

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 10 月 1 日 (01.10.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/192581 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/541* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/080401

(22) 国际申请日: 2020 年 3 月 20 日 (20.03.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910225653.2 2019年3月22日 (22.03.2019) CN
201910972247.2 2019年10月14日 (14.10.2019) CN

(71) 申请人: 首药控股(北京)有限公司(SHOUYAO HOLDINGS (BEIJING) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市北京经济技术开发区荣华中路10号1幢A座9层915, Beijing 100176 (CN)。

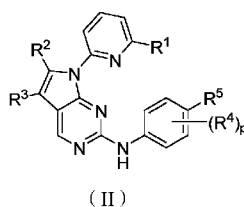
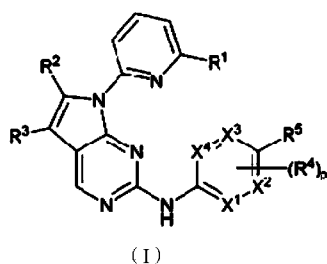
(72) 发明人: 朱岩(ZHU, Yan); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。姚金锁(YAO, Jinsuo); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。王业柳(WANG, Yeliu); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。严勤(YAN, Qin); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。何伟男

(HE, Weinan); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。陈昌俊(CHEN, Changjun); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。商现星(SHANG, Xianxing); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。李继军(LI, Jijun); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。孙颖慧(SUN, Yinghui); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。李红娟(LI, Hongjuan); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。路畅(LU, Chang); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。张久庆(ZHANG, Jiuqing); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。侯登(HOU, Deng); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。张晓军(ZHANG, Xiaojun); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。刘琦超(LIU, Qichao); 中国北京市海淀区闵庄路3号玉泉慧谷15号楼, Beijing 100195 (CN)。

(74) 代理人: 北京路浩知识产权代理有限公司(CN-KNOWHOW INTELLECTUAL PROPERTY AGENT)

(54) Title: WEE1 INHIBITOR AND PREPARATION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: WEE1抑制剂及其制备和用途



(57) Abstract: The present invention relates to a WEE1 inhibitor and preparation and use thereof. The WEE1 inhibitor of the present invention is a compound of Formula I or a compound of Formula II, or their pharmaceutically acceptable salts, solvates, polymorphs, or isomers. The present invention also provides the use of the WEE1 inhibitor in the preparation of a medicine for treating diseases related to WEE1 activity. The WEE1 inhibitor provided by the present invention can effectively treat diseases related to WEE1 activity. (I), (II)

(57) 摘要: 本发明涉及WEE1抑制剂及其制备和用途。本发明所述WEE1抑制剂为式I化合物或式II化合物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体。本发明同时提供了所述WEE1抑制剂在制备用来治疗跟WEE1活性相关的疾病的药物中的用途。本发明提供的WEE1抑制剂可有效治疗跟WEE1活性相关的疾病。(I), (II)

LIMITED); 中国北京市海淀区苏州街29号维亚大厦12层12130室, Beijing 100080 (CN)。

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

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

WEE1 抑制剂及其制备和用途

交叉引用

本申请要求2019年3月22日提交的专利名称为“WEE1抑制剂及其制备和用途”的第201910225653.2号中国专利申请以及2019年10月14日提交的专利名称为“WEE1抑制剂及其制备和用途”的第201910972247.2号中国专利申请的优先权，其全部公开内容通过引用整体并入本文。

技术领域

本申请涉及抑制 WEE1 激酶活性的化合物，还涉及这些化合物的制备方法及其药物组合物和用途。

背景技术

WEE1 酪氨酸激酶是细胞周期 G2 期检查点。细胞周期受到严密调控，当细胞的 DNA 未受到损伤时，G1 期、S 期和 G2 期检查点促进细胞进入分裂期，保证细胞周期顺利完成。（*Clinical Cancer Research*, **2011**, 17 (13): 4200-4207.）细胞周期受细胞周期蛋白依赖激酶（CDKs）调控，CDKs 家族有 14 个丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。CDK 的活性被磷酸化和结合不同周期蛋白所调控。细胞从 G2 期到进入分裂期的转换被 CDK1（也被称为 CDC2）的磷酸化及其相关周期蛋白 B 正调控。细胞分裂前，CDK1 处于非活性状态，它的第 15 位酪氨酸被 WEE1 磷酸化，然后它的第 14 位苏氨酸被髓鞘转录因子（MYT1）磷酸化。因此，WEE1 是细胞周期的负调控因子，通过阻止周期蛋白 B 和激活的 CDK1 复合物进入细胞核，负调控细胞从 G2 期进入分裂期。WEE1 在 S 期和 G2 期的表达量和活性都提高，在高度磷酸化的 M 期降低。当细胞进入 G2 期，没有 DNA 损伤发生时，polo 样蛋白激酶 1（PLK1）磷酸化 WEE1，通过泛素连接酶复合物将 WEE1 降解。PLK1 也磷酸化并且激活蛋白磷酸酶细胞分裂周期 25 类似物（CDC25），CDC25 通过去磷酸化激活 CDK1。活性的 CDK1 可以和周期蛋白 B 结合，促进细胞进入分裂期。（*Molecular & Cellular Biology*, **2012**, 32 (20): 4226.）

当细胞的 DNA 受到损伤时，G1 期、S 期和 G2 期检查延迟细胞进入分裂期，为细胞进入分裂之前修复损伤的 DNA 争取了时间，从而保证了基因组的完整性。G1 期检查点的关键调控因子 P53 在很多恶性肿瘤细胞中是突变形式。（*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2007**, 104 (10): 3753-3758.）P53 功能缺陷的肿瘤细胞，在 DNA 受到损伤时，不能将细胞周期阻滞在 G1 期，因此更加依赖于 G2 期检查点。针对 DNA 损伤，G2 期检查点通过平行且互相联系的两条路径抑制 CDK1 的磷酸化，从而延迟细胞进入分裂期。根据 DNA 损伤类型，共济失调性毛细血管扩张症变异（ATM）蛋白激酶或者共济失调性毛细血管扩张相关（ATR）蛋白激酶被激活。（*Oncotarget*, **2016**, 7 (31): 49902-49916.）

ATM 被离子辐射、放射剂和引起双链 DNA 断裂的试剂激活。ATM 磷酸化和激活检查点激酶 2（CHK2），CHK2 磷酸化细胞分裂周期 25C 磷酸酶（CDC25C）的 Ser216。这就导致 CDC25C 的向核输出和细胞质分离，从而抑制它的磷酸化活性。抑制 CDC25C 的活性导致 CDK1/CDK2 结合周期蛋白 B 复合物磷酸化被抑制，使 CDK1 处于失活形式，抑制细胞进入分裂期。（*Molecular Cancer*, **2014**, 13 (1): 72.）

ATR 由广泛的导致单链 DNA 断裂的基因毒性刺激因素激活的。ATR 是负责磷酸化和激活 CHK1 的主要激酶。与 CHK2 只能被 ATM 激活相比，CHK1 可以被 ATM 和

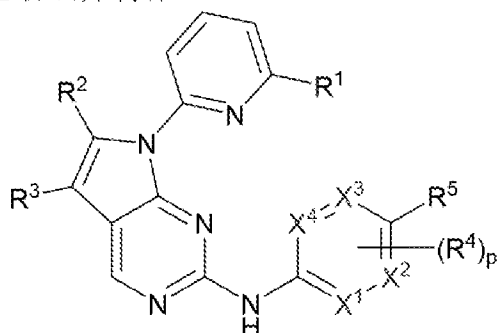
ATR 激活。CHK1 同时磷酸化 WEE1 和 CDC25C, 激活 WEE1 激酶活性, 抑制 CDC25C 的磷酸酶活性。WEE1 磷酸化 CDK1-结合周期蛋白 B, 导致细胞周期阻滞在 G2 期, 为 DNA 修复提供时间。(*Drug News & Perspectives*, **2010**, 23 (7): 425.)

WEE1 在很多恶性肿瘤中过表达, 比如肝癌、乳腺癌、恶性胶质瘤、黑色素瘤、成人 and 儿童脑瘤。其中一部分肿瘤细胞 G1 检查点异常, 如果抑制 WEE1 活性会导致 G2 期检查点故障, 此时带有没有修复的损伤 DNA 的细胞会持续进行分裂, 最终分裂致死。(*Molecular Cancer Therapeutics*, **2013**, 12 (12): 2675-2684.) 无论通过嘧啶衍生物 (PD0166285) 或者小干扰 RNA 敲低方式, 抑制 WEE1 的活性都会使卵巢癌、结肠癌、宫颈癌、骨肉瘤、恶性胶质瘤和肺癌细胞对放射和拓扑异构酶抑制产生的 DNA 损伤更敏感。因此, WEE1 抑制剂单药和联合用药都具有广阔的发展空间。(*Cancer Biology & Therapy*, **2010**, 9 (7): 523-525.)

专利 WO2007126122, WO2008133866, WO2013012681, WO2013126656, WO2014167347, WO2015092431, WO2018011569, WO2018011570, WO2018090939, WO2018133829, WO2018171633 等中描述了具有 WEE1 激酶抑制活性的小分子化合物。目前最领先的化合物是 AZD1775, 已经进入临床 II 期试验, 显示出良好的癌症治疗效果。

发明内容

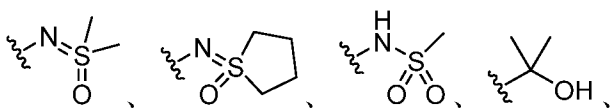
在一个方面, 本发明提供了式 I 化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体,

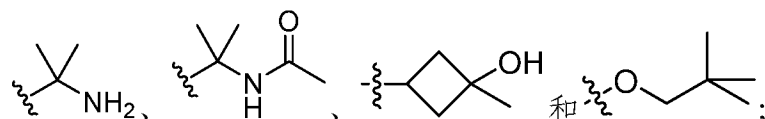
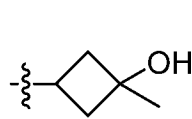
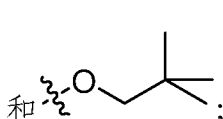


(I)

其中,

X¹、X²、X³ 和 X⁴ 各自独立地选自 N 和 C-R⁴;

R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、、

、和;

R² 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₂₋₆ 烯基、烯丙基、-(CH₂)_n-OH 和 -(CH₂)_n-O-C₁₋₆ 烷基;

R³ 选自 H、卤素和 C₁₋₆ 烷基;

R⁴ 选自 H、卤素、-CF₃、C₁₋₆ 烷基和 -O-C₁₋₆ 烷基;

R⁵ 选自 -(CH₂)_m-NR^aR^b、-(CH₂)_m-(CO)-N(CH₃)₂ 和 3-10 元杂环, 所述 3-10 元杂环可任选地被 1-3 个 R⁶ 取代; 或者

R^4 和 R^5 连接在一起形成一个 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任选地被 C_{1-6} 烷基取代;

R^6 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(CO)-NH_2$ 、 $-CH_2(CO)OH$ 、 $-CH_2(CO)OCH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2(CO)NHOH$ 、 $-(CH_2)_2-NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CO)-O-C_{1-6}$ 烷基、以及 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任选地被 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基取代;

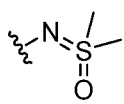
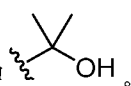
R^a 和 R^b 各自独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基, 所述烷基可任选地被 $-NR^cR^d$ 取代;

R^c 和 R^d 各自独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基;

m 为 0、1、2、3、或 4;

n 独立地为 1、2、3、或 4;

p 为 1 或 2。

在一些实施方案中, R^1 选自  和 .

在一些实施方案中, R^2 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 环烷基, 优选为甲基和环丙基。

在一些实施方案中, R^3 选自 H 和卤素, 优选为 H 和氟, 更优选为 H。

在一些实施方案中, R^4 选自 H 和卤素, 优选为 H 和氟。

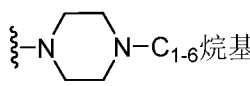
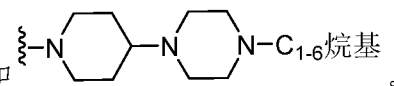
R^5 选自 $-(CH_2)_m-NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)-(CO)-N(CH_3)_2$ 和 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任选地被 1-3 个 R^6 取代; R^6 选自 C_{1-6} 烷基、 $-NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CO)-O-C_{1-6}$ 烷基、以及 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任选地被 C_{1-6} 烷基取代。

在一些实施方案中, R^5 选自 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任选地被 1-3 个 R^6 取代, R^6 选自 C_{1-6} 烷基、 $-NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CO)-O-C_{1-6}$ 烷基、以及 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任选地被 C_{1-6} 烷基取代。

在一些实施方案中, R^5 选自 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任选地被 1-3 个 R^6 取代, R^6 选自 3-8 元杂环, 并且 R^6 可任选地被 C_{1-6} 烷基取代。

在一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基, 所述烷基可任选地被 $-NR^cR^d$ 取代, R^c 和 R^d 各自独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基。

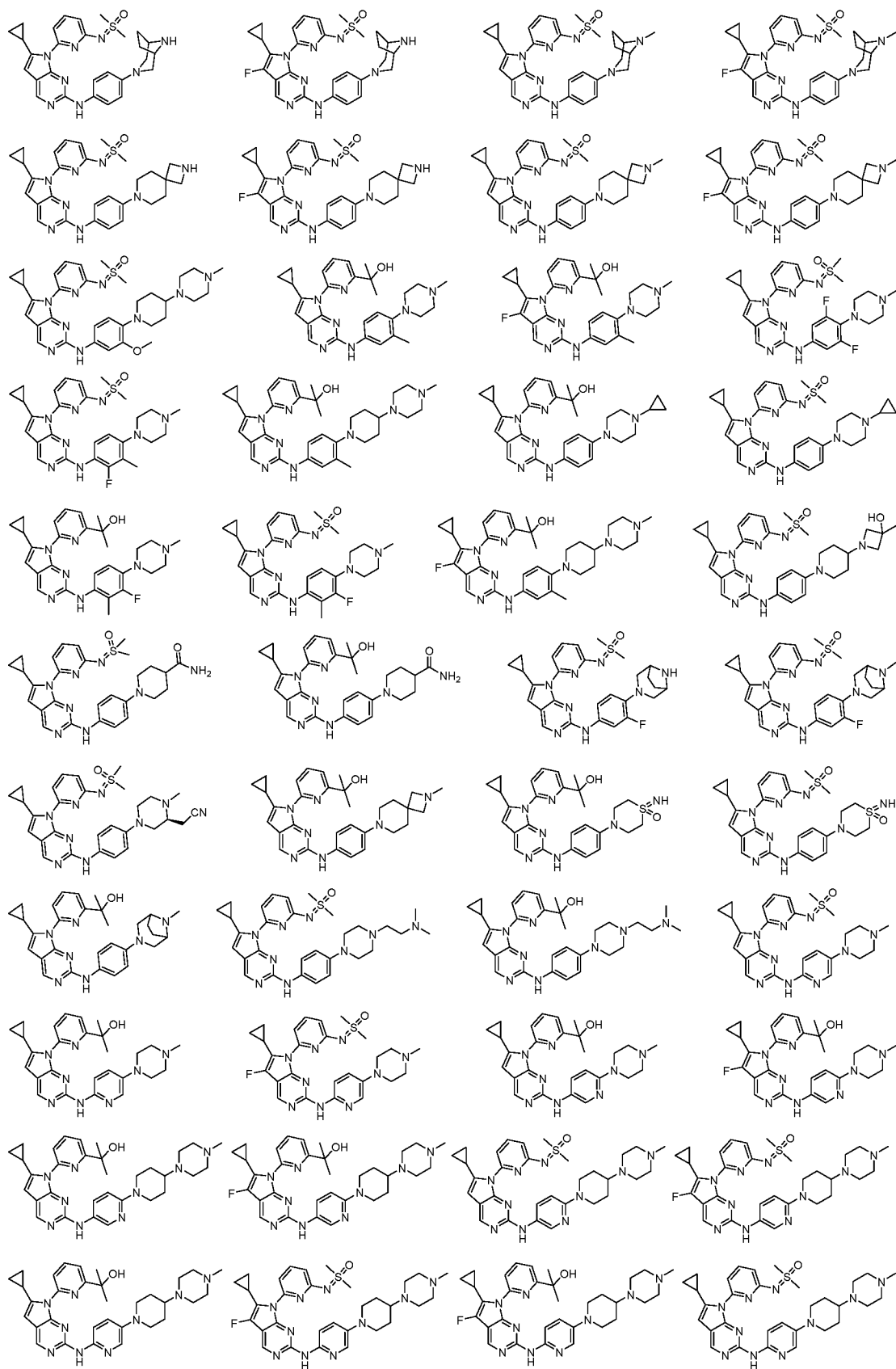
在一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基, 所述烷基可任选地被 $-NR^cR^d$ 取代, R^c 和 R^d 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基。

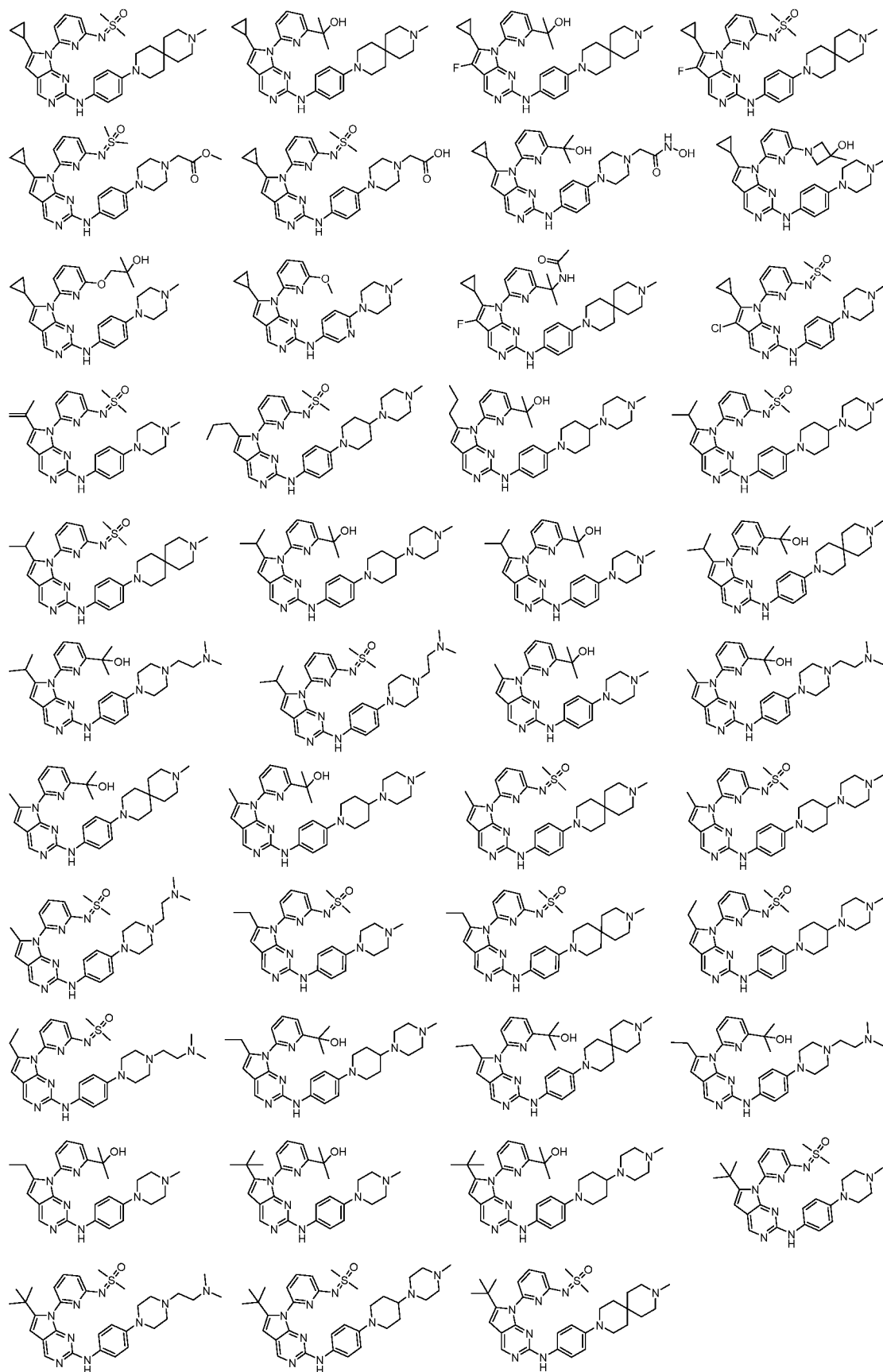
在一些实施方案中, R^5 选自  和 .

在一些实施方案中, m 为 0、1、或 2。

在一些实施方案中, n 独立地为 1 或 2。

在一些实施方案中, 本发明的化合物选自:

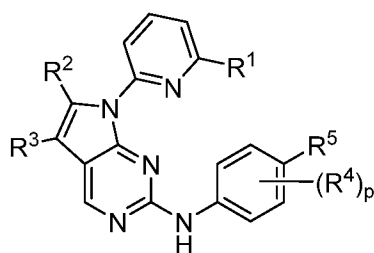




或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体。

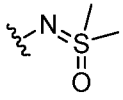
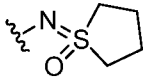
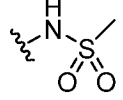
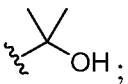
在另一个方面，本发明提供了式 II 化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、

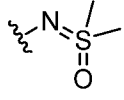
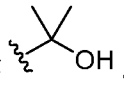
多晶型物或异构体,



(II)

其中,

- 5 R^1 选自 C_{1-6} 烷基、、、和;
- R^2 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、烯丙基、 $-(CH_2)_n-OH$ 和 $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ 烷基;
- R^3 选自 H、卤素和 C_{1-6} 烷基;
- R^4 选自 H、卤素、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基和 $-O-C_{1-6}$ 烷基;
- R^5 选自 $-(CH_2)_m-NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)-(CO)-N(CH_3)_2$ 和 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任
- 10 选地被 1-3 个 R^6 取代; 或者
- R^4 和 R^5 连接在一起形成一个 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任选地被 C_{1-6} 烷基取代;
- R^6 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CO)-O-C_{1-6}$ 烷基、以及 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任选地被 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基取代;
- 15 R^a 和 R^b 各自独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基, 所述烷基可任选地被 $-NR^cR^d$ 取代;
- R^c 和 R^d 各自独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基;
- m 为 0、1、2、3、或 4;
- n 独立地为 1、2、3、或 4;
- p 为 1 或 2。

- 20 在一些实施方案中, R^1 选自和.

在一些实施方案中, R^2 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 环烷基, 优选为 C_{3-8} 环烷基, 更优选为环丙基。

在一些实施方案中, R^3 选自 H 和卤素, 优选为 H 和氟。

在一些实施方案中, R^4 选自 H 和卤素, 优选为 H 和氟。

- 25 在一些实施方案中, R^5 选自 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任选地被 1-3 个 R^6 取代,

R^6 选自 C_{1-6} 烷基、 $-NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CO)-O-C_{1-6}$ 烷基、以及 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任选地被 C_{1-6} 烷基取代。

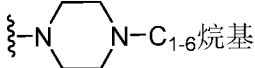
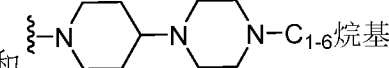
- 30 在一些实施方案中, R^5 选自 3-8 元杂环, 所述 3-8 元杂环可任选地被 1-3 个 R^6 取代,

R^6 选自 3-8 元杂环, 并且 R^6 可任选地被 C_{1-6} 烷基取代。

在一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基, 所述烷基可任选地被 $-NR^cR^d$ 取代, R^c 和 R^d 各自独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基, 所述烷基可任选地被

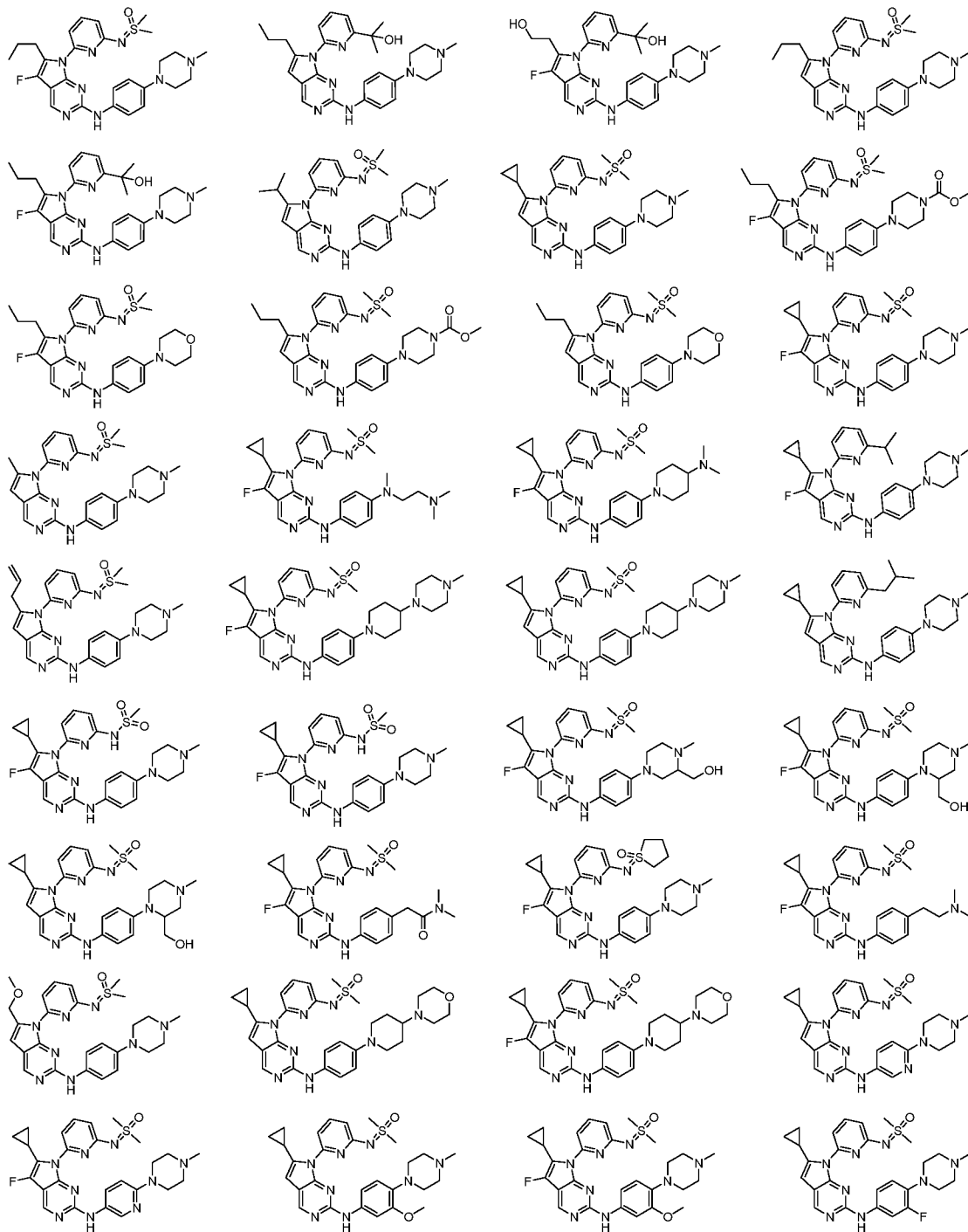
-NR^cR^d 取代, R^c 和 R^d 各自独立地选自 C₁₋₆ 烷基。

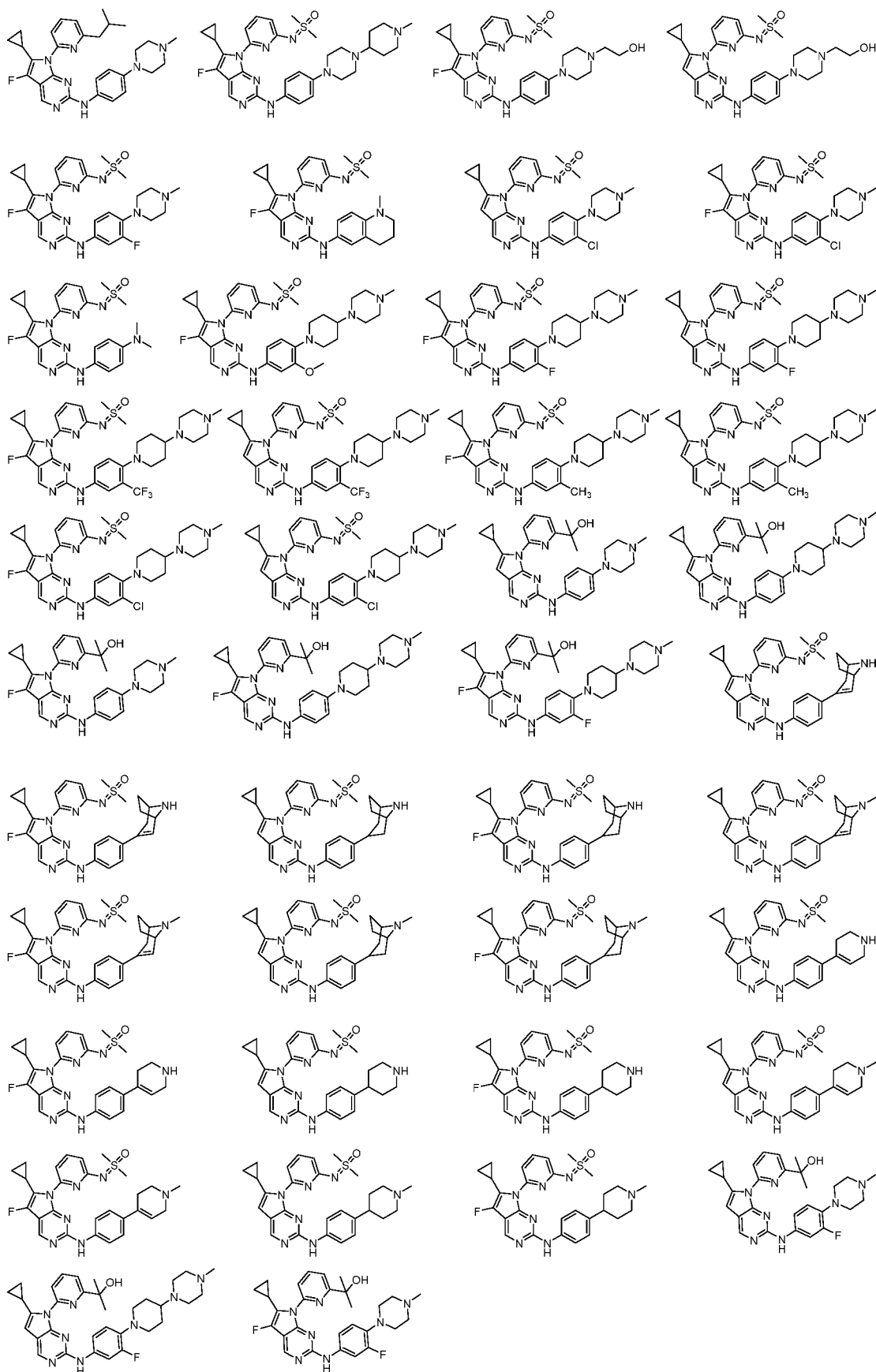
在一些实施方案中, R⁵ 选自  和 。

在一些实施方案中, m 为 0、1、或 2。

在一些实施方案中, n 独立地为 1 或 2。

5 在一些实施方案中, 本发明的化合物选自:





5

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体。

本发明的式 I 化合物和式 II 化合物可以用于治疗跟 WEE1 活性相关的疾病; 在一

些实施方案中,所述跟 WEE1 活性相关的疾病为肝癌、乳腺癌、恶性胶质瘤、黑色素瘤、成人脑瘤、儿童脑瘤、卵巢癌、结肠癌、宫颈癌、骨肉瘤、肺癌、胃癌、头颈癌或白血病。

本发明另一方面还涉及药物组合物,其包含本发明的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体、和/或式 II 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体、以及药学上可接受的载体。

本发明所述 WEE1 抑制剂可以为式 I 化合物或式 II 化合物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体、或者上述药物组合物。

在另一方面,本发明提供了治疗跟 WEE1 活性相关的疾病的方法,所述方法包含给对象施用有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体、和/或式 II 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体、或者上述组合物;在一些实施方案中,所述跟 WEE1 活性相关的疾病为肝癌、乳腺癌、恶性胶质瘤、黑色素瘤、成人脑瘤、儿童脑瘤、卵巢癌、结肠癌、宫颈癌、骨肉瘤、肺癌、胃癌、头颈癌或白血病。

在本发明的一些实施方式中,本发明涉及的所述对象为包括人类的哺乳动物。

在另一方面,本发明提供了式 I 化合物或其药学上可接受的盐、式 II 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体在制备用来治疗跟 WEE1 活性相关的疾病的药物中的用途;在一些实施方案中,所述跟 WEE1 活性相关的疾病为肝癌、乳腺癌、恶性胶质瘤、黑色素瘤、成人脑瘤、儿童脑瘤、卵巢癌、结肠癌、宫颈癌、骨肉瘤、肺癌、胃癌、头颈癌或白血病。

发明详述

在下文的发明详述中陈述了利用本发明原理的示例性实施方式。通过参考以下发明内容可更好地理解本发明的特征和优点。

应理解本发明各个方面的保护范围由权利要求书决定,并且这些权利要求范围内的方法和结构以及其等价的方法和结构均在本权利要求书涵盖的范围之内。

除非另有定义,否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明,本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。

应理解,上述简述和下文的详述都是示例性的、解释性的,而不是对任何本发明主题的限制。除非另有具体说明,否则使用单数形式时也包括复数。除非另有说明,否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外,所用术语“包括”以及其它形式,例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

某些化学术语

术语“任选”、“任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生也可能不发生,该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如,“任选取代的烷基”表示“未取代的烷基”或“取代的烷基”。并且,任选取代的基团可以是未取代的(例如: $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、完全取代的(例如: $-\text{CF}_2\text{CF}_3$)、单取代的(例如: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)或者介于单取代和完全取代之间的任意层级(例如: $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFHCHF}_2$ 等)。本领域技术人员可理解,对于包含一个或多个取代基的任何基团,不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

除非另有说明,否则采用本领域技术范围内的常规方法,如质谱、核磁、高效液相色谱、红外和紫外/可见光谱法和药理学方法。除非提出具体定义,否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和医药化学的有关术语以及实验步骤和技术是本领域

已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送、以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言， $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

本文所用术语“基团”、“化学基团”是指分子的一个特定的部分或官能团。化学基团经常被认作为嵌入或附加到一个分子中的化学实体。

一些在此命名的化学基团可以用简略记号表示碳原子的总个数。例如， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基描述了一个烷基基团，如下定义的那样，具有总共 1 到 6 个碳原子。简略记号所示碳原子总个数不包括可能的取代基上的碳原子。

术语“卤素”、“卤代”或“卤化物”是指溴、氯、氟或碘。

本文使用的术语“芳香”、“芳香环”、“芳香的”、“芳香性的”、“芳香环的”是指平面的一个环或多个环的环部分，其具有含 $4n+2$ 个电子的离域化电子共轭体系，其中 n 为整数。芳环可由 5、6、7、8、9 或 9 个以上的原子形成。芳族化合物可被任选地取代，并可为单环或稠合环的多环。术语芳族化合物包括所有碳环(如苯环)和含一个或多个杂原子的环(如吡啶)。

本文单独或作为其它成分的一部分使用的术语“杂原子”或“杂”是指除碳和氢之外的原子。杂原子独立地选自氧、氮、硫、磷、硅、硒和锡，但不限于这些原子。在出现两个或更多杂原子的实施方案中，所述两个或更多杂原子可彼此相同，或者所述两个或更多杂原子中的一些或全部彼此不同。

本文单独或组合使用的术语“稠”或“稠环”是指两个或更多个环共享一个或更多个键的环状结构。

本文单独或组合使用的术语“螺”或“螺环”是指两个或更多个环共享一个或更多个原子的环状结构。

本文单独或作为其它组分的一部分(比如：单烷基氨基)使用的术语“烷基”是指任选取代的直链或任选取代的支链的一价饱和烃，其具有 1-12 个碳原子，优选 1-8 个碳原子，更优选 1-6 个碳原子，通过单键与分子的其它部分相连，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、正辛基、正壬基、正癸基等。

本文单独或组合使用的术语“烯基”是指任选取代的直链或任选取代的支链的一价烃基，其具有一个或多个 $\text{C}=\text{C}$ 双键并具有 2-约 10 个碳原子，更优选 2-约 6 个碳原子。这些基团中的双键可以为顺式或反式构象，并应被理解为包含所述两种异构体。实例包括但不限于乙烯基($\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、异丙烯基($\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)、丁烯基和 1,3-丁二烯基等。

本文单独或作为其它成分的一部分使用的术语“环烷基”是指稳定的单价非芳香单环或多环碳氢基团，只包含碳原子和氢原子，可能包括稠环、螺环或桥环系统，包含 3-15 个成环碳原子，优选包含 3-10 个成环碳原子，更优选包含 3-8 个成环碳原子，可饱和也可不饱和，通过单键与分子的其它部分相连。“环烷基”的非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基等。

本文单独或作为其它成分的一部分使用的术语“杂环基”、“杂环烷基”、“杂环”是指稳定的 3-18 元单价非芳香环，包括 2-12 个碳原子，1-6 个选自氮、氧和硫的杂原

子。除非另作说明，杂环基基团可以是单环、双环、三环或四环系统，其可能包含稠环、螺环或桥环系统，杂环基上的氮、碳或硫可选择性的被氧化，氮原子可选择性的被季铵化，杂环基可以部分或完全饱和。杂环基可以通过环上的碳原子或杂原子与分子的其余部分通过一个单键连接。包含稠环的杂环基中可以包含一个或多个芳环或杂芳环，只要与分子的其余部分连接的是非芳香环上的原子。为了本申请，杂环基优选的是一个稳定的 4-11 元单价非芳香单环或二环，其包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子，更优选的是一个稳定的 4-8 元单价非芳香单环，其包含 1-3 个选自氮、氧和硫的杂原子。杂环基的非限制性实例包括氮杂环庚烷基、氮杂环丁基、十氢异喹啉基、二氢呋喃基、二氢吡啶基、二氧戊烷基、1,1-二氧-硫代吗啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、异噻唑烷基、异恶唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、恶嗪基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡喃基、吡唑烷基、吡咯烷基、喹啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基等。

术语“芳基”是指具有完全共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合环，其具有 6-14 个碳原子，优选具有 6-12 个碳原子，最优选具有 6 个碳原子。芳基可以是非取代的或被一个或多个取代基所取代，所述取代基的实例包括但不限于烷基、烷基氧基、芳基、芳烷基、氨基、卤素、羟基、磺酰基、亚磺酰基、磷酰基和杂脂环基。非取代的芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。

术语“杂芳基”是指 5-12 个环原子的单环或稠合环，具有 5、6、7、8、9、10、11 或 12 个环原子，其中含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O、S 的环原子，其余环原子为 C，且具有完全共轭的 π -电子体系。杂芳基可以是非取代的或取代的，所述的取代基包括但不限于烷基、烷基氧基、芳基、芳烷基、氨基、卤素、羟基、氰基、硝基、羰基和杂脂环基。非取代的杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三嗪基。

本发明使用的术语“多晶型物”或“多晶型(现象)”是指本发明的化合物具有多种晶格形态。本发明的一些化合物可能有一个以上的晶体形式，本发明涵盖所有的多晶型态或其混合物。

本发明化合物的中间体化合物及其多晶形物也在本发明的范围内。

除非另有指定，本发明化合物所含有的烯烃双键包括 E 和 Z 异构体。

应理解，本发明化合物可能含有不对称中心。这些不对称中心可以独立的为 R 或 S 构型。一些本发明化合物也可显示出顺-反异构现象，这对于本领域技术人员而言是显而易见的。应理解，本发明化合物包括它们的单独的几何异构体和立体异构体以及它们的混合物，包括外消旋混合物。通过实施或修改已知方法，例如层析技术和重结晶技术可以从它们的混合物中分离这些异构体，或者可以由它们的中间体的合适的异构体分别制备它们。

本文所用术语“药学上可接受的盐”既包括加酸盐，也包括加碱盐。

“药学上可接受的加酸盐”是指那些保留了化合物的游离碱的生物效力和特性、在生物学上或其它方面并非不合需要、跟无机酸，例如但是不限于，氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，或有机酸，例如但不限于，乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、癸酸、己酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸等形成的盐。“药学上可接受的加碱盐”是指那些保留了化合物的游离酸的生物效力和特性、在生物学上或其它方面并非不合需要的盐。这些盐通过游离酸跟无机碱或有机碱反应制备。通过跟无机碱反应生成的盐包括，但不限于，钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、

钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐、和锰盐。

形成盐的有机碱包括，但不限于，伯胺、仲胺、叔胺、环胺等，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、乙醇胺、二环己胺、乙二胺、
5 嘌呤、嘧啶、嘧啶、胆碱和咖啡因等。特别优选的有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

结晶经常产生本发明化合物的溶剂化物。本文所用术语“溶剂化物”是指由一个或多个本发明化合物分子和一个或多个溶剂分子组合而成的合体。

溶剂可以是水，这种情况下，溶剂化物是水合物。另外还可以是有机溶剂。因此，
10 本发明化合物可作为水合物存在，包括一水合物、二水合物、半水合物、三水合物、四水合物等，以及相应的溶剂化形态。本发明化合物可以是真溶剂化物，但在其它一些情况下，本发明化合物也可能只是偶然保留了水或水跟一些其它溶剂的混合物。本发明化合物可在一种溶剂中反应或在一种溶剂中沉淀或结晶。本发明化合物的溶剂化物也包括在本发明的范围内。

15 本文所用术语“药物组合物”是指混合有本发明化合物和通常在本领域被接受的用来将具有生物活性的化合物传送给哺乳动物（比如人类）的介质的制剂。这种介质包含所有药学上可接受的载体。

本文所用的跟制剂、组合物或成分相关的术语“可接受的”是指对治疗主体的总体健康没有持续的有害影响。

20 本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂)，并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

“药学上可接受的载体”包括但不限于已经被相关政府行政部门批准的可以被用于人类和驯养动物的佐剂、载体、赋形剂、助剂、脱臭剂、稀释剂、保鲜剂、染料/
25 着色剂、风味增强剂、表面活性剂和润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂、或乳化剂。

本文所用术语“主体”、“患者”、“对象”或“个体”是指患有疾病、紊乱或病症等的个体，包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员：人，非人的灵长类动物(例如黑猩猩和其它猿类和猴)；家畜，例如牛、马、绵
30 羊、山羊、猪；家养动物，例如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿类动物，例如大鼠、小鼠和豚鼠等。非人哺乳动物的实例包括但不限于鸟类和鱼类等。在本文提供的一个有关方法和组合物的实施方案中，所述哺乳动物为人。

本文所用术语“治疗”是指对哺乳动物特别是人类的相关疾病或病症的治疗，包括

- 35 (i)预防哺乳动物，特别是之前已经暴露在某疾病或病症下但尚未被诊断患有该疾病或病症的哺乳动物，产生相应的疾病或病症；
(ii)抑制疾病或病症，即，控制其发展；
(iii)缓解疾病或病症，即，使疾病或病症消退；
(iv)缓解疾病或病症引起的症状。

40 本文所用术语“疾病”和“病症”可以互相替代，也可以是不同意思，因为某些特定疾病或病症还没有已知的致病因子（所以发病原因尚不清楚），所以还不能被认作疾病而只能被看做不想要的状况或综合症，所述综合症或多或少有一些具体症状已经被临床研究人员证实。

本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其

结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

- 5 本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、局部给药和经直肠给药。在优选的实施方案中，本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

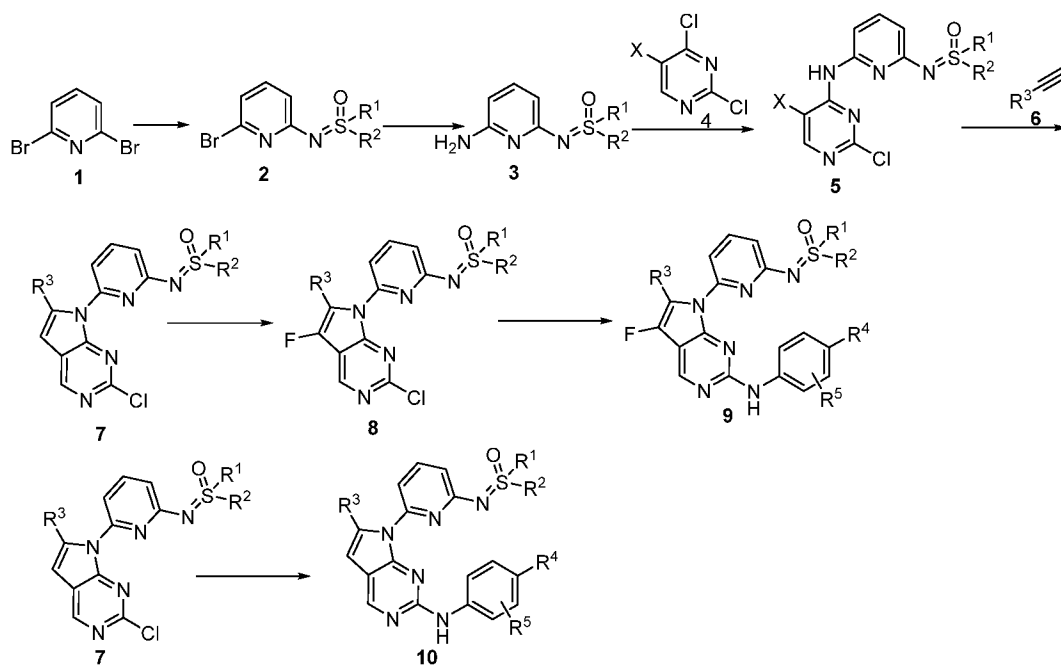
本发明化合物的制备

- 10 以下反应路线图显示了制备本申请化合物的方法。

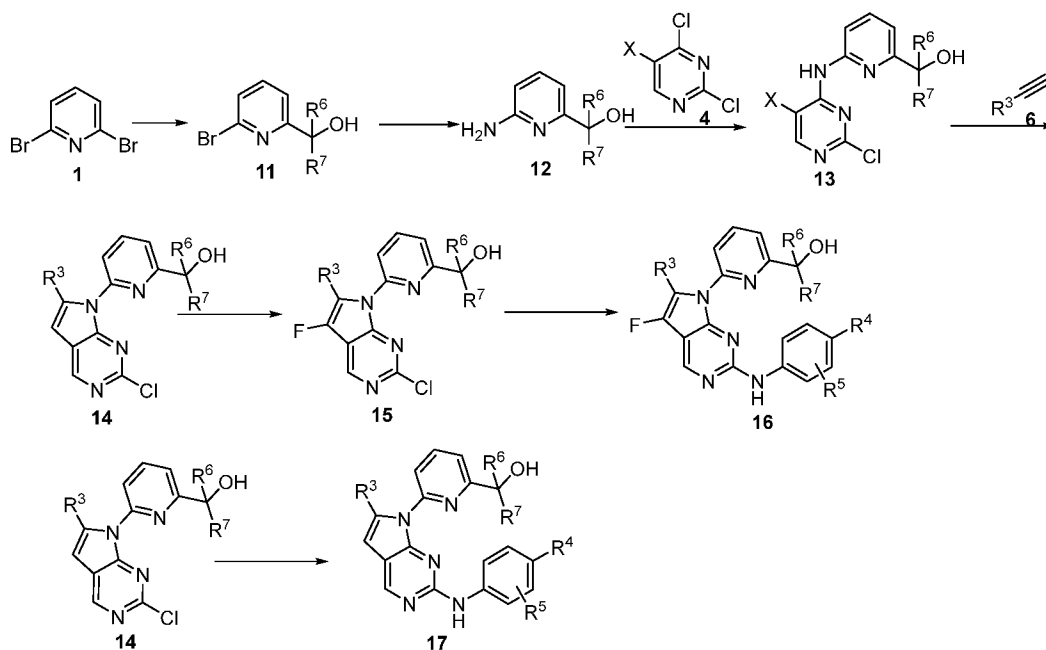
应了解，以下描述中，只有在形成稳定化合物的情况下才允许取代基团和/或所述分子式的变量进行组合。

本领域的技术人员也应了解，在以下所述流程中，中间体化合物的官能团可能需要被合适的保护基团保护。保护基团可以通过本领域技术人员知道的标准技术方法加上或去掉。

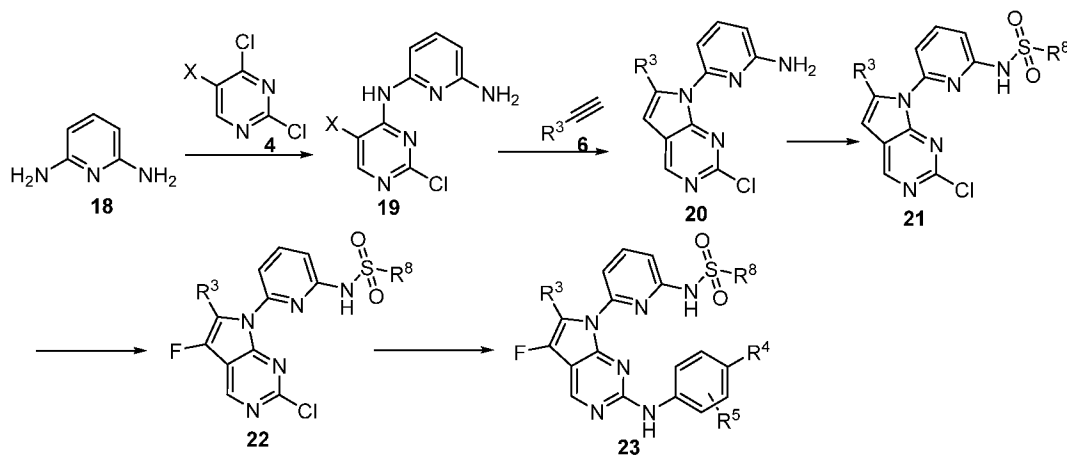
- 15 具体实施方式
合成方法
流程 1



- 20 流程 2



流程 3



可按照流程 1 或者流程 2 或者流程 3 中所述路线制备本申请化合物。流程 1 或者
 5 流程 2 或者流程 3 中反应所得的每一个产物可以通过传统分离技术来得到，这种传统
 技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱分离等。起始原料可以通过自己合成或从
 商业机构（例如，但不限于 AdicH 或 Sigma）购买获得。这些原料可以使用常规手
 段进行表征，比如物理常数和光谱数据。本申请所描述的化合物可以使用合成方法得
 到单一的异构体或者是异构体的混合物。

在流程 1 中，原料 1 在合适的钯催化剂、配体和碱存在下与亚磺酰亚胺类原料发生偶联反应，得到中间体 2；中间体 2 在氧化亚铜的催化下与氨水发生 SN2 反应得到
 10 中间体 3；中间体 3 在合适的碱存在下与原料 4 发生取代反应生成中间体 5；中间体 5
 与炔类原料 6 在合适的钯、铜催化剂、配体和碱存在下发生 Sonogashira 偶联反应，
 进一步升温后发生分子内异构化环化反应，生产中间体 7；中间体 7 与氟化试剂发生
 15 取代反应生成中间体 8；中间体 8 与芳香胺类原料在合适的钯催化剂、配体和碱存在
 下发生 Buchwald-Hartwig 反应生成目标产物 9。或者非氟代中间体 7 与芳香胺类原料
 在合适的钯催化剂、配体和碱存在下发生 Buchwald-Hartwig 反应生成目标产物 10。

在流程 2 中，原料 1 经过丁基锂或者合适的碱处理后，与酮类原料反应生成中间

体 11; 中间体 11 在氧化亚铜的催化下与氨水发生 SN2 反应得到中间体 12; 中间体 12 在合适的碱存在下与原料 4 发生取代反应生成中间体 13; 中间体 13 与炔类原料 6 在合适的钯、铜催化剂、配体和碱存在下发生 Sonogashira 偶联反应, 进一步升温后发生分子内异构化环化反应, 生产中间体 14; 中间体 14 与氟化试剂发生取代反应生成中间体 15; 中间体 15 与芳香胺类原料在合适的钯催化剂、配体和碱存在下发生 Buchwald-Hartwig 反应生成目标产物 16。或者非氟代中间体 14 与芳香胺类原料在合适的钯催化剂、配体和碱存在下发生 Buchwald-Hartwig 反应生成目标产物 17。

在流程 3 中, 原料 18 在合适的碱存在下与原料 4 发生取代反应生成中间体 19; 中间体 19 与炔类原料 6 在合适的钯、铜催化剂、配体和碱存在下发生 Sonogashira 偶联反应, 进一步升温后发生分子内异构化环化反应, 生产中间体 20; 中间体 20 在碱存在下与烷基磺酰氯反应生成中间体 21; 中间体 21 与氟化试剂发生取代反应生成中间体 22; 中间体 22 与芳香胺类原料在合适的钯催化剂、配体和碱存在下发生 Buchwald-Hartwig 反应生成目标产物 23。

实施例

下述非限制性实施例仅仅是说明性的, 不以任何方式限制本申请。

除非另有说明, 否则温度是摄氏温度。试剂购自国药集团化学试剂北京有限公司, 阿法埃莎(Alfa Aesar), 或北京百灵威科技有限公司等商业供应商, 并且这些试剂可直接使用无需进一步纯化, 除非另有说明。

除非另有说明, 否则下列反应在室温、无水溶剂中、氮气或氩气的正压下或使用干燥管进行; 反应瓶上装有橡胶隔膜, 以便通过注射器加入底物和试剂; 玻璃器皿烘干和/或加热干燥。

除非另有说明, 否则柱色谱纯化使用青岛海洋化工厂的 200-300 目硅胶; 制备薄层色谱使用烟台市化学工业研究所生产的薄层色谱硅胶预制板(HSGF254); MS 的测定用 Thermo LCQ Fleet 型(ESI)液相色谱-质谱联用仪; 旋光测定使用 SGW-3 自动旋光仪, 上海申光仪器仪表有限公司。

核磁数据(¹H NMR)使用 Varian 设备于 400 MHz 运行。核磁数据使用的溶剂有 CDCl₃、CD₃OD、D₂O、DMSO-*d*₆ 等, 以四甲基硅烷(0.00 ppm)为基准或以残留溶剂为基准(CDCl₃: 7.26 ppm; CD₃OD: 3.31 ppm; D₂O: 4.79 ppm; *d*₆-DMSO: 2.50 ppm)。当标明峰形多样性时, 以下简写表示不同峰形: s(单峰)、d(双重峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)、dd(双双重峰)、dt(双三重峰)。如果给出了耦合常数, 则以 Hertz (Hz)为单位。

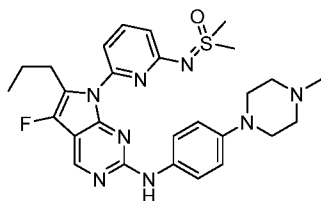
缩略语:

DCM	二氯甲烷
DMAP	4- <i>N,N</i> -二甲氨基吡啶
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EDCI	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
EtOAc	乙酸乙酯
h	小时
HPLC	高效液相色谱
MeOH	甲醇
MS	质谱
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
Pd(dppf)Cl ₂	1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯

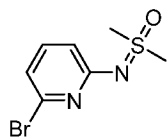
PE	石油醚
TEA	三乙基胺
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱

实施例 1

((6-(5-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



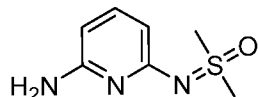
步骤 A: ((6-溴吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



氮气保护下, 将含有 2,6-二溴吡啶 (6.00 g)、二甲基亚磺酰亚胺 (1.63 g)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (1.50 g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.793 g) 和碳酸铯 (8.59 g) 的 1,4-二氧六环 (100 mL) 悬浊液加热至回流过夜。冷却至室温后, 过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析 (100%EtOAc) 纯化得到产物 (4.0 g)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 7.31-7.35 (m, 1H), 6.93 (dd, $J = 7.6$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 7.6$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 6H)。

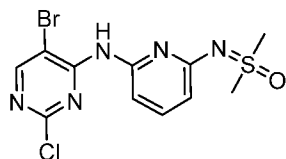
步骤 B: ((6-氨基吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



将含有((6-溴吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (4.0 g)、氧化亚铜 (0.230 g)、 $\text{N,N}'$ -二甲基乙二胺 (0.142 g)、无水碳酸钾 (4.43 g)、氨水 (20 mL) 和乙二醇 (20 mL) 的混合物加热至 60°C 搅拌过夜。冷却至室温后, 经过硅藻土过滤, 并用二氯甲烷淋洗, 分液后水相用二氯甲烷萃取 (100 mL $\times$ 4), 合并有机相, 蒸干去除溶剂后得到产物 (1.4 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.31 (m, 1H), 6.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.26 (brs, 2H), 3.35 (s, 6H)。

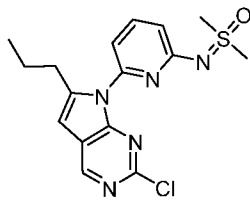
步骤 C: ((6-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-1-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



氮气保护下, 将含有((6-氨基吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (0.83 g)、5-溴-2, 4-二氯嘧啶 (1.02 g)、二异丙基乙胺 (1.16 g) 和异丙醇 (10 mL) 的混合物加热至回流过夜。冷却至室温后经过滤收集析出的固体并用少量乙酸乙酯淋洗, 干燥后得到产物 (1.20 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.36 (s, 6H)。

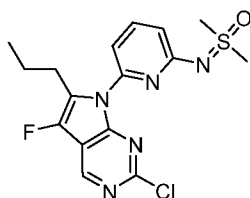
步骤 D: ((6-(2-氯-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



氮气保护下, 将 1-戊炔 (0.352 g) 缓慢加入含有((6-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-1-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (1.95 g), 碘化亚铜 (0.393 g), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.37 g) 的 DMF (20 mL) 和三乙胺 (20 mL) 的混合溶液中, 室温搅拌过夜, 升温至 50°C 搅拌过夜, 反应液经过硅藻土过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析 (50%EtOAc/PE-100%EtOAc) 纯化得到产物 (0.65 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.0$ Hz, 0.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.8$ Hz, 0.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.36 (s, 6H), 2.88-2.90 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

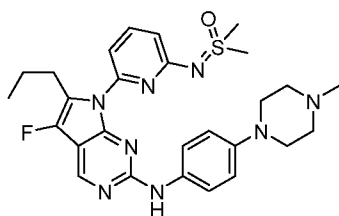
步骤 E: ((6-(2-氯-5-氟-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



氮气保护下, 将((6-(2-氯-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (184 mg) 的乙腈 (3 mL) 溶液冷却至 0°C , 分批加入选择氟试剂 (90 mg), 缓慢恢复至室温搅拌过夜。加水淬灭反应后, 二氯甲烷萃取, 有机相浓缩后用制备 TLC 纯化 (100%EtOAc) 得到产物 (30 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (s, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.34 (s, 6H), 2.98-3.03 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步骤 F: ((6-(5-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



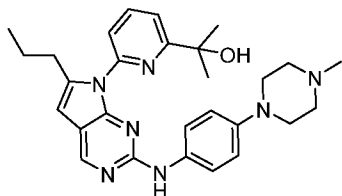
将((6-(2-氯-5-氟-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (30 mg)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (30 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.5 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (11 mg) 和碳酸铯 (40 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 DMF (1 mL) 的混合溶剂中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭在微波反应器加热至 101°C 反应 2 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到

目标产物 (10 mg)。

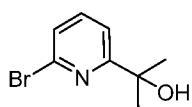
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 3H), 7.19(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 3H), 3.41-3.43 (m, 4H), 3.31 (s, 6H), 3.13 (brs, 4H), 3.01-3.05 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.35-1.41(m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

5 实施例 2

2-(6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



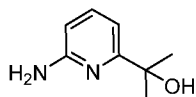
步骤 A: 2-(6-溴吡啶-2-基)丙烷-2-醇



氮气保护下, 在三口瓶中加入 2.5 M 的丁基锂正己烷溶液 (19.4 mL), 并冷却至 -78°C 后, 向反应体系内缓慢滴加 2,6-二溴吡啶 (11.5 g) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液, 在此温度下搅拌半小时。缓慢加入丙酮 (6.0 mL)。反应体系缓慢升温至 25°C , 并在此温度下继续搅拌 1 小时。向反应体系内缓慢加入饱和氯化铵溶液 (100 mL) 淬灭反应并用二氯甲烷萃取。蒸除溶剂后得到产物 (10.5 g)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 3.72-4.42 (brs, 1H), 1.55 (s, 6H)。

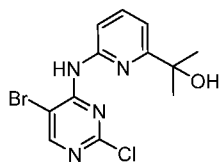
步骤 B: 2-(6-氨基吡啶-2-基)丙烷-2-醇



参照实施例 1 中步骤 B 的方法, 以 2-(6-溴吡啶-2-基)丙烷-2-醇和氨水为原料, 得到产物 (4.0 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.39-4.53 (brs, 2H), 1.48 (s, 6H)。

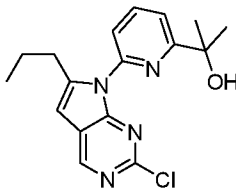
步骤 C: 2-(6-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



参照实施例 1 中步骤 C 的方法, 以 2-(6-氨基吡啶-2-基)丙烷-2-醇和 5-溴-2,4-二氯嘧啶为原料, 得到产物 (5.41 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 1.56 (s, 6H)。

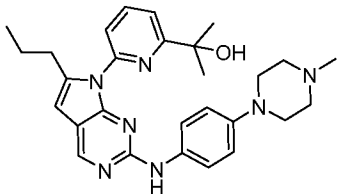
步骤 D: 2-(6-(2-氯-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



参照实施例 1 中步骤 D 的方法, 以 2-(6-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和 1-戊炔为原料, 得到产物 (50 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.50-1.67 (m, 8H), 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

步骤 E: 2-(6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇

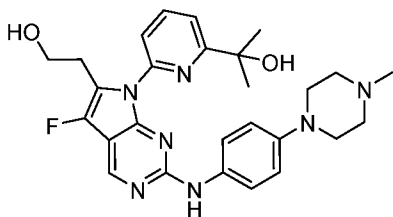


参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (10 mg)。

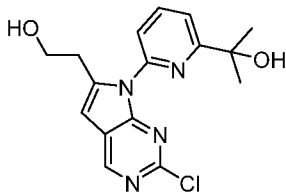
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.21 (brs, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.15-3.25 (m, 4H), 2.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.51-2.85 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.59-1.66 (m, 8H), 0.92 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H)。

实施例 3

2-(6-((5-氟-6-(2-羟基乙基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



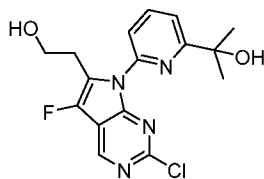
步骤 A: 2-(6-(2-氯-6-(2-羟基乙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



参照实施例 1 中步骤 D 的合成方法, 以 3-丁炔醇和 2-(6-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇为原料, 得到产物 (1.0 g)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.67-3.79 (brs, 1H), 3.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.53-2.60 (brs, 1H), 1.62 (s, 6H)。

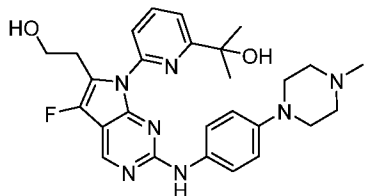
步骤 B: 2-(6-(2-氯-5-氟-6-(2-羟基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



参照实施例 1 中步骤 E 的合成方法, 以 2-(6-(2-氯-5-氟-6-(2-羟基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇为原料得到产物 (0.2 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 1H), 7.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.10-4.45 (brs, 2H), 3.92 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.62 (s, 6H)。

步骤 C: 2-(6-((5-氟-6-(2-羟基乙基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇

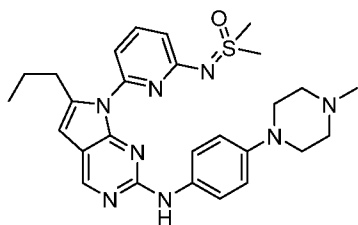


参照实施例 1 中步骤 F 的合成方法, 以 2-(6-(2-氯-5-氟-6-(2-羟基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (5 mg)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.39-4.40 (brs, 2H), 3.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.32-3.37 (m, 4H), 3.23 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.88-2.99 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)。

实施例 4

((6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

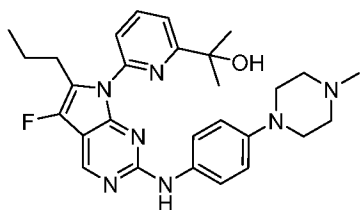


将((6-(2-氯-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (30 mg), 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (30 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.5 mg), 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (11 mg) 和碳酸铯 (40 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 DMF (1 mL) 的混合溶液中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭在微波反应器加热至 101°C 反应 2 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10% MeOH/DCM) 得到目标产物 (5 mg)。

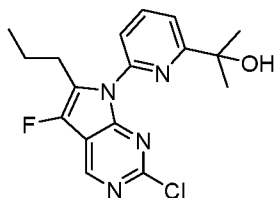
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 3.30-3.34 (m, 4H), 3.28 (s, 6H), 2.91-2.99 (m, 6H), 2.64 (s, 3H), 1.33-1.39 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

实施例 5

2-(6-(5-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



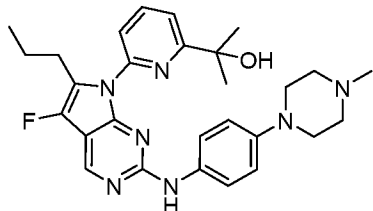
5 步骤 A: 2-(6-(5-氟-2-氯-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



参照实施例 1 中步骤 E 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和选择氟试剂为原料, 得到产物 (50 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.65-3.92 (brs, 1H), 2.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.39-1.49 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

步骤 B: 2-(6-(5-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇

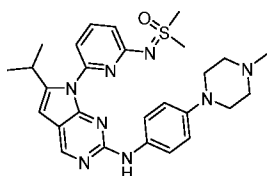


15 参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以 2-(6-(5-氟-2-氯-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (10 mg)。

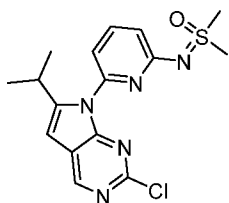
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 7.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.81-4.16 (brs, 1H), 3.39-3.48 (m, 4H), 3.00-3.12 (m, 4H), 2.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.37-1.46 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

实施例 6

((6-(6-异丙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



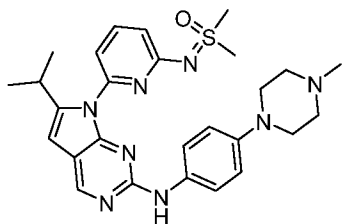
25 步骤 A: ((6-(2-氯-6-异丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



5 常温下, 将((6-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (226 mg)、碘化亚铜 (12 mg) 和 Pd(dppf)Cl_2 (42 mg) 加入装有 DMF/TEA (2 ml/2 mL) 的封管中, 氮气鼓泡, 加入 3-甲基丁炔 (40 mg), 25°C 搅拌 7 小时, 升至 50°C 过夜, 冷却至室温后, 过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=30/1) 纯化得到产物 (70 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.37 (s, 6H), 2.86-2.93 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

10 步骤 B: ((6-(6-异丙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

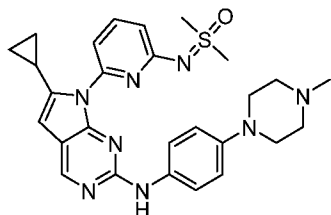


15 将((6-(2-氯-6-异丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (50 mg)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (53 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (20 mg) 和碳酸铯 (68 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 DMF (1 mL) 的混合溶剂中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭在微波反应器加热至 101°C 反应 2 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (20 mg)。

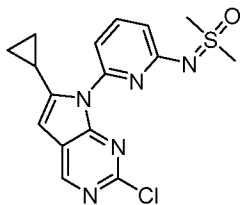
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.83-6.88 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.28 (s, 6H), 3.24-3.28 (m, 4H), 2.76-2.86 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

实施例 7

25 ((6-(6-环丙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



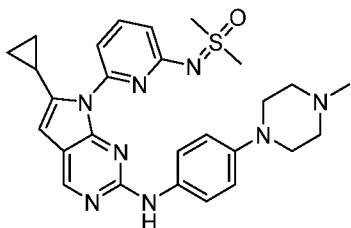
步骤 A: ((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



5 常温下, 将((6-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (226 mg)、碘化亚铜 (12 mg) 和 Pd(dppf)Cl_2 (42 mg) 加入装有 DMF/TEA (2 ml/2 mL) 的封管中, 氮气鼓泡, 加入环丙乙炔 (60 mg), 35°C 搅拌过夜, 冷却至室温后, 过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=30/1) 纯化得到产物 (50 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.43 (s, 6H), 2.12-2.18 (m, 1H), 0.99-1.05 (m, 2H), 0.78-0.83 (m, 2H)。

10 步骤 B: ((6-(6-环丙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

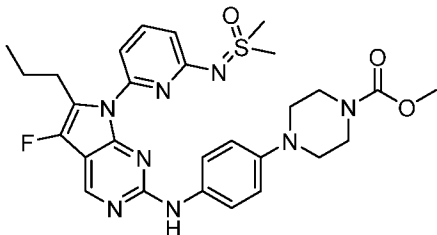


15 将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (40 mg)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (40 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (14 mg) 和碳酸铯 (52 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 DMF (1 mL) 的混合溶剂中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭在微波反应器加热至 101°C 反应 2 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (10 mg)。

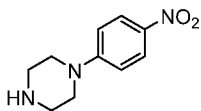
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 7.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 3.46-3.53 (m, 4H), 3.31 (s, 6H), 3.15-3.29 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.31-2.39 (m, 1H), 0.86-0.94 (m, 2H), 0.66-0.71 (m, 2H)。

实施例 8

25 4-(4-((7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚硫基)氨基)吡啶-2-基)-5-氟-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸甲酯



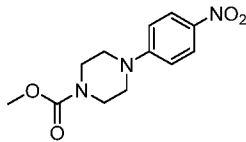
步骤 A: 1-(4-硝基苯基)哌嗪



氮气保护下, 将含有哌嗪 (4.6 g)、对硝基氟苯 (5.0 g)、三乙胺 (7.2 g) 的乙腈 (50 mL) 溶液加热至回流过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经过硅胶柱层析 (100%EtOAc) 纯化得到产物 (5.0 g)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.38-3.41 (m, 4H), 3.02-3.04 (m, 4H)。

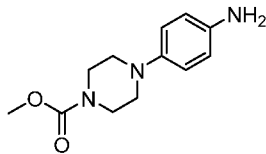
步骤 B: 4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸甲酯



将含有 1-(4-硝基苯基)哌嗪 (5.0 g) 和二异丙基乙胺 (4.58 g) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液冷却至 0°C , 搅拌下向体系内逐滴加入氯甲酸甲酯 (3.17 g), 恢复至室温后, 搅拌 1 小时。加水淬灭反应, 并用二氯甲烷萃取, 有机相蒸干去除溶剂后粗产品经过硅胶柱层析纯化 (50%EtOAc/PE), 得到产物 (4.0 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.63-3.69 (m, 4H), 3.41-3.46 (m, 4H)。

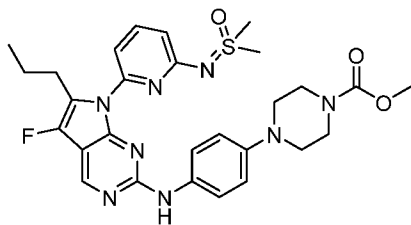
步骤 C: 4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-甲酸甲酯



在反应瓶中依次加入 4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸甲酯 (300 mg)、10% Pd/C (10 mg) 和甲醇 (10 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (100%EtOAc), 得到产物 (100 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, 4H), 2.94-3.02 (m, 4H)。

步骤 D: 4-(4-((7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚硫基)氨基)吡啶-2-基)-5-氟-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸甲酯

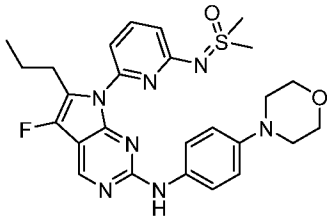


参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以((6-(2-氯-5-氟-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺和 4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-甲酸甲酯为原料, 得到产物 (12 mg)。

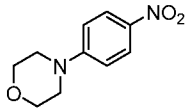
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18-7.20 (brs, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59-3.67 (m, 4H), 3.29 (s, 6H), 3.01-3.09 (m, 6H), 1.33-1.42 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 9

((6-(5-氟-2-((4-吗啉基苯基)氨基)-6-丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



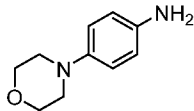
步骤 A: N-(4-硝基苯基)吗啉



参照实施例 8 中步骤 A 的方法,以吗啡啉和对硝基氟苯为原料,得到产物(28 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.85-3.89 (m, 4H), 3.36-3.39 (m, 4H)。

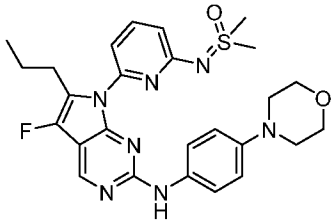
步骤 B: 4-吗啉基苯胺



参照实施例 8 中步骤 C 的方法,以 N-(4-硝基苯基)吗啉为原料,得到产物(10 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.83-3.87(m, 4H), 2.99-3.05(m, 4H)。

步骤 C: ((6-(5-氟-2-((4-吗啉基苯基)氨基)-6-丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

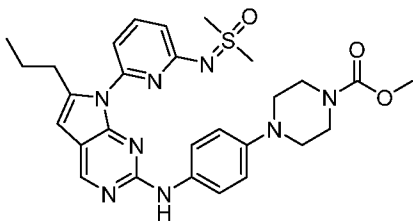


参照实施例 1 中步骤 F 的方法,以((6-(2-氯-5-氟-6-丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺和 4-吗啉基苯胺为原料,得到产物(8 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.20 (brs, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.83-3.91 (m, 4H), 3.29 (s, 6H), 3.07-3.13 (m, 4H), 3.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.32-1.42 (m, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

实施例 10

4-(4-((7-(6-((二甲基(氧代)-λ⁶-亚硫基)氨基)吡啶-2-基)-6-丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸甲酯



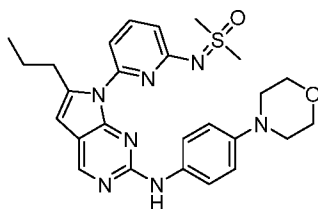
将((6-(2-氯-6-丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺

酰亚胺 (10 mg)、4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-羧酸甲酯 (13 mg)、Pd₂(dba)₃ (2.5 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (4 mg) 和碳酸铯 (13 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 DMF (1 mL) 的混合溶剂中, 在氮气保护下, 加热至 100℃ 搅拌过夜。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (3 mg)。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61-3.67 (m, 4H), 3.30 (s, 6H), 3.02-3.08 (m, 4H), 2.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.51-1.59 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 11

- 10 ((6-(2-((4-(吗啉-1-基)苯基)氨基)-6-丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

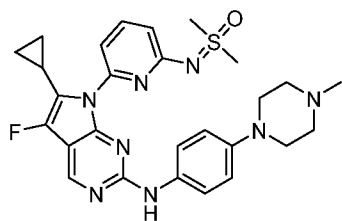


- 15 将((6-(2-氯-6-丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (10 mg)、4-(吗啉-1-基)苯胺 (10 mg)、Pd₂(dba)₃ (2.5 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (4 mg) 和碳酸铯 (13 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 DMF (1 mL) 的混合溶剂中, 在氮气保护下, 加热至 100℃ 搅拌过夜。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (3 mg)。

- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80-6.85 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 3.83-3.89 (m, 4H), 3.27 (s, 6H), 3.06-3.12 (m, 4H), 2.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.49-1.58 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

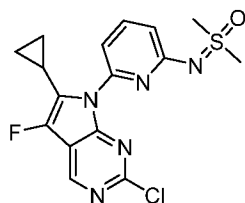
实施例 12

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



25

步骤 A: ((6-(2-氯-6-环丙基-5-氟-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

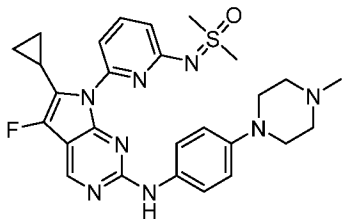


- 30 常温下, 将((6-(2-氯-6-环丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (280 mg) 加入乙腈 (10 mL) 中, 冰水浴, 氮气氛围加入选择氟试

剂 (248 mg), 搅拌 1 小时, 加水淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 除溶剂后经过硅胶柱层析 (DCM/EA=1/1) 纯化得到产物 (100 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.40 (s, 6H), 2.05-2.11 (m, 1H), 0.88-0.99 (m, 4H)。

5 步骤 B: ((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

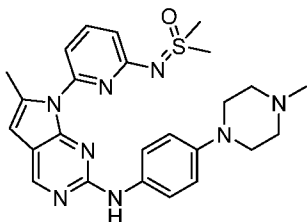


10 将((6-(2-氯-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (50 mg)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (50 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (19 mg) 和碳酸铯 (65 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 DMF (1 mL) 的混合溶剂中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭在微波反应器加热至 101°C 反应 2 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (8 mg)。

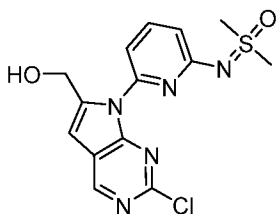
15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.36-3.43 (m, 4H), 3.30 (s, 6H), 2.96-3.09 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.18-2.27 (m, 1H), 0.82-0.91 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H)。

实施例 13

20 ((6-(6-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



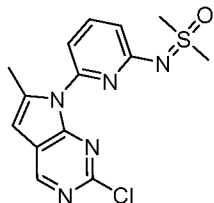
步骤 A: ((6-(2-氯-6-羟甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



25 氮气保护下, 将丙炔醇 (0.135 g) 缓慢加入含有((6-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-1-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (0.756 g)、碘化亚铜 (0.191 g) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.143 g) 的 DMF (10 mL) 和三乙胺 (10 mL) 的混合溶液中, 升温至 50°C 搅拌过夜, 反应液经过硅藻土过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析 (50%EtOAc/PE-100%EtOAc) 纯化得到产物 (0.25 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H), 7.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.30 (s, 6H)。

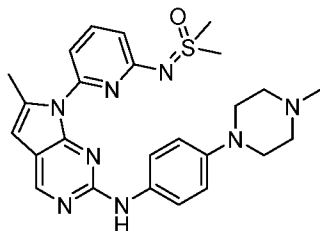
步骤 B: ((6-(2-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



氮气保护下, 向((6-(2-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (112 mg) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.5 mL) 和三乙基硅烷 (10 mL), 升温至 70°C 搅拌过夜。待降至室温后, 用饱和的碳酸氢钠水溶液中和, 然后二氯甲烷萃取, 有机相浓缩后用制备 TLC 纯化 (100%EtOAc) 得到产物 (30 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.54 (s, 3H)。

步骤 C: ((6-(6-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

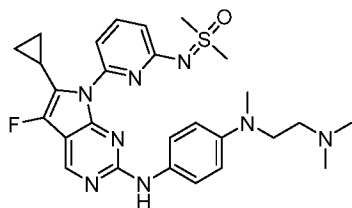


将((6-(2-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (33mg), 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (20mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10mg), 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (15mg) 和碳酸铯 (49 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5mL) 和 DMF (1mL) 的混合溶液中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭在微波反应器加热至 95°C 反应 4 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (10 mg)。

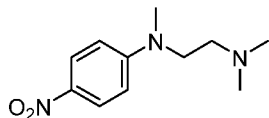
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 8H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.32 (s, 6H), 3.25-3.11(m, 8H), 2.72 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

实施例 14

((6-(5-氟-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



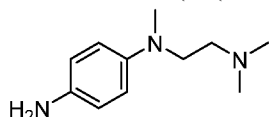
步骤 A: N¹,N¹,N²-三甲基-N²-(4-硝基苯基)-1,2-乙二胺



氮气保护下, 将含有 N¹,N¹,N²-三甲基 1,2-乙二胺 (1.0g), 对硝基氟苯 (1.4g)、碳酸钾 (4.2 g) 的二甲基亚砜 (20 mL) 悬浊液加热至 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经过硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (1.7 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H)。

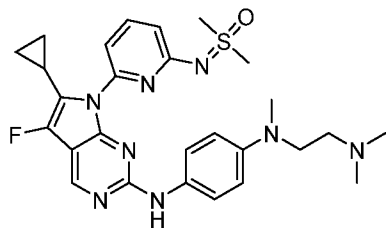
步骤 B: N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N¹-甲基-1,4-苯二胺



在反应瓶中依次加入 N¹,N¹,N²-三甲基-N²-(4-硝基苯基)-1,2-乙二胺 (1.7 g)、10% Pd/C (500 mg) 和甲醇 (15 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (10%MeOH/DCM), 得到产物 (1.4 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.61-6.70 (m, 4H), 3.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.96-3.28 (brs, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H)。

步骤 C: ((6-(5-氟-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

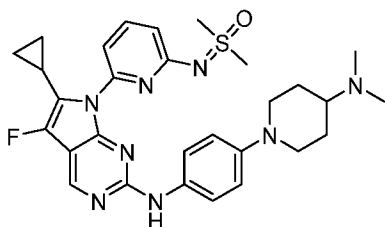


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (25 mg)、N¹-(2-(二甲基氨基)乙基)-N¹-甲基-1,4-苯二胺 (30 mg)、Pd₂(dba)₃ (6 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (8 mg) 和碳酸铯 (43 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 在氮气保护下, 加热至 100℃ 搅拌过夜。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (4 mg)。

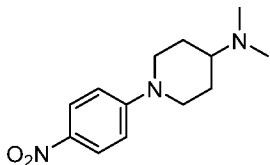
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.28 (s, 6H), 3.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.15-2.22 (m, 1H), 0.83-0.90 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H)。

实施例 15

((6-(5-氟-2-((4-((2-(二甲基氨基)吡啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



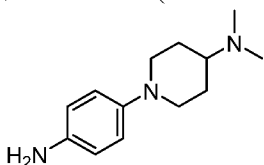
步骤 A: N,N-二甲基-1-(4-硝基苯基)哌啶-4-胺



氮气保护下, 将含有 N,N-二甲基哌啶-4-胺的盐酸盐 (1.0 g)、对硝基氟苯 (706 mg)、碳酸钾 (2.8 g) 的二甲基亚砜 (20 mL) 悬浊液加热至 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经过硅胶柱层析 (1% MeOH/DCM) 纯化得到产物 (1.2 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.85-4.01 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 2.36-2.43 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.91-1.98 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 2H)。

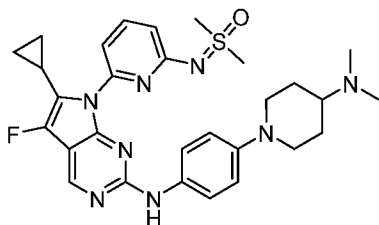
步骤 B: 1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺



在反应瓶中依次加入 N,N-二甲基-1-(4-硝基苯基)哌啶-4-胺 (1.2 g)、10% Pd/C (360 mg) 和甲醇 (10 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (10% MeOH/DCM), 得到产物 (900 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.48-3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 7H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.64-1.77 (m, 2H)。

步骤 C: ((6-(5-氟-2-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



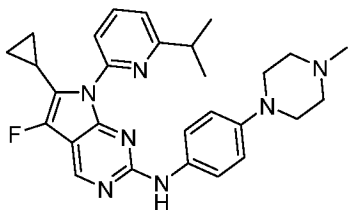
将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (30 mg)、1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺 (35 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (12 mg) 和碳酸铯 (40 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 在氮气保护下, 加热至 100℃ 搅拌过夜。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10% MeOH/DCM) 得到目标产物 (6 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.15-12.20 (brs, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz,

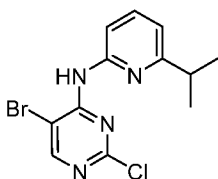
1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80-6.85 (m, 3H), 3.64-3.73 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.17-3.28 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.74 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.18-2.30 (m, 3H), 1.86-1.99 (m, 2H), 0.82-0.91 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H)。

实施例 16

- 5 6-环丙基-5-氟-7-(6-异丙基吡啶-2-基)-N-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-胺



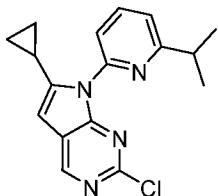
步骤 A: 5-溴-2-氯-N-(6-异丙基吡啶-2-基)嘧啶-4-胺



- 10 参照实施例 CT-4500 中步骤 C 的方法, 以 2-异丙基-6-氨基吡啶和 5-溴-2, 4-二氯嘧啶为原料, 得到产物 (1.9 g)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.93-3.01 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

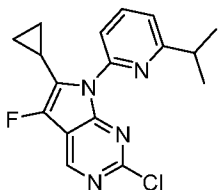
步骤 B: 2-氯-6-环丙基-7-(6-异丙基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶



- 15 参照实施例 CT-4500 中步骤 D 的方法, 以 5-溴-2-氯-N-(6-异丙基吡啶-2-基)嘧啶-4-胺和环丙乙炔为原料, 得到产物 (250 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 2.25-2.33 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.86-0.92 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H)。

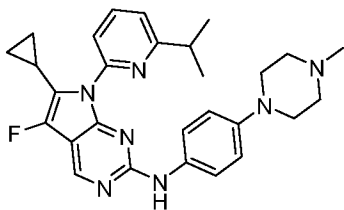
步骤 C: 2-氯-6-环丙基 5-氟-7-(6-异丙基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶



参照实施例 CT-4500 中步骤 E 的方法, 以 2-氯-6-环丙基-7-(6-异丙基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶和选择氟试剂为原料, 得到产物 (40 mg)。

- 25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 7.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.81-0.87 (m, 4H)。

步骤 D: 6-环丙基-5-氟-7-(6-异丙基吡啶-2-基)-N-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-氨

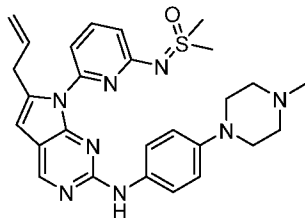


参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以 2-氯-6-环丙基 5-氟-7-(6-异丙基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (8 mg)。

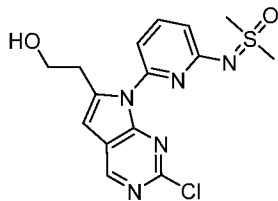
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.44-3.11 (m, 4H), 3.06-3.28 (m, 5H), 2.78 (s, 3H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.68-0.82 (m, 4H)。

10 实施例 17

(6-(6-烯丙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



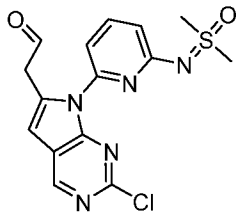
步骤 A: ((6-(2-氯-6-(2-羟乙基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



氮气保护下, 将 3-丁炔-1-醇 (0.140g) 缓慢加入含有((6-((5-溴-2-氯嘧啶-4 基)氨基)吡啶-1-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (0.756 g)、碘化亚铜 (0.191g)、Pd(dppf)Cl₂ (0.143g) 的 DMF (10 mL) 和三乙胺 (10 mL) 的混合溶液中, 室温搅拌过夜, 升温至 50℃ 搅拌过夜, 反应液经过硅藻土过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析 (50%EtOAc/PE-100%EtOAc) 纯化得到产物 (0.37g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 6H), 3.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.10 (s, 1H)。

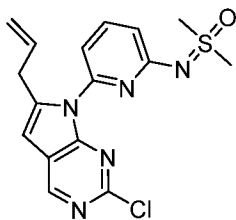
步骤 B: ((6-(2-氯-6-乙醛基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



氮气保护下, 将((6-(2-氯-6-(2-羟乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (120 mg) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 后置于冰浴中, 后向溶液中加入戴斯-马丁试剂 (200 mg), 搅拌 15 分钟, 后缓慢升至室温继续搅拌 1 小时。
5 待反应完成后用饱和的碳酸氢钠水溶液与饱和的硫代硫酸钠洗涤, 然后二氯甲烷萃取, 有机相浓缩后用制备 TLC 纯化 (50%EtOAc/PE) 得到产物 (60 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.70 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.36 (s, 6H)。

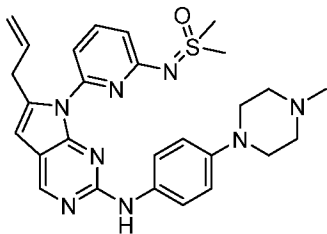
步骤 C: ((6-(2-氯-6-烯丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺
10



氮气保护下, 将甲基三苯基溴化膦 (100 mg) 加入到 50 mL 的干燥三口瓶中, 随后加入四氢呋喃 (3 mL), 反应降温至 -20℃ 后, 用注射器加入 2 mol/L 的 LDA 四氢呋喃溶液 (0.14 mL), 搅拌 10 分钟后, 升温至 0℃ 继续搅拌 1 小时, 然后缓慢加入((6-(2-氯-6-烯丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (76 mg) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液, 搅拌 15 分钟, 然后缓慢升至室温继续搅拌 2 小时。
15 然后用饱和氯化铵溶液淬灭, 二氯甲烷萃取, 有机相浓缩后用制备 TLC 纯化 (50%EtOAc/PE) 得到产物 (20 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.93-5.81 (m, 1H), 5.11-5.06 (m, 2H), 3.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.37 (s, 6H)。

步骤 D: (6-(6-烯丙基基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

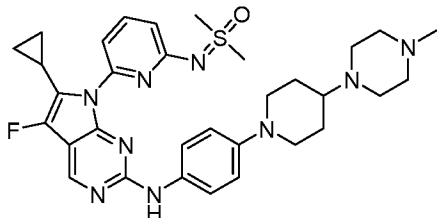


将((6-(2-氯-6-烯丙基基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (36mg)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (20mg)、Pd₂(dba)₃ (10mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (15mg) 和碳酸铯 (49 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5mL) 和 DMF (1mL) 中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭在微波反应器加热至 85℃ 反应 5 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (7 mg)。
25

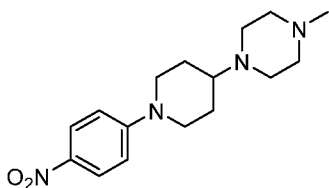
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.78-5.62 (m, 1H), 5.15 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.24 (s, 6H), 3.18-3.11 (m, 4H), 2.98-2.91 (m, 4H), 2.57 (s, 3H)。

5 实施例 18

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



步骤 A: 1-甲基-4-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪



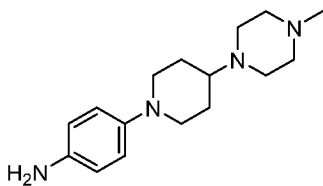
10

参照实施例 8 步骤 A 的方法,以对硝基氟苯和 1-甲基-4-(哌啶-4-基)-哌嗪为原料,得到产品 (0.5 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.94-4.03 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 2.56-2.68 (m, 4H), 2.39-2.55 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 2H)。

15

步骤 B: 1-甲基-4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)哌嗪

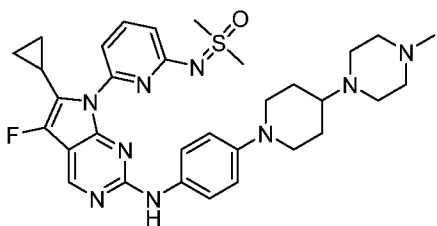


参照实施例 8 步骤 C 的方法,以 1-甲基-4-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪为原料,得到产品 (0.4 g)。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.94-3.56 (m, 2H), 3.31-3.48 (brs, 2H), 2.41-2.70 (m, 10H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H)。

步骤 C: ((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



25

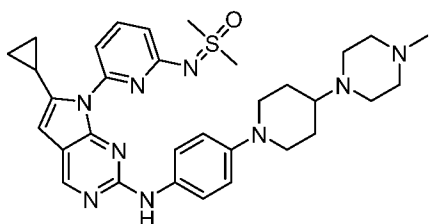
将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚

磺酰亚胺 (50 mg), 4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (18 mg), Pd₂(dba)₃ (12 mg), Dave-phos (16 mg) 和叔丁醇钠 (18 mg) 混合于甲苯 (3 mL) 中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭加热至 101 °C 反应 5 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (10 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.72-3.02 (m, 8H), 2.68 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.48-2.59 (m, 4H), 2.17-2.26 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 2H), 1.67-1.82 (m, 2H), 0.82-0.91 (m, 2H), 0.71-0.77 (m, 2H)。

实施例 19

((6-(6-环丙基-2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

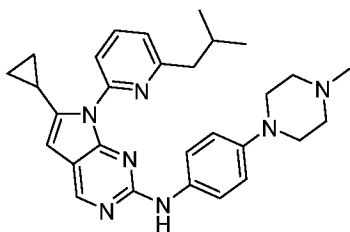


将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (144 mg), 4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (55 mg), Pd₂(dba)₃ (37 mg), Dave-phos (47 mg) 和叔丁醇钠 (58 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭加热至 101 °C 反应 5 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (100 mg)。

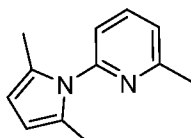
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.62 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.55-2.89 (m, 10H), 2.41-2.53 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29-2.38 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.65-1.78 (m, 2H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H)。

实施例 20

6-环丙基-7-(6-异丁基吡啶-2-基)-*N*-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-胺



步骤 A: 2-(2, 5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-甲基吡啶

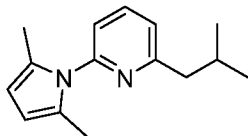


将 2-氨基-6-甲基吡啶 (10.0 g)、2,5-己二酮 (10.8 mL)、乙酸 (1.0 mL) 和甲苯 (100 mL) 的混合物加热至回流, 并通过分水将产生的水去除, 搅拌下回流过夜。

冷却至室温后,经二氯甲烷稀释并依次用饱和 NaHCO_3 水溶液和饱和食盐水洗,有机相去除溶剂后得到产物 (12.0 g)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.12 (s, 6H)。

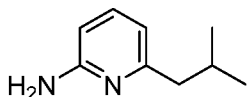
步骤 B: 2-(2, 5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)-6-异丁基吡啶



将含有 2-(2, 5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)-6-甲基吡啶 (1.86 g) 的无水乙醚 (10 mL) 溶液冷却至 -70°C , 搅拌下滴加 2 mol/L 的 LDA 四氢呋喃溶液 (7.5 mL), 滴加完毕后在此温度下搅拌半小时, 然后加入溴代异丙烷 (1.85 g)。将反应液逐渐恢复到室温, 在室温下搅拌 2 小时, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应。用乙醚萃取反应液, 有机相用饱和食盐水洗, 有机相经过浓缩后硅胶柱层析 (50%EtOAc/PE) 后得到产物 (1.5 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) 5.88 (s, 2H), 2.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

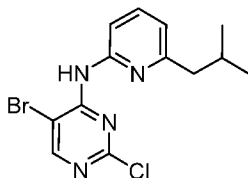
步骤 C: 2-氨基-6-异丁基吡啶



将 2-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)-6-异丁基吡啶 (1.5 g)、盐酸羟胺 (2.27 g)、甲醇 (10 mL) 和水 (5 mL) 的混合物加热至 100°C , 搅拌过夜。蒸干去除溶剂后残留物溶于二氯甲烷, 所得溶液经饱和 NaHCO_3 水溶液和饱和食盐水洗后蒸干溶剂, 经过硅胶柱层析 (5%-20%MeOH/DCM) 纯化后得到产物 (0.6 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

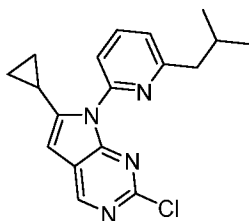
步骤 D: 5-溴-2-氯-N-(6-异丁基吡啶-2-基)嘧啶-4-胺



参照实施例 1 中步骤 C 的方法, 以 2-氨基-6-异丁基吡啶和 5-溴-2,4-二氯嘧啶为原料, 得到产物 (0.66 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H)。

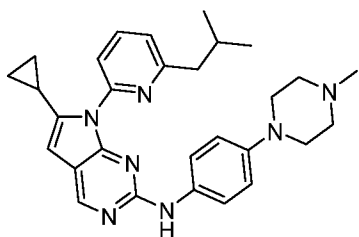
步骤 E: 2-氯-6-环丙基-7-(6-异丁基吡啶-2-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶



常温下, 将 5-溴-2-氯-N-(6-异丁基吡啶-2-基)嘧啶-4-胺 (760 mg)、碘化亚铜 (125 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (157 mg) 加入装有 DMF/TEA (5 ml/5 mL) 的封管中, 氮气鼓泡, 加入环丙乙炔 (145 mg), 30℃ 搅拌过夜, 冷却至室温后, 过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=30/1) 纯化得到产物 (230 mg)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 7.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.09-2.24 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H)。

步骤 F: 6-环丙基-7-(6-异丁基吡啶-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-胺

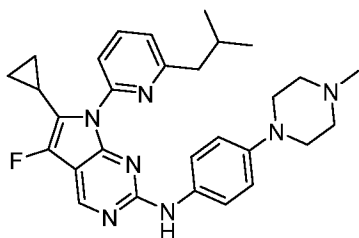


将 2-氯-6-环丙基-7-(6-异丁基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶 (34 mg)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (19 mg)、Pd₂(dba)₃ (9 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (14 mg) 和碳酸铯 (49 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 DMF (1 mL) 的混合溶剂中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭在微波反应器加热至 101℃ 反应 2 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (10 mg)。

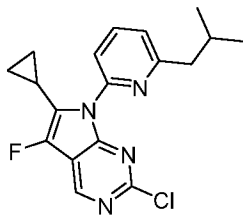
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.13-3.19 (m, 4H), 2.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.58-2.66 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.23-2.29 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.76-0.81 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H)。

实施例 21

6-环丙基-5-氟-7-(6-异丁基吡啶-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-胺



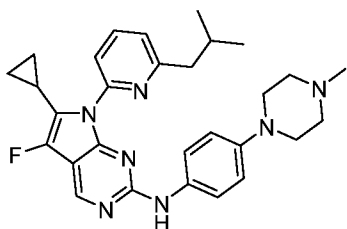
步骤 A: 2-氯-6-环丙基-5-氟-7-(6-异丁基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶



常温下, 将 2-氯-6-环丙基-7-(6-异丁基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶(135 mg) 加入乙腈(10 mL)中, 冰水浴降温至 0℃, 氮气氛围加入选择性氟试剂(146 mg), 搅拌 1 小时, 加水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 除溶剂后经过硅胶柱层析 (DCM/EA=1/1) 纯化得到产物(50 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 7.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.04-2.18 (m, 2H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.81-0.86 (m, 4H)。

步骤 B: 6-环丙基-5-氟-7-(6-异丁基吡啶-2-基)-*N*-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-胺

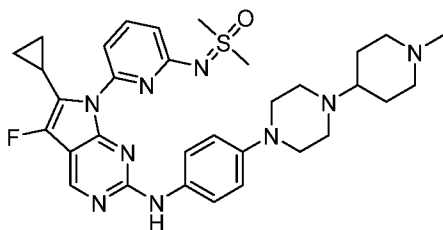


将 2-氯-6-环丙基-5-氟-7-(6-异丁基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶(42 mg)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(35 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(19 mg)和碳酸铯(58 mg)混合于 1,4-二氧六环(5 mL)和 DMF(1 mL)的混合溶剂中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭在微波反应器加热至 101℃反应 2 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物(15 mg)。

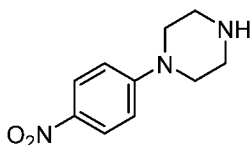
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 7.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.21-3.28 (m, 4H), 2.75-2.86 (m, 4H), 2.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.07-2.22 (m, 2H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.69-0.81 (m, 4H)。

实施例 22

((6-(5-氟-2-((4-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



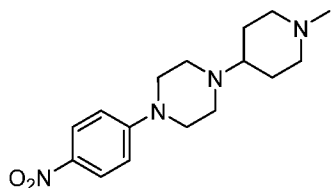
步骤 A: 1-(4-硝基苯基)哌嗪



氮气保护下, 将无水哌嗪 (900 mg)、对硝基氟苯 (1.0 g)、碳酸钾 (3.8 g) 的二甲基亚砜 (20 mL) 溶液加热至 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (1.1 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.36-3.42 (m, 4H), 2.99-3.06 (m, 4H)。

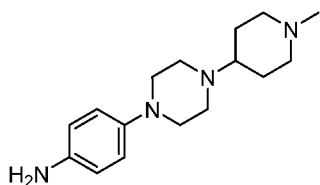
步骤 B: 1-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(4-硝基苯基)哌嗪



将 1-(4-硝基苯基)哌嗪 (1.1 g)、N-甲基哌啶酮 (934 mg) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 向混合液中滴加冰醋酸 (1 mL), 室温下搅拌 0.5 小时, 再加入醋酸硼氢化钠 (2.3 g), 室温下搅拌过夜。用 1 N 的氢氧化钠溶液调节 pH 至碱性, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (1.0 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.41-3.45 (m, 4H), 2.89-2.96 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.92-2.04 (m, 3H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.57-1.68 (m, 2H)。

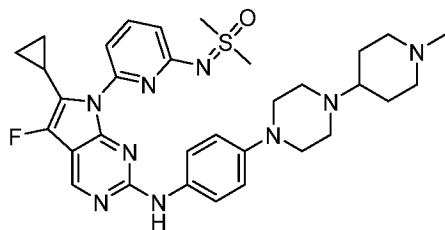
步骤 C: 1-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(4-氨基苯基)哌嗪



在反应瓶中依次加入 1-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(4-硝基苯基)哌嗪 (1 g)、10% Pd/C (300 mg) 和甲醇 (20 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (10%MeOH/DCM), 得到产物 (800 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.32-3.49 (brs, 2H), 3.04-3.08 (m, 4H), 2.89-2.96 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 4H), 2.23-2.32 (m, 4H), 1.94 (td, *J* = 12.0 Hz, 2.4 Hz, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H)。

步骤 D: ((6-(5-氟-2-((4-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



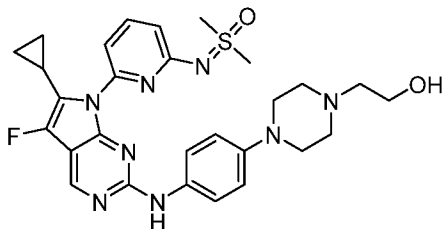
将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (38 mg)、1-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(4-氨基苯基)哌嗪 (28 mg)、Pd₂(dba)₃ (10 mg)、Dave-phos (12 mg) 和叔丁醇钠 (15 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (4 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.80 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.2

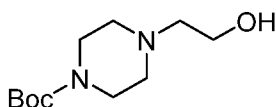
Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.57-3.68 (m, 2H), 3.34 (s, 6H), 3.01-3.29 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 2.29-2.43 (m, 4H), 2.16-2.24 (m, 1H), 1.90-2.07 (m, 4H), 0.79-0.85 (m, 2H), 0.68-0.74 (m, 2H)。

实施例 23

- 5 ((6-(5-氟-2-((4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



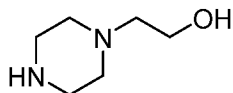
步骤 A: 4-(2-羟乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



- 10 将 N-Boc 哌嗪 (1.0 g)、2-溴乙醇 (675 mg)、三乙胺 (3 mL) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液加热至 50℃ 搅拌三小时。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经过硅胶柱层析 (100% DCM) 纯化得到产物 (1.0 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.64 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.83-2.89 (m, 4H), 2.56 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.44-2.49 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

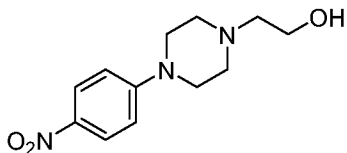
- 15 步骤 B: 2-(哌嗪-1-基)乙-1-醇盐酸盐



将 4-(2-羟乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.0 g) 溶于甲醇 (10 mL), 向混合液中滴加 12 N 的盐酸溶液 (5 mL), 室温下搅拌两小时, 将溶剂蒸干即可得到产物 (1.2 g)。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.58 (s, 3H), 3.79 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.41-3.64 (m, 8H), 3.27 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H)。

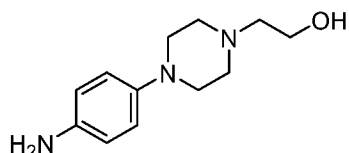
步骤 C: 2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇



- 25 氮气保护下, 将 2-(哌嗪-1-基)乙-1-醇盐酸盐 (1.2 g)、对硝基氟苯 (1.3 g)、碳酸钾 (5.5 g) 的二甲基亚砜 (20 mL) 溶液加热至 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经过硅胶柱层析 (1% MeOH/DCM) 纯化得到产物 (500 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.43-3.47 (m, 4H), 2.65-2.71 (m, 4H), 2.63 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H)。

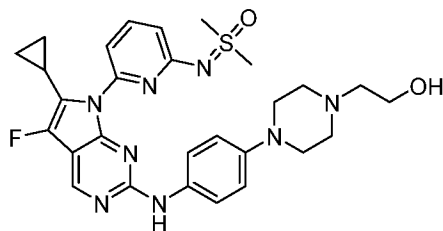
步骤 D: 2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇



在反应瓶中依次加入 2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇 (500 mg)、10% Pd/C (150 mg) 和甲醇 (10 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (10%MeOH/DCM), 得到产物 (420 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.26-3.58 (brs, 2H), 3.04-3.09 (m, 4H), 2.65-2.69 (m, 4H), 2.61 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H)。

步骤 E: ((6-(5-氟-2-((4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

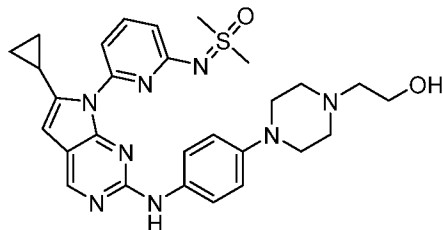


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (30 mg)、2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇 (35 mg)、Pd₂(dba)₃ (8 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (12 mg) 和碳酸铯 (78 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 在氮气保护下, 加热至 100℃ 搅拌过夜。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (3 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.81-3.87 (m, 4H), 3.38-3.40 (m, 2H), 3.28-3.36 (m, 6H), 2.93-3.04 (m, 4H), 2.83-2.91 (m, 3H), 2.18-2.27 (m, 1H), 0.83-0.91 (m, 2H), 0.72-0.77 (m, 2H)。

实施例 24

((6-(2-((4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



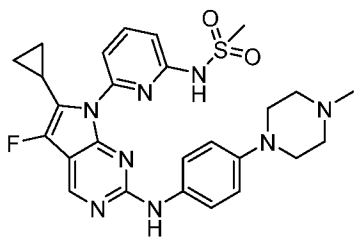
将((6-(2-氯-6-环丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (100 mg)、2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇 (62 mg)、Pd₂(dba)₃ (26 mg)、Dave-phos (33 mg) 和叔丁醇钠 (41 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (30 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.75 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.19-3.26 (m, 4H), 2.81-2.89 (m,

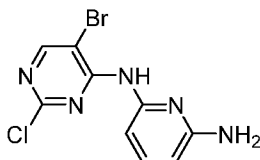
4H), 2.74 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.31-2.38 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H)。

实施例 25

(N-(6-(5-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基))甲基磺酰胺



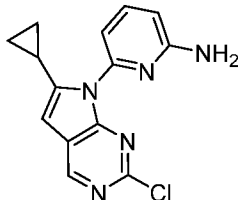
步骤 A: N-((5-溴-2-氯嘧啶-4 基)氨基)吡啶-2,6-二胺



氮气保护下, 将 2,6-二氨基吡啶(1.09 g)、5-溴-2,4-二氯嘧啶(2.28g)、二异丙基乙胺 (2.58 g) 和异丙醇 (10 mL) 的混合物加热至回流搅拌过夜。冷却至室温后经过滤收集析出的固体并用少量乙酸乙酯淋洗, 干燥后得到产物 (2.32 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.09 (s, 2H)。

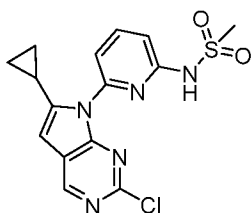
步骤 B: 6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-氨



氮气保护下, 将环丙乙炔 (0.33g) 缓慢加入含有氮-((5-溴-2-氯嘧啶-4 基)氨基)吡啶-2,6-二胺 (1.5 g)、碘化亚铜 (0.475g)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.35g) 的 DMF (20 mL) 和三乙胺 (20 mL) 的混合溶液中, 升温至 40°C 搅拌过夜, 反应液经过硅藻土过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析 (50%EtOAc/PE-100%EtOAc) 纯化得到产物 (0.45g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 7.66(t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.18(s, 1H), 4.63(s, 2H), 2.12-2.03(m, 1H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.81-0.75 (m, 2H)。

步骤 C: (N-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基))甲基磺酰胺

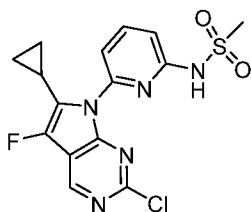


氮气保护下, 将 6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-胺 (84mg) 溶于 5 mL 二氯甲烷中, 反应冷却至 0°C , 然后加入三乙胺 (20 mg), 反应搅拌 10 分钟, 随后将甲基磺酰氯 (18 mg) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液缓慢滴加到反应液中, 搅

拌 30 分钟, 然后升至室温继续搅拌 2 小时, 反应液经过硅藻土过滤并用二氯甲烷淋洗, 然后用饱和碳酸氢钠洗涤, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 旋干得到产物 (80mg), 无需提纯直接进行下一步。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 7.92(t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.29-2.27 (m, 1H), 0.98-0.96(m, 2H), 0.78-0.74(m, 2H)。

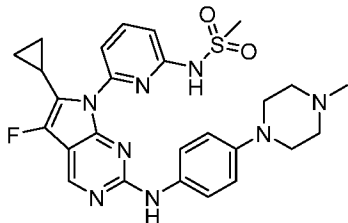
步骤 D: (氮-(6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基))甲基磺酰胺



氮气保护下, (氮-(6-(2-氯-6-环丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基))甲基磺酰胺 (108 mg) 的乙腈 (3 mL) 溶液冷却至 0℃, 分批加入选择氟试剂 (80 mg), 缓慢恢复至室温搅拌过夜。加水淬灭反应后, 二氯甲烷萃取, 有机相浓缩后用制备 TLC 纯化 (100%EtOAc) 得到产物 (30 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 7.93(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.20-2.12 (m, 1H), 0.98-0.90(m, 2H), 0.89-0.81(m, 2H)。

步骤 E: (N-(6-(5-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基))甲基磺酰胺

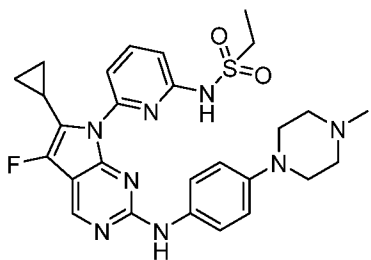


将(N-(6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基))甲基磺酰胺 (38 mg)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (30 mg)、Pd₂(dba)₃ (7.5 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (11 mg) 和碳酸铯 (40 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 DMF (1 mL) 的混合溶剂中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭在微波反应器加热至 95℃ 反应 4 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (11 mg)。

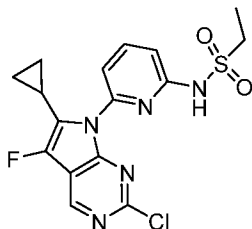
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.46-3.32 (m, 9H), 3.27 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 0.84-0.78 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H)。

实施例 26

(氮-(6-(5-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基))乙基磺酰胺



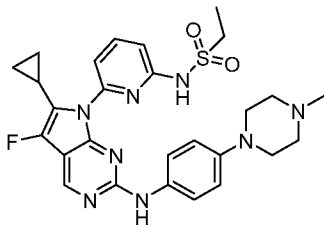
步骤 A: (N-(6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基))乙基磺酰胺



- 5 氮气保护下，将 6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-胺 (87mg) 溶于 5 mL 二氯甲烷中，反应冷却至 0℃，然后加入三乙胺 (20 mg)，反应搅拌 10 分钟，随后将乙基磺酰氯 (18 mg) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液缓慢滴加到反应液中，搅拌 30 分钟，然后升至室温继续搅拌 5 小时，反应液经过硅藻土过滤并用二氯甲烷淋洗，后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，二氯甲烷萃取，合并有机相，然后旋干得到产物 (75 mg)，无需提纯直接进行下一步。氮气保护下，将(N-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基))乙基磺酰胺 (11 mg) 的乙腈 (2 mL) 溶液冷却至 0℃，分批加入选择氟试剂 (80 mg)，缓慢恢复至室温搅拌过夜。加水淬灭反应后，二氯甲烷萃取，有机相浓缩后用制备 TLC 纯化 (100%EtOAc) 得到产物 (32 mg)。

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 7.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H)。

步骤 B: (N-(6-(5-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基))乙基磺酰胺

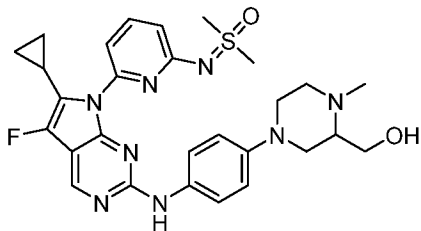


- 20 将(N-(6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基))乙基磺酰胺 (40 mg)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (30 mg)、Pd₂(dba)₃ (7.5 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (11 mg) 和碳酸铯 (40 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 DMF (1 mL) 的混合溶剂中，氮气充分鼓泡后，封管密闭在微波反应器加热至 95℃ 反应 4 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (11 mg)。

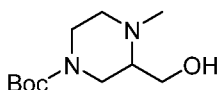
- 25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.47-3.25 (m, 9H), 3.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.84-0.78 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H)。

实施例 27

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(3-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



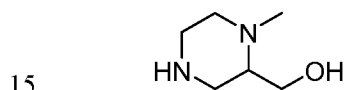
5 步骤 A: 3-(羟甲基)-4-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯



10 将 3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (540 mg)、40% 甲醛水溶液 (5 mL)、醋酸 (0.5 mL) 加入到二氯甲烷 (20 mL) 中, 搅拌 30 分钟, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.1 g), 室温搅拌过夜。用 1 N 氢氧化钠水溶液调 pH 至 10, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 除去溶剂得到产物 (540 mg)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 3.78-3.94 (m, 3H), 3.49 (dd, $J = 11.6$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 2.89-3.09 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

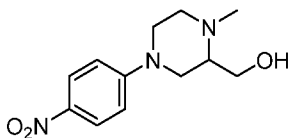
步骤 B: (1-甲基哌嗪-2-基)甲醇



将 3-(羟甲基)-4-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (500 mg) 加入到 4 mol/L 的氯化氢的甲醇溶液 (5 mL) 中, 室温搅拌过夜, 蒸干去除溶剂后得到盐酸盐产物 (400 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.56-11.02 (brs, 1H), 9.95-10.06 (brs, 2H), 3.12-3.89 (m, 9H), 2.88 (s, 3H)。

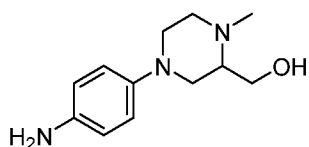
20 步骤 C: (1-甲基-4-(4-硝基苯基)哌嗪-2-基)甲醇



室温下, 将对氟硝基苯 (352 mg)、(1-甲基哌嗪-2-基)甲醇 (327 mg) 和碳酸钾 (690 mg) 加入到 DMF (10 mL) 中, 90°C 搅拌过夜。加水, 乙酸乙酯萃取, 水洗有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析 (DCM/MeOH=20/1) 得到产物 (250 mg)。

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.83 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.92 (dd, $J = 11.6$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.75-3.81 (m, 2H), 3.62 (dd, $J = 11.6$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.10-3.22 (m, 2H), 2.96-3.02 (m, 1H), 2.51 (td, $J = 11.6$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 2.41-2.48 (brs, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31-2.37 (m, 1H)。

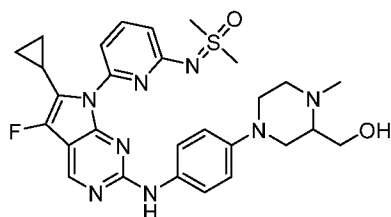
步骤 D: (4-(4-氨基苯基)-1-甲基哌嗪-2-基)甲醇



(1-甲基-4-(4-硝基苯基)哌嗪-2-基)甲醇 (100 mg) 和 Pd/C (10 mg) 加入甲醇 (5 mL) 中, 氢气氛围搅拌过夜, 反应液经过硅藻土过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后得到产物 (60 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.89-3.96 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.26-3.33 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 1H), 2.87 (dd, *J* = 11.6 Hz, 9.6 Hz, 1H), 2.78 (td, *J* = 11.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 2.57 (td, *J* = 11.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.33-2.38 (m, 1H)。

步骤 E: ((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(3-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

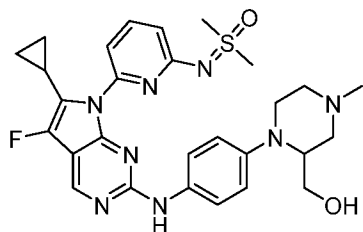


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (38 mg)、4-(4-氨基苯基)-1-甲基哌嗪-2-基)甲醇 (22 mg)、Pd₂(dba)₃ (9 mg)、Dave-phos (16 mg) 和叔丁醇钠 (18 mg) 混合于甲苯 (3 mL) 中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭加热至 101 °C 反应 5 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10% MeOH/DCM) 得到目标产物 (12 mg)。

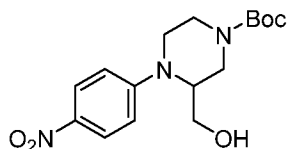
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 12.0 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 12.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.52-3.62 (m, 2H), 3.43 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.25 (s, 6H), 2.89-3.02 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.09-2.13 (m, 1H), 0.70-0.75 (m, 2H), 0.59-0.63 (m, 2H)。

实施例 28

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(2-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



步骤 A: 3-(羟甲基)-4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

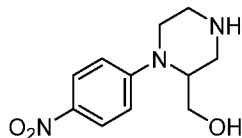


室温下, 将对氟硝基苯 (528 mg)、3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (327 mg) 和磷

酸氢二钾 (783 mg) 加入到 DMSO (5 mL) 中, 加热至 90℃ 搅拌过夜。冷却至室温, 加水, 乙酸乙酯萃取, 水洗有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析 (DCM/MeOH=20/1) 得到产物 (150 mg)。

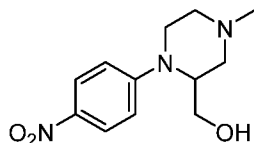
^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.21-4.47 (m, 1H), 4.01-4.18 (m, 2H), 3.48-3.76 (m, 3H), 3.08-3.29 (m, 3H), 2.77-2.96 (brs, 1H), 1.50 (s, 9H)。

步骤 B: (1-(4-硝基苯基)哌嗪-2-基)甲醇



将 3-(羟甲基)-4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (200 mg) 加入到 3 mol/L 的氯化氢的甲醇溶液 (3 mL) 中, 室温搅拌过夜, 蒸干去除溶剂后得到盐酸盐产物 (130 mg)。

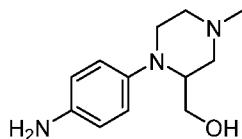
步骤 C: (4-甲基-1-(4-硝基苯基)哌嗪-2-基)甲醇



将 (1-(4-硝基苯基)哌嗪-2-基)甲醇 (170 mg)、40% 甲醛水溶液 (3 mL) 和醋酸 (0.5 mL) 加入到二氯甲烷 (20 mL) 中, 搅拌 30 分钟, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (600 mg), 室温搅拌过夜。用 1 N 氢氧化钠水溶液调 pH 至 10, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 除去溶剂得到产物 (150 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 10.8$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.2$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.24 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 11.6$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (td, $J = 11.6$ Hz, 4.4 Hz, 1H)。

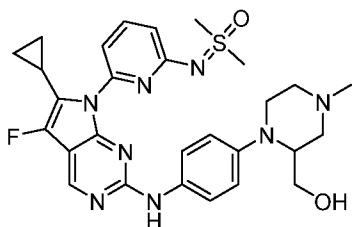
步骤 D: (1-(4-氨基苯基)-4-甲基哌嗪-2-基)甲醇



将 (4-甲基-1-(4-硝基苯基)哌嗪-2-基)甲醇 (200 mg) 和 Pd/C (20 mg) 加入甲醇 (5 mL) 中, 氢气氛围搅拌过夜, 反应液经过硅藻土过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后得到产物 (130 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.75 (dd, $J = 11.2$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.2$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.24 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.10-3.15 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 11.2$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.35 (s, 3H)。

步骤 E: ((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(2-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

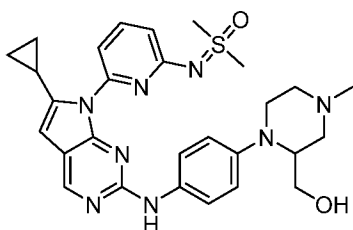


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (38 mg)、4-(4-氨基苯基)-1-甲基哌嗪-2-基)甲醇 (22 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg)、Dave-phos (18 mg) 和叔丁醇钠 (18 mg) 混合于甲苯 (3 mL) 中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭加热至 101 °C 反应 5 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (5 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.76-3.82 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.230 (s, 6H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.84-2.96 (m, 1H), 2.65-2.78 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.17-2.6 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H)。

实施例 29

((6-(6-环丙基-2-((4-(2-羟甲基-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

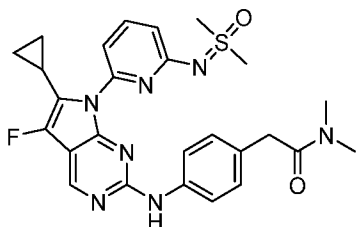


将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (144 mg)、(1-(4-氨基苯基)-4-甲基哌嗪-2-基)甲醇 (46 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37 mg)、Dave-phos (47 mg) 和叔丁醇钠 (58 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭加热至 101 °C 反应 5 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (50 mg)。

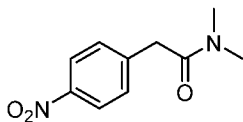
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.86 (dd, $J = 10.8$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.30 (s, 6H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28-2.37 (m, 1H), 0.84-0.93 (m, 2H), 0.65-0.71 (m, 2H)。

实施例 30

((6-(5-氟-2-((4-(N,N-二甲基乙酰氨基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



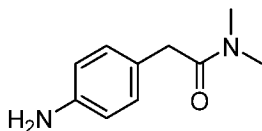
步骤 A: N,N-二甲基-2-(4-硝基苯基)乙酰胺



在反应瓶中依次加入对硝基苯乙酸 (1.0 g)、二甲胺 (248 mg), EDCI (2.1 g)、DMAP (1.3 g)、三乙胺 (1.1 g) 和二氯甲烷 (20 mL), 室温下搅拌四小时。在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (800 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.99 (s, 3H)。

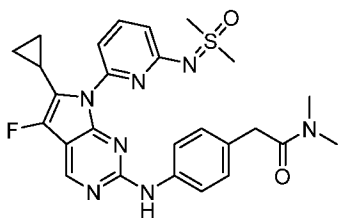
步骤 B: N,N-二甲基-2-(4-氨基苯基)乙酰胺



在反应瓶中依次加入 N,N-二甲基-2-(4-硝基苯基)乙酰胺 (200 mg), 10% Pd/C (60 mg) 和甲醇 (10 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (10%MeOH/DCM), 得到产物 (180 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.60 (s, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.95 (s, 3H)。

步骤 C: ((6-(5-氟-2-((4-(N,N-二甲基乙酰氨基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

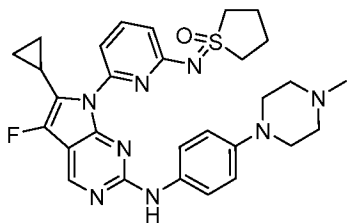


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (30 mg)、N,N-二甲基-2-(4-氨基苯基)乙酰胺 (15 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg)、Dave-phos (10 mg) 和叔丁醇钠 (12 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (5 mg)。

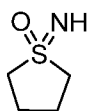
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.01 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 1H), 0.82-0.91 (m, 2H), 0.73-0.79 (m, 2H)。

实施例 31

1-((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -1-氧化噻吩



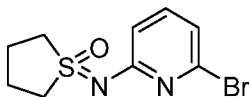
步骤 A: 1-亚氨基四氢-1H-1 λ^6 -1-氧化噻吩



在反应瓶中加入四亚甲基亚砷 (1.0 g)、醋酸碘苯 (9.3 g)、氨基甲酸铵 (3.0 g) 和甲醇 (20 mL), 敞口下室温搅拌 1 小时, 蒸干去除溶剂, 粗产品经过硅胶柱层析纯化 (10% MeOH/DCM), 得到产品 (1.0 g)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 4.56 (s, 1H), 3.09-3.23 (m, 4H), 2.22-2.31 (m, 4H)。

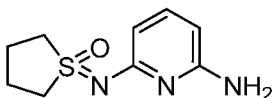
步骤 B: 1-((6-溴吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -1-氧化噻吩



参照实施例 1 中步骤 A 的方法, 以 1-亚氨基四氢-1H-1 λ^6 -1-氧化噻吩和 2,6-二溴吡啶为原料, 得到产物 (1.4 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.61-3.71 (m, 2H), 3.27-3.36 (m, 2H), 2.24-2.41 (m, 4H)。

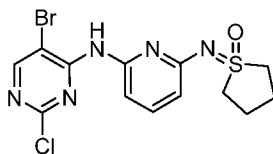
步骤 C: 1-((6-氨基吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -1-氧化噻吩



参照实施例 1 中步骤 B 的方法, 以 1-((6-溴吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -1-氧化噻吩和氨水为原料, 得到产物 (0.44 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.19-4.36 (brs, 2H), 3.58-3.67 (m, 2H), 3.28-3.37 (m, 2H), 2.14-2.38 (m, 4H)。

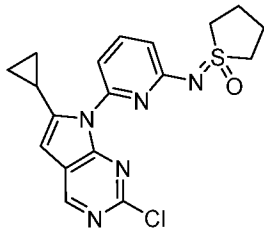
步骤 D: 1-((6-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -1-氧化噻吩



参照实施例 1 中步骤 C 的方法, 以 1-((6-氨基吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1H-1 λ^6 -1-氧化噻吩和 5-溴-2,4-二氯嘧啶为原料, 得到产物 (0.31 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.61-3.69 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 2H), 2.20-2.43 (m, 4H)。

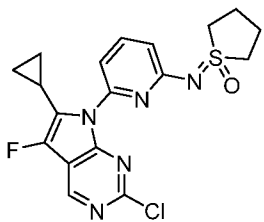
步骤 E: 1-((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1H-1λ⁶-1-氧化噻吩



参照实施例 1 中步骤 D 的方法, 以 1-((6-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1H-1λ⁶-1-氧化噻吩和环丙乙炔为原料, 得到产物 (0.31 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.78-3.87 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 2H), 2.14-2.43 (m, 5H), 0.98-1.04 (m, 2H), 0.76-0.82 (m, 2H)。

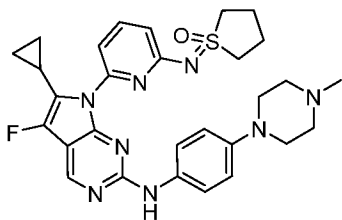
步骤 F: 1-((6-(2-氯-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1H-1λ⁶-1-氧化噻吩



参照实施例 1 中步骤 E 的方法, 以 1-((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1H-1λ⁶-1-氧化噻吩和选择氟试剂得到产物 (30 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.71-3.81 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 2H), 2.08-2.44 (m, 5H), 0.87-0.98 (m, 4H)。

步骤 G: 1-((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1H-1λ⁶-1-氧化噻吩

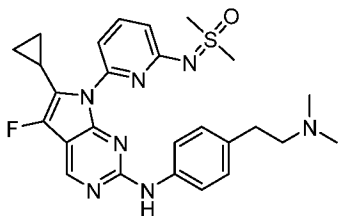


参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以 1-((6-(2-氯-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)四氢-1H-1λ⁶-1-氧化噻吩和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (5 mg)。

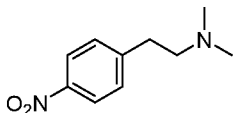
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.83-6.88 (m, 3H), 3.60-3.68 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 4H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.01-3.19 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.21-2.32 (m, 3H), 2.10-2.18 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H)。

实施例 32

((6-(5-氟-2-((4-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



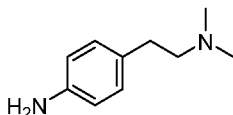
步骤 A: N,N-二甲基-2-(4-硝基苯基)乙基胺



在反应瓶中依次加入 N,N-二甲基-2-(4-硝基苯基)乙酰胺(350 mg)、三氟化硼乙醚溶液(2 mL)、硼氢化钠(128 mg)和四氢呋喃(15 mL),加热至 80℃ 搅拌两小时。待冷却至室温后,在水和二氯甲烷中分液,有机相去除溶剂后经硅胶柱层析(2%MeOH/DCM)纯化得到产物(100 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 2.95-2.99 (m, 2H), 2.69 (s, 6H)。

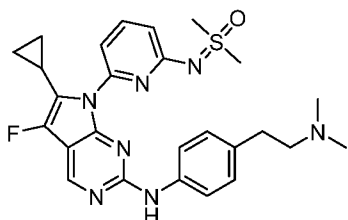
步骤 B: 4-(2-(二甲基氨基)乙基)苯胺



在反应瓶中依次加入 N,N-二甲基-2-(4-硝基苯基)乙基胺(100 mg)、10% Pd/C(20 mg)和甲醇(5 mL),充分置换氢气后,室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤,滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化(10%MeOH/DCM),得到产物(30 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.75-3.80 (brs, 2H), 2.73-2.78 (m, 2H), 2.59-2.63 (m, 2H), 2.39 (s, 6H)。

步骤 C: ((6-(5-氟-2-((4-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

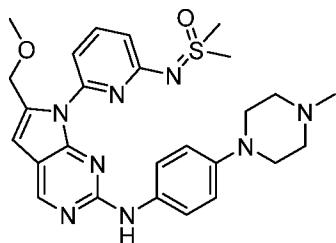


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺(38 mg)、4-(2-(二甲基氨基)乙基)苯胺(30 mg)、Pd₂(dba)₃(10 mg)、Dave-phos(12 mg)和叔丁醇钠(15 mg)混合于甲苯(5 mL)中,氮气充分鼓泡,封管,加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后,在水和二氯甲烷中分液,有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物(7 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.31 (s, 6H), 3.16 (s, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.21-2.27 (m, 1H), 0.84-0.89 (m, 2H), 0.73-0.78 (m, 2H)。

实施例 33

((6-(6-甲氧基甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

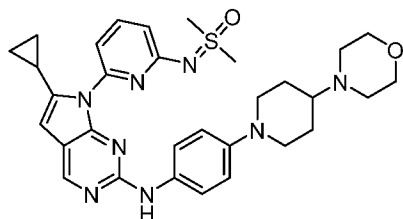


0℃下, 将((6-(2-氯-6-羟甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (50 mg) 溶于干燥的四氢呋喃 (4 mL) 中, 后加入氢化钠 (60%, 6 mg), 搅拌 30 分钟后加入碘甲烷 (40 mg), 继续搅拌 4 小时, 后反应用水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 旋除有机相得到((6-(2-氯-6-甲氧基甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (36 mg); 然后将((6-(2-氯-6-甲氧基甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (36 mg)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (20 mg)、Pd₂(dba)₃ (10 mg)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (15 mg) 和碳酸铯 (49 mg) 混合于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和 DMF (1 mL) 的混合溶剂中, 氮气充分鼓泡后, 封管密闭在微波反应器加热至 95℃ 反应 5 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (17 mg)。

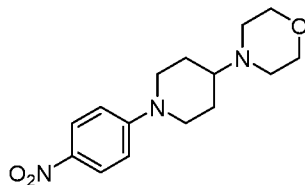
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (s, 1H), 7.80 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.19-3.14 (m, 4H), 2.78-2.72 (m, 4H), 2.45 (s, 3H)。

实施例 34

((6-(2-((4-(4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



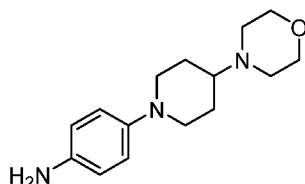
步骤 A: 4-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)吗啉



氮气保护下, 将 4-(哌啶-4-基)吗啉 (600 mg)、对硝基氟苯 (1.0 g) 和碳酸钾 (1.9 g) 的二甲基亚砜 (20 mL) 溶液加热至 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (1.1 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.95-4.02 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 4H), 2.95-3.04 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 4H), 2.40-2.50 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 2H)。

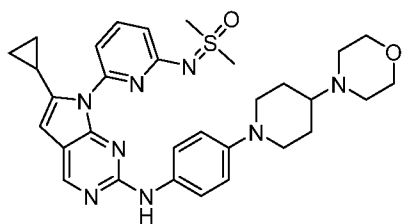
步骤 B: 4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)吗啉



在反应瓶中依次加入 4-(1-(4-硝基苯基)吡啶-4-基)吗啉(1.1 g)、10% Pd/C(300 mg) 和甲醇(20 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化(10%MeOH/DCM), 得到产物(950 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.69-3.78 (m, 4H), 3.48-3.56 (m, 2H), 3.31-3.48 (brs, 2H), 2.55-2.64 (m, 6H), 2.23-2.32 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.61-1.75 (m, 2H)。

步骤 C: ((6-(2-((4-(4-(吗啉-4-基)吡啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

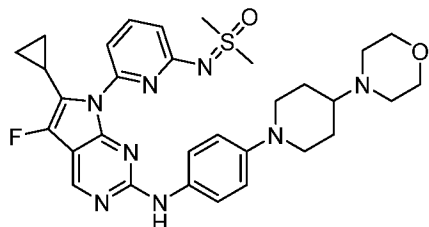


将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺(100 mg)、4-(1-(4-氨基苯基)吡啶-4-基)吗啉(73 mg)、Pd₂(dba)₃(26 mg)、Dave-phos(33 mg)和叔丁醇钠(41 mg)混合于甲苯(5 mL)中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物(40 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.76-3.96 (m, 4H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.29 (s, 6H), 2.63-2.84 (m, 6H), 2.40-2.59 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 1H), 1.97-2.08 (m, 2H), 1.68-1.84 (m, 2H), , 0.87-0.92 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H)。

实施例 35

((6-(5-氟-2-((4-(4-(吗啉-4-基)吡啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



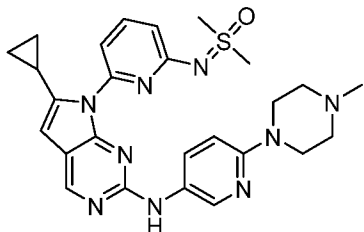
将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺(50 mg)、4-(1-(4-氨基苯基)吡啶-4-基)吗啉(17 mg)、Pd₂(dba)₃(12 mg)、Dave-phos(16 mg)和叔丁醇钠(20 mg)混合于甲苯(5 mL)中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物(16 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8

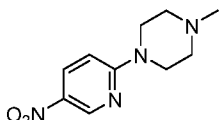
Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.31-4.47 (m, 2H), 3.76-3.95 (m, 4H), 3.62-3.68 (m, 3H), 3.30 (s, 6H), 2.64-2.81 (m, 3H), 2.41-2.53 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 1.97-2.11 (m, 2H), 1.67-1.84 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H), , 0.72-0.76 (m, 2H)。

5 实施例 36

((6-(6-环丙基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



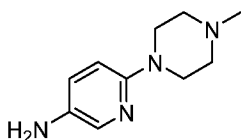
步骤 A: 1-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪



氮气保护下, 将 2-氯-5-硝基吡啶(3.00 g)、N-甲基哌嗪 (1.89 g) 和碳酸钾 (2.61 g) 的 DMF (50 mL) 悬浊液加热至 100℃ 过夜。冷却至室温后, 过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析 (100%EtOAc) 纯化得到产物 (2.0 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.20(dd, $J = 5.6$ Hz, 2.8Hz, 1H), 6.57(d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.76-3.83(m, 4H), 2.48-2.55(m, 4H), 2.36(s, 3H)。

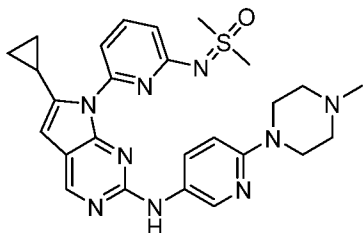
步骤 B: 1-甲基-4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪



参照实施例 8 中步骤 C 的方法, 以 1-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪为原料催化氢化得到产物 (310 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 4.8$ Hz, 2.8Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.37-3.43 (m, 4H), 3.23-3.36 (brs, 2H), 2.51-2.58 (m, 4H), 2.34 (s, 3H)。

步骤 C: ((6-(6-环丙基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



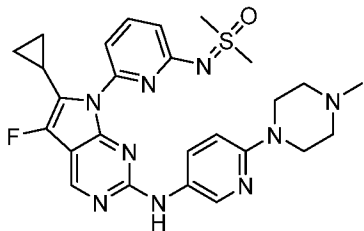
参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以 1-甲基-4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪和((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺为原料, 得到产物 (50 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50(s, 1H), 8.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 5.2$

Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.64-3.72(m, 4H), 3.31 (s, 6H), 2.78-2.86 (m, 4H), 2.54(s, 3H), 2.27-2.36 (m, 1H), 0.86-0.93 (m, 2H), 0.64-0.70 (m, 2H)。

实施例 37

- 5 ((6-(6-环丙基-5-氟-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

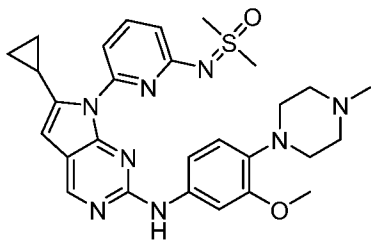


- 10 参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以 1-甲基-4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪和((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺为原料, 得到产物 (31 mg)。

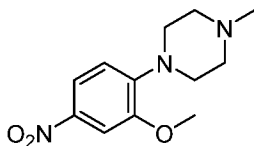
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57(s, 1H), 8.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 5.2\text{Hz}, 2.8$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.67-3.75 (m, 4H), 3.31 (s, 6H), 2.83-2.92 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.16-2.23 (m, 1H), 0.82-0.88 (m, 2H), 0.71-0.77 (m, 2H)。

15 实施例 38

- ((6-(2-(((3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基))氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



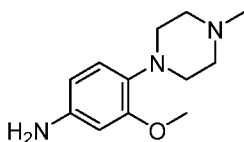
步骤 A: 1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪



- 20 氮气保护下, 将 N-甲基哌嗪 (585 mg)、1-氟-2-甲氧基-4-硝基苯 (1.0 g)、碳酸钾 (3.2 g) 的二甲基亚砜 (20 mL) 溶液加热至 100°C 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (1.3 g)。

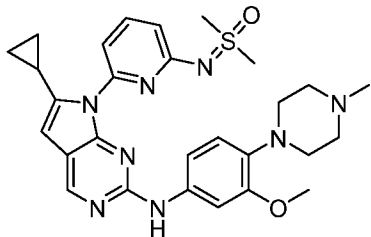
- 25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.23-3.29 (m, 4H), 2.58-2.64 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。

步骤 B: 3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺



在反应瓶中依次加入 1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (200 mg)、10% Pd/C (50 mg) 和甲醇 (10 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后得到产物, 直接投于下一步反应。

步骤 C: ((6-(2-(((3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基))氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

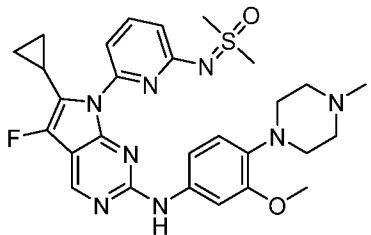


将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (100 mg)、3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (31 mg)、Pd₂(dba)₃ (26 mg)、Dave-phos (33 mg) 和叔丁醇钠 (41 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (48 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82-6.88 (m, 3H), 6.07 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.34-3.43 (m, 4H), 3.28 (s, 6H), 3.01-3.22 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.14-2.23 (m, 1H), 0.86-0.92 (m, 2H), 0.67-0.71 (m, 2H)。

实施例 39

((6-(5-氟-2-(((3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基))氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

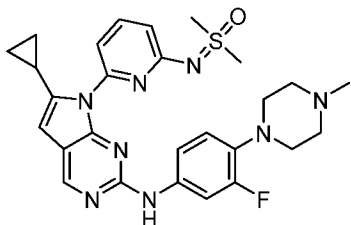


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (76 mg)、3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (22 mg)、Pd₂(dba)₃ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (20 mg)。

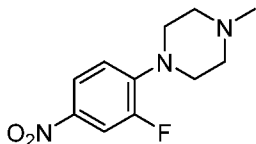
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.21-3.38 (m, 10H), 2.98-3.18 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.02-2.11 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H)。

实施例 40

((6-(2-(((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基))氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



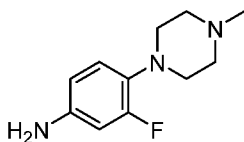
步骤 A: 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪



5 氮气保护下, 将 N-甲基哌嗪 (630 mg)、1,2-二氟-4-硝基苯 (1.0 g)、碳酸钾 (3.5 g) 的二甲基亚砜 (20 mL) 溶液加热至 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (1.2 g)。

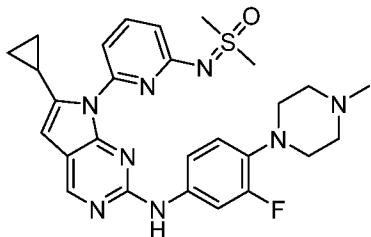
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97-8.01 (m, 1H), 7.91 (dd, *J* = 13.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.31-3.36 (m, 4H), 2.57-2.63 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。

10 步骤 B: 3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺



在反应瓶中依次加入 1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (200 mg)、10% Pd/C (50 mg) 和甲醇 (10 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后得到产物, 直接投于下一步反应。

15 步骤 C: ((6-(2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基))氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



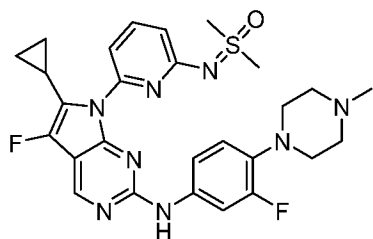
20 将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (100 mg)、3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (30 mg)、Pd₂(dba)₃ (26 mg)、Dave-phos (33 mg) 和叔丁醇钠 (41 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (50 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.75-7.84 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4Hz, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.31 (s, 6H), 3.03-3.11 (m, 4H), 2.59-2.67 (m, 4H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.87-0.94 (m, 2H), 0.64-0.70 (m, 2H)。

实施例 41

((6-(5-氟-2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基))氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧

啉-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

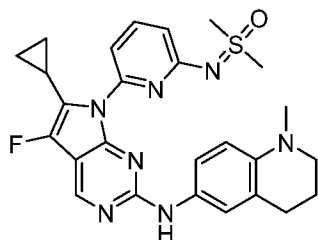


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (76 mg)、3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (21 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (40 mg)。

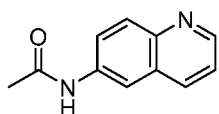
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 15.4$ Hz, 2.4Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.6Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.32 (s, 6H), 3.06-3.12 (m, 4H), 2.61-2.69 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.24-2.53 (m, 1H), 0.84-0.91 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H)。

实施例 42

((6-(5-氟-2-((1-甲基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-6-基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

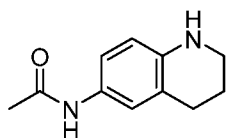


步骤 A: N-(喹啉-6-基)乙酰胺



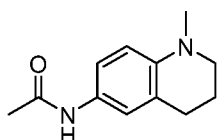
将喹啉-6-胺 (2.0 g) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 向混合液中滴加乙酸酐 (2 mL), 在室温下搅拌两小时。饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相蒸干溶剂即可得到粗产物, 直接投入下步反应。

步骤 B: N-(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙酰胺



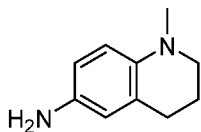
将 N-(喹啉-6-基)乙酰胺 (2.0 g)、六水合氯化镍 (2.6 g)、硼氢化钠 (1.7 g) 混合于甲醇 (20 mL) 中, 室温下搅拌一小时。将溶剂蒸干, 残留物溶于二氯甲烷, 经硅藻土过滤, 滤液用水洗涤, 蒸干后得到粗产物, 直接投入下步反应。

步骤 C: N-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙酰胺



将 N-(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙酰胺 (2.0 g)、碘甲烷 (2.7 g) 和碳酸钾 (2.6 g) 混合于 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 室温下搅拌四小时。在水和二氯甲烷中分液, 有机相蒸干, 得到粗产物, 直接投入下步反应。

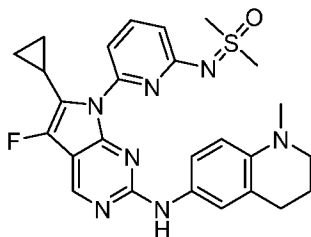
步骤 D: 1-甲基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-6-胺



将 N-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙酰胺 (1.0 g) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 向该溶液中滴加 12 N 的盐酸溶液 (5 mL), 室温下搅拌两小时, 将溶剂蒸干即可得到产物 (230 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.58-10.01 (brs, 3H), 8.38-8.68 (brs, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H)。

步骤 E: ((6-(5-氟-2-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

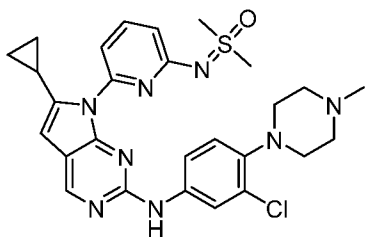


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (38 mg)、1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-胺 (7 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg)、Dave-phos (12 mg) 和叔丁醇钠 (15 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (3 mg)。

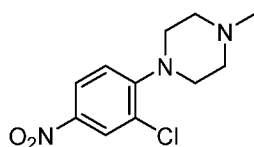
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.82-6.99 (brs, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 6H), 3.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.19-2.27 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 2H), 0.81-0.89 (m, 2H), 0.70-0.76 (m, 2H)。

实施例 43

((6-(2-(((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基))氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



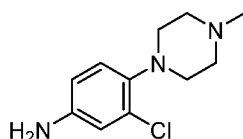
步骤 A: 1-(2-氯-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪



氮气保护下, 将 N-甲基哌嗪 (568 mg)、2-氯-1-氟-4-硝基苯 (1.0 g)、碳酸钾 (3.2 g) 的二甲基亚砜 (20 mL) 混合液加热至 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (1.3 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.22-3.29 (m, 4H), 2.59-2.66 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)。

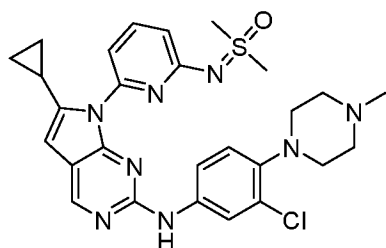
步骤 B: 3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺



在反应瓶中依次加入 1-(2-氯-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (200 mg)、锌粉 (254 mg)、冰乙酸 (2 mL) 和乙醇 (10 mL), 室温下搅拌 1 小时。用 1 N 的氢氧化钠水溶液调节 pH 至 10, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (160 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.54-3.82 (brs, 2H), 2.97-3.04 (m, 4H), 2.63-2.75 (m, 4H), 2.40 (s, 3H)。

步骤 C: ((6-(2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基))氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

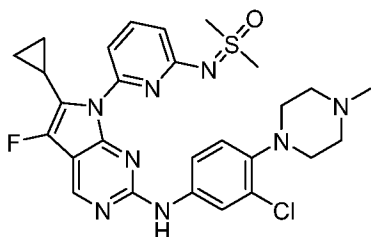


将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (50 mg)、4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)吗啉 (32 mg)、Pd₂(dba)₃ (13 mg)、Dave-phos (17 mg) 和叔丁醇钠 (21 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (25 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.33 (s, 6H), 3.12-3.35 (m, 4H), 2.51-2.88 (m, 7H), 2.41-2.49 (m, 1H), 0.82-0.87 (m, 2H), 0.65-0.70 (m, 2H)。

实施例 44

((6-(5-氟-2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基))氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

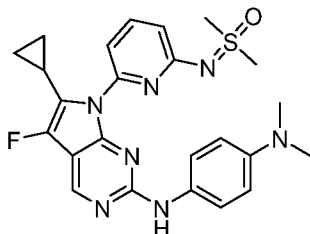


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (76 mg)、3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (23 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (25 mg)。

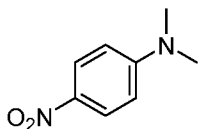
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.32 (s, 6H), 3.08-3.17 (m, 4H), 2.71-2.86 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.26-2.36 (m, 1H), 0.84-0.91 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H)。

实施例 45

((6-(5-氟-2-((4-(二甲基氨基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



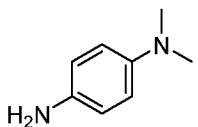
步骤 A: N,N-二甲基-4-硝基苯胺



氮气保护下, 将二甲胺 (315 mg)、对硝基氟苯 (1.0 g) 和碳酸钾 (4.0 g) 的二甲基亚砜 (15 mL) 溶液加热至 100°C 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (1.1 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.12 (s, 6H)。

步骤 B: N^1, N^1 -二甲基-1,4-苯二胺

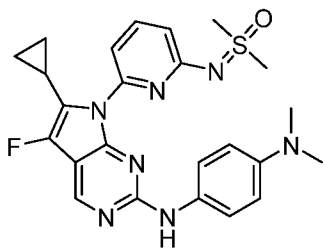


在反应瓶中依次加入 N,N-二甲基-4-硝基苯胺 (1.1 g)、10% Pd/C (330 mg) 和甲醇 (15 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (10%MeOH/DCM), 得到产物 (900 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.65-6.71 (m, 4H), 3.22-3.43 (brs, 2H), 2.83 (s, 6H)。

步骤 C: ((6-(5-氟-2-((4-(二甲基氨基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

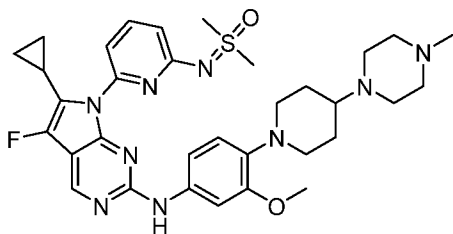


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (30 mg)、N¹,N¹-二甲基-1,4-苯二胺(11 mg)、Pd₂(dba)₃ (8 mg)、Dave-phos (10 mg) 和叔丁醇钠 (12 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (3 mg)。

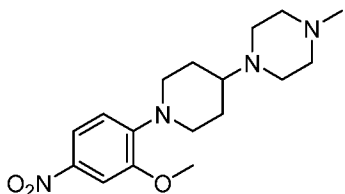
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), , 7.41-7.51 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94-7.06 (brs, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.65-6.78 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.91 (s, 6H), 2.18-2.26 (m, 1H), 0.82-0.89 (m, 2H), 0.71-0.77 (m, 2H)。

实施例 46

((6-(5-氟-2-((3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



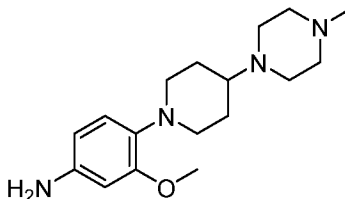
步骤 A: 1-(1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪



氮气保护下, 将 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪的盐酸盐 (4.2 g)、1-氟-2-甲氧基-4-硝基苯 (3.0 g)、碳酸钾 (9.7 g) 的二甲基亚砜 (50 mL) 溶液加热至 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (3.6 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.73-3.79 (m, 2H), 2.57-2.77 (m, 6H), 2.39-2.56 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H)。

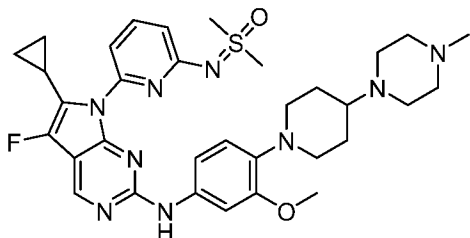
步骤 B: 3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺



在反应瓶中依次加入 1-(1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪 (1.0 g)、10% Pd/C (300 mg) 和甲醇 (10 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (10%MeOH/DCM), 得到产物 (900 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72-3.79 (m, 2H), 2.59-2.78 (m, 6H), 2.39-2.54 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 1.89-1.98 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 2H), 1.59 (brs, 2H)。

步骤 C: ((6-(5-氟-2-((3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

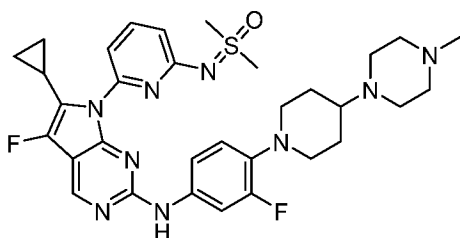


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (76 mg)、3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (31 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (30 mg)。

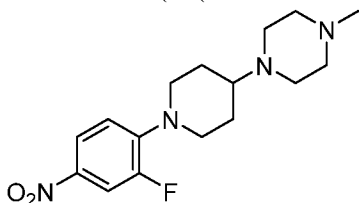
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 6.78-6.85 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.27 (s, 6H), 2.87-3.17 (m, 8H), 2.49-2.64 (m, 6H), 1.97-2.12 (m, 3H), 1.79-1.94 (m, 2H), 0.80-0.88 (m, 2H), 0.73-0.79 (m, 2H)。

实施例 47

((6-(5-氟-2-((3-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



步骤 A: 1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪

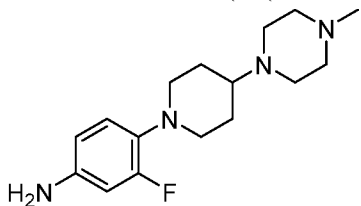


氮气保护下, 将 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪的盐酸盐 (1.5 g)、1, 2-二氟-4-硝基苯 (1.0 g)、碳酸钾 (3.5 g) 的二甲基亚砜 (20 mL) 溶液加热至 100°C 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (1.5 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94-7.98 (m, 1H), 7.89 (dd, $J = 13.2$ Hz, 2.8 Hz, 1H),

6.90 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.73-3.82 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 2H), 2.31-2.72 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 2H)。

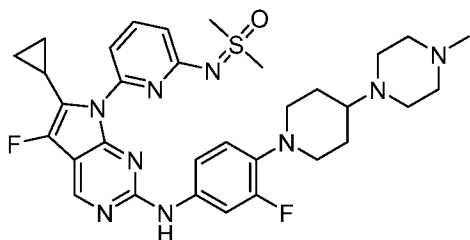
步骤 B: 3-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺



在反应瓶中依次加入 1-(1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪 (300 mg)、10% Pd/C (100 mg) 和甲醇 (10 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (10% MeOH/DCM), 得到产物 (270 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.80 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.37-6.44 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.29-3.37 (m, 2H), 2.32-2.72 (m, 11H), 2.30 (s, 3H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 2H)。

步骤 C: ((6-(5-氟-2-((3-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

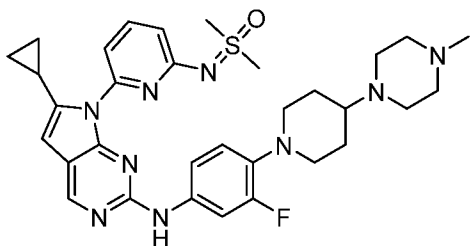


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (76 mg)、3-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (30 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10% MeOH/DCM) 得到目标产物 (23 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 15.2$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 2.61-2.89 (m, 10H), 2.45-2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24-2.33 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 2H), 1.72-1.85 (m, 2H), 0.84-0.91 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H)。

实施例 48

((6-(2-((3-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



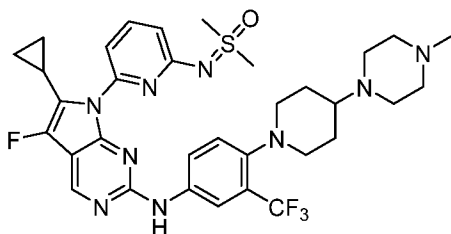
将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (72 mg)、3-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (30 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19

mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (20 mg)。

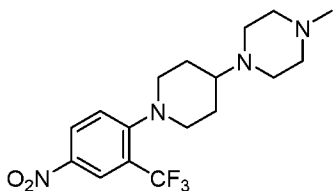
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.38-3.45 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 2.58-2.86 (m, 10H), 2.40-2.56 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.91-1.98 (m, 2H), 1.71-1.84 (m, 2H), 0.87-0.94 (m, 2H), 0.64-0.69 (m, 2H)。

实施例 49

((6-(5-氟-2-((3-三氟甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



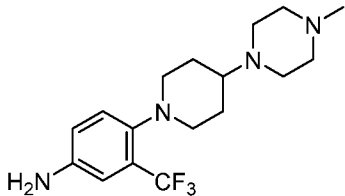
步骤 A: 1-(1-(2-三氟甲基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪



氮气保护下, 将 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪的盐酸盐 (1.2 g)、1-氟-2-三氟甲基-4-硝基苯 (1.0 g)、碳酸钾 (2.7 g) 的二甲基亚砜 (20 mL) 悬浊液加热至 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (1.3 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.41-3.49 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.33-2.74 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 1.92-2.01 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 2H)。

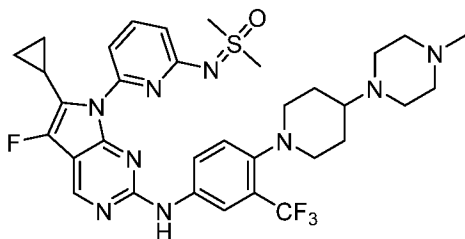
步骤 B: 3-三氟甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺



在反应瓶中依次加入 1-(1-(2-三氟甲基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪 (200 mg)、10% Pd/C (60 mg) 和甲醇 (10 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (10%MeOH/DCM), 得到产物 (150 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.96-3.03 (m, 2H), 2.52-2.84 (m, 10H), 2.36-2.46 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.63-1.76 (m, 2H)。

步骤 C: ((6-(5-氟-2-((3-三氟甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

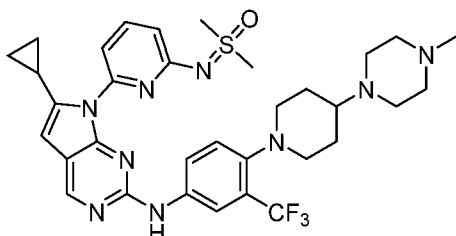


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (76 mg)、3-三氟甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (35 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (35 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.30 (s, 6H), 3.02-3.09 (m, 2H), 2.67-2.97 (m, 10H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.23-2.32 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H), 0.83-0.89 (m, 2H), 0.71-0.76 (m, 2H)。

实施例 50

((6-(2-((3-三氟甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

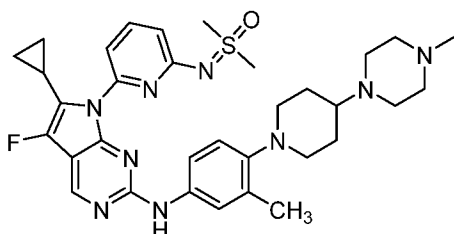


将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (72 mg)、3-三氟甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (35 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (30 mg)。

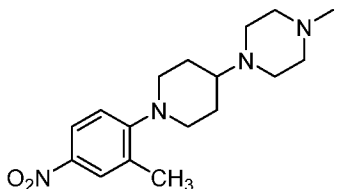
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.30 (s, 6H), 3.01-3.07 (m, 2H), 2.75-2.98 (m, 8H), 2.70 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.49-2.62 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.35-2.43 (m, 1H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 2H), 0.86-0.93 (m, 2H), 0.64-0.69 (m, 2H)。

实施例 51

((6-(5-氟-2-((3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

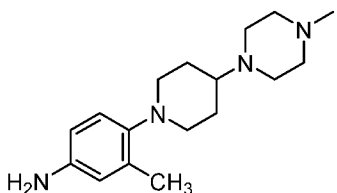


步骤 A: 1-(1-(2-甲基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪



5 氮气保护下, 将 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪盐酸盐 (1.6 g)、1-氟-2-甲基-4-硝基苯 (1.0 g) 和碳酸钾 (3.6 g) 的二甲基亚砜 (20 mL) 溶液加热至 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后得到产物, 直接投于下一步反应。

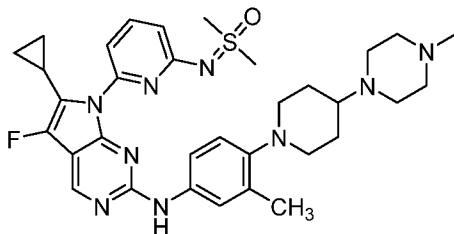
步骤 B: 3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺



10 在反应瓶中依次加入 1-(1-(2-甲基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪 (200 mg)、10% Pd/C (60 mg) 和甲醇 (10 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (10% MeOH/DCM), 得到产物 (80 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.38-3.52 (brs, 2H), 3.03-3.09 (m, 2H), 2.54-2.87 (m, 10H), 2.34-2.48 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.64-1.77 (m, 2H)。

15 步骤 C: ((6-(5-氟-2-((3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



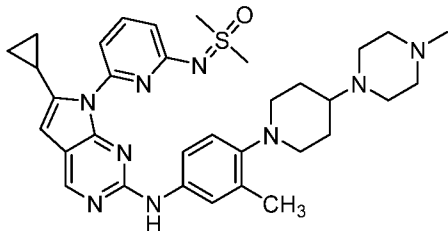
20 将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (76 mg)、3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (29 mg)、Pd₂(dba)₃ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10% MeOH/DCM) 得到目标产物 (25 mg)。

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.08-7.15 (brs, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0

Hz, 1H), 3.30 (s, 6H), 3.09-3.17 (m, 2 H), 2.67-2.99 (m, 9H), 2.63 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.22-2.29 (m, 4H), 1.92-2.03 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 2H), 0.83-0.89 (m, 2H), 0.72-0.77 (m, 2H)。

实施例 52

- 5 ((6-(2-((3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

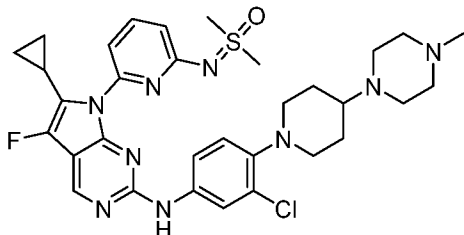


将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (72 mg)、3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (29 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (25 mg)。

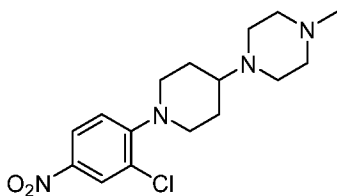
- 10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.30 (s, 6H), 2.90-3.16 (m, 10H), 2.54-2.66 (m, 6H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98-2.08 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 2H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.64-0.69 (m, 2H)。

实施例 53

- 20 ((6-(5-氟-2-((3-氯-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



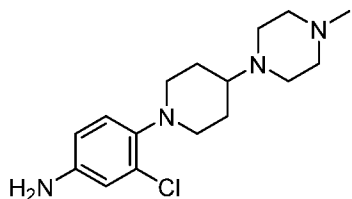
步骤 A: 1-(1-(2-氯-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪



- 25 氮气保护下, 将 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪的盐酸盐 (1.4 g)、2-氯-1-氟-4-硝基苯 (1.0 g) 和碳酸钾 (3.1 g) 的二甲基亚砜 (20 mL) 溶液加热至 100°C 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (1.6 g)。

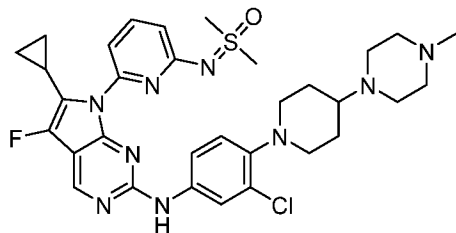
- 30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.61-3.69 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.58-2.74 (m, 4H), 2.36-2.57 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 1.94-2.02 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H)。

步骤 B: 3-氯-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺



在反应瓶中依次加入 1-(1-(2-氯-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪 (340 mg), 锌粉 (325 mg)、冰乙酸 (2 mL) 和乙醇 (10 mL), 室温下搅拌 1 小时。用 1 N 的氢氧化钠水溶液调节 pH 至 12, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后得到产物, 直接投于下一步反应。

步骤 C: ((6-(5-氟-2-((3-氯-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

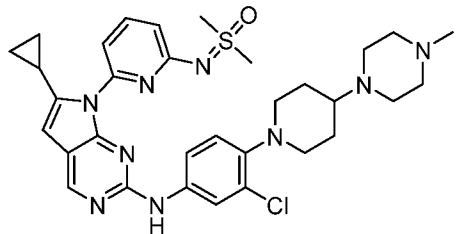


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (76 mg)、3-氯-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (31 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (30 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.34-3.41 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 2.65-2.96 (m, 9H), 2.62 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.25-2.34 (m, 1H), 1.92-2.04 (m, 2H), 1.72-1.87 (m, 2H), 0.83-0.91 (m, 2H), 0.71-0.77 (m, 2H)。

实施例 54

((6-(2-((3-氯-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



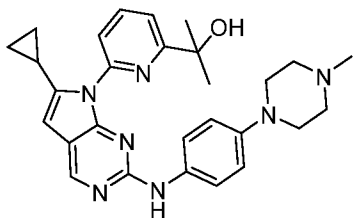
将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (72 mg)、3-氯-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (31 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 溶液中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (30 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J

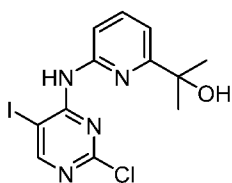
= 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.35-3.41 (m, 2 H), 3.32 (s, 6H), 2.65-2.91 (m, 8H), 2.61 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.44-2.56 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37-2.45 (m, 1H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 0.87-0.96 (m, 2H), 0.64-0.69 (m, 2H)。

实施例 55

- 5 2-(6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



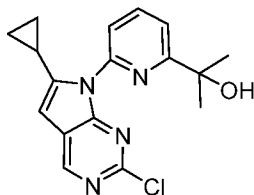
步骤 A: 2-(6-((5-碘-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



- 10 氮气保护下, 将 2-(6-氨基吡啶-2-基)丙烷-2-醇 (2.9 g)、5-碘-2, 4-二氯嘧啶 (5.25 g)、二异丙基乙胺 (2.94 g) 和异丙醇 (30 mL) 的混合物加热至回流搅拌过夜。冷却至室温后经过滤收集析出的固体并用少量乙酸乙酯淋洗, 干燥后得到产物 (2.0 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 1.56 (s, 6H)。

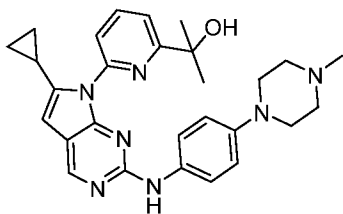
- 15 步骤 B: 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



参照实施例 1 中步骤 D 的方法, 以 2-(6-((5-碘-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和环丙乙炔为原料, 得到产物 (102 mg)。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (s, 1H), 8.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 0.94-0.97 (m, 2H), 0.80-0.83 (m, 2H)。

步骤 C: 2-(6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇

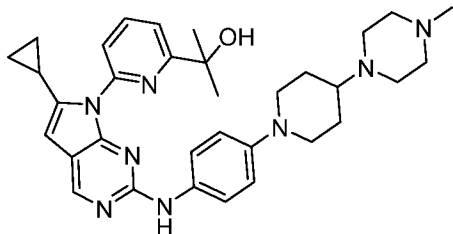


- 25 参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (30 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 7.96(t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.60 (brs, 1H), 3.20-3.31 (m, 4H), 2.79-2.91 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.15-2.17 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 0.86-0.91 (m, 2H), 0.71-0.75 (m, 2H)。

5 实施例 56

2-(6-(2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇

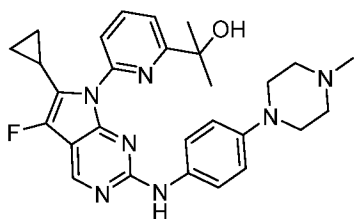


参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和 1-甲基-4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)哌嗪为原料得到产物 (15 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04(brs, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.60 (brs, 1H), 3.62-3.65 (m, 2H), 2.79-3.00 (m, 8H), 2.65-2.71 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.16-2.18 (m, 1H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 0.86-0.90 (m, 2H), 0.72-0.75 (m, 2H)。

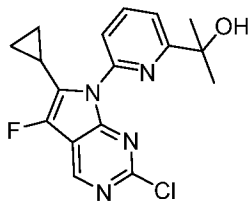
实施例 57

2-(6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



20

步骤 A: 2-(6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇

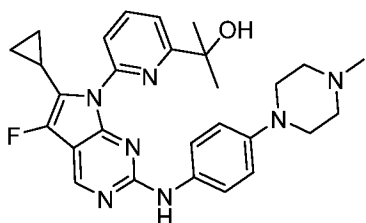


参照实施例 1 中步骤 E 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和选择氟试剂为原料, 得到产物 (112 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H), 7.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.0$ Hz, 0.8Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.0$ Hz, 0.8Hz, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.59 (s, 6H), 0.84-0.91 (m, 4H)。

步骤 B: 2-(6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇

30

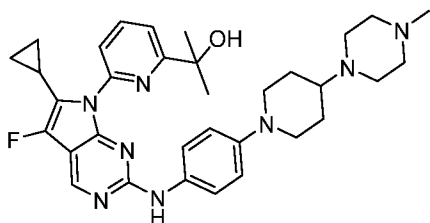


参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以 2-(6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (25 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.180-4.25 (brs, 1H), 3.33-3.40 (m, 4H), 2.90-3.10 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.05-2.07 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 0.82-0.85 (m, 2H), 0.75-0.77 (m, 2H)。

实施例 58

2-(6-(2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇

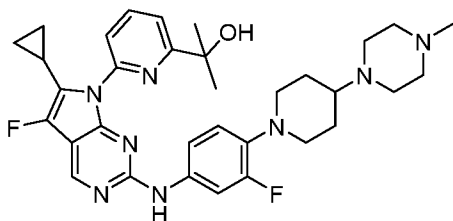


参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以 2-(6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和 1-甲基-4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)哌嗪为原料得到产物 (50 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (brs, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.60 (brs, 1H), 3.63-3.66 (m, 2H), 2.79-2.95 (m, 8H), 2.65-2.71 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.06-2.10 (m, 1H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.72-1.76 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 0.82-0.84 (m, 2H), 0.74-0.75 (m, 2H)。

实施例 59

2-(6-(2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



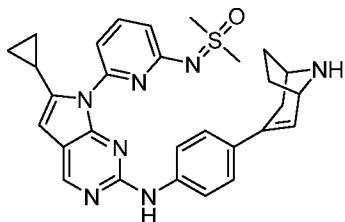
参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以 2-(6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和 1-甲基-4-(1-(3-氟-4-氨基苯基)哌啶-4-基)哌嗪为原料得到产物 (20 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 4.40 (brs, 1H), 3.43-3.49 (m, 2H), 2.79-3.20 (m, 8H), 2.60-2.79 (m, 6H), 1.75-2.05 (m, 5H), 1.60 (s,

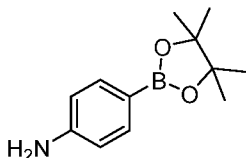
6H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.77-0.79 (m, 2H)。

实施例 60

((6-(2-((4-((1S,5R)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



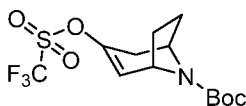
步骤 A: 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺



氮气保护下, 将 4-溴苯胺 (5.00 g)、联硼酸频那醇酯 (14.80 g)、四(三苯基磷)钯 (3.30 g) 和醋酸钾 (5.80 g) 的 1,4-二氧六环 (100 mL) 悬浊液加热至 100℃ 过夜。冷却至室温后, 过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (4.0 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.32 (s, 12H)。

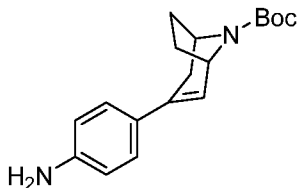
步骤 B: (1S,5R)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸叔丁酯



氮气保护下, 将双(三甲基甲硅烷基)氨基钾 (4.90 g) 的四氢呋喃 (50 mL) 悬浊液冷却至 -60℃, 向混合液中加入 (1R,5S)-3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (5.00 g), 待反应 2 小时后, 再加入 1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺 (4.90 g), 继续反应 5 小时后升至室温搅拌 2 小时。加水淬灭反应后, 二氯甲烷萃取, 有机相去除溶剂后经过硅胶柱层析 (2%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (7.5 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.07-6.12 (m, 1H), 4.31-4.61 (m, 2H), 2.93-3.17 (m, 1H), 2.18-2.32 (m, 1H), 1.95-2.16 (m, 3H), 1.66-1.81 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

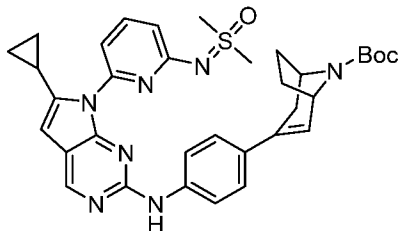
步骤 C: (1S,5R)-3-(4-氨基苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸叔丁酯



氮气保护下, 将 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺 (4.00 g)、(1S,5R)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸叔丁酯 (5.40 g)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.10 g) 和碳酸铯 (9.80 g) 在二甲基亚砜 (60 mL) 和水 (15 mL) 中的混合液加热至 100℃ 搅拌过夜。冷却至室温后过滤, 滤液用二氯甲烷萃取, 有机相去除溶剂后经过硅胶柱层析 (5%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (3.5 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.23-6.33 (m, 1H), 4.32-4.58 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.91-3.19 (m, 1H), 2.11-2.26 (m, 2H), 1.88-2.02 (m, 2H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

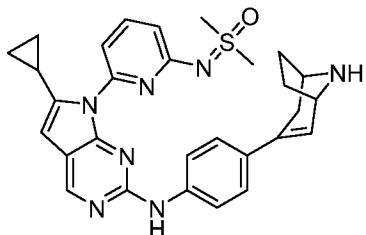
步骤 D: ((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺(73 mg)、(1S,5R)-3-(4-氨基苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸叔丁酯(30 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化(5%MeOH/DCM)得到目标产物(40 mg)。



将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺(73 mg)、(1S,5R)-3-(4-氨基苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸叔丁酯(30 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化(5%MeOH/DCM)得到目标产物(40 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 7.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21-7.32 (m, 4H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.31-6.41 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.36-4.58 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 2.92-3.21 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.13-2.28 (m, 2H), 1.90-2.03 (m, 2H), 1.62-1.77 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.86-0.97 (m, 2H), 0.65-0.72 (m, 2H)。

步骤 E: ((6-(2-((4-((1S,5R)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

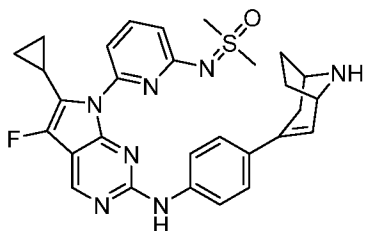


将乙酰氯 (2 mL) 缓慢滴加至甲醇 (4 mL) 中, 向混合液中加入(1S,5R)-3-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸叔丁酯 (40 mg), 室温下搅拌 1 小时。蒸干溶剂, 用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物 (30 mg)。

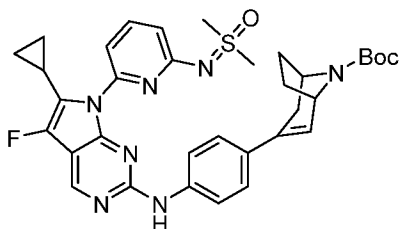
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42-7.55 (m, 6H), 6.55 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.31-4.42 (m, 2H), 3.59 (s, 6H), 3.14-3.23 (m, 2H), 2.68 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.17-2.45 (m, 3H), 1.93-2.08 (m, 2H), 1.01-1.07 (m, 2H), 0.87-0.93 (m, 2H)。

实施例 61

((6-(2-((4-((1S,5R)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



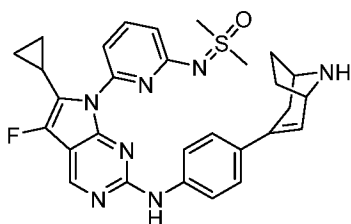
步骤 A: (1S,5R)-3-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)-λ⁶-亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸叔丁酯



将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (76 mg)、(1S,5R)-3-(4-氨基苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸叔丁酯 (30 mg)、Pd₂(dba)₃ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化(5%MeOH/DCM)得到目标产物 (40 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25-7.27 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.31-6.43 (m, 1H), 4.36-4.61 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 2.91-3.21 (m, 1H), 2.11-2.31 (m, 3H), 1.89-2.06 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.83-0.92 (m, 2H), 0.72-0.79 (m, 2H)。

步骤 B: ((6-(2-((4-((1S,5R)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

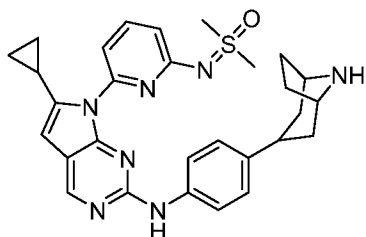


将乙酰氯 (2 mL) 缓慢滴加至甲醇 (4 mL) 中, 向混合液中加入(1S,5R)-3-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)-λ⁶-亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸叔丁酯 (40 mg), 室温下搅拌 1 小时。蒸干溶剂, 用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物 (25 mg)。

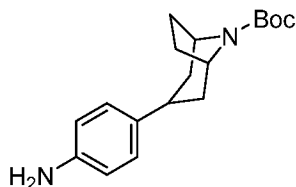
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.68 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 4H), 7.34-7.41 (m, 2H), 6.44 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.31-4.43 (m, 2H), 3.55 (s, 6H), 3.13-3.23 (m, 2H), 2.68 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.17-2.45 (m, 3H), 1.93-2.07 (m, 2H), 0.95-1.03 (m, 2H), 0.85-0.93 (m, 2H)。

实施例 62

((6-(2-((4-((1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



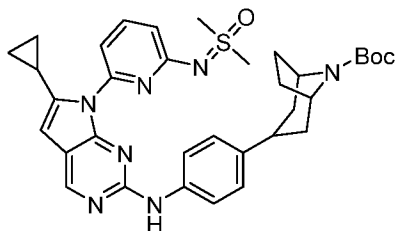
步骤 A: (1R,5S)-3-(4-氨基苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



在反应瓶中依次加入(1S,5R)-3-(4-氨基苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-甲酸叔丁酯 (300 mg)、10% Pd/C (50 mg) 和甲醇 (10 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌 2 小时。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化(10%MeOH/DCM), 得到产物 (280 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.96-7.02 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.16-4.37 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.91-3.02 (m, 0.5H), 2.48-2.58 (m, 0.5H), 1.96-2.06 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

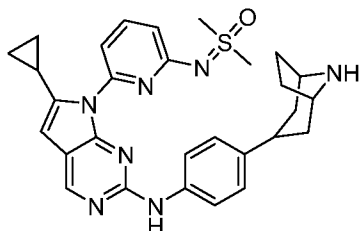
步骤 B: 叔丁基(1R,5S)-3-(4-((6-环丙基-7-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (50 mg)、(1R,5S)-3-(4-氨基苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (21 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg)、Dave-phos (17 mg) 和叔丁醇钠 (20 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化(5%MeOH/DCM)得到目标产物(30 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.18-4.39 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.97-3.08 (m, 0.5H), 2.56-2.66 (m, 0.5H), 2.32-2.53 (m, 2H), 1.58-2.06 (m, 7H), 1.51 (s, 9H), 0.86-0.94 (m, 2H), 0.65-0.71 (m, 2H)。

步骤 C: ((6-(2-((1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

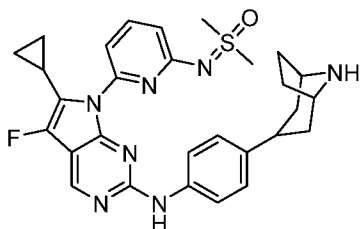


将乙酰氯 (2 mL) 缓慢滴加至甲醇 (4 mL) 中, 向混合液中加入(1R,5S)-3-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (35 mg), 室温下搅拌 1 小时。蒸干溶剂, 用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物 (25 mg)。

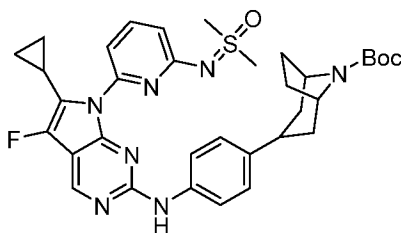
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 6.07-6.09 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 2H), 3.24 (s, 6H), 3.20-3.23 (m, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H), 2.29-2.37 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.72-1.97 (m, 4H), 0.72-0.81 (m, 2H), 0.56-0.61 (m, 2H)。

实施例 63

((6-(2-((4-((1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



步骤 A: (1R,5S)-3-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

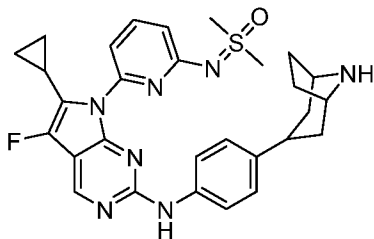


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (53 mg)、(1R,5S)-3-(4-氨基苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (21 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg)、Dave-phos (17 mg) 和叔丁醇钠 (20 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化(5%MeOH/DCM)得到目标产物 (30 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 6.79-6.83 (m, 1H), 4.19-4.39 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.97-3.09 (m, 0.5H), 2.56-2.67 (m, 0.5H), 2.34-2.54 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.88-2.08 (m, 3H), 1.58-1.72 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 0.83-0.91 (m, 2H), 0.74-0.78 (m, 2H)。

步骤 B: ((6-(2-((4-((1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-5-氟

-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

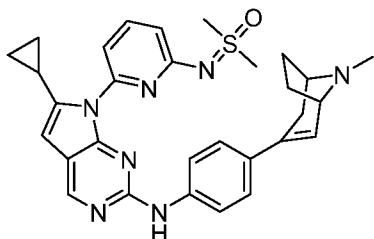


将乙酰氯 (2 mL) 缓慢滴加至甲醇 (4 mL) 中, 向混合液中加入(1R,5S)-3-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (30 mg), 室温下搅拌 1 小时。蒸干溶剂, 用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物 (10 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 4.01-4.13 (m, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.06-3.18 (m, 1H), 2.39-2.49 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.11-2.25 (m, 3H), 1.81-2.08 (m, 5H), 0.79-0.85 (m, 2H), 0.67-0.74 (m, 2H)。

实施例 64

((6-(6-环丙基-2-((4-((1S,5R)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

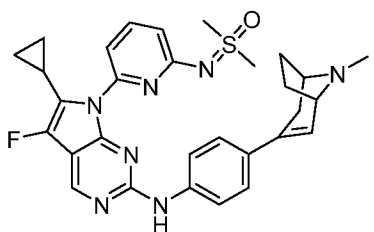


将((6-(2-((4-((1S,5R)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (30 mg)、40%的甲醛水溶液 (0.1 mL) 和冰乙酸 (0.1 mL) 混合于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下搅拌 20 分钟, 然后加入醋酸硼氢化钠 (64 mg), 继续搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7.0, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (6 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 7.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.71-3.81 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 2.92-2.99 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.26-2.45 (m, 4H), 2.01-2.06 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 0.89-0.95 (m, 2H), 0.65-0.71 (m, 2H)。

实施例 65

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-((1S,5R)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

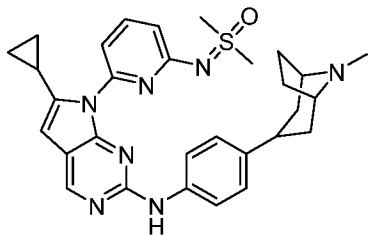


将((6-(2-((4-((1S,5R)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (25 mg)、40%的甲醛水溶液 (0.1 mL) 和冰乙酸 (0.1 mL) 混合于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下搅拌 20 分钟, 然后加入醋酸硼氢化钠 (49 mg), 继续搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7.0, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (10 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.81-3.91 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.47-2.58 (m, 2H), 2.40 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.74-0.78 (m, 2H)。

实施例 66

((6-(6-环丙基-2-((4-((1R,5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

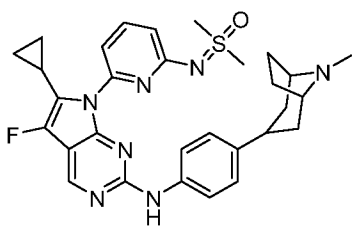


将((6-(2-((4-((1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (25 mg)、40%的甲醛水溶液 (0.1 mL) 和冰乙酸 (0.1 mL) 混合于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下搅拌 20 分钟, 然后加入醋酸硼氢化钠 (50 mg), 继续搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7.0, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (5 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.67-7.81 (brs, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.87-3.11 (m, 2H), 2.75-2.82 (m, 3H), 2.48 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.26-2.41 (m, 2H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.82-1.87 (m, 3H), 0.88-0.94 (m, 2H), 0.66-0.72 (m, 2H)。

实施例 67

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-((1R,5S)-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



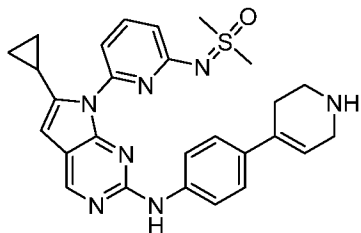
将((6-(2-((4-((1R,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (10 mg)、40%的甲醛水溶液 (0.05 mL) 和冰乙酸 (0.1 mL) 混合于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下搅拌 20

分钟, 然后加入醋酸硼氢化钠 (19 mg), 继续搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7.0, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (5 mg)。

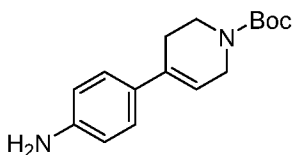
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.86-3.17 (m, 2H), 2.83 (s, 1.5H), 2.76 (s, 1.5H), 2.46 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.09-2.16 (m, 1H), 1.96-2.07 (m, 1H), 1.76-1.92 (m, 3H), 0.83-0.91 (m, 2H), 0.74-0.78 (m, 2H)。

实施例 68

((6-(6-环丙基-2-((4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



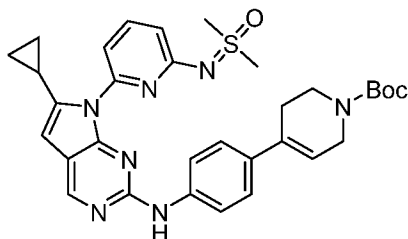
步骤 A: 4-(4-氨基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-甲酸叔丁酯



将 4-溴苯胺 (1.7 g)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-甲酸叔丁酯 (3.7 g)、磷酸钾 (4.3 g) 和 Pd(dppf)Cl₂ (720 mg) 混合于乙二醇二甲醚 (50 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶剂中, 在氮气保护下, 加热至 85℃ 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经过硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (1.1 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.86-5.94 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.44-2.51 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

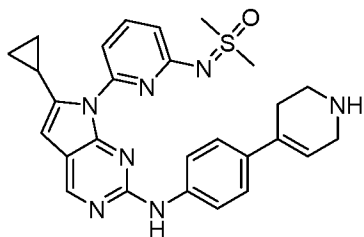
步骤 B: 4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)-λ⁶-亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-丁基叔丁酯吡啶-2-基)氨基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-甲酸叔丁酯



将((6-(2-氯-6-环丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (50 mg)、4-(4-氨基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-甲酸叔丁酯 (19 mg)、Pd₂(dba)₃ (13 mg)、Dave-phos (17 mg) 和叔丁醇钠 (20 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100℃ 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (20 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.93-6.01 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.47-2.54 (m, 2H), 2.32-2.40 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.88-0.94 (m, 2H)。

5 步骤 C: ((6-(6-环丙基-2-((4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

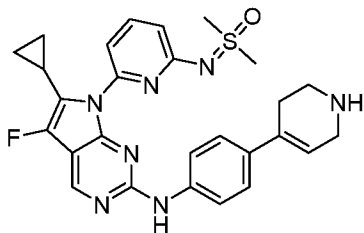


将乙酰氯 (2 mL) 缓慢滴加至甲醇 (4 mL) 中, 向混合液中加入 4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-丁基叔丁酯吡啶-2-基)氨基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (20 mg), 室温下搅拌 1 小时。蒸干溶剂, 用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物 (10 mg)。

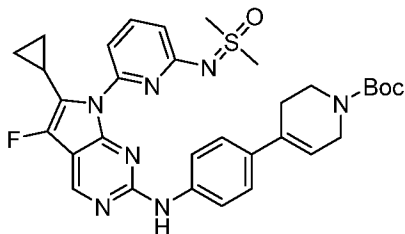
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 7.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.04-6.08 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 2H), 3.44 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.35 (s, 6H), 3.19-3.25 (brs, 1H), 2.75-2.81 (m, 2H), 2.26-2.35 (m, 1H), 0.84-0.89 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H)。

实施例 69

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



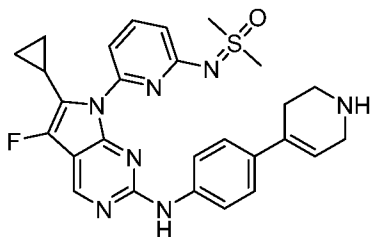
20 步骤 A: 4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-丁基叔丁酯吡啶-2-基)氨基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯



25 将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (53 mg)、4-(4-氨基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (19 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg)、Dave-phos (17 mg) 和叔丁醇钠 (20 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (18 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 7.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.93-6.03 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 2H), 3.63 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.47-2.55 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.84-0.89 (m, 2H), 0.74-0.78 (m, 2H)。

步骤 B: ((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

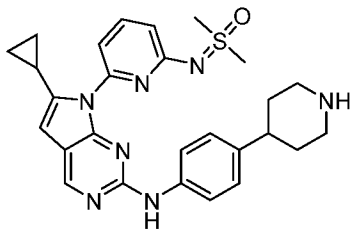


将乙酰氯 (2 mL) 缓慢滴加至甲醇 (4 mL) 中, 向混合液中加入 4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-丁基叔丁酯吡啶-2-基)氨基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (18 mg), 室温下搅拌 1 小时。蒸干溶剂, 用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物 (8 mg)。

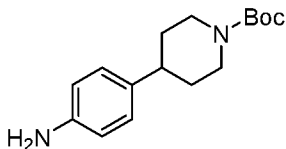
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 7.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.04-6.07 (m, 1H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.44 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.35 (s, 6H), 3.19-3.25 (brs, 1H), 2.75-2.80 (m, 2H), 2.27-2.35 (m, 1H), 0.84-0.89 (m, 2H), 0.66-0.71 (m, 2H)。

实施例 70

((6-(6-环丙基-2-((4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



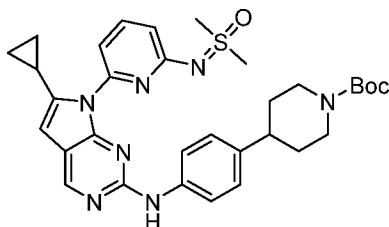
步骤 A: 4-(4-氨基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



在反应瓶中依次加入 4-(4-氨基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (300 mg), 10% Pd/C (50 mg) 和甲醇 (10 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌 2 小时。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (10%MeOH/DCM), 得到产物 (270 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.13-4.29 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.77 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.48-2.57 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.49-1.62 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

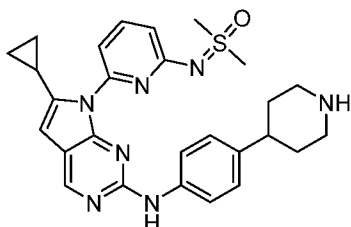
步骤 B: 4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-丁基叔丁酯吡啶-2-基)氨基)苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯



将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (50 mg)、4-(4-氨基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (20 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg)、Dave-phos (17 mg) 和叔丁醇钠 (20 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (15 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24-7.31 (brs, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.16-4.31 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.73-2.84 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.88-0.94 (m, 2H), 0.65-0.70 (m, 2H)。

步骤 C: ((6-(6-环丙基-2-((4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

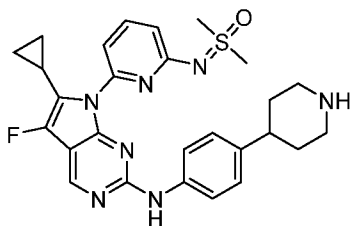


将乙酰氯 (2 mL) 缓慢滴加至甲醇 (4 mL) 中, 向混合液中加入 4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-丁基叔丁酯吡啶-2-基)氨基)苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (15 mg), 室温下搅拌 1 小时。蒸干溶剂, 用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (8 mg)。

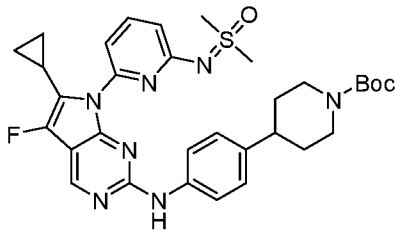
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.34 (s, 6H), 3.19-3.25 (brs, 1H), 3.11 (td, $J = 12.8$ Hz, 3.2 Hz, 2H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.26-2.33 (m, 1H), 2.04 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H), 1.81-1.93 (m, 2H), 0.84-0.88 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H)。

实施例 71

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



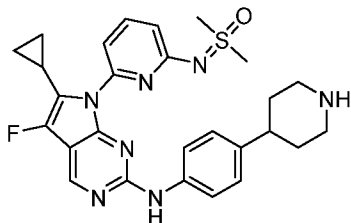
步骤 A: 4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-丁基叔丁酯吡啶-2-基)氨基)苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯



将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (53 mg)、4-(4-氨基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (20 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg)、Dave-phos (17 mg) 和叔丁醇钠 (20 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (10 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.18-4.31 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.73-2.85 (m, 2H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.19-2.28 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.84-0.88 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 2H)。

步骤 B: ((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

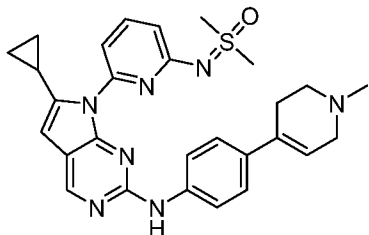


将乙酰氯 (2 mL) 缓慢滴加至甲醇 (4 mL) 中, 向混合液中加入 4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-丁基叔丁酯吡啶-2-基)氨基)苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (10 mg), 室温下搅拌 1 小时。蒸干溶剂, 用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物 (7 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.34 (s, 6H), 3.19-3.25 (brs, 1H), 3.11 (td, $J = 13.2$ Hz, 2.8Hz, 2H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 2H), 0.80-0.84 (m, 2H), 0.69-0.73 (m, 2H)。

实施例 72

((6-(6-环丙基-2-((4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



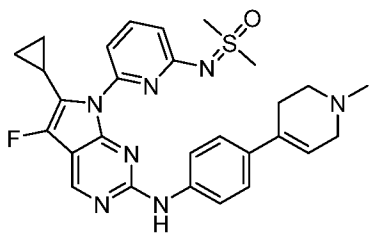
将((6-(6-环丙基-2-((4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (10 mg)、40%的甲醛水溶液 (0.05 mL)

和冰乙酸 (0.1 mL) 混合于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下搅拌 20 分钟, 然后加入醋酸硼氢化钠 (20 mg), 继续搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7.0, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (10 mg)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 7.77 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.90-5.94 (m, 1H), 3.62-3.89 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 3.26-3.39 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.81-3.02 (m, 2H), 2.32-2.39 (m, 1H), 0.89-0.94 (m, 2H), 0.67-0.71 (m, 2H)。

实施例 73

- 10 ((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

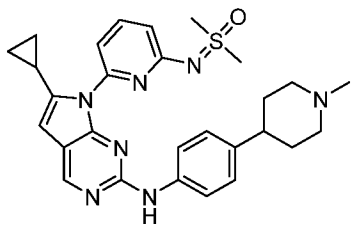


将((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (8 mg)、40%的甲醛水溶液 (0.05 mL) 和冰乙酸 (0.1 mL) 混合于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下搅拌 20 分钟, 然后加入醋酸硼氢化钠 (20 mg), 继续搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7.0, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (8 mg)。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 7.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.95-5.99 (m, 1H), 3.38-3.41 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.94 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.19-2.27 (m, 1H), 0.83-0.91 (m, 2H), 0.73-0.78 (m, 2H)。

实施例 74

- 25 ((6-(6-环丙基-2-((4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



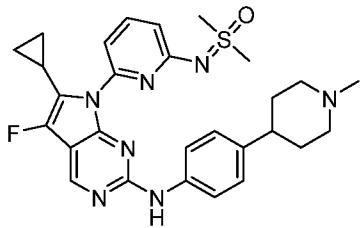
将((6-(6-环丙基-2-((4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (8 mg)、40%的甲醛水溶液 (0.05 mL) 和冰乙酸 (0.1 mL) 混合于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下搅拌 20 分钟, 然后加入醋酸硼氢化钠 (20 mg), 继续搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7.0, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (5 mg)。

- 30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 7.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.54-2.65 (m, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H),

2.19-2.32 (m, 2H), 1.95 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 0.88-0.93 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H)。

实施例 75

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

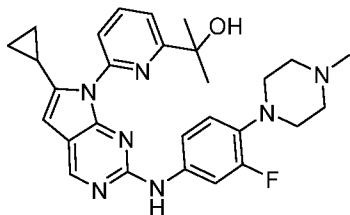


将((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (7 mg)、40%的甲醛水溶液 (0.05 mL) 和冰乙酸 (0.1 mL) 混合于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下搅拌 20 分钟, 然后加入醋酸硼氢化钠 (20 mg), 继续搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7.0, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (5 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.30 (s, 6H), 3.12-3.19 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.19-2.29 (m, 3H), 1.81-1.96 (m, 4H), 0.83-0.89 (m, 2H), 0.71-0.77 (m, 2H)。

实施例 76

2-(6-(2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇

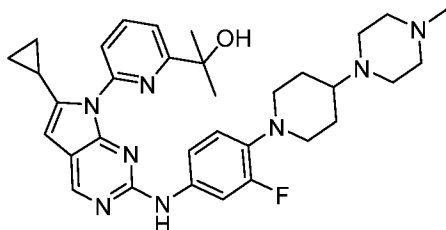


参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和 3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (19 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.45-4.55 (brs, 1H), 3.19-3.30 (m, 4H), 2.80-3.01 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.18-2.20 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 0.88-0.93 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H)。

实施例 77

2-(6-(2-((3-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇

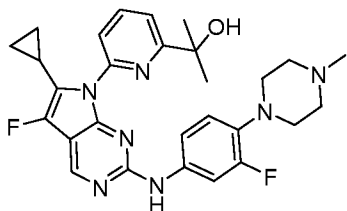


参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和 3-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (17 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 15.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.55-4.65 (brs, 1H), 3.43-3.46 (m, 2H), 2.80-3.31 (m, 8H), 2.5-2.8 (m, 6H), 2.18-2.25 (m, 1H), 1.70-2.15 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 0.89-0.92 (m, 2H), 0.74-0.77 (m, 2H)。

实施例 78

2-(6-(2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇

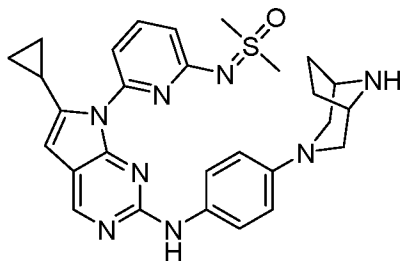


参照实施例 1 中步骤 F 的方法, 以 2-(6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和 3-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺)为原料, 得到产物 (21 mg)。

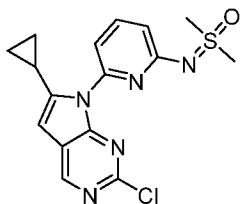
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 4.30-4.50 (brs, 1H), 3.00-3.60 (m, 8H), 2.82 (s, 3H), 2.01-2.10 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 0.85-0.95 (m, 2H), 0.73-0.80 (m, 2H)。

实施例 79

((6-(2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



步骤 A: ((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

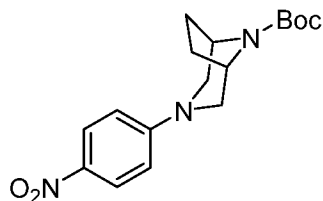


常温下, 将((6-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (2.26 g)、碘化亚铜 (120 mg) 和 Pd(dppf)Cl₂ (420 mg) 加入装有 DMF/TEA (20 ml/20 mL) 的封管中, 氮气鼓泡, 加入环丙乙炔 (600 mg), 35°C 搅拌过夜, 冷却至

室温后,过滤并用二氯甲烷淋洗,滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析(DCM/MeOH=30/1)纯化得到产物(510 mg)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.43 (s, 6H), 2.12-2.18 (m, 1H), 0.99-1.05 (m, 2H), 0.78-0.83 (m, 2H)。

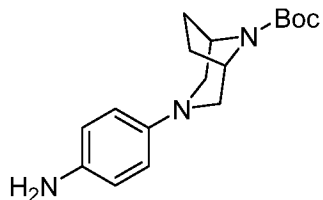
步骤 B: 3-(4-硝基苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



将对硝基苯(141 mg)、(1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(212 mg)和碳酸钾(553 mg)混合于二甲基亚砜(10 mL)中,在氮气保护下,加热至 100°C 搅拌过夜。冷却至室温后,在水和二氯甲烷中分液,有机相去除溶剂后经过硅胶柱层析(100%DCM)纯化得到产物(215 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.32-4.52 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 12.0$ Hz, 2.0 Hz, 2H), 3.12-3.26 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

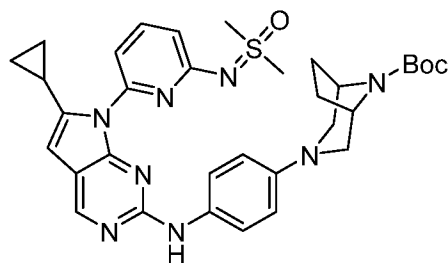
步骤 C: (1R,5S)-3-(4-氨基苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



将 3-(4-硝基苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(215 mg)和 Pd/C (30 mg) 混合于甲醇(10 mL)中,氢气充分置换气,室温下搅拌 3 小时。反应液经过硅藻土过滤,滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化(10%MeOH/DCM),得到产物(120 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.65-6.73 (m, 4H), 4.21-4.41 (m, 2H), 3.23 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.41-3.01 (m, 4H), 1.83-1.96 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

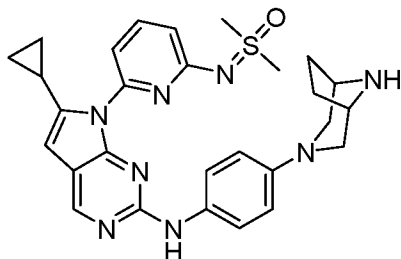
步骤 D: (1R,5S)-3-(4-((6-环丙基-7-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺(72 mg)、(1R,5S)-3-(4-氨基苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(30 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos(24 mg)和叔丁醇钠(29 mg)混合于甲苯(5 mL)中,氮气充分鼓泡,封管,加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后,在水和二氯甲烷中分液,有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物(28 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.21-4.47 (m, 2H), 3.24-3.37 (m, 8H), 2.84-3.03 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 1H), 1.82-1.97 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.64-0.69 (m, 2H).

5 步骤 E: ((6-(2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

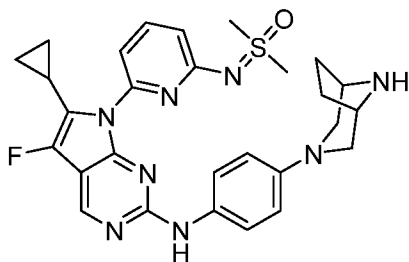


10 将乙酰氯 (2 mL) 缓慢滴加至甲醇 (4 mL) 中, 向混合液中加入(1R,5S)-3-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (28 mg), 室温下搅拌 1 小时。蒸干溶剂, 用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物 (12 mg)。

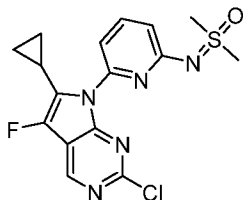
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.78-6.89 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 3.49-3.62 (m, 2H), 3.34 (s, 6H), 3.20-3.25 (brs, 1H), 2.98-3.18 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 4H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H).

实施例 80

((6-(2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



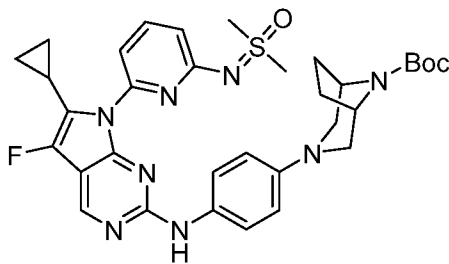
20 步骤 A: ((6-(2-氯-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



25 常温下, 将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (1.4 g) 加入乙腈 (50 mL) 中, 冰水浴, 氮气氛围加入选择氟试剂 (1.24 g), 搅拌 1 小时, 加水淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 除溶剂后经过硅胶柱层析 (DCM/EA=1/1) 纯化得到产物 (600 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.40 (s, 6H), 2.05-2.11 (m, 1H), 0.88-0.99 (m, 4H).

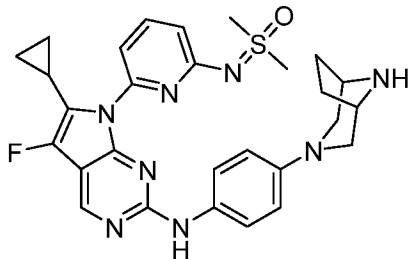
步骤 B: (1R,5S)-3-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



5 将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (76 mg)、(1R,5S)-3-(4-氨基苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (30 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (30 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.24-4.44 (m, 2H), 3.31-3.36 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.86-3.02 (m, 2H), 2.19-2.27 (m, 1H), 1.82-1.98 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 0.82-0.88 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 2H)。

15 步骤 B: ((6-(2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

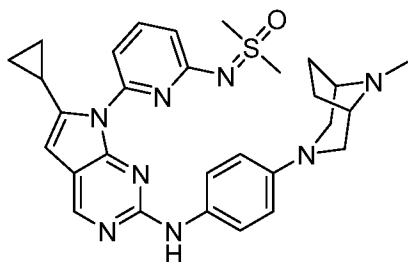


20 将乙酰氯 (2 mL) 缓慢滴加至甲醇 (4 mL) 中, 向混合液中加入(1R,5S)-3-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (30 mg), 室温下搅拌 1 小时。蒸干溶剂, 用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物 (17 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 2H), 3.34 (s, 6H), 3.19-3.25 (brs, 1H), 3.07 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.07-2.24 (m, 5H), 0.78-0.82 (m, 2H), 0.68-0.72 (m, 2H)。

实施例 81

((6-(6-环丙基-2-((4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

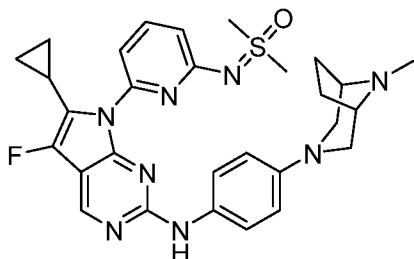


将((6-(2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (10 mg)、40%的甲醛水溶液 (0.05 mL) 和冰乙酸 (0.1 mL) 混合于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下搅拌 20 分钟, 然后加入醋酸硼氢化钠 (50 mg), 继续搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7.0, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (5 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.22-7.27 (brs, 1H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.71-3.92 (m, 4H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 2.83 (s, 3H), 2.18-2.36 (m, 5H), 0.88-0.93 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H)。

实施例 82

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

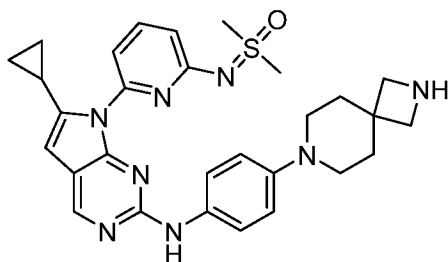


将((6-(2-((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)苯基)氨基)-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (15 mg)、40%的甲醛水溶液 (0.05 mL) 和冰乙酸 (0.1 mL) 混合于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下搅拌 20 分钟, 然后加入醋酸硼氢化钠 (50 mg), 继续搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7.0, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (8 mg)。

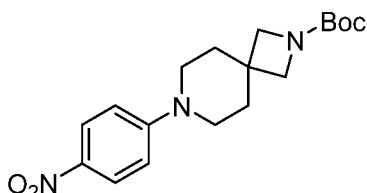
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.77-6.82 (m, 3H), 3.71-3.87 (m, 4H), 3.34-3.41 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.81 (s, 3H), 2.16-2.29 (m, 5H), 0.83-0.89 (m, 2H), 0.72-0.77 (m, 2H)。

实施例 83

((6-(2-((4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



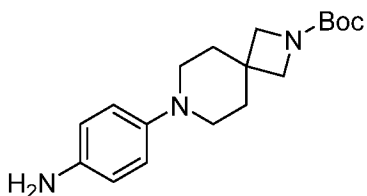
步骤 A: 7-(4-硝基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯



将对硝基苯 (141 mg)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯 (226 mg) 和碳酸钾 (553 mg) 混合于二甲基亚砜 (10 mL) 中, 在氮气保护下, 加热至 100°C 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经过硅胶柱层析 (100%DCM) 纯化得到产物 (250 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.38-3.41 (m, 4H), 1.85-1.88 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

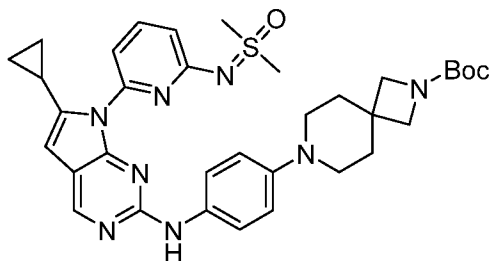
步骤 B: 7-(4-氨基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯



将 7-(4-硝基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯 (250 mg) 和 Pd/C (25 mg) 混合于甲醇 (10 mL) 中, 氢气充分置换气, 室温下搅拌 3 小时。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (10%MeOH/DCM), 得到产物 (205 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.27-3.74 (brs, 2H), 2.92-2.99 (m, 4H), 1.86-1.94 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

步骤 C: 7-(4-((6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

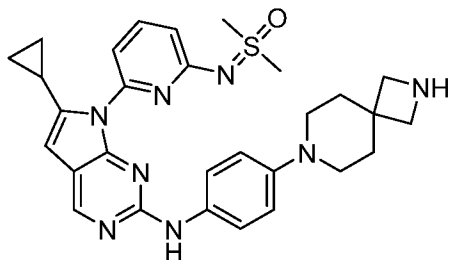


将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (72 mg)、7-(4-氨基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯 (32 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (30

mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.27 (s, 6H), 3.01-3.03 (m, 4H), 2.28-2.37 (m, 1H), 1.87-1.90 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H)。

步骤 D: ((6-(2-((4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

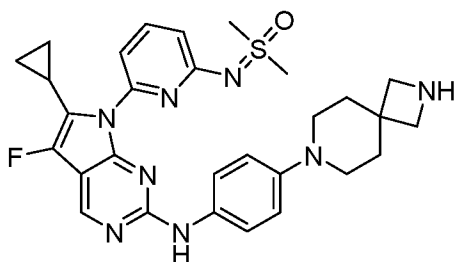


将乙酰氯 (2 mL) 缓慢滴加至甲醇 (4 mL) 中, 向混合液中加入 7-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)-λ⁶-亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯 (30 mg), 室温下搅拌 1 小时。蒸干溶剂, 用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物 (15 mg)。

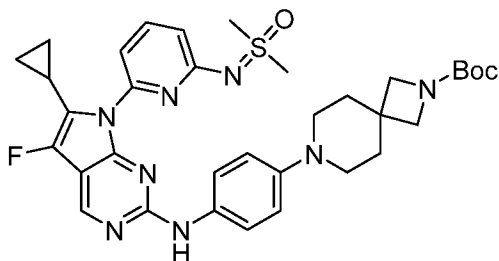
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.71-3.75 (m, 4H), 3.36 (s, 6H), 2.95-2.99 (m, 5H), 2.18-2.26 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 4H), 0.79-0.85 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H)。

实施例 84

((6-(2-((4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯基)氨基)-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



步骤 A: 7-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)-λ⁶-亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯

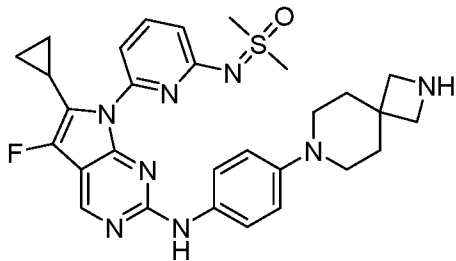


将((6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (76 mg)、7-(4-氨基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯 (32 mg)、Pd₂(dba)₃ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5

mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (29 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 3H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.29 (s, 6H), 3.02-3.05 (m, 4H), 2.19-2.26 (m, 1H), 1.86-1.92 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H)。

步骤 B: ((6-(2-((4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯基)氨基)-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

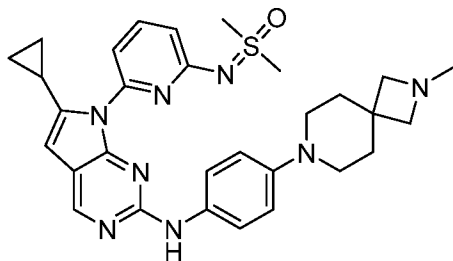


将乙酰氯 (2 mL) 缓慢滴加至甲醇 (4 mL) 中, 向混合液中加入 7-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)-λ⁶-亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯 (29 mg), 室温下搅拌 1 小时。蒸干溶剂, 用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物 (15 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.28 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.34 (s, 6H), 2.97-3.02 (m, 5H), 2.12-2.19 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 4H), 0.76-0.81 (m, 2H), 0.64-0.68 (m, 2H)。

实施例 85

((6-(6-环丙基-2-((4-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

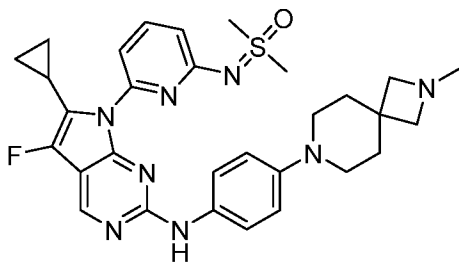


将((6-(2-((4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (10 mg)、40%的甲醛水溶液 (0.05 mL) 和冰乙酸 (0.1 mL) 混合于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下搅拌 20 分钟, 然后加入醋酸硼氢化钠 (20 mg), 继续搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7.0, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (6 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.82-6.84 (m, 3H), 6.07 (s, 1H), 4.03-4.39 (m, 4H), 3.31 (s, 6H), 2.98-3.05 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.31-2.38 (m, 1H), 1.89-2.28 (m, 4H), 0.88-0.93 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H)。

实施例 86

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

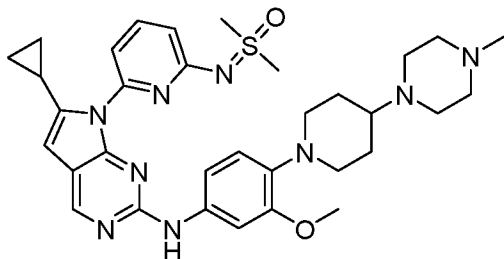


- 5 将((6-(2-((4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯基)氨基)-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (10 mg)、40%的甲醛水溶液 (0.05 mL) 和冰乙酸 (0.1 mL) 混合于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下搅拌 20 分钟, 然后加入醋酸硼氢化钠 (20 mg), 继续搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7.0, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (7 mg)。

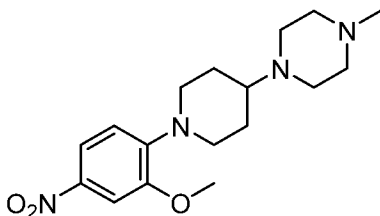
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.80-6.88 (m, 3H), 4.25-4.36 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.97-3.09 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.18-2.34 (m, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 2H), 0.72-0.77 (m, 2H)。

15 实施例 87

((6-(6-环丙基-2-((3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



步骤 A: 1-(1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪

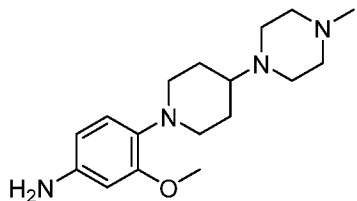


20

氮气保护下, 将 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪的盐酸盐 (8.4 g)、1-氟-2-甲氧基-4-硝基苯 (6.0 g)、碳酸钾 (19.4 g) 的二甲基亚砜 (80 mL) 溶液加热至 100°C 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经硅胶柱层析 (1%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (6 g)。

- 25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.73-3.79 (m, 2H), 2.57-2.77 (m, 6H), 2.39-2.56 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H)。

步骤 B: 3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺

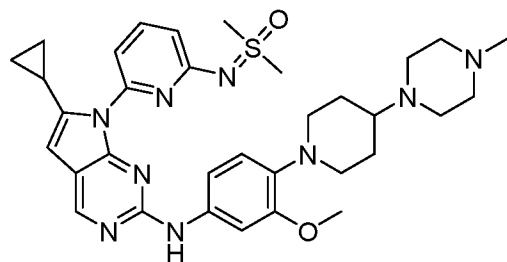


在反应瓶中依次加入 1-(1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪 (4.0 g)、10% Pd/C (300 mg) 和甲醇 (20 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (10% MeOH/DCM), 得到产物 (2.5 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72-3.79 (m, 2H), 2.59-2.78 (m, 6H), 2.39-2.54 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 1.89-1.98 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 2H), 1.59 (brs, 2H)。

步骤 C

((6-(6-环丙基-2-((3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

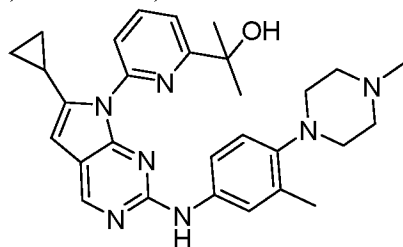


将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (72 mg)、3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (31 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10% MeOH/DCM) 得到目标产物 (35 mg)。

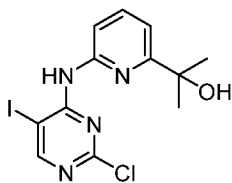
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.79-6.82 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.43-3.50 (m, 2H), 3.26 (s, 6H), 2.62-2.96 (m, 9H), 2.54 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.19 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 2H), 0.86-0.91 (m, 2H), 0.67-0.71 (m, 2H)。

实施例 88

2-(6-(6-环丙基-2-((3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



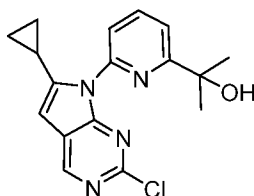
步骤 A: 2-(6-((5-碘-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



氮气保护下, 将 2-(6-氨基吡啶-2-基)丙烷-2-醇 (29 g)、5-碘-2, 4-二氯嘧啶 (52.5 g)、二异丙基乙胺 (29.4 g) 和异丙醇 (200 mL) 的混合物加热至回流搅拌过夜。冷却至室温后经过滤收集析出的固体并用少量乙酸乙酯淋洗, 干燥后得到产物 (22.1 g)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 1.56 (s, 6H)。

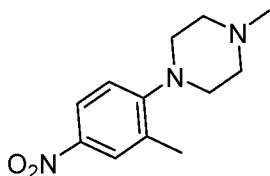
步骤 B: 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



- 10 参照实施例 79 中步骤 A 的方法, 以 2-(6-((5-碘-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和环丙乙炔为原料, 得到产物 (10.1 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (s, 1H), 8.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 0.94-0.97 (m, 2H), 0.80-0.83 (m, 2H)。

步骤 C: 1-甲基-4-(2-甲基-4-硝基苯基)哌嗪

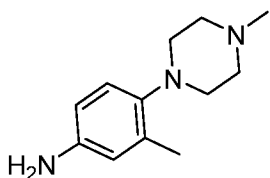


15

氮气保护下, 将含有 1-甲基哌嗪 (1.50 g)、3-甲基-4-氟硝基苯 (1.55 g) 和碳酸钾 (5.50 g) 的无水 DMSO (30 mL) 悬浊液加热至 120°C 过夜。冷却至室温后, 反应液加入到水 (100 mL) 中。析出的固体经过滤并用水淋洗, 干燥后得到产物 (1.8 g)。

- 20 ^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.00-3.02 (m, 4H), 2.49-2.51 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

步骤 D: 3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺

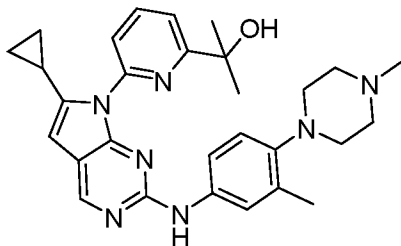


25

将 1-甲基-4-(2-甲基-4-硝基苯基)哌嗪 (400 mg) 和 Pd/C (10 mg) 混合于甲醇 (10 mL) 中, 氢气充分置换气, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后用制备 TLC 纯化 (10% MeOH/DCM) 得到目标产物 (280 mg)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 6.88 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.39-3.55 (brs, 2H), 2.85-2.87 (m, 4H), 2.49-2.59 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

步骤 E: 2-(6-(6-环丙基-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇

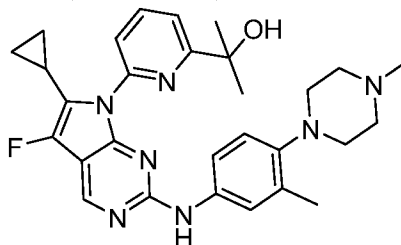


将 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇 (33 mg)、3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (15 mg)、Pd₂(dba)₃ (9.2 mg)、Dave-phos (12 mg) 和叔丁醇钠 (14 mg) 混合于甲苯 (4 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温, 蒸干溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (15 mg)。

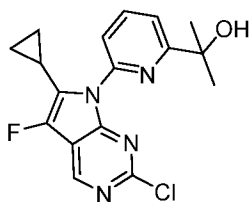
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.15-7.23 (brs, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.40-4.60 (brs, 1H), 3.30-3.65 (m, 4H), 2.90-3.20 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.16-2.18 (m, 1H), 1.61 (s, 6H), 0.87-0.91 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 2H)。

实施例 89

2-(6-(6-环丙基-5-氟-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



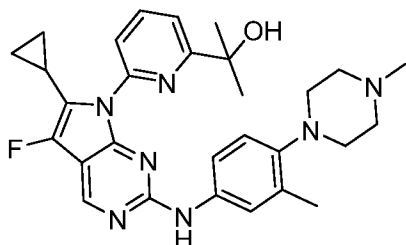
步骤 A: 2-(6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇



参照实施例 80 中步骤 A 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇和选择氟试剂为原料, 得到产物 (112 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.0 Hz, 0.8 Hz, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.59 (s, 6H), 0.84-0.91 (m, 4H)。

步骤 B: 2-(6-(6-环丙基-5-氟-2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇

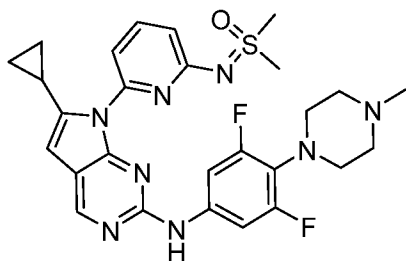


将 2-(6-(2-氯-5-氟-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇 (35 mg)、3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (15 mg)、Pd₂(dba)₃ (9.2 mg)、Dave-phos (12 mg) 和叔丁醇钠 (14 mg) 混合于甲苯 (4 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温, 蒸干溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (25 mg)。

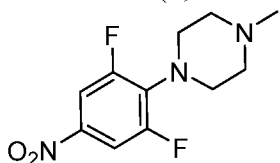
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.54 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.18-7.21 (brs, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.60 (brs, 1H), 3.08-3.22 (m, 4H), 2.90-3.08 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.03-2.08 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 0.82-0.85 (m, 2H), 0.75-0.77 (m, 2H)。

实施例 90

((6-(2-((3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



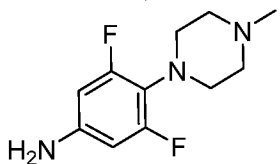
步骤 A: 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪



氮气保护下, 将含有 1-甲基哌嗪 (1.10 g)、1,2,3-三氟-5-硝基苯 (1.77 g) 和碳酸钾 (5.52 g) 的无水 DMSO (20 mL) 悬浊液加热至 120°C 过夜。冷却至室温后, 反应液加入到水 (100 mL) 中。析出的固体经过滤并用水淋洗, 干燥后得到产物 (2.36 g)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 7.76 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.2 Hz, 2H), 3.39-3.42 (m, 4H), 2.52-2.62 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)。

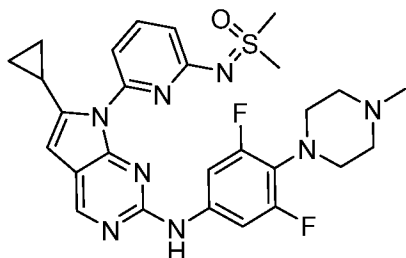
步骤 B: 3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺



将 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (400 mg) 和 Pd/C (16 mg) 混合于甲醇 (10 mL) 中, 氢气充分置换气, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (290 mg)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 6.14 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.71-3.89 (brs, 2H), 3.05-3.08 (m, 4H), 2.45-2.58 (m, 4H), 2.33 (s, 3H)。

步骤 C: ((6-(2-((3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

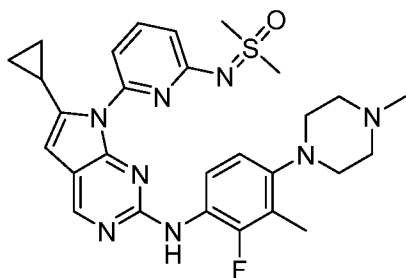


将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (36 mg)、3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (16 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.2 mg)、Dave-phos (12 mg) 和叔丁醇钠 (14 mg) 混合于甲苯 (4 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温, 蒸干溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (28 mg)。

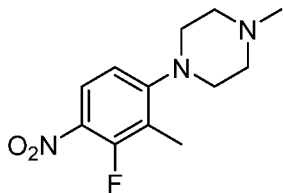
^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 7.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.08-7.15 (brs, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.33 (s, 6H), 3.21-3.50 (m, 4H), 2.79-2.95 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 0.92-0.94 (m, 2H), 0.67-0.69 (m, 2H)。

实施例 91

((6-(6-环丙基-2-((2-氟-3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



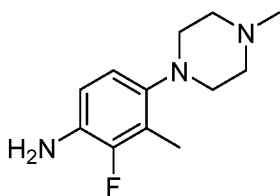
步骤 A: 1-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪



将 1,3-二氟-2-甲基-4-硝基苯 (1 g)、1-甲基哌嗪 (578 mg) 和碳酸钾 (3.2 g) 混合于二甲基亚砜 (30 mL) 中, 在氮气保护下, 加热至 100°C 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后经过硅胶柱层析 (100%DCM) 纯化得到产物 (1.1 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.6Hz, 1H), 3.05-3.08 (m, 4H), 2.58-2.63 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H)。

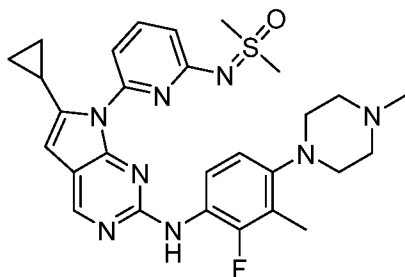
步骤 B: 2-氟-3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺



将 1-(3-氟-2-甲基-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (100 mg) 和 Pd/C (20 mg) 混合于甲醇 (10 mL) 中, 氢气充分置换气, 室温下搅拌 2 小时。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (85 mg)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.84-2.87 (m, 4H), 2.48-2.64 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H)。

步骤 C: ((6-(6-环丙基-2-((2-氟-3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

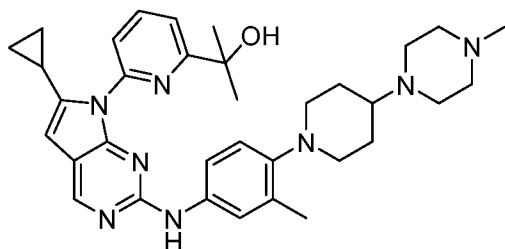


- 10 将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (72 mg)、2-氟-3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (23 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19 mg)、Dave-phos (24 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, 氮气充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (37 mg)。

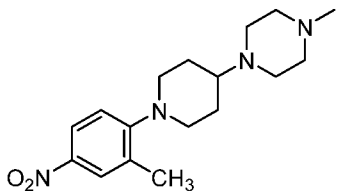
- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 8.32 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23-7.34 (brs, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.91-3.68 (m, 14H), 2.87 (s, 3H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 0.89-0.94 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H)。

实施例 92

- 20 2-(6-(6-丙基-2-((3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

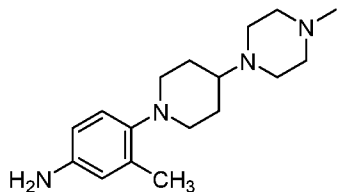


步骤 A: 1-(1-(2-甲基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪



氮气保护下, 将 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪盐酸盐 (1.6 g)、1-氟-2-甲基-4-硝基苯 (1.0 g) 和碳酸钾 (3.6 g) 的二甲基亚砜 (20 mL) 溶液加热至 100°C 搅拌过夜。冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后得到产物, 直接投于下一步反应。

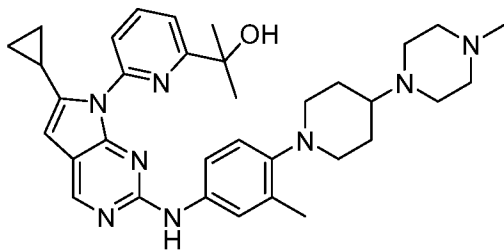
5 步骤 B: 3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺



在反应瓶中依次加入 1-(1-(2-甲基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪 (200 mg)、10% Pd/C (60 mg) 和甲醇 (10 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (10% MeOH/DCM), 得到产物 (80 mg)。

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.0 Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.38-3.52 (brs, 2H), 3.03-3.09 (m, 2H), 2.54-2.87 (m, 10H), 2.34-2.48 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.64-1.77 (m, 2H)。

步骤 C: 2-(6-(6-丙基-2-((3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



15

将 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇 (33 mg), 3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (17 mg), Pd₂(dba)₃ (9 mg), Dave-phos (11 mg) 和叔丁醇钠 (14 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, N₂ 充分鼓泡后, 封管密闭在 106 °C 反应 5 小时。反应液浓缩至干后用制备 TLC 纯化 (10% MeOH/DCM) 得到目标产物 (30 mg)。

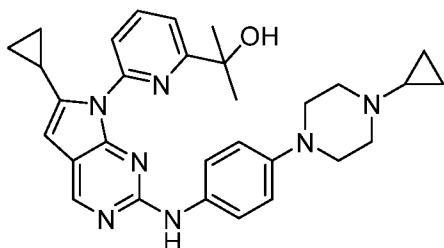
20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.96 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.76-3.17 (m, 10H), 2.58-2.69 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15-2.22 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 0.86-0.91 (m, 2H), 0.71-0.75 (m, 2H)。

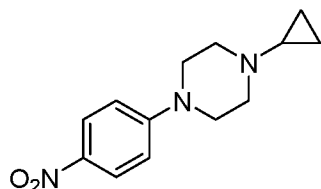
25

实施例 93

2-(6-(6-丙基-2-((4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



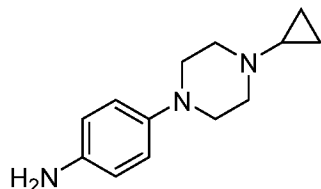
步骤 A: 1-环丙基-4-(4-硝基苯基)哌嗪



5 常温下, 将 1-(4-硝基苯基)哌嗪 (1.04 g), (1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷 (3.48 g), 氟硼氢化钠 (1.89 g) 加入甲醇中, 60°C 搅拌过夜, 反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (1%MeOH/DCM) 得到目标产物 (820 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.37-3.41 (m, 4H), 2.74-2.78 (m, 4H), 1.65-1.71 (m, 1H), 0.45-0.54 (m, 4H)。

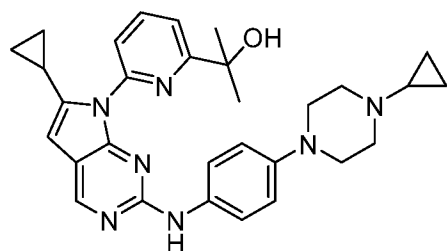
步骤 B: 4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯胺



10 常温下, 将 1-环丙基-4-(4-硝基苯基)哌嗪 (200 mg), Pd/C (20 mg) 加入甲醇中, 氢气氛围搅拌过夜, 反应液蒸发溶剂后用得到目标产物 (150 mg)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.27-3.56 (brs, 2H), 2.99-3.05 (m, 4H), 2.75-2.81 (m, 4H), 1.64-01.69 (m, 1H), 0.45-0.50 (m, 4H)。

15 步骤 C: 2-(6-(6-丙基-2-((4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

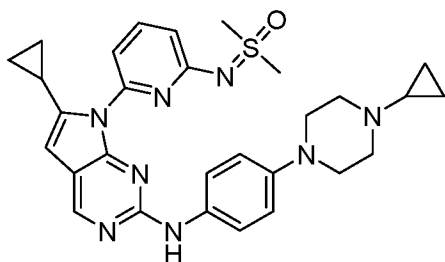


20 将 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇 (40 mg), 4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯胺 (17 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg), Dave-phos (16 mg) 和叔丁醇钠 (17 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, N_2 充分鼓泡后, 封管密闭在 106 °C 反应 5 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (5 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.06-3.28 (m, 4H), 2.76-3.03 (m, 4H), 2.14-2.21 (m, 1H), 1.71-1.87 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 0.86-0.91 (m, 2H), 0.71-0.75 (m, 2H), 0.45-0.69 (m, 4H)。

实施例 94

((6-(6-丙基-2-((4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

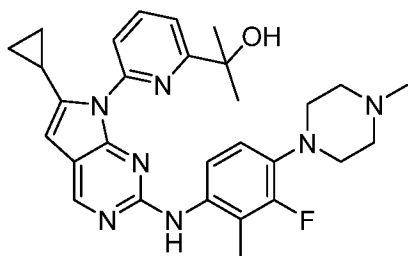


将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺(40 mg), 4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯胺(14 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg), Dave-phos (12 mg) 和叔丁醇钠(15 mg) 混合于甲苯(5 mL)中, N_2 充分鼓泡后, 封管密闭在 106 °C 反应 5 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM)得到目标产物(5 mg)。

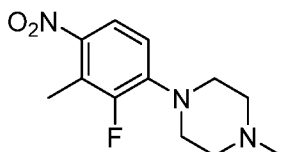
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.29 (s, 6H), 3.14-3.26 (m, 4H), 2.83-3.02 (m, 4H), 2.29-2.38 (m, 1H), 1.75-1.93 (m, 1H), 0.88-0.93 (m, 2H), 0.66-0.69 (m, 2H), 0.51-0.65 (m, 4H)。

实施例 95

2-(6-(6-丙基-2-((3-氟-2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



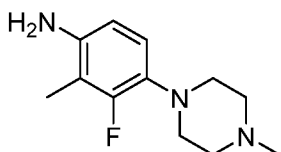
步骤 A: 1-(2-氟-3-甲基-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪



常温下, 将 1,2-二氟-3-甲基-4-硝基苯(1.00 g), 1-甲基哌嗪(580 mg), 碳酸钾(2.4 g) 加入二甲基亚砜(10 mL)中, 120°C 搅拌过夜, 反应液中加入水(50 mL), 过滤, 得到固体目标产物(1.25 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.25-3.28 (m, 4H), 2.58-2.60 (m, 4H), 2.51 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 2.36 (s, 3H)。

步骤 B: 3-氟-2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺

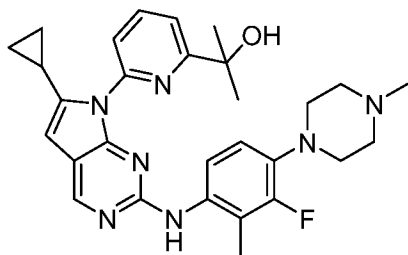


常温下, 将 1-(2-氟-3-甲基-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪(200 mg), Pd/C (20 mg) 加入甲醇中, 氢气氛围搅拌过夜, 反应液蒸发溶剂后用得到目标产物(160 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.71 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.2 Hz,

1H), 3.48 (s, 2H), 2.98-3.04 (m, 4H), 2.56-2.63 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H)。

步骤 C: 2-(6-(6-丙基-2-((3-氟-2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

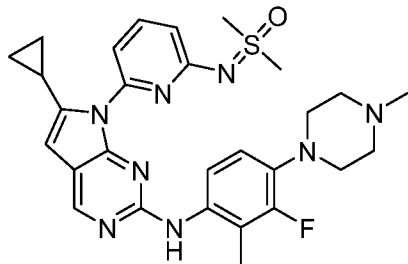


将 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇 (50 mg), 3-氟-2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (20 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg), Dave-phos (16 mg) 和叔丁醇钠 (21 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, N_2 充分鼓泡后, 封管密闭在 106°C 反应 5 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (10 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 7.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.82-6.95 (brs, 1H), 6.80 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.01-3.63 (m, 8H), 2.84 (s, 3H), 2.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 2.12-2.19 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H)。

实施例 96

((6-(6-丙基-2-((3-氟-2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

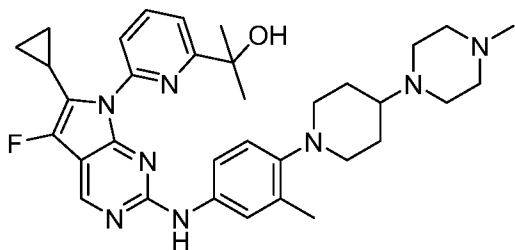


将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (50 mg), 3-氟-2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (18 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg), Dave-phos (16 mg) 和叔丁醇钠 (19 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, N_2 充分鼓泡后, 封管密闭在 106°C 反应 5 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (8 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76-6.86 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 2.94-3.72 (m, 14H), 2.82 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 0.89-0.94 (m, 2H), 0.66-0.70 (m, 2H)。

实施例 97

2-(6-(6-环丙基-5-氟-2-((3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

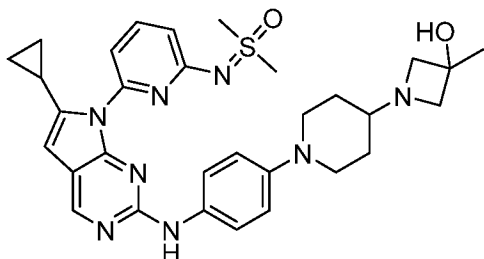


将 2-(6-(2-氯-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇 (35 mg), 3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (17 mg), Pd₂(dba)₃ (9 mg), Dave-phos (11 mg) 和叔丁醇钠 (14 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 中, N₂ 充分鼓泡后, 封管密闭在 106 °C 反应 5 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化(10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (5 mg)。

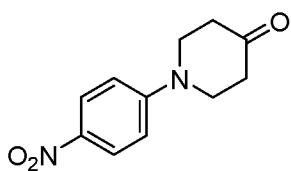
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 2.91-3.45 (m, 10H), 2.59-2.72 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.02-2.13 (m, 3H), 1.76-1.89 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 0.81-0.88 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H)。

实施例 98

((6-(6-环丙基-2-((4-(4-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



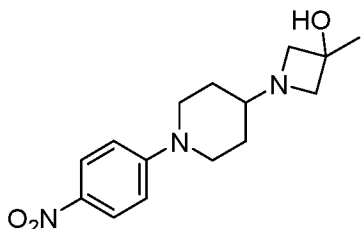
步骤 A: 1-(4-硝基苯基)哌啶-4-酮



将含有 4-硝基苯 (3.54 g)、4-哌啶酮盐酸盐 (3.50 g) 和碳酸钾 (13.9 g) 的二甲亚砷 (50 mL) 悬浊液加热至 120°C, 搅拌 3 小时。反应液冷却至室温后, 加入 150 mL 水中, 得到悬浊液经过滤后用水洗, 所得固体经干燥得到产物 (2.60 g)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H)。

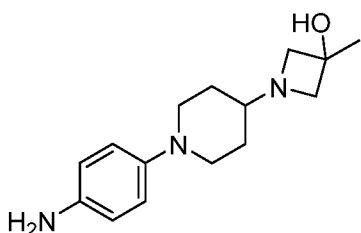
步骤 B: 3-甲基-1-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-2-醇



将含有 1-(4-硝基苯基)哌啶-4-酮 (200 mg)、3-甲基氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐 (112 mg) 和三滴醋酸的二氯甲烷 (10 mL) 溶液在室温下搅拌 0.5 小时, 向反应液中分批次加入醋酸硼氢化钠 (772 mg)。反应液在室温下搅拌过夜后, 用水淬灭, 并用饱和碳酸氢钠水溶液洗, 有机相蒸干后得到粗产品, 经柱色谱纯化 (100%AcOEt) 得到产物 (210 mg)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 5.33-5.36 (brs, 1H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.03-3.08 (m, 4H), 2.29-2.37 (m, 1H), 1.77-1.81 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.26-1.29 (m, 2H)。

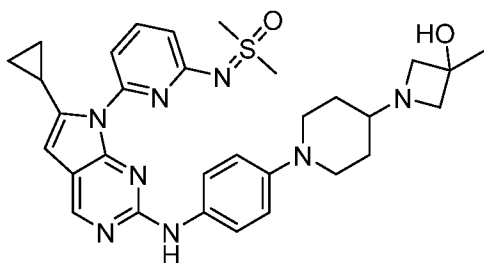
步骤 C: 3-甲基-1-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-2-醇



在反应瓶中依次加入 3-甲基-1-(1-(4-硝基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-2-醇 (210 mg)、10% Pd/C (10 mg) 和甲醇 (10 mL), 充分置换氢气后, 室温下搅拌过夜。反应液经过硅藻土过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析纯化 (100%AcOEt), 得到产物 (150 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz 2H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.29-3.42 (m, 4H), 3.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.60-2.66 (m, 2H), 2.20-2.24 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40-1.46 (m, 2H), 1.23-1.26 (m, 2H)。

步骤 D: ((6-(6-丙基-2-((4-(4-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



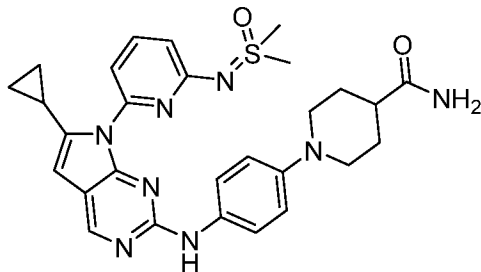
将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (258 mg)、3-甲基-1-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)氮杂环丁烷-2-醇 (130 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (65 mg)、Dave-phos (84 mg) 和叔丁醇钠 (102 mg) 混合于甲苯 (5 mL) 溶液中, N_2 充分鼓泡, 封管, 加热至 100°C 搅拌过夜。待冷却至室温后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (25 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$

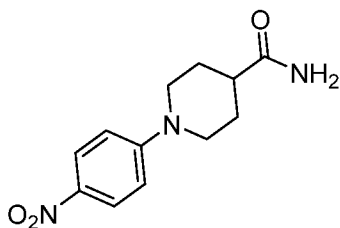
Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.16-7.19 (brs, 1H), 6.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.10-4.13 (m, 2H), 3.90-3.92 (brs, 1H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.27 (s, 6H), 3.08-3.09 (brs, 1H), 2.61-2.67 (m, 4H), 2.25-2.29 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 0.88-0.89 (m, 2H), 0.66-0.67 (m, 2H)。

5 实施例 99

1-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -硫烷基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-4-甲酰胺



步骤 A: 1-(4-硝基苯基)哌啶-4-甲酰胺



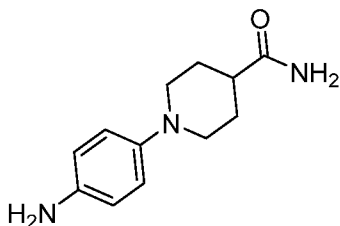
10

参照实施例 98 中步骤 A 的方法, 以 4-硝基苯和哌啶-4-甲酰胺为主要原料反应得到产物 (10 g)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.29-5.33 (brs, 2H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.04 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.41-2.47 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H)。

15

步骤 B: 1-(4-氨基苯基)哌啶-4-甲酰胺

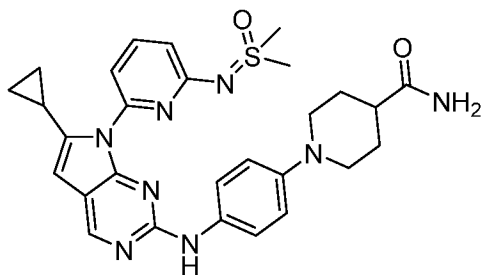


参照实施例 98 中步骤 C 的方法, 以 1-(4-硝基苯基)哌啶-4-甲酰胺为原料, 得到产物 (0.9 g)。

20

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 7.13-7.16 (brs, 2H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.29-5.33 (brs, 2H), 3.59-3.63 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 2H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H)。

步骤 C: 1-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -硫烷基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-4-甲酰胺

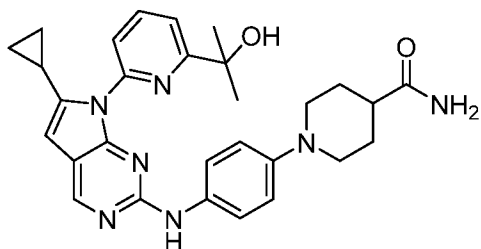


参照实施例 98 中步骤 D 的方法, 以((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺和 1-(4-氨基苯基)哌啶-4-甲酰胺为主要原料, 得到产物 (15 mg)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.81(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.33-5.37 (brs, 2H), 3.59-3.62(d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.28 (s, 6H), 2.66-2.72 (m, 2H), 2.19-2.32 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 4H), 0.85-0.92 (m, 2H), 0.65-0.67 (m, 2H)。

10 实施例 100

1-(4-((6-环丙基-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-4-甲酰胺

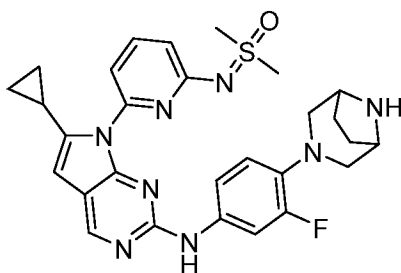


- 15 将 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇 (30 mg)、1-(4-氨基苯基)哌啶-4-甲酰胺 (13 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg)、Dave-phos (11 mg) 和叔丁醇钠 (14 mg) 混合加入装有甲苯 (5 mL) 的圆底烧瓶中, N_2 保护, 106°C 反应 6 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10% MeOH/DCM) 得到目标产物 (10 mg)。

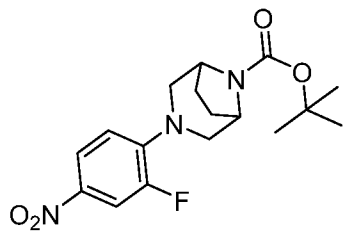
- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.88-7.01 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.51-5.57 (brs, 1H), 5.30-5.37 (brs, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.61-3.68 (m, 2H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 1.90-2.04 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 0.89-0.93 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H)。

实施例 101

- 25 ((6-(2-((4-(3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氟苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



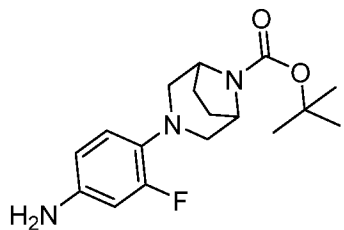
步骤 A: 3-(2-氟-4-硝基苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯



参照实施例 98 中步骤 A 的方法, 以 1,2-二氟-4-硝基苯和 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯为主要原料, 得到产物 (110 mg)

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96(dd, $J = 9.2$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.89(dd, $J = 13.2$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.09-4.18 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

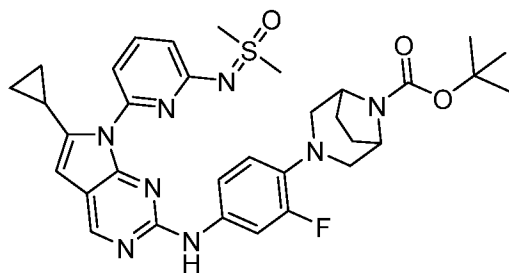
步骤 B: 3-(2-氟-4-氨基苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯



- 10 参照实施例 98 中步骤 C 的方法, 以 3-(2-氟-4-氨基苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯为原料, 得到产物 (100 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.58 (m, 2H), 6.64 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.09-4.18 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

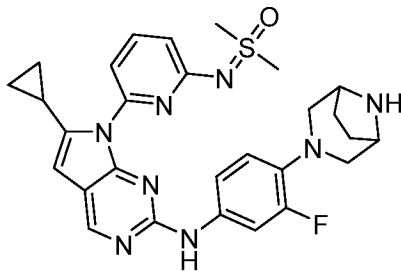
- 15 步骤 C: 3-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶叔丁基吡啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯



- 20 参照实施例 98 中步骤 D 的方法, 以((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺和 3-(2-氟-4-氨基苯基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯为主要原料, 反应得到产物 (23 mg)。

- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44-7.58 (m, 2H), 7.22(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.60 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.09-4.18 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.01-3.09 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 4H), 2.34-2.37 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H)。

步骤 D: ((6-(2-((3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氟苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

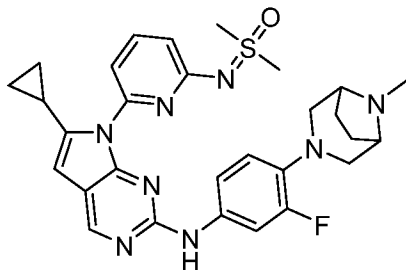


将 3-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶叔丁基吡啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)-3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (23 mg) 溶于 4 mol/L 的盐酸/1, 4-二氧六环溶液 (1 mL) 中, 室温下搅拌一小时, 蒸干溶剂, 通过制备 TLC 纯化(DCM/MeOH=10: 1)得到产物 (10 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.20(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.58-6.62 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.05-4.18 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.21 (s, 6H), 2.99-3.11 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 4H), 2.31-2.36 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H)。

实施例 102

((6-(2-((4-(8-甲基-3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氟苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

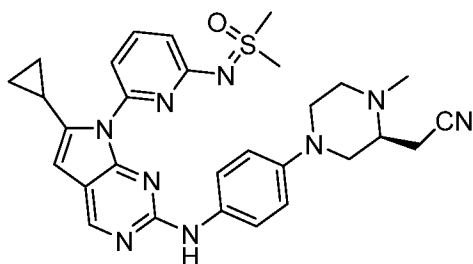


参照实施例 98 中步骤 B 的方法, 以((6-(2-((4-(3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-3-氟苯基)氨基)-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺和 30% 甲醛水溶液为主要原料, 得到产物 (20 mg)。

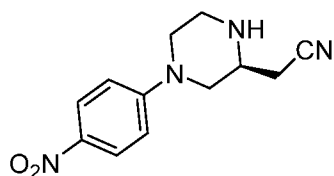
^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 15.2$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49-7.57 (brs, 1H), 7.22(d, t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02(dd, $J = 8.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.76-3.80 (m, 4H), 3.32 (s, 6H), 3.14-3.16 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.35-2.38 (m, 1H), 2.19-2.33 (m, 4H), 0.88-0.93 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H)。

实施例 103

(S)-2-(4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -硫烷基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-基)乙腈



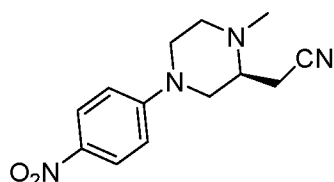
步骤 A: (S)-2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-2-基)乙腈



参照实施例 98 中步骤 A 的方法, 以 4-氟硝基苯和(S)-2-(哌嗪-2-基)乙腈为主要原料, 得到产物 (74 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.66-3.73 (m, 4H), 2.87-2.90 (dd, *J* = 8.4 Hz, 3.2 Hz, 2H), 2.45-2.55 (m, 3H)。

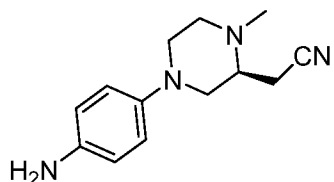
步骤 B: (S)-2-(1-甲基-4-(4-硝基苯基)哌嗪-2-基)乙腈



参照实施例 98 中步骤 B 的方法, 以(S)-2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-2-基)乙腈和 30% 甲醛水溶液为主要原料, 得到产物 (60 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.68-3.75 (m, 4H), 2.89-2.92 (dd, *J* = 8.4 Hz, 3.2 Hz, 2H), 2.48-2.56 (m, 3H), 2.36 (s, 3H)。

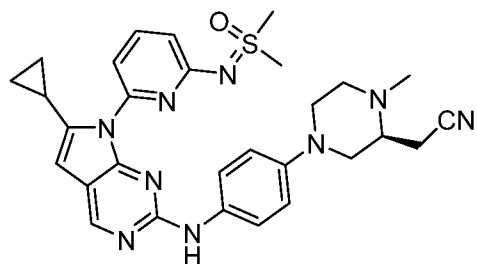
步骤 C: (S)-2-(1-甲基-4-(4-氨基苯基)哌嗪-2-基)乙腈



参照实施例 98 中步骤 C 的方法, 以(S)-2-(1-甲基-4-(4-硝基苯基)哌嗪-2-基)乙腈为原料, 得到产物 (50 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.28-3.30 (m, 4H), 2.85-2.87 (dd, *J* = 8.4 Hz, 3.2 Hz, 2H), 2.57-2.71 (m, 3H), 2.38 (s, 3H)。

步骤 D: (S)-2-(4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)-λ⁶-硫烷基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-基)乙腈



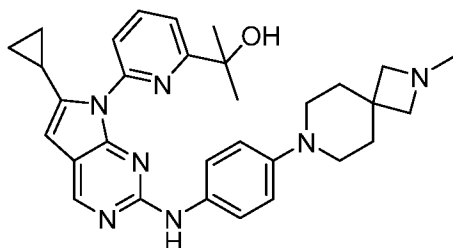
参照实施例 98 中步骤 D 的方法, 以((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺和(S)-2-(1-甲基-4-(4-硝基苯基)哌嗪-2-基)乙腈为原料, 得到产物 (10 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz,

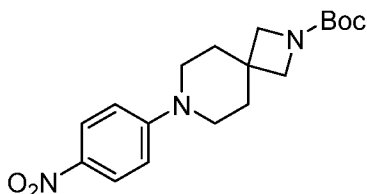
1H), 6.06 (s, 1H), 3.29-3.37 (m, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.20-3.24 (m, 2H), 2.82-2.85 (dd, $J = 8.4$ Hz, 3.2 Hz, 2H), 2.57-2.71 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34-2.37 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H)。

实施例 104

- 5 2-(6-(6-丙基-2-((4-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



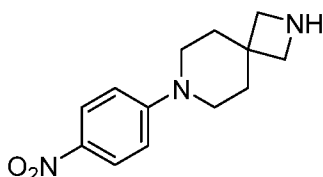
步骤 A: 7-(4-硝基苯基)-2,7-二氮杂螺[3,4]壬烷-2-羧酸叔丁酯



- 10 将 1-氟-4-硝基苯 (282 mg)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯 (452 mg) 和碳酸钾 (552 mg) 加入二甲基亚砜 (10 mL) 中加热至 120°C 反应 3 小时, 冷却至室温后, 加入水 (100 mL) 后析出固体, 过滤得产品 (600 mg)。

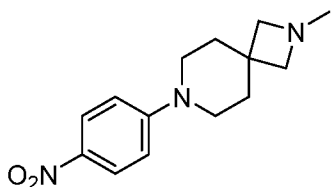
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.07 (s, 4H), 3.38-3.41 (m, 4H), 1.85-1.88 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

- 15 步骤 B: 7-(4-硝基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷



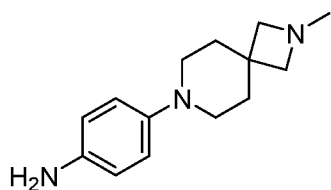
将 7-(4-硝基苯基)-2,7-二氮杂螺[3,4]壬烷-2-羧酸叔丁酯 (500 mg) 加入到氯化氢的甲醇溶液 (3 M) 中, 室温搅拌过夜, 蒸干后得到盐酸盐产物 (350 mg)。

步骤 C: 2-甲基-7-(4-硝基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷



- 20 将 7-(4-硝基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷 (490 mg) 和 37% 甲醛水溶液 (0.5 mL) 加入二氯甲烷 (10 mL) 中, 搅拌 30 分钟后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.6 g) 搅拌过夜, 用 1N 氢氧化钠水溶液调 pH 至 10, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 除去溶剂得到产物 (450 mg)。

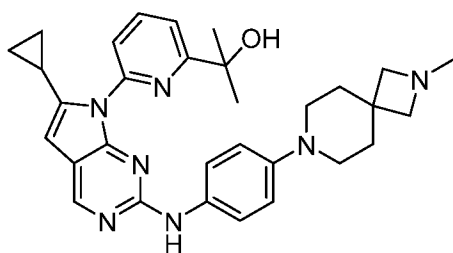
- 25 步骤 D: 4-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯胺



2-甲基-7-(4-硝基苯基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷 (100 mg) 和 Pd/C (10 mg) 加入甲醇 (5 mL) 中, 氢气氛围搅拌过夜, 反应液经过硅藻土过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后得到产物 (50 mg)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 6.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.32-3.48 (brs, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.91-2.94 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.86-1.89 (m, 4H)。

步骤 E: 2-(6-(6-丙基-2-((4-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

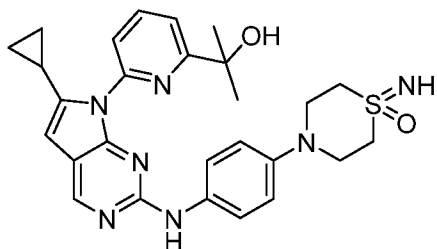


- 10 将 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇 (50 mg)、4-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯胺 (22 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 mg)、Dave-phos (18 mg) 和叔丁醇钠 (22 mg) 加入装有甲苯 (3 mL) 的圆底烧瓶中, 加热至 106°C 搅拌 6 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10% MeOH/DCM) 得到目标产物 (20 mg)。

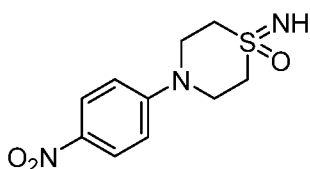
- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.52 (s, 1H), 7.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.70 (s, 4H), 2.99-3.02 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.04-2.07 (m, 4H), 1.59 (s, 6H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H)。

实施例 105

- 20 4-(4-((6-环丙基-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-亚氨基-1 λ^6 -硫代吗啉 1-氧化物



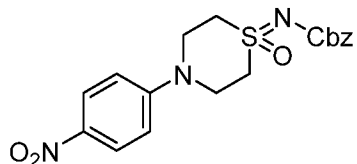
步骤 A: 1-亚氨基-4-(4-硝基苯基)-1 λ^6 -硫代吗啉 1-氧化物



将 4-(4-硝基苯基)硫代吗啉 (1.3 g)、碘苯二乙酸 (11.3 g) 和氨基甲酸铵 (3.6 g) 加入甲醇 (50 mL) 中搅拌 5 小时, 去除溶剂后经过硅胶柱层析 (10%MeOH/DCM) 纯化得到产物 (380 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.97-4.09 (m, 4H), 3.13-3.15 (m, 4H), 2.65 (s, 1H)。

步骤 B: 苄基(4-(4-硝基苯基)-1-氧代-1 λ^6 -硫代吗啉-1-亚基)氨基甲酸酯



将 1-亚氨基-4-(4-硝基苯基)-1 λ^6 -硫代吗啉 1-氧化物 (310 mg)、碳酸氢钠 (202 mg) 和氯甲酸苄酯 (410 mg) 加入到四氢呋喃 (10 mL) 中室温搅拌过夜, 经过硅藻土过滤, 并用二氯甲烷淋洗, 去除溶剂后经过硅胶柱层析 (10%EA/DCM) 纯化得到产物 (360 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.25-7.39 (m, 5H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.10-4.14 (m, 2H), 3.88-3.94 (m, 2H), 3.69-3.74 (m, 2H), 3.31-3.37 (m, 2H)。

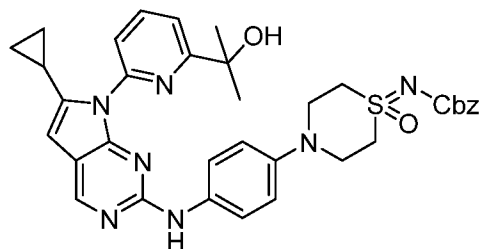
步骤 C: 苄基(4-(4-氨基苯基)-1-氧代-1 λ^6 -硫代吗啉-1-亚基)氨基甲酸酯



苄基(4-(4-硝基苯基)-1-氧代-1 λ^6 -硫代吗啉-1-亚基)氨基甲酸酯 (360 mg) 和 Pd/C (40 mg) 加入甲醇 (5 mL) 中, 搅拌过夜, 反应液经过硅藻土过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后得到产物 (210 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 7.28-7.40 (m, 5H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.63-3.70 (m, 4H), 3.51-3.58 (m, 2H), 3.36-3.43 (m, 2H)。

步骤 D: 苄基(4-(4-((6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-氧桥 1 λ^6 -硫代吗啉-1-亚基)氨基甲酸叔丁酯

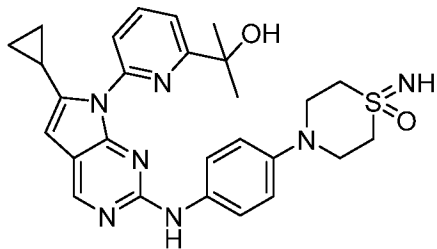


将 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇 (66 mg)、苄基(4-(4-氨基苯基)-1-氧代-1 λ^6 -硫代吗啉-1-亚基)氨基甲酸酯 (43 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg)、Dave-phos (23 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 加入装有甲苯 (5 mL) 的圆底烧瓶中, 加热至 106°C 搅拌 6 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化 (10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (30 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.55 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz,

1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30-7.44 (m, 6H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.76-3.82 (m, 2H), 3.60-3.72 (m, 4H), 3.39-3.44 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 0.86-0.91 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H)。

步骤 E: 4-(4-((6-环丙基-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-亚氨基-1 λ^6 -硫代吗啉-1-氧化物

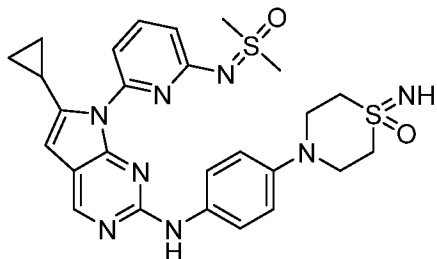


将苄基(4-(4-((6-环丙基-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)-1-氧桥 1 λ^6 -硫代吗啉-1-亚基)氨基甲酸叔丁酯 (30 mg) 加入三氟乙酸 (5 mL) 中, 室温搅拌过夜, 用 1N 氢氧化钠水溶液调 pH 至 10, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 除去溶剂得到产物 (15 mg)。

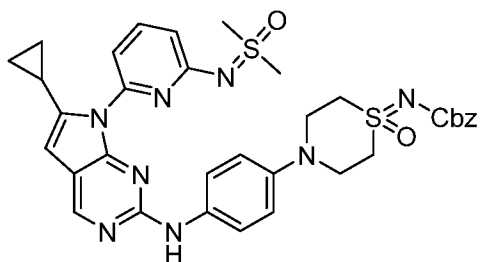
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.54 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25-7.29 (brs, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.42-4.62 (brs, 1H), 3.65-3.77 (m, 4H), 3.12-3.23 (m, 4H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 0.87-0.91 (m, 2H), 0.71-0.75 (m, 2H)。

实施例 106

((6-(6-丙基-2-((4-(1-亚氨基-1-氧-1 λ^6 硫代吗啉代)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



步骤 A: 苄基(4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-吡啶-2-基)氨基)苯基)-1-氧桥 1 λ^6 -硫代吗啉-1-亚基)氨基甲酸叔丁酯

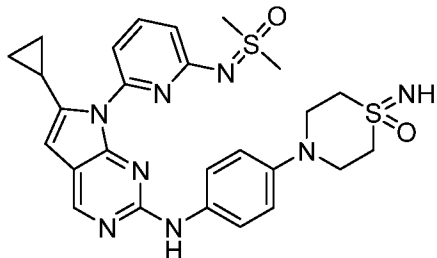


将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (74 mg)、苄基(4-(4-氨基苯基)-1-氧代-1 λ^6 -硫代吗啉-1-亚基)氨基甲酸酯 (43 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg)、Dave-phos (23 mg) 和叔丁醇钠 (29 mg) 加入装有甲苯 (5 mL) 的圆底烧瓶中, 加热至 106°C 搅拌 6 小时。反应液蒸发溶剂后用制备 TLC 纯化

(10%MeOH/DCM) 得到目标产物 (29 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.52 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.82-6.86 (m, 3H), 6.07 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.76-3.81 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 4H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 2.33-2.39 (m, 1H), 0.87-0.93 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H)。

步骤 B: ((6-(6-丙基-2-((4-(1-亚氨基-1-氧-1λ⁶硫代吗啉代)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

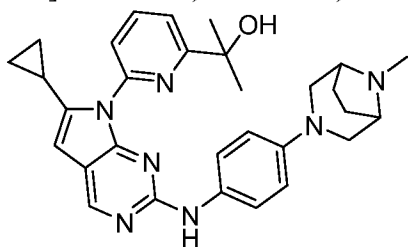


参照实施例 105 中步骤 E 的方法以苄基(4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)-λ⁶-亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-吡啶-2-基)氨基)苯基)-1-氧桥 1λ⁶-硫代吗啉-1-亚基)氨基甲酸叔丁酯为原料得到目标产物 (20 mg)。

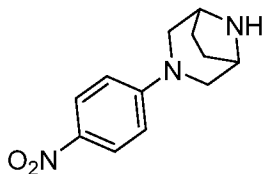
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.50 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.64-3.76 (m, 4H), 3.31 (s, 6H), 3.12-3.22 (m, 4H), 2.40-2.60 (brs, 1H), 2.32-2.38 (m, 1H), 0.88-0.93 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H)。

实施例 107

2-(6-(6-丙基-2-((4-(8-甲基-3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



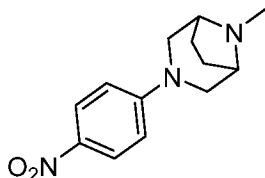
步骤 A: 3-(4-硝基苯基)-3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷



常温下, 将 3-(4-硝基苯基)-3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯 (0.5 g) 溶于 4 mol/L 的盐酸/1, 4-二氧六环溶液 (4 mL) 中, 室温下搅拌 1 小时浓缩得到产物 (0.4 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.68(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.66 (s, 1H), 3.67-3.78 (m, 2H), 3.44-3.60 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 2.32-2.39 (m, 4H)。

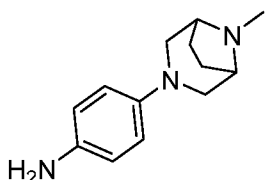
步骤 B: 8-甲基-3-(4-硝基苯基)-3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷



参照实施例 98 中步骤 B 的方法, 以 3-(4-硝基苯基)-3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷和 30% 甲醛水溶液为主要原料, 得到产物 (0.3 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.81(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.82-3.93 (m, 2H), 3.53-3.61 (m, 2H), 3.09-3.13 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.10-2.16 (m, 4H)。

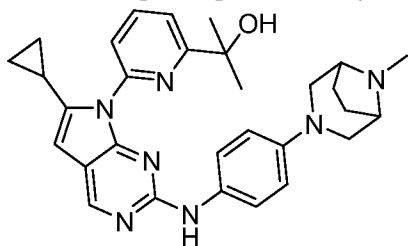
步骤 C: 4-(8-甲基-3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)苯胺



参照实施例 98 中步骤 C 的方法, 以 8-甲基-3-(4-硝基苯基)-3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷为原料, 得到产物 (180 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.21 (brs, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.95-4.03 (m, 2H), 3.67-3.71 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.10-2.16 (m, 4H)。

步骤 D: 2-(6-(6-丙基-2-((4-(8-甲基-3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

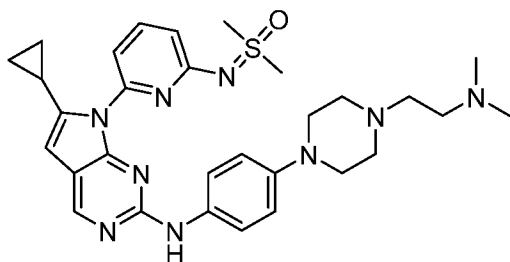


参照实施例 98 中步骤 D 的方法, 以 4-(8-甲基-3, 8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)苯胺和 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇为原料, 得到产物 (15 mg)。

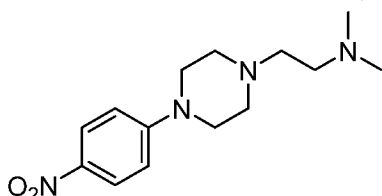
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.78(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.95-4.03 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 2H), 3.03-3.11 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.13-2.22 (m, 2H), 1.96-2.01 (m, 1H), 1.44 (s, 6H), 0.73-0.76 (m, 2H), 0.63-0.65 (m, 2H)。

实施例 108

((6-(6-丙基-2-((4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



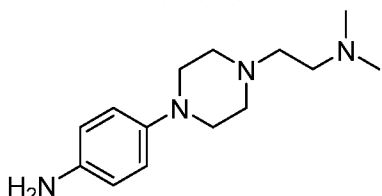
步骤 A: N, N-二甲基-2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-胺



将 1-氟-4-硝基苯 (141 mg)、N, N-二甲基-2-(哌嗪-1-基)乙-1-胺 (235 mg) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (387 mg) 加入乙腈 (10 mL) 中封管加热至 80°C 反应 3 小时, 冷却至室温后, 加入水 (100 mL) 后析出固体, 过滤得产品 (300 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.42-3.45 (m, 4H), 2.61-2.64 (m, 4H), 2.53-2.56 (m, 2H), 2.44-2.48 (m, 2H), 2.27 (s, 6H)。

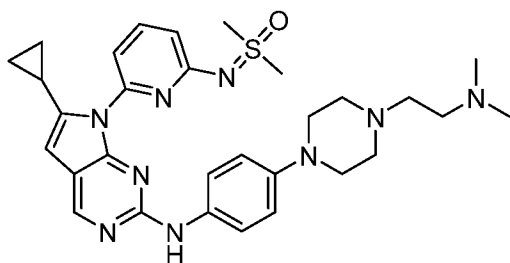
步骤 B: 4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺



参照实施例 104 中步骤 D 的方法以 N, N-二甲基-2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-胺为原料得到目标产物 (90 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.06-3.09 (m, 4H), 2.71-2.78 (m, 4H), 2.66-2.69 (m, 4H), 2.51 (s, 6H), 2.18-2.48 (brs, 2H)。

步骤 C: ((6-(6-丙基-2-((4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

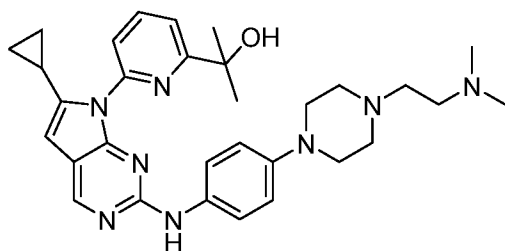


参照实施例 104 中步骤 E 的方法以((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺, 4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺为原料得到目标产物 (10 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.48 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 3.29 (s, 6H), 3.11-3.17 (m, 6H), 2.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.72-2.75 (m, 4H), 2.29-2.35 (m, 1H), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.66-0.69 (m, 2H)。

实施例 109

2-(6-(6-丙基-2-((4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

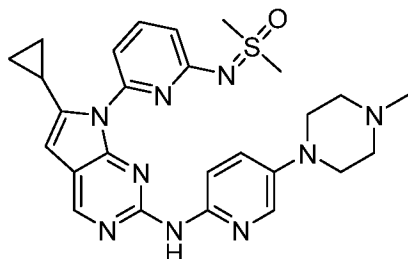


参照实施例 104 中步骤 E 的方法以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺为原料得到目标产物 (20 mg)。

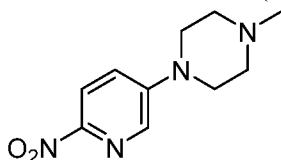
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.52 (s, 1H), 7.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.54-4.68 (brs, 1H), 3.12-3.17 (m, 4H), 2.58-2.68 (m, 8H), 2.39 (s, 6H), 2.13-2.19 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H)。

实施例 110

((6-(6-丙基-2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



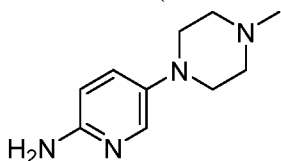
步骤 A: 1-甲基-4-(6-硝基-吡啶-3-基)哌嗪



参考实施例 104 步骤 A 的方法, 以 5-溴-2-硝基吡啶, 1-甲基哌嗪为原料得到产物 (3 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.45-3.48 (m, 4H), 2.56-2.59 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)。

步骤 B: 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺

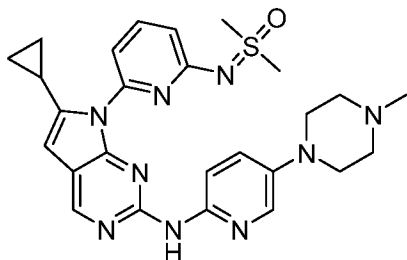


参考实施例 104 步骤 D 的方法, 以 1-甲基-4-(6-硝基-吡啶-3-基)哌嗪为原料得到产物 (1 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 7.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.8 Hz, 3.2 Hz,

1H), 6.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.41-3.44 (m, 4H), 3.22-3.34 (brs, 2H), 2.57-2.60 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。

步骤 C: ((6-(6-丙基-2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



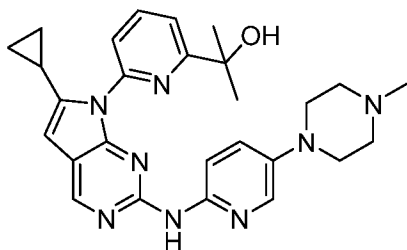
5

参考实施例 104 步骤 E 的方法, 以((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺, 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺为原料得到产物 (15 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.71-3.74 (m, 4H), 3.29 (s, 6H), 2.90-2.93 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.59-2.33 (m, 1H), 0.87-0.91 (m, 2H), 0.64-0.68 (m, 2H)。

实施例 111

2-(6-(6-丙基-2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

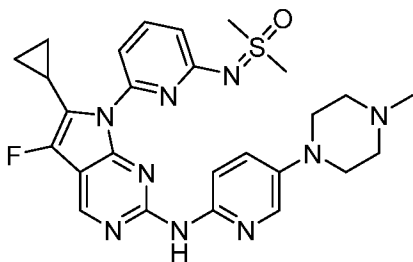


参考实施例 104 步骤 E 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇和 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺为原料得到产物 (20 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.52 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.46-4.72 (brs, 1H), 3.50-3.59 (m, 4H), 2.58-2.68 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.10-2.17 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 0.85-0.90 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H)。

实施例 112

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



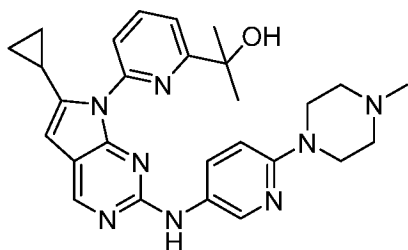
25

参照实施例 CT-5132 步骤 E 方法以((6-(2-氯-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺, 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺为原料得到产物 (20 mg)。

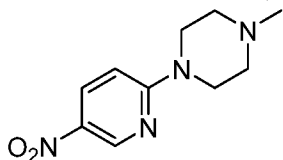
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.65 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.31 (s, 6H), 3.17-3.20 (m, 4H), 2.66-2.69 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.17-2.24 (m, 1H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H)。

实施例 113

2-(6-(6-丙基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



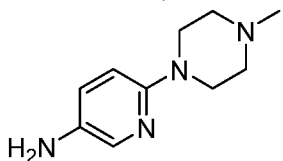
步骤 A: 1-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪



参考实施例 108 中步骤 A 的方法, 以 2-氯-5-硝基吡啶和 1-甲基哌嗪为主要原料得到产物 (2 g)。

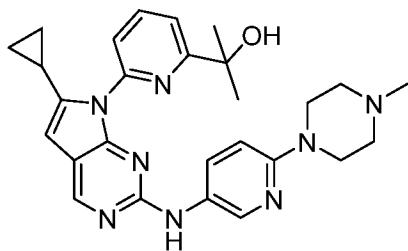
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 9.03 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.76-3.82 (m, 4H), 2.49-2.54 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)。

步骤 B: 6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺



参考 104 步骤 D 的方法以 1-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪为原料得到产物 (1 g)。

步骤 C: 2-(6-(6-丙基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



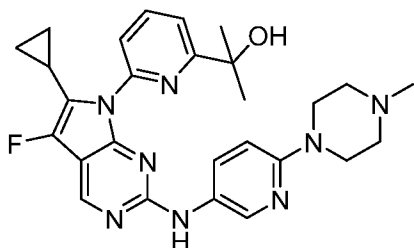
参照实施例 104 步骤 E 的方法以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺为原料得到产物 (16 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.50 (1H, s), 8.38 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.94-7.98 (m, 2H),

7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39-7.44 (brs, 1H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.40-4.62 (brs, 1H), 3.70-4.20 (m, 4H), 2.94-3.44 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.07-2.14 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 0.88-0.92 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H)。

实施例 114

- 5 2-(6-(6-环丙基-5-氟-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

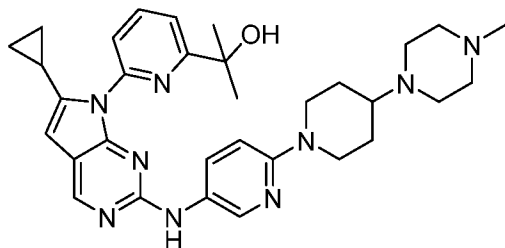


参考实施例 104 中步骤 E 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺为原料得到产物 (16 mg)。

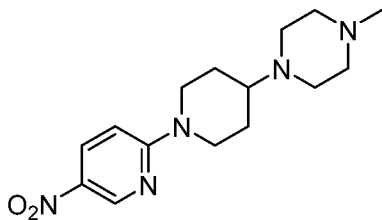
- 10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.58 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.08-7.12 (brs, 1H), 6.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.36-4.54 (brs, 1H), 3.52-3.58 (m, 4H), 2.58-2.68 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 0.79-0.84 (m, 2H), 0.71-0.75 (m, 2H)。

实施例 115

- 15 2-(6-(6-丙基-2-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



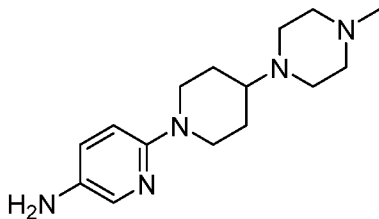
步骤 A: 1-甲基-4-(1-(5-硝基吡啶-2-基)哌啶-4-基)哌嗪



- 20 参考实施例 104 中步骤 A 的方法, 以 2-氯-5-硝基吡啶, 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪为原料得到产物 (1 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 9.02 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.52-4.55 (m, 2H), 2.99-3.07 (m, 2H), 2.38-2.68 (m, 9H), 2.29 (s, 3H), 1.96-2.01 (m, 2H), 1.48-1.58 (m, 2H)。

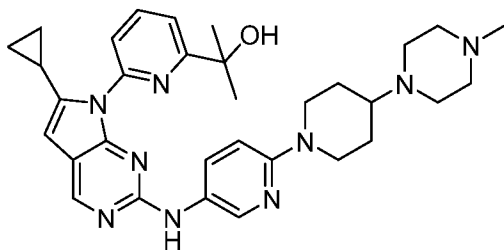
- 25 步骤 B: 6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺



参考实施例 104 步骤 D 的方法以 1-甲基-4-(1-(5-硝基吡啶-2-基)哌啶-4-基)哌嗪为原料得到产物 (500 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 7.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.06-4.11 (m, 2H), 3.12-3.36 (brs, 2H), 2.71 (td, *J* = 12.4 Hz, 2.4 Hz, 2H), 2.34-2.66 (m, 9H), 2.27 (s, 3H), 1.88-1.94 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 2H)。

步骤 C: 2-(6-(6-丙基-2-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

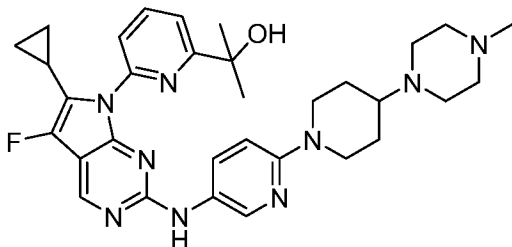


参考实施例 104 中步骤 E 的方法以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺为原料得到产物 (18 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.50 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.52-4.72 (brs, 1H), 4.22-4.29 (m, 2H), 2.89-3.18 (m, 7H), 2.68-2.82 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.09-2.16 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 8H), 0.84-0.89 (m, 2H), 0.69-0.73 (m, 2H)。

实施例 116

2-(6-(6-环丙基-5-氟-2-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



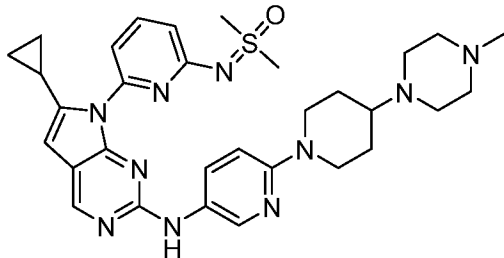
参考实施例 104 中步骤 E 的方法以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺为原料得到产物 (25 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.58 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 9.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.30-4.58 (brs, 1H), 4.24-4.28 (m, 2H), 2.62-3.02 (m,

11H), 2.54 (s, 3H), 1.96-2.06 (m, 3H), 1.55-1.66 (m, 8H), 0.79-0.83 (m, 2H), 0.71-0.75 (m, 2H)。

实施例 117

5 ((6-(6-丙基-2-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

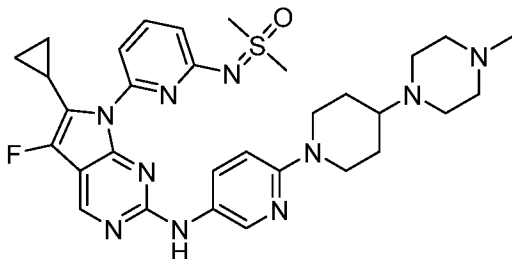


参考实施例 104 中步骤 E 以((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺, 6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺为原料得到产物 (25 mg)。

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.47 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.20-4.23 (m, 2H), 3.28 (s, 6H), 2.69-2.99 (m, 10H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.25-2.31 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 2H), 0.63-0.67 (m, 2H)。

15 实施例 118

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

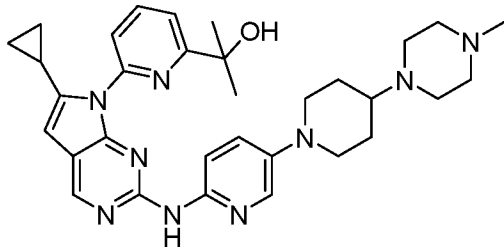


20 参照实施例 104 中步骤 E 方法, 以((6-(2-氯-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺, 6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺为原料得到产物 (30 mg)。

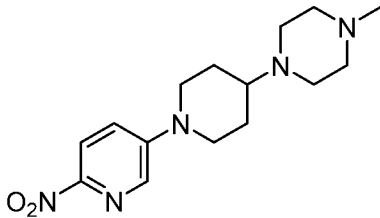
25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.56 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.24-4.31 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.89-3.13 (m, 8H), 2.78-2.84 (m, 2H), 2.59-2.72 (m, 4H), 2.16-2.22 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H)。

实施例 119

2-(6-(6-丙基-2-((5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



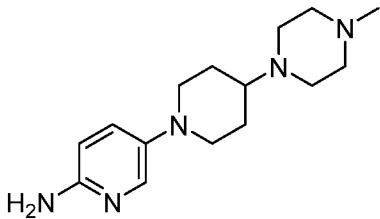
步骤 A: 1-甲基-4-(1-(6-硝基-吡啶-3-基)哌啶-4-基)哌嗪



参考实施例 104 中步骤 A 的方法以 5-溴-2-硝基吡啶, 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪
5 为原料得到产物 (1.1 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.94-4.01 (m, 2H), 2.99-3.06 (m, 2H), 2.40-2.64 (m, 9H), 2.29 (s, 3H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H)。

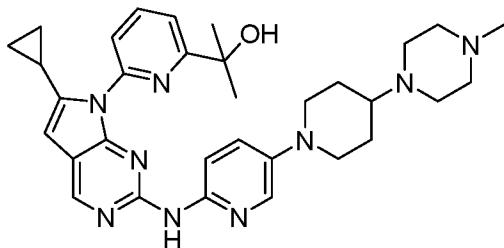
步骤 B: 5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-胺



参考实施例 104 中步骤 D 的方法, 以 1-甲基-4-(1-(6-硝基-吡啶-3-基)哌啶-4-基)哌嗪为原料得到产物 (500 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 7.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 2.47-2.70 (m, 10H),
15 2.34-2.40 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.90-1.96 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H)。

步骤 C: 2-(6-(6-丙基-2-((5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



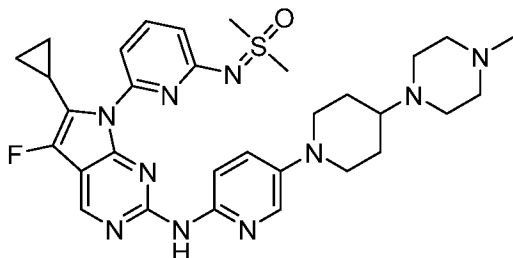
参考实施例 104 中步骤 E 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-胺为原料得到产物 (30
20 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD), 8.58 (s, 1H), 8.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.6$

Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.2$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.57-3.63 (m, 2H), 2.74-2.90 (m, 8H), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.46-2.54 (m, 4H), 2.14-2.21 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 0.79-0.84 (m, 2H), 0.67-0.71 (m, 2H)。

5 实施例 120

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

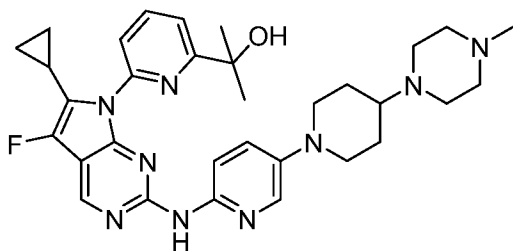


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以((6-(2-氯-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺, 5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-胺为原料得到产物 (30 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 2.60-2.82 (m, 10H), 2.42-2.49 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.73-0.77 (m, 2H)。

实施例 121

2-(6-(6-环丙基-5-氟-2-((5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

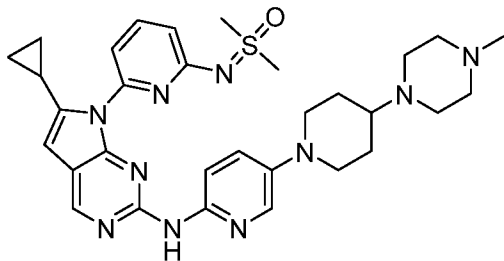


参考实施例 104 中步骤 E 的方法以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-胺为原料得到产物 (17 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.67 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.04-8.12 (brs, 1H), 7.96 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.24-4.50 (brs, 1H), 3.57-3.62 (m, 2H), 2.80-3.01 (m, 8H), 2.70 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.51-2.61 (m, 4H), 1.97-2.06 (m, 3H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 0.79-0.86 (m, 2H), 0.72-0.77 (m, 2H)。

实施例 122

((6-(6-丙基-2-((5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

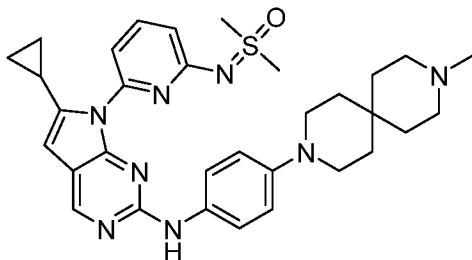


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺, 5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-胺为原料得到目标产物 (10 mg)。

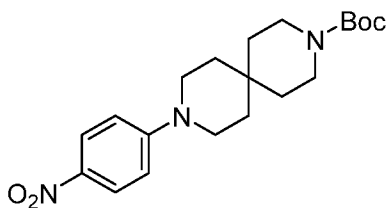
5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.56 (s, 1H), 8.20-8.25 (brs, 1H), 7.88-7.96 (m, 2H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 9.2$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 2.78-2.98 (m, 8H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.49-2.57 (m, 4H), 2.26-2.34 (m, 1H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 0.85-0.91 (m, 2H), 0.64-0.69 (m, 2H)。

10 实施例 123

((6-(6-丙基-2-((4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



步骤 A: 9-(4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯

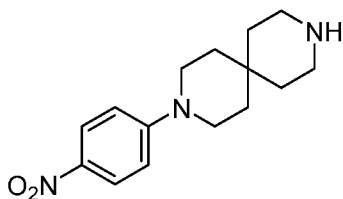


15

参照实施例 104 中步骤 A 的方法以 1-氟-4-硝基苯, 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯为原料得到目标产物 (500 mg)。

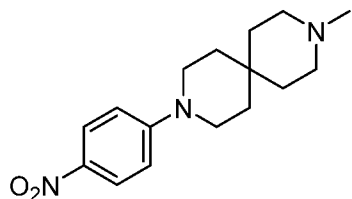
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.40-3.44 (m, 8H), 1.63-1.66 (m, 4H), 1.48-1.51 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

20 步骤 B: 3-(4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷



参照实施例 104 中步骤 B 的方法, 以 9-(4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯为原料得到目标产物 (200 mg)。

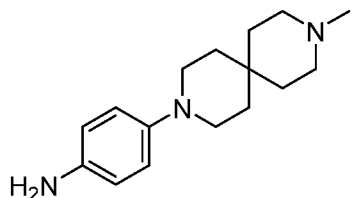
步骤 C: 3-甲基-9-(4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷



参照实施例 104 中步骤 C 的方法, 以 3-(4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷为原料得到目标产物 (200 mg)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.38-3.41 (m, 4H), 2.38-2.42 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.58-1.63 (m, 8H)。

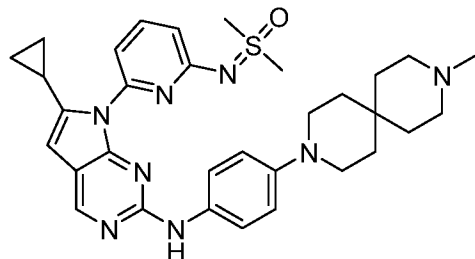
步骤 D: 4-(甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺



- 10 参照实施例 104 中步骤 D 的方法, 以 3-甲基-9-(4-硝基苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷为原料得到目标产物 (100 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 6.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.30-3.51 (brs, 2H), 2.96-2.99 (m, 4H), 2.36-2.41 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.61-1.64 (m, 4H), 1.55-1.58 (m, 4H)。

- 15 步骤 E: ((6-(6-丙基-2-((4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

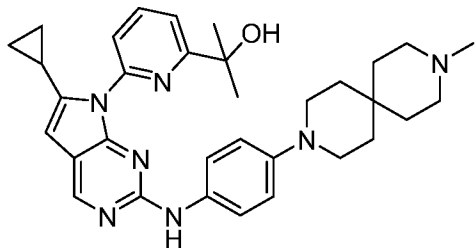


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺, 4-(甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺为原料得到目标产物 (10 mg)。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.48 (s, 1H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.79-6.84 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 3.27 (s, 6H), 2.84-3.18 (m, 8H), 2.73 (s, 3H), 2.27-2.33 (m, 1H), 1.88-2.02 (m, 4H), 1.66-1.72 (m, 4H), 0.84-0.90 (m, 2H), 0.64-0.68 (m, 2H)。

实施例 124

- 25 2-(6-(6-丙基-2-((4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

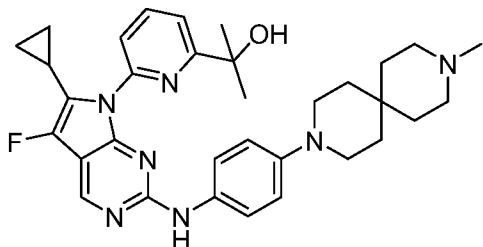


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇和 4-(4-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺为原料得到目标产物 (10 mg)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.51 (s, 1H), 7.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.50-4.71 (brs, 1H), 3.05-3.08 (m, 4H), 2.61-2.68 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.19 (m, 1H), 1.70-1.73 (m, 4H), 1.65-1.68 (m, 4H), 1.58 (s, 6H), 0.84-0.88 (m, 2H), 0.69-0.73 (m, 2H)。

10 实施例 125

2-(6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

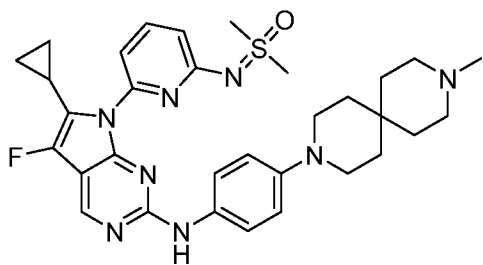


- 15 参考 CT-5132 步骤 E 的方法以 2-(6-(2-氯-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 4-(4-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺为原料得到产物 (16 mg)。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.58 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.26-4.62 (brs, 1H), 3.05-3.08 (m, 4H), 2.58-2.64 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.02-2.09 (m, 1H), 1.69-1.72 (m, 4H), 1.64-1.67 (m, 4H), 1.58 (s, 6H), 0.79-0.84 (m, 2H), 0.71-0.75 (m, 2H)。

实施例 126

((6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



25

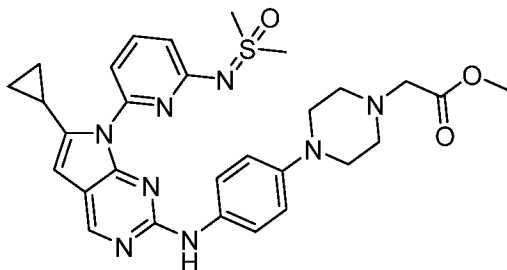
参照实施例 104 步骤 E 的方法, 以((6-(2-氯-6-环丙基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺, 4-(-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺为原料得到产物 (20 mg)。

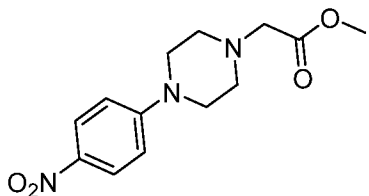
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.55 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.28 (s, 6H), 3.04-3.07 (m, 4H), 2.76-2.82 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.16-2.22 (m, 1H), 1.79-1.82 (m, 4H), 1.66-1.69 (m, 4H), 0.81-0.86 (m, 2H), 0.71-0.75 (m, 2H)。

实施例 127

2-(4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯



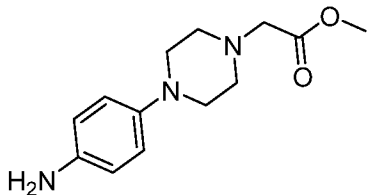
步骤 A: 2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯



在反应瓶中加入 1-(4-硝基苯基)哌嗪 (1.0 g)、氯乙酸甲酯 (0.49 g)、三乙胺 (1.24 g) 和 N, N-二甲基甲酰胺, 氮气保护下, 加热至 40°C 搅拌过夜。恢复至室温后加入乙酸乙酯稀释并用水洗, 有机相经干燥浓缩后, 残留物经过硅胶柱层析 (100% 乙酸乙酯) 纯化得到产物 (1.1 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.18-3.22 (m, 4H), 2.71-2.73 (m, 4H)。

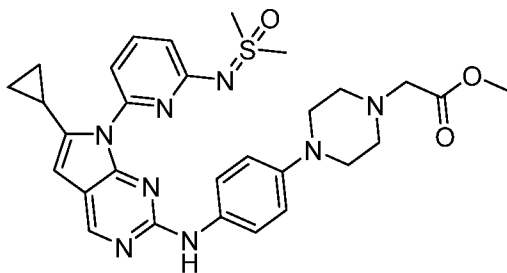
步骤 B: 2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯



参照实施例 98 中步骤 C 的方法, 以 2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯为原料, 得到产物 (80 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 6.4$ Hz, 2.4 Hz, 2H), 6.64 (dd, $J = 6.4$ Hz, 2.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.08-3.11 (m, 4H), 2.71-2.74 (m, 4H)。

步骤 C: 2-(4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基(氧代)- λ^6 -亚磺酰基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯

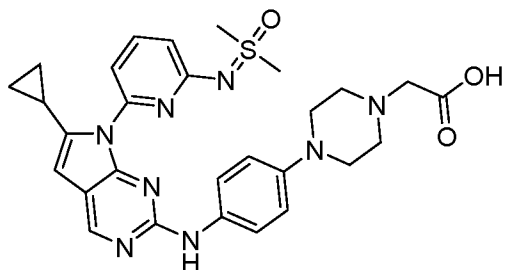


参照实施例 98 中步骤 D 的方法, 以((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺和 2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯为原料, 得到产物 (20 mg)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.79-6.89 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 3.26 (s, 2H), 3.15-3.18 (m, 4H), 2.72-2.75 (m, 4H), 2.31-2.35 (m, 1H), 0.86-0.90 (m, 2H), 0.64-0.68 (m, 2H)。

实施例 128

- 10 2-(4-(4-((6-环丙基-7-(6-((二甲基氧基- λ^6 -磺胺基)氨基)吡啶-2-基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙酸

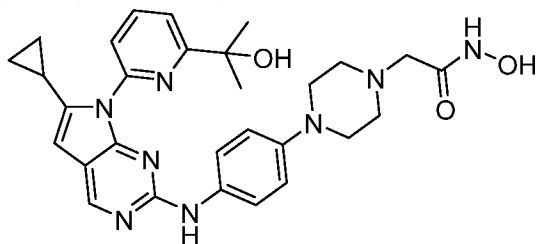


参照实施例 98 中步骤 D 的方法, 以((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -磺胺酮和 2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯为原料, 得到产物 (20mg)。

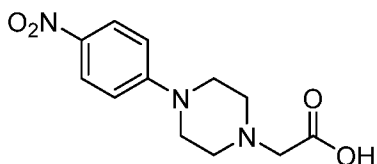
- 15 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD), 8.45 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.43-3.51 (m, 4H), 3.34-3.39 (m, 4H), 3.33 (s, 6H), 2.22-2.29 (m, 1H), 0.82-0.87 (m, 2H), 0.64-0.68 (m, 2H)。

20 实施例 129

2-(4-(4-((6-环丙基-7-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-N-羟基乙酰胺

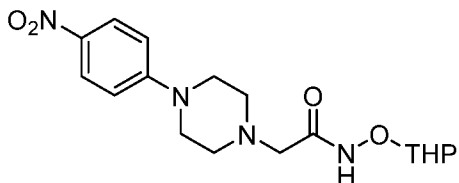


步骤 A: 2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙酸



将2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙酸甲酯(1.968 g)和1mol/L的LiOH水溶液(0.150 g)置于反应瓶中, 常温搅拌3小时, 过滤后, 所得母液去除溶剂后得到产物(1.852 g)。

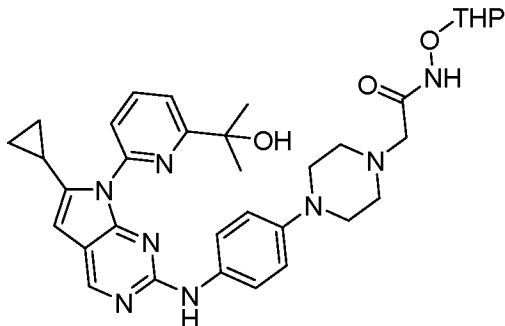
步骤B: 2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙酰胺



将含有1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐(1.510 g)、1-羟基苯并三唑(1.060 g)、O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟胺(0.920 g)、DIEA(2.03 g)的混合物常温搅拌4小时。静置一天产生沉淀, 过滤后在水和二氯甲烷中分液, 有机相蒸干后得到产物(1.223 g)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃), 9.39 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.97-5.01 (m, 1H), 3.94-4.01 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.68-2.71 (m, 4H), 1.78-1.89 (m, 3H), 1.55-1.65 (m, 3H)。

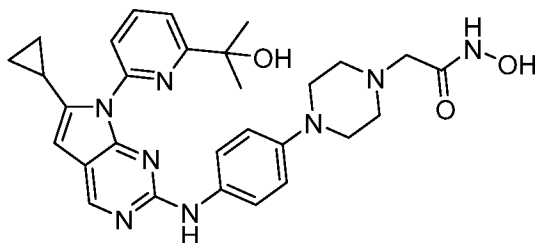
步骤C: 2-(4-(4-((6-环丙基-7-(6-(2-羟基丙基)吡啶-2-基)-7H-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙酰胺



参照SY-5266中步骤A的方法, 以2-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇和2-(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙酰胺为原料, 得到产物(30 mg)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃), 9.42-9.55 (brs, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.98-5.01 (m, 1H), 4.46-4.72 (brs, 1H), 3.95-4.01 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.48 (s, 6H), 3.17 (s, 2H), 3.11-3.14 (m, 4H), 2.69-2.72 (m, 4H), 2.12-2.19 (m, 1H), 1.62-1.90 (m, 6H), 0.86-0.90 (m, 2H), 0.70-0.74 (m, 2H)。

步骤D: 2-(4-(4-((6-环丙基-7-(6-(2-羟基丙基)吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-N-羟基乙酰胺

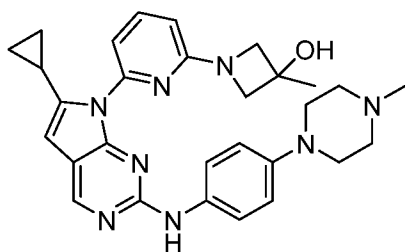


氮气保护下，将 2-(4-(4-((6-环丙基-7-(6-(2-羟丙基)吡啶-2-基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙酰胺 (0.010 g) 和对甲苯磺酸 (0.006 g) 混合，室温搅拌过夜，滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析 (50%EtOAc/PE-100%EtOAc) 纯化得到产物 (0.001 g)。

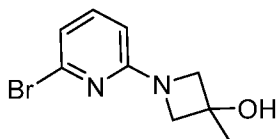
¹H NMR (400MHz, CD₃OD), 8.50 (s, 1H), 8.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.12-3.33 (m, 8H), 2.18-2.22 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 0.79-0.84 (m, 2H), 0.68-0.72 (m, 2H)。

实施例 130

1-(6-(6-丙基-2 - ((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇



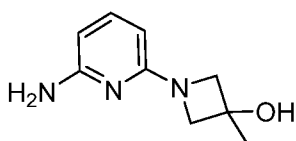
步骤 A: 1-(6-溴吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇



氮气保护下，将含有 2,6-二溴吡啶 (7.68 g)、3-甲基氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐 (2.0 g)、碳酸铯 (26.4 g)、L-脯氨酸 (0.93 g) 和碘化亚铜 (1.54 g) 的 1,4-二氧六环 (100 mL) 悬浊液加热至 90°C，搅拌过夜。反应液冷却至室温后通过硅藻土过滤，滤液在乙酸乙酯和饱和食盐水中分液，有机相经干燥浓缩后得到粗产品，经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚溶液=10%-50%) 纯化得到产物 (3.5 g)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.88-3.97 (m, 4H), 1.58 (s, 3H)。

步骤 B: 1-(6-氨基吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇

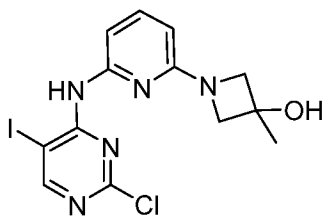


将含有 1-(6-溴吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇 (3.5 g)、氧化亚铜 (0.206 g)、N,N'-二甲基乙二胺 (0.127 g)、无水碳酸钾 (4.00 g)、氨水 (10 mL) 和乙二醇 (10 mL) 的混合物加热至 60°C 搅拌过夜。冷却至室温后，经过硅藻土过滤，并用二氯甲烷淋

洗, 分液后水相用二氯甲烷萃取 (100 mL×4), 合并有机相, 蒸干后得到产物 (1.6 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.26-4.29 (brs, 2H), 3.80-3.87 (m, 4H), 1.56 (s, 3H)。

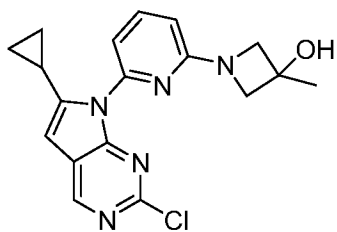
步骤 C: 1-(6-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇



N_2 保护下, 将含有 1-(6-氨基吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇 (1.6 g)、5-碘-2, 4-二氯嘧啶 (2.46 g)、二异丙基乙胺 (1.4 g) 和异丙醇 (20 mL) 的混合物加热至回流, 并搅拌 48 小时。冷却至室温后经过滤收集析出的固体并用少量乙酸乙酯淋洗, 干燥后得到产物 (1.36 g)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.60 (s, 3H)。

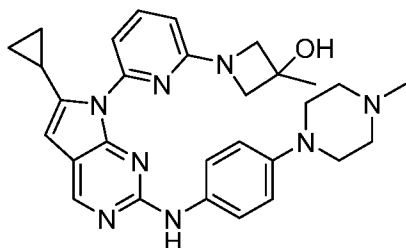
步骤 D: 1-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇



N_2 保护下, 将环丙乙炔 (0.215 g) 缓慢加入含有 1-(6-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇 (1.36 g)、碘化亚铜 (0.31 g)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.234 g) 的 DMF (10 mL) 和三乙胺 (10 mL) 的混合溶液中, 室温搅拌过夜, 升温至 50°C 搅拌过夜, 反应液经过硅藻土过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析 (50% AcOEt/PE -100% AcOEt) 纯化得到产物 (0.75 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.94-4.00 (m, 4H), 3.18-3.21 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.19-2.21 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.71-0.72 (m, 2H)。

步骤 E: 1-(6-(6-丙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇



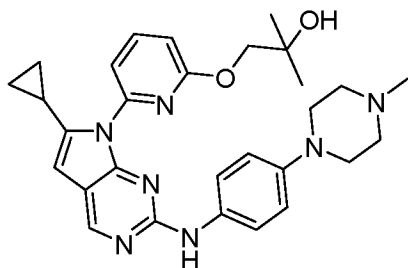
参照实施例 98 中步骤 D 的方法, 以 1-(6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-

基)吡啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为主要原料, 得到产物 (15 mg)。

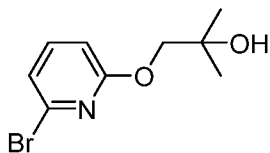
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.94-4.00 (m, 4H), 3.18-3.21 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.19-2.21 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.71-0.72 (m, 2H)。

实施例 131

1-((6-(6-丙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇



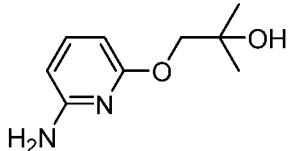
步骤 A: 1-((6-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇



将 2-甲基丙烷-1, 2-二醇 (0.95 g) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 冷却至 0°C 后, 向反应液中分批加入 60% NaH (208 mg), 反应液在此温度下搅拌半小时后加入 2, 6-二溴吡啶。反应液恢复至室温后搅拌 1 小时, 加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 并用饱和食盐水洗, 有机相经干燥浓缩后, 用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 纯化, 得到产物 (0.7 g)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 7.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.32 (s, 6H)。

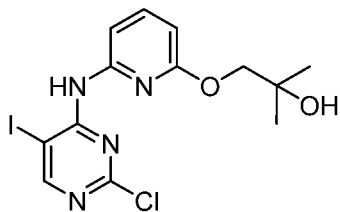
步骤 B: 1-((6-氨基吡啶-2-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇



参照实施例 131 中步骤 B 的方法, 以 1-((6-溴吡啶-2-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇和氨水为原料, 得到产物 (190 mg)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 7.33 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.04-6.08 (m, 2H), 4.70 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 1.26 (s, 6H)。

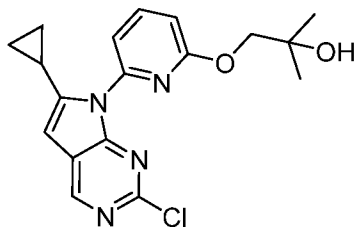
步骤 C: 1-((6-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇



参照实施例 131 中步骤 C 的方法, 以 1-((6-氨基吡啶-2-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇和 5-碘-2,4-二氯嘧啶为主要原料, 得到产物 (116 mg)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.38 (s, 1H), 1.35 (s, 6H)。

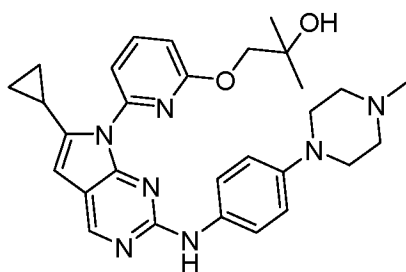
步骤 D: 1-((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇



参照实施例 131 中步骤 D 的方法, 以 1-((6-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇和环丙乙炔为主要原料, 得到产物 (70 mg)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 7.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.06-2.08 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 0.91-0.96 (m, 2H), 0.77-0.80 (m, 2H)。

步骤 E: 1-((6-(6-丙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇

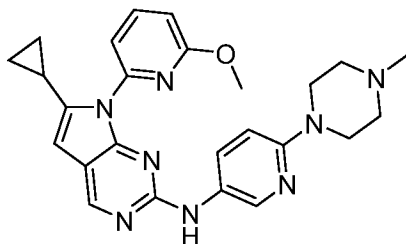


参照实施例 98 中步骤 D 的方法, 以 1-((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧基)-2-甲基丙-2-醇和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为主要原料, 得到产物 (25 mg)。

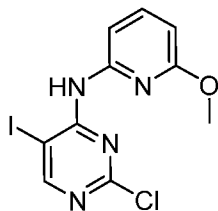
^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84-6.88 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.28-3.31 (m, 4H), 2.85-2.90 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.06-2.08 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 0.86-0.90 (m, 2H), 0.72-0.76 (m, 2H)。

实施例 132

6-环丙基-7-(6-甲氧基吡啶-2-基)-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺



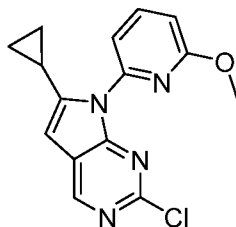
步骤 A: 2-氯-5-碘-N-(6-甲氧基吡啶-2-基)嘧啶-4-胺



参照实施例 131 中步骤 C 的方法，以 2-氨基-6-甲氧基吡啶和 5-碘-2, 4-二氯嘧啶为主要原料，得到产物 (0.51g)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

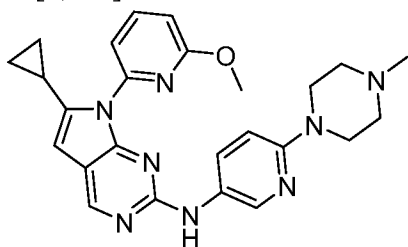
步骤 B: 2-氯-6-环丙基-7-(6-甲氧基吡啶-2-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶



参照实施例 131 中步骤 C 的方法，以 2-氯-5-碘-N-(6-甲氧基吡啶-2-基)嘧啶-4-胺和环丙乙炔为主要原料，得到产物 (110 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.15-2.19 (m, 1H), 0.94-0.95 (m, 2H), 0.76-0.81 (m, 2H)。

步骤 C: 6-环丙基-7-(6-甲氧基吡啶-2-基)-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-2-胺

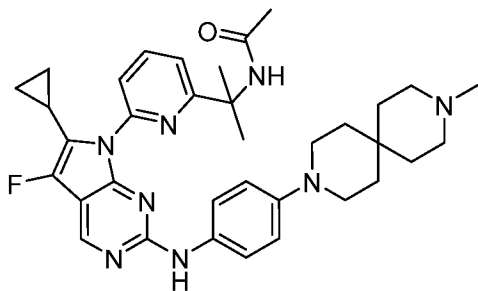


参照实施例 98 中步骤 D 的方法，以 2-氯-6-环丙基-7-(6-甲氧基吡啶-2-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶和 6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺为主要原料，得到产物 (8 mg)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.65-3.80 (m, 4H), 2.85-2.96 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 1H), 0.84-0.88 (m, 2H), 0.71-0.73 (m, 2H)。

实施例 133

N-(2-(6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-基)乙酰胺

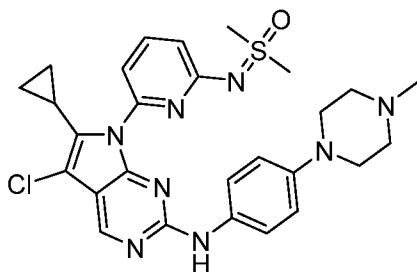


在反应瓶中加入 2-(6-(6-环丙基-5-氟-2-((4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇 (20 mg)、乙腈 (3 mL) 和 98%三氟化硼乙醚溶液 (0.1 mL), 氮气保护下加热至 70°C 过夜。冷却至室温后加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 有机相经干燥浓缩后, 残留物用制备 TLC 纯化 (甲醇: 二氯甲烷=20:1) 得到目标产物 (20 mg)。

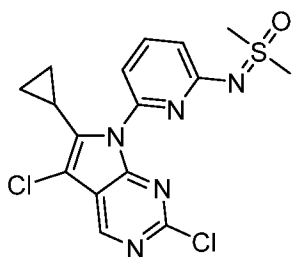
¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.18-3.21 (m, 4H), 3.07-3.10 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.18-2.20 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.89-2.01 (m, 4H), 1.67-1.73 (m, 10H), 0.83-0.87 (m, 2H), 0.75-0.76 (m, 2H)。

实施例 134

((6-(5-氯-6-丙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



步骤 A: ((6-(2, 5-二氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

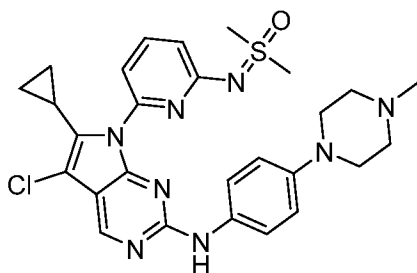


常温下, 将((6-(2-氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (100 mg) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 向此溶液中加入 N-氯代丁二酰亚胺 (41 mg), 搅拌 48 小时后, 加水淬灭反应, 并用二氯甲烷萃取, 有机相干燥去除溶剂后经制备 TLC (100%乙酸乙酯) 纯化得到产物 (63 mg)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 6H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.01-1.07 (m, 2H), 0.80-0.85 (m, 2H)。

步骤 B: ((6-(5-氯-6-丙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

啉-7-基)吡啶吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

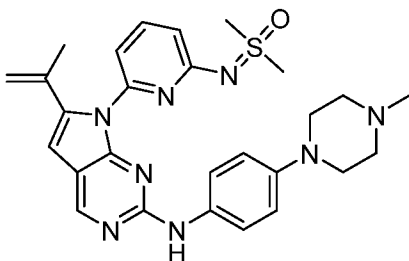


参照实施例 98 中步骤 D 的方法, 以((6-(2, 5-二氯-6-环丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为主要原料, 得到产物 (10 mg)。

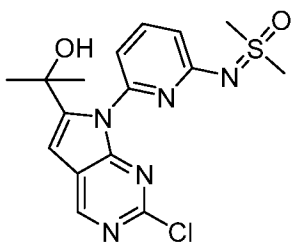
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 7.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 4H), 3.25-3.40 (m, 4H), 3.19 (s, 6H), 2.67-2.80 (m, 4H), 2.45(s, 3H), 2.19(m, 1H), 0.82-0.89 (m, 2H), 0.68-0.72 (m, 2H)。

实施例 135

二甲基((6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-(丙-1-烯-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)- λ^6 -亚磺酰亚胺



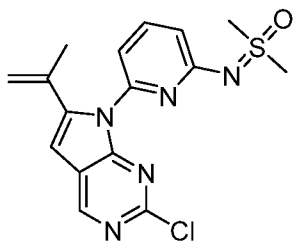
步骤 A: ((6-(2-氯-6-(2-羟基丙-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



常温下, 将((6-((5-碘-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (226 mg)、碘化亚铜 (12 mg) 和 Pd(dppf)Cl_2 (42 mg) 加入装有 DMF/TEA(2 ml/2 ml)的封管中, 氮气鼓泡, 加入 2-甲基丁-3-炔-2-醇 (45 mg), 冷却至 0°C 搅拌 7 小时, 升至 50°C 过夜, 冷却至室温后, 过滤并用二氯甲烷淋洗, 滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=30/1) 纯化得到产物 (70 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), 8.80 (s, 1H), 7.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.25 (s, 6H), 1.48 (s, 6H)。

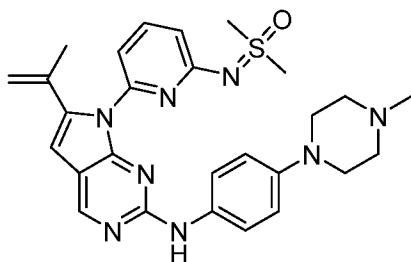
步骤 B: ((6-(2-氯-6-(丙-1-烯-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



将含有((6-(2-氯-6-(2-羟基丙-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺 (150 mg), 对甲基苯磺酸 (34 mg) 加入装有甲苯 (10 mL) 的圆底烧瓶中, 加热至 90°C 搅拌 3 小时, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为 10, 二氯甲烷萃取 (100 mL $\times$ 4), 合并有机相, 蒸干后经硅胶柱层析(DCM/EA=4/1)纯化得到产物 (60 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.78 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84-6.88 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.21-5.23 (m, 1H), 5.12-5.14 (m, 1H), 3.42 (s, 6H), 1.90 (s, 3H)。

步骤 C: 二甲基((6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-(丙-1-烯-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)- λ^6 -亚磺酰亚胺

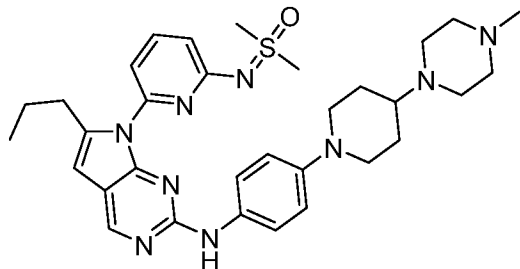


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以((6-(2-氯-6-(丙-1-烯-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯氨为原料得到产物 (30 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.60 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03-7.08 (brs, 1H), 6.82-6.86 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.39-3.42 (m, 4H), 3.25 (s, 6H), 3.02-3.13 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。

实施例 136

二甲基((6-(2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-丙基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)- λ^6 -磺胺酮

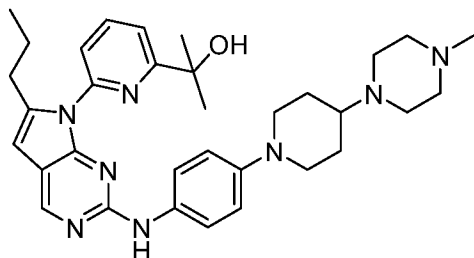


氮气保护下, 将((6-(2-氯-6-丙基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -磺胺酮 (0.075 g), 4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺 (0.032 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.019 g), Dave-phos (0.025 g) 和叔丁醇钠 (0.03 g) 混合于甲苯 (10 mL) 溶剂中, 升温至 106°C 搅拌过夜, 反应溶液经水和二氯甲烷溶剂萃取, 溶液去除溶剂后用制备 TLC 纯化 (100%EtOAc) 得到产物 (40 mg)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃), 8.52 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.28 (s, 6H), 2.81-3.05 (m, 10H), 2.58-2.69 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.49-1.58 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 137

2-(6-(2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6-丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

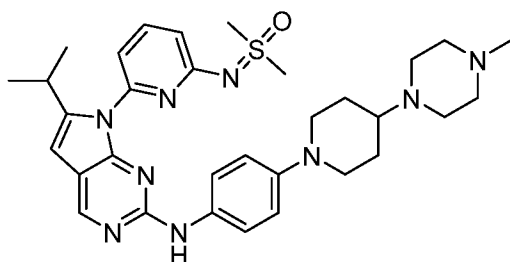


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 1-甲基-4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)哌嗪为原料得到产物 (20 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.54 (s, 1H), 7.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.02-4.22 (brs, 1H), 3.60-3.64 (m, 2H), 2.92-3.12 (m, 8H), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.61-2.70 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.98-2.04 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.48-1.58 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 138

((6-(6-异丙基-2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

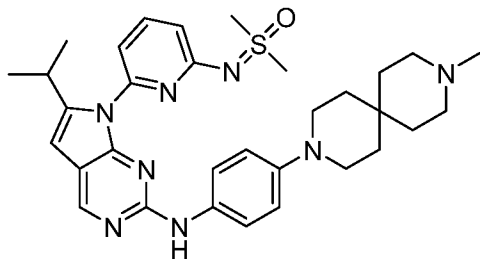


参照实施例 104 步骤 E 方法以((6-(2-氯-6-异丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺, 1-甲基-4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)哌嗪为原料得到产物 (30 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.53 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 4H), 6.25 (s, 1H), 3.59-3.69 (m, 3H), 3.27 (s, 6H), 2.46-2.78 (m, 10H), 2.38-2.42 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.92-1.95 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

实施例 139

((6-(6-甲基-2-((4-(9-甲基-3,9-二氮螺环[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚胺基)二甲基-λ⁶-磺胺酮

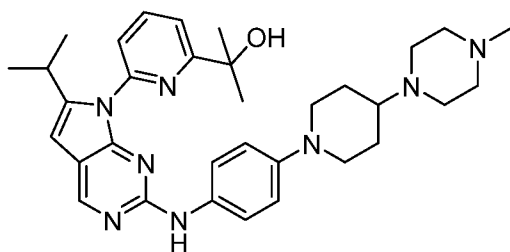


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以((6-(2-氯-6-异丙基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -磺胺酮和 4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺为原料, 得到产物 (10 mg)。

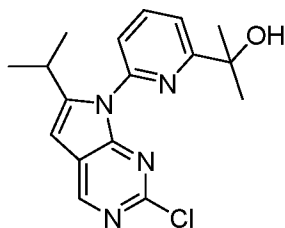
- 5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), 8.53 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.27 (s, 6H), 3.04-3.07 (m, 4H), 2.51-2.59 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.64-1.68 (m, 8H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

实施例 140

- 10 2-(6-(6-异丙基-2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



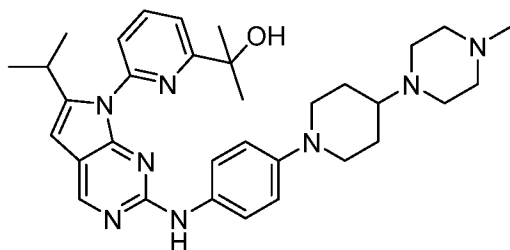
步骤 A: 2-(6-(2-氯-6-异丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



- 15 参照实施例 138 中步骤 A 的方法, 以 2-(6-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 3-甲基-1-丁炔为原料得到产物 (280 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.75 (s, 1H), 7.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.48-3.55 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

- 20 步骤 B: 2-(6-(6-异丙基-2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

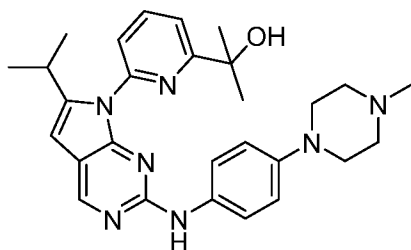


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-异丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 1-甲基-4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)哌嗪为原料得到产物 (20 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.55 (s, 1H), 7.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.02-4.28 (brs, 1H), 3.53-3.62 (m, 3H), 2.84-3.02 (m, 8H), 2.58-2.68 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.97-2.01 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H)。

实施例 141

2-(6-(6-异丙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

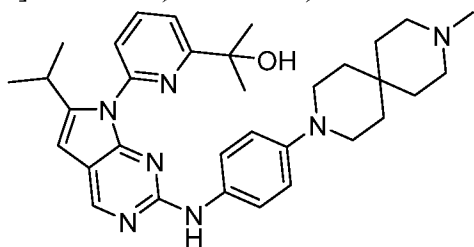


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-异丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为原料得到产物 (20 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.56 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.394 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.02-4.18 (brs, 1H), 3.54-3.61 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 4H), 2.74-2.82 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

实施例 142

2-(6-(6-异丙基-2-((4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

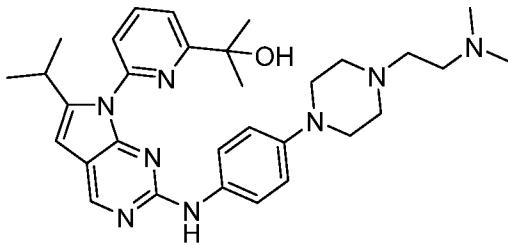


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以有 2-(6-(2-氯-6-异丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇和 4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺为原料, 得到产物 (39 mg)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃), 8.55 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.12 (brs, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.06-4.16 (brs, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.24-3.48 (m, 2H), 3.06-3.08 (m, 4H), 2.80-2.97 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.66-2.22 (m, 8H), 1.60 (s, 6H), 1.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

实施例 143

2-(6-(2-((4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-异丙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

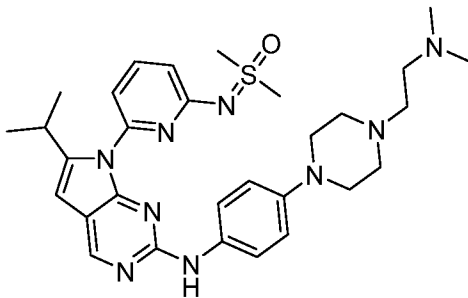


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-异丙基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇和 4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (5 mg)。

- 5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), 8.54 (s, 1H), 7.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.14-7.22 (brs, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 6H), 2.94-3.01 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.72-2.80 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

实施例 144

- 10 ((6-(2-((4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-异丙基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -磺胺酮

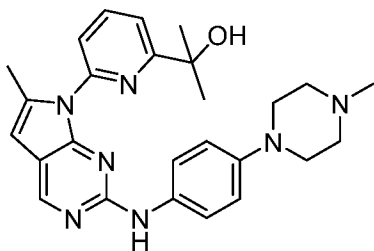


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以 ((6-(2-氯-6-异丙基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -磺胺酮和 4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (6 mg)。

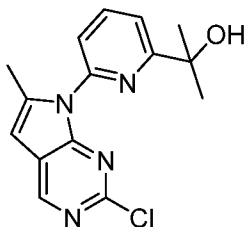
- 15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3), 8.44 (s, 1H), 7.88-8.01 (brs, 1H), 7.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84-6.86 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.25 (s, 6H), 3.16-3.21 (m, 4H), 3.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.74-2.78 (m, 4H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

20 实施例 145

2-(6-(6-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



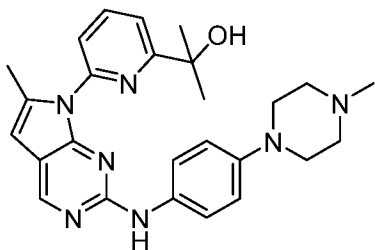
步骤 A: 2-(6-(2-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



常温下，将 2-(6-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丙-2-醇 (1.18 g)、碘化亚铜 (285 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (215 mg)、二水合氟化钾 (250 mg)、三甲基(丙-1-炔-1-基)硅烷 (336 mg) 加入装有 DMF/TEA (5 mL/5 mL) 的圆底烧瓶中，加热至 80°C 搅拌过夜，冷却至室温后，过滤并用二氯甲烷淋洗，滤液去除溶剂后经过硅胶柱层析 (DCM/EA=10/1) 纯化得到产物 (170 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.74 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)。

步骤 B: 2-(6-(6-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

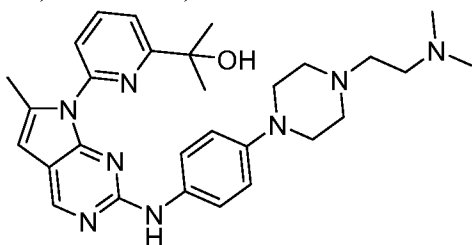


参照实施例 104 步骤 E 方法以 2-(6-(2-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇，4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为原料得到产物 (20 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), 8.49 (s, 1H), 8.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.18-3.22 (m, 4H), 2.91-2.96 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.58 (s, 6H)。

实施例 146

2-(6-(2-((4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-甲基-7H-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

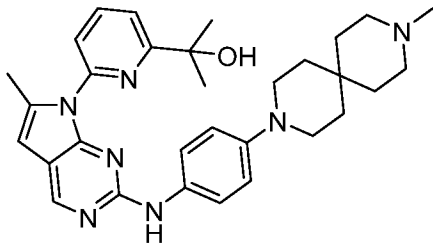


参照实施例 104 中步骤 E 的方法，以 2-(6-(2-氯-6-甲基-7H-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇和 4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺为原料，得到产物 (10 mg)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃), 8.53 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12-7.19 (brs, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.16-3.20 (m, 4H), 3.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.74-2.88 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.60 (s, 6H)。

实施例 147

2-(6-(6-甲基-2-((4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

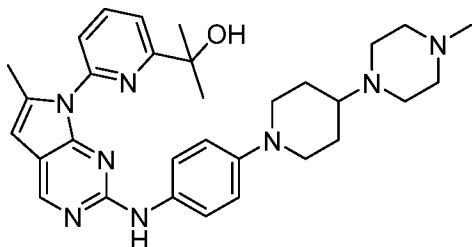


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇和 4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)为原料, 得到产物 (40 mg)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃), 8.54 (s, 1H), 7.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 2.80-3.42 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.82-2.24 (m, 4H), 1.70-1.78 (m, 4H), 1.60 (s, 6H)。

实施例 148

2-(6-(6-甲基-2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

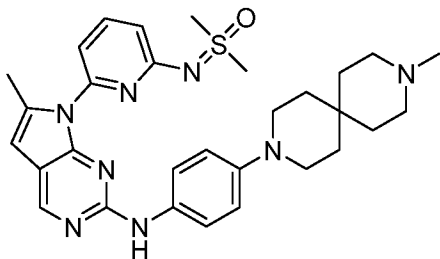


参照实施例 104 中步骤 E 方法以 2-(6-(2-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 1-甲基-4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)哌嗪为原料得到产物 (20 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.54 (s, 1H), 7.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.06-4.22 (brs, 1H), 3.61-3.64 (m, 2H), 2.86-3.16 (m, 8H), 2.57-2.71 (m, 6H), 2.52 (s, 3H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.60 (s, 6H)。

实施例 149

二甲基((6-(6-甲基-2-((4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚胺基)-λ⁶-磺胺酮

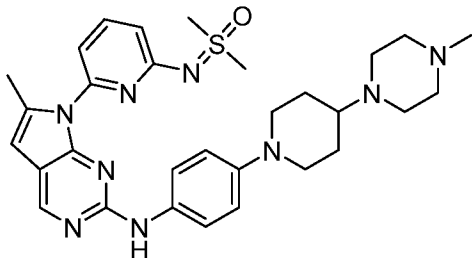


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以((6-(2-氯-6-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-磺胺酮和 4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺为原料, 得到产物 (35 mg)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3), 8.51 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.29 (s, 6H), 3.05-3.07 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.39-2.46 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.58-1.66 (m, 8H)。

5 实施例 150

((6-(6-甲基-2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)- λ^6 -亚磺酰亚胺

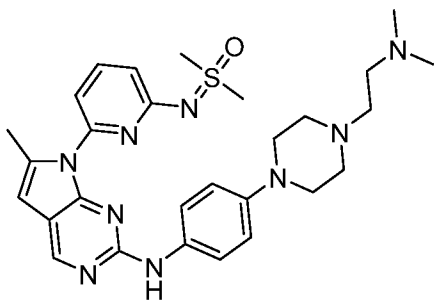


10 参照实施例 CT-5132 步骤 E 方法以((6-(2-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺, 1-甲基-4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)哌嗪为原料得到产物 (30 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.50 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.28 (s, 6H), 2.91-3.04 (m, 8H), 2.59-2.68 (m, 3H),
15 2.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.69-1.78 (m, 2H)。

实施例 151

((6-(2-((4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -磺胺酮

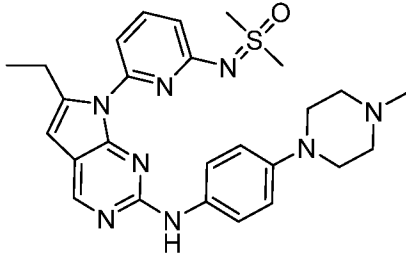


20 参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以 ((6-(2-氯-6-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -磺胺酮和 4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (20 mg)。

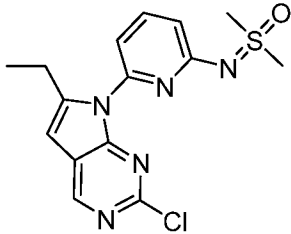
^1H NMR (400MHz, CDCl_3), 8.50 (s, 1H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.28 (s, 6H), 3.11-3.14 (m, 4H), 2.74-2.84 (m, 4H), 2.67-2.70 (m, 4H),
25 2.58 (s, 6H), 2.50 (s, 3H)。

实施例 152

((6-(6-乙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



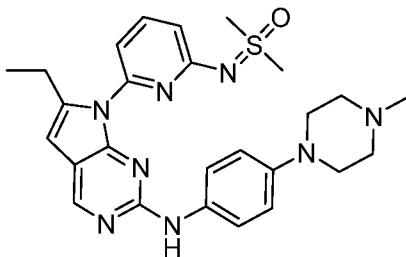
步骤 A: ((6-(2-氯-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺



5 将((6-((5-碘-2-氯嘧啶-4-基)氨基)吡啶-1-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺 (400 mg)、1-三甲基硅基-1-丁炔 (120 mg)、碘化亚铜 (92 mg)、Pd(dppf)Cl₂ (67 mg)、三水合氟化钾 (97 mg) 和三乙胺 (5 mL) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 混合溶液用 N₂ 充分鼓泡后, 加热至 80°C 反应 36 小时。反应液冷却至室温后, 加入二氯甲烷稀

10 释并用水洗, 蒸发溶剂后用硅胶柱层析纯化 (5%MeOH/DCM) 得到目标产物 (230 mg)。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.88(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步骤 B: ((6-(6-乙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

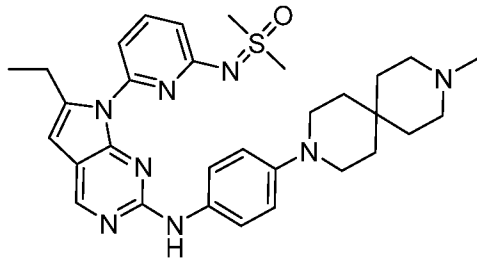


15 参照实施例 98 中步骤 D 的方法, 以((6-(2-氯-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为主要原料, 得到产物 (20 mg)。

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 3H), 6.26 (s, 1H), 3.40-3.48 (m, 4H), 3.33 (s, 6H), 3.09-3.15 (m, 4H), 2.95(q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 153

25 ((6-(6-乙基-2-((4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-亚磺酰亚胺

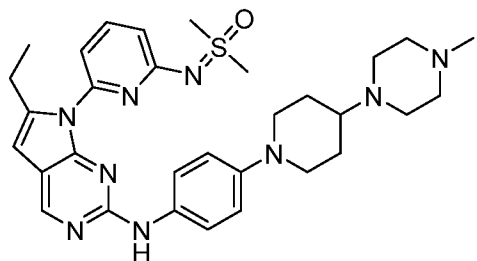


参照实施例 98 中步骤 D 的方法, 以((6-(2-氯-6-乙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺和 4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺为主要原料, 得到产物 (10 mg)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79-6.1 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 3.28 (s, 6H), 3.04-3.08 (m, 4H), 2.95(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.55-2.65 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.80-2.00 (m, 4H), 1.64-1.69 (m, 4H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 154

- 10 ((6-(6-乙基-2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺

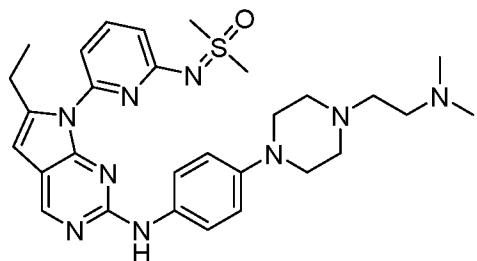


参照实施例 104 步骤 E 方法以((6-(2-氯-6-乙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺, 1-甲基-4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)哌嗪为原料得到产物 (18 mg)。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.53 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84-6.87 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.28 (s, 6H), 2.95 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.72-2.92 (m, 9H), 2.62-2.69 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

20 实施例 155

((6-(2-((4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-乙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺



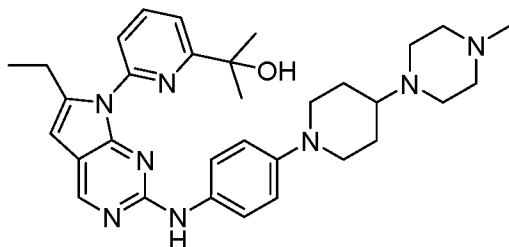
参照实施例 104 步骤 E 方法以((6-(2-氯-6-乙基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -亚磺酰亚胺, 4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺为原料得到产物 (18 mg)。

25

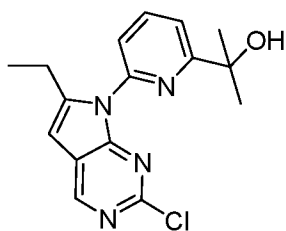
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD), 8.49 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88-6.96 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.31-3.35 (m, 8H), 3.12-3.24 (m, 4H), 2.86-2.96 (m, 8H), 2.71-2.82 (m, 6H), 1.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

5 实施例 156

2-(6-(6-乙基-2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



步骤 A: 2-(6-(2-氯-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



10

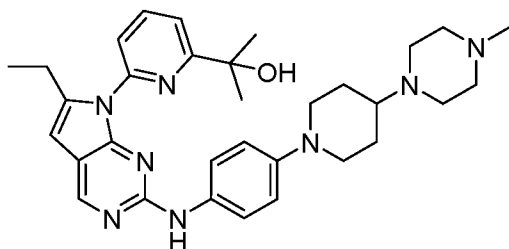
将 2-(6-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丙-2-醇 (1.5 g)、1-三甲基硅基-1-丁炔 (480 mg)、碘化亚铜 (372 mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (272 mg)、三水合氟化钾 (393 mg) 和三乙胺 (10 mL) 的 N,N -二甲基甲酰胺 (20 mL) 混合溶液用 N_2 充分鼓泡后, 加热至 80°C 反应 36 小时。反应液冷却至室温后, 加入二氯甲烷稀释并用水洗, 蒸发溶剂后用硅胶柱层析纯化 (100% 乙酸乙酯) 得到目标产物 (0.52 g)。

15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 7.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 2.85 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步骤 B: 2-(6-(6-乙基-2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

20



参照实施例 98 中步骤 D 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇和 1-甲基-4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)哌嗪为主要原料, 得到产物 (11 mg)。

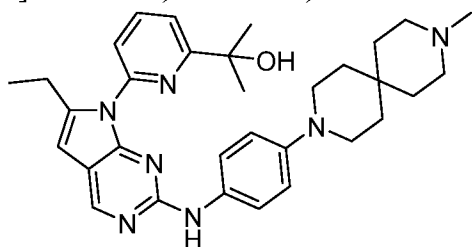
25

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 7.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.46-3.62 (m, 2H), 2.70-2.96 (m, 10H), 2.65 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.40-2.60 (m, 4H),

1.90-1.99 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 157

2-(6-(6-乙基-2-((4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

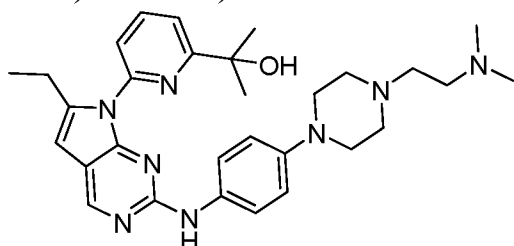


参照实施例 98 中步骤 D 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇和 4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺为主要原料, 得到产物 (5 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 7.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 6.84(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 2.98-3.13 (m, 6H), 2.89-2.93 (m, 4H), 2.78(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.60-2.72 (m, 2H), 1.81-2.01 (m, 4H), 1.60-1.68 (m, 4H), 1.59 (s, 6H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 158

2-(6-(2-((4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

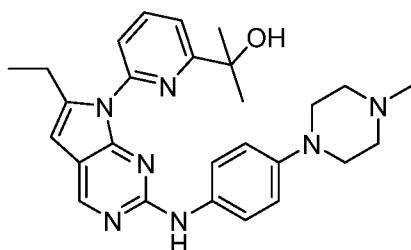


参照实施例 98 中步骤 D 的方法, 以 2-(6-(2-氯-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇和 4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺为主要原料, 得到产物 (12 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 7.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.85(d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.14 (s, 6H), 2.76-2.97 (m, 8H), 2.69(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.55-2.620 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 159

2-(6-(6-乙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



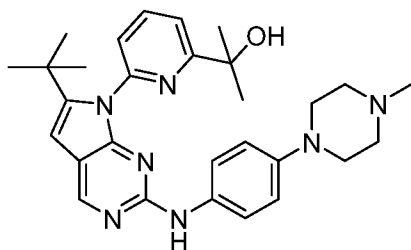
参照实施例 104 步骤 E 方法以 2-(6-(2-氯-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶

-2-基)丙-2-醇, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为原料得到产物 (18 mg)。

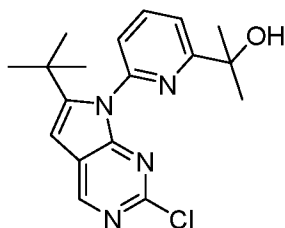
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.56 (s, 1H), 7.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.12-4.22 (brs, 1H), 3.22-3.25 (m, 4H), 2.94 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.74-2.80 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 160

2-(6-(6-(叔丁基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



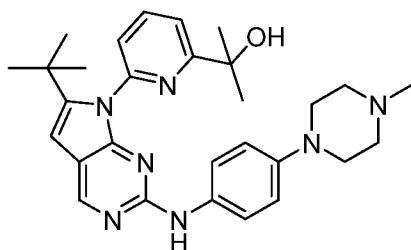
步骤 A: 2-(6-(6-(叔丁基)-2-氯-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



参照实施例 CT-5274 步骤 A 方法以 2-(6-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 3,3-二甲基-1-丁炔为原料得到产物 (180 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.72 (s, 1H), 7.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.24 (s, 9H)。

步骤 B: 2-(6-(6-乙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

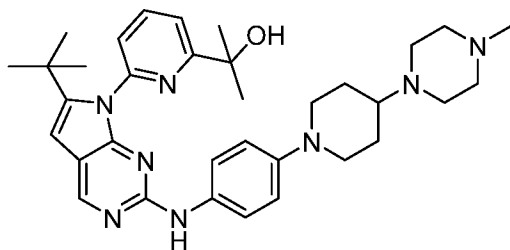


参照实施例 104 步骤 E 方法以 2-(6-(6-(叔丁基)-2-氯-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为原料得到产物 (15 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.54 (s, 1H), 7.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.90-4.30 (brs, 1H), 3.26-3.31 (m, 4H), 2.92-2.99 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.24 (s, 9H)。

实施例 161

2-(6-(6-(叔丁基)-2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇

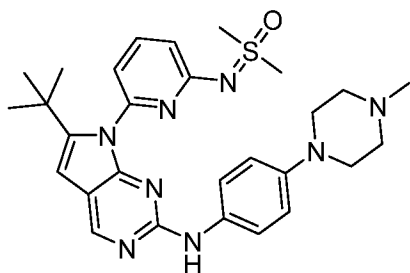


参照实施例 104 步骤 E 方法以 2-(6-(6-(叔丁基)-2-氯-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)丙-2-醇, 1-甲基-4-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)哌嗪为原料得到产物 (25 mg)

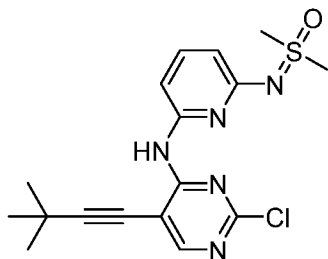
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.53 (s, 1H), 7.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 3H), 6.96-7.04 (brs, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.96-4.36 (brs, 1H), 3.53-3.56 (m, 2H), 2.82-3.02 (m, 8H), 2.48-2.64 (m, 6H), 1.94-1.99 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.24 (s, 9H)。

实施例 162

((6-(6-(2-叔丁基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7*H*-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚胺)二甲基-λ⁶-磺胺酮

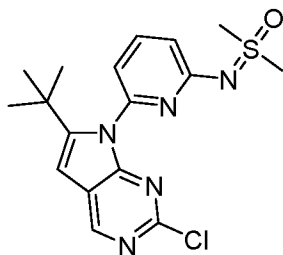


步骤 A: ((6-((2-氯-5-(3,3-二甲基-1-炔-1-基)嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-磺胺酮



氮气保护下, 将((6-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-磺胺酮 (1.000 g)、3,3-二甲基-1-炔 (0.180 g)、Pd(dppf)Cl₂ (0.169 g)、碘化亚铜 (0.225 g) 混合, 加入 DMF (15 mL) 和 TEA (15 mL) 溶解, 冰浴过夜, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相经浓缩去除溶剂后经过硅胶柱层析 (100%EtOAc) 纯化得到产物 (0.355 g)。

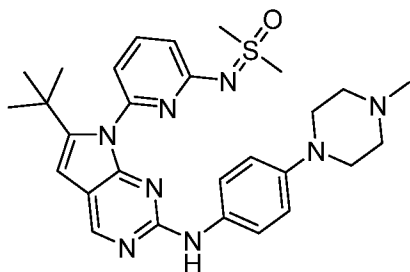
步骤 B: ((6-(2-氯-6-(2-叔丁基)-7*H*-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基-λ⁶-磺胺酮



氮气保护下, 将((6-((2-氯-5-(3,3-二甲基-1-炔-1-基)嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -磺胺酮 (0.335 g) 和碘化亚铜 (0.190 g) 混合, 用 DMF (10 mL) 做溶剂, 153°C 加热回流一小时后, 在水和二氯甲烷中分液, 有机相经浓缩去除溶剂后经过硅胶柱层析 (100% EtOAc) 纯化得到产物 (0.340 g)。

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.69 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.25 (s, 6H), 1.27 (s, 9H)。

步骤 C: ((6-(6-(2-叔丁基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚胺)二甲基- λ^6 -磺胺酮

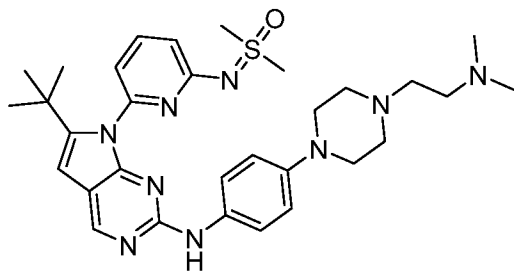


10 参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以((6-(2-氯-6-(2-叔丁基)-7H-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -磺胺酮和 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (45 mg)。

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.51 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.19 (s, 6H), 3.08-3.11 (m, 4H), 2.56-2.59 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.28 (s, 9H)。

实施例 163

((6-(6-(2-叔丁基)-2-((4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚胺)二甲基- λ^6 -磺胺酮

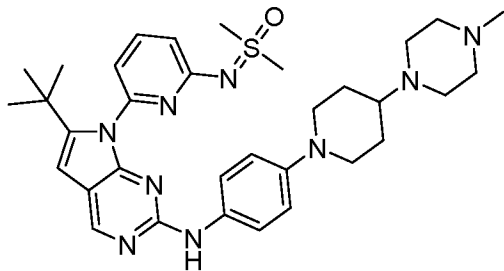


20 参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以((6-(2-氯-6-(2-叔丁基)-7H-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- λ^6 -磺胺酮和 4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (45 mg)。

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), 8.51 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.18 (s, 6H), 3.06-3.12 (m, 4H), 2.50-2.66 (m, 8H), 2.31 (s, 6H), 1.27 (s, 9H)。

实施例 164

30 ((6-(6-(叔丁基)-2-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-7H-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚胺)二甲基- λ^6 -磺胺酮

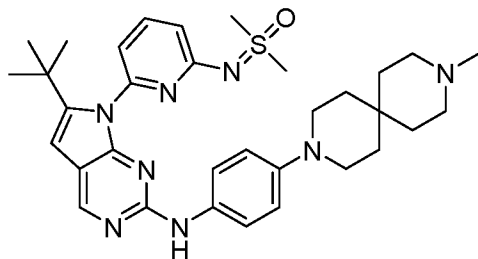


参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以((6-(6-(叔丁基)-2-氯-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚胺)二甲基- λ^6 -磺胺酮和 4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺为原料, 得到产物 (9 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.50 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.17 (s, 6H), 2.50-2.74 (m, 10H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.88-1.94 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.26 (s, 9H)。

实施例 165

((6-(6-(叔丁基)-2-((4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚胺)二甲基-1- λ^6 -磺胺酮



参照实施例 104 中步骤 E 的方法, 以((6-(6-(叔丁基)-2-氯-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚胺)二甲基- λ^6 -磺胺酮和 4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺为原料, 得到产物 (11 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), 8.51 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.18 (s, 6H), 3.01-3.04 (m, 4H), 2.68-2.80 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.75-1.82 (m, 4H), 1.65-1.68 (m, 4H), 1.28 (s, 9H)。

化合物生物活性实验

1. 化合物的 WEE1 激酶抑制活性(IC₅₀)检测

采取 LanthaScreen EU 建立并优化了 WEE1 激酶结合实验方法, 进行化合物活性的测定。将化合物从 10 mM 开始用 100% DMSO 进行 10 倍的梯度稀释(共 6 个浓度), 每个浓度取 5 μ L 加入到 45 μ L 的反应缓冲液中 (50 mM HEPES (4-羟乙基哌嗪乙磺酸), pH7.5, 10 mM MgCl₂ (氯化镁), 1 mM EGTA (乙二醇二乙醚二胺四乙酸), 0.01% Brij-35 (聚氧乙烯月桂醚)) 混匀, 在此基础上, 每个浓度取 2 μ L 加入到 48 μ L 的反应缓冲液中, 混匀, 作为 4*化合物 (终浓度为 1000, 100, 10, 1, 0.1, 0 nM) 待用。使用反应缓冲液配制 4*WEE1 激酶 (购买于 Carna bioscience, 终浓度为 20 nM), 4*LanthaScreen EU-anti-GST Antibody (购买于 Invitrogen, PV5594, 终浓度为 2 nM) 和 4*Kinase Tracer 178 (购买于 Invitrogen, PV5593, 终浓度为 100 nM)。取 2.5 μ L 的 4*化合物加入到 384 孔板 (OptiPlate-384, 购买于 PerkinElmer), 再加入 2.5 μ L

4*WEE1 激酶, 室温放置 5 分钟。然后加入 2.5 μL 的 4*LanthaScreen EU-anti-GST Antibody, 再加入 2.5 μL 的 4*Kinase Tracer 178。离心启动反应(总反应体积为 10 μL)。用锡箔纸将 384 孔板包起来, 放于孵育箱中 23°C 反应 60 分钟。在 Envision (购买于 PerkinElmer) 上读取荧光值(320 nm 激发, 检测 665 nm 与 615 nm 的发射光, 二者比值为酶活性)。每个化合物分别在 6 个浓度下测定酶的活性, 数据使用 GraFit6.0 软件(Erithacus Software) 计算得到该化合物的 IC₅₀ 值。

前述“*”是指乘, 表示倍数。

化合物	WEE1 IC ₅₀ (nM)	化合物	WEE1 IC ₅₀ (nM)
实施例 1	0.57	实施例 35	0.61
实施例 2	0.88	实施例 37	1.08
实施例 4	0.76	实施例 38	0.30
实施例 6	0.96	实施例 40	0.51
实施例 7	0.92	实施例 47	0.97
实施例 13	0.51	实施例 48	0.80
实施例 14	1.00	实施例 52	0.63
实施例 27	0.57	实施例 54	1.04
实施例 28	1.30	实施例 55	0.98
实施例 32	0.69	实施例 63	0.85
化合物	WEE1 IC ₅₀ (nM)	化合物	WEE1 IC ₅₀ (nM)
实施例 80	1.18	实施例 127	0.66
实施例 81	0.33	实施例 135	0.68
实施例 82	0.58	实施例 136	0.90
实施例 85	0.85	实施例 139	0.69
实施例 86	0.54	实施例 141	0.84
实施例 87	0.98	实施例 145	0.60
实施例 98	0.79	实施例 147	0.91
实施例 101	0.70	实施例 150	0.22
实施例 108	0.61	实施例 151	0.60
实施例 109	1.12	实施例 152	0.20
实施例 110	0.69	实施例 154	0.53
实施例 123	0.30	实施例 155	1.02
实施例 124	1.03	实施例 159	0.59
实施例 126	0.48		

2. 化合物的细胞增殖活性测定:

采用 Promega 公司的 CellTiter-Glo 检测试剂建立了 NCI-H1299 细胞增殖抑制筛选方法。

人非小细胞肺癌细胞 NCI-H1299 用补充有 10%胎牛血清(Hyclone)的 DMEM (Gibco) 培养基进行培养, 培养条件是 37 °C, 95%空气和 5%的 CO₂, 培养于 25 cm² 或 75 cm² 塑料组织培养瓶(Corning)中, 一周传代培养 2-3 次。

将细胞以 1000 个细胞/孔接种在 96-孔细胞培养板(Corning)中, 195 μL /孔, 并在 37°C, 95%空气和 5%的 CO₂ 中进行培养。第二天加入待测化合物: 将化合物从 10 mM (溶于 DMSO 中) 开始用 DMSO 进行 3 倍梯度稀释, 每个浓度取 2 μL 加入到 48

μL 的无血清培养基中, 最后取 $5\ \mu\text{L}$ 稀释后的化合物加入到接种有细胞的培养板中。细胞培养液中 DMSO 的终浓度为 0.1%, 所试化合物的终浓度是 0.3 nM-10 μM 。将上述细胞 37°C 培养 3 天。

3 天后, 通过 CellTiter-Glo (Promega) 试剂盒进行细胞活力测定, 最后通过软件 Prism 处理数据得到化合物对细胞增殖的半抑制浓度, 即 IC_{50} 值。

化合物	NCI-H1975 IC_{50} (nM)	化合物	NCI-H1975 IC_{50} (nM)
实施例 1	43	实施例 32	31
实施例 4	33	实施例 40	42
实施例 7	42	实施例 47	63
实施例 13	59	实施例 48	42
实施例 27	60	实施例 52	56
实施例 28	40		
化合物	NCI-H1975 IC_{50} (nM)	化合物	NCI-H1975 IC_{50} (nM)
实施例 81	38	实施例 135	74
实施例 82	64	实施例 136	87
实施例 85	79	实施例 139	64
实施例 86	60	实施例 145	67
实施例 87	90	实施例 147	85
实施例 98	84	实施例 150	32
实施例 101	66	实施例 151	66
实施例 108	70	实施例 152	23
实施例 110	88	实施例 154	69
实施例 123	44	实施例 155	89
实施例 126	53	实施例 159	54
实施例 127	70		

3. 化合物的动物药代动力学研究:

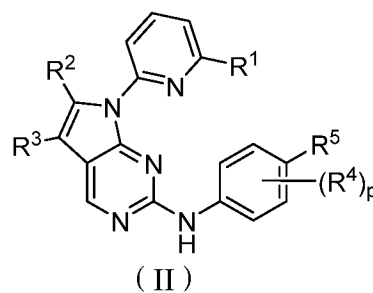
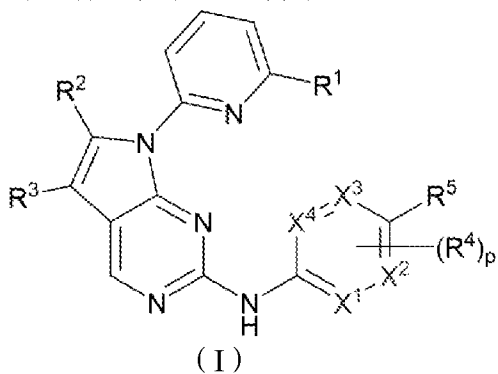
动物药代实验使用 3 只健康成年雄性大鼠, 来源于北京维通利华实验动物技术有限公司。化合物混悬于 20% 的磺丁基醚- β -环糊精中 (W/W/V) 溶液中, 溶液浓度为 1 mg/mL, 给药体积为 5 mL/kg, 单次灌胃给药, 剂量为 5 mg/kg。动物在实验前禁食过夜, 禁食时间从给药前 10 小时至给药后 4 小时。给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时采血。动物通过异氟烷浅麻醉, 用玻璃采血管于眼眶静脉丛采血约 0.4 mL 全血, 放于肝素抗凝管中, 样品于 4°C 、4200 rpm 离心 5 min, 血浆转移至离心管中, 并放于 -80°C 保存直到分析。血浆样品分析使用乙腈蛋白质沉淀法萃取大鼠血浆中的待测化合物和内标 (华法林或普萘洛尔), 萃取液通过 LC/MS/MS 分析。测到的个体动物的血浆浓度-时间数据用 WinNonlin (版本 5.2.1; Pharsight 公司) 软件的非房室模型进行分析, 得到如下药代动力学参数: 最大 (峰值) 血浆药物浓度 C_{max} ; 达峰时间 T_{max} ; 半衰期 $T_{1/2}$ 和外推到无限长时间的血药浓度-时间曲线下面积 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 。

化合物	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ (hr*ng/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)
实施例 56	1424	7.6	4.0	116

实施例 57	1084	11.2	2.3	68
实施例 58	1751	10.9	6.0	83
实施例 59	4581	33.4	6.7	117
实施例 77	2342	13.6	5.33	98
化合物	AUC _{0-inf} (hr*ng/mL)	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)
实施例 124	4066	19.2	4.8	163
实施例 148	1102	9.2	5.4	64

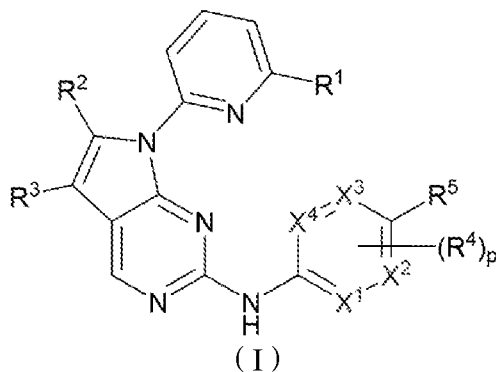
工业实用性

本发明提供一种 WEE1 抑制剂及其制备和用途。本发明所述 WEE1 抑制剂为式 I 化合物或式 II 化合物、或它们的药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体。本发明同时提供了所述 WEE1 抑制剂在制备用来治疗跟 WEE1 活性相关的疾病的药物中的用途。本发明提供的 WEE1 抑制剂可有效治疗跟 WEE1 活性相关的疾病，具有较好的经济价值和应用前景。



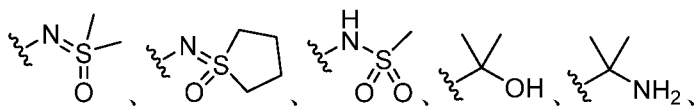
权 利 要 求 书

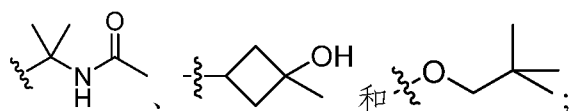
1. 式 I 化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体，



其中

X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 各自独立地选自 N 和 C- R^4 ;

R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、



R^2 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、烯丙基、 $-(CH_2)_n-OH$ 和 $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ 烷基;

R^3 选自 H、卤素和 C_{1-6} 烷基;

R^4 选自 H、卤素、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基和 $-O-C_{1-6}$ 烷基;

R^5 选自 $-(CH_2)_m-NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)-(CO)-N(CH_3)_2$ 和 3-10 元杂环，所述 3-10 元杂环可任选地被 1-3 个 R^6 取代; 或者

R^4 和 R^5 连接在一起形成一个 3-8 元杂环，所述 3-8 元杂环可任选地被 C_{1-6} 烷基取代;

R^6 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-(CO)-NH_2$ 、 $-CH_2(CO)OH$ 、 $-CH_2(CO)OCH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2(CO)NHOH$ 、 $-(CH_2)_2-NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CO)-O-C_{1-6}$ 烷基、以及 3-8 元杂环，所述 3-8 元杂环可任选地被 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基取代;

R^a 和 R^b 各自独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基，所述烷基可任选地被 $-NR^cR^d$ 取代;

R^c 和 R^d 各自独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基;

m 为 0、1、2、3、或 4;

n 独立地为 1、2、3、或 4;

p 为 1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 选自



优选地， R^2 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 环烷基;

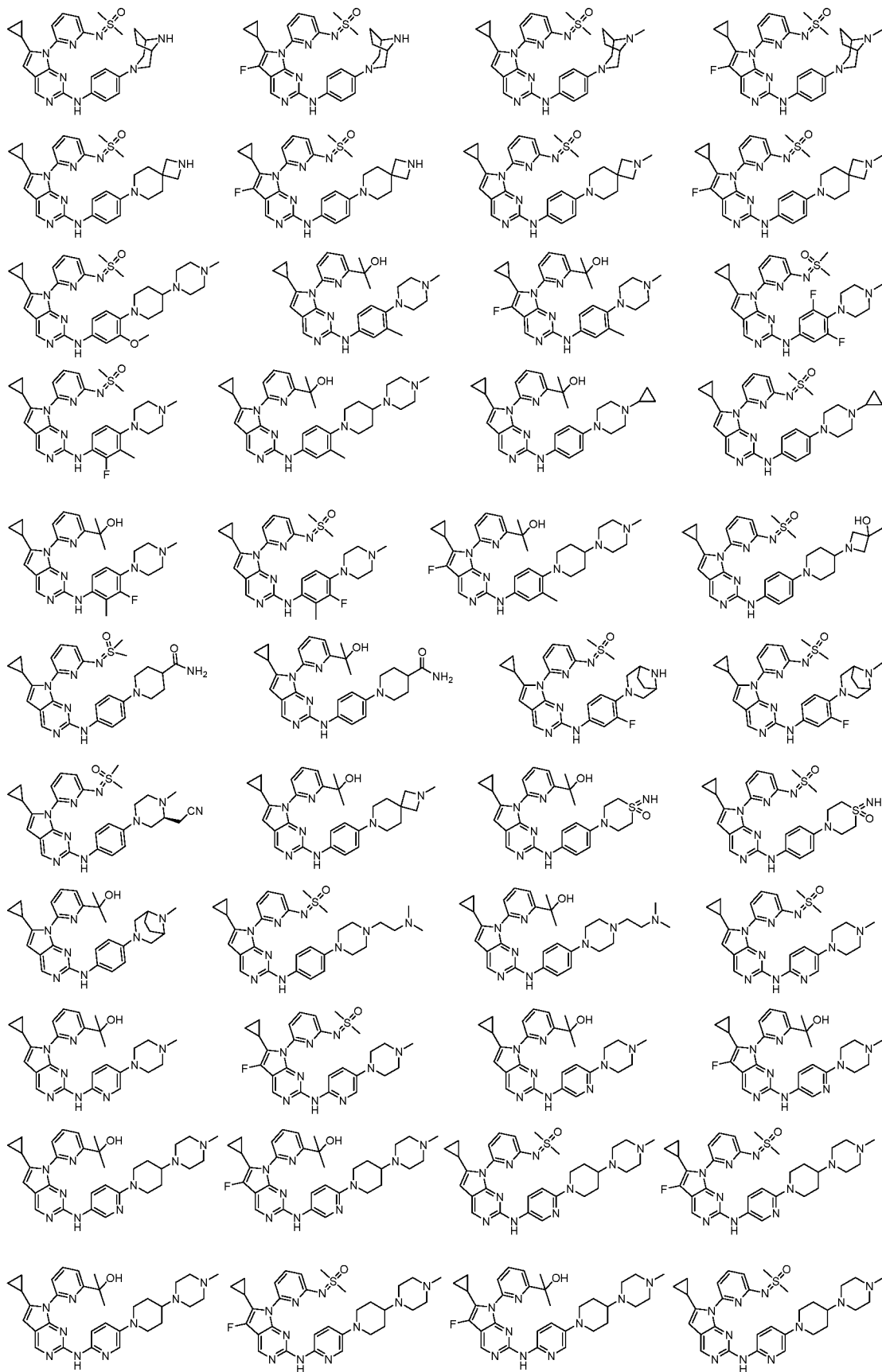
优选地， R^3 选自 H 和 卤素;

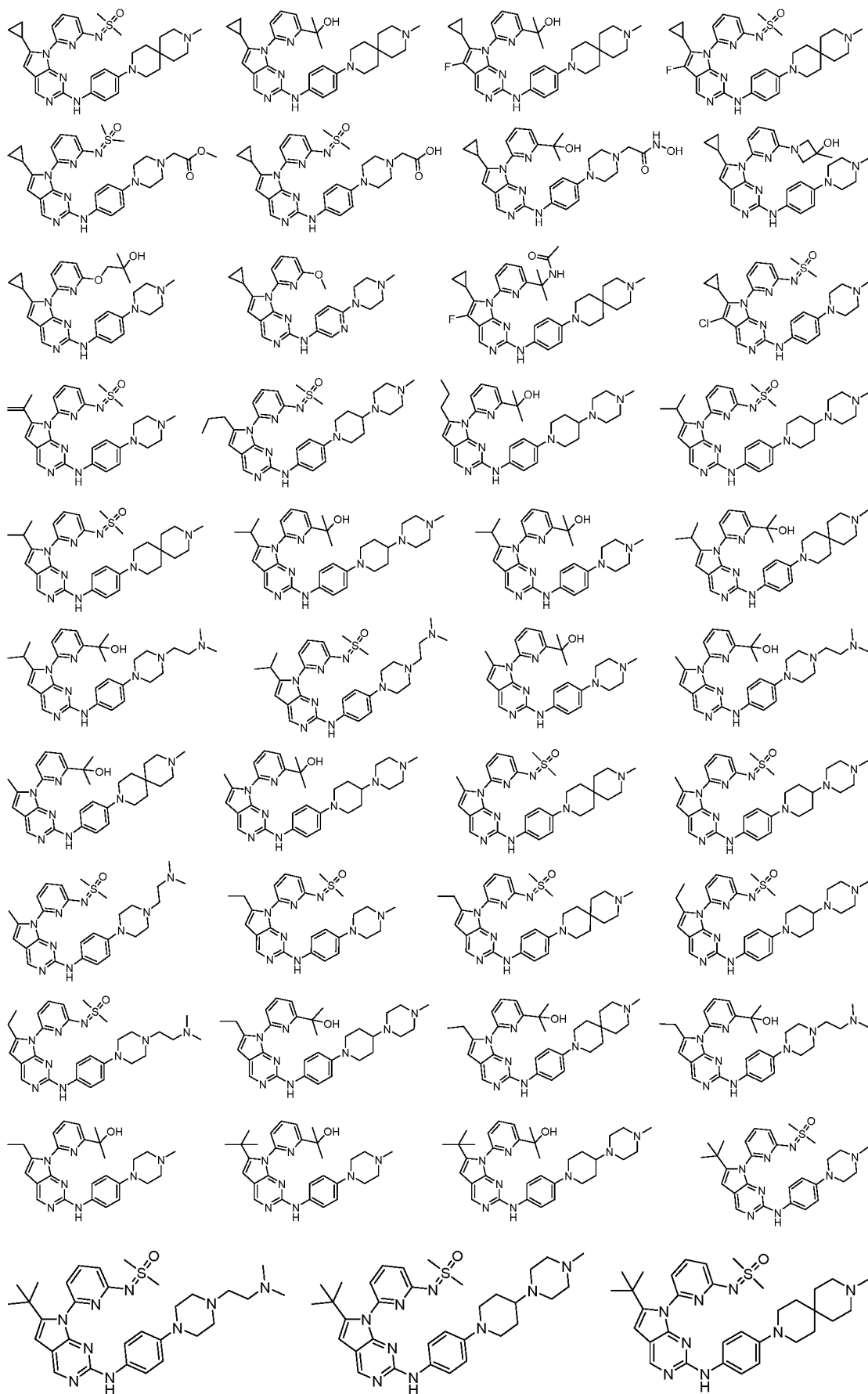
优选地， R^4 选自 H 和 卤素;

优选地， R^5 选自 3-10 元杂环，所述 3-10 元杂环可任选地被 1-3 个 R^6 取代，并且

R^6 选自 3-8 元杂环，并且 R^6 可任选地被 C_{1-6} 烷基取代。

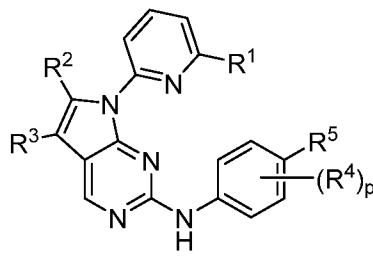
3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物选自以下:





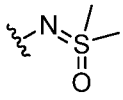
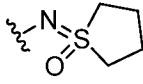
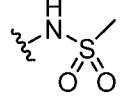
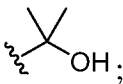
或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体。

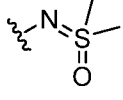
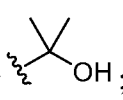
4. 式 II 化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体，

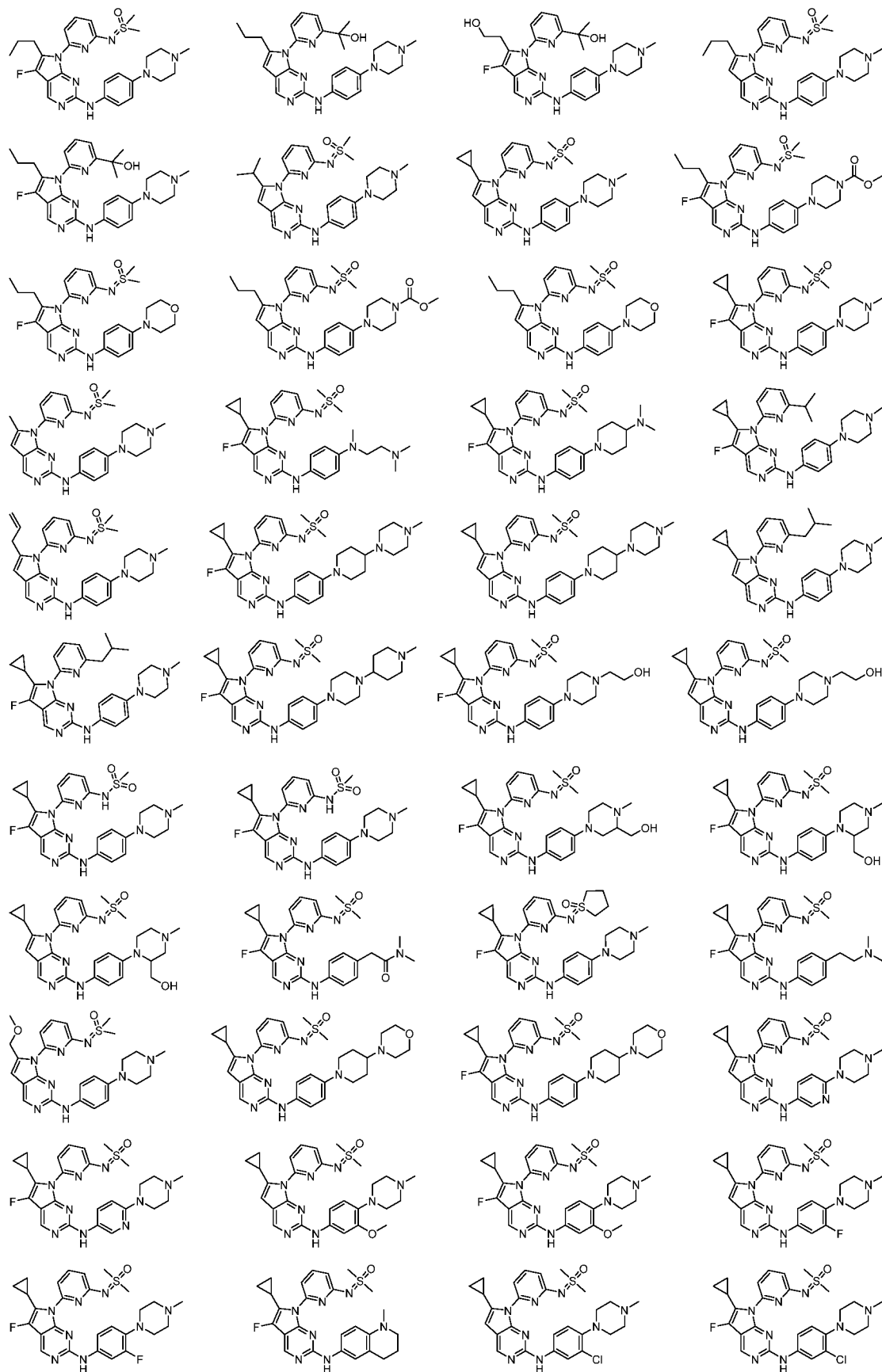


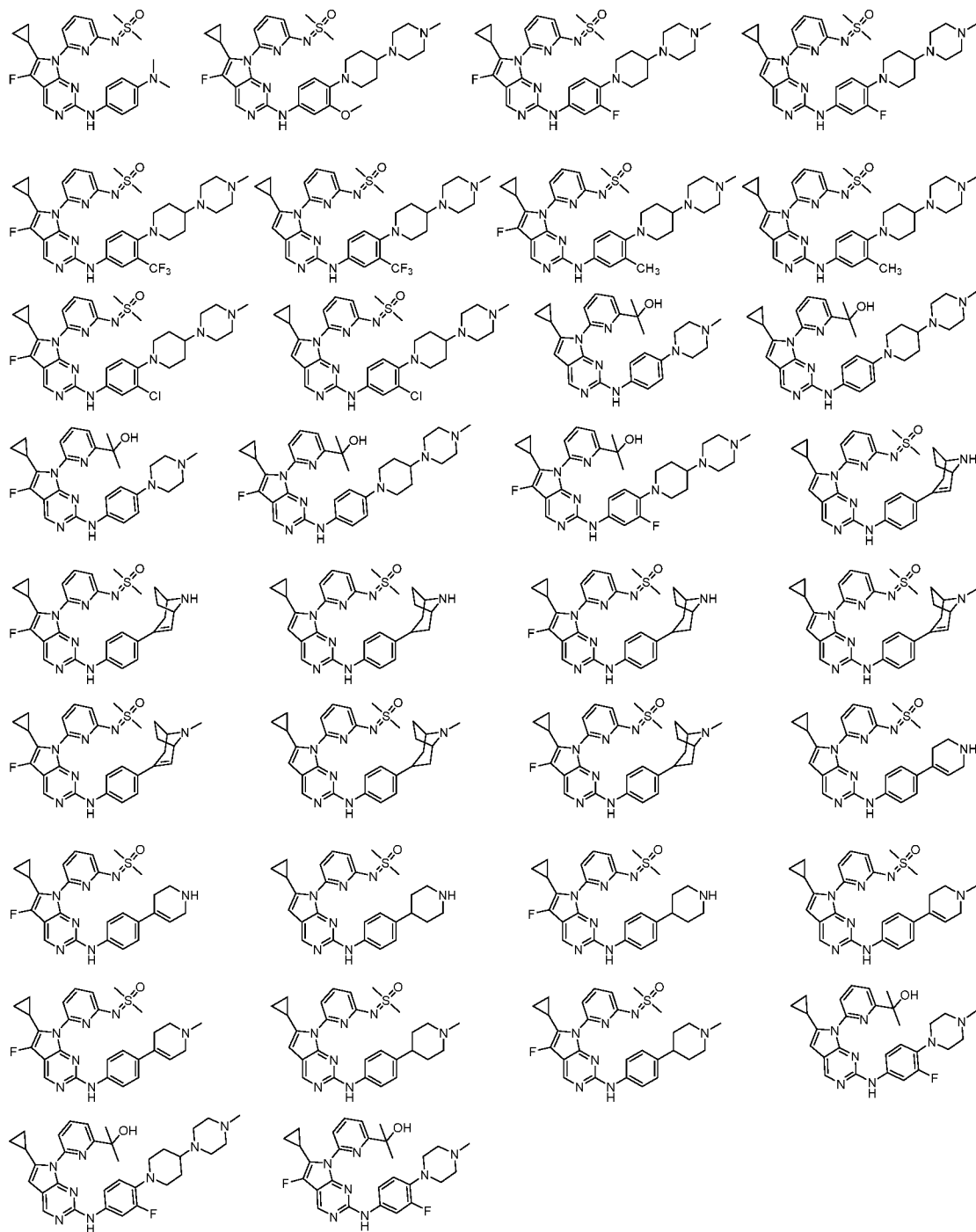
(II)

其中

- 5 R^1 选自 C_{1-6} 烷基、、、和；
 R^2 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、烯丙基、 $-(CH_2)_n-OH$ 和 $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ 烷基；
 R^3 选自 H、卤素和 C_{1-6} 烷基；
 R^4 选自 H、卤素、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基和 $-O-C_{1-6}$ 烷基；
 R^5 选自 $-(CH_2)_m-NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)-(CO)-N(CH_3)_2$ 和 3-8 元杂环，所述 3-8 元杂环可任
 10 选地被 1-3 个 R^6 取代；或者
 R^4 和 R^5 连接在一起形成一个 3-8 元杂环，所述 3-8 元杂环可任选地被 C_{1-6} 烷基取代；
 R^6 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 $-NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CO)-O-C_{1-6}$ 烷基、以及
 3-8 元杂环，所述 3-8 元杂环可任选地被 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基取代；
 15 R^a 和 R^b 各自独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基，所述烷基可任选地被 $-NR^cR^d$ 取代；
 R^c 和 R^d 各自独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基；
 m 为 0、1、2、3、或 4；
 n 独立地为 1、2、3、或 4；
 p 为 1 或 2。

- 20 5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中 R^1 选自和；
 优选地， R^2 选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 环烷基；
 优选地， R^3 选自 H 和 卤素；
 优选地， R^4 选自 H 和 卤素；
 优选地， R^5 选自 3-8 元杂环，所述 3-8 元杂环可任选地被 1-3 个 R^6 取代，并且
 25 R^6 选自 3-8 元杂环，并且 R^6 可任选地被 C_{1-6} 烷基取代。
 6. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中所述化合物选自以下：





或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体。

7. 一种药物组合物,其包含根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体,以及药学上可接受的载体。
8. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物或异构体、以及根据权利要求 7 所述的组合物在制备用来治疗跟 WEE1 活性相关的疾病的药物中的用途。
9. 根据权利要求 8 所述的用途,其中所述跟 WEE1 活性相关的疾病为肝癌、乳腺癌、恶性胶质瘤、黑色素瘤、成人脑瘤、儿童脑瘤、卵巢癌、结肠癌、宫颈癌、骨肉瘤、肺癌、胃癌、头颈癌或白血病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/080401

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/541(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

CAPLUS, REGITRY, MARPAT, DWPI, CNABS, CNTXT, CNKI: 依据通式的结构进行了检索, 背景技术追踪 WO2013126656, WO2013012681, WO2014167347, WO2018011569, WO2018011570, WO2008133866, WO2018090939, WO2018171633, WO2007126122, WO2015092431, WO2018133829, 申请人追踪 首药控股, “吡咯并[2, 3-d]嘧啶, 科伦博泰, WEE1, C07D487, C07D, ((OR WEE1, WEE))/BI AND ((OR “7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶”, “吡咯并[2, 3-d]嘧啶”, 吡咯并嘧啶, “[2, 3-d]”)/DESC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018011569 A1 (ALMAC DISCOVERY LTD.) 18 January 2018 (2018-01-18) embodiment	1-9
PX	CN 110467615 A (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICA CO., LTD.) 19 November 2019 (2019-11-19) embodiment	1-9
A	WO 2019037678 A1 (SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO., LTD.) 28 February 2019 (2019-02-28) embodiment	1-9
A	WO 2008133866 A1 (MERCK & CO., INC.) 06 November 2008 (2008-11-06) embodiments	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2020

Date of mailing of the international search report

24 June 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/080401

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018011569	A1	18 January 2018	GB	201612092	D0	24 August 2016
				US	2019248795	A1	15 August 2019
				EP	3484887	A1	22 May 2019
CN	110467615	A	19 November 2019	None			
WO	2019037678	A1	28 February 2019	CN	109422754	A	05 March 2019
WO	2008133866	A1	06 November 2008	JP	5411847	B2	12 February 2014
				EP	2155752	A1	24 February 2010
				EP	2155752	B1	19 September 2018
				JP	2010525057	A	22 July 2010
				US	8198281	B2	12 June 2012
				US	2010124544	A1	20 May 2010

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/080401

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/541(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CAPLUS, REGITRY, MARPAT, DWPI, CNABS, CNTXT, CNKI:依据通式的结构进行了检索, 背景技术追踪W02013126656, W02013012681, W02014167347, W02018011569, W02018011570, W02008133866, W02018090939, W02018171633, W02007126122, W02015092431, W02018133829, 申请人追踪 首药控股, “吡咯并[2, 3-d]并嘧啶, 科伦博泰, WEE1, C07D487, C07D, ((OR WEE1, WEE))/BI AND ((OR “7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶”, “吡咯并[2, 3-d]嘧啶”, 吡咯并嘧啶, “[2, 3-d]”))/DESC

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	W0 2018011569 A1 (ALMAC DISCOVERY LTD) 2018年 1月 18日 (2018 - 01 - 18) 实施例	1-9
PX	CN 110467615 A (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2019年 11月 19日 (2019 - 11 - 19) 实施例	1-9
A	W0 2019037678 A1 (SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO LTD) 2019年 2月 28日 (2019 - 02 - 28) 实施例	1-9
A	W0 2008133866 A1 (MERCK & CO INC) 2008年 11月 6日 (2008 - 11 - 06) 实施例	1-9

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 6月 18日

国际检索报告邮寄日期

2020年 6月 24日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

赵贞贞

电话号码 62086358

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/080401

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2018011569	A1	2018年 1月 18日	GB	201612092	D0	2016年 8月 24日
				US	2019248795	A1	2019年 8月 15日
				EP	3484887	A1	2019年 5月 22日
CN	110467615	A	2019年 11月 19日	无			
WO	2019037678	A1	2019年 2月 28日	CN	109422754	A	2019年 3月 5日
WO	2008133866	A1	2008年 11月 6日	JP	5411847	B2	2014年 2月 12日
				EP	2155752	A1	2010年 2月 24日
				EP	2155752	B1	2018年 9月 19日
				JP	2010525057	A	2010年 7月 22日
				US	8198281	B2	2012年 6月 12日
				US	2010124544	A1	2010年 5月 20日