



(21) 申请号 202011022304.X

(22) 申请日 2014.07.11

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112592334 A

(43) 申请公布日 2021.04.02

(30) 优先权数据
61/845,342 2013.07.11 US
61/923,179 2014.01.02 US

(62) 分案原申请数据
201480049793.4 2014.07.11

(73) 专利权人 艾森医药公司
地址 美国加利福尼亚州圣地亚哥

(72) 发明人 徐晓 王小波 毛龙 赵莉 奚彪

(74) 专利代理机构 北京海虹嘉诚知识产权代理有限公司 11129
专利代理师 刘丹

(51) Int. Cl.

G07D 403/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 102083800 A, 2011.06.01

US 2011207736 A1, 2011.08.25

CN 102482277 A, 2012.05.30

CN 102740847 A, 2012.10.17

WO 2012158843 A2, 2012.11.22

审查员 邢维伟

权利要求书1页 说明书133页 附图12页

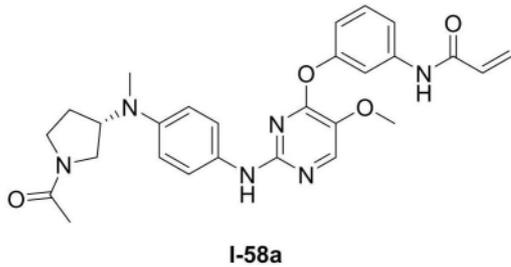
(54) 发明名称

嘧啶衍生物作为激酶抑制剂

(57) 摘要

一种嘧啶衍生物作为激酶抑制剂。本发明涉及药物化合物、成分和用途,尤其涉及用于治疗 and/或预防增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病,以及与激酶,例如EGFR(包括HER), A1k, PDGFR, BLK, BMX/ETK, FLT3(D835Y), ITK, TEC, TXK, BTK或JAK失调及相应途径相关的疾病或失调的化合物和成分,其选自本发明的I-58a、I-66a和I-72a所示化合物,或其药学上可接受的盐。

1. 具有以下结构式的化合物：



或其药学上可接受的盐。

2. 包含权利要求1所述的化合物并混合了至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物成分。

3. 有效剂量的权利要求1所述的化合物或权利要求2所述的药物成分在制备用于治疗或预防增生异常、炎性疾病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病的药物中的用途。

4. 根据权利要求3所述的用途，所述增生异常为肿瘤。

5. 根据权利要求4所述的用途，所述肿瘤为癌症。

6. 根据权利要求3所述的用途，所述免疫相关疾病为自身免疫病。

7. 根据权利要求6所述的用途，所述自身免疫病为狼疮。

8. 有效剂量的权利要求1所述的化合物或权利要求2所述的药物成分在制备用于抑制细胞内BTK, JAK, EGFR, A1k, PDGFR, BLK, BMX/ETK, 具有D835Y激酶结构域突变的FLT3, ITK, TEC, TXK的活性以及相应途径的药物中的用途。

9. 根据权利要求8所述的用途，其中JAK是JAK1, JAK2或JAK3。

10. 根据权利要求3所述的用途，所述增生异常选自肉瘤、表皮样癌、宫颈癌、胃癌、皮肤癌、白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、头颈部癌以及胰腺癌组成的组。

11. 根据权利要求10所述的用途，所述肉瘤为纤维肉瘤。

12. 根据权利要求10所述的用途，所述肺癌为非小细胞肺癌。

嘧啶衍生物作为激酶抑制剂

[0001] 本申请是申请号为201480049793.4(PCT/US2014/046442),申请日为2014年07月11日,发明名称为“嘧啶衍生物作为激酶抑制剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2013年7月11日提交的名称为“杂环化合物及其应用”的美国临时专利申请No.61/845,342以及2014年1月2日提交的名称为“杂环化合物及其应用”的美国临时专利申请No.61/923,179的优先权,通过引用将其内容全部包含于此。本申请在某些方面也涉及2012年1月13日提交的名称为“杂环化合物及其作为抗癌药的用途”的美国临时专利申请No.61/586,718、2013年1月12日提交的名称为“杂环化合物及其作为抗癌药的用途”的美国专利申请No.13/740,182、2012年8月6日提交的名称为“新的表皮生长因子受体调节剂及其应用”的美国临时专利申请No.61/680,231、2013年4月19日提交的名称为“作为蛋白激酶抑制剂的新的吡咯并嘧啶化合物”的美国临时专利申请61/814,147、2013年3月15日提交的名称为“新的表皮生长因子受体调节剂及其应用”的美国专利申请13/843,554以及2013年6月13日提交的名称为“新的表皮生长因子受体调节剂及其应用”的美国专利申请13/917,514。通过引用将上述引用的申请的内容全部包含于此。

技术领域

[0004] 本发明的技术领域是化合物、药物成分和方法,尤其涉及用于治疗增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病,以及某些实施例中与激酶(例如,但不限于EGFR(包括HER),A1k,PDGFR,BLK,BMX/ETK,BTK,FLT3(D835Y),ITK,JAK(例如JAK1,JAK2,JAK3),TEC和TXK)失调及相应途径相关的疾病或失调的成分和方法。

背景技术

[0005] 蛋白激酶是一类调节多种重要生物过程的酶,所述生物过程包括细胞生长、增殖、存活、入侵和分化、器官形成、组织修复和再生,等等。蛋白激酶通过催化蛋白质的磷酸化并由此调节细胞活性来发挥其生理功能。由于蛋白激酶对细胞具有深刻影响,因此它们的活性受到高度调节。通过磷酸化(有时通过自身磷酸化)、结合激活蛋白或抑制蛋白或小分子,或通过调控它们在细胞中相对于它们底物的位置来开启或关闭蛋白激酶。已知,由遗传异常或环境因子所造成的激酶活性的机能失调与多种疾病相关。一些严重的病理状态,包括癌症和慢性炎症,与细胞内信号激活相关,并且由于激酶积极传递信号事件,对它们的抑制成为抑制或调控信号转导通路的有力途径。

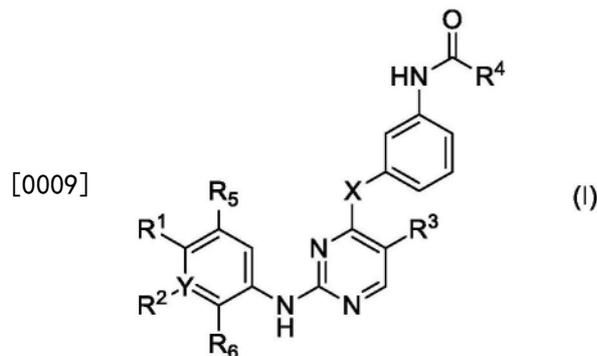
[0006] 表皮生长因子受体(EGFR;ErbB-1;人类HER1)是ErbB受体家族的成员,ErbB受体家族是四个密切相关的受体酪氨酸激酶:EGFR(ErbB-1),HER2/c-neu(ErbB-2),Her 3(ErbB-3)和Her 4(ErbB-4)的亚家族。EGFR是胞外蛋白配体的表皮生长因子家族(EGF家族)成员的细胞表面受体。影响EGFR的表达或活性的突变可能导致癌症。报道称EGFR在大多数实体瘤类型,即肺癌、乳腺癌和脑肿瘤,中不受调控。据估计,EGFR或家族成员的突变、扩增或错误调节与所有上皮癌中的大约30%相关。基于抗体药物或小分子抑制剂药物,例如吉非替尼

和厄洛替尼,对EGFR的抑制,已经发展出治疗方法。就非小细胞肺癌来说,吉非替尼和厄洛替尼已经显示出对10~40%的患者有帮助。然而,在治疗一段时间后,对吉非替尼或厄洛替尼的获得性耐药成为主要的临床问题。研究已经证实,耐药性产生的一个主要原因是由于T790M新的突变的存在,而T790M是EGFR的门控。随后,已经研发出能够克服T790M的抑制剂并在临床试验中显示出优势,例如BIBW2992。然而,这些靶向T790M的EGFR抑制剂对野生型EGFR也具有相对的抑制活性,由此限制了临床应用。需要进一步开发更多有效的只结合突变体而不结合野生型蛋白的EGFR抑制剂类型。

[0007] 作为小分子药物的有用靶标的其它蛋白激酶包括B淋巴酪氨酸激酶 (BLK)、X染色体上的骨髓激酶 (BMX/ETK)、布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK)、Janus 激酶1 (JAK1)、Janus激酶2 (JAK2)、Janus激酶3 (JAK3)、肝细胞癌中表达的酪氨酸激酶 (TEC)、静息淋巴细胞激酶 (TXK, 也被称为RLK)、FMS样酪氨酸激酶3 (FLT3) 以及FLT3 (D835Y)。

发明内容

[0008] 一方面,本发明提供具有式I所示结构的杂环化合物:



[0010] 其中

[0011] R^1 是H,或

[0012] NR^cR^d ,其中 R^c 是H、 C_{1-4} 烷基或3-7元环,并且 R^d 是H、 C_{1-4} 烷基,任选地被OZ取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基;或

[0013] R^a 取代的3-7元环,其中 R^a 是任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基;

[0014] R^2 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

[0015] R^3 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

[0016] R^5 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

[0017] R^6 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;或

[0018] R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基;或

[0019] R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基;或

[0020] R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基;或

[0021] R^4 是任选地被 C_{1-4} 烷基, $-CH_2OCH_3$, 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 取代的 C_2 烯基;以及

[0022] X是O,任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基,或 NR^b ,其中 R^b 是H,或任选地被卤素取代的 C_{1-8}

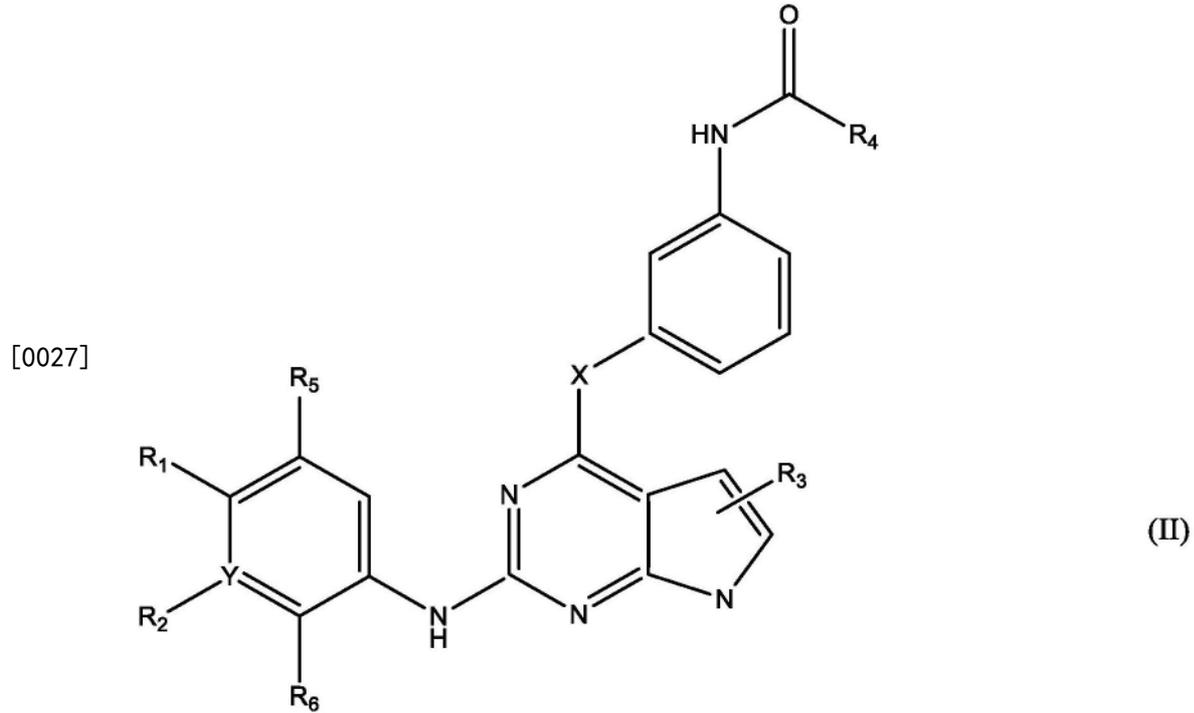
烷基,

[0023] Y是任选地被卤素取代的CH,或N,

[0024] 其中 R^2, R^3, R^5 和 R^6 中至少一个不是H;

[0025] 或其药学上可接受的盐。

[0026] 另一方面,本发明提供具有式II所示结构的杂环化合物:



[0028] 其中

[0029] R^1 是H,或

[0030] NR^cR^d , 其中 R^c 是H、 C_{1-4} 烷基或3-7元环, 并且 R^d 是H、 C_{1-4} 烷基, 任选地被OZ取代, 其中Z是H或 C_{1-4} 烷基; 或

[0031] NR^eR^f , 其中 R^e 是 C_{1-4} 烷基, 并且 R^f 是任选地被 C_{1-4} 烷基取代的3-7元环, 所述 C_{1-4} 烷基任选地被卤素取代; 或

[0032] OR^g , 其中 R^g 是 CH_3O- , CH_3CH_2O- , $CH_3(O)_2S-$, CF_3O- ,



[0034] R^2 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

[0035] R^3 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

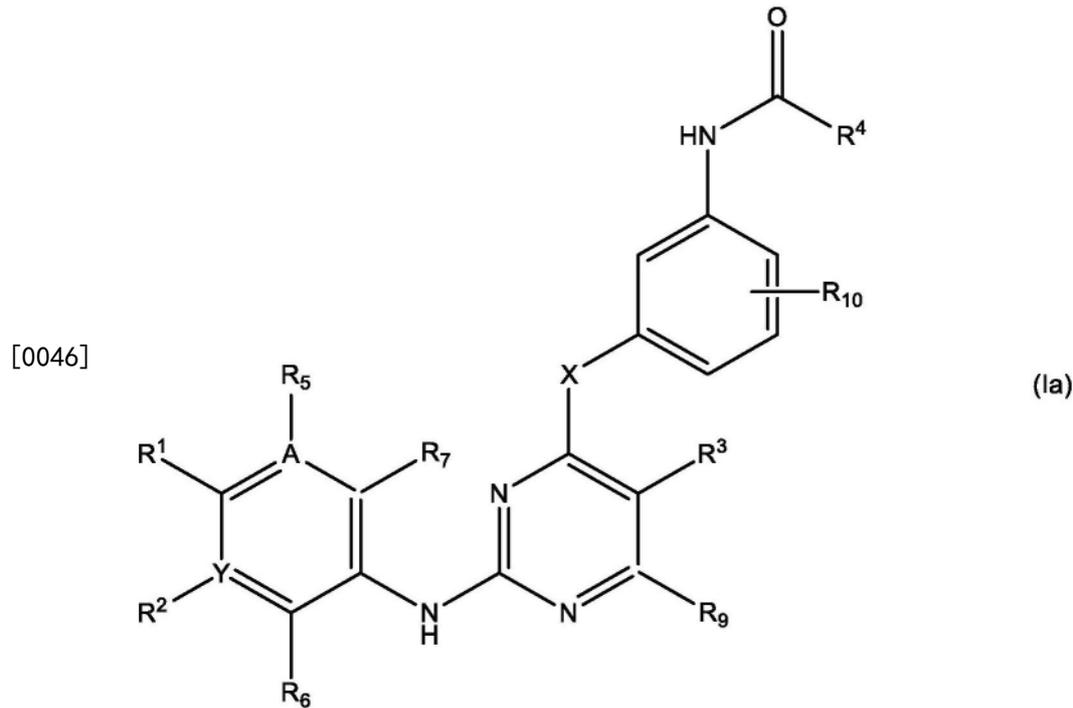
[0036] R^5 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

[0037] R^6 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基; 或

[0038] R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分, 任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中Z是H 或 C_{1-4} 烷基; 或

[0039] R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分, 任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中Z是H 或 C_{1-4} 烷基; 或

- [0040] R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H 或 C_{1-4} 烷基;或
- [0041] R^4 是任选地被 C_{1-4} 烷基, $-CH_2OCH_3$, 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 取代的 C_2 烯基;以及
- [0042] X是O、任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基,或 NR^b ,其中 R^b 是H,或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基,
- [0043] Y是任选地被卤素取代的CH,或N,
- [0044] 或其药学上可接受的盐。
- [0045] 还在另一方面,本发明提供具有式Ia所示结构的杂环化合物:



- [0047] 其中
- [0048] R^1 是H,或
- [0049] NR^cR^d ,其中
- [0050] R^c 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基,或3-7元环,所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基或3-7元环任选地被OZ或 $NR_{11}R_{12}$ 取代,其中Z, R_{11} , R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基,或所述3-7元环任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基进一步任选地被OZ或 $NR_{11}R_{12}$ 取代,其中Z, R_{11} , R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基,或所述3-7元环任选地被 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代,其中q为1-4,或所述3-7元环任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基进一步任选地被 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代,其中q为1-4,或所述3-7元环任选地被 R_8CO 取代,所述 R_8 为 C_{1-4} 烷基,以及
- [0051] R^d 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基,或3-7元环,所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基或3-7元环任选地被OZ或 $NR_{11}R_{12}$ 取代,其中Z, R_{11} , R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;或
- [0052] 被 R^a 取代的3-7元环,其中 R^a 是任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $SO_2(CH_2)_qH$,其中q为1-4;或
- [0053] $O(CH_2)_mSO_2(CH_2)_nH$,其中m为1-4并且n为1-4;
- [0054] R^2 不存在H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{11}R_{12}$),其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0055] R^3 是H、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{11}R_{12}$),其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0056] R^5 不存在,H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{11}R_{12}$),其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0057] R^6 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{11}R_{12}$),其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0058] R^7 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{11}R_{12}$),其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0059] R^9 是H、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{11}R_{12}$),其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0060] R^{10} 是H、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{11}R_{12}$),其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;或

[0061] R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分,所述3-7元环任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 $NR_{11}R_{12}$ 取代,其中Z, R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基,或所述3-7元环任选地被 R_8CO 取代,其中 R_8 为 C_{1-4} 烷基,或所述3-7元环任选地被 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代,其中q为1-4;或

[0062] R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分,任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基进一步任选地被卤素、OZ或 $NR_{11}R_{12}$ 取代,其中Z, R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基,或所述3-7元环的一个或多个成员任选地是羰基或磺酰基的组成部分;或

[0063] R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分,任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 $NR_{11}R_{12}$ 取代,其中Z, R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0064] R^4 是任选地被 C_{1-4} 烷基, $-CH_2OCH_3$, 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 取代的 C_2 烯基;

[0065] X是O,任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基,或 NR^b ,其中 R^b 是H,或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基;

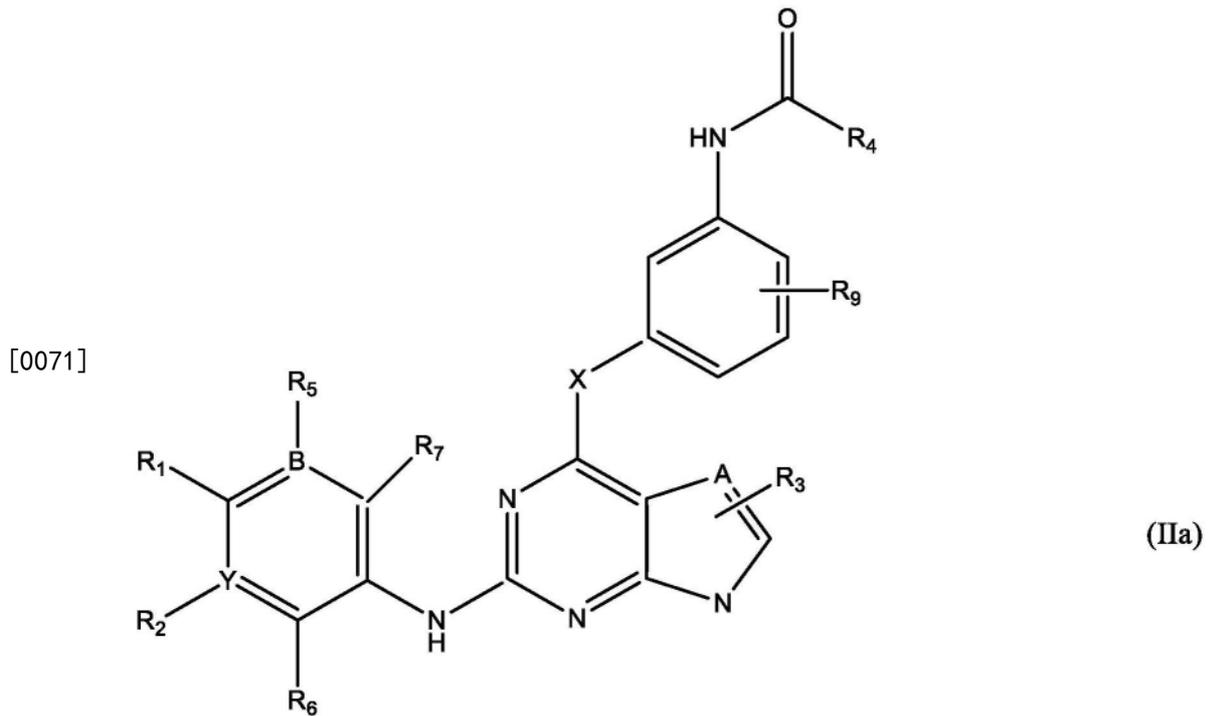
[0066] Y是C、任选地被卤素取代的CH,或N;

[0067] A是C、任选地被卤素取代的CH或N;并且

[0068] R^2 , R^3 , R^5 和 R^6 中至少一个不是H;

[0069] 或其药学上可接受的盐。

[0070] 还在另一方面,本发明提供了具有式IIa所示结构的杂环化合物:



[0072] 其中

[0073] R^1 是H,或

[0074] NR^cR^d ,其中 R^c 是H、 C_{1-4} 烷基或3-7元环,所述3-7元环任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 $NR_{10}R_{11}$ 取代,其中Z、 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基,或所述3-7元环任选地被 R_8CO 取代,其中 R_8 为 C_{1-4} 烷基,或所述3-7元环任选地被 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代,其中q为1-4,并且 R^d 是H、 C_{1-4} 烷基,任选地被OZ或 $NR_{10}R_{11}$ 取代,其中Z、 R_{10} 和 R_{11} 为H或 C_{1-4} 烷基;或

[0075] NR^eR^f ,其中 R^e 是 C_{1-4} 烷基,并且 R^f 是任选地被 C_{1-4} 烷基取代的3-7元环,所述 C_{1-4} 烷基任选地被卤素取代;或

[0076] OR^g ,其中 R^g 是被 CH_3O^- 、 $CH_3CH_2O^-$ 、 $CH_3(O)_2S^-$ 、 CF_3O^- ,

[0077] ,或 取代的 C_{1-4} 烷基,或被 R^a 取代的3-7元环,

其中 R^a 是任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $SO_2(CH_2)_qH$,其中q为1-4,或所述3-7元环任选地被 R_8CO 取代,其中 R_8 是 C_{1-4} 烷基;

[0078] R^2 不存在,H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{10}R_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0079] R^3 不存在,H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{10}R_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0080] R^5 不存在,H、卤素、 C_{1-4} 烷基,或 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{10}R_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0081] R^6 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基,或 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{10}R_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0082] R^7 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{10}R_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0083] R^9 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基,或 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{10}R_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;或

[0084] R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分,任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 $NR_{10}R_{11}$ 取代,其中Z, R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;或

[0085] R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分,任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 R_{10} 和 R_{11} 取代,其中Z, R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;或

[0086] R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分,任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 R_{10} 和 R_{11} 取代,其中Z, R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0087] R^4 是任选地被 C_{1-4} 烷基, $-CH_2OCH_3$, 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 取代的 C_2 烯基;

[0088] X是O、任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基,或 NR^b ,其中 R^b 是H,或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基;

[0089] Y是C、任选地被卤素取代的CH,或N;

[0090] A是C、任选地被卤素取代的CH,或N;以及

[0091] B是C、任选地被卤素取代的CH,或N,

[0092] 或其药学上可接受的盐。

[0093] 上述化合物可被用于任何合适的目的。在一些实施例中,上述化合物可被用于治疗中。

[0094] 还在另一方面,本发明提供包含上述化合物并混合了至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物成分。

[0095] 还在另一方面,本发明提供用于治疗 and/或预防增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病或狼疮的方法,包括向有需要的个体施加有效剂量的上述化合物或上述药物成分。

[0096] 还在另一方面,本发明提供上述化合物在药物生产中的用途。

[0097] 还在另一方面,本发明提供用于治疗 and/或预防个体的增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病或狼疮的组合物,所述组合物包含有效剂量的上述化合物,或其药学上可接受的盐,以及有效剂量的用于治疗 and/或预防个体的增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病或狼疮的第二种预防或治疗药剂。

[0098] 还在另一方面,本发明提供用于治疗 and/或预防个体的增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病或狼疮的方法,所述方法包括向有需要的个体施加有效剂量的上述组合物。

[0099] 还在另一方面,本发明提供用于抑制细胞或个体内布鲁顿酪氨酸激酶(Btk或BTK)或Janus激酶(JAK),EGFR(包括HER),A1k,PDGFR,BLK, BMX/ETK,FLT3(D835Y),ITK,TEC,TXK的活性以及相应途径的方法,所述方法包括向有需要的细胞或个体施加有效剂量的上述化合物,或上述药物成分,或上述组合物。

附图说明

[0100] 图1显示了由示例化合物所致的Ramos细胞中Btk Tyr223磷酸化的降低。图1A显示了由PCI-32765(Ibrutinib)所致的Ramos细胞中Btk Tyr223磷酸化的降低。图1B显示了由

化合物I-1所致的Ramos细胞中Btk Tyr223磷酸化的降低。图1C 显示了由化合物No. I-2所致的Ramos细胞中Btk Tyr223磷酸化的降低。

[0101] 图2显示了化合物I-1和I-2不可逆地抑制Ramos细胞中的BTK磷酸化。

[0102] 图3显示了化合物I-1对Ramos细胞中BTK磷酸化的剂量依赖性抑制。

[0103] 图4A-4N显示了PCI-32765作为阳性Btk抑制剂时,几种化合物典型的免疫印迹图片和IC₅₀曲线。

[0104] 图5A和5B显示了化合物I-1和I-2在去除8小时后对Btk磷酸化的抑制。

[0105] 图6A-6L显示了几种化合物典型的Btk目标位点结合ELISA实验结果。

[0106] 筛选的具体实施方式的描述

[0107] 一般定义:

[0108] 除非另有规定,本文所使用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。通过引用将本文提及的所有专利、申请、公布申请和其它出版物的全部内容包含于此。如果本部分记载的定义与通过引用包含于此的专利、申请或其它出版物中记载的定义相反或不一致,以本部分记载的定义为准。

[0109] 如本文所使用的,“一个”(a)或“一个”(an)指“至少一个”或“一个或多个”。

[0110] 本文所使用的术语“烷基”指直链、支链或环状构造或其任意组合的饱和的碳氢化合物基团,并且特别考虑的烷基基团包括那些具有10个或少于10个碳原子,尤其是1-6个碳原子的烷基基团以及具有1-4个碳原子的更小的烷基基团。典型的烷基基团是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、环丙基甲基,等等。

[0111] 烷基基团可以不被取代,或者它们可以被取代,只要这种取代具有化学意义。典型的取代包括但不限于卤素,=O,=N-CN,=N-OR^a,=NR^a, -OR^a, -NR^a₂, -SR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^a₂, -NR^aSO₂R^a, -NR^aCONR^a₂, -NR^aCOOR^a, -NR^aCOR^a, -CN, -COOR^a, -CONR^a₂, -OOCR^a, -COR^a和-NO₂,其中每个R^a各自为H,C1-C8烷基,C2-C8杂烷基,C3-C8杂环基,C4-C10杂环烷基,C1-C8酰基,C2-C8杂酰基,C2-C8烯基,C2-C8杂烯基,C2-C8炔基,C2-C8杂炔基,C6-C10芳基,或C5-C10杂芳基,并且每个R^a任选地被卤素,=O,=N-CN,=N-OR^b,=NR^b,OR^b,NR^b₂,SR^b,SO₂R^b,SO₂NR^b₂,NR^bSO₂R^b,NR^bCONR^b₂,NR^bCOOR^b,NR^bCOR^b,CN,COOR^b,CONR^b₂,OOCR^b,COR^b和NO₂取代,其中每个R^b各自为H,C1-C8烷基,C2-C8杂烷基,C3-C8杂环基,C4-C10杂环烷基,C1-C8酰基,C2-C8杂酰基,C6-C10芳基,或C5-C10杂芳基。烷基、烯基和炔基基团也可以被C1-C8酰基,C2-C8杂酰基,C6-C10芳基或C5-C10杂芳基取代,这些取代基中的每一种可以被适合于该基团的取代基取代。如果取代基在相同或相邻的原子上包括两个R^a或R^b基团(例如,-NR^b₂,或-NR^b-C(O)R^b),所述两个R^a或R^b基团可以任意地与连接的取代基中的原子合在一起形成具有5-8个环成员的环,如果所述R^a或R^b本身允许,该环可以被取代,并且可以包含另外的杂原子(N,O或S)作为环成员。

[0112] 本文所使用的术语“烯基”指具有至少两个碳原子以及至少一个碳碳双键的上面定义的烷基。因此,特别考虑的烯基基团包括具有两个至十个碳原子的直链、支链或环状烯基(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基,等等)或5-10个原子的环状烯基基团。烯基基团任选地被本文所示的适用于烷基基团的基团取代。

[0113] 类似地,本文所使用的术语“炔基”指具有至少两个(优选三个)碳原子以及至少一个碳碳三键的上面定义的烷基或烯基。特别考虑的炔基包括具有两个至十个总碳原子数的

直链、支链或环状炔烃(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、环丙基乙炔基,等)。炔基基团任选地被本文所示的适用于烷基基团的基团取代。

[0114] 本文所使用的术语“环烷基”指环烷烃(即,碳氢化合物的碳原子链形成环),优选包括3~8个碳原子。因此,典型的环烷烃包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基以及环辛基。环烷基也包括一个或两个双键,形成“环烯基”基团。环烷基基团任选地被本文所示的适用于烷基基团的基团取代。

[0115] 本文所使用的术语“芳基”或“芳香基团”指芳香环系统,所述芳香环还可以包括一个或多个非碳原子。这些通常是5-6元的单环,或8-10元的双环基团,并且可以被取代。因此,考虑的芳基基团包括(例如,戊基、萘基,等等)和吡啶基。进一步考虑的芳基基团可以是与一个或两个5-或6-元芳基或杂环基团融合的(即,与第一个芳香环上的2个原子共价结合),并因此被称为“融合芳基”或“融合芳香族”。

[0116] 包含一个或多个作为环成员的杂原子(通常N,O或S)的芳香基团可被称为杂芳基或杂芳香基团。典型的杂芳香基团包括单环的C5-C6芳香基团,例如吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、恶唑基、异噻唑基、异恶唑基和咪唑基以及通过这些单环基团之一与苯环或任一杂芳香基团融合形成C8-C10 双环基团,例如吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、异喹啉基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基,等等所产生的融合双环基团。具有电子分布于整个环系统的芳香性质的任何单环或融合环双环系统包含在此定义中。也包括双环基团,其中至少与分子剩余部分直接连接的环具有芳香性质。通常,所述环系统包含5-12个环成员原子。

[0117] 也如本文所使用的,术语“杂环”、“环杂烷基”以及“杂环基团”在本文可交替地使用,并且指任何由许多原子通过许多共价键形成环的化合物,其中所述环包括至少一个除碳原子外的原子作为环成员。特别考虑的杂环包括以氮、硫或氧作为非碳原子的5元环和6元环(例如,咪唑、吡咯、三唑、二氢嘧啶、吲哚、吡啶、噻唑、四唑等)。通常,这些环包含0-1个氧原子或硫原子,至少一个且通常2-3个碳原子,以及多达4个氮原子作为环成员。进一步考虑的杂环可以是与一个或两个碳环或杂环融合的(即,与第一个杂环上的2个原子共价结合),并因此被称为“融合杂环”或“融合的杂环的环”或“融合的杂环基团”,如本文所使用。如果所述环是芳香族的,那么这些环在这里可被称为“杂芳基”或杂芳香基团。

[0118] 非芳香族的杂环基团可以被适用于烷基基团取代的基团如上所示取代,如上所述。

[0119] 如果允许,芳基和杂芳基可以被取代。适合的取代基包括但不限于卤素、 $-OR^a$, $-NR^a_2$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^a_2$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aCONR^a_2$, $-NR^aCOOR^a$, $-NR^aCOR^a$, $-CN$, $-COOR^a$, $-CONR^a_2$, $-OOCR^a$, $-COR^a$ 和 $-NO_2$,其中每个 R^a 各自为H,C1-C8烷基,C2-C8杂烷基,C3-C8杂环基,C4-C10杂环烷基,C1-C8酰基,C2-C8杂酰基,C2-C8烯基,C2-C8杂烯基,C2-C8炔基,C2-C8杂炔基,C6-C10芳基或C5-C10杂芳基,并且每个 R^a 任选地被卤素, $=O$, $=N-CN$, $=N-OR^b$, $=NR^b$, OR^b , NR^b_2 , SR^b , SO_2R^b , $SO_2NR^b_2$, $NR^bSO_2R^b$, $NR^bCONR^b_2$, NR^bCOOR^b , NR^bCOR^b , CN , $COOR^b$, $CONR^b_2$, $OOCR^b$, COR^b 和 NO_2 取代,其中每个 R^b 各自为H,C1-C8烷基,C2-C8杂烷基,C3-C8杂环基,C4-C10杂环烷基,C1-C8酰基,C2-C8杂酰基,C6-C10芳基或C5-C10杂芳基。烷基、烯基和炔基基团也可以被C1-C8酰基,C2-C8杂酰基,C6-C10芳基或C5-C10杂芳基取代,这些取代基中的每一

种可以被适合于特定基团的取代基取代。如果取代基在相同或相邻的原子上包括两个 R^a 或 R^b 基团(例如 $-NR^b_2$,或 $-NR^b-C(O)R^b$),所述两个 R^a 或 R^b 基团可以任意地与连接的取代基中的原子合在一起形成具有5-8个环成员的环,如果 R^a 或 R^b 本身允许,该环可以被取代,并且可以包含另外的杂原子(N,O或S)作为环成员。

[0120] 也如本文所使用的,术语“咪唑并吡啶”或“咪唑并嘧啶”或“噻唑并吡啶”或“噻唑并嘧啶”在这里指两个指定的杂环通过所述两个杂环上的任意两个相邻原子融合的任何化合物。

[0121] 本文所使用的术语“烷氧基”指通过氧原子连接的碳氢基团,例如 $-O-Hc$,其中碳氢部分Hc可以具有任何数量的碳原子,通常1-10个碳原子,还可以包括双键或三键,并且在烷基链上可以包括一个或两个氧、硫或氮原子,并且可以被芳基、杂芳基、环烷基和/或杂环基基团取代。例如,适合的烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氧基乙氧基、苄氧基、烯丙氧基,等等。类似地,术语“烷硫基”指具有 $-S-Hc$ 通式的烷基硫,其中碳氢部分Hc同烷氧基基团部分所述。例如,考虑的烷硫基基团包括甲硫基、乙硫基、异丙硫基、甲氧基乙硫基、苄硫基、烯丙硫基,等等。

[0122] 本文所使用的术语“氨基”指 $-NH_2$ 基团。术语“烷基氨基”指一个或两个氢原子被如上所述的碳氢基团Hc代替的氨基基团,其中氨基氮“N”可以被一个或两个上述烷氧基基团部分所示的Hc基团取代。典型的烷基氨基基团包括甲氨基、二甲氨基、乙氨基、二乙氨基,等等。同样,术语“取代的氨基”指一个或两个氢原子被如上所述的碳氢基团Hc代替的氨基基团,其中氨基氮“N”可以被一个或两个上述烷氧基基团部分所示的Hc基团取代。

[0123] 本文所使用的术语“酰基”指式 $-C(=O)-D$ 所示的基团,其中D代表如上所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环。典型示例为D是C1-C10烷基、C2-C10烯基或炔基,或苯基的基团,其中每个基团任选地被取代。在一些实施例中,D可以是H、Me、Et、异丙基、丙基、丁基、被 $-OH$ 、 $-OMe$ 或 NH_2 C1-C4取代的烷基、苯基、卤代苯基、烷基苯基,等等。

[0124] 本文所使用的术语“芳氧基”指连接氧原子的芳基基团,所述芳基基团可以被进一步取代。例如,适合的芳氧基基团包括苯氧基等。类似地,本文所使用的术语“芳硫基”指连接硫原子的芳基,所述芳基基团可以被进一步取代。例如,适合的芳硫基基团包括苯硫基等。

[0125] 每个烷氧基、烷硫基、烷基氨基和芳氧基等的碳氢部分可以被取代,如果适合相关的碳氢基团。

[0126] 本文所使用的术语“卤素”指氟、氯、溴和碘。如果作为取代基团出现,卤素(halogen)或卤素(halo)通常指F或Cl或Br,更常指F或Cl。

[0127] 术语“卤代烷基”指上述烷基基团,在所述烷基基团上的一个或多个氢原子已经被卤素基团取代。这种基团的例子包括但不限于氟烷基基团,例如氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基等。

[0128] 术语“卤代烷氧基”指烷基-O-基团,所述烷基基团上的一个或多个氢原子已经被卤素基团取代并包括例如三氟甲氧基之类的基团。

[0129] 术语“磺酰基”指基团 SO_2 -烷基、 SO_2 -取代烷基、 SO_2 -烯基、 SO_2 -取代烯基、 SO_2 -环烷基、 SO_2 -取代环烷基、 SO_2 -环烯基、 SO_2 -取代环烯基、 SO_2 -芳基、 SO_2 -取代芳基、 SO_2 -杂芳基、 SO_2 -取代杂芳基、 SO_2 -杂环基以及 SO_2 -取代杂环基,其中每个烷基、取代烷基、烯基、取代烯

基、炔基、取代炔基、环烷基、取代环烷基、环烯基、取代环烯基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、杂环基以及取代杂环基如本文所定义。磺酰基包括，例如，甲基-SO₂-、苯基-SO₂-，以及4-甲基苯基-SO₂-。

[0130] 术语“磺酰氨基”指-NR²¹SO₂R²²基团，所述R²¹和R²²独立选自氢、烷基、取代烷基、烯基、取代烯基、炔基、取代炔基、芳基、取代芳基、环烷基、取代环烷基、环烯基、取代环烯基、杂芳基、取代杂芳基、杂环基以及取代杂环基组成的组，其中R²¹和R²²同与其结合的原子任意结合在一起，从而形成杂环或取代杂环基团，所述烷基、取代烷基、烯基、取代烯基、炔基、取代炔基、环烷基、取代环烷基、环烯基、取代环烯基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、杂环基以及取代杂环基如本文所定义。

[0131] 术语“磺酰胺”指-SO₂NR²¹R²²基团，所述R²¹和R²²独立选自氢、烷基、取代烷基、烯基、取代烯基、炔基、取代炔基、芳基、取代芳基、环烷基、取代环烷基、环烯基、取代环烯基、杂芳基、取代杂芳基、杂环基、取代杂环基组成的组，其中R²¹和R²²同与其结合的氮任意结合在一起，从而形成杂环或取代杂环基团，所述烷基、取代烷基、烯基、取代烯基、炔基、取代炔基、环烷基、取代环烷基、环烯基、取代环烯基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、杂环基以及取代杂环基如本文所定义。

[0132] 术语“酰胺基”指基团-NR²⁰C(O)烷基、-NR²⁰C(O)取代烷基、-NR²⁰C(O)环烷基、-NR²⁰C(O)取代环烷基、-NR²⁰C(O)环烯基、-NR²⁰C(O)取代环烯基、-NR²⁰C(O)烯基、-NR²⁰C(O)取代烯基、-NR²⁰C(O)炔基、-NR²⁰C(O)取代炔基、-NR²⁰C(O)芳基、-NR²⁰C(O)取代芳基、-NR²⁰C(O)杂芳基、-NR²⁰C(O)取代杂芳基、-NR²⁰C(O)杂环基以及-NR²⁰C(O)取代杂环基，所述R²⁰为氢或烷基，并且所述烷基、取代烷基、烯基、取代烯基、炔基、取代炔基、环烷基、取代环烷基、环烯基、取代环烯基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、杂环基以及取代杂环基如本文所定义。

[0133] 术语“烷氧基羰基氨基”指-NRC(O)OR基团，其中每个R各自为氢、烷基、取代烷基、芳基、杂芳基或杂环基，所述烷基、取代烷基、芳基、杂芳基和杂环基如本文所定义。

[0134] 术语“氨基羰基氨基”指-NR²⁰C(O)NR²¹R²²基团，所述R²⁰是氢或烷基，并且所述R²¹和R²²独立选自氢、烷基、取代烷基、烯基、取代烯基、炔基、取代炔基、芳基、取代芳基、环烷基、取代环烷基、环烯基、取代环烯基、杂芳基、取代杂芳基、杂环基以及取代杂环基组成的组，其中R²¹和R²²同与其结合的氮任意结合在一起，从而形成杂环或取代杂环基团，所述烷基、取代烷基、烯基、取代烯基、炔基、取代炔基、环烷基、取代环烷基、环烯基、取代环烯基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、杂环基以及取代杂环基如本文所定义。

[0135] 应进一步认识到的是，所有上面定义的基团还可以被一个或多个取代基取代，所述基团可以依次被羟基、氨基、氰基、C1-C4烷基、卤素或C1-C4卤代烷基取代。例如，烷基或芳基中的氢原子可以被氨基、卤素或C1-C4卤代烷基或烷基基团替代。

[0136] 本文所使用的术语“取代”指功能基团对未取代基团中的氢原子的替代，特别考虑的功能基团包括亲核基团(例如-NH₂，-OH，-SH，-CN，等等)、亲电子基团(例如C(O)OR，C(X)OH，等等)、极性基团(例如-OH)、非极性基团(例如杂环基、芳基、烷基、烯基、炔基，等等)、离子基团(例如-NH₃⁺)以及卤素(例如-F，-Cl)，NHCOR，NHCONH₂，OCH₂COOH，OCH₂CONH₂，OCH₂CONHR，NHCH₂COOH，NHCH₂CONH₂，NHSO₂R，OCH₂-杂环，PO₃H，SO₃H，氨基酸，及其所有化学上合理的组合。此外，术语“取代”也包括多个程度的取代，如果多个取代被公开或请求保护，

那么取代的化合物可以独立地被一种或多种公开或请求保护的取代基取代。

[0137] 除了本文所公开的,在具体实施例中,被取代的基团具有1、2、3或4个取代基,1、2或3个取代基,1或2个取代基,或1个取代基。

[0138] 要理解的是,在所有上面定义的取代基团中,通过更多的取代基来限定取代基本身而获得的化合物(例如,具有取代的芳基基团作为取代基的取代的芳基,所述取代基本身被取代的芳基基团取代,所述取代的芳基基团进一步被取代的芳基基团取代,等等)不包含在本文中。在这种情况下,这种取代的数量最多为3次。例如,本文特别考虑的取代的芳基基团的系列取代限于取代的芳基-(取代的芳基)-取代的芳基。

[0139] 除非另外指定,本文未明确规定的取代基的命名通过对功能的末端部分命名,然后对朝着连接点的邻近的功能部分命名来获得。例如,取代基“芳基烷基氧羰基”指基团(芳基)-(烷基)-O-C(O)-。

[0140] 关于本文所公开的包含一个或多个取代基的任一基团,当然要理解的是,这些基团不包括空间上不切实际的和/或合成上不可行的任何取代或取代模式。此外,目标化合物包括由这些化合物的取代产生的所有立体异构体。

[0141] 术语“药学上可接受的盐”指可以接受的施加在患者(例如哺乳动物,例如人)身上的盐(在指定剂量方法下对哺乳动物具有可接受的安全性的具有反离子的盐)。这种盐可以来源于药学上可接受的无机或有机碱以及药学上可接受的无机或有机酸。“药学上可接受的盐”指化合物的药学上可接受的盐,所述盐来源于本领域熟知的有机和无机的反离子,包括钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等,仅作为举例说明;以及当分子包含基本功能时,有机或无机酸的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、甲酸盐、酒石酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、醋酸盐、马来酸盐、草酸盐,等等。

[0142] 术语“其盐”指当酸的质子被阳离子(例如金属离子或有机阳离子等)代替时所产生的化合物。如果适用,所述盐是药学上可接受的盐,即使这并不是对不打算用来施药于患者的中间化合物的盐的要求。例如,当前化合物的盐包括,其化合物被无机或有机酸质子化而形成阳离子,与作为盐的阴离子成分的无机或有机酸的共轭碱所形成的那些盐。

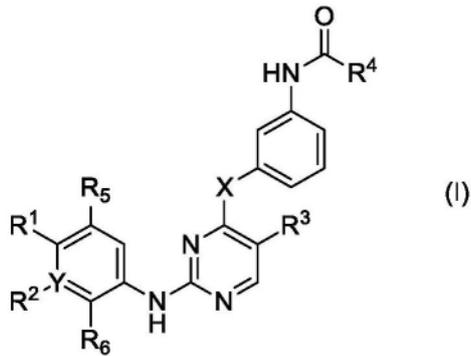
[0143] 本文所述的化合物和成分可以施加在需要治疗细胞增生异常,例如癌症,尤其是选自白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头颈部癌以及胰腺癌的癌症的患者身上。所述患者通常是被诊断为需要治疗一种或多种的这类增生异常的哺乳动物,并且所述患者往往是人类。所述方法包括施加有效剂量的至少一种本发明的化合物;任选地,所述化合物可以与一种或多种另外的治疗剂组合施用,尤其是已知的对治疗特定患者的癌症或增生异常有用的治疗剂。

[0144] 典型化合物

[0145] 式I

[0146] 一方面,本发明提供式(I)所示的化合物:

[0147]



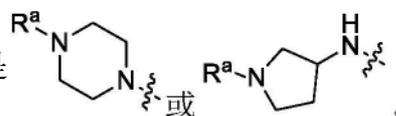
[0148] 其中

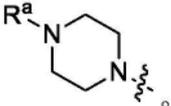
[0149] R^1 是H, 或[0150] NR^cR^d , 其中 R^c 是H、 C_{1-4} 烷基或3-7元环, 并且 R^d 是H、 C_{1-4} 烷基, 任选地被OZ取代, 其中Z是H或 C_{1-4} 烷基; 或[0151] R^a 取代的3-7元环, 其中 R^a 是任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基;[0152] R^2 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;[0153] R^3 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;[0154] R^5 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;[0155] R^6 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基; 或[0156] R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分, 任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中Z是H 或 C_{1-4} 烷基; 或[0157] R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分, 任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中Z是H 或 C_{1-4} 烷基; 或[0158] R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分, 任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中Z是H 或 C_{1-4} 烷基; 或[0159] R^4 是任选地被 C_{1-4} 烷基, $-CH_2OCH_3$, 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 取代的 C_2 烯基; 以及[0160] X是O、任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基, 或 NR^b , 其中 R^b 是H, 或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基,

[0161] Y是任选地被卤素取代的CH, 或N,

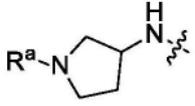
[0162] 其中 R^2 , R^3 , R^5 和 R^6 中至少一个不是H;

[0163] 或其药学上可接受的盐。

[0164] 在一些实施例中, R^1 是H, 并且 R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分, 任选地被OZ取代, 其中Z是H或 C_{1-4} 烷基, 例如甲基。所述3-7元环可以是3, 4, 5, 6或7元环。所述环可以是碳环或杂环。[0165] 在一些实施例中, R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是甲基。在其它实施例中, R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是3-7元环。所述3-7元环可以是3, 4, 5, 6或7元环。所述环可以是碳环或杂环。例如, 所述3-7元环可以是 C_3 环。 R^d 可以是OZ取代的 C_2 烷基, 并且Z是H 或 C_{1-4} 烷基, 例如甲基。[0166] 在一些实施例中, R^1 是被 R^a 取代的3-7元环。所述3-7元环可以是3, 4, 5, 6或7元环。所述环可以是碳环或杂环。例如, R^1 可以是

[0167] 在一些实施例中, R^1 是  R^a 可以是任选地被卤素或 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4}

烷基。例如, R^a 可以是被氟取代的 C_{1-4} 烷基或被氟取代的 C_{1-8} 烷基。在其它实施例中, R^1 是

 R^a 可以是任选地被卤素或 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基。例如, R^a 可以是被氟取

代的 C_{1-4} 烷基或被氟取代的 C_{1-8} 烷基。

[0168] 在一些实施例中, R^2 可以是 H。在其它实施例中, R^2 可以是卤素, 例如氟。还在其它实施例中, R^2 可以是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基, 或 C_{1-4} 烷氧基, 例如甲氧基。

[0169] 在一些实施例中, R^5 可以是 H。在其它实施例中, R^5 可以是卤素, 例如氟。还在其它实施例中, R^5 可以是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基, 或 C_{1-4} 烷氧基, 例如甲氧基。

[0170] 在一些实施例中, R^6 可以是 H。在其它实施例中, R^6 可以是卤素, 例如氟。还在其它实施例中, R^6 可以是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基, 或 C_{1-4} 烷氧基, 例如甲氧基。

[0171] 在一些实施例中, R^1 和 R^5 可以是 3-7 元环的组成部分, 任选地被 OZ 取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中 Z 是 H 或 C_{1-4} 烷基, 例如甲基。在其它实施例中, R^1 和 R^2 可以是 3-7 元环的组成部分, 任选地被 OZ 取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中 Z 是 H 或 C_{1-4} 烷基, 例如甲基。还在其它实施例中, R^2 和 R^6 可以是 3-7 元环的组成部分, 任选地被 OZ 取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中 Z 是 H 或 C_{1-4} 烷基, 例如甲基。所述 3-7 元环可以是 3, 4, 5, 6 或 7 元环。所述环可以是碳环或杂环。例如, 所述 3-7 元环可以是 5 元环。所述 5 元环可以是杂环, 例如, 包含 N 原子的 5 元杂环。所述 C_{1-4} 烷基可以是 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷基。例如, Z 可以是甲基。

[0172] 在一些实施例中, R^3 可以是 H。在其它实施例中, R^3 可以是卤素, 例如氟。还在其它实施例中, R^3 可以是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基, 或 C_{1-4} 烷氧基, 例如甲氧基。

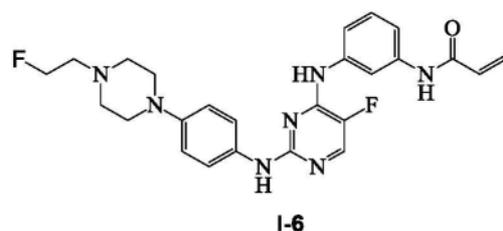
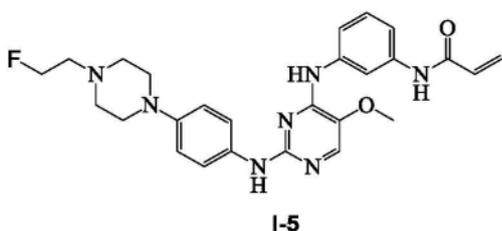
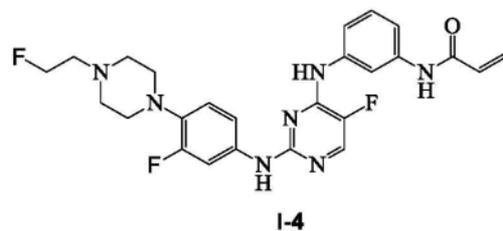
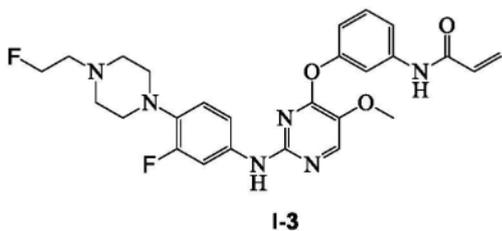
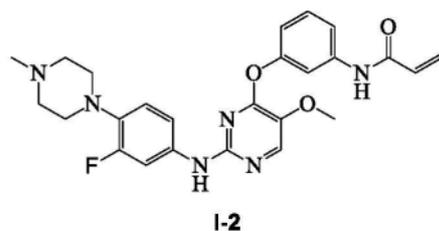
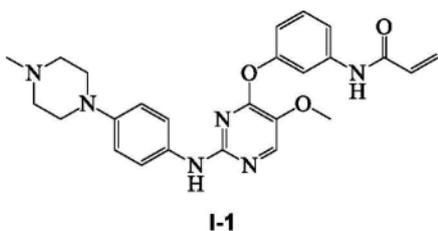
[0173] 在一些实施例中, R^2 , R^5 或 R^6 是 H 或卤素并且 R^3 是卤素、 C_{1-4} 烷基, 例如甲基, 或 C_{1-4} 烷氧基。

[0174] 在一些实施例中, R^4 可以是未被取代的 C_2 烯基。在其它实施例中, R^4 可以是 C_{1-4} 烷基, $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 取代的 C_2 烯基。

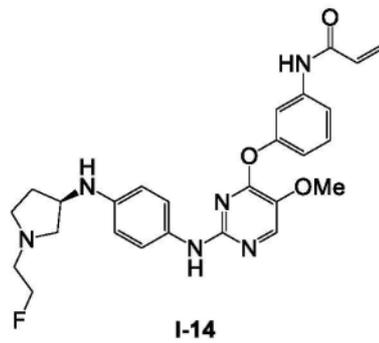
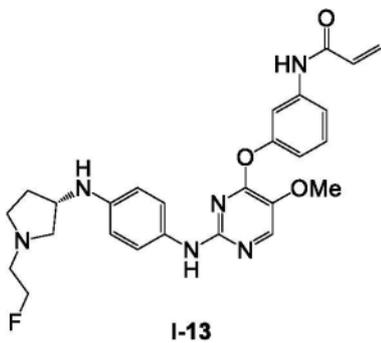
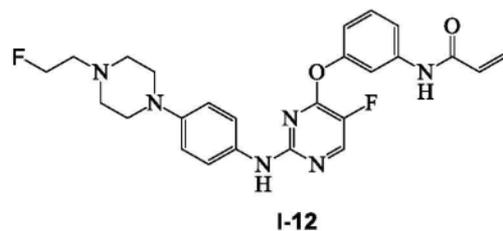
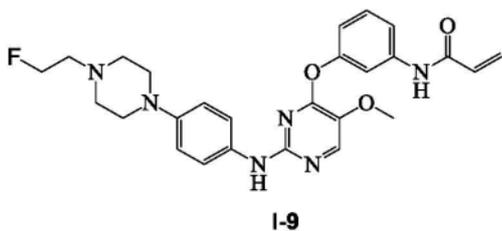
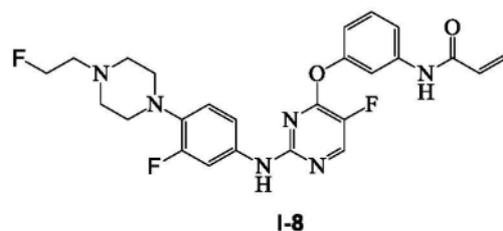
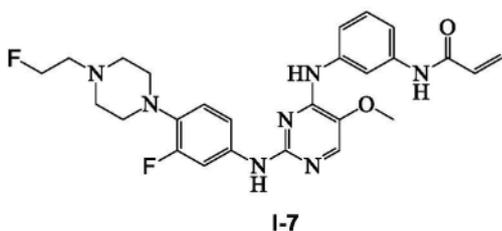
[0175] 在一些实施例中, X 可以是 O。在其它实施例中, X 可以是任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基。例如, X 可以是未被取代的 C_{1-4} 烷基, 例如 CH_2 。在另一个实施例中, X 可以是被卤素取代的 C_{1-4} 烷基, 例如 CF_2 。还在其它实施例中, X 可以是 NR^b , 并且 R^b 可以是 H, 或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基。例如, R^b 可以是 H。在另一个实施例中, R^b 可以是 C_{1-8} 烷基。还在另一个实施例中, R^b 是 C_{1-4} 烷基, 例如 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷基。所述 C_{1-4} 烷基或 C_{1-8} 烷基可以被卤素 (例如氟) 取代。

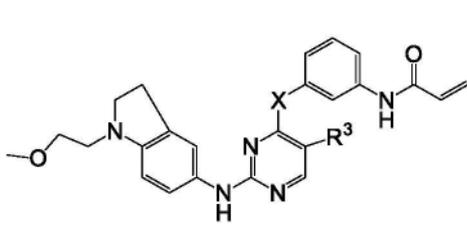
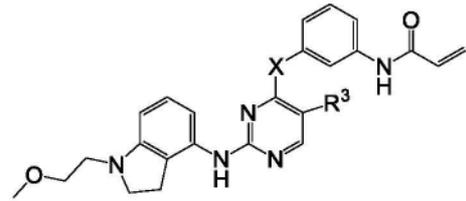
[0176] 在一些实施例中, Y 可以是 CH。在其它实施例中, Y 可以是 CF 或 N。

[0177] 在一些实施例中, 本发明提供选自具有下列结构式的化合物 I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25 和 I-41 组成的组的化合物。

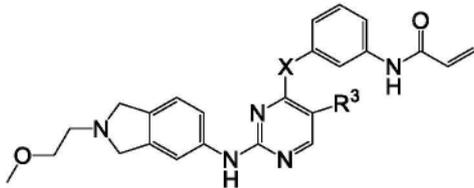
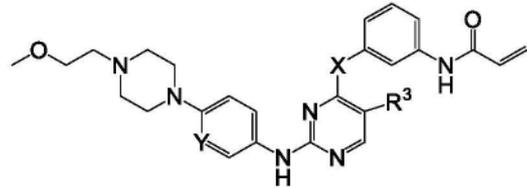


[0178]



I-23 (X=O, NH, CH2, CF2; R³=OCH3, F)I-24 (X=O, NH, CH2, CF2; R³=OCH3, F)

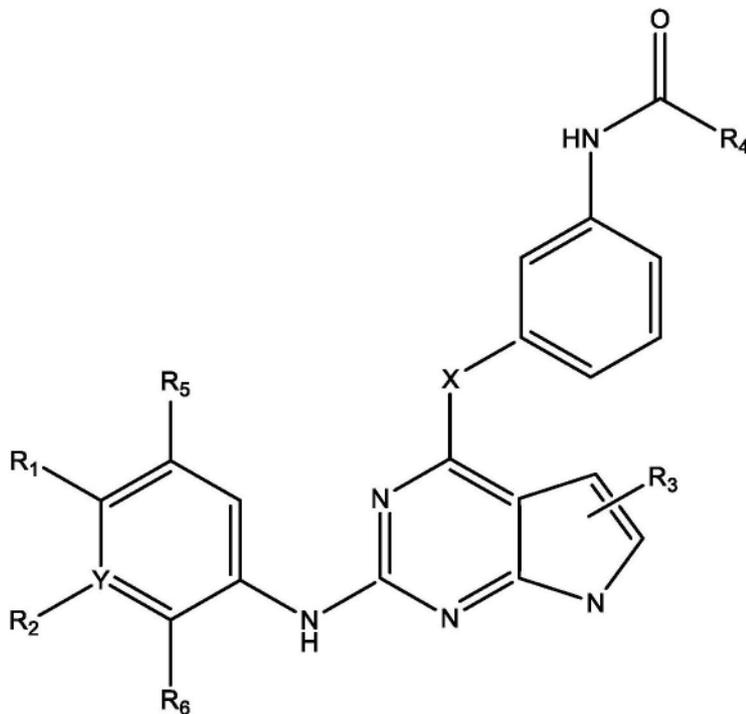
[0180]

I-25 (X=O, NH, CH2, CF2; R³=OCH3, F)I-41 (X=O, NH, CH2, CF2; Y=CH, CF, N; R³=OCH3, F)

[0181] 式II

[0182] 另一方面,本发明提供式(II)所示的化合物:

[0183]



(II)

[0184] 其中

[0185] R¹是H,或[0186] NR^cR^d,其中R^c是H、C₁₋₄烷基或3-7元环,并且R^d是H、C₁₋₄烷基,任选地被OZ取代,其中Z是H或C₁₋₄烷基;或[0187] NR^eR^f,其中R^e是C₁₋₄烷基,并且R^f是任选地被C₁₋₄烷基取代的3-7元环,所述C₁₋₄烷基任选地被卤素取代;或[0188] OR^g,其中R^g是CH₃O-,CH₃CH₂O-,CH₃(O)₂S-,CF₃O-,[0189]  取代的C₁₋₄烷基。

- [0190] R^2 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；
 [0191] R^3 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；
 [0192] R^5 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；
 [0193] R^6 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；或
 [0194] R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分，任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代，其中Z是H 或 C_{1-4} 烷基；或
 [0195] R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分，任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代，其中Z是H 或 C_{1-4} 烷基；或
 [0196] R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分，任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代，其中Z是H 或 C_{1-4} 烷基；或
 [0197] R^4 是任选地被 C_{1-4} 烷基， $-CH_2OCH_3$ ，或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 取代的 C_2 烯基；以及
 [0198] X是O、任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基，或 NR^b ，其中 R^b 是H，或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基，
 [0199] Y是任选地被卤素取代的CH，或N，
 [0200] 或其药学上可接受的盐。

[0201] 在一些实施例中， R^1 可以是H，并且 R^2 和 R^6 可以是3-7元环的组成部分，任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代，其中Z是H或 C_{1-4} 烷基，例如甲基。所述3-7元环可以是3, 4, 5, 6或7元环。所述环可以是碳环或杂环。

[0202] 在一些实施例中， R^1 可以是 NR^cR^d 并且 R^c 可以是 C_{1-4} 烷基，例如甲基。在其它实施例中， R^1 可以是 NR^cR^d 并且 R^c 可以是3-7元环。所述3-7元环可以是3, 4, 5, 6或7元环。所述环可以是碳环或杂环。例如，所述3-7元环可以是 C_3 环。 R^d 可以是OZ取代的 C_2 烷基，并且Z可以是 C_{1-4} 烷基，例如甲基。

[0203] 在一些实施例中， R^1 可以是 NR^eR^f ， R^e 可以是 C_{1-4} 烷基，并且 R^f 可以是任选地被 C_{1-4} 烷基取代的3-7元环，所述 C_{1-4} 烷基任选地被卤素取代。所述3-7元环可以是3, 4, 5, 6或7元环。所述环可以是碳环或杂环。例如，所述3-7元环可以是5元环。在另一个实施例中，所述5元环可以是杂环，例如，包含N原子的5元杂环。所述3-7元环可以被 FCH_2CH_2- 取代。所述 C_{1-4} 烷基可以是 C_1, C_2, C_3 或 C_4 烷基。

[0204] 在一些实施例中， R^1 是 OR^g 并且 R^g 是被 CH_3O- ， CH_3CH_2O- ， $CH_3(O)_2S-$ ， CF_3O- ，



取代的 C_{1-4} 烷基。所述 C_{1-4} 烷基可以是 C_1, C_2, C_3 或 C_4 烷基，例如 C_2 烷基。

[0205] 在一些实施例中， R^2 可以是H。在其它实施例中， R^2 可以是卤素，例如氟。还在其它实施例中， R^2 可以是 C_{1-4} 烷基，例如甲基，或 C_{1-4} 烷氧基，例如甲氧基。

[0206] 在一些实施例中， R^5 可以是H。在其它实施例中， R^5 可以是卤素，例如氟。还在其它实施例中， R^5 可以是 C_{1-4} 烷基，例如甲基，或 C_{1-4} 烷氧基，例如甲氧基。

[0207] 在一些实施例中， R^6 可以是H。在其它实施例中， R^6 可以是卤素，例如氟。还在其它实施例中， R^6 可以是 C_{1-4} 烷基，例如甲基，或 C_{1-4} 烷氧基，例如甲氧基。

[0208] 在一些实施例中， R^1 和 R^5 可以是3-7元环的组成部分，任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取

代,其中Z是H或C₁₋₄烷基,例如甲基。在其它实施例中,R¹和R²可以是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的C₁₋₄烷基取代,其中Z是H或C₁₋₄烷基,例如甲基。还在其它实施例中,R²和R⁶可以是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的C₁₋₄烷基取代,其中Z是H或C₁₋₄烷基,例如甲基。所述3-7元环可以是3,4,5,6或7元环。所述环可以是碳环或杂环。例如,所述3-7元环可以是5元环。所述5元环可以是杂环,例如,包含N原子的5元杂环。所述C₁₋₄烷基可以是C₁,C₂,C₃或C₄烷基。例如,Z可以是甲基。

[0209] 在一些实施例中,R³可以是H。在其它实施例中,R³可以是卤素,例如氟。还在其它实施例中,R³可以是C₁₋₄烷基,例如甲基,或C₁₋₄烷氧基,例如甲氧基。

[0210] 在一些实施例中,R²,R⁵或R⁶是H或卤素并且R³是卤素、C₁₋₄烷基,例如甲基,或C₁₋₄烷氧基。

[0211] 在一些实施例中,R⁴可以是未被取代的C₂烯基。在其它实施例中,R⁴可以是C₁₋₄烷基,-CH₂OCH₃或-CH₂N(CH₃)₂取代的C₂烯基。

[0212] 在一些实施例中,X可以是O。在其它实施例中,X可以是任选地被卤素取代的C₁₋₄烷基。例如,X可以是未被取代的C₁₋₄烷基,例如CH₂。在另一个实施例中,X可以是被卤素取代的C₁₋₄烷基,例如CF₂。还在其它实施例中,X可以是NR^b,并且R^b可以是H,或任选地被卤素取代的C₁₋₈烷基。例如,R^b可以是H。在另一个实施例中,R^b可以是C₁₋₈烷基。还在另一个实施例中,R^b是C₁₋₄烷基,例如C₁,C₂,C₃或C₄烷基。所述C₁₋₄烷基或C₁₋₈烷基可以被卤素,例如氟)取代。

[0213] 在一些实施例中,Y可以是CH。在其它实施例中,Y可以是CF或N。

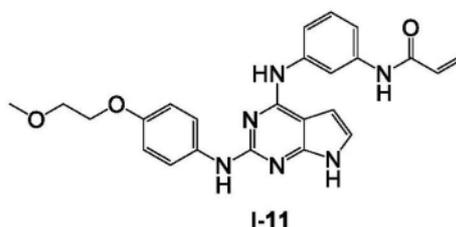
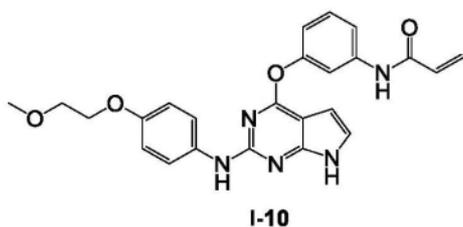
[0214] 在一些实施例中,R¹是OR^s,其中R^s是被CH₃O⁻,CH₃CH₂O⁻,CH₃(O)₂S⁻,CF₃O⁻,



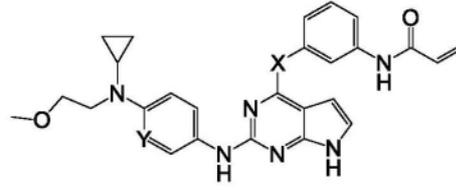
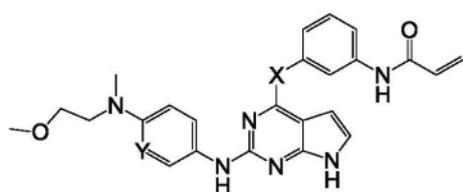
取代的C₁₋₄烷基,并且R²,R³,R⁵和R⁶是H。在一个实施例中,R^s可以是被CH₃O⁻取代的C₂烷基。

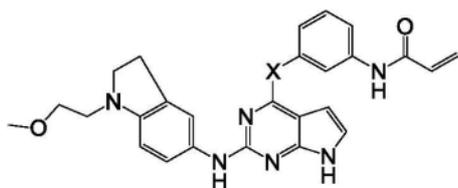
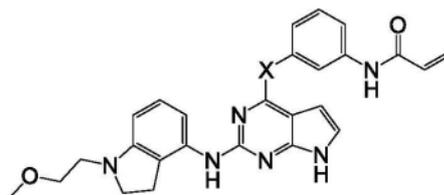
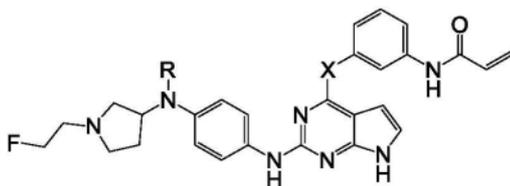
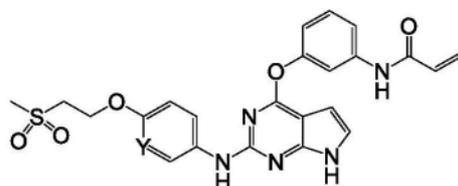
[0215] 在一些实施例中,R¹,R²,R³,R⁵和R⁶中至少一个不是H。例如R¹,R²,R³,R⁵和R⁶中的1个、2个、3个、4个或5个不是H。

[0216] 在一些实施例中,本发明提供选自具有下列结构式的化合物I-10,I-11,I-26,I-27,I-28,I-29,I-30,I-31,I-32,I-33,I-34,I-35,I-36,I-37,I-38,I-39和I-40组成的组的化合物。



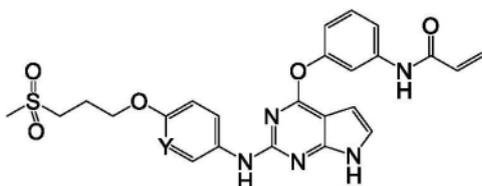
[0217]



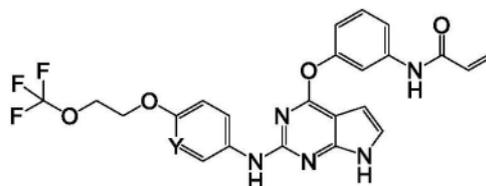
I-28 (X=O, NH, CH₂, CF₂)I-29 (X=O, NH, CH₂, CF₂)I-30 (X=O, NH, CH₂, CF₂; R=H, CH₃)

I-31 (Y = CH, CF, N)

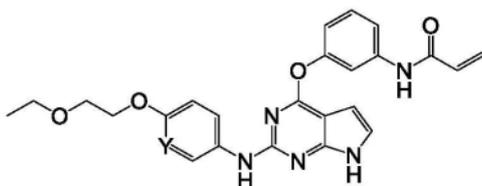
[0218]



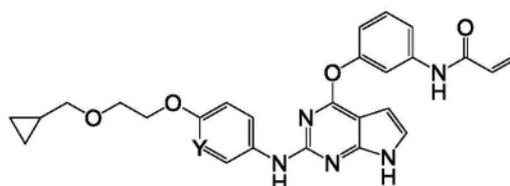
I-32 (Y = CH, CF, N)



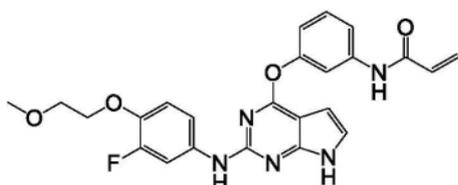
I-33 (Y = CH, CF, N)



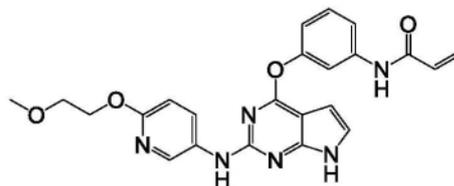
I-34 (Y = CH, CF, N)



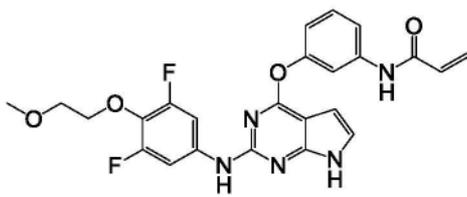
I-35 (Y = CH, CF, N)



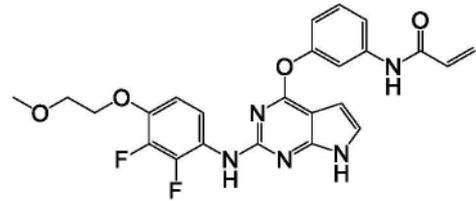
I-36



I-37

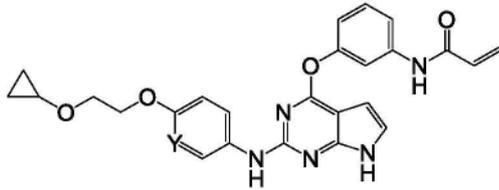


I-38



I-39

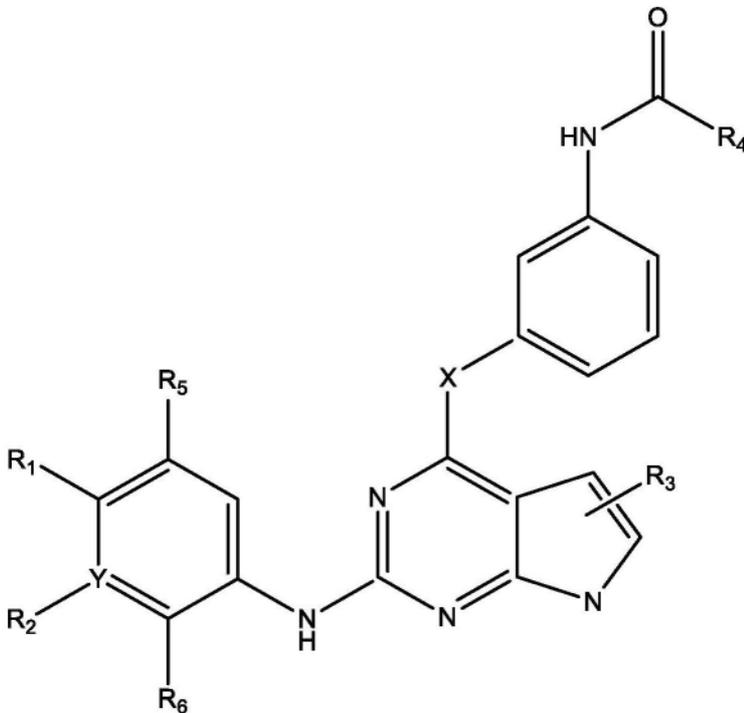
[0219]



I-40 (Y = CH, CF, N)

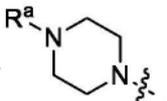
[0220] 式III

[0221] 另一方面,本发明提供式(III)所示的化合物:



[0222]

[0223] 其中

[0224] R^1 是  其中 R^a 是 $\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{CONH}-$ (C_{1-4} 烷基- O) $_m$ - C_{1-4} 烷基- $\text{NH}-$ (可检测

标签), m 为 1-4 整数;[0225] R^2 是 H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;[0226] R^3 是 H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;[0227] R^5 是 H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;[0228] R^6 是 H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基; 或[0229] R^1 和 R^5 是 3-7 元环的组成部分, 任选地被 OZ 取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中 Z 是 H 或 C_{1-4} 烷

基;或

[0230] R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基;或

基;或

[0231] R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基;或

基;或

[0232] R^4 是任选地被 C_{1-4} 烷基, $-CH_2OCH_3$, 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 取代的 C_2 烯基;以及

[0233] X是O、任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基,或 NR^b ,其中 R^b 是H,或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基,

[0234] Y是任选地被卤素取代的CH,或N,

[0235] 或其药学上可接受的盐。

[0236] 在一些实施例中,在 R^a 中 C_{1-4} 烷基可以是 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷基。

[0237] 在一些实施例中,m可以是1,2,3或4。

[0238] 可以使用任何合适的可检测标签。在一些实施例中,所述可检测标签是生物素。

[0239] 在一些实施例中, R^2 可以是H。在其它实施例中, R^2 可以是卤素,例如氟。还在其它实施例中, R^2 可以是 C_{1-4} 烷基,例如甲基,或 C_{1-4} 烷氧基,例如甲氧基。

[0240] 在一些实施例中, R^5 可以是H。在其它实施例中, R^5 可以是卤素,例如氟。还在其它实施例中, R^5 可以是 C_{1-4} 烷基,例如甲基,或 C_{1-4} 烷氧基,例如甲氧基。

[0241] 在一些实施例中, R^6 可以是H。在其它实施例中, R^6 可以是卤素,例如氟。还在其它实施例中, R^6 可以是 C_{1-4} 烷基,例如甲基,或 C_{1-4} 烷氧基,例如甲氧基。

[0242] 在一些实施例中, R^1 和 R^5 可以是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基,例如甲基。在其它实施例中, R^1 和 R^2 可以是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基,例如甲基。还在其它实施例中, R^2 和 R^6 可以是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基,例如甲基。所述3-7元环可以是3,4,5,6或7元环。所述环可以是碳环或杂环。例如,所述3-7元环可以是5元环。所述5元环可以是杂环,例如,包含N原子的5元杂环。所述 C_{1-4} 烷基可以是 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷基。例如,Z可以是甲基。

[0243] 在一些实施例中, R^3 可以是H。在其它实施例中, R^3 可以是卤素,例如氟。还在其它实施例中, R^3 可以是 C_{1-4} 烷基,例如甲基,或 C_{1-4} 烷氧基,例如甲氧基。

[0244] 在一些实施例中, R^2 , R^5 或 R^6 是H或卤素并且 R^3 是卤素、 C_{1-4} 烷基,例如甲基,或 C_{1-4} 烷氧基。

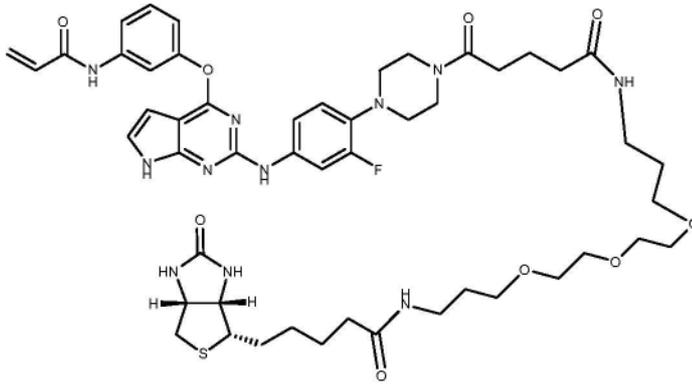
[0245] 在一些实施例中, R^4 可以是未被取代的 C_2 烯基。在其它实施例中, R^4 可以是被 C_{1-4} 烷基, $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 取代的 C_2 烯基。

[0246] 在一些实施例中,X可以是O。在其它实施例中,X可以是任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基。例如,X可以是未被取代的 C_{1-4} 烷基,例如 CH_2 。在另一个实施例中,X可以是被卤素取代的 C_{1-4} 烷基,例如 CF_2 。还在其它实施例中,X可以是 NR^b ,并且 R^b 可以是H,或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基。例如, R^b 可以是H。在另一个实施例中, R^b 可以是 C_{1-8} 烷基。还在另一个实施例中, R^b 是 C_{1-4} 烷基,例如 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 烷基。所述 C_{1-4} 烷基或 C_{1-8} 烷基可以被卤素(例如氟)取代。

[0247] 在一些实施例中,Y可以是CH。在其它实施例中,Y可以是CF或N。

[0248] 在一些实施例中,本发明提供具有下列结构式的化合物I-42。

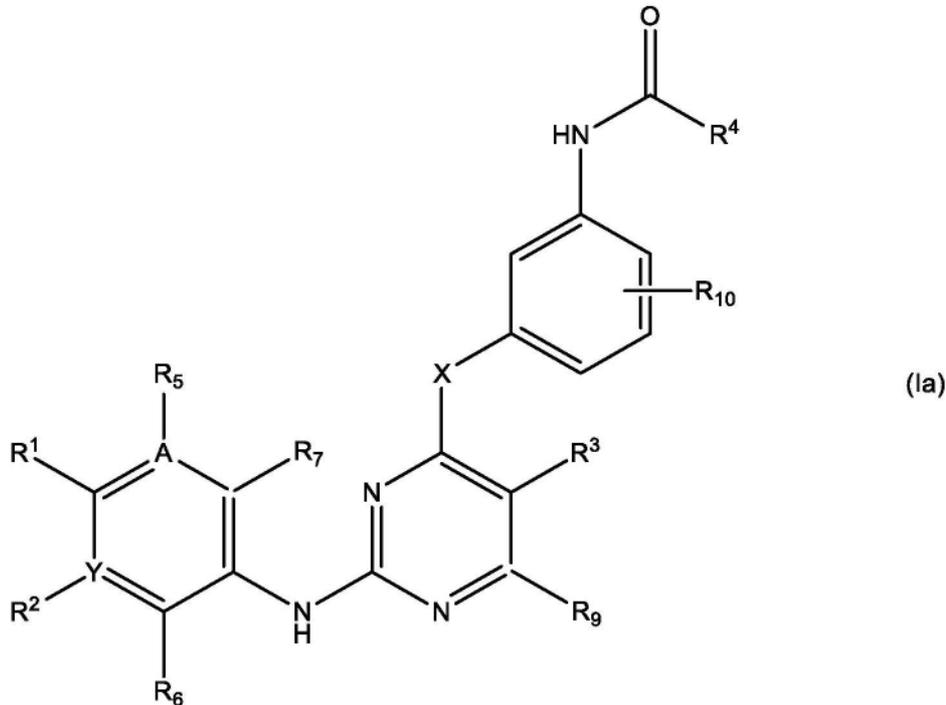
[0249]



[0250] 式Ia

[0251] 还在另一方面,本发明提供式(Ia)所示的化合物:

[0252]



[0253] 其中

[0254] R^1 是H,或[0255] NR^cR^d ,其中

[0256] R^c 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基,或3-7元环,所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基或3-7元环任选地被OZ或 $NR_{11}R_{12}$ 取代,其中Z, R_{11} , R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基,或所述3-7元环任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基进一步任选地被OZ或 $NR_{11}R_{12}$ 取代,其中Z, R_{11} , R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基,或所述3-7元环任选地被 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代,其中q为1-4,或所述3-7元环任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基进一步任选地被 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代,其中q为1-4,或所述3-7元环任选地被 R_8CO 取代,所述 R_8 为 C_{1-4} 烷基,以及

[0257] R^d 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基,或3-7元环,所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基或3-7元环任选地被OZ或 $NR_{11}R_{12}$ 取代,其中Z, R_{11} , R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;或

[0258] 被 R^a 取代的3-7元环,其中 R^a 是任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $SO_2(CH_2)_qH$,其中q是1-4;或

- [0259] $O(CH_2)_mSO_2(CH_2)_nH$, 其中 m 是 1-4 并且 n 是 1-4;
- [0260] R^2 不存在, 或是 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基, 或烷基胺 ($NR_{11}R_{12}$), 其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基;
- [0261] R^3 是 H、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基, 或烷基胺 ($NR_{11}R_{12}$), 其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基;
- [0262] R^5 不存在, 或是 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基, 或烷基胺 ($NR_{11}R_{12}$), 其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基;
- [0263] R^6 是 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基; 或烷基胺 ($NR_{11}R_{12}$), 其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基;
- [0264] R^7 是 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基, 或烷基胺 ($NR_{11}R_{12}$), 其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基;
- [0265] R^9 是 H、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基, 或烷基胺 ($NR_{11}R_{12}$), 其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基;
- [0266] R^{10} 是 H、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基, 或烷基胺 ($NR_{11}R_{12}$), 其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基; 或
- [0267] R^1 和 R^5 是 3-7 元环的组成部分, 所述 3-7 元环任选地被 C_{1-4} 烷基取代, 所述 C_{1-4} 烷基任选地被 OZ 或 $NR_{11}R_{12}$ 取代, 其中 Z, R_{11} 和 R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基, 或所述 3-7 元环任选地被 R_8CO 取代, 其中 R_8 为 C_{1-4} 烷基, 或所述 3-7 元环任选地被 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代, 其中 q 为 1-4; 或
- [0268] R^1 和 R^2 是 3-7 元环的组成部分, 任选地被 C_{1-4} 烷基取代, 所述 C_{1-4} 烷基进一步任选地被卤素、OZ, 或 $NR_{11}R_{12}$ 取代, 其中 Z, R_{11} 和 R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基, 或所述 3-7 元环的一个或多个成员任选地是羰基或磺酰基的组成部分; 或
- [0269] R^2 和 R^6 是 3-7 元环的组成部分, 任选地被 C_{1-4} 烷基取代, 所述 C_{1-4} 烷基任选地被 OZ 或 $NR_{11}R_{12}$ 取代, 其中 Z, R_{11} 和 R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基;
- [0270] R^4 是任选地被 C_{1-4} 烷基, $-CH_2OCH_3$, 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 取代的 C_2 烯基;
- [0271] X 是 O、任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基, 或 NR^b , 其中 R^b 是 H, 或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基;
- [0272] Y 是 C、任选地被卤素取代的 CH, 或 N;
- [0273] A 是 C、任选地被卤素取代的 CH 或 N; 并且
- [0274] R^2, R^3, R^5 和 R^6 中至少一个不是 H;
- [0275] 或其药学上可接受的盐。
- [0276] 在一些实施例中, R^1 是 H, 并且 R^2 和 R^6 是 3-7 元环的组成部分, 任选地被 OZ 或 $NR_{11}R_{12}$ 取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中 Z, R_{11} 和 R_{12} 各自是 H 或 C_{1-4} 烷基。
- [0277] 在一些实施例中, R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是 H。
- [0278] 在一些实施例中, R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是 C_{1-4} 烷基, 例如甲基, 任选地被 OZ 或 $NR_{11}R_{12}$ 取代, 其中 Z, R_{11} 、 R_{12} 各自是 H 或 C_{1-4} 烷基。
- [0279] 在一些实施例中, R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是 C_{1-4} 烯基, 任选地被 OZ 或 $NR_{11}R_{12}$ 取代, 其中 Z, R_{11} 、 R_{12} 各自是 H 或 C_{1-4} 烷基。
- [0280] 在一些实施例中, R^1 是 NR^cR^d , 并且 R^c 是 3-7 元环, 任选地被 OZ 或 $NR_{11}R_{12}$ 取代, 其中 Z, R_{11} 、 R_{12} 各自是 H 或 C_{1-4} 烷基。

[0281] 在一些实施例中, R^1 是 NR^cR^d , 并且 R^c 是任选地被 C_{1-4} 烷基取代的 3-7 元环, 所述 C_{1-4} 烷基进一步任选地被 OZ 或 $NR_{11}R_{12}$ 取代, 其中 Z, R_{11}, R_{12} 各自是 H 或 C_{1-4} 烷基。

[0282] 在一些实施例中, R^1 是 NR^cR^d , 并且 R^c 是任选地被 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代的 3-7 元环, 其中 q 为 1-4。

[0283] 在一些实施例中, 所述 3-7 元环是包含 N 原子的 5 元环, 与所述 N 原子连接的 H 被 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代, 其中 q 为 1-4, 例如 q 为 1。

[0284] 在一些实施例中, R^1 是 NR^cR^d , 并且 R^c 是任选地被 C_{1-4} 烷基取代的 3-7 元环, 所述 C_{1-4} 烷基进一步任选地被 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代, 其中 q 为 1-4。所述 3-7 元环可以是包含 N 原子的 5 元环, 与所述 N 原子连接的 H 被 C_{1-4} 烷基取代, 所述 C_{1-4} 烷基进一步被 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代, 其中 q 为 1-4。与所述 N 原子连接的 H 被 C_2 烷基取代, 所述 C_2 烷基进一步被 SO_2CH_3 取代。

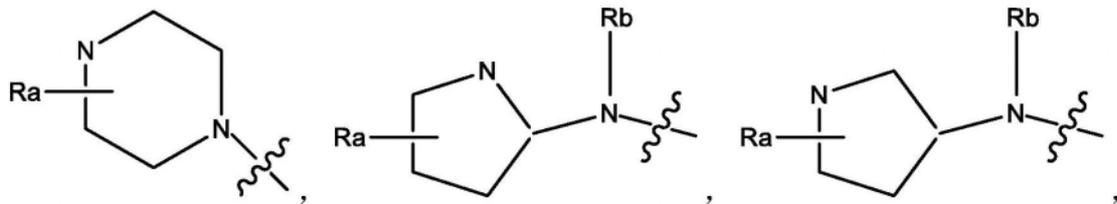
[0285] 在一些实施例中, R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是任选地被 R_8CO 取代的 3-7 元环, 所述 R_8 是 C_{1-4} 烷基。 R^1 可以是 NR^cR^d 并且 R^c 是包含 N 原子的 5 元环, 与所述 N 原子连接的 H 被 R_8CO 取代, 所述 R_8 为 C_{1-4} 烷基。与所述 N 原子连接的 H 可以被 CH_3CO 取代。

[0286] 在一些实施例中, R^d 是 H 。在其它实施例中, R^d 是 C_{1-4} 烷基, 任选地被 OZ 或 $NR_{11}R_{12}$ 取代, 其中 Z, R_{11}, R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基。还在其它实施例中, R^d 是 C_{1-4} 烯基, 任选地被 OZ 或 $NR_{11}R_{12}$ 取代, 其中 Z, R_{11}, R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基。还在其它实施例中, R^d 是 3-7 元环, 任选地被 OZ 或 $NR_{11}R_{12}$ 取代, 其中 Z, R_{11}, R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基。

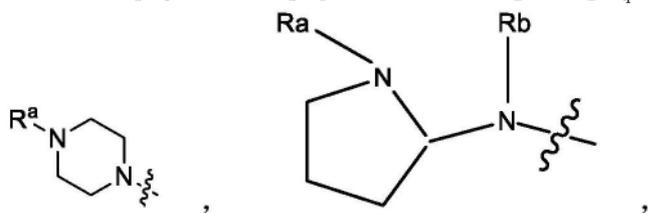
[0287] 在一些实施例中, R^c 是包含 N 原子的 5 元环, 与所述 N 原子连接的 H 被 C_{1-4} 烷基取代, 所述 C_{1-4} 烷基进一步被 OZ 取代, 其中 Z 独立为 C_{1-4} 烷基, 并且 R^d 是 3-7 元环, 例如 C_3 环。

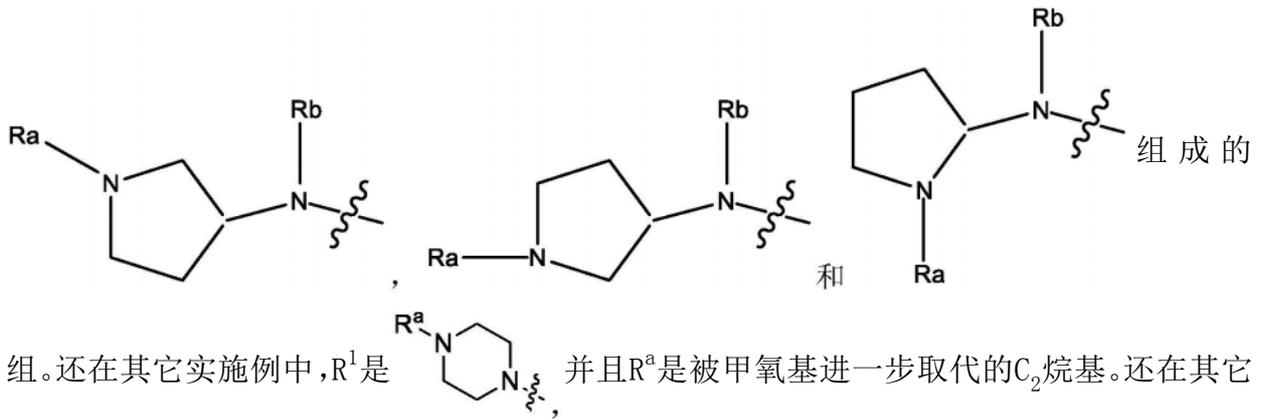
[0288] 在一些实施例中, R^1 是被 R^a 取代的 3-7 元环, 其中 R^a 是任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $SO_2(CH_2)_qH$, 其中 q 为 1-4。所述 3-7 元环可以包含 N 原子。连接所述 N 原子的 H 可以被卤素、 C_{1-4} 烷氧基或 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代, 其中 q 为 1-4。

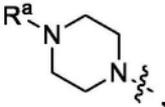
[0289] R^1 可以是任何合适的 3-7 元环。在一些实施例中, R^1 选自



[0290] 组成的组, R^a 是任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $SO_2(CH_2)_qH$, 其中 q 是 1-4, 并且 R^b 是 H 或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $SO_2(CH_2)_qH$, 其中 q 是 1-4。在其它实施例中, R^1 选自



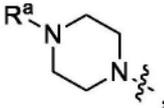


实施例中, R^1 是  并且 R^a 是被 SO_2CH_3 进一步取代的 C_2 烷基。

[0291] 在一些实施例中, R^1 是 $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{H}$, 其中 m 为1-4并且 n 为1-4。例如, R^1 可以是 $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 。

[0292] 在一些实施例中, R^2 不存在, 或是H或卤素。在其它实施例中, R^2 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。还在其它实施例中, R^2 是烷基胺 ($\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$), 并且 R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0293] 在一些实施例中, R^3 是H。在其它实施例中, R^3 是羟基。还在其它实施例中, R^3 是卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基, 或烷基胺 ($\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$), 其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。还在其它实施

例中, R^1 是  并且 R^a 是任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_q\text{H}$, 其

中 q 是1-4。

[0294] 在一些实施例中, R^5 不存在或是H。在其它实施例中, R^5 是卤素。还在其它实施例中, R^5 是 C_{1-4} 烷基。还在其它实施例中, R^5 是 C_{1-4} 烷氧基。还在其它实施例中, R^5 是烷基胺 ($\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$), 其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0295] 在一些实施例中, R^6 是H。在其它实施例中, R^6 是卤素。还在其它实施例中, R^6 是 C_{1-4} 烷基。还在其它实施例中, R^6 是 C_{1-4} 烷氧基。还在其它实施例中, R^6 是烷基胺 ($\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$), 其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0296] 在一些实施例中, R^7 是H。在其它实施例中, R^7 是卤素。还在其它实施例中, R^7 是 C_{1-4} 烷基。还在其它实施例中, R^7 是 C_{1-4} 烷氧基, 例如甲氧基。还在其它实施例中, R^7 是烷基胺 ($\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$), 其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0297] 在一些实施例中, R^9 是H。在其它实施例中, R^9 是卤素。还在其它实施例中, R^9 是 C_{1-4} 烷基。还在其它实施例中, R^9 是 C_{1-4} 烷氧基。还在其它实施例中, R^9 是烷基胺 ($\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$), 其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0298] 在一些实施例中, R^{10} 是H。在其它实施例中, R^{10} 是卤素。还在其它实施例中, R^{10} 是 C_{1-4} 烷基。还在其它实施例中, R^{10} 是 C_{1-4} 烷氧基。还在其它实施例中, R^{10} 是烷基胺 ($\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$), 其中 R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0299] 在一些实施例中, R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分, 所述3-7元环任选地被 C_{1-4} 烷基取代, 所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 取代, 其中Z, R_{11} 和 R_{12} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。在其它实施

例中, R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分,所述3-7元环任选地被 R_8CO 取代,其中 R_8 是 C_{1-4} 烷基。例如,所述3-7元环被 CH_3CO 取代。还在其它实施例中, R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分,所述3-7元环任选地被 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代,其中 q 为1-4。例如,所述3-7元环被 SO_2CH_3 取代。

[0300] 在一些实施例中, R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分,任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基进一步任选地被卤素、 OZ ,或 $NR_{11}R_{12}$ 取代,其中 Z , R_{11} 和 R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基。在其它实施例中, R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分,并且所述3-7元环的一个或多个成员任选地是羰基或磺酰基的组成部分。所述羰基可以是酰胺或酯基团。

[0301] 在一些实施例中, R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分,任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基任选地被 OZ 或 $NR_{11}R_{12}$ 取代,其中 Z , R_{11} 和 R_{12} 各自为 H 或 C_{1-4} 烷基。

[0302] 在一些实施例中, R^4 是未被取代的 C_2 烯基。在其它实施例中, R^4 是被 C_{1-4} 烷基取代的 C_2 烯基。例如, R^4 可以是被 $-CH_2OCH_3$,或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 取代的 C_2 烯基。

[0303] 在一些实施例中, X 是 O 。在其它实施例中, X 是未被取代的 C_{1-4} 烷基,例如 CH_2 ,或是被卤素取代的 C_{1-4} 烷基,例如 CF_2 。还在其它实施例中, X 是 NR^b ,并且 R^b 是 H ,或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基。

[0304] 在一些实施例中, Y 是 C 。在其它实施例中, Y 是 CH 或卤素取代的 CH ,例如 CF_2 。还在其它实施例中, Y 是 N 。

[0305] 在一些实施例中, A 是 C 。在其它实施例中, A 是 CH 或卤素取代的 CH ,例如 CF_2 。还在其它实施例中, A 是 N 。

[0306] 在一些实施例中,所述3-7元环是3元环。在其它实施例中,所述3-7元环是4元环。还在其它实施例中,所述3-7元环是5元环。还在其它实施例中,所述3-7元环是6元环。还在其它实施例中,所述3-7元环是7元环。

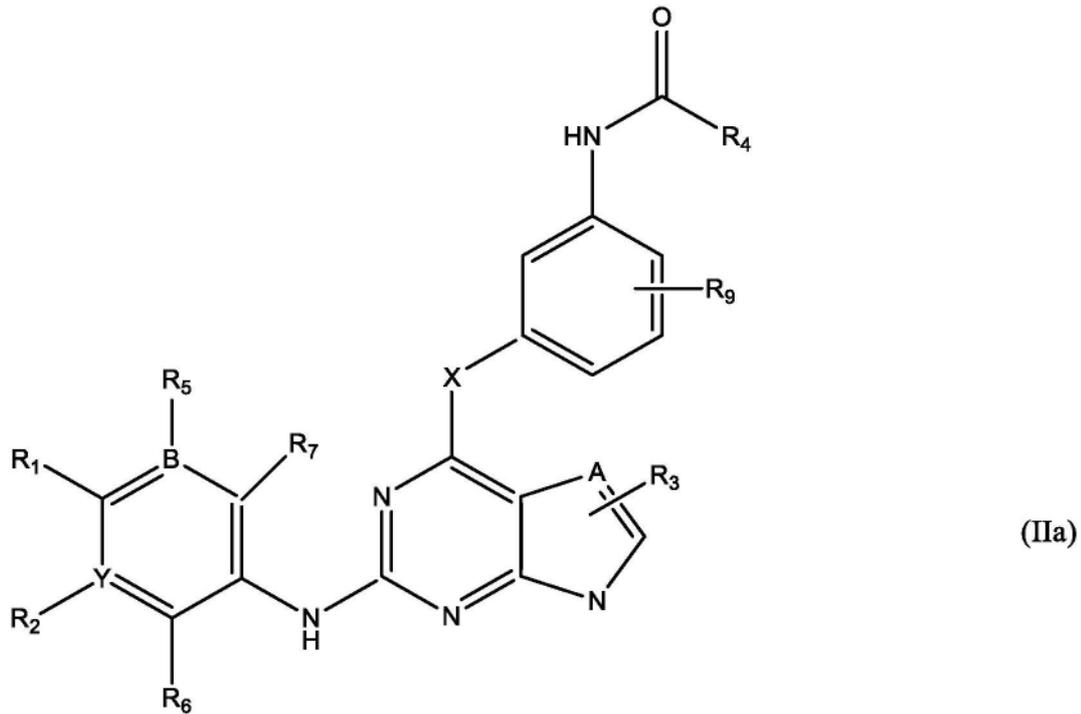
[0307] 在一些实施例中,所述3-7元环是碳氢化合物的3-7元环。在其它实施例中,所述3-7元环是杂环。例如,所述杂环可以包含一个或多个 N 原子。

[0308] 在一些实施例中,本发明提供选自化合物I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-41, I-23a, I-25a, I-28a, I-29a, I-30a, I-31a, I-32a, I-33a, I-34a, I-35a, I-38a, I-39a, I-42a, I-43a, I-44a, I-45a, I-50a, I-51a, I-52a, I-53a, I-54a, I-55a, I-56a, I-57a, I-58a, I-59a, I-60a, I-66a, I-70a和I-72a组成的组的化合物。

[0309] 式IIa

[0310] 还在另一方面,本发明提供式(IIa)所示的化合物:

[0311]



[0312] 其中

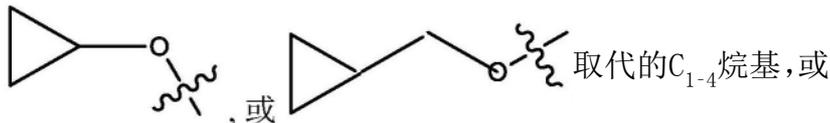
[0313] R^1 是H,或

[0314] NR^cR^d ,其中 R^c 是H、 C_{1-4} 烷基或3-7元环,所述3-7元环任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 $NR_{10}R_{11}$ 取代,其中Z、 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基,或所述3-7元环任选地被 R_8CO 取代,其中 R_8 为 C_{1-4} 烷基,或所述3-7元环任选地被 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代,其中q为1-4,并且 R^d 是H、 C_{1-4} 烷基,任选地被OZ或 $NR_{10}R_{11}$ 取代,其中Z、 R_{10} 和 R_{11} 为H或 C_{1-4} 烷基;或

[0315] NR^eR^f ,其中 R^e 是 C_{1-4} 烷基,并且 R^f 是任选地被 C_{1-4} 烷基取代的3-7元环,所述 C_{1-4} 烷基任选地被卤素取代;或

[0316] OR^g ,其中 R^g 是被 CH_3O^- 、 $CH_3CH_2O^-$ 、 $CH_3(O)_2S^-$ 、 CF_3O^- ,

[0317]



[0318] 被 R^a 取代的3-7元环,其中 R^a 是任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $SO_2(CH_2)_qH$,其中q为1-4,或所述3-7元环任选地被 R_8CO 取代,其中 R_8 是 C_{1-4} 烷基;

[0319] R^2 不存在,或是H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{10}R_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0320] R^3 不存在,或是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{10}R_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0321] R^5 不存在,或是H、卤素、 C_{1-4} 烷基,或 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{10}R_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0322] R^6 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基,或 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{10}R_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0323] R^7 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{10}R_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4}

烷基;

[0324] R^9 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基,或 C_{1-4} 烷氧基,或烷基胺($NR_{10}R_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;或

[0325] R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分,任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 $NR_{10}R_{11}$ 取代,其中Z, R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;或

[0326] R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分,任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 R_{10} 和 R_{11} 取代,其中Z, R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;或

[0327] R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分,任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 R_{10} 和 R_{11} 取代,其中Z, R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基;

[0328] R^4 是任选地被 C_{1-4} 烷基, $-CH_2OCH_3$, 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 取代的 C_2 烯基;

[0329] X是O、任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基,或 NR^b ,其中 R^b 是H,或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基;

[0330] Y是C、任选地被卤素取代的CH,或N;

[0331] A是C、任选地被卤素取代的CH,或N;以及

[0332] B是C、任选地被卤素取代的CH,或N,

[0333] 或其药学上可接受的盐。

[0334] 在一些实施例中, R^1 是H,并且 R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分,任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 R_{10} 和 R_{11} 取代,其中Z, R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0335] 在一些实施例中, R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是H。在其它实施例中, R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是 C_{1-4} 烷基。

[0336] 在一些实施例中, R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是3-7元环,所述3-7元环任选地被 C_{1-4} 烷基取代,所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 $NR_{10}R_{11}$ 取代,其中Z, R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。所述3-7元环可以被甲氧基取代的 C_2 烷基取代。

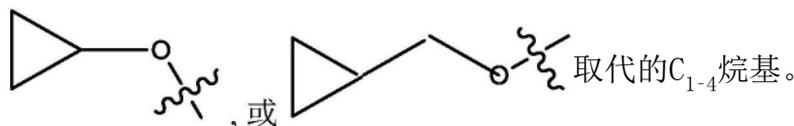
[0337] 在一些实施例中, R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是3-7元环,所述3-7元环任选地被 R_8CO 取代,其中 R_8 是 C_{1-4} 烷基。所述3-7元环可以被 CH_3CO 取代。

[0338] 在一些实施例中, R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是3-7元环,所述3-7元环任选地被 $SO_2(CH_2)_qH$ 取代,其中q是1-4。例如,所述3-7元环可以被 CH_3SO_2 取代。

[0339] 在一些实施例中, R^d 是H。在其它实施例中, R^d 是 C_{1-4} 烷基,任选地被OZ或 $NR_{10}R_{11}$ 取代,其中Z, R_{10} 和 R_{11} 为H或 C_{1-4} 烷基。

[0340] 在一些实施例中, R^1 是 NR^eR^f 并且 R^e 是 C_{1-4} 烷基。在其它实施例中, R^1 是 NR^eR^f 并且 R^f 是任选地被 C_{1-4} 烷基取代的3-7元环,所述 C_{1-4} 烷基任选地被卤素取代。

[0341] 在一些实施例中, R^1 是 OR^g 并且 R^g 是被 CH_3O^- , $CH_3CH_2O^-$, $CH_3(O)_2S^-$, CF_3O^- ,

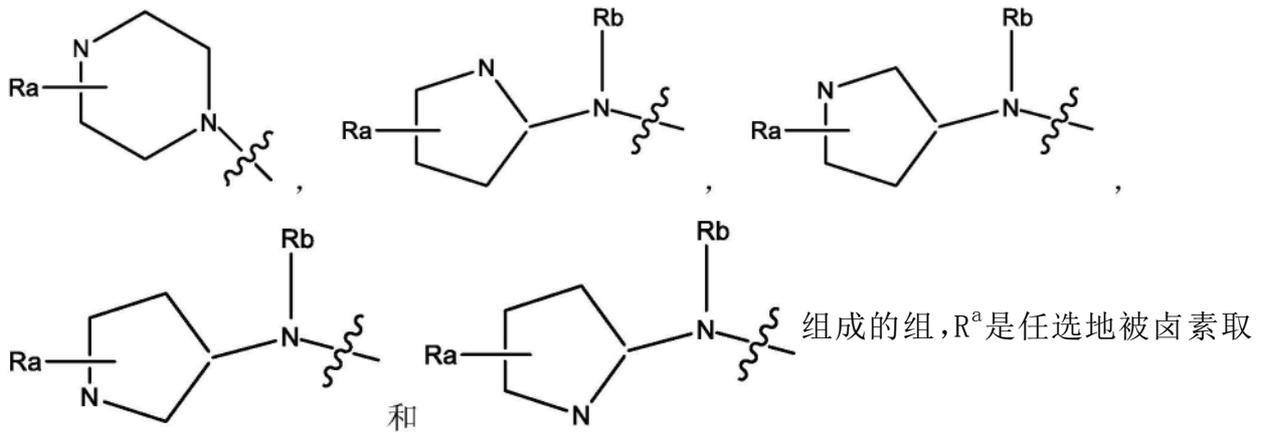


[0342] 在一些实施例中, R^1 是被 R^a 取代的3-7元环,其中 R^a 是任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $SO_2(CH_2)_qH$,其中q是1-4。例如, R^a 可以是甲氧基取代的 C_2 烷基。在另一个例子中, R^a 是 $CH_3SO_2CH_2CH_2$ 。

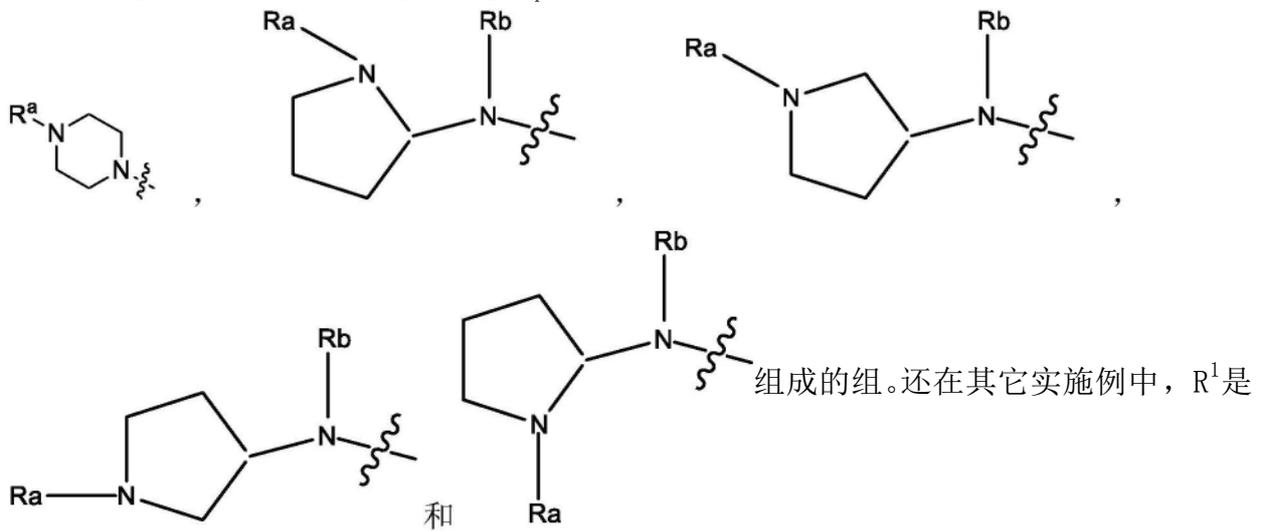
[0343] 在一些实施例中, R^1 是3-7元环,所述3-7元环任选地被 R_8CO 取代,其中 R_8 是 C_{1-4} 烷

基。例如,所述3-7元环可以被 CH_3CO 取代。

[0344] R^1 可以是任何合适的3-7元环。在一些实施例中, R^1 选自



和



并且 R^a 是被 SO_2CH_3 进一步取代的 C_2 烷基。

[0345] 在一些实施例中, R^2 不存在或是H。在其它实施例中, R^2 是卤素。还在其它实施例中, R^2 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。还在其它实施例中, R^2 是烷基胺($\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0346] 在一些实施例中, R^3 不存在。在其它实施例中, R^3 是H。还在其它实施例中, R^3 是卤素。还在其它实施例中, R^3 是 C_{1-4} 烷基。还在其它实施例中, R^3 是 C_{1-4} 烷氧基。还在其它实施例中, R^3 是烷基胺($\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0347] 在一些实施例中, R^5 不存在。在其它实施例中, R^5 是H。还在其它实施例中, R^5 是卤素。还在其它实施例中, R^5 是 C_{1-4} 烷基。还在其它实施例中, R^5 是 C_{1-4} 烷氧基。还在其它实施例中, R^5 是烷基胺($\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$),其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0348] 在一些实施例中, R^6 是H。在其它实施例中, R^6 是卤素。还在其它实施例中, R^6 是 C_{1-4}

烷基。还在其它实施例中， R^6 是 C_{1-4} 烷氧基。还在其它实施例中， R^6 是烷基胺

[0349] $(NR_{10}R_{11})$ ，其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0350] 在一些实施例中， R^7 是H。在其它实施例中， R^7 是卤素。还在其它实施例中， R^7 是 C_{1-4} 烷基。还在其它实施例中， R^7 是 C_{1-4} 烷氧基。还在其它实施例中， R^7 是烷基胺 $(NR_{10}R_{11})$ ，其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0351] 在一些实施例中， R^9 是H。在其它实施例中， R^9 是卤素。还在其它实施例中， R^9 是 C_{1-4} 烷基。还在其它实施例中， R^9 是 C_{1-4} 烷氧基。还在其它实施例中， R^9 是烷基胺 $(NR_{10}R_{11})$ ，其中 R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0352] 在一些实施例中， R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分，所述3-7元环任选地被 C_{1-4} 烷基取代，所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 $NR_{10}R_{11}$ 取代，其中Z， R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0353] 在一些实施例中， R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分，所述3-7元环任选地被 C_{1-4} 烷基取代，所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 R_{10} 和 R_{11} 取代，其中Z， R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0354] 在一些实施例中， R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分，所述3-7元环任选地被 C_{1-4} 烷基取代，所述 C_{1-4} 烷基任选地被OZ或 R_{10} 和 R_{11} 取代，其中Z， R_{10} 和 R_{11} 各自为H或 C_{1-4} 烷基。

[0355] 在一些实施例中，X是O。在其它实施例中，X是未被取代的 C_{1-4} 烷基，例如 CH_2 ，或是被卤素取代的 C_{1-4} 烷基，例如 CF_2 。还在其它实施例中，X是 NR^b ，并且 R^b 是H，或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基。

[0356] 在一些实施例中，Y是C。在其它实施例中，Y是CH或卤素取代的CH，例如CF。还在其它实施例中，Y是N。

[0357] 在一些实施例中，A是C。在其它实施例中，A是CH或卤素取代的CH，例如CF。还在其它实施例中，A是N。

[0358] 在一些实施例中，B是C。在其它实施例中，B是CH或卤素取代的CH，例如CF。还在其它实施例中，B是N。

[0359] 在一些实施例中，所述3-7元环是3元环。在其它实施例中，所述3-7元环是4元环。还在其它实施例中，所述3-7元环是5元环。还在其它实施例中，所述3-7元环是6元环。还在其它实施例中，所述3-7元环是7元环。

[0360] 在一些实施例中，所述3-7元环是碳氢化合物的3-7元环。在其它实施例中，所述3-7元环是杂环。例如，所述杂环可以包含一个或多个N原子。

[0361] 在一些实施例中，本发明提供选自化合物I-10, I-11, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39, I-40, I-24a, I-26a, I-27a, I-36a, I-37a, I-40a, I-41a, I-46a, I-47a, I-48a, I-49a, I-61a, I-62a, I-63a, I-64a, I-65a, I-67a, I-68a, I-69a和I-71a组成的组的化合物。

[0362] 药物成分、组合及其它相关用途

[0363] 还在另一方面，本发明提供包含上述化合物并混合了至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物成分。

[0364] 上述化合物可被用于任何合适的目的。例如，当前的化合物可被用于治疗 and/或检测。

[0365] 还在另一方面，本发明提供用于治疗 and/或预防增生异常、癌症、肿瘤、炎症疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病或狼疮的方法，包括向有需要的个体施加有效剂

量的上述化合物或上述药物成分。

[0366] 还在另一方面,本发明提供上述化合物在药物生产中的用途。

[0367] 还在另一方面,本发明提供用于治疗和/或预防个体的增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病或狼疮的组合物,所述组合物包含有效剂量的上述化合物,或其药学上可接受的盐,以及有效剂量的用于治疗和/或预防个体的增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病或狼疮的第二种预防或治疗药剂。

[0368] 还在另一方面,本发明提供用于治疗和/或预防个体的增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病或狼疮的方法,所述方法包括向有需要的个体施加有效剂量的上述组合物。

[0369] 还在另一方面,本发明提供用于抑制细胞或个体内布鲁顿酪氨酸激酶 (Btk或BTK) 或Janus激酶 (JAK), EGFR (包括HER), A1k, PDGFR, BLK, BMX/ETK, FLT3 (D835Y), ITK, TEC, TXK的活性以及相应途径的方法,所述方法包括向有需要的细胞或个体施加有效剂量的上述化合物,或上述药物成分,或上述组合物。

[0370] 本发明方法可以用于抑制任何合适的Btk, BTK或JAK的活性。在一些实施例中,本发明方法可以用于抑制JAK1, JAK2或JAK3的活性。

[0371] 本发明方法可被用于任何合适的目的。在一些实施例中,本发明方法可被用于治疗和/或预防个体的增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病或狼疮。本发明方法可被用于治疗和/或预防任何适合的增生异常。典型的增生异常包括肉瘤、表皮样癌、纤维肉瘤、宫颈癌、胃癌、皮肤癌、白血病、淋巴瘤、肺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、头颈部癌以及胰腺癌。

[0372] 在一些实施例中,选自化合物I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-41, I-23a, I-25a, I-28a, I-29a, I-30a, I-31a, I-32a, I-33a, I-34a, I-35a, I-38a, I-39a, I-42a, I-43a, I-44a, I-45a, I-50a, I-51a, I-52a, I-53a, I-54a, I-55a, I-56a, I-57a, I-58a, I-59a, I-60a, I-66a, I-70a, I-72a, I-10, I-11, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39, I-40, I-24a, I-26a, I-27a, I-36a, I-37a, I-40a, I-41a, I-46a, I-47a, I-48a, I-49a, I-61a, I-62a, I-63a, I-64a, I-65a, I-67a, I-68a, I-69a和I-71a组成的组的任何化合物可被用于上述药物成分、组合以及其它相关用途或方法中。

[0373] 配方

[0374] 可以制备任何合适的本文所述化合物的配方。参见Remington's Pharmaceutical Sciences, (2000) Hoover, J.E. editor, 20th edition, Lippincott Williams and Wilkins Publishing Company, Easton, Pa., pages 780-857. 选择适合于合适的施药途径的配方。如果化合物足够碱性或酸性以产生稳定的无毒的酸或碱盐,在这种情况下以盐的形式施加化合物可能是合适的。药学上可接受的盐的例子是,与产生生理上可接受的阴离子的酸形成有机酸加成盐,例如,甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、醋酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐以及 α -甘油磷酸盐。也可以形成合适的无机酸盐,包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、重碳酸盐以及碳酸盐。使用本领域熟知的标准过程获得药学上可接受的

盐,例如,通过足够碱性的化合物(例如胺)与合适的酸(提供生理上可接受的阴离子)获得。也制备羧酸的碱金属(例如,钠、钾或锂)或碱土金属(例如钙)盐。

[0375] 如果考虑的化合物以药物成分的形式给药,那么要考虑的是所述化合物能够与药学上可接受的赋形剂和/或载体混合制备。例如,考虑的化合物可以以中性化合物或药学上可接受的盐的形式口服给药,或加入生理盐溶液中静脉注射给药。常规的缓冲液,例如磷酸盐、重碳酸盐或柠檬酸盐可被用于此目的。当然,本领域普通技术人员可以在本说明书的启示下修改配方,从而提供大量的用于特定给药途径的配方。具体地,可以改变考虑的化合物,使其更易溶解于水或其它赋形剂中,例如,可以通过本领域常规技术中的小改动(盐配方、酯化反应等)轻易实现。改变特定化合物的给药途径和剂量方法来处理当前化合物的药物代谢动力学,从而获得药物在患者体内的最大有益效果,也属于本领域常规技术。

[0376] 具有本文所述的式I-III结构的化合物通常可溶于有机溶剂中,例如氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醇、甲醇、异丙醇、乙腈、甘油、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜,等等。在一个实施例中,本发明提供通过混合具有式I-III结构的化合物和药学上可接受的载体制备的配方。一方面,所述配方可以使用下述方法制备,包括:a)将所述化合物溶解在水溶性有机溶剂、非离子型溶剂、水溶性脂质、环式糊精、维生素(如维生素E)、脂肪酸、脂肪酸酯、磷脂或其组合中,得到溶液;和b)加入盐溶液或含有1-10%碳水化合物溶液的缓冲液。在一个实施例中,所述碳水化合物包含葡萄糖。使用本发明方法获得的药物成分稳定并且对动物和临床应用有用。

[0377] 本发明方法使用的水溶性有机溶剂的实例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、醇类、乙腈、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜,或其组合物。醇类的例子包括但不限于甲醇、乙醇、异丙醇、甘油或丙二醇。

[0378] 本发明方法使用的水溶性非离子型表面活性剂的实例包括但不限于CREMOPHOR[®] EL、聚乙二醇修饰的CREMOPHOR[®] (聚氧乙烯甘油三蓖麻酸35)、氢化的CREMOPHOR[®] RH40、氢化的CREMOPHOR[®] RH60、PEG-琥珀酸盐、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、SOLUTOL[®] HS(聚乙二醇660 12-羟基硬脂酸盐)、去水山梨糖醇单油酸酯、泊洛沙姆、LABRAFIL[®] (乙氧基化的桃仁油)、LABRASOL[®] (癸酰基-己酰聚乙二醇-8-甘油酯)、GELUCIRE[®] (甘油酯)、SOFTIGEN[®] (PEG 6辛酸甘油酯)、甘油、乙二醇-聚山梨醇酯,或其组合。

[0379] 本发明方法使用的水溶性脂质的实例包括但不限于菜油、甘油三酯、植物油,或其组合。脂质油的例子包括但不限于蓖麻油、聚乙二醇蓖麻油、玉米油、橄榄油、棉籽油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化菜油、氢化大豆油、椰子油的甘油三酯、棕榈籽油,及其氢化形式,或其组合。

[0380] 本发明方法使用的脂肪酸和脂肪酸酯的实例包括但不限于油酸、甘油一酸酯、甘油二酯、聚乙二醇(PEG)的单脂肪酸酯或二脂肪酸酯,或其组合。

[0381] 本发明方法使用的环式糊精的实例包括但不限于 α -环式糊精、 β -环式糊精、羟丙基- β -环式糊精,或磺丁基醚- β -环式糊精。

[0382] 本发明方法使用的磷脂的实例包括但不限于大豆卵磷脂,或二硬脂酰磷脂酰甘油,及其氢化形式,或其组合。

[0383] 本领域普通技术人员可以在本说明书的启示下修改配方,从而提供大量的用于特定给药途径的配方。具体地,可以改变化合物,使其更易溶解于水或其它赋形剂中。改变特定化合物的给药途径和剂量方法来处理当前化合物的药物代谢动力学,从而获得药物在患者体内的最大有益效果,也属于本领域常规技术。

[0384] 药物组合

[0385] 实施例的方法包括施加有效剂量的至少一种本发明的典型化合物;任选地,所述化合物可以与一种或多种另外的治疗剂组合施用,尤其是已知的对治疗患者的增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病有用的治疗剂。

[0386] 所述另外的活性成分可以作为分开的药物成分,与至少一种本发明的典型化合物分开给药,或者可以包含在至少一种本发明的典型化合物中以单一的药物成分给药。所述另外的活性成分可以在至少一种本发明的典型化合物给药之前,或之后,或同时给药。

[0387] 使用所述典型化合物及其药物成分的方法

[0388] 本发明还提供用于治疗和/或预防增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病的药物成分,包括具有式I或II结构的任何化合物,或I-1至I-41的任何化合物。

[0389] 为实施本发明的方法,具有结构式的化合物及其药物成分可以口服给药、胃肠外给药、经呼吸道给药、局部给药、直肠给药、经鼻给药、口腔给药、阴道给药、经过植入型药盒给药或其它药物给药方法。本文使用的术语“胃肠外的”包括皮下的、皮内的、静脉注射、肌肉的、关节内的、动脉内的、滑膜内的、胸骨内的、鞘内的、病灶内的以及头颅内的注射或灌注技术。

[0390] 无菌注射型成分,例如无菌注射型的水相或油脂相悬浮液,可以根据本领域已知技术,使用合适的分散剂或湿润剂以及悬浮剂制备。无菌注射型制剂也可以是无毒的胃肠外可接受的稀释液或溶剂中的无菌注射型溶液或悬浮液。其中可以采用的可接受的赋形剂和溶剂包括甘露醇、水、林格氏液和生理盐溶液。合适的载体和其它药物成分的组分通常是无菌的。

[0391] 此外,无菌的固定油传统上用于溶剂或悬浮剂(例如,合成的单或二甘油酯)。脂肪酸,例如油酸及其甘油酯衍生物,在注射剂的制备中 useful,因为这些是药学上可接受的油,例如橄榄油或蓖麻油,尤其是其聚氧乙烯形式。这些油溶液或悬浮液也可以包含长链酒精稀释剂或分散剂,或羧甲基纤维素或类似的分散剂。许多通常用于制造药学上可接受的固体、液体或其它剂型的乳化剂或生物有效性增强剂也可以用于制备目的。

[0392] 用于口服给药的成分可以是任何口服可接受的剂型,包括但不限于,片剂、胶囊、乳剂和水悬浮液、分散剂和溶液。就口服用的片剂而言,通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。也可以加入润滑剂,例如硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服给药,有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当水悬浮液或乳剂通过口服给药时,活性成分可以悬浮或溶解在与乳化剂或悬浮剂结合的油相中。如果需要,可以加入一定的甜味剂,调味品或着色剂。鼻气雾剂或吸入剂成分可以根据制药领域熟知的技术制备,并且可以制成溶液,例如盐溶液,采用合适的防腐剂(例如,苯甲醇)、增强生物药效率的吸收促进剂,和/或本领域已知的其它增溶剂或分散剂。

[0393] 此外,具有式I或II的化合物,或I-1至I-41的任何化合物,可以单独给药或结合其

它治疗剂给药,例如抗癌药,用于治疗多种增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病。本发明所述的结合治疗包括施加至少一种本发明的典型化合物以及至少一种其它药物活性成分。所述活性成分和药物活性剂可以分开或一起给药。选择活性成分和药物活性剂的量以及给药的相对时间,从而获得期望的结合治疗效果。

[0394] 生物筛选和抗癌活性:

[0395] 用于评估本发明典型化合物的疗效(例如,抗癌效果)的一些典型实验和实例如下所述。

[0396] 使用实时细胞电子传感(RT-CES)系统的体外细胞筛选

[0397] 本发明的一些典型的杂环化合物开发出具有确定分子靶标,即,EGFR(表皮生长因子受体),对癌细胞的抗癌活性。上述的这些杂环化合物及其类似物的抗癌效果可以通过ACEA生物科学公司(ACEA Biosciences, Inc.)的实时细胞电子传感(RT-CES)系统(或罗氏应用科学(Roche Applied Sciences)/ACEA生物科学公司(ACEA Biosciences Inc.)的xCELLigence系统),使用癌细胞系嵌板在体外初步筛选,在癌细胞暴露于抗癌药之后,所述RT-CES系统提供动态的细胞反应信息。

[0398] 所述细胞电子传感技术、所谓的实时细胞电子传感(RT-CES®)及相关设备、系统和使用方法的详细描述记载于美国专利号7,732,127;专利号7,192,752;专利号7,459,303;专利号7,468,255;专利号7,470,533;专利号7,560,269;提交于2002年7月20日的美国临时申请号60/397,749;提交于2002年12月20日的美国临时申请号60/435,400;提交于2003年5月9日的美国临时申请60/469,572;提交于2003年7月18日的PCT申请号PCT/US03/22557;提交于2003年7月18日的PCT申请号PCT/US03/22537;提交于2004年11月12日的PCT申请号PCT/US04/37696;提交于2005年2月9日的PCT申请号PCT/US05/04481;提交于2003年11月10日的美国专利申请号10/705,447;提交于2003年11月10日的美国专利申请号10/705,615;提交于2004年11月12日的美国专利申请号10/987,732;提交于2005年2月9日的美国专利申请号11/055,639中,通过引用将每个的内容包含于此。RT-CES技术的其它细节进一步公开在2003年11月12日提交的美国临时申请号60/519,567,以及2004年2月9日提交的美国临时申请号60/542,927,2004年2月27日提交的美国临时申请号60/548,713,2004年8月4日提交的美国临时申请号60/598,608;2004年8月4日提交的美国临时申请号60/598,609;2004年9月27日提交的美国临时申请号60/613,749;2004年9月27日提交的美国临时申请号60/613,872;2004年9月29日提交的美国临时申请号60/614,601;2004年11月22日提交的美国临时申请号60/630,071;2004年11月22日提交的美国临时申请号60/630,131,通过引用将每个的内容包含于此。

[0399] 为了使用RT-CES技术测量细胞底物或细胞-电极阻抗,具有合适的几何形状的微电极被安装在微孔板或相似装置的底部表面,面向微孔。将细胞引入所述装置微孔,并使其接触并附着在电极表面。细胞性质的存在、消失或改变影响电极传感器表面的电子和离子通道。测量电极之间或之中的阻抗提供了关于传感器上存在的细胞的生物状态的重要信息。当细胞类似物的生物状态有所改变时,自动实时地测量电子读出信号,并将其转换成数字信号用于处理和分析。

[0400] 在RT-CES系统中,基于测量的电极阻抗值自动产生和提供细胞指数。从指定微孔获得的细胞指数反映出:1)在所述微孔的电极表面附着了多少细胞;2)在所述微孔的电极

表面细胞附着得好不好。因此,附着在电极表面的处于相似生理条件的相同类型的细胞数量越多,细胞指数越大。并且,细胞在电极表面附着得越好(例如,读出的细胞更多地具有更大的接触面,或细胞在电极表面粘附越紧),细胞指数越大。我们发现,当使用阳性对照EGFR(表皮生长因子受体)抑制剂处理时,cMet-依赖的细胞系将产生瞬态阻抗反应曲线。

[0401] 通过使用RT-CES系统,已经显示出上述实例中所述的杂环化合物在 RT-CES系统上产生了类似于阳性对照抑制剂所产生的细胞反应阻抗曲线。此外,这些化合物在多种细胞系中还表现出抑制EGFR(表皮生长因子受体)诱导的细胞迁移。此外,当用于处理非cMet-依赖的癌细胞系时,这些化合物不发挥作用或表现出可忽略不计的作用。

[0402] 所述RT-CES系统(或xCELLigence RTCA系统)包括三个组件,电子传感器分析仪、设备站以及16X或96X微孔板装置(即E-Plate 16或E-Plate 96)。利用刻蚀微细加工方法将微电极传感器阵列安装在载玻片上,并将包含电极的玻片安装在塑料托盘上,形成包含电极的微孔。在RT-CES系统中使用的每个16X(或96X)微孔板装置包括多达16(或96)个这种包含电极的微孔。所述设备站接收所述16X或96X微孔板装置并能够电子开关任一微孔与用于阻抗测量的传感器分析仪间的通路。运行时,将微孔中培养了细胞的设备置于设备站(xCELLigence RTCA SP站或RT-CES SP站)内,所述设备站位于培养箱内。电缆连接所述设备站和传感器分析仪(xCELLigence RTCA分析仪或RT-CES分析仪)。在RT-CES或xCELLigence RTCA软件控制下,所述传感器分析仪可以自动选择要测量的微孔并连续进行阻抗测量。来自分析仪的阻抗数据被传送至电脑,通过集成软件分析和处理。

[0403] 在单独的微孔中电极间测量的阻抗取决于电极几何形状、微孔中的离子浓度以及是否有细胞附着在电极上。细胞不存在时,电极阻抗主要取决于电极/溶液界面以及本体溶液中的离子环境。细胞存在时,附着在电极传感器表面的细胞将改变电极/溶液界面的局部离子环境,导致阻抗的增加。电极上的细胞越多,细胞-电极阻抗增加越多。此外,阻抗改变也取决于细胞形态以及细胞附着在电极上的程度。

[0404] 基于测量的细胞-电极阻抗,为了量化细胞状态,根据 $CI = \max_{i=1, \dots, N} \left(\frac{R_{cell}(f_i)}{R_b(f_i)} - 1 \right)$

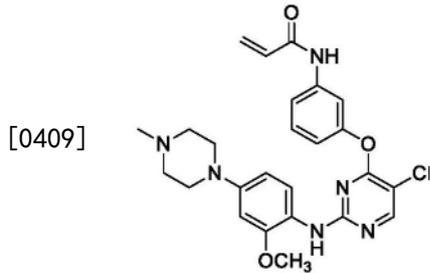
[0405] 导出被称为细胞指数的参数,其中, $R_b(f)$ 和 $R_{cell}(f)$ 分别是细胞不存在或存在时的频率相关的电极电阻(阻抗的组成部分)。N是频率点(阻抗测量处)的数量。因此,细胞指数是对包含电极的微孔中的细胞状态的定量测量。在相同的生理条件下,附着在电极上的细胞越多,产生的 $R_{cell}(f)$ 值越大,得到的细胞指数的值越大。此外,对于微孔中存在相同数量的细胞,细胞状态(例如形态)的改变将导致细胞指数的变化。例如,细胞粘附或细胞散布的增加导致更大的细胞-电极接触面积,由此将导致 $R_{cell}(f)$ 的增加并因此得到更大的细胞指数值。所述细胞指数也可以使用不同于这里描述的公式来计算。基于阻抗测量来计算细胞指数的其它方法可以见于美国专利号7,732,127;专利号7,192,752;专利号7,459,303;专利号7,468,255;专利号7,470,533;专利号7,560,269;2004年11月12日提交的PCT申请号PCT/US04/37696;2005年2月9日提交的PCT申请号PCT/US05/04481;2004年11月12日提交的美国专利申请号10/987,732以及2005年2月9日提交的美国专利申请号11/055,639中。

[0406] 用于检测的对照化合物

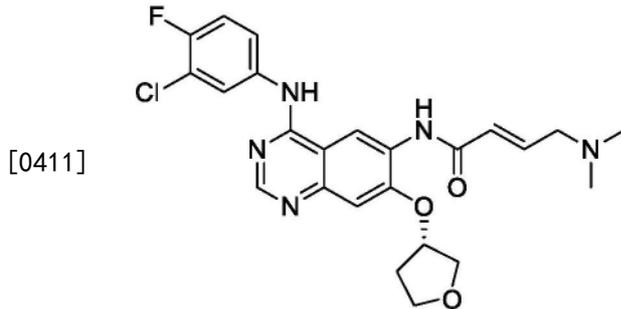
[0407] 下列化合物可以用作检测本发明化合物的对照化合物。

[0408] WZ4002是针对EGFR T790M的不可逆抑制剂。(Nature 2009 December 24;462

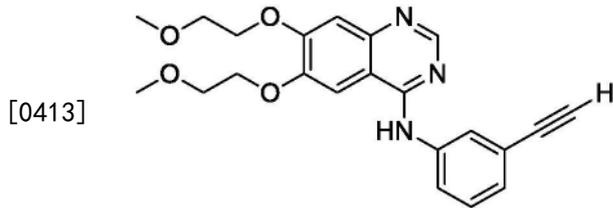
(7276):1070-1074)WZ4002的结构如下所示:



[0410] BIBW2992 (阿法替尼) 是不可逆的EGFR/HER2抑制剂。(Oncogene 2008;27:4702-4711)BIBW2992的结构如下所示:



[0412] 厄洛替尼是作用于EGFR的可逆的酪氨酸激酶抑制剂。(Drugs 2000,60 Suppl 1:15-23;discussion 41-2.)。厄洛替尼的结构如下所示:



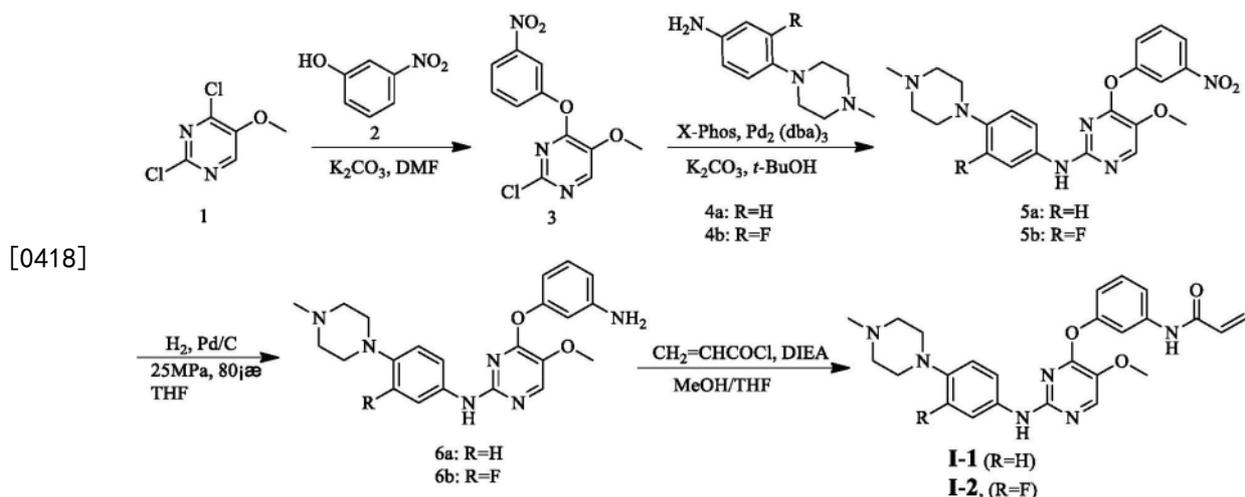
具体实施方式

[0414] 实施例1

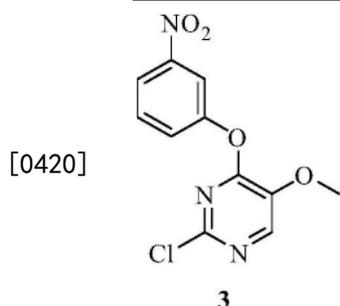
[0415] N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺 (I-1) 以及N-(3-((2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧)苯基)

[0416] 丙烯酰胺(I-2)的合成

[0417] 化合物I-1和I-2的合成方案如下所示:

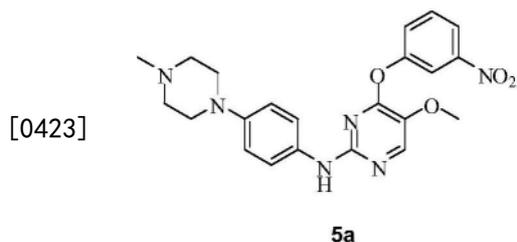


[0419] 步骤1:2-氯-5-甲氧基-4-(3-硝基苯氧基)咪唑(3)的合成



[0421] 将2,4-二氯-5-甲氧基咪唑1 (130.0g, 726.3mmol)、3-硝基苯酚2 (106.7g, 767.0mmol) 和 K_2CO_3 (193g, 1.40mol) 的混合物加入DMF (625mL) 中, 在30℃下搅拌 24小时。然后向反应混合物中加入水 (3.12L)。搅拌混合物约10分钟。收集沉淀, 用水 (200mL×3) 洗涤, 并过夜干燥, 获得白色固体状的化合物3 (196.0g, $M+H^+=282.6$)。

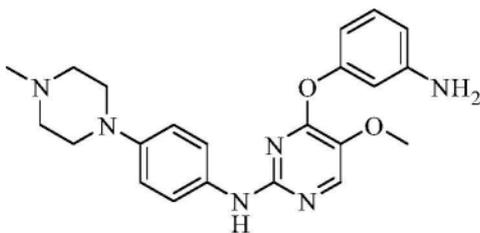
[0422] 步骤2:5-甲氧基-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)咪唑-2-胺(5a)的合成



[0424] 将化合物3 (80.0g, 284.0mmol)、4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)苯胺4 (54.3g, 284.0mmol), X-Phos (8.0g, 56.8mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8.0g, 28.4mmol), K_2CO_3 (78.5g, 568.1mmol) 的混合物溶解在t-BuOH (1.0L) 中, 回流搅拌4h。使混合物冷却至室温, 然后过滤。在减压下蒸发溶剂。向剩余物中加入水 (400mL)。使用DCM (400mL×3) 萃取混合物。收集有机层, 并使用活性炭(用于去色) 处理, 然后过滤。在减压下浓缩滤液。通过从乙酸乙酯中结晶来进一步纯化粗产物, 得到黄色晶体6 (92.0g, $M+H^+=437.5$)。

[0425] 步骤3:4-(3-氨基苯氧基)-5-甲氧基-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪唑-2-胺(6a)的合成

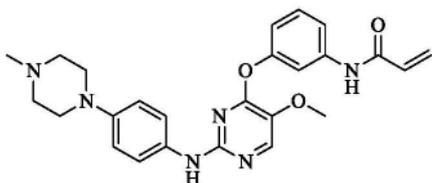
[0426]

**6a**

[0427] 将5a (65.0g, 143.0mmol) 的THF (150mL) 溶液和10%Pd/C (3.4g, 5%) 在 25MPa氢气中于80℃搅拌12h。混合物冷却后过滤, 在减压下去除有机溶剂。通过从乙酸乙酯中结晶来进一步纯化粗产物, 得到6a (42.0g, $M+H^+ = 407.5$)。

[0428] N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺 (I-1) 的合成

[0429]

**I-1**

[0430] 在0℃下向6a (42.0g, 103.3mmol), DIEA (22.4g, 173.6mmol) 的MeOH (420mL) 和THF (150mL) 混合液中加入丙烯酰氯 (15.7g, 173.6mmol)。搅拌混合物1h。在减压下去除有机溶剂。将剩余物重新溶解于DCM (800mL) 中并使用饱和的碳酸氢钠水溶液 (400ml) 洗涤。分离有机层并在减压下去除溶剂。通过从THF/H₂O (3:10) 中结晶进一步纯化粗产物, 得到化合物I-1 (25.0g, $M+H^+ = 461.5$)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.43 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.64 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.44 (dd, J=17.0, 10.1Hz, 1H), 6.35- 6.19 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.02-2.91 (m, 4H), 2.48-2.39 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)。¹³C NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 165.32 (s), 161.43 (s), 155.79 (s), 154.79 (s), 147.52 (s), 145.95 (s), 142.27 (s), 136.62 (s), 135.09 (s), 133.70 (s), 131.87 (s), 129.25 (s), 121.10 (s, 2C), 118.76 (s), 118.17 (s), 117.71 (s, 2C), 114.94 (s), 59.63 (s), 56.65 (s, 2C), 50.92 (s, 2C), 47.71 (s)。

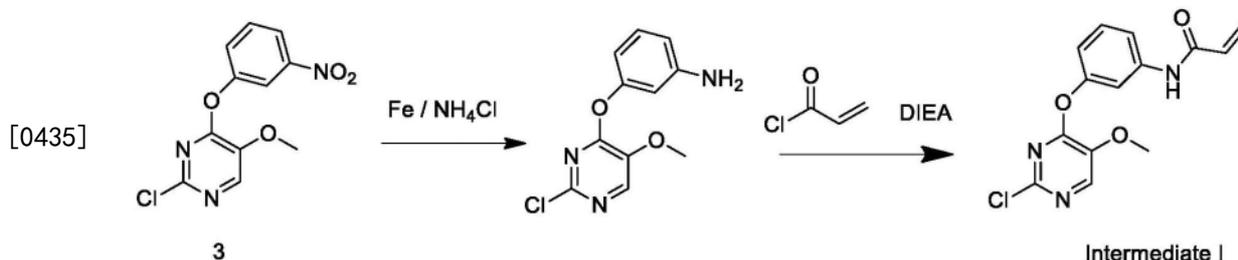
[0431] 采用类似于化合物I-1的程序合成化合物(I-2) N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺, 得到相似的产量。化合物(I-2): $M+H^+ = 479.5$ 。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ 8.07 (s, 1H), 7.69 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.2, 1.0Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.30 (dd, J=15.2, 2.5Hz, 1H), 7.03-6.88 (m, 2H), 6.78 (t, J=9.5Hz, 1H), 6.45 (dd, J=17.0, 9.9Hz, 1H), 6.37 (dd, J=17.0, 2.0Hz, 1H), 5.78 (dd, J=9.9, 2.0Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.99 (br s, 4H), 2.62 (br s, 4H), 2.35 (s, J=6.2Hz, 3H)。¹³C NMR (126MHz, MeOD) δ 166.29 (s), 162.07 (s), 158.04 (s), 156.11 (s), 155.29 (s), 154.60 (s), 144.75 (s), 141.44 (s), 138.09 (d, J=11.1Hz), 137.15 (s), 134.70 (d, J=9.8Hz), 132.55 (s), 131.07 (s), 128.26 (s), 120.31 (d, J=4.1Hz), 118.88 (s), 118.28 (s), 115.45- 115.14 (m), 107.96 (d, J=26.4Hz), 58.81 (s), 56.19 (s, 2C), 51.83 (d, J=2.6Hz,

2C), 46.25 (s).

[0432] 实施例2

[0433] 关键中间物(I, II, III, IV和V)的合成

[0434] 中间物I(合成方案如下所示):



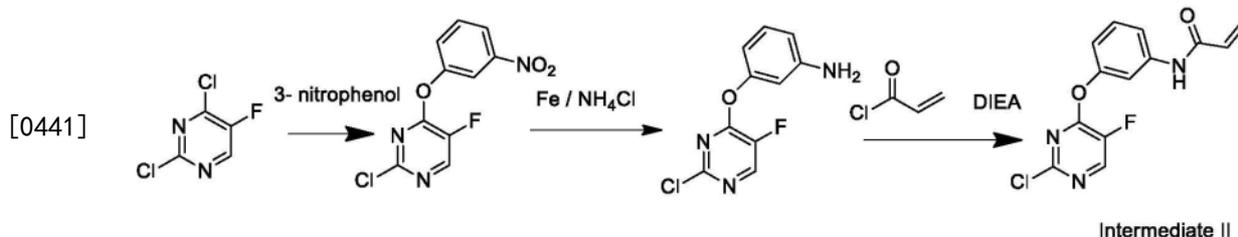
[0436] 步骤1: 3-(2-氯-5-甲氧基咪唑啶-4-基氧)苯胺的合成

[0437] 向化合物3 (35g) 的THF (200mL) 溶液中加入水 (30mL), NH₄Cl (17g) 及 Fe (15g)。加热回流反应混合物并搅拌3h。反应混合物冷却后过滤, 并在减压下浓缩 THF层。将粗产物重新溶解于乙酸乙酯 (200mL) 中并使用碳酸氢钠水溶液调节pH, 然后用水洗涤 (100mL x3)。分离有机层并在减压下去除溶剂, 获得目标产物 (13g, M+H⁺ = 252.5)。

[0438] 步骤2: N-(3-(2-氯-5-甲氧基咪唑啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I)

[0439] 使用冰浴在0C下向3-(2-氯-5-甲氧基咪唑啶-4-基氧)苯胺 (7.5g) 和DIEA (6 g) 的THF (150mL) 溶液滴加丙烯酰氯 (2.7g) 的THF (10mL) 溶液20分钟。对反应混合物搅拌过夜后, 加入NaOH水溶液 (1M, 40mL)。再在室温下搅拌反应混合物0.5h。分离 THF层并使用乙酸乙酯 (100mL) 萃取水相。在减压下浓缩收集的有机层。将剩余物重新溶解于乙酸乙酯 (200mL) 中, 用水洗涤 (100mL x3)。分离有机层并在减压下去除溶剂, 获得粗产物, 通过快速柱层析进一步纯化粗产物, 得到需要的中间物I (4g, M+H⁺ = 306.5)。

[0440] 中间物II(合成方案如下所示):



[0442] 步骤1: 2-氯-5-氟-4-(3-硝基苯氧基)咪唑啶的合成

[0443] 在室温下搅拌2,4-二氯-5-氟咪唑啶 (10.20g), 3-硝基苯酚 (8.6g) 和K₂CO₃ (15.30g) 的DMF (80mL) 混合溶液过夜。向混合物中加入水 (300mL)。搅拌反应混合物 30分钟, 然后过滤。收集沉淀, 用水洗涤 (100mL x2) 后干燥。将固体物重新溶解于乙酸乙酯 (200mL) 中, 用水洗涤 (100mL x3)。分离有机层并在减压下去除溶剂。通过从乙酸乙酯/石油醚 (20ml) 中结晶进一步纯化粗产物, 得到黄色晶体3 (9.8g, M+H⁺ = 270.6)。

[0444] 步骤2: 3-(2-氯-5-氟咪唑啶-4-基氧)苯胺的合成

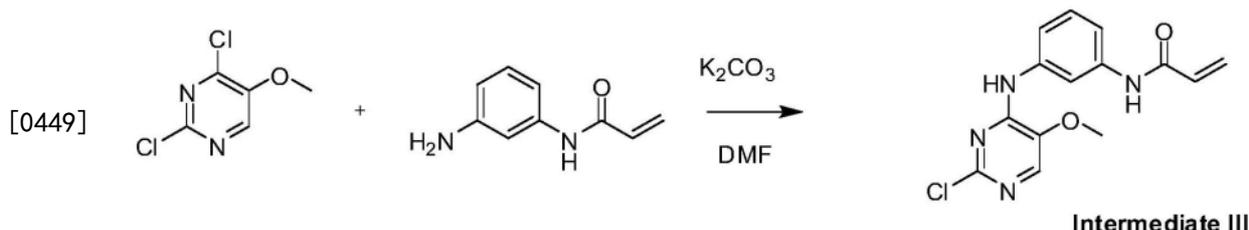
[0445] 向2-氯-5-氟-4-(3-硝基苯氧基)咪唑啶 (6.8g) 的THF (100mL) 溶液中加入水 (20mL), NH₄Cl (6.5g) 和Fe (6.5g)。回流时搅拌反应混合物5h, 冷却至室温后过滤。在减压下浓缩滤液。将剩余物重新溶解于乙酸乙酯 (200mL) 中并使用碳酸氢钠水溶液调节PH。用水洗涤 (100mL x3) 所述混合物。分离有机层并在减压下去除溶剂, 产生所需产物, 其产量为

66.2% (4g, $M+H^+ = 240.5$)。

[0446] 步骤3:N-(3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(II)的合成

[0447] 在0℃(冰浴)向3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氧)苯胺(3.9g)和DIEA(3g)的 THF(60mL)溶液中滴加丙烯酰氯(1.6g)的THF(5mL)溶液15分钟。搅拌反应混合物 4h之后,滴加碳酸氢钠水溶液(50mL)。再搅拌反应混合物0.5h。分离有机层。用乙酸乙酯(100mL)萃取水相层。在减压下浓缩收集的有机层。将剩余物重新溶解于乙酸乙酯(200mL)中,用水洗涤(100mL x3)。分离有机层并在减压下去除溶剂。通过快速柱层析进一步纯化粗产物,得到需要的中间物II(4g, $M+H^+ = 294.5$)。

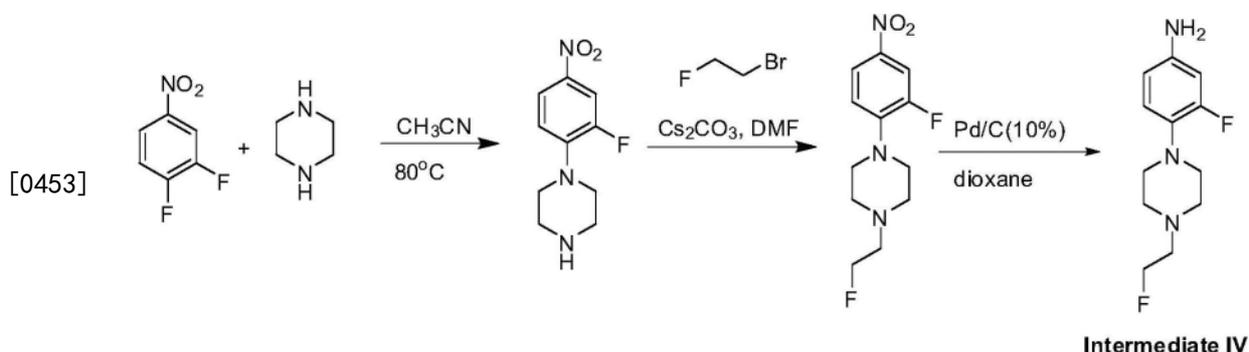
[0448] 中间物III(合成方案如下所示):



[0450] N-(3-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺(III)的合成

[0451] 向2,4-二氯-5-甲氧基嘧啶1(2.55g)和N-(3-氨基苯基)丙烯酰胺(2.32g)的DMF(30mL)溶液中加入 K_2CO_3 (4.14g)。在50℃下搅拌反应混合物16h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1作为洗脱液)指示反应的完成。加入乙酸乙酯(200mL),用水洗涤(200mL x3)。分离有机层,并在减压下去除溶剂。通过快速柱层析进一步纯化粗产物,产生需要的中间物III(3.5g, $M+H^+ = 305.7$)。

[0452] 中间物IV(合成方案如下所示):



[0454] 步骤1:1-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪

[0455] 在圆底烧瓶中,向哌嗪(21.66g, 251.46mmol)的MeCN(200mL)溶液中加入1,2-二氟-4-硝基苯(23g, 144.57mmol)。在80℃下搅拌混合物3h,直到TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)指示反应完成。浓缩混合物后加入水(300mL),用乙酸乙酯萃取(200mL x3)。收集有机层,用 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩产生黄色粗产物(30g, $M+H^+ = 226.5$)。

[0456] 步骤2:1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(2-氟乙基)哌嗪

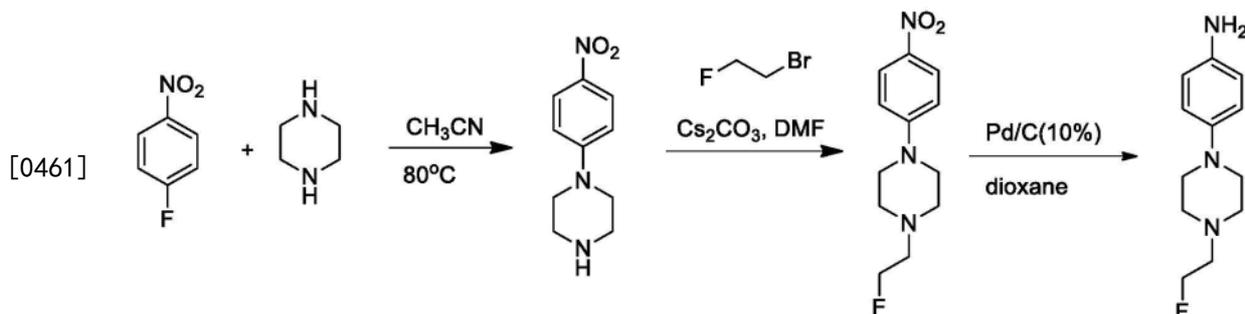
[0457] 依次将1-溴-2-氟乙烷(5.4g, 42.63mmol), DMF(48mL), 1-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪(8g, 35.52mmol)和 Cs_2CO_3 (25.2g, 77.34mmol)加入烧瓶中。在80℃温度下搅拌反应混合物7h,直到TLC(乙酸乙酯:石油醚=1:3)指示反应完成。冷却至室温后,过滤混合物。用力搅拌的同时将滤液倒入水(700mL)中。收集沉淀,用水洗涤,并干燥产生粗产物(9g, $M+H^+ =$

272.5)。

[0458] 步骤3:3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺(IV)

[0459] 将1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(2-氟乙基)哌嗪(1.1g, 4.06mmol)和Pd/C(10%)(0.2g, 1.87mmol)的1,4-二氧六环(10mL)溶液在室温下氢化12h,直到TLC(MeOH: DCM=1:4)指示反应完成。通过硅藻土床过滤所述混合物,并用1,4-二氧六环(5mL)洗涤。在减压下浓缩滤液,得到粗产物IV(1g, $M+H^+$ = 242.5),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0460] 中间物V(合成方案如下所示):

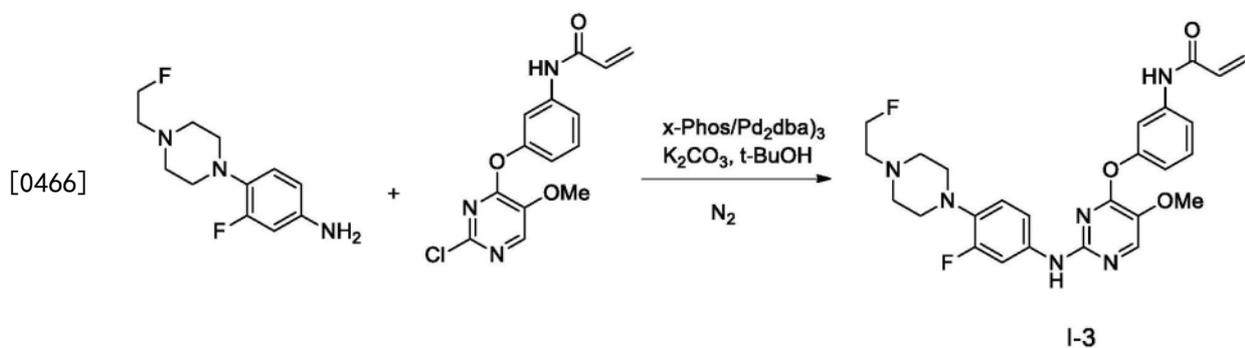


[0462] 使用与中间物IV类似的化学反应合成中间物(V)4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺。

[0463] 实施例3

[0464] N-(3-(2-(3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-3)的合成

[0465] 化合物I-3的合成方案如下所示:



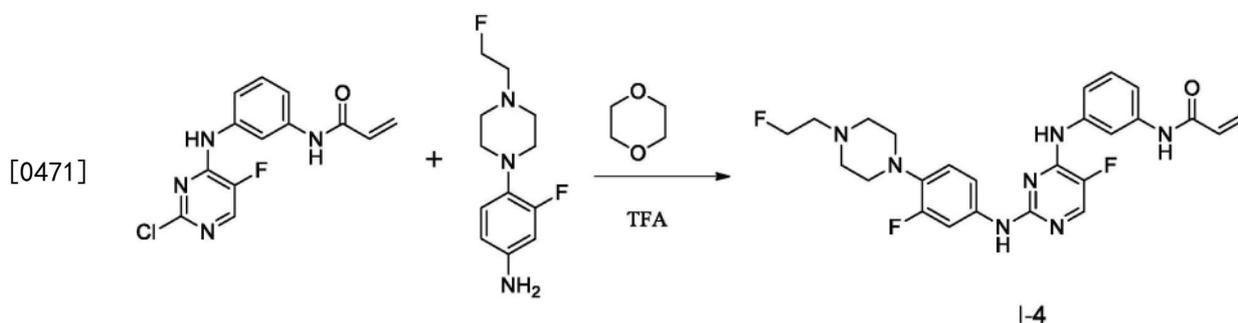
[0467] 将N-(2-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(300mg, 0.981mmol), 3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺(236.8mg, 0.981mmol), 碳酸钾(175mg, 1.27mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(35mg, 0.07mmol)和双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(35mg, 0.038mmol)以及t-BuOH(3mL)依次加入具有磁石的10mL的圆底烧瓶中。将所述烧瓶置于油浴上并在 N_2 下搅拌。加热回流反应混合物5~7h,直到TLC(乙酸乙酯/石油醚/TEA=1/1/0.1作为洗脱液)指示反应结束。在减压下浓缩混合物,然后加入EtOAc(10mL)和活性炭(0.1g)。搅拌15分钟后,通过Celite[®]过滤混合物,并用乙酸乙酯(10mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过快速柱层析(乙酸乙酯/石油醚=1/1至100%EtOAc作为洗脱液)进一步纯化粗产物,得到白色固体状的目标化合物I-3(120mg, yield 26%, purity 97.35%, $M+H^+$ = 511.5)。¹H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.35

(dd, J=15.5, 1.9Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.79-6.71 (m, 1H), 6.43 (dd, J=17.0, 10.2Hz, 1H), 6.26 (dd, J=17.0, 1.9Hz, 1H), 5.77 (dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 4.61 (t, J=4.9Hz, 1H), 4.51 (t, J=4.9Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.93- 2.81 (m, 4H), 2.69 (t, J=4.9Hz, 1H), 2.63 (t, J=4.9Hz, 1H), 2.57 (br s, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 165.32 (s), 161.39 (s), 157.66 (s), 155.73 (s), 154.92 (d, J=65.0Hz), 145.45 (s), 142.39 (s), 138.17 (d, J=11.0Hz), 137.16 (s), 135.13 (d, J=9.3Hz), 133.71 (s), 131.94 (s), 129.23 (s), 120.92 (s), 118.70 (s), 118.25 (s), 115.73 (s), 114.68 (s), 107.96 (d, J=26.1Hz), 83.84 (d, J=164.5Hz), 59.62 (s), 59.46 (s), 55.05 (s, 2C), 52.54 (s, 2C)。

[0468] 实施例4

[0469] N-(3-((5-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺(I-4)的合成

[0470] 化合物I-4的合成方案如下所示:

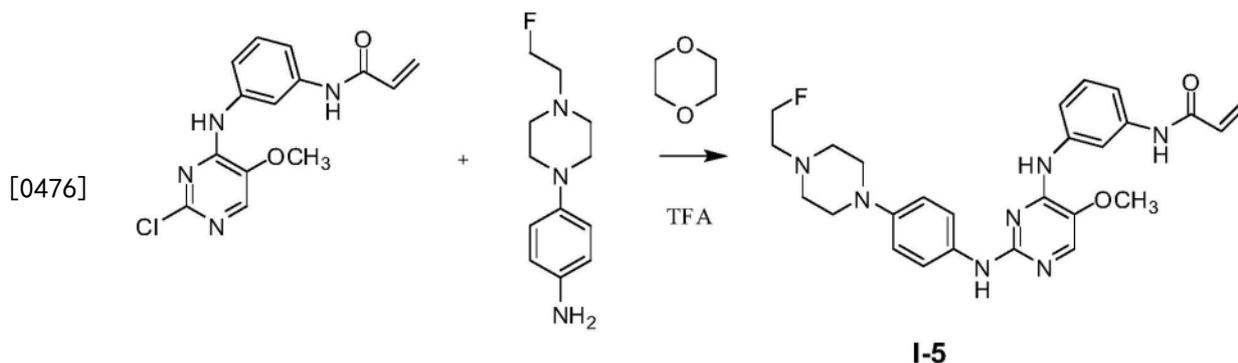


[0472] 将N-(3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺(878mg), 1,4-二氧六环(30mL), 3-氟-4-(4-(2-氟乙基)环己基)苯胺(730mg)以及TFA(0.7mL)依次加入烧瓶中。回流时搅拌所述反应混合物24h。TLC(石油醚:乙酸乙酯=2:1作为洗脱液)指示反应结束。在减压下浓缩反应混合物。将粗产物重新溶解于乙酸乙酯(100mL)中,用碳酸氢钠水溶液调节pH至8,并用水洗涤(100mL x3)。分离有机层,并在减压下去除溶剂。通过快速柱层析进一步纯化粗产物,得到目标化合物I-4(480mg, $M+H^+$ = 498.5 32%产量)。 ^1H NMR (500MHz, MeOD) δ 8.08 (s, 1H), 7.93 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 15.1, 2.5Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.32 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 6.90 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.46 (dd, J=17.0, 9.9Hz, 1H), 6.38 (dd, J=17.0, 1.9Hz, 1H), 5.79 (dd, J= 9.9, 1.9Hz, 1H), 4.68 (t, J=4.5Hz, 1H), 4.58 (t, J=4.5Hz, 1H), 3.11-3.03 (m, 4H), 2.81 (t, J=4.5Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 5H). ^{13}C NMR (126MHz, MeOD) δ 166.30 (s), 158.11 (s), 157.14 (s), 156.17 (s), 152.12 (d, J=10.7Hz), 143.43 (s), 141.61-140.82 (m), 140.37 (d, J= 35.4Hz), 138.06 (d, J=10.8Hz), 135.17 (d, J=9.7Hz), 132.75 (s), 130.22 (s), 128.07 (s), 120.36 (d, J=4.0Hz), 119.38 (s), 117.04 (s), 116.11 (s), 115.41 (s), 108.84 (d, J=25.9Hz), 82.71 (d, J=166.3Hz), 59.44 (d, J=19.8Hz), 54.75 (s, 2C), 51.95 (d, J=2.6Hz, 2C)。

[0473] 实施例5

[0474] N-(3-(2-(4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-5)的合成

[0475] 化合物I-5的合成方案如下所示:

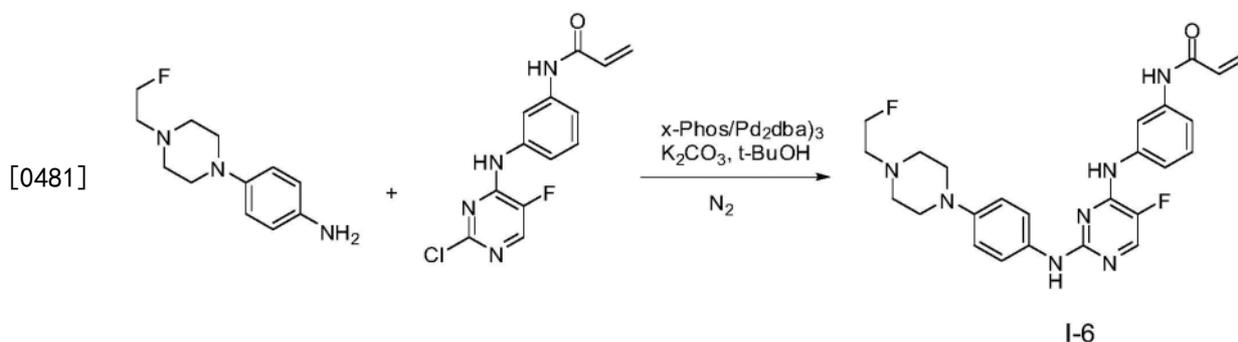


[0477] 将N-(3-(2-氯-5-甲氧基咪唑-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺(1.089g), 4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺(0.800g), 碳酸钾(1.231g), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0.300g)和双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.300g)和t-BuOH(30mL)依次加入具有磁石的100mL圆底烧瓶中。将所述烧瓶置于油浴上并在N₂流下搅拌。加热回流反应混合物5~7h, 直到TLC(乙酸乙酯/石油醚/TEA=1/1/0.1作为洗脱液)指示反应结束。在减压下浓缩混合物, 然后加入EtOAc(50mL)和活性炭(0.5g)。搅拌15分钟后, 通过Celite[®]过滤混合物。用乙酸乙酯(50mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液并通过快速柱层析(乙酸乙酯/石油醚=1/1至100%乙酸乙酯作为洗脱液)进一步纯化粗产物, 得到白色固体状的目标化合物I-5(750mg, 产量42.65%, 纯度95.8%, M+H⁺=492.5)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.09(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.58(s, 1H), 7.98(t, J=1.8Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.55-7.49(m, 3H), 7.42(d, J=8.6Hz, 1H), 7.26(t, J=8.1Hz, 1H), 6.77(d, J=9.1 Hz, 2H), 6.47(dd, J=17.0, 10.2Hz, 1H), 6.27(dd, J=17.0, 2.0Hz, 1H), 5.76(dd, J=10.1, 2.0Hz, 1H), 4.65-4.59(m, 1H), 4.56-4.50(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.05-2.95(m, 4H), 2.70(t, J=4.9Hz, 1H), 2.64(t, J=4.9Hz, 1H), 2.62-2.54(m, 4H)。¹³C NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ165.06(s), 156.09(s), 153.81(s), 147.29(s), 141.66(s), 140.88(s), 139.29(s), 136.26(s), 135.95(s), 134.03(s), 130.53(s), 128.76(s), 121.28(s), 119.17(s), 118.00(s), 116.38(s), 115.43(s), 83.91(d, J=164.3Hz), 59.58(d, J=19.5Hz), 59.00(s), 55.05(s, 2C), 51.30(s, 2C)。

[0478] 实施例6

[0479] N-(2-(5-氟-2-(4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)咪唑-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺(I-6)

[0480] 化合物I-6的合成方案如下所示:



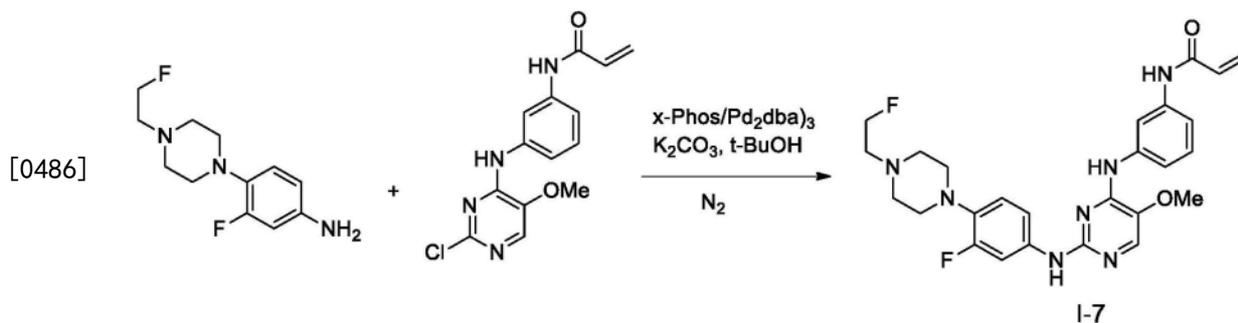
[0482] 将N-(2-(2-氯-5-氟咪唑-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺(2.010g, 6.849mmol), 4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺(2.008g, 8.969mmol), 碳酸钾(1.880g, 13.698mmol), 三(二亚

苄基丙酮)二钯(630mg, 0.685mmol)和双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(627mg, 1.370mmol)和t-BuOH(20mL)依次加入具有磁石的100mL圆底烧瓶中。将所述烧瓶置于油浴上并在N₂流下搅拌。加热回流反应混合物5~7h,直到TLC(EtOAc/石油醚/TEA=3/1/0.1作为洗脱液)指示反应结束。在减压下浓缩混合物,然后加入EtOAc(50mL)和活性炭(0.5g)。搅拌15分钟后,通过Celite[®]过滤混合物。用乙酸乙酯(50mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过快速柱层析(EtOAc/石油醚=3/1至100% EtOAc作为洗脱液)进一步纯化粗产物,得到浅黄色固体状的目标化合物I-6(1.85g, 产量56.23%, 纯度95%, M+H⁺=480.2)。¹H NMR(500MHz, MeOD) δ8.07(s, 1H), 7.88(d, J=3.7Hz, 1H), 7.50-7.39(m, 4H), 7.29(t, J=8.1Hz, 1H), 6.92-6.85(m, 2H), 6.46(dd, J=17.0, 9.8Hz, 1H), 6.39(dd, J=17.0, 2.1Hz, 1H), 5.80(dd, J=9.8, 2.1Hz, 1H), 4.71-4.65(m, 1H), 4.61-4.55(m, 1H), 3.17-3.10(m, 4H), 2.84-2.78(m, 1H), 2.78-2.69(m, 5H)。¹³C NMR(126MHz, MeOD) δ166.25(s), 157.72(s), 152.10(d, J=10.7Hz), 148.08(s), 143.16(s), 141.20(s), 141.12(s), 140.96(s), 140.66(s), 140.07(s), 135.13(s), 132.74(s), 130.13(s), 128.15(s), 122.40(s), 119.20(s), 118.27(s), 116.94(s), 115.33(s), 82.76(d, J=166.4Hz), 59.42(d, J=19.7Hz), 54.71(s, 2C), 51.15(s, 2C)。

[0483] 实施例7

[0484] N-(2-(2-(3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺(I-7)的合成

[0485] 化合物I-7的合成方案如下所示:



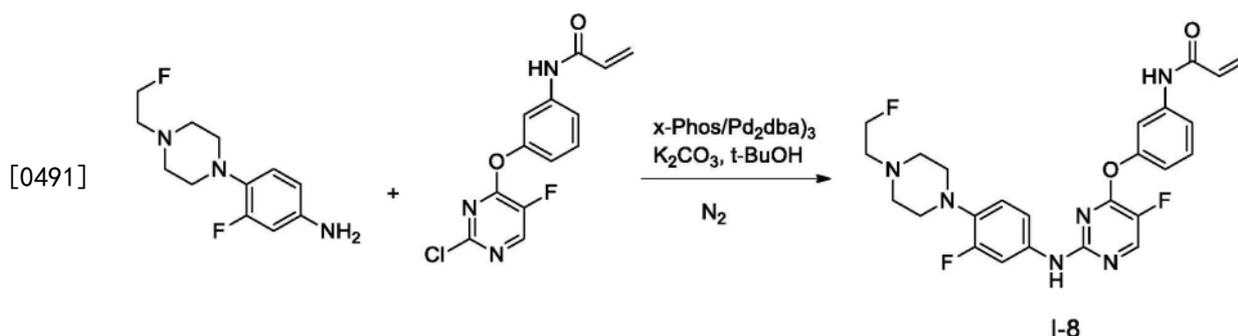
[0487] N-(2-(2-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺(1.521g, 5mmol), 3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺(1.210g, 5mmol), 碳酸钾(1.383g, 10mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(460mg, 0.5mmol)和双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(475mg, 1mmol)和t-BuOH(50mL)依次加入具有磁石的100mL圆底烧瓶中。将所述烧瓶置于油浴上并在N₂流下搅拌。加热回流反应混合物5~7h,直到TLC(EtOAc/石油醚/TEA=1/1/0.1作为洗脱液)指示反应结束。在减压下浓缩混合物,然后加入EtOAc(50mL)和活性炭(0.5g)。搅拌15分钟后,通过Celite[®]过滤混合物。用乙酸乙酯(50mL)洗涤滤饼。浓缩滤液并通过快速柱层析(EtOAc/石油醚=1/1至EtOAc作为洗脱液)进一步纯化粗产物,得到浅黄色固体状的目标化合物I-7(1.537g, 产量60.2%, 纯度95.33%, M+H⁺=510.3)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.08(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.96(t, J=1.8Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.67(dd, J=15.7, 2.4Hz, 1H), 7.51(d, J=8.0Hz, 1H), 7.44(d, J=8.7Hz, 1H), 7.31(dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.27(t, J=8.1Hz, 1H), 6.84(dd, J=9.8, 9.1Hz, 1H), 6.46(dd, J=17.0, 10.2Hz, 1H),

6.25 (dd, $J=17.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.75 (dd, $J=10.1, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 4.61 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 4.52 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.97-2.86 (m, 4H), 2.70 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 2.64 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 2.59 (s, 4H). ^{13}C NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 165.07 (s), 157.89 (s), 155.97 (s), 155.49 (s), 153.84 (s), 141.51 (s), 141.07 (s), 139.06 (d, $J=11.0\text{Hz}$), 138.82 (s), 136.67 (s), 134.63 (d, $J=9.4\text{Hz}$), 134.06 (s), 130.60 (s), 128.67 (s), 121.06 (d, $J=4.0\text{Hz}$), 119.34 (s), 116.48 (s), 115.75-115.32 (m), 107.95 (d, $J=26.1\text{Hz}$), 83.85 (d, $J=164.4\text{Hz}$), 59.57 (d, $J=19.6\text{Hz}$), 58.89 (s), 55.11 (s, 2C), 52.65 (s, 2C)。

[0488] 实施例8

[0489] N-(2-(5-氟-2-(3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺 (I-8) 的合成

[0490] 化合物I-8的合成方案如下所示:



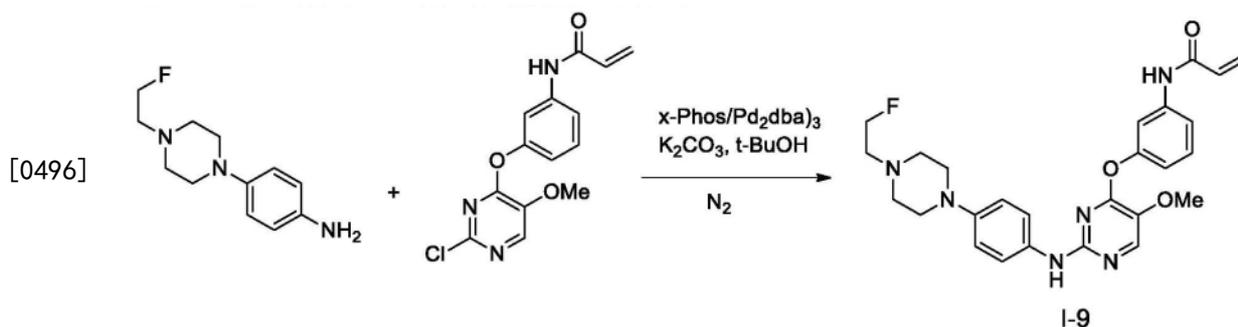
[0492] 将N-(2-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(1.461g, 5mmol), 3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺(1.210g, 5mmol), 碳酸钾(1.380g, 10mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(460mg, 0.5mmol)和双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(475mg, 1mmol)和t-BuOH(50mL)依次加入具有磁石的100mL圆底烧瓶中。将所述烧瓶置于油浴上并在N₂流下搅拌。加热回流反应混合物5~7h, 直到TLC(EtOAc/石油醚/TEA=1/1/0.1作为洗脱液)指示反应结束。在减压下浓缩混合物, 然后加入EtOAc(50mL)和活性炭(0.5g)。搅拌15分钟后, 通过Celite[®]过滤混合物, 并用乙酸乙酯(50mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液, 并通过快速柱层析(EtOAc/石油醚=1/1至EtOAc作为洗脱液)进一步纯化粗产物, 得到浅黄色固体状的目标化合物I-8(1.72g, 产量69.1%, 纯度98.67%, $M+H^+=499.3$)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.49 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.74 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.46 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.77 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 6.44 (dd, $J=17.0, 10.2\text{Hz}$, 1H), 6.27 (dd, $J=17.0, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.78 (dd, $J=10.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.61 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 4.51 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 2.94-2.83 (m, 4H), 2.69 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 2.63 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 2.57 (s, 4H). ^{13}C NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 165.36 (s), 159.02 (d, $J=11.0\text{ Hz}$), 157.52 (s), 156.87 (d, $J=3.4\text{Hz}$), 155.59 (s), 153.97 (s), 147.89 (d, $J=22.1\text{Hz}$), 142.88 (s), 142.47 (s), 140.90 (s), 137.36 (d, $J=10.9\text{Hz}$), 135.82 (d, $J=9.3\text{Hz}$), 133.67 (s), 132.04 (s), 129.30 (s), 120.86 (d, $J=3.9\text{Hz}$), 118.70 (s), 116.34 (s), 114.68 (s), 108.54 (d, $J=26.0\text{ Hz}$), 83.83 (d, $J=164.4\text{Hz}$), 59.53 (d, $J=19.5\text{Hz}$), 55.01 (s, 2C), 52.46 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 2C)。

[0493] 实施例9

[0494] N-(2-(2-(3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺

基) 丙烯酰胺 (I-9)

[0495] 化合物 I-9 的合成方案如下所示:

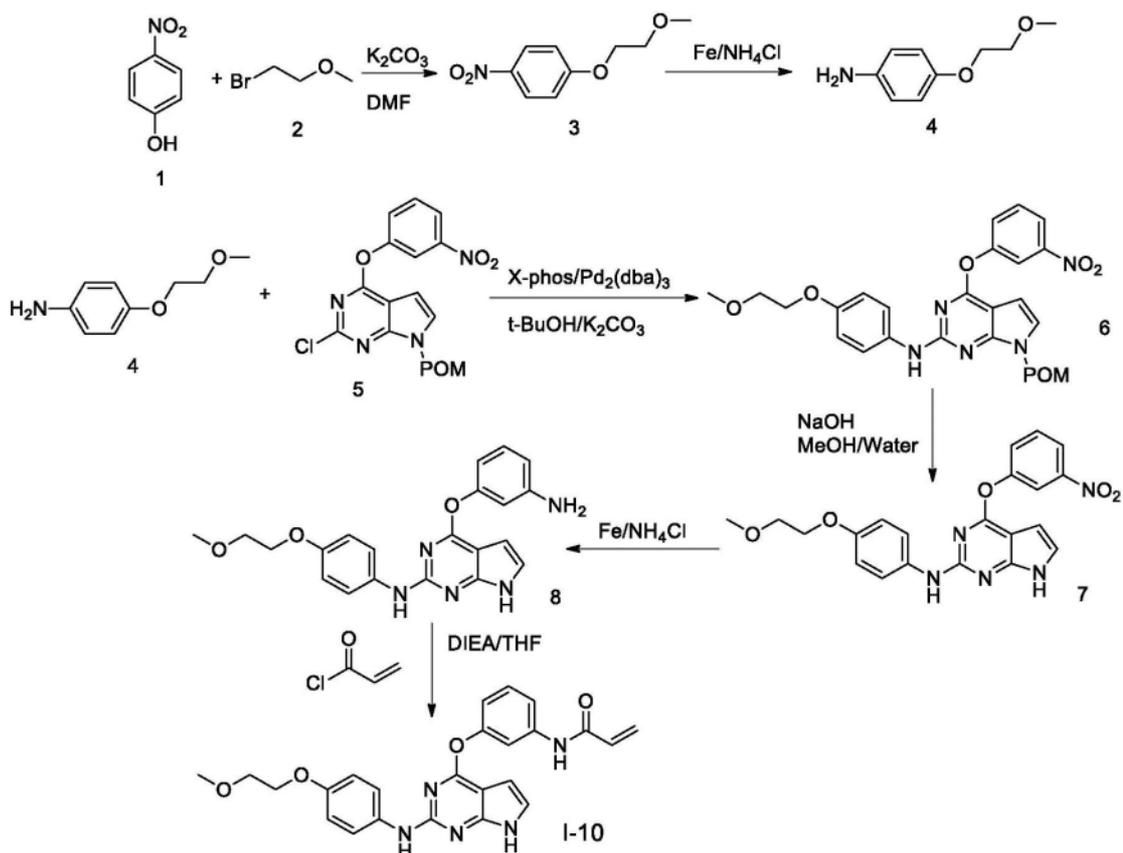


[0497] 将 N-(2-(2-(2-氯-5-甲氧基咪唑-4-基氧)苯基)丙基)胺 (1.360g, 4.48mmol), 4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺 (1.002g, 4.48mmol), 碳酸钾 (1.380g, 10mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (460mg, 0.5mmol) 和双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢 (475mg, 1mmol) 和 t-BuOH (50mL) 依次加入具有磁石的 100mL 圆底烧瓶中。将所述烧瓶置于油浴上并在 N₂ 流下搅拌。加热回流反应混合物 5~7h, 直到 TLC (EtOAc/石油醚/TEA=1/1/0.1 作为洗脱液) 指示反应结束。在减压下浓缩混合物, 然后加入 EtOAc (50mL) 和活性炭 (0.5g)。搅拌 15 分钟后, 通过 Celite[®] 过滤混合物, 并用 EA (50mL) 洗涤滤饼。浓缩滤液并通过快速柱层析 (EtOAc/石油醚=1/1 至 EtOAc 作为洗脱液) 进一步纯化粗产物, 得到白色固体状的目标化合物 I-9 (840mg, 产量 38%, 纯度 96.93%, M+H⁺=493.5)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.32 (s, 1H), 9.00 (s, J=24.8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.43 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.03-6.89 (m, 1H), 6.65 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.44 (dd, J=17.0, 10.1Hz, 1H), 6.28 (dd, J=17.0, 1.9Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 4.62 (t, J=4.9Hz, 1H), 4.52 (t, J=4.9Hz, 1H), 3.87 (s, J=15.8Hz, 3H), 3.05-2.89 (m, 4H), 2.69 (t, J=4.9Hz, 1H), 2.63 (t, J=4.9Hz, 1H), 2.61-2.53 (m, 4H)。¹³C NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 165.32 (s), 161.44 (s), 155.80 (s), 154.79 (s), 147.56 (s), 145.97 (s), 142.27 (s), 136.63 (s), 135.12 (s), 133.70 (s), 131.88 (s), 129.26 (s), 121.13 (s, 2C), 118.76 (s), 118.16 (s), 117.74 (s, 2C), 114.95 (s), 83.90 (d, J=164.3Hz), 59.64 (s), 59.48 (s), 54.99 (s, 2C), 51.13 (s, 2C)。

[0498] 实施例 10

[0499] N-(3-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪唑-4-基氧)苯基)丙烯酰胺 (I-10) 的合成

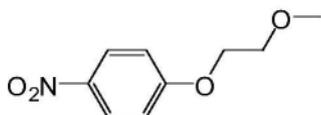
[0500] 化合物 I-10 的合成方案如下所示:



[0501]

[0502] 步骤1: 1-(2-甲氧基乙氧基)-4-硝基苯(3)的合成

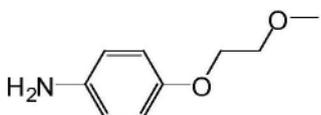
[0503]



[0504] 向4-硝基苯酚(18.2g, 130mmol)和1-溴-2-甲氧基乙烷(20g, 144mmol)的DMF(60ml)溶液中加入 K_2CO_3 (36g, 260mmol)。在65~70℃搅拌反应混合物4h, 然后冷却至室温。加水(200mL)后用乙酸乙酯(200mL x3)萃取反应物。水洗(200mL x3)收集的有机层后, 用 Na_2SO_4 干燥。在减压下去除溶剂, 得到白色固体状的所需产物(3)(25g, 97.6%产量), 无需进一步纯化而用于下一步。

[0505] 步骤2: 4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺(4)的合成

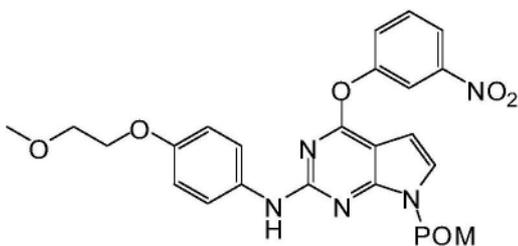
[0506]



[0507] 向化合物3(25g, 127mmol)的THF(180mL)溶液中加入水(60mL)。搅拌大约5分钟后, 依次加入 NH_4Cl (28g, 523mmol)和Fe(36g, 635mmol)。加热回流反应混合物并搅拌4h。冷却至室温后, 通过Celite[®]过滤混合物并用乙酸乙酯(200mL)洗涤。在减压条件下浓缩有机层。将粗产物重新溶解在乙酸乙酯(500mL)中, 用饱和 $NaHCO_3$ (200mL)和水(200mL)洗涤。在减压条件下浓缩有机层。通过快速柱层析进一步纯化粗产物, 得到所需产物4(12g, 56.7%产量, $M+H^+=168.5$)。

[0508] 步骤3: (2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)特戊酸甲酯(6)的合成

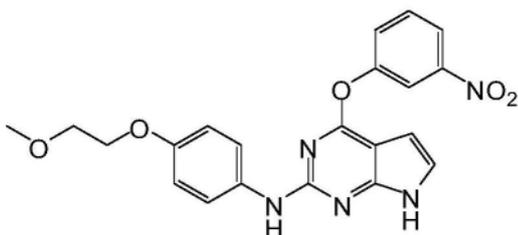
[0509]



[0510] 向(2-氯-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)特戊酸甲酯(4g, 10 mmol), 化合物4(1.67g, 10mmol)的t-BuOH(40mL)溶液中依次加入碳酸钾(2.8g, 20 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(500mg)和双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(500mg)。在N₂流中搅拌反应混合物并加热回流。搅拌3~4h后, TLC(DCM/ MeOH=10/1作为洗脱液)指示反应结束。待混合物冷却至40~50℃, 通过Celite[®]过滤。用t-BuOH洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。将剩余物重新溶解在乙酸乙酯(200mL)中并用水洗涤, 然后在减压下浓缩。通过快速柱层析进一步纯化粗产物, 得到所需产物6(5.9g, M+H⁺=536.5)。

[0511] 步骤4:N-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(7)的合成

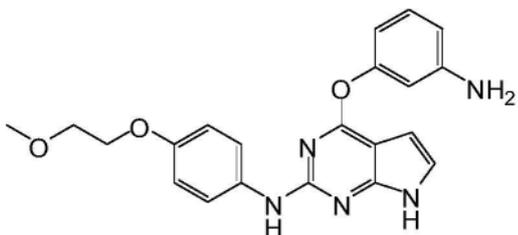
[0512]



[0513] 向反应器(250mL)中装入6(5.9g, 0.01mol)和MeOH(120mL)。当6完全溶解时, 用冰浴冷却溶液至大约10℃。然后添加NaOH溶液(2.5M, 8mL)45分钟, 在整个添加过程中保持温度低于16℃。添加完成时, 在大约16℃搅拌反应混合物4~5。通过TLC和LC-MS监测反应的完成, 所述TLC和LC-MS指示6的消耗以及低含量(少于8%)的中间物(MW: 493)。向反应物中加入水(300mL)90分钟, 保持温度低于20℃。在加水过程中, 所需产物8沉淀下来。加水后再搅拌混合物15分钟。收集沉淀(粗产物)并用水洗涤(200mL)。将粗产物重新溶解于乙酸乙酯(200mL)中并用水洗涤(200mLx3)。将混合物通过Celite[®], 从而去除不溶固体。在减压下去除溶剂。通过从乙酸乙酯/石油醚(5:4)中重结晶而进一步纯化剩余物, 得到所需产物7(3g, 71.2%产量, M+H⁺=422.5)。

[0514] 步骤5:4-(3-氨基苯氧基)-N-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(8)的合成

[0515]

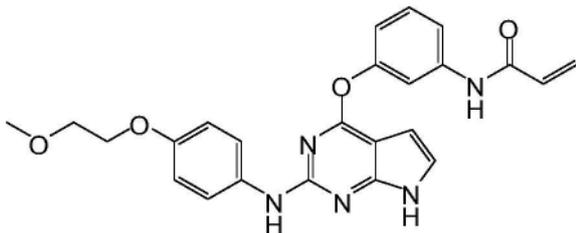


[0516] 向化合物7(3g, 7.1mmol)的THF(40mL)溶液中加入水(15mL), NH₄Cl(1.5g, 28.4mmol)和Fe(2g, 35.5mmol)。将反应混合物加热回流4h, 然后冷却至室温。过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液。将剩余物重新溶解于乙酸乙酯(50mL)中并用饱和的NaHCO₃(30mL)

以及水 (50mL x3) 洗涤。在减压下去除有机溶剂。通过从乙酸乙酯 /PE (1:1) 中重结晶而进一步纯化粗产物, 得到所需产物8 (2.4g, 86.2% 产量, $M+H^+=392.5$)。

[0517] 步骤6: N- (3- (2- (4- (2-甲氧基乙氧基) 苯胺基) -7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基氧) 苯基) 丙烯酰胺 (I-10) 的合成

[0518]

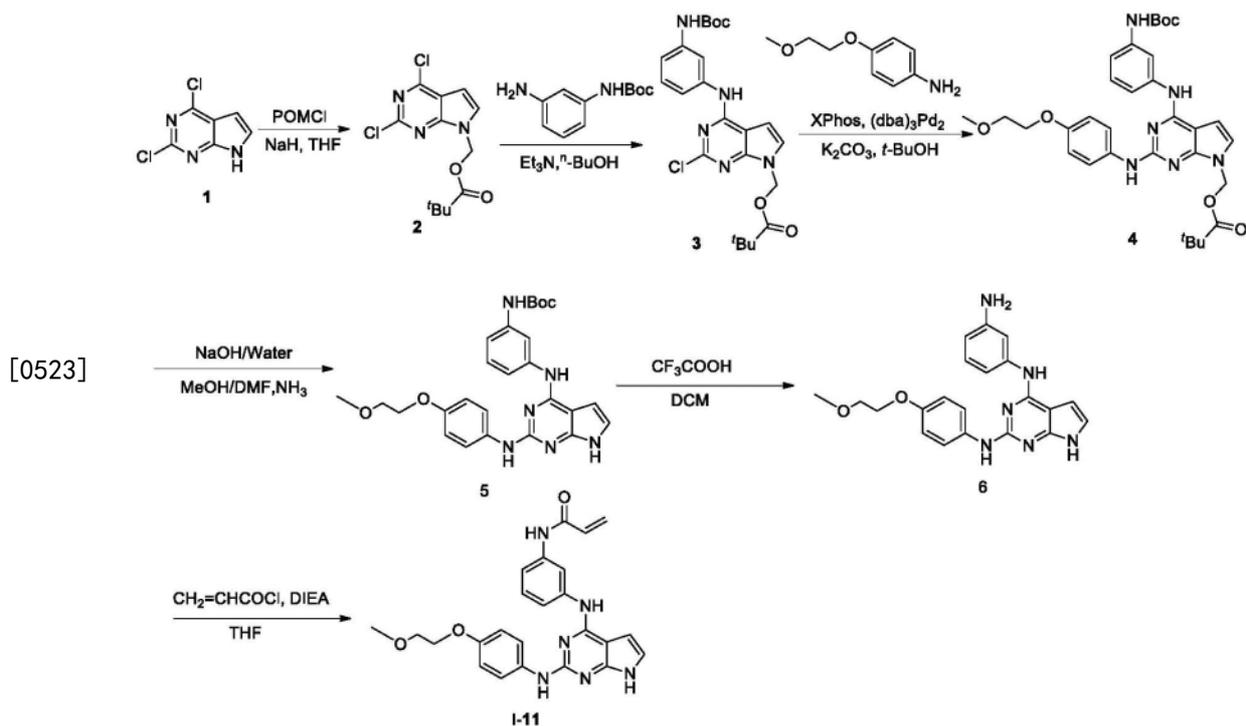


[0519] 在冰浴中于 -20°C 向化合物8 (328mg, 0.83mmol) 和 DIEA (112mg, 0.87 mmol) 的 THF (5mL) 溶液中添加丙烯酰氯 (79mg, 0.87mmol) 5分钟, 在整个添加过程中保持温度在 -10°C 左右。添加后在相同的温度下再搅拌反应混合物30分钟。温度升至室温时, 加入乙酸乙酯 (50mL)。水洗混合物 (50mL x3)。在减压下去除有机溶剂。通过快速柱层析进一步纯化粗产物, 得到所需产物 I-10 (350mg, 94.6% 产量, $M+H^+=446.5$)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.51 (s, $J=26.7\text{Hz}$, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.92 (s, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.66 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.51 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.43 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=3.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.70 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.44 (dd, $J=17.0, 10.2\text{Hz}$, 1H), 6.30-6.23 (m, 2H), 5.77 (dd, $J=10.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.31 (s, $J=2.3\text{Hz}$, 3H)。 ^{13}C NMR (126MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165.33 (s), 163.90 (s), 157.42 (s), 157.35 (s), 155.32 (s), 154.64 (s), 142.24 (s), 136.59 (s), 133.71 (s), 131.81 (s), 129.26 (s), 123.61 (s), 121.74 (s), 118.97 (s), 117.98 (s), 116.07 (s), 114.95 (s), 100.28 (s, 2C), 72.53 (s), 69.00 (s), 60.17 (s)。

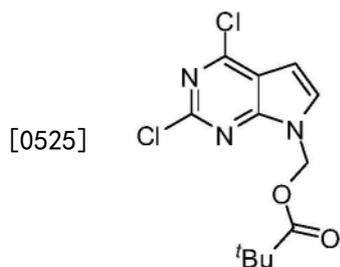
[0520] 实施例11

[0521] N- (3- (2- (4- (2-甲氧基乙氧基) 苯胺基) -7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基氨基) 苯基) 丙烯酰胺 (I-11) 的合成

[0522] 化合物 I-11 的合成方案如下所示:

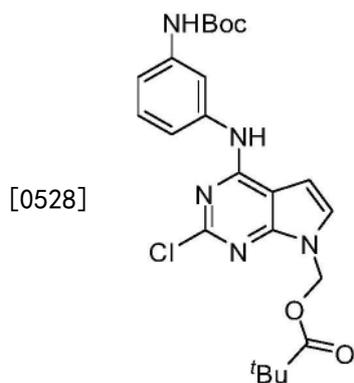


[0524] 步骤1: (2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-7-基)特戊酸甲酯的合成



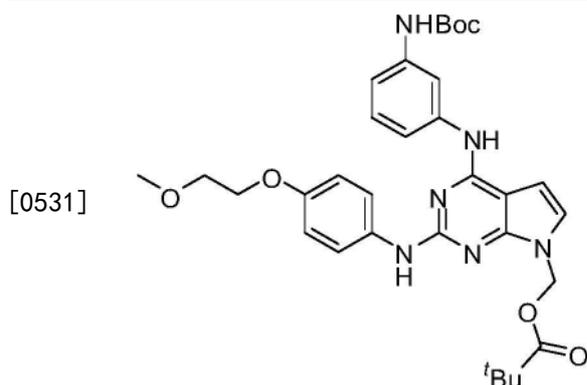
[0526] 缓慢地向2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉1 (20.03g, 0.106mol) 的THF (200mL) 溶液中加入NaH (80%, 3.54g, 0.117mol), 并保持温度在0~ -5℃。再搅拌所述混合物15分钟, 直到析氢反应结束。添加POMCl (18.96g, 0.12mol) 的THF (70mL) 溶液30分钟。使反应混合物升至室温并搅拌3~4h。当HPLC指示1耗尽时, 通过Celite[®] 过滤反应混合物, 用乙酸乙酯 (100mL) 洗涤。在减压下浓缩收集的有机层。将剩余物重新溶解于乙酸乙酯 (300mL) 中, 用水 (100mL x2) 和卤水 (100mL) 洗涤。分离有机层并在减压下去除有机溶剂, 得到黄色固体状的所需产物2, 无需进一步纯化而直接用于下一步。

[0527] 步骤2: (4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-7-基)特戊酸甲酯(3)的合成



[0529] 向嘧啶2(6.1g, 0.02mol) 和叔丁基3-氨基苯基氨基甲酸酯(4.3g, 0.019 mol)混合物的n-BuOH(110mL)溶液中加入TEA(7mL)。加热回流反应混合物并搅拌 12~18h。当HPLC指示化合物2耗尽时,使混合物冷却至室温。向混合物中加入水(200 mL)和乙酸乙酯(100mL),搅拌并使其分层。有机层先用1N HCl(20mL)洗涤,然后用 5%NaHCO₃(50mL)洗涤,再用硫酸钠干燥。在减压下去除有机溶剂,得到轻油,向轻油中加入正己烷(60mL)并搅拌2~3h。收集沉淀并干燥产生所需要的白色固体状产物 (3.92g, M+H⁺=474.5)。

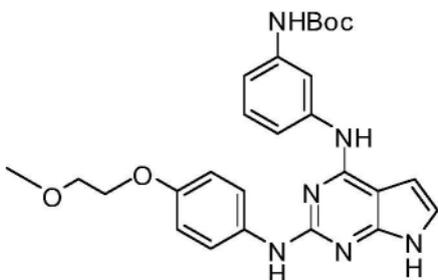
[0530] 步骤3: (4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)苯胺基)-2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)特戊酸甲酯(4)的合成



[0532] 将t-BuOH(80mL)加入装有磁力搅拌的RBF(250mL)中。依次加入化合物3(3.92g, 8.3mmol)和4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺(1.5g, 9mmol)并搅拌5~10min。依次加入碳酸钾(2.28g, 16.5mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(750mg, 0.9mmol)和双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(750mg, 18mmol)并加入另一部分的t-BuOH(20 mL)。将烧瓶置于油浴上并在N₂流下搅拌。加热回流反应混合物。搅拌3~4h后,TLC(DCM/MeOH=10/1作为洗脱液)指示反应结束。混合物冷却至40~50℃后通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。然后通过快速柱层析(乙酸乙酯/正己烷=1:10~1:3)纯化粗产物,产生棕色固体状的所需产物4(1.74g, M+H⁺= 605.5)。

[0533] 步骤4: 叔丁基3-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)苯基氨基甲酸酯(5)

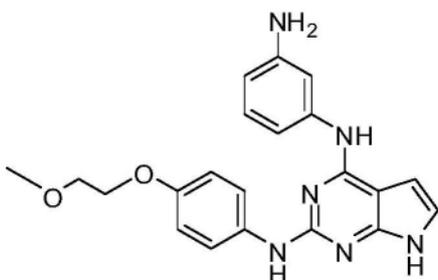
[0534]



[0535] 在冰浴中向化合物4 (1.74g) 的MeOH (25mL) 和THF (15mL) 溶液中加入 NaOH溶液 (2.5M, 2.3mL) 5分钟 (在整个添加过程中保持温度在6~10℃左右)。在相同温度下搅拌反应混合物4~5h后, 将NH₃ (气体) 鼓入所述反应物2~3h。一旦TLC 和LC-MS指示反应完成, 化合物4和低含量 (少于2%) 的中间物 (MW=521) 耗尽, 就加入水 (100mL) 和乙酸乙酯 (60mL)。搅拌混合物。分离有机相并用硫酸钠干燥。在减压下去除溶剂, 得到所需要的棕色油状产物5 (1.35g, M+H⁺=491.5), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0536] 步骤5: N-(3-氨基苯基)-N-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺(6)的合成

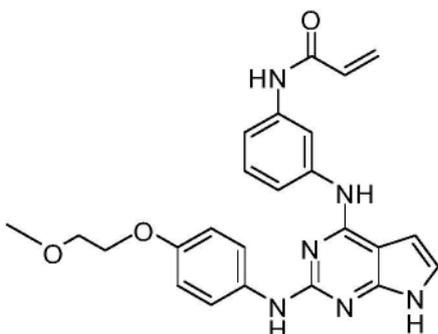
[0537]



[0538] 向化合物5的DCM (49mL) 溶液中加入TFA (5.6mL)。在室温下搅拌所述混合物4h。此时HPLC指示反应结束, 显示化合物5耗尽。在减压下去除有机溶剂。用冷的 (0℃) 饱和碳酸氢钠 (30mL) 和乙酸乙酯 (60mL) 处理粗产物。搅拌混合物。分离有机相并用硫酸钠干燥。在减压下去除有机溶剂。通过快速柱层析 (正己烷: 乙酸乙酯=1:5) 进一步纯化粗产物 (棕色的油), 产生所需要的棕色固体状产物 (918mg, M+H⁺=391.5)。

[0539] 步骤6: N-(3-(2-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺(I-11)的合成

[0540]



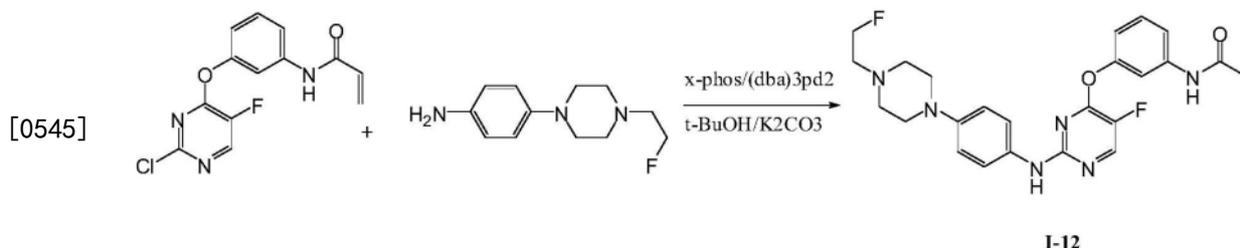
[0541] 向冰浴冷却 (约-10℃) 的化合物6 (918mg, 2.35mmol) 和DIEA (320mg, 2.48mmol) 的THF (20mL) 溶液中滴加丙烯酰氯 (226mg, 2.48mmol)。搅拌反应混合物20 分钟。此时, TLC (DCM/MeOH=8/1作为洗脱液) 指示反应结束。加入饱和的NaHCO₃ 溶液 (8mL) 终止反应。去除THF, 将剩余物重新溶解于乙酸乙酯 (50mL) 和水 (20 mL) 中。搅拌所述混合物。分离有机相并

用硫酸钠干燥。在减压下去除有机溶剂。通过快速柱层析(100%乙酸乙酯)进一步纯化粗产物(橘黄色的油),产生所需要的白色固体状产物I-11(652mg, $M+H^+ = 445.5$)。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 3H), 10.07 (s, 3H), 9.18 (s, 3H), 8.51 (s, 3H), 8.13 (s, 3H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 7.73-7.66 (m, 6H), 7.33 (d, $J=8.5$ Hz, 3H), 7.27 (t, $J=8.0$ Hz, 3H), 6.88 (dd, $J=3.4, 2.2$ Hz, 3H), 6.85-6.79 (m, 6H), 6.67 (dd, $J=3.5, 2.0$ Hz, 3H), 6.48 (dd, $J=17.0, 10.2$ Hz, 3H), 6.29 (dd, $J=17.0, 2.0$ Hz, 3H), 5.77 (dd, $J=10.1, 2.0$ Hz, 3H), 4.04-4.01 (m, 7H), 3.67-3.63 (m, 6H), 3.32 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 165.08 (s), 157.81 (s), 155.89 (s), 154.61 (s), 154.48 (s), 142.86 (s), 140.98 (s), 137.20 (s), 134.07 (s), 130.62 (s), 128.71 (s), 121.86 (s, 2C), 120.80 (s), 118.30 (s), 116.24 (s, 2C), 115.39 (s), 114.09 (s), 101.24 (s), 100.12 (s), 72.59 (s), 69.08 (s), 60.19 (s)。

[0542] 实施例12

[0543] N-(2-(5-氟-2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-12)的合成

[0544] 化合物I-12的合成方案如下所示:

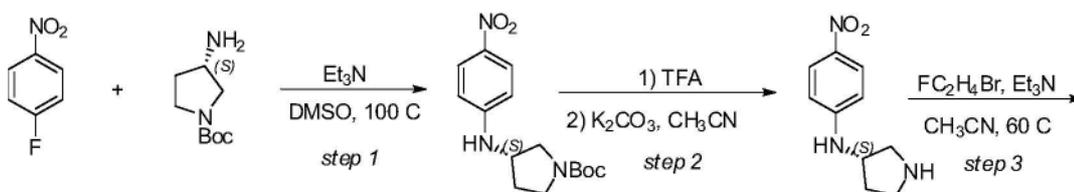


[0546] 向N-(3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(1.3g, 4.4mmol), 4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯胺(1g, 4.4mmol)的t-BuOH(15mL)溶液中依次加入碳酸钾(1.2g, 8.8mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(400mg)和双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(400mg)。加热回流反应混合物并在 N_2 流下搅拌2h。此时, TCL(石油醚:乙酸乙酯=1:1作为洗脱液)指示反应结束。使混合物冷却至40~50°C, 通过Celite[®]过滤, 并用t-BuOH洗涤。在减压下浓缩滤液。将剩余物重新溶解在乙酸乙酯(100mL)中并用水洗涤。在减压下去除有机溶剂。通过快速柱层析进一步纯化粗产物, 得到所需产物I-12(1.2g, 56.8%产量, $M+H^+ = 481.5$)。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.43 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.66 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.45 (dd, $J=17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J=17.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J=10.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 4H), 2.69 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 4H)。 ^{13}C NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 165.37 (s), 158.94 (s), 158.86 (s), 157.34 (s), 157.31 (s), 154.09 (s), 148.11 (s), 142.33 (s), 134.28 (s), 133.65 (s), 131.99 (s), 129.34 (s), 121.74 (s), 118.76 (s), 118.63 (s), 117.59 (s), 114.94 (s), 83.90 (d, $J=164.4$ Hz), 59.55 (d, $J=19.5$ Hz), 54.96 (s, 2C), 50.96 (s, 2C)。

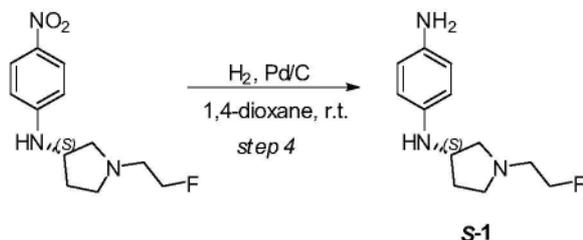
[0547] 中间物(S-1和R-1)的合成:

[0548] 中间物S-1: (S)-N-(1-(2-氟乙基)吡咯烷基-3-基)苯-1,4-二胺

[0549] 合成方案如下所示:



[0550]



[0551] 步骤1

[0552] 将4-氟-1-硝基苯 (7.3g), (3S) - (-) - 1- (叔丁氧羰基) - 3-氨基吡咯烷 (11.2g) 和 TEA (19g) 的二甲亚砜 (58mL) 溶液装入配有冷凝器的3颈圆底烧瓶 (250mL) 中。100°C 加热反应物过夜。反应结束时, 将反应混合物倒入水中。用乙酸乙酯萃取所述混合物。用溴洗涤有机层并用硫酸钠干燥。在减压下去除有机溶剂。获得的粗产物 (22.75g) 无需纯化, 直接用于下一步反应。

[0553] 步骤2

[0554] 室温下向3颈圆底烧瓶 (250mL) 中的步骤1所得的粗产物 (22.7g) 中加入TFA (74mL)。室温下搅拌反应混合物2h。反应结束后, 在减压下浓缩反应混合物, 去除未反应的TFA。将剩余物重新溶解于MeOH中, 然后在0°C下用K₂CO₃碱化。去除未反应的K₂CO₃和溶剂后获得粗产物 (29.95g)。

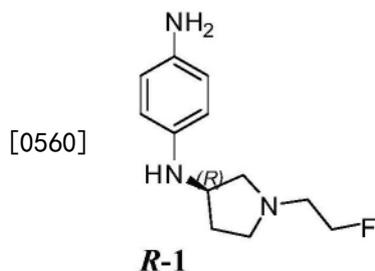
[0555] 步骤3

[0556] 向步骤2所得粗产物 (27g) 的MeCN (170mL) 溶液中加入TEA (35mL) 和 1,2-溴氟乙烷 (12g)。在60°C加热反应混合物25h。反应结束后, 将反应混合物倒入水中。用乙酸乙酯萃取混合物。分离有机层, 用溴洗涤并用硫酸钠干燥。在减压下去除有机溶剂。通过快速柱层析纯化所产生的粗产物, 得到所需要的黄色固体状产物 (3个步骤后得到11.3g, 产量86%)。

[0557] 步骤4

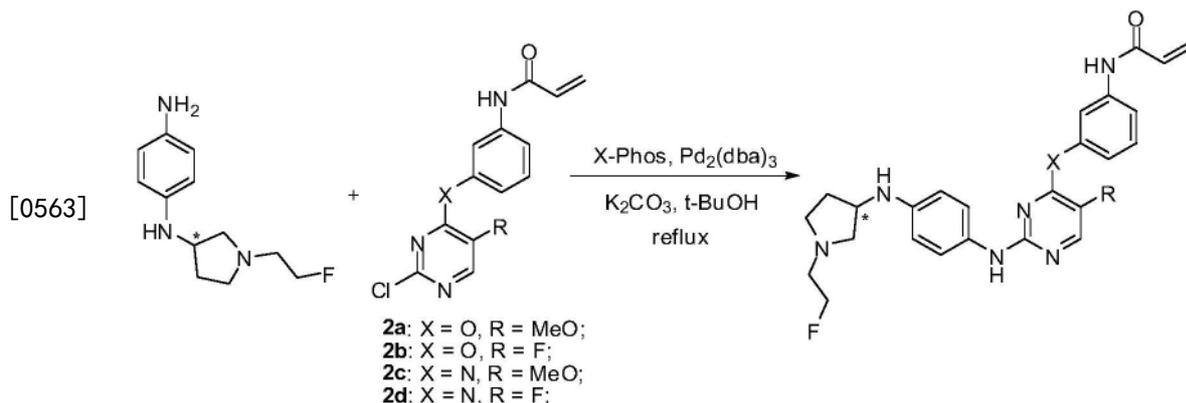
[0558] 室温下使上述步骤3的产物 (2.183g) 和Pd/C (0.798g) 的1,4-二氧六环 (43mL) 溶液氢化22小时。反应结束后, 通过硅藻土床过滤反应混合物。用1,4-二氧六环洗涤硅藻土床。浓缩滤液, 得到所需要的黑色油状的胺 (2.022g), 无需进一步纯化而直接用于下一步。

[0559] (R) -N- (1- (2-氟乙基) 吡咯烷基-3-基) 苯-1,4-二胺 (R-1)



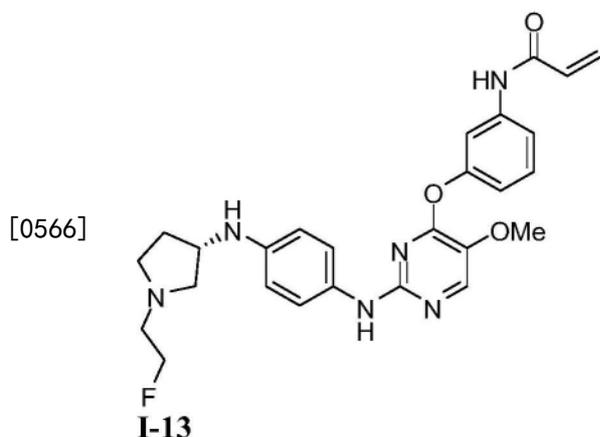
[0561] 采用与上述相似的化学反应和程序, 从 (3R) - (+) - 1- (叔丁氧羰基) - 3-氨基吡咯烷开始合成目标化合物。

[0562] 实例XIII至XX的合成方案如下所示:



[0564] 实施例13

[0565] (S)-N-(3-(2-(4-(1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基氨基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基(氧)苯基)丙酰胺(I-13)的合成

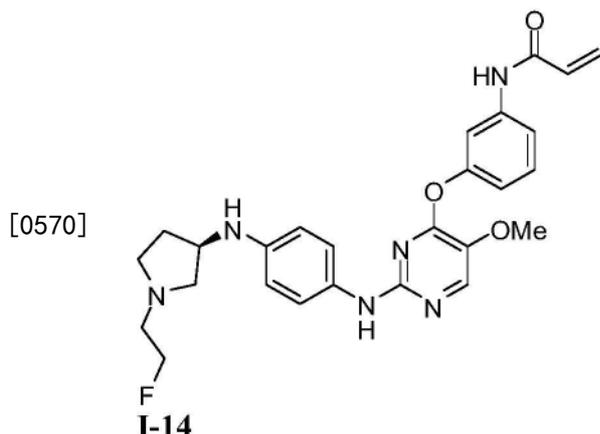


[0567] 在回流温度下,在氩气中搅拌上述2a (828mg, 2.71mmol), S-1 (630mg, 2.82mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(79mg, 0.086mmol), 双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(84mg, 0.176mmol)和碳酸钾(758mg, 5.48mmol)的混合物的叔丁醇(26mL)溶液3.5h。冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应混合物。用乙酸乙酯洗涤硅藻土。在减压下浓缩收集的滤液。通过快速柱层析(DCM/MeOH=50/1)纯化剩余物,得到目标化合物(1.07g, 产量81%, $M + H^+ = 493.5$)。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.41 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.44 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.35-6.20 (m, 3H), 5.78 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 1H), 2.82 (dd, $J = 9.2, 6.9$ Hz, 1H), 2.77-2.60 (m, 3H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.36 (dd, $J = 9.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 165.30 (s), 161.44 (s), 156.14 (s), 154.83 (s), 146.15 (s), 145.00 (s), 142.28 (s), 136.28 (s), 133.69 (s), 132.06 (s), 131.79 (s), 129.28 (s), 122.07 (s), 118.79 (s), 117.96 (s), 114.70 (s), 114.33 (s), 84.85 (d, $J = 164.4$ Hz), 62.73 (s), 59.70 (s), 57.21 (d, $J = 19.5$ Hz), 55.14 (s), 53.86 (s), 33.88 (s)。

[0568] 实施例14

[0569] (R)-N-(3-(2-(4-(1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基氨基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基

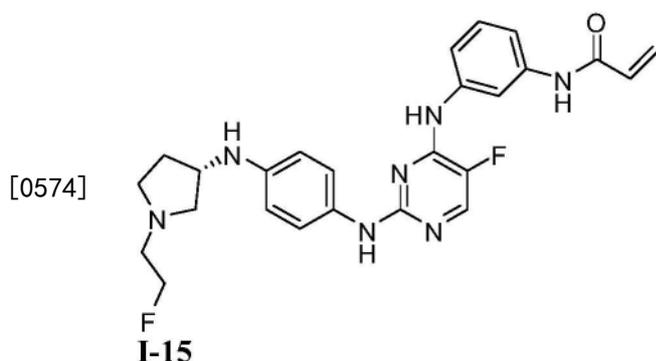
(氧) 苯基) 丙烯酰胺 (I-14) 的合成



[0571] 在回流温度下,在氩气中搅拌上述2a (1.5g, 4.91mmol), R-1 (1.1g, 4.91mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (400mg, 0.437mmol), 双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基) 磷化氢 (400mg, 5.87mmol) 和碳酸钾 (1.36g, 9.84mmol) 的混合物的叔丁醇 (100mL) 溶液5h。冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应混合物。用乙酸乙酯洗涤硅藻土,并在减压下浓缩收集的滤液。通过快速柱层析 (EA/PE=10/1) 纯化剩余物,得到目标化合物 (0.94g, 40%, $M+H^+$ = 493.5)。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ10.32 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.41 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.44 (dd, J=17.0, 10.1Hz, 1H), 6.35-6.20 (m, 3H), 5.78 (dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 5.23 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.56 (t, J=5.0Hz, 1H), 4.46 (t, J=5.0Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79-3.71 (m, 1H), 2.82 (dd, J=9.2, 6.9Hz, 1H), 2.77-2.60 (m, 3H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.36 (dd, J=9.3, 4.6Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 1H)。¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ165.30 (s), 161.44 (s), 156.14 (s), 154.83 (s), 146.15 (s), 145.00 (s), 142.28 (s), 136.28 (s), 133.69 (s), 132.06 (s), 131.79 (s), 129.28 (s), 122.07 (s), 118.79 (s), 117.96 (s), 114.70 (s), 114.33 (s), 84.85 (d, J=164.4Hz), 62.73 (s), 59.70 (s), 57.21 (d, J=19.5Hz), 55.14 (s), 53.86 (s), 33.88 (s)。

[0572] 实施例15

[0573] (S) -N-(3-(5-氟-2-(4-(1-(2-氟乙基)吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氨基)苯基) 丙烯酰胺 (I-15) 的合成

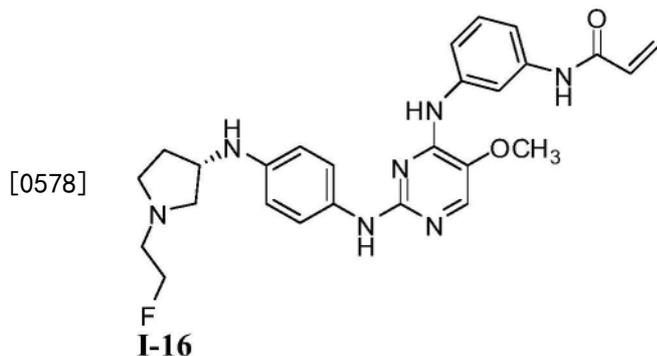


[0575] 在回流温度下,在氩气中搅拌上述2d (812mg), S-1 (627mg), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (262mg), 双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基) 磷化氢 (271mg) 和碳酸钾 (818mg) 的混合物的叔丁醇 (20mL) 溶液3.5h。冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应混合物并用乙酸

乙酯洗涤硅藻土,并在减压下浓缩收集的滤液。通过快速柱层析(乙酸乙酯/EtOH=10/1)纯化剩余物,得到目标化合物(100mg,产量7.4%, $M+H^+=480.5$)。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.12(s, J=14.4Hz, 1H), 9.30(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.02(d, J=3.7Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.55(d, J=7.9Hz, 1H), 7.42(d, J=8.1Hz, 1H), 7.31(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.24(t, J=8.1Hz, 1H), 6.53-6.39(m, 3H), 6.28(dd, J=17.0, 2.0Hz, 1H), 5.84- 5.69(m, 1H), 5.30(d, J=7.1Hz, 1H), 4.56(t, J=5.0Hz, 1H), 4.47(t, J=5.0Hz, 1H), 3.87- 3.74(m, 1H), 2.84(dd, J=9.2, 6.9Hz, 1H), 2.77-2.71(m, 1H), 2.71-2.62(m, 2H), 2.57- 2.48(m, 2H), 2.40(dd, J=9.3, 4.5Hz, 1H), 2.22-2.11(m, 1H), 1.61-1.48(m, 1H)。 ^{13}C NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 163.53(s), 156.57(s), 150.06(d, J=10.5Hz), 143.84(s), 141.73-141.13(m), 139.74(s), 139.55(s), 139.48(s), 132.41(s), 130.46(s), 129.00(s), 127.25(s), 121.71(s), 117.51(s), 114.88(s), 113.42(s), 112.86(s), 83.31(d, J=164.4Hz), 61.21(s), 55.66(d, J=19.5Hz), 53.60(s), 52.33(s), 32.35(s)。

[0576] 实施例16

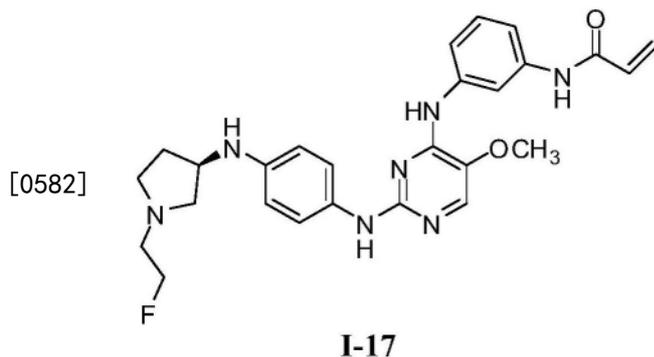
[0577] (S)-N-(3-(2-(4-(1-(2-氟乙基)吡咯烷基)-3-氨基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-氨基)苯基)丙烯酰胺(I-16)的合成



[0579] 在回流温度下,在氩气中搅拌上述2c(873mg, 2.87mmol), S-1(640mg, 2.87mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(250mg, 0.272mmol), 双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(250mg, 0.544mmol)和碳酸钾(795mg, 5.84mmol)的混合物的叔丁醇(20mL)溶液3.5h。冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤硅藻土。在减压下浓缩收集的滤液。通过快速柱层析(DCM/MeOH=50/1)纯化剩余物,得到目标化合物(407mg,产量28.89%, $M+H^+=492.6$)。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.06(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.78(s, J=5.0Hz, 1H), 7.59(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.40(d, J=8.3Hz, 1H), 7.35(d, J=8.9Hz, 2H), 7.23(t, J=8.1Hz, 1H), 6.53-6.38(m, 3H), 6.27(dd, J=17.0, 2.0Hz, 1H), 5.76(dd, J=10.1, 2.0Hz, 1H), 5.21(d, J=6.2Hz, 1H), 4.57(t, J=5.0Hz, 1H), 4.47(t, J=5.0Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.81(br s, 1H), 2.84(dd, J=9.2, 6.9Hz, 1H), 2.77-2.71(m, 1H), 2.71-2.62(m, 2H), 2.56-2.47(m, 2H), 2.40(dd, J=9.3, 4.6Hz, 1H), 2.16(qd, J=13.4, 7.9Hz, 1H), 1.55(dq, J=7.7, 6.3Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 165.06(s), 156.50(s), 153.76(s), 144.87(s), 141.82(s), 140.91(s), 139.47(s), 136.04(s), 134.03(s), 132.85(s), 130.46(s), 128.74(s), 122.60(s, 2C), 118.91(s), 116.05(s), 114.92(s), 114.56(s, 2C), 84.88(d, J=164.4Hz), 62.81(s), 59.08(s), 57.24(d, J=19.5 Hz), 55.16(s), 53.98(s), 33.94(s)。

[0580] 实施例17

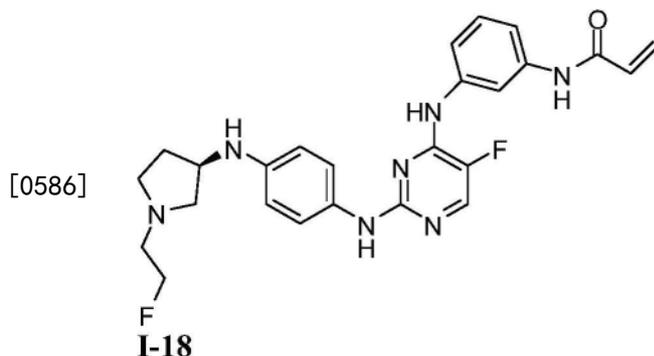
[0581] (R)-N-(3-(2-(4-(1-(2-氟乙基)吡咯烷基)-3-基氨基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺(I-17)的合成



[0583] 在回流温度下,在氩气中搅拌上述2c (1412mg),R-1 (1048mg),三(二亚苄基丙酮)二钯(312mg),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(324mg)和碳酸钾(1246mg)的混合物的叔丁醇(40mL)溶液3.5h。冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应混合物,并用乙酸乙酯洗涤硅藻土。在减压下浓缩收集的滤液。通过快速柱层析(乙酸乙酯/EtOH=10/1)纯化剩余物,得到目标化合物(800mg,产量34.6%, $M+H^+=492.5$)。¹H NMR(500MHz,DMSO-*d*₆) δ10.06(s,1H),8.63(s,1H),8.32(s,1H),7.97(s,1H),7.78(s,J=5.0Hz,1H),7.59(d,J=8.1Hz,1H),7.40(d,J=8.3Hz,1H),7.35(d,J=8.9 Hz,2H),7.23(t,J=8.1Hz,1H),6.53-6.38(m,3H),6.27(dd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.76(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),5.21(d,J=6.2Hz,1H),4.57(t,J=5.0Hz,1H),4.47(t,J=5.0Hz,1H),3.83(s,3H),3.81(br s,1H),2.84(dd,J=9.2,6.9Hz,1H),2.77-2.71(m,1H),2.71-2.62(m,2H),2.56-2.47(m,2H),2.40(dd,J=9.3,4.6Hz,1H),2.16(qd,J=13.4,7.9Hz,1H),1.55(dq,J=7.7,6.3Hz,1H)。¹³C NMR(126MHz,DMSO-*d*₆) δ165.06(s),156.50(s),153.76(s),144.87(s),141.82(s),140.91(s),139.47(s),136.04(s),134.03(s),132.85(s),130.46(s),128.74(s),122.60(s,2C),118.91(s),116.05(s),114.92(s),114.56(s,2C),84.88(d,J=164.4 Hz),62.81(s),59.08(s),57.24(d,J=19.5Hz),55.16(s),53.98(s),33.94(s)。

[0584] 实施例18

[0585] (R)-N-(3-(5-氟-2-(4-(1-(2-氟乙基)吡咯烷基)-3-基氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺(I-18)的合成

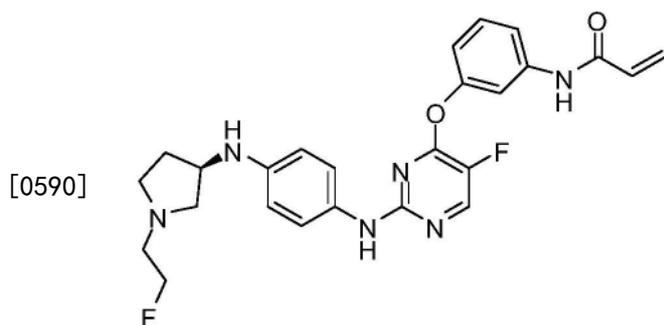


[0587] 在回流温度下,在氩气中搅拌上述2d (870mg,2.97mmol),R-1 (660mg,2.96mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(172mg,0.188mmol),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)

磷化氢(172mg, 0.360mmol)和碳酸钾(800mg, 5.79mmol)的混合物的叔丁醇(50mL)溶液5h。冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应混合物,并用乙酸乙酯洗涤硅藻土。在减压下浓缩收集的滤液。通过快速柱层析(乙酸乙酯/石油醚=10/1)纯化剩余物,得到目标化合物(0.58g, 产量41%, $M+H^+=480.5$)。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, $J=14.4$ Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.02 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.53-6.39 (m, 3H), 6.28 (dd, $J=17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.84-5.69 (m, 1H), 5.30 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.87-3.74 (m, 1H), 2.84 (dd, $J=9.2, 6.9$ Hz, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.40 (dd, $J=9.3, 4.5$ Hz, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 163.53 (s), 156.57 (s), 150.06 (d, $J=10.5$ Hz), 143.84 (s), 141.73-141.13 (m), 139.74 (s), 139.55 (s), 139.48 (s), 132.41 (s), 130.46 (s), 129.00 (s), 127.25 (s), 121.71 (s), 117.51 (s), 114.88 (s), 113.42 (s), 112.86 (s), 83.31 (d, $J=164.4$ Hz), 61.21 (s), 55.66 (d, $J=19.5$ Hz), 53.60 (s), 52.33 (s), 32.35 (s)。

[0588] 实施例19

[0589] (R)-N-(3-(5-氟-2-(4-(1-(2-氟乙基)吡咯烷基)-3-基氨基)苯胺基)嘧啶-4-基(氧)苯基)丙烯酰胺(I-19)的合成



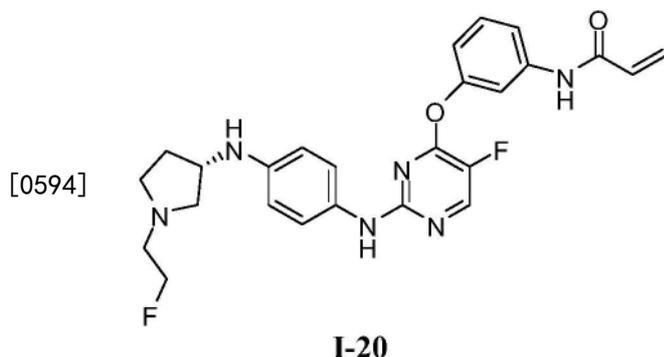
I-19

[0591] 在回流温度下,在氩气中搅拌上述2b(1408mg), R-1(1062mg), 三(二亚苄基丙酮)二钯(353mg), 双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(359mg)和碳酸钾(1260mg)的混合物的叔丁醇(35mL)溶液4.5h。冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应混合物,并用乙酸乙酯洗涤硅藻土。在减压下浓缩收集的滤液。通过快速柱层析(乙酸乙酯/EtOH=10/1)纯化剩余物,得到目标化合物(987mg, 产量42.9%, $M+H^+=481.5$)。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.38 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.45 (dd, $J=17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.35-6.24 (m, 3H), 5.79 (dd, $J=10.1, 1.9$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.83-3.69 (m, 1H), 2.82 (dd, $J=9.1, 7.0$ Hz, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.37 (dd, $J=9.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 165.35 (s), 158.84 (d, $J=11.0$ Hz), 157.58 (d, $J=2.8$ Hz), 154.14 (s), 147.88 (d, $J=21.9$ Hz), 145.58 (s), 142.35 (s), 140.31 (s), 133.66 (s), 131.90 (s), 131.24 (s), 129.34 (s), 122.68 (s), 118.78 (s), 118.43 (s), 114.69 (s), 114.23 (s), 84.84 (d, $J=164.5$ Hz), 62.69 (s), 57.19

(d, J=19.5Hz), 55.13(s), 53.80(s), 33.85(s)。

[0592] 实施例20

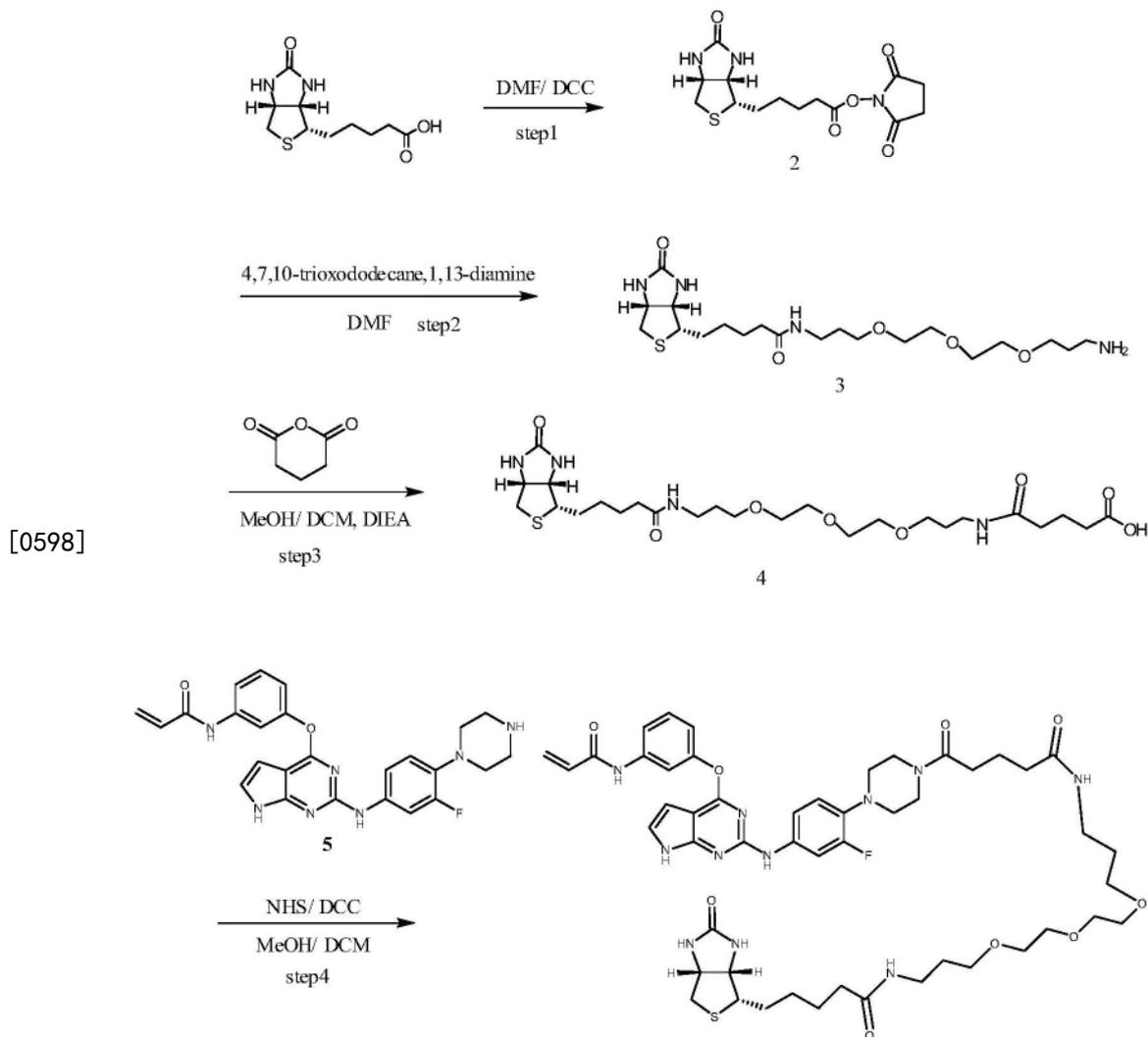
[0593] (S)-N-(3-(5-氟-2-(4-(1-(2-氟乙基)吡咯烷基)-3-基氨基)苯胺基)嘧啶-4-基(氧)苯基)丙烯酰胺(I-20)的合成



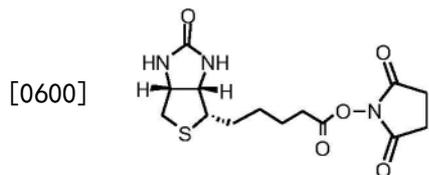
[0595] 在回流温度下,在氩气中搅拌上述2b(791mg),S-1(607mg),三(二亚苄基丙酮)二钯(193mg),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(200mg)和碳酸钾(758mg)的混合物的叔丁醇(30mL)溶液7h。冷却至室温后,通过硅藻土过滤反应混合物,并用乙酸乙酯洗涤硅藻土。在减压下浓缩收集的滤液。通过快速柱层析(乙酸乙酯/EtOH=10/1)纯化剩余物,得到目标化合物(441mg,产量34.1%,M+H⁺=481.5)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.35(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.38(d, J=3.0Hz, 1H), 7.67(t, J= 1.9Hz, 1H), 7.61(d, J=8.2Hz, 1H), 7.43(t, J=8.2Hz, 1H), 7.12(d, J=7.8Hz, 2H), 7.02(m, 1H), 6.45(dd, J=17.0, 10.1Hz, 1H), 6.35-6.24(m, 3H), 5.79(dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 5.32(d, J=6.8Hz, 1H), 4.56(t, J=5.0Hz, 1H), 4.46(t, J=5.0Hz, 1H), 3.83-3.69(m, 1H), 2.82(dd, J=9.1, 7.0Hz, 1H), 2.77-2.71(m, 1H), 2.71-2.60(m, 2H), 2.55-2.47(m, 2H), 2.37(dd, J=9.2, 4.5Hz, 1H), 2.19-2.10(m, 1H), 1.59-1.45(m, 1H)。¹³C NMR(126MHz, DMSO-d₆) δ 165.35(s), 158.84(d, J=11.0Hz), 157.58(d, J=2.8Hz), 154.14(s), 147.88(d, J=21.9Hz), 145.58(s), 142.35(s), 140.31(s), 133.66(s), 131.90(s), 131.24(s), 129.34(s), 122.68(s), 118.78(s), 118.43(s), 114.69(s), 114.23(s), 84.84(d, J=164.5Hz), 62.69(s), 57.19(d, J=19.5Hz), 55.13(s), 53.80(s), 33.85(s)。

[0596] 实施例21

[0597] 生物素取代的化合物(I-42)的合成

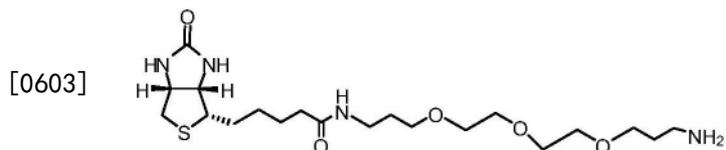
**I-42**

[0599] 步骤1:



[0601] 向带有搅拌棒的圆底烧瓶中加入生物素 (2.0g, 8.2mmol) 和DMF (60 mL)。加热溶解固体物后,加入N-羟基琥珀酰亚胺 (0.944g, 8.2mmol) 和DCC (2.2g, 10.7 mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜。过滤白色固体物,在减压下蒸发DMF。通过从异丙醇中重结晶进一步纯化所得剩余物,得到所需的白色晶体产物2 (2.7g, $M+H^+ = 342.5$)。

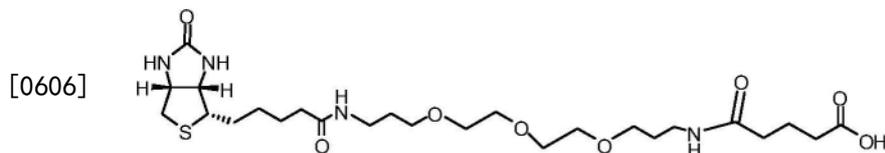
[0602] 步骤2:



[0604] 在氮气下向4,7,10-三氧十二烷1,13-二胺 (6.7g, 30.4mmol) 的无水 DMF (100mL) 溶液中滴加化合物2 (2.0g, 5.86mmol) 的无水DMF (50mL) 溶液30min。搅拌产生的白色浓稠悬

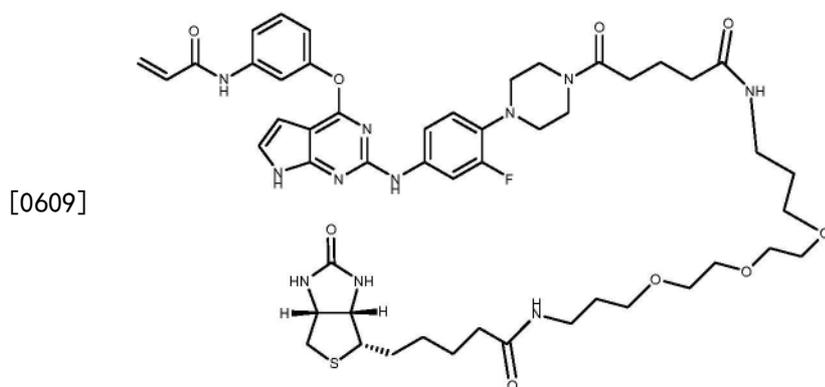
浮液30min。过滤沉淀并用DMF洗涤。浓缩收集的滤液并加入二乙酯。收集沉淀(粘性固体)并通过快速柱层析(DCM/MeOH=5/1)纯化,得到所需化合物3(2.44g,产量93%, $M+H^+=448.5$)。

[0605] 步骤3:



[0607] 向化合物3(2.44g,5.44mmol)的无水甲醇/DCM(1:1,60mL)溶液中加入戊二酸酐(0.61g,5.35mmol)和无水二异丙基乙胺(2.5g,19mmol)。室温下搅拌反应混合物3h,然后在减压下去除溶剂。通过快速柱层析(DCM/MeOH=5/1)纯化产生的剩余物,得到所需化合物4(1.3g,产量43%, $M+H^+=561.5$)。

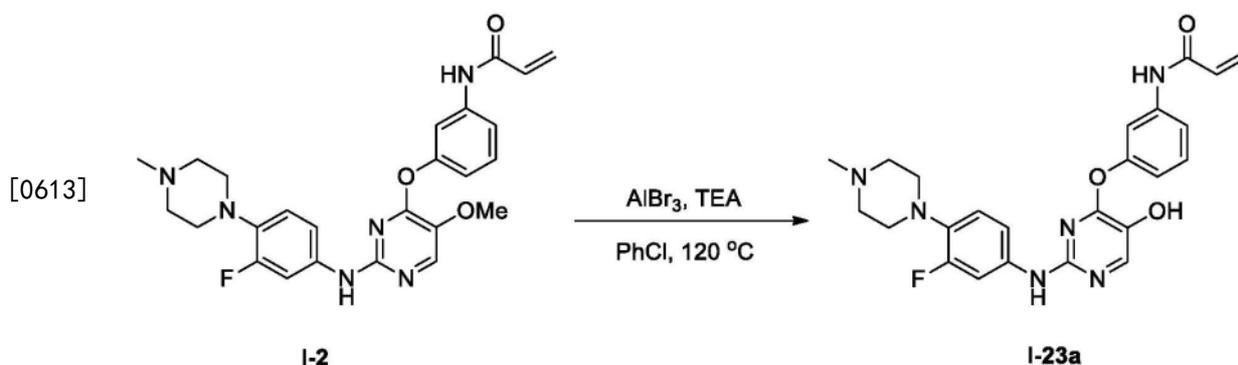
[0608] 步骤4:



[0610] 向化合物4(290mg,0.516mmol)的无水甲醇/DCM(3:5,16mL)溶液中加入N-羟基琥珀酰亚胺(89mg,0.775mmol)和DCC(160mg,0.775mmol)。室温下搅拌混合物3h,然后加入化合物5(分开合成的)的无水甲醇/DCM(1:1,6mL)溶液。搅拌反应混合物过夜,并在减压下浓缩。通过快速柱层析(DCM/MeOH=从50/1to 15/1)纯化产生的剩余物,得到所需产物I-42(174mg,产量44%, $M+H^+=1017.6$)。

[0611] 实施例22

[0612] N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-5-羟基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-23a)的合成

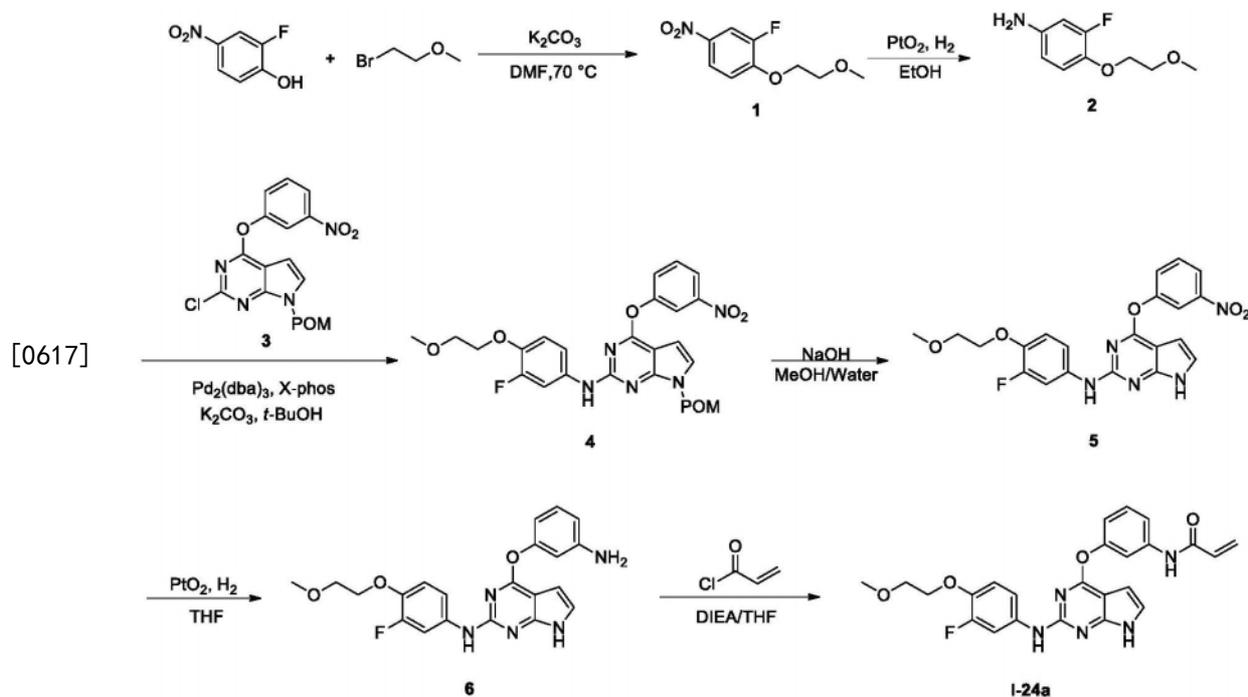


[0614] 向 $AlBr_3$ (2.733g)的氯苯(20mL)溶液中滴加TEA(0.434g,4.8mmol)。然后加入化合物I-2(0.518g)。于 $120^\circ C$ 搅拌反应混合物4.5h。然后加入MeOH(10mL)终止反应。加入水,并

用乙酸乙酯萃取混合物。收集有机层,在减压下干燥并浓缩。通过柱层析(DCM/MeOH=15/1作为流动相)纯化粗产物,得到所需产物I-23a(0.07g, 13.88%, M+H⁺=465.5)。

[0615] 实施例23

[0616] N-(3-(2-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-24a)的合成



[0618] 2-氟-1-(2-甲氧基乙氧基)-4-硝基苯(1)的合成

[0619] 于70-75℃搅拌2-氟-4-硝基苯酚(7.940g, 50.57mmol), 1-溴-2-甲氧基乙烷(7.656g, 55.09mmol), K₂CO₃(13.880g, 100.57mmol)的混合物的DMF(50mL)溶液3h,直到TLC(DCM/MeOH=50/1作为流动相)指示反应结束。使混合物冷却至室温,然后倒入冰水中(180mL)。收集黄色沉淀,用水(100mL)洗涤并在真空下干燥5小时,得到2-氟-1-(2-甲氧基乙氧基)-4-硝基苯(1)(10.33g, 95.81%)。

[0620] 3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺(2)的合成

[0621] 在氢气中,于室温下搅拌化合物1(5.15g, 23.93mmol)和PtO₂(0.143g, 0.63mmol)的混合物的EtOH(100mL)溶液过夜。反应结束后,通过Celite[®]过滤反应混合物。用EtOH洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液,得到化合物2(4g, 91%, M+H⁺=186.5),无需进一步纯化。

[0622] (2-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)特戊酸甲酯(4)的合成

[0623] 将化合物2(4.432g, 23.95mmol), 化合物3(9.752g, 24mmol), K₂CO₃(6.659g, 48.25mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(1.027g, 1.12mmol)和双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(1.121g, 2.36mmol)和t-BuOH(50mL)依次加入圆底烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。反应3~4h后,TLC(DCM/MeOH=10/1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃,然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(30mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析(乙酸乙酯/石油醚=从50%至100%作为流动相)纯化

粗产物,得到浅黄色固体状的化合物4(9.61g, 72.39%, $M+H^+=554.5$)。

[0624] N-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(5)的合成

[0625] 向圆底烧瓶(250mL)中加入化合物4(9.608g, 17.36mmol)和MeOH(60 mL)。待化合物4完全溶解后,在冰浴中使溶液冷却至 $\sim 10^{\circ}\text{C}$ 。将NaOH水溶液(2.5M, 20mL)缓慢加入烧瓶中,添加过程中维持温度在 16°C 左右。在这个温度下继续搅拌 2h。将水(150mL)缓慢地加入烧瓶中45min,在添加水的过程中维持温度在 20°C 以下。收集沉淀,用水(50mL)洗涤并在真空下干燥,得到所需产物5(4.232g, 55%, $M+H^+=440.6$),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0626] 4-(3-氨基苯氧基)-N-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(6)的合成

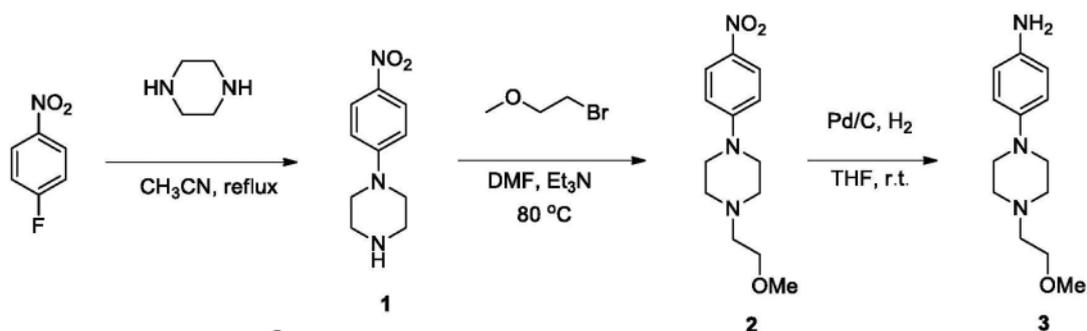
[0627] 在氢气中,于室温下搅拌化合物5(4.232g, 9.6mmol)和 PtO_2 (0.101g, 0.45 mmol)的混合物的THF(40mL)溶液过夜。反应结束后,通过 Celite[®]过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液,得到所需的白色固体状产物6(3.35g, 85%, $M+H^+=410.5$)。

[0628] N-(3-(2-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-24a)的合成

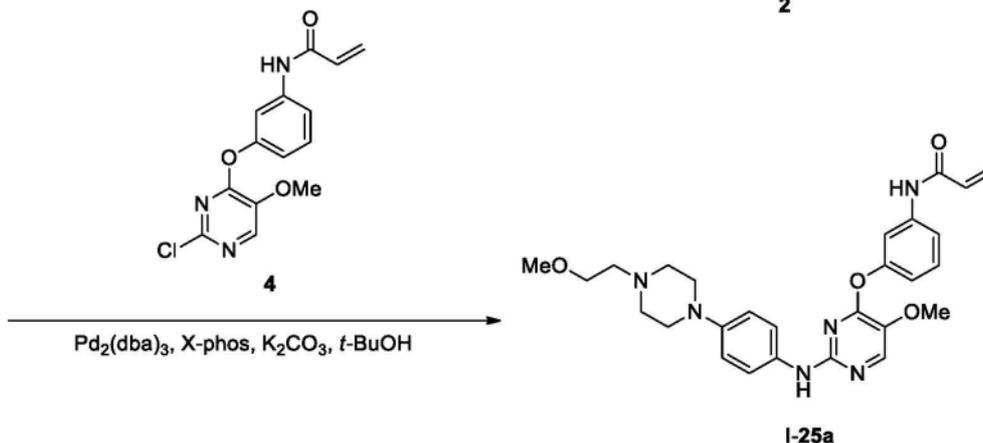
[0629] 在 0°C 向化合物6(2.05g, 4mmol)和DIEA(1.341g, 10.4mmol)的THF(50mL)溶液中滴加丙烯酰氯(0.434g, 4.8mmol)5min。在 0°C 搅拌反应混合物1h。此时, TLC指示反应完成。加入NaOH水溶液(1M, 4mL)和水(20mL)终止反应。继续搅拌所得混合物10min。分离上层的THF相并在减压下去除溶剂。通过柱层析(乙酸乙酯:石油醚从50%至100%作为流动相)纯化产生的粗产物,得到白色固体的化合物I-24a(1.420g, 76.67%, $M+H^+=464.6$)。

[0630] 实施例24

[0631] N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-25a)的合成



[0632]



[0633] 1-(4-硝基苯基)哌嗪(1)的合成

[0634] 回流搅拌4-硝基氟苯(70.7g),哌嗪(49.8g)和乙腈(400mL)的混合物过夜。通过TLC监控反应。反应完成后,使反应混合物冷却至室温,用饱和的 K_2CO_3 溶液(500mL)碱化,然后用乙酸乙酯萃取。用水和溴洗涤收集的有机层,通过 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩得到黄色固体的1-(4-硝基苯基)哌嗪2(88.4g,85.1%, $M+H^+=208.5$)。

[0635] 1-(2-甲氧基乙基)-4-(4-硝基苯基)哌嗪(2)的合成

[0636] 在室温下向1-溴-2-甲氧基乙烷(60.5g)和化合物1(78.5g)的DMF(400 mL)溶液中加入 Et_3N (65.6g)。然后在80°C加热混合物并搅拌4.5h。此时,TLC指示反应结束。将反应混合物倒入冰水(1L)中。收集黄色沉淀并溶解在乙酸乙酯中。用水、溴洗涤溶液并通过 Na_2SO_4 干燥。在减压下去除有机溶剂。将粗剩余物重新溶解于乙酸乙酯(300mL)中,然后加入石油醚(250mL)。去除产生的沉淀(不需要的产物)。在减压下浓缩滤液,得到所需要的黄色固体的产物2(65.4g,65.1%, $M+H^+=266.6$)。

[0637] 4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺(3)的合成

[0638] 在氢气中,于室温下搅拌化合物2(63.4g)和Pd/C(4.634g,碳上的Pd含量为10%)的THF(500mL)溶液过夜。反应结束后,通过Celite[®]过滤反应混合物。用乙酸乙酯洗涤硅藻土。在减压下浓缩收集的滤液,得到粗化合物3(54.0g,96.0%, $M+H^+=236.6$),无需进一步纯化。

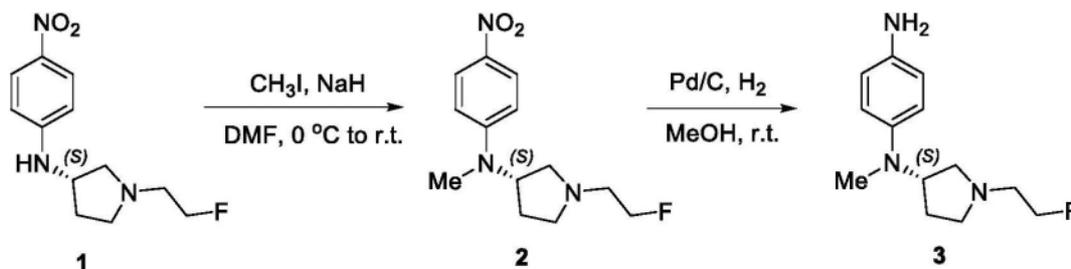
[0639] N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)苯基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙酰胺(I-25a)的合成

[0640] 将化合物3(0.835g),化合物4(1.1g), K_2CO_3 (0.964g),三(二亚苄基丙酮)二钯(0.164g)和双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.157g)和t-BuOH(20mL)依次加入圆底烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。反应3~4h后,TLC(DCM/MeOH=

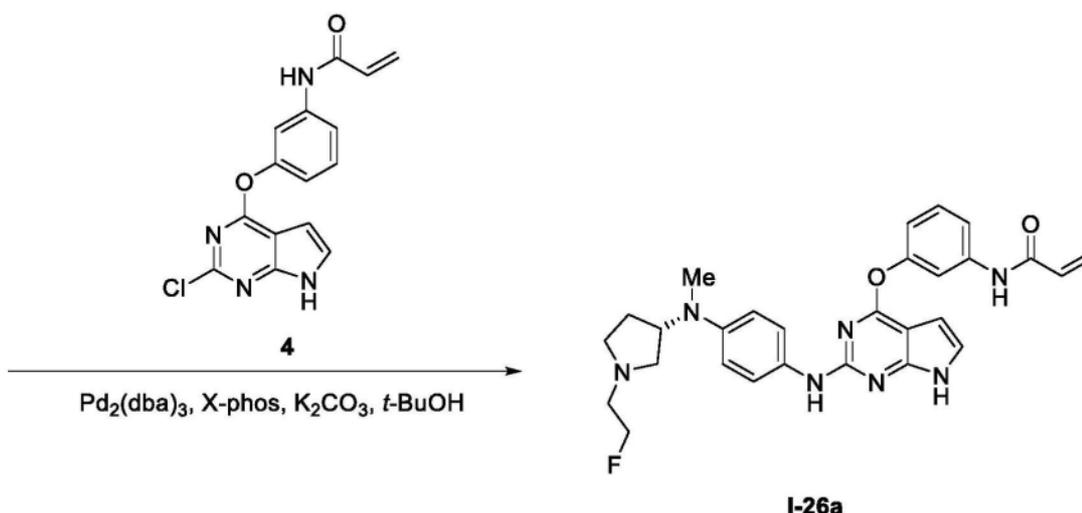
10/1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至 40~50℃,然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(30mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析(EtOAc:EtOH=20:1作为流动相)进一步纯化粗产物,得到白色固体状的化合物I-25a(0.923g,98.37%,M+H⁺=505.6)。

[0641] 实施例25

[0642] (S)-N-(3-(2-(4-((1-(2-氟乙基)吡咯烷基-3-基)(甲基)氨基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-26a)的合成



[0643]



[0644] (S)-1-(2-氟乙基)-N-甲基-N-(4-硝基苯基)吡咯烷基-3-胺(2)的合成

[0645] 于0℃向化合物1(参见前面中间物S-1的部分,2.572g)的DMF(28 mL)溶液中依次加入NaH(0.35g,80%矿物油分散)和CH₃I(1.65g)。使产生的混合物升至室温并搅拌1h。此时,TLC指示反应完成。然后用水终止反应并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤收集的有机层并经过Na₂SO₄干燥。在减压下去除有机溶剂,得到粗产物2(2.501g,91.1%,M+H⁺=268.5),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0646] (S)-N¹-(1-(2-氟乙基)吡咯烷基-3-基)-N¹-甲苯-1,4-二胺(3)的合成

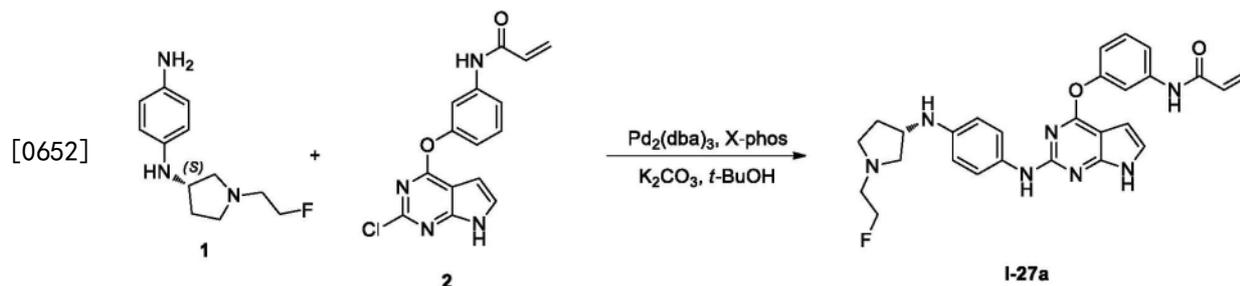
[0647] 在氢气中,于室温下搅拌化合物2(2.501g)和Pd/C(0.495g,碳上的Pd含量为10%)的混合物的MeOH(39mL)溶液4.5h。此时,TLC显示反应结束。通过Celite[®]过滤反应混合物。用MeOH洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液,得到黑色油。将油残渣重新溶解于乙酸乙酯中。产生的混合物用水洗涤并通过Na₂SO₄干燥。在减压下去除有机溶剂,得到粗化合物(1.4g,63.1%,M+H⁺=238.5),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0648] (S)-N-(3-(2-(4-((1-(2-氟乙基)吡咯烷基-3-基)(甲基)氨基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-26a)的合成

[0649] 将化合物3 (1.401g), 化合物4 (1.985g), K_2CO_3 (1.460g), 三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0.65g) 和双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基) 磷化氢 (0.65g) 和 *t*-BuOH (32mL) 依次加入圆底烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌 3-4h。此时, TLC (DCM/MeOH=10/1 作为流动相) 指示反应结束。使混合物冷却至 40~50 $^{\circ}C$, 然后通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯 (30mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液得到粗产物, 通过柱层析进一步纯化得到化合物 I-26a (415mg, 13.16%, $M+H^+$ = 516.6)。

[0650] 实施例 26

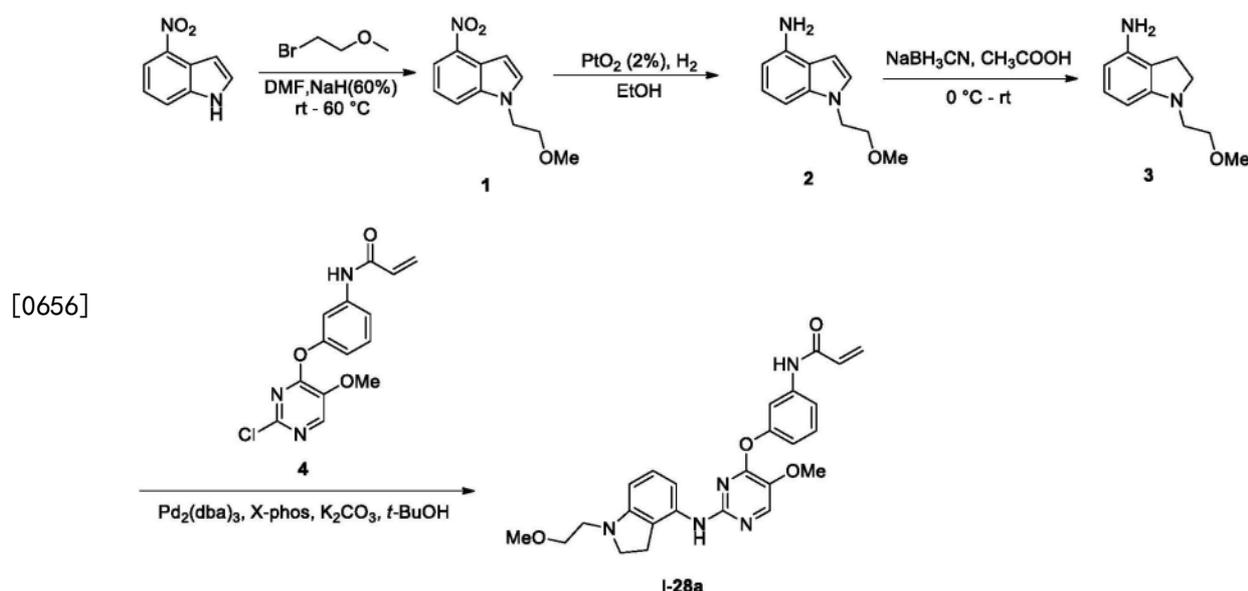
[0651] (S)-N-(3-(2-(4-(1-(2-氟乙基)吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺 (I-27a) 的合成



[0653] 将化合物1 (参见前面的中间物S-1部分, 1.010g), 化合物2 (1.415g), K_2CO_3 (1.30g), 三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0.602g) 和双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基) 磷化氢 (0.601g) 和 *t*-BuOH (28mL) 依次加入圆底烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌 3~4h。此时, TLC (DCM/MeOH=10/1 作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至 40~50 $^{\circ}C$ 并通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯 (30mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液, 得到粗产物, 通过柱层析进一步纯化得到灰色固体的化合物 I-27a (400mg, 17.81%, $M+H^+$ = 502.6)。

[0654] 实施例 27

[0655] N-(3-(5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)咪唑啉-4-基氨基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺 (I-28a) 的合成



[0657] 1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1H-吡啶(1)的合成

[0658] 在室温下向4-硝基-1H-吡啶(5.1g, 30.77mmol), 1-溴-2-甲氧基乙烷(5.134g, 37mmol)的DMF(30mL)溶液中分批加入NaH(1.610g, 80%溶解于矿物油中, 40mmol)。然后在60℃搅拌混合物3h,直到TLC(石油醚:乙酸乙酯=6:1作为流动相)指示反应结束。使混合物冷却至室温,然后倒入水(60mL)中并用乙酸乙酯萃取(50 mL×4)。用水和溴洗涤收集的有机层,干燥并浓缩。通过柱层析(乙酸乙酯/石油醚从1/10至1/3作为流动相)纯化剩余物,得到黄色固体的化合物1(4.778g, 21.5mmol, 69%)。

[0659] 1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-胺(2)的合成

[0660] 在氢气中,于室温下搅拌1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1H-吡啶1(4.778g, 21 mmol)和PtO₂(0.091g, 0.40mmol)的混合物的EtOH(40mL)溶液过夜。TLC指示反应结束。通过Celite[®]过滤反应混合物。用EtOH洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液,得到化合物2(3.67g, 91%, M+H⁺=191.2),无需进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0661] 1-(2-甲氧基乙基)吡啶啉-4-胺(3)的合成

[0662] 于0℃向1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-胺2(1.590g, 7.16mmol)的CH₃COOH(10mL)溶液中分批加入NaBH₃CN(1.286g, 20.74mmol)。搅拌混合物3h,直到TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/2作为流动相)指示反应结束。去除溶剂后,用饱和的NaHCO₃(50mL)对剩余物进行碱化,然后用乙酸乙酯萃取(30mL×4)。收集有机层,用Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过柱层析(乙酸乙酯/石油醚从1/3至3/1作为流动相)纯化粗产物,得到黄色固体的化合物3(0.96g, 4.37mmol, 61%, M+H⁺=193.5)。

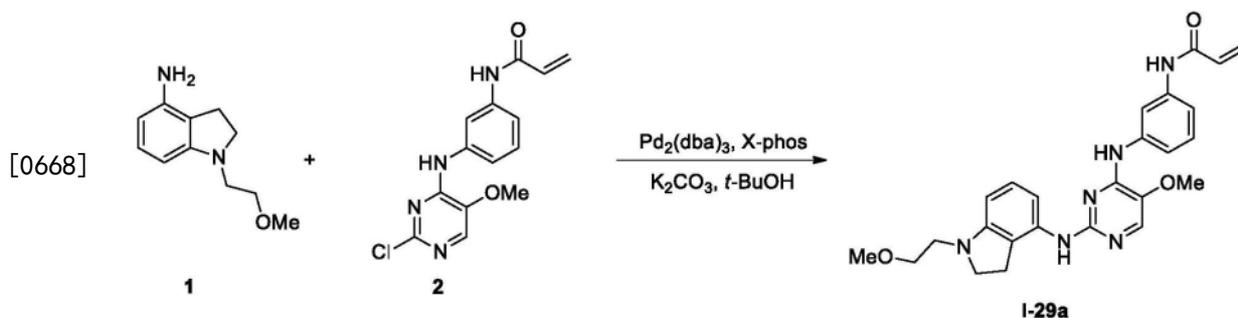
[0663] N-(3-(5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)吡啶啉-4-基氨基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酸酰胺(I-28a)的合成

[0664] 将化合物3(0.430g, 2.24mmol), 化合物4(0.936g, 3.063mmol), K₂CO₃(0.660g, 4.783mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0.270g, 0.295mmol)和双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.243mg, 0.512mmol)和t-BuOH(30mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。5~7h后, TLC(乙酸乙酯:石油醚:TEA=1:1:0.1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃并通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩滤液。通过柱层析(乙酸乙酯/石油醚从50%至100%作为流动相)纯化粗产物,得到白色固体状化合物I-28a(773mg, 79.89%, M+H⁺=462.5)。

[0665] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ7.98(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.48(d, J=7.9Hz, 1H), 7.36(t, J=8.1Hz, 1H), 7.04(t, J=14.6Hz, 1H), 6.97(d, J=7.8Hz, 1H), 6.84(t, J=8.0Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.42(d, J=16.8Hz, 1H), 6.23(dd, J=16.8, 10.2Hz, 1H), 6.16(d, J=7.8Hz, 1H), 5.74(d, J=10.8Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.60(t, J=5.7Hz, 2H), 3.42(s, 3H), 3.36(t, J=8.3Hz, 2H), 3.23(t, J=5.7Hz, 2H), 2.74(t, J=8.3Hz, 2H)。

[0666] 实施例28

[0667] N-(3-(5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)吡啶啉-4-基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酸酰胺(I-29a)的合成

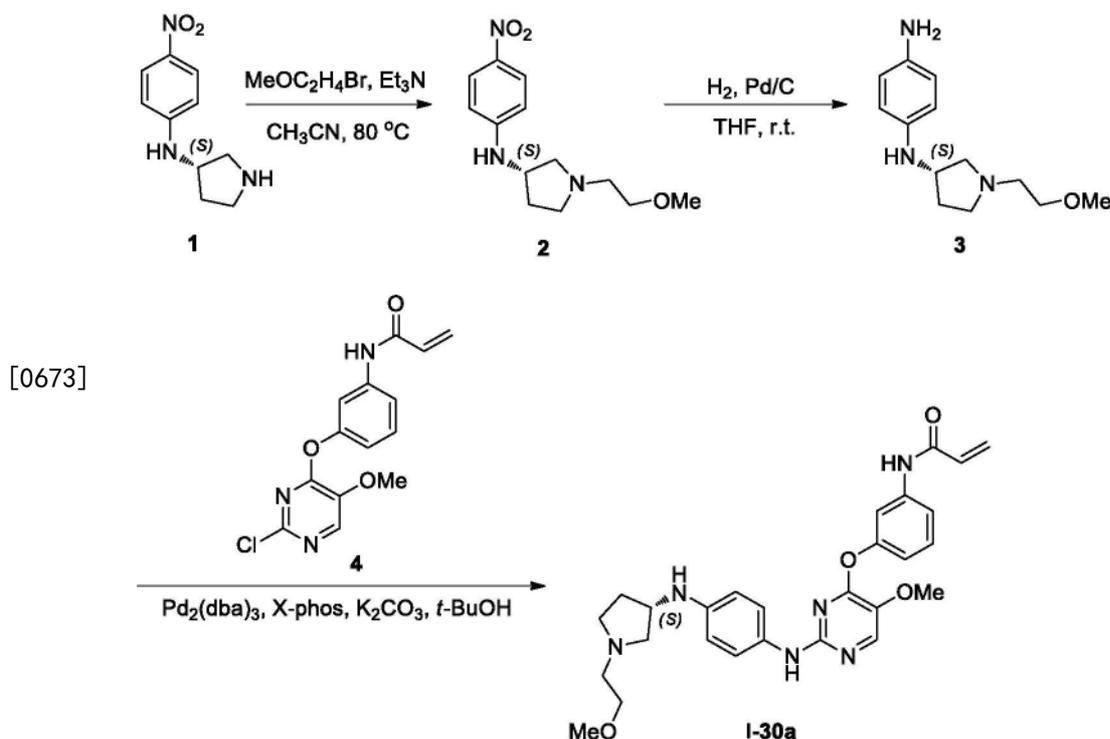


[0669] 将化合物1 (0.403g, 2.099mmol), 化合物2 (0.880g, 2.890mmol), K_2CO_3 (0.643g, 4.659mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0.233g, 0.255mmol) 和双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.243mg, 0.512mmol) 和 *t*-BuOH (30mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。5~7h后, TLC(乙酸乙酯:石油醚:TEA=1:1:0.1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50 $^\circ\text{C}$, 然后通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩滤液。通过柱层析(乙酸乙酯/石油醚从50%至100%作为流动相)纯化粗产物, 得到白色固体状化合物I-29a (646mg, 62.7%, $\text{M}+\text{H}^+=461.5$)。

[0670] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.0\text{Hz}$, H), 7.26 (dt, $J=10.6, 4.1\text{Hz}$, 3H), 7.13 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.45 (d, $J=16.9\text{Hz}$, 1H), 6.32-6.19 (m, 2H), 5.78 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.45 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.95 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H)。

[0671] 实施例29

[0672] (S)-N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-30a)的合成



[0674] (S)-1-(2-甲氧基乙基)-N-(4-硝基苯基)吡咯烷基-3-胺(2)的合成

[0675] 向化合物1 (10g) 的MeCN (70mL) 溶液中加入Et₃N (6.5g) 和2-溴乙基甲基醚 (6.5g)。在80℃搅拌反应物28h。一旦反应结束,在减压下去除有机溶剂。将剩余物重新溶解于乙酸乙酯中,并加入小量的饱和K₂CO₃水溶液。搅拌几分钟后,分离有机层,用溴洗涤并通过Na₂SO₄干燥。在减压下浓缩所述溶液。通过快速柱层析纯化所得粗产物,得到所需要的黄色固体产物2 (6.213g, 48%, M+H⁺ = 266.5)。

[0676] (S)-N¹-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基)苯-1,4-二胺(3)的合成

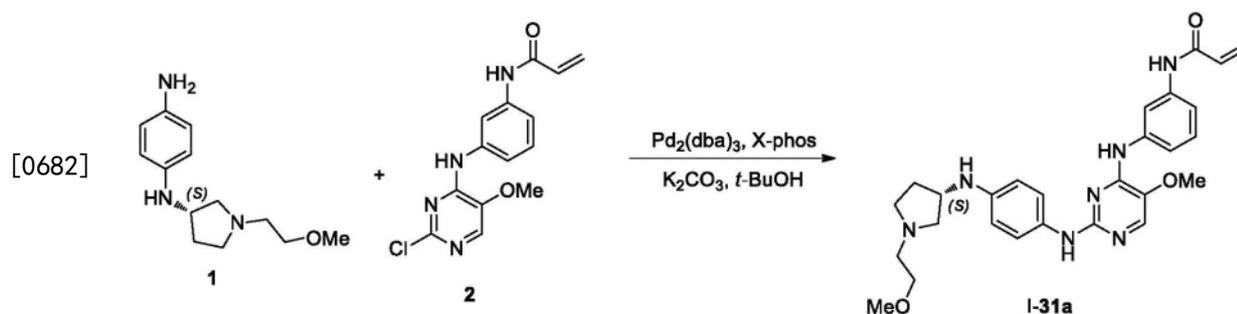
[0677] 在室温下用氢气球对化合物2 (6.213g) 和Pd/C (0.584g, 碳上的Pd含量为 10%) 的THF (50mL) 溶液进行氢化过夜。此时, TLC指示反应结束。通过 Celite[®] 过滤反应混合物。用MeOH洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集层,得到所需产物3 (4.8g, 87.3%, M+H⁺ = 236.5), 无需进一步纯化。

[0678] (S)-N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-30a)的合成

[0679] 将化合物3 (0.786g), 化合物4 (1.083g), K₂CO₃ (1.154g), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.117g) 和双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.120g) 和t-BuOH (20mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。6h后, TLC (DCM/MeOH=10:1作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃并通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯(30mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩滤液。通过柱层析(乙酸乙酯:MeOH=9:1作为流动相) 纯化粗产物,得到化合物I-30a (1.2g, 72.56%, M+H⁺ = 505.6)。

[0680] 实施例30

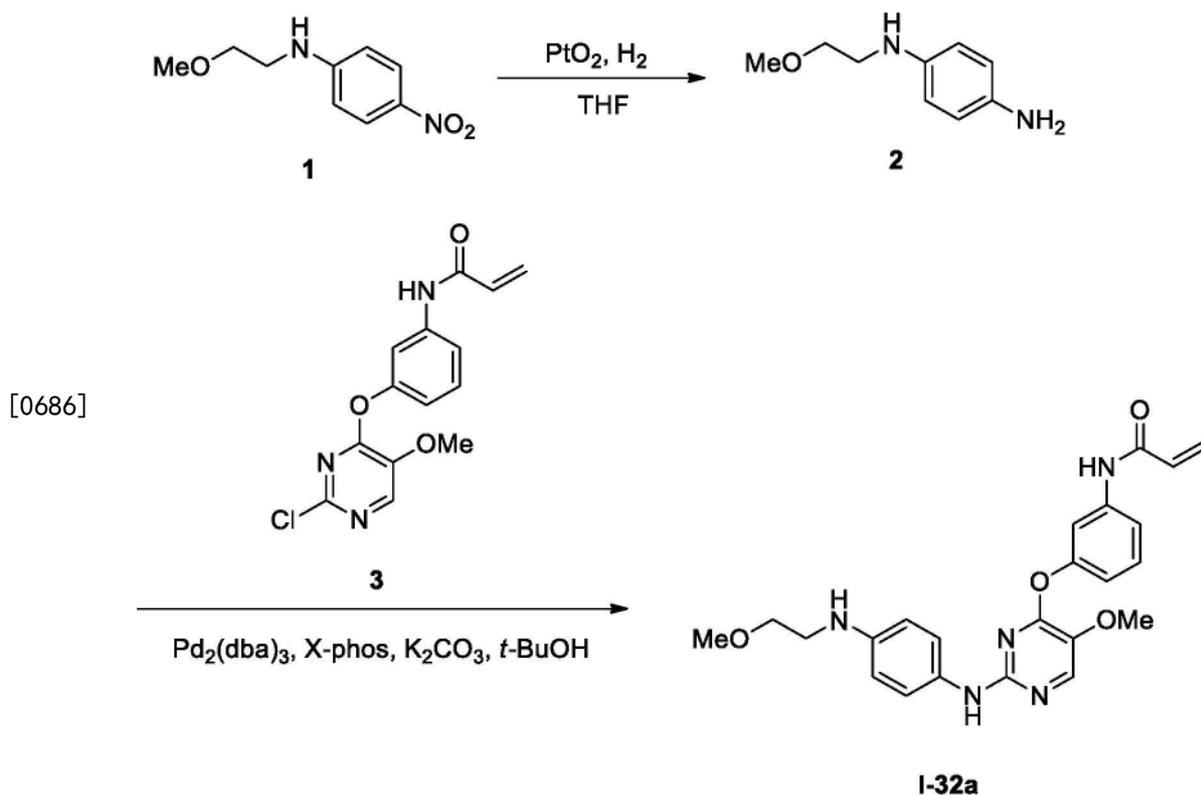
[0681] (S)-N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺(I-31a)的合成



[0683] 将化合物1 (0.789g), 化合物2 (1.041g), K₂CO₃ (0.686g), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.148g) 和双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.156g) 和t-BuOH (30mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。18h后, TLC (DCM/MeOH=10:1作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃并通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯(30mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩滤液。通过柱层析(乙酸乙酯:MeOH=10:1作为流动相) 纯化产生的粗产物,得到化合物I-31a (0.2g, 12%, M+H⁺ = 504.6)。

[0684] 实施例31

[0685] N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(2-甲氧基乙基氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-32a)的合成



[0687] N1-(2-甲氧基乙基)苯-1,4-二胺(2)的合成

[0688] 在室温下对化合物1 (1.496g) 和PtO₂ (0.060g) 的THF (15mL) 溶液进行氢化过夜。此时, TLC指示反应结束。通过 Celite[®] 过滤反应混合物。用乙酸乙酯洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集层, 得到所需要的产物2 (1.201g, 94.43%, M+H⁺=236.5), 无需进一步纯化。

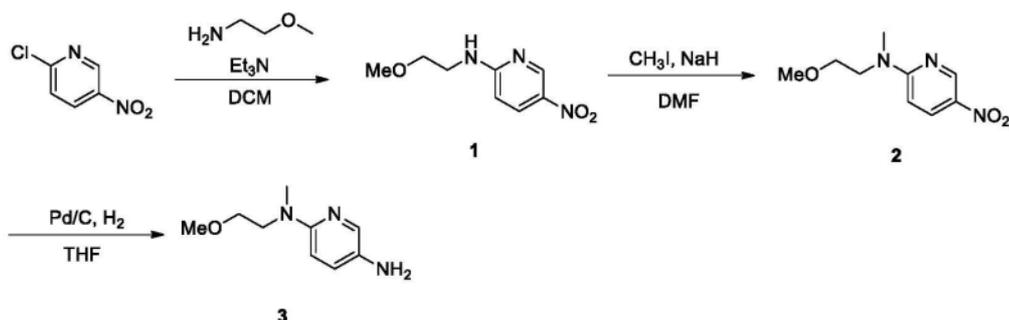
[0689] N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(2-甲氧基乙基氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-32a)的合成

[0690] 将化合物2 (0.532g), 化合物3 (0.925g), K₂CO₃ (0.931g), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.145g) 和双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.150g) 和t-BuOH(10mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。2h后, TLC (DCM/MeOH=10:1作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃并通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯(50mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩滤液。通过柱层析(乙酸乙酯:MeOH=10:1作为流动相) 纯化产生的粗产物, 得到化合物I-32a (0.672g, 48.2%, M+H⁺=436.2)。

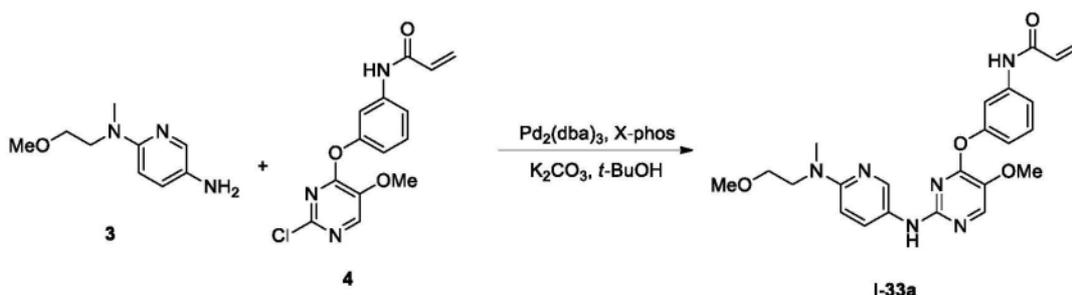
[0691] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.97 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.47 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.43 (dd, J=16.9, 1.0Hz, 1H), 6.23 (dd, J=16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=10.3, 1.0Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.58 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.22 (t, J=5.2Hz, 2H)。

[0692] 实施例32

[0693] N-(3-(5-甲氧基-2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-33a)的合成



[0694]



[0695] N-(2-甲氧基乙基)-5-硝基吡啶-2-胺(1)的合成

[0696] 在室温下搅拌2-氯-5-硝基吡啶(1.578g),2-甲氧基乙基胺(1.522g)和Et₃N(2.070g)的混合物的DCM(10mL)溶液6h。然后加热混合物并回流搅拌2h。加入CH₃CN(5mL)并回流过夜。此时,TLC指示反应结束。用水终止反应,然后用乙酸乙酯萃取。收集有机层,用溴洗涤,通过Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩得到所需的化合物1(1.868g,95%,M+H⁺=198.2)。

[0697] N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5-硝基吡啶-2-胺(2)的合成

[0698] 在冰水浴中向化合物1(1.648g)的DMF(15mL)溶液中依次加入NaH(0.302g,80%矿物油分散)和CH₃I(1.418g)。然后在0℃搅拌产生的混合物10min。用水终止反应并用乙酸乙酯萃取反应混合物。收集的有机层用水洗涤,通过Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。产生的粗产物2(2.0g,M+H⁺=212.2)无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0699] N²-(2-甲氧基乙基)-N²-甲基吡啶-2,5-二胺(3)的合成

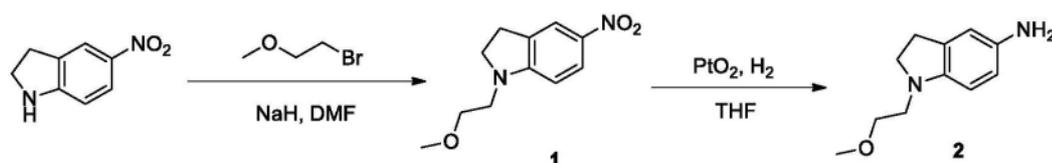
[0700] 在40℃对化合物2(2.0g)和Pd/C(0.300g,碳上的Pd含量为10%)的THF(20mL)溶液进行氢化过夜。此时,TLC指示反应结束。通过Celite[®]过滤反应混合物。用MeOH洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液,得到所需产物3(1.687g,98%,M+H⁺=182.3),无需进一步纯化。

[0701] N-(3-(5-甲氧基-2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基氨基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-33a)的合成

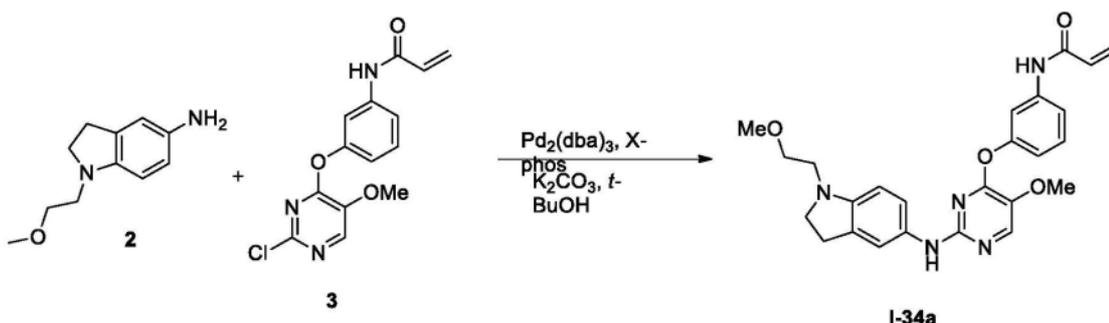
[0702] 将化合物3(1.687g),化合物4(2.827g),K₂CO₃(2.570g),三(二亚苄基丙酮)二钯(0.6g),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.6g)和t-BuOH(60mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。3h后,TLC(乙酸乙酯:EtOH=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃并通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析(乙酸乙酯作为流动相)纯化产生的粗产物,得到化合物I-33a(2.591g,62.4%,M+H⁺=451.5)。

[0703] 实施例33

[0704] N-(3-(5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)吡啶-5-基氨基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-34a)的合成



[0705]



[0706] 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基吡啶(1)的合成

[0707] 于0℃向5-硝基吡啶(5.718g)的DMF(60mL)溶液中依次加入NaH(1.348g,60%矿物油分散)和1-溴-2-甲氧基乙烷(5.368g)。在0℃搅拌混合物2h,然后使其升至室温并再次搅拌3h。此时,TLC指示反应完成。将反应混合物倒入冰水混合物中。收集沉淀,并重新溶解于乙酸乙酯中。有机层用水、溴洗涤并在减压下浓缩,得到所需要的黄色固体产物1(7.292g,94%, $M+H^+=223.3$)。

[0708] 1-(2-甲氧基乙基)吡啶-5-胺(2)的合成

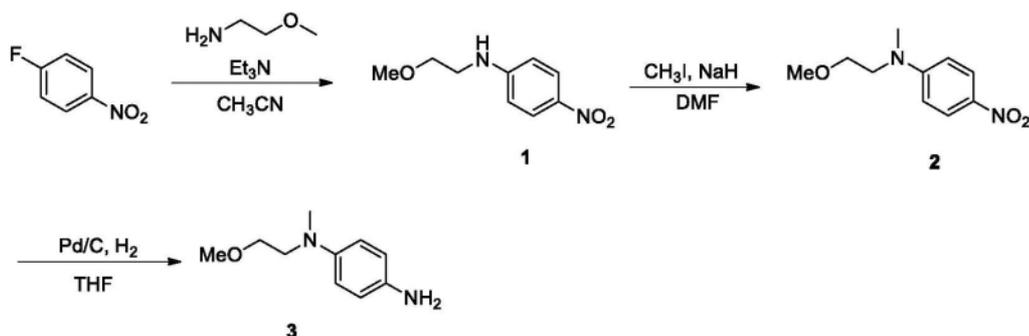
[0709] 在室温下对化合物1(7.272g)和PtO₂(0.202g)的THF(100mL)溶液进行氢化过夜。此时,TLC指示反应结束。通过Celite[®]过滤反应混合物。用乙酸乙酯洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液,得到所需产物2(6.247g,99.3%, $M+H^+=193.5$),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0710] N-(3-(5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)吡啶-5-基氨基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-34a)的合成

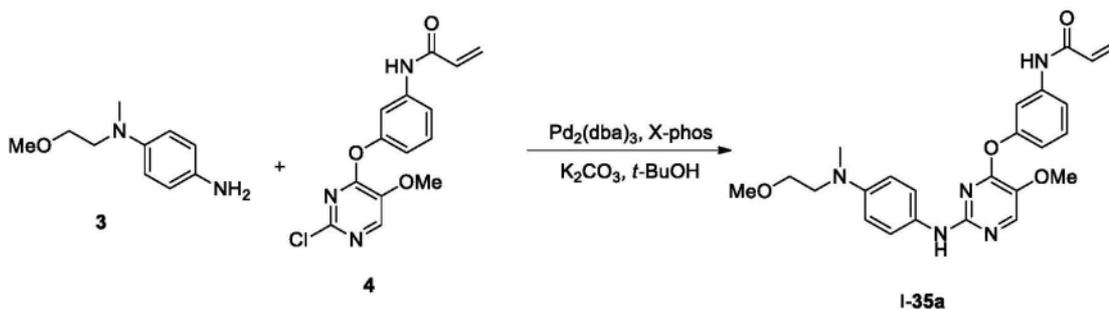
[0711] 将化合物2(1.059g),化合物3(1.813g),K₂CO₃(1.037g),三(二亚苄基丙酮)二钯(0.146g),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.152g)和t-BuOH(50mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。5h后,TLC(乙酸乙酯:石油醚=1:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃并通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:3作为流动相)纯化产生的粗产物,得到所需产物I-34a(1.368g,53.9%, $M+H^+=462.6$)。

[0712] 实施例34

[0713] N-(3-(5-甲氧基-2-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-35a)的合成



[0714]



[0715] N-(2-甲氧基乙基)-4-硝基苯胺(1)的合成

[0716] 在50℃温度下搅拌1-氟-4-硝基苯(2.820g), 2-甲氧基乙基胺(3.00g)和Et₃N(4.04g)的混合物的CH₃CN(20mL)溶液过夜。用水终止反应, 然后用乙酸乙酯萃取。收集有机层, 用溴洗涤, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤后在减压下浓缩得到所需化合物1(3.9g, 99%, M+H⁺=197.3), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0717] N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-4-硝基苯胺(2)的合成

[0718] 在冰水浴中, 向化合物1(1.047g)的DMF(15mL)溶液中依次加入NaH(0.200g)和CH₃I(0.906g)。然后在0℃搅拌产生的混合物10min。用水终止反应并用乙酸乙酯萃取反应混合物。收集有机层用水洗涤, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。产生的粗产物2(1.0g, 89%, M+H⁺=211.3), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0719] N¹-(2-甲氧基乙基)-N¹-甲基苯-1,4-二胺(3)的合成

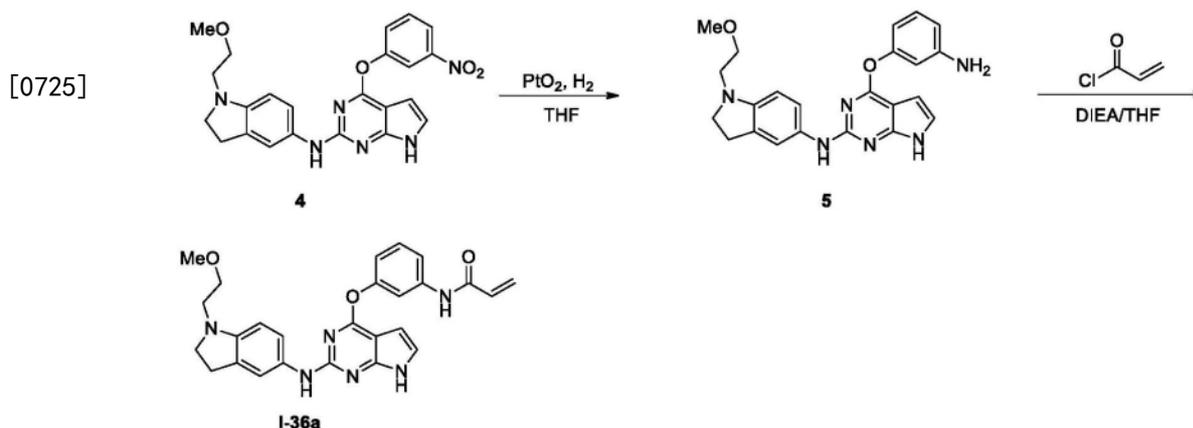
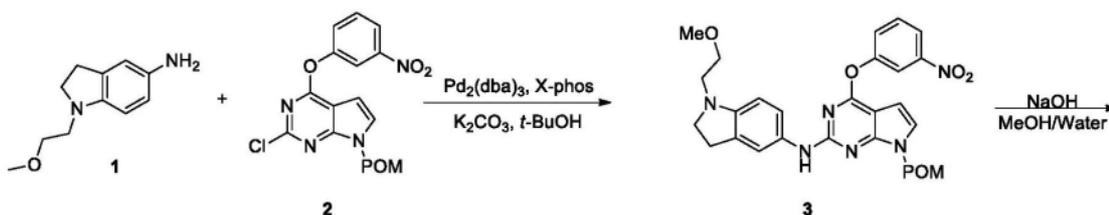
[0720] 在40℃温度下对化合物1(1.0g)和Pd/C(0.100g, 碳上的Pd含量为10%)的混合物的THF(20mL)溶液进行氢化过夜。此时, TLC指示反应结束。通过Celite[®]过滤反应混合物。用乙酸乙酯洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液, 得到所需产物3(1.058g, M+H⁺=181.3), 无需进一步纯化。

[0721] N-(3-(5-甲氧基-2-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-35a)的合成

[0722] 将化合物3(1.058g), 化合物80(4g), K₂CO₃(1.630g), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0.3g), 双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.3g)和t-BuOH(50mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。5h后, TLC(乙酸乙酯:乙醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃并通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析(乙酸乙酯作为流动相)纯化产生的粗产物, 得到所需产物I-35a(1.8g, 68.7%, M+H⁺=450.6)。

[0723] 实施例35

[0724] N-(3-(2-(1-(2-甲氧基乙基)吡啶-5-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基(氧)苯基)丙酰胺(I-36a)的合成



[0726] (2-(1-(2-甲氧基乙基)吡啶-5-基氨基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)特戊酸甲酯(3)的合成

[0727] 将化合物1 (0.7g), 化合物2 (1.780g), K_2CO_3 (1.01g), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.4g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢 (0.401g) 和 *t*-BuOH (16mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。3.5h后, TLC (乙酸乙酯:乙醇=10:1作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至 $40\sim 50^\circ C$ 并通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析纯化产生的粗产物, 得到化合物3 (0.7g, 34.2%)。

[0728] N-(1-(2-甲氧基乙基)吡啶-5-基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (4)的合成

[0729] 向圆底烧瓶 (250mL) 中加入化合物3 (700mg), MeOH (6mL) 和 THF (1mL)。待化合物3 完全溶解后, 在冰浴中使反应混合物冷却至大约 $10^\circ C$ 。然后将 NaOH 溶液 (2.5M, 2mL) 缓慢加入烧瓶中, 添加过程中维持温度在 $16^\circ C$ 左右。在这个温度下搅拌混合物2h, 然后加入水 (20mL)。用乙酸乙酯萃取混合物。收集有机层并在减压下浓缩。通过柱层析纯化产生的粗产物, 得到化合物4 (320mg, 57.4%, $M+H^+ = 447.6$)。

[0730] 4-(3-氨基苯氧基)-N-(1-(2-甲氧基乙基)吡啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (5)的合成

[0731] 在室温下用氢气球对化合物4 (320mg) 和 PtO_2 (8mg) 的混合物的 THF (5 mL) 溶液进行氢化过夜。此时, TLC 指示反应结束。通过 Celite[®] 过滤反应混合物。用乙酸乙酯洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析纯化产生的粗产物, 得到所需化合物5 (0.25g, 83.75%)。

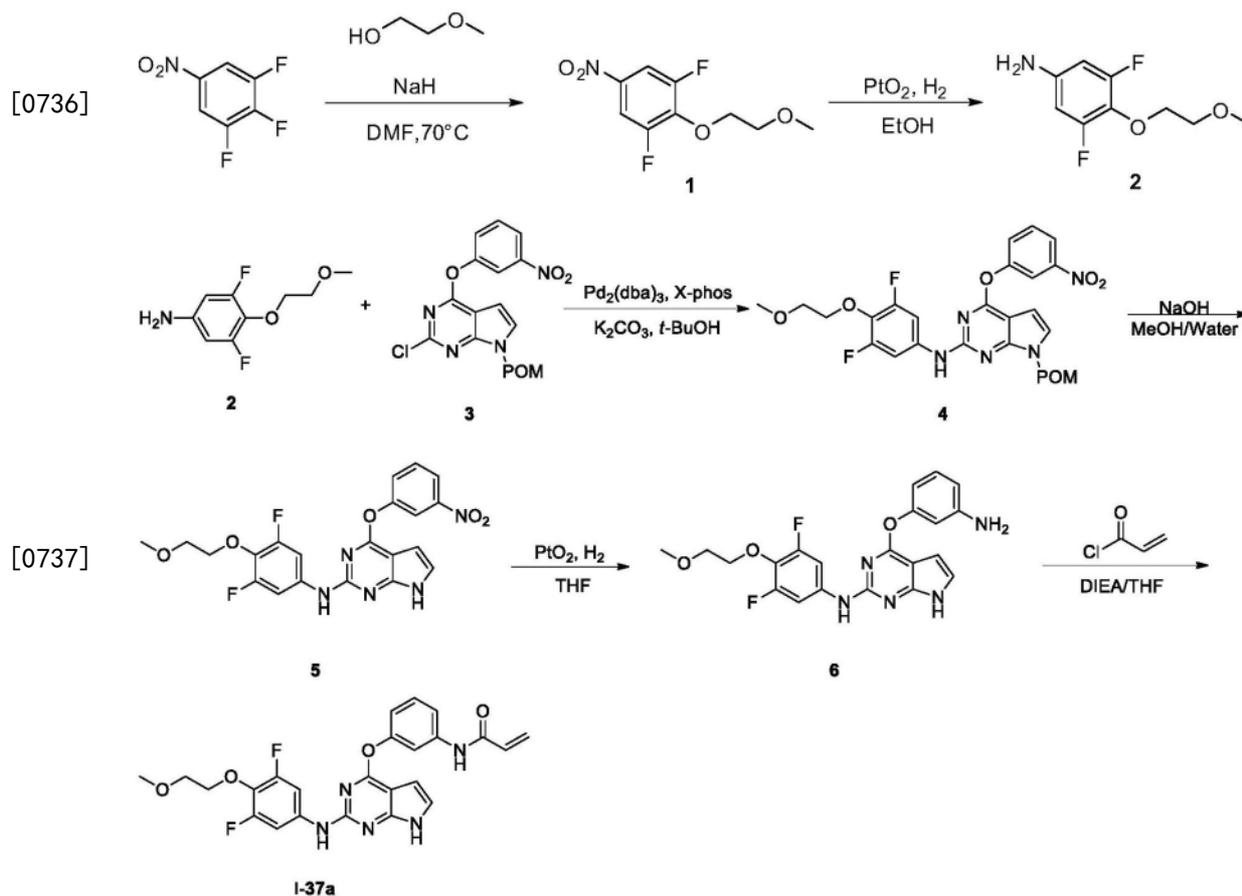
[0732] N-(3-(2-(1-(2-甲氧基乙基)吡啶-5-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基

氧)苯基)丙烯酰胺(I-36a)的合成

[0733] 于0℃向化合物5(0.25g)和DIEA(125mg)的混合物的THF(4mL)溶液中滴加丙烯酰氯(82mg)5min。在这个温度下搅拌混合物2h。加入NaOH溶液(1M,2 mL)终止反应。搅拌混合物30min,然后用水(30mL)稀释,再用乙酸乙酯(30mL)萃取。分离有机层并在减压下浓缩。通过柱层析纯化产生的粗产物,得到化合物I-36a(186mg, 65.85%, M+H+=471.6)。

[0734] 实施例36

[0735] N-(3-(2-(3,5-二氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-37a)的合成



[0743] 将化合物2(2.7g, 13.3mmol), 化合物3(6.075g, 15mmol), K_2CO_3 (4.140g, 30mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0.064g, 0.07mol), 双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.065g, 0.14mmol)和t-BuOH(50mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。3-4h后, TLC(DCM: 甲醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃并通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(30mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析(EtOAc/石油醚从50%至100%)纯化产生的粗产物, 得到浅黄色固体的化合物4(4.932g, 65%)。

[0744] N-(3,5-二氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(5)的合成

[0745] 向圆底烧瓶(250mL)中加入化合物4(4.932g, 8.64mmol)和MeOH(40 mL)。待化合物4完全溶解后, 在冰浴中使溶液冷却至大约10℃。然后将NaOH溶液(2.5M, 10mL)缓慢加入烧瓶中, 添加过程中维持温度在16℃左右。在这个温度下搅拌混合物2h。向烧瓶中加入水(100mL)15min, 维持温度在20℃以下。再连续搅拌混合物15min。收集沉淀, 用水(50mL)洗涤并在真空下干燥, 得到化合物5(1.579g, 40%)。

[0746] 4-(3-氨基苯氧基)-N-(3,5-二氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(6)的合成

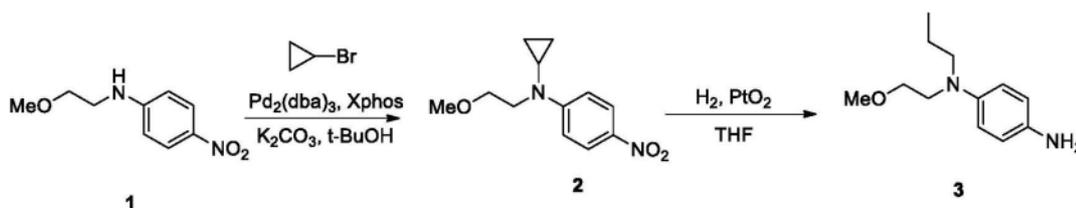
[0747] 在室温下用氢气球对化合物5(1.579g, 3.456mmol)和 PtO_2 (16mg, 0.07 mmol)的混合物的THF(30mL)溶液进行氢化过夜。此时, TLC指示反应结束。通过Celite[®]过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。浓缩收集的滤液, 得到所需要的白色固体化合物6(1.401g, 95%)。

[0748] N-(3-(2-(3,5-二氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-37a)的合成

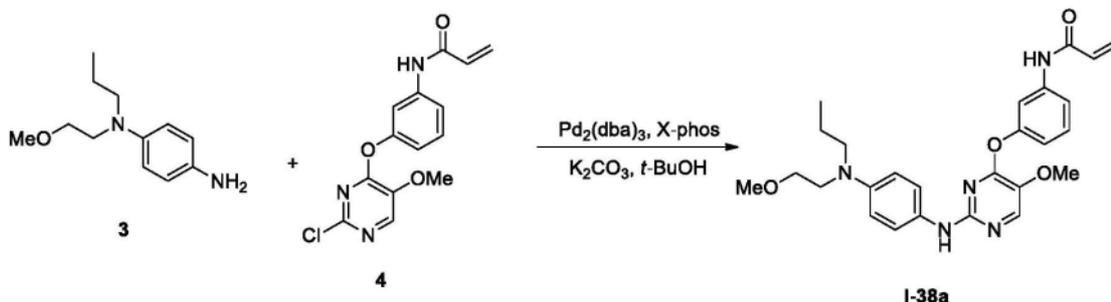
[0749] 在0℃向化合物6(1.401g, 3.28mmol)和DIEA(0.464g, 3.6mmol)的THF(50mL)溶液中滴加丙烯酰氯(0.307g, 3.4mmol)5min。在这个温度下搅拌混合物1h。加入NaOH溶液(1M, 3mL)和水(20mL)终止反应。再搅拌所述混合物10min, 分离上层的THF相并在减压下蒸发。通过柱层析(EtOAc/石油醚从50%至100%作为流动相)纯化产生的粗产物, 得到白色固体的化合物I-37a(1.090g, 63%, $M+H^+=482.2$)。

[0750] 实施例37

[0751] N-(3-(5-甲氧基-2-(4-((2-甲氧基乙基)(丙基)氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-38a)的合成



[0752]



[0753] N-环丙基-N-(2-甲氧基乙基)-4-硝基苯胺(2)的合成

[0754] 在氩气下回流搅拌化合物1(1.001g),环丙基溴(2.300g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.132 g),X-Phos(0.100g)和碳酸钾(1.070g)的混合物的叔丁醇(20mL)溶液过夜。TLC指示反应结束。冷却至室温后,通过Celite[®]过滤反应混合物,并用乙酸乙酯洗涤。在减压下浓缩收集的滤液。通过快速柱层析纯化产生的粗产物,得到所需的化合物2(700mg, 58.13%)。

[0755] N¹-(2-甲氧基乙基)-N¹-丙基苯-1,4-二胺(3)的合成

[0756] 在室温下对化合物2(0.556g)和 PtO_2 (0.060g)的混合物的THF(15mL)溶液进行氢化过夜。此时,TLC指示反应结束。通过Celite[®]过滤反应混合物,并用乙酸乙酯洗涤。在减压下浓缩收集的滤液,得到粗产物3(0.55g),无需进一步纯化,直接用于下一步。

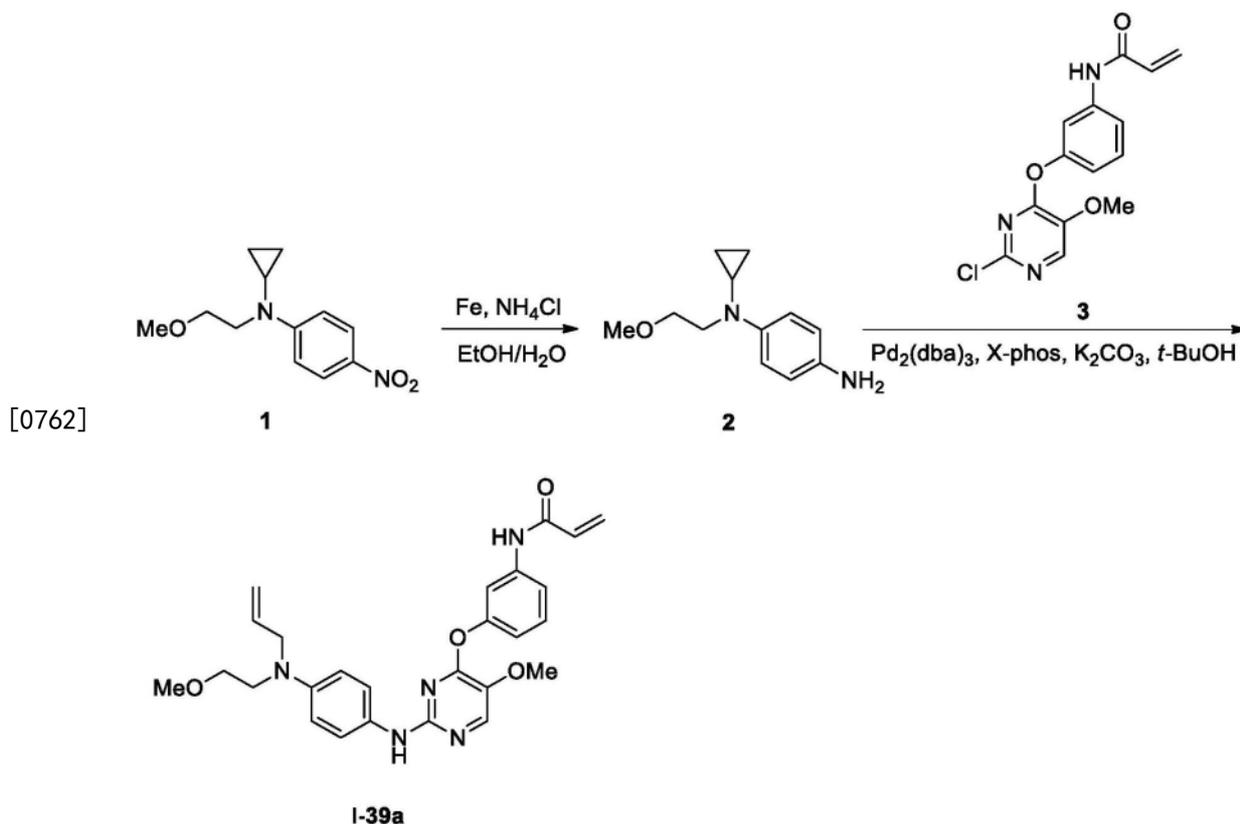
[0757] N-(3-(5-甲氧基-2-(4-((2-甲氧基乙基)(丙基)氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-38a)的合成

[0758] 将化合物3(0.550g),化合物4(0.571g), K_2CO_3 (0.075g),三(二亚苄基丙酮)二钯(0.075g),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.071g)和t-BuOH(15mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。3h后,TLC(乙酸乙酯:乙醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃并通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(10mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析(EtOAc/石油醚从50%至100%)纯化产生的粗产物,得到化合物I-38a(0.182g,21.2%, $\text{M}+\text{H}^+=478.6$)。

[0759] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.94(s,1H),7.65(s,1H),7.54-7.46(m,2H),7.36(t,J=8.1Hz,1H),7.12(d,J=8.9Hz,2H),6.96((dd,J=7.9,1.0Hz,1H),6.61(s,1H),6.50(d,J=8.9Hz,2H),6.42(dd,J=16.8,1.2Hz,1H),6.22(dd,J=16.8,10.2Hz,1H),5.75(dd,J=10.2,1.1Hz,1H),3.90(s,3H),3.48(t,J=5.8Hz,2H),3.42(t,J=6.0Hz,2H),3.35(s,3H),3.19(t,J=6.0Hz,2H),1.58-1.49(m,2H),0.88(t,J=7.4Hz,3H)。

[0760] 实施例38

[0761] N-(3-(2-(4-(环丙基(2-甲氧基乙基)氨基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-39a)的合成



[0763] N¹-环丙基-N¹-(2-甲氧基乙基)苯-1,4-二胺(2)的合成

[0764] 依次用铁(0.62g)和氯化铵(2.092g)处理化合物1(0.580g)的EtOH/H₂O(24mL, 17:7)溶液。回流搅拌混合物2h。通过 Celite[®]过滤反应混合物。用NaHCO₃(水溶液, 30mL)碱化滤液并用乙酸乙酯萃取(30mL×4)。收集有机层,干燥并浓缩得到粗化合物2(0.545g),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0765] N-(3-(2-(4-(环丙基(2-甲氧基乙基)氨基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-39a)的合成

[0766] 将化合物2(0.5g),化合物3(0.745g),K₂CO₃(0.890g),三(二亚苺基丙酮)二钯(0.232g),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.240g)和t-BuOH(20mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。4h后,TLC(乙酸乙酯:乙醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃并通过 Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(10mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析纯化产生的粗产物,得到化合物I-39a(0.228g,17.4%,M+H⁺=476.6)。

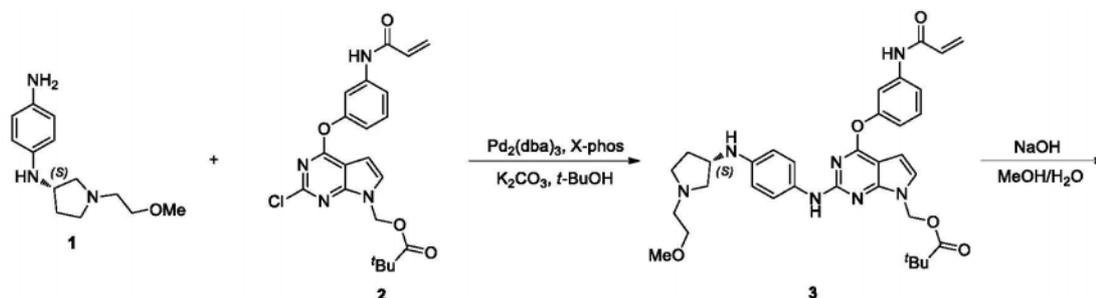
[0767] ¹H NMR(500MHz,DMSO) δ10.33(s,1H),8.86(s,1H),8.13(s,1H),7.60(s,1H),7.59(d,J=8.5Hz,1H),7.39(dd,J=26.8,18.9Hz,1H),7.18(d,J=8.3Hz,2H),6.94(d,J=7.9Hz,1H),6.44(dd,J=19.2,9.1Hz,3H),6.27(d,J=17.0Hz,1H),5.76(dd,J=17.6,7.7Hz,2H),5.09(d,J=13.0Hz,2H),3.85(s,3H),3.89-3.80(m,2H),3.47-3.32(m,4H),3.25(s,3H)。

[0768] ¹³C NMR(126MHz,DMSO) δ165.31(s),161.44(s),156.04(s),154.80(s),146.07(s),144.92(s),142.28(s),136.95(s),136.35(s),133.67(s),132.17(s),131.82(s),129.29(s),121.98(s),118.79(s),118.01(s),117.82(s),114.78(s),114.05(s),71.98

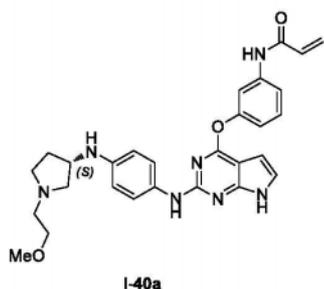
(s), 60.24 (s), 59.67(s), 55.20(s), 51.87(s)。

[0769] 实施例39

[0770] (S)-N-(3-(2-(4-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-40a)的合成



[0771]



[0772] (S)-N-(4-(3-丙烯酰氨基苯氧基)-2-(4-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)特戊酸甲酯(3)的合成

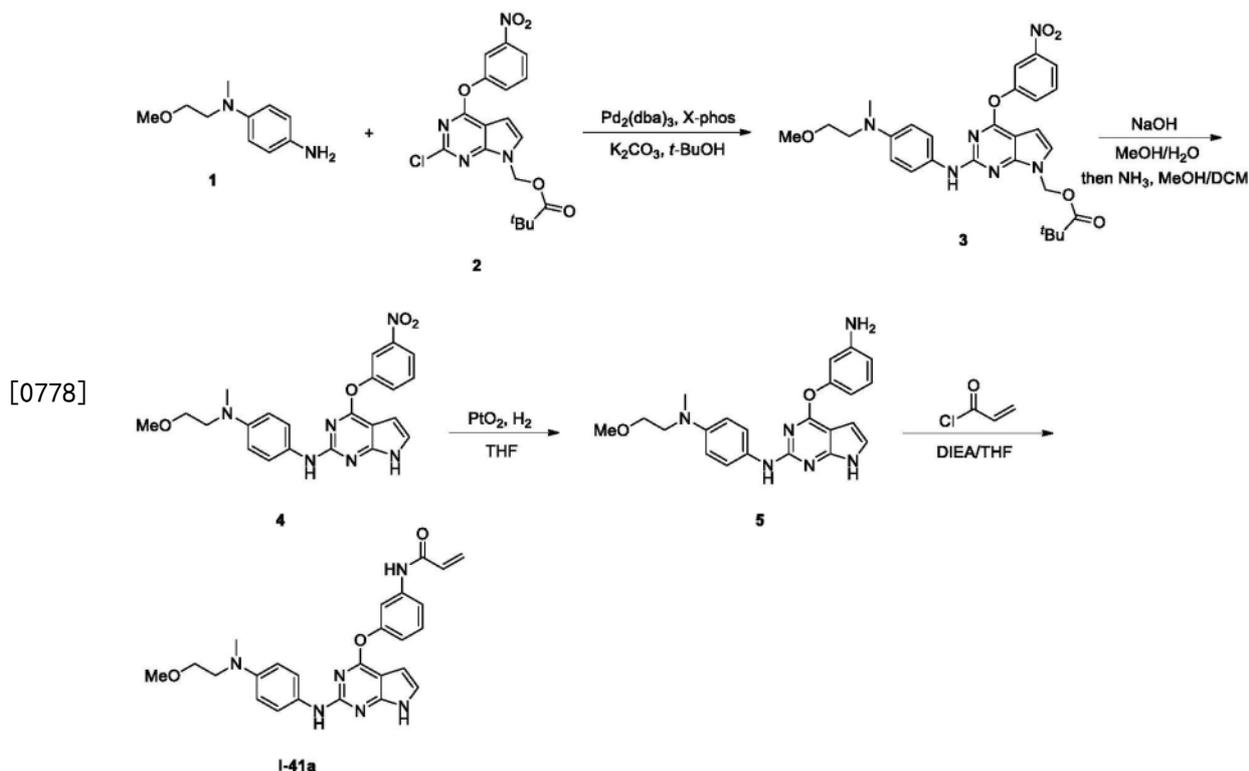
[0773] 将化合物1(1.008g, 4.289mmol), 化合物2(2.143g, 5.007mmol), K_2CO_3 (1.455g, 10.543mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0.432g, 0.472mmol), 双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.434g, 0.992mmol)和t-BuOH(20mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。5-7h后, TLC(DCM: 甲醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃, 在减压下浓缩, 加入乙酸乙酯(50mL)和活性炭(0.5g)。搅拌混合物15min, 然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液, 得到白色固体的粗产物3(1.723g, 64%), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0774] (S)-N-(3-(2-(4-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-40a)的合成

[0775] 向圆底烧瓶(250mL)中加入化合物3(0.550g, 0.877mmol)和MeOH(20 mL)。待化合物3完全溶解后, 在冰浴中使混合物冷却至大约10℃。然后将NaOH溶液(2.5M, 2mL)缓慢加入烧瓶中, 添加过程中维持温度在16℃以下。在这个温度下搅拌混合物1h。然后向烧瓶中缓慢加入水(100mL)15min(维持温度在20℃以下)。用乙酸乙酯(30mL×4)萃取混合物。在减压下浓缩收集的有机层。通过柱层析(乙酸乙酯/石油醚=从10%至100%作为流动相)纯化产生的粗产物, 得到黄色固体的化合物 I-40a(0.17g, 29%, $M+H^+=514.5$)。

[0776] 实施例40

[0777] N-(3-(2-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-41a)的合成



[0779] (2-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯胺基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)特戊酸甲酯(3)的合成

[0780] 将化合物1(3.0g),化合物2(7.1g),K₂CO₃(4.78g),三(二亚苄基丙酮)二钯(1.2g),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(1.2g)和t-BuOH(100 mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。3h后,TLC(DCM:甲醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃,然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物,得到化合物3(6.010g,65.8%)。

[0781] N¹-(2-甲氧基乙基)-N¹-甲基-N⁴-(4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)苯-1,4-二胺(4)的合成

[0782] 向圆底烧瓶(250mL)中加入化合物3(6.01g)和MeOH(50mL)。当化合物3完全溶解后,在冰浴中使溶液冷却至大约10℃。然后将NaOH溶液(2.5M,10mL)缓慢加入烧瓶中,添加过程中维持温度在16℃以下。在这个温度下搅拌混合物2.5h。向烧瓶中缓慢加入水(150mL)15min,在添加过程中维持温度在20℃以下。用乙酸乙酯(100mL×2)萃取混合物。收集有机层,并在减压下浓缩。将产生的粗产物重新溶解于MeOH/DCM(1:1,50mL)中,在室温下向产生的溶液中鼓入NH₃(g)。7h后,LC-MS指示反应结束。在减压下去除有机溶剂,得到化合物4(4.5g,94.7%),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0783] N¹-(4-(3-氨基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-yl)-N⁴-(2-甲氧基乙基)-N⁴-甲苯-1,4-二胺(5)的合成

[0784] 在室温下用氢气球对化合物4(4.5g)和PtO₂(50mg)的混合物的THF(52 mL)溶液氢化44h。TLC和LC-MS指示反应不完全,因为从羟胺至胺的缓慢转化。通过Celite[®]过滤反应混合物。浓缩滤液,用铁/NH₄Cl水溶液/EtOH系统处理剩余物24h。通过柱层析纯化粗产物,得

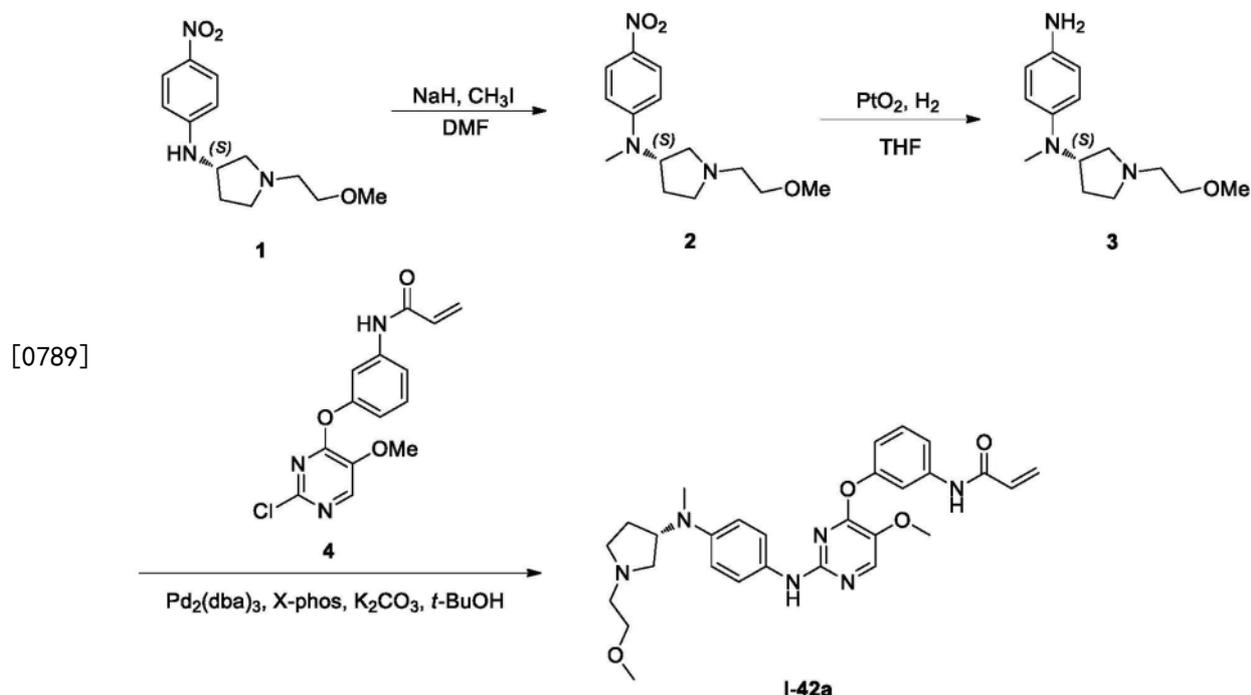
到所需要的白色固体化合物5 (2.1g, 50%)。

[0785] N-(3-(2-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-41a)的合成

[0786] 在0℃向化合物5 (2.1g) 和DIEA (1.01g) 的THF (30mL) 溶液中滴加丙烯酰氯 (0.810g) 5min。在这个温度下搅拌混合物3h。加入NaOH溶液(1M, 3mL) 和水 (50 mL) 终止反应。再搅拌产生的混合物10min, 然后用乙酸乙酯萃取。收集有机层并在减压下浓缩。通过柱层析(DCM/MeOH=20/1作为流动相) 纯化产生的粗产物, 得到化合物I-41a (0.605g, 95.9%, $M+H^+=459.5$)。

[0787] 实施例41

[0788] (S)-N-(3-(5-甲氧基-2-(4-((1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基)(甲基)氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-42a)的合成



[0790] (S)-1-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-N-(4-硝基苯基)吡咯烷基-3-胺(2)的合成

[0791] 在0℃温度下向化合物1 (2.7g) 的DMF (15mL) 溶液中依次加入NaH (0.611g, 80%矿物油分散) 和 CH_3I (1.5g)。在这个温度下搅拌反应混合物3h。用水终止反应并用乙酸乙酯萃取反应混合物。收集的有机层用水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗产物2 (2.3g) 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0792] (S)-N¹-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基)-N¹-甲苯-1,4-二胺(3)的合成

[0793] 在室温下用氢气球对化合物2 (2.3g) 和 PtO_2 (0.057g) 的混合物的THF (40 mL) 溶液氢化41h。TLC指示反应结束。通过Celite[®]过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液, 得到粗化合物3 (1.7g), 无需进一步纯化。

[0794] (S)-N-(3-(5-甲氧基-2-(4-((1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基)(甲基)氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-42a)的合成

[0795] 将化合物3 (0.7g), 化合物4 (0.905g), K_2CO_3 (0.838g), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.275g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢 (0.271g) 和t-BuOH (15mL)

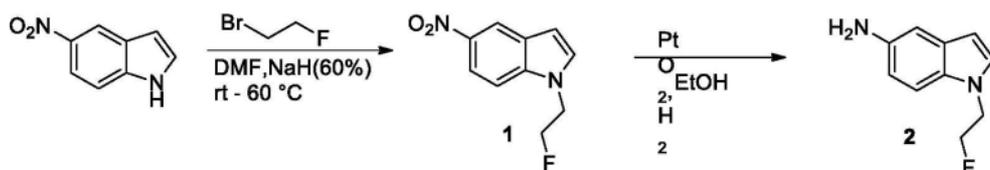
依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。5h后, TLC (DCM: 甲醇=10:1作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至 $40\sim 50^\circ C$, 然后通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物, 得到化合物 I-42a (0.66g, 45.4%, $M+H^+=519.6$)。

[0796] 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74- 7.53 (m, 2H), 7.42 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.09-6.85 (m, 1H), 6.55 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.45 (dd, $J=16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J=17.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J=10.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.24-4.08 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.71 (td, $J=8.5, 4.3$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.58 (dt, $J=8.1, 6.0$ Hz, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.33 (q, $J=7.7$ Hz, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.57 (td, $J=13.4, 7.8$ Hz, 1H)。

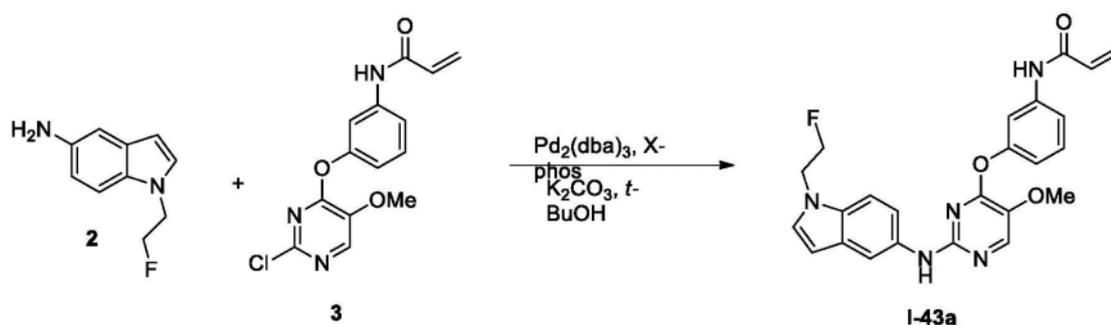
[0797] ^{13}C NMR (126MHz, DMSO) δ 165.32 (s), 161.43 (s), 155.90 (s), 154.78 (s), 147.40 (s), 145.98 (s), 142.28 (s), 136.44 (s), 133.57 (d, $J=18.4$ Hz), 131.87 (s), 129.30 (s), 121.49 (s), 118.77 (s), 118.09 (s), 116.72 (s), 114.93 (s), 72.92 (s), 60.02 (s), 59.79 (s), 59.62 (s), 59.30 (s), 56.79 (s), 55.89 (s), 35.77 (s), 29.76 (s)。

[0798] 实施例42

[0799] N-(3-(2-(1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-5-基氨基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺 (I-43a) 的合成



[0800]



[0801] 1-(2-氟乙基)-5-硝基-1H-吡啶 (1) 的合成

[0802] 在 $0^\circ C$ 温度下向5-硝基-1H-吡啶 (1.618g, 10mmol) 的DMF (10mL) 溶液中依次加入NaH (0.805g, 60% 溶解于矿物油中) 和1-溴-2-甲氧基乙烷 (1.32g)。在 $60^\circ C$ 搅拌混合物3h, 直到TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1作为流动相) 指示反应结束。使混合物冷却至室温, 倒入水 (60mL) 中, 然后用乙酸乙酯萃取 (50mL \times 4)。收集有机层并在减压下去除溶剂。通过柱层析 (EtOAc/石油醚从1/10至1/3作为流动相) 纯化产生的剩余物, 得到黄色固体状的化合物1 (1.767g, 8.5mmol, 85%)。

[0803] 1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-5-胺 (2) 的合成

[0804] 在室温下用氢气球对化合物1 (1.767g, 8.5mmol) 和 PtO_2 (0.046g, 0.20 mmol) 的EtOH (40mL) 溶液氢化过夜。此时, TLC指示反应结束。通过 Celite[®] 过滤反应混合物并用小量

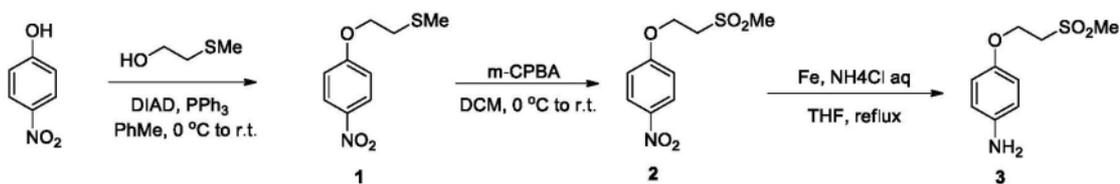
乙醇洗涤。在减压下浓缩收集的滤液,得到化合物2(1.347g,89%),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0805] N-(3-(2-(1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-5-基氨基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-43a)的合成

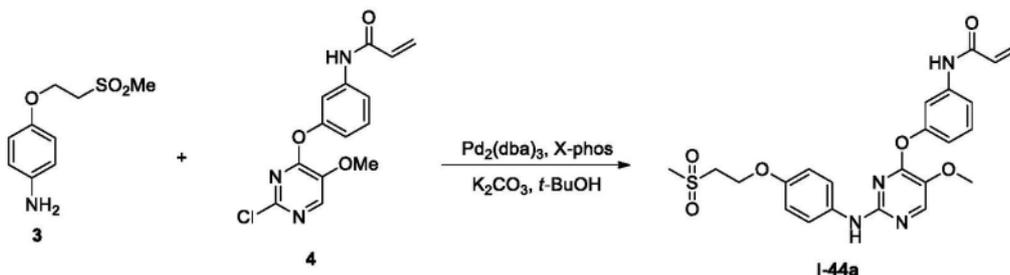
[0806] 将化合物2(0.877g,4.867mmol),化合物3(1.902g,6.327mmol), K_2CO_3 (1.347g,9.743mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(0.455g,0.487mmol),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.471g,0.974mmol)和t-BuOH(30mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。5h后,TLC(EtOAc/石油醚/TEA=1:1:0.1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃,然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物,得到浅黄色固体状化合物I-43a(1.66g,74%, $M+H^+=448.6$)。

[0807] 实施例43

[0808] N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(2-(甲磺酰基)乙氧基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-44a)的合成



[0809]



[0810] 甲基(2-(4-硝基苯氧基)乙基)硫烷(1)的合成

[0811] 在0℃温度下向4-硝基苯酚(1.413g),2-(甲磺基)乙醇(0.948g)和 PPh_3 (3.216g)的甲苯(30mL)溶液中缓慢加入DIAD(4mL)。使混合物升至室温并搅拌过夜。在减压下使溶剂蒸发。通过柱层析(EtOAc/石油醚从1:20至1:10作为流动相)纯化剩余物,得到黄色油状化合物1(1.879g,86.7%)。

[0812] 1-(2-(甲磺酰基)乙氧基)-4-硝基苯(2)的合成

[0813] 在0℃温度下用3-间氯过氧苯甲酸(2.511g)处理化合物1(1.490g)的DCM(10mL)溶液。在环境温度下搅拌产生的混合物过夜。用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液终止反应,然后用DCM萃取。分离有机层,通过 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩产生粗化合物2(4.542g),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0814] 4-(2-(甲磺酰基)乙氧基)苯胺(3)的合成

[0815] 用铁(5.823g)和饱和的氯化铵水溶液(5mL)处理化合物2(4.542g)的THF(50mL)溶液。回流搅拌混合物2.5h。冷却至室温后,通过Celite[®]过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液,产生粗产物3(2.785g),无需进一步纯化,直接用于下一步反应。

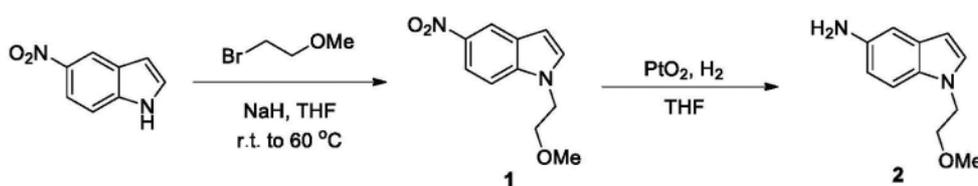
[0816] N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(2-(甲磺酰基)乙氧基)苯胺基)吡啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺 (I-44a) 的合成

[0817] 将化合物3 (2.304g), 化合物4 (2.270g), K_2CO_3 (3.270g), 三(二亚苄基丙酮)二钨 (0.517g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢 (0.512g) 和 *t*-BuOH (60mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。3.5h后, TLC (EtOAc/石油醚/TEA=1:1:0.1 作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至 40~50°C, 然后通过 Celite® 过滤。用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物, 得到浅黄色固体化合物 I-44a (1.8g, 29.1%, $M+H^+=485.5$)。

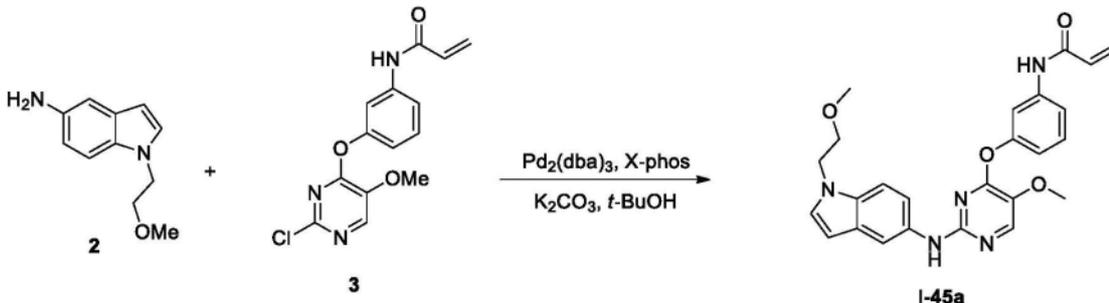
[0818] 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.96 (ddd, $J=8.1, 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 6.44 (dd, $J=17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J=17.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J=10.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.05 (s, 3H)。

[0819] 实施例44

[0820] N-(3-(5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-5-基氨基)吡啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺 (I-45a) 的合成



[0821]



[0822] 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基-1H-吡啶 (1)

[0823] 在室温下向5-硝基-1H-吡啶 (1.620g) 和1-溴-2-甲氧基乙烷 (1.412g) 的 THF (15mL) 溶液中加入 NaH (0.420g, 80% 矿物油分散)。在 60°C 搅拌混合物 6h。加入另一部分的 1-溴-2-甲氧基乙烷 (0.301g), 在 60°C 持续搅拌混合物过夜。反应混合物冷却后倒入冰水混合物中。过滤沉淀, 用水洗涤并干燥得到黄色固体化合物 1 (2.10g, 95.45%)。

[0824] 1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-5-胺 (2) 的合成

[0825] 在室温下用氢气球对化合物 1 (2.052g) 和 PtO_2 (0.062g) 的 THF (20mL) 溶液氢化过夜。此时, TLC 指示反应结束。通过 Celite® 过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液, 得到化合物 2 (1.600g), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0826] N-(3-(5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-5-基氨基)吡啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺 (I-45a) 的合成

[0827] 将化合物 2 (1.001g), 化合物 3 (1.624g), K_2CO_3 (1.495g), 三(二亚苄基丙酮)二钨

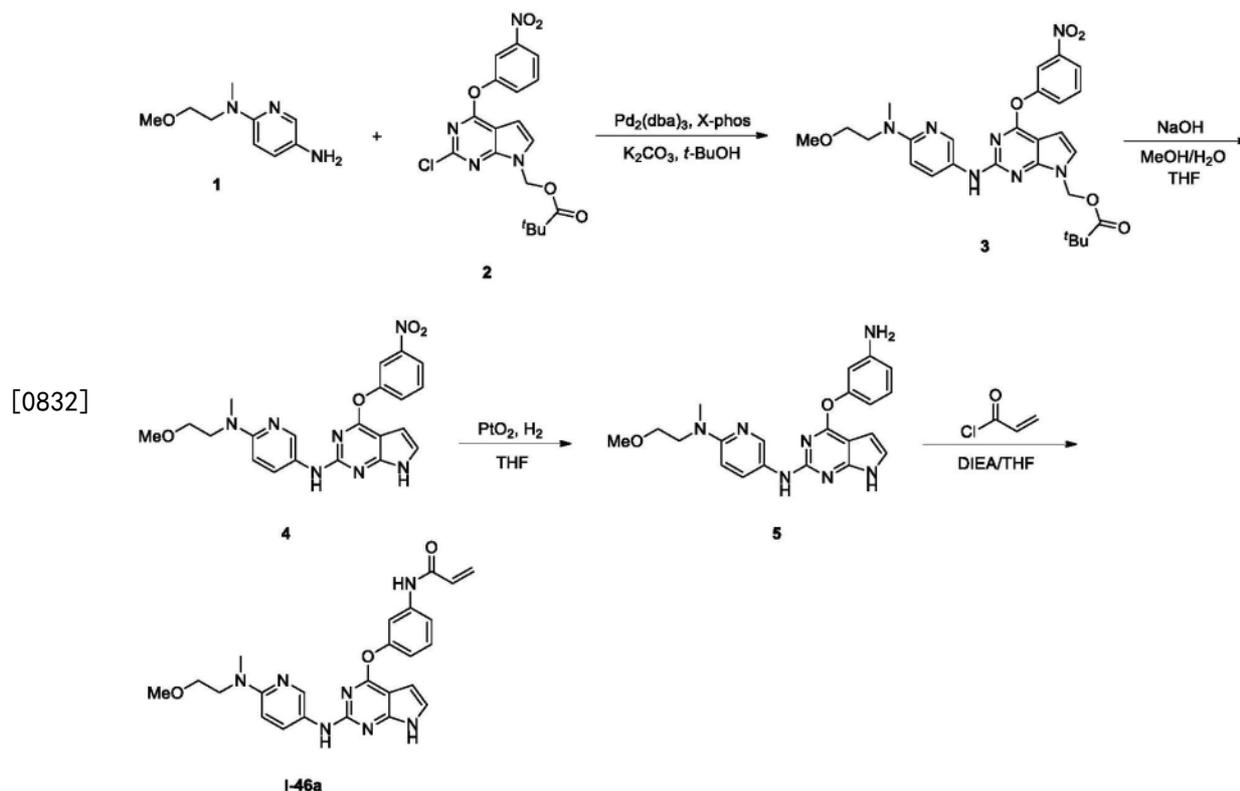
(0.456g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.480g)和t-BuOH(15mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。6h后,TLC(EtOAc/石油醚/TEA=1:1:0.1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃,然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物,得到白色固体化合物I-45a(1.5g,62.5%, M+H⁺=460.5)。

[0828] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ10.37 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70- 7.66 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.10 (dd, J= 8.8, 1.9Hz, 1H), 6.99 (ddd, J=8.1, 2.3, 0.7Hz, 1H), 6.44 (dd, J=17.0, 10.1Hz, 1H), 6.27 (dd, J=17.0, 1.9Hz, 1H), 6.11 (d, J=2.9Hz, 1H), 5.77 (dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 4.21 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.19 (s, 3H)。

[0829] ¹³C NMR (126MHz, DMSO) δ165.36 (s), 161.45 (s), 156.17 (s), 154.90 (s), 146.13 (s), 142.38 (s), 136.38 (s), 134.91 (s), 133.62 (d, J=14.8Hz), 131.92 (s), 130.87 (s), 129.95 (s), 129.31 (s), 118.93 (s), 118.06 (s), 116.55 (s), 114.68 (s), 111.23 (s), 111.10 (d, J= 27.6Hz), 102.25 (s), 73.05 (s), 60.05 (s), 59.67 (s), 47.31 (s)。

[0830] 实施例45

[0831] N-(3-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-46a)的合成



[0833] (2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基氨基)-4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)特戊酸甲酯(3)的合成

[0834] 将化合物1(3.1g), 化合物2(10.0g), K₂CO₃(5.2g), 三(二亚苄基丙酮)二钪(1.2g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(1.2g)和t-BuOH(100 mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。3.5h后,TLC(DCM/MeOH =10/1作为流动

相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃, 然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物, 得到化合物3(6.875g, 62.5)。

[0835] N²-(2-甲氧基乙基)-N²-甲基-N⁵-(4-(3-硝基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)吡啶-2,5-二胺(4)的合成

[0836] 向圆底烧瓶(250mL)中加入化合物3(6.857g)和MeOH(120mL)。当化合物3完全溶解后, 在冰浴中使溶液冷却至大约10℃。然后将NaOH溶液(2.5M, 10 mL)缓慢加入烧瓶中, 添加过程中维持温度在16℃以下。在这个温度下搅拌混合物1 h, 然后加入THF(50mL)。1.5h后, 向烧瓶中加入水(100mL) 15min, 维持温度在20℃以下。用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下浓缩收集的有机层。将溶剂(50mL, 乙酸乙酯/石油醚=1:4)加入所述粗产物中, 并搅拌2h。过滤产生的固体并干燥得到化合物4(5.13g), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0837] N⁵-(4-(3-氨基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-yl)-N²-(2-甲氧基乙基)-N²-甲基吡啶-2,5-二胺(5)的合成

[0838] 在40℃温度下用氢气球对化合物4(5.13g)和PtO₂(117mg)的THF(50 mL)溶液氢化过夜。此时, TLC指示反应结束。通过Celite[®]过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。在减压下浓缩收集的滤液, 得到化合物5(4.69g), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

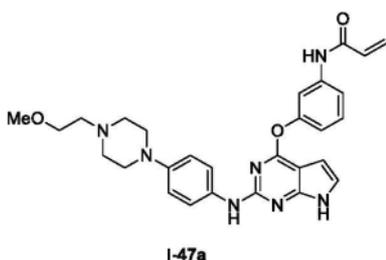
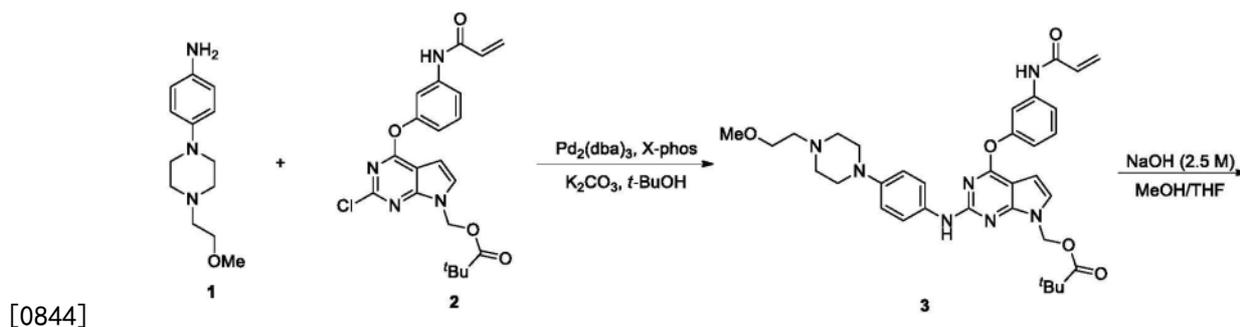
[0839] N-(3-(2-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-46a)的合成

[0840] 在0℃向化合物5(3.734g)和DIEA(1.480g)的THF(30mL)溶液中滴加丙烯酰氯(1.133g) 5min。在这个温度下搅拌混合物1h。加入饱和的NaHCO₃水溶液(10 mL)终止反应。搅拌产生的混合物10min, 然后用乙酸乙酯萃取。收集有机层并在减压下浓缩。通过柱层析纯化产生的粗产物, 得到化合物I-46a(1.2g, 28.4%, M+H⁺=460.5)。

[0841] ¹H NMR(500MHz, DMSO) δ11.48(s, 1H), 10.31(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.72(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.63(t, J=2.0Hz, 1H), 7.58(d, J=8.2Hz, 1H), 7.41(t, J=8.1Hz, 1H), 7.03(dd, J=3.4, 2.3Hz, 1H), 6.99(dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 6.43(dd, J=16.9, 10.1Hz, 2H), 6.27(dd, J=17.0, 1.9Hz, 1H), 6.22(dd, J=3.4, 1.9Hz, 1H), 5.82-5.75(m, 1H), 3.62(t, J=5.8Hz, 2H), 3.46(t, J=5.8Hz, 2H), 3.24(s, 3H), 2.95(s, 3H)。

[0842] 实施例46

[0843] N-(3-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-47a)的合成



[0845] (4-(3-丙烯酰氨基苯氧基)-2-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-yl)特戊酸甲酯(3)的合成

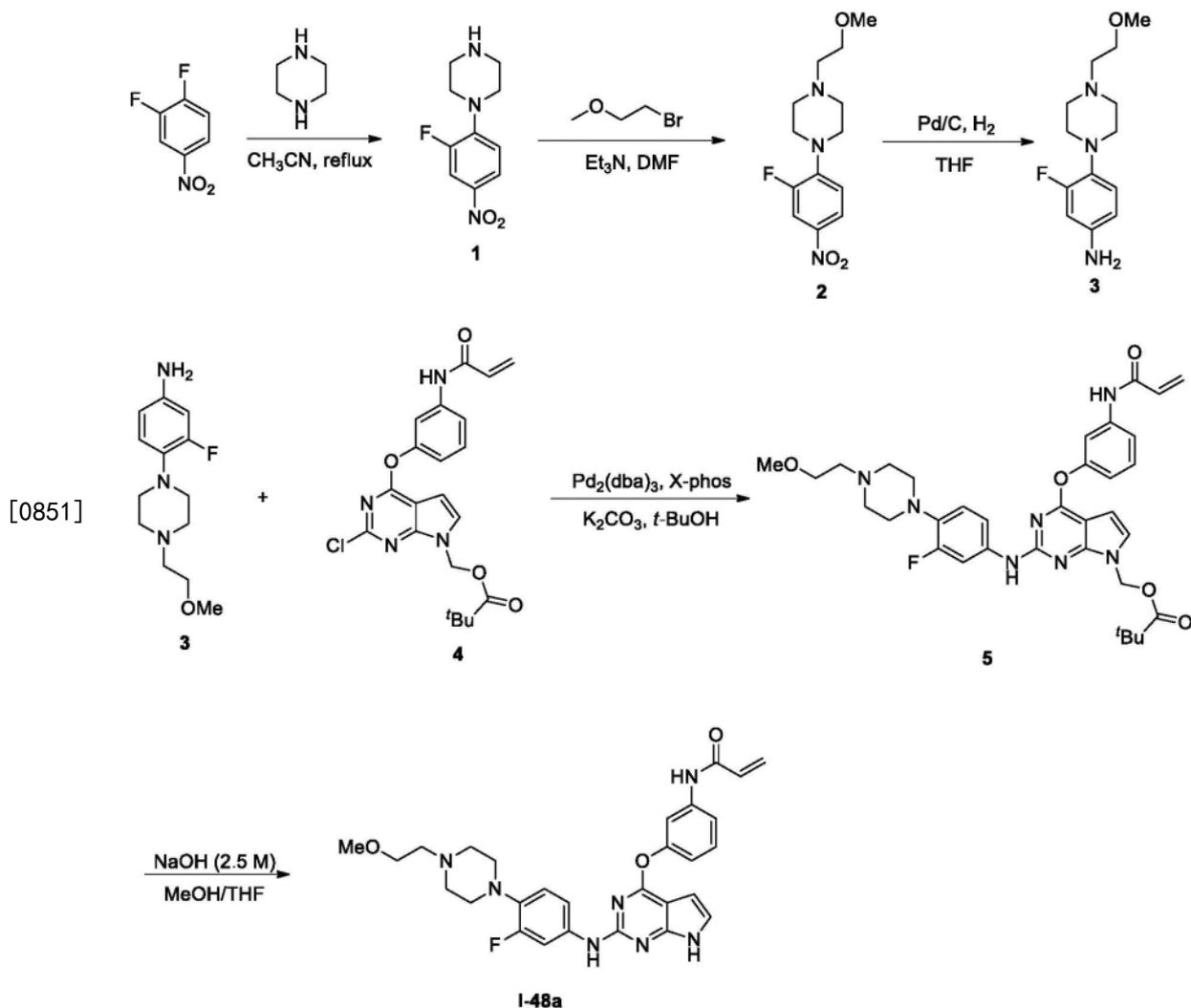
[0846] 将化合物1 (2.445g), 化合物2 (4.325g), K_2CO_3 (2.801g), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.416g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢 (0.404g) 和 t-BuOH (60mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。5h后, TLC (DCM/MeOH=10/1 作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至 $40\sim 50^\circ\text{C}$, 然后通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物, 得到化合物3 (4.6g, 72.7%)。

[0847] N-(3-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-47a)的合成

[0848] 向圆底烧瓶(250mL)中加入化合物3 (4.5g), MeOH (30mL) 和 THF (30mL)。当化合物3 完全溶解后, 在冰浴中使溶液冷却至大约 10°C 。然后将 NaOH 溶液 (2.5M, 6mL) 缓慢加入烧瓶中, 添加过程中维持温度在 16°C 以下。在这个温度下搅拌混合物 1.5h。然后向烧瓶中加入水 (200mL) 15min, 维持温度在 20°C 以下。用乙酸乙酯 (500mL) 萃取混合物。分离收集的有机层, 通过 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。通过柱层析 (EtOAc 作为流动相) 纯化产生的粗产物, 得到白色固体化合物 I-47a (2.96g, 80.4%, $\text{M}+\text{H}^+=514.6$)。

[0849] 实施例47

[0850] N-(3-(2-(3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-48a)的合成



[0852] 1-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪(1)的合成

[0853] 回流搅拌1,2-二氟-4-硝基苯(15.9g),哌嗪(10.39g)和乙腈(100mL)7小时。TLC显示反应结束。冷却后,用饱和的 K_2CO_3 水溶液(100mL)碱化混合物,并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤收集的有机层,通过 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。将溶剂(40mL,石油醚/乙酸乙酯=1:1)加入混合物中并搅拌过夜。收集产生的沉淀并干燥得到所需要的黄色固体产物1,(13.5g)。

[0854] 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(2-甲氧基乙基)哌嗪(2)的合成

[0855] 在室温下向1-溴-2-甲氧基乙烷(8.7g)和化合物1(11.4g)的DMF(100mL)溶液中加入 Et_3N (8.2g)。在54℃搅拌混合物过夜。将反应混合物倒入冰水混合物(300 mL)中。收集沉底并重新溶解于乙酸乙酯(200mL)中。用溴洗涤有机层并在减压下浓缩得到所需要的化合物2(14.0g,98%),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0856] 3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺(3)的合成

[0857] 在室温下用氢气球对化合物2(7.0g)和Pd/C(0.586g,碳上的Pd含量为10%)的THF(100mL)溶液氢化过夜。此时,TLC指示反应结束。通过Celite[®]过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液,得到化合物3(6.3g),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0858] (4-(3-丙烯酰氨基苯氧基)-2-(3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-7-基)特戊酸甲酯(5)的合成

[0859] 将化合物3 (1.051g), 化合物4 (1.806g), K_2CO_3 (0.936g), 三(二亚苄基丙酮) 二钨 (0.166g), 双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基) 磷化氢 (0.195g) 和 *t*-BuOH (60mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。6h后, TLC (DCM/MeOH=10/1作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃, 通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析纯化产生的粗产物, 得到化合物5 (2.316g, 90.9%)。

[0860] N-(3-(2-(3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基氧) 苯基) 丙烯酰胺 (I-48a) 的合成

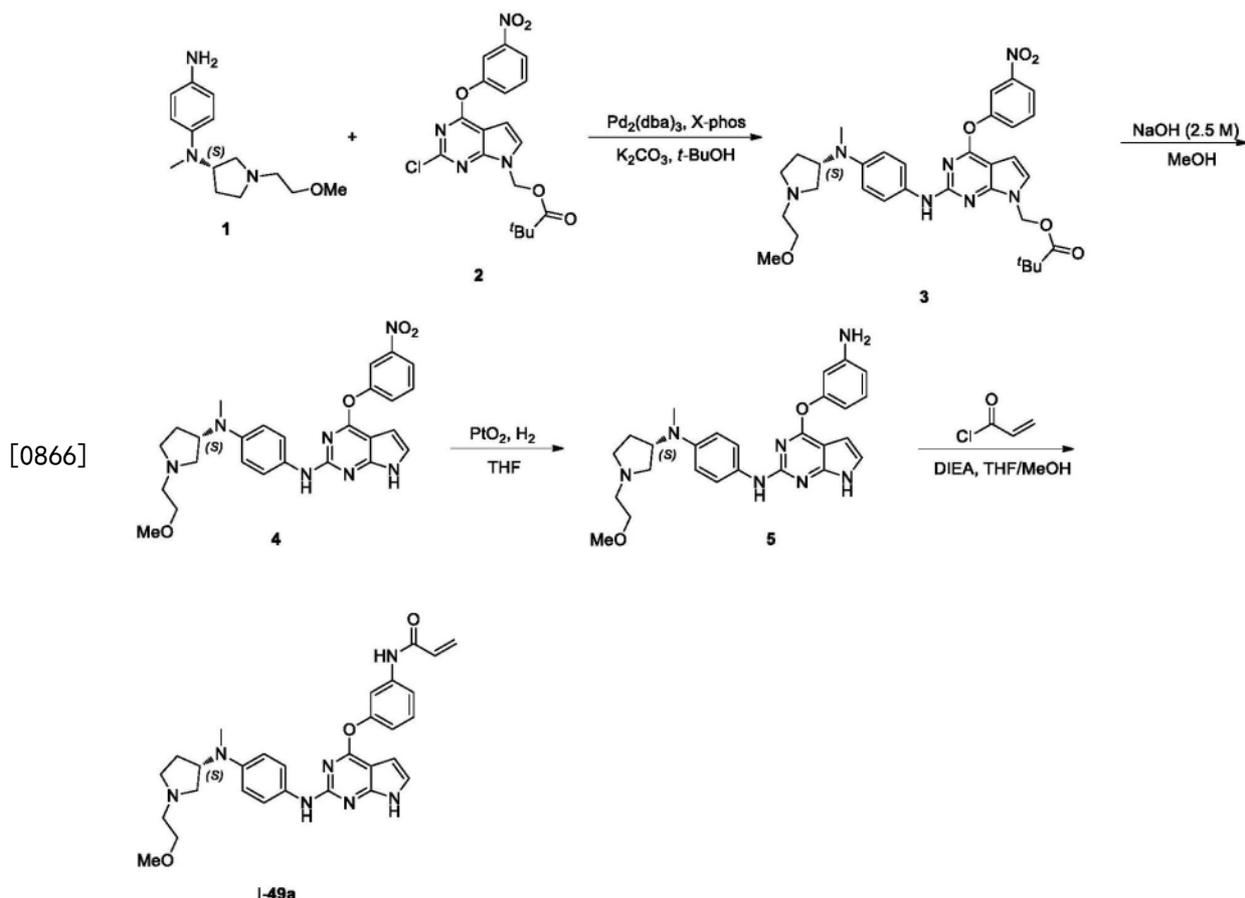
[0861] 向圆底烧瓶 (250mL) 中加入化合物5 (2.3g), MeOH (10mL) 和 THF (10 mL)。当化合物5 完全溶解后, 在冰浴中使溶液冷却至大约10℃。然后将NaOH溶液 (2.5M, 3.5mL) 缓慢加入烧瓶中, 添加过程中维持温度在16℃以下。在这个温度下连续搅拌混合物h。然后向烧瓶中加入水 (40mL) 15min, 维持温度在20℃以下。用乙酸乙酯 (500mL) 萃取混合物。分离收集的有机层, 通过 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩。通过柱层析纯化产生的粗产物, 得到化合物 I-48a (0.814g, 42.5%, $M+H^+ = 532.6$)。

[0862] 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51- 7.37 (m, 2H), 7.33 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.71 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.40 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 6.29-6.17 (m, 2H), 5.70 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J=15.9, 11.0$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.00 (s, 4H), 2.66 (d, $J=4.7$ Hz, 6H)。

[0863] ^{13}C NMR (126MHz, $CDCl_3$) δ 171.28 (s), 163.75 (s), 162.68 (s), 156.59 (s), 155.11 (d, $J=9.0$ Hz), 154.65 (s), 153.45 (s), 138.98 (s), 135.62 (d, $J=11.0$ Hz), 134.26 (d, $J=9.3$ Hz), 130.98 (s), 129.75 (s), 128.04 (s), 120.68 (s), 119.07 (s), 117.96 (s), 116.88 (s), 114.53 (s), 114.08 (s), 107.60 (d, $J=26.0$ Hz), 99.56 (s), 99.39 (s), 69.91 (s), 58.91 (s), 57.96 (s), 53.63 (s), 50.69 (s)。

[0864] 实施例48

[0865] (S)-N-(3-(2-(4-((1-(2-甲氧基乙基) 吡咯烷基-3-基) (甲基) 氨基) 苯胺基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基氧) 苯基) 丙烯酰胺 (I-49a) 的合成



[0867] (S) - (2 - (4 - ((1 - (2 - 甲氧基乙基) 吡咯烷基 - 3 - 基) (甲基) 氨基) 苯胺基) - 4 - (3 - 硝基苯氧基) - 7H - 吡咯并 [2,3-d] 咪啉 - 7 - 基) 特戊酸甲酯 (3) 的合成

[0868] 将化合物 1 (1.010g), 化合物 2 (1.642g), K_2CO_3 (1.262g), 三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0.371g), 双环己基 (2',4',6' - 三异丙基联苯基 - 2 - 基) 磷化氢 (0.367g) 和 *t*-BuOH (15mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。22.5h 后, TLC (DCM: 甲醇 = 10:1 作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至 40~50℃, 然后通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯 (30mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析 (乙酸乙酯/MeOH = 20:1 作为流动相) 进一步纯化产生的粗产物, 得到棕色油状化合物 3 (1.74g, 70.24%)。

[0869] (S) - N^1 - (1 - (2 - 甲氧基乙基) 吡咯烷基 - 3 - 基) - N^1 - 甲基 - N^4 - (4 - (3 - 硝基苯氧基) - 7H - 吡咯并 [2,3-d] 咪啉 - 2 - 基) 苯 - 1,4 - 二胺 (4) 的合成

[0870] 向圆底烧瓶 (250mL) 中加入化合物 3 (1.74g), THF (10mL) 和 MeOH (20mL)。当化合物 3 完全溶解后, 在冰浴中使溶液冷却至大约 10℃。然后将 NaOH 溶液 (2.5M, 3mL) 缓慢加入烧瓶中, 添加过程中维持温度在 16℃ 以下。在这个温度下搅拌混合物 5.5h。向烧瓶中缓慢加入水 (50mL) 15min, 添加过程中维持温度在 20℃ 以下。用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下浓缩收集的有机层, 得到化合物 4 (1.2g)。

[0871] (S) - N^1 - (4 - (3 - 氨基苯氧基) - 7H - 吡咯并 [2,3-d] 咪啉 - 2 - 基) - N^4 - (1 - (2 - 甲氧基乙基) 吡咯烷基 - 3 - 基) - N^4 - 甲苯 - 1,4 - 二胺 (5) 的合成

[0872] 在 50℃ 温度下用氢气球对化合物 4 (1.2g) 和 PtO_2 (33mg) 的混合物的 THF (15mL) 溶液氢化 40h。TLC 和 LC-MS 指示反应不完全。通过 Celite[®] 过滤反应混合物并在减压下浓缩滤

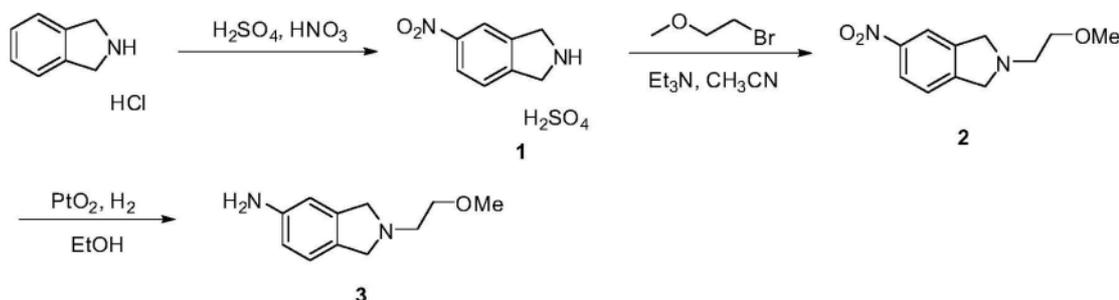
液。用铁/ NH_4Cl 水溶液/ EtOH 系统处理产生的剩余物4h。此时，TLC和LC-MS指示反应完成。用乙酸乙酯萃取混合物。在减压下浓缩收集的有机层，得到粗产物product 5(1.1g)，无需进一步纯化，直接用于下一步。

[0873] (S)-N-(3-(2-(4-((1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基)(甲基)氨基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-49a)的合成

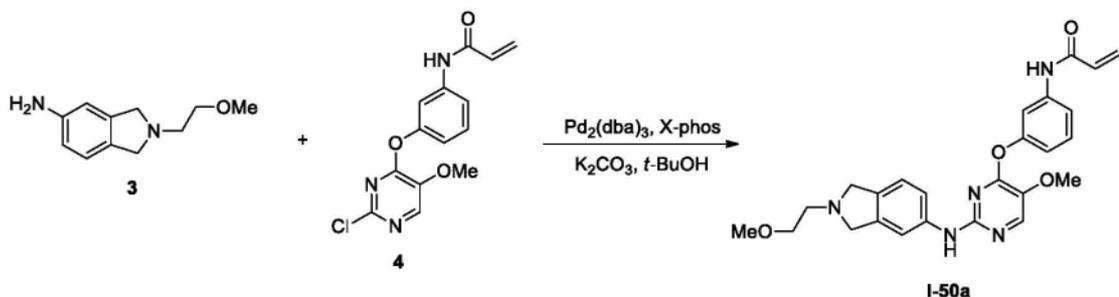
[0874] 在 0°C 向化合物5(1.1g)和DIEA(1.001g)的THF/MeOH(4:1, 25mL)溶液中滴加丙烯酰氯(0.462g)5min。在这个温度下搅拌混合物1h。此时，TLC和LC/MS指示反应完成。加入饱和的 Na_2CO_3 水溶液(50mL)终止反应。搅拌产生的混合物10min，并用乙酸乙酯萃取。收集有机层并在减压下浓缩。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物，得到化合物I-49a(0.7g, 57.1%, $\text{M}+\text{H}^+=528.6$)。

[0875] 实施例49

[0876] N-(3-(5-甲氧基-2-(2-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-5-基氨基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-50a)的合成



[0877]



[0878] 5-硝基异吲哚啉(1)的合成

[0879] 在 -10°C 温度下向浓缩的硫酸(3mL)中加入异吲哚啉盐酸盐(1.569 g)。在 -10°C 搅拌混合物15min。滴加发烟硝酸(3mL)。在室温下搅拌产生的混合物35min，然后在 50°C 加热搅拌35min。冷却至室温后，用乙酸乙酯(5mL)稀释混合物并倒入冰水混合物中。收集产生的沉淀，用小量乙酸乙酯洗涤并干燥得到5-硝基吲哚啉硫酸氢盐1(1.644g, 62.7%)。

[0880] 2-(2-甲氧基乙基)-5-硝基异吲哚啉(2)的合成

[0881] 向1-溴-2-甲氧基乙烷(0.5g)和化合物1(0.5g)的 CH_3CN (15mL)溶液中加入 Et_3N (0.8g)。然后在 80°C 加热并搅拌混合物7h。将反应混合物倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取。有机层用溴洗涤并在减压下浓缩得到所需化合物2(650mg, 96%)，无需进一步纯化，直接用于下一步。

[0882] 2-(2-甲氧基乙基)异吲哚啉-5-胺(3)的合成

[0883] 在室温下用氢气球对化合物2(650mg)和 PtO_2 (0.025g)的混合物的THF(10mL)溶

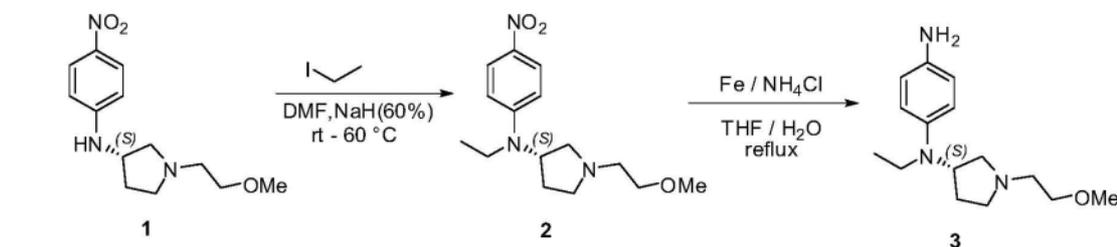
液氢化过夜。TLC指示反应结束。通过 Celite[®] 过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤。在减压下浓缩收集的滤液得到所需产物3 (0.50g), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0884] N-(3-(5-甲氧基-2-(2-(2-甲氧基乙基)异吡啶啉-5-基氨基)苯基)丙烯酰胺 (I-50a) 的合成

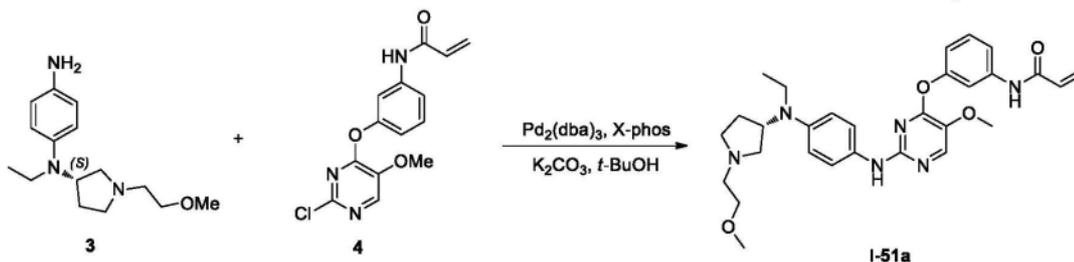
[0885] 将化合物3 (0.5g), 化合物4 (0.8g), K_2CO_3 (0.787g), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.116g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢 (0.126g) 和 *t*-BuOH (20mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。19h后, TLC (DCM: 甲醇=10:1 作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至 40~50 $^{\circ}C$, 然后通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物, 得到化合物 I-50a (0.512g, 42.7%, $M+H^+=462.5$)。

[0886] 实施例50

[0887] (S)-N-(3-(2-(4-(乙基(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基)氨基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺 (I-51a) 的合成



[0888]



[0889] (S)-N-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-N-(4-硝基苯基)吡咯烷基-3-胺 (2) 的合成

[0890] 在 0 $^{\circ}C$ 温度下向化合物1 (1.969g, 7.428mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中依次加入 NaH (0.318g, 80% 矿物油分散, 13.25mmol) 和 C_2H_5I (1.330g, 8.52mmol)。在 60 $^{\circ}C$ 搅拌混合物 3h。用水终止反应并用乙酸乙酯萃取反应混合物。收集的有机层用水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过柱层析 (乙酸乙酯/石油醚从 33.3% 至 100% 作为流动相) 进一步纯化产生的粗产物, 得到黄色油状化合物2 (0.280g, 0.9mmol, 13%)。

[0891] (S)-N¹-乙基-N¹-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基)苯-1,4-二胺 (3) 的合成

[0892] 向化合物2 (0.280g, 0.9mmol) 的 THF/ H_2O (20mL/3mL) 溶液中加入铁 (0.280g, 5mmol) 和 NH_4Cl (0.535g, 10mmol)。回流搅拌混合物 2h。此时, TLC 指示反应完成。过滤混合物。用乙酸乙酯稀释滤液并用饱和 $NaHCO_3$ 洗涤。有机层通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩得到化合物3 (0.191g, 81%), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0893] (S)-N-(3-(2-(4-(乙基(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基)氨基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺 (I-51a) 的合成

[0894] 将化合物3 (0.191g, 0.73mmol), 化合物4 (0.315g, 1mmol), K_2CO_3 (0.330g, 2.5mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.096g, 0.1mmol), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯

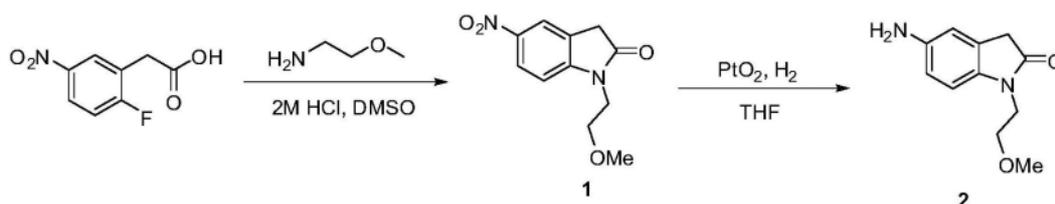
基-2-基)磷化氢(0.094g, 0.2mmol)和t-BuOH(20mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。5h后, TLC (DCM: 甲醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃, 然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物, 得到化合物I- 51a (0.150g, 32%, M+H⁺ = 433.6)。

[0895] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.69 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.41 (d, J = 16.7Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 16.8, 10.2Hz, 1H), 5.71 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.21-4.00 (m, 1H), 3.93 (d, J = 16.2Hz, 3H), 3.51 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 2H), 2.85 (d, J = 10.0Hz, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.43 (dd, J = 9.0, 7.3Hz, 1H), 2.17-2.01 (m, 1H), 1.80-1.63 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.0Hz, 3H)。

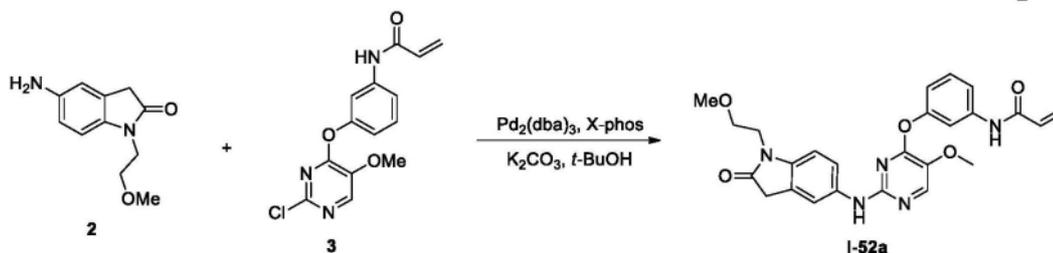
[0896] ¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ 163.73 (s), 160.38 (s), 154.20 (s), 152.97 (s), 144.59 (s), 142.94 (s), 139.24 (s), 135.36 (s), 131.91 (s), 131.07 (s), 129.61 (s), 127.97 (s), 120.12 (s), 118.43 (s), 117.96 (s), 116.76 (s), 114.05 (s), 71.14 (s), 58.87 (s), 58.60 (s), 58.53 (s), 58.06 (s), 55.76 (s), 53.89 (s), 44.13 (s), 29.32 (s), 13.36 (s)。

[0897] 实施例51

[0898] N-(3-(5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代吲哚啉-5-基氨基)嘧啶-4-基氧)苯基) 丙烯酰胺(I-52a)的合成



[0899]



[0900] 1-(2-甲氧基乙基)-5-硝基吲哚啉-2-酮(1)的合成

[0901] 在45℃温度下搅拌2-(2-氟-5-硝基苯基)乙酸(1.001g)和2-甲氧基乙胺(1.892g)的DMSO(5mL)溶液过夜。向混合物中加入HCl(2M, 3mL)之前, 在减压下去除多余的2-甲氧基乙胺。在45℃温度下搅拌混合物1h。用水终止反应并用乙酸乙酯萃取。收集的有机层通过Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过柱层析(DCM/petru = 5/1和几滴AcOH作为流动相)纯化剩余物, 得到黄色固体化合物1(0.720g, 产量 60.7%)。

[0902] 5-氨基-1-(2-甲氧基乙基)吲哚啉-2-酮(2)的合成

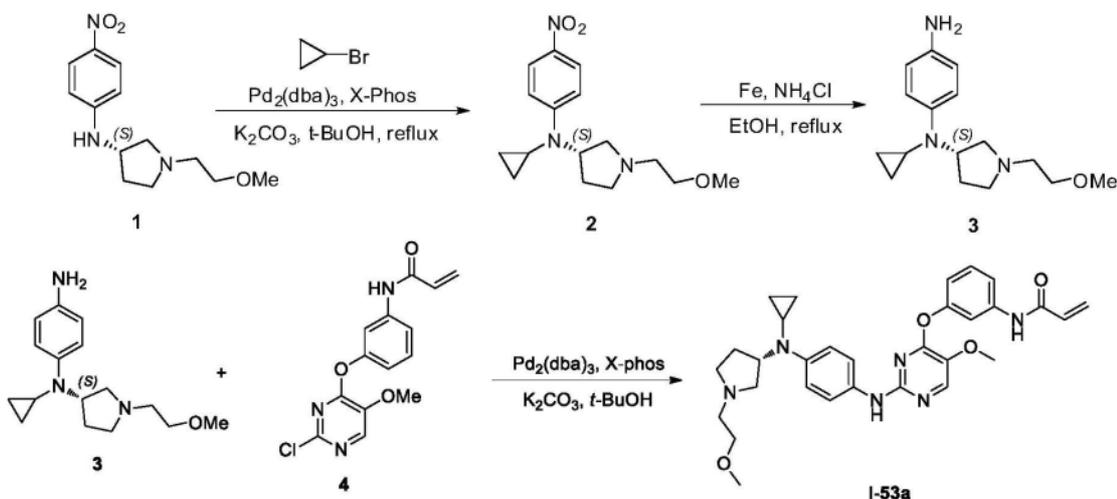
[0903] 在室温下用氢气球对化合物1(0.401g)和PtO₂(0.019g)的THF(15mL)溶液氢化过夜。反应结束后, 通过Celite[®]过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液并用乙酸乙酯重新溶解剩余物。用水洗涤溶液。分离水相并用乙酸乙酯萃取(50mL × 3)。收集的有机层通过Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩得到所需产物2(0.345g), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0904] N-(3-(5-甲氧基-2-(1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代吡啶-5-基氨基)吡啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-52a)的合成

[0905] 将化合物2(0.360g),化合物3(0.650g), K_2CO_3 (0.610g),三(二亚苄基丙酮)二钯(0.05g),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.11g)和t-BuOH(13mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。6h后,TLC(DCM:甲醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃,然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物,得到化合物I-52a(0.47g,56.6%, $M+H^+=476.5$)。

[0906] 实施例52

[0907] (S)-N-(3-(2-(4-(环丙基(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基)氨基)苯胺基)-5-甲氧基吡啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-53a)的合成



[0908]

[0909] (S)-N-环丙基-1-(2-甲氧基乙基)-N-(4-硝基苯基)吡咯烷基-3-胺(2)的合成

[0910] 在氩气下回流搅拌化合物1(1.090g)、环丙基溴(1.825g)、 $Pd_2(dba)_3$ (0.200g)、X-Phos(0.201g)和碳酸钾(2.032g)的混合物的叔丁醇(15mL)溶液过夜。冷却至室温后,通过Celite[®]过滤反应混合物,并用乙酸乙酯洗涤。在减压下浓缩收集的滤液。通过快速柱层析纯化剩余物,得到所需化合物2(260mg,21.85%)。

[0911] (S)-N¹-环丙基-N¹-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基)苯-1,4-二胺(3)的合成

[0912] 向化合物2(260mg)的EtOH/ H_2O (5:2,14mL)溶液中加入铁(201mg)和 NH_4Cl (800mg)。回流搅拌混合物2h。过滤反应物。用乙酸乙酯稀释滤液并用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。分离有机层,通过 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩得到所需化合物3(200mg,85.47%),无需进一步纯化,直接用于下一步。

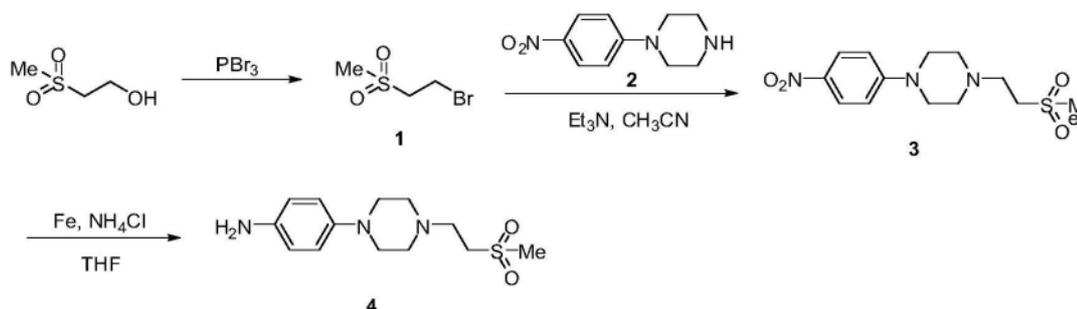
[0913] (S)-N-(3-(2-(4-(环丙基(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基)氨基)苯胺基)-5-甲氧基吡啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-53a)的合成

[0914] 将化合物3(0.188g),化合物4(0.235g), K_2CO_3 (0.250g),三(二亚苄基丙酮)二钯(0.076g),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.085g)和t-BuOH(10mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。5h后,TLC(DCM:甲醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃,然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物,得

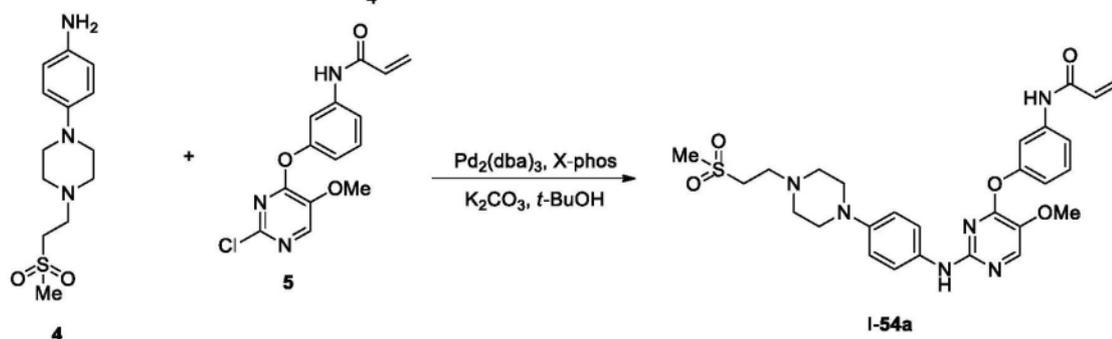
到化合物I-53a (70mg, 18.8%, $M+H^+ = 545.6$)。

[0915] 实施例53

[0916] N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(4-(2-(甲磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-54a)的合成



[0917]



[0918] 1-溴-2-(甲磺酰基)乙烷(1)的合成

[0919] 在0℃下向2-(甲磺酰基)乙醇(2.5g)和吡啶(0.1mL)的DCM(30mL)溶液中加入PBr₃(6.3g)。使混合物升温并在室温下搅拌4h。此时,TLC指示反应结束。使混合物冷却至0℃并加水终止反应。分离有机层,用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,通过Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩得到粗产物1(0.841g,22%),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0920] 1-(2-(甲磺酰基)乙基)-4-(4-硝基苯基)哌嗪(3)的合成

[0921] 在室温下向1-溴-2-(甲磺酰基)乙烷1(0.841g)和2(1.212g)的CH₃CN(20 mL)溶液中加入Et₃N(1mL)。然后加热混合物并在70℃搅拌过夜。在减压下去除有机溶剂。用乙酸乙酯、THF和水洗涤剩余物。收集产生的固体并干燥得到粗化合物3(1.2 g,85%),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0922] 4-(4-(2-(甲磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺(4)的合成

[0923] 用铁(2.1g)和氯化铵(1.0g)处理化合物3(1.2g)的THF/H₂O(30ml/5ml)溶液。回流搅拌混合物2h。通过Celite[®]过滤混合物并用乙酸乙酯(100mL)洗涤。用饱和的NaHCO₃水溶液和水洗涤滤液并通过Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩得到粗产物4(0.380g,35%),无需进一步纯化,直接用于下一步。

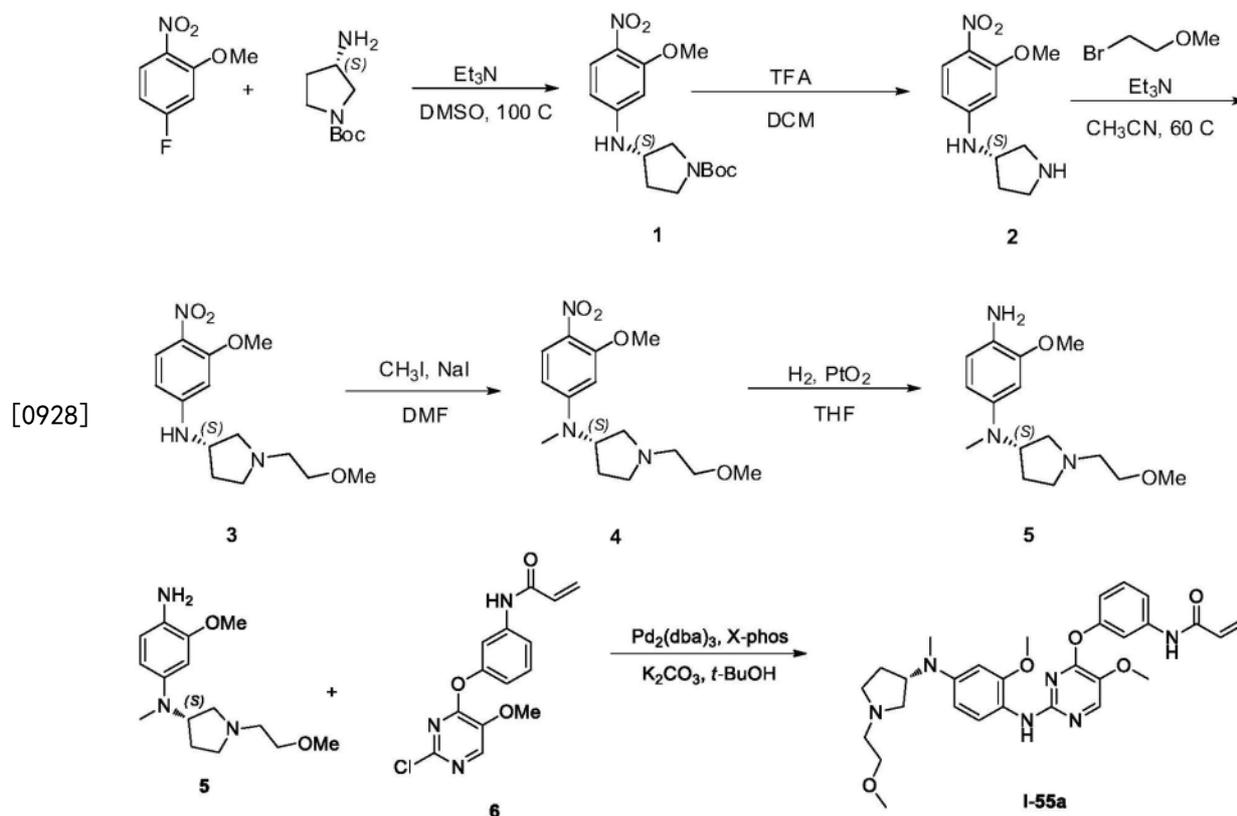
[0924] N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(4-(2-(甲磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-54a)的合成

[0925] 将化合物4(0.38g),化合物5(0.463g),K₂CO₃(0.440g),三(二亚苄基丙酮)二钯(0.913g),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.860g)和t-BuOH(10mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。5h后,TLC(DCM:甲醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃,然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯

(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物,得到化合物I-54a(0.564g,74.1%, $M+H^+=553.6$)。

[0926] 实施例54

[0927] (S)-N-(3-(5-甲氧基-2-(2-甲氧基-4-((1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基)(甲基)氨基)苯胺基)吡啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-55a)的合成



[0929] (S)-叔丁基3-(3-甲氧基-4-硝基苯胺基)吡咯烷基-1-羧酸盐(1)的合成

[0930] 将4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯(4.594g)和(3S)-(-)-1-(叔丁氧羰基)-3-氨基吡咯烷(5.0g),TEA(3.030g)的DMSO(50mL)溶液装入配有回流冷凝器的3颈圆底烧瓶(250mL)中。80℃加热并搅拌反应物过夜。TLC指示反应结束后,用水终止反应并在室温下搅拌反应混合物0.5h。产生的沉淀经过滤和干燥,得到粗化合物1(10.0g),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0931] (S)-N-(3-甲氧基-4-硝基苯基)吡咯烷基-3-胺(2)的合成

[0932] 向粗化合物1(10.0g)的DCM(25mL)溶液中加入TFA(10mL)。在室温下搅拌反应混合物过夜。TLC指示反应结束后,在减压下浓缩反应混合物(去除大部分TFA)。用乙酸乙酯稀释剩余物并在0℃加入饱和的 NaHCO_3 (水溶液)进行碱化。分离有机层,用卤水洗涤,通过 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩得到粗化合物2(12g),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0933] (S)-N-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-胺(3)的合成

[0934] 在室温下向2-溴乙基甲基醚(4.500g)和化合物2(3.512g)的 CH_3CN (100 mL)溶液中加入 Et_3N (6.0g)。加热混合物并回流搅拌2.5h。在减压下浓缩反应混合物。用乙酸乙酯(200mL)重新溶解剩余物,得到的溶液用水洗涤。分离水相并用乙酸乙酯萃取。收集有机层,通过 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。用溶剂(石油醚/乙酸乙酯=2:1)洗涤粗产物,得到所需

化合物3 (8.59g, 57.5%)。

[0935] (S)-N-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡咯烷基-3-胺(4)

[0936] 在0℃向化合物3 (8.590g) 的DMF (5mL) 溶液中依次加入NaH (1.1g, 80%矿物油分散) 和CH₃I (5.55g)。然后搅拌反应混合物0.5h。用水终止反应并用乙酸乙酯萃取反应混合物。收集的有机层用水洗涤, 通过Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。粗产物4 (3.80g, 42.2%) 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0937] (S)-3-甲氧基-N¹-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基)-N¹-甲苯-1,4-二胺(5)的合成

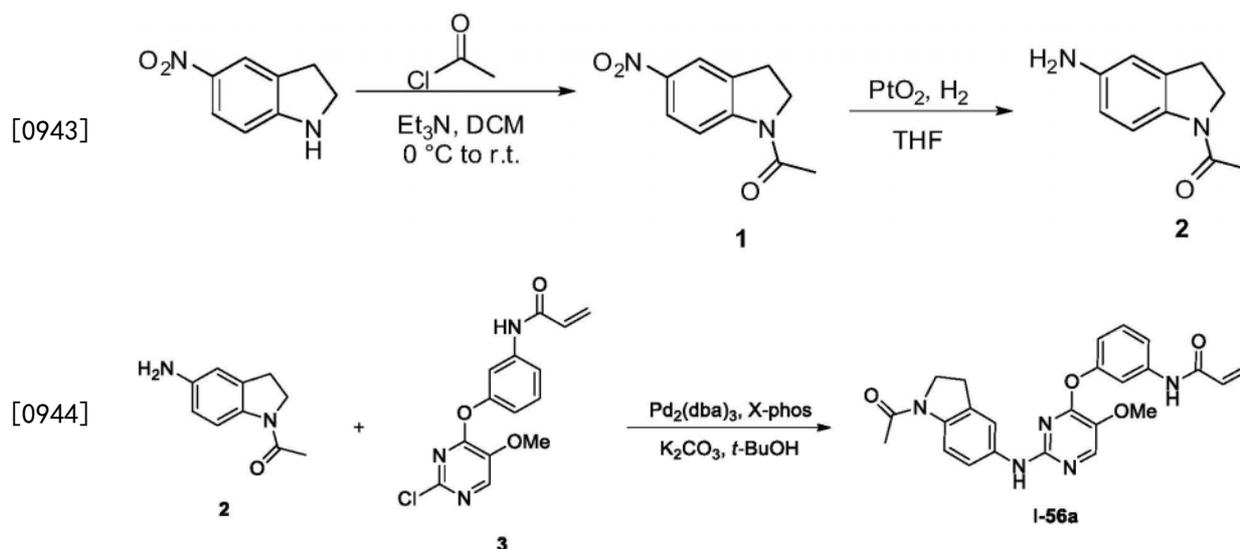
[0938] 在室温下用氢气球对化合物4 (3.8g) 和PtO₂ (0.130g) 的混合物的THF (30 mL) 溶液氢化过夜。一旦TLC指示反应结束, 通过Celite[®]过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液。通过柱层析(乙酸乙酯/EtOH=8/2, 以及0.5% TEA作为流动相) 纯化剩余物, 得到所需化合物5 (2.323g, 67.7%)。

[0939] (S)-N-(3-(5-甲氧基-2-(2-甲氧基-4-((1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基)(甲基)氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-55a)的合成

[0940] 将化合物5 (2.323g), 化合物6 (3.036g), K₂CO₃ (2.289g), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.380g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢 (0.380g) 和t-BuOH (40mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。5h后, TLC (DCM: 甲醇=10:1作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃, 然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物, 得到化合物I-55a (2.845g, 62.4%, M+H⁺=549.6)。

[0941] 实施例55

[0942] N-(3-(2-(1-乙酰基吡咯啉-5-基氨基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-56a)的合成



[0945] 1-(5-硝基吡咯啉-1-基)乙酮(1)的合成

[0946] 在0℃向5-硝基吡咯啉 (1.010g, 6.159mmol), TEA (0.810g, 8.020mmol) 的DCM (30mL) 溶液中缓慢加入乙酰氯 (0.610g, 7.82mmol)。使混合物升温并在室温下搅拌0.5h。用水 (30mL) 终止反应并用DCM (25mL×4) 萃取。收集有机层, 干燥并在减压下浓缩得到粗产物1

(1.015g, 4.927mmol, 85%), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0947] 1-(5-氨基吡啶-1-基)乙酮(2)的合成

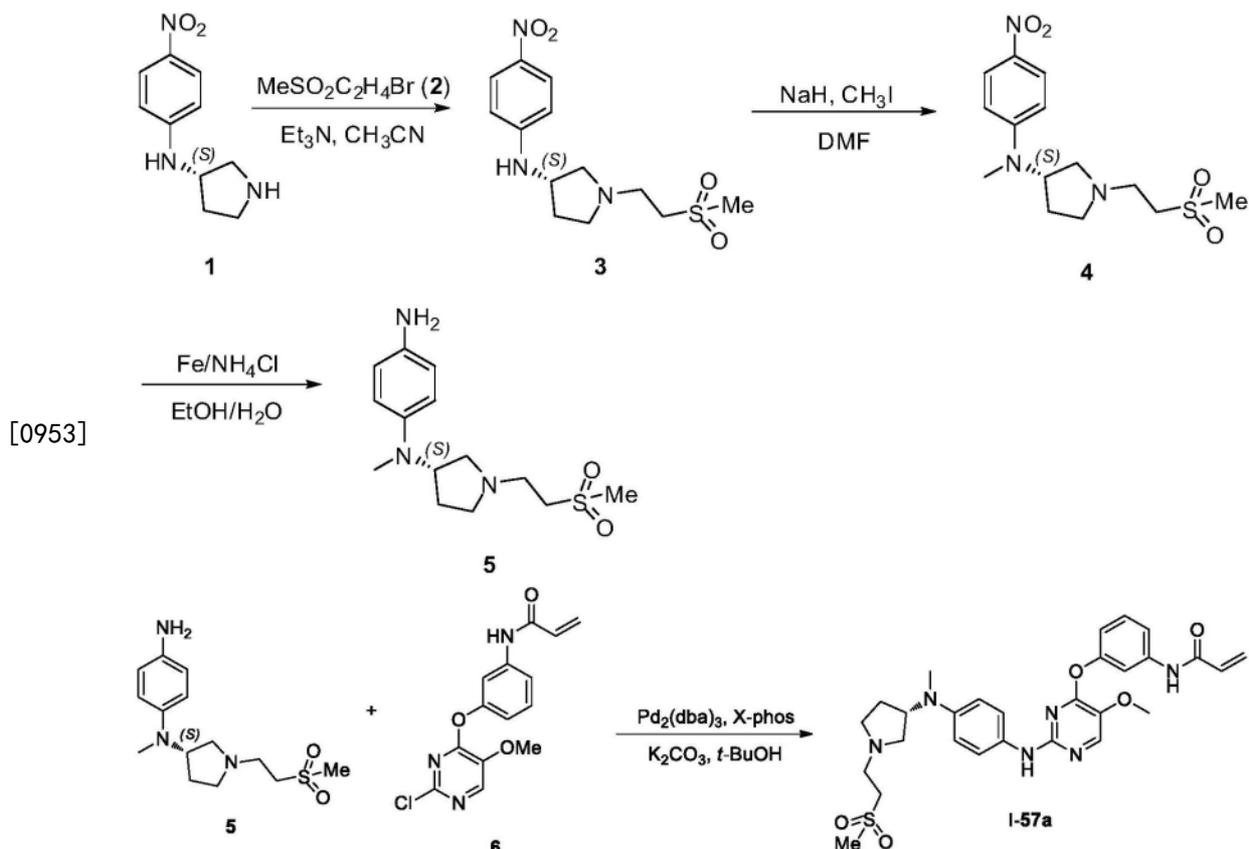
[0948] 在室温下用氢气球对化合物1 (1.015g, 4.927mmol) 和PtO₂ (0.028g, 0.14 mmol) 的混合物的THF (30mL) 溶液氢化过夜。一旦TLC指示反应结束, 通过Celite[®]过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液, 得到所需产物2 (0.798g, 92%), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0949] N-(3-(2-(1-乙酰基吡啶-5-基氨基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺 (I-56a) 的合成

[0950] 将化合物2 (0.798g, 4.531mmol), 化合物3 (1.956g, 6.774mmol), K₂CO₃ (1.553g, 11mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.313g, 0.34mmol), 双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢 (0.360g, 0.68mmol) 和t-BuOH (40mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。5h后, TLC (DCM: 甲醇=10:1作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50°C, 然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物, 得到化合物I-56a (1.71g, 84.8%, M+H⁺=446.6)。

[0951] 实施例56

[0952] (S)-N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(甲基(1-(2-(甲磺酰基)乙基)吡咯烷基-3-基)氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺 (I-57a) 的合成



[0954] (S)-1-(2-(甲磺酰基)乙基)-N-(4-硝基苯基)吡咯烷基-3-胺(3)的合成

[0955] 在室温下向1-溴-2-(甲磺酰基)乙烷 (2, 3.824g) 和1 (3.512g) 的CH₃CN (40mL) 溶液中加入Et₃N (3.490g)。加热混合物并回流搅拌5h。然后将反应混合物倒入冰水 (150mL) 中。收集产生的沉淀, 洗涤并干燥得到所需的黄色固体化合物3 (3.484, 65.83%), 无需进

一步纯化,直接用于下一步。

[0956] (S)-N-甲基-1-(2-(甲磺酰基)乙基)-N-(4-硝基苯基)吡咯烷基-3-胺(4)

[0957] 在0℃向化合物3(1.5g)的DMF(10mL)溶液中依次加入NaH(0.399g, 80%矿物油分散)和CH₃I(0.924g)。然后搅拌反应混合物1h。用水终止反应并用乙酸乙酯萃取反应混合物。收集的有机层用水洗涤,通过Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。得到的粗产物4(1.664g)无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0958] (S)-N¹-甲基-N¹-(1-(2-(甲磺酰基)乙基)吡咯烷基-3-基)苯-1,4-二胺(5)的合成

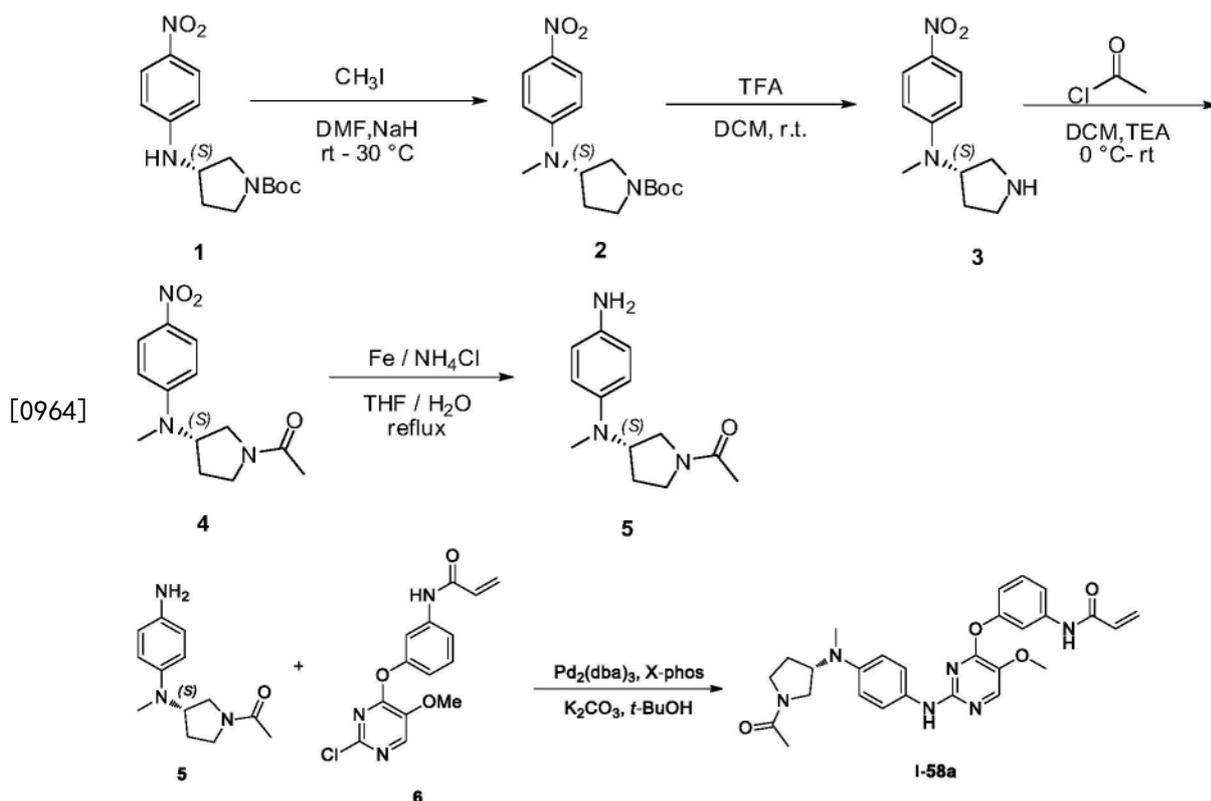
[0959] 用铁(1.143g)和氯化铵(4.512g)处理化合物4(1.664g)的EtOH/H₂O(30 mL/1mL)溶液。回流搅拌混合物2h。待反应物冷却至室温时,通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯萃取滤液。收集的有机层用饱和的K₂CO₃水溶液洗涤,并在减压下浓缩得到粗产物5(0.758g, 50%),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0960] (S)-N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(甲基(1-(2-(甲磺酰基)乙基)吡咯烷基-3-基)氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-57a)

[0961] 将化合物5(0.654g),化合物6(0.721g),K₂CO₃(0.702g),三(二亚苄基丙酮)二钨(0.182g),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.191g)和t-BuOH(30mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。4.5h后,TLC(DCM: 甲醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃,然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物,得到化合物I-57a(662mg, 53.13%, M+H⁺=567.6)。

[0962] 实施例57

[0963] (S)-N-(3-(2-(4-((1-乙酰基吡咯烷基-3-基)(甲基)氨基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-58a)的合成



[0965] (S)-叔丁基3-(甲基(4-硝基苯基)氨基)吡咯烷基-1-羧酸盐(2)的合成

[0966] 在0℃向(S)-叔丁基3-(4-硝基苯胺基)吡咯烷基-1-羧酸盐(1, 0.995g, 3.257 mmol)的DMF(5mL)溶液中依次加入NaH(0.165g, 80%矿物油分散)和CH₃I(0.705g, 4.88mmol)。搅拌产生的混合物0.5h。用水终止反应并用乙酸乙酯萃取反应混合物。收集的有机层用水洗涤,通过Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。收集得到的粗产物2(0.894 g, 2.931mmol, 90%),洗涤、干燥后直接用于下一步,无需进一步纯化。

[0967] (S)-N-甲基-N-(4-硝基苯基)吡咯烷基-3-胺(3)的合成

[0968] 向粗化合物2(0.894g, 2.931mmol)的DCM(10mL)溶液中加入TFA(2 mL)。在室温下搅拌反应混合物,直到TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/3作为流动相)指示反应结束。在减压下浓缩反应混合物,去除大部分TFA。用NaHCO₃(aq, 30mL)碱化剩余物并用乙酸乙酯(30mL×4)萃取。收集有机层,干燥并在减压下浓缩得到粗产物3(0.504g, 2.28mmol, 78%),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0969] (S)-1-(3-(甲基(4-硝基苯基)氨基)吡咯烷基-1-基)乙酮(4)的合成

[0970] 在0℃向3(0.504g, 2.28mmol), TEA(0.303g, 3mmol)的DCM(20mL)溶液中缓慢加入乙酰氯(0.610g, 7.82mmol)。使混合物升温并在室温下搅拌0.5h。用水(30mL)终止反应并用DCM(25mL×4)萃取。收集有机层,干燥并在减压下浓缩得到粗产物4(0.492g, 1.87mmol, 82%),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0971] (S)-1-(3-((4-氨基苯基)(甲基)氨基)吡咯烷基-1-基)乙酮(5)的合成

[0972] 用铁(0.280g, 5mmol)和氯化铵(0.535g, 10mmol)处理化合物4(0.320g, 1.217mmol)的THF/H₂O(20mL/3mL)溶液。回流搅拌混合物2h。通过Celite[®]过滤反应物。用NaHCO₃(aq, 30mL)碱化滤液并用乙酸乙酯萃取(30mL×4)。收集有机层,干燥并在减压下浓缩得到粗产物5(0.230g, 1mmol, 82%),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0973] (S)-N-(3-(2-(4-((1-乙酰基吡咯烷基-3-基)(甲基)氨基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-58a)的合成

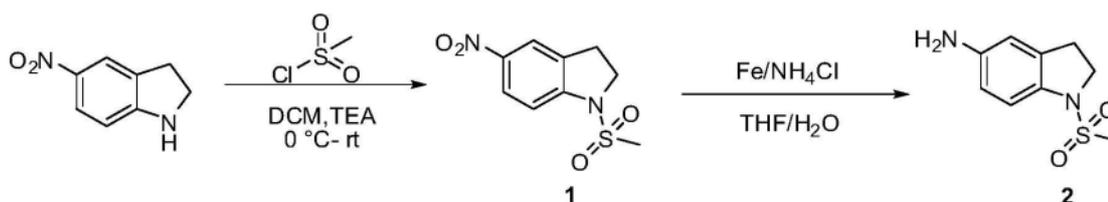
[0974] 将化合物5(0.230g,1mmol),化合物6(0.368g,1.217mmol), K_2CO_3 (0.376g,2.5mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(0.058g,0.06mmol),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.060g,0.12mmol)和t-BuOH(20mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。4.5h后,TLC(DCM:甲醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃,然后通过 Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物,得到化合物I-58a(0.15g,30%, $M+H^+$ =503.6)。

[0975] 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 10.35(s,1H),8.99(d, $J=4.3$ Hz,1H),8.16(s,1H),7.67-7.56(m,2H),7.49-7.37(m,1H),7.28(dd, $J=9.0,2.1$ Hz,2H),6.95(dd, $J=8.0,1.6$ Hz,1H),6.65(dd, $J=9.1,3.4$ Hz,2H),6.44(dd, $J=16.9,10.1$ Hz,1H),6.27(dd, $J=17.0,1.2$ Hz,1H),5.77(dd, $J=10.1,1.9$ Hz,1H),4.24-3.99(m,1H),3.87(s,3H),3.63-3.46(m,2H),3.33-3.07(m,2H),2.63(d, $J=15.0$ Hz,3H),1.93(d, $J=1.6$ Hz,3H),2.06-1.80(m,2H)。

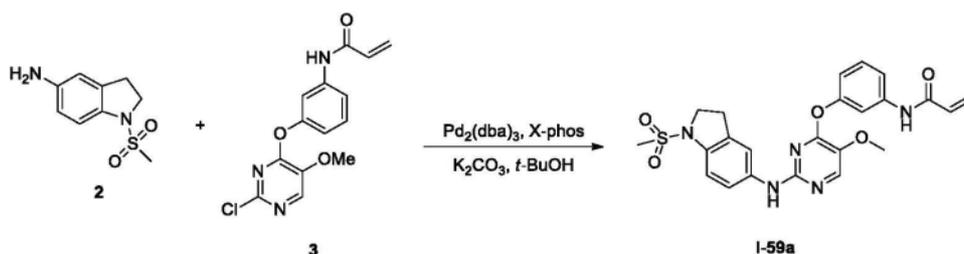
[0976] ^{13}C NMR(126MHz,DMSO) δ 168.77(d, $J=6.8$ Hz),163.80(s),159.89(s),154.25(d, $J=1.6$ Hz),153.24(s),145.45(d, $J=7.3$ Hz),144.39(s),140.70(s),135.05(d, $J=2.5$ Hz),133.41(s),133.13(s),132.07(s),130.33(s),127.75(s),119.79(d, $J=4.9$ Hz),117.23(s),116.62(d, $J=5.8$ Hz),113.41(s),59.72(s),58.58(s),58.07(s),48.76(s),47.70(s),45.94(s),44.16(s),35.59(s),34.90(s),29.04(s),27.37(s),22.73(s),22.19(s)。

[0977] 实施例58

[0978] N-(3-(5-甲氧基-2-(1-(甲磺酰基)吡啶-5-基氨基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-59a)的合成



[0979]



[0980] 1-(甲磺酰基)-5-硝基吡啶(1)的合成

[0981] 在0℃向5-硝基吡啶(1.033g,6.30mmol),TEA(0.827g,8.19mmol)的 DCM(30mL)溶液中缓慢加入甲磺酰氯(0.868g,7.56mmol)。使混合物升温并在室温下搅拌0.5h。用水(30mL)终止反应并用DCM(25mL×4)萃取。收集有机层,干燥并在减压下浓缩得到粗产物1

(1.427g, 5.9mmol, 产量95%), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0982] 1-(甲磺酰基)吡咯啉-5-胺(2)的合成

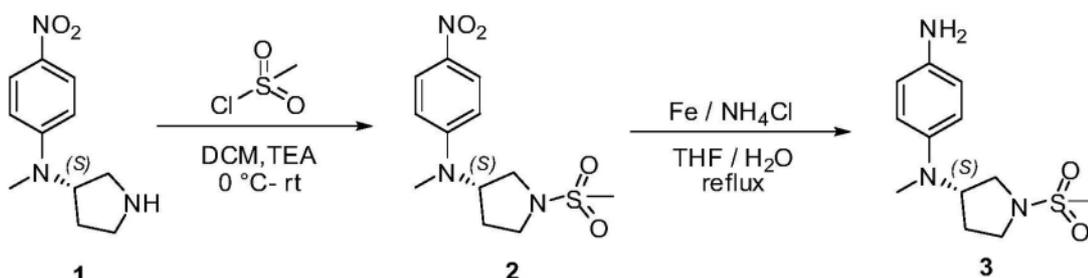
[0983] 用铁(1.372g, 24.5mmol)和氯化铵(2.621g, 49mmol)处理化合物1(1.427g, 5.9mmol)的THF/H₂O(20mL/3mL)溶液。回流搅拌混合物2h。通过 Celite[®]过滤反应物。用 NaHCO₃(aq, 30mL) 碱化滤液并用乙酸乙酯萃取(30mL×4)。收集有机层, 干燥并在减压下浓缩得到粗产物2(0.742g, 3.5mmol, 59.3%), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0984] N-(3-(5-甲氧基-2-(1-(甲磺酰基)吡咯啉-5-基氨基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-59a)的合成

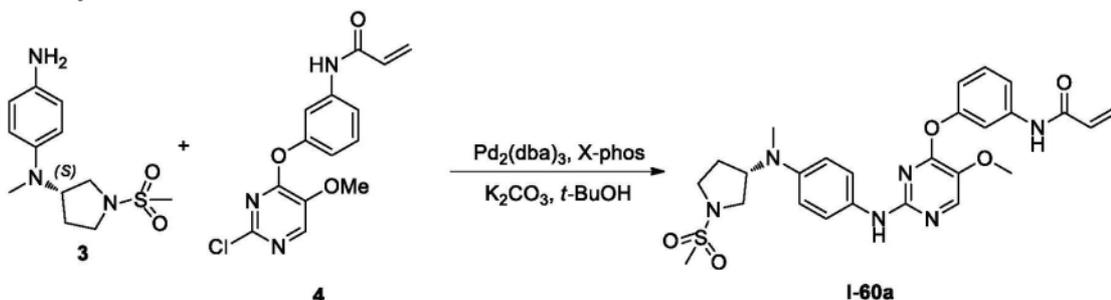
[0985] 将化合物2(0.420g, 2mmol), 化合物3(0.660g, 2.3mmol), K₂CO₃(0.494g, 3mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0.093g, 0.1mmol), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.115g, 0.22mmol)和t-BuOH(20mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。5h后, TLC(DCM: 甲醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃, 然后通过 Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物, 得到化合物I-59a(0.24g, 25%, M+H⁺=482.5)。

[0986] 实施例59

[0987] (S)-N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(甲基(1-(甲磺酰基)吡咯啉基-3-基)氨基)苯胺基)嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-60a)的合成



[0988]



[0989] (S)-N-甲基-1-(甲磺酰基)-N-(4-硝基苯基)吡咯啉基-3-胺(2)的合成

[0990] 在0℃向1(0.504g, 3mmol), TEA(0.404g, 4mmol)的DCM(20mL)溶液中缓慢加入甲磺酰氯(0.402g, 3.5mmol)。使混合物升温并在室温下搅拌0.5h。用水(30 mL)终止反应并用DCM(25mL×4)萃取。收集有机层, 干燥并在减压下浓缩得到粗产物2(0.762g, 2.55mmol, 产量85%), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[0991] (S)-N¹-甲基-N¹-(1-(甲磺酰基)吡咯啉基-3-基)苯-1,4-二胺(3)

[0992] 用铁(0.560g, 10mmol)和氯化铵(1.070g, 20mmol)处理化合物2(0.762g, 2.55mmol)的THF/H₂O(20mL/3mL)溶液。回流搅拌混合物2h。通过 Celite[®]过滤反应混合物。用 NaHCO₃(aq, 30mL) 碱化滤液并用乙酸乙酯萃取(30mL×4)。收集有机层, 干燥并在减压下浓

缩得到粗产物3(0.511g,1.9mmol,75%),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[0993] (S)-N-(3-(5-甲氧基-2-(4-(甲基(1-(甲磺酰基)吡咯烷基-3-基)氨基)苯胺基)吡啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-60a)的合成

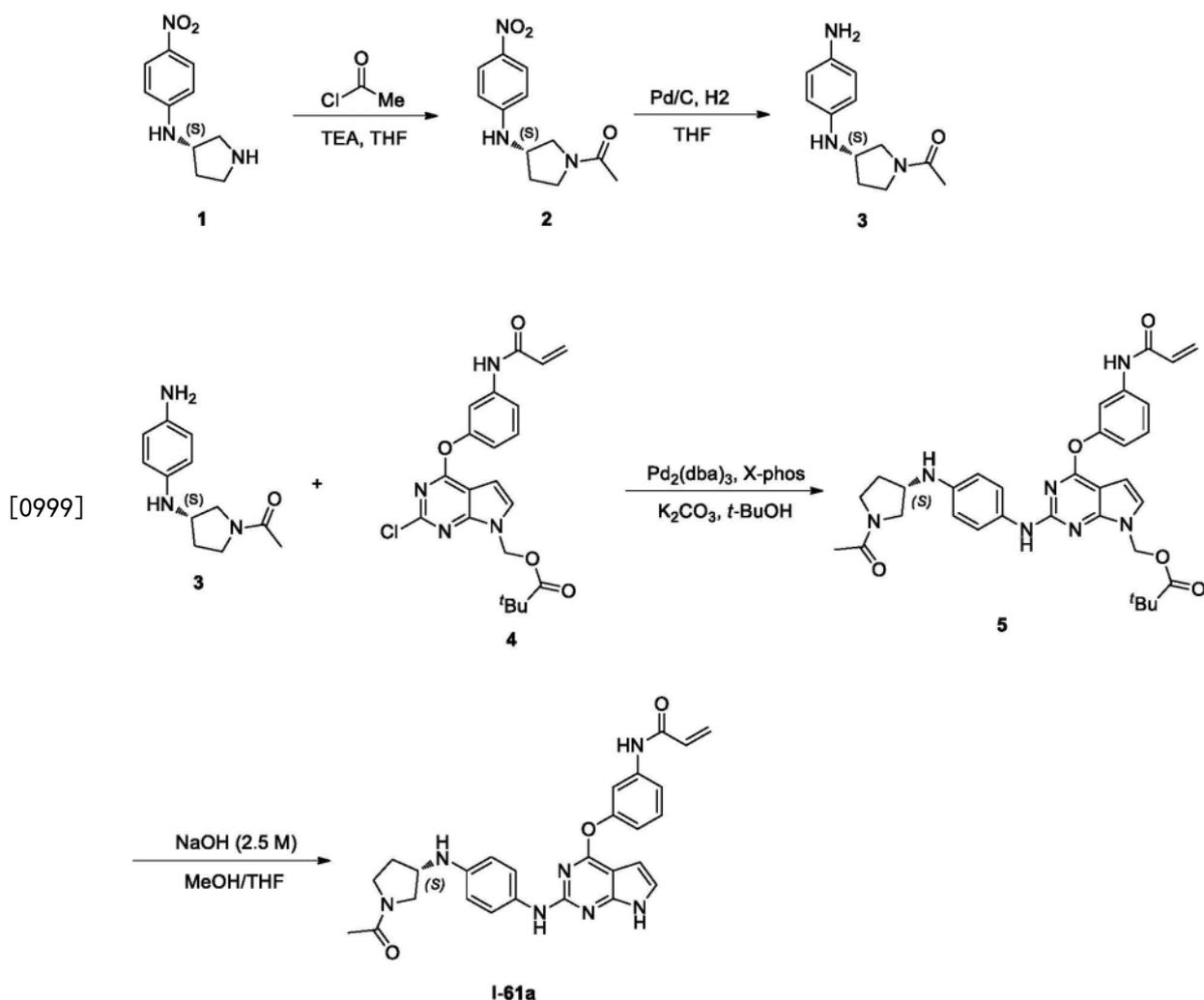
[0994] 将化合物3(0.340g,1.5mmol),化合物4(0.550g,1.8mmol), K_2CO_3 (0.414g,3mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(0.137g,0.15mmol),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.143g,0.3mmol)和t-BuOH(20mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。5h后,TLC(DCM:甲醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃,然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物,得到化合物I-60a(0.33g,41%, $M+H^+=539.6$)。

[0995] 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.48(s,1H),7.94(s,1H),7.67(s,1H),7.48(d,J=7.8Hz,1H),7.33(t,J=8.1Hz,1H),7.22(s,J=14.5Hz,1H),7.16(d,J=8.8Hz,2H),6.92(d,J=7.1Hz,1H),6.68(d,J=8.8Hz,2H),6.38(dd,J=16.8,1.3Hz,1H),6.29(dd,J=16.9,10.0Hz,1H),5.68(dd,J=10.1,1.3Hz,1H),4.07-3.97(m,1H),3.89(s,3H),3.51-3.41(m,2H),3.37-3.26(m,1H),3.17(dd,J=10.2,6.7Hz,1H),2.84(s,3H),2.70(s,3H),2.14-2.05(m,1H),2.03-1.94(m,1H)。

[0996] ^{13}C NMR(126MHz, $CDCl_3$) δ 163.90(s),160.47(s),153.91(s),152.97(s),145.41(s),142.83(s),139.37(s),135.46(s),133.38(s),131.13(s),129.61(s),127.92(s),119.96(s, $\times 2$),118.61(s, $\times 2$),117.87(s),116.88(s),114.16(s),60.56(s),58.04(s),49.98(s),46.60(s),37.28(s),34.79(s),29.24(s)。

[0997] 实施例60

[0998] (S)-N-(3-(2-(4-(1-乙酰基吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]吡啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-61a)的合成



[1000] (S)-1-(3-(4-硝基苯胺基)吡咯烷基-1-基)乙酮(2)的合成

[1001] 在 -10°C 向化合物1 (2.139g), TEA (1.568g) 的THF (40mL) 溶液中缓慢加入乙酰氯 (0.806g, 溶解于4mL THF中)。在此温度下搅拌混合物4h。用水终止反应并用乙酸乙酯萃取。收集有机层,干燥并在减压下浓缩得到粗产物2 (1.88g, 73.2%), 无需进一步纯化,直接用于下一步。

[1002] (S)-1-(3-(4-氨基苯胺基)吡咯烷基-1-基)乙酮(3)的合成

[1003] 在室温下用氢气球对化合物2 (1.88g) 和Pd/C (0.198g, 碳上的Pd含量为 10%) 的混合物的THF (30mL) 溶液氢化过夜。一旦TLC指示反应结束,通过 Celite[®] 过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液,得到化合物3 (1.65g), 无需进一步纯化,直接用于下一步。

[1004] (S)-2-(4-(1-乙酰基吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)-4-(3-丙烯酰氨基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)特戊酸甲酯(5)的合成

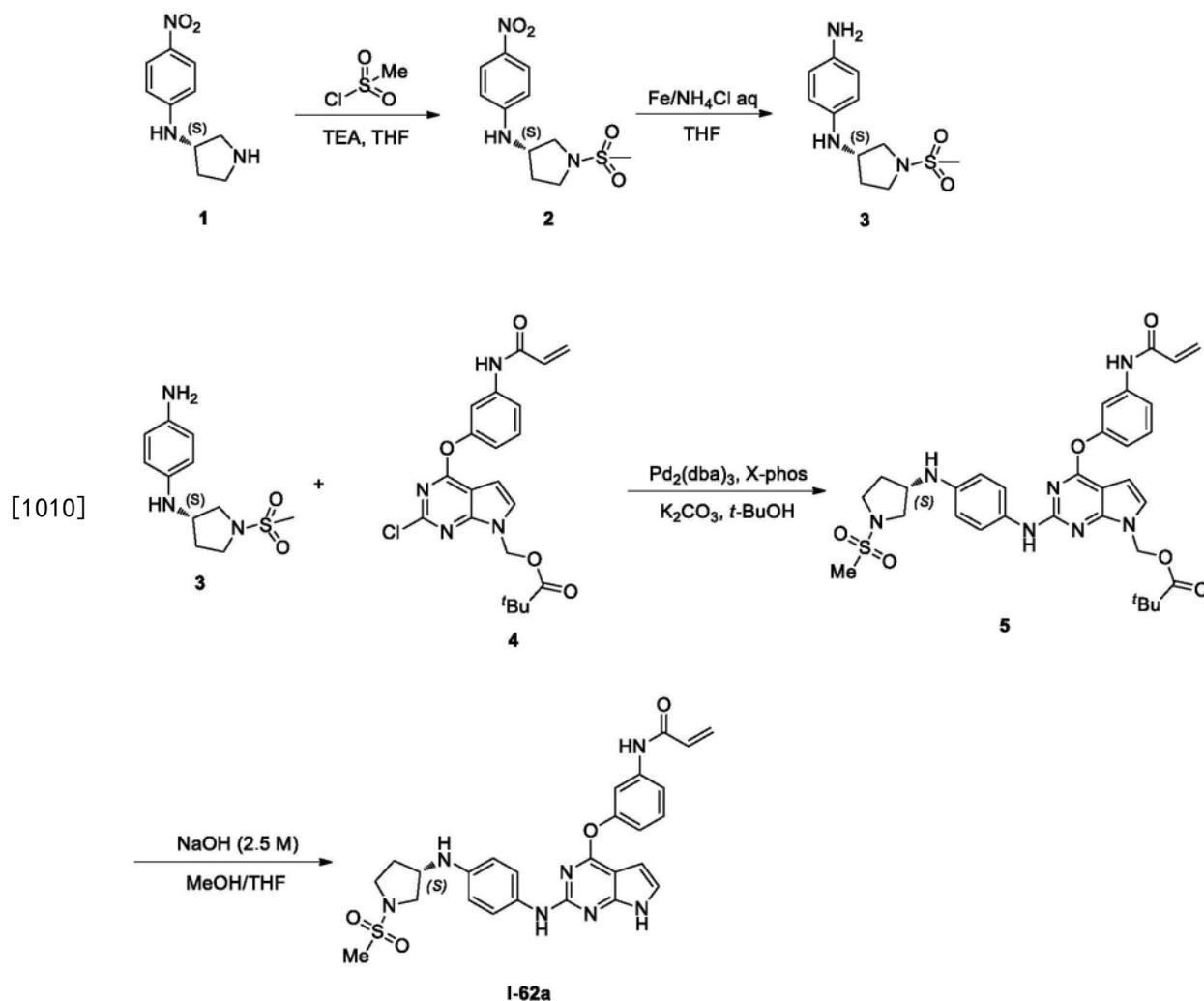
[1005] 将化合物3 (1.6g), 化合物4 (3.1g), K_2CO_3 (2.0g), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.3g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢 (0.3g) 和t-BuOH (50mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。5h后, TLC (DCM: 甲醇=10:1 作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至 $40\sim 50^{\circ}\text{C}$, 然后通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。通过柱层析进一步纯化产生的粗产物, 得到化合物5 (2.4g, 54.2%)。

[1006] (S)-N-(3-(2-(4-(1-乙酰基吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-61a)的合成

[1007] 向圆底烧瓶(250mL)中加入化合物5(2.4g), MeOH(15mL)和THF(15 mL)。当化合物5完全溶解后,使溶液冷却至-5°C。然后将NaOH水溶液(2.5M, 3.1mL)缓慢加入烧瓶中。在这个温度下搅拌混合物2h。然后加入水(80mL)终止反应。用乙酸乙酯萃取混合物。收集有机层,干燥并在减压下浓缩。得到的粗产物通过柱层析进一步纯化得到化合物I-61a(1.4g, 71.8%, $M+H^+=498.6$)。

[1008] 实施例61

[1009] (S)-N-(3-(2-(4-(1-(甲磺酰基)吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-62a)



[1011] (S)-1-(甲磺酰基)-N-(4-硝基苯基)吡咯烷基-3-胺(2)的合成

[1012] 在-10°C向化合物1(4.158g), TEA(3.026g)的THF(50mL)溶液中缓慢加入甲磺酰氯(2.3g, 溶解于5mL THF中)。在此温度下搅拌混合物3h。用水(100mL)终止反应并用乙酸乙酯(150mL)萃取。收集有机层,干燥并在减压下浓缩得到粗产物2(4.3g, 75.2%),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[1013] (S)-N¹-(1-(甲磺酰基)吡咯烷基-3-基)苯-1,4-二胺(3)的合成

[1014] 用铁(3.3g)和氯化铵(4.8g)先后处理化合物2(4.3g)的THF/H₂O(90mL/30 mL)溶

液。回流搅拌混合物4.5h。冷却至室温后,通过 Celite[®] 过滤反应混合物。用 NaHCO₃ (aq, 30mL) 碱化滤液并用乙酸乙酯萃取 (30mL×4)。收集有机层,干燥并在减压下浓缩得到粗化合物3 (3.1g, 80.7%), 无需进一步纯化,直接用于下一步。

[1015] (S) - (4- (3-丙烯酰氨基苯氧基) -2- (4- (1- (甲磺酰基) 吡咯烷基-3-基氨基) 苯胺基) -7H- 吡咯并[2,3-d] 嘧啶-7-基) 特戊酸甲酯(5)的合成

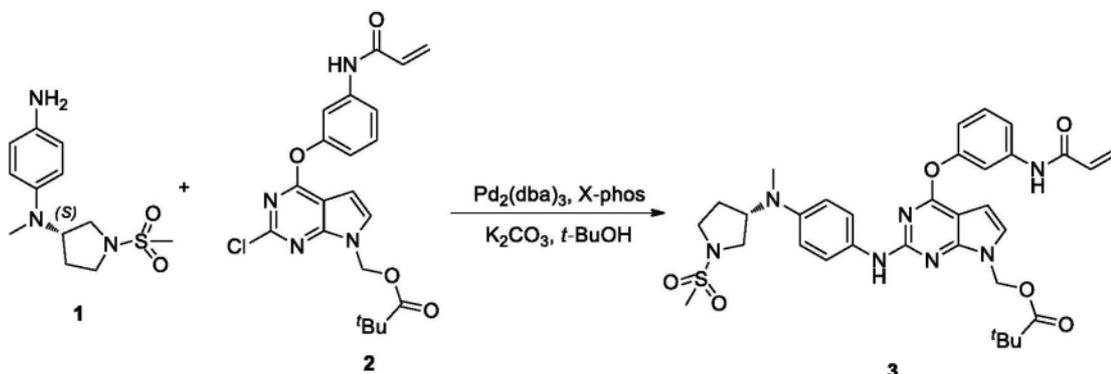
[1016] 将化合物3 (3.1g), 化合物4 (5.2g), K₂CO₃ (2.5g), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0.6g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.6g)和t-BuOH(80mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。4h后,TLC(DCM:甲醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃,然后通过 Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。得到的粗产物通过柱层析进一步纯化,得到化合物5 (4.1g, 52.2%)。

[1017] (S) -N- (3- (2- (4- (1- (甲磺酰基) 吡咯烷基-3-基氨基) 苯胺基) -7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基氧) 苯基) 丙烯酰胺(I-62a)的合成

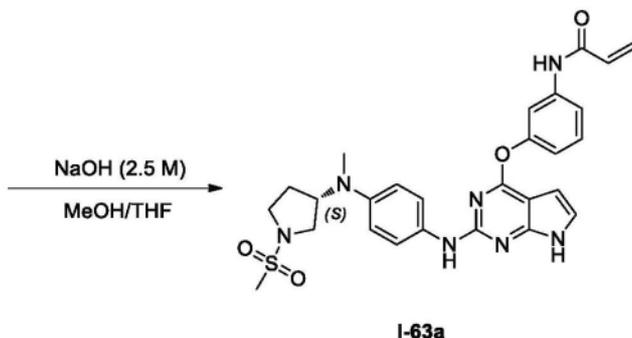
[1018] 向圆底烧瓶(250mL)中加入化合物5 (2.1g), MeOH(12mL) 和THF(12 mL)。当化合物5完全溶解后,使溶液冷却至-5℃。然后将NaOH溶液(2.5M, 3mL)缓慢加入烧瓶中。在这个温度下搅拌混合物1h。然后加入水(40mL)终止反应。用乙酸乙酯萃取混合物。收集有机层,干燥并在减压下浓缩。得到的粗产物通过柱层析纯化得到化合物I-62a (1.0g, 57.8%, M+H⁺ = 498.6)。

[1019] 实施例62

[1020] (S) -N- (3- (2- (4- (甲基(1- (甲磺酰基) 吡咯烷基-3-基) 氨基) 苯胺基) -7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基氧) 苯基) 丙烯酰胺(I-63a)



[1021]



[1022] (S) - (4- (3-丙烯酰氨基苯氧基) -2- (4- (甲基(1- (甲磺酰基) 吡咯烷基-3-基) 氨基) 苯胺基) -7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-7-基) 甲基叔丁基碳酸盐(3)的合成

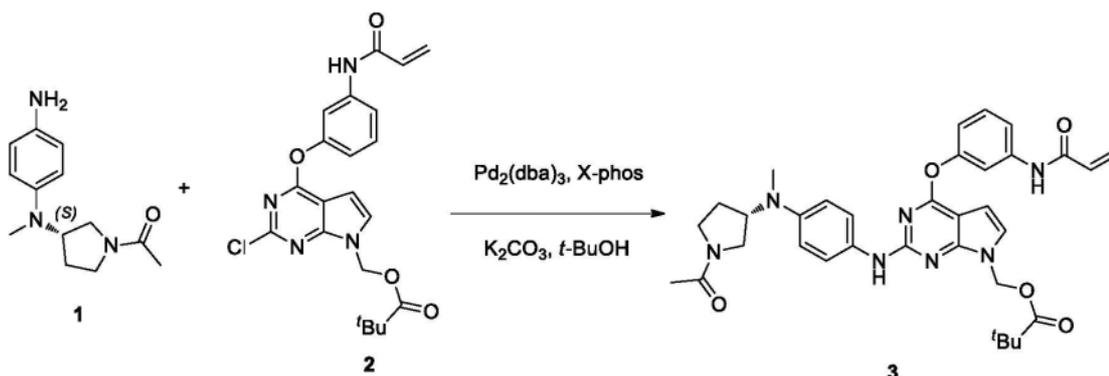
[1023] 将化合物1 (0.5g), 化合物2 (0.876g), K_2CO_3 (0.512g), 三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0.102g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基) 磷化氢 (0.104g) 和 *t*-BuOH (30mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。3.5h后, TLC (DCM: 甲醇=10:1作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃, 然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。得到的粗产物通过柱层析进一步纯化, 得到化合物3 (0.8g, 59.3%)。

[1024] (S)-N-(3-(2-(4-(甲基(1-(甲磺酰基)吡咯烷基-3-基)氨基)苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基氧) 苯基) 丙烯酰胺 (I-63a) 的合成

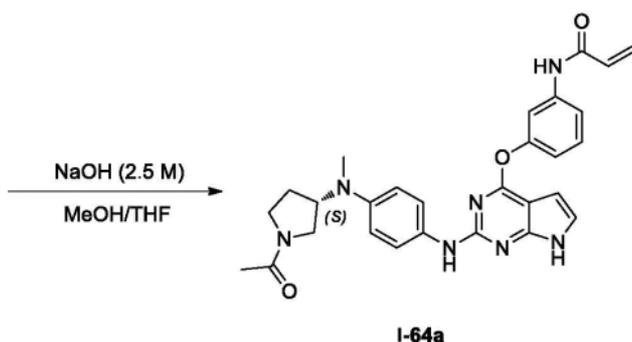
[1025] 向圆底烧瓶 (250mL) 中加入化合物3 (0.8g), MeOH (20mL) 和 THF (2 mL)。当化合物3 完全溶解后, 使溶液冷却至-5℃。然后将NaOH溶液 (2.5M, 1.5mL) 缓慢加入烧瓶中。在这个温度下搅拌混合物2h。加入水 (40mL) 终止反应。用乙酸乙酯萃取混合物。收集有机层, 干燥并在减压下浓缩。得到的粗产物通过柱层析纯化得到化合物I-63a (0.25g, 37.8%, $M+H^+$ = 548.6)。

[1026] 实施例63

[1027] (S)-N-(3-(2-(4-((1-乙酰基吡咯烷基-3-基) (甲基) 氨基) 苯胺基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-基氧) 苯基) 丙烯酰胺 (I-64a) 的合成



[1028]



[1029] (S)-2-(4-((1-乙酰基吡咯烷基-3-基) (甲基) 氨基) 苯胺基)-4-(3-丙烯酰氨基苯氧基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-7-基) 甲基叔丁基碳酸盐 (3) 的合成

[1030] 将化合物1 (0.9g), 化合物2 (1.65g), K_2CO_3 (1.07g), 三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0.35g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基) 磷化氢 (0.35g) 和 *t*-BuOH (20mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。4h后, TLC (DCM: 甲醇=10:1 作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃, 然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。得到的粗产物通过柱层析进一步纯化, 得

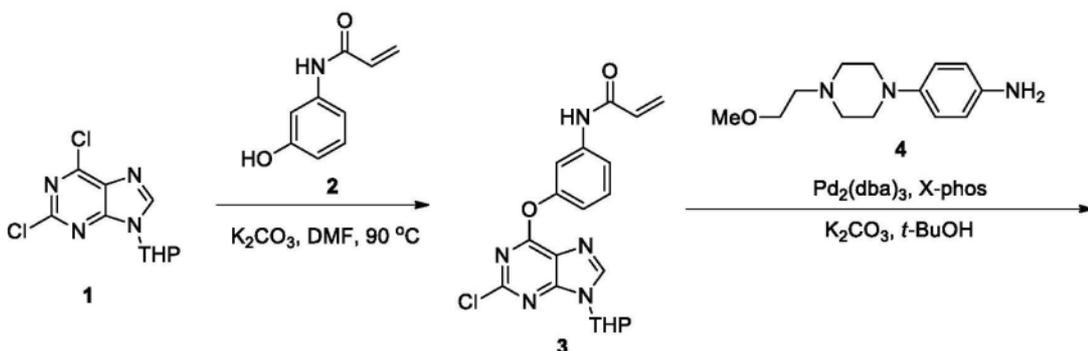
到化合物3 (1.24g, 51.7%)。

[1031] (S)-N-(3-(2-(4-((1-乙酰基吡咯烷基-3-基)(甲基氨基)苯胺基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-64a)的合成

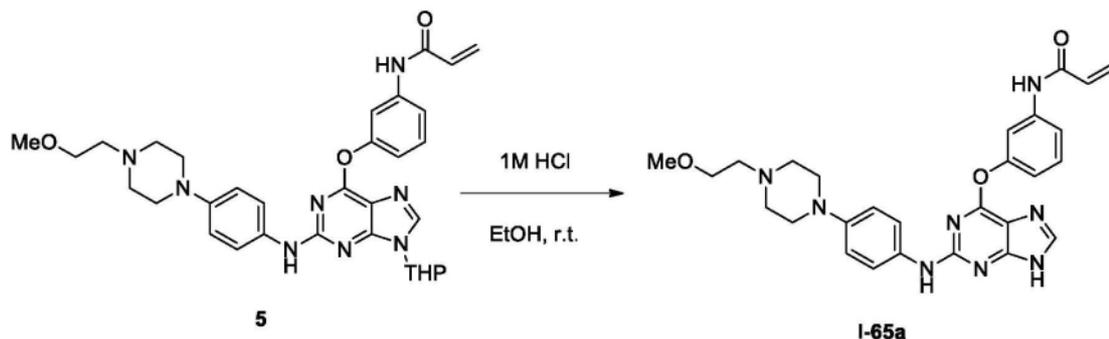
[1032] 向圆底烧瓶(250mL)中加入化合物3 (1.24g), MeOH(10mL)和THF(5 mL)。当化合物3完全溶解后,使溶液冷却至-5℃。然后将NaOH溶液(2.5M, 1.6mL)缓慢加入烧瓶中。在这个温度下搅拌混合物1h。加入水(40mL)终止反应。用乙酸乙酯萃取混合物。收集有机层,干燥并在减压下浓缩。得到的粗产物通过柱层析进一步纯化得到化合物I-64a (0.265g, 26.2%, $M+H^+=512.6$)。

[1033] 实施例64

[1034] N-(3-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)-9H-嘌呤-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-65a)的合成



[1035]



[1036] N-(3-(2-(4-(4-(2-(4-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(3)的合成

[1037] 向嘌呤1 (2.7g)和苯酚2 (1.6g)的混合物的DMF (40mL)溶液中加入 K_2CO_3 (2.2g)。在90℃搅拌反应混合物4h。一旦TLC指示反应结束,将混合物倒入水 (150mL)中。收集产生的沉淀,用水(100ml)洗涤,并在真空下干燥得到所需白色固体化合物3 (3.2g, 80%)。

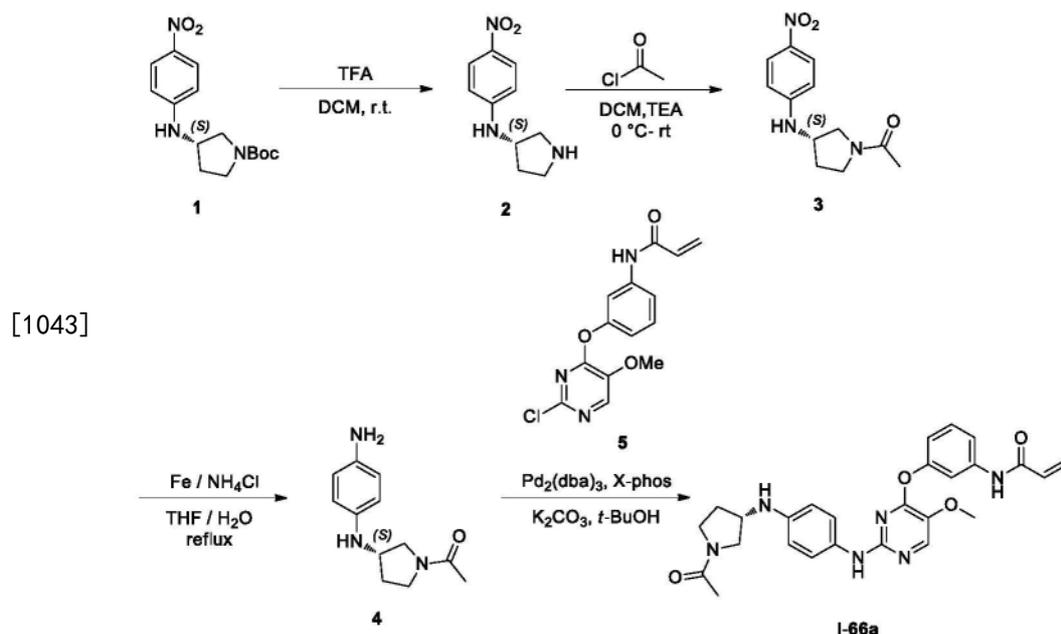
[1038] N-(3-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(5)的合成

[1039] 将化合物3 (1.6g), 化合物4 (0.8g), K_2CO_3 (0.97g), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0.115g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.126g)和t-BuOH(20 mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。23h后,TLC(DCM:甲醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃,然后通过 Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。得到的粗产物通过柱层析(EtOAc/MeOH=15:1作为流动相)进一步纯化,得到浅黄色固体化合物5 (1.1 g, 54.2%, $M+H^+=599$)。

[1040] N-(3-(2-(4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)-9H-嘌呤-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-65a)的合成向化合物5(0.6g)的EtOH(10mL)溶液中加入HCl水溶液(2 mL, 1N)。在室温下搅拌混合物3h。然后加入另一部分的HCl水溶液(0.5mL, ~12 M),再搅拌反应物3.5h,然后用K₂CO₃(10mL水中1.3g)终止反应并碱化反应物。用乙酸乙酯萃取混合物。分离有机层,用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。向上述粗产物(600mg)中加入乙酸乙酯(30mL)并搅拌1.5h。浓缩所述溶液直到体积降至10 mL。收集产生的沉淀,洗涤并干燥得到所需化合物I-65a(250mg, 48.5%, M+H⁺=515.6)。

[1041] 实施例65

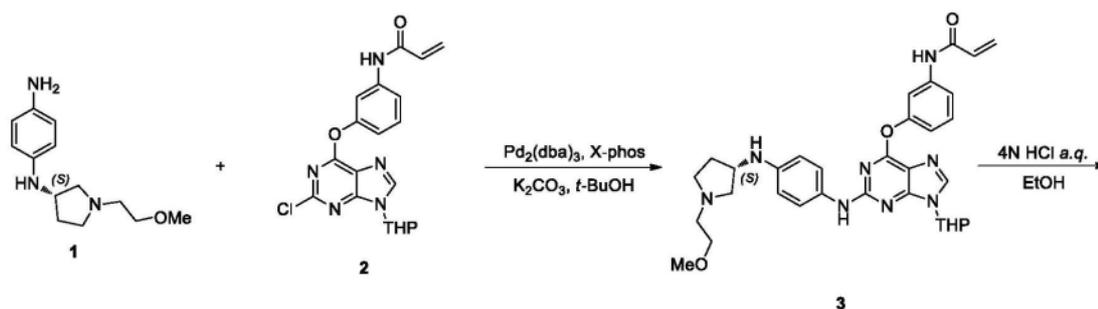
[1042] (S)-N-(3-(2-(4-((1-乙酰基吡咯烷基-3-基)氨基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-66a)的合成



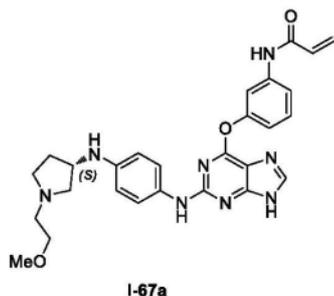
[1044] I-66可以使用上述合成方案合成。我们从I-58a的合成中分离出副产物(未甲基化的)I-66a。

[1045] 实施例66

[1046] (S)-N-(3-(2-(4-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)-9H-嘌呤-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-67a)的合成



[1047]



[1048] N-(3-(2-(4-((S)-1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)-9H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(3)的合成

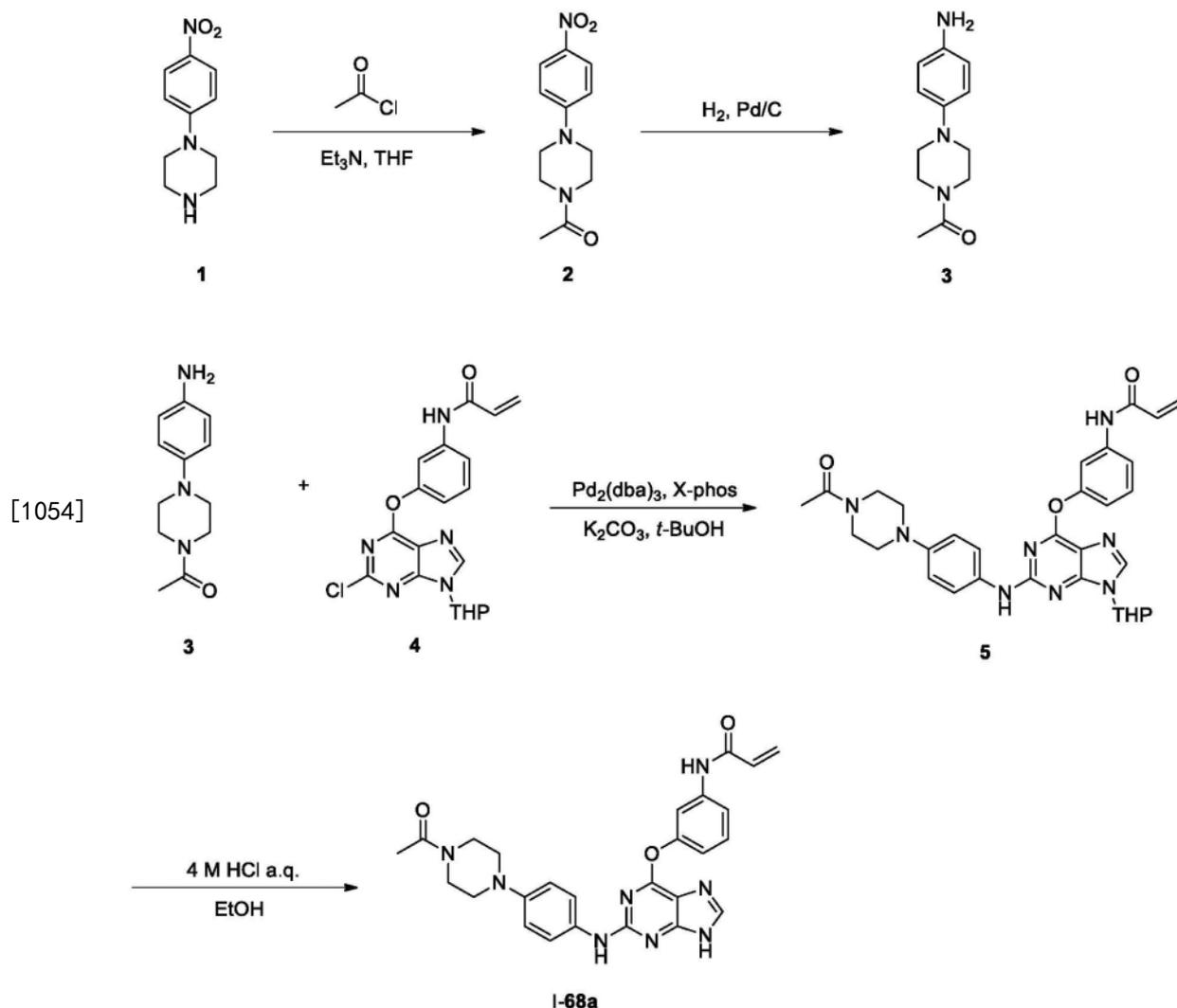
[1049] 将化合物1(0.99g),化合物2(1.53g), K_2CO_3 (1.90g),三(二亚苄基丙酮)二钯(0.21g),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.23g)和t-BuOH(25 mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。20h后,TLC(DCM:甲醇=10:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃,然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。得到的粗产物通过柱层析(EtOAc/EtOH=10:1作为流动相)进一步纯化,得到浅黄色固体化合物3(1.0g,43.7%)。

[1050] (S)-N-(3-(2-(4-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷基-3-基氨基)苯胺基)-9H-吡喃-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-67a)的合成

[1051] 向化合物3(1.0g)的EtOH(10mL)溶液中加入HCl水溶液(3mL,4N)。在室温下搅拌混合物过夜。用 $NaHCO_3$ 水溶液终止反应并碱化反应物。用乙酸乙酯萃取混合物。分离有机层,用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过柱层析(EtOAc/EtOH=10/1作为流动相)纯化粗产物,得到化合物I-67a(0.41g,47.7%, $M+H^+=515.6$)。

[1052] 实施例67

[1053] N-(3-(2-(4-(4-乙酰哌嗪-1-基)苯胺基)-9H-吡喃-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-68a)的合成



[1055] 1- (4- (4-硝基苯基)哌嗪-1-基) 乙酮 (2) 的合成

[1056] 在0℃向化合物1 (10g), TEA (5.891g) 的THF (50mL) 溶液中缓慢加入乙酰氯 (4.605g)。在此温度下搅拌混合物1.5h。去除溶剂。得到的剩余物用水 (30mL) 稀释, 用K₂CO₃ 水溶液 (饱和的, 20mL) 碱化, 然后用乙酸乙酯萃取。收集有机层, 干燥并在减压下浓缩得到粗化合物2 (10.2g), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[1057] 1- (4- (4-氨基苯基)哌嗪-1-基) 乙酮 (3) 的合成

[1058] 在室温下用氢气球对化合物2 (9.0g) 和Pd/C (0.700g, 碳上的Pd含量为 10%) 的THF (30mL) 和1,4-二氧六环 (30mL) 溶液氢化过夜。一旦TLC指示反应结束, 通过Celite[®] 过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液, 得到化合物3 (9.7g), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[1059] N- (3- (2- (4- (4-乙酰哌嗪-1-基) 苯胺基) -9- (四氢-2H-吡喃-2-基) -9H-嘌呤-6-基氧) 苯基) 丙烯酰胺 (5)

[1060] 将化合物3 (0.798g), 化合物4 (1.605g), K₂CO₃ (1.32g), 三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0.167g), 双环己基 (2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基) 磷化氢 (0.172g) 和t-BuOH (30mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。5.5h后, TLC (DCM: 甲醇=10:1作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃, 然后通过Celite[®] 过滤。用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。得到的粗产物通过柱层析 (EtOAc/EtOH=

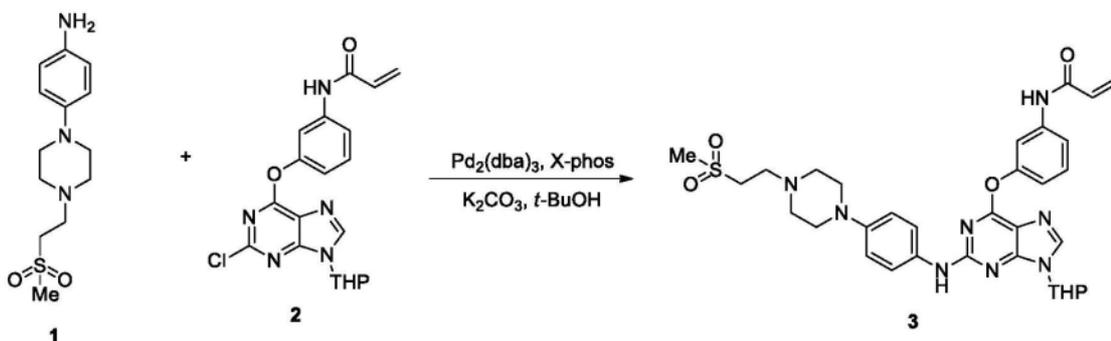
25:1作为流动相)进一步纯化,得到棕色固体化合物5 (1.4g, 66.0%)。

[1061] N-(3-(2-(4-(4-乙酰哌嗪-1-基)苯胺基)-9H-嘌呤-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-68a)的合成

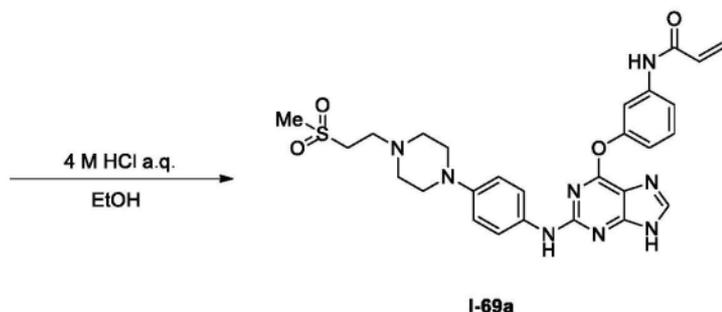
[1062] 向化合物5 (1.4g)的EtOH(10mL)溶液中加入HCl水溶液(4.6mL, 4N)。在室温下搅拌混合物5h。补加HCl水溶液(1mL, ~12M),再搅拌反应物18 h。TLC指示反应结束。用K₂CO₃水溶液终止反应并碱化反应物。用乙酸乙酯萃取混合物。分离有机层,用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。得到的粗产物通过柱层析(EtOAc/EtOH=15/1作为流动相)进一步纯化,得到化合物I-68a(0.254g, 21.2%, M+H⁺=499.6)。

[1063] 实施例68

[1064] N-(3-(2-(4-(4-(2-(甲磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)-9H-嘌呤-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-69a)的合成



[1065]



[1066] N-(3-(2-(4-(4-(2-(甲磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(3)的合成

[1067] 将化合物1 (1.033g), 化合物2 (1.616g), K₂CO₃ (0.97g), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.170g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢 (0.185g) 和 t-BuOH (30mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。6h后, TLC(EtOAc: EtOH=5:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃, 然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。得到的粗产物通过柱层析(EtOAc/EtOH=15:1作为流动相)进一步纯化,得到浅黄色固体化合物(1.4g, 59.3%, M+H⁺=647)。

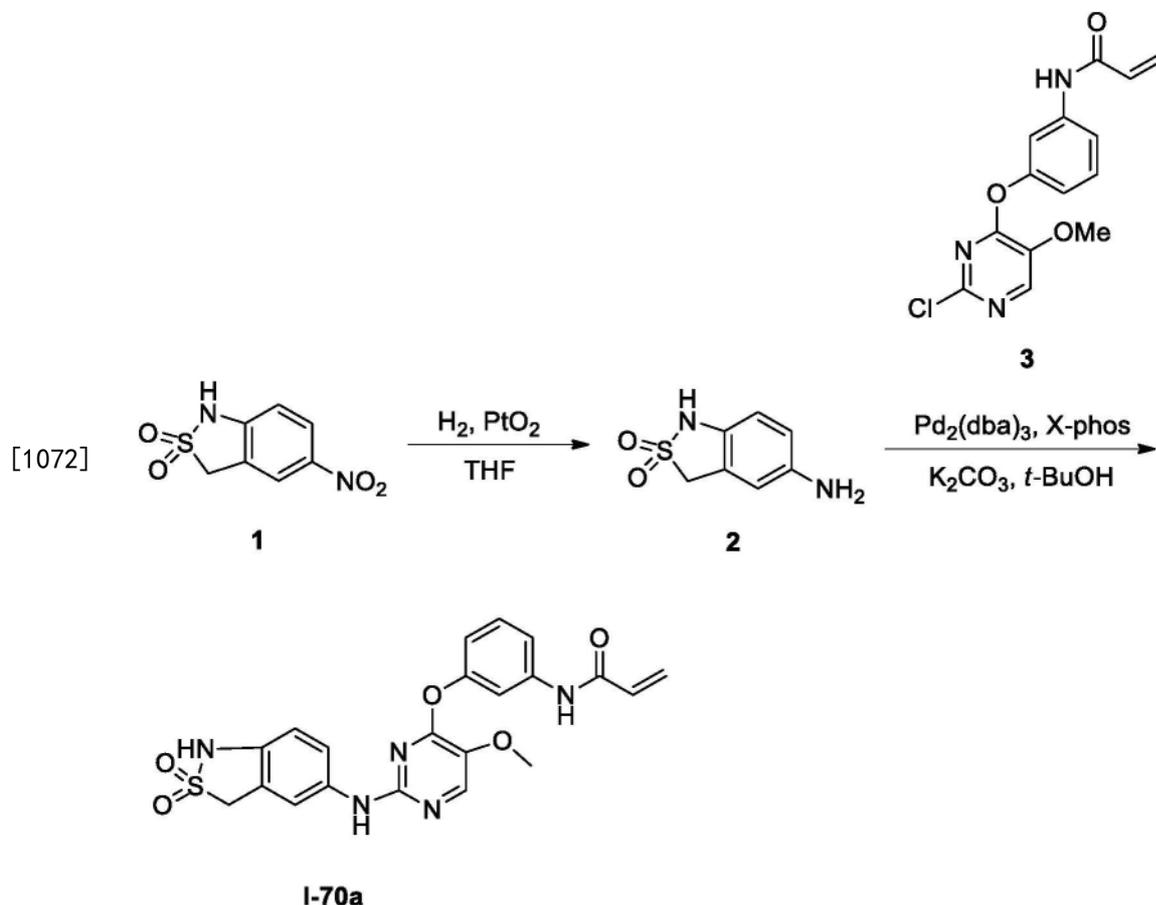
[1068] N-(3-(2-(4-(4-(2-(甲磺酰基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺基)-9H-嘌呤-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-69a)的合成

[1069] 向化合物3 (1.4g)的EtOH(50mL)溶液中加入HCl水溶液(4.5mL, 4N)。在室温下搅拌混合物5h。补加HCl水溶液(1mL, ~12M),再搅拌反应物60 h。TLC指示反应结束。用K₂CO₃水溶液终止反应并碱化反应物。用乙酸乙酯萃取反应混合物。分离有机层,用无水硫酸钠干燥

并在减压下浓缩。得到的粗产物通过柱层析 (EtOAc/EtOH=20/1作为流动相) 纯化, 得到化合物 I-69a (0.22g, 18%, $M+H^+ = 563.5$)。

[1070] 实施例69

[1071] N-(3-((2-((2,2-二氧化-1,3-二氢苯并[c]异噻唑-5-基)氨基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯酰胺(I-70a)的合成



[1073] 5-氨基-1,3-二氢苯并[c]异噻唑2,2-二氧化物(2)的合成

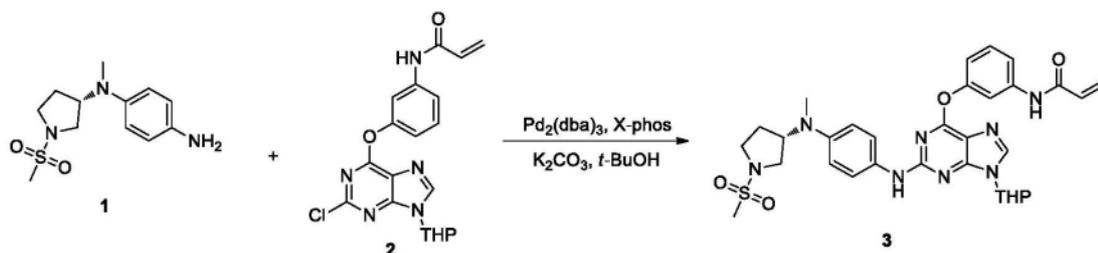
[1074] 在室温下用氢气球对1 (180mg, 根据W02005/12295合成) 和PtO₂ (10 mg) 的THF (4mL) 溶液氢化过夜。TLC指示反应结束。通过Celite[®]过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液, 得到化合物2 (0.11g), 无需进一步纯化, 直接用于下一步。

[1075] N-(3-((2-((2,2-二氧化-1,3-二氢苯并[c]异噻唑-5-基)氨基)-5-甲氧基嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯酰胺(I-70a)的合成

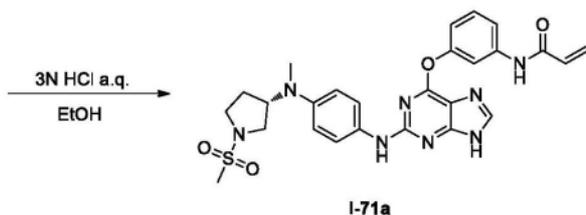
[1076] 将化合物2 (0.11g), 化合物3 (0.219g), K₂CO₃ (0.22g), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.02g), 双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.04g) 和t-BuOH (3 mL) 依次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。7.5h后, TLC (DCM: MeOH=10:1作为流动相) 指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃, 然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。得到的粗产物通过柱层析 (DCM/MeOH=50:1作为流动相) 进一步纯化, 得到浅黄色固体化合物 I-70a (26mg, 11.1%, $M+H^+ = 454.5$)。

[1077] 实施例70

[1078] (S)-N-(3-(2-(4-(甲基(1-(甲磺酰基)吡咯烷基-3-基)氨基)苯胺基)-9H-嘌呤-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-71a)的合成



[1079]



[1080] N-(3-(2-(4-(甲基((S)-1-(甲磺酰基)吡咯烷基-3-基)氨基)苯胺基)-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(3)

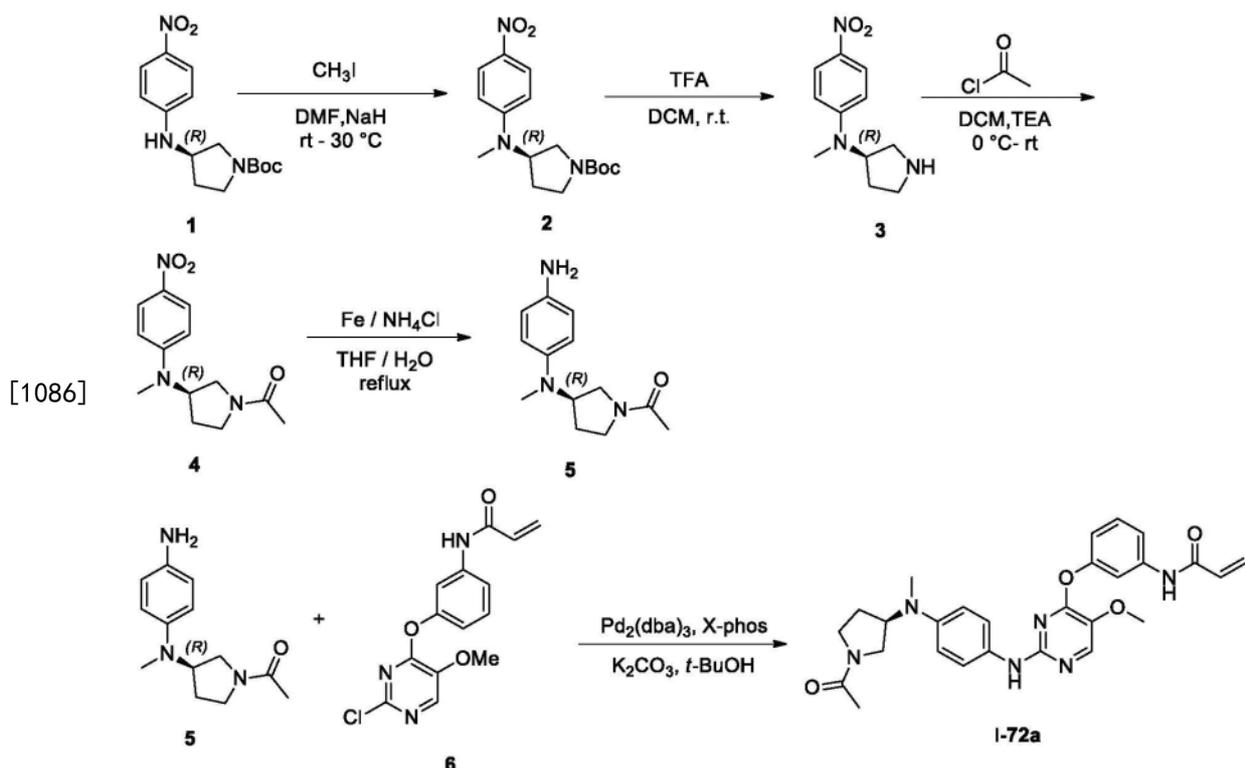
[1081] 将化合物1(0.35g),化合物2(0.532g), K_2CO_3 (0.362g),三(二亚苄基丙酮)二钯(0.064g),双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.063g)和t-BuOH(10mL)依次加入烧瓶中。将反应混合物置于 N_2 流下回流搅拌。5h后,TLC(DCM: MeOH=25:1作为流动相)指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃,然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液,得到化合物3(664mg),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[1082] (S)-N-(3-(2-(4-(甲基(1-(甲磺酰基)吡咯烷基-3-基)氨基)苯胺基)-9H-嘌呤-6-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-71a)的合成

[1083] 向化合物3(1.4g)的EtOH(20mL)溶液中加入HCl水溶液(6mL, 3N)。在室温下搅拌混合物16h。TLC指示反应结束。用 K_2CO_3 水溶液终止反应并碱化反应物。用乙酸乙酯萃取混合物。分离有机层,用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。得到的粗产物通过柱层析(DCM/MeOH=20/1作为流动相)进一步纯化,得到化合物 I-71a(0.31g, 53.88%, $M+H^+=549.6$)。

[1084] 实施例71

[1085] (R)-N-(3-(2-(4-((1-乙酰基吡咯烷基-3-基)(甲基)氨基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-72a)的合成



[1087] (R)-叔丁基3-(甲基(4-硝基苯基)氨基)吡咯烷基-1-羧酸盐(2)的合成

[1088] 在0℃向(R)-叔丁基3-(4-硝基苯胺基)吡咯烷基-1-羧酸盐(1, 5.1g)的DMF(50mL)溶液中依次加入NaH(0.6g, 80%矿物油分散)和CH₃I(2.7g)。搅拌产生的混合物3h。用水终止反应并用乙酸乙酯萃取反应混合物。收集的有机层用水洗涤,通过Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。得到的粗产物2(5.38g)无需进一步纯化,直接用于下一步。

[1089] (R)-N-甲基-N-(4-硝基苯基)吡咯烷基-3-胺(3)的合成

[1090] 向粗产物2(5.3g)的DCM(15mL)溶液中加入TFA(6.8mL)。在室温下搅拌反应混合物,直到TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:3作为流动相)指示反应结束。在减压下浓缩反应混合物,去除大部分TFA。得到的剩余物用NaHCO₃(aq, 30mL)碱化并用EA(30mL×4)萃取。收集有机层,干燥并在减压下浓缩得到粗产物3(4.54g),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[1091] (R)-1-(3-(甲基(4-硝基苯基)氨基)吡咯烷基-1-基)乙酮(4)

[1092] 在0℃向化合物3(4.0g), TEA(2.31g)的MeOH(60mL)溶液中缓慢加入乙酰氯(1.84g)。使混合物升温并在室温下搅拌0.5h。用水(30mL)终止反应并用DCM(25mL×4)萃取。收集有机层,干燥并浓缩得到粗产物4(3.72g),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[1093] (R)-1-(3-((4-氨基苯基)(甲基)氨基)吡咯烷基-1-基)乙酮(5)的合成

[1094] 在室温下用氢气球对4(3.56g)和Pd/C(310mg, 碳上的Pd含量为10%)的THF(60mL)溶液氢化过夜。TLC指示反应结束后,通过Celite[®]过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液,得到化合物5(3.21g),无需进一步纯化,直接用于下一步。

[1095] (R)-N-(3-(2-(4-((1-乙酰基吡咯烷基-3-基)(甲基)氨基)苯胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基氧)苯基)丙烯酰胺(I-72a)的合成

[1096] 将化合物5(3.21g), 化合物6(4.26g), K₂CO₃(2.87g), 三(二亚苄基丙酮)二钨(0.64g), 双环己基(2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基)磷化氢(0.65g)和t-BuOH(80 mL)依

次加入烧瓶中。将反应混合物置于N₂流下回流搅拌。17h后, TLC指示反应结束。使反应混合物冷却至40~50℃, 然后通过Celite[®]过滤。用乙酸乙酯(50mL)洗涤硅藻土层。在减压下浓缩收集的滤液。得到的粗产物通过柱层析(乙酸乙酯/EtOH=20:1 作为流动相)进一步纯化, 得到化合物I-72a(1.5g, 22%, M+H⁺=503.6)。

[1097] 实施例72

[1098] Btk Tyr223磷酸化抑制实验

[1099] 材料和方法

[1100] 细胞培养和试剂

[1101] Ramos细胞系从美国模式培养物保藏所获得并培养在37℃, 5%CO₂, 补充了10%胎牛血清、青霉素(100单位/mL)和链霉素(100μg/mL)的培养基中。山羊F(ab')₂抗人IgM-UNLB从SouthernBiotech公司获得。

[1102] 免疫印迹实验

[1103] 用指定剂量的化合物在室温下处理Ramos细胞45分钟后, 用12μg/mL 的IgM免疫刺激30分钟, 然后裂解细胞。使用磷酸化Btk (Tyr223), 磷酸化Btk (Tyr551), Btk, 磷酸化PLC γ 2 (Tyr1217), PLC γ 2, 磷酸化p44/42MAPK (Erk1/2) (Thr202/Tyr204) 和p44/42MAPK (Erk1/2) 抗体(Cell Signaling Technology) 在细胞裂解物上进行免疫印迹实验。用ImageJ软件获取印迹带密度, 并通过GraphPad Prism version 4.0使用非线性回归模型计算Btk (Tyr223) 磷酸化的IC₅₀。

[1104] 脉冲追踪免疫印迹实验评估化合物的不可逆性

[1105] 用100nM的化合物I-1处理Ramos细胞45分钟。然后将细胞重悬于不含化合物的培养基中并在去除化合物后的0, 4, 6或8小时用6μg/ml IgM进行免疫刺激。IgM刺激30分钟后裂解细胞。然后进行免疫印迹分析。

[1106] Btk目标位点结合ELISA实验

[1107] 用指定浓度的化合物I-1处理Ramos细胞1h后, 用6μg/ml IgM免疫刺激30min, 然后裂解细胞。将裂解液与溶解在PBS, 0.05%吐温-20, 1%BSA溶液中的终浓度为1μM的化合物I-21(生物素标记)一起在室温下摇动孵育1h。将样品转移至链霉亲和素包被的96孔ELISA板并在室温下摇动混合1h。然后加入Btk抗体(BD 611116, 1:1000稀释于PBS+0.05%Tween-20+0.5%BSA)并在室温下孵育1h。洗涤后, 加入羊抗鼠HRP (Pierce 31432, 1:1000稀释于PBS+0.05%Tween-20+0.5% BSA)并在室温下孵育1h。加入四甲基联苯胺(TMB)和终止液进行酶联免疫吸附测定, 在OD 450nm读数。

[1108] 结果

[1109] 化合物显著降低了Ramos细胞中的BtkTyr223磷酸化

[1110] 本实验的结果如下面表1所示。具有指定为“A”的活性的化合物的IC₅₀ ≤ 10nM; 具有指定为“B”的活性的化合物的IC₅₀为10-100nM; 具有指定为“C”的活性的化合物的IC₅₀ > 100nM。

[1111] 表1

化合物#	BTK抑制
I-1	A
I-2	A

I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-6	A
I-7	B
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	B
I-12	B
I-13	A
I-14	B
I-15	A
I-16	A
I-17	A
I-18	A

[1112] 用指定浓度的化合物处理Ramos细胞45分钟,监测BTK和可能的下游效应因子PLC γ 2和Erk的磷酸化。大多数化合物抑制了BTK蛋白的磷酸化并具有剂量依赖性,化合物I-1的抑制 IC_{50} 达到1.1nM,化合物I-2的抑制 IC_{50} 达到5.0nM。

[1113] 化合物I-1和I-2不可逆地抑制Ramos细胞中的BTK磷酸化

[1114] 用100nM的化合物I-1和化合物I-2处理Ramos细胞45分钟,在去除化合物I-1和化合物I-2之后4、6和8小时监测BTK磷酸化的抑制。使用共价结合的化合物I-1和化合物I-2处理后BTK保持抑制长达8h,表明化合物I-1和化合物I-2是 BTK蛋白的强不可逆抑制剂。

[1115] 化合物I-1和I-2不可逆地抑制Ramos细胞中的BTK磷酸化

[1116] 使用BTK目标位点结合ELISA实验检测经过浓度增加的化合物I-1处理后的Romas细胞中游离的BTK蛋白。如表2和图3所示,BTK蛋白的化合物I-1剂量依赖型结合与其BTK激酶抑制活性相关, IC_{50} 达到0.5nM。

[1117] 表2

化合物 I-1 (nM)	OD 450 (平均)	游 离 Btk (pg)
3000	-0.0487	-689
750	-0.0456	-646
188	-0.0207	-290
47	0.0114	168
12	-0.0161	-224
3	0.1219	1747
0.7	0.1811	2592
0.2	0.1686	2414
0	0.3888	5560

[1119] 实施例73

[1120] 材料和方法

[1121] 细胞培养和试剂

[1122] 所有的细胞系从美国模式培养物保藏所获得并培养在37℃,5%CO₂。Ramos细胞系培养在补充了10%胎牛血清、青霉素(100单位/mL)和链霉素(100μg/mL)的培养基中。NK-92细胞系培养在补充了10%胎牛血清和马血清、青霉素(100单位/mL)和链霉素(100μg/mL)、IL-2 10ng/mL的培养基中。山羊F(ab')₂抗人IgM-UNLB从SouthernBiotech公司获得。IL-2从Peprotech公司获得。

[1123] Btk的免疫印迹实验

[1124] 用指定剂量的化合物在室温下处理Ramos细胞45分钟后,用6μg/ml的抗IgM免疫刺激30min,然后裂解细胞。使用磷酸化Btk(Tyr223),磷酸化Btk(Tyr551),Btk,磷酸化PLCγ2(Tyr1217),PLCγ2,磷酸化p44/42MAPK(Erk1/2)(Thr202/Tyr204)和p44/42MAPK(Erk1/2)抗体(Cell Signaling Technology)对细胞裂解物进行免疫印迹实验。用ImageJ软件获取印迹带密度,并通过GraphPad Prism使用非线性回归模型计算Btk(Tyr223)磷酸化的IC₅₀。

[1125] Jak3和Stat5的免疫印迹实验

[1126] 在培养箱中用指定剂量的化合物处理NK-92细胞1小时后,用IL-2刺激15分钟。然后收集细胞并裂解,制备细胞提取物。使用磷酸化Jak3, Jak3,磷酸化Stat5,Stat5抗体(Cell Signaling Technology)对细胞裂解物进行免疫印迹实验。使用Image Lab(Bio-Rad)软件获取印迹带密度,并通过GraphPad Prism生成靶标的IC₅₀。

[1127] 脉冲追踪免疫印迹实验评估化合物的结合特性

[1128] 用100nM的化合物处理Ramos细胞45分钟。然后将细胞重悬于不含化合物的培养基中并在去除化合物后的0,4,6或8小时用6μg/ml抗IgM进行免疫刺激。抗IgM刺激30分钟后裂解细胞。然后进行免疫印迹分析。

[1129] Btk目标位点占用率ELISA实验

[1130] 用指定浓度的化合物处理Ramos细胞1h后,用6μg/mL抗IgM免疫刺激30min,然后裂解细胞。将裂解液与溶解在PBS,0.05%吐温-20,1%BSA溶液中的终浓度为1μM的化合物I-21(生物素标记)一起在室温下摇动孵育1h。将样品转移至链霉亲和素包被的96孔ELISA板并在室温下摇动混合1h。然后加入Btk抗体(BD 611116,1:1000稀释于PBS+0.05%Tween-20+0.5%BSA)并在室温下孵育1h。洗涤后,加入羊抗鼠HRP(Pierce 31432,1:1000稀释于PBS+0.05%Tween-20+0.5%BSA)并在室温下孵育1h。加入四甲基联苯胺(TMB)和终止液进行酶联免疫吸附测定,在OD 450nm读数。

[1131] 结果

[1132] 1. 化合物显著降低了Ramos细胞中的Btk Tyr223磷酸化

[1133] Btk免疫印迹实验结果如下面表3所示。具有指定为“A”的活性的化合物的IC₅₀≤10nM;具有指定为“B”的活性的化合物的IC₅₀为10-100nM;具有指定为“C”的活性的化合物的IC₅₀≥100nM。“N/A”表示化合物还没有被检测。PCI-327265用作阳性对照。

[1134] 表3

[1135]

#	化合物	Btk 抑制
		A: ≤ 10 nM B: 10~100 nM C: ≥ 100 nM
	I-1	A
	I-2	A
	I-3	A
	I-4	A
	I-5	A
	I-6	A
	I-7	B
	I-8	N/A
	I-9	A
	I-10	A
	I-11	B
	I-12	B
	I-13	A
	I-14	B

[1136]

I-15	A
I-16	A
I-17	A
I-18	A
I-19	A
I-20	A
I-21	N/A
I-22	C
I-23a	B
I-24a	B
I-25a	A
I-26a	B
I-27a	A
I-28a	B
I-29a	C
I-30a	A
I-31a	A
I-32a	A
I-33a	B
I-34a	A
I-35a	A
I-36a	B
I-37a	B
I-38a	B
I-39a	B
I-40a	A
I-41a	B
I-42a	A
I-43a	A
I-44a	A
I-45a	B
I-46a	B
I-47a	A
I-48a	A
I-49a	A
I-50a	B
I-51a	A
I-52a	A
I-53a	A
I-54a	A
I-55a	C
I-56a	A
I-57a	A

[1137]

I-58a	A
I-59a	A
I-60a	A
I-61a	A
I-62a	A
I-63a	A
I-64a	A
I-65a	A
I-66a	A
I-67a	B
I-68a	B
I-69a	B
I-70a	B
I-71a	A
I-72a	A

[1138] 几种上述化合物的示例性免疫印迹图片陈列于下面图4的左栏,其中 PCI-32765 用作阳性Btk抑制剂。IC₅₀曲线陈列于图4的右栏。

[1139] 2. 化合物降低了NK-92细胞中的Jak3磷酸化

[1140] Jak3的免疫印迹实验结果如下面表4所示。具有指定为“A”的活性的化合物的IC₅₀ ≤ 200nM;具有指定为“B”的活性的化合物的IC₅₀为200~400nM;具有指定为“C”的活性的化合物的IC₅₀ ≥ 400nM。

[1141] 表4

[1142]

化合物 #	Jak3 抑制
	A: ≤ 200 nM B: 200~400 nM C: ≥ 400 nM
I-1	A
I-2	B
I-25a	C

[1143] 3. 化合物降低了NK-92细胞中的Stat5磷酸化

[1144] Stat5的免疫印迹实验结果如下面表5所示。具有指定为“A”的活性的化合物的IC₅₀ ≤ 200nM;具有指定为“B”的活性的化合物的IC₅₀为200~400nM;具有指定为“C”的活性的化合物的IC₅₀ ≥ 400nM。

[1145] 表5

[1146]

化合物 #	Stat5 抑制
	A: ≤ 200 nM B: 200~400 nM C: ≥ 400 nM

[1147]

I-1	C
I-2	B
I-3	B
I-4	B
I-5	B
I-6	B
I-7	C
I-9	B
I-10	B
I-11	C
I-12	B
I-13	C
I-14	C
I-15	C
I-16	C
I-17	C
I-18	B
I-23a	C
I-25a	C
I-30a	A
I-31a	C
I-32a	C
I-33a	C
I-34a	C
I-35a	B
I-36a	B
I-37a	C
I-38a	C
I-39a	C
I-40a	C
I-41a	B
I-42a	C
I-43a	B
I-44a	B
I-45a	B
I-46a	C
I-47a	B
I-48a	B
I-49a	C
I-50a	C
I-51a	C
I-52a	C
I-53a	C

[1148]	I-54a	C
	I-56a	B
	I-57a	B
	I-58a	C

[1149] 4. 脉冲追踪免疫印迹实验评估化合物的结合特性

[1150] 如图5A和5B所示, 去除化合物I-1和I-2后的结果显示化合物去除后的长效抑制长达8小时。化合物与靶标酶的强结合表明, 化学设计共价结合Btk蛋白特异位点的化合物I-1和I-2的强结合。

[1151] 如图5A和5B所示, 化合物I-1和I-2在去除后8小时抑制Ramos细胞中Btk磷酸化。用100nM的化合物I-1和I-2处理Ramos细胞45分钟, 去除化合物I-1和I-2后4、6和8小时监测Btk磷酸化的抑制。使用共价结合的化合物I-1和化合物I-2处理后BTK保持抑制长达8h, 表明化合物I-1和化合物I-2是Btk蛋白的强不可逆抑制剂。

[1152] 5. Btk目标位点结合ELISA实验

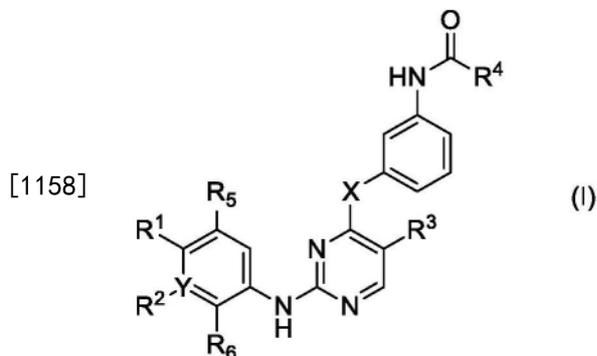
[1153] 使用Btk目标位点结合ELISA实验检测经过浓度增加的几种化合物处理后的Romas细胞中游离的Btk蛋白。如下面表6和图6A-6L所示, Btk蛋白的化合物剂量依赖型结合与其Btk激酶抑制活性相关。

[1154] 表6

#	化合物	Btk 结合实验 (IC ₅₀)
		A: ≤ 10 nM B: 10~100 nM C: ≥ 100nM
[1155]	I-1	A
	I-10	B
	I-13	A
	I-20	A
	I-25a	A
	I-58a	A

[1156] 通过下列典型实施例进一步阐述本发明:

[1157] 1. 式(I)的化合物:



[1159] 其中

[1160] R¹是H, 或

[1161] NR^cR^d , 其中 R^c 是H、 C_{1-4} 烷基或3-7元环, 并且 R^d 是H、 C_{1-4} 烷基, 任选地被OZ取代, 其中Z是H或 C_{1-4} 烷基; 或

[1162] R^a 取代的3-7元环, 其中 R^a 是任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基;

[1163] R^2 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

[1164] R^3 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

[1165] R^5 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

[1166] R^6 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基; 或

[1167] R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分, 任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中Z是H 或 C_{1-4} 烷基; 或

[1168] R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分, 任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中Z是H 或 C_{1-4} 烷基; 或

[1169] R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分, 任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中Z是H 或 C_{1-4} 烷基; 或

[1170] R^4 是任选地被 C_{1-4} 烷基, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 或 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 取代的 C_2 烯基; 以及

[1171] X是O、任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基, 或 NR^b , 其中 R^b 是H, 或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基,

[1172] Y是任选地被卤素取代的CH, 或N,

[1173] 其中 $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^5$ 和 R^6 中至少一个不是H;

[1174] 或其药学上可接受的盐。

[1175] 2. 实施例1所述的化合物, 其中 R^1 是H, 并且 R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分, 任选地被OZ取代, 其中Z是H或 C_{1-4} 烷基。

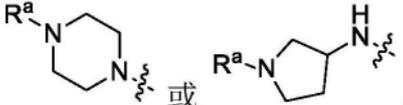
[1176] 3. 实施例1所述的化合物, 其中 R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是甲基。

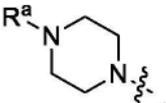
[1177] 4. 实施例1所述的化合物, 其中 R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是3-7元环。

[1178] 5. 实施例4所述的化合物, 其中3-7元环是 C_3 环。

[1179] 6. 实施例3-5所述的化合物, 其中 R^d 是OZ取代的 C_2 烷基, 并且Z是甲基。

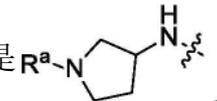
[1180] 7. 实施例1所述的化合物, 其中 R^1 是被 R^a 取代的3-7元环。

[1181] 8. 实施例7所述的化合物, 其中 R^1 是  。

[1182] 9. 实施例8所述的化合物, 其中 R^1 是  。

[1183] 10. 实施例9所述的化合物, 其中 R^a 是任选地被卤素或 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基。

[1184] 11. 实施例9或10所述的化合物, 其中 R^a 是被氟取代的 C_{1-4} 烷基或被氟取代的 C_{1-8} 烷基。

[1185] 12. 实施例8所述的化合物, 其中 R^1 是  。

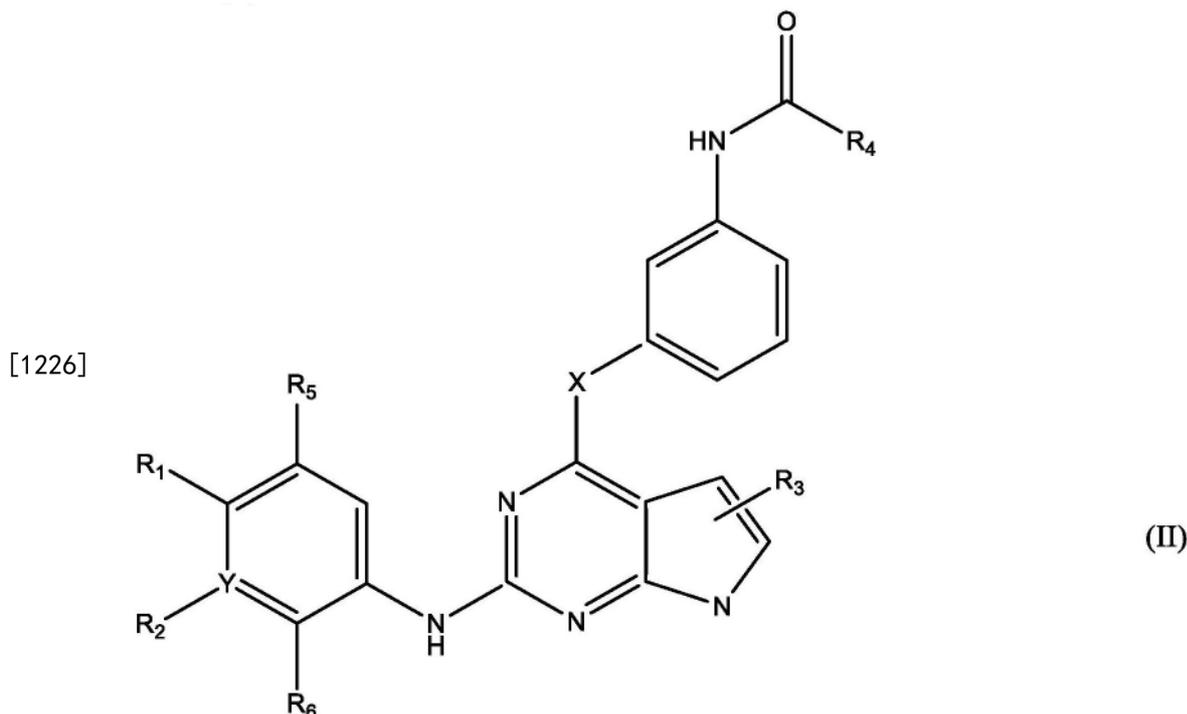
[1186] 13. 实施例12所述的化合物, 其中 R^a 是任选地被卤素或 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基。

[1187] 14. 实施例12或13所述的化合物, 其中 R^a 是被氟取代的 C_{1-4} 烷基或被氟取代的 C_{1-8}

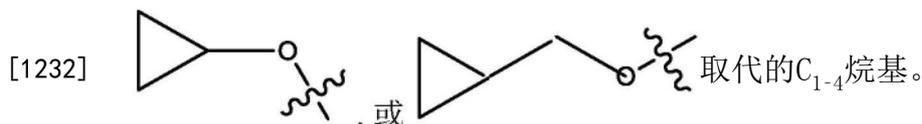
烷基。

- [1188] 15. 实施例1-14任一所述的化合物,其中 R^2 是H。
- [1189] 16. 实施例1-14任一所述的化合物,其中 R^2 是卤素。
- [1190] 17. 实施例1-14任一所述的化合物,其中 R^2 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。
- [1191] 18. 实施例1-14任一所述的化合物,其中 R^5 是H。
- [1192] 19. 实施例1-14任一所述的化合物,其中 R^5 是卤素。
- [1193] 20. 实施例1-14任一所述的化合物,其中 R^5 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。
- [1194] 21. 实施例1-14任一所述的化合物,其中 R^6 是H。
- [1195] 22. 实施例1-14任一所述的化合物,其中 R^6 是卤素。
- [1196] 23. 实施例1-14任一所述的化合物,其中 R^6 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。
- [1197] 24. 实施例1所述的化合物,其中 R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基。
- [1198] 25. 实施例1所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基。
- [1199] 26. 实施例1所述的化合物,其中 R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基。
- [1200] 27. 实施例24-26任一所述的化合物,其中3-7元环是5元环。
- [1201] 28. 实施例27所述的化合物,其中5元环是杂环。
- [1202] 29. 实施例28所述的化合物,其中5元杂环包含N原子。
- [1203] 30. 实施例24-29任一所述的化合物,其中 C_{1-4} 烷基是 C_2 烷基。
- [1204] 31. 实施例30所述的化合物,其中Z是甲基。
- [1205] 32. 实施例1-31任一所述的化合物,其中 R^3 是H。
- [1206] 33. 实施例1-31任一所述的化合物,其中 R^3 是卤素。
- [1207] 34. 实施例1-31任一所述的化合物,其中 R^3 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。
- [1208] 35. 实施例1-34任一所述的化合物,其中 R^2 , R^5 或 R^6 是H或卤素并且 R^3 是卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。
- [1209] 36. 实施例1-35任一所述的化合物,其中 R^4 是未被取代的 C_2 烯基。
- [1210] 37. 实施例1-35任一所述的化合物,其中 R^4 是 C_{1-4} 烷基, $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 取代的 C_2 烯基。
- [1211] 38. 实施例1-37任一所述的化合物,其中X是O。
- [1212] 39. 实施例1-37任一所述的化合物,其中X是任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基。
- [1213] 40. 实施例39所述的化合物,其中X是未被取代的 C_{1-4} 烷基。
- [1214] 41. 实施例40所述的化合物,其中X是 CH_2 。
- [1215] 42. 实施例39所述的化合物,其中X是被卤素取代的 C_{1-4} 烷基。
- [1216] 43. 实施例42所述的化合物,其中X是 CF_2 。
- [1217] 44. 实施例1-37任一所述的化合物,其中X是 NR^b , 并且 R^b 是H, 或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基。
- [1218] 45. 实施例44所述的化合物,其中 R^b 是H。
- [1219] 46. 实施例44所述的化合物,其中 R^b 是 C_{1-8} 烷基。

- [1220] 47. 实施例46所述的化合物, 其中 R^b 是 C_{1-4} 烷基。
- [1221] 48. 实施例46或47所述的化合物, 其中 C_{1-4} 烷基或 C_{1-8} 烷基被卤素取代。
- [1222] 49. 实施例1-48任一所述的化合物, 其中Y是CH。
- [1223] 50. 实施例1-48任一所述的化合物, 其中Y是CF或N。
- [1224] 51. 实施例1所述的化合物, 选自化合物I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25和I-41组成的组。
- [1225] 52. 式(II)的化合物:



- [1227] 其中
- [1228] R^1 是H, 或
- [1229] NR^cR^d , 其中 R^c 是H、 C_{1-4} 烷基或3-7元环, 并且 R^d 是H、 C_{1-4} 烷基, 任选地被OZ取代, 其中Z是H或 C_{1-4} 烷基; 或
- [1230] NR^eR^f , 其中 R^e 是 C_{1-4} 烷基, 并且 R^f 是任选地被 C_{1-4} 烷基取代的3-7元环, 所述 C_{1-4} 烷基任选地被卤素取代; 或
- [1231] OR^g , 其中 R^g 是 CH_3O- , CH_3CH_2O- , $CH_3(O)_2S-$, CF_3O- ,



- [1233] R^2 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;
- [1234] R^3 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;
- [1235] R^5 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;
- [1236] R^6 是H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基; 或
- [1237] R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分, 任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中Z是H 或 C_{1-4} 烷

基;或

[1238] R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基;

基;或

[1239] R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基;

基;或

[1240] R^4 是任选地被 C_{1-4} 烷基, $-CH_2OCH_3$, 或 $-CH_2N(CH_3)_2$ 取代的 C_2 烯基;以及

[1241] X是O、任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基,或 NR^b ,其中 R^b 是H,或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基,

[1242] Y是任选地被卤素取代的CH,或N,

[1243] 或其药学上可接受的盐。

[1244] 53. 实施例52所述的化合物,其中 R^1 是H,并且 R^2 和 R^6 是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或甲基。

[1245] 54. 实施例52所述的化合物,其中 R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是甲基。

[1246] 55. 实施例52所述的化合物,其中 R^1 是 NR^cR^d 并且 R^c 是3-7元环。

[1247] 56. 实施例55所述的化合物,其中3-7元环是 C_3 环。

[1248] 57. 实施例54-56任一所述的化合物,其中 R^d 是OZ取代的 C_2 烷基,并且Z是甲基。

[1249] 58. 实施例52所述的化合物,其中 R^1 是 NR^eR^f , R^e 是 C_{1-4} 烷基,并且 R^f 是任选地被 C_{1-4} 烷基取代的3-7元环,所述 C_{1-4} 烷基任选地被卤素取代。

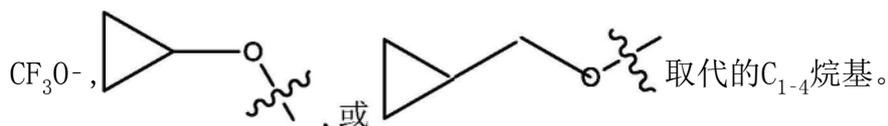
[1250] 59. 实施例58所述的化合物,其中3-7元环是5元环。

[1251] 60. 实施例59所述的化合物,其中5元环是杂环。

[1252] 61. 实施例60所述的化合物,其中5元杂环包含N原子。

[1253] 62. 实施例58-61任一所述的化合物,其中3-7元环被 FCH_2CH_2- 取代。

[1254] 63. 实施例52所述的化合物,其中 R^1 是 OR^g 并且 R^g 是 CH_3O- , CH_3CH_2O- , $CH_3(O)_2S-$,



[1255] 64. 实施例63所述的化合物,其中 C_{1-4} 烷基是 C_2 烷基。

[1256] 65. 实施例52-64任一所述的化合物,其中 R^2 是H。

[1257] 66. 实施例52-64任一所述的化合物,其中 R^2 是卤素。

[1258] 67. 实施例52-64任一所述的化合物,其中 R^2 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

[1259] 68. 实施例52-64任一所述的化合物,其中 R^5 是H。

[1260] 69. 实施例52-64任一所述的化合物,其中 R^5 是卤素。

[1261] 70. 实施例52-64任一所述的化合物,其中 R^5 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

[1262] 71. 实施例52-64任一所述的化合物,其中 R^6 是H。

[1263] 72. 实施例52-64任一所述的化合物,其中 R^6 是卤素。

[1264] 73. 实施例52-64任一所述的化合物,其中 R^6 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

[1265] 74. 实施例52所述的化合物,其中 R^1 和 R^5 是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代的 C_{1-4} 烷基取代,其中Z是H或 C_{1-4} 烷基。

[1266] 75. 实施例52所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 是3-7元环的组成部分,任选地被OZ取代

的C₁₋₄烷基取代,其中Z是H或C₁₋₄烷基。

[1267] 76. 实施例52所述的化合物,其中R²和R⁶是3-7元环的组成部分,任选地被OZ 取代的C₁₋₄烷基取代,其中Z是H或C₁₋₄烷基。

[1268] 77. 实施例74-76任一所述的化合物,其中3-7元环是5元环。

[1269] 78. 实施例77所述的化合物,其中5元环是杂环。

[1270] 79. 实施例78所述的化合物,其中5元杂环包含N原子。

[1271] 80. 实施例74-79任一所述的化合物,其中C₁₋₄烷基是C₂烷基。

[1272] 81. 实施例80所述的化合物,其中Z是甲基。

[1273] 82. 实施例52-81任一所述的化合物,其中R³是H。

[1274] 83. 实施例52-81任一所述的化合物,其中R³是卤素。

[1275] 84. 实施例52-81任一所述的化合物,其中R³是C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基。

[1276] 85. 实施例52-84任一所述的化合物,其中R², R⁵或R⁶是H或卤素并且R³是卤素、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基。

[1277] 86. 实施例52-85任一所述的化合物,其中R⁴是未被取代的C₂烯基。

[1278] 87. 实施例52-85任一所述的化合物,其中R⁴是C₁₋₄烷基, -CH₂OCH₃或- CH₂N(CH₃)₂取代的C₂烯基。

[1279] 88. 实施例52-87任一所述的化合物,其中X是O。

[1280] 89. 实施例52-87任一所述的化合物,其中X是任选地被卤素取代的C₁₋₄烷基。

[1281] 90. 实施例89所述的化合物,其中X是未被取代的C₁₋₄烷基。

[1282] 91. 实施例90所述的化合物,其中X是CH₂。

[1283] 92. 实施例89所述的化合物,其中X是被卤素取代的C₁₋₄烷基。

[1284] 93. 实施例92所述的化合物,其中X是CF₂。

[1285] 94. 实施例52-87任一所述的化合物,其中X是NR^b, 并且R^b是H, 或任选地被卤素取代的C₁₋₈烷基。

[1286] 95. 实施例94所述的化合物,其中R^b是H。

[1287] 96. 实施例94所述的化合物,其中R^b是C₁₋₈烷基。

[1288] 97. 实施例96所述的化合物,其中R^b是C₁₋₄烷基。

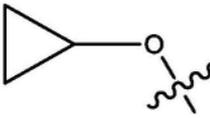
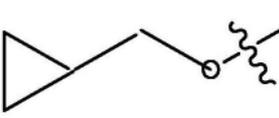
[1289] 98. 实施例96或97所述的化合物,其中C₁₋₄烷基或C₁₋₈烷基被卤素取代。

[1290] 99. 实施例52-98任一所述的化合物,其中Y是CH。

[1291] 100. 实施例52-98任一所述的化合物,其中Y是CF。

[1292] 101. 实施例52-98任一所述的化合物,其中Y是N。

[1293] 102. 实施例52所述的化合物,其中R¹是OR^s其中R^s是被CH₃O-CH₃CH₂O- CH₃(O)₂S-,

CF₃O-, , 或  取代的C₁₋₄烷基, 并且R², R³, R⁵和R⁶是H。

[1294] 103. 实施例102所述的化合物,其中R^s是CH₃O-取代的C₂烷基。

[1295] 104. 实施例52-103任一所述的化合物,其中R¹, R², R³, R⁵和R⁶中至少一个不是 H。

[1296] 105. 实施例52所述的化合物,选自化合物I-10, I-11, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39和I-40组成的组。

[1297] 106. 包含实施例1-105任一所述的化合物并混合了至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物成分。

[1298] 107. 实施例1-105任一所述的用于治疗化合物。

[1299] 108. 用于治疗和/或预防增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病的方法, 包括向有需要的个体施加有效剂量的实施例1-105任一所述的化合物或实施例106所述的药物成分。

[1300] 109. 实施例1-105任一所述的化合物在药物生产中的用途。

[1301] 110. 用于治疗 and/或预防个体的增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病的组合物, 所述组合物包含有效剂量的实施例1-105任一所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 以及有效剂量的用于治疗 and/或预防个体的增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病的第二种预防或治疗药剂。

[1302] 111. 用于治疗 and/或预防个体的增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病的方法, 所述方法包括向有需要的个体施加有效剂量的实施例110所述的组合物。

[1303] 112. 用于抑制细胞或个体内布鲁顿酪氨酸激酶(Btk或BTK)或Janus激酶(JAK)的活性的方法, 所述方法包括向有需要的细胞或个体施加有效剂量的实施例1-105任一所述的化合物, 或权利要求106所述的药物成分, 或实施例110所述的组合物。

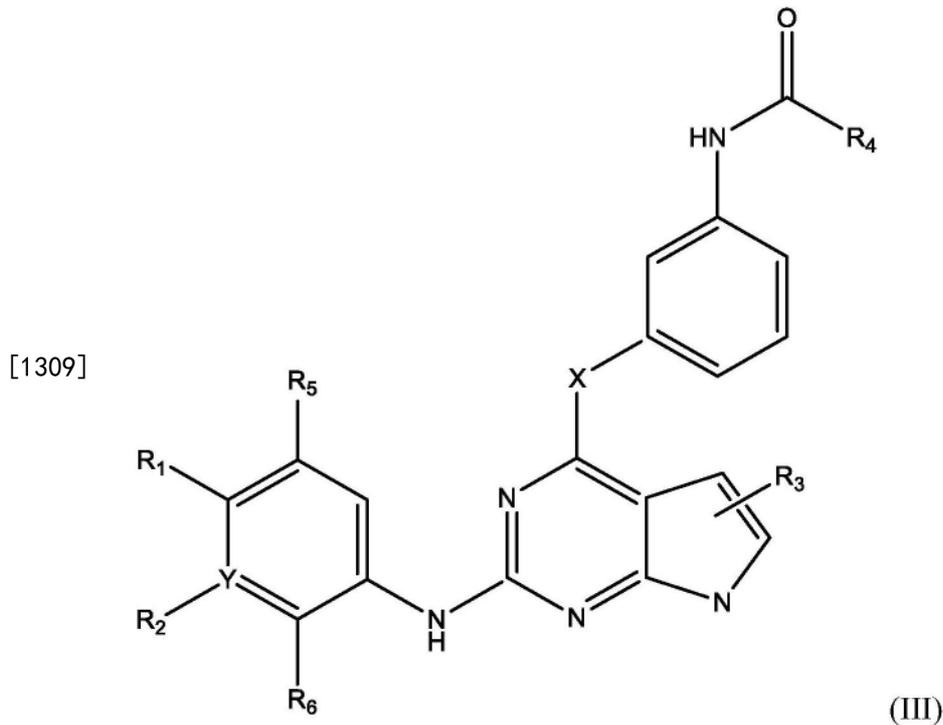
[1304] 113. 实施例112所述的方法, 所述JAK是JAK1, JAK2或JAK3。

[1305] 114. 实施例112或113所述的方法, 用于治疗 and/或预防个体的增生异常、癌症、肿瘤、炎性疾病、自身免疫病、牛皮癣、干眼或免疫相关疾病。

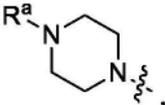
[1306] 115. 实施例114所述的方法, 所述增生异常选自肉瘤、表皮样癌、纤维肉瘤、宫颈癌、胃癌、皮肤癌、白血病、淋巴瘤、肺癌、非小细胞肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、头颈部癌以及胰腺癌组成的组。

[1307] 116. 实施例112-115任一所述的方法, 所述化合物选自化合物I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-11, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39, I-40和I-41组成的组。

[1308] 117. 式(III)的化合物:



[1310] 其中

[1311] R^1 是  其中 R^a 是 $\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $\text{CONH}-$ (C_{1-4} 烷基- O) $_m$ - C_{1-4} 烷基- $\text{NH}-$ (可检测

标签), m 为 1-4 整数;

[1312] R^2 是 H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

[1313] R^3 是 H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

[1314] R^5 是 H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

[1315] R^6 是 H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基; 或

[1316] R^1 和 R^5 是 3-7 元环的组成部分, 任选地被 OZ 取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中 Z 是 H 或 C_{1-4} 烷基; 或

[1317] R^1 和 R^2 是 3-7 元环的组成部分, 任选地被 OZ 取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中 Z 是 H 或 C_{1-4} 烷基; 或

[1318] R^2 和 R^6 是 3-7 元环的组成部分, 任选地被 OZ 取代的 C_{1-4} 烷基取代, 其中 Z 是 H 或 C_{1-4} 烷基; 或

[1319] R^4 是任选地被 C_{1-4} 烷基, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 或 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 取代的 C_2 烯基; 以及

[1320] X 是 O、任选地被卤素取代的 C_{1-4} 烷基, 或 NR^b , 其中 R^b 是 H, 或任选地被卤素取代的 C_{1-8} 烷基,

[1321] Y 是任选地被卤素取代的 CH , 或 N ,

[1322] 或其药学上可接受的盐。

[1323] 118. 实施例 117 所述的化合物, 在 R^a 中 C_{1-4} 烷基是 C_2 烷基。

[1324] 119. 实施例 117 或 118 所述的化合物, 其中 m 是 3。

[1325] 120. 实施例 117-119 任一所述的化合物, 其中可检测标签是生物素。

[1326] 121. 实施例117所述的化合物,是化合物I-42。

[1327] 122. 实施例117-121任一所述的用于检测的化合物。

[1328] 提供上述详细描述是为帮助本领域技术人员实施本发明。然而,本文描述和要求的本发明的范围不限于这里公开的具体实施例,因为这些实施例旨在阐述本发明的几个方面。任何等效的实施例都将包含在本发明的范围内。实际上,基于前面的描述,除本文所呈现和描述的那些之外的本发明的各种修改对本领域技术人员将是显而易见的,且并不背离本发明的精髓或范围。这样的修改也将落入附件权利要求的范围内。

[1329] 通过引用将本申请引用的所有出版物、专利、专利申请和其它文献的全部内容包含于此用于所有目的,等同于具体单独指定每一件单独的出版物、专利、专利申请或其它文献的全部内容包含于此用于所有目的。这里的文献引用将不能被理解为承认这些是本发明的现有技术。

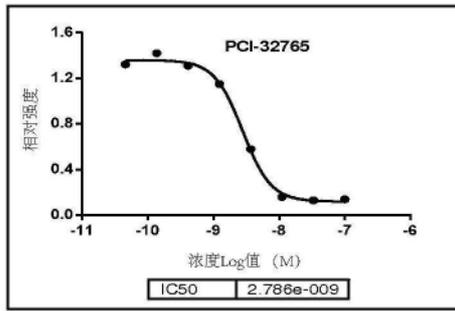


图1A

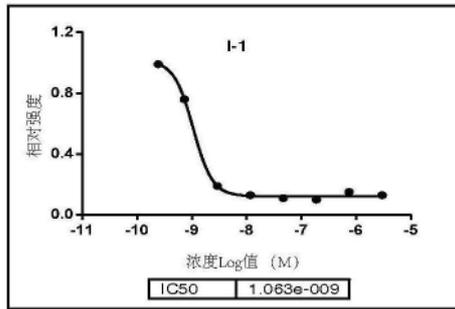


图1B

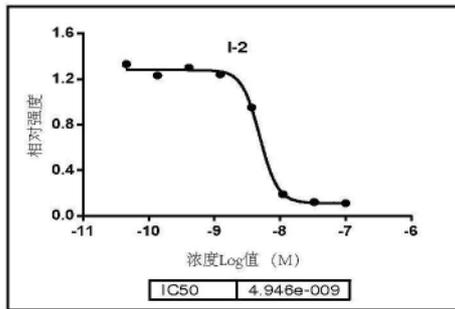


图1C

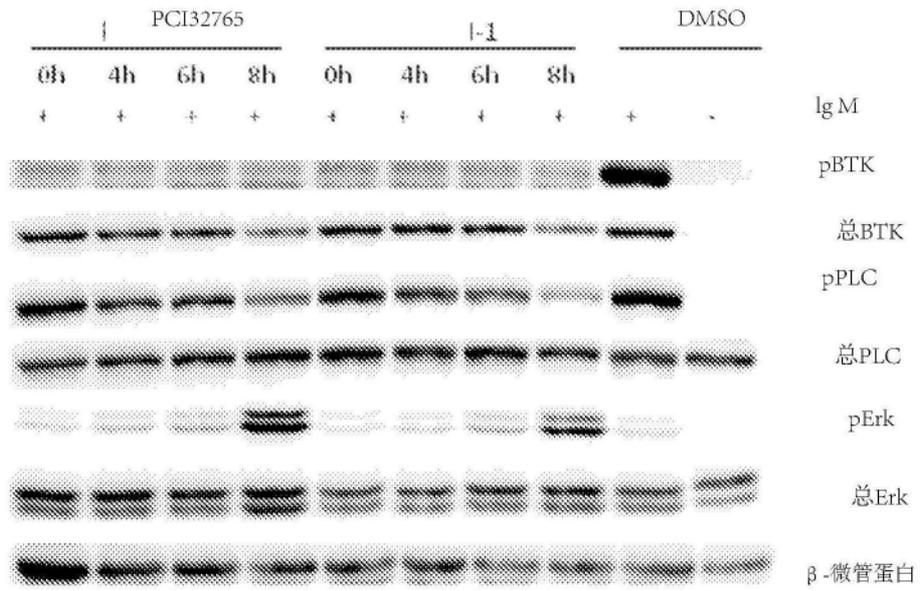


图2A

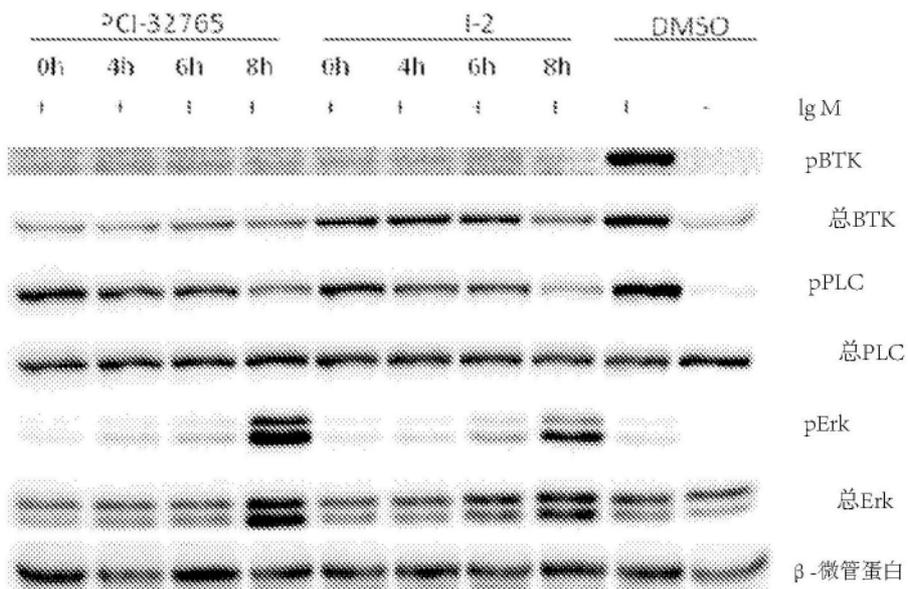


图2B

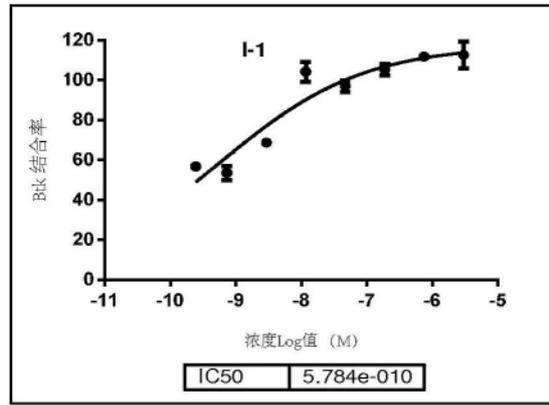


图3

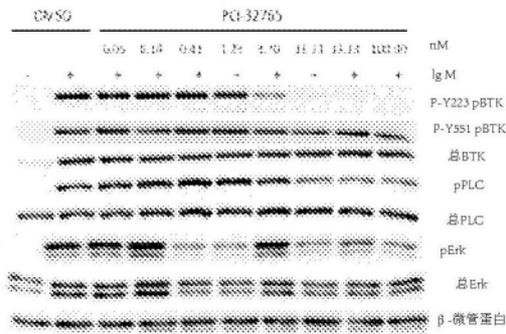


图4A

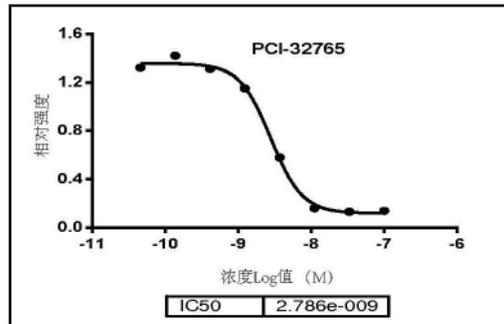


图4B

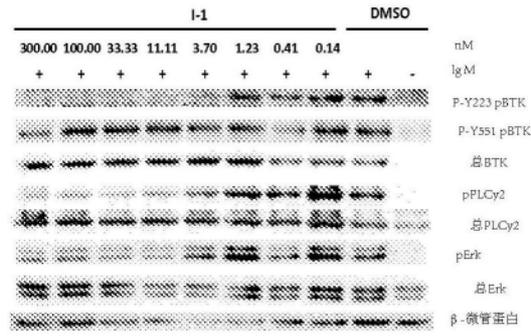


图4C

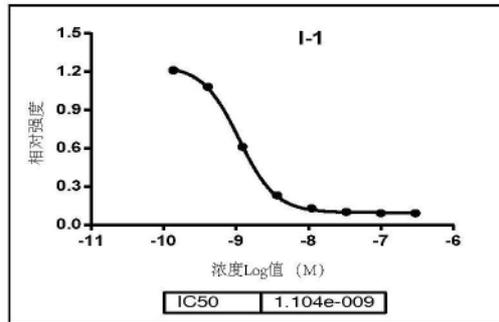


图4D

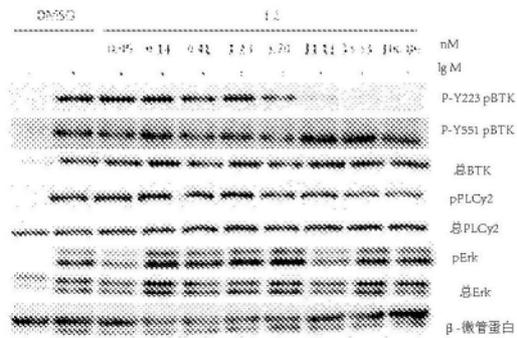


图4E

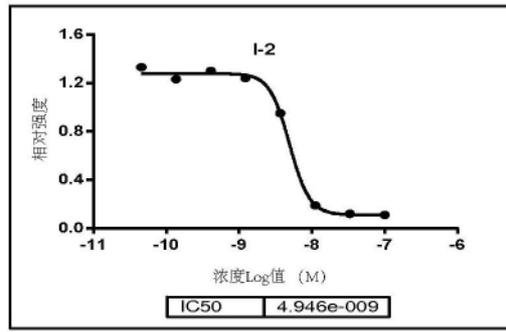


图4F

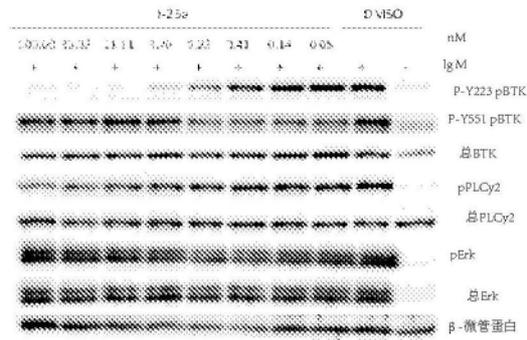


图4G

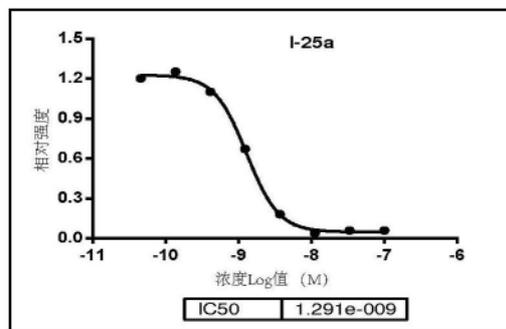


图4H

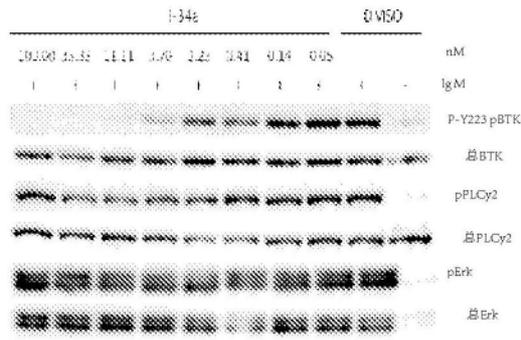


图4I

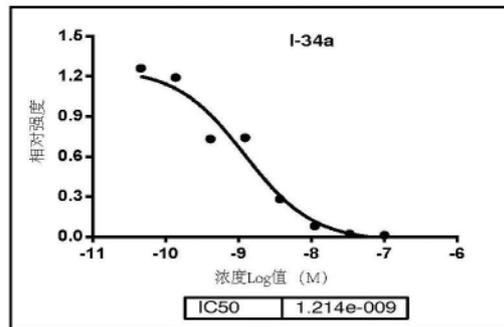


图4J

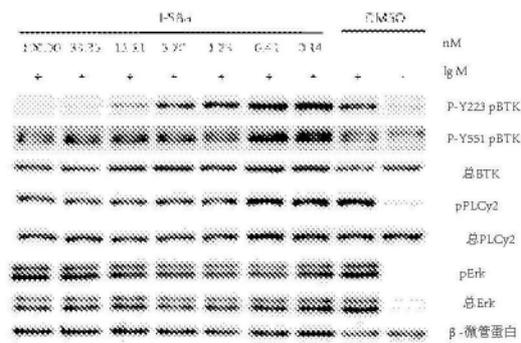


图4K

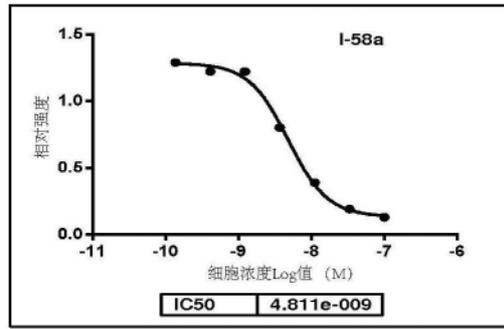


图4L

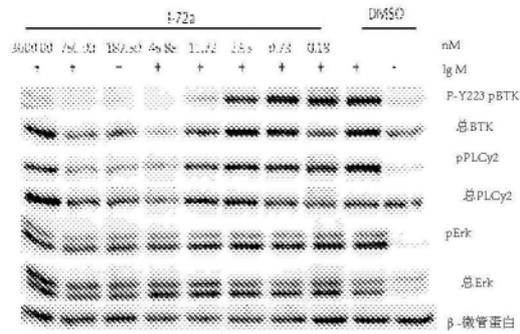


图4M

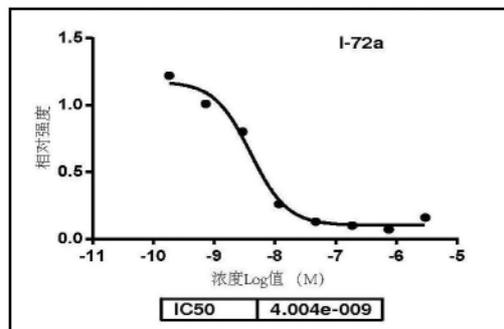


图4N

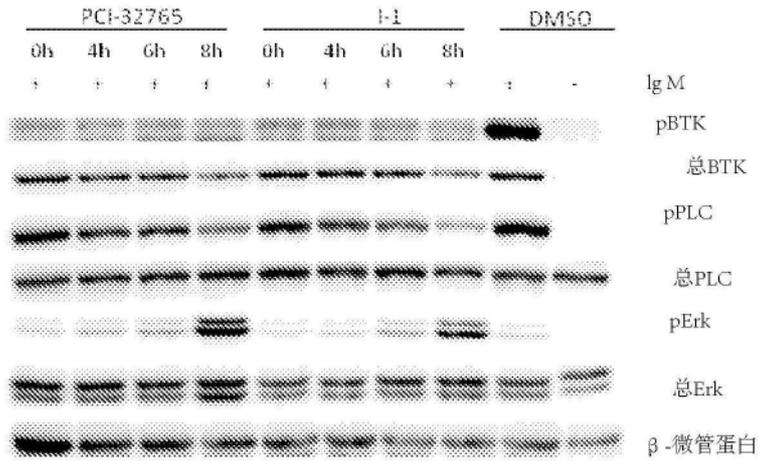


图5A

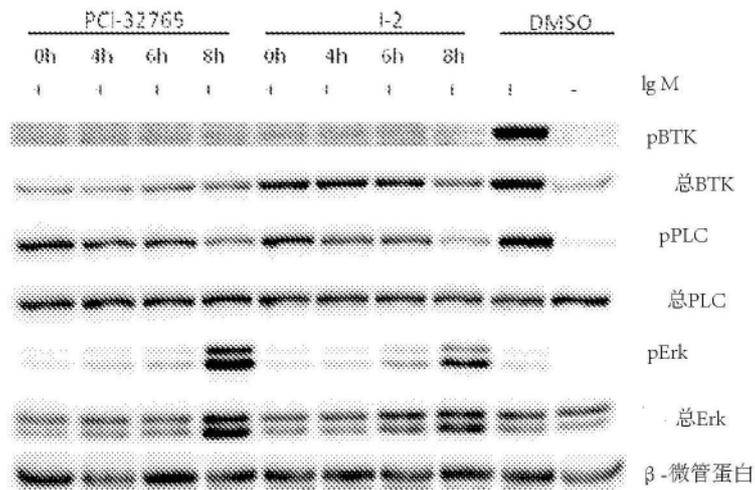


图5B

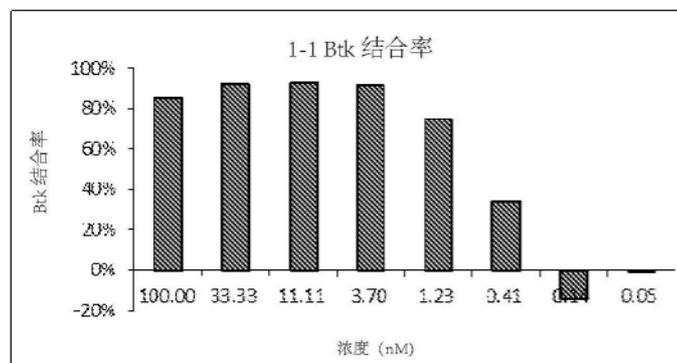


图6A

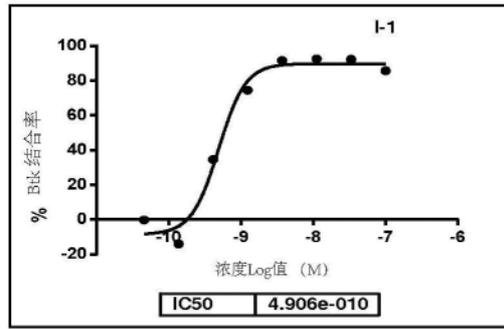


图6B

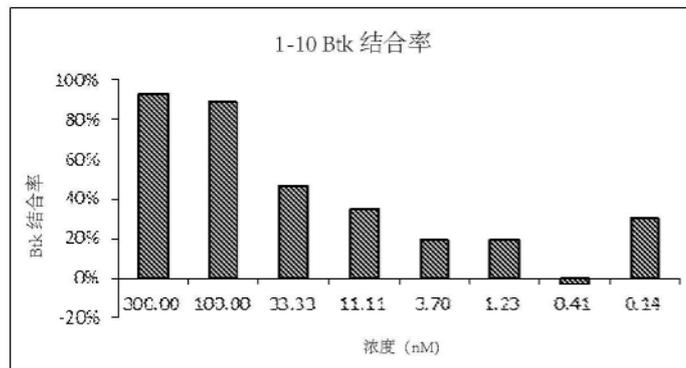


图6C

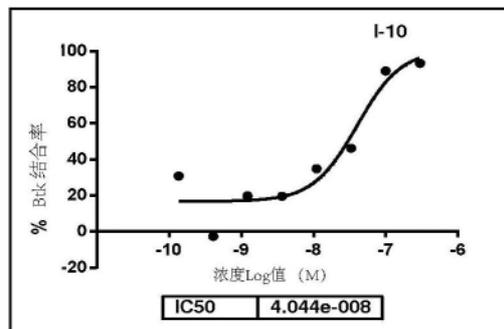


图6D

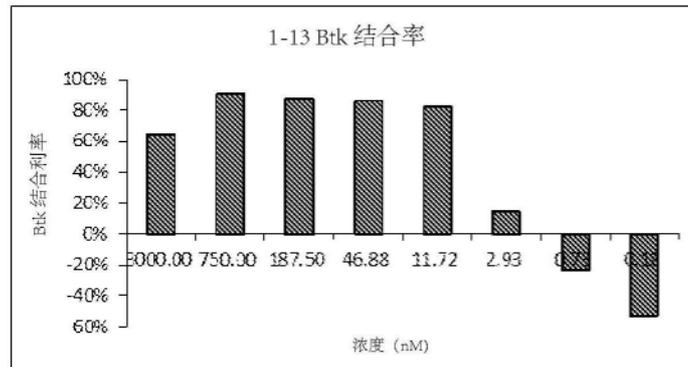


图6E

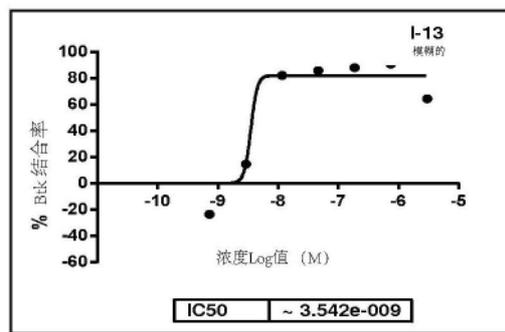


图6F

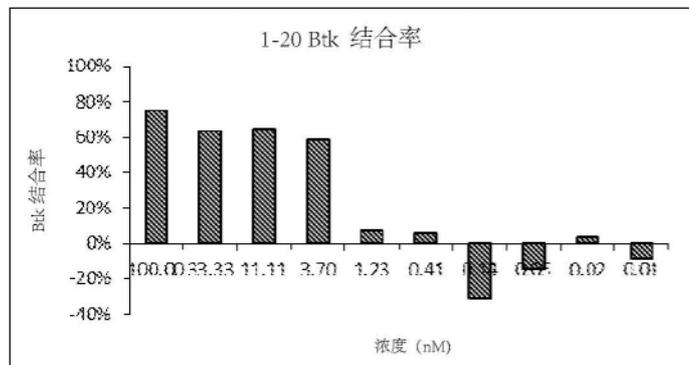


图6G

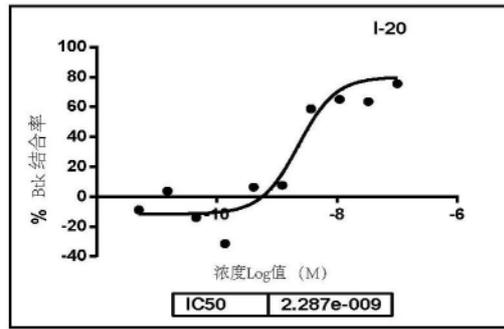


图6H

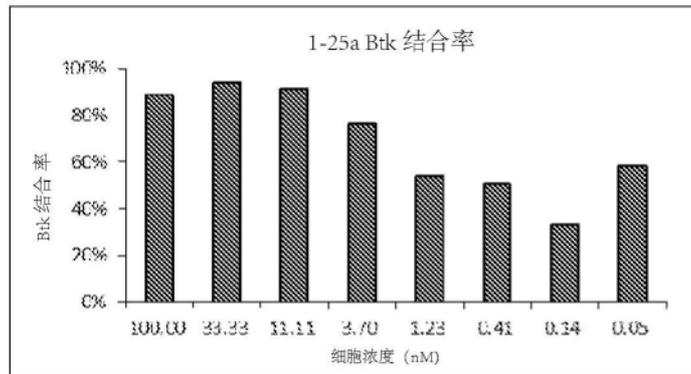


图6I

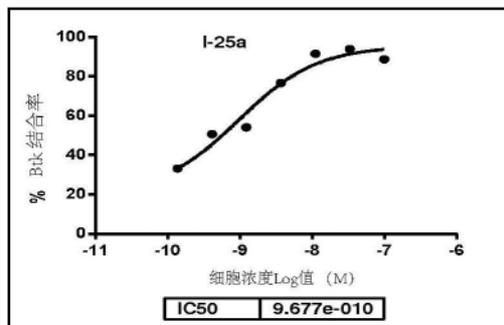


图6J

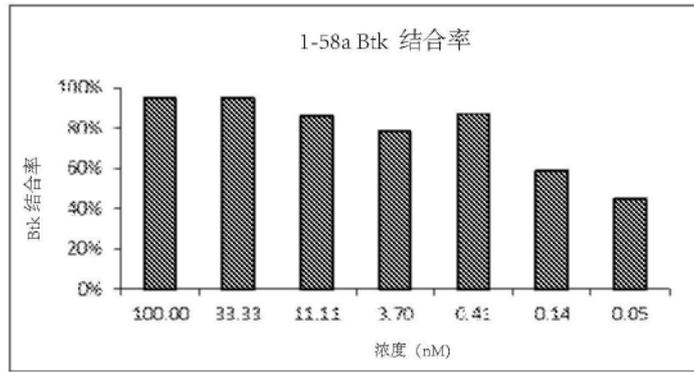


图6K

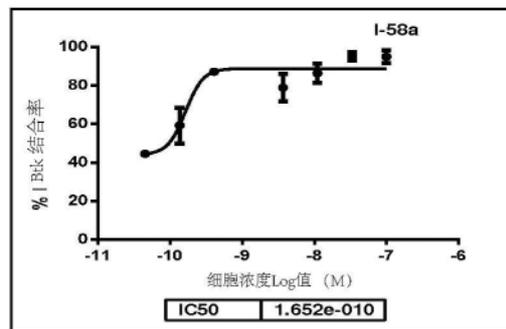


图6L