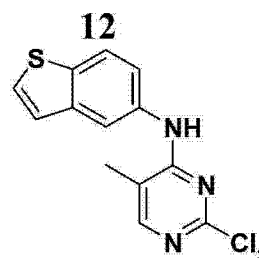
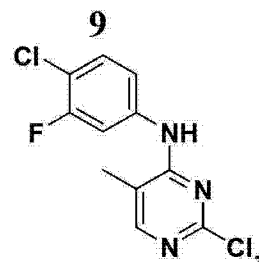
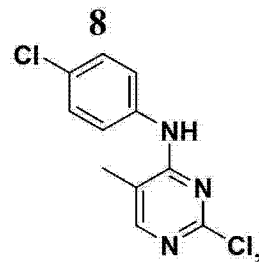
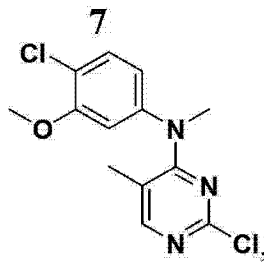
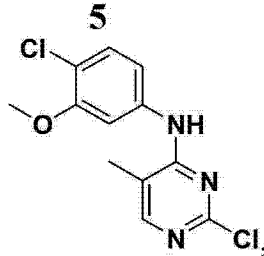
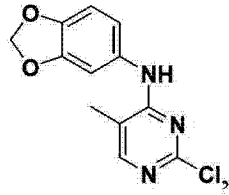
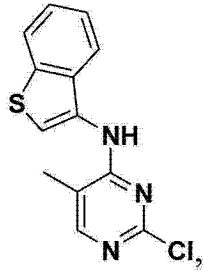


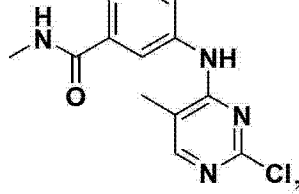
1. 一种化合物或其盐,其中所述化合物选自下组:



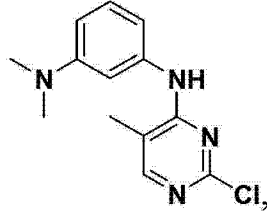
13



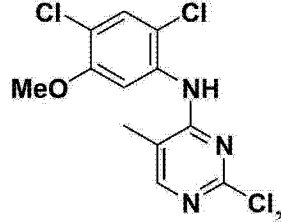
14



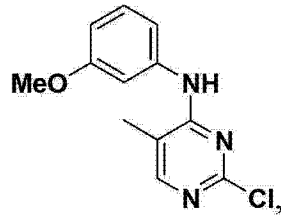
17



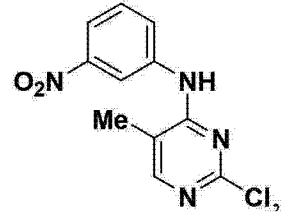
18

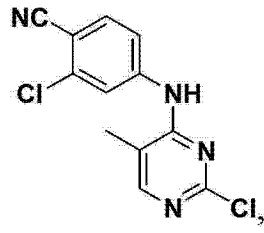


23

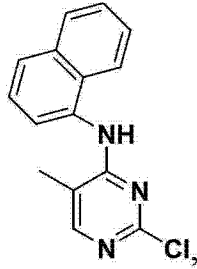


24

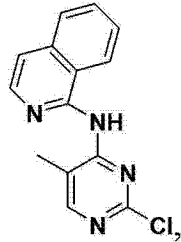




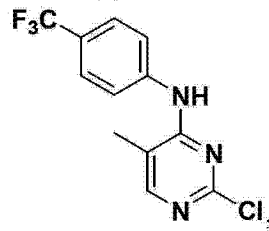
26



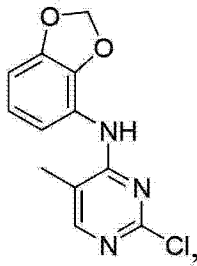
27



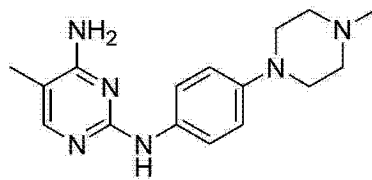
28



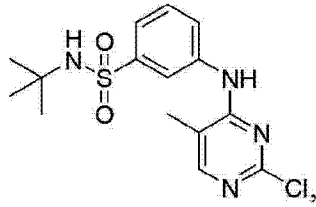
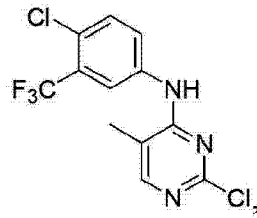
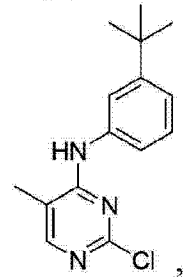
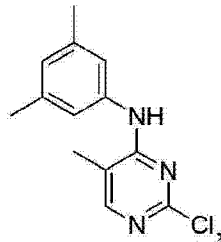
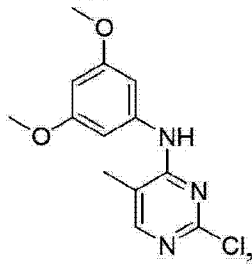
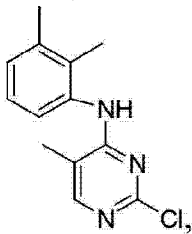
29

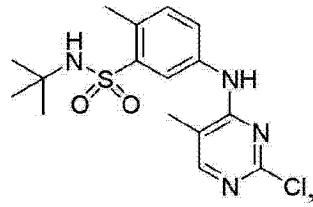
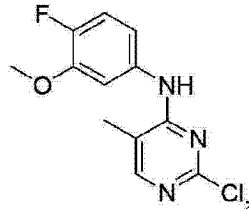
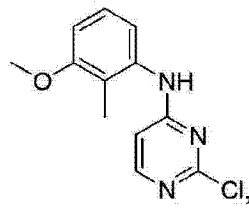
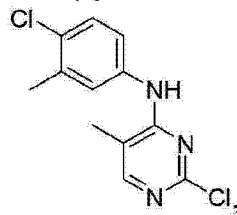
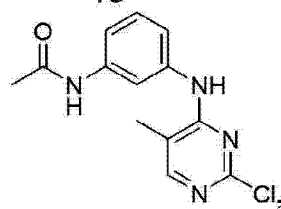
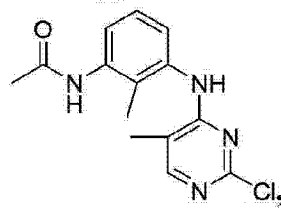
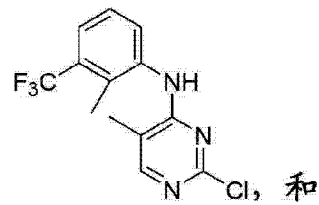


30

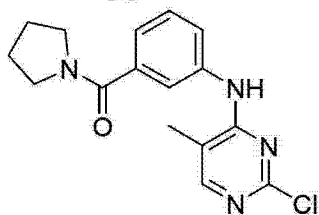


32

**33****37****41****51****52****61**

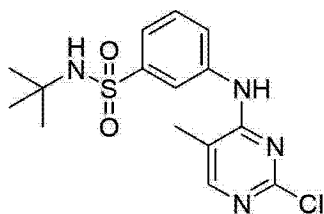
**67****69****70****73****75****77**

80



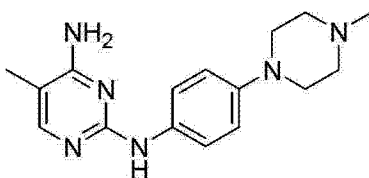
82

2. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中所述化合物具有下式:



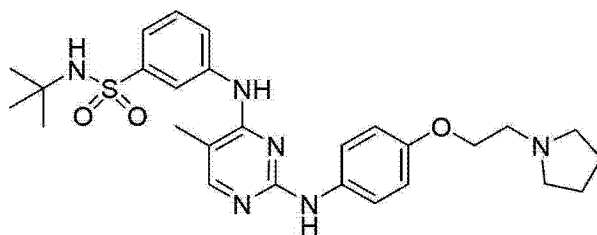
33

3. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中所述化合物具有下式:



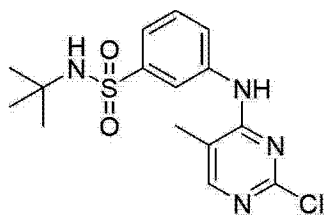
32

4. 制备式 LVII 化合物的方法:



LVII

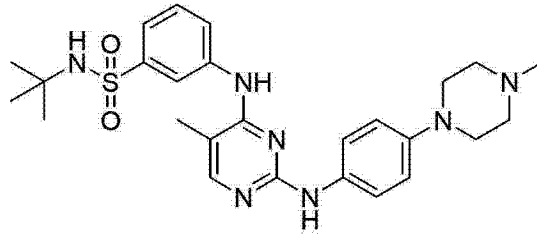
所述方法包括使 4-(2-(吡咯烷-1-基)-乙氧基)-苯基胺与式 33 化合物反应:



33

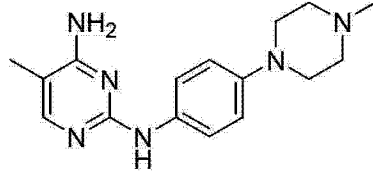
5. 权利要求 4 的方法, 其还包括对来自使式 33 化合物与 4-(2-(吡咯烷-1-基)-乙氧基)-苯基胺反应的步骤的粗产物进行纯化。

6. 制备式 XLV 化合物的方法:



XLV

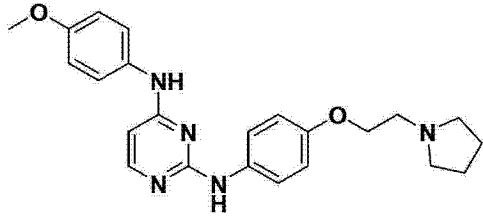
所述方法包括使 3-溴-N-叔丁基-苯磺酰胺与式 32 化合物反应：



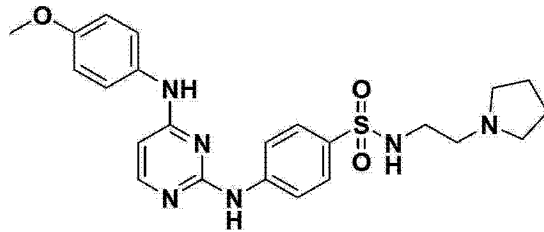
32

7. 权利要求 6 的方法, 其还包括对来自使式 32 化合物与 3-溴-N-叔丁基-苯磺酰胺反应的步骤的粗产物进行纯化。

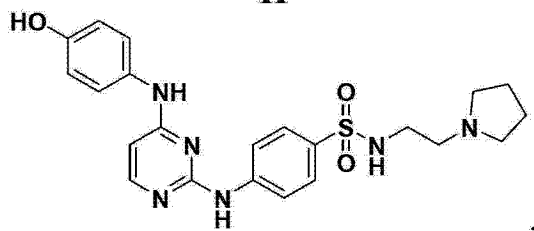
8. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中该化合物选自下组：



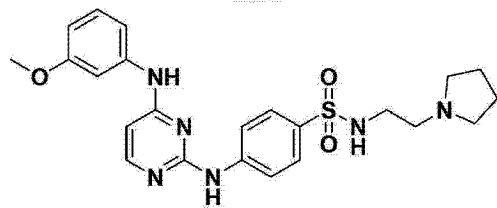
I



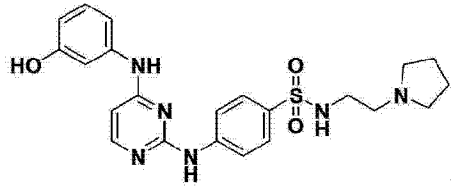
II



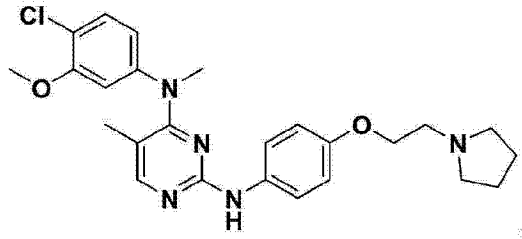
III



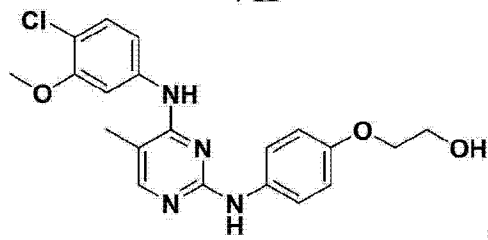
IV



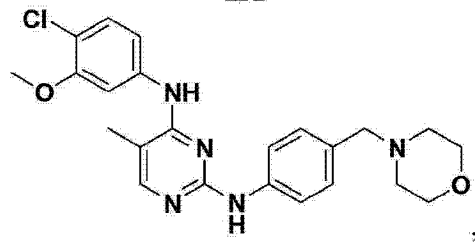
V



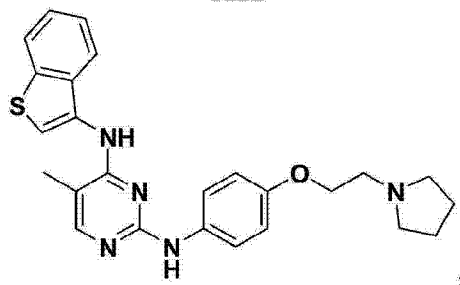
VII



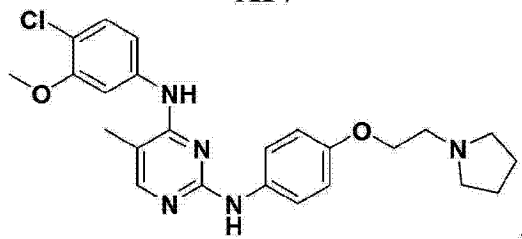
IX



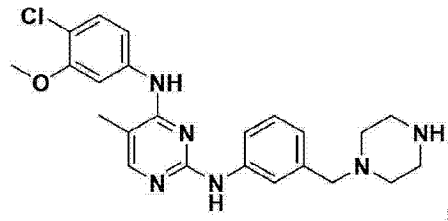
XII



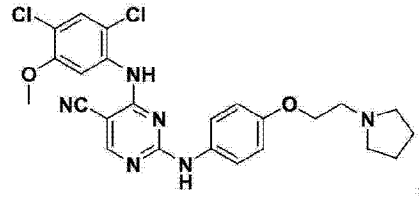
XIV



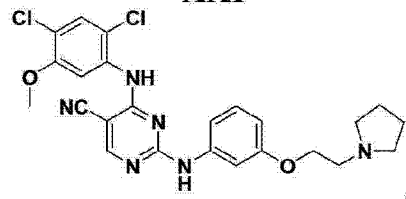
XVII



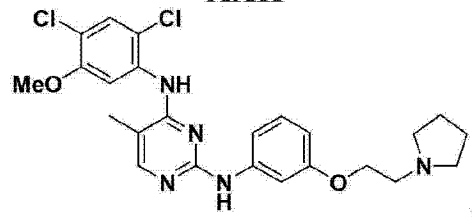
XX



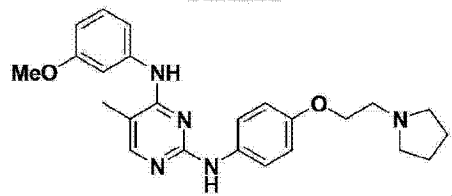
XXI



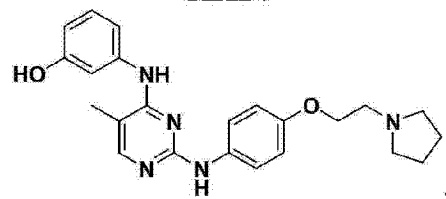
XXII



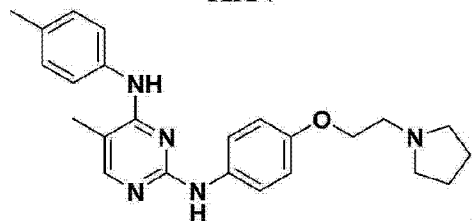
XXIII



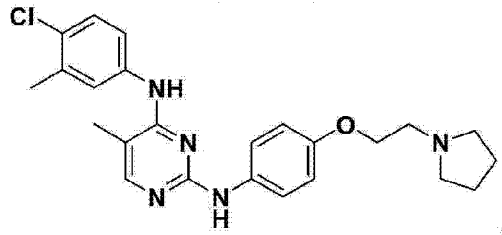
XXIV



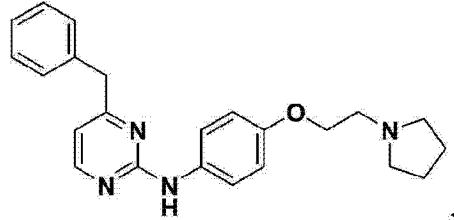
XXV



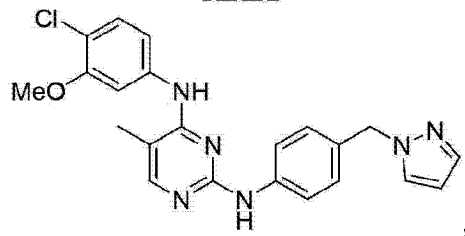
XXVIII



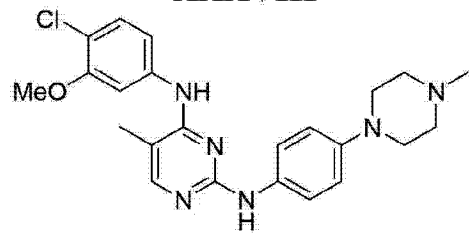
XXIX



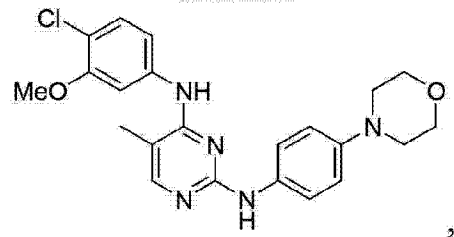
XXX



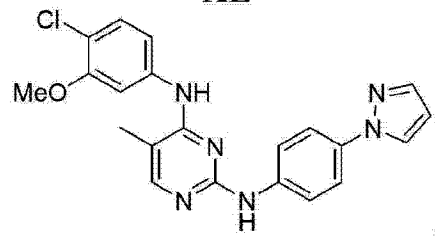
XXXVIII



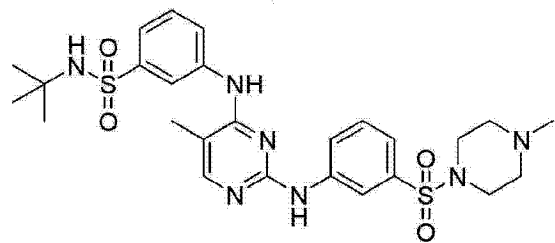
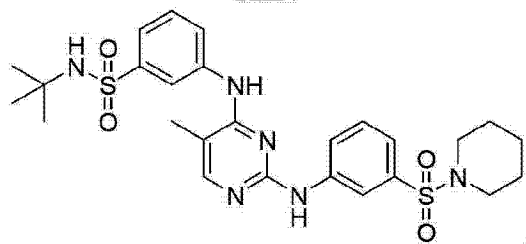
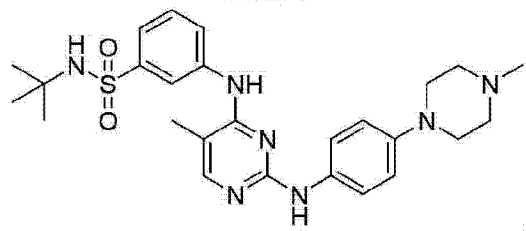
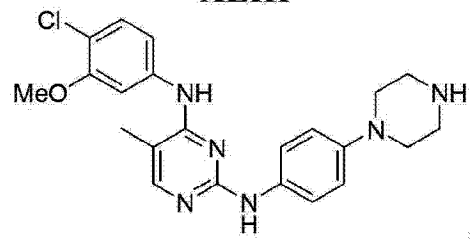
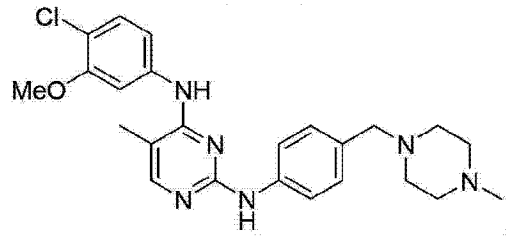
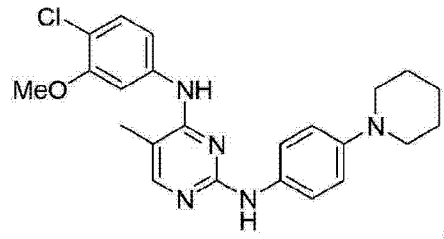
XXXIX

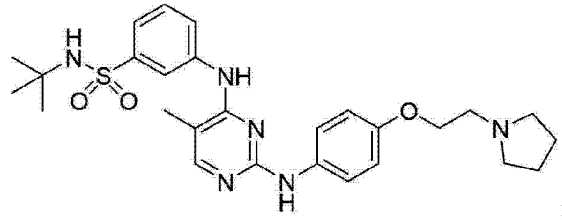


XL

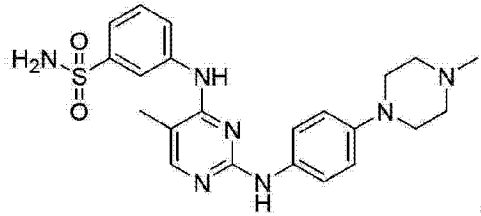


XLI

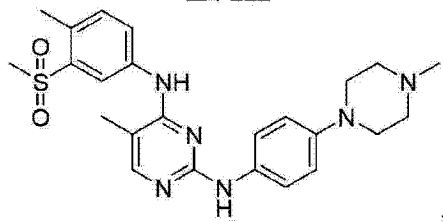




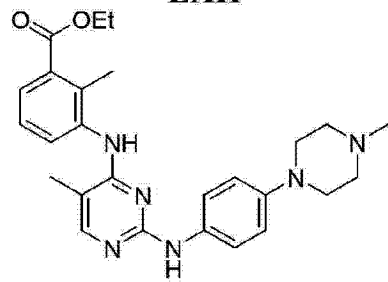
LVII



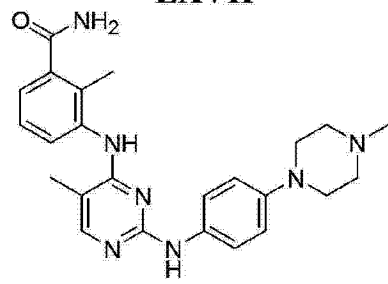
LVIII



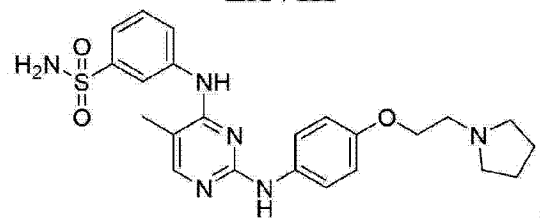
LXII



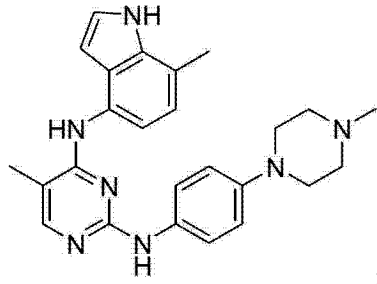
LXVII



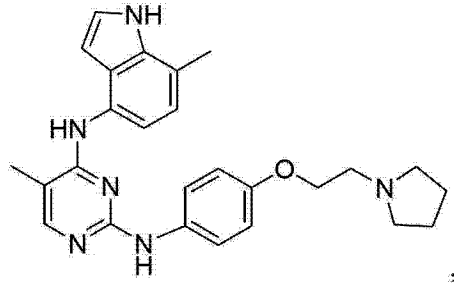
LXVIII



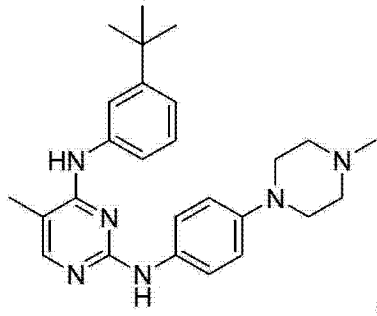
LXX



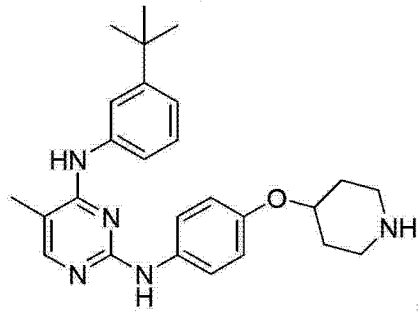
LXXIII



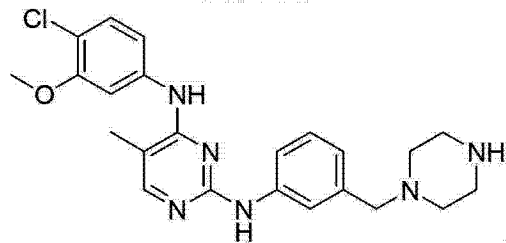
LXXV



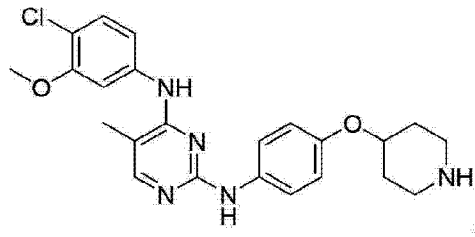
LXXVIII



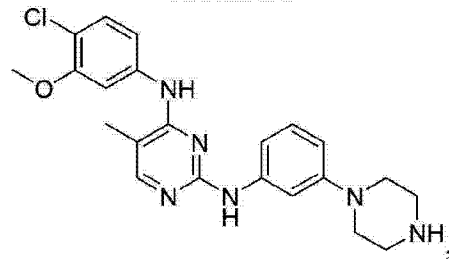
LXXIX



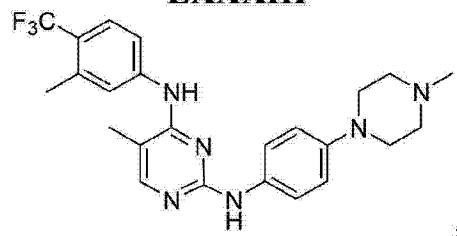
LXXXI



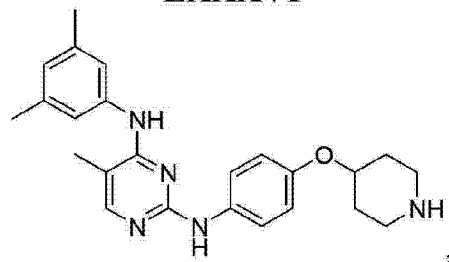
LXXXII



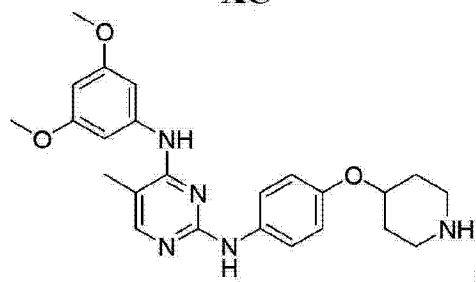
LXXXIII



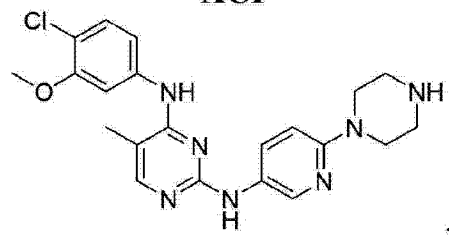
LXXXVI



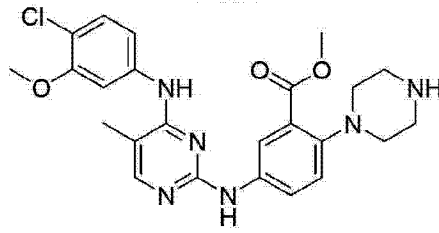
XC



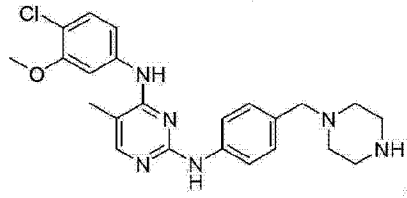
XCI



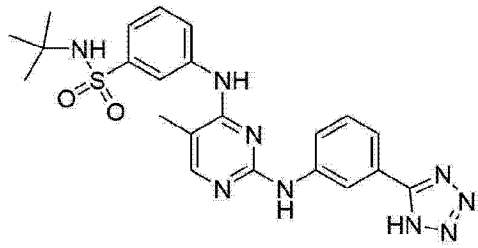
XCV



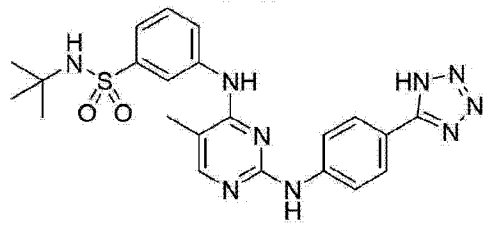
XCVI



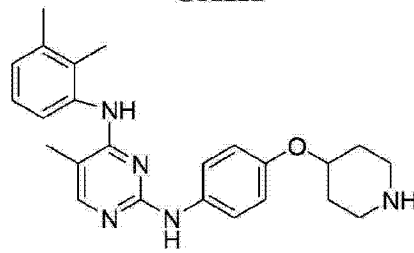
CIV



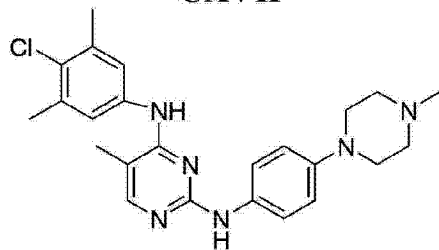
CXII



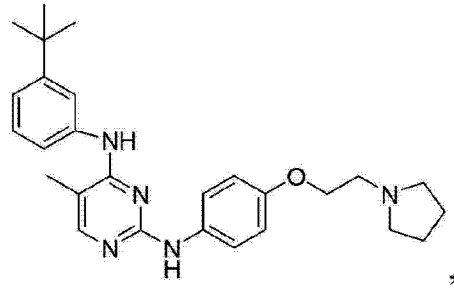
CXIII



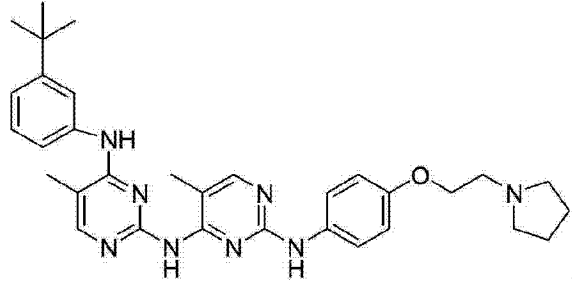
CXVII



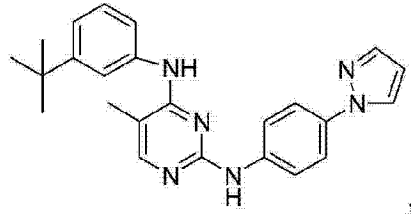
CXVIII



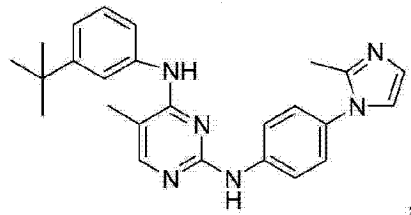
CXIX



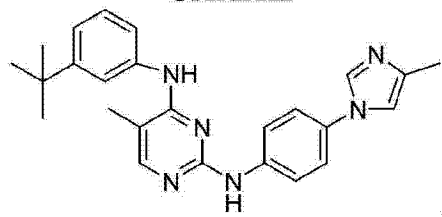
CXX



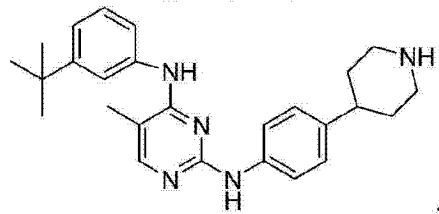
CXXX



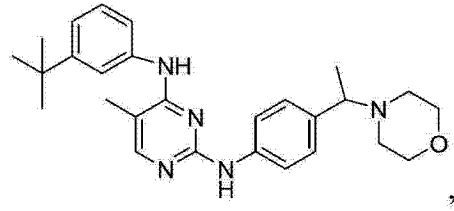
CXXXII



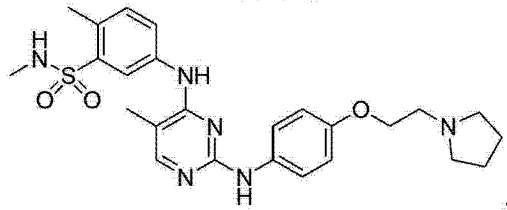
CXXXIII



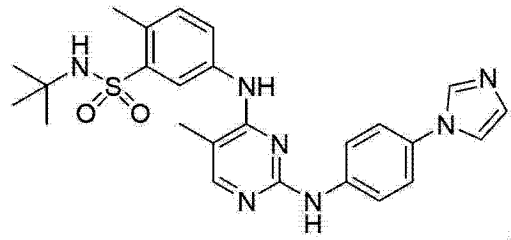
CXXXIV



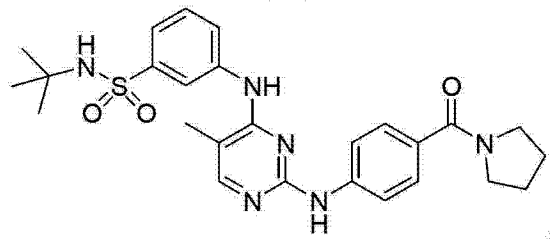
CXXXV



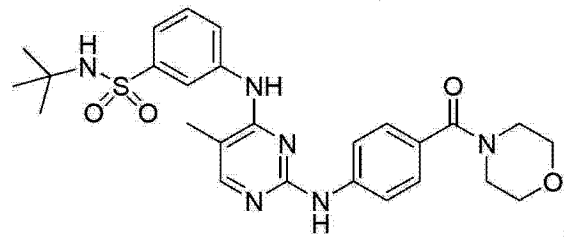
CXXXVI



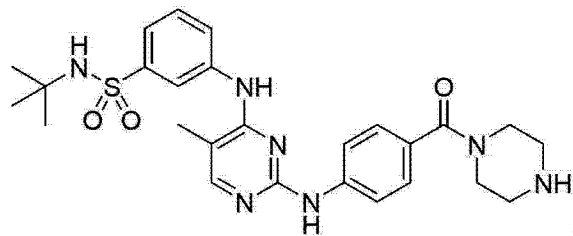
CXXXVII



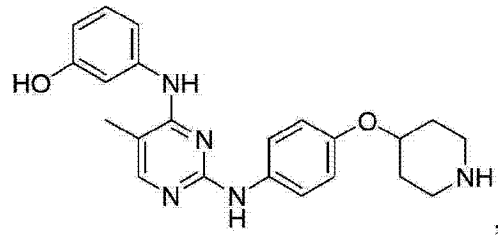
CXXXVIII



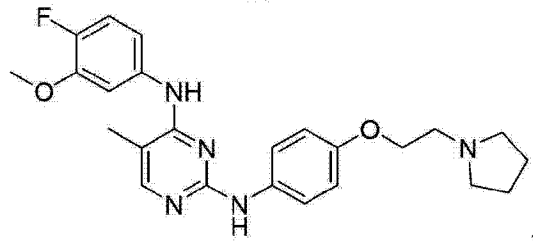
CXXXIX



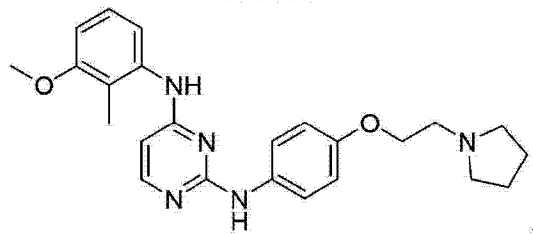
CXL



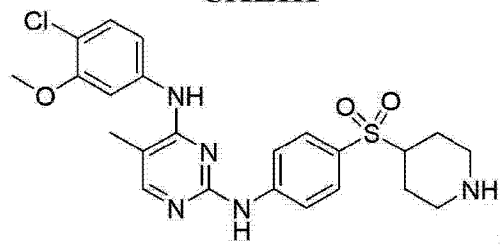
CXL I



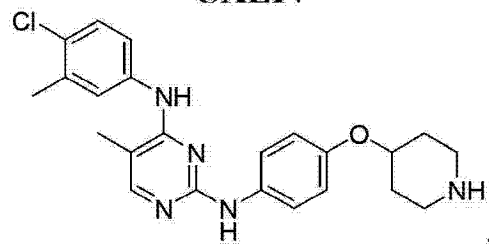
CXL II



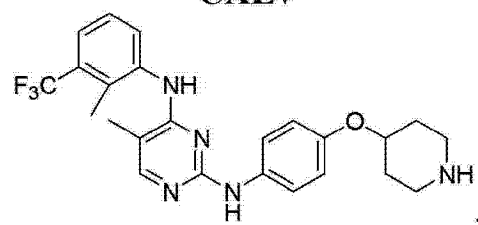
CXL III



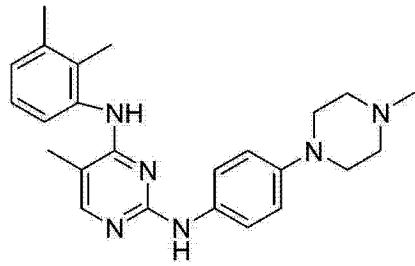
CXL IV



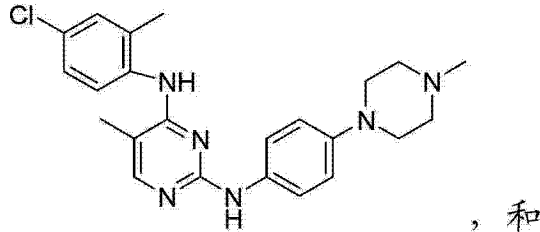
CXL V



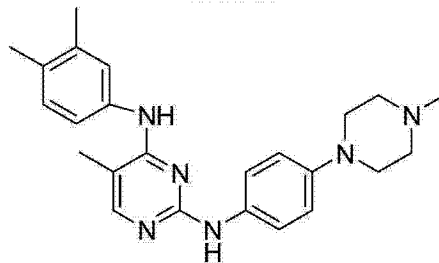
CL



CLX



CLXI



CLXII

9. 药物组合物, 包含权利要求 8 的至少一种化合物或其药学上可接受的盐, 及药学上可接受的载体。

10. 权利要求 8 的至少一种化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗性和 / 预防性处置与 JAK2 家族激酶有关的病症的药物中的用途。

11. 权利要求 10 的用途, 其中所述病症为与生成血管相关的病症。

12. 权利要求 10 的用途, 其中所述病症为骨髓组织增殖病症、癌症或眼病。

13. 权利要求 10 的用途, 其中所述病症为真性红细胞增多症。

14. 权利要求 10 的用途, 其中所述病症为特发性血小板增多。

15. 权利要求 10 的用途, 其中所述病症为骨髓纤维化伴骨髓化生。

16. 权利要求 10 的用途, 其中所述病症为任何与骨髓相关的病症。

17. 权利要求 10 的用途, 其中所述病症为增生型糖尿病视网膜病变。

18. 权利要求 10 的用途, 其中所述病症为癌症, 其选自消化 / 胃肠道癌, 结肠癌, 肝癌, 皮肤癌, 乳腺癌, 卵巢癌, 前列腺癌, 淋巴瘤, 白血病, 肾癌, 肺癌, 肌肉癌, 骨癌, 膀胱癌和脑癌。

19. 权利要求 10 的用途, 其中所述病症为血液病。

20. 权利要求 10 的用途, 其中所述病症为白血病。

21. 权利要求 20 的用途, 其中所述白血病为急性髓性白血病。

22. 权利要求 20 的用途, 其中所述白血病为慢性髓性白血病 (CML)。

23. 权利要求 22 的用途, 其中所述的慢性髓性白血病抵抗目前的治疗。

24. 权利要求 10 的用途,其中所述病症为骨髓组织增殖病症。
25. 权利要求 24 的用途,其中所述的骨髓组织增殖病症因激酶突变而产生。
26. 权利要求 24 的用途,其中所述的骨髓组织增殖病症因 JAK 家族激酶途径功能的获得而产生。
27. 权利要求 24 的用途,其中所述的骨髓组织增殖病症作为因 JAK 家族激酶途径功能的获得导致基因或蛋白质融合的结果而产生。
28. 权利要求 10 的用途,其中所述病症为硬皮病。
29. 权利要求 10 的用途,其中所述病症为类风湿性关节炎。
30. 制备药物组合物的方法,包括权利要求 8 的至少一种化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体组合。

激酶的联 - 芳基间 - 嘧啶抑制剂

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2006年10月26日;申请号:200680049966.8(国际申请号:PCT/US2006/042044);发明名称:激酶的联-芳基间-嘧啶抑制剂)的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及蛋白酪氨酸激酶抑制剂、包含本发明化合物的其药学上可接受的组合物和使用该组合物治疗各种病症的方法的领域。本发明特别涉及蛋白酪氨酸激酶的 JAK 家族的抑制剂。

[0003] 发明背景

[0004] 蛋白激酶为催化蛋白质中特异性残基磷酸化的酶家族,将其广泛分类成酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸激酶。因突变,超表达或不适当调节,失调或脱调节以及生长因子或细胞因子的过度产生或产生不足产生的不适当激酶活性涉及许多疾病,包括,但不限于癌症,心血管疾病,过敏反应,哮喘和其它呼吸疾病,自身免疫疾病,炎性疾病,骨病,代谢性疾病和神经和神经变性病症,诸如阿尔茨海默病。不适当的激酶活性引起涉及与上述和相关疾病相关的细胞生长,细胞分化,存活,细胞凋亡,有丝分裂发生,细胞周期控制和细胞运动性的各种生物学细胞应答。

[0005] 蛋白激酶已经表现为与治疗干预靶标同样重要的一类酶。特别地, JAK 家族细胞蛋白酪氨酸激酶 (Jak1, Jak2, Jak3 和 Tyk2) 在细胞因子信号传导中起关键作用 (Kisseleva 等, Gene, 2002, 285, 1; Yamaoka 等. Genome Biology 2004, 5, 253)。细胞因子在结合其受体时活化 JAK, 然后使细胞因子受体磷酸化, 由此产生信号分子, 特别是最终导致基因表达的信号转导物和转录激活物 (STAT) 家族的停泊位点。已知大量细胞因子活化 JAK 家族。这些细胞因子包括 IFN 家族 (IFN- α s/ β // 限制素, IFN- γ , IL-10, IL-19, IL-20, IL-22), gp130 家族 (IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, NNT-1/BSF-3, G-CSF, CT-1, 瘦蛋白, IL-12, IL-23), γ C 家族 (IL-2, IL-7, TSLP, IL-9, IL-15, IL-21, IL-4, IL-13), IL-3 家族 (IL-3, IL-5, GM-CSF), 单链家族 (EPO, GH, PRL, TPO), 受体酪氨酸激酶 (EGF, PDGF, CSF-1, HGF) 和 G-蛋白偶联受体 (AT1)。

[0006] 到目前为止, JAK 抑制剂的治疗潜能集中在影响各种免疫系统病理学情况的疾病。它们包括, 但不限于特应性 (过敏性哮喘, 特应性皮炎, 过敏性鼻炎), 细胞介导超敏反应 (过敏性接触性皮炎, 过敏性肺炎), 风湿性疾病 (系统性红斑狼疮 (SLE), 类风湿性关节炎, 青少年关节炎, 斯耶格仑综合征, 硬皮病, 多肌炎, 强直性脊柱炎, 牛皮癣性关节炎), 移植 (移植物排斥, 移植物抗宿主病), 病毒疾病 (EB 病毒, 乙型肝炎, 丙型肝炎, HIV, HTLV1, 水痘-带状疱疹病毒, 人乳头瘤病毒), 癌症 (白血病, 淋巴瘤), 心脏血管疾病 (心脏肥大, 动脉粥样硬化和动脉硬化), 神经变性疾病 (运动神经元疾病), 食物过敏, 炎性肠病, 克罗恩病, 皮肤炎症和因实体瘤诱导的免疫抑制。迄今为止的大部分尝试靶向免疫抑制的 JAK3 抑制, 例如器官移植和异体移植物的可接受性 (就综述而言, 参见 Borie 等. Current Opinion in Investigational Drugs, 2003, 4(11), 1297)。

[0007] 最近以来,发现了 EPO-JAK2 信号传导途经在骨髓组织增殖病症和增生型糖尿病视网膜病变中作用的两个重大发现。首先,将 JAK2 激酶 (V617F) 功能获得,体细胞 (获得性) 突变报导为“典型”骨髓组织增殖病症中的成员,包括真性红细胞增多症,特发性血小板增多和骨髓纤维化伴骨髓化生的致病因素,并且已经在具有“非典型”骨髓组织增殖病症和骨髓增生异常综合征的患者中发现了所述的突变 (就综述而言,参见 Tefferi 和 Gilliland, *Cell Cycle*2005,4(8), e61;Pesu 等 *Molecular Interventions*2005,5(4), 211)。另外,发现 (a)V617F JAK2 突变与 JAK2 及其下游效应物的组成型磷酸化和基于细胞的实验中的红细胞生成素超敏反应诱导相关,(b)V617F JAK2- 诱导的细胞增殖信号由 JAK2 的小分子抑制剂抑制;和 (c) 由含 V617F JAK2 的逆转录病毒转导的鼠骨髓在移植小鼠中包括 (incuded) 红血球增多。

[0008] 此外,近来已经发现 EPO-R 中的突变维持了组成型活化的 JAK 途径,导致骨髓增殖性疾病 (myeloproliferative disorders)。

[0009] 第二,发现 EPO 为增生型糖尿病视网膜病变的有效生成血管因子,即影响工作年龄段的糖尿病患者视力丧失的主要原因 (例如,参见 Aiello, *New England Journal of Medicine*,2005,353(8),839;Watanabe 等 .*New England Journal of Medicine*2005353(8),782)。

[0010] 此外,来自 Watanabe 研究的发现表明:(a) 眼内 EPO 水平和 VEGF (另一种众所周知的增生型糖尿病视网膜病变中的生成血管因子) 在那些增生型糖尿病视网膜病变的患者中明显高于疾病静止或非糖尿病对照组中的那些患者;(b)EPO 和 VEGF 水平并非密切相关;(c)EPO 水平比 VEGF 更显著地与存在增生型糖尿病视网膜病变相关;(d)EPO 刺激视网膜内皮细胞生长和其中的胞内信号传导;和 (e)EPO 或 VEGF 抑制剂减少啮齿动物模型中低氧诱导的视网膜新生血管化。

[0011] 近来已经证实 EPO 受体中的突变还可以影响涉及 JAK 途径的信号传导,并且这可能涉及疾病状态,其中 JAK 信号传导在细胞周期中是重要的。

[0012] 存在另一个有关 JAK 途径抑制剂的特征。已经证实 JAK 途径可以在细胞存活和增殖中得到补充。例如,就为导致慢性髓性白血病 (CML) 的费城染色体阳性的细胞而言,存在 Jak 途径在组成型活化中得到补充的证据。因此,使用 JAK 抑制剂可以应用于 CML,其中已经证实费城染色体产生杂种 Bcr-Ab1,由此保持细胞的组成型活性。

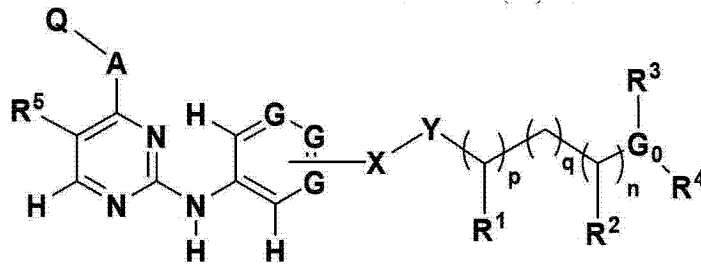
[0013] 更显著地在于就基于 BCR-ABL 特异性抑制剂产生的抗性突变而言,如就 T315I 看门基因突变或任何其它突变而言,可能使用基于使用 Jak 途径的 BCR-ABL 突变体 (如就 BCR-ABL(T315I) 突变而言) 使用的途径的 JAK 抑制剂。因此, Jak 抑制剂可以用于治疗具有对已知疗法产生抗性的患者,其中直接靶向 BCR-ABL,并且目前已经将抗药性证实为现存疗法失败的患者中的所有抗性中占主导的 (50-90%)。

[0014] JAK 抑制剂的应用还可以应用于其它骨髓疾病状态,既可以是血液病,也可以是其它涉及骨髓的疾病状态和直接或间接涉及 JAK 途径的其他疾病状态。

[0015] 因此,由于可利用治疗上述 JAK 信号传导途径失调或得到直接或间接补充的疾病的疗法不足,所以对研发用作激酶,特别是 JAK 激酶的抑制剂的化合物存在需求。概述

[0016] 一个实施方案提供了具有结构 (A) 的化合物:

[0017]



[0018] (A)

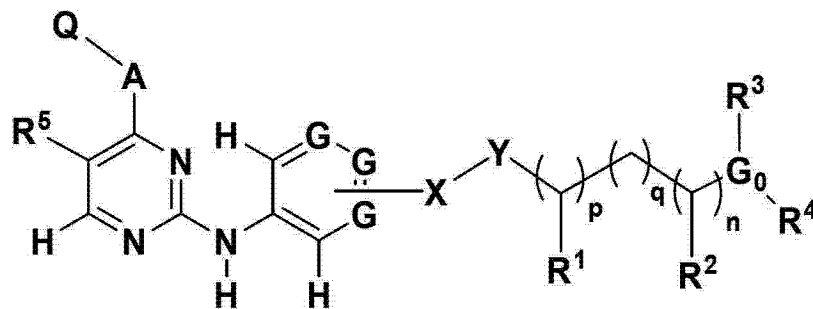
[0019] 另一个实施方案提供了治疗与生成血管相关的病症的方法,对这类治疗需要的受试者而言,该方法包括对此需要的受试者给药治疗有效量的至少一种具有结构(A)的化合物或其药学上可接受的盐,水合物,溶剂合物,多晶型物,晶型,N-氧化物和各对映体和非对映体。

[0020] 其它实施方案提供了药物组合物和制品,包括至少一种具有结构(A)的化合物或其药学上可接受的盐,水合物,溶剂合物,晶型和各非对映体。

[0021] 具体地,本发明涉及以下方面:

[0022] 项1. 具有结构(A)的化合物或化合物(A)的药学上可接受的盐,水合物,溶剂合物,晶型,N-氧化物和各非对映体:

[0023]



(A)

[0024] 其中:

[0025] X选自键、O、C=O、SO₂和CH₂;Y选自键或NR⁹;或X和Y共同为键;

[0026] R¹和R²各自独立地选自H,C₁-C₆取代或未被取代的烷基,取代或未被取代的环烷基,取代或未被取代的杂环,取代或未被取代的芳基,和取代或未被取代的杂芳基;或R¹和R²共同为键;或R¹和R²共同构成选自(CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m, (CH₂)_r-NR⁹-(CH₂)_m和(CH₂)_r-O-(CH₂)_m的部分;

[0027] 各自p, q, r, n, m独立为具有0-6的值的整数,

[0028] R⁹选自H, C₁-C₆烷基, C₁-C₆环烷基, C₁-C₆支链烷基, C₁-C₆取代的烷基, C₁-C₆氨基烷基和C₁-C₆羟基烷基;

[0029] G₀选自N, O, H和CH,

[0030] 条件是如果G₀为N,那么:

[0031] 各自R³和R⁴独立地选自H, C₁-C₆烷基, C₁-C₆取代或未被取代的羟基烷基或氨基烷基, C₁-C₆取代或未被取代的支链烷基,取代或未被取代的芳基,和取代或未被取代的杂芳基,或R³和R⁴共同构成选自(CH₂)_m, (CH₂)_r-S-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO-(CH₂)_m, (CH₂)_r-SO₂-(CH₂)_m

m , $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 和 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 的部分 ;

[0032] 额外的条件是如果 G_0 为 N, 那么 :

[0033] R^1 和 R^9 共同构成选自 $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 和 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 的部分 ; 或 R^1 和 R^4 共同构成选自 $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 和 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 的部分 ; 或 R^9 和 R^4 共同构成选自 $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 和 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 的部分 ; 或 R^3 和 R^4 共同构成选自 $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^6-(CH_2)_m$ 和 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 的部分 ;

[0034] 额外的条件是如果 G_0 为 O, 那么 :

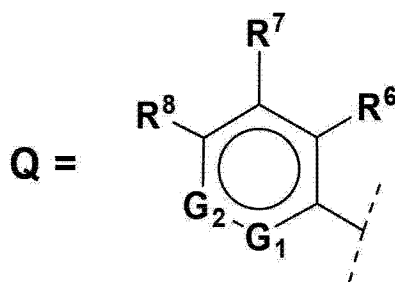
[0035] R^3 选自 H, C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 取代或未被取代的羟基烷基或氨基烷基, 取代或未被取代的支链烷基, 取代或未被取代的环烷基, 通过碳或氮连接的取代的杂环, 取代或未被取代的芳基, 通过碳或氮连接的取代或未被取代的杂芳基, 其中无基团 R^4 ; R^1 和 R^9 共同构成选自 $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 和 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 的部分 ; 或 R^1 和 R^3 共同构成选自 $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 和 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 的部分 ; 或 R^9 和 R^3 共同构成选自 $(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$, $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 和 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 的部分 ;

[0036] 额外的条件是如果 $G_0=CH$, 那么 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 取代或未被取代的羟基烷基或氨基烷基, C_1-C_6 取代或未被取代的支链烷基, 取代或未被取代的芳基, 通过碳或氮连接的 C_1-C_6 取代或未被取代的杂环, 和通过碳或氮连接的取代或未被取代的杂芳基, 或 R^3 和 R^4 共同构成选自 $(CHR^9)_r-(CHR^9)_m-(CHR^9)_p$, $(CHR^9)_r-S-(CHR^9)_m$, $(CHR^9)_r-SO-(CHR^9)_m$, $(CHR^9)_r-SO_2-(CHR^9)_m$, $(CHR^9)_r-NR^9-(CHR^9)_m$ 和 $(CHR^9)_r-O-(CHR^9)_m$ 的部分 ;

[0037] G 为 N 或 CR^6 且每个 G 与 G 彼此独立, 额外的条件是不超过两个 G 基团可以为 N, 额外的条件是就每个 CR^6 而言, 每个 R^6 与基团 R^6 彼此独立 ;

[0038] R^5 为甲基 ;

[0039]



[0040] 其中各自 R^6, R^7, R^8 独立地选自 H, C_1-C_6 取代或未被取代的烷基, C_1-C_6 取代或未被取代的链烯基, C_1-C_6 取代或未被取代的炔基, C_1-C_6 取代或未被取代的羟基烷基或氨基烷基, C_1-C_6 取代或未被取代的支链烷基, C_1-C_6 取代或未被取代的环烷基, 通过碳或杂原子连接的取代或未被取代的芳基, 通过碳或杂原子连接的取代或未被取代的杂芳基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, CF_3 , $-OCF_3$, CHR^3R^4 , SR^3 , SOR^3 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, SO_3R^3 , POR^3 , PO_2R^3 , $PO_2NR^3R^4$, $PO_2CR^3R^4$, PO_3R^3 , NR^3R^4 , NO_2 , CN , OH , $CONR^3R^4$, COR^3 , $COOR^3$, NR^3CO , R^4 , $NR^3CONR^3R^4$, $OCONR^3R^4$, C , SNR^3R^4 , C , SR^3 , NR^3C

SNR³R⁴, SCONR³R⁴, SCSNR³R⁴ 和 SCSNR³R⁴; 或任何 R⁶ 和 R⁷ 或 R⁷ 和 R⁸ 或 R⁶ 和 R⁸ 共同构成独立地选自 -HN-CH=CH-, -HN-N=CH-, -HN-N=N-, -O(CH₂)_nO-, -S(CH₂)_nS-, -N=CH-S-, -CH=N-O-, -CH=N-S-, -N=CH-O-, -C=N-O-, -C=N-O-, -CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -O-CH=CH- 和 -S-CH=CH- 的部分; 或 R³ 和 R⁴ 共同构成选自 (CHR⁹)_r-(CHR⁹)_m-(CHR⁹)_p, (CHR⁹)_r-S-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-SO-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-SO₂-(CHR⁹)_m, (CHR⁹)_r-NR⁹-(CHR⁹)_m 和 (CHR⁹)_r-O-(CHR⁹)_m 的部分;

[0041] A 选自 O, NR³, CR³R⁴, S, SO 和 SO₂;

[0042] G₁ 选自 CH, N, NH, S 和 O;

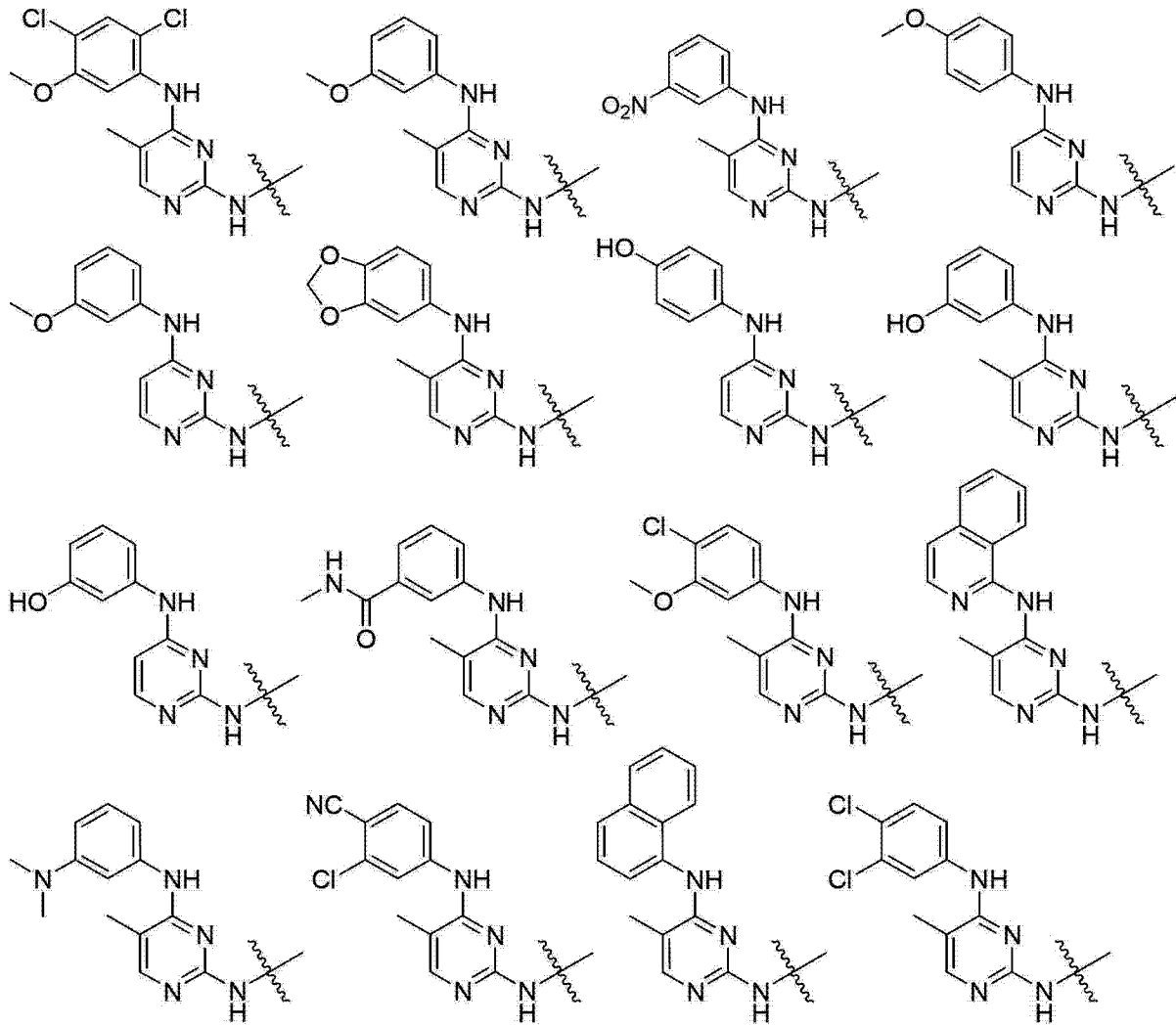
[0043] G₂ 选自 CR⁷, N, NH, S 和 O, 其中每个基团 R⁷ 与每个额外的基团 R⁷ 独立;

[0044] 并且如果 G₁ 或 G₂ 为 NH、S 或 O, 那么 Q 为 5 元杂芳族环, 其任选与 6 元芳族或非-芳族环稠合; 且如果 G₁ 或 G₂ 为 N, 那么 Q 为 5 或 6 元芳族环, 其任选与 6 元芳族或非-芳族环稠合;

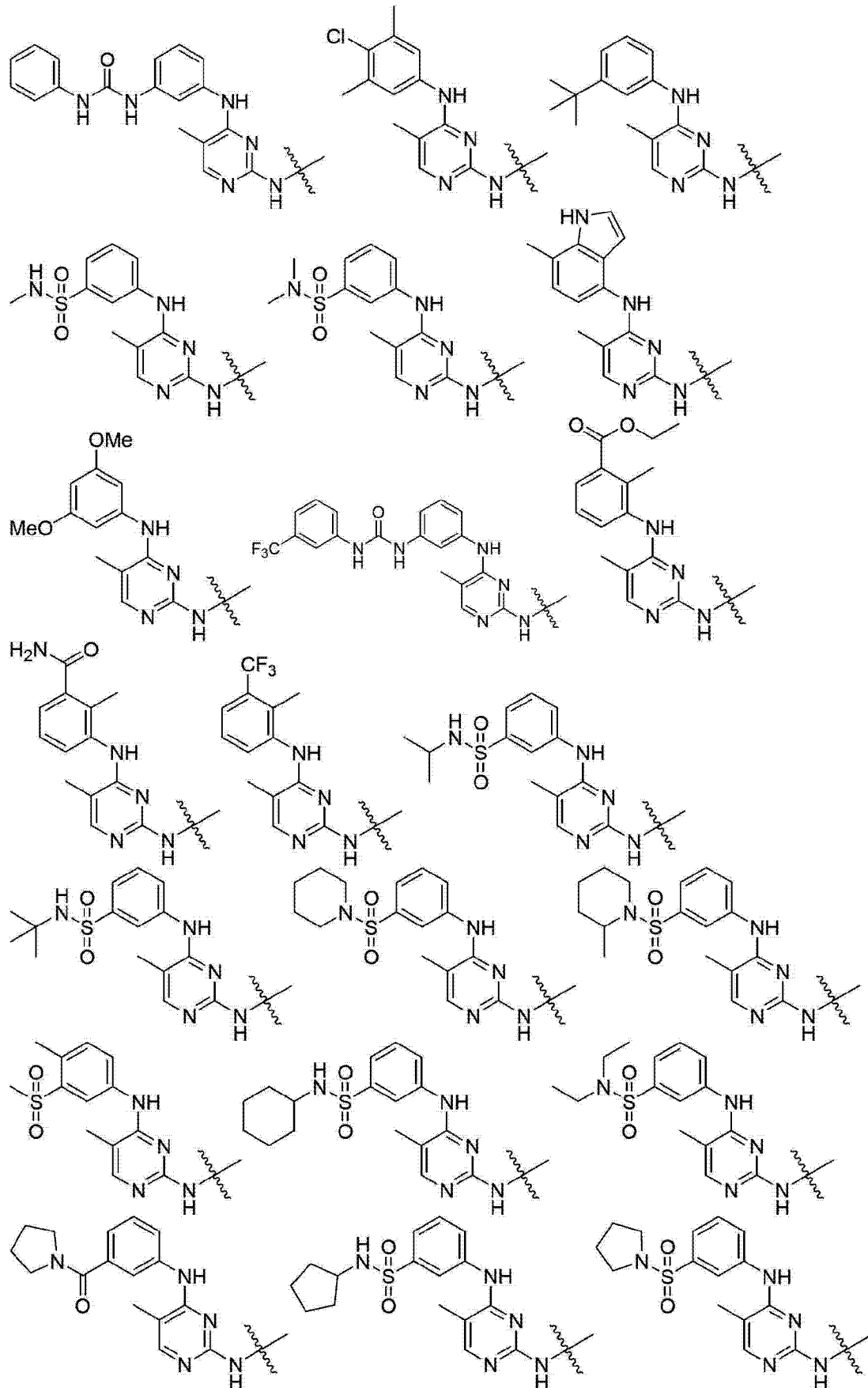
[0045] 条件是 X 或 G₀ 包括至少一个与 X 一起包括的并选自 O, S 和 N 的杂原子, 或 G₀ 包含至少四个非-氢的原子, 包括杂原子, 且 R³ 和 R⁴ 或 R¹ 和 R⁹ 或 R¹ 和 R⁴ 或 R⁹ 和 R⁴ 共同形成芳族, 杂芳族, 环或杂环系, 或如果非环系存在, 那么存在一个以上杂原子, 并且如果 A 为 NR₃, 那么任何的 R₆, R₇ 或 R₈ 或其任何的组合独立地包括至少两个非-氢的取代基, 或如果 A 为 NR₃, 那么 Q 由 R₆ 到 R₇ 或 R₇ 到 R₈ 构成稠合环。

[0046] 项 2. 包含与第二个部分化学连接的第一个部分的化合物或其药学上可接受的盐, 水合物, 溶剂合物, 晶型, N-氧化物和各非对映体, 其中所述的第一个部分选自:

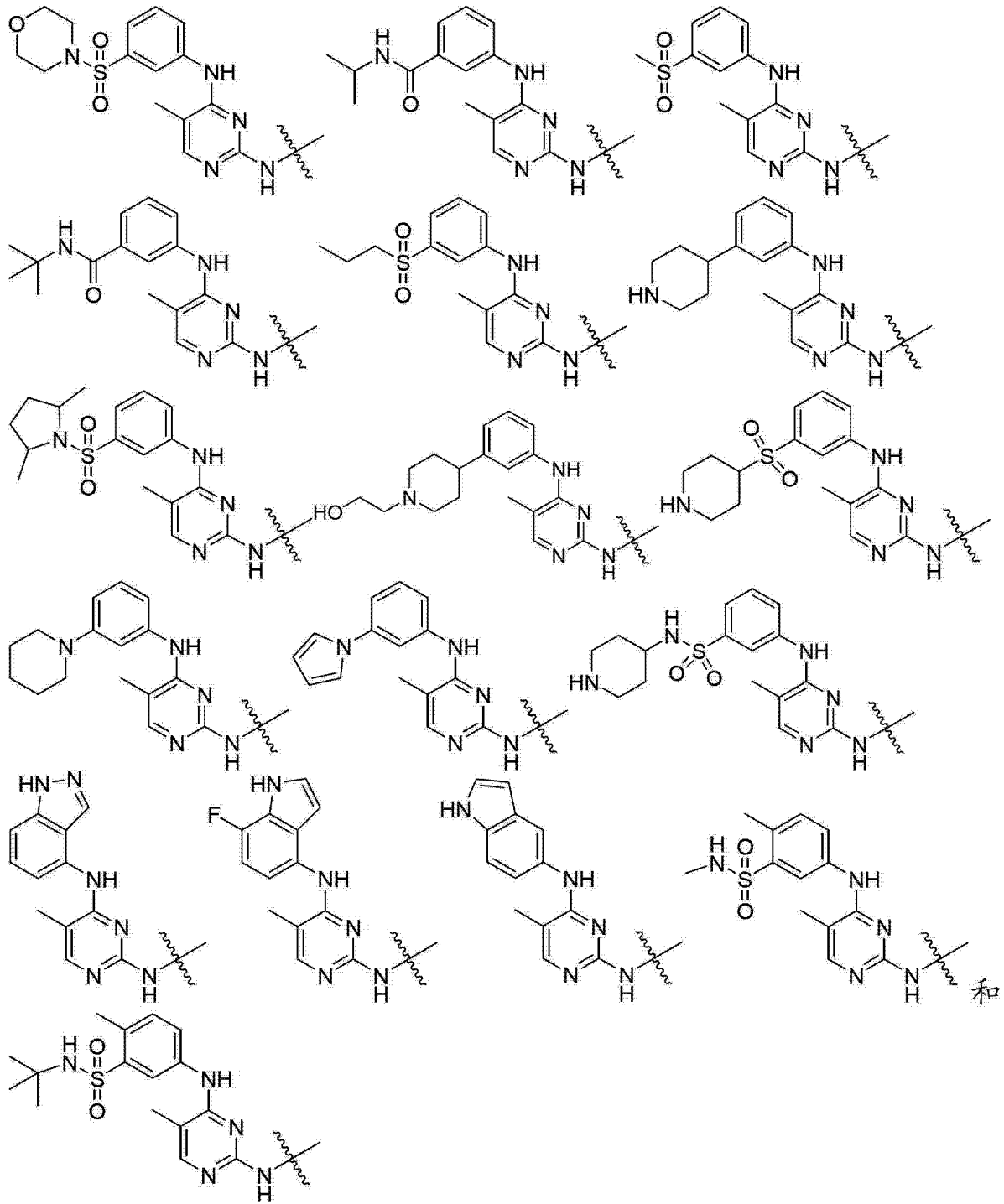
[0047]



[0048]

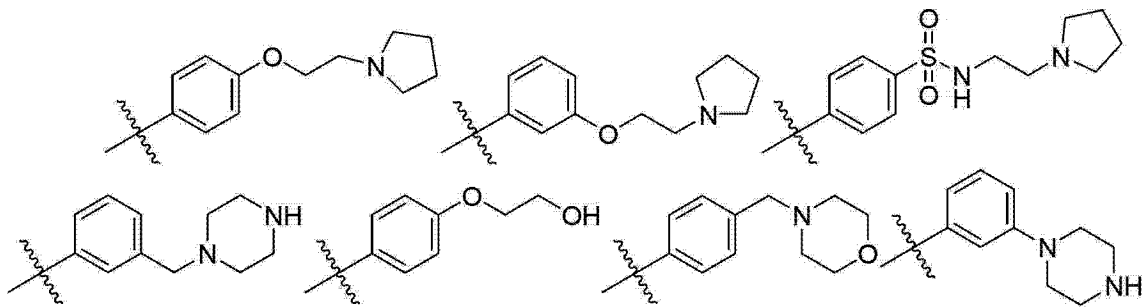


[0050]

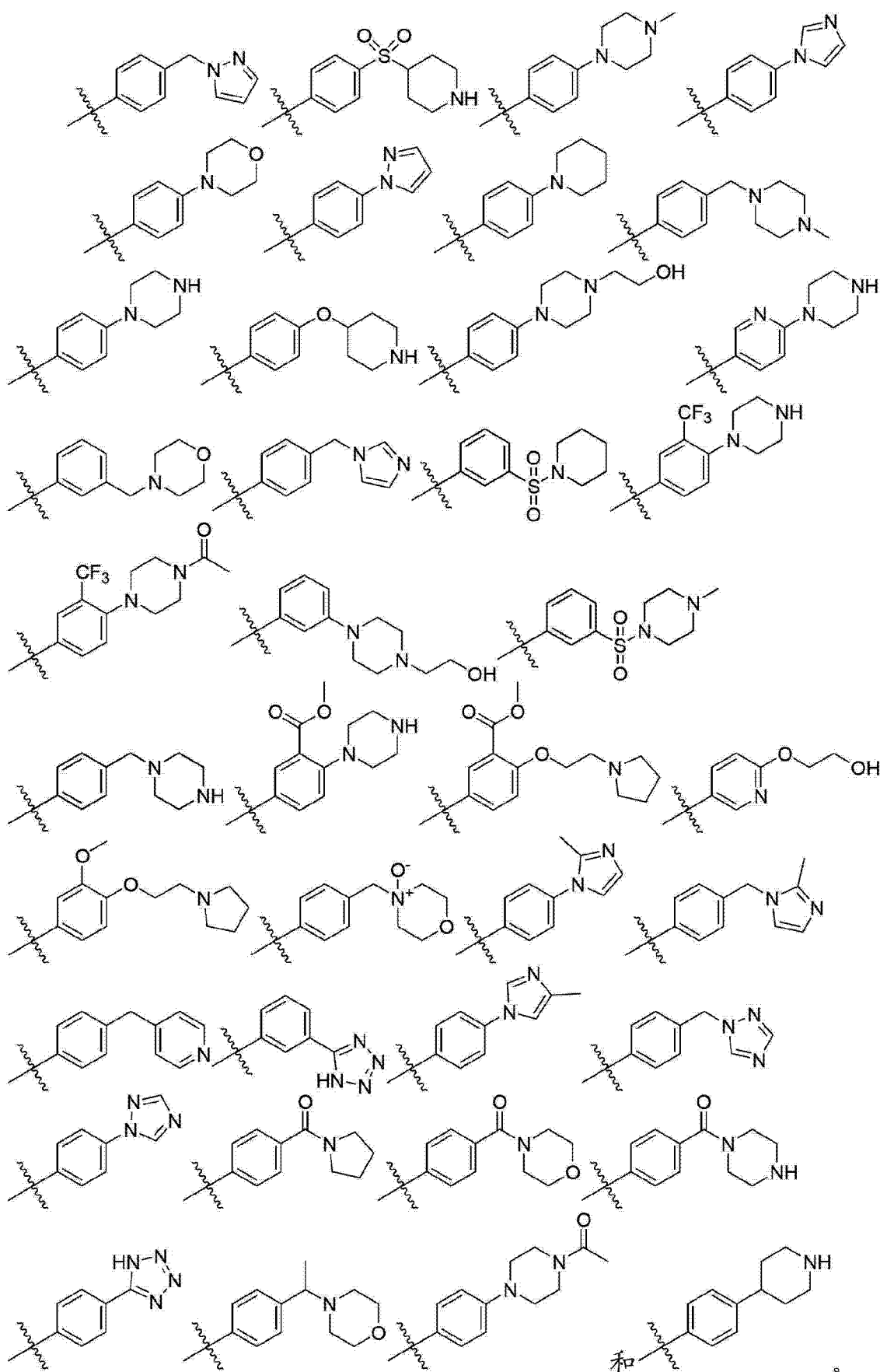


[0051] 且其中所述的第二个部分选自：

[0052]

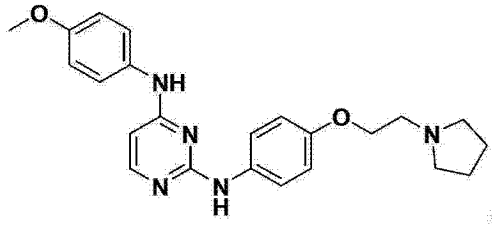


[0053]

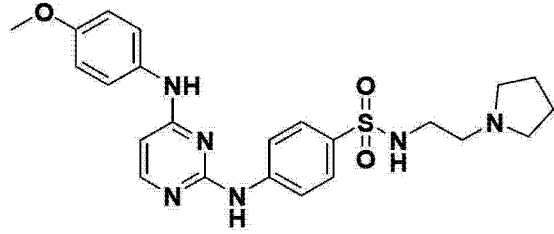


[0054] 项 3. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自具有式 I-CLXII 的化合物:

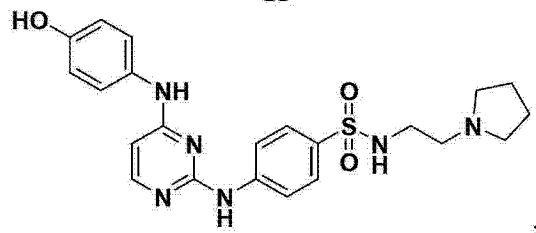
[0055]



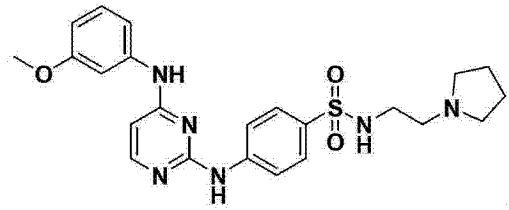
I



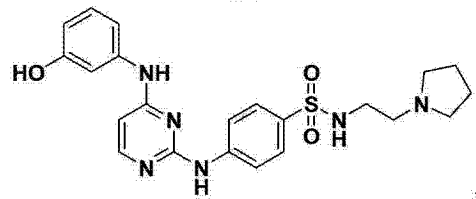
II



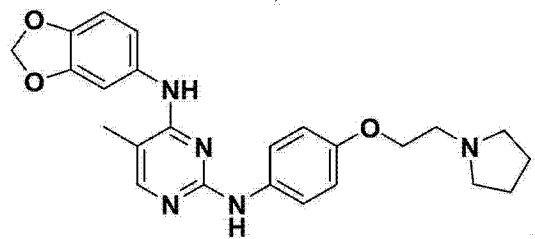
III



IV

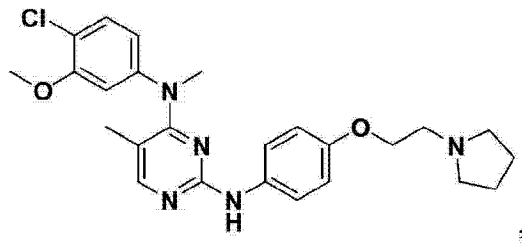


V

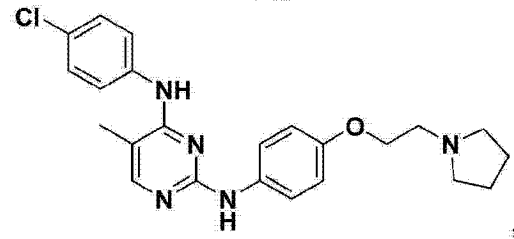


VI

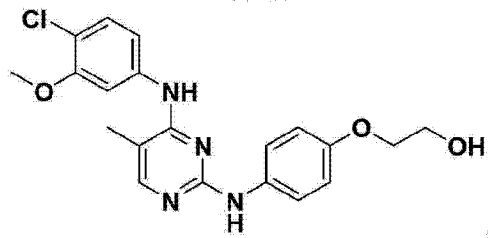
[0056]



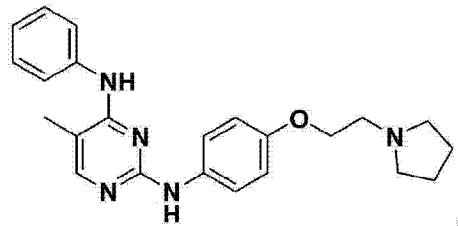
VII



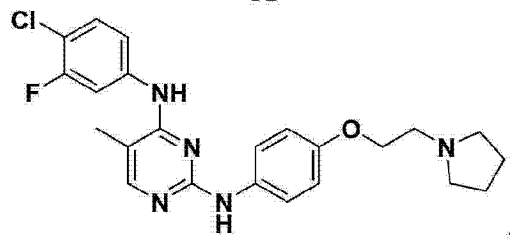
VIII



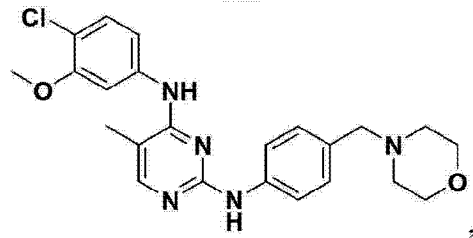
IX



X

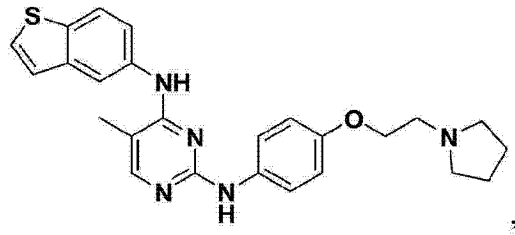


XI

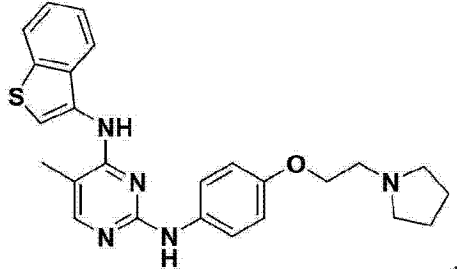


XII

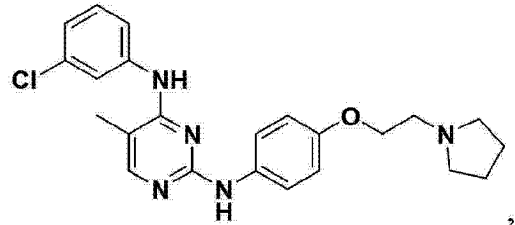
[0057]



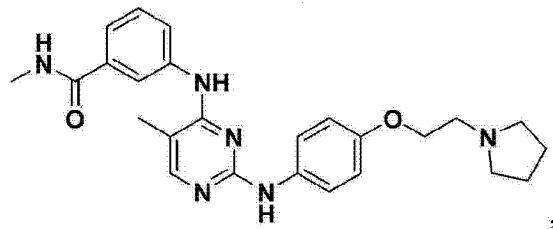
XIII



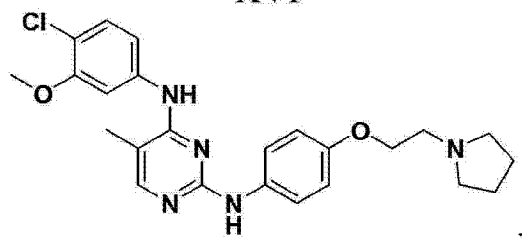
XIV



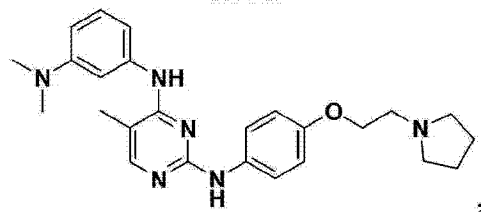
XV



XVI

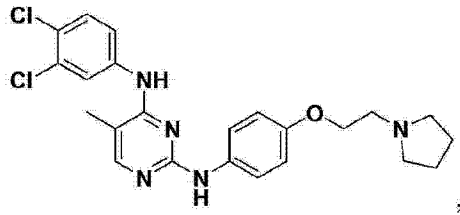


XVII

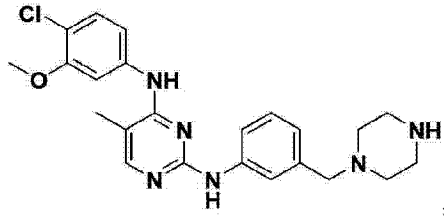


XVIII

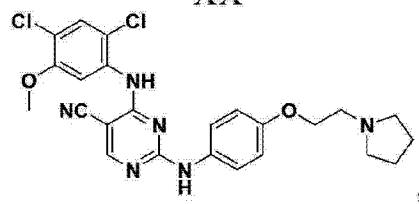
[0058]



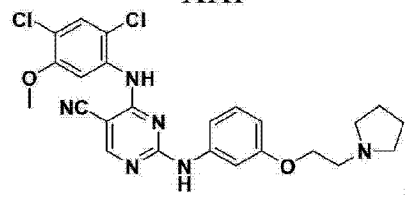
XIX



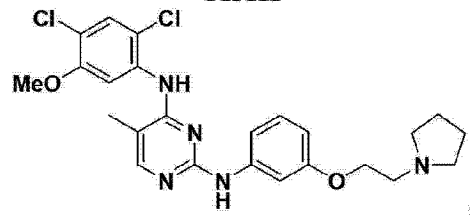
XX



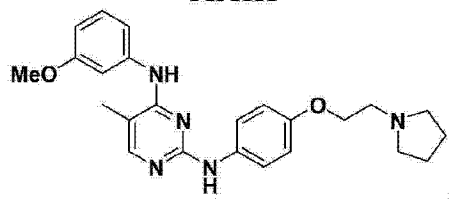
XXI



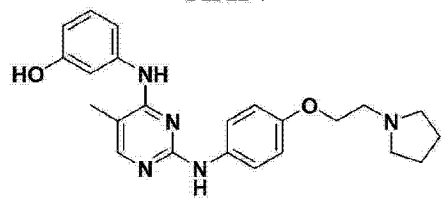
XXII



XXIII

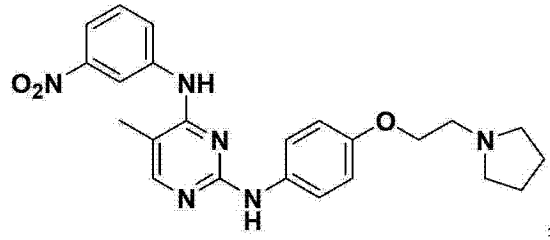


XXIV

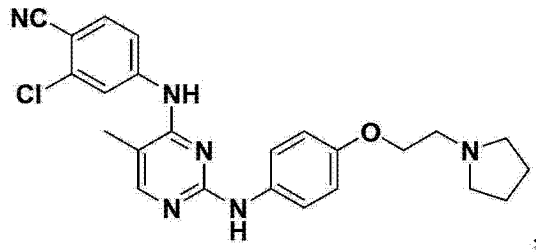


[0059]

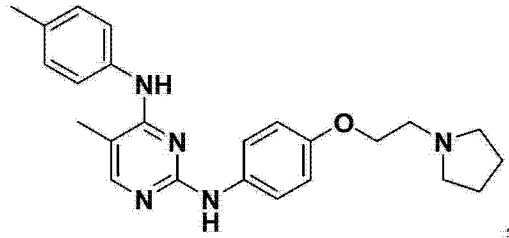
XXV



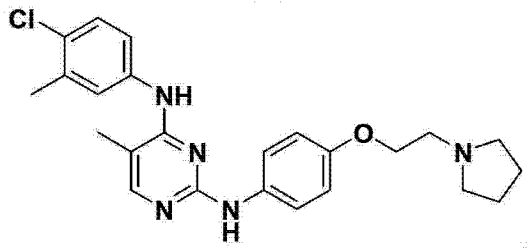
XXVI



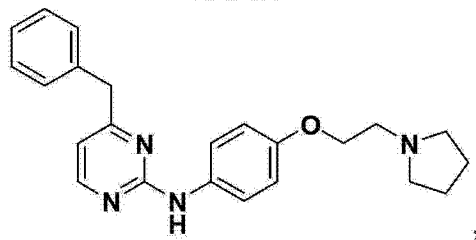
XXVII



XXVIII

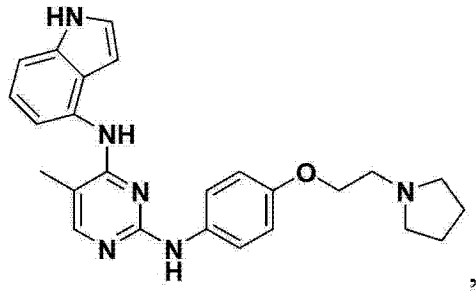


XXIX

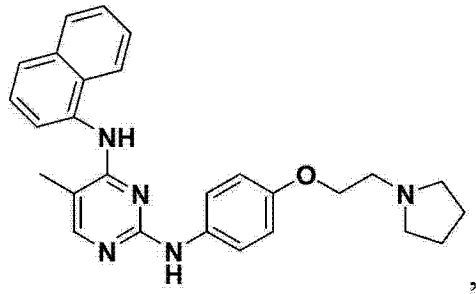


XXX

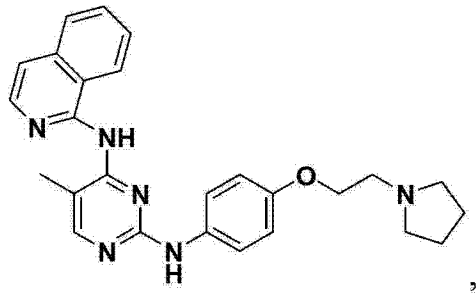
[0060]



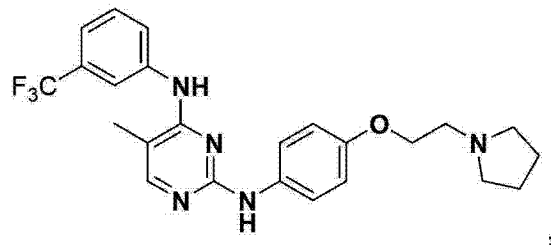
XXXI



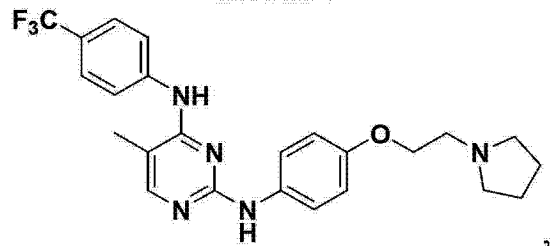
XXXII



XXXIII

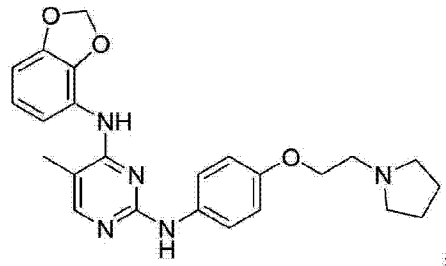


XXXIV

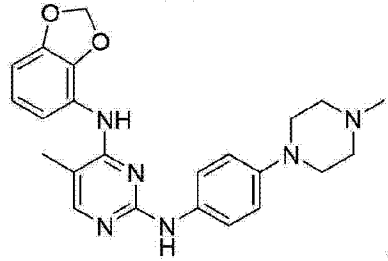


XXXV

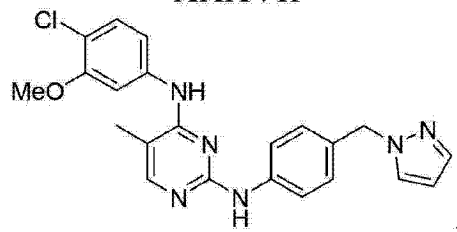
[0061]



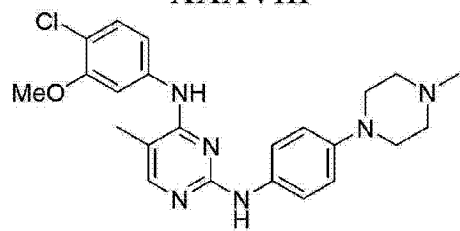
XXXVI



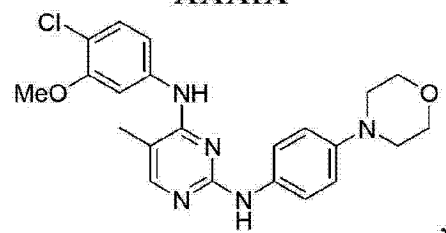
XXXVII



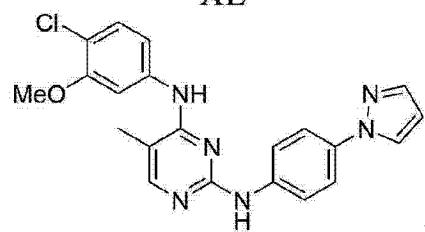
XXXVIII



XXXIX

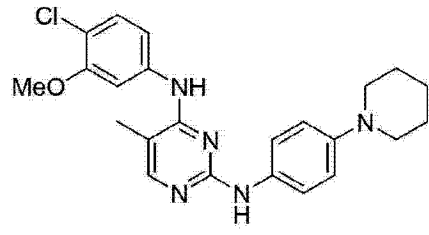


XL

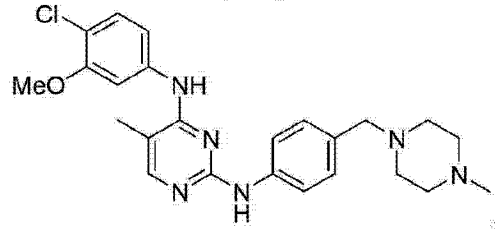


XLI

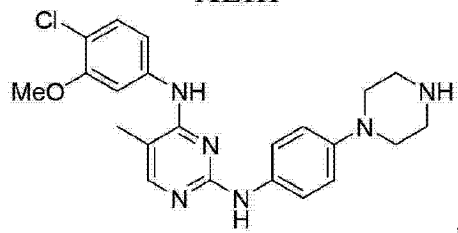
[0062]



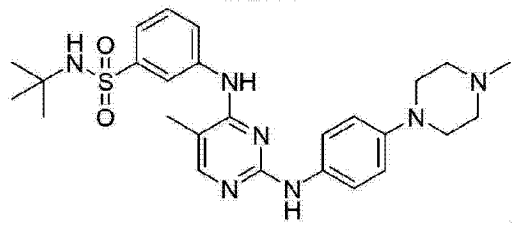
XLII



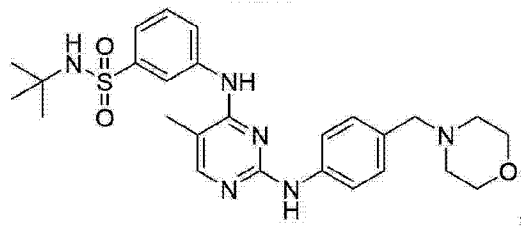
XLIII



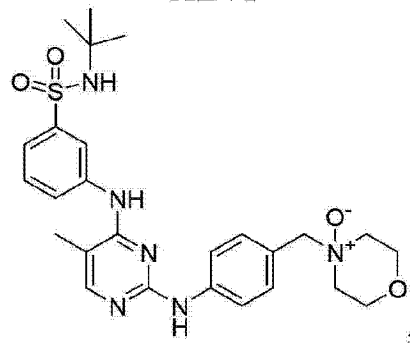
XLIV



XLV

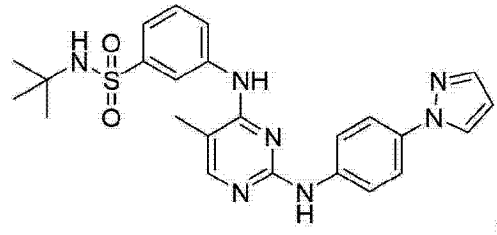


XLVI

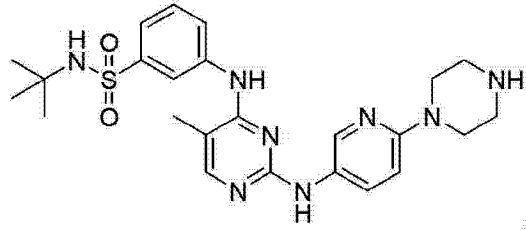


XLVII

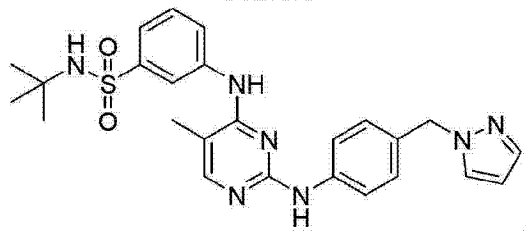
[0063]



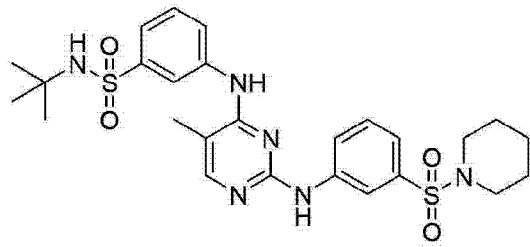
XLVIII



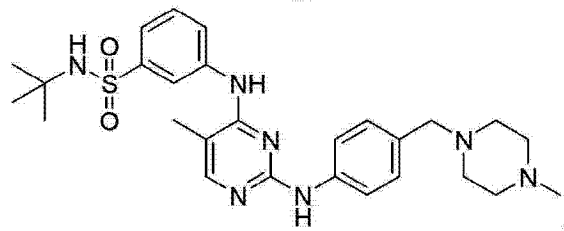
XLIX



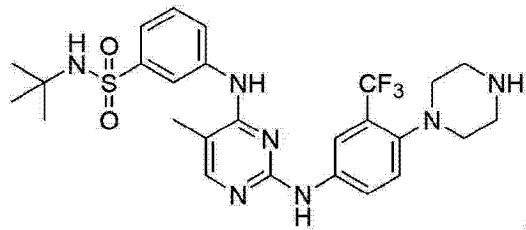
L



LI

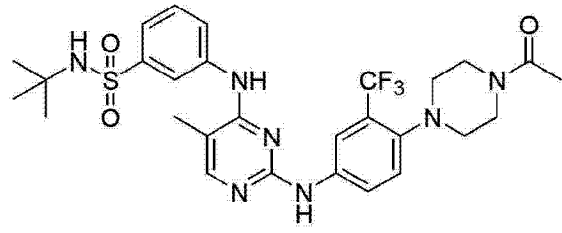


LII

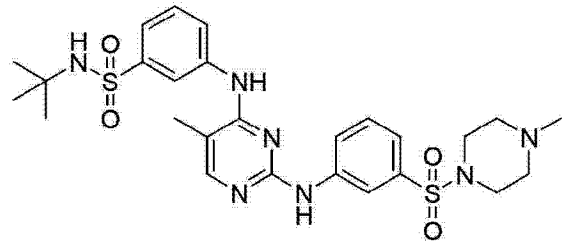


LIII

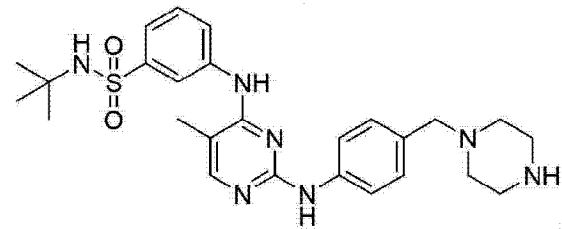
[0064]



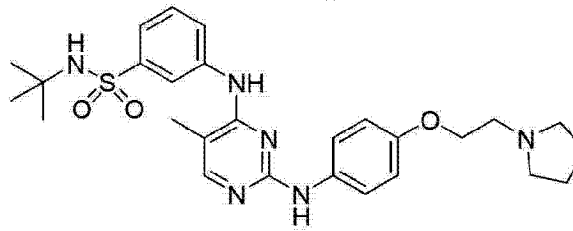
LIV



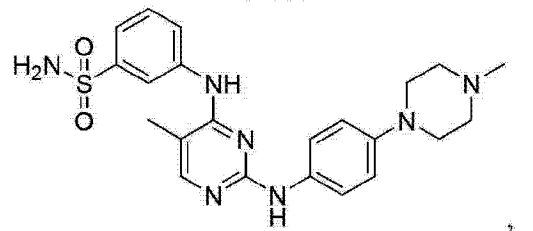
LV



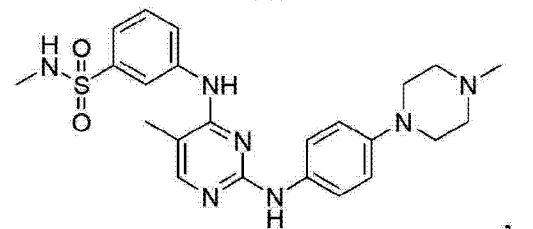
LVI



LVII

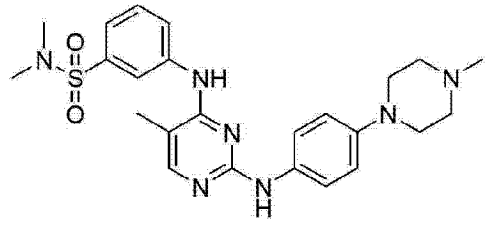


LVIII

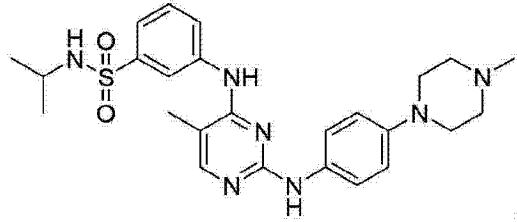


LIX

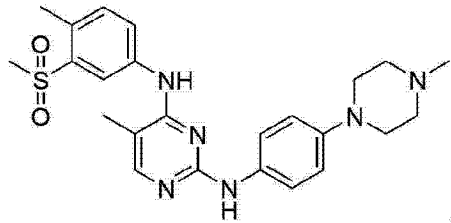
[0065]



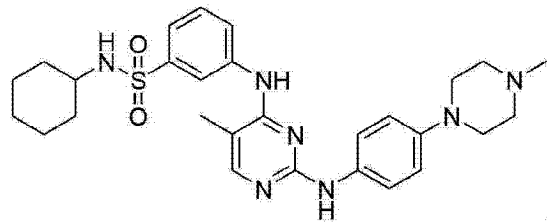
LX



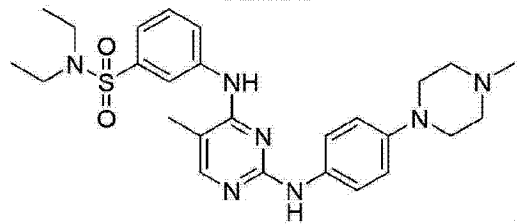
LXI



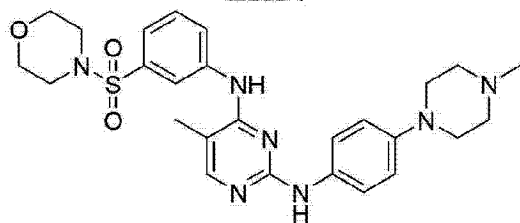
LXII



LXIII

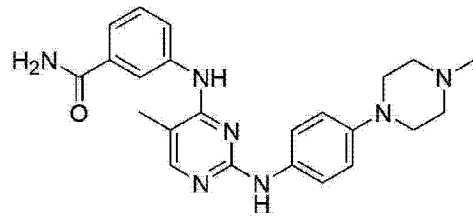


LXIV

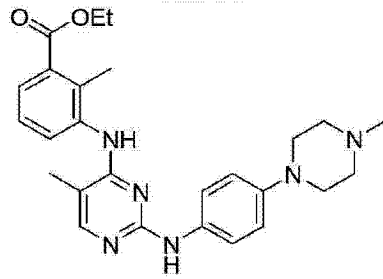


LXV

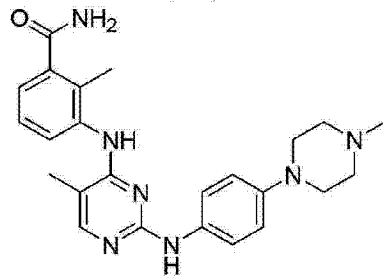
[0066]



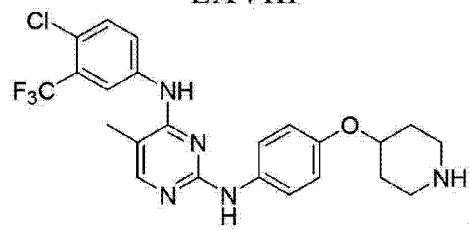
LXVI



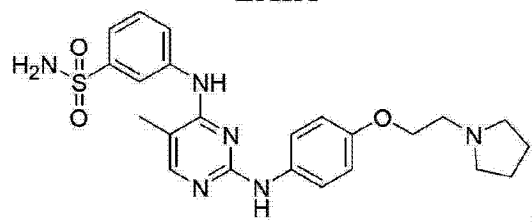
LXVII



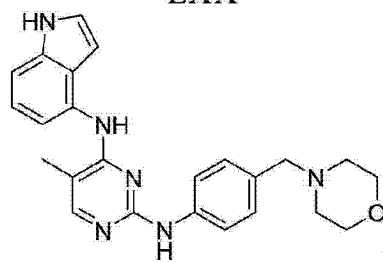
LXVIII



LXIX

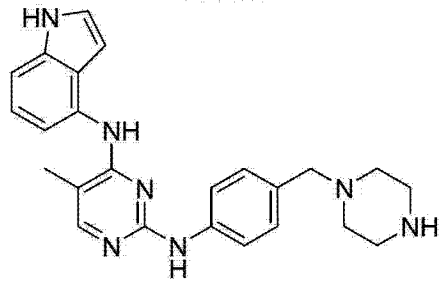


LXX

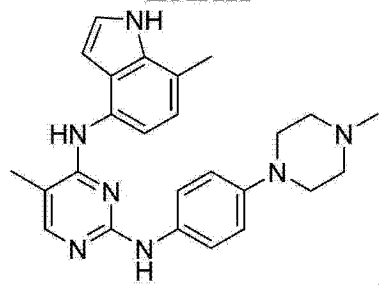


[0067]

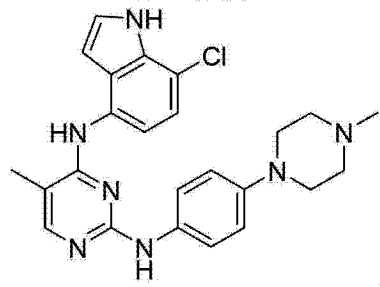
LXXI



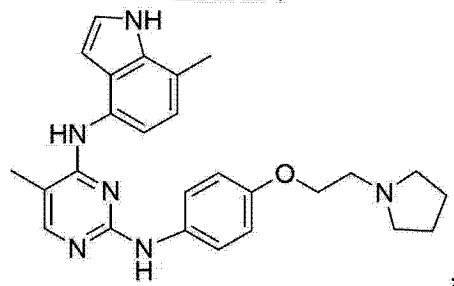
LXXII



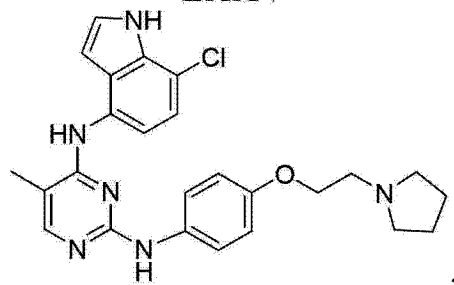
LXXIII



LXXIV

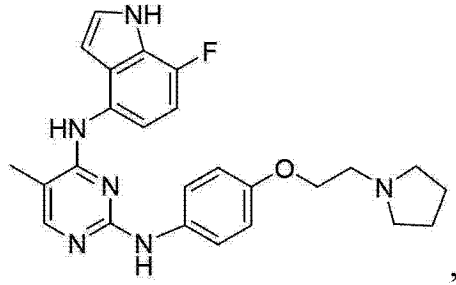


LXXV

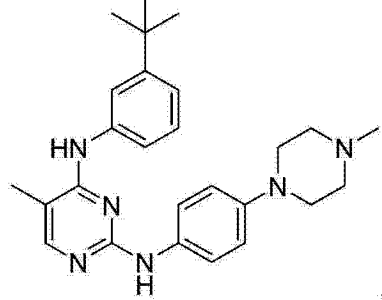


LXXVI

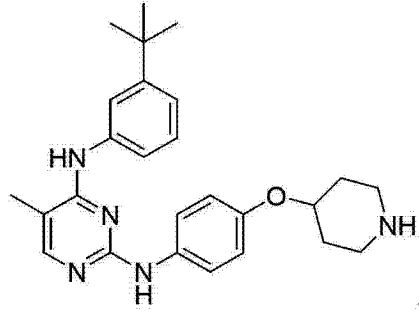
[0068]



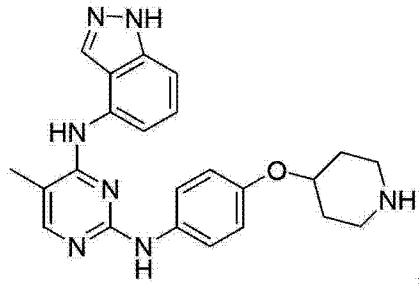
LXXVII



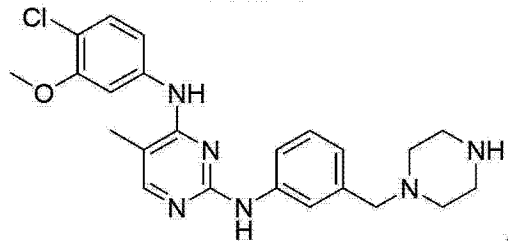
LXXVIII



LXXIX

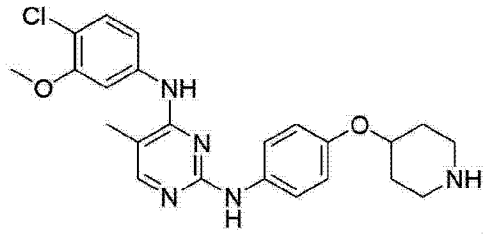


LXXX

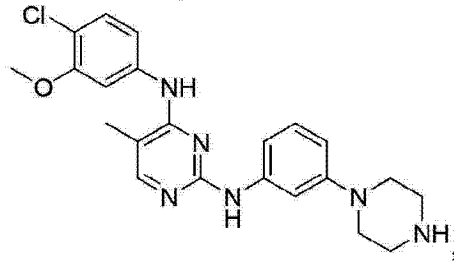


LXXXI

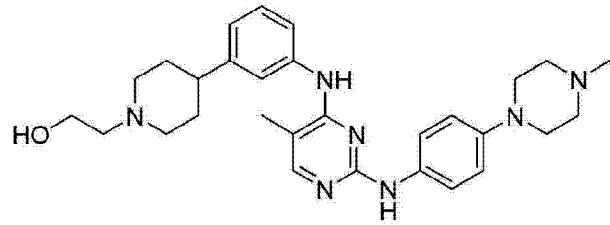
[0069]



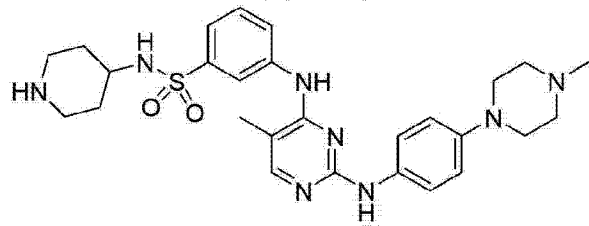
LXXXII



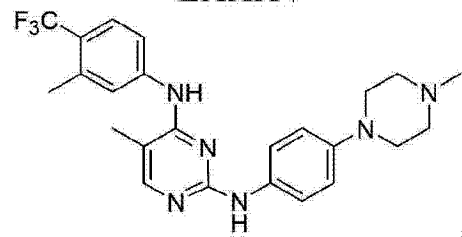
LXXXIII



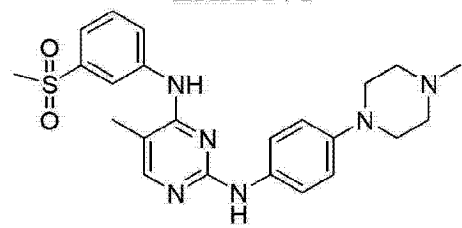
LXXXIV



LXXXV

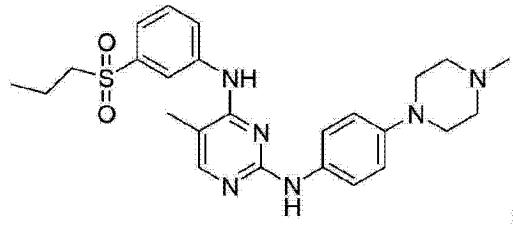


LXXXVI

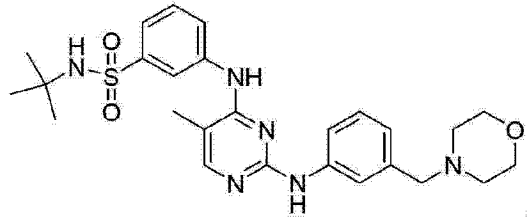


LXXXVII

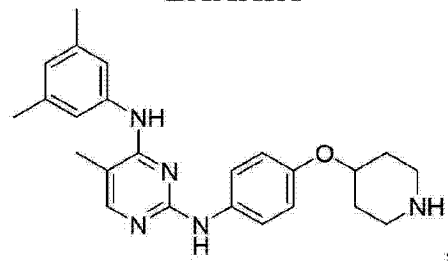
[0070]



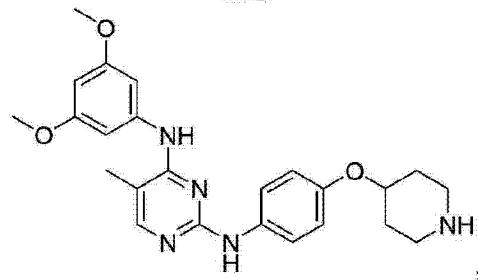
LXXXVIII



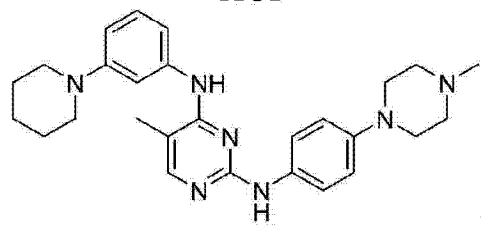
LXXXIX



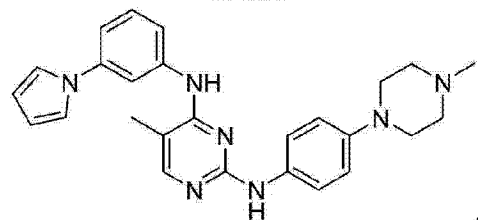
XC



XCI

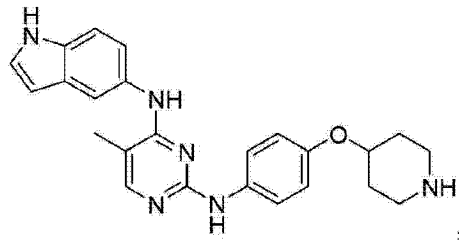


XCII

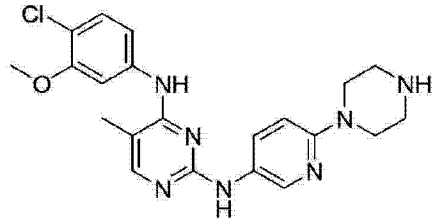


XCIII

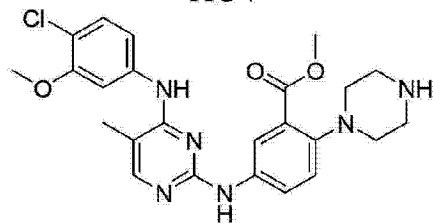
[0071]



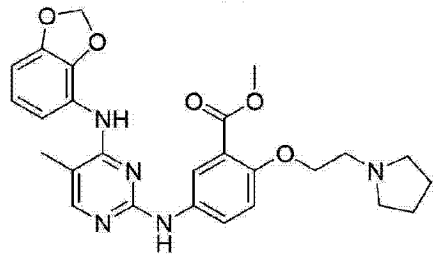
XCIV



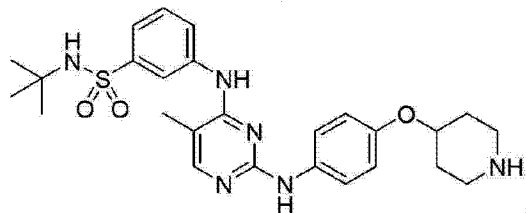
XCV



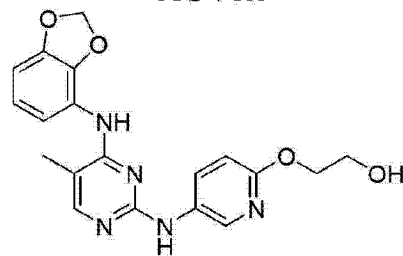
XCVI



XCVII

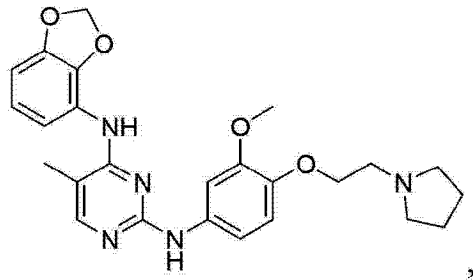


XCVIII

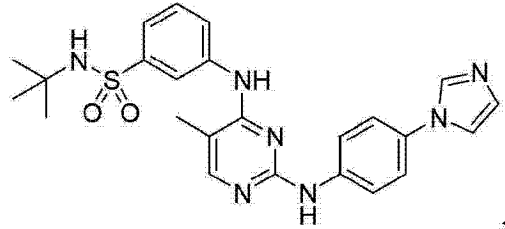


XCIX

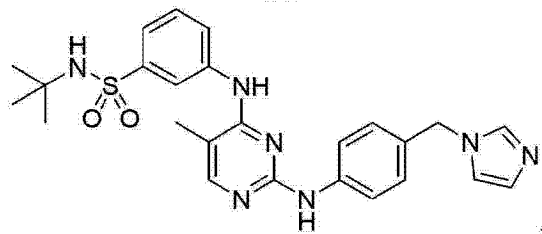
[0072]



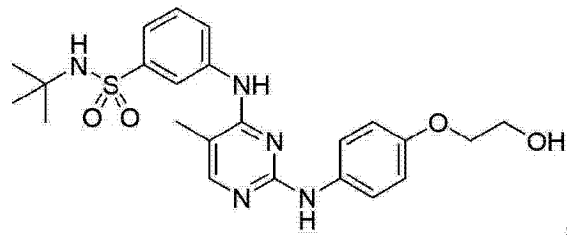
C



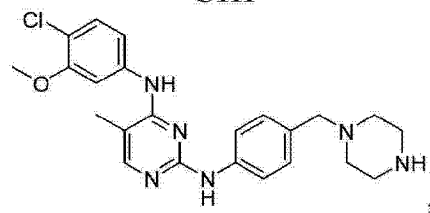
CI



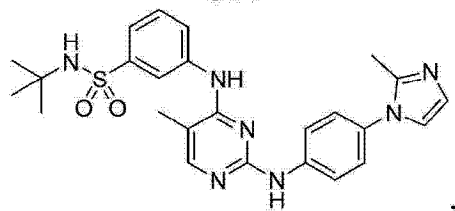
CII



CIII

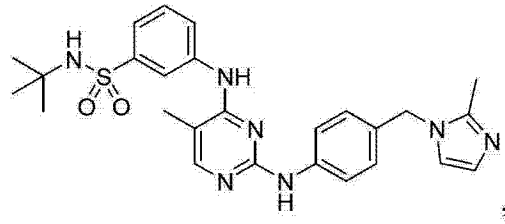


CIV

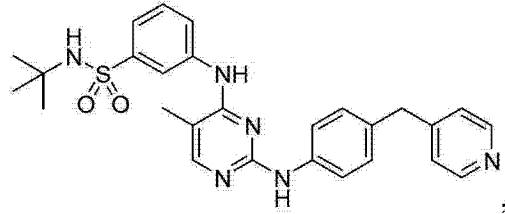


CV

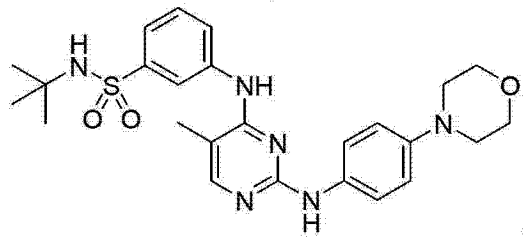
[0073]



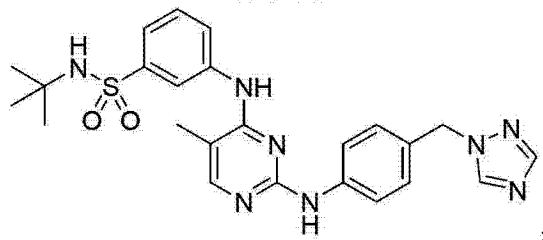
CVI



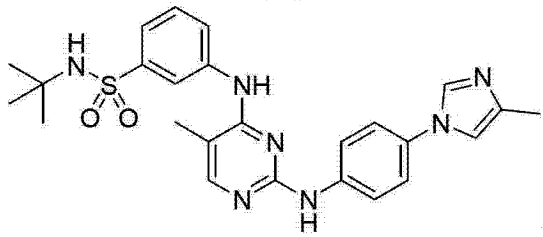
CVII



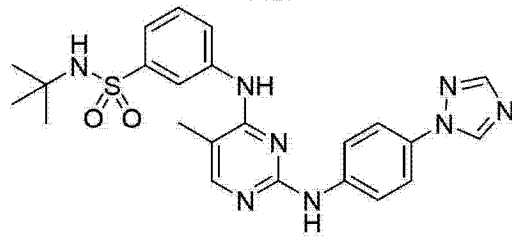
CVIII



CIX

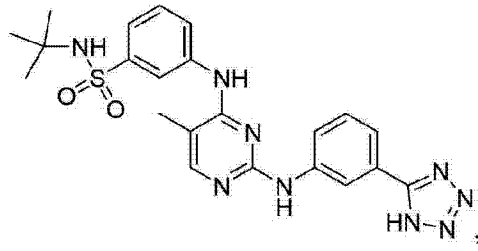


CX

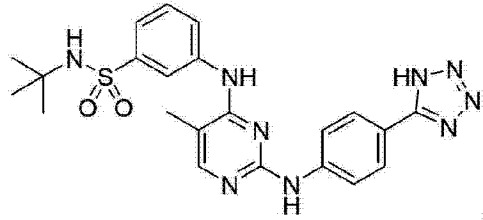


CXI

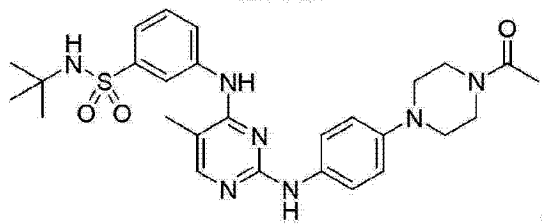
[0074]



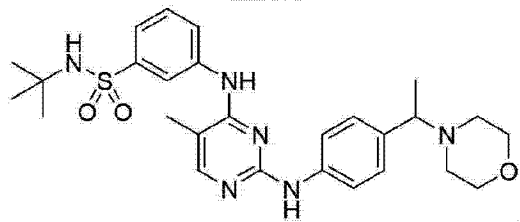
CXII



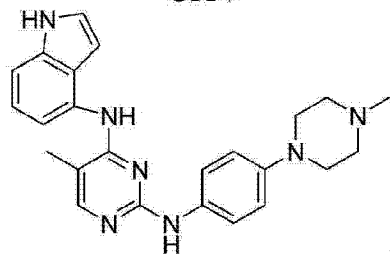
CXIII



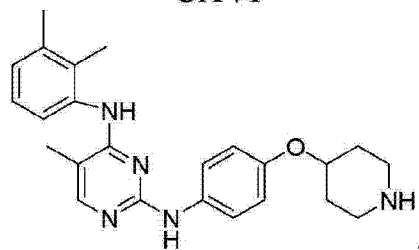
CXIV



CXV

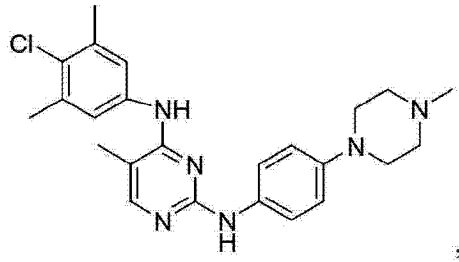


CXVI

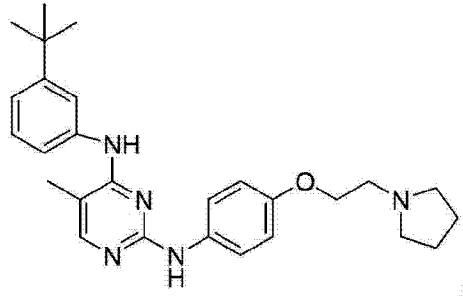


CXVII

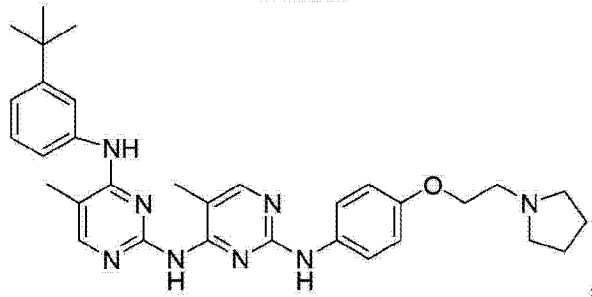
[0075]



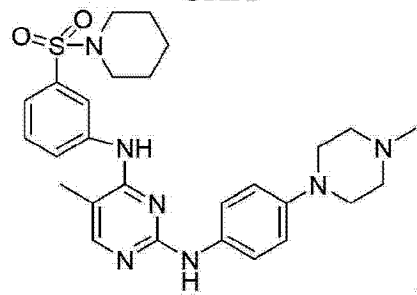
CXVIII



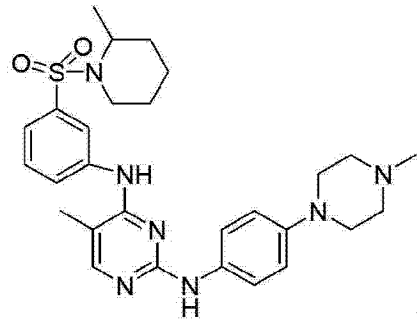
CXIX



CXX

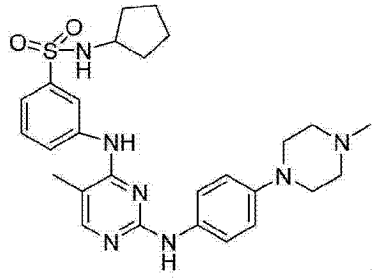


CXXI

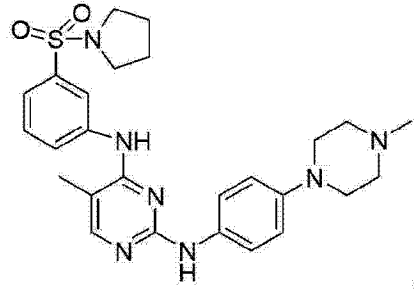


CXXII

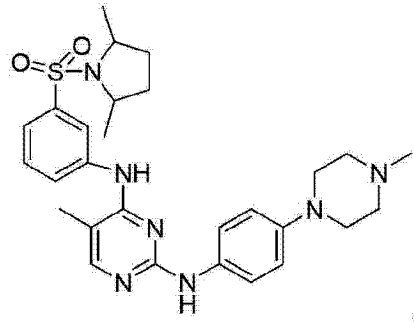
[0076]



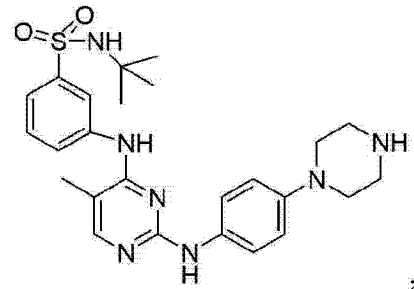
CXXIII



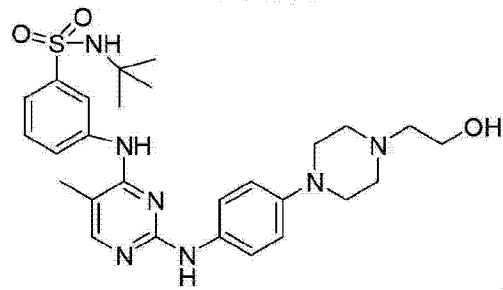
CXXIV



CXXV

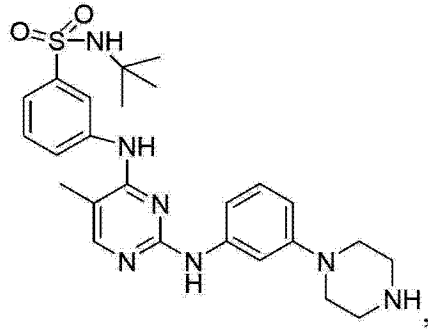


CXXVI

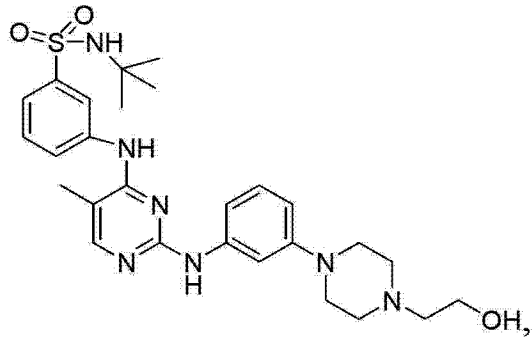


CXXVII

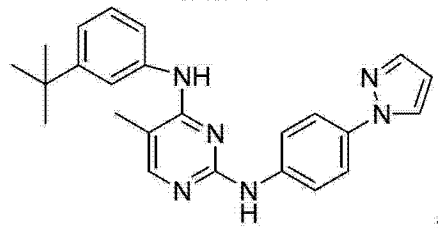
[0077]



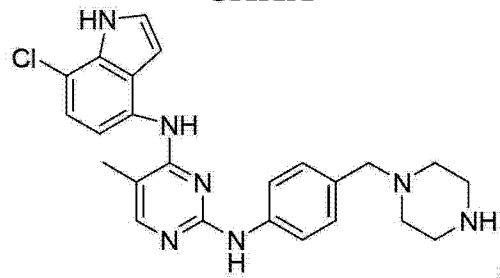
CXXVIII



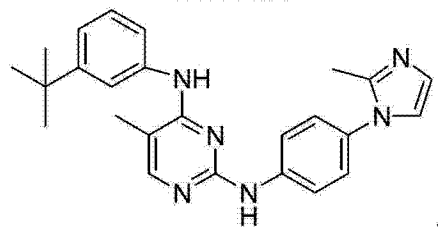
CXXIX



CXXX

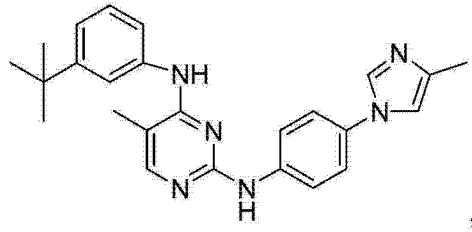


CXXXI

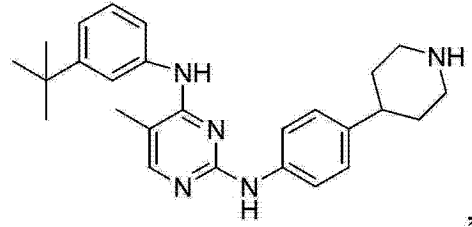


CXXXII

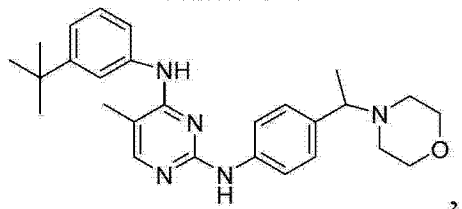
[0078]



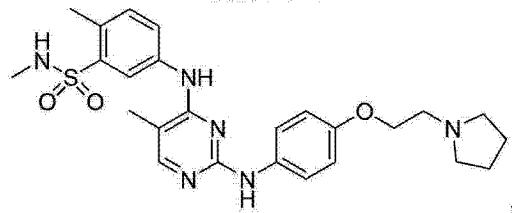
CXXXIII



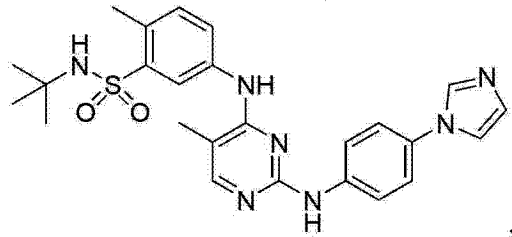
CXXXIV



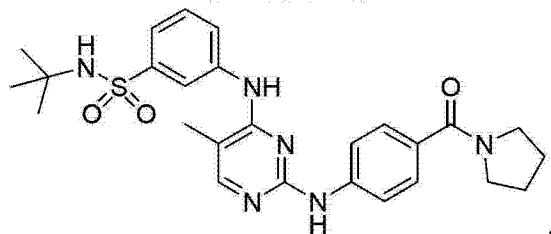
CXXXV



CXXXVI

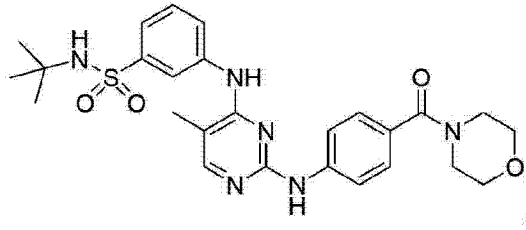


CXXXVII

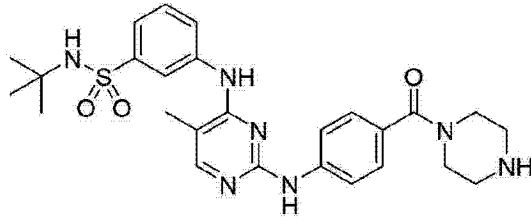


CXXXVIII

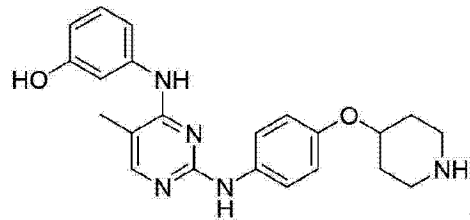
[0079]



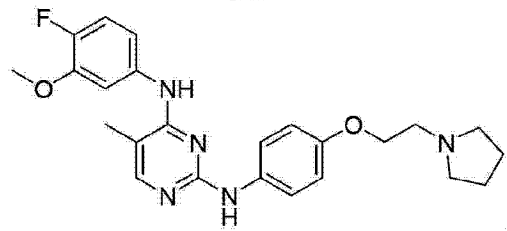
CXXXIX



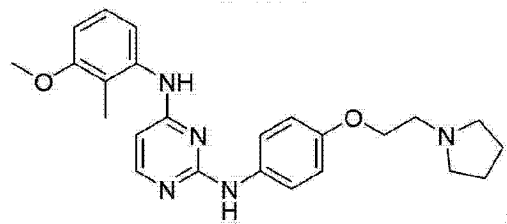
CXL



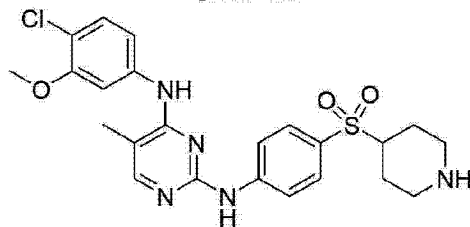
CXLI



CXLII

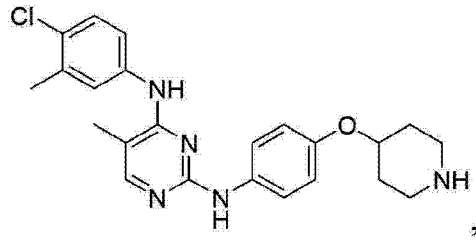


CXLIII

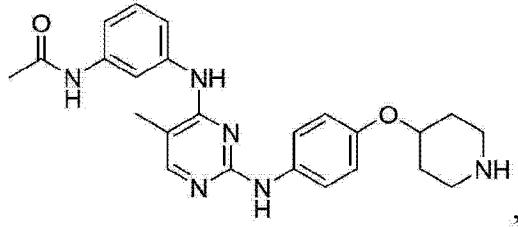


CXLIV

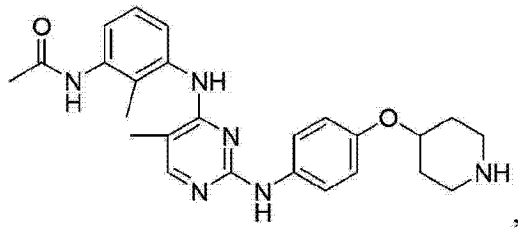
[0080]



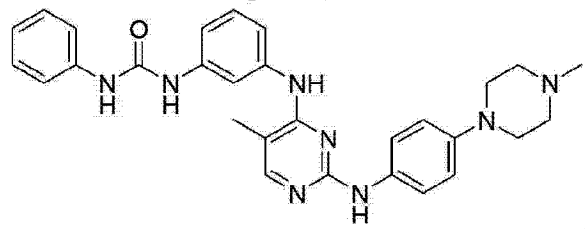
CXLV



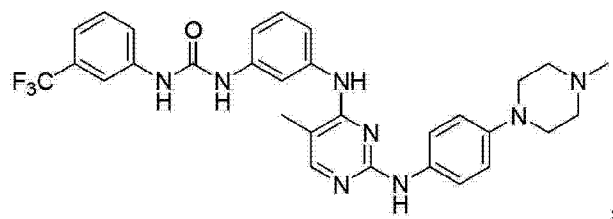
CXLVI



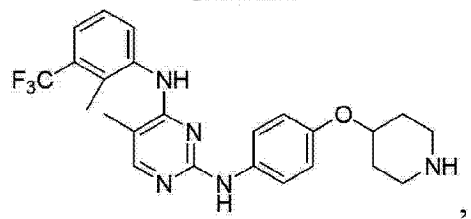
CXLVII



CXLVIII

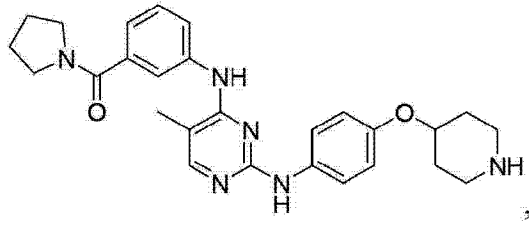


CXLIX

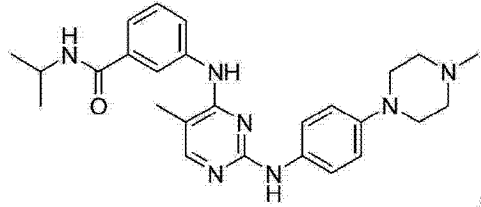


CL

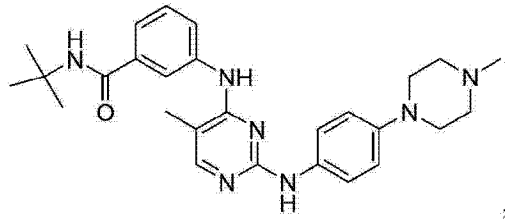
[0081]



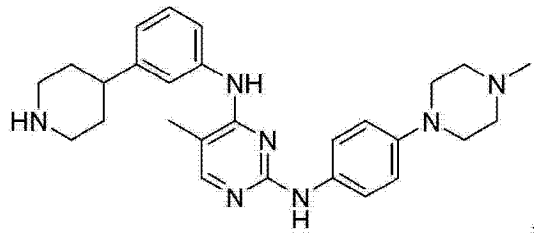
CL I



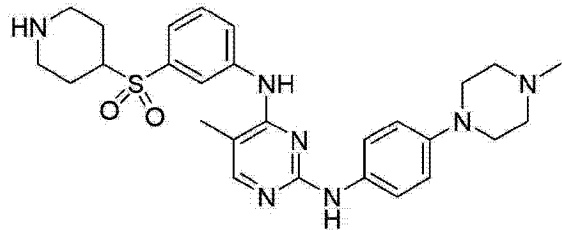
CL II



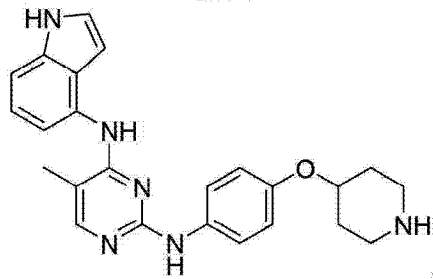
CL III



CL IV

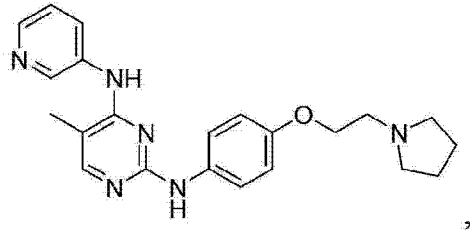


CL V

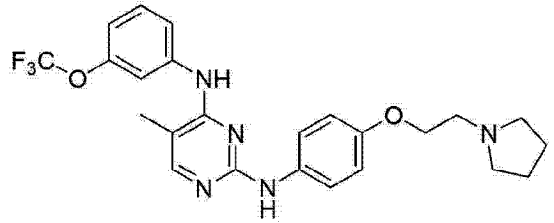


CL VI

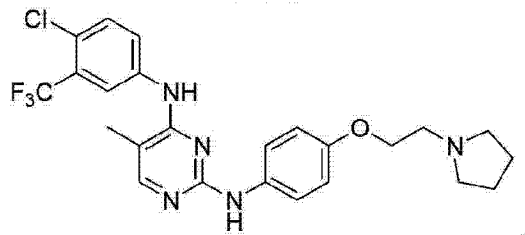
[0082]



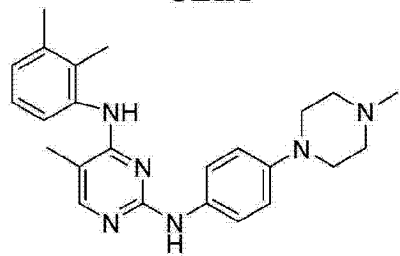
CLVII



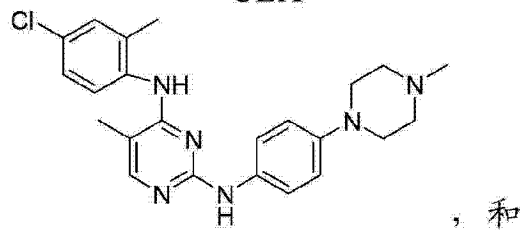
CLVIII



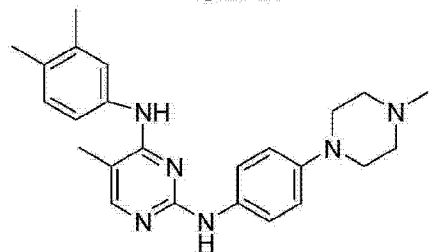
CLIX



CLX



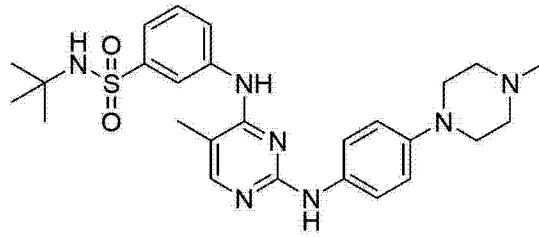
CLXI



CLXII

[0083] 项 4. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

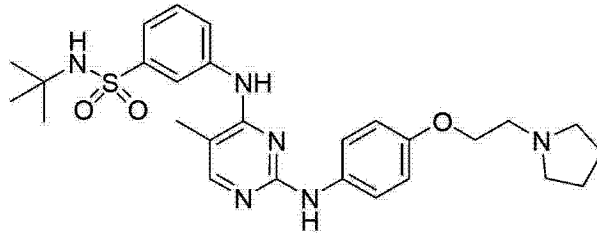
[0084]



XLV

[0085] 项 5. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

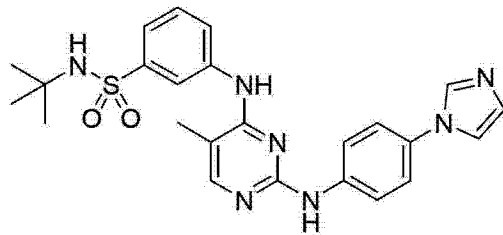
[0086]



LVII

[0087] 项 6. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

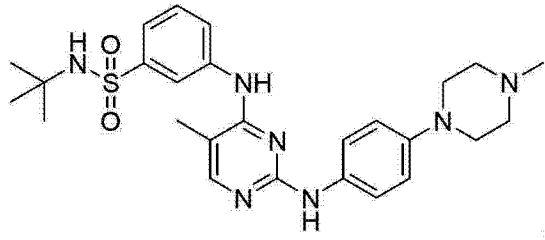
[0088]



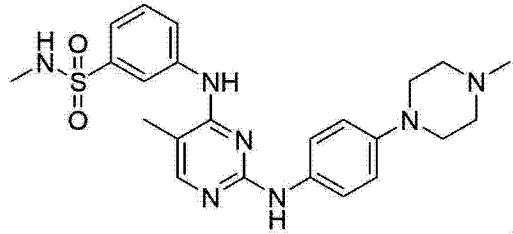
CI

[0089] 项 7. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

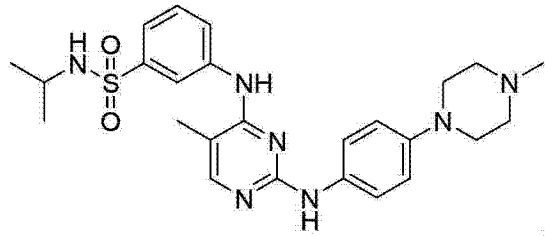
[0090]



XLV

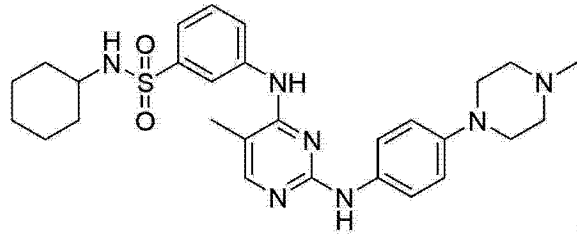


LIX

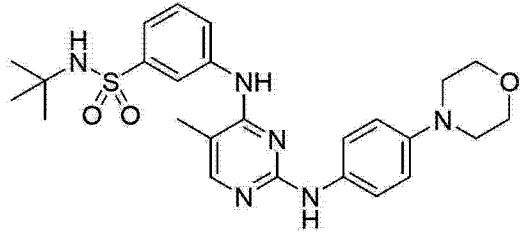


[0091]

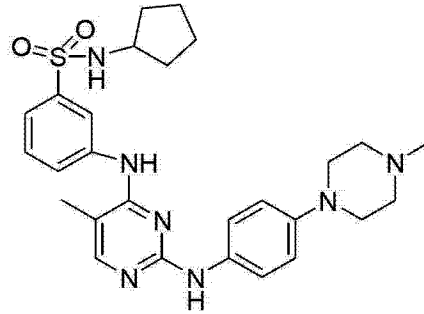
LXI



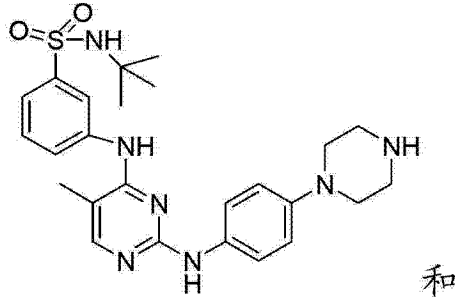
LXIII



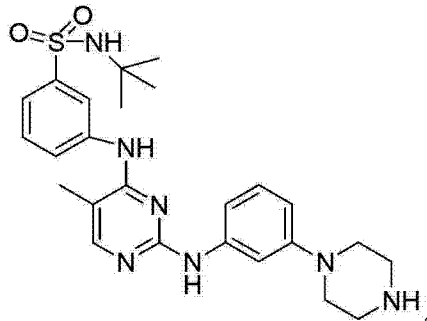
CVIII



CXXIII



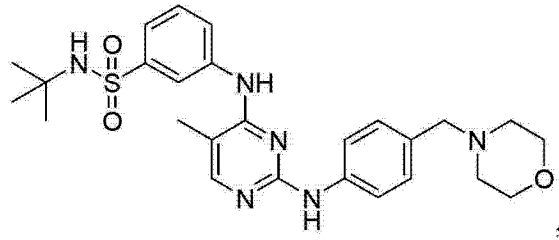
CXXVI



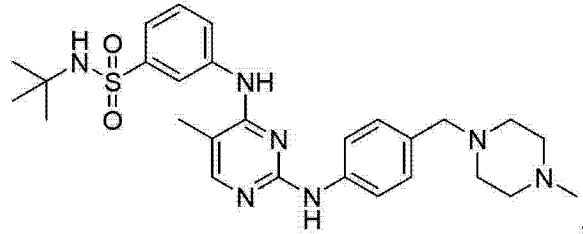
CXXVIII

[0092] 项 8. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

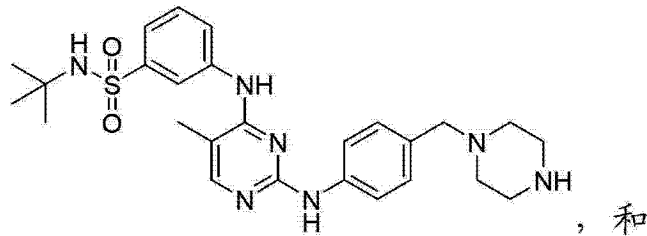
[0093]



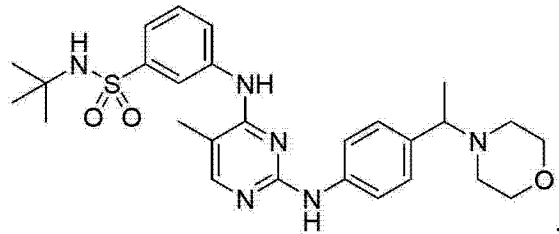
XLVI



LII



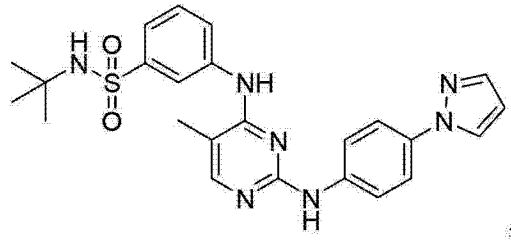
LVI



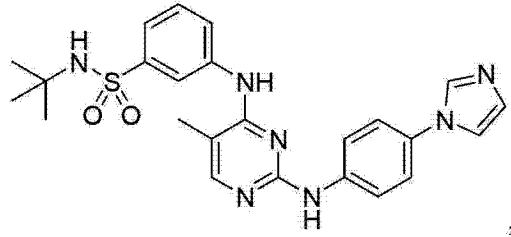
CXV

[0094] 项 9. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

[0095]

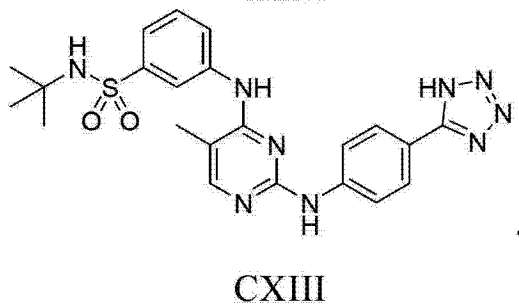
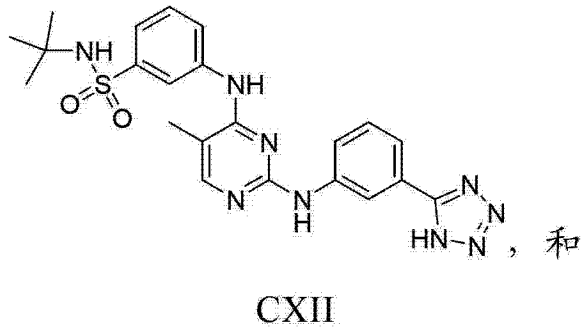
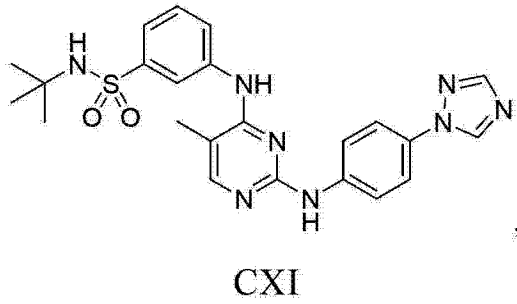
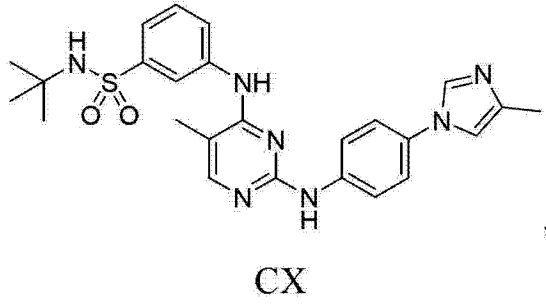
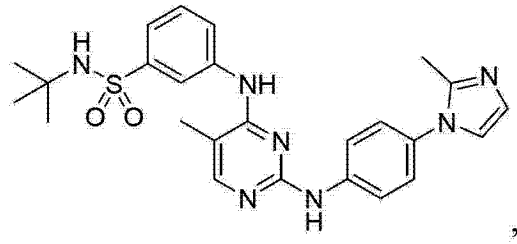


XLVIII



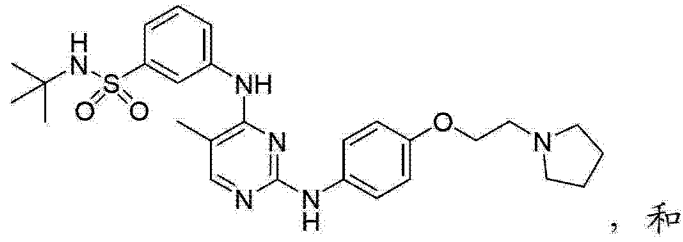
CI

[0096]



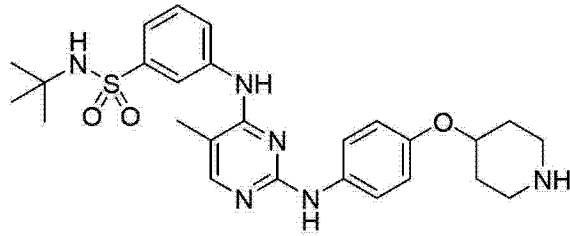
[0097] 项 10. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

[0098]



[0099]

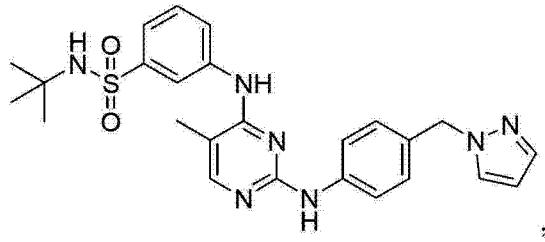
LVII



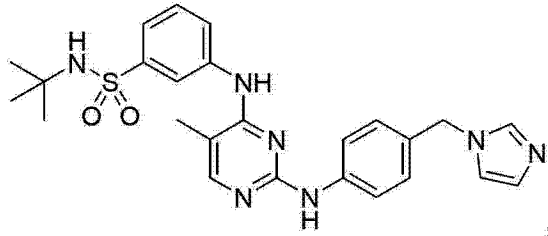
XCVIII

[0100] 项 11. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

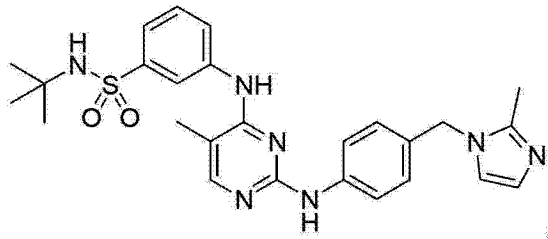
[0101]



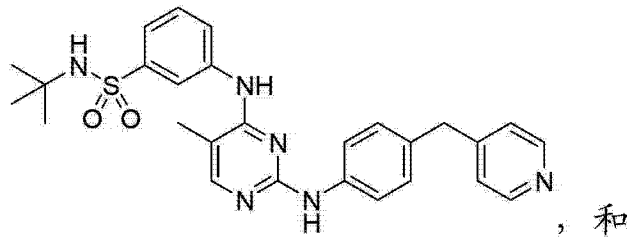
L



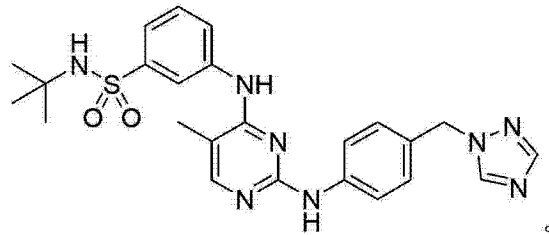
CII



CVI



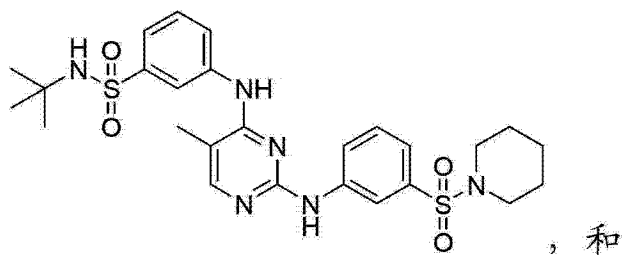
CVII



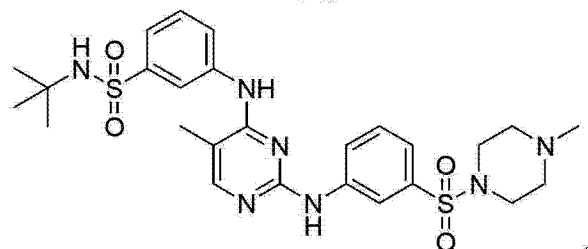
CIX

[0102] 项 12. 项 1 所述的化合物,其中该化合物选自:

[0103]



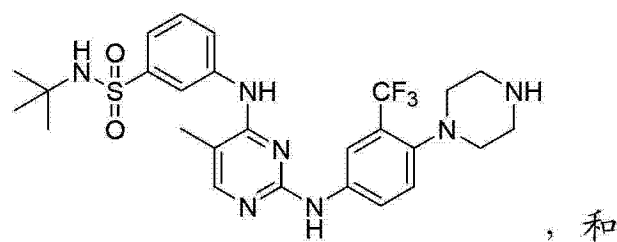
LI



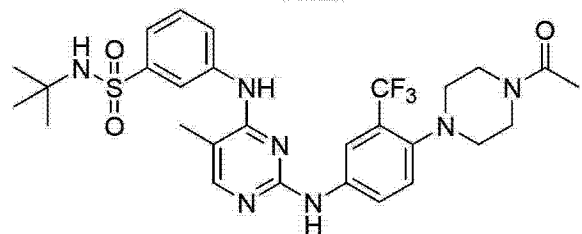
LV

[0104] 项 13. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

[0105]



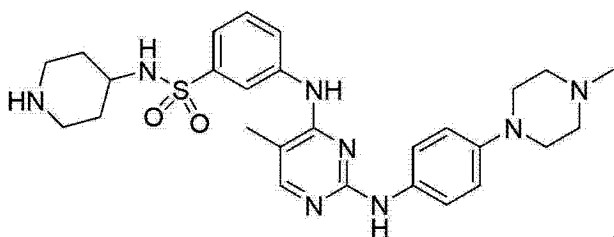
LIII



LIV

[0106] 项 14. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

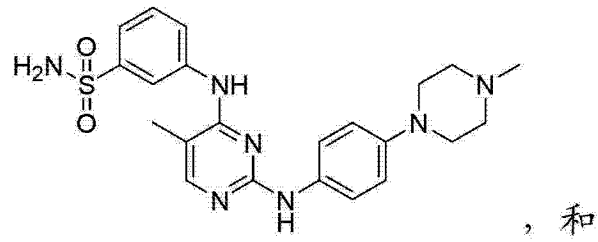
[0107]



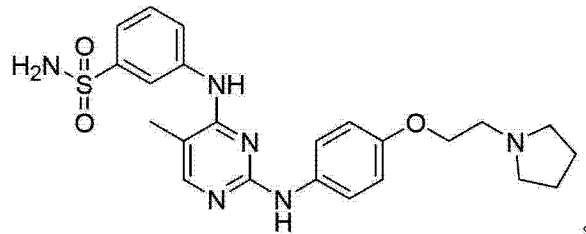
LXXXV

[0108] 项 15. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自

[0109]



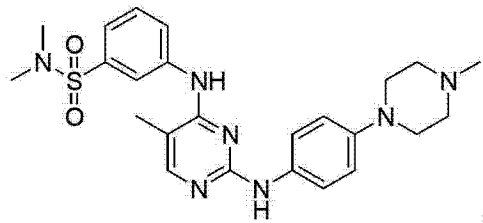
LVIII



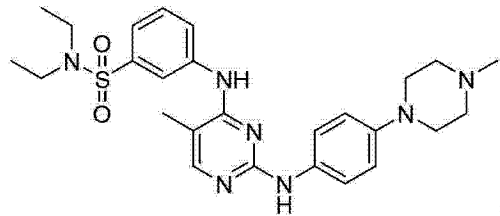
LXX

[0110] 项 16. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

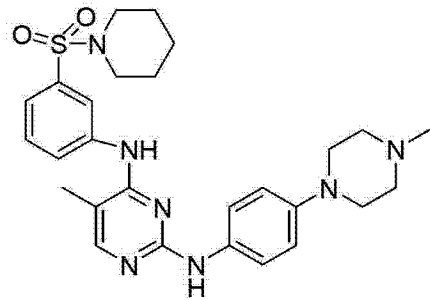
[0111]



LX

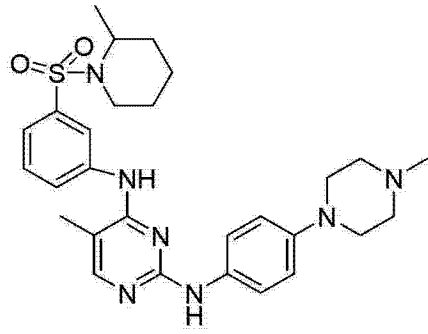


LXIV

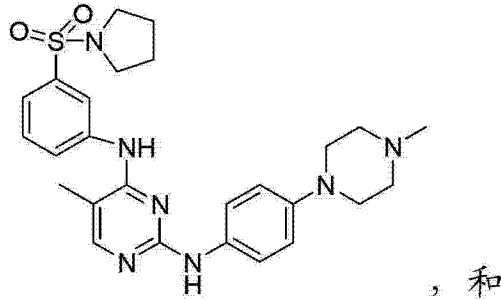


CXXI

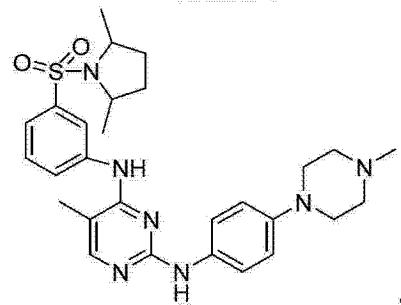
[0112]



CXXII

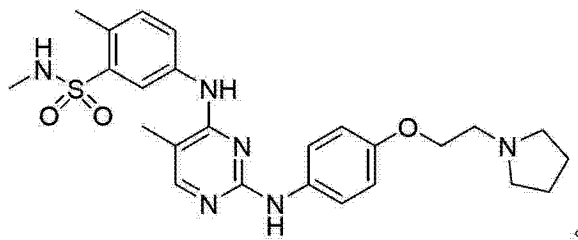


CXXIV



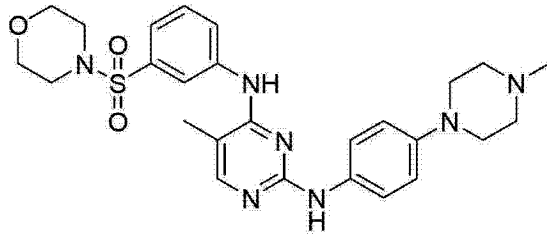
CXXV

[0113] 项 17. 项 1 所述的化合物,其中该化合物为
[0114]



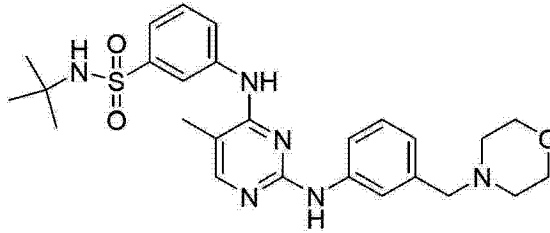
CXXXVI

[0115] 项 18. 项 1 所述的化合物,其中该化合物为
[0116]



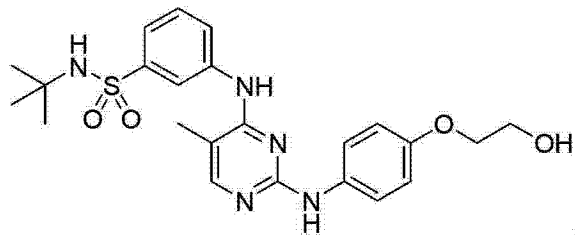
LXV

[0117] 项 19. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为
[0118]



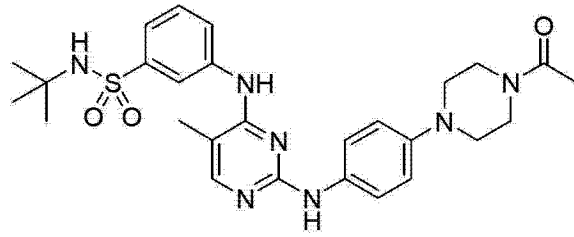
LXXXIX

[0119] 项 20. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为
[0120]

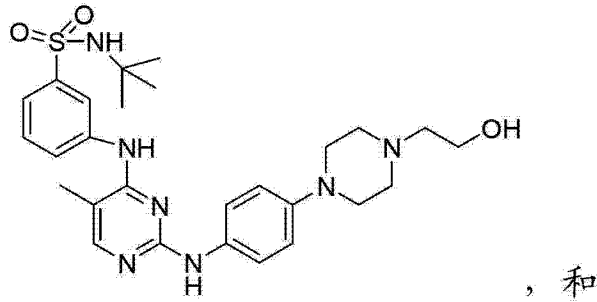


CIII

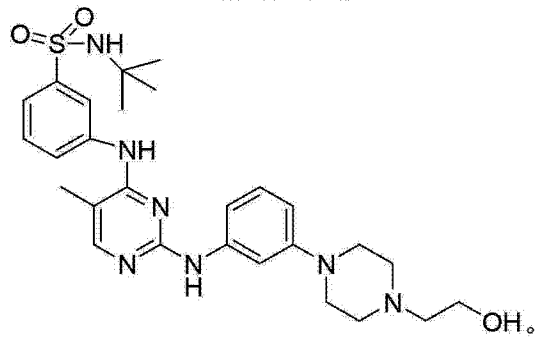
[0121] 项 21. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:
[0122]



CXIV

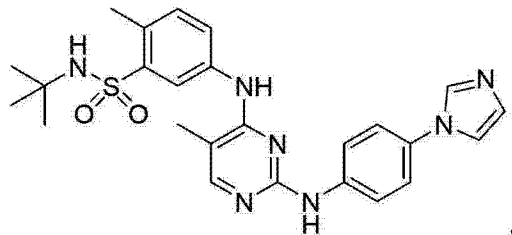


CXXVII



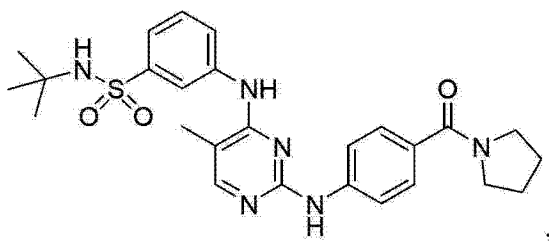
CXXIX

[0123] 项 22. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为
[0124]

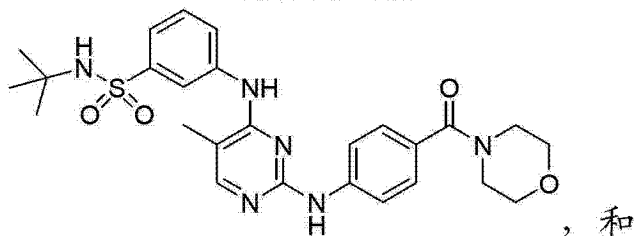


CXXXVII

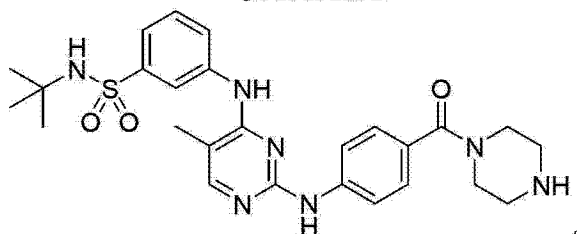
[0125] 项 23. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:
[0126]



CXXXVIII



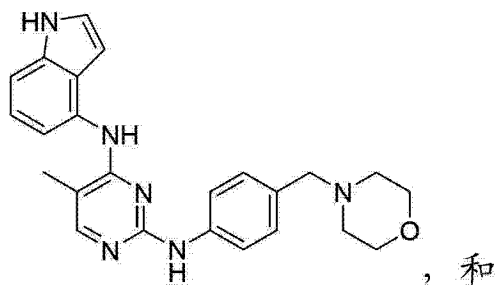
CXXXIX



CXL

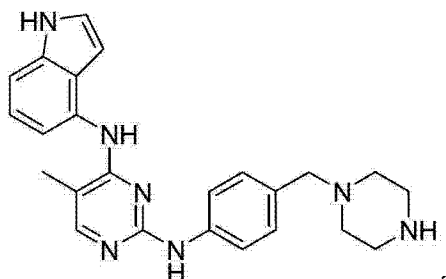
[0127] 项 24. 项 1 所述的化合物,其中该化合物选自:

[0128]



LXXI

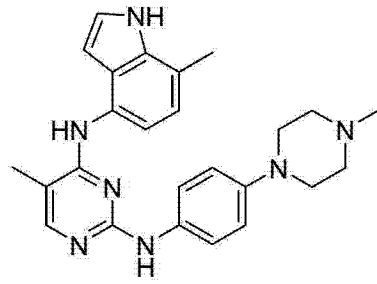
[0129]



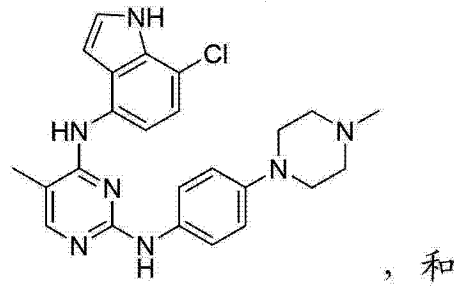
LXXII

[0130] 项 25. 项 1 所述的化合物,其中该化合物选自:

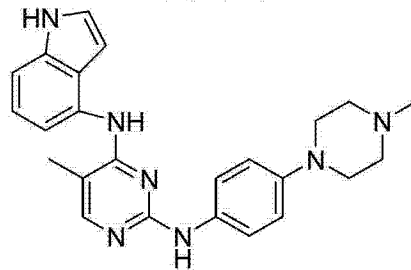
[0131]



LXXIII



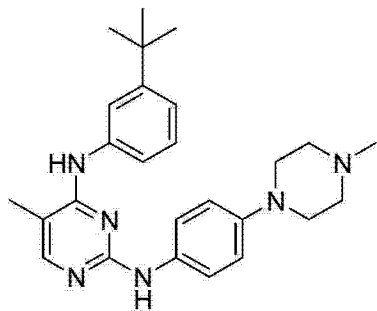
LXXIV



CXVI

[0132] 项 26. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

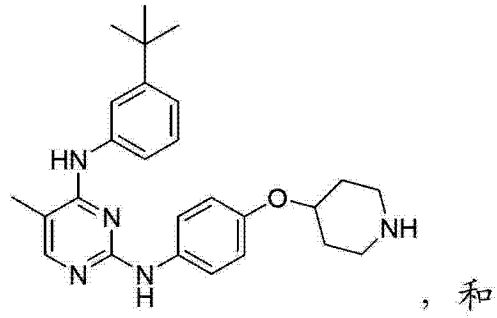
[0133]



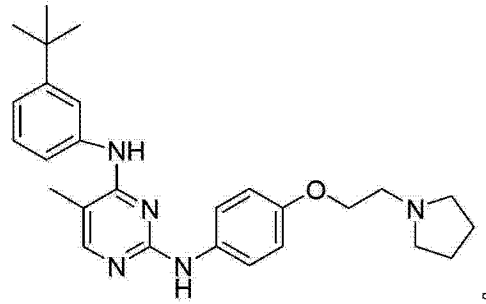
LXXVIII

[0134] 项 27. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

[0135]

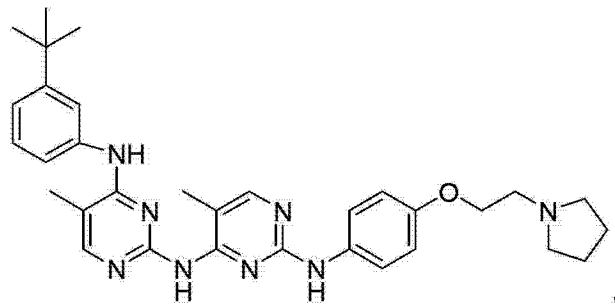


LXXIX



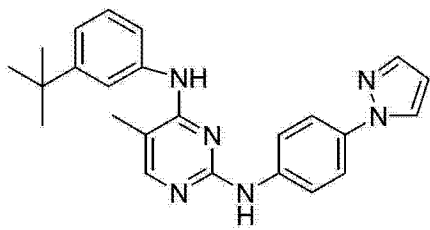
CXIX

[0136] 项 28. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为
[0137]

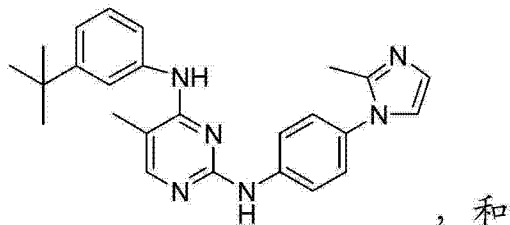


CXX

[0138] 项 29. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:
[0139]

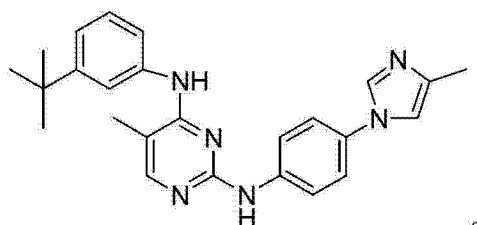


CXXX



CXXXII

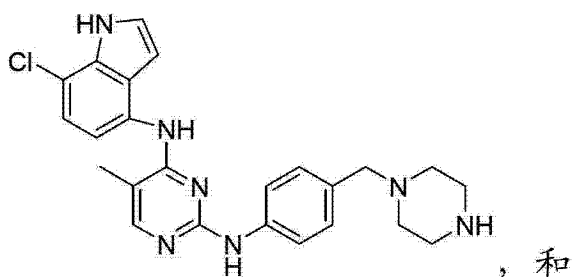
[0140]



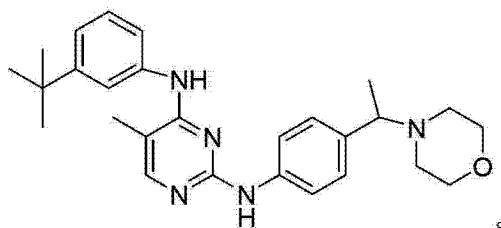
CXXXIII

[0141] 项 30. 项 1 所述的化合物,其中该化合物选自:

[0142]



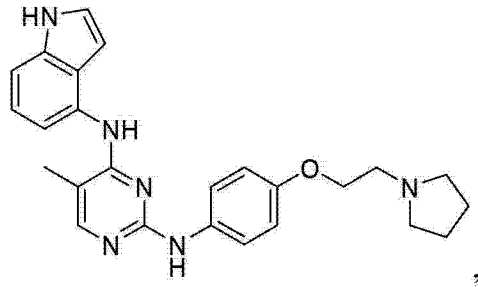
CXXXI



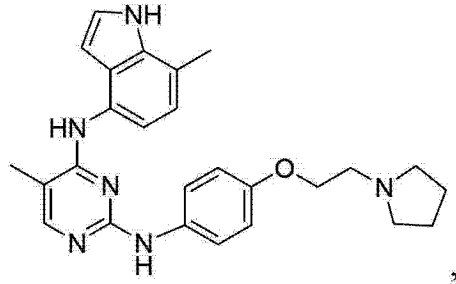
CXXXV

[0143] 项 31. 项 1 所述的化合物,其中该化合物选自:

[0144]

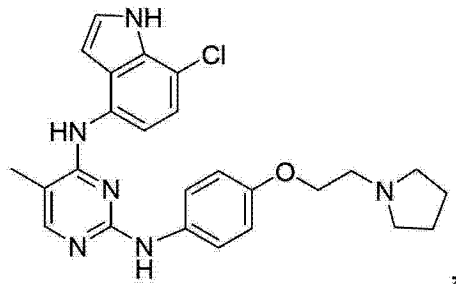


XXXI

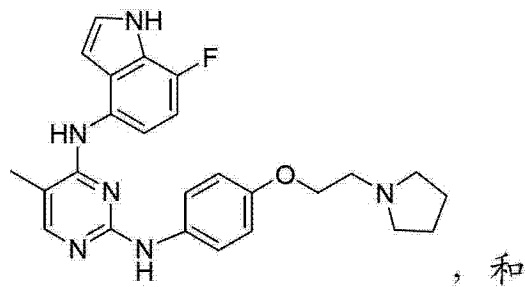


LXXV

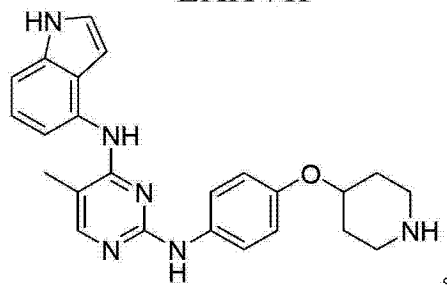
[0145]



LXXVI



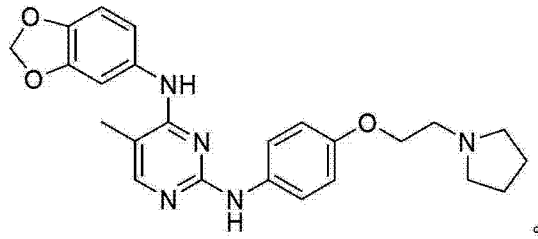
LXXVII



CLVI

[0146] 项 32. 项 1 所述的化合物,其中该化合物为

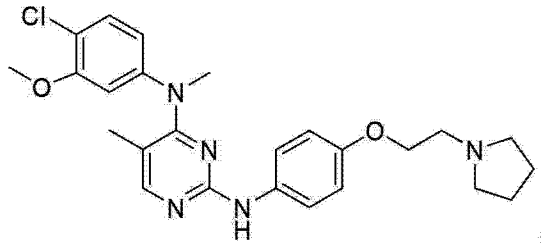
[0147]



VI

[0148] 项 33. 项 1 所述的化合物,其中该化合物为

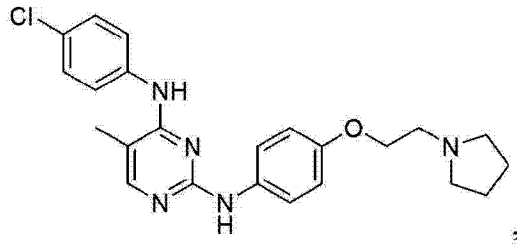
[0149]



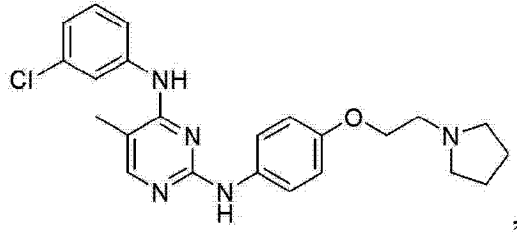
VII

[0150] 项 34. 项 1 所述的化合物,其中该化合物选自:

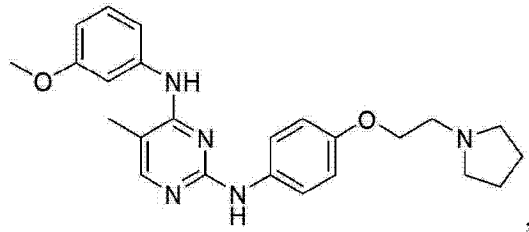
[0151]



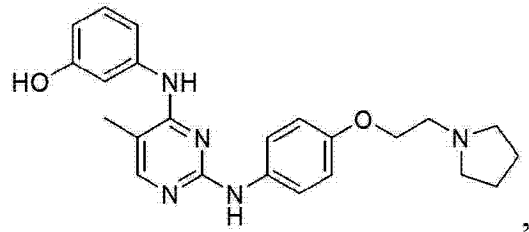
VII



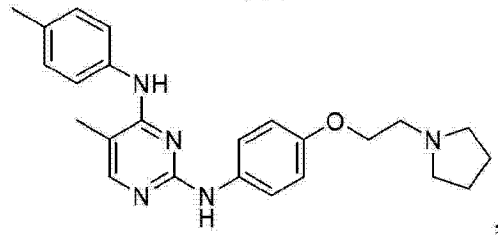
XV



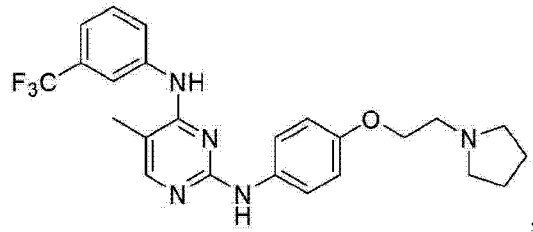
XXIV



XXV

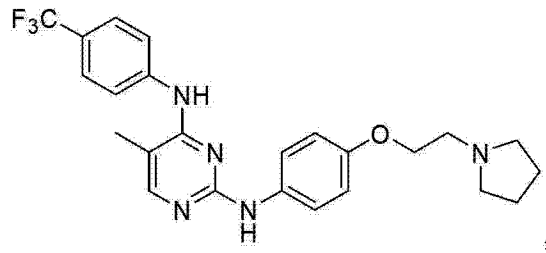


XXVIII

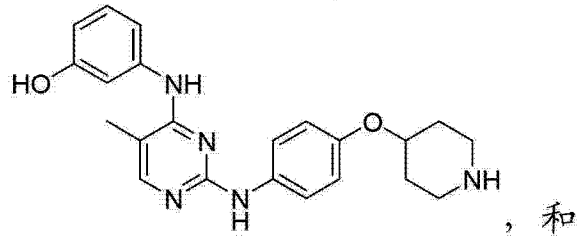


XXXIV

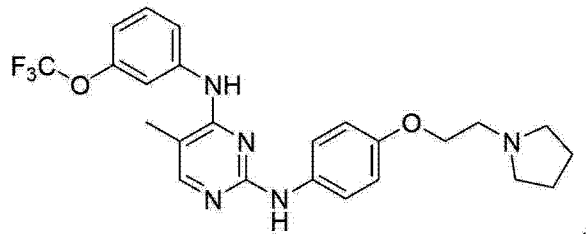
[0152]



XXXV



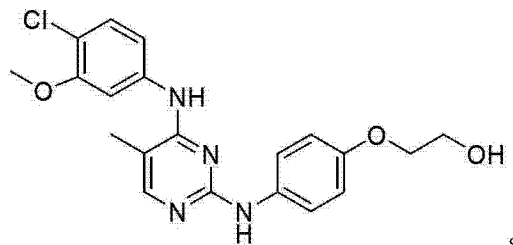
CXLII



CLVIII

[0153] 项 35. 项 1 所述的化合物,其中该化合物为

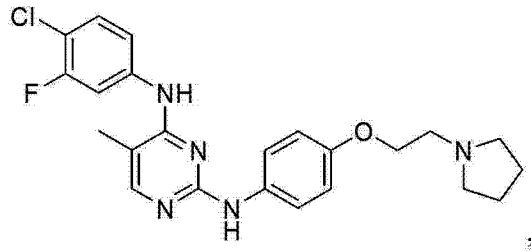
[0154]



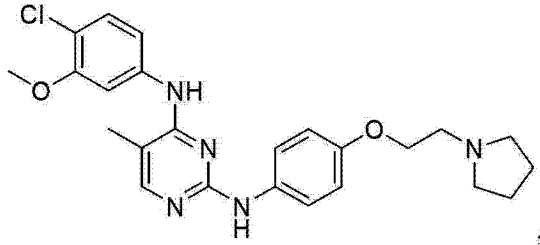
IX

[0155] 项 36. 项 1 所述的化合物,其中该化合物选自:

[0156]

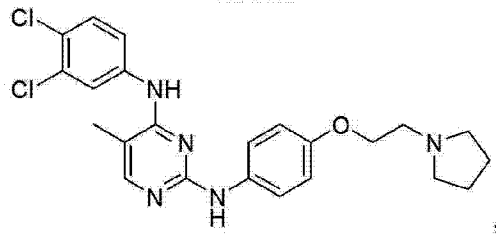


XI

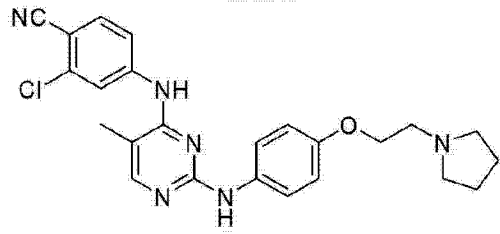


[0157]

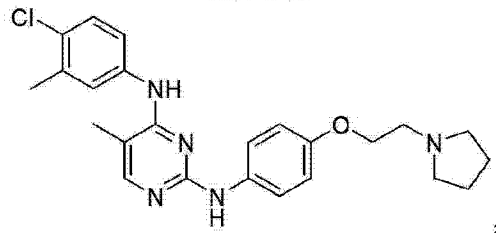
XVII



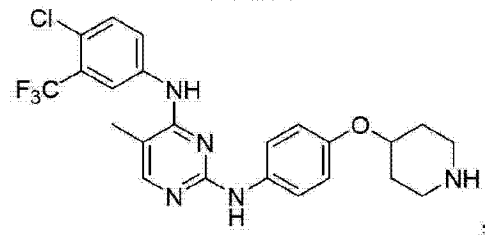
XIX



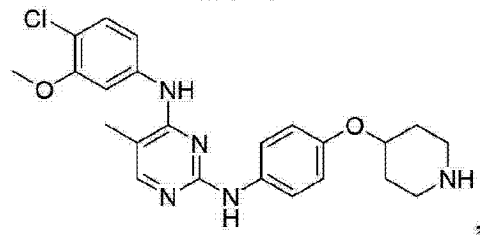
XXVII



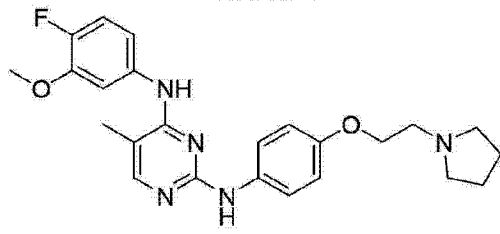
XXIX



LXIX

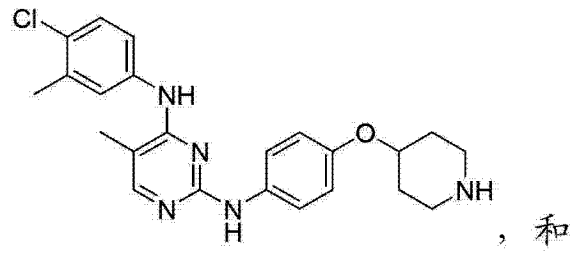


LXXXII

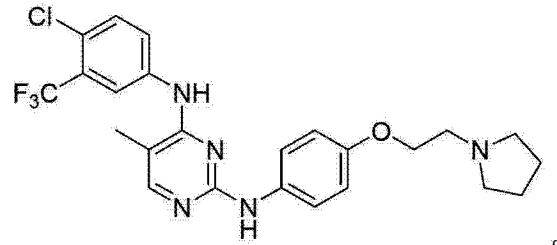


CXLII

[0158]



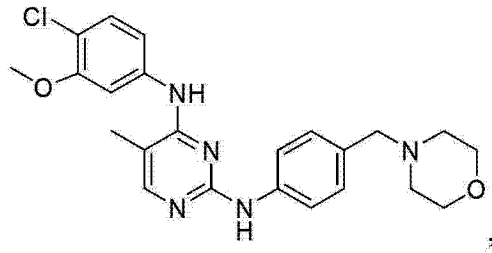
CXLV



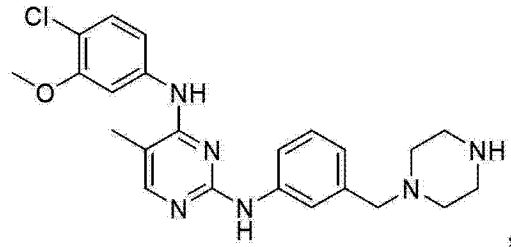
CLIX

[0159] 项 37. 项 1 所述的化合物,其中该化合物选自:

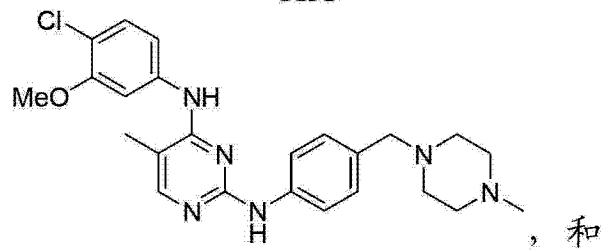
[0160]



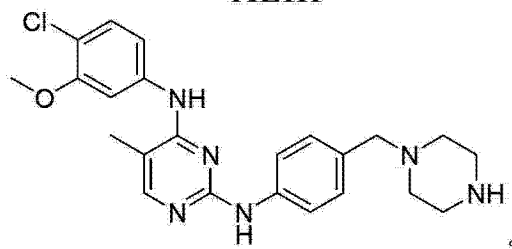
XII



XX



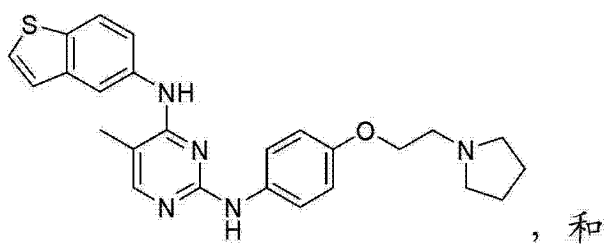
XLIII



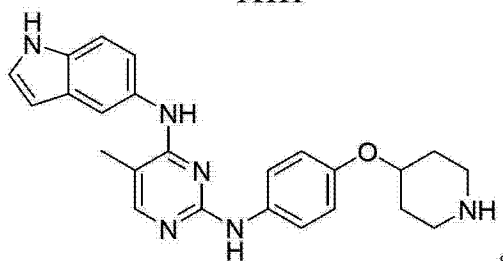
[0161] CIV

[0162] 项 38. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

[0163]



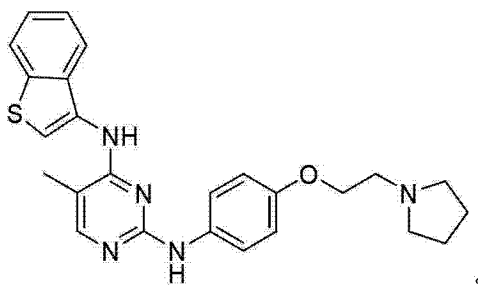
XIII



XCIV

[0164] 项 39. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

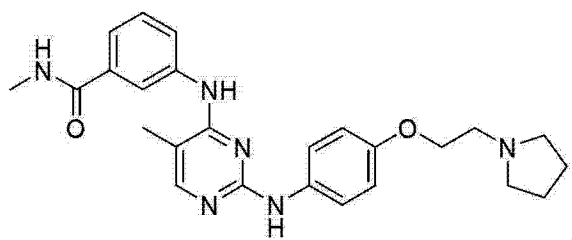
[0165]



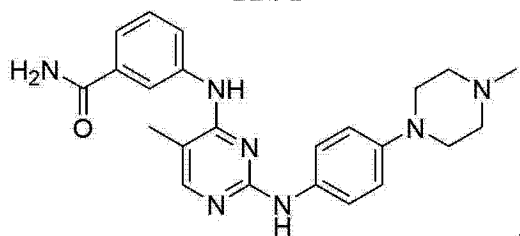
XIV

[0166] 项 40. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

[0167]

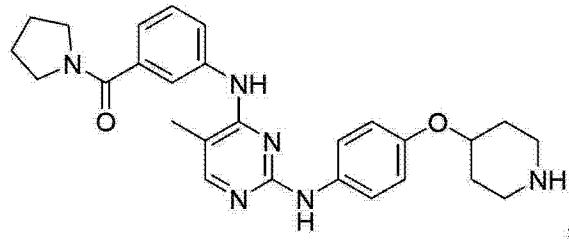


XVI

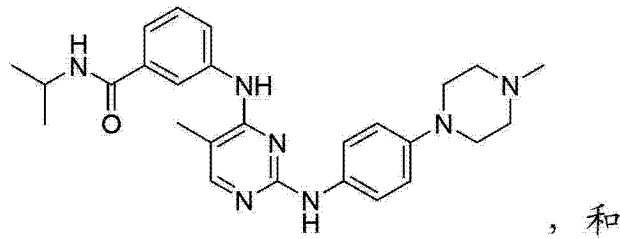


LXVI

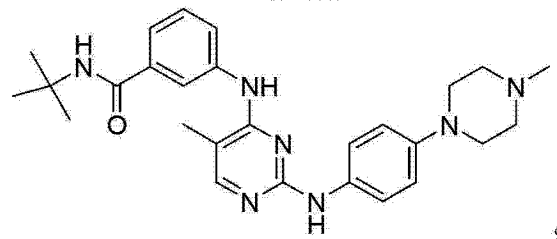
[0168]



CLI



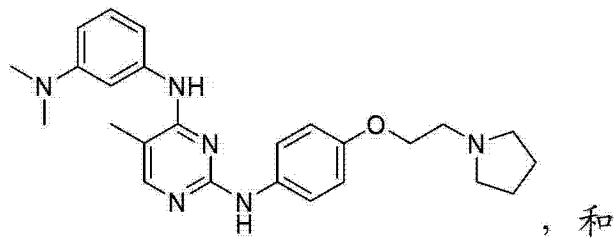
CLII



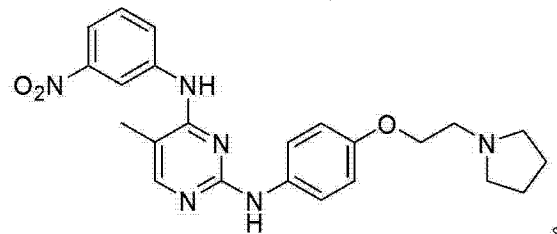
CLIII

[0169] 项 41. 项 1 所述的化合物,其中该化合物选自:

[0170]



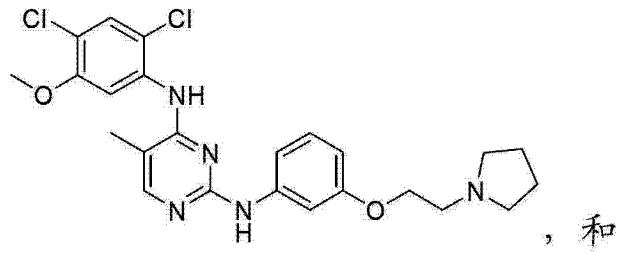
XVIII



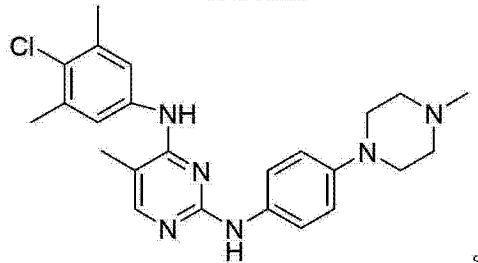
XXVI

[0171] 项 42. 项 1 所述的化合物,其中该化合物选自:

[0172]



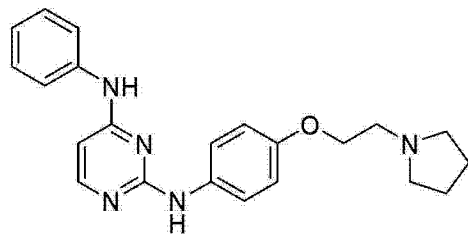
XXIII



CXVIII

[0173] 项 43. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

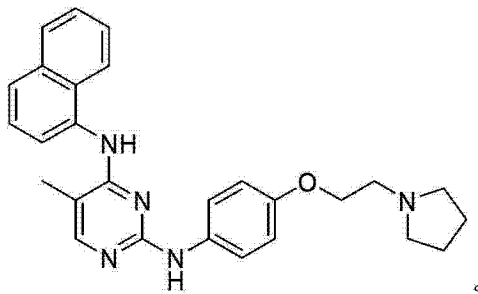
[0174]



XXX

[0175] 项 44. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

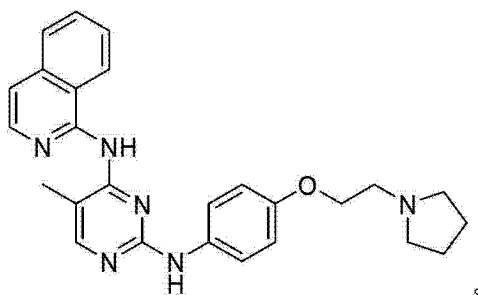
[0176]



XXXII

[0177] 项 45. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

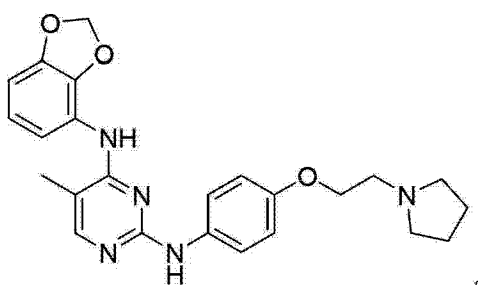
[0178]



XXXIII

[0179] 项 46. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

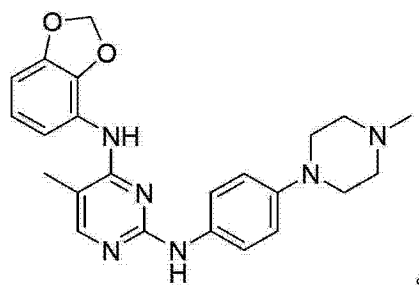
[0180]



XXXVI

[0181] 项 47. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

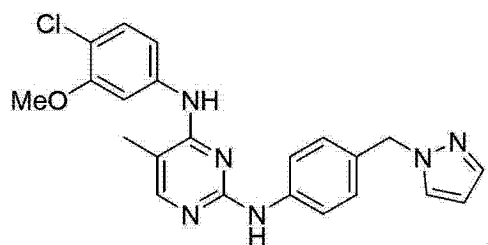
[0182]



XXXVII

[0183] 项 48. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

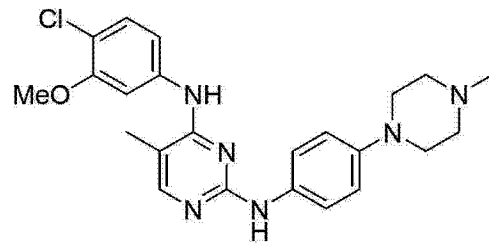
[0184]



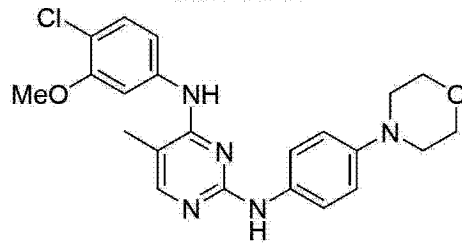
XXXVIII

[0185] 项 49. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

[0186]

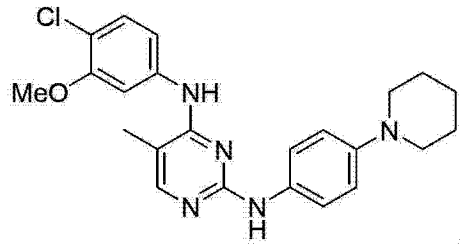


XXXIX

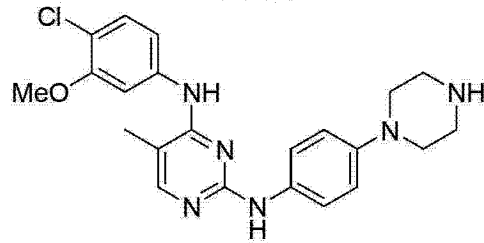


XL

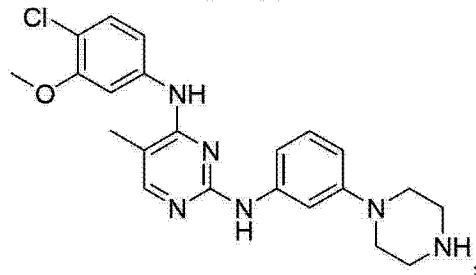
[0187]



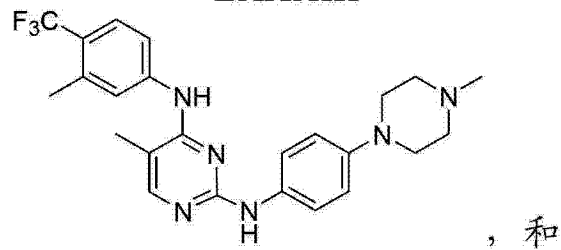
XLII



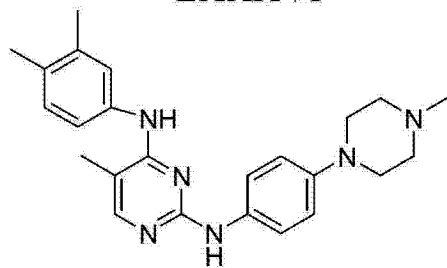
XLIV



LXXXIII



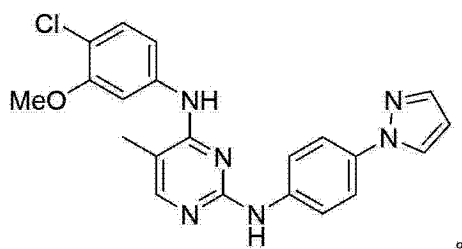
LXXXVI



CLXII

[0188] 项 50. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

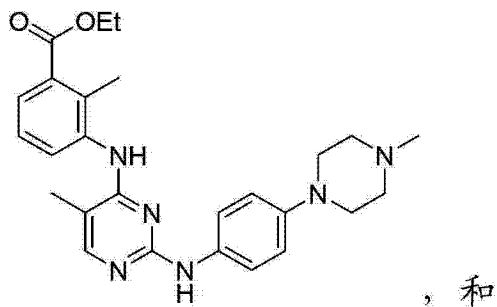
[0189]



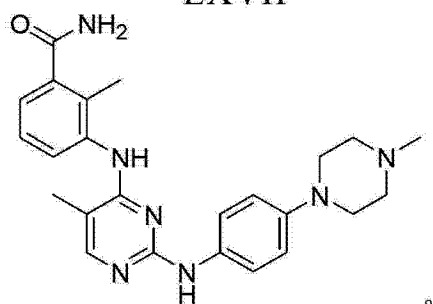
XLI

[0190] 项 51. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

[0191]



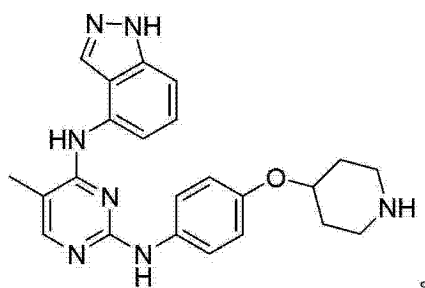
LXVII



LXVIII

[0192] 项 52. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

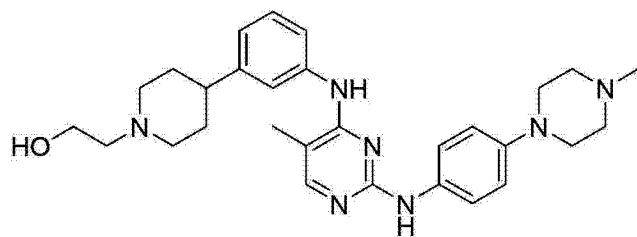
[0193]



LXXX

[0194] 项 53. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

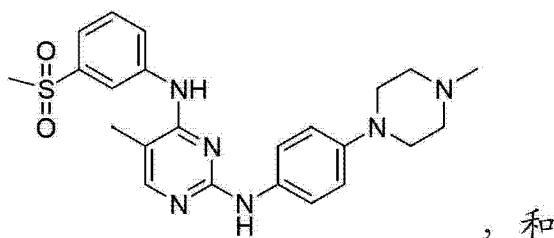
[0195]



LXXXIV

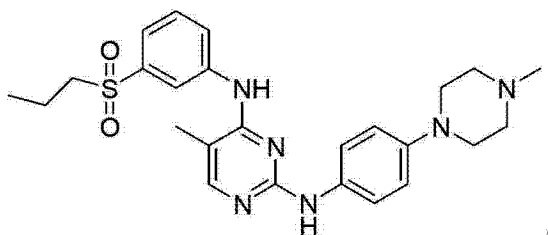
[0196] 项 54. 项 1 所述的化合物,其中该化合物选自:

[0197]



LXXXVII

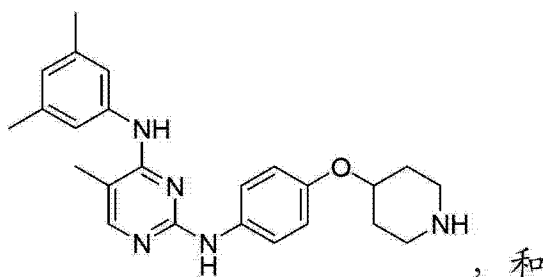
[0198]



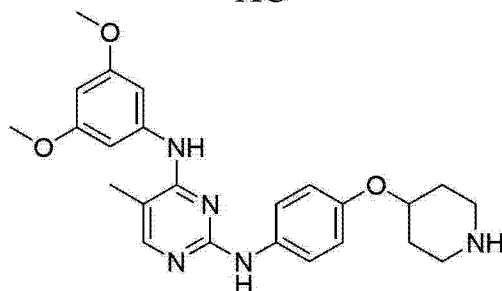
LXXXVIII

[0199] 项 55. 项 1 所述的化合物,其中该化合物选自:

[0200]



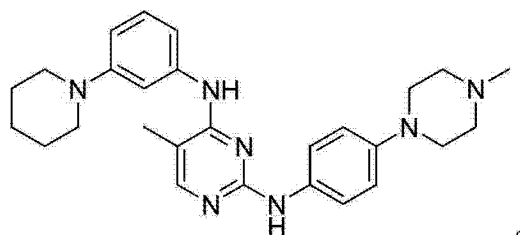
XC



XCI

[0201] 项 56. 项 1 所述的化合物,其中该化合物为

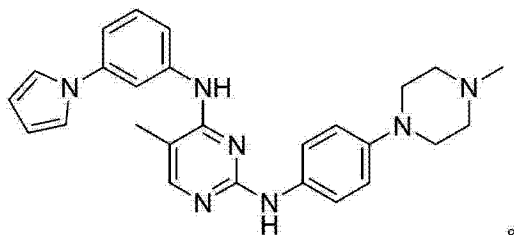
[0202]



XCII

[0203] 项 57. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

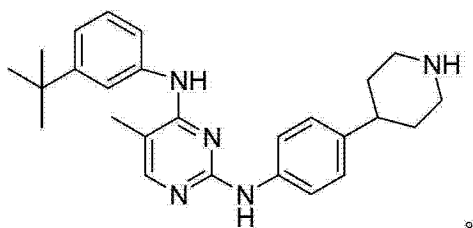
[0204]



XCIII

[0205] 项 58. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

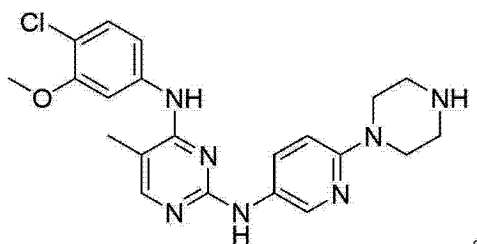
[0206]



CXXXIV

[0207] 项 59. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

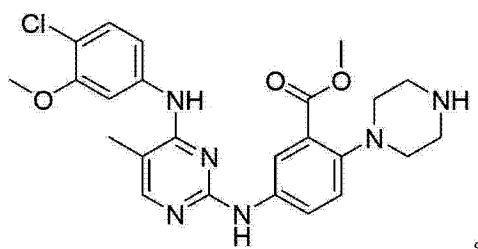
[0208]



XCV

[0209] 项 60. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

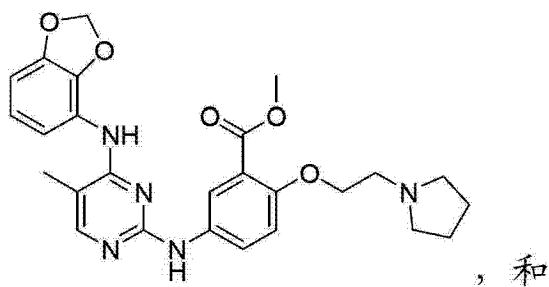
[0210]



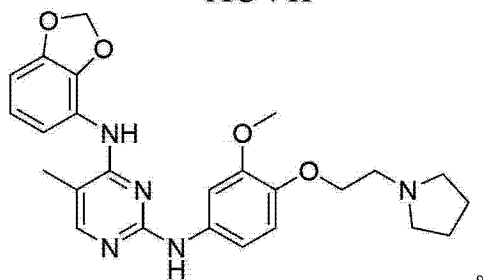
XCVI

[0211] 项 61. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

[0212]



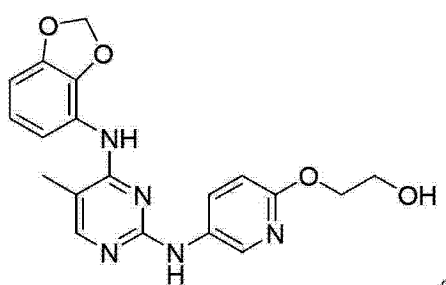
XCVII



C

[0213] 项 62. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

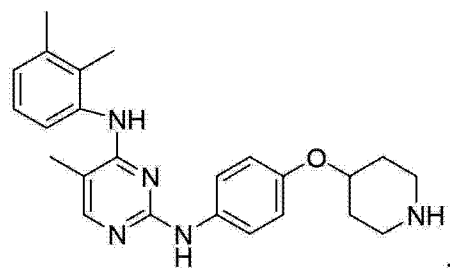
[0214]



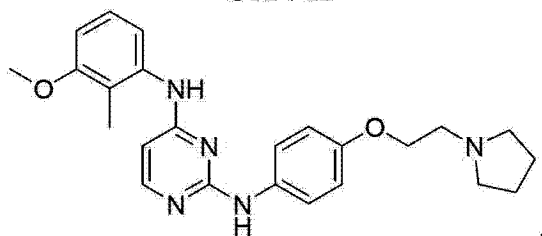
XCIX

[0215] 项 63. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

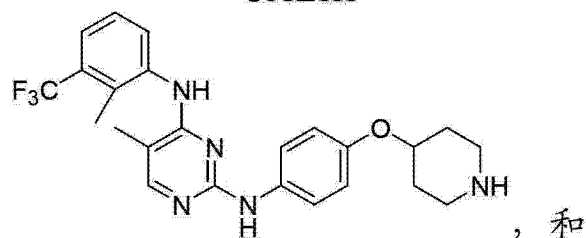
[0216]



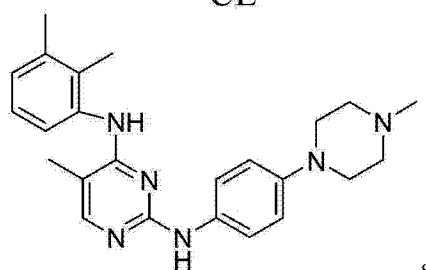
CXVII



CXLIII



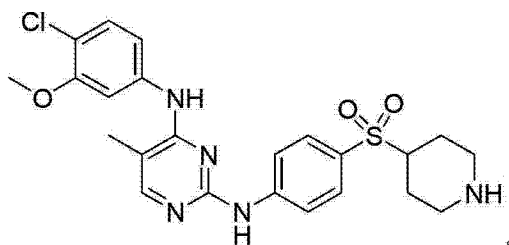
CL



CLX

[0217] 项 64. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

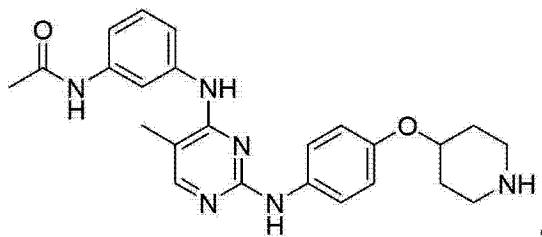
[0218]



CXLIV

[0219] 项 65. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

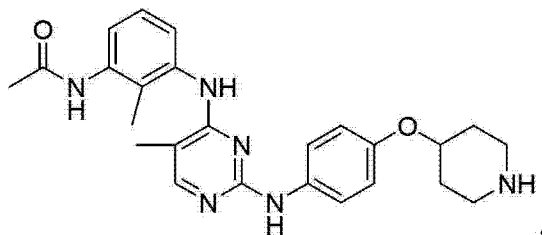
[0220]



CXLVI

[0221] 项 66. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

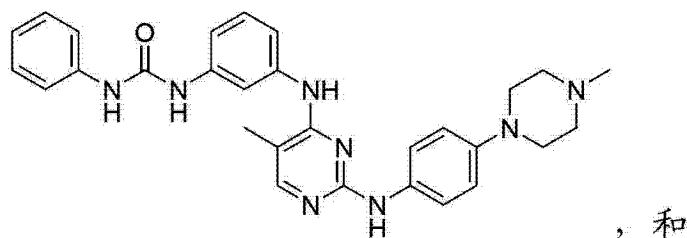
[0222]



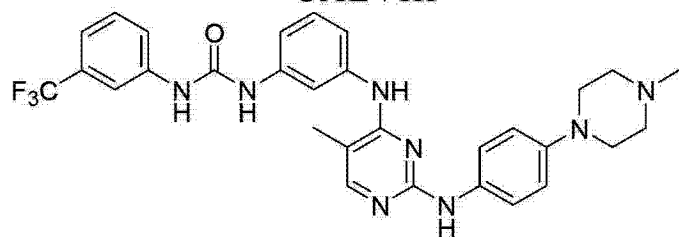
CXLVII

[0223] 项 67. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物选自:

[0224]



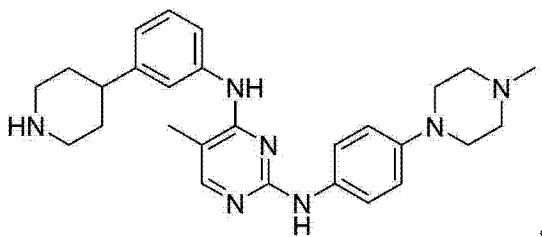
CXLVIII



CXLIX

[0225] 项 68. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

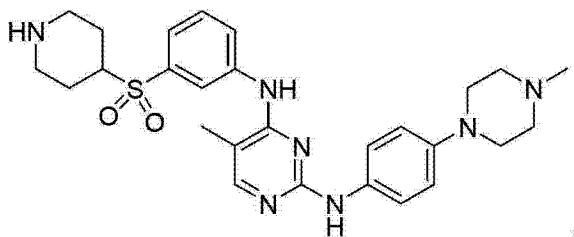
[0226]



CLIV

[0227] 项 69. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

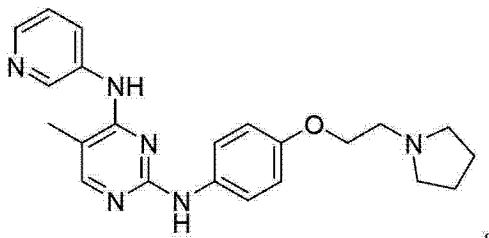
[0228]



CLV

[0229] 项 70. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

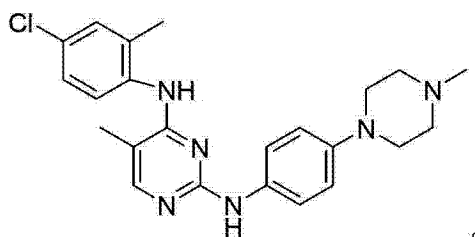
[0230]



CLVII

[0231] 项 71. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

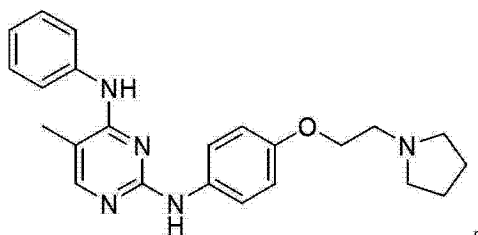
[0232]



CLXI

[0233] 项 72. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

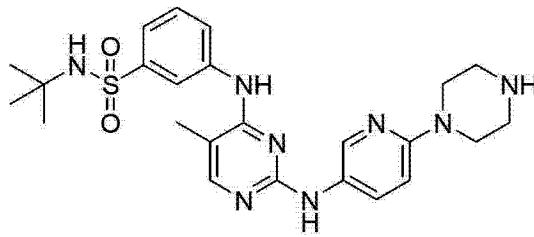
[0234]



X

[0235] 项 73. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

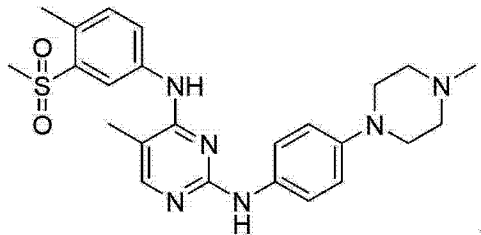
[0236]



XLIX

[0237] 项 74. 项 1 所述的化合物, 其中该化合物为

[0238]



LXII

[0239] 项 75. 治疗与生成血管相关的病症的方法, 包括对有此需要的受试者给予治疗有效量的项 1-3 任何一项的至少一种化合物或其药学上可接受的盐, 水合物, 溶剂合物, 晶型, N-氧化物和各非对映体。

[0240] 项 76. 项 75 所述的方法, 其中所述的病症为骨髓组织增殖病症, 真性红细胞增多症, 特发性血小板增多, 骨髓纤维化伴骨髓化生, 任何其它与骨髓相关的病症, 增生型糖尿病视网膜病变, 癌症, 眼病, 炎症, 银屑病, 与血管发生相关的任何疾病或病毒感染。

[0241] 项 77. 项 75 所述的方法, 其中所述的病症为真性红细胞增多症。

[0242] 项 78. 项 75 所述的方法, 其中所述的病症为特发性血小板增多。

[0243] 项 79. 项 75 所述的方法, 其中所述的病症为具有髓样化生的骨髓纤维化。

[0244] 项 80. 项 75 所述的方法, 其中所述的病症为任何与骨髓相关的病症。

[0245] 项 81. 项 76 所述的方法, 其中所述的癌症选自消化 / 胃肠道癌, 结肠癌, 肝癌, 皮肤癌, 乳腺癌, 卵巢癌, 前列腺癌, 淋巴瘤, 白血病, 肾癌, 肺癌, 肌肉癌, 骨癌, 膀胱癌和脑癌。

[0246] 项 82. 项 75 所述的方法, 其中所述的病症选自眼新生血管形成, 婴儿血管瘤; 器官缺氧, 血管增生, 器官移植排斥, 狼疮, 多发性硬化, 类风湿性关节炎, 银屑病, 1 型或 II 型糖尿病和因糖尿病导致的并发症, 炎性疾病, 急性胰腺炎, 慢性胰腺炎, 哮喘, 过敏反应, 成人呼吸窘迫综合征, 心血管疾病, 肝病, 其它血液病, 哮喘, 鼻炎, 特应性, 皮炎, 自身免疫性甲状腺病, 溃疡性结肠炎, 克罗恩病, 转移性黑素瘤, 卡波西肉瘤, 多发性骨髓瘤, 与细胞因子相关的疾患和其它自身免疫疾病, 肾小球肾炎, 硬皮病, 慢性甲状腺炎, 格雷夫斯病, 自身免疫性胃炎, 自体免疫溶血性疾病, 自身免疫性嗜中性白血球减少症, 血小板减少症, 过敏性哮喘, 特应性皮炎, 过敏性鼻炎, 慢性活动性肝炎, 重症肌无力, 多发性硬化, 炎性肠病, 移植抗宿主病, 神经变性疾病, 运动神经元疾病, 阿尔茨海默病, 帕金森病, 肌萎缩性侧索硬化, 亨廷顿舞蹈病, 脑缺血症或因跌打损伤导致的神经变性疾病, 中风, 谷氨酸神经中毒或低氧; 中风中的缺血性 / 再灌注损伤, 心肌缺血, 肾缺血, 心脏病发作, 心脏肥大, 动脉粥样硬化和动脉硬化, 器官缺氧, 血小板聚集, 过敏性接触性皮炎, 过敏性肺炎, 系统性红斑狼

疮,青少年关节炎,斯耶格仑综合征,硬皮病,多肌炎,强直性脊柱炎,牛皮癣性关节炎,EB病毒,乙型肝炎,丙型肝炎,HIV,HTLV1,水痘-带状疱疹病毒,人乳头瘤病毒,食物过敏,皮肤炎症和因实体瘤诱导的免疫抑制。

[0247] 项 83. 项 82 所述的方法,其中所述的病症为心血管疾病。

[0248] 项 84. 项 82 所述的方法,其中所述的病症为血液病。

[0249] 项 85. 项 75 所述的方法,其中所述的病症为慢性髓性白血病 (CML)。

[0250] 项 86. 项 85 所述的方法,其中所述的慢性髓性白血病抵抗目前的治疗。

[0251] 项 87. 项 75 所述的方法,其中所述的病症为骨髓组织增殖病症。

[0252] 项 88. 项 87 所述的方法,其中所述的骨髓组织增殖病症因激酶突变而产生。

[0253] 项 89. 项 88 所述的方法,其中所述的激酶为 JAK 家族激酶。

[0254] 项 90. 项 87 所述的方法,其中所述的骨髓组织增殖病症因 JAK 家族激酶途经功能的获得而产生。

[0255] 项 91. 项 87 所述的方法,其中所述的骨髓组织增殖病症作为因 JAK 家族激酶途经功能的获得导致基因或蛋白质融合的结果而产生。

[0256] 项 92. 项 75 所述的方法,其中所述的病症与激酶相关。

[0257] 项 93. 项 92 所述的方法,其中所述的激酶为 JAK 家族激酶。

[0258] 项 94. 药物组合物,包含项 1-3 中任意一项的至少一种化合物或其 N-氧化物或其药学上可接受的盐,水合物,溶剂合物,晶型和各其非对映体及其药学上可接受的载体。

[0259] 项 95. 制品,包括包装材料和包含在该包装材料内的药物组合物,其中所述的包装材料包含显示所述药物组合物可以用于治疗生成血管相关病症的标签,并且该药物组合物包含项 1-3 中任意一项的至少一种化合物或其 N-氧化物或其药学上可接受的盐,水合物,溶剂合物,晶型和各非对映体。

[0260] 项 96. 制品,包括包装材料和包含在该包装材料内的药物组合物,其中所述的包装材料包含显示所述药物组合物可以用于治疗如下疾病的标签:骨髓组织增殖病症,增生型糖尿病视网膜病变,癌症,眼病,炎症,银屑病或病毒感染,并且其中所述的药物组合物包含项 1-3 中任意一项的至少一种化合物或其 N-氧化物或药学上可接受的盐,水合物,溶剂合物,晶型和各非对映体。

[0261] 项 97. 项 96 所述的制品,其中所述的病症选自消化/胃肠道癌,结肠癌,肝癌,皮肤癌,乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌,淋巴瘤,白血病,肾癌,肺癌,肌肉癌,骨癌,膀胱癌和脑癌。

[0262] 项 98. 治疗与生成血管相关的病症的方法,包括对这类治疗需要的受试者给药治疗有效量的项 1-3 中任意一项的至少一种化合物或其 N-氧化物或药学上可接受的盐,水合物,溶剂合物,晶型和各非对映体联合抗炎药,化疗剂,免疫调节剂,治疗抗体或蛋白激酶抑制剂。

[0263] 项 99. 制备药物组合物的方法,包括项 1-3 中任意一项的至少一种化合物或其 N-氧化物或其药学上可接受的盐,水合物,溶剂合物,晶型盐和各非对映体与药学上可接受的载体组合。

[0264] 项 100. 治疗与生成血管相关的病症的方法,包括对这类治疗需要的受试者局部给药治疗有效量的项 1-3 中任意一项的至少一种化合物或其 N-氧化物或药学上可接受的盐,水合物,溶剂合物,晶型和各非对映体。

[0265] 项 101. 项 100 所述的方法,其中所述给药与抗炎药,化疗剂,免疫调节剂,治疗抗体或蛋白激酶抑制剂一起进行。

[0266] 项 102. 项 100 或 101 所述的方法,其中所述的病症为眼病。

[0267] 项 103. 项 102 所述的方法,其中所述的局部给药包括给药滴眼液。

[0268] 详细描述 A. 术语和定义

[0269] 下列术语和定义应用于本申请中,一般与 International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) 中推荐的术语一致:

[0270] 术语“杂原子”意指非碳的任何原子,例如, N, O 或 S。

[0271] 术语“芳族”意指因不定域而产生具有稳定性的环状共轭分子实体,其明显大于推定局部化结构,诸如凯库勒结构的稳定性。

[0272] 术语“杂环”在用于描述芳族环时意指包含如上所述的至少一各杂原子的芳族环。

[0273] 术语“杂环”在不用于描述芳族环时意指非芳族基团的环状(即含环的)基团,该环状基团由 3- 约 14 个碳原子和至少一个上述杂原子构成。

[0274] 术语“取代的杂环”就芳族和非芳族结构而言指的是还具有下述一个或多个取代基的杂环基。

[0275] 术语“烷基”意指具有 1- 约 12 个碳原子的一价直链或支链烃基,例如甲基,乙基,正-丙基,异-丙基,正-丁基,异-丁基,叔-丁基,正-戊基(n-pentyl)(也称作正-戊基(n-amy1)),正-己基等。术语“低级烷基”意指具有 1- 约 6 个碳原子的烷基。

[0276] 术语“取代的烷基”意指还具有一个或多个取代基的烷基,所述的取代基诸如羟基,烷氧基,巯基,环烷基,取代的环烷基,杂环,取代的杂环,芳基,取代的芳基,杂芳基,取代的杂芳基,芳氧基,取代的芳氧基,卤素,氰基,硝基,氨基,酰氨基,醛,酰基,氧基酰基,羧基,磺酰基,磺酰胺,硫酰基等。

[0277] 术语“链烯基”意指具有至少一个碳-碳双键并且具有约 2- 约 12 个碳原子的直链或支链烃基,并且术语“取代的链烯基”意指还具有一个或多个上述取代基的链烯基。

[0278] 术语“炔基”意指具有至少一个碳-碳三键并且具有约 2- 约 12 个碳原子的直链或支链烃基,并且术语“取代的炔基”意指还具有一个或多个上述取代基的炔基。

[0279] 术语“芳基”意指约 5- 约 14 个碳原子的芳族基团,并且术语“取代的芳基”意指还具有一个或多个上述取代基的芳基。

[0280] 术语“杂芳基”意指芳族环,其中由约 3- 约 14 个碳原子和至少一个上述杂原子构成该环结构,并且术语“取代的杂芳基”意指还具有一个或多个上述取代基的杂芳基。

[0281] 术语“烷氧基”意指—O—烷基部分,其中烷基如上述所定义且术语“取代的烷氧基”意指还具有一个或多个上述取代基的烷氧基。

[0282] 术语“环烷基”意指具有排列为环的 3- 约 8 个碳原子的烷基,并且术语“取代的环烷基”意指还具有一个或多个上述取代基的环烷基。

[0283] 术语“烷基芳基”意指烷基-取代的芳基,并且术语“取代的烷基芳基”意指还具有一个或多个上述取代基的烷基芳基。

[0284] 术语“芳基烷基”意指芳基-取代的烷基,并且术语“取代的芳基烷基”意指还具有一个或多个上述取代基的芳基烷基。

[0285] 术语“芳基链烯基”意指芳基-取代的链烯基,并且术语“取代的芳基链烯基”意

指还具有一个或多个上述取代基的芳基链烯基。

[0286] 术语“芳基炔基”意指芳基-取代的炔基,并且术语“取代的芳基炔基”意指还具有一个或多个上述取代基的芳基炔基。

[0287] 术语“亚芳基”意指具有 5- 约 14 个碳原子的二价芳族基团,并且术语“取代的亚芳基”意指还具有一个或多个上述取代基的亚芳基。

[0288] 将术语“化学连接的”定义为构成化学本体,其中两个部分构成它们之间的直接化学键。

[0289] 术语“激酶”意指催化磷酸基加成到蛋白质残基上的任何酶;例如,丝氨酸和苏氨酸激酶催化磷酸基加成到丝氨酸和苏氨酸残基上。

[0290] 术语“JAK 激酶”意指参与导致白细胞发育的细胞信号传导过程的免疫系统中细胞中发现的酶。

[0291] 术语“治疗有效量”意指引起研究人员、兽医、医师或其他临床医师寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学反应的化合物或药物组合物的用量,例如恢复或维持血管稳态(vasculostasis)或预防危害或损失或 vasculostasis;减少肿瘤负荷;降低发病率和/或死亡率的用量。

[0292] 术语“药学上可接受的”意指载体、稀释剂或赋形剂必需与制剂中的其它组分相容并且不会对其接受者有害这一事实。

[0293] 术语“化合物给药”或“给药化合物”意指对有治疗需要的受试者提供本发明的化合物或药物组合物的行为。

[0294] 术语“抗体”意指多克隆或单克隆抗体完整分子及其片段,诸如能够结合表位决定子的 Fab 和 F(ab')₂、Fv 和 SCA 片段。

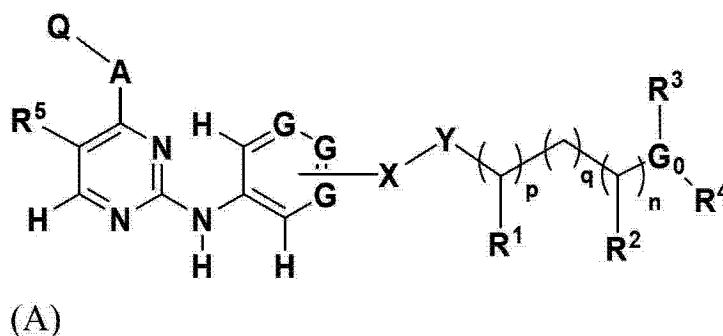
[0295] 术语“vasculostasis”意指维持血管功能作用稳态而产生正常的生理功能作用。

[0296] 术语“vasculostatic agents”意指寻求解决疾病情况的活性剂,在所述的疾病情况中,通过防止 vasculostasis 损耗或恢复或维持 vasculostasis 妥善处理 vasculostasis。

[0297] B. 本发明的实施方案

[0298] 根据本发明的一个实施方案提供了具有结构 (A) 的用于治疗各种疾病、病症和病理学情况的化合物:

[0299]



[0300] 在结构 (A) 中, X 可以为键、O、C=O、SO₂ 或 CH₂ 中的任意种且 Y 可以为键或 NR⁹; 或 X 和 Y 共同可以为键。此外,在结构 (A) 中, R¹ 和 R² 各自可以为 H、C₁-C₆ 取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的环烷基、取代或未被取代的杂环、取代或未被取代的芳基或取代

或未被取代的杂芳基中的任意种；或 R^1 和 R^2 共同可以为键；或 R^1 和 R^2 可以共同构成部分，如 $(CH_2)_m$ 、 $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$ 、 $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$ 、 $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$ 、 $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 或 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 之一，其中 p 、 q 、 r 、 n 、 m 各自独立为具有 0-6 的值的整数。

[0301] 此外，在结构 (A) 中， R^9 可以为 H， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 环烷基， C_1-C_6 支链烷基， C_1-C_6 取代的烷基， C_1-C_6 氨基烷基或 C_1-C_6 羟基烷基之一； G_0 可以为 N，O，H 或 (of) CH 之一，条件是如果 G_0 为 N，那么 R^3 和 R^4 各自可以为 H， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 取代或未被取代的羟基烷基或氨基烷基， C_1-C_6 取代或未被取代的支链烷基，取代或未被取代的芳基或取代或未被取代的杂芳基之一或 R^3 和 R^4 共同可以构成部分，诸如 $(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 或 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 之一。

[0302] 在结构 (A) 中存在某些进一步涉及 G_0 的额外条件。更具体地说，如果 G_0 为 N，那么 R^1 和 R^9 共同可以构成部分，诸如 $(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 或 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 之一；或 R^1 和 R^4 共同可以构成部分，诸如 $(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 或 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 之一；或 R^9 和 R^4 共同可以构成部分，诸如 $(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 或 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 之一；或 R^3 和 R^4 共同可以构成部分，诸如 $(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 或 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 之一。

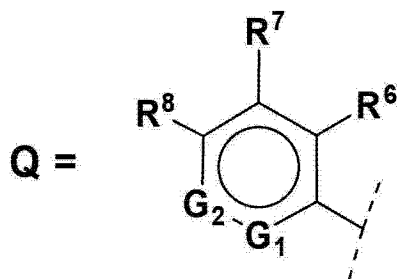
[0303] 如果在结构 (A) 中 G_0 为 O，那么 R^3 可以为 H， C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 取代或未被取代的羟基烷基或氨基烷基，取代的或未被取代的支链烷基，取代或未被取代的环烷基，通过碳或氮连接的取代的杂环，取代或未被取代的芳基或通过碳或氮连接的取代或未被取代的杂芳基之一，其中无基团 R^4 ； R^1 和 R^9 共同可以构成部分，诸如 $(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 或 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 之一；或 R^1 和 R^3 共同可以构成部分，诸如 $(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 或 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 之一；或 R^9 和 R^3 共同可以构成部分，诸如 $(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-S-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-SO_2-(CH_2)_m$ ， $(CH_2)_r-NR^9-(CH_2)_m$ 或 $(CH_2)_r-O-(CH_2)_m$ 之一。

[0304] 如果在结构 (A) 中 $G_0=CH$ ，那么 R^3 和 R^4 各自可以为 H， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 取代或未被取代的羟基烷基或氨基烷基， C_1-C_6 取代或未被取代的支链烷基，取代或未被取代的芳基，通过碳或氮连接的 C_1-C_6 取代或未被取代的杂环或通过碳或氮连接的取代或未被取代的杂芳基之一，或 R^3 和 R^4 共同可以构成部分，诸如 $(CHR^9)_r-(CHR^9)_m-(CHR^9)_p$ ， $(CHR^9)_r-S-(CHR^9)_m$ ， $(CHR^9)_r-SO-(CHR^9)_m$ ， $(CHR^9)_r-SO_2-(CHR^9)_m$ ， $(CHR^9)_r-NR^9-(CHR^9)_m$ 或 $(CHR^9)_r-O-(CHR^9)_m$ 之一。

[0305] 此外，在结构 (A) 中， G 可以为 N 或 CR^6 且每个 G 与 G 彼此独立，额外的条件是不超过两个基团 G 可以为 N，额外的条件是就每个 CR^6 而言，每个 R^6 与基团 R^6 彼此独立。

[0306] 此外，在结构 (A) 中， R^5 为甲基且部分 Q 如下所示：

[0307]

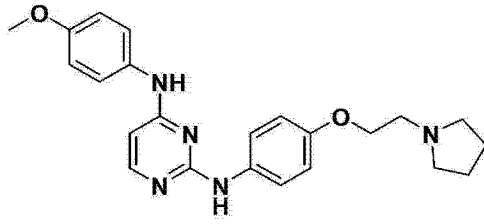


[0308] 在部分 Q 中, R^6, R^7, R^8 各自可以为如下基团之一: H, C_1-C_6 取代或未被取代的烷基, C_1-C_6 取代或未被取代的链烯基, C_1-C_6 取代或未被取代的炔基, C_1-C_6 取代或未被取代的羟基烷基或氨基烷基, C_1-C_6 取代或未被取代的支链烷基, C_1-C_6 取代或未被取代的环烷基, 通过碳或杂原子连接的取代或未被取代的芳基, 通过碳或杂原子连接的取代或未被取代的杂芳基, C_1-C_6 烷氧基, 卤素, CF_3 , $-OCF_3$, CHR^3R^4 , SR^3 , SOR^3 , SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, SO_3R^3 , POR^3 , PO_2R^3 , $PO_2NR^3R^4$, $PO_2CR^3R^4$, PO_3R^3 , NR^3R^4 , NO_2 , CN , OH , $CONR^3R^4$, COR^3 , $COOR^3$, $NR^3CO R^4$, $NR^3CONR^3R^4$, $OCOR^3R^4$, $C SNR^3R^4$, CSR^3 , $NR^3CSNR^3R^4$, $SCOR^3R^4$, $SCSNR^3R^4$ 或 $SCSNR^3R^4$; 或任何的 R^6 和 R^7 或 R^7 和 R^8 或 R^6 和 R^8 可以共同构成独立地选自 $-HN-CH=CH-$, $-HN=N=CH-$, $-HN=N=N-$, $-O(CH_2)_nO-$, $-S(CH_2)_nS-$, $-N=CH-S-$, $-CH=N-O-$, $-CH=N-S-$, $-N=CH-O-$, $-C=N-O-$, $-C=N-O-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-O-CH=CH$ 和 $-S-CH=CH-$ 中的任意种的部分; 或 R^3 和 R^4 共同可以构成部分, 诸如 $(CHR^9)_r-(CHR^9)_m-(CHR^9)_p$, $(CHR^9)_r-S-(CHR^9)_m$, $(CHR^9)_r-SO-(CHR^9)_m$, $(CHR^9)_r-SO_2-(CHR^9)_m$, $(CHR^9)_r-NR^9-(CHR^9)_m$ 或 $(CHR^9)_r-O-(CHR^9)_m$ 之一。

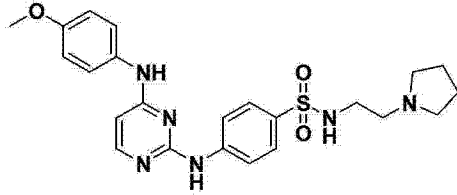
[0309] 此外, 在结构 (A) 中, A 可以为 O, NR^3 , CR^3R^4 , S, SO 和 SO_2 之一; 且在部分 Q 中, G_1 可以为 CH, N, NH, S 和 O 中的任意种且 G_2 可以为 CR^7 , N, NH, S 和 O 中的任意种, 其中每个基团 R^7 与另外的每个基团 R^7 保持独立; 且如果 G_1 或 G_2 为 NH, S 或 O, 那么 Q 为 5 元杂芳族环, 其任选与 6 元芳族或非芳族环稠合; 并且如果 G_1 或 G_2 为 N, 那么 Q 为 5 或 6 元芳族环, 其任选与 6 元芳族或非芳族环稠合, 额外的条件是 X 或 G_0 包括至少一个与 X 一起包括的并且选自 O, S 和 N 的杂原子或 G_0 包含至少四个非 - 氢的原子, 包括杂原子, 并且 R^3 和 R^4 或 R^1 和 R^9 或 R^1 和 R^4 或 R^9 和 R^4 共同可以构成芳族, 杂芳族, 环状或杂环环系, 或如果存在非环系, 那么存在一个以上杂原子, 并且如果 A 为 NR_3 , 那么任何的 R_6 , R_7 或 R_8 或其组合独立地包括至少两个非 - 氢的取代基, 或如果 A 为 NR_3 , 那么 Q 构成 R_6 到 R_7 或 R_7 到 R_8 的稠合环。

[0310] 可以使用的结构 (A) 描述的某些示例化合物包括, 但不限于如下所示的 I 到 CLXII 的化合物:

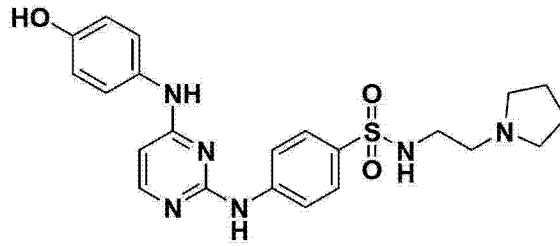
[0311]



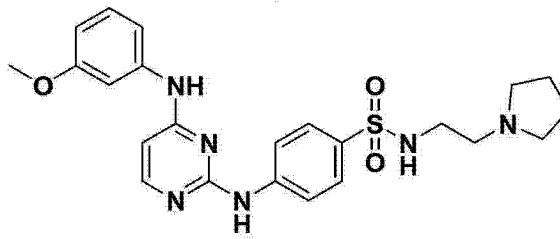
I



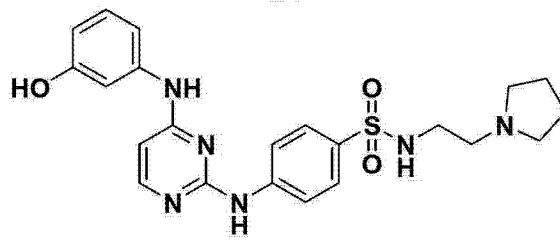
II



III

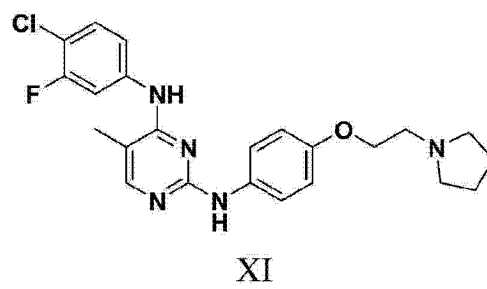
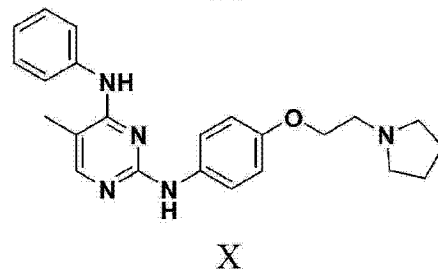
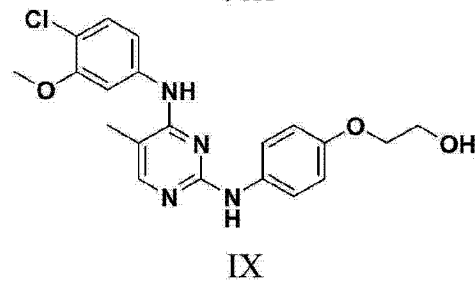
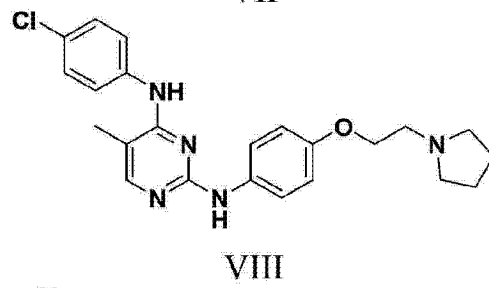
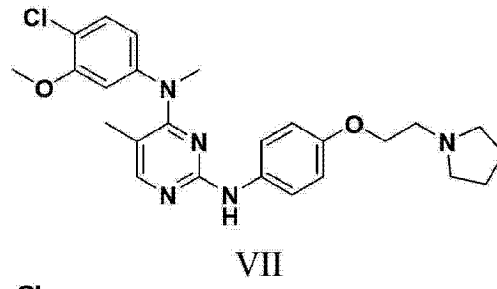
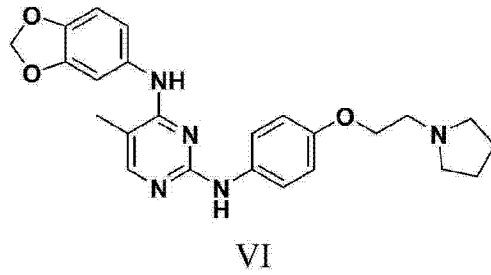


IV

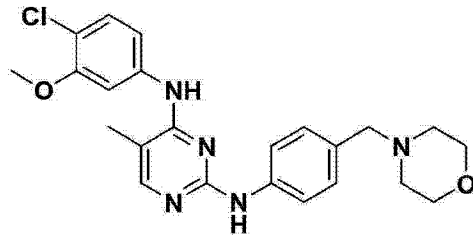


V

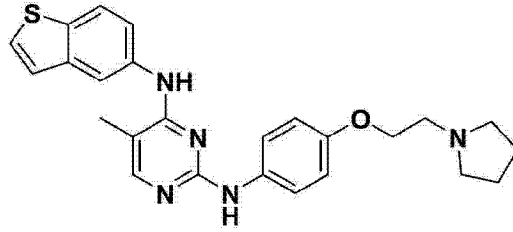
[0312]



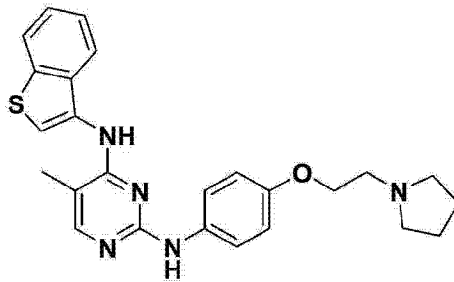
[0313]



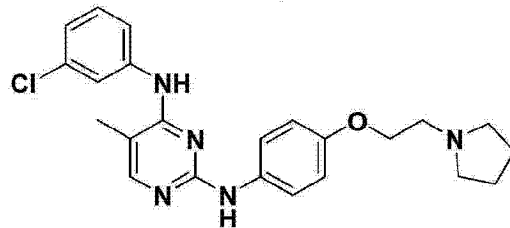
XII



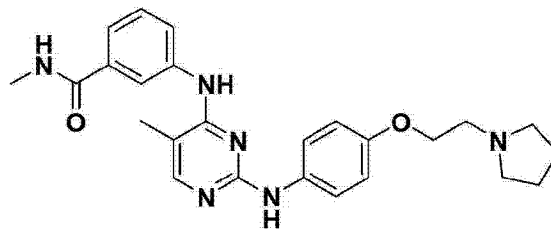
XIII



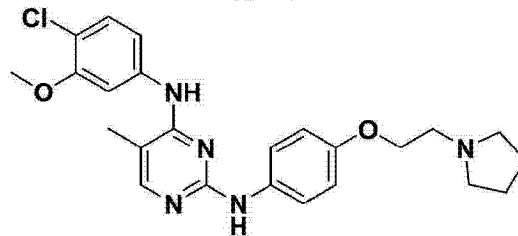
XIV



XV

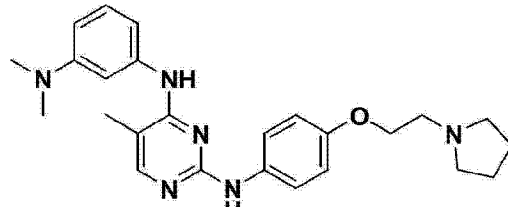


XVI

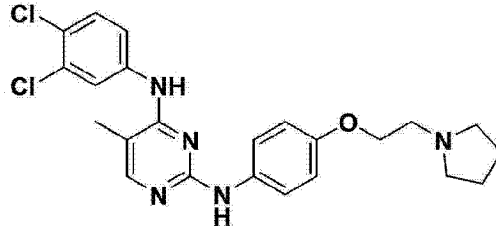


XVII

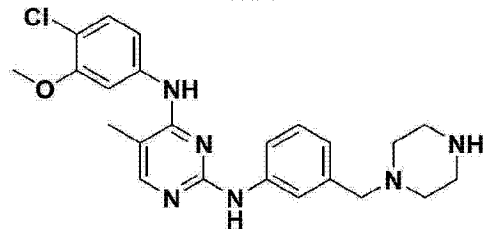
[0314]



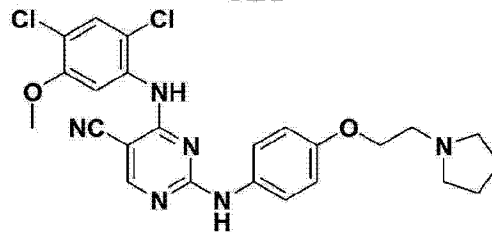
XVIII



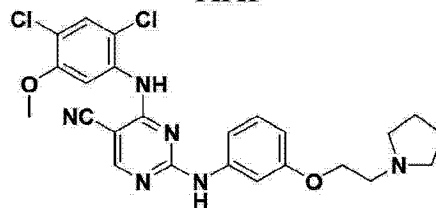
XIX



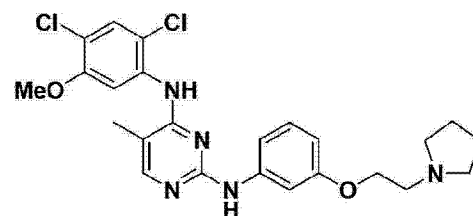
XX



XXI

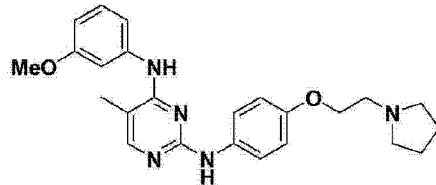


XXII

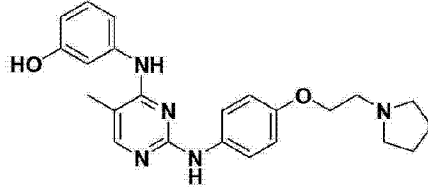


XXIII

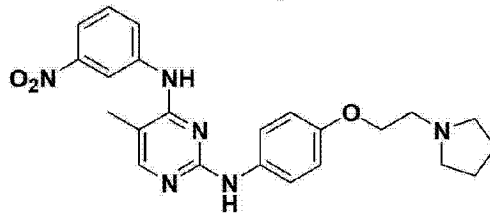
[0315]



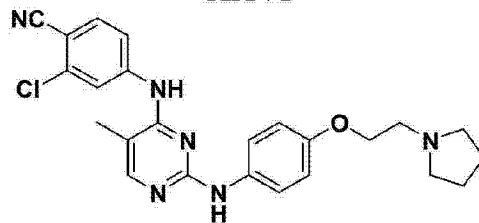
XXIV



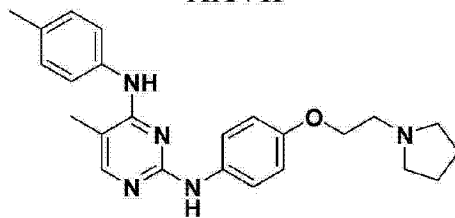
XXV



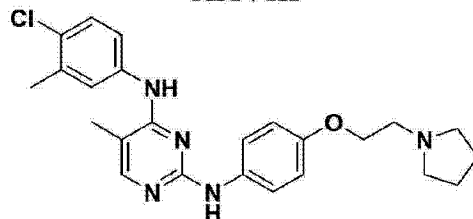
XXVI



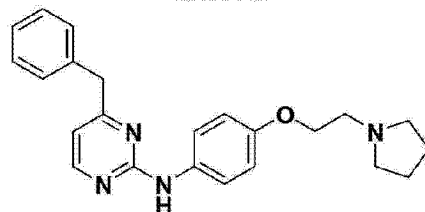
XXVII



XXVIII

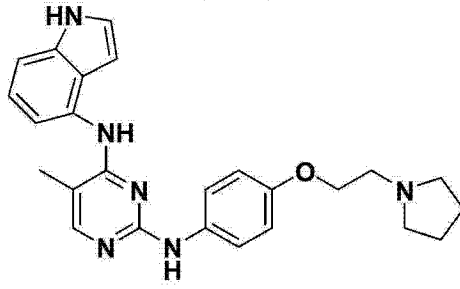


XXIX

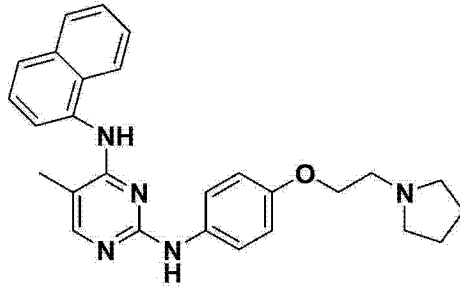


[0316]

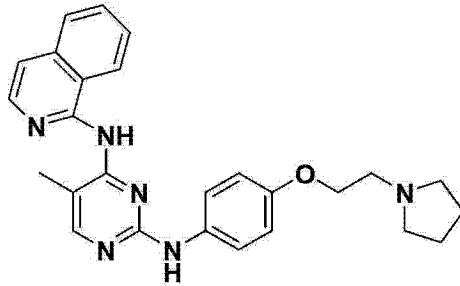
XXX



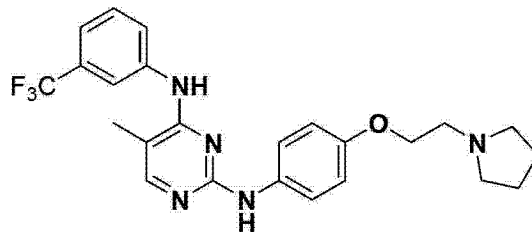
XXXI



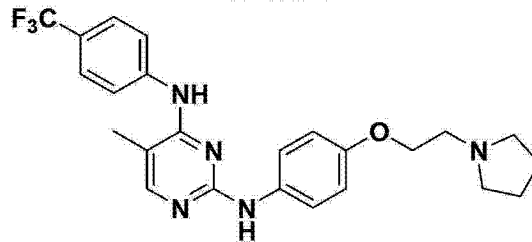
XXXII



XXXIII

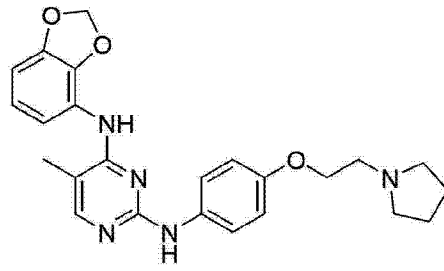


XXXIV

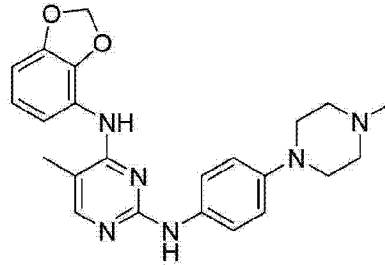


XXXV

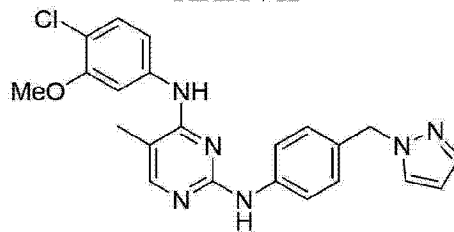
[0317]



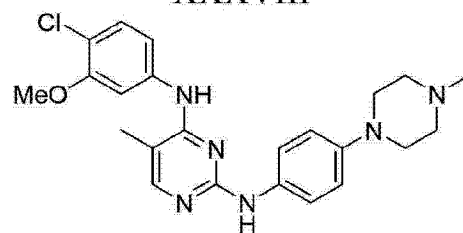
XXXVI



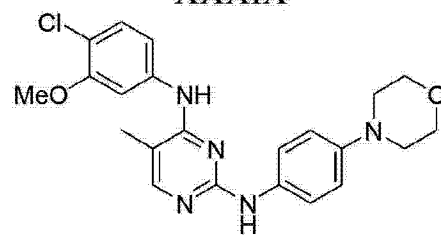
XXXVII



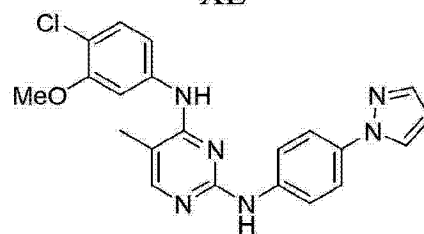
XXXVIII



XXXIX

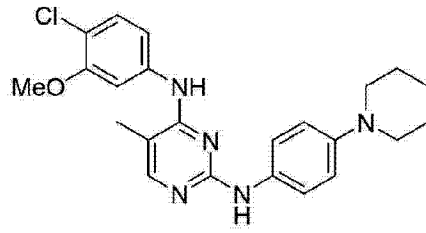


XL

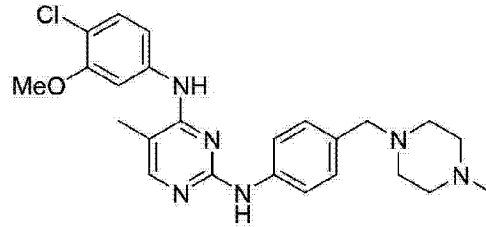


XLI

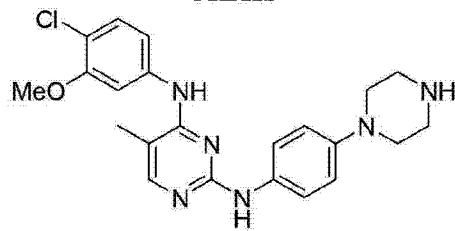
[0318]



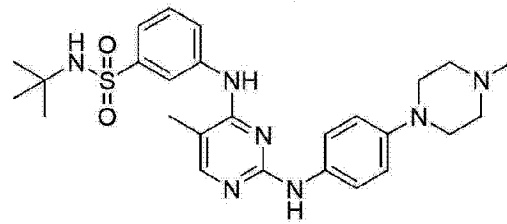
XLII



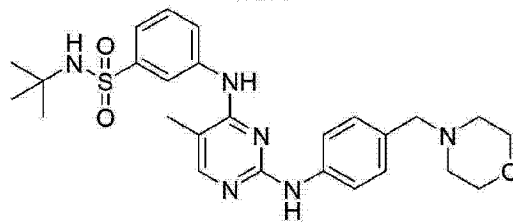
XLIII



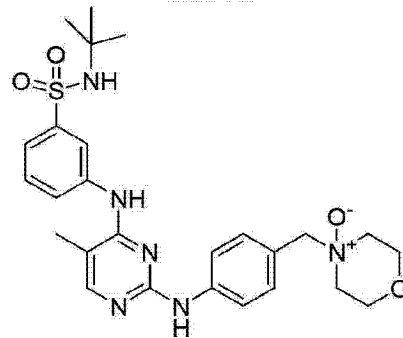
XLIV



XLV

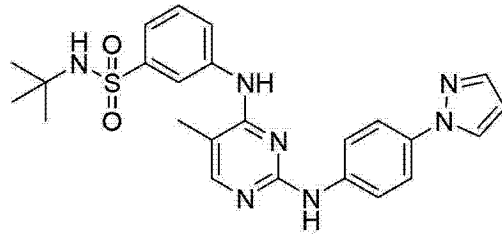


XLVI

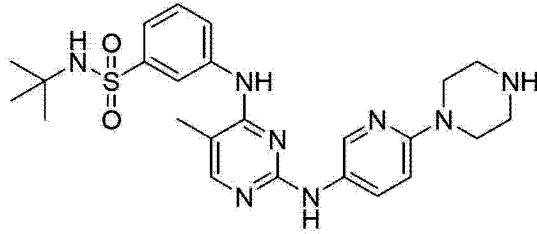


XLVII

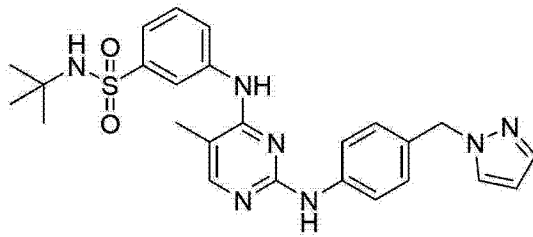
[0319]



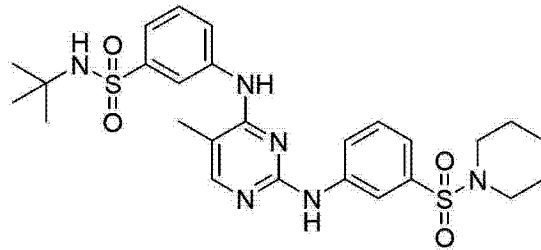
XLVIII



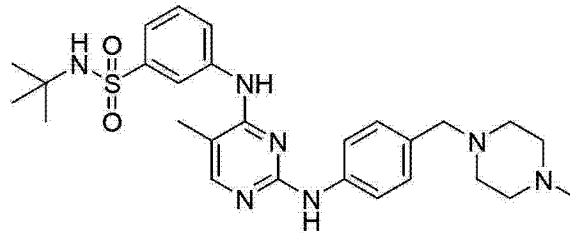
XLIX



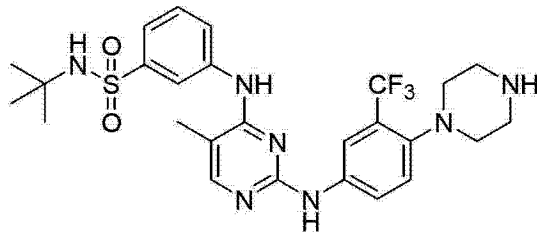
L



LI

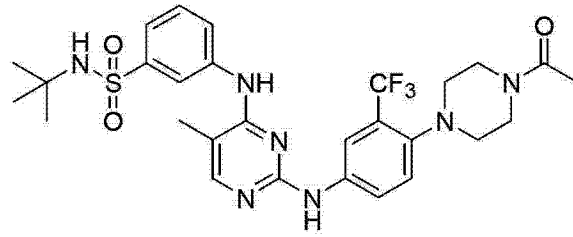


LII

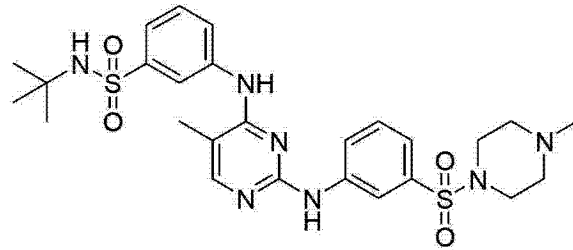


LIII

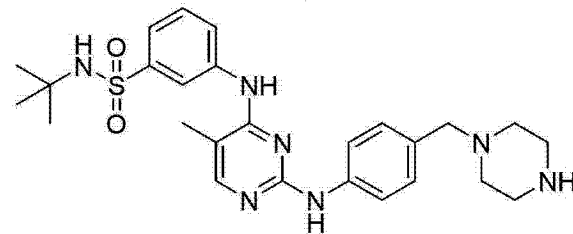
[0320]



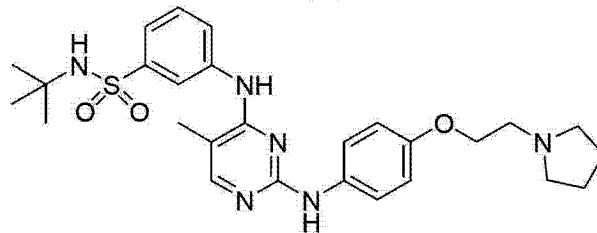
LIV



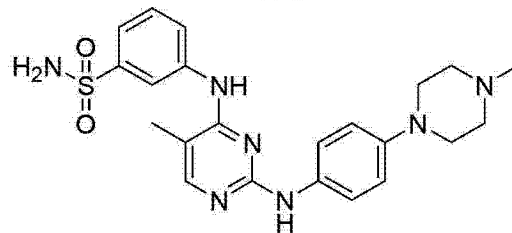
LV



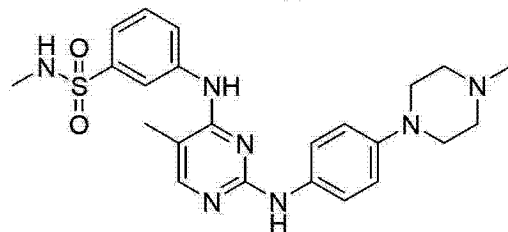
LVI



LVII

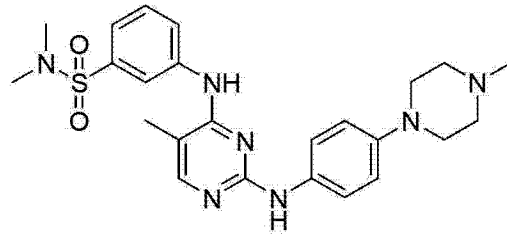


LVIII

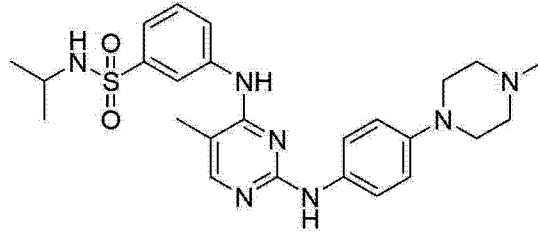


LIX

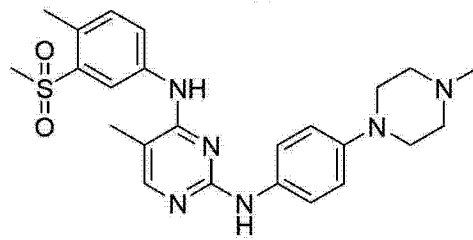
[0321]



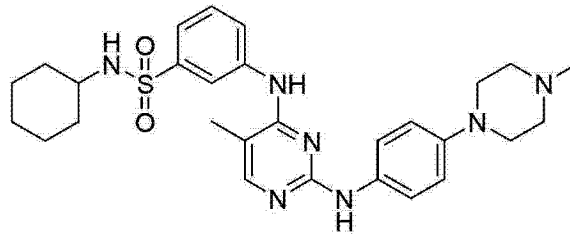
LX



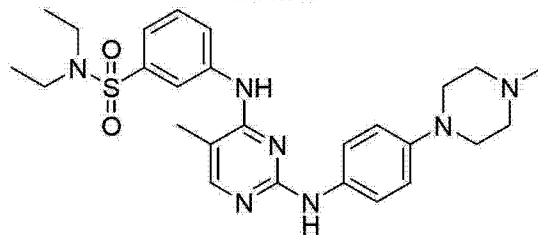
LXI



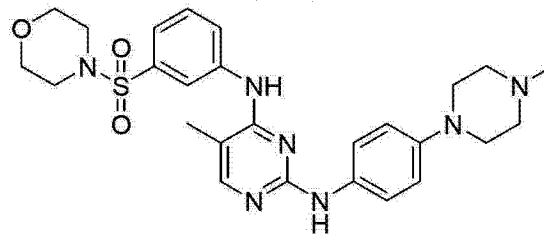
LXII



LXIII

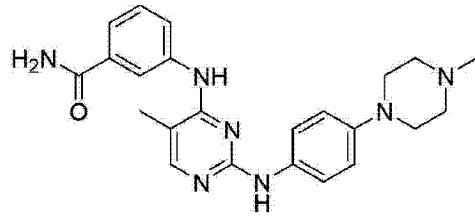


LXIV

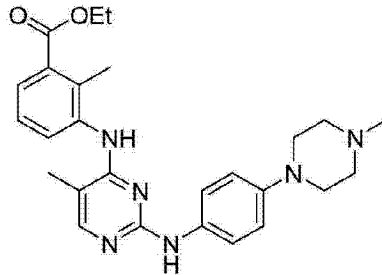


LXV

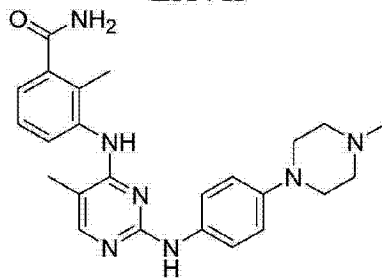
[0322]



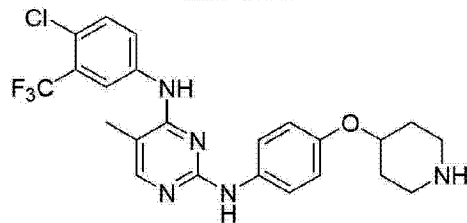
LXVI



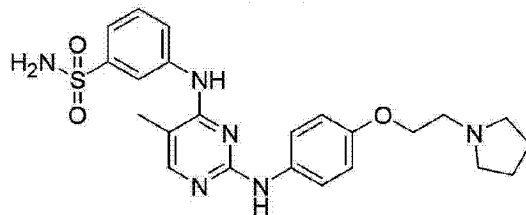
LXVII



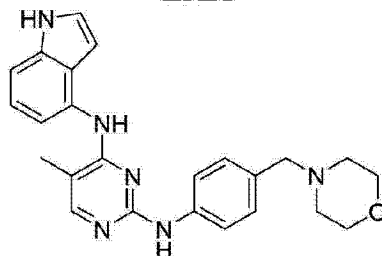
LXVIII



LXIX

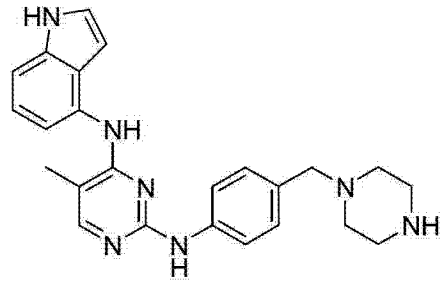


LXX

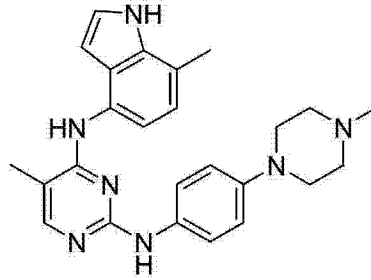


LXXI

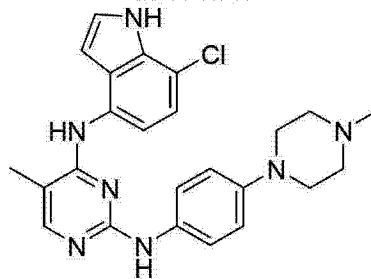
[0323]



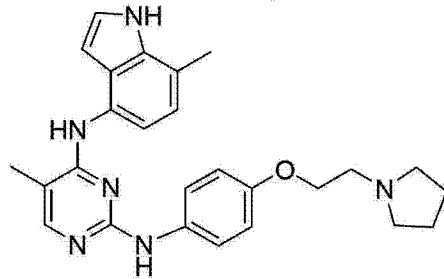
LXXII



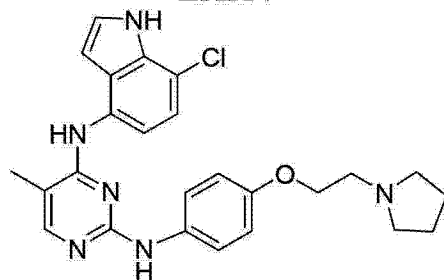
LXXIII



LXXIV

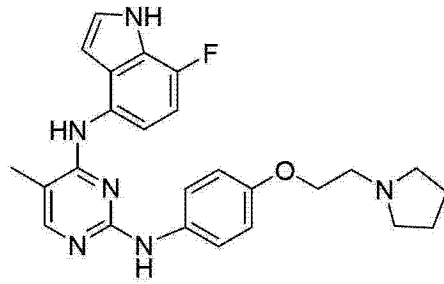


LXXV

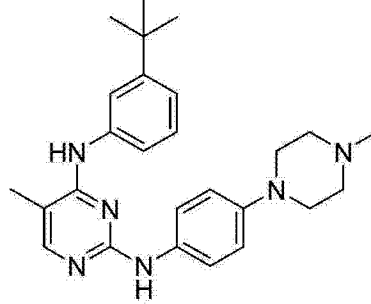


LXXVI

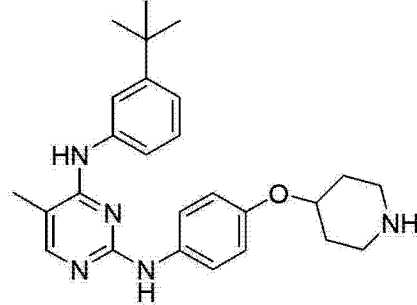
[0324]



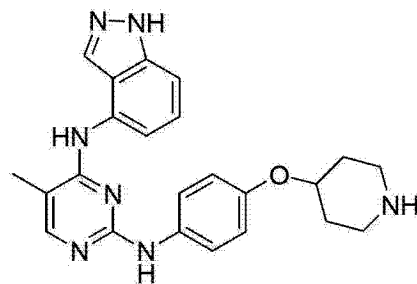
LXXVII



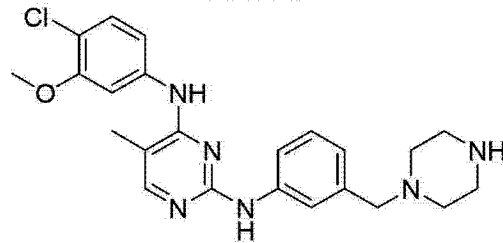
LXXVIII



LXXIX

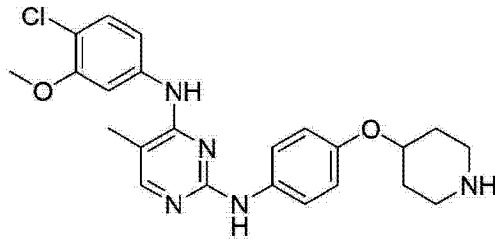


LXXX

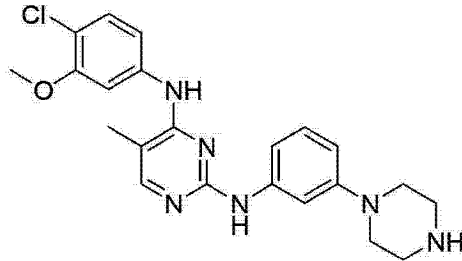


LXXXI

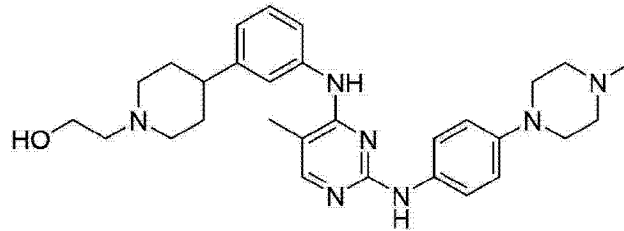
[0325]



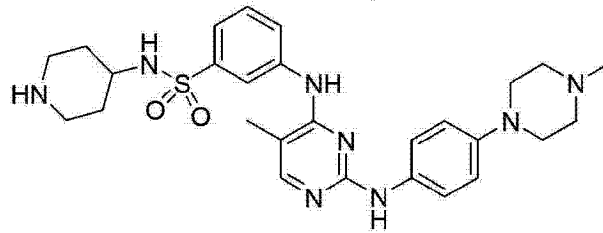
LXXXII



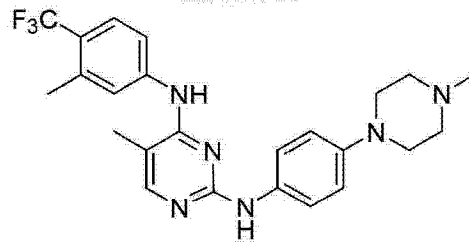
LXXXIII



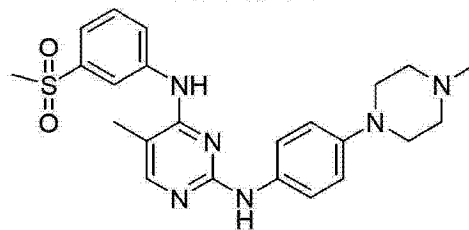
LXXXIV



LXXXV

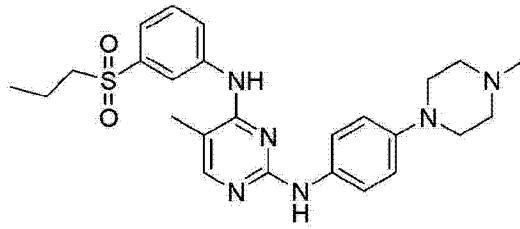


LXXXVI

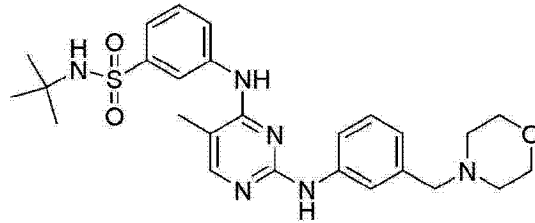


LXXXVII

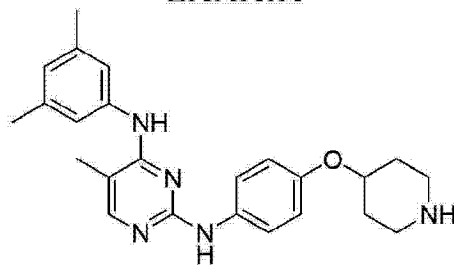
[0326]



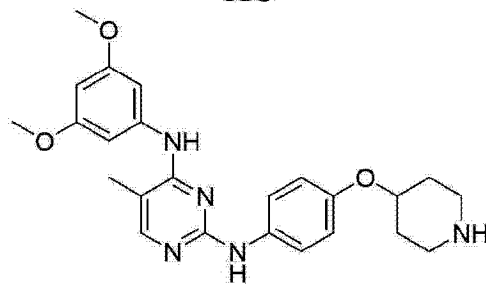
LXXXVIII



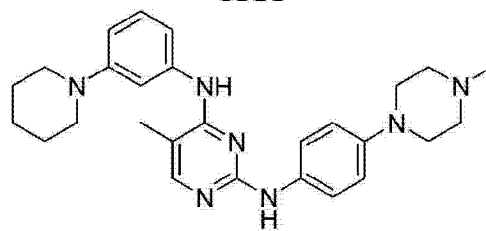
LXXXIX



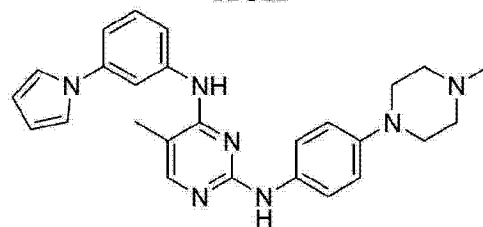
XC



XCI

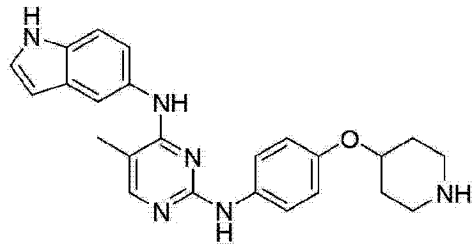


XCII

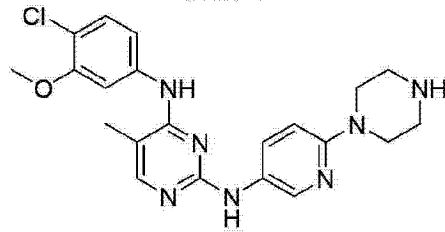


XCIII

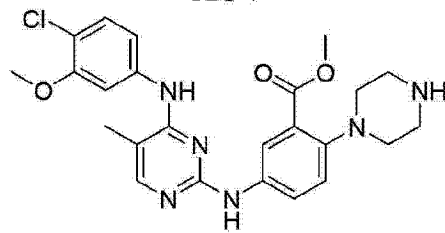
[0327]



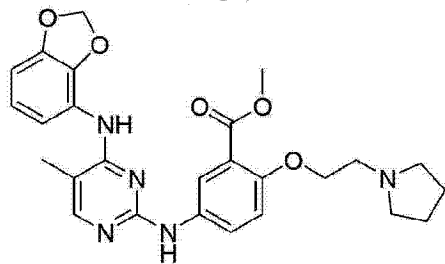
XCV



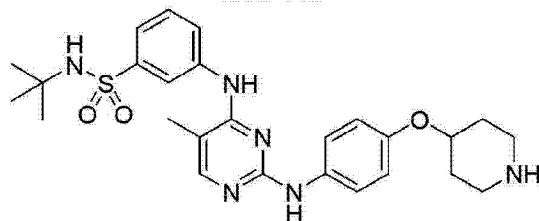
XCV



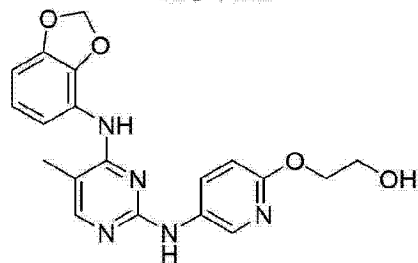
XCVI



XCVII

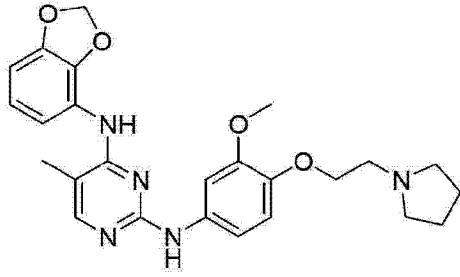


XCVIII

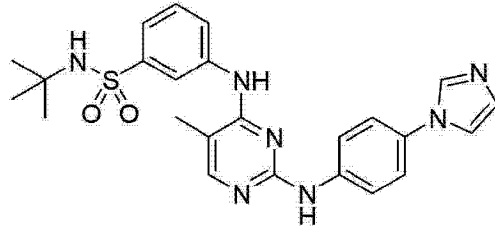


XCIX

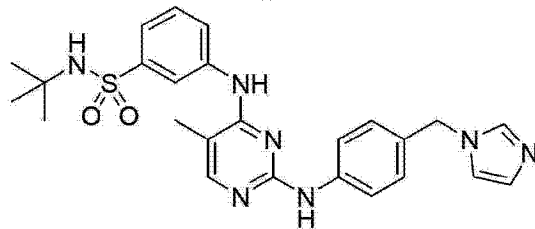
[0328]



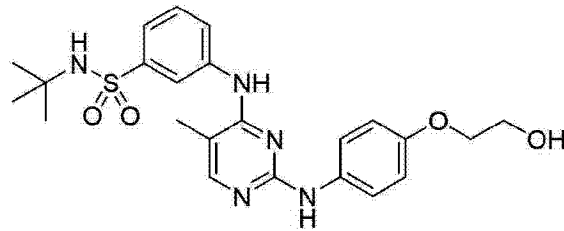
C



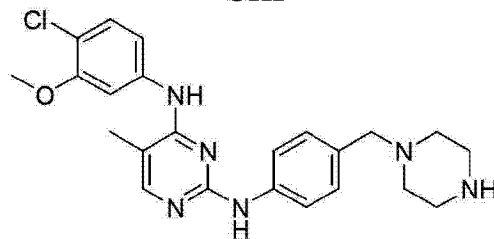
CI



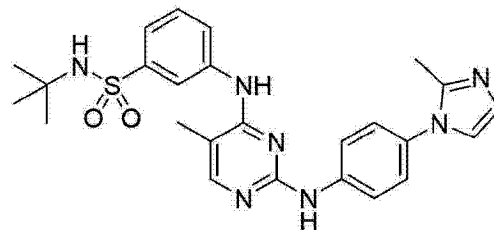
CII



CIII

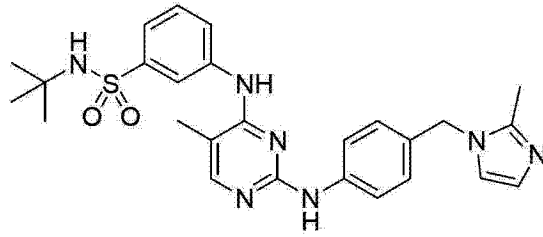


CIV

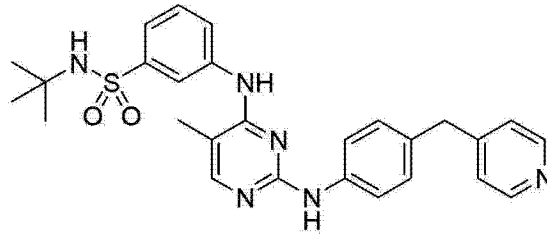


CV

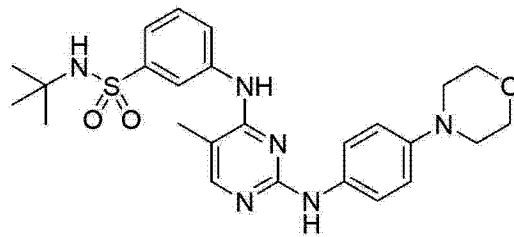
[0329]



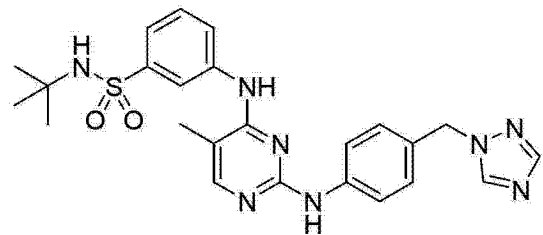
CVI



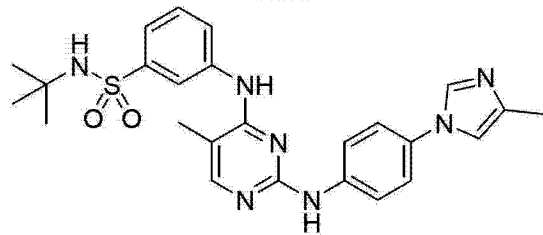
CVII



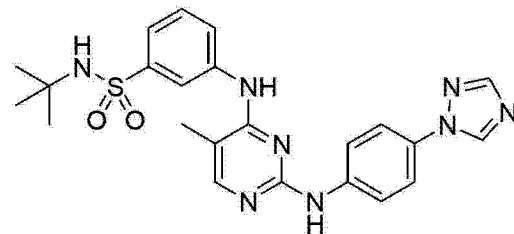
CVIII



CIX

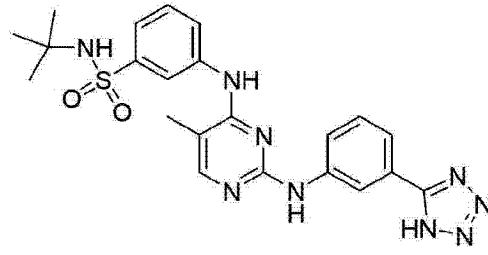


CX

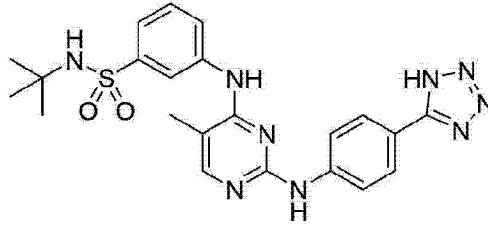


CXI

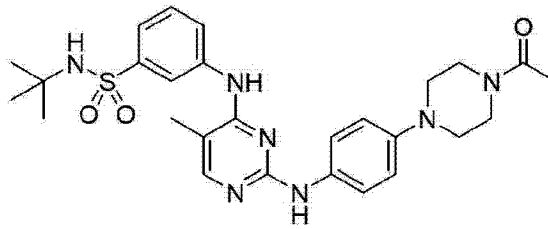
[0330]



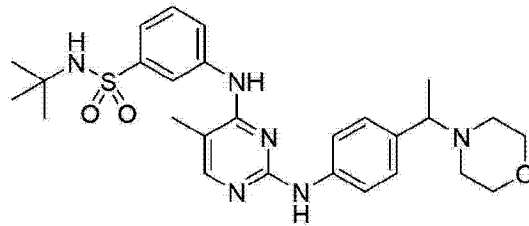
CXII



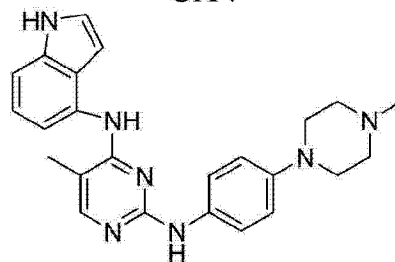
CXIII



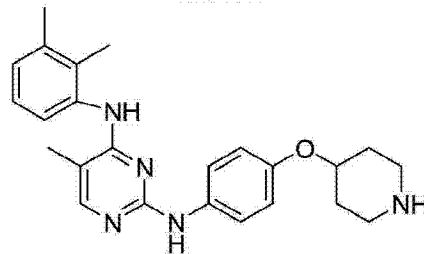
CXIV



CXV

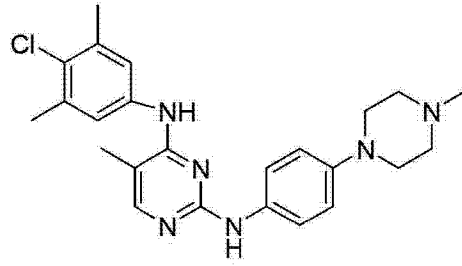


CXVI

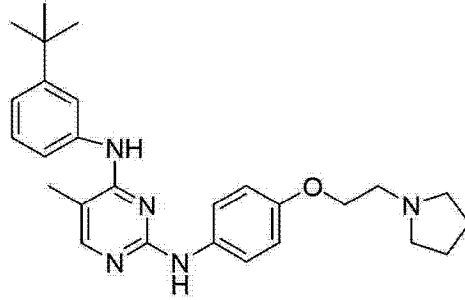


CXVII

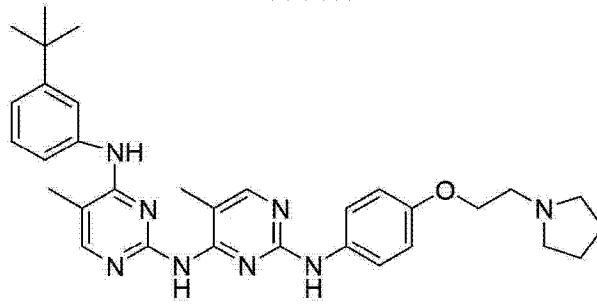
[0331]



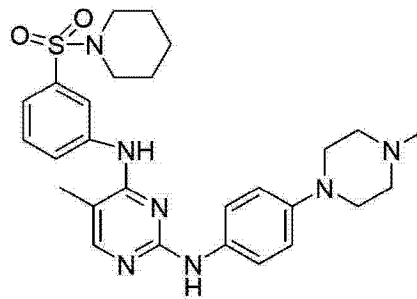
CXVIII



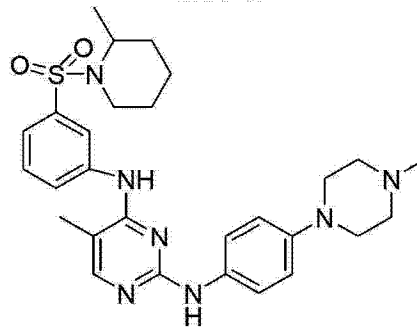
CXIX



CXX

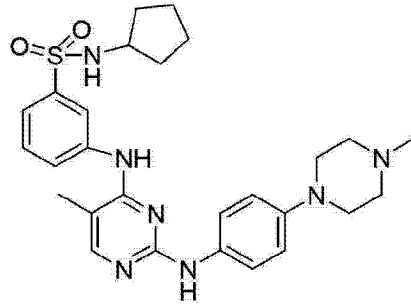


CXXI

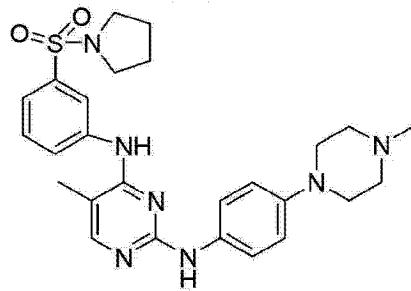


CXXII

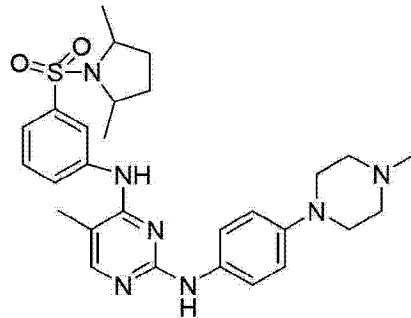
[0332]



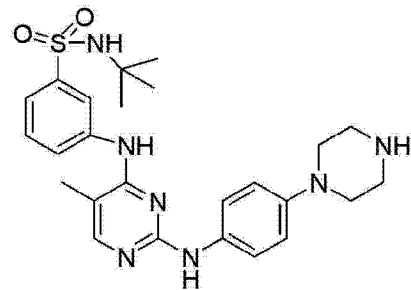
CXXIII



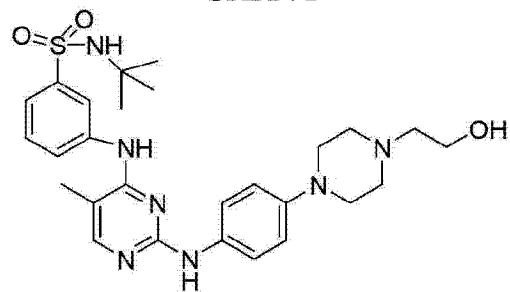
CXXIV



CXXV

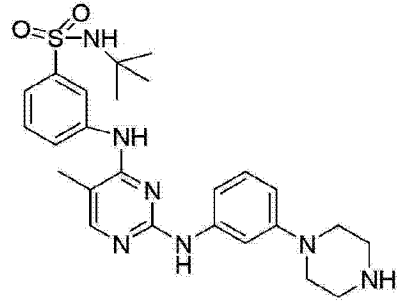


CXXVI

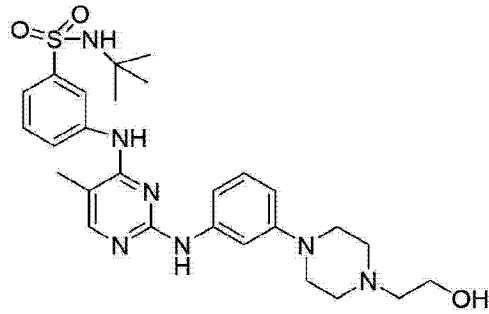


CXXVII

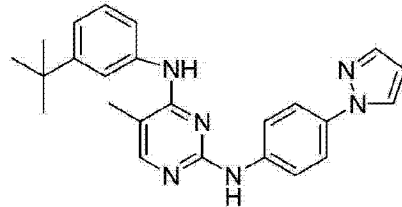
[0333]



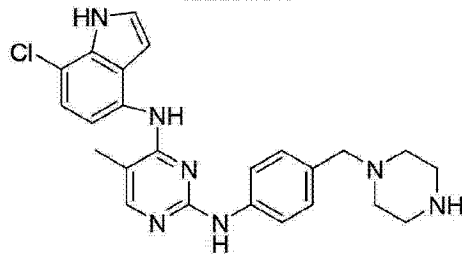
CXXVIII



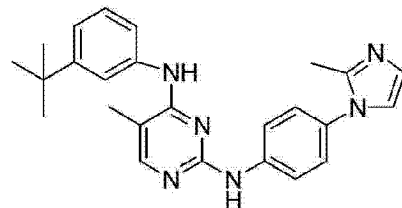
CXXIX



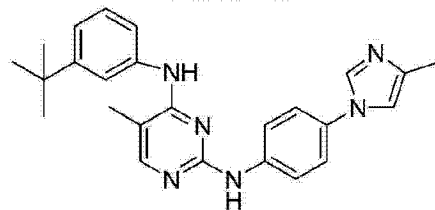
CXXX



CXXXI

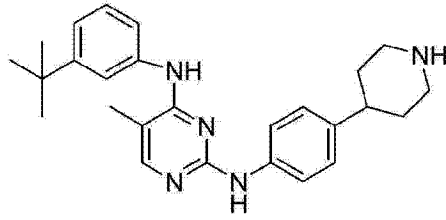


CXXXII

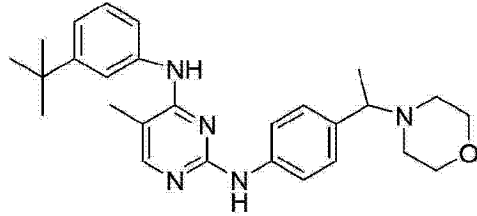


[0334]

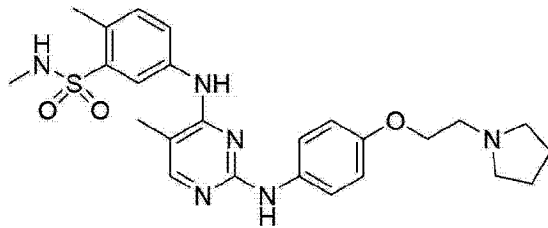
CXXXIII



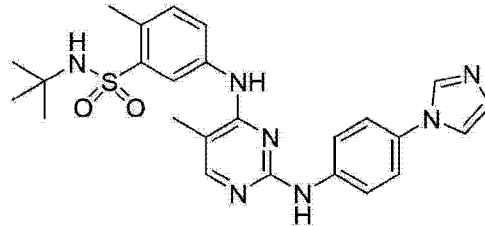
CXXXIV



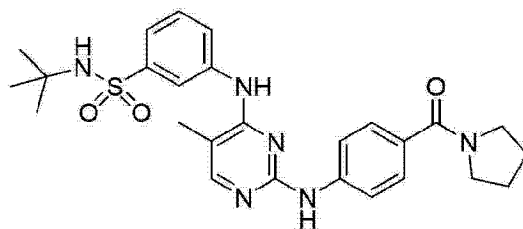
CXXXV



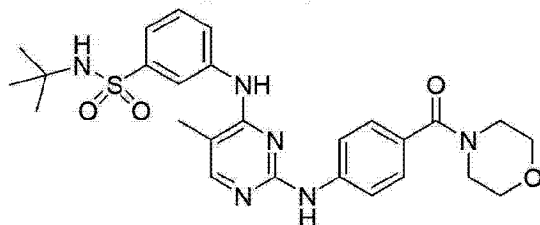
CXXXVI



CXXXVII

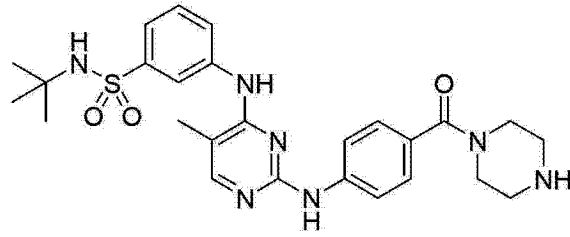


CXXXVIII

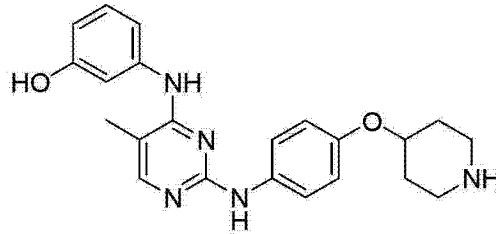


CXXXIX

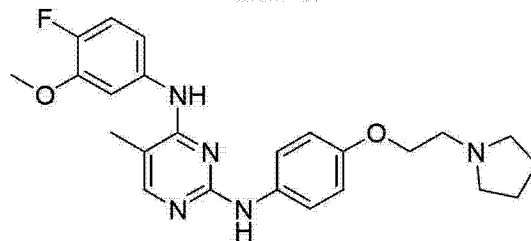
[0335]



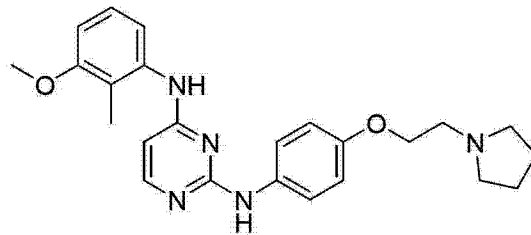
CXL



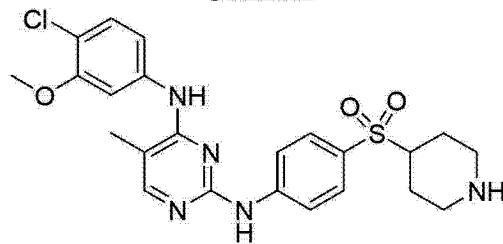
CXLI



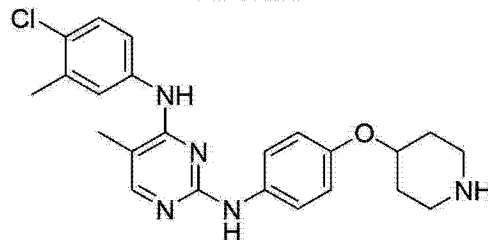
CXLII



CXLIII

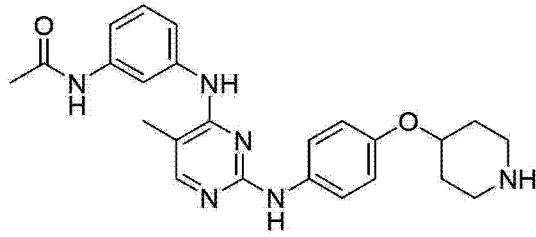


CXLIV

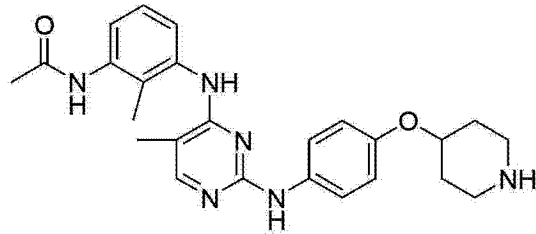


CXLV

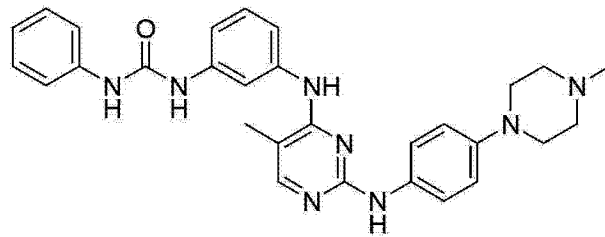
[0336]



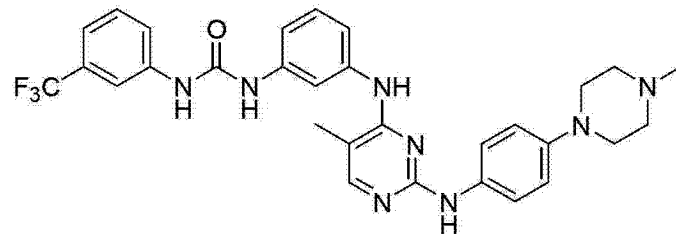
CXLVI



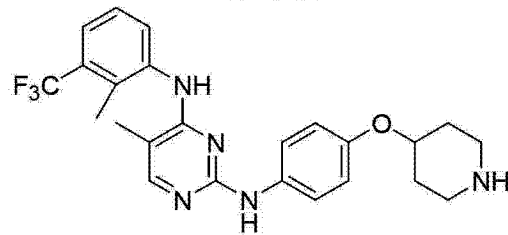
CXLVII



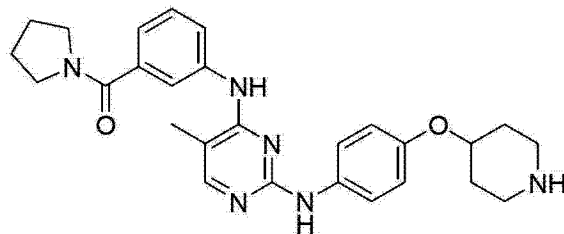
CXLVIII



CXLIX

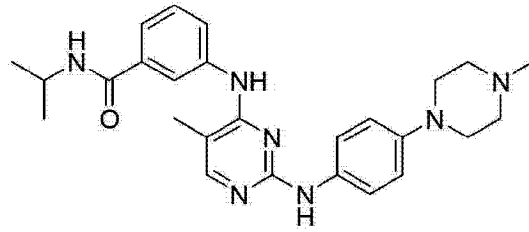


CL

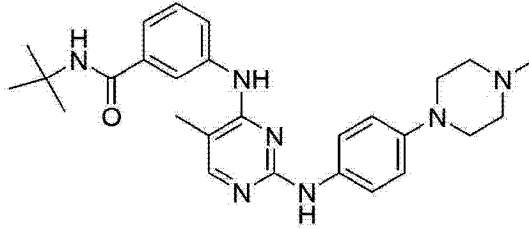


CLI

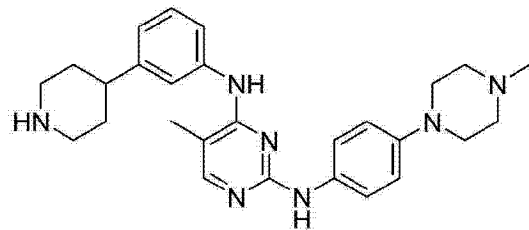
[0337]



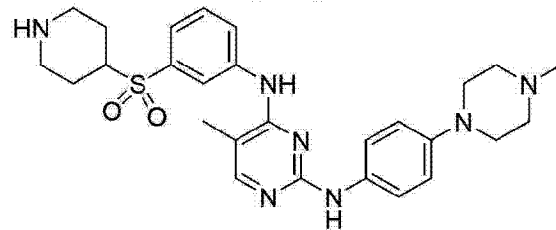
CLII



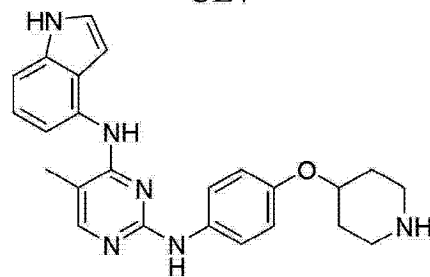
CLIII



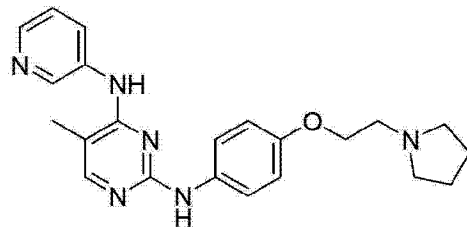
CLIV



CLV

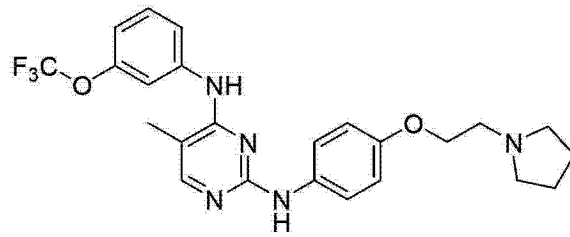


CLVI

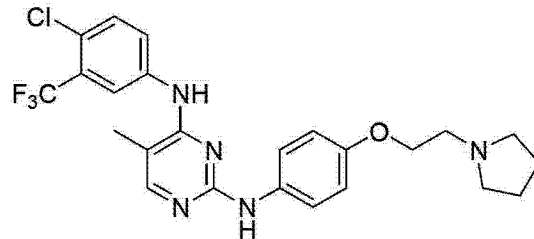


CLVII

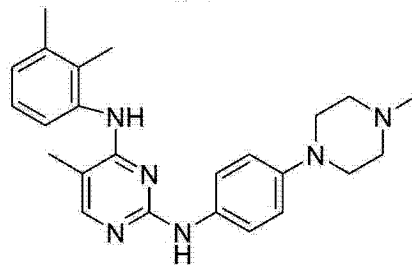
[0338]



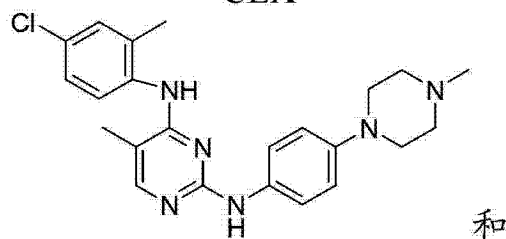
CLVIII



CLIX

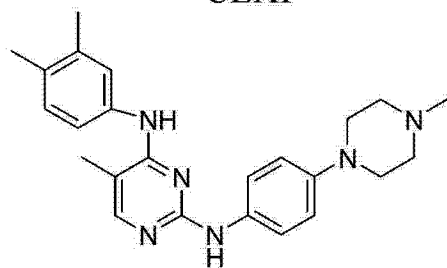


CLX



CLXI

和



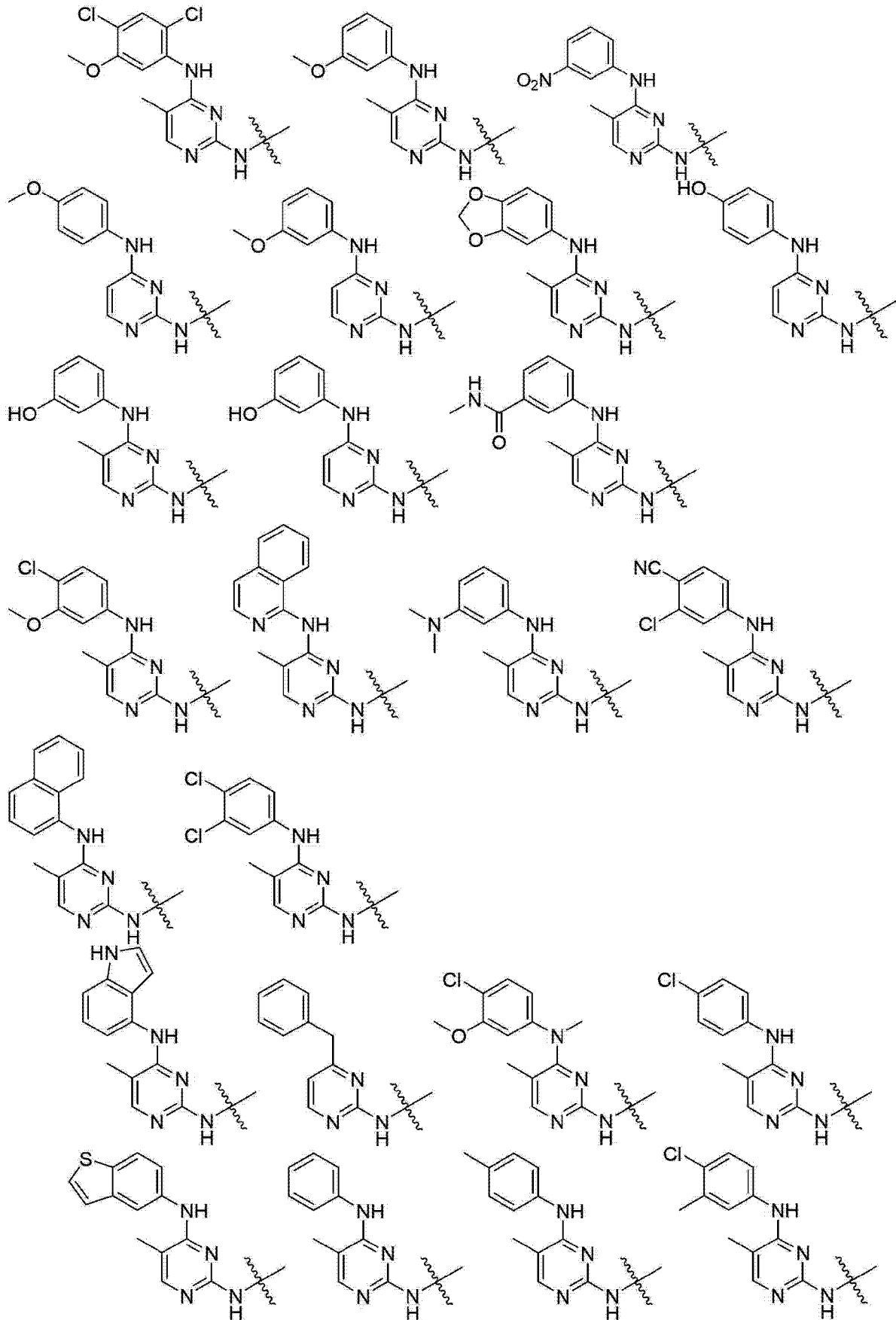
CLXII

[0339] 本发明的另一个实施方案提供了具有一般结构 (Z) 的用于治疗各种疾病、病症和病理学情况的化合物：

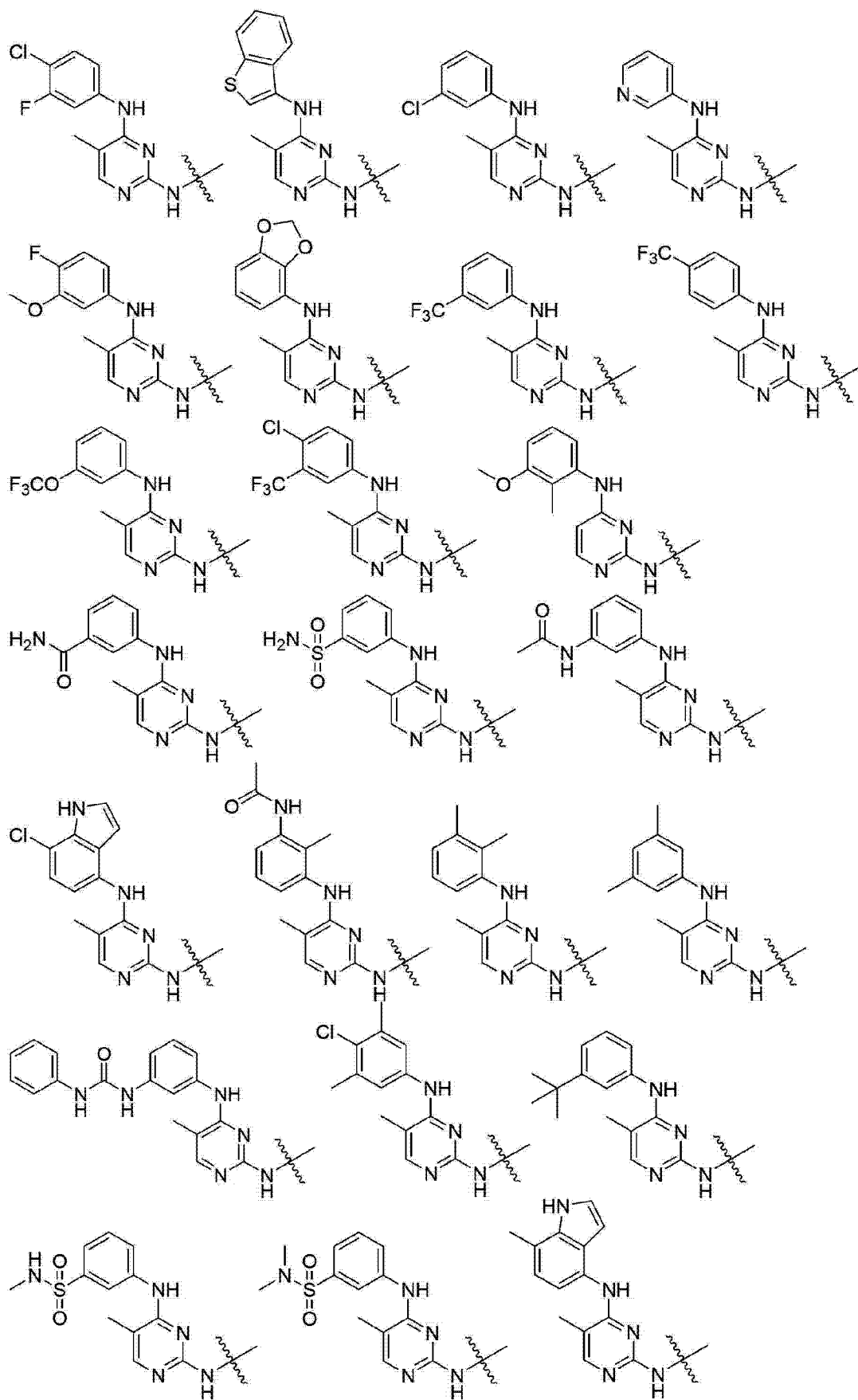
[0340] B-C (Z)

[0341] 一般结构 (Z) 包括两种化学连接的部分 B 和 C。一般结构 (Z) 中的部分 B 包括选自下组的任何部分：

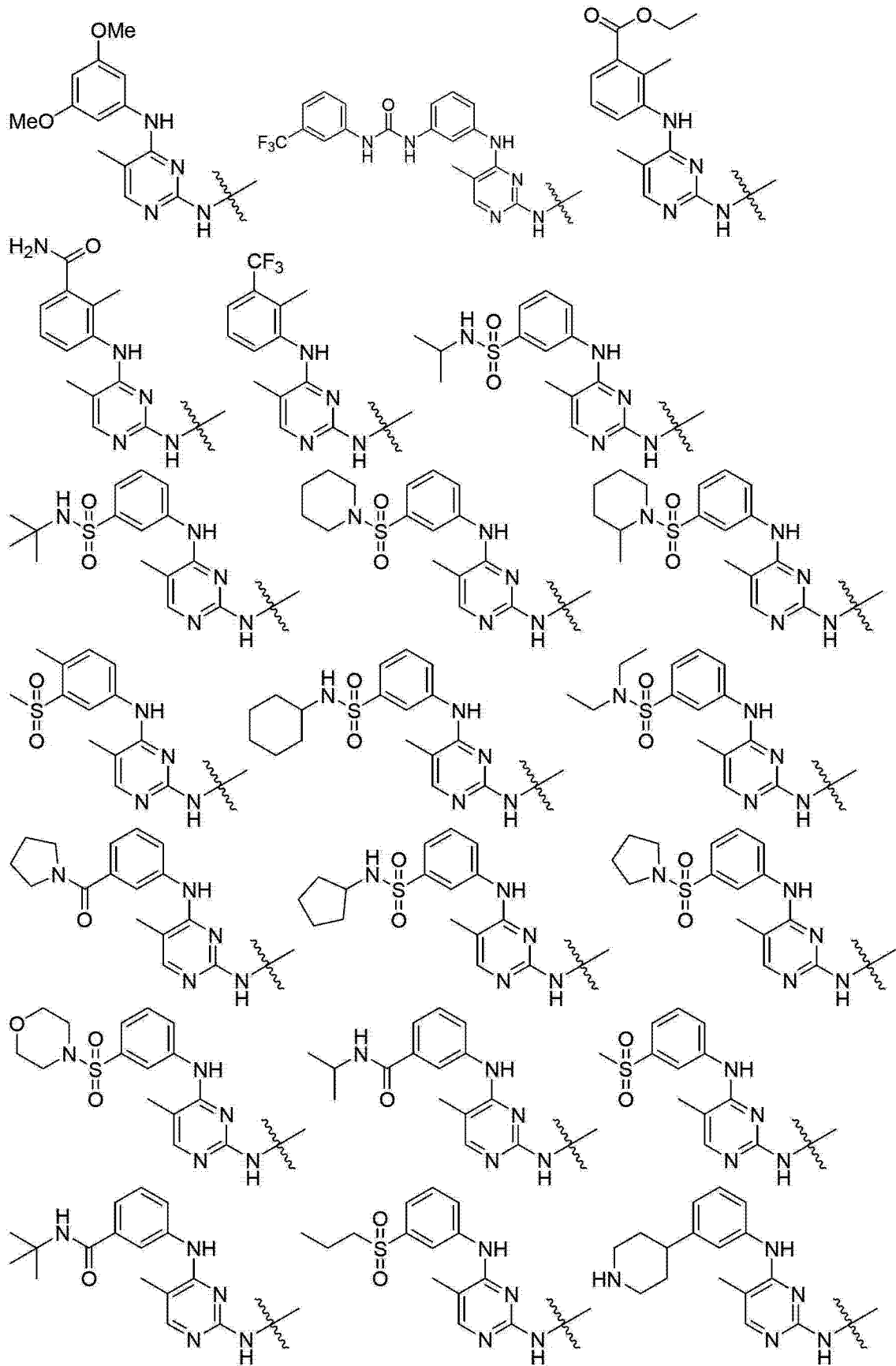
[0342]



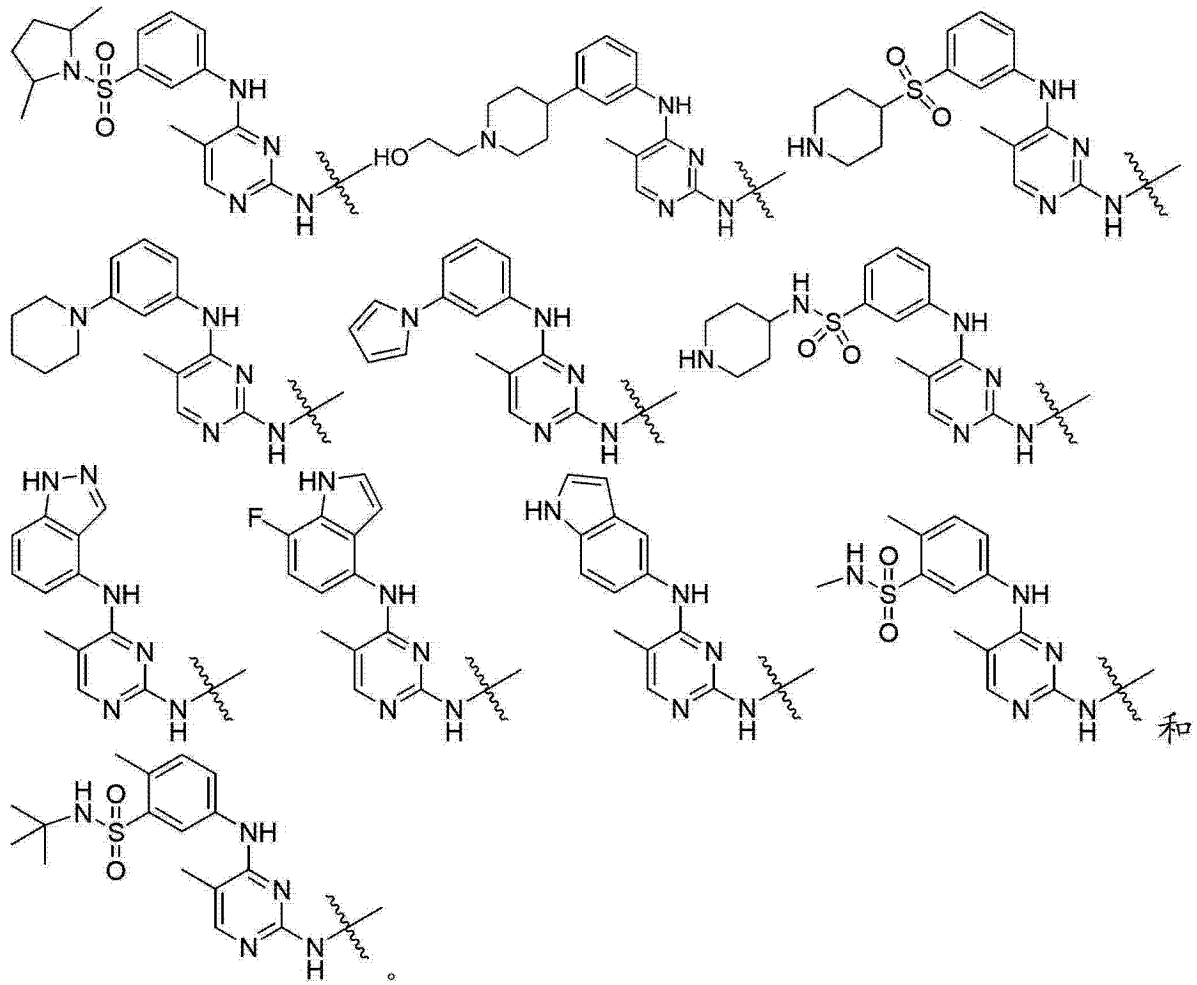
[0343]



[0344]

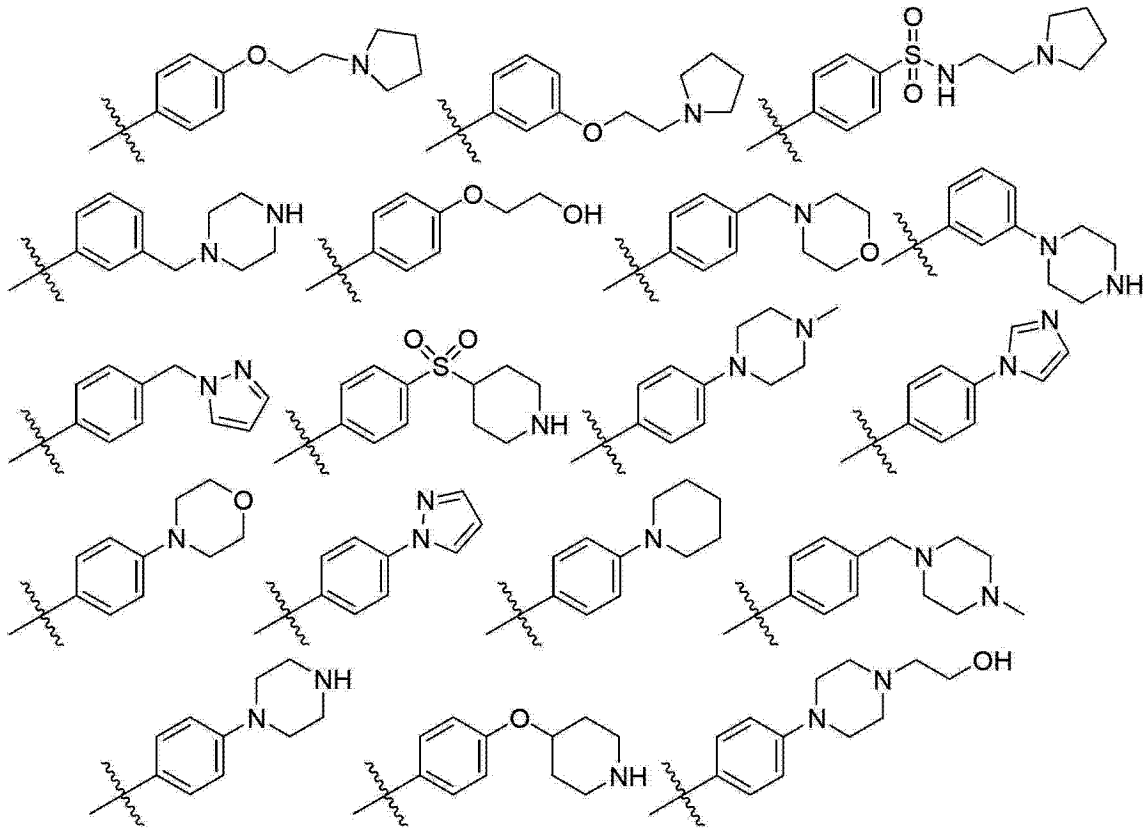


[0345]

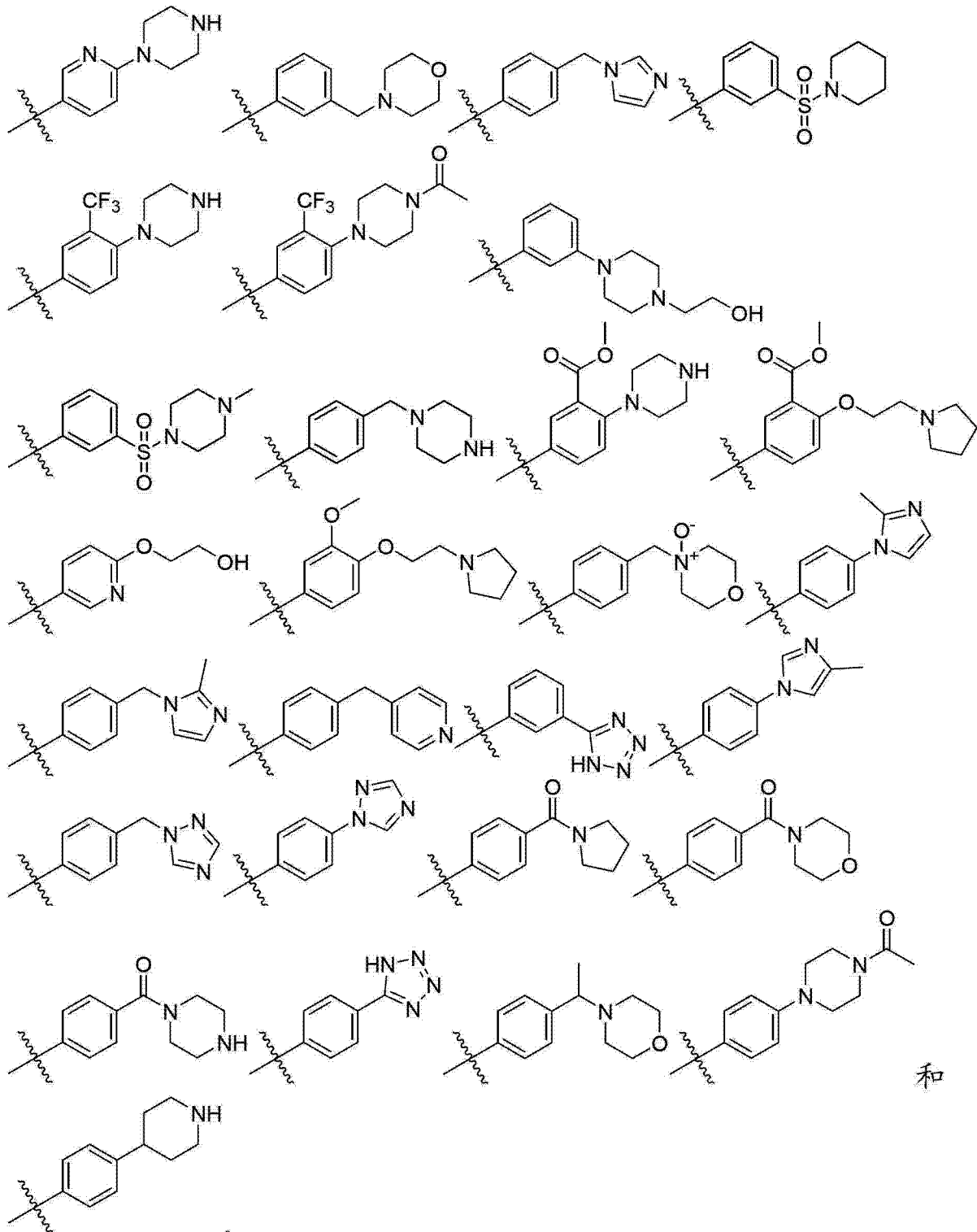


[0346] 在上述结构 (Z) 部分中的 C 包括选自下组的任何部分：

[0347]



[0348]



[0349] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐,水合物,溶剂合物,晶型和各非对映体和方法在单独或与其它活性剂(例如下述化疗剂或蛋白质治疗剂)联合给予时用于治疗各种病症,包括但不限于:例如,骨髓组织增殖病症,增生型糖尿病视网膜病变和其它与生成血管相关的病症,包括实体瘤和其它类型的癌症,眼病,炎症,银屑病和病毒感染。可以治疗的癌症类型包括,但不限于消化/胃肠道癌,结肠癌,肝癌,皮肤癌,乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌,淋巴瘤,白血病(包括急性髓性白血病和慢性髓性白血病),肾癌,肺癌,肌肉癌,骨癌,膀胱癌或脑癌。

[0350] 可以治疗的疾病和病症的某些实例还包括眼新生血管形成(ocular neovascularization), 婴儿血管瘤; 器官缺氧, 血管增生, 器官移植物排斥, 狼疮, 多发性硬化, 类风湿性关节炎, 银屑病, 1 型糖尿病和因糖尿病导致的并发症, 炎性疾病, 急性胰腺炎, 慢性胰腺炎, 哮喘, 过敏反应, 成人呼吸窘迫综合征, 心血管疾病, 肝病, 其它血液病, 哮喘, 鼻炎, 特应性皮炎, 自身免疫性甲状腺病 (autoimmune thyroid disorders), 溃疡性结肠炎, 克罗恩病, 转移性黑素瘤, 卡波西肉瘤, 多发性骨髓瘤, 与细胞因子相关的疾患和其它自身免疫疾病, 包括肾小球肾炎, 硬皮病, 慢性甲状腺炎, 格雷夫斯病, 自身免疫性胃炎, 自体免疫溶血性疾病, 自身免疫性嗜中性白血球减少症, 血小板减少症, 特应性 (例如过敏性哮喘, 特应性皮炎或过敏性鼻炎), 慢性活动性肝炎, 重症肌无力 (myasthenia gravis), 多发性硬化 (multiple sclerosis), 炎性肠病, 移植物抗宿主病, 神经变性疾病, 包括运动神经元疾病, 阿尔茨海默病, 帕金森病, 肌萎缩性侧索硬化, 亨廷顿舞蹈病, 脑缺血症或因跌打损伤导致的神经变性疾病, 中风, 谷氨酸神经中毒 (glutamate neurotoxicity) 或低氧; 中风中的缺血性 / 再灌注损伤, 心肌缺血 (myocardial ischemia), 肾缺血, 心脏病发作, 心脏肥大, 动脉粥样硬化和动脉硬化, 器官缺氧和血小板聚集。

[0351] 可以治疗的某些额外的疾病和病症的实例还包括细胞介导超敏反应 (过敏性接触性皮炎, 过敏性肺炎), 风湿性疾病 (例如系统性红斑狼疮 (SLE), 类风湿性关节炎, 青少年关节炎, 斯耶格仑综合征, 硬皮病, 多肌炎, 强直性脊柱炎, 牛皮癣性关节炎), 病毒疾病 (EB 病毒, 乙型肝炎, 丙型肝炎, HIV, HTLV1, 水痘 - 带状疱疹病毒, 人乳头瘤病毒), 食物过敏, 皮肤炎症和因实体瘤诱导的免疫抑制。

[0352] 本发明的实施方案还提供了可以包括包装材料和包装材料中包含的药物组合物的生产制品。该包装材料可以包括显示药物组合物可以用于治疗一种或多种上述确定的病症的标签。

[0353] 所述的药物组合物包括本发明的化合物。除本发明的化合物外, 所述的药物还可以包含其它治疗剂, 且例如, 可以通过使用常用固体或液体媒介物或稀释剂以及适合于所需给药方式的药物添加剂类型 (例如赋形剂, 粘合剂, 防腐剂, 稳定剂, 矫味剂等), 按照药物制剂领域公知的技术进行配制。

[0354] 因此, 本发明在一个实施方案中提供了包括治疗剂和本发明化合物的药物组合物。所述化合物的存在浓度可有效治疗, 例如癌症或治疗上述另一种疾病或病症。

[0355] 可以将本发明的化合物作为天然或盐的形式配制成治疗组合物。药学上可接受的无毒性盐包括碱加成的盐 (由游离羧基或其它阴离子基团形成), 它们可以衍生自无机碱, 诸如, 例如钠, 钾, 铵, 钙或铁的氢氧化物和诸如异丙胺, 三甲胺, 2- 乙氨基 - 乙醇, 组氨酸, 普鲁卡因等这类有机碱。这类盐还可以与任何游离阳离子基团形成为酸加成的盐, 并且一般与无机酸, 诸如, 例如盐酸, 硫酸或磷酸或有机酸, 诸如乙酸, 柠檬酸, 对 - 甲苯磺酸, 甲磺酸, 草酸, 酒石酸, 扁桃酸等形成。

[0356] 本发明的盐可以包括通过用诸如盐酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 硫酸, 磷酸等这类无机酸使氨基质子化形成的胺盐。本发明的盐还可以包括通过用诸如对 - 甲苯磺酸, 乙酸, 甲磺酸等这类合适的有机酸使氨基质子化形成的胺盐。关注用于实施本发明的额外赋形剂为本领域技术人员可利用的那些, 例如, 在美国药典 United States Pharmacopeia Vol. XXII 和国家处方集 Vol. XVII, U. S. Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, MD (1989) 中找到的

那些,将这些文献的相关内容引入本文作为参考。此外,本发明包括本发明化合物的多晶型物。

[0357] 可以通过任意合适的方式给药本发明的药物组合物,例如,通过口服,诸如以片剂,胶囊,颗粒或粉末的形式;通过舌下;通过口含;通过非肠道,诸如通过皮下,静脉内,肌内,鞘内或脑池内注射或输注技术(例如作为无菌可注射水或非水溶液或混悬液);通过鼻部,诸如通过吸入喷雾;通过局部,诸如以霜剂或软膏剂的形式;或通过直肠,诸如以栓剂的形式;以包含无毒性的药学上可接受的媒介物或稀释剂的单位剂型。例如,可以以适合于速释或延长释放的形式给药本发明的化合物。可以通过使用合适的包含本发明化合物的药物组合物,或就延长释放而言可以通过使用装置,诸如皮下植入物或渗透泵实现速释或延长释放。还可以以脂质体形式给药本发明的化合物。

[0358] 除灵长类,诸如人外,还可以按照本发明的方法治疗各种其它哺乳动物。例如,可以治疗哺乳动物,包括,但不限于牛,绵羊,山羊,马,狗,猫,豚鼠,大鼠或其它牛,羊,马,犬,猫,啮齿动物或鼠类。然而,该方法还可以在其它种类中实施,诸如鸟类(例如鸡)。

[0359] 可以将用于单独或与其它治疗剂联合给药的该实施方案的化合物的药物组合物便利地制成单位剂型,并且可以制药领域技术人员众所周知的任何方法制备。所有的方法均包括将活性组分与构成一种或多种辅助组分的载体混合。一般而言,通过下列步骤制备药物组合物:均匀和紧密地混合活性组分与液体载体或细粉固体载体或两者,且然后如果需要,使产物成形为所需的制剂。在该药物组合物中,包括足以对疾病过程或情况产生所需作用的用量的活性目标化合物。包含活性组分的药物组合物可以为适合于口服应用的形式,例如,为片剂,药片,锭剂,水或油混悬液,可分散粉末或颗粒,乳剂,硬或软胶囊或糖浆剂或酞剂。

[0360] 可以按照制备药物组合物领域中公知的任何方法制备指定口服应用的组合物,并且这类组合物可以包含一种或多种选自甜味剂,矫味剂,着色剂和防腐剂的试剂,以便提供药学上精美和适口的制剂。片剂包含活性组分与适合于制备片剂的无毒性药学上可接受的赋形剂的混合物。这些赋形剂可以为,例如,惰性稀释剂,诸如碳酸钙,碳酸钠,乳糖,磷酸钙或磷酸钠;制粒和崩解剂,例如,玉米淀粉或藻酸;粘合剂,例如淀粉,明胶或阿拉伯胶,和润滑剂,例如硬脂酸镁,硬脂酸或滑石粉。片剂可以为未包衣的,或可以通过公知技术给它们包衣以便延缓在胃肠道中崩解和吸收,且由此提供在较长期限的持续作用。例如,可以使用延时材料,诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。还可以给它们包衣以便形成用于控释的渗透治疗片剂。

[0361] 还可以将用于口服应用的制剂制成硬明胶胶囊,其中将活性组分与惰性固体稀释剂,例如,碳酸钙,磷酸钙或高岭土混合,或制成软明胶胶囊,其中将活性组分与水或油介质,例如花生油,液体石蜡或橄榄油混合。

[0362] 含水混悬液包含活性物质与适合于制备含水混悬液的赋形剂混合物。这类赋形剂为悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,藻酸钠,聚乙烯吡咯烷酮,黄耆树胶和阿拉伯树胶;分散或湿润剂可以为天然存在的磷脂,例如卵磷脂或烯化氧与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七烯氧基鲸蜡醇,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,诸如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸或己糖醇酸酐的缩合产物,例如聚乙 烯

脱水山梨糖醇单油酸酯。另外作为增溶剂有用的是例如聚乙二醇。含水混悬液还可以包含：一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种矫味剂，和一种或多种甜味剂，诸如蔗糖或糖精。

[0363] 可以通过将活性组分悬浮于植物油，例如为花生油，橄榄油，芝麻油或椰子油或矿物油，诸如液体石蜡中配制油混悬液。该油混悬液可以包含增稠剂，例如蜂蜡，硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂，诸如如上所述的那些和矫味剂，以便提供适口的口服制剂。可以通过添加抗氧化剂，诸如抗坏血酸对这些组合物防腐。

[0364] 适合于通过添加水制备含水混悬液的可分散粉末和颗粒提供了活性组分与分散或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂的混合物。合适的分散或湿润剂和悬浮剂以上述已经描述的那些为典型。还可以存在额外的赋形剂，例如甜味剂，矫味剂和着色剂。

[0365] 可以使用甜味剂，例如甘油，丙二醇，山梨醇或蔗糖配制糖浆剂和酏剂。这类制剂还可以包含缓和剂，防腐剂和矫味剂和着色剂。

[0366] 药物组合物可以为无菌可注射水或油混悬液的形式。可以按照公知领域，使用那些上述合适的分散或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌可注射制剂还可以为在非肠道可接受的稀释剂或溶剂或共溶剂或络合剂或分散剂或赋形剂或其组合中的无菌可注射溶液或混悬液，例如 1, 3- 丁二醇，聚乙二醇类，聚丙二醇类，乙醇或其它醇，聚维酮，各种商标的 TWEEN 表面活性剂，十二烷基硫酸钠，脱氧胆酸钠，二甲基乙酰胺，聚山梨醇酯类，泊洛沙姆，环糊精，脂质和赋形剂，诸如无机盐（例如氯化钠），缓冲剂（例如柠檬酸钠，磷酸钠）和糖（例如蔗糖和葡萄糖）。在可以使用的接受媒介物和溶剂中有水，葡萄糖溶液，林格液和等渗氯化钠溶液。此外，通常将无菌固定油用作溶剂或悬浮介质。为了这一目的，可以使用任何商标的固定油，包括合成的单酸甘油酯或甘油二酯类。此外，脂肪酸，诸如油酸应用于制备注射剂。

[0367] 根据所治疗的疾患，可以配制并且通过全身或局部给药这些药物组合物。用于配制和给药的技术可以在最新版“Remington's Pharmaceutical Sciences” (Mack Publishing Co, Easton Pa.) 中找到。合适的途经可以包括，例如口服或跨粘膜给药；以及非肠道递送，包括肌内，皮下，髓内，鞘内，心室内，静脉内，腹膜内或鼻内给药。就注射剂而言，可以将本发明的药物组合物配制成水溶液，优选在生理相容性缓冲液，诸如在 Hanks 溶液，林格液或生理缓冲盐水中的水溶液。就组织或细胞给药而言，将适合于透过特定屏障的渗透剂用于制剂。这类渗透剂一般为本领域公知的。用于非肠道给药的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外，可以将活性化合物的混悬液制备成适当的油注射混悬液。合适的脂溶性溶剂或媒介物包括：脂肪油，诸如芝麻油，或合成脂肪酸酯，诸如油酸乙酯或甘油三酯类或脂质体。含水注射混悬液可以包含增加该混悬液粘度的物质，诸如羧甲基纤维素钠，山梨醇或葡聚糖。该混悬液任选还可以包含适当的稳定剂或增加化合物溶解度的试剂，以便制备高浓缩溶液。

[0368] 还可以以用于直肠给药的栓剂形式给药本发明的化合物。可以通过混合药物与适当的无刺激性赋形剂制备这些组合物，所述的赋形剂在常温下为固体，而在直肠温度下为液体，且由此在直肠中融化而释放药物。这类物质为可可脂和聚乙二醇类。

[0369] 就局部应用而言，使用包含本发明化合物的霜剂，软膏剂，胶冻剂，溶液或混悬液等（就本申请的目的而言，局部应用应包括漱口剂和含漱液）。

[0370] 在一个实施方案中,对这类治疗需要的受试者给药本发明的化合物与抗炎药,抗组胺药,化疗剂,免疫调节剂,治疗抗体或蛋白激酶抑制剂,例如酪氨酸激酶抑制剂。尽管无需受到限制,但是化疗剂包括抗代谢药,诸如甲氨蝶呤, DNA 交联剂,诸如顺铂 / 卡铂;烷化剂,诸如 canbusil;拓扑异构酶 I 抑制剂,诸如更生霉素;微管抑制剂,诸如泰素(紫杉醇(paclitaxol))等。其它化疗剂包括,例如,长春花生物碱,丝裂霉素-类抗生素,博来霉素-类抗生素,抗叶酸剂,秋水仙碱, demecoline, 依托泊苷,紫杉烷,蒽环类抗生素,多柔比星,柔红霉素,洋红霉素,表柔比星,伊达比星,米托蒽醌(mithoxanthrone),4-二甲氧基-道诺霉素,11-脱氧柔红霉素,13-脱氧柔红霉素,阿霉素-14-苯甲酸盐,阿霉素-14-辛酸盐,阿霉素-14-萘乙酸盐,安吡啶,卡莫司汀,环磷酰胺,阿糖胞苷,依托泊苷,洛伐他汀,美法仑,托泊替康(topotecan),奥沙利铂(oxalaplatin),苯丁酸氮芥,甲氨蝶呤(methotrexate),洛莫司汀,巯鸟嘌呤,天冬酰胺酶,长春碱,长春地辛,他莫昔芬或氮芥。尽管无需受到限制,但是治疗抗体包括定向于 HER2 蛋白的抗体,诸如曲妥珠单抗;定向于生长因子或生长因子受体的抗体,诸如靶向血管内皮生长因子的贝伐珠单抗和靶向表皮生长因子的 OSI-774;靶向整合蛋白受体的抗体,诸如 Vitaxin(也称作 MEDI-522)等。适用于本发明组合物和方法的抗癌药类型包括,但不限于:1) 生物碱,包括微管抑制剂(例如长春新碱,长春碱和长春地辛等),微管稳定剂(例如紫杉醇[泰素]和多西他赛,泰索帝等)和染色质功能抑制剂,包括拓扑异构酶抑制剂,诸如表鬼臼毒素(例如依托泊苷[VP-16]和替尼泊苷[VM-26]等)和靶向拓扑异构酶 I 的活性剂(例如喜树碱和伊立替康(Isirinotecan)[CPT-11]等);2) 共价 DNA-结合剂[烷化剂],包括氮芥(例如氮芥,苯丁酸氮芥,环磷酰胺,异环磷酰胺和白消安[马利兰]等),亚硝基脲类(例如卡莫司汀,洛莫司汀和司莫司汀等)和其它烷化剂(例如达卡巴嗪,羟甲基蜜胺,塞替派和 Mitocycin 等);3) 非共价 DNA-结合剂[抗肿瘤抗生素],包括核酸抑制剂(例如放线菌素 D[放线菌素 D]等),蒽环类(例如柔红霉素[道诺霉素和正定霉素],多柔比星[阿霉素]和伊达比星[去甲氧柔红霉素]等),蒽二酮类(例如蒽环类抗生素类似物,诸如,[米托蒽醌]等),博来霉素(博来霉素)等和普卡霉素(光辉霉素)等;4) 抗代谢药,包括抗叶酸剂(例如甲氨蝶呤,富血铁-叶酸和甲氨蝶呤钠等),嘌呤抗代谢药(例如 6-巯基嘌呤[6-MP, 巯嘌呤],6-巯鸟嘌呤[6-TG],硫唑嘌呤,阿昔洛韦,更昔洛韦,氯脱氧腺苷,2-氯脱氧腺苷[CdA]和 2'-去氧肋间型霉素[喷司他丁]等),嘧啶拮抗剂(例如氟嘧啶类[例如 5-氟尿嘧啶(Adrucil),5-氟脱氧尿苷(FdUrd)(氟尿苷)]等)和胞嘧啶阿糖核苷(例如赛德萨[ara-C]和氟达拉滨等);5) 酶,包括 L-天冬酰胺酶;6) 激素,包括糖皮质激素,诸如,抗雌激素药(例如他莫昔芬等),非类固醇类抗雄激素药(例如氟他胺等)和芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑[瑞宁得]等);7) 铂化合物(例如顺铂和卡铂等);8) 与抗癌药,毒素和/或放射性核素缀合的单克隆抗体等;9) 生物反应修饰剂(例如干扰素[例如 IFN-. α .等]和白细胞介素[例如 IL-2 等]等);10) 过继免疫疗法;11) 造血生长因子;12) 诱导肿瘤细胞分化的活性剂(例如全反式视黄酸等);13) 基因疗法技术;14) 反义疗法技术;15) 肿瘤疫苗;16) 定向于转移瘤的疗法(例如 Batimistat 等);和 17) 血管发生抑制剂。

[0371] 本发明的药物组合物和方法可以进一步包括本文所述常应用于治疗上述病理学情况的其它治疗活性化合物。其它治疗剂的实例包括如下:环孢菌素类(例如环孢素 A);CTLA4-Ig;抗体,诸如 ICAM-3,抗-IL-2 受体(抗-Tac),抗-CD45RB,抗-CD2,

抗-CD3(OKT-3),抗-CD4,抗-CD80,抗-CD86;阻断CD40与gp39相互作用的活性剂,诸如对CD40和/或gp39具有特异性的抗体(即CD154),由CD40和gp39构建的融合蛋白(CD40Ig和CD8gp39),NF- κ B功能抑制剂,诸如核易位抑制剂,诸如脱氧精胍菌素(DSG);胆固醇生物合成抑制剂,诸如HMG CoA还原酶抑制剂(洛伐他汀和辛伐他汀);非类固醇抗炎药(NSAIDs),诸如布洛芬和环加氧酶抑制剂,诸如罗非昔布;类固醇,诸如泼尼松或地塞米松;金化合物;抗增殖药,诸如甲氨蝶呤,FK506(他克莫司,普乐可复),麦考酚酸吗乙酯,细胞毒性药物,诸如硫唑嘌呤和环磷酰胺;TNF- α 抑制剂,诸如替尼达普;抗-TNF抗体或可溶性TNF受体和雷帕霉素(西罗莫司或雷帕鸣)或其衍生物。

[0372] 可以与本发明化合物联合给药的其它活性剂包括蛋白质治疗剂,诸如细胞因子,免疫调节剂和抗体。本文所用的术语“细胞因子”包括趋化因子,白细胞介素,淋巴因子,单核因子,集落刺激因子和受体相关蛋白及其功能片段。本文所用的术语“功能片段”意指具有通过确定的功能测定法鉴定的生物功能或活性的多肽或肽。

[0373] 细胞因子包括内皮单核细胞活化多肽II(EMAP-II),粒细胞-巨噬细胞-CSF(GM-CSF),粒细胞-CSF(G-CSF),巨噬细胞-CSF(M-CSF),IL-1,IL-2,IL-3,IL-4,IL-5,IL-6,IL-12和IL-13,干扰素等并且与细胞或细胞机制中的特定生物学,形态或表型改变相关。

[0374] 当将其它治疗剂与本发明的化合物联用时,例如,可以以Physician Desk Reference(PDR)中所述的用量使用它们,否则就由本领域技术人员确定。

[0375] 在涉及细胞增殖的疾患的治疗或预防中,适当的剂量水平一般在约0.01-约1000mg/kg患者体重/天,可以将其以单或多次剂量给药。例如,该剂量水平可以在约0.01-约250mg/kg/天;更窄的是在约0.5-约100mg/kg/天。适当的剂量水平可以在约0.01-约250mg/kg/天,约0.05-约100mg/kg/天或约0.1-约50mg/kg/天或约1.0mg/kg/天。例如,在该范围内,剂量可以在约0.05-约0.5mg/kg/天或约0.5-约5mg/kg/天或约5-约50mg/kg/天。就口服给药而言,将组合物制成包含约1.0-约1,000mg活性组分,例如,约1.0,约5.0,约10.0,约15.0,约20.0,约25.0,约50.0,约75.0,约100.0,约150.0,约200.0,约250.0,约300.0,约400.0,约500.0,约600.0,约750.0,约800.0,约900.0和约1,000.0mg活性组分的片剂形式,以便根据所治疗的患者的症状调整该剂量。可以以1-4次/天,诸如一次或两次/天的方案给药化合物。可有不给药时期,随后进行另一种给药方案。

[0376] 然而,可以理解针对任何特定患者的具体剂量水平和剂量频次可以改变,并且取决于各种因素,包括所用具体化合物的活性,该化合物的代谢稳定性和作用期限,年龄,体重,一般健康状况,性别,膳食,给药方式和时间,排泄速率,药物组合,具体病情的严重性和宿主正在进行的疗法。

[0377] 可以将本发明的化合物单独使用或与有效量的治疗抗体(或其治疗片段),化疗剂或免疫毒性剂联用以便治疗肿瘤。可以用于该目的的化疗剂的例证性实例包括多柔比星,多西他赛或泰素。进一步应理解本发明包括包含本发明化合物,包括,但不限于vasculostatic agents,诸如酪氨酸,丝氨酸或苏氨酸激酶抑制剂和任何化疗剂或治疗抗体的联合疗法。

附图说明

图 1 :口服给予 XLV 以剂量依赖性方式降低循环 JAK2^{V617F} 肿瘤细胞数。

图 2 :使用循环肿瘤模型 XLV 体内研究数据,其中

* 在口服管饲时因吸入气管死亡 ;和

自肿瘤注射后第 3 天开始每天 2 次口服给药。

[0378] C. 实施例

[0379] 提供下列实施例是为了进一步例证本发明的优点和特征,但并非指定它们用来限定本发明的范围。

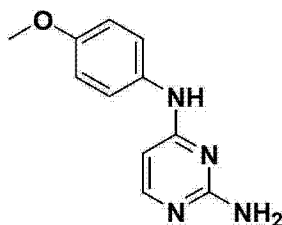
[0380] 实施例 1. 一般方法

[0381] 一般方法

[0382] 所有实验均在无水条件(即干燥溶剂)下和氩气环境中进行,但如所述的,在处理空气敏感性材料中使用烘箱干燥仪器并且使用标准技术。饱和碳酸氢钠(NaHCO₃)和氯化钠(盐水)的水溶液。使用 Merck Kieselgel 60F₂₅₄ 板进行分析型薄层色谱(TLC),并且通过紫外光和/或茴香醛,高锰酸钾或磷钼酸浸渍显色。使用安装了 Waters Symmetry Shield™ RP187 μ m(40x100mm) Prep-Pak 柱的 Gilson 215 液体处理器进行反相 HPLC 色谱。流动相由各自加入了 0.1% TFA 的标准乙腈(ACN)和 DI Water 组成。以 40 mL/分钟流速进行纯化。NMR 光谱:在 500 MHz 下记录 ¹H 核磁共振光谱。提供数据如下:化学位移,多重性(s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,qn=五重峰,dd=双峰中的双峰,m=多重峰,br s=宽单峰),偶合常数(J/Hz)和积分。偶合常数直接取自光谱并且未校准。低分辨率质谱:使用电喷射(ES+)离子化。举证了最高质量的质子化母体离子(M+H)或碎片。除非另作陈述,否则分析梯度由在 5 分钟内 10% 在水中的 ACN-100% ACN 组成。

[0383] 实施例 2. N⁴-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺(中间体 1)

[0384]

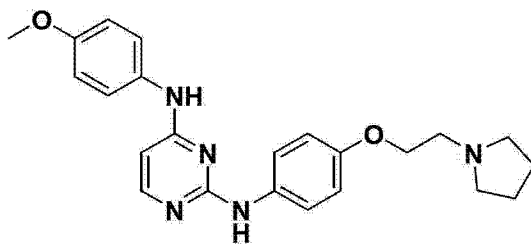


1

[0385] 将 4-氯-嘧啶-2-基胺(0.30g, 2.3mmol)和 4-甲氧基-苯基胺(0.30g, 2.4mmol)的混合物悬浮于乙酸(10mL)中并且在 100°C 下加热 2 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水(20mL)并且使用 7M NaOH 溶液中和至 pH ~ 7。用 EtOAc(30mL)萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层,用 MgSO₄ 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且用快速硅胶色谱法纯化粗产物(己烷至 EtOAc)而得到标题中间体 1(0.23g, 45%),为白色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): 3.69(s, 3H), 5.84(d, J=5.8Hz, 1H), 6.79(d, J=9.1Hz, 2H), 7.63(d, J=9.1Hz, 2H), 7.78(d, J=5.8Hz, 1H), 8.65(s, 1H); MS(ESI+): m/z 217(M+H)⁺。

[0386] 实施例 3. N⁴-(4-甲氧基-苯基)-N²-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺(化合物 I)

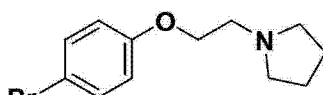
[0387]



I

[0388] 为了合成化合物 I, 使用上述中间体 1 和中间体 2。如下所示的中间体 2, 1-[2-(4-溴-苯氧基)-乙基]-吡咯烷为商购的并且作为公认的使用。

[0389]

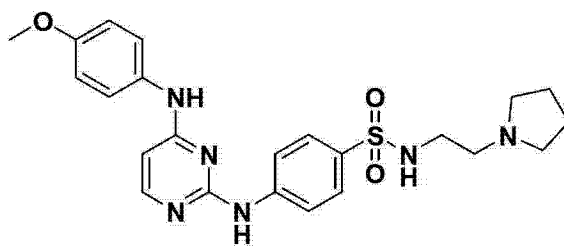


(2)

[0390] 将中间体 1 (74mg, 0.34mmol), 中间体 2 (0.10g, 0.37mmol), Pd(OAc)₂ (5mg, 0.022mmol), Xantphos (26mg, 0.05mmol) 和叔丁醇钾 (80mg, 0.71mmol) 在二噁烷/DMF (3/1; 4mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 I (20mg 的 TFA 盐, 11%), 为棕色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): 1.80-1.95 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 4.29 (t, J=4.9Hz, 2H), 6.30 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.89 (d, J=6.2Hz, 1H), 9.87 (br s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 10.44 (br s, 1H); MS (ESI⁺): m/z 406 (M+H)⁺。

[0391] 实施例 4.4-[4-(4-甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺 (化合物 II)

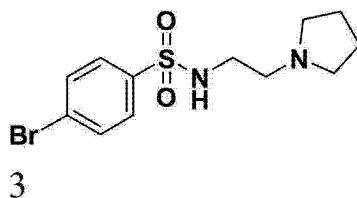
[0392]



II

[0393] 为了合成化合物 II, 使用中间体 1 上述和中间体 3。如下所示式的中间体 3, 4-溴-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺由 4-溴苯基磺酰氯和 2-氨基乙基吡咯烷使用公知的合成技术合成。

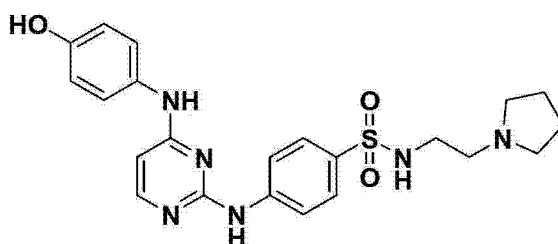
[0394]



[0395] 将上述中间体 1 (70mg, 0.32mmol), 中间体 3 (0.12g, 0.36mmol), Pd(OAc)₂ (5mg, 0.022mmol), Xantphos (26mg, 0.05mmol) 和叔丁醇钾 (80mg, 0.71mmol) 在二噁烷/DMF (3/1; 4mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 II (0.16g 的 TFA 盐, 85%), 为白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): 1.80-1.95 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 4H), 3.23 (q, J=5.8Hz, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.41 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.85-7.95 (m, 2H), 7.96 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.02 (d, J=6.2Hz, 1H), 9.64 (brs, 1H), 10.21 (br s, 1H), 10.71 (br s, 1H); MS (ESI+): m/z 469 (M+H)⁺。

[0396] 实施例 5. 4-[4-(4-羟基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺 (化合物 III)

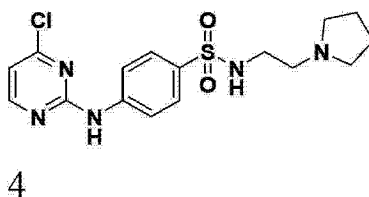
[0397]



[0398] 向在室温下上述化合物 II (50mg, 0.09mmol) 在 DCM (6mL) 中的溶液中加入 BBr₃ (0.1mL) 并且将该混合物在室温下搅拌 2.5 小时。用饱和 NaHCO₃ 溶液使反应猝灭, 直到 pH ~ 7 并且用 EtOAc (30mL) 萃取该混合物。分离有机层并且用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将所得固体再溶于最少量的 EtOAc。加入己烷至固体析出并且标题化合物 III 过滤, 为白色固体 (25mg, 64%), 无需进一步纯化。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): 1.55-1.65 (m, 4H), 2.30-2.40 (m, 4H), 2.43 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.82 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.20 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.03 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 9.70 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 455 (M+H)⁺。

[0399] 实施例 6. 4-(4-氯-嘧啶-2-基氨基)-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺 (中间体 4)

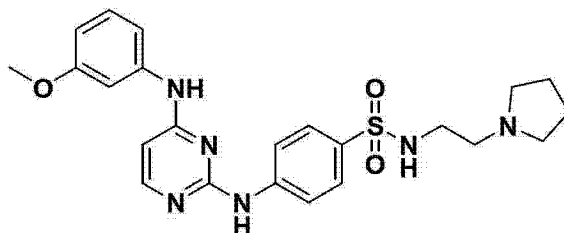
[0400]



[0401] 将 4-氯-嘧啶-2-基胺 (1.0g, 7.8mmol), 上述中间体 3 (2.6g, 7.8mmol), Pd(OAc)₂ (90mg, 0.40mmol), Xantphos (0.50g, 0.86mmol) 和叔丁醇钾 (2.2g, 20mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (30mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 16 小时。将该混合物倾入水 (30mL) 并且用 EtOAc (60mL) 萃取。分离有机层并且用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且用快速硅胶色谱法纯化粗产物 (DCM-25%MeOH/DCM) 而得到标题中间体 4 (0.15g, 5%), 为棕色固体。MS (ESI⁺) : m/z 382 (M+H)⁺。

[0402] 实施例 7.4-[4-(3-甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺 (化合物 IV)

[0403]

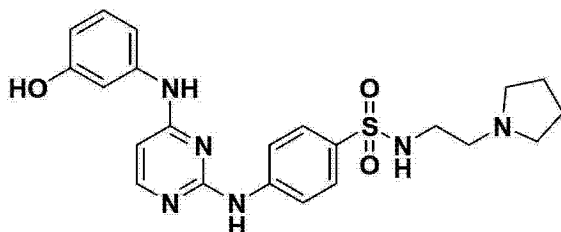


IV

[0404] 将上述中间体 4 (0.10g, 0.26mmol) 和 3-甲氧基-苯基胺 (0.05mL, 0.45mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (6mL) 并且在 100°C 下加热 1.5 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (20mL) 并中和至 pH ~ 7。用 EtOAc (30mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化粗产物而得到标题化合物 IV (55mg 的 TFA 盐, 36%), 为白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : 1.80-1.90 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 4H), 3.24 (q, J=6.0Hz, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.40 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.91 (t, J=6.1Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.10 (d, J=6.2Hz, 1H), 9.59 (br s, 1H), 9.87 (br s, 1H), 10.38 (brs, 1H); MS (ESI⁺) : m/z 469 (M+H)⁺。

[0405] 实施例 8.4-[4-(3-羟基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺 (化合物 V)

[0406]



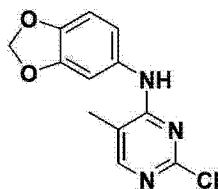
V

[0407] 向在室温下上述化合物 IV (30mg, 0.05mmol) 在 DCM (6mL) 中的溶液中加入 BBr₃ (0.1mL) 并且将该混合物在室温下搅拌 2.5 小时。用饱和 NaHCO₃ 溶液使反应猝灭, 直到 pH ~ 7 并且用 EtOAc (30mL) 萃取该混合物。分离有机层并且用盐水洗涤, 用干燥 MgSO₄ 并且过滤。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 V (13mg 的 TFA 盐, 46%), 为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : 1.80-1.90 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.95-3.05 (m,

4H), 3.20-3.30 (m, 2H), 6.39 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.53 (d, J= 7.2Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.14 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.90 (t, J=6.2Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.08 (d, J=6.4Hz, 1H), 9.48 (br s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 10.41 (br s, 1H); MS (ESI+): m/z 455 (M+H)⁺.

[0408] 实施例 9. 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-(2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-胺 (中间体 5)

[0409]

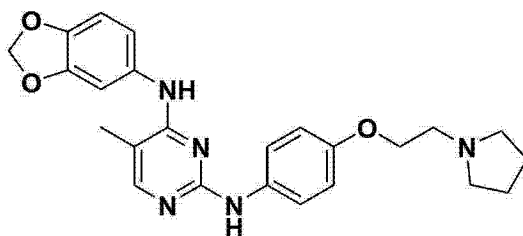


5

[0410] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.30g, 2.1mmol), 5-溴-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯 (0.45g, 2.2mmol), Pd(OAc)₂ (30mg, 0.13mmol), Xantphos (0.15g, 0.26mmol) 和叔丁醇钾 (0.45g, 4.0mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (15mL) 或并且在回流状态下和氩气环境中加热 16 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (20mL) 稀释。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过硅胶快速色谱法纯化残余物 (己烷至 50%EtOAc/己烷) 而得到标题中间体 5 (0.10g, 18%), 为白色固体。MS (ESI+): m/z 264 (M+H)⁺.

[0411] 实施例 10. N⁴-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-5-甲基-N²-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 VI)

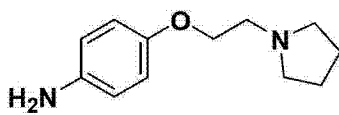
[0412]



VI

[0413] 为了合成化合物 VI, 使用中间体 5 上述和中间体 6。在两步中合成如下所示式的中间体 6, 4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯胺: 首先通过使用 2-氯乙基吡咯烷使 4-硝基苯胺烷基化, 随后还原而得到苯胺衍生物。

[0414]



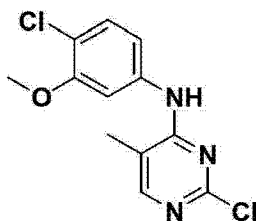
6

[0415] 通常公知的合成技术用于合成中间体 6。将上述中间体 5 (90mg, 0.34 mmol), 中间体 6 (95mg, 0.46mmol), Pd₂(dba)₃ (20mg, 0.02mmol), Xantphos (30mg, 0.05mmol) 和碳酸铯 (0.30g, 0.9mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (10mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (20mL) 稀释。过滤该混合物并且

在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 VI (40mg 的 TFA 盐, 21%), 为棕色固体。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): 1.85-1.95 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 4.26 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 6.07 (s, 2H), 6.90-7.00 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.37 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.84 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 10.32 (br s, 1H); MS (ESI+): m/z 434 (M+H) $^+$ 。

[0416] 实施例 11. (4-氯-3-甲氧基-苯基)-(2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-胺 (中间体 7)

[0417]

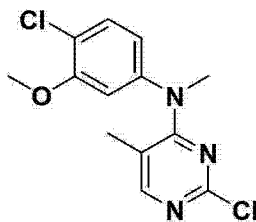


7

[0418] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.50g, 3.5mmol), 4-溴-1-氯-2-甲氧基-苯 (0.65mL, 4.8mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.17g, 0.19mmol), Xantphos (0.22g, 0.38mmol) 和碳酸铯 (2.3g, 7.1mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (20mL) 并且在回流状态下和氩气环境中加热 5 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (30mL) 稀释。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷至 40%EtOAc/己烷) 而得到标题中间体 7 (0.55g, 55%), 为黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): 2.18 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.35 (dd, $J=8.6\text{Hz}$, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.91 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 284 (M+H) $^+$ 。

[0419] 实施例 12. (4-氯-3-甲氧基-苯基)-(2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-甲基-胺 (中间体 8)

[0420]

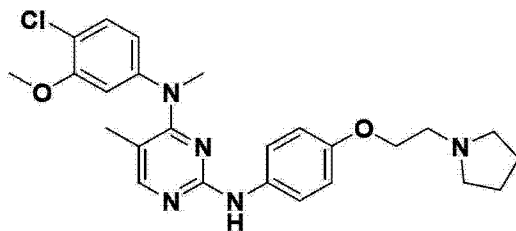


8

[0421] 在 0°C 下将中间体 7 (0.50g, 1.8mmol) 和氢化钠 (在矿物油中 60%, 0.15 g, 3.8mmol) 在 THF (10mL) 中的混悬液在氩气环境中搅拌 5 分钟。在相同温度下向上述混合物中注射甲基碘 (0.15mL, 2.4mmol)。在 15 分钟内将所得溶液从 0°C 搅拌至室温并且在室温下进一步再搅拌 17 小时。用水 (10mL) 使反应猝灭且然后用 EtOAc (30mL) 萃取。分离有机层并且用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷至 20%EtOAc/己烷) 而得到标题中间体 8 (0.20g, 38%), 为白色固体。MS (ESI+): m/z 298 (M+H) $^+$ 。

[0422] 实施例 13. N^2 -(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)- N^4 -(4-氯-3-甲氧基苯基)- N^4 , 5-二甲基嘧啶-2, 4-二胺 (化合物 VII)

[0423]

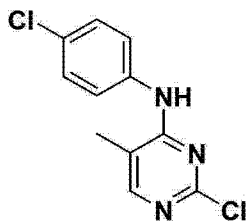


VII

[0424] 将每种中间体如上所述的中间体 8 (0.15g, 0.49mmol) 和中间体 6 (0.15g, 0.73mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (8mL) 中并且在 100 °C 下加热 17 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (15mL) 并且用 7M NaOH 溶液中和至 pH ~ 7。用 EtOAc (30mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化粗产物而得到标题化合物 VII (0.14g 的 TFA 盐, 49%), 为白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : 1.85-1.95 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.55-3.65 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.27 (t, J=5.0Hz, 2H), 6.86 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 9.85 (brs, 1H), 10.04 (br s, 1H), 10.32 (br s, 1H); MS (ESI+) : m/z 468 (M+H)⁺。

[0425] 实施例 14. (2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-(4-氯-苯基)-胺 (中间体 9)

[0426]

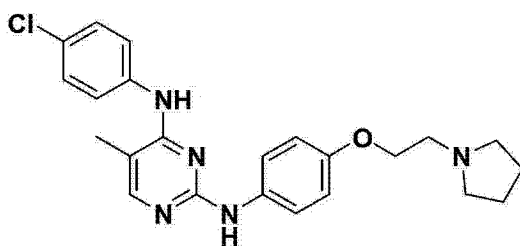


9

[0427] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.30g, 2.1mmol), 1-溴-4-氯-苯 (0.60g, 3.1mmol), Pd₂(dba)₃ (95mg, 0.10mmol), Xantphos (0.12g, 0.20mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4.0mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (20mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 4 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (20mL) 稀释。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷至 30%EtOAc/己烷) 而得到标题中间体 9 (0.15g, 28%), 为淡黄色固体。MS (ESI+) : m/z 254 (M+H)⁺。

[0428] 实施例 15. N⁴-(4-氯-苯基)-5-甲基-N²-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 VIII)

[0429]

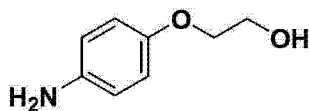


VIII

[0430] 将上述中间体 9 (0.15g, 0.60mmol) 和 6 (0.20g, 0.97mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (8mL) 或并且在 100℃ 下加热 6 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (15mL) 并且用 7M NaOH 溶液中中和至 pH ~ 7。过滤所得棕色固体并且进一步通过 HPLC 纯化而得到标题化合物 VIII (38mg 的 TFA 盐, 12%), 为棕色油状物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : 1.80-1.95 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 4.28 (t, J=5.0Hz, 2H), 6.95 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 9.84 (br s, 1H), 10.10 (br s, 1H); MS (ESI+) : m/z 424 (M+H)⁺。

[0431] 实施例 16. 2-(4-氨基-苯氧基)-乙醇 (中间体 10)

[0432]

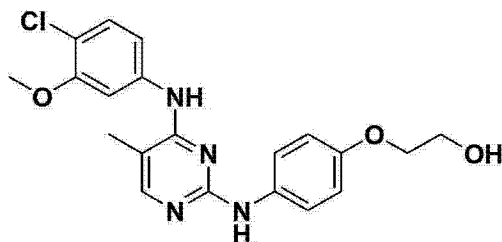


10

[0433] 给 2-(4-硝基-苯氧基)-乙醇 (2.1g, 12mmol) 在 MeOH (30mL) 中的溶液中充氩气且然后添加 Pd/C (10%wt)。在室内真空中将该混合物抽真空并且再从氢气气囊中充氢气。重复该循环并且将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将不均匀反应混合物通过 C 盐垫过滤, 用 MeOH 洗涤并且在真空中浓缩至得到 标题中间体 10 (1.8g, 99%), 为棕色固体。MS (ESI+) : m/z 154 (M+H)⁺。

[0434] 实施例 17. 2-[4-[4-(4-氯-3-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-2-基氨基]-苯氧基]-乙醇 (化合物 IX)

[0435]



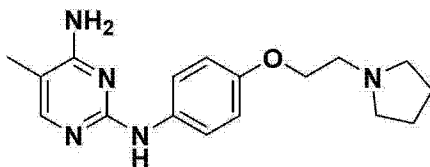
IX

[0436] 将上述中间体 7 (50mg, 0.17mmol), 10 (40mg, 0.26mmol), Pd₂(dba)₂ (8mg, 0.01mmol), Xantphos (10mg, 0.02mmol) 和碳酸铯 (0.13g, 0.40mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160℃ 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷至 EtOAc) 而得到标题化合物 IX (14mg, 21%), 为淡棕色固体。¹H NMR (500MHz,

DMSO- d_6) : 2.10 (s, 3H), 3.69 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.92 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 4.83 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=8.6$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H); MS (ESI+) : m/z 401 (M+H)⁺.

[0437] 实施例 18.5- 甲基-N²-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (中间体 11)

[0438]

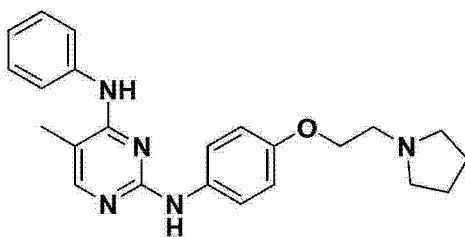


11

[0439] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.13g, 0.87mmol) 和上述中间体 6 (0.30g, 1.5mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (8mL) 中并且在 100°C 下加热 2 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (15mL) 并且用 7MNaOH 溶液中和至 pH ~ 7。过滤所得固体 (30mg) 并且用乙醚洗涤。用 EtOAc (30mL) 萃取滤液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液而又得到固体 (0.2g), 将其与第一批固体合并并且得到标题中间体 11 (0.23g, 85%), 为淡棕色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) : 1.65-1.70 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 2.74 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.78 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.50 (s, 1H); MS (ESI+) : m/z 314 (M+H)⁺.

[0440] 实施例 19.5- 甲基-N⁴-苯基-N²-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 X)

[0441]

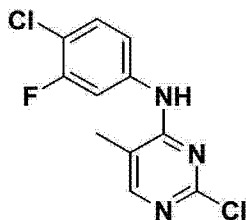


X

[0442] 将上述中间体 11 (25mg, 0.08mmol), 溴苯 (0.05mL, 0.50mmol), Pd₂(dba)₂ (5mg, 0.006mmol), Xantphos (10mg, 0.02mmol) 和碳酸铯 (70mg, 0.21mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (DCM-30%MeOH/DCM) 而得到标题化合物 X (10mg, 32%), 为淡棕色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) : 1.65-1.72 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.48-2.58 (m, 4H), 2.75-2.82 (m, 2H), 4.00 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H); MS (ESI+) : m/z 390 (M+H)⁺.

[0443] 实施例 20. (4-氯-3-氟-苯基)-(2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-胺 (中间体 12)

[0444]

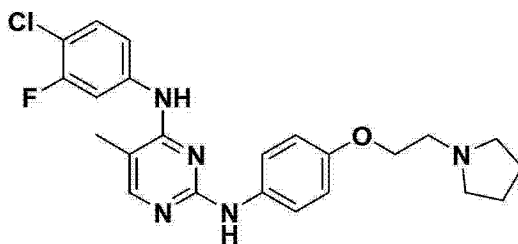


12

[0445] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.50g, 3.5mmol), 4-溴-1-氯-2-氟-苯 (1.0g, 4.8mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.16g, 0.17mmol), Xantphos (0.20g, 0.34mmol) 和碳酸铯 (2.3g, 7.0mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (25mL) 并且在回流状态下和氩气环境中加热 15 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (30mL) 稀释。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷至 40%EtOAc/己烷) 而得到标题中间体 12 (0.75g, 80%), 为灰白色固体。MS (ESI+) :m/z272 (M+H)⁺。

[0446] 实施例 21. N^4 -(4-氯-3-氟-苯基)-5-甲基- N^2 -[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XI)

[0447]

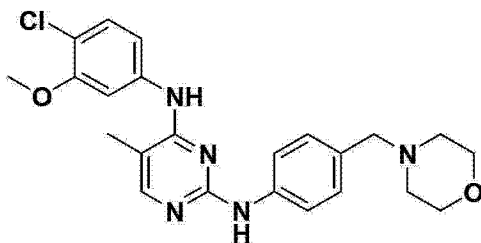


XI

[0448] 将上述中间体 12 (0.20g, 0.74mmol) 和 6 (0.20g, 0.97mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (8mL) 中并且在 100℃ 下加热 6 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (15mL) 并且用 7M NaOH 溶液中和至 pH ~ 7。用 EtOAc (30mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且用快速硅胶色谱法纯化粗产物 (DCM-30%MeOH/DCM) 而得到标题化合物 XI (90mg, 28%), 为白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) : 1.65-1.71 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.77 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.01 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.82 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.44 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.50 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.55 (dd, J=8.9Hz, J=2.0Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.07 (dd, J=12.5Hz, J=2.0Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.90 (s, 1H); MS (ESI+) :m/z442 (M+H)⁺。

[0449] 实施例 22. N^4 -(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基- N^2 -(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XII)

[0450]

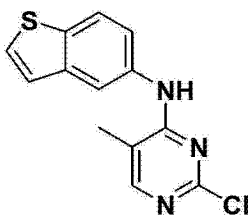


XII

[0451] 将上述中间体 7 (50mg, 0.17mmol), 4-吗啉-4-基甲基-苯基胺 (50mg, 0.26mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$ (8mg, 0.009mmol), Xantphos (10mg, 0.02mmol) 和碳酸铯 (0.13g, 0.40mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的混悬液密封在微波反应管内 并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 XII (40mg 的 TFA 盐, 43%), 为淡黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.16 (s, 3H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.65 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.98 (s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 9.86 (br s, 1H), 9.95 (br s, 1H); MS (ESI+): m/z 440 (M+H) $^+$ 。

[0452] 实施例 23. 苯并 [b] 噻吩 -5-基 - (2-氯 -5-甲基 - 嘧啶 -4-基) - 胺 (中间体 13)

[0453]

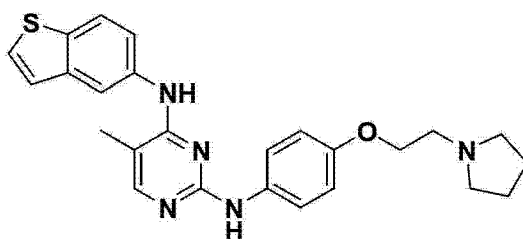


13

[0454] 将 2-氯 -5-甲基 - 嘧啶 -4-基胺 (0.30g, 2.1mmol), 5-溴 - 苯并 [b] 噻吩 (0.6g, 2.8mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (95mg, 0.10mmol), Xantphos (0.12g, 0.20mmol) 和 碳酸铯 (1.3g, 4.0mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (25mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 3 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (30mL) 稀释。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷至 30%EtOAc/己烷) 而得到标题中间体 13 (0.23g, 40%), 为白色固体。MS (ESI+): m/z 276 (M+H) $^+$ 。

[0455] 实施例 24. N^4 - 苯并 [b] 噻吩 -5-基 -5-甲基 - N^2 -[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XIII)

[0456]

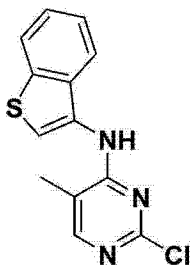


XIII

[0457] 将上述中间体 13 (0.23g, 0.83mmol) 和 6 (0.35g, 1.7mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (8mL) 中并且在 100℃ 下加热 1 天。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (15mL) 并且用 7M NaOH 溶液中和至 pH ~ 7。用 EtOAc (30mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且用快速硅胶色谱法纯化粗产物 (DCM-15%MeOH/DCM) 而得到标题化合物 XIII (0.13g, 35%), 为白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): 1.65-1.75 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.50-2.62 (m, 4H), 2.75-2.85 (m, 2H), 3.99 (t, J=5.9Hz, 2H), 6.70 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.36 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.61 (dd, J=8.7Hz, J=2.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.85 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.76 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 446 (M+H)⁺。

[0458] 实施例 25. 苯并 [b] 噻吩 -3-基 - (2-氯 -5-甲基 - 嘧啶 -4-基) - 胺 (中间体 14)

[0459]

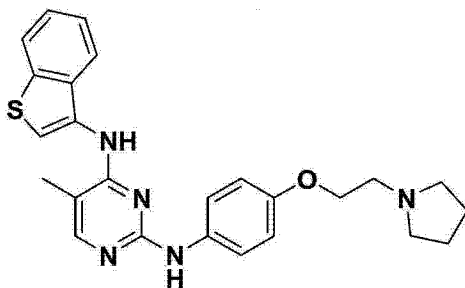


14

[0460] 将 2-氯 -5-甲基 - 嘧啶 -4-基胺 (0.30g, 2.1mmol), 3-溴 - 苯并 [b] 噻吩 (0.6g, 2.8mmol), Pd₂(dba)₃ (95mg, 0.10mmol), Xantphos (0.12g, 0.20mmol) 和 碳酸 铯 (1.3g, 4.0mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (25mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 3 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (30mL) 稀释。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷至 30%EtOAc/己烷) 而得到标题中间体 14 (65mg, 11%), 为黄色固体。MS (ESI+): m/z 276 (M+H)⁺。

[0461] 实施例 26. N⁴- 苯并 [b] 噻吩 -3-基 -5-甲基 -N²-[4-(2-吡咯烷 -1-基 - 乙氧基) - 苯基] - 嘧啶 -2,4-二胺 (化合物 XIV)

[0462]



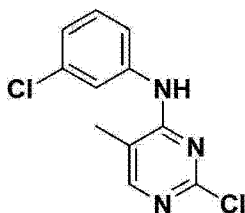
XIV

[0463] 将上述中间体 14 (50mg, 0.18mmol) 和 6 (0.10g, 0.48mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (8mL) 中并且在 100℃ 下加热 15 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (10mL) 并且用 7M NaOH 溶液中和至 pH ~ 7。用 EtOAc (20mL) 萃取所得

溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且用快速硅胶色谱法纯化粗产物 (DCM-15%MeOH/DCM) 而得到标题化合物 XIV (10mg, 13%), 为灰白色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): 1.70-1.80 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 4H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.98-4.03 (m, 2H), 6.63 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.90-8.03 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 446 (M+H) $^+$ 。

[0464] 实施例 27. (2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-(3-氯-苯基)-胺 (中间体 15)

[0465]

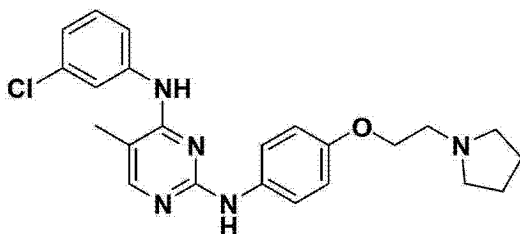


15

[0466] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.30g, 2.1mmol), 1-溴-3-氯-苯 (0.60g, 3.1mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (95mg, 0.10mmol), Xantphos (0.12g, 0.20mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4.0mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (20mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 4 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (20mL) 稀释。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷至 40%EtOAc/己烷) 而得到标题中间体 15 (0.30g, 56%), 为淡黄色固体。MS (ESI+): m/z 254 (M+H) $^+$ 。

[0467] 实施例 28. N^4 -(3-氯-苯基)-5-甲基- N^2 -[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XV)

[0468]

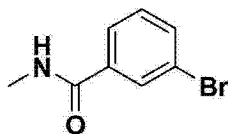


XV

[0469] 将上述中间体 15 (0.15g, 0.59mmol) 和 6 (0.25g, 1.2mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (8mL) 中并且在 100°C 下加热 21 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (15mL) 并且用 7M NaOH 溶液中和至 $\text{pH} \sim 7$ 。用 EtOAc (30mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且用快速硅胶色谱法纯化粗产物 (DCM-10%MeOH/DCM) 而得到标题化合物 XV (60mg, 24%), 为白色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): 1.65-1.72 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.50-2.60 (m, 4H), 2.78-2.83 (m, 2H), 4.01 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.32 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.85 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); MS (ESI+): m/z 424 (M+H) $^+$ 。

[0470] 实施例 29. 3-溴-N-甲基-苯甲酰胺 (中间体 16)

[0471]

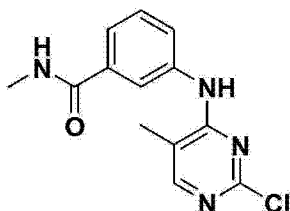


16

[0472] 剧烈搅拌 3-溴-N-甲基-苯甲酰氯 (2.93g, 13.3mmol, 1eq) 在 30mL THF 中的溶液并且用 2.0M 在 THF 中的甲胺 (15mL, 29.4mmol, 2.2eq) 处理。观察到白色沉淀并且将该反应搅拌 20 分钟。然后将该反应倾入乙酸乙酯 (100mL) 并且用水 (2x150mL) 和盐水 (1x150mL) 洗涤。从水相中沉降出有机相并且用硫酸钠干燥, 过滤并且蒸发而得到标题中间体 16, 为白色粉末 (2.29g, 产率 82%)。

[0473] 实施例 30. 3-(2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基氨基)-N-甲基-苯甲酰胺 (中间体 17)

[0474]

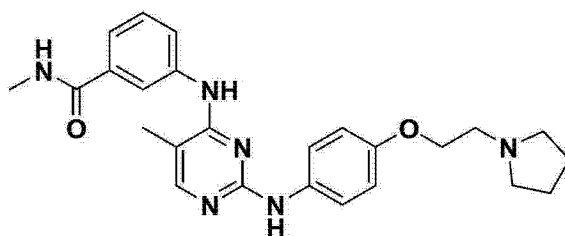


17

[0475] 在干燥的 50mL 圆底烧瓶中合并 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.3g, 2.09mmol, 1 当量), 3-溴-N-甲基-苯甲酰胺 (0.489g, 2.29mmol, 1.1 当量), 碳酸铯 (2.04g, 6.27mmol, 3 当量), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (0.242g, 0.418mmol, 0.2 当量) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.191g, 0.209mmol, 0.1 当量)。用二噁烷 (20mL) 稀释反应剂, 充氩气并且装配回流冷凝器。将该反应加热至回流 16 小时。然后将该反应转入离心管, 旋转沉降, 滗析并且蒸发。用 DCM 稀释所得黄色固体并且使其吸附在硅胶上。进行色谱 (50% 在己烷中的乙酸乙酯-100% 乙酸乙酯梯度) 而得到标题中间体 17, 为淡黄色粉末 (0.25 g, 产率 43%)。MS (ESI+) : 277.01 (M+H), r. t. = 1.92 分钟。

[0476] 实施例 31. N-甲基-3-{5-甲基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯甲酰胺 TFA 盐 (化合物 XVI)

[0477]



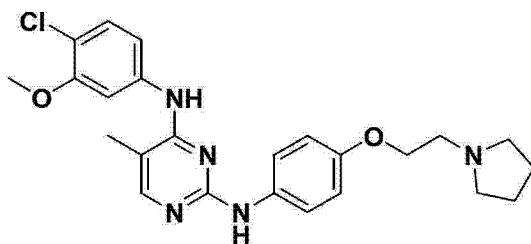
XVI

[0478] 在 15ml 微波容器中合并上述中间体 17 (0.068g, 0.246mmol, 1eq), 4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺 (0.061g, 0.296mmol, 1.2eq), 碳酸铯 (0.241g, 0.74mmol, 3 当量), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (0.029g, 0.05mmol, 0.2 当量) 和三(二亚苄

基丙酮)二钯(0.023g,0.025mmol,0.1当量)。然后用7ml二噁烷稀释反应剂并且在160℃下用微波15分钟。然后旋转沉降反应容器,滗析并且蒸发至干。进行HPLC纯化得到标题产物XVI的TFA盐(0.084g,76%)。MS(ESI+):447.20(M+H),r.t.=1.53分钟。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.87-1.91(m,2H),2.02-2.06(m,2H),2.16(s,3H),2.79(d,J=4.6Hz,3H),3.11-3.15(m,2H),3.57-3.61(m,5H),4.23(t,J=5.0Hz,3H),6.84(d,J=8.8Hz,2H),7.34(d,J=8.9Hz,2H),7.47(t,J=7.9Hz,1H),7.68-7.70(m,2H),7.93(s,1H),8.00(s,1H),8.46-8.47(m,1H),9.80(bs,1H),9.93(bs,1H)10.41(bs,1H)。

[0479] 实施例 32. N⁴-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N²-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 TFA 盐 (化合物 XVII)

[0480]

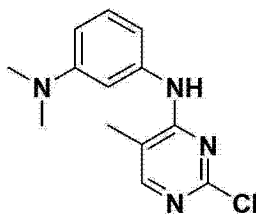


XVII

[0481] 在15ml微波容器中合并上述中间体7(0.083g,0.293mmol,1eq),4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺(0.073g,0.352mmol,1.2eq),碳酸铯(0.287g,0.879mmol,3当量),4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(0.034g,0.059mmol,0.2当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0.027g,0.029mmol,0.1当量)。然后用7ml二噁烷稀释反应剂并且在160℃下用微波15分钟。然后旋转沉降反应容器,滗析并且蒸发至干。进行HPLC纯化而得到标题产物XVII的TFA盐(0.1g,75%)。MS(ESI+):454.13(M+H),r.t.=1.82分钟。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.87-1.90(m,2H),2.02-2.05(m,2H),2.15(s,3H),3.11-3.14(m,2H),3.58-3.61(m,5H),3.70(s,3H),4.26(t,J=5.0Hz,3H),6.91(d,J=8.9Hz,2H),7.23(m,1H),7.34-7.4(m,4H),7.93(s,1H),9.63(bs,1H),9.96(bs,1H)10.40(bs,1H)。

[0482] 实施例 33. N-(2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-N',N'-二甲基-苯-1,3-二胺 (中间体 18)

[0483]



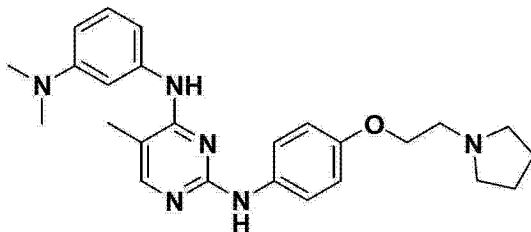
18

[0484] 在30ml微波容器中合并2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺(0.343g,2.38mmol,1当量),(3-溴-苯基)-二甲基-胺(0.524g,2.62mmol,1.1当量),碳酸铯(2.3g,7.15mmol,3当量),4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(0.276g,0.476mmol,0.2当量)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0.218g,0.238mmol,0.1当量)。然后用12ml二噁烷稀释反应剂并且在160℃下用微波25分钟。然后旋转沉降反应容器,滗析并且蒸发至干。用DCM稀释所得固

体并且使其吸附在硅胶上。进行色谱 (0% 在 DCM 中的甲醇 -25% 在 DCM 中的甲醇梯度) 而得到标题中间体 18, 为橙色固体 (0.184g, 产率 29%)。MS (ESI+) : 263.02 (M+H), r. t. = 1.72 分钟。

[0485] 实施例 34. N⁴-(3-二甲基氨基-苯基)-5-甲基-N²-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 TFA 盐 (化合物 XVIII)

[0486]

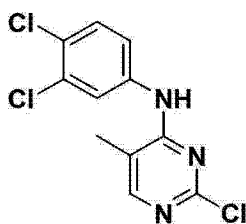


XVIII

[0487] 在 15ml 微波容器中合并上述中间体 18 (0.092g, 0.35mmol, 1eq), 4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺 (0.087g, 0.42mmol, 1.2eq), 碳酸铯 (0.343g, 1.05mmol, 3当量), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (0.041g, 0.0702mmol, 0.2当量) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.032g, 0.035mmol, 0.1当量)。然后用 7ml 二噁烷稀释反应剂并且在 160°C 下用微波 15 分钟。然后旋转沉降反应容器, 离心并且蒸发至干。进行 HPLC 纯化而得到标题化合物 XVIII 的 TFA 盐 (0.035g, 23%)。MS (ESI+) : 433.21 (M+H), r. t. = 1.52 分钟。¹HNMR (DMSO-d₆) : δ 1.87-1.90 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.87 (s, 6H), 3.12-3.15 (m, 2H), 3.57-3.60 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.25 (t, J=5.0Hz, 3H), 6.34 (dd, J=8.4Hz, J=2.3Hz, 1H), 6.82-6.90 (m, 4H), 7.20 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 9.63 (bs, 1H), 9.90 (bs, 1H) 10.39 (bs, 1H)。

[0488] 实施例 35. (2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-(3,4-二氯-苯基)-胺 (中间体 19)

[0489]



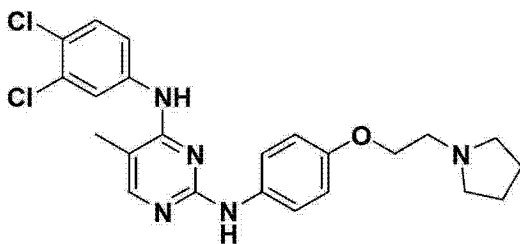
19

[0490] 在 30ml 微波容器中合并 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.408g, 2.83mmol, 1当量), 4-溴-1,2-二氯-苯 (0.704g, 3.12mmol, 1.1当量), 碳酸铯 (2.8g, 8.49mmol, 3当量), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (0.328g, 0.57mmol, 0.2当量) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.26g, 0.283mmol, 0.1当量)。然后用 12ml 二噁烷稀释反应剂并且在 160°C 下用微波 25 分钟。然后旋转沉降反应容器, 离心并且蒸发至干。用 DCM 稀释所得固体并且使其吸附在硅胶上。进行色谱 (15% 在己烷中的乙酸乙酯 -80% 在己烷中的乙酸乙酯梯度) 而得到标题中间体 19, 为淡黄色粉末 (0.366g, 45% 产率)。MS (ESI+) : 287.97 (M+H), r. t. = 3.12 分钟

[0491] 实施例 36. N⁴-(3,4-二氯-苯基)-5-甲基-N²-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯

基]-嘧啶-2,4-二胺 TFA 盐 (化合物 XIX)

[0492]

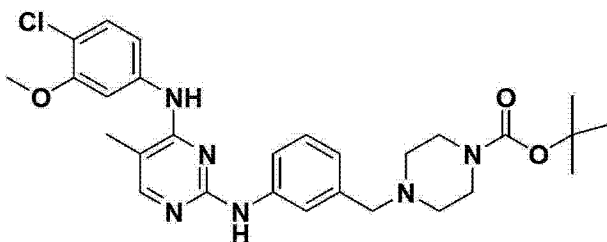


[0493] XIX

[0494] 在 15ml 微波容器中合并上述中间体 19 (0.09g, 0.313mmol, 1eq), 4-(2-(吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺) (0.078g, 0.376mmol, 1.2eq), 碳酸铯 (0.307g, 0.941mmol, 3 当量), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (0.036g, 0.063mmol, 0.2 当量) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.029g, 0.0314mmol, 0.1 当量)。然后用 7ml 二噁烷稀释反应剂并且在 160°C 下用微波 15 分钟。然后旋转沉降反应容器, 滗析并且蒸发至干。进行 HPLC 纯化而得到标题化合物 XIX 的 TFA 盐 (0.056g, 39%)。MS (ESI+) : 458.1 (M+H), r. t. = 1.93 分钟。¹HNMR (DMSO-d₆) : δ 1.87-1.91 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 3.12-3.15 (m, 3H), 3.57-3.60 (m, 4H), 4.26 (t, J=5.0Hz, 2H), 6.97 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.40 (d, J=9Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.97 (d, J=15.35Hz, 2H), 9.46 (bs, 1H), 9.89 (bs, 1H) 10.17 (bs, 1H)。

[0495] 实施例 37.4-{3-[4-(4-氯-3-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-2-基氨基]-苄基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (中间体 20)

[0496]

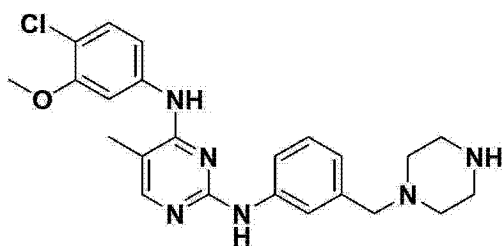


20

[0497] 在 15ml 微波容器中合并 (4-氯-3-甲氧基-苯基)-(2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-胺 (0.092g, 0.325mmol, 1eq), 4-(3-氨基-苄基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.114g, 0.39mmol, 1.2eq), 碳酸铯 (0.318g, 0.975mmol, 3 当量), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (0.038g, 0.065mmol, 0.2 当量) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.03g, 0.0325mmol, 0.1 当量)。然后用 7ml 二噁烷稀释反应剂并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。然后旋转沉降反应容器, 滗析并且蒸发至干。进行 HPLC 纯化而得到中间体 20 的 TFA 盐 (0.075g, 43%)。MS (ESI+) : 539.32 (M+H), r. t. = 2.09 分钟。

[0498] 实施例 38. N⁴-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N²-(3-哌嗪-1-基甲基-苄基)-嘧啶-2,4-二胺 TFA 盐 (化合物 XX)

[0499]

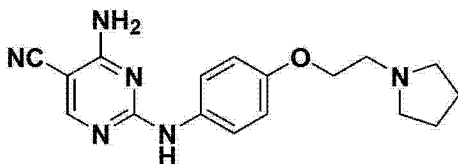


XX

[0500] 用 TFA(2ml) 处理上述中间体 20(0.075g, 0.14mmol, 1eq) 在 DCM(6ml) 中的搅拌溶液。2 小时后, 蒸发反应溶剂并且将所得残余物与乙醚一起研磨而得到标题化合物 XX, 为白色吸湿性固体, TFA 盐 (0.05g, 82%)。MS (ESI⁺): 439.13 (M+H), r. t. = 1.67 分钟。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.17 (s, 3H), 2.89 (bs, 4H), 3.2 (bs, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.82 (bs, 3H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.28 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.87 (bs, 1H), 9.79 (bs, 1H) 10.57 (bs, 1H)。

[0501] 实施例 39. 2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基氨基)-4-氨基嘧啶-5-腈 (中间体 21)

[0502]

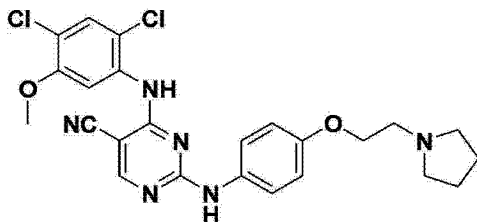


21

[0503] 向 2,4-二氨基嘧啶-5-腈 (135mg, 1.00mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中加入 1-(2-(4-溴苯氧基)乙基)吡咯烷 (270mg, 1.0mmol), Cs₂CO₃ (1.3g, 4.0mmol), Pd₂(dba)₃ (92mg, 0.1mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (Xant Phos, 174mg, 0.3mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水 (1x100mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥 (Na₂SO₄)。除去溶剂至得到 5mL 并且加入己烷 (50mL), 通过过滤收集固体。通过 HPLC 纯化粗产物得到标题中间体 21 (32mg, 10%)。

[0504] 实施例 40. 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯基氨基)-2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基-氨基)嘧啶-5-腈 (化合物 XXI)

[0505]



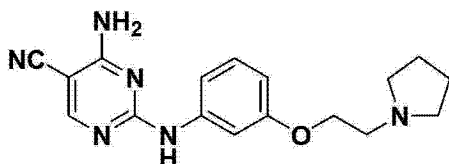
[0506] XXI

[0507] 向上述中间体 21 (32mg, 0.1mmol) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中加入 1-溴-2,4-二氯-5-甲氧基苯 (28mg, 0.11mmol), Cs₂CO₃ (97mg, 0.3mmol), Pd₂(dba)₃ (7mg, 0.0074mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (XantPhos, 13mg, 0.022mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水 (1x50mL) 洗

涤滤液。分离有机溶液并且干燥 (Na_2SO_4)。在真空中除去溶剂。通过色谱法纯化粗产物 ($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 然后 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}=100:10:1$) 并且得到标题化合物 XXI (35mg, 67%)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d^6) : 1.88-1.90 (m, 2H) ; 2.00-2.03 (m, 2H) ; 3.07-3.11 (m, 2H) ; 3.54-3.56 (m, 4H) ; 3.81 (s, 3H) ; 4.25 (br, 2H) ; 6.68 (br, 2H) ; 7.32 (br, 2H) ; 7.33 (s, 1H) ; 7.75 (s, 1H) ; 8.50 (s, 1H) ; 9.73 (br, 1H) ; 9.94 (br, 1H) ; 10.60 (br, 1H)。MS (EI) : 499.0。

[0508] 实施例 41. 2-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基氨基)-4-氨基嘧啶-5-腈 (中间体 22)

[0509]

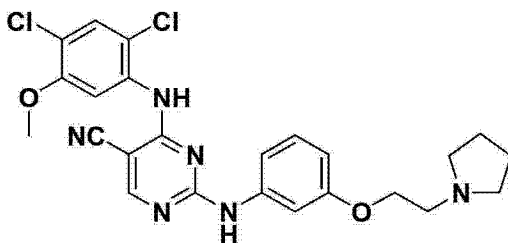


22

[0510] 向 2,4-二氨基嘧啶-5-腈 (145mg, 1.07mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中加入 1-(2-(3-溴苯氧基)乙基)吡咯烷 (290mg, 1.07mmol), Cs_2CO_3 (1.43g, 4.4mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92mg, 0.1mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (Xant Phos, 174mg, 0.3mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水 (1x100mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥 (Na_2SO_4)。除去溶剂至得到 5mL 并且加入己烷 (50mL), 通过过滤收集固体。通过 HPLC 纯化粗产物并且得到标题中间体 22 (55mg, 16%)。

[0511] 实施例 42. 4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯基氨基)-2-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基-氨基)嘧啶-5-腈 (化合物 XXII)

[0512]

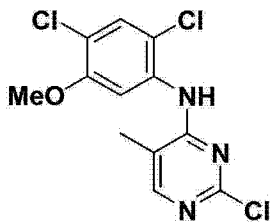


[0513] XXII

[0514] 向上述中间体 22 (50mg, 0.15mmol) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中加入 1-溴-2,4-二氯-5-甲氧基苯 (44mg, 0.17mmol), Cs_2CO_3 (200mg, 0.62mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14mg, 0.015mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (XantPhos, 27mg, 0.05mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水 (1x50mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥 (Na_2SO_4)。在真空中除去溶剂。通过 HPLC 纯化粗产物并且得到标题化合物 XXII (6mg, 8%)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d^6) : 1.87-1.89 (m, 2H) ; 1.90-2.03 (m, 2H) ; 3.04-3.08 (m, 2H) ; 3.52-3.56 (m, 4H) ; 3.80 (s, 3H) ; 4.23 (br, 2H) ; 6.62 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H) ; 6.97 (br, 1H) ; 7.14 (br, 2H) ; 7.34 (s, 1H) ; 7.74 (s, 1H) ; 8.54 (s, 1H) ; 9.70 (br, 1H) ; 9.95 (br, 1H) ; 10.83 (br, 1H)。MS (EI) : 499.0。

[0515] 实施例 43. 2-氯-N-(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-胺 (中间体 23)

[0516]

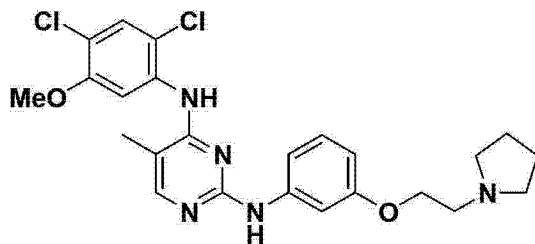


23

[0517] 向 2-氯-5-甲基嘧啶-4-胺 (44.8mg, 0.31mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中加入 1-溴-2,4-二氯-5-甲氧基苯 (96mg, 0.37mmol), Cs_2CO_3 (408mg, 1.25mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37mg, 0.04mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (Xant Phos, 70mg, 0.12mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水 (1x100mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥 (Na_2SO_4)。在真空中除去溶剂。将粗产物不经纯化用于下一步反应。

[0518] 实施例 44. N^2 -(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)- N^4 -(2,4-二氯-5-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XXIII)

[0519]

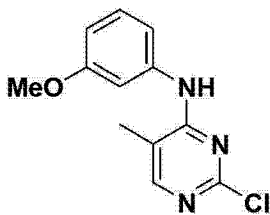


[0520] XXIII

[0521] 向上述中间体 23 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中加入 3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺 (77.3mg, 0.38mmol), Cs_2CO_3 (488mg, 1.25mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28mg, 0.03mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (XantPhos, 53mg, 0.09mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水 (1x50mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥 (Na_2SO_4)。在真空中除去溶剂。通过 HPLC 纯化将粗产物并且得到标题化合物 XXIII (25mg, 15%)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : 1.87-1.89 (m, 2H) ; 1.90-2.03 (m, 2H) ; 2.18 (s, 3H) ; 3.04-3.08 (m, 2H) ; 3.52-3.56 (m, 4H) ; 3.80 (s, 3H) ; 4.24 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H) ; 6.71 (d, $J=7.65\text{Hz}$, 1H) ; 6.91 (s, 1H) ; 6.96 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) ; 7.02 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) ; 7.37 (s, 1H) ; 7.83 (s, 1H) ; 8.02 (s, 1H) ; 10.09 (br, 1H) ; 10.66 (br, 1H) ; 10.82 (br, 1H)。MS (EI) : 488.2。

[0522] 实施例 45. 2-氯-N-(3-甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-胺 (中间体 24)

[0523]

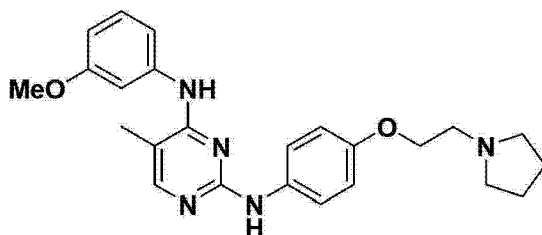


24

[0524] 向 2-氯-5-甲基嘧啶-4-胺 (320mg, 2.23mmol) 在 1,4-二噁烷 (40mL) 中的溶液中加入 1-溴-3-甲氧基苯 (458.5mg, 2.45mmol), Cs_2CO_3 (2.9g, 8.9mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (201mg, 0.22mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (XantPhos, 382mg, 0.66mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水 (1x100mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥 (Na_2SO_4)。除去溶剂至得到 5mL 并且加入己烷 (100mL), 通过过滤收集固体。将粗产物标题中间体 24 (500mg, 90%) 不经进一步纯化用于下一步反应。

[0525] 实施例 46. N^2 -(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)- N^4 -(3-甲氧基苯基)-5-甲基-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XXIV)

[0526]

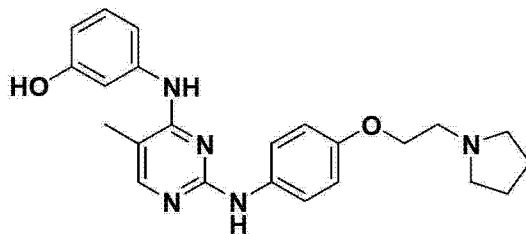


[0527] XXIV

[0528] 向上述中间体 24 (240mg, 0.96mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中加入 4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺 (200mg, 0.96mmol), Cs_2CO_3 (1.3mg, 4.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (82mg, 0.09mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (Xant Phos, 156mg, 0.27mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水 (1x50mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥 (Na_2SO_4)。在真空中除去溶剂。通过 HPLC 纯化将粗产物并且得到标题化合物 XXIV (85mg, 20%)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d^6): 1.89-1.91 (m, 2H); 1.98-2.05 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 3.07-3.12 (m, 2H); 3.52-3.56 (m, 4H); 3.73 (s, 3H); 4.33 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H); 6.83-6.85 (m, 1H); 6.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H); 7.17 (s, 1H); 7.34 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H); 7.41 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H); 7.56 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H); 7.89 (s, 1H); 9.75 (s, 1H); 10.51 (s, 1H); 10.96 (br, 1H)。MS (EI): 420.2。

[0529] 实施例 47. 3-(2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-苯酚 (化合物 XXV)

[0530]



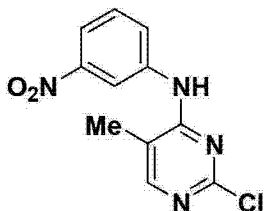
XXV

[0531] 向上述化合物 XXIV (50mg, 0.1mmol) 在无水的 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入 1.0M 在 CH_2Cl_2 中的 BBr_3 (0.3mL, 0.3mmol)。在室温下将该混合物搅拌 3 小时。加入饱和 NaHCO_3 (20mL) 并且分离有机层。用 CH_2Cl_2 (3x10mL) 萃取水相。干燥合并的有机溶液 (Na_2SO_4)。通过 HPLC 纯化产物并且得到标题化合物 XXV (17mg, 35%), 为黄色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d^6): 1.89 (br, 2H); 2.00 (br, 2H); 2.14 (s, 3H); 3.09 (br, 2H); 3.42 (br,

4H) ;4.33(br, 2H) ;6.72(d, J=7.1Hz, 1H) ;6.91(d, J=8.4Hz, 2H) ;6.96(d, J=7.6Hz, 1H) ;7.00(s, 1H) ;7.18(t, J=8.0Hz, 1H) ;7.38(d, J=8.6Hz, 2H) ;7.88(s, 1H) ;9.70(s, 1H) ;9.74(s, 1H) ;10.55(s, 1H) ;11.09(br, 1H)。MS(EI) :406.2。

[0532] 实施例 48. 2-氯-5-甲基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺(中间体 25)

[0533]

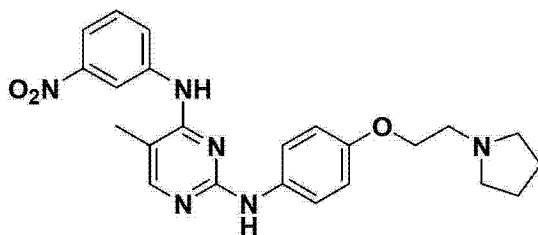


25

[0534] 向 2-氯-5-甲基嘧啶-4-胺(232mg, 1.61mmol) 在 1,4-二噁烷(40mL) 中的溶液中加入 1-溴-3-硝基苯(359mg, 1.78mmol), Cs₂CO₃(2.1g, 6.4mmol), Pd₂(dba)₃(146mg, 0.16mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xant Phos, 278mg, 0.48mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水(1x100mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥(Na₂SO₄)。除去溶剂至得到 5mL 并且加入己烷(100mL), 通过过滤收集固体。将粗产物标题中间体 25 不经进一步纯化用于下一步反应。

[0535] 实施例 49. N²-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-5-甲基-N⁴-(3-硝基苯基)嘧啶-2,4-二胺(化合物 XXVI)

[0536]

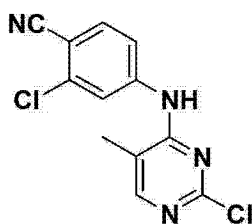


XXVI

[0537] 向上述中间体 25 在 1,4-二噁烷(40mL) 中的溶液中加入 4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺(367mg, 1.78mmol), Cs₂CO₃(2.1g, 6.4mmol), Pd₂(dba)₃(146mg, 0.16mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xant Phos, 218mg, 0.48mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水(1x50mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥(Na₂SO₄)。在真空中除去溶剂。通过 HPLC 纯化将粗产物并且得到标题化合物 XXVI(51mg, 7%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) :1.89-1.92(m, 2H) ;1.98-2.05(m, 2H) ;2.21(s, 3H) ;3.10-3.12(m, 2H) ;3.52-3.57(m, 4H) ;4.33(t, J=4.8Hz, 2H) ;6.90(d, J=8.9Hz, 2H) ;7.32(d, J=8.9Hz, 2H) ;7.67(t, J=8.2Hz, 1H) ;7.99(s, 1H) ;7.56(dd, J=8.4Hz, J=1.8Hz, 1H) ;8.09(d, J=7.4Hz, 1H) ;8.45(s, 1H) ;10.14(s, 1H) ;10.60(s, 1H) ;11.17(br, 1H)。MS(EI) :435.2。

[0538] 实施例 50. 4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氯苄腈(中间体 26)

[0539]

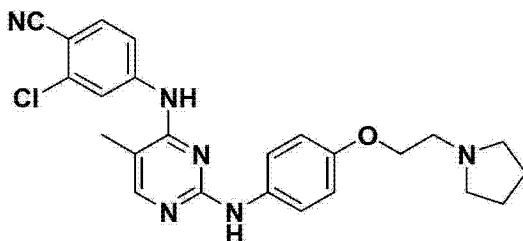


26

[0540] 向 2-氯-5-甲基嘧啶-4-胺 (144mg, 1.0mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中加入 4-溴-2-氯苄腈 (217mg, 1.0mmol), Cs_2CO_3 (1.3g, 4.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91mg, 0.1mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (Xant Phos, 173mg, 0.3mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水 (1x100mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥 (Na_2SO_4)。除去溶剂至得到 5mL 并且加入己烷 (100mL), 通过过滤收集固体。将粗产物标题中间体 26 不经进一步纯化用于下一步反应。

[0541] 实施例 51. 4-(2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氯苄腈 (化合物 XXVII)

[0542]

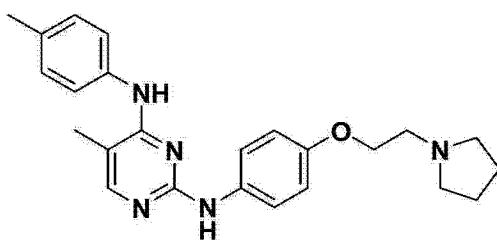


XXVII

[0543] 向上述中间体 26 (140mg, 0.5mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中加入 4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺 (113mg, 0.55mmol), Cs_2CO_3 (660mg, 2.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46mg, 0.05mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (Xant Phos, 87mg, 0.15mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水 (1x50mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥 (Na_2SO_4)。在真空中除去溶剂。通过 HPLC 纯化将粗产物并且得到标题化合物 XXVII (11.5mg, 5%), 为黄色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d^6): 1.89-1.92 (m, 2H); 1.98-2.05 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 3.08-3.13 (m, 2H); 3.56-3.59 (m, 4H); 4.36 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H); 7.03 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H); 7.40 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H); 7.87 (br, 1H); 7.92 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 9.82 (br, 1H); 10.37 (br, 1H); 10.90 (br, 1H)。MS(EI): 449.1。

[0544] 实施例 52. N^2 -(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-5-甲基- N^4 -对甲苯基嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XXVIII)

[0545]

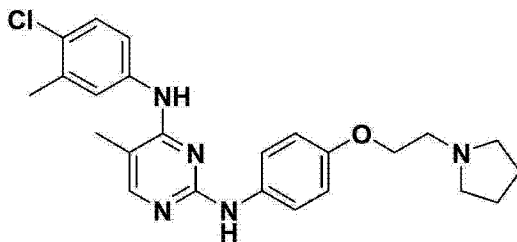


XXVIII

[0546] 向上述中间体 11 (50mg, 0.16mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中加入 1-溴-4-甲基苯 (28mg, 0.16mmol), Cs_2CO_3 (210mg, 0.64mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10mg, 0.01mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (XantPhos, 18mg, 0.03mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体。在真空中除去溶剂。通过 HPLC 纯化将粗产物并且得到标题化合物 XXVIII (15.7mg, 6%), 为黄色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d^6): 1.85-1.89 (m, 2H); 1.96-2.01 (m, 2H); 2.12 (s, 3H); 2.31 (s, 3H); 3.04-3.08 (m, 2H); 3.51-3.55 (m, 4H); 4.32 (br, 2H); 6.89 (br, 2H); 7.18 (br, 2H); 7.31 (br, 2H); 7.41 (br, 2H); 7.84 (s, 1H); 9.71 (s, 1H); 10.46 (s, 1H); 11.13 (br, 1H)。MS (EI): 404.2。

[0547] 实施例 53. N^2 -(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)- N^4 -(4-氯-3-甲基苯基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XXIX)

[0548]

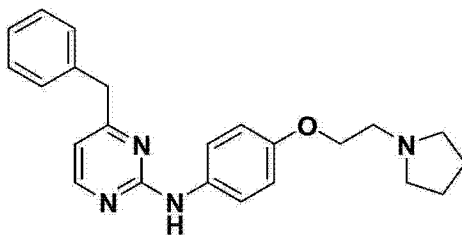


XXIX

[0549] 向上述中间体 11 (80mg, 0.25mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中加入 4-溴-1-氯-2-甲基苯 (63mg, 0.30mmol), Cs_2CO_3 (326mg, 1.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg, 0.02mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (XantPhos, 36mg, 0.06mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体。在真空中除去溶剂。通过 HPLC 纯化将粗产物并且得到标题化合物 XXIX (17.5mg, 15%), 为黄色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d^6): 1.85-1.89 (m, 2H); 1.96-2.01 (m, 2H); 2.12 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 3.04-3.08 (m, 2H); 3.51-3.55 (m, 4H); 4.32 (br, 2H); 6.91 (br, 2H); 7.04 (br, 1H); 7.31 (br, 1H); 7.41 (br, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.89 (br, 1H); 9.75 (s, 1H); 10.54 (s, 1H); 11.13 (br, 1H)。MS (EI): 438.1。

[0550] 实施例 54. N -(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-4-苄基-5-甲基嘧啶-2-胺 (化合物 XXX)

[0551]

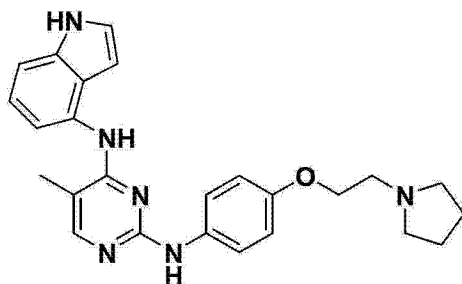


XXX

[0552] 向 4-苄基-2-氯嘧啶 (286mg, 1.4mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中加入 4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺 (288mg, 1.4mmol), Cs_2CO_3 (1.82g, 5.6mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92mg, 0.1mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (Xant Phos, 173mg, 0.3mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体。在真空中除去溶剂。通过 HPLC 纯化将粗产物并且得到标题化合物 XXX (42mg, 10%), 为黄色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d^6): 1.89 (br, 2H); 2.00 (br, 2H); 3.09 (br, 2H); 3.54 (br, 4H); 4.31 (br, 2H); 6.71 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H); 6.93 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H); 7.24 (m, 1H); 7.32 (m, 4H); 7.62 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H); 8.32 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H); 9.66 (s, 1H); 10.92 (br, 1H)。MS (EI): 375.2。

[0553] 实施例 55. 4-((1H-吡啶-4-基)甲基)-N-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺 (化合物 XXXI)

[0554]

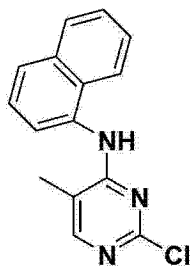


XXXI

[0555] 向上述中间体 11 (460mg, 1.46mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中加入 4-溴-1H-吡啶 (288mg, 1.46mmol), Cs_2CO_3 (1.95g, 6.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (128mg, 0.14mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (XantPhos, 243mg, 0.42mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热过夜。过滤出固体。在真空中除去溶剂。通过 HPLC 纯化粗产物并且得到标题化合物 XXXI (66mg, 10%), 为黄色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d^6): 1.87 (br, 2H); 1.98-2.05 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 3.15 (br, 2H); 3.52 (br, 2H); 3.69 (br, 2H); 4.24 (br, 2H); 6.33 (s, 1H); 6.60 (br, 2H); 6.82 (br, 1H); 6.92 (br, 1H); 7.02 (br, 2H); 7.16 (br, 1H); 7.26 (br, 1H); 7.43 (m, 1H); 7.88 (m, 1H); 10.11 (s, 1H); 11.40 (s, 1H)。MS (EI): 429.1。

[0556] 实施例 56. 2-氯-5-甲基-N-(萘-1-基)嘧啶-4-胺 (中间体 27)

[0557]

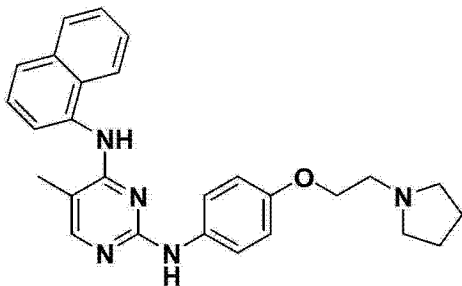


27

[0558] 向 2-氯-5-甲基咪啶-4-胺 (144mg, 1.0mmol) 在 1,4-二噁烷 (40mL) 中的溶液中加入 1-溴萘 (227mg, 1.1mmol), Cs_2CO_3 (1.3g, 4.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91mg, 0.1mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (Xant Phos, 183mg, 0.3mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水 (1x100mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥 (Na_2SO_4)。除去溶剂至得到 5mL 并且加入己烷 (100mL), 通过过滤收集固体。将粗产物标题中间体 27 不经进一步纯化用于下一步反应。

[0559] 实施例 57. N-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-5-甲基-4-(萘-1-基)咪啶-2-胺 (化合物 XXXII)

[0560]

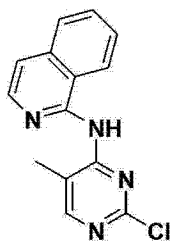


XXXII

[0561] 向上述中间体 27 (235mg, 0.87mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中加入 4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺 (183mg, 0.87mmol), Cs_2CO_3 (1.3g, 4.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46mg, 0.05mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (Xant Phos, 87mg, 0.15mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水 (1x50mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥 (Na_2SO_4)。在真空中除去溶剂。通过 HPLC 纯化将粗产物并且得到标题化合物 XXXII (89mg, 21%), 为黄色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d^6): 1.88-1.90 (m, 2H); 1.97-2.03 (m, 2H); 2.30 (s, 3H); 3.03-3.08 (m, 2H); 3.50-3.53 (m, 4H); 4.21 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H); 6.50 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H); 6.82 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H); 7.54 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H); 7.57-7.61 (m, 1H); 7.63 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H); 7.89 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H); 7.95 (s, 1H); 8.02 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H); 8.08 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H); 10.37 (s, 1H); 10.43 (s, 1H); 10.93 (br, 1H)。MS (EI): 440.1。

[0562] 实施例 58. 1-(2-氯-5-甲基咪啶-4-基)异喹啉 (中间体 28)

[0563]

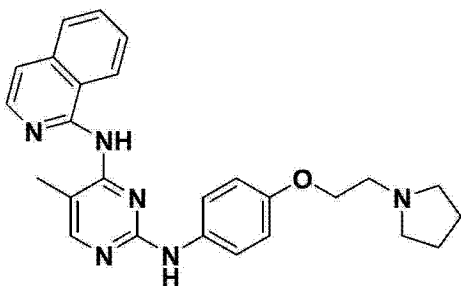


28

[0564] 向 2-氯-5-甲基嘧啶-4-胺 (144mg, 1.0mmol) 在 1,4-二噁烷 (40mL) 中的溶液中加入 1-氯异喹啉 (164mg, 1.0mmol), Cs_2CO_3 (1.3g, 4.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91mg, 0.1mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (Xant Phos, 183mg, 0.3mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水 (1x100mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥 (Na_2SO_4)。除去溶剂至得到 5mL 并且加入己烷 (100mL), 通过过滤收集固体。将粗产物标题中间体 28 不经进一步纯化用于下一步反应。

[0565] 实施例 59. N-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-4-(异喹啉-1-基)-5-甲基嘧啶-2-胺 (化合物 XXXIII)

[0566]

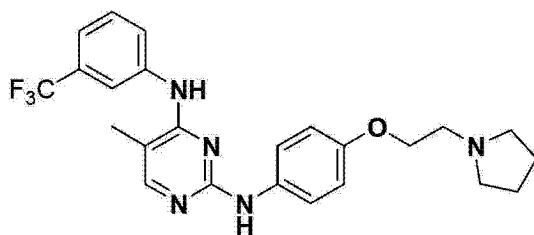


XXXIII

[0567] 向上述中间体 28 (90mg, 0.33mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中加入 4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺 (76mg, 0.37mmol), Cs_2CO_3 (391mg, 1.2mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28mg, 0.03mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (Xant Phos, 52mg, 0.09mmol)。将该混合物在回流状态下和 Ar 环境中加热 4 小时。过滤出固体并且用盐水 (1x50mL) 洗涤滤液。分离有机溶液并且干燥 (Na_2SO_4)。在真空中除去溶剂。通过 HPLC 纯化将粗产物并且得到标题化合物 XXXIII (21mg, 15%), 为黄色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): 1.64-1.70 (m, 6H); 2.23 (s, 3H); 2.78 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H); 4.04 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H); 6.38 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H); 6.93 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H); 6.97 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H); 7.45 (br, 1H); 7.57 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H); 7.58-7.62 (m, 1H); 7.70-7.78 (m, 2H); 8.04 (s, 1H); 8.75 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H); 9.06 (s, 1H); 9.19 (s, 1H)。MS (EI): 441.2。

[0568] 实施例 60. N²-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-N⁴-(3-(三氟甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XXXIV)

[0569]

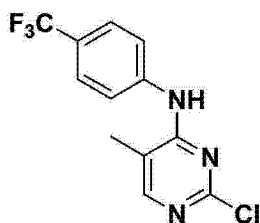


XXXIV

[0570] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (143mg, 1.0mmol), 1-溴-3-(三氟甲基)苯 (225mg, 1.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.0mg, 0.01mmol), Xantphos (12mg, 0.02mmol) 和碳酸铯 (650mg, 2.0mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (15mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 15 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (30mL) 稀释。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。使用 HPLC 纯化残余物而得到 N^4 -(3-(三氟甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺, 为灰白色固体 (192mg, 67%)。MS (ESI+) : m/z 288 (M+H)⁺。将 N^4 -(3-(三氟甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺 (28.7mg, 0.1mmol) 和 4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺 (22mg, 0.12mmol) 的混合物溶于乙酸 (5mL) 并且在 150°C 下和微波中加热 10 分钟。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 XXXIV, 为棕色固体 (16mg, 35%)。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) : 1.65-1.71 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.74 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.98 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.76 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.35 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.9-7.97 (m, 2H), 8.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), m/z 458 (M+H)⁺。

[0571] 实施例 61. 2-氯-N-(4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-胺 (中间体 29)

[0572]

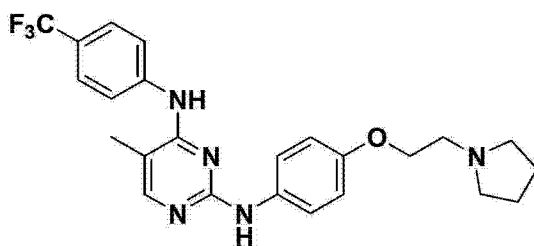


29

[0573] 将 2-氯-5-甲基嘧啶-4-胺 (159 μ L, 1.2mmol), 1-溴-4-(三氟甲基)苯 (150mg, 1.0mmol), 叔丁醇钾 (224mg, 2.0mmol), Xantphos (120mg, 0.2mmol) 和乙酸钯 (26mg, 0.1mmol) 的混悬液密封在微波反应管内和并且在 160°C 下照射 15 分钟。将该混合物冷却至室温, 使用 DCM 过滤固体以便冲洗且在减压下浓缩该溶液。通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷至 EtOAc) 而得到标题中间体 29 (128.7mg, 43%), 为白色固体。MS (ESI+) : m/z 288 (M+H)⁺。

[0574] 实施例 62. N^2 -(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)- N^4 -(4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XXXV)

[0575]

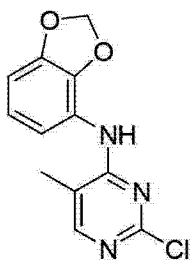


XXXV

[0576] 将上述中间体 29 (128mg, 0.5mmol) 和 6 (212mg, 1.0mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (5mL) 中并且在 75℃ 下加热 18 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。用饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 碱化残余物并且用 DCM (2x50mL) 萃取。在真空中浓缩有机层并且通过反相 C18 快速色谱法 (水- CH_3CN , 0.1%TFA) 纯化粗产物。用饱和 NaHCO_3 水溶液中和含水级分并且用 EtOAc 萃取。在真空中浓缩有机层并且将残余物溶于 DCM。加入在二噁烷中的 HCl 与乙醚并且过滤所得固体而得到标题化合物 XXXV 的盐酸盐 (166mg, 70%), 为灰色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): 1.80-1.95 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 6H), 4.33 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.94 (s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 10.44 (br s, 1H), 10.85 (br s, 1H); MS (ESI+): m/z 458.5 (M+H) $^+$ 。

[0577] 实施例 63. 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-4-基-(2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-胺 (中间体 30)

[0578]

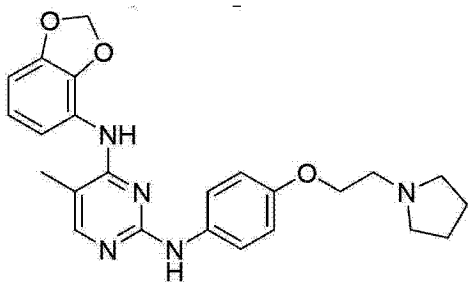


30

[0579] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (1.4g, 9.7mmol), 4-溴-苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 (2.0g, 10mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.80g, 0.87mmol), Xantphos (1.0g, 1.7mmol) 和碳酸铯 (6.3g, 19mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (40mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 5 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (30mL) 稀释。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷-50%EtOAc/己烷) 而得到标题化合物 (1.0g, 39%), 为白色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 2.13 (s, 3H), 5.99 (s, 2H), 6.80-6.90 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)。MS (ES+): m/z 264 (M+H) $^+$ 。

[0580] 实施例 64. N^4 -苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-4-基-5-甲基- N^2 -[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XXXVI)

[0581]



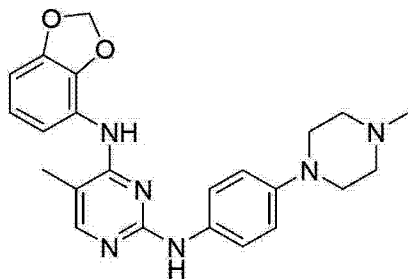
XXXVI

[0582] 将中间体 30 (0.25g, 0.95mmol) 和 4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺 (0.40g, 1.9mmol) 在乙酸 (15mL) 中的混合物在 100°C 下加热 20 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (20mL) 并且用 10%NaOH 溶液中中和至 pH ~ 7。用 EtOAc (2x30mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且用快速硅胶色谱法纯化粗产物 (DCM-20%MeOH/DCM) 而得到标题化合物 (0.14g, 34%), 为白色固体。

[0583] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.65-1.75 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.55-2.65 (m, 4H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.98 (t, J=5.8Hz, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.65 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 6.89 (dd, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.45 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.73 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 434 (M+H)⁺。

[0584] 实施例 65. N⁴-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基-5-甲基-N²-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XXXVII)

[0585]



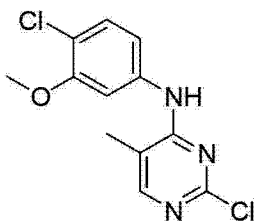
XXXVII

[0586] 将中间体 30 (0.10g, 0.38mmol) 和 4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基胺 (0.12g, 0.51mmol) 在乙酸 (3mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 150°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且浓缩该混合物。将残余物溶于水 (20mL) 并且用 10%NaOH 溶液中和该混合物至固体沉淀。过滤固体且然后通过硅胶快速色谱法纯化 (DCM-15%MeOH/DCM) 而得到标题化合物 (22mg, 14%), 为淡红色固体。

[0587] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 2.06 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.44 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.97 (t, J=4.9Hz, 4H), 5.89 (s, 2H), 6.67 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.80-6.86 (m, 2H), 6.91 (dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.63 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 419 (M+H)⁺。

[0588] 实施例 66. (4-氯-3-甲氧基-苯基)-(2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-胺 (中间体 31)

[0589]



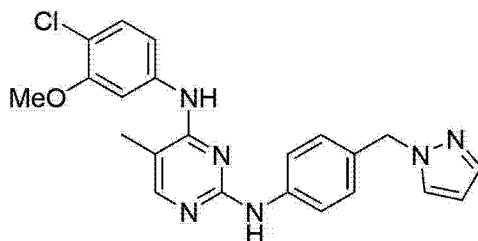
31

[0590] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.50g, 3.5mmol), 4-溴-1-氯-2-甲氧基-苯 (0.65mL, 4.8mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.17g, 0.19mmol), Xantphos (0.22g, 0.38mmol) 和碳酸铯 (2.3g, 7.1mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (20mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 5 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (30mL) 稀释。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷-40%EtOAc/己烷) 而得到标题化合物 (0.55g, 55%), 为黄色固体。

[0591] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 2.18 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.35 (dd, $J=8.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.91 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 284 (M+H)⁺。

[0592] 实施例 67. N^4 -(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基- N^2 -(4-吡啶-1-基甲基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XXXVIII)

[0593]



XXXVIII

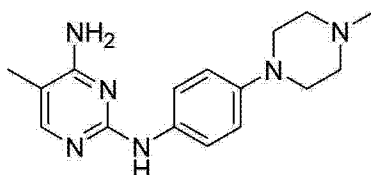
[0594] 将中间体 31 (0.20g, 0.70mmol), 4-吡啶-1-基甲基-苯基胺 (0.14g, 0.81mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40mg, 0.044mmol), Xantphos (50mg, 0.086mmol) 和碳酸铯 (0.50g, 1.5mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并馏分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (40mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将所得固体溶于最少量 EtOAc 且加入己烷至固体沉淀。过滤后, 获得标题化合物, 为灰白色固体 (0.13g, 44%)。

[0595] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 2.11 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.25 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.60 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.04 (s, 1H)

[0596] MS (ES⁺): m/z 421 (M+H)⁺。

[0597] 实施例 68. 5-甲基- N^2 -[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (中间体 32)

[0598]



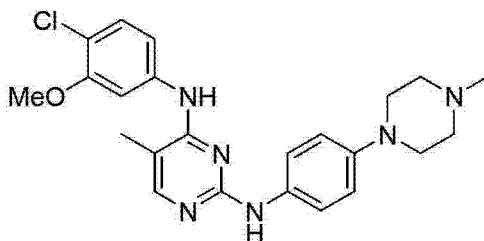
32

[0599] 将2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺(1.0g, 6.9mmol)和4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基胺(1.5mL, 7.8mmol)在乙酸(15mL)中的混合物在100℃下加热2.5小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水(20mL)并且用10%NaOH溶液中和该混合物,直到固体沉淀。在过滤并且用水洗涤后,获得标题混合物,为灰色固体(1.3g, 63%)。

[0600] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6): δ 1.88(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.44(t, J=4.8Hz, 4H), 3.00(t, J=4.8Hz, 4H), 6.27(s, 2H), 6.79(d, J=9.0Hz, 2H), 7.57(d, J=9.0Hz, 2H), 7.63(s, 1H), 8.42(s, 1H)。MS(ES $^+$): m/z 299(M+H) $^+$ 。

[0601] 实施例 69. N 4 -(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N 2 -[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺(化合物 XXXIX)

[0602]



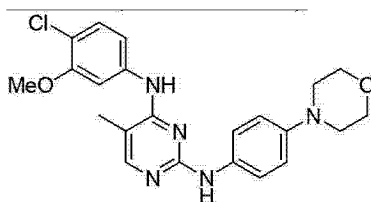
XXXIX

[0603] 将中间体 32(0.30g, 1.0mmol), 4-溴-1-氯-2-甲氧基-苯(0.20mL, 1.5mmol), Pd $_2$ (dba) $_3$ (50mg, 0.055mmol), Xantphos(65mg, 0.11mmol)和碳酸铯(0.70g, 2.1mmol)在二噁烷/DMF(3/1, 8mL)中的混悬液密封在微波反应管内并且在160℃下用微波照射20分钟。在冷却至室温后,除去盖且过滤所得混合物并且用DCM洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过HPLC纯化残余物。合并级分并且倾入饱和NaHCO $_3$ 溶液(40mL)。用EtOAc(2x30mL)萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层,用无水Na $_2$ SO $_4$ 干燥并且过滤。浓缩滤液并且在EtOAc/己烷混合物(1/5, 30mL)中研磨残余物。在过滤后获得标题化合物,为灰白色固体(0.20g, 46%)。

[0604] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6): δ 2.09(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.45(t, J=4.9Hz, 4H), 3.02(t, J=4.9Hz, 4H), 3.73(s, 3H), 6.79(d, J=9.1Hz, 2H), 7.27(d, J=8.6Hz, 1H), 7.42-7.47(m, 3H), 7.49(d, J=2.3Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.72(s, 1H)。MS(ES $^+$): m/z 439(M+H) $^+$ 。

[0605] 实施例 70. N 4 -(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N 2 -(4-吗啉-4-基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺(化合物 XL)

[0606]



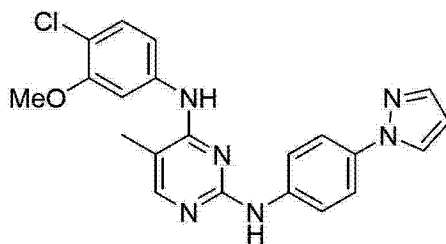
XL

[0607] 将中间体 31 (0.10g, 0.35mmol) 和 4-吗啉-4-基-苯基胺 (80mg, 0.45mmol) 在乙酸 (3mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且浓缩该混合物。将残余物溶于水 (20mL) 并且用 10%NaOH 溶液中和该混合物, 直到固体沉淀。过滤固体且然后通过硅胶快速色谱法纯化 (DCM-10%MeOH/DCM) 而得到标题化合物 (55mg, 37%), 为淡棕色固体。

[0608] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 2.10 (s, 3H), 3.00 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.71-3.76 (m, 7H), 6.80 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 426 (M+H)⁺。

[0609] 实施例 71. N⁴-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N²-(4-吡啶-1-基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XLI)

[0610]



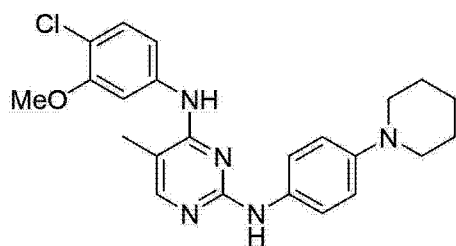
XLI

[0611] 将中间体 31 (90mg, 0.32mmol) 和 4-吡啶-1-基-苯基胺 (70mg, 0.44mmol) 在乙酸 (3mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且浓缩该混合物。将残余物溶于水 (20mL) 并且用 10%NaOH 溶液中和该混合物, 直到固体沉淀。过滤固体且然后通过 HPLC 纯化。合并校准的级分且然后浓缩而得到标题化合物 (40mg 的 TFA 盐, 24%), 为白色固体。

[0612] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 2.17 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.54 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.30 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.73 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.5Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 407 (M+H)⁺。

[0613] 实施例 72. N⁴-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N²-(4-吡啶-1-基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺 (XLII)

[0614]



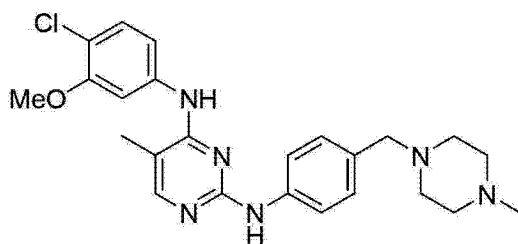
XLII

[0615] 将中间体 31 (0.11g, 0.39mmol) 和 4-哌啶-1-基-苯基胺 (90mg, 0.51mmol) 在乙酸 (3mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且浓缩该混合物。将残余物溶于水 (20mL) 并且用 10%NaOH 溶液中和该混合物, 直到固体沉淀。过滤固体且然后通过硅胶快速色谱法纯化 (己烷-70%EtOAc/己烷) 而得到标题化合物 (10mg, 6%), 为淡棕色固体。

[0616] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 1.48-1.53 (m, 2H), 1.59-1.65 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 3.00 (t, J=5.4Hz, 4H), 3.73 (s, 3H), 6.78 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.50 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.71 (s, 1H)。MS (ES $^+$): m/z 424 (M+H) $^+$ 。

[0617] 实施例 73. N^4 -(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基- N^2 -[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (XLIII)

[0618]



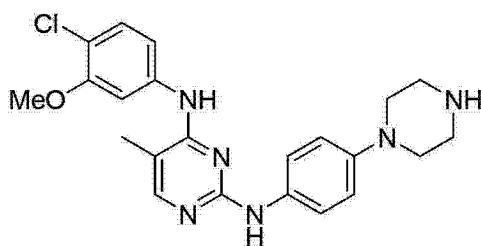
XLIII

[0619] 将中间体 31 (50mg, 0.18mmol), 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基胺 (50mg, 0.24mmol), Pd $_2$ (dba) $_3$ (10mg, 0.011mmol), Xantphos (13mg, 0.022mmol) 和碳酸铯 (0.12g, 0.37mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (DCM-10%MeOH/DCM) 而得到标题化合物 (35mg, 44%), 为灰白色固体。

[0620] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 2.11 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.20-2.45 (m, 8H), 3.35 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 7.07 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H)。MS (ES $^+$): m/z 453 (M+H) $^+$ 。

[0621] 实施例 74. N^4 -(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基- N^2 -(4-哌嗪-1-基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XLIV)

[0622]



XLIV

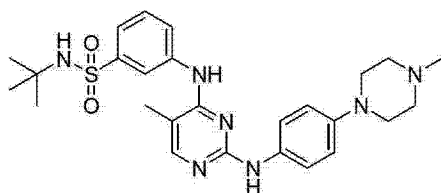
[0623] 将中间体 31 (0.20g, 0.70mmol) 和 4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.22g, 0.79mmol) 在乙酸 (4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 150°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物并且合并校准的级分且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液 (40mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥且过滤。浓缩滤液并且将所得固体溶于最少量 EtOAc 且加入己烷直至固体沉淀。在过滤后, 获得标题混合物, 为灰白色固体 (0.10g, 33%)。

[0624] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 2.10 (s, 3H), 3.16 (s, 8H), 3.73 (s, 3H), 6.83 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)

[0625] MS (ES⁺): m/z 425 (M+H)⁺。

[0626] 实施例 75. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 XLV)

[0627]



XLV

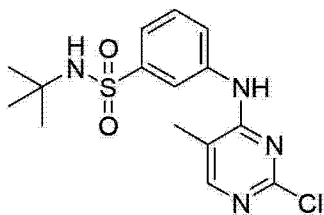
[0628] 将中间体 32 (0.30g, 1.0mmol), 3-溴-N-叔丁基-苯磺酰胺 (0.35g, 1.2mmol), Pd₂(dba)₃ (60mg, 0.066mmol), Xantphos (70mg, 0.12mmol) 和碳酸铯 (0.70g, 2.1mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 8mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液 (40mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液并且在 EtOAc/己烷的混合物 (1/7, 40mL) 中研磨残余物。在过滤后, 获得标题化合物, 为灰白色固体 (0.30g, 59%)。

[0629] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.12 (s, 9H), 2.11 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.45 (t, J=4.7Hz, 4H), 3.02 (t, J=4.8Hz, 4H), 6.81 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.45-7.52 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.10-8.16 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.70 (s, 1H)

[0630] MS (ES⁺): m/z 510 (M+H)⁺。

[0631] 实施例 76. N-叔丁基-3-(2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基氨基)-苯磺酰胺 (中间体 33)

[0632]

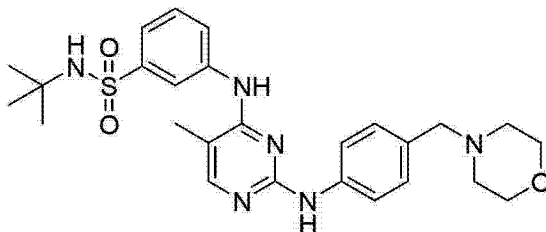


33

[0633] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.4g, 2.8mmol), 3-溴-N-叔丁基-苯磺酰胺 (1.0g, 3.4mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.17g, 0.19mmol), Xantphos (0.2g, 3.5mmol) 和碳酸铯 (2.0g, 6.1mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (25mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 3 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (30mL) 稀释。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。将残余物溶于 EtOAc 并且加入己烷, 直到固体沉淀。在过滤后, 获得标题化合物 (1.2g, 98%), 为淡棕色固体。将其不经纯化用于下一步。MS (ES⁺): m/z 355 (M+H)⁺。

[0634] 实施例 77. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-吗啉-4-基甲基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 XLVI)

[0635]



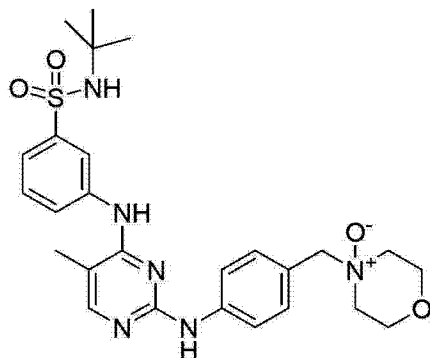
XLVI

[0636] 将中间体 33 (0.50g, 1.4mmol), 4-吗啉-4-基甲基-苯基胺 (0.35g, 1.8mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.10g, 0.11mmol), Xantphos (0.12g, 0.21mmol) 和碳酸铯 (1.0g, 3.1mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (25mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 3 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用稀释 DCM (30mL)。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物并且合并校准的级分且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (50mL)。用 EtOAc (2x50mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将所得固体溶于最少量 EtOAc 且加入己烷, 直到固体沉淀。在过滤后获得标题化合物, 为灰白色固体 (0.23g, 31%)。

[0637] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.28-2.34 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.55 (t, J=4.8Hz, 4H), 7.10 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.13-8.16 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 511 (M+H)⁺。

[0638] 实施例 78. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-[4-(4-氧基-吗啉-4-基甲基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 XLVII)

[0639]



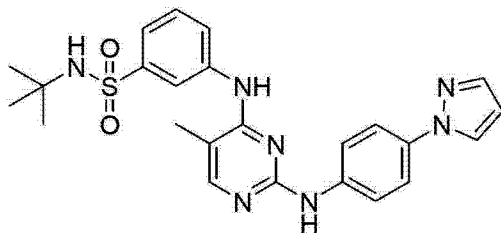
XLVII

[0640] 将上述化合物 XLVI (30mg, 0.06mmol) 和 3-氯过苯甲酸 (77%, 14mg, 0.06mmol) 在氯仿 (30mL) 中的溶液在室温下搅拌 1 小时。通过旋转蒸发除去溶剂并且通过硅胶纯化所得混合物, 使用 20%CH₃OH/CHCl₃ 为洗脱液而得到标题化合物, 为灰白色固体 (15mg, 48%)。

[0641] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.12 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.71 (d, J=10.9Hz, 2H), 3.63 (d, J=9.9Hz, 2H), 4.08 (t, J=11.6Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.38 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.50 (d, J=5.0Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.13 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 527 (M+H)⁺。

[0642] 实施例 79. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-吡唑-1-基-苯基氨基)-咪唑-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 XLVIII)

[0643]



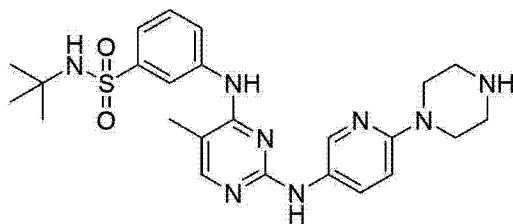
XLVIII

[0644] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol) 和 4-吡唑-1-基-苯基胺 (50mg, 0.31mmol) 的混合物在乙酸 (3mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 130°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且浓缩滤液。将残余物溶于水 (20mL) 并且用 10%NaOH 溶液中和至固体沉淀。过滤棕色固体且然后通过 HPLC 纯化。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将所得固体溶于最少量 EtOAc 且加入己烷, 直到固体沉淀。在过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (15mg, 11%)。

[0645] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.12 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 6.49 (t, J=2.2Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.68 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.13-8.16 (m, 1H), 8.33 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 478 (M+H)⁺。

[0646] 实施例 80. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(6-哌嗪-1-基-吡啶-3-基氨基)-咪唑-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 XLIX)

[0647]



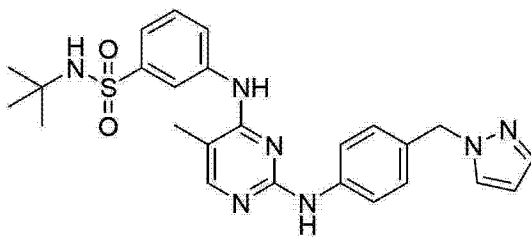
XLIX

[0648] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol) 和 4-(5-氨基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (90mg, 0.32mmol) 在乙酸 (3mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 130°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且浓缩滤液。将残余物溶于 DCM (5mL) 并且加入 30%TFA/DCM (6mL)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 浓缩并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将所得固体溶于最少量 EtOAc 且加入己烷, 直到固体沉淀。在过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (10mg, 7%)。

[0649] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.12 (s, 9H), 2.11 (s, 3H), 2.83 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.28-3.33 (m, 4H), 6.73 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.86 (dd, J=9.1, 2.7Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.10-8.16 (m, 2H), 8.28 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.72 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 497 (M+H)⁺。

[0650] 实施例 81. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-吡啶-1-基甲基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 L)

[0651]



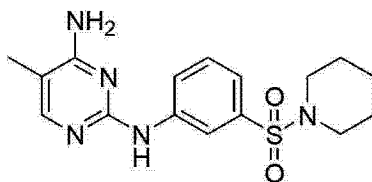
L

[0652] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol) 和 4-吡啶-1-基甲基-苯基胺 (50mg, 0.29mmol) 在乙酸 (3mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 130°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物并且合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将所得固体溶于最少量 EtOAc 并且加入己烷, 直到固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (12mg, 9%)。

[0653] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.12 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.24 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.27-7.50 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.75 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.01 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 492 (M+H)⁺。

[0654] 实施例 82. 5-甲基-N²-[3-(哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (中间体 34)

[0655]

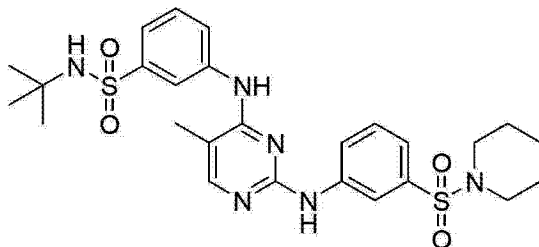


34

[0656] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.25g, 1.74mmol) 和 3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基胺 (0.50g, 2.1mmol) 在乙酸 (4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 130°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且浓缩该混合物。将残余物溶于水 (20mL) 并且用 10%NaOH 溶液将 pH 调整至 ~9。用 EtOAc (2x30mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且将粗产物 (~0.6g) 不经纯化用于下一步。MS(ES⁺): m/z348(M+H)⁺。

[0657] 实施例 83. N-叔丁基-3-{5-甲基-2-[3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺 (化合物 LI)

[0658]



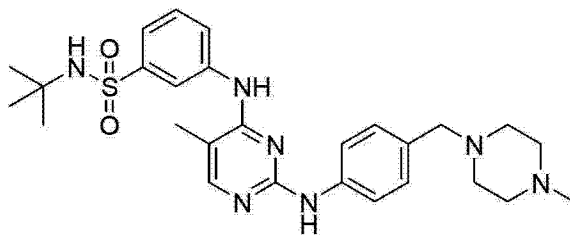
LI

[0659] 将中间体 34 (0.10g, 0.29mmol), 3-溴-N-叔丁基-苯磺酰胺 (84mg, 0.29mmol), Pd₂(dba)₃ (15mg, 0.016mmol), Xantphos (20mg, 0.035mmol) 和碳酸铯 (0.18g, 0.55mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将残余物溶于最少量 EtOAc 并且加入己烷, 直到固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (20mg, 12%)。

[0660] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.12 (s, 9H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.88 (t, J=5.3Hz, 4H), 7.17 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.59-7.60 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.16 (dd, J=7.9, 1.9Hz, 1H), 8.18-8.22 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。MS(ES⁺): m/z559(M+H)⁺。

[0661] 实施例 84. N-叔丁基-3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺 (化合物 LII)

[0662]



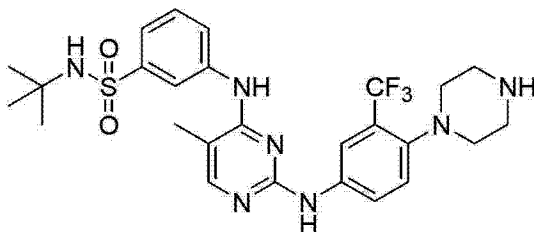
LII

[0663] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol), 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基胺 (65mg, 0.32mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.022mmol), Xantphos (25mg, 0.043mmol) 和碳酸铯 (0.18g, 0.55mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 170°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将残余物溶于最少量 EtOAc 并且加入己烷, 直到固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (53mg, 36%)。

[0664] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.20-2.45 (m, 4H), 3.25-3.40 (m, 6H), 7.08 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.13-8.16 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.94 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 524 (M+H)⁺。

[0665] 实施例 85. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 LIII)

[0666]



LIII

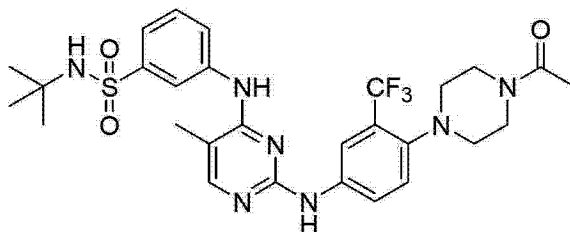
[0667] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol), 4-(4-氨基-2-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.1g, 0.29mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.022mmol), Xantphos (25mg, 0.043mmol) 和碳酸铯 (0.18g, 0.55mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 170°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体并且浓缩滤液。将残余物溶于 DCM (5mL) 并且加入 50%TFA/DCM (6mL)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时, 浓缩并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将所得固体溶于最少量 EtOAc 并且加入己烷, 直到固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (42mg, 26%)。

[0668] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.70-2.75 (m, 4H), 2.80-2.85 (m, 4H), 7.36 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.90-8.00 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 8.15 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.22 (s, 1H)

[0669] MS(ES+) :m/z564 (M+H)⁺。

[0670] 实施例 86. 3-[2-[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-3-三氟甲基-苯基氨基]-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-N-叔丁基-苯磺酰胺 (化合物 LIV)

[0671]



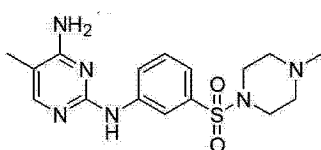
LIV

[0672] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol), 1-[4-(4-氨基-2-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮 (0.1g, 0.35mmol), Pd₂(dba)₃ (15mg, 0.016mmol), Xantphos (20mg, 0.035mmol) 和碳酸铯 (0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体并且浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将所得固体溶于最少量 EtOAc 并且加入己烷, 直到固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (64mg, 38%)。

[0673] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.12 (s, 9H), 2.04 (3, H), 2.14 (s, 3H), 2.73 (t, J=4.9Hz, 2H), 2.79 (t, J=4.7Hz, 2H), 3.50-3.60 (m, 4H), 7.40 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.90-8.00 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。MS(ES+) :m/z606 (M+H)⁺。

[0674] 实施例 87. 5-甲基-N²-[3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (中间体 35)

[0675]

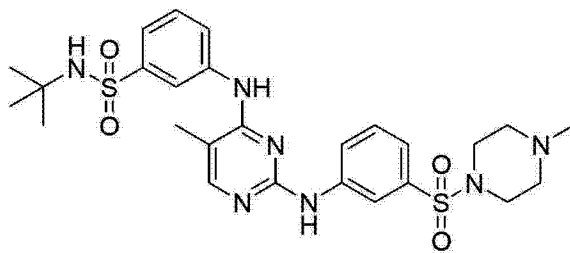


35

[0676] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.25g, 1.74mmol) 和 3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基胺 (0.50g, 2.0mmol) 在乙酸 (4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 130°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且浓缩该混合物。将残余物溶于水 (20mL) 并且用 10%NaOH 溶液将 pH 调整至 ~ 9。用 EtOAc (2x30mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且将粗产物 (~ 0.42g) 不经进一步纯化用于下一步。MS(ES+) :m/z363 (M+H)⁺。

[0677] 实施例 88. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-[3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 LV)

[0678]



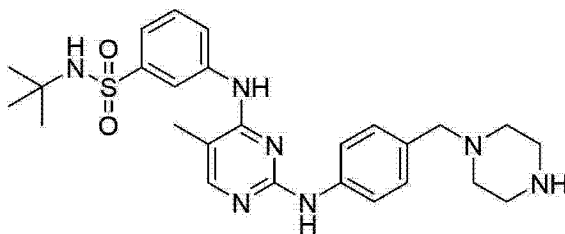
LV

[0679] 将中间体 35 (0.10g, 0.28mmol), 3-溴-N-叔丁基-苯磺酰胺 (80mg, 0.27mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15mg, 0.016mmol), Xantphos (20mg, 0.035mmol) 和碳酸铯 (0.18g, 0.55mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将残余物溶于最少量 EtOAc 并且加入己烷, 直到固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (10mg, 6%)。

[0680] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.12 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.33-2.40 (m, 4H), 2.85-2.94 (m, 4H), 7.18 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.00-8.03 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.15 (dd, $J=8.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.38 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 574 (M+H)⁺。

[0681] 实施例 89. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基甲基-苯基氨基)-噻啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 LVI)

[0682]



LVI

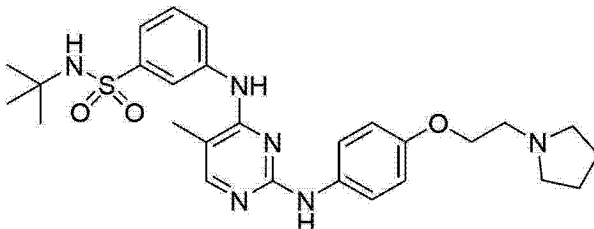
[0683] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol), 4-(4-氨基-苄基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.1g, 0.34mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15mg, 0.016mmol), Xantphos (20mg, 0.035mmol) 和碳酸铯 (0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 的混合物密封在微波反应管内并且在 170°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体并且浓缩滤液。将残余物溶于 DCM (6mL) 并且加入 TFA (3mL)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 浓缩并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将所得固体在己烷/EtOAc (10/1, 55mL) 中研磨。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (32mg, 22%)。

[0684] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.12 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 4H), 2.85 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 3.38 (s, 2H), 7.09 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (d,

$J=8.5\text{Hz}, 2\text{H}), 7.94(\text{s}, 1\text{H}), 8.10(\text{s}, 1\text{H}), 8.13-8.16(\text{m}, 1\text{H}), 8.59(\text{s}, 1\text{H}), 8.96(\text{s}, 1\text{H})$ 。
MS(ES⁺): $m/z 510(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0685] 实施例 90. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 LVII)

[0686]



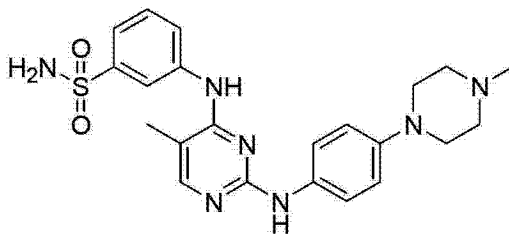
LVII

[0687] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol) 和 4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺 (0.10g, 0.49mmol) 在乙酸 (3mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 150°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物并且合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将所得固体溶于最少量 EtOAc 并且加入己烷, 直到固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (40mg, 27%)。

[0688] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.12 (s, 9H), 1.65-1.70 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.76 (t, $J=5.8\text{Hz}, 2\text{H}$), 3.99 (t, $J=6.0\text{Hz}, 2\text{H}$), 6.79 (d, $J=9.0\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.46-7.53 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.10-8.15 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.77 (s, 1H)。
MS(ES⁺): $m/z 525(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0689] 实施例 91. 3-[5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 LVIII)

[0690]



LVIII

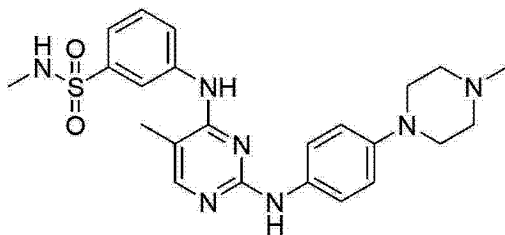
[0691] 将中间体 32 (0.10g, 0.33mmol), 3-溴-苯磺酰胺 (0.10g, 0.42mmol), Pd₂(dba)₃ (20mg, 0.022mmol), Xantphos (25mg, 0.043mmol) 和碳酸铯 (0.25g, 0.77mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液而得到标题化合物, 为灰色固体 (10mg, 7%)。

[0692] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 2.10 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.44 (t, $J=4.9\text{Hz}, 4\text{H}$), 3.03 (t, $J=4.9\text{Hz}, 4\text{H}$), 6.81 (d, $J=9.0\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.34 (s, 2H), 7.45-7.50 (m, 4H), 7.89 (s, 1H),

8.06 (s, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.70 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 454 (M+H)⁺。

[0693] 实施例 92. N-甲基-3-[5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 LIX)

[0694]



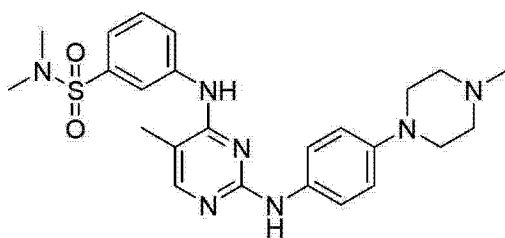
LIX

[0695] 将中间体 32 (0.10g, 0.33mmol), 3-溴-N-甲基-苯磺酰胺 (0.11g, 0.44mmol), Pd₂(dba)₃ (20mg, 0.022mmol), Xantphos (25mg, 0.043mmol) 和碳酸铯 (0.25g, 0.77mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将残余物在 DCM/Et₂O 的混合物 (1/5, 30mL) 中研磨。过滤后获得标题化合物, 为淡棕色固体 (65mg, 42%)。

[0696] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 2.11 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.44 (d, J=5.0Hz, 3H), 2.45-2.50 (m, 4H), 3.03 (t, J=4.9Hz, 4H), 6.81 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.46 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.52 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.94 (t, J=1.8Hz, 1H), 8.29 (br d, J=8.3Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.72 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 468 (M+H)⁺。

[0697] 实施例 93. N,N-二甲基-3-[5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 LX)

[0698]



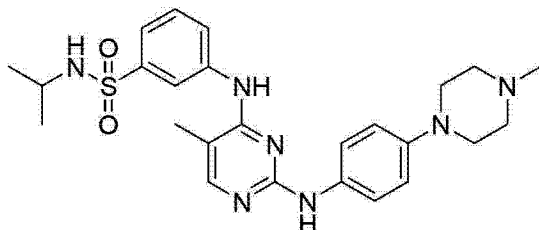
LX

[0699] 将中间体 32 (0.13g, 0.43mmol), 3-溴-N,N-二甲基-苯磺酰胺 (0.14g, 0.53mmol), Pd₂(dba)₃ (25mg, 0.027mmol), Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和碳酸铯 (0.33g, 1.0mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将残余物在 EtOAc/己烷的混合物 (1/5, 30mL) 中研磨。过滤后获得标题化合物, 为灰白色固体 (60mg, 29%)。

[0700] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 2.17 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.44 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 3H), 2.45-2.50 (m, 4H), 2.63 (s, 6H), 3.03 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 6.81 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.54 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (t, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.46 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.74 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 482 (M+H)⁺。

[0701] 实施例 94. N-异丙基-3-[5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 LXI)

[0702]



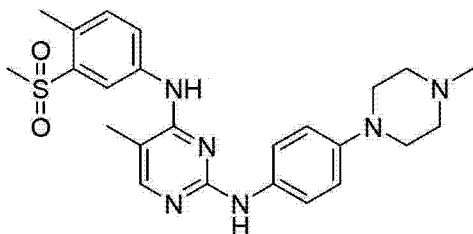
LXI

[0703] 将中间体 32 (0.10g, 0.33mmol), 3-溴-N-异丙基-苯磺酰胺 (0.11g, 0.39mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.022mmol), Xantphos (25mg, 0.043mmol) 和碳酸铯 (0.25g, 0.77mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将残余物在 EtOAc/己烷的混合物 (1/10, 33mL) 中研磨。过滤后获得标题化合物, 为灰白色固体 (47mg, 29%)。

[0704] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 0.98 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 4H), 3.03 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.20-3.27 (m, 1H), 6.80 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.40-7.52 (m, 4H), 7.59 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.21 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.71 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 496 (M+H)⁺。

[0705] 实施例 95. N⁴-(3-甲磺酰基-4-甲基-苯基)-5-甲基-N²-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 LXII)

[0706]



LXII

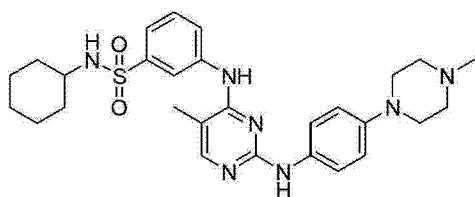
[0707] 将中间体 32 (0.10g, 0.33mmol), 4-溴-2-甲磺酰基-1-甲基-苯 (0.10g, 0.40mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.022mmol), Xantphos (25mg, 0.043mmol) 和碳酸铯 (0.25g, 0.77mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用

EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将残余物在 EtOAc/ 己烷的混合物 (1/5, 30mL) 中研磨。过滤后获得标题化合物,为淡棕色固体 (41mg, 27%)。

[0708] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 2.09 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.45 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 2.61 (s, 3H), 3.03 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 3.20 (s, 3H), 6.80 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.05 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.21 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.71 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 467 (M+H)⁺。

[0709] 实施例 96. N-环己基-3-[5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 LXIII)

[0710]



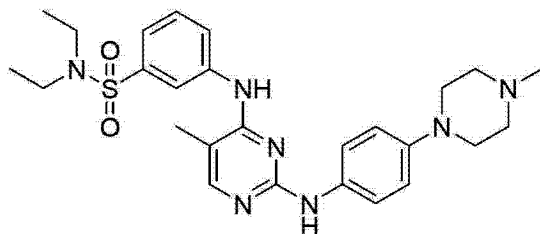
LXIII

[0711] 将中间体 32 (0.10g, 0.33mmol), 3-溴-N-环己基-苯磺酰胺 (0.13g, 0.41mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.022mmol), Xantphos (25mg, 0.043mmol) 和碳酸铯 (0.25g, 0.77mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后,除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将残余物在 EtOAc/ 己烷的混合物 (1/10, 33mL) 中研磨。过滤后获得标题化合物,为灰白色固体 (45mg, 25%)。

[0712] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.07-1.17 (m, 6H), 1.53-1.63 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.45 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.02 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 6.80 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.43-7.53 (m, 4H), 7.65 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.18 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.71 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 536 (M+H)⁺。

[0713] 实施例 97. N,N-二乙基-3-[5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 LXIV)

[0714]



LXIV

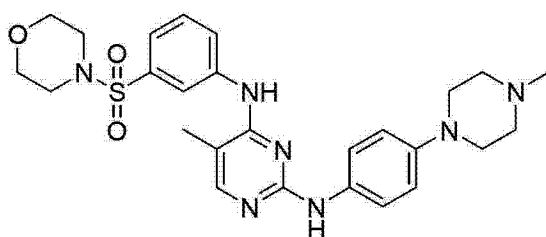
[0715] 将中间体 32 (0.10g, 0.33mmol), 3-溴-N,N-二乙基-苯磺酰胺 (0.12g, 0.41mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.022mmol), Xantphos (25mg, 0.043mmol) 和碳酸铯 (0.25g, 0.77mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用

微波照射 15 分钟。在冷却至室温后,除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将残余物在 EtOAc/ 己烷的混合物 (1/10,33mL) 中研磨。过滤后获得标题化合物,为灰白色固体 (45mg,27%)。

[0716] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.06 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.44 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 3.03 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.16 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 4H), 6.80 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.50 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.89 (t, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.39 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.74 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 510 (M+H) $^+$ 。

[0717] 实施例 98.5-甲基-N²-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N⁴-[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 LXV)

[0718]



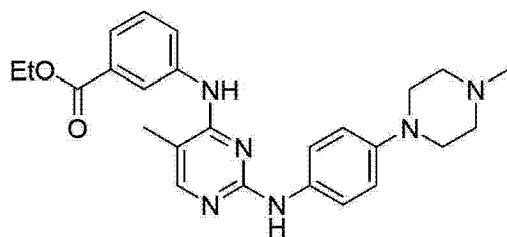
LXV

[0719] 将中间体 32 (0.10g, 0.33mmol), 4-(3-溴-苯磺酰基)-吗啉 (0.12g, 0.39mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.022mmol), Xantphos (25mg, 0.043mmol) 和碳酸铯 (0.25g, 0.77mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后,除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将残余物在 EtOAc/ 己烷的混合物 (1/10, 33mL) 中研磨。过滤后获得标题化合物,为淡红色固体 (90mg, 52%)。

[0720] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 2.12 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.45 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.89 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 4H), 3.03 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.64 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 4H), 6.81 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.56 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.84 (t, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.47 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 524 (M+H) $^+$ 。

[0721] 实施例 99.3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯甲酸乙酯 (中间体 36)

[0722]

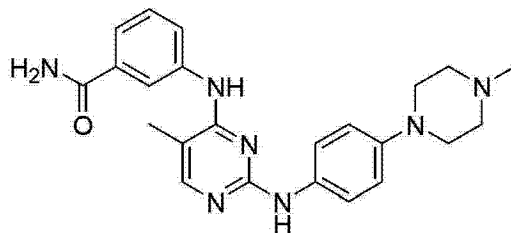


36

[0723] 将中间体 32 (0.10g, 0.33mmol), 3-溴-苯甲酸乙酯 (0.07mL, 0.44mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.022mmol), Xantphos (25mg, 0.043mmol) 和碳酸铯 (0.25g, 0.77mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (DCM-10%MeOH/DCM) 而得到标题化合物 (0.10g, 68%)。MS (ES⁺): m/z 447 (M+H)⁺。

[0724] 实施例 100.3-5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯甲酰胺 (化合物 LXVI)

[0725]



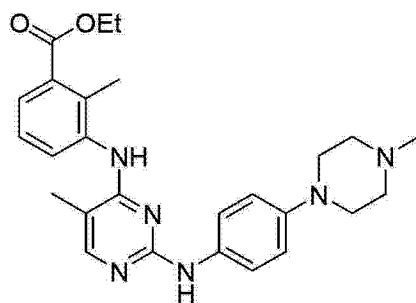
LXVI

[0726] 将中间体 36 (0.10g, 0.22mmol) 在浓 NH_4OH 中的混合物密封在反应管中并且在 50°C 下加热 3 天。将该混合物倾入水 (15mL) 并且用 EtOAc (2x30mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将残余物在 EtOAc/己烷的混合物 (1/10, 33mL) 中研磨。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (10mg, 11%)。

[0727] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 2.10 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 4H), 2.95-3.05 (m, 4H), 6.75 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.45 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.90 (br s, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.71 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 418 (M+H)⁺。

[0728] 实施例 101.2-甲基-3-[5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯甲酸乙酯 (化合物 LXVII)

[0729]



LXVII

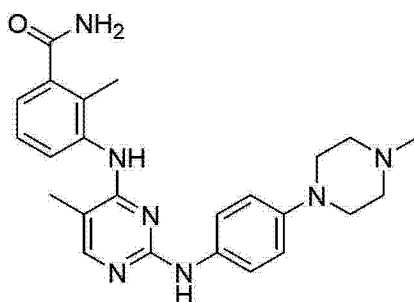
[0730] 将中间体 32 (0.10g, 0.33mmol), 3-溴-2-甲基-苯甲酸乙酯 (0.10mL, 0.41mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.022mmol), Xantphos (25mg, 0.043mmol) 和碳酸铯 (0.25g, 0.77mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的混悬液密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过快速

硅胶色谱法纯化残余物 (DCM- 在 DCM 中的 30%MeOH 和 1%TEA) 而得到标题化合物 (0.14g, 92%), 为淡棕色油状物。

[0731] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) : δ 1.32 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.40-2.45 (m, 4H), 2.94 (t, J=4.8Hz, 4H), 4.30 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.57 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.35 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.48 (dd, J=7.9, 1.0Hz, 1H), 7.70 (dd, J=7.8, 1.1Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 461 (M+H) $^+$ 。

[0732] 实施例 102. 2-甲基-3-[5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯甲酰胺 (化合物 LXVIII)

[0733]



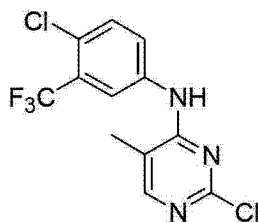
LXVIII

[0734] 在氩气环境中向在 100 °C 下上述化合物 LXVII (0.10g, 0.22mmol) 和甲酰胺 (0.05mL, 1.3mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物中加入 NaOMe (0.10g, 0.46mmol)。将该混合物在相同温度下搅拌 2 小时且然后在室温下再搅拌 15 小时。将该混合物倾入水 (15mL) 并且用 EtOAc (2x15mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用干燥无水 Na_2SO_4 并且过滤。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将残余物在 EtOAc/ 己烷 (1/5, 30mL) 的混合物中研磨。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (20mg, 21%)。

[0735] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) : δ 2.09 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.40-2.45 (m, 4H), 2.97 (t, J=4.8Hz, 4H), 6.69 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.35 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.53 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 432 (M+H) $^+$ 。

[0736] 实施例 103. (2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-胺 (中间体 37)

[0737]



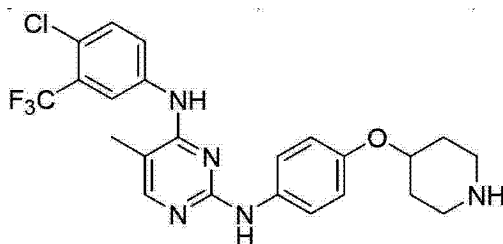
37

[0738] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.30g, 2.1mmol), 4-溴-1-氯-2-三氟甲基-苯

(0.40mL, 2.7mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.10g, 0.11mmol), Xantphos (0.13g, 0.22mmol) 和碳酸铯 (1.5g, 4.6mmol) 在二噁烷/DMF (6/1, 7mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷-50%EtOAc/己烷) 而得到标题化合物 (0.65g, 96%), 为白色固体。MS (ES⁺): m/z 322 (M+H)⁺。

[0739] 实施例 104. N⁴-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-5-甲基-N²-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 LXIX)

[0740]



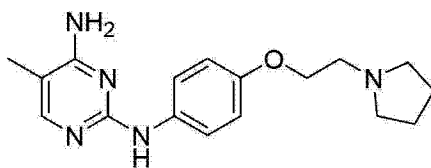
LXIX

[0741] 将中间体 37 (0.10g, 0.31mmol) 和 4-(4-氨基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.12g, 0.41mmol) 在乙酸 (3mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 150°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且浓缩该混合物。将残余物溶于水 (20mL) 并且用 10%NaOH 溶液中和至固体沉淀。过滤所得固体并且通过 HPLC 纯化。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液而得到标题化合物, 为白色固体 (30mg, 20%)。

[0742] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.69-1.77 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 4.40-4.48 (m, 1H), 6.84 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.49 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.21 (br d, J=8.2Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.93 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 478 (M+H)⁺。

[0743] 实施例 105. 5-甲基-N²-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (中间体 38)

[0744]



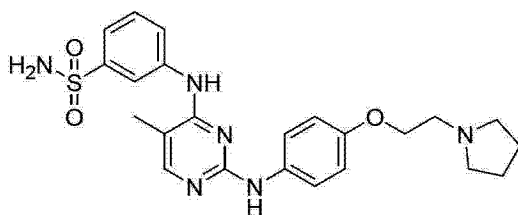
38

[0745] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.50g, 3.5mmol) 和 4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺 (1.1g, 5.3mmol) 在乙酸 (8mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 150°C 下用微波照射 15 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且浓缩该混合物。将残余物溶于水 (30mL) 并且用 10%NaOH 溶液中和至 pH ~ 10。用 EtOAc (2x30mL) 萃取所得水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液而得到标题化合物, 为灰色固体 (0.80g, 73%)。将其不经纯化用于下一步。MS (ES⁺): m/z 314 (M+H)⁺。

[0746] 实施例 106. 3-[5-甲基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-2,4-二胺]

啶-4-基氨基}-苯磺酰胺(化合物 LXX)

[0747]



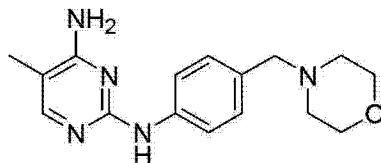
LXX

[0748] 将中间体 38(0.10g, 0.32mmol), 3-溴-苯磺酰胺(0.10g, 0.42mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.022mmol), Xantphos(25mg, 0.043mmol) 和碳酸铯(0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷/DMF(3/1, 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 170℃ 下用微波照射 25 分钟。在冷却至室温后, 除去盖且过滤所得混合物并且用 DCM 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液(30mL)。用 EtOAc(2x30mL) 萃取水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将固体在 EtOAc/己烷混合物(1/10, 33mL) 中研磨。过滤后获得标题化合物, 为白色固体(11mg, 7%)。

[0749] ^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.72(m, 4H), 2.11(s, 3H), 2.49-2.52(m, 4H), 2.75-2.80(m, 2H), 4.00(t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 6.80(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.34(s, 2H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.52(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.90(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.10-8.15(m, 1H), 8.57(s, 1H), 8.77(s, 1H)。MS(ES⁺): m/z 469(M+H)⁺。

[0750] 实施例 107.5-甲基-N²-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺(中间体 39)

[0751]

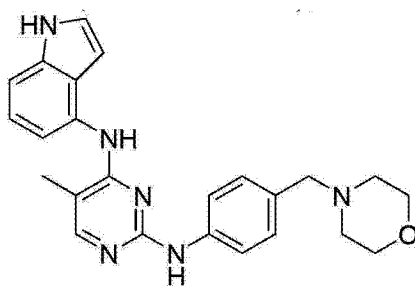


39

[0752] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺(0.40g, 2.8mmol) 和 4-吗啉-4-基甲基-苯基胺(0.60g, 3.1mmol) 在乙酸(15mL) 中的混合物在 70℃ 下加热 17 小时。在冷却至室温后, 浓缩该混合物。将残余物溶于水(30mL) 并且用 10%NaOH 溶液中和至 pH ~ 10。用 EtOAc(2x30mL) 萃取所得水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液而得到标题化合物, 为棕色糖浆状物(0.70g, 83%)。将其不经进一步纯化用于下一步。MS(ES⁺): m/z 300(M+H)⁺

[0753] 实施例 108N⁴-(1H-吡啶-4-基)-5-甲基-N²-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺(化合物 LXXI)

[0754]



LXXI

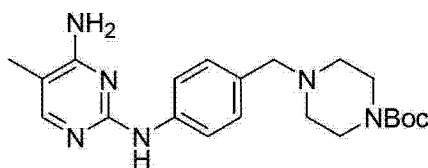
[0755] 将中间体 39 (0.40g, 1.3mmol), 4-溴-1-三异丙基甲硅烷基-1H-咪唑 (0.50g, 1.4mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.10g, 0.11mmol), Xantphos (0.12g, 0.21mmol) 和碳酸铯 (0.90g, 2.8mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (20mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 4 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (30mL) 稀释。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷-EtOAc) 而得到 TIPS 保护的前体, 为黄色油状物。

[0756] 向在 THF (5mL) 中的上述 TIPS 保护的前体 (50mg, 0.088mmol) 中加入 TBAF (0.5mL, 在 THF 中 1M)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时且然后倾入水 (20mL)。用 EtOAc (2x20mL) 萃取水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将固体溶于最少量 EtOAc 且然后加入己烷, 直到固体沉淀。过滤后获得 标题化合物, 为淡棕色固体 (6mg, 总产率 1%)。

[0757] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.17 (s, 3H), 2.25-2.30 (m, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.54 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 4H), 6.40 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.09 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.27 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 11.10 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 415 (M+H)⁺。

[0758] 实施例 109. 4-[4-(4-氨基-5-甲基-嘧啶-2-基氨基)-苄基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (中间体 40)

[0759]

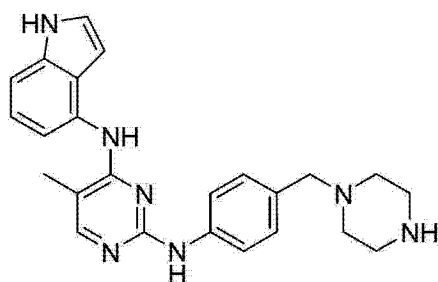


40

[0760] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.35g, 2.4mmol) 和 4-(4-氨基-苄基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.80g, 2.8mmol) 在乙酸 (20mL) 中的混合物在 70°C 下加热 1 天。在冷却至室温后, 浓缩该混合物。将残余物溶于水 (30mL) 并且用 10%NaOH 溶液中和至 pH ~ 10。用 EtOAc (2x30mL) 萃取所得水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且不经纯化将标题化合物用于下一步。MS (ES⁺) : m/z 399 (M+H)⁺。

[0761] 实施例 110. N^4 -(1H-咪唑-4-基)-5-甲基- N^2 -(4-哌嗪-1-基甲基-苄基)-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 LXXII)

[0762]



LXXII

[0763] 将中间体 40 (0.78g, 2.0mmol), 4-溴-1-三异丙基甲硅烷基-1H-吡啶 (0.70g, 2.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.15g, 0.16mmol), Xantphos (0.19g, 0.32mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4.0mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (20mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 4.5 小时。将该反应混合物冷却至室温, 过滤并且用 DCM (30mL) 洗涤过滤的固体。浓缩滤液并且通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷-30%EtOAc/己烷) 而得到 TIPS 保护的前体。

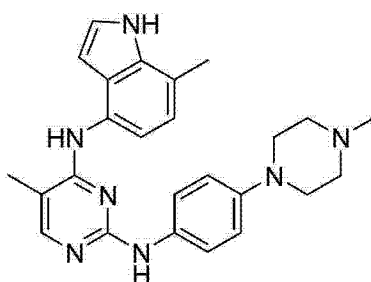
[0764] 向在 DCM (8mL) 中的上述 TIPS 保护的前体 (0.10g, 0.15mmol) 加入 TFA (2mL)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时且然后浓缩。通过 HPLC 纯化残余物并且合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将固体在 EtOAc/己烷的混合物 (1/5, 30mL) 中研磨。在过滤后, 获得标题化合物, 为白色固体 (25mg, 总产率 3%)。

[0765] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 4H), 2.73 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 4H), 3.28 (s, 2H), 6.41 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.09 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.27 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 11.10 (s, 1H)

[0766] MS (ES⁺): m/z 414 (M+H)⁺。

[0767] 实施例 111. 5-甲基-N⁴-(7-甲基-1H-吡啶-4-基)-N²-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 LXXIII)

[0768]



LXXIII

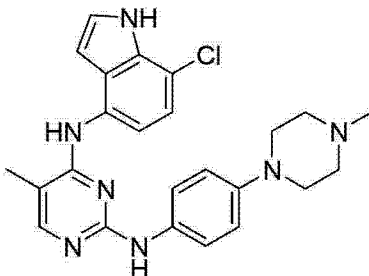
[0769] 将中间体 32 (674mg, 2.25mmol), 4-溴-7-甲基-1H-吡啶 (522mg, 2.48mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (182mg, 0.2mmol), Xantphos (360mg, 0.6mmol) 和碳酸铯 (2.6g, 8mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (50mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (136mg HCl 盐, 13%), 为白色固体。

[0770] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 2.21 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.80 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 3.00-3.05 (m, 2H), 3.10-3.16 (m, 2H), 3.45-3.48 (m, 2H), 3.64-3.66 (m, 2H), 6.33-6.34 (m,

1H), 6.63 (br, 2H), 6.92-6.97 (m, 4H), 7.35 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 11.08 (br s, 1H), 11.34 (s, 1H), 12.12 (br s, 1H)。MS (ES+) :m/z428 (M+H)⁺。

[0771] 实施例 112. N⁴-(7-氯-1H-吡啶-4-基)-5-甲基-N²-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 LXXIV)

[0772]



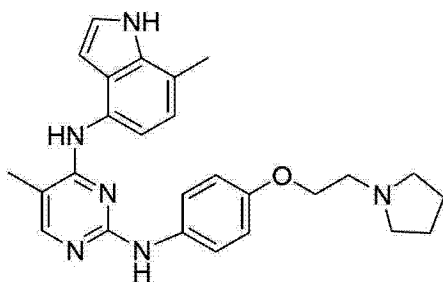
LXXIV

[0773] 将中间体 32(298mg, 1.0mmol), 4-溴-7-氯-1H-吡啶 (231mg, 1.04mmol), Pd₂(dba)₃ (92mg, 0.1mmol), Xantphos (180mg, 0.3mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (50mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (251mg HCl 盐, 51%), 为白色固体。

[0774] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 2.21 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.6Hz, 3H), 3.01-3.05 (m, 2H), 3.08-3.13 (m, 2H), 3.46-3.48 (m, 2H), 3.65-3.67 (m, 2H), 6.46-6.47 (m, 1H), 6.64 (br s, 1H), 6.93 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 11.00 (br s, 1H), 11.70 (s, 1H), 12.23 (br s, H)。MS (ES+) :m/z448 (M+H)⁺。

[0775] 实施例 113. N²-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-5-甲基-N⁴-(7-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 LXXV)

[0776]



LXXV

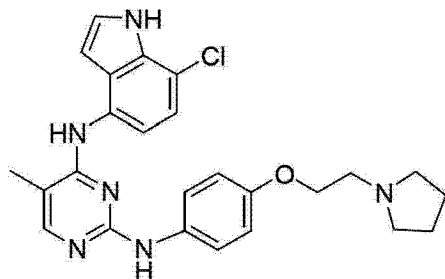
[0777] 将中间体 38(410mg, 1.3mmol), 4-溴-7-甲基-1H-吡啶 (275mg, 1.3mmol), Pd₂(dba)₃ (92mg, 0.1mmol), Xantphos (180mg, 0.3mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (50mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (92mg HCl 盐, 15%), 为白色固体。

[0778] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.88-1.90 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 4H), 4.26 (t, J=4.9Hz, 2H), 6.33-6.34 (m,

1H), 6.61 (br d, 2H), 6.93-6.95 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.34 (t, J=2.8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.91 (br s, 1H), 11.34 (s, 1H), 12.15 (br s, H)。MS(ES⁺): m/z 443 (M+H)⁺。

[0779] 实施例 114. N²-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-5-甲基-N⁴-(7-氯-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 LXXVI)

[0780]



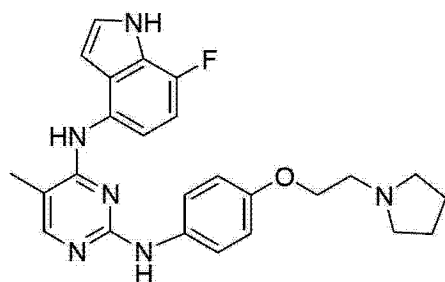
LXXVI

[0781] 将中间体 38 (270mg, 0.86mmol), 4-溴-7-氯-1H-吡啶 (198mg, 0.86mmol), Pd₂(dba)₃ (72mg, 0.08mmol), Xantphos (140mg, 0.24mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (50mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (33mg HCl 盐, 8%), 为白色固体。

[0782] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.88-1.90 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 4H), 4.27 (t, J=4.9Hz, 2H), 6.46-6.47 (m, 1H), 6.63 (br d, 2H), 6.95 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.43 (t, J=2.8Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.94 (br s, 1H), 11.70 (s, 1H), 12.33 (br s, H)。MS(ES⁺): m/z 463 (M+H)⁺。

[0783] 实施例 115. N²-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-5-甲基-N⁴-(7-氟-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 LXXVII)

[0784]



LXXVII

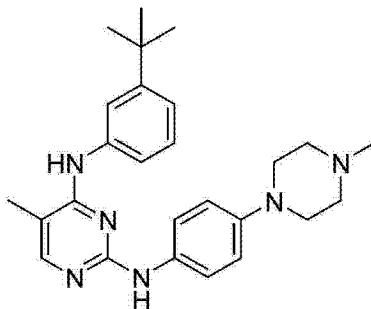
[0785] 将中间体 38 (413mg, 1.3mmol), 4-溴-7-氟-1H-吡啶 (310mg, 1.45mmol), Pd₂(dba)₃ (92mg, 0.1mmol), Xantphos (180mg, 0.3mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (50mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (10mg HCl 盐, 1.5%), 为棕色固体。

[0786] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.88-1.90 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 2H), 2.21 (s, 3H),

3.06-3.10(m, 2H), 3.51-3.56(m, 4H), 4.26(t, J=4.9Hz, 2H), 6.42-6.43(m, 1H), 6.63(br d, 2H), 6.95-7.04(m, 3H), 7.35(d, J=8.9Hz, 1H), 7.42(t, J=2.8Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 10.08(s, 1H), 10.41(s, 1H), 10.90(br s, 1H), 11.85(s, 1H), 12.33(br s, H)。MS(ES⁺): m/z447 (M+H)⁺。

[0787] 实施例 116. N⁴-(3-叔丁基苯基)-5-甲基-N²-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 LXXVIII)

[0788]



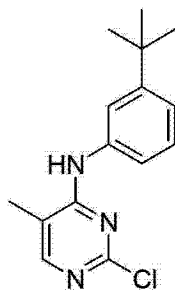
LXXVIII

[0789] 将中间体 32(298mg, 1.0mmol), 1-叔丁基-3-溴苯(256mg, 1.2mmol), Pd₂(dba)₃(92mg, 0.1mmol), Xantphos(180mg, 0.3mmol) 和碳酸铯(1.3g, 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷(50mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物(27mg HCl 盐, 6%), 为白色固体。

[0790] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 1.25(s, 9H), 2.16(s, 3H), 2.80(d, J=4.6Hz, 3H), 3.04-3.16(m, 4H), 3.47-3.49(m, 2H), 3.65-3.67(m, 2H), 6.90(d, J=8.9Hz, 2H), 7.26(d, J=9.0Hz, 2H), 7.28-7.35(m, 2H), 7.45(t, J=1.8Hz, 1H), 7.50(d, J=7.8Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 9.70(s, 1H), 10.37(s, 1H), 11.01(br s, 1H), 12.34(br s, H)。MS(ES⁺): m/z431 (M+H)⁺。

[0791] 实施例 117. N-(3-叔丁基苯基)-2-氯-5-甲基嘧啶-4-胺 (中间体 41)

[0792]

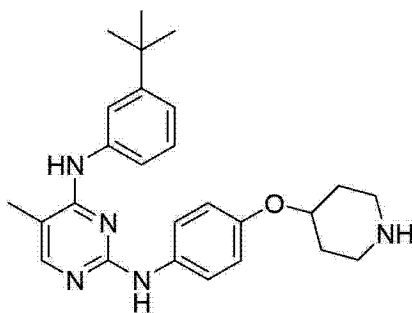


41

[0793] 将 2-氯-5-甲基嘧啶-4-胺(670mg, 4.7mmol), 1-叔丁基-3-溴苯(1.5g, 7mmol), Pd₂(dba)₃(366mg, 0.4mmol), Xantphos(695mg, 1.2mmol) 和碳酸铯(6.2g, 19mmol) 的混合物悬浮于二噁烷(150mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。将残余物溶于 EtOAc(10mL) 并且加入己烷(100mL)。通过过滤收集固体并且用己烷洗涤而得到粗的标题化合物(1.2g, 99%), 为黄色固体。

[0794] 实施例 118. N⁴-(3-叔丁基苯基)-5-甲基-N²-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 LXXIX)

[0795]



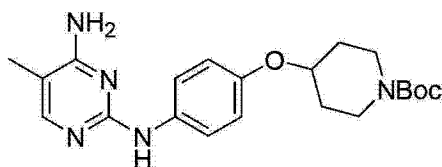
LXXIX

[0796] 将中间体 41 (740mg, 2.68mmol) 和 4-(4-氨基苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (500mg, 1.71mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (10mL) 中并且在 100°C 下加热 4 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (20mL) 并且中和至 pH ~ 7。用 EtOAc (30mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化粗产物而得到标题化合物 (276mg HCl 盐, 35%), 为黄色固体。

[0797] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.22 (s, 9H), 1.77-1.81 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 3.00-3.04 (m, 2H), 3.18 (br s, 2H), 4.56-4.57 (m, 1H), 6.86 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.26-7.31 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.44 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.31 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 432 (M+H)⁺。

[0798] 实施例 119. 4-(4-(4-氨基-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (中间体 42)

[0799]

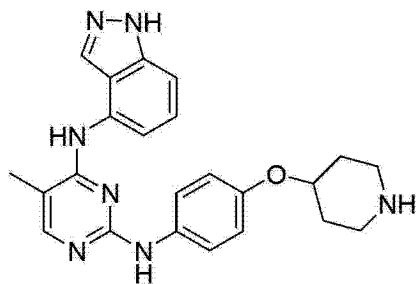


42

[0800] 将 2-氯-5-甲基嘧啶-4-胺 (540mg, 3.7mmol), 4-(4-氨基苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.1g, 3.7mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (20mL) 中并且在 70°C 下加热 1 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (20mL) 并且中和至 pH ~ 7。用 EtOAc (30mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液而得到标题化合物 (1.4g, 95%), 为黄色固体。

[0801] 实施例 120. N⁴-(1H-吡啶-4-基)-5-甲基-N²-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 LXXX)

[0802]



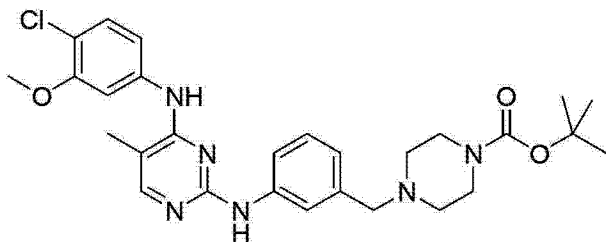
LXXX

[0803] 将中间体 42 (480mg, 1.2mmol), 4-溴-1H-吡唑 (236mg, 1.2mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92mg, 0.1mmol), Xantphos (180mg, 0.3mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (50mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (4mg HCl 盐, 1.2%), 为黄色固体。

[0804] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.75-1.80 (m, 2H), 2.02-2.07 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.05-3.09 (m, 2H), 3.17-3.21 (m, 2H), 4.52 (br s, 1H), 6.63 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.01 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.62 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 416 (M+H) $^+$ 。

[0805] 实施例 121. 4-{3-[4-(4-氯-3-甲氧基-苯基氨基)]-5-甲基-吡啶-2-基氨基}-苄基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (中间体 43)

[0806]

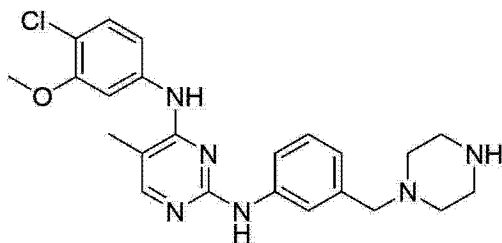


43

[0807] 将中间体 31 (0.092g, 0.33mmol), 4-(3-氨基-苄基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.11g, 0.39mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.03g, 0.033mmol), Xantphos (0.038g, 0.065mmol) 和碳酸铯 (0.32g, 0.98mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (5mL) 中并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。将该反应混合物冷却至室温并且离心沉降。淬析该反应并且在真空中浓缩有机相。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (0.075g, 43%), 为棕色固体。

[0808] 实施例 122. N^4 -(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基- N^2 -(3-哌嗪-1-基甲基-苄基)-吡啶-2,4-二胺 (化合物 LXXXI)

[0809]



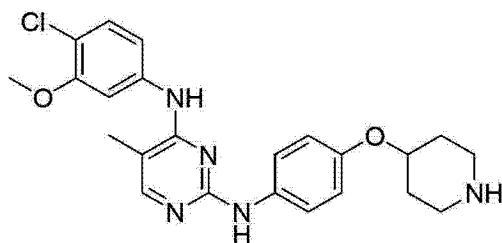
LXXXI

[0810] 用 TFA (2mL) 处理中间体 43 (0.075g, 0.14mmol) 在 DCM (8mL) 中的溶液。搅拌 2 小时后, 除去溶剂并且将所得残余物与乙醚一起研磨而得到白色吸湿性粉末 (0.05g, 82%)。

[0811] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 2.89 (br s, 4H), 3.2 (br s, 4H), 3.68 (s, 4H), 3.82 (br s, 3H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.28 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, 8.6Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.8 (br s, 2H), 9.78 (br s, 1H), 10.57 (br s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 439 (M+H)⁺。

[0812] 实施例 123. N^4 -(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基- N^2 -[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 LXXXII)

[0813]



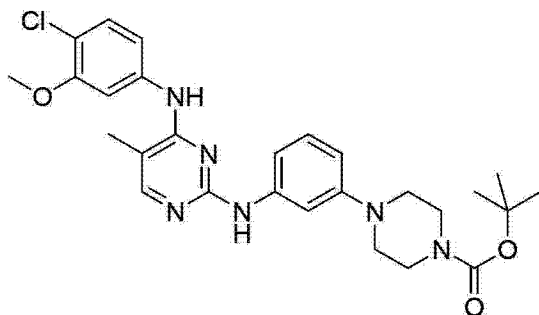
LXXXII

[0814] 将中间体 31 (0.66g, 2.3mmol) 和 4-(4-氨基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.88mg, 3.0mmol) 在乙酸 (15mL) 中的混合物在 160°C 下用微波照射 15 分钟。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (20mL) 并且用 10%NaOH 溶液中和至固体沉淀。过滤, 随后进行柱色谱而得到标题化合物, 为浅褐色固体 (0.51g, 50%)。

[0815] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.37-1.44 (m, 2H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.32 (br s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.09 (br s, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 6.77 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 440 (M+H)⁺。

[0816] 实施例 124. 4-{3-[4-(4-氯-3-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-2-基氨基]-苯基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (中间体 44)

[0817]

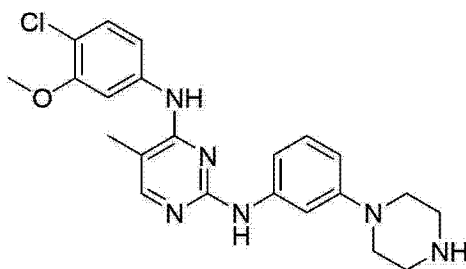


44

[0818] 将中间体 31 (0.13g, 0.46mmol) 和 4-(3-氨基-苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.19mg, 0.68mmol) 在乙酸 (8mL) 中的混合物在 80°C 下加热 15 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (20mL) 并且用 10%NaOH 溶液中和该混合物。然后用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤并且蒸发至得到油状残余物。进行柱色谱而得到标题化合物, 为白色固体 (0.12g, 48%)。

[0819] 实施例 125. N⁴-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N²-(3-哌嗪-1-基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 LXXXIII)

[0820]



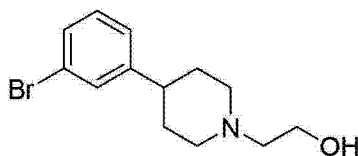
LXXXIII

[0821] 用 TFA (1mL) 处理中间体 44 (0.11g, 0.21mmol) 在 DCM (8mL) 中的溶液。在搅拌 3 小时后, 除去溶剂并且将所得残余物溶于乙酸乙酯且用 10% 碳酸氢钠溶液洗涤。然后用硫酸钠干燥有机相, 过滤并且蒸发至得到白色粉末。将其用 DCM (5mL) 稀释并且用 4M 在二噁烷的 HCl (0.5mL) 处理。即刻除去溶剂而得到标题化合物的 HCl 盐, 为白色固体 (0.06g, 67%)。

[0822] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 2.18 (s, 3H), 3.12 (br s, 4H), 3.22 (br s, 4H), 3.65 (s, 3H), 6.80 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.14 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 9.33 (br s, 2H), 9.88 (s, 1H), 10.62 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 425 (M+H)⁺。

[0823] 实施例 126. 2-[4-(3-溴-苯基)-哌嗪-1-基]-乙醇 (中间体 45)

[0824]



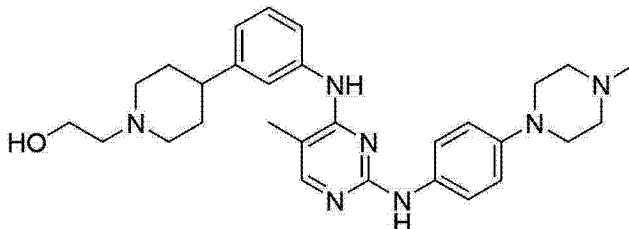
45

[0825] 用 DMF (20mL) 稀释 4-(3-溴-苯基)-哌嗪 (1.2g, 4.8mmol) 和 2-溴乙醇 (0.72mL, 10mmol) 并且用碳酸钾 (2.7g, 20mmol) 处理。将它们在环境温度下搅拌 18 小时, 然后倾倒

在水上并且用乙酸乙酯萃取。然后用盐水洗涤有机相,用硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至得到澄清油状物 (0.6g, 44%)。

[0826] 实施例 127. 2-[4-(3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-噻啶-4-基氨基}-苯基)-哌啶-1-基]-乙醇 (化合物 LXXXIV)

[0827]



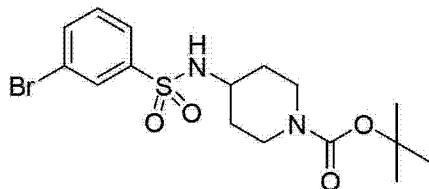
[0828] LXXXIV

[0829] 将中间体 32 (0.11g, 0.38mmol), 中间体 45 (0.21g, 0.75mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.034g, 0.037mmol), Xantphos (0.043g, 0.075mmol) 和碳酸铯 (0.37g, 1.1mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (10mL) 中并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。将该反应混合物冷却至室温并且离心沉降。淬析该反应并且在真空中浓缩有机相。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (0.075g, 43%), 为紫色固体 (0.02g, 11%)。

[0830] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.60-1.67 (m, 2H), 1.73 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 2.02-2.07 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.39-2.45 (m, 7H), 2.95 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 3.00 (t, $J=4.66\text{Hz}$, 4H), 3.50 (t, $J=6.44\text{Hz}$, 2H), 6.76 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.66 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.67 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 502 (M+H)⁺。

[0831] 实施例 128. 4-(3-溴-苯磺酰基氨基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (中间体 46)

[0832]

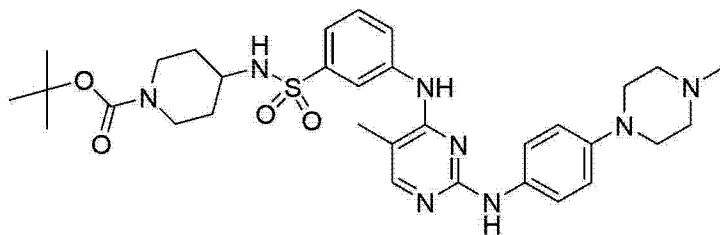


46

[0833] 合并 3-溴-苯磺酰氯 (2.2g, 8.7mmol) 和 4-氨基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2g, 10mmol) 并且用 DCM (50mL) 和 TEA (3.6mL, 26mmol) 稀释。16 小时后, 将反应倾入分液漏斗并且用水洗涤。然后用盐水洗涤有机相, 用硫酸钠干燥, 过滤并且蒸发至得到澄清油状物, 它在稳定时固化 (3.6g, 98%)。

[0834] 实施例 129. 4-(3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-噻啶-4-基氨基}-苯磺酰基氨基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (中间体 47)

[0835]

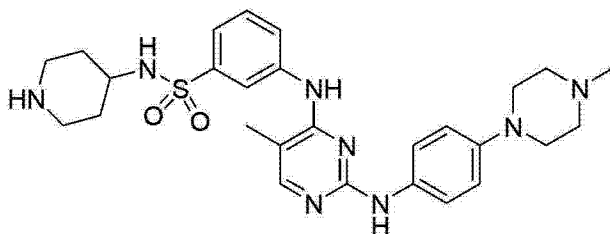


47

[0836] 将中间体 32 (0.15g, 0.518mmol), 中间体 46 (0.28g, 0.67mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.024g, 0.026mmol), Xantphos (0.03g, 0.052mmol) 和碳酸铯 (0.34 g, 1mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (10mL) 中并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。将该反应混合物冷却至室温并且离心沉降。在冰上淬析该反应。干燥所得沉淀并且直接进行脱保护步骤 (0.2g)。

[0837] 实施例 130. 3-[5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-N-哌啶-4-基-苯磺酰胺 (化合物 LXXXV)

[0838]



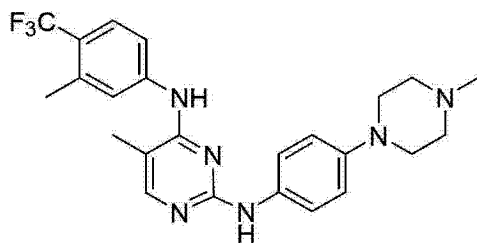
LXXXV

[0839] 用 DCM (10mL) 稀释中间体 47 (0.2g, 0.32mmol) 并且用 TFA (0.3mL) 处理。3 小时后, 除去反应溶剂并且通过 HPLC 纯化所得残余物 (0.01g, 6%)。

[0840] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.30-1.35 (m, 2H), 1.56-1.58 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.43-2.45 (m, 4H), 2.84-2.87 (m, 2H), 3.02 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 6.80 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.51 (m, 4H), 7.78 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.20 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.71 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 537 (M+H)⁺。

[0841] 实施例 131. N^4 -(4-(三氟甲基)-3-甲基苯基)-5-甲基- N^2 -(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2,4-二胺盐酸盐 (化合物 LXXXVI)

[0842]



LXXXVI

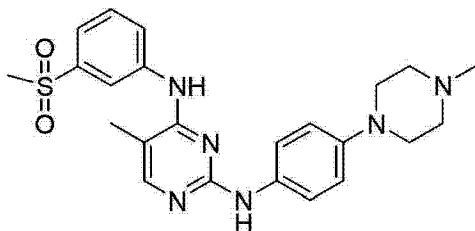
[0843] 用氩气给中间体 32 (0.12g, 0.40mmol), 1-溴-3-(三氟甲基)-2-甲基苯 (0.14g, 0.59mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37mg, 0.04mmol), Xantphos (47mg, 0.08mmol) 和碳酸铯 (0.39g, 1.20mmol) 在二噁烷 (20mL) 中的混悬液脱气 2 分钟, 然后在密封试管内回流过夜。在冷却至室温后, 通过旋转蒸发除去溶剂并且通过硅胶纯化所得混合物, 使用 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ 作为洗脱液而得到标题化合物, 为白色固体。将白色物质溶于 CHCl_3 (30mL) 并且与 2M 在二噁

烷中的 HCl 一起研磨至 pH1。通过旋转蒸发除去溶剂并且使固体从丙酮中重结晶 (25 mg, 13%)。

[0844] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) : δ 2.20 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.77 (d, J=4.5Hz, 3H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.45 (d, J=11.6Hz, 2H), 3.63 (d, J=12.2Hz, 2H), 6.71 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.05 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.55 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.77Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 11.28 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 457 (M+H) $^+$ 。

[0845] 实施例 132.5- 甲基 -N²-(4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基) -N⁴-(3-(甲基磺酰基) 苯基) - 嘧啶 -2, 4- 二胺 (化合物 LXXXVII)

[0846]



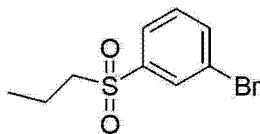
LXXXVII

[0847] 用氩气给中间体 32 (0.13g, 0.44mmol), 1- 溴 -3-(甲基磺酰基) 苯 (0.24g, 1.0mmol), Pd₂(dba)₃ (40mg, 0.04mmol), Xantphos (50mg, 0.08mmol) 和 碳酸铯 (0.43g, 1.32mmol) 在二噁烷 (50mL) 中的混悬液脱气 2 分钟, 然后回流过夜。在冷却至室温后, 通过旋转蒸发除去溶剂并且通过硅胶纯化所得混合物, 使用 30%CH₃OH/CHCl₃ 作为洗脱液而得到标题化合物, 为淡黄色固体 (35mg, 15%)。

[0848] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) : δ 2.11 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.46 (br s, 4H), 3.03 (t, J=4.4Hz, 4H), 3.19 (s, 3H), 6.81 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.36 (d, J=6.7Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.77 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 453 (M+H) $^+$ 。

[0849] 实施例 133.1- 溴 -3-(丙基磺酰基) 苯 (中间体 48)

[0850]



48

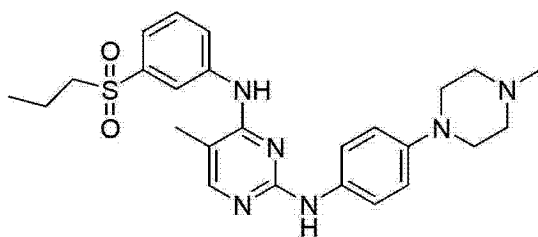
[0851] 向 3- 溴苯硫醇 (0.50g, 2.6mmol) 在二噁烷 (50mL) 中的溶液中加入 1- 碘丙烷 (1.1g, 6.5mmol) 和碳酸铯 (2.2g, 6.8mmol) 并且在回流下搅拌至所有的 3- 溴苯硫醇均反应。用饱和 NaHCO₃ 溶液 (25mL) 使反应猝灭并且用 CHCl₃ (60 mL) 萃取该混合物。将在 CHCl₃ 中的产物与 mCPBA (2.9g, 13mmol) 一起回流至所有原料均反应。用 2M NaOH 洗涤有机层以除去过量的 mCPBA, 用 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液并且用硅胶柱纯化粗产物, 使用 1:1 己烷 /CHCl₃ 作为洗脱液而得到无色油状物 (在 2- 步中 0.30g, 43%)。

[0852] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) : 0.92 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.52-1.60 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 2H), 7.63 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.04 (t, J=1.8Hz, 1H)。

[0853] 实施例 134.5- 甲基 -N²-(4-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 苯基) -N⁴-(3-(丙基磺酰基) 苯基) - 嘧啶 -2, 4- 二胺 (化合物 LXXXVIII)

苯基)-嘧啶-2,4-二胺盐酸盐(化合物 LXXXVIII)

[0854]



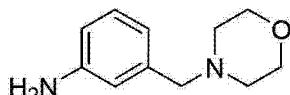
LXXXVIII

[0855] 用氩气给中间体 32 (0.25g, 0.84mmol), 中间体 48 (0.26g, 1mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8mg, 0.01mmol), Xantphos (16mg, 0.03mmol) 和碳酸铯 (0.82g, 2.52mmol) 在二噁烷 (50mL) 中的混悬液脱气 2 分钟, 然后回流过夜。在冷却至室温后, 通过旋转蒸发除去溶剂并且通过硅胶纯化所得混合物, 使用 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ 作为洗脱液而得到标题化合物。将白色物质溶于 CHCl_3 (30mL) 并且与 2M 在二噁烷中的 HCl 一起研磨至 pH1。通过旋转蒸发除去溶剂并且使固体从甲醇中重结晶 (65mg, 15%)。

[0856] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): 0.90 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.00-3.13 (m, 4H), 3.27 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 3.48 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 2H), 3.75 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.64 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 10.99 (s, 1H)。MS (ES+): m/z 481 (M+H) $^+$ 。

[0857] 实施例 135.3-(吗啉代甲基)苯胺(中间体 49)

[0858]



49

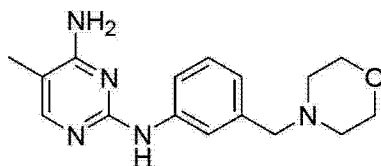
[0859] 在室温下将氯化锌 (0.1g, 0.73mmol) 加入到 3-硝基苯甲醛 (5.9g, 39.02mmol), 吗啉 (3.4g, 39.02mmol), 氰基硼氢化钠 (2.7g, 43mmol) 在甲醇 (50mL) 中的溶液中。将该溶液加热至回流 1 小时。冷却后, 用水 (2mL) 使反应猝灭, 并且通过旋转蒸发除去甲醇。将粗产物溶于 2M NaOH (50mL) 并且用 CHCl_3 萃取, 用 Na_2SO_4 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液。

[0860] 在室温下用阮内 Ni 和肼还原在甲醇 (200mL) 中的上述粗产物。通过使用乙酸乙酯的 TLC 监测反应。在所有原料反应后, 通过旋转蒸发除去甲醇。通过硅胶纯化粗产物, 使用乙酸乙酯作为洗脱液而得到白色固体 (在 2-步中 1.5g, 50%)。

[0861] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): 2.31 (s, 4H), 3.28 (s, 2H), 3.56 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 4H), 4.97 (s, 2H), 6.40-6.45 (m, 2H), 6.53 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.93 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H)。

[0862] 实施例 1365-甲基-N²-(3-(吗啉代甲基)苯基)嘧啶-2,4-二胺(中间体 50)

[0863]



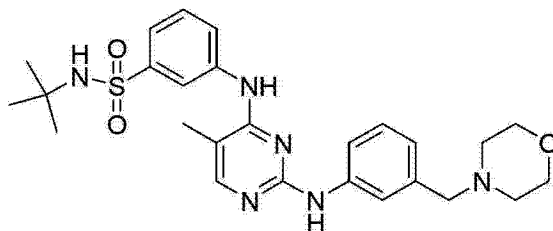
50

[0864] 将 2-氯-5-甲基嘧啶-4-胺 (0.17g, 1.17mmol) 和中间体 49 (0.25g, 1.30mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (10mL) 中并且在 100°C 下加热 2 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (20mL) 并且中和至 pH ~ 8。用 CHCl₃ (100mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且通过硅胶柱纯化粗产物, 使用 10%CH₃OH/EtOAc 作为洗脱液而得到标题化合物, 为油状物 (0.15g, 43%)。

[0865] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : 1.91 (s, 3H), 2.35 (s, 4H), 3.17 (s, 2H), 3.57 (t, J=4.4Hz, 4H), 6.37 (s, 2H), 6.78 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.74 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.68 (s, 1H)。

[0866] 实施例 137. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(3-吗啉-4-基甲基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺盐酸盐 (化合物 LXXXIX)

[0867]



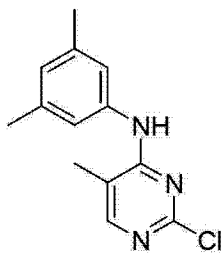
LXXXIX

[0868] 用氩气给中间体 50 (1.0g, 3.42mmol), 3-溴-N-叔丁基-苯磺酰胺 (1.28g, 4.28mmol), Pd₂(dba)₃ (30mg, 0.03mmol), Xantphos (40mg, 0.07mmol) 和碳酸铯 (3.34g, 10.24mmol) 在二噁烷 (50mL) 中的混悬液脱气 2 分钟, 然后回流过夜。在冷却至室温后, 通过旋转蒸发除去溶剂并且通过硅胶纯化所得混合物, 使用 10%CH₃OH/CHCl₃ 作为洗脱液而得到标题化合物, 为白色固体。将该白色固体溶于热二噁烷 (150mL) 并且与 2M 在二噁烷中的 HCl 一起研磨至 pH1。通过旋转蒸发除去溶剂并且使固体从甲醇中重结晶 (0.15g, 8%)。

[0869] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : 1.08 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 4H), 3.7-4.0 (m, 4H), 4.23 (s, 2H), 7.33 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.71 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.90 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.96 (br s, 1H), 10.61 (br s, 1H), 11.31 (br s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 511 (M+H)⁺。

[0870] 实施例 138. 2-氯-5-甲基-N-(3,5-二甲基苯基)嘧啶-4-胺 (中间体 51)

[0871]

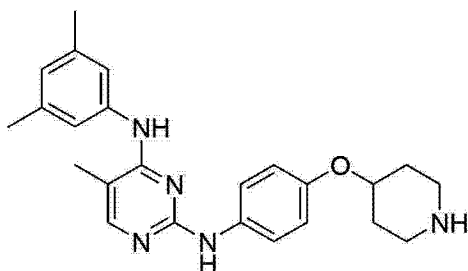


51

[0872] 将 1-溴-3,5-二甲基苯 (104 μ L, 0.77mmol), 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (104mg, 0.72mmol), Pd(OAc)₂ (15mg, 0.07mmol), Xantphos (83mg, 0.14mmol) 和叔丁醇钾 (159mg, 1.42mmol) 在二噁烷 (8mL) 中的混合物在 160°C 下用微波照射 20 分钟。将该反应混合物冷却至室温并且过滤, 使用 DCM 和甲醇冲洗。浓缩滤液并且使用梯度快速色谱法纯化 (0-100% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到标题化合物, 为黄色油状物 (89mg, 50%)。MS (ES⁺): m/z 248 (M+H)⁺。

[0873] 实施例 139. 5-甲基-N⁴-(35-二甲基苯基)-N²-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XC)

[0874]



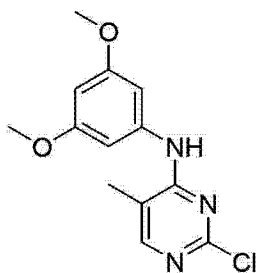
XC

[0875] 将中间体 51 (89mg, 0.36mmol) 和 4-(4-氨基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (139mg, 0.47mmol) 在乙酸中的混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后加热至 95°C 下 2 小时。在真空中浓缩该反应混合物并且通过制备型 HPLC 纯化。用 NaHCO₃ (水溶液) (10mL) 碱化产物并且用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取。用盐水 (5mL) 洗涤合并的有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩。将游离碱溶于 MeOH (5mL) 和浓 HCl (5 滴) 并且 2 分钟后在有 DCM 和己烷存在下的真空中浓缩得到标题化合物的 HCl 盐, 为灰白色固体 (63mg, 40%)。

[0876] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.72-1.83 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.14 (d, J=0.6Hz, 3H), 2.24 (s, 6H), 3.04-3.15 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 2H), 4.57-4.60 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.37 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 9.36 (br s, 1H), 10.10 (br s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 404 (M+H)⁺。

[0877] 实施例 140. 2-氯-N-(3,5-二甲氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-胺 (中间体 52)

[0878]



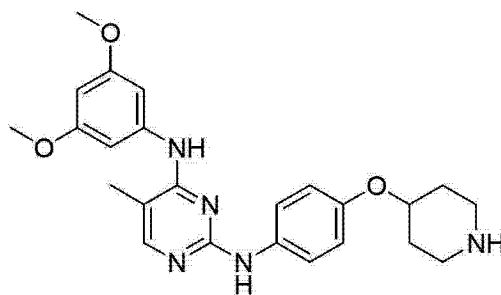
52

[0879] 将 1-溴-3,5-二甲氧基苯 (436mg, 2.01mmol), 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (287mg, 2.00mmol), Pd(OAc)₂ (44mg, 0.20mmol), Xantphos (237mg, 0.41mmol) 和叔丁醇钾 (448mg, 3.99mmol) 在二噁烷 (15mL) 和 DMF (5mL) 中的混合物在 160°C 下用微波 20 分钟。将该反应混合物冷却至室温并且过滤, 使用 DCM 和甲醇冲洗。浓缩滤液并且使用梯度快速色谱法纯化 (0-100% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到标题化合物, 为黄色固体 (182mg, 33%)。

[0880] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 2.17 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 6.27 (t, J=2.2Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.2Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.71 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 280 (M+H)⁺。

[0881] 实施例 141. N⁴-(3,5-二甲氧基苯基)-5-甲基-N²-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XCI)

[0882]



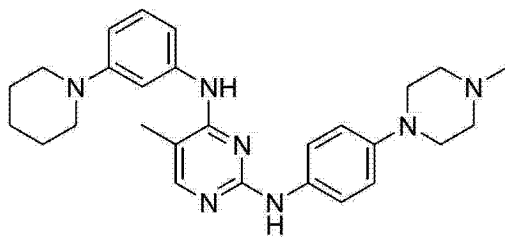
XCI

[0883] 将中间体 52 (100mg, 0.36mmol) 和 4-(4-氨基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (106mg, 0.36mmol) 在乙酸中的混合物加热至 95°C 下 2 小时。在真空中浓缩该反应混合物并且通过制备型 HPLC 纯化而得到标题化合物的 TFA 盐, 为黄褐色固体 (75mg, 39%)。

[0884] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.74-1.83 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 4.57-4.60 (m, 1H), 6.39 (t, J=2.2Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.2Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.37 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 9.49 (br s, 1H), 10.24 (br s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 436 (M+H)⁺。

[0885] 实施例 142. 5-甲基-N²-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)-N⁴-(3-(哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XCII)

[0886]



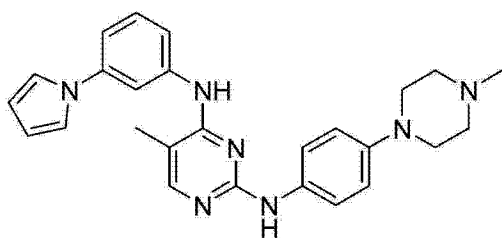
XCII

[0887] 将 1-(3-溴苯基)哌啶 (91mg, 0.38mmol), 中间体 32 (99mg, 0.33mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15mg, 0.02mmol), Xantphos (24mg, 0.04mmol) 和碳酸铯 (219mg, 0.67mmol) 在二噁烷 (4mL) 中的混合物在 160°C 下用微波 15 分钟。将该反应混合物冷却至室温, 真空浓缩, 溶于甲醇, 并且过滤, 使用 DCM 和甲醇冲洗。浓缩滤液并且使用制备型 HPLC 纯化而得到标题化合物的 TFA 盐, 为灰白色固体 (14mg, 8%)。

[0888] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.47-1.53 (m, 2H), 1.56-1.61 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.44 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 3.01 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 3.08 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 4H), 6.63 (dd, $J=8.2, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.12 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.27 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 458 (M+H)⁺。

[0889] 实施例 143. N^4 -(3-(1H-吡咯-1-基)苯基)-5-甲基- N^2 -(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XCIII)

[0890]



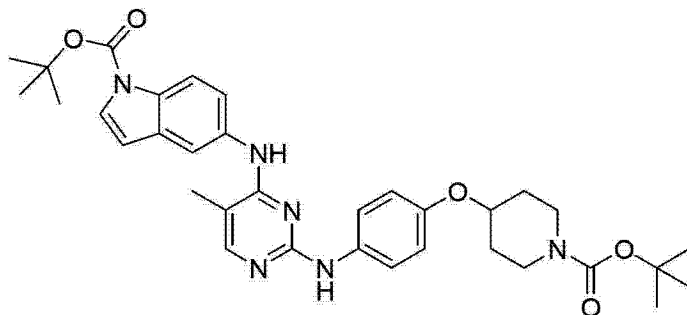
XCIII

[0891] 将 1-(3-溴苯基)-1H-吡咯 (86mg, 0.39mmol), 中间体 32 (99mg, 0.33mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16mg, 0.02mmol), Xantphos (26mg, 0.05mmol) 和碳酸铯 (215mg, 0.66mmol) 在二噁烷 (4mL) 中的混合物在 160°C 下用微波 15 分钟。将该反应混合物冷却至室温, 在真空中浓缩, 溶于甲醇并且过滤, 使用 DCM 和甲醇冲洗。浓缩滤液并且使用制备型 HPLC 纯化而得到标题化合物的 TFA 盐, 为灰白色固体 (32mg, 18%)。

[0892] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 2.11 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.42 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 2.95 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 6.24 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 6.58 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.23 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 7.37 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.74 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 440 (M+H)⁺。

[0893] 实施例 144. 5-[2-[4-(1-叔丁氧羰基-哌啶-4-基氧基)-苯基氨基]-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (中间体 53)

[0894]

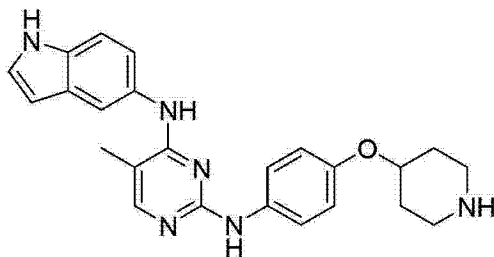


53

[0895] 将 5-溴-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (161mg, 0.54mmol), 中间体 42 (202mg, 0.50mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (29mg, 0.03mmol), Xantphos (36mg, 0.07mmol) 和碳酸铯 (321mg, 0.98mmol) 在二噁烷 (5mL) 中的混合物在 160°C 下用微波 20 分钟。将该反应混合物冷却至室温并且过滤, 使用 DCM 冲洗。浓缩滤液并且使用梯度快速色谱法纯化 (0-20% 在 DCM 中的 MeOH) 而得到标题化合物, 为淡棕色固体 (290mg, 94%)。MS (ES⁺): m/z 615 (M+H)⁺。

[0896] 实施例 145. N⁴-(1H-吲哚-5-基)-5-甲基-N²-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XCIV)

[0897]



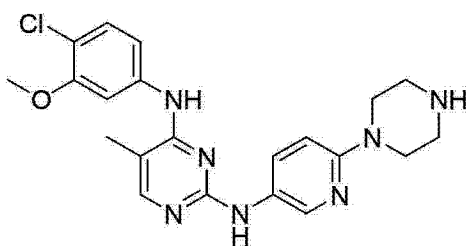
XCIV

[0898] 向乙酰氯 (670 μL , 9.42mmol) 在甲醇 (22mL) 中的溶液中加入中间体 53 (290mg, 0.47mmol) 并且将该反应混合物加热至 60°C 下 4 小时。在真空中浓缩该反应混合物并且通过制备型 HPLC 纯化而得到标题化合物的 TFA 盐, 为棕色固体 (6mg, 2%)。

[0899] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.70-1.78 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.02-3.11 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 2H), 4.44-4.53 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.75 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.54 (brs, 1H), 9.65 (br s, 1H), 9.99 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 415 (M+H)⁺。

[0900] 实施例 146. N⁴-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N²-(6-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 XCV)

[0901]



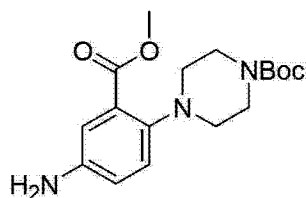
XCV

[0902] 将中间体 31 (0.10g, 0.35mmol), 4-(5-氨基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.10g, 0.36mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30mg, 0.033mmol), Xantphos (35mg, 0.06mmol) 和碳酸铯 (0.23g, 0.71mmol) 在二噁烷/DMF (3/1, 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 170°C 下用微波照射 30 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体并且浓缩滤液。通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷-EtOAc) 而得到 Boc-保护的前体。向该前体在 DCM (5mL) 中的溶液中加入 TFA (3mL)。将该混合物在室温下搅拌 30 分钟, 浓缩并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且将所得固体在己烷/EtOAc 的混合物 (10/1, 55mL) 中研磨。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (20mg, 13%)。

[0903] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 2.09 (s, 3H), 2.81 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 4H), 3.29-3.31 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 6.70 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=9.1, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.31 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.71 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 426 (M+H)⁺。

[0904] 实施例 147. 4-(4-氨基-2-甲氧基羰基-苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (中间体 54)

[0905]

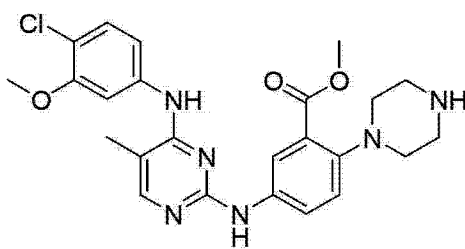


54

[0906] 在氩气环境中向 4-(2-甲氧基羰基-4-硝基-苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.0g, 2.7mmol) 在 MeOH (30mL) 中的溶液中加入 10wt% Pd/C (0.1 当量 wt)。将该混合物抽真空且然后再充入氢气 (3 个循环) 并且在室温下搅拌 2 小时。将不均匀反应混合物通过 C 盐垫过滤, 用 MeOH 洗涤并且在真空中浓缩。将粗的氨基-化合物不经纯化用于下一步。MS (ES⁺): m/z 336 (M+H)⁺。

[0907] 实施例 148. 5-[4-(4-氯-3-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-咪啶-2-基氨基]-2-哌嗪-1-基-苯甲酸甲酯 (化合物 XCVI)

[0908]



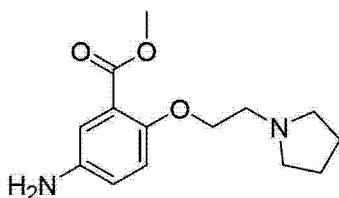
XCVI

[0909] 将中间体 31 (0.10g, 0.35mmol), 中间体 54 (0.14g, 0.42mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30mg, 0.033mmol), Xantphos (35mg, 0.06mmol) 和碳酸铯 (0.23g, 0.71mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (15mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 2.5 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (30mL) 稀释。过滤该混合物并且浓缩滤液。通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷-60%EtOAc/己烷) 而得到 Boc-保护的前体。向该前体在 DCM (5mL) 中的溶液中加入 TFA (2mL)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 浓缩并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷直到固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (40mg, 24%)。

[0910] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.11 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 8H), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.98 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.69 (dd, $J=8.9, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.04 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 483 (M+H)⁺。

[0911] 实施例 149. 5-氨基-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯 (中间体 55)

[0912]

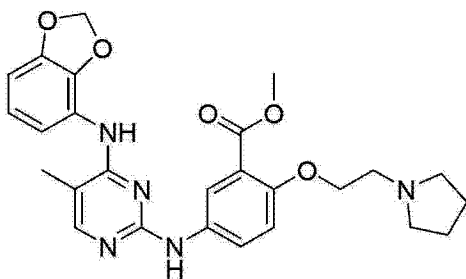


55

[0913] 将 5-氨基-2-羟基-苯甲酸甲酯 (1.0g, 6.0mmol), 1-(2-氯-乙基)-吡咯烷盐酸盐 (1.2g, 7.1mmol) 和碳酸铯 (5.0g, 15mmol) 在 DMF (40mL) 中的混悬液在 60°C 下加热 17 小时。将该混合物冷却至室温, 倾入水 (60mL) 并且用 EtOAc (2x50mL) 萃取。用盐水洗涤合并的萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (DCM-30%MeOH/DCM) 而得到标题化合物 (0.2g, 13%), 为淡棕色固体。MS (ES⁺): m/z 265 (M+H)⁺。

[0914] 实施例 150. 5-[4-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基氨基)-5-甲基-嘧啶-2-基氨基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯 (化合物 XCVII)

[0915]



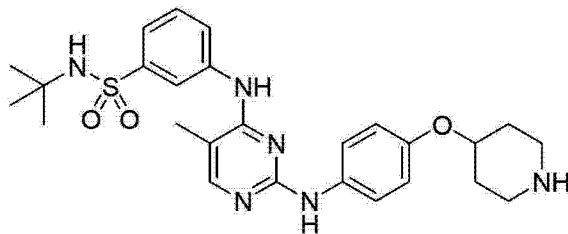
XCVII

[0916] 将中间体 30 (0.15g, 0.57mmol), 中间体 55 (0.20g, 0.75mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50mg, 0.055mmol), Xantphos (60mg, 0.10mmol) 和碳酸铯 (0.30g, 0.92mmol) 在二噁烷 /DMF (3/1, 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为灰白色固体 (30mg, 11%)。

[0917] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.65-1.72 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.50-2.62 (m, 4H), 2.75-2.85 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.02 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.78-6.88 (m, 3H), 6.92 (dd, $J=8.0, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 492 (M+H)⁺。

[0918] 实施例 151. N-叔丁基-3-{5-甲基-2-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基氨基]-噻啉-4-基氨基}-苯磺酰胺 (化合物 XCVIII)

[0919]



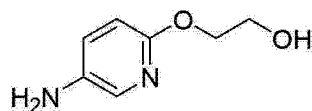
XCVIII

[0920] 将中间体 33 (0.15g, 0.42mmol) 和 4-(4-氨基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.15g, 0.51mmol) 在乙酸 (3mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 150°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且浓缩该混合物。将残余物溶于水 (20mL) 并且用 10%NaOH 溶液将 pH 调整至固体沉淀。过滤固体且然后通过 HPLC 纯化。合并校准的级分, 倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL) 并且用 EtOAc (2x30mL) 萃取。用盐水洗涤合并的萃取物, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (20mg, 9%)。

[0921] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.12 (s, 9H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.89-2.95 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 4.40-4.45 (m, 1H), 6.84 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.60 (m, 6H), 7.90 (s, 1H), 8.10-8.15 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 511 (M+H)⁺。

[0922] 实施例 152. 2-(5-氨基-吡啶-2-基氧基)-乙醇 (中间体 56)

[0923]

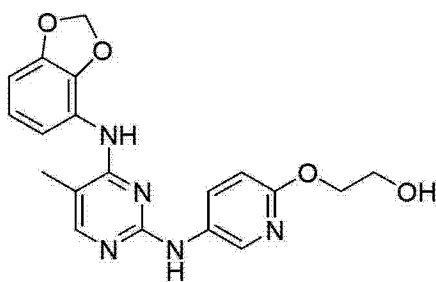


56

[0924] 在氩气环境中向 2-(5-硝基-吡啶-2-基氧基)-乙醇 (1.0g, 5.4mmol) 在 MeOH(30mL) 中的溶液中加入 10wt% Pd/C(0.1 当量 wt)。将该混合物抽真空且然后再充氢气 (3 个循环) 并且在室温下搅拌 1 小时。将不均匀反应混合物通过 C 盐垫过滤, 用 MeOH 洗涤并且在真空中浓缩。将粗的氨基-化合物不经纯化用于下一步。MS (ES+) : m/z 155 (M+H)⁺。

[0925] 实施例 153. 2-{5-[4-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基氨基)-5-甲基-咪啶-2-基氨基]-吡啶-2-基氧基}-乙醇 (化合物 XCIX)

[0926]



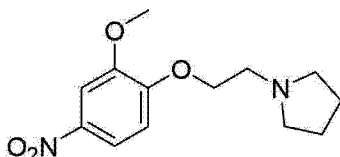
XCIX

[0927] 将中间体 30 (0.10g, 0.38mmol), 中间体 56 (0.10g, 0.65mmol), Pd₂(dba)₃ (30mg, 0.033mmol), Xantphos (35mg, 0.06mmol) 和碳酸铯 (0.26g, 0.80mmol) 在二噁烷 /DMF (3/1, 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为灰白色固体 (50mg, 35%)。

[0928] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 2.06 (s, 3H), 3.66 (q, J=5.4Hz, 2H), 4.15 (t, J=5.2Hz, 2H), 4.77 (t, J=5.5Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.52 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.78-6.90 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.96 (dd, J=8.9, 2.7Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.84 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 382 (M+H)⁺。

[0929] 实施例 154. 1-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷 (中间体 57)

[0930]



57

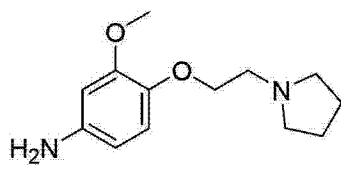
[0931] 将 2-甲氧基-4-硝基-酚酸钾 (2.0g, 9.7mmol), 1-(2-氯-乙基)-吡咯烷盐酸盐 (2.0g, 12mmol) 和碳酸铯 (7.0, 22mmol) 在 DMF (35mL) 中的混悬液在 80°C 下加热 16 小时。将该混合物冷却至室温, 倾入水 (60mL) 并且用 EtOAc (2x50mL) 萃取。用盐水洗涤合并

的萃取物,用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液并且不经纯化用于下一步。

[0932] MS(ES+) :m/z267 (M+H)⁺。

[0933] 实施例 155. 3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺(中间体 58)

[0934]

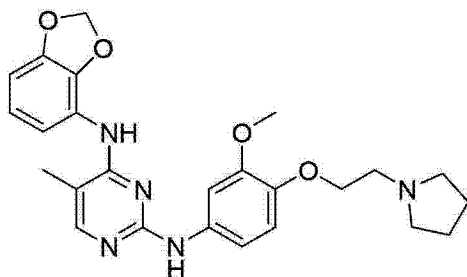


58

[0935] 在氩气环境中向中间体 57(1.7g, 6.4mmol) 在 MeOH(30mL) 中的溶液中加入 10wt%Pd/C(0.1 当量 wt)。将该混合物抽真空且然后再充氢气(3 个循环)并且在室温下搅拌 1 小时。将不均匀反应混合物通过 C 盐垫过滤,用 MeOH 洗涤并且在真空中浓缩。将粗的氨基-化合物不经纯化用于下一步。MS(ES+) :m/z237 (M+H)⁺。

[0936] 实施例 156. N⁴-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基-N²-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5-甲基-嘧啶-2,4-二胺(化合物 C)

[0937]



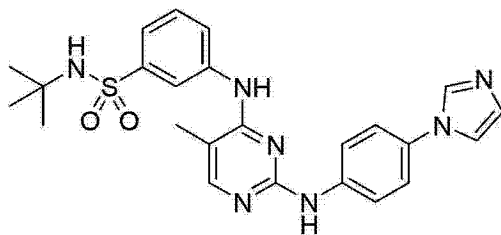
C

[0938] 将中间体 30(0.10g, 0.38mmol), 中间体 58(0.11g, 0.46mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30mg, 0.033mmol), Xantphos(35mg, 0.06mmol) 和碳酸铯(0.25g, 0.77mmol) 在二噁烷/DMF(3/1, 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后,除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体,浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液(30mL)。用 EtOAc(2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物,为白色固体(50mg, 28%)。

[0939] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.65-1.72(m, 4H), 2.06(s, 3H), 2.50-2.62(m, 4H), 2.75-2.85(m, 2H), 3.50(s, 3H), 3.94(t, J=6.1Hz, 2H), 5.84(s, 2H), 6.67(d, J=8.8Hz, 1H), 6.78(dd, J=7.8, 1.1Hz, 1H), 6.83(t, J=7.9Hz, 1H), 6.92(dd, J=8.1, 1.1Hz, 1H), 7.14(dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.23(d, J=2.4Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.69(s, 1H)。MS(ES+) : m/z464 (M+H)⁺。

[0940] 实施例 157. N-叔丁基-3-[2-(4-咪唑-1-基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 CI)

[0941]



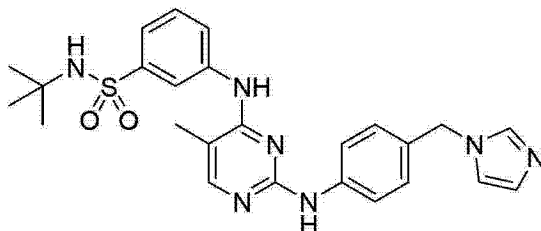
CI

[0942] 将中间体 33 (0.40g, 1.1mmol), 4-咪唑-1-基-苯基胺 (0.20g, 1.3mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.10g, 0.11mmol), Xantphos (0.12g, 0.21mmol) 和碳酸铯 (0.80g, 2.5mmol) 在二噁烷 /DMF (3/1, 8mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 30 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (40mL)。用 EtOAc (2x40mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为灰白色固体 (0.15g, 28%)。

[0943] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.12 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.43 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.79 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.08-8.13 (m, 3H), 8.64 (s, 1H), 9.19 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 478 (M+H) $^+$ 。

[0944] 实施例 158. N-叔丁基-3-[2-(4-咪唑-1-基甲基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 CII)

[0945]



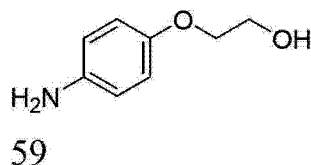
CII

[0946] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol), 4-咪唑-1-基甲基-苯基胺 (60mg, 0.35mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25mg, 0.027mmol), Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和碳酸铯 (0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷 /DMF (3/1, 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (40mg, 29%)。

[0947] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.12 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.12 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.46 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.02 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 492 (M+H) $^+$ 。

[0948] 实施例 159. 2-(4-氨基-苯氧基)-乙醇 (中间体 59)

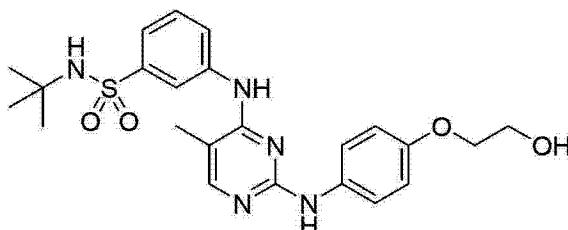
[0949]



[0950] 给 2-(4-硝基-苯氧基)-乙醇 (2.1g, 12mmol) 在 MeOH (30mL) 中的溶液中充氩气且然后添加 10wt% Pd/C (0.1 当量 wt)。在室内真空下给该混合物抽真空并且从氢气囊中再充氢气。再重复该循环并且将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将不均匀反应混合物通过 C 盐垫过滤, 用 MeOH 洗涤并且在真空中浓缩而得到标题化合物 (1.8g, 99%), 为棕色固体。MS (ES+) :m/z 154 (M+H)⁺。

[0951] 实施例 160. N-叔丁基-3-{2-[4-(2-羟基-乙氧基)-苯基氨基]-5-甲基-噻啶-4-基氨基}-苯磺酰胺 (化合物 CIII)

[0952]

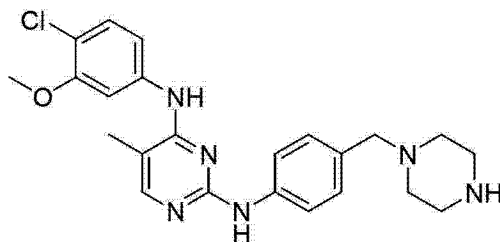


[0953] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol), 中间体 59 (55mg, 0.36mmol), Pd₂(dba)₃ (25mg, 0.027mmol), Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和碳酸铯 (0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷 / DMF (3/1, 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (15mg, 11%)。

[0954] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.12 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 3.69 (q, J=5.2Hz, 2H), 3.91 (t, J=5.1Hz, 2H), 4.82 (t, J=5.5Hz, 2H), 6.80 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.52 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.08-8.15 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.77 (s, 1H)。MS (ES+) :m/z 472 (M+H)⁺。

[0955] 实施例 161. N⁴-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N²-(4-哌嗪-1-基甲基-苯基)-噻啶-2,4-二胺 (化合物 CIV)

[0956]

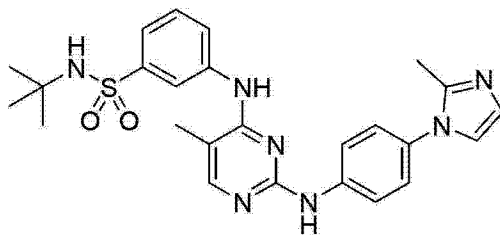


[0957] 将中间体 31 (0.10g, 0.35mmol), 4-(4-氨基-苄基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.12g, 0.41mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30mg, 0.033mmol), Xantphos (35mg, 0.06mmol) 和碳酸铯 (0.23g, 0.71mmol) 在二噁烷 /DMF (3/1, 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体并且浓缩滤液。通过快速硅胶色谱法纯化残余物 (己烷-60%EtOAc/己烷) 而得到 Boc-保护的前体。向该前体在 DCM (5mL) 中的溶液中加入 TFA (3mL)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 浓缩并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (13mg, 9%)。

[0958] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 2.11 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 4H), 2.83 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 7.08 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=8.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.99 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 439 (M+H)⁺。

[0959] 实施例 162. N-叔丁基-3-{5-甲基-2-[4-(2-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺 (化合物 CV)

[0960]



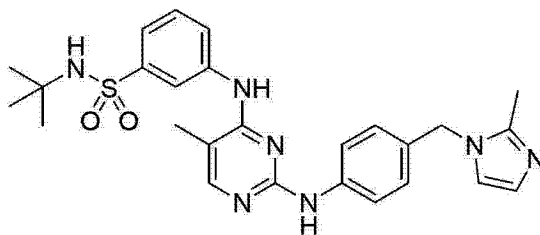
CV

[0961] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol), 4-(2-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺 (60mg, 0.35mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25mg, 0.027mmol), Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和碳酸铯 (0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷 /DMF (3/1, 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (30mg, 22%)。

[0962] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 6.87 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.26 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 492 (M+H)⁺。

[0963] 实施例 163. N-叔丁基-3-{5-甲基-2-[4-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺 (化合物 CVI)

[0964]



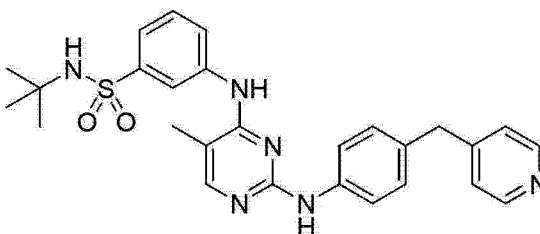
CVI

[0965] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol), 4-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-苯基胺 (65mg, 0.35mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25mg, 0.027mmol), Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和碳酸铯 (0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷 /DMF (3/1, 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (30mg, 21%)。

[0966] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 6.73 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.02 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 506 (M+H)⁺。

[0967] 实施例 164. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-吡啶-4-基甲基-苯基氨基)-咪唑-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 CVII)

[0968]



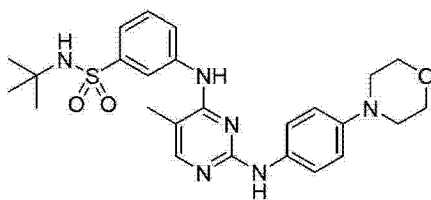
CVII

[0969] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol), 4-吡啶-4-基甲基-苯基胺 (65mg, 0.35mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25mg, 0.027mmol), Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和碳酸铯 (0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷 /DMF (3/1, 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (45mg, 32%)。

[0970] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 7.07 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.43 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.56 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.94 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 503 (M+H)⁺。

[0971] 实施例 165. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 CVIII)

[0972]



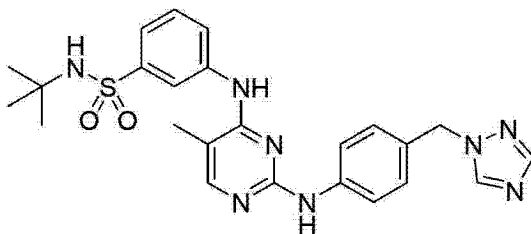
CVIII

[0973] 将中间体 33(0.10g, 0.28mmol), 4-吗啉-4-基-苯基胺(60mg, 0.34mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25mg, 0.027mmol), Xantphos(30mg, 0.052mmol) 和碳酸铯(0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷/DMF(3/1, 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160℃ 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液(30mL)。用 EtOAc(2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最小量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为灰色固体(45mg, 32%)。

[0974] ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.12(s, 9H), 2.12(s, 3H), 3.00(t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.73(t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 6.82(d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.52(m, 4H), 7.56(s, 1H), 7.89(s, 1H), 8.10-8.17(m, 2H), 8.52(s, 1H), 8.73(s, 1H)。MS(ES⁺): m/z 497(M+H)⁺。

[0975] 实施例 166. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-[1,2,4]三唑-1-基甲基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 CIX)

[0976]



CIX

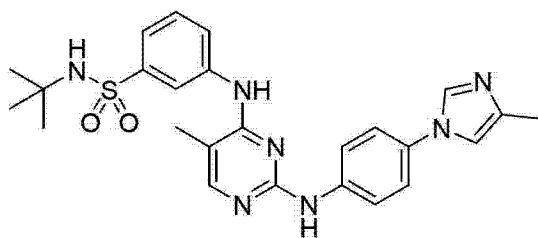
[0977] 将中间体 33(0.10g, 0.28mmol), 4-[1,2,4]三唑-1-基甲基-苯基胺(60mg, 0.34mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25mg, 0.027mmol), Xantphos(30mg, 0.052mmol) 和碳酸铯(0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷(4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160℃ 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液(30mL)。用 EtOAc(2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最小量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体(37mg, 27%)。

[0978] ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.17(s, 9H), 2.13(s, 3H), 5.29(s, 2H), 7.14(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.46(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.51(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.63(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.94(s, 1H), 7.95(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.13(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.59(s, 1H), 8.60(s, 1H),

9.04(s, 1H)。MS(ES⁺):m/z493(M+H)⁺。

[0979] 实施例 167. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-[4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 CX)

[0980]



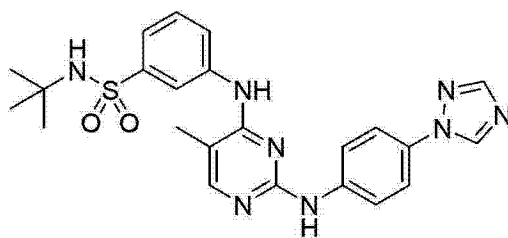
CX

[0981] 将中间体 33(0.10g, 0.28mmol), 4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺(60mg, 0.35mmol), Pd₂(dba)₃(25mg, 0.027mmol), Xantphos(30mg, 0.052mmol) 和碳酸铯(0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷(3mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160℃ 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液(30mL)。用 EtOAc(2x30mL 萃取合并的水层) 并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为灰白色固体(20mg, 15%)。

[0982] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 1.12(s, 9H), 2.15(s, 3H), 2.16(s, 3H), 7.30(s, 1H), 7.38(d, J=9.0Hz, 2H), 7.50-7.56(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.76(d, J=9.0Hz, 2H), 7.96(s, 1H), 7.97(s, 1H), 8.09-8.13(m, 2H), 8.63(s, 1H), 9.16(s, 1H)。MS(ES⁺):m/z492(M+H)⁺。

[0983] 实施例 168. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-[1,2,4]三唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 CXI)

[0984]



CXI

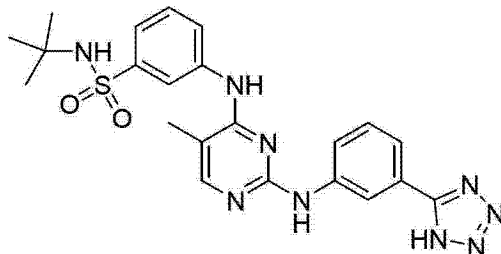
[0985] 将中间体 33(0.10g, 0.28mmol), 4-[1,2,4]三唑-1-基-苯基胺(55mg, 0.34mmol), Pd₂(dba)₃(25mg, 0.027mmol), Xantphos(30mg, 0.052mmol) 和碳酸铯(0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷(3mL) 的混合物密封在微波反应管内并且在 160℃ 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液(30mL)。用 EtOAc(2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体(40mg, 29%)。

[0986] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 1.12(s, 9H), 2.15(s, 3H), 7.50-7.58(m, 3H), 7.63(d,

$J=9.1\text{Hz}, 2\text{H}$), $7.83\text{ (d, } J=9.0\text{Hz, } 2\text{H})$, $7.99\text{ (s, } 1\text{H})$, $8.09\text{ (s, } 1\text{H})$, $8.10\text{--}8.15\text{ (m, } 1\text{H})$, $8.17\text{ (s, } 1\text{H})$, $8.66\text{ (s, } 1\text{H})$, $9.12\text{ (s, } 1\text{H})$, $9.27\text{ (s, } 1\text{H})$ 。MS (ES⁺) : m/z 479 (M+H)⁺。

[0987] 实施例 169. N-叔丁基-3-{5-甲基-2-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基氨基]-噻啉-4-基氨基}-苯磺酰胺 (化合物 CXII)

[0988]



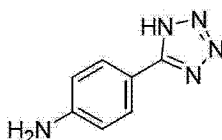
CXII

[0989] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol), 3-(1H-四唑-5-基)-苯基胺 (55mg, 0.34mmol), Pd₂(dba)₃ (25mg, 0.027mmol), Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和碳酸铯 (0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (15mg, 11%)。

[0990] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.13 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 7.26 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.38 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=7.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=8.1, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.27 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.08 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 480 (M+H)⁺。

[0991] 实施例 170. 4-(1H-四唑-5-基)-苯基胺 (中间体 60)

[0992]

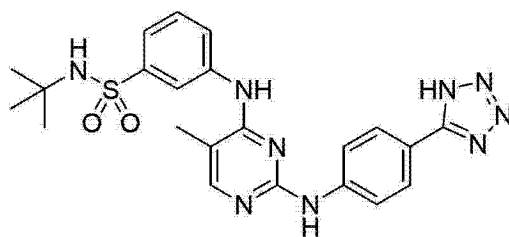


60

[0993] 在氩气环境中向 5-(4-硝基-苯基)-1H-四唑 (1.0g, 5.2mmol) 在 MeOH (30mL) 中的溶液中加入 10wt% Pd/C (0.1 当量 wt)。将该混合物抽真空, 再充氢气 (3 个循环) 并且在室温下搅拌 1.5 小时。将不均匀反应混合物通过 C 盐垫过滤, 用 MeOH 洗涤并且在真空中浓缩。将粗的氨基-化合物不经纯化用于下一步。MS (ES⁺) : m/z 162 (M+H)⁺。

[0994] 实施例 171. N-叔丁基-3-{5-甲基-2-[4-(1H-四唑-5-基)-苯基氨基]-噻啉-4-基氨基}-苯磺酰胺 (化合物 CXIII)

[0995]



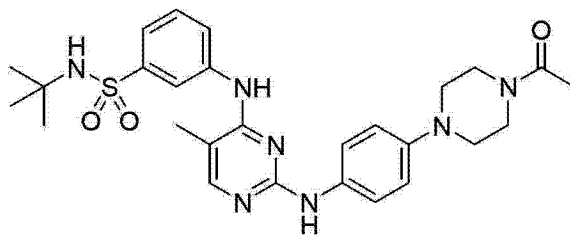
CXIII

[0996] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol), 中间体 60 (60mg, 0.37mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25mg, 0.027mmol), Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和碳酸铯 (0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷 / DMF (3/1; 4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最小量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (15mg, 11%)。

[0997] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.13 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.83 (s, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.13-8.19 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.34 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 480 (M+H)⁺。

[0998] 实施例 172.3-[2-[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-N-叔丁基-苯磺酰胺 (化合物 CXIV)

[0999]



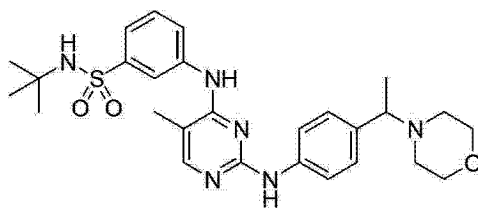
CXIV

[1000] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol), 1-[4-(4-氨基-苯基)-哌嗪-1-基]-乙酮 (80mg, 0.36mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25mg, 0.027mmol), Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和碳酸铯 (0.20g, 0.61mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最小量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为灰白色固体 (55mg, 37%)。

[1001] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.97 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.03 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.57 (q, $J=5.4\text{Hz}$, 4H), 6.85 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.46-7.52 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.10-8.17 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 538 (M+H)⁺。

[1002] 实施例 173.N-叔丁基-3-[5-甲基-2-[4-(1-吗啉-4-基-乙基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 CXV)

[1003]



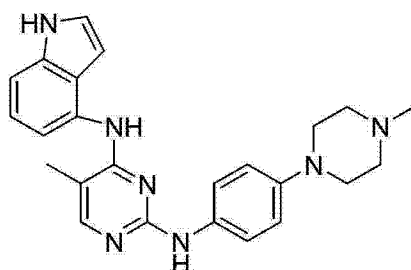
CXV

[1004] 将中间体 33 (0.10g, 0.28mmol), 4-(1-吗啉-4-基-乙基)-苯基胺 (80mg, 0.39mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30mg, 0.033mmol), Xantphos (35mg, 0.061mmol) 和碳酸铯 (0.26g, 0.80mmol) 在二噁烷 (4mL) 中的混合物密封在微波反应管内并且在 160°C 下用微波照射 20 分钟。在冷却至室温后, 除去盖并且过滤所得混合物。用 DCM 洗涤过滤的固体, 浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化残余物。合并校准的级分并且倾入饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL)。用 EtOAc (2x30mL) 萃取合并的水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥并且过滤。浓缩滤液且然后溶于最少量 EtOAc。加入己烷至固体沉淀。过滤后获得标题化合物, 为白色固体 (40mg, 27%)。

[1005] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 9H), 1.25 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H), 3.24 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.54 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 7.10 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.15 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 525 (M+H)⁺。

[1006] 实施例 174. N^4 -(1H-吡啶-4-基)-5-甲基- N^2 -(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CXVI)

[1007]



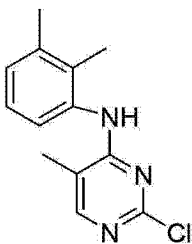
CXVI

[1008] 将中间体 32 (270mg, 0.9mmol), 4-溴-1H-吡啶 (196mg, 0.9mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91mg, 0.09mmol), Xantphos (157mg, 0.27mmol) 和碳酸铯 (1.2g, 3.6mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (100mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (55mg HCl 盐, 14%), 为白色固体。

[1009] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 2.22 (s, 3H), 2.79 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 3H), 2.98-3.03 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 2H), 3.46-3.48 (m, 2H), 3.64-3.66 (m, 2H), 6.35-6.36 (m, 1H), 6.63 (br d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.16 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.36 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 11.00 (br s, 1H), 11.38 (s, 1H), 12.16 (br s, H)。MS (ES⁺): m/z 414 (M+H)⁺。

[1010] 实施例 175. 2-氯-5-甲基-N-(2,3-二甲基苯基)嘧啶-4-胺 (中间体 61)

[1011]

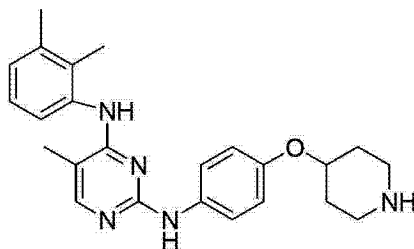


61

[1012] 将 2-氯-5-甲基吡啶-4-胺 (143.6mg, 1mmol), 1-溴-2,3-二甲基苯 (222mg, 1.2mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92mg, 0.1mmol), Xantphos (174mg, 0.3mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (150mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。将残余物溶于 EtOAc (10mL) 并且加入己烷 (100mL)。通过过滤收集固体并且用己烷洗涤而得到粗的标题化合物, 为黄色固体。

[1013] 实施例 176. 5-甲基-N⁴-(2,3-二甲基苯基)-N²-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)吡啶-2,4-二胺 (化合物 CXVII)

[1014]



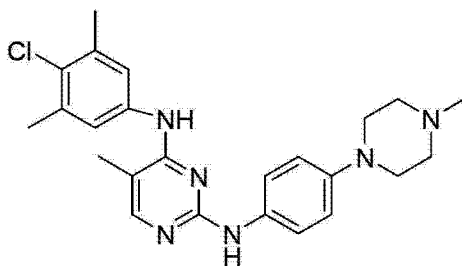
CXVII

[1015] 将中间体 61 (1.0mmol) 和 4-(4-氨基苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (292.4mg, 1.0mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (10mL) 中并且在 100°C 下加热 4 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (20mL) 并且中和至 pH ~ 7。用 EtOAc (30mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化粗产物而得到标题化合物 (105mg HCl 盐, 24%), 为黄色固体。

[1016] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.76-1.83 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.05-2.09 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.02-3.05 (m, 2H), 3.18 (br s, 2H), 4.53-4.56 (m, 1H), 6.72 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.11-7.14 (m, 3H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 404 (M+H)⁺。

[1017] 实施例 177. N⁴-(4-氯-3,5-二甲基苯基)-5-甲基-N²-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶-2,4-二胺 (化合物 CXVIII)

[1018]



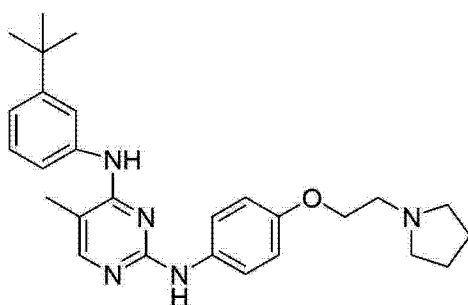
CXVIII

[1019] 将中间体 32 (240mg, 0.8mmol), 5-溴-2-氯-1,3-二甲基苯 (212mg, 0.96mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92mg, 0.1mmol), Xantphos (170mg, 0.3mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (100mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (63mg HCl 盐, 17%), 为白色固体。

[1020] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 2.15 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.80 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 3.06-3.14 (m, 4H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.75-3.77 (m, 2H), 6.93 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 11.13 (br s, 2H)。MS (ES⁺): m/z 437 (M+H)⁺。

[1021] 实施例 178. N^2 -(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)- N^4 -(3-叔丁基苯基)-5-甲基-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CXIX)

[1022]



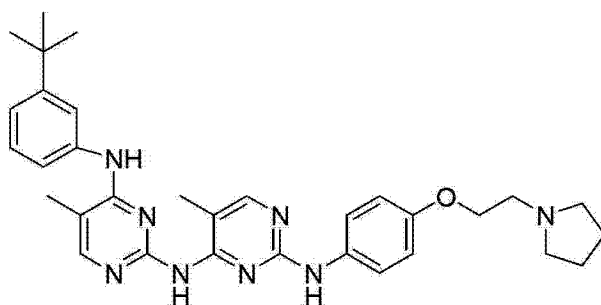
CXIX

[1023] 将中间体 41 (365mg, 1.32mmol) 和 4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺 (410mg, 1.98mmol) 悬浮于乙酸 (20mL) 中并且在 100°C 下加热 4 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (20mL) 并且中和至 pH ~ 7。用 EtOAc (30mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层, 用干燥 MgSO_4 并且过滤。在真空中浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化粗产物而得到标题化合物 (127mg HCl 盐, 20%), 为白色固体。

[1024] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.89-1.91 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.07-3.12 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 4H), 4.32 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.38 (m, 4H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.48 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 11.07 (br, 1H)。MS (ESI⁺): m/z 446 (M+H)⁺。

[1025] 实施例 179. N^2 -(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)- N^4 -(4-(3-叔丁基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CXX)

[1026]



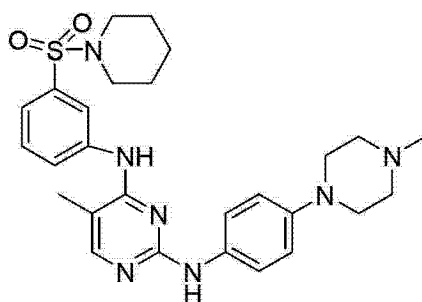
CXX

[1027] 将中间体 41 (210mg, 0.67mmol), 中间体 38 (185mg, 0.67mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55mg, 0.06mmol), Xantphos (104mg, 0.18mmol) 和碳酸铯 (782g, 2.4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (50mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (94mg HCl 盐, 24%), 为黄色固体。

[1028] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.29 (s, 9H), 1.84-1.88 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 4H), 4.29 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.34 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.57 (t, $J=1.9\text{Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.21 (brs, 1H), 10.68 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 553 (M+H)⁺。

[1029] 实施例 180. 5-甲基-N²-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N⁴-[3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CXXI)

[1030]



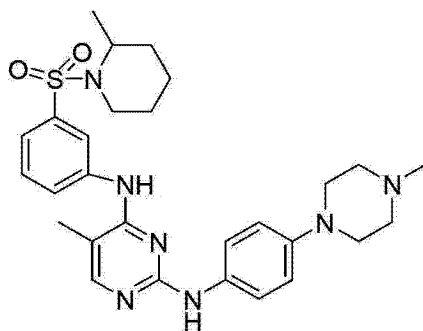
CXXI

[1031] 将中间体 32 (150mg, 0.5mmol), 1-(3-溴-苯磺酰基)-哌啶 (152mg, 0.5mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46mg, 0.05mmol), Xantphos (87mg, 0.15mmol) 和碳酸铯 (652mg, 2mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (20mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (84mg HCl 盐, 37%), 为白色固体。

[1032] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.30-1.34 (m, 2H), 1.50-1.55 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.81 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 2.88 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 4H), 3.04-3.16 (m, 4H), 3.47-3.51 (m, 2H), 3.75-3.77 (m, 2H), 6.33-6.34 (m, 1H), 6.95 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.83 (t, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 9.94 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.88 (br s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 522 (M+H)⁺。

[1033] 实施例 181. 5-甲基-N²-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N⁴-[3-(2-甲基-哌啶-1-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CXXII)

[1034]



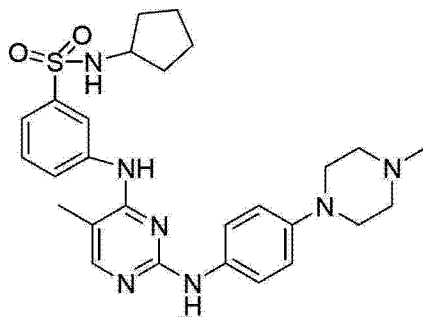
CXXII

[1035] 将中间体 32 (161mg, 0.54mmol), 1-(3-溴-苯磺酰基)-2-甲基-哌啶 (172mg, 0.54mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46mg, 0.05mmol), Xantphos (87mg, 0.15mmol) 和碳酸铯 (652mg, 2mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (20mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (10mg HCl 盐, 3%), 为白色固体。

[1036] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 0.98 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.15-1.21 (m, 1H), 1.36-1.40 (m, 3H), 1.47-1.53 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.80 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H), 2.94-2.99 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 4H), 3.47-3.49 (m, 2H), 3.59-3.61 (m, 2H), 3.73-3.76 (m, 2H), 4.08-4.10 (m, 1H), 6.93 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.58 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.96 (br, 1H), 9.95 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 11.00 (br s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 536 (M+H)⁺。

[1037] 实施例 182. N-环戊基-3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-噻啶-4-基氨基}-苯磺酰胺 (化合物 CXXIII)

[1038]



CXXIII

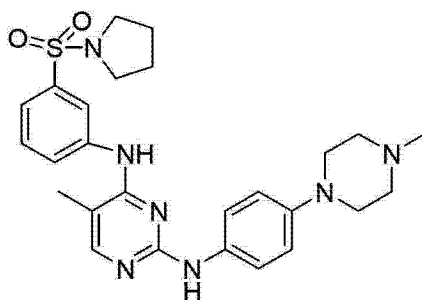
[1039] 将中间体 32 (229mg, 0.78mmol), 3-溴-N-环戊基-苯磺酰胺 (280mg, 0.92mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92mg, 0.1mmol), Xantphos (180mg, 0.3mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (100mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (130mg HCl 盐, 25%), 为白色固体。

[1040] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.27-1.36 (m, 4H), 1.36-1.58 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.80 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 3.05-3.15 (m, 4H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.47-3.49 (m, 2H), 3.74-3.76 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.59 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 7.92 (br, 2H), 7.93 (br, 1H), 9.96 (s, 1H),

10.45 (s, 1H), 11.98 (brs, 1H)。MS (ES⁺): m/z 522 (M+H)⁺。

[1041] 实施例 183. 5-甲基-N²-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N⁴-[3-(吡咯烷-1-磺酰基)苯基]-嘧啶-2,4-二胺(化合物 CXXIV)

[1042]



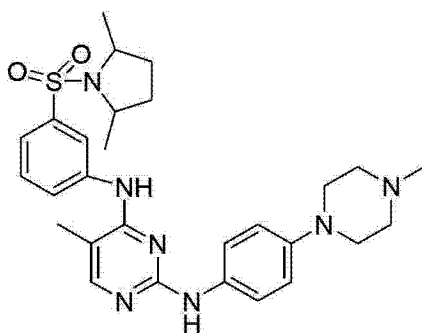
CXXIV

[1043] 将中间体 32 (298mg, 1.0mmol), 1-(3-溴-苯磺酰基)-吡咯烷 (360mg, 1.24mmol), Pd₂(dba)₃ (92mg, 0.1mmol), Xantphos (180mg, 0.3mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (100mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (200mg HCl 盐, 37%), 为白色固体。

[1044] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.61-1.65 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.80 (br, 3H), 3.06-3.16 (m, 10H), 3.74-3.77 (br, 2H), 6.94 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.91 (t, J=1.7Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.5Hz, 1H), 9.95 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 11.07 (br s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 508 (M+H)⁺。

[1045] 实施例 184. N⁴-[3-(2,5-二甲基-吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-N²-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺(化合物 CXXV)

[1046]



CXXV

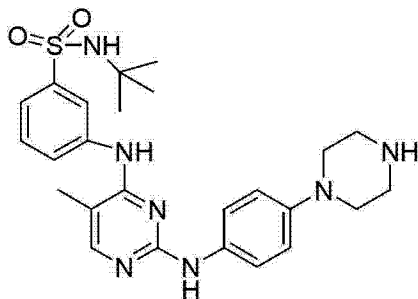
[1047] 将中间体 32 (298mg, 1.0mmol), 1-(3-溴-苯磺酰基)-2,5-二甲基-吡咯烷 (318mg, 1.0mmol), Pd₂(dba)₃ (92mg, 0.1mmol), Xantphos (180mg, 0.3mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (100mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (100mg HCl 盐, 17%), 为白色固体。

[1048] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.26 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.45-1.48 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.80 (d, J=4.6Hz, 3H), 3.06-3.15 (m, 4H), 3.47-3.50 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 3.74-3.76 (m, 2H), 6.94 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.59 (t, J=8.0Hz, 1H),

7.68(d, J=7.6Hz, 1H), 7.93(br, 2H), 8.02(br, 1H), 9.97(s, 1H), 10.47(s, 1H), 11.07(br s, 1H)。MS(ES⁺):m/z536(M+H)⁺。

[1049] 实施例 185. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-哌嗪-1-基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺(化合物 CXXVI)

[1050]



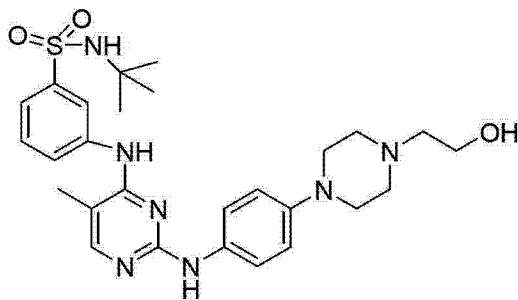
CXXVI

[1051] 将中间体 33(355mg, 1.0mmol), 4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(278mg, 1.0mmol), Pd₂(dba)₃(92mg, 0.1mmol), Xantphos(180mg, 0.3mmol) 和碳酸铯(1.3g, 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷(100mL)中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。将残余物溶于 CH₂Cl₂(10mL) 并且加入三氟乙酸(2mL)。将该混合物在室温下搅拌 4 小时, 此后加入 10%NaOH。分离有机层并且用 CH₂Cl₂(10mL x2) 萃取水层。干燥合并的有机层(Na₂SO₄)。在真空中除去溶剂。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物(62mg, 12%), 为白色固体。

[1052] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 1.10(s, 9H), 2.18(s, 3H), 3.20(br, 4H), 3.33(br, 4H), 6.94(d, J=9.0Hz, 2H), 7.25(d, J=9.0Hz, 2H), 7.57(t, J=8.0Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.71(d, J=8.1Hz, 1H), 7.87(br, 1H), 7.92(br, 1H), 7.96(br, 1H), 9.30(br, 1H), 9.96(s, 1H), 10.46(s, 1H)。MS(ES⁺):m/z496(M+H)⁺。

[1053] 实施例 186. N-叔丁基-3-(2-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基氨基}-嘧啶-4-基氨基)-苯磺酰胺(化合物 CXXVII)

[1054]



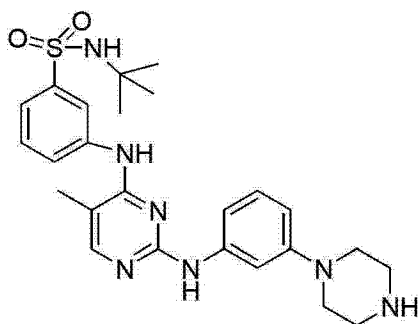
CXXVII

[1055] 将上述化合物 CXXVI(31mg, 0.06mmol) 溶于 DMF(10mL), 随后加入 2-溴乙醇(16mg, 0.13mmol) 和二异丙基乙胺(33mg, 0.25mmol)。将该混合物在室温下搅拌 48 小时。在真空中除去溶剂并且将残余物溶于 EtOAc(20mL)。用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤该溶液。干燥合并的有机层并且浓缩至 2mL 溶液, 随后添加 Et₂O(20mL)。通过离心收集固体并且转化成其 HCl 盐(10.7mg, 30%)。

[1056] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.09 (s, 9H), 2.17 (s, 3H), 3.12-3.23 (m, 4H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.69-3.74 (m, 2H), 3.83 (br, 2H), 4.13 (br, 2H), 6.94 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.57 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.87 (br, 1H), 7.93 (br, 1H), 7.95 (br, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.75 (br, 1H)。MS (ES+) : m/z 540 (M+H) $^+$ 。

[1057] 实施例 187. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(3-哌嗪-1-基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 CXXVIII)

[1058]



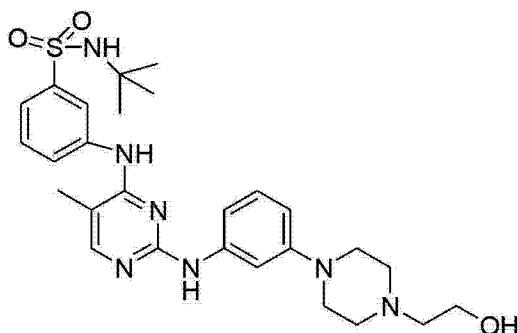
CXXVIII

[1059] 将中间体 33 (240mg, 0.67mmol), 4-(3-氨基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (166mg, 0.6mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55mg, 0.06mmol), Xantphos (104mg, 0.18mmol) 和碳酸铯 (782mg, 2.4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (100mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。将残余物溶于 CH_2Cl_2 (10mL) 并且加入三氟乙酸 (2mL)。将该混合物在室温下搅拌 4 小时, 此后加入 10%NaOH。分离有机层并且用 CH_2Cl_2 (10mL x2) 萃取水层。干燥合并的有机层 (Na_2SO_4)。在真空中除去溶剂。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (18mg, 6%), 为白色固体。

[1060] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.10 (s, 9H), 2.19 (s, 3H), 3.17 (br, 4H), 3.27-3.29 (m, 4H), 6.80 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.87 (br, 1H), 6.96 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.16 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.94 (br, 3H), 9.19 (br, 2H), 9.93 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 496 (M+H) $^+$ 。

[1061] 实施例 188. N-叔丁基-3-(2-{3-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]}-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 CXXIX)

[1062]



CXXIX

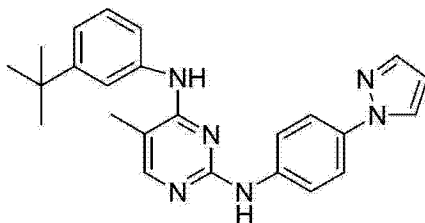
[1063] 将上述化合物 CXXVI (12mg, 0.024mmol) 溶于 DMF (10mL), 随后加入 2-溴乙醇

(6.1mg, 0.048mmol) 和二异丙基乙胺 (12mg, 0.092mmol)。将该混合物在室温下搅拌 48 小时。在真空中除去溶剂并且将残余物溶于 EtOAc (20mL)。用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤该溶液。干燥合并的有机层并且浓缩至 2mL 溶液, 随后添加 Et₂O (20mL)。通过离心收集固体并且转化成其 HCl 盐 (7mg, 51%)。

[1064] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.09 (s, 9H), 2.19 (s, 3H), 3.12-3.22 (m, 4H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.69-3.74 (m, 2H), 3.81 (br, 2H), 4.12 (br, 2H), 6.80 (br, 1H), 6.88 (br, 1H), 6.96 (br, 1H), 7.16 (br, 1H), 7.57 (br, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.94 (br, 3H), 9.94 (s, 1H), 10.49 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 540 (M+H)⁺。

[1065] 实施例 189. N²-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N⁴-(3-叔丁基苯基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CXXX)

[1066]



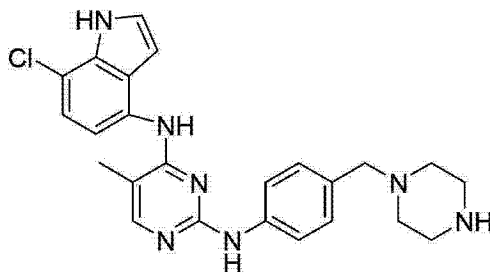
CXXX

[1067] 将中间体 41 (580mg, 2.1mmol) 和 4-(1H-吡唑-1-基)苯胺 (335mg, 2.1mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (10mL) 中并且在 100°C 下加热 4 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (20mL) 并且中和至 pH ~ 7。用 EtOAc (30mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化粗产物而得到标题化合物 (31mg, 4%), 为黄色固体。

[1068] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.24 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 6.53 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 9.81 (br s, 1H), 10.67 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 399 (M+H)⁺。

[1069] 实施例 190. N⁴-(7-氯-1H-吡唑-4-基)-5-甲基-N²-(4-((哌嗪-1-基)甲基)苯基)-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CXXXI)

[1070]



CXXXI

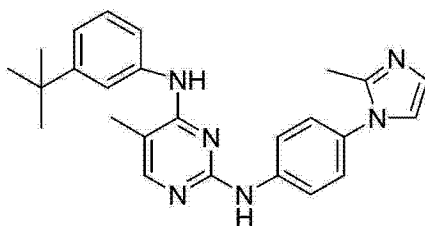
[1071] 将中间体 40 (150mg, 0.37mmol), 4-溴-7-氯-1H-吡唑 (87mg, 0.37mmol), Pd₂(dba)₃ (38mg, 0.04mmol), Xantphos (76mg, 0.12mmol) 和碳酸铯 (521mg, 1.6mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (50mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并

且在真空中浓缩滤液。将残余物溶于 CH_2Cl_2 (10mL) 并且加入三氟乙酸 (2mL)。将该混合物在室温下搅拌 4 小时, 此后加入 10%NaOH。分离有机层并且用 CH_2Cl_2 (10mL x2) 萃取水层。干燥合并的有机层 (Na_2SO_4)。在真空中除去溶剂。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (26mg, 15%), 为白色固体。

[1072] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 2. 21 (s, 3H) , 3. 30 (br, 4H) , 3. 50 (br, 4H) , 4. 42 (br, 2H) , 6. 91 (s, 1H) , 7. 11 (d, J=8. 3Hz, 1H) , 7. 40 (d, J=7. 5Hz, 1H) , 7. 42 (t, J=2. 7Hz, 1H) , 7. 70 (br, 4H) , 8. 03 (s, 1H) , 9. 87 (br, 1H) , 9. 95 (s, 1H) , 10. 64 (s, 1H) , 11. 64 (s, 1H) 。 MS (ES+) : m/z 448 (M+H)⁺。

[1073] 实施例 191. N^4 -(3-叔丁基苯基)-5-甲基- N^2 -(4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-嘧啶-2, 4-二胺 (化合物 CXXXII)

[1074]



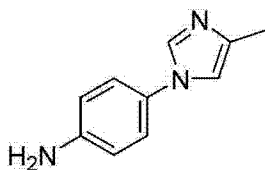
CXXXII

[1075] 将中间体 41 (180mg, 0. 65mmol) 和 4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺 (113mg, 0. 65mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55mg, 0. 06mmol), Xantphos (104mg, 0. 18mmol) 和碳酸铯 (782mg, 2. 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (100mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (78mg HCl 盐, 27%), 为白色固体。

[1076] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1. 26 (s, 9H) , 2. 21 (s, 3H) , 2. 50 (s, 3H) , 7. 31-7. 36 (m, 1H) , 7. 40 (t, J=7. 8Hz, 1H) , 7. 44 (d, J=8. 9Hz, 2H) , 7. 47 (d, J=8. 0Hz, 2H) , 7. 65 (d, J=8. 9Hz, 2H) , 7. 75 (d, J=2. 1Hz, 1H) , 7. 79 (d, J=2. 1Hz, 2H) , 8. 03 (s, 1H) , 10. 02 (s, 1H) , 11. 26 (s, 1H) 。 MS (ES+) : m/z 413 (M+H)⁺。

[1077] 实施例 192. 4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺 (中间体 62)

[1078]

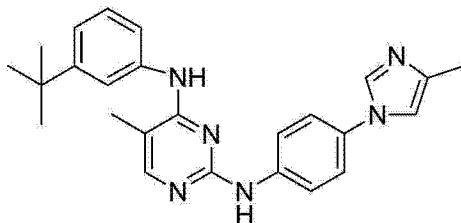


62

[1079] 向 1-氟-4-硝基苯 (1. 7g, 12mmol) 在 DMF (100mL) 中的溶液中加入 4-甲基-1H-咪唑 (0. 82g, 10mmol) 和 K_2CO_3 (11g, 80mmol)。将该混合物在氩气环境中回流状态下加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。将残余物溶于 EtOAc (100mL) 并且用盐水洗涤 (100mL x2)。干燥有机层并且浓缩。将固体溶于 MeOH 并且用 Ar 发泡 2 分钟, 此后加入 10%Pd-C。将氢化进行 4 小时。除去催化剂并且在真空中除去溶剂而得到标题化合物 (1. 5g, 87%), 为棕色固体。

[1080] 实施例 193. N⁴-(3-叔丁基苯基)-5-甲基-N²-(4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CXXXIII)

[1081]



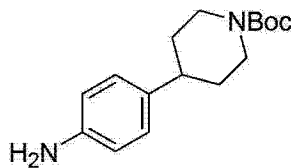
CXXXIII

[1082] 将中间体 41 (318mg, 1.15mmol) 和中间体 62 (200mg, 1.15mmol), Pd₂(dba)₃ (92mg, 0.1mmol), Xantphos (180mg, 0.3mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (100mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (66mg HCl 盐, 20%), 为白色固体。

[1083] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.26 (s, 9H), 2.19 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 7.30 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.44 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.59 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.68 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 9.53 (d, J=1.3Hz, 1H), 9.72 (br s, 1H), 10.81 (brs, 1H)。MS (ES+): m/z 413 (M+H)⁺。

[1084] 实施例 194. 4-(4-氨基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (中间体 63)

[1085]

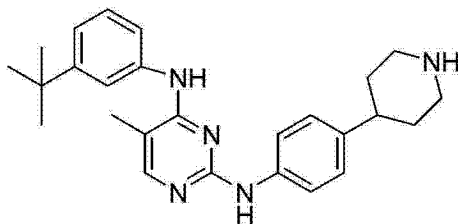


63

[1086] 向 4-(4-硝基苯基)哌啶 (412mg, 2mmol) 在 CH₂Cl₂ (100mL) 中的溶液中加入碳酸二-叔丁酯 (480mg, 2.2mmol) 和 N,N-二甲基吡啶-4-胺 (50mg, 0.4mmol)。将该混合物在室温下搅拌 20 小时。向该混合物中加入饱和 NaHCO₃ (100mL)。分离有机层并且用 CH₂Cl₂ (50mL x2) 萃取水层。干燥合并的有机溶液并且在真空中浓缩。将残余物溶于 MeOH 并且用 Ar 发泡 2 分钟, 此后加入 10%Pd-C。将氢化进行 4 小时。通过过滤除去催化剂并且在真空中除去溶剂而得到标题化合物 (460mg, 83%), 为白色固体。

[1087] 实施例 195. N⁴-(3-叔丁基苯基)-5-甲基-N²-(4-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CXXXIV)

[1088]



CXXXIV

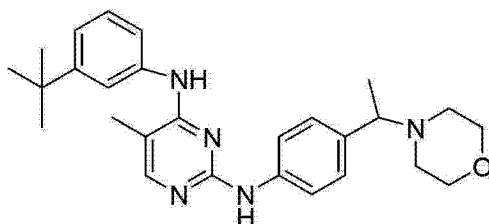
[1089] 将中间体 41 (170mg, 0.6mmol) 和中间体 63 (170mg, 0.6mmol) 的混合物悬浮于乙酸

(10mL) 中并且在 100°C 下加热 4 小时。将该混合物冷却至室温并且在减压下除去乙酸。将残余物溶于水 (20mL) 并且中和至 pH ~ 7。用 EtOAc (30mL) 萃取所得溶液并且分离有机层。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥并且过滤。在真空中浓缩滤液并且通过 HPLC 纯化粗产物而得到标题化合物 (8mg, 3%), 为白色固体。

[1090] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.26 (s, 9H), 1.76-1.88 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.36-3.40 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 9.73 (s, 1H), 10.45 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 416 (M+H)⁺。

[1091] 实施例 196N⁴-(3-叔丁基苯基)-5-甲基-N²-(4-(1-吗啉代乙基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CXXXV)

[1092]



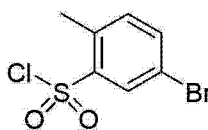
CXXXV

[1093] 将中间体 41 (276mg, 1.0mmol) 和 4-(1-吗啉代乙基)苯胺 (210mg, 1.0mmol), Pd₂(dba)₃ (92mg, 0.1mmol), Xantphos (180mg, 0.3mmol) 和碳酸铯 (1.3g, 4mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (100mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 20 小时。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (17mg HCl 盐, 4%), 为黄色固体。

[1094] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.26 (s, 9H), 1.66 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.79 (br, 2H), 2.92 (br, 1H), 3.61-3.64 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 2H), 3.94-3.99 (m, 2H), 7.32 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.42 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 5H), 7.97 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 11.72 (br s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 446 (M+H)⁺。

[1095] 实施例 197. 5-溴-2-甲基-苯磺酰氯 (中间体 64)

[1096]

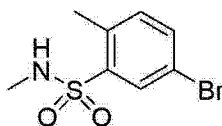


64

[1097] 剧烈搅拌溴化物 (1.99g, 11.61mmol) 并且用氯磺酸 (1.55mL, 23.22mmol) 处理。一旦加成完成, 将所得红色糖浆状物加热至 60°C。在 10 分钟后的反应 TLC 显示不存在原料并且通过倾倒在冰上使反应猝灭。通过用 EtOAc (2x150mL) 洗涤萃取产物。用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 过滤并且蒸发至得到黄色油状物 (2.2g, 70%)。

[1098] 实施例 198. 5-溴-2,N-二甲基-苯磺酰胺 (中间体 65)

[1099]

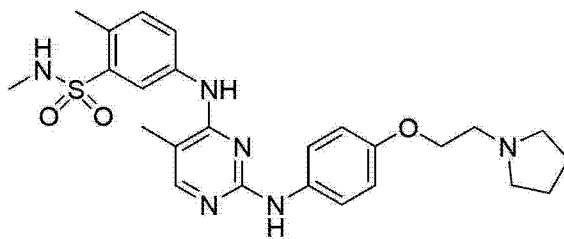


65

[1100] 用 2.0M 在 THF 中的甲胺溶液 (2.4mL, 4.8mmol) 处理中间体 64(0.43g, 1.58mmol) 在 DCM(5mL) 中的搅拌混悬液。16 小时后, 除去反应溶剂并且用 EtOAc(150mL) 稀释所得残余物且用水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 过滤并且蒸发至得到白色固体 (0.37g, 89%)。

[1101] 实施例 199. 2, N-二甲基-5-{5-甲基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺 (化合物 CXXXVI)

[1102]



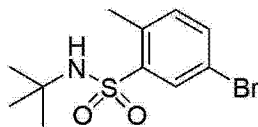
CXXXVI

[1103] 将中间体 65(0.14g, 0.52mmol), 中间体 38(0.14g, 0.43mmol), Pd₂(dba)₃(0.040g, 0.043mmol), Xantphos(0.050g, 0.087mmol) 和碳酸铯 (0.43g, 1.3mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (10mL) 中, 密封在微波反应管中并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。将该反应混合物冷却至室温并且离心沉降。淬析该反应并且在真空中浓缩有机相。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.052g, 24%)。

[1104] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 1.66-1.70(m, 4H), 2.08(s, 3H), 2.43(d, J=4.9Hz, 3H), 2.5(br s, 4H), 2.78, (t, J=5.7Hz), 4.00(t, J=5.9Hz), 6.79(d, J=9.0Hz, 2H), 7.31(d, J=9.7Hz, 1H), 7.42(q, J=9.8Hz, 1H), 7.49(d, J=9.0Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.97(d, J=2.3Hz, 1H), 8.07-8.09(m, 1H), 8.49(s, 1H), 8.75(s, 1H)。MS(ES⁺): m/z 497 (M+H)⁺。

[1105] 实施例 200. 5-溴-N-叔丁基-2-甲基-苯磺酰胺 (中间体 66)

[1106]

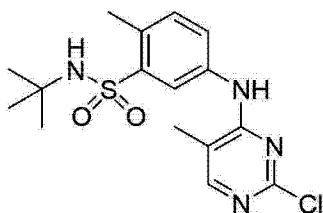


66

[1107] 用叔丁基胺 (1.4mL, 13.6mmol) 处理中间体 64(1.22g, 4.5mmol) 在 DCM(25mL) 中的搅拌混悬液。16 小时后, 除去反应溶剂并且将所得固体与水一起研磨。在真空中将固体干燥过夜 (1.3g, 94%)。

[1108] 实施例 201. N-叔丁基-5-(2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-苯磺酰胺 (中间体 67)

[1109]

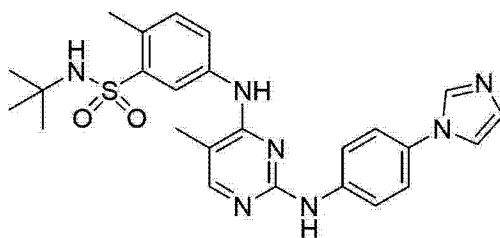


[1110] 67

[1111] 将中间体 66 (0.90g, 2.96mmol), 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.33g, 2.28mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.21g, 0.23mmol), Xantphos (0.264g, 0.46mmol) 和碳酸铯 (2.2g, 6.8mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (15mL) 中, 密封在微波反应管中并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。将该反应混合物冷却至室温并且离心沉降。淬析该反应并且在真空中浓缩有机相。用硅胶柱纯化残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.12g, 14%)。

[1112] 实施例 202N-叔丁基-5-[2-(4-咪唑-1-基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-苯磺酰胺 (化合物 CXXXVII)

[1113]



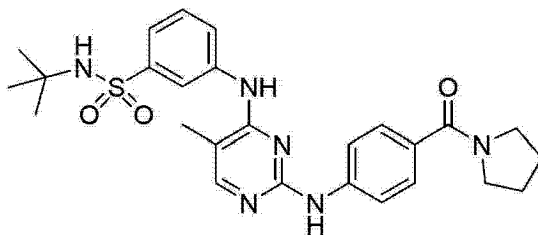
CXXXVII

[1114] 将中间体 67 (0.113g, 0.31mmol), 4-咪唑-1-基-苯基胺 (0.059g, 0.37mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.028g, 0.03mmol), Xantphos (0.036g, 0.06mmol) 和碳酸铯 (0.3g, 0.92mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (6mL) 中, 密封在微波反应管中并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。淬析该反应并且在真空中浓缩有机相。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.052g, 24%)。

[1115] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.12 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.16 (s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 492 (M+H)⁺。

[1116] 实施例 203. N-叔丁基-3-[5-甲基-2-[4-(吡咯烷-1-羰基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺 (化合物 CXXXVIII)

[1117]



[1118] CXXXVIII

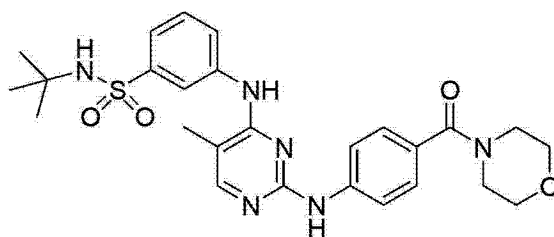
[1119] 将中间体 33 (0.11g, 0.32mmol), (4-氨基-苯基)-吡咯烷-1-基-甲酮 (0.072g,

0.38mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.029g, 0.032mmol), Xantphos (0.037g, 0.063mmol) 和碳酸铯 (0.3g, 0.95mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (6mL) 中, 密封在微波反应管中并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。淬析该反应并且在真空中浓缩有机相。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.040g, 25%)。

[1120] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.11 (s, 9H), 1.8 (br s, 4H), 2.14 (s, 3H), 3.44 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 4H), 7.38 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.70 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.08-8.10 (m, 2H), 8.60 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 509 (M+H) $^+$ 。

[1121] 实施例 204. N-叔丁基-3-{5-甲基-2-[4-(吗啉-4-羰基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺 (化合物 CXXXIX)

[1122]



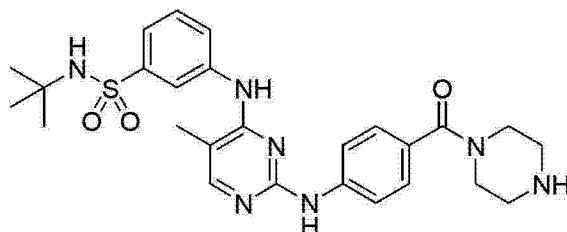
CXXXIX

[1123] 将中间体 33 (0.13g, 0.37mmol), (4-氨基-苯基)-吗啉-4-基-甲酮 (0.092g, 0.45mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.034g, 0.037mmol), Xantphos (0.043g, 0.075mmol) 和碳酸铯 (0.37g, 1.1mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (6mL) 中, 密封在微波反应管中并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。淬析该反应并且在真空中浓缩有机相。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.065g, 33%)。

[1124] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.11 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 3.49 (br s, 4H), 3.59 (br s, 4H), 5.75 (s, 1H), 7.25 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.71 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.06-8.08 (m, 2H), 8.65 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H)。MS (ES+) : m/z 525 (M+H) $^+$ 。

[1125] 实施例 205. N-叔丁基-3-{5-甲基-2-[4-(哌嗪-1-羰基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺 (化合物 CXL)

[1126]



CXL

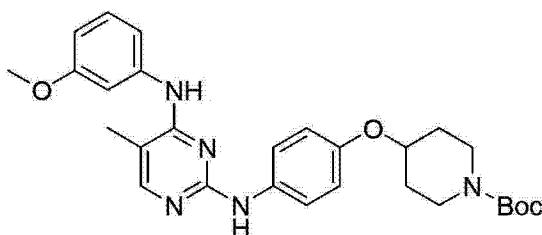
[1127] 将中间体 33 (0.12g, 0.33mmol), 4-(4-氨基-苯甲酰基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.12g, 0.45mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.030g, 0.037mmol), Xantphos (0.038g, 0.075mmol) 和碳酸铯 (0.33g, 1.1mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (6mL) 中, 密封在微波反应管中并且在 160°C 下用微波照射 15 分钟。淬析该反应并且在真空中浓缩有机相。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (25%-100% 在己烷中的 EtOAc)。然后用 20mL 20% 在 DCM 中的 TFA 溶液处理产物。随

后通过旋转蒸发除去溶剂。通过 HPLC 纯化所得物质残余物而得到标题化合物,为白色固体 (0.045g, 26%)。

[1128] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.11 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.82 (br s, 4H), 3.48 (br s, 4H), 7.24 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.71 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.06-8.08 (m, 2H), 8.65 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 524 (M+H)⁺。

[1129] 实施例 206. 4-(4-(4-(3-甲氧基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (中间体 68)

[1130]

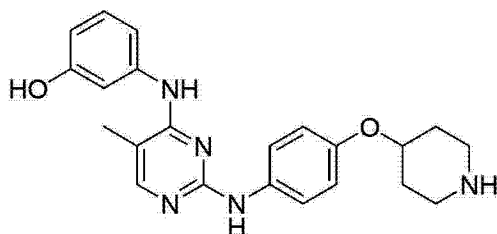


68

[1131] 将 1-溴-3-甲氧基苯 (69.5 μL , 0.56mmol), 中间体 42 (205mg, 0.51mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23mg, 0.03mmol), Xantphos (33mg, 0.06mmol) 和碳酸铯 (359mg, 1.10mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的混合物在 160°C 下的微波中照射 20 分钟。将该反应混合物冷却至室温, 过滤并且用 DCM 和 MeOH 冲洗滤液。在真空至浓缩合并的液体并且使用梯度快速色谱法纯化 (0-100% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到标题化合物, 为浅褐色固体 (215mg, 83%)。

[1132] 实施例 207. 3-(2-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯酚 (化合物 CXLI)

[1133]



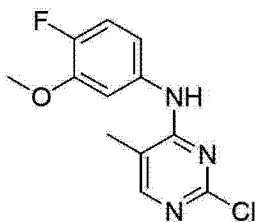
CXLI

[1134] 向中间体 68 (215mg, 0.42mmol) 在 DCM (4mL) 中的混合物中加入 BBr_3 (120 μL , 1.27mmol) 并且在室温下搅拌 64 小时。用 MeOH 使反应猝灭并且在真空中浓缩。通过制备型 HPLC 纯化残余物并且在真空中浓缩级分而得到标题化合物的 TFA 盐 (116mg, 56%)。将该 TFA 盐溶于 MeOH 并且使其通过 SPE PL- HCO_3MP^- 树脂柱, 在真空中浓缩, 与乙醚一起研磨并且过滤而得到标题化合物, 为白色固体 (31mg, 回收率 69%)。

[1135] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.51-1.60 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.02-3.09 (m, 2H), 4.28-4.36 (m, 1H), 6.48 (dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.06-7.11 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.27 (br s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 392 (M+H)⁺。

[1136] 实施例 208. (2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-胺 (中间体 69)

[1137]

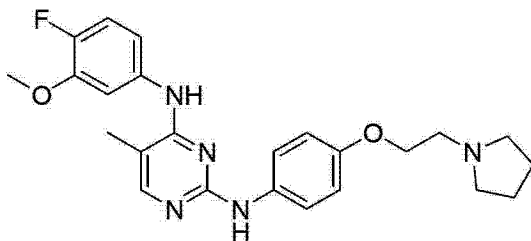


69

[1138] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (1.2g, 8.1mmol), 4-溴-1-氟-2-甲氧基-苯 (1.8g, 8.9mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.74g, 0.81mmol), Xantphos (0.93g, 1.6mmol) 和碳酸铯 (7.88g, 24.2mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (60mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 5 小时。将该反应混合物冷却至室温并且用 DCM (30mL) 稀释。过滤该混合物并且在真空中浓缩滤液。通过快速硅胶色谱法纯化残余物而得到标题化合物 (0.3g, 14%), 为浅褐色固体。

[1139] 实施例 209. N^4 -(4-氟-3-甲氧基-苯基)-5-甲基- N^2 -[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CXLII)

[1140]

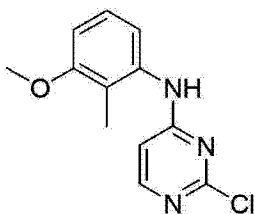


CXLII

[1141] 将中间体 69 (0.1g, 0.37mmol) 和 4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺 (0.16g, 0.75mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (10mL) 中并且加热至 110°C 下 16 小时。将该反应混合物冷却至室温并且在真空中浓缩。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (0.03g, 17%), 为绿色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.88 (br s, 2H), 2.0 (br s, 2H), 2.15 (s, 3H), 3.08 (br s, 2H), 3.55 (br s, 4H), 3.7 (s, 3H), 4.32 (br s, 2H), 6.9 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.13 (br s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 10.48 (br s, 1H), 10.92 (brs, 1H)。MS (ES⁺): m/z 438 (M+H)⁺。

[1142] 实施例 210. (2-氯-嘧啶-4-基)-(3-甲氧基-2-甲基-苯基)-胺 (中间体 70)

[1143]



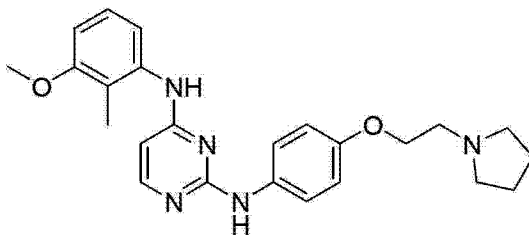
70

[1144] 将 3-甲氧基-2-甲基-苯基胺 (0.68g, 5mmol) 和 2,4-二氯-嘧啶 (0.74g, 5mmol) 的混合物悬浮于乙醇 (10mL) 中并且在室温下搅拌 20 小时。用 DCM (50mL) 稀释该反应混合物, 过滤并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物而得到标题化合物 (0.085g,

7%), 为黄色固体。

[1145] 实施例 211. N⁴-(3-甲氧基-2-甲基-苯基)-N²-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CXLIII)

[1146]



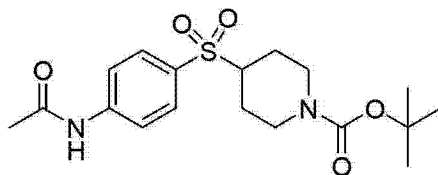
CXLIII

[1147] 将中间体 70 (0.08g, 0.32mmol) 和 4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺 (0.13g, 0.64mmol) 的混合物悬浮于乙酸 (10mL) 中并且加热至 80°C 下 16 小时。将该反应混合物冷却至室温并且在真空至浓缩。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物 (0.03g, 17%), 为灰色固体。

[1148] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.89 (br s, 2H), 2.0 (br s, 4H), 3.08 (br s, 2H), 3.4 (br s, 4H), 3.54 (br s, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.31 (br s, 2H), 6.86 (br s, 2H), 6.97 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.26 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.89 (s, 1H), 9.73 (br s, 1H), 10.62 (br s, 2H), 11.01 (br s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 420 (M+H)⁺。

[1149] 实施例 212. 4-(4-乙酰基氨基-苯磺酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (中间体 71)

[1150]

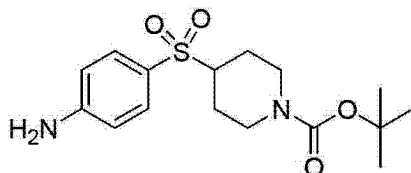


71

[1151] 将 4-(4-溴-苯磺酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (4g, 9.92mmol), 乙酰胺 (0.88g, 14.9mmol), Pd₂(dba)₃ (0.46g, 0.49mmol), Xantphos (0.56g, 0.99mmol) 和 碳酸铯 (9.7g, 29.8mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (60mL) 中并且在回流状态下和氩气环境中加热 4 小时。将该反应混合物冷却至室温并且倾倒在冰上。通过过滤收集所得黄色固体并且干燥。通过硅胶快速色谱法纯化粗产物而得到标题化合物, 为浅褐色固体 (3.12g, 82%)。

[1152] 实施例 213. 4-(4-氨基-苯磺酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (中间体 72)

[1153]



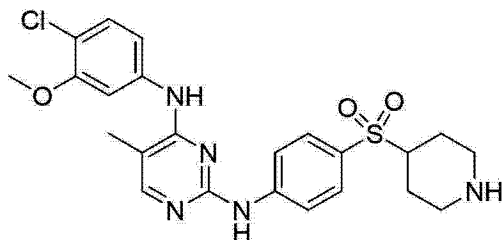
72

[1154] 用 60mL Claisen's 碱 (溶于 63mL H₂O 的用 MeOH 稀释至 250mL 的 88gKOH) 稀释中间体 71 (2.6g, 6.7mmol) 的混悬液并且加热至 90°C。2 小时后, 使反应从加热中脱离, 冷

却至室温并且用水 (50mL 稀释)。通过抽滤收集灰色固体,用水洗涤并且干燥过夜 (2.2g, 97%)。

[1155] 实施例 214. N⁴-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N²-[4-(哌啶-4-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CXLIV)

[1156]



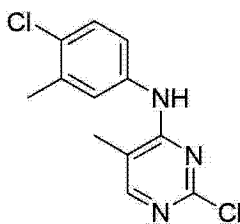
CXLIV

[1157] 将中间体 31 (0.14g, 0.51mmol), 中间体 72 (0.19g, 0.56mmol), Pd₂(dba)₃ (0.046g, 0.051mmol), Xantphos (0.59g, 0.1mmol) 和碳酸铯 (0.5g, 1.52mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (8mL) 中并且在 160°C 下用微波 15 分钟。将该反应混合物冷却至室温并且离心沉降。然后淬析溶剂并且蒸发。通过硅胶快速色谱法纯化所得残余物而得到标题化合物的 N-保护的前体。用 20% 在 DCM 中的 TFA 溶液处理这些固体并且即刻蒸发。将残余物溶于最少量 EtOAc 并且滴加至大量过量的乙醚中。通过过滤收集所得淡黄色粉末并且干燥 (0.16g, 55%)。

[1158] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.61-1.69 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.86 (q, J=12Hz, 2H), 3.35 (d, J=12.6Hz, 2H), 3.64 (tt, J=11.7Hz, J=3.8Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 7.34 (dd, J=8.7Hz, J=2.0Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.6 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.6-8.63 (m, 1H), 8.89 (br s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 488 (M+H)⁺。

[1159] 实施例 215. (4-氯-3-甲基-苯基)-(2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-胺 (中间体 73)

[1160]

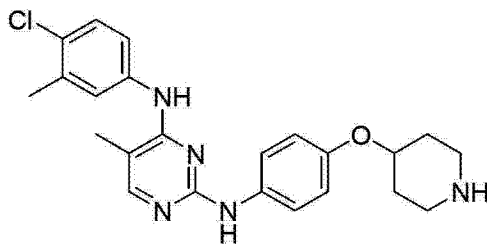


73

[1161] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.34g, 2.34mmol), 4-溴-1-氯-2-甲基-苯 (0.58g, 2.8mmol), Pd₂(dba)₃ (0.21g, 0.23mmol), Xantphos (0.47g, 0.47mmol) 和碳酸铯 (2.3g, 7mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (9mL) 中, 在 160°C 下用微波 20 分钟。将该反应混合物冷却至室温并且离心沉降。然后淬析溶剂并且蒸发。通过快速硅胶色谱法纯化所得残余物而得到标题化合物, 为黄色固体 (0.24g, 38%)。

[1162] 实施例 216. N⁴-(4-氯-3-甲基-苯基)-5-甲基-N²-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CXLV)

[1163]



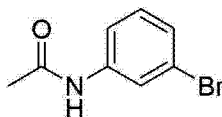
CXLV

[1164] 用 HOAc (5mL) 稀释中间体 73 (0.071g, 0.27mmol) 和 4-(4-氨基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.1g, 0.35mmol) 的混合物并且在 150°C 下用微波照射 15 分钟。然后除去溶剂并且用 HPLC 纯化所得残余物。分离标题化合物, 为白色固体 (0.025g, 22%)。

[1165] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) : δ 1.76-1.83 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.10 (br s, 2H), 3.16 (br s, 2H), 4.58-4.61 (m, 1H), 6.93 (d, J=9Hz, 2H), 7.34-7.39 (m, 3H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 9.38 (br s, 1H), 10.0 (br s, 1H)。MS (ES+) : m/z 424 (M+H) $^+$ 。

[1166] 实施例 217. N-(3-溴-苯基)-乙酰胺 (中间体 74)

[1167]

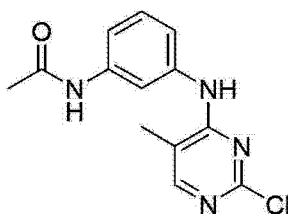


74

[1168] 用 DIEA (2.3mL, 13.3mmol) 处理 3-溴-苯基胺 (1.04g, 6mmol) 的溶液并且冷却至 0°C。通过注射器滴加乙酰氯 (0.47mL, 6.7mmol)。使反应恢复到室温并且搅拌 1 小时。然后将反应倾倒在水上并且洗涤一次。蒸发有机相至得到浅褐色固体 (1.25g, 98%)。

[1169] 实施例 218. N-[3-(2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-乙酰胺 (中间体 75)

[1170]

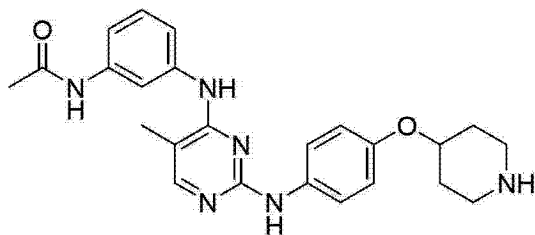


75

[1171] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.71g, 4.9mmol), 中间体 74 (1.25g, 5.9 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.45g, 0.49mmol), Xantphos (0.57g, 0.98mmol) 和碳酸铯 (4.8g, 14.7mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (40mL) 中, 回流 18 小时。然后将该反应混合物冷却至室温, 过滤并且蒸发溶剂。通过快速硅胶色谱法纯化所得残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.44, 32%)。

[1172] 实施例 219. N-(3-{5-甲基-2-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯基)-乙酰胺 (化合物 CXLVI)

[1173]



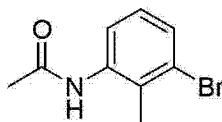
CXLVI

[1174] 用 HOAc (5mL) 稀释中间体 75 (0.074g, 0.27mmol) 和 4-(4-氨基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.1g, 0.35mmol) 的混合物并且在 150°C 下用微波照射 15 分钟。然后除去溶剂并且用 HPLC 纯化所得残余物。分离标题化合物, 为白色固体 (0.072g, 62%)。

[1175] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 1.74-1.81 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 3.09 (br s, 2H), 3.24 (br s, 2H), 4.54-4.57 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.39 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 9.67 (s, 1H), 10.0 (br s, 1H), 10.2 (br s, 1H)。MS (ES $^+$): m/z 433 (M+H) $^+$ 。

[1176] 实施例 220. N-(3-溴-2-甲基-苯基)-乙酰胺 (中间体 76)

[1177]

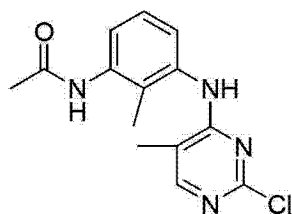


76

[1178] 用 DIEA (8.4mL, 48mmol) 处理 3-溴-2-甲基-苯基胺 (4.1g, 21.9mmol) 的溶液并且冷却至 0°C。通过注射器滴加乙酰氯 (1.7mL, 24.1mmol)。使反应恢复到室温并且搅拌 1 小时。然后将反应倾倒在冰水上并且洗涤一次。蒸发有机相至得到灰白色固体。与己烷一起研磨而得到标题化合物, 为白色固体 (4.4g, 89%)。

[1179] 实施例 221. N-[3-(2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-苯基]-乙酰胺 (中间体 77)

[1180]

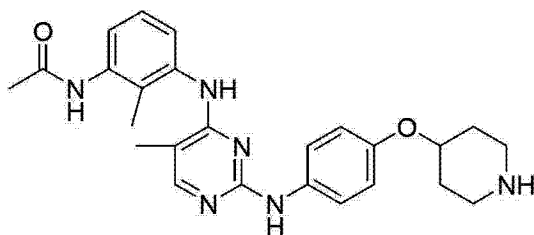


77

[1181] 将 2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基胺 (0.86g, 5.9mmol), 中间体 76 (1.6g, 7.1mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.55g, 0.59mmol), Xantphos (0.69g, 1.2mmol) 和碳酸铯 (5.8g, 17.8mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (40mL) 中, 回流 16 小时。然后将该反应混合物冷却至室温, 过滤并且蒸发溶剂。通过快速硅胶色谱法纯化所得残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.56g, 32%)。

[1182] 实施例 222. N-(2-甲基-3-{5-甲基-2-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯基)-乙酰胺 (化合物 CXLVII)

[1183]



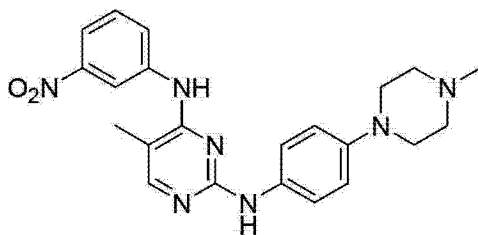
CXLVII

[1184] 用 HOAc (5mL) 稀释中间体 77 (0.15g, 0.5mmol) 和 4-(4-氨基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.19g, 0.65mmol) 的混合物并且在 150°C 下用微波照射 15 分钟。然后除去溶剂并且用 HPLC 纯化所得残余物。分离标题化合物, 为白色固体 (0.091g, 41%)。

[1185] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.71-1.78 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 8H), 2.16 (s, 3H), 3.09 (br s, 2H), 3.24 (br s, 2H), 4.50-4.52 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.27 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.84 (br s, 1H), 10.34 (br s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 447 (M+H)⁺。

[1186] 实施例 223.5-甲基-N²-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N⁴-(3-硝基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺 (中间体 78)

[1187]

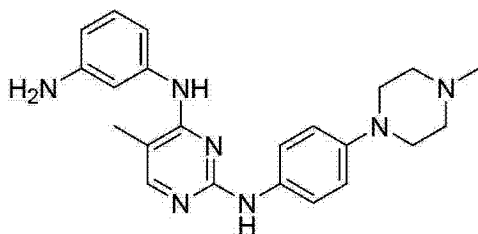


78

[1188] 将 1-溴-3-硝基-苯 (0.77g, 3.8mmol), 中间体 32 (0.95g, 3.2mmol), Pd₂(dba)₃ (0.29g, 0.32mmol), Xantphos (0.37g, 0.64mmol) 和碳酸铯 (3.1g, 9.6mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (40mL), 回流 16 小时。然后将该反应混合物冷却至室温, 过滤并且蒸发溶剂。通过硅胶快速色谱法纯化所得残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.53g, 40%)。

[1189] 实施例 224.N⁴-(3-氨基-苯基)-5-甲基-N²-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺 (中间体 79)

[1190]

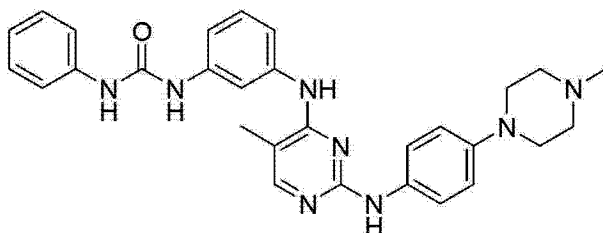


79

[1191] 用氩气净化中间体 78 (0.23g, 0.54mmol) 在 MeOH (25mL) 中的淤浆并且用 Pd/C10%wt. (0.18g) 处理。用氢气取代反应气体并且搅拌 4 小时。然后除去氢气囊并且使氩气流过反应, 此后通过 C 盐过滤。然后蒸发溶剂至得到淡棕色固体 (0.17g, 83%)。

[1192] 实施例 225. 1-(3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯基)-3-苯基-脲 (化合物 CXLVIII)

[1193]



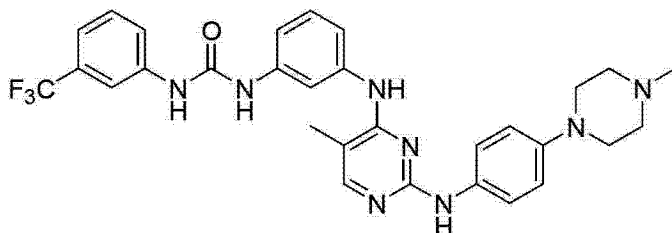
CXLVIII

[1194] 用异氰酸苯酯 (0.058mL, 0.54mmol) 处理中间体 79 (0.17g, 0.45mmol) 在 DCM (10mL) 中的混悬液并且搅拌 1 小时。然后除去反应溶剂并且通过 HPLC 纯化所得残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.075g, 33%)。

[1195] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ 2.09 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.30-2.32 (m, 4H), 2.92-2.94 (m, 4H), 6.74 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 5H), 7.45 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 509 (M+H)⁺。

[1196] 实施例 226. 1-(3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲 (化合物 CXLIX)

[1197]



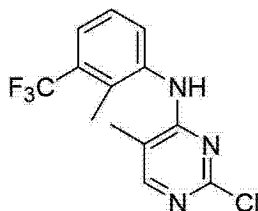
CXLIX

[1198] 用 1-异氰酸酯基-3-三氟甲基-苯 (0.043mL, 0.31mmol) 处理中间体 79 (0.1g, 0.26mmol) 在 DCM (8mL) 中的混悬液并且搅拌 1 小时。然后除去反应溶剂并且通过 HPLC 纯化所得残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.039g, 26%)。

[1199] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ 2.16 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.86 (br s, 2H), 3.08 (br s, 2H), 3.42 (br s, 2H), 3.69 (br s, 2H), 6.88 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.20 (br s, 1H), 7.29-7.33 (m, 5H), 7.52 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.71 (br s, 1H), 10.1 (br s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 577 (M+H)⁺。

[1200] 实施例 227. (2-氯-5-甲基-嘧啶-4-基)-(2-甲基-3-三氟甲基-苯基)-胺 (中间体 80)

[1201]

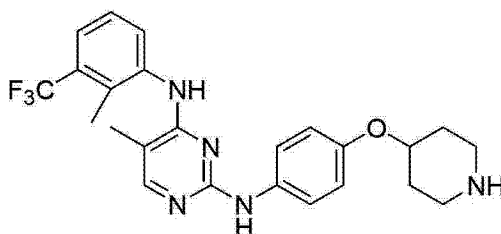


80

[1202] 将 2-氯-5-甲基-咪唑-4-基胺 (0.18g, 5.9mmol), 1-溴-2-甲基-3-三氟甲基-苯 (0.33g, 1.4mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.12g, 0.13mmol), Xantphos (0.15g, 0.25mmol) 和碳酸铯 (1.23g, 3.8mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (8mL), 在 160°C 下用微波 18 分钟。然后离心沉降反应容器并且离心, 随后蒸发溶剂并且通过快速硅胶色谱法纯化所得残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.095g, 25%)。

[1203] 实施例 228. 5-甲基-N⁴-(2-甲基-3-三氟甲基-苯基)-N²-[4-(咪唑-4-基氧基)-苯基]-咪唑-2,4-二胺 (化合物 CL)

[1204]



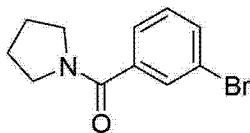
CL

[1205] 用 HOAc (5mL) 稀释中间体 80 (0.058g, 0.2mmol) 和 4-(4-氨基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.073g, 0.25mmol) 的混合物并且在 150°C 下用微波 15 分钟。然后除去溶剂并且用 HPLC 纯化所得残余物。分离标题化合物, 为白色固体 (0.025g, 30%)。

[1206] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.71-1.78 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.08 (br s, 2H), 3.22 (br s, 2H), 4.50-4.52 (m, 1H), 6.70 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.54 (t, $J=7.8$, 1H), 7.62 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.61 (brs, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.34 (br s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 458 (M+H)⁺。

[1207] 实施例 229. (3-溴-苯基)-吡咯烷-1-基-甲酮 (中间体 81)

[1208]



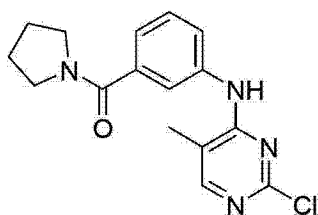
81

[1209] 将 3-溴-苯甲酰氯 (2.7g, 12mmol) 在 DCM (40mL) 中的溶液冷却至 0°C 并且用吡咯烷 (3mL, 36.8mmol) 处理。使反应达到室温并且搅拌 4 小时。然后将混合物倾倒在水上并且洗涤一次。然后用盐水洗涤有机相, 用硫酸钠干燥, 过滤并且蒸发至得到琥珀色油状物 (3.1g, 100%)。

[1210] 实施例 230. [3-(2-氯-5-甲基-咪唑-4-基氨基)-苯基]-吡咯烷-1-基-甲

酮 (中间体 82)

[1211]

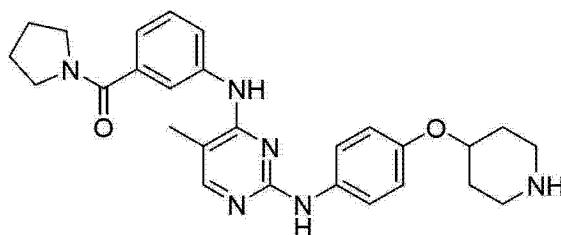


82

[1212] 将 2-氯-5-甲基-吡啶-4-基胺 (0.22g, 1.5mmol), 中间体 81 (0.46g, 1.8mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.14g, 0.15mmol), Xantphos (0.17g, 0.3mmol) 和碳酸铯 (1.5g, 4.5mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (8mL) 中, 在 160°C 下用微波 18 分钟。然后将反应容器离心沉降并且滗析, 随后蒸发溶剂通过快速硅胶色谱法纯化所得残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.25g, 53%)。

[1213] 实施例 231. (3-{5-甲基-2-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基氨基]-吡啶-4-基氨基}-苯基)-吡咯烷-1-基-甲酮 (化合物 CLI)

[1214]



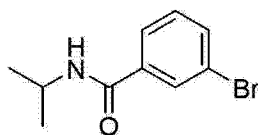
CLI

[1215] 用 HOAc (6mL) 稀释中间体 82 (0.1g, 0.32mmol) 和 4-(4-氨基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.12g, 0.41mmol) 的混合物并且在 150°C 下用微波 15 分钟。然后除去溶剂并且用 HPLC 纯化所得残余物。分离标题化合物, 为白色固体 (0.005g, 3%)。

[1216] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.74-1.81 (m, 4H), 1.83-1.88 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.25 (br s, 2H), 3.34 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.46 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.45-4.59 (m, 1H), 6.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=7.8$, 1H), 7.67 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 9.64 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 473 (M+H)⁺。

[1217] 实施例 232. 3-溴-N-异丙基-苯甲酰胺 (中间体 83)

[1218]



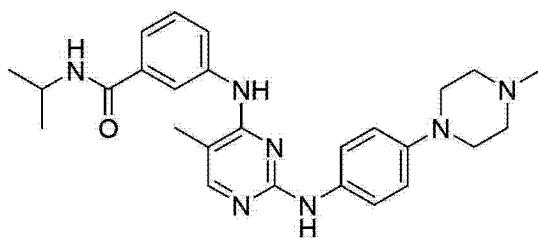
83

[1219] 将 3-溴-苯甲酰氯 (0.83g, 3.8mmol) 在 DCM (40mL) 中的溶液冷却至 0°C 并且用异丙胺 (0.96mL, 11.32mmol) 处理。使反应达到室温并且搅拌 24 小时。然后将混合物倾倒在 水上并且洗涤一次。然后用盐水洗涤有机相, 用硫酸钠干燥, 过滤并且蒸发至得到白色固体

(0.6g, 66%)。

[1220] 实施例 233. N-异丙基-3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-噻啉-4-基氨基}-苯甲酰胺 (化合物 CLII)

[1221]



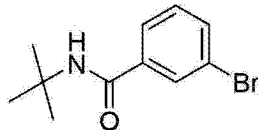
CLII

[1222] 将中间体 32 (0.1g, 0.34mmol), 中间体 83 (0.13g, 0.54mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.031g, 0.034mmol), Xantphos (0.039g, 0.067mmol) 和碳酸铯 (0.33g, 1mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (8mL) 中, 在 160°C 下用微波 15 分钟。然后离心沉降反应容器并且离心, 随后蒸发溶剂并且通过 HPLC 纯化所得残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.011g, 7%)。

[1223] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.14 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H), 2.16 (s, 4H), 2.87 (s, 4H), 3.10 (br s, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.45 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.70 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 9.70 (br s, 1H), 9.94 (br s, 1H), 10.2 (br s, 1H)。MS (ES⁺): m/z 460 (M+H)⁺。

[1224] 实施例 234. 3-溴-N-叔丁基-苯甲酰胺 (中间体 84)

[1225]

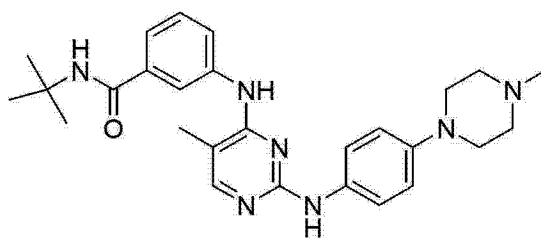


84

[1226] 将 3-溴-苯甲酰氯 (0.83g, 3.8mmol) 在 DCM (10mL) 中的溶液冷却至 0°C 并且用叔丁基胺 (1.2mL, 11.3mmol) 处理。使反应达到室温并且搅拌 4 小时。然后将混合物倾倒在水上并且洗涤一次。然后用盐水洗涤有机相, 用硫酸钠干燥, 过滤并且蒸发至得到琥珀色油状物 (0.9g, 94%)。

[1227] 实施例 235. N-叔丁基-3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-噻啉-4-基氨基}-苯甲酰胺 (化合物 CLIII)

[1228]



CLIII

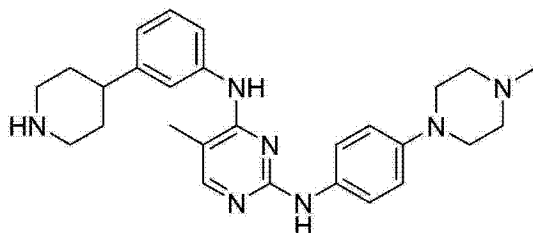
[1229] 将中间体 32 (0.1g, 0.34mmol), 中间体 84 (0.1g, 0.4mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.031g, 0.034mmol), Xantphos (0.039g, 0.067mmol) 和碳酸铯 (0.33g, 1mmol) 的混合物悬浮于二噁

烷 (8mL) 中, 在 160℃ 下用微波 15 分钟。然后离心沉降反应容器并且离心, 随后蒸发溶剂并且通过 HPLC 纯化所得残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.055g, 35%)。

[1230] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.36 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.43 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 4H), 3.00 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 4H), 6.74 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.35 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.74 (s, 1H)。
MS (ES+) : m/z 474 (M+H) $^+$

[1231] 实施例 236. 5-甲基-N²-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N⁴-(3-哌啶-4-基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CLIV)

[1232]



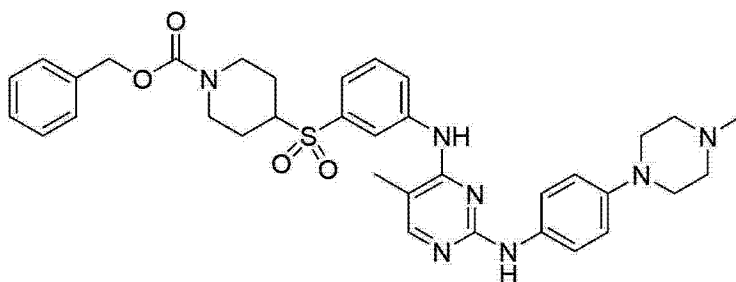
CLIV

[1233] 将中间体 32 (0.08g, 0.27mmol), 4-(3-溴-苯基)-哌啶 (0.084g, 0.35mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.025g, 0.027mmol), Xantphos (0.031g, 0.054mmol) 和碳酸铯 (0.26g, 0.81mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (8mL) 中, 在 160℃ 下用微波 15 分钟。然后离心沉降反应容器并离心。随后蒸发溶剂并且通过 HPLC 纯化所得残余物而得到标题化合物, 为白色固体 (0.007g, 6%)。

[1234] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) : δ 1.74-1.79 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.43 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 4H), 3.00 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 4H), 6.76 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.68 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.67 (s, 1H)。
MS (ES+) : m/z 458 (M+H) $^+$

[1235] 实施例 237. 4-(3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰基)-哌啶-1-甲酸苄酯 (中间体 85)

[1236]

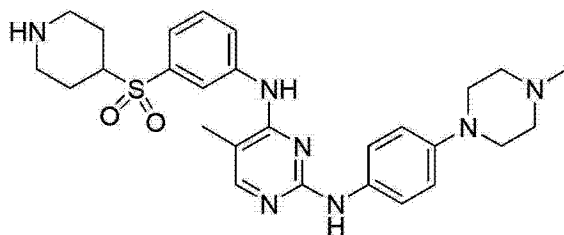


85

[1237] 将中间体 32 (0.17g, 0.58mmol), 4-(3-溴-苯磺酰基)-哌啶-1-甲酸苄酯 (0.28g, 0.64mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.053g, 0.058mmol), Xantphos (0.067g, 0.12mmol) 和碳酸铯 (0.57g, 1.74mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (8mL) 中, 在 160℃ 下用微波 15 分钟。然后离心沉降反应容器并且在冰上离心。收集黄色固体, 干燥并且不经进一步纯化使用 (0.4g, 100%)。

[1238] 实施例 238. 5-甲基-N²-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N⁴-[3-(哌啶-4-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺(化合物 CLV)

[1239]



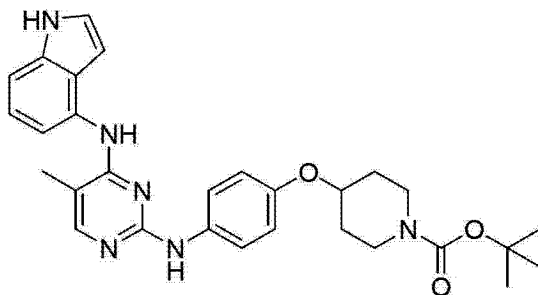
CLV

[1240] 用 1M 在 DCM 中的 BBr₃ (2mL, 2mmol) 处理中间体 85 (0.17g, 0.26mmol) 在 DCM (15mL) 中的搅拌溶液。4 小时后, 通过缓慢添加 MeOH (4mL) 使反应猝灭, 随后除去溶剂。通过 HPLC 纯化残余物而得到标题化合物, 为紫色粉末 (0.008g, 6%)。

[1241] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 1.31-1.40 (m, 2H), 1.75 (d, J=10.8Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.44 (t, J=4.9Hz, 4H), 2.95 (d, J=12.5Hz, 2H), 3.02 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.24 (tt, J=11.7Hz, J=3.8Hz, 1H), 6.81 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.56 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.90-7.91 (m, 2H), 8.49 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.74 (s, 1H)。MS (ES⁺) : m/z 522 (M+H)⁺。

[1242] 实施例 239. 4-(4-(4-(1H-吡啶-4-基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体 86)

[1243]

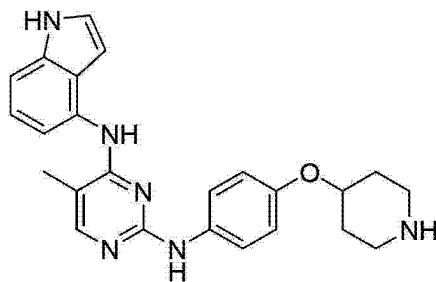


86

[1244] 将 4-溴-1H-吡啶 (41 μL, 0.33mmol), 中间体 42 (131mg, 0.33mmol), Pd₂(dba)₃ (30mg, 0.03mmol), Xantphos (60mg, 0.10mmol) 和碳酸铯 (428mg, 1.31mmol) 在二噁烷 (3mL) 中的混合物在 160°C 下的微波中照射 20 分钟。将该反应混合物冷却至室温并且使用 DCM 冲洗过滤。浓缩滤液并且通过梯度快速色谱法纯化 (0-15% 在 DCM 中的 MeOH) 而得到标题化合物, 为白色固体 (30mg, 17%)。

[1245] 实施例 240. N⁴-(1H-吡啶-4-基)-5-甲基-N²-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺(化合物 CLVI)

[1246]



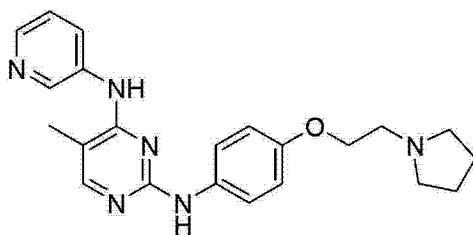
CLVI

[1247] 将中间体 86 (27mg, 0.05mmol) 在 30%TFA/DCM(1mL) 中的混合物搅拌 3 小时。在真空浓缩该反应混合物并且通过制备型 HPLC 纯化。在真空中浓缩所得级分而得到标题化合物的 TFA 盐, 为黄褐色固体 (11mg, 43%)。

[1248] ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) : δ 1.71-1.77 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.03-3.12 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 2H), 4.44-4.53 (m, 1H), 6.34-6.37 (m, 1H), 6.64 (br d, J=8.3Hz, 2H), 7.08 (t, J=7.2Hz, 3H), 7.14 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.36 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 9.98 (br s, 1H), 11.27 (s, 1H)。

[1249] 实施例 241. 2-氯-N-{2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-5-基}-5-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-苯甲酰胺 (化合物 CLVII)

[1250]

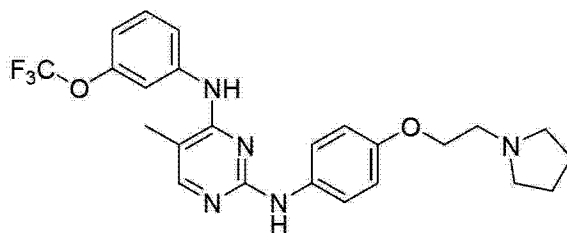


CLVII

[1251] 在氩气环境中将 3-溴吡啶 (379mg, 2.4mmol), 4-氨基-2-氯-5-甲基嘧啶 (287mg, 2.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg, 0.02mmol), xantphos (23mg, 0.04mmol) 和碳酸铯 (975mg, 3.0mmol) 在二噁烷 (15mL) 中的混合物在回流状态下加热 1 小时。除去溶剂并且通过 HPLC 对残余物进行纯化而得到中间体 2-氯-5-甲基-N-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺, 为黄色固体 (252mg, 57%)。为了进行第二次 Buckwald, 在氩气环境中将 2-氯-5-甲基-N-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺 (80mg, 0.36mmol), 4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺 (74mg, 0.34mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.2mg, 0.003mmol), xantphos (4.2mg, 0.007mmol) 和碳酸铯 (234mg, 0.72mmol) 在二噁烷 (5mL) 中的混合物在回流状态下加热 1 小时。使用 HPLC 对该粗反应混合物进行纯化而得到标题化合物, 为淡棕色固体 (28mg, 20%)。 ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) : δ 1.85-1.95 (m, 2H), 2.0-2.09 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.09-3.18 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 4H), 4.27 (dd, J=5.2, 4.7Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.50 (dd, J=8.2, 4.8Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 8.45 (dd, J=4.8, 1.4, 1H), 8.84, 9.75, 9.85, 10.24 (4br s, 每个 1H)。MS (ES+) : m/z 329 (M+H) $^+$ 。

[1252] 实施例 242. N²-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-5-甲基-N⁴-(3-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CLVIII)

[1253]



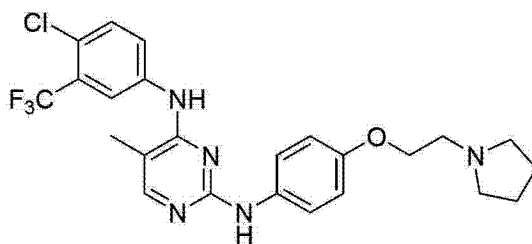
CLVIII

[1254] 在氩气环境中将 1-溴-3-(三氟甲氧基)苯 (241mg, 1.0mmol), 4-氨基-2-氯-5-甲基嘧啶 (143mg, 1.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9mg, 0.01mmol), xantphos (14mg, 0.02mmol) 和碳酸铯 (650mg, 2.0mmol) 在二噁烷 (15mL) 中的混合物在回流状态下加热 10 小时。除去溶剂并且通过 HPLC 对残余物进行纯化而得到中间体 2-氯-5-甲基-N-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺, 为棕色固体 (260mg, 85%)。在氩气环境中将该中间体 (100mg, 0.33mmol) 和 4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺 (67mg, 0.33mmol) 在冰醋酸 (5mL) 中的混合物在回流状态下加热 3 小时。使用 HPLC 对该粗反应混合物进行纯化而得到标题化合物, 为白色固体 (11mg, 7%)。

[1255] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.72 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.51-2.55 (m, 2H, 与溶剂峰重叠), 2.75 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.25-3.34 (m, 2H, 与溶剂峰重叠), 3.99 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.98 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=7.6, 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.87 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.90, 8.31, 8.41, 8.84 (4s, 1H each)。MS (ES⁺): m/z 474 (M+H)⁺。

[1256] 实施例 243. N^2 -(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)- N^4 -(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺 (化合物 CLIX)

[1257]



CLIX

[1258] 在氩气环境中将 4-溴-1-氯-2-(三氟甲基)苯 (259mg, 1.0mmol), 4-氨基-2-氯-5-甲基嘧啶 (143mg, 1.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9mg, 0.01mmol), xantphos (14mg, 0.02mmol) 和碳酸铯 (650mg, 2.0mmol) 在二噁烷 (15mL) 中的混合物在回流状态下加热 10 小时。除去溶剂并且通过 HPLC 纯化残余物而得到中间体 2-氯-N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-胺, 为棕色固体 (200mg, 62%)。将该中间体 (161mg, 0.5mmol) 和 4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺 (103mg, 0.5mmol) 在冰醋酸 (5mL) 中的混合物在回流状态下加热 3 小时。使用 HPLC 对该粗反应混合物进行纯化而得到标题化合物, 为棕色固体 (75mg, 31%)。

[1259] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.72 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.51-2.55 (m, 4H, 与溶剂峰重叠), 2.75 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.0 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.47 (d,

J=9.0Hz, 2H), 7.58 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.60, 8.88 (2s, 1H each)。MS (ES⁺): m/z 492 (M+H)⁺。

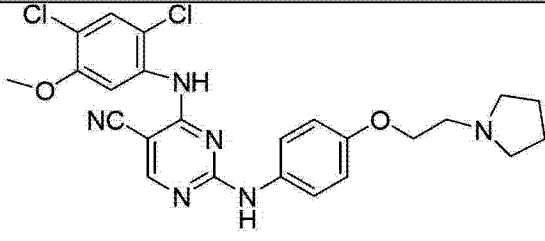
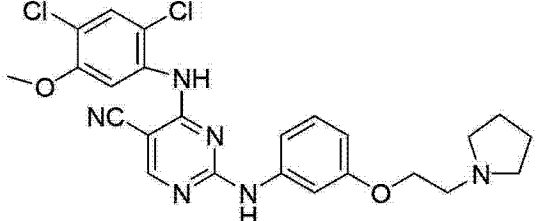
[1260] 实施例 244. Jak2 激酶的 IC₅₀ 值测定

[1261] 使用基于发光的激酶测定法与获自 Upstate Cell Signaling Solutions 的重组 JAK2 测定化合物的 IC₅₀ 值。在室温下和白色平底 96-孔平板 (Nunc) 中以 50 μL 的终体积进行平行测定。每个孔包含由 pH7.4 的 40mM Tris 缓冲液组成的 40 μL 缓冲液, 所述的 40mM Tris 缓冲液中包含 50mM MgCl₂, 800 μ MEGTA, 350 μ M Triton X-100, 2mM β-巯基乙醇, 100 μ M 肽底物 (PDKtide; Upstate Cell Signaling Solutions) 和适量的 JAK2 (75-25ng/孔), 使得该测定在 60 分钟内为线性的。通过在 2.5 μL DMSO 中添加适量的化合物使 TargeGen 化合物在 IC₅₀ 值测定中的终浓度在 1000-0.01 μ M; 存在于每次测定中的 DMSO 恒定在 5%。通过添加 10 μ L ATP 至最终测定浓度为 3 μ M 启动反应。在反应进行 60 分钟后, 加入 50 μ L 激酶 -Glo 试剂 (Promega) 以便终止反应。然后使该溶液再进行 10 分钟以使发光反应最大化。

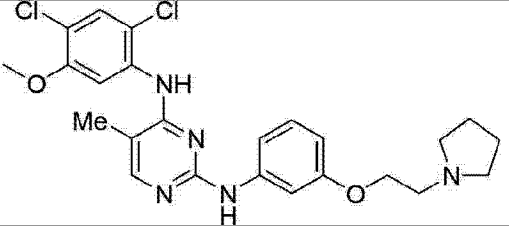
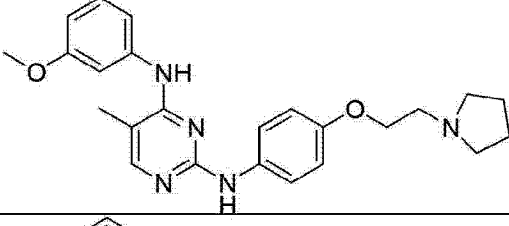
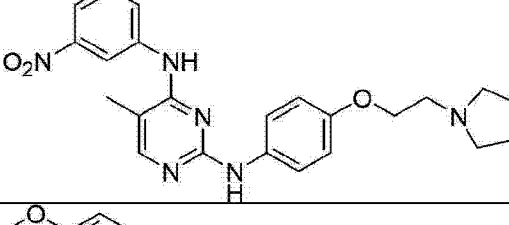
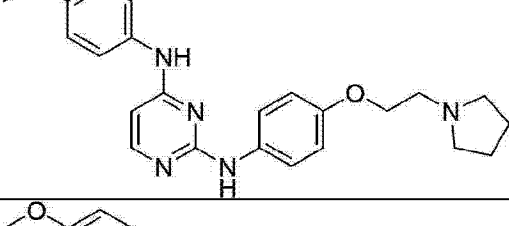
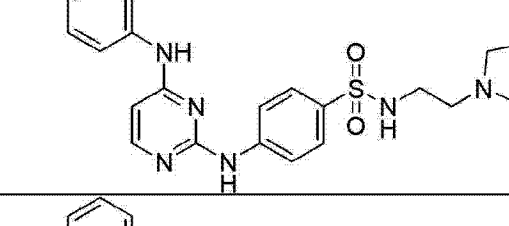
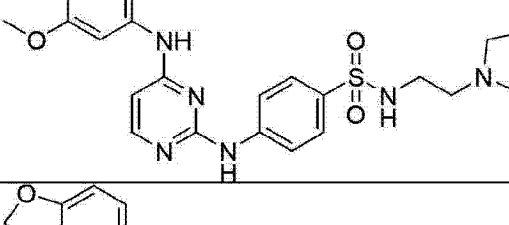
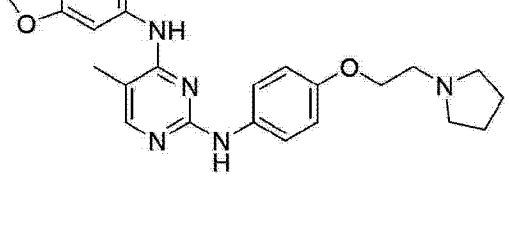
[1262] 然后使用为发光度测定设定的 Ultra384 仪 (Tecan) 测定值。还进行两种对照反应: 一种反应不含化合物, 而第二种反应既不含抑制剂, 也不含肽底物。使用 Prism (Version 4; GraphPad Software) 的非线性曲线拟合能力从实验数据中衍生 IC₅₀ 值。结果如表 1 中所示。

[1263] 表 1. 本发明的化合物及其对 Jak2 激酶的 IC 值

[1264]

结构	名称	JAK2 IC ₅₀
	4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-5-腈	6240
	4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基氨基)-2-[3-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-5-腈	10500

[1265]

结构	名称	JAK2 IC50
	N4-(2,4-二氯-5-甲氧基-苯基)-5-甲基-N2-[3-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-咪唑-2,4-二胺	2040
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-N4-(3-甲氧基苯基)-5-甲基咪唑-2,4-二胺盐酸盐	52.8
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-5-甲基-N4-(3-硝基苯基)咪唑-2,4-二胺盐酸盐	61.1
	N4-(4-甲氧基-苯基)-N2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-咪唑-2,4-二胺三氟乙酸盐	4330
	4-[4-(4-甲氧基-苯基氨基)-咪唑-2-基氨基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺三氟乙酸盐	10700
	4-[4-(3-甲氧基-苯基氨基)-咪唑-2-基氨基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺三氟乙酸盐	638
	N4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-5-甲基-N2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-咪唑-2,4-二胺三氟乙酸盐	87.2

[1266]

结构	名称	JAK2 IC50
	4-[4-(4-羟基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺	9740
	3-(2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯酚盐酸盐	203
	4-[4-(3-羟基-苯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺三氟乙酸盐	3620
	N-甲基-3-({5-甲基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯甲酰胺	257
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺	7.96
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-N4-(异喹啉-1-基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺	1050
	N4-(3-二甲基氨基-苯基)-5-甲基-N2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺	19.7

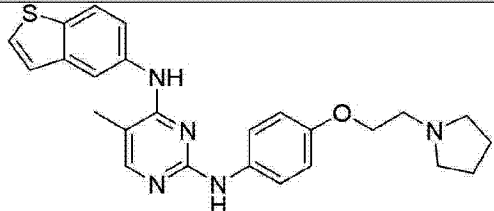
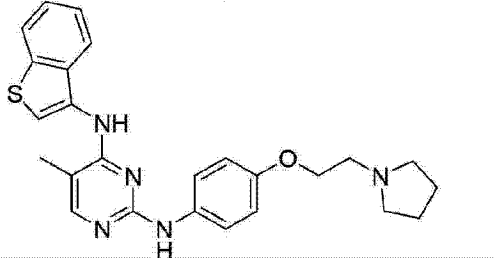
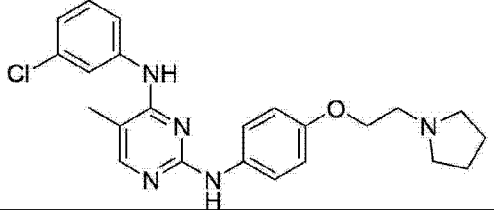
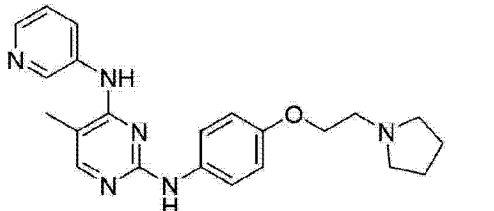
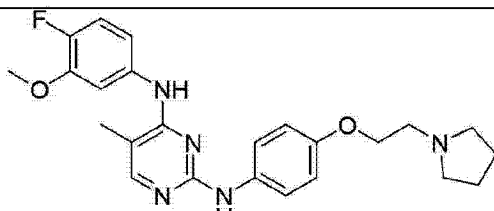
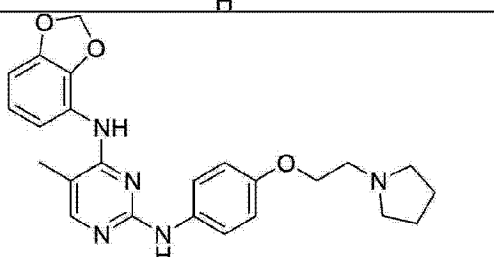
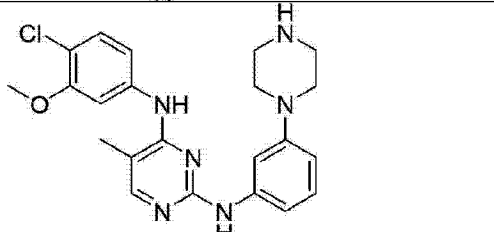
[1267]

结构	名称	JAK2 IC50
	4-(2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)-2-氯苄胺盐酸盐	67.5
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-5-甲基-N4-(萘-1-基)嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	20
	N4-(3,4-二氯-苯基)-5-甲基-N2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺	25.7
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N2-(3-哌嗪-1-基甲基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺	15.8
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-N4-(1H-吲哚-4-基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	19.2
	N-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-4-苄基嘧啶-2-胺	702.00 0000
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-N4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-N4,5-二甲基嘧啶-2,4-二胺三氟乙酸盐	4900

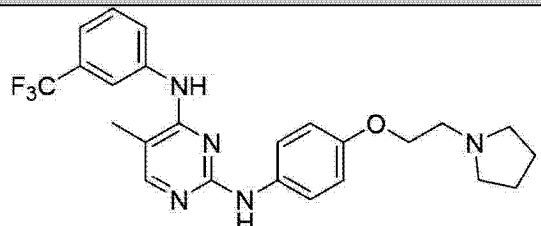
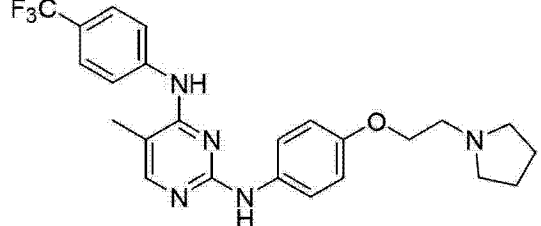
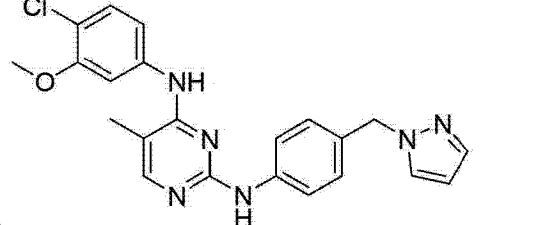
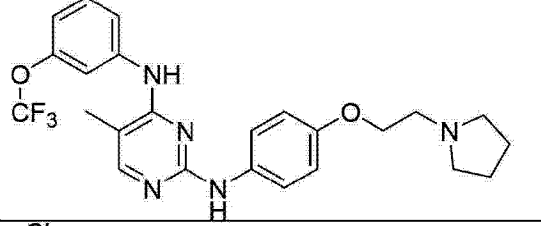
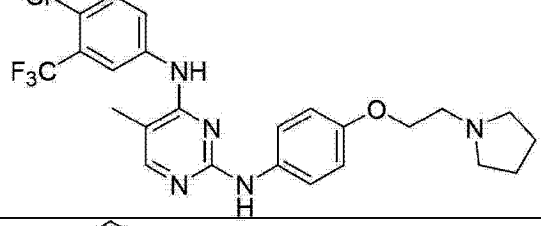
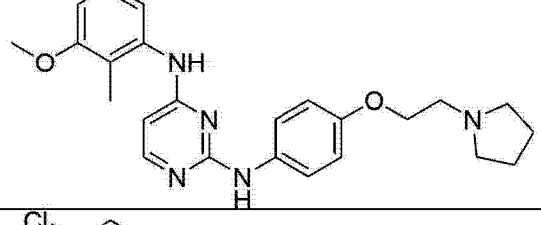
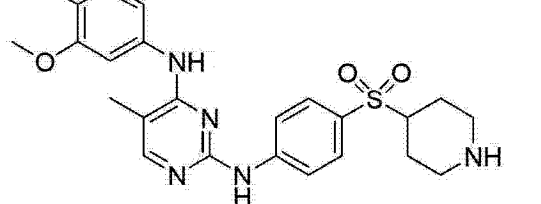
[1268]

结构	名称	JAK2 IC50
	N4-(4-氯-苯基)-5-甲基 -N2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)- 苯基]-咪啉-2,4-二胺三氟乙酸盐	18.2
	2-{4-[4-(4-氯-3-甲氧基-苯基氨 基)-5-甲基-咪啉-2-基氨基]-苯 氧基}-乙醇	9.14
	5-甲基-N4-苯基-N2-[4-(2-吡咯 烷-1-基-乙氧基)-苯基]-咪啉 -2,4-二胺	16.7
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基) 苯基)-5-甲基-N4-对-甲苯基咪 啉-2,4-二胺盐酸盐	35.7
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基) 苯基)-N4-(4-氯-3-甲基苯基)-5- 甲基咪啉-2,4-二胺盐酸盐	12.4
	N4-(4-氯-3-氟-苯基)-5-甲基 -N2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)- 苯基]-咪啉-2,4-二胺	40.1
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲 基-N2-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)- 咪啉-2,4-二胺三氟乙酸盐	13.3

[1269]

结构	名称	JAK2 IC50
	N4-苯并[b]噻吩-5-基-5-甲基 -N2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)- 苯基]-嘧啶-2,4-二胺	28.5
	N4-苯并[b]噻吩-3-基-5-甲基 -N2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)- 苯基]-嘧啶-2,4-二胺	12.4
	N4-(3-氯-苯基)-5-甲基 -N2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)- 苯基]-嘧啶-2,4-二胺	20.8
	2-氯-N-{2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙 氧基)-苯基氨基]-嘧啶-5- 基}-5-(3-三氟甲基-苯甲酰氨 基)-苯甲酰胺	304
	N4-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-5-甲 基-N2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧 基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺	14.8
	N4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯 -4-基-5-甲基-N2-[4-(2-吡咯烷 -1-基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-2,4- 二胺	16.9
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲 基-N2-(3-哌嗪-1-基-苯基)-嘧啶 -2,4-二胺	9.52

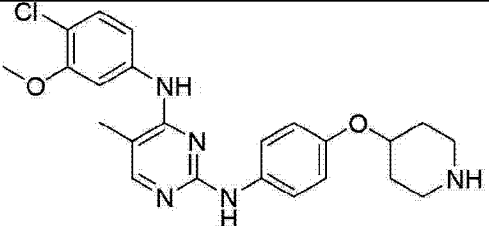
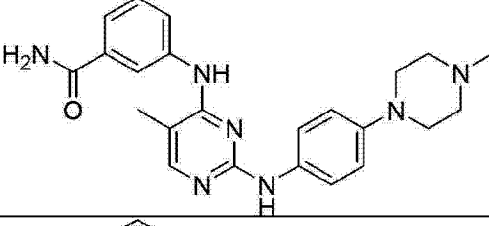
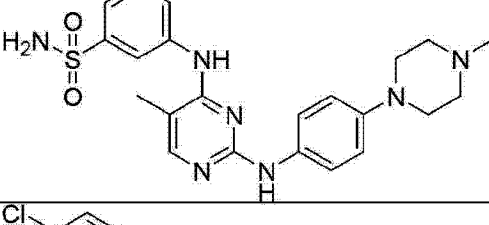
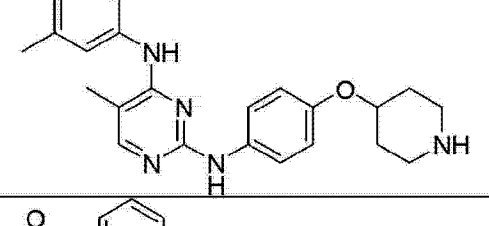
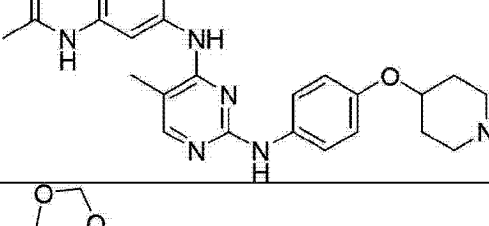
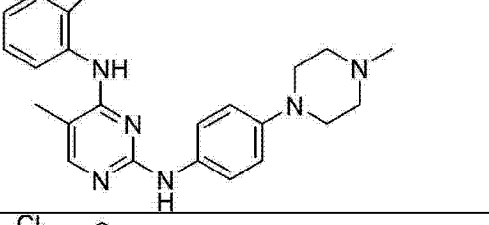
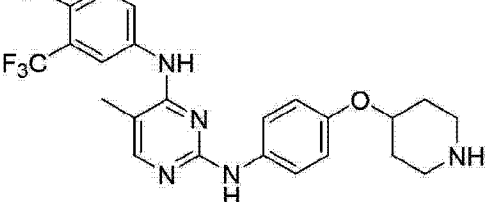
[1270]

结构	名称	JAK2 IC50
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-N4-(3-(三氟甲基)苯基)-5-甲基咪啶-2,4-二胺	17.6
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-N4-(4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基咪啶-2,4-二胺盐酸盐	39.8
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N2-(4-吡唑-1-基甲基-苯基)-咪啶-2,4-二胺	18.9
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-5-甲基-N4-(3-(三氟甲氧基)苯基)咪啶-2,4-二胺	20.7
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-N4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-5-甲基咪啶-2,4-二胺	23.4
	N4-(3-甲氧基-2-甲基-苯基)-N2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-咪啶-2,4-二胺	371
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N2-[4-(哌啶-4-磺酰基)-苯基]-咪啶-2,4-二胺	13

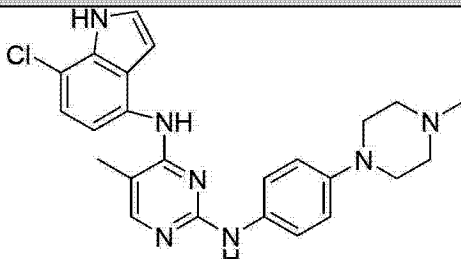
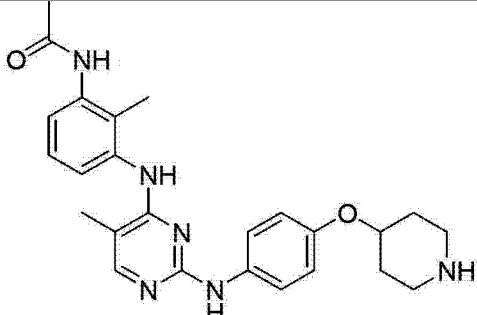
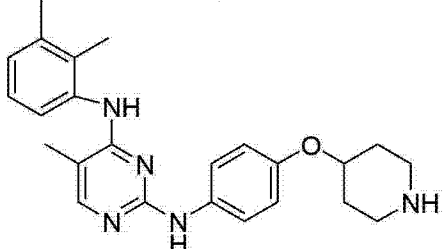
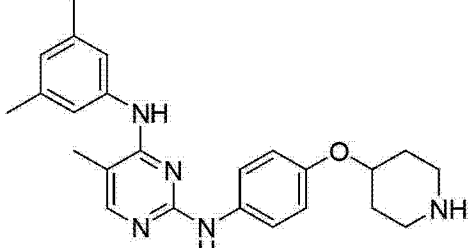
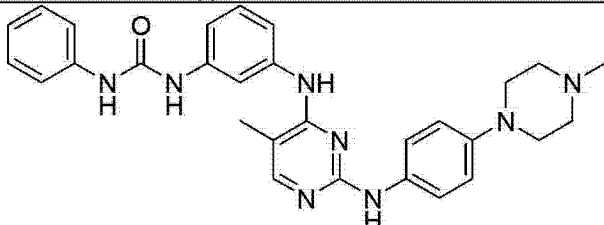
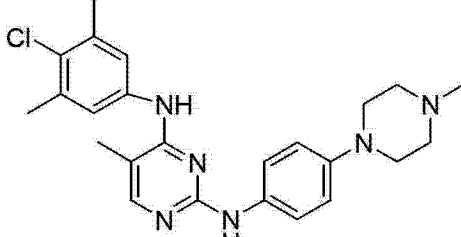
[1271]

结构	名称	JAK2 IC50
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-咪唑-2,4-二胺	5.5
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N2-(4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑-2,4-二胺	130
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N2-(4-吡唑-1-基-苯基)-咪唑-2,4-二胺三氟乙酸盐	35.3
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N2-(4-哌啶-1-基-苯基)-咪唑-2,4-二胺	35.3
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-咪唑-2,4-二胺	12
	N4-(1H-吲哚-4-基)-5-甲基-N2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-咪唑-2,4-二胺盐酸盐	9.53
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N2-(4-哌嗪-1-基-苯基)-咪唑-2,4-二胺	6.15

[1272]

结构	名称	JAK2 IC50
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N2-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-咪唑-2,4-二胺	4.14
	3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基}-苯甲酰胺	23
	3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基}-苯磺酰胺	13.6
	N4-(4-氯-3-甲基-苯基)-5-甲基-N2-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-咪唑-2,4-二胺	8.41
	N-(3-{5-甲基-2-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基}-苯基)-乙酰胺	137
	N4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基-5-甲基-N2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-咪唑-2,4-二胺	14.2
	N4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-5-甲基-N2-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-咪唑-2,4-二胺	11.4

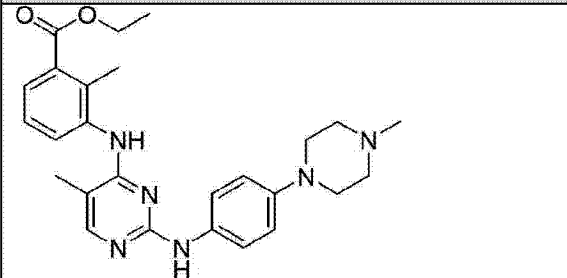
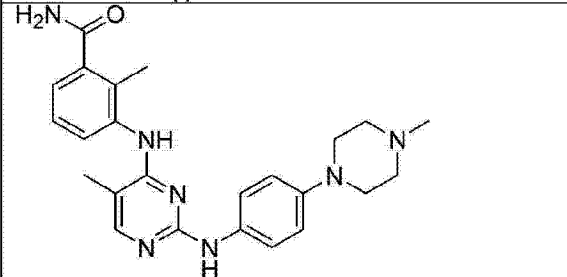
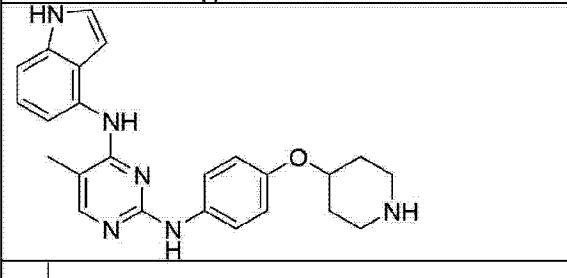
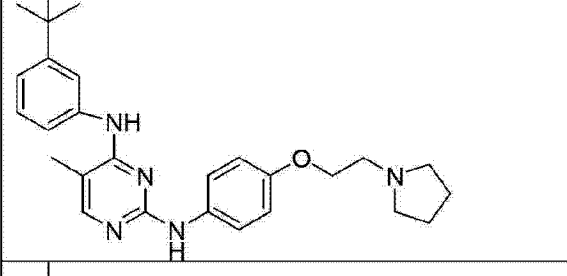
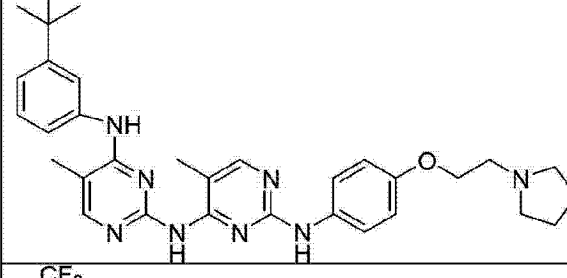
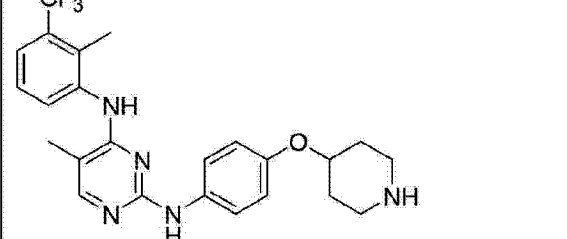
[1273]

结构	名称	JAK2 IC50
	N4-(7-氯-1H-吲哚-4-基)-5-甲基-N2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪啶-2,4-二胺	5.36
	N-(2-甲基-3-{5-甲基-2-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基氨基]-咪啶-4-基氨基}-苯基)-乙酰胺	146
	5-甲基-N4-(2,3-二甲基苯基)-N2-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)咪啶-2,4-二胺盐酸盐	4.38
	5-甲基-N4-(3,5-二甲基苯基)-N2-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)咪啶-2,4-二胺盐酸盐	37.2
	1-(3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基氨基]-咪啶-4-基氨基}-苯基)-3-苯基-脲	63.6
	N4-(4-氯-3,5-二甲基苯基)-5-甲基-N2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)咪啶-2,4-二胺盐酸盐	38

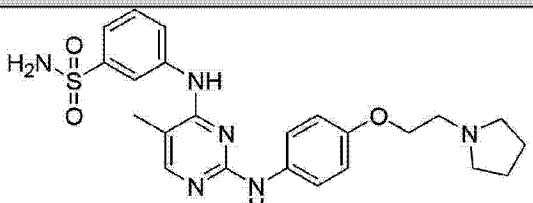
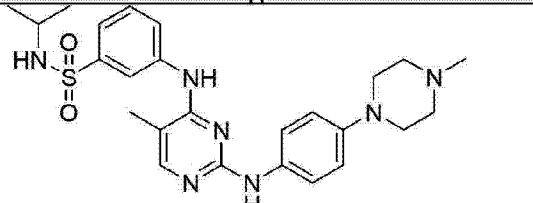
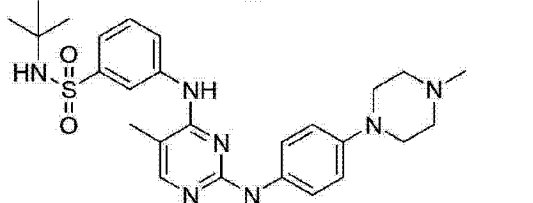
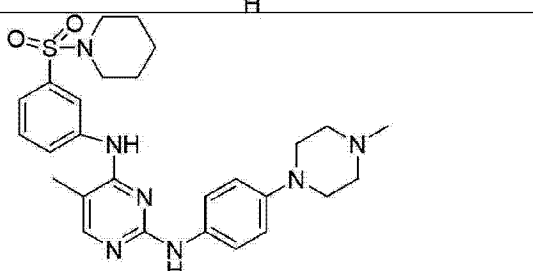
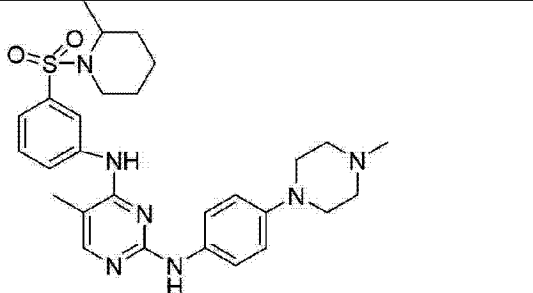
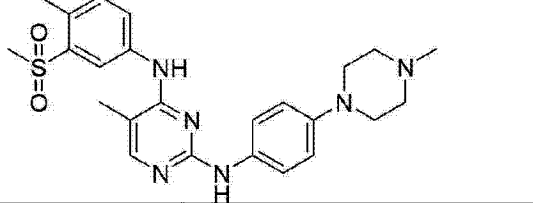
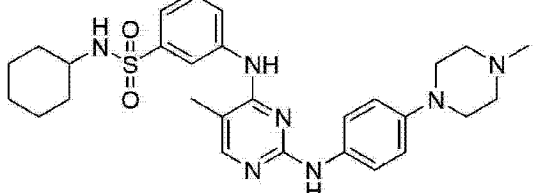
[1274]

结构	名称	JAK2 IC50
	N4-(3-叔丁基苯基)-5-甲基 -N2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基) 嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	4.7
	N-甲基-3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基- 哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4- 基氨基}-苯磺酰胺	16.1
	N,N-二甲基-3-{5-甲基-2-[4-(4- 甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧 啶-4-基氨基}-苯磺酰胺	9.5
	5-甲基-N4-(7-甲基-1H-吲哚-4- 基)-N2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯 基)嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	3.84
	N4-(3-叔丁基苯基)-5-甲基 -N2-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)嘧 啶-2,4-二胺盐酸盐	2.73
	N4-(3,5-二甲氧基苯基)-5-甲基 -N2-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)嘧 啶-2,4-二胺三氟乙酸盐	137
	1-(3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪 -1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨 基}-苯基)-3-(3-三氟甲基-苯基)- 脲	126

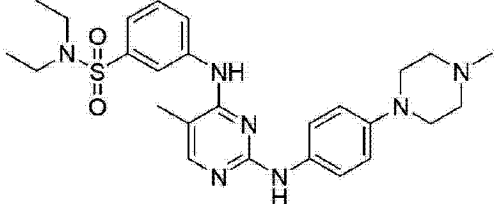
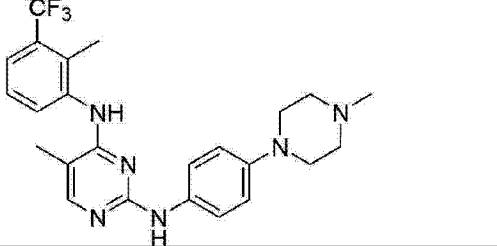
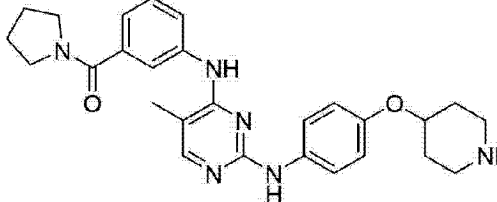
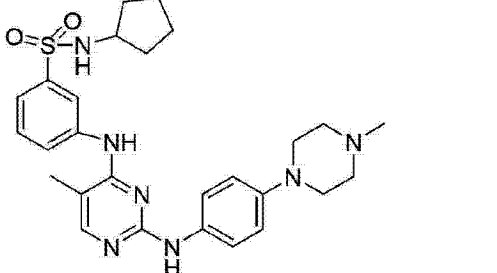
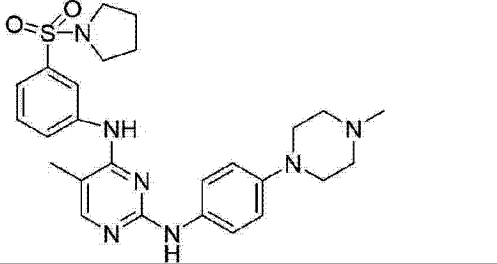
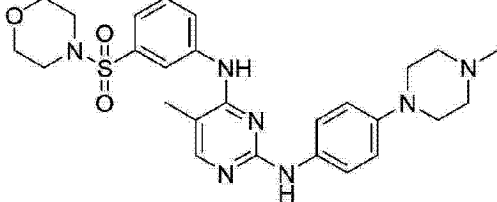
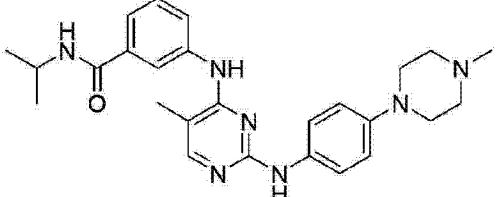
[1275]

结构	名称	JAK2 IC50
	2-甲基-3-({5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯甲酸乙酯	27.8
	2-甲基-3-({5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯甲酰胺	26.2
	N4-(1H-吲哚-4-基)-5-甲基-N2-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺三氟乙酸盐	4.27
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-N4-(3-叔丁基苯基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	6.71
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-N4-(4-(3-叔丁基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	153
	5-甲基-N4-(2-甲基-3-三氟甲基-苯基)-N2-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺	52.9

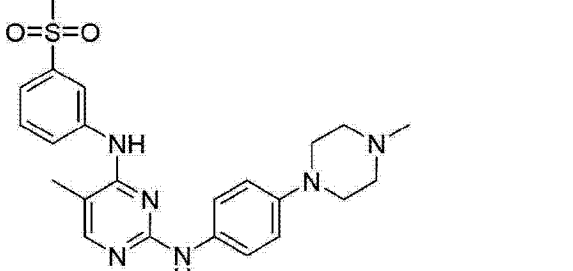
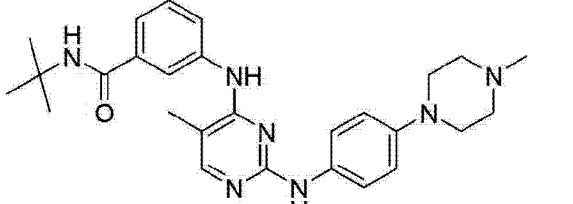
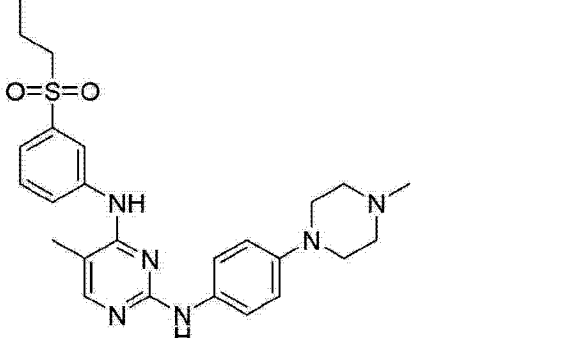
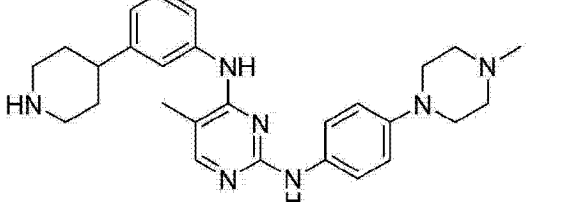
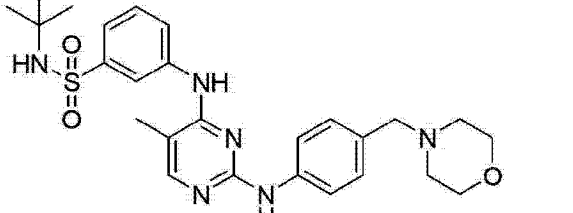
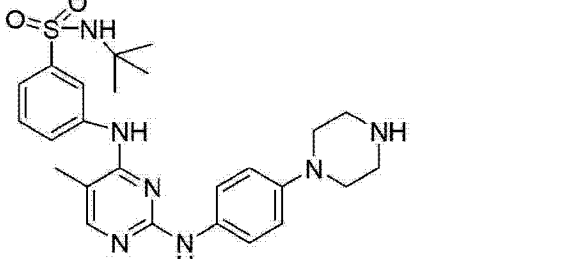
[1276]

结构	名称	JAK2 IC50
	3-{5-甲基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基}-苯磺酰胺	72.2
	N-异丙基-3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基}-苯磺酰胺	11.8
	N-叔丁基-3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基}-苯磺酰胺	6.06
	5-甲基-N2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N4-[3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-咪唑-2,4-二胺盐酸盐	24.8
	5-甲基-N2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N4-[3-(2-甲基-哌啶-1-磺酰基)-苯基]-咪唑-2,4-二胺盐酸盐	33.5
	N4-(3-甲磺酰基-4-甲基-苯基)-5-甲基-N2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-咪唑-2,4-二胺	160
	N-环己基-3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基}-苯磺酰胺	39.4

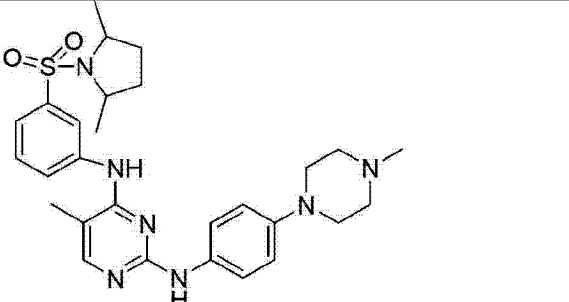
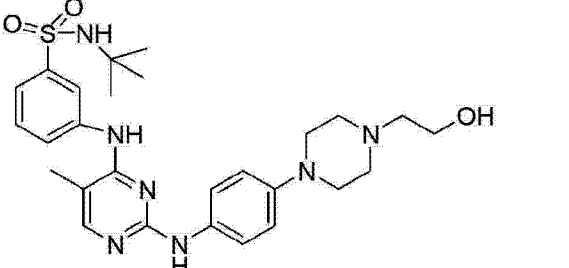
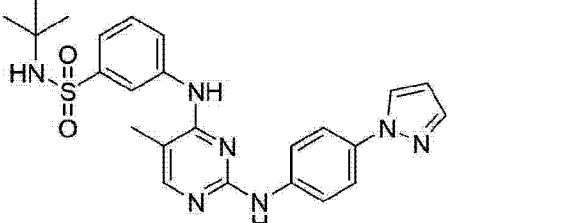
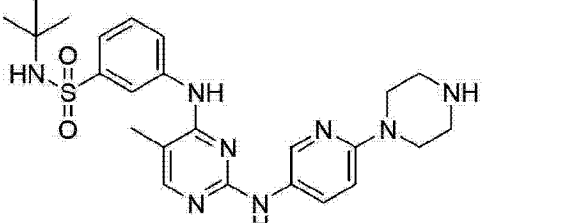
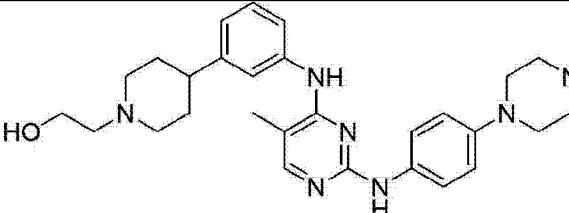
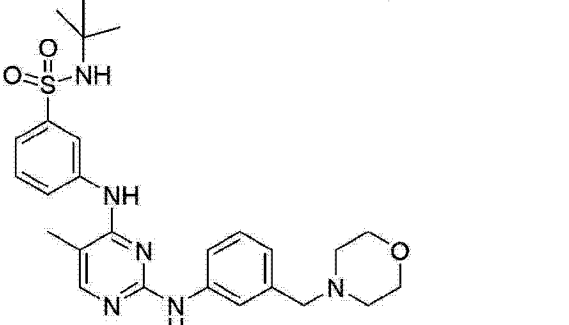
[1277]

结构	名称	JAK2 IC50
	N,N-二乙基-3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺	60.3
	N4-(3-(三氟甲基)-2-甲基苯基)-5-甲基-N2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	87.1
	(3-{5-甲基-2-[4-(哌啶-4-基氨基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯基)-吡咯烷-1-基-甲酮	113
	N-环戊基-3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺盐酸盐	19.8
	5-甲基-N2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N4-[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	17.1
	5-甲基-N2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-N4-[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺	20.7
	N-异丙基-3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯甲酰胺	541

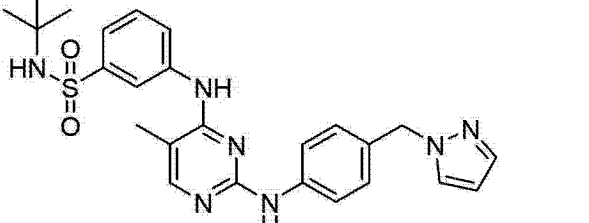
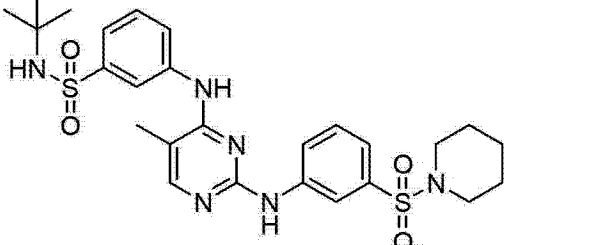
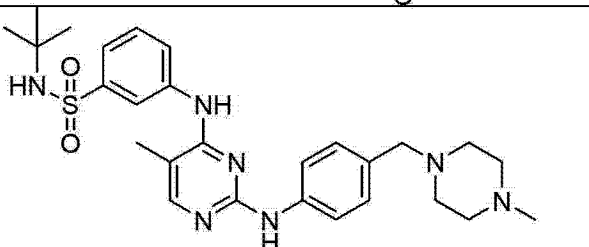
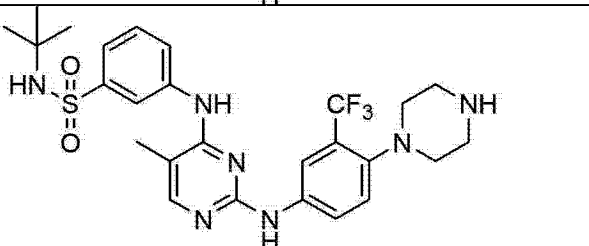
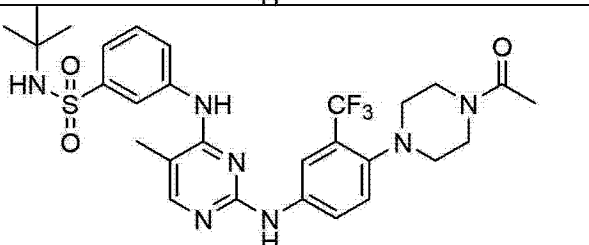
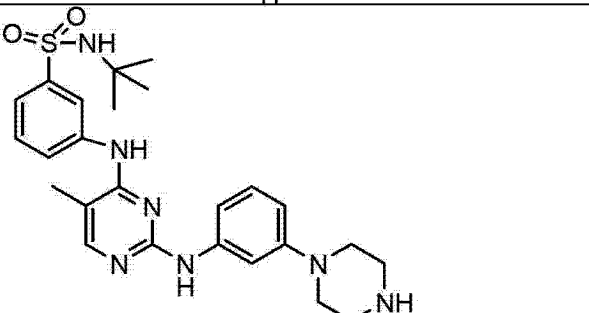
[1278]

结构	名称	JAK2 IC50
	5-甲基-N2-(4-(4-甲基吡啶-1-基)苯基)-N4-(3-(甲基磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺	215
	N-叔丁基-3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-吡啶-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯甲酰胺	890
	5-甲基-N2-(4-(4-甲基吡啶-1-基)苯基)-N4-(3-(丙基磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺	8
	5-甲基-N2-[4-(4-甲基-吡啶-1-基)-苯基]-N4-(3-哌啶-4-基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺	42.5
	N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-吗啉-4-基甲基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺	12.5
	N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-哌啶-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺盐酸盐	7.59

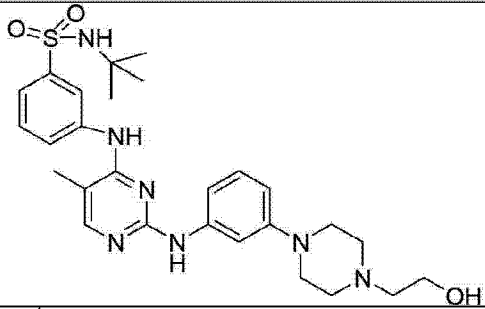
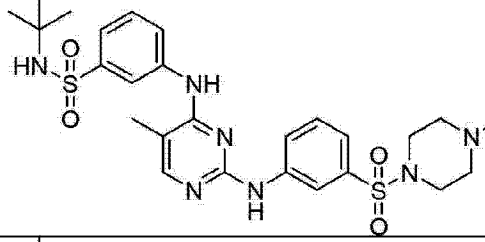
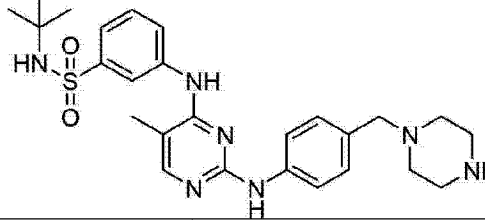
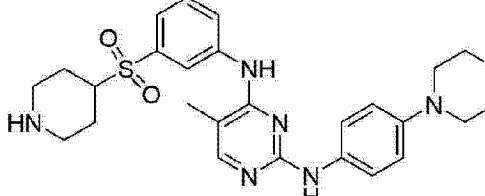
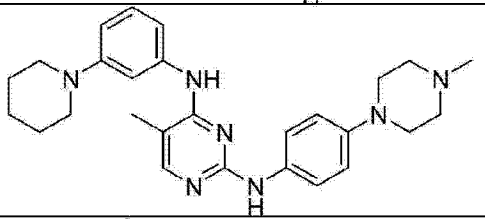
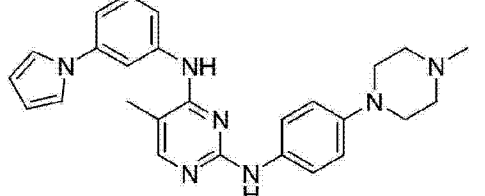
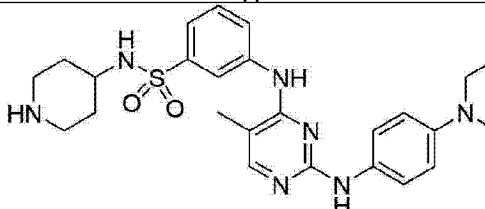
[1279]

结构	名称	JAK2 IC50
	N4-[3-(2,5-二甲基-吡咯烷-1-磺酰基)-苄基]-5-甲基-N2-[4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苄基]-嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	18.8
	N-叔丁基-3-(2-{4-[4-(2-羟基-乙基)-咪唑-1-基]-苄基氨基}-[5-甲基-嘧啶-4-基氨基]-苄基磺酰胺盐酸盐	7.09
	N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-吡唑-1-基-苄基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苄基磺酰胺	19
	N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(6-咪唑-1-基-吡啶-3-基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苄基磺酰胺	10
	2-[4-(3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苄基)-吡啶-1-基]-乙醇	8.46
	N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(3-吗啉-4-基甲基-苄基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苄基磺酰胺	7.06

[1280]

结构	名称	JAK2 IC50
	N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-吡唑-1-基甲基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺	18.6
	N-叔丁基-3-([5-甲基-2-[3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺	316
	N-叔丁基-3-[[5-甲基-2-([4-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基)氨基]嘧啶-4-基]氨基]苯磺酰胺	29.8
	N-叔丁基-3-([5-甲基-2-([4-哌嗪-1-基-3-(三氟甲基)苯基]氨基)嘧啶-4-基]氨基]苯磺酰胺	22.5
	3-[(2-([4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)氨基]-N-叔丁基苯磺酰胺	35.7
	N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(3-哌嗪-1-基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺盐酸盐	18

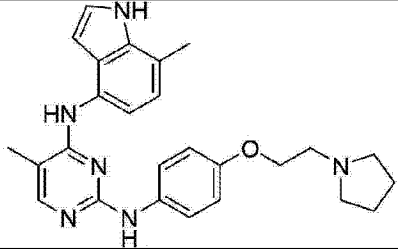
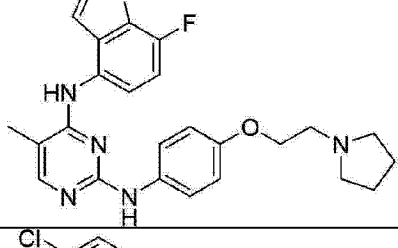
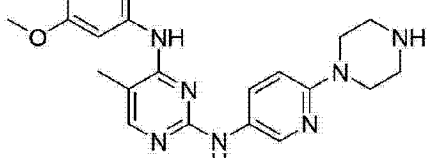
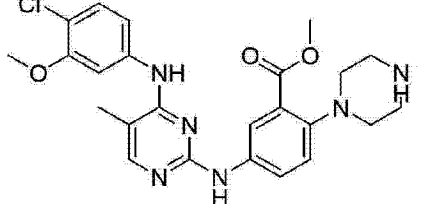
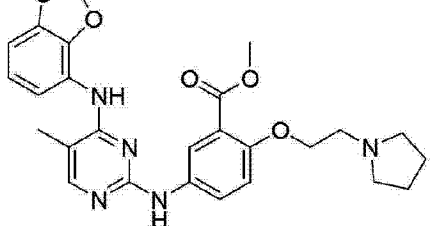
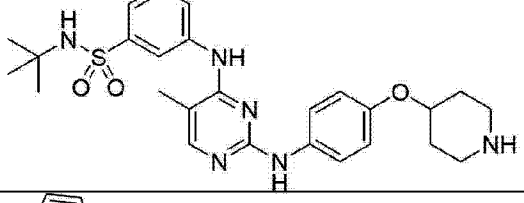
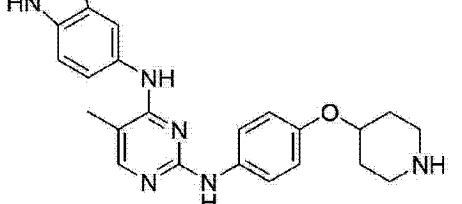
[1281]

结构	名称	JAK2 IC50
	N-叔丁基-3-(2-{3-[4-(2-羟基-乙基)-吡啶-1-基]-苯基氨基}-[5-甲基-咪唑-4-基氨基]-苯磺酰胺盐	40.5
	N-叔丁基-3-[[5-甲基-2-[[3-[(4-甲基吡啶-1-基)磺酰基]苯基}氨基]咪唑-4-基氨基]苯磺酰胺	650
	N-叔丁基-3-[(5-甲基-2-[[4-(吡啶-1-基甲基)苯基}氨基]咪唑-4-基氨基]苯磺酰胺	4.6
	5-甲基-N2-[4-(4-甲基-吡啶-1-基)-苯基]-N4-[3-(吡啶-4-磺酰基)-苯基]-咪唑-2,4-二胺	198
	5-甲基-N2-(4-(4-甲基吡啶-1-基)苯基)-N4-(3-(吡啶-1-基)苯基)咪唑-2,4-二胺	46.3
	N4-(3-(1H-吡咯-1-基)苯基)-5-甲基-N2-(4-(4-甲基吡啶-1-基)苯基)咪唑-2,4-二胺	33.8
	3-{5-甲基-2-[4-(4-甲基-吡啶-1-基)-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基}-N-吡啶-4-基-苯磺酰胺	543

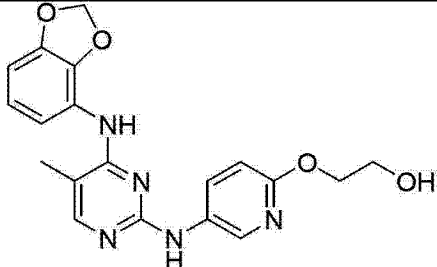
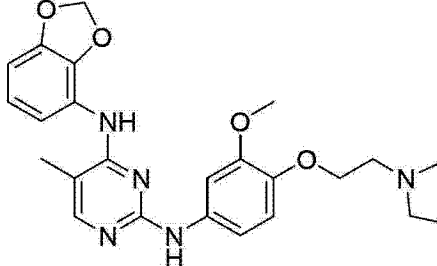
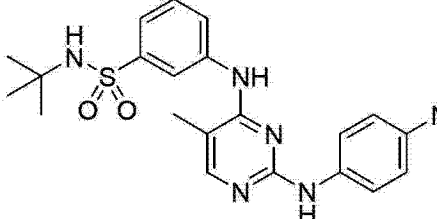
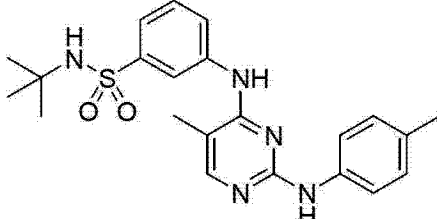
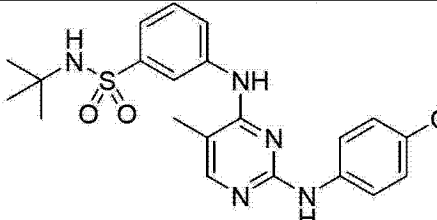
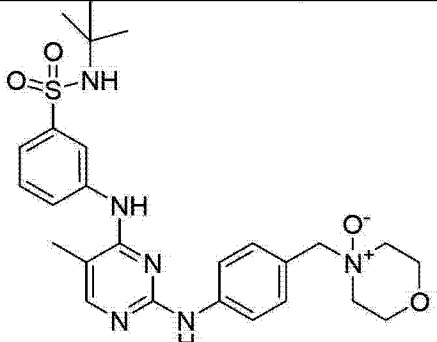
[1282]

结构	名称	JAK2 IC50
	N4-(1H-吲唑-4-基)-5-甲基 -N2-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基)嘧 啶-2,4-二胺盐酸盐	
	N4-(1H-吲唑-4-基)-5-甲基 -N2-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-嘧 啶-2,4-二胺	7.42
	N4-(1H-吲唑-4-基)-5-甲基 -N2-(4-哌嗪-1-基甲基-苯基)-嘧 啶-2,4-二胺	10.1
	N-叔丁基-3-(5-甲基-2-[4-(2-吡 咯烷-1-基-乙氧基)-苯基氨基]- 嘧啶-4-基氨基)-苯磺酰胺	12.5
	3-(2-(4-(哌啶-4-基氧基)苯基氨 基)-5-甲基嘧啶-4-基氨基)苯酚	51.9
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基) 苯基)-N4-(7-氯-1H-吲唑-4- 基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	1.16

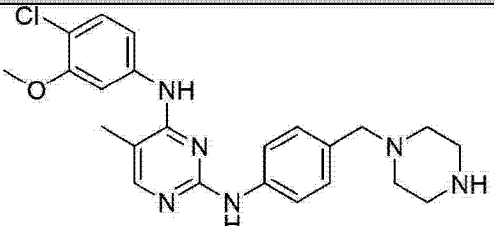
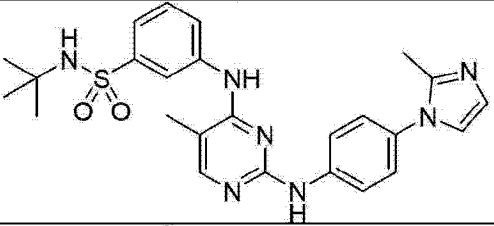
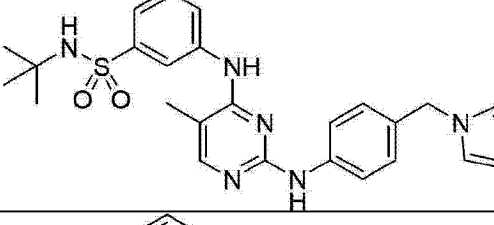
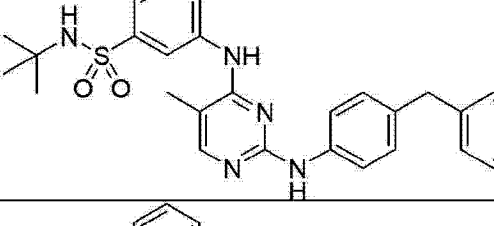
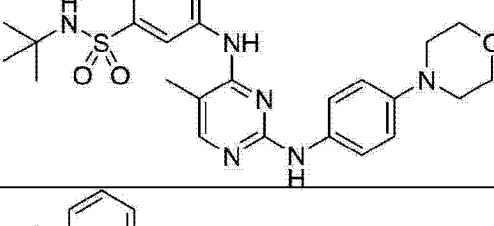
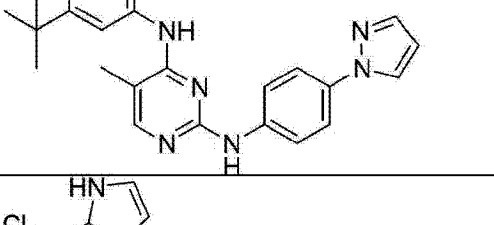
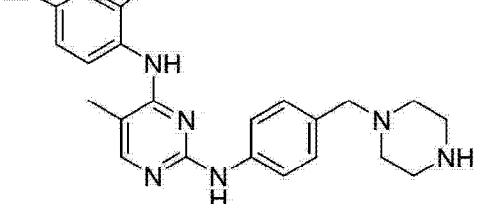
[1283]

结构	名称	JAK2 IC50
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-5-甲基-N4-(7-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	6.98
	N2-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-N4-(7-氟-1H-吡啶-4-基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	9.28
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N2-(6-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-嘧啶-2,4-二胺	12.1
	5-[4-(4-氯-3-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-嘧啶-2-基氨基]-2-哌嗪-1-基-苯甲酸甲酯	5.12
	5-[4-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基氨基)-5-甲基-嘧啶-2-基氨基]-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-苯甲酸甲酯	16.4
	N-叔丁基-3-{5-甲基-2-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺	7.3
	N4-(1H-吡啶-5-基)-5-甲基-N2-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺	

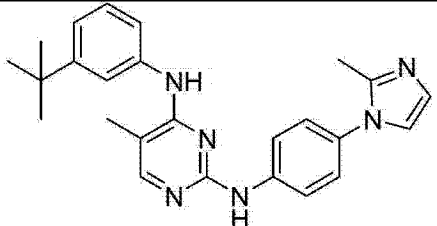
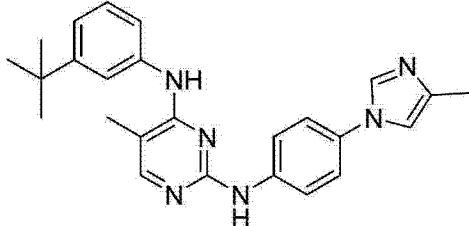
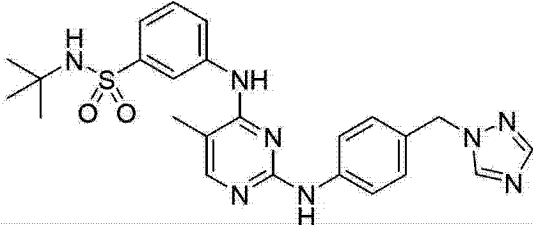
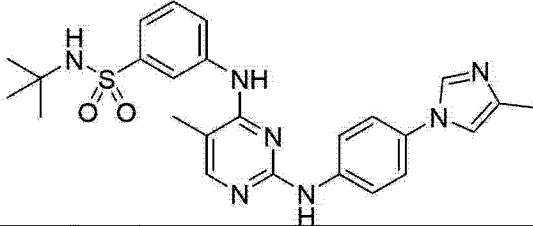
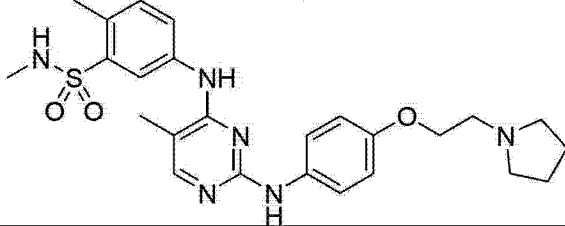
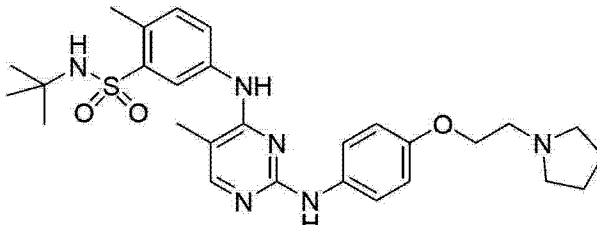
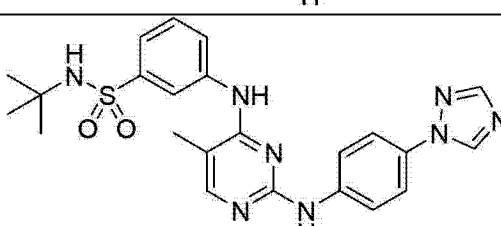
[1284]

结构	名称	JAK2 IC50
	2-{5-[4-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基氨基)-5-甲基-咪唑-2-基氨基]-吡啶-2-基氧基}-乙醇	116
	N4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基-N2-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5-甲基-咪唑-2,4-二胺	9.34
	N-叔丁基-3-[2-(4-咪唑-1-基-苯基氨基)-5-甲基-咪唑-4-基氨基]-苯磺酰胺	12.3
	N-叔丁基-3-[2-(4-咪唑-1-基甲基-苯基氨基)-5-甲基-咪唑-4-基氨基]-苯磺酰胺	8.42
	N-叔丁基-3-[2-[4-(2-羟基-乙氧基)-苯基氨基]-5-甲基-咪唑-4-基氨基]-苯磺酰胺	20.3
	N-叔丁基-3-[5-甲基-2-[4-(4-氧基-吗啉-4-基甲基)-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基]-苯磺酰胺	48.6

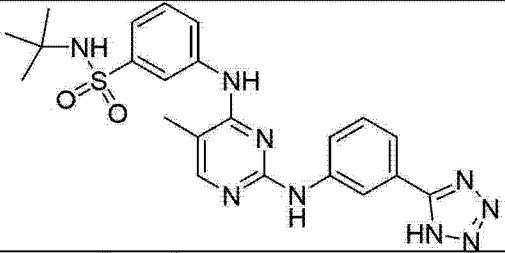
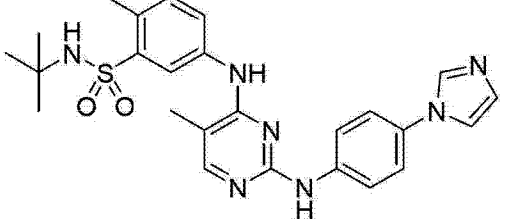
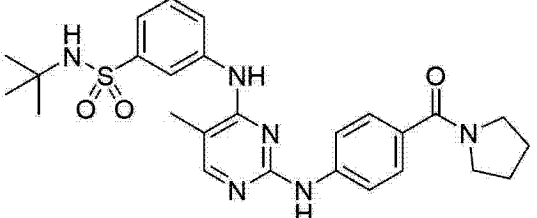
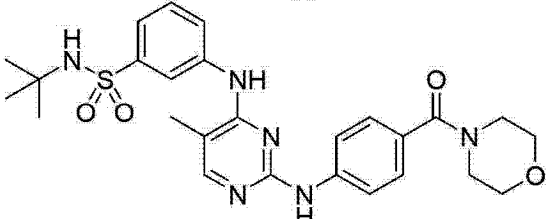
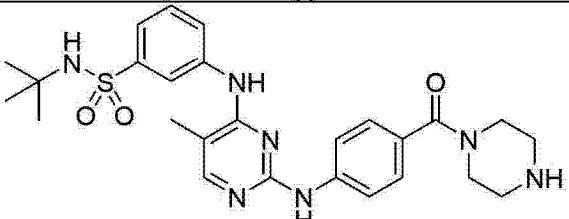
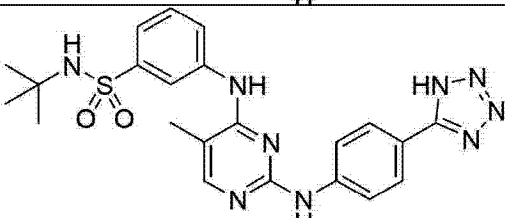
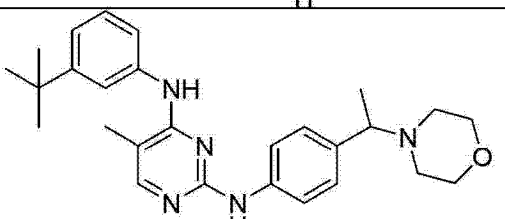
[1285]

结构	名称	JAK2 IC50
	N4-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-5-甲基-N2-(4-哌嗪-1-基甲基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺	15.2
	N-叔丁基-3-({5-甲基-2-[4-(2-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺	34.3
	N-叔丁基-3-({5-甲基-2-[4-(2-甲基-咪唑-1-基甲基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺	21.9
	N-叔丁基-3-({5-甲基-2-[4-(吡啶-4-基甲基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺	80.7
	N-叔丁基-3-({5-甲基-2-[4-(吗啉-4-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺	12.1
	N2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N4-(3-叔丁基苯基)-5-甲基嘧啶-2,4-二胺	151
	N4-(7-氯-1H-吲哚-4-基)-5-甲基-N2-(4-((哌嗪-1-基)甲基)苯基)嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	694

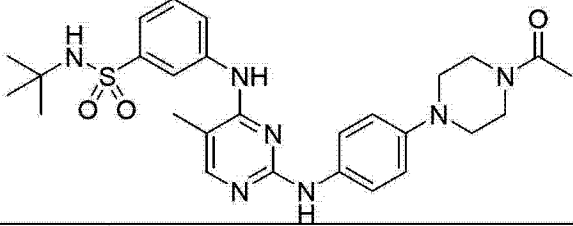
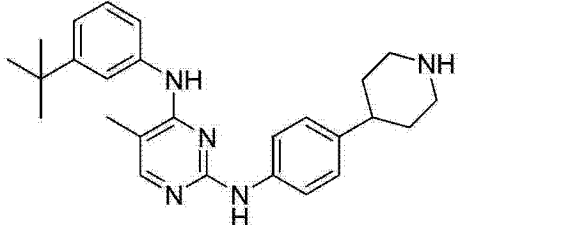
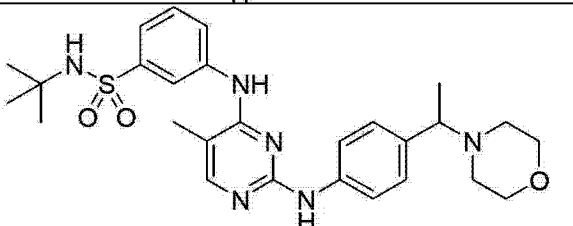
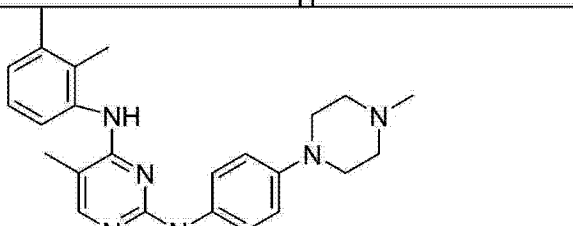
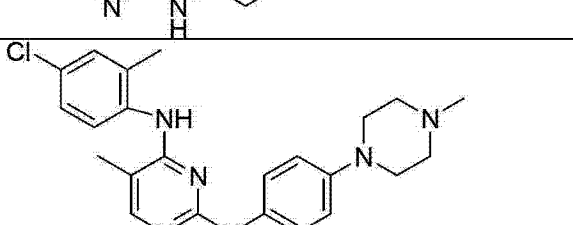
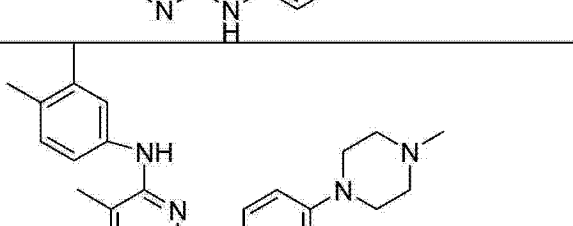
[1286]

结构	名称	JAK2 IC50
	N4-(3-叔丁基苯基)-5-甲基 -N2-(4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基)嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	38.4
	N4-(3-叔丁基苯基)-5-甲基 -N2-(4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 苯基)嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	94.1
	N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-[1,2,4] 三唑-1-基甲基-苯基氨基)-嘧啶 -4-基氨基]-苯磺酰胺	35.4
	N-叔丁基-3-(5-甲基-2-[4-(4-甲 基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶 -4-基氨基)-苯磺酰胺	41.7
	2,N-二甲基-5-{5-甲基-2-[4-(2- 吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基氨基 基]-嘧啶-4-基氨基}-苯磺酰胺	127
	N-叔丁基-2-甲基-5-{5-甲基 -2-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)- 苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-苯 磺酰胺	44.4
	N-叔丁基-3-[5-甲基-2-(4-[1,2,4] 三唑-1-基-苯基氨基)-嘧啶-4-基 氨基]-苯磺酰胺	41.4

[1287]

结构	名称	JAK2 IC50
	N-叔丁基-3-((5-甲基-2-[[3-(1H-四唑-5-基)-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基])-苯磺酰胺	55.9
	N-叔丁基-5-[[2-(4-咪唑-1-基-苯基氨基)-5-甲基-咪唑-4-基氨基]-2-甲基-苯磺酰胺	88.2
	N-叔丁基-3-((5-甲基-2-[[4-(吡咯烷-1-羰基)-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基])-苯磺酰胺	33.5
	N-叔丁基-3-((5-甲基-2-[[4-(吗啉-4-羰基)-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基])-苯磺酰胺	32.9
	N-叔丁基-3-((5-甲基-2-[[4-(哌嗪-1-羰基)-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基])-苯磺酰胺	69
	N-叔丁基-3-((5-甲基-2-[[4-(1H-四唑-5-基)-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基])-苯磺酰胺	96.7
	N4-(3-叔丁基苯基)-5-甲基-N2-(4-(1-吗啉代乙基)-苯基)咪唑-2,4-二胺盐酸盐	19.9

[1288]

结构	名称	JAK2 IC50
	3-{2-[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)- 苯基氨基]-5-甲基-嘧啶-4-基氨基} -N-叔丁基-苯磺酰胺	18.6
	N4-(3-叔丁基苯基)-5-甲基 -N2-(4-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶 -2,4-二胺盐酸盐	20.9
	N-叔丁基-3-{5-甲基-2-[4-(1-吗 啉-4-基-乙基)-苯基氨基]-嘧啶 -4-基氨基}-苯磺酰胺	29.7
	5-甲基-N4-(2,3-二甲基苯 基)-N2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯 基)嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	16
	N4-(4-氯-2-甲基苯基)-5-甲基 -N2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基) 嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	15.9
	5-甲基-N4-(3,4-二甲基苯 基)-N2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯 基)嘧啶-2,4-二胺盐酸盐	16.6

[1289] 实施例 245. 选择化合物的功效测定

[1290] HEL, CTLL-2& 正常人表皮成纤维细胞 (NHDF) 来自美国模式培养物保藏中心 (American Tissue Culture Collection Rockville, MD)。BaF/3 细胞获自 DKFZ Cancer Research Center (Heidelberg, Germany)。

[1291] 使 BaF/3, HEL&NHDF 细胞生长在补充了青霉素, 链霉素, L-谷氨酰胺和 10% 胎牛血清 (FBS) 的 RPMI1640 培养基 (Gibco BRL, Gaithersburg, MD) 中。使 CTLL-2 细胞生长在进一

步补充了 20U/mL 重组 IL-2 (Hoffmann-LaRoche, Nutley, NJ) 的相同培养基中。包含人 JAK2 编码序列的质粒购自 Invitrogen (Madison, WI)。通过使用定点诱变产生 JAK2V617FcDNA 以便将 V617F 突变导入人 JAK2 编码序列, 随后使用二维测序验证。随后将这种 cDNA 亚克隆入逆转录病毒载体并且转导入 BaF/3 细胞。选择表达 JAK2V617F 的持久转导的 BaF/3 细胞并且与 1mg/ml G418 一起维持。通过使用 pLenti6-GFP (Invitrogen) 的慢病毒转导将 GFP 导入细胞, 随后使用稻瘟素选择并且使用 FACs 分析证实 GFP 表达。

[1292] 使用 XTT 细胞增殖试剂盒, 按照制造商的说明 (Roche, Alameda, CA) 进行细胞增殖测定。简言之, 将约 2.5×10^3 个细胞按照一式三份在微量滴定板孔内的 100 μ L RPMI 生长培养基 + 不同剂量的 XLV 中进行铺板。72 小时后, 将孵育的 20 微升 XTT 加入到各孔中并且将其孵育 4-6 小时。使用 Vmax 分光光度计 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 在 450nm 与在 650nm 校正下通过分光光度测定法测定形成的着色的甲产物。使用 GraphPad Prism 4.0 软件 (San Diego, CA) 测定 IC₅₀ 值, 因此, 将 OD 值在 y- 轴 (线性标度) 和 x- 轴上的浓度 (mM) (对数标度) 绘图。对数据进行非线性回归拟合分析并且将 IC₅₀ 值测定为抑制 50% 增殖的浓度。

[1293] 增殖 EC₅₀ :

[1294] HEL-270nM

[1295] Baf3: JAK2V617F-297nM

[1296] 对照数据: IL-2- 诱导的 JAK3- 依赖性增殖 -3395nM

[1297] 对照数据: 正常人表皮成纤维细胞 -6487nM

[1298] 细胞凋亡测定

[1299] 用 1, 3 和 10 μ M XLV 将在生长培养基 (RPMI, 10%FBS, 1mg/ml G418 和 10 μ g/ml 稻瘟素) 中培养的 BaF/3-JAK^{V617F} 细胞处理 24 小时。在通过以 890RCF (相对离心力) 5 分钟收集细胞后, 使用 DNA 分离试剂盒 (Puregen, Chino, CA) 从细胞沉淀中分离基因组 DNA。使每份样品的 5 μ g 基因组 DNA 进行 1.2% 琼脂糖凝胶电泳以便检测基因组 DNA 片段化 (DNA 梯状测定法)。作为对照, 如上所述用 XLV 处理以 60% 汇合率在生长培养基 (Cambrex, Walkersville, MD) 培养的粘着正常人表皮成纤维细胞 (NHDF)。在使用冰冷 PBS 洗涤 2 次后, 从 NHDF 细胞中分离基因组 DNA 进行琼脂糖凝胶电泳。

[1300] 免疫印迹

[1301] 离心用 XLV 或媒介物对照品处理的 BaF/3-JAK^{V617F} 细胞, 用冰冷的 PBS 洗涤 2X 并且使用 RIPA 缓冲液裂解。使用 BCA 方法 (Pierce, Rockford, IL) 测定蛋白质浓度并且使在 1X 电泳示踪缓冲剂中的每份样品的 100 μ g 总细胞蛋白进行蛋白质印迹分析。使用抗 - 磷酸 -STAT5 (Tyr694/699) (Upstate Biotechnology, Charlottesville, VA) 探测蛋白质印迹, 随后剥离并且再使用抗 -STAT5 抗体 (Cell Signaling Technology, Danvers, MA) 探测。通过增强的化学发光法 (Pierce) 使磷酸 -STAT5 或 STAT5 蛋白质显现。按照类似方式进行体内信号传导研究。简言之, 在细胞注射的第 11 天, 通过口服对动物给药媒介物或 100mg/kg XLV。在给药后 7 小时采集脾并且迅速在 FastPrep 机 (Qbiogen, Irvine, CA) 中匀化。使 100 μ g 脾匀化物各自进行蛋白质印迹分析。使用抗 - 磷酸 -STAT5 (Tyr694/699) 且随后使用抗 -STAT5 抗体探测蛋白质印迹并且通过增强的化学发光法显现。

[1302] 循环肿瘤负荷的 FACs 分析

[1303] 在注射 BaF/3-JAK2^{V617F} 细胞混悬液后的第 11 天时,通过末端心脏放血法从接受媒介物的 1 只小鼠中采集 1mL 血液,此外,通过非致命性眶后采集法从 3 组各 10 只给药了 10,30 或 100mg/kg XLV 的小鼠中采集 0.1mL 血液并且共同收集在剂量组中。通过 Ficoll (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 垫层离心法 (600RCF 和 30 分钟) 分离血液单核细胞。使分离的细胞进行 FACS 分析以便测定 GFP 阳性 BaF/3:JAK2^{V617F} 细胞百分比。结果显示在图 1 中。

[1304] 循环肿瘤模型

[1305] 通过静脉内给 SCID 小鼠注射表达 JAK2^{V617F} 和 GFP 的 BaF/3 细胞。从输注后 3 天开始以所示的剂量口服给药 XLV 并且在输注后 20 天终止。在第 11 天时,在每组中从动物中采血并且进行 FACS 分析以便测定 GFP 阳性的循环细胞百分比。在平行进行的研究中,如上所述处理动物,但在第 11 天时对它们给药 100mg/kg 单一药物剂量,随后在 4 小时后处死动物并且分析荷瘤的扩大的脾中的 STAT5 磷酸化。结果显示在图 2 中。

[1306]

[1307]

[1308]

[1309]

[1310]

[1311]

[1312] 眼接触和功效数据

[1313] 通过滴眼液给药 0.1% 化合物的接触数据:

[1314] 在配制成在 0.2% 泰洛沙泊 /1%HPMC/4% 甘露糖醇中的 0.1% 剂量的化合物的局部给药时,在小鼠眼组织后部中测定的接触水平显示在两个不同的时间点上,即在 2 小时和在 7 小时。选择化合物的功效数据如表 2 中所示。

[1315] 表 2

[1316] 双测局部滴注 0.1% 制剂 QDX1 后小鼠眼组织中的浓度 (nM)

[1317]

选择化合物的制剂浓度	时间(小时)	浓度(nM)		
		视网膜	巩膜/脉络膜	角膜
0.1% XVII	2	495	6040	8840
	6	351	2970	3780
0.1% XXXVI	2	816	7250	7870
	7	11200	34800	18600
0.1% XLIV	2	406	4840	103000
	7	321	3180	26600
0.1% LXXXII	2	267	2340	69900
	7	592	2250	45400
0.1% LXXIV	2	2120	6090	45000
	7	2150	7350	21000

[1318] 实施例 246. 在氧 - 诱导的视网膜病 (OIR) 模型中的眼功效研究中的化合物 XVII

[1319] 使用小鼠氧 - 诱导的视网膜病 (OIR) 模型测试化合物 XVII, 其中通过使小鼠幼仔循环从含氧量正常至高氧症且然后恢复到含氧量正常引起视网膜新生血管化。从出生后第 7 天 (P7) 时开始将 C57BL/6 小鼠组转入含氧量高的环境 (70%O₂)。5 天后, 使动物组返回到含氧量正常的环境 (21%O₂), 其中然后将它们再维持 5 天, 在此过程中它们接受局部施用的化合物 XVII 或适当的媒介物。在该期限结束时, 制备视网膜整体固定物并且用荧光标记的识别鼠内皮的外源凝集素 (BSL I) 染色, 最终通过荧光显微镜检查获得数字影像并且使用图像分析软件程序分析以便对血管区定量。在一次研究中, 每天两次给药 (bid) 0.1% 化合物 XVII 制剂显示血管区比媒介物治疗的动物减少 29% (P<0.05, n=11-15); 在第二次研究中, 观察到减少 22% (P<0.02, n=6)。将结果概括在表 3 中。

[1320] 表 3

[1321]

研究#	治疗组	血管区 (mm ² , 平均值±SD)	与媒介物对照组相比的%改变
OIR-004	媒介物	4.9 ± 1.6	---
	0.1% XVII	3.5 ± 0.6	-29%
OIR-007	媒介物	8.3 ± 0.8	---
	0.1% XVII	6.4 ± 1.6	-22%

[1322] 尽管已经参照上述实施例描述了本发明,但是可以理解修改和变型包括在本发明的精神和范围内。因此,本发明仅由如下权利要求限定。

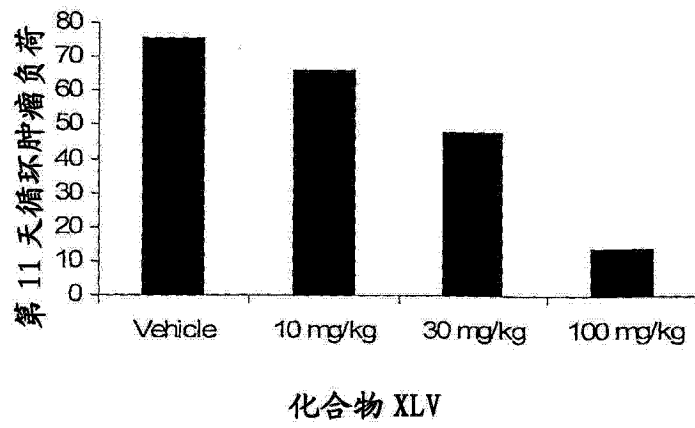


图 1

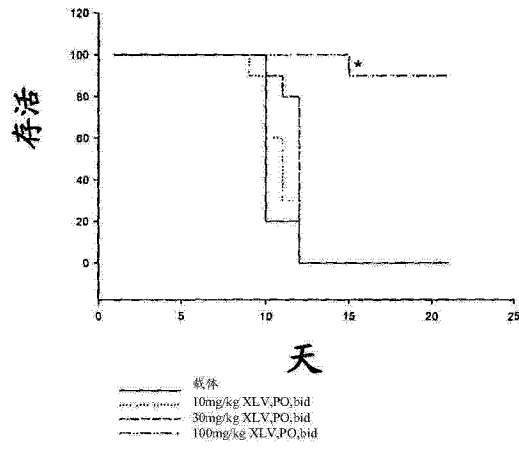


图 2