22.51mg, 0.42mmol) 在乙醇 (9mL) 和水 (3mL) 中的混合物加热回流 2 小时。然后将该混合物冷却, 经过硅藻土 (Celite™) 过滤。将滤液进行真空浓缩, 将所得残留物溶解于 CH_2Cl_2 。将该溶液用盐水清洗, 干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 1–20% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为棕色干膜的标题化合物 (263mg, 98%); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.21 (6H, s), 3.08–3.18 (1H, m), 3.30 (2H, br s), 3.58 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (2H, t), 6.38 (1H, s), 7.2–7.42 (3H, m, 部分被氯仿信号遮蔽), 7.50 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.63 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 478。

[0856] 中间体 113: 5-氯-N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)咪啉-2-胺

[0857] 将 DIPEA (0.408mL, 2.33mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)咪啉-2-胺、甲苯-4-磺酸盐 (中间体 87, 330mg, 0.58mmol) 在 DMA (3mL) 中的化合物中。然后一次性地添加 N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐 (中间体 26, 121mg, 0.70mmol)。将该混合物在微波中于 100℃ 下加热 0.5 小时, 然后将该混合物冷却, 用 CH_3OH 稀释, 使其吸附到 SCX 柱上。用 CH_3OH 清洗 SCX 柱, 用在 CH_2Cl_2 中的 1:1 甲醇-氨进行洗脱。对适当的级分进行真空浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 1–10% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为棕色胶的标题化合物 (295mg, 100%); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.18 (6H, s), 3.13–3.24 (1H, m), 3.67–3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.13 (2H, t), 6.04 (1H, s), 7.21–7.29 (1H, m, 部分被氯仿信号遮蔽), 7.29–7.41 (3H, m), 8.22 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.46 (1H, d), 9.05 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 508。

[0858] 中间体 114: 4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)咪啉-2-基]苯-1,3-二胺

[0859] 将 N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)咪啉-2-胺 (中间体 115, 210mg, 0.43mmol)、铁 (144mg, 2.58mmol) 和 NH_4Cl (16.13mg, 0.30mmol) 在乙醇 (6mL) 和水 (2mL) 中的混合物加热回流 2 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该粗混合物进行纯化, 用 7M 的甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并, 在硅胶上进行真空浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0–5% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 在真空中将适当的级分浓缩后, 获得棕色泡沫。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行进一步纯化, 用 7M 甲醇-氨进行洗脱, 将所得产物在硅胶上进行真空浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0–4% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为棕色泡沫的标题化合物 (135mg, 69%); $^1\text{H NMR}$: 2.11 (6H, s), 2.35 (3H, s), 3.04 (1H, p), 3.44 (2H, t), 3.89 (3H, s), 3.92 (2H, s), 3.9–3.97 (2H, m), 6.28 (1H, s), 7.12 (1H, dd), 7.2–7.26 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.55 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.43 (1H, d); m/z :

$z:ES^+MH^+$ 458.31。

[0860] 中间体 115:N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0861] 将 N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺 (中间体 26, 113mg, 0.65mmol) 添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺 (中间体 79, 250mg, 0.61mmol) 和 DIPEA (0.374mL, 2.15mmol) 在 2,2,2-三氟乙醇 (5mL) 中的悬浮液中。将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 1 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对冷却的混合物进行纯化, 用 7M 甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并, 在硅胶上进行真空浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-4%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色泡沫的标题化合物 (213mg, 71%); 1H NMR: 2.13 (6H, s), 2.37 (3H, s), 3.09-3.16 (1H, m), 3.72 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4-4.08 (2H, m), 6.27 (1H, s), 7.04 (1H, t), 7.20-7.26 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.46 (1H, s); $m/z:ES^+MH^+$ 488.63。

[0862] 中间体 116:4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0863] 将 N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 117, 160mg, 0.34mmol)、铁 (113mg, 2.03mmol) 和 NH_4Cl (13.56mg, 0.25mmol) 在乙醇 (5mL) 和水 (1.67mL) 中的混合物加热回流 2 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对冷却的混合物进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 1:17M 甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并, 真空浓缩。利用 FCC 进行进一步纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-5%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为棕色胶的标题化合物 (120mg, 80%); $m/z:ES^+MH^+$ 444.61。

[0864] 中间体 117:N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0865] 将 N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐 (中间体 26, 79mg, 0.46mmol) 添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 129 (可通过中间体 87 中描述的方法制备), 150mg, 0.38mmol) 和 DIPEA (0.264mL, 1.53mmol) 在 2,2,2-三氟乙醇 (3mL) 中的悬浮液中。将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 1 小时。然后利用使用 SCX 柱的 (50g) 的离子交换层析法将该混合物直接纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 1:17M 甲醇-氨进行洗脱。对适当的级分进行真空浓缩, 获得砖红色固体。将此固体悬浮于 CH_3OH 中, 通过过滤收集该固体, 用 CH_3OH (10mL) 清洗, 在真空下干燥, 获得作为红色固体的标题化合物 (160mg, 89%); $m/z:ES^+MH^+$ 474.61。

[0866] 中间体 118:N-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0867] 将 5-氯-N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 119, 347mg, 0.70mmol)、铁 (235mg, 4.22mmol) 和 NH_4Cl (26.3mg, 0.49mmol) 在乙醇 (9mL) 和水 (3mL) 中的混合物加热回流 1 小时。然后通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该混合物进行纯化, 用 7M 的甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并, 在硅胶上进行真空浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-5%7M 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为棕褐色固体的标题化合物 (323mg, 99%); 1H NMR: 2.12 (6H, s), 3

. 06 (1H, p), 3. 48 (2H, t), 3. 68 (3H, s), 3. 92-4. 02 (4H, m), 6. 28 (1H, s), 6. 91 (1H, s), 7. 04 (1H, dd), 7. 12-7. 19 (1H, m), 7. 44 (1H, d), 8. 14 (1H, s), 8. 28 (1H, s), 8. 30 (1H, d), 8. 46 (1H, s), 1 1. 77 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 464. 21。

[0868] 中间体 119 : 5-氯-N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0869] 将 N,N-二甲氨基氮杂环丁烷-3-胺 (中间体 26, 144mg, 0.83mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 76, 312mg, 0.75mmol) 和 DIPEA (0.460mL, 2.64mmol) 在 2, 2, 2-三氟乙醇 (5mL) 中的悬浮液中。将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 1 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对冷却的混合物进行纯化, 用 7M 的甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并, 在硅胶上进行真空浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-4% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 在用乙醚研磨后获得作为橙色固体的标题化合物 (347mg, 93%); ¹HNMR: 2. 14 (6H, s), 3. 09-3. 18 (1H, m), 3. 76 (2H, dd), 3. 89 (3H, s), 4. 01-4. 11 (2H, m), 6. 28 (1H, s), 6. 98 (1H, t), 7. 13-7. 20 (1H, m), 7. 46 (1H, d), 8. 15 (1H, s), 8. 23 (1H, d), 8. 37 (1H, s), 8. 47 (1H, s), 8. 49 (1H, s), 11. 84 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 494. 16。

[0870] 中间体 120 : 2-([5-氨基-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基苯基]氨基)-4-吡啶并[1, 5-a]吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈

[0871] 将 N-(5-氯-4-吡啶并[1, 5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1, 3-二胺 (中间体 18, 250mg, 0.52mmol)、氰基锌 (36.8mg, 0.31mmol)、锌粉 (3.41mg, 0.05mmol) 和 2-(二环己基膦)-2', 4', 6'-三异丙基-1, 1'-联苯 ('XPhos' 49.8mg, 0.10mmol) 的混合物在 DMA (2mL) 中搅拌, 用 N₂ 吹洗 0.25 小时。然后添加三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (47.8mg, 0.05mmol), 将该混合物于 95℃ 下加热 2 小时。然后使冷却的混合物吸附到 SCX 柱上, 用 CH₃OH 清洗, 用 7M 甲醇-氨溶液进行洗脱。将适当的级分合并, 真空浓缩。将所得残留物悬浮于 CH₃OH 中, 然后将该混合物过滤。将所收集的固体在过滤器上干燥, 获得作为棕褐色粉末的标题化合物 (160mg, 65%); ¹HNMR: (100℃) 1. 78-1. 92 (1H, m), 2. 00-2. 15 (1H, m), 2. 26 (6H, s), 2. 95-3. 02 (1H, m), 3. 02-3. 07 (1H, m), 3. 07-3. 13 (1H, m), 3. 16-3. 27 (2H, m), 3. 68 (3H, s), 6. 74 (1H, s), 6. 95 (1H, s), 7. 13 (1H, td), 7. 33-7. 43 (1H, m), 8. 37 (1H, d), 8. 64 (1H, s), 8. 77 (1H, dt), 8. 84 (1H, s), 8. 91 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 470. 60。

[0872] 中间体 121 : 2-([5-氨基-4-(2-二甲氨基乙基-甲氨基)-2-甲氧基苯基]氨基)-4-吡啶并[1, 5-a]吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈

[0873] 将 N⁴-(5-氯-4-吡啶并[1, 5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1, 2, 4-三胺 (中间体 33, 120mg, 0.26mmol)、二氰基锌 (18.11mg, 0.15mmol)、二环己基 (2', 4', 6'-三异丙基联苯-2-基) 膦 (24.50mg, 0.05mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (23.5mg, 0.03mmol) 和锌粉 (1.681mg, 0.03mmol) 悬浮于脱气的 DMA (1.1mL) 中, 密封入微波管中。然后将该混合物在微波中加热到 95℃ 并维持 1 小时。然后将冷却的混合物用 EtOAc (50mL) 稀释, 用饱和 NaHCO₃ (20mL)、水 (20mL) 和饱和盐水 (10mL) 清洗。然后将有机溶液进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-20% CH₃OH 进行洗脱, 获得作为黄色胶的标题化合物 (36mg, 31%); ¹HNMR: (CDCl₃) 2. 41 (6H, s), 2. 60 (2H, s), 2. 72 (3H, s), 3. 07 (2H, t), 3. 86 (3H, s), 6. 72 (1H, s), 7. 02 (1H, t), 7. 41-7.

. 53 (1H, m), 7. 80 (2H, d), 8. 60 (2H, d), 8. 70 (1H, d), 9. 09 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺458. 30。

[0874] 中间体 122 : 2-[5-氨基-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-苯基]氨基-4-吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈

[0875] 在 N₂ 中将 N-(5-氯-4-吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1, 3-二胺 (中间体 24, 297mg, 0. 64mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (14. 62mg, 0. 02mmol)、2-(二环己基膦)-2', 4', 6'-三异丙基-1, 1'-联苯('XPhos', 30. 5mg, 0. 06mmol)、和二氰基锌(45. 0mg, 0. 38mmol)置于微波管中。然后将聚(甲基氢硅氧烷)(12mg, 0. 06mmol)添加到脱气的 DMA(1. 92mL)中。然后将所得混合物在微波中于 120℃ 下加热 2 小时。将该粗混合物加载到 SCX 柱上。用水、接着用 CH₃OH/CH₂Cl₂ 冲洗柱。用在 CH₂Cl₂ 中的 7M 甲醇-氨从 SCX 柱中洗脱出期望产物, 将纯的级分合并, 真空浓缩。将残留物溶解于 CH₃OH/CH₂Cl₂, 在重力作用下使其通过同温层 SPE 柱 PL-ThiolMP SPE (从 Polymer Laboratories 购得)。将所得溶液进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5%CH₃OH 进行洗脱, 在用乙醚研磨后获得作为棕色固体的标题化合物 (139mg, 48%); ¹HNMR: (100℃) 2. 18 (6H, s), 3. 17 (1H, t), 3. 60 (2H, t), 3. 69 (3H, s), 3. 87 (2H, br s), 4. 00 (2H, t), 6. 32 (1H, s), 6. 86 (1H, s), 7. 11 (1H, t), 7. 34-7. 46 (1H, m), 8. 34 (1H, d), 8. 61 (1H, s), 8. 72 (1H, brs), 8. 76 (1H, d), 8. 90 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺456. 23。

[0876] 中间体 123 : 4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-六氢吡咯并[3, 4-b]吡咯-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1, 3-二胺

[0877] 将 N-[4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-六氢吡咯并[3, 4-b]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 124, 256mg, 0. 51mmol)、铁粉 (172mg, 3. 07mmol) 和 NH₄Cl (19. 19mg, 0. 36mmol) 的混合物在乙醇 (3mL) 和水 (1mL) 中加热回流 18 小时。然后通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该粗混合物进行纯化。用 7M 的甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物, 真空浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色泡沫的标题化合物 (198mg, 82%); ¹HNMR (CDCl₃) 1. 78 (1H, td), 2. 07-2. 13 (1H, m), 2. 15 (1H, dd), 2. 29 (3H, s), 2. 47 (1H, dd), 2. 57-2. 65 (2H, m), 2. 82-2. 95 (2H, m), 3. 45 (1H, dt), 3. 85 (3H, s), 3. 88 (3H, s), 4. 07 (1H, d), 6. 74 (1H, s), 7. 01 (1H, d), 7. 27-7. 35 (2H, m), 7. 38 (1H, dd), 7. 55 (1H, s), 7. 79 (1H, s), 8. 14 (1H, s), 8. 33 (1H, d), 8. 45-8. 52 (1H, m); m/z: ES⁺MH⁺470. 29。

[0878] 中间体 124 : N-[4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-六氢吡咯并[3, 4-b]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0879] 将 DIPEA (0. 411mL, 2. 36mmol) 添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 129, 425mg, 0. 94mmol) 和 (3aR, 6aR)-5-甲基-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-六氢-1H-吡咯并[3, 4-b]吡咯 (中间体 37, 250mg, 1. 98mmol) 在 2, 2, 2-三氟乙醇 (4mL) 中的悬浮液中。将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 1 小时。然后通过使用 SCX 柱的离子交换层析对冷却的混合物进行纯化。用 7M 甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物, 真空浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色/红色固体的不纯的标题化合物 (396mg, 84%)。将此固体溶解于最小量的 CH₂Cl₂ 中, 将所得溶液用甲醇研磨。通过过滤收集所得固体, 获得作为红色固体的标题化合物 (272mg, 58%), 该产物不经进一步纯化而使用; ¹HNMR: 1. 86 (1H, dd), 1. 94-2. 06 (1H, m), 2.

12 (3H, s), 2.23 (1H, dd), 2.36-2.45 (2H, m), 2.52-2.58 (1H, m) 被 DMSO 峰部分遮蔽, 2.91-3.04 (1H, m), 3.18 (1H, t), 3.49 (1H, td), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.40 (1H, t), 6.61 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.51 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.27-8.31 (2H, m), 8.34 (1H, d), 8.51 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 500.17。

[0880] 中间体 125: N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺

[0881] 将 N'-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,4-二胺 (中间体 126, 3.7g, 7.93mmol)、铁 (2.66g, 47.58mmol) 和 NH_4Cl (0.318g, 5.95mmol) 在乙醇 (120mL) 和水 (40mL) 中的混合物加热回流 2.5 小时。然后将该混合物冷却, 过滤, 浓缩。将该固体在 5% CH_3OH/CH_2Cl_2 (100mL) 中研磨 15 分钟, 然后过滤。将滤液合并, 浓缩, 将反应混合物过滤, 用盐水清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-2.5% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为棕色胶的标题化合物 (2.50g, 72%); $^1H NMR (CDCl_3)$: 1.90-1.99 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.37-2.42 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.92-2.98 (2H, m), 3.25 (2H, t), 3.83 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.21 (2H, t), 6.70 (1H, s), 6.79 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.97 (2H, d), 8.30 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 437.39。

[0882] 中间体 126: N'-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,4-二胺

[0883] 将 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 127, 3.0g, 7.81mmol), N, N', N' -三甲基乙烷-1,2-二胺 (1.190mL, 9.37mmol) 和 DIPEA (1.620mL, 9.37mmol) 在 DMA (45mL) 中的混合物于 100℃ 下加热 1.5 小时。然后将该混合物冷却, 使其吸附到 SCX 柱上, 用 MeOH 清洗, 用甲醇-氨洗脱。将含有期望产物的级分进行真空浓缩, 将所得残留物溶解于 EtOAc。将该溶液用盐水清洗二次, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩, 获得作为橙色油的标题化合物 (3.70g, 102%); $^1H NMR (CDCl_3)$: 1.90-1.98 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.51-2.60 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.21-3.30 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.67 (1H, s), 6.88 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.31 (1H, d), 9.00 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 467.63。

[0884] 中间体 127: N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

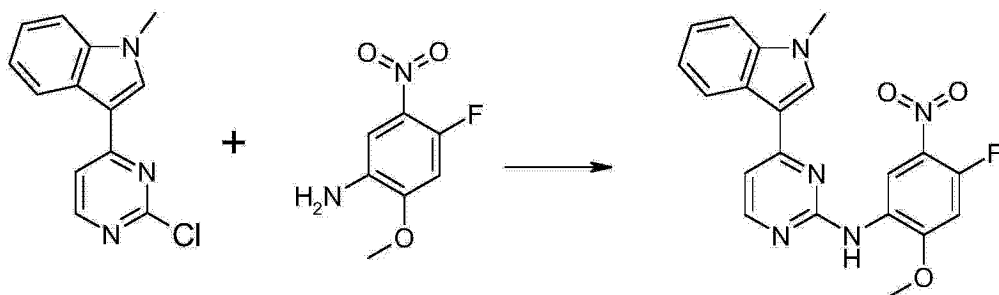
[0885] 在 85℃ 下在 N_2 气氛中, 将 3-(2-氯嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶 (中间体 128, 3.6857g, 15.70mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺 (中间体 23, 2.92g, 15.70mmol) 和对甲苯磺酸水合物 (3.29g, 17.28mmol) 在 2-戊醇 (100mL) 中的混合物搅拌 1.5 小时。然后将混合物进行真空浓缩, 将所得残留物溶解于 CH_2Cl_2 (250mL)。将该溶液用饱和 $NaHCO_3$ (2×100mL)、水 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 清洗。将有机溶液进行真空浓缩, 获得粗产物。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-10% CH_3OH 进行洗脱, 提供橙色固体。将此产物用 CH_3OH 研磨, 获得固体, 通过过滤收集该固体, 在真空下干燥, 获得作为黄色固体的标题化合物 (2.26g, 37%); $^1H NMR$: 1.75-1.86 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 3.09 (2H, t), 4.02 (3H, s), 4.12 (2H, t), 7.13 (1H, d), 7.35 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.42 (1H, d), 9.02 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 385。

[0886] 中间体 128 :3-(2-氯嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]-吡啶

[0887] 在 N_2 气氛中, 将双(二叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)二氯化钯(II) (1.284g, 1.81mmol) 一次性地添加到 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶 (9g, 36.27mmol)、2,4-二氯嘧啶 (5.40g, 36.27mmol) 和 $2MNa_2CO_3$ 溶液 (39.9mL, 79.80mmol) 在二甲氧基乙烷 (250mL) 中的溶液中。将所得混合物在 $85^\circ C$ 下搅拌 4 小时。然后冷却到室温。然后对该混合物进行真空浓缩, 将残留物溶解于 CH_2Cl_2 (500mL)。将该溶液用水 (200mL) 然后用饱和盐水 (200mL) 清洗。对有机溶液进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-10% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为橙色油的标题化合物 (7.91g, 93%), 该油在静置时固化; 1H NMR: 1.86 (2H, dt), 1.932.00 (2H, m), 3.11 (2H, t), 4.13 (2H, t), 7.68 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.57 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 235。

[0888] 中间体 129 :N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-胺

[0889]



[0890] 将对甲苯磺酸水合物 (22.73g, 119.5mmol) 一次性地添加到 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡唑 (中间体 130, 24.27g, 99.58mmol) 和 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺 (中间体 23, 18.54g, 99.58mmol) 在 2-戊醇 (500mL) 中的混合物中。将所得混合物于 $105^\circ C$ 下搅拌 2.5 小时。然后冷却到室温。通过过滤收集所得沉淀物, 用 2-戊醇 (50mL) 清洗, 在真空下干燥, 获得一些作为黄色固体的期望产物。将滤液冷却, 通过过滤收集所得沉淀物, 用 2-戊醇 (10mL) 清洗。将这两批产物合并, 用 CH_3CN 进行研磨, 获得固体, 通过过滤收集该固体, 在真空下干燥, 获得作为黄色固体的标题化合物 (37.4g, 95%); 1H NMR: 3.92 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.13 (1H, dd), 7.27-7.36 (1H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.59 (1H, d), 8.26 (1H, t), 8.35 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.85 (1H, d), 9.46 (1H, s); m/z : ES^+M^+ 392。

[0891] 中间体 130 :3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡唑

[0892] 将 NaH (1.707g, 42.68mmol, 40% 在矿物油中的悬浮液) 以小量添加到冷却的 ($0^\circ C$) 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑 (中间体 131, 8.168g, 35.57mmol) 在 THF (250mL) 中的混合物中。将所得混合物于 $0^\circ C$ 下搅 0.5h, 然后添加 CH_3I (2.67mL, 42.68mmol), 将该混合物于 $0^\circ C$ 下再搅拌 3 小时。通过添加饱和 $NaHCO_3$ (25mL) 而淬灭反应。然后将该混合物用 EtOAc (100mL) 稀释, 将所得溶液用饱和 $NaHCO_3$ (50mL)、水 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 清洗。然后对有机溶液进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-20% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为浅黄色固体的标题化合物 (8.35g, 96%); 1H NMR: 3.90 (3H, s), 7.30 (2H, pd), 7.54-7.60 (1H, m), 7.82 (1H, d), 8.38-8.44 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.53 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 244。

[0893] 中间体 130 :3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡唑 (可选的合成)

[0894] 将 $AlCl_3$ (197g, 1.477mol) 分批添加到 2,4-二氯嘧啶 (200g, 1342mmol) 在二甲

氧基乙烷 (2L) 中的溶液中, 同时将温度维持在低于 30℃, 将该混合物搅拌 10 分钟。然后添加 1- 甲基吡啶 (0.172L, 1.342mol), 将该混合物加热到 80℃ 并维持 2 小时, 然后放置冷却过夜。然后将该混合物倾倒入搅拌的水 (20L) 中然后再搅拌 1 小时。然后将该混合物过滤, 将所得固体用水 (3L) 清洗。然后对将固体风干 16 小时, 获得粉红色固体 (315g)。然后此固体在 CH₃CN (6.3L) 中回流下搅拌 1.5 小时, 在此时添加水 (630mL)。然后使该混合物冷却到室温, 搅拌 18 小时。然后于 5℃ 下将该混合物搅拌 0.5 小时, 然后通过过滤收集所得固体。然后将该固体用冷 10%CH₃CN/ 水 (2×1L) 清洗, 然后干燥, 获得作为奶油色固体的标题化合物 (220g, 67%)。

[0895] 中间体 131 : 3-(2- 氯嘧啶 -4- 基) -1H- 吡啶

[0896] 在 10 分钟的时间内于 0℃ 下在 N₂ 气氛中, 将 CH₃MgBr (3M, 在乙醚中, 22.68mL, 68.03mmol) 逐滴添加到 1H- 吡啶 (7.97g, 68.03mmol) 在 1, 2- 二氯乙烷 (250mL) 中的搅拌溶液中。将所得溶液搅拌 15 分钟, 然后一次性地添加 2, 4- 二氯嘧啶 (15.00g, 100.69mmol)。让所得溶液升温至室温, 再搅拌 16 小时。通过添加 CH₃OH (25mL) 淬灭反应, 然后将该混合物进行真空浓缩, 使其吸附到硅胶上。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-20% 的 CH₃OH 进行洗脱, 获得作为黄色固体的标题化合物 (7.17g, 46%); ¹HNMR: 7.20-7.28 (2H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.91 (1H, d), 8.42 (1H, dd), 8.50 (1H, d), 8.53 (1H, d), 12.06 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 230。

[0897] 中间体 132 : 4-[(3aR, 6aR) -5- 甲基 -2, 3, 3a, 4, 6, 6a- 六氢吡咯并 [3, 4-b] - 吡咯 -1- 基] -6- 甲氧基 -N-[4-(4, 5, 6, 7- 四氢吡唑并 [1, 5-a] 吡啶 -3- 基) - 嘧啶 -2- 基] 苯 -1, 3- 二胺

[0898] 将 N-{4-[(3aR, 6aR) -5- 甲基 -2, 3, 3a, 4, 6, 6a- 六氢吡咯并 [3, 4-b] 吡咯 -1- 基] -2- 甲氧基 -5- 硝基苯基 } -4-(4, 5, 6, 7- 四氢吡唑并 [1, 5-a] 吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 胺 (中间体 133, 400mg, 0.82mmol)、铁 (273mg, 4.89mmol) 和 NH₄Cl (30.5mg, 0.57mmol) 在乙醇 (12mL) 和水 (4mL) 中的混合物加热回流 4 小时, 然后于室温下搅拌过夜。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行部分纯化, 用 7M 的甲醇 - 氨进行洗脱, 获得粗产物, 将该粗产物在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5% 7N 甲醇 - 氨进行洗脱, 获得作为棕色胶的不纯产物。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-2% 7N 甲醇 - 氨进行洗脱, 提供作为棕色胶的标题化合物 (123mg, 33%); m/z: ES⁺MH⁺ 461.26。

[0899] 中间体 133 : N-{4-[(3aR, 6aR) -5- 甲基 -2, 3, 3a, 4, 6, 6a- 六氢吡咯并 [3, 4-b] - 吡咯 -1- 基] -2- 甲氧基 -5- 硝基苯基 } -4-(4, 5, 6, 7- 四氢吡唑并 [1, 5-a] 吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 胺

[0900] 将 DIPEA (0.583mL, 3.35mmol) 添加到 N-(4- 氟 -2- 甲氧基 -5- 硝基苯基) -4-(4, 5, 6, 7- 四氢吡唑并 [1, 5-a] 吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 胺 (中间体 127, 515mg, 1.34mmol) 和 (3aR, 6aR) -5- 甲基 -2, 3, 3a, 4, 6, 6a- 六氢 -1H- 吡咯并 [3, 4-b] 吡咯 (中间体 37, 186mg, 1.47mmol) 在 2, 2, 2- 三氟乙醇 (5mL) 中的悬浮液中, 将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 1 小时。在冷却后, 通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该混合物进行部分纯化, 用 7M 甲醇 - 氨进行洗脱, 然后在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5% 7N 甲醇 - 氨进行洗脱, 获得作为橙色 / 红色泡沫的标题化合物 (400mg, 61%); ¹HNMR (CDCl₃): 1.87 (1H, dd), 1.90-1.98 (2H, m), 2.03-2.14 (3H, m), 2.20 (3H, s), 2.28 (1H, dd), 2.45 (2H, ddd), 2.60-2.67 (1H, m), 2.97-3.07 (1H, m), 3.18-3.34 (3H, m), 3.48-3.58 (1H, m),

3.96 (3H, s), 4.20 (2H, t), 4.40 (1H, ddd), 6.43 (1H, s), 6.86 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.92 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 491.15。

[0901] 中间体 134: 4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0902] 将 N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 135, 198.7mg, 0.42mmol)、铁 (139mg, 2.49mmol) 和 NH₄Cl (15.6mg, 0.29mmol) 在乙醇 (15mL) 和水 (5mL) 中的混合物加热回流 2.5 小时。然后使该混合物冷却到室温, 过滤, 真空浓缩。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行部分纯化, 用 0.7M 甲醇-氨进行洗脱, 提供作为黄色胶的粗产物。利用 FCC 进行进一步纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5%7N 甲醇-氨进行洗脱。获得作为棕色泡沫的标题化合物 (159mg, 85%); ¹HNMR (CDCl₃): 1.83-1.97 (3H, m), 2.05-2.17 (3H, m), 2.29 (6H, s), 2.83-2.91 (1H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 3.15-3.20 (2H, m), 3.24 (2H, t), 3.69 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.69 (1H, s), 6.78 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.97 (2H, d), 8.29 (1H, d); m/z: ES⁺MH⁺ 449.65。

[0903] 中间体 135: N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0904] 将 (3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (64mg, 0.56mmol)、N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 127, 267mg, 0.53mmol) 和 DIPEA (0.186mL, 1.07 mmol) 悬浮于 DMA (2mL) 中, 密封入微波管中, 然后在微波反应器中加热到 140℃ 并维持 1 小时。在冷却到室温后, 利用使用 SCX 柱的离子交换层析对该混合物进行部分纯化。首先用 CH₃OH 清洗柱, 然后用 0.7M 甲醇-氨进行洗脱。对澄清部分进行真空浓缩, 获得作为橙色胶的粗产物。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5%7N 甲醇-氨进行洗脱。获得作为橙色胶的标题化合物 (201mg, 79%); ¹HNMR (CDCl₃): 1.89-1.98 (3H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.78-2.87 (1H, m), 3.14-3.37 (5H, m), 3.54 (1H, td), 3.96 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.34 (1H, s), 6.85 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.95 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 479.60。

[0905] 中间体 136: 4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N'-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0906] 将 [1,1-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钼 (16.7mg, 0.03mmol) 添加到 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶 (139mg, 0.62mmol)、4-溴-6-甲氧基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺 (中间体 137, 215mg, 0.52mmol) 和 K₃PO₄ (220mg, 1.04mmol) 在 1,4-二氧六环 (6mL) 和水 (1.5mL, 在使用前脱气 20 分钟) 的溶液中。然后将该混合物于 100℃ 下加热 1 小时, 然后进行真空浓缩。将所得残留物溶解于 EtOAc, 将该溶液用水清洗三次, 然后用盐水。然后将该溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-10% 甲醇-氨进行洗脱, 在用乙醚研磨后获得作为棕褐色固体的标题化合物 (160mg, 72%); ¹HNMR: 1.79-1.87 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.34-2.40 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.98-3.02 (2H, m), 3.15 (2H, t), 3.75 (3H, s), 4.12 (2H, t), 4.32 (2H, br s), 5.67-5.7

1 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.32 (1H, d); m/z: ES⁺MH⁺ 432.72。

[0907] 中间体 137: 4-溴-6-甲氧基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0908] 将 N-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 138, 944mg, 2.12mmol)、铁 (710mg, 12.7mmol) 和 NH₄Cl (85mg, 1.59mmol) 在乙醇 (40mL) 和水 (13mL) 中加热回流 1.5 小时。然后将该混合物冷却, 过滤。将残留物在 CH₂Cl₂ (30mL) 中的 10%CH₃OH 中研磨 15 分钟, 然后过滤。将残留物再次用在 CH₂Cl₂ (30mL) 中的 10%CH₃OH 进行研磨, 过滤。将合并的滤液用盐水清洗, 干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5%CH₃OH 进行洗脱, 在用乙醚研磨后获得作为棕色固体的标题化合物 (814mg, 92%); ¹HNMR: 1.80-1.87 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 3.13 (2H, t), 3.77 (3H, s), 4.12 (2H, t), 4.82 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.34 (1H, d); m/z: ES⁺MH⁺ 415/417。

[0909] 中间体 138: N-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0910] 将 3-(2-氯嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶 (中间体 128, 0.893g, 3.80mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (1.034g, 5.43mmol) 和 4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺 (中间体 4, 0.895g, 3.62mmol) 在 2-戊醇 (35mL) 的溶液在 N₂ 气氛中加热回流 16 小时。然后使该混合物冷却, 真空浓缩。将所得残留物在 CH₃CN 中研磨, 直到形成黄色沉淀物。通过过滤收集该固体, 用乙醚清洗。然后将该固体溶解于 CH₂Cl₂ 的 10%CH₃OH 中, 将所得溶液用饱和 NaHCO₃ 溶液然后用水清洗 2 次。然后将该溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。将所得残留物用 CH₃CN 进行研磨, 通过过滤收集所得固体, 用乙醚清洗, 然后进行风干, 获得作为黄色固体的标题化合物 (0.946g, 59%); ¹HNMR: 1.80-1.87 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 3.11 (2H, t), 4.04 (3H, s), 4.13 (2H, t), 7.17 (1H, d), 7.50 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.45 (1H, d), 9.10 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 445/447。

[0911] 中间体 139: 4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0912] 将 N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 140, 130mg, 0.28mmol)、铁 (94mg, 1.68mmol) 和 NH₄Cl (10.48mg, 0.20mmol) 在乙醇 (12mL) 和水 (4mL) 中的混合物加热回流 2.5 小时。使该混合物冷却到室温, 过滤, 真空浓缩。利用离子交换层析进行部分纯化, 使用 SCX 柱的, 用 0.7M 甲醇-氨进行洗脱, 提供作为棕色胶的粗产物。利用 FCC 进行进一步纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-5%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为棕色胶的标题化合物 (111mg, 91%); ¹HNMR (CDCl₃): 1.90-1.98 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.20 (6H, s), 3.08-3.16 (1H, m), 3.23 (2H, t), 3.35 (1H, s), 3.56 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.93 (2H, dd), 4.20 (2H, t), 6.37 (1H, s), 6.76 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.28 (1H, d); m/z: ES⁺MH⁺ 435.58。

[0913] 中间体 140: N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0914] 将 N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐(中间体 26, 109mg, 0.63mmol)、N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 127, 300mg, 0.60mmol), DIPEA(0.386mL, 2.22mmol) 和 DMA(4mL) 密封入微波管中,在微波反应器中加热到 140℃并维持 1 小时。在冷却到室温后,通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对混合物进行部分纯化。首先用 CH₃OH 清洗柱,然后用 0.7M 甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物。对澄清级分进行真空浓缩,获得橙色胶。进一步利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂中的 0-5%7N 甲醇-氨进行洗脱,获得作为橙色固体的标题化合物(140mg, 50%); ¹HNMR(CDCl₃): 1.90-1.98(2H, m), 2.05-2.12(2H, m), 2.20(6H, s), 3.15-3.23(1H, m), 3.28(2H, t), 3.69(2H, dd), 3.96(3H, s), 4.18(4H, dt), 6.03(1H, s), 6.87(1H, d), 7.35(1H, s), 7.97(1H, s), 8.31(1H, d), 9.02(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺465.61。

[0915] 中间体 141: 4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-N'-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0916] 将 N-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 142, 320mg, 0.65mmol)、铁(219mg, 3.91mmol) 和 NH₄Cl(26.2mg, 0.49mmol) 在乙醇(18mL) 和水(6mL) 中加热回流 4 小时。然后将该混合物冷却,过滤,真空浓缩。将所得残留物在溶解于 CH₂Cl₂(15mL) 的 10%CH₃OH 中研磨 15 分钟,然后将该混合物过滤。将残留物用在 CH₂Cl₂(15mL) 中的 10%CH₃OH 进行再研磨,然后将该混合物过滤。将合并的滤液用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂中的 2%7N 甲醇-氨进行洗脱,获得作为棕色胶的标题化合物(251mg, 84%),其在静置时结晶; ¹HNMR: 1.64-1.76(2H, m), 1.75-1.87(2H, m), 1.91-2.03(2H, m), 2.08(2H, dd), 2.39(3H, s), 2.63(2H, t), 3.06(2H, t), 3.56(2H, d), 3.72(3H, s), 3.82(2H, d), 4.01(2H, s), 4.10(2H, t), 6.25(1H, s), 6.91(1H, d), 7.21(1H, s), 7.67(1H, s), 8.04(1H, s), 8.23(1H, d); m/z: ES⁺MH⁺461.37。

[0917] 中间体 142: N-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0918] 将 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 127, 300mg, 0.78mmol)、8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛烷(中间体 47, 118mg, 0.94mmol) 和 DIPEA(0.162mL, 0.94mmol) 于 100℃下在 DMA(4mL) 中加热 1.75 小时。然后使混合物吸附到 SCX 柱上,然后用 CH₃OH 清洗 SCX 柱,然后用在 CH₂Cl₂ 中的 1:17M 甲醇-氨进行洗脱。将含有期望产物的级分合并,真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH₂Cl₂中的 2.5%7N 甲醇-氨进行洗脱,获得作为橙色泡沫的标题化合物(321mg, 84%); ¹HNMR: 1.62-1.74(2H, m), 1.74-1.85(2H, m), 1.91-2.00(2H, m), 2.00-2.06(2H, m), 2.38(3H, s), 2.65(2H, t), 3.03(2H, t), 3.71(2H, d), 3.95(3H, s), 4.04-4.15(4H, m), 6.27(1H, s), 7.01(1H, d), 8.01(1H, s), 8.09(1H, s), 8.33(1H, d), 8.54(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺491.6。

[0919] 中间体 143: 4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N'-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0920] 将 1,1-双(二叔丁基膦)二茂铁二氯化钯(16.74mg, 0.03mmol) 添加到 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶(139mg,

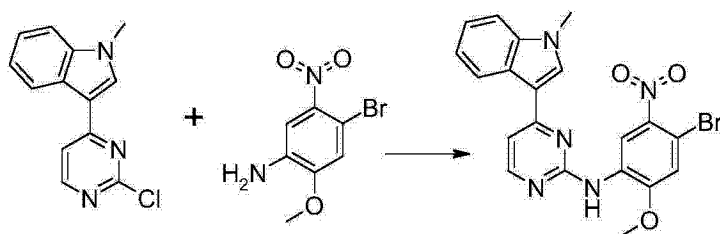
0.62mmol)、4-溴-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体 144, 220mg, 0.52mmol)、和 K_3PO_4 (220mg, 1.04mmol) 在 1,4-二氧六环 (6mL) 和水 (1.5mL, 在使用前脱气 20 分钟) 的溶液中。将该混合物于 100℃ 下加热 1 小时, 然后进行真空浓缩。将所得残留物溶解于 EtOAc。将该溶液用水、盐水清洗 ($\times 3$), 然后干燥 ($MgSO_4$), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-10% 甲醇-氨进行洗脱, 在用乙醚研磨后获得作为棕褐色固体的标题化合物 (191mg, 84%); 1H NMR: 2.31 (3H, s), 2.37-2.43 (2H, m), 2.61 (2H, t), 3.01-3.04 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.37 (2H, br s), 5.70-5.73 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.18-7.22 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.46 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 441.57。

[0921] 中间体 144: 4-溴-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-苯-1,3-二胺

[0922] 将 N-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 145, 1.074g, 2.36mmol)、铁 (0.792g, 14.19mmol) 和 NH_4Cl (95mg, 1.77mmol) 在乙醇 (39mL) 和水 (13mL) 中加热回流 1.5 小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩。将所得残留物在溶解于 CH_2Cl_2 (30mL) 的 10% CH_3OH 中研磨 15 分钟, 然后将该混合物过滤。将残留物再次用在 CH_2Cl_2 (30mL) 中的 10% CH_3OH 进行研磨, 然后将该混合物过滤。将合并的滤液用盐水清洗, 干燥 ($MgSO_4$), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用 CH_2Cl_2 进行洗脱, 获得作为奶油色泡沫标题化合物 (0.937g, 93%); 1H NMR: 3.79 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.18-7.30 (3H, m), 7.54 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 424/426。

[0923] 中间体 145: N-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0924]



[0925] 将 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶(中间体 130, 0.829g, 3.40mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (0.924g, 4.86mmol) 和 4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中间体 4, 0.8g, 3.24mmol) 的溶液在 2-戊醇 (32mL) 中在氮气气氛中加热回流 18 小时。然后让该混合物冷却, 然后进行真空浓缩。将所得残留物用 CH_3CN 进行研磨, 直到形成黄色沉淀物。通过过滤收集此固体, 用乙醚清洗。将该固体悬浮于在 CH_2Cl_2 中的 10% CH_3OH 中, 用饱和 $NaHCO_3$ 溶液 ($2\times$) 接着用水清洗。然后将有机溶液进行真空浓缩, 将所得残留物在 CH_3CN /水中研磨。然后将该混合物过滤, 将收集的固体用 CH_3CN 接着用乙醚清洗, 然后进行风干, 获得作为黄色固体的标题化合物 (1.082g, 74%); 1H NMR: 3.90 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.15-7.21 (1H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.56 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.40-8.45 (2H, m), 9.20 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 454/456。

[0926] 中间体 146: 4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]

辛-2-基)-N'-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0927] 将N-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体147,200mg,0.40mmol)、铁(134mg,2.40mmol)和NH₄Cl(16mg,0.30mmol)、乙醇(18mL)和水(6mL)的混合物加热回流1小时,然后使该混合物冷却。然后将该混合物过滤,真空浓缩。将所得残留物在溶解于CH₂Cl₂(15mL)的10%CH₃OH中研磨15分钟,然后将该混合物过滤。将残留物再次用在CH₂Cl₂(15mL)中的10%CH₃OH研磨,然后将混合物过滤。将合并的滤液用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的2%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为暗绿色泡沫的标题化合物(144mg,77%);¹HNMR:1.66-1.80(2H,m),2.06-2.16(2H,m),2.42(3H,s),2.66(2H,t),3.59(2H,d),3.75(3H,s),3.83-3.91(5H,m),4.01(2H,s),6.30(1H,s),7.09(1H,d),7.16(1H,t),7.21-7.28(1H,m),7.31(1H,s),7.51(1H,d),7.70(1H,s),8.23(1H,d),8.26(1H,s),8.43(1H,d);m/z:ES⁺MH⁺470.7。

[0928] 中间体147:N-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0929] 将N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体129,300mg,0.76mmol)、8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛烷(中间体47,115mg,0.92mmol)、DIPEA(0.158mL,0.92mmol)和DMA(4mL)的混合物于100℃下加热1小时。然后将该混合物使其吸附到SCX柱上,用CH₃OH清洗SCX柱。然后用在CH₂Cl₂中的1:1甲醇-氨进行洗脱,将含有期望产物的级分合并,真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1.5%CH₃OH进行洗脱,获得作为橙色固体的标题化合物(209mg,55%);¹HNMR:1.71(2H,dt),2.00-2.10(2H,m),2.40(3H,s),2.67(2H,t),3.74(2H,d),3.88(3H,s),3.96(3H,s),4.11(2H,d),6.31(1H,s),7.12(1H,t),7.20(1H,d),7.25(1H,dd),7.52(1H,d),8.02(1H,s),8.28-8.34(2H,m),8.36(1H,d),8.63(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺500.6。

[0930] 中间体148:4-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0931] 将N-[4-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体149,230mg,0.47mmol)、铁(158mg,2.83mmol)、NH₄Cl(17.7mg,0.33mmol)、乙醇(9mL)和水(3mL)的混合物加热回流50分钟。判断反应不完全,因此进一步添加铁(158mg,2.83mmol)和NH₄Cl(17.7mg,0.33mmol),将该混合物再加热回流0.5h。在冷却后,将该混合物过滤,真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1.5-7%7M甲醇-氨进行洗脱,获得作为灰色泡沫的标题化合物(187mg,87%);¹HNMR:1.78(1H,m),2.06(1H,m),2.20(6H,s),2.86(1H,d),2.90-3.01(2H,m),3.12(1H,m),3.15-3.23(1H,m),3.76(3H,s),3.88(3H,s),4.27(2H,s),6.72(1H,s),7.14(1H,d),7.15-7.21(1H,m),7.22-7.34(1H,m),7.50(1H,s),7.52(1H,d),7.74(1H,s),8.26(1H,s),8.28(1H,s),8.43(1H,d);m/z:ES⁺MH⁺458.75。

[0932] 中间体149:N-[4-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0933] 将N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体129,295mg,0.75mmol)、((3S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(103mg,0.90mmol)和

DIPEA (0.196mL, 1.13mmol) 溶解在 DMA (3mL) 中, 密封入微波管中。在微波反应器中将该混合物加热到 100℃ 并维持 45 分钟, 然后冷却到室温, 用 CH₃OH 稀释, 使其吸附到 SCX 柱上。用 CH₃OH 清洗柱, 然后用在 CH₂Cl₂ 中的 1:1 甲醇-氨进行洗脱。将含有期望产物的级分合并, 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 2-7% 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为红色固体的标题化合物 (235mg, 64%); ¹HNMR: 1.83 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.22 (6H, s), 2.72-2.86 (1H, m), 3.17 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.21-7.31 (1H, m), 7.52 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.23-8.33 (2H, m), 8.36 (1H, d), 8.58 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 488.35。

[0934] 中间体 150: 4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N'-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

[0935] 将 N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 151, 285mg, 0.56mmol)、铁 (188mg, 3.36mmol)、NH₄Cl (21mg, 0.39mmol) 乙醇 (10.5mL) 和水 (3.5mL) 的混合物加热回流 1.5 小时。判断反应不完全, 因此进一步添加 NH₄Cl (21mg, 0.39mmol) 和铁 (188mg, 3.36mmol), 将该混合物再加热回流 1.5 小时。在冷却后, 将混合物过滤, 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 2-10% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色胶的标题化合物 (183mg, 69%), 该产物不经进一步纯化而使用; ¹HNMR: 2.30 (3H, s), 2.36-2.45 (2H, m), 2.60 (2H, t), 2.98-3.06 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.73 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.09 (1H, m), 7.26 (1H, d), 7.38-7.49 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.80 (2H, m); m/z: ES⁺MH⁺ 427。

[0936] 中间体 151: N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0937] 在 N₂ 气氛中, 将 3-(2-氯嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶 (中间体 152, 256mg, 1.00mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (271mg, 1.43mmol) 和 2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺 (中间体 3, 250mg, 0.95mmol) 和 2-戊醇 (12mL) 的溶液加热回流 4h。然后将该混合物进行真空浓缩, 将残留物溶解于 CH₃OH。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法将该溶液纯化, 用 7M 的甲醇-氨进行洗脱。将含有期望产物级分进行真空浓缩, 获得残留物, 将该残留物溶解于热 DMF (10mL)。将该溶液过滤, 真空浓缩, 提供胶, 用 CH₃CN (10mL) 研磨, 获得作为黄色粉末的标题化合物 (285mg, 66%); ¹HNMR: 2.36 (5H, s), 2.67 (2H, s), 3.07 (2H, s), 4.02 (3H, s), 5.66 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.41 (1H, m), 7.45 (1H, m), 8.45 (2H, t), 8.59 (1H, d), 8.83 (2H, t), 8.90 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 456。

[0938] 中间体 152: 3-(2-氯嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶

[0939] 于 25℃ 下将 K₂CO₃ (5.18g, 37.50mmol) 添加到 1-氨基吡啶 ium 碘 (4.50g, 20.25mmol) 和 (E)-2-氯-4-(2-乙氧基乙烯基)嘧啶 (中间体 153, 2.77g, 15mmol) 溶解于 DMF (20mL)。将所得暗蓝色悬浮液在 25℃ 下搅拌 15h (变成深红色), 然后加热到 110℃ 维持 2 小时。在冷却后, 将该混合物添加到水 (100mL) 中, 通过过滤收集所得棕色固体, 用水清洗, 通过抽吸进行干燥。将滤液用 EtOAc (2×100mL) 萃取, 将混合的有机溶液用水 (100mL×4) 和饱和盐水 (50mL) 清洗。然后将该溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。将所得残留物与以前收集的棕色固体合并, 溶解于 THF (100mL)。将该溶液经过 30g 硅胶层进行过滤。将洗脱液浓缩, 将所得残留物用 -70℃ 的 CH₃OH 清洗, 获得作为米黄色结晶固体的标题化合

物 (1.274g, 37%); $^1\text{H NMR}$: 7.19 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.95 (1H, d), 8.49 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.85-8.91 (1H, m), 8.92 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 231。

[0940] 中间体 153: 4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

[0941] 将 N-[4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 154, 440mg, 0.93mmol)、铁 (311mg, 5.56mmol)、 NH_4Cl (37.2mg, 0.70mmol)、乙醇 (15mL) 和水 (5mL) 的混合物加热回流 1.5 小时。在冷却后, 将该混合物进行真空浓缩。将所得残留物在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的 10% CH_3OH 研磨 15 分钟, 然后过滤。将残留物再次用在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的 10% CH_3OH 进行研磨, 然后过滤。将合并的滤液用盐水清洗, 干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-10% 甲醇-氨进行洗脱, 在用乙醚研磨后获得作为黄色固体的标题化合物 (339mg, 82%); $^1\text{H NMR}$: 1.73-1.83 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.81-2.90 (1H, m), 2.92-3.00 (2H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.28 (2H, br s), 6.71 (1H, s), 7.07 (1H, td), 7.20 (1H, d), 7.27 (1H, s), 7.37-7.42 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.79 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 445.33。

[0942] 中间体 154: N-[4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0943] 将 (3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (0.166mL, 1.31mmol) 添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 155, 415mg, 1.09mmol) 和 DIPEA (0.227mL, 1.31mmol) 在 DMA (3.2mL) 中的悬浮液中, 将该混合物在 85°C 下加热 1 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行部分纯化, 用 7M 甲醇-氨进行洗脱。将澄清级分合并, 浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-7% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为橙色固体的标题化合物 (443mg, 86%); $^1\text{H NMR}$: 1.77-1.88 (1H, m), 2.13-2.20 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.75-2.84 (1H, m), 3.14-3.26 (3H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.08 (1H, td), 7.27 (1H, d), 7.34-7.39 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.78 (1H, s), 8.80 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 475.31。

[0944] 中间体 155: N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0945] 将 3-(2-氯嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶 (中间体 152, 1.476g, 6.40mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺 (中间体 23, 1.310g, 7.04mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (1.339g, 7.04mmol) 和 2-戊醇 (45mL) 的混合物于 125°C 下加热 22 小时。在冷却后, 将该混合物过滤。将该固体用 CH_3OH 、乙醚清洗, 然后在过滤器上干燥, 获得棕色固体。将该固体溶解于 CH_2Cl_2 , 将该溶液用饱和 NaHCO_3 ($\times 3$)、水和盐水清洗, 然后干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。将所得残留物在沸腾的 CH_3CN 中研磨, 然后冷却。通过过滤收集所得固体, 风干, 获得作为棕色固体的标题化合物 (1.29g, 53%); $^1\text{H NMR}$: 4.03 (3H, s), 7.11 (1H, td), 7.37 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.43-7.48 (1H, m), 8.45 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.58 (1H, d), 8.82-8.84 (2H, m), 9.00 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 381.54。

[0946] 中间体 156: 4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

[0947] 将 N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体 157, 355mg, 0.77mmol)、铁(258mg, 4.63mmol)、 NH_4Cl (30.9mg, 0.58mmol)、乙醇(12.6mL)和水(4.2mL)的混合物加热回流 1.5 小时。在冷却后,将该混合物进行真空浓缩。将所得残留物在溶解于 CH_2Cl_2 (20mL) 的 10% CH_3OH 中研磨 15 分钟,然后将该混合物过滤。将残留物再次用在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的 10% CH_3OH 进行研磨,然后过滤。将合并的滤液用盐水清洗,干燥(MgSO_4),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 0-10% 甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚研磨后获得作为棕色固体的标题化合物(249mg, 75%); $^1\text{H NMR}$: 2.12(6H, s), 3.02-3.09(1H, m), 3.47(2H, t), 3.71(3H, s), 3.98(2H, t), 4.04(2H, br s), 6.28(1H, s), 7.05(1H, td), 7.09(1H, s), 7.16(1H, d), 7.36-7.41(1H, m), 7.93(1H, s), 8.27(1H, d), 8.48(1H, d), 8.74(1H, s), 8.77(1H, d); m/z : ES^+MH^+ 431.35。

[0948] 中间体 157: N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0949] N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐(中间体 26, 227mg, 1.31mmol) 添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体 155, 415mg, 1.09mmol) 和 DIPEA(0.755mL, 4.36mmol) 在 DMA(3.2mL) 中的悬浮液中,将该混合物于 85℃ 下加热 1 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该混合物进行部分纯化,用 7M 甲醇-氨进行洗脱。将澄清级分合并,真空浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 0-7% CH_3OH 进行洗脱,获得作为橙色固体的标题化合物(360mg, 72%); $^1\text{H NMR}$: 2.15(6H, s), 3.12-3.19(1H, m), 3.74-3.78(2H, m), 3.95(3H, s), 4.04-4.09(2H, m), 6.29(1H, s), 7.08(1H, td), 7.28(1H, d), 7.36-7.41(1H, m), 8.26(1H, s), 8.35(1H, d), 8.45-8.49(2H, m), 8.78(1H, s), 8.80(1H, d); m/z : ES^+MH^+ 461.33。

[0950] 中间体 158: N^1 -(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,2,4-三胺

[0951] 将 N' -(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基- N' -甲基-5-硝基-N-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,4-二胺(中间体 159, 440mg, 0.95mmol)、铁(319mg, 5.71mmol)、 NH_4Cl (38.2mg, 0.71mmol)、乙醇(15mL)和水(5mL)的混合物加热回流 1.5 小时。在冷却后,将该混合物进行真空浓缩。将所得残留物在溶解于 CH_2Cl_2 (20mL) 的 10% CH_3OH 中研磨 15 分钟,然后将该混合物过滤。将残留物再次用在 CH_2Cl_2 中的 10% CH_3OH (20mL) 研磨,然后过滤。将合并的滤液用盐水清洗,干燥(MgSO_4),真空浓缩。利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 0-10% 甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚研磨后获得作为棕色胶的标题化合物(321mg, 78%); $^1\text{H NMR}$: 2.18(6H, s), 2.37(2H, t), 2.65(3H, s), 2.91(2H, t), 3.72(3H, s), 4.57(2H, br s), 6.77(1H, s), 7.07(1H, td), 7.22(1H, d), 7.29(1H, s), 7.37-7.42(1H, m), 7.97(1H, s), 8.31(1H, d), 8.52(1H, d), 8.76(1H, s), 8.77-8.80(1H, m); m/z : ES^+MH^+ 433.36。

[0952] 中间体 159: N' -(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基- N' -甲基-5-硝基-N-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,4-二胺

[0953] 将 $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ -三甲基乙烷-1,2-二胺(138mg, 1.35mmol) 添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体 155, 428mg, 1.13mmol) 和 DIPEA(0.234mL, 1.35mmol) 在 DMA(3.3mL) 中的悬浮液中,将该混合物于 85℃ 下加热 1.5 小时。利用使用 SCX 柱离子交换层析法实施部分纯化,用 7M 甲醇-氨进行洗脱。

将澄清级分合并,真空浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 0-10% CH_3OH 进行洗脱,获得作为橙色油的标题化合物 (444mg, 85%); $^1\text{H NMR}$: 2.18 (6H, s), 2.50-2.53 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.26-3.30 (2H, m), 3.95 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.09 (1H, td), 7.30 (1H, d), 7.35-7.40 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.47-8.51 (2H, m), 8.79 (1H, s), 8.79-8.82 (1H, m); m/z : ES^+MH^+ 463.33。

[0954] 中间体 160: 4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]-吡咯-1-基]-6-甲氧基-N-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

[0955] 将 N-[4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 161, 190mg, 0.39mmol)、铁 (131mg, 2.34mmol)、 NH_4Cl (14.62mg, 0.27mmol)、乙醇 (6mL) 和水 (2mL) 的混合物加热回流 4h, 然后于室温下搅拌过夜。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法实施部分纯化, 用 7N 甲醇-氨进行洗脱。适当的级分然后在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用于 CH_2Cl_2 的 0-5% 7N 甲醇-氨溶解进行洗脱, 获得不纯的产物。将含有期望产物的级分合并, 利用 FCC 进一步纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-2.5% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得标题化合物 (100mg, 56%); m/z : ES^+MH^+ 457.21。

[0956] 中间体 161: N-[4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]-吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0957] 将 DIPEA (0.343mL, 1.97mmol) 添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 155, 300mg, 0.79mmol) 和 (3aR, 6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡咯 (中间体 37, 109mg, 0.87mmol) 在 2,2,2-三氟乙醇 (5mL) 中的悬浮液中, 将该混合物在微波中于 140°C 下加热 1 小时。冷却后, 通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该混合物进行部分纯化, 用 7M 甲醇-氨进行洗脱。然后对适当的级分在硅胶上进行真空浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-4% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为略微不纯的橙色/红色固体的标题化合物 (198mg, 52%), 该产物不经进一步纯化而使用; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.89 (1H, dd), 2.06-2.18 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.31 (1H, dd), 2.47 (2H, ddd), 2.65 (1H, t), 2.99-3.10 (1H, m), 3.26 (1H, t), 3.51-3.60 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.39-4.46 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.93 (1H, td), 7.04 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.43 (1H, ddd), 8.36 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.52 (1H, m), 8.58 (1H, m), 8.98 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 487.15。

[0958] 中间体 162: 4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-N'-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

[0959] 将 N-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 163, 404mg, 0.83mmol)、铁 (278mg, 4.98mmol)、 NH_4Cl (33.3mg, 0.62mmol)、乙醇 (15mL) 和水 (5mL) 的混合物加热回流 1.5 小时。在冷却后, 将混合物过滤, 将残留物用 1:10 $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20mL) 清洗。将合并的滤液在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 1-10% 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色固体的标题化合物 (338mg, 89%); $^1\text{H NMR}$: 1.72 (2H, dt), 2.11 (2H, dd), 2.42 (3H, s), 2.66 (2H, t), 3.63 (2H, d), 3.72 (3H, s), 3.87 (2H, d), 4.03 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.06 (1H, td), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.35-7.42 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.74 (1H, s)

), 8.77 (1H, t); m/z: ES⁺MH⁺ 457.36。

[0960] 中间体 163: N-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0961] 将 8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛烷(中间体 47, 133mg, 0.88mmol) 添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺(中间体 155, 280mg, 0.74mmol) 和 DIPEA (0.153mL, 0.88mmol) 在 DMA (3mL) 中的悬浮液中, 将该混合物于 100℃ 下加热 1 小时。然后通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该混合物进行部分纯化, 用 7M 甲醇-氨进行洗脱。将澄清级分合并, 真空浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 1-8%CH₃OH 进行洗脱, 获得作为橙色干膜的标题化合物 (300mg); ¹HNMR: 1.71 (2H, dt), 2.05 (2H, dd), 2.40 (3H, s), 2.67 (2H, t), 3.75 (2H, d), 3.95 (3H, s), 4.11 (2H, d), 6.31 (1H, s), 7.09 (1H, td), 7.28 (1H, d), 7.35-7.41 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.79 (1H, s), 8.79-8.82 (1H, m); m/z: ES⁺MH⁺ 487.30。

[0962] 中间体 164: 4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-N-[4-(1H-吡唑-3-基) 嘧啶-2-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0963] 将水 (4mL) 添加到 N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1H-吡唑-3-基) 嘧啶-2-胺(中间体 165, 286mg, 0.60mmol)、铁 (202mg, 3.62mmol)、NH₄Cl (22.6mg, 0.42mmol) 和乙醇 (24mL) 的经搅拌混合物中。将所得混合物于 105℃ 下搅拌 3 小时, 然后经过硅藻土 (Celite™) 过滤, 真空浓缩。利用使用 SCX 柱的离子交换层析进行部分纯化, 用 0.35M 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为棕色胶的标题化合物 (312mg, 116%), 该产物不经进一步纯化而使用; ¹HNMR: 2.13 (2H, d), 2.32 (2H, d), 2.80 (6H, d), 2.87-2.98 (2H, m), 3.19 (2H, d), 3.77 (3H, s), 6.74 (1H, s), 7.17 (4H, ddd), 7.46 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.28 (2H, dd), 8.43 (1H, d), 11.76 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 444。

[0964] 中间体 165: N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1H-吡唑-3-基) 嘧啶-2-胺

[0965] 将 (3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (92mg, 0.81mmol) 添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡唑-3-基) 嘧啶-2-胺(中间体 68, 404mg, 0.73mmol) 和 DIPEA (0.256mL, 1.46mmol) 在 DMA 3mL 中的混合物中。然后将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 0.5h。利用使用 SCX 柱 (20g) 的离子交换层析法实施部分纯化, 用 0.35M 甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并, 真空浓缩, 获得橙色/棕色胶。将此胶用乙醇 (15mL) 研磨, 获得固体, 通过过滤收集所得固体, 在真空下干燥, 获得作为橙色固体的标题化合物 (291mg, 84%); ¹HNMR: 1.82 (1H, dt), 2.12-2.20 (1H, m), 2.22 (6H, s), 2.73-2.83 (1H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.07 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.28-8.31 (2H, m), 8.35 (1H, d), 8.57 (1H, s), 11.78 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 474.30。

[0966] 中间体 166: 4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-N-[4-(1H-吡唑-3-基) 嘧啶-2-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0967] 将水 (4mL) 添加到 N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1H-吡唑-3-基) 嘧啶-2-胺(中间体 167, 240mg, 0.52mmol)、铁 (175mg, 3.13mmol)、NH₄Cl (19.56mg, 0.37mmol) 和乙醇 (24mL) 的混合物中。将所得混合物于 105℃

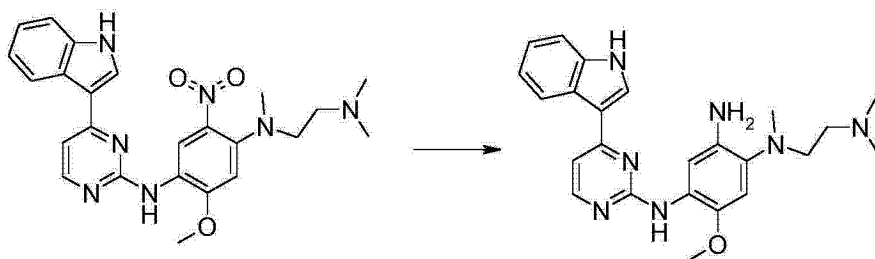
下搅拌 3 小时,然后经过硅藻土 (Celite™) 进行过滤。将滤液进行真空浓缩,利用使用 SCX 柱的离子交换层析进行部分纯化,用 0.35M 甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并,真空浓缩,获得作为棕色胶的标题化合物 (241mg, 107%), 该产物不经进一步纯化而使用; m/z : ES^+MH^+430 。

[0968] 中间体 167: N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0969] 将 N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐 (中间体 26, 140mg, 0.81mmol) 添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 68, 406mg, 0.74mmol) 和 DIPEA (0.514mL, 2.94mmol) 在 DMA (3mL) 中的悬浮液中。将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 0.5h。然后利用使用 SCX 柱 (20g) 离子交换层析对该混合物进行部分纯化,用 0.35M 甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并,真空浓缩,提供橙色/棕色胶。将此胶用乙醇 (15mL) 研磨,获得固体,通过过滤收集该固体,在真空下干燥,获得作为橙色固体的标题化合物 (245mg, 72%); 1H NMR: 2.15 (6H, s), 3.17 (1H, dd), 3.76 (2H, dd), 3.97 (3H, s), 4.03-4.10 (2H, m), 6.29 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.14-7.21 (1H, m), 7.27 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.28-8.37 (3H, m), 8.64 (1H, s), 11.79 (1H, s); m/z : $ES^+MH^+460.32$ 。

[0970] 中间体 168: N¹-(2-二甲氨基乙基)-N⁴-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺

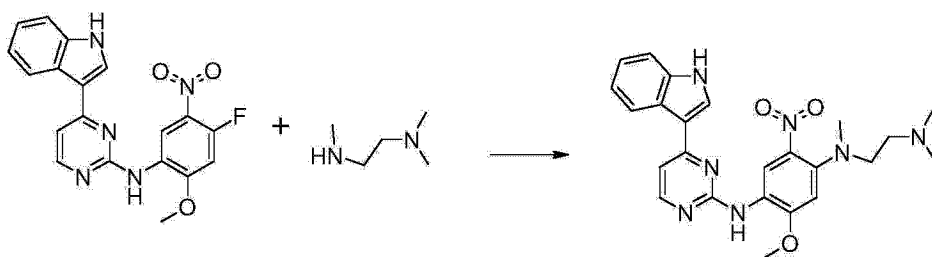
[0971]



[0972] 将水 (4mL) 一次性地添加到 N'-(2-二甲氨基乙基)-N-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺 (中间体 169, 270mg, 0.59mmol)、铁 (196mg, 3.51mmol)、 NH_4Cl (21.9mg, 0.41mmol) 和乙醇 (24mL) 的混合物中。将所得混合物于 105℃ 下加热 3 小时,然后经过硅藻土 (Celite™) 过滤。将滤液进行真空浓缩,然后利用使用 SCX 柱的离子交换层析进行部分纯化,用 0.35M 的甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并,真空浓缩,获得作为棕色固体的标题化合物 (244mg, 97%), 该产物不经进一步纯化而使用; 1H NMR: 2.18 (6H, s), 2.37 (2H, s), 2.64 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.76 (3H, s), 6.77 (1H, s), 7.03-7.26 (3H, m), 7.46 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.18-8.35 (2H, m), 8.42 (1H, d), 11.72 (1H, s); m/z : ES^+MH^+432 。

[0973] 中间体 169: N'-(2-二甲氨基乙基)-N-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

[0974]



[0975] 将 N^1, N^1, N^2 -三甲基乙烷-1,2-二胺 (83mg, 0.82mmol) 添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 68, 409mg, 0.74mmol)、DIPEA (0.259mL, 1.48mmol) 和 DMA (3mL) 的混合物中。将所得混合物在微波中于 140℃ 下加热 0.5 小时。利用使用 SCX 柱 (20g) 的离子交换层析实施部分纯化, 用 0.35M 甲醇-氨进行洗脱。对适当的级分进行真空浓缩, 获得橙色/棕色胶。将此胶用乙醇 (15mL) 研磨, 通过过滤收集所得固体, 在真空下干燥, 获得作为橙色固体的标题化合物 (275mg, 80%); $^1\text{H NMR}$: 2.18 (6H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.25-3.30 (2H, m), 3.97 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.46 (1H, d), 8.03 (1H, s), 8.33 (3H, dd), 8.66 (1H, s), 11.80 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 462.34。

[0976] 中间体 170: N-[2-[[5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-2-(丙-2-烯酰基氨基)苯基]-甲氨基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[0977] 在 5 分钟内, 将丙烯酰氯 (0.069mL, 0.85mmol) 在 CH_2Cl_2 (2.5mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/甲醇浴中冷却的 N-[2-[[2-氨基-5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]-甲氨基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯 (中间体 171, 377mg, 0.71mmol) 和 DIPEA (0.234mL, 1.42mmol) 在 CH_2Cl_2 (8mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌 0.5 小时。然后用在 CH_2Cl_2 中的 10% CH_3OH 稀释该混合物。将所得溶液用饱和 NaHCO_3 清洗, 干燥 (MgSO_4), 然后真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-3% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为黄色泡沫的标题化合物 (325mg, 78%); $^1\text{H NMR}$: 1.38 (9H, s), 2.71 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.00 (2H, t), 3.34 (2H, t), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.73-5.78 (1H, m), 6.27 (1H, dd), 6.67 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 7.17 (1H, t), 7.21-7.27 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.10 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 584.73。

[0978] 中间体 171: N-[2-[[2-氨基-5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]-甲氨基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[0979] 将 N-[2-[[5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-2-硝基苯基]-甲氨基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯 (中间体 172, 428mg, 0.76mmol)、铁 (255mg, 4.57mmol) 和 NH_4Cl (30.6mg, 0.57mmol) 在乙醇 (16mL) 和水 (5.33mL) 中加热回流 1.5 小时 (heating at 100°C), 然后将该混合物冷却, 真空浓缩。将所得残留物在 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30mL) 中研磨, 过滤。将残留物再次用 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30mL) 研磨, 过滤。将合并的滤液用盐水清洗, 干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-5% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为浅棕色泡沫的标题化合物 (380mg, 94%); $^1\text{H NMR}$: 1.41 (9H, s), 2.64 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.95 (2H, t), 3.34 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.42 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 532.37。

[0980] 中间体 172 :N-[2-[[5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-2-硝基苯基]-甲氨基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

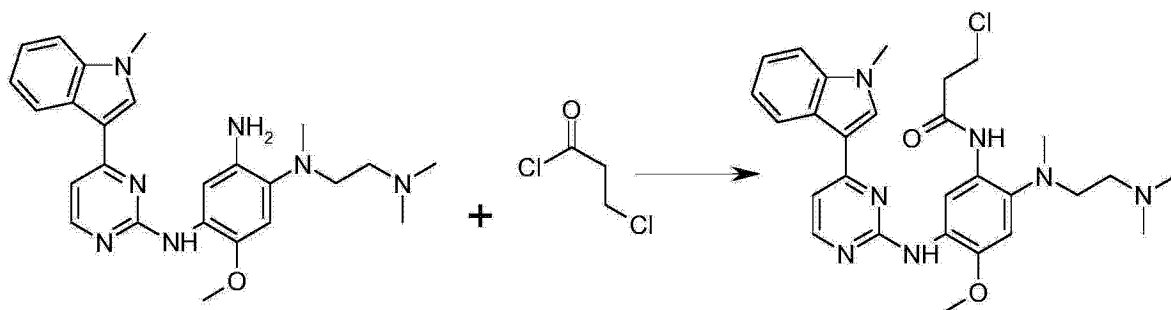
[0981] 将 N-甲基-N-(2-甲氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯 (中间体 173, 300mg, 1.59mmol) 添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体 129, 522mg, 1.33mmol) 和 DIPEA (0.462mL, 2.65mmol) 在 DMA (5mL) 中的悬浮液中。将该混合物在微波自中于 100℃ 下加热 4h。然后将该混合物用 EtOAc 稀释, 用水、盐水清洗 (5×), 干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-2%CH₃OH 进行洗脱, 在用乙醚研磨后, 获得作为橙色固体的标题化合物 (431mg, 58%); ¹HNMR: 1.37 (9H, s), 2.79 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.29-3.36 (2H, m), 3.39-3.44 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.85 (1H, d), 7.14 (1H, t), 7.21-7.28 (2H, m), 7.53 (1H, br d), 8.04 (1H, s), 8.31-8.38 (3H, m), 8.72 (1H, br s); m/z: ES⁺MH⁺ 562.35。

[0982] 中间体 173 :N-甲基-N-(2-甲氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0983] 在 20 小时的时间段内, 将二碳酸二叔丁酯 (4.95g, 22.69mmol) 在 CH₂Cl₂ (240mL) 中的溶液逐滴添加到 N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺 (4g, 45.38mmol) 在 CH₂Cl₂ (80mL) 中的经搅拌溶液中。将所得混合物于室温下搅拌 3 小时。然后将该混合物依次地用饱和 Na₂CO₃ (2×100mL), 水 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 清洗。将有机溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-10%CH₃OH 进行洗脱, 获得作为浅黄色油的标题化合物 (2.177g, 51%); ¹HNMR: 1.40 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.57 (2H, t), 2.79 (3H, s), 3.20 (2H, t)。

[0984] 中间体 174 :3-氯-N-[2-[2-二甲氨基乙基(甲基)氨基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]丙酰胺

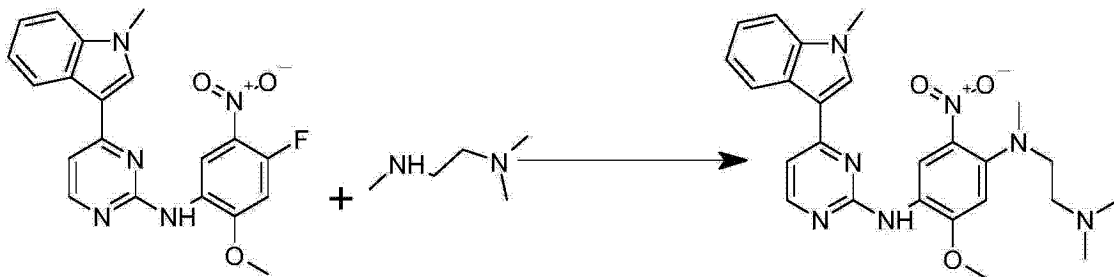
[0985]



[0986] 于 -50℃ 下, 向 N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺 (中间体 175, 33g, 62.29mmol) 和 K₂CO₃ (6.09g, 43.6mmol) 在丙酮 (300mL) 中的经搅拌悬浮液中添加 3-氯丙酰氯 (9.78g, 74.74mmol)。将所得混合物加热到 -20℃, 搅拌 0.5 小时。添加 CH₃OH (27.75mL) 和 NaOH 溶液 (2.24g, 56.06mmol, 在 300mL 水中)。将所得混合物于室温下搅拌 3-4 小时, 通过过滤收集该固体, 于 50℃ 下干燥, 获得标题化合物 (32.5g, 95%)。 ¹HNMR: (CDCl₃) 2.95 (2H, t), 3.04 (6H, d), 3.50 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.81 (2H, t), 4.01 (6H, s), 4.33-4.37 (2H, m), 7.33-7.42 (3H, m), 7.47 (1H, t), 7.51-7.55 (1H, m), 8.11-8.21 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.17 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 536.24。

[0987] 中间体 175 :N⁴-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-N¹-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基-苯-1,4-二胺

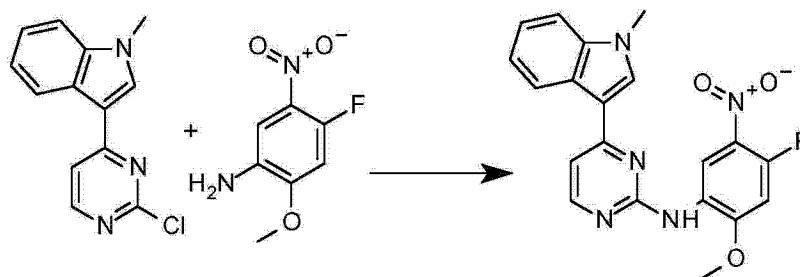
[0988]



[0989] 于室温下,向 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯基)-4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 176,65g,160.28mmol) 和 N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺(19.65g,192.3mmol) 在 DMA(630mL) 中的经搅拌溶液中添加 N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(26.93g,208.4mmol)。将所得混合物于 85℃ 下搅拌 5-6 小时,然后冷却到室温,然后添加水(630mL),将该混合物搅拌 3-4 小时。通过过滤收集该固体材料,用水(315mL)清洗,于 50℃ 下干燥 12 小时,获得作为橙色固体的标题化合物(79.4g,96%);¹HNMR(CDCl₃):2.29(6H, s), 2.60(2H, t), 2.93(3H, s), 3.31(2H, t), 3.96(3H, s), 4.00(3H, s), 6.69(1H, s), 7.21(1H, d), 7.30-7.38(2H, m), 7.43(1H, d), 7.56(1H, s), 8.18(1H, d), 8.30(1H, s), 8.41(1H, d), 9.59(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 476.23。

[0990] 中间体 176: N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯基)-4-(1-甲基吡咯-3-基)-嘧啶-2-胺

[0991]



[0992] 于室温下,将 1,4-二氧六环(585mL) 添加到 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基-吡咯(中间体 177,50g,160.04mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯胺(38.03g,192.04mmol) 和对甲苯磺酸-一水合物(37.09g,192.04mmol) 的混合物中。将所得混合物于 85℃ 下搅拌 3 小时。在冷却到室温后,用 23% 氨水(39.59mL,480.1mmol) 和水(195mL,510.1mmol) 淬灭该混合物,沉淀出固体。将所得浆料于室温下搅拌 3-4 小时。通过过滤收集该固体,于 50℃ 下在真空中干燥 12 小时,获得作为黄色固体的标题化合物(74.6g,85%);¹HNMR(CDCl₃):4.01(6H, s), 6.90(1H, d), 7.37-7.48(4H, m), 8.05-8.12(2H, m), 8.43(1H, s), 8.90(1H, s), 9.34(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 394.12。

[0993] 中间体 177: 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基-吡咯

[0994] 于 60℃ 下,向 2,4-二氯嘧啶(70.5g,463.76mmol) 在二甲氧基乙烷(900mL) 中的经搅拌溶液中添加 FeCl₃(77.16g,459.12mmol) 和 1-甲基吡咯(68.28g)。将所得混合物于 60℃ 下搅拌过夜。在冷却后,通过添加甲醇(345mL) 和水(900mL) 使固体沉淀出。将所得浆料搅拌 3 小时。通过过滤收集该固体,用 CH₃OH(1.38L) 清洗,于 50℃ 下干燥过夜,获得作为紫色固体的标题化合物(138.7g,81.5%);¹HNMR(CDCl₃) 3.89(3H, s), 7.36-7.41(3H, m), 7.

49 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.45 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺244.05。

[0995] N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺 (在本文中被称为“化合物 X”)及其甲磺酸盐 (本文中被称为“甲磺酸盐 Y”)的有用的晶体多晶型

[0996] 化合物 X 的多晶型 A

[0997] 最初制备的化合物 X 被发现是非晶态固体。然后称取部分的此非晶态化合物 X (约 20mg) 并将其于 50℃ 下在环己烷 (大约 2mL) 中制浆, 同时用磁力搅拌棒搅拌约 4 天, 由此制备化合物 X 的晶体多晶型 A。然后使该样品冷却, 从小瓶中除去盖, 使样品在环境条件下干燥, 以获得化合物 X 的晶型 A。图 1 中示出了化合物 X 的晶型 A 的 X 射线粉末衍射图。图 2 中示出了的化合物 X 的晶型 A 的 DSC 热分析图, 其中显示了在 35.1℃ 处开始的初始事件以及在 50.1℃ 处的峰, 接着是随后的在 80.2℃ 处开始的熔化吸热以及在 88.3℃ 处的峰。

[0998] 化合物 X 的多晶型 B

[0999] 最初制备的化合物 X 被发现是非晶态固体。然后, 称取部分的此非晶态化合物 X (约 20mg) 将其溶解于最小需要量的 EtOAc 中以实现完全溶解, 由此制备化合物 X 晶体多晶型 B。然后在环境条件下将该溶液蒸发至干, 获得化合物 X 的晶型 B。图 3 中示出了化合物 X 的晶型 B 的 X 射线粉末衍射图。图 4 中示出了化合物 X 的晶型 B 的 DSC 热分析图, 其中显示了在 94.1℃ 处开始的熔化吸热以及在 113.6℃ 处的峰。

[1000] 化合物 X 的多晶型 C

[1001] 最初制备的化合物 X 被发现是非晶态固体。然后通过称取部分的此非晶态化合物 X (约 20mg) 并将其溶解于最小需要量的乙醚中以实现完全溶解, 而制备化合物 X 的晶体多晶型 C。然后在环境条件下将该溶液蒸发至干, 获得化合物 X 的晶型 C。图 5 中示出了化合物 X 的晶型 C 的 X 射线粉末衍射图。图 6 中示出了化合物 X 的晶型 C 的 DSC 热分析图, 其中显示了在 91.1℃ 处开始的熔化吸热以及在 103.8℃ 处的峰。

[1002] 化合物 X 的多晶型 D

[1003] 通过实施例 28 (可选的合成 1 和 2) 的上述方法制备被认为是混合物 X 的晶体一水合物形式的化合物 X 的多晶型 D。图 7 中示出了化合物 X 的晶型 D 的 X 射线粉末衍射图。图 8 中示出了化合物 X 的晶型 C 的 DSC 热分析图, 该图中显示了在 108.8℃ 处开始的熔化吸热以及在 117.7℃ 处的峰。热重分析表明大约 3.3% 的失重。这提示一水合物形式 (理论一水合物 = 3.5%)。图 9 中示出了 TGA 热分析图。

[1004] 化合物 X 的多晶型 E

[1005] 通过将化合物 X [154g, 以实施例 28 中所述的方法制备 (使用丙烯酰氯)] 在甲醇 (150mL) 和水 (600mL) 的混合物中制浆, 而制备化合物 X 的多晶型 E (被认为是化合物 X 的 1.25 化学计量水合形式)。添加 10g 化合物 X (晶型 D), 将该浆料于室温下搅拌 4 天。然后通过过滤收集所得固体, 用水清洗, 干燥。图 10 中示出了化合物 X 的晶型 E 的 X 射线粉末衍射图。图 11 中示出了化合物 X 的晶型 E 的 DSC 热分析图, 其中显示在 66.1℃ 处开始的初始事件以及在 77.2℃ 处的峰, 接着是在 93.6℃ 处开始的另一事件以及在 101.5℃ 处的峰, 接着是随后的在 130.9℃ 处开始的熔化吸热以及在 135.3℃ 处的峰。热重分析表明有大约 4.7% 的失重, 这提示是等同于 1.25 化学计量比水合物的水合物晶型 (理论上 1.25 水合物的失重 = 4.3%)。图 12 中示出了 TGA 热分析图。

[1006] 化合物 X 的多晶型 F

[1007] 通过称取部分的化合物 X 的晶型 E 使其在真空烘箱中于室温下干燥至恒重,而制备化合物 X 的多晶型 F(被认为是化合物 X 的 0.25 化学计量比水合形式)。图 13 中示出了化合物 X 的晶型 F 的 X 射线粉末衍射图。图 14 中示出了化合物 X 的晶型 F 的 DSC 热分析图,其中显示了在 80.9℃处开始的初始事件以及在 92.8℃处的峰,接着是随后的在 130.7℃处开始的熔化吸热以及在 135.7℃处的峰。热重分析表明有大约 0.7% 的失重,这提示等同于 0.25 化学计量比水合物(理论上 0.25 水合物的失重=0.89%)的部分水合形式。图 15 中示出了 TGA 热分析图。

[1008] 化合物 X 的多晶型 K

[1009] 依照以下方法制备化合物 X 的此多晶型:

[1010] 在 25 分钟内将丙烯酰氯 (0.026L, 318.48mmol) 在 CH_2Cl_2 (290mL) 中的溶液逐滴添加到 N^1 -(2-(二甲氨基)乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,2,4-三胺 (129g, 289.52mmol) 在 CH_2Cl_2 (2.9L) 中的经搅拌悬浮液中,将该悬浮液冷却到 -5℃。该添加是放热过程,但在添加期间不允许该混合物升温到高于 1℃。将所得混合物于 -5℃下搅拌 2 小时。然后,逐滴添加冷的饱和 NaHCO_3 溶液 (1L),同时将温度保持在低于 -2℃。然后使该混合物升温至室温。分离各相,将所得有机溶液用水 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 清洗。然后将溶液干燥 (MgSO_4),真空浓缩。将残留物溶解于 CH_2Cl_2 (60mL) 的 5% CH_3OH 中,然后利用 FCC 对过滤的溶液进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的 5% CH_3OH 进行洗脱,将澄清级分合并,浓缩,获得作为棕色胶的不纯化合物 X (96g)。利用手性制备型 HPLC 进行进一步纯化,提供化合物 X 的样品,将该样品在 CH_3OH (50mL) 中制浆。不是所有的化合物 X 物质会溶解。然后添加水 (250mL),利用磁力搅拌对所得混合物进行过夜制浆。然后通过过滤收集所得固体,在真空烘箱中干燥一周末,获得 16.2g 本文中定义为晶型 K 的多晶型的化合物 X。 ^1H NMR: 2.20 (6H, s), 2.28 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.76 (1H, d), 6.27 (1H, d), 6.43 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.23 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.68 (1H, s), 9.18 (1H, s), 10.16 (1H, s)。

[1011] 图 16 中示出了化合物 X 的晶型 K 的 X 射线粉末衍射图。图 17 中示出了化合物 X 的晶型 K 的 DSC 热分析图,其中显示了在 129.3℃处开始的熔化吸热以及在 133.4℃处的峰。

[1012] 甲磺酸盐 Y 的多晶型 A

[1013] 利用前述方法(实施例 28A,步骤 3)制备甲磺酸盐 Y 的多晶型 A。图 18 中示出了甲磺酸盐 Y 的晶型 A 的 X 射线粉末衍射图。图 19 中示出了甲磺酸盐 Y 的晶型 A 的 DSC 热分析图,其中显示了在 28.1℃处开始初始事件以及在 62.2℃处的峰,接着是随后在 258.8℃处开始的熔化吸热以及在 262.0℃处的峰。

[1014] 甲磺酸盐 Y 的多晶型 B

[1015] 利用前述方法(实施例 28A,步骤 1 和 2)制备甲磺酸盐 Y 的多晶型 A。图 20 中示出了甲磺酸盐 Y 的晶型 A 的 X 射线粉末衍射图。图 21 中示出了甲磺酸盐 Y 的晶型 A 的 DSC 热分析图,其中显示在 245.0℃处开始的熔化吸热以及在 246.5℃处的峰。

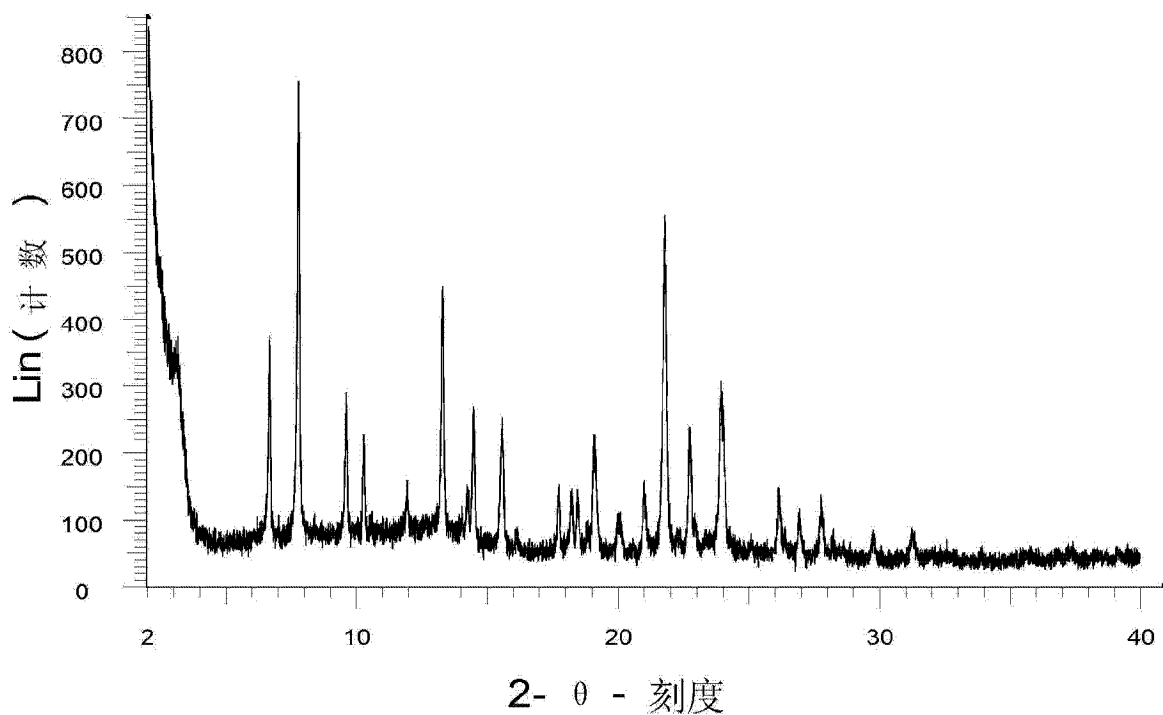


图1:X射线粉末衍射图,N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺,晶型A

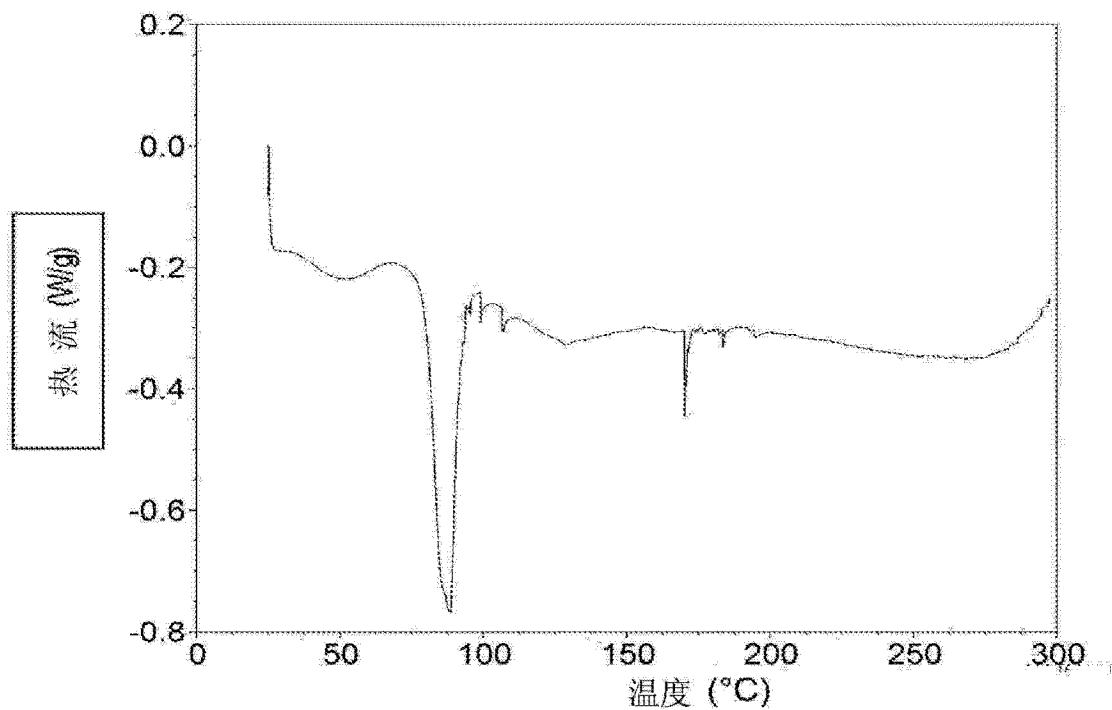


图2:DSC热分析图,N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺,晶型A

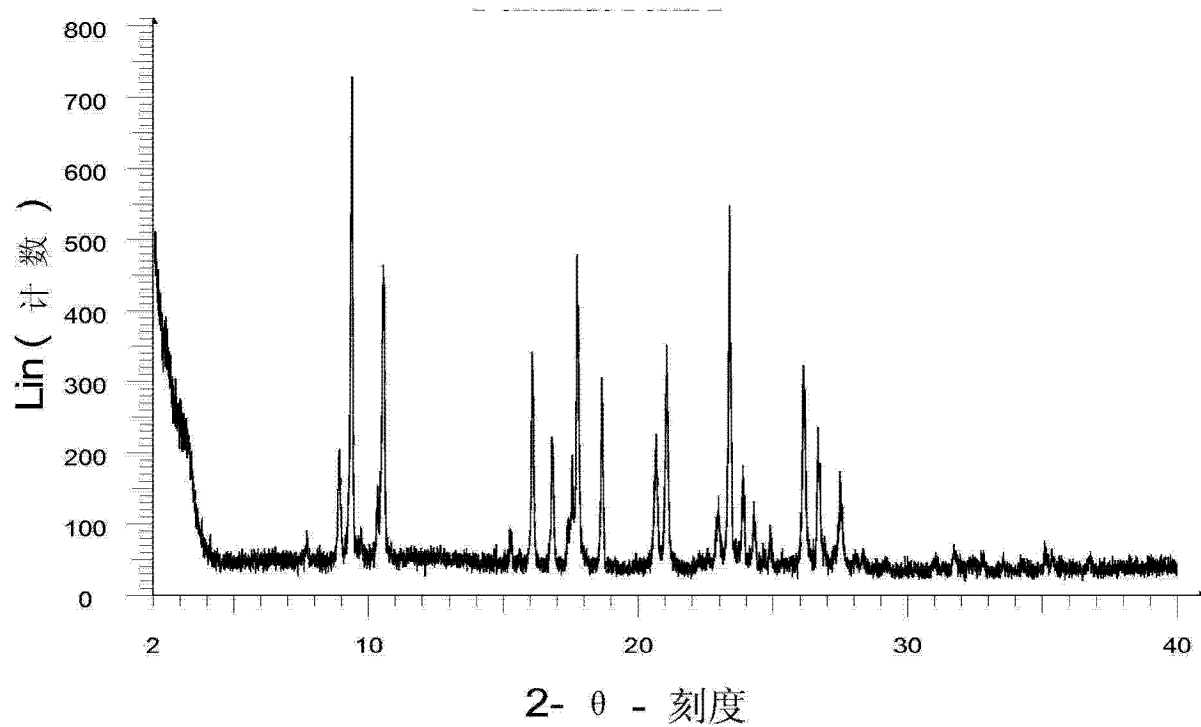


图3:X射线粉末衍射图,N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺,晶型B

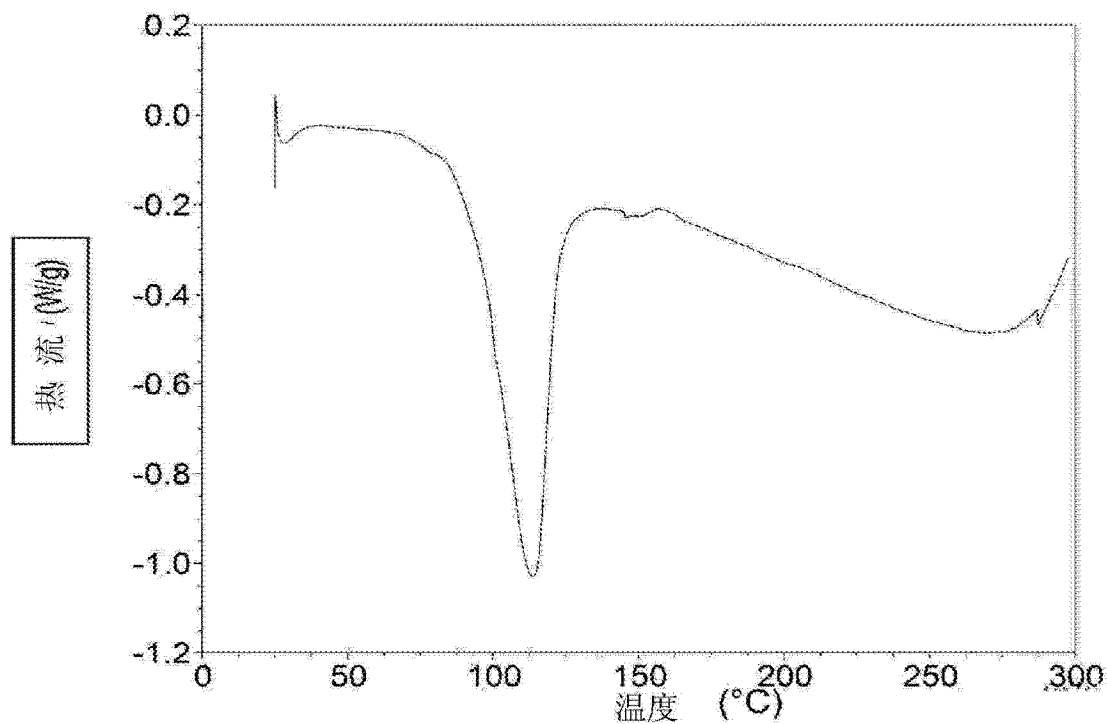


图 4 :DSC 热分析图,N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺,晶型 B

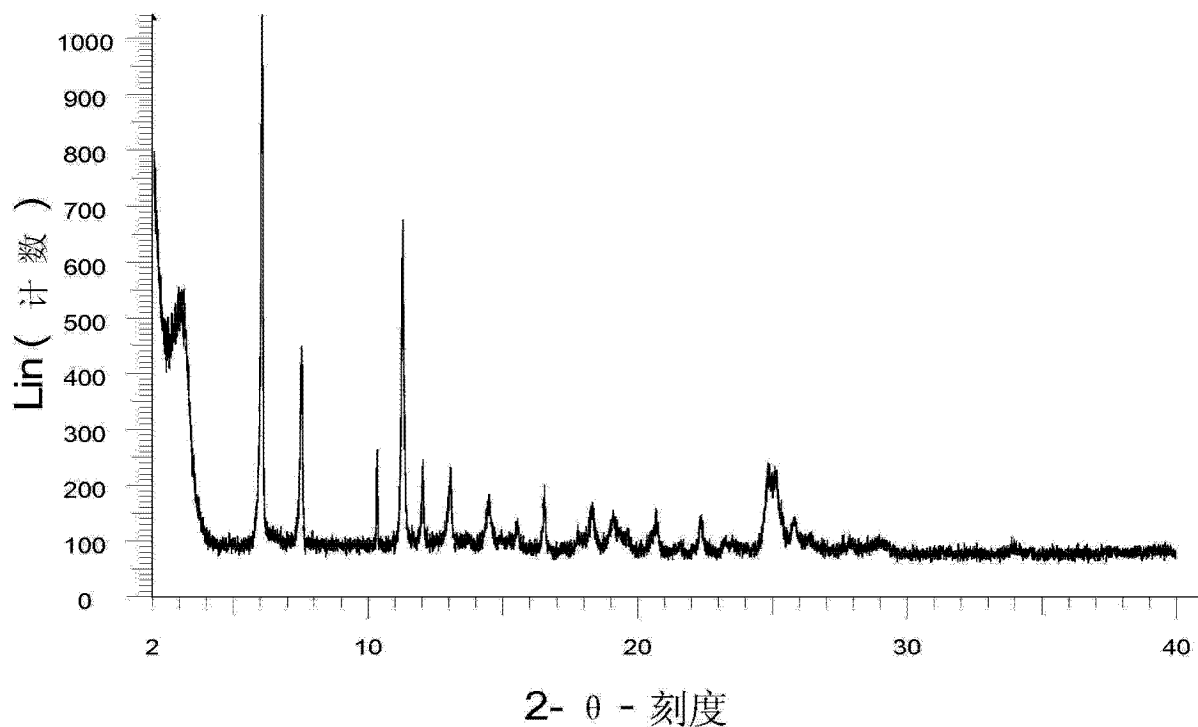


图 5 :X 射线粉末衍射图,N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺,晶型 C

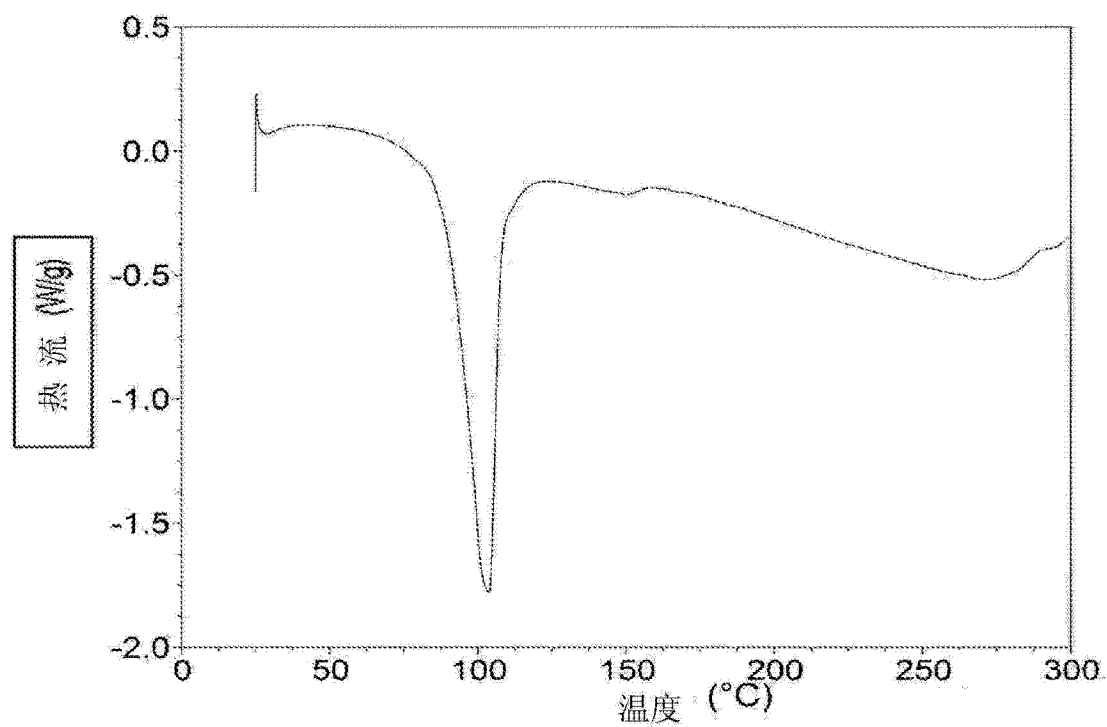


图 6 :DSC 热分析图,N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基)丙-2-烯酰胺,晶型 C

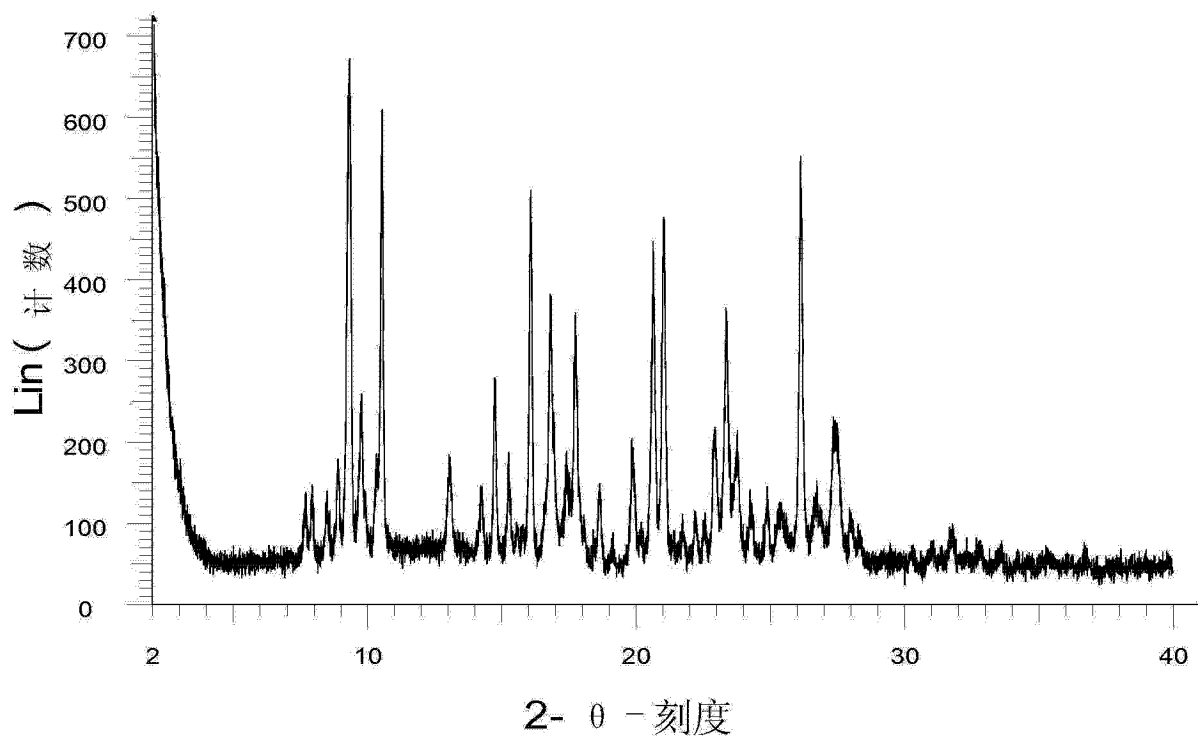


图 7 :X 射线粉末衍射图,N-(2-{2- 二甲氨基乙基 - 甲氨基 }-4- 甲氧基 -5-{[4-(1- 甲基吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 基] 氨基} 苯基) 丙 -2- 烯酰胺,晶型 D(一水合物)

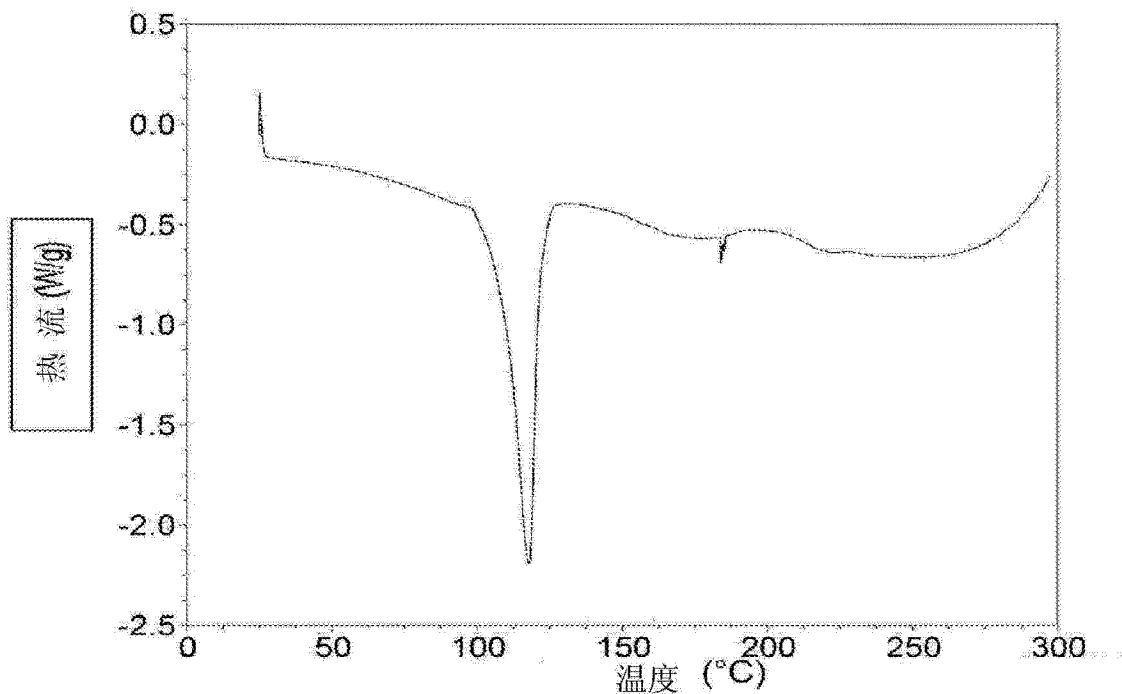


图 8 :DSC 热分析图,N-(2-{2- 二甲氨基乙基 - 甲氨基 }-4- 甲氧基 -5-{[4-(1- 甲基吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 基] 氨基} 苯基) 丙 -2- 烯酰胺,晶型 D(一水合物)

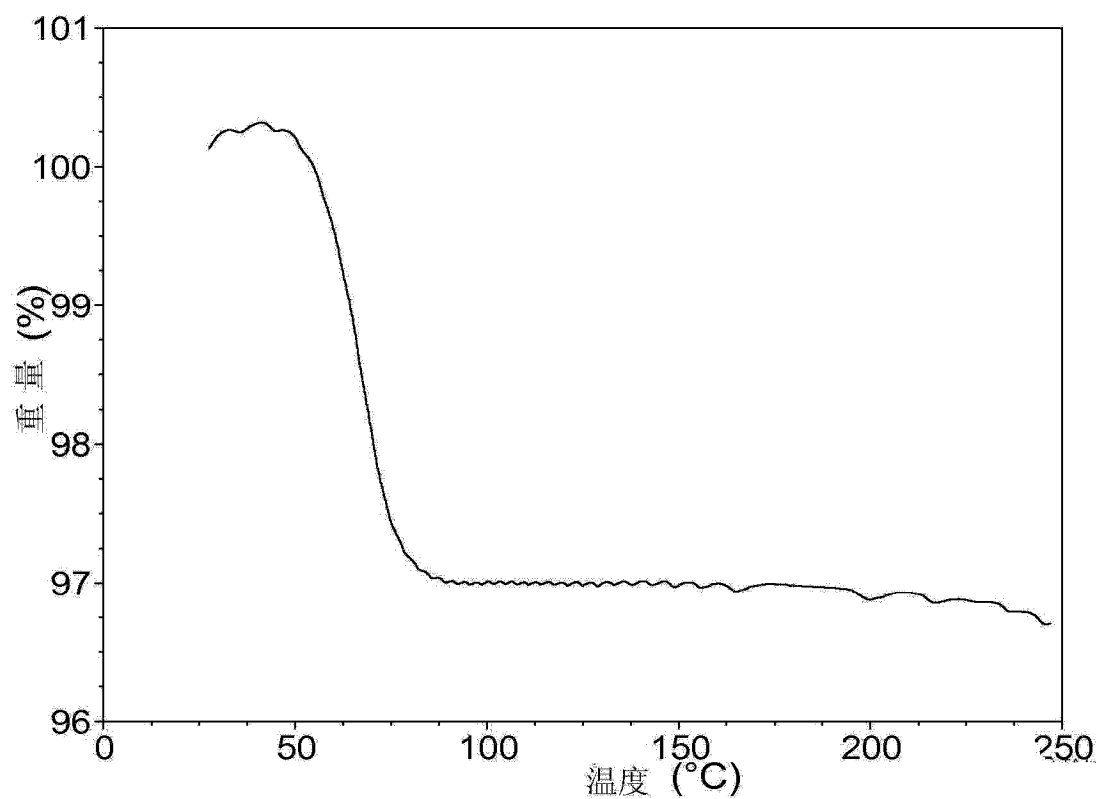
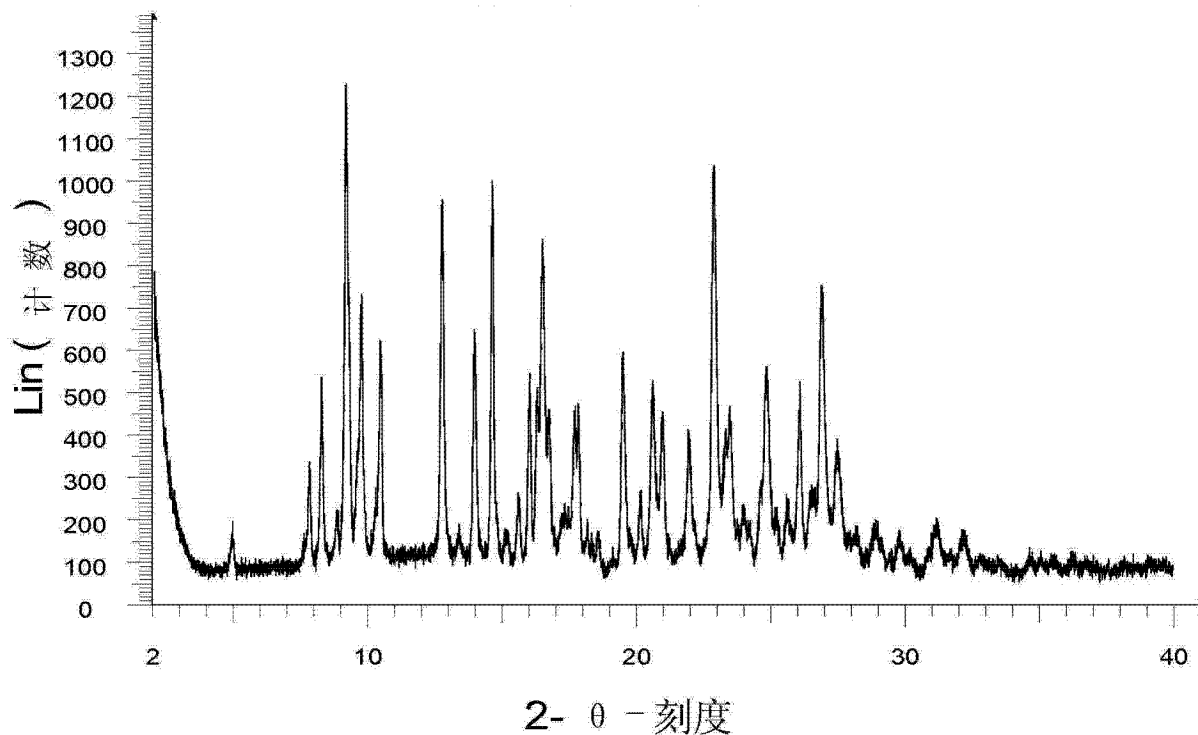


图9:TGA热分析图,N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺,晶型D(一水合物)



X 射线粉末衍射图, N-(2-{2- 二甲氨基乙基 - 甲氨基}-4- 甲氧基 -5-{[4-(1- 甲基吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 基] 氨基} 苯基) 丙 -2- 烯酰胺, 晶型 E(水合形式)

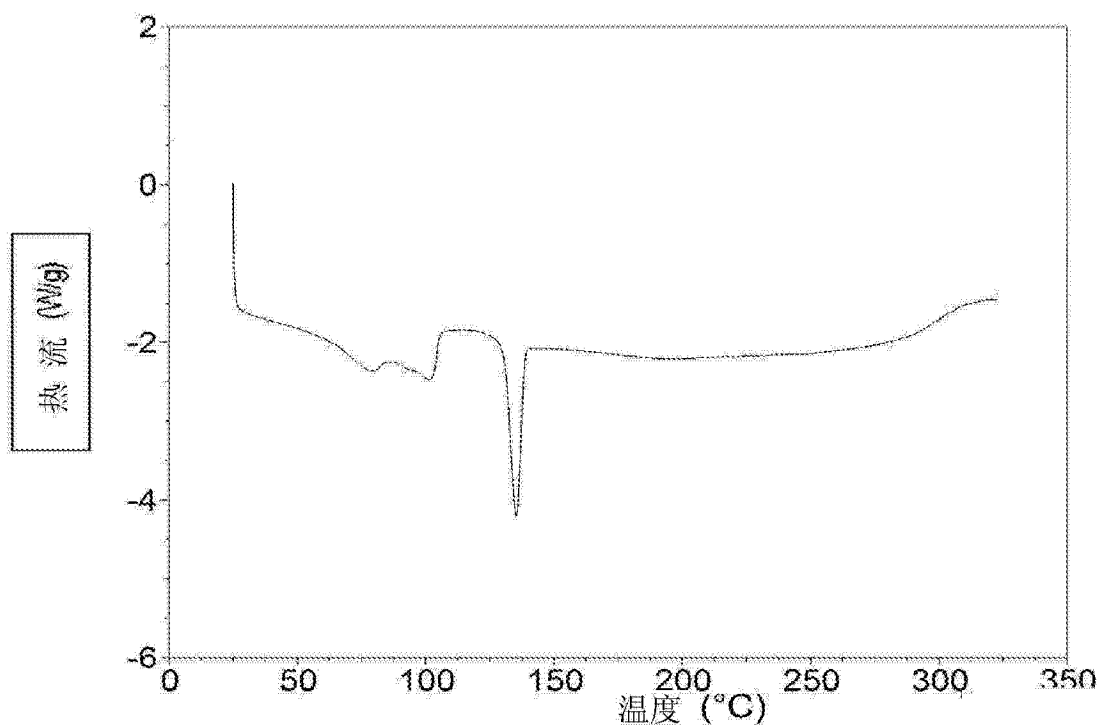


图 11 :DSC 热分析图, N-(2-{2- 二甲氨基乙基 - 甲氨基}-4- 甲氧基 -5-{[4-(1- 甲基吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 基] 氨基} 苯基) 丙 -2- 烯酰胺, 晶型 E(水合形式)

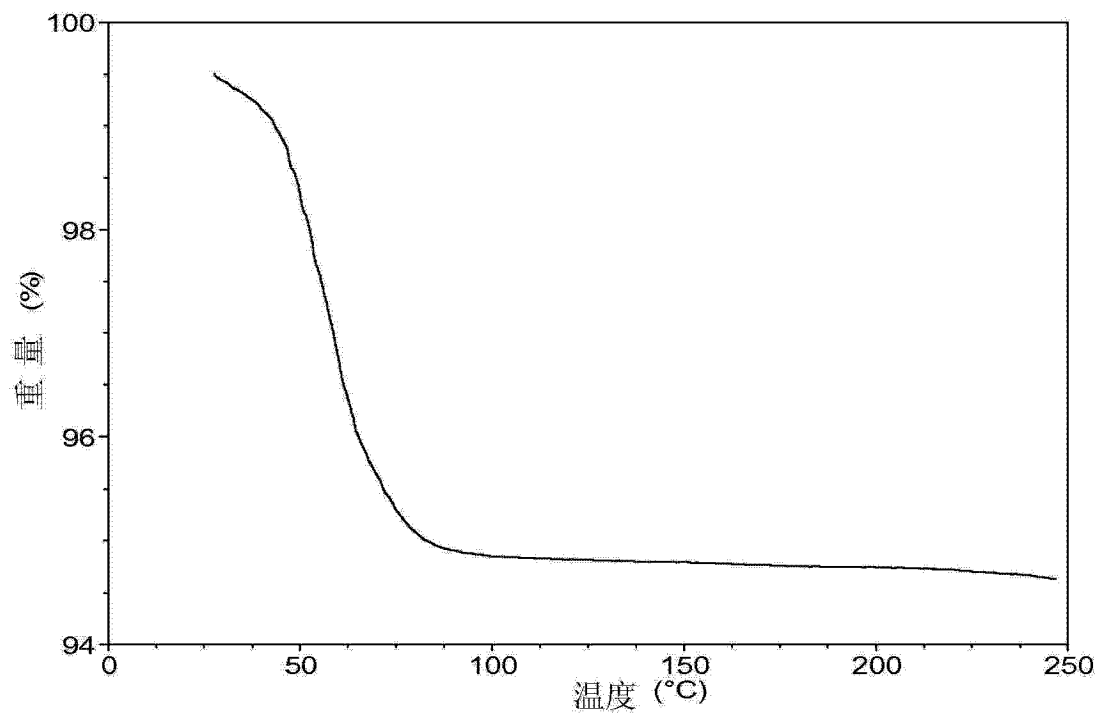


图 12 :TGA 热分析图, N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基)丙-2-烯酰胺, 晶型 E(水合形式)

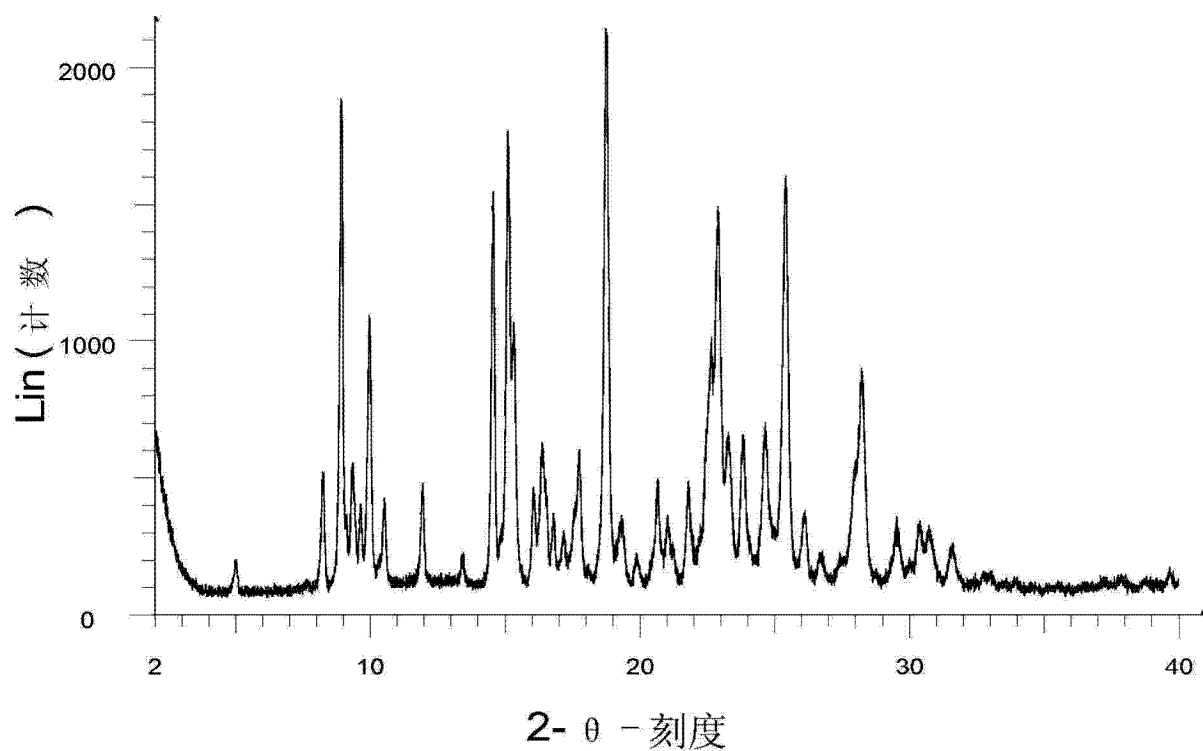


图 13 :X 射线粉末衍射图, N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺, 晶型 F(水合形式)

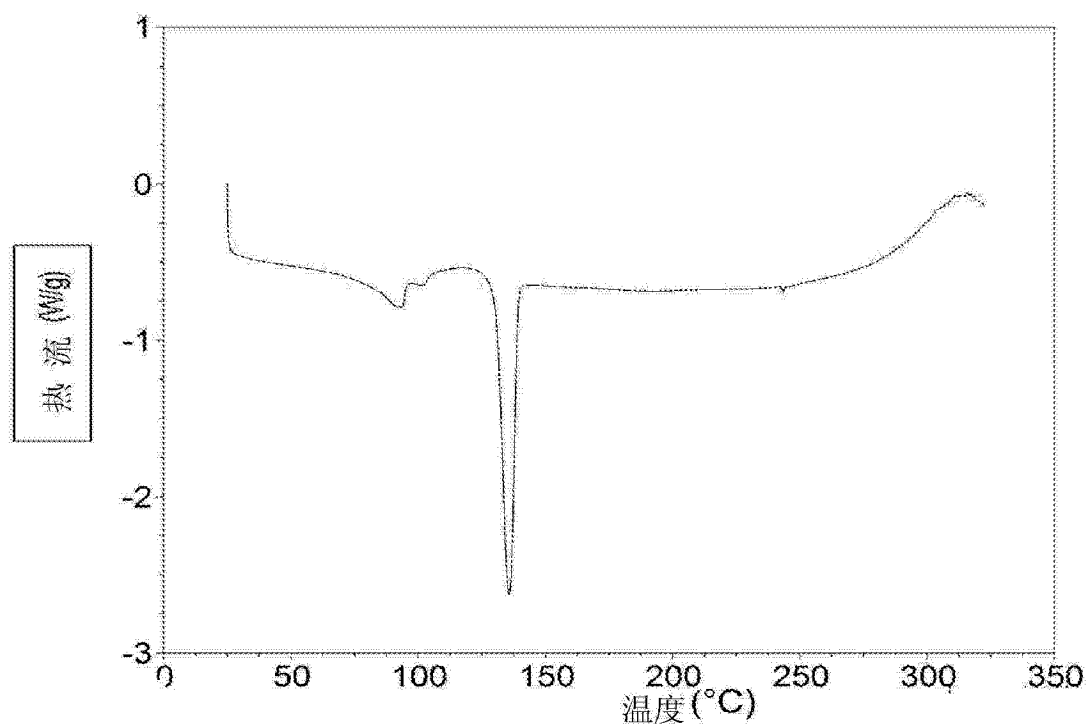


图 14 :DSC 热分析图, N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺, 晶型 F(水合形式)

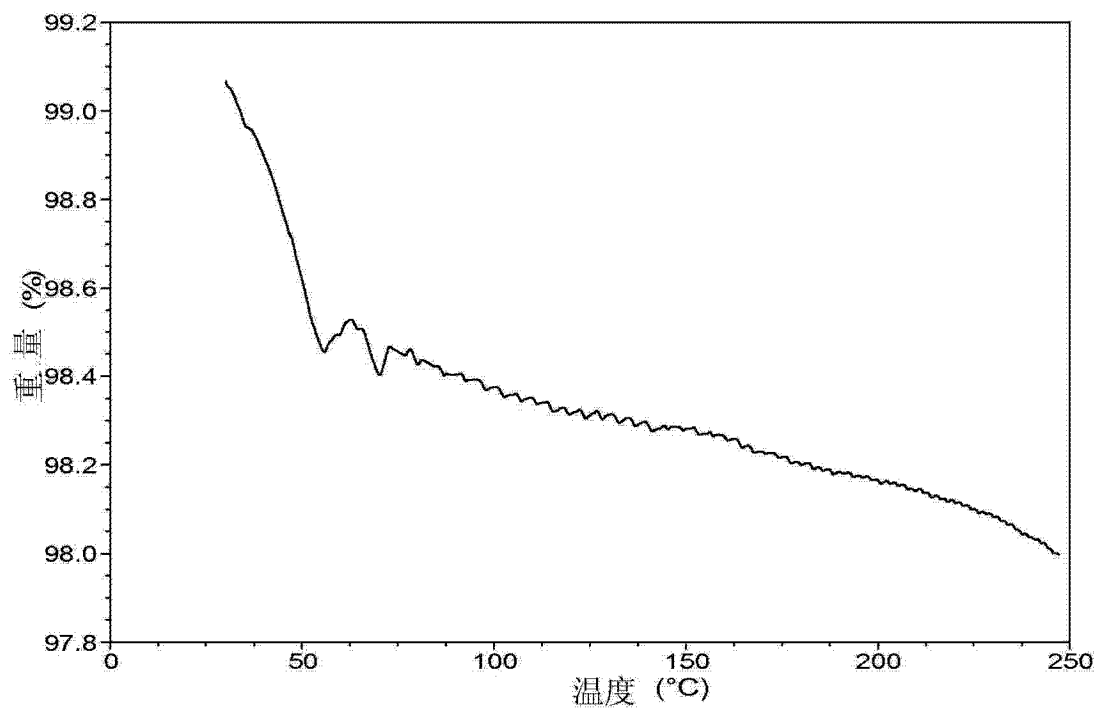


图 15 :TGA 热分析图, N-(2-{2- 二甲氨基乙基 - 甲氨基 }-4- 甲氧基 -5-{[4-(1- 甲基
吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 基] 氨基} 苯基) 丙 -2- 烯酰胺, 晶型 F(水合形式)

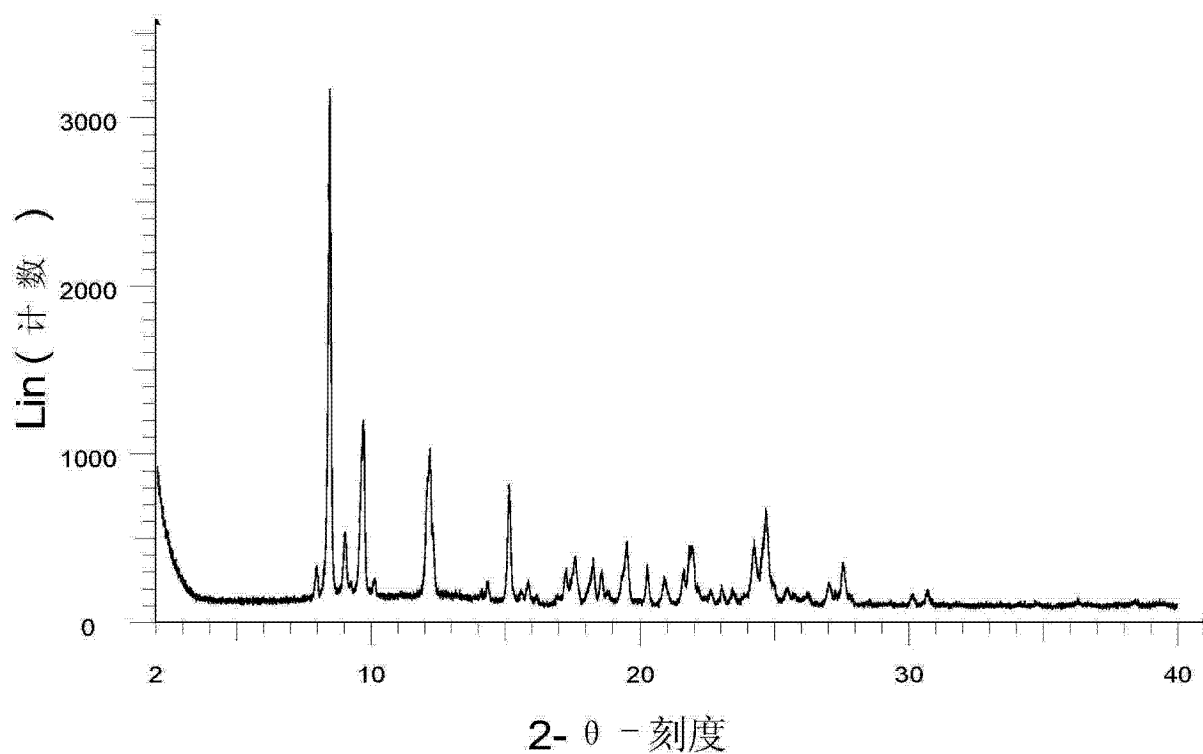


图 16 :X 射线粉末衍射图, N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺, 晶型 K

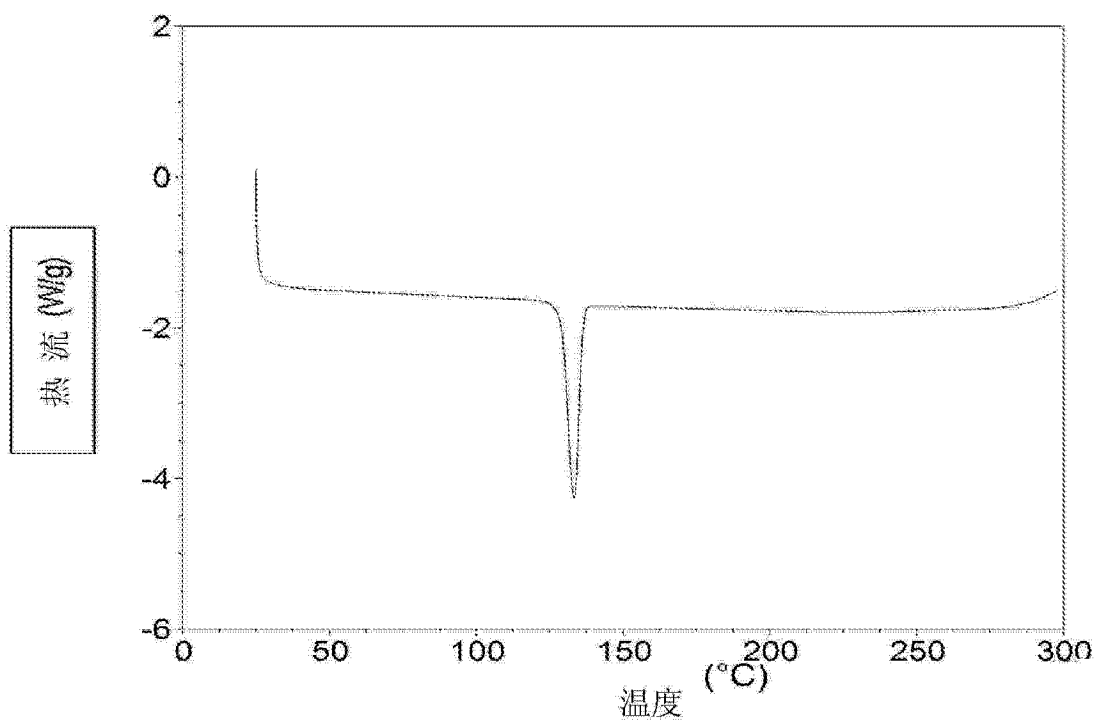


图 17 :DSC 热分析图, N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺, 晶型 K

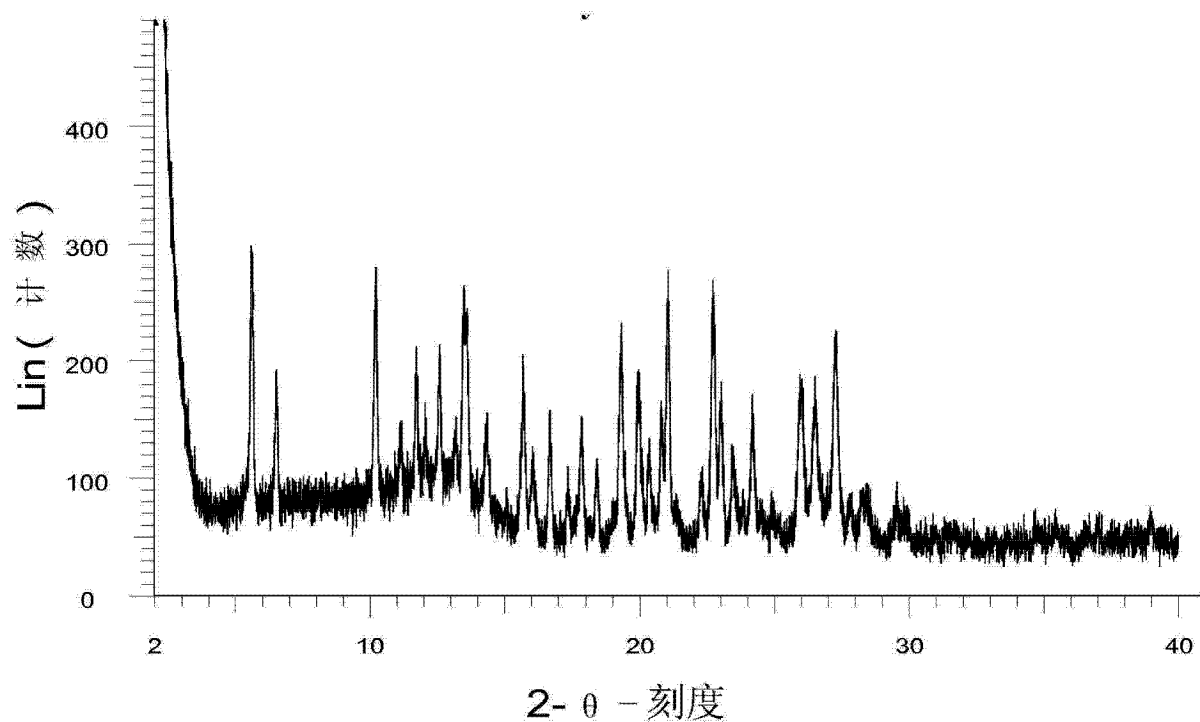


图 18 :X 射线粉末衍射图,N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐,晶型 A

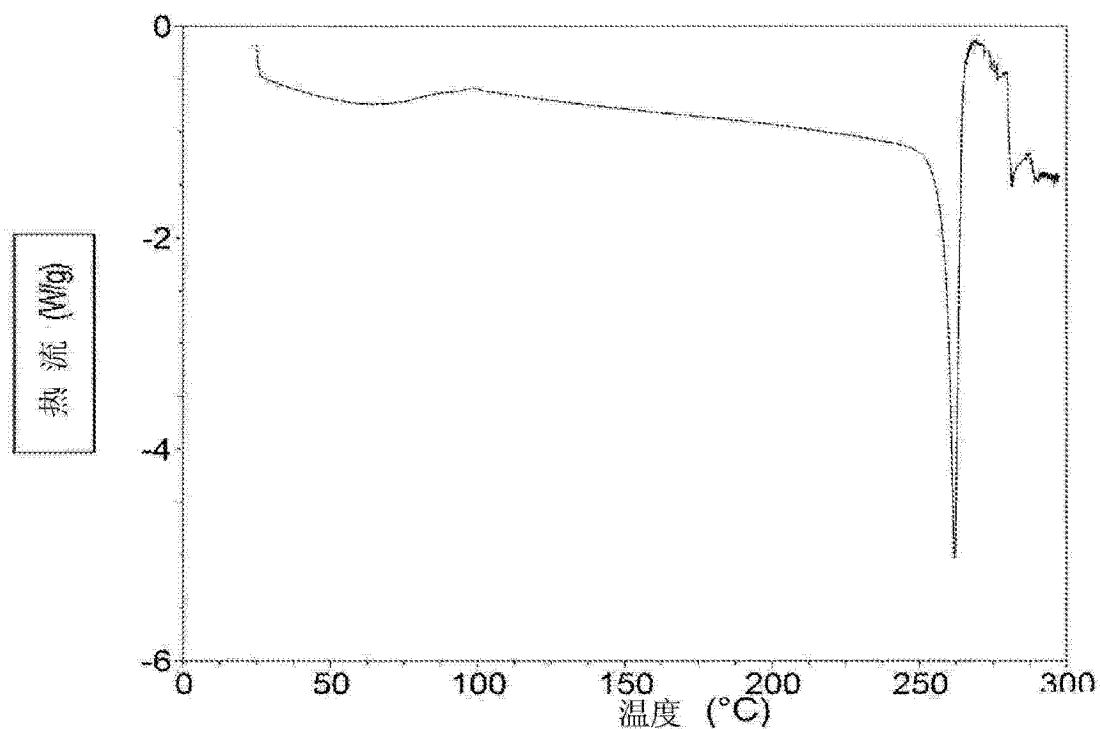


图 19 :DSC 热分析图, N-(2-{2- 二甲氨基乙基 - 甲氨基 }-4- 甲氧基 -5- {[4-(1- 甲基吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 基] 氨基 } 苯基) 丙 -2- 烯酰胺甲磺酸盐, 晶型 A

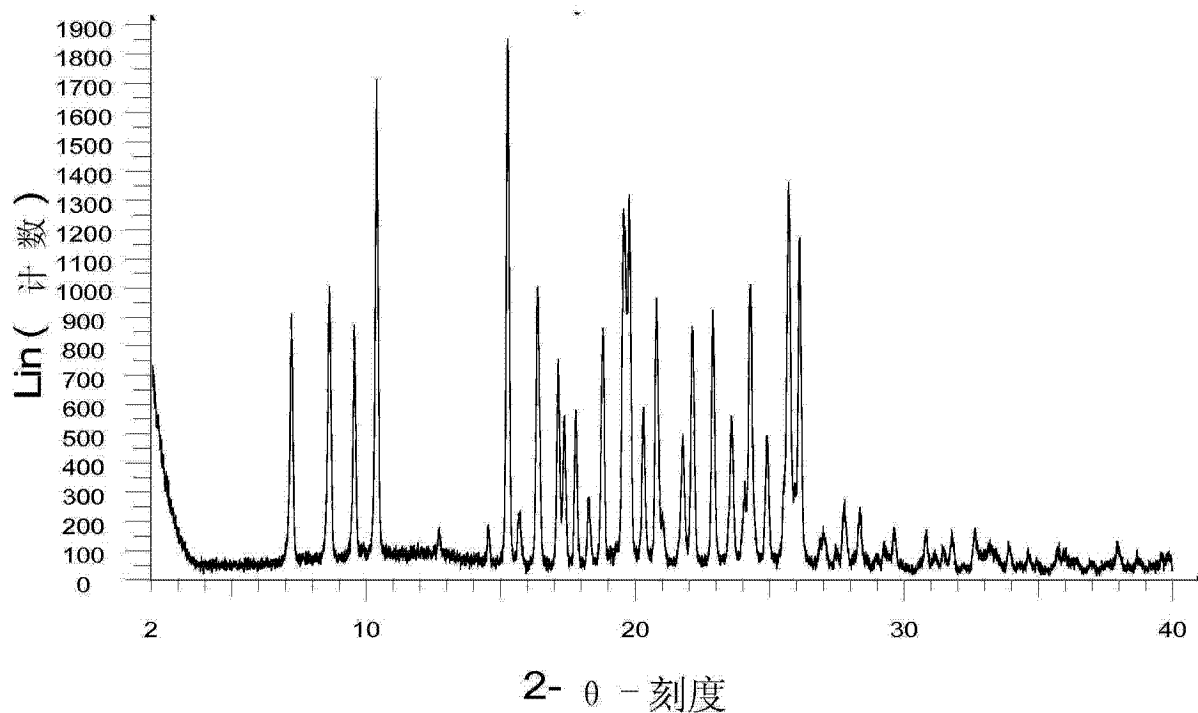


图 20 :X 射线粉末衍射图, N-(2-{2- 二甲氨基乙基 - 甲氨基 }-4- 甲氧基 -5- {[4-(1- 甲基吡啶 -3- 基) 嘧啶 -2- 基] 氨基 } 苯基) 丙 -2- 烯酰胺甲磺酸盐, 晶型 B

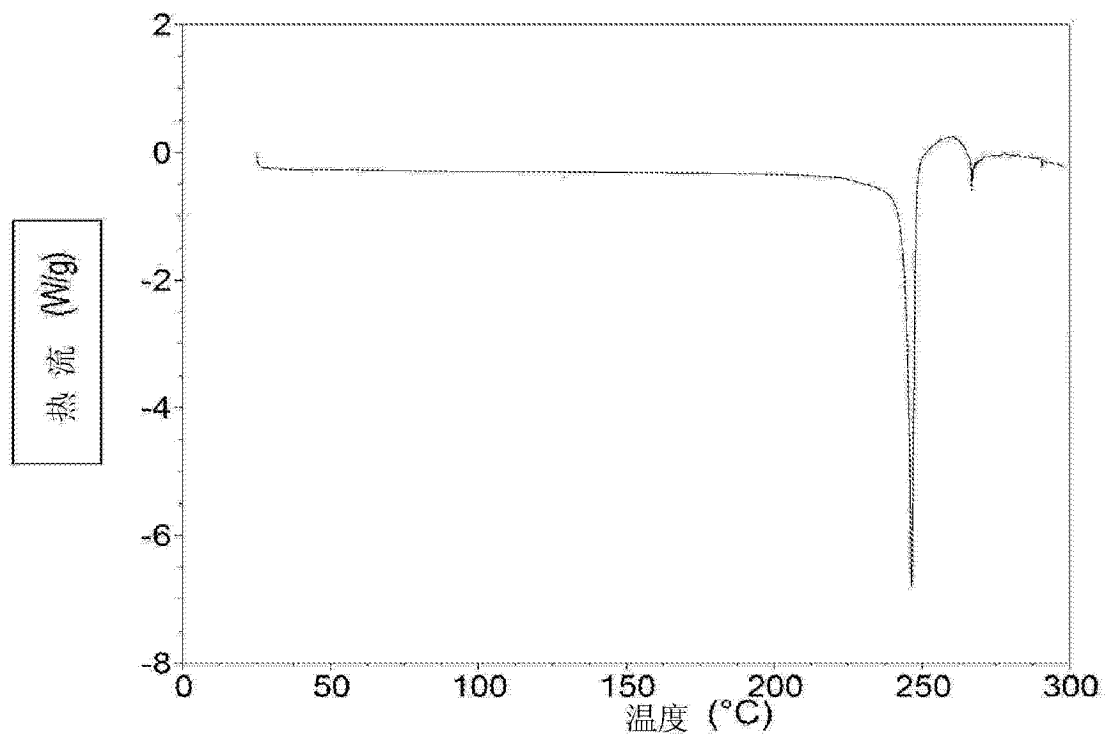


图 21 :DSC 热分析图, N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐, 晶型 B