



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118201915 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 14

(21) 申请号 202280074135.5

(22) 申请日 2022.09.20

(30) 优先权数据

21198025.5 2021.09.21 EP

21216519.5 2021.12.21 EP

598/2022 2022.09.13 PK

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.05.07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/076130 2022.09.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/046698 EN 2023.03.30

(71) 申请人 奇斯药制品公司

地址 意大利

(72) 发明人 D·皮齐拉尼 P·龙奇

S·瓜里恩托 D·帕拉

P·布鲁诺 T·塞梅拉罗

D·雷西尼奥

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 陈樱樱

(51) Int.Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

权利要求书17页 说明书299页

按照条约第19条修改的权利要求书17页

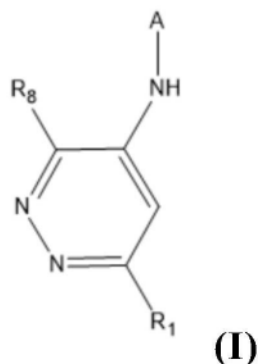
(54) 发明名称

作为ALK5抑制剂的哒嗪基氨基衍生物

(57) 摘要

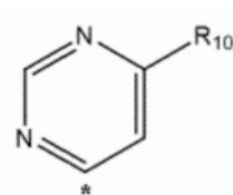
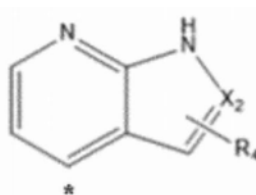
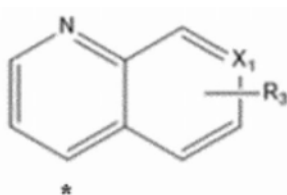
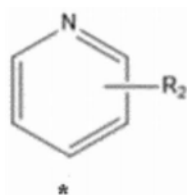
本发明涉及抑制转化生长因子- β (TGF- β) I型受体 (ALK5) 的通式 (I) 的化合物、制备这样的化合物的方法、含有它们的药物组合物及其治疗用途。本发明的化合物可用于在哺乳动物中治疗与ALK5信号传递途径失调相关的疾病或病症。

1. 通式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐



其中

A选自A1、A2、A3和A4



R_1 选自芳基和吡啶基,其中所述芳基和吡啶基任选地被一个或多个选自卤素原子和- (C_1-C_6) 烷基的基团取代;

R_2 选自- $NR_5C(O)R_6$ 、- NR_5R_9 和- NH_2 ;

X_1 是C或CH;

X_2 是C、CH或N;

R_3 是- OR_7 ;

R_4 是H或- $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基;

R_5 是H或- (C_1-C_6) 烷基;

R_6 选自被一个或多个- (C_1-C_6) 烷基取代的- (C_3-C_9) 杂环烷基;- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 亚烷基-NH- $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、- (C_1-C_6) 卤代烷基、- $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基和- (C_3-C_6) 环烷基的基团取代;- (C_1-C_6) 亚烷基- NH_2 ;任选地被一个或多个- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基取代的- (C_3-C_6) 环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基和- (C_3-C_6) 环烷基的基团取代;和任选地被一个或多个- (C_3-C_9) 杂环烷基取代的- (C_3-C_6) 环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 亚烷基-OH、- $O-(C_1-C_6)$ 烷基、- $C(O)OH$ 、- $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、- (C_1-C_6) 卤代烷基、- (C_3-C_6) 环烷基和卤素原子的基团取代;

R_7 选自- (C_1-C_6) 烷基和- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个- (C_1-C_6) 烷基取代;

R_8 选自- NR_AR_B ;-SH;-S- (C_1-C_6) 烷基,其中所述- (C_1-C_6) 烷基任选地被一个或多个-OH取代;-S- (C_1-C_6) 亚烷基-OH;-S- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基和氧代的基团取代;-S- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所

述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代;-S(O)=NH-(C₁-C₆)烷基;-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基;-S(O)-(C₁-C₆)烷基;-S-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH和-OH的基团取代;S-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个选自-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_C和-C(O)O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基的基团取代,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代;-S-(C₁-C₆)亚烷基-Si((C₁-C₆)烷基)₃;-S-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)亚烷基-OH;-S-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和-(C₁-C₆)烷基的基团取代;-S-(C₁-C₆)亚烷基-NH-C(O)-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代;-S-(C₁-C₆)亚烷基-NH-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代;-O-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)卤代烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-OH,其中所述-O-(C₁-C₆)亚烷基被一个或多个-OH取代;-O-(C₁-C₆)亚烷基-C(O)O-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B;-O-(C₁-C₆)亚烷基-N⁺R_AR_BR_C;-O-(C₁-C₆)亚烷基-S-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-S(O)-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-NH-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和-OH的基团取代;-O-(C₃-C₉)环烷基,其中所述-(C₃-C₉)环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)亚烷基-OH和-OH的基团取代;-O-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个-OH取代;-O-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基稠合至-(C₅-C₆)杂环烷基,其中所述-(C₅-C₆)杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和-(C₁-C₆)烷基的基团取代;-O-(C₃-C₉)杂环烷基;和-O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代;

R₉是任选地被一个或多个选自-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和-(C₃-C₉)杂环烷基的基团取代的杂芳基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个-(C₁-C₆)烷基取代;

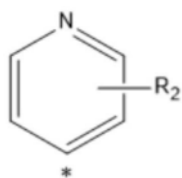
R₁₀是-NR₅C(O)R₆;

R_A是H或-(C₁-C₆)烷基;

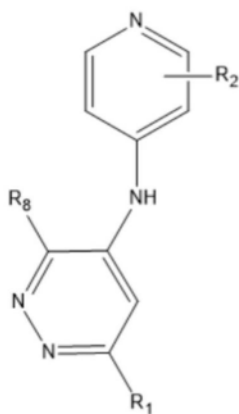
R_B是H或选自:任选地被一个或多个选自卤素和-OH的基团取代的-(C₁-C₆)烷基;-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基;-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基被-OH取代;-(C₁-C₆)亚烷基-OH;-(C₃-C₉)杂环烷基;-(C₁-C₆)亚烷基-C(O)O-(C₁-C₆)烷基;-(C₁-C₆)亚烷基-芳基-OCO-(C₁-C₆)烷基;和-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基和氧代的基团取代;或可替换地R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起可以形成-(C₃-C₆)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₆)杂环烷基任选地被一个或多个选自-C(O)OH、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代,或所述-(C₃-C₆)杂环烷基任选地在两个邻近碳原子上被取代从而形成另外一个稠合的-(C₅-C₆)杂环烷基,其任选地被氧代取代;

R_C是-(C₁-C₆)烷基。

2. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中A是基团A1

**A1**

其由式 (Ia) 代表

**(Ia)**

R_1 选自芳基和吡啶基, 其中所述芳基和吡啶基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和卤素原子的基团取代;

R_2 选自 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5R_9$ 和 $-NH_2$;

R_5 是 H 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

R_6 选自被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代的 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基; $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-NH-C(O)O- $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $-C(O)O- (C_1-C_6)$ 烷基和 $-(C_3-C_6)$ 环烷基的基团取代; $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-NH₂; 任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基取代的 $-(C_3-C_6)$ 环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和 $-(C_3-C_6)$ 环烷基的基团取代; 和任选地被一个或多个 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基取代的 $-(C_3-C_6)$ 环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-OH、 $-O- (C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O- (C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基和卤素原子的基团取代;

R_8 选自 $-NR_AR_B$; $-SH$; $-S- (C_1-C_6)$ 烷基, 其中所述 $-(C_1-C_6)$ 烷基任选地被一个或多个 $-OH$ 取代; $-S- (C_1-C_6)$ 亚烷基-OH; $-S- (C_3-C_9)$ 杂环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和氧代的基团取代; $-S- (C_1-C_6)$ 亚烷基- $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和氧代的基团取代; $-S(O) = NH- (C_1-C_6)$ 烷基; $-S(O)_2- (C_1-C_6)$ 烷基; $-S(O)- (C_1-C_6)$ 烷基; $-S- (C_1-C_6)$ 亚烷基- $-(C_3-C_6)$ 环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_6)$ 环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-OH 和 $-OH$ 的基团取代; $-S- (C_1-C_6)$ 亚烷基-芳基, 其中所述芳基任选地被一个或多个选自 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O- (C_1-C_6)$ 亚烷基-NH₂ 和 $-C(O)O- (C_1-C_6)$ 亚烷基- $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基的基团取代, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和氧代的基团取代; $-S- (C_1-C_6)$ 亚烷基-Si((C_1-C_6) 烷基)₃; $-S- (C_1-C_6)$ 亚烷基-O- $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-OH; $-S- (C_1-C_6)$ 亚烷基-O- $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选

自氧代和- (C_1-C_6) 烷基的基团取代;-S- (C_1-C_6) 亚烷基-NH-C(O)- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代;-S- (C_1-C_6) 亚烷基-NH- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代;-O- (C_1-C_6) 烷基;-O- (C_1-C_6) 卤代烷基;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-OH,其中所述-O- (C_1-C_6) 亚烷基被一个或多个-OH取代;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-NR_AR_B; -O- (C_1-C_6) 亚烷基-N⁺R_AR_BR_C; -O- (C_1-C_6) 亚烷基-S- (C_1-C_6) 烷基;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-S(O)- (C_1-C_6) 烷基;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-NH-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-O- (C_1-C_6) 烷基;-O- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_6) 环烷基,其中所述- (C_3-C_6) 环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 亚烷基-OH、-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基和-OH的基团取代;-O- (C_3-C_6) 环烷基,其中所述- (C_3-C_6) 环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 亚烷基-OH和-OH的基团取代;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个-OH取代;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-芳基,其中所述芳基稠合至- (C_5-C_6) 杂环烷基,其中所述- (C_5-C_6) 杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和- (C_1-C_6) 烷基的基团取代;-O- (C_3-C_9) 杂环烷基;和-O- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基和氧代的基团取代;

R₉是任选地被一个或多个选自-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基和- (C_3-C_9) 杂环烷基的基团取代的杂芳基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个- (C_1-C_6) 烷基取代;

R_A是H或- (C_1-C_6) 烷基;

R_B是H或选自:任选地被一个或多个选自卤素和-OH的基团取代的- (C_1-C_6) 烷基;-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基;- (C_1-C_6) 亚烷基-芳基,其中所述芳基被-OH取代;- (C_3-C_9) 杂环烷基;- (C_1-C_6) 亚烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基;和- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 亚烷基-OH、- (C_1-C_6) 亚烷基-O- (C_1-C_6) 烷基和氧代的基团取代;或可替换地R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起可以形成- (C_3-C_6) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_6) 杂环烷基任选地被一个或多个选自-C(O)OH、- (C_1-C_6) 亚烷基-OH、-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基和氧代的基团取代;

R_C是- (C_1-C_6) 烷基。

3. 根据权利要求2所述的式(Ia)的化合物,其选自以下的至少一种:

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-羟基乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[3-(2-氨基乙氧基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲磺酰氨基乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

4-{[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨甲酰基]甲基}-1-甲基哌嗪-2-甲酸甲酯;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-甲氧基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3-[4- (2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-甲氧基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -2-[4- (2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺;

2- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -4- ({2-[3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氧基}乙酸甲酯;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (甲基硫烷基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-甲硫亚磺酰基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-甲磺酰基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[亚氨基(甲基)氧代-??-硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

3-[4- (2-氨基乙基)哌嗪-1-基]-N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (甲基硫烷基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) 丙酰胺;

N-[2- (4- {2-[(4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (甲基硫烷基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) 氨基甲酰基]乙基)哌嗪-1-基) 乙基]氨基甲酸甲酯;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[(2-羟基乙基) 硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[(2-羟基乙基) 硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -4- (4-甲基哌嗪-1-基) 丁酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[(2-羟基乙基) 硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -2- {6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基} 乙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[(2-羟基乙基) 硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -2- {5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基} 乙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[(2-羟基乙基) 硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[(2-羟基乙基) 硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -2- (4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 乙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[(3-羟基丙基) 硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (甲基氨基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (二甲基氨基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (2-甲氧基乙氧基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (2-甲氧基乙氧基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3-

[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(吗啉-4-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(吗啉-4-基)丙酰胺;

2-({4-[(2-氨基吡啶-4-基)氨基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基}氧基)乙烷-1-醇;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-[2-({4-[(2-氨基吡啶-4-基)氨基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基}氧基)乙基]甲磺酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

(3-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-[(2-环丙烷酰氨基吡啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基}氧基)丙基)三甲基氮鎓氯化物;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基硫烷基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(1s,3s)-3-羟基环丁基]甲氧基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,3-二羟基丙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1s,3s)-3-(羟甲基)环丁氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-{6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬-3-基}乙酰胺;

顺式-N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基]硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,3-二羟基丙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

顺式-N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺;

反式-N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(硫代吗啉-4-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{4-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基}环丁烷-1-甲酰胺;

5-[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)

氨基]-3-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

(1s,3s)-N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

反式-N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式-N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯;

1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸;

1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸丙烷-2-基酯;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲基]氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲基](甲基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{7-氧代-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-[(2-{2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰氨基}吡啶-4-基)氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基-3-甲基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基-3-甲基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

3-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氧基}甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯;

顺式3-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氧基}甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺;

4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]吗啉-2-甲酸甲酯;

4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]吗啉-2-甲酸锂盐;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

N-(4-((6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基((3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基)氨基)

哒嗪-4-基)氨基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基((3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基)氨基)哒嗪-4-基)氨基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

3-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基](甲基)氨基}-2,2-二甲基丙酸乙酯;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-2-甲酸丙烷-2-基酯;

1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-2-甲酸铵;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(羟甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基}(甲基)氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲基]硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环丁烷-1-甲酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-乙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-乙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-环丙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

反式1-{3-[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基甲酰基]环丁基}哌啶-4-甲酸乙酯;

顺式1-{3-[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基甲酰基]环丁基}哌啶-4-甲酸乙酯;

顺式1-{3-[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基甲酰基]环丁基}哌啶-4-甲酸;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4,4-二氟-3-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4,4-二氟-3-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[3-(2-氟乙基)-4-甲基哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{5-甲基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基}环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{5-甲基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基}环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基}环丁烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫烷基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(4-环丙基哌啶-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺;

1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-2-甲酸丙烷-2-基酯;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环戊烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)硫烷基]哒嗪-4-

基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[2-(2-羟基乙氧基)乙基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

3-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]硫烷基}甲基)苯甲酸;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基}(甲基)氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

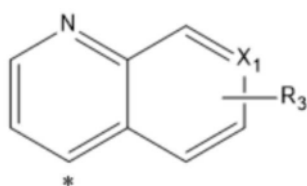
N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基}(甲基)氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基}(甲基)氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(6-氧代氧杂环己烷-2-基)甲基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

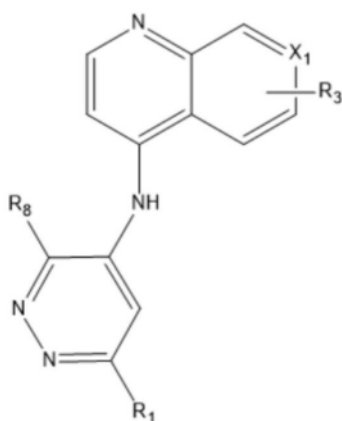
N-(2-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]硫烷基}乙基)-5-氧代氧杂环戊烷-3-甲酰胺。

4. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中A是基团A2



A2

其由式(Ib)代表



(Ib)

X₁是C或CH;

R₃是-OR₇;

R₇选自-(C₁-C₆)烷基和-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个-(C₁-C₆)烷基取代;

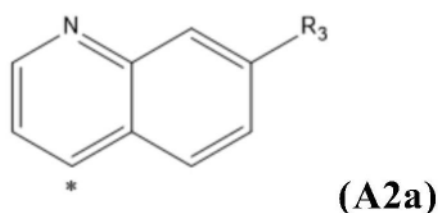
R_8 选自 $-NR_AR_B$; $-O-(C_1-C_6)$ 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 卤代烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-OH, 其中所述 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基被一个或多个-OH取代; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- NR_AR_B ; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $N^+R_AR_BR_C$; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S(O)- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-NH-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-O- (C_1-C_6) 烷基和 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代;

R_A 是H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

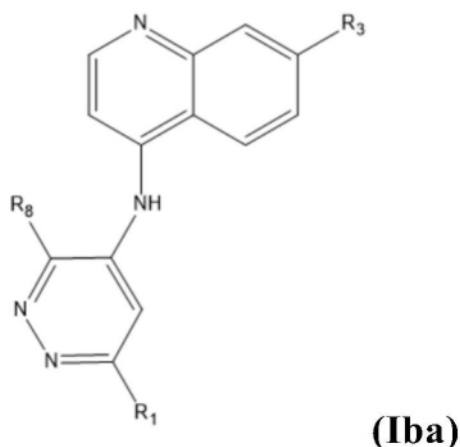
R_B 是H或选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基;

R_C 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

5. 根据权利要求4所述的式 (Ib) 的化合物及其药学上可接受的盐, 其中A是A2a



其由式 (Iba) 代表



R_3 是 $-OR_7$;

R_7 选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代;

R_8 选自 $-NR_AR_B$; $-S-(C_1-C_6)$ 烷基; $-S-(C_1-C_6)$ 亚烷基-OH; $-S(O)=NH-(C_1-C_6)$ 烷基; $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基; $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 卤代烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-OH, 其中所述 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基被一个或多个-OH取代; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- NR_AR_B ; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $N^+R_AR_BR_C$; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S(O)- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-NH-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-O- (C_1-C_6) 烷基和 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代;

R_A 是H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

R_B 是H或选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基;

R_C 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

6. 根据权利要求2所述的式 (Iba) 的化合物, 其选自以下中的至少一种:

2- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-4- ({7-[2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-基} 氨基) 哒嗪-3-基] 氧基} 乙烷-1-醇;

N-[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- (2,2-二氟乙氧基) 哒嗪-4-基]-7-[2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-胺;

N-[3- (2-氨基乙氧基)-6- (5-氯-2-氟苯基) 哒嗪-4-基]-7-[2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-胺;

N- (2- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-4- ({7-[2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-基} 氨基) 哒嗪-3-基] 氧基} 乙基) 甲磺酰胺;

N-[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- (2-甲氧基乙氧基) 哒嗪-4-基]-7-[2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-胺;

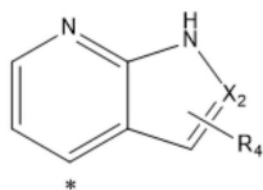
N-[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 哒嗪-4-基]-7-甲氧基喹啉-4-胺;

N-[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- [2- (二甲基氨基) 乙氧基] 哒嗪-4-基]-7-甲氧基喹啉-4-胺;

N-[6- (5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-基]-7-[2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-胺;

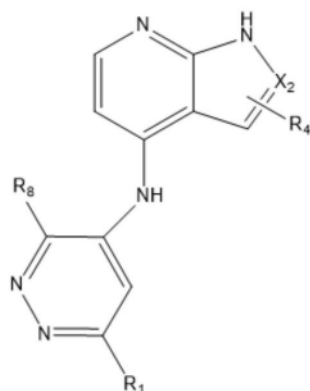
N-[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- (2,2,2-三氟乙氧基) 哒嗪-4-基]-7-[2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-胺。

7. 根据权利要求1所述的式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐, 其中A是A3



A3

其由式 (Ic) 代表



(Ic)

R₁ 选自芳基和吡啶基, 其中所述芳基和吡啶基任选地被一个或多个卤素原子取代;

X₂ 是 C、CH 或 N;

R₄ 是 H 或 -C(O)O- (C₁-C₆) 烷基;

R₈ 选自 -NR_AR_B; -S- (C₁-C₆) 亚烷基-芳基, 其中所述芳基任选地被一个或多个选自 -C(O)

0- (C₁-C₆) 亚烷基-NR_AR_C和-C(=O)O- (C₁-C₆) 亚烷基- (C₃-C₉) 杂环烷基的基团取代,其中所述- (C₃-C₉) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C₁-C₆) 烷基和氧代的基团取代;-0- (C₁-C₆) 烷基;-0- (C₁-C₆) 卤代烷基;-0- (C₁-C₆) 亚烷基-OH,其中所述-0- (C₁-C₆) 亚烷基被一个或多个-OH取代;-0- (C₁-C₆) 亚烷基-C(=O)O- (C₁-C₆) 烷基;-0- (C₁-C₆) 亚烷基-NR_AR_B; -0- (C₁-C₆) 亚烷基-N⁺R_AR_BR_C; -0- (C₁-C₆) 亚烷基-S- (C₁-C₆) 烷基;-0- (C₁-C₆) 亚烷基-S(=O)- (C₁-C₆) 烷基;-0- (C₁-C₆) 亚烷基-S(=O)₂- (C₁-C₆) 烷基;-0- (C₁-C₆) 亚烷基-0- (C₁-C₆) 烷基和-0- (C₁-C₆) 亚烷基- (C₃-C₉) 杂环烷基,其中所述- (C₃-C₉) 杂环烷基任选地被一个或多个- (C₁-C₆) 烷基取代;

R_A是H或- (C₁-C₆) 烷基;

R_B是H或选自- (C₁-C₆) 烷基、-S(=O)₂- (C₁-C₆) 烷基;

R_C是- (C₁-C₆) 烷基。

8. 根据权利要求7所述的式 (Ic) 的化合物,其选自以下中的至少一种:

4- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- [3- (二甲基氨基) 丙氧基] 哒嗪-4-基] 氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯;

(3- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-4- {[2- (甲氧基羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基] 氨基} 哒嗪-3-基] 氧基} 丙基) 三甲基氮鎓氯化物;

6- (5-氯-2-氟苯基)-3- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基]-N- {1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基} 哒嗪-4-胺;

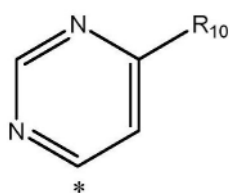
6- (5-氯-2-氟苯基)-3- [2- (二甲基氨基) 乙氧基]-N- {1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基} 哒嗪-4-胺;

6- (5-氯-2-氟苯基)-3- [2- (二甲基氨基) 乙氧基]-N- {1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基} 哒嗪-4-胺;

3- ({[6- (5-氯-2-氟苯基)-4- ({1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基] 氨基) 哒嗪-3-基] 硫烷基} 甲基) 苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基) 甲酯;

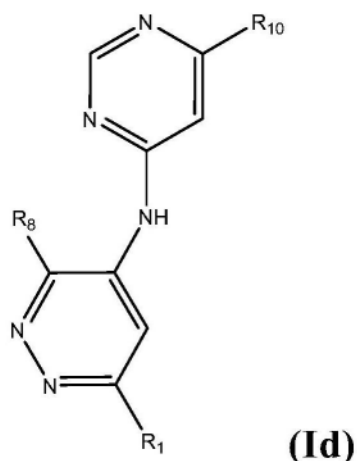
3- ({[6- (5-氯-2-氟苯基)-4- ({1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基] 氨基) 哒嗪-3-基] 硫烷基} 甲基) 苯甲酸2- (二甲基氨基) 乙酯。

9. 根据权利要求1所述的式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐,其中A是A4



A4

其由式 (Id) 代表



R_1 是任选地被一个或多个卤素原子取代的芳基；

R_{10} 是 $-NR_5C(O)R_6$ ；

R_5 是H；

R_6 选自被一个或多个 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基取代的 $-(C_3-C_6)$ 环烷基，其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和 $-(C_3-C_6)$ 环烷基的基团取代； $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基，其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代；和任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基取代的 $-(C_3-C_6)$ 环烷基，其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代；

R_8 选自 $-NR_AR_B$ ； $-S-(C_1-C_6)$ 烷基，其中所述 $-(C_1-C_6)$ 烷基任选地被一个或多个 $-OH$ 取代； $-S-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-OH$ ，其中所述 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代； $-S-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基，其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代； $-S(O)=NH-(C_1-C_6)$ 烷基； $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基； $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基； $-S-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-Si((C_1-C_6)烷基)_3$ ；

R_A 是H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；

R_B 选自 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基，其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和氧代的基团取代；或可替换地 R_A 和 R_B 与它们所连接的氮原子一起可以形成 $-(C_3-C_6)$ 杂环烷基，其中所述 $-(C_3-C_6)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-C(O)OH$ 、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-OH$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基和氧代的基团取代，或所述 $-(C_3-C_6)$ 杂环烷基任选地在两个邻近碳原子上被取代从而形成另外一个稠合的 $-(C_5-C_6)$ 杂环烷基，其任选地被氧代取代。

10. 根据权利要求9所述的式(Id)的化合物，其选自以下中的至少一种：

顺式N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺；

N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺；

对映异构体1N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺；

对映异构体2N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺；

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基)-2- (4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 乙酰胺;

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基)-2- (4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 乙酰胺;

顺式N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基)-3- (4-甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺;

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- [(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基)-3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- [(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基)-3- (3,5-二甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

顺式N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- [(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基)-3- (4-环丙基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺;

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- [(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基)-3- [(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺;

反式N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基)-3- (3,5-二甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基)-3- (3,5-二甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺;

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- {[2- (三甲基甲硅烷基) 乙基] 硫烷基] 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基)-3- (3,5-二甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基)-3- (3,5-二甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基)-2- (4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 乙酰胺。

11. 一种药物组合物, 其包含与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的根据权利要求1至10中的任一项所述的式 (I) 的化合物。

12. 用于通过吸入施用的根据权利要求11所述的药物组合物。

13. 用于用作药物的根据权利要求1至10中的任一项所述的式 (I) 的化合物或根据权利要求11和12所述的药物组合物。

14. 根据权利要求13的用于所述用途的式 (I) 的化合物或药物组合物, 其用于预防和/或治疗哺乳动物中由ALK5信号传递途径介导的疾病、障碍或病症。

15. 根据权利要求13和14的用于所述用途的式 (I) 的化合物或药物组合物, 其用于预防和/或治疗纤维化和/或涉及纤维化的疾病、障碍或病症。

16. 根据权利要求15的用于所述用途的式 (I) 的化合物或药物组合物, 其用于预防和/或治疗纤维化, 包括肺纤维化、特发性肺纤维化 (IPF)、肝纤维化、肾纤维化、眼纤维化、心脏纤维化、动脉纤维化和系统性硬化症。

17. 根据权利要求16的用于所述用途的式 (I) 的化合物或药物组合物, 其用于预防和/或治疗特发性肺纤维化 (IPF)。

作为ALK5抑制剂的吡嗪基氨基衍生物

发明领域

[0001] 本发明总体上涉及抑制转化生长因子 β (TGF β) I型受体 (ALK5) 的化合物 (在下文中ALK5抑制剂)、制备这样的化合物的方法、含有它们的药物组合物及其治疗用途;本发明的化合物可以用于例如治疗与ALK5信号传递途径相关的许多疾病、障碍或病症。

发明背景

[0003] 转化生长因子 β (TGF β) 是属于TGF β 超家族的一种蛋白。它参与多个过程,既有细胞过程,诸如增殖、迁移和分化,也有生物学过程,包括伤口愈合、免疫抑制、癌发生和细胞外基质产生。

[0004] TGF β 超家族除其它外还包括称为激活素 (Act) 的其它成员 (参见例如Hinck AP, FEBS Letters 586 (2012); 1860-1870)。通过形成由两种不同的丝氨酸/苏氨酸激酶受体1型 (TGF β R1/ALK5) 和2型 (TGF β R2) 组成的异四聚体复合物,肽的结合启动TGF β 信号传递级联。TGF β R1/ALK5通过TGF β R2对其细胞内结构域的磷酸化进行募集和活化,进而导致受体活化的 (R) -Smad家族的磷酸化,从而导致靶基因转录的活化 (参见例如Sheppard D., Proc Am Thorac Soc. (2006); (3): 413-417)。类似于TGF β 信号传递,激活素的I型受体ALK4导致靶基因转录的活化 (参见例如Heldin CH等人, Cold Spring Harb Perspect Biol. (2016) 8月1日; 8(8))。多项研究已经将过度 and/或失调的TGF β 活性与包括癌症和纤维化在内的许多疾病联系起来 (参见例如Syed V, J Cell Biochem. (2016) 6月; 117(6): 1279-87; Jakowlew SB. Cancer Metastasis Rev. (2006) 9月; 25(3): 435-57)。在纤维化障碍中,已经证实TGF β 在器官诸如肺、心脏、肝和肾中的重要作用 (参见例如Alhamad EH, J Thorac Dis. (2015); 7(3): 386-93)。具体地, TGF β 表达在纤维化肺病 (诸如特发性肺纤维化 (IPF)) 和慢性炎症性疾病 (诸如慢性阻塞性肺疾病和哮喘) 中增加 (参见例如Thomas BJ等人, Am J Respir Cell Mol Biol. (2016); (55): 759-766)。在肺中, TGF β 在几种细胞类型中表达,如上皮细胞、内皮细胞、结缔组织细胞、巨噬细胞和成纤维细胞。这些细胞群体可能在IPF人肺组织中产生过量的TGF β 。此外,已在IPF患者的肺组织和BAL中检测到高水平的TGF β (参见例如Bergeron A等人, Eur Respir J (2003); 22: 69-76)。已观察到TGF β 基因表达和TGF β 蛋白生产在多种由博来霉素、二氧化硅、石棉和辐射引起的肺纤维化动物模型中增加 (参见例如Wei F等人, Int Immunopharmacol. (2017) 7月; 48: 67-75; Choe JY等人, Inflamm Res. (2010) 3月; 59(3): 177-88; Wang X等人, Respir Res (2009); 10, 36), 并且还已经报道TGF β 表达如何足以诱导啮齿类动物中的进行性纤维化 (参见例如Sime PJ等人, J Clin Invest (1997); 100: 768-776; Kim KK等人.)。相反,通过使用敲除 (KO) 动物获得的TGF β 信号传递抑制可以通过TGF β 相关机制抑制纤维化发展 (参见例如Bonniaud P等人, Am J Respir Crit Care Med (2005); 171: 889-898; 34)。在小鼠博来霉素疾病模型中通过TGF β R1的抑制已经获得了类似的结果 (参见例如Wei Y等人, J Clin Invest. (2017); 127(10): 3675-3688)。与TGF β 类似, 激活素信号传递调节异常与成纤维细胞增殖、肌成纤维细胞分化和细胞外基质 (ECM) 的积累有关 (参见例如Yamashita等人, J. Am. Soc. Nephrol. (2004) 15, 91-101)。此外,激活素的

过表达已经与不同器官诸如肝脏(参见例如Patella等人, Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol. (2006) 290, G137-G144)、肾脏(参见例如Agapova等人, Kidney Int. (2016) 89, 1231-1243)、心脏(参见例如Yndestad等人, Circulation (2004) 109, 1379-1385)和肺(参见例如de Kretser等人, Crit.Care (2013) 17: R263)中的病理状况和纤维化发展有关。综上所述, 这些数据表明靶向ALK5在药理学上治疗与失调的TGF信号传递途径相关的上述疾病的重要性。TGF β 信号传递强烈参与心血管稳态(参见例如van Meeteren LA等人, Springer (2013))。在人类和小鼠中的几项研究已经表明TGF β 在血管生成和血管形态发生中的主要作用。此外, TGF β 在心脏瓣膜的发育和功能中起关键作用。因此, 选择性地调节TGF β 途径以靶向病理效应避免正确稳态所需的信号传递的抑制的重要性是显然的。

[0005] 这个关键点的答案可以通过使用吸入途径来递送抗TGF β 药物来解决。吸入途径将允许绕过心脏暴露问题对受影响的肺室进行治疗。

[0006] 在文献中已将多种化合物描述为ALK5和/或ALK4受体抑制剂。

[0007] W02008/006583、W02009/087212、W02009/087224、W02009/087225、W02009/133070、W02009/013335和W02009/050183 (Novartis) 分别公开了可用于治疗ALK4或ALK5介导的疾病(诸如炎性或阻塞性气道疾病、肺性高血压和肺纤维化)的嘧啶、吡啶、咪唑并吡啶、吡咯并嘧啶和吡咯并吡啶、咪唑并哒嗪、咪唑并吡啶衍生物。

[0008] W000/61576和US2003/0149277 (Smithkline Beecham Corp) 公开了作为ALK5抑制剂的三芳基咪唑衍生物, 其可用于治疗尤其是肾病、伤口愈合、肾脏疾病、充血性心力衰竭、溃疡、神经功能受损和其中纤维化是一个主要组成部分的任何疾病。

[0009] W001/62756 (Smithkline Beecham P.L.C.) 公开了作为ALK5抑制剂的吡啶基咪唑衍生物, 其可用于治疗尤其是肾病、伤口愈合、肾脏疾病、充血性心力衰竭、溃疡、神经功能受损和其中纤维化是一个主要组成部分的任何疾病。

[0010] W003/087304 (Biogen Inc.) 公开了作为ALK5和/或ALK4抑制剂的三取代的杂芳基, 其可用于治疗尤其是特发性肺纤维化、糖尿病性肾病、肝纤维化、肺纤维化、急性肺损伤、梗塞后心脏纤维化、纤维化癌症和纤维瘤。

[0011] 哒嗪基氨基衍生物已经在文献中公开, 但不是作为ALK5抑制剂。

[0012] W02005/033105 (Amgen) 在其它化合物中公开了作为类香草素受体配体的哒嗪基氨基衍生物, 其用于治疗大量疾病和障碍, 不包括纤维化。

[0013] W02002/022605和W02002/022602 (Vertex) 尤其描述了作为蛋白激酶抑制剂的哒嗪化合物, 其可用于治疗癌症、糖尿病、阿尔茨海默氏病和精神分裂症。

[0014] W002/24681 (Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc.) 描述了作为酪氨酸激酶抑制剂的哒嗪化合物, 其可用作抗肿瘤剂, 并用于治疗糖尿病性视网膜病变、类风湿性关节炎、子宫内膜异位症和银屑病。

[0015] 值得注意的是, ALK5受体的抑制可以用于治疗纤维化和由纤维化引起的疾病、障碍和病症。

[0016] 在过去的几年里, 人们做出了一些努力来开发可用于治疗多种疾病的新型ALK5受体抑制剂, 那些化合物中的一些在人类中也显示出效力。

[0017] 但是, 仍有潜力开发以良好效能为特征的ALK5受体抑制剂, 其可用于治疗与ALK5

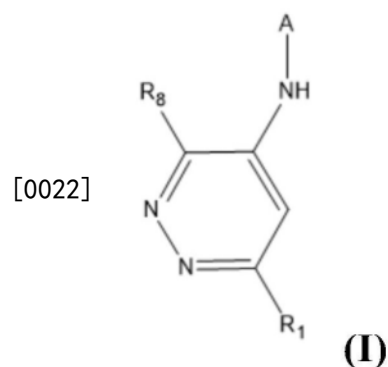
信号传递途径的调节异常相关的疾病或病症,特别是纤维化。

[0018] 具体地,仍有潜力开发可用于治疗与呼吸领域中ALK5信号传递的调节异常相关的疾病或病症(特别是特发性肺纤维化(IPF))的ALK5受体抑制剂,其将通过吸入途径施用并且以良好的吸入性能为特征,这对应于在肺中的良好活性、良好的肺保留和低代谢稳定性,以最大限度地减少全身暴露和相关的安全性问题。

[0019] 在这个方向上,我们已经出人意料地发现了一系列新的通式(I)的化合物,它们解决了为通过吸入施用提供有效的ALK5受体抑制剂的问题,同时显示出良好的吸入性能、低代谢稳定性、低全身暴露、提高的安全性和耐受性、以及在激酶组之间的良好选择性。

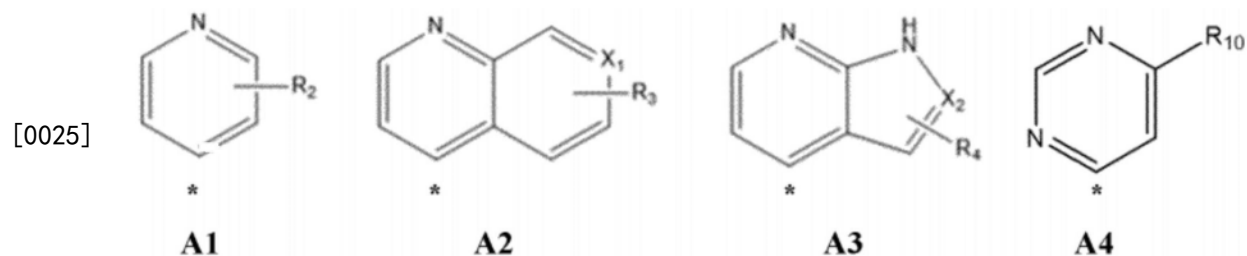
发明概述

[0021] 在 first 方面,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐



[0023] 其中

[0024] A选自A1、A2、A3和A4



[0026] R_1 选自芳基和吡啶基,其中所述芳基和吡啶基任选地被一个或多个选自卤素原子和-(C_1 - C_6)烷基的基团取代;

[0027] R_2 选自- $NR_5C(O)R_6$ 、- NR_5R_9 和- NH_2 ;

[0028] X_1 是C或CH;

[0029] X_2 是C、CH或N;

[0030] R_3 是- OR_7 ;

[0031] R_4 是H或- $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基;

[0032] R_5 是H或- (C_1-C_6) 烷基;

[0033] R_6 选自被一个或多个- (C_1-C_6) 烷基取代的- (C_3-C_9) 杂环烷基;- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 亚烷基-NH-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 卤代烷基、- $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基和- (C_3-C_6) 环烷基的基团取代;- (C_1-C_6) 亚烷基- NH_2 ;任选地被一个或多个- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基

取代的-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和-(C₃-C₆)环烷基的基团取代;和任选地被一个或多个-(C₃-C₉)杂环烷基取代的-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-O-(C₁-C₆)烷基、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基和卤素原子的基团取代;

[0034] R₇选自-(C₁-C₆)烷基和-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个-(C₁-C₆)烷基取代;

[0035] R₈选自-NR_AR_B; -SH; -S-(C₁-C₆)烷基,其中所述-(C₁-C₆)烷基任选地被一个或多个-OH取代; -S-(C₁-C₆)亚烷基-OH; -S-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代; -S-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代; -S(O)=NH-(C₁-C₆)烷基; -S(O)₂-(C₁-C₆)烷基; -S(O)-(C₁-C₆)烷基; -S-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH和-OH的基团取代; -S-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个选自-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_C和-C(O)O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基的基团取代,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代; -S-(C₁-C₆)亚烷基-Si((C₁-C₆)烷基)₃; -S-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)亚烷基-OH; -S-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和-(C₁-C₆)烷基的基团取代; -S-(C₁-C₆)亚烷基-NH-C(O)-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代; -S-(C₁-C₆)亚烷基-NH-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代; -O-(C₁-C₆)烷基; -O-(C₁-C₆)卤代烷基; -O-(C₁-C₆)亚烷基-OH,其中所述-O-(C₁-C₆)亚烷基被一个或多个-OH取代; -O-(C₁-C₆)亚烷基-C(O)O-(C₁-C₆)烷基; -O-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B; -O-(C₁-C₆)亚烷基-N⁺R_AR_BR_C; -O-(C₁-C₆)亚烷基-S-(C₁-C₆)烷基; -O-(C₁-C₆)亚烷基-S(O)-(C₁-C₆)烷基; -O-(C₁-C₆)亚烷基-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基; -O-(C₁-C₆)亚烷基-NH-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基; -O-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基; -O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和-OH的基团取代; -O-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)亚烷基-OH和-OH的基团取代; -O-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个-OH取代; -O-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基稠合至-(C₅-C₆)杂环烷基,其中所述-(C₅-C₆)杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和-(C₁-C₆)烷基的基团取代; -O-(C₃-C₉)杂环烷基; 和-O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代;

[0036] R₉是任选地被一个或多个选自-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和-(C₃-C₉)杂环烷基的基团取代的杂芳基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个-(C₁-C₆)烷基取代;

[0037] R₁₀是-NR₅C(O)R₆;

[0038] R_A是H或-(C₁-C₆)烷基;

[0039] R_B是H或选自:任选地被一个或多个选自卤素和-OH的基团取代的-(C₁-C₆)烷基; -S(O)₂-(C₁-C₆)烷基; -(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基被-OH取代; -(C₁-C₆)亚烷基-OH; -

(C₃-C₉) 杂环烷基; - (C₁-C₆) 亚烷基-C(O)O- (C₁-C₆) 烷基; - (C₁-C₆) 亚烷基-芳基-OCO- (C₁-C₆) 烷基; 和- (C₁-C₆) 亚烷基- (C₃-C₉) 杂环烷基, 其中所述- (C₃-C₉) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C₁-C₆) 烷基、- (C₁-C₆) 亚烷基-OH、- (C₁-C₆) 亚烷基-O- (C₁-C₆) 烷基、- (C₁-C₆) 卤代烷基和氧代的基团取代; 或可替换地R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起可以形成- (C₃-C₆) 杂环烷基, 其中所述- (C₃-C₆) 杂环烷基任选地被一个或多个选自-C(O)OH、- (C₁-C₆) 亚烷基-OH、-C(O)O- (C₁-C₆) 烷基和氧代的基团取代, 或所述- (C₃-C₆) 杂环烷基任选地在两个邻近碳原子上被取代从而形成另外一个稠合的- (C₅-C₆) 杂环烷基, 其任选地被氧代取代;

[0040] R_C是- (C₁-C₆) 烷基。

[0041] 在第二方面, 本发明涉及一种药物组合物, 其包含与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的式(I)的化合物及其药学上可接受的盐。

[0042] 在第三方面, 本发明涉及式(I)的化合物和药学上可接受的盐, 或涉及包含式(I)的化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物, 其用于用作药物。

[0043] 在另一个方面, 本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐, 或涉及包含式(I)的化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物, 其用于预防和/或治疗哺乳动物中由ALK5受体介导的疾病、障碍或病症。

[0044] 在另一个方面, 本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐, 或涉及包含式(I)的化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物, 其用于预防和/或治疗纤维化和/或涉及纤维化的疾病、障碍或病症。

[0045] 在另一个方面, 本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐, 或涉及包含式(I)的化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物, 其用于预防和/或治疗特发性肺纤维化(IPF)。

发明详述

[0047] 定义

[0048] 除非另外指出, 否则本发明的式(I)的化合物意图还包括其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0049] 除非另外指出, 否则本发明的式(I)的化合物意图还包括式(Ia)、(Iaa)、(Ib)、(Iba)、(Ic)、(Ica)和(Id)的化合物。

[0050] 本文中使用的术语“药学上可接受的盐”表示式(I)的化合物的衍生物, 其中如下适当地修饰母体化合物: 用常规地认为药学上可接受的任何碱或酸, 将可能存在的任何游离酸性或碱性基团转化成对应的加成盐。

[0051] 所述盐的合适例子因此可以包括碱性残基诸如氨基基团的无机酸或有机酸加成盐以及酸性残基诸如羧基基团的无机碱或有机碱加成盐。

[0052] 可以适当地用于制备盐的无机碱的阳离子包括碱金属或碱土金属(诸如钾、钠、钙或镁)的离子。

[0053] 通过使作为碱起作用的主要化合物与无机酸或有机酸反应以形成盐而得到的那些盐包括, 例如, 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、乙酸、草酸、马来酸、富马酸、琥珀酸和柠檬酸的盐。

[0054] 术语“溶剂化物”是指本发明的化合物与一种或多种溶剂分子(无论是机还是

无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键合。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如,当一种或多种溶剂分子掺入到结晶固体的晶格中时。溶剂化物可包含化学计量的或非化学计量的量的溶剂分子。

[0055] 术语“立体异构体”表示构造相同但它们的原子在空间中的排列不同的异构体。对映异构体和非对映异构体是立体异构体的例子。

[0056] 术语“对映异构体”表示为彼此的镜像并且不可重叠的一对分子物质中的一个。

[0057] 术语“非对映异构体”表示不是镜像的立体异构体。

[0058] 术语“外消旋体”或“外消旋混合物”表示由等摩尔量的两种对映异构体物质组成的组合物,其中所述组合物没有光学活性。

[0059] 符号“R”和“S”代表在手性碳原子周围的取代基的构型。异构体描述符“R”和“S”如本文所述用于指示相对于核心分子的原子构型,并意图如文献中定义的那样使用(IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222(1996))。

[0060] 术语“互变异构体”表示以平衡状态一起存在并且容易通过分子内的原子或基团的迁移而互换的化合物的两种或更多种异构体中的每一种。

[0061] 本文中使用的术语“卤素”或“卤素原子”或“卤”包括氟、氯、溴和碘原子。

[0062] 术语“(C_x-C_y)烷基”(其中x和y是整数)表示具有x至y个碳原子的直链或支链烷基基团。因而,例如,当x是1且y是6时,该术语包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和正己基。

[0063] 术语“(C_x-C_y)烷氧基”(其中x和y是整数)表示指定碳数目的直链或支链烃,其通过氧桥连接至分子的其余部分。

[0064] 术语“(C_x-C_y)亚烷基”(其中x和y是整数)表示共具有两个不饱和价的C_x-C_y烷基残基,诸如二价亚甲基残基。

[0065] 表述“(C_x-C_y)卤代烷基”(其中x和y是整数)表示上面定义的“(C_x-C_y)烷基”基团,其中一个或多个氢原子被一个或多个卤素原子替代,所述卤素原子可以相同或不同。所述“(C_x-C_y)卤代烷基”基团的例子因而可以包括卤代、多卤代和全卤代烷基基团,其中所有氢原子被卤素原子替代,例如三氟甲基。

[0066] 术语“(C_x-C_y)环烷基”(其中x和y是整数)表示含有指定数目的环碳原子的饱和环状烃基。例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基。

[0067] 术语“芳基”表示具有6个环原子的单环碳环系统,其中所述环是芳族环。合适的芳基单环环系统的例子包括例如苯基。

[0068] 术语“杂芳基”表示含有一个或多个选自S、N和O的杂原子的单环或二环芳族基团,并包括通过一个共同键稠合的具有两个这样的单环或一个这样的单环和一个单环芳基环的基团。

[0069] 术语“(C_x-C_y)杂环烷基”(其中x和y是整数)表示饱和的或部分不饱和的单环(C_x-C_y)环烷基基团,其中至少一个环碳原子被至少一个杂原子(例如N、S或O)替代或可以带有-氧代(=O)取代基。所述杂环烷基可以进一步任选地在环中的可用位置上(即在碳原子上,或在可用于取代的杂原子上)被取代。取代可以是在包括螺二取代的碳原子上,从而形成二环系统,其中两个“(C_x-C_y)杂环烷基环、或者一个(C_x-C_y)杂环烷基和一个(C_x-C_y)环烷基环通过单个碳原子连接。取代也可以是在两个邻近碳原子上,从而形成另外一个稠合的5至6

元杂环烷基环。螺环的例子包括且不限于,例如,6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基和2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷;稠合环的例子包括,例如,2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基。此外,所述杂环烷基可以是二氮杂双环或环状碳酸酯。二氮杂双环的例子包括且不限于,例如,5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基和6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬-3-基;合适的环状碳酸酯的例子包括,例如,1,3-二氧戊环-2-酮和4-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮。

[0070] 贯穿本说明书,星号“*”在结构式的定义中的应用指示残基基团与分子的其余部分的连接点。

[0071] 不是在2个字母或符号之间的破折号(“-”)意在代表取代基的连接点。

[0072] 羰基基团在本文中优选地表示为-C(=O)-,作为其它常见表示诸如-CO-、-(CO)-或-C(=O)-的替代。

[0073] 一般而言,在括号中的基团是侧基,不被包括在链中,并且在认为有用时使用括号来帮助消除直链化学式的歧义;例如磺酰基-SO₂-可能也表示为-S(O)₂-以消除例如关于亚磺酰基-S(O)O-的歧义。

[0074] 本发明涉及与本领域至少关于共同的新核心骨架公开的结构不同的新化合物。事实上,本发明涉及为[哒嗪-4-基]氨基衍生物的化合物,其为受体ALK5的抑制剂,其具有治疗上合乎需要的特征,对于某些纤维化、包括特发性肺纤维化(IPF)是特别有前途的。

[0075] 本发明的化合物作为ALK5受体的抑制剂是有活性的,它们是有用的并且表现出改善的性能,诸如良好的吸入性能、低代谢稳定性、低全身暴露、提高的安全性和耐受性和在激酶组之间的良好选择性。在这方面,现有技术没有描述或建议本发明的通式(I)的哒嗪基氨基衍生物对受体ALK5具有抑制活性,这代表对前述需要的解决方案。

[0076] 除其它化合物外,Amgen还公开了哒嗪基氨基衍生物。本发明的式(I)的化合物与Amgen化合物的不同之处至少在于环A1、A2和A3上的取代基。Amgen公开了用于治疗大量疾病和障碍的作为类香草素受体配体的化合物。Amgen既没有公开作为ALK5抑制剂的化合物,也没有公开用于治疗纤维化的化合物。

[0077] Vertex描述了哒嗪衍生物等。本发明的式(I)的化合物与Vertex化合物的不同之处至少在于连接至带有哒嗪环的氨基接头的吡啶基或吡啶基稠合基团的存在,而不是三唑基团。Vertex化合物被描述为可用于治疗癌症、糖尿病、阿尔茨海默氏病和精神分裂症的蛋白激酶抑制剂。Vertex既没有描述作为ALK5抑制剂的化合物,也没有描述用于治疗纤维化的化合物。

[0078] Ortho-McNeil描述了哒嗪化合物。本发明的式(I)的化合物与Ortho-McNeil化合物的不同之处至少在于哒嗪环中两个氮原子的位置。Ortho-McNeil化合物被描述为酪氨酸激酶抑制剂,可用作抗肿瘤剂和用于治疗糖尿病性视网膜病变、类风湿性关节炎、子宫内膜异位症和银屑病。Ortho-McNeil既没有公开作为ALK5抑制剂的化合物,也没有公开用于治疗纤维化的化合物。

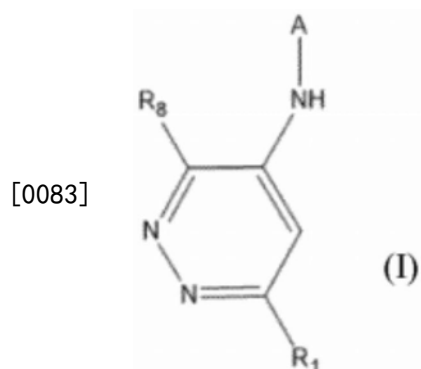
[0079] 更具体地,本发明涉及如下文详述的通式(I)所代表的一系列化合物,其具有对受体ALK5受体的抑制活性。有利地,对受体ALK5的抑制作用可以有效治疗其中这些受体在发病机制中发挥相关作用的那些疾病,诸如纤维化和由纤维化引起的疾病、障碍和病症。

[0080] 与现有技术的类似化合物不同,本发明的式(I)的化合物能够作为ALK5受体的拮

抗剂起作用,在寻找可用于治疗纤维化、特别是特发性肺纤维化的合适且有效的化合物时,特别被技术人员赞赏。如在实验部分中、特别是在表4中所示,本发明的式(I)的化合物在其对受体ALK5的抑制活性方面表现出显著的效能,低于约10nM,证实它们能够抑制参与纤维化和由纤维化引起的疾病的ALK5受体。如在实验部分、对比实施例、特别是在表5中所示,证实了与特征在于缺少连接至带有哒嗪环的氨基基团的嘧啶基、吡啶基或吡啶基稠合基团的化合物C1相反,连接至带有哒嗪环的氨基基团的嘧啶基、吡啶基或吡啶基稠合基团在本发明化合物中的存在出乎意料地且显著地决定了对ALK5受体的抑制活性的相关增加。有利地,本发明的化合物具有非常高的效能,它们可以与现有技术的化合物相比以更低的剂量施用给人,从而减少在施用较高剂量的药物时通常发生的不利事件。除了就其对受体ALK5的抑制活性而言显著有效之外,本发明的化合物还特征在于良好的吸入性能,其允许有效地作用于肺隔室并且同时具有低代谢稳定性,这允许最大限度地减少与全身暴露相关的缺点,诸如安全性和耐受性问题。

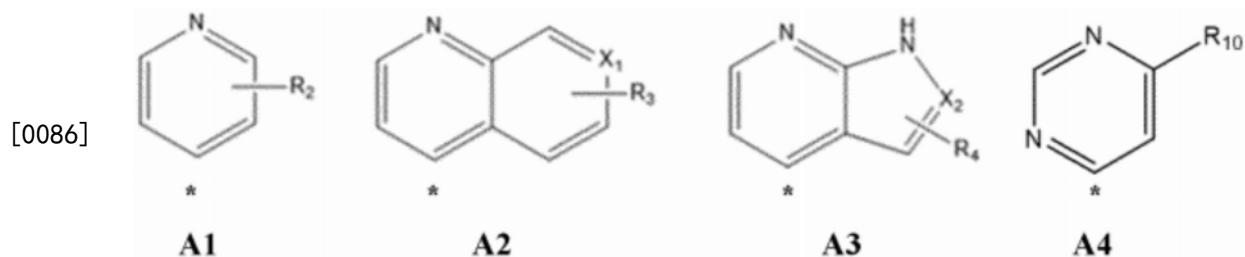
[0081] 因此,当寻找可用于治疗纤维化、特别是特发性肺纤维化的合适且有效的化合物时,本发明的化合物特别被技术人员赞赏,其通过吸入途径施用并且以良好的吸入性能为特征,其对应于对肺部的良好活性、良好的肺保留和低代谢稳定性,其最小化全身暴露和相关的安全性问题。

[0082] 因而,在一个方面,本发明涉及通式(I)的化合物及其药学上可接受的盐



[0084] 其中

[0085] A选自A1、A2、A3和A4



[0087] R_1 选自芳基和吡啶基,其中所述芳基和吡啶基任选地被一个或多个选自卤素原子和 $-(C_1-C_6)$ 烷基的基团取代;

[0088] R_2 选自 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5R_9$ 和 $-NH_2$;

[0089] X_1 是C或CH;

[0090] X_2 是C、CH或N;

[0091] R_3 是 $-OR_7$;

[0092] R_4 是H或-C(O)O-(C_1-C_6)烷基;

[0093] R_5 是H或-(C_1-C_6)烷基;

[0094] R_6 选自被一个或多个-(C_1-C_6)烷基取代的-(C_3-C_9)杂环烷基;-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)亚烷基-NH-C(O)O-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基、-C(O)O-(C_1-C_6)烷基和-(C_3-C_6)环烷基的基团取代;-(C_1-C_6)亚烷基-NH₂;任选地被一个或多个-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_9)杂环烷基取代的-(C_3-C_6)环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基和-(C_3-C_6)环烷基的基团取代;和任选地被一个或多个-(C_3-C_9)杂环烷基取代的-(C_3-C_6)环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)亚烷基-OH、-O-(C_1-C_6)烷基、-C(O)OH、-C(O)O-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基、-(C_3-C_6)环烷基和卤素原子的基团取代;

[0095] R_7 选自-(C_1-C_6)烷基和-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个-(C_1-C_6)烷基取代;

[0096] R_8 选自-NR_AR_B; -SH; -S-(C_1-C_6)烷基,其中所述-(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个-OH取代; -S-(C_1-C_6)亚烷基-OH; -S-(C_3-C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基和氧代的基团取代; -S-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基和氧代的基团取代; -S(O)=NH-(C_1-C_6)烷基; -S(O)₂-(C_1-C_6)烷基; -S(O)-(C_1-C_6)烷基; -S-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_6)环烷基,其中所述-(C_3-C_6)环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)亚烷基-OH和-OH的基团取代; -S-(C_1-C_6)亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个选自-C(O)OH、-C(O)O-(C_1-C_6)亚烷基-NR_AR_C和-C(O)O-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_9)杂环烷基的基团取代,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基和氧代的基团取代; -S-(C_1-C_6)亚烷基-Si((C_1-C_6)烷基)₃; -S-(C_1-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)亚烷基-OH; -S-(C_1-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和-(C_1-C_6)烷基的基团取代; -S-(C_1-C_6)亚烷基-NH-C(O)-(C_3-C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代; -S-(C_1-C_6)亚烷基-NH-(C_3-C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代; -O-(C_1-C_6)烷基; -O-(C_1-C_6)卤代烷基; -O-(C_1-C_6)亚烷基-OH,其中所述-O-(C_1-C_6)亚烷基被一个或多个-OH取代; -O-(C_1-C_6)亚烷基-C(O)O-(C_1-C_6)烷基; -O-(C_1-C_6)亚烷基-NR_AR_B; -O-(C_1-C_6)亚烷基-N⁺R_AR_BR_C; -O-(C_1-C_6)亚烷基-S-(C_1-C_6)烷基; -O-(C_1-C_6)亚烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基; -O-(C_1-C_6)亚烷基-S(O)₂-(C_1-C_6)烷基; -O-(C_1-C_6)亚烷基-NH-S(O)₂-(C_1-C_6)烷基; -O-(C_1-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)烷基; -O-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_6)环烷基,其中所述-(C_3-C_6)环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)亚烷基-OH、-C(O)O-(C_1-C_6)烷基和-OH的基团取代; -O-(C_3-C_6)环烷基,其中所述-(C_3-C_6)环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)亚烷基-OH和-OH的基团取代; -O-(C_1-C_6)亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个-OH取代; -O-(C_1-C_6)亚烷基-芳基,其中所述芳基稠合至-(C_5-C_6)杂环烷基,其中所述-(C_5-C_6)杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和-(C_1-C_6)烷基的基团取代; -O-(C_3-C_9)杂环烷基; 和-O-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基和氧代的基团取代;

[0097] R_9 是任选地被一个或多个选自-C(O)O-(C_1-C_6)烷基和-(C_3-C_9)杂环烷基的基团取代的杂芳基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个-(C_1-C_6)烷基取代;

[0098] R_{10} 是-NR₅C(O)R₆;

[0099] R_A 是H或-(C_1-C_6)烷基;

[0100] R_B 是H或选自:任选地被一个或多个选自卤素和-OH的基团取代的-(C_1-C_6)烷基;-S(O)₂-(C_1-C_6)烷基;-(C_1-C_6)亚烷基-芳基,其中所述芳基被-OH取代;-(C_1-C_6)亚烷基-OH;-(C_3-C_9)杂环烷基;-(C_1-C_6)亚烷基-C(O)O-(C_1-C_6)烷基;-(C_1-C_6)亚烷基-芳基-OCO-(C_1-C_6)烷基;和-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)亚烷基-OH、-(C_1-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基和氧代的基团取代;或可替换地 R_A 和 R_B 与它们所连接的氮原子一起可以形成-(C_3-C_6)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_6)杂环烷基任选地被一个或多个选自-C(O)OH、-(C_1-C_6)亚烷基-OH、-C(O)O-(C_1-C_6)烷基和氧代的基团取代,或所述-(C_3-C_6)杂环烷基任选地在两个邻近碳原子上被取代从而形成另外一个稠合的-(C_5-C_6)杂环烷基,其任选地被氧代取代;

[0101] R_C 是-(C_1-C_6)烷基。

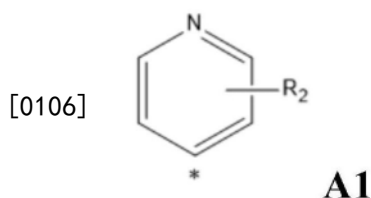
[0102] 在一个更优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R_1 是被氟和氯取代的苯基。

[0103] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R_1 是被氟和甲基取代的吡啶基。

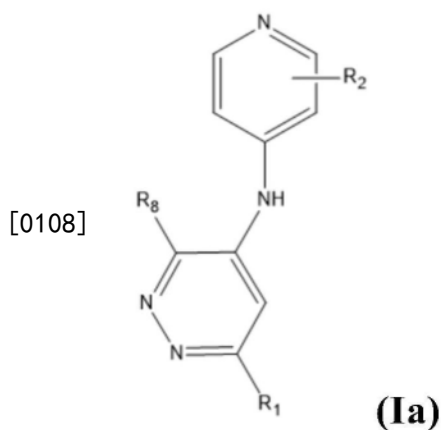
[0104] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中 R_8 选自-NR_AR_B;-SH;-S-(C_1-C_6)烷基,其中所述-(C_1-C_6)烷基任选地被一个或多个-OH取代;-S-(C_1-C_6)亚烷基-OH;-S-(C_3-C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基和氧代的基团取代;-S-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基和氧代的基团取代;-S(O)=NH-(C_1-C_6)烷基;-S(O)₂-(C_1-C_6)烷基;-S(O)-(C_1-C_6)烷基;-S-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_6)环烷基,其中所述-(C_3-C_6)环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)亚烷基-OH和-OH的基团取代;-S-(C_1-C_6)亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个选自-C(O)OH、-C(O)O-(C_1-C_6)亚烷基-NR_AR_C和-C(O)O-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_9)杂环烷基的基团取代,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基和氧代的基团取代;-S-(C_1-C_6)亚烷基-Si((C_1-C_6)烷基)₃;-S-(C_1-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)亚烷基-OH;-S-(C_1-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和-(C_1-C_6)烷基的基团取代;-S-(C_1-C_6)亚烷基-NH-C(O)-(C_3-C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代;-S-(C_1-C_6)亚烷基-NH-(C_3-C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3-C_9)杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代;-O-(C_1-C_6)烷基;-O-(C_1-C_6)卤代烷基;-O-(C_1-C_6)亚烷基-OH,其中所述-O-(C_1-C_6)亚烷基被一个或多个-OH取代;-O-(C_1-C_6)亚烷基-C(O)O-(C_1-C_6)烷基;-O-(C_1-C_6)亚烷基-NR_AR_B;-O-(C_1-C_6)亚烷基-N⁺R_AR_BR_C;-O-(C_1-C_6)亚烷基-S-(C_1-C_6)烷基;-O-(C_1-C_6)亚烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基;-O-(C_1-C_6)亚烷基-S(O)₂-(C_1-C_6)烷基;-O-(C_1-C_6)亚烷基-NH-S(O)₂-(C_1-C_6)烷基;-O-(C_1-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)烷基;-O-(C_1-C_6)亚烷基-(C_3-C_6)环烷基,其中所述-(C_3-C_6)环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)亚烷基-OH、-C(O)O-(C_1-C_6)烷基和-OH的基团取代;-O-(C_3-C_6)环烷基,其中所

述-(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)亚烷基-OH和-OH的基团取代;-O-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个-OH取代;-O-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基稠合至-(C₅-C₆)杂环烷基,其中所述-(C₅-C₆)杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和-(C₁-C₆)烷基的基团取代;-O-(C₃-C₉)杂环烷基;和-O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代。

[0105] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中A是A1



[0107] 其由式(Ia)代表



[0109] R₁选自芳基和吡啶基,其中所述芳基和吡啶基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和卤素原子的基团取代;

[0110] R₂选自-NR₅C(O)R₆、-NR₅R₉和-NH₂;

[0111] R₅是H或-(C₁-C₆)烷基;

[0112] R₆选自被一个或多个-(C₁-C₆)烷基取代的-(C₃-C₉)杂环烷基;-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-NH-C(O)O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和-(C₃-C₆)环烷基的基团取代;-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂;任选地被一个或多个-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基取代的-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和-(C₃-C₆)环烷基的基团取代;和任选地被一个或多个-(C₃-C₉)杂环烷基取代的-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-O-(C₁-C₆)烷基、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基和卤素原子的基团取代;

[0113] R₈选自-NR_AR_B; -SH; -S-(C₁-C₆)烷基,其中所述-(C₁-C₆)烷基任选地被一个或多个-OH取代; -S-(C₁-C₆)亚烷基-OH; -S-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代; -S-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其

中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代;-S(O)=NH-(C₁-C₆)烷基;-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基;-S(O)-(C₁-C₆)烷基;-S-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₉)环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH和-OH的基团取代;-S-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个选自-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_C和-C(O)O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基的基团取代,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代;-S-(C₁-C₆)亚烷基-Si((C₁-C₆)烷基)₃;-S-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)亚烷基-OH;-S-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和-(C₁-C₆)烷基的基团取代;-S-(C₁-C₆)亚烷基-NH-C(O)-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代;-S-(C₁-C₆)亚烷基-NH-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代;-O-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)卤代烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-OH,其中所述-O-(C₁-C₆)亚烷基被一个或多个-OH取代;-O-(C₁-C₆)亚烷基-C(O)O-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B;-O-(C₁-C₆)亚烷基-N⁺R_AR_BR_C;-O-(C₁-C₆)亚烷基-S-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-S(O)-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-NH-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和-OH的基团取代;-O-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)亚烷基-OH和-OH的基团取代;-O-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个-OH取代;-O-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基稠合至-(C₅-C₆)杂环烷基,其中所述-(C₅-C₆)杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和-(C₁-C₆)烷基的基团取代;-O-(C₃-C₉)杂环烷基;和-O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代;

[0114] R₉是任选地被一个或多个选自-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和-(C₃-C₉)杂环烷基的基团取代的杂芳基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个-(C₁-C₆)烷基取代;

[0115] R_A是H或-(C₁-C₆)烷基;

[0116] R_B是H或选自:任选地被一个或多个选自卤素和-OH的基团取代的-(C₁-C₆)烷基;-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基;-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基被-OH取代;-(C₃-C₉)杂环烷基;-(C₁-C₆)亚烷基-C(O)O-(C₁-C₆)烷基;和-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代;或可替换地R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起可以形成-(C₃-C₆)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₆)杂环烷基任选地被一个或多个选自-C(O)OH、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代;

[0117] R_C是-(C₁-C₆)烷基。

[0118] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(Ia)的化合物及其药学上可接受的盐,其中R₁选自芳基和吡啶基,其中所述芳基和吡啶基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和卤素原子的基团取代;

[0119] R₂选自-NR₅C(O)R₆和-NH₂;

[0120] R₅是H或-(C₁-C₆)烷基;

[0121] R_6 选自被一个或多个-(C_1-C_6)烷基取代的杂环烷基和-(C_1-C_6)亚烷基-杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)亚烷基-NH-C(O)O-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基、-C(O)O-(C_1-C_6)烷基、-环烷基和-(C_1-C_6)亚烷基-NH₂的基团取代;

[0122] R_8 选自-NR_AR_B; -S-(C_1-C_6)烷基; -S-(C_1-C_6)亚烷基-OH; -S(O)=NH-(C_1-C_6)烷基; -S(O)₂-(C_1-C_6)烷基; -S(O)-(C_1-C_6)烷基; -O-(C_1-C_6)烷基; -O-(C_1-C_6)卤代烷基; -O-(C_1-C_6)亚烷基-OH; -O-(C_1-C_6)亚烷基-C(O)O-(C_1-C_6)烷基; -O-(C_1-C_6)亚烷基-NR_AR_B; -O-(C_1-C_6)亚烷基-N⁺R_AR_BR_C; -O-(C_1-C_6)亚烷基-S-(C_1-C_6)烷基; -O-(C_1-C_6)亚烷基-S(O)-(C_1-C_6)烷基; -O-(C_1-C_6)亚烷基-S(O)₂-(C_1-C_6)烷基; -O-(C_1-C_6)亚烷基-NH-S(O)₂-(C_1-C_6)烷基; -O-(C_1-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)烷基和-O-(C_1-C_6)亚烷基-杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被一个或多个-(C_1-C_6)烷基取代;

[0123] R_A 是H或-(C_1-C_6)烷基;

[0124] R_B 是H或选自-(C_1-C_6)烷基、-S(O)₂-(C_1-C_6)烷基;

[0125] R_C 是-(C_1-C_6)烷基。

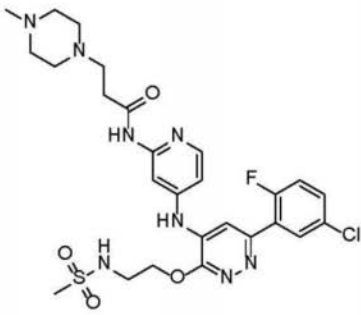
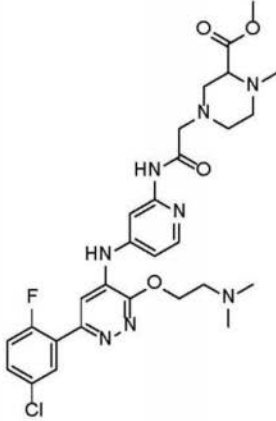
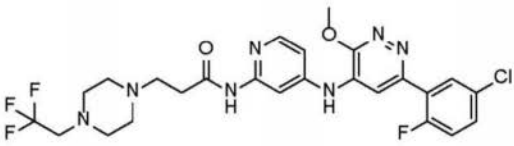
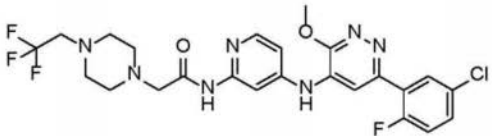
[0126] 根据一个优选的实施方案,本发明涉及在下面表1中列出的式(Ia)的化合物及其药学上可接受的盐中的至少一种。这些化合物对受体ALK5特别有活性,如在表4中所示。

[0127] 表1: 优选的式(Ia)的化合物的列表

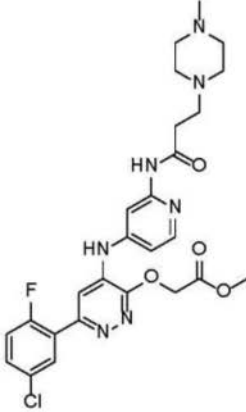
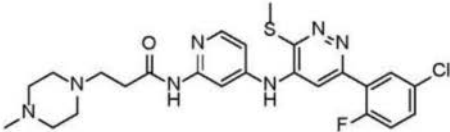
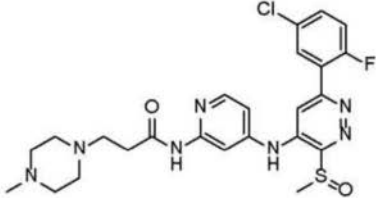
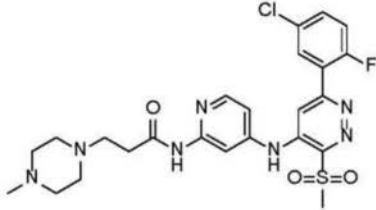
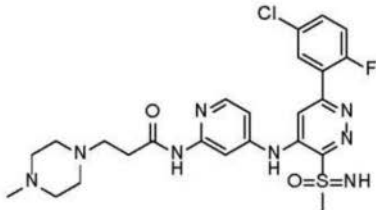
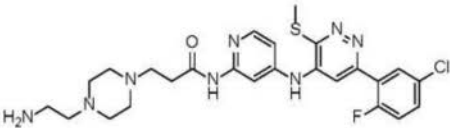
实施例编号	结构	化学名称
1		N-(4-([6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-羟基乙氧基)吡啶-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
4		N-(4-([6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]吡啶-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
7		N-(4-([6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)吡啶-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
8		N-(4-([3-(2-氨基乙氧基)-6-(5-氯-2-氟苯基)吡啶-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0128]

[0129]

9		N-(4-([6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲磺酰氨基乙氧基)吡啶-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
12		4-([4-([6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]吡啶-4-基]氨基)吡啶-2-基]氨基)吡啶-2-基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸甲酯
13		N-(4-([6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基吡啶-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]丙酰胺
14		N-(4-([6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基吡啶-4-基]氨基)吡啶-2-基)-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺

[0130]

15		2-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氧基]乙酸甲酯
16		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基硫烷基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
17		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲磺酰基哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
18		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲磺酰基哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
19		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[亚氨基(甲基)氧代-??-硫烷基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
20		3-[4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-基]-N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基硫烷基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)丙酰胺

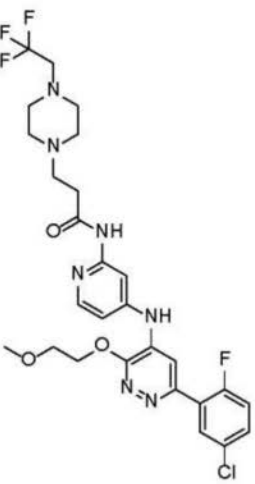
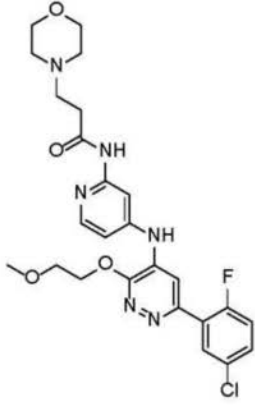
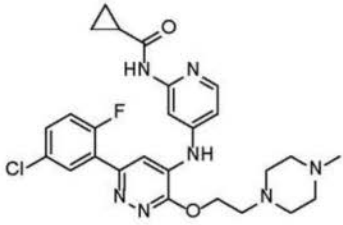
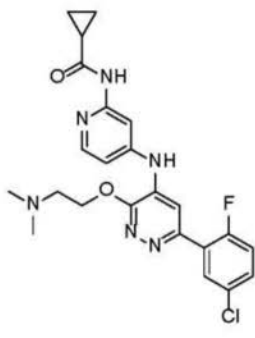
21		N-[2-(4-{2-[[4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基硫烷基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基]氨基]哌嗪-1-基)乙基]氨基甲酸甲酯
22		N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
23		N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺
24		N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]乙酰胺
25		N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺
26		N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺

[0131]

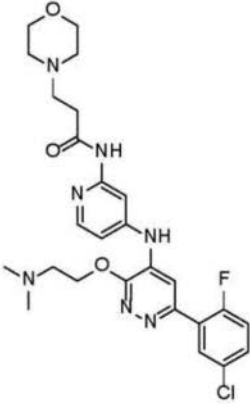
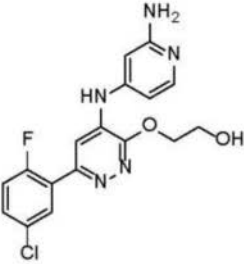
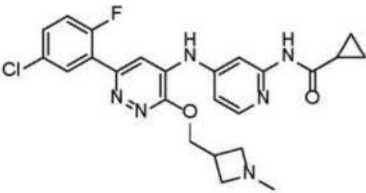
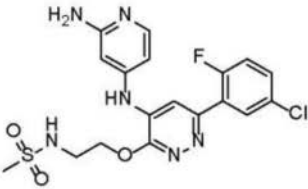
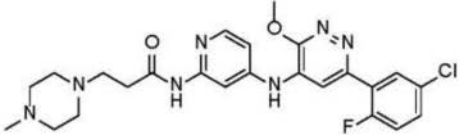
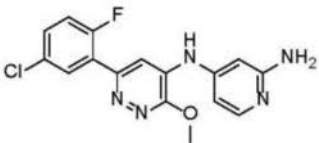
[0132]

27		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺
28		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基丙基)硫烷基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺
29		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基氨基)吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺
30		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺
31		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺

[0133]

33		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]丙酰胺
34		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(吗啉-4-基)丙酰胺
36		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺
38		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0134]

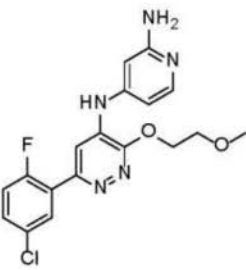
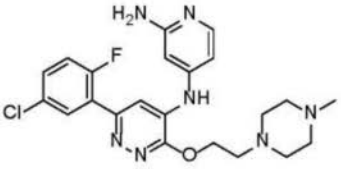
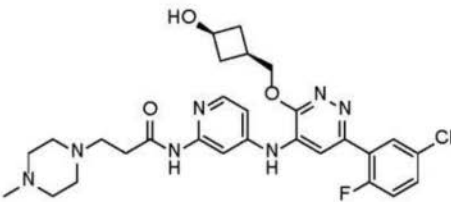
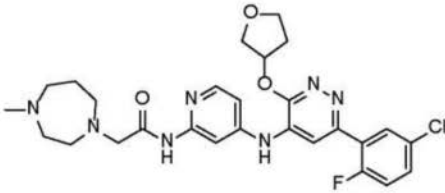
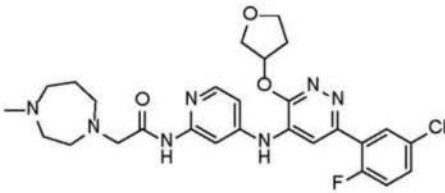
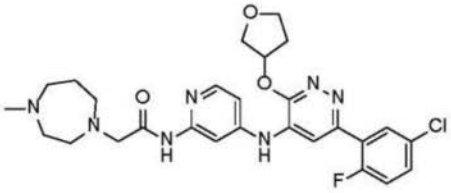
40		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(吗啉-4-基)丙酰胺
43		2-({4-[(2-氨基吡啶-4-基)氨基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基}氧基)乙烷-1-醇
44		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺
45		N-[2-({4-[(2-氨基吡啶-4-基)氨基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基}氧基)乙基]甲磺酰胺
47		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
48		N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺

[0135]

49		N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺
50		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
52		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
53		N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺
54		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺
55		N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺

[0136]

56		N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺
57		N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺
58		(3-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-[(2-环丙烷酰氨基吡啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基]氧基]丙基)三甲基氮鎓氯化物
60		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺
61		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺
62		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基硫烷基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(哌嗪-1-基)丙酰胺
68		N-(4-[[6-(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

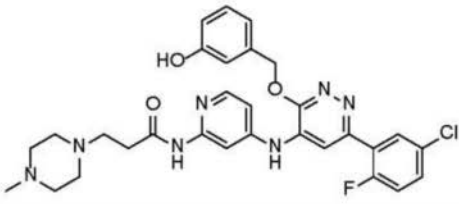
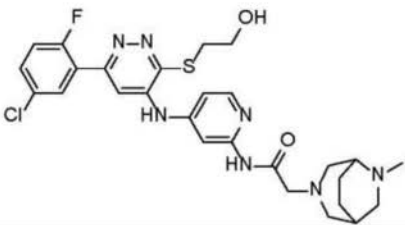
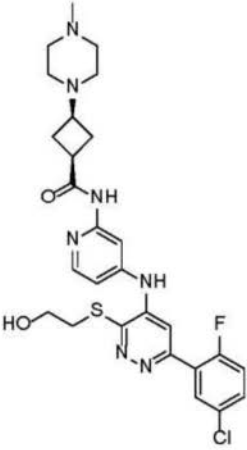
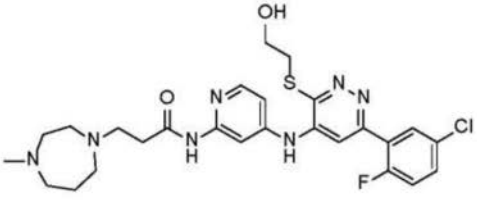
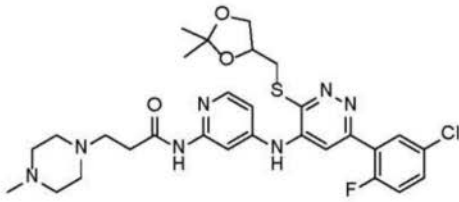
69		N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺
70		N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺
71		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1s,3s)-3-羟基环丁基]甲氧基]哒嗪-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
72		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺
73		对映异构体1 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺
74		对映异构体2 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺

[0137]

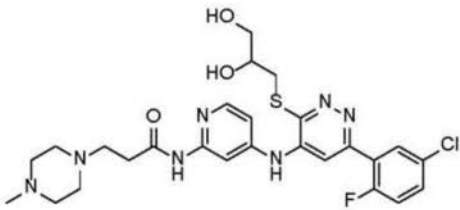
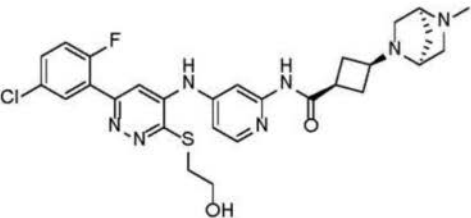
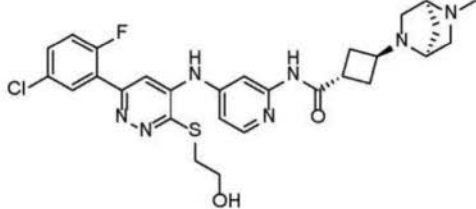
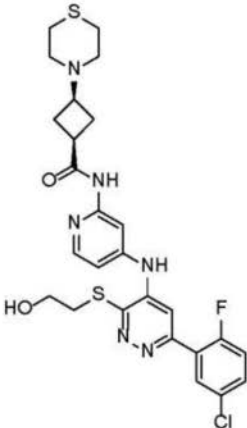
[0138]

75		对映异构体1 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基咪唑-1-基)丙酰胺
76		对映异构体2 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基咪唑-1-基)丙酰胺
77		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基咪唑-1-基)丙酰胺
78		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,3-二羟基丙氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基咪唑-1-基)丙酰胺
79		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基咪唑-1-基)丙酰胺
80		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1s,3s)-3-(羟甲基)环丁氧基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基咪唑-1-基)丙酰胺

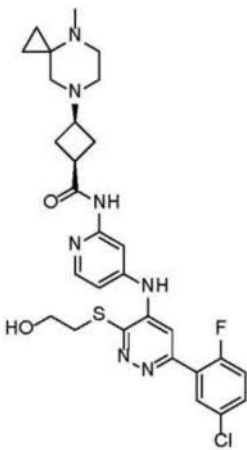
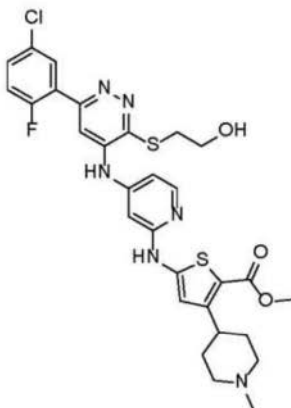
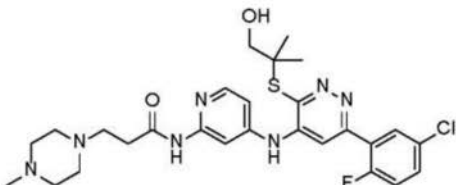
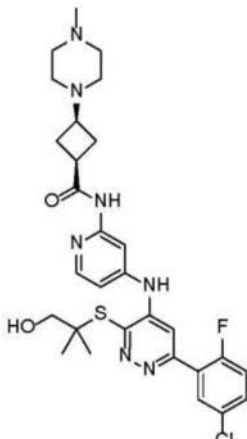
[0139]

81		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
82		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-2-[6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬-3-基]乙酰胺
83		顺式-N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
84		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙酰胺
85		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基]硫烷基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

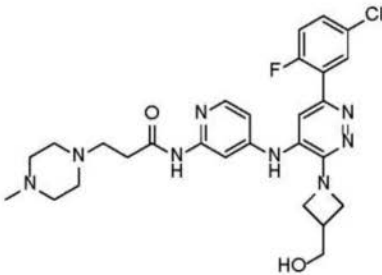
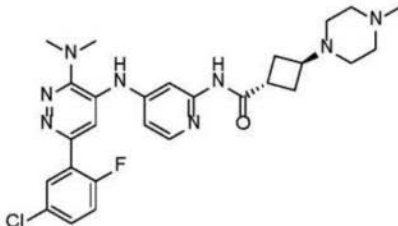
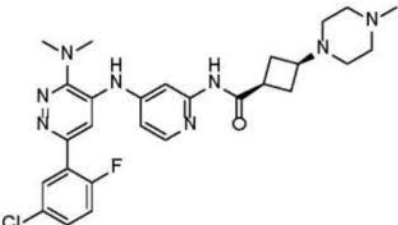
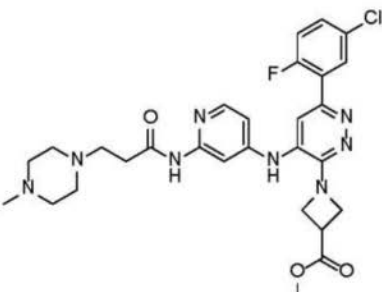
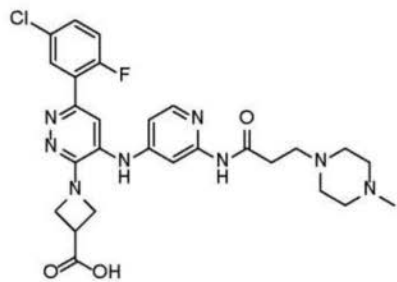
[0140]

86		N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,3-二羟基丙基)硫烷基]吡嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
87		顺式-N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺
88		反式-N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺
89		顺式N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(硫代吗啉-4-基)环丁烷-1-甲酰胺

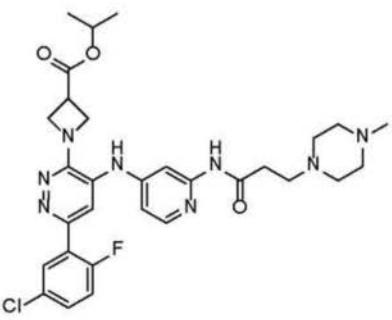
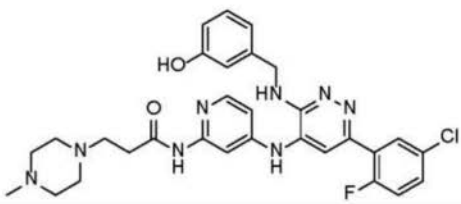
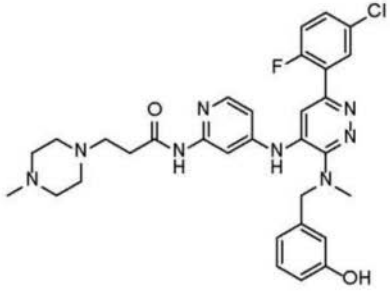
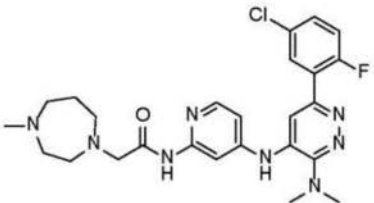
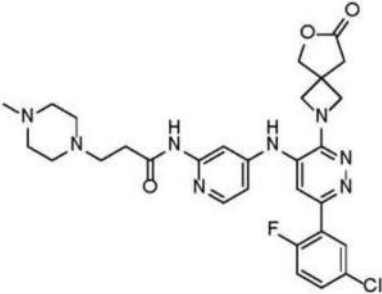
[0141]

90		顺式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-[4-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基]环丁烷-1-甲酰胺
92		5-[(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)氨基]-3-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯
93		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
94		顺式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

[0142]

95		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
96		反式-N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
97		顺式-N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
98		1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯
99		1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸

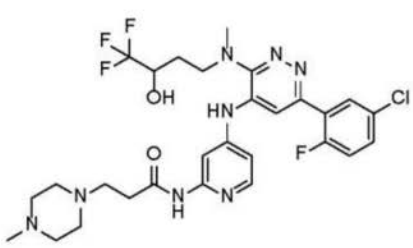
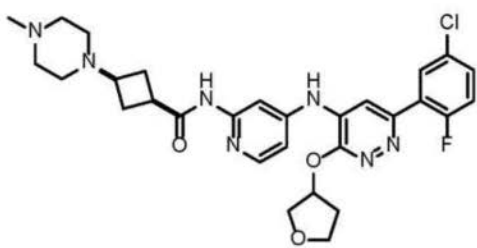
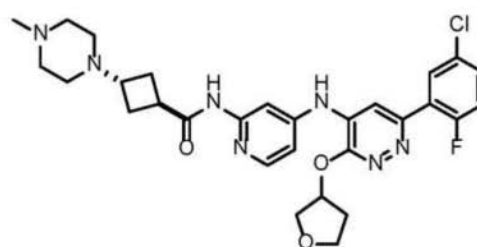
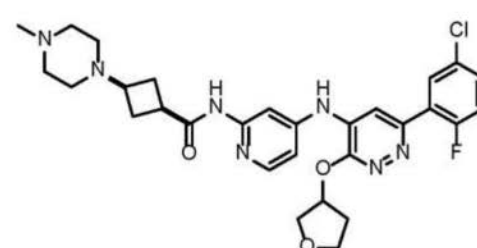
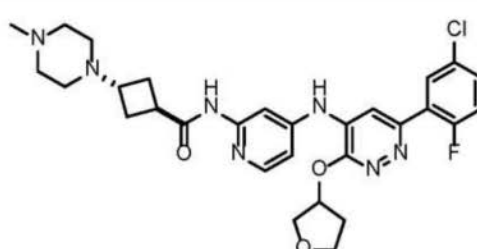
[0143]

100		1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸丙烷-2-基酯
101		N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-2-基}-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基}哒嗪-4-基}氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基
102		N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-2-基}-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基}哒嗪-4-基}氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基
103		N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-基}氨基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺
104		N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{7-氧代-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基}哒嗪-4-基}氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基

[0144]

105		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺
106		对映异构体1 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺
107		对映异构体2 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺
108		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基[(2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺
109		1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-[(2-{2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基]-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺

[0145]

110		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
111		顺式对映异构体1 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
112		反式对映异构体1 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
113		顺式对映异构体2 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
114		反式对映异构体2 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

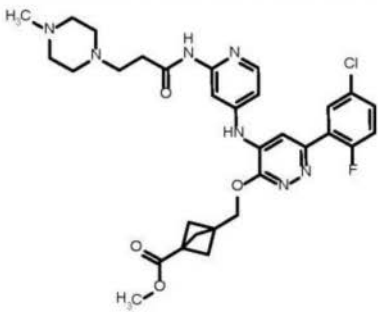
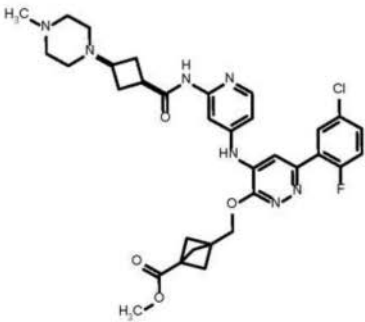
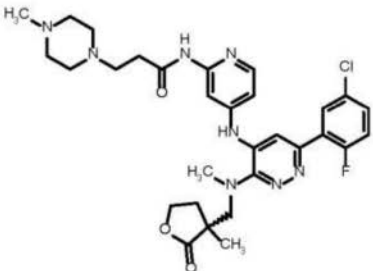
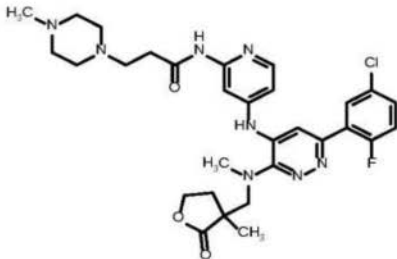
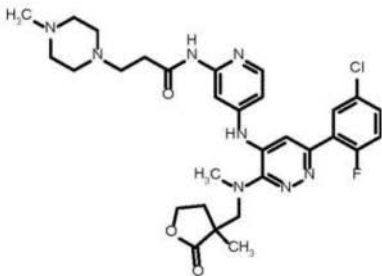
[0146]

115		顺式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基) 甲基] 硫烷基] 哒嗪-4-基] 氨基] 吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺
116		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基) 甲氧基] 哒嗪-4-基] 氨基] 吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺
117		反式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基) 甲氧基] 哒嗪-4-基] 氨基] 吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺
118		顺式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基) 甲氧基] 哒嗪-4-基] 氨基] 吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺
119		顺式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基) 甲氧基] 哒嗪-4-基] 氨基] 吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺

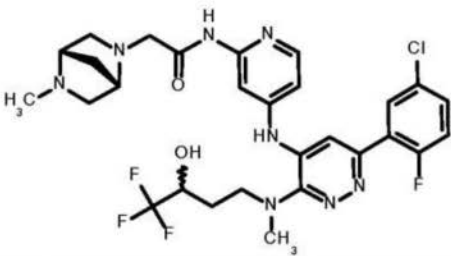
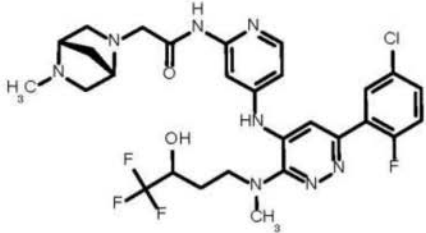
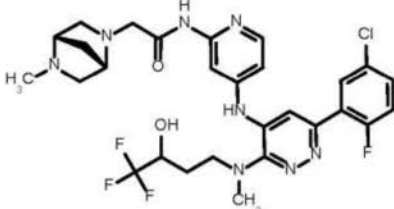
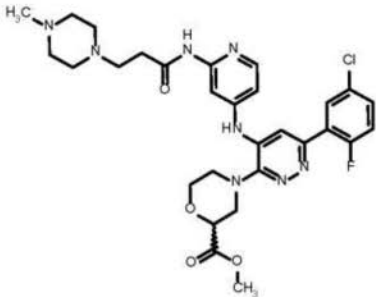
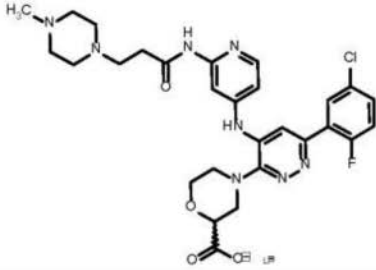
[0147]

120		N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲氧基]吡啶-4-基}氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺
121		N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]吡啶-4-基}氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺
122		N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]吡啶-4-基}氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺
123		N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基-3-甲基环丁基)甲氧基]吡啶-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
124		顺式N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基-3-甲基环丁基)甲氧基]吡啶-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

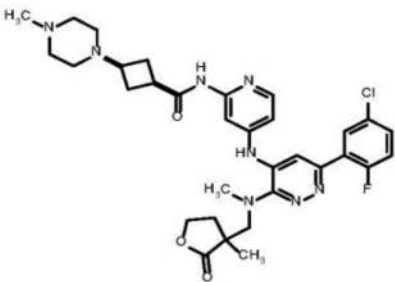
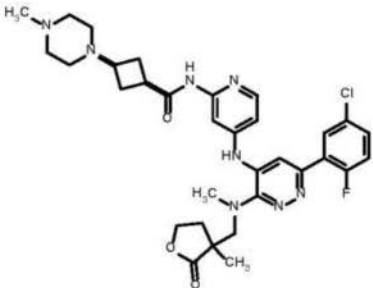
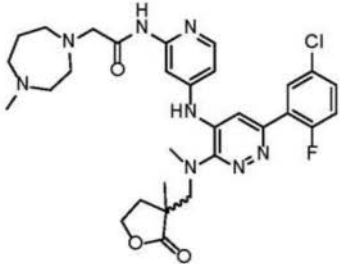
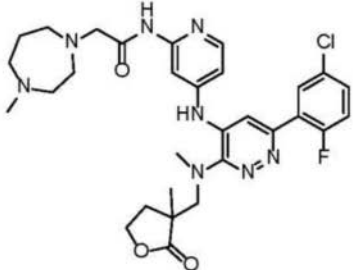
[0148]

125		3-([6-(5-氯-2-氟苯基)-4-([2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基]氨基)哒嗪-3-基]氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯
126		顺式3-([6-(5-氯-2-氟苯基)-4-([2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷酰氨基]吡啶-4-基]氨基)哒嗪-3-基]氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯
127		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
128		对映异构体1 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
129		对映异构体2 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0149]

130		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺
131		非对映异构体1 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺
132		非对映异构体2 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺
133		4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]吗啉-2-甲酸甲酯
134		4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]吗啉-2-甲酸锂盐

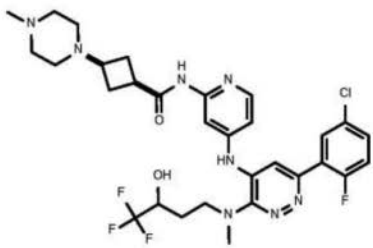
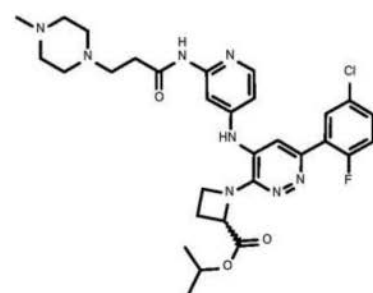
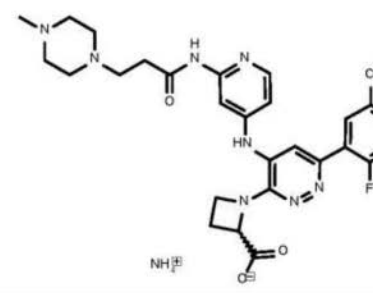
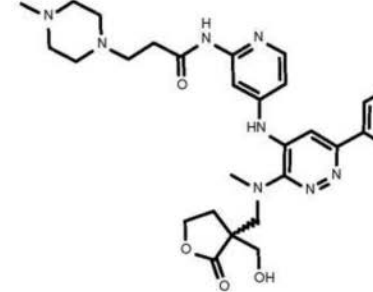
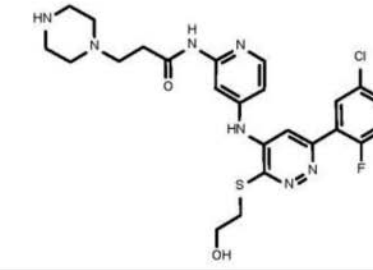
[0150]

135		顺式对映异构体1 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
136		顺式对映异构体2 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
140		N-(4-((6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基)哒嗪-4-基)氨基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺
141		对映异构体1 N-(4-((6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基)哒嗪-4-基)氨基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺

[0151]

142		对映异构体2 N-(4-((6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基)氨基)哒嗪-4-基)氨基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环戊烷-1-基)乙酰胺
145		3-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基](甲基)氨基]-2,2-二甲基丙酸乙酯
146		顺式对映异构体1 N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
147		反式对映异构体1 N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
148		反式对映异构体2 N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

[0152]

149		顺式对映异构体2 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基咪唑-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
150		1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-((2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基)氨基)吡啶-3-基]氮杂环丁烷-2-甲酸丙烷-2-基酯
151		1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-((2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基)氨基)吡啶-3-基]氮杂环丁烷-2-甲酸铵
152		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-([3-(羟基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基)(甲基)氨基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基咪唑-1-基)丙酰胺
153		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(咪唑-1-基)丙酰胺

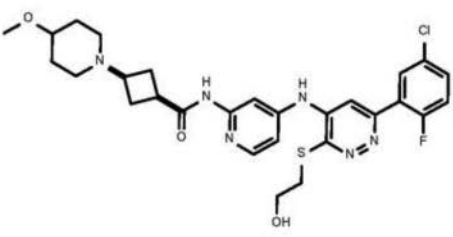
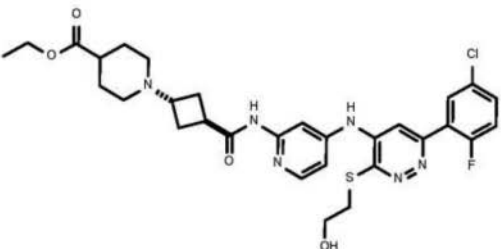
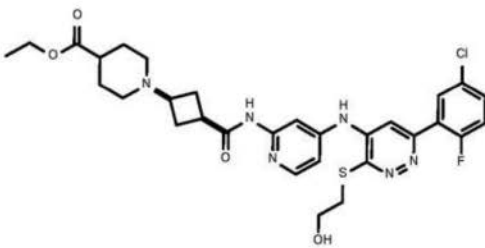
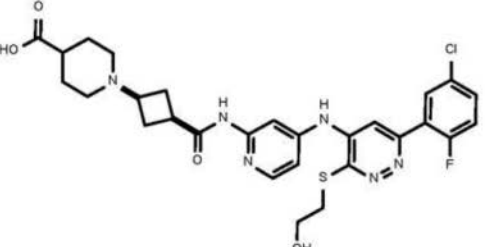
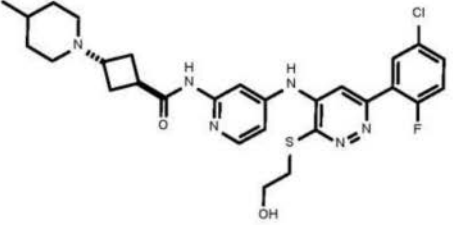
[0153]

154		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[[3-(羟基环丁基)甲基]硫烷基]吡啶-2-基]-3-(4-甲基咪唑-1-基)丙酰胺
155		顺式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡啶-2-基]-3-(4-甲基-1,4-二氧杂环庚烷-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
156		反式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡啶-2-基]-3-[4-(丙烷-2-基)咪唑-1-基]环丁烷-1-甲酰胺
157		顺式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡啶-2-基]-3-[4-(丙烷-2-基)咪唑-1-基]环丁烷-1-甲酰胺
158		反式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡啶-2-基]-3-(4-乙基咪唑-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

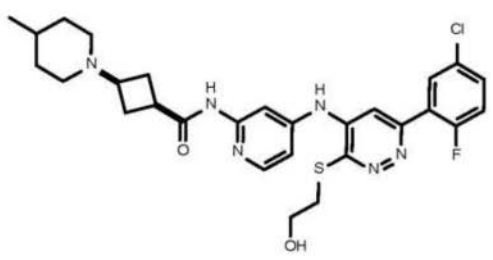
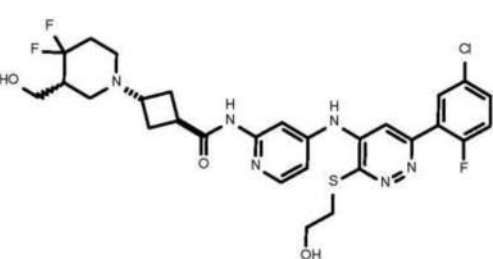
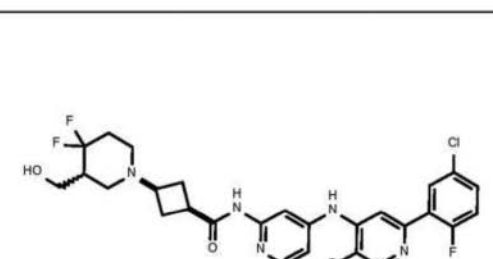
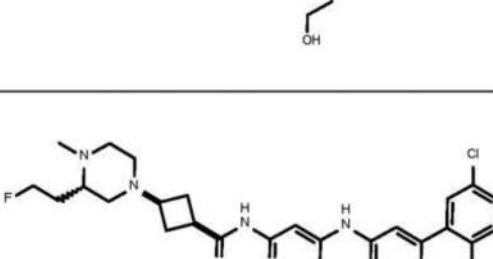
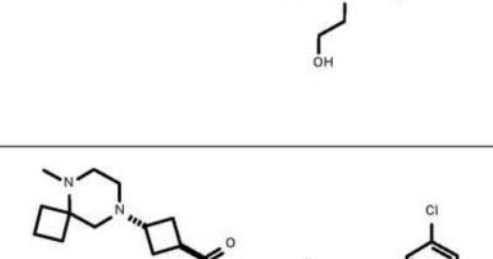
[0154]

159		顺式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-乙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
160		顺式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-环丙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
161		反式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-[4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺
162		顺式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-[4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺
163		反式N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

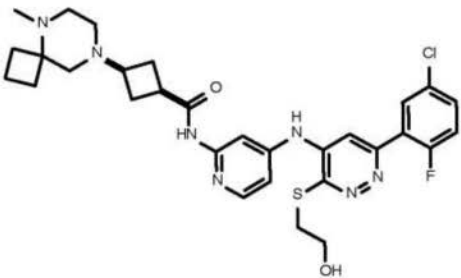
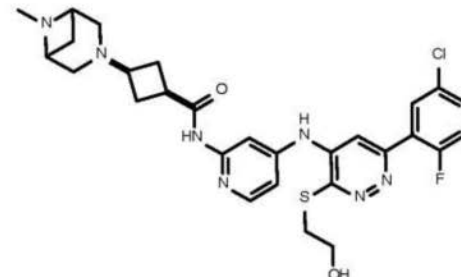
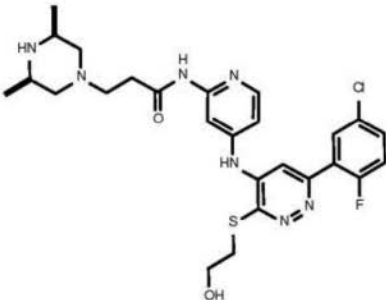
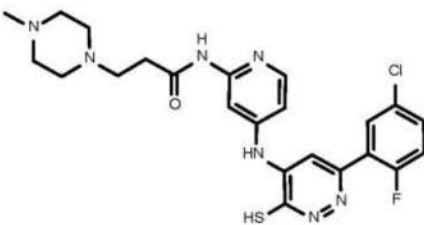
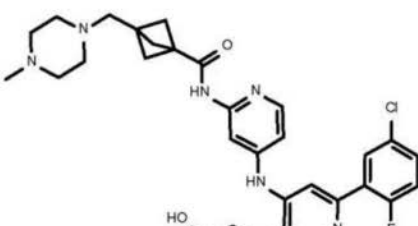
[0155]

164		顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
165		反式1-{3-[4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基]氨基甲酰基}环丁基}哌啶-4-甲酸乙酯
166		顺式1-{3-[4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基]氨基甲酰基}环丁基}哌啶-4-甲酸乙酯
167		顺式1-{3-[4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基]氨基甲酰基}环丁基}哌啶-4-甲酸
168		反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

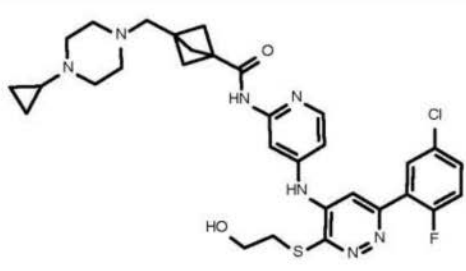
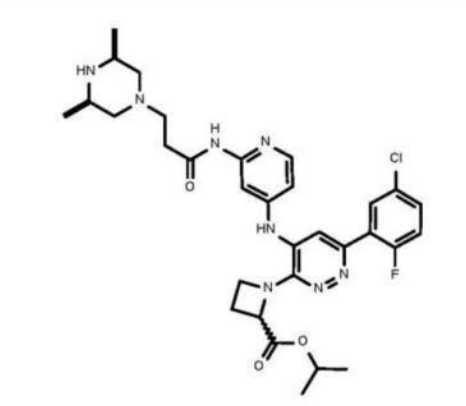
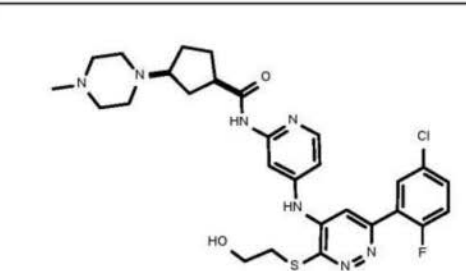
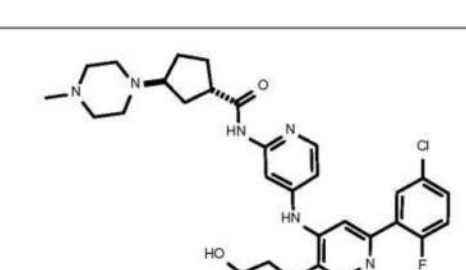
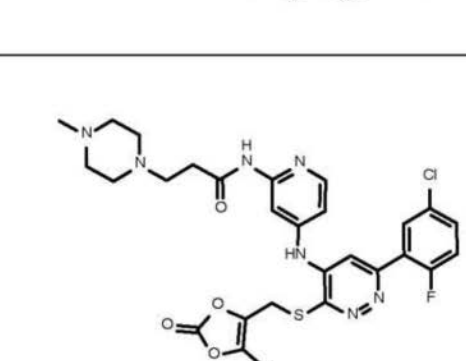
[0156]

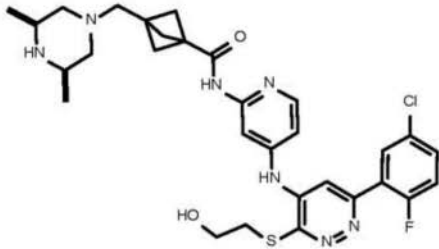
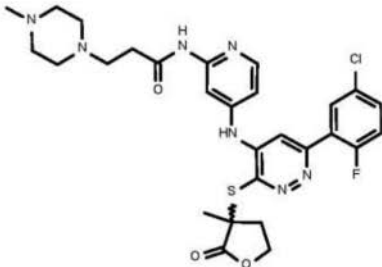
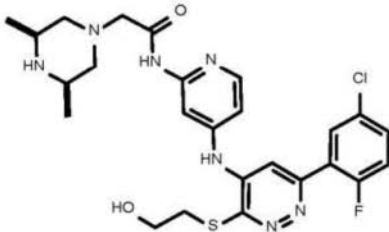
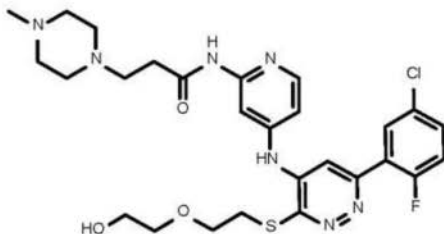
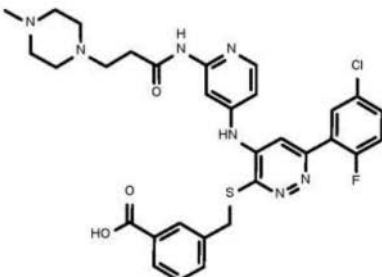
169		顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
170		反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4,4-二氟-3-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺
171		顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4,4-二氟-3-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺
172		顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[3-(2-氟乙基)-4-甲基哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺
173		反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{5-甲基-5,8-二氟杂螺[3.5]壬-8-基}环丁烷-1-甲酰胺

[0157]

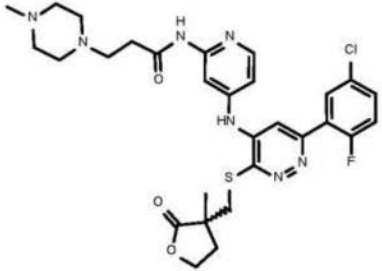
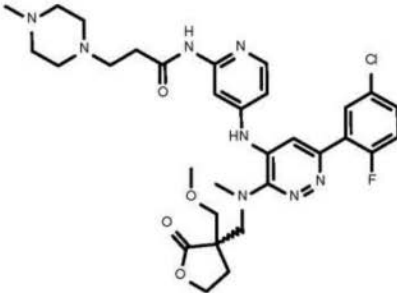
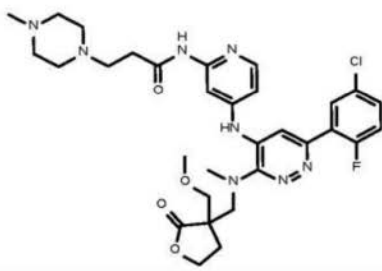
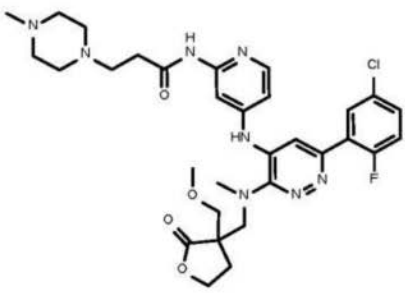
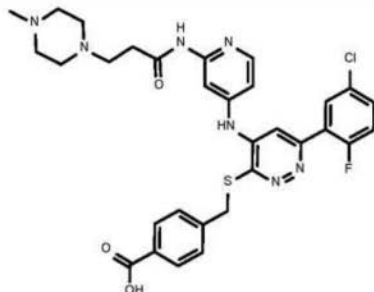
174		顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{5-甲基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基}环丁烷-1-甲酰胺
175		顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基}环丁烷-1-甲酰胺
178		N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
179		N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
180		N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[0158]

183		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-[(4-环丙基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺
184		1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-((2-[3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基)氨基)噻嗪-3-基]氮杂环丁烷-2-甲酸丙烷-2-基酯
188		顺式对映异构体1 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]噻嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环戊烷-1-甲酰胺
189		反式对映异构体1 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]噻嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环戊烷-1-甲酰胺
190		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[[5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基]甲基]硫烷基]噻嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

191		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺
192		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)硫烷基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
193		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-2-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺
194		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[[2-(2-羟基乙氧基)乙基]硫烷基]吡啶-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
196		3-([6-(5-氯-2-氟苯基)-4-([2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基]氨基)吡啶-2-基]硫烷基)甲基)苯甲酸

[0160]

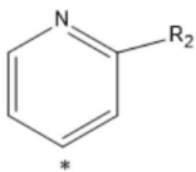
197		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[[3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基]硫烷基]哒嗪-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
200		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-([3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基)(甲基)氨基]哒嗪-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
201		对映异构体1 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-([3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基)(甲基)氨基]哒嗪-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
202		对映异构体2 N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-([3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基)(甲基)氨基]哒嗪-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
203		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-([3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基)(甲基)氨基]哒嗪-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0161]

204		N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[[6-氧代氧杂环己烷-2-基]甲基]硫烷基]吡啶-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
205		N-(2-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)噻嗪-3-基]硫烷基]乙基)-5-氧代氧杂环戊烷-3-甲酰胺

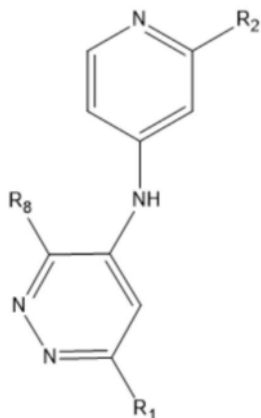
[0162] 在甚至更优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中A是A1a

[0163]

**A1a**

[0164] 其由式(Iaa)代表

[0165]

**(Iaa)**

[0166] R_1 选自芳基和吡啶基,其中所述芳基和吡啶基任选地被一个或多个选自-(C_1 - C_6)烷基和卤素原子的基团取代;

[0167] R_2 选自- $NR_5C(O)R_6$ 、- NR_5R_9 和- NH_2 ;

[0168] R_5 是H或-(C_1 - C_6)烷基;

[0169] R_6 选自被一个或多个-(C_1 - C_6)烷基取代的-(C_3 - C_9)杂环烷基;-(C_1 - C_6)亚烷基-(C_3 - C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3 - C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1 - C_6)烷基、-(C_1 - C_6)亚烷基-NH-C(O)O-(C_1 - C_6)烷基、-(C_1 - C_6)卤代烷基、-C(O)O-(C_1 - C_6)烷基和-(C_3 - C_6)环烷基的基团取代;-(C_1 - C_6)亚烷基- NH_2 ;任选地被一个或多个-(C_1 - C_6)亚烷基-(C_3 - C_9)杂环烷基取代的-(C_3 - C_6)环烷基,其中所述-(C_3 - C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1 - C_6)烷基

和-(C₃-C₉)环烷基的基团取代;和任选地被一个或多个-(C₃-C₉)杂环烷基取代的-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-O-(C₁-C₆)烷基、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基和卤素原子的基团取代;

[0170] R₈选自-NR_AR_B; -SH; -S-(C₁-C₆)烷基,其中所述-(C₁-C₆)烷基任选地被一个或多个-OH取代; -S-(C₁-C₆)亚烷基-OH; -S-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代; -S-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代; -S(O)=NH-(C₁-C₆)烷基; -S(O)₂-(C₁-C₆)烷基; -S(O)-(C₁-C₆)烷基; -S-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个-OH取代; -O-(C₁-C₆)烷基; -S-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个-C(O)OH取代; -O-(C₁-C₆)卤代烷基; -S-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)亚烷基-OH; -O-(C₁-C₆)亚烷基-OH,其中所述-O-(C₁-C₆)亚烷基被一个或多个-OH取代; -O-(C₁-C₆)亚烷基-C(O)O-(C₁-C₆)烷基; -S-(C₁-C₆)亚烷基-NH-C(O)-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代; -O-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B; -O-(C₁-C₆)亚烷基-N⁺R_AR_BR_C; -O-(C₁-C₆)亚烷基-S-(C₁-C₆)烷基; -O-(C₁-C₆)亚烷基-S(O)-(C₁-C₆)烷基; -O-(C₁-C₆)亚烷基-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基; -O-(C₁-C₆)亚烷基-NH-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基; -O-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基; -O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和-OH的基团取代; -O-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个-OH取代; -O-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基稠合至-(C₅-C₆)杂环烷基,其中所述-(C₅-C₆)杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和-(C₁-C₆)烷基的基团取代;任选地被一个或多个选自-C(O)OH和-C(O)O-(C₁-C₆)烷基的基团取代的-(C₃-C₉)杂环烷基; -O-(C₃-C₉)杂环烷基;和-O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个-(C₁-C₆)烷基和氧代取代;

[0171] R₉是任选地被一个或多个选自-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和-(C₃-C₉)杂环烷基的基团取代的杂芳基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个-(C₁-C₆)烷基取代;

[0172] R_A是H或-(C₁-C₆)烷基;

[0173] R_B是H或选自:任选地被一个或多个选自卤素和-OH的基团取代的-(C₁-C₆)烷基; -S(O)₂-(C₁-C₆)烷基; -(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基被-OH取代; -(C₃-C₉)杂环烷基; -(C₁-C₆)亚烷基-C(O)O-(C₁-C₆)烷基;和-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代;或可替换地R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起可以形成-(C₃-C₆)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₆)杂环烷基任选地被一个或多个选自-C(O)OH、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代;

[0174] R_C是-(C₁-C₆)烷基。

[0175] 在一个更优选的实施方案中,本发明涉及式(Iaa)的化合物,其中R₂是-NR₅C(O)R₆, R₅是H或-(C₁-C₆)烷基, R₆选自-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、-[4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-基]-乙基、(2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酸甲酯、4-乙基-1-甲基哌嗪-2-甲酸甲酯、-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]乙基、-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]甲基、-(4-甲基哌嗪-

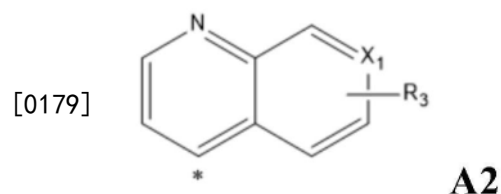
1-基)丙基、-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基、-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基、-2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷、-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基、-(吗啉-4-基)乙基、环丙基、-(哌嗪-1-基)甲基、-((4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基)、-(2-(哌嗪-1-基)乙基)、-((6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬-3-基)甲基)、-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁基)、-(2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙基)、-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁基、-3-(硫代吗啉-4-基)环丁基、-3-{4-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基}环丁基、-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]甲基、-(2-(哌嗪-1-基)乙基)、-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)环丁基、-3-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环丁基、-3-(4-乙基哌嗪-1-基)环丁基、-3-(4-环丙基哌嗪-1-基)环丁基、-3-[4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁基、-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)环丁基、-(环丁基)哌啶-4-甲酸乙酯、-(环丁基)哌啶-4-甲酸、-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁基、-3-[4,4-二氟-3-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁基、-3-[3-(2-氟乙基)-4-甲基哌嗪-1-基]环丁基、-3-{5-甲基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基}环丁基、-3-{6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基}环丁基、-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙基、-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊基、-3-[(4-环丙基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊基、-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环戊基、-3-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]甲基]二环[1.1.1]戊基和-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基,且R₈选自-(2-羟基乙氧基)、-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]、-(3-甲磺酰基丙氧基)、-(2-氨基乙氧基)、-(2-甲磺酰氨基乙氧基)、-[2-(二甲基氨基)乙氧基]、-甲氧基、2-甲氧基乙酸甲酯、-甲基硫烷基、-甲烷亚磺酰基、-甲磺酰基、甲基亚砷亚胺、-[(2-羟基乙基)硫烷基]、-[(3-羟基丙基)硫烷基]、-(甲基氨基)、-(二甲基氨基)、-(2-甲氧基乙氧基)、-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]、-[2-(二甲基氨基)乙氧基]、-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]、-(2,2,2-三氟乙氧基)、-(2,2-二氟乙氧基)、-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]、-(3-甲烷亚磺酰基丙氧基)、-[3-(N,N,N-三甲基铵)乙氧基]、-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]、-(3-羟基环丁基)甲氧基、-(四氢呋喃-3-基)氧基、-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]、-(2,3-二羟基丙氧基)、-[2-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]、-[3-(羟甲基)环丁氧基]、-[3-(羟基苯基)甲氧基]、-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫烷基]、-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]、氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯、氮杂环丁烷-3-甲酸、氮杂环丁烷-3-甲酸丙烷-2-基酯、-[(3-羟基苯基)甲基]氨基)、-[(3-羟基苯基)甲基(甲基)氨基]、-{7-氧代-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基}、-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]、-{甲基[(2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}、-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]、-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基]硫烷基)、-[(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲氧基]、-[(3-羟基-3-甲基环丁基)甲氧基]、-(甲基二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸酯)甲氧基)、-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}、吗啉-2-甲酸甲酯、吗啉-2-甲酸、-[(乙基-2,2-二甲基丙酸酯)(甲基)氨基]、氮杂环丁烷-2-甲酸丙烷-2-基酯、氮杂环丁烷-2-甲酸、-[(3-(羟甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基(甲基)氨基]、-[(3-羟基环丁基)甲基]硫烷基)、-硫烷基)、-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基]硫烷基)、-[3-(甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)硫烷基]、-{[2-(2-羟基乙氧基)乙基]硫烷基}、-3-[(硫烷基)甲基]苯甲酸、-[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]硫烷基)、-[(3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基(甲基)

氨基)、-4-[(硫烷基)甲基]苯甲酸、-{[(6-氧代氧杂环己烷-2-基)甲基]硫烷基}和N-[2-(硫烷基)乙基]-5-氧代氧杂环戊烷-3-甲酰胺。

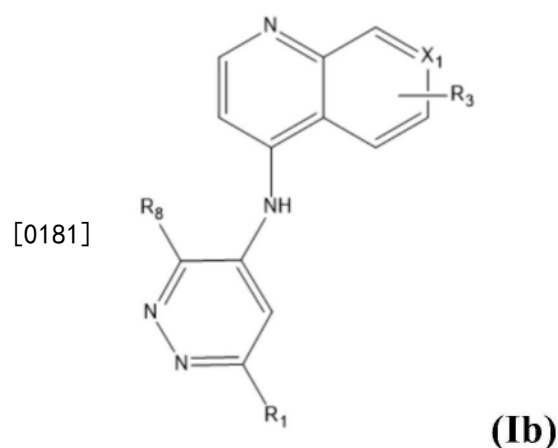
[0176] 在一个更优选的实施方案中,本发明涉及式(Iaa)的化合物,其中 R_2 是 $-NR_5C(O)R_6$, R_5 是H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基, R_6 选自-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基、-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙基、-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]甲基和-(环丁基)哌啶-4-甲酸乙酯,且 R_8 选自-甲基硫烷基、-[(2-羟基乙基)硫烷基]、-[(2-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]、-{[(6-氧代氧杂环己烷-2-基)甲基]硫烷基}、-{[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基]硫烷基}、-{[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]硫烷基}和N-[2-(硫烷基)乙基]-5-氧代氧杂环戊烷-3-甲酰胺。

[0177] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(Iaa)的化合物,其中 R_2 是 $-NH_2$ 。

[0178] 在同样优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中A是A2



[0180] 其由式(Ib)代表



[0182] X_1 是C或CH;

[0183] R_3 是 $-OR_7$;

[0184] R_7 选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代;

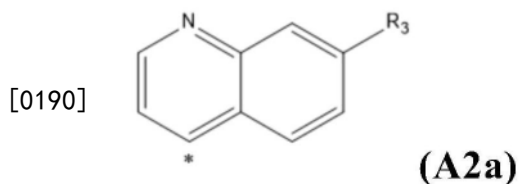
[0185] R_8 选自 $-NR_AR_B$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-OH(其中所述 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基被一个或多个-OH取代)、 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $-NR_AR_B$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $-N^+R_AR_BR_C$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S- (C_1-C_6) 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S(O)- (C_1-C_6) 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-NH-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-O- (C_1-C_6) 烷基和 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

[0186] R_A 是H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

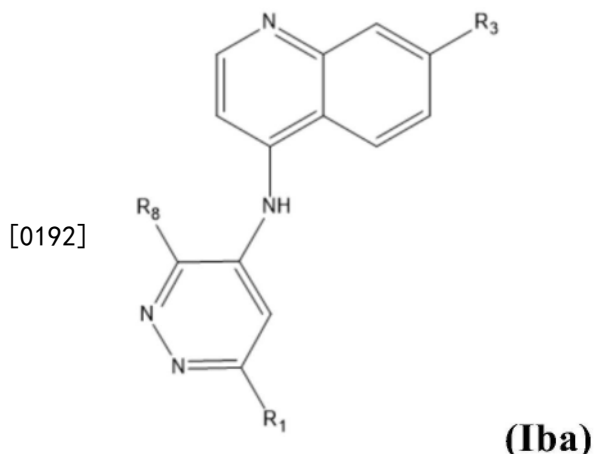
[0187] R_B 是H或选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基;

[0188] R_C 是-(C_1 - C_6)烷基。

[0189] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(Ib)的化合物及其药学上可接受的盐,其中A是A2a



[0191] 其由式(Iba)代表



[0193] R_3 是-OR₇;

[0194] R_7 选自-(C_1 - C_6)烷基和-(C_1 - C_6)亚烷基-(C_3 - C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3 - C_9)杂环烷基任选地被一个或多个-(C_1 - C_6)烷基取代;

[0195] R_8 选自-NR_AR_B、-S-(C_1 - C_6)烷基、-S-(C_1 - C_6)亚烷基-OH、-S(O)=NH-(C_1 - C_6)烷基、-S(O)₂-(C_1 - C_6)烷基、-S(O)-(C_1 - C_6)烷基、-O-(C_1 - C_6)烷基、-O-(C_1 - C_6)卤代烷基、-O-(C_1 - C_6)亚烷基-OH(其中所述-O-(C_1 - C_6)亚烷基被一个或多个-OH取代)、-O-(C_1 - C_6)亚烷基-C(O)O-(C_1 - C_6)烷基、-O-(C_1 - C_6)亚烷基-NR_AR_B、-O-(C_1 - C_6)亚烷基-N⁺R_AR_BR_C、-O-(C_1 - C_6)亚烷基-S-(C_1 - C_6)烷基、-O-(C_1 - C_6)亚烷基-S(O)-(C_1 - C_6)烷基、-O-(C_1 - C_6)亚烷基-S(O)₂-(C_1 - C_6)烷基、-O-(C_1 - C_6)亚烷基-NH-S(O)₂-(C_1 - C_6)烷基、-O-(C_1 - C_6)亚烷基-O-(C_1 - C_6)烷基和-O-(C_1 - C_6)亚烷基-(C_3 - C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3 - C_9)杂环烷基任选地被一个或多个-(C_1 - C_6)烷基取代;

[0196] R_A 是H或-(C_1 - C_6)烷基;

[0197] R_B 是H或选自-(C_1 - C_6)烷基、-S(O)₂-(C_1 - C_6)烷基;

[0198] R_C 是-(C_1 - C_6)烷基。

[0199] 在一个更优选的实施方案中,本发明涉及式(Iba)的化合物,其中 R_3 是-OR₇, R_7 选自甲基和-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉-4-基,且 R_8 选自甲氧基、-(2-羟基乙氧基)、-(2,2-二氟乙氧基)、-(2-氨基乙氧基)、-(2-甲磺酰氨基乙氧基)、-(2-甲氧基乙氧基)、-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]、-[2-(二甲基氨基)乙氧基]和-(2,2,2-三氟乙氧基)。

[0200] 根据一个优选的实施方案,本发明涉及下表2中列出的式(Iba)的化合物及其药学可接受的盐中的至少一种。这些化合物对受体ALK5特别有活性,如在表4中所示。

[0201] 表2: 优选的式(Iba)的化合物的列表

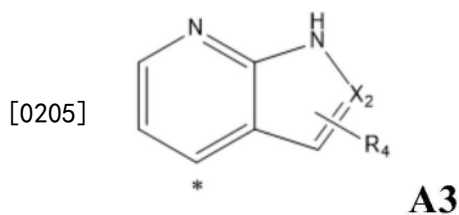
实施例 编号	结构	化学名称
2		2-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉-4-基}氨基)吡嗪-3-基}氧基}乙烷-1-醇
3		N-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基)吡嗪-4-基]-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉-4-胺
5		N-[3-(2-氨基乙氧基)-6-(5-氯-2-氟苯基)吡嗪-4-基]-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉-4-胺
6		N-(2-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉-4-基}氨基)吡嗪-3-基}氧基}乙基)甲磺酰胺

[0202]

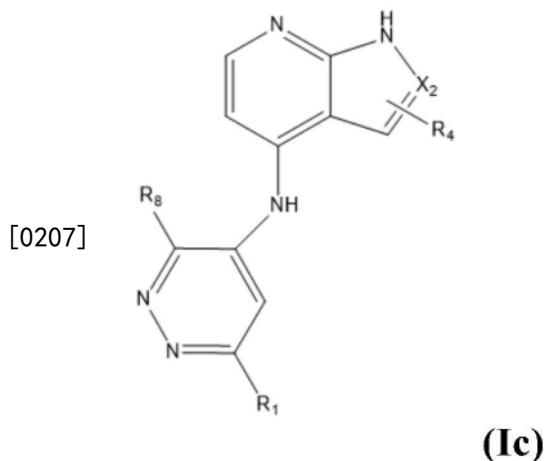
[0203]

32		N-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-4-基]-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉-4-胺
35		N-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]吡嗪-4-基]-7-甲氧基喹啉-4-胺
39		N-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]吡嗪-4-基]-7-甲氧基喹啉-4-胺
46		N-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基吡嗪-4-基]-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉-4-胺
51		N-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-4-基]-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉-4-胺

[0204] 根据另一个优选的实施方案,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中A是A3



[0206] 其由式 (Ic) 代表



[0208] R_1 选自芳基和吡啶基, 其中所述芳基和吡啶基任选地被一个或多个卤素原子取代;

[0209] X_2 是 C、CH 或 N;

[0210] R_4 是 H 或 -C(O)O- (C_1 - C_6) 烷基;

[0211] R_8 选自 - $NR_A R_B$; -S- (C_1 - C_6) 亚烷基-芳基, 其中所述芳基任选地被一个或多个选自 -C(O)O- (C_1 - C_6) 亚烷基- $NR_A R_C$ 和 -C(O)O- (C_1 - C_6) 亚烷基- (C_3 - C_9) 杂环烷基的基团取代, 其中所述- (C_3 - C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1 - C_6) 烷基和氧代的基团取代; -O- (C_1 - C_6) 烷基; -O- (C_1 - C_6) 卤代烷基; -O- (C_1 - C_6) 亚烷基-OH, 其中所述-O- (C_1 - C_6) 亚烷基被一个或多个-OH取代; -O- (C_1 - C_6) 亚烷基-C(O)O- (C_1 - C_6) 烷基; -O- (C_1 - C_6) 亚烷基- $NR_A R_B$; -O- (C_1 - C_6) 亚烷基- $N^+ R_A R_B R_C$; -O- (C_1 - C_6) 亚烷基-S- (C_1 - C_6) 烷基; -O- (C_1 - C_6) 亚烷基-S(O)- (C_1 - C_6) 烷基; -O- (C_1 - C_6) 亚烷基-S(O)₂- (C_1 - C_6) 烷基; -O- (C_1 - C_6) 亚烷基-O- (C_1 - C_6) 烷基和-O- (C_1 - C_6) 亚烷基- (C_3 - C_9) 杂环烷基, 其中所述- (C_3 - C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个- (C_1 - C_6) 烷基取代;

[0212] R_A 是 H 或- (C_1 - C_6) 烷基;

[0213] R_B 是 H 或选自- (C_1 - C_6) 烷基、-S(O)₂- (C_1 - C_6) 烷基;

[0214] R_C 是- (C_1 - C_6) 烷基。

[0215] 在一个更优选的实施方案中, 本发明涉及式 (Ic) 的化合物, 其中 R_8 选自 -[3- (二甲基氨基) 丙氧基]、- [3- (N,N,N-三甲基氨基) 丙氧基]、- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基]、- [2- (二甲基氨基) 乙氧基]、4- [(硫烷基) 甲基] 苯甲酸 (1-甲基哌啶-4-基) 甲酯和 4- [(硫烷基) 甲基] 苯甲酸 2- (二甲基氨基) 乙酯。

[0216] 根据一个优选的实施方案, 本发明涉及在下面表 3 中列出的式 (Ic) 的化合物及其药学上可接受的盐中的至少一种。这些化合物对受体 ALK5 特别有活性, 如在表 4 中所示。

[0217] 表 3: 优选的式 (Ic) 的化合物的列表

[0218]

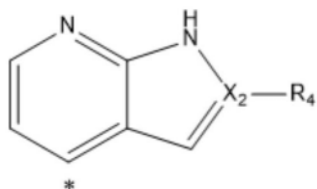
实施例 编号	结构	化学名称
10		4-([6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(二甲基氨基)丙氧基]吡嗪-4-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯
11		(3-([6-(5-氯-2-氟苯基)-4-{2-(甲氧基羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基}吡嗪-3-基]氧基}丙基)三甲基氮鎓氯化物
37		6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-N-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}吡嗪-4-胺
41		6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}吡嗪-4-胺

[0219]

42		6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-{1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}哒嗪-4-胺
206		3-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)噻唑-3-基]硫烷基}甲基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基)甲酯
207		3-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)噻唑-3-基]硫烷基}甲基)苯甲酸 2-(二甲基氨基)乙酯

[0220] 在一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式 (Ic) 的化合物及其药学上可接受的盐,其中A是A3a

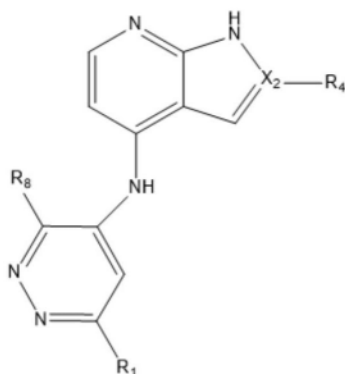
[0221]



(A3a)

[0222] 其由式 (Ica) 代表

[0223]



(Ica)

[0224] X_2 是C, R_4 是H或-C(O)O-(C_1-C_6)烷基。

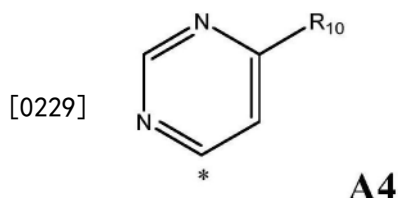
[0225] 在一个进一步优选的实施方案中,本发明涉及式 (Ica) 的化合物,其中 R_4 是H。

[0226] 在一个进一步优选的实施方案中,本发明涉及式 (Ica) 的化合物,其中 R_4 是甲酸甲

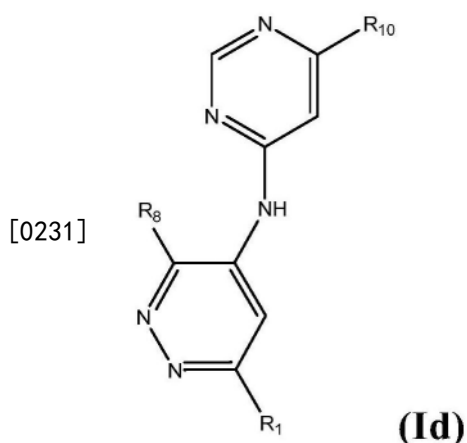
酯。

[0227] 在一个进一步优选的实施方案中,本发明涉及式(Ica)的化合物,其中 R_8 选自-[3-(二甲基氨基)丙氧基]、-[3-(N,N,N-三甲基氨基)丙氧基]、-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]、-[2-(二甲基氨基)乙氧基]、4-[(硫烷基)甲基]苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基)甲酯和4-[(硫烷基)甲基]苯甲酸2-(二甲基氨基)乙酯。

[0228] 在另一个特别优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中A是A4



[0230] 其由式(Id)代表



[0232] R_1 是任选地被一个或多个卤素原子取代的芳基;

[0233] R_{10} 是 $-NR_5C(O)R_6$;

[0234] R_5 是H;

[0235] R_6 选自被一个或多个-(C_3 - C_9)杂环烷基取代的-(C_3 - C_6)环烷基,其中所述-(C_3 - C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1 - C_6)烷基和-(C_3 - C_6)环烷基的基团取代;-(C_1 - C_6)亚烷基-(C_3 - C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3 - C_9)杂环烷基任选地被一个或多个-(C_1 - C_6)烷基取代;和任选地被一个或多个-(C_1 - C_6)亚烷基-(C_3 - C_9)杂环烷基取代的-(C_3 - C_6)环烷基,其中所述-(C_3 - C_9)杂环烷基任选地被一个或多个-(C_1 - C_6)烷基取代;

[0236] R_8 选自 $-NR_AR_B$; -S-(C_1 - C_6)烷基,其中所述-(C_1 - C_6)烷基任选地被一个或多个-OH取代; -S-(C_1 - C_6)亚烷基-OH,其中所述-(C_1 - C_6)亚烷基任选地被一个或多个-(C_1 - C_6)烷基取代; -S-(C_1 - C_6)亚烷基-(C_3 - C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3 - C_9)杂环烷基任选地被一个或多个-(C_1 - C_6)烷基取代; -S(O)=NH-(C_1 - C_6)烷基; -S(O)₂-(C_1 - C_6)烷基; -S(O)-(C_1 - C_6)烷基; -S-(C_1 - C_6)亚烷基-Si((C_1 - C_6)烷基)₃;

[0237] R_A 是H或-(C_1 - C_6)烷基;

[0238] R_B 选自-(C_1 - C_6)亚烷基-(C_3 - C_9)杂环烷基,其中所述-(C_3 - C_9)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C_1 - C_6)烷基和氧代的基团取代;或可替换地 R_A 和 R_B 与它们所连接的氮原子一起可以形成-(C_3 - C_6)杂环烷基,其中所述-(C_3 - C_6)杂环烷基任选地被一个或多个选自-C

(O)OH、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代,或所述-(C₃-C₆)杂环烷基任选地在两个邻近碳原子上被取代从而形成另外一个稠合的-(C₅-C₆)杂环烷基,其任选地被氧代取代。

[0239] 在一个更优选的实施方案中,本发明涉及式(Id)的化合物,其中R₆选自-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷、-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙基、-(4-环丙基哌嗪-1-基)环丁烯、-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷、-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)环丁烷和-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基;且R₈选自-(2-羟基乙基)硫烷基、N-甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基和-[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]硫烷基。

[0240] 在一个更优选的实施方案中,本发明涉及式(Id)的化合物,其中R₆选自-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基和-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙基,且R₈选自-(2-羟基乙基)硫烷基和N-甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基。

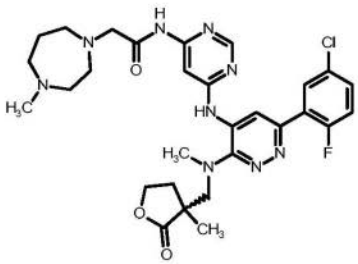
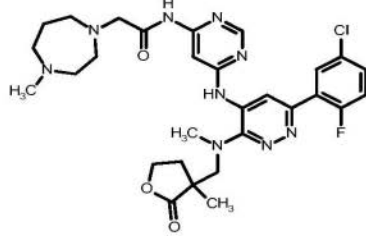
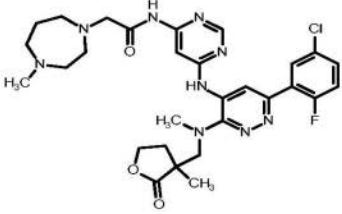
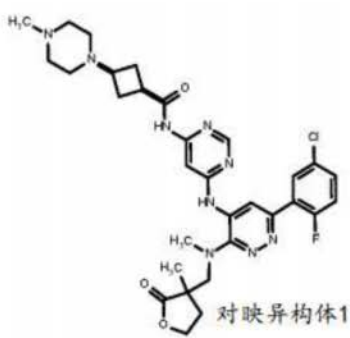
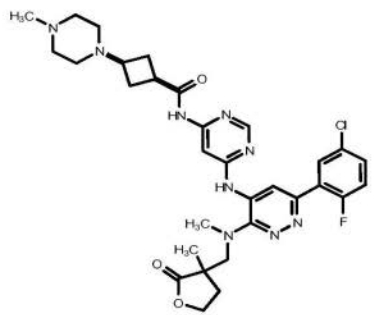
[0241] 根据一个优选的实施方案,本发明涉及在下面表6中列出的式(Id)的化合物及其药学上可接受的盐中的至少一种。这些化合物对受体ALK5特别有活性,如在表4中所示。

[0242] 表6: 优选的式(Id)的化合物的列表

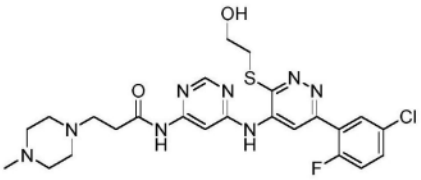
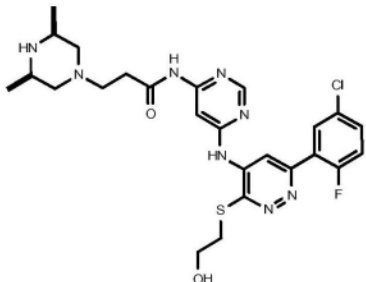
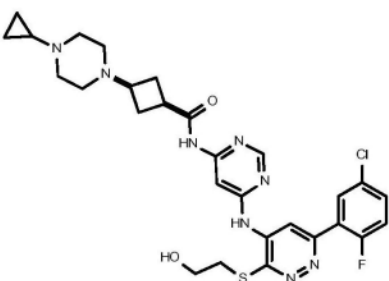
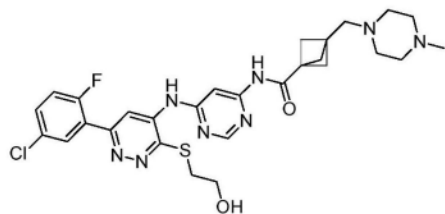
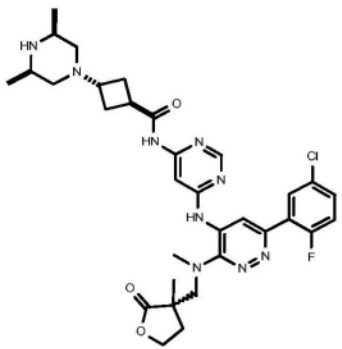
[0243]

实施例 编号	结构	化学名称
91		顺式 N-(6-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基}氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
137		N-(6-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}吡嗪-4-基}氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
138		对映异构体 1 N-(6-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}吡嗪-4-基}氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
139		对映异构体 2 N-(6-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}吡嗪-4-基}氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

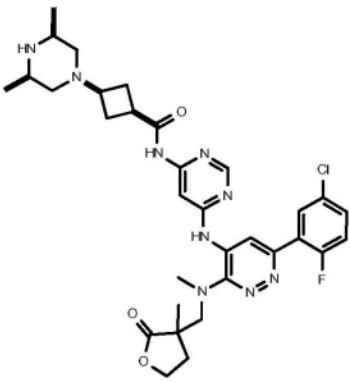
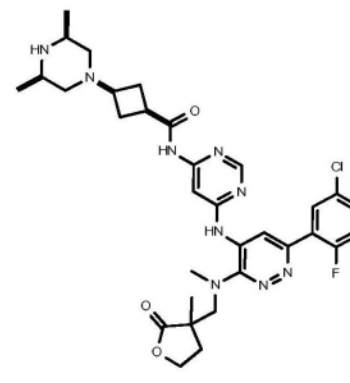
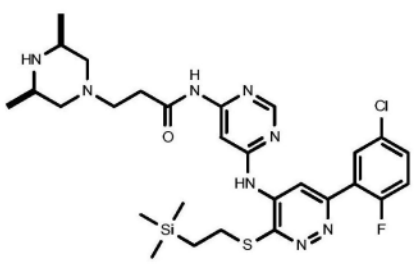
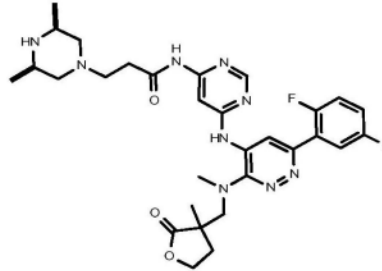
[0244]

140		N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺
141		对映异构体 1 N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺
142		对映异构体 2 N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺
143	 对映异构体1	顺式对映异构体 1 N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
144		顺式对映异构体 2 N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

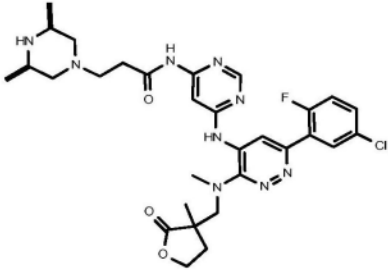
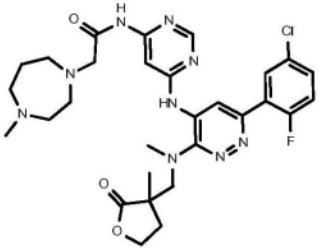
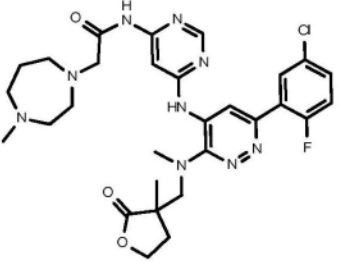
[0245]

176		N-(6-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]噻唑-4-基}氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
177		N-(6-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]噻唑-4-基}氨基}嘧啶-4-基)-3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
181		顺式 N-(6-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]噻唑-4-基}氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-环丙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
182		N-(6-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]噻唑-4-基}氨基}嘧啶-4-基)-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺
185		反式 N-(6-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]噻唑-4-基}氨基}嘧啶-4-基)-3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

[0246]

186		顺式对映异构体 1 N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
187		顺式对映异构体 2 N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺
195		N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
198		对映异构体 1 N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0247]

199		对映异构体 2 N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙酰胺
208		对映异构体 1 N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺
209		对映异构体 2 N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺

[0248] 本发明的化合物,包括上文列出的所有化合物,可以使用在下面所示方案中详述的下述一般方法和操作或通过使用本领域普通技术人员容易得到的轻微修改的方法从容易得到的起始材料制备。尽管本文显示或描述了本发明的特定实施方案,但是本领域技术人员会认识到,使用本文所述的方法或通过使用其它已知的方法、试剂和起始材料,可以得到本发明的所有实施方案或方面。当给出典型的或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压强等)时,也可以使用其它工艺条件,除非另有说明。尽管最适反应条件可以随使用的特定反应物或溶剂而改变,但是这样的条件可以由本领域技术人员通过常规优化操作容易地确定。因此,下文描述的方法不应当视作限制可用于制备本发明的化合物的合成方法的范围。

[0249] 在某些情况下,需要一个步骤来掩蔽或保护敏感或反应性部分,根据一般化学原理可以采用通常已知的保护基团(PG)(Protective group in organic syntheses,第3版 T.W.Greene,P.G.M.Wuts)。

[0250] 已经令人惊讶地发现本发明的式(I)的化合物有效地抑制受体ALK5。有利地,ALK5的抑制可以导致其中涉及ALK5受体的疾病或病症的有效治疗。在这方面,现在已经发现,本发明的式(I)的化合物具有抑制药物效能,表示为 pIC_{50} (半数最大抑制浓度 IC_{50} 的负对数),并随后转化成 pK_i (解离函数 K_i 的负对数),在ALK5上等于或高于8.5,如在实验部分中所示。

优选地,本发明的化合物具有在ALK5上在8.5至9.4之间、更优选在9.5至9.9之间、且甚至更优选高于或等于10的 pK_i 。

[0251] 在一个方面,本发明涉及用于用作药物的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。因此,本发明涉及式(I)的化合物在药物制备中的应用,所述药物优选用于预防和/或治疗与ALK5信号传递途径相关的疾病、障碍或病症。

[0252] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及用于预防和/或治疗与ALK5信号传递途径相关的疾病、障碍或病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0253] 在一个实施方案中,本发明涉及可用于预防和/或治疗纤维化和/或涉及纤维化的疾病、障碍或病症的式(I)的化合物。

[0254] 本文中使用的术语“纤维化”或“纤维化障碍”表示与细胞和/或纤连蛋白和/或胶原的异常积累和/或增加的成纤维细胞募集相关的病症,并且包括、但不限于各个器官或组织(诸如心脏、肾、肝、关节、肺、胸膜组织、腹膜组织、皮肤、角膜、视网膜、肌肉骨骼和消化道)的纤维化。

[0255] 优选地,本发明的式(I)的化合物或包含式(I)的化合物的药物组合物可用于治疗和/或预防纤维化诸如肺纤维化、特发性肺纤维化(IPF)、肝纤维化、肾纤维化、眼纤维化、心脏纤维化、动脉纤维化和系统性硬化症。

[0256] 更优选地,本发明的式(I)的化合物或包含式(I)的化合物的药物组合物可用于治疗特发性肺纤维化(IPF)。

[0257] 如本文中使用的,关于式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其它药学活性剂的“安全且有效量”是指这样的化合物的量:其足以治疗患者的病症,但是足够低以避免严重的副作用,尽管如此它可以常规地由熟练的技术人员确定。

[0258] 可以将式(I)的化合物施用一次或根据一个定量施用方案施用,其中在给定的时间段内以不同的时间间隔施用多个剂量。典型的每日剂量可能会随所选的施用途径而变化。

[0259] 本发明也涉及一种药物组合物,其包含与至少一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的式(I)的化合物。

[0260] 在一个实施方案中,本发明涉及与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的式(I)的化合物的药物组合物,所述载体或赋形剂例如在以下文献中描述的那些: Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII编, Mack Pub., N.Y., 美国。

[0261] 可以根据患者需要完成本发明的化合物及其药物组合物的施用,例如,口服地、鼻地、胃肠外地(皮下地、静脉内地、肌肉内地、胸骨内地和通过输注)和通过吸入。优选地,口服地或通过吸入施用本发明的化合物。更优选地,通过吸入施用本发明的化合物。

[0262] 在一个优选的实施方案中,包含式(I)的化合物的药物组合物是固体口服剂型诸如片剂、软胶囊、胶囊剂、胶囊形片剂、颗粒剂、锭剂和整装粉剂。

[0263] 在一个实施方案中,包含式(I)的化合物的药物组合物是片剂。

[0264] 本发明的化合物可以单独施用或与各种药学上可接受的载体、稀释剂(诸如蔗糖、甘露醇、乳糖、淀粉)和已知赋形剂组合,所述赋形剂包括助悬剂、增溶剂、缓冲剂、粘合剂、崩解剂、防腐剂、着色剂、调味剂、润滑剂等。

[0265] 在另一个实施方案中,包含式(I)的化合物的药物组合物是液体口服剂型诸如水

性和非水性溶液、乳剂和混悬液。这样的液体剂型还可以含有合适的已知的惰性稀释剂诸如水和合适的已知的赋形剂诸如防腐剂、润湿剂、甜味剂、调味剂、以及用于乳化和/或悬浮本发明的化合物的试剂。

[0266] 在另一个实施方案中,包含式(I)的化合物的药物组合物是可吸入制品诸如可吸入的粉剂、含有推进剂的定量气雾剂或不含推进剂的可吸入制剂。

[0267] 对于作为干粉施用,可以使用根据现有技术已知的单或多剂量吸入器。在这种情况下,该粉末可以填充在明胶、塑料或其它胶囊、药包或泡罩包中或在储器中。

[0268] 对本发明的化合物呈化学惰性的稀释剂或载体,例如乳糖或任何其它适用于改善可吸入分数的添加剂可以添加到本发明的粉状化合物中。

[0269] 包含推进气体(如氢氟烷烃)的吸入气雾剂可以包含溶液或分散形式的本发明的化合物。推进剂驱动的制剂还可以包含其它成分,例如共溶剂、稳定剂和任选的其它赋形剂。

[0270] 包含本发明化合物的不含推进剂的可吸入制剂可以是在水性、醇性或水醇性介质中的溶液或悬浮液形式,并且它们可以通过现有技术已知的喷射或超声雾化器或通过软雾化器递送。

[0271] 本发明的化合物可以作为唯一的活性剂施用,或与其它药物活性成分组合施用。

[0272] 本发明的化合物的剂量取决于多种因素,尤其包括要治疗的特定疾病、症状的严重性、施用途径等。

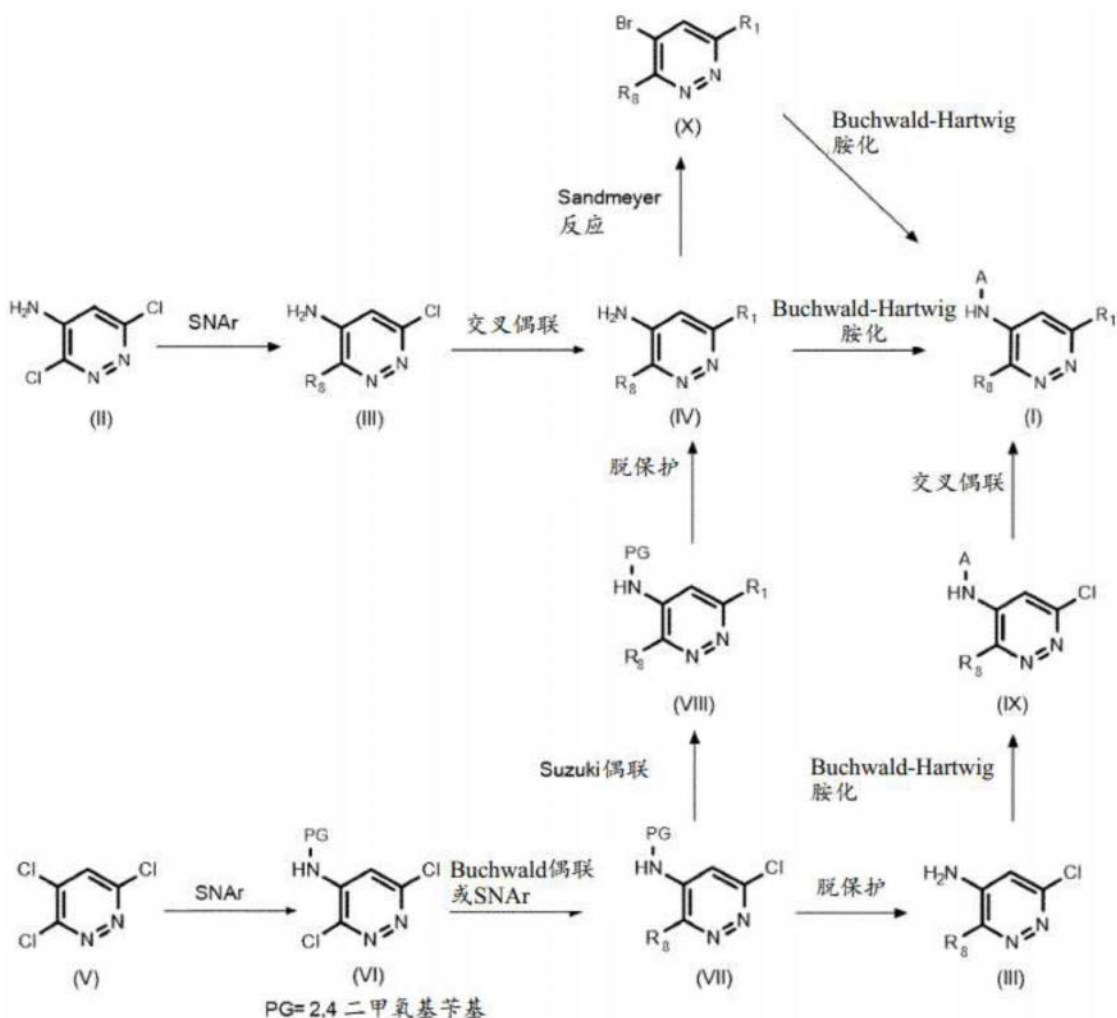
[0273] 本发明还涉及包含药物组合物的装置,所述药物组合物包含根据本发明的式(I)的化合物,所述装置呈单次剂量或多次剂量干粉吸入器或计量剂量吸入器的形式。

[0274] 上文关于式(I)的化合物描述的所有优选基团或实施方案可以彼此组合且在细节上做必要的修正后同样适用。

[0275] 在本发明的第一个实施方案中,可以根据在方案1中描述的以下合成途径制备式(I)的化合物。

[0276] 方案1

[0277]

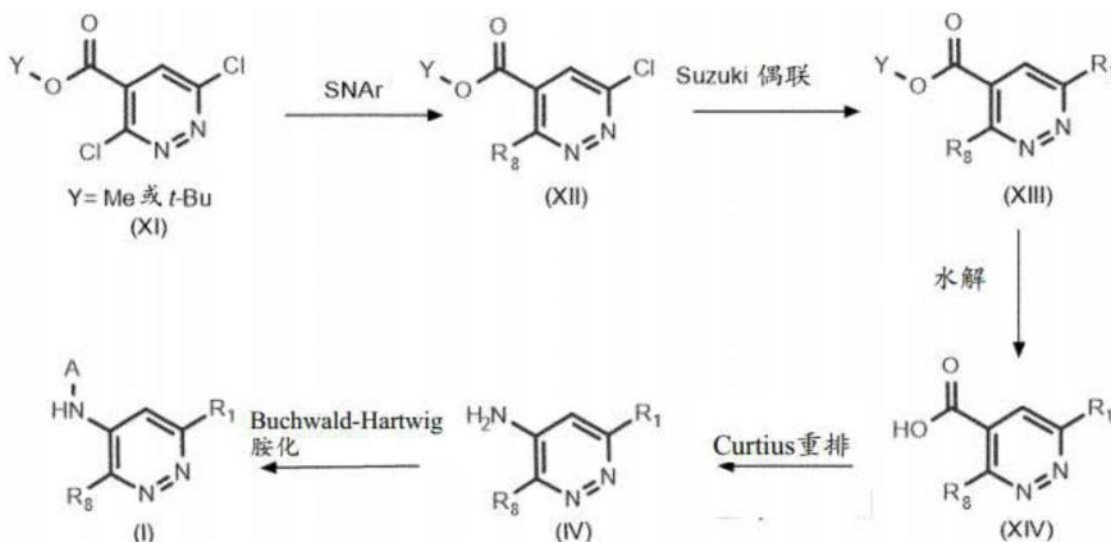


[0278] 式(III)的化合物可以通过使市售化合物(II)与适当的醇、胺或硫醇在亲核芳族取代(SNAr)下反应来获得。典型的反应条件包括合适的碱,诸如 NaH 或 K_2CO_3 ,适当的溶剂如DMF或THF,以及适当的温度,通常在室温至 130°C 之间。化合物(III)在金属催化的交叉偶联条件下反应以提供化合物(IV)。典型的交叉偶联反应可以是Suzuki偶联,或在“Transition Metals for 150organic Synthesis”,2004年1月第2版中描述的类似反应。代表性的Suzuki反应条件包括在碱(诸如 K_2CO_3)和Pd催化剂(如 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2 \cdot \text{DCM}$)存在下在溶剂(诸如1,4-二氧杂环己烷和水)的混合物中在适当的温度(诸如、例如, 100°C)使化合物(III)与合适的硼酸反应。最后,式(I)的化合物可以通过在标准的Buchwald-Hartwig胺化条件下使式(IV)的化合物与合适的卤化物反应来获得。典型的Buchwald-Hartwig条件涉及在适当的溶剂(如,例如,1,4-二氧杂环己烷)中和在适当的温度(诸如、例如, 100°C),存在适当的碱(诸如 Cs_2CO_3)、合适的配体试剂(诸如Xantphos)和合适的催化剂诸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 。可替换地,式(I)的化合物可以从市售化合物(V)开始获得。在这种情况下,化合物(V)与2,4-二甲氧基苄胺在合适的溶剂(诸如THF)中通常在 50°C 进行 SNAr ,可以产生化合物(VI)。引入 R_8 以提供式(VII)的化合物,这可以使用例如金属催化的交叉偶联反应来实现,诸如与合适的胺的Buchwald-Hartwig胺化,或通过适当的亲核体的 SNAr 。代表性的Buchwald-Hartwig胺化条件涉及使用适当的碱(诸如 Cs_2CO_3)、钯催化剂(如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)和合适的配体(诸如 tBuXPhos)。这样的反应通常在适当的溶剂(如甲苯)中并在适当的温度(诸如、例如, 90°C)

进行。典型的 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 条件包括在合适的溶剂(诸如DMF)中并在合适的温度(诸如、例如, 130°C)使用适当的碱(诸如NaH)。如上所述,式(VII)的化合物与合适的硼酸在Suzuki交叉偶联条件下的反应可以产生化合物(VIII)。在酸性条件(诸如、例如,在DCM中的TFA溶液)下在室温下除去2,4-二甲氧基苄基保护基团,得到式(IV)的化合物,其可以在先前描述的Buchwald-Hartwig胺化条件下与适当的卤化物反应以提供式(I)的化合物。可替换地,式(IV)的化合物可以在Sandmeyer条件下反应以提供化合物(X)。代表性的Sandmeyer反应条件涉及存在亚硝酸叔丁酯、适当的催化铜盐(诸如溴化铜(II))、适当的溶剂(诸如MeCN)和合适的温度(诸如、例如, 25°C)。最后,基团A在式(X)的化合物上的插入可以通过在标准Buchwald-Hartwig胺化条件下与合适的胺反应来实现以获得式(I)的化合物。在这种情况下,典型的Buchwald-Hartwig条件涉及在适当的溶剂(诸如1,2-二甲氧基乙烷)中并在适当的温度(诸如、例如, 110°C),存在适当的碱(诸如 K_3PO_4)、合适的配体试剂(诸如Xantphos)和合适的催化剂(诸如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)。在某些情况下,式(VII)的化合物可以首先在如上所述的酸性条件下进行脱保护,以产生化合物(III)。在这些情况下,然后可以使化合物(III)与合适的卤化物在Buchwald-Hartwig胺化条件下反应,以产生化合物(IX)。典型的Buchwald-Hartwig条件涉及在适当的溶剂(诸如1,4-二氧杂环己烷)中并在适当的温度(诸如、例如, 100°C),存在适当的碱(诸如碳酸铯)、合适的配体试剂(诸如Xantphos)和合适的催化剂(诸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$)。化合物(IX)可以参与金属催化的交叉偶联反应以引入适当的 R_1 基团。交叉偶联反应可以是Suzuki或Stille偶联。代表性的Suzuki反应条件是上述的那些,而典型的Stille偶联条件涉及在适当的溶剂(诸如DMF)中并在适当的温度(诸如、例如, 100°C)存在合适的锡烷和合适的催化剂(诸如 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$)。

[0279] 在另一个实施方案中,可以如在方案2中所述来制备式(I)的化合物。

[0280] 方案2

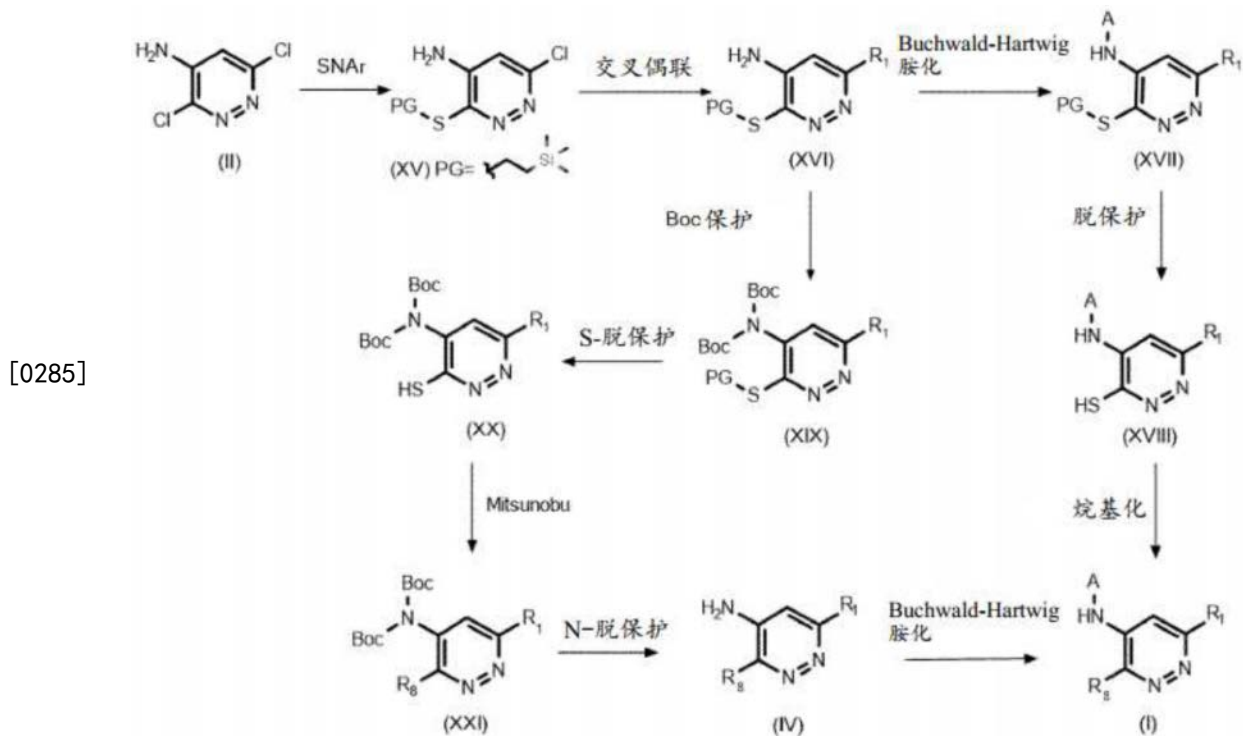


[0282] 通过在合适的溶剂(诸如1,2-二甲氧基乙烷)中在合适的碱(诸如DIPEA)存在下在适当的温度(诸如80至 110°C 之间)与适当的胺进行 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$,可以从市售化合物(XI)得到式(XII)的化合物。引入 R_1 以提供式(XIII)的化合物,这可以通过在金属催化的交叉偶联反应(诸如Suzuki偶联)中在上述的反应条件下使化合物(XII)反应来实现。使化合物(XIII)在本领域技术人员熟知的酸性或碱性条件下进行酯水解,提供对应的羧酸(XIV),其可以在叠

氮磷酸二苯酯 (DPPA)、合适的碱 (诸如三乙胺) 存在下并在适当的溶剂 (诸如 *t*-BuOH) 中在适当的温度 (诸如 90°C) 进行 Curtius 重排, 以产生式 (IV) 的化合物。最后, 化合物 (IV) 在上述标准 Buchwald-Hartwig 胺化条件下的反应可以提供式 (I) 的化合物。

[0283] 在另一个实施方案中, 可以如在方案 3 中所述来制备式 (I) 的化合物。

[0284] 方案 3

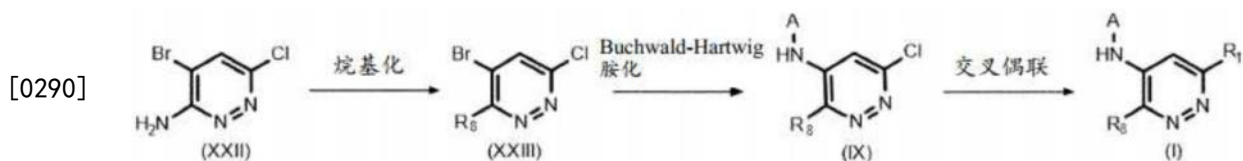


[0286] 通过在合适的溶剂 (诸如 DMF) 中、在有合适的碱 (诸如 NaH) 存在下、在适当的温度 (诸如 0 至 25°C 之间) 与适当的受保护的硫醇进行 SNAr, 可以从市售化合物 (II) 得到式 (XV) 的化合物。引入 R₁ 以提供式 (XVI) 的化合物, 这可以通过在上述反应条件下在金属催化的交叉偶联反应 (诸如 Suzuki 偶联) 中使化合物 (XV) 反应来实现。

[0287] 式 (XVI) 的化合物可以根据上面详细描述的条件在 Buchwald-Hartwig 胺化下与适当的卤化物反应, 以提供式 (XVII) 的化合物。按照标准文献条件进行硫醇脱保护, 诸如使用四丁基氟化铵 (TBAF) 在合适的溶剂 (如 THF) 中并在适当的温度 (诸如室温), 可以产生化合物 (XVIII)。在这种情况下, 最终引入 R₈ 以提供式 (I) 的化合物, 这可以如下实现: 在合适的溶剂 (如 DMF) 中, 并在适当的温度 (诸如 25 至 60°C 之间), 在有或没有合适的碱 (例如 Na₂CO₃) 的情况下用适当的烷化剂对化合物 (XVIII) 进行烷基化。可替换地, 式 (XVI) 的化合物可以首先如下转化为化合物 (XIX): 在有碱 (诸如三乙胺) 存在下, 在合适的溶剂 (诸如 DCM) 中, 在适当的温度 (诸如、例如, 25°C), 与二碳酸二叔丁酯 (Boc 酸酐, Boc₂O) 反应。式 (XX) 的化合物可以通过化合物 (XIX) 在如前所述的标准文献条件下 S-脱保护来获得, 并且可以在 Mitsunobu 反应条件下与合适的醇反应以提供式 (XXI) 的化合物。代表性的 Mitsunobu 条件包括使用三苯基磷、适当的偶氮二甲酸酯试剂诸如偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD), 在合适的极性非质子溶剂 (如 THF) 中, 并在合适的温度 (例如 55°C)。化合物 (XXI) 在酸性条件 (诸如、例如, 在 DCM 中的 TFA 溶液) 下在室温进行 N-脱保护, 以得到式 (IV) 的化合物。最后, 化合物 (IV) 在如上所述的标准 Buchwald-Hartwig 胺化条件下的反应可以产生式 (I) 的化合物。

[0288] 在另一个实施方案中,可以如在方案4中所述来制备式(I)的化合物。

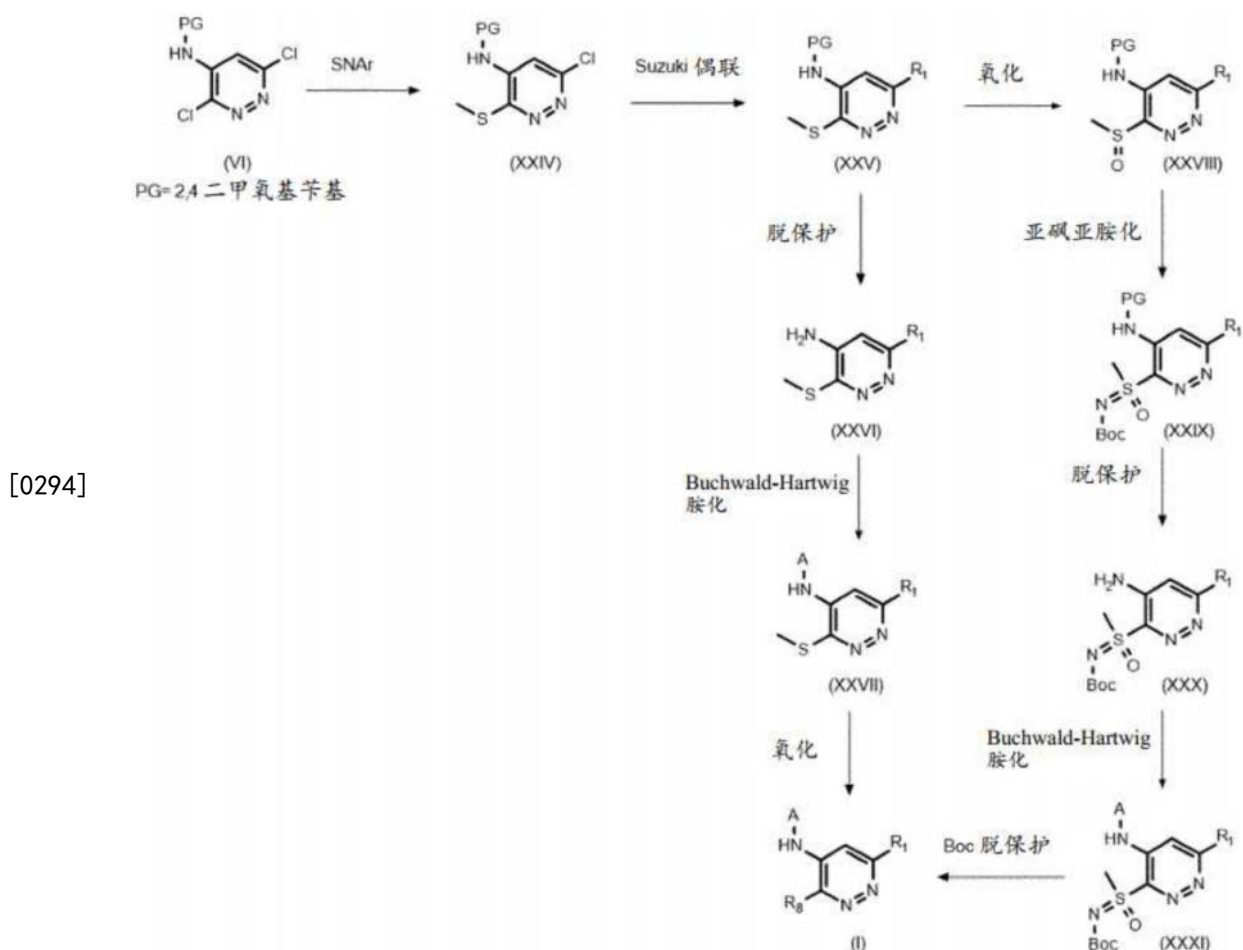
[0289] 方案4



[0291] 通过在合适的溶剂(诸如THF)中并在适当的温度(诸如0至40°C之间)在有合适的碱(诸如NaH)存在下用适当的烷基化剂烷基化,可以从市售化合物(XXII)得到式(XXIII)的化合物。化合物(XXIII)可以在合适的胺存在下进行Buchwald-Hartwig胺化,以产生化合物(IX)。典型的Buchwald-Hartwig条件包括适当的碱,诸如 K_3PO_4 ,合适的配体试剂,诸如Xantphos,和合适的催化剂诸如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$,在适当的溶剂(诸如1,4-二氧杂环己烷)中并在适当的温度(诸如、例如,120°C)。最后,式(I)的化合物可以如在方案1中所述从化合物(IX)得到。

[0292] 在另一个实施方案中,其中 R_8 选自 $-\text{S}(0)=\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-\text{S}(0)_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基和 $-\text{S}(0)-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基的式(I)的化合物可以如在方案5中所述来制备。

[0293] 方案5



[0295] 化合物(VI)可以在有甲硫醇钠存在下在合适的溶剂(诸如DMF)中并通常在25°C进行SNAr反应,以产生化合物(XXIV),其可以在Suzuki交叉偶联反应下与适当的硼酸反应,以产生式(XXV)的化合物。典型的Suzuki反应条件在前面的方案中有较好描述。在 R_8 选自 $-\text{S}$

(O)₂-(C₁-C₆)烷基和-S(O)-(C₁-C₆)烷基的情况下,化合物(XXV)可以首先在室温下在酸性条件(诸如、例如,用在DCM中的TFA溶液)下脱保护,以产生式(XXVI)的化合物。在合适的卤化物存在下的Buchwald-Hartwig胺化可以产生化合物(XXVII)。典型的Buchwald-Hartwig条件涉及在适当的溶剂(如1,4-二氧杂环己烷)中并在适当的温度(诸如、例如,100°C),存在适当的碱(诸如Cs₂CO₃)、合适的配体试剂(诸如Xantphos)和合适的催化剂(诸如Pd(OAc)₂)。在溶剂(诸如甲醇和水)的混合物中,并在适当的温度(诸如、例如,25°C),用适当的氧化剂(诸如**Oxone**[®])氧化化合物(XXVII),提供式(I)的化合物,其中R₈选自-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基和-S(O)-(C₁-C₆)烷基。在R₈是-S(O)=NH-(C₁-C₆)烷基的情况下,式(XXV)的化合物可以首先在上述反应条件下用适当的氧化剂(诸如**Oxone**[®])氧化,以提供化合物(XXVIII)。化合物(XXIX)可以通过化合物(XXVIII)的亚砷亚胺化来获得。原型反应条件涉及适当的氮源,诸如1,3-双(1,1-二甲基乙基)亚氨基二碳酸酯、乙酸铵等,合适的催化剂,诸如与氧化镁和二乙酸碘苯组合的乙酸铈(II)二聚体,在合适的溶剂(诸如DCM)中,并在适当的温度(如例如40°C)。从化合物(XXIX)除去2,4-二甲氧基苄基保护基团以提供化合物(XXX),这可以在标准文献条件下实现,诸如通过与硝酸铈(IV)铵(CAN)在合适的溶剂(诸如MeCN和水)的混合物中在室温反应。基团A在式(XXX)的化合物上的插入可以如下实现:与合适的卤化物在上述标准Buchwald-Hartwig胺化条件下反应以获得式(XXXI)的化合物。最后,在酸性条件(诸如、例如,在DCM中的TFA溶液)下在室温除去Boc保护基团,以得到式(I)的化合物,其中R₈是-S(O)=NH-(C₁-C₆)烷基。

[0296] 通过以下实施例举例说明本申请描述的发明的各个方面,并不意图以任何方式限制本发明。

[0297] 中间体和实施例的制备

[0298] 用Structure To Name Enterprise 10.0Cambridge Software产生化合物的化学名称。所有在实验部分中没有描述其合成的试剂是市售的,或是已知的化合物,或可以由本领域技术人员通过已知的方法从已知的化合物形成。

[0299] 缩写-含义

[0300] Boc=叔丁基氧基羰基;c-Hex=环己烷;Cs₂CO₃=碳酸铯;DCM=二氯甲烷;de=非对映异构体过量;DIPEA=N,N-二异丙基乙胺;DMAP=4-(二甲基氨基)吡啶;DMF=二甲基甲酰胺;DMSO=二甲基亚砷;ee=对映异构体过量;EtOAc=乙酸乙酯;HATU=1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐;HCOOH=甲酸;h=小时;hr=小时;HCl=盐酸;H₂=氢气;H₂O=水;Int=中间体;K₂CO₃=碳酸钾;K₃PO₄=磷酸三钾;KF=氟化钾;LC-MS=液相色谱法/质谱法;MeCN=乙腈;MeOH=甲醇;N₂=氮气;NaH=氢化钠;Na₂SO₄=硫酸钠;NaHCO₃=碳酸氢钠;Na₂CO₃=碳酸钠;Na₂S₂O₈=过硫酸钠;NH₃=氨;NH₄Cl=氯化铵;NH₄OH=氢氧化铵;NMP=1-甲基-2-吡咯烷酮;MW=微波;PdCl₂(PPh₃)₂=双(三苯基膦)二氯化钯(II);Pd₂(dba)₃=三(二亚苄基丙酮)二钯(0);Pd(dppf)Cl₂=[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II);Pd(dppf)Cl₂ DCM=[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II),与二氯甲烷形成复合物;Pd(OAc)₂=乙酸钯(II);Pd(PPh₃)₄=四(三苯基膦)钯(0);PL-HCO₃=聚合物支持的碳酸氢盐;PPh₃=三苯基膦;RT=室温;SCX=强阳离子交换;tBuXPhos=二叔丁基-[2-[2,4,6-三(丙烷-2-基)苯基]苯基]膦;TEA=三乙胺;TFA=三

氟乙酸; THF=四氢呋喃; Xantphos=4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨。

[0301] 一般实验细节和方法

[0302] 分析方法

[0303] 用于分析的仪器、材料和方法

[0304] 在运行于400MHz (质子频率) 的Varian MR-400波谱仪上进行¹H-NMR谱, 所述波谱仪配备: 用于反向检测的自屏蔽Z-梯度线圈5mm 1H/nX宽带探头、氘数字锁定通道单元、具有发射机偏移频移的正交数字检测单元, 或在Agilent VNMR5-500上, 或在Bruker Avance 400上, 或在配备5mm PFG PENTA Probe波谱仪、运行于600MHz的Agilent Inova 600上。以相对于作为内部标准品的三甲基硅烷(TMS)的ppm为单位, 将化学位移报告为 δ 值。以赫兹(Hz)为单位给出偶合常数(J值), 并使用以下缩写来报告多重性(s=单峰, d=双峰, t=三重峰, q=四重峰, m=多重峰, br.s=宽单峰, br.d=宽双峰, br.t=宽三重峰, br.dd=宽双峰-双峰, nd=未测定, dd=双二重峰, dt=双三重峰, ddd=双二重峰的二重峰, dddd=双二重峰的二重峰的二重峰, quin=五重峰, td=三二重峰, tt=三三重峰, dq=双四重峰, spt=七重峰)。

[0305] LC/UV/MS分析方法

[0306] 估计LC/MS保留时间受+0.5分钟的实验误差影响。可以在以下条件下记录LCMS: 二极管阵列DAD色谱迹线, 可以在与Micromass ZQTM或Waters SQD单四极质谱仪(运行在正和/或负电子喷射ES电离模式) 偶联的UPLC/PDA/MS AcquityTM系统和/或与ZQTM单四极(以正和/或负ES电离模式运行) 偶联的以分析模式使用的Fractionlynx系统上获取质量色谱图和质谱图。在低pH条件下或在高pH条件下使用的运行的质量控制方法:

[0307] 方法1, 低pH条件: 柱: Acquity CSH C18 2.1x50mm 1.7 μ m, 柱温度为40°C; 流动相溶剂A为milliQ水+0.1% HCOOH, 流动相溶剂B为MeCN+0.1% HCOOH。流速为1mL/min。梯度表为t=0min 97% A 3% B, t=1.5min 0.1% A 99.9% B, t=1.9min 0.1% A 99.9% B和t=2min 97% A 3% B。紫外检测范围为210-350nm且ES+/ES-范围为100-1500AMU。

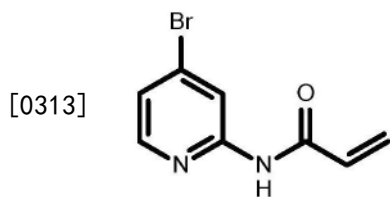
[0308] 方法2, 高pH条件: 柱: Acquity Kinetex 1.7 μ m EVO C18 100A, 2.1x50mm, 柱温度为40°C; 流动相溶剂A为10mM的NH₄HCO₃水溶液, 用氨调至pH=10, 流动相溶剂B为MeCN。流速为1mL/min。梯度表为t=0min 97% A 3% B, t=1.5min 0.1% A 99.9% B, t=1.9min 0.1% A 99.9% B和t=2min 97% A 3% B。紫外检测范围为210-350nm且ES+/ES-范围为100-1500AMU。

[0309] 方法3, 低pH条件: 柱: Acquity CSH C18 2.1x50mm 1.7 μ m, 柱温度为40°C; 流动相溶剂A为milliQ水+0.1% HCOOH, 流动相溶剂B为MeCN+0.1% HCOOH。流速为0.9mL/min。梯度表为t=0min 97% A 3% B, t=1.4min 0.1% A 99.9% B, t=1.9min 0.1% A 99.9% B和t=2min 97% A 3% B。紫外检测范围为210-350nm且ES+/ES-范围为100至1000AMU。

[0310] 方法4, 高pH条件: 柱: Acquity Kinetex 1.7 μ m EVO C18 100A, 2.1x50mm, 柱温度为40°C; 流动相溶剂A为10mM的NH₄HCO₃水溶液, 用氨调至pH=10, 流动相溶剂B为MeCN。流速为0.9mL/min。梯度表为t=0min 97% A 3% B, t=1.4min 0.1% A 99.9% B, t=1.9min 0.1% A 99.9% B和t=2min 97% A 3% B。紫外检测范围为210-350nm且ES+/ES-范围为100至1000AMU。

[0311] 中间体的制备

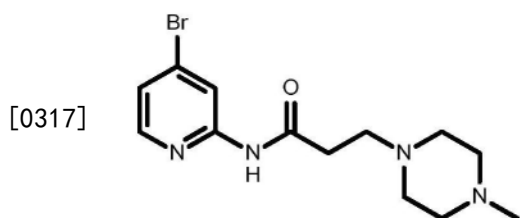
[0312] 中间体1:N-(4-溴吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺



[0314] 将4-溴-2-吡啶胺(3.0g, 17.3mmol)和TEA(7.25mL, 52.0mmol)在干燥的DCM(80mL)中的混合物在N₂下在0℃搅拌,然后逐滴加入3-氯丙酰氯(1.83mL, 19.1mmol)在DCM(20mL)中的溶液。将得到的混合物在0℃搅拌1h。加入水并分离有机溶液,并用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。将溶剂蒸发,将产物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从c-Hex至25% EtOAc)纯化以提供标题化合物(2.4g, 10.6mmol, 61%收率)。

[0315] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :226.9 (方法1)

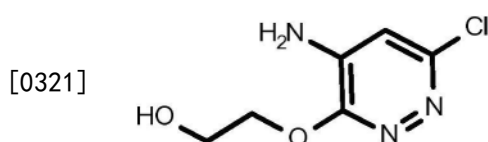
[0316] 中间体2:N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[0318] 将中间体1(1.8g, 6.90mmol)溶解在THF(8mL)中,加入1-甲基哌嗪(1.15mL, 10.4mmol)并将反应物在65℃搅拌3小时。在真空下除去挥发物,并将残余物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从c-Hex至50% EtOAc)纯化以提供标题化合物(2.4g, 回收率假定为定量的)。

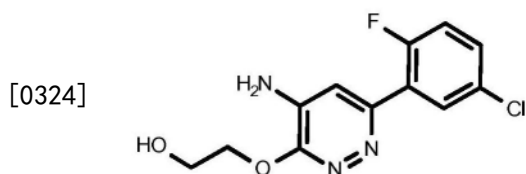
[0319] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :327.2 (方法1)

[0320] 中间体3:2-[(4-氨基-6-氯哒嗪-3-基)氧基]乙烷-1-醇



[0322] 将NaH(在油中的60%分散体)(268mg, 6.71mmol)逐份加入在N₂下在室温搅拌的乙烷-1,2-二醇(4.0mL, 71.5mmol)中。在30min以后,加入3,6-二氯哒嗪-4-胺(1.0g, 6.1mmol)。将反应物在100℃加热1h。冷却以后,将混合物用冷水处理并使用1N HCl将pH调至7-8。将得到的固体过滤,用水和c-Hex洗涤,然后收集,并干燥以提供标题化合物(900mg, 4.75mmol, 78%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :190.2 (方法2)。

[0323] 中间体4:2-{[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]氧基}乙烷-1-醇

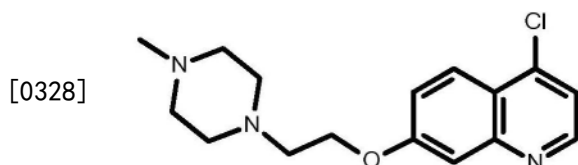


[0325] 将5-氯-2-氟苯硼酸(825mg, 4.73mmol)、KF(537mg, 9.1mmol)和中间体3(750mg, 3.64mmol)在MeCN(10mL)和H₂O(2mL)中的混合物用N₂脱气2min,然后加入PdCl₂(PPh₃)₂

(256mg, 0.36mmol) 并将混合物在110°C用微波照射1小时15分钟。冷却以后,减压除去溶剂。将残余物用EtOAc/MeOH处理并在 **Celite**[®] 垫上过滤。蒸发有机溶剂,并将残余物通过在 Biotage 硅胶筒上的快速色谱法 (100% EtOAc) 纯化以提供标题化合物 (350mg, 1.23mmol, 34% 收率)。

[0326] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :284.0 (方法2)

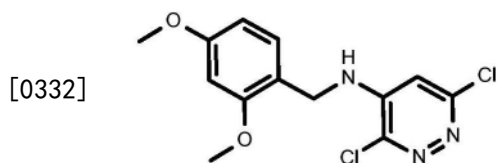
[0327] 中间体5:4-氯-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉



[0329] 在室温在N₂下将4-氯-7-羟基喹啉 (200mg, 1.11mmol) 加入PPh₃ (380mg, 1.45mmol) 和2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醇 (177mg, 1.22mmol) 在THF (6.67mL) 和NMP (0.67mL) 的混合物中的搅拌混合物中。然后逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯 (0.23mL, 1.17mmol), 将得到的混合物在室温搅拌3小时。将混合物倒入水中,并用EtOAc萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下蒸发。将残余物用水稀释并在搅拌下使用1N HCl酸化。将水相用Et₂O洗涤并抛弃有机层。然后将水相用33% NH₄OH水溶液处理直到pH 9-10,并用DCM萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发以提供标题化合物 (290mg, 0.95mmol, 85% 收率)。

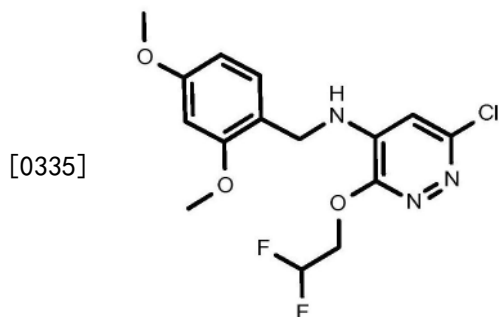
[0330] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :306.1 (方法1)

[0331] 中间体6:3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺



[0333] 向3,4,6-三氯哒嗪 (5g, 27.3mmol) 在干燥的THF (54.5mL) 中的溶液中,加入1-(2,4-二甲氧基苯基)甲胺 (12.3mL, 81.8mmol)。将混合物在50°C加热15min。在真空下除去挥发物。将残余物用EtOAc溶解,用水和盐水洗涤。将有机相穿过分相器过滤并在真空下蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法 (在c-Hex中的从0%至40%的EtOAc%) 纯化。蒸发以后,沉淀出固体,将它与DCM和EtOAc一起研磨以提供第一批。将滤液蒸发并通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (在DCM中的从0%至5%的MeOH) 再次纯化。将如此得到的产物与第一批混合以提供标题化合物 (8.33g, 26.5mmol, 97% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :314.1 (方法2)

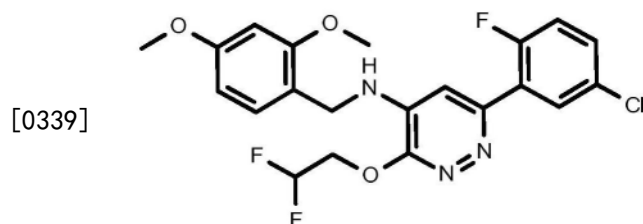
[0334] 中间体7:6-氯-3-(2,2-二氟乙氧基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺



[0336] 将中间体6 (550mg, 1.75mmol)、tBuXPhos (89mg, 0.21mmol)、Pd₂(dba)₃ (96mg, 0.11mmol)、Cs₂CO₃ (1.72g, 5.25mmol)的混合物悬浮于甲苯 (11mL) 中。将混合物脱气(真空/N₂)并通过注射器加入2,2-二氟乙醇 (144μL, 2.28mmol), 并将混合物在90°C加热过夜。将混合物用EtOAc稀释, 并穿过**Celite**®垫过滤, 将滤饼用EtOAc洗涤。将有机相用盐水洗涤, 穿过分相器过滤, 并在真空下蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(在c-Hex中的从0%至50%的EtOAc)纯化, 提供标题化合物 (570mg, 1.58mmol, 90%收率)。

[0337] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :360.2 (方法1)

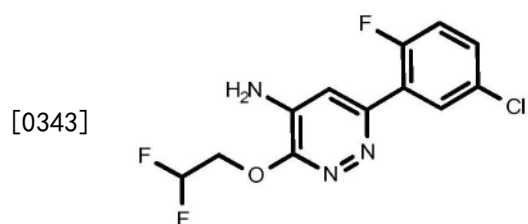
[0338] 中间体8:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺



[0340] 在圆底烧瓶中, 将中间体7 (484mg, 1.35mmol)、5-氯-2-氟苯硼酸 (352mg, 2.02mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (197mg, 0.27mmol) 和K₂CO₃ (558mg, 4.04mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (8.2mL) 和H₂O (2.1mL) 中的混合物脱气(真空/N₂)并在110°C搅拌2小时。将混合物用EtOAc稀释, 穿过**Celite**®垫过滤, 用EtOAc洗涤。将有机相用盐水洗涤, 分离, 穿过分相器过滤, 并在真空下蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(在c-Hex中的从0%至20%的EtOAc)纯化, 然后通过Biotage硅胶筒上的快速色谱法(在DCM中的从0%至2%的MeOH)进一步纯化, 以提供标题化合物 (417mg, 0.92mmol, 68%收率)。

[0341] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :454.2 (方法1)

[0342] 中间体9:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基)哒嗪-4-胺

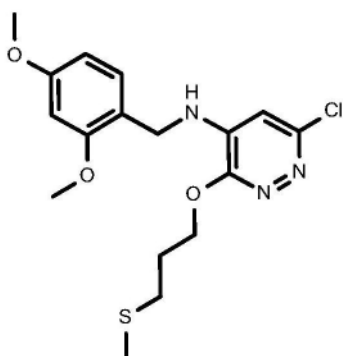


[0344] 将中间体8 (332mg, 0.73mmol) 溶解在DCM (6.4mL)/TFA (1.6mL) (8:2) 的混合物中。将混合物在室温静置48小时。在真空下蒸发挥发物。将残余物质加载到SCX (2g) 上, 用MeOH洗涤, 并用1N NH₃在MeOH中的溶液洗脱。蒸发碱性级分以提供标题化合物 (223mg, 0.73mmol, 回收率假定为定量的)。

[0345] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :304.1 (方法1)

[0346] 中间体10:6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]哒嗪-4-胺

[0347]

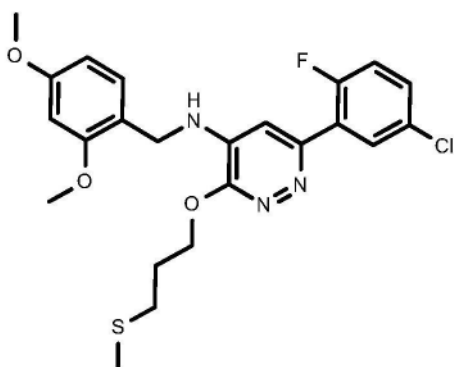


[0348] 向3-甲基硫烷基丙烷-1-醇(0.15mL, 1.43mmol)在DMF(2.1mL)中的溶液中,加入NaH在油中的60%分散体(57mg, 1.43mmol),并将混合物在室温搅拌1.5小时(直到气体产生停止)。然后加入溶解在DMF(0.90mL)中的中间体6(150mg, 0.48mmol),并将混合物在130℃搅拌5小时。允许混合物达到室温,倒入饱和NaHCO₃水溶液中,并用EtOAc萃取。将有机相分离,穿过疏水分相器过滤,并在真空下浓缩。将粗制物质通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCOOH至70% MeCN+0.1% HCOOH)纯化。蒸发适当的级分,提供标题化合物(50mg, 0.13mmol, 27%收率)。

[0349] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :384.2 (方法1)

[0350] 中间体11: 6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]吡嗪-4-胺

[0351]

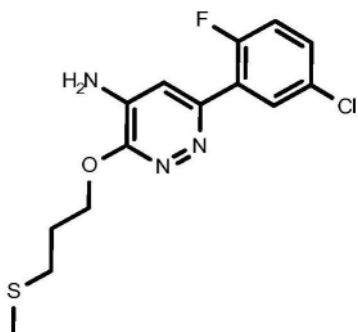


[0352] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(17mg, 0.02mmol)存在下从中间体10(45mg, 0.12mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(27mg, 0.15mmol)开始制备中间体11以提供标题化合物(40mg, 0.08mmol, 71%收率)。

[0353] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :478.2 (方法1)

[0354] 中间体12: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]吡嗪-4-胺

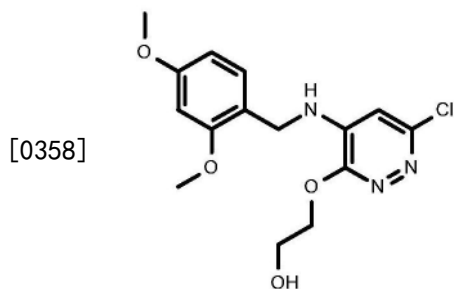
[0355]



[0356] 按照用于合成中间体9的程序,从中间体11(40mg, 0.08mmol)开始制备中间体12以

提供标题化合物 (24mg, 0.07mmol, 87% 收率)。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 328.1 (方法1)

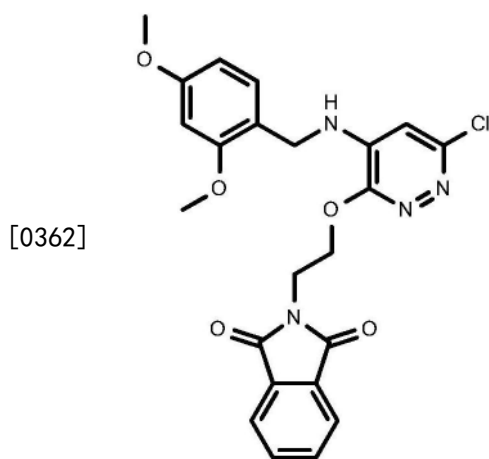
[0357] 中间体13: 2-[(6-氯-4- { [(2,4-二甲氧基苯基) 甲基] 氨基} 哒嗪-3-基) 氧基] 乙烷-1-醇



[0359] 将NaH在油中的60%分散体 (140mg, 3.5mmol) 逐份加入在N₂下在室温搅拌的乙烷-1,2-二醇 (8mL, 3.18mmol) 中。30分钟以后, 加入中间体6 (1g, 3.18mmol)。将反应物在100°C 加热1h。冷却以后, 将混合物用冷水处理, 并用EtOAc萃取。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法 (从DCM至3% MeOH/0.3% H₂O) 纯化以提供标题化合物 (1.1g, 回收率假定为定量的)。

[0360] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 340.1 (方法1)

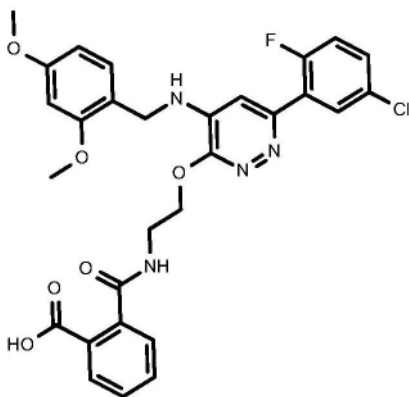
[0361] 中间体14: 2-{2-[(6-氯-4- { [(2,4-二甲氧基苯基) 甲基] 氨基} 哒嗪-3-基) 氧基] 乙基} -2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



[0363] 在N₂气氛下, 在室温将偶氮二甲酸二异丙酯 (1.16mL, 5.89mmol) 逐滴加入中间体13 (1g, 2.94mmol)、邻苯二甲酰亚胺 (476mg, 3.24mmol) 和PPh₃ (1.54g, 5.89mmol) 在干燥的THF (20mL) 中的搅拌溶液中。2小时以后, 通过减压除去溶剂。将残余物用EtOH处理并将混合物加热回流10min。冷却以后, 将固体过滤, 并用EtOH/环己烷洗涤以提供标题化合物 (950mg, 2.03mmol, 69% 收率)。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 469.2 (方法1)

[0364] 中间体15: 2-[(2- { [6- (5-氯-2-氟苯基) -4- { [(2,4-二甲氧基苯基) 甲基] 氨基} 哒嗪-3-基] 氧基} 乙基) 氨基甲酰基] 苯甲酸

[0365]

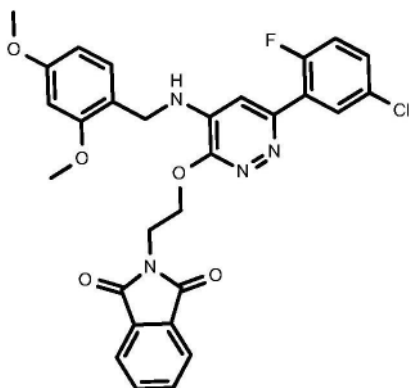


[0366] 将 K_2CO_3 (989mg, 7.16mmol) 加入中间体14 (1.13g, 2.39mmol)、5-氯-2-氟苯硼酸 (624mg, 3.58mmol) 和 $Pd(dppf)Cl_2$ (350mg, 0.48mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (74.6mL) 和 H_2O (18.6mL) 中的搅拌混合物中。将反应物通过 N_2 鼓泡脱气, 然后封闭管形瓶并在 $110^\circ C$ 加热2小时。冷却以后, 将混合物用EtOAc和 H_2O 稀释。将各相分离并将水性相用柠檬酸水溶液处理, 并用EtOAc萃取。将有机层分离, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并蒸发以提供标题化合物 (330mg, 0.57mmol, 24%收率)。

[0367] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 581.3 (方法1)

[0368] 中间体16: 2-(2-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基}哒嗪-3-基]氧基}乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[0369]

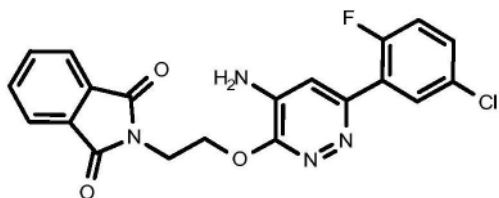


[0370] 在室温将DIPEA (556 μ L, 3.2mmol) 加入中间体14 (750mg, 1.6mmol)、5-氯-2-氟苯硼酸 (558mg, 3.2mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (92mg, 0.08mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (30mL) 中的搅拌混合物中。将反应物通过 N_2 鼓泡脱气。封闭管形瓶并在 $110^\circ C$ 加热20小时。冷却后, 通过减压除去溶剂。将残余物用EtOAc处理, 并用 H_2O 洗涤。将有机层分离, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法 (在c-Hex中的从0%至50%的EtOAc) 纯化以提供标题化合物 (760mg, 1.35mmol, 84%收率)。

[0371] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 469.2 (方法1)

[0372] 中间体17: 2-(2-{[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]氧基}乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮

[0373]



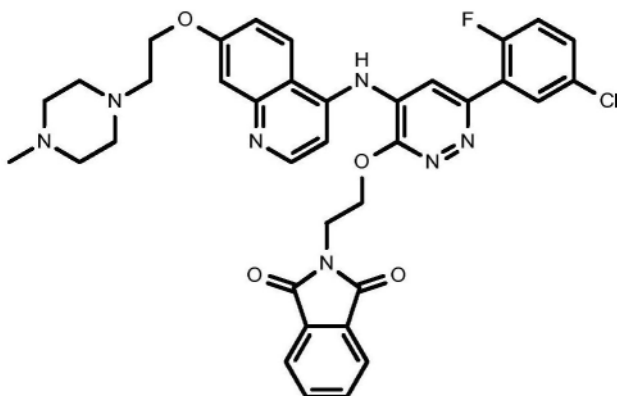
[0374] 方法A

[0375] 将中间体15 (330mg, 0.40mmol) 用4N HCl在1,4-二氧杂环己烷中的溶液 (3.0mL) 在90℃处理7小时。通过减压除去溶剂。将残余物用NaHCO₃水溶液处理,并用EtOAc萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发以提供标题化合物 (100mg, 0.22mmol, 61% 收率)。

[0376] 方法B

[0377] 在室温在N₂下将TFA (3mL, 39.2mmol) 加入中间体16 (720mg, 1.23mmol) 在DCM (4mL) 中的搅拌溶液中。将反应物搅拌40小时。通过减压除去溶剂。将残余物用水处理,并用EtOAc洗涤并抛弃有机层。将水相用33% NH₄OH在H₂O中的溶液处理直到pH 10,并用DCM萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥并蒸发以提供标题化合物 (360mg, 0.87mmol, 71% 收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 413.1 (方法1)

[0378] 中间体18: 2-(2-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氧基}乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮



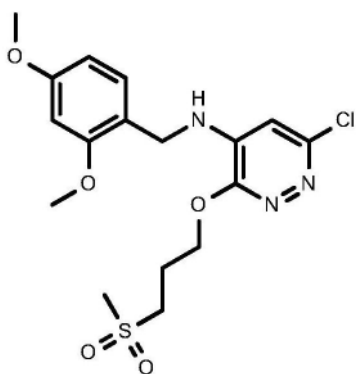
[0379]

[0380] 在室温将Cs₂CO₃ (238mg, 0.73mmol) 加入中间体17 (150mg, 0.36mmol)、中间体5 (122mg, 0.40mmol)、Pd(OAc)₂ (4mg, 0.02mmol) 和Xantphos (21mg, 0.40mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (10mL) 中的搅拌混合物中。将混合物通过N₂鼓泡脱气,封闭管形瓶并在微波设备中在110℃照射2小时。冷却后,将混合物在**Celite**[®]垫上过滤,用EtOAc洗涤。通过减压除去溶剂,并将残余物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法 (从DCM至2% MeOH/0.2% H₂O) 纯化以提供标题化合物 (170mg, 0.25mmol, 69% 收率)。

[0381] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 682.4 (方法2)

[0382] 中间体19: 6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-胺

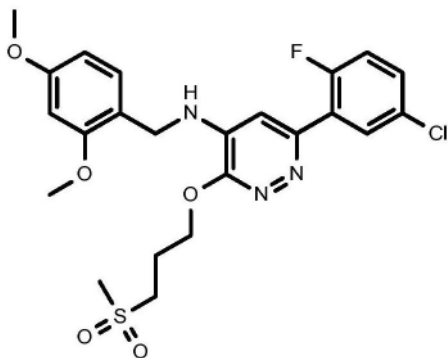
[0383]



[0384] 按照用于合成中间体10的程序,从中间体6(300mg,0.95mmol)和3-(甲磺酰基)-1-丙醇(396mg,2.86mmol)开始在110°C制备中间体19以提供标题化合物(65mg,0.16mmol,16%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):416.1 (方法1)

[0385] 中间体20:6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-胺

[0386]

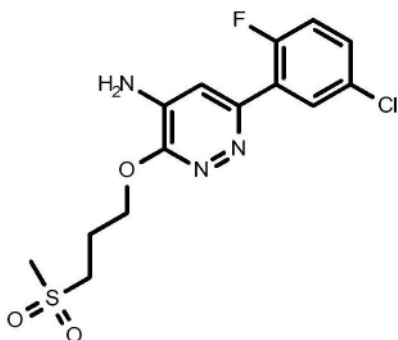


[0387] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(23mg,0.03mmol)存在下从中间体19(65mg,0.16mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(35mg,0.20mmol)开始制备中间体20以提供标题化合物(45mg,0.09mmol,56%收率)。

[0388] LC-MS (ESI):m/z (M+1):510.1 (方法1)

[0389] 中间体21:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-胺

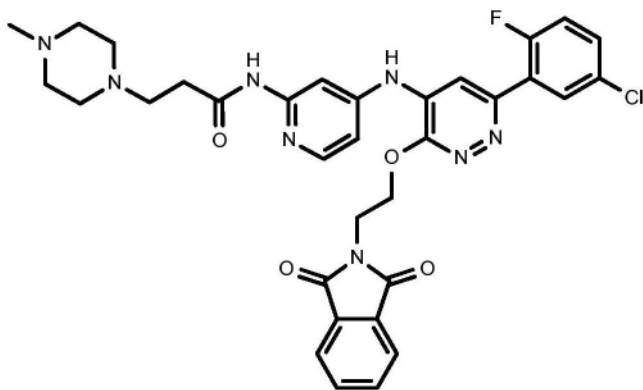
[0390]



[0391] 按照用于合成中间体9的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-胺(中间体20,45mg,0.09mmol)开始制备中间体21以提供标题化合物(30mg,0.08mmol,95%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):360.0 (方法2)

[0392] 中间体22:N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基)乙氧基]哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0393]

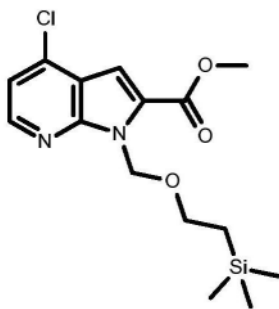


[0394] 按照用于合成中间体18的程序,从2-(2-{[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]氧基}乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(中间体17,200mg,0.48mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,190mg,0.58mmol)开始制备中间体22以提供标题化合物(120mg,0.18mmol,38%收率)。

[0395] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 659.4 (方法2)

[0396] 中间体23: 4-氯-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯

[0397]



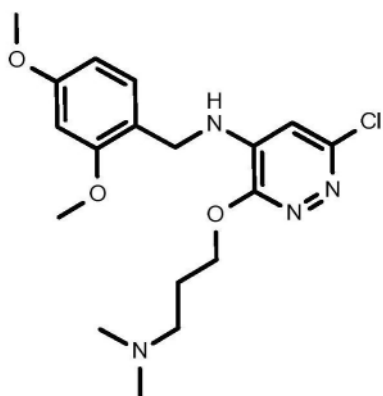
[0398] 向冰冷冷却的4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯(1.0g,4.75mmol)在干燥的THF(35mL)中的悬浮液中,加入NaH在油中的60%分散体(0.28g,7.12mmol),并将混合物搅拌30min,然后加入2-(氯甲氧基)乙基-三甲基硅烷(1.09mL,6.17mmol)。允许反应混合物达到室温并在室温搅拌3小时。将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭,用EtOAc稀释,并用盐水(1x)洗涤。将有机相干燥并在真空下浓缩,并作为固体在室温放置过夜。次日,UPLC检查表明完全转化以产生报告的位置异构体。将残余物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从c-Hex至10% EtOAc)纯化,以提供标题化合物(820mg,2.41mmol,51%收率)。

[0399] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 341.1 (方法1)

[0400] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.38 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.52-3.58 (m, 2H), 0.85-0.92 (m, 2H), -0.11--0.05 (m, 9H)。

[0401] 中间体24: 6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[3-(二甲基氨基)丙氧基]哒嗪-4-胺

[0402]

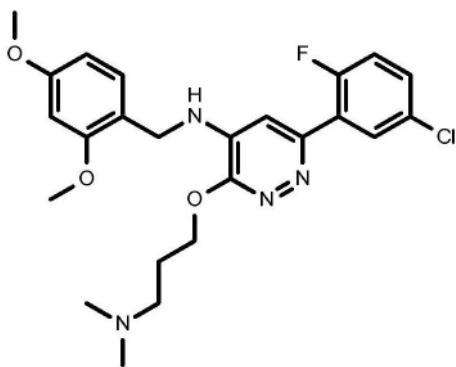


[0403] 按照用于合成中间体7的程序,从3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]咪嗪-4-胺(中间体6,1g,3.18mmol)和3-(二甲基氨基)丙烷-1-醇(0.49mL,4.14mmol)开始在120℃制备中间体24,以提供标题化合物(400mg,1.05mmol,33%收率)。

[0404] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 381.2 (方法1)

[0405] 中间体25: 6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[3-(二甲基氨基)丙氧基]咪嗪-4-胺

[0406]

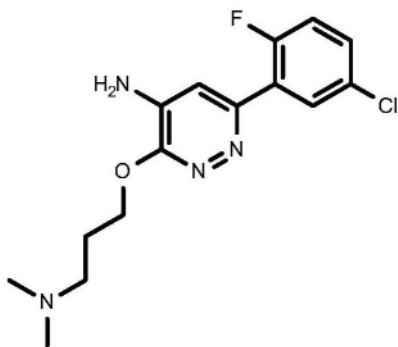


[0407] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(154mg,0.21mmol)存在下从6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[3-(二甲基氨基)丙氧基]咪嗪-4-胺(中间体24,400mg,1.05mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(275mg,1.58mmol)开始制备中间体25以提供标题化合物(250mg,0.53mmol,50%收率)。

[0408] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 475.0 (方法1)

[0409] 中间体26: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(二甲基氨基)丙氧基]咪嗪-4-胺

[0410]

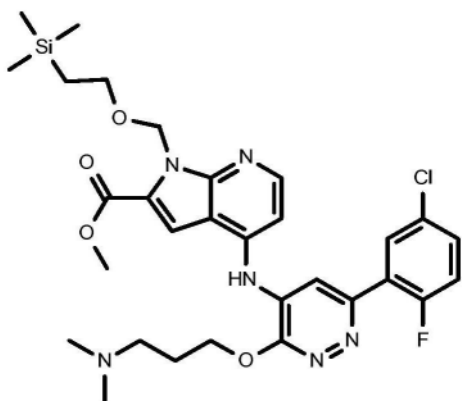


[0411] 按照用于合成中间体9的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[3-(二甲基氨基)丙氧基]咪嗪-4-胺(中间体25,250mg,0.53mmol)开始制备中间体

26以提供标题化合物(150mg, 0.46mmol, 88%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 325.3 (方法2)

[0412] 中间体27: 4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [3- (二甲基氨基) 丙氧基] 吡嗪-4-基] 氨基} -1- {[2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯

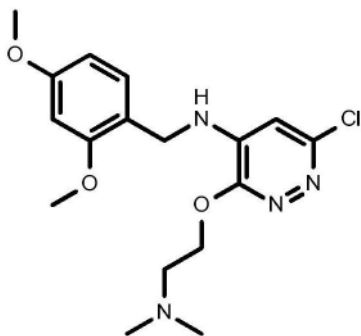
[0413]



[0414] 按照用于合成中间体18的程序,从6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [3- (二甲基氨基) 丙氧基] 吡嗪-4-胺 (中间体26, 80mg, 0.24mmol) 和4-氯-1- {[2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基} -1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯 (中间体23, 93mg, 0.26mmol) 开始制备中间体27以提供标题化合物 (70mg, 0.11mmol, 47%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 629.5 (方法1)

[0415] 中间体28: 6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基) 甲基]-3-[2- (二甲基氨基) 乙氧基] 吡嗪-4-胺

[0416]

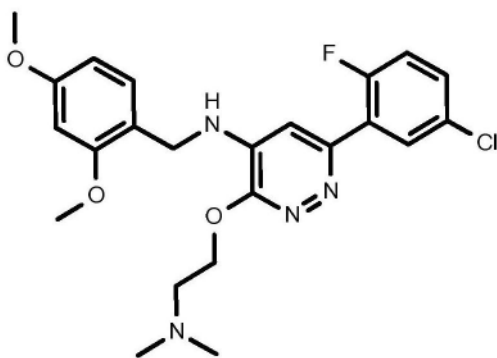


[0417] 按照用于合成中间体10的程序,从3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基) 甲基]吡嗪-4-胺 (中间体6, 700mg, 2.23mmol) 和2- (二甲基氨基) 乙醇 (0.67mL, 6.68mmol) 开始制备中间体28以提供标题化合物 (850mg, 回收率假定为定量的)。

[0418] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 367.2 (方法1)

[0419] 中间体29: 6- (5-氯-2-氟苯基) -N-[(2,4-二甲氧基苯基) 甲基]-3-[2- (二甲基氨基) 乙氧基] 吡嗪-4-胺

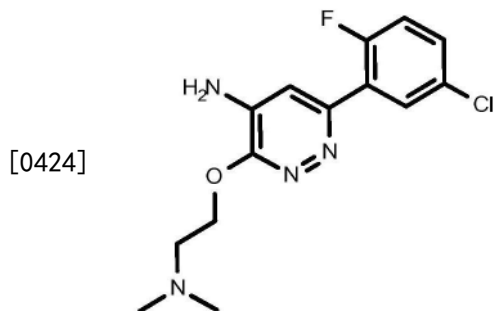
[0420]



[0421] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(339mg,0.46mmol)存在下从6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-胺(中间体28,850mg,2.23mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(606mg,3.48mmol)开始制备中间体29以提供标题化合物(600mg,1.30mmol,56%收率)。

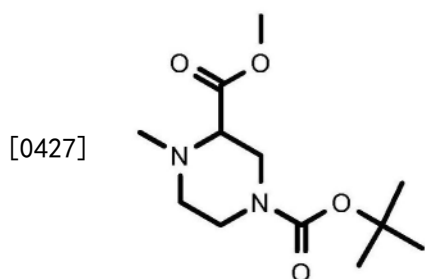
[0422] LC-MS (ESI):m/z (M+1):461.8 (方法2)

[0423] 中间体30:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-胺



[0425] 按照用于合成中间体9的程序,从中间体29(600mg,1.30mmol)开始制备中间体30以提供标题化合物(330mg,1.06mmol,82%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):311.5 (方法2)。

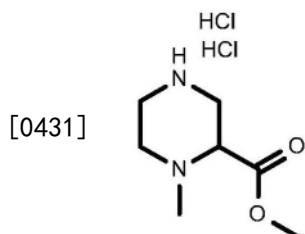
[0426] 中间体31:4-甲基哌嗪-1,3-二甲酸1-叔丁基3-甲基酯



[0428] 向4-boc-哌嗪-2-甲酸甲酯(150mg,0.61mmol)在MeOH(2.05mL)中的悬浮液中,加入乙酸(0.11mL,1.84mmol)和37%w/w甲醛在水中的溶液(0.23mL,3.07mmol)。将该混合物在室温搅拌30min,然后加入氰基硼氢化钠(77mg,1.23mmol)。悬浮液快速地变成溶液。1h以后,在真空下除去挥发物。将残余物用DCM溶解,用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机相穿过分相器过滤并在真空下浓缩。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(在DCM中的从0%至5%的MeOH)纯化以提供标题化合物(124mg,0.48mmol,78%收率)。

[0429] LC-MS (ESI):m/z (M+1):258.5 (方法1)

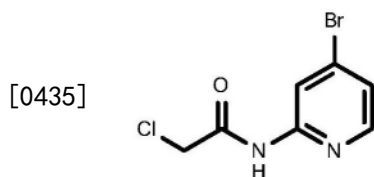
[0430] 中间体32:1-甲基哌嗪-2-甲酸甲酯二盐酸盐



[0432] 将4-甲基哌嗪-1,3-二甲酸1-叔丁基3-甲基酯(中间体31(1.15g,4.45mmol)/4M HCl在1,4-二氧杂环己烷中的溶液(5.6mL,22.3mmol)和MeOH(11mL)的溶液在室温搅拌2小时。在真空下除去挥发物,以提供标题化合物(中间体32,1.3g,回收率假定为定量的),将其不经进一步纯化用在下一步中。

[0433] LC-MS (ESI) :m/z (M游离碱+1) :159.1 (方法2)

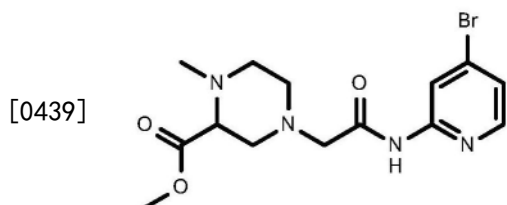
[0434] 中间体33:N-(4-溴吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺



[0436] 在0℃将2-氯乙酰氯(0.25mL, 3.18mmol)逐滴加入4-溴-2-吡啶胺(500mg, 2.89mmol)和TEA(1.21mL, 8.67mmol)在干燥的DCM(14.5mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌3小时。将混合物用DCM稀释,用饱和NaHCO₃水溶液和用盐水洗涤。将有机相穿过分相器过滤并在真空下蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从DCM至10% EtOAc)纯化以提供标题化合物(470mg, 1.88mmol, 65%收率)。

[0437] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :249.0 (方法2)

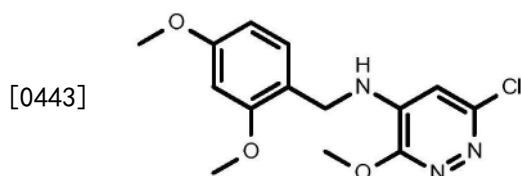
[0438] 中间体34:4-[(4-溴吡啶-2-基)氨甲酰基]甲基}-1-甲基哌嗪-2-甲酸甲酯



[0440] 向N-(4-溴吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺(中间体33, 250mg, 1mmol)和K₂CO₃(692mg, 5.01mmol)在DMF(5mL)中的搅拌悬浮液中,加入1-甲基哌嗪-2-甲酸甲酯二盐酸盐(中间体32, 347mg, 1.5mmol)。将反应物在室温搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,并用饱和NaHCO₃溶液(3x)和盐水(1x)洗涤。将有机相穿过分相器过滤并在真空下浓缩。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(在c-Hex中的从0%至25%的EtOAc)纯化以提供标题化合物(240mg, 0.65mmol, 64%收率)。

[0441] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :371.4 (方法2)

[0442] 中间体35:6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-甲氧基哒嗪-4-胺



[0444] 将25%的甲醇钠在MeOH中的溶液(0.8mL, 3.5mmol)加入3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺(中间体6, 1g, 3.18mmol)在MeOH(10.64mL)中的悬浮液中。将管形瓶密封并用微波设备在120℃照射1h。在真空下除去挥发物以提供标题化合物(1.3g, NaCl内部,回收率假定为定量的),将其原样用于下一步。

[0445] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :310.5 (方法2)

[0446] 中间体36:6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-甲氧基哒嗪-4-胺

[0447]



[0448] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(339mg,0.46mmol)存在下从6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-甲氧基哒嗪-4-胺(中间体35,3.18mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(832mg,4.77mmol)开始制备中间体36以提供标题化合物(630mg,1.56mmol,49%收率)。

[0449] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 404.2 (方法1)

[0450] 中间体37: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-胺

[0451]

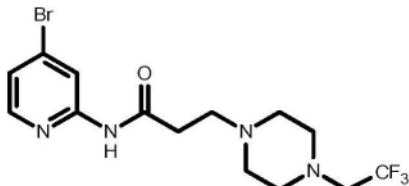


[0452] 按照用于合成中间体9的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-甲氧基哒嗪-4-胺(中间体36,630mg,1.56mmol)开始制备中间体37以提供标题化合物(387mg,1.53mmol,98%收率)。

[0453] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 254.1 (方法1)

[0454] 中间体38: N-(4-溴吡啶-2-基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]丙酰胺

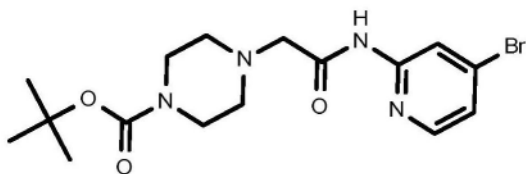
[0455]



[0456] 按照用于合成中间体2的程序,从N-(4-溴吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺(中间体1,200mg,0.88mmol)和1-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪(200mg,1.19mmol)开始制备中间体38以提供标题化合物(346mg,0.86mmol,99%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 395.2 (方法1)

[0457] 中间体39: 4-[(4-(4-溴吡啶-2-基)氨甲酰基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

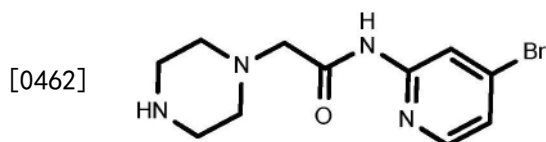
[0458]



[0459] 将N-(4-溴吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺(中间体33,759mg,3.08mmol)、1-哌嗪甲酸叔丁酯(1.15g,6.16mmol)和K₂CO₃(1.28g,9.25mmol)在干燥的DMF(15mL)中的混合物在N₂下在室温搅拌过夜。将混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液中,并用EtOAc萃取。将有机相分离,穿过疏水分相器过滤,并减压浓缩。将溶剂蒸发,将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从c-Hex至45% EtOAc)纯化以提供标题化合物(1.05g,2.64mmol,86%收率)。

[0460] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 399.2 (方法1)

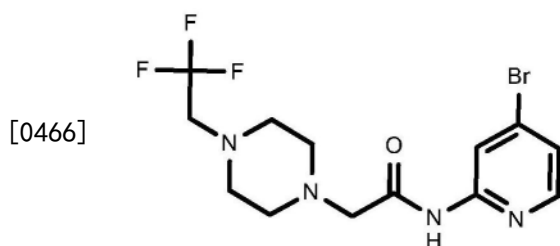
[0461] 中间体40:N-(4-溴吡啶-2-基)-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺



[0463] 将4-{[(4-溴吡啶-2-基)氨甲酰基]甲基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体39, 1.05g, 2.64mmol)溶解在DCM(20mL)和TFA(5.05mL, 66.1mmol)的混合物中并在室温搅拌1h。在减压下蒸发挥发物,并将残余物加载到SCX筒(10g)上,用MeOH洗涤并用2N NH₃在MeOH中的溶液洗脱。减压蒸发碱性级分以提供标题化合物(795mg, 2.66mmol, 回收率假定为定量的)。将所述物质不经进一步纯化用在下一步中。

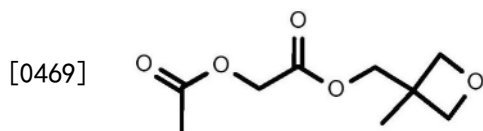
[0464] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 299.1 (方法2)

[0465] 中间体41:N-(4-溴吡啶-2-基)-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺



[0467] 向N-(4-溴吡啶-2-基)-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺(中间体40, 200mg, 0.67mmol)和TEA(0.14mL, 1mmol)在THF(6mL)中的混合物中,加入三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.11mL, 0.74mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去挥发物,并将粗制物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从c-Hex至30% EtOAc)纯化。蒸发适当的级分,提供标题化合物(204mg, 0.54mmol, 80%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 381.3 (方法2)

[0468] 中间体42:2-(乙酰氧基)乙酸(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲酯



[0470] 步骤1

[0471] 向冰冷冷却的2-羟基乙酸(1.5g, 19.7mmol)在吡啶(6mL)中的溶液中,加入乙酸乙酯(1.92mL, 20.3mmol),然后允许混合物达到室温并搅拌过夜。将混合物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配,然后分离。将水层用1N HCl调至pH=2-3,并用EtOAc(2x 90mL)和DCM(2x 90mL)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并减压浓缩以提供含有2-(乙酰氧基)乙酸的粗制物(1.41g, 11.9mmol, 60%收率)。将所述物质不经进一步纯化用在下一步中。

[0472] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 4.53(s, 2H), 2.07(s, 3H)。

[0473] 步骤2

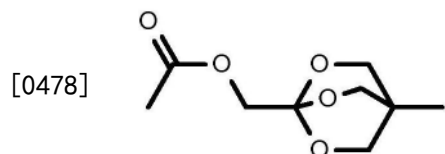
[0474] 向2-乙酰氧基乙酸(1.41g, 11.9mmol)、(3-甲基-3-氧杂环丁基)甲醇(1.78mL, 17.9mmol)和DMAP(145mg, 1.19mmol)在DCM(22mL)中的溶液中,加入N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(3.65g, 19.0mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液、0.1N HCl,并最后用盐水洗涤。将有机相分离,穿过疏水分相器过滤并减压浓缩。将粗制物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从DCM至4% MeOH)纯化。蒸发适

当的级分,提供作为无色油的标题化合物(1.90g,9.38mmol,79%收率),其缓慢地固化。

[0475] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :203.0 (方法1)

[0476] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.67 (s, 2H), 4.53 (d, J=5.79Hz, 2H), 4.41 (d, J=6.06Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。

[0477] 中间体43:乙酸{4-甲基-2,6,7-三氧杂二环[2.2.2]辛烷-1-基}甲酯

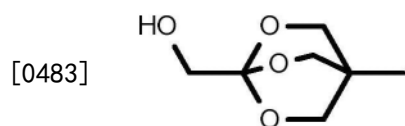


[0479] 向(2-(乙酰氧基)乙酸(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲酯(中间体42,1.9g,9.38mmol)在DCM(20mL)中的冰冷却的溶液中,缓慢地加入三氟化硼乙醚络合物(0.12mL,0.94mmol)。允许混合物达到室温并搅拌4小时。将反应物冷却至0°C并用TEA(1.5当量)搅拌15分钟以淬灭。将混合物用DCM稀释,并用水(2x)和盐水(2x)洗涤,然后将有机相分离,穿过疏水分相器过滤并减压浓缩。将粗制物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从c-Hex至70% EtOAc)纯化。蒸发适当的级分,提供标题化合物(1.14g,5.63mmol,60%收率)。

[0480] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :203.0 (方法1)

[0481] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.13 (s, 2H), 3.97 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。

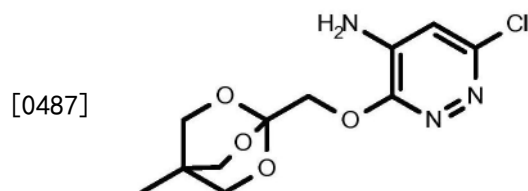
[0482] 中间体44:{4-甲基-2,6,7-三氧杂二环[2.2.2]辛烷-1-基}甲醇



[0484] 向乙酸{4-甲基-2,6,7-三氧杂二环[2.2.2]辛烷-1-基}甲酯(中间体43,1.14g,5.63mmol)在MeOH(20mL)中的冰冷却的溶液中,加入NaH在油中的60%分散体(22.5mg,0.56mmol),并允许混合物达到室温并搅拌2小时。在减压下除去挥发物,并将粗制物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从DCM至4% MeOH)纯化。蒸发适当的级分,提供标题化合物(768mg,4.79mmol,85%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :161.0 (方法1)

[0485] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.98 (s, 6H), 3.60 (d, J=6.77Hz, 2H), 1.87 (t, J=6.81Hz, 1H), 0.86 (s, 3H)。

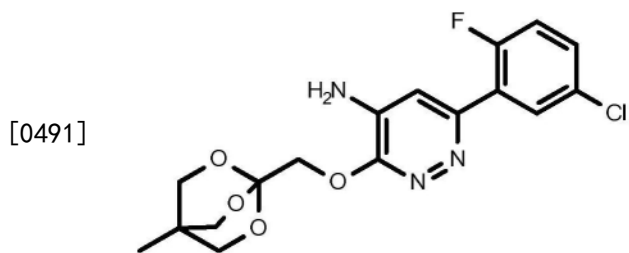
[0486] 中间体45:6-氯-3-({4-甲基-2,6,7-三氧杂二环[2.2.2]辛烷-1-基}甲氧基)哒嗪-4-胺



[0488] 按照用于合成中间体10的程序,从3,6-二氯哒嗪-4-胺(116mg,0.71mmol)和2{4-甲基-2,6,7-三氧杂二环[2.2.2]辛烷-1-基}甲醇(中间体44,340mg,2.12mmol)开始制备中间体45以提供标题化合物(320mg,回收率假定为定量的)。

[0489] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :288.0 (方法2)

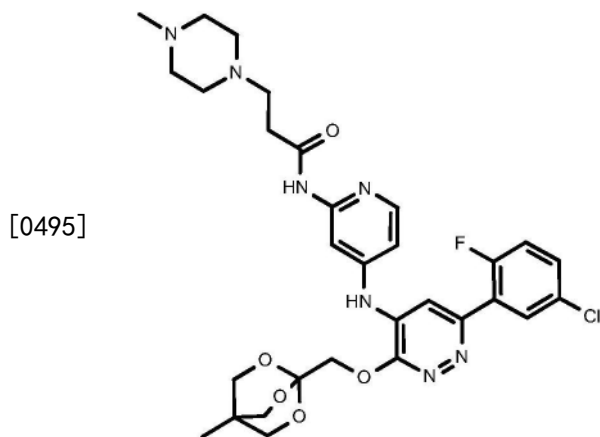
[0490] 中间体46:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({4-甲基-2,6,7-三氧杂二环[2.2.2]辛烷-1-基}甲氧基)哒嗪-4-胺



[0492] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(103mg,0.14mmol)存在下从6-氯-3-({4-甲基-2,6,7-三氧杂二环[2.2.2]辛烷-1-基}甲氧基)哒嗪-4-胺(中间体45,0.71mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(185mg,1.06mmol)开始制备中间体46以提供标题化合物(117mg,0.31mmol,43%收率)。

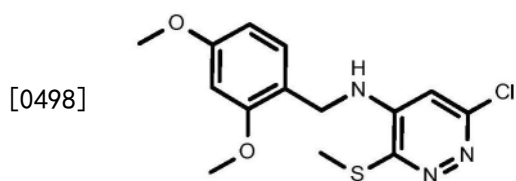
[0493] LC-MS (ESI):m/z (M+1):382.1 (方法1)

[0494] 中间体47:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({4-甲基-2,6,7-三氧杂二环[2.2.2]辛烷-1-基}甲氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[0496] 将6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({4-甲基-2,6,7-三氧杂二环[2.2.2]辛烷-1-基}甲氧基)哒嗪-4-胺(中间体46,50mg,0.13mmol)、N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,48mg,0.14mmol)、Pd(OAc)₂(1.8mg,0.01mmol)、Xantphos(9.1mg,0.02mmol)和Cs₂CO₃(85mg,0.26mmol)在1,4-二氧杂环己烷(1mL)中的混合物脱气(真空/N₂)并在100°C加热2小时。将混合物穿过**Celite**[®]垫过滤,用EtOAc洗涤;将滤液在减压下浓缩,并将粗制物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从DCM至2% MeOH)纯化。收集适当的级分,并通过制备型HPLC纯化以提供标题化合物(41mg,0.07mmol,51%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):628.2 (方法2)

[0497] 中间体48:6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(甲基硫烷基)哒嗪-4-胺

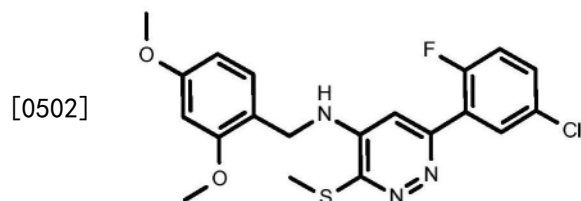


[0499] 将3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺(中间体6,450mg,

1.43mmol) 和甲硫醇钠 (250mg, 3.58mmol) 在 DMF (9.6mL) 中的混合物在室温搅拌 16 小时。将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释, 并用 DCM 萃取。将有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过在 Biotage 硅胶筒上的快速色谱法 (从 c-Hex 至 50% EtOAc) 纯化, 并随后通过在 Biotage C18 筒上的反向快速色谱法 (从 $\text{H}_2\text{O}+0.1\% \text{HCOOH}$ 至 97% MeCN+0.1% HCOOH) 进一步纯化。收集适当的级分并用 DCM 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤并在减压下浓缩以提供标题化合物 (240mg, 0.74mmol, 51% 收率)。

[0500] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 326.1 (方法 1)

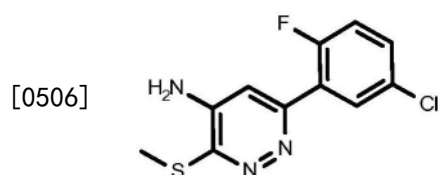
[0501] 中间体 49: 6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(甲基硫烷基)吡嗪-4-胺



[0503] 按照用于合成中间体 8 的程序, 在有 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (108mg, 0.15mmol) 存在下从 6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(甲基硫烷基)吡嗪-4-胺 (中间体 48, 240mg, 0.74mmol) 和 5-氯-2-氟苯硼酸 (167mg, 0.96mmol) 开始制备中间体 49 以提供标题化合物 (133mg, 0.32mmol, 43% 收率)。

[0504] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 420.2 (方法 1)

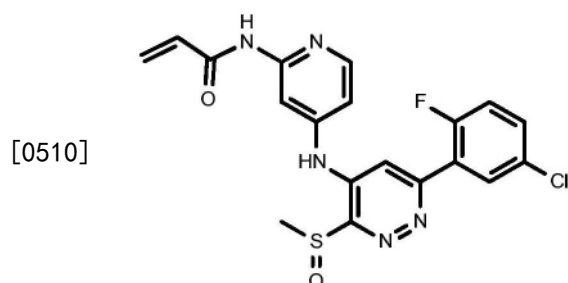
[0505] 中间体 50: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基硫烷基)吡嗪-4-胺



[0507] 按照用于合成中间体 9 的程序, 从 6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(甲基硫烷基)吡嗪-4-胺 (中间体 49, 133mg, 0.32mmol) 开始制备中间体 50 以提供标题化合物 (98mg, 回收率假定为定量的)。

[0508] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 270.1 (方法 1)

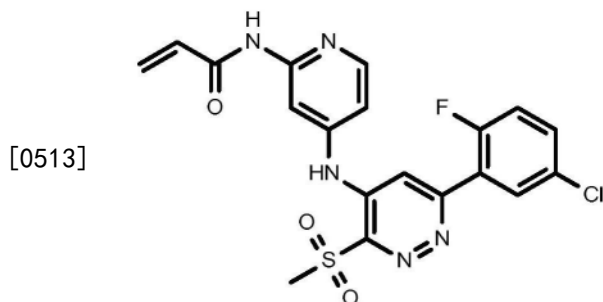
[0509] 中间体 51: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲硫亚磺酰基吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺



[0511] 将 N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基硫烷基)吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺 (实施例 16, 97mg, 0.19mmol) 在 MeOH (2.8mL) 和 H_2O (0.94mL) 中的溶液用 **Oxone®** (173mg, 0.56mmol) 处理并在室温搅拌 16 小时。加入 **Oxone®** (29mg,

0.09mmol), 并将混合物搅拌2小时。再次加入Oxone (29mg, 0.09mmol), 并将混合物搅拌2小时。再次加入 **Oxone®** (11.5mg, 0.04mmol)。在氧化过程中发生伴随的反迈克尔 (retro-Michael) 反应。将混合物用水稀释, 并用DCM萃取。将有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从DCM至10% MeOH) 纯化以提供标题化合物 (50mg, 0.12mmol, 62% 收率。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 432.2 (方法2)

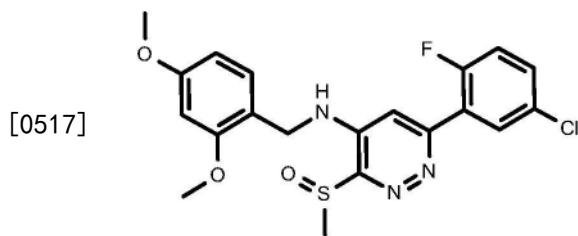
[0512] 中间体52: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲磺酰基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺



[0514] 将N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲磺酰基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺 (中间体51, 31mg, 0.07mmol) 在MeOH (0.54mL) 和H₂O (0.18mL) 中的混合物用 **Oxone®** (44mg, 0.14mmol) 处理并在室温搅拌16小时。将混合物用H₂O稀释, 并用EtOAc萃取。将有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生标题化合物 (33mg, 回收率假定为定量的)。

[0515] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 448.2 (方法2)

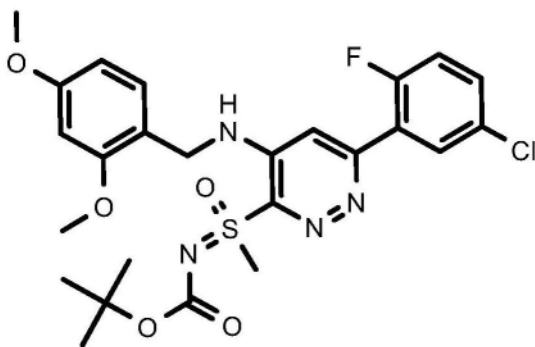
[0516] 中间体53: 6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-甲磺酰基哒嗪-4-胺



[0518] 将6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(甲基硫烷基)哒嗪-4-胺 (中间体49, 269mg, 0.64mmol) 在MeOH (4.67mL) 和H₂O (1.56mL) 中的溶液用 **Oxone®** (256mg, 0.83mmol) 处理并在室温搅拌2小时。将混合物用水稀释, 用EtOAc萃取, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗制物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从c-Hex至30% EtOAc) 纯化以提供标题化合物 (242mg, 0.55mmol, 87% 收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 436.2 (方法1)

[0519] 中间体54: N-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基}哒嗪-3-基](甲基)氧代-λ⁶-亚硫烷基}氨基甲酸叔丁酯

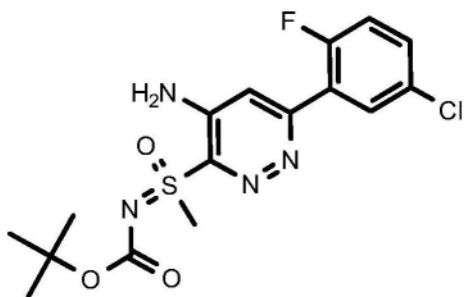
[0520]



[0521] 将6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-甲烷亚磺酰基哒嗪-4-胺(中间体53,242mg,0.56mmol)、氧化镁(89mg,2.22mmol)、乙酸铈(II)二聚体(12mg,0.03mmol)、氨基甲酸叔丁酯(97mg,0.83mmol)和(二乙酰氧基碘)苯(268mg,0.83mmol)在无水的DCM(5.6mL)中的溶液在40℃搅拌16小时。将混合物用水稀释,并用DCM萃取。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从c-Hex至30% EtOAc)纯化以产生标题化合物(77mg,0.14mmol,25%收率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1):551.2(方法1)

[0522] 中间体55:N-{[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基](甲基)氧代-λ⁶-亚硫烷基}氨基甲酸叔丁酯

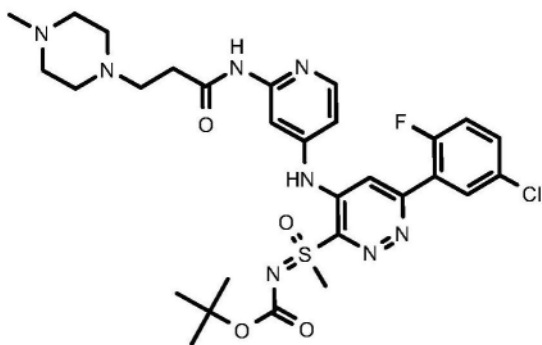
[0523]



[0524] 将N-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]哒嗪-3-基}(甲基)氧代-λ⁶-亚硫烷基}氨基甲酸叔丁酯(中间体54,77mg,0.14mmol)在MeCN(2.2mL)和H₂O(0.2mL)中的溶液用硝酸铈(IV)铵(230mg,0.42mmol)处理,并将混合物在室温搅拌1h。将反应物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从c-Hex至30% EtOAc)纯化以产生标题化合物(42mg,0.10mmol,75%收率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1):401.1(方法1)

[0525] 中间体56:N-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基](甲基)氧代-λ⁶-亚硫烷基}氨基甲酸叔丁酯

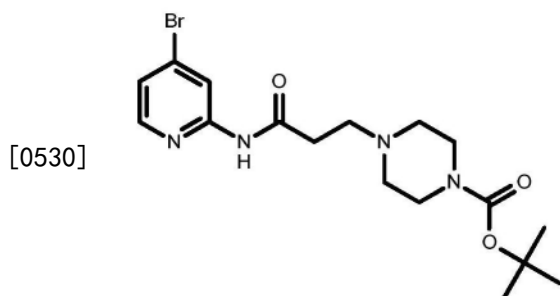
[0526]



[0527] 按照用于合成中间体47的程序,从中间体55 (17mg, 0.04mmol) 和中间体2 (15mg, 0.05mmol) 开始制备中间体56以提供标题化合物 (28mg, 回收率假定为定量的)。

[0528] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :647.3 (方法2)

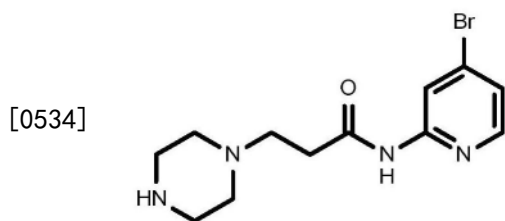
[0529] 中间体57:4-{2-[(4-溴吡啶-2-基)氨甲酰基]乙基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[0531] 按照用于合成中间体2的程序,从N-(4-溴吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺 (中间体1, 350mg, 1.54mmol) 和1-哌嗪甲酸叔丁酯 (373mg, 2.0mmol) 开始制备中间体57以提供标题化合物 (658mg, 回收率假定为定量的)。

[0532] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :413.2 (方法1)

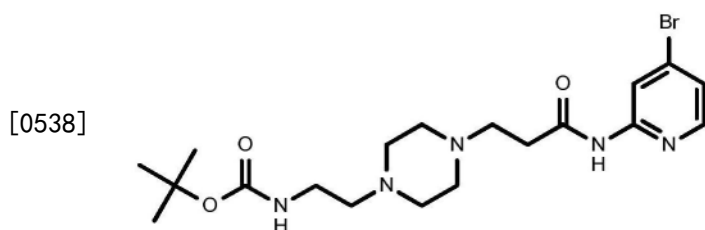
[0533] 中间体58:N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(哌嗪-1-基)丙酰胺



[0535] 按照用于合成中间体40的程序,从中间体57 (650mg, 1.41mmol) 开始制备中间体58以提供标题化合物 (488mg, 回收率假定为定量的)。

[0536] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :313.5 (方法2)

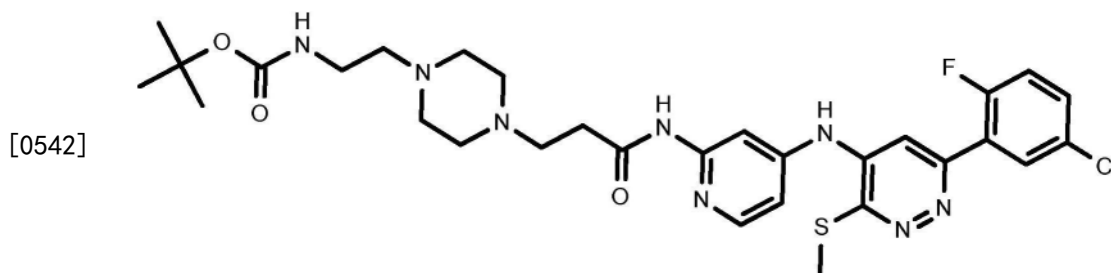
[0537] 中间体59:N-[2-(4-{2-[(4-溴吡啶-2-基)氨甲酰基]乙基}哌嗪-1-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯



[0539] 向N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(哌嗪-1-基)丙酰胺 (中间体58, 140mg, 0.45mmol) 在 MeOH (1.5mL) 中的溶液中加入乙酸 (0.08mL, 1.34mmol) 和N-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 (107mg, 0.67mmol)。将该混合物在室温搅拌30min, 然后加入氰基硼氢化钠 (42mg, 0.67mmol)。在30min以后, 再次加入另外的N-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 (53mg, 0.34mmol) 和氰基硼氢化钠 (21mg, 0.34mmol)。30min以后, 在真空下除去挥发物。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法 (从c-Hex至30% EtOAc) 纯化以产生标题化合物 (79mg, 0.17mmol, 39% 收率)。

[0540] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :456.4 (方法2)

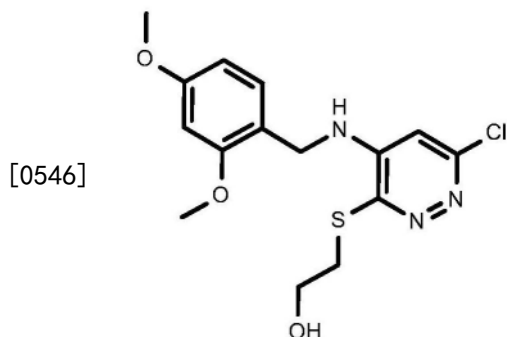
[0541] 中间体60:N-[2-(4-{2-[4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基硫烷基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基]氨甲酰基}乙基)哌嗪-1-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯



[0543] 按照用于合成中间体47的程序,从中间体50 (42mg, 0.16mmol) 和中间体59 (78mg, 0.17mmol) 开始制备中间体60以提供标题化合物 (115mg, 回收率假定为定量的)。

[0544] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :645.4 (方法2)

[0545] 中间体61:2-[6-氯-4-{[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基}哒嗪-3-基)硫烷基]乙醇-1-醇

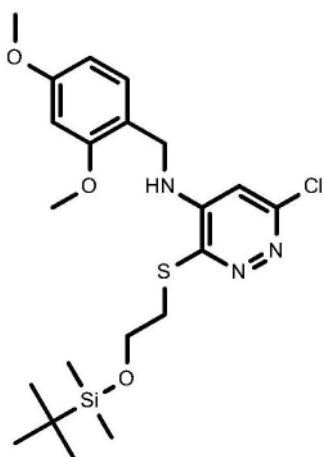


[0547] 向2-巯基乙醇 (0.13mL, 1.78mmol) 在DMF (8mL) 中的溶液中,加入NaH在油中的60%分散体 (71.3mg, 1.78mmol), 并将混合物在室温搅拌1h。加入溶解在DMF (2mL) 中的3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺 (中间体6, 400mg, 1.27mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液中,并用EtOAc萃取。将有机相分离,穿过疏水分相器过滤,并减压浓缩。将粗制物用小量的DCM洗涤并过滤以得到作为固体的第一批次。将滤液在减压下浓缩并将它通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从c-Hex至100% EtOAc) 纯化。将如此得到的产物与第一批次混合以提供标题化合物 (257mg, 0.29mmol, 57% 收率)。

[0548] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :356.1 (方法1)

[0549] 中间体62:3-({2-[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基}乙基)硫烷基)-6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺

[0550]

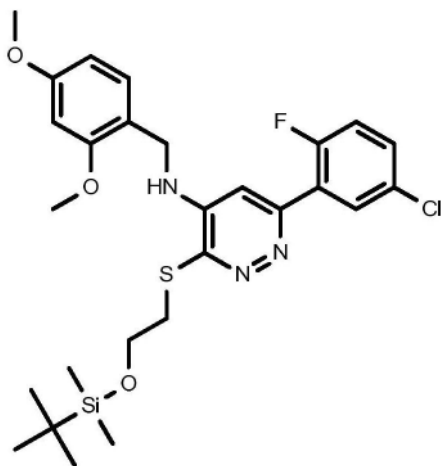


[0551] 向2-[(6-氯-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基)吡嗪-3-基]硫烷基}乙烷-1-醇(中间体61, 257mg, 0.29mmol)在DCM(7mL)中的溶液中,加入TEA(0.25mL, 1.81mmol),随后加入叔丁基-氯-二甲基硅烷(218mg, 1.44mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后用DCM稀释,并用饱和 NH_4Cl 水溶液洗涤。将有机相分离,穿过疏水分相器过滤并减压浓缩。将粗制物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从c-Hex至25% EtOAc)纯化。蒸发适当的级分,提供标题化合物(227mg, 0.48mmol, 67%收率)。

[0552] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :470.2 (方法1)

[0553] 中间体63:3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]吡嗪-4-胺

[0554]

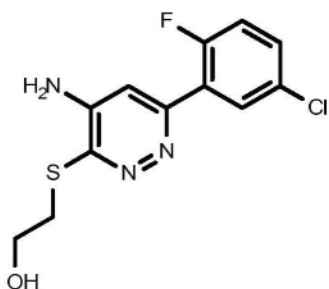


[0555] 按照用于合成中间体8的程序,在有 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (71mg, 0.10mmol)存在下从中间体62(227mg, 0.48mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(126mg, 0.72mmol)开始制备中间体63以提供标题化合物(158mg, 0.28mmol, 58%收率)。

[0556] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :564.1 (方法1)

[0557] 中间体64:2-[[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)吡嗪-3-基]硫烷基}乙烷-1-醇

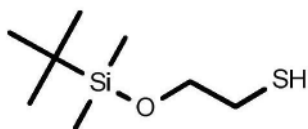
[0558]



[0559] 向中间体63 (158mg, 0.28mmol) 在MeCN (2.7mL) 和缓冲溶液 (pH=9, 0.6mL) 中的溶液中加入硝酸铈(IV) 铵 (181mg, 0.70mmol), 并将混合物在室温搅拌30分钟。将混合物用EtOAc稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机相分离, 穿过疏水分相器过滤, 并减压浓缩。将粗制物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从DCM至50%EtOAc) 纯化。蒸发适当的级分, 提供标题化合物 (63mg, 0.21mmol, 75%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 300.0 (方法1)

[0560] 中间体65: 2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙烷-1-硫醇

[0561]

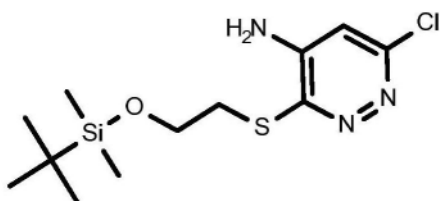


[0562] 向2-巯基乙醇 (1.8mL, 25.6mmol) 和咪唑 (3.49g, 51.2mmol) 在DCM (20mL) 中的搅拌溶液中加入叔丁基-氯-二甲基硅烷 (4.24g, 28.2mmol)。将反应物在室温搅拌过夜。加入水, 将各相分离, 并将有机相用更多的水洗涤。将有机相穿过分相器过滤并在真空下蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从c-Hex至20%EtOAc) 纯化, 以产生标题化合物 (3.70g, 19.2mmol, 76%收率)。

[0563] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 3.74 (t, J=6.38Hz, 2H) 2.64 (dt, J=8.31, 6.41Hz, 2H) 1.49-1.58 (m, 1H) 0.92 (s, 9H) 0.09 (s, 6H)。

[0564] 中间体66: 3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-氯吡嗪-4-胺

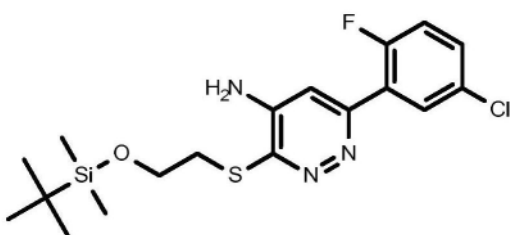
[0565]



[0566] 按照用于合成中间体61的程序, 从3,6-二氯吡嗪-4-胺 (1.7g, 10.4mmol) 和中间体65 (2.99g, 15.6mmol) 开始制备中间体66以提供标题化合物 (2.56g, 8.01mmol, 77%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 320.9 (方法1)

[0567] 中间体67: 3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)吡嗪-4-胺

[0568]



[0569] 方法A

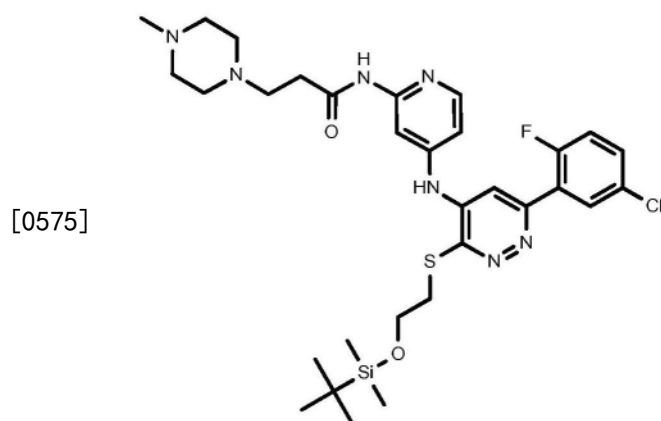
[0570] 按照用于合成中间体62的程序,从2- {[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]硫烷基}乙烷-1-醇(中间体64,63mg,0.21mmol)开始制备中间体67以提供标题化合物(80mg,0.19mmol,92%收率)。

[0571] 方法B

[0572] 也按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(1.35g,1.85mmol)存在下从中间体66(2.96g,9.25mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(2.42g,13.88mmol)开始制备中间体67以提供标题化合物(2.3g,5.56mmol,60%收率)。

[0573] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :414.1 (方法1)

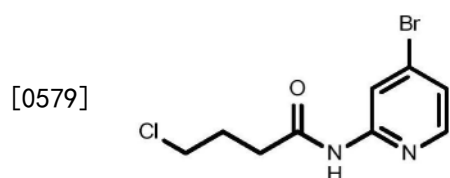
[0574] 中间体68:N-(4- {[3- ((2- [(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基)硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基)氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[0576] 按照用于合成中间体47的程序,从中间体67(80mg,0.19mmol)和中间体2(70mg,0.21mmol)开始制备中间体68以提供标题化合物(134mg,回收率假定为定量的)。

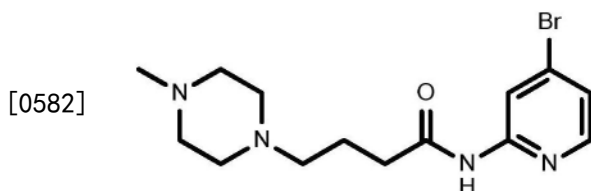
[0577] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :660.2 (方法2)

[0578] 中间体69:N-(4-溴吡啶-2-基)-4-氯丁酰胺



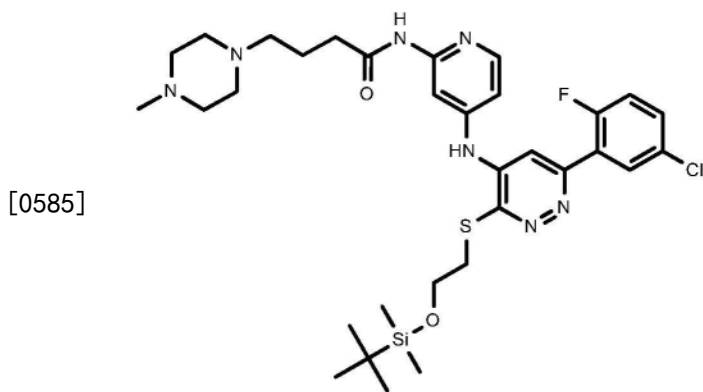
[0580] 在0℃在N₂下将4-氯丁酰氯(0.71mL,6.36mmol)逐滴加入4-溴吡啶-2-胺(1g,5.78mmol)、TEA(2.42mL,17.3mmol)在干燥的DCM(30mL)中的搅拌溶液中。将得到的混合物在室温搅拌过夜。在0℃加入另外的4-氯丁酰氯(0.3mL,2.6mmol)。将混合物在室温搅拌3小时。然后将混合物用更多的DCM稀释,并用盐水洗涤。将有机相分离,经Na₂SO₄干燥,并过滤。将溶剂蒸发以产生粗制油,将其通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从c-Hex至30% EtOAc)纯化以提供标题化合物(1.29g,4.65mmol,80%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :276.9 (方法1)

[0581] 中间体70:N-(4-溴吡啶-2-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺



[0583] 将N-(4-溴吡啶-2-基)-4-氯丁酰胺(中间体69, 500mg, 1.8mmol)、1-甲基哌嗪(2.0mL, 18.0mmol)和TEA(0.75mL, 5.4mmol)在THF(7.2mL)中的溶液在70℃加热24小时。在真空下除去挥发物。将残余物用EtOAc溶解,并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机相用盐水洗涤,分离,穿过分相器过滤并在真空下蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从c-Hex至40% EtOAc)纯化以产生标题化合物(475mg, 1.39mmol, 77%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 341.6 (方法2)

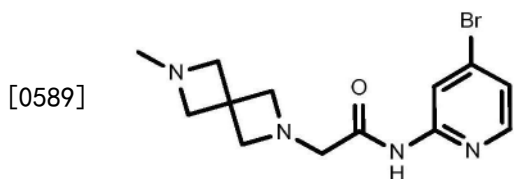
[0584] 中间体71: N-(4-([3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基)吡啶-2-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁酰胺



[0586] 按照用于合成中间体47的程序,从中间体67(80mg, 0.19mmol)和中间体70(73mg, 0.21mmol)开始制备中间体71以提供标题化合物(98mg, 0.14mmol, 75%收率)。

[0587] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 674.3 (方法2)

[0588] 中间体72: N-(4-溴吡啶-2-基)-2-{6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}乙酰胺

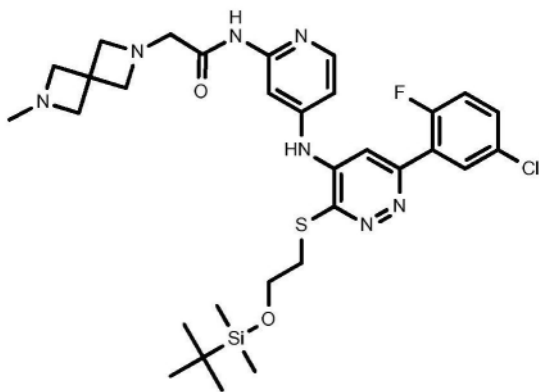


[0590] 在室温在N₂下将TEA(0.87mL, 6.25mmol)加入2-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷二盐酸盐(386mg, 2.08mmol)在干燥的MeCN(8mL)中的搅拌溶液中。在10分钟以后,将反应物用冰浴冷却,并加入N-(4-溴吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺(中间体33, 350mg, 1.39mmol),随后加入催化量的碘化钾。允许反应混合物达到室温并在该温度搅拌2小时。加入水和EtOAc,分离有机相并将水相用EtOAc萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥并过滤。将溶剂蒸发并将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从c-Hex至45% EtOAc)纯化以提供标题化合物(330mg, 1.01mmol, 73%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 325.0 (方法2)

[0591] 中间体73: N-(4-([3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基)吡啶-2-基)-2-{6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}乙

酰胺

[0592]

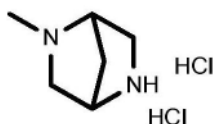


[0593] 按照用于合成中间体47的程序,从中间体67 (210mg, 0.51mmol) 和中间体72 (318mg, 0.56mmol) 开始制备中间体73,以提供标题化合物 (224mg, 0.34mmol, 67%收率)。

[0594] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :658.3 (方法2)

[0595] 中间体74:2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷二盐酸盐

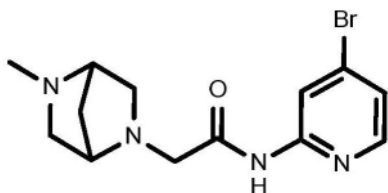
[0596]



[0597] 将2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷二氢溴化物 (1g, 3.65mmol) 装入SCX中并用1N NH_3 在MeOH中的溶液洗脱。将级分在减压下浓缩并然后用HCl (4N的在1,4-二氧杂环己烷中的溶液) (2.74mL, 10.95mmol) 处理。将混合物在减压下浓缩以提供标题化合物 (330mg, 1.78mmol, 49%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :113.2 (方法2)

[0598] 中间体75:N-(4-溴吡啶-2-基)-2-{5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基}乙酰胺

[0599]

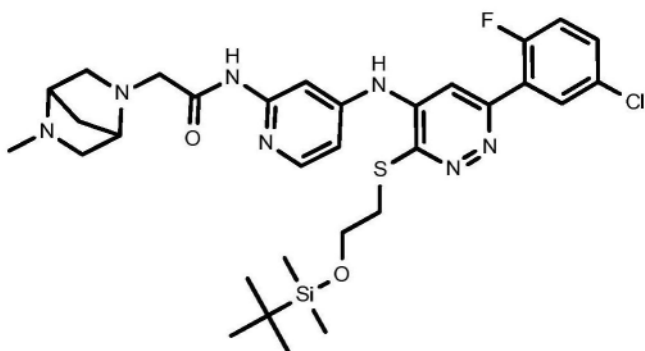


[0600] 按照用于合成中间体39的程序,从中间体33 (200mg, 0.79mmol) 和中间体74 (220mg, 1.19mmol) 开始制备中间体75以提供标题化合物 (160mg, 0.49mmol, 62%收率)。

[0601] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :325.1 (方法2)

[0602] 中间体76:N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-{5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基}乙酰胺

[0603]

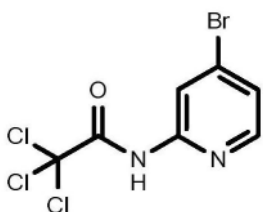


[0604] 按照用于合成中间体47的程序,从中间体67 (180mg, 0.43mmol) 和中间体75 (155mg, 0.48mmol) 开始制备中间体76以提供标题化合物 (160mg, 0.24mmol, 56%收率)。

[0605] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :658.3 (方法2)

[0606] 中间体77:N-(4-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氯乙酰胺

[0607]

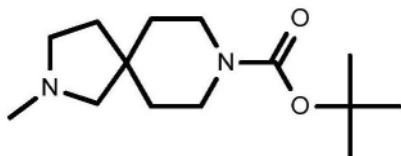


[0608] 在0℃将4-溴-2-吡啶胺 (780mg, 4.51mmol) 和TEA (0.69mL, 4.96mmol) 在THF (23mL) 中的溶液用2,2,2-三氯乙酰氯 (0.48mL, 4.28mmol) 处理。将混合物在相同温度搅拌10分钟并然后在室温搅拌4小时。将混合物冷却至0℃并小心地用水淬灭,并然后用饱和NaHCO₃溶液淬灭。将混合物用EtOAc萃取,用Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage硅胶NH上的快速色谱法 (从c-Hex至100% EtOAc) 纯化以提供标题化合物 (1.10g, 3.45mmol, 77%收率)。

[0609] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :316.8 (方法1)

[0610] 中间体78:2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯

[0611]



[0612] 按照用于合成中间体31的程序,从2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (3.16g, 13.15mmol) 和37%w/w甲醛水溶液 (4.95mL, 65.8mmol) 开始制备中间体78以提供标题化合物 (1.37g, 5.41mmol, 41%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :255.4 (方法2)

[0613] 中间体79:2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷二盐酸盐

[0614]

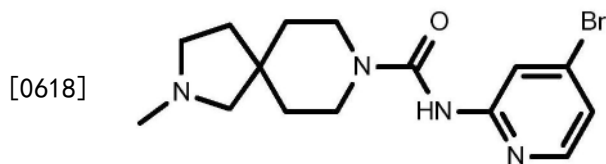


[0615] 按照用于合成中间体32的程序,从2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯 (中间体78, 1.37g, 5.4mmol) 开始制备中间体79以提供标题化合物 (912mg, 4mmol, 74%收率)。

[0616] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δppm 3.76 (ddd, J=11.7, 7.8, 3.9Hz, 1H), 3.69 (d, J=

12.1Hz, 1H), 3.18-3.29 (m, 5H), 3.04 (d, J=12.1Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.15-2.26 (m, 1H), 1.87-2.10 (m, 5H)。

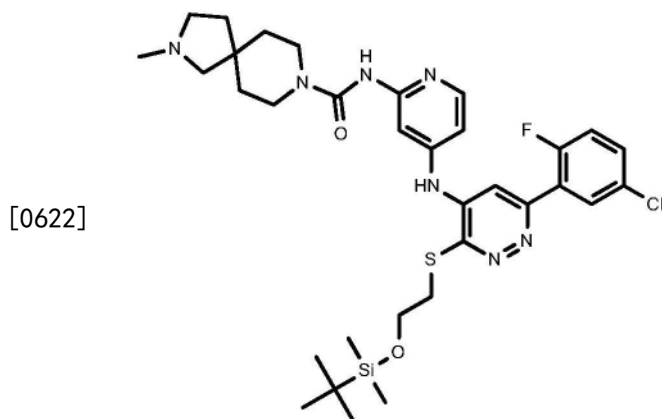
[0617] 中间体80:N-(4-溴吡啶-2-基)-2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺



[0619] 将N-(4-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氯乙酰胺(中间体77, 200mg, 0.63mmol)和2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷二盐酸盐(中间体79, 157mg, 0.69mmol)在DMSO(4.2mL)和 Na_2CO_3 (233mg, 2.2mmol)中的混合物在100℃搅拌2.5小时。将混合物用饱和 NaHCO_3 溶液处理,并用DCM萃取。将有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage硅胶NH上的快速色谱法(从EtOAc至10% MeOH)纯化,然后通过Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从 H_2O +0.1% HCOOH 至20% MeCN+0.1% HCOOH)进一步纯化,并通过PL- HCO_3 筒使用MeOH洗脱以提供标题化合物(103mg, 0.29mmol, 46%收率)。

[0620] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 353.1 (方法1)

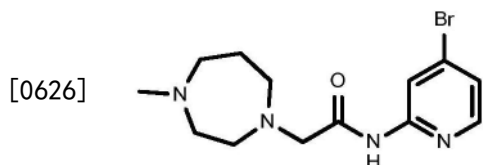
[0621] 中间体81:N-(4-({[3-({[2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺



[0623] 按照用于合成中间体47的程序,从中间体67(100mg, 0.24mmol)和中间体80(95mg, 0.27mmol)开始制备中间体81以提供标题化合物(130mg, 0.19mmol, 78%收率)。

[0624] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 686.3 (方法2)

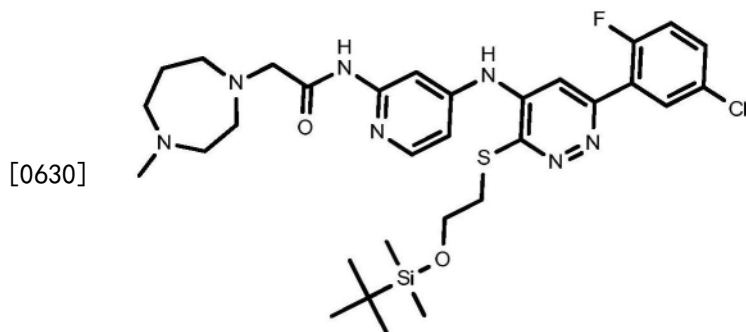
[0625] 中间体82:N-(4-溴吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺



[0627] 在室温将N-(4-溴吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺(中间体33, 300mg, 1.20mmol)加入1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(275mg, 2.40mmol)在干燥的DMF(4.55mL)中的搅拌溶液中。3小时以后,将混合物用 H_2O 处理,并用EtOAc萃取。将有机层分离,用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH上的快速色谱法(从c-Hex至40% EtOAc)纯化以提供(209mg, 0.64mmol, 53%收率)。

[0628] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :327.4 (方法2)

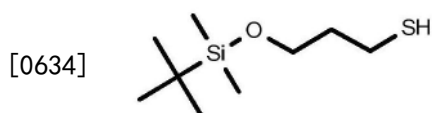
[0629] 中间体83:N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺



[0631] 按照用于合成中间体47的程序,从中间体67(100mg,0.24mmol)和中间体82(87mg,0.27mmol)开始制备中间体83以提供标题化合物(213mg,回收率假定为定量的)。

[0632] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :660.3 (方法2)

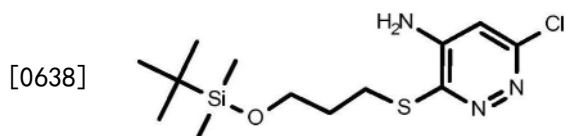
[0633] 中间体84:3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙烷-1-硫醇



[0635] 也按照用于合成中间体65的程序,从3-巯基-1-丙醇(1g,10.85mmol)开始制备中间体84以提供标题化合物(1.8g,8.72mmol,80%收率)。

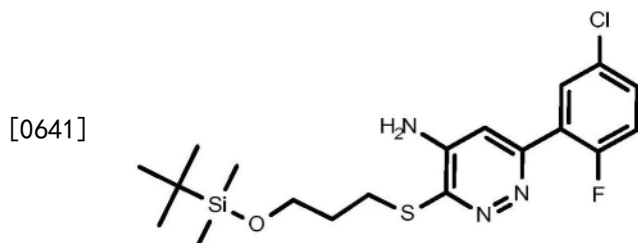
[0636] ^1H NMR (400MHz,氯仿-d) δ ppm 3.72 (t, J=5.94Hz, 2H) 2.56-2.68 (m, 2H) 1.77-1.86 (m, 2H) 1.34 (t, J=7.92Hz, 1H) 0.90 (s, 9H) 0.07 (s, 6H)。

[0637] 中间体85:3-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丙基硫烷基]-6-氯哒嗪-4-胺



[0639] 按照用于合成中间体61的程序,从中间体84(1.8g,8.73mmol)开始制备中间体85以提供标题化合物(1.62g,4.84mmol,83%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :334.2 (方法1)

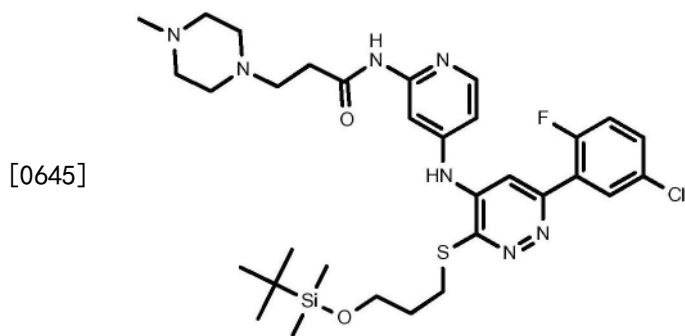
[0640] 中间体86:3-({3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺



[0642] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(214mg,0.29mmol)存在下从中间体85(488mg,1.86mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(382mg,2.19mmol)开始制备中间体86以提供标题化合物(300mg,0.70mmol,48%收率)。

[0643] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :428.2 (方法1)

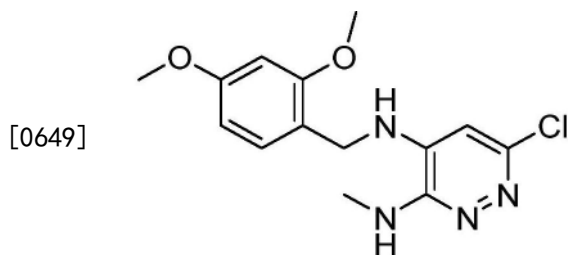
[0644] 中间体87:N-(4-([3-([3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)硫烷基]-6-(5-氯-2-氟苯基)吡啶-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[0646] 按照用于合成中间体47的程序,从中间体86(100mg,0.23mmol)和中间体2(84mg,0.26mmol)开始制备中间体87以提供标题化合物(150mg,0.022mmol,55%收率)。

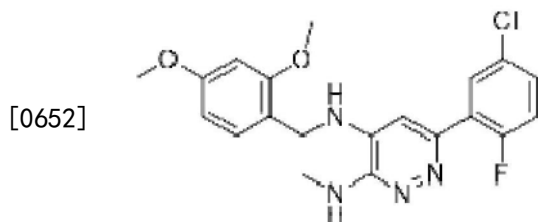
[0647] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :674.5 (方法2)

[0648] 中间体88:6-氯-N4-(2,4-二甲氧基苄基)-N3-甲基吡啶-3,4-二胺



[0650] 向3,6-二氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)吡啶-4-胺(中间体6,1.2g,3.82mmol)在干燥的NMP(10mL)中的溶液中,加入TEA(0.532mL,3.82mmol)和33重量%甲胺在无水乙醇中的溶液(0.713mL,5.73mmol),并将反应物加热至125℃保持12h。然后,将反应物通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCOOH至40% MeCN+0.1% HCOOH)纯化以提供作为位置异构体的混合物的标题化合物(0.6g,1.943mmol,51%收率)和6-氯-N4-(2,4-二甲氧基苄基)-N3-甲基吡啶-3,4-二胺(0.6g,1.943mmol,51%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :308.9 (方法1)

[0651] 中间体89:6-(2-氯-5-氟苯基)-N4-(2,4-二甲氧基苄基)-N3-甲基吡啶-3,4-二胺

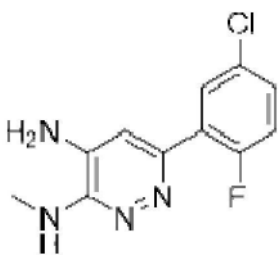


[0653] 按照用于合成中间体8的程序,从中间体88(600mg,1.943mmol)开始并使用5-氯-2-氟苯基硼酸(1.016g,5.83mmol)制备中间体89。通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCOOH至40% MeCN+0.1% HCOOH)纯化,提供标题化合物(400mg,0.993mmol,51%收率)。

[0654] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :403.0 (方法1)

[0655] 中间体90:6-(2-氯-5-氟苯基)-N3-甲基吡啶-3,4-二胺

[0656]

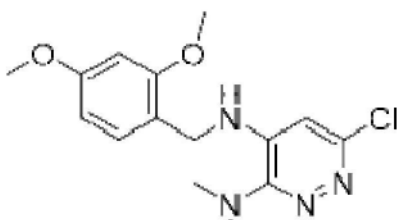


[0657] 按照用于合成中间体9的程序,从中间体89(0.160g,0.397mmol)开始并使用丁醇(2mL)作为溶剂制备中间体90。通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCOOH至30% MeCN+0.1% HCOOH)纯化,提供标题化合物(100mg,0.397mmol,回收率假定为定量的)。

[0658] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :252.9 (方法1)

[0659] 中间体91:6-氯-N4-(2,4-二甲氧基苄基)-N3,N3-二甲基哒嗪-3,4-二胺

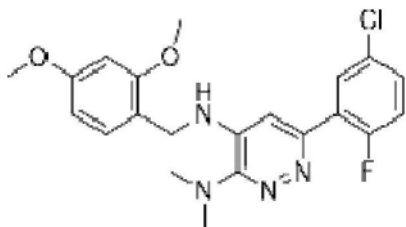
[0660]



[0661] 按照用于合成中间体88的程序,从中间体6(1.0g,3.18mmol)开始并使用2.0M的二甲胺在THF中的溶液制备中间体91。通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCOOH至100% MeCN+0.1% HCOOH)纯化,提供标题化合物(172mg,0.533mmol,17%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :322.9 (方法1)

[0662] 中间体92:6-(5-氯-2-氟苯基)-N4-(2,4-二甲氧基苄基)-N3,N3-二甲基哒嗪-3,4-二胺

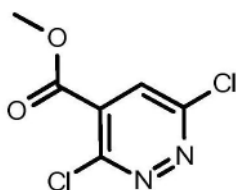
[0663]



[0664] 按照用于合成中间体8的程序,从中间体91(170mg,0.527mmol)开始制备中间体92。通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCOOH至40% MeCN+0.1% HCOOH)纯化,提供标题化合物(120mg,0.288mmol,55%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :417.1 (方法1)

[0665] 中间体93:3,6-二氯哒嗪-4-甲酸甲酯

[0666]

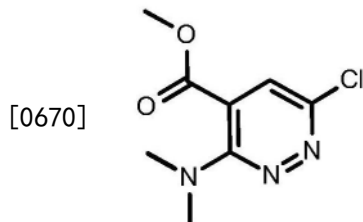


[0667] 将2M的在己烷中的(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(7.12mL,14.2mmol)逐滴加入3,6-二氯-4-哒嗪甲酸(2.5g,12.9mmol)在MeOH(2.62mL)/DCM(15mL)中的搅拌溶液中。将得到的

溶液在室温搅拌1h,然后逐滴加入另外5mL的2M的在己烷中的(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷并搅拌1h。在真空下除去挥发物,并将残余物通过在Biotage硅胶上的快速色谱法(从c-Hex至25% EtOAc)纯化以提供标题化合物(1.55g,7.49mmol,58%收率)。

[0668] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :207.1 (方法1)

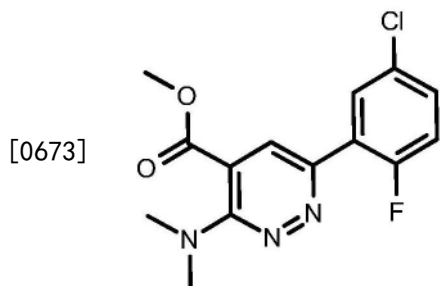
[0669] 中间体94:6-氯-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-甲酸甲酯



[0671] 将3,6-二氯哒嗪-4-甲酸甲酯(中间体93,138mg,0.67mmol)、DIPEA(0.17mL,1mmol)和2M的在THF中的二甲胺(0.33mL,0.67mmol)在干燥的1,2-二甲氧基乙烷(2mL)中的混合物在80°C加热18小时。在真空下除去挥发物,并将粗制物质通过在Biotage硅胶上的快速色谱法(从c-Hex至25% EtOAc)纯化以提供标题化合物(130mg,0.60mmol,90%收率)。

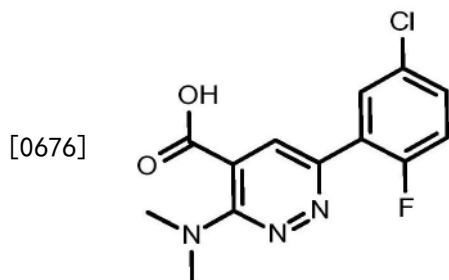
LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :216.2 (方法1)

[0672] 中间体95:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-甲酸甲酯



[0674] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(85mg,0.12mmol)存在下从6-氯-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-甲酸甲酯(中间体94,125mg,0.58mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(202mg,1.16mmol)开始制备中间体95以提供标题化合物(153mg,0.49mmol,85%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :310.1 (方法1)

[0675] 中间体96:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-甲酸

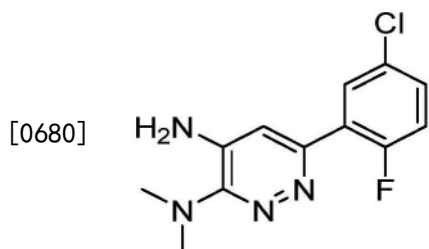


[0677] 将氢氧化锂水合物(40.6mg,0.97mmol)加入6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-甲酸甲酯(中间体95,150mg,0.48mmol)在H₂O(0.71mL)和MeOH(4.29mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌过夜。在真空下除去挥发物;将残余物用EtOAc稀释并加入饱和NH₄Cl溶液直到pH 7。观察到悬浮液,在真空下除去挥发物,并将残余物通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O至50% MeCN)纯化以提供标题化合物(140mg,0.47mmol,

98%收率)。

[0678] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :296.1 (方法1)

[0679] 中间体97:6-(5-氯-2-氟苯基)-N3,N3-二甲基哒嗪-3,4-二胺



[0681] 方法A

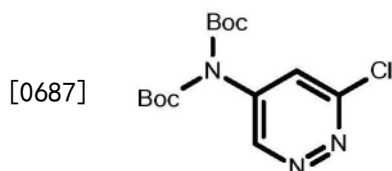
[0682] 按照用于合成中间体9的程序,从中间体92(0.120g,0.288mmol)开始制备中间体97。通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCOOH至30% MeCN+0.1% HCOOH)纯化,提供标题化合物(77mg,0.288mmol,回收率假定为定量的)。

[0683] 方法B

[0684] 将TEA(79.2μL,0.57mmol)和叠氮磷酸二苯酯(112μL,0.52mmol)加入6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-甲酸(中间体96,140mg,0.47mmol)在DMF(2mL)中的溶液中。将得到的溶液在室温搅拌4小时,然后加入H₂O(1.1mL),并将混合物在65℃加热1.5h。将混合物在真空中浓缩并通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCOOH至30% MeCN+0.1% HCOOH)纯化。蒸发适当级分,然后将残余物加载到SCX上,用MeOH洗涤,并用1N NH₃在MeOH中的溶液洗脱。蒸发碱性级分,提供标题化合物(34mg,0.13mmol,27%收率)。

[0685] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :267.2 (方法1)

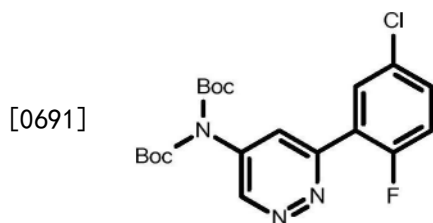
[0686] 中间体98:N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(6-氯哒嗪-4-基)氨基甲酸叔丁酯



[0688] 酯

[0689] 将6-氯哒嗪-4-胺(2.0g,15.44mmol)溶解在THF(80mL)中,加入TEA(3.12g,30.88mmol)和DMAP(0.09g,0.77mmol),随后加入二碳酸二叔丁酯(11.79g,54.03mmol)。将混合物回流5小时。然后蒸发THF并将残余物在EtOAc和NH₄Cl饱和溶液之间分配,将有机相干燥并蒸发,将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至30% EtOAc)纯化以提供标题化合物(3.96g,12.01mmol,78%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :330.1 (方法1)

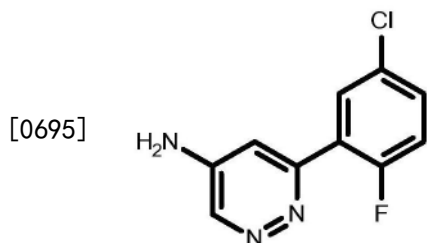
[0690] 中间体99:N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨



[0692] 基甲酸叔丁酯

[0693] 按照用于合成中间体8的程序,从中间体98(1.0g,3.03mmol)开始制备中间体99。通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至30% EtOAc)纯化,提供标题化合物(1.1g,2.6mmol,86%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):330.1 (方法1)

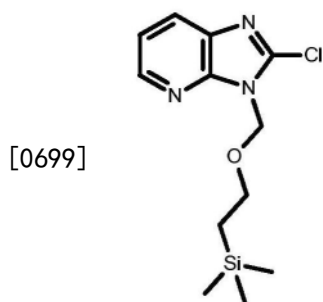
[0694] 中间体100:6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺



[0696] 将中间体99(1.1g,2.6mmol)溶解在DCM(10mL)和TFA(3.0mL,39.18mmol)中,将反应溶液搅拌5小时,然后加入另外2mL的TFA,并将反应物在室温搅拌过夜。次日,在真空下除去挥发物,将残余物溶解在MeOH中并加载到SCX筒上用MeOH洗涤并用1NNH₃在MeOH中的溶液洗脱;收集碱性级分以提供标题化合物(530mg,2.37mmol,91%收率)。

[0697] LC-MS (ESI):m/z (M+1):224 (方法2)

[0698] 中间体101:2-氯-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑



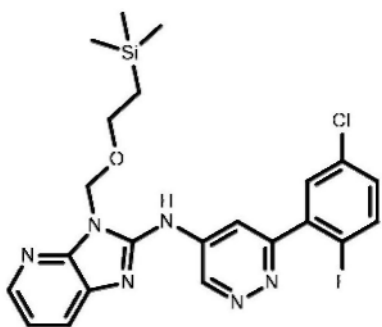
[0700] 并[4,5-b]吡啶

[0701] 在N₂下将2-氯-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(200mg,1.3mmol)悬浮于THF(8mL)中,并加入DIPEA(0.68mL,3.91mmol),随后加入2-(氯甲氧基)乙基-三甲基硅烷(0.3mL,1.69mmol)。将反应混合物回流搅拌4小时。然后使它达到室温,加入水和EtOAc,将产物用EtOAc萃取几次,将有机相收集,干燥并蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至100% EtOAc)纯化以提供标题化合物(180mg,0.63mmol 49%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):284.2 (方法1)

[0702] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.40 (dd, J=4.8, 1.3Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.29 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.61-3.72 (m, 2H), 0.91-1.00 (m, 2H), -0.05 (s, 9H)。

[0703] 中间体102:6-(5-氯-2-氟苯基)-N-(3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)哒嗪-4-胺

[0704]

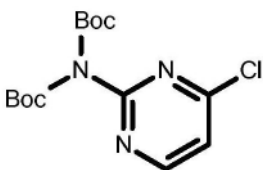


[0705] 按照用于合成中间体18的程序,从中间体101 (113mg, 0.40mmol) 和中间体100 (70mg, 0.31mmol) 开始制备中间体102以提供标题化合物 (35mg, 0.07mmol, 24%收率)。

[0706] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :471.4 (方法1)

[0707] 中间体103:N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁

[0708]



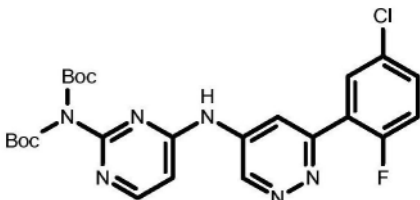
[0709] 酯

[0710] 按照用于合成中间体98的程序,从4-氯-2-嘧啶胺 (200mg, 1.54mmol) 开始制备中间体103。通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从cHex至20% EtOAc) 纯化,提供标题化合物 (500mg, 1.52mmol, 98%收率)。

[0711] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :330.3 (方法1)

[0712] 中间体104:N-[(叔丁氧基)羰基]-N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-

[0713]



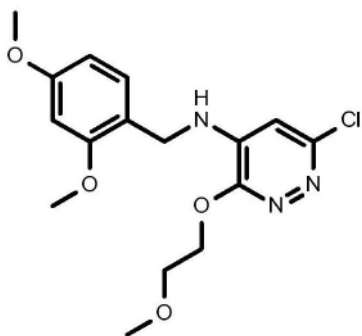
[0714] 基]氨基}嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0715] 按照用于合成中间体8的程序,从中间体103 (113mg, 0.34mmol) 和中间体100 (70mg, 0.31mmol) 开始制备中间体104以提供标题化合物 (30mg, 0.06mmol, 18%收率)。

[0716] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :517.4 (方法1)

[0717] 中间体105:6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-胺

[0718]

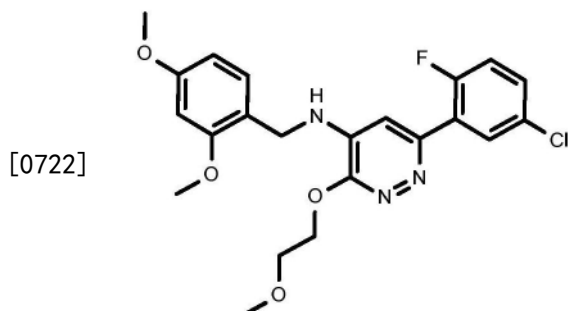


[0719] 按照用于合成中间体7的程序,从3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-

4-胺(中间体6, 1g, 3.18mmol)和2-甲氧基乙醇(0.33mL, 4.14mmol)开始制备中间体105以提供标题化合物(776mg, 2.20mmol, 69%收率)。

[0720] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :354.2 (方法1)

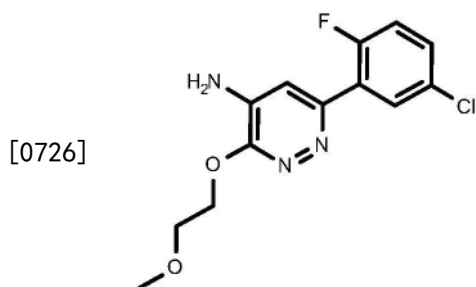
[0721] 中间体106: 6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-胺



[0723] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(286mg, 0.39mmol)存在下从6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-胺(中间体105, 691mg, 1.95mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(511mg, 2.93mmol)开始制备中间体106以提供标题化合物(607mg, 1.35mmol, 69%收率)。

[0724] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :448.3 (方法1)

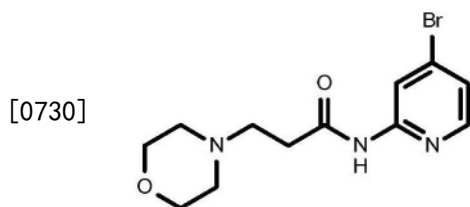
[0725] 中间体107: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-胺



[0727] 按照用于合成中间体9的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-胺(中间体106, 607mg, 1.35mmol)开始制备中间体107以提供标题化合物(350mg, 1.18mmol, 87%收率)。

[0728] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :298.1 (方法1)

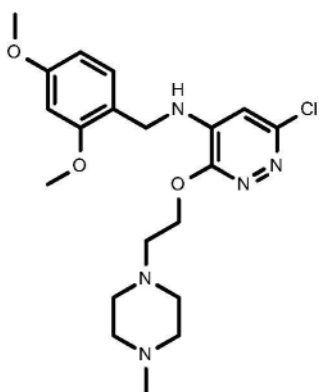
[0729] 中间体108: N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(吗啉-4-基)丙酰胺



[0731] 按照用于合成中间体2的程序,从N-(4-溴吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺(中间体1, 450mg, 1.98mmol)和吗啉(0.38mL, 4.36mmol)开始制备中间体108以提供标题化合物(540mg, 1.72mmol, 87%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :314.1 (方法1)

[0732] 中间体109: 6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-胺

[0733]

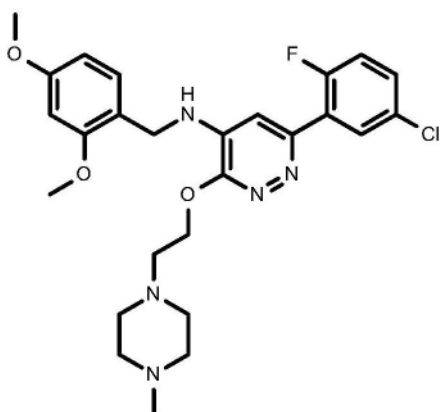


[0734] 向2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙烷-1-醇(1.38g,9.55mmol)在DMF(7mL)中的溶液中,加入NaH在油中的60%分散体(382mg,9.55mmol),并将混合物在室温搅拌1.5小时。加入溶解在DMF(3mL)中的3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺(中间体6,1g,3.18mmol),并将混合物在130℃搅拌过夜。允许混合物冷却至室温,倒入饱和NaHCO₃水溶液中,并用EtOAc萃取。将有机相分离,穿过疏水分相器过滤,并减压浓缩。将粗制物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从DCM至3% MeOH)纯化。蒸发适当的级分,提供标题化合物(608mg,1.44mmol,45%收率)。

[0735] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 422.6 (方法1)

[0736] 中间体110: 6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-胺

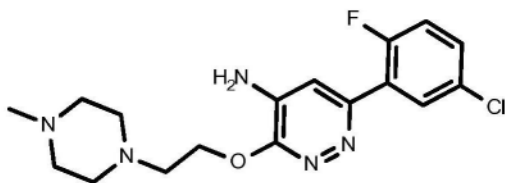
[0737]



[0738] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(211mg,0.29mmol)存在下从6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-胺(中间体109,608mg,1.44mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(376mg,2.16mmol)开始制备中间体110以提供标题化合物(457mg,0.89mmol,61%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 516.3 (方法2)

[0739] 中间体111: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-胺

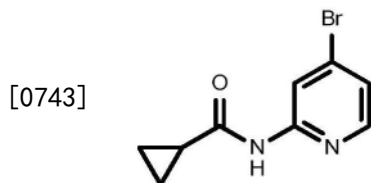
[0740]



[0741] 按照用于合成中间体9的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-胺(中间体110,457mg,0.89mmol)开始制备

中间体111以提供标题化合物 (281mg, 0.77mmol, 87% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :366.2 (方法2)

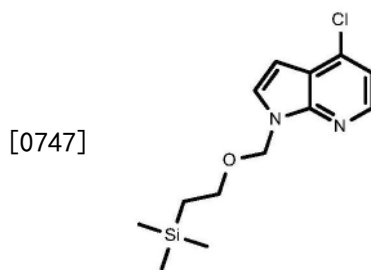
[0742] 中间体112:N-(4-溴吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0744] 向冰冷却的4-溴吡啶-2-胺 (500mg, 2.89mmol) 和吡啶 (0.7mL, 8.67mmol) 在DCM (15mL) 中的混合物中, 逐滴加入环丙烷甲酰氯 (0.31mL, 3.47mmol), 并将混合物在0°C搅拌 1h。将反应物淬灭, 并用饱和NH₄Cl水溶液洗涤并将有机相分离, 穿过疏水分相器过滤, 并减压浓缩。将粗制物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从DCM至15% EtOAc) 纯化。蒸发适当的级分, 提供标题化合物 (712mg, 2.95mmol, 定量收率)。

[0745] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :240.9 (方法1)

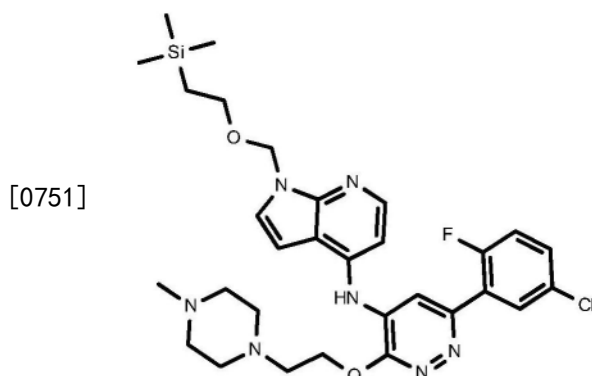
[0746] 中间体113:4-氯-1- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶



[0748] 按照用于合成中间体23的程序, 从在DMF (16mL) 中的4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1g, 6.55mmol) 和2-(氯甲氧基)乙基-三甲基硅烷 (1.5mL, 8.52mmol) 开始制备中间体113以提供标题化合物 (1.96g, 回收率假定为定量的)。

[0749] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :283.1 (方法1)

[0750] 中间体114:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-N-(1- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哒嗪-4-胺

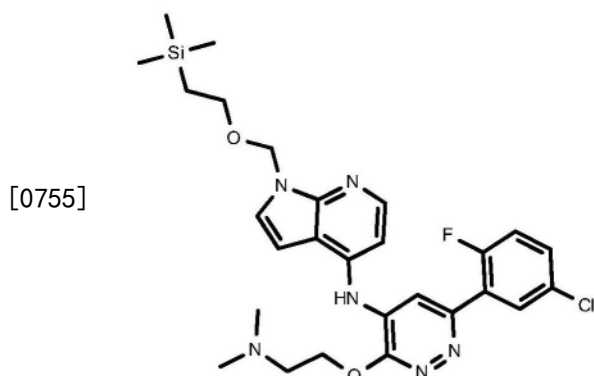


[0752] 按照用于合成中间体47的程序, 从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-胺 (中间体111, 90mg, 0.25mmol) 和4-氯-1- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (中间体113, 83mg, 0.3mmol) 开始制备中间体114以提供标题

化合物 (79mg, 0.13mmol, 52% 收率)。

[0753] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :612.5 (方法2)

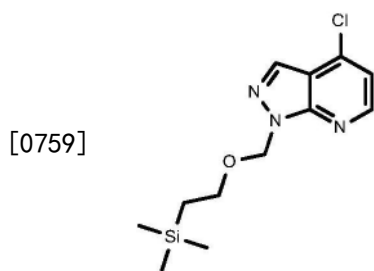
[0754] 中间体115: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哒嗪-4-胺



[0756] 按照用于合成中间体47的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-胺(中间体30, 110mg, 0.35mmol)和4-氯-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(中间体113, 120mg, 0.42mmol)开始制备中间体115以提供标题化合物(84mg, 0.15mmol, 43% 收率)。

[0757] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :557.3 (方法2)

[0758] 中间体116: 4-氯-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

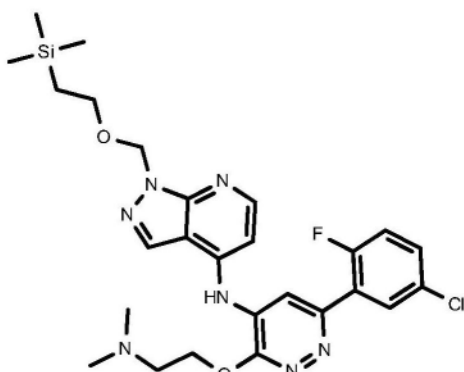


[0760] 将4-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(500mg, 3.26mmol)和 K_2CO_3 (1.35g, 9.77mmol)在DMF(16.7mL)中的混合物在室温搅拌30分钟,然后加入2-(氯甲氧基)乙基-三甲基硅烷(0.92mL, 5.2mmol),并将混合物在室温搅拌7小时。将混合物用EtOAc稀释,并用饱和 $NaHCO_3$ 溶液(3x)和盐水(1x)洗涤。将有机相穿过分相器过滤并在真空下浓缩。将粗制物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从c-Hex至15% EtOAc)纯化,然后通过Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从c-Hex至20% EtOAc)进一步纯化以提供标题化合物(535mg, 1.88mmol, 58% 收率)。

[0761] ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.57(d, $J=5.06$ Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 7.46(d, $J=5.06$ Hz, 1H), 5.80(s, 2H), 3.57-3.64(m, 2H), 0.83(d, $J=8.14$ Hz, 2H), -0.11(s, 9H)。

[0762] 中间体117: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)哒嗪-4-胺

[0763]

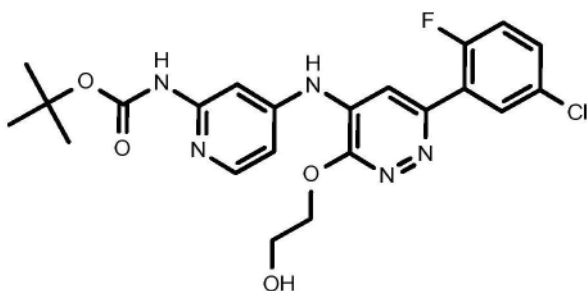


[0764] 按照用于合成中间体47的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]吡嗪-4-胺(中间体30,90mg,0.29mmol)和4-氯-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(中间体116,99mg,0.35mmol)开始制备中间体117以提供标题化合物(113mg,0.20mmol,70%收率)。

[0765] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :558.4 (方法2)

[0766] 中间体118:N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-羟基乙氧基)吡嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

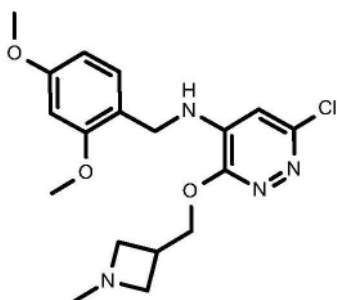
[0767]



[0768] 按照用于合成中间体47的程序,从2-{{4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)吡嗪-3-基}氧基}乙烷-1-醇(中间体4,193mg,0.63mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(191mg,0.70mmol)开始制备中间体118以提供标题化合物(100mg,0.21mmol,33%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :476.3 (方法2)

[0769] 中间体119:6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]吡嗪-4-胺

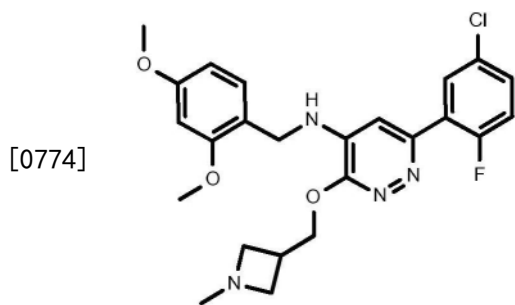
[0770]



[0771] 按照用于合成中间体7的程序,从3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]吡嗪-4-胺(中间体6,1.1g,3.5mmol)和(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲醇(460mg,4.55mmol)开始在120℃制备中间体119,以提供标题化合物(665mg,1.75mmol,50%收率)。

[0772] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :379.2 (方法1)

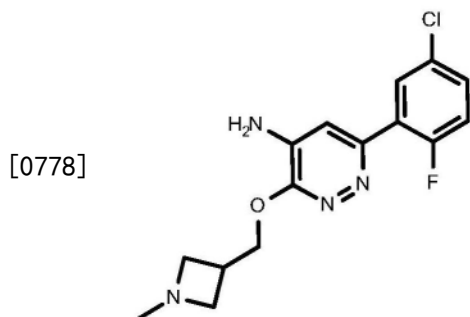
[0773] 中间体120:6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]哒嗪-4-胺



[0775] 在合适的管形瓶中,将6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]哒嗪-4-胺(中间体119,475mg,1.25mmol)、5-氯-2-氟苯硼酸(284mg,1.63mmol)、 Na_2CO_3 (266mg,2.51mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (73mg,0.06mmol)的混合物悬浮于甲苯(5mL)/乙醇(1.7mL)/水(1.7mL)中。将管形瓶密封,抽真空,用 N_2 回填,并在110°C在搅拌下加热过夜。再次加入另外的5-氯-2-氟苯硼酸(200mg,1.15mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (73mg,0.06mmol),并将混合物加热7小时。将混合物用EtOAc稀释,穿过**Celite**[®]垫过滤,用EtOAc洗涤。将有机相用盐水洗涤,分离,穿过分相器过滤,并在真空下蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从c-Hex至100%的EtOAc)纯化,提供标题化合物(204mg,0.43mmol,34%收率)。

[0776] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 473.2 (方法1)

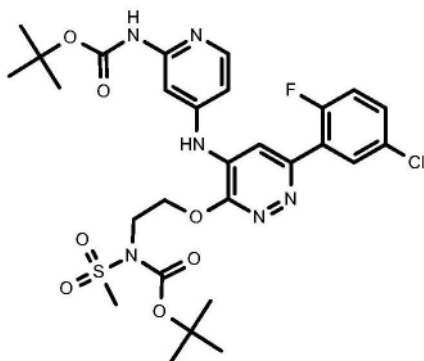
[0777] 中间体121:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]哒嗪-4-胺



[0779] 按照用于合成中间体9的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]哒嗪-4-胺(中间体120,144mg,0.30mmol)开始制备中间体121以提供标题化合物(95mg,0.29mmol,97%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 323.1 (方法2)

[0780] 中间体122:N-[2-({4-[(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}吡啶-4-基)氨基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基}氧基)乙基]-N-甲磺酰基氨基甲酸叔丁酯

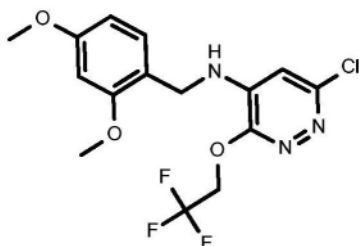
[0781]



[0782] 在室温和在N₂下,向N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-羟基乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体118,75mg,0.14mmol)在无水THF(5mL)中的溶液中,加入N-甲基磺酰基氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.15mmol)和PPh₃(40mg,0.15mmol),随后加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.03mL,0.15mmol)。将黄色溶液在室温搅拌1小时,然后加入另外的N-甲基磺酰基氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.15mmol)、PPh₃(40mg,0.15mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.03mL,0.15mmol)。将混合物在55℃加热1h。加入另外的N-甲基磺酰基氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.45mmol)、PPh₃(120mg,0.45mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.09mL,0.45mmol),并在1h以后,在55℃转化结束。将混合物在减压下浓缩,并将残余物通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCOOH至60% MeCN+0.1% HCOOH)纯化以提供标题化合物(130mg,回收率假定为定量的)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):653.3(方法1)

[0783] 中间体123:6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-胺

[0784]

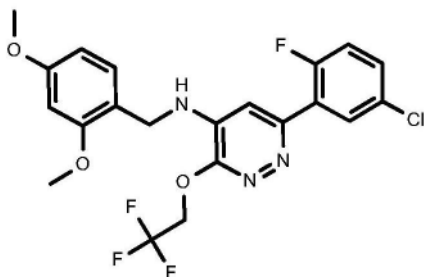


[0785] 按照用于合成中间体7的程序,从3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺(中间体6,100mg,0.32mmol)和2,2,2-三氟乙醇(30μL,0.41mmol)开始制备中间体123,以提供标题化合物(88mg,0.23mmol,73%收率)。

[0786] LC-MS (ESI):m/z (M+1):378.2(方法1)

[0787] 中间体124:6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-胺

[0788]

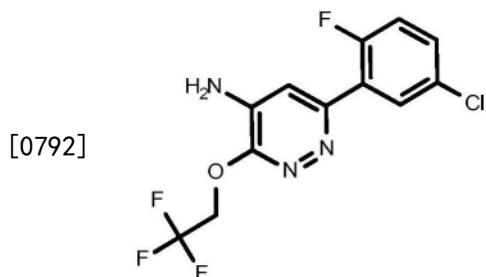


[0789] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(34mg,0.05mmol)存在下从6-氯-

N-[(2,4-二甲氧基苯基) 甲基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基) 哒嗪-4-胺 (中间体123, 88mg, 0.23mmol) 和5-氯-2-氟苯硼酸 (61mg, 0.31mmol) 开始制备中间体124以提供标题化合物 (88mg, 0.19mmol, 80% 收率)。

[0790] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :472.2 (方法1)

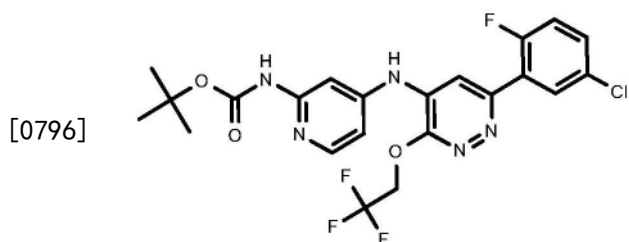
[0791] 中间体125:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基) 哒嗪-4-胺



[0793] 按照用于合成中间体9的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基) 甲基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基) 哒嗪-4-胺 (中间体124, 88mg, 0.19mmol) 开始制备中间体125以提供标题化合物 (48mg, 0.15mmol, 80% 收率)。

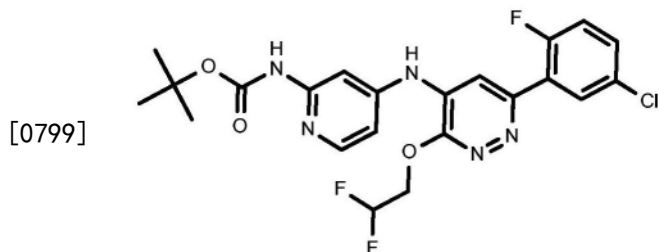
[0794] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :322.1 (方法1)

[0795] 中间体126:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯



[0797] 按照用于合成中间体47的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基) 哒嗪-4-胺 (中间体125, 48mg, 0.15mmol) 和N-(4-溴吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (45mg, 0.16mmol) 开始制备中间体126以提供标题化合物 (50mg, 0.10mmol, 65% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :514.2 (方法1)

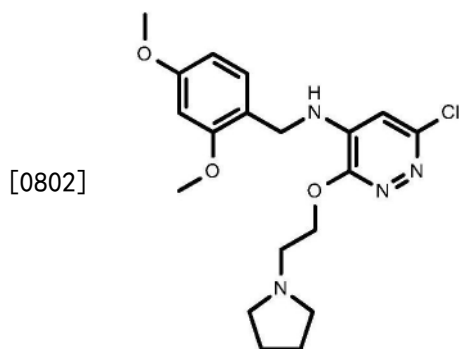
[0798] 中间体127:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯



[0800] 按照用于合成中间体47的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基) 哒嗪-4-胺 (中间体9, 60mg, 0.20mmol) 和N-(4-溴吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (59mg, 0.22mmol) 开始制备中间体127以提供标题化合物 (60mg, 0.12mmol, 61% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :496.2 (方法1)

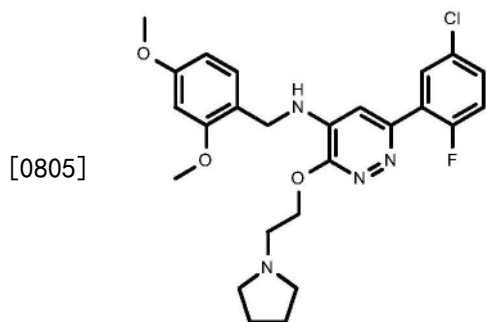
[0801] 中间体128:6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基) 甲基]-3-[2-(吡咯烷-1-基) 乙氧基] 哒

嗪-4-胺



[0803] 按照用于合成中间体109的程序,从3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺(中间体6,500mg,1.06mmol)和2-吡咯烷-1-基乙醇(550mg,4.77mmol)开始制备中间体128以提供标题化合物(664mg,回收率假定为定量的)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 393.2 (方法2)

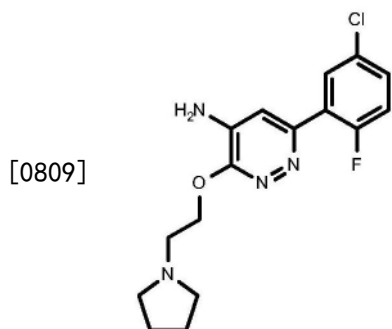
[0804] 中间体129: 6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]哒嗪-4-胺



[0806] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(161mg,0.22mmol)存在下从6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]哒嗪-4-胺(中间体128,664mg,1.06mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(287mg,1.65mmol)开始制备中间体129以提供标题化合物(355mg,0.73mmol,66%收率)。

[0807] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 487.4 (方法2)

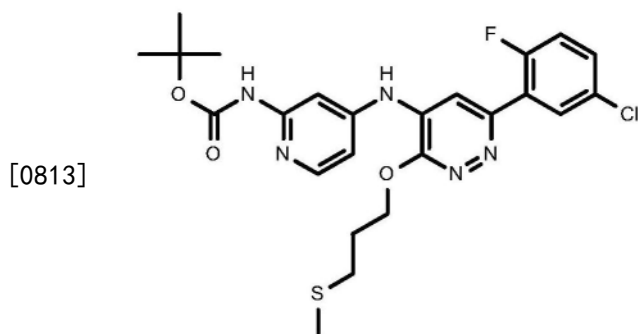
[0808] 中间体130: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]哒嗪-4-胺



[0810] 按照用于合成中间体9的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]哒嗪-4-胺(中间体129,355mg,0.73mmol)开始制备中间体130以提供标题化合物(233mg,0.69mmol,95%收率)。

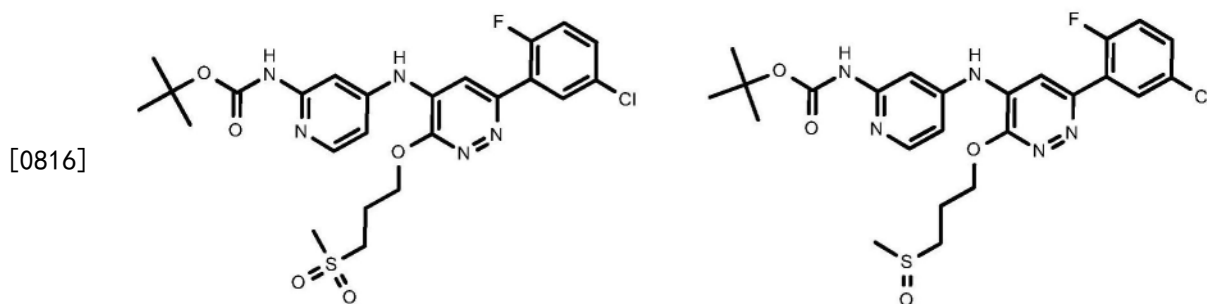
[0811] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 337.1 (方法2)

[0812] 中间体131:N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[0814] 按照用于合成中间体47的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]哒嗪-4-胺(中间体12,50mg,0.15mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(46mg,0.17mmol)开始制备中间体131以提供标题化合物(50mg,0.10mmol,63%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):520.2(方法1)

[0815] 中间体132和133:N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int 132)和N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int 133)



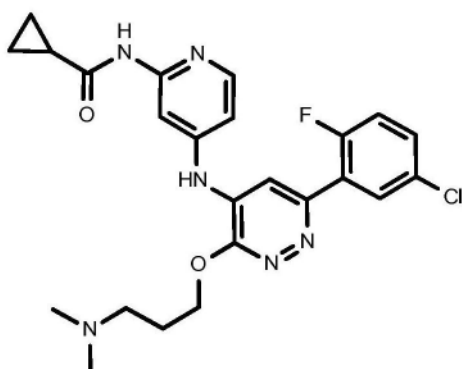
[0817] 将N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体131,160mg,0.30mmol)悬浮于MeOH(6mL)中并加入 **Oxone®** (136mg,0.44mmol) 在H₂O(2mL)中的溶液。将得到的悬浮液在室温搅拌55min。加入饱和NaHCO₃溶液以将pH调至8,然后加入EtOAc,并将产物用EtOAc萃取3次。将有机相收集,蒸发,并干燥,将残余物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从50% c-Hex至100% EtOAc,然后至30% MeOH在EtOAc中的溶液)纯化。收集适当级分以提供N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int 132,70mg,0.13mmol,43%收率)和N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int 133,75mg,0.14mmol,47%收率)。

[0818] Int 132:LC-MS (ESI):m/z (M+1):552.2(方法1)

[0819] Int 133:LC-MS (ESI):m/z (M+1):536.3(方法1)

[0820] 中间体134:N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(二甲基氨基)丙氧基]哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0821]

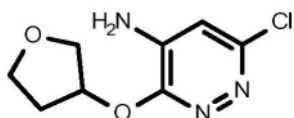


[0822] 按照用于合成中间体47的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(二甲基氨基)丙氧基]吡嗪-4-胺(中间体26,110mg,0.33mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(中间体112,91mg,0.36mmol)开始制备中间体134以提供标题化合物(72mg,0.15mmol,45%收率)。

[0823] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 485.2 (方法1)

[0824] 中间体135: 6-氯-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)吡嗪-4-胺

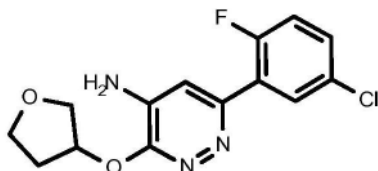
[0825]



[0826] 向氧杂环戊烷-3-醇(1.48mL,18.29mmol)在DMF(33.3mL)中的溶液中,加入NaH在油中的60%分散体(731mg,18.29mmol),并将混合物在室温搅拌1.5h(直到气体产生停止)。加入溶解在DMF(13.3mL)中的3,6-二氯吡嗪-4-胺(1g,6.1mmol),并将反应物在130°C温热3小时。将混合物用EtOAc稀释,并用饱和NaHCO₃溶液(3x)洗涤。将水相用EtOAc(3x)进一步萃取,并将合并的有机层穿过分相器过滤并在真空下浓缩。为了除去残余的DMF,加入正庚烷,并在真空下蒸发溶剂。将这重复3次。由于DMF仍然存在,将混合物加载到SCX(20g)上,用MeOH洗涤并然后用1N NH₃在MeOH中的溶液洗涤。蒸发碱性级分并然后与DCM一起研磨以提供第一批标题化合物(100mg,0.46mmol)。蒸发甲醇级分以产生含有甲酰基衍生物的粗制物(3.88g)。将该物质用乙醇(12.5mL)溶解,加入2N NaOH(2.5mL,5mmol),并将混合物在65°C加热30min。在真空下浓缩乙醇。将残余物用水稀释,并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层穿过分相器过滤并在真空下浓缩。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从c-Hex至50%的EtOAc)纯化,收集适当级分,与前一批混合,并蒸发以提供标题化合物(655mg,3.03mmol,50%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 216.0 (方法1)

[0827] 中间体136: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)吡嗪-4-胺

[0828]

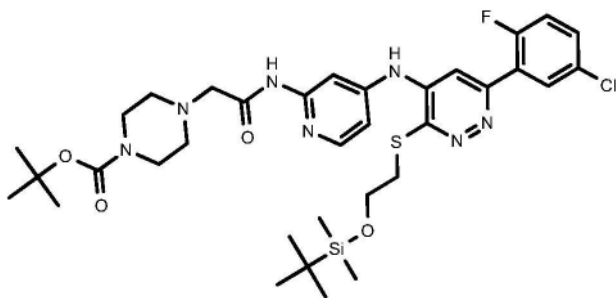


[0829] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(441mg,0.60mmol)存在下从6-氯-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)吡嗪-4-胺(中间体135,650mg,3.01mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(788mg,4.52mmol)开始制备中间体136以提供标题化合物(562mg,1.82mmol,61%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 310.1 (方法2)

[0830] 中间体137: 4-[(4-{3-[(2-{叔丁基二甲基甲硅烷基}氧基)乙基]硫烷基}-6-

(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨甲酰基]甲基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯

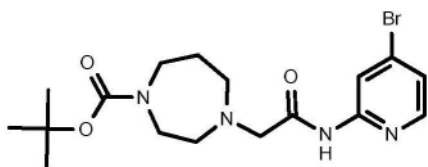
[0831]



[0832] 按照用于合成中间体47的程序,从3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体67,100mg,0.24mmol)和4-{[(4-溴吡啶-2-基)氨甲酰基]甲基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体39,110mg,0.27mmol)开始制备中间体137以提供标题化合物(130mg,0.18mmol,73%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):732.4(方法2)

[0833] 中间体138:4-{[(4-溴吡啶-2-基)氨甲酰基]甲基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

[0834]

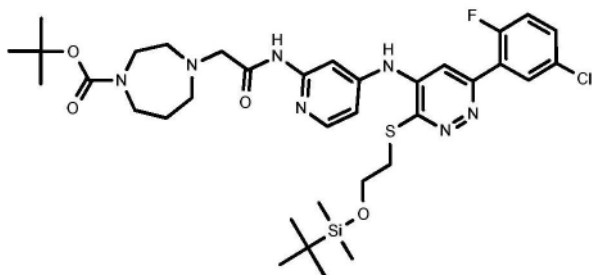


[0835] 按照用于合成中间体39的程序,从N-(4-溴吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺(中间体33,600mg,2.40mmol)和1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(722mg,3.60mmol)开始制备中间体138以提供标题化合物(740mg,1.79mmol,74%收率)。

[0836] LC-MS (ESI):m/z (M+1):414.3(方法2)

[0837] 中间体139:4-{[(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨甲酰基]甲基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

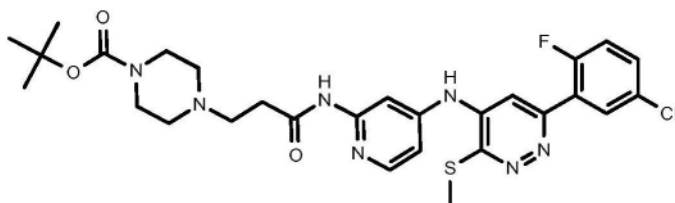
[0838]



[0839] 按照用于合成中间体47的程序,从3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体67,100mg,0.24mmol)和4-{[(4-溴吡啶-2-基)氨甲酰基]甲基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(中间体138,110mg,0.27mmol)开始制备中间体139以提供标题化合物(106mg,0.14mmol,59%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):746.4(方法2)

[0840] 中间体140:4-{2-[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基硫烷基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨甲酰基]乙基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0841]

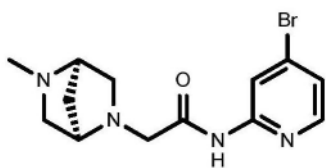


[0842] 按照用于合成中间体47的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基硫烷基)哒嗪-4-胺(中间体50,100mg,0.37mmol)和4-{2-[(4-溴吡啶-2-基)氨基羰基]乙基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体57,169mg,0.41mmol)开始制备中间体140以提供标题化合物(110mg,0.18mmol,49%收率)。

[0843] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 602.3 (方法2)

[0844] 中间体141: N-(4-溴吡啶-2-基)-2-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺

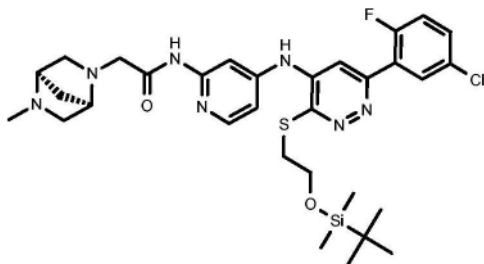
[0845]



[0846] 按照用于合成中间体72的程序,从N-(4-溴吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺(中间体33,300mg,1.20mmol)和(1R,4R)-2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷二盐酸盐(289mg,1.53mmol)开始制备中间体141以提供标题化合物(282mg,0.87mmol,72%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 325.1 (方法2)

[0847] 中间体142: N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺

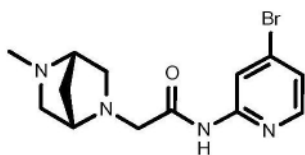
[0848]



[0849] 按照用于合成中间体47的程序,从3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体67,100mg,0.24mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-2-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺(中间体141,86mg,0.27mmol)开始制备中间体142以提供标题化合物(55mg,0.08mmol,35%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 658.4 (方法2)

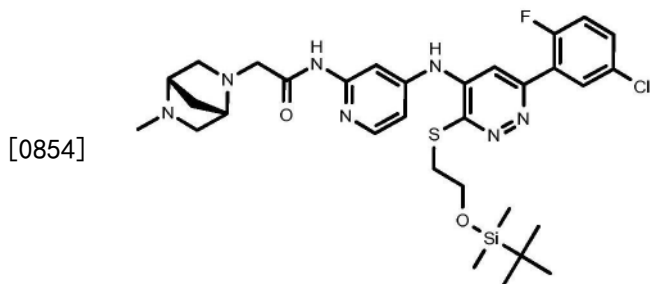
[0850] 中间体143: N-(4-溴吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺

[0851]



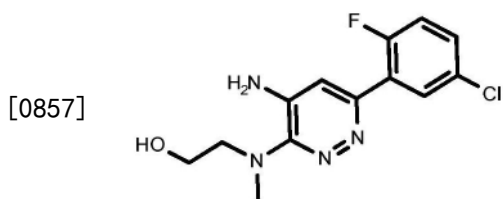
[0852] 按照用于合成中间体72的程序,从N-(4-溴吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺(中间体33, 300mg, 1.20mmol)和(1S,4S)-2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷氢溴酸盐(424mg, 1.55mmol)开始制备中间体143以提供标题化合物(280mg, 0.86mmol, 72%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 325.1 (方法2)

[0853] 中间体144:N-(4-{[3-{(2-{[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基}乙基)硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺



[0855] 按照用于合成中间体47的程序,从3-{(2-{[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基}乙基)硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体67, 100mg, 0.24mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺(中间体143, 86mg, 0.27mmol)开始制备中间体144以提供标题化合物(91mg, 0.14mmol, 57%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 658.4 (方法2)

[0856] 中间体145:2-{[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基](甲基氨基)乙烷-1-醇



[0858] 步骤1

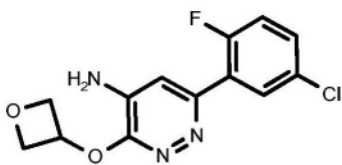
[0859] 将2-(甲基氨基)乙醇(0.16mL, 2.01mmol)、K₂CO₃(557mg, 4.03mmol)、和3,6-二氯哒嗪-4-胺(330mg, 2.01mmol)在DMF(3mL)中混合并在110°C加热2天。将混合物加载到SCX上,用MeOH洗涤并用1N NH₃在MeOH中的溶液洗脱。蒸发碱性级分,提供含有24% a/a的2-{[4-氨基-6-氯-哒嗪-3-基]-甲基-氨基}乙醇的粗制物质,将其原样用于下一步中。

[0860] 步骤2

[0861] 在合适的管形瓶中,将2-{[4-氨基-6-氯-哒嗪-3-基]-甲基-氨基}乙醇(2mmol)、5-氯-2-氟苯硼酸(697mg, 4mmol)、K₂CO₃(829mg, 6mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(9.6mL)和H₂O(2.39mL)中的混合物脱气(真空/N₂),然后加入Pd(dppf)Cl₂(293mg, 0.40mmol)。封闭管形瓶,并在110°C加热1h。加入另外的Pd(dppf)Cl₂(293mg, 0.40mmol)、K₂CO₃(829mg, 6mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(697mg, 4mmol),然后在110°C加热1h。将混合物穿过**Celite®**垫过滤,用EtOAc洗涤;将滤液在减压下浓缩。将粗制物质通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% NH₄OH至40% MeCN)纯化以提供标题化合物(30mg, 0.10mmol, 5%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 297.1 (方法2)

[0862] 中间体146:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环丁烷-3-基氧基)哒嗪-4-胺

[0863]



[0864] 步骤1

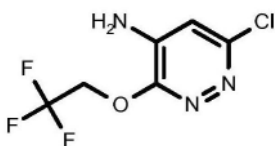
[0865] 将3-氧杂环丁烷醇(0.04mL, 0.61mmol)和t-BuOK(75mg, 0.67mmol)在THF(3mL)中混合并搅拌10min, 然后加入3,6-二氯吡嗪-4-胺(100mg, 0.61mmol)。将得到的黄色混合物在室温搅拌1h, 然后将它在70°C加热过夜。将混合物冷却至室温并加载到SCX上, 用MeOH洗涤, 并用1N NH₃在MeOH中的溶液洗脱。蒸发碱性级分, 提供含有44% a/a的标题化合物的混合物(109mg), 将其原样使用。

[0866] 步骤2

[0867] 在合适的管形瓶中, 将6-氯-3-(氧杂环丁烷-3-基氧基)吡嗪-4-胺(109mg)、5-氯-2-氟苯硼酸(82mg, 0.47mmol)、K₂CO₃(98mg, 0.71mmol)和Pd(dppf)Cl₂(34mg, 0.05mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(1.12mL)和H₂O(0.28mL)中的混合物脱气(真空/N₂), 然后在110°C加热1h。加入另外的Pd(dppf)Cl₂(34mg, 0.05mmol)、K₂CO₃(98mg, 0.71mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(82mg, 0.47mmol), 然后在110°C搅拌1h。将混合物穿过**Celite**[®]垫过滤, 用EtOAc洗涤; 将滤液在减压下浓缩。将粗制物质通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% NH₄OH至40% MeCN)纯化以提供标题化合物(35mg, 0.12mmol, 19%收率)。LC-MS(ESI): m/z (M+1): 296.1 (方法2)

[0868] 中间体147: 6-氯-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-4-胺

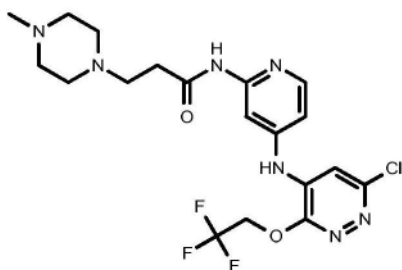
[0869]



[0870] 按照用于合成中间体9的程序, 从6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-4-胺(中间体123, 454mg, 1.20mmol)开始制备中间体147以提供标题化合物(236mg, 1.03mmol, 86%收率)。LC-MS(ESI): m/z (M+1): 228.4 (方法2)

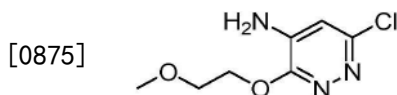
[0871] 中间体148: N-(4-{{6-氯-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[0872]



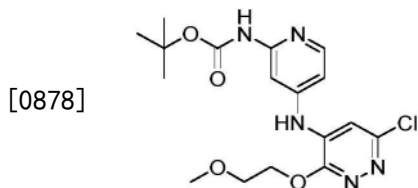
[0873] 按照用于合成中间体47的程序, 从6-氯-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡嗪-4-胺(中间体147, 236mg, 1.03mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2, 400mg, 1.23mmol)开始制备中间体148以提供标题化合物(293mg, 0.62mmol, 60%收率)。LC-MS(ESI): m/z (M+1): 474.4 (方法2)

[0874] 中间体149: 6-氯-3-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-4-胺



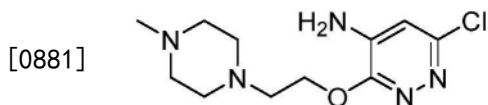
[0876] 按照用于合成中间体3的程序,从2-甲氧基乙烷-1-醇(1.392g,18.29mmol)开始制备中间体149。通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O/MeCN 95:5+0.1% HCOOH至30%的MeCN/H₂O 95:5+0.1% HCOOH)纯化,提供标题化合物(0.5g,2.455mmol,40%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):204.2 (方法2)

[0877] 中间体150: (4-((6-氯-3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[0879] 按照用于合成中间体18的程序,从中间体149(470mg,2.308mmol)开始并使用(4-溴吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(630mg,2.308mmol)制备中间体150。通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O/MeCN 95:5+0.1% HCOOH至30%的MeCN/H₂O 95:5+0.1% HCOOH)纯化,提供标题化合物(30mg,0.076mmol,3.3%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):396.3 (方法2)

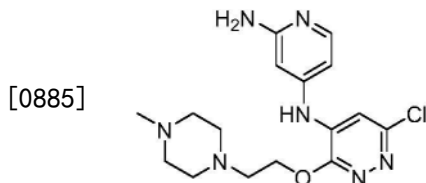
[0880] 中间体151: 6-氯-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)吡啶-4-胺



[0882] 按照用于合成中间体3的程序,从2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙烷-1-醇(5.28g,36.6mmol)开始制备中间体151。将反应物加热至130℃并搅拌18h。将反应物冷却并在减压下除去DMF。将残余物溶解在EtOAc(100mL)中,并用1M HCl水溶液萃取。收集水层并用饱和K₂CO₃水溶液碱化。将得到的溶液蒸发至干燥。将固体悬浮于EtOH(40mL)中,煮沸30min并过滤。将母液在减压下浓缩至干燥,并将残余物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(在DCM中的从0至5%的EtOH)纯化,提供标题化合物(1.5g,5.52mmol,45%收率)。

[0883] LC-MS (ESI):m/z (M+1):272.3 (方法2)

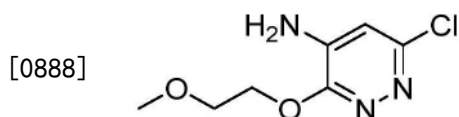
[0884] 中间体152: N⁴-(6-氯-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)吡啶-4-基)吡啶-2,4-二胺



[0886] 按照用于合成中间体18的程序,从中间体151(200mg,0.736mmol)开始并使用(4-溴吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(302mg,1.104mmol)制备中间体152。将反应混合物加热至110℃并搅拌3h。然后,加入MTBE(20mL)并将有机相用1M HCl水溶液(10mL)淬灭。将两相分离,并将水层通过加入固体NaOH进行中和。在减压下蒸发水至干燥,提供标题化合物,将其

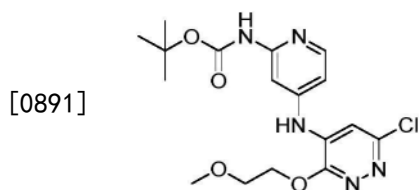
原样用于下一步中。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :364.4 (方法2)

[0887] 中间体151:6-氯-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-胺



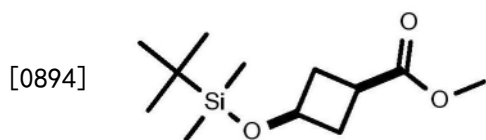
[0889] 按照用于合成中间体3的程序,从2-甲氧基乙烷-1-醇(1.392g,18.29mmol)开始制备中间体151。通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从100% H₂O/MeCN 95:5+0.1% HCOOH至30%的MeCN/H₂O 95:5+0.1% HCOOH)纯化,提供标题化合物(0.5g,2.455mmol,40%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :204.2 (方法2)

[0890] 中间体152:(4-((6-氯-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[0892] 按照用于合成中间体18的程序,从中间体151(470mg,2.308mmol)开始并使用(4-溴吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(630mg,2.308mmol)制备中间体152。通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从100% H₂O/MeCN 95:5+0.1% HCOOH至30%的MeCN/H₂O 95:5+0.1% HCOOH)纯化,提供标题化合物(30mg,0.076mmol,3.3%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :396.3 (方法2)

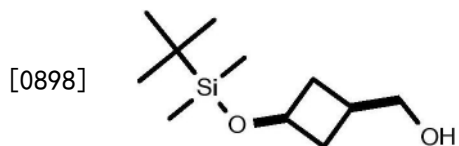
[0893] 中间体153:3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁烷-1-甲酸甲酯



[0895] 按照用于合成中间体65的程序,从3-羟基环丁烷-1-甲酸甲酯(0.5g,3.84mmol)开始制备中间体153以提供标题化合物(0.85g,3.53mmol,92%收率)。

[0896] ¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δppm 4.14 (tt, J=8.2,6.7Hz,1H), 3.67 (s,3H), 2.59-2.41 (m,3H), 2.23-2.15 (m,2H), 0.88 (s,9H), 0.04 (s,6H)。

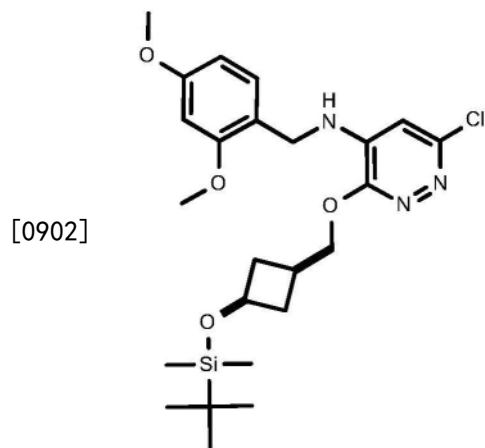
[0897] 中间体154:{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基}甲醇



[0899] 在火焰干燥的双颈烧瓶中,在0°C在N₂气氛下将3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁烷-1-甲酸甲酯(中间体153,850mg,3.53mmol)在THF(10mL)中的溶液用2M氢化铝锂在THF中的溶液(5.3mL,10.61mmol)处理。将混合物在相同温度搅拌30min,然后加入5g的Na₂SO₄,随后在0°C加入20mL的EtOAc。将混合物搅拌5分钟,然后加入水直到混合物变澄清。将混合物过滤,用EtOAc洗涤,并在减压下除去溶剂。将粗产物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至50% EtOAc)纯化以提供标题化合物(536mg,2.48mmol,70%收率)。

[0900] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.15 (quin, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 3.60 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.34 (dt, $J=9.4, 7.0, 2.6\text{Hz}$, 2H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.62-1.73 (m, 2H), 1.33 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)

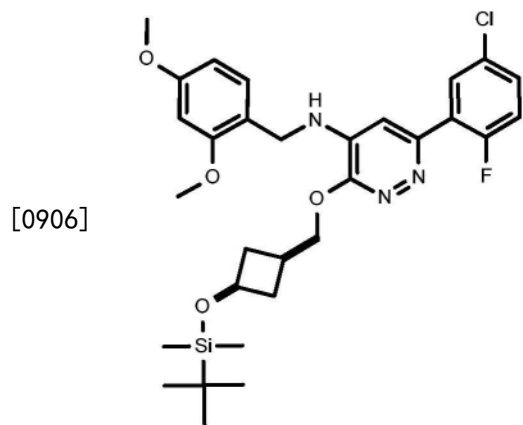
[0901] 中间体155: 3-({3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基}甲氧基)-6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺



[0903] 按照用于合成中间体7的程序,从3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺(中间体6, 400mg, 1.27mmol)和{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基}甲醇(中间体154, 0.49mL, 4.14mmol)开始在110°C制备中间体155以提供标题化合物(478mg, 0.97mmol, 76%收率)。

[0904] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 494.3 (方法1)

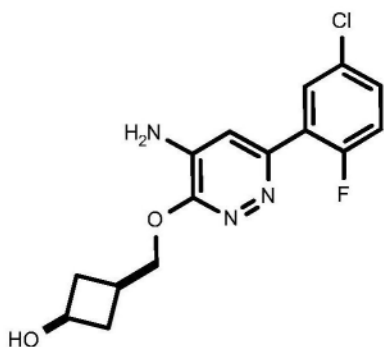
[0905] 中间体156: 3-({3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基}甲氧基)-6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺



[0907] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂ (141mg, 0.19mmol)存在下从3-({3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基}甲氧基)-6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺(中间体155, 478mg, 0.97mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(253mg, 1.45mmol)开始制备中间体156以提供标题化合物(288mg, 0.49mmol, 51%收率)。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 588.4 (方法1)

[0908] 中间体157: 3-({[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]氧基}甲基)环丁烷-1-醇

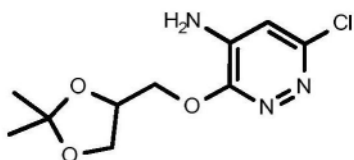
[0909]



[0910] 按照用于合成中间体64的程序,从3-((3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基)甲氧基)-6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺(中间体156, 288mg, 0.49mmol)开始制备中间体157以提供标题化合物(66mg, 0.20mmol, 42%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 324.1 (方法1)

[0911] 中间体158: 6-氯-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]哒嗪-4-胺

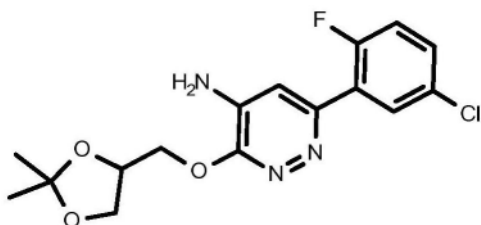
[0912]



[0913] 按照用于合成中间体135的程序,从(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲醇(2.42g, 18.3mmol)和3,6-二氯哒嗪-4-胺(1g, 6.20mmol)开始制备中间体158以提供标题化合物(855mg, 3.30mmol, 54%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 260.1 (方法1)

[0914] 中间体159: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]哒嗪-4-胺

[0915]

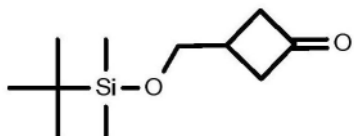


[0916] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(451mg, 0.62mmol)存在下从6-氯-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]哒嗪-4-胺(中间体158, 800mg, 3.08mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(806mg, 4.62mmol)开始制备中间体159以提供标题化合物(510mg, 1.44mmol, 49%收率)。

[0917] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 354.1 (方法2)

[0918] 中间体160: 3-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}环丁烷-1-酮

[0919]

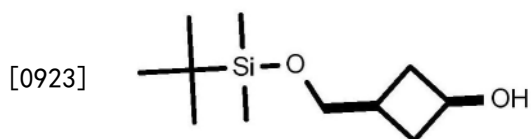


[0920] 按照用于合成中间体65的程序,从3-(羟甲基)环丁烷-1-酮(2g, 20mmol)开始制备中间体160以提供标题化合物(3.6g, 16.8mmol, 84%收率)。

[0921] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 3.74(s, 2H), 3.07-3.01(m, 2H), 2.92(t, J=3.0Hz,

2H), 2.65-2.50 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

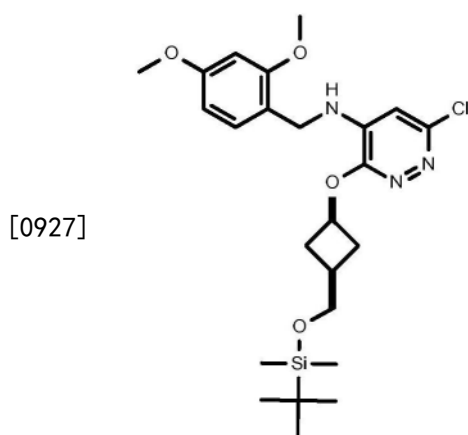
[0922] 中间体161: 3-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}环丁烷-1-醇



[0924] 在火焰干燥的烧瓶中,在-78℃在N₂气氛下将3-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}环丁烷-1-酮(中间体160, 500mg, 2.33mmol)在THF (23.3mL)中的溶液用1M的 **L-Selectride®**在THF中的溶液 (3.5mL, 3.5mmol)处理。将混合物在-78℃搅拌1h,并然后温热至室温并搅拌30分钟。将反应物通过加入2.5mL的饱和NaHCO₃水溶液进行淬灭,然后使用冰浴冷却,然后小心地加入在H₂O中的30% (w/w) 过氧化氢 (0.4mL, 3.92mmol)。将混合物温热至室温并搅拌15分钟。将混合物用EtOAc萃取,并用水洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至25% EtOAc)纯化以提供标题化合物 (472mg, 2.18mmol, 93%收率)。

[0925] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 4.07-4.23 (m, 1H), 3.58 (d, J=4.9Hz, 2H), 2.31-2.47 (m, 2H), 1.93-2.09 (m, 2H), 1.63-1.78 (m, 2H), 0.86-0.96 (m, 9H), 0.07 (s, 5H)。

[0926] 中间体162: 3-(3-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}环丁氧基)-6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺

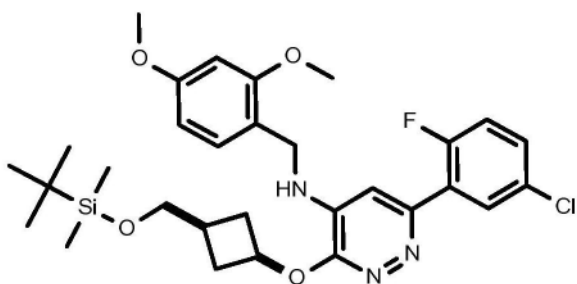


[0928] 按照用于合成中间体7的程序,从3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺(中间体6, 400mg, 1.27mmol)和3-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}环丁烷-1-醇(中间体161, 358mg, 1.65mmol)开始在120℃制备中间体162以提供标题化合物 (210mg, 0.42mmol, 33%收率)。

[0929] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 494.4 (方法1)

[0930] 中间体163: 3-(3-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}环丁氧基)-6-(5-氯-2-氟苯基)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺

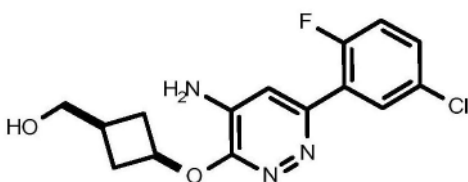
[0931]



[0932] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(62mg,0.09mmol)存在下从3-(3-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基)环丁氧基)-6-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]吡嗪-4-胺(中间体162,210mg,0.43mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(111mg,0.64mmol)开始制备中间体163以提供标题化合物(110mg,0.19mmol,44%收率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1):588.4(方法1)

[0933] 中间体164: 3-[[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)吡嗪-3-基]氧基]环丁基]甲醇

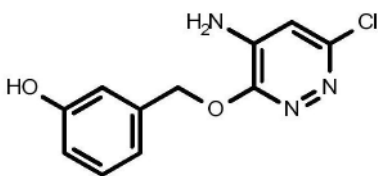
[0934]



[0935] 按照用于合成中间体64的程序,从中间体163(110mg,0.19mmol)开始制备中间体164以提供标题化合物(40mg,0.12mmol,63%收率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1):324.1(方法1)

[0936] 中间体165: 3-[[4-氨基-6-氯吡嗪-3-基]氧基]甲基]苯酚

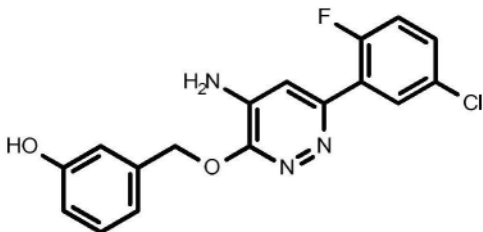
[0937]



[0938] 向3-羟基苯甲醇(454mg,3.66mmol)在DMF(6.7mL)中的溶液中,加入NaH在油中的60%分散体(293mg,7.32mmol)并将混合物在室温搅拌30min(直到气体产生停止)。加入溶解在DMF(2.7mL)中的3,6-二氯吡嗪-4-胺(200mg,1.22mmol),并将反应物在90℃温热12小时。将混合物用EtOAc稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(3x)和盐水(1x)洗涤。将有机相穿过分相器过滤并在真空下浓缩。将残余物用DCM溶解并将得到的沉淀物通过过滤进行收集,提供标题化合物(100mg,0.4mmol,33%收率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1):252.1(方法1)

[0939] 中间体166: 3-([4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)吡嗪-3-基]氧基)甲基]苯酚

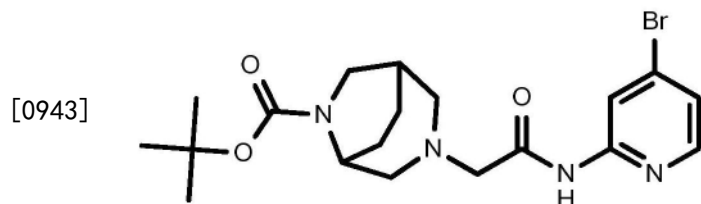
[0940]



[0941] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(41mg,0.06mmol)存在下从3-[[4-氨基-6-氯吡嗪-3-基]氧基]甲基]苯酚(中间体165,70mg,0.28mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(72mg,0.42mmol)开始制备中间体166以提供标题化合物(34mg,0.10mmol,35%收率)。

LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :346.1 (方法2)

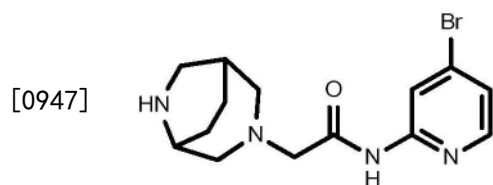
[0942] 中间体167:3- {[(4-溴吡啶-2-基) 氨甲酰基] 甲基} -3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-6-甲酸叔丁酯



[0944] 按照用于合成中间体72的程序,从N-(4-溴吡啶-2-基)-2-氯乙酰胺(中间体33, 330mg, 1.32mmol)和3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-6-甲酸叔丁酯(359mg, 1.59mmol)开始制备中间体167以提供标题化合物(460mg, 1.05mmol, 79%收率)。

[0945] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :439.2 (方法1)

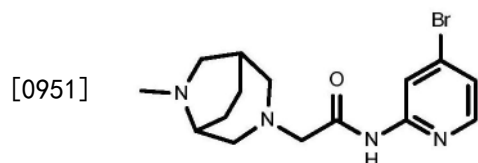
[0946] 中间体168:N-(4-溴吡啶-2-基)-2-{3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬-3-基}乙酰胺



[0948] 按照用于合成中间体40的程序,从3- {[(4-溴吡啶-2-基) 氨甲酰基] 甲基} -3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-6-甲酸叔丁酯(中间体167, 460mg, 1.05mmol)开始制备中间体168以提供标题化合物(355mg, 1.05mmol, 定量收率)。

[0949] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :339.1 (方法2)

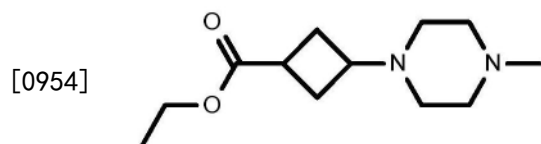
[0950] 中间体169:N-(4-溴吡啶-2-基)-2-{6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬-3-基}乙酰胺



[0952] 按照用于合成中间体31的程序,从N-(4-溴吡啶-2-基)-2-{3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬-3-基}乙酰胺(中间体168, 355mg, 1.05mmol)和37% w/w甲醛在水中的溶液(0.12mL, 1.57mmol)开始制备中间体169以提供标题化合物(350mg, 0.99mmol, 95%收率)。

LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :353.1 (方法2)

[0953] 中间体170:3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酸乙酯



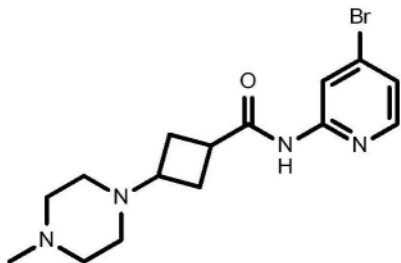
[0955] 将1-甲基哌嗪(0.55mL, 5mmol)和3-氧代环丁烷-1-甲酸乙酯(950mg, 6.7mmol)在DCM(30mL)中混合并在室温搅拌15min。逐份加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.12g, 10mmol)并将得到的反应混合物在室温搅拌过夜。小心地加入MeOH(30mL)并将混合物搅拌30min,然后将它在减压下浓缩。将粗制物质溶解在MeOH中并将溶液加载到SCX上,用MeOH洗涤,并用1N

NH₃在MeOH中的溶液洗脱)。蒸发碱性级分,提供粗制物质,将其通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从c-Hex至30% EtOAc)纯化以提供标题化合物(927mg, 4.1mmol, 82%收率),其为不可分离的顺/反9/1比率的非对映异构体混合物。

[0956] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :227.3 (方法2)

[0957] 中间体171:N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

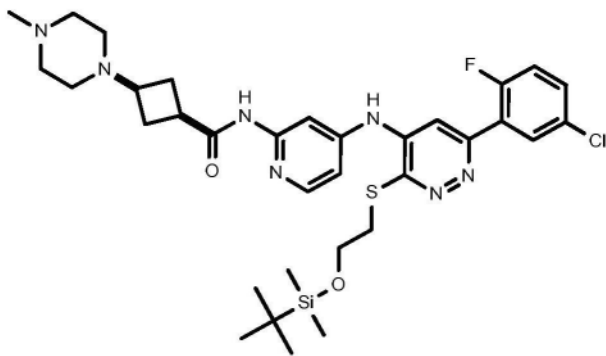
[0958]



[0959] 在-78℃和在N₂下,向4-溴吡啶-2-胺(1.15g, 6.63mmol)在THF(28mL)中的搅拌溶液中,历时10min逐份加入1.6N在己烷类中的正丁基锂(3.55mL, 5.68mmol),然后将反应混合物在-78℃搅拌1h。在-78℃历时10min逐份加入3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酸乙酯(中间体170, 600mg, 2.65mmol)在THF(12mL)中的溶液。5min以后,除去冷却浴,并将得到的反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物用MeOH稀释并在减压下浓缩。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从cHex至40% EtOAc)纯化以提供标题化合物(410mg, 1.16mmol, 44%收率),其为不可分离的顺/反9/1比率的非对映异构体混合物。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :355.1 (方法2)

[0960] 中间体172:顺式N-(4-([3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

[0961]

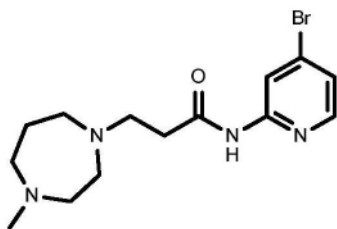


[0962] 按照用于合成中间体47的程序,从3-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体67, 100mg, 0.24mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺(中间体171, 102.7mg, 0.29mmol)开始制备中间体172以提供标题化合物(60mg, 0.09mmol, 36%收率)。仅分离顺式主要异构体。

[0963] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :686.4 (方法2)

[0964] 中间体173:N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙酰胺

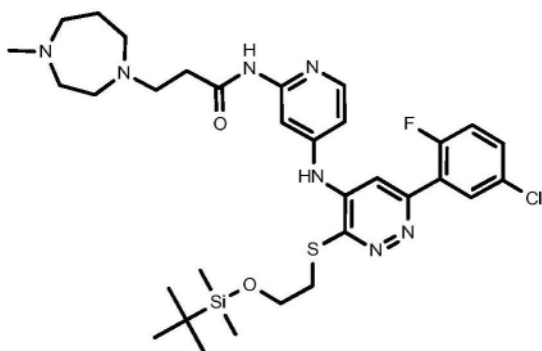
[0965]



[0966] 按照用于合成中间体2的程序,从N-(4-溴吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺(中间体1, 350mg, 1.54mmol)和1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(238mg, 2.08mmol)开始制备中间体173以提供标题化合物(434mg, 1.27mmol, 82%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 341.1 (方法2)

[0967] 中间体174: N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙酰胺

[0968]

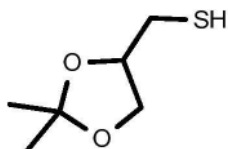


[0969] 按照用于合成中间体47的程序,从3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体67, 100mg, 0.24mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙酰胺(中间体173, 90.7mg, 0.27mmol)开始制备中间体174以提供标题化合物(94mg, 0.14mmol, 58%收率)。

[0970] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 674.4 (方法2)

[0971] 中间体175: (2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲硫醇

[0972]

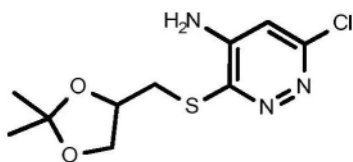


[0973] 在室温将吡啶鎓对甲苯磺酸盐(232mg, 0.92mmol)加入3-巯基-1,2-丙二醇(1g, 9.25mmol)和硫酸镁(1.7g, 13.87mmol)在丙酮(15mL)中的搅拌混合物中。3天以后,过滤固体,通过减压除去溶剂,并将残余物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至10% EtOAc)纯化以提供标题化合物(650mg, 4.38mmol, 47%收率)。

[0974] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.23 (dq, $J=6.70, 5.95\text{Hz}$, 1H), 4.13 (dd, $J=8.27, 6.10\text{Hz}$, 1H), 3.79 (dd, $J=8.28, 5.95\text{Hz}$, 1H), 2.76 (ddd, $J=13.44, 7.92, 5.47\text{Hz}$, 1H), 2.63 (ddd, $J=13.48, 9.04, 6.72\text{Hz}$, 1H), 1.47 (dd, $J=11.38, 0.94\text{Hz}$, 4H), 1.38 (q, $J=0.70\text{Hz}$, 3H)

[0975] 中间体176: 6-氯-3-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基]硫烷基}哒嗪-4-胺

[0976]



[0977] 向冰冷却的 (2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基) 甲硫醇 (中间体175, 678mg, 4.57mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中, 加入NaH在油中的60%分散体 (183mg, 4.57mmol), 并将混合物在室温搅拌1h (直到气体产生停止)。将混合物用冰浴冷却, 加入溶解在DMF (2mL) 中的3,6-二氯哒嗪-4-胺 (500mg, 3.05mmol), 并将反应物温热并在室温搅拌3小时。将混合物倒入冰水中, 并用EtOAc萃取。将有机相分离, 经Na₂SO₄干燥, 并在真空下浓缩。将残余物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从cHex至50% EtOAc) 纯化以提供标题化合物 (550mg, 1.99mmol, 65%收率)。

[0978] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 276.1 (方法1)

[0979] 中间体177: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基) 甲基] 硫烷基] 哒嗪-4-胺

[0980]

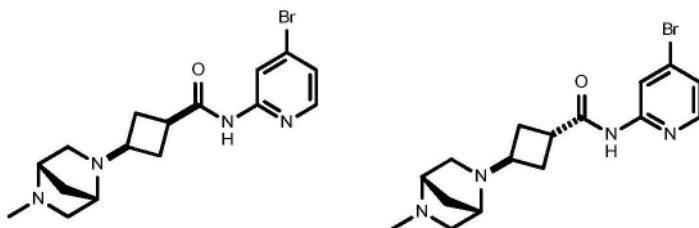


[0981] 按照用于合成中间体8的程序, 在有Pd (dppf) Cl₂ (146mg, 1.99mmol) 存在下从6-氯-3-[[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基) 甲基] 硫烷基] 哒嗪-4-胺 (中间体176, 550mg, 1.99mmol) 和5-氯-2-氟苯硼酸 (522mg, 2.99mmol) 开始制备中间体177以提供标题化合物 (220mg, 0.59mmol, 30%收率)。

[0982] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 370.1 (方法2)

[0983] 中间体178和179: 顺式N-(4-溴吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺 (178) 和反式N-(4-溴吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺 (179)

[0984]



[0985] 步骤1

[0986] 在室温, 将 (1S,4S)-2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷二氢溴化物 (1.06g, 3.87mmol)、DIPEA (1.53mL, 8.79mmol) 和3-氧代环丁烷-1-甲酸乙酯 (500mg, 3.52mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液搅拌15min, 然后逐份加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.49g, 7.03mmol), 并将得到的反应混合物在室温搅拌过夜。小心地加入甲醇 (30mL) 并将混合物搅拌30min, 然后在减压下浓缩。将粗制物质溶解在MeOH中并加载到SCX上, 用MeOH洗涤并用1N NH₃在MeOH中的溶液洗脱。收集碱性级分, 干燥并通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法 (从cHex至

15% EtOAc) 纯化以提供不可分离的顺/反3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酸乙酯的混合物(400mg, 1.68mmol, 48% 收率), 将其原样用于下一步中。

[0987] 步骤2

[0988] 在-78℃和在N₂下, 向4-溴吡啶-2-胺(0.73g, 4.2mmol) 在THF(18.7mL) 中的搅拌溶液中, 历时10min 逐份加入1.6N 正丁基锂在己烷类中的溶液(1.44mL, 3.6mmol), 然后将反应混合物在-78℃搅拌1h。在-78℃历时10min 逐份加入顺/反3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酸乙酯(400mg, 1.68mmol) 在THF(8mL) 中的溶液。5min 以后, 除去冷却浴, 并将得到的反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物用MeOH 稀释并在减压下浓缩。将粗制物质通过在Biotage 硅胶NH 筒上的快速色谱法(从cHex 至85% EtOAc, 然后至20% MeOH 在EtOAc 中的溶液) 纯化以提供顺式N-(4-溴吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺(180mg, 0.49mmol, 29% 收率) 和反式N-(4-溴吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺(60mg, 0.16mmol, 10% 收率)。

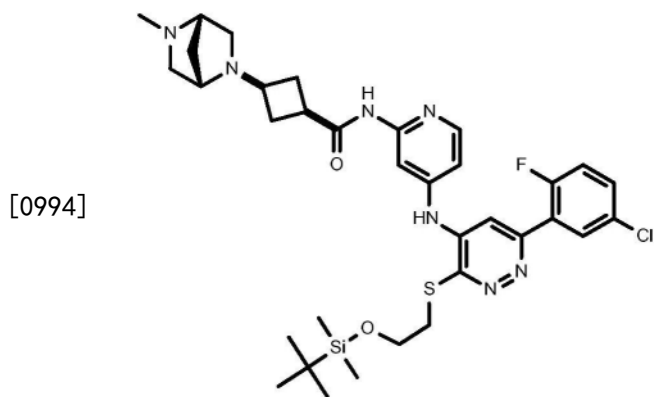
[0989] 中间体178: LC-MS (ESI): m/z (M+1): 367.0 (方法2)

[0990] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 11.80 (br s, 1H), 8.48 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.08 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.15 (dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.31 (br s, 1H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.08 (tt, J=8.6, 4.5Hz, 1H), 2.98 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.93 (d, J=10.0Hz, 1H), 2.69 (dd, J=10.0, 2.4Hz, 1H), 2.64 (dd, J=9.9, 2.2Hz, 1H), 2.49-2.63 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.06-2.18 (m, 2H), 1.94 (br d, J=9.8Hz, 1H), 1.77 (br d, J=9.9Hz, 1H)。

[0991] 中间体179: LC-MS (ESI): m/z (M+1): 367.0 (方法2)

[0992] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.52 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.20 (dd, J=5.3, 1.4Hz, 1H), 3.40 (quin, J=6.7Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 2.79 (d, J=9.9Hz, 1H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.55 (dd, J=10.0, 2.4Hz, 1H), 2.39-2.52 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.14-2.28 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 2H)。

[0993] 中间体180: 顺式N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基}氨基)吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺

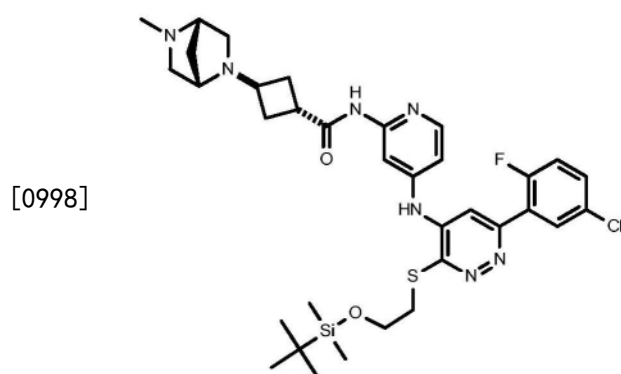


[0995] 在微波瓶中, 将XantPhos(12mg, 0.02mmol)、K₃PO₄(56mg, 0.27mmol)、3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体67, 55mg,

0.13mmol)、顺式N-(4-溴-2-吡啶基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷甲酰胺(中间体178,58mg,0.16mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12mg,0.01mmol)在1,4-二氧杂环己烷(2mL)中的混合物脱气(真空/ N_2)并在微波辐射下在110°C加热5小时。将混合物穿过**Celite**®垫过滤,用EtOAc洗涤并在减压下除去溶剂。将粗产物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从100:0:0至0:98:2的cHex/EtOAc/MeOH)纯化以提供标题化合物(56mg,0.08mmol,60%收率)。

[0996] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :698.5 (方法2)

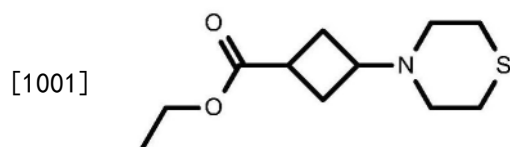
[0997] 中间体181:反式N-(4-{[3-(2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基)硫烷基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基}氨基)吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺



[0999] 按照用于合成中间体180的程序,从3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体67,58mg,0.14mmol)和反式N-(4-溴吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺(中间体179,55mg,0.15mmol)开始制备中间体181以提供标题化合物(50mg,0.07mmol,52%收率)。

LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :698.5 (方法2)

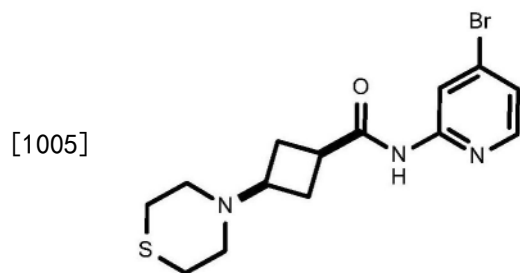
[1000] 中间体182:3-(硫代吗啉-4-基)环丁烷-1-甲酸乙酯



[1002] 按照用于合成中间体170的程序,从硫代吗啉(0.5ml,4.94mmol)和3-氧代环丁烷-1-甲酸乙酯(638mg,4.49mmol)开始制备中间体182以提供标题化合物(950mg,4.14mmol,92%收率),其为不可分离的顺/反85/15比率的非对映异构体混合物。

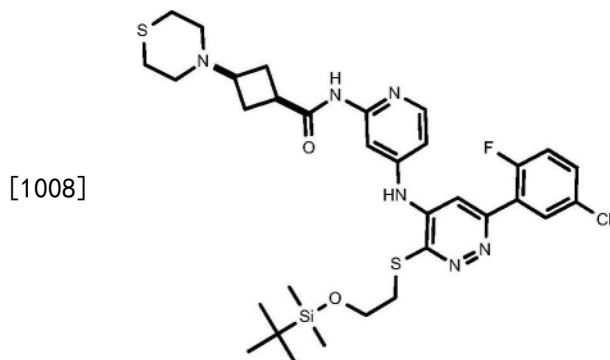
[1003] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :230.3 (方法2)

[1004] 中间体183:顺式N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(硫代吗啉-4-基)环丁烷-1-甲酰胺



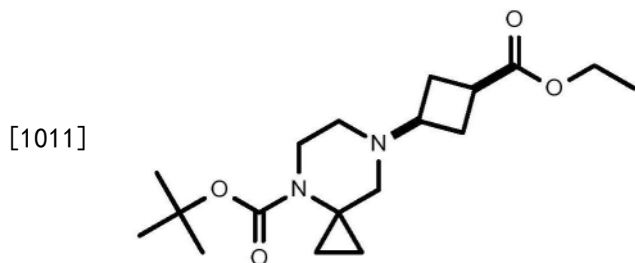
[1006] 按照用于合成中间体171的程序,从4-溴吡啶-2-胺(1.79g,10.36mmol)和3-(硫代吗啉-4-基)环丁烷-1-甲酸乙酯(中间体182,950mg,4.14mmol)开始制备中间体183以提供标题化合物(565mg,1.59mmol,38%收率)。仅分离顺式主要异构体。LC-MS (ESI):m/z (M+1):356.0(方法2)

[1007] 中间体184:顺式N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(硫代吗啉-4-基)环丁烷-1-甲酰胺



[1009] 按照用于合成中间体180的程序,从3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体67,100mg,0.24mmol)和顺式N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(硫代吗啉-4-基)环丁烷-1-甲酰胺(中间体183,103mg,0.29mmol)开始制备中间体184以提供标题化合物(140mg,0.20mmol,84%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):689.4(方法2)

[1010] 中间体185:顺式7-[3-(乙氧基羰基)环丁基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯



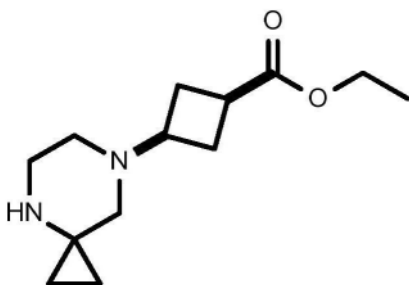
[1012] 按照用于合成中间体170的程序,从4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(1.15g,5.42mmol)和3-氧代环丁烷-1-甲酸乙酯(700mg,4.92mmol)开始制备中间体185以提供标题化合物(1.03g,3.05mmol,62%收率)。

[1013] LC-MS (ESI):m/z (M+1):340.0(方法2)

[1014] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.12(q, J=7.0Hz, 2H), 3.55(br s, 2H), 2.71-2.81(m, 1H), 2.61-2.70(m, 1H), 2.30-2.37(m, 2H), 2.23-2.32(m, 2H), 2.13-2.17(m, 2H), 2.05-2.17(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.25(t, J=7.1Hz, 3H), 0.98(br s, 2H), 0.74(s, 2H)。

[1015] 中间体186:顺式3-{4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基}环丁烷-1-甲酸乙酯

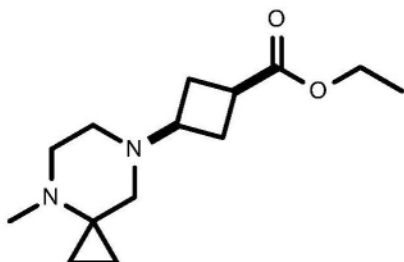
[1016]



[1017] 按照用于合成中间体40的程序,从顺式7-[3-(乙氧基羰基)环丁基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯(中间体185,1.03g,3.05mmol)开始制备中间体186以提供标题化合物(724mg,3.04mmol,99%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):239.9(方法2)

[1018] 中间体187:顺式3-{4-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基}环丁烷-1-甲酸乙酯

[1019]

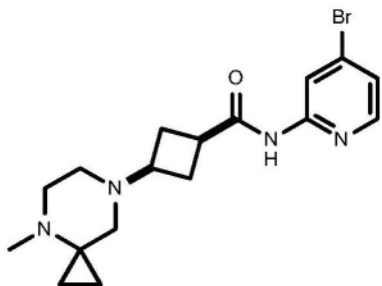


[1020] 按照用于合成中间体31的程序,从顺式3-{4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基}环丁烷-1-甲酸乙酯(中间体186,724mg,3.04mmol)和37%w/w甲醛水溶液(0.3mL,3.95mmol)开始制备中间体187以提供标题化合物(540mg,2.14mmol,70%收率)。

[1021] LC-MS (ESI):m/z (M+1):253.4(方法2)

[1022] 中间体188:顺式N-(4-溴吡啶-2-基)-3-{4-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基}环丁烷-1-甲酰胺

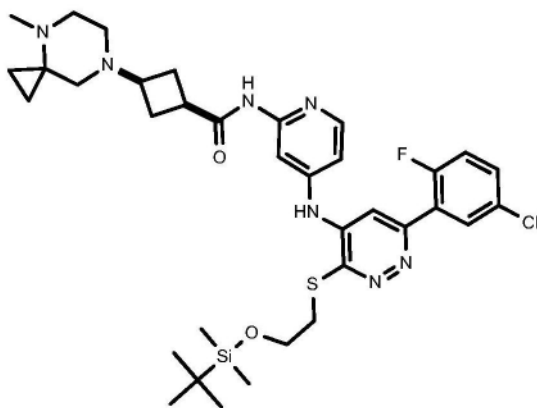
[1023]



[1024] 按照用于合成中间体171的程序,从4-溴吡啶-2-胺(926mg,5.35mmol)和顺式3-{4-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基}环丁烷-1-甲酸乙酯(中间体187,540mg,2.14mmol)开始制备中间体188以提供标题化合物(394mg,1.04mmol,49%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):379.3(方法2)

[1025] 中间体189:顺式N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基}氨基)吡啶-2-基)-3-{4-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基}环丁烷-1-甲酰胺

[1026]

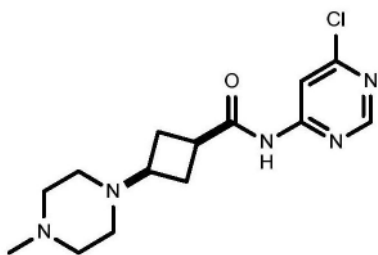


[1027] 将XantPhos (36mg, 0.06mmol)、 K_3PO_4 (179mg, 0.83mmol)、3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体67, 172mg, 0.42mmol)、顺式N-(4-溴吡啶-2-基)-3-{4-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基}环丁烷-1-甲酰胺(中间体188, 205mg, 0.54mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (38mg, 0.04mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(4.15mL)中的混合物脱气(真空/ N_2)并在105°C加热45min。将混合物穿过**Celite®**垫过滤,用EtOAc洗涤,并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤,将有机溶剂分离,干燥并在减压下除去。将粗产物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从cHex至100% EtOAc)纯化以提供标题化合物(79mg, 0.11mmol, 27%收率)。

[1028] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :712.4 (方法2)

[1029] 中间体190:顺式N-(6-氯嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

[1030]

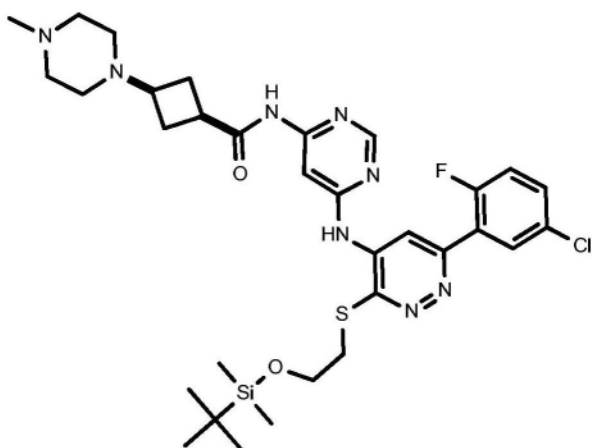


[1031] 按照用于合成中间体171的程序,从6-氯-4-嘧啶胺(100mg, 0.77mmol)和3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酸乙酯(中间体170, 192mg, 0.85mmol)开始制备中间体190以提供标题化合物(19mg, 0.06mmol, 7.5%收率)。

[1032] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :310.2 (方法2)

[1033] 中间体191:顺式N-(6-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

[1034]

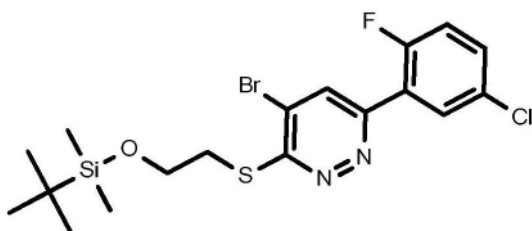


[1035] 按照用于合成中间体189的程序,从3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体67,22mg,0.05mmol)和顺式N-(6-氯嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺(中间体190,19mg,0.06mmol)开始制备中间体191以提供标题化合物(15mg,0.02mmol,41%收率)。

[1036] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 687.4 (方法2)

[1037] 中间体192: 4-溴-3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪

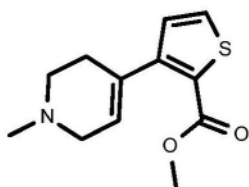
[1038]



[1039] 在室温将3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体67,303mg,0.72mmol)在MeCN(3.6mL)中的悬浮液用溴化铜(II)(274mg,1.23mmol)处理,随后用亚硝酸叔丁酯(0.15mL,1.23mmol)处理。将混合物搅拌2小时并然后通过加入饱和NaHCO₃水溶液淬灭。将混合物用H₂O稀释,并用EtOAc萃取。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从cHex至30% EtOAc)纯化以提供标题化合物(265mg,0.55mmol,77%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 477.1 (方法1)

[1040] 中间体193: 3-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯

[1041]

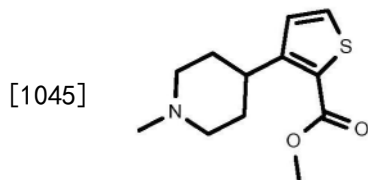


[1042] 在合适的管形瓶中,将3-碘噻吩-2-甲酸甲酯(1g,3.73mmol)、Pd(dppf)Cl₂(273mg,0.37mmol)、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(1.08g,4.85mmol)和Na₂CO₃(791mg,7.46mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(9.607mL)和H₂O(4.8mL)中的混合物通过N₂鼓泡脱气10分钟,然后在70℃加热3小时。将混合物穿过**Celite**[®]垫过滤用EtOAc洗涤。将有

机相用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从DCM至10% MeOH)纯化以提供标题化合物(693mg, 2.92mmol, 78%收率)。

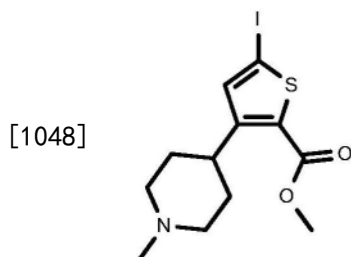
[1043] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :238.2 (方法1)

[1044] 中间体194: 3-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯



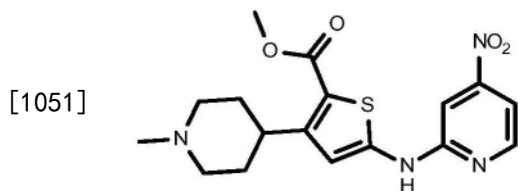
[1046] 将3-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯(中间体193, 580mg, 2.44mmol)和5%w/w Pd/碳(1.18g, 0.56mmol)在MeOH(12mL)中的混合物在 H_2 气氛下搅拌20小时。将混合物在**Celite**[®]上过滤,将滤饼用MeOH洗涤并在减压下除去溶剂。将残余物再次溶解在MeOH(12mL)中,用5%w/w Pd/碳(1.18g, 0.56mmol)处理并在 H_2 气氛下搅拌4小时。将混合物在**Celite**[®]上过滤,将滤饼用MeOH洗涤并在减压下除去溶剂。将粗产物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从DCM至75% MeOH)纯化以提供标题化合物(355mg, 1.48mmol, 53%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :240.2 (方法1)

[1047] 中间体195: 5-碘-3-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯



[1049] 在氮气气氛下将2.0M二异丙基氨基锂在THF中的溶液(0.96mL, 1.93mmol)加入在-78°C冷却的3-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯(中间体194, 317mg, 1.28mmol)在THF(8.5mL)中的溶液中。将混合物在相同温度搅拌2小时并然后在-78°C用固体碘(489mg, 1.93mmol)处理。将反应物搅拌1分钟,然后温热至室温并通过加入饱和 NaHCO_3 水溶液、随后加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液淬灭。将混合物用DCM萃取,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从 H_2O +0.1% HCOOH 至18% MeCN+0.1% HCOOH)纯化。将收集的级分用饱和 NaHCO_3 水溶液处理,并用EtOAc萃取。将溶剂用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩以提供标题化合物(235mg, 0.64mmol, 50%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :366.1 (方法1)

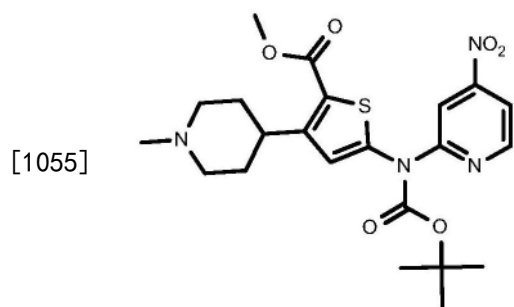
[1050] 中间体196: 3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-[(4-硝基吡啶-2-基)氨基]噻吩-2-甲酸甲酯



[1052] 按照用于合成中间体189的程序,从2-氨基-4-硝基吡啶(116mg,0.84mmol)和5-碘-3-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯(中间体195,235mg,0.64mmol)开始制备中间体196以提供标题化合物(112mg,0.30mmol,46%收率)。

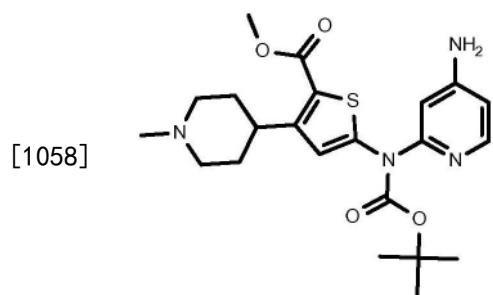
[1053] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :377.3 (方法1)

[1054] 中间体197:5-{[(叔丁氧基)羰基](4-硝基吡啶-2-基)氨基}-3-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯



[1056] 将DMAP(84mg,0.68mmol)和3-(1-甲基哌啶-4-基)-5-[(4-硝基吡啶-2-基)氨基]噻吩-2-甲酸甲酯(中间体196,112mg,0.30mmol)在DCM(3mL)中的溶液用二碳酸二叔丁酯(156mg,0.71mmol)处理并在室温搅拌过夜。将反应物通过加入饱和NaHCO₃水溶液淬灭,并用DCM萃取。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCOOH至40% MeCN+0.1% HCOOH)纯化。将收集的级分用饱和NaHCO₃水溶液处理,并用EtOAc萃取。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩以提供标题化合物(88mg,0.18mmol,62%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :477.3 (方法1)

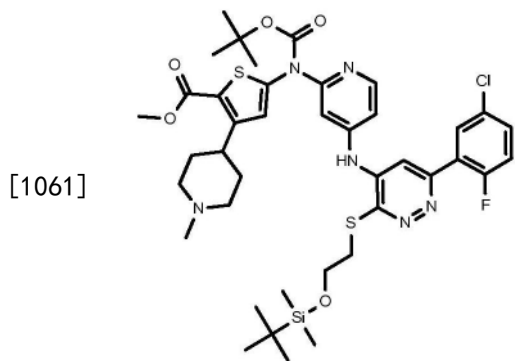
[1057] 中间体198:5-[(4-氨基吡啶-2-基)[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯



[1059] 将5-[(叔丁氧基)羰基](4-硝基吡啶-2-基)氨基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯(中间体197,88mg,0.18mmol)和5% w/w Pd/碳(79mg,0.04mmol)在MeOH(1.23mL)中的混合物在H₂气氛下搅拌过夜。转化是部分的,所以将混合物在 **Celite**[®] 垫上过滤用MeOH洗涤并在减压下浓缩。将得到的物质用MeOH(1.73mL)溶解,加入10% w/w Pd/碳(37mg,0.03mmol)和甲酸铵(55mg,0.86mmol)并将混合物回流搅拌1h。将混合物在 **Celite**[®] 垫上过滤用MeOH洗涤并在减压下浓缩溶剂。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从DCM至4% MeOH)纯化以提供标题化合物(39mg,0.09mmol,50%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :447.2 (方法1)

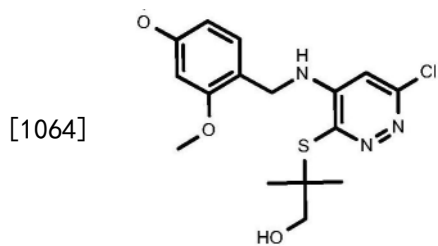
[1060] 中间体199:5-[(叔丁氧基)羰基](4-{[3-(2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基)硫烷基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基}氨基)吡啶-2-基)氨基)-3-(1-甲基哌啶-4-

基)噻吩-2-甲酸甲酯



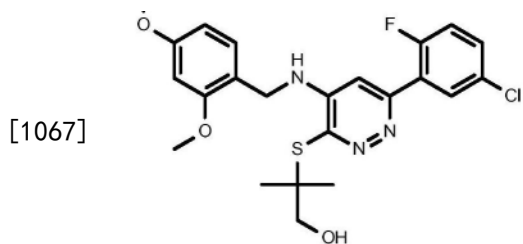
[1062] 按照用于合成中间体180的程序,从4-溴-3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪(中间体192,41mg,0.09mmol)和5-[(4-氨基吡啶-2-基)[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯(中间体198,38mg,0.09mmol)开始制备中间体199以提供标题化合物(44mg,0.05mmol,55%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1):843.5 (方法2)

[1063] 中间体200:2-[(6-氯-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基)哒嗪-3-基]硫烷基]-2-甲基丙烷-1-醇



[1065] 按照用于合成中间体7的程序,在有XantPhos (154mg,0.27mmol)存在下从3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺(中间体6,700mg,2.22mmol)和2-甲基-2-硫烷基丙烷-1-醇(260mg,2.45mmol)开始制备中间体200以提供标题化合物(472mg,1.23mmol,55%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1):384.1 (方法2)

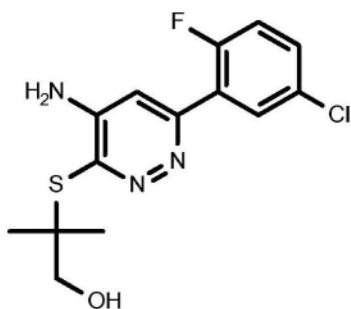
[1066] 中间体201:2-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]哒嗪-3-基]硫烷基]-2-甲基丙烷-1-醇



[1068] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂ (179mg,0.24mmol)存在下从2-[(6-氯-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基)哒嗪-3-基]硫烷基]-2-甲基丙烷-1-醇(中间体200,470mg,1.22mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(320mg,1.84mmol)开始制备中间体201以提供标题化合物(233mg,0.49mmol,40%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1):478.2 (方法2)

[1069] 中间体202:2-[[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]硫烷基]-2-甲基丙烷-1-醇

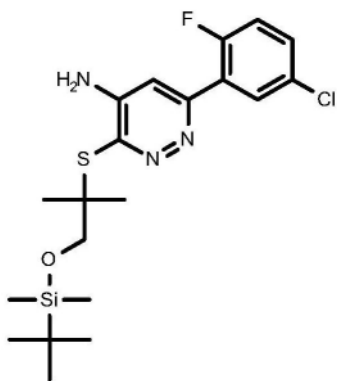
[1070]



[1071] 按照用于合成中间体64的程序,从2-{{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]噻唑-3-基}硫烷基}-2-甲基丙烷-1-醇(中间体201,233mg,0.49mmol)开始制备中间体202以提供标题化合物(82mg,0.25mmol,51%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 328.1 (方法2)

[1072] 中间体203: 3-({1-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-甲基丙烷-2-基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)噻唑-4-胺

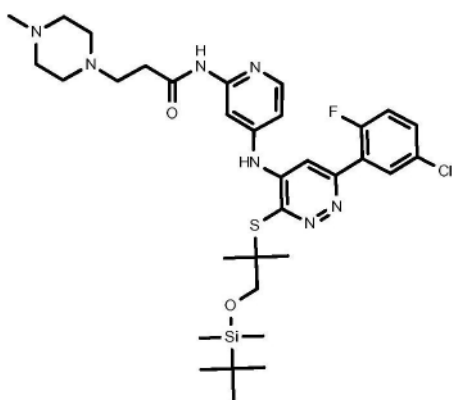
[1073]



[1074] 按照用于合成中间体65的程序,从2-{{[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)噻唑-3-基]硫烷基}-2-甲基丙烷-1-醇(中间体202,35mg,0.11mmol)开始制备中间体203以提供标题化合物(44mg,0.10mmol,93%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 442.2 (方法2)

[1075] 中间体204: N-(4-{{[3-({1-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-甲基丙烷-2-基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)噻唑-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

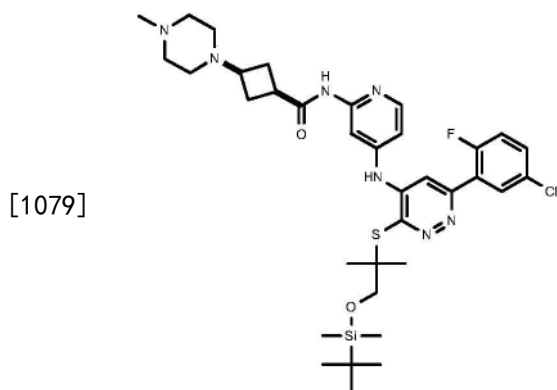
[1076]



[1077] 按照用于合成中间体47的程序,从3-({1-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-甲基丙烷-2-基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)噻唑-4-胺(中间体203,44mg,0.10mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,36mg,0.11mmol)开始制备中间体204以提供标题化合物(44mg,0.06mmol,64%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 688.4 (方法

2)

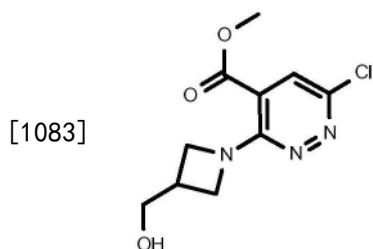
[1078] 中间体205:顺式N-(4-{[3-({1-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-甲基丙烷-2-基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺



[1080] 按照用于合成中间体189的程序,从3-({1-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-甲基丙烷-2-基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体203,60mg,0.14mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺(中间体171,56mg,0.15mmol)开始制备中间体205以提供标题化合物(60mg,0.08mmol,61%收率)。仅分离顺式主要异构体。

[1081] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 714.4 (方法2)

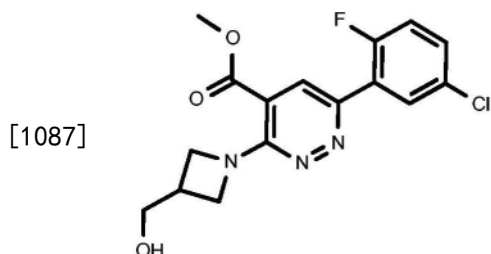
[1082] 中间体206:6-氯-3-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]哒嗪-4-甲酸甲酯



[1084] 按照用于合成中间体94的程序,从3,6-二氯哒嗪-4-甲酸甲酯(中间体93,100mg,0.48mmol)和(氮杂环丁烷-3-基)甲醇盐酸盐(60mg,0.48mmol)开始制备中间体206以提供标题化合物(80mg,0.31mmol,64%收率)。

[1085] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 258.2 (方法1)

[1086] 中间体207:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]哒嗪-4-甲酸甲酯



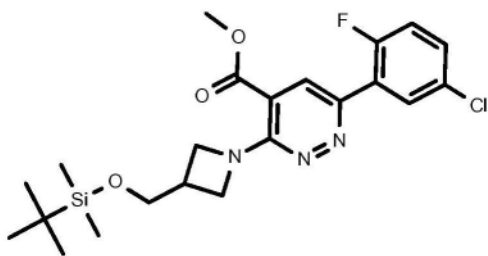
[1088] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(45mg,0.06mmol)存在下从6-氯-3-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]哒嗪-4-甲酸甲酯(中间体206,80mg,0.31mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(108mg,0.62mmol)开始制备中间体207以提供标题化合物(90mg,0.26mmol,

82%收率)。

[1089] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :352.1 (方法1)

[1090] 中间体208:3- (3- {[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基} 氮杂环丁烷-1-基) -6- (5-氯-2-氟苯基) 哒嗪-4-甲酸甲酯

[1091]

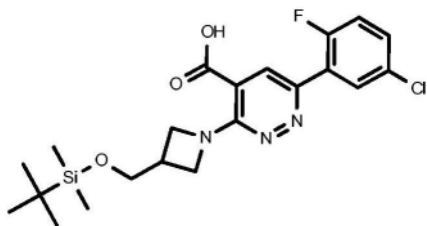


[1092] 按照用于合成中间体65的程序,从6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [3- (羟甲基) 氮杂环丁烷-1-基] 哒嗪-4-甲酸甲酯 (中间体207, 90mg, 0.26mmol) 开始制备中间体208以提供标题化合物 (105mg, 0.22mmol, 88%收率)。

[1093] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :466.3 (方法1)

[1094] 中间体209:3- (3- {[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基} 氮杂环丁烷-1-基) -6- (5-氯-2-氟苯基) 哒嗪-4-甲酸

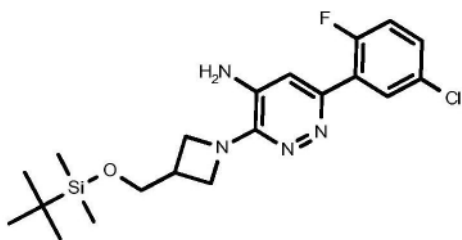
[1095]



[1096] 按照用于合成中间体96的程序,从3- (3- {[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基} 氮杂环丁烷-1-基) -6- (5-氯-2-氟苯基) 哒嗪-4-甲酸甲酯 (中间体208, 105mg, 0.22mmol) 开始制备中间体209以提供标题化合物 (90mg, 0.20mmol, 90%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) : 452.2 (方法1)

[1097] 中间体210:3- (3- {[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基} 氮杂环丁烷-1-基) -6- (5-氯-2-氟苯基) 哒嗪-4-胺

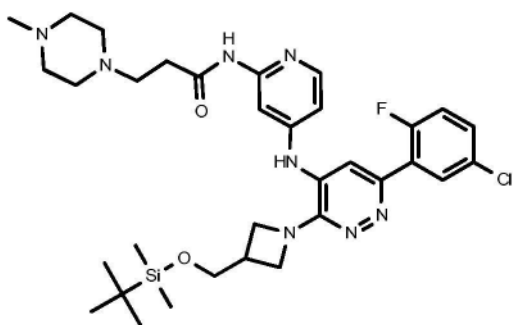
[1098]



[1099] 按照用于合成中间体97的程序 (方法B), 从3- (3- {[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基} 氮杂环丁烷-1-基) -6- (5-氯-2-氟苯基) 哒嗪-4-甲酸 (中间体209, 70mg, 0.15mmol) 开始制备中间体210以提供标题化合物 (23mg, 0.05mmol, 35%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :452.2 (方法1)

[1100] 中间体211:N- (4- {[3- (3- {[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基} 氮杂环丁烷-1-基) -6- (5-氯-2-氟苯基) 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺

[1101]

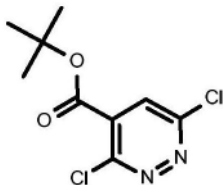


[1102] 按照用于合成中间体47的程序,从3-(3-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氮杂环丁烷-1-基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体210,38mg,0.07mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,28mg,0.08mmol)开始制备中间体211以提供标题化合物(30mg,0.04mmol,66%收率)。

[1103] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :669.6 (方法1)。

[1104] 中间体212:3,6-二氯哒嗪-4-甲酸叔丁酯

[1105]



[1106] 方法A

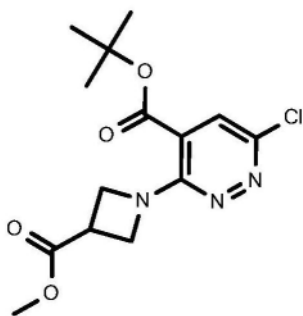
[1107] 将3,6-二氯-4-哒嗪甲酸(4.5g,23.32mmol)、DMAP(1.64g,13.48mmol)和2-甲基-2-丙醇(4.14mL,43.39mmol)在DCM(93mL)中的溶液用N,N'-二环己基碳二亚胺(11.76g,57mmol)在室温处理并搅拌24小时。将混合物在**Celite®**垫上过滤,将有机相在减压下浓缩。将残余物溶解在DCM中并使用分相器过滤。将有机相用饱和NaHCO₃水溶液、0.1M的HCl水溶液和H₂O洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至5% EtOAc)、并然后通过Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCOOH至65% MeCN+0.1% HCOOH)纯化。将收集的级分用饱和NaHCO₃水溶液处理,并用DCM萃取。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩以提供标题化合物(2.93g,11.76mmol,57%收率)。

[1108] 方法B

[1109] 将3,6-二氯-4-哒嗪甲酸(500mg,2.59mmol)、DMAP(158mg,1.3mmol)和二碳酸二叔丁酯(650mg,2.98mmol)悬浮于THF(12mL)中并在65°C加热直到气体产生停止(45min)。在真空下除去溶剂,将残余物用EtOAc溶解,然后用5% HCl水溶液(2x)、5% NaOH水溶液和盐水洗涤。将有机溶剂干燥并蒸发以提供标题化合物(520mg,2.09mmol,81%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :249.1 (方法1)

[1110] 中间体213:6-氯-3-[3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基]哒嗪-4-甲酸叔丁酯

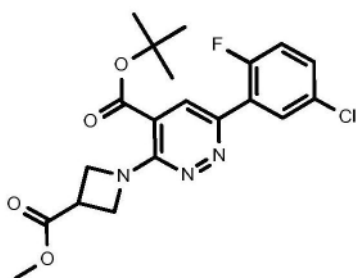
[1111]



[1112] 按照用于合成中间体94的程序,从3,6-二氯哒嗪-4-甲酸叔丁酯(中间体212, 350mg, 1.41mmol)和氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐(213mg, 1.04mmol)开始制备中间体213以提供标题化合物(312mg, 0.95mmol, 68%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 328.2 (方法1)

[1113] 中间体214: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基]哒嗪-4-甲酸叔丁酯

[1114]

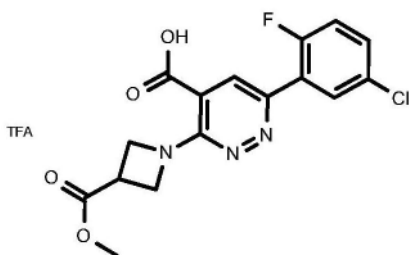


[1115] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(70mg, 0.10mmol)存在下从6-氯-3-[3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基]哒嗪-4-甲酸叔丁酯(中间体213, 312mg, 0.95mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(249mg, 1.43mmol)开始制备中间体214以提供标题化合物(320mg, 0.76mmol, 80%收率)。

[1116] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 422.3 (方法1)

[1117] 中间体215: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基]哒嗪-4-甲酸三氟乙酸盐

[1118]

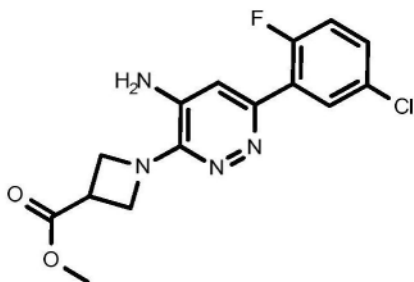


[1119] 将6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基]哒嗪-4-甲酸叔丁酯(中间体214, 320mg, 0.76mmol)在DCM(12mL)和TFA(3mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将甲苯(2mL)加入混合物中,将其蒸发至干燥以提供标题化合物(336mg, 0.70mmol, 92%收率),其为三氟乙酸盐。

[1120] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 366.2 (方法1)

[1121] 中间体216: 1-[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯

[1122]

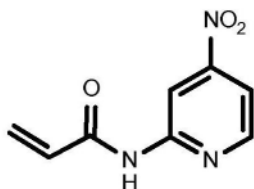


[1123] 按照用于合成中间体97的程序(方法B),在有TEA(0.21mL,1.54mmol)存在下从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-4-甲酸三氟乙酸盐(中间体215,336mg,0.70mmol)开始制备中间体216以提供标题化合物(124mg,0.37mmol,53%收率)。

[1124] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 337.1 (方法1)

[1125] 中间体217: N-(4-硝基吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺

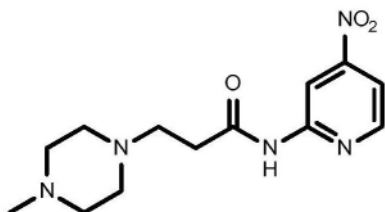
[1126]



[1127] 向冰冷冷却的4-硝基吡啶-2-胺(1.2g,8.63mmol)在干燥的DCM(50mL)中的溶液中,加入TEA(3.6mL,25.83mmol)和2-丙烯酰氯(1.05mL,13mmol)。将溶液在0°C搅拌30min,然后允许它达到室温并搅拌过夜。加入水,分离各相,并将有机相干燥并在真空下蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至32% EtOAc)纯化以提供标题化合物(847mg,4.38mmol,51%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 194.0 (方法1)

[1128] 中间体218: 3-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-硝基吡啶-2-基)丙酰胺

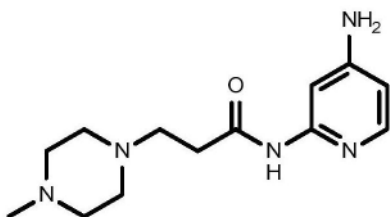
[1129]



[1130] 按照用于合成中间体2的程序,从N-(4-硝基吡啶-2-基)丙-2-烯酰胺(中间体217,500mg,2.59mmol)和1-甲基哌嗪(0.65mL,5.86mmol)开始制备中间体218以提供标题化合物(674mg,2.30mmol,89%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 294.2 (方法2)

[1131] 中间体219: N-(4-氨基吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[1132]



[1133] 方法A

[1134] 将3-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-硝基吡啶-2-基)丙酰胺(中间体218,674mg,

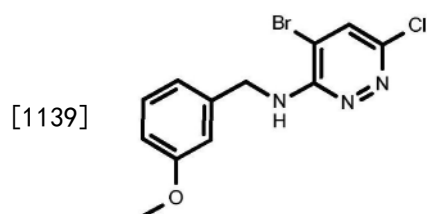
2.3mmol)和10%w/w Pd/碳(100mg,0.94mmol)在MeOH(60mL)中的混合物在H₂气氛下搅拌6小时。将混合物在**Celite**[®]上过滤并将滤液在减压下浓缩(~25mL)。加入10%w/w Pd/碳(150mg,1.41mmol)并将混合物在H₂气氛下搅拌另外5小时。将混合物在**Celite**[®]垫上过滤,并将滤液在减压下浓缩。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从DCM至4% MeOH)纯化以提供标题化合物(120mg,0.46mmol,20%收率)。

[1135] 方法B

[1136] 将10%w/w Pd/碳(117mg,0.11mmol)加入3-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-硝基吡啶-2-基)丙酰胺(中间体218,945mg,3.22mmol)和甲酸铵(1.04g,16.28mmol)在乙醇(32mL)中的搅拌混合物中。将混合物回流搅拌45min。将混合物在**Celite**[®]垫上过滤,将滤饼用MeOH洗涤并将滤液在减压下浓缩。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从DCM至4% MeOH)纯化以提供标题化合物(284mg,1.08mmol,36%收率)。

[1137] LC-MS (ESI):m/z (M+1):264.2 (方法2)

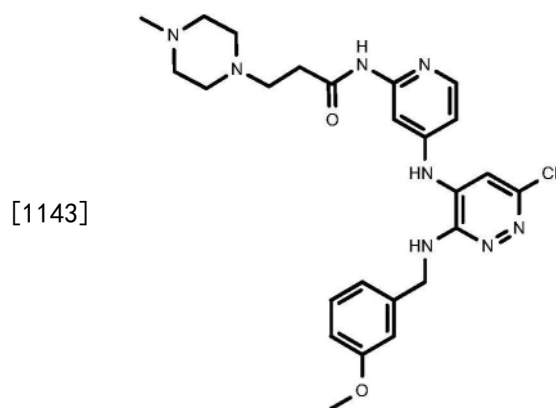
[1138] 中间体220:4-溴-6-氯-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]哒嗪-3-胺



[1140] 在0°C和在N₂下,向3-氨基-4-溴-6-氯哒嗪(500mg,2.4mmol)在THF(7mL)中的搅拌溶液中,逐份加入NaH在油中的60%分散体(110mg,2.75mmol)。5min以后,除去冰浴,并将混合物在室温搅拌30min。逐滴加入1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(0.35mL,2.52mmol),然后将得到的反应混合物在40°C搅拌6小时。将反应混合物在减压下浓缩并将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至25%EtOAc)纯化以提供标题化合物(352mg,1.07mmol,45%收率)。

[1141] LC-MS (ESI):m/z (M+1):328.0 (方法2)

[1142] 中间体221:N-[4-{(6-氯-3-[(3-甲氧基苯基)甲基]氨基)哒嗪-4-基)氨基}吡啶-2-基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

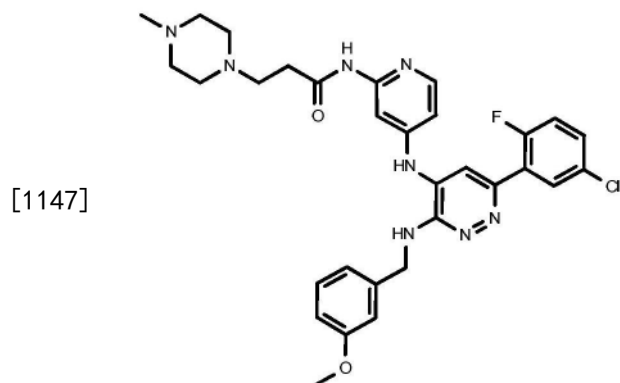


[1144] 按照用于合成中间体189的程序,从N-(4-氨基吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体219,134mg,0.51mmol)和4-溴-6-氯-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]哒嗪-3-胺

(中间体220, 168mg, 0.51mmol) 开始在120°C制备中间体221以提供标题化合物 (110mg, 0.21mmol, 42%收率)。

[1145] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :511.3 (方法2)

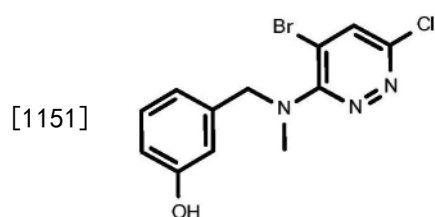
[1146] 中间体222:N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{{[(3-甲氧基苯基)甲基]氨基}哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[1148] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂ (30mg, 0.04mmol) 存在下从N-{4-[(6-氯-3-{{[(3-甲氧基苯基)甲基]氨基}哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体221, 103mg, 0.20mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(43mg, 0.25mmol)开始制备中间体222以提供标题化合物(83mg, 0.14mmol, 68%收率)。

[1149] LC-MS (ESI) :m/z (M-1) :603.4 (方法1)

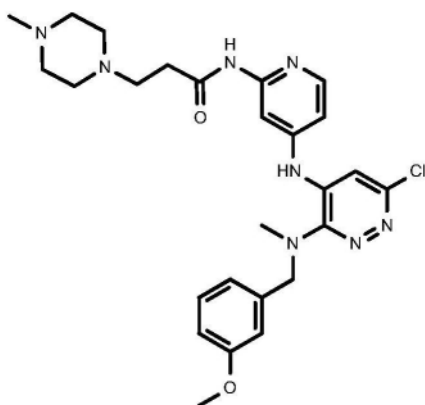
[1150] 中间体223:4-溴-6-氯-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-N-甲基哒嗪-3-胺



[1152] 在N₂下将NaH在油中的60%分散体(52mg, 1.3mmol)逐份加入冰冷却的4-溴-6-氯-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]哒嗪-3-胺(中间体220, 350mg, 1.07mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中。2min以后,除去冰浴并将混合物在室温搅拌25min,然后逐滴加入碘甲烷(0.2mL, 3.21mmol)并将得到的反应混合物在40°C搅拌5小时。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物用DCM稀释,滤出固体,并将溶液在减压下浓缩。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至18%EtOAc)纯化以提供标题化合物(222mg, 0.65mmol, 61%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M-1) :344.0 (方法1)

[1153] 中间体224:N-{4-[(6-氯-3-{{[(3-甲氧基苯基)甲基]氨基}哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[1154]

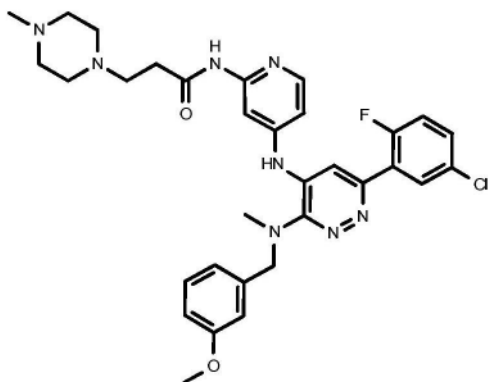


[1155] 按照用于合成中间体189的程序,从N-(4-氨基吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体219,142mg,0.54mmol)和4-溴-6-氯-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-N-甲基哒嗪-3-胺(中间体223,212mg,0.62mmol)开始在120℃制备中间体224以提供标题化合物(186mg,0.35mmol,66%收率)。

[1156] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 525.4 (方法2)

[1157] 中间体225: N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-甲氧基苯基)甲基](甲基)氨基]哒嗪-4-基]氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[1158]

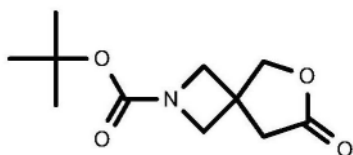


[1159] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(53mg,0.07mmol)存在下从中间体224(186mg,0.35mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(77mg,0.44mmol)开始制备中间体225以提供标题化合物(130mg,0.21mmol,58%收率)。

[1160] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 619.4 (方法2)

[1161] 中间体226: 7-氧代-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯

[1162]

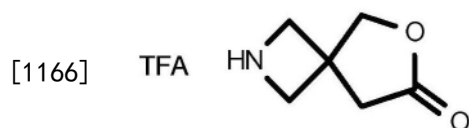


[1163] 将6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.5g,7.1mmol)和NaHCO₃(716mg,8.52mmol)在DCM(35.5mL)中的混合物用3-氯过苯甲酸(1.75g,7.81mmol)处理并在室温搅拌过夜。将混合物通过加入饱和Na₂S₂O₃水溶液和饱和NaHCO₃水溶液淬灭,并用DCM萃取。将溶剂用Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从cHex至100% EtOAc)纯化以提供标题化合物(1.55g,6.82mmol,96%收率)。

[1164] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 4.42 (s, 2H), 3.97 (q, J=9.1Hz, 4H), 2.77 (s, 2H),

1.45 (s, 9H)。

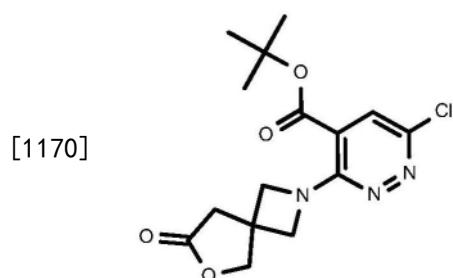
[1165] 中间体227:6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-7-酮三氟乙酸盐



[1167] 按照用于合成中间体40的程序,从7-氧代-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-甲酸叔丁酯(中间体226,1.55g,6.82mmol)开始制备中间体227以提供标题化合物(2.34g,回收率假定为定量的)。

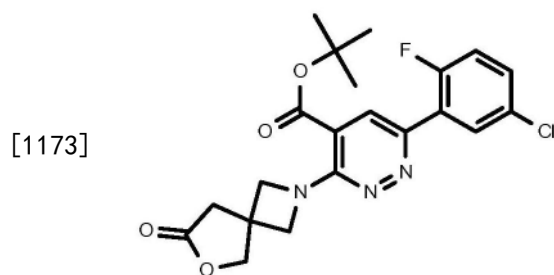
[1168] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.04 (ddd, $J=7.0, 5.6, 1.5\text{Hz}$, 4H), 2.91 (s, 2H)。

[1169] 中间体228:6-氯-3-{7-氧代-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基}哒嗪-4-甲酸叔丁酯



[1171] 按照用于合成中间体94的程序,从中间体212(760mg, 3.05mmol)和中间体227(4.59mmol)开始在30°C制备中间体228以提供标题化合物(537mg, 1.58mmol, 34%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 340.1 (方法1)

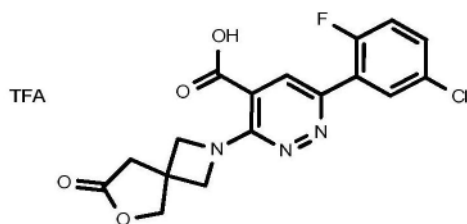
[1172] 中间体229:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{7-氧代-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基}哒嗪-4-甲酸叔丁酯



[1174] 按照用于合成中间体16的程序,从6-氯-3-{7-氧代-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基}哒嗪-4-甲酸叔丁酯(中间体228, 537mg, 1.58mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(965mg, 5.53mmol)开始在100°C制备中间体229以提供标题化合物(343mg, 0.79mmol, 50%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 434.3 (方法1)

[1175] 中间体230:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{7-氧代-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基}哒嗪-4-甲酸三氟乙酸盐

[1176]

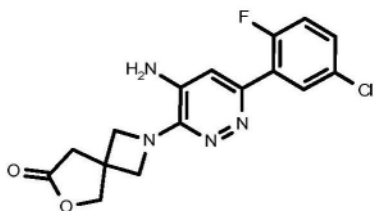


[1177] 按照用于合成中间体215的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{7-氧代-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基}吡啶-4-甲酸叔丁酯(中间体229,310mg,0.71mmol)开始制备中间体230以提供标题化合物(335mg,0.68mmol,95%收率),其为三氟乙酸盐。

[1178] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :378.1 (方法1)

[1179] 中间体231:2-[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)吡啶-3-基]-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-7-酮

[1180]

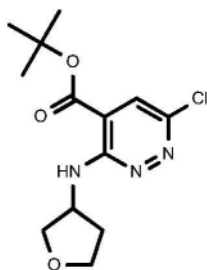


[1181] 将中间体230(335mg,0.68mmol)和TEA(0.3mL,2.18mmol)在叔丁醇(4.54mL)中的溶液用二苯基磷酰基叠氮化物(0.19mL,0.89mmol)处理。将混合物在60°C搅拌5小时。将混合物用EtOAc稀释,用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该物质溶解在DCM(4.54mL)中,加入TFA(1.56mL,20.43mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并然后用DCM稀释。将有机相用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从c-Hex至75% EtOAc)纯化以提供标题化合物(86mg,0.25mmol,36%收率)。

[1182] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :349.1 (方法2)

[1183] 中间体232:6-氯-3-[(氧杂环戊烷-3-基)氨基]吡啶-4-甲酸叔丁酯

[1184]

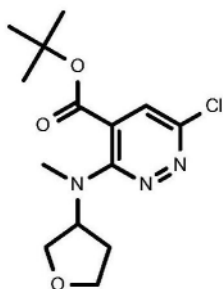


[1185] 按照用于合成中间体94的程序,从3,6-二氯吡啶-4-甲酸叔丁酯(中间体212,500mg,2.01mmol)和3-氨基四氢呋喃(184mg,2.11mmol)开始制备中间体232以提供标题化合物(356mg,1.19mmol,59%收率)。

[1186] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :300.2 (方法1)

[1187] 中间体233:6-氯-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]吡啶-4-甲酸叔丁酯

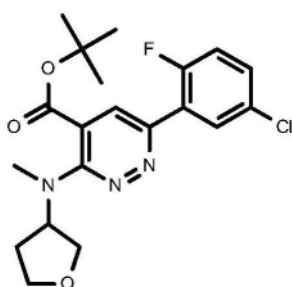
[1188]



[1189] 按照用于合成中间体223的程序,从6-氯-3-[(氧杂环戊烷-3-基)氨基]哒嗪-4-甲酸叔丁酯(中间体232,356mg,1.19mmol)开始制备中间体233以提供标题化合物(220mg,0.70mmol,59%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 314.1 (方法1)

[1190] 中间体234: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]哒嗪-4-甲酸叔丁酯

[1191]

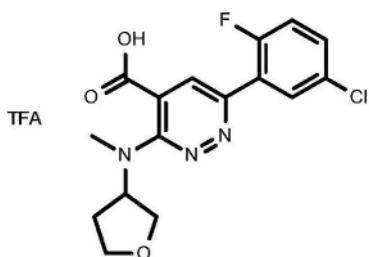


[1192] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(103mg,0.14mmol)存在下从6-氯-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]哒嗪-4-甲酸叔丁酯(中间体233,220mg,0.70mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(245mg,1.41mmol)开始制备中间体234以提供标题化合物(230mg,0.56mmol,80%收率)。

[1193] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 408.3 (方法1)

[1194] 中间体235: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]哒嗪-4-甲酸三氟乙酸盐

[1195]

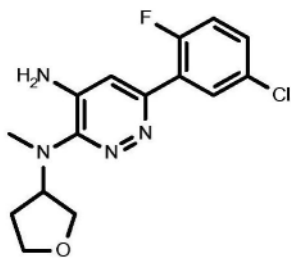


[1196] 按照用于合成中间体215的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]哒嗪-4-甲酸叔丁酯(中间体234,230mg,0.56mmol)开始制备中间体235以提供标题化合物(260mg,0.56mmol,99%收率),其为三氟乙酸盐。

[1197] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 352.2 (方法1)

[1198] 中间体236: 6-(5-氯-2-氟苯基)-N3-甲基-N3-(氧杂环戊烷-3-基)哒嗪-3,4-二胺

[1199]

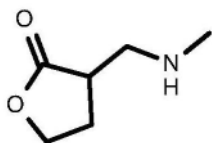


[1200] 按照用于合成中间体231的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]哒嗪-4-甲酸三氟乙酸盐(中间体235,260mg,0.56mmol)开始制备中间体236以提供标题化合物(76mg,0.23mmol,42%收率)。

[1201] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :323.2 (方法1)

[1202] 中间体237:3-[(甲基氨基)甲基]氧杂环戊烷-2-酮

[1203]

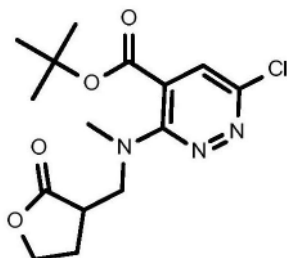


[1204] 将2M甲胺在THF中的溶液(3.82mL,7.65mmol)加入 α -亚甲基- γ -丁内酯(0.22mL,2.55mmol)在THF(1mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌过夜,然后在真空下除去挥发物以提供标题化合物(350mg,回收率假定为定量的),将其原样用于下一步中。

[1205] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :129.9 (方法1)

[1206] 中间体238:6-氯-3-{甲基[(2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-甲酸叔丁酯

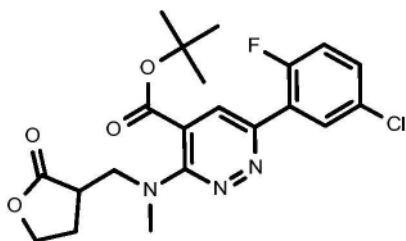
[1207]



[1208] 按照用于合成中间体94的程序,从3,6-二氯哒嗪-4-甲酸叔丁酯(中间体212,200mg,0.80mmol)和3-[(甲基氨基)甲基]氧杂环戊烷-2-酮(中间体237,207mg,1.71mmol)开始制备中间体238以提供标题化合物(170mg,0.50mmol,62%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :342.2 (方法1)

[1209] 中间体239:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-甲酸叔丁酯

[1210]

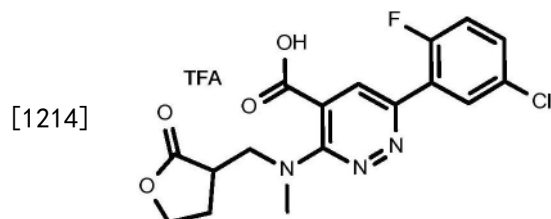


[1211] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(71mg,0.10mmol)存在下从中间

体238(170mg, 0.49mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(170mg, 0.98mmol)开始制备中间体239以提供标题化合物(120mg, 0.27mmol, 56%收率)。

[1212] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :436.3 (方法1)

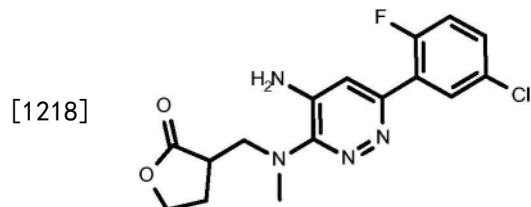
[1213] 中间体240:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[甲基[(2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基]吡嗪-4-基}甲酸三氟乙酸盐



[1215] 按照用于合成中间体215的程序,从中间体239(120mg, 0.27mmol)开始制备中间体240以提供标题化合物(134mg, 0.27mmol, 99%收率),其为三氟乙酸盐。

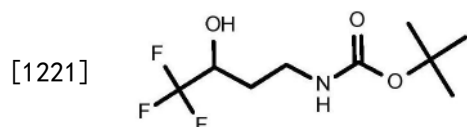
[1216] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :380.2 (方法1)

[1217] 中间体241:3-({[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)吡嗪-3-基](甲基氨基)甲基}氧杂环戊烷-2-酮



[1219] 按照用于合成中间体231的程序,从中间体240(134mg, 0.27mmol)开始制备中间体241以提供标题化合物(60mg, 0.17mmol, 63%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :351.3 (方法1)

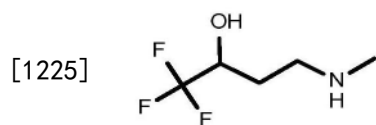
[1220] 中间体242:N-(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基甲酸叔丁酯



[1222] 将4-氨基-1,1,1-三氟-丁烷-2-醇(360mg, 2.52mmol)溶解在DCM(5mL)中。随后加入TEA(0.39mL, 2.77mmol)和二碳酸二叔丁酯(604mg, 2.77mmol),并将反应物在室温搅拌4小时。将混合物用饱和NH₄Cl溶液洗涤,将有机相干燥并蒸发以提供标题化合物(620mg, 2.52mmol, 定量收率)。

[1223] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 6.85 (br.s., 1H), 6.11 (d, J=6.60Hz, 1H), 3.87-4.02 (m, 1H), 2.97-3.14 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。

[1224] 中间体243:1,1,1-三氟-4-(甲基氨基)丁烷-2-醇

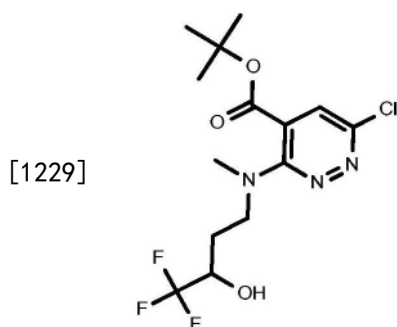


[1226] 将2M氢化铝锂在THF中的溶液(2.55mL, 5.1mmol)逐滴加入中间体242(620mg, 2.52mmol)在THF(12mL)中的溶液中。将得到的溶液回流1h,然后将混合物用冰浴冷却并逐份加入Na₂SO₄·10H₂O直到气体产生停止。将混合物用EtOAc稀释并在**Celite**[®]垫上过滤。在

真空下除去挥发物以提供标题化合物 (340mg, 2.16mmol, 85% 收率), 将其原样用于下一步中。

[1227] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 158.0 (方法2)

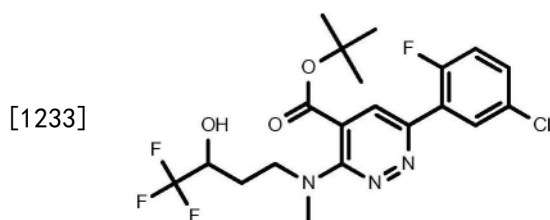
[1228] 中间体244: 6-氯-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-甲酸叔丁酯



[1230] 按照用于合成中间体94的程序, 从3,6-二氯哒嗪-4-甲酸叔丁酯(中间体212, 490mg, 1.97mmol)和1,1,1-三氟-4-(甲基氨基)丁烷-2-醇(中间体243, 340mg, 2.16mmol)开始制备中间体244以提供标题化合物(336mg, 0.91mmol, 46% 收率)。

[1231] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 370.3 (方法1)

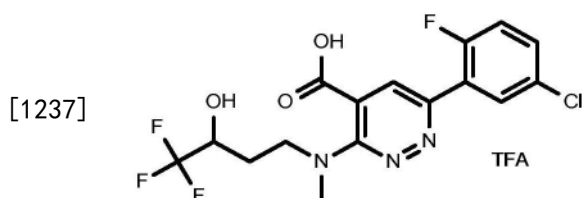
[1232] 中间体245: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-甲酸叔丁酯



[1234] 将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (157mg, 0.14mmol) 加入6-氯-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-甲酸叔丁酯(中间体244, 335mg, 0.91mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(632mg, 3.62mmol)在2M Na_2CO_3 (4.79mL, 9.58mmol)、甲苯(14mL)和乙醇(9mL)的混合物中的脱气混合物中。将混合物在105°C加热90min。将混合物冷却至室温, 用EtOAc稀释, 将有机相分离, 干燥并蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从c-Hex至20% EtOAc)纯化以提供标题化合物(300mg, 0.65mmol, 70% 收率)。

[1235] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 464.3 (方法1)

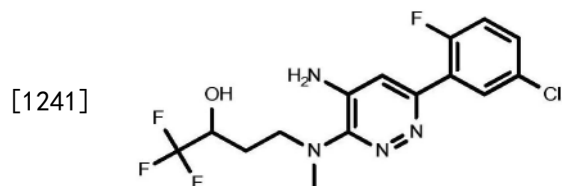
[1236] 中间体246: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-甲酸三氟乙酸盐



[1238] 按照用于合成中间体215的程序, 从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-甲酸叔丁酯(中间体245, 265mg, 0.57mmol)开始制备中间体246以提供作为三氟乙酸盐的标题化合物(300mg, 0.57mmol, 定量收率)。

[1239] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :408.2 (方法1)

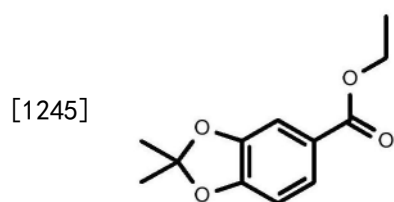
[1240] 中间体247:4-{[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基](甲基)氨基}-1,1,1-三氟丁烷-2-醇



[1242] 按照用于合成中间体231的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-甲酸三氟乙酸盐(中间体246,300mg,0.57mmol)开始制备中间体247以提供标题化合物(98mg,0.29mmol,50%收率)。

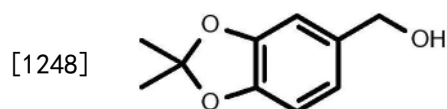
[1243] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :379.2 (方法1)

[1244] 中间体248:2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酸乙酯



[1246] 在室温,向3,4-二羟基苯甲酸乙酯(1.5g,8.23mmol)在丙酮(4.23mL,57.64mmol)和甲苯(5mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入三氯化磷(0.58mL,6.59mmol),并将得到的反应混合物在室温搅拌20小时。加入EtOAc(12mL),随后加入饱和NaHCO₃水溶液并将混合物搅拌15min,然后用EtOAc萃取。将有机相分离,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下除去溶剂。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从c-Hex至25% EtOAc)纯化以提供标题化合物(1.04g,4.7mmol,57%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :223.1 (方法1)

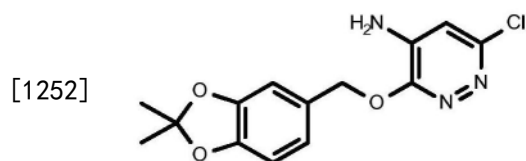
[1247] 中间体249:(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲醇



[1249] 按照用于合成中间体154的程序,从2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酸乙酯(中间体248,1.04g,4.7mmol)开始制备中间体249以提供标题化合物(574mg,3.18mmol,67%收率)。

[1250] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 6.65-6.83 (m,3H) 5.03 (t, J=5.83Hz, 1H) 4.36 (d, J=5.72Hz, 2H) 1.55-1.71 (m, 6H)。

[1251] 中间体250:6-氯-3-[(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲氧基]哒嗪-4-胺

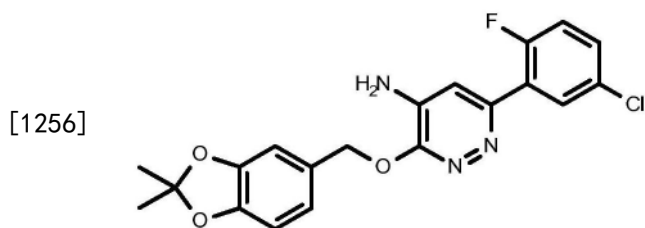


[1253] 按照用于合成中间体10的程序,从3,6-二氯哒嗪-4-胺(173mg,1.05mmol)和(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲醇(中间体249,570mg,3.16mmol)开始制备中

中间体250以提供标题化合物(180mg, 0.58mmol, 55%收率)。

[1254] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :308.1 (方法2)

[1255] 中间体251: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲氧基]哒嗪-4-胺



[1257] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(86mg, 0.12mmol)存在下从6-氯-3-[(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲氧基]哒嗪-4-胺(中间体250, 180mg, 0.58mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(163mg, 1.60mmol)开始制备中间体251以提供标题化合物(121mg, 0.30mmol, 51%收率)。

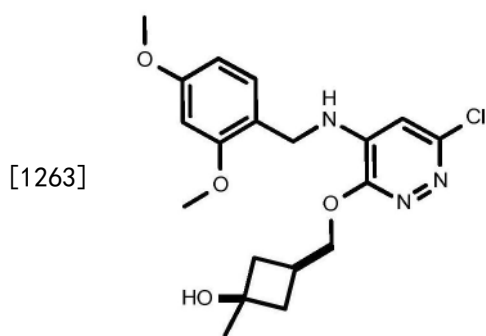
[1258] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :402.1 (方法2)

[1259] 中间体252: 顺式3-(羟甲基)-1-甲基环丁烷-1-醇



[1261] 在0℃和在N₂下,向顺式-3-羟基-3-甲基环丁烷甲酸(1.2g, 9.22mmol)在THF(18mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入在THF中的1M的硼烷四氢呋喃复合物(18.44mL, 18.44mmol)。5min以后,除去冰浴,并将得到的反应混合物在室温搅拌2.5小时。将混合物冷却至0℃并通过加入MeOH淬灭。5min以后,除去冰浴,并将它在室温搅拌30min。然后将混合物在减压下浓缩并将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至80% EtOAc)纯化以提供标题化合物(1.1g, 9.47mmol, 定量收率)。

[1262] 中间体253: 顺式3-[(6-氯-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]哒嗪-3-基)氧基]甲基-1-甲基环丁烷-1-醇

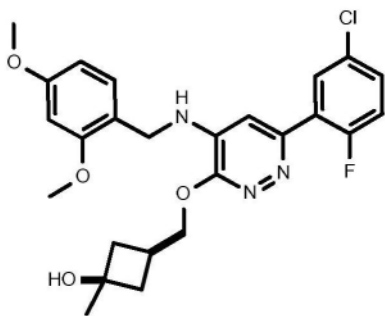


[1264] 按照用于合成中间体7的程序,从3,6-二氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]哒嗪-4-胺(中间体6, 2.06g, 6.56mmol)和顺式3-(羟甲基)-1-甲基环丁烷-1-醇(中间体252, 1g, 8.6mmol)开始在115℃制备中间体253以提供标题化合物(938mg, 2.38mmol, 36%收率)。

[1265] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :394.3 (方法1)

[1266] 中间体254: 顺式3-[(6-(5-氯-2-氟苯基)-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]哒嗪-3-基)氧基]甲基-1-甲基环丁烷-1-醇

[1267]

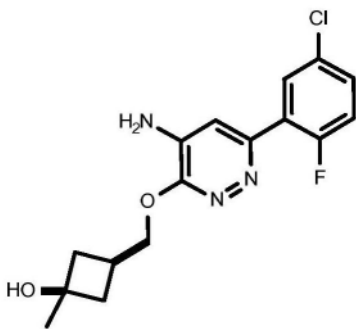


[1268] 按照用于合成中间体245的程序,从顺式3-{{[6-氯-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基}吡啶-3-基]氧基}甲基)-1-甲基环丁烷-1-醇(中间体253,380mg,0.96mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(674mg,3.86mmol)开始制备中间体254以提供标题化合物(406mg,0.83mmol,86%收率)。

[1269] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 488.3 (方法1)

[1270] 中间体255: 顺式3-({[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)吡啶-3-基]氧基}甲基)-1-甲基环丁烷-1-醇

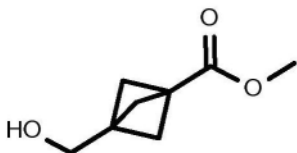
[1271]



[1272] 按照用于合成中间体9的程序,从中间体254(838mg,1.72mmol)开始制备中间体255以提供标题化合物(148mg,0.44mmol,25%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 338.1 (方法1)

[1273] 中间体256: 3-(羟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[1274]

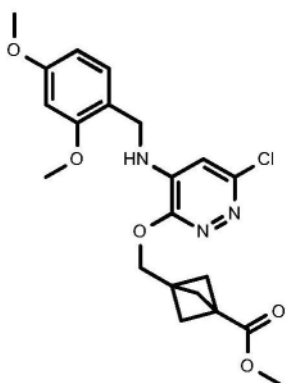


[1275] 向冰冷却的3-(甲氧基羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(3g,17.63mmol)在THF(35.2mL)中的溶液中,加入在THF中的1M的硼烷四氢呋喃复合物(17.63mL,17.63mmol),并允许混合物缓慢地达到室温并搅拌16小时。将混合物冷却至0°C并逐滴加入水,随后加入固体 K_2CO_3 (~2当量),然后用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层干燥并在真空下蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至60% EtOAc)纯化以提供标题化合物(2.1g,13.45mmol,76%收率)。

[1276] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 157.1 (方法1)

[1277] 中间体257: 3-{{[6-氯-4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]氨基]吡啶-3-基]氧基}甲基}二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

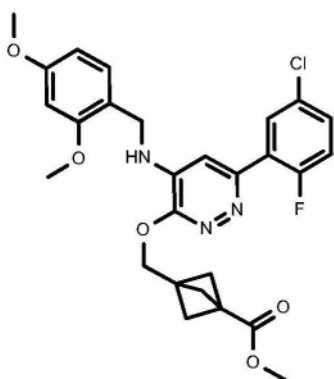
[1278]



[1279] 按照用于合成中间体7的程序,从中间体6 (658mg, 2.09mmol) 和3-(羟甲基) 二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(中间体256, 463mg, 2.93mmol) 开始在95°C制备中间体257以提供标题化合物(660mg, 1.52mmol, 73%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :434.4 (方法1)

[1280] 中间体258:3-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-{{(2,4-二甲氧基苯基)甲基}氨基}哒嗪-3-基]氧基}甲基) 二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[1281]

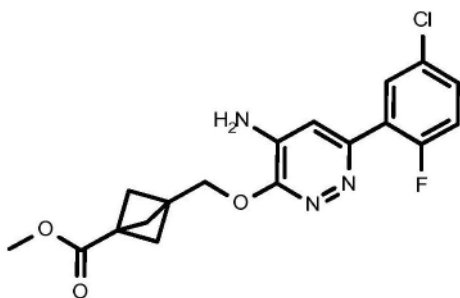


[1282] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂ (23.6mg, 0.03mmol) 存在下从中间体257 (70mg, 0.16mmol) 和5-氯-2-氟苯硼酸 (42.2mg, 0.24mmol) 开始制备中间体258以提供标题化合物(49mg, 0.09mmol, 58%收率)。

[1283] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :528.3 (方法1)

[1284] 中间体259:3-({[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]氧基}甲基) 二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

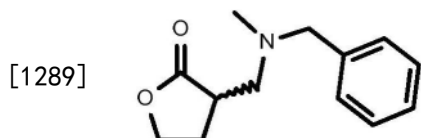
[1285]



[1286] 按照用于合成中间体64的程序,从中间体258 (330mg, 0.63mmol) 开始制备中间体259以提供标题化合物(164mg, 0.43mmol, 69%收率)。

[1287] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :378.3 (方法2)

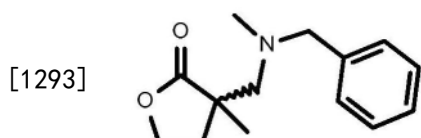
[1288] 中间体260:3-[[苄基(甲基)氨基]甲基]氧杂环戊烷-2-酮



[1290] 将N-甲基-1-苯基甲胺(0.99mL, 7.65mmol)加入3-亚甲基-2-氧杂环戊烷酮(300mg, 3.06mmol)在THF(4mL)中的溶液中,将管形瓶密封并在室温搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩并将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至40% EtOAc)纯化以提供标题化合物(552mg, 2.52mmol, 82%收率)。

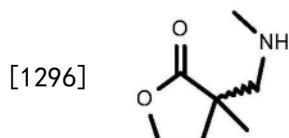
[1291] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :220.2 (方法2)

[1292] 中间体261:3-[[苄基(甲基)氨基]甲基]-3-甲基氧杂环戊烷-2-酮



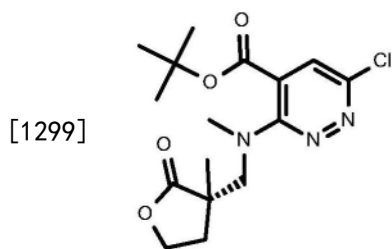
[1294] 在-78°C和在N₂下,向中间体260(548mg, 2.5mmol)在THF(12mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1M的双(三甲基硅烷基)氨基锂在THF中的溶液(3mL, 3mmol)。将反应混合物在-78°C搅拌50min,然后逐滴加入碘甲烷(0.35mL, 5.62mmol)。将得到的反应混合物在-78°C搅拌20min,然后允许缓慢地达到室温并在室温搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释并加入浓的NaHCO₃水溶液。将混合物用另外的EtOAc萃取,将有机相用水洗涤,干燥并蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至25% EtOAc)纯化以提供标题化合物(406mg, 1.74mmol, 70%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :234.9 (方法2)

[1295] 中间体262:3-甲基-3-[(甲基氨基)甲基]氧杂环戊烷-2-酮



[1297] 在室温,向3-[[苄基(甲基)氨基]甲基]-3-甲基氧杂环戊烷-2-酮(中间体261, 406mg, 1.74mmol)在MeOH(65mL)中的溶液中,加入10% Pd/C 55-65%湿度(200mg, 1.13mmol),并将得到的混合物在大气压下氢化。将混合物在硅藻土上过滤,并将滤液在减压下浓缩以提供标题化合物(220mg, 1.54mmol, 88%收率),将其原样使用。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :144.0 (方法2)

[1298] 中间体263:6-氯-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-甲酸叔丁酯



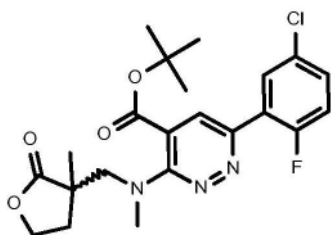
[1300] 按照用于合成中间体94的程序,从3,6-二氯哒嗪-4-甲酸叔丁酯(中间体212, 220mg, 0.88mmol)和3-甲基-3-[(甲基氨基)甲基]氧杂环戊烷-2-酮(中间体262, 220mg,

1.74mmol) 开始制备中间体263以提供标题化合物 (266mg, 0.75mmol, 85% 收率)。

[1301] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :356.2 (方法1)

[1302] 中间体264:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}吡嗪-4-甲酸叔丁酯

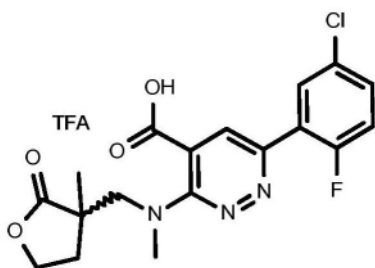
[1303]



[1304] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂ (110mg, 0.15mmol) 存在下从6-氯-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}吡嗪-4-甲酸叔丁酯(中间体263, 266mg, 0.75mmol) 和5-氯-2-氟苯硼酸 (261mg, 1.50mmol) 开始制备中间体264以提供标题化合物 (265mg, 0.59mmol, 79% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :450.3 (方法1)

[1305] 中间体265:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}吡嗪-4-甲酸三氟乙酸盐

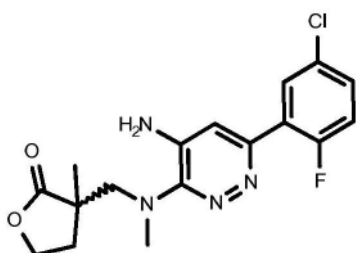
[1306]



[1307] 按照用于合成中间体215的程序,从中间体264 (265mg, 0.59mmol) 开始制备中间体265以提供标题化合物 (302mg, 0.29mmol, 定量收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :394.2 (方法1)。

[1308] 中间体266:3-({[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)吡嗪-3-基](甲基)氨基}甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-酮

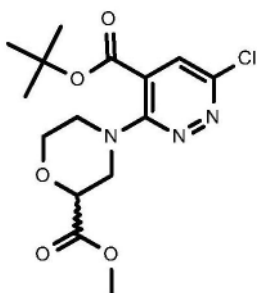
[1309]



[1310] 按照用于合成中间体231的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}吡嗪-4-甲酸三氟乙酸盐(中间体265, 299mg, 0.59mmol) 开始制备中间体266以提供标题化合物 (153mg, 0.42mmol, 71% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :365.2 (方法1)

[1311] 中间体267:4-{4-[(叔丁氧基)羰基]-6-氯吡嗪-3-基}吗啉-2-甲酸甲酯

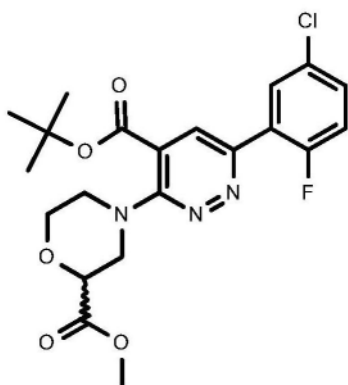
[1312]



[1313] 按照用于合成中间体94的程序,从3,6-二氯哒嗪-4-甲酸叔丁酯(中间体212, 500mg, 2.01mmol)和吗啉-2-甲酸甲酯盐酸盐(365mg, 2.01mmol)开始制备中间体267以提供标题化合物(375mg, 1.05mmol, 52%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 358.1 (方法1)

[1314] 中间体268: 4-{4-[(叔丁氧基)羰基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基}吗啉-2-甲酸甲酯

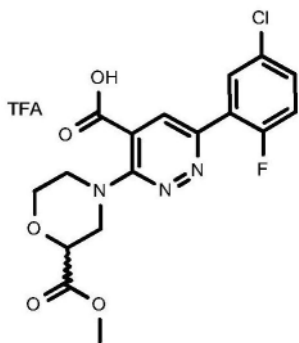
[1315]



[1316] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(154mg, 0.21mmol)存在下从中间体267(375mg, 1.05mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(366mg, 2.10mmol)开始制备中间体268以提供标题化合物(260mg, 0.57mmol, 55%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 452.2 (方法1)

[1317] 中间体269: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(甲氧基羰基)吗啉-4-基]哒嗪-4-甲酸三氟乙酸盐

[1318]

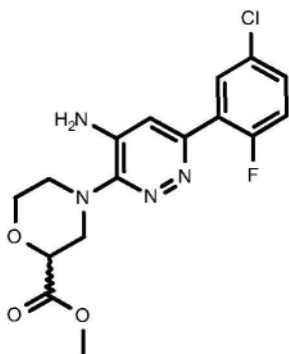


[1319] 按照用于合成中间体215的程序,从中间体268(245mg, 0.54mmol)开始制备中间体269以提供标题化合物(0.54mmol, 定量收率)。

[1320] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 396.2 (方法1)。

[1321] 中间体270: 4-[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]吗啉-2-甲酸甲酯

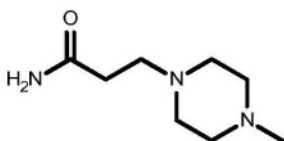
[1322]



[1323] 按照用于合成中间体231的程序,从中间体269 (0.54mmol) 开始制备中间体270以提供标题化合物 (150mg, 0.41mmol, 76% 收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 367.1 (方法1)

[1324] 中间体271: 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

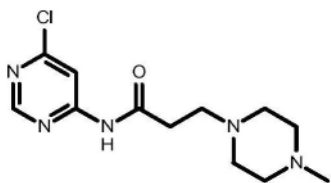
[1325]



[1326] 将1-甲基哌嗪 (1.56mL, 14.07mmol) 和2-丙烯酰胺 (1.0g, 14.07mmol) 在H₂O (12mL) 中混合并在60°C搅拌6小时。在真空下除去H₂O以提供标题化合物 (2.4g, 14.02mmol, 99% 收率)。

[1327] 中间体272: N-(6-氯嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

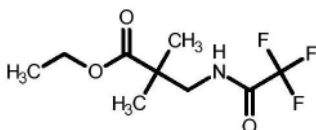
[1328]



[1329] 将Cs₂CO₃ (3.61g, 11mmol)、Xantphos (382mg, 0.66mmol)、4,6-二氯嘧啶 (820mg, 5.5mmol) 和3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺 (中间体271, 942mg, 5.5mmol) 在1,2-二甲氧基乙烷 (39mL) 中混合,用N₂鼓泡5min,然后加入Pd(OAc)₂ (62mg, 0.28mmol)。将混合物在75°C加热1.5小时。将混合物冷却至室温,使用EtOAc在硅藻土上过滤并在减压下除去挥发物。将粗制物质通过在Biotage NH筒上的快速色谱法 (从cHex至100% EtOAc) 纯化以提供标题化合物 (659mg, 2.32mmol, 42% 收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 284.1 (方法2)

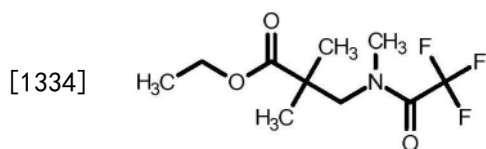
[1330] 中间体273: 2,2-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)丙酸乙酯

[1331]



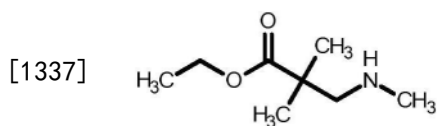
[1332] 在室温将三氟乙酸酐 (0.92mL, 6.61mmol) 逐滴加入DIPEA (2.4mL, 13.76mmol) 和3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯盐酸盐 (1g, 5.5mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中。将得到的反应溶液在相同温度搅拌3小时。将混合物用1N HCl水溶液处理并将产物萃取进DCM中。将各相分离并将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发以提供标题化合物 (5.5mmol, 定量收率), 将其直接用在下一步中。

[1333] 中间体274: 2,2-二甲基-3-(2,2,2-三氟-N-甲基乙酰氨基)丙酸乙酯



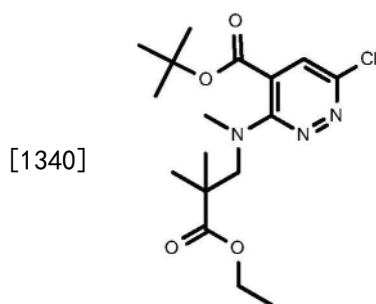
[1335] 在0℃向中间体273 (5.5mmol) 在THF (22mL) 中的溶液中,加入碘甲烷(0.6mL, 9.7mmol),随后历时10min逐份加入NaH在油中的60%分散体(597mg, 14.92mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。将混合物用冰浴冷却并加入1N HCl水溶液,随后加入Et₂O。将水相用Et₂O萃取2次,将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至10% EtOAc)纯化以提供标题化合物(1.31g, 5.13mmol, 93%收率)。

[1336] 中间体275: 2,2-二甲基-3-(甲基氨基)丙酸乙酯



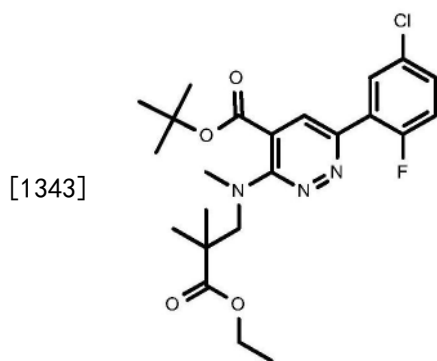
[1338] 将2,2-二甲基-3-(2,2,2-三氟-N-甲基乙酰氨基)丙酸乙酯(中间体274, 1.31g, 5.13mmol)溶解在7N NH₃在MeOH中的溶液(22mL, 154mmol)中并在室温搅拌过夜。在真空下除去挥发物以提供作为2:1混合物的标题化合物及其对应的甲酯(740mg, 4.65mmol, 91%收率),将其不经进一步纯化地使用。

[1339] 中间体276: 6-氯-3-[(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)(甲基)氨基]哒嗪-4-甲酸叔丁酯



[1341] 按照用于合成中间体94的程序,从中间体212(300mg, 1.20mmol)和2,2-二甲基-3-(甲基氨基)丙酸乙酯(中间体275, 211mg, 1.33mmol)开始制备中间体276以提供标题化合物(120mg, 0.32mmol, 27%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 372.4 (方法1)

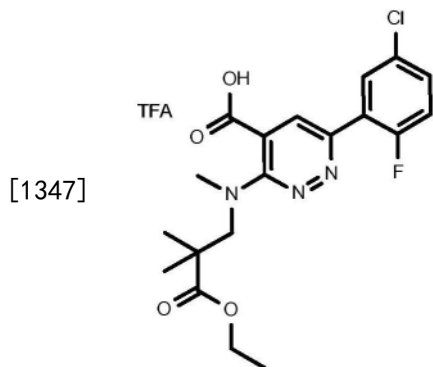
[1342] 中间体277: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)(甲基)氨基]哒嗪-4-甲酸叔丁酯



[1344] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(47mg,0.06mmol)存在下从中间体276(120mg,0.32mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(113mg,0.65mmol)开始制备中间体277以提供标题化合物(140mg,0.30mmol,93%收率)。

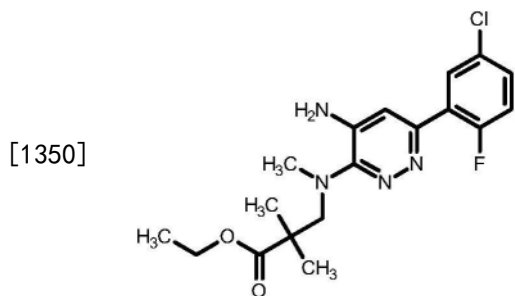
[1345] LC-MS(ESI):m/z(M+1):466.2(方法1)

[1346] 中间体278:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-乙氧基-2,2-二甲基-3-氧代丙基)(甲基)氨基]吡嗪-4-甲酸三氟乙酸盐



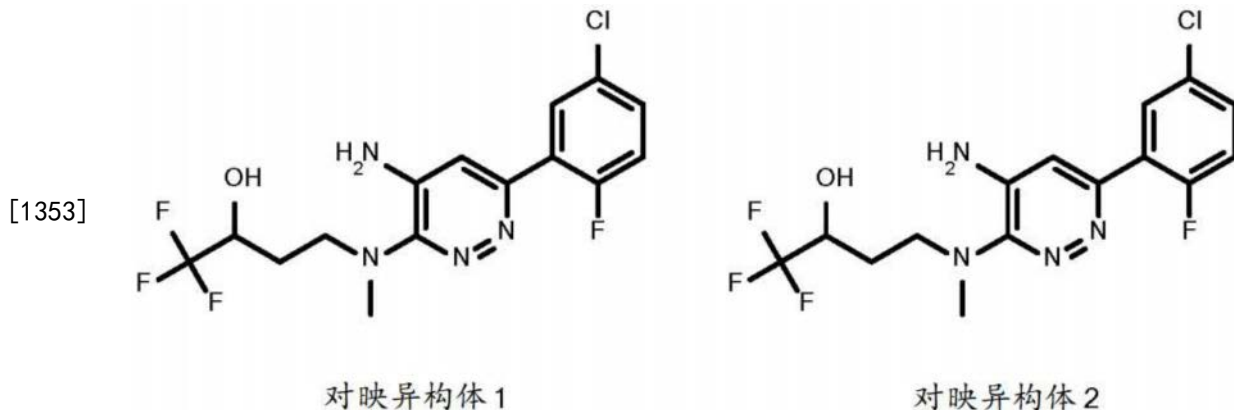
[1348] 按照用于合成中间体215的程序,从中间体277(180mg,0.39mmol)开始制备中间体278以提供标题化合物(0.39mmol,定量收率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1):410.3(方法1)

[1349] 中间体279:3-{[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)吡嗪-3-基](甲基)氨基}-2,2-二甲基丙酸乙酯



[1351] 按照用于合成中间体231的程序,从中间体278(0.39mmol)开始制备中间体279以提供标题化合物(70mg,0.18mmol,46%收率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1):381.4(方法1)

[1352] 中间体280(对映异构体1)和中间体281(对映异构体2):4-{[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)吡嗪-3-基](甲基)氨基}-1,1,1-三氟丁烷-2-醇



[1354] 通过制备型手性HPLC将外消旋体中间体247(210mg,0.2mmol)分离成单一对映异

构体。

[1355] 条件:

[1356]	柱	Chiralpak AD-H(25x3.0cm), 5 μ
	流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺)80/20% v/v
	流速 (ml/min)	38ml/min
	DAD检测	220nm
	环(loop)	550 μ L

[1357] 得到中间体280作为第一洗脱的对映异构体 (76mg)

[1358] Rt.=10.9min, ee 100%

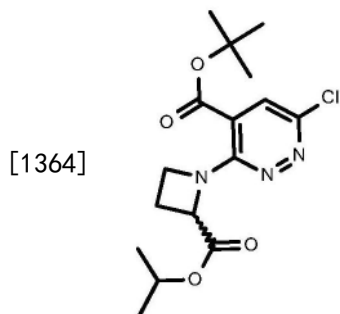
[1359] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :379.5 (方法2)

[1360] 得到中间体281作为第二洗脱的对映异构体 (32mg)。

[1361] Rt.=14.5min, ee 98.6%

[1362] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :379.5 (方法2)

[1363] 中间体282:6-氯-3-{2-[(丙烷-2-基氧基)羰基]氮杂环丁烷-1-基}哒嗪-4-甲酸叔丁酯



[1365] 步骤1

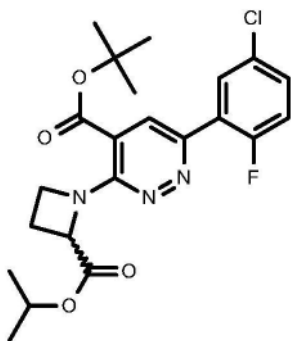
[1366] 在0℃和在N₂下,向氮杂环丁烷-2-甲酸(500mg, 4.95mmol)在丙烷-2-醇(10mL, 130.8mmol)中的搅拌混合物中,逐滴加入亚硫酸氯(0.6mL, 8.23mmol)。5min以后,除去冰浴并将得到的反应混合物在室温搅拌2.5小时,然后在60℃加热1h。将反应混合物在减压下浓缩以提供氮杂环丁烷-2-甲酸丙烷-2-基酯盐酸盐(4.95mmol, 定量收率),将其原样用于下一步中。

[1367] 步骤2

[1368] 按照用于合成中间体94的程序,从中间体212(650mg, 2.61mmol)和氮杂环丁烷-2-甲酸丙烷-2-基酯盐酸盐(来自步骤1, 4.22mmol)开始制备中间体282以提供标题化合物(764mg, 2.15mmol, 82%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :356.2 (方法1)

[1369] 中间体283:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{2-[(丙烷-2-基氧基)羰基]氮杂环丁烷-1-基}哒嗪-4-甲酸叔丁酯

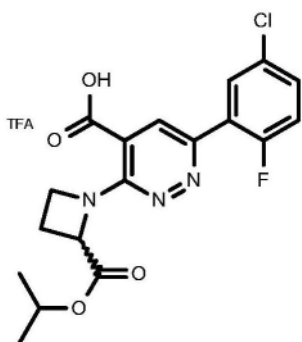
[1370]



[1371] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(158mg,0.21mmol)存在下从中间体282(764mg,2.15mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(562mg,3.22mmol)开始制备中间体283以提供标题化合物(935mg,2.08mmol,97%收率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1):450.2(方法1)

[1372] 中间体284:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{2-[丙烷-2-基氧基]羰基}氮杂环丁烷-1-基]哒嗪-4-甲酸三氟乙酸盐

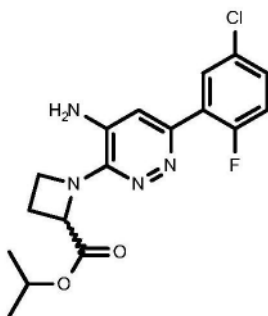
[1373]



[1374] 按照用于合成中间体215的程序,从中间体283(935mg,2.08mmol)开始制备中间体284以提供标题化合物(898mg,1.77mmol,85%收率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1):394.1(方法1)

[1375] 中间体285:1-[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-2-甲酸丙烷-2-基酯

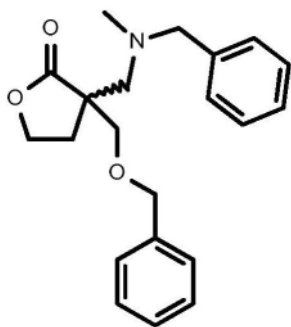
[1376]



[1377] 按照用于合成中间体231的程序,从中间体284(898mg,1.77mmol)开始制备中间体285以提供标题化合物(360mg,0.99mmol,56%收率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1):365.1(方法1)

[1378] 中间体286:3-{[苄基(甲基)氨基]甲基}-3-[(苄氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-酮

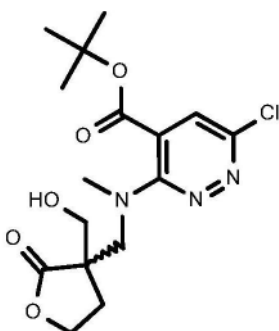
[1379]



[1380] 按照用于合成中间体261的程序,从中间体260 (3.69g, 16.83mmol) 和苄基氯甲基醚 (5.67ml, 38.7mmol) 开始制备中间体286以提供标题化合物 (2.71g, 7.99mmol, 47%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :340.2 (方法4)

[1381] 中间体287:6-氯-3-([3-(羟甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基) (甲基)氨基) 吡嗪-4-甲酸叔丁酯

[1382]



[1383] 步骤1

[1384] 在室温,向中间体286 (2.71g, 7.99mmol) 在EtOAc (80mL) 中的搅拌溶液中,加入 10% Pd/碳55-65%湿度 (1.36g, 0.64mmol),并将得到的混合物在大气压下氢化过夜。将混合物在硅藻土上过滤并在减压下浓缩以提供3-(羟甲基)-3-[(甲基氨基)甲基]氧杂环戊烷-2-酮 (7.99mmol, 定量收率),将其原样用于下一步中。

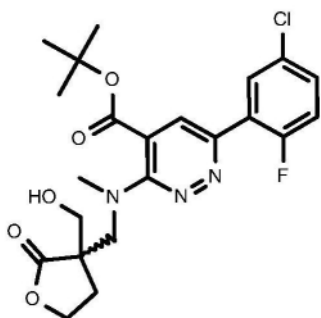
[1385] 步骤2

[1386] 按照用于合成中间体94的程序,从中间体212 (803mg, 3.22mmol) 和3-(羟甲基)-3-[(甲基氨基)甲基]氧杂环戊烷-2-酮 (来自步骤1, 1.02g, 6.45mmol) 开始制备中间体287以提供标题化合物 (470mg, 1.26mmol, 36%收率)。

[1387] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :372.1 (方法3)

[1388] 中间体288:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-([3-(羟甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基) (甲基)氨基) 吡嗪-4-甲酸叔丁酯

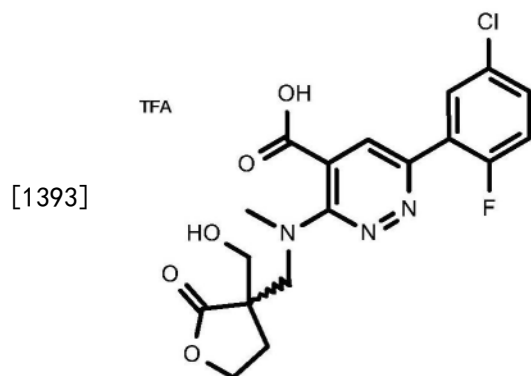
[1389]



[1390] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(186mg,0.26mmol)存在下从中间体287(470mg,1.26mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(441mg,2.53mmol)开始制备中间体288以提供标题化合物(448mg,0.96mmol,76%收率)。

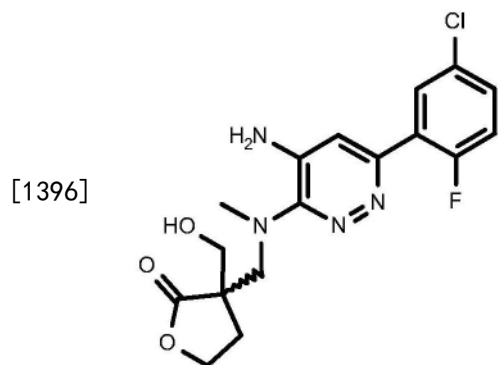
[1391] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 466.2 (方法3)

[1392] 中间体289: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(羟甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基}(甲基)氨基)哒嗪-4-甲酸三氟乙酸盐



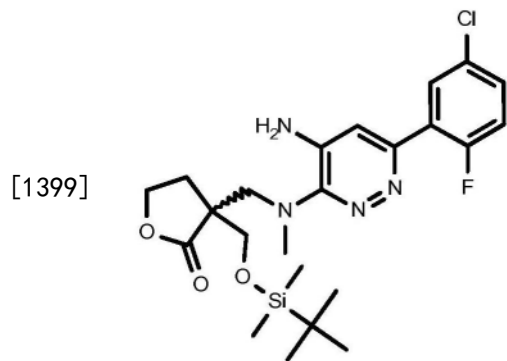
[1394] 按照用于合成中间体215的程序,从中间体288(448mg,0.95mmol)开始制备中间体289以提供标题化合物(0.95mmol,定量收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 410.1 (方法3)

[1395] 中间体290: 3-({[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基](甲基)氨基}甲基)-3-(羟甲基)氧杂环戊烷-2-酮



[1397] 按照用于合成中间体231的程序,从中间体289(0.95mmol)开始制备中间体290以提供标题化合物(69mg,0.19mmol,19%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 381.1 (方法3)

[1398] 中间体291: 3-({[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基](甲基)氨基}甲基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基)氧杂环戊烷-2-酮



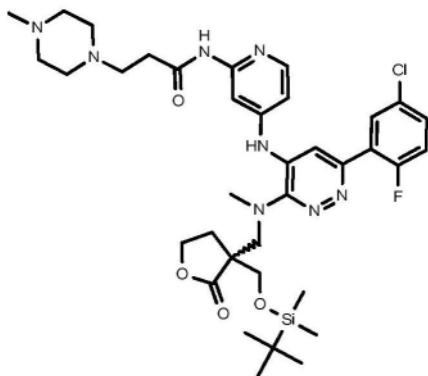
[1400] 在室温向中间体290(59mg,0.15mmol)和DMAP(3.8mg,0.03mmol)在DCM(2.81mL)中

的搅拌混合物中,加入咪唑(18mg,0.26mmol),随后加入叔丁基二甲基氯硅烷(35.18mg,0.230mmol),并将得到的反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物用DCM稀释,用浓的NaHCO₃溶液和水洗涤,将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下除去溶剂。将粗制物质通过在Biotage NH筒上的快速色谱法(从cHex至30% EtOAc)纯化以提供标题化合物(32mg,0.06mmol,42%收率)。

[1401] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :495.2 (方法3)

[1402] 中间体292:N-{4-[(3-{ (3-{ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 甲基} -2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基] (甲基) 氨基} -6- (5-氯-2-氟苯基) 哒嗪-4-基) 氨基] 吡啶-2-基} -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺

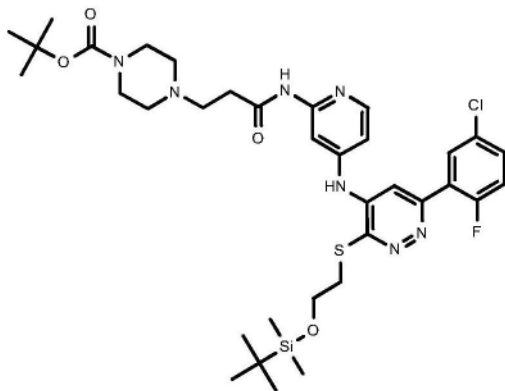
[1403]



[1404] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体291(32mg,0.06mmol)和中间体2(23mg,0.07mmol)开始制备中间体292以提供标题化合物(24mg,0.03mmol,50%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :741.5 (方法4)

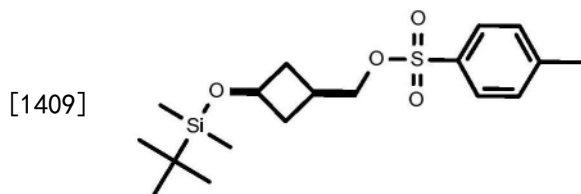
[1405] 中间体293:4-{2-[(4-{ (3-{ (2-{ (叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 乙基} 硫烷基) -6- (5-氯-2-氟苯基) 哒嗪-4-基) 氨基] 吡啶-2-基) 氨基] 羰基] 乙基} 哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1406]



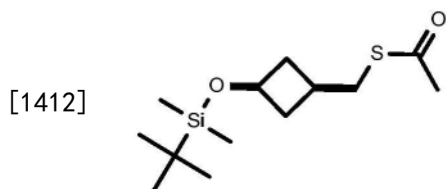
[1407] 按照用于合成中间体47的程序,从中间体57(88mg,0.21mmol)和中间体67(80mg,0.19mmol)开始制备中间体293以提供标题化合物(140mg,0.19mmol,97%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :746.1 (方法2)

[1408] 中间体294:顺式4-甲基苯-1-磺酸{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 环丁基} 甲酯



[1410] 向顺式{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基}甲醇(中间体154, 830mg, 3.84mmol)在DCM(19mL)中的溶液中,加入TEA(1.6mL, 11.51mmol),随后加入甲苯磺酰氯(1.10g, 5.75mmol)。将混合物在室温搅拌4小时。加入另外的甲苯磺酰氯(439mg, 2.3mmol)和TEA(0.53mL, 3.84mmol),并将混合物搅拌3小时。将反应物通过加入水淬灭,将有机相分离,并用盐水洗涤。将有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质通过在Biotage Si筒上的快速色谱法(从cHex至20% EtOAc)纯化以提供标题化合物(1.44g, 3.84mmol, 定量收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 371.2 (方法1)

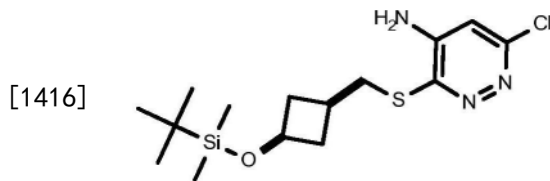
[1411] 中间体295: 顺式1-[(3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基)甲基]硫烷基]乙烷-1-酮



[1413] 将顺式4-甲基苯-1-磺酸{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基}甲酯(中间体294, 1.44g, 3.84mmol)、硫代乙酸钾(888mg, 7.77mmol)和碘化钠(58mg, 0.39mmol)在DMF(9.7mL)中的混合物在50℃搅拌6小时。将混合物冷却至室温,然后用EtOAc稀释,并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。将有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗制物质通过在Biotage Si筒上的快速色谱法(从cHex至10% EtOAc)纯化以提供标题化合物(646mg, 2.35mmol, 61%收率)。

[1414] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 275.2 (方法1)

[1415] 中间体296: 顺式3-[(3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基)甲基]硫烷基]-6-氯哒嗪-4-胺



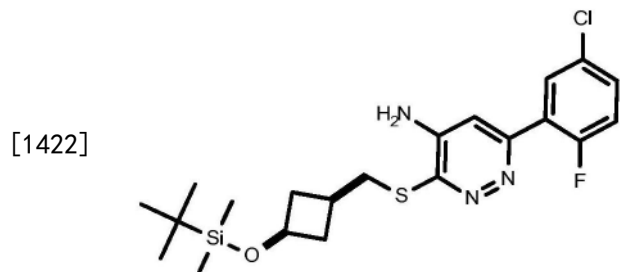
[1417] 步骤1

[1418] 在0℃和在 N_2 气氛下将顺式1-[(3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基)甲基]硫烷基]乙烷-1-酮(中间体295, 646mg, 2.35mmol)在THF(15.7mL)中的混合物用2M的氢化铝锂在THF中的溶液(1.53mL, 3.06mmol)处理。将混合物在相同温度搅拌5分钟,然后温热至室温并搅拌30分钟。将反应物冷却至0℃并通过加入饱和 NaHSO_4 水溶液淬灭。将混合物用EtOAc萃取,并用水洗涤。将有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩以提供顺式{3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基}甲硫醇(530mg, 2.28mmol, 97%),将其原样用于下一步中。

[1419] 步骤2

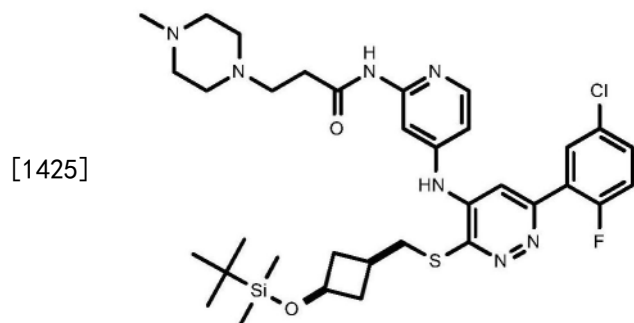
[1420] 按照用于合成中间体176的程序,从物质(来自步骤1,528mg,2.27mmol)和3,6-二氯哒嗪-4-胺(250mg,1.52mmol)开始制备中间体296以提供标题化合物(495mg,1.27mmol,84%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):360.2 (方法1)

[1421] 中间体297:顺式3-[(3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基)甲基]硫烷基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺



[1423] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(187mg,0.25mmol)存在下从顺式3-[(3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基)甲基]硫烷基]-6-氯哒嗪-4-胺(中间体296,495mg,1.27mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(333mg,1.91mmol)开始制备中间体297以提供标题化合物(226mg,0.5mmol,39%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):454.7 (方法1)

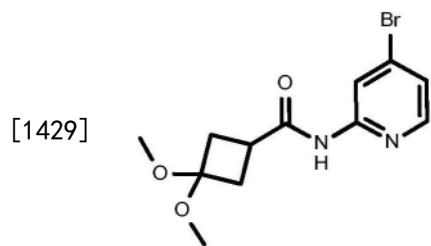
[1424] 中间体298:顺式N-[4-[(3-[(3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基)甲基]硫烷基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[1426] 按照用于合成中间体47的程序,从顺式3-[(3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环丁基)甲基]硫烷基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体297,95mg,0.21mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,78mg,0.23mmol)开始制备中间体298以提供标题化合物(91mg,0.13mmol,62%收率)。

[1427] LC-MS (ESI):m/z (M+1):700.4 (方法2)

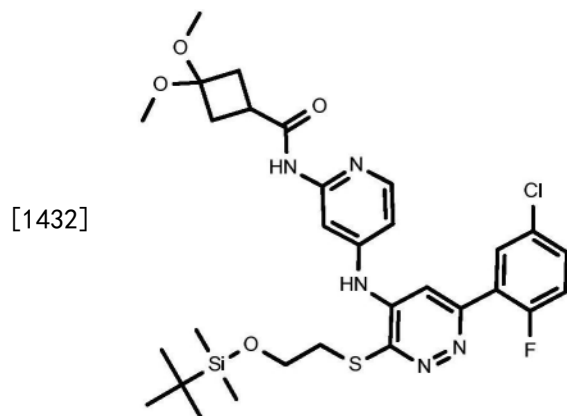
[1428] 中间体299:N-(4-溴吡啶-2-基)-3,3-二甲氧基环丁烷-1-甲酰胺



[1430] 按照用于合成中间体171的程序,从4-溴吡啶-2-胺(1.24g,7.18mmol)和3,3-二甲氧基环丁烷-1-甲酸甲酯(500mg,2.66mmol)开始制备中间体299以提供标题化合物(480mg,

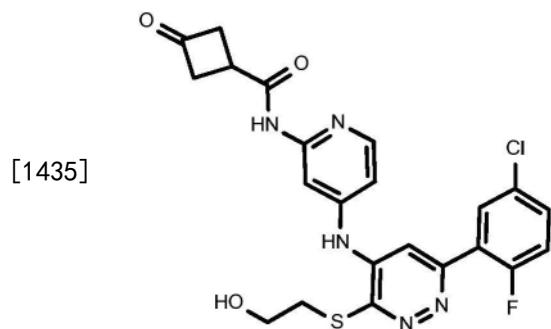
1.52mmol, 57% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :315.0 (方法2)

[1431] 中间体300:N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3,3-二甲氧基环丁烷-1-甲酰胺



[1433] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体299 (42mg, 0.13mmol) 和中间体67 (50mg, 0.12mmol) 开始制备中间体300以提供标题化合物 (67mg, 0.10mmol, 86% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :648.3 (方法2)

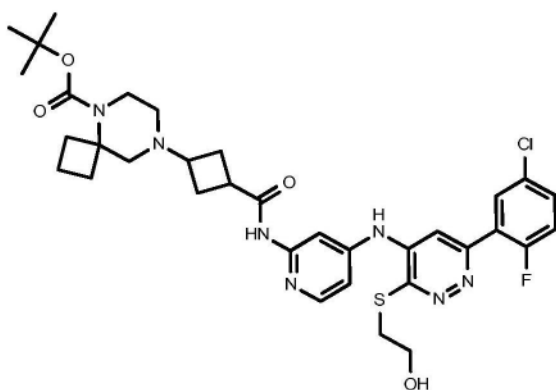
[1434] 中间体301:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-氧代环丁烷-1-甲酰胺



[1436] 在室温将中间体300 (67.0mg, 0.10mmol) 在THF (1.03mL) 中的溶液用HCl水溶液 (1N) (1.03mL, 1.03mmol) 处理并将溶液搅拌过夜。将反应物通过加入饱和NaHCO₃水溶液淬灭,然后用EtOAc萃取。将有机相分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗制物质通过在Biotage Si筒上的快速色谱法(从DCM至20% MeOH)纯化以提供标题化合物 (30mg, 0.06mmol, 59% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :488.1 (方法2)

[1437] 中间体302:8-{3-[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨甲酰基]环丁基}-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-5-甲酸叔丁酯

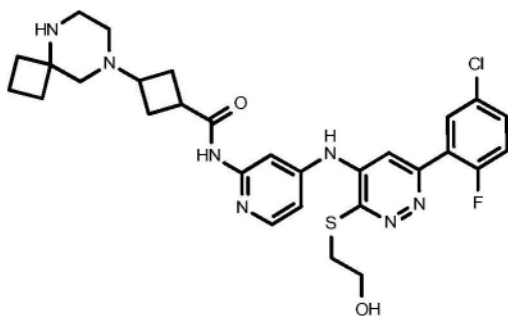
[1438]



[1439] 按照用于合成中间体170的程序,从5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-5-甲酸叔丁酯(99mg,0.44mmol)和中间体301(85mg,0.17mmol)开始制备中间体302以提供标题化合物(104mg,0.15mmol,85%收率),其为不可分离的顺式和反式非对映异构体混合物。LC-MS (ESI):m/z (M+1):698.5(方法2)

[1440] 中间体303:N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-{5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基}环丁烷-1-甲酰胺

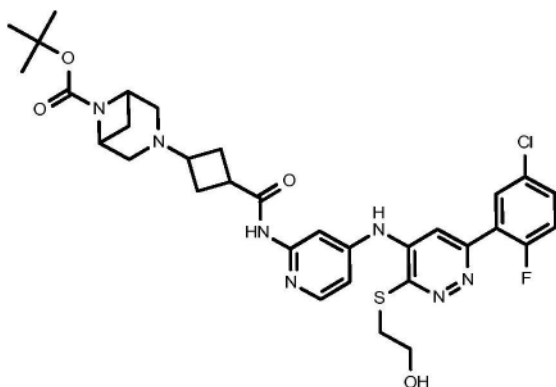
[1441]



[1442] 按照用于合成中间体40的程序,从中间体302(104mg,0.15mmol)开始制备中间体303以提供标题化合物(0.15mmol,定量收率),其为不可分离的顺式和反式非对映异构体混合物。LC-MS (ESI):m/z (M+1):598.4(方法2)

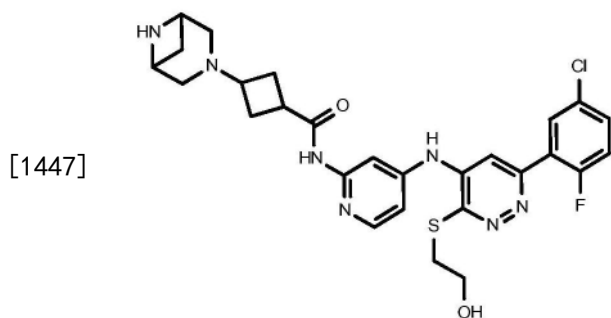
[1443] 中间体304:3-{3-[(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)氨甲酰基]环丁基}-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯

[1444]



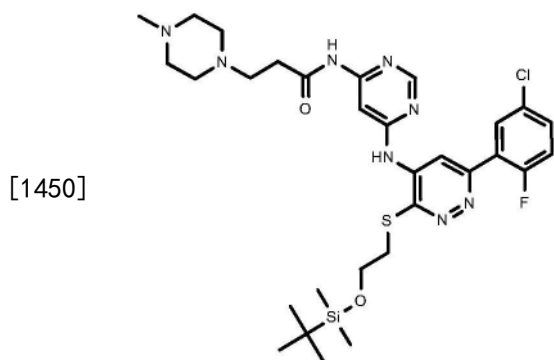
[1445] 按照用于合成中间体170的程序,从3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁酯(86mg,0.44mmol)和中间体301(85mg,0.17mmol)开始制备中间体304以提供标题化合物(113mg,0.17mmol,97%收率),其为不可分离的顺式和反式非对映异构体混合物。LC-MS (ESI):m/z (M+1):670.5(方法2)

[1446] 中间体305:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基}环丁烷-1-甲酰胺



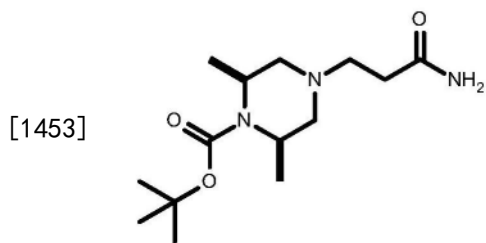
[1448] 按照用于合成中间体40的程序,从中间体304(113mg,0.17mmol)开始制备中间体305以提供标题化合物(0.17mmol,定量收率),其为不可分离的顺式和反式非对映异构体混合物。LC-MS (ESI):m/z (M+1):570.2(方法2)

[1449] 中间体306:N-(6-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[1451] 按照用于合成中间体47的程序,从中间体272(137mg,0.27mmol)和中间体67(100mg,0.24mmol)开始制备中间体306以提供标题化合物(30mg,0.04mmol,19%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):661.3(方法1)

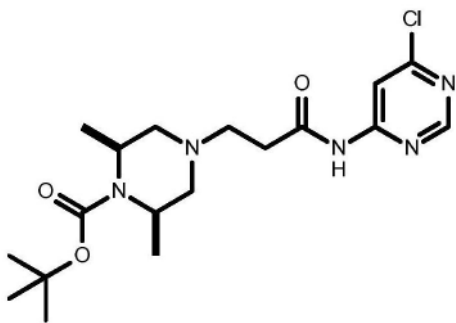
[1452] 中间体307:4-(2-氨甲酰基乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[1454] 按照用于合成中间体271的程序,从2-丙烯酰胺(200mg,2.81mmol)和2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(603mg,2.81mmol)开始制备中间体307以提供标题化合物(770mg,2.70mmol,96%收率)。

[1455] 中间体308:4-{2-[(6-氯嘧啶-4-基)氨甲酰基]乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

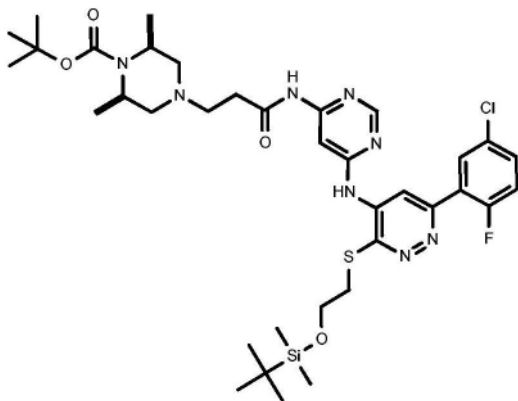
[1456]



[1457] 按照用于合成中间体272的程序,从中间体307 (200mg, 2.81mmol) 和4,6-二氯嘧啶 (820mg, 5.5mmol) 开始制备中间体308以提供标题化合物 (770mg, 2.70mmol, 96% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :398.4 (方法2)

[1458] 中间体309:4-{2-[(6-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基)氨基}嘧啶-4-基)氨甲酰基]乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

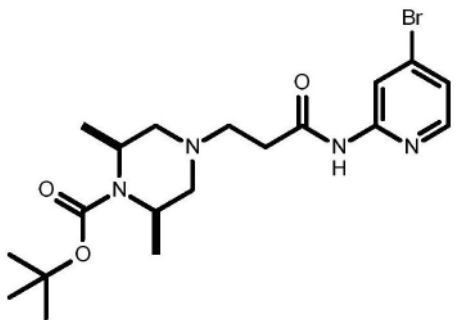
[1459]



[1460] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体308 (74mg, 0.19mmol) 和中间体67 (70mg, 0.17mmol) 开始制备中间体309以提供标题化合物 (80mg, 0.10mmol, 61% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :775.5 (方法2)

[1461] 中间体310:4-{2-[(4-溴吡啶-2-基)氨甲酰基]乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1462]

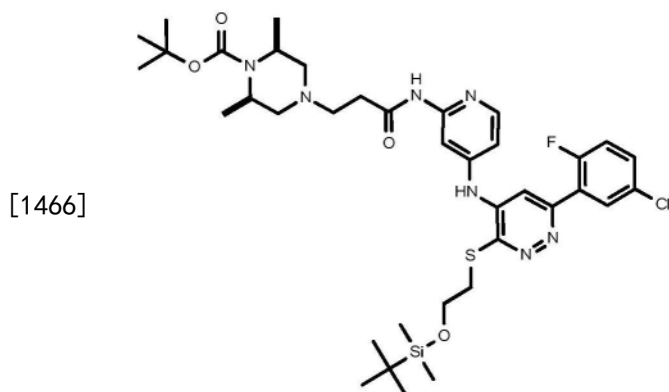


[1463] 按照用于合成中间体2的程序,从中间体1 (700mg, 3.08mmol) 和2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (892mg, 4.16mmol) 开始制备中间体310以提供标题化合物 (930mg, 2.11mmol, 68% 收率)。

[1464] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :441.3 (方法3)

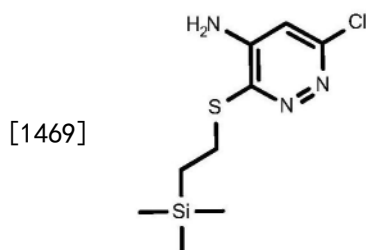
[1465] 中间体311:4-{2-[(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-

6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基羰基]乙基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[1467] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体310 (113mg, 0.25mmol) 和中间体67 (100mg, 0.23mmol) 开始制备中间体311以提供标题化合物 (160mg, 0.21mmol, 89% 收率)。
LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :774.5 (方法2)

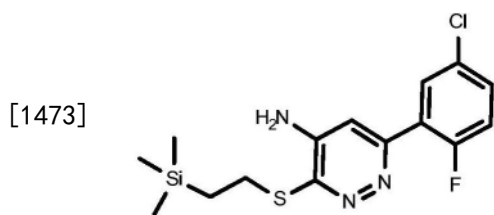
[1468] 中间体312:6-氯-3- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]硫烷基}哒嗪-4-胺



[1470] 按照用于合成中间体176的程序,从3,6-二氯哒嗪-4-胺 (1g, 6.10mmol) 和2-(三甲基甲硅烷基)-乙硫醇 (1.27ml, 7.93mmol) 开始制备中间体312以提供标题化合物 (1.4g, 5.35mmol, 88% 收率)。

[1471] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :262.2 (方法1)

[1472] 中间体313:6-(5-氯-2-氟苯基)-3- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]硫烷基}哒嗪-4-胺

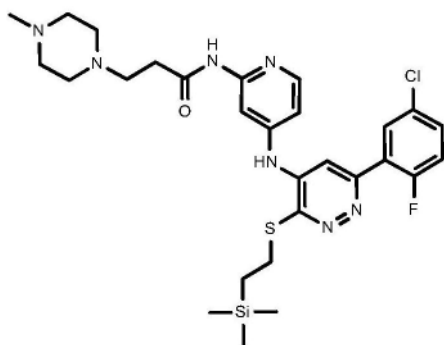


[1474] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂ (280mg, 0.38mmol) 存在下从中间体312 (500mg, 1.91mmol) 和5-氯-2-氟苯硼酸 (500mg, 2.87mmol) 开始制备中间体313以提供标题化合物 (320mg, 0.90mmol, 47% 收率)。

[1475] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :356.3 (方法3)

[1476] 中间体314:N-(4- {[6-(5-氯-2-氟苯基)-3- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[1477]



[1478] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体313 (320mg, 0.90mmol) 和中间体2 (337mg, 0.99mmol) 开始制备中间体314以提供标题化合物 (540mg, 0.89mmol, 99% 收率)。

LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :602.3 (方法4)

[1479] 中间体315:3-[(甲磺酰氧基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[1480]



[1481] 将甲磺酰氯 (332μL, 4.29mmol) 加入冰冷却的中间体256 (515mg, 3.30mmol) 和TEA (0.92mL, 6.59mmol) 在DCM (33mL) 中的搅拌溶液中。在室温, 1h以后, 将反应物用DCM稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤, 分离有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发以提供标题化合物 770mg, 3.30mmol, 定量收率)。

[1482] 中间体316:3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

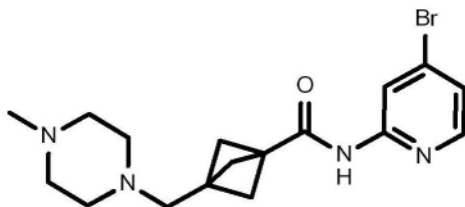
[1483]



[1484] 向中间体315 (770mg, 3.30mmol) 在MeCN (16.45mL) 中的搅拌溶液中, 加入1-甲基哌嗪 (0.60mL, 6.57mmol) 和TEA (1.83mL, 13.15mmol)。将混合物在60℃搅拌24小时。在真空下除去挥发物并将粗制物质通过在Biotage NH筒上的快速色谱法 (从DCM至5% MeOH) 纯化, 提供标题化合物 (678mg, 2.85mmol, 87% 收率)。

[1485] 中间体317:N-(4-溴吡啶-2-基)-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

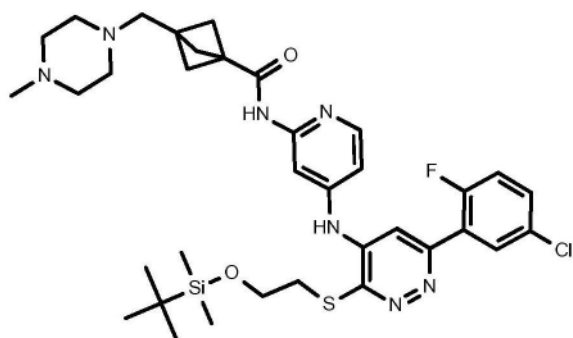
[1486]



[1487] 按照用于合成中间体171的程序,从中间体316 (674mg, 2.83mmol) 开始制备中间体317以提供标题化合物 (483mg, 1.27mmol, 49% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :379.1 (方法2)

[1488] 中间体318:N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)吡啶-4-基}氨基)吡啶-2-基)-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

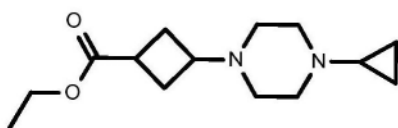
[1489]



[1490] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体67 (80mg, 0.19mmol) 和中间体317 (81mg, 0.21mmol) 开始制备中间体318以提供标题化合物 (135mg, 0.19mmol, 98% 收率)。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 712.5 (方法2)

[1491] 中间体319: 3-(4-环丙基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酸乙酯

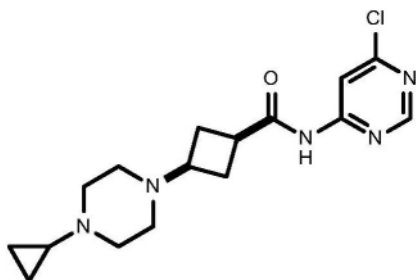
[1492]



[1493] 按照用于合成中间体170的程序,从1-环丙基哌嗪 (0.73ml, 5.42mmol) 和3-氧代环丁烷-1-甲酸乙酯 (700mg, 4.92mmol) 开始制备中间体319以提供标题化合物 (530mg, 2.1mmol, 43% 收率), 其为不可分离的顺式和反式非对映异构体混合物。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 252.6 (方法2)

[1494] 中间体320: 顺式N-(6-氯嘧啶-4-基)-3-(4-环丙基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺

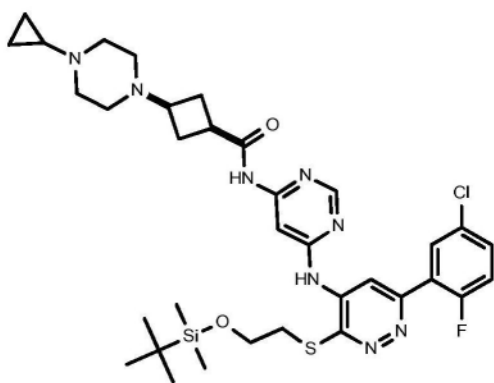
[1495]



[1496] 按照用于合成中间体171的程序,从中间体319 (536mg, 2.12mmol) 开始制备中间体320以提供标题化合物 (234mg, 0.70mmol, 36% 收率)。仅分离顺式主要异构体。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 336.3 (方法2)

[1497] 中间体321: 顺式N-(6-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 乙基} 硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-环丙基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺

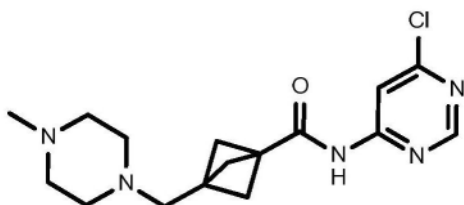
[1498]



[1499] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体67 (80mg, 0.19mmol) 和顺式N-(6-氯嘧啶-4-基)-3-(4-环丙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺(中间体320, 91mg, 0.27mmol) 开始制备中间体321以提供标题化合物(110mg, 0.15mmol, 80%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 713.4 (方法2)

[1500] 中间体322:N-(6-氯嘧啶-4-基)-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

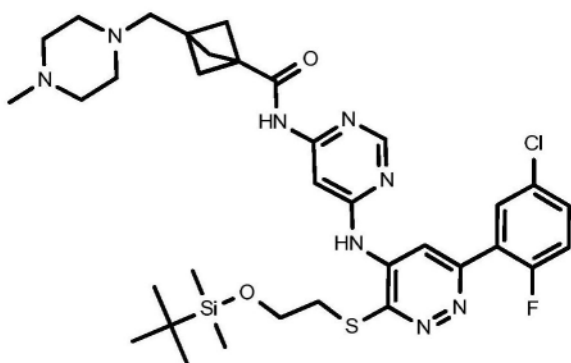
[1501]



[1502] 按照用于合成中间体171的程序,从中间体316 (238mg, 2.12mmol) 开始制备中间体322以提供标题化合物(148mg, 0.44mmol, 23%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 336.5 (方法4)

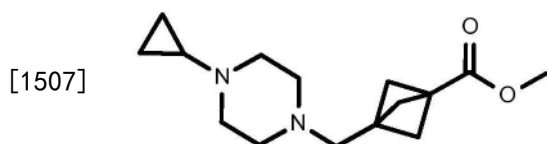
[1503] 中间体323:N-(6-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基}氨基)嘧啶-4-基)-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[1504]



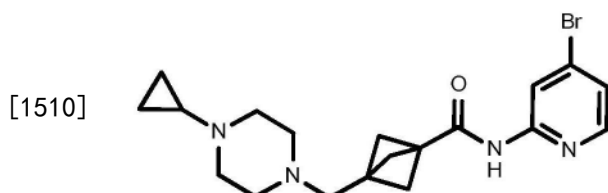
[1505] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体67 (40mg, 0.10mmol) 和中间体322 (45mg, 0.13mmol) 开始制备中间体323以提供标题化合物(37mg, 0.05mmol, 50%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 713.4 (方法4)

[1506] 中间体324:3-[(4-环丙基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯



[1508] 按照用于合成中间体316的程序,从中间体315(800mg,3.41mmol)和1-环丙基哌嗪(474mg,3.76mmol)开始制备中间体324以提供标题化合物(790mg,2.99mmol,87%收率)。

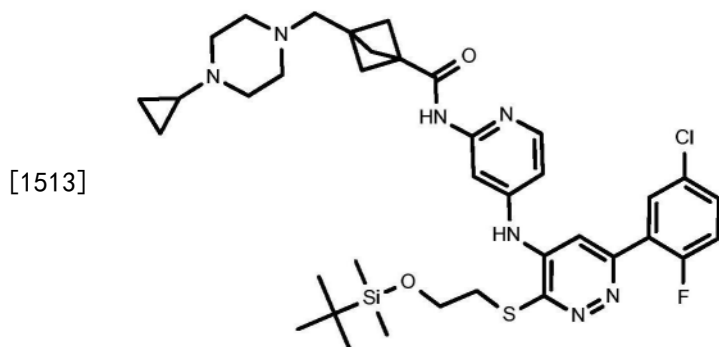
[1509] 中间体325:N-(4-溴吡啶-2-基)-3-[(4-环丙基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺



[1511] 按照用于合成中间体171的程序,从4-溴吡啶-2-胺(460mg,2.66mmol)和中间体324(772mg,2.93mmol)开始制备中间体325以提供标题化合物(244mg,0.6mmol,23%收率)。

LC-MS (ESI):m/z (M+1):405.1 (方法4)

[1512] 中间体326:N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(4-环丙基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

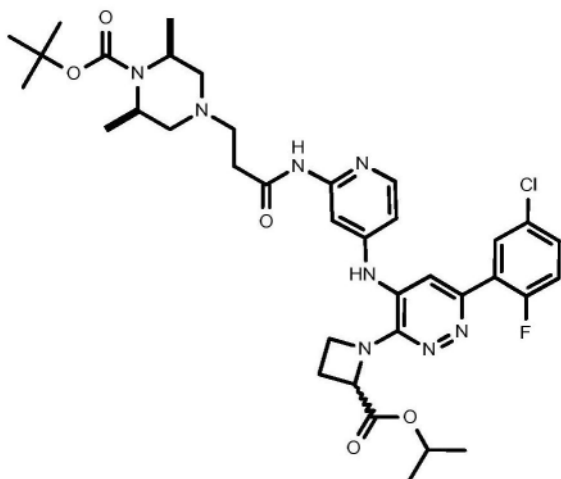


[1514] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体67(80mg,0.19mmol)和中间体325(123mg,0.31mmol)开始制备中间体326以提供标题化合物(125mg,0.17mmol,87%收率)。

LC-MS (ESI):m/z (M+1):738.4 (方法4)

[1515] 中间体327:4-{2-[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{2-[(丙烷-2-基氧基)羰基]氮杂环丁烷-1-基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨甲酰基]乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

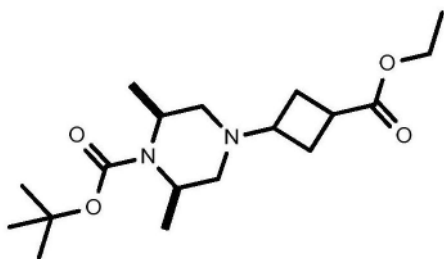
[1516]



[1517] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体285(160mg,0.44mmol)和中间体310(252mg,0.57mmol)开始在80℃制备中间体327以提供标题化合物(30mg,0.04mmol,9%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):725.4 (方法4)

[1518] 中间体328:4-[3-(乙氧基羰基)环丁基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

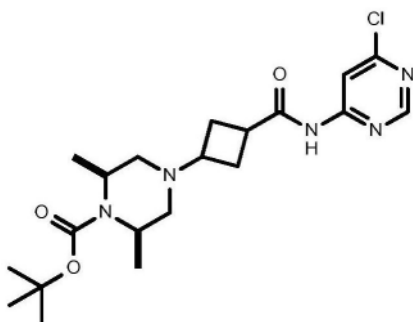
[1519]



[1520] 按照用于合成中间体170的程序,从2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(66g,7.74mmol)和3-氧代环丁烷-1-甲酸乙酯(1g,7.03mmol)开始制备中间体328以提供标题化合物(1.18g,3.48mmol,49%收率),其为不可分离的顺式和反式非对映异构体混合物。

[1521] 中间体329:4-{3-[(6-氯嘧啶-4-基)氨甲酰基]环丁基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1522]

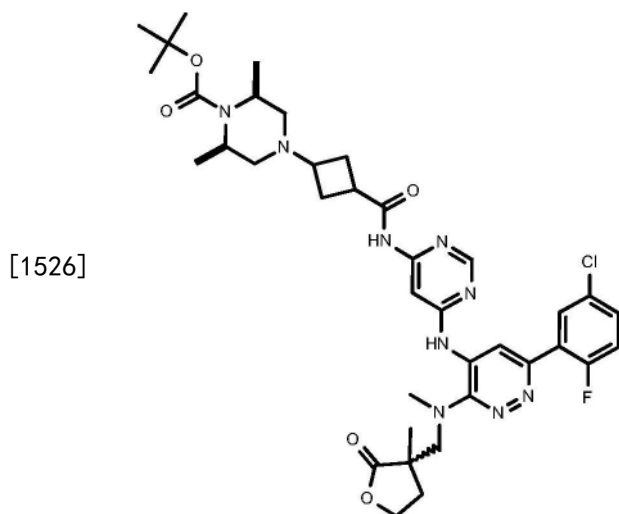


[1523] 按照用于合成中间体171的程序,从6-氯-4-嘧啶胺(725mg,5.60mmol)和顺式4-[3-(乙氧基羰基)环丁基]-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体328,1.18g,3.48mmol)开始制备中间体329以提供标题化合物(1.24g,2.41mmol,69%收率),其为不可分离的顺式和反式非对映异构体混合物。

[1524] LC-MS (ESI):m/z (M+1):424.6 (方法4)

[1525] 中间体330:4-{3-[(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊

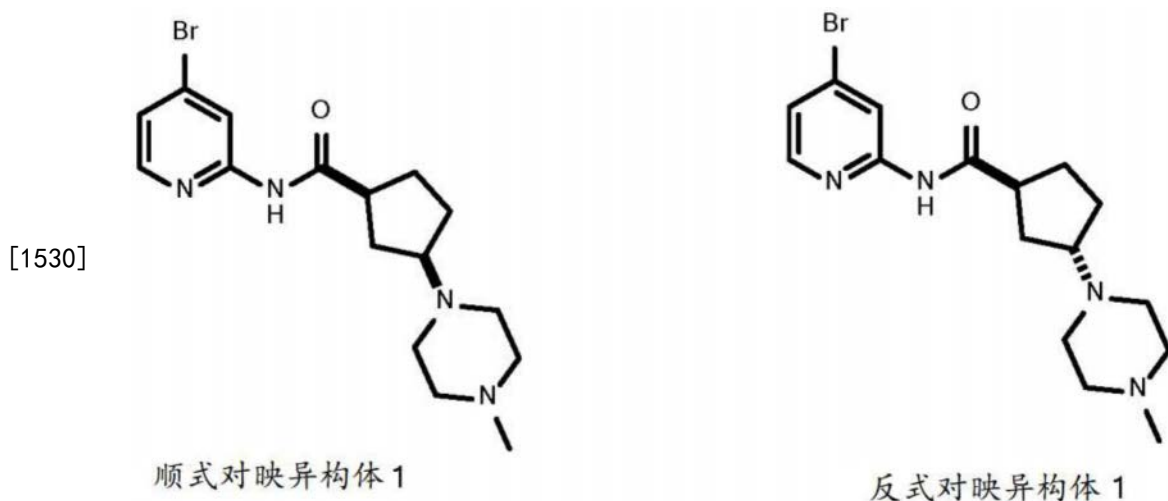
烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)氨甲酰基]环丁基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[1527] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体266 (170mg, 0.47mmol) 和中间体329 (218mg, 0.49mmol) 开始在80°C制备中间体330以提供标题化合物 (133mg, 0.18mmol, 38%收率), 其为不可分离的顺式和反式非对映异构体混合物。

[1528] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :752.5 (方法4)

[1529] 中间体331 (顺式对映异构体1) 和中间体332 (反式对映异构体1) :N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环戊烷-1-甲酰胺



[1531] 步骤1

[1532] 将1-甲基哌嗪 (0.86mL, 7.74mmol) 和3-氧代环戊烷甲酸甲酯 (1000mg, 7.03mmol) 在DCM (20mL) 中混合并在室温搅拌15min。逐份加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.98g, 14.7mmol) 并将得到的反应混合物在室温搅拌过夜。小心地加入EtOAc (10mL) 并将混合物搅拌30min, 然后将它在减压下浓缩。将粗制物质溶解在MeOH中并将溶液加载到SCX上, 用MeOH洗涤, 并用1N NH₃在MeOH中的溶液洗脱。蒸发级分, 提供粗制物质, 将其通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法 (从cHex至30% EtOAc) 纯化以提供3-(4-甲基哌嗪-1-基)环戊烷-1-甲酸甲酯 (1.12g, 4.95mmol, 70%收率), 其为不可分离的外消旋的顺式和反式非对映异构体的混合物。

[1533] 步骤2

[1534] 按照用于合成中间体171的程序,从4-溴吡啶-2-胺(2.1g,4.86mmol)开始并使用3-(4-甲基哌嗪-1-基)环戊烷-1-甲酸甲酯(来自步骤1,1.10g,4.86mmol)的顺式和反式混合物制备中间体331和332以提供480mg(1.31mmol,29%收率),其为不可分离的外消旋的顺式和反式非对映异构体的混合物。将混合物通过制备型手性HPLC分离成单一非对映异构体。

[1535] 条件:

[1536]	柱	Chiralpak AD-H (25 x 3.0 cm), 5 μ
	流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 70/30% v/v

[1537]	流速(ml/min)	38 ml/min
	DAD 检测	220 nm
	环	800 μ L

[1538] 得到中间体331(顺式对映异构体1)作为第一洗脱的对映富集的非对映异构体(68mg)

[1539] R_t . =9.1min, de 100%, ee 100%

[1540] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :368.7 (方法4)

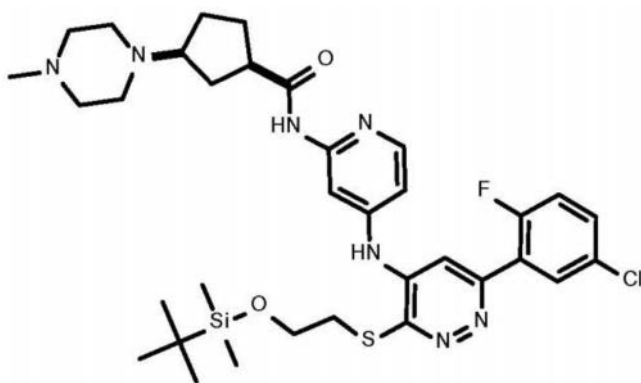
[1541] 得到中间体332(反式对映异构体1)作为第二洗脱的对映富集的非对映异构体(67mg)

[1542] R_t . =12.9min, de 99%, ee 99%

[1543] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :368.7 (方法4)

[1544] 利用该方法,将顺式对映异构体2和反式对映异构体2收集在一起(150mg)并且不进一步处理。

[1545] 中间体333:顺式对映异构体1N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环戊烷-1-甲酰胺



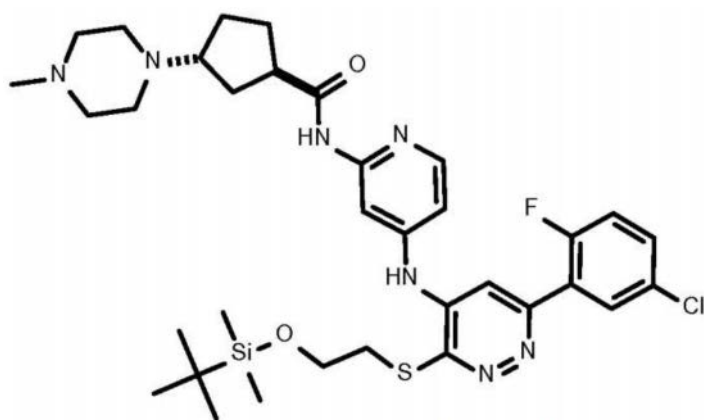
[1546]

顺式对映异构体1

[1547] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体67(82mg,0.20mmol)和顺式对映异构体1N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环戊烷-1-甲酰胺(中间体331,68mg,0.18mmol)开始制备中间体333以提供标题化合物(120mg,0.17mmol,95%收率)。LC-MS

(ESI) :m/z (M+1) :700.5 (方法4)

[1548] 中间体334:反式对映异构体1N-(4-{[3-({2-[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基}乙基)硫烷基]-6-(5-氯-2-氟苯基)吡啶-4-基}氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环戊烷-1-甲酰胺

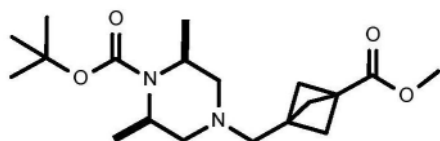


[1549]

反式对映异构体 1

[1550] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体67 (83mg, 0.20mmol) 和中间体332 (67mg, 0.18mmol) 开始制备中间体334以提供标题化合物 (100mg, 0.14mmol, 78% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :700.5 (方法4)

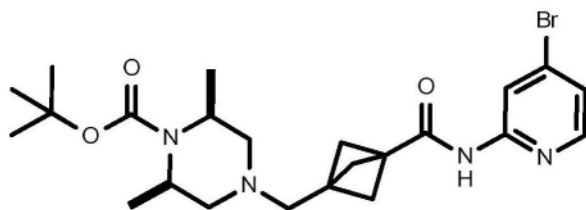
[1551] 中间体335:4-{[3-(甲氧基羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-基]甲基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[1552]

[1553] 按照用于合成中间体316的程序,从中间体315 (520mg, 2.22mmol) 和2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (76mg, 2.22mmol) 开始制备中间体335以提供标题化合物 (310mg, 0.88mmol, 40% 收率)。

[1554] 中间体336:4-(3-[(4-溴吡啶-2-基)氨甲酰基]二环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

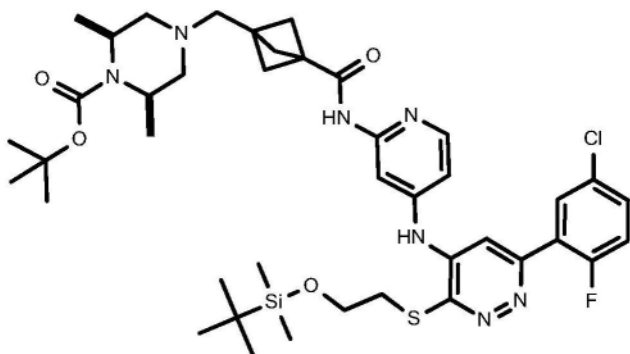


[1555]

[1556] 按照用于合成中间体171的程序,从4-溴吡啶-2-胺 (243mg, 1.40mmol) 和中间体335 (310mg, 0.88mmol) 开始制备中间体336以提供标题化合物 (319mg, 0.65mmol, 73% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :493.3 (方法4)

[1557] 中间体337:4-(3-[(4-{[3-({2-[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基}乙基)硫烷基]-6-(5-氯-2-氟苯基)吡啶-4-基}氨基)吡啶-2-基)氨甲酰基]二环[1.1.1]戊烷-1-基)甲基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

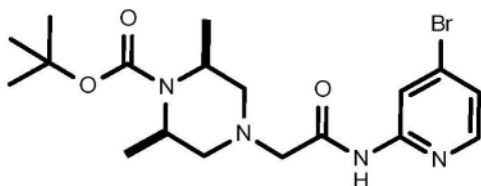
[1558]



[1559] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体67 (80mg, 0.19mmol) 和中间体336 (105mg, 0.21mmol) 开始制备中间体337以提供标题化合物 (155mg, 0.19mmol, 97% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :826.5 (方法4)

[1560] 中间体338:4- {[(4-溴吡啶-2-基) 氨甲酰基] 甲基} -2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

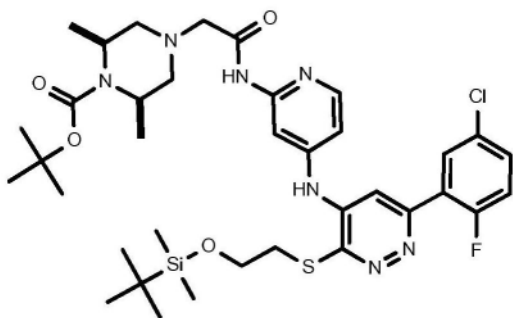
[1561]



[1562] 按照用于合成中间体72的程序,从中间体33 (350mg, 1.40mmol) 和2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (91mg, 1.82mmol) 开始制备中间体338以提供标题化合物 (1.40mmol, 定量收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :427.3 (方法4)

[1563] 中间体339:4- {[(4- {[3- ({2- [(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 乙基} 硫烷基) -6- (5-氯-2-氟苯基) 吡嗪-4-基} 氨基} 吡啶-2-基) 氨甲酰基] 甲基} -2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

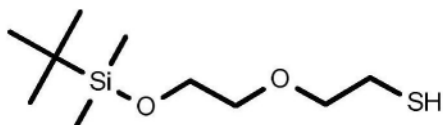
[1564]



[1565] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体67 (95mg, 0.23mmol) 和中间体338 (120mg, 0.25mmol) 开始制备中间体339以提供标题化合物 (0.23mmol, 定量收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :760.6 (方法4)

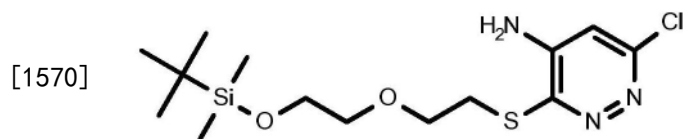
[1566] 中间体340:2- {2- [(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 乙氧基} 乙烷-1-硫醇

[1567]



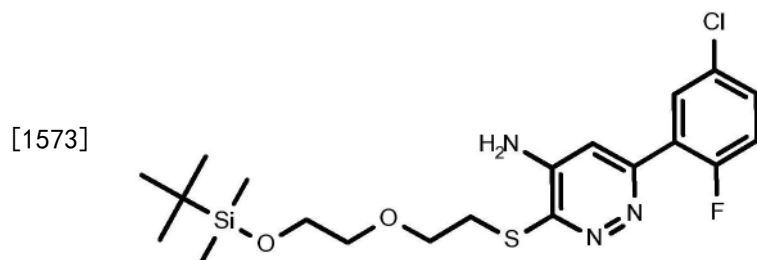
[1568] 按照用于合成中间体65的程序,从2-巯基乙氧基乙醇 (2.00g, 16.37mmol) 开始制备中间体340以提供标题化合物 (3.55g, 15.01mmol, 92% 收率)。

[1569] 中间体341:3-[(2-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙氧基}乙基)硫烷基]-6-氯哒嗪-4-胺



[1571] 按照用于合成中间体61的程序,从3,6-二氯哒嗪-4-胺(930mg,5.67mmol)和中间体340(2.01g,8.51mmol)开始制备中间体341以提供标题化合物(1.59g,4.37mmol,77%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):364.2 (方法3)

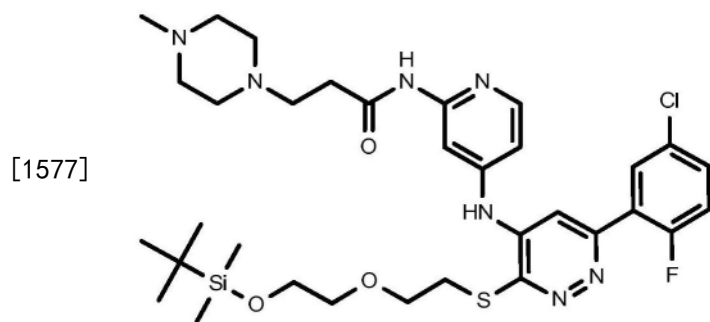
[1572] 中间体342:3-[(2-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙氧基}乙基)硫烷基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺



[1574] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(640mg,0.87mmol)存在下从中间体341(1.59g,4.37mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(1.14g,6.56mmol)开始制备中间体342以提供标题化合物(1.1g,2.40mmol,55%收率)。

[1575] LC-MS (ESI):m/z (M+1):458.2 (方法3)

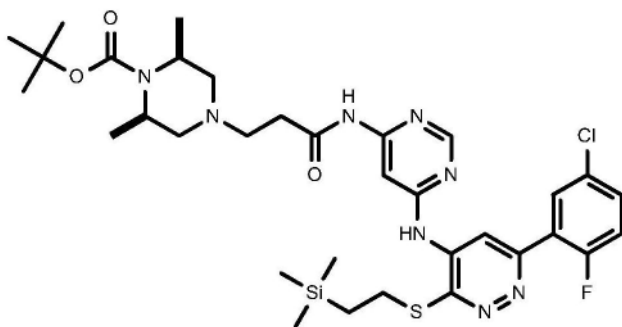
[1576] 中间体343:N-[4-({3-[(2-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙氧基}乙基)硫烷基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基}氨基)吡啶-2-基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[1578] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体342(100mg,0.22mmol)和中间体2(90mg,0.26mmol)开始制备中间体343以提供标题化合物(139mg,0.20mmol,90%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):704.4 (方法4)

[1579] 中间体344:4-{2-[(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]硫烷基]哒嗪-4-基}氨基]嘧啶-4-基}氨基甲酰基}乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

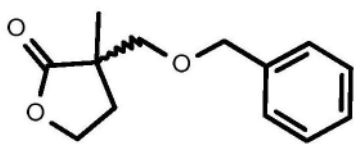
[1580]



[1581] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体313 (120mg, 0.34mmol) 和中间体308 (161mg, 0.40mmol) 开始制备中间体344以提供标题化合物 (0.34mmol, 定量收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 717.5 (方法4)

[1582] 中间体345: 3-[(苄氧基)甲基]-3-甲基氧杂环戊烷-2-酮

[1583]

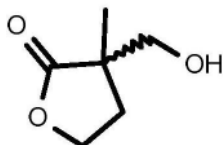


[1584] 在-78℃和在N₂下,向3-甲基氧杂环戊烷-2-酮 (0.96ml, 10mmol) 在THF (30mL) 中的搅拌溶液中,逐滴加入1M双(三甲基硅烷基)氨基锂在THF中的溶液 (13mL, 13mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌50min,然后逐滴加入苄基氯甲基醚 (3.2ml, 23mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌10min,然后允许缓慢地达到室温并搅拌3小时。将反应混合物用EtOAc淬灭,然后在真空下除去挥发物。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从cHex至25% EtOAc) 纯化以提供标题化合物 (2g, 9mmol, 90%收率)。

[1585] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 221.2 (方法3)

[1586] 中间体346: 3-(羟甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-酮

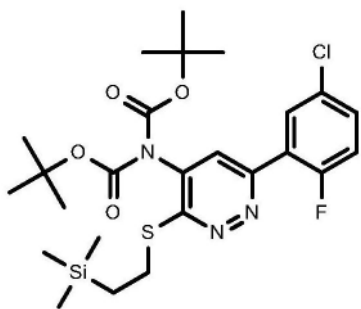
[1587]



[1588] 在室温向3-[(苄氧基)甲基]-3-甲基氧杂环戊烷-2-酮 (中间体345, 1g, 4.54mmol) 在EtOAc (20mL) 中的搅拌溶液中,加入10% Pd/碳55-65%湿度 (160mg, 0.15mmol), 并将得到的混合物在大气压下氢化6小时。将混合物在硅藻土上过滤并在减压下浓缩以提供标题化合物 (4.54mmol, 定量收率)。

[1589] 中间体347: N-[(叔丁氧基)羰基]-N-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基甲酸叔丁酯

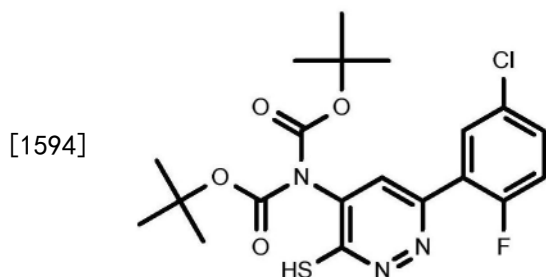
[1590]



[1591] 在室温将二碳酸二叔丁酯 (920mg, 4.21mmol) 加入中间体313 (500mg, 1.4mmol) 和 TEA (0.59mL, 4.21mmol) 在DCM(10mL) 中的搅拌溶液中。然后加入DMAP (34mg, 0.28mmol) 并将混合物在室温搅拌6小时。将反应溶液用饱和NH₄Cl溶液洗涤, 将有机相干燥并蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从cHex至10% EtOAc) 纯化以提供标题化合物 (770mg, 1.38mmol, 98% 收率)。

[1592] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :556.3 (方法4)

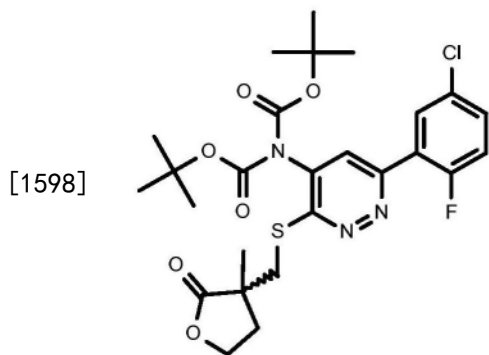
[1593] 中间体348:N-[(叔丁氧基) 羰基] -N-[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-硫烷基哒嗪-4-基] 氨基甲酸叔丁酯



[1595] 将1M的四丁基氟化铵在THF中的溶液 (1.52mL, 1.52mmol) 逐滴加入中间体347 (770mg, 1.38mmol) 在THF (7.6mL) 中的溶液中, 并在室温搅拌36小时。在真空下除去挥发物。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从cHex至20% EtOAc) 纯化以提供标题化合物 (130mg, 0.28mmol, 20% 收率)。

[1596] LC-MS (ESI) :m/z (M-1) :454.3 (方法4)

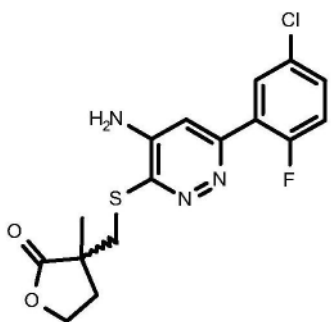
[1597] 中间体349:N-[(叔丁氧基) 羰基] -N-[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-{(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基} 硫烷基} 哒嗪-4-基] 氨基甲酸叔丁酯



[1599] 在0℃将偶氮二甲酸二异丙酯 (0.02mL, 0.10mmol) 逐滴加入中间体346 (13mg, 0.10mmol)、中间体348 (30mg, 0.07mmol) 和PPh₃ (27mg, 0.10mmol) 在THF (1mL) 中的搅拌混合物中, 然后将反应混合物在50℃加热40min。在减压下除去挥发物并将得到的粗制物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从cHex至20% EtOAc) 纯化以提供标题化合物 (20mg, 0.035mmol, 53% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :568.3 (方法4)

[1600] 中间体350:3-({[4-氨基-6- (5-氯-2-氟苯基) 哒嗪-3-基] 硫烷基} 甲基) -3-甲基氧杂环戊烷-2-酮

[1601]

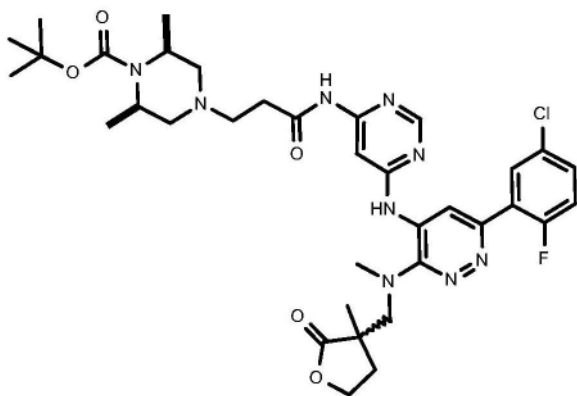


[1602] 将TFA(0.05mL,0.70mmol)加入中间体349(20mg,0.035mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中。将混合物在室温搅拌4小时,然后将它用DCM和饱和NaHCO₃溶液稀释。将有机相干燥并蒸发以提供标题化合物(11mg,0.03mmol,85%收率)。

[1603] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :368.3 (方法4)

[1604] 中间体351:4-{2-[6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)氨甲酰基]乙基}-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

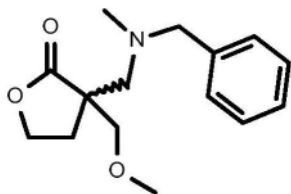
[1605]



[1606] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体266(83mg,0.23mmol)和中间体308(96mg,0.24mmol)开始制备中间体351以提供标题化合物(108mg,0.15mmol,65%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :726.4 (方法3)

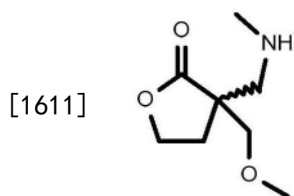
[1607] 中间体352:3-{[苄基(甲基)氨基]甲基}-3-(甲氧基甲基)氧杂环戊烷-2-酮

[1608]



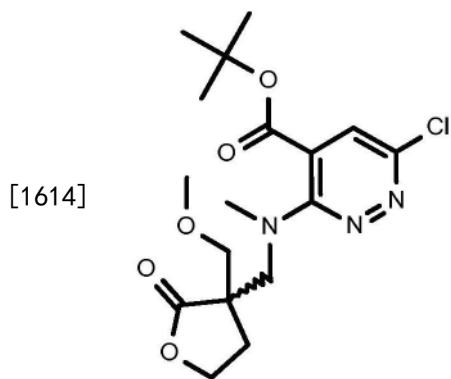
[1609] 按照用于合成中间体261的程序,从中间体260(3.5g,14.4mmol)和溴甲基甲基醚(2.35ml,28.7mmol)开始制备中间体352以提供标题化合物(1.70g,6.47mmol,45%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :264.3 (方法4)

[1610] 中间体353:3-(甲氧基甲基)-3-[(甲基氨基)甲基]氧杂环戊烷-2-酮



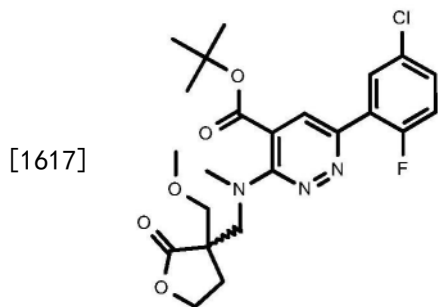
[1612] 按照用于合成中间体346的程序,从中间体352(2.00g,7.6mmol)开始制备中间体353以提供标题化合物(1.20g,6.93mmol,91%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):174.5 (方法4)

[1613] 中间体354:6-氯-3-({[3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基}(甲基)氨基)哒嗪-4-甲酸叔丁酯



[1615] 按照用于合成中间体94的程序,从中间体212(1.00g,3.73mmol)和中间体353(1.10g,6.35mmol)开始制备中间体354以提供标题化合物(550mg,1.42mmol,38%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):386.4 (方法4)

[1616] 中间体355:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基}(甲基)氨基)哒嗪-4-甲酸叔丁酯

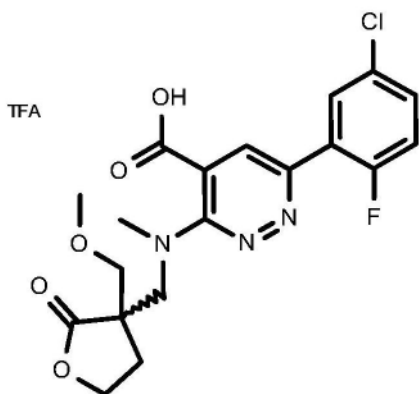


[1618] 按照用于合成中间体8的程序,在有Pd(dppf)Cl₂(186mg,0.26mmol)存在下从中间体354(490mg,1.27mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(443mg,2.54mmol)开始制备中间体355以提供标题化合物(530mg,1.10mmol,87%收率)。

[1619] LC-MS (ESI):m/z (M+1):480.3 (方法4)

[1620] 中间体356:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基}(甲基)氨基)哒嗪-4-甲酸三氟乙酸盐

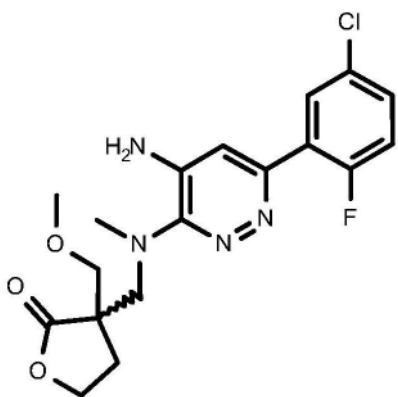
[1621]



[1622] 按照用于合成中间体215的程序,从中间体355(530mg,1.10mmol)开始制备中间体356以提供标题化合物(1.10mmol,定量收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 424.3 (方法4)

[1623] 中间体357: 3-((4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基)(甲基)氨基)甲基)-3-(甲氧基甲基)氧杂环戊烷-2-酮

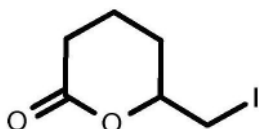
[1624]



[1625] 按照用于合成中间体231的程序,从中间体356(1.10mmol)开始制备中间体357以提供标题化合物(300mg,0.76mmol,69%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 395.4 (方法4)

[1626] 中间体358: 6-(碘甲基)氧杂环己烷-2-酮

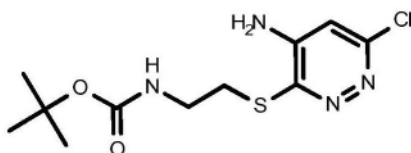
[1627]



[1628] 将5-己烯酸(400mg,3.5mmol)在H₂O(23.4mL)中的混合物依次用NaHCO₃(589mg,7.01mmol)、碘化钠(2.10g,14.02mmol)和硫酸铜(2.24g,14.02mmol)处理以产生浆,将其搅拌1h。将混合物抽滤,将滤液倒入饱和Na₂S₂O₈水溶液中并然后用DCM萃取。将有机相分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩以提供标题化合物(487mg,2.03,58%收率)。

[1629] 中间体359: N-{2-[(4-氨基-6-氯哒嗪-3-基)硫烷基]乙基}氨基甲酸叔丁酯

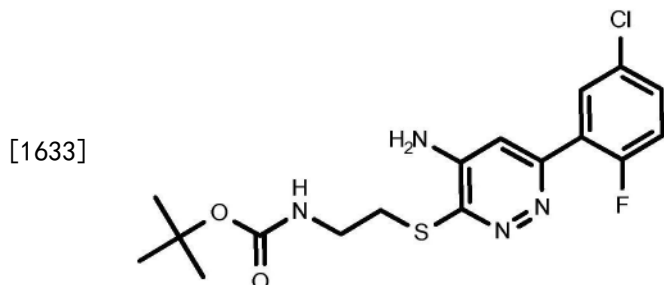
[1630]



[1631] 向冰冷冷却的2-(Boc-氨基)乙硫醇(2.16g,12.2mmol)在DMF(19.5mL)中的溶液中,加入NaH在油中的60%分散体(488mg,12.2mmol),并将混合物在室温搅拌2小时,然后缓慢地加入溶解在DMF(4.88mL)中的3,6-二氯哒嗪-4-胺(1g,6.1mmol)中。将反应物在室温搅拌

3小时,然后将它用饱和 NaHCO_3 水溶液和 EtOAc 稀释。将各相分离,将有机相用饱和 NaHCO_3 水溶液(2x)洗涤。将有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空下浓缩。将DCM加入粗制物质中,形成沉淀物,并然后将它过滤以产生标题化合物(1.44g,4.71mmol,77%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):305.1(方法3)

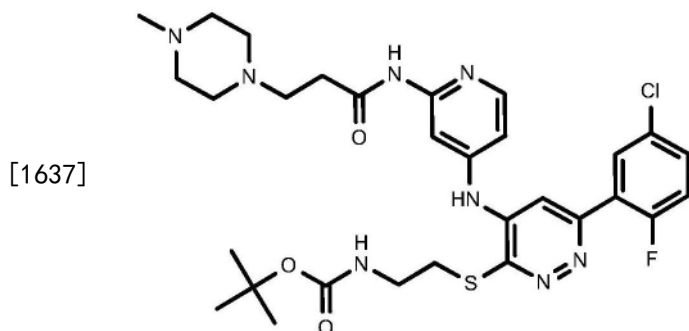
[1632] 中间体360:N-(2-{[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]硫烷基}乙基)氨基甲酸叔丁酯



[1634] 按照用于合成中间体8的程序,在有 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (686mg,0.94mmol)存在下从中间体359(1.43g,4.70mmol)和5-氯-2-氟苯硼酸(1.23g,7.04mmol)开始制备中间体360以提供标题化合物(1.10g,2.76mmol,59%收率)。

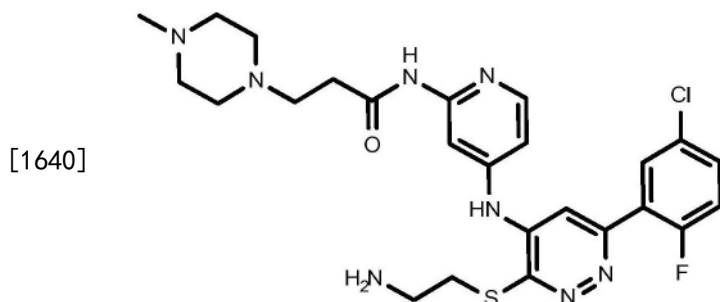
[1635] LC-MS (ESI):m/z (M+1):399.2(方法3)

[1636] 中间体361:N-(2-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]硫烷基}乙基)氨基甲酸叔丁酯



[1638] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体360(250mg,0.63mmol)和中间体2(233mg,0.69mmol)开始制备中间体361以提供标题化合物(300mg,0.46mmol,74%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):645.4(方法4)

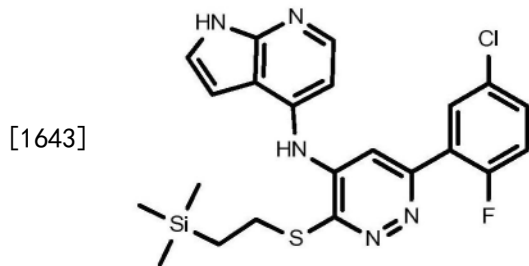
[1639] 中间体362:N-[4-({3-[(2-氨基乙基)硫烷基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基}氨基)吡啶-2-基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[1641] 按照用于合成中间体350的程序,从中间体361(300mg,0.46mmol)开始制备中间体

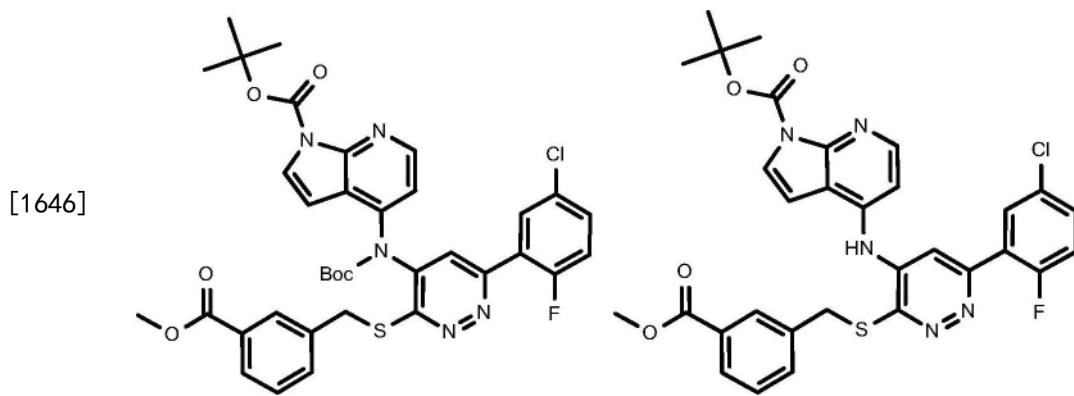
362以提供标题化合物 (250mg, 0.45mmol, 99% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :545.3 (方法4)

[1642] 中间体363:6-(5-氯-2-氟苯基)-N-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-3-{[2-(三甲基硅烷基)乙基]硫烷基}哒嗪-4-胺



[1644] 将4-氯-7-氮杂吡啶 (150mg, 0.98mmol)、Pd(OAc)₂ (16mg, 0.07mmol)、Xantphos (97mg, 0.17mmol)、Cs₂CO₃ (458mg, 1.4mmol) 和中间体313 (250mg, 0.70mmol) 在甲苯 (6.1mL) 中的混合物脱气 (真空/N₂), 并然后在115°C搅拌28小时。将混合物用EtOAc稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从cHex至45% EtOAc) 纯化, 并然后通过Biotage C18筒上的反向快速色谱法 (从H₂O+0.1% HCOOH至97% MeCN+0.1% HCOOH) 纯化。将收集的级分在减压下浓缩, 然后溶解在DCM中, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩以提供标题化合物 (140mg, 0.30mmol, 42% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :472.2 (方法3)

[1645] 中间体364 4-{[(叔丁氧基)羰基][6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(甲氧基羰基)苯基]甲基}硫烷基)哒嗪-4-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯和中间体365 4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(甲氧基羰基)苯基]甲基}硫烷基)哒嗪-4-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯



[1647] 步骤1

[1648] 将DMAP (3.6mg, 0.03mmol) 和中间体363 (140mg, 0.30mmol) 在DCM (3mL) 中的溶液用二碳酸二叔丁酯 (79mg, 0.36mmol) 在DCM (0.50mL) 中的溶液处理。将混合物在室温搅拌2小时, 然后加入另外的二碳酸二叔丁酯 (155mg, 0.71mmol), 并将混合物搅拌另外2小时。将反应物用DCM稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从cHex至20% EtOAc) 纯化以产生4-{[(叔丁氧基)羰基][6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[2-(三甲基硅烷基)乙基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯 (195mg, 0.29mmol, 98% 收率), 为与其单

Boc衍生物的混合物。

[1649] 步骤2

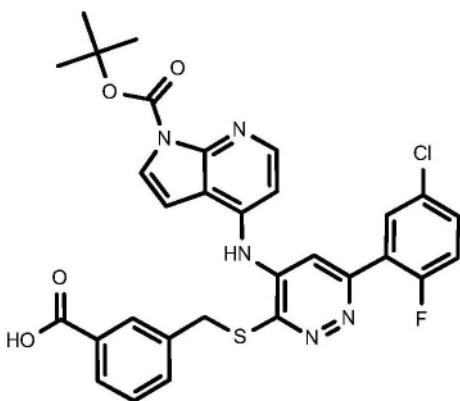
[1650] 将4-{[(叔丁氧基)羰基][6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙基]硫烷基}吡啶-4-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(来自步骤1, 195mg, 0.29mmol)在THF(1.9mL)中的溶液用1M的四丁基氟化铵在THF中的溶液(0.32mL, 0.32mmol)处理并在室温搅拌24小时。然后加入3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(66mg, 0.29mmol)在THF(0.50mL)中的溶液,并将混合物搅拌30分钟。将反应物用EtOAc稀释并用水洗涤。将有机相分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从cHex至25%EtOAc)纯化以产生4-{[(叔丁氧基)羰基][6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(甲氧基羰基)苯基]甲基}硫烷基)吡啶-4-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体364, 84mg, 0.12mmol, 40%收率)和4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(甲氧基羰基)苯基]甲基}硫烷基)吡啶-4-基]氨基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯(中间体365, 72mg, 0.12mmol, 40%收率)。

[1651] 中间体364:LC-MS (ESI):m/z (M+1):720.4(方法4)

[1652] 中间体365:LC-MS (ESI):m/z (M+1):620.3(方法4)

[1653] 中间体366:3-({[4-({1-[(叔丁氧基)羰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基}-6-(5-氯-2-氟苯基)吡啶-3-基]硫烷基)甲基)苯甲酸

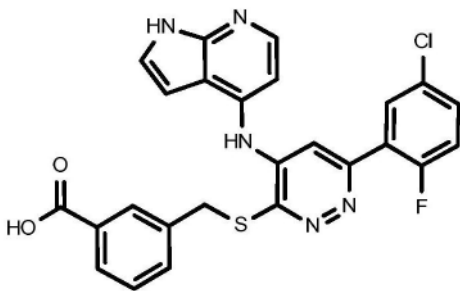
[1654]



[1655] 将在H₂O(0.85mL)中的氢氧化锂水合物(5mg, 0.12mmol)加入中间体364(84mg, 0.12mmol)在THF(2.8mL)中的搅拌混合物中。将反应物在室温搅拌过夜。加入在H₂O(0.84mL)中的另外氢氧化锂水合物(10mg, 0.23mmol),并将混合物搅拌6小时。将混合物在减压下浓缩,并将残余物通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O至50%MeCN)纯化以提供标题化合物(36mg, 0.06mmol, 51%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):606.3(方法4)

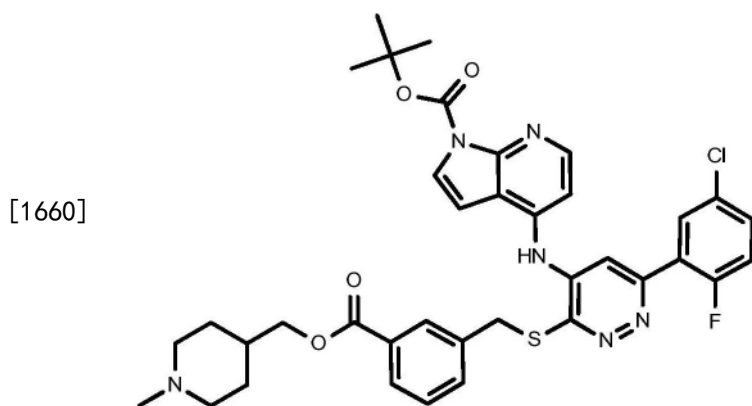
[1656] 中间体367:3-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]氨基)吡啶-3-基]硫烷基)甲基)苯甲酸

[1657]



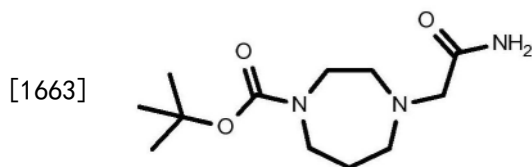
[1658] 按照用于合成中间体366的程序,从中间体365 (72mg, 0.12mmol) 开始制备中间体367以提供标题化合物 (40mg, 0.08mmol, 69%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 506.2 (方法4)

[1659] 中间体368: 4- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- {[(3- {[(1-甲基哌啶-4-基) 甲氧基] 羰基} 苯基) 甲基] 硫烷基} 吡嗪-4-基] 氨基} -1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯



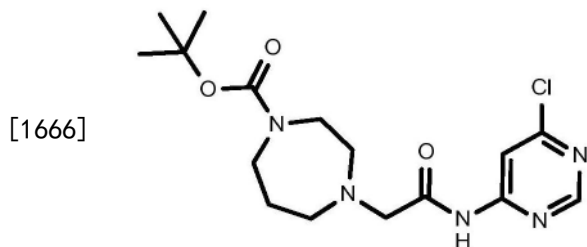
[1661] 将DIPEA (0.02mL, 0.12mmol)、(1-甲基-4-哌啶基) 甲醇 (11mg, 0.09mmol) 和中间体366 (36mg, 0.06mmol) 在DMF (0.6mL) 中的溶液用HATU (32mg, 0.08mmol) 处理。将混合物在室温搅拌过夜并然后在50℃搅拌4小时。加入另外的(1-甲基-4-哌啶基) 甲醇 (15mg, 0.12mmol)、DIPEA (0.03mL, 0.18mmol) 和HATU (45mg, 0.12mmol), 并将混合物在50℃搅拌3小时。将混合物用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。将有机相分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法 (从cHex至2% EtOAc/MeOH 10/1) 纯化提供标题化合物 (30mg, 0.04mmol, 70%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 717.4 (方法4)

[1662] 中间体369: 4- (氨甲酰基甲基) -1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯



[1664] 向1-Boc-六氢-1,4-二氮杂环庚三烯 (1.00g, 4.99mmol)、2-氯乙酰胺 (0.56g, 5.99mmol) 和K₂CO₃ (0.75g, 5.43mmol) 的混合物中加入MeCN (30mL), 并将得到的反应混合物在70℃搅拌过夜。将混合物过滤, 将固体用MeCN洗涤, 并将滤液在减压下浓缩。将残余物用DCM和饱和NaHCO₃水溶液处理。将混合物分离, 将有机相用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下除去溶剂以提供标题化合物 (1.04g, 4.04mmol, 81%收率)。

[1665] 中间体370: 4- {[(6-氯嘧啶-4-基) 氨甲酰基] 甲基} -1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

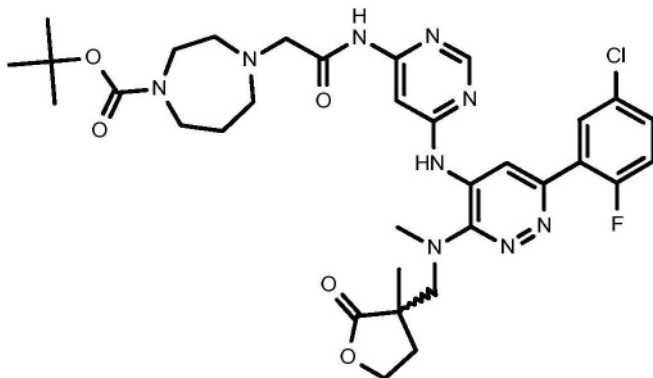


[1667] 按照用于合成中间体272的程序,从中间体369 (432mg, 1.68mmol) 和4,6-二氯嘧啶

(263mg, 1.76mmol) 开始制备中间体370以提供标题化合物 (425mg, 1.15mmol, 68% 收率)。
LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :370.8 (方法4)

[1668] 中间体371:4- {[(6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) 氨甲酰基]甲基} -1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

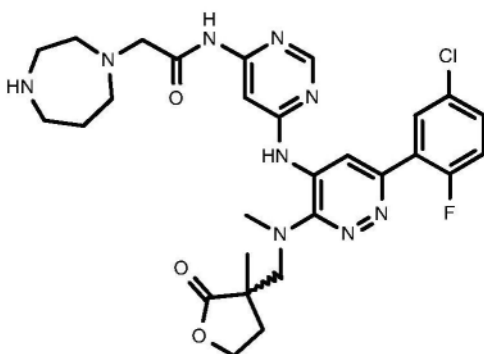
[1669]



[1670] 按照用于合成中间体189的程序,从中间体266 (244mg, 0.67mmol) 和4- {[(6-氯嘧啶-4-基) 氨甲酰基]甲基} -1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (中间体370, 272mg, 0.73mmol) 开始制备中间体371以提供标题化合物 (291mg, 0.42mmol, 62% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :698.5 (方法4)

[1671] 中间体372:N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -2- (1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 乙酰胺

[1672]



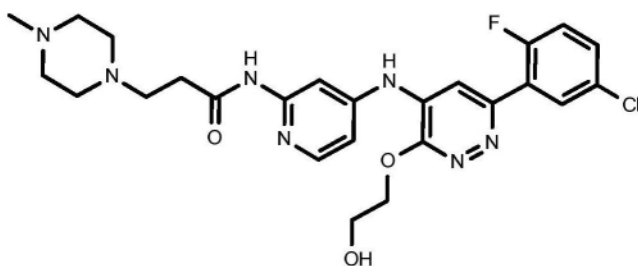
[1673] 按照用于合成中间体40的程序,从中间体371 (291mg, 0.42mmol) 开始制备中间体372以提供标题化合物 (241mg, 0.40mmol, 97% 收率mmol)。

[1674] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :598.4 (方法3)

[1675] 实施例的制备

[1676] 实施例1:N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (2-羟基乙氧基) 哒嗪-4-基]氨基} 吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺

[1677]

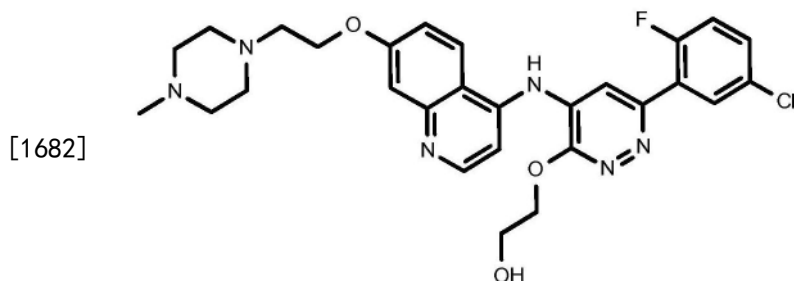


[1678] 在室温将中间体2 (114mg, 0.35mmol) 加入中间体4 (90mg, 0.32mmol)、Pd (OAc)₂ (3.6mg, 0.02mmol)、Xantphos (18.4mg, 0.03mmol) 和Cs₂CO₃ (208mg, 0.63mmol) 在干燥的1,4-二氧杂环己烷 (3mL) 中的搅拌混合物中。将混合物用N₂脱气。封闭管形瓶, 并将反应物在100℃加热3小时。冷却以后, 将混合物在**Celite**[®]垫上过滤用1,4-二氧杂环己烷洗涤。通过减压除去溶剂, 然后将它通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从DCM至5% MeOH/0.5% H₂O) 纯化以提供标题化合物 (110mg, 0.21mmol, 65%收率)。

[1679] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 530.3 (方法2)

[1680] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.19 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (dd, J=6.5, 2.7Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (dt, J=8.7, 3.4Hz, 1H), 7.41 (t, J=9.6Hz, 1H), 7.07 (dd, J=5.6, 1.9Hz, 1H), 4.99 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.55 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.86 (q, J=5.3Hz, 2H), 2.51-2.66 (m, 4H), 2.16-2.48 (m, 8H), 2.14 (s, 3H)。

[1681] 实施例2: 2- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -4- ({7- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-基} 氨基) 哒嗪-3-基] 氧基} 乙烷-1-醇



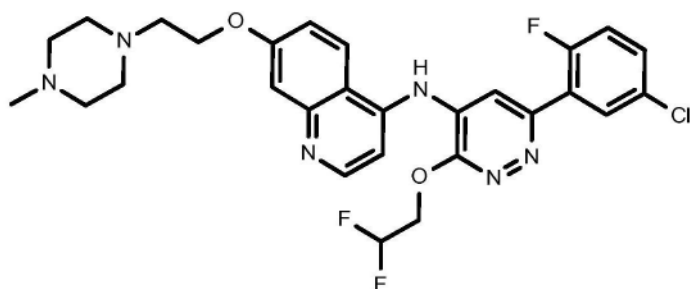
[1683] 在室温将中间体5 (86mg, 0.25mmol) 加入2- {[4-氨基-6- (5-氯-2-氟苯基) 哒嗪-3-基] 氧基} 乙烷-1-醇 (中间体4, 60mg, 0.21mmol)、Pd (OAc)₂ (2.4mg, 0.01mmol)、Xantphos (12.2mg, 0.02mmol) 和Cs₂CO₃ (139mg, 0.42mmol) 在干燥的1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 中的搅拌混合物中。将混合物用N₂脱气, 封闭管形瓶并将反应物在130℃用微波照射2小时。冷却以后, 将混合物在**Celite**[®]垫上过滤, 用1,4-二氧杂环己烷洗涤。通过减压除去溶剂, 并将残余物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从DCM至5% MeOH/0.5% H₂O) 纯化以提供标题化合物 (50mg, 0.09mmol, 43%收率)。

[1684] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 553.3 (方法2)

[1685] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.43-9.17 (m, 2H), 8.01 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.87 (dd, J=6.6, 2.9Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=8.7, 4.1, 3.0Hz, 1H), 7.19-7.47 (m, 5H), 5.05 (br s, 1H), 4.58 (t, J=4.7Hz, 2H), 4.25 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.87 (br t, J=4.6Hz, 2H), 2.76 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.45-2.61 (m, 4H), 2.23-2.42 (m, 4H), 2.15 (s, 3H)。

[1686] 实施例3: N- [6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (2,2-二氟乙氧基) 哒嗪-4-基] -7- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-胺

[1687]



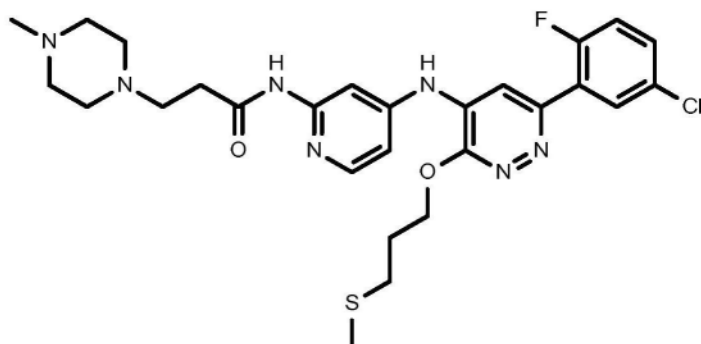
[1688] 按照用于合成实施例2的程序,从中间体5 (66mg, 0.22mmol) 和中间体9 (60mg, 0.20mmol) 开始制备实施例3以提供标题化合物 (80mg, 0.14mmol, 71%收率)。

[1689] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :573.3 (方法2)

[1690] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.82 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.06 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.65 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.48 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.38 (ddd, J=8.7, 4.2, 2.8Hz, 1H), 7.34 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.31 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (dd, J=10.4, 8.8Hz, 1H), 6.38 (tt, J=55.1, 3.9Hz, 1H), 4.96 (td, J=13.4, 3.9Hz, 2H), 4.30 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.93 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.37-2.83 (m, 8H), 2.32 (s, 3H)。

[1691] 实施例4:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[1692]



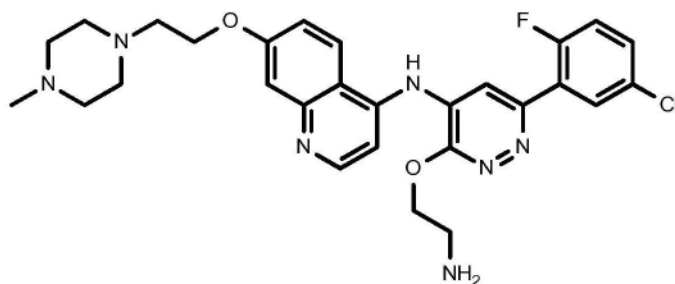
[1693] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体12 (24mg, 0.07mmol) 和中间体2 (26mg, 0.08mmol) 开始制备实施例4以提供标题化合物 (20mg, 0.03mmol, 48%收率)。

[1694] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :574.5 (方法2)

[1695] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.20 (s, 1H), 8.24 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 7.77 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=8.8, 4.3, 2.8Hz, 1H), 7.13 (dd, J=10.6, 8.8Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92-6.99 (m, 1H), 4.79 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.73-2.81 (m, 4H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.45-2.72 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (quin, J=6.6Hz, 2H), 2.20 (s, 3H)。

[1696] 实施例5:N-[3-(2-氨基乙氧基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉-4-胺

[1697]



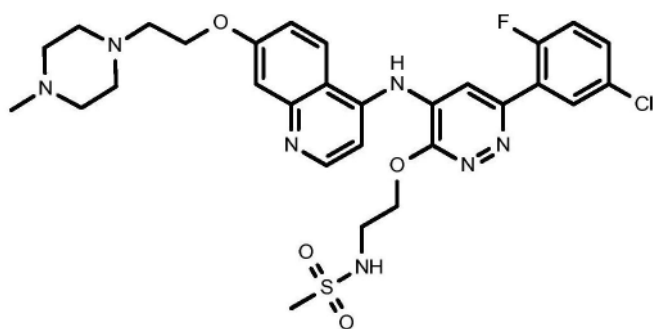
[1698] 将中间体18(150mg, 0.21mmol)和33%甲胺在EtOH中的溶液(9.1mL, 72.4mmol)混合并在室温搅拌2小时。在减压下除去挥发物,将残余物用水和2N HCl处理,然后用EtOAc萃取。将水相用33%NH₄OH处理直到pH 10,并用DCM萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥并蒸发以提供标题化合物(80mg, 0.14mmol, 69%收率)。

[1699] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :552.3 (方法2)

[1700] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.57-8.85 (m, 1H), 7.99 (br d, J=9.1Hz, 1H), 7.87 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.22-7.49 (m, 4H), 7.20 (d, J=1.4Hz, 1H), 4.50 (br t, J=5.2Hz, 2H), 4.25 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.99 (br t, J=4.8Hz, 2H), 2.76 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.47-2.61 (m, 4H), 2.21-2.45 (m, 4H), 2.15 (s, 3H)。

[1701] 实施例6:N-(2-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉-4-基}氨基)哒嗪-3-基}氧基}乙基)甲磺酰胺

[1702]



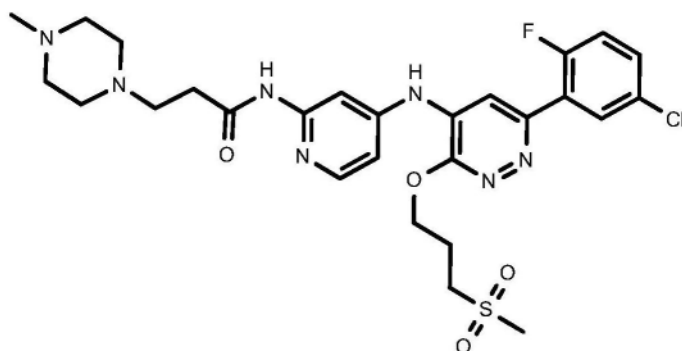
[1703] 在室温将甲磺酰氯(5μL, 0.06mmol)加入实施例5(30mg, 0.05mmol)和TEA(10μL, 0.11mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中。1h以后,在减压下除去溶剂。将残余物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从DCM至5% MeOH/0.5% H₂O)纯化以提供标题化合物(20mg, 0.03mmol, 59%收率)。

[1704] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :630.3 (方法2)

[1705] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.68-8.92 (m, 2H), 7.94-8.11 (m, 1H), 7.82-7.91 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.25-7.52 (m, 5H), 7.23-7.27 (m, 1H), 4.55-4.79 (m, 2H), 4.14-4.33 (m, 2H), 3.53 (br s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.76 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.22-2.62 (m, 8H), 2.15 (s, 3H)。

[1706] 实施例7:N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[1707]

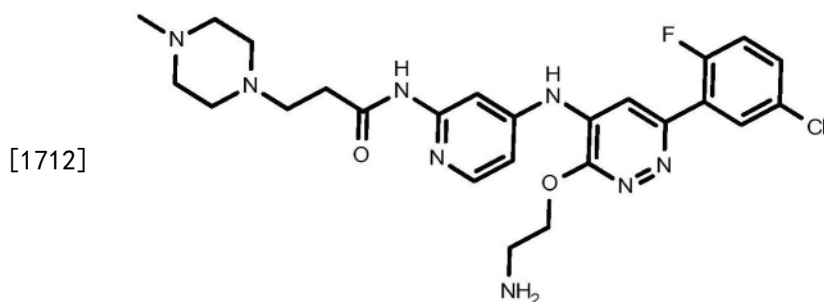


[1708] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体21 (30mg, 0.08mmol) 和中间体2 (30mg, 0.09mmol) 开始制备实施例7以提供标题化合物 (18mg, 0.03mmol, 36% 收率)。

[1709] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :606.3 (方法2)

[1710] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.66 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.13 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.93 (dd, J=6.6, 2.9Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.41 (dd, J=10.4, 8.8Hz, 1H), 7.05 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 4.66 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.33 (br s, 10H), 2.14 (s, 3H)。

[1711] 实施例8:N-(4-{[3-(2-氨基乙氧基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



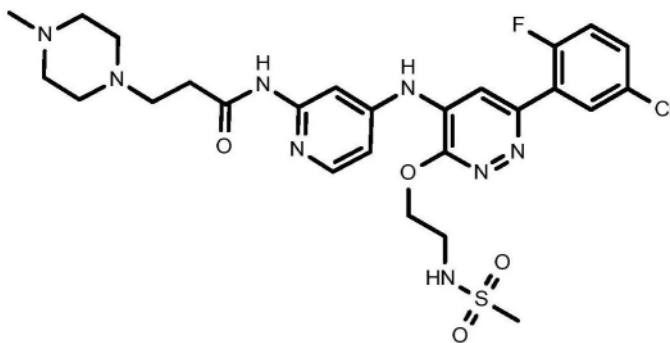
[1713] 按照用于合成实施例5的程序,从中间体22 (110mg, 0.16mmol) 开始制备实施例8以提供标题化合物 (50mg, 0.09mmol, 59% 收率)。

[1714] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :529.3 (方法2)

[1715] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.66 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.13 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.92 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.66 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.58 (ddd, J=8.8, 4.1, 2.7Hz, 1H), 7.41 (dd, J=10.3, 8.9Hz, 1H), 7.31-7.45 (m, 1H), 7.06 (dd, J=5.7, 2.1Hz, 1H), 4.47 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.99 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.61 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.17-2.57 (m, 8H), 2.14 (s, 3H)。

[1716] 实施例9:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲磺酰氨基乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[1717]



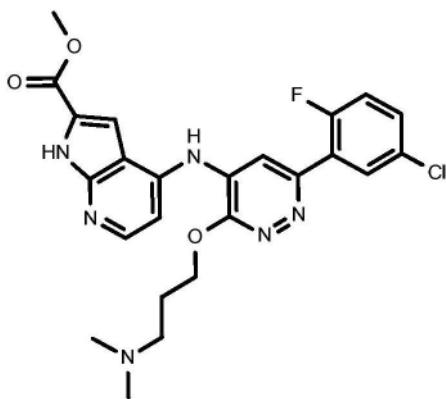
[1718] 按照用于合成实施例6的程序,从实施例8 (20mg, 0.04mmol) 开始制备实施例9以提供标题化合物 (19mg, 0.03mmol, 83% 收率)。

[1719] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :607.3 (方法2)

[1720] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.68 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.19 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.13 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.92 (dd, J=6.6, 2.9Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.29-7.51 (m, 2H), 7.06 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 4.61 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.46-3.65 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.51-2.56 (m, 2H), 2.18-2.56 (m, 8H), 2.14 (s, 3H)。

[1721] 实施例10: 4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [3- (二甲基氨基) 丙氧基] 吡嗪-4-基] 氨基} -1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸甲酯

[1722]



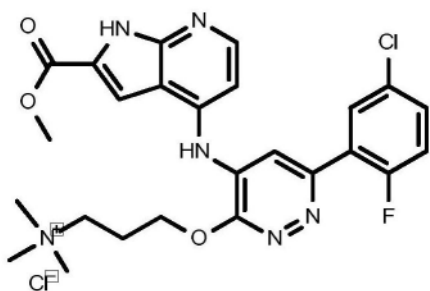
[1723] 将TFA (0.01mL, 0.11mmol) 加入中间体27 (70mg, 0.11mmol) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液中。在室温2小时以后,在真空下除去挥发物,并将残余物加载到SCX上,用MeOH洗涤并用1N NH_3 在MeOH中的溶液洗脱。蒸发碱性级分,提供标题化合物 (44mg, 0.09mmol, 79% 收率)。

[1724] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :499.4 (方法2)

[1725] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.52 (s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.29 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.89 (dd, J=6.6, 2.8Hz, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.39 (dd, J=10.5, 8.9Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.61 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.39 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.99 (quin, J=6.8Hz, 2H)。

[1726] 实施例11: (3- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -4- {[2- (甲氧基羰基) -1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基] 氨基} 吡嗪-3-基] 氧基} 丙基) 三甲基氮鎓氯化物

[1727]



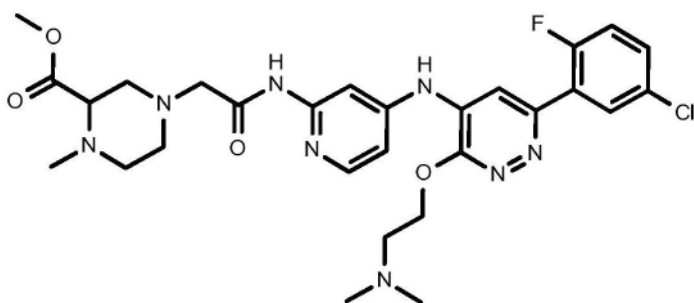
[1728] 将碘甲烷(4.49 μ L, 0.07mmol)加入实施例10(36mg, 0.07mmol)在MeCN(1.5mL)和MeOH(1.5mL)中的悬浮液中。将混合物在45 $^{\circ}$ C搅拌1h。在真空下除去挥发物,并将残余物通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCl至45% MeCN)纯化。蒸发适当级分,提供标题化合物(36mg, 0.07mmol, 92%收率)。

[1729] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 513.3 (方法1)

[1730] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.93-13.39(m, 1H), 10.14-11.34(m, 1H), 8.32(d, J=6.0Hz, 1H), 7.87(dd, J=6.4, 2.7Hz, 1H), 7.69-7.82(m, 1H), 7.52-7.68(m, 2H), 7.46(br t, J=9.6Hz, 1H), 7.03-7.20(m, 1H), 4.67(br t, J=5.7Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.60-3.79(m, 2H), 3.11(s, 9H), 2.23-2.37(m, 2H)。

[1731] 实施例12: 4- {[(4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[2- (二甲基氨基) 乙氧基] 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基) 氨甲酰基] 甲基} -1-甲基哌嗪-2-甲酸甲酯

[1732]



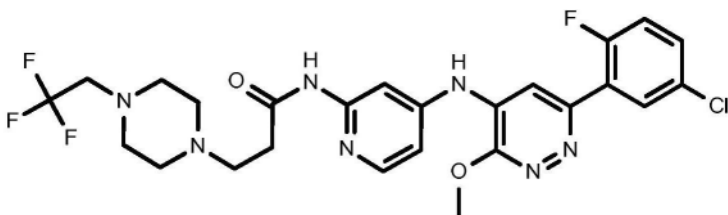
[1733] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体30(100mg, 0.30mmol)和中间体34(121mg, 0.33mmol)开始制备实施例12以提供标题化合物(55mg, 0.09mmol, 31%收率)。

[1734] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :601.2 (方法2)

[1735] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.75(s, 1H), 9.06(s, 1H), 8.17(d, J=5.7Hz, 1H), 8.10(d, J=1.8Hz, 1H), 7.92(dd, J=6.6, 2.9Hz, 1H), 7.69(d, J=1.3Hz, 1H), 7.54-7.61(m, 1H), 7.42(dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 7.08(dd, J=5.7, 2.2Hz, 1H), 4.66(t, J=6.1Hz, 2H), 3.63(s, 3H), 3.07-3.27(m, 3H), 2.87-3.02(m, 1H), 2.71-2.84(m, 3H), 2.53-2.69(m, 3H), 2.29-2.38(m, 1H), 2.21-2.29(m, 9H)。

[1736] 实施例13: N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-甲氧基哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基) -3-[4- (2,2,2-三氟乙基) 哌嗪-1-基] 丙酰胺

[1737]

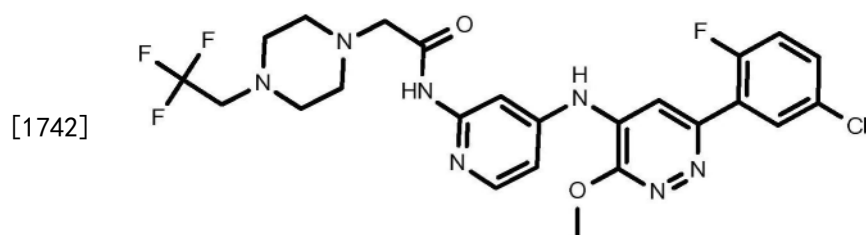


[1738] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-胺(中间体37,50mg,0.20mmol)和中间体38(86mg,0.22mmol)开始制备实施例13以提供标题化合物(90mg,0.16mmol,80%收率)。

[1739] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :568.2 (方法2)

[1740] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.13 (s, 1H), 8.22 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.11 (dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.13 (dd, J=10.5, 8.8Hz, 1H), 6.92-6.98 (m, 2H), 4.30 (s, 3H), 3.04 (q, J=9.6Hz, 2H), 2.86 (br t, J=4.4Hz, 4H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.62-2.73 (m, 4H), 2.51-2.61 (m, 2H)。

[1741] 实施例14:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺

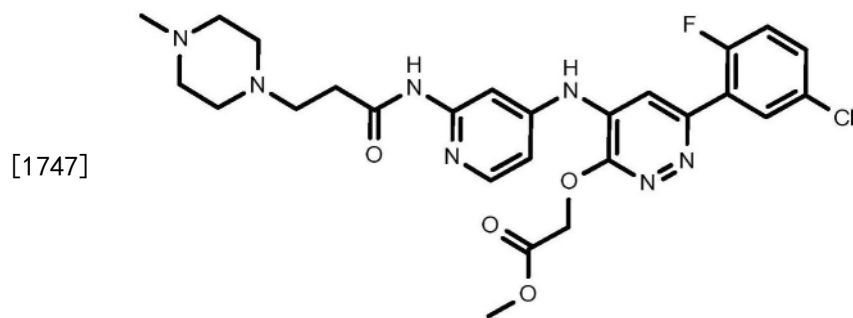


[1743] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体37(43mg,0.17mmol)和中间体41(70mg,0.18mmol)开始制备实施例14以提供标题化合物(56mg,0.10mmol,60%收率)。

[1744] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :554.1 (方法2)

[1745] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.57 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.12 (dd, J=6.8, 2.8Hz, 1H), 7.78 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.38 (ddd, J=8.7, 4.2, 2.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J=10.6, 8.8Hz, 1H), 7.00 (dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.95-3.08 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 4H), 2.62-2.75 (m, 4H)。

[1746] 实施例15:2-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氧基}乙酸甲酯



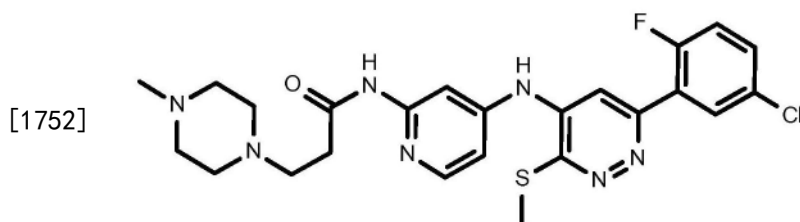
[1748] 将中间体47(42mg,0.07mmol)在1.25M HCl/MeOH(1.0mL,1.25mmol)中的溶液在室温摇动30分钟。在减压下除去挥发物(将旋转蒸发浴保持在30°C),然后将残余物溶解在MeOH中并在45°C搅拌过夜。在减压下除去挥发物并将粗制物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从DCM至1% MeOH)纯化。收集适当的级分并通过制备型HPLC纯化,以提供标题化合物(4mg,0.01mmol,11%收率)。

[1749] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :558.2 (方法2)

[1750] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.23 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 1H), 7.13 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95

(dd, $J=5.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.74-2.79 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.63 (br s, 8H), 2.37 (s, 3H)。

[1751] 实施例16: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基硫烷基)吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

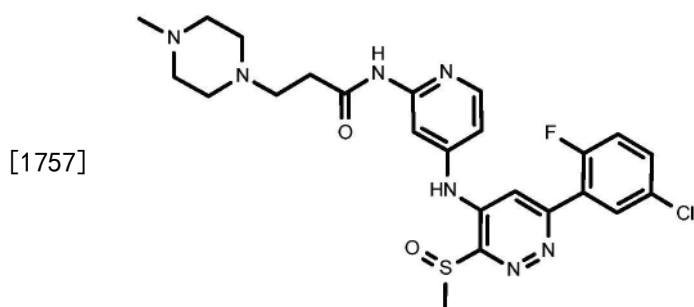


[1753] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体50 (50mg, 0.18mmol) 和中间体2 (65mg, 0.20mmol) 开始制备实施例16以提供标题化合物 (25mg, 0.05mmol, 27%收率)。

[1754] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 516.3 (方法2)

[1755] ^1H NMR (600MHz, 氯仿- d) δ ppm 11.18 (br s, 1H), 8.23 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.38 (ddd, $J=8.7, 4.3, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=10.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=5.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.32 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.75-2.80 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.45-2.84 (m, 8H), 2.38 (s, 3H)。

[1756] 实施例17: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲磺酰基吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



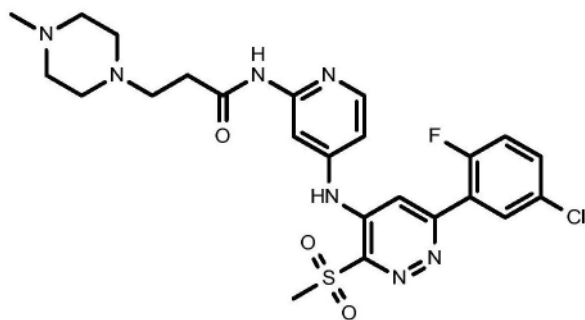
[1758] 将中间体51 (19mg, 0.04mmol) 在DCM (0.3mL) 中的溶液用1-甲基哌嗪 (13mg, 0.13mmol) 处理并在室温搅拌16小时。将混合物浓缩并将残余物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法 (从c-Hex至100% EtOAc) 纯化以提供标题化合物 (9mg, 0.02mmol, 38%收率)。

[1759] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 532.3 (方法2)

[1760] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ ppm 11.15-11.36 (m, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.24 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.15 (dd, $J=10.5, 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.82 (dd, $J=5.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.39-2.92 (m, 12H), 2.36 (s, 3H)。

[1761] 实施例18: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲磺酰基吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[1762]



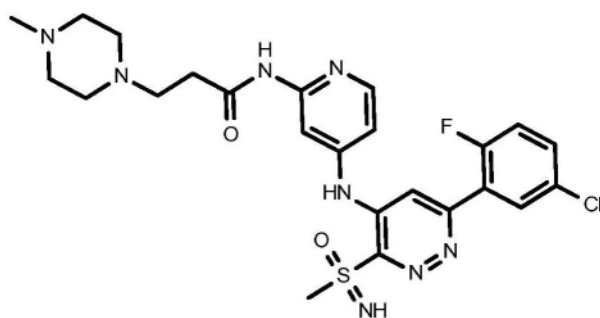
[1763] 按照用于合成实施例17的程序,从中间体52 (33mg, 0.07mmol) 和1-甲基哌嗪 (22mg, 0.22mmol) 开始制备实施例18以提供标题化合物 (9mg, 0.02mmol, 22% 收率)。

[1764] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :548.3 (方法2)

[1765] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.37 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.16-8.23 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.45 (ddd, J=8.8, 4.1, 2.7Hz, 1H), 7.16 (dd, J=10.5, 8.9Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.75-2.78 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.44-2.91 (m, 8H), 2.38 (s, 3H)。

[1766] 实施例19:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[亚氨基(甲基)氧代- λ^6 -硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[1767]



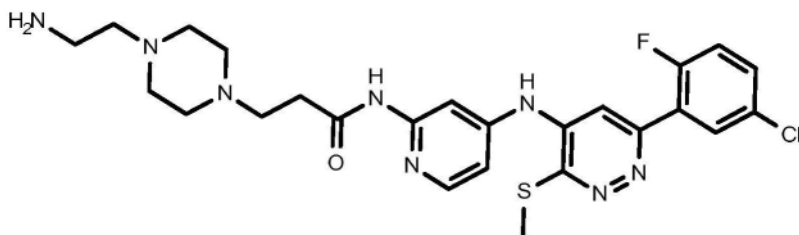
[1768] 将TFA (0.1mL, 1.3mmol) 加入中间体56 (28mg, 0.04mmol) 在DCM (0.4mL) 中的搅拌溶液中。将混合物在室温搅拌1h。在真空下除去挥发物,将残余物装入SCX筒中,用MeOH洗涤,并用1N NH_3 在MeOH中的溶液洗脱。收集碱性级分并蒸发,并将得到的残余物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法 (从c-Hex至100% EtOAc) 纯化,然后将它通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法 (从DCM至3% MeOH) 进一步纯化以提供标题化合物 (11mg, 0.02mmol, 47% 收率)。

[1769] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :547.4 (方法2)

[1770] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.28 (s, 1H), 10.11 (br s, 1H), 8.28 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.20 (dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.44 (ddd, J=8.7, 4.1, 2.9Hz, 1H), 7.16 (dd, J=10.5, 8.8Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5.5, 2.0Hz, 1H), 3.61 (s, 4H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.44-2.93 (m, 8H), 2.38 (s, 3H)。

[1771] 实施例20:3-[4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-基]-N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基硫烷基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)丙酰胺

[1772]



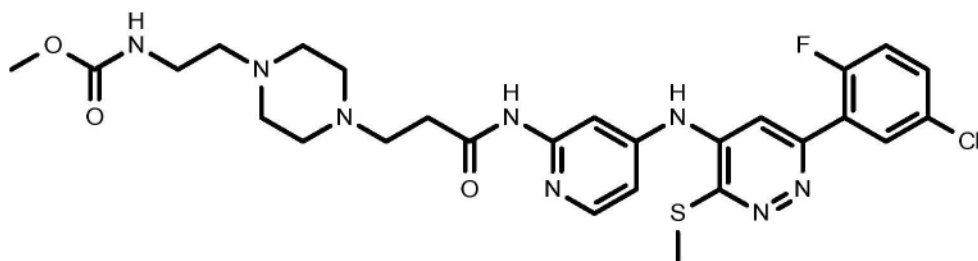
[1773] 按照用于合成实施例19的程序,从中间体60(110mg,0.13mmol)开始制备实施例20以提供标题化合物(13mg,0.02mmol,19%收率)。

[1774] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 545.5 (方法2)

[1775] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ ppm 11.28 (s, 1H), 8.22 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.44 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=10.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=5.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.31 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.83 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 2.73-2.79 (m, 2H), 2.57-2.74 (m, 8H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.52 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H)。

[1776] 实施例21: N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基硫烷基)噻嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基]乙基}哌嗪-1-基)乙基]氨基甲酸甲酯

[1777]



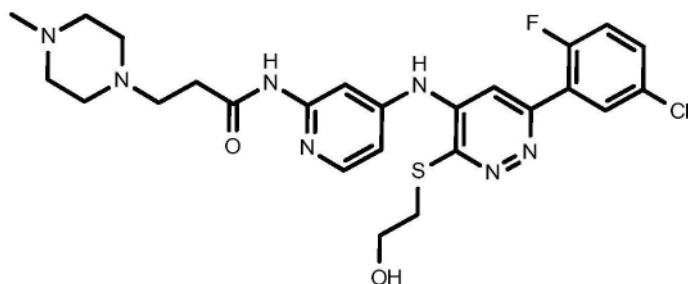
[1778] 向冰冷却的实施例20(44mg,0.08mmol)和TEA(23 μL ,0.16mmol)在干燥的DCM(0.6mL)中的溶液中,加入氯甲酸甲酯(6.86 μL ,0.09mmol),并允许混合物达到室温并搅拌30min。将混合物用DCM稀释,并用饱和 NaHCO_3 水溶液(2x)洗涤。将合并的有机层穿过分相器过滤并在真空下浓缩。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从DCM至1% MeOH)纯化,提供标题化合物(26mg,0.04mmol,53%收率)。

[1779] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 603.4 (方法2)

[1780] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ ppm 11.22 (s, 1H), 8.22 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.38 (ddd, $J=8.8, 4.3, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=10.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=5.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.18 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.18-3.43 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.73-2.80 (m, 2H), 2.58-2.72 (m, 8H), 2.52-2.59 (m, 4H)。

[1781] 实施例22: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]噻嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[1782]



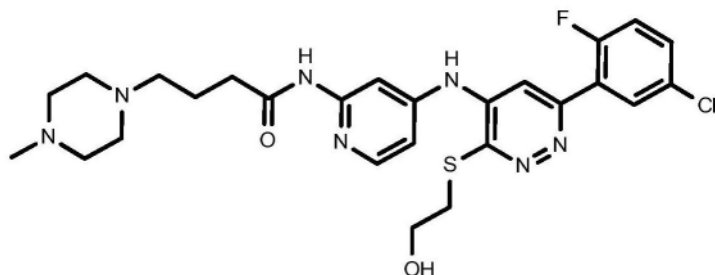
[1783] 向中间体68 (134mg, 0.20mmol) 在THF (2.5mL) 中的溶液中, 加入1M的四丁基氟化铵在THF中的溶液 (0.22mL, 0.22mmol), 并将混合物在室温搅拌3小时。在减压下蒸发挥发物并将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法 (从DCM至2% MeOH) 纯化。将适当的级分蒸发并通过制备型HPLC进一步纯化以产生标题化合物 (65mg, 0.12mmol, 59% 收率)。

[1784] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 546.2 (方法2)

[1785] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.27 (s, 1H), 8.24 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.14 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.73 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.39 (ddd, J=8.7, 4.1, 2.8Hz, 1H), 7.13 (dd, J=10.5, 8.9Hz, 1H), 6.91 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.07 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.10-3.59 (m, 1H), 2.41-3.08 (m, 12H), 2.37 (s, 3H)。

[1786] 实施例23: N-(4-([6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]噻唑-4-基]氨基)吡啶-2-基)-4-(4-甲基哌啶-1-基)丁酰胺

[1787]



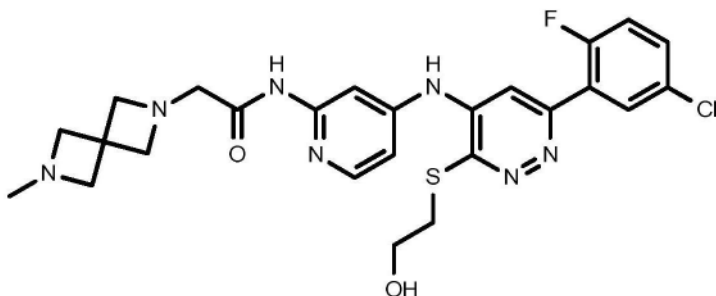
[1788] 向中间体71 (98mg, 0.15mmol) 在DCM (2.9mL) 中的溶液中, 加入TFA (0.11mL, 1.45mmol)。将反应物在室温搅拌2小时。在真空下除去挥发物。将残余物加载到SCX上 (2g, 用MeOH洗涤, 并用1N NH_3 在MeOH中的溶液洗脱)。蒸发碱性级分。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法 (从DCM至2% MeOH) 纯化, 然后将它通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法 (从 H_2O +0.1% NH_4OH 至40% MeCN) 纯化以提供标题化合物 (46mg, 0.08mmol, 57% 收率)。

[1789] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 560.2 (方法2)

[1790] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.21 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.14 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=8.7, 4.2, 2.7Hz, 1H), 7.13 (dd, J=10.5, 8.9Hz, 1H), 6.92 (dd, J=5.5, 2.1Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.07 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.35 (br s, 1H), 2.44-2.51 (m, 4H), 2.54 (br s, 8H), 2.31 (s, 3H), 1.92 (quin, J=6.7Hz, 2H)。

[1791] 实施例24: N-(4-([6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]噻唑-4-基]氨基)吡啶-2-基)-2-{6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基}乙酰胺

[1792]



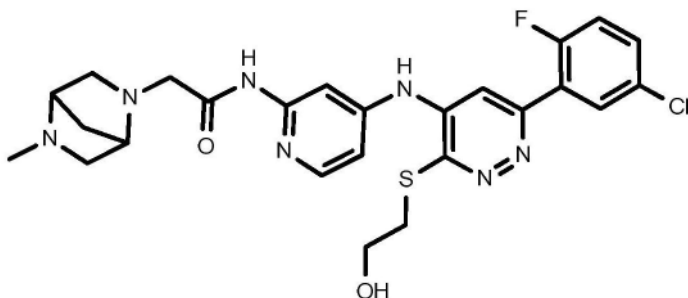
[1793] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体73 (224mg, 0.34mmol) 开始制备实施例24 以提供标题化合物 (67mg, 0.12mmol, 36% 收率)。

[1794] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 544.2 (方法2)

[1795] ^1H NMR (600MHz, 氯仿- d) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.25 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=6.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=10.5, 8.6\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=5.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.07 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.66 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.51 (s, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)。

[1796] 实施例25: N-(4- {[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-{5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基}乙酰胺

[1797]



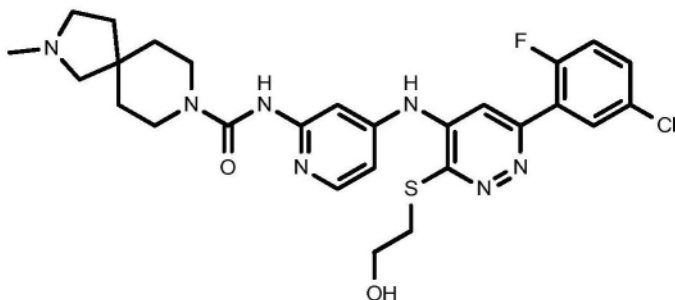
[1798] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体76 (160mg, 0.24mmol) 开始制备实施例25 以提供标题化合物 (88mg, 0.16mmol, 67% 收率)。

[1799] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 544.2 (方法2)

[1800] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 9.74 (s, 1H), 8.25 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.15 (dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (ddd, $J=8.7, 4.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=10.4, 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=5.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.08 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.67 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.31-3.45 (m, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.21-3.45 (m, 1H), 2.84-2.95 (m, 2H), 2.68-2.84 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.74-1.94 (m, 2H)。

[1801] 实施例26: N-(4- {[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺

[1802]

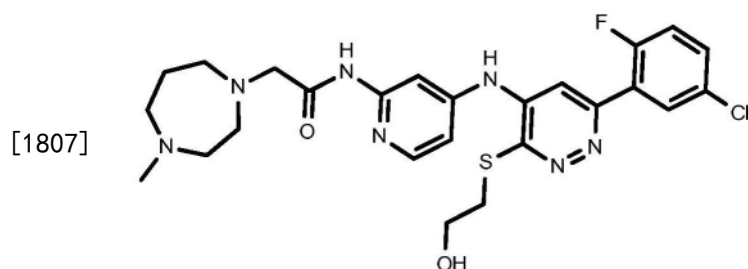


[1803] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体81 (130mg, 0.19mmol) 开始制备实施例26 以提供标题化合物 (53mg, 0.09mmol, 49% 收率)。

[1804] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :572.2 (方法2)

[1805] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.09-8.20 (m, 2H), 7.90 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (dt, J=8.6, 3.3Hz, 1H), 7.20-7.32 (m, 1H), 7.13 (dd, J=10.3, 9.0Hz, 1H), 6.86 (br dd, J=5.6, 1.9Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.06 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.65 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.39-3.57 (m, 4H), 2.54-2.70 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.72 (br t, J=6.9Hz, 2H), 1.45-1.68 (m, 4H)。

[1806] 实施例27:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺

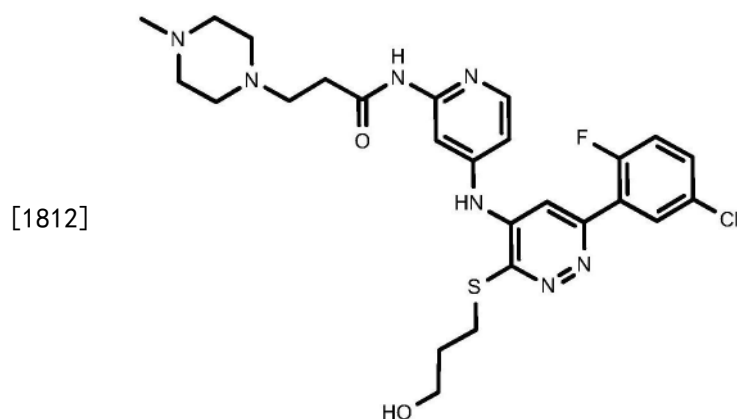


[1808] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体83 (213mg, 0.24mmol) 开始制备实施例27 以提供标题化合物 (43mg, 0.08mmol, 24% 收率)。

[1809] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :546.2 (方法2)

[1810] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.78 (br s, 1H), 8.26 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.15 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (dt, J=8.7, 3.4Hz, 1H), 7.14 (dd, J=10.5, 9.0Hz, 1H), 6.95 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.67 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.19-3.29 (m, 1H), 2.84-2.97 (m, 4H), 2.64-2.79 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.90 (quin, J=5.8Hz, 2H)。

[1811] 实施例28:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基丙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



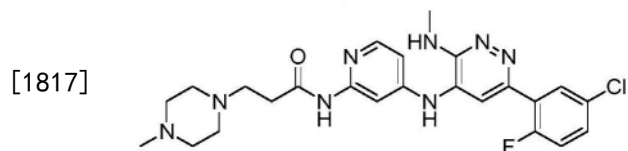
[1813] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体87 (150mg, 0.19mmol) 开始制备实施例28 以提供标题化合物 (70mg, 0.12mmol, 66% 收率)。

[1814] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :560.3 (方法2)

[1815] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.27 (br s, 1H), 8.24 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.16 (dd,

$J=6.7, 2.7\text{Hz}, 1\text{H}$), $8.05(\text{d}, J=1.8\text{Hz}, 1\text{H})$, $7.72(\text{d}, J=1.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $7.39(\text{ddd}, J=8.8, 4.3, 2.7\text{Hz}, 1\text{H})$, $7.13(\text{dd}, J=10.6, 8.9\text{Hz}, 1\text{H})$, $6.92(\text{dd}, J=5.6, 2.1\text{Hz}, 1\text{H})$, $6.40(\text{s}, 1\text{H})$, $3.82(\text{br s}, 2\text{H})$, $3.65(\text{t}, J=6.6\text{Hz}, 2\text{H})$, $2.93-3.05(\text{m}, 1\text{H})$, $2.74-2.79(\text{m}, 2\text{H})$, $2.54-2.59(\text{m}, 2\text{H})$, $2.45-2.91(\text{m}, 8\text{H})$, $2.37(\text{s}, 3\text{H})$, $2.10(\text{quin}, J=6.1\text{Hz}, 2\text{H})$ 。

[1816] 实施例29:N-(4-((6-(2-氯-5-氟苯基)-3-(甲基氨基)哒嗪-4-基)氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[1818] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体90(100mg, 0.396mmol)和中间体2(129mg, 0.396mmol)开始制备实施例29。通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从100% H_2O /MeCN 95:5+0.1% HCOOH 至50%的MeCN/ H_2O 95:5+0.1% HCOOH)纯化,提供标题化合物(37mg, 0.074mmol, 19%收率)。

[1819] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 499.1 (方法1)

[1820] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 10.47 (br s, 1H) 8.49 (s, 1H) 8.09 (d, $J=5.77\text{Hz}$, 1H) 7.89-7.99 (m, 2H) 7.46-7.58 (m, 2H) 7.37 (dd, $J=10.64, 8.85\text{Hz}$, 1H) 6.84 (dd, $J=5.64, 2.05\text{Hz}$, 1H) 6.65-6.68 (m, 1H) 2.52-3.06 (m, 15H)。

[1821] 实施例30:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-基]氨基

基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[1822]

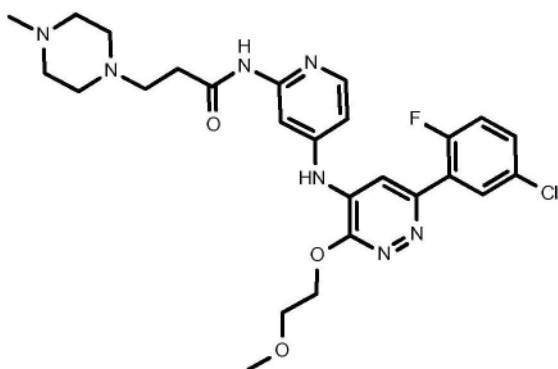
[1823] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体97(100mg, 0.375mmol)和中间体2(123mg, 0.375mmol)开始制备实施例30。通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从100% H_2O /MeCN 95:5+0.1% HCOOH 至30%的MeCN/ H_2O 95:5+0.1% HCOOH)纯化,提供标题化合物(21mg, 0.041mmol, 12%收率)。

[1824] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 513.1 (方法1)

[1825] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 10.57 (s, 1H) 8.91 (s, 1H) 8.09 (d, $J=5.64\text{Hz}$, 1H) 8.01 (s, 1H) 7.97 (dd, $J=6.60, 2.76\text{Hz}$, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.53-7.59 (m, 1H) 7.41 (dd, $J=10.51, 8.85\text{Hz}$, 1H) 6.87 (dd, $J=5.64, 2.18\text{Hz}$, 1H) 2.93 (s, 6H) 2.60 (br t, $J=6.92\text{Hz}$, 3H) 2.17-2.49 (m, 8H) 2.15 (s, 3H)。

[1826] 实施例31:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[1827]



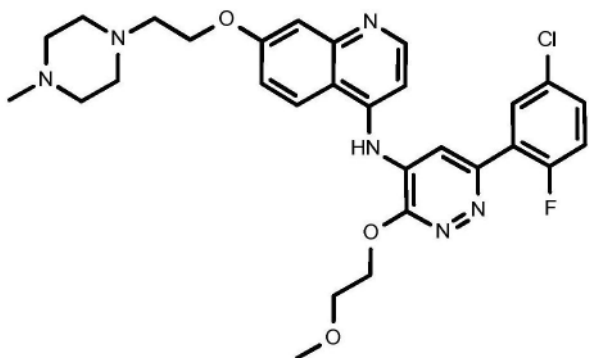
[1828] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-胺(中间体107,36mg,0.12mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,44mg,0.13mmol)开始制备实施例31以提供标题化合物(41mg,0.07mmol,62%收率)。

[1829] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :544.1 (方法2)

[1830] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.18 (s, 1H), 8.23 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.11 (dd, J=6.8, 2.8Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=8.8, 4.2, 2.9Hz, 1H), 7.13 (dd, J=10.5, 8.8Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (dd, J=5.7, 2.2Hz, 1H), 4.78-4.89 (m, 2H), 3.86-3.95 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.42-3.01 (m, 8H), 2.38 (s, 3H)。

[1831] 实施例32:N-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-基]-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉-4-胺

[1832]



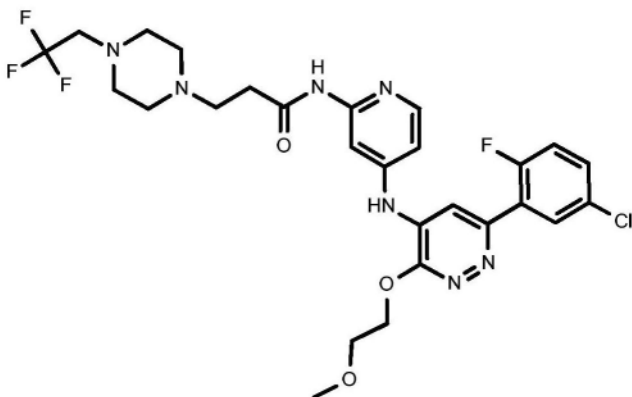
[1833] 按照用于合成实施例2的程序,从4-氯-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉(中间体5,74mg,0.24mmol)和6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-胺(中间体107,60mg,0.20mmol)开始制备实施例32以提供标题化合物(37mg,0.06mmol,32%收率)。

[1834] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :567.1 (方法2)

[1835] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.80 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.08 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 3H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.10 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 4.86-4.99 (m, 2H), 4.30 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.88-4.00 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.93 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.38-2.84 (m, 8H), 2.31 (s, 3H)。

[1836] 实施例33:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]丙酰胺

[1837]



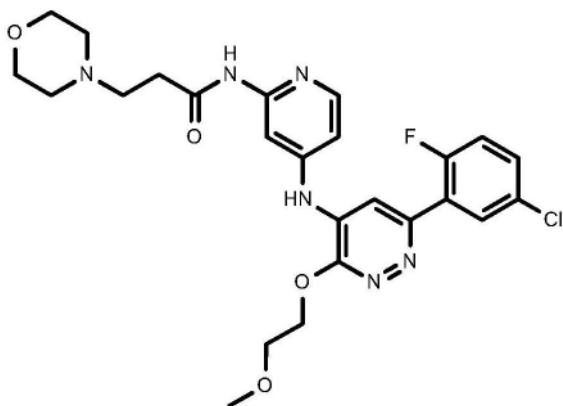
[1838] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-胺(中间体107,60mg,0.20mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]丙酰胺(中间体38,89mg,0.22mmol)开始制备实施例33以提供标题化合物(75mg,0.12mmol,71%收率)。

[1839] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 612.5 (方法2)

[1840] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 11.11 (br. s, 1H), 8.22 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.10 (dd, $J=6.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.08 (br. d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (ddd, $J=8.7, 3.9, 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.20 (m, 2H), 6.96 (dd, $J=5.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.76-4.94 (m, 2H), 3.84-3.97 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.04 (q, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 2.86 (br. t, $J=4.2\text{Hz}$, 4H), 2.73-2.80 (m, 2H), 2.68 (br. s, 4H), 2.48-2.60 (m, 2H)。

[1841] 实施例34: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(吗啉-4-基)丙酰胺

[1842]

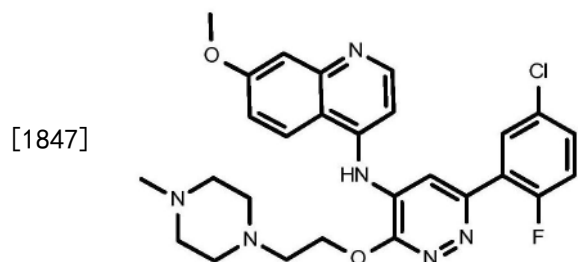


[1843] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-4-胺(中间体107,60mg,0.20mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(吗啉-4-基)丙酰胺(中间体108,70mg,0.22mmol)开始制备实施例34以提供标题化合物(52mg,0.10mmol,49%收率)。

[1844] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 531.1 (方法2)

[1845] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 11.11 (s, 1H), 8.22 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.37 (ddd, $J=8.8, 4.2, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=10.4, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (dd, $J=5.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.75-4.91 (m, 2H), 3.82-3.97 (m, 6H), 3.48 (s, 3H), 2.73-2.82 (m, 2H), 2.64 (br. s, 4H), 2.54-2.60 (m, 2H)。

[1846] 实施例35:N-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-基]-7-甲氧基喹啉-4-胺

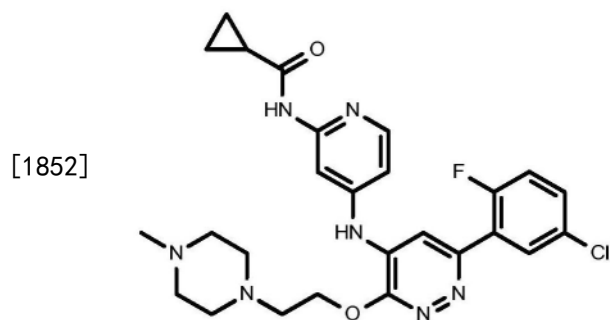


[1848] 按照用于合成实施例2的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-胺(中间体111,60mg,0.16mmol)和4-氯-7-甲氧基喹啉(35mg,0.18mmol)开始制备实施例35以提供标题化合物(45mg,0.09mmol,52%收率)。

[1849] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 523.3 (方法2)

[1850] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.79 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.02-8.11 (m, 2H), 7.93 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.25 (dd, $J=9.3, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=10.5, 8.9\text{Hz}$, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.37-2.90 (m, 8H), 2.31 (s, 3H)。

[1851] 实施例36:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



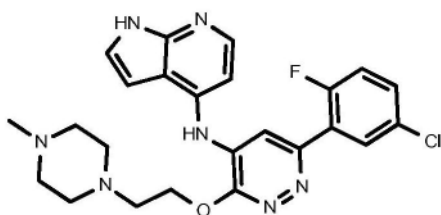
[1853] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-胺(中间体111,60mg,0.16mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(中间体112,43mg,0.18mmol)开始制备实施例36以提供标题化合物(25mg,0.05mmol,29%收率)。

[1854] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 526.3 (方法2)

[1855] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.34 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.04-8.12 (m, 2H), 7.76 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.12 (dd, $J=10.5, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=5.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.77 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.92 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14-3.00 (m, 8H), 1.50-1.63 (m, 1H), 1.08-1.16 (m, 2H), 0.89-0.95 (m, 2H)。

[1856] 实施例37:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-N-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}哒嗪-4-胺

[1857]



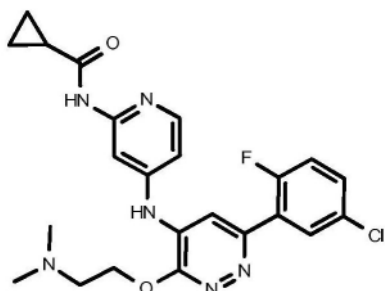
[1858] 按照用于合成实施例10的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-N-(1-{{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}哒嗪-4-胺(中间体114,79mg,0.13mmol)开始制备实施例37以提供标题化合物(52mg,0.11mmol,84%收率)。

[1859] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 482.3 (方法2)

[1860] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.61 (br. s, 1H), 8.29 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.08 (dd, $J=6.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.35 (ddd, $J=8.8, 4.1, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J=3.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.52 (dd, $J=3.4, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.85 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.98 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.35-2.94 (m, 8H), 2.32 (s, 3H)。

[1861] 实施例38: N-(4-{{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基}环丙烷甲酰胺

[1862]



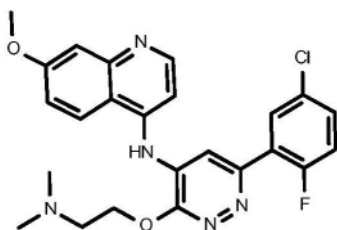
[1863] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-胺(中间体30,60mg,0.19mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(中间体112,51mg,0.21mmol)开始制备实施例38以提供标题化合物(54mg,0.11mmol,69%收率)。

[1864] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 471.3 (方法2)

[1865] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.08 (dd, $J=6.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.36 (ddd, $J=8.6, 4.2, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 7.02 (dd, $J=5.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.65-4.79 (m, 2H), 2.79-2.93 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 1.49-1.61 (m, 1H), 1.07-1.15 (m, 2H), 0.87-0.95 (m, 2H)。

[1866] 实施例39: N-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-基]-7-甲氧基喹啉-4-胺

[1867]



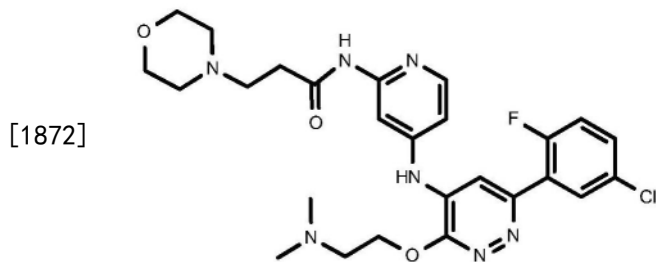
[1868] 按照用于合成实施例2的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]

基]哒嗪-4-胺(中间体30,60mg,0.19mmol)和4-氯-7-甲氧基喹啉(41mg,0.21)开始制备实施例39以提供标题化合物(46mg,0.10mmol,51%收率)。

[1869] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :468.3 (方法2)

[1870] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.78 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.30 (br. s, 1H), 8.06 (dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.32 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.23 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.08 (dd, J=10.4, 8.7Hz, 1H), 4.75-4.90 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.39 (s, 6H)。

[1871] 实施例40:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(吗啉-4-基)丙酰胺

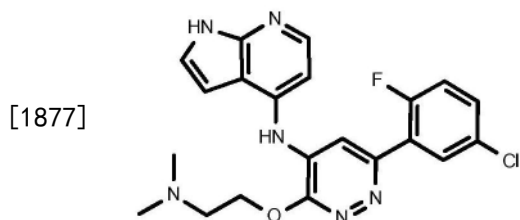


[1873] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-胺(中间体30,40mg,0.13mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(吗啉-4-基)丙酰胺(中间体108,44mg,0.14mmol)开始制备实施例40以提供标题化合物(22mg,0.04mmol,31%收率)。

[1874] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :544.4 (方法2)

[1875] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.95 (br. s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.13 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.09 (dd, J=6.8, 2.9Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.36 (ddd, J=8.8, 4.2, 2.9Hz, 1H), 7.12 (dd, J=10.5, 8.8Hz, 1H), 6.99 (dd, J=5.7, 2.2Hz, 1H), 4.67-4.79 (m, 2H), 3.86 (t, J=4.4Hz, 4H), 2.82-2.91 (m, 2H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.59-2.67 (m, 4H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.37 (s, 6H)。

[1876] 实施例41:6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-{1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}哒嗪-4-胺



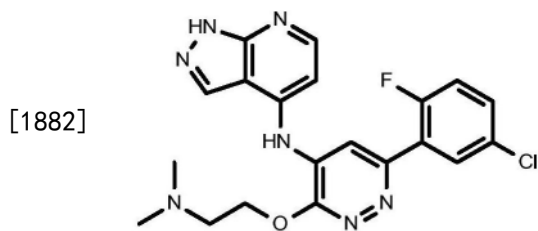
[1878] 按照用于合成实施例10的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哒嗪-4-胺(中间体115,84mg,0.15mmol)开始制备实施例41以提供标题化合物(38mg,0.09mmol,59%收率)。

[1879] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :427.2 (方法2)

[1880] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.44 (br. s, 1H), 8.27 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.13 (br. s, 1H), 8.07 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.34 (ddd, J=8.7, 4.1,

2.8Hz, 1H), 7.29 (dd, J=3.2, 2.3Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.51 (dd, J=3.3, 1.5Hz, 1H), 4.81 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.91 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.41 (s, 6H)。

[1881] 实施例42: 6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-{1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基}哒嗪-4-胺

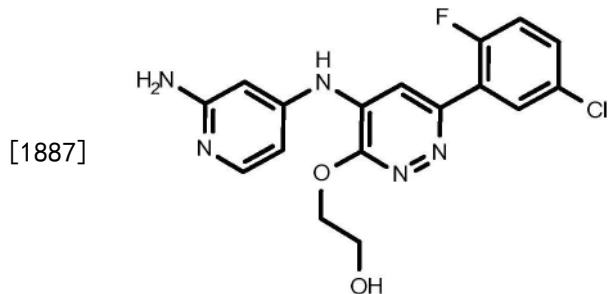


[1883] 按照用于合成实施例10的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-N-(1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基)哒嗪-4-胺(中间体117, 113mg, 0.20mmol)开始制备实施例42以提供标题化合物(73mg, 0.17mmol, 84%收率)。

[1884] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 428.4 (方法2)

[1885] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.56 (br. s, 1H), 9.24 (br. s, 1H), 8.34 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.51-7.62 (m, 1H), 7.40 (dd, J=10.6, 8.9Hz, 1H), 6.99 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.69 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.77 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.23 (s, 6H)。

[1886] 实施例43: 2-({4-[(2-氨基吡啶-4-基)氨基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基}氧基)乙烷-1-醇



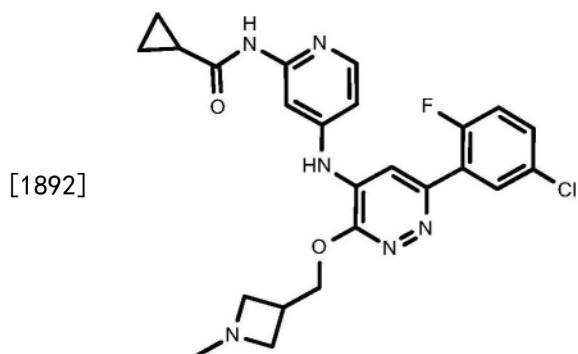
[1888] 在0℃在 N_2 下将TFA(1mL, 13.1mmol)加入N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-羟基乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体118, 90mg, 0.19mmol)在DCM中的搅拌混合物中。30分钟以后,将反应物在室温温热并搅拌3小时。减压除去挥发物,将残余物用DCM溶解,并用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤,将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥并蒸发。将残余物通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法(从DCM至5% MeOH/0.5% H_2O)纯化以提供标题化合物(40mg, 0.11mmol, 56%收率)。

[1889] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 376.1 (方法2)

[1890] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.39-8.60 (m, 1H), 7.91 (dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 7.84 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.42 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.50 (dd, J=5.6, 1.9Hz, 1H), 6.38 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.01 (br. s, 1H), 4.53 (t, J=4.7Hz, 2H), 3.85 (br. d, J=3.9Hz, 2H)。

[1891] 实施例44: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]哒

噻-4-基]氨基}吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

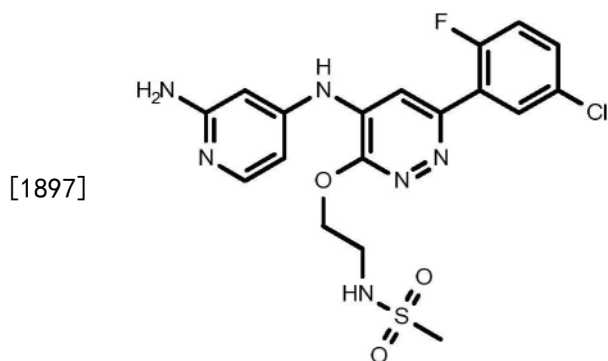


[1893] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]哒嗪-4-胺(中间体121,85mg,0.26mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(中间体112,73mg,0.29mmol)开始制备实施例44以提供标题化合物(25mg,0.05mmol,20%收率)。

[1894] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 483.4 (方法2)

[1895] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.20 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.11 (br. s, 1H), 8.09 (dd, $J=6.7, 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 (br. s, 1H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.12 (dd, $J=10.5, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=5.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.81 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.46 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 3.27 (br. s, 2H), 2.94-3.08 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.10-1.15 (m, 2H), 0.89-0.98 (m, 2H)。

[1896] 实施例45: N-[2-({4-[(2-氨基吡啶-4-基)氨基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基}氧基)乙基]甲磺酰胺

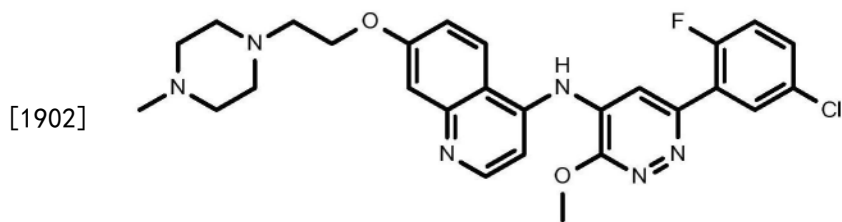


[1898] 按照用于合成实施例19的程序,从N-[2-({4-[(2-[(叔丁氧基)羰基]氨基}吡啶-4-基)氨基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基}氧基)乙基]-N-甲磺酰基氨基甲酸叔丁酯(中间体122,0.14mmol)开始制备实施例45以提供标题化合物(26mg,0.06mmol,43%收率)。

[1899] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 453.2 (方法1)

[1900] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.42 (br. s, 1H), 7.90 (dd, $J=6.6, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.55 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H), 6.49 (dd, $J=5.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.58 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.50 (br. t, $J=4.3\text{Hz}$, 2H), 3.00 (s, 3H)。

[1901] 实施例46: N-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-基]-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉-4-胺

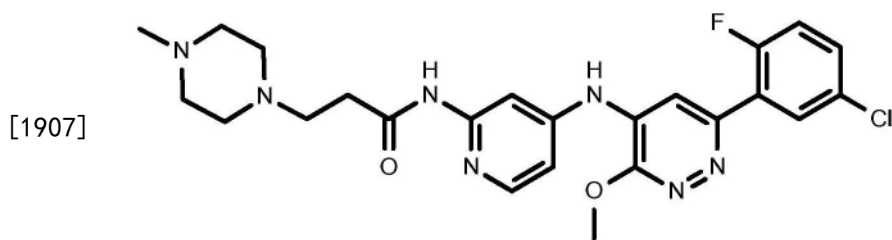


[1903] 按照用于合成实施例2的程序,从4-氯-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉(中间体5,72mg,0.23mmol)和6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-胺(中间体37,55mg,0.22mmol)开始制备实施例46以提供标题化合物(20mg,0.04mmol,20%收率)。

[1904] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 523.4 (方法2)

[1905] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.80 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.10 (dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.37 (ddd, $J=6.6, 4.3, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (dd, $J=10.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.37 (s, 3H), 4.30 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.93 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.38-2.82 (m, 8H), 2.31 (s, 3H)。

[1906] 实施例47: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

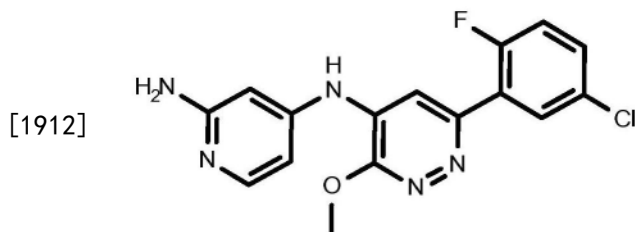


[1908] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-胺(中间体37,50mg,0.16mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,57mg,0.17mmol)开始制备实施例47以提供标题化合物(20mg,0.04mmol,25%收率)。

[1909] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 500.4 (方法2)

[1910] ^1H NMR (600MHz, 氯仿- d) δ ppm 11.20 (s, 1H), 8.24 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.37 (ddd, $J=8.8, 4.2, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=10.5, 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=5.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 2.74-2.80 (m, 2H), 2.55-2.58 (m, 2H), 2.44-2.84 (m, 8H), 2.37 (s, 3H)。

[1911] 实施例48: N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺



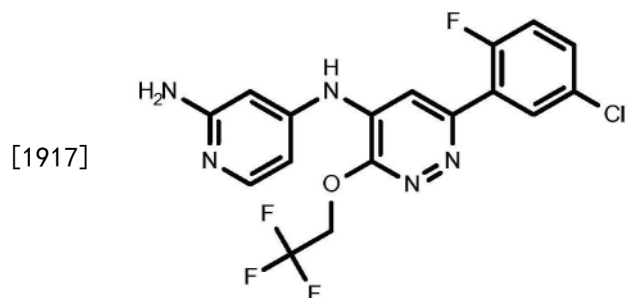
[1913] 在合适的管形瓶中,将N-(4-溴吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(59mg,0.21mmol)、 Cs_2CO_3 (128mg,0.39mmol)、XantPhos (14mg,0.02mmol)、6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-胺(中间体37,55mg,0.20mmol)和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.2mg,0.01mmol)的混合物悬浮于干燥的1,

4-二氧杂环己烷(2mL)中。将管形瓶密封,抽真空,用N₂回填(3次),并在100°C加热过夜。将混合物用EtOAc稀释,穿过**Celite**[®]垫过滤,用EtOAc洗涤。将残余物用DCM(3mL)悬浮并加入TFA(0.3mL, 3.9mmol)。将深棕色混合物在室温搅拌3小时。在真空下除去挥发物,并将残余物装入SCX中,用MeOH洗涤并用2N NH₃在MeOH中的溶液洗脱。蒸发碱性级分,提供残余物,将其通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCOOH至20% MeCN+0.1% HCOOH)纯化。收集适当级分并蒸发,然后用MeOH溶解并穿过PL-HCO₃筒,蒸发溶剂,提供标题化合物(7.8mg, 0.02mmol, 12%收率)。

[1914] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :346.1 (方法1)

[1915] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.71 (s, 1H), 7.91 (dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 7.80 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.51-7.63 (m, 2H), 7.42 (dd, J=10.3, 9.0Hz, 1H), 6.50 (dd, J=5.7, 1.8Hz, 1H), 6.38 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.16 (s, 3H)。

[1916] 实施例49:N- [6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (2,2,2-三氟乙氧基) 哒嗪-4-基]吡啶-2, 4-二胺

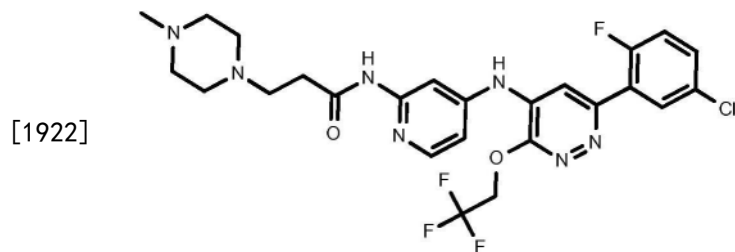


[1918] 按照用于合成实施例43的程序,从N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (2,2,2-三氟乙氧基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(中间体126, 50mg, 0.10mmol)开始制备实施例49以提供标题化合物(30mg, 0.07mmol, 75%收率)。

[1919] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :414.3 (方法2)

[1920] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.01-8.12 (m, 2H), 7.75 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=8.8, 4.3, 2.7Hz, 1H), 7.14 (dd, J=10.6, 8.9Hz, 1H), 6.52-6.67 (m, 2H), 6.36 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.08 (q, J=8.3Hz, 2H), 4.53 (br. s, 2H)。

[1921] 实施例50:N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (2,2,2-三氟乙氧基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺

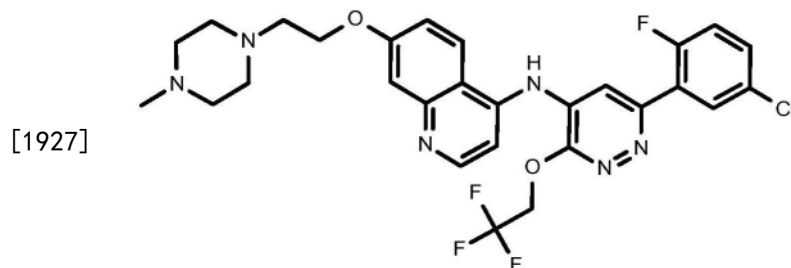


[1923] 按照用于合成实施例1的程序,从6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (2,2,2-三氟乙氧基) 哒嗪-4-胺(中间体125, 55mg, 0.17mmol)和N- (4-溴吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺(中间体2, 62mg, 0.19mmol)开始制备实施例50以提供标题化合物(29mg, 0.05mmol, 30%收率)。

[1924] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :568.4 (方法2)

[1925] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.25 (br.s, 1H), 8.26 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.08 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.82 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.39 (ddd, J=8.8, 4.2, 2.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J=10.5, 8.8Hz, 1H), 6.95 (dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.10 (q, J=8.3Hz, 2H), 2.74-2.81 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.47-2.94 (m, 8H), 2.39 (s, 3H)。

[1926] 实施例51:N-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-基]-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉-4-胺

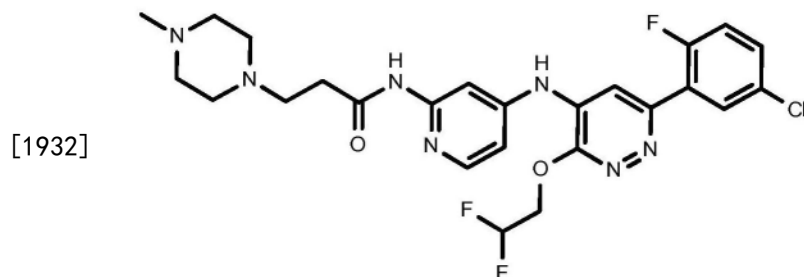


[1928] 按照用于合成实施例2的程序,从4-氯-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]喹啉(中间体5, 73mg, 0.24mmol)和6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-胺(中间体125, 70mg, 0.22mmol)开始制备实施例51以提供标题化合物(40mg, 0.07mmol, 31%收率)。

[1929] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :591.3 (方法2)

[1930] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.83 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.05 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.65 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.38 (ddd, J=8.8, 4.2, 2.8Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.31 (dd, J=9.2, 2.5Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 5.16 (q, J=8.2Hz, 2H), 4.30 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.93 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.40-2.79 (m, 8H), 2.31 (s, 3H)。

[1931] 实施例52:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[1933] 按照用于合成实施例1的程序,从N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2, 71mg, 0.22mmol)和6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基)哒嗪-4-胺(中间体9, 60mg, 0.20mmol)开始制备实施例52以提供标题化合物(80mg, 0.14mmol, 74%收率)。

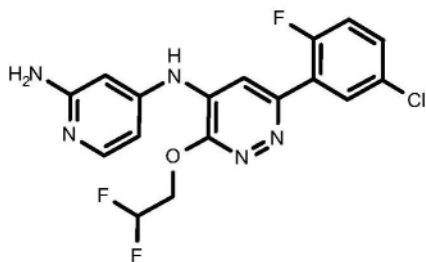
[1934] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :550.5 (方法2)

[1935] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.29 (br.s, 1H), 8.26 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.08 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.14 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.95 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.34 (tt, J=55.2, 4.0Hz, 1H), 4.89 (td, J=13.3, 4.2Hz, 2H), 2.46-2.86 (m, 12H), 2.37 (s, 3H)。

[1936] 实施例53:N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-

二胺

[1937]



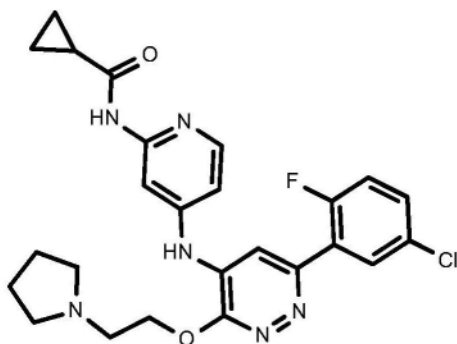
[1938] 按照用于合成实施例43的程序,从N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体127,60mg,0.12mmol)开始制备实施例53以提供标题化合物(30mg,0.08mmol,63%收率)。

[1939] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 396.2 (方法1)

[1940] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.00-8.16 (m, 2H), 7.74 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (ddd, $J=8.7, 4.3, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=10.5, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.56 (dd, $J=5.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.15-6.50 (m, 2H), 4.88 (td, $J=13.5, 3.9\text{Hz}$, 2H), 4.47-4.63 (m, 2H)。

[1941] 实施例54: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[1942]



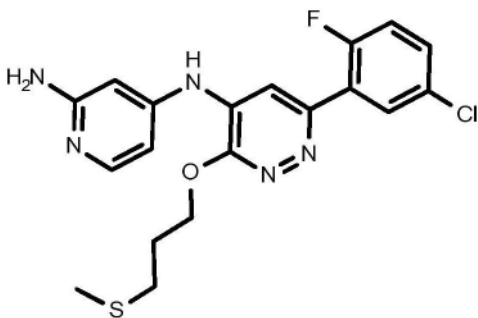
[1943] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]哒嗪-4-胺(中间体130,55mg,0.16mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(中间体112,43mg,0.18mmol)开始制备实施例54以提供标题化合物(53mg,0.11mmol,65%收率)。

[1944] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 497.3 (方法2)

[1945] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.09 (dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.36 (ddd, $J=8.8, 4.2, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J=10.5, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=5.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.68-4.81 (m, 2H), 2.96-3.08 (m, 2H), 2.62-2.77 (m, 4H), 1.86 (br. t, $J=3.3\text{Hz}$, 4H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.06-1.17 (m, 2H), 0.85-0.93 (m, 2H)。

[1946] 实施例55: N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺

[1947]



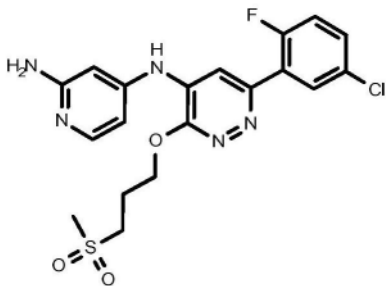
[1948] 按照用于合成实施例43的程序,从N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]吡啶-2-基}氨基}吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体131,50mg,0.10mmol)开始制备实施例55以提供标题化合物(19mg,0.04mmol,47%收率)。

[1949] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :420.5 (方法2)

[1950] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.09 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.38 (ddd, J=8.7, 4.3, 2.8Hz, 1H), 7.13 (dd, J=10.6, 8.8Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.54 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 6.35 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.78 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.58 (br. s, 2H), 2.74 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.26 (quin, J=6.6Hz, 2H), 2.18 (s, 3H)。

[1951] 实施例56:N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)吡啶-4-基]吡啶-2,4-二胺

[1952]



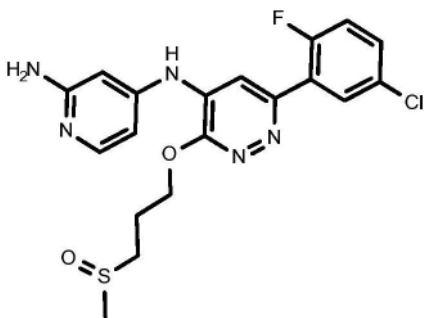
[1953] 按照用于合成实施例43的程序,从N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)吡啶-4-基}氨基}吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体132,70mg,0.13mmol)开始制备实施例56以提供标题化合物(51mg,0.11mmol,89%收率)。

[1954] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :452.1 (方法1)

[1955] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.90 (dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.54 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.42 (dd, J=10.5, 8.8Hz, 1H), 6.50 (dd, J=5.7, 2.0Hz, 1H), 6.37 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.64 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.18-2.38 (m, 2H)。

[1956] 实施例57:N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)吡啶-4-基]吡啶-2,4-二胺

[1957]



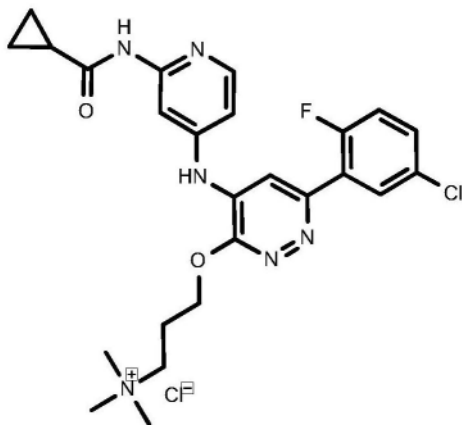
[1958] 按照用于合成实施例43的程序,从N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲烷亚磺酰基丙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体133,75mg,0.14mmol)开始制备实施例57以提供标题化合物(39mg,0.09mmol,64%收率)。

[1959] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :436.1 (方法1)

[1960] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.90 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 7.82 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.51-7.62 (m, 2H), 7.42 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.50 (dd, J=5.6, 1.9Hz, 1H), 6.37 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.64 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.98-3.13 (m, 1H), 2.93 (dt, J=13.5, 6.9Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.15-2.32 (m, 2H)。

[1961] 实施例58: (3-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-[(2-环丙烷酰氨基吡啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基]氧基}丙基)三甲基氮鎓氯化物

[1962]



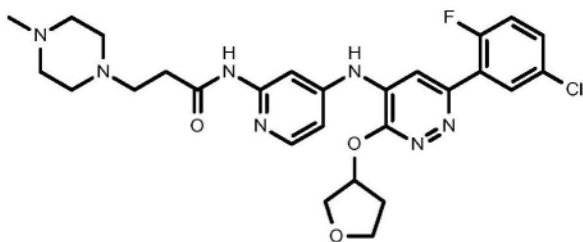
[1963] 按照用于合成实施例11的程序,从N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(二甲基氨基)丙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(中间体134,65mg,0.13mmol)开始制备实施例58以提供标题化合物(18mg,0.03mmol,26%收率)。

[1964] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :499.4 (方法1)

[1965] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.58-12.76 (m, 1H), 9.88-10.97 (m, 1H), 8.12 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.96 (dd, J=6.4, 2.9Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59-7.68 (m, 1H), 7.39-7.58 (m, 2H), 7.31 (br. d, J=5.3Hz, 1H), 4.67 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.26-4.21 (m, 2H), 3.12 (s, 9H), 2.21-2.40 (m, 2H), 1.95-2.06 (m, 1H), 0.87-1.04 (m, 4H)。

[1966] 实施例59: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[1967]



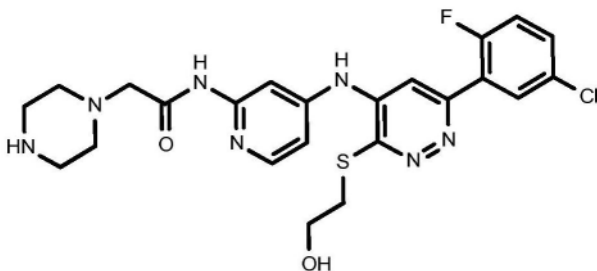
[1968] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-胺(中间体136,100mg,0.32mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,116mg,0.36mmol)开始制备实施例59以提供标题化合物(89mg,0.16mmol,50%收率)。

[1969] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 556.3 (方法2)

[1970] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.10-11.37 (m, 1H), 8.25 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J=6.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.37 (ddd, $J=8.7, 4.1, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=10.5, 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.96 (dd, $J=5.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.94 (dt, $J=4.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.06-4.25 (m, 3H), 3.96 (td, $J=8.4, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.73-2.80 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.44-2.85 (m, 8H), 2.47 (td, $J=14.3, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.29-2.41 (m, 4H)。

[1971] 实施例60: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺

[1972]

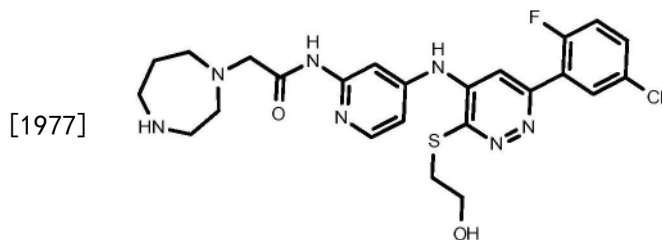


[1973] 按照用于合成实施例23的程序,从4-{[(4-{[3-[(2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基甲酰基]甲基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体137,130mg,0.18mmol)开始制备实施例60以提供标题化合物(66mg,0.13mmol,72%收率)。

[1974] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 518.2 (方法2)

[1975] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.67 (s, 1H), 8.26 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.14 (dd, $J=10.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.96 (dd, $J=5.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.07 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.67 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.07-3.46 (m, 1H), 3.00 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 2.60 (br. s, 4H)。

[1976] 实施例61: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺

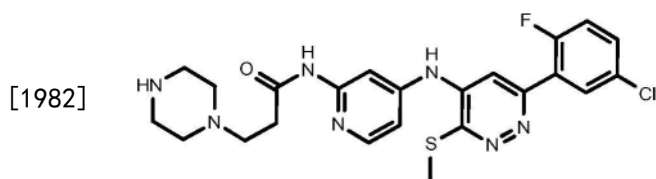


[1978] 按照用于合成实施例23的程序,从4- {[4- {[3- ({2- [(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6- (5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨甲酰基]甲基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(中间体139,105mg,0.14mmol)开始制备实施例61以提供标题化合物(45mg,0.08mmol,60%收率)。

[1979] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :532.2 (方法2)

[1980] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) 9.83 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.15 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=8.8, 4.3, 2.7Hz, 1H), 7.14 (dd, J=10.6, 8.8Hz, 1H), 6.95 (dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.08 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.62-3.73 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.29 (br. s, 1H), 3.03 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.98-3.01 (m, 2H), 2.88-2.92 (m, 2H), 2.83-2.87 (m, 2H), 1.87 (quin, J=6.0Hz, 2H)。

[1981] 实施例62:N-(4- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- (甲基硫烷基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(哌嗪-1-基)丙酰胺

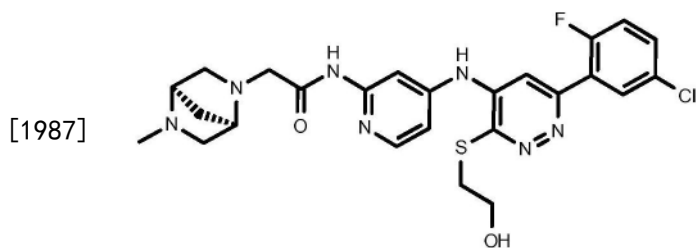


[1983] 按照用于合成实施例43的程序,从4- {2- [(4- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- (甲基硫烷基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨甲酰基]乙基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体140,110mg,0.18mmol)开始制备实施例62以提供标题化合物(34mg,0.07mmol,37%收率)。

[1984] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :502.2 (方法2)

[1985] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.40 (s, 1H), 8.15-8.26 (m, 2H), 8.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.72 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.38 (ddd, J=8.8, 4.3, 2.7Hz, 1H), 7.13 (dd, J=10.7, 8.8Hz, 1H), 6.91 (dd, J=5.7, 2.2Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.06 (t, J=4.7Hz, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.72-2.79 (m, 2H), 2.49-2.70 (m, 6H)。

[1986] 实施例63:N-(4- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- [(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺



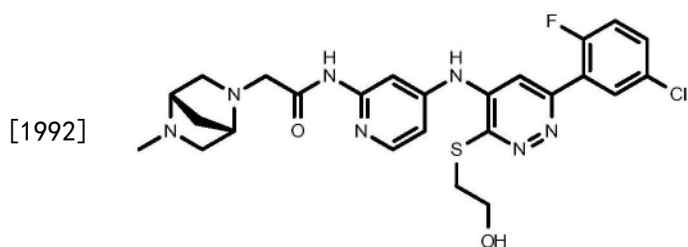
[1988] 按照用于合成实施例23的程序,从N-(4- {[3- ({2- [(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6- (5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1R,4R)-5-甲基-

2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺(中间体142,55mg,0.08mmol)开始制备实施例63以提供标题化合物(38mg,0.07mmol,85%收率)。

[1989] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :544.3 (方法2)

[1990] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) 9.74 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.15 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (ddd, J=8.7, 4.2, 2.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.95 (dd, J=5.7, 2.2Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.08 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.67 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.31-3.45 (m, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.21-3.45 (m, 1H), 2.84-2.95 (m, 2H), 2.68-2.84 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.74-1.94 (m, 2H)。

[1991] 实施例64:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺

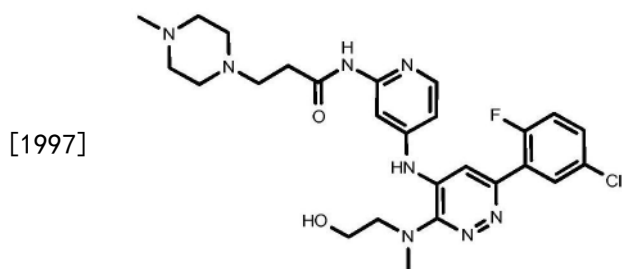


[1993] 按照用于合成实施例23的程序,从N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺(中间体144,90mg,0.14mmol)开始制备实施例64以提供标题化合物(43mg,0.08mmol,57%收率)。

[1994] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :544.3 (方法2)

[1995] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) 9.74 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.15 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (ddd, J=8.7, 4.2, 2.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.95 (dd, J=5.7, 2.2Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.08 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.67 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.31-3.45 (m, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.21-3.45 (m, 1H), 2.84-2.95 (m, 2H), 2.68-2.84 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.74-1.94 (m, 2H)。

[1996] 实施例65:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



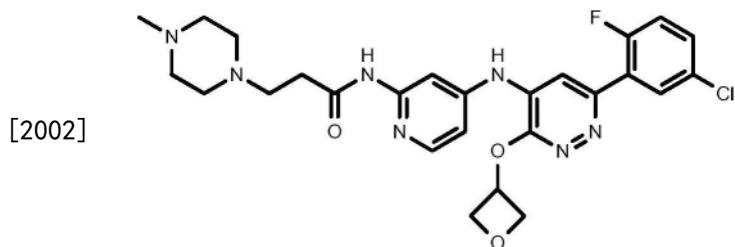
[1998] 按照用于合成实施例1的程序,从2-{[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基](甲基)氨基}乙烷-1-醇(中间体145,30mg,0.10mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,41mg,0.13mmol)开始制备实施例65以提供标题化合物(6.5mg,0.01mmol,12%收率)。

[1999] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :543.3 (方法2)

[2000] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.30 (s, 1H), 8.15 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.14 (d, J=

5.9Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=6.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J=8.8, 4.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.55 (dd, $J=5.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.38 (br. s, 1H), 3.86-3.95 (m, 2H), 3.72-3.84 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.73-2.77 (m, 2H), 2.53-2.56 (m, 2H), 2.41-2.89 (m, 8H), 2.36 (s, 3H)。

[2001] 实施例66: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环丁烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

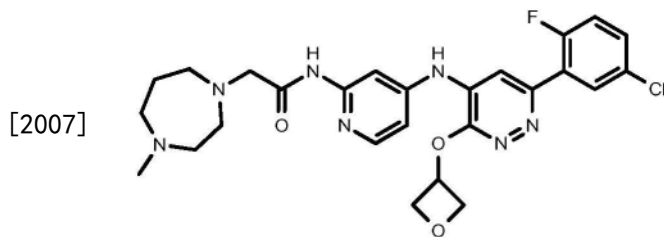


[2003] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环丁烷-3-基氧基)哒嗪-4-胺(中间体146, 34mg, 0.11mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2, 47mg, 0.14mmol)开始制备实施例66以提供标题化合物(13mg, 0.02mmol, 21%收率)。

[2004] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 542.3 (方法2)

[2005] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.28 (s, 1H), 8.27 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=6.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J=8.7, 4.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=10.5, 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=5.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.94 (quin, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.91 (dd, $J=7.8, 5.3$ Hz, 2H), 2.75-2.81 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.62 (br. s, 8H), 2.37 (s, 3H)。

[2006] 实施例67: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环丁烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺

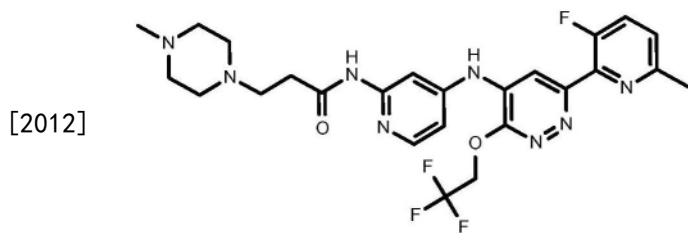


[2008] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环丁烷-3-基氧基)哒嗪-4-胺(中间体146, 40mg, 0.13mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺(中间体82, 56mg, 0.16mmol)开始制备实施例66以提供标题化合物(20mg, 0.04mmol, 27%收率)。

[2009] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 542.3 (方法2)

[2010] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.81 (s, 1H), 8.29 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J=6.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J=8.7, 4.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=10.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J=5.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.90-5.98 (m, 1H), 5.16 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.91 (dd, $J=8.5, 5.2$ Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.84-2.96 (m, 4H), 2.66-2.77 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.91 (quin, $J=5.9$ Hz, 2H)。

[2011] 实施例68:N-(4-{[6-(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[2013] 步骤1

[2014] 将2-溴-3-氟-6-甲基吡啶(100mg, 0.53mmol)和六甲基二锡烷(172mg, 0.53mmol)在1,4-二氧杂环己烷(1mL)中混合,用N₂鼓泡5min,然后加入PdCl₂(PPh₃)₂(37mg, 0.05mmol),封闭管形瓶并在80℃加热1.5小时。将冷却的混合物用EtOAc和盐水稀释,将有机相分离,在分相器上过滤,并蒸发以提供含有22% a/a的3-氟-6-甲基-2-(三甲基甲锡烷基)吡啶的残余物(380mg,),将其原样使用。

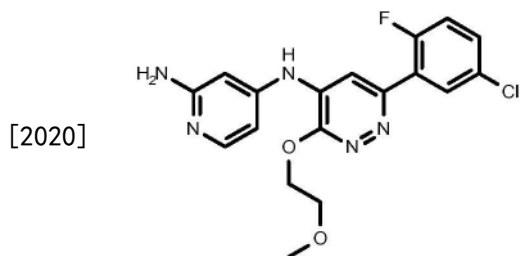
[2015] 步骤2

[2016] 将碘化亚铜(I)(6.4mg, 0.03mmol)、N-(4-{[6-氯-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体148, 80mg, 0.17mmol)和3-氟-6-甲基-2-(三甲基甲锡烷基)吡啶(380mg, 来自前一步)在DMF(1.1mL)中混合。用N₂鼓泡5min以后,加入Pd(dppf)Cl₂(6mg, 0.01mmol),并将混合物在100℃加热1h。将混合物冷却至室温,加载到SCX上,用MeOH洗涤,并用1N NH₃在MeOH中的溶液洗脱。收集碱性级分并蒸发,将残余物质通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCOOH至30% HCOOH)纯化,然后通过HPLC进一步纯化,提供标题化合物(11mg, 0.02mmol, 12%收率)。

[2017] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 549.4 (方法1)

[2018] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 11.21 (br. s, 1H), 8.26 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.43-7.52 (m, 1H), 7.23 (dd, J=8.5, 3.3Hz, 1H), 6.99 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.11 (q, J=8.2Hz, 2H), 2.77 (br. t, J=5.8Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.46-3.02 (m, 8H), 2.37 (s, 3H)。

[2019] 实施例69:N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺

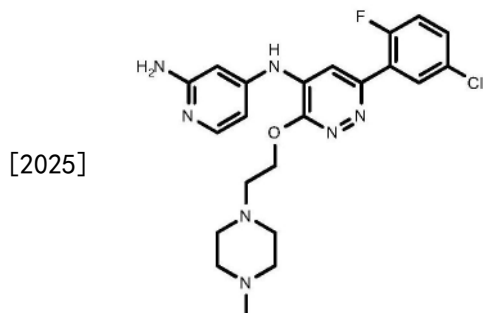


[2021] 按照用于合成中间体8的程序,从中间体150(30mg, 0.076mmol)开始并使用(5-氯-2-氟苯基)硼酸(20mg, 0.114mmol)制备实施例69。通过反向快速色谱法(从100% H₂O/MeCN 95:5+0.1% HCOOH至40% MeCN/H₂O 95:5+0.1% HCOOH)纯化,提供标题化合物(5mg, 0.013mmol, 17%收率)。

[2022] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 390.3 (方法2)

[2023] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.57 (br s, 1H) 7.91 (dd, $J=6.60, 2.76\text{Hz}$, 1H) 7.81 (d, $J=5.64\text{Hz}$, 1H) 7.58 (ddd, $J=6.60, 4.30, 2.05\text{Hz}$, 1H) 7.56 (d, $J=1.41\text{Hz}$, 1H) 7.42 (dd, $J=10.51, 8.85\text{Hz}$, 1H) 6.52 (dd, $J=5.64, 2.05\text{Hz}$, 1H) 6.39 (d, $J=1.79\text{Hz}$, 1H) 5.88 (s, 2H) 4.69 (dd, $J=5.32, 4.17\text{Hz}$, 2H) 3.78-3.84 (m, 2H)。

[2024] 实施例70: N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺

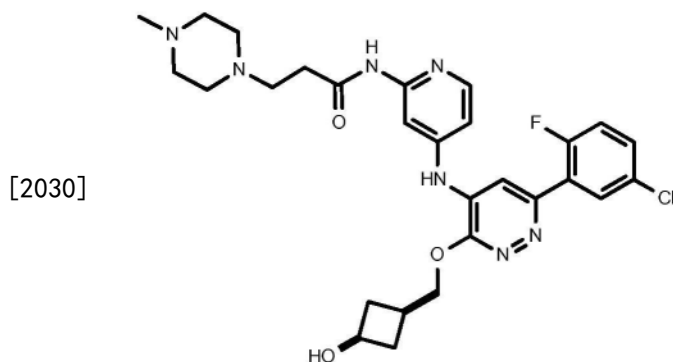


[2026] 按照用于合成中间体8的程序,从中间体152 (268mg, 0.737mmol) 开始并使用 (5-氯-2-氟苯基) 硼酸 (193mg, 1.105mmol) 制备实施例70。通过反向快速色谱法 (从100% H_2O /MeCN 95:5+0.1% HCOOH 至40% MeCN/ H_2O 95:5+0.1% HCOOH) 纯化,提供标题化合物 (5mg, 10.92 μmol , 1.5%收率)。

[2027] LC-MS (ESI) : m/z ($M+1$) : 458.3 (方法2)

[2028] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.23 (s, 2H) 7.90 (dd, $J=6.53, 2.80\text{Hz}$, 1H) 7.81 (d, $J=5.69\text{Hz}$, 1H) 7.58 (ddd, $J=8.85, 4.18, 2.70\text{Hz}$, 1H) 7.55 (d, $J=1.52\text{Hz}$, 1H) 7.39-7.44 (m, 1H) 6.50 (dd, $J=5.70, 1.99\text{Hz}$, 1H) 6.37 (d, $J=2.00\text{Hz}$, 1H) 4.66 (t, $J=6.15\text{Hz}$, 2H) 2.84 (t, $J=6.11\text{Hz}$, 2H) 2.31 (br s, 4H) 2.14 (s, 3H)。

[2029] 实施例71: 顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



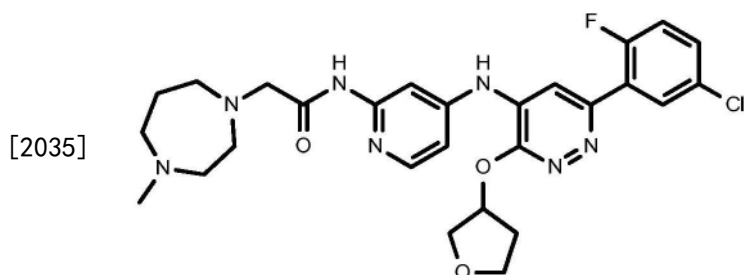
[2031] 按照用于合成实施例1的程序,从3-({[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]氧基}甲基)环丁烷-1-醇 (中间体157, 66mg, 0.20mmol) 和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺 (中间体2, 73mg, 0.22mmol) 开始制备实施例71以提供标题化合物 (65mg, 0.11mmol, 56%收率)。

[2032] LC-MS (ESI) : m/z ($M+1$) : 570.5 (方法1)

[2033] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 11.17 (br s, 1H), 8.23 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.10 (dd, $J=6.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=$

10.2, 9.1Hz, 1H), 7.00 (br d, J=3.7Hz, 1H), 4.63 (d, J=4.8Hz, 2H), 4.38 (quin, J=6.8Hz, 1H), 2.46-2.87 (m, 15H), 2.37 (s, 3H), 1.93-2.04 (m, 2H)。

[2034] 实施例72: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺

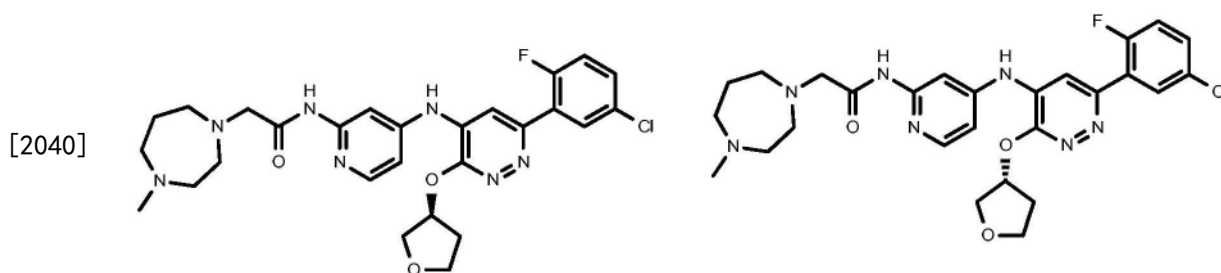


[2036] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-胺(中间体136, 100mg, 0.32mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺(中间体82, 116mg, 0.36mmol)开始制备实施例72以提供标题化合物(75mg, 0.13mmol, 42%收率)。

[2037] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 556.4 (方法2)

[2038] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.78 (s, 1H), 8.27 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.14 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.11 (dd, J=6.8, 2.6Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.00 (dd, J=5.5, 1.8Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.89-6.00 (m, 1H), 4.07-4.22 (m, 3H), 3.96 (td, J=8.4, 5.0Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.84-2.95 (m, 4H), 2.65-2.77 (m, 4H), 2.42-2.55 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.26-2.39 (m, 1H), 1.90 (quin, J=5.9Hz, 2H)

[2039] 实施例73 (对映异构体1) 和实施例74 (对映异构体2): N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺 (单一对映异构体)



[2041] 通过制备型手性HPLC,将外消旋体N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺(实施例72, 65mg)分离成单一对映异构体。

[2042] 条件:

[2043]

柱	Chiralpak AS-H (25 x 2.0 cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇/甲醇 1/1 + 0.1%异丙胺) 80/20% v/v
流速(mL/min)	16 mL/min
DAD 检测	220 nm
环	600 μ L

[2044] 得到实施例73作为第一洗脱的对映异构体 (24mg)

[2045] Rt.=7.9min, ee 100%

[2046] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :556.3 (方法2)

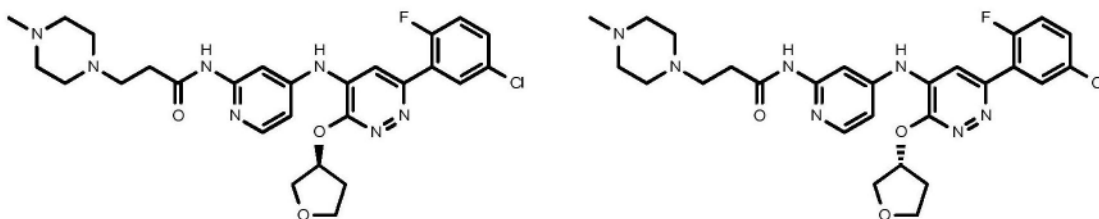
[2047] 得到实施例74作为第二洗脱的对映异构体 (26mg)

[2048] Rt.=9.7min, ee 97.8%

[2049] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :556.3 (方法2)

[2050] 实施例75 (对映异构体1) 和实施例76 (对映异构体2) :N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (氧杂环戊烷-3-基氧基) 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺 (单一对映异构体)

[2051]



[2052] 通过制备型手性HPLC, 将外消旋体N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (氧杂环戊烷-3-基氧基) 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺 (实施例59, 69mg) 分离成单一对映异构体。

[2053] 条件:

[2054]

柱	Chiralcel OJ-H (25 x 2.0 cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇+ 0.1%异丙胺) 80/20% v/v
流速(mL/min)	17 mL/min

[2055]

DAD 检测	220 nm
环	750 μ L

[2056] 得到实施例75作为第一洗脱的对映异构体 (27.8mg)

[2057] Rt.=12.9min, ee 100%

[2058] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :556.3 (方法2)

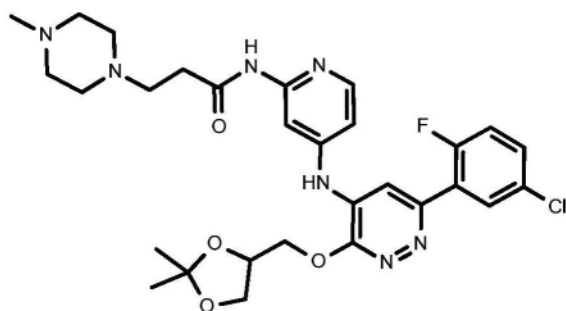
[2059] 得到实施例76作为第二洗脱的对映异构体 (28mg)

[2060] Rt.=18min, ee 100%

[2061] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :556.3 (方法2)

[2062] 实施例77:N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基) 甲氧基] 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺

[2063]



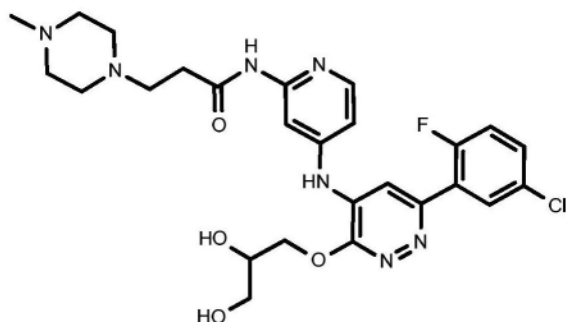
[2064] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]哒嗪-4-胺(中间体159,170mg,0.48mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,173mg,0.53mmol)开始制备实施例77以提供标题化合物(260mg,0.43mmol,90%收率)。

[2065] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :600.3 (方法2)

[2066] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.22 (s, 1H), 8.24 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 7.78 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=8.8, 4.2, 2.9Hz, 1H), 7.13 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 4.82 (dd, J=11.1, 3.2Hz, 1H), 4.66-4.74 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 3.92 (dd, J=8.6, 5.7Hz, 1H), 2.72-2.81 (m, 2H), 2.46-2.72 (m, 10H), 2.37 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)。

[2067] 实施例78:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,3-二羟基丙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2068]



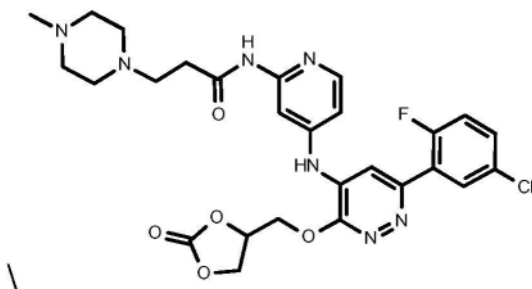
[2069] 将N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(实施例77,21.5mg,0.04mmol)在0.5N HCl水溶液(0.36mL,0.18mmol)和MeOH(0.36mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将混合物用 Na_2CO_3 饱和溶液(最终pH=碱性)稀释,然后用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层穿过分相器过滤并在真空下蒸发,提供标题化合物(14mg,0.025mmol,70%收率)。

[2070] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :560.3 (方法2)

[2071] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.24 (s, 1H), 8.22 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.97-8.09 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.31-7.41 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.12 (dd, J=10.3, 9.0Hz, 1H), 6.94 (dd, J=5.7, 2.0Hz, 1H), 4.80-4.88 (m, 1H), 4.72-4.79 (m, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.52-2.57 (m, 2H), 2.42-2.94 (m, 8H), 2.35 (s, 3H)。

[2072] 实施例79:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2073]



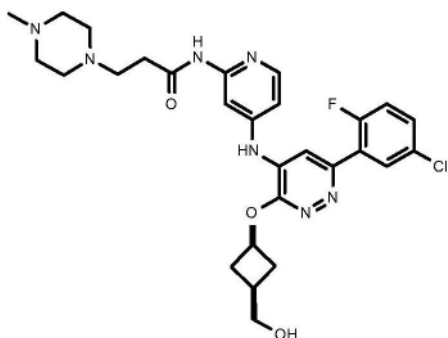
[2074] 将N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,3-二羟基丙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(实施例78,20mg,0.04mmol)和1,1'-羰基二咪唑(7mg,0.04mmol)在甲基乙基酮(1.8mL)中的悬浮液在室温搅拌8小时。加入另外的1,1'-羰基二咪唑(7mg,0.04mmol),并将反应物在室温搅拌过夜。在真空下除去挥发物。将粗制物质通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% NH₄OH至55%MeCN)纯化。收集含有期望产物的级分,在真空下浓缩以除去多余的MeCN,然后冷冻干燥以提供标题化合物(.5mg,0.01mmol,26%收率)。

[2075] LC-MS (ESI):m/z (M+1):586.3 (方法2)

[2076] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 11.24 (br s, 1H), 8.25 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.05 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 7.82 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.39 (ddd, J=8.7, 4.2, 2.9Hz, 1H), 7.15 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.90 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.28 (dtd, J=8.2, 5.4, 5.4, 3.0Hz, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 4.87-4.95 (m, 1H), 4.73 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.49 (dd, J=8.9, 5.6Hz, 1H), 2.74-2.80 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.45-2.88 (m, 8H), 2.38 (s, 3H)。

[2077] 实施例80:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(羟甲基)环丁氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2078]



[2079] 按照用于合成实施例1的程序,从3-{[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]氧基}环丁基)甲醇(中间体164,40mg,0.12mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,45mg,0.14mmol)开始制备实施例80以提供标题化合物(22mg,0.04mmol,32%收率)。

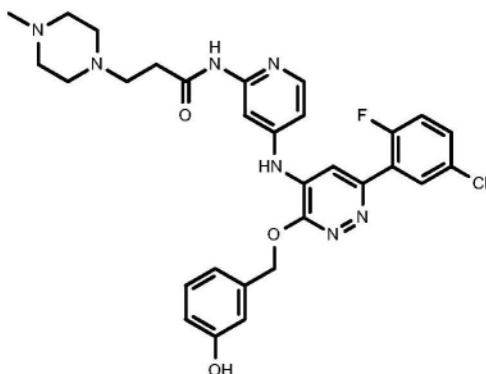
[2080] LC-MS (ESI):m/z (M+1):570.4 (方法2)

[2081] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 11.20 (s, 1H), 8.23 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.10 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.35 (ddd, J=8.7, 4.2, 2.7Hz, 1H), 7.11 (dd, J=10.6, 8.8Hz, 1H), 6.96 (dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.47 (quin, J=7.4Hz, 1H), 3.73 (d, J=5.8Hz, 2H), 2.75 (br dd, J=6.5, 5.3Hz, 4H), 2.53-2.57

(m, 2H), 2.61 (s, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 2H)。

[2082] 实施例81: N-(4- {[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2083]



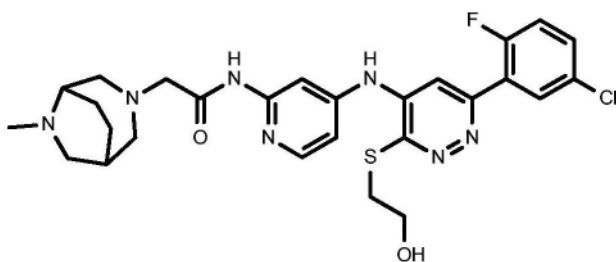
[2084] 按照用于合成实施例1的程序,从3-([4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]氧基)甲基)苯酚(中间体166, 34mg, 0.10mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2, 35mg, 0.11mmol)开始制备实施例81以提供标题化合物(40mg, 0.07mmol, 69%收率)。

[2085] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 592.2 (方法2)

[2086] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.20 (s, 1H), 8.22 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.08 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.04-7.16 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.94 (dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=8.1, 2.3, 1.0Hz, 1H), 5.82-6.55 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.72-2.76 (m, 2H), 2.52-2.57 (m, 2H), 2.46-2.93 (m, 8H), 2.36 (s, 3H)。

[2087] 实施例82: N-(4- {[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-{6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬-3-基}乙酰胺

[2088]



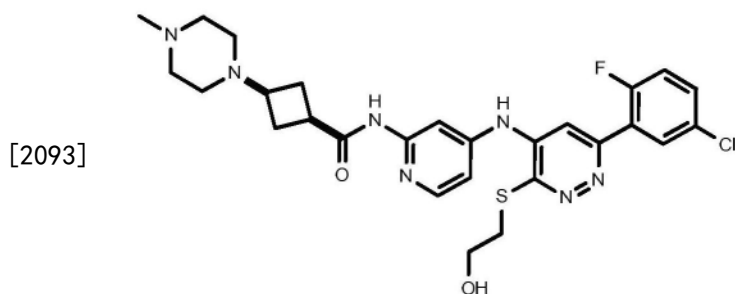
[2089] 在室温将N-(4-溴吡啶-2-基)-2-{6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬-3-基}乙酰胺(中间体169, 94mg, 0.27mmol)加入3-([2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基]硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-胺(中间体67, 100mg, 0.24mmol)、Pd(OAc)₂ (3.6mg, 0.02mmol)、Xantphos (17mg, 0.03mmol)和Cs₂CO₃ (158mg, 0.48mmol)在干燥的1,2-二甲氧基乙烷(4mL)中的搅拌混合物中。将混合物用N₂脱气。封闭管形瓶,并将反应物在100℃加热6小时。转化仅是部分的,但反应停止。将混合物蒸发并然后在DCM和盐水之间分配。将有机相分离,经Na₂SO₄干燥,并过滤。将溶剂蒸发以产生橙色油,将其通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% HCOOH至50% MeCN+0.1% HCOOH)纯化。收集适当级分并蒸发。在蒸发过程中,发生脱保护,将回收的物质通过HPLC纯化在酸性条件下进一步纯化,以低体积浓缩级分,并通过PL-HC03筒使用MeOH洗脱,以在蒸发以后提供标题化合物(13mg,

0.02mmol, 10%收率)。

[2090] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :572.3 (方法1)

[2091] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.83 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.14 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (ddd, J=8.7, 4.1, 3.0Hz, 1H), 7.14 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.94 (dd, J=5.7, 2.0Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.07 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.70-3.06 (m, 7H), 2.47 (s, 3H), 2.00-2.19 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 1H)。

[2092] 实施例83: 顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

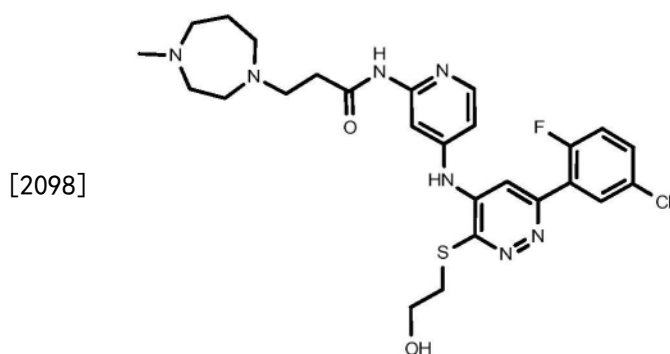


[2094] 按照用于合成实施例23的程序,从顺式N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺(中间体172, 39mg, 0.06mmol)开始制备实施例83以提供标题化合物(21mg, 0.04mmol, 65%收率)。

[2095] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :572.3 (方法2)

[2096] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.18-8.26 (m, 1H), 8.15 (dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.14 (dd, J=10.2, 9.1Hz, 1H), 6.93 (dd, J=5.6, 1.9Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.07 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.40 (br s, 1H), 2.92 (quin, J=8.3Hz, 1H), 2.82 (quin, J=7.2Hz, 1H), 2.37-2.74 (m, 10H), 2.33 (s, 3H), 2.17-2.29 (m, 2H)。

[2097] 实施例84: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙酰胺

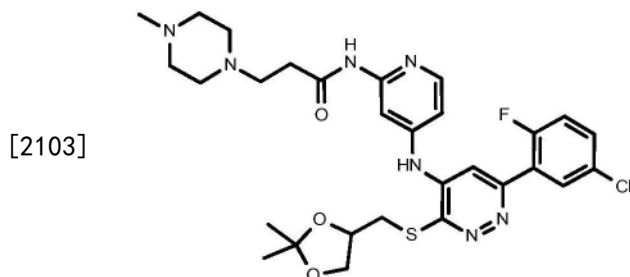


[2099] 按照用于合成实施例23的程序,从N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙酰胺(中间体174, 94mg, 0.14mmol)开始制备实施例84以提供标题化合物(43mg, 0.08mmol, 55%收率)。

[2100] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :560.2 (方法2)

[2101] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 11.61 (s, 1H), 8.24 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.14 (dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.34-7.45 (m, 1H), 7.13 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.91 (dd, J=5.7, 2.0Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.07 (br t, J=5.0Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.23-3.47 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 6H), 2.74-2.83 (m, 4H), 2.52 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.97 (quin, J=5.9Hz, 2H)。

[2102] 实施例85:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

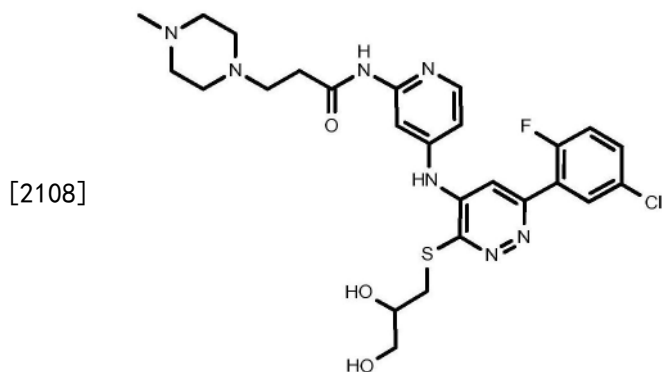


[2104] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基]硫烷基}哒嗪-4-胺(中间体177,200mg,0.54mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,212mg,0.65mmol)开始制备实施例85以提供标题化合物(100mg,0.16mmol,30%收率)。

[2105] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :616.3 (方法2)

[2106] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.24 (s, 1H), 8.23 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.16 (dd, J=6.8, 2.6Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.39 (dt, J=8.7, 3.4Hz, 1H), 7.13 (dd, J=10.4, 9.1Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5.6, 1.9Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.49-4.63 (m, 1H), 4.20 (dd, J=8.4, 6.2Hz, 1H), 3.77-3.90 (m, 2H), 3.60 (dd, J=13.7, 7.1Hz, 1H), 2.71-2.80 (m, 2H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.43-3.20 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)。

[2107] 实施例86:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,3-二羟基丙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

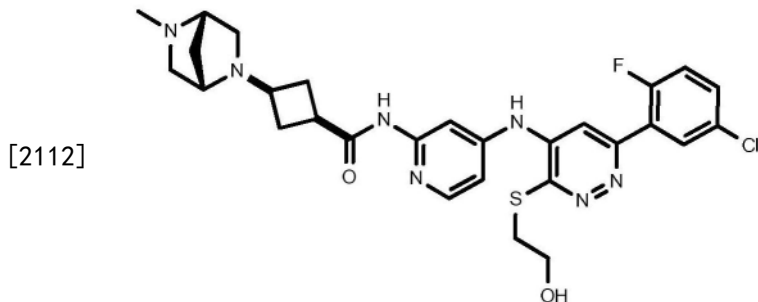


[2109] 在室温将TFA(0.07mL,0.97mmol)加入N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(实施例85,60mg,0.10mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中。24小时以后,通过减压除去溶剂。将残余物用饱和 NaHCO_3 水溶液处理,并用DCM萃取。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥并蒸发以提供标题化合物(47mg,0.08mmol,84%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :

576.3 (方法2)

[2110] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.30 (s, 1H), 8.24 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.10 (dd, $J=6.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34-7.45 (m, 1H), 7.05-7.21 (m, 1H), 6.90 (dd, $J=5.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.06-4.21 (m, 1H), 3.77 (qd, $J=11.4, 4.5\text{Hz}$, 2H), 3.64-3.71 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 1H), 2.73-2.79 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.43-2.85 (m, 8H), 2.37 (s, 3H)。

[2111] 实施例87: 顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺

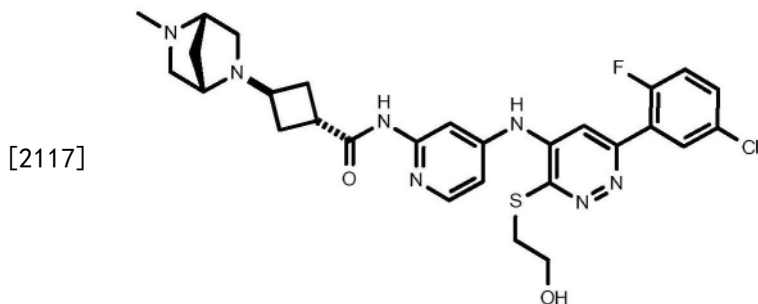


[2113] 按照用于合成实施例23的程序,从顺式N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺(中间体180, 56mg, 0.08mmol)开始制备实施例87以提供标题化合物(24mg, 0.04mmol, 50%收率)。

[2114] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 584.3 (方法2)

[2115] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.61 (br s, 1H), 8.23 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.39 (ddd, $J=8.8, 4.3, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=10.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=5.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.07 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.65 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.45 (br s, 1H), 3.45 (br s, 1H), 3.32 (br s, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.08 (dq, $J=9.2, 4.6, 4.6, 4.6, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.01 (br d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 2.95 (br d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 2.70 (br d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 2.65 (dd, $J=10.0, 2.3\text{Hz}$, 1H), 2.51-2.64 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.14 (dt, $J=11.9, 3.3\text{Hz}$, 2H), 1.94 (br d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 1.78 (br d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H)。

[2116] 实施例88: 反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺

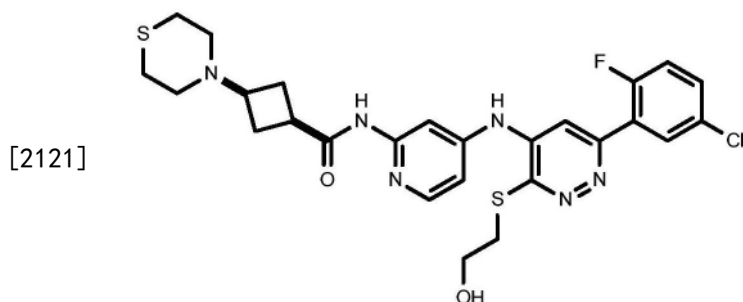


[2118] 按照用于合成实施例23的程序,从反式N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)

氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺(中间体181,50mg,0.07mmol)开始制备实施例88以提供标题化合物(6.5mg,0.01mmol,16%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):584.3(方法2)

[2119] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.20 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.16 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.13 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.14 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.94 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.07 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.27-3.30 (m, 1H), 3.22 (br s, 1H), 3.16-3.26 (m, 1H), 3.15-3.35 (m, 1H), 2.78 (d, J=10.3Hz, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.57 (dd, J=9.9, 2.4Hz, 1H), 2.32-2.52 (m, 5H), 2.13-2.27 (m, 2H), 1.62-1.77 (m, 2H)。

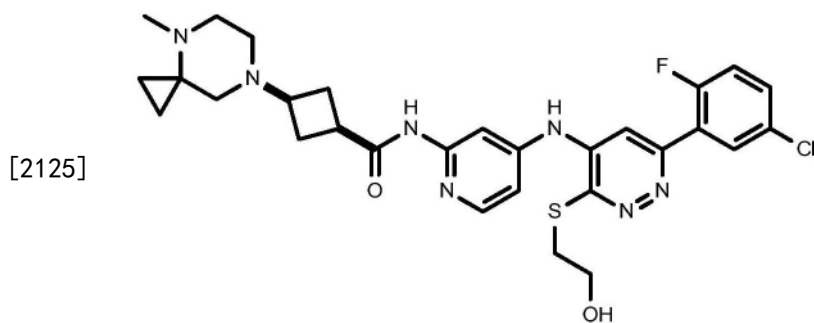
[2120] 实施例89:顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(硫代吗啉-4-基)环丁烷-1-甲酰胺



[2122] 按照用于合成实施例23的程序,从顺式N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(硫代吗啉-4-基)环丁烷-1-甲酰胺(中间体184,140mg,0.20mmol)开始制备实施例89以提供标题化合物(37mg,0.07mmol,32%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):575.4(方法2)

[2123] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.10 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.01 (dd, J=6.5, 2.7Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.42 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.88-6.96 (m, 1H), 5.09 (t, J=5.4Hz, 1H), 3.74 (q, J=6.2Hz, 2H), 3.50 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.89-3.02 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 4H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.13-2.24 (m, 2H), 1.89-2.02 (m, 2H)。

[2124] 实施例90:顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{4-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基}环丁烷-1-甲酰胺



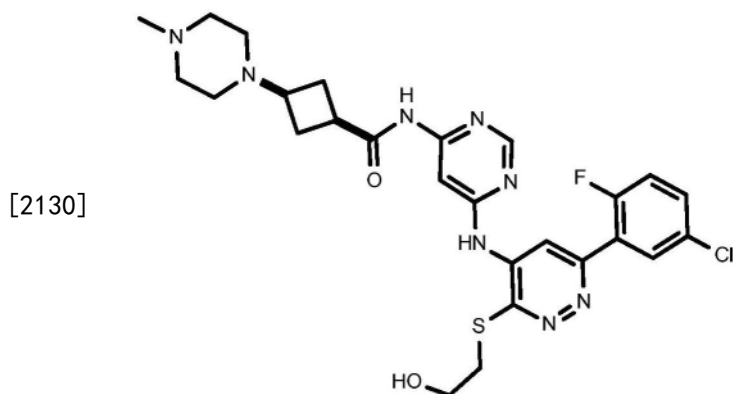
[2126] 按照用于合成实施例23的程序,从顺式N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{4-甲基-4,7-二

氮杂螺[2.5]辛烷-7-基}环丁烷-1-甲酰胺(中间体189,79mg,0.11mmol)开始制备实施例90以提供标题化合物(57mg,0.09mmol,98%收率)。

[2127] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :598.2 (方法2)

[2128] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.19 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.13 (dd, J=6.7, 2.6Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.13 (dd, J=10.5, 8.9Hz, 1H), 6.92 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.07 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.65 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.59 (br s, 1H), 2.96-3.04 (m, 2H), 2.87-2.97 (m, 1H), 2.81 (quin, J=7.2Hz, 1H), 2.39-2.53 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.16-2.29 (m, 4H), 0.68-0.81 (m, 2H), 0.37-0.49 (m, 2H)。

[2129] 实施例91:顺式N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

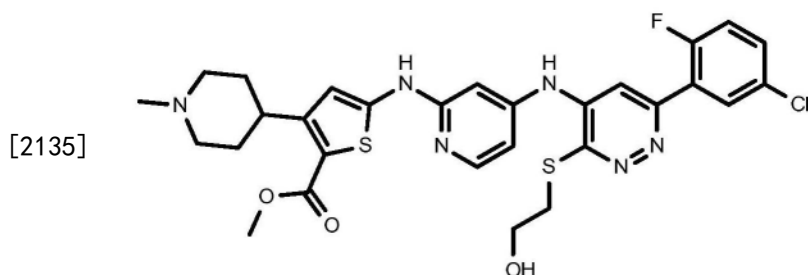


[2131] 按照用于合成实施例23的程序,从顺式N-(6-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺(中间体191,23mg,0.03mmol)开始制备实施例91以提供标题化合物(10mg,0.015mmol,52%收率)。

[2132] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :598.2 (方法2)

[2133] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.70 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.44-8.50 (m, 2H), 7.99 (dd, J=6.6, 2.8Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.47 (dd, J=10.5, 8.9Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.47-3.53 (m, 2H), 2.63-3.75 (m, 13H), 1.96-2.41 (m, 4H)。

[2134] 实施例92:5-[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基]-3-(1-甲基哌嗪-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯

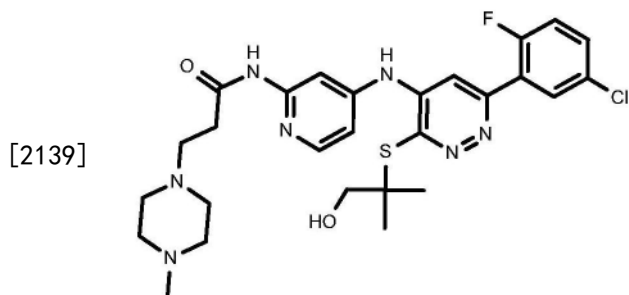


[2136] 按照用于合成实施例23的程序,从5-[(叔丁氧基)羰基](4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基)-3-(1-甲基哌嗪-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯(中间体199,40mg,0.05mmol)开始制备实施例

92以提供标题化合物(23mg, 0.037mmol, 74%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 629.4 (方法2)

[2137] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.63 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.13 (br d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.45 (dd, $J=10.5, 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.77 (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.09 (br t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (br t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.42 (tt, $J=12.0, 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.84 (br d, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.89-1.98 (m, 2H), 1.71 (br d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.56 (qd, $J=12.2, 3.6\text{Hz}$, 2H)。

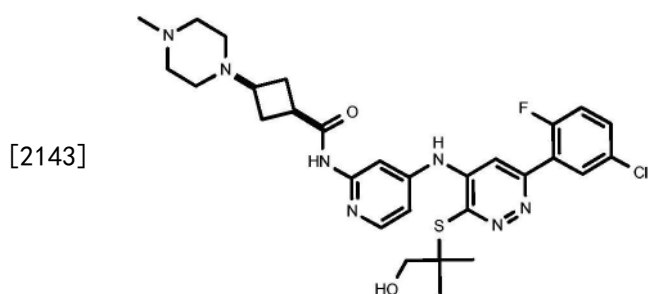
[2138] 实施例93: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[2140] 按照用于合成实施例23的程序,从N-(4-{[3-({1-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-甲基丙烷-2-基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体204, 44mg, 0.06mmol)开始制备实施例93以提供标题化合物(19mg, 0.03mmol, 51%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 574.4 (方法2)

[2141] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 11.28 (s, 1H), 8.25 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.18 (dd, $J=6.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32-7.47 (m, 1H), 7.14 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.94 (br d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.58 (br t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 3.71 (br d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.49-2.58 (m, 2H), 2.45-2.87 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 1.48 (s, 6H)。

[2142] 实施例94: 顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺



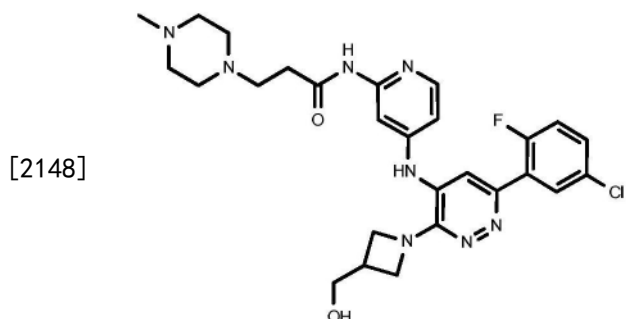
[2144] 按照用于合成实施例23的程序,从顺式N-(4-{[3-({1-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-甲基丙烷-2-基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺(中间体205, 60mg, 0.08mmol)开始制备实施例94以提供标题化合物(30mg, 0.05mmol, 60%收率)。

[2145] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 600.3 (方法2)

[2146] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.23 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J=6.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (ddd, $J=8.6, 4.0,$

2.9Hz, 1H), 7.15 (dd, J=10.4, 9.0Hz, 1H), 6.98 (dd, J=5.6, 1.9Hz, 1H), 4.56 (br t, J=5.4Hz, 1H), 3.72 (br d, J=5.6Hz, 2H), 2.92 (quin, J=8.3Hz, 1H), 2.83 (quin, J=7.1Hz, 1H), 2.42-2.50 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.75 (m, 8H), 2.20-2.29 (m, 2H), 1.49 (s, 6H)。

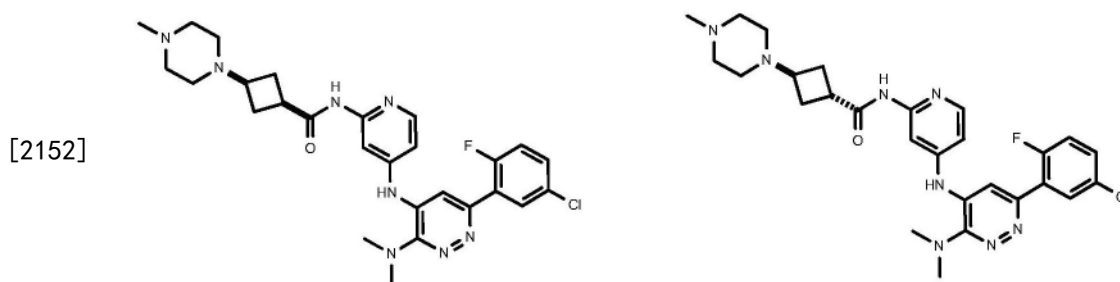
[2147] 实施例95: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[2149] 按照用于合成实施例22的程序,从N-(4-{[3-(3-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氮杂环丁烷-1-基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体211, 30mg, 0.04mmol)开始制备实施例95以提供标题化合物(5mg, 0.01mmol, 25%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 555.4 (方法2)

[2150] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.10 (s, 1H), 8.09-8.21 (m, 2H), 7.95 (d, J=2.09Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.54Hz, 1H), 7.33 (ddd, J=8.78, 4.21, 2.75Hz, 1H), 7.09 (dd, J=10.62, 8.75Hz, 1H), 6.78 (dd, J=5.72, 2.20Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.34 (t, J=8.36Hz, 2H), 4.10 (dd, J=8.53, 5.45Hz, 2H), 3.90 (d, J=6.05Hz, 2H), 2.88-3.02 (m, 1H), 2.49-2.83 (m, 12H), 2.37 (s, 3H)。

[2151] 实施例96 (反式) 和实施例97 (顺式): N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺(单一非对映异构体)



[2153] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-N3,N3-二甲基哒嗪-3,4-二胺(中间体97, 34mg, 0.13mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺(中间体171, 54mg, 0.15mmol)开始,制备顺/反N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物(24mg, 0.04mmol, 34%收率)。

[2154] 将混合物通过制备型手性HPLC分离成单一非对映异构体。

[2155] 条件:

[2156]

柱	Chiralpak AS-H(25x 2.0cm), 5 μ

流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 70/30% v/v
流速 (mL/min)	17mL/min
DAD检测	220nm
环	1000 μ L

[2157] 得到实施例96反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)吡啶-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺作为第一洗脱的非对映异构体 (3mg)。

[2158] Rt.=4min, de 100%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 539.4 (方法2)

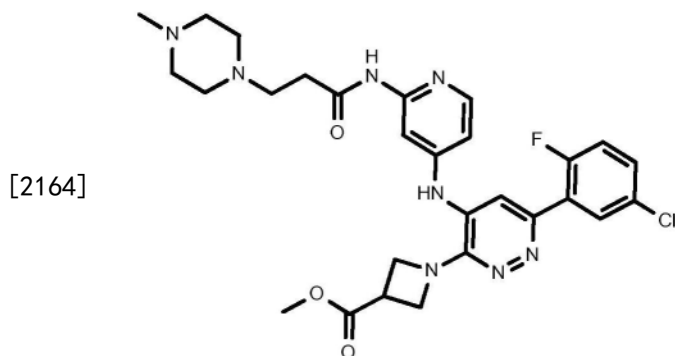
[2159] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.17-8.23 (m, 2H), 8.11 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=8.7, 4.0, 2.9Hz, 1H), 7.12 (dd, J=10.7, 8.8Hz, 1H), 6.97 (dd, J=5.7, 2.0Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.02-3.11 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.42-2.52 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.22-2.38 (m, 2H), 2.08-2.78 (m, 8H)。

[2160] 得到实施例97顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)吡啶-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺作为第一洗脱的非对映异构体 (14.5mg)

[2161] Rt.=5.9min, de 99%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 539.4 (方法2)

[2162] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.13-8.30 (m, 2H), 7.98-8.07 (m, 1H), 7.80 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=8.8, 4.2, 2.9Hz, 1H), 7.13 (dd, J=10.6, 8.9Hz, 1H), 6.96 (dd, J=5.7, 2.2Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.91 (t, J=8.4Hz, 1H), 2.82 (t, J=7.3Hz, 1H), 2.39-2.50 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.06-2.70 (m, 8H)。

[2163] 实施例98: 1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)吡啶-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯

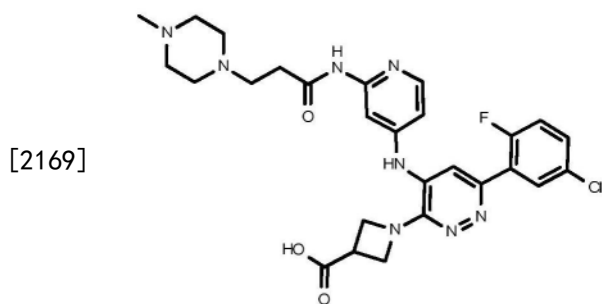


[2165] 按照用于合成实施例2的程序, 从1-[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)吡啶-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯 (中间体216, 120mg, 0.36mmol) 和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺 (中间体2, 153mg, 0.46mmol) 开始在120°C制备实施例98以提供标题化合物 (20mg, 0.033mmol, 10%收率)。

[2166] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 583.2 (方法2)

[2167] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.16 (s, 1H), 8.10-8.23 (m, 2H), 7.96 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 1H), 7.03-7.16 (m, 1H), 6.77 (dd, J=5.5, 1.5Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.44 (d, J=7.5Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (quin, J=7.6Hz, 1H), 2.72-2.79 (m, 2H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.39-3.21 (m, 8H), 2.37 (s, 3H)。

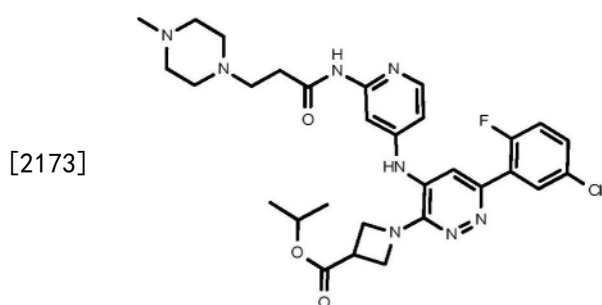
[2168] 实施例99: 1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸



[2170] 将1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(实施例98, 20.5mg, 0.04mmol)和氢氧化锂水合物(1.62mg, 0.04mmol)在THF(1mL)和H₂O(0.30mL)中的混合物在室温搅拌4小时。将混合物蒸发, 将作为锂盐的粗制物质通过制备型HPLC纯化以提供标题化合物(5mg, 0.01mmol, 25%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 569.2 (方法2)

[2171] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 12.84 (br s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.02 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.94 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (dt, J=7.5, 4.2Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 1H), 6.69 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 4.16-4.36 (m, 4H), 3.39-3.50 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.20-2.48 (m, 8H), 2.14 (s, 3H)。

[2172] 实施例100: 1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸丙烷-2-基酯



[2174] 步骤1

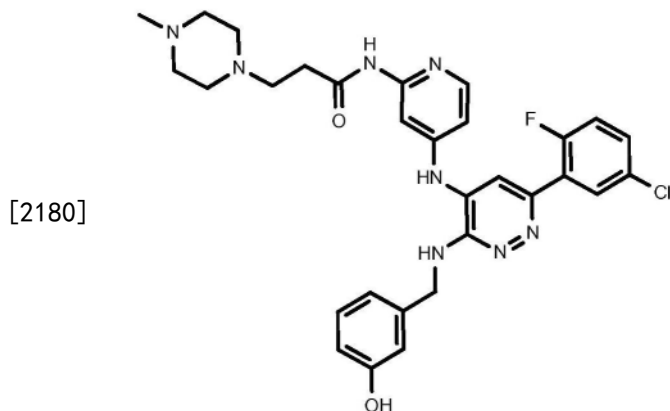
[2175] 将1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(实施例98, 320mg, 0.55mmol)和氢氧化锂水合物(25mg, 0.60mmol)在THF(7mL)和H₂O(2.5mL)中的混合物在室温搅拌4小时。将混合物蒸发以提供1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸锂(0.60mmol, 定量收率), 将其原样用于下一步中。

[2176] 步骤2

[2177] 将1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸锂(30mg, 0.05mmol)和HATU(28mg, 0.07mmol)在THF(2mL)中的溶液用DIPEA(0.03mL, 0.16mmol)处理并搅拌5分钟。然后, 加入丙烷-2-醇(20 μL, 0.26mmol), 并将混合物在40℃搅拌3小时。在真空下除去溶剂, 并将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从c-Hex至100%EtOAc)纯化以提供标题化合物(7mg, 0.01mmol, 22%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 611.3 (方法2)

[2178] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ ppm 10.66 (br.s., 1H), 8.07-8.13 (m, 2H), 8.03 (d, $J=1.65\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, $J=1.54\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.31 (dd, $J=10.73, 8.86\text{Hz}$, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), 4.98-5.10 (m, 1H), 4.44-4.52 (m, 2H), 4.36-4.43 (m, 2H), 3.55-3.64 (m, 1H), 2.72 (d, $J=6.38\text{Hz}$, 2H), 2.38-2.68 (m, 10H), 2.24 (s, 3H), 1.25 (d, $J=6.16\text{Hz}$, 6H)。

[2179] 实施例101: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(3-羟基苯基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



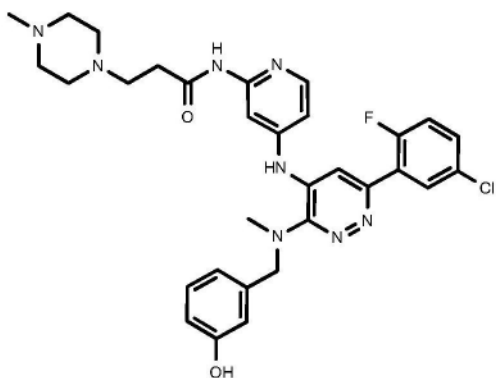
[2181] 在室温和在 N_2 下,将1M的三溴化硼在DCM中的溶液(0.41mL,0.41mmol)逐滴加入N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(3-甲氧基苯基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体222,83mg,0.14mmol)在DCM(6mL)中的搅拌溶液中,然后将得到的悬浮液在室温搅拌。2小时以后,加入另外的1M的三溴化硼在DCM中的溶液(0.2mL,0.2mmol)并将反应物在室温搅拌3小时。将反应物通过加入饱和 NaHCO_3 水溶液直到 $\text{pH} \sim 8$ 进行淬灭,将混合物分离,并将有机相在减压下浓缩。将粗制物质通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从 $\text{H}_2\text{O}+0.1\% \text{NH}_4\text{OH}$ 至30% MeCN)纯化,然后通过Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从DCM至3% MeOH)纯化以提供标题化合物(19mg,0.03mmol,23%收率)。

[2182] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 591.3 (方法2)

[2183] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 11.62 (br s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 8.13 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.09 (dd, $J=6.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (dt, $J=8.3, 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.82-6.90 (m, 2H), 6.80 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.69 (br d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.46 (br t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.79 (br d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.54 (br s, 8H), 2.37-2.43 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)。

[2184] 实施例102: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(3-羟基苯基)甲基] (甲基)氨基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2185]

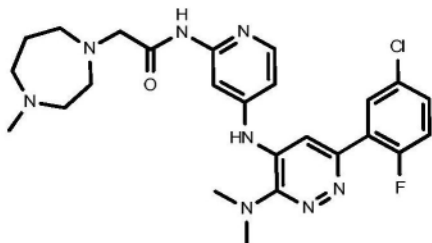


[2186] 按照用于合成实施例101的程序,从N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(3-甲氧基苯基)甲基](甲基)氨基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体225,130mg,0.21mmol)开始制备实施例102以提供标题化合物(5mg,0.01mmol,4%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):605.3 (方法2)

[2187] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.76 (br s, 1H), 8.15-8.25 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.09-7.19 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (dd, J=5.6, 1.6Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.2, 1.4Hz, 1H), 4.17-4.30 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.52 (br d, J=13.4Hz, 2H), 3.17 (br d, J=3.6Hz, 3H), 3.10 (br d, J=13.6Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.93 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.71 (br t, J=12.3Hz, 2H), 2.64 (t, J=6.1Hz, 2H)。

[2188] 实施例103:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺

[2189]

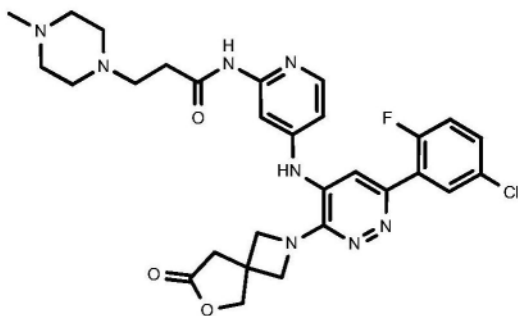


[2190] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-N3,N3-二甲基哒嗪-3,4-二胺(中间体97,80mg,0.30mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺(中间体82,118mg,0.36mmol)开始制备实施例103以提供标题化合物(58mg,0.11mmol,38%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):513.4 (方法2)

[2191] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.77 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.72Hz, 1H), 8.20 (dd, J=6.71, 2.75Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.98Hz, 1H), 7.83 (d, J=1.54Hz, 1H), 7.38 (ddd, J=8.75, 4.24, 2.86Hz, 1H), 7.14 (dd, J=10.56, 8.80Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.95-3.01 (m, 6H), 2.87-2.94 (m, 4H), 2.66-2.78 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.92 (quin, J=5.94Hz, 2H)。

[2192] 实施例104:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{7-氧代-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2193]



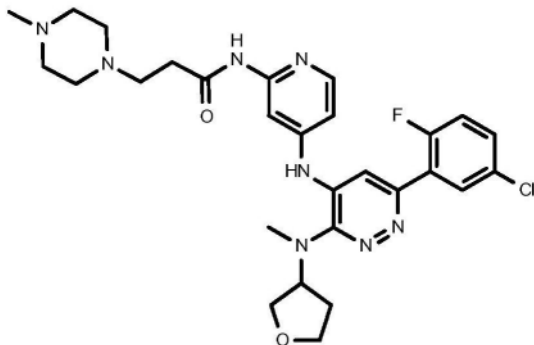
[2194] 按照用于合成实施例1的程序,从2-[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-7-酮(中间体231,45mg,0.13mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,44mg,0.13mmol)开始制备实施例104以提供标题化合物(29mg,0.05mmol,38%收率)。

[2195] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :595.3 (方法2)

[2196] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.24 (s, 1H), 8.20 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.13 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.36 (ddd, J=8.8, 4.2, 2.8Hz, 1H), 7.11 (dd, J=10.6, 8.8Hz, 1H), 6.76 (dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.21-4.40 (m, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.74-2.80 (m, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H), 2.46-2.81 (m, 8H), 2.37 (s, 3H)。

[2197] 实施例105:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2198]



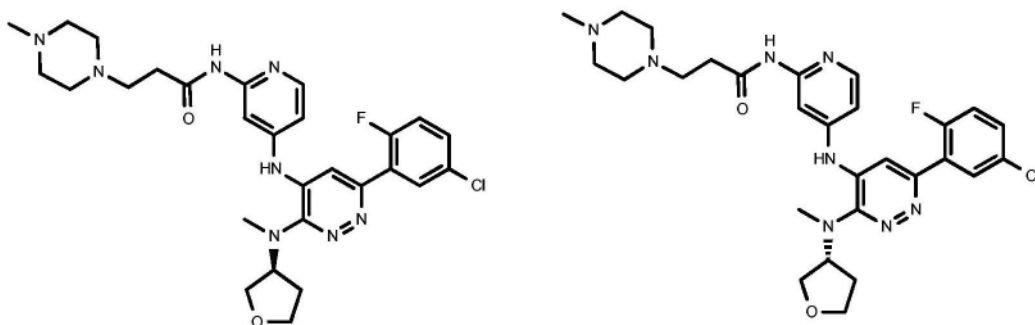
[2199] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-N3-甲基-N3-(氧杂环戊烷-3-基)哒嗪-3,4-二胺(中间体236,76mg,0.22mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,86mg,0.26mmol)开始制备实施例105以提供标题化合物(30mg,0.05mmol,24%收率)。

[2200] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :569.3 (方法2)

[2201] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.15 (br s, 1H), 8.24 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.19 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.83 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H), 6.94 (dd, J=5.5, 2.0Hz, 1H), 4.38 (quin, J=6.2Hz, 1H), 3.92-4.11 (m, 2H), 3.75-3.90 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.74-2.80 (m, 2H), 2.54-2.61 (m, 2H), 2.49-2.87 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H)。

[2202] 实施例106(对映异构体1)和实施例107(对映异构体2):N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-

基) 丙酰胺 (单一对映异构体)



[2204] 通过制备型手性HPLC,将外消旋体N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]吡啶-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(实施例105, 23mg)分离成单一对映异构体。

[2205] 条件:

柱	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇/甲醇 1/1 + 0.1%异丙胺), 10/90% v/v
流速(mL/min)	16 mL/min
DAD 检测	240 nm
环	1000 μL

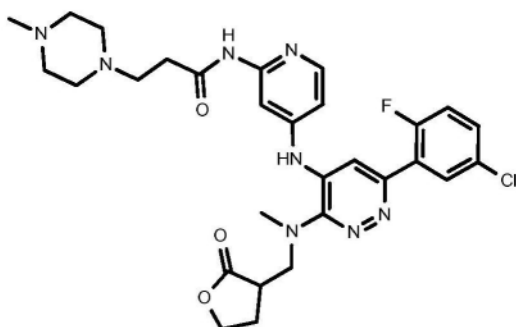
[2207] 得到实施例106作为第一洗脱的对映异构体 (9.4mg)

[2208] Rt. = 14.1 min, ee 100%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 569.2 (方法2)

[2209] 得到实施例107作为第二洗脱的对映异构体 (9.2mg)

[2210] Rt.=21.6min, ee 100%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 569.2 (方法2)

[2211] 实施例108: N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}吡啶-4-基}氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

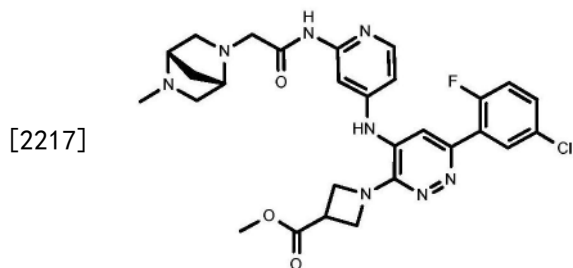


[2213] 按照用于合成实施例1的程序,从3-({[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基](甲基)氨基}甲基)氧杂环戊烷-2-酮(中间体241,60mg,0.17mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,67mg,0.21mmol)开始制备实施例108以提供标题化合物(14mg,0.02mmol,14%收率)。

[2214] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 569.3 (方法2)

[2215] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 11.07 (s, 1H), 8.21 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.16 (dd, $J=6.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.07-7.19 (m, 1H), 6.91 (dd, $J=5.6, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.38 (td, $J=8.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.25 (td, $J=8.9, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.47-3.59 (m, 2H), 2.91-3.05 (m, 4H), 2.73-2.80 (m, 2H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.51-2.81 (m, 8H), 2.35-2.47 (m, 4H), 1.90-2.08 (m, 1H)。

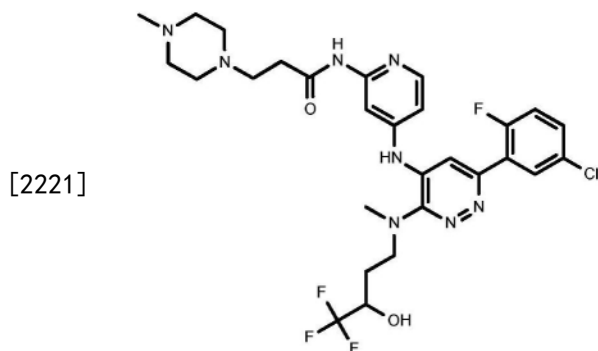
[2216] 实施例109: 1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-[(2-{2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰氨基}吡啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯



[2218] 按照用于合成实施例1的程序,从1-[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(中间体216, 80mg, 0.23mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺(中间体143, 89mg, 0.27mmol)开始在120°C制备实施例109以提供标题化合物(48mg, 0.08mmol, 36%收率)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$): 581.2 (方法2)

[2219] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.67 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.03 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J=6.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.40 (dd, $J=10.5, 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J=5.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.41 (m, 2H), 4.26 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (tt, $J=8.8, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.32 (br s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.76 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.57-1.70 (m, 2H)。

[2220] 实施例110: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

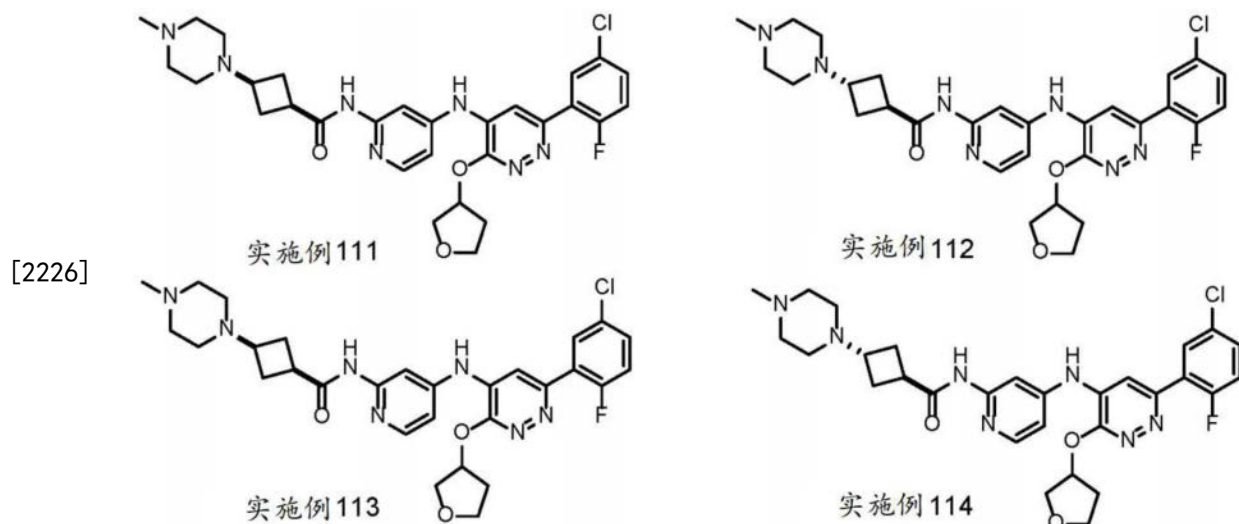


[2222] 按照用于合成实施例2的程序,从4-{[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基](甲基)氨基}-1,1,1-三氟丁烷-2-醇(中间体247, 50mg, 0.12mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2, 42mg, 0.13mmol)开始制备实施例110以提供标题化合物(38mg, 0.06mmol, 53%收率)。

[2223] LC-MS (ESI): m/z ($M+1$): 625.4 (方法2)

[2224] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.56 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.09 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.93-8.04 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52-7.63 (m, 1H), 7.40 (dd, $J=10.6, 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J=5.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.18 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.97-4.17 (m, 1H), 3.41-3.65 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.47-2.55 (m, 2H), 2.26-2.57 (m, 8H), 2.16 (br s, 3H), 1.84-2.01 (m, 1H), 1.64-1.79 (m, 1H)。

[2225] 实施例111 (顺式对映异构体1)、实施例112 (反式对映异构体1)、实施例113 (顺式对映异构体2) 和实施例114 (反式对映异构体2): N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺单一异构体



[2227] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-胺 (中间体136, 85mg, 0.27mmol) 和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺 (中间体171, 117mg, 0.33mmol) 开始制备顺/反N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物 (120mg, 0.21mmol, 76% 收率)。

[2228] 通过制备型手性HPLC,将混合物首先分离成非对映异构体对 (对映异构体1顺/反混合物和对映异构体2顺/反)。

[2229] 第一次分离的条件:

[2230]	柱	Chiralcel OJ-H (25 x 3.0 cm), 5 μ
	流动相	正己烷/(乙醇/甲醇+ 0.1%异丙胺) 60/40% v/v
	流速(ml/min)	40 ml/min

[2231]	DAD 检测	220 nm
	环	500 μL

[2232] 通过手性HPLC进一步分离第一对洗脱的对映异构体1顺/反混合物 (50mg)。

[2233] 条件:

[2234]	柱	Chiralpak AS-H (25x 2.0cm), 5 μ

流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 70/30% v/v
流速 (ml/min)	17ml/min
DAD检测	220nm
环	750 μ L

[2235] 得到实施例111(顺式对映异构体1)作为第二洗脱的非对映异构体(29.9mg)

[2236] Rt.=7.1min, de 100%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 582.3 (方法2)

[2237] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.11-8.24 (m, 2H), 7.88 (dd, J=6.5, 2.7Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.50 (ddd, J=8.8, 4.2, 2.8Hz, 1H), 7.27 (dd, J=10.2, 8.9Hz, 1H), 7.05 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 5.87 (td, J=4.1, 2.1Hz, 1H), 4.02-4.22 (m, 3H), 3.92 (td, J=8.3, 5.0Hz, 1H), 2.94-3.07 (m, 1H), 2.74-2.87 (m, 1H), 2.32-2.68 (m, 8H), 2.32-2.50 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.14-2.25 (m, 2H)。

[2238] 得到实施例112(反式对映异构体1)作为第一洗脱的非对映异构体(2.4mg)

[2239] Rt.=5.2min, de 100%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 582.3 (方法2)

[2240] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.90 (dd, J=6.5, 2.7Hz, 1H), 7.78 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.45-7.56 (m, 1H), 7.27 (dd, J=10.2, 9.0Hz, 1H), 7.04 (dd, J=5.7, 2.1Hz, 1H), 5.87 (td, J=4.1, 2.2Hz, 1H), 4.04-4.21 (m, 3H), 3.93 (td, J=8.3, 5.0Hz, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.07 (quin, J=7.8Hz, 1H), 2.34-2.51 (m, 4H), 2.32-2.80 (m, 8H), 2.31 (s, 3H), 2.20-2.29 (m, 2H)。

[2241] 通过手性HPLC进一步分离第二对洗脱的对映异构体2顺/反混合物(48mg)。

[2242] 条件:

[2243]	柱	Chiralpak AS-H(25x 2.0cm), 5 μ
	流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 75/25% v/v
	流速 (ml/min)	17ml/min
	DAD检测	220nm
	环	750 μ L

[2244] 得到实施例113(顺式对映异构体2)作为第二洗脱的非对映异构体(29.8mg)

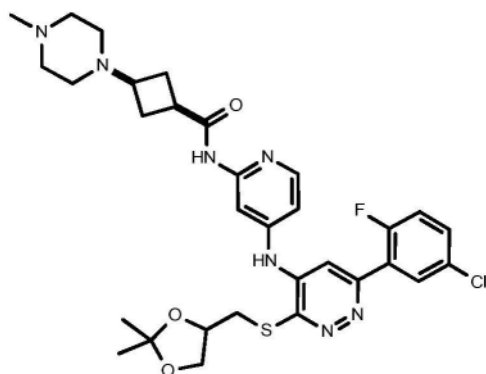
[2245] Rt.=9.9min, de 99%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 582.3 (方法2)

[2246] 得到实施例114(反式对映异构体2)作为第一洗脱的非对映异构体(2.3mg)

[2247] Rt.=7.7min, de 100%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 582.3 (方法2)

[2248] 实施例115: 顺式N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基]硫烷基}哒嗪-4-基}氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

[2249]



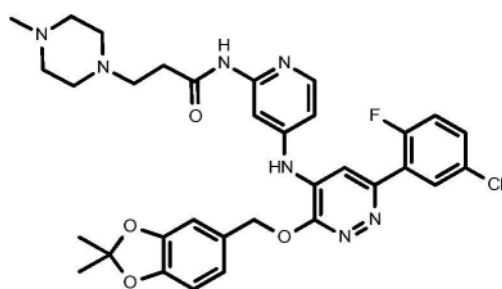
[2250] 将6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基]硫烷基]哒嗪-4-胺(中间体177,60mg,0.16mmol)、N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺(中间体171,63mg,0.18mmol)、 K_3PO_4 (69mg,0.32mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (15mg,0.02mmol)和XantPhos(14mg,0.02mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(2.2mL)中的混合物脱气(N_2 /真空),然后在100℃加热1h。将混合物用EtOAc稀释,穿过**Celite®**垫过滤,用EtOAc洗涤。将滤液在真空下蒸发。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从cHex至100% EtOAc)纯化,然后将它送至制备型HPLC以提供标题化合物(25mg,0.04mmol,25%收率)。仅分离顺式主要异构体。

[2251] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 642.3 (方法2)

[2252] ^1H NMR (500MHz, 丙酮- d_6) δ ppm 9.49(s, 1H), 8.22(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.10-8.15(m, 2H), 7.96(s, 1H), 7.81(d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.50-7.60(m, 1H), 7.34(dd, $J=10.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.04(dd, $J=5.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.50(quin, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.16(dd, $J=8.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.84(dd, $J=8.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.67-3.77(m, 1H), 3.59-3.67(m, 1H), 3.08(quin, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.67(quin, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.29-2.36(m, 2H), 2.22-2.55(m, 8H), 2.18(s, 3H), 2.12-2.17(m, 2H), 1.40(s, 3H), 1.30(s, 3H)。

[2253] 实施例116:N-(4-[[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2254]



[2255] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲氧基]哒嗪-4-胺(中间体251,120mg,0.30mmol)和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2,108mg,0.33mmol)开始制备实施例116以提供标题化合物(22mg,0.03mmol,11%收率)。

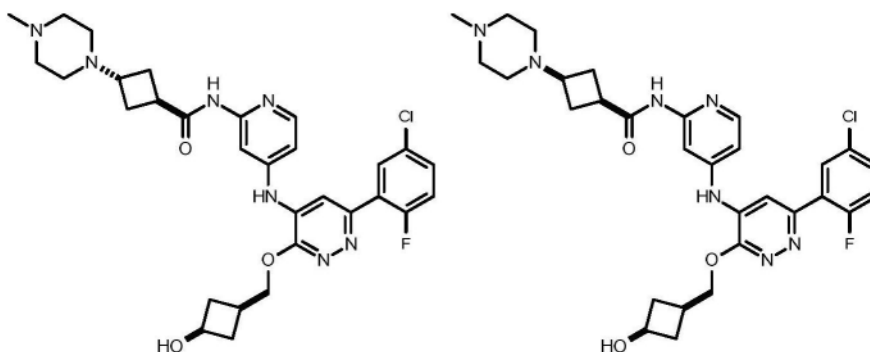
[2256] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 648.3 (方法2)

[2257] ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ ppm 10.78(br s, 1H), 8.43-8.54(m, 1H), 8.12-8.21(m, 2H), 8.04(dd, $J=6.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.81-7.88(m, 1H), 7.48-7.57(m, 1H), 7.32(dd, $J=10.4$,

8.9Hz, 1H), 7.08 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 2.68-2.74 (m, 2H), 2.27-2.67 (m, 10H), 2.21 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)。

[2258] 实施例117 (反式) 和实施例118 (顺式): N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

[2259]



[2260] 按照用于合成实施例115的程序,从中间体157 (36mg, 0.11mmol) 和中间体171 (41mg, 0.11mmol) 开始制备顺式和反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物 (67mg, 0.11mmol, 100%收率)。

[2261] 将混合物通过制备型手性HPLC分离成单一非对映异构体。

[2262] 条件:

[2263]

柱	Chiralpak IC (25x 2.0cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 70/30% v/v
流速 (ml/min)	17ml/min
DAD检测	220nm
环	1250 μ L

[2264] 得到实施例117 (反式) 作为第一洗脱的非对映异构体 (1.6mg)

[2265] Rt. = 14.7min, de > 99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 596.3 (方法2)

[2266] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.19 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.09-8.13 (m, 2H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.78 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.13 (dd, J=10.6, 8.8Hz, 1H), 7.04 (dd, J=5.7, 2.1Hz, 1H), 4.63 (d, J=5.1Hz, 2H), 4.40 (quin, J=6.7Hz, 1H), 2.99-3.20 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 2H), 2.43-2.61 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.21-2.35 (m, 2H), 2.05-2.79 (m, 8H), 1.96-2.04 (m, 2H)。

[2267] 得到实施例118 (顺式) 作为第二洗脱的非对映异构体 (15mg)

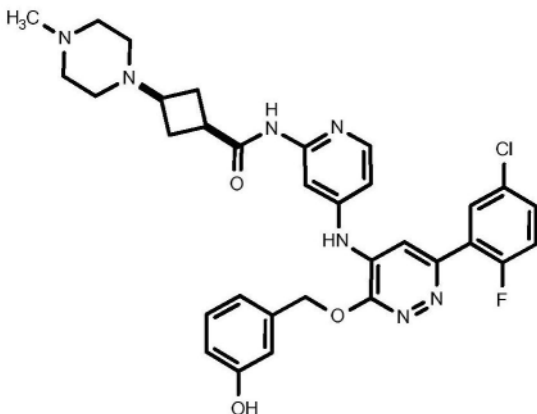
[2268] Rt. = 16.3min, de 99%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 596.3 (方法2)

[2269] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.82 (br. s, 1H), 8.19 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.10 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (ddd, J=8.7, 4.2, 2.7Hz, 1H), 7.13 (dd, J=10.6, 8.8Hz, 1H), 7.03 (dd, J=5.7, 2.1Hz, 1H), 4.62 (d, J=4.8Hz, 2H), 4.39 (quin, J=6.7Hz, 1H), 2.90 (quin, J=8.4Hz, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 2H), 2.49-2.59 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.17-2.77 (m, 8H), 1.95-2.04 (m, 2H)。

[2270] 实施例119: 顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲氧基]哒嗪-4-

基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

[2271]



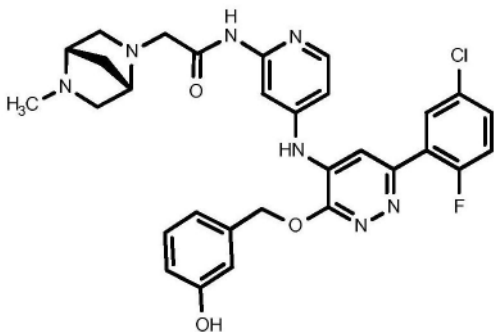
[2272] 按照用于合成实施例115的程序,从中间体166 (50mg, 0.13mmol) 和中间体171 (55mg, 0.16mmol) 开始,在110℃在微波辐照下加热2小时15分钟,制备实施例119,以提供标题化合物 (35mg, 0.06mmol, 44% 收率)。仅分离顺式主要异构体。

[2273] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :618.2 (方法2)

[2274] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.36 (s, 1H), 9.47 (br. s, 1H), 9.13 (br. s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.95 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (ddd, J=8.8, 4.1, 2.7Hz, 1H), 7.41 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.05 (dd, J=5.6, 1.9Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 6.72 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 2.91-3.06 (m, 1H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.44 (m, 8H), 1.92-2.04 (m, 2H)。

[2275] 实施例120:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺

[2276]



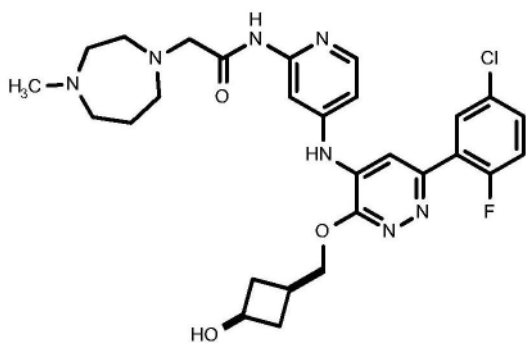
[2277] 按照用于合成实施例2的程序,从中间体166 (50mg, 0.13mmol) 和中间体143 (47mg, 0.14mmol) 开始制备实施例120,以提供标题化合物 (12mg, 0.02mmol, 16% 收率)。

[2278] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :590.2 (方法2)

[2279] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.76 (br. s, 1H), 9.05-9.65 (m, 2H), 8.05-8.23 (m, 2H), 7.92 (dd, J=6.5, 2.7Hz, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.57 (dt, J=8.6, 3.5Hz, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 7.18 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.08 (br. s, 1H), 6.89-6.99 (m, 2H), 6.72 (dd, J=8.0, 1.7Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.77 (d, J=9.6Hz, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.58-1.69 (m, 2H)。

[2280] 实施例121:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺

[2281]



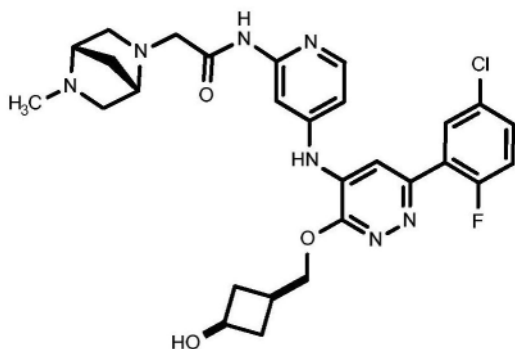
[2282] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体82(84mg,0.26mmol)和3-({[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基]氧基}甲基)环丁烷-1-醇(中间体157,80mg,0.25mmol)开始制备实施例121,以提供标题化合物(29mg,0.05mmol,21%收率)。

[2283] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :570.2 (方法2)

[2284] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.22 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.19 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.86 (dd, J=6.5, 2.7Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.49 (ddd, J=8.8, 4.2, 2.9Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.09 (dd, J=5.7, 2.0Hz, 1H), 4.61 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.17 (quin, J=7.3Hz, 1H), 3.34 (br s, 2H), 2.85-2.95 (m, 4H), 2.74-2.83 (m, 4H), 2.43-2.59 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.80-1.98 (m, 4H)。

[2285] 实施例122:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺

[2286]

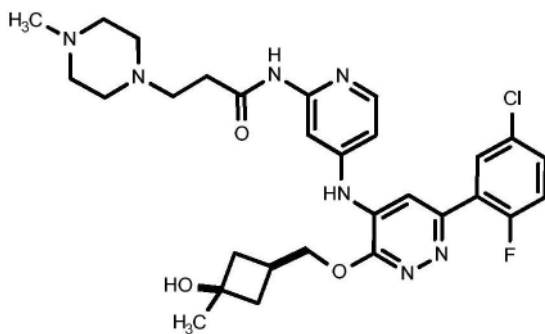


[2287] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体143(95mg,0.27mmol)和中间体157(80mg,0.23mmol)开始制备实施例122,以提供标题化合物(19mg,0.03mmol,14%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :568.2 (方法2)

[2288] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.24 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.18 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.86 (dd, J=6.4, 2.7Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.27 (dd, J=10.3, 8.9Hz, 1H), 7.09 (dd, J=5.8, 2.2Hz, 1H), 4.61 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.17 (quin, J=7.3Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.40 (d, J=3.4Hz, 2H), 3.37 (d, J=2.6Hz, 1H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.72 (dd, J=10.4, 2.5Hz, 1H), 2.40-2.46 (m, 4H), 2.39-2.56 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 4H)。

[2289] 实施例123:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基-3-甲基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2290]



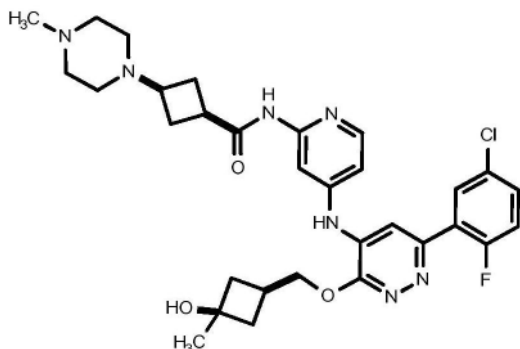
[2291] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体255 (147mg, 0.43mmol) 和N-(4-溴吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(中间体2, 158mg, 0.48mmol)开始制备实施例123以提供标题化合物(22mg, 0.04mmol, 9%收率)。

[2292] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 584.2 (方法2)

[2293] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.64 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.15 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=6.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.62 (m, 1H), 7.41 (dd, $J=10.4, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J=5.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.53 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.40 (td, $J=15.3, 7.8\text{Hz}$, 1H), 2.20-2.48 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 2.05-2.13 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H), 1.26 (s, 3H)。

[2294] 实施例124: 顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基-3-甲基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

[2295]

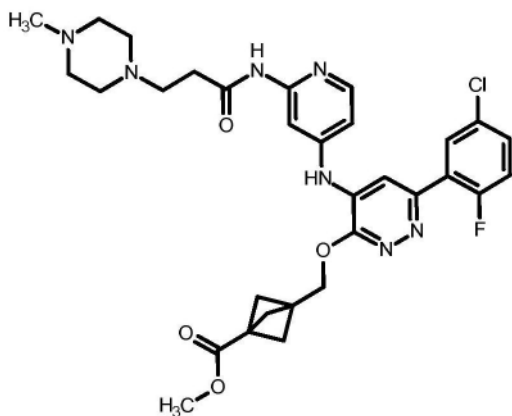


[2296] 按照用于合成实施例115的程序,从中间体255 (83mg, 0.25mmol) 和中间体171 (95mg, 0.27mmol) 开始制备实施例124,以提供标题化合物(82mg, 0.13mmol, 55%收率)。仅分离顺式主要异构体。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 610.3 (方法2)

[2297] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.82 (s, 1H), 8.19 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J=6.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 1H), 7.01 (dd, $J=5.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.64 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 2.90 (quin, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 2.81 (quin, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.49-2.62 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30-2.74 (m, 12H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.49 (s, 3H)。

[2298] 实施例125: 3-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氧基}甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[2299]



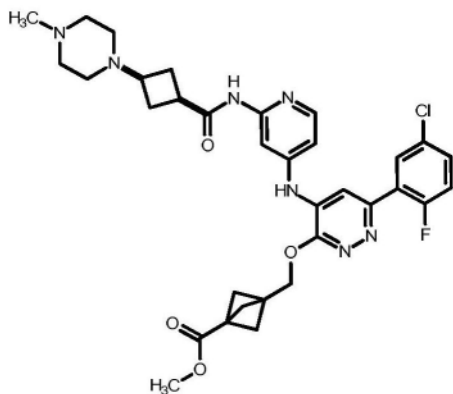
[2300] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体259 (70mg, 0.18mmol) 和中间体2 (65mg, 0.20mmol) 开始制备实施例125以提供标题化合物 (40mg, 0.06mmol, 35% 收率)。

[2301] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :624.3 (方法2)

[2302] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.25 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.31-7.41 (m, 1H), 7.13 (dd, J=10.2, 9.1Hz, 1H), 6.95 (dd, J=5.5, 1.9Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.47-2.82 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (s, 6H)。

[2303] 实施例126:顺式3-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[(1s,3s)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氧基}甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[2304]

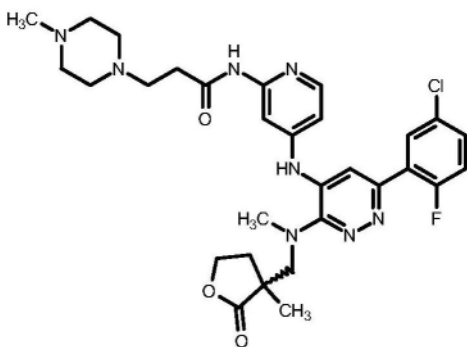


[2305] 按照用于合成实施例115的程序,从中间体259 (80mg, 0.21mmol) 和中间体171 (82mg, 0.23mmol) 开始制备实施例126,以提供标题化合物 (68mg, 0.10mmol, 49% 收率)。仅分离顺式主要异构体。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :650.3 (方法2)

[2306] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.88 (s, 1H), 8.22 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.04-8.15 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (dt, J=8.3, 3.5Hz, 1H), 7.09-7.18 (m, 1H), 6.98 (dd, J=5.6, 1.8Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.92 (quin, J=8.3Hz, 1H), 2.82 (quin, J=7.1Hz, 1H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.54 (br.s, 8H), 2.34 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 2H), 2.16 (s, 6H)。

[2307] 实施例127:N-(4-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基}氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2308]



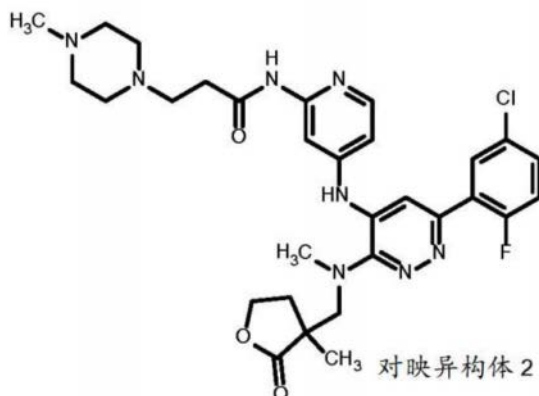
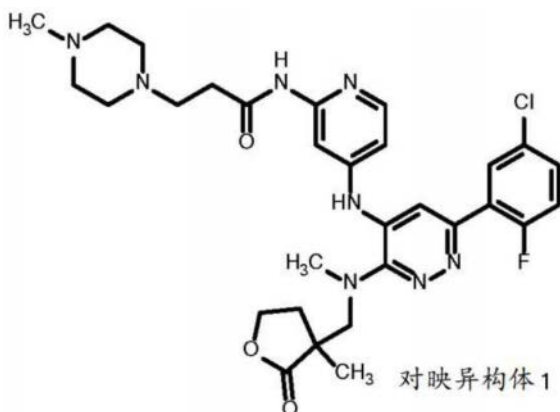
[2309] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体266(153mg,0.42mmol)和中间体2(152mg,0.46mmol)开始制备实施例127,以提供标题化合物(95mg,0.15mmol,37%收率)。

[2310] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :611.2 (方法1)

[2311] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.57 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.09 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.00 (dd, J=6.7, 2.8Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.41 (dd, J=10.6, 8.9Hz, 1H), 6.78 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 4.18-4.32 (m, 2H), 3.99 (br. d, J=14.4Hz, 1H), 3.56 (d, J=14.4Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.49-2.54 (m, 2H), 2.21-2.47 (m, 9H), 2.13 (s, 3H), 1.94 (ddd, J=12.6, 7.1, 4.3Hz, 1H), 1.12 (s, 3H)。

[2312] 实施例128(对映异构体1)和实施例129(对映异构体2):N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2313]



[2314] 通过制备型手性HPLC,将外消旋体N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺(实施例127,86mg)分离成单一对映异构体。

[2315] 条件:

[2316] 柱	Chiralcel OD-H(25x3.0cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 70/30% v/v
流速 (ml/min)	38ml/min
DAD检测	220nm
环	900 μ L

[2317] 得到实施例128作为第一洗脱的对映异构体(33mg)

[2318] Rt.=12.2min, ee>99.9%; LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :611.2 (方法1)

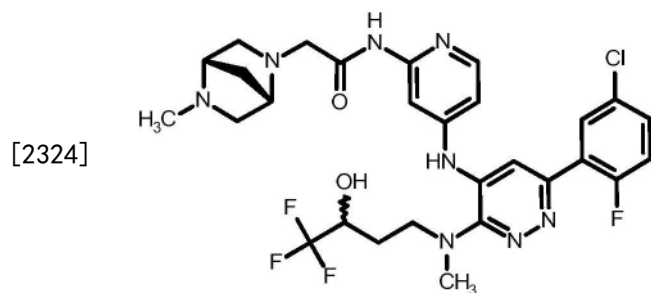
[2319] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.05-11.20 (m, 1H), 8.24 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J=6.6, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (ddd, $J=8.8, 4.2, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=10.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=5.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.31 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.90 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.54-2.75 (m, 10H), 2.39 (s, 3H), 2.18-2.30 (m, 1H), 1.99-2.09 (m, 1H), 1.26 (s, 3H)。

[2320] 得到实施例129作为第二洗脱的对映异构体 (32mg)

[2321] $R_t=16.1\text{min}$, ee 98%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 611.2 (方法1)

[2322] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.05-11.20 (m, 1H), 8.24 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J=6.6, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (ddd, $J=8.8, 4.2, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=10.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=5.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.31 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.90 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.54-2.75 (m, 10H), 2.39 (s, 3H), 2.18-2.30 (m, 1H), 1.99-2.09 (m, 1H), 1.26 (s, 3H)。

[2323] 实施例130: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]吡啶-2-基]-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺



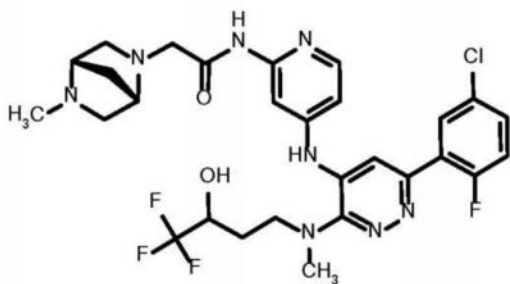
[2325] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体247 (45mg, 0.12mmol) 和中间体143 (46mg, 0.13mmol) 开始制备实施例130以提供标题化合物 (25mg, 0.04mmol, 34%收率)。

[2326] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 623.3 (方法2)

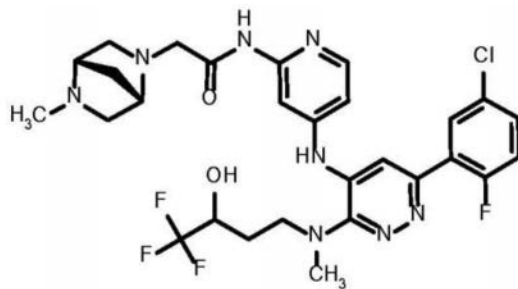
[2327] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.72 (s, 1H), 8.81 (br. s, 1H), 8.08 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=6.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (dt, $J=8.7, 3.5\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 6.87 (br. d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.18 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.41-3.62 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.76 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 2.68 (dd, $J=9.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.85-1.98 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 2H)。

[2328] 实施例131 (非对映异构体1) 和实施例132 (非对映异构体2): N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]吡啶-2-基]-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺

[2329]



非对映异构体 1



非对映异构体 2

[2330] 通过制备型手性HPLC,将实施例130的非对映异构体混合物(22mg)分离成单一非对映异构体。

[2331] 条件:

[2332]

柱	Chiralpak AD-H(25x3.0cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 70/30% v/v
流速 (ml/min)	39ml/min
DAD检测	220nm
环	850 μ L

[2333] 得到实施例131作为第一洗脱的非对映异构体(33mg)

[2334] Rt.=19.9min, de>99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 623.3 (方法2)

[2335] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.72 (s, 1H), 8.81 (br. s, 1H), 8.08 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.99 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (dt, J=8.7, 3.5Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 6.87 (br. d, J=4.5Hz, 1H), 6.18 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.41-3.62 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.76 (d, J=9.5Hz, 1H), 2.68 (dd, J=9.3, 2.2Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.85-1.98 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 2H)。

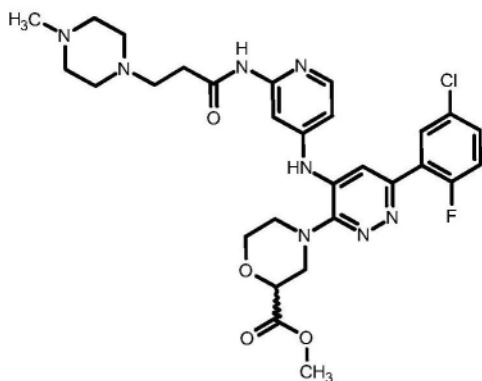
[2336] 得到实施例132作为第二洗脱的非对映异构体(32mg)

[2337] Rt.=26.5min, de>99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 623.3 (方法2)

[2338] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.72 (s, 1H), 8.81 (br. s, 1H), 8.08 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.99 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (dt, J=8.7, 3.5Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 6.87 (br. d, J=4.5Hz, 1H), 6.18 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.41-3.62 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.76 (d, J=9.5Hz, 1H), 2.68 (dd, J=9.3, 2.2Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.85-1.98 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 2H)。

[2339] 实施例133: 4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]吗啉-2-甲酸甲酯

[2340]



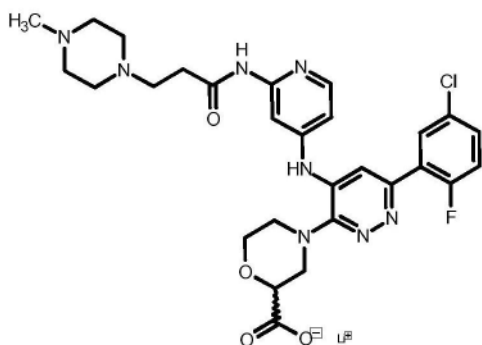
[2341] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体270 (60mg, 0.16mmol) 和中间体2 (70mg, 0.21mmol) 开始制备实施例133以提供标题化合物 (28mg, 0.05mmol, 28% 收率)。

[2342] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :613.2 (方法2)

[2343] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.13 (s, 1H), 8.21-8.29 (m, 2H), 8.17 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.90 (br. s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.13 (dd, J=10.3, 9.0Hz, 1H), 7.02 (dd, J=5.7, 1.8Hz, 1H), 4.54 (t, J=3.1Hz, 1H), 4.07 (dt, J=11.8, 3.2Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91-3.96 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.65 (ddd, J=12.8, 9.8, 3.0Hz, 1H), 3.40 (br. d, J=13.3Hz, 1H), 3.19 (dd, J=12.7, 2.6Hz, 1H), 2.74-2.79 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.62 (br. s, 8H), 2.37 (s, 3H)。

[2344] 实施例134: 4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]吗啉-2-甲酸锂盐

[2345]

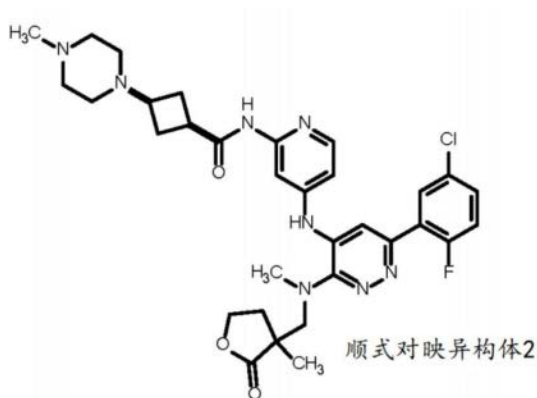
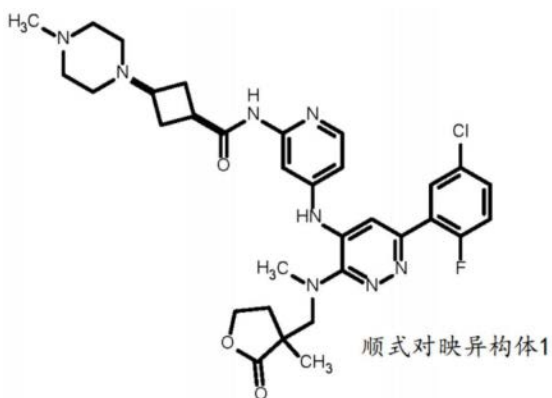


[2346] 按照用于合成实施例99的程序,从实施例133 (18mg, 0.03mmol) 开始制备实施例134以提供标题化合物 (17mg, 0.03mmol, 98% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :599.2 (方法2)

[2347] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.61 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.97 (dd, J=6.6, 2.9Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.15 (d, J=5.9Hz, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 3.84-3.94 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.58-2.70 (m, 4H), 2.25-2.47 (m, 12H), 2.14 (m, 3H)。

[2348] 实施例135 (对映异构体1) 和实施例136 (对映异构体2): 顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基}氨基]吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

[2349]



[2350] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体266 (133mg, 0.36mmol) 和中间体171 (137mg, 0.39mmol) 开始制备N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 吡啶-4-基]氨基} 吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺的外消旋混合物 (173mg, 0.27mmol, 74% 收率)。仅分离顺式主要异构体。然后通过制备型手性HPLC将它分离成单一对映异构体。

[2351] 条件:

[2352]

柱	Chiralcel OD-H(25x 2.0cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 75/25% v/v
流速 (ml/min)	17ml/min
DAD检测	220nm
环	1000 μ L

[2353] 得到实施例135作为第一洗脱的对映异构体 (62mg)

[2354] Rt. = 11.5min, ee > 99.9%; LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 637.3 (方法2)

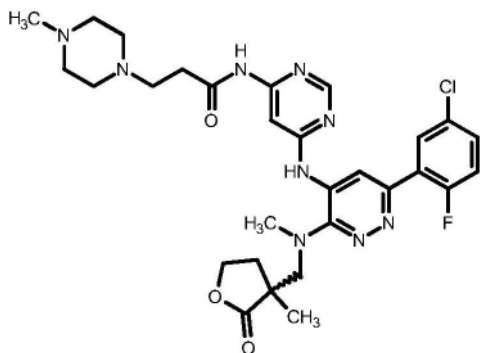
[2355] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.79 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.16-8.19 (m, 2H), 7.87 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 10.4, 8.8Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 5.6, 2.2Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.1Hz, 2H), 3.74-3.88 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.85-2.96 (m, 1H), 2.81 (quin, J = 7.2Hz, 1H), 2.39-2.50 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19-2.73 (m, 8H), 2.18-2.30 (m, 3H), 2.03 (dt, J = 13.1, 7.1Hz, 1H), 1.24 (s, 3H)。

[2356] 得到实施例136作为第二洗脱的对映异构体 (63mg)

[2357] Rt. = 14.3min, ee 90%; LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 637.3 (方法2)

[2358] 实施例137: N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 吡啶-4-基]氨基} 吡啶-4-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺

[2359]

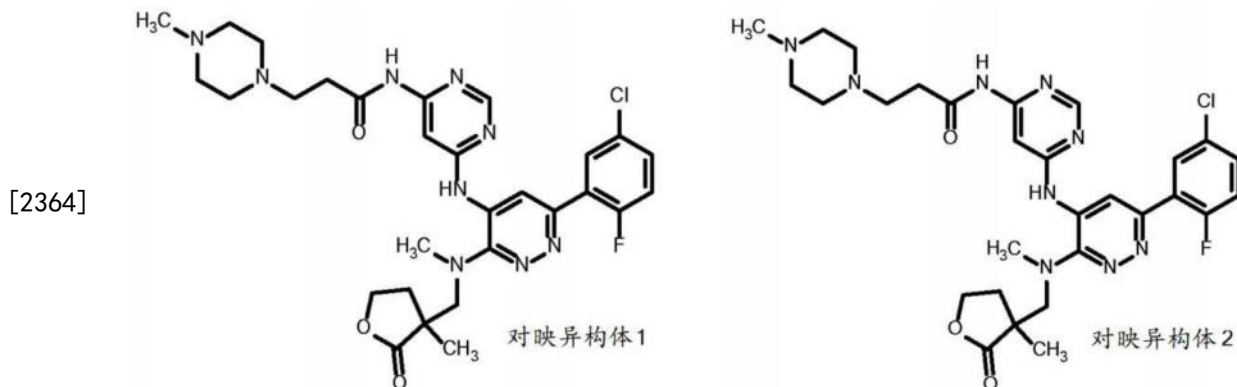


[2360] 按照用于合成实施例115的程序,从中间体266 (160mg, 0.44mmol) 和中间体272 (140mg, 0.49mmol) 开始制备实施例137, 以提供标题化合物 (185mg, 0.30mmol, 69% 收率)。

[2361] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :612.3 (方法2)

[2362] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.56 (s, 1H), 9.07 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.16 (dd, J=10.3, 8.9Hz, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 3.70-3.84 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.73-2.78 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.62 (br. s, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (ddd, J=13.1, 7.8, 6.7Hz, 1H), 2.00 (ddd, J=13.2, 7.5, 6.2Hz, 1H), 1.26 (s, 3H)。

[2363] 实施例138 (对映异构体1) 和实施例139 (对映异构体2) :N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺



[2365] 通过制备型手性HPLC, 将外消旋体N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺 (实施例137, 180mg) 分离成单一对映异构体。

[2366] 条件:

柱	Chiralpak IA (25 x 3.0 cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇/甲醇 1/1 + 0.1% 异丙胺) 50/50% v/v
流速(ml/min)	38 ml/min
DAD 检测	220 nm
环	700 μL

[2368] 得到实施例138作为第一洗脱的对映异构体 (70mg)

[2369] Rt. = 11.5min, ee > 99.9%; LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :612.3 (方法2)

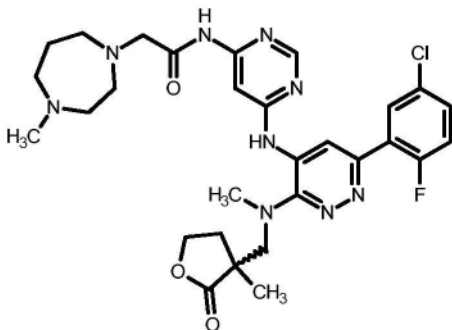
[2370] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.56 (s, 1H), 9.07 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.16 (dd, J=10.3, 8.9Hz, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 3.70-3.84 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.73-2.78 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.62 (br. s, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (ddd, J=13.1, 7.8, 6.7Hz, 1H), 2.00 (ddd, J=13.2, 7.5, 6.2Hz, 1H), 1.26 (s, 3H)。

[2371] 得到实施例139作为第二洗脱的对映异构体 (71mg)

[2372] Rt. = 15.6min, ee 95.8%; LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 612.3 (方法2)

[2373] 实施例140: N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基] 氨基} 哒嗪-4-基] 氨基} 嘧啶-4-基) -2- (4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 乙酰胺

[2374]



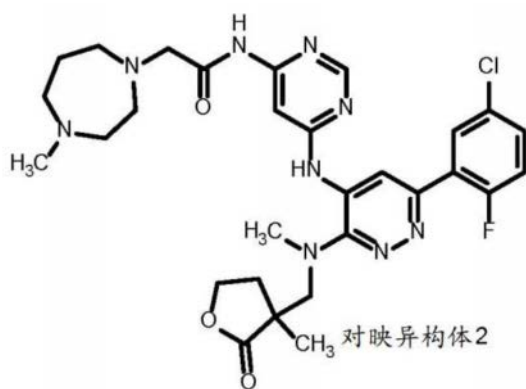
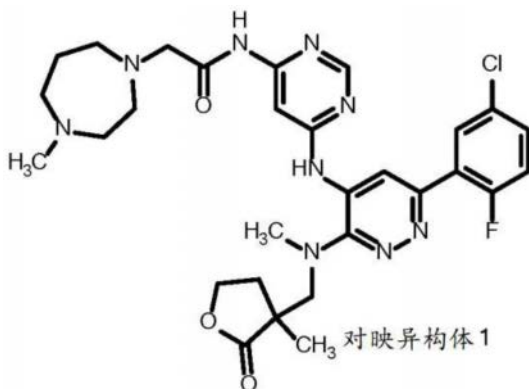
[2375] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体266 (112mg, 0.31mmol) 和中间体82 (111mg, 0.34mmol) 开始制备实施例140,以提供标题化合物 (53mg, 0.09mmol, 28% 收率)。

[2376] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 613.3 (方法2)

[2377] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.74 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.7Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 6.6, 2.6Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31-7.44 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 10.4, 8.9Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 5.6, 2.1Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.1Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.85-2.93 (m, 4H), 2.65-2.75 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.15-2.28 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 1H), 1.90 (quin, J = 5.9Hz, 2H), 1.24 (s, 3H)。

[2378] 实施例141 (对映异构体1) 和实施例142 (对映异构体2) : N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基] 氨基} 哒嗪-4-基] 氨基} 嘧啶-4-基) -2- (4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 乙酰胺

[2379]



[2380] 通过制备型手性HPLC,将外消旋体N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基] 氨基} 哒嗪-4-基] 氨基} 嘧啶-4-基) -2- (4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 乙酰胺 (实施例140, 48mg) 分离成单一对映异构体。

[2381] 条件:

[2382]

柱	Chiralcel OD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇/甲醇 1/1 + 0.1%异丙胺) 40/60% v/v
流速(ml/min)	17 ml/min
DAD 检测	220 nm
环	1500 μ L

[2383] 得到实施例141作为第一洗脱的对映异构体 (20.6mg)

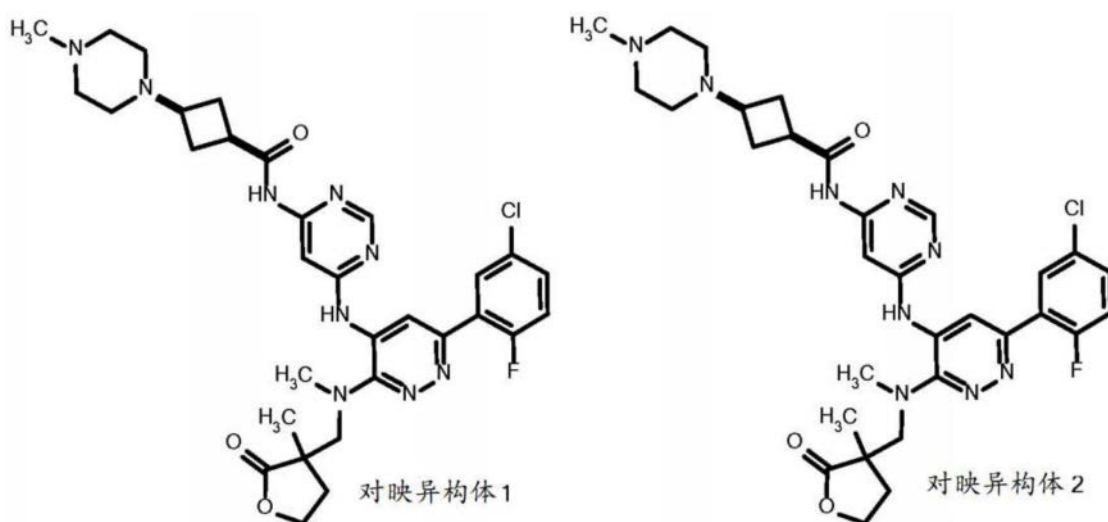
[2384] Rt. = 7.6min, ee > 99.9%; LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 613.3 (方法2)

[2385] 得到实施例142作为第二洗脱的对映异构体 (21.8mg)

[2386] Rt. = 12.0min, ee 99.9%; LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 613.3 (方法2)

[2387] 实施例143 (对映异构体1) 和实施例144 (对映异构体2) : 顺式N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺

[2388]



[2389] 按照用于合成实施例115的程序,从中间体266 (190mg, 0.52mmol) 和中间体190 (171mg, 0.55mmol) 开始制备外消旋体顺式N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺 (236mg, 0.37mmol, 71%收率)。然后通过制备型手性HPLC,将它分离成单一对映异构体。

[2390] 条件:

[2391]

柱	Chiralpak IC (25x 3.0cm) , 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 65/35% v/v
流速 (ml/min)	37ml/min
DAD检测	220nm
环	400 μ L

[2392] 得到实施例143作为第一洗脱的对映异构体 (60.7mg)

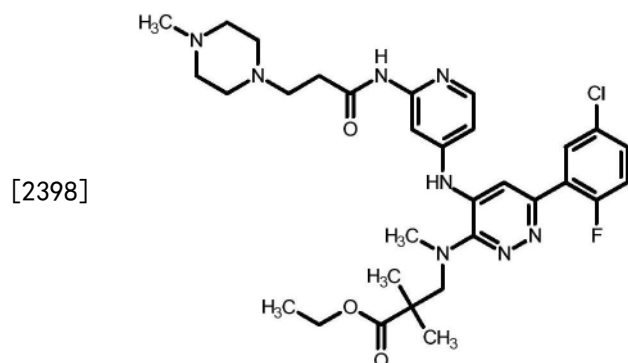
[2393] Rt.=22.3min, ee>99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 638.3 (方法4)

[2394] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.64 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 1H), 4.22-4.39 (m, 2H), 3.68-3.88 (m, 2H), 2.93-3.04 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.84 (quin, J=6.6Hz, 1H), 2.41-2.74 (m, 10H), 2.36 (s, 3H), 2.17-2.30 (m, 3H), 1.94-2.10 (m, 1H), 1.26 (s, 3H)。

[2395] 得到实施例144作为第二洗脱的对映异构体 (50.4mg)

[2396] Rt.=24.0min, ee 87.2%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 638.3 (方法4)

[2397] 实施例145: 3- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-4- ({2-[3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙烷酰氨基] 吡啶-4-基} 氨基) 哒嗪-3-基} (甲基) 氨基} -2,2-二甲基丙酸乙酯

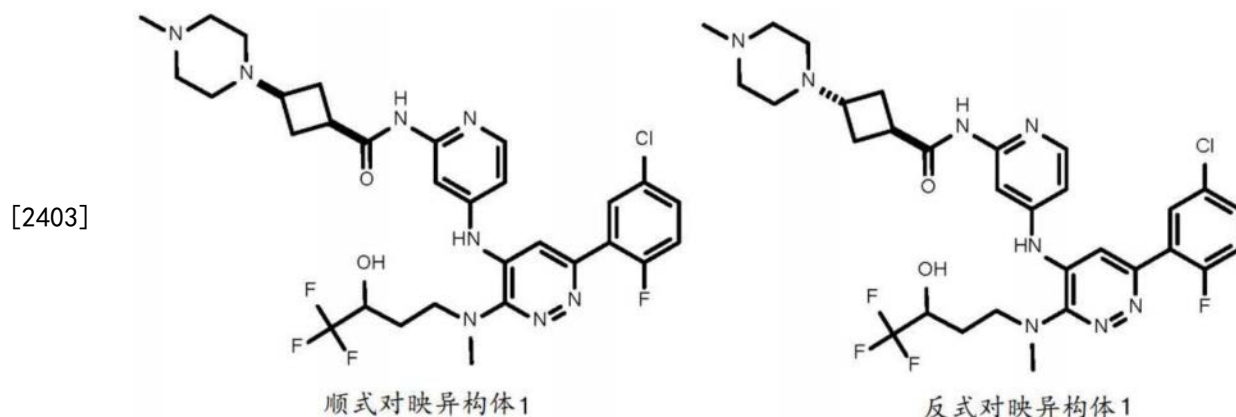


[2399] 按照用于合成实施例1的程序,从中间体279 (70mg, 0.18mmol) 和中间体2 (67mg, 0.20mmol) 开始制备实施例145,以提供标题化合物 (36mg, 0.06mmol, 31%收率)。

[2400] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 627.5 (方法2)

[2401] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.13 (s, 1H), 8.23 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.15-8.20 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.13 (dd, J=10.2, 9.0Hz, 1H), 6.91 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.76 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.45-2.80 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.18 (s, 6H)。

[2402] 实施例146 (顺式对映异构体1) 和实施例147 (反式对映异构体1): N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- [甲基 (4,4,4-三氟-3-羟基丁基) 氨基] 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基)-3- (4-甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺



[2404] 按照用于合成实施例115的程序,从对映异构体1 4- {[4-氨基-6- (5-氯-2-氟苯基) 哒嗪-3-基} (甲基) 氨基} -1,1,1-三氟丁烷-2-醇 (中间体280, 76mg, 0.20mmol) 和中间体

171 (78mg, 0.22mmol) 开始制备顺式和反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]吡啶-2-基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物。将粗制物质通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法(从cHex至80% EtOAc)纯化,以提供顺式非对映异构体(实施例146, 75mg, 0.12mmol, 58% 收率)和顺式和反式混合物,将其送至制备型HPLC以提供反式非对映异构体(实施例147, 5mg, 0.01mmol, 5% 收率)。

[2405] 制备型手性HPLC条件:

[2406] 柱	Chiralpak AD-H(25x 2.0cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇+0.1% 异丙胺) 80/20% v/v
流速(ml/min)	17ml/min
DAD检测	220nm
环	800 μ L

[2407] 实施例146 (顺式对映异构体1) 为第二洗脱的非对映异构体

[2408] Rt.=15.9min, de 99.0%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 651.4 (方法2)

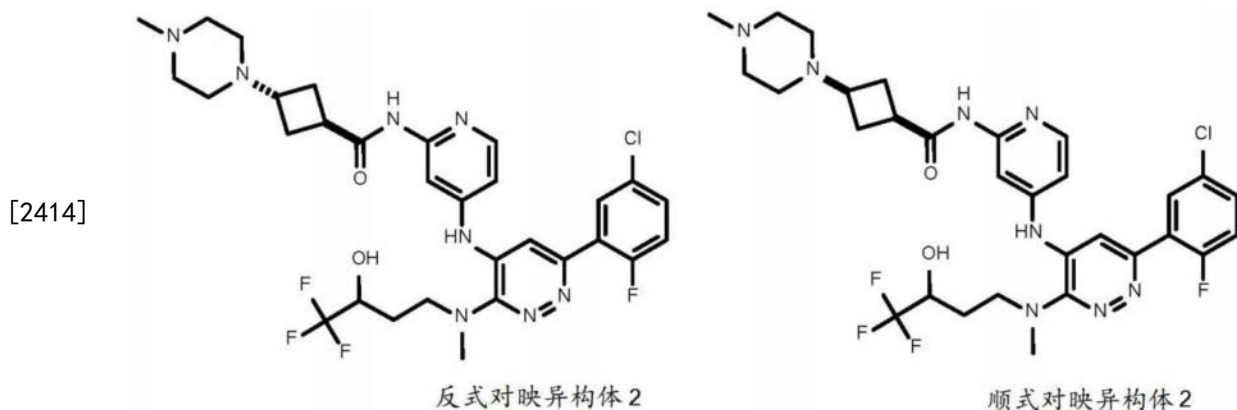
[2409] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.84 (br. s, 1H), 8.12-8.21 (m, 2H), 7.93-7.99 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 (dt, J=8.6, 3.5Hz, 1H), 7.30 (br. s, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 6.95 (dd, J=5.6, 1.8Hz, 1H), 4.54 (br. s, 1H), 4.19-4.31 (m, 1H), 3.57-3.71 (m, 1H), 3.22-3.35 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.90 (quin, J=8.4Hz, 1H), 2.80 (quin, J=7.2Hz, 1H), 2.35-2.72 (m, 10H), 2.33 (s, 3H), 2.15-2.29 (m, 3H), 1.87-2.03 (m, 1H)。

[2410] 实施例147 (反式对映异构体1) 为第一洗脱的非对映异构体

[2411] Rt.=11.5min, de>99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 651.4 (方法2)

[2412] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.16-8.21 (m, 2H), 8.02 (br. s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.27 (br. s, 1H), 7.12 (dd, J=10.6, 8.9Hz, 1H), 6.98 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 4.11-4.35 (m, 2H), 3.63 (ddd, J=13.6, 9.2, 6.2Hz, 1H), 3.27-3.38 (m, 1H), 3.02-3.13 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26-2.81 (m, 12H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.95 (dddd, J=14.6, 10.5, 6.1, 4.0Hz, 1H)。

[2413] 实施例148 (反式对映异构体2) 和实施例149 (顺式对映异构体2): N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]吡啶-2-基]-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺



[2415] 按照用于合成实施例115的程序,从对映异构体2 4-{[4-氨基-6-(5-氯-2-氟苯

基)哒嗪-3-基](甲基氨基)-1,1,1-三氟丁烷-2-醇(中间体281,78mg,0.21mmol)和中间体171(80mg,0.23mmol)开始制备顺式和反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物(132mg,0.2mmol,98%收率)。通过制备型手性HPLC,将它分离成单一非对映异构体。

[2416] 条件:

[2417] 柱	Chiralpak AD-H(25x 3.0cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺)80/20% v/v
流速 (ml/min)	38ml/min
DAD检测	220nm
环	1000 μ L

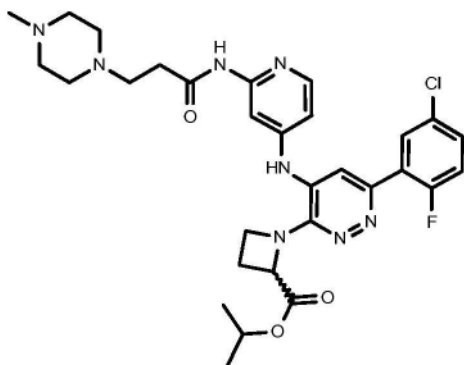
[2418] 得到实施例148(反式对映异构体2)作为第一洗脱的非对映异构体(8mg)

[2419] Rt.=11.3min, de>99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 651.3 (方法2)

[2420] 得到实施例149(顺式对映异构体2)作为第二洗脱的非对映异构体(97mg)

[2421] Rt.=13.8min, de 99%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 651.3 (方法2)

[2422] 实施例150: 1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-2-甲酸丙烷-2-基酯



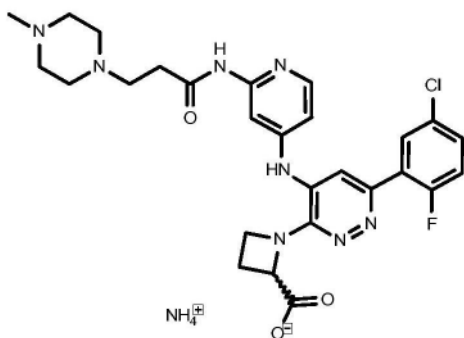
[2423]

[2424] 按照用于合成实施例115的程序,从中间体285(180mg,0.49mmol)和中间体2(205mg,0.61mmol)开始制备实施例150,以提供标题化合物(21mg,0.03mmol,7%收率),其为外消旋混合物。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 611.3 (方法2)

[2425] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.94 (br. s, 1H), 8.11-8.20 (m, 2H), 8.04 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.78 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (dd, J=10.6, 8.8Hz, 1H), 6.75 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 5.14 (spt, J=6.3Hz, 1H), 4.93 (dd, J=9.5, 7.5Hz, 1H), 4.56 (q, J=8.5Hz, 1H), 4.11 (td, J=8.7, 4.5Hz, 1H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 3H), 2.44-3.08 (m, 8H), 2.40 (s, 3H), 1.13-1.34 (m, 6H)。

[2426] 实施例151: 1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-2-甲酸铵

[2427]



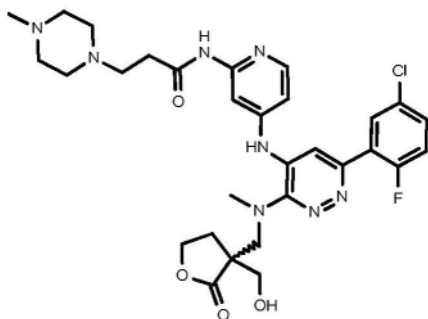
[2428] 在室温向实施例150 (8mg, 0.01mmol) 在THF (0.150mL) 和MeOH (50 μ L) 中的搅拌溶液, 加入氢氧化锂水合物 (0.6mg, 0.01mmol) 在H₂O (30 μ L) 中的溶液, 并将得到的反应混合物加热至40 $^{\circ}$ C保持90min。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法 (从H₂O+0.1% NH₄OH至65% MeCN) 纯化以提供标题化合物 (4mg, 0.007mmol, 52%收率)。

[2429] LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 569.2 (方法4)

[2430] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.42 (s, 1H) 8.08 (d, J=5.7Hz, 1H) 7.95-8.00 (m, 1H) 7.88-7.94 (m, 3H) 7.71 (d, J=1.5Hz, 1H) 7.43-7.49 (m, 1H) 7.25 (dd, J=10.5, 8.9Hz, 1H) 7.16 (d, J=0.9Hz, 4H) 6.91 (dd, J=5.7, 2.2Hz, 1H) 4.79-4.83 (m, 2H) 4.39-4.50 (m, 1H) 4.08 (td, J=9.0, 5.0Hz, 1H) 3.15 (d, J=1.5Hz, 4H) 2.77-2.91 (m, 5H) 2.76 (s, 3H) 2.67-2.74 (m, 1H) 2.61-2.66 (m, 2H) 2.47-2.57 (m, 1H)。

[2431] 实施例152: N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- ({[3- (羟甲基) -2-氧代氧杂环戊烷-3-基] 甲基} (甲基) 氨基) 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺

[2432]

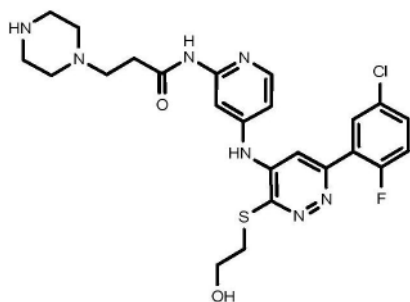


[2433] 按照用于合成实施例22的程序, 从中间体292 (38mg, 0.05mmol) 开始制备实施例152以提供标题化合物 (25mg, 0.04mmol, 78%收率)。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 627.2 (方法4)

[2434] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.10 (br. s, 1H), 8.21 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.12-8.17 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=8.7, 4.2, 2.9Hz, 1H), 7.13 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.92 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 4.30-4.44 (m, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H), 3.56-3.69 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.76 (br. t, J=5.9Hz, 2H), 2.55 (br. t, J=5.9Hz, 2H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.39-2.86 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (ddd, J=13.4, 7.7, 6.0Hz, 1H)。

[2435] 实施例153: N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基) -3- (哌嗪-1-基) 丙酰胺

[2436]

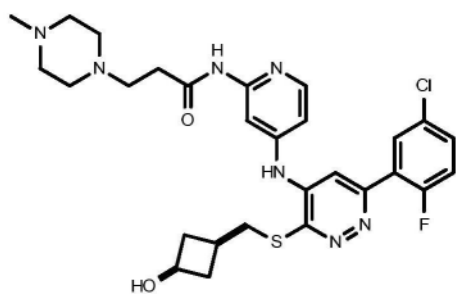


[2437] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体293 (140mg, 0.19mmol) 开始制备实施例153以提供标题化合物 (59mg, 0.11mmol, 59%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 532.3 (方法2)

[2438] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 11.46 (s, 1H), 8.23 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=6.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.33-7.44 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=10.4, 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=5.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.07 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.66 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.02-3.12 (m, 4H), 2.71-2.78 (m, 2H), 2.61 (br. s, 4H), 2.53-2.58 (m, 2H)。

[2439] 实施例154: N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- [(3-羟基环丁基) 甲基] 硫烷基] 吡啶-2-基}-3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺

[2440]

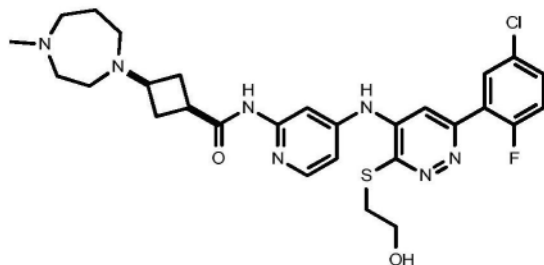


[2441] 按照用于合成实施例23的程序,从顺式N- [4- ({3- [({3- [(叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基] 环丁基) 甲基] 硫烷基} -6- (5-氯-2-氟苯基) 吡啶-4-基) 氨基] 吡啶-2-基] -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺 (中间体298, 91mg, 0.13mmol) 开始制备实施例154以提供标题化合物 (50mg, 0.08mmol, 66%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 586.2 (方法2)

[2442] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.15 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J=6.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.56 (m, 1H), 7.27 (dd, $J=10.4, 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.97 (dd, $J=5.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.99-4.10 (m, 1H), 3.52 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.74-2.80 (m, 2H), 2.61 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.46-2.53 (m, 2H), 2.33-3.05 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 2H)。

[2443] 实施例155: 顺式N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- [(2-羟基乙基) 硫烷基] 吡啶-4-基] 氨基} 吡啶-2-基)-3- (4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺

[2444]

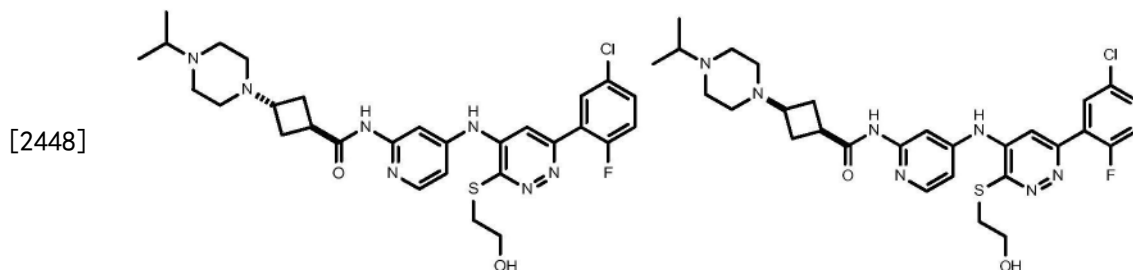


[2445] 向中间体301 (30mg, 0.06mmol) 在甲醇 (1.2mL) 中的溶液中加入乙酸 (0.01mL,

0.18mmol), 并将混合物在室温搅拌5分钟。加入氰基硼氢化钠(5mg, 0.07mmol) 并将反应物搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩, 加载到SCX筒(2g) 上并用1N NH_3 在MeOH中的溶液洗脱。将有机相在减压下浓缩并将粗制物质通过在Biotage NH筒上的快速色谱法(从DCM至100% MeOH) 纯化, 然后通过碱性条件下的制备型HPLC纯化以提供标题化合物(4mg, 0.01mmol, 11%收率)。仅分离顺式主要异构体。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 586.2 (方法2)

[2446] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.15 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.59 (m, 1H), 7.28 (dd, $J=10.4, 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.97 (dd, $J=5.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 3.91 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.59 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.87-3.08 (m, 2H), 2.70-2.81 (m, 4H), 2.57-2.67 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.32-2.40 (m, 2H), 2.09-2.23 (m, 2H), 1.84 (quin, $J=5.8\text{Hz}$, 2H)。

[2447] 实施例156 (反式) 和实施例157 (顺式): N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基) 硫烷基] 吡啶-2-基}-3-[4-(丙烷-2-基) 哌嗪-1-基] 环丁烷-1-甲酰胺



[2449] 按照用于合成实施例155的程序, 从中间体301 (100mg, 0.20mmol) 和1-异丙基哌嗪 (34mg, 0.27mmol) 开始制备顺式和反式N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基) 硫烷基] 吡啶-2-基}-3-[4-(丙烷-2-基) 哌嗪-1-基] 环丁烷-1-甲酰胺 (89mg, 0.10mmol, 72%收率) 的非对映异构体混合物。通过制备型手性HPLC, 将它分离成单一非对映异构体。

[2450] 条件:

[2451]	柱	Chiralpak IC (25x 3.0cm), 5μ
	流动相	正己烷/(乙醇+0.1% 异丙胺) 60/40% v/v
	流速 (ml/min)	40ml/min
	DAD检测	220nm
	环	1800 μ L

[2452] 得到实施例156 (反式) 作为第一洗脱的非对映异构体 (5mg)

[2453] R_t = 9min, de > 99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 600.2 (方法2)

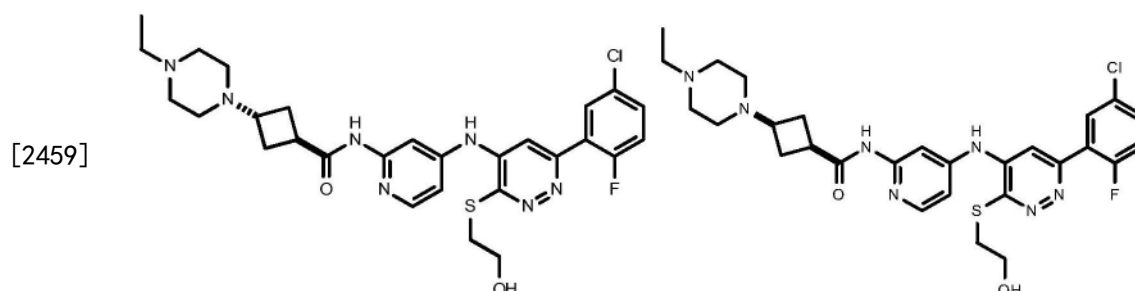
[2454] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.27 (br. s, 1H), 8.87 (br. s, 1H), 8.04-8.17 (m, 2H), 8.00 (dd, $J=6.5, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.53-7.63 (m, 1H), 7.42 (dd, $J=10.4, 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (br. d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 5.09 (br. t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.69-3.80 (m, 2H), 3.49 (br. t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.16 (td, $J=9.1, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.82 (quin, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.58 (dt, $J=13.0, 6.5\text{Hz}$, 1H), 2.17-2.23 (m, 2H), 2.09-2.47 (m, 8H), 1.94-2.07 (m, 2H), 0.95 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)。

[2455] 得到实施例157 (顺式) 作为第二洗脱的非对映异构体 (54mg)

[2456] Rt.=11.2min,de>99.9%;LC-MS (ESI):m/z (M+1):600.2 (方法2)

[2457] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.35 (s, 1H), 8.89 (br.s, 1H), 8.10 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.07 (br.s, 1H), 8.00 (dd, J=6.5, 2.7Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.42 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.92 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 5.09 (br.s, 1H), 3.67-3.82 (m, 2H), 3.50 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.97 (quin, J=8.7Hz, 1H), 2.54-2.66 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.09-2.46 (m, 8H), 1.92-2.02 (m, 2H), 0.94 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[2458] 实施例158 (反式) 和实施例159 (顺式): N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-乙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺



[2460] 按照用于合成实施例155的程序,从中间体301 (100mg, 0.20mmol) 和1-乙基哌嗪 (28mg, 0.25mmol) 开始制备顺式和反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-乙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物 (104mg, 0.18mmol, 87% 收率)。通过制备型手性HPLC,将它分离成单一非对映异构体。

[2461] 条件:

[2462] 柱	Chiralpak IC (25x 3.0cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 60/40% v/v
流速 (ml/min)	40ml/min
DAD检测	220nm
环	1600 μ L

[2463] 得到实施例158 (反式) 作为第一洗脱的非对映异构体 (5mg)

[2464] Rt.=10.1min,de>99.9%;LC-MS (ESI):m/z (M+1):586.2 (方法2)

[2465] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.28 (s, 1H), 8.88 (br.s, 1H), 8.06-8.14 (m, 2H), 8.01 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.42 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.92 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 5.09 (t, J=5.4Hz, 1H), 3.74 (q, J=6.3Hz, 2H), 3.50 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.11-3.24 (m, 1H), 2.83 (quin, J=7.2Hz, 1H), 2.29 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.08-2.47 (m, 8H), 1.99-2.09 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H)。

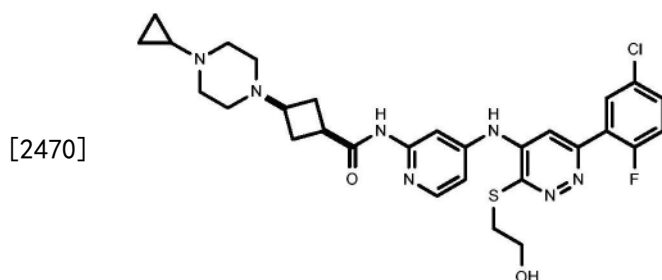
[2466] 得到实施例159 (顺式) 作为第二洗脱的非对映异构体 (64mg)

[2467] Rt.=11.7min,de 99%;LC-MS (ESI):m/z (M+1):586.2 (方法2)

[2468] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.34 (s, 1H), 8.88 (br.s, 1H), 8.10 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.42 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.92 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 5.09 (br.s, 1H), 3.74 (br.d, J=2.3Hz, 2H), 3.50 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.97 (quin, J=8.7Hz, 1H), 2.54-2.67 (m, 1H), 2.28 (q, J=

7.2Hz, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.03-2.47 (m, 8H), 1.93-2.02 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[2469] 实施例160:顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-环丙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺



[2471] 按照用于合成实施例155的程序,从中间体301 (60mg, 0.12mmol) 和1-环丙基哌嗪 (28mg, 0.25mmol) 开始制备顺式和反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-环丙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物 (70mg, 0.12mmol, 95% 收率)。通过制备型手性HPLC,将它分离成单一非对映异构体。

[2472] 条件:

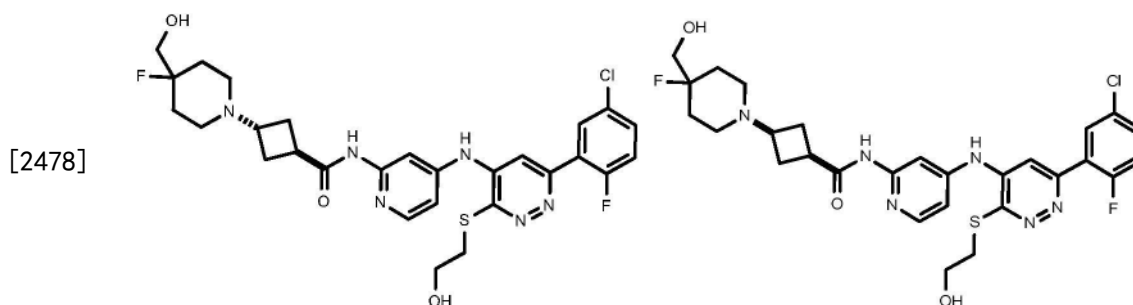
[2473] 柱	Chiralpak AD-H(25x 3.0cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 65/35% v/v
流速 (ml/min)	39ml/min
DAD检测	220nm
环	1000 μ L

[2474] 仅得到实施例160 (顺式) 作为第二洗脱的非对映异构体 (43mg)

[2475] Rt.=12.1min, de 99%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 598.2 (方法2)

[2476] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.21 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.15 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=8.7, 4.2, 2.7Hz, 1H), 7.13 (dd, J=10.5, 8.9Hz, 1H), 6.93 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.07 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.42 (br. s, 1H), 2.92 (quin, J=8.3Hz, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 2H), 2.31-2.84 (m, 8H), 2.21-2.30 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 1H), 0.37-0.53 (m, 4H)。

[2477] 实施例161 (反式) 和实施例162 (顺式): N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺



[2479] 按照用于合成实施例155的程序,从中间体301 (95mg, 0.19mmol) 和4-氟-4-哌啶甲醇盐酸盐 (169mg, 1mmol) 开始制备顺式和反式N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-[4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物 (90mg, 0.15mmol, 76% 收率)。通过制备型手性HPLC, 将它分离成单一非对映异构体。

[2480] 条件:

[2481] 柱	Chiralpak IC (25x 3.0cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 65/35 % v/v
流速 (ml/min)	30ml/min
DAD检测	220nm
环	1350 μ L

[2482] 得到实施例161 (反式) 作为第一洗脱的非对映异构体 (5mg)

[2483] Rt. = 11.1min, de > 99.9%; LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 605.4 (方法2)

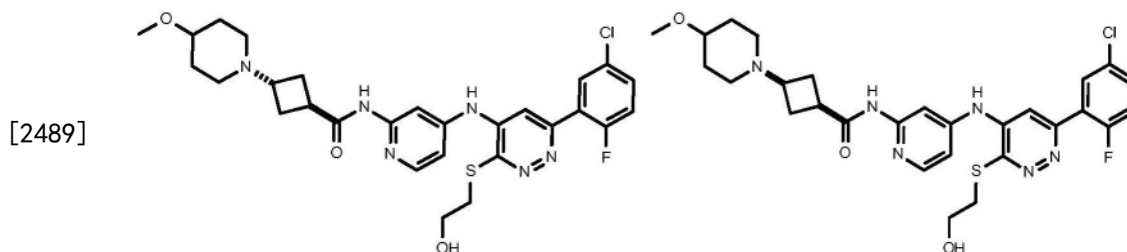
[2484] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.21 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.12-8.18 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 10.6, 8.8Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.6, 2.2Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.08 (br. t, J = 5.4Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.61 (d, J = 20.5Hz, 2H), 3.16-3.37 (m, 1H), 3.03-3.14 (m, 2H), 2.70 (br. d, J = 11.1Hz, 2H), 2.50 (ddd, J = 13.2, 7.5, 3.0Hz, 2H), 2.23-2.35 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 1.97 (br. t, J = 11.8Hz, 2H), 1.59-1.81 (m, 2H)。

[2485] 得到实施例162 (顺式) 作为第二洗脱的非对映异构体 (74mg)

[2486] Rt. = 13.3min, de > 99.9%; LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 605.4 (方法2)

[2487] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.89 (br. s, 1H), 8.17 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 6.7, 2.7Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 10.6, 8.8Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 5.6, 2.1Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.07 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.62-3.70 (m, 4H), 3.44-3.63 (m, 1H), 2.97 (quin, J = 7.9Hz, 1H), 2.81-2.89 (m, 3H), 2.48-2.58 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 4H), 1.80-2.04 (m, 4H)。

[2488] 实施例163 (反式) 和实施例164 (顺式) : N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺



[2490] 按照用于合成实施例155的程序,从中间体301 (96mg, 0.20mmol) 和4-甲氧基哌啶 (59mg, 0.51mmol) 开始制备顺式和反式N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物 (90mg, 0.15mmol, 78% 收率)。通过制备型手性HPLC, 将它分离成单一非对映异构体。

[2491] 条件:

[2492]	柱	Chiralpak IC (25x 3.0cm), 5 μ
	流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 72/28% v/v
	流速 (ml/min)	38ml/min
	DAD检测	220nm
	环	950 μ L

[2493] 得到实施例163 (反式) 作为第一洗脱的非对映异构体 (5mg)

[2494] R_t = 19.8min, de > 99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 587.4 (方法2)

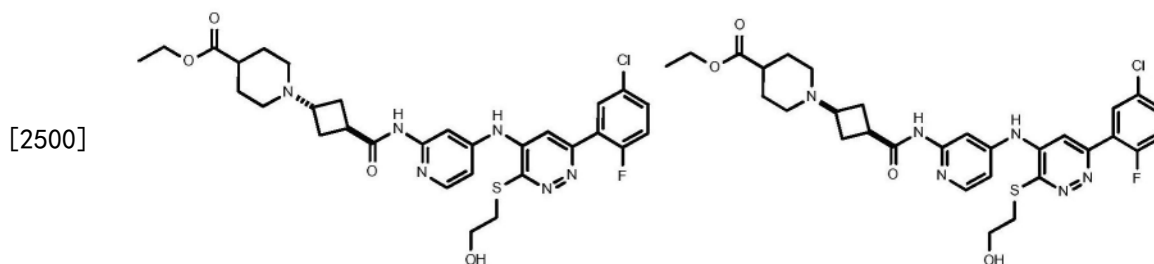
[2495] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.20 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.11-8.18 (m, 2H), 8.00 (br. s, 1H), 7.75 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 5.6, 2.2Hz, 1H), 6.52 (br. s, 1H), 4.02-4.13 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.17-3.30 (m, 1H), 2.96-3.12 (m, 2H), 2.61-2.76 (m, 2H), 2.41-2.54 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 2H), 1.70-2.07 (m, 6H)。

[2496] 得到实施例164 (顺式) 作为第二洗脱的非对映异构体 (67mg)

[2497] R_t = 22min, de > 99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 587.4 (方法2)

[2498] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.08-9.29 (m, 1H), 8.20 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 6.7, 2.7Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.5, 8.9Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 5.6, 2.2Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.07 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.62-3.69 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.29 (dt, J = 7.4, 3.9Hz, 1H), 2.91 (quin, J = 8.3Hz, 1H), 2.77 (quin, J = 7.0Hz, 1H), 2.62-2.73 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.06-2.19 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 1.63-1.79 (m, 2H)。

[2499] 实施例165 (反式) 和实施例166 (顺式): 1-{3-[4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基] 氨甲酰基] 环丁基} 哌啶-4-甲酸乙酯



[2501] 按照用于合成实施例155的程序,从中间体301 (95mg, 0.19mmol) 和4-哌啶甲酸乙酯 (72mg, 0.46mmol) 开始制备顺式和反式1-{3-[4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基] 氨甲酰基] 环丁基} 哌啶-4-甲酸乙酯的非对映异构体混合物 (85mg, 0.15mmol, 82% 收率)。通过制备型手性HPLC,将它分离成单一非对映异构体。

[2502] 条件:

[2503]

柱	Chiralpak AD-H (25 x 2.0 cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇/甲醇 1/1 + 0.1%异丙胺) 30/70% v/v
流速(ml/min)	17 ml/min
DAD 检测	220 nm
环	1000 μ L

[2504] 得到实施例165(反式)作为第一洗脱的非对映异构体(4mg)

[2505] $R_t = 7\text{min}$, de>99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 629.4 (方法2)

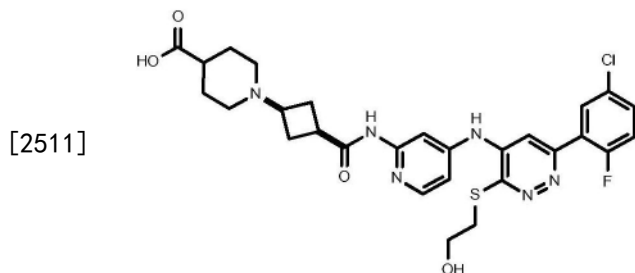
[2506] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.21 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.16 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.14 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.14 (dd, J=10.5, 8.8Hz, 1H), 6.94 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.14 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.08 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.23 (br.s, 1H), 3.03-3.09 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 2.84 (br.d, J=9.4Hz, 2H), 2.47 (ddd, J=13.3, 7.5, 3.0Hz, 2H), 2.22-2.37 (m, 3H), 1.93 (br.d, J=12.0Hz, 2H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[2507] 得到实施例166(顺式)作为第二洗脱的非对映异构体(60mg)

[2508] $R_t = 10.3\text{min}$, de>99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 629.4 (方法2)

[2509] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.21 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.14 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (ddd, J=8.7, 4.0, 3.0Hz, 1H), 7.14 (dd, J=10.5, 8.9Hz, 1H), 6.92 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.11-4.20 (m, 2H), 4.07 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.84-2.99 (m, 3H), 2.76 (quin, J=7.0Hz, 1H), 2.38-2.54 (m, 2H), 2.18-2.37 (m, 3H), 1.82-2.02 (m, 6H), 1.22-1.34 (m, 3H)。

[2510] 实施例167: 顺式1-{3-[4-{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡啶-4-基}氨基]吡啶-2-基}氨甲酰基]环丁基]哌啶-4-甲酸

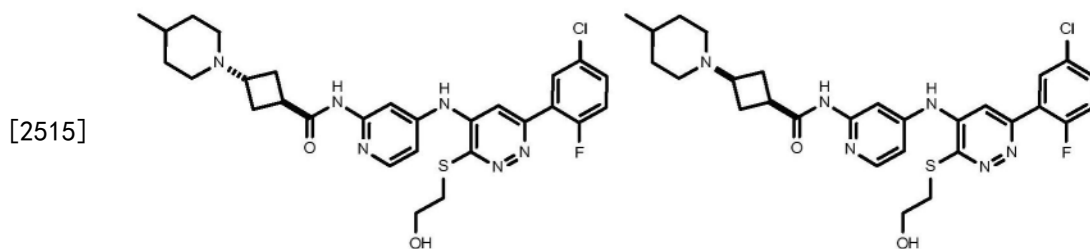


[2512] 按照用于合成实施例99的程序,从实施例166(15mg, 0.02mmol)开始制备实施例167以提供标题化合物(12mg, 0.028mmol, 76%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 601.3 (方法4)

[2513] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.10 (br.s, 1H), 10.33 (br.s, 1H), 8.03-8.13 (m, 2H), 8.01 (dd, J=6.5, 2.7Hz, 1H), 7.66 (br.s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.43 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.92 (br.d, J=4.3Hz, 1H), 5.09 (br.s, 1H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.50 (br.t, J=6.4Hz, 2H), 2.90-3.02 (m, 1H), 2.68 (br.d, J=10.4Hz, 2H), 2.52-2.60 (m,

2H), 2.07-2.22 (m, 3H), 1.92-2.04 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 4H), 1.42-1.55 (m, 1H)。

[2514] 实施例168(反式)和实施例169(顺式):N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺



[2516] 按照用于合成实施例155的程序,从中间体301(80mg,0.16mmol)和4-甲基哌啶(41mg,0.41mmol)开始制备顺式和反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物(0.16mmol,95mg,定量收率)。通过制备型HPLC在碱性条件下将它分离成单一非对映异构体以提供:

[2517] 得到实施例168(反式)作为第一洗脱的非对映异构体(2mg)

[2518] LC-MS(ESI):Rt.=0.97min,m/z(M+1):571.3(方法2)

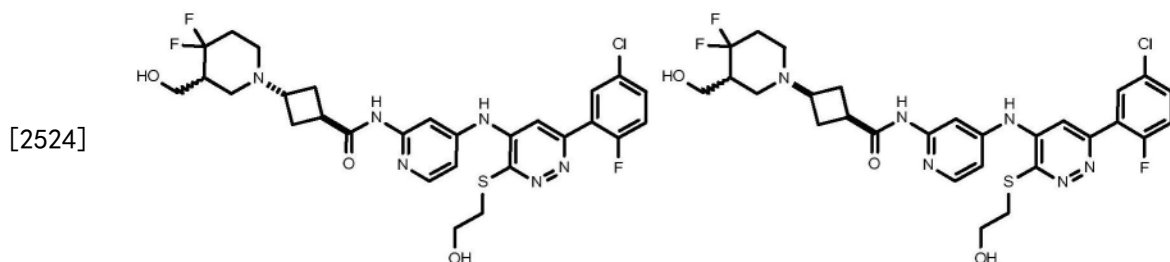
[2519] ^1H NMR(600MHz,氯仿-d) δ ppm 8.21(d,J=5.6Hz,1H),8.16(dd,J=6.7,2.7Hz,1H),8.14(d,J=1.6Hz,1H),7.86(s,1H),7.75(s,1H),7.40(ddd,J=8.7,4.1,2.8Hz,1H),7.14(dd,J=10.5,8.8Hz,1H),6.94(dd,J=5.6,2.0Hz,1H),6.51(s,1H),4.08(br.t,J=5.4Hz,2H),3.67(t,J=5.6Hz,2H),3.25(br.s,1H),3.02-3.08(m,1H),2.99(quin,J=7.7Hz,1H),2.86(br.d,J=11.4Hz,2H),2.44-2.50(m,2H),2.25-2.33(m,2H),1.72(br.t,J=11.7Hz,2H),1.66(br.d,J=11.5Hz,2H),1.33-1.43(m,1H),1.23(qd,J=12.4,3.6Hz,2H),0.94(d,J=6.6Hz,3H)。

[2520] 得到实施例169(顺式)作为第二洗脱的非对映异构体(43mg)

[2521] LC-MS(ESI):Rt.=1.01min,m/z(M+1):571.3(方法2)

[2522] ^1H NMR(600MHz,氯仿-d) δ ppm 9.25(s,1H),8.20(d,J=5.6Hz,1H),8.14(dd,J=6.6,2.6Hz,1H),8.08(d,J=1.8Hz,1H),7.72(s,1H),7.39(ddd,J=8.7,4.0,2.8Hz,1H),7.13(dd,J=10.4,8.9Hz,1H),6.92(dd,J=5.6,2.0Hz,1H),6.56(s,1H),4.07(t,J=5.5Hz,2H),3.66(t,J=5.5Hz,2H),3.51(br.s,1H),2.92-2.97(m,2H),2.88-2.93(m,1H),2.73(quin,J=7.0Hz,1H),2.42-2.51(m,2H),2.20-2.29(m,2H),1.79(br.t,J=11.0Hz,2H),1.64-1.72(m,2H),1.32-1.45(m,3H),0.96(d,J=5.6Hz,3H)。

[2523] 实施例170(反式)和实施例171(顺式):N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4,4-二氟-3-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺



[2525] 按照用于合成实施例155的程序,从中间体301 (80mg, 0.16mmol) 和(4,4-二氟-3-哌啶基) 甲醇(62mg, 0.41mmol) 开始制备外消旋的顺式和反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基)-3-[4,4-二氟-3-(羟甲基) 哌啶-1-基] 环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物(90mg, 0.14mmol, 88% 收率)。将它通过制备型HPLC在碱性条件下纯化以提供:

[2526] 得到实施例170(反式) 作为第一洗脱的外消旋的非对映异构体(9mg)

[2527] LC-MS(ESI): Rt.=0.81min, m/z (M+1): 623.2 (方法2)

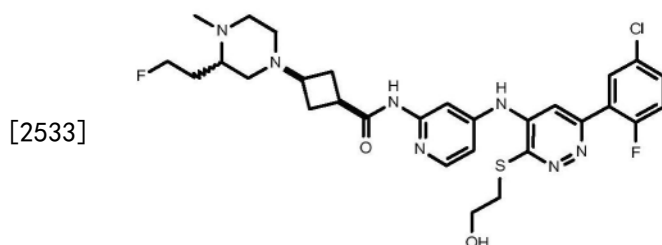
[2528] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.21 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.16 (dd, J=6.7, 2.6Hz, 1H), 8.12 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 7.14 (dd, J=10.5, 8.9Hz, 1H), 6.95 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.08 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.95-4.02 (m, 1H), 3.86 (br. dd, J=11.3, 4.0Hz, 1H), 3.67 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.24 (br. s, 1H), 3.01-3.15 (m, 2H), 2.37-2.74 (m, 6H), 1.96-2.37 (m, 6H)。

[2529] 得到实施例171(顺式) 作为第二洗脱的外消旋的非对映异构体(43mg)

[2530] LC-MS(ESI): Rt.=0.88min, m/z (M+1): 623.2 (方法2)

[2531] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.91 (br. s, 1H), 8.19 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.14 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.14 (dd, J=10.4, 9.0Hz, 1H), 6.93 (dd, J=5.6, 2.0Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.07 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.97 (dd, J=11.2, 4.3Hz, 1H), 3.85 (br. dd, J=11.2, 5.8Hz, 1H), 3.66 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.93 (quin, J=8.1Hz, 1H), 2.83 (quin, J=7.0Hz, 1H), 2.75 (br. d, J=8.0Hz, 1H), 2.44-2.63 (m, 5H), 2.01-2.40 (m, 5H)。

[2532] 实施例172: 顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基)-3-[3-(2-氟乙基)-4-甲基哌嗪-1-基] 环丁烷-1-甲酰胺



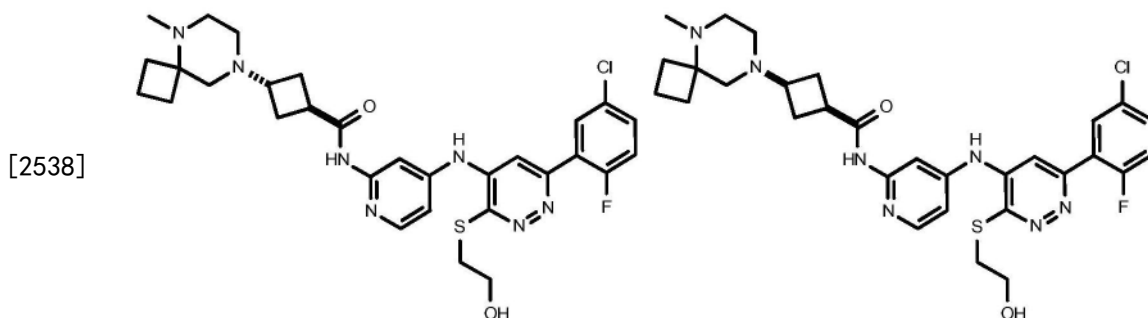
[2534] 按照用于合成实施例155的程序,从中间体301 (70mg, 0.14mmol) 和2-(2-氟乙基)-1-甲基-哌嗪二盐酸盐(79mg, 0.36mmol) 开始制备外消旋的顺式和反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基)-3-[3-(2-氟乙基)-4-甲基哌嗪-1-基] 环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物(70mg, 0.12mmol, 95% 收率)。通过制备型HPLC在碱性条件下将它分离成单一非对映异构体。

[2535] 仅得到实施例172(顺式) 作为第二洗脱的外消旋的非对映异构体(5mg)。LC-MS(ESI): Rt.=0.86min, m/z (M+1): 618.2 (方法2)

[2536] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.20 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.15 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.14 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 6.93 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 6.53 (br. s, 1H), 4.44-4.67 (m, 2H), 4.07 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.92 (quin, J=8.3Hz, 1H), 2.72-2.85 (m, 4H), 2.44-2.52 (m, 3H), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.13 (br. t, J=10.1Hz,

1H), 1.97-2.10 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H), 1.76-1.89 (m, 1H)。

[2537] 实施例173 (反式) 和实施例174 (顺式): N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{5-甲基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基}环丁烷-1-甲酰胺



[2539] 按照用于合成实施例155的程序,从中间体303 (0.14mmol) 和37% w/w 甲醛水溶液 (12 μ l, 11.2mmol) 开始制备顺式和反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{5-甲基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基}环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物 (72mg, 0.12mmol, 79% 收率)。通过制备型手性HPLC,将它分离成单一非对映异构体。

[2540] 条件:

[2541] 柱	Chiralpak IC (25x 3.0cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 70/30% v/v
流速 (ml/min)	38ml/min
DAD检测	220nm
环	1150 μ L

[2542] 得到实施例173 (反式) 作为第一洗脱的非对映异构体 (3mg)

[2543] Rt. = 15.3min, de > 99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 612.2 (方法2)

[2544] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.21 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.12-8.18 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (dt, J=8.8, 3.5Hz, 1H), 7.14 (dd, J=10.4, 9.1Hz, 1H), 6.94 (dd, J=5.6, 1.9Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.08 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.98-3.13 (m, 2H), 2.35-2.40 (m, 3H), 1.97-2.91 (m, 14H), 1.66-1.80 (m, 2H)。

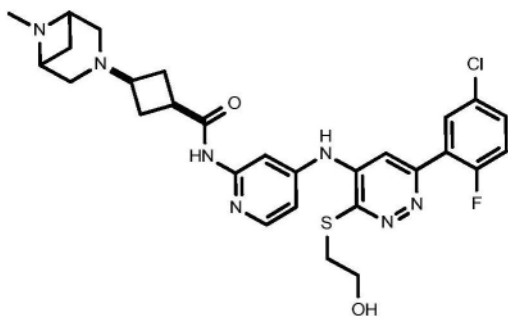
[2545] 得到实施例174 (顺式) 作为第二洗脱的非对映异构体 (41mg)

[2546] Rt. = 17.2min, de > 99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 612.2 (方法2)

[2547] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.70 (s, 1H), 8.20 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.15 (dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 8.09 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.07-7.19 (m, 1H), 6.93 (dd, J=5.5, 2.0Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.07 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.92 (quin, J=8.4Hz, 1H), 2.80 (quin, J=7.1Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.16-2.52 (m, 12H), 1.47-1.88 (m, 2H)。

[2548] 实施例175: 顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基}环丁烷-1-甲酰胺

[2549]



[2550] 按照用于合成实施例155的程序,从中间体305 (0.17mmol) 和37%w/w甲醛水溶液 (14 μ l, 17mmol) 开始制备顺式和反式N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基) -3- {6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基} 环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物 (43mg, 0.07mmol, 43% 收率)。通过制备型手性HPLC, 将它分离成富集的非对映异构体。

[2551] 条件:

[2552]

柱	Chiralcel OD-H(25x 2.0cm), 5 μ
流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 60/40% v/v
流速 (ml/min)	17ml/min
DAD检测	220nm
环	2500 μ L

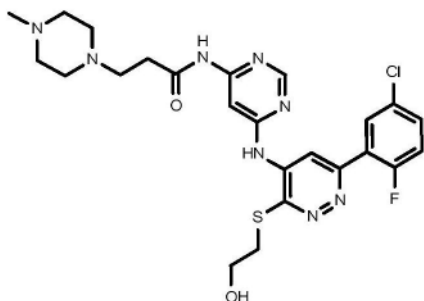
[2553] 仅得到实施例175 (顺式) (22mg)。

[2554] Rt. = 5.8min, de 92% LC-MS (ESI): m/z (M+1): 584.2 (方法2)

[2555] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.35 (s, 1H), 8.27-9.57 (m, 1H), 8.05-8.13 (m, 2H), 8.00 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.60 (ddd, J=8.9, 4.1, 2.8Hz, 1H), 7.35-7.49 (m, 1H), 6.92 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 4.66-5.45 (m, 1H), 3.73 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.49 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.29-3.36 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 1H), 2.98 (quin, J=8.7Hz, 1H), 2.81 (d, J=10.8Hz, 2H), 2.68 (br. d, J=10.7Hz, 2H), 2.11-2.29 (m, 5H), 1.95 (s, 3H), 1.78 (d, J=7.4Hz, 1H)。

[2556] 实施例176: N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基] 氨基} 嘧啶-4-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺

[2557]

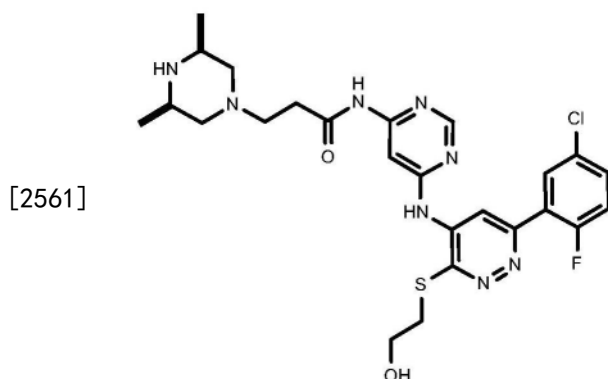


[2558] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体306 (30mg, 0.04mmol) 开始制备实施例176以提供标题化合物 (11mg, 0.02mmol, 45% 收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 547.2 (方法2)

[2559] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 11.74 (br. s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.12 (dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.41 (dt, J=8.6, 3.5Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.15

(s, 1H), 4.07 (br. s, 2H), 3.65 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.39 (br. s, 1H), 2.74-2.79 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.45-2.95 (m, 8H), 2.39 (s, 3H)。

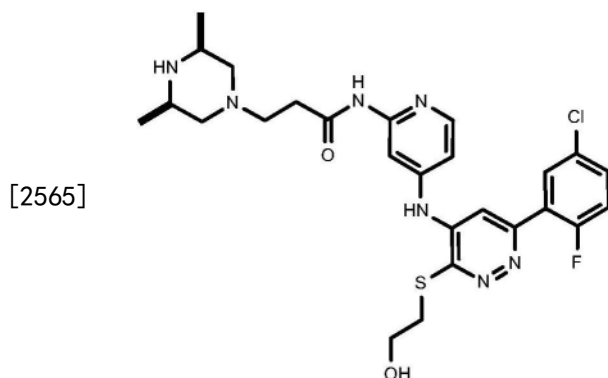
[2560] 实施例177:N-(6-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基}氨基}嘧啶-4-基)-3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[2562] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体309 (80mg, 0.10mmol) 开始制备实施例177以提供标题化合物 (34mg, 0.06mmol, 59%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 561.3 (方法4)

[2563] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.95 (br. s, 1H), 9.03 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.58 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.12 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.77 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 1H), 7.08-7.21 (m, 2H), 4.07 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.65 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.27-3.57 (m, 1H), 3.11-3.23 (m, 2H), 2.95 (br. d, J=9.5Hz, 2H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.51-2.62 (m, 2H), 1.81 (br. t, J=10.1Hz, 2H), 1.13 (br. d, J=6.2Hz, 6H)。

[2564] 实施例178:N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

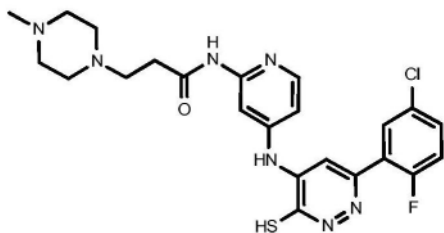


[2566] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体311 (160mg, 0.21mmol) 开始制备实施例178以提供标题化合物 (93mg, 0.17mmol, 80%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 560.3 (方法4)。

[2567] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.43 (br. s, 1H), 8.22 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.14 (dd, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (dt, J=8.2, 3.6Hz, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 6.90 (dd, J=5.6, 1.6Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.07 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.11-3.25 (m, 2H), 2.97 (br. d, J=10.2Hz, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H), 1.83 (br. t, J=8.2Hz, 2H), 1.14 (br. d, J=6.1Hz, 6H)。

[2568] 实施例179:N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫烷基哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2569]



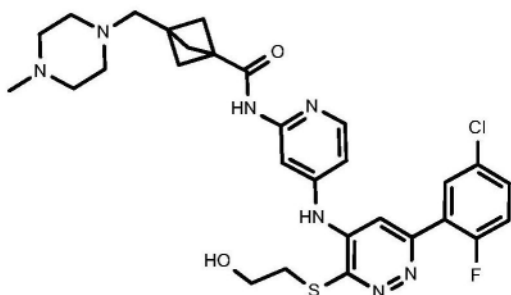
[2570] 将1M的四丁基氟化铵在THF中的溶液(0.71mL, 0.71mmol)加入中间体314(390mg, 0.65mmol)在THF(8mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌5小时,然后在真空下除去挥发物以提供残余物,将其与水一起研磨。将固体通过过滤进行收集,用水洗涤,并在真空下干燥。将固体再次与Et₂O一起研磨,然后与MeOH一起研磨,过滤并在真空下干燥以提供标题化合物(61mg, 0.12mmol, 18%收率)。

[2571] LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :502.3 (方法4)

[2572] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 15.01 (br. s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (dd, J=6.5, 2.7Hz, 1H), 7.55-7.70 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.43 (dd, J=10.3, 8.9Hz, 1H), 7.19 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 2.59-2.66 (m, 2H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.22-2.49 (m, 8H), 2.16 (s, 3H)。

[2573] 实施例180:N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2574]

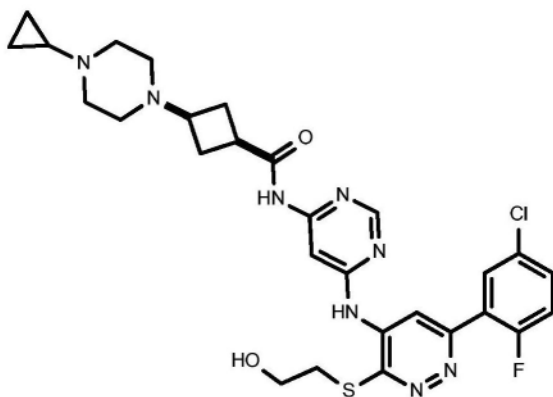


[2575] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体318(133mg, 0.19mmol)开始制备实施例180以提供标题化合物(60mg, 0.10mmol, 54%收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :598.4 (方法2)

[2576] ¹H NMR (600MHz, 氯仿-d) δppm 8.21 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.15 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=8.7, 4.3, 2.8Hz, 1H), 7.13 (dd, J=10.5, 8.7Hz, 1H), 6.94 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.07 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.66 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.31 (br. s, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.46 (br. s, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 6H)。

[2577] 实施例181:顺式N-(6-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基}氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-环丙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺

[2578]

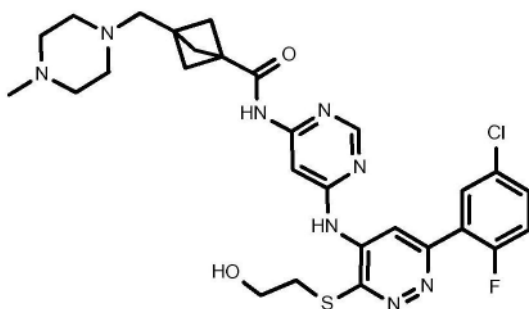


[2579] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体321 (110mg, 0.15mmol) 开始制备实施例181以提供标题化合物 (50mg, 0.08mmol, 54%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 599.2 (方法2)

[2580] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 10.16 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.13 (dd, $J=6.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 2H), 4.07 (q, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.65 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.43 (br. t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.00 (br. t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 2.74-2.92 (m, 1H), 2.49-2.61 (m, 2H), 2.35-2.91 (m, 8H), 2.18-2.33 (m, 2H), 1.71 (br. s, 1H), 0.38-0.55 (m, 4H)。

[2581] 实施例182: N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基] 氨基} 嘧啶-4-基) -3- [(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2582]

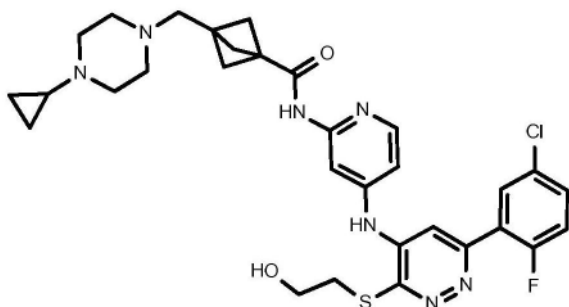


[2583] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体323 (37mg, 0.05mmol) 开始制备实施例182以提供标题化合物 (13mg, 0.02mmol, 42%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 599.2 (方法4)

[2584] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ ppm 9.04 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J=6.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=10.4, 8.9\text{Hz}$, 1H), 4.06 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.64 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.42-2.83 (m, 8H), 2.33-2.45 (m, 3H), 2.12 (s, 6H)。

[2585] 实施例183: N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基) -3- [(4-环丙基哌嗪-1-基) 甲基] 二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2586]

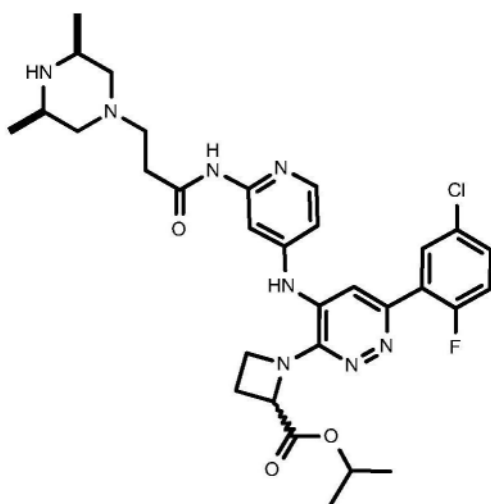


[2587] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体326 (125mg, 0.17mmol) 开始制备实施例183以提供标题化合物 (62mg, 0.10mmol, 59%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 624.2 (方法4)

[2588] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.21 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.15 (dd, $J=6.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=10.4, 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=5.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.07 (br. s, 2H), 3.66 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.17-3.38 (m, 1H), 2.35-2.92 (m, 10H), 2.11 (s, 6H), 1.60-1.72 (m, 1H), 0.27-0.60 (m, 4H)。

[2589] 实施例184: 1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-2-甲酸丙烷-2-基酯

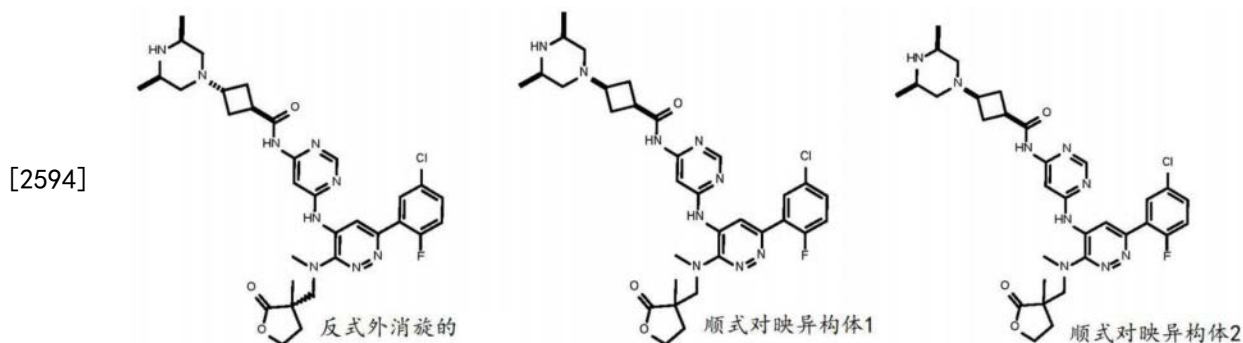
[2590]



[2591] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体327 (30mg, 0.04mmol) 开始制备实施例184以提供标题化合物 (11mg, 0.02mmol, 42%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 625.3 (方法4)

[2592] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 11.27 (br. s, 1H), 8.10-8.19 (m, 2H), 8.05 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.33 (ddd, $J=8.6, 4.1, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (dd, $J=10.5, 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=5.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 5.13 (quin, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 4.94 (dd, $J=9.5, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.54 (q, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.11 (td, $J=8.7, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.08-3.22 (m, 2H), 2.95 (br. d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 2.64-2.77 (m, 3H), 2.50-2.62 (m, 3H), 1.76 (br. t, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 1.15-1.32 (m, 6H), 1.10 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)。

[2593] 实施例185 (反式), 实施例186 (顺式对映异构体1), 和实施例187 (顺式对映异构体2): N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基}氨基}嘧啶-4-基)-3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺



[2595] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体330 (133mg, 0.18mmol) 开始制备外消旋的顺式和反式N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -3- (3,5-二甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺的非对映异构体混合物(110mg, 0.17mmol, 95%收率)。通过制备型手性HPLC将它分离成非对映异构体。

[2596] 条件:

[2597]	柱	Chiralpak IC (25x 3.0cm), 5 μ
	流动相	正己烷/(乙醇+0.1%异丙胺) 70/30% v/v
	流速 (ml/min)	40ml/min
	DAD检测	220nm
	环	900 μ L

[2598] 得到实施例185 (反式) 作为外消旋混合物,收集第一和第二洗脱的非对映异构体 (7mg)

[2599] R_t = 19.2, 21.8min, de > 99.9%; LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 652.3 (方法4)

[2600] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.12 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 6.7, 2.7Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (br. s, 1H), 7.34-7.44 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 10.4, 8.9Hz, 1H), 4.25-4.40 (m, 2H), 3.86 (d, J = 14.3Hz, 1H), 3.72 (d, J = 14.3Hz, 1H), 3.03-3.15 (m, 2H), 2.98 (br. s, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.80 (br. d, J = 10.6Hz, 2H), 2.48 (ddd, J = 11.4, 7.8, 3.2Hz, 2H), 2.31 (br. s, 2H), 2.15-2.26 (m, 1H), 1.98-2.09 (m, 1H), 1.52 (br. s, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.03-1.19 (m, 6H)。

[2601] 得到实施例186 (顺式对映异构体1) 作为第三洗脱的非对映异构体 (35mg)

[2602] R_t = 24.8min, de > 99.9%, ee > 99.9%; LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 652.3 (方法4)

[2603] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.71 (br. s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.59 (d, J = 0.7Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 6.7, 2.7Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.7Hz, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 10.3, 8.9Hz, 1H), 4.21-4.41 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.06-3.22 (m, 2H), 2.98 (quin, J = 7.9Hz, 1H), 2.84-2.93 (m, 5H), 2.79 (quin, J = 6.3Hz, 1H), 2.44-2.56 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 3H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (br. d, J = 6.0Hz, 6H)。

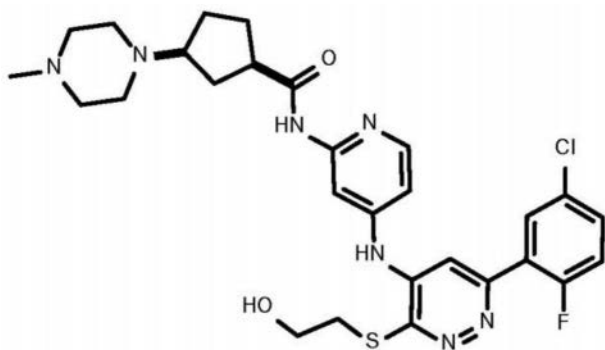
[2604] 得到实施例187 (顺式对映异构体2) 作为第四洗脱的非对映异构体 (36mg)

[2605] R_t = 27.9min, de > 99.9%, ee 96.5%; LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 652.3 (方法4)

[2606] 实施例188: 顺式对映异构体1N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [(2-羟基乙基) 硫烷

基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环戊烷-1-甲酰胺

[2607]



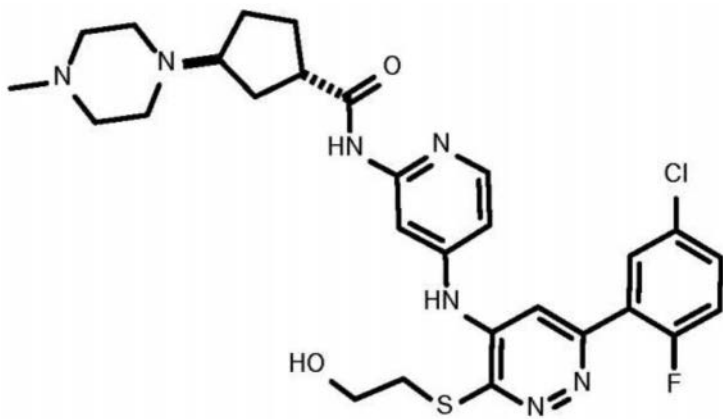
顺式对映异构体1

[2608] 按照用于合成实施例23的程序,从顺式对映异构体1N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环戊烷-1-甲酰胺(中间体333,120mg,0.17mmol)开始制备实施例188以提供标题化合物(61mg,0.10mmol,61%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):586.2 (方法4)

[2609] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.03 (br.s, 1H), 8.19 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.14 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.13 (dd, J=10.5, 8.9Hz, 1H), 6.91 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.07 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.65 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.39 (br.s, 1H), 2.87-2.97 (m, 1H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.66 (br.s, 8H), 2.38 (br.s, 3H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 1H)。

[2610] 实施例189:反式对映异构体1N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环戊烷-1-甲酰胺

[2611]



反式对映异构体1

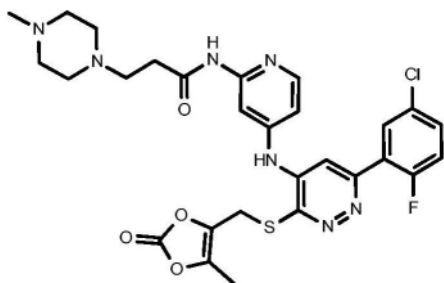
[2612] 按照用于合成实施例23的程序,从反式对映异构体1N-(4-{[3-({2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}硫烷基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环戊烷-1-甲酰胺(中间体334,100mg,0.14mmol)开始制备实施例189以提供标题化合物(59mg,0.10mmol,70%收率)。LC-MS (ESI):m/z (M+1):586.2 (方法4)

[2613] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.21 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.15 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.09 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (ddd, J=8.7, 4.2, 2.8Hz, 1H),

7.13 (dd, $J=10.4, 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=5.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.07 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.66 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.29 (br. s, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.81 (br. s, 1H), 2.36-3.02 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.21-2.35 (m, 1H), 2.05-2.19 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.49-1.71 (m, 1H)。

[2614] 实施例190:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基]硫烷基}吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2615]

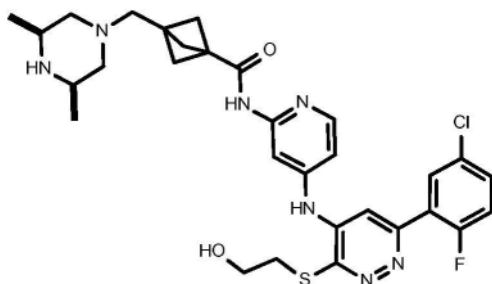


[2616] 向 K_2CO_3 (24mg, 0.18mmol) 和实施例179 (80mg, 0.16mmol) 在DMF (2mL) 中的悬浮液中, 加入4-(氯甲基)-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮 (26mg, 0.180mmol), 并将混合物在室温搅拌30min。加入 H_2O 和DCM, 将产物用DCM (2x) 萃取, 将有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗制物质通过在Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从DCM至20% MeOH) 纯化, 然后通过Biotage C18筒上的反向快速色谱法 (从 H_2O +0.1% NH_4OH 至100% MeCN, 然后100% MeOH) 进一步纯化以提供标题化合物 (9mg, 0.015mmol, 9% 收率)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$): 614.2 (方法4)

[2617] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 10.61 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.11 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (dd, $J=6.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54-7.66 (m, 1H), 7.43 (dd, $J=10.4, 9.1\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=5.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.46-2.53 (m, 2H), 2.27-2.54 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

[2618] 实施例191:N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

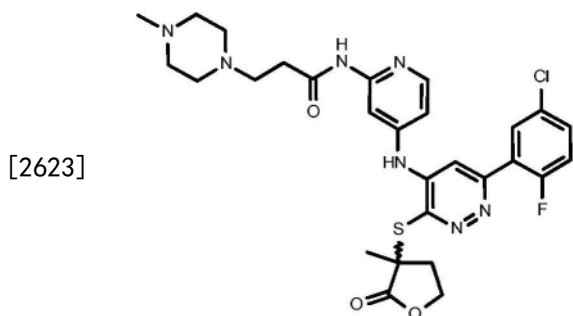
[2619]



[2620] 按照用于合成实施例23的程序, 从中间体337 (155mg, 0.19mmol) 开始制备实施例191以提供标题化合物 (42mg, 0.07mmol, 37% 收率)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$): 612.2 (方法4)

[2621] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.01 (br. s, 1H), 8.90 (br. s, 1H), 8.12 (br. d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.99 (br. d, $J=3.4\text{Hz}$, 2H), 7.53-7.79 (m, 2H), 7.42 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.82-7.04 (m, 1H), 5.08 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.73 (q, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.49 (br. t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 2.65-2.80 (m, 4H), 2.31 (s, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.70-2.02 (m, 1H), 1.46 (t, $J=10.2\text{Hz}$, 2H), 0.84-0.96 (m, 6H)。

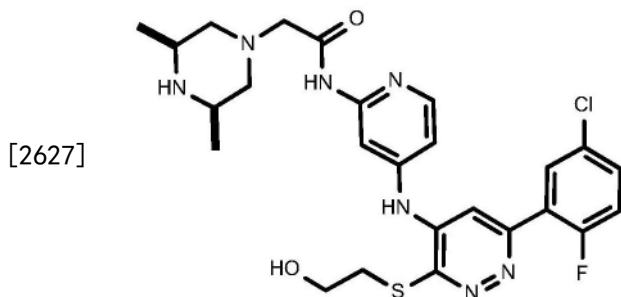
[2622] 实施例192:N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)硫烷基]哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺



[2624] 按照用于合成实施例190的程序,从实施例179(20mg,0.04mmol)和3-溴二氢-3-甲基呋喃-2(3H)-酮(28mg,0.16mmol)开始在60℃制备实施例192以提供标题化合物(3mg,0.005mmol,12%收率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1):600.3(方法4)

[2625] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ ppm 10.82(br.s,1H),8.14-8.21(m,3H),8.12(dd,J=6.6,2.7Hz,1H),7.85(s,1H),7.57(ddd,J=8.8,4.0,3.0Hz,1H),7.34(dd,J=10.7,8.9Hz,1H),7.05(dd,J=5.6,2.0Hz,1H),4.50-4.60(m,1H),4.44(td,J=8.4,6.4Hz,1H),2.98(ddd,J=13.4,8.5,6.4Hz,1H),2.72(t,J=6.2Hz,2H),2.56-2.61(m,1H),2.52-2.57(m,2H),2.29-2.67(m,8H),2.22(s,3H),1.77(s,3H)。

[2626] 实施例193:N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-2-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺

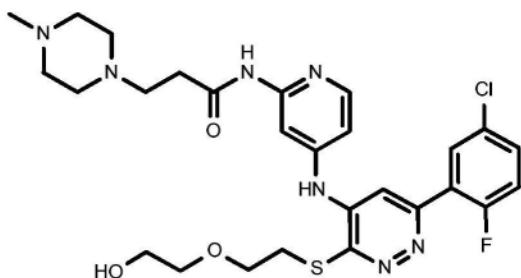


[2628] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体339(0.23mmol)开始制备实施例193以提供标题化合物(40mg,0.07mmol,31%收率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1):546.3(方法4)

[2629] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 9.77(s,1H),8.97(s,1H),8.11(d,J=5.7Hz,1H),8.03(s,1H),7.99(dd,J=6.5,2.7Hz,1H),7.67(s,1H),7.55-7.65(m,1H),7.43(dd,J=10.4,8.9Hz,1H),6.95(dd,J=5.7,1.8Hz,1H),5.08(t,J=5.4Hz,1H),3.74(q,J=6.1Hz,2H),3.44-3.59(m,2H),3.10(s,2H),2.80(br.t,J=6.7Hz,2H),2.67-2.73(m,2H),1.73(br.t,J=10.4Hz,2H),0.92(d,J=6.4Hz,6H)。

[2630] 实施例194:N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[[2-(2-羟基乙氧基)乙基]硫烷基]哒嗪-4-基}氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2631]

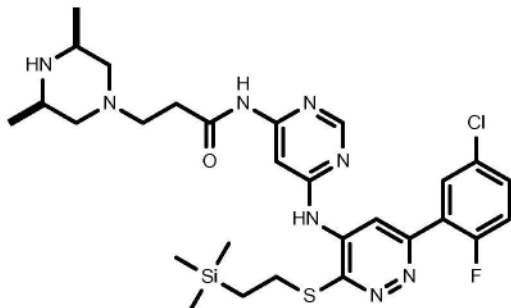


[2632] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体343 (139mg, 0.20mmol) 开始制备实施例194以提供标题化合物 (40mg, 0.07mmol, 31% 收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 590.3 (方法4)

[2633] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.60 (s, 1H), 8.92 (br. s, 1H), 8.11 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=6.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.42 (dd, $J=10.6, 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.92 (dd, $J=5.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.62 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 4H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 2H), 2.16-2.49 (m, 8H), 2.14 (s, 3H)。

[2634] 实施例195: N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基)-3- {[2- (三甲基甲硅烷基) 乙基] 硫烷基} 吡啶-4-基] 氨基} 嘧啶-4-基)-3- (3,5-二甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺

[2635]

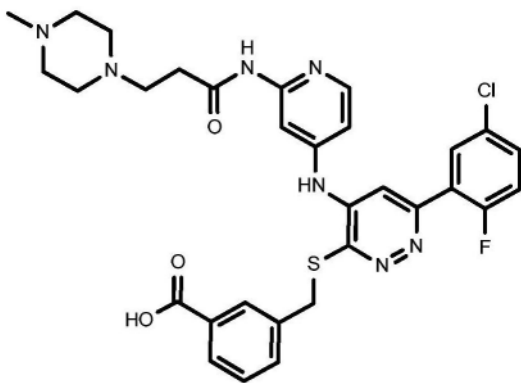


[2636] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体344 (100mg, 0.14mmol) 开始制备实施例195以提供标题化合物 (62mg, 0.10mmol, 71% 收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 617.3 (方法4)

[2637] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.05 (br. s, 1H), 9.39 (br. s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=6.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.95 (br. s, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.46 (dd, $J=10.4, 8.9\text{Hz}$, 1H), 3.36-3.45 (m, 2H), 2.70-2.81 (m, 4H), 2.53-2.62 (m, 4H), 1.68-2.32 (m, 1H), 1.51 (br. t, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 1.00-1.09 (m, 2H), 0.92 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 6H), 0.08 (s, 9H)。

[2638] 实施例196: 3- ({[6- (5-氯-2-氟苯基)-4- ({2- [3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙烷酰氨基] 吡啶-4-基} 氨基) 吡啶-3-基] 硫烷基} 甲基) 苯甲酸

[2639]



[2640] 步骤1

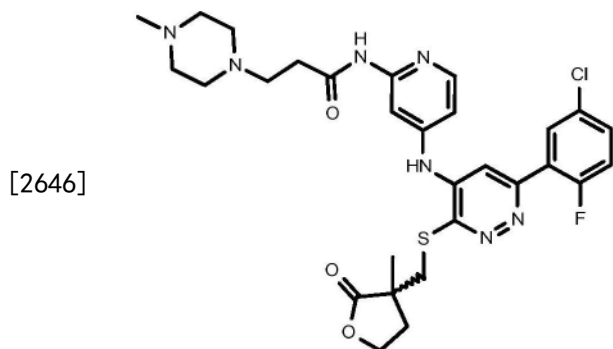
[2641] 向 K_2CO_3 (20mg, 0.140mmol) 和实施例179 (71mg, 0.14mmol) 在MeCN (3mL) 中的悬浮液中, 加入3- (溴甲基) 苯甲酸甲酯 (25mg, 0.11mmol) 并将混合物在室温搅拌1h。将固体通过过滤除去, 在真空下除去挥发物。将粗制物质通过在Biotage NH筒上的快速色谱法 (从cHex至100% EtOAc) 纯化并然后通过Biotage NH上的快速色谱法 (从DCM至2%的MeOH) 纯化以提供3- ({[6- (5-氯-2-氟苯基) -4- ({2-[3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙烷酰氨基] 吡啶-4-基} 氨基) 哒嗪-3-基] 硫烷基} 甲基) 苯甲酸甲酯 (68mg, 0.104mmol, 95% 收率)。

[2642] 步骤2

[2643] 按照用于合成实施例99的程序, 从3- ({[6- (5-氯-2-氟苯基) -4- ({2-[3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙烷酰氨基] 吡啶-4-基} 氨基) 哒嗪-3-基] 硫烷基} 甲基) 苯甲酸甲酯 (来自步骤1, 30mg, 0.05mmol) 开始制备实施例196以提供标题化合物 (7mg, 0.01mmol, 24% 收率)。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 636.2 (方法4)

[2644] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.35-14.30 (m, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (dd, J=6.6, 2.4Hz, 1H), 7.82 (br. d, J=7.7Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.61 (dt, J=8.7, 3.4Hz, 1H), 7.35-7.49 (m, 2H), 6.90 (br. d, J=5.9Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.49-2.53 (m, 2H), 2.22-2.55 (m, 8H), 2.14 (s, 3H)。

[2645] 实施例197: N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基] 硫烷基} 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺

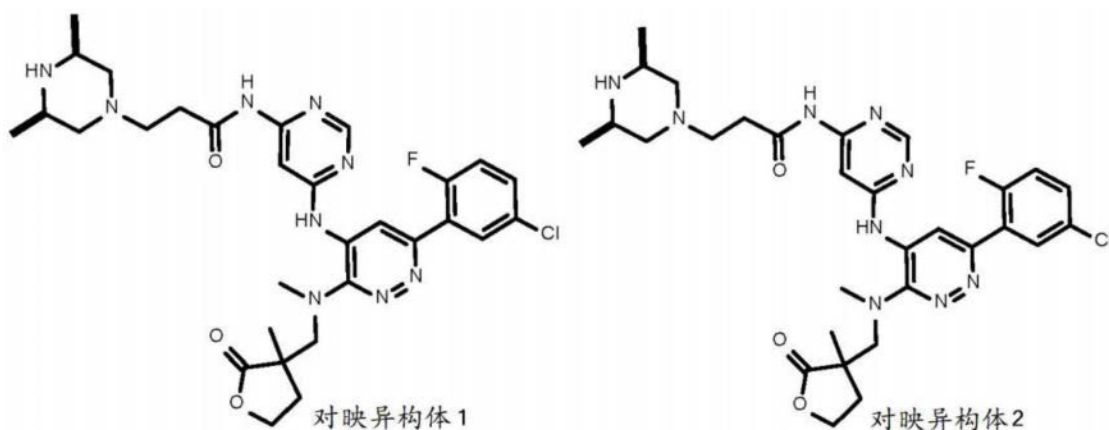


[2647] 按照用于合成实施例115的程序, 从中间体2 (26mg, 0.07mmol) 开始制备实施例197以提供标题化合物 (5mg, 0.008mmol, 12% 收率)。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) : 614.5 (方法4)

[2648] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.10 (br. s, 1H), 8.23 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.15 (dd, J=6.7, 2.7Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.13 (dd, J=10.5, 8.9Hz, 1H), 6.88 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.42 (td, J=8.9, 4.0Hz, 1H), 4.31 (td, J=8.8, 7.3Hz, 1H), 3.99 (d, J=13.7Hz, 1H), 3.83 (d, J=13.7Hz, 1H), 2.76-2.81 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.46-2.98 (m, 8H), 2.43 (br. s, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.48 (s, 3H)。

[2649] 实施例198 (对映异构体1) 和实施例199 (对映异构体2) : N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基 [(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基] 氨基} 哒嗪-4-基] 氨基} 嘧啶-4-基) -3- (3,5-二甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺

[2650]



[2651] 按照用于合成实施例23的程序,从中间体351 (108mg, 0.15mmol) 开始制备外消旋体N-(6-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基}氨基)嘧啶-4-基)-3-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙酰胺 (86mg, 0.14mmol, 92% 收率)。通过制备型手性HPLC,将它分离成单一对映异构体。

[2652] 条件:

[2653]

柱	Chiralpak IC(25x 2.0cm), 5 μ
流动相	正己烷/(2-丙醇+0.1%异丙胺) 40/60% v/v
流速 (ml/min)	17ml/min
DAD检测	220nm
环	800 μ L

[2654] 得到实施例198作为第一洗脱的对映异构体 (30mg)

[2655] Rt.=26.7min, ee>99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 626.3 (方法3)

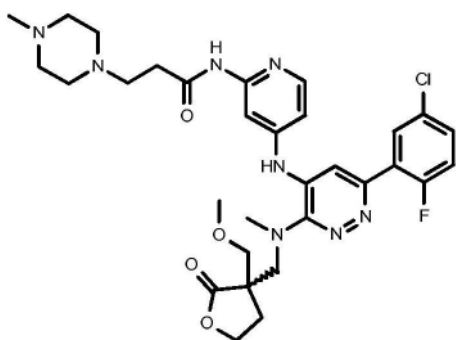
[2656] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.06 (s, 1H), 9.22 (br. s, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.99 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55-7.63 (m, 1H), 7.44 (dd, J=10.4, 9.1Hz, 1H), 4.18-4.35 (m, 2H), 3.96 (br. d, J=14.5Hz, 1H), 3.61 (d, J=14.3Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.68-2.82 (m, 4H), 2.52-2.62 (m, 4H), 2.38 (dt, J=12.6, 8.4Hz, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 1.69-2.19 (m, 1H), 1.49 (t, J=10.7Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (d, J=6.3Hz, 6H)。

[2657] 得到实施例199作为第二洗脱的对映异构体 (32mg)

[2658] Rt.=31.4min, ee 94.2%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 626.3 (方法3)

[2659] 实施例200: N-(4-{{6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基} (甲基)氨基)哒嗪-4-基}氨基)吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

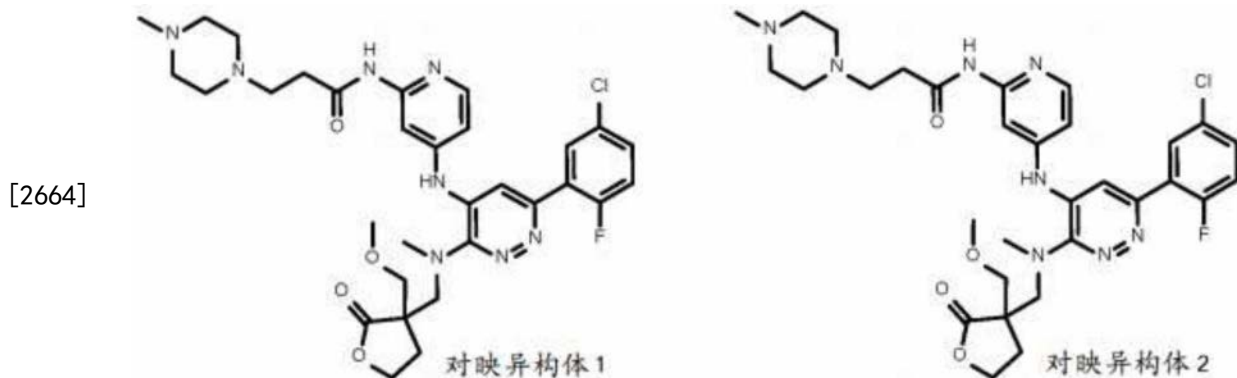
[2660]



[2661] 按照用于合成实施例115的程序,从中间体357 (100mg, 0.25mmol) 和中间体2 (105mg, 0.30mmol) 开始制备实施例200以提供标题化合物 (50mg, 0.08mmol, 31% 收率)。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :641.1 (方法4)

[2662] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.58 (s, 1H) , 8.70 (s, 1H) , 8.10 (d, J=5.8Hz, 1H) , 7.99 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H) , 7.91 (d, J=1.1Hz, 1H) , 7.66 (d, J=0.8Hz, 1H) , 7.49-7.60 (m, 1H) , 7.41 (dd, J=10.6, 8.9Hz, 1H) , 6.80 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H) , 4.14-4.29 (m, 2H) , 3.99 (d, J=14.3Hz, 1H) , 3.55 (d, J=14.5Hz, 1H) , 3.36-3.46 (m, 2H) , 3.17 (s, 3H) , 2.94 (s, 3H) , 2.55-2.62 (m, 2H) , 2.50 (s, 2H) , 2.18-2.33 (m, 2H) , 2.17-2.49 (m, 8H) , 2.14 (s, 3H) 。

[2663] 实施例201 (对映异构体1) 和实施例202 (对映异构体2) :N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- ({[3- (甲氧基甲基) -2-氧代氧杂环戊烷-3-基] 甲基) (甲基) 氨基) 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺



[2665] 通过制备型手性HPLC,将外消旋的N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- ({[3- (甲氧基甲基) -2-氧代氧杂环戊烷-3-基] 甲基) (甲基) 氨基) 哒嗪-4-基] 氨基} 吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺 (实施例200, 43mg, 0.07mmol) 分离成单一对映异构体。

[2666] 条件:

[2667]	柱	Chiralpak IC (25 x 2.0 cm), 5 μ
	流动相	正己烷/(乙醇+ 0.1%异丙胺) 45/55% v/v
	流速(ml/min)	17 ml/min

[2668]	DAD 检测	220 nm
	环	800 μL

[2669] 得到实施例201作为第一洗脱的对映异构体 (16mg)

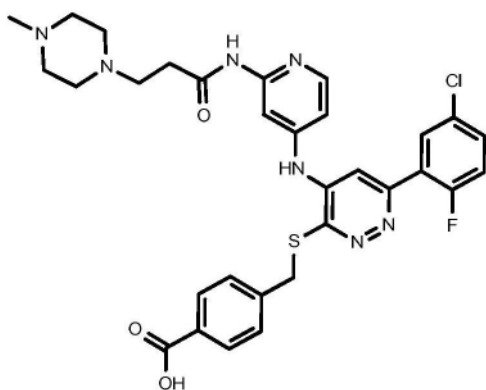
[2670] R_t . =17min, ee>99.9%; LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :641.1 (方法4)

[2671] 得到实施例202作为第二洗脱的对映异构体 (16mg)

[2672] R_t . =19.8min, ee 92.2%; LC-MS (ESI) :m/z (M+1) :641.1 (方法4)

[2673] 实施例203:4- ({[6- (5-氯-2-氟苯基) -4- ({2- [3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙烷酰氨基] 吡啶-4-基] 氨基) 哒嗪-3-基] 硫烷基) 甲基) 苯甲酸

[2674]

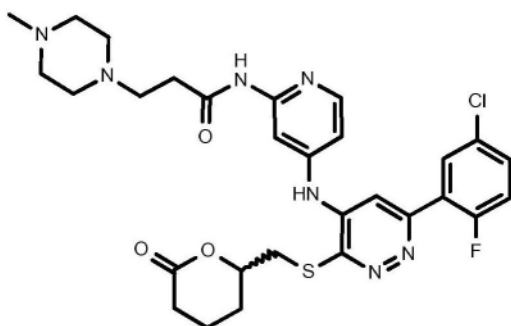


[2675] 将1M的四丁基氟化铵在THF中的溶液(0.15mL, 0.15mmol)加入中间体314(80mg, 0.13mmol)在THF(3mL)中的溶液中。将混合物在室温搅拌过夜, 然后加入4-(溴甲基)苯甲酸(28mg, 0.13mmol)并将反应物在室温搅拌1h。将混合物用EtOAc和10%柠檬酸水溶液稀释, 将各相分离, 将有机相抛弃, 将水性相在真空下浓缩, 并将残余物通过在Biotage C18筒上的反向快速色谱法(从H₂O+0.1% NH₄OH至40% MeCN)纯化以提供标题化合物(40mg, 0.06mmol, 47%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 636.5 (方法4)

[2676] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.59 (s, 1H), 8.92 (br. s, 1H), 8.10 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.97-8.04 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.57-7.64 (m, 3H), 7.38-7.47 (m, 1H), 6.90 (dd, J=5.6, 1.6Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.47-2.53 (m, 2H), 2.21-2.48 (m, 8H), 2.15 (s, 3H)。

[2677] 实施例204: N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(6-氧代氧杂环己烷-2-基)甲基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺

[2678]

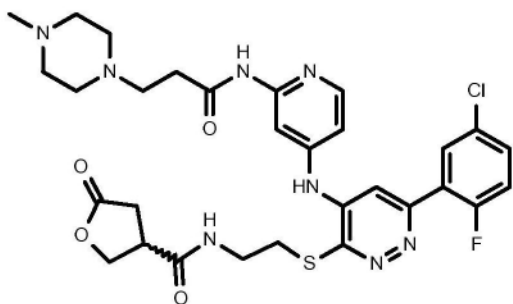


[2679] 按照用于合成实施例203的程序, 从中间体314(166mg, 0.28mmol)和6-(碘甲基)氧杂环己烷-2-酮(中间体358, 66mg, 0.28mmol)开始制备实施例204以提供标题化合物(90mg, 0.15mmol, 53%收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 614.3 (方法4)

[2680] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 10.61 (s, 1H), 8.98 (br. s, 1H), 8.11 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.04 (br. s, 1H), 7.99 (dd, J=6.4, 2.6Hz, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.61 (dt, J=8.4, 3.5Hz, 1H), 7.43 (t, J=9.7Hz, 1H), 6.92 (br. d, J=4.7Hz, 1H), 4.64-4.76 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 5H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.18-2.48 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 2.01-2.10 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.66 (dtd, J=13.7, 10.3, 6.4Hz, 1H)。

[2681] 实施例205: N-(2-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]硫烷基}乙基)-5-氧代氧杂环戊烷-3-甲酰胺

[2682]

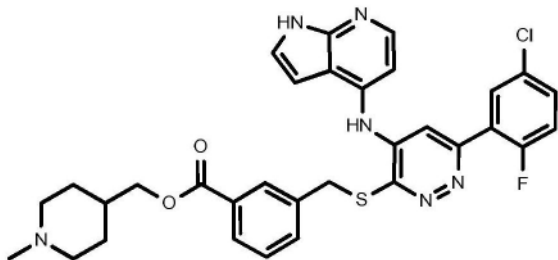


[2683] 向中间体362 (50mg, 0.09mmol) 和四氢-5-氧代-3-糠酸 (13mg, 0.10mmol) 在DCM (0.9mL) 中的溶液中, 加入DIPEA (0.04ml, 0.23mmol) 和HATU (38mg, 0.10mmol)。将反应物在室温搅拌30min。将反应物用DCM稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残余物质通过在Biotage NH筒上的快速色谱法 (从DCM至3% MeOH) 纯化, 然后通过Biotage C18筒上的反向快速色谱法 (从H₂O+0.1% NH₄OH至80% MeCN) 纯化以提供标题化合物 (20mg, 0.03mmol, 33% 收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 657.3 (方法4)

[2684] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 10.61 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.47 (br. s, 1H), 8.08-8.14 (m, 1H), 8.04 (br. s, 1H), 7.99 (dd, J=6.5, 2.7Hz, 1H), 7.67 (br. s, 1H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.43 (dd, J=10.4, 9.0Hz, 1H), 6.92 (br. d, J=4.3Hz, 1H), 4.40 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.22 (dd, J=8.9, 5.4Hz, 1H), 3.41-3.52 (m, 4H), 3.30-3.35 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.55-2.62 (m, 3H), 2.48-2.55 (m, 2H), 2.17-2.47 (m, 8H), 2.14 (s, 3H)。

[2685] 实施例206:3-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]硫烷基}甲基)苯甲酸(1-甲基哌啶-4-基)甲酯

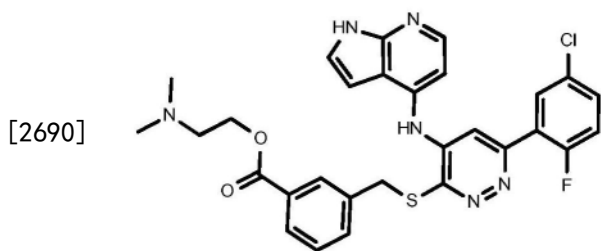
[2686]



[2687] 按照用于合成实施例23的程序, 从中间体368 (30mg, 0.04mmol) 开始制备实施例206以提供标题化合物 (10mg, 0.016mmol, 39% 收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 617.3 (方法4)

[2688] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.67 (br. s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.07-8.14 (m, 2H), 7.95 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.50 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.33-7.34 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.88 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.13 (dd, J=3.3, 1.9Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.10 (d, J=5.9Hz, 2H), 2.68 (br. d, J=11.1Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.76 (br. t, J=10.9Hz, 2H), 1.56-1.68 (m, 3H), 1.16-1.31 (m, 2H)。

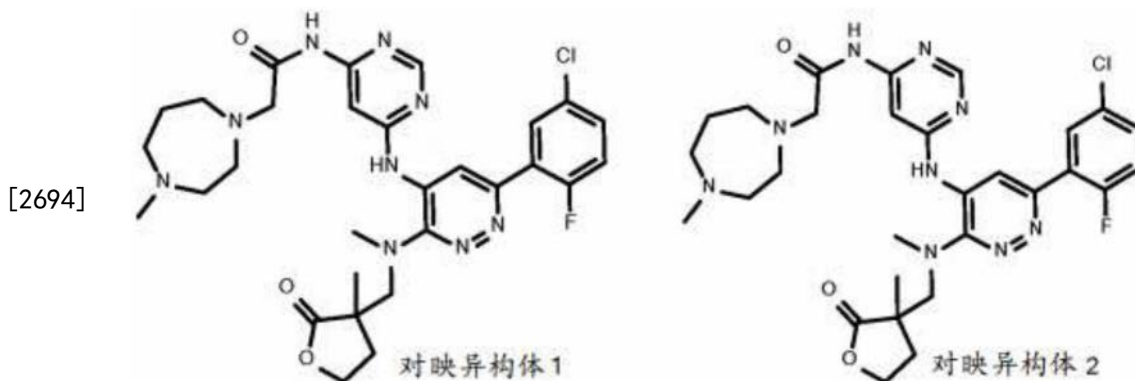
[2689] 实施例207:3-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]硫烷基}甲基)苯甲酸2-(二甲基氨基)乙酯



[2691] 将DIPEA (0.04mL, 0.24mmol)、2-(二甲基氨基)乙醇 (14mg, 0.16mmol) 和中间体367 (40mg, 0.08mmol) 在DMF (1.6mL) 中的溶液用HATU (60mg, 0.16mmol) 处理。将混合物在50°C搅拌4小时。将混合物用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。将有机相分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过在Biotage硅胶NH筒上的快速色谱法 (从cHex至5% EtOAc/MeOH 10/1) 纯化, 并然后通过Biotage硅胶筒上的快速色谱法 (从DCM至1%的MeOH) 纯化以提供标题化合物 (11mg, 0.02mmol, 24% 收率)。LC-MS (ESI): m/z (M+1): 577.3 (方法4)

[2692] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.67 (br. s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.06-8.15 (m, 2H), 7.96 (dd, J=6.5, 2.6Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.50 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.88 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.14 (dd, J=3.3, 1.9Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.34 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.17 (s, 6H)。

[2693] 实施例208 (对映异构体1) 和实施例209 (对映异构体2): N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺



[2695] 按照用于合成实施例155的程序, 从中间体372 (240mg, 0.41mmol) 和37% w/w 甲醛水溶液 (46μl, 51mmol) 开始制备N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺的外消旋体混合物 (169mg, 0.27mmol, 68% 收率)。通过制备型手性HPLC, 将它分离成单一对映异构体。

[2696] 条件:

[2697]	柱	Chiralcel OD-H (25x2.0cm), 5μ
	流动相	正己烷/(乙醇+0.1% 异丙胺) 50/50% v/v
	流速 (ml/min)	17ml/min
	DAD检测	220nm

环	800 μ L

[2698] 得到实施例208作为第一洗脱的对映异构体 (65mg)

[2699] Rt.=7.5min, ee>99.9%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 612.4 (方法4)

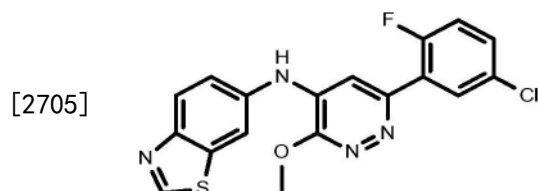
[2700] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.75 (br.s, 1H), 9.10 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (dd, J=6.6, 2.7Hz, 1H), 7.94 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.39 (ddd, J=8.7, 4.1, 2.8Hz, 1H), 7.16 (dd, J=10.4, 8.9Hz, 1H), 4.25-4.36 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 4H), 2.69-2.83 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 2H), 1.25 (s, 3H)。

[2701] 得到实施例209作为第二洗脱的对映异构体 (67mg)

[2702] Rt.=9.5min, ee 90.2%; LC-MS (ESI): m/z (M+1): 612.4 (方法4)

[2703] 缺乏与带有哒嗪环的氨基基团连接的嘧啶基、吡啶基或吡啶基稠合基团的对比性的新合成化合物

[2704] 实施例C1: [6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-基]-1,3-苯并噻唑-6-胺



[2706] 按照用于合成实施例1的程序,从6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-胺(中间体37, 80mg, 0.31mmol)和6-溴苯并噻唑(81mg, 0.38mmol)开始制备实施例C1以提供标题化合物(14mg, 0.04mmol, 11%收率)。

[2707] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 387.3 (方法1)

[2708] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.00 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.69Hz, 1H), 8.08 (dd, J=6.71, 2.75Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.09Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.35 (ddd, J=8.78, 4.21, 2.75Hz, 1H), 7.08 (dd, J=10.56, 8.80Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.29-4.36 (m, 3H)。

[2709] 本发明化合物的药理学活性

[2710] 体外测定

[2711] 使用ADP-GLO激酶测定法测量ADP的形成,监测本发明的化合物的酶活性。在将纯化的酶、底物和ATP温育后,产生的ADP被转化为ATP,ATP又被Ultra-Glo荧光素酶转化为光。发光信号与ADP量和激酶活性正相关。简而言之,通过温育2.6nM的纯化的商购可得的人ALK5(重组TGF β 1N-端GST-标记的,80-末端)、94.5 μ M终浓度的TGF β 1肽(Promega, T36-58)和超纯ATP(Promega V915B),进行激酶反应。将ATP浓度设定为ALK5的Km值(允许酶达到半数最大速度(Vmax)的底物浓度)(0.5 μ M)。将化合物和ALK5激酶混合并温育15分钟。通过在测定中以0.83 μ M的最终浓度添加ATP来启动反应。温育120min后,停止反应,并根据制造商的说明使用ADP-Glo试剂盒检测ADP产生。为了克服非常有效的化合物的测定壁限制,通过使用高ATP浓度(30倍Km)改变了测定方案。将化合物和ALK5激酶混合15分钟,并通过添加TGF β 1肽和在测定中15 μ M终浓度的ATP来引发反应。温育60分钟后,停止激酶反应,并根据制造商的说明使用ADP-Glo试剂盒检测ADP产生。在25 $^{\circ}$ C进行所有反应和温育步骤,并以384孔格式进行测定,并使用在11点浓度-应答曲线中试验的一系列参考化合物进行验证。下表4提供了各种化合物的结果,其中将化合物根据其对ALK5受体的抑制活性的效能进行分类。将结

果表示为 pIC_{50} (IC_{50} 的负对数), 并随后使用Cheng-Prusoff方程式转化成 pK_i (解离函数 K_i 的负对数)。 pK_i 值越高, 对ALK5活性的抑制越大。可以理解, 当在生化ALK5测定中测试时, 表4的所有化合物都显示出大于8.5的 pK_i 值。

[2712] 表4

实施例编号	ALK5 pK_i
式(I)的化合物, 其中 A 对应于 A1: 1、7、9、13、14、16、20、21、22、24、25、26、27、28、29、30、31、33、34、36、38、45、47、50、54、60、61、62、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、92、94、95、96、97、101、105、107、108、109、110、111、112、115、117、118、119、120、121、122、124、126、127、128、129、130、131、132、135、140、141、142、146、147、148、149、152、153、154、156、157、158、159、160、161、162、163、164、166、168、169、170、171、172、173、174、175、178、180、188、189、190、193、194、200、201、203、204、205 式(I)的化合物, 其中 A 对应于 A2: 2、3、6、32、46、51 式(I)的化合物, 其中 A 对应于 A4: 137、138、139、144、176、177、181、185、186、187、	≥ 10
198、199、208、209	
4、5、8、12、15、17、18、23、35、40、44、48、52、55、68、91、93、98、99、100、102、106、113、114、116、123、125、133、134、136、143、145、155、165、167、179、182、183、191、192、195、196、197、202、206、207	
10、11、19、37、39、40、41、42、43、49、53、56、57、58、69、70、150、151、184	8.5-9.4

[2715] 对比实施例

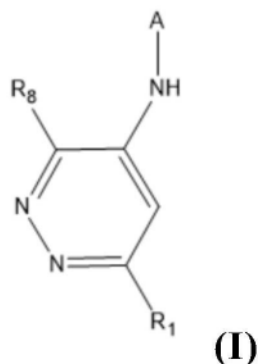
[2716] 在与上述相同的体外测定中测试实施例C1的化合物并且显示出低于8.5的 pK_i 值(表5)。

[2717] 表5

[2718]	实施例编号	ALK5 pK_i
	C1	8.2

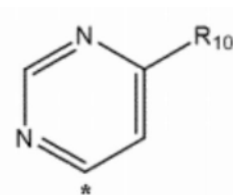
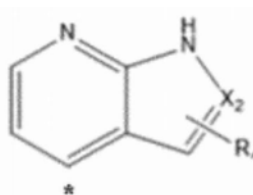
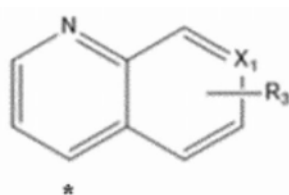
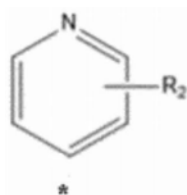
[2719] 该数据证明,与特征在于缺乏与带有哒嗪环的氨基基团连接的嘧啶基、吡啶基或吡啶基稠合基团的化合物C1相反,与带有哒嗪环的氨基基团连接的吡啶基或吡啶基稠合基团在本发明化合物中的存在出乎意料地且显著地决定了对ALK5受体的抑制活性的相关增加。

1. 通式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐



其中

A选自A1、A2、A3和A4



R_1 选自芳基和吡啶基,其中所述芳基和吡啶基任选地被一个或多个选自卤素原子和- (C_1-C_6) 烷基的基团取代;

R_2 选自- $NR_5C(O)R_6$ 、- NR_5R_9 和- NH_2 ;

X_1 是C或CH;

X_2 是C、CH或N;

R_3 是- OR_7 ;

R_4 是H或- $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基;

R_5 是H或- (C_1-C_6) 烷基;

R_6 选自被一个或多个- (C_1-C_6) 烷基取代的- (C_3-C_9) 杂环烷基;- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 亚烷基-NH- $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、- (C_1-C_6) 卤代烷基、- $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基和- (C_3-C_6) 环烷基的基团取代;- (C_1-C_6) 亚烷基- NH_2 ;任选地被一个或多个- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基取代的- (C_3-C_6) 环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基和- (C_3-C_6) 环烷基的基团取代;和任选地被一个或多个- (C_3-C_9) 杂环烷基取代的- (C_3-C_6) 环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 亚烷基-OH、- $O-(C_1-C_6)$ 烷基、- $C(O)OH$ 、- $C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基、- (C_1-C_6) 卤代烷基、- (C_3-C_6) 环烷基和卤素原子的基团取代;

R_7 选自- (C_1-C_6) 烷基和- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个- (C_1-C_6) 烷基取代;

R_8 选自- NR_AR_B ;-SH;-S- (C_1-C_6) 烷基,其中所述- (C_1-C_6) 烷基任选地被一个或多个-OH取代;-S- (C_1-C_6) 亚烷基-OH;-S- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基和氧代的基团取代;-S- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所

述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代;-S(O)=NH-(C₁-C₆)烷基;-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基;-S(O)-(C₁-C₆)烷基;-S-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH和-OH的基团取代;S-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个选自-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_C和-C(O)O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基的基团取代,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代;-S-(C₁-C₆)亚烷基-Si((C₁-C₆)烷基)₃;-S-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)亚烷基-OH;-S-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和-(C₁-C₆)烷基的基团取代;-S-(C₁-C₆)亚烷基-NH-C(O)-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代;-S-(C₁-C₆)亚烷基-NH-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代;-O-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)卤代烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-OH,其中所述-O-(C₁-C₆)亚烷基被一个或多个-OH取代;-O-(C₁-C₆)亚烷基-C(O)O-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-NR_AR_B;-O-(C₁-C₆)亚烷基-N⁺R_AR_BR_C;-O-(C₁-C₆)亚烷基-S-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-S(O)-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-NH-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基;-O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和-OH的基团取代;-O-(C₃-C₆)环烷基,其中所述-(C₃-C₆)环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)亚烷基-OH和-OH的基团取代;-O-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个-OH取代;-O-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基稠合至-(C₅-C₆)杂环烷基,其中所述-(C₅-C₆)杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和-(C₁-C₆)烷基的基团取代;-O-(C₃-C₉)杂环烷基;和-O-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代;

R₉是任选地被一个或多个选自-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和-(C₃-C₉)杂环烷基的基团取代的杂芳基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个-(C₁-C₆)烷基取代;

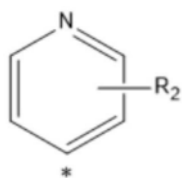
R₁₀是-NR₅C(O)R₆;

R_A是H或-(C₁-C₆)烷基;

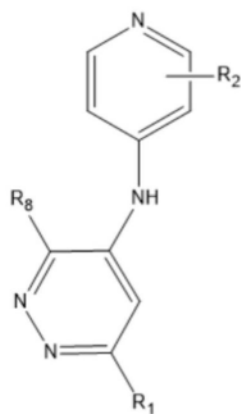
R_B是H或选自:任选地被一个或多个选自卤素和-OH的基团取代的-(C₁-C₆)烷基;-S(O)₂-(C₁-C₆)烷基;-(C₁-C₆)亚烷基-芳基,其中所述芳基被-OH取代;-(C₁-C₆)亚烷基-OH;-(C₃-C₉)杂环烷基;-(C₁-C₆)亚烷基-C(O)O-(C₁-C₆)烷基;-(C₁-C₆)亚烷基-芳基-OCO-(C₁-C₆)烷基;和-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个选自-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基和氧代的基团取代;或可替换地R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起可以形成-(C₃-C₆)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₆)杂环烷基任选地被一个或多个选自-C(O)OH、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-C(O)O-(C₁-C₆)烷基和氧代的基团取代,或所述-(C₃-C₆)杂环烷基任选地在两个邻近碳原子上被取代从而形成另外一个稠合的-(C₅-C₆)杂环烷基,其任选地被氧代取代;

R_C是-(C₁-C₆)烷基。

2. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中A是基团A1

**A1**

其由式 (Ia) 代表

**(Ia)**

R_1 选自芳基和吡啶基, 其中所述芳基和吡啶基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和卤素原子的基团取代;

R_2 选自 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5R_9$ 和 $-NH_2$;

R_5 是 H 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

R_6 选自被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代的 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基; $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-NH-C(O)O- $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $-C(O)O$ - $-(C_1-C_6)$ 烷基和 $-(C_3-C_6)$ 环烷基的基团取代; $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-NH₂; 任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基取代的 $-(C_3-C_6)$ 环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和 $-(C_3-C_6)$ 环烷基的基团取代; 和任选地被一个或多个 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基取代的 $-(C_3-C_6)$ 环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-OH、 $-O$ - $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ - $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基和卤素原子的基团取代;

R_8 选自 $-NR_AR_B$; $-SH$; $-S$ - $-(C_1-C_6)$ 烷基, 其中所述 $-(C_1-C_6)$ 烷基任选地被一个或多个 $-OH$ 取代; $-S$ - $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-OH; $-S$ - $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和氧代的基团取代; $-S$ - $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和氧代的基团取代; $-S(O) = NH$ - $-(C_1-C_6)$ 烷基; $-S(O)_2$ - $-(C_1-C_6)$ 烷基; $-S(O)$ - $-(C_1-C_6)$ 烷基; $-S$ - $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $-(C_3-C_6)$ 环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_6)$ 环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-OH 和 $-OH$ 的基团取代; $-S$ - $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-芳基, 其中所述芳基任选地被一个或多个选自 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ - $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- NR_AR_C 和 $-C(O)O$ - $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基的基团取代, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和氧代的基团取代; $-S$ - $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-Si($-(C_1-C_6)$ 烷基)₃; $-S$ - $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-O- $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-OH; $-S$ - $-(C_1-C_6)$ 亚烷基-O- $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选

自氧代和- (C_1-C_6) 烷基的基团取代;-S- (C_1-C_6) 亚烷基-NH-C(O)- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代;-S- (C_1-C_6) 亚烷基-NH- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个氧代取代;-O- (C_1-C_6) 烷基;-O- (C_1-C_6) 卤代烷基;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-OH,其中所述-O- (C_1-C_6) 亚烷基被一个或多个-OH取代;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-NR_AR_B; -O- (C_1-C_6) 亚烷基-N⁺R_AR_BR_C; -O- (C_1-C_6) 亚烷基-S- (C_1-C_6) 烷基;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-S(O)- (C_1-C_6) 烷基;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-NH-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-O- (C_1-C_6) 烷基;-O- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_6) 环烷基,其中所述- (C_3-C_6) 环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 亚烷基-OH、-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基和-OH的基团取代;-O- (C_3-C_6) 环烷基,其中所述- (C_3-C_6) 环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 亚烷基-OH和-OH的基团取代;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-芳基,其中所述芳基任选地被一个或多个-OH取代;-O- (C_1-C_6) 亚烷基-芳基,其中所述芳基稠合至- (C_5-C_6) 杂环烷基,其中所述- (C_5-C_6) 杂环烷基任选地被一个或多个选自氧代和- (C_1-C_6) 烷基的基团取代;-O- (C_3-C_9) 杂环烷基;和-O- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基和氧代的基团取代;

R₉是任选地被一个或多个选自-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基和- (C_3-C_9) 杂环烷基的基团取代的杂芳基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个- (C_1-C_6) 烷基取代;

R_A是H或- (C_1-C_6) 烷基;

R_B是H或选自:任选地被一个或多个选自卤素和-OH的基团取代的- (C_1-C_6) 烷基;-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基;- (C_1-C_6) 亚烷基-芳基,其中所述芳基被-OH取代;- (C_3-C_9) 杂环烷基;- (C_1-C_6) 亚烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基;和- (C_1-C_6) 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_9) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 亚烷基-OH、- (C_1-C_6) 亚烷基-O- (C_1-C_6) 烷基和氧代的基团取代;或可替换地R_A和R_B与它们所连接的氮原子一起可以形成- (C_3-C_6) 杂环烷基,其中所述- (C_3-C_6) 杂环烷基任选地被一个或多个选自-C(O)OH、- (C_1-C_6) 亚烷基-OH、-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基和氧代的基团取代;

R_C是- (C_1-C_6) 烷基。

3. 根据权利要求2所述的式(Ia)的化合物,其选自以下的至少一种:

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-羟基乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[3-(2-氨基乙氧基)-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲磺酰氨基乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

4-{[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基甲酰基]甲基}-1-甲基哌嗪-2-甲酸甲酯;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-甲氧基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3-[4- (2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-甲氧基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -2-[4- (2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]乙酰胺;

2- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -4- ({2-[3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氧基}乙酸甲酯;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (甲基硫烷基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-甲硫亚磺酰基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-甲磺酰基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[亚氨基(甲基)氧代-??-硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

3-[4- (2-氨基乙基)哌嗪-1-基]-N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (甲基硫烷基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) 丙酰胺;

N-[2- (4- {2-[(4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (甲基硫烷基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) 氨基甲酰基]乙基)哌嗪-1-基) 乙基]氨基甲酸甲酯;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[(2-羟基乙基) 硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[(2-羟基乙基) 硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -4- (4-甲基哌嗪-1-基) 丁酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[(2-羟基乙基) 硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -2- {6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基} 乙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[(2-羟基乙基) 硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -2- {5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基} 乙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[(2-羟基乙基) 硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -2-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[(2-羟基乙基) 硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -2- (4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 乙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3-[(3-羟基丙基) 硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (甲基氨基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (二甲基氨基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (2-甲氧基乙氧基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (2-甲氧基乙氧基) 哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基) -3-

[4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基]丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(吗啉-4-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(吗啉-4-基)丙酰胺;

2-({4-[(2-氨基吡啶-4-基)氨基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基}氧基)乙烷-1-醇;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

N-[2-({4-[(2-氨基吡啶-4-基)氨基]-6-(5-氯-2-氟苯基)哒嗪-3-基}氧基)乙基]甲磺酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-甲氧基哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,2-二氟乙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(甲基硫烷基)丙氧基]哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(3-甲磺酰基丙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

(3-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-[(2-环丙烷酰氨基吡啶-4-基)氨基]哒嗪-3-基}氧基)丙基)三甲基氮鎓氯化物;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基硫烷基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙氧基)哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

N4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]哒嗪-4-基]吡啶-2,4-二胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(1s,3s)-3-羟基环丁基]甲氧基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(2,3-二羟基丙氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1s,3s)-3-(羟甲基)环丁氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-{6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.2.2]壬-3-基}乙酰胺;

顺式-N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基]硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,3-二羟基丙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

顺式-N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺;

反式-N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(硫代吗啉-4-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{4-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基}环丁烷-1-甲酰胺;

5-[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)

氨基]-3-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

(1s,3s)-N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

反式-N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式-N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯;

1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸;

1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸丙烷-2-基酯;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲基]氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲基](甲基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(二甲基氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{7-氧代-6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-[(2-{2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰氨基}吡啶-4-基)氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(氧杂环戊烷-3-基氧基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基苯基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基-3-甲基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基-3-甲基环丁基)甲氧基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

3-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氧基}甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯;

顺式3-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氧基}甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-[(1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]乙酰胺;

4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]吗啉-2-甲酸甲酯;

4-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]吗啉-2-甲酸锂盐;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

N-(4-((6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基((3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基)氨基)

哒嗪-4-基)氨基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

N-(4-((6-(5-氯-2-氟苯基)-3-(甲基((3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基)氨基)哒嗪-4-基)氨基)吡啶-2-基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酰胺;

3-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基](甲基)氨基}-2,2-二甲基丙酸乙酯;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[甲基(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-2-甲酸丙烷-2-基酯;

1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-2-甲酸铵;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(羟甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基}(甲基)氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-羟基环丁基)甲基]硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4-(丙烷-2-基)哌嗪-1-基]环丁烷-1-甲酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-乙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-乙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-环丙基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲氧基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

反式1-{3-[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基甲酰基]环丁基}哌啶-4-甲酸乙酯;

顺式1-{3-[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基甲酰基]环丁基}哌啶-4-甲酸乙酯;

顺式1-{3-[(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)氨基甲酰基]环丁基}哌啶-4-甲酸;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环丁烷-1-甲酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4,4-二氟-3-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[4,4-二氟-3-(羟甲基)哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[3-(2-氟乙基)-4-甲基哌啶-1-基]环丁烷-1-甲酰胺;

反式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{5-甲基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基}环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{5-甲基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基}环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-{6-甲基-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基}环丁烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-硫烷基吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(4-甲基哌啶-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(4-环丙基哌啶-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺;

1-[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(3,5-二甲基哌啶-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)吡嗪-3-基]氮杂环丁烷-2-甲酸丙烷-2-基酯;

顺式N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)环戊烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基]硫烷基}吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]吡嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-[(3,5-二甲基哌啶-1-基)甲基]二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)硫烷基]吡嗪-4-

基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-2-(3,5-二甲基哌嗪-1-基)乙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{[2-(2-羟基乙氧基)乙基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

3-({[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]硫烷基}甲基)苯甲酸;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基}(甲基)氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

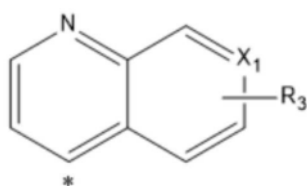
N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基}(甲基)氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-({[3-(甲氧基甲基)-2-氧代氧杂环戊烷-3-基]甲基}(甲基)氨基)哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

N-(4-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(6-氧代氧杂环己烷-2-基)甲基]硫烷基}哒嗪-4-基]氨基}吡啶-2-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺;

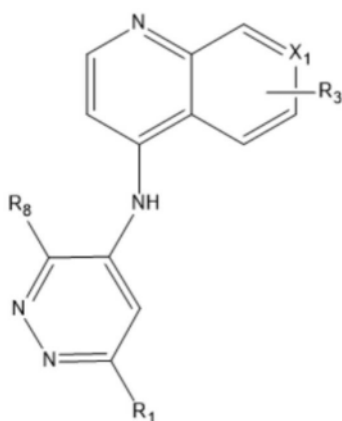
N-(2-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-4-({2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙烷酰氨基]吡啶-4-基}氨基)哒嗪-3-基]硫烷基}乙基)-5-氧代氧杂环戊烷-3-甲酰胺。

4. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,其中A是基团A2



A2

其由式(Ib)代表



(Ib)

X₁是C或CH;

R₃是-OR₇;

R₇选自-(C₁-C₆)烷基和-(C₁-C₆)亚烷基-(C₃-C₉)杂环烷基,其中所述-(C₃-C₉)杂环烷基任选地被一个或多个-(C₁-C₆)烷基取代;

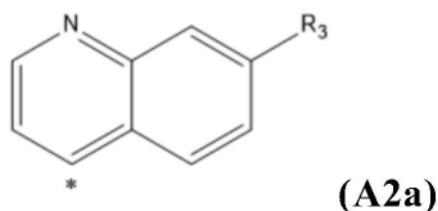
R_8 选自 $-NR_AR_B$; $-O-(C_1-C_6)$ 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 卤代烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-OH, 其中所述 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基被一个或多个-OH取代; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- NR_AR_B ; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $N^+R_AR_BR_C$; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S(O)- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-NH-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-O- (C_1-C_6) 烷基和 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代;

R_A 是H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

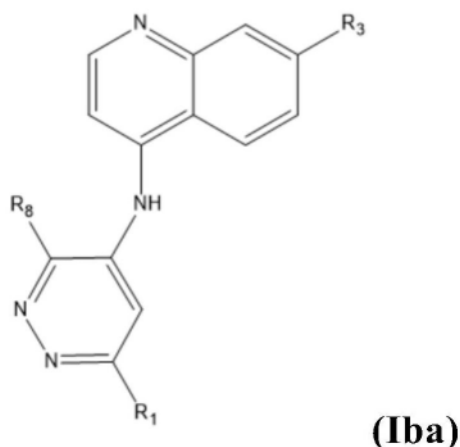
R_B 是H或选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基;

R_C 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

5. 根据权利要求4所述的式 (Ib) 的化合物及其药学上可接受的盐, 其中A是A2a



其由式 (Iba) 代表



R_3 是 $-OR_7$;

R_7 选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代;

R_8 选自 $-NR_AR_B$; $-S-(C_1-C_6)$ 烷基; $-S-(C_1-C_6)$ 亚烷基-OH; $-S(O)=NH-(C_1-C_6)$ 烷基; $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基; $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 卤代烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-OH, 其中所述 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基被一个或多个-OH取代; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-C(O)O- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- NR_AR_B ; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $N^+R_AR_BR_C$; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S(O)- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-NH-S(O)₂- (C_1-C_6) 烷基; $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基-O- (C_1-C_6) 烷基和 $-O-(C_1-C_6)$ 亚烷基- (C_3-C_9) 杂环烷基, 其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代;

R_A 是H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

R_B 是H或选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基;

R_C 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

6. 根据权利要求5所述的式 (Iba) 的化合物, 其选自以下中的至少一种:

2- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -4- ({7-[2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-基} 氨基) 哒嗪-3-基] 氧基} 乙烷-1-醇;

N-[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (2,2-二氟乙氧基) 哒嗪-4-基]-7-[2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-胺;

N-[3- (2-氨基乙氧基) -6- (5-氯-2-氟苯基) 哒嗪-4-基]-7-[2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-胺;

N- (2- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -4- ({7-[2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-基} 氨基) 哒嗪-3-基] 氧基} 乙基) 甲磺酰胺;

N-[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (2-甲氧基乙氧基) 哒嗪-4-基]-7-[2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-胺;

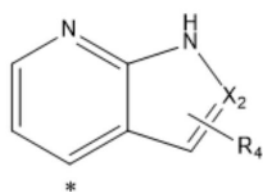
N-[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 哒嗪-4-基]-7-甲氧基喹啉-4-胺;

N-[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [2- (二甲基氨基) 乙氧基] 哒嗪-4-基]-7-甲氧基喹啉-4-胺;

N-[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- 甲氧基哒嗪-4-基]-7-[2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-胺;

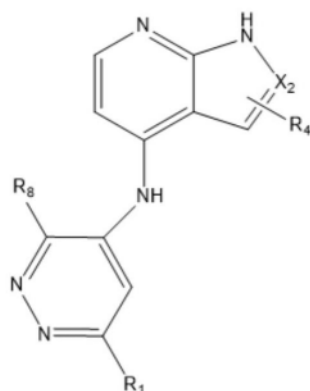
N-[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- (2,2,2-三氟乙氧基) 哒嗪-4-基]-7-[2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] 喹啉-4-胺。

7. 根据权利要求1所述的式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐, 其中A是A3



A3

其由式 (Ic) 代表



(Ic)

R₁选自芳基和吡啶基, 其中所述芳基和吡啶基任选地被一个或多个卤素原子取代;

X₂是C、CH或N;

R₄是H或-C(O)O-(C₁-C₆) 烷基;

R₈选自-NR_AR_B; -S-(C₁-C₆) 亚烷基-芳基, 其中所述芳基任选地被一个或多个选自-C(O)

0- (C₁-C₆) 亚烷基-NR_AR_C和-C(O)O- (C₁-C₆) 亚烷基- (C₃-C₉) 杂环烷基的基团取代,其中所述- (C₃-C₉) 杂环烷基任选地被一个或多个选自- (C₁-C₆) 烷基和氧代的基团取代;-0- (C₁-C₆) 烷基;-0- (C₁-C₆) 卤代烷基;-0- (C₁-C₆) 亚烷基-OH,其中所述-0- (C₁-C₆) 亚烷基被一个或多个-OH取代;-0- (C₁-C₆) 亚烷基-C(O)O- (C₁-C₆) 烷基;-0- (C₁-C₆) 亚烷基-NR_AR_B; -0- (C₁-C₆) 亚烷基-N⁺R_AR_BR_C; -0- (C₁-C₆) 亚烷基-S- (C₁-C₆) 烷基;-0- (C₁-C₆) 亚烷基-S(O)- (C₁-C₆) 烷基;-0- (C₁-C₆) 亚烷基-S(O)₂- (C₁-C₆) 烷基;-0- (C₁-C₆) 亚烷基-0- (C₁-C₆) 烷基和-0- (C₁-C₆) 亚烷基- (C₃-C₉) 杂环烷基,其中所述- (C₃-C₉) 杂环烷基任选地被一个或多个- (C₁-C₆) 烷基取代;

R_A是H或- (C₁-C₆) 烷基;

R_B是H或选自- (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂- (C₁-C₆) 烷基;

R_C是- (C₁-C₆) 烷基。

8. 根据权利要求7所述的式 (Ic) 的化合物,其选自以下中的至少一种:

4- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [3- (二甲基氨基) 丙氧基] 哒嗪-4-基] 氨基} -1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-2-甲酸甲酯;

(3- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -4- {[2- (甲氧基羰基) -1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基] 氨基} 哒嗪-3-基] 氧基} 丙基) 三甲基氮鎓氯化物;

6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基] -N- {1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基} 哒嗪-4-胺;

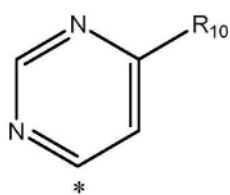
6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [2- (二甲基氨基) 乙氧基] -N- {1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基} 哒嗪-4-胺;

6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [2- (二甲基氨基) 乙氧基] -N- {1H-吡啶并 [3,4-b] 吡啶-4-基} 哒嗪-4-胺;

3- ({[6- (5-氯-2-氟苯基) -4- ({1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基] 氨基) 哒嗪-3-基] 硫烷基} 甲基) 苯甲酸 (1-甲基哌啶-4-基) 甲酯;

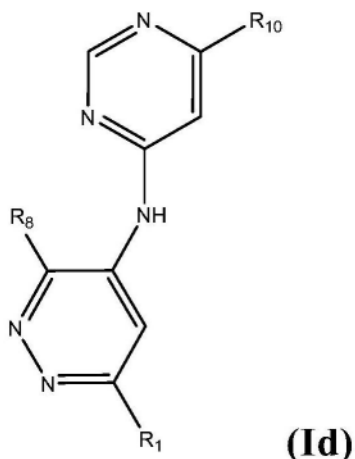
3- ({[6- (5-氯-2-氟苯基) -4- ({1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-4-基] 氨基) 哒嗪-3-基] 硫烷基} 甲基) 苯甲酸2- (二甲基氨基) 乙酯。

9. 根据权利要求1所述的式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐,其中A是A4



A4

其由式 (Id) 代表



R_1 是任选地被一个或多个卤素原子取代的芳基；

R_{10} 是 $-NR_5C(O)R_6$ ；

R_5 是H；

R_6 选自被一个或多个 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基取代的 $-(C_3-C_6)$ 环烷基，其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和 $-(C_3-C_6)$ 环烷基的基团取代； $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基，其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代；和任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基取代的 $-(C_3-C_6)$ 环烷基，其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代；

R_8 选自 $-NR_AR_B$ ； $-S-(C_1-C_6)$ 烷基，其中所述 $-(C_1-C_6)$ 烷基任选地被一个或多个 $-OH$ 取代； $-S-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-OH$ ，其中所述 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代； $-S-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基，其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个 $-(C_1-C_6)$ 烷基取代； $-S(O)=NH-(C_1-C_6)$ 烷基； $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 烷基； $-S(O)-(C_1-C_6)$ 烷基； $-S-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-Si((C_1-C_6)烷基)_3$ ；

R_A 是H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；

R_B 选自 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基，其中所述 $-(C_3-C_9)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-(C_1-C_6)$ 烷基和氧代的基团取代；或可替换地 R_A 和 R_B 与它们所连接的氮原子一起可以形成 $-(C_3-C_6)$ 杂环烷基，其中所述 $-(C_3-C_6)$ 杂环烷基任选地被一个或多个选自 $-C(O)OH$ 、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 $-OH$ 、 $-C(O)O-(C_1-C_6)$ 烷基和氧代的基团取代，或所述 $-(C_3-C_6)$ 杂环烷基任选地在两个邻近碳原子上被取代从而形成另外一个稠合的 $-(C_5-C_6)$ 杂环烷基，其任选地被氧代取代。

10. 根据权利要求9所述的式(Id)的化合物，其选自以下中的至少一种：

顺式N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-[(2-羟基乙基)硫烷基]哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)环丁烷-1-甲酰胺；

N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺；

对映异构体1N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺；

对映异构体2N-(6-{[6-(5-氯-2-氟苯基)-3-{甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}哒嗪-4-基]氨基}嘧啶-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰胺；

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -2- (4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 乙酰胺;

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -2- (4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 乙酰胺;

顺式N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺;

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -3- (4-甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -3- (3,5-二甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

顺式N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -3- (4-环丙基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺;

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- [(2-羟基乙基) 硫烷基] 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -3- [(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基] 二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺;

反式N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -3- (3,5-二甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺;

顺式N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -3- (3,5-二甲基哌嗪-1-基) 环丁烷-1-甲酰胺;

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {[2- (三甲基甲硅烷基) 乙基] 硫烷基] 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -3- (3,5-二甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -3- (3,5-二甲基哌嗪-1-基) 丙酰胺;

N- (6- {[6- (5-氯-2-氟苯基) -3- {甲基[(3-甲基-2-氧代氧杂环戊烷-3-基) 甲基]氨基} 哒嗪-4-基]氨基} 嘧啶-4-基) -2- (4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 乙酰胺。

11. 一种药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的根据权利要求1至10中的任一项所述的式(I)的化合物。

12. 用于通过吸入施用的根据权利要求11所述的药物组合物。

13. 用于用作药物的根据权利要求1至10中的任一项所述的式(I)的化合物或根据权利要求11和12所述的药物组合物。

14. 根据权利要求13的用于所述用途的式(I)的化合物或药物组合物,其用于预防和/或治疗哺乳动物中由ALK5信号传递途径介导的疾病、障碍或病症。

15. 根据权利要求13和14的用于所述用途的式(I)的化合物或药物组合物,其用于预防和/或治疗纤维化和/或涉及纤维化的疾病、障碍或病症。

16. 根据权利要求15的用于所述用途的式(I)的化合物或药物组合物,其用于预防和/或治疗纤维化,包括肺纤维化、特发性肺纤维化(IPF)、肝纤维化、肾纤维化、眼纤维化、心脏纤维化、动脉纤维化和系统性硬化症。

17. 根据权利要求16的用于所述用途的式(I)的化合物或药物组合物,其用于预防和/或治疗特发性肺纤维化(IPF)。