



(10) 授权公告号 CN 114901656 B

(45) 授权公告日 2023. 04. 07

(21) 申请号 202180007569.9

(22) 申请日 2021.12.02

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114901656 A

(43) 申请公布日 2022.08.12

(66) 本国优先权数据
202011389148.0 2020.12.02 CN
202110758372.0 2021.07.05 CN(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.06.24(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2021/134929 2021.12.02(87) PCT国际申请的公布数据
W02022/117016 ZH 2022.06.09(73) 专利权人 深圳微芯生物科技股份有限公司
地址 518057 广东省深圳市南山区西丽街
道曙光社区智谷产业园B栋21F-24F(72) 发明人 王伟 周游 山松 潘德思
李志斌 鲁先平(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038
专利代理师 刘娜(51) Int. Cl.
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

审查员 漆晶

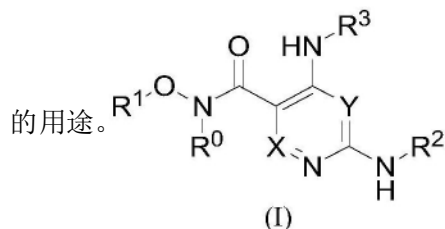
权利要求书2页 说明书290页

(54) 发明名称

羟肟酸酯化合物、其制备方法及其应用

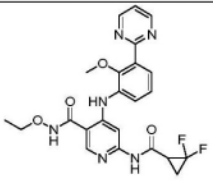
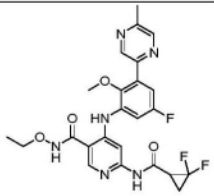
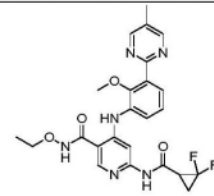
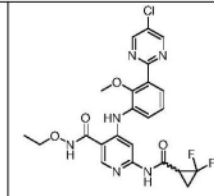
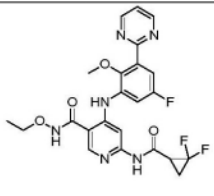
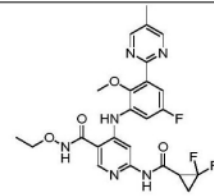
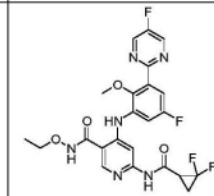
(57) 摘要

涉及一种式(I)所示羟肟酸酯化合物、其制备方法及其应用。还涉及包含所述化合物作为活性成分的药物组合物以及所述化合物或药物组合物用于治疗 and/或预防由TYK2介导的相关疾病的用途。



1. 一种化合物,或其药学上可接受的盐,所述的化合物选自:

编号	结构	编号	结构	编号	结构	编号	结构
208		238		212		219	
211		225		215		209	
213		248		214		210	
218		240		243		226	
252		258		261		239	
272		276		262		247	
273		279		263		254	

2 8 6		2 8 4		2 8 2		2 6 0	
		2 8 5		2 8 3		2 8 0	

2. 一种药物组合物, 所述的药物组合物包含权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐以及任选的药用载体和/或辅剂和/或稀释剂。

3. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求2所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防由TYK2介导的相关疾病的药物中的用途。

4. 根据权利要求3所述的用途, 其中, 所述的由TYK2介导的相关疾病选自炎症性疾病、自身免疫性疾病和癌症。

羟肟酸酯化合物、其制备方法及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及羟肟酸酯化合物、其制备方法及其应用。

背景技术

[0002] Janus激酶(Janus Kinase, JAK)家族是一类非受体酪氨酸激酶,已发现JAK1、JAK2、JAK3和TYK2四个成员。信号转导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)是JAK的直接底物,已发现7个成员(STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6)。许多细胞因子和生长因子通过JAK-STAT信号通路来传导信号:这些细胞因子和生长因子在细胞膜上有相应的受体,但这些受体本身不具有激酶活性而是在胞内段具有JAK的结合位点。受体与配体结合后引起受体分子的二聚化,使得与受体偶联的JAK相互接近并通过交互的酪氨酸残基磷酸化而活化,活化的JAK催化受体本身的酪氨酸残基磷酸化并形成相应的STAT停靠位点,使STAT与受体结合并在JAK的作用下实现磷酸化活化,然后以二聚体形式入核,与相应的靶基因启动子结合而激活相应的基因转录和表达。一种JAK激酶可以参与多种细胞因子的信号转导过程,一种细胞因子的信号通路也可以激活多个JAK激酶,但细胞因子对激活的STAT分子却具有一定的选择性。

[0003] JAK-STAT信号通路与自身免疫性疾病及炎症性疾病有密切关系。因此JAK家族成为新药研发的热门靶点。抑制JAK1、JAK2、JAK3的小分子药物已经被批准用于治疗多个相关疾病,如pan-JAK抑制剂tofacitinib和peficitinib、JAK1/JAK2抑制剂baricitinib获批用于风湿性关节炎的治疗,JAK1/JAK2抑制剂ruxolitinib获批用于骨髓纤维化的治疗。但上述药物都因存在感染隐患和血栓等风险,尤其是大剂量、长期服用情况下,被美国FDA发出过黑框警告。没能实现对JAK激酶不同亚型的高选择性抑制,是第一代JAK抑制剂应用出现较明显副作用的原因,高度选择性成为了下一代JAK抑制剂的开发方向。

[0004] 作为JAK家族成员之一,酪氨酸蛋白激酶2(Tyrosine Kinase 2, TYK2)广泛分布于多种组织细胞,可与IFNAR1、IL10R2、IL12R- β 1、及gp130等受体偶联,以TYK2/JAK1、TYK2/JAK2、TYK2/JAK1/JAK2的配对形式发挥作用,介导I型干扰素、白细胞介素10(interleukin 10, IL-10)、IL-12、IL-23等信号通路,但不参与由其他激酶介导的细胞因子应答。虽然尚未有TYK2抑制剂获批上市,但由于其在疾病中独特的分子作用机制,而被认为可能是相同疗效前提下副作用更小的靶点。通过对TYK2信号通路的抑制,可以阻断包括I型干扰素、IL-10、IL-12和IL-23等因子所诱导的信号通路,对包括但不限于与上述因子密切相关的疾病产生积极的疗效。

发明内容

[0005] 发明要解决的问题:

[0006] 尽管目前已公开了一些TYK2选择性抑制剂的专利申请,然而,基于TYK2特异性抑制剂在治疗炎性疾病、自身免疫性疾病和癌症等所展示的优良前景,新的化合物仍需进一步开发。经过不断努力,本申请发明人设计了具有通式(I)或式(I')或式(I'')所示的结构

化合物,并发现具有此类结构的化合物表现出优异的效果和作用,其具有更好的成药性,更强的药效及更高的TYK2激酶选择性。

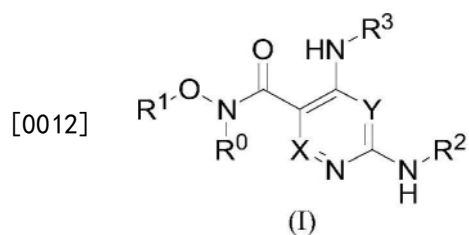
[0007] 用于解决问题的方案:

[0008] 为了解决上述问题,本申请发明人已经尝试进行了深入研究并发现特定的羟肟酸酯类化合物能达到期望的目的,结果完成本发明。

[0009] 本发明涉及以下羟肟酸酯类化合物。

[0010] 本发明保护以下具体实施方案:

[0011] 一种式(I)所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0013] 其中:

[0014] X是CR^a或N;

[0015] Y是CH或N;

[0016] R^a选自氢、氘、F、Cl、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基;

[0017] 优选地,R^a为氢或甲基;

[0018] 更优选地,R^a为氢;

[0019] R⁰选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基,所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基任选地被选自C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基的取代基所取代;

[0020] 优选地,R⁰选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基;

[0021] 更优选地,R⁰选自氢、C₃₋₆环烷基;

[0022] 或者更优选地,R⁰选自氢、C₁₋₆烷基;

[0023] 进一步优选地,R⁰选自氢、甲基;

[0024] 最优选地,R⁰选自氢;

[0025] R¹选自C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或含有1至4个杂原子的C₃₋₆杂环烷基,其中杂原子选自O、N和S,所述的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或含有1至4个杂原子的C₃₋₆杂环烷基各自任选地被1至7个R^{1a}取代;

[0026] 优选地,R¹选自C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基,所述的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基各自任选地被1至7个(如1-5个或1-3个,具体如2、3、4、5或6个)R^{1a}取代;

[0027] 更优选地,R¹选自C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基,所述的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基各自任选地被1至3个R^{1a}取代;

[0028] 或者更优选地,R¹选自C₁₋₆烷基,所述的C₁₋₆烷基任选地被1至7个(如1-5个或1-3个,具体如2、3、4、5或6个)R^{1a}取代;

[0029] 进一步优选地,R¹选自C₁₋₆烷基,所述的C₁₋₆烷基任选地被1至3个R^{1a}取代;

[0030] R^{1a}选自氘、F、Cl或CN;

[0031] 优选地,R^{1a}选自氘、F或Cl;

[0032] 更优选地,R^{1a}选自氘或F;

[0033] 最优选地, R^1 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氘代甲基、2,2,2-三氟乙基、环丙基, 优选选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氘代甲基、2,2,2-三氟乙基;

[0034] R^2 选自 C_{3-10} 环烷基-C(O)-、含有1至4个选自N、O和S的杂原子的 C_{3-8} 杂环基-C(O)-、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基或含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10元的杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、含有1至4个选自N、O和S的杂原子的 C_{3-8} 杂环基、 C_{6-10} 芳基或含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10元的杂芳基各自任选地被1至3个 R^{2a} 取代;

[0035] 优选地, R^2 选自 C_{3-10} 环烷基-C(O)-、含有1至4个选自N、O和S的杂原子的 C_{3-8} 杂环基-C(O)-、 C_{6-10} 芳基、含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10元的杂芳基, 所述 C_{3-10} 环烷基、含有1至4个选自N、O和S的杂原子的 C_{3-8} 杂环基、 C_{6-10} 芳基或含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10元的杂芳基各自任选地被1至3个 R^{2a} 取代;

[0036] 更优选地, R^2 选自 C_{3-6} 环烷基-C(O)-、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的 C_{3-6} 杂环基-C(O)-、苯基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元的杂芳基, 所述 C_{3-6} 环烷基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的 C_{3-6} 杂环基、苯基或含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元的杂芳基各自任选地被1至2个 R^{2a} 取代;

[0037] 最优选地, R^2 选自 C_{3-6} 环烷基-C(O)-、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的 C_{3-6} 杂环基-C(O)-、苯基、含有1至2个选自N和S的杂原子的5至6元的杂芳基, 所述含有1至2个选自N和S的杂原子的5至6元的杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、吡唑基, 所述 C_{3-6} 环烷基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的 C_{3-6} 杂环基、苯基或含有1至2个选自N和S的杂原子的5至6元的杂芳基各自任选地被1至2个 R^{2a} 取代;

[0038] 优选地, 所述含有1至2个选自N、O和S的杂原子的 C_{3-6} 杂环基为氮杂环丁烷基;

[0039] 优选地, 所述的 C_{3-8} 杂环基-C(O)-或所述的 C_{3-6} 杂环基-C(O)-中, 所述杂环基通过杂环上的杂原子与-C(O)-连接; 优选地, 所述杂原子为N原子;

[0040] R^{2a} 选自氘、=O(氧代)、F、Cl、Br、I、CN、OCF₃、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rSR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rNR^bR^c、-(CH₂)_rC(O)NR^bR^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR^cR^c、-NR^bS(O)_pR^c、-S(O)_pR^c、-P(O)R^bR^c、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{2-6} 烯基、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{2-6} 炔基、任选被1至3个 R^d 取代的-(CH₂)_r-3至10元的碳环或任选被1至3个 R^d 取代的-(CH₂)_r-5至10元杂环; 其中所述的杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子;

[0041] 优选地, R^{2a} 选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基-S(O)₂-、-P(O)R^bR^c、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0042] 更优选地, R^{2a} 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-S(O)₂-;

[0043] 最优选地, R^{2a} 选自甲基、F、甲氧基、环丙基、氰基、-CF₃、羟甲基、甲磺酰基;

[0044] R^3 选自 C_{6-10} 芳基或含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基, 所述 C_{6-10} 芳基或含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基任选地被1至4个 R^{3a} 取代;

[0045] 优选地, R^3 选自苯基或含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基, 所述苯基或含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基任选地被1至3个 R^{3a} 取代;

[0046] 更优选地, R^3 选自苯基或含有1至2个选自N、O的杂原子的5至9元杂芳基, 所述苯基或含有1至2个选自N、O的杂原子的5至9元杂芳基任选地被1至3个 R^{3a} 取代;

[0047] 进一步优选地, R^3 选自苯基、吡啶基、吡啶酮基、2-吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、𫫇唑基或𫫇唑基, 所述苯基、吡啶基、吡啶酮基、2-吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、𫫇唑基或𫫇唑基任选地被1至3个 R^{3a} 取代;

[0048] 最优选地, R^3 选自苯基、吡啶基、2-吡啶酮基或𫫇唑基, 所述苯基、吡啶基、2-吡啶酮基或𫫇唑基任选地被1至3个 R^{3a} 取代;

[0049] R^{3a} 选自氘、=O、F、Cl、Br、I、CN、OCF₃、NO₂、- (CH₂)_rOR^b、- (CH₂)_rSR^b、- (CH₂)_rC(O)R^b、- (CH₂)_rC(O)OR^b、- (CH₂)_rNR^bR^c、- (CH₂)_rC(O)NR^bR^c、- (CH₂)_rNR^bC(O)R^c、- (CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR^cR^c、-NR^bS(O)_pR^c、-S(O)_pR^c、-S(O)_pNR^cR^c、-P(O)R^bR^c、任选被1至3个 R^d 取代的C₁-C₆烷基、任选被1至3个 R^d 取代的C₂₋₆烯基、任选被1至3个 R^d 取代的C₂₋₆炔基、任选被1至3个 R^d 取代的- (CH₂)_r-3至10元的碳环、任选被1至3个 R^d 取代的- (CH₂)_r-5至10元杂环、任选被1至3个 R^d 取代的5至10元杂芳基; 其中所述的杂环、杂芳基包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子;

[0050] 或两个 R^{3a} 与其相连的原子一起组合成稠环, 其中环选自苯基及杂环, 该杂环包含1至4个选自N、O或S(O)_p的杂原子, 每一个稠环任选地被1至3个 R^b 取代;

[0051] 优选地, R^{3a} 选自F、Cl、Br、I、CN、NO₂、-OR^b、-SR^b、-C(O)OR^b、-C(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)R^c、-NR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR^cR^c、-NR^bS(O)₂R^c、-S(O)₂R^c、-S(O)₂NR^cR^c、-P(O)R^bR^c、任选被1至3个 R^d 取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基;

[0052] 更优选地, R^{3a} 选自F、Cl、Br、I、CN、-OR^b、-C(O)NR^bR^c、-NR^bS(O)₂R^c、-S(O)₂R^c、-S(O)₂NR^cR^c、-P(O)R^bR^c、任选被1至3个 R^d 取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基;

[0053] 最优选地, R^{3a} 选自F、Cl、Br、I、CN、-OR^b、-C(O)NR^bR^c、-NR^bS(O)₂R^c、-S(O)₂R^c、-S(O)₂NR^cR^c、-P(O)R^bR^c、任选被1至3个 R^d 取代的C₁₋₆烷基(如三氟甲基、甲基、乙基、丙基、异丙基等)、C₂₋₆炔基(如乙炔基、丙炔基等)、C₃₋₆环烷基(如环丙基、环丁基等)、任选被 R^d 取代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基, 所述含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基选自噻唑基(如)、苯

并咪唑基(如)、吡唑基(如)、𫫇唑基(如)或)、噁二唑基(如)、三唑基(如)、吡

啶基(如)、嘧啶基(如)或吡嗪基(如:) , 所述含有1至2个选自N、O和S的杂

原子的5至6元饱和杂环基选自吗啉基(如)、哌啶基(如) ;

[0054] R^b 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的C₁₋₆烷基、任选被1至3个 R^d 取代的C₃₋₆环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的- (CH₂)_r-苯基或任选被1至3个 R^d 取代的- (CH₂)_r-4至7元杂环; 其中所述杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子;

[0055] 优选地, R^b 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的C₁₋₆烷基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的4至6元饱和杂环基;

[0056] 更优选地, R^b 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的C₁₋₆烷基、含有1至2个氧原子的4至6元

饱和杂环基；

[0057] 最优选地， R^b 选自氢，任选被1至3个 R^d 取代的甲基、乙基、异丙基，；

[0058] R^c 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{3-6} 环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基或任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -5至7元杂环；其中所述杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子；

[0059] 优选地， R^c 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

[0060] 更优选地， R^c 选自氢、甲基、乙基、环丙基；

[0061] 最优选地， R^c 选自氢、甲基、环丙基；

[0062] R^d 选自氢、氘、F、Cl、Br、I、OCF₃、CF₃、 $-(CH_2)_r$ -CN、NO₂、OR^e、 $-(CH_2)_r$ COR^c、-NR^eR^e、-NR^eC(O)OR^c、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或任选被1至3个 R^f 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基；

[0063] 优选地， R^d 选自氘、F、Cl、Br、I、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-(CH_2)_p$ -CN；

[0064] 更优选地， R^d 选自氘、F、Cl、Br、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

[0065] 最优选地， R^d 选自氘、F、Cl、羟基、甲基、环丙基、异丙基；

[0066] R^e 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或任选被1至3个 R^f 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基；

[0067] 优选地， R^e 为氢；

[0068] R^f 选自氢、F、Cl、Br、NH₂、OH、CF₃、-O- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-(CH_2)_r$ -5至7元杂环，其中所述的杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子；

[0069] p为0、1或2，且

[0070] r为0、1、2、3或4。

[0071] 在一些实施方案中，其中：

[0072] X是CR^a或N；

[0073] R^a选自氢、甲基；

[0074] 优选地，R^a为氢；

[0075] R⁰选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

[0076] 优选地，R⁰选自氢、 C_{1-6} 烷基；

[0077] 或者优选地，R⁰选自氢、 C_{3-6} 环烷基；

[0078] 更优选地，R⁰选自氢、甲基；

[0079] 最优选地，R⁰选自氢；

[0080] R¹选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，所述的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基各自任选地被1至3个R^{1a}取代；

[0081] 优选地，R¹选自 C_{1-6} 烷基，所述的 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个R^{1a}取代；

[0082] R^{1a}选自氘、F、Cl或CN；

[0083] 优选地，R^{1a}选自氘、F或Cl；

[0084] 更优选地，R^{1a}选自氘或F；

[0085] 更优选地，R¹选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氘代甲基、2,2,2-三氟乙基、环丙基；

[0086] 最优选地，R¹选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氘代甲基、2,2,2-三氟乙基；

[0087] R^2 选自环丙甲酰基、、、、、苯基、吡唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基，所述环丙甲酰基、、、、、苯基、吡唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基各自任选地被1至3个 R^{2a} 取代；

[0088] 优选地， R^2 选自环丙甲酰基、、苯基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基，所述环丙甲酰基、、苯基、吡唑基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基任选地被1至2个 R^{2a} 取代；

[0089] R^{2a} 选自氘、=O、F、Cl、Br、CN、OCF₃、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-S(O)_pR^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的C₁₋₆烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r-3$ 至7元的碳环或任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r-5$ 至7元杂环；其中所述的杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子；

[0090] 优选地， R^{2a} 选自F、Cl、Br、氰基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷基-S(O)₂-、任选被1至3个 R^d 取代的C₁₋₆烷基；

[0091] 更优选地， R^{2a} 选自C₁₋₆烷基、F、Cl、Br、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、氰基、卤代C₁₋₆烷基、羟基取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-S(O)₂-；

[0092] 最优选地， R^{2a} 选自甲基、F、甲氧基、环丙基、氰基、-CF₃、羟甲基、甲磺酰基；

[0093] R^3 选自苯基、吡啶基、吡啶酮基、2-吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基或吡唑基，所述苯基吡啶基、吡啶酮基、2-吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基或吡唑基任选地被1至3个 R^{3a} 取代；

[0094] 优选地， R^3 选自苯基、吡啶基、2-吡啶酮基或吡唑基，所述苯基、吡啶基、2-吡啶酮基或吡唑基任选地被1至3个 R^{3a} 取代；

[0095] R^{3a} 选自氘、=O、F、Cl、Br、CN、OCF₃、NO₂、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)_pR^c$ 、 $-S(O)_pNR^cR^c$ 、 $-P(O)R^bR^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的C₁₋₆烷基、任选被1至3个 R^d 取代的C₂₋₆烯基、任选被1至3个 R^d 取代的C₂₋₆炔基、任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r-3$ 至7元的碳环、任选被1至3个 R^d 取代的5至10元杂芳基或任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r-5$ 至10元杂环；其中所述的杂环、杂芳基包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子；

[0096] 或两个 R^{3a} 与其相连的原子一起组合成稠环，其中环选自苯基及杂环，该杂环包含1至4个选自N、N或S(O)_p的杂原子，每一个稠环任选地被1至3个 R^b 取代；

[0097] 优选地， R^{3a} 选自F、Cl、Br、I、CN、NO₂、 $-OR^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-NR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-P(O)R^bR^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基；

[0098] 更优选地， R^{3a} 选自F、Cl、Br、I、CN、 $-OR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-P(O)R^bR^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、任选被1至3个 R^d 取

代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基；

[0099] 最优选地， R^{3a} 选自F、Cl、Br、I、CN、 $-OR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-P(O)R^bR^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、任选被 R^d 取代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基，所述含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基选自噻唑基、苯并咪唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基，所述含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基选自吗啉基、哌啶基；

[0100] R^b 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{3-6} 环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基或任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -4至7元杂环；其中所述杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子；

[0101] 优选地， R^b 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的4至6元饱和杂环基；

[0102] 更优选地， R^b 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、含有1至2个氧原子的4至6元饱和杂环基；

[0103] 最优选地， R^b 选自氢，任选被1至3个 R^d 取代的甲基、乙基、异丙基，；

[0104] R^c 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{3-6} 环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基或任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -5至7元杂环；其中所述杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子；

[0105] 优选地， R^c 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

[0106] 更优选地， R^c 选自氢、甲基、乙基、环丙基；

[0107] 最优选地， R^c 选自氢、甲基、环丙基；

[0108] R^d 选自氢、氘、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、 $-(CH_2)_r$ -CN、 NO_2 、 OR^e 、 $-(CH_2)_r$ -COR^e、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^e$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或任选被1至3个 R^f 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基；

[0109] 优选地， R^d 选自氘、F、Cl、Br、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-(CH_2)_p$ -CN；

[0110] 更优选地， R^d 选自氘、F、Cl、Br、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

[0111] 最优选地， R^d 选自氘、F、Cl、羟基、甲基、环丙基、异丙基；

[0112] R^e 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或任选被1至3个 R^f 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基；

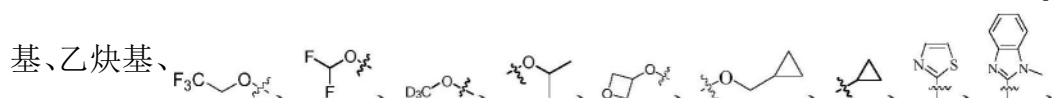
[0113] 优选地， R^e 为氢；

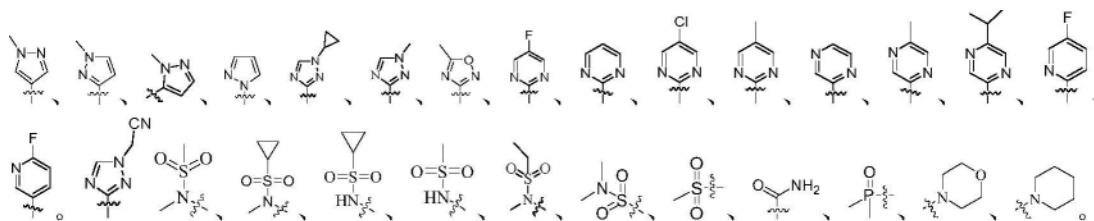
[0114] R^f 选自氢、F、Cl、Br、 NH_2 、OH、 CF_3 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-(CH_2)_r$ -5至7元杂环，其中所述的杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子；

[0115] p为0、1或2，且

[0116] r为0、1、2。

[0117] 在一些实施方案中， R^{3a} 选自F、Cl、Br、CN、甲基、乙基、异丙基、 $-CF_3$ 、甲氧基、乙氧基、乙炔基、





[0118] 在一些实施方案中,其中:

[0119] R^0 选自氢、甲基;

[0120] 优选地, R^0 选自氢;

[0121] R^1 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、三氟代甲基或2,2,2-三氟乙基;

[0122] 优选地, R^1 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟代甲基或2,2,2-三氟乙基;

[0123] R^2 选自环丙甲酰基、 苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基或吡唑基,

所述环丙甲酰基、 苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基或吡唑基任选地被1至3个(如1至2个) R^{2a} 取代;

[0124] R^3 选自苯基、吡啶基、吡啶酮基、2-吡啶酮基或吡唑基,所述苯基、吡啶基、吡啶酮基、2-吡啶酮基或吡唑基任选地被1至3个 R^{3a} 取代;

[0125] 优选地, R^3 选自苯基、吡啶基、2-吡啶酮基或吡唑基,所述苯基、吡啶基、2-吡啶酮基或吡唑基任选地被1至3个 R^{3a} 取代。

[0126] 在一些实施方案中,其中:

[0127] X选自CH或N;

[0128] R^1 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟代甲基、2,2,2-三氟乙基;

[0129] R^{2a} 选自F、Cl、Br、CN、 OCF_3 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-S(O)_pR^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-3} 烷基或任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -3至5元的碳环;

[0130] 优选地, R^{2a} 选自 C_{1-3} 烷基、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷基、氰基、卤代 C_{1-3} 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-S(O)₂-;

[0131] 更优选地, R^{2a} 选自甲基、F、甲氧基、环丙基、氰基、 $-CF_3$ 、羟甲基、甲磺酰基;

[0132] R^{3a} 选自F、Cl、Br、CN、 OCF_3 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)_pR^c$ 、 $-S(O)_pNR^cR^c$ 、 $-P(O)R^bR^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的 C_1-C_3 烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{2-4} 炔基、任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -3至5元的碳环或任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -5至9元杂环;其中所述的杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子;

[0133] 优选地, R^{3a} 选自F、Cl、Br、I、CN、 $-OR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-P(O)R^bR^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基;

[0134] 更优选地, R^{3a} 选自F、Cl、Br、I、CN、 $-OR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-P(O)R^bR^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、任选被 R^d 取代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基,所述含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基选自噻唑基、苯并咪唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基,所述含有1至2个选自N、O和S的杂

原子的5至6元饱和杂环基选自吗啉基、哌啶基；

[0135] R^b 选自氢，任选被1至3个 R^d 取代的甲基、乙基、异丙基、环丙基，；

[0136] 优选地， R^b 选自氢，任选被1至3个 R^d 取代的甲基、乙基、异丙基，；

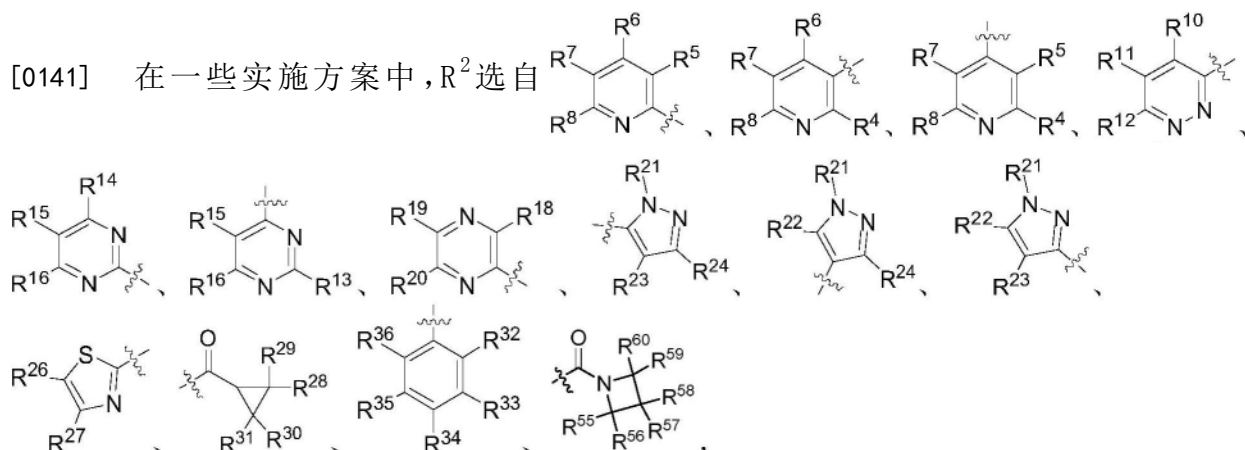
[0137] R^c 选自氢、甲基、乙基、环丙基；

[0138] 优选地， R^c 选自氢、甲基、环丙基；

[0139] R^d 选自氢、氘、F、Cl、羟基、甲基、乙基、环丙基、异丙基；

[0140] 优选地， R^d 选自氘、F、Cl、羟基、甲基、环丙基、异丙基。

[0141] 在一些实施方案中， R^2 选自



[0142] R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 各自独立地选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

[0143] 优选地， R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 各自独立地选自氢、F、甲氧基、环丙基、氰基、甲基、三氟甲基、羟甲基；

[0144] 或者优选地， R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 中，任意一个（如 R^4 、 R^6 、 R^7 或 R^8 ）选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基，其余为氢；或者， R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 中，任意两个各自独立地（如 R^6 和 R^7 ，或 R^7 和 R^8 ，或 R^5 和 R^7 ，或 R^4 和 R^8 ）选自卤素、 C_{1-6} 烷基，其余为氢；

[0145] 或者更优选地， R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 中，任意一个（如 R^4 、 R^6 、 R^7 或 R^8 ）选自氢、F、甲氧基、氰基、三氟甲基、甲基、羟甲基、环丙基，其余为氢；或者， R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 中，任意两个（如 R^6 和 R^7 ，或 R^7 和 R^8 ，或 R^5 和 R^7 ，或 R^4 和 R^8 ）各自独立地选自F、甲基，其余为氢；

[0146] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；

[0147] 优选地， R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、甲基；

[0148] 或者优选地， R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 中，任意一个（如 R^{12} ）选自 C_{1-6} 烷基，其余为氢；

[0149] 或者更优选地， R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 中，任意一个（如 R^{12} ）为甲基，其余为氢；

[0150] R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素；

[0151] 优选地， R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 各自独立地选自氢、甲基、甲氧基、F、Cl；

[0152] 或者优选地， R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 或 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 中，任意一个（如 R^{13} 或 R^{15} ）选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素，其余为氢；或者，任意两个（如 R^{13} 和 R^{16} ，或者 R^{14} 和 R^{16} ）各自独立地选自氢、 C_{1-6}

烷基,其余为氢;

[0153] 或者更优选地, R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 或 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 中,任意一个(如 R^{13} 或 R^{15})选自甲基、甲氧基、F、Cl,优选选自甲氧基、甲基、F,其余为氢;或者,任意两个(如 R^{13} 和 R^{16} ,或者 R^{14} 和 R^{16})各自独立地选自氢、甲基、甲氧基、F、Cl(优选氢、甲基),其余为氢;

[0154] R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

[0155] 优选地, R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 为氢;

[0156] R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

[0157] 优选地, R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 各自独立地选自氢、甲基;

[0158] 或者优选地, R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 或 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{24} 或 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 中, R^{21} 选自 C_{1-6} 烷基,其余为氢;

[0159] 或者更优选地, R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 或 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{24} 或 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 中, R^{21} 为甲基,其余为氢;

[0160] R^{26} 、 R^{27} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

[0161] 优选地, R^{26} 、 R^{27} 各自独立地选自氢、甲基;

[0162] 或者优选地, R^{26} 、 R^{27} 中,任意一个选自氢、 C_{1-6} 烷基,另一个为氢;

[0163] 或者更优选地, R^{26} 、 R^{27} 中,任意一个选自氢、甲基,另一个为氢;

[0164] R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤素;

[0165] 优选地, R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 各自独立地选自氢、甲基、F、Cl;

[0166] 更优选地, R^{28} 、 R^{29} 为氢, R^{30} 、 R^{31} 各自独立地选自氢、甲基、F;

[0167] R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 各自独立地选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基-S(O)₂⁻、 C_{1-6} 烷氧基,且不同时为氢;

[0168] 优选地, R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 各自独立地选自氢、F、甲磺酰基、氰基、甲氧基,且不同时为氢;

[0169] 或者优选地, R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 中,任意一个(如 R^{34})选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基-S(O)₂⁻、 C_{1-6} 烷氧基,其余为氢;

[0170] 或者更优选地, R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 中,任意一个(如 R^{34})选自F、甲磺酰基、氰基、甲氧基,其余为氢;

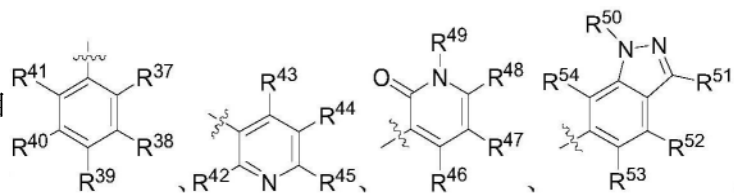
[0171] R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤素;

[0172] 优选地, R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 各自独立地选自氢、甲基、F、Cl;

[0173] 更优选地, R^{55} 、 R^{56} 、 R^{59} 、 R^{60} 为氢, R^{57} 、 R^{58} 各自独立地选自氢、甲基、F、Cl;

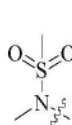
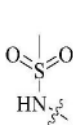
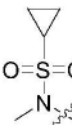
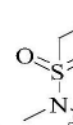
[0174] 最优选地, R^{55} 、 R^{56} 、 R^{59} 、 R^{60} 为氢, R^{57} 、 R^{58} 各自独立地选自F、Cl。

[0175] 在一些实施方案中, R^3 选自

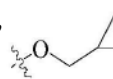
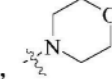
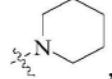
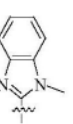
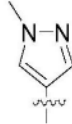
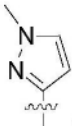
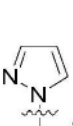
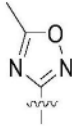
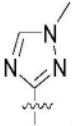
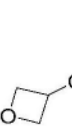
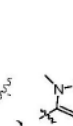
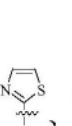
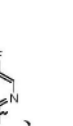
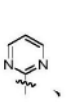
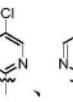
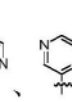
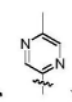
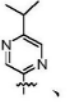
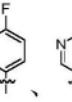
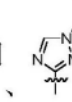
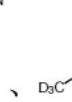
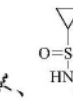
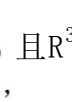
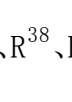
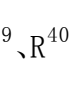
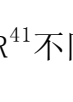


[0176] R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 各自独立地选自氢、-NR^bS(O)₂R^c、-S(O)₂R^c、-P(O)R^bR^c、-C(O)NR^bR^c、-S(O)₂NR^cR^c、 C_{1-6} 烷基、F、Cl、Br、I、氰基,任选被 C_{3-6} 环烷基(如环丙基)取代的 C_{1-6} 烷氧基,卤代 C_{1-6} 烷基,卤代 C_{1-6} 烷氧基,氘代 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-6} 环烷基, C_{2-6} 炔基,吗啉基,哌啶基,任选被F、Cl、 C_{1-6} 烷基(如甲基或异丙基) C_{3-6} 环烷基(如环丙基)取代的吡唑基、吡啶基、噁二唑基、三唑基、噻唑基、苯并咪唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基,4至6元饱和杂环基-O-,所述饱和杂环基含有1至2个氧原子; R^b 选自氢、 C_{1-6} 烷基,优选选自氢、甲基; R^c 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6}

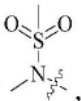
环烷基,优选选自氢、甲基、乙基、环丙基,更优选选自氢、甲基、环丙基;且 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 不同时为氢;

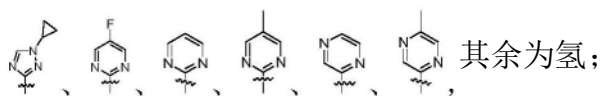
[0177] 优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 各自独立地选自氢、, , , ,
, , , , 甲基,乙基,异丙基,F,Cl,Br,氰基,甲氧基,乙氧基,异丙

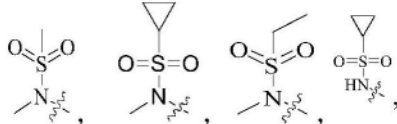
氧基,-CF₃,环丙基,乙炔基,

, , , , ,
, , 二氟甲氧基,, , , , , , ,
, , , , , , , , , , , , , , , ,

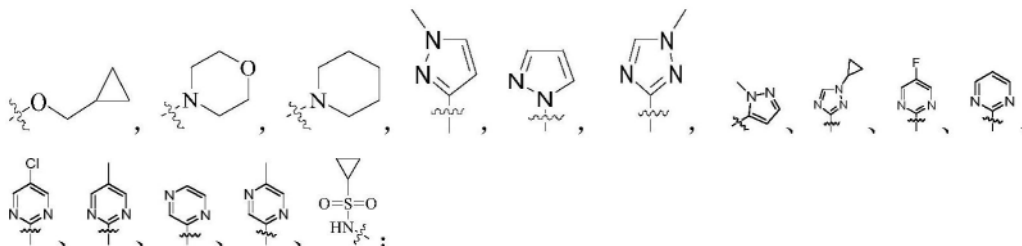
其余为氢：

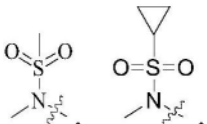
R^{38} 、 R^{40})各自独立地选自  环丙基, F、Cl、甲基、乙基、甲氧基、乙炔基、

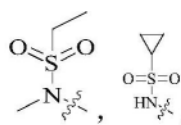


[0191] 或者优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 各自独立地选自氢、,

甲基, 乙基, 异丙基, F, Cl, 氰基, 甲氧基, 乙氧基, 异丙氧基, $-CF_3$, 环丙基, 乙炔基,

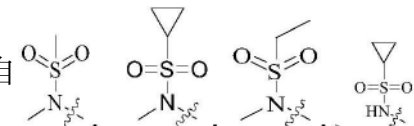


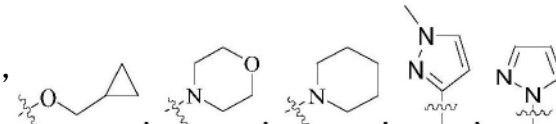
[0192] 或者更优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 中, 任意一个(如 R^{37})选自 ,

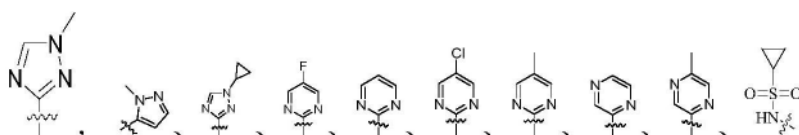
 甲基, 乙基, 异丙基, F, Cl, 氰基, 甲氧基, 乙氧基, 异丙氧基, $-CF_3$, 环丙基, 乙炔

基,  其余为氢;

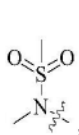
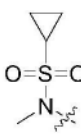
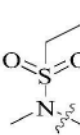
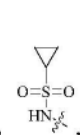
[0193] 或者更优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 中, 任意两个(如 R^{37} 、 R^{38} , 或 R^{37} 、 R^{39})各自独立地

选自  甲基, 乙基, 异丙基, F, Cl, 氰基, 甲氧基, 乙氧基, 异丙氧

基, $-CF_3$, 环丙基, 乙炔基, 

 其余为氢;

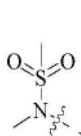
[0194] 或者优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 中, 任意三个(如 R^{37} 、 R^{39} 、 R^{40} 或 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39})各自独

立地选自 , , ,  甲基, 乙基, 异丙基, F, Cl, 氰基, 甲氧基, 乙氧基, 异

丙氧基, $-\text{CF}_3$, 环丙基, 乙炔基, , , , ,

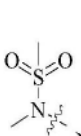
, , , , , , , , ,  其余为氢;

[0195] R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 各自独立地选自氢、 $-\text{NR}^b\text{S}(O)_2R^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基; R^b 选自氢、 C_{1-6} 烷基, 优选选自氢、甲基; R^c 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基, 优选选自甲基、环丙基; 且 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 不同时为氢;

[0196] 优选地, R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 各自独立地选自氢、 甲基、甲氧基, 且 R^{42} 、 R^{43} 、

R^{44} 、 R^{45} 不同时为氢;

[0197] 或者优选地, R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 中, 任意一个(如 R^{42} 或 R^{43})选自 $-\text{NR}^b\text{S}(O)_2R^c$, 其余各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基; R^b 选自氢、 C_{1-6} 烷基, 优选选自氢、甲基; R^c 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基, 优选选自甲基、环丙基;

[0198] 或者更优选地, R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 中, 任意一个(如 R^{42} 或 R^{43})选自  其余各自独立地选自氢、甲基、甲氧基;

[0199] R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、噻唑基, 且 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 不同时为氢;

[0200] 更优选地, R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 各自独立地选自氢、 且 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 不同时为氢;

[0201] 或者优选地, R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 中, 任意一个(如 R^{49})为噻唑基, 其余为氢;

[0202] 或者更优选地, R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 中, 任意一个(如 R^{49})为  其余为氢;

[0203] R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基, 且 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 不同时为氢;

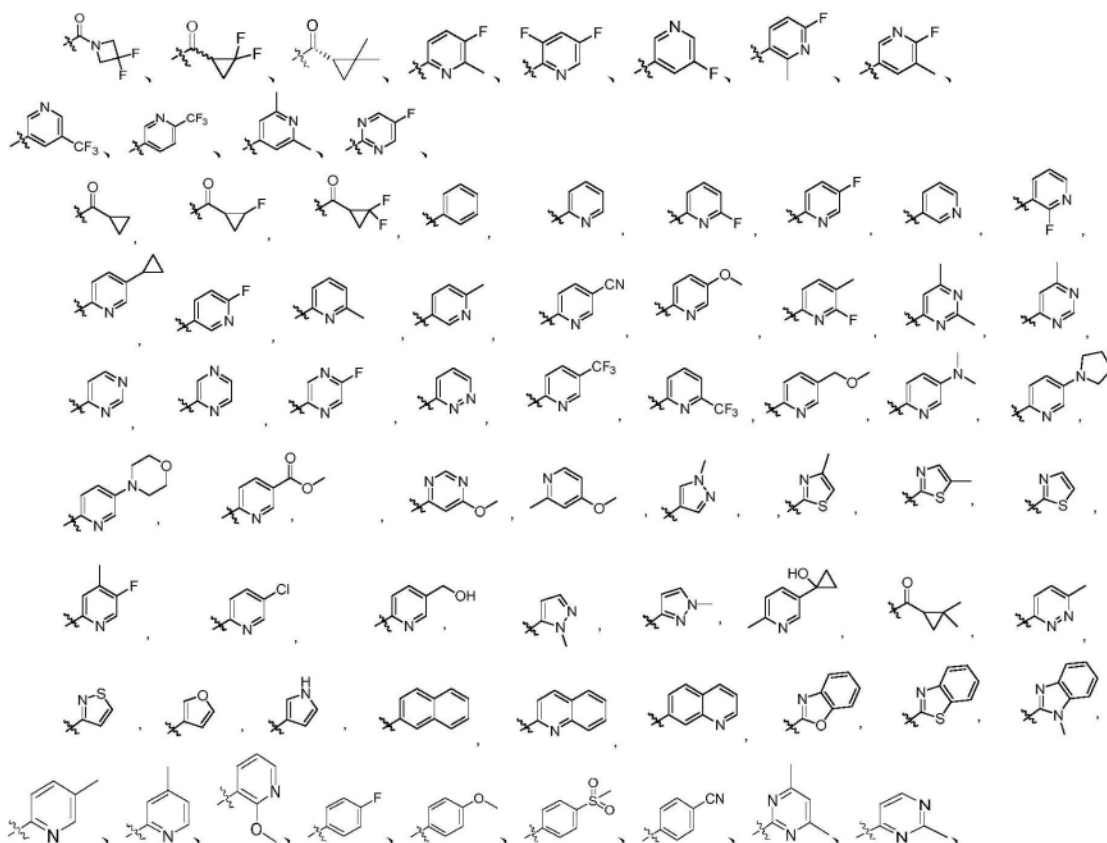
[0204] 优选地, R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 各自独立地选自氢、甲基, 且 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 不同时为氢;

[0205] 或者优选地, R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 中, 任意一个(如 R^{50})选自 C_{1-6} 烷基, 其余为氢;

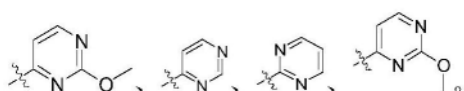
[0206] 或者更优选地, R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 中, 任意一个(如 R^{50})选自甲基, 其余为氢。

[0207] 在一些实施方案中, 其中 R^2 选自:

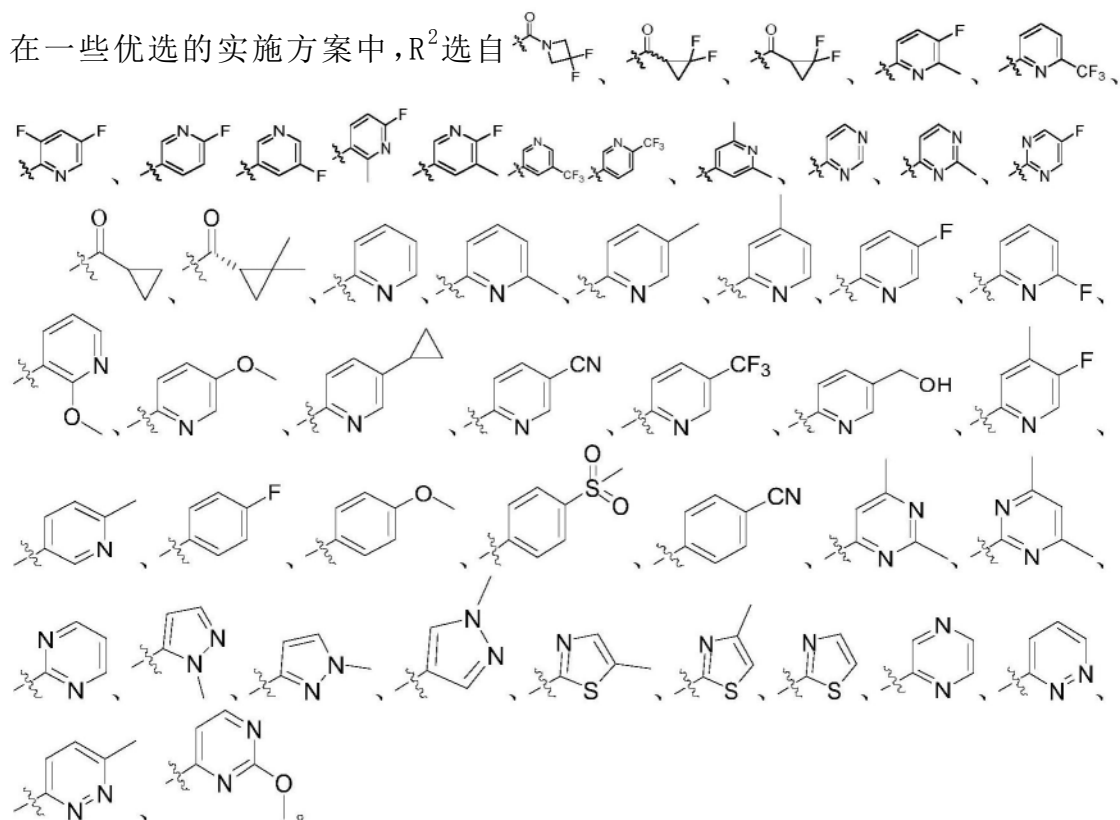
[0208]



[0209]



[0210]

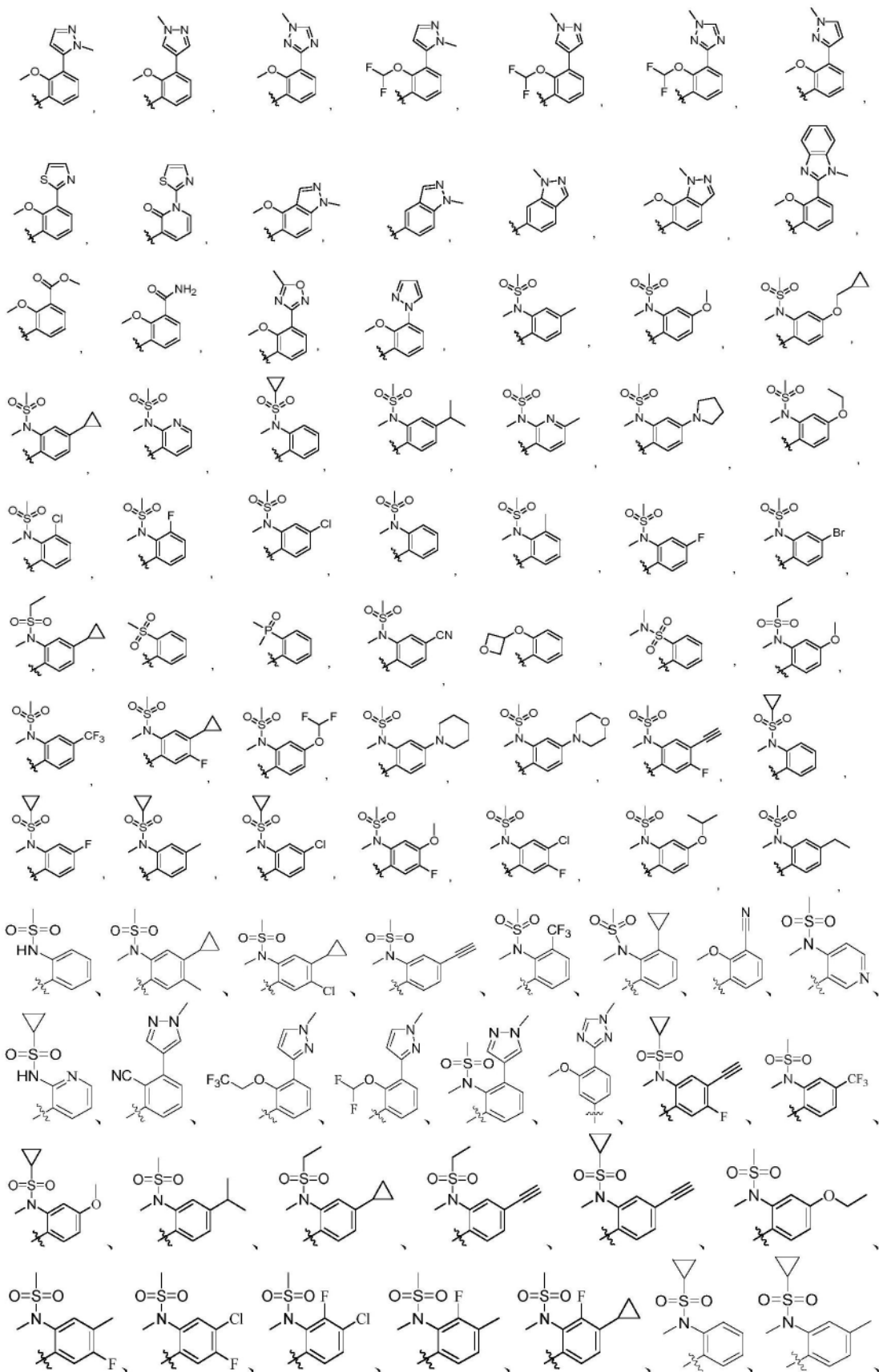


[0211] 在一些实施方案中,其中 R^2 选自:

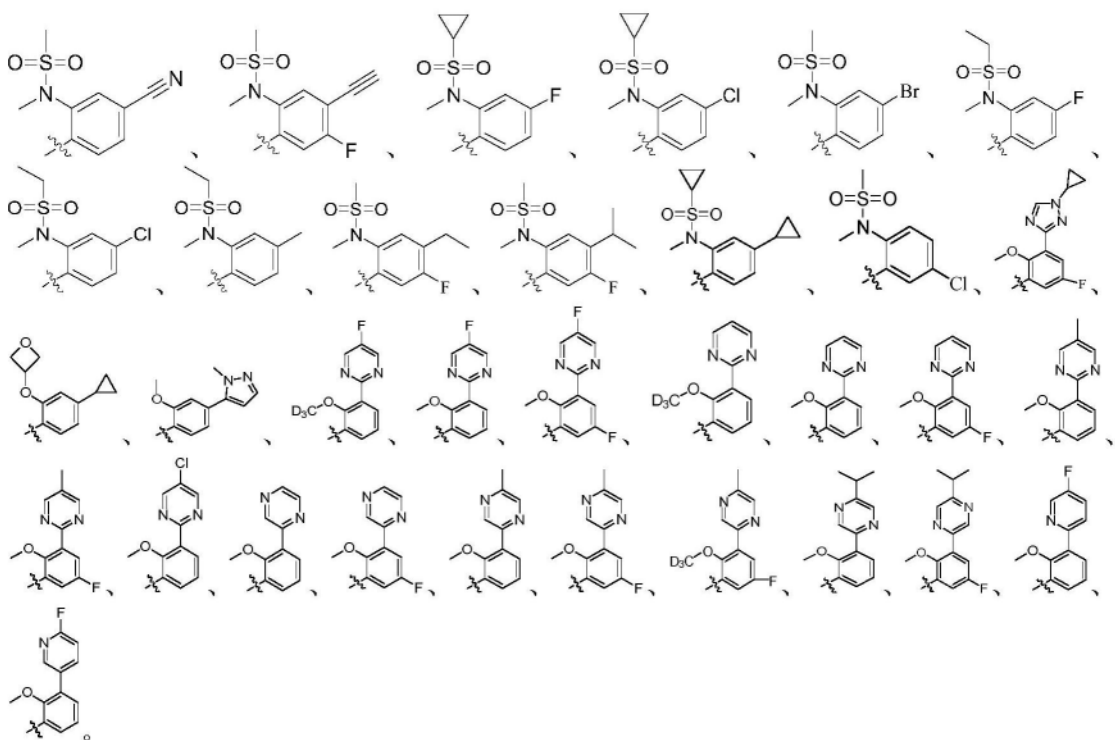
[0212] 在一些优选的实施方案中, R^2 选自

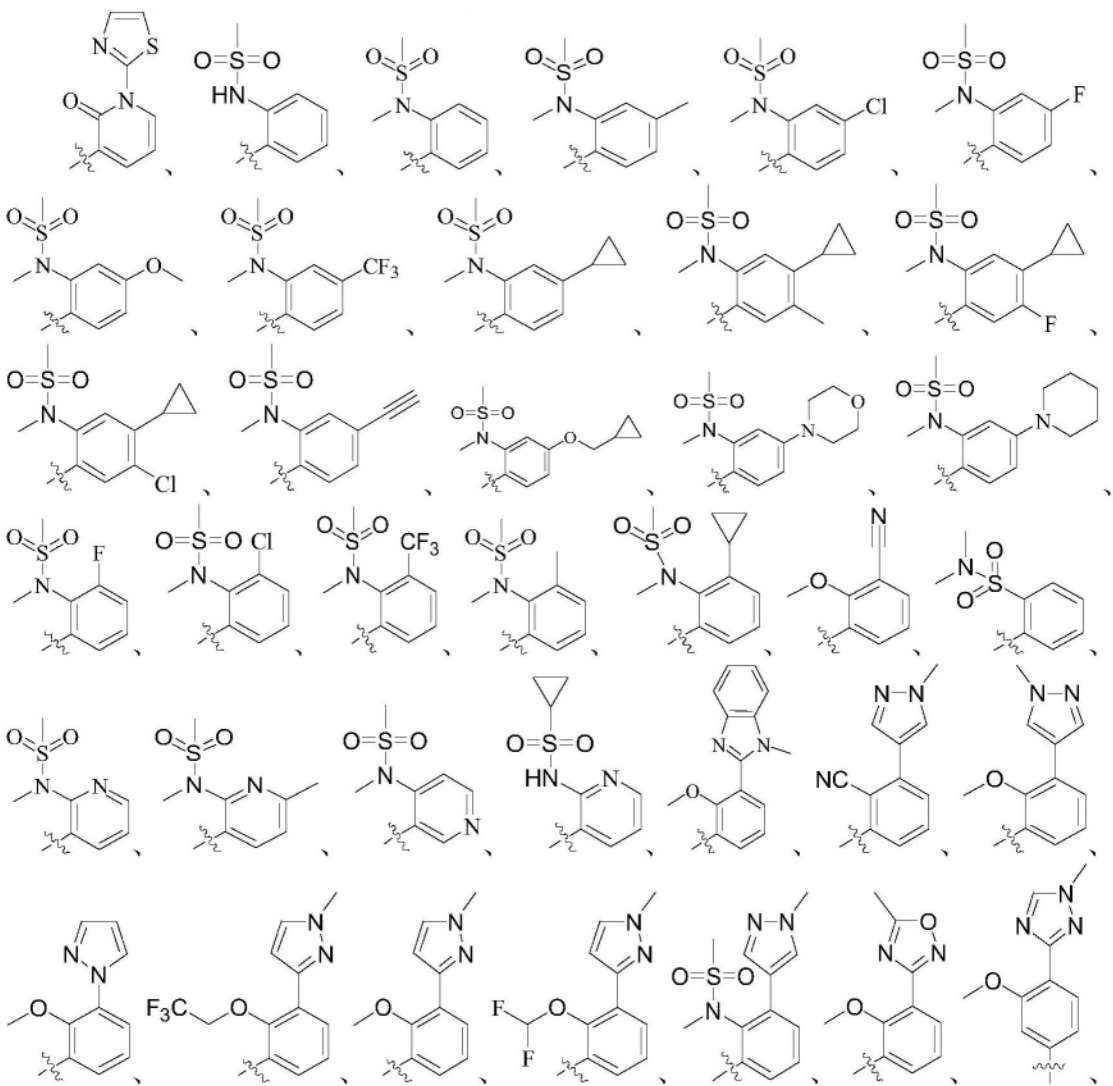
[0213] 在一些实施方案中,其中 R^3 选自:

[0214]

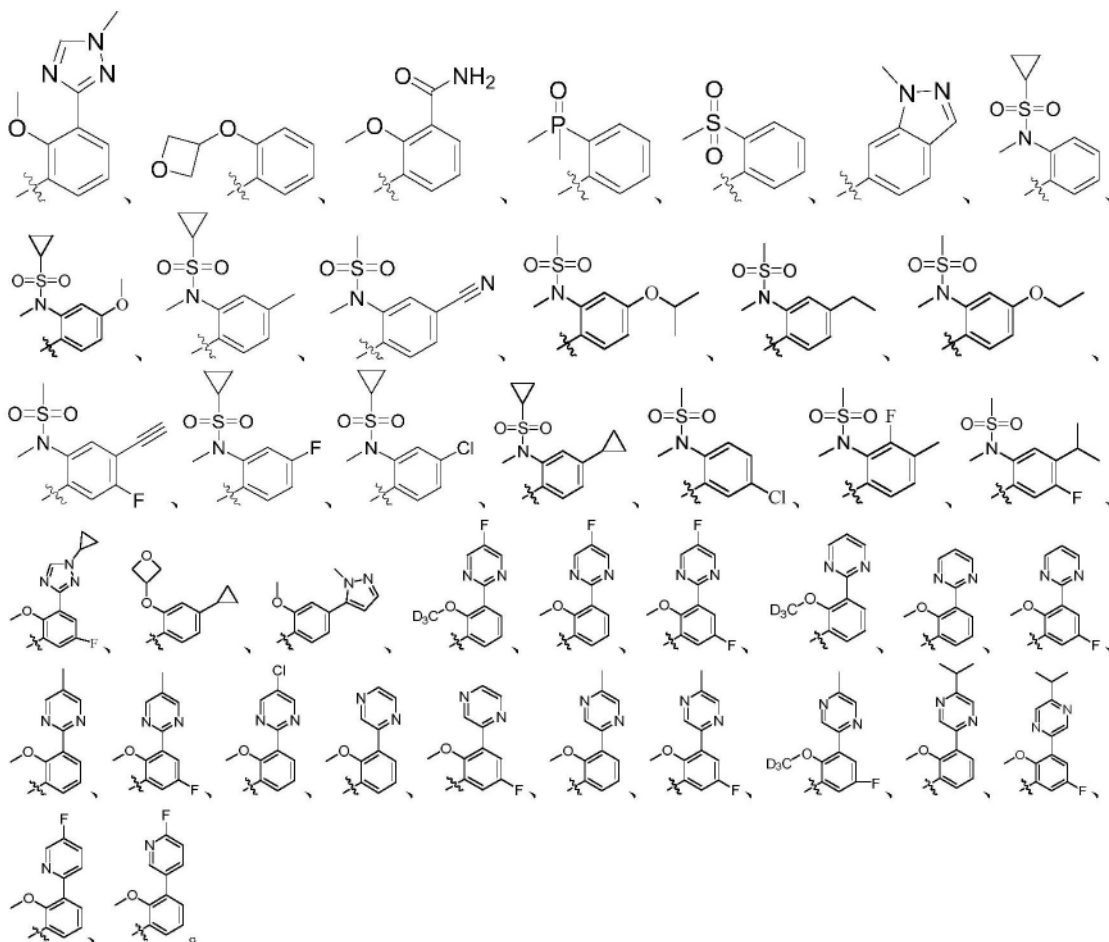
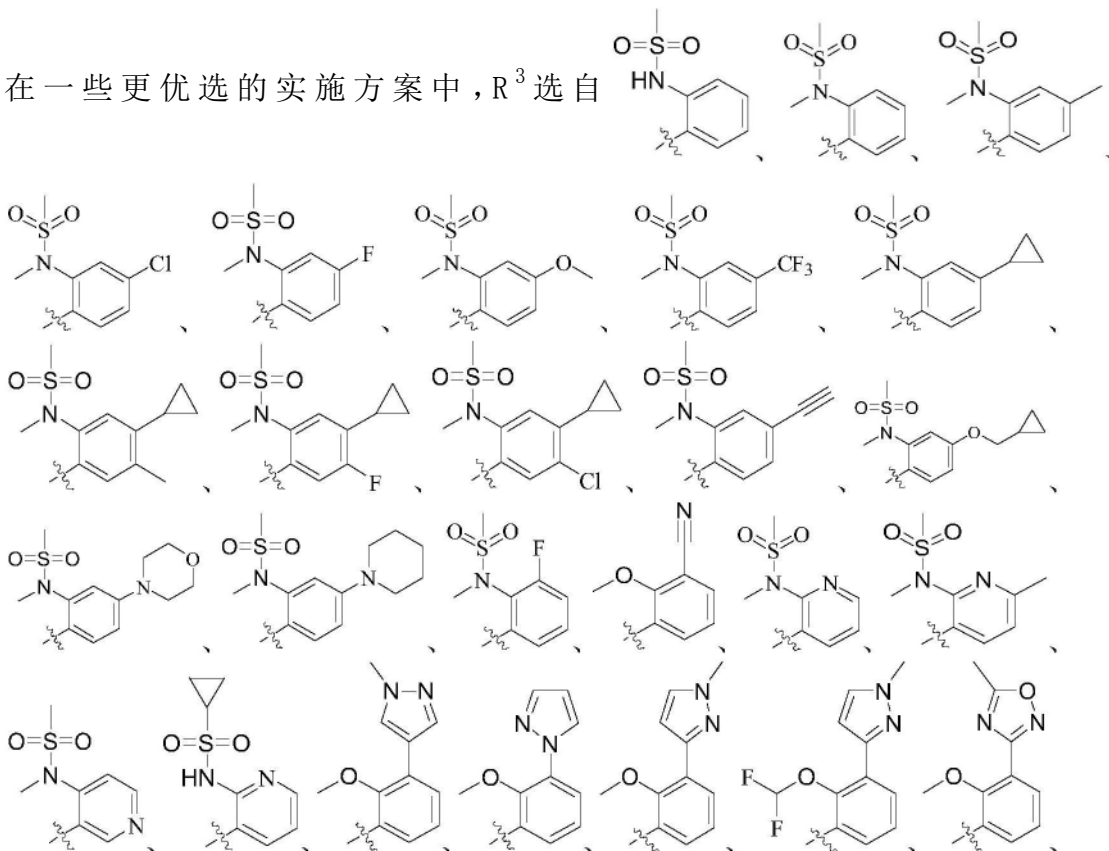


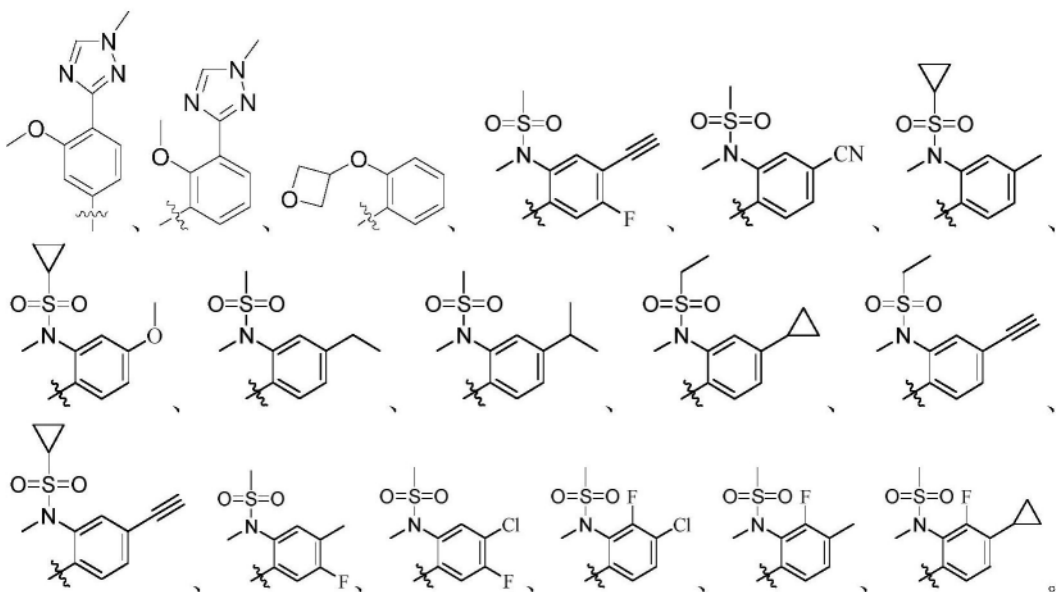
[0215]

[0216] 在一些优选的实施方案中, R^3 选自:

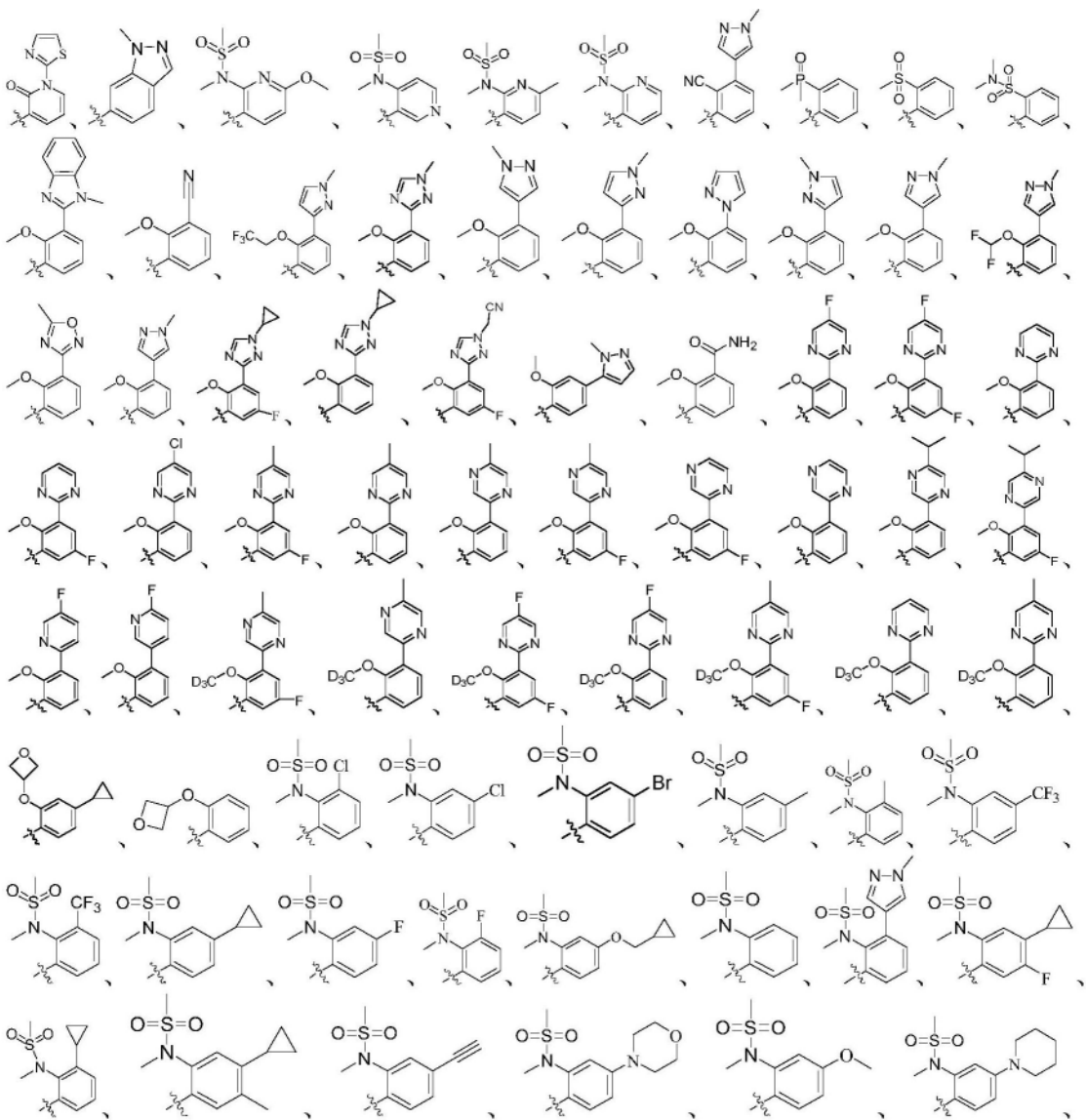


[0218]

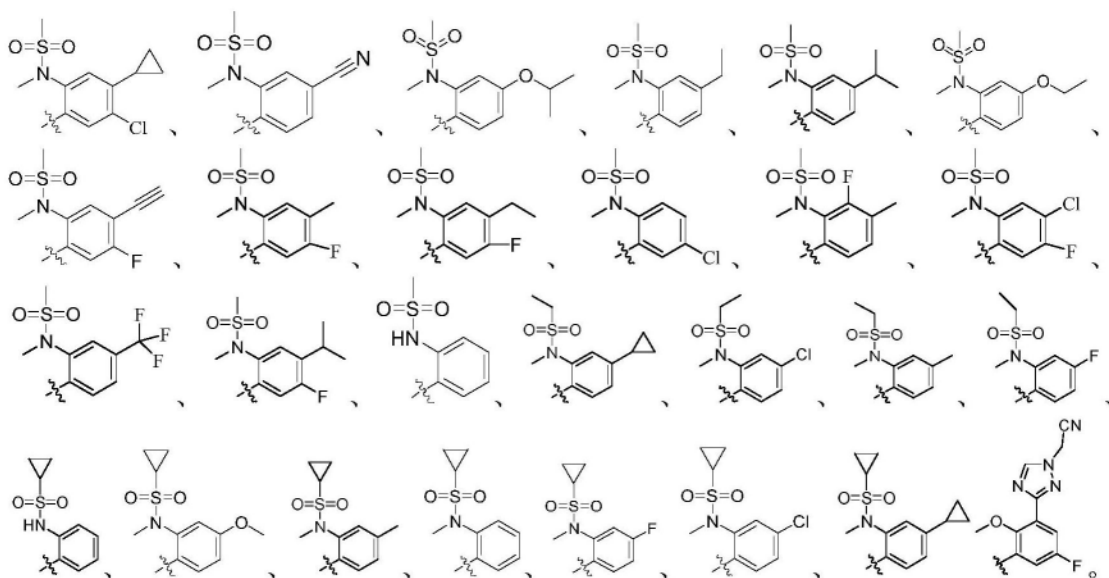
[0219] 在一些更优选的实施方案中, R^3 选自



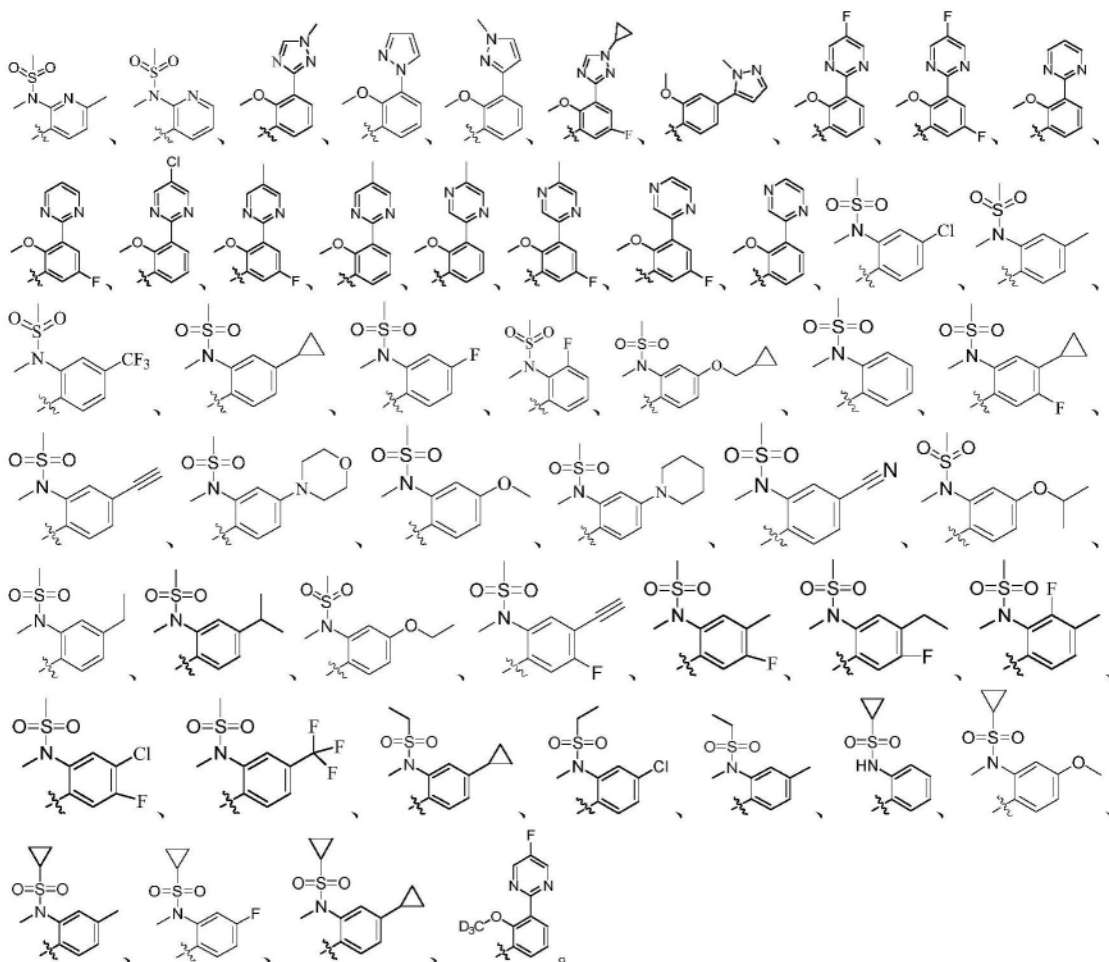
[0220] 在一些实施方案中, R³选自:



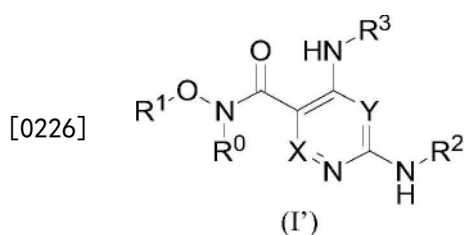
[0222]

[0223] 在一些优选的实施方案中, R^3 选自:

[0224]



[0225] 另一方面, 本发明还提供了一种式 (I') 所示的化合物, 或其药学上可接受的盐:



[0227] 其中：

[0228] X是CR^a或N；

[0229] Y是CH或N；

[0230] R^a选自氢、氘、F、Cl、C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基；

[0231] 优选地，R^a为氢；

[0232] R⁰选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基任选地被选自C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基的取代基所取代；

[0233] 优选地，R⁰选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基；

[0234] 更优选地，R⁰选自氢、C₁₋₆烷基；

[0235] 最优选地，R⁰选自氢、甲基；

[0236] R¹选自C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或C₃₋₆杂环烷基，其中杂原子选自O、N和S，所述的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或C₃₋₆杂环烷基各自任选地被1至7个R^{1a}取代；

[0237] 优选地，R¹选自C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基，所述的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基各自任选地被1至7个(如1-5个或1-3个，具体如2、3、4、5或6个)R^{1a}取代；

[0238] 更优选地，R¹选自C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基，所述的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基各自任选地被1至3个R^{1a}取代；

[0239] 或者更优选地，R¹选自C₁₋₆烷基，所述的C₁₋₆烷基任选地被1至7个(如1-5个或1-3个，具体如2、3、4、5或6个)R^{1a}取代；

[0240] 进一步优选地，R¹选自C₁₋₆烷基，所述的C₁₋₆烷基任选地被1至3个R^{1a}取代；

[0241] R^{1a}选自氘、F、Cl或CN；

[0242] 优选地，R^{1a}选自氘、F或Cl；

[0243] 更优选地，R^{1a}选自氘或F；

[0244] 最优选地，R¹选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氘代甲基、2,2,2-三氟乙基、环丙基，优选选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氘代甲基、2,2,2-三氟乙基；

[0245] R²选自C₃₋₁₀环烷基-C(O)-、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基或含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10元的杂芳基，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基或含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10元的杂芳基各自任选地被1至3个R^{2a}取代；

[0246] 优选地，R²选自C₃₋₁₀环烷基-C(O)-、C₆₋₁₀芳基、含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10元的杂芳基，所述C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基或含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10元的杂芳基各自任选地被1至3个R^{2a}取代；

[0247] 更优选地，R²选自C₃₋₆环烷基-C(O)-、苯基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元的杂芳基，所述C₃₋₆环烷基、苯基或含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元的杂芳基各自任选地被1至2个R^{2a}取代；

[0248] 最优选地，R²选自C₃₋₆环烷基-C(O)-、苯基、含有1至2个选自N和S的杂原子的5至6

元的杂芳基,所述含有1至2个选自N和S的杂原子的5至6元的杂芳基选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、吡唑基,所述C₃₋₆环烷基、苯基或含有1至2个选自N和S的杂原子的5至6元的杂芳基各自任选地被1至2个R^{2a}取代;

[0249] R^{2a}选自氘、=O(氧代)、F、Cl、Br、I、CN、OCF₃、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rSR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rNR^bR^c、-(CH₂)_rC(O)NR^bR^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR^cR^c、-NR^bS(O)_pR^c、-S(O)_pR^c、-P(O)R^bR^c、任选被1至3个R^d取代的C₁₋₆烷基、任选被1至3个R^d取代的C₂₋₆烯基、任选被1至3个R^d取代的C₂₋₆炔基、任选被1至3个R^d取代的-(CH₂)_r-3至10元的碳环或任选被1至3个R^d取代的-(CH₂)_r-5至10元杂环;其中所述的杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子;

[0250] 优选地,R^{2a}选自卤素、氰基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷基-S(O)₂-、-P(O)R^bR^c、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、任选被1至3个R^d取代的C₁₋₆烷基;

[0251] 更优选地,R^{2a}选自C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、氰基、卤代C₁₋₆烷基、羟基取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-S(O)₂-;

[0252] 最优选地,R^{2a}选自甲基、F、甲氧基、环丙基、氰基、-CF₃、羟甲基、甲磺酰基;

[0253] R³选自C₆₋₁₀芳基或含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基,所述C₆₋₁₀芳基或含有1至4个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基任选地被1至4个R^{3a}取代;

[0254] 优选地,R³选自苯基或含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基,所述苯基或含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基任选地被1至3个R^{3a}取代;

[0255] 更优选地,R³选自苯基或含有1至2个选自N、O的杂原子的5至9元杂芳基,所述苯基或含有1至2个选自N、O的杂原子的5至9元杂芳基任选地被1至3个R^{3a}取代;

[0256] 进一步优选地,R³选自苯基、吡啶基、吡啶酮基、2-吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡唑基,所述苯基、吡啶基、吡啶酮基、2-吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡唑基任选地被1至3个R^{3a}取代;

[0257] 最优选地,R³选自苯基、吡啶基、2-吡啶酮基或吡唑基,所述苯基、吡啶基、2-吡啶酮基或吡唑基任选地被1至3个R^{3a}取代;

[0258] R^{3a}选自氘、=O、F、Cl、Br、I、CN、OCF₃、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rSR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rNR^bR^c、-(CH₂)_rC(O)NR^bR^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR^cR^c、-NR^bS(O)_pR^c、-S(O)_pR^c、-S(O)_pNR^cR^c、-P(O)R^bR^c、任选被1至3个R^d取代的C₁₋₆烷基、任选被1至3个R^d取代的C₂₋₆烯基、任选被1至3个R^d取代的C₂₋₆炔基、任选被1至3个R^d取代的-(CH₂)_r-3至10元的碳环、任选被1至3个R^d取代的-(CH₂)_r-5至10元杂环、任选被1至3个R^d取代的5至10元杂芳基;其中所述的杂环、杂芳基包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子;

[0259] 或两个R^{3a}与其相连的原子一起组合成稠环,其中环选自苯基及杂环,该杂环包含1至4个选自N、N或S(O)_p的杂原子,每一个稠环任选地被1至3个R^b取代;

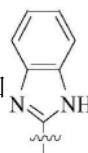
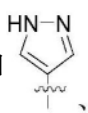
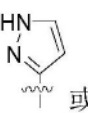
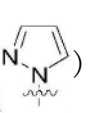
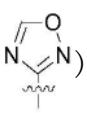
[0260] 优选地,R^{3a}选自F、Cl、Br、I、CN、NO₂、-OR^b、-SR^b、-C(O)OR^b、-C(O)NR^bR^c、-NR^bC(O)R^c、-NR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR^cR^c、-NR^bS(O)₂R^c、-S(O)₂R^c、-S(O)₂NR^cR^c、-P(O)R^bR^c、任选被1至3个R^d取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、任选被1至3个R^d取代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基;

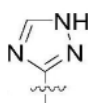
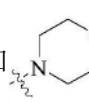
[0261] 更优选地,R^{3a}选自F、Cl、Br、I、CN、-OR^b、-C(O)NR^bR^c、-NR^bS(O)₂R^c、-S(O)₂R^c、-S(O)₂NR^cR^c、-P(O)R^bR^c、任选被1至3个R^d取代的C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、任选被1至3个R^d取

代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基；

[0262] 最优选地， R^{3a} 选自F、Cl、Br、I、CN、 $-OR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-P(O)R^bR^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、任选被 R^d 取代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元

饱和杂环基，所述含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基选自噻唑基(如)、

苯并咪唑基(如)、吡唑基(如、或)、噁二唑基(如)、三唑基(如

)，所述含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基选自吗啉基(如)

、哌啶基(如)；

[0263] R^b 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{3-6} 环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基或任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -4至7元杂环；其中所述杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子；

[0264] 优选地， R^b 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的4至6元饱和杂环基；

[0265] 更优选地， R^b 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、含有1至2个氧原子的4至6元饱和杂环基；

[0266] 最优选地， R^b 选自氢，任选被1至3个 R^d 取代的甲基、乙基、异丙基，；

[0267] R^c 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{3-6} 环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基或任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -5至7元杂环；其中所述杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子；

[0268] 优选地， R^c 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

[0269] 更优选地， R^c 选自氢、甲基、乙基、环丙基；

[0270] 最优选地， R^c 选自氢、甲基、环丙基；

[0271] R^d 选自氢、氘、F、Cl、Br、I、OCF₃、CF₃、CN、NO₂、OR^e、 $-(CH_2)_rCOR^c$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^c$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_{3-6} 环烷基或任选被1至3个 R^f 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基；

[0272] 优选地， R^d 选自F、Cl、Br、I、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

[0273] 更优选地， R^d 选自F、羟基、甲基、环丙基；

[0274] R^e 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或任选被1至3个 R^f 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基；

[0275] 优选地， R^e 为氢；

[0276] R^f 选自氢、F、Cl、Br、NH₂、OH、CF₃、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-(CH_2)_r$ -5至7元杂环，其中所述的杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子；

[0277] p为0、1或2，且

- [0278] r为0、1、2、3或4。
- [0279] 在一些实施方案中,其中:
- [0280] X是CR^a或N;
- [0281] R^a选自氢、甲基;
- [0282] 优选地,R^a为氢;
- [0283] R⁰选自氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基;
- [0284] 优选地,R⁰选自氢、C₁₋₆烷基;
- [0285] 更优选地,R⁰选自氢、甲基;
- [0286] R¹选自C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基,所述的C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基各自任选地被1至3个R^{1a}取代;
- [0287] 优选地,R¹选自C₁₋₆烷基,所述的C₁₋₆烷基任选地被1至3个R^{1a}取代;
- [0288] R^{1a}选自氘、F、Cl或CN;
- [0289] 优选地,R^{1a}选自氘、F或Cl;
- [0290] 更优选地,R^{1a}选自氘或F;
- [0291] 更优选地,R¹选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氘代甲基、2,2,2-三氟乙基、环丙基;
- [0292] 最优选地,R¹选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氘代甲基、2,2,2-三氟乙基;
- [0293] R²选自环丙甲酰基、苯基、吡啶基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基,所述环丙甲酰基、苯基、吡啶基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基各自任选地被1至3个R^{2a}取代;
- [0294] 优选地,R²选自环丙甲酰基、苯基、吡啶基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基,所述环丙甲酰基、苯基、吡啶基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基任选地被1至2个R^{2a}取代;
- [0295] R^{2a}选自氘、=O、F、Cl、Br、CN、OCF₃、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rNR^bR^c、-(CH₂)_rC(O)NR^bR^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-S(O)_pR^c、任选被1至3个R^d取代的C₁₋₆烷基、任选被1至3个R^d取代的-(CH₂)_r-3至7元的碳环或任选被1至3个R^d取代的-(CH₂)_r-5至7元杂环;其中所述的杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子;
- [0296] 优选地,R^{2a}选自F、Cl、Br、氰基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷基-S(O)₂-、任选被1至3个R^d取代的C₁₋₆烷基;
- [0297] 更优选地,R^{2a}选自C₁₋₆烷基、F、Cl、Br、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、氰基、卤代C₁₋₆烷基、羟基取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-S(O)₂-;
- [0298] 最优选地,R^{2a}选自甲基、F、甲氧基、环丙基、氰基、-CF₃、羟甲基、甲磺酰基;
- [0299] R³选自苯基、吡啶基、吡啶酮基、2-吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基或吡唑基,所述苯基吡啶基、吡啶酮基、2-吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基或吡唑基任选地被1至3个R^{3a}取代;
- [0300] 优选地,R³选自苯基、吡啶基、2-吡啶酮基或吡唑基,所述苯基、吡啶基、2-吡啶酮基或吡唑基任选地被1至3个R^{3a}取代;
- [0301] R^{3a}选自氘、=O、F、Cl、Br、CN、OCF₃、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rNR^bR^c、-(CH₂)_rC(O)NR^bR^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR^cR^c、-

$\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^b\text{R}^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的 C_1 - C_6 烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{2-6} 烯基、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{2-6} 炔基、任选被1至3个 R^d 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -3至7元的碳环、任选被1至3个 R^d 取代的5至10元杂芳基或任选被1至3个 R^d 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -5至10元杂环；其中所述的杂环、杂芳基包含1至4个选自O、N或 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子；

[0302] 或两个 R^{3a} 与其相连的原子一起组合成稠环，其中环选自苯基及杂环，该杂环包含1至4个选自N、N或 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子，每一个稠环任选地被1至3个 R^b 取代；

[0303] 优选地， R^{3a} 选自F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^b\text{R}^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基；

[0304] 更优选地， R^{3a} 选自F、Cl、Br、I、CN、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^b\text{R}^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基；

[0305] 最优选地， R^{3a} 选自F、Cl、Br、I、CN、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^b\text{R}^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、任选被 R^d 取代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基，所述含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基选自噻唑基、苯并咪唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基，所述含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基选自吗啉基、哌啶基；

[0306] R^b 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{3-6} 环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -苯基或任选被1至3个 R^d 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -4至7元杂环；其中所述杂环包含1至4个选自O、N或 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子；

[0307] 优选地， R^b 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的4至6元饱和杂环基；

[0308] 更优选地， R^b 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、含有1至2个氧原子的4至6元饱和杂环基；

[0309] 最优选地， R^b 选自氢，任选被1至3个 R^d 取代的甲基、乙基、异丙基，；

[0310] R^c 选自氢、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-6} 烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{3-6} 环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -苯基或任选被1至3个 R^d 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -5至7元杂环；其中所述杂环包含1至4个选自O、N或 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子；

[0311] 优选地， R^c 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

[0312] 更优选地， R^c 选自氢、甲基、乙基、环丙基；

[0313] 最优选地， R^c 选自氢、甲基、环丙基；

[0314] R^d 选自氢、氘、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 OR^e 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{COR}^e$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_{3-6} 环烷基或任选被1至3个 R^f 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -苯基；

[0315] 优选地， R^d 选自F、Cl、Br、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

[0316] 更优选地， R^d 选自F、羟基、甲基、环丙基；

- [0317] R^e 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或任选被1至3个 R^f 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基；
- [0318] 优选地， R^e 为氢；
- [0319] R^f 选自氢、F、Cl、Br、 NH_2 、OH、 CF_3 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-(CH_2)_r$ -5至7元杂环，其中所述的杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子；
- [0320] p为0、1或2，且
- [0321] r为0、1、2。
- [0322] 在一些实施方案中，其中：
- [0323] R^0 选自氢、甲基；
- [0324] R^1 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、三氘代甲基或2,2,2-三氟乙基；
- [0325] 优选地， R^1 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氘代甲基或2,2,2-三氟乙基；
- [0326] R^2 选自环丙甲酰基、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基或吡唑基，所述环丙甲酰基、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基或吡唑基任选地被1至3个(如1至2个) R^{2a} 取代；
- [0327] R^3 选自苯基、吡啶基、吡啶酮基、2-吡啶酮基或吡唑基，所述苯基、吡啶基、吡啶酮基、2-吡啶酮基或吡唑基任选地被1至3个 R^{3a} 取代；
- [0328] 优选地， R^3 选自苯基、吡啶基、2-吡啶酮基或吡唑基，所述苯基、吡啶基、2-吡啶酮基或吡唑基任选地被1至3个 R^{3a} 取代。
- [0329] 在一些实施方案中，其中：
- [0330] X选自CH或N；
- [0331] R^1 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氘代甲基、2,2,2-三氟乙基；
- [0332] R^{2a} 选自F、Cl、Br、CN、 OCF_3 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-S(O)_pR^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-3} 烷基或任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -3至5元的碳环；
- [0333] 优选地， R^{2a} 选自 C_{1-3} 烷基、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 环烷基、氰基、卤代 C_{1-3} 烷基、羟基取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基-S(O)₂-；
- [0334] 更优选地， R^{2a} 选自甲基、F、甲氧基、环丙基、氰基、 $-CF_3$ 、羟甲基、甲磺酰基；
- [0335] R^{3a} 选自F、Cl、Br、CN、 OCF_3 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、 $-S(O)_pR^c$ 、 $-S(O)_pNR^cR^c$ 、 $-P(O)R^bR^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的 C_1-C_3 烷基、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{2-4} 炔基、任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -3至5元的碳环或任选被1至3个 R^d 取代的 $-(CH_2)_r$ -5至9元杂环；其中所述的杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子；
- [0336] 优选地， R^{3a} 选自F、Cl、Br、I、CN、 $-OR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-P(O)R^bR^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、任选被1至3个 R^d 取代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基；
- [0337] 更优选地， R^{3a} 选自F、Cl、Br、I、CN、 $-OR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^bS(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-P(O)R^bR^c$ 、任选被1至3个 R^d 取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、任选被 R^d 取代的含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基，所述含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至9元杂芳基选自噻唑基、苯并咪唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基，所述含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5至6元饱和杂环基选自吗啉基、哌啶基；

[0338] R^b 选自氢,任选被1至3个 R^d 取代的甲基、乙基、异丙基、环丙基, ;

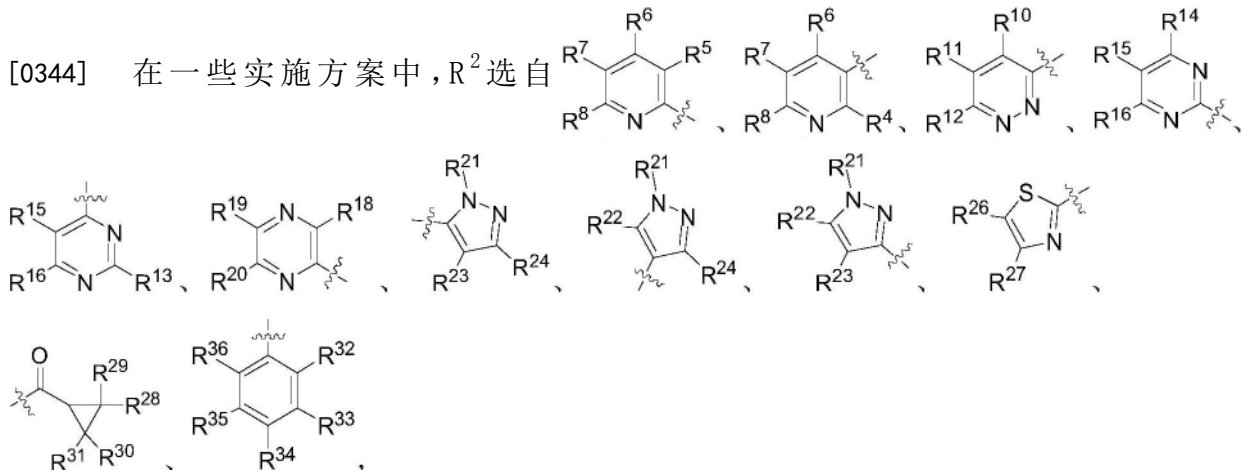
[0339] 优选地, R^b 选自氢,任选被1至3个 R^d 取代的甲基、乙基、异丙基, ;

[0340] R^c 选自氢、甲基、乙基、环丙基;

[0341] 优选地, R^c 选自氢、甲基、环丙基;

[0342] R^d 选自氢、F、Cl、羟基、甲基、乙基、环丙基;

[0343] 优选地, R^d 选自F、羟基、甲基、环丙基。

[0344] 在一些实施方案中, R^2 选自 

[0345] R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 各自独立地选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0346] 优选地, R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 各自独立地选自氢、F、甲氧基、环丙基、氰基、甲基、三氟甲基、羟甲基;

[0347] 或者优选地, R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 中,任意一个(如 R^4 、 R^6 、 R^7 或 R^8)选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基,其余为氢;或者, R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 中,任意两个各自独立地(如 R^6 和 R^7)选自卤素、 C_{1-6} 烷基,其余为氢;

[0348] 或者更优选地, R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 中,任意一个(如 R^4 、 R^6 、 R^7 或 R^8)选自氢、F、甲氧基、氰基、三氟甲基、甲基、羟甲基、环丙基,其余为氢;或者, R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 中,任意两个(如 R^6 和 R^7)各自独立地选自F、甲基,其余为氢;

[0349] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

[0350] 优选地, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、甲基;

[0351] 或者优选地, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 中,任意一个(如 R^{12})选自 C_{1-6} 烷基,其余为氢;

[0352] 或者更优选地, R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 中,任意一个(如 R^{12})为甲基,其余为氢;

[0353] R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基;

[0354] 优选地, R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 各自独立地选自氢、甲基、甲氧基;

[0355] 或者优选地, R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 或 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 中,任意一个(如 R^{13})选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基,优选选自 C_{1-6} 烷氧基,其余为氢;或者,任意两个(如 R^{13} 和 R^{16} ,或者 R^{14} 和 R^{16})各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基,其余为氢;

[0356] 或者更优选地, R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 或 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 中,任意一个(如 R^{13})选自甲基、甲氧基,优

选自甲氧基,其余为氢;或者,任意两个(如 R^{13} 和 R^{16} ,或者 R^{14} 和 R^{16})各自独立地选自氢、甲基,其余为氢;

[0357] R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

[0358] 优选地, R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 为氢;

[0359] R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

[0360] 优选地, R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 各自独立地选自氢、甲基;

[0361] 或者优选地, R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 或 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{24} 或 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 中, R^{21} 选自 C_{1-6} 烷基,其余为氢;

[0362] 或者更优选地, R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 或 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{24} 或 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 中, R^{21} 为甲基,其余为氢;

[0363] R^{26} 、 R^{27} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

[0364] 优选地, R^{26} 、 R^{27} 各自独立地选自氢、甲基;

[0365] 或者优选地, R^{26} 、 R^{27} 中,任意一个选自氢、 C_{1-6} 烷基,另一个为氢;

[0366] 或者更优选地, R^{26} 、 R^{27} 中,任意一个选自氢、甲基,另一个为氢;

[0367] R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基;

[0368] 优选地, R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 各自独立地选自氢、甲基;

[0369] 更优选地, R^{28} 、 R^{29} 为氢, R^{30} 、 R^{31} 各自独立地选自氢、甲基;

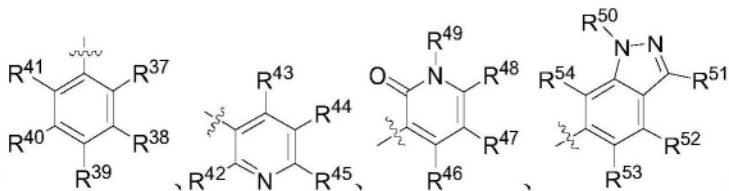
[0370] R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 各自独立地选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基-S(O)₂-、 C_{1-6} 烷氧基,且不同时为氢;

[0371] 优选地, R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 各自独立地选自氢、F、甲磺酰基、氰基、甲氧基,且不同时为氢;

[0372] 或者优选地, R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 中,任意一个(如 R^{34})选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基-S(O)₂-、 C_{1-6} 烷氧基,其余为氢;

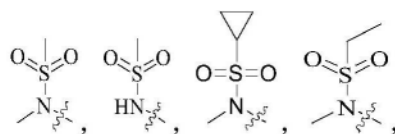
[0373] 或者更优选地, R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 中,任意一个(如 R^{34})选自F、甲磺酰基、氰基、甲氧基,其余为氢。

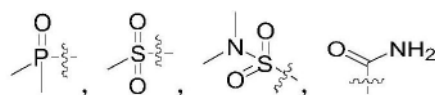
[0374] 在一些实施方案中, R^3 选自



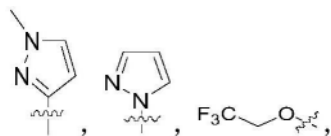
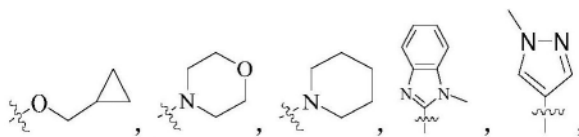
[0375] R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 各自独立地选自氢、-NR^bS(O)₂R^c、-S(O)₂R^c、-P(O)R^bR^c、-C(O)NR^bR^c、-S(O)₂NR^cR^c、 C_{1-6} 烷基,F,Cl,Br,I,氰基,任选被 C_{3-6} 环烷基(如环丙基)取代的 C_{1-6} 烷氧基,卤代 C_{1-6} 烷基,卤代 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-6} 环烷基, C_{2-6} 炔基,吗啉基,哌啶基,任选被 C_{1-6} 烷基(如甲基)取代的吡唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基,4至6元饱和杂环基-O-,所述饱和杂环基含有1至2个氧原子; R^b 选自氢、 C_{1-6} 烷基,优选选自氢、甲基; R^c 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基,优选选自氢、甲基、乙基、环丙基,更优选选自氢、甲基、环丙基;且 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 不同时为氢;

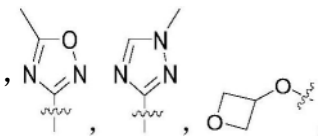
[0376] 优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 各自独立地选自氢、



 甲基, 乙基, 异丙基, F, Cl, Br, 氰基, 甲氧基, 乙氧基, 异丙

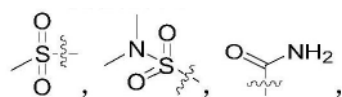
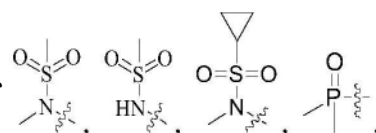
氧基, $-\text{CF}_3$, 环丙基, 乙炔基,



二氟甲氧基,  且 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 不同时为

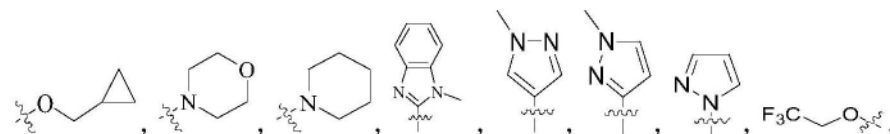
氢;

[0377] 更优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 各自独立地选自氢、

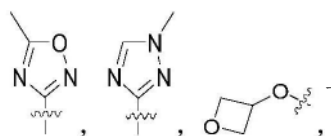


甲基, 乙基, F, Cl, 氰基, 甲氧基, 乙氧基, 异丙氧基, $-\text{CF}_3$, 环丙基,

乙炔基,



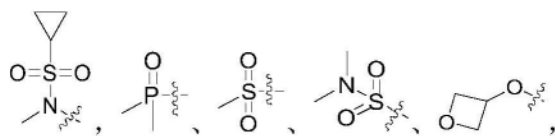
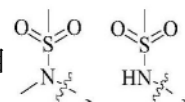
二氟甲氧基,



且 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 不同时为氢;

[0378] 或者优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 中, 任意一个(如 R^{37})选自 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^b\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, 4至6元饱和杂环基-O-, 其余为氢, 所述饱和杂环基含有1至2个氧原子; R^b 选自氢、 C_{1-6} 烷基, 优选选自氢、甲基; R^c 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基, 优选选自甲基、环丙基;

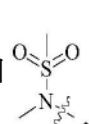
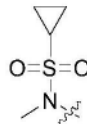
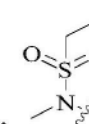
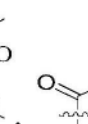
[0379] 或者更优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 中, 任意一个(如 R^{37})选自



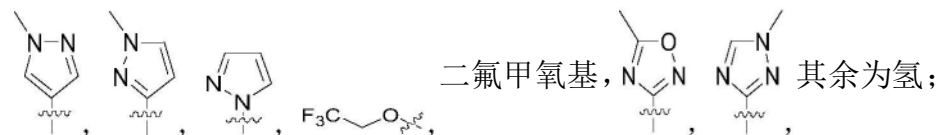
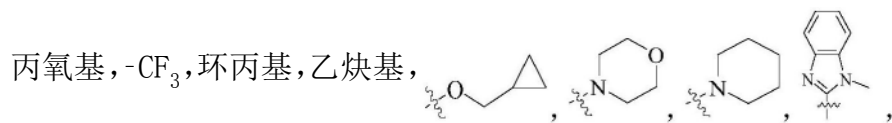
其余为氢;

[0380] 或者优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 中, 任意两个(如 R^{37} 、 R^{38} , 或 R^{37} 、 R^{39})各自独立地选自 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, C_{1-6} 烷基, F, Cl, Br, I, 氰基, 任选被 C_{3-6} 环烷基(如环丙基)取代的 C_{1-6} 烷氧基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷氧基, C_{3-6} 环烷基, C_{2-6} 炔基, 吗啉基, 哌啶基, 任选被 C_{1-6} 烷基(如甲基)取代的吡唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基, 其余为氢; R^b 选自氢、 C_{1-6} 烷基, 优选选自氢、甲基; R^c 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基, 优选选自氢、甲基、乙基、环丙基, 更优选选自氢、甲基、环丙基;

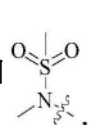
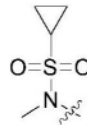
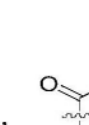
[0381] 或者更优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 中, 任意两个(如 R^{37} 、 R^{38} , 或 R^{37} 、 R^{39})各自独立地

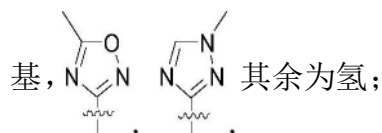
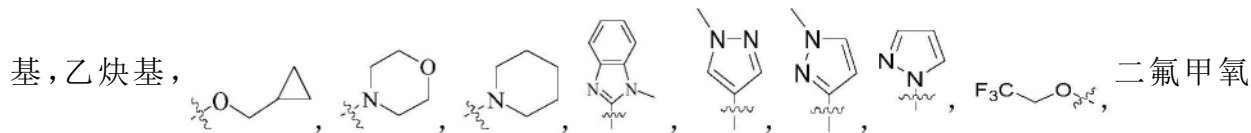
选自 , , , , 甲基, 乙基, 异丙基, F, Cl, Br, 氰基, 甲氧基, 乙氧基, 异

丙氧基, $-\text{CF}_3$, 环丙基, 乙炔基,



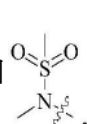
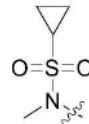
[0382] 或者最优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 中, 任意两个 (如 R^{37} 、 R^{38} , 或 R^{37} 、 R^{39}) 各自独立地

选自 , , , 甲基, 乙基, F, Cl, 氰基, 甲氧基, 乙氧基, 异丙氧基, $-\text{CF}_3$, 环丙

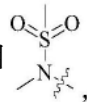


[0383] 或者优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 中, 任意三个 (如 R^{37} 、 R^{39} 、 R^{40} 或 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39}) 各自独立地选自 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, F, Cl, Br, I, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 炔基, 其余为氢; R^b 选自 C_{1-6} 烷基, 优选为甲基; R^c 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基, 优选选自 C_{1-6} 烷基, 或者优选选自甲基、环丙基, 更优选为甲基;

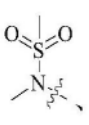
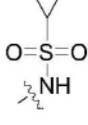
[0384] 或者更优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 中, 任意三个 (如 R^{37} 、 R^{39} 、 R^{40} 或 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39}) 各自

独立地选自 ,  环丙基, F, Cl, 甲基、乙基、异丙基、乙炔基, 其余为氢;

[0385] 或者最优选地, R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 中, 任意三个 (如 R^{37} 、 R^{39} 、 R^{40} 或 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39}) 各自

独立地选自  环丙基, F, Cl, 甲基、乙炔基, 其余为氢;

[0386] R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 各自独立地选自氢, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, C_{1-6} 烷基; R^b 选自氢、 C_{1-6} 烷基, 优选选自氢、甲基; R^c 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基, 优选选自甲基、环丙基; 且 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 不同时为氢;

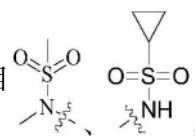
[0387] 优选地, R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 各自独立地选自氢、,  甲基, 且 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45}

不同时为氢;

[0388] 或者优选地, R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 中, 任意一个 (如 R^{42} 或 R^{43}) 选自 $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, 其余各自

独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基； R^b 选自氢、 C_{1-6} 烷基，优选选自氢、甲基； R^c 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基，优选选自甲基、环丙基；

[0389] 或者更优选地， R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 中，任意一个(如 R^{42} 或 R^{43})选自



自独立地选自氢、甲基；

[0390] R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、噻唑基，且 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 不同时为氢；

[0391] 更优选地， R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 各自独立地选自氢、，且 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 不同时为氢；

[0392] 或者优选地， R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 中，任意一个(如 R^{49})为噻唑基，其余为氢；

[0393] 或者更优选地， R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 中，任意一个(如 R^{49})为，其余为氢；

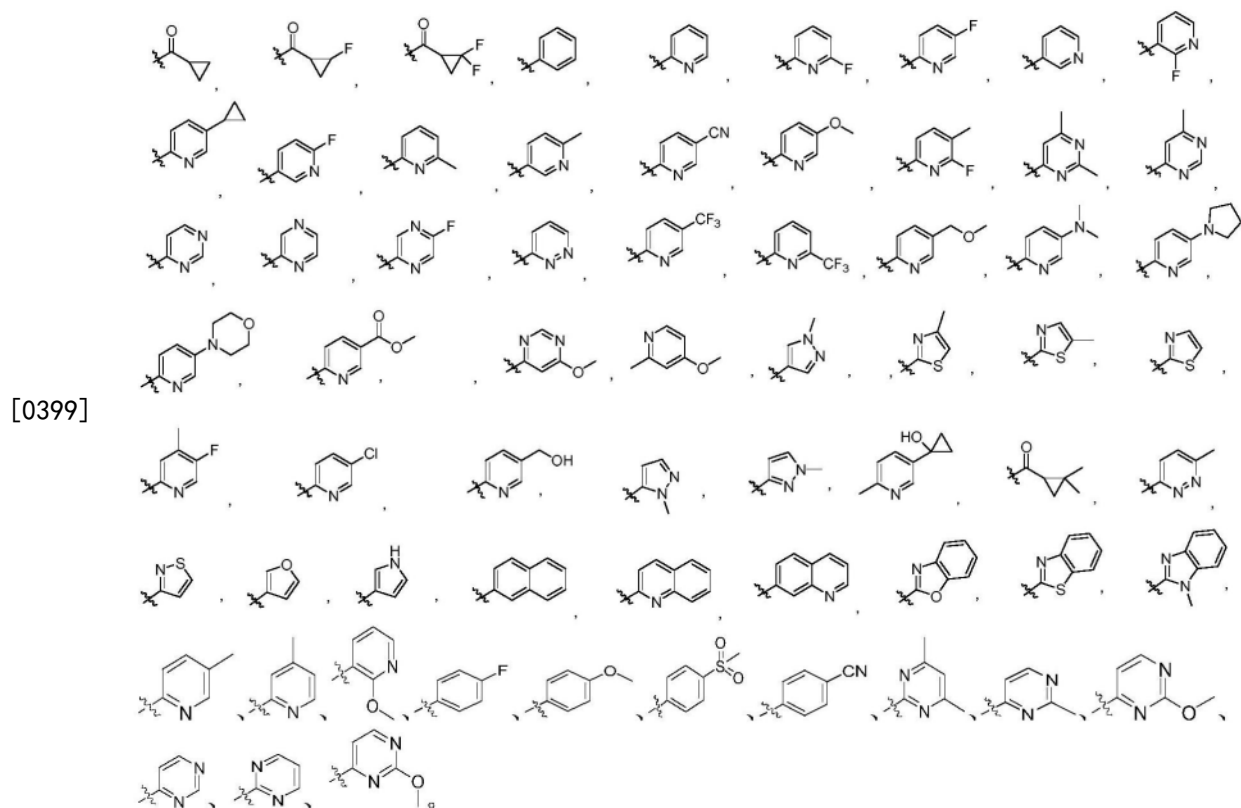
[0394] R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基，且 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 不同时为氢；

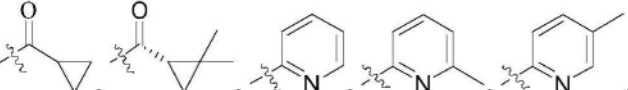
[0395] 优选地， R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 各自独立地选自氢、甲基，且 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 不同时为氢；

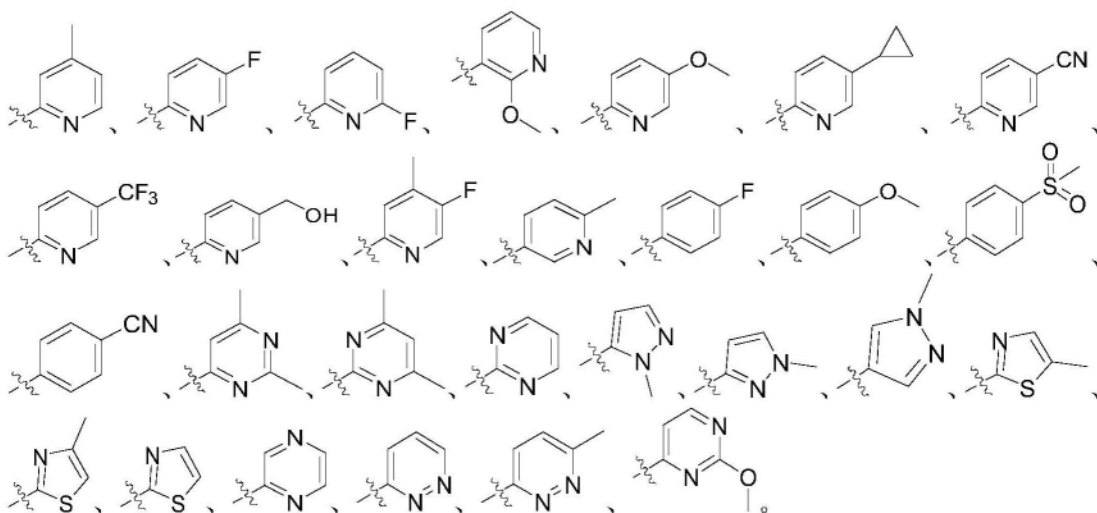
[0396] 或者优选地， R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 中，任意一个(如 R^{50})选自 C_{1-6} 烷基，其余为氢；

[0397] 或者更优选地， R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 中，任意一个(如 R^{50})选自甲基，其余为氢。

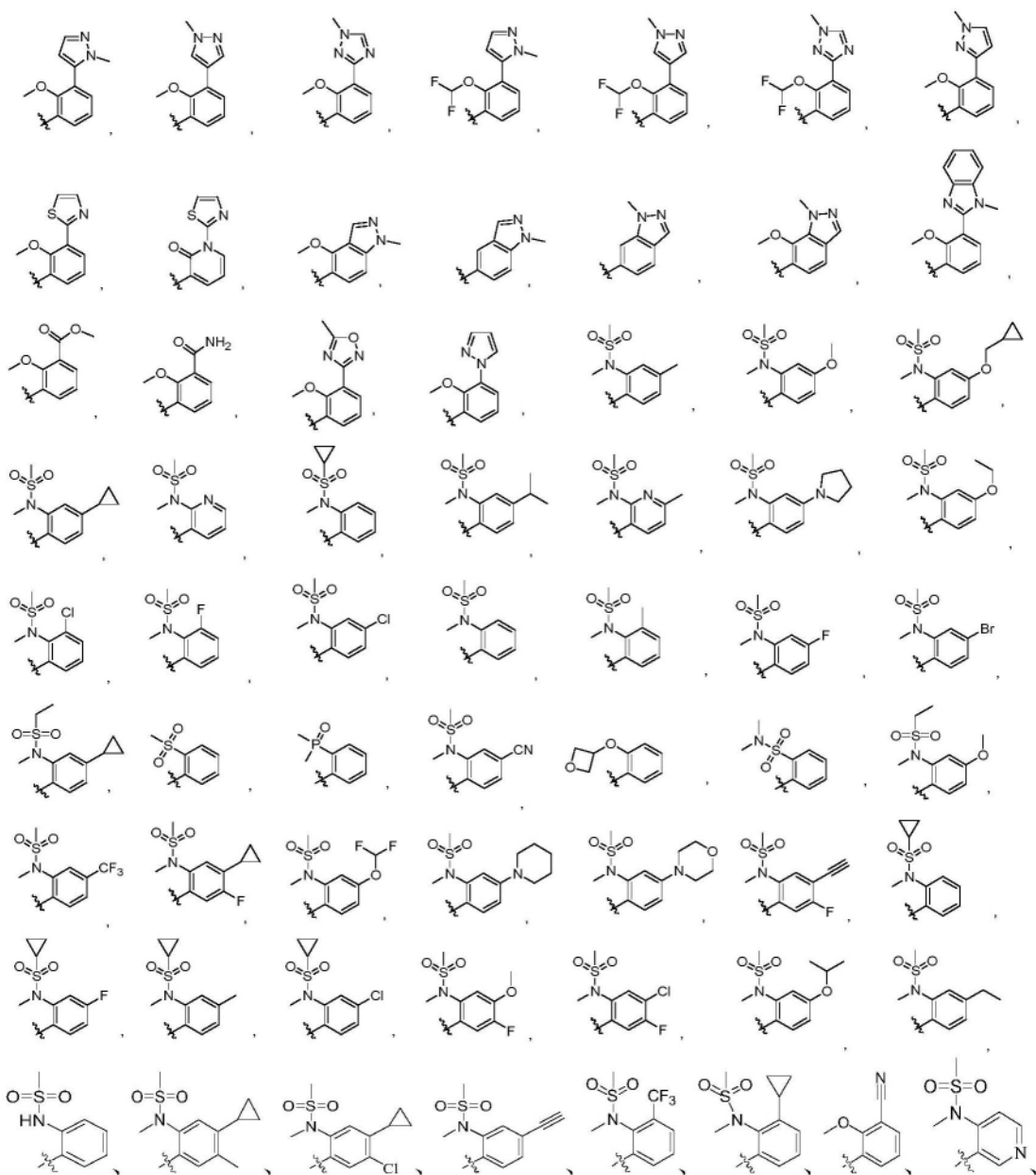
[0398] 在一些实施方案中，其中 R^2 选自：

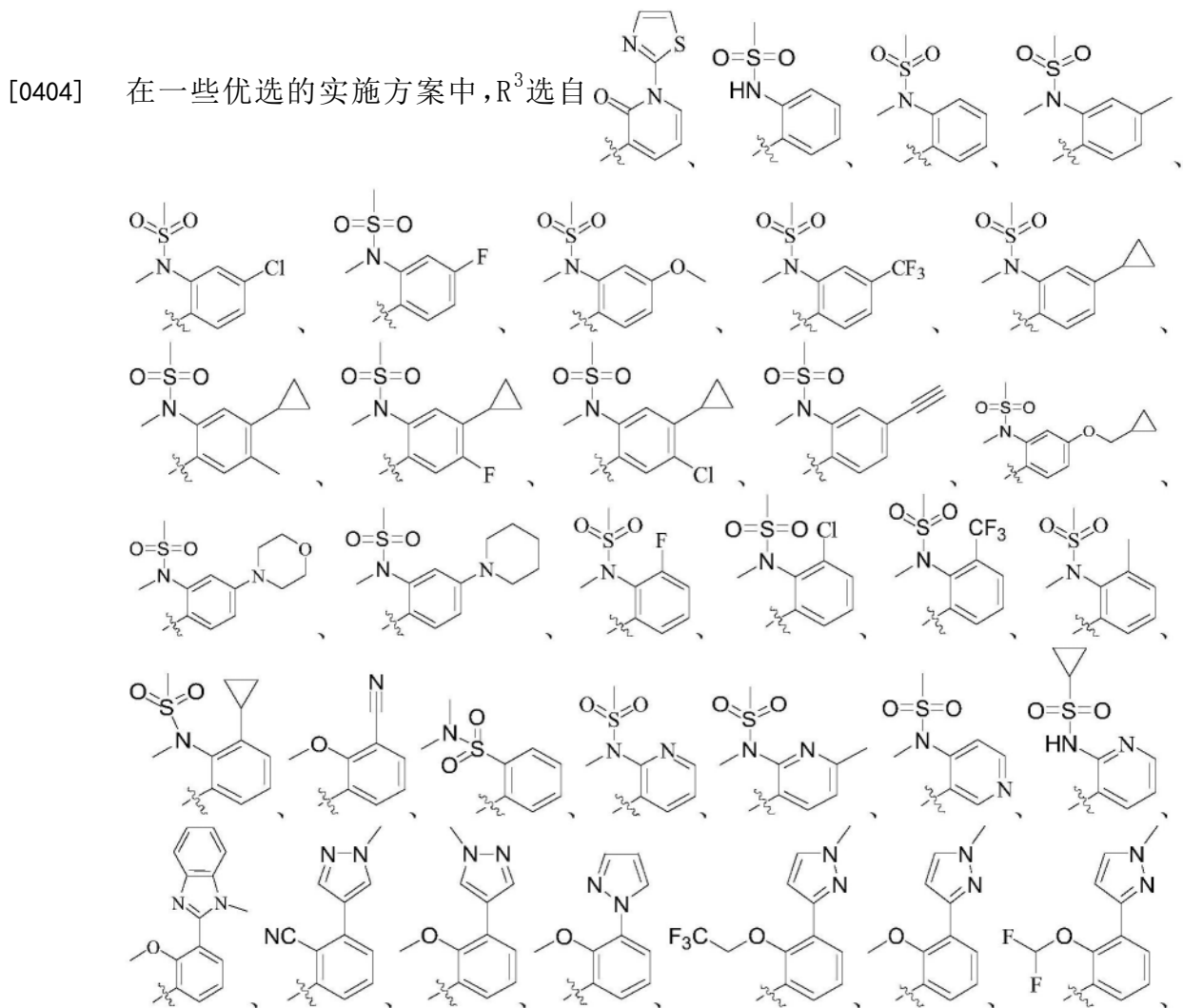
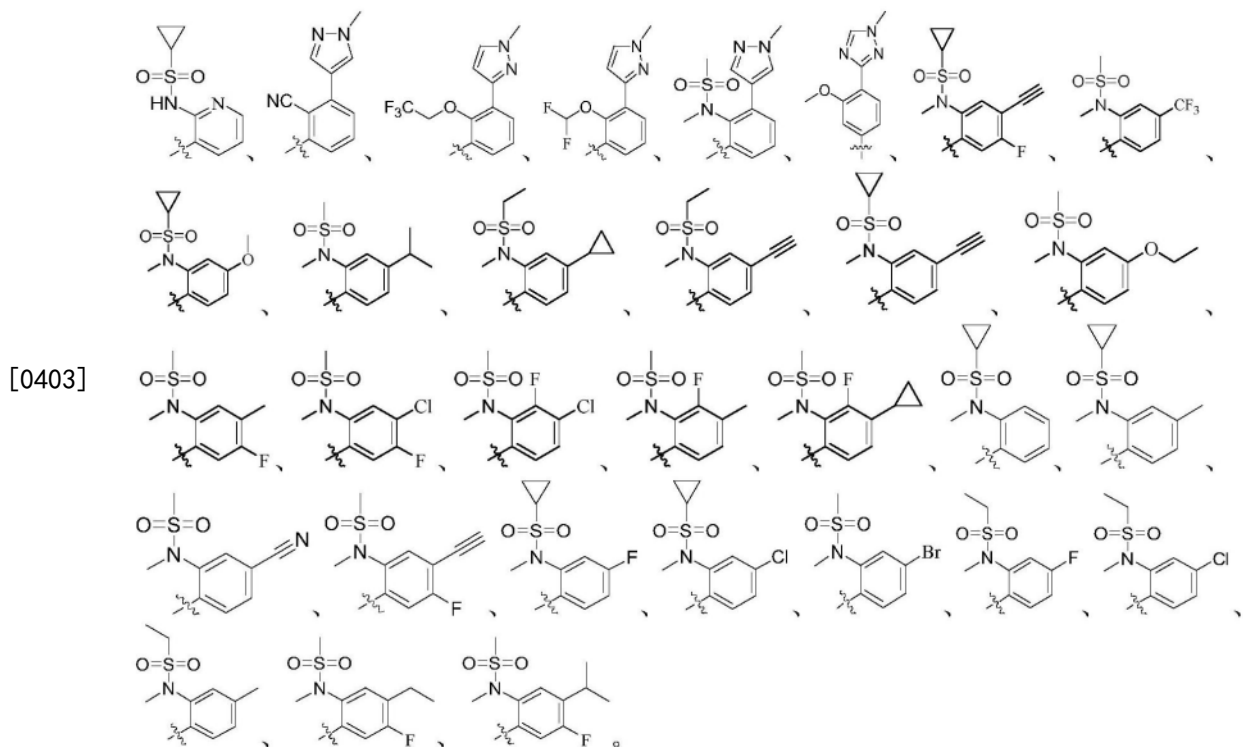


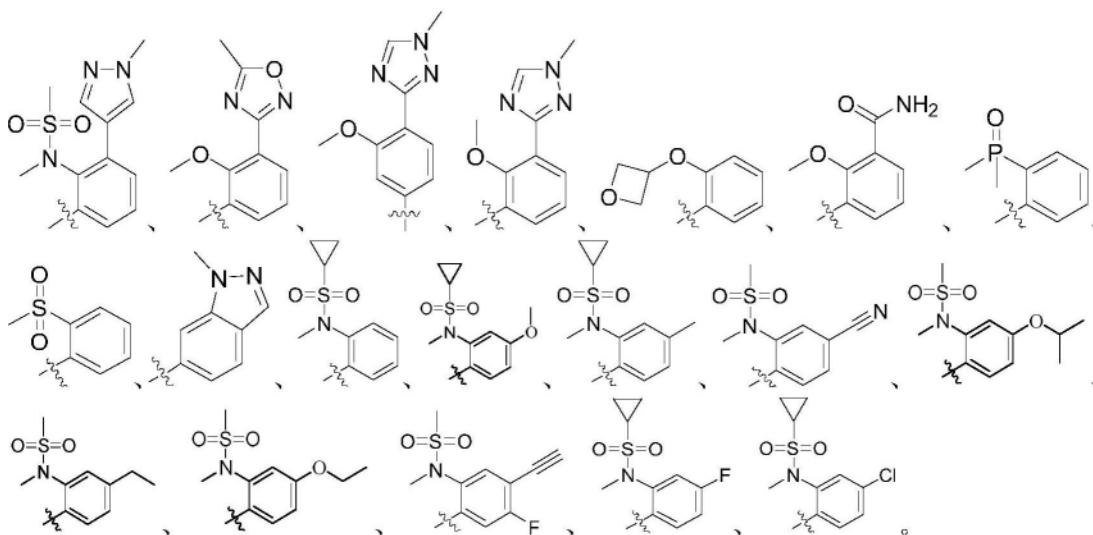
[0400] 在一些优选的实施方案中， R^2 选自



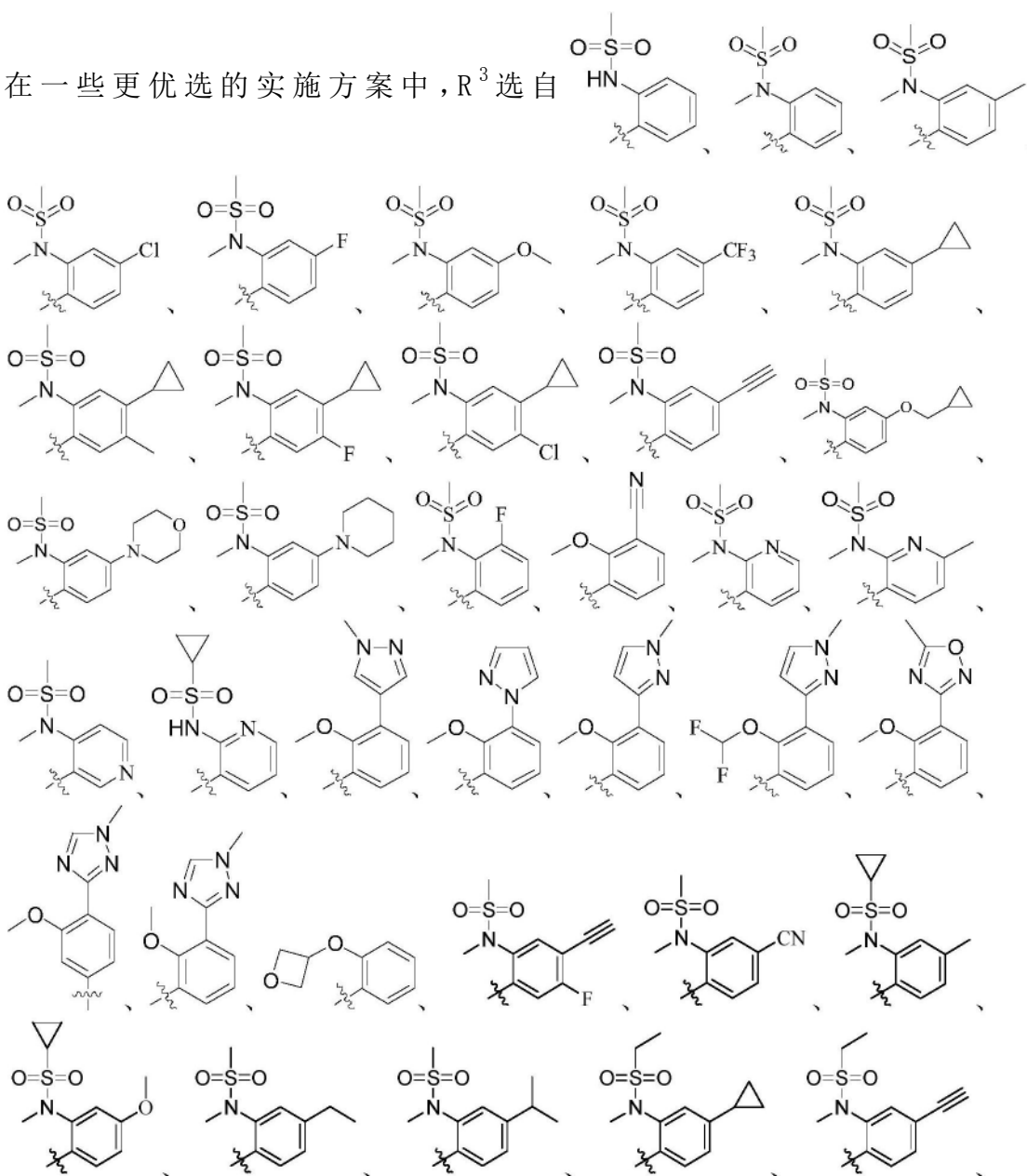
[0401] 在一些实施方案中,其中R³选自:

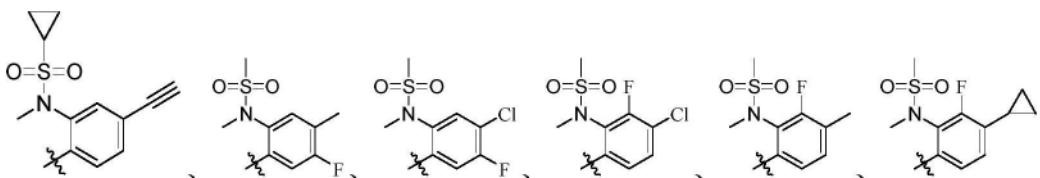




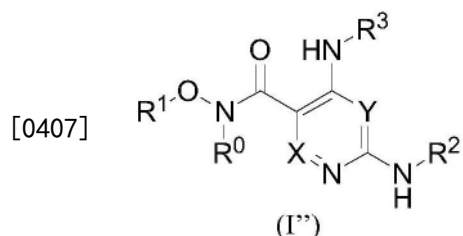


[0405] 在一些更优选的实施方案中, R^3 选自





[0406] 另外,在本发明的再一方面,本发明还提供了一种式(I'')所示的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0408] X是CH;

[0409] Y是CH;

[0410] R⁰选自氢;

[0411] R¹选自乙基;

[0412] R²选自吡啶基、嘧啶基、-C(O)-C₃₋₆环烷基、-C(O)-C₃₋₈杂环基,所述的C₃₋₈饱和杂环烷基含有1至4个选自N、O和S的杂原子;所述的C₃₋₆环烷基、C₃₋₈饱和杂环基各自任选地被1至3个R^{2a}取代;

[0413] 优选地,R²选自吡啶基、嘧啶基、-C(O)-C₃₋₆环烷基、-C(O)-C₃₋₆杂环基,所述的C₃₋₆杂环基含有1至2个选自N、O和S的杂原子;所述的C₃₋₆环烷基、C₃₋₆杂环基各自任选地被1至3个R^{2a}取代;

[0414] 优选地,所述的-C(O)-C₃₋₈杂环基、所述的-C(O)-C₃₋₆杂环基中,所述杂环基通过杂环上的杂原子与-C(O)-连接;优选地,所述杂原子为N原子;

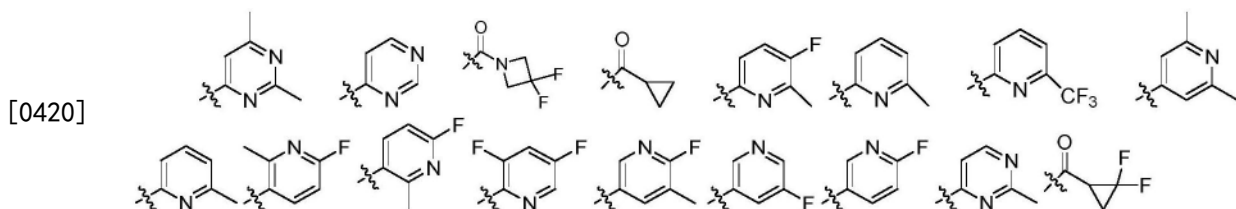
[0415] R^{2a}选自氘、=O(氧代)、F、Cl、Br、I、CN、OCF₃、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rSR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rNR^bR^c、-(CH₂)_rC(O)NR^bR^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR^cR^c、-NR^bS(O)_pR^c、-S(O)_pR^c、-P(O)R^bR^c、任选被1至3个R^d取代的C₁₋₆烷基、任选被1至3个R^d取代的C₂₋₆烯基、任选被1至3个R^d取代的C₂₋₆炔基、任选被1至3个R^d取代的-(CH₂)_r-3至10元的碳环或任选被1至3个R^d取代的-(CH₂)_r-5至10元杂环;其中所述的杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_p的杂原子;

[0416] 优选地,R^{2a}选自卤素、氰基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆烷基-S(O)₂-、-P(O)R^bR^c、-C(O)C₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、任选被1至3个R^d取代的C₁₋₆烷基;

[0417] 更优选地,R^{2a}选自C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、氰基、卤代C₁₋₆烷基、羟基取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-S(O)₂-;

[0418] 最优选地,R^{2a}选自甲基、F、甲氧基、环丙基、氰基、-CF₃、羟甲基、甲磺酰基;

[0419] 优选地,R²选自下述结构:



[0421] R^3 选自苯基,所述苯基任选地被1至3个 R^{3a} 取代;

[0422] R^{3a} 选自 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、F、Cl、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、三唑基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基；所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、三唑基、吡唑基、嘧啶基和吡嗪基，分别独立的任选被1至3个 R^d 取代；

[0423] R^b选自氢、任选被1至3个R^d取代的C₁₋₆烷基、任选被1至3个R^d取代的C₃₋₆环烷基、任选被1至3个R^d取代的-(CH₂)_r-苯基或任选被1至3个R^d取代的-(CH₂)_r-4至7元杂环；其中所述杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_n的杂原子；

[0424] 优选地, R^b选自氢、任选被1至3个R^d取代的C₁₋₆烷基、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的4至6元饱和杂环基;

[0425] 更优选地, R^b选自氢、任选被1至3个R^d取代的C₁₋₆烷基、含有1至2个氧原子的4至6元饱和杂环基;

[0426] 最优选地, R^b 选自氢, 任选被1至3个 R^d 取代的甲基、乙基、异丙基, .

[0427] R^c选自氢、任选被1至3个R^d取代的C₁₋₆烷基、任选被1至3个R^d取代的C₃₋₆环烷基、任选被1至3个R^d取代的-(CH₂)_r-苯基或任选被1至3个R^d取代的-(CH₂)_r-5至7元杂环；其中所述杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_n的杂原子；

[0428] 优选地, R^C 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基;

[0429] 更优选地, R^c 选自氢、甲基、乙基、环丙基;

[0430] 最优选地, R^c选自氢、甲基、环丙基;

[0431] R^d 选自氢、氘、F、Cl、Br、I、 OCF_3 、 CF_3 、 $-(CH_2)_r$ CN、 NO_2 、 OR^e 、 $-(CH_2)_r COR^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-NR^eC(O)OR^e$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_{3-6} 环烷基或任选被1至3个 R^f 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基；

[0432] 优选地, R^d选自F、Cl、Br、I、羟基、C₁-C₆烷基、C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_pCN;

[0433] 更优选地, R^d选自F、Cl、羟基、甲基、环丙基、-CH₂CN;

[0434] R^e 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或任选被1至3个 R^f 取代的 $-(CH_2)_r$ -苯基；

[0435] 优选地, R^e 为氢;

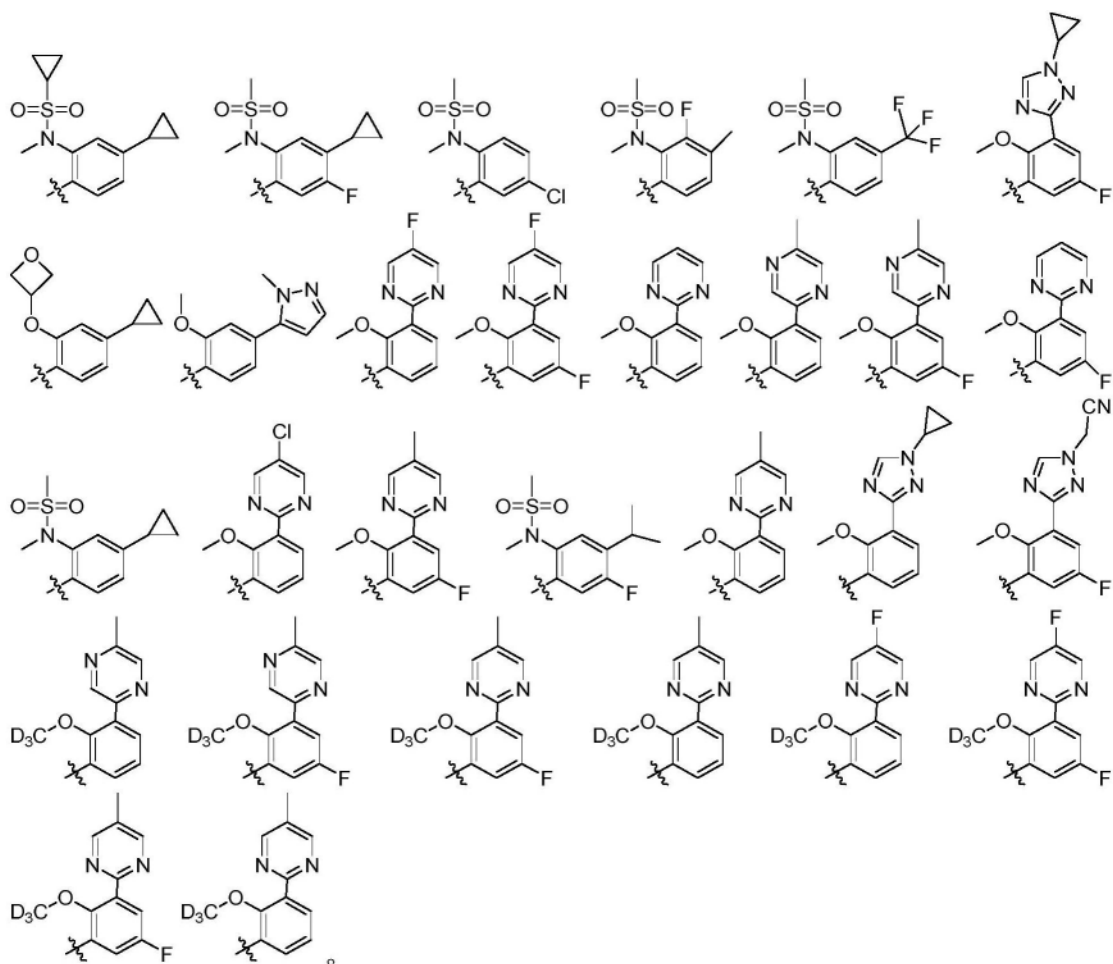
[0436] R^f选自氢、F、Cl、Br、NH₂、OH、CF₃、-O-C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或-(CH₂)_r-5至7元杂环,其中所述的杂环包含1至4个选自O、N或S(O)_n的杂原子;

[0437] p为0、1或2,且

[0438] r为0、1、2、3或4。

[0439] 优选地, R^3 选自下述结构:

[0440]



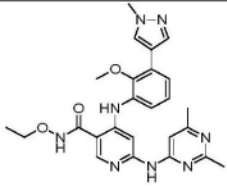
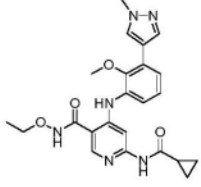
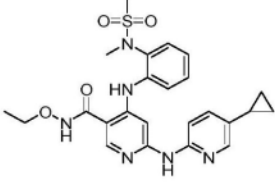
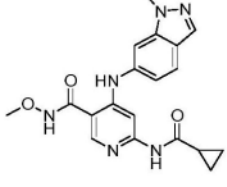
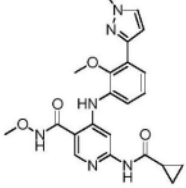
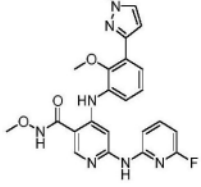
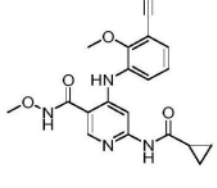
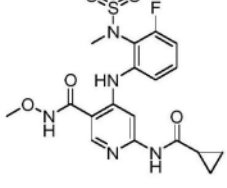
[0441] 作为示例性的化合物,本发明式I或式I'或式I''所示的化合物包括:

编号	结构	命名
1		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-氧代-1-(噻唑-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
2		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
3		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
4		6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
5		N-甲氧基-6-(((2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
6		6-(环丙烷甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
7		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((6-甲氧基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
8		6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((6-甲氧基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺

[0442]

17		6-((4-氟苯基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
18		4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
19		4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基)烟酰胺
20		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
21		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
22		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
23		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-异丙氧基烟酰胺
24		4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-异丙氧基)烟酰胺

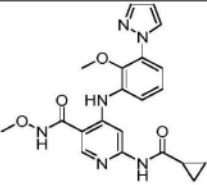
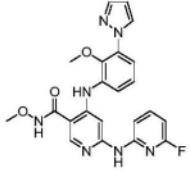
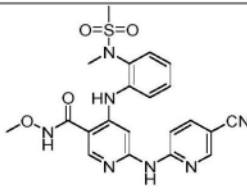
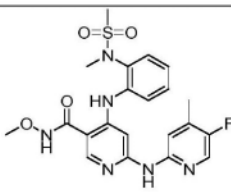
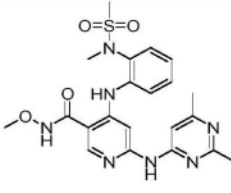
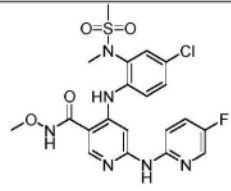
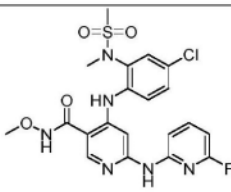
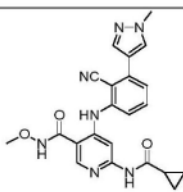
[0444]

25		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺
26		6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺
27		6-((5-环丙基吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
28		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((1-甲基-1H-咪唑-6-基)氨基)烟酰胺
29		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺
30		6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺
31		4-((3-氰基-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺
32		6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺

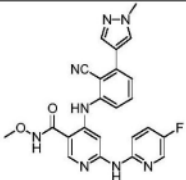
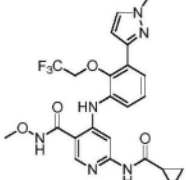
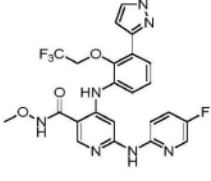
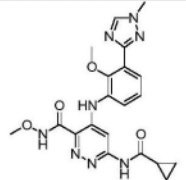
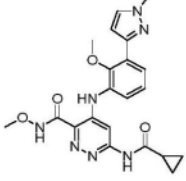
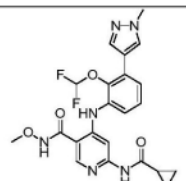
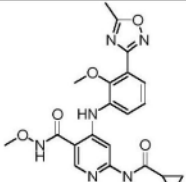
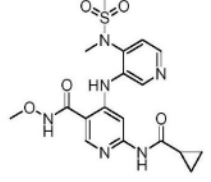
[0445]

[0446]

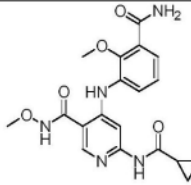
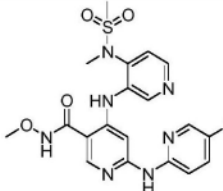
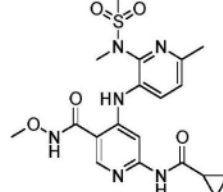
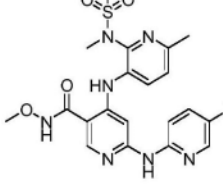
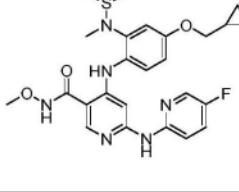
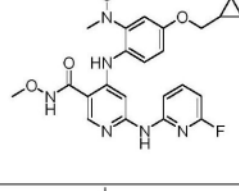
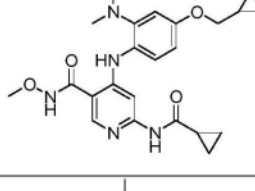
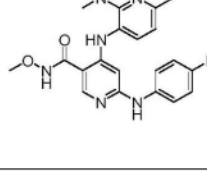
33		6-(环丙烷甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((3-甲基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
34		6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
35		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
36		6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
37		4-((2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
38		4-((3-氟-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
39		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)氨基)烟酰胺
40		6-(((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)氨基)烟酰胺

41		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)烟酰胺
42		6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)烟酰胺
43		6-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
44		6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
45		6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
46		4-((4-氯-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
47		4-((4-氯-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
48		4-((2-氰基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺

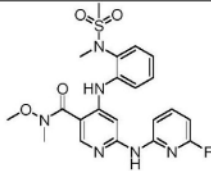
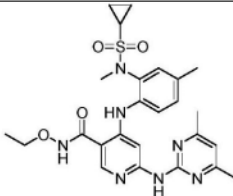
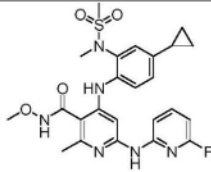
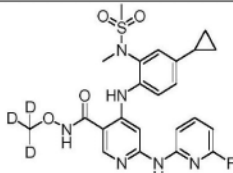
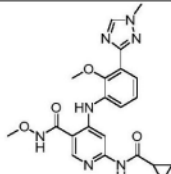
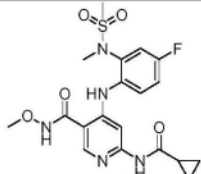
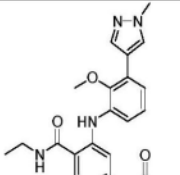
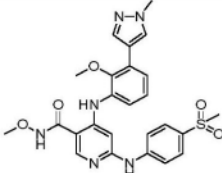
[0447]

49		4-((2-氰基-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
50		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)氨基)烟酰胺
51		6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)氨基)烟酰胺
52		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺
53		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺
54		6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(二氟甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
55		6-(环丙烷甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺
56		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((4-(N-甲基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺

[0448]

57		4-((3-氨基甲酰基-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺
58		6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((4-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
59		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
60		6-(((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
61		4-((4-(环丙基甲氧基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
62		4-((4-(环丙甲氧基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
63		6-(环丙甲酰胺基)-4-((4-(环丙甲氧基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
64		6-((4-氟苯基)氨基)-N-甲氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺

[0449]

65		6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-N-甲基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
66		6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
67		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-2-甲基烟酰胺
68		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-(甲氧基-d3)烟酰胺
69		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基 4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-烟酰胺
70		6-(环丙甲酰胺基)-4-((4-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
71(作为对照)		6-(环丙甲酰胺基)-N-乙基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺
72		N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑基-4-基)苯基)氨基)-6-((4-(甲磺酰基)苯基)氨基)烟酰胺

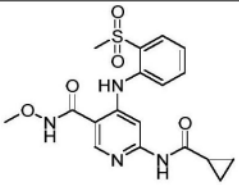
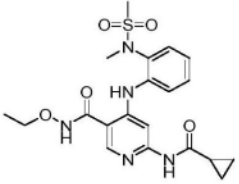
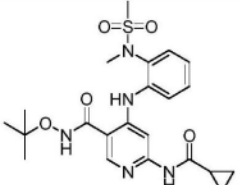
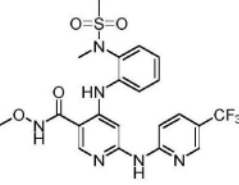
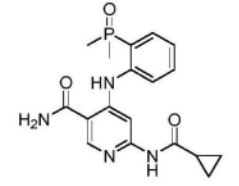
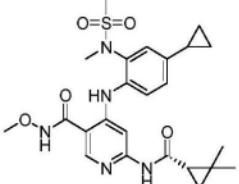
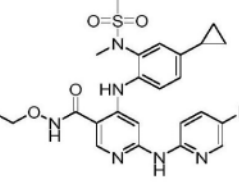
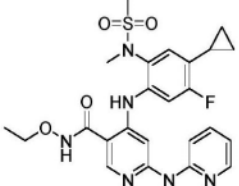
[0450]

73		6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((2-(二甲基氧磷基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
74		4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
75		4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺
76		4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
77		4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
78		4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基-6-((2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
79		4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺
80		4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺

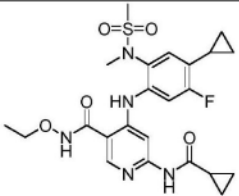
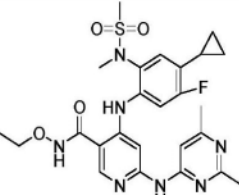
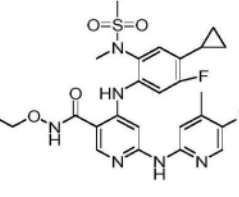
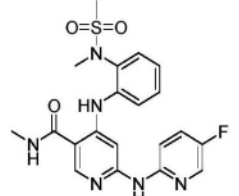
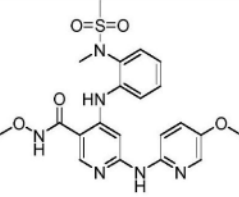
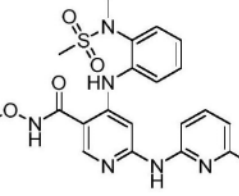
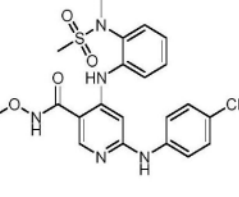
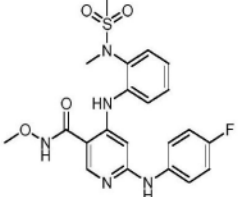
[0451]

[0452]

81		6-(环丙基甲酰胺)-N-甲氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
82		6-(环丙基甲酰胺)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺
83		6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺
84		6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺
85		6-(环丙基甲酰胺)-4-((3-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
86		4-((3-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(6-氟吡啶-2-基)-N-甲氧基烟酰胺
87		6-(环丙基甲酰胺)-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
88		6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

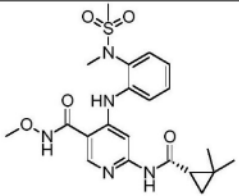
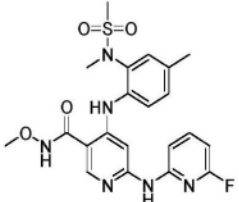
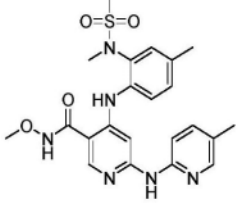
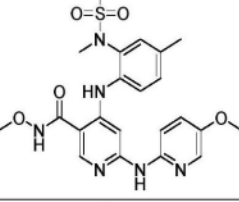
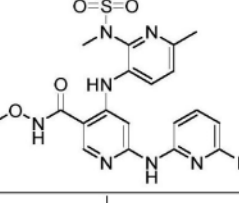
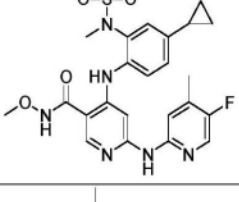
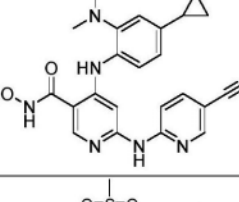
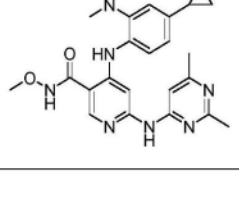
89		6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲磺酰基)苯基)氨基)烟酰胺
90		4,6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
91		N-(叔丁氧基)-6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
92		N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
93 (作为对照)		6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(二甲基氧磷基)苯基)氨基)烟酰胺
94		(S)-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(2,2-二甲基环丙基-1-甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺
95		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
96		4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡啶-2-基氨基)烟酰胺

[0453]

97		6-(环丙甲酰胺基)-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
98		4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
99		4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
100 (作为对照)		6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
101		N-甲氧基-6-(((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
102		N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
103		6-((4-氰基苯基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
104		6-((4-氟苯基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

[0454]

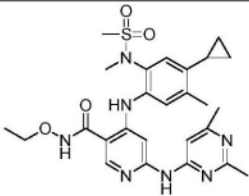
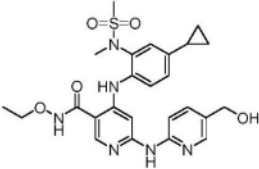
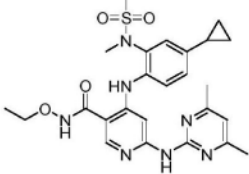
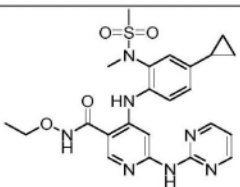
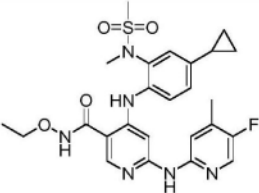
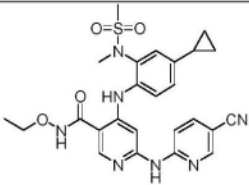
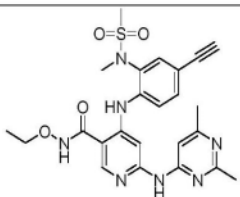
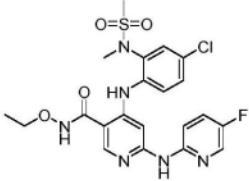
[0455]

105		(S)-6-(2,2-二甲基环丙基-1-甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
106		6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
107		N-甲氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
108		N-甲氧基-6-(((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
109		6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
110		4-((6-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
111		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺
112		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺

[0456]

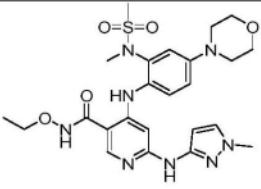
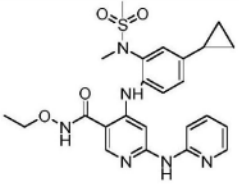
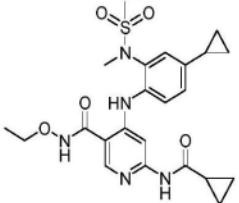
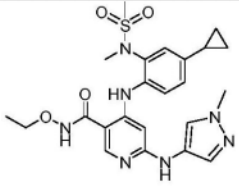
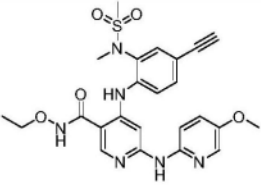
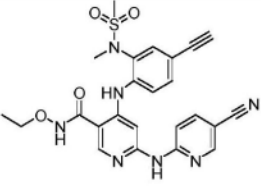
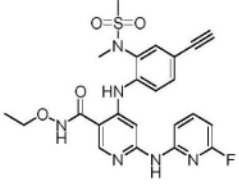
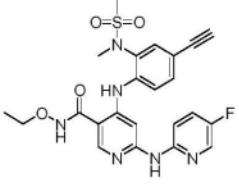
113		4-((4-氯-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((4-甲氧基苯基)胺基)烟酰胺
114		4-((4-氯-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
115		4-((4-氯-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
116		4-((2-(环丙基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
117		N-乙氧基-6-(((6-氟吡啶-2-基)氨基)-2-((2-(甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
118		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺
119		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺
120		6-(环丙基甲酰胺基)-4-((4-环丙基-5-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺

[0457]

121		4-((4-环丙基-5-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
122		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-(羟甲基)吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
123		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
124		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺
125		4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
126		6-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
127		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
128		4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺

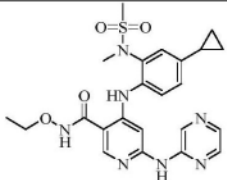
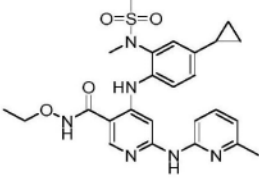
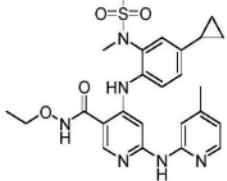
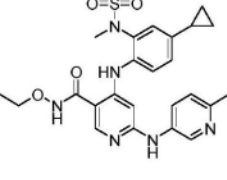
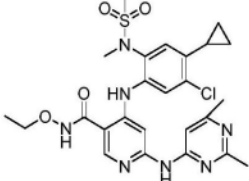
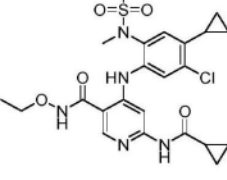
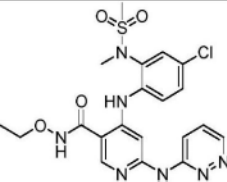
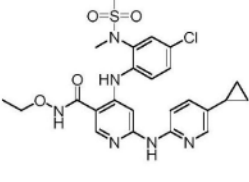
129		4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
130		N-乙氧基-6-(((5-氟吡啶-2-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺
131		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
132		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)烟酰胺
133		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
134		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺
135		N-乙氧基-6-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺
136		N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺

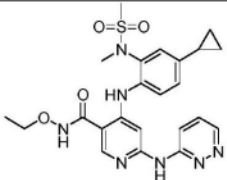
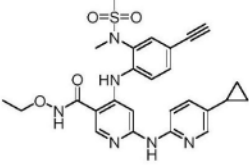
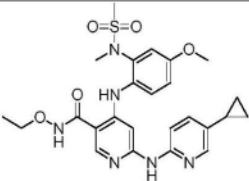
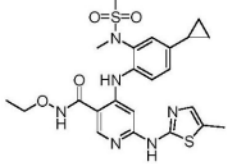
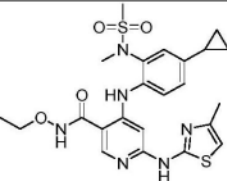
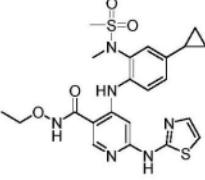
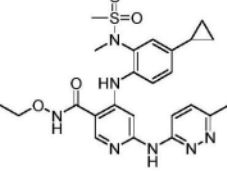
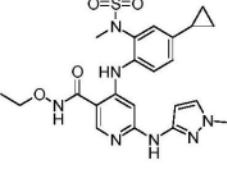
[0458]

137		N-乙氧基-6-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺
138		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡啶-2-氨基)烟酰胺
139		6-(环丙基甲酰胺基)-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
140		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺
141		N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(5-甲氧基吡啶-2-氨基)烟酰胺
142		6-(5-氰基吡啶-2-氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
143		N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(6-氟吡啶-2-氨基)烟酰胺
144		N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(5-氟吡啶-2-氨基)烟酰胺

[0459]

[0460]

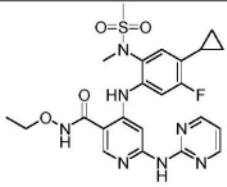
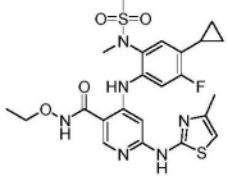
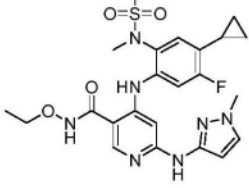
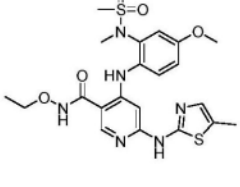
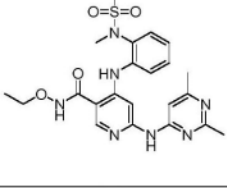
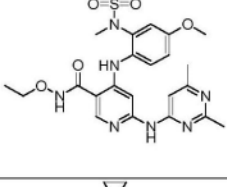
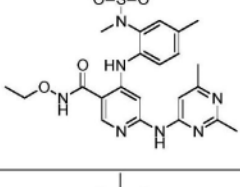
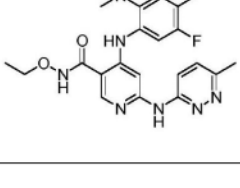
145		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡嗪-4-氨基)烟酰胺
146		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
147		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((4-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
148		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
149		4-((5-氯-4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
150		4-((5-氯-4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(环丙基甲酰胺基)-N-乙氧基烟酰胺
151		4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡嗪-3-基氨基)烟酰胺
152		4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-环丙基吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺

153		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(咪唑-3-基氨基)烟酰胺
154		6-((5-环丙基吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
155		6-((5-环丙基吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
156		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-甲基噻唑-2-基)氨基)烟酰胺
157		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)烟酰胺
158		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(噻唑-2-基氨基)烟酰胺
159		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基吡嗪-3-基)氨基)烟酰胺
160		4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)烟酰胺

[0461]

161		4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)烟酰胺
162		N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(吡啶-2-基氨基)烟酰胺
163		N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺
164		6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
165		N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)烟酰胺
166		6-(环丙基酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺
167		4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡啶-2-基氨基)烟酰胺
168		4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)烟酰胺

[0462]

169		4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺
170		4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)烟酰胺
171		4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)烟酰胺
172		N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(5-甲基噻唑-2-基氨基)烟酰胺
173		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基环丙基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
174		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
175		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
176		4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基噻唑-3-基)氨基)烟酰胺

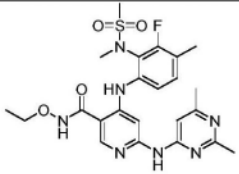
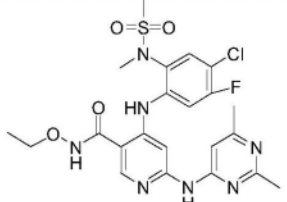
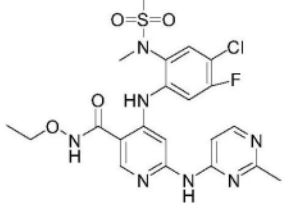
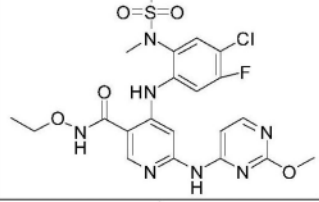
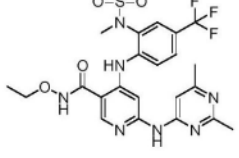
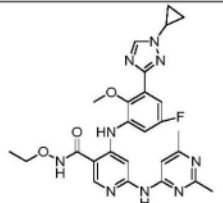
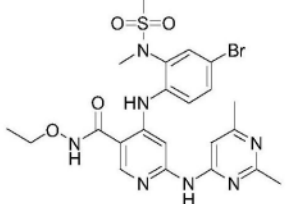
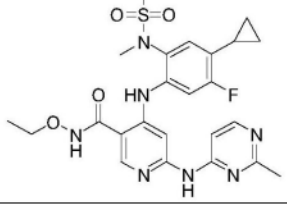
[0463]

177		4-((4-氰基-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基)烟酰胺
178		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-异丙氧基-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
179		4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺
180		6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙基-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
181		6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙氧基-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
182		6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-5-氟-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
183		6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-氟-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
184		6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

[0464]

185		4-((4-环丙基-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
186		6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
187		4-((4-氯-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基氨基
188		4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺
189		4-((4-环丙基-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
190		4-((4-环丙基-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(嘧啶-4-基氨基)烟酰胺
195		4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(3,3-二氟氮杂环丁基-1-甲酰胺基)-N-乙氧基烟酰胺
196		4-((5-氯-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺

[0465]

197		6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-氟-4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
198		4-((4-氯-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
199		4-((4-氯-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺
200		4-((4-氯-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺
202		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺
204		4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙基烟酰胺
291		4-((4-溴-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
194		4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺

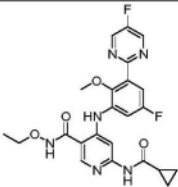
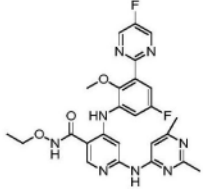
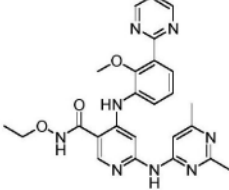
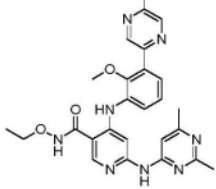
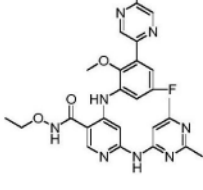
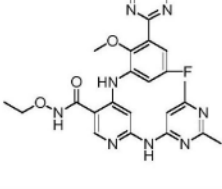
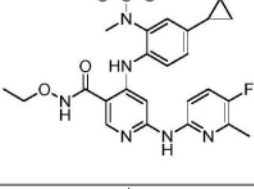
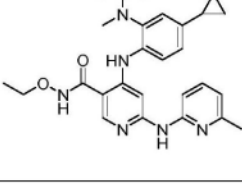
[0466]

292		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-氟-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
293		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺
192		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺
193		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
203		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
230		N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(吡啶-4-氨基)烟酰胺
229		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
201		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

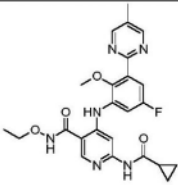
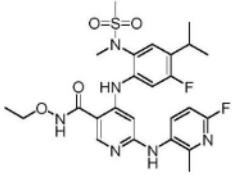
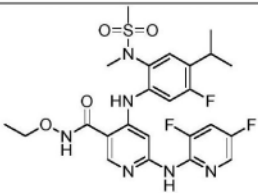
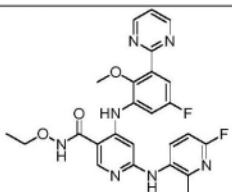
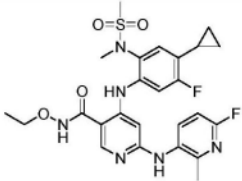
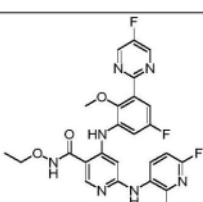
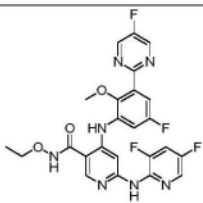
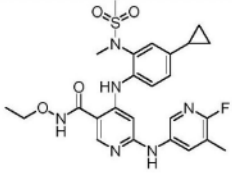
[0467]

294		N-乙氧基-4-((4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)烟酰胺
191		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
295		N-乙氧基-4-((4-乙炔基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺
205		6-(环丙甲酰胺)-4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙基烟酰胺
206		4-((4-环丙基-2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基)烟酰胺
207		6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氨基)烟酰胺
208		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺
209		6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺

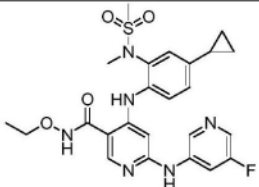
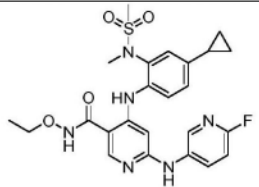
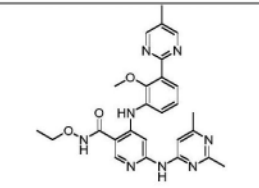
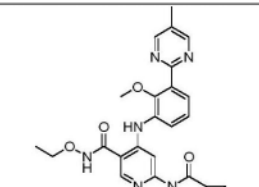
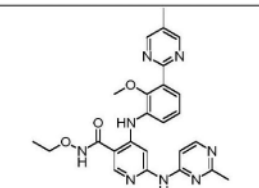
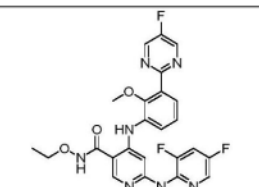
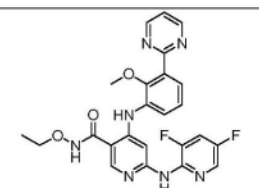
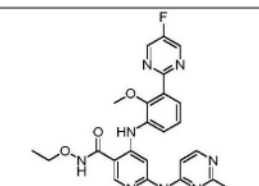
[0468]

210		6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺
211		6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺
212		6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
213		6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
214		6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
215		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
216		4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟-6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺
217		4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺

[0469]

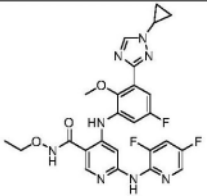
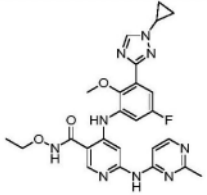
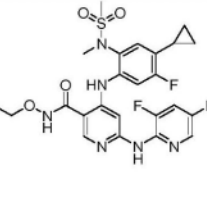
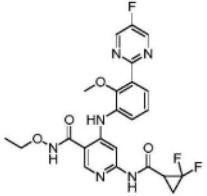
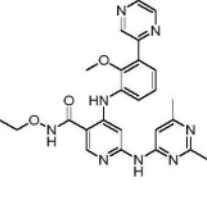
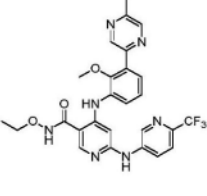
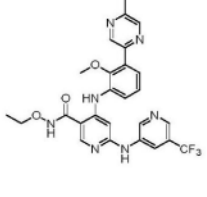
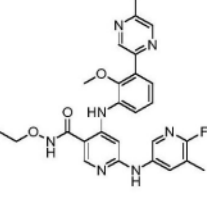
226		6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-(甲胺基)-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
227		N-乙氧基-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
228		6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
231		N-乙基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
232		4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
233		N-乙氧基-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺
234		6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺
235		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺

[0471]

236		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰氨基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
237		4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰氨基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
238		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
239		6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
240		N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)-6-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺
241		6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺
242		6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
243		N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺

[0472]

[0473]

244		4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
245		4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)烟酰胺
246		4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺
247		6-(2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺
248		6-((2,6-二甲基吡啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
249		N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
250		N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
251		N-乙氧基-6-((6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基)-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺

[0474]

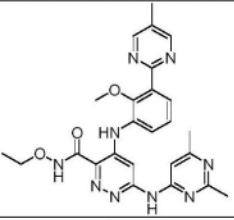
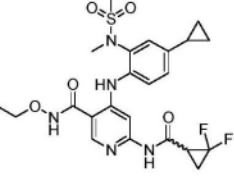
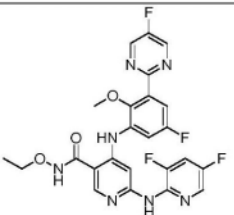
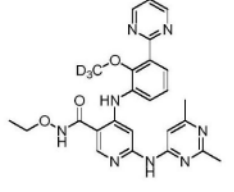
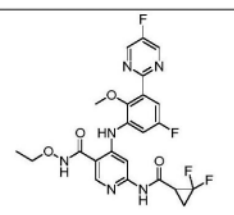
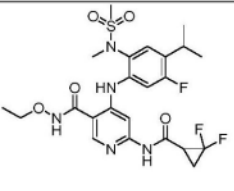
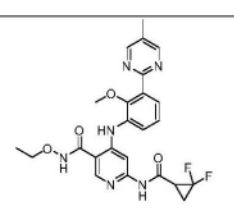
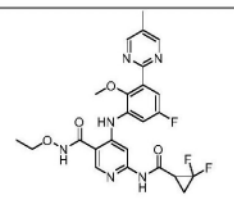
252		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-异丙基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺
253 对照		4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-(甲基-d3)-6-(吡啶-2-基氨基)烟酰胺
254		6-(2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
255		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺
256		N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺
257		N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((5-氟嘧啶-2-基)氨基)烟酰胺
258		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
259		N-甲氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺

260		4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺)-N-乙氧基烟酰胺
261		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-异丙基吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺
262		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡啶-3-甲酰胺
263		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)吡啶-3-甲酰胺
264		4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺
265		N-乙氧基-6-((6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基)-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺
266		N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺
267		N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺

[0475]

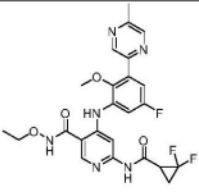
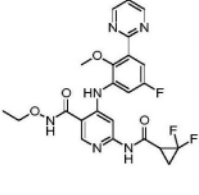
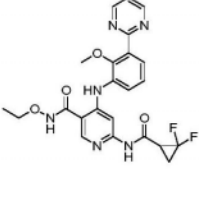
268		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基)氨基)烟酰胺
269		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺
270		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺
271		6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
272		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-(甲氧基-d3)-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基) 氨基)烟酰胺
273		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-(甲氧基-d3)苯基)氨基)烟酰胺
274		N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺
275		N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)-6-(嘧啶-2-基氨基)哒嗪-3-甲酰胺

[0476]

276		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)吡嗪-3-甲酰胺
277		4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-6-(2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺基)-N-乙氧基烟酰胺
278		6-[(3,5-二氟吡啶-2-基)氨基]-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡啶-3-甲酰胺
279		6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(甲氧基-d3)-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
280		6-(2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺
281		6-(2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺
282		6-(2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
283		6-(2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺

[0477]

[0478]

284		6-(2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
285		6-(2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺
286		6-(2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺

[0479] 如本文所使用,术语“式(I)或式(I’)或式(I’’)所示的化合物的药学上可接受的盐”的例子是由形成药学上可以接受的阴离子的有机酸形成的有机酸加合盐。

[0480] 药学上可以接受的盐可使用本领域熟知的标准程序获得,例如,通过将足量的碱性化合物和提供药学上可以接受的阴离子的合适的酸反应。

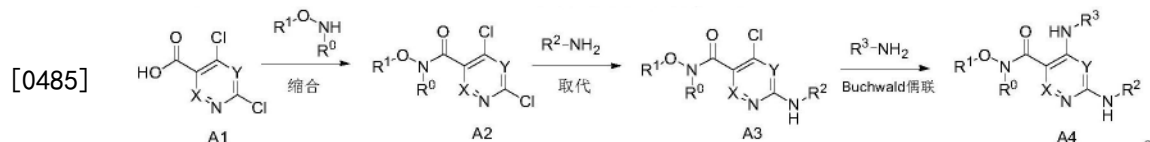
[0481] 制备方法:

[0482] 本发明还提供制备所述化合物的方法。本发明通式(I)或式(I’)或式(I’’)所述化合物的制备可通过以下示例性方法和实施例完成,但这些方法和实施例不应以任何方式被认为是对本发明范围的限制。也可通过本领域技术人员所知的合成技术合成本发明所述的化合物,或者综合使用本领域已知的合成方法和本发明所述方法。每步反应所得的产物用本领域已知的分离技术得到,包括但不限于萃取、过滤、蒸馏、结晶、色谱分离等。合成所需的起始原料和化学试剂可以根据文献常规合成(如Scifinder提供的)或购买。

[0483] 本发明通式(I)或式(I’)或式(I’’)所述化合物可按照以下方法所述路线合成:1)

起始物A1与氧上有不同取代的羟胺缩合(即 $R^1-O-NH-R^0$)得到A2;2) A2在碱的作用下与含有官能团的(杂)芳香胺(即 R^2-NH_2)发生取代反应得到A3;3) A3与含有不同官能团的酰胺或芳香族胺(R^3-NH_2)通过Buchwald偶联反应生成目标化合物A4:

[0484] 其中,X、Y、 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 的定义如前所述;



[0486] 本发明还提供了一种药物组合物,所述的药物组合物包含前述的化合物或其药学上可接受的盐以及任选的药用载体和/或辅剂和/或稀释剂。

[0487] 在一些实施方案中,所述的药物组合物还可以包含其他用于治疗 and/或预防由TYK2介导的相关疾病的药物。

[0488] 制备各种含有一定量的活性成分的药物组合物的方法是已知的,或根据本发明的

公开内容对于本领域技术人员是显而易见的。如REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Martin, E.W., ed., Mack Publishing Company, 19th ed. (1995) 所述, 制备所述药物组合物的方法包括掺入适当的药学赋形剂、载体、稀释剂等。

[0489] 本发明还提供了一种药物制剂, 所述的药物制剂包含前述的化合物或其药学上可接受的盐以及药用载体和/或辅剂和/或稀释剂。

[0490] 在另一方面, 本发明还提供了所述的化合物或其药学上可接受的盐或者所述的药物组合物或者所述的药物制剂在制备用于治疗 and/或预防由TYK2介导的相关疾病的药物中的用途。

[0491] 在另一方面, 本发明还提供了所述的化合物或其药学上可接受的盐或者所述的药物组合物或者所述的药物制剂, 其用于治疗 and/或预防由TYK2介导的相关疾病。

[0492] 在另一方面, 本发明还提供了治疗和/或预防由TYK2介导的相关疾病的方法, 其包括: 给予有需要的受试者治疗和/或预防有效量的所述的化合物或其药学上可接受的盐或者所述的药物组合物或者所述的药物制剂。

[0493] 在一些实施方案中, 上述疾病包括炎性疾病、自身免疫性疾病和癌症。

[0494] 在本发明中, “治疗”一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应根据完全或部分地预防疾病或其症状, 可以是预防性的; 和/或根据部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用, 可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗, 包括: (a) 预防易感染疾病或症状但还没诊断出患病的患者所发生的疾病或症状; (b) 抑制疾病的症状, 即阻止其发展; 或 (c) 缓解疾病的症状, 即, 导致疾病或症状退化。

[0495] 在本发明中, “受试者”指脊椎动物。在某些实施方案中, 脊椎动物指哺乳动物。哺乳动物包括, 但不限于, 牲畜 (诸如牛)、宠物 (诸如猫、犬、和马)、灵长类动物、小鼠和大鼠。在某些实施方案中, 哺乳动物指人。

[0496] 在本发明中, “有效量”指在必需的剂量和时间上有效实现期望的治疗或预防效果的量。本发明的物质/分子的“治疗有效量”可根据诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重及该物质/分子在个体中引发期望应答的能力等因素而变化。治疗有效量还涵盖该物质/分子的治疗有益效果胜过任何有毒或有害后果的量。“预防有效量”指在必需的剂量和时间上有效实现期望的预防效果的量。通常而非必然, 由于预防剂量是在疾病发作之前或在疾病的早期用于受试者的, 因此预防有效量会低于治疗有效量。在癌症的情况中, 药物的治疗有效量可减少癌细胞数; 缩小肿瘤体积; 抑制 (即一定程度的减缓, 优选停止) 癌细胞浸润到周围器官中; 抑制 (即一定程度的减缓, 优选停止) 肿瘤转移; 一定程度的抑制肿瘤生长; 和/或一定程度的减轻与癌症有关的一种或多种症状。

[0497] 术语定义:

[0498] 根据本领域的惯例,  在本文结构式中用于描述为该部分或取代基与母核或主结构的连接点的键。

[0499] 不是出现在两个字母或符号间的破折号“-”用于指示取代基的连接点。例如, -CONH₂通过碳原子连接。

[0500] 在本说明书的各部分, 本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出, 本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如, 术语“C₁₋₆烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基, 或者独立公开的

“C₁₋₄烷基”,或者独立公开的“C₁₋₃烷基”。

[0501] 此处使用的术语“烷基”是指包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂肪族烃基。例如,“C₁₋₆烷基”是指C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆。另外,例如“C₁₋₆烷基”是指具有1至6个碳原子的烷基。烷基可以是未被取代的或被取代的,从而使它的一或多个氢被另一化学基团替代。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)等。

[0502] 术语“烷氧基”指的是任意上述烷基(例如C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₃烷基等),其通过氧原子(-O-)连接到分子的其余部分。

[0503] 术语“卤代C₁₋₆烷基”或“卤代C₁₋₆烷氧基”,是指所述烷基或烷氧基中一个或多个(如2个、3个)氢原子被卤素原子,如氟、氯、溴取代。所述烷基或烷氧基的定义如上所述。在一些实施方案中,术语“卤代C₁₋₆烷基”优选氟代,例如可以为-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃等。在一些实施方案中,术语“卤代C₁₋₆烷氧基”优选氟代,例如可以为-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂、-OCH₂CF₃等。

[0504] 术语“羟基取代的C₁₋₆烷基”是指所述烷基中的一个氢原子被羟基所取代,所述烷基的定义如上所述。作为示例,所述“羟基取代的C₁₋₆烷基”可以为羟甲基。

[0505] “烯基”是指包括直链或支链构型并具有一或多个可存在于沿该链的任一稳定点处的碳-碳双键的烃链。例如,“C₂₋₆烯基”是指包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆。烯基的实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、4-甲基-3-戊烯基等。

[0506] “炔基”是指包括直链或支链构型并具有一或多个可存在于沿该链的任一稳定点处的碳-碳三键的烃基。例如“C₂₋₆炔基”是指包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆炔基。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0507] 本领域技术人员应该理解,当本文使用“CO₂”时,这是指基团“”。

[0508] 本文所用术语“被取代的”是指指定原子或基团上的任一或多个氢被指定基团的选择替代,条件为不超过指定原子的正常价态。

[0509] 术语“环烷基”是指环化的烷基,包括单环、双环或多环体系。C₃₋₇环烷基是指包括C₃、C₄、C₅、C₆和C₇环烷基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。本文所用“碳环”或“碳环残基”是指任何稳定的3-元、4-元、5-元、6-元或7-元单环或二环或7-元、8-元、9-元、10-元、11-元、12-元二环或三环,其中任一个可为饱和、部分饱和、不饱和或芳香族。这些碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚烯基、环庚基、金刚烷基、环辛基、苯基、萘基等。如上文所显示,桥接环亦包括在碳环的定义内,例如[2,2,2]二环辛烷。除非另有指明,否则优选的碳环是环丙基、环丁基、环戊基和苯基。在一或多个碳原子连接两个非毗邻碳原子时,产生桥接环。优选的桥是一个或两个碳原子。应当注意,桥总是将单环转化为二环。在环桥接时,针对环所述的取代基也可存在于桥上。

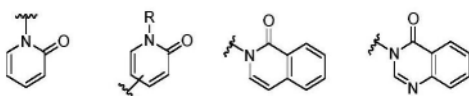
[0510] 术语“芳基”是指环部分中具有6至12个碳原子的单环或二环芳香族烃基,例如苯基和萘基,他们每一个均可被取代。

[0511] 术语“杂环”、“杂环烷基”、“杂环的”或“杂环基”可互换使用并且是指被取代的和未被取代的3-元至7-元单环基团、7-元至11-元二环基团和10-元至15-元三环基团,其中至

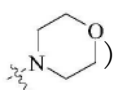
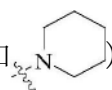
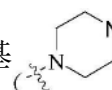
少一个环具有至少一个杂原子(O、S或N),该含杂原子环优选具有1个、2个或3个选自O、S和N的杂原子。该基团中的每一含有杂原子的环皆可含有1或2个氧或硫原子和/或1至4个氮原子,限制条件为每一环中的杂原子总数是4或更小,并且进一步的限制条件为该环含有至少一个碳原子。氮和硫原子可任选被氧化且氮原子可任选被季铵化。完成二环和三环基团的稠环可仅含有碳原子且可为饱和、部分饱和或完全不饱和。杂环基团可在任何可用氮或碳原子上连接。本文所有属于“杂环”、“杂环烷基”、“杂环的”和“杂环基”包括如下文所定义的“杂芳基”。

[0512] 除下文所述的杂芳基以外,示例性单环杂环基包括氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂环庚三烯基、1-吡啶酮基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、1,3-二氧杂环戊烷基等。示例性二环杂环基团暴露奎宁环基。其他单

环杂环基包括:

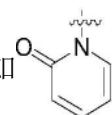


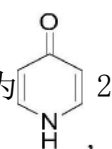
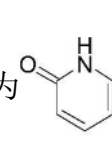
[0513] 术语“饱和杂环基”指的是上述的“杂环基”中,所述的单环基团、或二环基团、或三环基团为完全饱和状态。所述“杂环基”如上所述。作为示例,所述饱和杂环基可以为吗啉基

(如 )、哌啶基(如 )、哌嗪基()等等。

[0514] 术语“杂芳基”是指在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、N或S)的被取代的和未被取代的芳香族5-元或6-元单环基团、9-元或10-元二环基团和11-元至14-元三环基团,该含杂原子环优选具有1个、2个或3个选自O、N或S的杂原子。杂芳基的每一含有杂原子的环皆可含有1或2个氧或硫原子和/或1至4个氮原子,限制条件为每一环中的杂原子总数是4或更少并且每一环具有至少一个碳原子。完成二环和三环基团的稠环可仅含有碳原子且可为饱和、部分饱和或不饱和。氮和硫原子可任选被氧化且氮原子可任选被季铵化。为二环或三环的杂芳基必须包括至少一个完全芳香族环,但其它一或多个稠环可为芳香族或非芳香族。杂环基可在任一环的任一可用氮或碳原子上连接。当化合价允许时,若该其它环是环烷基或杂环,则另外任选被=O(氧代)取代。

[0515] 示例性单环杂芳环包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、恶二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三

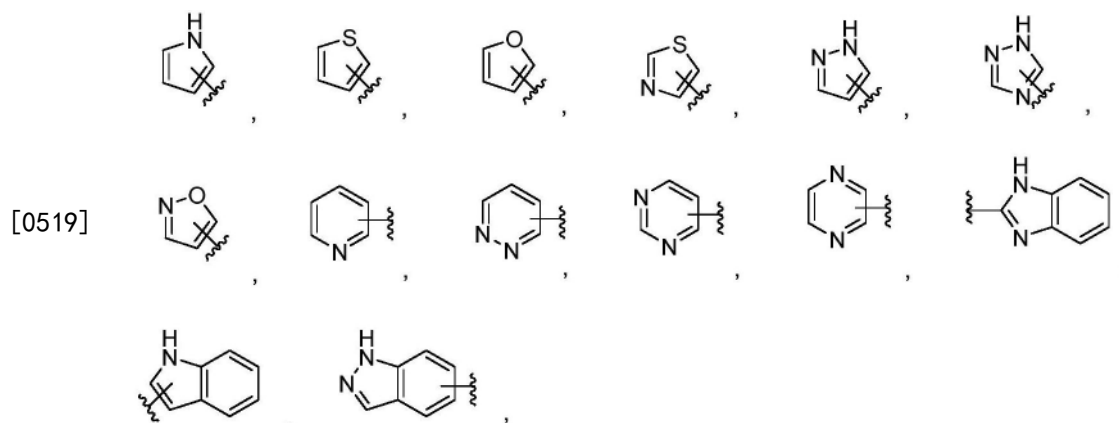
嗪基、三氮唑基、吡啶酮基、2-吡啶酮基(如 )等。需要说明的是,本发明中,吡啶酮的

结构式为 , 2-吡啶酮的结构式为 .

[0516] 示例性二环杂芳基包括吡啶基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并吡喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、喹啉基、吡咯并嘧啶基、呋喃并吡啶基、而且异吲哚基、四氢喹啉基等。

[0517] 示例性三环杂芳基包括咪唑基、苯并咪唑基、菲啉基、吡啶基等。

[0518] 在式I或式I' 或式I'' 化合物中, 优选的杂芳基包括:



[0520] 等, 其任选可在任何可以的碳或氮原子上取代。

[0521] 除非另有指明, 否则当提及明确命名的芳基 (如苯基)、环烷基 (如环己基)、杂环 (如吡咯烷基、哌啶基、吗啉基) 或杂芳基 (如咪唑基、吡唑基、三氮唑基) 时, 所述提及是指包括具有0至3个, 优选0至2个取代基的环, 所述取代基视需要选自上文针对芳基、环烷基、杂环和/或杂芳基所述的取代基。

[0522] 术语“碳环基”或“碳环的”是指其中所有环的所有原子为碳的饱和或不饱和单环或二环。因此, 该术语包括环烷基和芳基环。单环碳环具有3至6个碳原子, 更通常为5或6个碳原子。二环碳环具有7-12个环原子, 例如以二环[4,5]、[5,5]、[6,6]体系排布, 或9或10个以二环[5,6]或[6,6]体系排布的环原子。单环和二环碳环的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、苯基和萘基。碳环可被取代的, 在此情况下, 取代基选自上文针对环烷基和芳基的所有取代基。

[0523] 术语“杂原子”应包括氧、硫和氮。

[0524] 当术语“不饱和”在文中用于指环或基团时, 该环或基团可为完全不饱和或部分不饱和。

[0525] 从所有上述描述中, 对本领域技术人员显而易见的是, 其名称是复合名称的任意基团, 例如“C₃₋₁₀环烷基-C(O)-”, 应该指的是常规地从其衍生的部分例如从被C₃₋₁₀环烷基取代的羰基来构建, 其中环烷基如上文所定义。其他类似的复合名称可以参照前述内容进行理解。

[0526] 术语“任选”表示可以选, 也可以不选。例如, “任选被1至3个R^d取代的C₁₋₆烷基”, 其表示, 所述C₁₋₆烷基可以被1至3个R^d所取代, 也可以不被1至3个R^d所取代。其他类似的定义可以参照前述内容进行理解。

[0527] 在整个说明书中, 基团和其取代基可由本领域技术人员选择以提供稳定部分和化合物和可用作医药上可接受的化合物的化合物和/或可用于制备医药上可接受的化合物的中间体化合物。

[0528] 发明效果:

[0529] 本发明的式(I) 或式(I') 或式(I'') 的羧酸酯类化合物显示具有良好的TYK2抑制作用, 能够作为与该作用有关的疾病的治疗和/或预防有关的药物。

具体实施方式

[0530] 应该理解,此处采用的术语目的在于描述具体的实施方案,并非意在限制。此外,尽管类似或者等价于此处描述的任何方法、装置和材料均可用于实施或者测试本发明,但是现在描述的是优选的方法、装置和材料。

[0531] 化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或质谱 (MS) 来确定的。NMR的测定是用Bruker ASCENA-400核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO- d_6)、氘代氯仿 (CDCl₃)、氘代甲醇 (CD₃OD),内标为四甲基甲硅烷 (TMS),化学位移是以 10^{-6} (ppm) 作为单位给出。

[0532] 反应监控及MS的测定使用Thermofisher ESQ (ESI) 质谱仪。

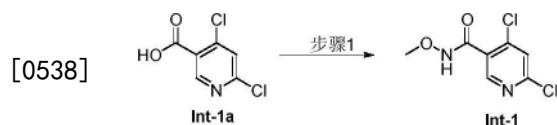
[0533] HPLC的测定使用赛默飞U3000 DAD高压液相色谱仪 (GL Sciences ODS-HL HP 3 μ m 3.0*100mm色谱柱)。

[0534] 薄层层析硅胶板使用青岛海洋GF254硅胶板,薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是0.15~0.2mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.9~1.0mm的高效薄层色谱制备板。柱层析使用青岛海洋200~300目硅胶为载体,展开剂所使用的体系有A:二氯甲烷和甲醇体系;B:石油醚和乙酸乙酯体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。中压制备液相纯化时使用的是biotage isera one型制备液相。

[0535] 以下实施例中,如无特别说明,所有反应原料可以从萨恩化学技术(上海)有限公司、上海韶远试剂有限公司、南京药石科技股份有限公司、江苏艾康生物医药研发有限公司、上海毕得医药科技有限公司等厂家购买获得。

[0536] 中间体int-1

[0537] 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺

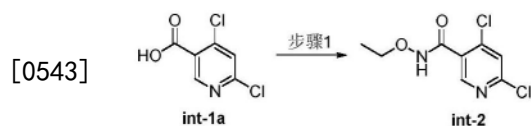


[0539] 1) 将4,6-二氯烟酸 (int-1a, 1.92g, 10mmol) 溶于二氯甲烷 (30ml) 中加入100ml二口瓶,用冰水浴将反应液降温至0℃~5℃,滴入催化量的DMF (0.1ml) 然后将草酰氯 (1.52g, 12mmol) 缓慢滴入,室温搅拌30min,TLC显示反应完全。将反应液40℃减压浓缩,浓缩的粗品加入二氯甲烷 (20ml) 再减压浓缩,直接进行下一步反应。

[0540] 2) 将甲氧胺的盐酸盐 (1.25g, 15mmol) 加到乙酸乙酯/水 (40ml) (5:1) 溶液中,加入碳酸钾 (4.14g, 30mmol), 室温搅拌10min。将上述的粗品用二氯甲烷 (10ml) 溶解,缓慢滴入,滴加完毕后室温搅拌过夜。将反应液分液,有机相浓缩,柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2:1) 得产品4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺 (int-1, 2.0g, 9mmol, 90.5% yield for 2 steps)。MS Calcd: 221; MS Found: 222 ($[M+H]^+$)。

[0541] 中间体int-2

[0542] 4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺



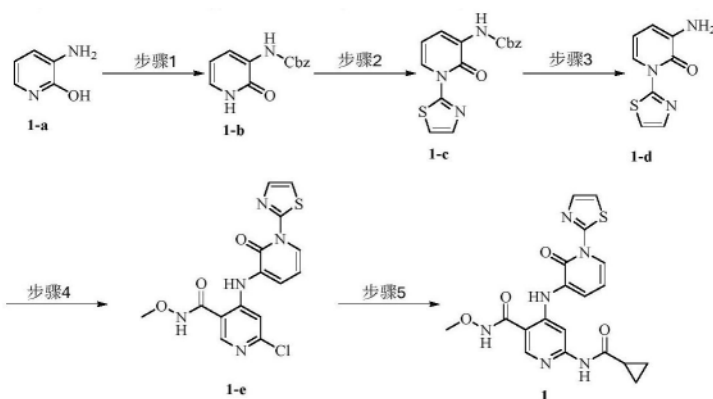
[0544] 步骤1:1) 将4,6-二氯烟酸 (int-1a, 1.92g, 10mmol) 溶于二氯甲烷 (30ml) 中加入100ml二口瓶,用冰水浴将反应液降温至0℃~5℃,滴入催化量的DMF (0.1ml) 然后将草酰氯

(1.52g, 12mmol) 缓慢滴入, 室温搅拌30min, TLC显示反应完全。将反应液40℃减压浓缩, 浓缩的粗品加入二氯甲烷(20ml)再减压浓缩。

[0545] 2) 将乙氧胺的盐酸盐(1.426g, 15mmol) 加到乙酸乙酯/水(40ml) (5:1) 溶液中, 加入碳酸钾(4.14g, 30mmol), 室温搅拌10min。将上述的粗品用二氯甲烷(10ml) 溶解, 缓慢滴入, 滴加完毕后室温搅拌过夜。将反应液分液, 有机相浓缩, 柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=2:1) 得4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2, 1.6g, 6.8mmol, 68.3% yield)。MS Calcd: 234; MS Found: 235 ($[M+H]^+$)。

[0546] 实施例1

[0547] 6-(环丙甲酰胺)-N-甲氧基-4-((2-氧代-1-(噻唑-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[0549] 步骤1: 将3-氨基-2-羟基吡啶(1-a, 440mg, 4.0mmol) 溶于二氯甲烷(10ml), 加入50ml的反应瓶中, 然后将氯代甲酸苄酯(750.60mg, 4.4mmol) 溶于二氯甲烷(5ml), 在0℃~5℃缓慢滴入反应瓶里。反应室温搅拌3h。TLC检测反应完全, 反应液分别用水(10mlx1), 食盐水(10mlx1) 洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 硅胶柱层析纯化得到产品2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基氨基甲酸苄酯(1-b, 850mg, 87% yield)。MS Calcd: 244; MS Found: 245 ($[M+H]^+$)。

[0550] 步骤2: 将2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基氨基甲酸苄酯(1-b, 600mg, 2.46mmol), 2-溴噻唑(524.2mg, 3.20mmol), CuI(93.7mg, 0.492mmol), N,N'-二甲基乙二胺(86.74mg, 0.987mmol) 和碳酸钾(679mg, 4.92mmol) 悬浮于二氧六环(20ml) 中, 反应混合物氮气置换三次, 然后加热至115℃, 反应5h。TLC检测反应完全, 将反应液浓缩, 加入水20ml, 并用乙酸乙酯萃取(10mlx3), 合并乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩得到粗品, 用硅胶柱层析纯化(PE:EA=4:1), 得到苄基(2-氧代-1-(噻唑-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基甲酸酯(1-c, 525mg, 1.60mmol, 66% yield)。MS Calcd: 327; MS Found: 328 ($[M+H]^+$)。

[0551] 步骤3: 将苄基(2-氧代-1-(噻唑-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基甲酸酯(1-c, 500mg, 1.53mmol) 溶于冰醋酸(10ml), 加入50ml的反应瓶中, 然后加入溴化氢40%水溶液(0.5ml), 加热至90℃, 反应3h。TLC检测反应完全, 反应液加入水和乙酸乙酯, 用碳酸钠调pH至7~8, 然后用乙酸乙酯萃取(10mlx3), 合并乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩得到粗品, 用硅胶柱层析纯化, 得到3-氨基-1-(噻唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮(1-d, 206mg, 1.07mmol, 70% yield)。MS Calcd: 193; MS Found: 194 ($[M+H]^+$)。

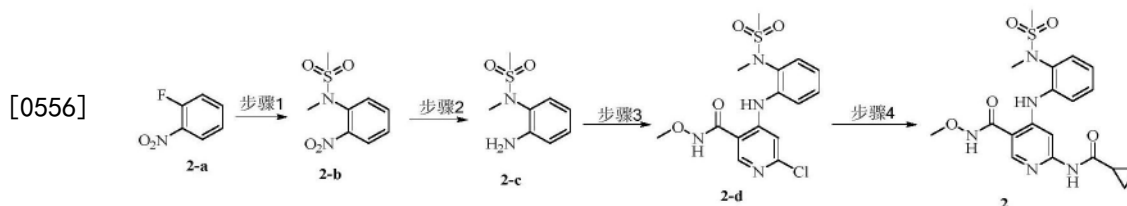
[0552] 步骤4: 将3-氨基-1-(噻唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮(1-d, 150mg, 0.78mmol), 4,6-二

氯-N-甲氧基烟酰胺 (int-1, 169.4mg, 0.78mmol), 加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液 (2.34ml, 2.34mmol), 于室温下搅拌2h. TLC检测反应完全, 用盐酸 (1N) 调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取 (10mlx3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化6-氯-N-甲氧基-4-((2-氧-1-(噻唑-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基)烟酰胺 (1-e, 200mg, 0.53mmol, 68% yield)。MS Calcd: 377; MS Found: 378 ($[M+H]^+$)。

[0553] 步骤5: 将6-氯-N-甲氧基-4-((2-氧-1-(噻唑-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基)烟酰胺 (1-e, 100mg, 0.26mmol), 环丙甲酰胺 (24.8mg, 0.292mmol), 碳酸铯 (256.80mg, 0.80mmol), XantPhos (30mg, 0.04mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (24mg, 0.026mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml) 并抽真空, 用氮气置换三次, 升温到100℃, 搅拌5h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得到标题化合物: 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-氧代-1-(噻唑-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基)烟酰胺 (1, 15mg, 0.035mmol, 13.5% yield)。MS Calcd: 426; MS Found: 427 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.92 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.49-8.47 (dd, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.83-7.82 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.73-7.72 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.52-7.50 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.71-6.67-7.50 (t, $J=16$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 1H), 0.85-0.82 (m, 4H)。

[0554] 实施例2

[0555] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[0557] 步骤1: 将1-氟-2-硝基苯 (2-a, 1.0g, 9.16mmol) 溶于乙腈 (30ml), 加入100ml的反应瓶中, 然后将碳酸铯 (5.95g, 18.32mmol), N-甲基甲磺酰胺 (1.227g, 8.702mmol) 加入反应瓶里。反应室温搅拌过夜。TLC检测反应完全, 反应液分别用水 (30mlx1), 食盐水 (30mlx1) 洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 得到产品N-甲基-N-(2-硝基苯基)甲磺酰胺 (2-b, 1.2g, 73.6% yield)。MS Calcd: 230; MS Found: 231 ($[M+H]^+$)。

[0558] 步骤2: 将N-甲基-N-(2-硝基苯基)甲磺酰胺 (2-b, 460mg, 2mmol), 10% 钯碳46mg加入到甲醇中 (15ml), 用氢气置换3次后, 保持体系在氢气环境下室温搅拌过夜, 抽滤, 滤液经减压浓缩得到N-(2-氨基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (2-c, 350mg, 1.75mmol, 87.5% yield) 不用纯化, 直接下步反应。MS Calcd: 200; MS Found: 201 ($[M+H]^+$)。

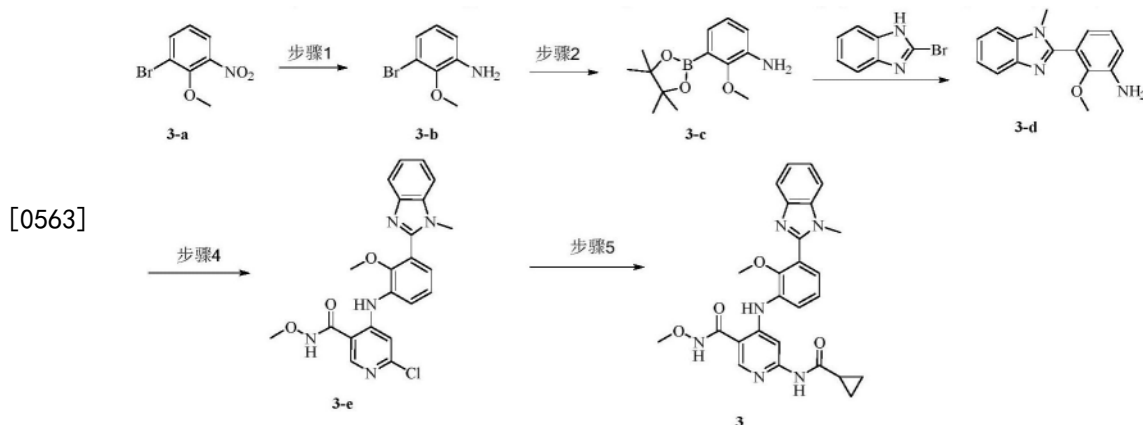
[0559] 步骤3: 将N-(2-氨基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (2-c, 200mg, 1mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺 (int-1, 218mg, 1mmol), 加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液 (3ml, 3mmol), 于室温下搅拌2h. TLC检测反应完全, 用盐酸 (1N) 调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取 (30mlx3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 (2-d, 150mg, 0.39mmol, 39% yield)。MS Calcd: 384; MS Found: 385 ($[M+H]^+$)。

[0560] 步骤4: 将6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 (2-d,

39mg, 0.1mmol), 环丙甲酰胺 (9.4mg, 0.11mmol), 碳酸铯 (130mg, 0.4mmol), XantPhos (15mg, 0.02mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10mg, 0.01mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml) 并抽真空, 用氮气置换三次, 升温到 100°C , 搅拌 5h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得到 6-(环丙甲酰胺)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 (2, 10mg, 0.023mmol, 23.1% yield)。MS Calcd: 433; MS Found: 434 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.82 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.42-7.24 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.97-1.94 (m, 1H), 0.77-0.76 (m, 4H)。

[0561] 实施例3

[0562] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



[0564] 步骤1: 将1-溴-2-甲氧基-3-硝基苯 (3-a, 1g, 4.32mmol), 铁粉 (1.21g, 21.6mmol), 冰醋酸 (20ml), 加入到100ml单口瓶, 反应升温至 85°C 搅拌 3h, TLC检测反应完全。将反应液冷却至室温, 加入乙酸乙酯和水, 然后用硅藻土过滤, 滤液分液, 水相用乙酸乙酯萃取至水相没有产品, 合并有机相, 用饱和碳酸钠溶液洗 (50mlx3), 然后饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液经减压浓缩得到3-溴-2-甲氧基苯胺 (3-b, 750mg, 3.73mmol, 86.37% yield) 不用纯化, 直接下步反应。MS Calcd: 202; MS Found: 203 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0565] 步骤2: 将3-溴-2-甲氧基苯胺 (3-b, 402mg, 2mmol), 碳酸钠 (318mg, 3mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (609.6g, 2.4mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II) (146.2mg, 0.2mmol) 加入到无水二氧六环中 (10ml) 并抽真空, 用氮气置换三次, 升温到 90°C , 搅拌 3h, 抽滤, 滤液经浓缩硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 (3-c, 210mg, 0.84mmol, 42.2% yield)。MS Calcd: 249; MS Found: 250 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。步骤3: 将2-溴-1H-苯并[d]咪唑 (3-c, 392mg, 2mmol) 溶于乙腈 (15ml), 加入100ml的反应瓶中, 然后将碳酸铯 (975mg, 3mmol), 碘甲烷 (312.4mg, 2.2mmol) 加入反应瓶里。反应室温搅拌过夜。TLC检测反应完全, 反应液加入水和乙酸乙酯, 用乙酸乙酯萃取 (30mlx2), 食盐水 (30mlx1) 洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=4:1) 2-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (3-d, 400mg, 1.90mmol, 95.2% yield)。MS Calcd: 210; MS Found: 211 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0566] 步骤4: 将2-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (3-d, 176.4mg, 0.84mmol), 碳酸钠 (178mg, 1.68mmol), 2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 (33067-

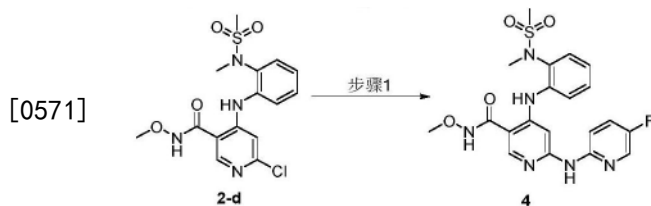
c, 210mg, 0.84mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II) (61.4mg, 0.084mmol) 加入到无水二氧六环中(15ml)并抽真空,用氮气置换三次,升温到90℃,搅拌3h,抽滤,滤液经浓缩硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=2:1) 2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯胺(3-e, 105mg, 0.41mmol, 49.4% yield)。MS Calcd: 253; MS Found: 254 ($[M+H]^+$)。

[0567] 步骤5: 将 2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯胺(3-e, 105mg, 0.41mmol) 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1, 90mg, 0.41mmol), 加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.23ml, 1.23mmol),于室温下搅拌2h。TLC检测反应完全,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(30mlx3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化6-氯-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(3-f, 70mg, 0.16mmol, 39% yield)。MS Calcd: 437; MS Found: 438 ($[M+H]^+$)。

[0568] 步骤6: 将 6-氯-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(3-f, 70mg, 0.16mmol), 环丙甲酰胺(21.51mg, 0.19mmol), 碳酸铯(156mg, 0.48mmol), XantPhos(18mg, 0.032mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (16.5mg, 0.016mmol) 加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换三次,升温到100℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物: 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(3, 10mg, 0.02mmol, 10.8% yield)。MS Calcd: 486; MS Found: 487 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.37-7.24 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.33-2.31 (m, 1H), 0.85-0.79 (m, 4H)。

[0569] 实施例4

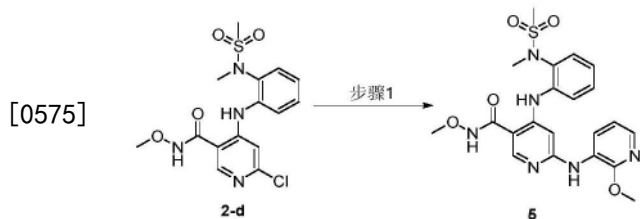
[0570] 6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[0572] 步骤1: 将 6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲烷磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(2-d, 67mg, 0.17mmol), 5-氟-2-氨基吡啶(21.51mg, 0.19mmol), 碳酸铯(166.7mg, 0.51mmol), XantPhos(18.6mg, 0.034mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (16.6mg, 0.017mmol) 加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换三次,升温到100℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到 6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(4, 17mg, 0.037mmol, 21.7% yield)。MS Calcd: 460; MS Found: 461 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.71 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15-8.14 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 4H), 7.55 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.20-7.19 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.14 (s, 3H)。

[0573] 实施例5

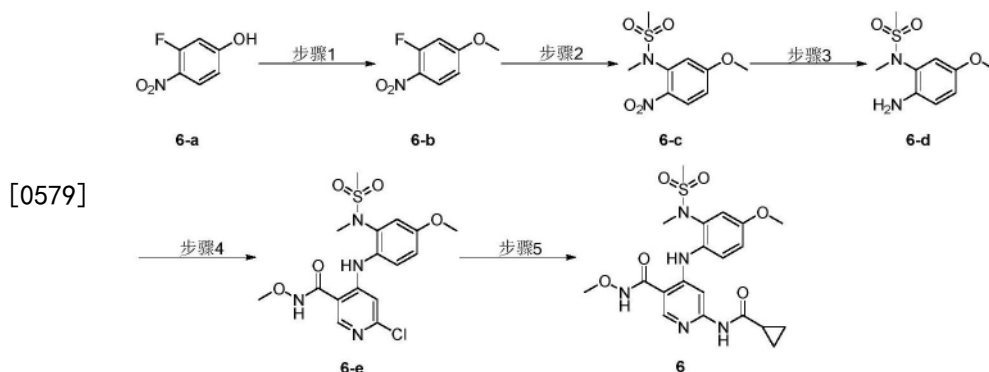
[0574] N-甲氧基-6-(((2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[0576] 步骤1:将6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(2-d, 60mg, 0.16mmol), 2-甲氧基-3-氨基吡啶(19.4mg, 0.16mmol), 碳酸铯(152mg, 0.47mmol), XantPhos(17.53mg, 0.032mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15.6mg, 0.016mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换三次,升温到100℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:N-甲氧基-6-(((2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(5, 15mg, 0.032mmol, 20.5%yield)。MS Calcd:472;MS Found:473 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.68(s, 1H), 9.93(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.50-8.48(m, 1H), 8.33(s, 1H), 7.73-7.72(m, 1H), 7.56-7.53(m, 2H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.21-7.17(m, 1H), 6.95-6.91(m, 1H), 6.85-6.84(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.16(s, 3H), 3.14(s, 3H)。

[0577] 实施例6

[0578] 6-(环丙甲酰胺)-N-甲氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[0580] 步骤1:将3-氟-4-硝基苯酚(6-a, 628mg, 4mmol)溶于乙腈(30ml),加入100ml的反应瓶中,然后将碳酸铯(1.95g, 6mmol),碘甲烷(624.8mg, 4.4mmol)加入反应瓶里。反应室温搅拌过夜。TLC检测反应完全,反应液加入水和乙酸乙酯,用乙酸乙酯萃取(30mlx2),食盐水(30mlx1)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品,硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯(6-b, 650mg, 3.82mmol, 95%yield)。MS Calcd:157;MS Found:158 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0581] 步骤2:将2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯(6-b, 600g, 3.5mmol)溶于二氯甲烷(30ml),加入100ml的反应瓶中,然后将碳酸铯(1.70g, 5.25mmol),N-甲基甲磺酰胺(412mg, 3.85mmol)加入反应瓶里。反应室温搅拌过夜。TLC检测反应完全,反应液分别用水(30mlx1),食盐水(30mlx1)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品,硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(6-c, 520mg, 2mmol, 57.1%yield)。MS Calcd:

260; MS Found: 261 ($[M+H]^+$)。

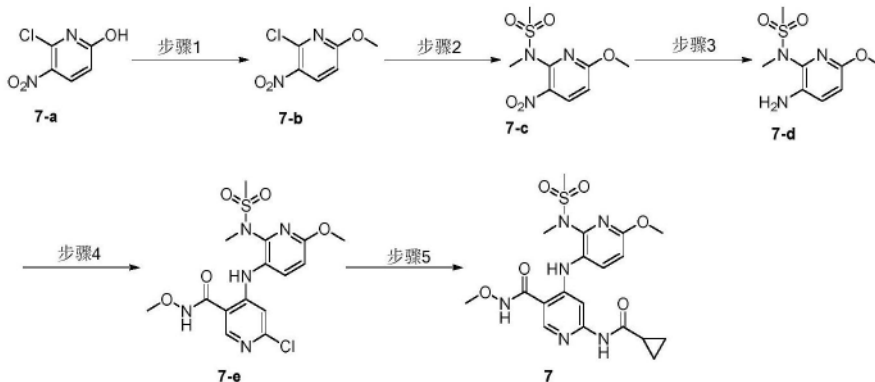
[0582] 步骤3: 将N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(6-c, 520mg, 2mmol), 钯碳46mg加入到甲醇中(20ml), 用氢气置换3次后, 保持体系在氢气环境下室温搅拌过夜, 抽滤, 滤液经减压浓缩得到N-(2-氨基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(6-d, 440mg, 1.87mmol, 93.47% yield)不用纯化, 直接下步反应。MS Calcd: 230; MS Found: 231 ($[M+H]^+$)

[0583] 步骤4: 将N-(2-氨基-5-甲氧基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(6-d, 230mg, 1mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1, 218mg, 1mmol), 加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml, 3mmol), 于室温下搅拌2h。TLC检测反应完全, 用盐酸(1N)调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取(30mlx3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化6-氯-N-甲氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(6-e, 200mg, 0.483mmol, 48.3% yield)。MS Calcd: 414; MS Found: 415 ($[M+H]^+$)。

[0584] 步骤5: 将6-氯-N-甲氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(6-e, 100mg, 0.24mmol), 环丙甲酰胺(20.4mg, 0.24mmol), 碳酸铯(234mg, 0.72mmol), XantPhos(27.74mg, 0.048mmol)和Pd₂(dba)₃(23.4mg, 0.024mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空, 用氮气置换三次, 升温到100℃, 搅拌5h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(6, 15mg, 0.032mmol, 13.3% yield)。MS Calcd: 463; MS Found: 464 ($[M+H]^+$)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.72(s, 1H), 10.70(s, 1H), 9.70(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.35-7.33(m, 1H), 7.14(s, 1H), 3.81(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.11(s, 3H), 3.09(s, 3H), 1.98-2.01(m, 1H), 0.75-0.73(m, 4H)。

[0585] 实施例7

[0586] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((6-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[0588] 步骤1: 将6-氯-5-硝基吡啶-2-醇(7-a, 696mg, 4mmol)溶于乙腈(30ml), 加入100ml的反应瓶中, 然后将碳酸铯(1.95g, 6mmol), 碘甲烷(624.8mg, 4.4mmol)加入反应瓶里。反应室温搅拌过夜。TLC检测反应完全, 反应液加入水和乙酸乙酯, 用乙酸乙酯萃取(30mlx2), 食盐水(30mlx1)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶(7-b, 700mg, 3.72mmol, 93% yield)。MS Calcd: 188; MS Found: 189 ($[M+H]^+$)。

[0589] 步骤2: 将2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶(7-b, 600g, 3.19mmol)溶于二氯甲烷(30ml), 加入100ml的反应瓶中, 然后将碳酸铯(1.57g, 4.78mmol), N-甲基甲磺酰胺(379mg,

3.51mmol) 加入反应瓶里。反应室温搅拌过夜。TLC检测反应完全,反应液分别用水(30mlx1),食盐水(30mlx1)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品,硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得N-(6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(7-c,550mg,2.10mmol,65.8%yield)。MS Calcd:261;MS Found:262 ($[M+H]^+$)。

[0590] 步骤3:将N-(6-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(7-c,550mg,2.1mmol),钯碳46mg加入到甲醇中(20ml),用氢气置换3次后,保持体系在氢气环境下室温搅拌过夜,抽滤,滤液经减压浓缩得到N-(3-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(7-d,450mg,1.95mmol,92.76%yield)不用纯化,直接下步反应。MS Calcd:231;MS Found:232 ($[M+H]^+$)。

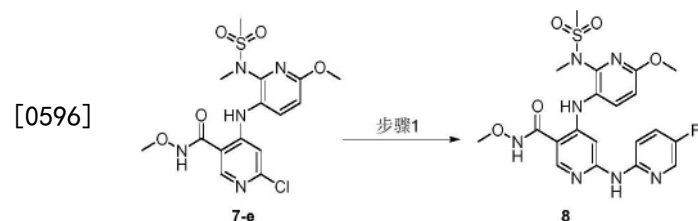
[0591] 步骤4:将N-(3-氨基-6-甲氧基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(7-d,231mg,1mmol),4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,218mg,1mmol),加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml,3mmol),于室温下搅拌2h。TLC检测反应完全,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(30mlx3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-N-甲氧基-4-((6-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(7-e,210mg,0.506mmol,50.6%yield)。MS Calcd:415;MS Found:416 ($[M+H]^+$)。

[0592] 步骤5:将6-氯-N-甲氧基-4-((6-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(7-e,100mg,0.24mmol),环丙甲酰胺(20.4mg,0.24mmol),碳酸铯(234mg,0.72mmol),XantPhos(27.74mg,0.048mmol)和Pd₂(dba)₃(23.4mg,0.024mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换三次,升温到100℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((6-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(7,16mg,0.034mmol,14.3%yield)。MS Calcd:464;MS Found:465 ($[M+H]^+$)。

[0593] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.79(s,1H),10.76(s,1H),9.78(s,1H),8.34(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.58(s,1H),6.94(d,J=8.4Hz,1H),3.88(s,3H),3.71(s,3H),3.18(s,3H),3.11(s,3H),1.98-2.01(m,1H),0.76-0.74(m,4H)。

[0594] 实施例8

[0595] 6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((6-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺

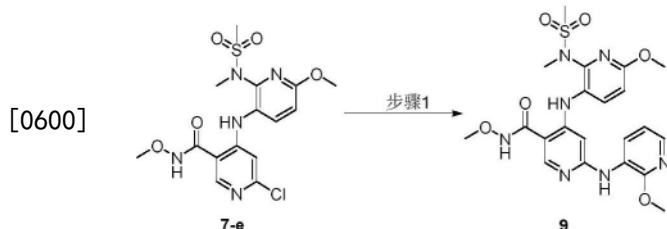


[0597] 步骤1:将6-氯-N-甲氧基-4-((6-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(7-e,50mg,0.12mmol),5-氟吡啶-2-胺(14.87mg,0.13mmol),碳酸铯(117mg,0.36mmol),XantPhos(13.9mg,0.024mmol)和Pd₂(dba)₃(11mg,0.012mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换三次,升温到100℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((6-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(8,8mg,0.016mmol,

13.6%yield)。MS Calcd:491;MS Found:492 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.68 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.68-7.67 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)。

[0598] 实施例9

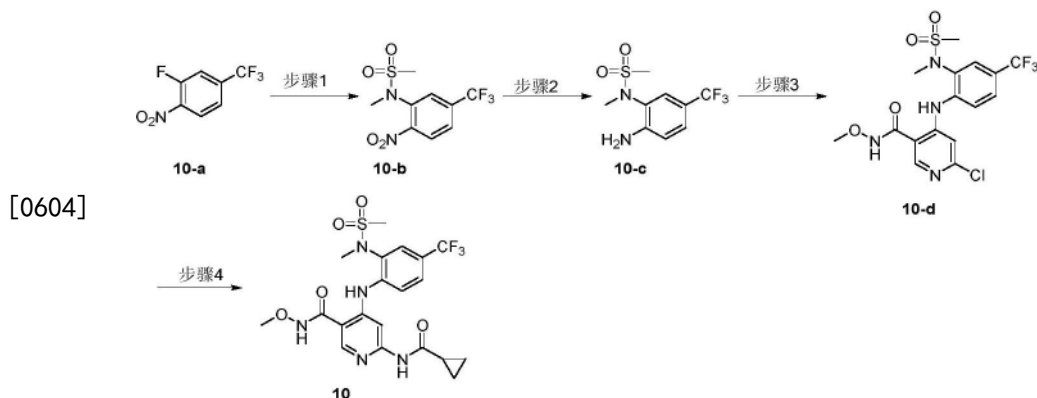
[0599] N-甲氧基-4-((6-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)-6-((2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[0601] 步骤1:将6-氯-N-甲氧基-4-((6-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺 (7-e, 50mg, 0.12mmol), 2-甲氧基吡啶-3-胺 (16.12mg, 0.13mmol), 碳酸铯 (117mg, 0.36mmol), XantPhos (13.9mg, 0.024mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (11mg, 0.012mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml) 并抽真空, 用氮气置换三次, 升温到 $100^\circ C$, 搅拌 5h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得到标题化合物: N-甲氧基-4-((6-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)-6-((2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺 (9, 8mg, 0.016mmol, 13.6%yield)。MS Calcd:503;MS Found:504 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.65 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.52 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=4.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=8.0, 4.8$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.12 (s, 3H)。

[0602] 实施例10

[0603] 6-(环丙甲酰胺)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺



[0605] 步骤1:将2-氟-1-硝基-4-(三氟甲基)苯 (10-a, 418mg, 2mmol) 溶于DMF (20ml), 加入100ml的反应瓶中, 然后将60%钠氢 ($120^\circ C$, 3mmol), N-甲基甲磺酰胺 (261.6mg, 2.4mmol) 加入反应瓶里。 $50^\circ C$ 搅拌 2h。TLC检测反应完全, 反应液加入水 (40ml) / 乙酸乙酯 (30ml), 分液萃取, 有机相用水 (30mlx1), 食盐水 (30mlx1) 洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 得到产品N-甲基-N-(2-硝基-5-(三氟甲基))

苯基)甲磺酰胺(10-b,420mg,70.4%yield)。MS Calcd:298;MS Found:299 ($[M+H]^+$)。

[0606] 步骤2:将N-甲基-N-(2-硝基-5-(三氟甲基)苯基)甲磺酰胺(10-b,400mg,1.34mmol),钯碳40mg加入到甲醇中(15ml),用氢气置换3次后,保持体系在氢气环境下室温搅拌过夜,抽滤,滤液经减压浓缩得到N-(2-氨基-5-(三氟甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(10-c,350mg,1.31mmol,97.4%yield)不用纯化,直接下步反应。MS Calcd:268;MS Found:269 ($[M+H]^+$)。

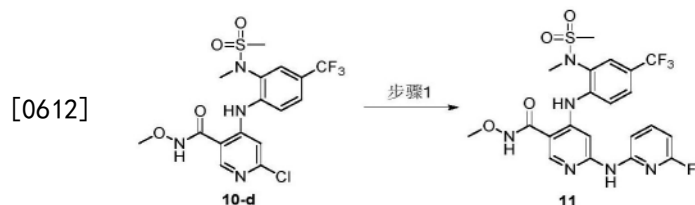
[0607] 步骤3:将N-(2-氨基-5-(三氟甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(10-c,350mg,1.31mmol),4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,285.6mg,1.31mmol),加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(4ml,3.93mmol),于室温下搅拌2h。TLC检测反应完全,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(30mlx3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺(10-d,110mg,0.24mmol,18.6%yield)。MS Calcd:452;MS Found:453 ($[M+H]^+$)。

[0608] 步骤4:将6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺(10-d,60mg,0.13mmol),环丙甲酰胺(12.4mg,0.15mmol),碳酸铯(126.7mg,0.39mmol),XantPhos(11mg,0.02mmol)和Pd₂(dba)₃(10mg,0.01mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换三次,升温到120℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-(环丙甲酰胺)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺(10,8mg,0.016mmol,12.3%yield)。

[0609] MS Calcd:501;MS Found:502 ($[M+H]^+$)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.91(s,1H),10.93(s,1H),10.37(s,1H),8.40(s,1H),8.17(s,1H),7.92(d,J=2.0Hz,1H),7.77-7.70(m,2H),3.92(s,3H),3.22(s,3H),3.20(s,3H),1.99(m,1H),0.85-0.79(m,4H)。

[0610] 实施例11

[0611] 6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺

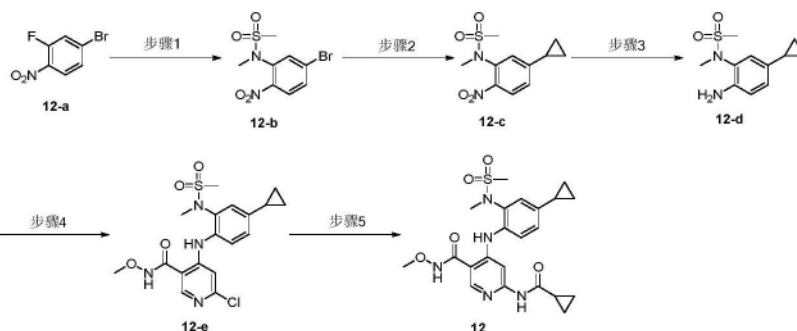


[0613] 步骤1:将6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺(10-d,50mg,0.11mmol),6-氟-2-氨基吡啶(10.4mg,0.12mmol),碳酸铯(108.2mg,0.33mmol),XantPhos(11mg,0.02mmol)和Pd₂(dba)₃(10mg,0.01mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换三次,升温到120℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺(11,15mg,0.028mmol,25.8%yield)。MS Calcd:528;MS Found:529 ($[M+H]^+$)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.84(s,1H),10.46(s,1H),10.16(s,1H),8.38(s,1H),7.92-7.89(m,3H),7.83(dd,J=16.4,8.0Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),6.61(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),

3.71 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)。

[0614] 实施例12

[0615] 6-(环丙甲酰胺基)-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[0617] 步骤1:将甲磺酰甲胺(0.6g, 5.5mmol)溶解于10mL N,N-二甲基甲酰胺中,分批加入钠氢(0.29g, 7.5mmol),然后将反应液升温至55℃,继续搅拌2小时,加入4-溴-2-氟-1-硝基苯(12-a, 1.1g, 5.0mmol),在此温℃下继续搅拌2小时,TLC监测反应完成,向反应液中加入水(40mL),乙酸乙酯萃取(30mL x 2),饱和食盐水(30mL x 2)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:5)分离纯化得淡黄色固体N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(12-b, 1.6g, 5.17mmol, 94%yield)。MS Calcd:307.95;MS Found:307.00 ([M-H]⁻)。

[0618] 步骤2:将N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(12-b, 1.6g, 5.17mmol)、环丙基硼酸(0.53g, 6.2mmol)、磷酸钾(5.27g, 15.6mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.38g, 0.52mmol)依次加入30mL二氧六环/水(5/1)的混合溶液中。抽真空氮气置换3次,于110℃搅拌6小时,TLC监测反应完成,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:1)分离纯化得黄色固体N-(5-环丙基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(12-c, 1.1g, 0.4mmol, 77.3%yield)。MS Calcd:270.07;MS Found:271.13 ([M+H]⁺)。

[0619] 步骤3:将N-(5-环丙基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(12-c, 1g, 3.7mmol)、氯化铵(0.98g, 18mmol)和铁粉(0.62g, 11.1mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得无色油状物N-(2-氨基-5-环丙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(12-d, 0.72g, 2.98mmol, 80.7%yield)。MS Calcd:240.09;MS Found:241.22 ([M+H]⁺)。

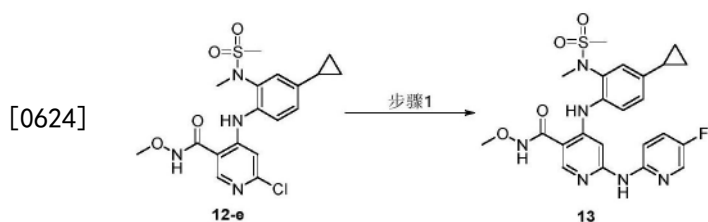
[0620] 步骤4:将N-(2-氨基-5-环丙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(12-d, 165.8mg, 0.69mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1, 150mg, 0.69mmol),加入到10ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2.0ml, 2.0mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到褐色油状物6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(12-e, 250mg, 0.59mmol, 85.6%yield)。MS Calcd:424.10;MS Found:425.29 ([M+H]⁺)。

[0621] 步骤5:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(12-e, 127mg, 0.3mmol), 环丙甲酰胺(28mg, 0.33mmol), 碳酸铯(293mg, 0.9mmol), XantPhos(34.7mg, 0.06mmol)和Pd₂(dba)₃(28.4mg, 0.03mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)

并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-(环丙甲磺酰胺基)-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(12,40mg,0.085mmol,28.2%yield)。MS Calcd:473.17;MS Found:472.36([M-H]⁻)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.76(s,1H),10.74(s,1H),9.789(s,1H),8.30(s,1H),7.82(s,1H),7.33(d,J=8.4Hz,1H),7.26(d,J=2.0Hz,1H),7.09(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),3.71(s,3H),3.12(s,3H),3.07(s,3H),1.98-1.93(m,2H),1.00-0.95(m,2H)0.77-0.70(m,6H)。

[0622] 实施例13

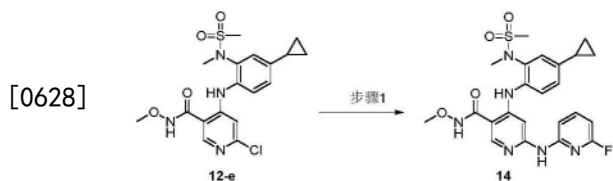
[0623] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[0625] 步骤1:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(12-e,127mg,0.3mmol),5-氟吡啶-2-胺(28mg,0.33mmol),碳酸铯(293mg,0.9mmol),XantPhos(34.7mg,0.06mmol)和Pd₂(dba)₃(28.4mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(13,50mg,0.085mmol,33.3%yield)。MS Calcd:500.17;MS Found:501.36([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.67(s,1H),9.92(s,1H),9.78(s,1H),8.27(s,1H),8.15(d,J=7.2Hz,1H),7.67-7.64(m,2H),7.50(s,1H),7.46(d,J=8.4Hz,1H),7.27(d,J=2.0Hz,1H),7.16(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),3.70(s,3H),3.14(s,3H)3.10(s,3H),2.01-1.97(m,1H),1.01-0.97(m,2H),0.74-0.70(m,2H)。

[0626] 实施例14

[0627] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺

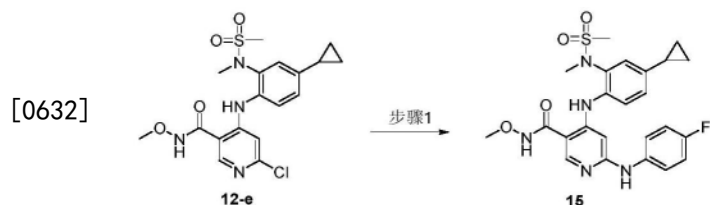


[0629] 步骤1:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(12-e,127mg,0.3mmol),6-氟吡啶-2-胺(28mg,0.33mmol),碳酸铯(293mg,0.9mmol),XantPhos(34.7mg,0.06mmol)和Pd₂(dba)₃(28.4mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(14,45mg,0.085mmol,30%yield)。MS Calcd:500.17;MS Found:501.36([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.69(s,1H),9.96

(s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 (dd, J=16.8, 8.4Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H)。

[0630] 实施例15

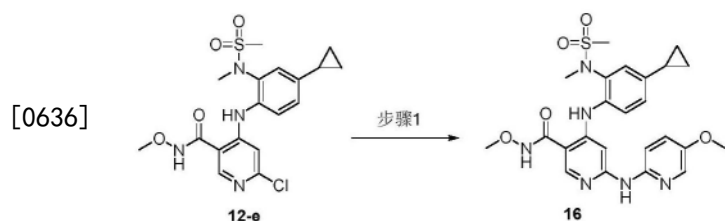
[0631] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((4-氟苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[0633] 步骤1:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(15-e, 100mg, 0.24mmol), 4-氟苯胺(31.5mg, 0.28mmol), 碳酸铯(230mg, 0.71mmol), XantPhos(27.3mg, 0.047mmol)和Pd₂(dba)₃(23.08mg, 0.023mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((4-氟苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(15, 40mg, 0.08mmol, 33.3%yield)。MS Calcd:499.17;MS Found:500.16([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ11.60(s, 1H), 9.67(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.59-7.57(m, 2H), 7.37(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(d, J=2.0Hz, 1H), 7.12-7.05(m, 3H), 6.28(s, 1H), 3.77(s, 3H), 3.14(s, 3H), 3.10(s, 3H), 2.01-1.97(m, 1H), 1.01-0.97(m, 2H), 0.74-0.70(m, 2H)。

[0634] 实施例16

[0635] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺

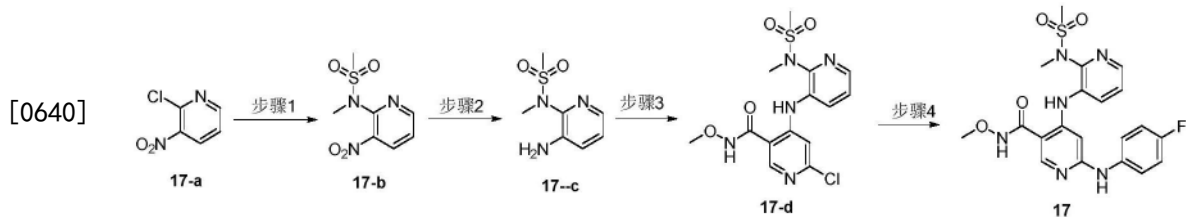


[0637] 步骤1:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(12-e, 80mg, 0.189mmol), 5-甲氧基吡啶-2-胺(25.8mg, 0.208mmol), 碳酸铯(184.3mg, 0.567mmol), XantPhos(21.97mg, 0.038mmol)和Pd₂(dba)₃(18.58mg, 0.019mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(16, 25mg, 0.049mmol, 25.8%yield)。MS Calcd:512.18;MS Found:513.22([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ11.61(s, 1H), 9.90(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.87(d, J=2.8Hz, 1H), 7.56(d, J=8.8Hz, 1H), 7.47-7.44(m, 2H), 7.35(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.26(d, J=2.4Hz, 1H), 7.15-7.13(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.14(s, 3H), 3.10(s, 3H), 2.01-1.97(m,

1H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H)。

[0638] 实施例17

[0639] 6-((4-氟苯基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[0641] 步骤1:将甲磺酰甲胺(0.48g, 4.4mmol)溶解于10mL N,N-二甲基甲酰胺中,分批加入钠氢(0.24g, 6mmol),然后将反应液升温至55℃,继续搅拌2小时,加入2-氯-3-硝基吡啶(17-a, 0.632g, 4.0mmol),在此温℃下继续搅拌2小时,TLC监测反应完成,向反应液中加入水(40mL),乙酸乙酯萃取(30mL x 2),饱和食盐水(30mL x 2)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:5)分离纯化得淡黄色固体N-甲基-N-(3-硝基吡啶-2-基)甲磺酰胺(17-b, 572mg, 2.48mmol, 61.9% yield)。MS Calcd: 231.07; MS Found: 230.20 ([M-H]⁻)。

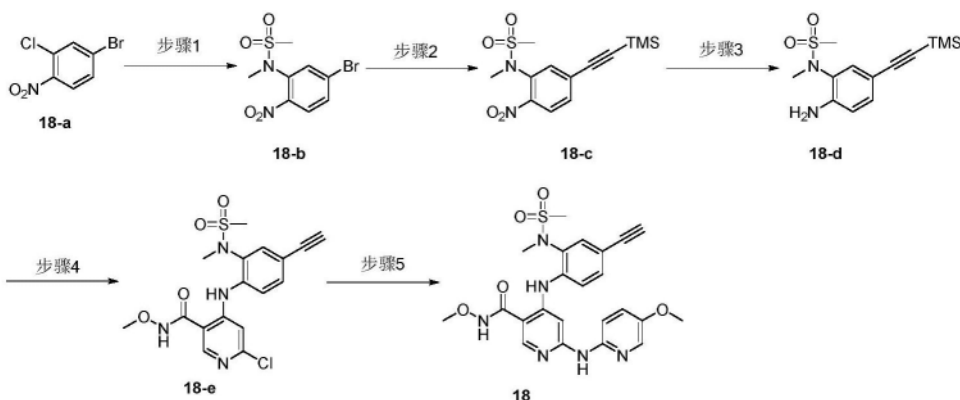
[0642] 步骤2:将N-甲基-N-(3-硝基吡啶-2-基)甲磺酰胺(17-b, 572mg, 2.48mmol)、氯化铵(0.67g, 12.4mmol)和铁粉(0.42g, 7.44mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得无色油状物N-(3-氨基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(17-c, 0.41g, 2.19mmol, 88.4% yield)。MS Calcd: 201.06; MS Found: 202.06 ([M+H]⁺)。

[0643] 步骤3:将N-(3-氨基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(17-c, 150mg, 0.80mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1, 174.8mg, 0.80mmol), 加入到5mL无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2.4mL, 2.4mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(20mL x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(17-d, 180mg, 0.467mmol, 58.4% yield)。MS Calcd: 385.06; MS Found: 386.22 ([M+H]⁺)。

[0644] 步骤4:将6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(17-d, 53mg, 0.13mmol), 4-氟苯胺(18.4mg, 0.16mmol), 碳酸铯(135mg, 0.41mmol), XantPhos(16.2mg, 0.028mmol)和Pd₂(dba)₃(13.7mg, 0.014mmol)加入到无水二氧六环中(5mL)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((4-氟苯基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(17, 15mg, 0.032mmol, 25% yield)。MS Calcd: 460.13; MS Found: 459.2 ([M-H]⁻)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.67 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 8.02 (dd, J=7.2, 1.6Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.48 (dd, J=8.4, 4.8Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.15 (s, 3H)。

[0645] 实施例18

[0646] 4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺



[0648] 步骤1:将甲磺酰甲胺(0.6g,5.5mmol)溶解于10mL N,N-二甲基甲酰胺中,分批加入钠氢(0.29g,7.5mmol),然后将反应液升温至55℃,继续搅拌2小时,加入4-溴-2-氟-1-硝基苯(18-a,1.1g,5.0mmol),在此温度下继续搅拌2小时,TLC监测反应完成,向反应液中加入水(40mL),乙酸乙酯萃取(30mL x 2),饱和食盐水(30mL x 2)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:5)分离纯化得淡黄色固体N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(18-b,1.6g,5.17mmol,94%yield)。MS Calcd:307.95;MS Found:307.00 ([M-H]⁻)。

[0649] 步骤2:将N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(18-b,0.45g,1.46mmol)、乙炔基三甲基硅烷(0.43g,4.38mmol)、碘化亚铜(23.04mg,0.15mmol)和Pd(dppf)Cl₂(109.7mg,0.15mmol)依次加入5ml三乙胺中。抽真空氮气置换3次,于60℃搅拌4小时,TLC监测反应完成,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:1)分离纯化得黄色固体N-甲基-N-(2-硝基-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)甲磺酰胺(18-c,0.375g,1.07mmol,73.2%yield)。MS Calcd:326.08;MS Found:327.10 ([M+H]⁺)。

[0650] 步骤3:将N-甲基-N-(2-硝基-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)甲磺酰胺(18-c,0.3375g,1.07mmol)、氯化铵(0.322g,5.75mmol)和铁粉(0.62g,11.1mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得无色油状物N-(2-氨基-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(18-d,0.307g,1.03mmol,96.2%yield)。MS Calcd:296.09;MS Found:297.22 ([M+H]⁺)。

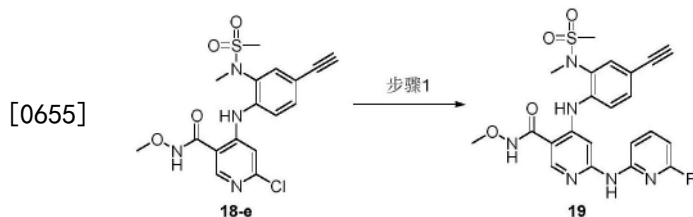
[0651] 步骤4:将N-(2-氨基-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(18-d,307mg,1.03mmol),4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,224.5mg,1.03mmol),加入到10ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3.1ml,3.09mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到褐色油状物6-氯-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(18-e,197mg,0.48mmol,46.8%yield)。MS Calcd:408.10;MS Found:409.29 ([M+H]⁺)。

[0652] 步骤5:将6-氯-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(18-e,100mg,0.245mmol),5-甲氧基吡啶-2-胺(33.43mg,0.27mmol),碳酸铯(239mg,

0.74mmol), XantPhos (28.9mg, 0.05mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24.45mg, 0.025mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C , 搅拌6小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得到标题化合物: 4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -N-甲氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基) 氨基) 烟酰胺 (18, 10mg, 0.02mmol, 8.2% yield)。MS Calcd: 496.15; MS Found: 497.20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.71 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.37 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.18 (s, 6H)。

[0653] 实施例19

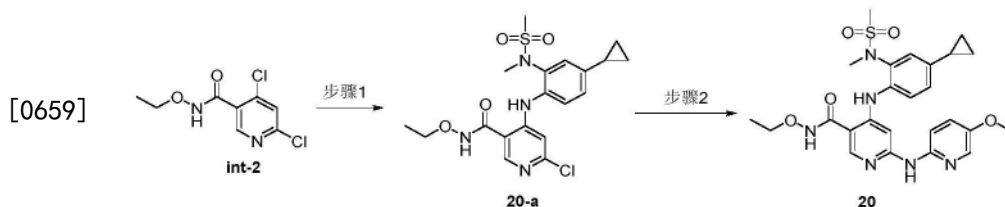
[0654] 4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -6-((6-氟吡啶-2-基) 氨基) -N-甲氧基烟酰胺



[0656] 步骤1: 将6-氯-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -N-甲氧基烟酰胺 (18-e, 90mg, 0.22mmol), 6-氟吡啶-2-胺 (27.13mg, 0.24mmol), 碳酸铯 (215mg, 0.66mmol), XantPhos (25.4mg, 0.04mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21.5mg, 0.022mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C , 搅拌6小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得到标题化合物: 4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -6-((6-氟吡啶-2-基) 氨基) -N-甲氧基烟酰胺 (19, 5mg, 0.01mmol, 4.7% yield)。MS Calcd: 484.13; MS Found: 485.20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.78 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 2H), 6.58 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)。

[0657] 实施例20

[0658] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -N-乙氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基) 氨基) 烟酰胺



[0660] 步骤1: 将N-(2-氨基-5-环丙基苯基) -N-甲基甲磺酰胺 (18-b, 240mg, 1.0mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺 (int-2, 234mg, 1.0mmol), 加入到10ml无水N,N-二甲基乙酰胺中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液 (3ml, 3.0mmol), 于室温下搅拌3小时, TLC监测反应完成, 用盐酸 (1N) 调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取 (20ml x 3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化 (PE:EA=1:1), 得到6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -N-乙氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基) 氨基) 烟酰胺

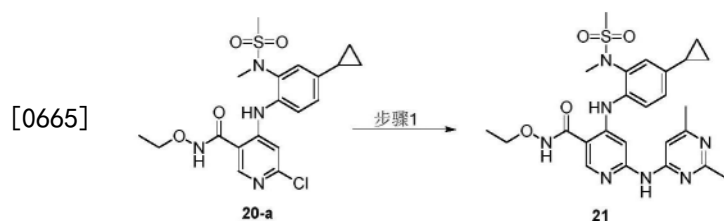
基)-N-乙氧基烟酰胺 (20-a, 325mg, 0.74mmol, 74.2% yield)。MS Calcd: 438; MS Found: 439 ($[M+H]^+$)。

[0661] 步骤2: 将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (33169-c, 87mg, 0.2mmol), 5-甲氧基吡啶-2-胺 (29.76mg, 0.24mmol), 碳酸铯 (215mg, 0.66mmol), XantPhos (25.4mg, 0.04mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (21.5mg, 0.022mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C, 搅拌 6 小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得到标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺 (20, 20mg, 0.038mmol, 19% yield)。MS Calcd: 526.20; MS Found: 527.20 ($[M+H]^+$)。

[0662] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.86 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.87 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.36 (dd, $J=8.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.93 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 7H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.227 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H)。

[0663] 实施例21

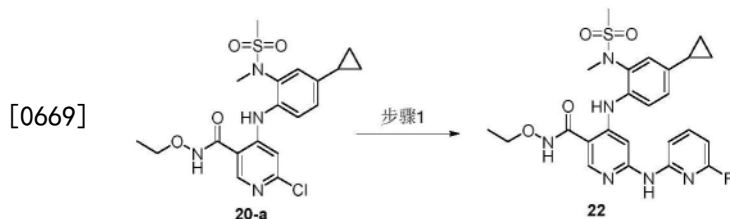
[0664] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[0666] 步骤1: 将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (20-a, 87mg, 0.2mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺 (29.7mg, 0.24mmol), 碳酸铯 (215mg, 0.66mmol), XantPhos (25.4mg, 0.04mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (21.5mg, 0.022mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C, 搅拌 6 小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得到标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (21, 25mg, 0.047mmol, 23.8% yield)。MS Calcd: 525.20; MS Found: 526.20 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.59 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.94 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.72-0.698 (m, 2H)。

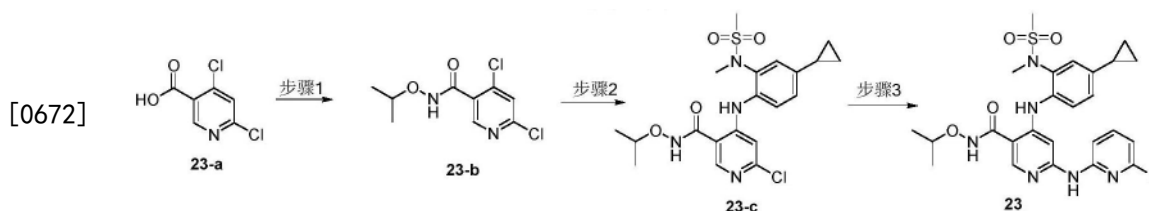
[0667] 实施例22

[0668] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺



[0670] 步骤1:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a,87mg,0.2mmol),6-氟吡啶-2-胺(26.9mg,0.24mmol),碳酸铯(215mg,0.66mmol),XantPhos(25.4mg,0.04mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21.5mg,0.022mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(22,20mg,0.039mmol,19.4% yield)。MS Calcd:514.18;MS Found:515.20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 11.10(s,1H),9.94(s,1H),9.85(s,1H),8.38(s,1H),7.78(dd,J=16.4,8.4Hz,1H),7.51-7.44(m,3H),7.27(d,J=2.0Hz,1H),7.09-7.06(m,1H),6.64(dd,J=8.0,2.8Hz,1H),3.93(q,J=7.2Hz,2H),3.13(s,3H),3.07(s,3H),1.96-1.94(m,1H),1.21(t,J=7.2Hz,3H),1.00-0.95(m,2H),0.72-0.698(m,2H)。

[0671] 实施例23



[0673] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-异丙氧基烟酰胺步骤1:1)将4,6-二氯烟酸(23-a,288mg,1.5mmol)溶于二氯甲烷(10ml)中加入50ml二口瓶,用冰水浴将反应液降温至0℃~5℃,滴入催化量的DMF(0.1ml)然后将草酰氯(229mg,1.8mmol)缓慢滴入,室温搅拌30min,TLC显示反应完全。将反应液40℃减压浓缩,浓缩的粗品加入二氯甲烷(20ml)再减压浓缩。

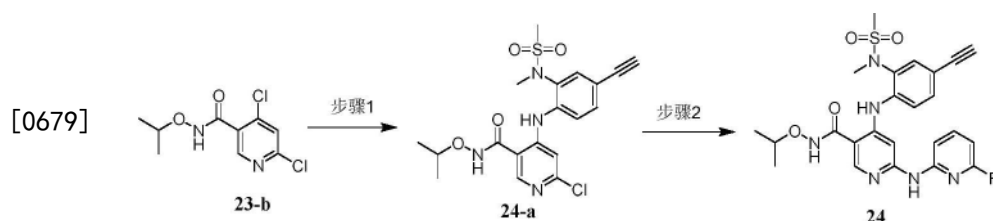
[0674] 2)将异丙氧胺的盐酸盐(200.7g,1.8mmol)加到乙酸乙酯/水(40ml)(5:1)溶液中,加入碳酸钾(828mg,6mmol),室温搅拌10min。将上述的粗品用二氯甲烷(5ml)溶解,缓慢滴入,滴加完毕后室温搅拌过夜。将反应液分液,有机相浓缩,柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=2:1)获得产品4,6-二氯-N-异丙氧基烟酰胺(23-b,350mg,1.42mmol,94.8% yield)。MS Calcd:248;MS Found:249 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0675] 步骤2:将N-(2-氨基-5-环丙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(23-b,120mg,0.5mmol),4,6-二氯-N-异丙氧基烟酰胺(123mg,0.5mmol),加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.5ml,1.5mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到褐色油状物6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-异丙氧基烟酰胺(23-c,170mg,0.37mmol,75.2% yield)。MS Calcd:452;MS Found:453 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0676] 步骤3:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-异丙氧基烟酰胺(23-c,71mg,0.16mmol),6-氟吡啶-2-胺(21.18mg,0.19mmol),碳酸铯(153mg,0.47mmol),XantPhos(18.5mg,0.03mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15.2mg,0.015mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-异丙氧基烟酰胺(23,15mg,0.028mmol,17.8%yield)。MS Calcd:528;MS Found:529 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 11.10(s,1H),9.94(s,1H),9.85(s,1H),8.33(s,1H),7.78(dd,J=16.4,8.4Hz,1H),7.50-7.47(m,3H),7.28(s,1H),7.08(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),6.55(dd,J=8.0,2.8Hz,1H),4.14(q,J=7.0Hz,1H),3.14(s,3H),3.07(s,3H),1.98-1.96(m,1H),1.22(d,J=7.0Hz,6H),0.99-0.95(m,2H),0.72-0.69(m,2H)。

[0677] 实施例24

[0678] 4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-异丙氧基烟酰胺



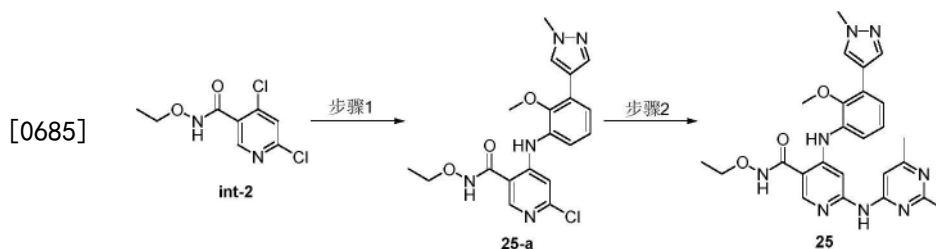
[0680] 步骤1:将N-(2-氨基-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(226mg,0.76mmol),4,6-二氯-N-异丙氧基烟酰胺(23-b,187mg,0.76mmol),加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2.3ml,2.28mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到褐色油状物6-氯-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-异丙氧基烟酰胺(24-a,130mg,0.298mmol,39.2%yield)。

[0681] MS Calcd:436.10;MS Found:437.29 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0682] 步骤2:将6-氯-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-异丙氧基烟酰胺(24-a,130mg,0.298mmol),6-氟吡啶-2-胺(40.11mg,0.36mmol),碳酸铯(290.6mg,0.89mmol),XantPhos(34.7mg,0.06mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28.41mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-异丙氧基烟酰胺(24,17.2mg,0.033mmol,11.2%yield)。MS Calcd:512.16;MS Found:513.20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 11.52(s,1H),10.24(s,1H),10.05(s,1H),8.35(s,1H),7.82(dd,J=16.8,8.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.66(d,J=2.0Hz,1H),7.48-7.46(m,2H),6.59(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),4.23(s,1H),4.17-4.11(m,1H),3.19(s,3H),3.17(s,3H),1.22(d,3H),1.21(s,3H)。

[0683] 实施例25

[0684] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺

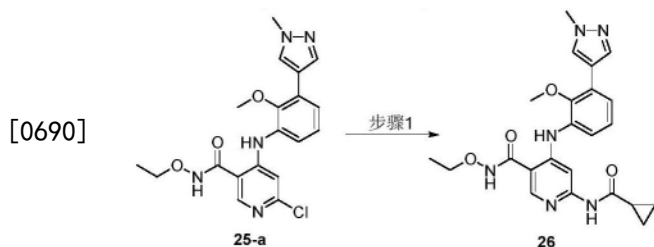


[0686] 步骤1:将2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(203mg,1.0mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,234mg,1.0mmol),加入到10ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml,3.0mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml×3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺(25-a,320mg,0.80mmol,80%yield)。MS Calcd:401;MS Found:402([M+H]⁺)。

[0687] 步骤2:将6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺(25-a,120mg,0.3mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(40.59mg,0.33mmol),碳酸铯(292.5mg,0.9mmol),XantPhos(34.68mg,0.06mmol)和Pd₂(dba)₃(27.47mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺(25,6mg,0.012mmol,4%yield)。MS Calcd:488.23;MS Found:489.20([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.70(s,1H),10.23(s,1H),10.08(s,1H),8.38(s,1H),8.17-8.16(m,2H),7.92(s,1H),7.44(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.38(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.19(t,J=8.0Hz,1H),7.07(s,1H),3.96(q,J=7.2Hz,2H),3.90(s,3H),3.61(s,3H),2.37(s,3H),2.27(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

[0688] 实施例26

[0689] 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺

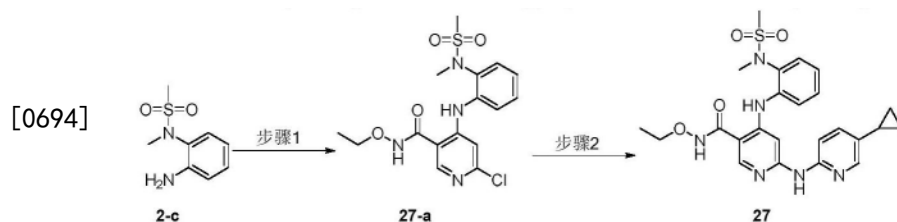


[0691] 步骤1:将6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺(25-a,120mg,0.3mmol),环丙甲酰胺(25.5mg,0.3mmol),碳酸铯(292.5mg,0.9mmol),XantPhos(34.68mg,0.06mmol)和Pd₂(dba)₃(27.47mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺(26,40mg,0.088mmol,29.5%)。

yield)。MS Calcd:450.20;MS Found:451.20 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.76 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.36 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.98-1.97 (m, 1H), 1.24-1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.78-0.75 (m, 2H), 0.64-0.58 (m, 2H)。

[0692] 实施例27

[0693] 6-((5-环丙基吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

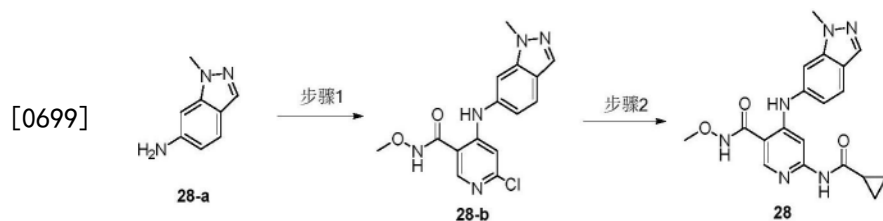


[0695] 步骤1:将N-(2-氨基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(2-c, 201mg, 1mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2, 236mg, 1mmol), 加入到10ml无水N,N-二甲基乙酰胺中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml, 3mmol), 于室温下搅拌2h. TLC检测反应完全, 用盐酸(1N)调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取(30ml $\times$ 3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化6-氯-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(27-a, 380mg, 0.76mmol, 76%产率)。

[0696] 步骤2:将6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺(27-a, 92mg, 0.185mmol), 5-环丙基吡啶-2-胺(24.8mg, 0.185mmol, Tetrahedron Letters 2017, 58, 1681), 碳酸铯(175.5mg, 0.54mmol), XantPhos(20.81mg, 0.036mmol)和Pd₂(dba)₃(17.5mg, 0.018mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空, 用氮气置换, 升温到120℃, 搅拌6小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((5-环丙基吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(27, 20mg, 0.04mmol, 21.7%yield)。MS Calcd:496.19.20;MS Found:497.20 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.57 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00-7.99 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.63 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.92-0.91 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H)。

[0697] 实施例28

[0698] 6-(环丙基甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)烟酰胺



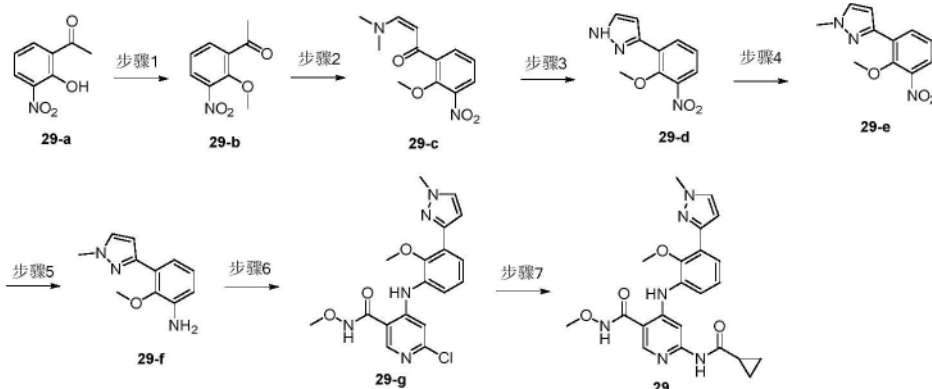
[0700] 步骤1:向两口瓶中依次加入1-甲基-6-氨基-1H-吡唑(28-a, 147mg, 1mmol), 4,6-

二氯-N-甲氧基烟酰胺 (int-1, 218mg, 1mmol), 加入无水四氢呋喃 (5ml)。室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液 (3ml, 1mol/L), 继续室温下搅拌2h。TLC检测反应完全, 用盐酸 (1N) 调pH到5。并用乙酸乙酯萃取 (30mL x 3), 合并有机层, 干燥浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-N-甲氧基-4-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)烟酰胺 (28-b, 142mg, 0.39mmol, 43% yield)。MS Calcd: 331; MS Found: 332 ($[M+H]^+$)。

[0701] 步骤2: 将6-氯-N-甲氧基-4-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)烟酰胺 (28-b, 33mg, 0.1mmol), 环丙甲酰胺 (9.4mg, 0.11mmol), 碳酸铯 (130mg, 0.4mmol), XantPhos (15mg, 0.02mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (10mg, 0.01mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml)。氮气置换三次, 升温至125℃搅拌8h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH: DCM = 1: 20) 得标题化合物: 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)烟酰胺 (28, 12mg, 0.032mmol, 32% yield)。MS Calcd: 380; MS Found: 381 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 0.77-0.60 (m, 4H)。

[0702] 实施例29

[0703] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺



[0704]

[0705] 步骤1: 在100mL单口瓶中依次加入1-(2-羟基-3-硝基苯基)乙-1-酮 (29-a, 1g, 5.5mmol), 碘甲烷 (1g, 7mmol), 无水碳酸钾 (1g, 7.2mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (5mL), 室温搅拌。TLC检测反应完全后加20mL水稀释母液, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相并用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 旋除溶剂得1-(2-甲氧基-3-硝基苯基)乙-1-酮 (29-b, 1.03g, 5.28mmol, 96% yield)。MS Calcd: 195; MS Found: 196 ($[M+H]^+$)。

[0706] 步骤2: 取1-(2-甲氧基-3-硝基苯基)乙-1-酮 (29-b, 1.03g, 5.28mmol) 于单口瓶, 加入2mL DMF-DMA于90度搅拌, TLC检测反应完全后直接旋除DMF-DMA得3-(二甲基氨基)-1-(2-甲氧基-3-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮 (29-c)。不纯化直接用于下一步, 加少量乙醇备用。MS Calcd: 250; MS Found: 251 ($[M+H]^+$)。

[0707] 步骤3: 取一水合肼 (0.5mL) 于单口瓶, 冰浴条件下加入5mL乙醇和1mL醋酸, 搅拌5分钟后加入上述步骤2备用液, 室温搅拌, TLC检测反应完全后旋除溶剂, 加少量水洗, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥。旋除溶剂得3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-吡唑 (29-d, 1.07g, 4.88mmol, 92% yield)。MS Calcd: 219; MS Found: 220 ($[M+$

H]⁺)。

[0708] 步骤4:取3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-吡唑(29-d,1.05g,4.82mmol)于单口瓶,依次加入N,N二甲基甲酰胺(5mL),无水碳酸钾(2g,14.4mmol),碘甲烷(2g,14.1mmol),室温搅拌。TLC检测反应完全后加少量水于母液,乙酸乙酯萃取(30mL x 3),合并有机相,饱和氯化钠洗(30mL x 3),无水硫酸钠干燥,旋除溶剂得3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(29-e,1.07g,4.59mmol,95%yield)。MS Calcd:233;MS Found:234([M+H]⁺)。

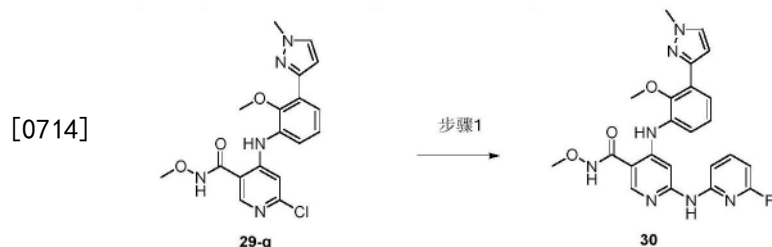
[0709] 步骤5:取3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(29-e,1.07g,4.59mmol),依次加入铁粉(1.8g,32mmol),饱和氯化铵水溶液(6mL)和甲醇(6mL),完毕升温至100度搅拌,待反应完全后母液用硅藻土过滤,滤液用乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥,旋除溶剂得2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯胺(29-f,580mg,2.86mmol,62%yield)。MS Calcd:203;MS Found:204([M+H]⁺)。

[0710] 步骤6:在两口瓶中依次加入2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯胺(29-f,203mg,1mmol),4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(218mg,1mmol),加入5mL无水四氢呋喃做溶剂,室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml,1mol/L),继续室温下搅拌2h。TLC检测反应完全,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(30mLx3),合并有机层,经干燥浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-N-甲氧基-4-(2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)烟酰胺29-g,138mg,0.36mmol,36%yield)。MS Calcd:387;MS Found:388([M+H]⁺)。

[0711] 步骤7:将6-氯-N-甲氧基-4-(2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)烟酰胺(29-g,39mg,0.1mmol),环丙甲酰胺(9.4mg,0.11mmol),碳酸铯(130mg,0.4mmol),XantPhos(15mg,0.02mmol)和Pd₂(dba)₃(10mg,0.01mmol)加入到无水二氧六环中(5ml),氮气置换三次,升温至120℃搅拌8h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得标题化合物:6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-(2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)烟酰胺(29,14mg,0.033mmol,32%yield)。MS Calcd:436;MS Found:437([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ11.88(s,1H),10.82(s,1H),10.17(s,1H),8.37(s,1H),8.08(s,1H),7.78(d,J=2.4Hz,1H),7.61(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.36(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.18(t,J=8.0Hz,1H),6.72(d,J=2.4Hz,1H),3.91(s,3H),3.73(s,3H),3.59(s,3H),2.01-1.93(m,1H),0.81-0.75(m,4H)。

[0712] 实施例30

[0713] 6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺

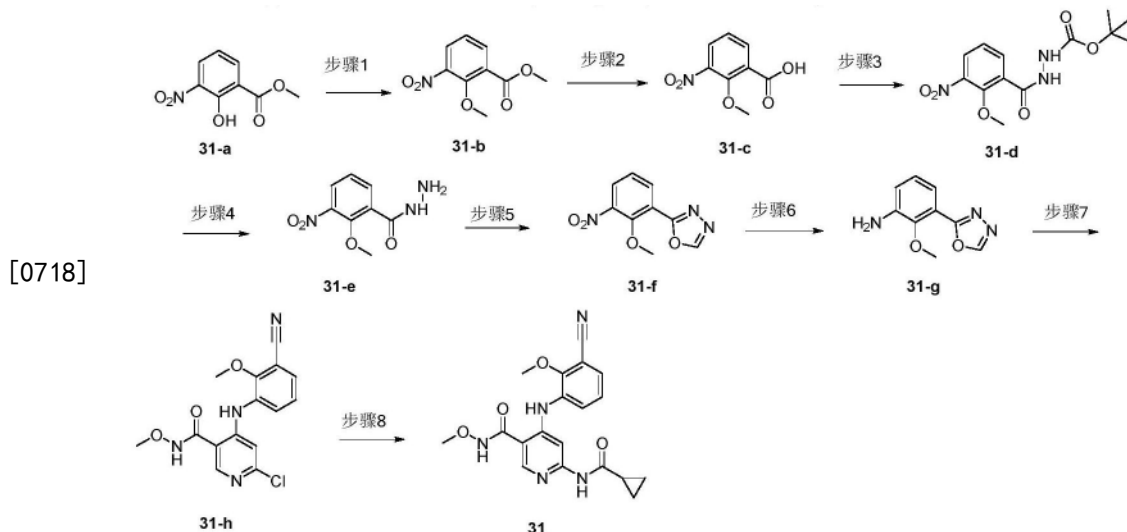


[0715] 步骤1:将6-氯-N-甲氧基-4-(2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)烟酰胺(29-g,38.7mg,0.1mmol),6-氟吡啶-2-胺(12.2mg,0.11mmol),碳酸铯(130mg,0.4mmol),XantPhos(15mg,0.02mmol)和Pd₂(dba)₃(10mg,0.01mmol)加入到无水二氧六环中(5ml),氮气置换三次,升温至120℃搅拌8h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM

=1:20) 得标题化合物:6-(((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-(2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)烟酰胺 (30, 11.8mg, 0.025mmol, 25% yield)。MS Calcd: 463; MS Found: 464 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.78 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J=7.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (s, 3H)。

[0716] 实施例31

[0717] 4-((3-氰基-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺



[0719] 步骤1:在100mL单口瓶中依次加入2-羟基-3-硝基苯甲酸甲酯(31-a,3g,15mmol),碘甲烷(2.8g,20mmol),无水碳酸钾(3g,21.7mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(5mL),室温搅拌。TLC检测反应完全后加水(20mL)稀释母液,乙酸乙酯萃取三次(30mL x 3),合并有机相并用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,旋除溶剂得2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯(31-b,2.9g,13.7mmol,91.3%yield)。MS Calcd:211;MS Found:212($[M+H]^+$)。

[0720] 步骤2:取依次加入2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯(31-b,2.9g,13.7mmol),加入10mL甲醇,2mL水和氢氧化钠(2g,40mmol),室温搅拌,TLC检测反应完全后加少量水于母液,用盐酸(1N)调pH到5,析出大量固体,抽滤干燥得2-甲氧基-3-硝基苯甲酸(31-c,2.55g,12.9mmol,94.5%yield)。MS Calcd:197;MS Found:198($[M+H]^+$)。

[0721] 步骤3:取2-甲氧基-3-硝基苯甲酸(31-b, 2.55g, 12.9mmol), 加入N,N-二甲基甲酰胺(10mL), 溶解完全后加入肼甲酸叔丁酯(2.6g, 20mmol), HATU(7.6g, 20mmol), 45度搅拌过夜, TLC检测反应完全后加少量水洗, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 柱层析硅胶纯化得2-(2-甲氧基-3-硝基苯甲酰基)肼-1-羧酸叔丁酯(31-d, 2.31g, 7.43mmol, 57.6%yield)。MS Calcd: 311; MS Found: 312 ($[M+H]^+$)。

[0722] 步骤4:取2-(2-甲氧基-3-硝基苯甲酰基)肼-1-羧酸叔丁酯(31-d,2.3g,7.43mmol),加入二氯甲烷(6mL)冰浴条件下滴加三氟醋酸(3ml)。升温至室温搅拌。TLC检测反应完全后直接旋除溶剂得2-甲氧基-3-硝基苯并肼(31-e,1.56g,7.4mmol,99%yield)。MS Calcd:211;MS Found:212($[M+H]^+$)。

[0723] 步骤5:取2-甲氧基-3-硝基苯并胍(31-e,0.63g,3mmol),加入原甲酸三甲酯

(3mL), 氮气保护下升温至105度搅拌, TLC检测反应完全后旋除溶剂, 加少量水洗 (30mL x 3), 乙酸乙酯萃取 (30mL x 3), 合并有机相, 饱和氯化钠洗 (30mL x 3), 无水硫酸钠干燥得 2-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1,3,4-恶二唑 (31-f, 521mg, 2.36mmol, 78.7% yield)。MS Calcd: 221; MS Found: 222 ($[M+H]^+$)。

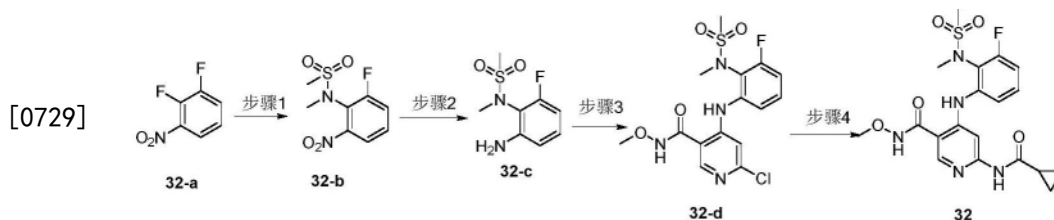
[0724] 步骤6: 取2-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1,3,4-恶二唑 (31-f, 300mg, 1.35mmol), 加入钯碳 (20mg) 和5mL甲醇, 氢气保护下室温反应, 反应完毕后母液过滤, 旋除滤液得2-甲氧基-3-(1,3,4-恶二唑-2-基)苯胺 (31-g, 223mg, 1.16mmol, 86% yield)。MS Calcd: 191; MS Found: 192 ($[M+H]^+$)。

[0725] 步骤7: 在两口瓶中依次加入2-甲氧基-3-(1,3,4-恶二唑-2-基)苯胺 (31-g, 191mg, 1mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺 (int-1, 218mg, 1mmol), 加入5mL无水四氢呋喃做溶剂, 室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液 (3mL, 3mmol), 继续室温下搅拌2h。TLC检测反应完全, 用盐酸 (1N) 调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取 (30mL x 3), 合并有机层, 经干燥浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-4-((3-氰基-2-甲氧基苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (31-h, 156mg, 0.47mmol, 47% yield)。MS Calcd: 332; MS Found: 333 ($[M+H]^+$)。

[0726] 步骤8: 将6-氯-4-((3-氰基-2-甲氧基苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (31-h, 33mg, 0.1mmol), 环丙甲酰胺 (9.4mg, 0.11mmol), 碳酸铯 (130mg, 0.4mmol), XantPhos (15mg, 0.02mmol) 和Pd₂(dba)₃ (10mg, 0.01mmol) 加入到无水二氧六环中 (5mL), 氮气置换三次, 升温至120℃搅拌8h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得标题化合物: 4-((3-氰基-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺 (31, 8mg, 0.021mmol, 21% yield)。MS Calcd: 381; MS Found: 382 ($[M+H]^+$)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.05-1.91 (m, 1H), 0.81-0.73 (m, 4H)。

[0727] 实施例32

[0728] 6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[0730] 步骤1: 取1,2-二氟-3-硝基苯 (32-a, 0.48g, 3mmol) 溶于乙腈 (10mL), 再依次加入碳酸铯 (2.98g, 9mmol), N-甲基甲磺酰胺 (0.36g, 3.3mmol) 于反应瓶。反应室温搅拌过夜。TLC检测反应完全, 母液分别用水 (30mL x 3), 饱和氯化钠 (30mL x 3) 洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=3:1) 得N-(2-氟-6-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (32-b, 0.42g, 1.69mmol, 56.6% yield)。MS Calcd: 248; MS Found: 249 ($[M+H]^+$)。

[0731] 步骤2: 将N-(2-氟-6-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (32-b, 420mg, 1.69mmol), 钯碳 (15mg) 加入到甲醇中 (5mL), 氢气置换3次后, 室温搅拌过夜, 抽滤, 滤液经减压浓缩得N-(2-氨基-6-氟苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (32-c, 288mg, 1.32mmol, 78% yield)。MS Calcd: 218; MS

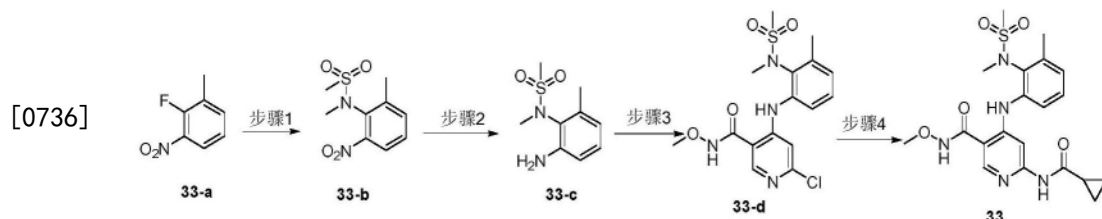
Found: 219 ($[M+H]^+$)。

[0732] 步骤3: 将N-(2-氨基-6-氟苯基)-N-甲基甲磺酰胺(32-c, 218mg, 1mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(218mg, 1mmol), 加入无水四氢呋喃(5ml)中, 室温下缓慢加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml, 3mmol), 室温下搅拌2h。TLC检测反应完全, 用盐酸(1N)调pH到5, 乙酸乙酯萃取(30ml x 3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-4-((3-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(32-d, 185mg, 0.46mmol, 46% yield)。MS Calcd: 402; MS Found: 403 ($[M+H]^+$)。

[0733] 步骤4: 将6-氯-4-((3-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(32-d, 40mg, 0.1mmol), 环丙甲酰胺(9.4mg, 0.11mmol), 碳酸铯(130mg, 0.4mmol), XantPhos(15mg, 0.02mmol)和Pd₂(dba)₃(10mg, 0.01mmol)加入到无水二氧六环中(5ml), 氮气置换三次, 升温到125℃, 搅拌5h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化得标题化合物: (环丙甲酰胺基)-4-((3-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(32, 16mg, 0.36mmol, 36% yield)。MS Calcd: 451; MS Found: 452 ($[M+H]^+$)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.87(s, 1H), 10.87(s, 1H), 10.17(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.24-8.23(m, 1H), 8.05-8.03(m, 1H), 7.36-7.31(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.16(s, 3H), 3.14(s, 3H), 2.06-1.90(m, 1H), 0.82-0.73(m, 4H)。

[0734] 实施例33

[0735] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((3-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[0737] 步骤1: 取2-氟-1-甲基-3-硝基苯(33-a, 0.46mg, 3mmol)溶于乙腈(10ml), 再依次加入碳酸铯(2.97g, 9mmol), N-甲基甲磺酰胺(0.36g, 3.3mmol)于反应瓶。反应室温搅拌过夜。TLC检测反应完全, 母液分别用水(30ml x 3), 饱和氯化钠(30ml x 3)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得N-甲基-N-(2-甲基-6-硝基苯基)甲磺酰胺(33-b, 399mg, 1.63mmol, 54% yield)。MS Calcd: 244; MS Found: 245 ($[M+H]^+$)。

[0738] 步骤2: 将N-甲基-N-(2-甲基-6-硝基苯基)甲磺酰胺(33-b, 399mg, 1.63mmol), 钯碳(15mg)加入到甲醇中(5ml), 氢气置换3次后, 室温搅拌过夜, 抽滤, 滤液经减压浓缩得N-(2-氨基-6-甲基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(33-c, 280mg, 1.30mmol, 80% yield)。MS Calcd: 214; MS Found: 215 ($[M+H]^+$)。

[0739] 步骤3: 将N-(2-氨基-6-甲基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(33-c, 214mg, 1mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(218mg, 1mmol), 加入无水四氢呋喃(5ml)中, 室温下缓慢加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml, 1mol/L), 室温下搅拌2h。TLC检测反应完全, 用盐酸(1N)调pH到5, 乙酸乙酯萃取(30ml x 3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-N-甲氧基-4-((3-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(33-d, 128mg, 0.32mmol, 32%

yield)。MS Calcd:398;S Found:399 ($[M+H]^+$)。

[0740] 步骤4:将6-氯-N-甲氧基-4-((3-甲基-2-(N-甲基氨基磺酰基)苯基)氨基)烟酰胺(33-d,40mg,0.1mmol),环丙甲酰胺(9.4mg,0.11mmol),碳酸铯(130mg,0.4mmol),XantPhos(15mg,0.02mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (10mg,0.01mmol)加入到无水二氧六环中(5ml),氮气置换三次,升温到125℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化得6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((3-甲基-2-(N-甲基氨基磺酰基)苯基)氨基)烟酰胺(33,6mg,0.013mmol,13%yield)。MS Calcd:447;MS Found:448 ($[M+H]^+$)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.89(s,1H),10.80(s,1H),9.97(s,1H),8.36(s,1H),7.90(s,1H),7.32-7.27(m,2H),7.15-7.09(m,1H),3.73(s,3H),3.13(s,3H),3.07(s,3H),2.35(s,3H),2.06-1.90(m,1H),0.78-0.72(m,4H)。

[0741] 实施例34

[0742] 6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺

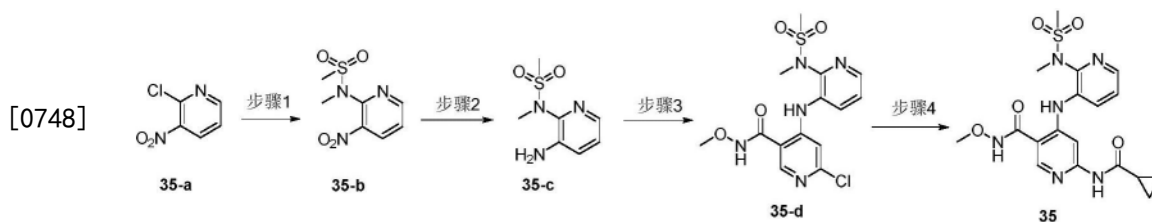


[0744] 步骤1:将2-氨基-N,N-二甲基苯磺酰胺(34-a,200mg,1mmol),4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,218mg,1mmol),加入到5ml无水四氢呋喃中,室温下缓慢加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml,1mol/L),室温下搅拌2h.TLC检测反应完全,用盐酸(1N)调pH到5,乙酸乙酯萃取(30ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-4-((2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(34-b,178mg,0.46mmol,46%yield)。MS Calcd:384;MS Found:385 ($[M+H]^+$)。

[0745] 步骤2:将6-氯-4-((2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(34-b,38mg,0.1mmol),环丙甲酰胺(9.4mg,0.11mmol),碳酸铯(130mg,0.4mmol),XantPhos(15mg,0.02mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (10mg,0.01mmol)加入到无水二氧六环中(5ml),氮气置换三次,升温到125℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化得标题化合物:6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(34,7mg,0.016mmol,16%yield)。MS Calcd:433;MS Found:434 ($[M+H]^+$)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.83(s,1H),10.87(s,1H),10.27(s,1H),8.38(s,1H),7.97(s,1H),7.84(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.70-7.60(m,2H),7.37-7.30(m,1H),3.72(s,3H),2.62(s,6H),2.00-1.92(m,1H),0.79-0.73(m,4H)。

[0746] 实施例35

[0747] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基氨基磺酰基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[0749] 步骤1:取2-氯-3-硝基吡啶(35-a,0.474g,3mmol)溶于乙腈(10ml),再依次加入碳酸铯(2.97g,9mmol),N-甲基甲磺酰胺(0.36g,3.3mmol)于反应瓶。反应室温搅拌过夜。TLC检测反应完全,母液分别用水(30ml x 3),饱和氯化钠(30ml x 3)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品,硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得N-甲基-N-(3-硝基吡啶-2-基)甲磺酰胺(35-b,366mg,1.58mmol,53%yield)。MS Calcd:231;MS Found:232([M+H]⁺)。

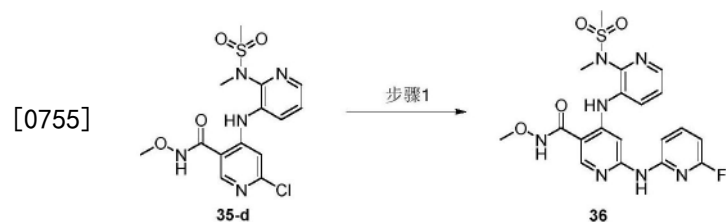
[0750] 步骤2:将N-甲基-N-(3-硝基吡啶-2-基)甲磺酰胺(35-b,366mg,1.58mmol),钯碳(15mg)加入到甲醇中(5ml),氢气置换3次后,室温搅拌过夜,抽滤,滤液经减压浓缩得N-(3-氨基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(35-c,274mg,1.37mmol,86%yield)。MS Calcd:201;MS Found:202([M+H]⁺)。

[0751] 步骤3:将N-(3-氨基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(35-c,201mg,1mmol),4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(218mg,1mmol),加入无水四氢呋喃(5ml)中,室温下缓慢加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml,1mol/L),室温下搅拌2h。TLC检测反应完全,用盐酸(1N)调pH到5,乙酸乙酯萃取(30ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(35-d,172mg,0.45mmol,45%yield)。MS Calcd:385;MS Found:386([M+H]⁺)。

[0752] 步骤4:将6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(35-d,39mg,0.1mmol),环丙甲酰胺(9.4mg,0.11mmol),碳酸铯(130mg,0.4mmol),XantPhos(15mg,0.02mmol)和Pd₂(dba)₃(10mg,0.01mmol)加入到无水二氧六环中(5ml),氮气置换三次,升温到125℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化得标题化合物:6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(35,13mg,0.029mmol,29%yield)。MS Calcd:434;MS Found:435([M+H]⁺)。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.85(s,1H),10.86(s,1H),10.15(s,1H),8.39(s,1H),8.26(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.98-7.95(m,1H),7.95(s,1H),7.48(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),3.73(s,3H),3.18(s,3H),3.14(s,3H),2.01-1.92(m,1H),0.82-0.74(m,4H)。

[0753] 实施例36

[0754] 6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺

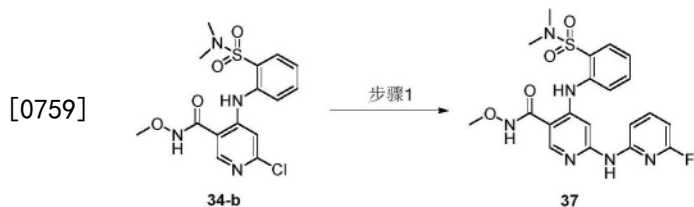


[0756] 步骤1:将6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(35-d,39mg,0.1mmol),6-氟吡啶-2-胺(13.2mg,0.11mmol),碳酸铯(130mg,0.4mmol),XantPhos(15mg,0.02mmol)和Pd₂(dba)₃(10mg,0.01mmol)加入到无水二氧六环中(5ml),氮气置换三次,升温到125℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化得标题化合物:6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(36,15mg,0.032mmol,32%yield)。MS Calcd:461;MS Found:462([M+H]⁺)。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.79(s,1H),10.23(s,1H),10.09(s,1H),8.37(s,1H),8.25(dd,J

=4.6, 1.6Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 6.61-6.56 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)。

[0757] 实施例37

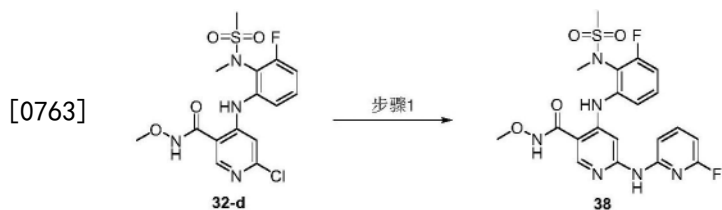
[0758] 4-((2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[0760] 步骤1: 将6-氯-4-((2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(34-b, 39mg, 0.1mmol), 6-氟吡啶-2-胺(13.2mg, 0.11mmol), 碳酸铯(130mg, 0.4mmol), XantPhos(15mg, 0.02mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10mg, 0.01mmol) 加入到无水二氧六环中(5ml), 氮气置换三次, 升温到125℃, 搅拌5h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化得标题化合物: 4-((2-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(37, 13mg, 0.028mmol, 28% yield)。MS Calcd: 460; MS Found: 461 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.75 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 6.55 (dd, J=7.8, 2.4Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.65-2.61 (s, 6H)。

[0761] 实施例38

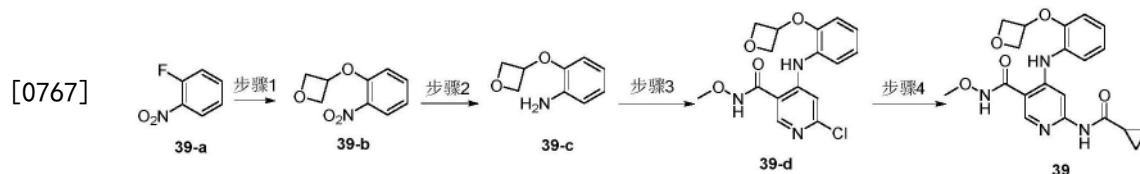
[0762] 4-((3-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[0764] 步骤1: 将6-氯-4-((3-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(32-d, 40mg, 0.1mmol), 6-氟吡啶-2-胺(13.2mg, 0.11mmol), 碳酸铯(130mg, 0.4mmol), XantPhos(15mg, 0.02mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10mg, 0.01mmol) 加入到无水二氧六环中(5ml), 氮气置换三次, 升温到125℃, 搅拌5h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化得标题化合物: 4-((3-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(38, 18mg, 0.037mmol, 37% yield)。MS Calcd: 478; MS Found: 479 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.81 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.09 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.16 (s, 3H)。

[0765] 实施例39

[0766] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)氨基)烟酰胺



[0768] 步骤1:取1-氟-2-硝基苯(39-a,0.42g,3mmol)溶于乙腈(10ml),再依次加入碳酸铯(2.97g,9mmol),氧杂环丁烷-3-基甲醇(0.3g,3.3mmol)于反应瓶。反应室温搅拌过夜。TLC检测反应完全,母液分别用水(30ml x 3),饱和氯化钠(30ml x 3)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品,硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得3-(2-硝基苯氧基)氧杂环丁烷(39-b,341mg,1.74mmol,58%yield)。MS Calcd:195;MS Found:196([M+H]⁺)。

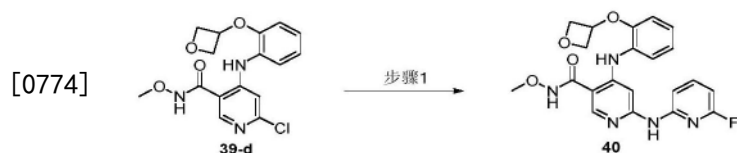
[0769] 步骤2:将3-(2-硝基苯氧基)氧杂环丁烷(39-b,341mg,1.74mmol),钯碳(15mg)加入到甲醇中(5ml),氢气置换3次后,室温搅拌过夜,抽滤,滤液经减压浓缩得2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯胺(39-c,247mg,1.49mmol,50%yield)。MS Calcd:165;MS Found:166([M+H]⁺)。

[0770] 步骤3:将2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯胺(39-c,165mg,1mmol),4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(218mg,1mmol),加入到无水四氢呋喃(5ml)中,室温下缓慢加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml,1mol/L),室温下搅拌2h。TLC检测反应完全,用盐酸(1N)调pH到5,乙酸乙酯萃取(30ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-N-甲氧基-4-((2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)氨基)烟酰胺(39-d,135mg,0.39mmol,39%yield)。MS Calcd:349;MS Found:350([M+H]⁺)。

[0771] 步骤4:将6-氯-N-甲氧基-4-((2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)氨基)烟酰胺(39-d,35mg,0.1mmol),环丙甲酰胺(9.4mg,0.11mmol),碳酸铯(130mg,0.4mmol),XantPhos(15mg,0.02mmol)和Pd₂(dba)₃(10mg,0.01mmol)加入到无水二氧六环中(5ml),氮气置换三次,升温到125℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化得标题化合物:6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)氨基)烟酰胺(39,13mg,0.032mmol,32%yield)。MS Calcd:398;MS Found:399([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ10.00(s,1H),8.84(s,1H),8.31(s,1H),7.98(s,1H),7.48-7.42(m,1H),7.10-7.02(m,2H),6.52-6.44(m,1H),5.26-5.17(m,1H),4.98-4.89(m,2H),4.84-4.75(m,2H),3.92(s,3H),1.46-1.38(m,1H),0.92-0.72(m,4H)。

[0772] 实施例40

[0773] 6-(((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)氨基)烟酰胺

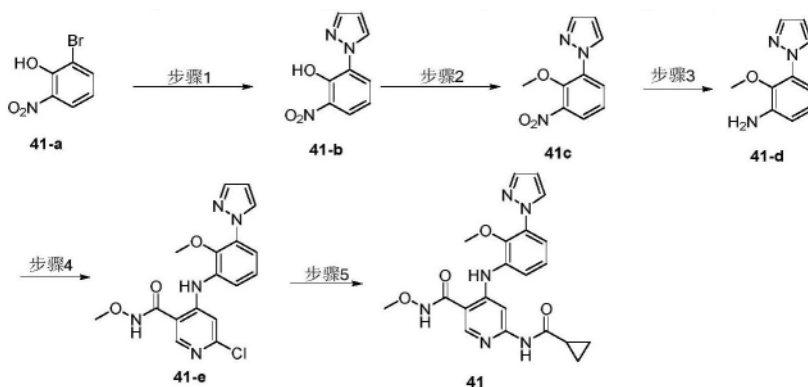


[0775] 步骤1:将6-氯-N-甲氧基-4-((2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)氨基)烟酰胺(39-d,35mg,0.1mmol),6-氟吡啶-2-胺(13.2mg,0.11mmol),碳酸铯(130mg,0.4mmol),XantPhos(15mg,0.02mmol)和Pd₂(dba)₃(10mg,0.01mmol)加入到无水二氧六环中(5ml),氮气置换三次,升温到125℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化得标题化合物:6-(((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)氨基)烟酰胺(40,

12mg, 0.028mmol, 28% yield)。MS Calcd: 425; MS Found: 426 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 10.07 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 7.09-6.99 (m, 1H), 6.56-6.47 (m, 1H), 6.44 (dd, $J=8.0$, 2.4Hz, 1H), 5.28-5.20 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 2H), 4.87-4.74 (m, 2H), 3.93 (s, 3H)。

[0776] 实施例41

[0777] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)烟酰胺



[0779] 步骤1: 取2-溴-6-硝基苯酚(41-a, 1.09g, 5mmol), 吡唑(0.68g, 10mmol), 碘化亚铜(0.095g, 0.5mmol), L-脯氨酸(0.115g, 1mmol), 无水碳酸钾(1.38g, 10mmol), DMSO(10mL)于50mL单口瓶中, 升温至100中搅拌约20h, TLC检测反应基本完全, 母液用硅藻土过滤, 滤液用1N盐酸调pH至4, 有大量固体析出, 抽滤得2-硝基-6-(1H-吡唑-1-基)苯酚(41-b, 460mg, 2.24mmol, 49% yield)。MS Calcd: 205; MS Found: 206 ($[M+H]^+$)。

[0780] 步骤2在100mL单口瓶中依次加入2-硝基-6-(1H-吡唑-1-基)苯酚(41-b, 460mg, 2.24mmol), 碘甲烷(0.416g, 3mmol), 无水碳酸钾(0.618g, 4.448mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(5mL), 室温搅拌。TLC检测反应完全后加水(20mL)稀释母液, 乙酸乙酯萃取(20mL x 3), 合并有机相并用饱和食盐水洗(20mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 旋除溶剂得1-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-吡唑(41-c, 455mg, 2.07mmol, 93% yield)。MS Calcd: 219; MS Found: 220 ($[M+H]^+$)。

[0781] 步骤3: 取1-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-吡唑(41-c, 455mg, 2.07mmol), 加入铁粉(0.56g, 10mmol), 饱和氯化铵水溶液(6mL)和甲醇(6mL), 完毕升温至100度搅拌, 待反应完全后母液用硅藻土过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(20mL x 3), 合并有机相, 饱和氯化钠洗(20mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 旋除溶剂得2-甲氧基-3-(1H-吡唑-1-基)苯胺(41-d, 204mg, 1.08mmol, 52% yield)。MS Calcd: 189; MS Found: 190 ($[M+H]^+$)。

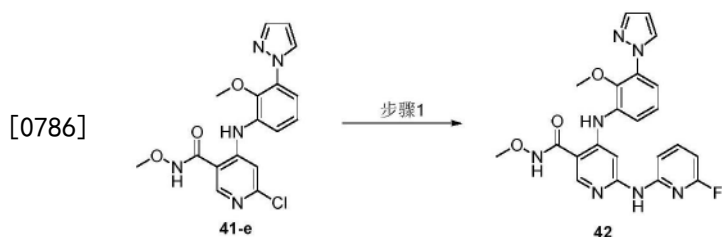
[0782] 步骤4: 在两口瓶中依次加入2-甲氧基-3-(1H-吡唑-1-基)苯胺(41-d, 0.189g, 1mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(218mg, 1mmol), 加入5mL无水四氢呋喃做溶剂, 室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3mL, 1mol/L), 继续室温下搅拌2h。TLC检测反应完全, 用盐酸(1N)调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取(30mL x 3), 合并有机层, 经干燥浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)烟酰胺(41-e, 198mg, 0.53mmol, 53% yield)。MS Calcd: 373; MS Found: 374 ($[M+H]^+$)。

[0783] 步骤5: 将6-氯-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)烟酰胺(41-e, 37.3mg, 0.1mmol), 环丙甲酰胺(9.4mg, 0.11mmol), 碳酸铯(130mg, 0.4mmol),

XantPhos (15mg, 0.02mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10mg, 0.01mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml), 氮气置换三次, 升温至 120°C 搅拌 8h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM = 1:20) 得 6-(环丙烷甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)烟酰胺 (41, 12mg, 0.028mmol, 28% yield)。MS Calcd: 422; MS Found: 423 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 10.28 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 1H), 6.48-6.46 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.46-1.37 (m, 1H), 0.95-0.83 (m, 4H)。

[0784] 实施例42

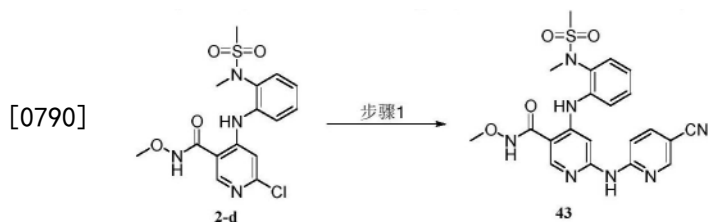
[0785] 6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)烟酰胺



[0787] 步骤1: 将 6-氯-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)烟酰胺 (41-e, 37mg, 0.1mmol), 6-氟吡啶-2-胺 (13.2mg, 0.11mmol), 碳酸铯 (130mg, 0.4mmol), XantPhos (15mg, 0.02mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10mg, 0.01mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml), 氮气置换三次, 升温至 120°C 搅拌 8h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM = 1:20) 得标题化合物: 6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)烟酰胺 (42, 13mg, 0.029mmol, 29% yield)。MS Calcd: 449; MS Found: 450 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.38 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.62-6.54 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (s, 3H)。

[0788] 实施例43

[0789] 6-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

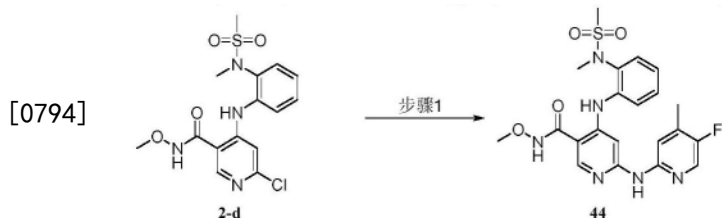


[0791] 步骤1: 将 6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 (2-d, 117mg, 0.3mmol), 6-氨基烟腈 (42mg, 0.35mmol), 碳酸铯 (390mg, 3.6mmol), XantPhos (29mg, 0.06mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54mg, 0.06mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml) 并抽真空, 用氮气置换三次, 升温到 125°C , 搅拌 5h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM = 1:20) 得到标题化合物: 6-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 (43, 32mg, 0.068mmol, 20.5% yield)。MS Calcd: 467; MS Found:

468 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.78 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.63-8.58 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)。

[0792] 实施例44

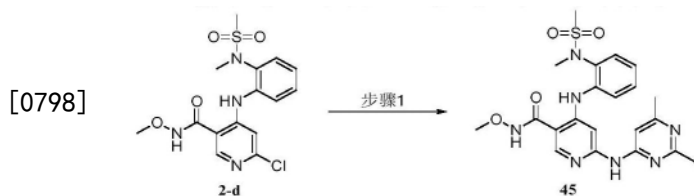
[0793] 6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[0795] 步骤1:将6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(2-d, 117mg, 0.3mmol), 5-氟-4-甲基吡啶-2-胺(44mg, 0.35mmol), 碳酸铯(390mg, 3.6mmol), XantPhos(29mg, 0.06mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (54mg, 0.06mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换三次,升温到125℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得标题化合物:6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(44, 26mg, 0.055mmol, 16.5%yield)。MS Calcd: 474; MS Found: 475 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.46 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[0796] 实施例45

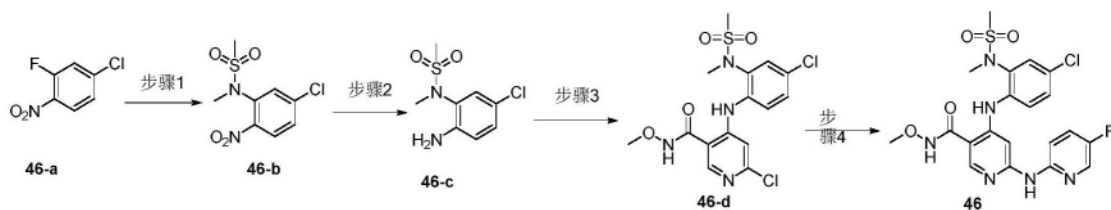
[0797] 6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[0799] 步骤1:将6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(2-d, 117mg, 0.3mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺(43mg, 0.35mmol), 碳酸铯(390mg, 1.2mmol), XantPhos(29mg, 0.06mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (54mg, 0.06mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换三次,升温到125℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得标题化合物:6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(45, 20mg, 0.042mmol, 12.7%yield)。MS Calcd: 471; MS Found: 472 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

[0800] 实施例46

[0801] 4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[0802] 步骤1:将4-氯-2-氟-1-硝基苯(46-a, 0.53g, 3.00mmol)溶于乙腈(30ml),加入100ml的反应瓶中,然后将碳酸铯(2g, 6.1mmol), N-甲基甲磺酰胺(0.56g, 4mmol)加入反应瓶里。反应室温搅拌过夜。TLC检测反应完全,反应液分别用水(30ml x 3),饱和氯化钠(30ml x 3)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品,硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到产物N-(5-氯-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(46-b, 0.63g, 81.1%yield)。MS Calcd: 264; MS Found: 265 ($[M+H]^+$)。

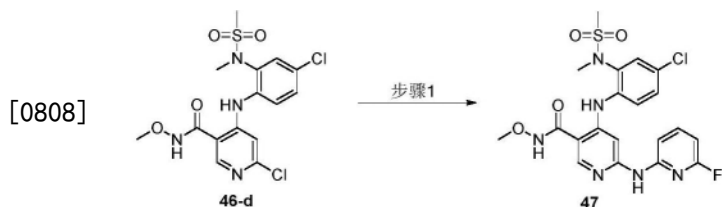
[0803] 步骤2:将N-(5-氯-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(46-b, 600mg, 2.3mmol), 铁粉(672mg, 12mmol)加入到甲醇(3ml)和饱和氯化铵水溶液(3ml)中, 100℃回流搅拌8h, 抽滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(30ml x 3), 合并有机层, 经干燥后减压浓缩得到N-(2-氨基-5-氯苯基)-N-甲基甲磺酰胺(46-c, 328mg, 1.4mmol, 60.9%yield)。不用纯化, 直接下步反应。MS Calcd: 234; MS Found: 235 ($[M+H]^+$)。

[0804] 步骤3:将N-(2-氨基-5-氯苯基)-N-甲基甲磺酰胺(46-c, 234mg, 1mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1, 218mg, 1mmol), 加入5ml四氢呋喃中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml, 1mol/L), 于室温下搅拌2h。TLC检测反应完全, 用盐酸(1N)调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取(30ml x 3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化6-氯-4-((4-氯-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(46-d, 156mg, 0.37mmol, 37%yield)。MS Calcd: 418; MS Found: 419 ($[M+H]^+$)。

[0805] 步骤4:将6-氯-4-((4-氯-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(46-d, 75mg, 0.18mmol), 5-氟吡啶-2-胺(28mg, 0.25mmol), 碳酸铯(195mg, 0.6mmol), XantPhos(20mg, 0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(37mg, 0.04mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空, 用氮气置换三次, 升温到125℃, 搅拌5h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得标题化合物:4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(46, 20mg, 0.04mmol, 22.4%yield)。MS Calcd: 494; MS Found: 495 ($[M+H]^+$)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)。

[0806] 实施例47

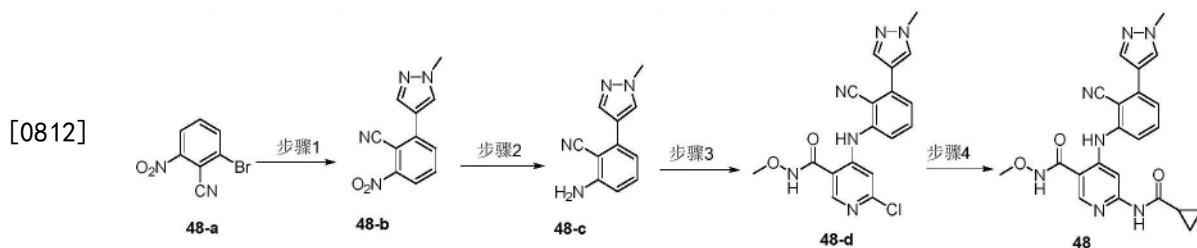
[0807] 4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[0809] 步骤4:将6-氯-4-((4-氯-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(46-d,75mg,0.18mmol),6-氟吡啶-2-胺(28mg,0.25mmol),碳酸铯(195mg,0.6mmol),XantPhos(20mg,0.04mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37mg,0.04mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换三次,升温到125℃,搅拌5h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得标题化合物:4-((4-氯-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(47,13mg,0.026mmol,14.6%yield)。MS Calcd:494;MS Found:495($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.80(s,1H),10.24(s,1H),10.09(s,1H),8.36(s,1H),7.85-7.74(m,2H),7.53-7.36(m,3H),7.09(t,J=9.2Hz,1H),6.58(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),3.73(s,3H),3.16(s,3H),3.13(s,3H)。

[0810] 实施例48

[0811] 4-((2-氰基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺



[0813] 步骤1:将2-溴-6-硝基苄腈(48-a,500mg,2.20mmol),1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(458mg,2.20mmol),Pd(dppf) Cl_2 (36mg,0.044mmol)和碳酸钠(700mg,6.60mmol)溶于水和二氧六环的混合溶剂中(2ml/8mL)中,加热至100℃,反应3h。将反应液浓缩,加入水10ml,并用乙酸乙酯萃取(10ml乙酯萃取合并乙酸乙酯层,用无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩得到粗品,用硅胶柱层析纯化(PE:EA=4:1),得到黄色固体物2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-硝基苄腈(48-b,421mg,1.85mmol,84%yield)。MS Calcd:228;MS Found:229($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

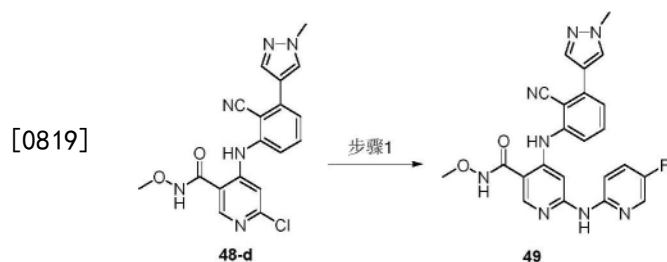
[0814] 步骤2:将2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-硝基苄腈(48-b,400mg,1.75mmol),钯碳40mg加入到甲醇中(20ml),用氢气置换3次后,保持体系在氢气环境下室温搅拌过夜,抽滤,滤液经减压浓缩得到灰色油状产物2-氨基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄腈(48-c,330mg,1.67mmol,90%yield)不用纯化,直接下步反应。MS Calcd:198;MS Found:199($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0815] 步骤3:将2-氨基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄腈(48-c,200mg,1.01mmol),4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,223.2mg,1.01mmol),加入到5ml无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2ml,2.02mmol),于室温下搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10ml乙酯萃,合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到白色固体物6-氯-4-((2-氰基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(48-d,120℃g,0.31mmol,30%yield)。MS Calcd:382;MS Found:383($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0816] 步骤4:将6-氯-4-((2-氰基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(48-d,50mg,0.13mmol),环丙甲酰胺(22mg,0.26mmol),碳酸铯(127mg,0.39mmol),XantPhos(30mg,0.04mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg,0.026mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化($\text{MeOH}:\text{DCM}=1:20$)得到黄色固体4-((2-氰基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺(48,10mg,0.023mmol,18%yield)。MS Calcd:431;MS Found:432 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 11.87(s,1H),10.89(s,1H),10.46(s,1H),8.44(s,1H),8.26(s,1H),7.95-7.95(m,2H),7.67(t,J=8.0Hz,1H),7.45-7.42(m,2H),3.92(s,3H),3.73(s,3H),1.98-1.95(m,1H),0.78-0.75(m,2H),0.65-0.62(m,2H)。

[0817] 实施例49

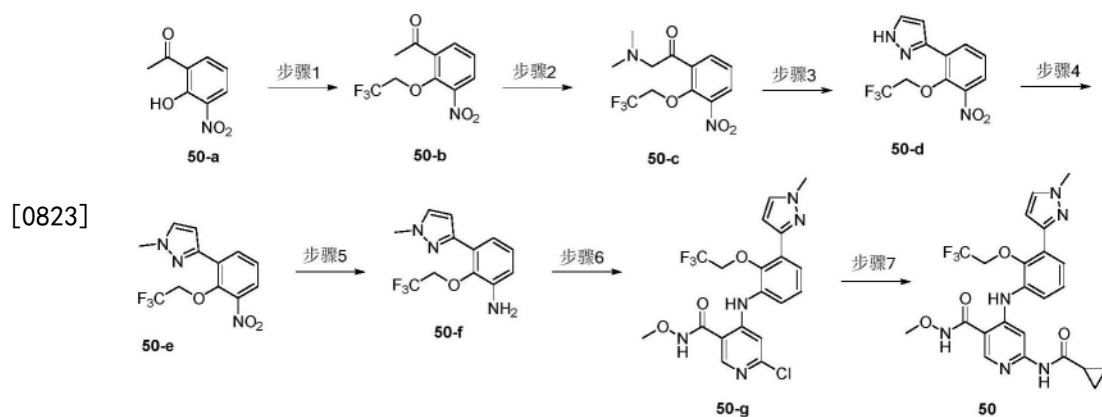
[0818] 4-((2-氰基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[0820] 步骤1:将6-氯-4-((2-氰基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(48-d,50mg,0.13mmol),5-氟吡啶-2-胺(29mg,0.26mmol),碳酸铯(127mg,0.39mmol),XantPhos(30mg,0.04mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg,0.026mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化($\text{MeOH}:\text{DCM}=1:20$)得到标题化合物:4-((2-氰基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(49,13mg,0.028mmol,22%yield)。MS Calcd:458;MS Found:459 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 11.85(s,1H),10.51(s,1H),9.94(s,1H),8.40(s,1H),8.28(s,1H),8.11(s,1H),7.96(s,1H),7.75-7.64(m,4H),7.53-7.55(d,J=8.0Hz,1H),7.42-7.41(d,J=7.8Hz,1H),3.93(s,3H),3.73(s,3H)。

[0821] 实施例50

[0822] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)氨基)烟酰胺



[0824] 步骤1:将1-(2-羟基-3-硝基苯基)乙-1-酮(50-a,2g,11mmol),2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(2.7g,11mmol)和碳酸钾(4.6g,33mmol)加入到DMF(50ml)中,升高温度到80℃,搅拌2小时,TLC显示原料反应完后,倒入250ml水中,用乙酸乙酯萃取(100ml)乙酯萃取有机层经水洗,无水硫酸钠干燥,抽滤,减压浓缩得到棕色油状物(50-b,2.9g,10.4mmol,94% yield)。

[0825] 步骤2:将1-(3-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙-1-酮(50-b,2.9g,10.4mmol),加入到DMF-DMA(20ml)中,并升高到80℃,搅拌30分钟,TLC显示原料反应完后,直接浓缩,并用甲苯带走多余的溶剂,得到棕色油状物2-(二甲基氨基)-1-(3-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙-1-酮(50-c,2.8g,8.7mmol)直接用于下步反应。

[0826] 步骤3:将2-(二甲基氨基)-1-(3-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙-1-酮(50-c,2.8g,8.7mmol)加入到乙醇中,并冷却到0℃,然后滴加水合肼,加完后,升高到80℃后,并搅拌1小时,TLC显示原料反应完后,减压浓缩,倒入DCM(50ml),有固体析出,过滤,滤液经浓缩,柱层析纯化(EA:PE=2:1)得到黄色油状产物3-(3-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1H-吡唑(50-d,700mg,2.32mmol,27%yield)。MS Calcd:301;MS Found:302([M+H]⁺)。

[0827] 步骤4:将3-(3-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1H-吡唑(50-a,700mg,2.32mmol)和碳酸钾(0.97g,6.96mmol)加入到DMF(20ml)中,于室温下加入碘甲烷(329mg,2.32mmol)并搅拌过夜,TLC显示原料反应完后,倒入30ml水中,并用乙酸乙酯萃取(15ml)乙酸乙,有机层经无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩,然后经柱层析纯化(EA:PE=1:2)得到1-甲基-3-(3-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1H-吡唑(50-e,620mg,2.05mmol,88%yield)。MS Calcd:301;MS Found:302([M+H]⁺)。

[0828] 步骤5:将1-甲基-3-(3-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-1H-吡唑(50-e,620mg,2.05mmol),钯碳100mg加入到甲醇中(20ml),用氢气置换3次后,保持体系在氢气环境下室温搅拌过夜,抽滤,滤液经减压浓缩得到3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(50-f,530mg,1.96mmol,95%yield)不用纯化,直接下步反应。MS Calcd:271;MS Found:272([M+H]⁺)。

[0829] 步骤6:将3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(50-f,200mg,0.74mmol),4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,149mg,0.74mmol),加入到2ml无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.5ml,1.48mmol),于室温下搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10ml)乙酯萃,合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:2),得到6-氯-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)氨基)烟酰胺(50-g,120℃g,0.26mmol,35%yield)。MS Calcd:455;MS Found:456([M+H]⁺)。

[0830] 步骤7:将6-氯-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)氨基)烟酰胺(50-g,50mg,0.11mmol),环丙甲酰胺(19mg,0.22mmol),碳酸铯(107mg,0.33mmol),XantPhos(20mg,0.03mmol)和Pd₂(dba)₃(25mg,0.027mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)氨基)烟酰胺(50,15mg,0.03mmol,27%yield)。MS Calcd:504;MS Found:505([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ

11.81 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.29-4.25 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.97-1.94 (m, 1H), 0.77-0.74 (m, 4H)。

[0831] 实施例51

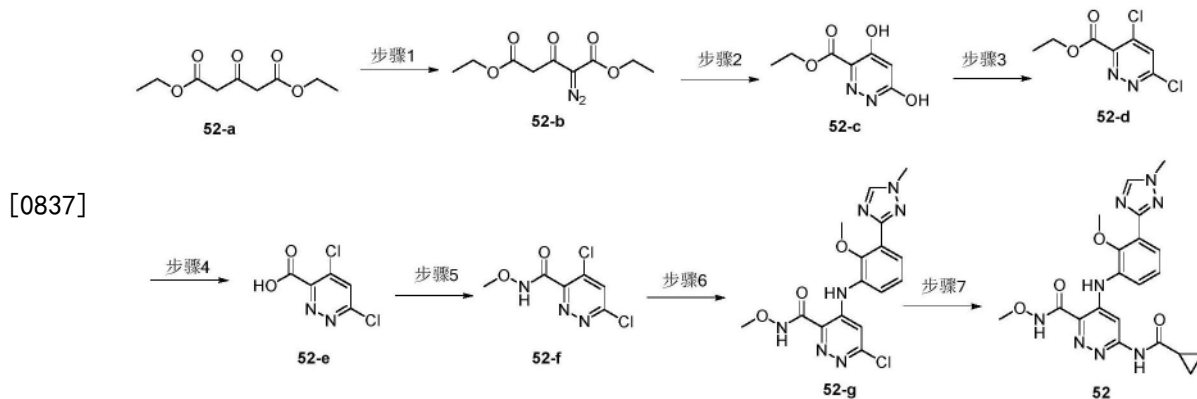
[0832] 6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)氨基)烟酰胺



[0834] 步骤1:将6-氯-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)氨基)烟酰胺(50-g, 50mg, 0.11mmol), 5-氟吡啶-2-胺(25mg, 0.22mmol), 碳酸铯(107mg, 0.33mmol), XantPhos(20mg, 0.03mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25mg, 0.027mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)氨基)烟酰胺(51, 12mg, 0.02mmol, 21% yield)。MS Calcd:531;MS Found:532 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.70 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, $J=3.2$, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67-7.48 (m, 6H), 6.65 (s, 1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。

[0835] 实施例52

[0836] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺



[0838] 步骤1:将3-氧杂戊二酸二乙酯(52-a, 7.6g, 37.6mmol), 4-乙酰氨基苯磺酰叠氮(9g, 37.6mmol), 三乙胺(3.8g, 37.6mmol)加入到乙腈中(100ml)室温搅拌1小时后,过滤,滤饼用乙醚洗涤,浓缩滤液,剩余物经乙醚:石油醚(1:1)打浆,抽滤,将滤液浓缩,得到2-重氮-3-氧戊二酸二乙酯(52-b, 9.2g),不用纯化,直接下步反应。

[0839] 步骤2:将2-重氮-3-氧戊二酸二乙酯(52-b, 7.2g, 32mmol)和三苯基膦(8.4g, 32mmol)加入到乙醚中(100ml)室温搅拌48小时后,浓缩,再加入乙酸和水的混合溶剂中(100ml:10ml),升至120℃,搅拌9小时,直接浓缩,剩余物加入到碳酸氢钠的水溶液中(2N,

200ml),用乙酸乙酯洗涤(100ml洗涤剩然后将水层调pH到3,再用乙酸乙酯萃取(200ml酯萃取余有机层经干燥,抽滤,浓缩得到4,6-二羟基哒嗪-3-羧酸乙酯,不用纯化,直接下步反应。(52-c,3.6g,19.5mmol,61%yield)。MS Calcd:184;MS Found:183([M-H]⁻)。

[0840] 步骤3:将4,6-二羟基哒嗪-3-羧酸乙酯(52-c,3.6g,19.5mmol)加入到三氯氧磷(50ml)中,并升高温度到100℃,搅拌3小时,减压浓缩,剩余物倒入50ml水中,并用乙酸乙酯萃取(20ml乙酸乙酯),干燥有机层,抽滤,浓缩。剩余物经柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:4)得到4,6-二氯哒嗪-3-羧酸乙酯(52-d,2.8g,12.7mmol,65%yield)不用纯化,直接下步反应。

[0841] 步骤4:将4,6-二氯哒嗪-3-羧酸乙酯(52-d,2.8g,12.7mmol)加入到四氢呋喃和水的混合溶剂中(40ml:10ml)并加入加入氢氧化锂(914mg,38.1mmol)室温搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,减压浓缩,剩余物经甲醇和二氯甲烷的混合溶液洗涤,抽滤,滤液经减压浓缩,得到4,6-二氯哒嗪-3-羧酸(52-e,1.8g,9.3mmol,73%yield)。

[0842] 步骤5:将4,6-二氯哒嗪-3-羧酸(52-e,1.8g,9.3mmol)加入到二氯甲烷中(20ml),并加入催化量的DMF,冷却到0℃,缓慢滴加草酰氯,加完后缓慢升温到室温,并搅拌2小时,减压浓缩,将剩余物溶于5ml乙酸乙酯中,并缓慢加入到甲氧胺(900mg,18mmol)和碳酸钾(3.7g,27mmol)的水和乙酸乙酯的混合溶剂中,并室温搅拌过夜,加入乙酸乙酯50ml,分液,有机层经干燥,浓缩,柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:2)得到4,6-二氯-N-甲氧基哒嗪-3-羧酰胺(52-f,1.3g,5.8mmol,62%yield)。MS Calcd:221;MS Found:220([M-H]⁻)。

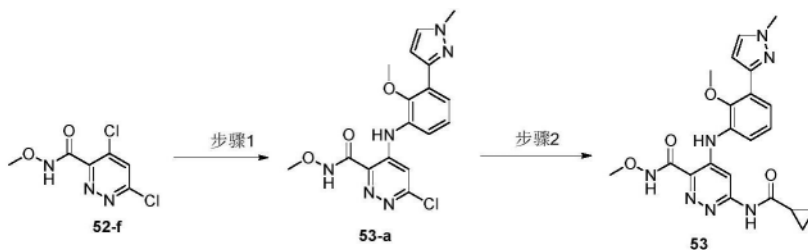
[0843] 步骤6:将4,6-二氯-N-甲氧基哒嗪-3-羧酰胺(52-f,300mg,1.35mmol),2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯胺(275.2mg,1.35mmol),加入到5ml无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2.7ml,2.7mmol),于室温下搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10ml乙酸乙酯),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:2),得到6-氯-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(52-g,150mg,0.39mmol,29%yield)。MS Calcd:389;MS Found:390([M-H]⁻)。

[0844] 步骤7:将6-氯-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(52-g,50mg,0.13mmol),环丙甲酰胺(22mg,0.26mmol),碳酸铯(127mg,0.39mmol),XantPhos(30mg,0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(24mg,0.026mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-氯-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(52,13mg,0.03mmol,23%yield)。MS Calcd:438;MS Found:439([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.64(s,1H),11.34(s,1H),10.53(s,1H),8.57(s,1H),8.56(s,1H),7.63(ddd,J=12.8,8.0,1.6Hz,2H),7.33(t,J=8.0Hz,1H),3.95(s,6H),3.94(s,3H),2.06-1.93(m,1H),0.78-0.74(m,4H)。

[0845] 实施例53

[0846] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺

[0847]

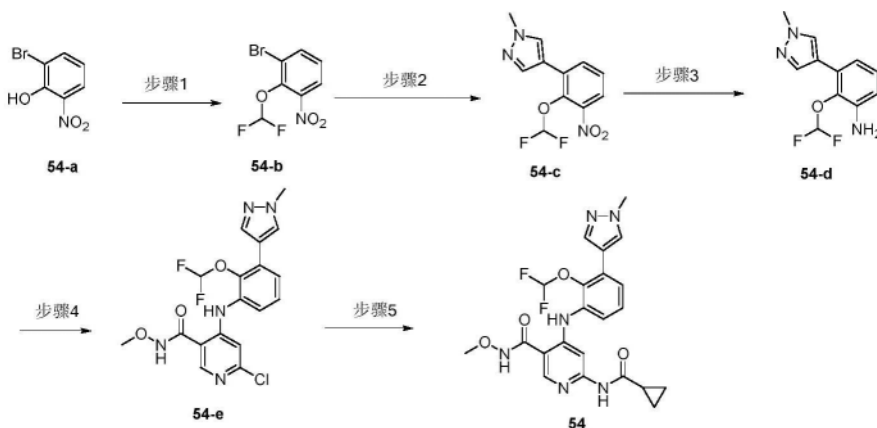


[0848] 步骤1:将4,6-二氯-N-甲氧基吡嗪-3-羧酰胺(52-f,260mg,1.18mmol),2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯胺(252mg,1.18mmol),加入到5ml无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2.5ml,2.4mmol),于室温下搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10ml乙酯萃,合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到白色固体物6-氯-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)氨基)吡嗪-3-羧酰胺(53-a,124mg,0.32mmol,27%yield)。MS Calcd:388;MS Found:389([M+H]⁺)。

[0849] 步骤2:将6-氯-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)氨基)吡嗪-3-羧酰胺(53-a,50mg,0.13mmol),环丙甲酰胺(22mg,0.26mmol),碳酸铯(127mg,0.39mmol),XantPhos(30mg,0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(24mg,0.026mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)氨基)吡嗪-3-甲酰胺(53,8mg,0.018mmol,14%yield)。MS Calcd:437;MS Found:438([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.33(s,1H),10.65(s,1H),10.52(s,1H),8.19(s,1H),7.93(d,J=4.5Hz,1H),7.52(d,J=7.2Hz,1H),7.37(d,J=7.2Hz,1H),7.30-7.16(m,2H),3.90(s,3H),3.76(s,3H),3.60(s,3H),2.06-1.93(m,1H),0.78-0.74(m,4H)。

[0850] 实施例54

[0851] 6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(二氟甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[0852]

[0853] 步骤1:将2-溴-6-硝基苯酚(54-a,900mg,4.17mmol),2-氯-2,2-二氟乙酸(812mg,6.25mmol),碳酸钾(2.3g,16.7mmol)加入到DMF中(15ml)并升高温度到100℃,搅拌3小时,TLC显示原料反应完后,冷却到室温,倒入50ml水中,并用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩,柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:60)得到目标化合物1-溴-2-(二氟甲氧基)-

3-硝基苯。(54-b,530mg,1.98mmol,47%yield)。

[0854] 步骤2:将1-溴-2-(二氟甲氧基)-3-硝基苯(54-b,500mg,1.87mmol),1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(389mg,1.87mmol),Pd(dppf)Cl₂(20mg,0.02mmol)和碳酸钠(594mg,5.61mmol)溶于水和二氧六环的混合溶剂中(2ml/8mL)中,加热至100℃,反应3h。将反应液浓缩,加入水10ml,并用乙酸乙酯萃取(10ml乙酯萃取合并乙酸乙酯层,用无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩得到粗品,用硅胶柱层析纯化(PE:EA=3:1),得到黄色固体物4-(2-(二氟甲氧基)-3-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(54-c,420mg,1.56mmol,83%yield)。MS Calcd:269;MS Found:270([M+H]⁺)。

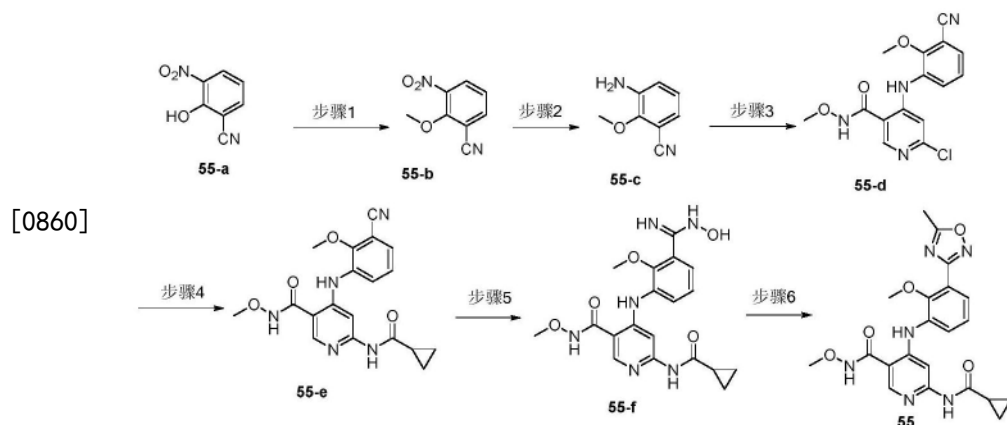
[0855] 步骤3:将4-(2-(二氟甲氧基)-3-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(54-c,420mg,1.56mmol),钯碳40mg加入到甲醇中(20ml),用氢气置换3次后,保持体系在氢气环境下室温搅拌过夜,抽滤,滤液经减压浓缩得到灰色油状产物2-(二氟甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(54-d,360mg,1.50mmol,95%yield)不用纯化,直接下步反应。MS Calcd:239;MS Found:240([M+H]⁺)。

[0856] 步骤4:将4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,332mg,1.50mmol),2-(二氟甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(54-d,360mg,1.50mmol),加入到5ml无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml,3mmol),于室温下搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10ml乙酯萃,合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到白色固体物6-氯-4-((2-(二氟甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(54-e,210mg,0.49mmol,33%yield)。MS Calcd:423;MS Found:424([M+H]⁺)。

[0857] 步骤5:将6-氯-4-((2-(二氟甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(54-e,50mg,0.12mmol),环丙甲酰胺(22mg,0.26mmol),碳酸铯(127mg,0.36mmol),XantPhos(30mg,0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(24mg,0.024mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(二氟甲氧基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(54,9mg,0.02mmol,16.7%yield)。MS Calcd:472;MS Found:473([M+H]⁺)。 ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.83(s,1H),10.79(s,1H),10.01(s,1H),8.36(s,1H),8.10(s,1H),7.88(s,1H),7.85(s,1H),7.45-7.43(m,1H),7.34-7.32(m,2H),6.95-6.59(m,1H),3.89(s,3H),3.72(s,3H),1.98-1.95(m,1H),0.76-0.74(m,4H)。

[0858] 实施例55

[0859] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺



[0861] 步骤1:将2-羟基-3-硝基苯甲腈(55-a,1.2g,7.3mmol),碘甲烷(3.1g,22mmol)和碳酸钾(5.9g,43mmol)加入到DMF中,并室温搅拌过夜,倒入150ml水中,抽滤,固体经水洗涤,干燥后得到2-甲氧基-3-硝基苄腈(55-b,800mg,4.5mmol,62%yield)。

[0862] 步骤2:将2-甲氧基-3-硝基苄腈(55-b,800mg,4.5mmol),钯碳40mg加入到甲醇中(20ml),用氢气置换3次后,保持体系在氢气环境下室温搅拌过夜,抽滤,滤液经减压浓缩得到产物3-氨基-2-甲氧基苄腈(55-c,630mg,4.2mmol,93%yield)不用纯化,直接下步反应。MS Calcd:148;MS Found:149([M+H]⁺)。

[0863] 步骤3:将4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,332mg,1.50mmol),3-氨基-2-甲氧基苄腈(55-c,230mg,1.55mmol),加入到5ml无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml,3mmol),于室温下搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10ml乙酸乙酯萃,合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到6-氯-4-((3-氨基-2-甲氧基苄基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(55-d,152mg,0.46mmol,29%yield)。MS Calcd:332;MS Found:333([M+H]⁺)。

[0864] 步骤4:将6-氯-4-((3-氨基-2-甲氧基苄基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(55-d,52mg,0.16mmol),环丙甲酰胺(27mg,0.32mmol),碳酸铯(156mg,0.48mmol),XantPhos(30mg,0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(24mg,0.024mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到4-((3-氨基-2-甲氧基苄基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺(55-e,15mg,0.04mmol,25%yield)。MS Calcd:381;MS Found:382([M+H]⁺)。

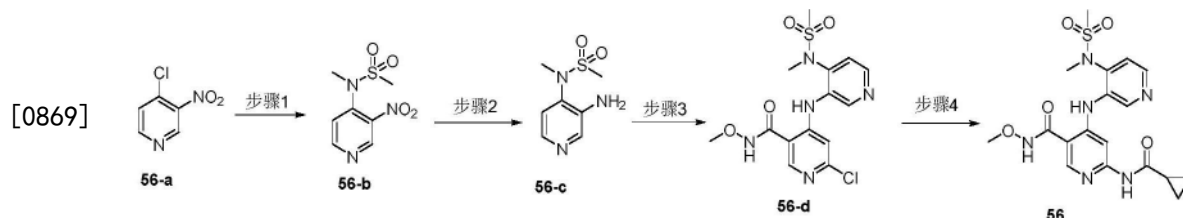
[0865] 步骤5:将4-((3-氨基-2-甲氧基苄基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺(55-e,30mg,0.08mmol),游离的羟胺(11mg,0.32mmol)加入到乙醇和水的混合溶剂中(1ml:2ml),并升温到90℃,搅拌6小时,减压浓缩,剩余物经高效薄层色谱制备板纯化(甲醇:二氯甲烷=1:10)得到6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(N-羟基氨基甲酰胺基)-2-甲氧基苄基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(55-f,9mg,0.02mmol,13%yield)。MS Calcd:414;MS Found:413([M-H]⁻)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.86(s,1H),10.82(s,1H),10.12(s,1H),9.53(s,1H),8.36(s,1H),8.07(s,1H),7.44(dd,J=4,5.6,1H),7.15-7.12(m,2H),5.76(s,2H),3.73(s,3H),3.70(s,3H),1.99-1.96(m,1H),0.78-0.77(m,4H)。

[0866] 步骤6:将6-(环丙甲酰胺基)-4-((3-(N-羟基氨基甲酰胺基)-2-甲氧基苄基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(55-f,20mg,0.05mmol),乙酸酐(5mg,0.05mmol),加入到1,4二氧六环中,升温到90℃,搅拌5小时,减压浓缩,剩余物经高效薄层色谱制备板纯化(甲醇:二氯甲烷

=1:30) 得到白色固体6-(环丙烷甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺(55,9mg,0.02mmol,40%yield)。MS Calcd:438;MS Found:439([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.86(s,1H),10.83(s,1H),10.30(s,1H),8.40(s,1H),8.07(s,1H),7.65-7.60(m,2H),7.33(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),3.74(s,3H),3.73(s,3H),2.68(s,3H),2.00-1.96(m,1H),0.78-0.74(m,4H)。

[0867] 实施例56

[0868] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((4-(N-甲基磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[0870] 步骤1:将4-氯-3-硝基吡啶(56-a,1g,6.3mmol)N-甲基甲磺酰胺(680mg,6.3mmol)和碳酸钾(2.6g,19mmol)加入到DMF中,升高温度到80℃,搅拌2小时,TLC显示原料反应后,冷却到室温,倒入100ml水中,有固体析出,抽滤,得到N-甲基-N-(3-硝基吡啶-4-基)甲磺酰胺(56-b,920mg,3.98mmol,63%yield)。MS Calcd:231;MS Found:232([M-H]⁻)。

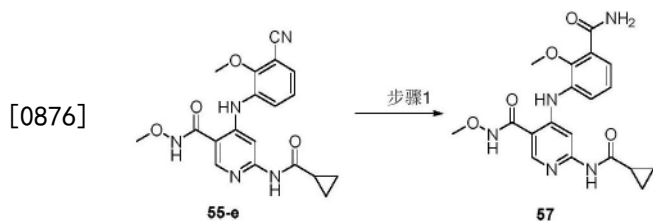
[0871] 步骤2:将N-甲基-N-(3-硝基吡啶-4-基)甲磺酰胺(56-b,920mg,3.98mmol),钯碳100mg加入到甲醇中(20ml),用氢气置换3次后,保持体系在氢气环境下室温搅拌过夜,抽滤,滤液经减压浓缩得到N-(3-氨基吡啶-4-基)-N-甲基甲磺酰胺(56-c,730mg,3.6mmol,90%yield)不用纯化,直接下步反应。MS Calcd:201;MS Found:202([M+H]⁺)。

[0872] 步骤3:将4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,230mg,1.14mmol),N-(3-氨基吡啶-4-基)-N-甲基甲磺酰胺(56-c,230mg,1.14mmol),加入到2.5ml无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2.5ml,2.5mmol),于室温下搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10ml乙酯萃,合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到6-氯-N-甲氧基-4-((4-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(56-d,125mg,0.32mmol,28%yield)。MS Calcd:385;MS Found:386([M+H]⁺)。

[0873] 步骤4:将6-氯-N-甲氧基-4-((4-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(56-d,50mg,0.13mmol),环丙甲酰胺(22mg,0.26mmol),碳酸铯(130mg,0.4mmol),XantPhos(20mg,0.03mmol)和Pd₂(dba)₃(19mg,0.02mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得标题化合物:6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((4-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(56,12mg,0.03mmol,23%yield)。MS Calcd:434;MS Found:435([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.86(s,1H),10.84(s,1H),9.99(s,1H),8.72(s,1H),8.43(d,J=5.2,1H),8.36(s,1H),7.84(s,1H),7.63(d,J=5.2,1H),3.72(s,3H),3.16(s,6H),1.99-1.94(m,1H),0.77-0.6(m,4H)。

[0874] 实施例57

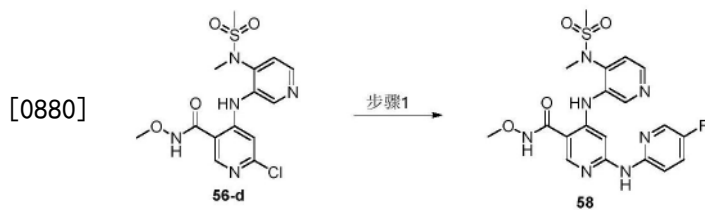
[0875] 4-((3-氨基甲酰基-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺



[0877] 步骤1:将4-((3-氰基-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺(55-e, 20mg, 0.05mmol) 碳酸钾(14mg, 0.1mmol) 加入到水和乙醇的混合溶剂中, 升高温度到80℃, 搅拌2小时, 减压浓缩, 用高效薄层色谱制备板纯化(甲醇:二氯甲烷=1:20) 得到标题化合物:4-((3-氨基甲酰基-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺(57, 8mg, 0.02mmol, 40%yield)。MS Calcd:399;MS Found:400 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.84 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.32-7.30 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 1.99-1.94 (m, 1H), 0.78-0.76 (m, 4H)。

[0878] 实施例58

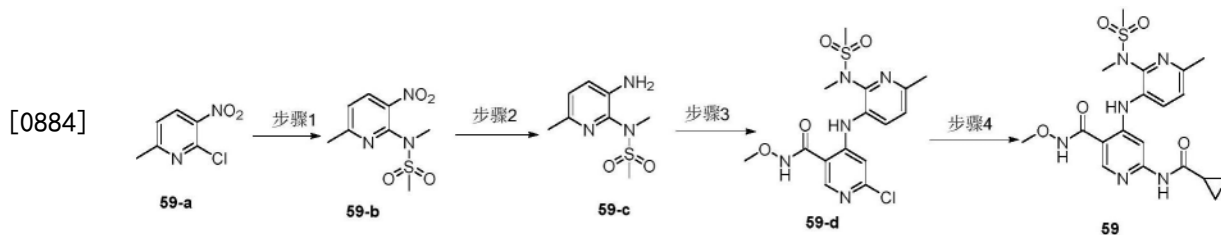
[0879] 6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((4-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[0881] 步骤1:将6-氯-N-甲氧基-4-((4-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(56-d, 50mg, 0.13mmol), 5-氟吡啶-2-胺(30mg, 0.26mmol), 碳酸铯(130mg, 0.4mmol), XantPhos(20mg, 0.03mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (19mg, 0.02mmol) 加入到无水二氧六环中(2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到120℃, 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20) 得标题化合物:6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((4-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(58, 9mg, 0.02mmol, 15%yield)。MS Calcd:461;MS Found:462 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.86 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.19 (s, 3H)。

[0882] 实施例59

[0883] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[0885] 步骤1:将2-氯-6-甲基-3-硝基吡啶(59-a, 1g, 5.8mmol) N-甲基甲磺酰胺(630mg,

5.8mmol) 和碳酸钾 (2.4g, 17.4mmol) 加入到DMF中, 升高温度到80℃, 搅拌2小时, TLC显示原料反应后, 冷却到室温, 倒入100ml水中, 有固体析出, 抽滤, 得到N-甲基-N-(6-甲基-3-硝基吡啶-2-基) 甲磺酰胺 (59-b, 965mg, 3.9mmol, 67% yield)。MS Calcd: 245; MS Found: 246 ($[M-H]^-$)。

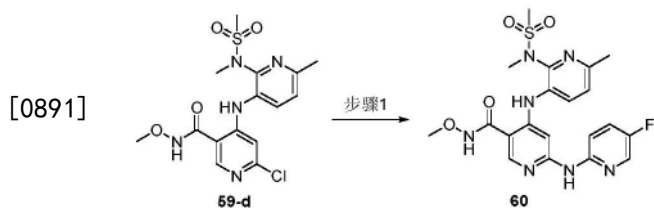
[0886] 步骤2: 将N-甲基-N-(6-甲基-3-硝基吡啶-2-基) 甲磺酰胺 (59-b, 965mg, 3.9mmol), 钯碳100mg加入到甲醇中 (20ml), 用氢气置换3次后, 保持体系在氢气环境下室温搅拌过夜, 抽滤, 滤液经减压浓缩得到N-(3-氨基-6-甲基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺 (59-c, 753mg, 3.5mmol, 89% yield) 不用纯化, 直接下步反应。MS Calcd: 215; MS Found: 216 ($[M+H]^+$)。

[0887] 步骤4: 将N-(3-氨基-6-甲基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺 (59-c, 253mg, 1.17mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺 (int-1, 230mg, 1.14mmol), 加入到2.5ml无水四氢呋喃中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液 (2.5ml, 2.5mmol), 于室温下搅拌2小时, 用盐酸 (1N) 调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取 (10ml乙酯萃, 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化 (PE:EA=1:1), 得到6-氯-N-甲氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 吡啶-3-基) 氨基) 烟酰胺 (59-d, 138mg, 0.36mmol, 29% yield)。MS Calcd: 399; MS Found: 400 ($[M+H]^+$)。

[0888] 步骤5: 将6-氯-N-甲氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 吡啶-3-基) 氨基) 烟酰胺 (59-d, 50mg, 0.13mmol), 环丙甲酰胺 (22mg, 0.26mmol), 碳酸铯 (130mg, 0.4mmol), XantPhos (20mg, 0.03mmol) 和Pd₂(dba)₃ (19mg, 0.02mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到120℃, 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得标题化合物: 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 吡啶-3-基) 氨基) 烟酰胺 (59, 18mg, 0.04mmol, 31% yield)。MS Calcd: 448; MS Found: 449 ($[M+H]^+$)。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.81 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.34-7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.97-1.95 (m, 1H), 0.78-0.76 (m, 4H)。

[0889] 实施例60

[0890] 6-(((5-氟吡啶-2-基) 氨基)-N-甲氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 吡啶-3-基) 氨基) 烟酰胺

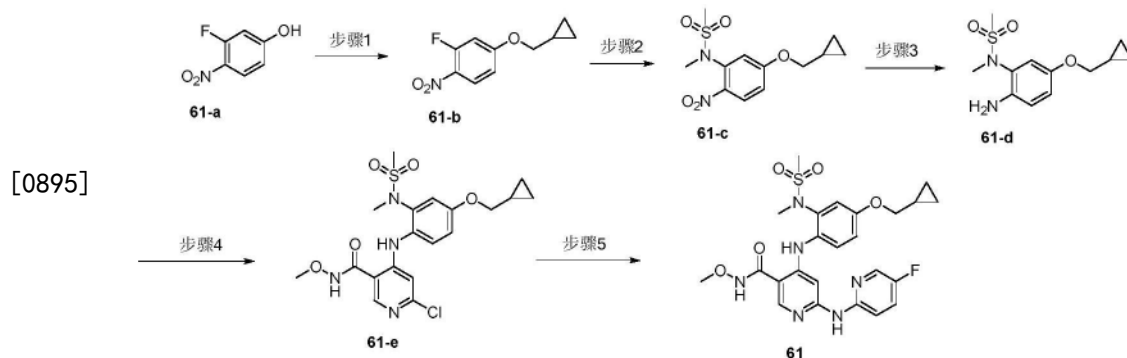


[0892] 步骤1: 将6-氯-N-甲氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 吡啶-3-基) 氨基) 烟酰胺 (59-d, 50mg, 0.13mmol), 5-氟吡啶-2-胺 (30mg, 0.26mmol), 碳酸铯 (130mg, 0.4mmol), XantPhos (20mg, 0.03mmol) 和Pd₂(dba)₃ (19mg, 0.02mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到120℃, 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得标题化合物: 6-(((5-氟吡啶-2-基) 氨基)-N-甲氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 吡啶-3-基) 氨基) 烟酰胺 (60, 13mg, 0.03mmol, 23% yield)。MS

Calcd:475;MS Found:476 ($[M+H]^+$). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.72 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

[0893] 实施例61

[0894] 4-((4-(环丙基甲氧基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[0896] 步骤1:将3-氟-4-硝基苯酚(61-a, 1g, 6.3mmol), (溴甲基)环丙烷(850mg, 6.3mmol), 碳酸钾(2.6g, 18.9mmol)加入到DMF中, 升高温度到90℃, 并搅拌5小时, 冷却到室温, 加入水, 并用乙酸乙酯萃取, 有机层用水洗涤(30ml到室温, 并用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 得到4-(环丙基甲氧基)-2-氟-1-硝基苯(61-b, 1.1g, 5.2mmol, 83%yield)。MS Calcd:211;MS Found:212 ($[M+H]^+$)。

[0897] 步骤2:将4-(环丙基甲氧基)-2-氟-1-硝基苯(61-b, 1.1g, 5.2mmol) N-甲基甲磺酰胺(630mg, 5.8mmol)和碳酸钾(2.2g, 15.6mmol)加入到DMF中, 升高温度到80℃, 搅拌2小时, TLC显示原料反应后, 冷却到室温, 倒入100ml水中, 用乙酸乙酯萃取(100ml乙酯萃, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:4)得到N-(5-(环丙基甲氧基)-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(61-c, 862mg, 2.9mmol, 56%yield)。MS Calcd:300;MS Found:301 ($[M-H]^-$)。

[0898] 步骤3:将N-(5-(环丙基甲氧基)-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(61-c, 862mg, 2.9mmol), 钯碳100mg加入到甲醇中(20ml), 用氢气置换3次后, 保持体系在氢气环境下室温搅拌过夜, 抽滤, 滤液经减压浓缩得到N-(2-氨基-5-(环丙基甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(61-d, 731mg, 2.7mmol, 93%yield)不用纯化, 直接下步反应。MS Calcd:270;MS Found:271 ($[M+H]^+$)。

[0899] 步骤4:将N-(2-氨基-5-(环丙基甲氧基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(61-d, 261mg, 0.96mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1, 200mg, 1mmol), 加入到2.5ml无水四氢呋喃中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2ml, 2mmol), 于室温下搅拌2小时, 用盐酸(1N)调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取(10ml乙酯萃, 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:2), 得到6-氯-4-((4-(环丙基甲氧基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(61-e, 185mg, 0.41mmol, 43%yield)。MS Calcd:454;MS Found:455 ($[M+H]^+$)。

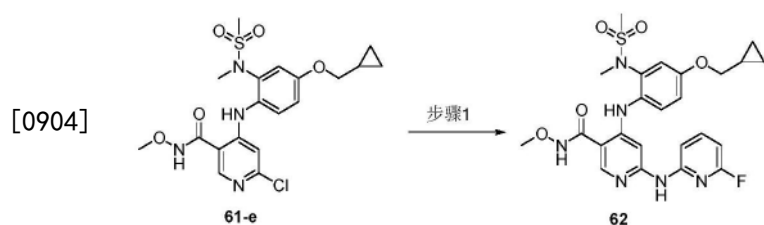
[0900] 步骤5:将6-氯-4-((4-(环丙基甲氧基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲

氧基烟酰胺 (61-e, 50mg, 0.11mmol), 5-氟吡啶-2-胺 (19mg, 0.22mmol), 碳酸铯 (107mg, 0.33mmol), XantPhos (20mg, 0.03mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19mg, 0.02mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C , 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得到白色固体 4-((4-(环丙基甲氧基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (61, 16mg, 0.03mmol, 27% yield)。MS Calcd: 530; MS Found: 531 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.62 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.43 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.88 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.24-1.23 (m, 1H), 0.61-0.57 (m, 2H), 0.37-0.33 (m, 2H)。

[0901] 实施例62

[0902] 4-((4-(环丙基甲氧基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺

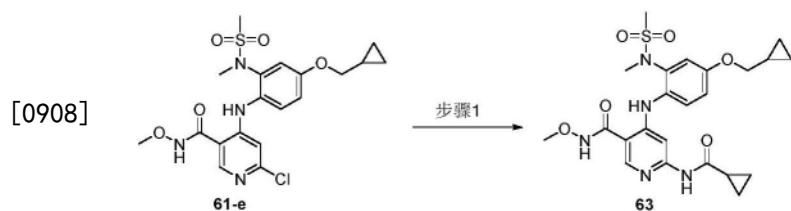
[0903] 胺



[0905] 步骤1: 将6-氯-4-((4-(环丙基甲氧基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (61-e, 50mg, 0.11mmol), 6-氟吡啶-2-胺 (19mg, 0.22mmol), 碳酸铯 (107mg, 0.33mmol), XantPhos (20mg, 0.03mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19mg, 0.02mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C , 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得标题化合物: 4-((4-(环丙基甲氧基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (62, 13mg, 0.024mmol, 22% yield)。MS Calcd: 530; MS Found: 531 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.66 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.44 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.54 (dd, $J=8.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.865 (d, $J=7.2, 2\text{H}$), 3.72 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.26-1.23 (m, 1H), 0.61-0.57 (m, 2H), 0.37-0.33 (m, 2H)。

[0906] 实施例63

[0907] 6-(环丙基甲酰胺基)-4-((4-(环丙基甲氧基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺

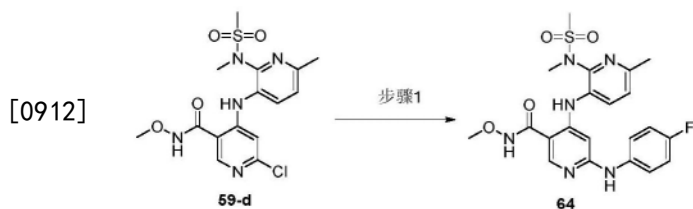


[0909] 步骤1: 将6-氯-4-((4-(环丙基甲氧基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基

基烟酰胺 (61-e, 50mg, 0.11mmol), 环丙甲酰胺 (19mg, 0.22mmol), 碳酸铯 (107mg, 0.33mmol), XantPhos (20mg, 0.03mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19mg, 0.02mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C , 搅拌 2 小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 ($\text{MeOH}:\text{DCM}=1:20$) 得到白色固体 6- (环丙甲酰胺基) -4- ((4- (环丙甲氧基) -2- (N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -N-甲氧基烟酰胺 (63, 15mg, 0.029mmol, 26% yield)。MS Calcd: 503; MS Found: 504 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.71 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.319 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=2.8$, 1H), 6.98 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.97-1.96 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 1H), 0.75-0.72 (m, 4H), 0.35-0.34 (m, 2H), 0.28-0.27 (m, 2H)。

[0910] 实施例64

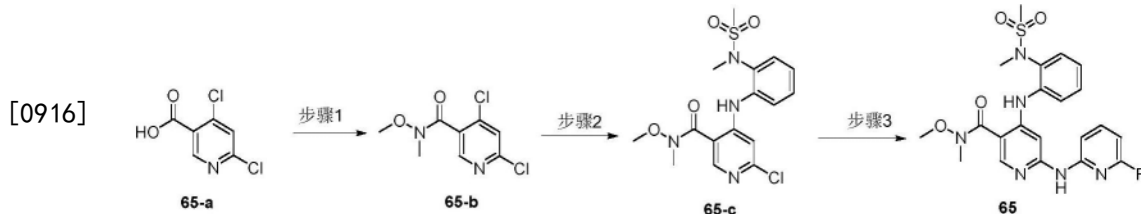
[0911] 6- ((4-氟苯基) 氨基) -N-甲氧基-4- ((6-甲基-2- (N-甲基甲磺酰胺基) 吡啶-3-基) 氨基) 烟酰胺



[0913] 步骤1: 将 6-氯-N-甲氧基-4- ((6-甲基-2- (N-甲基甲磺酰胺基) 吡啶-3-基) 氨基) 烟酰胺 (59-d, 50mg, 0.13mmol), 4-氟苯胺 (30mg, 0.26mmol), 碳酸铯 (130mg, 0.4mmol), Xantphos (20mg, 0.03mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19mg, 0.02mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C , 搅拌 2 小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 ($\text{MeOH}:\text{DCM}=1:20$) 得到标题化合物: 6- ((4-氟苯基) 氨基) -N-甲氧基-4- ((6-甲基-2- (N-甲基甲磺酰胺基) 吡啶-3-基) 氨基) 烟酰胺 (64, 16mg, 0.03mmol, 23% yield)。MS Calcd: 474; MS Found: 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.65 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90-7.88 (d, $J=8.0$, 1H), 7.59 (d, $J_1=4.0, J_2=8.0$, 2H), 7.36-7.34 (d, $J=8.0$, 1H), 7.11-7.07 (t, $J=8.0$, 2H), 6.29 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[0914] 实施例65

[0915] 6- ((6-氟吡啶-2-基) 氨基) -N-甲氧基-N-甲基-4- ((2- (N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) 烟酰胺



[0917] 步骤1: 将 4,6-二氯烟酸 (65-a, 1g, 5.2mmol) 加入到二氯甲烷中 (20ml), 并加入催化量的 DMF, 冷却到 0°C , 缓慢滴加草酰氯 (0.7ml, 7.8mmol), 加完后缓慢升温到室温, 并搅拌 2 小时, 减压浓缩, 将剩余物溶于 5ml 乙酸乙酯中, 并缓慢加入到二甲胺盐酸盐 (1.5g,

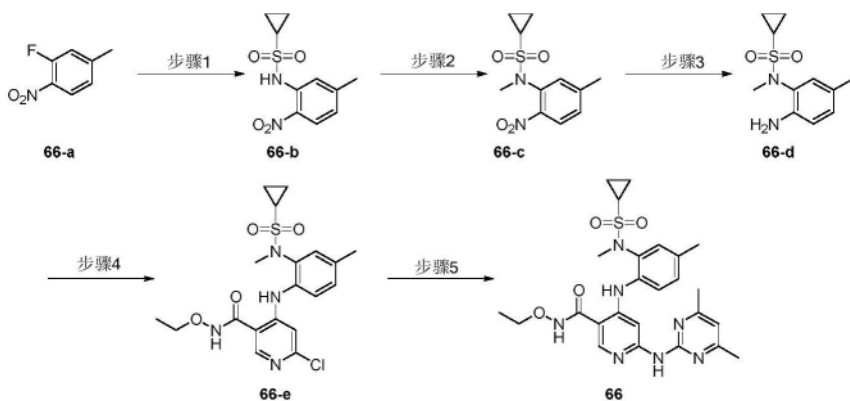
16mmol) 和碳酸钾 (3.7g, 27mmol) 的水和乙酸乙酯的混合溶剂中, 并室温搅拌过夜, 加入乙酸乙酯 50ml, 分液, 有机层经干燥, 浓缩, 柱层析纯化 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1:2) 得到 4,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺 (65-b, 800mg, 3.4mmol, 65% yield)。MS Calcd: 234; MS Found: 235 ($[M+H]^+$)。

[0918] 步骤2: 将 4,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺 (65-b, 200mg, 0.9mmol), N-(2-氨基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (220mg, 1.1mmol), 加入到 5ml 无水四氢呋喃中, 并室温下加入 LiHMDS 的四氢呋喃溶液 (1.8ml, 1.8mmol), 于室温下搅拌 2 小时, 用盐酸 (1N) 调 pH 到 5, 并用乙酸乙酯萃取 (10ml x 3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:2), 得到 6-氯-N-甲氧基-N-甲基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 (65-c, 160mg, 0.4mmol, 44% yield)。MS Calcd: 398; MS Found: 399 ($[M+H]^+$)。

[0919] 步骤3: 将 6-氯-N-甲氧基-N-甲基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 (65-c, 100mg, 0.25mmol), 6-氟吡啶-2-胺 (56mg, 0.5mmol), 碳酸铯 (240mg, 0.75mmol), Xantphos (60mg, 0.08mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (50mg, 0.05mmol) 加入到无水二氧六环中 (3ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C, 搅拌 2 小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH: DCM = 1:20) 得到标题化合物: 6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-N-甲基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 65, 30mg, 0.06mmol, 24% yield。MS Calcd: 474; MS Found: 475 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.01 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80-7.78 (d, J = 8.0, 1H), 7.78-7.51 (m, 4H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.56-6.54 (d, J = 8.0, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)。

[0920] 实施例 66

[0921] 6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[0922] 步骤1: 将 2-氟-4-甲基-1-硝基苯 (66-a, 465g, 3mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (30ml), 加入 100ml 的反应瓶中, 然后将碳酸钾 (1.24g, 9mmol), 环丙烷磺酰胺 (400mg, 3.3mmol) 加入反应瓶里。反应升温至 90°C 搅拌 3h。TLC 检测反应完全, 反应液分别用水 (30ml x 1), 食盐水 (30ml x 1) 洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 3:1) 得到产品 N-(5-甲基-2-硝基苯基)环丙磺酰胺 (66-b, 695mg, 90% 产率)。MS Calcd: 256.05; MS Found: 257.10 ($[M+H]^+$)。

[0924] 步骤2: 将 N-(5-甲基-2-硝基苯基)环丙磺酰胺 (66-b, 690mg, 2.72mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (30ml), 加入 100ml 的反应瓶中, 然后将钠氢 (163.2mg, 60%, 4.08mmol), 碘甲

烷(463mg, 3.26mmol)加入反应瓶里。反应室温搅拌3h。TLC检测反应完全,反应液加入水和乙酸乙酯,用乙酸乙酯萃取(30mlx2),食盐水(30mlx1)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到N-(5-甲基-2-硝基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(66-c, 761mg, 2.72mmol, 100%产率)。MS Calcd: 270.09; MS Found: 271.22 ($[M+H]^+$)。

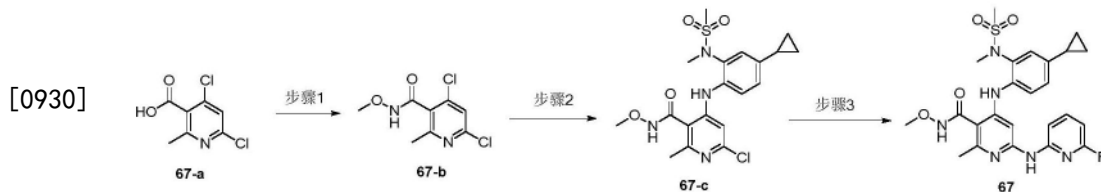
[0925] 步骤3: 将N-(5-甲基-2-硝基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(66-c, 761mg, 2.72mmol), 氯化铵(1.46g, 27.2mmol)和铁粉(0.76g, 13.6mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌3小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得N-(2-氨基-5-甲基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(66-d, 0.47g, 1.96mmol, 72% yield)。MS Calcd: 240.09; MS Found: 241.22 ($[M+H]^+$)。

[0926] 步骤4: 将N-(2-氨基-5-甲基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(66-d, 125mg, 0.5mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2, 117mg, 0.5mmol), 加入到10ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.5ml, 1.5mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(66-e, 187mg, 0.43mmol, 85.2% yield)。MS Calcd: 438.10; MS Found: 439.29 ($[M+H]^+$)。

[0927] 步骤5: 将6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(66-e, 132mg, 0.3mmol), 4,6-二甲基嘧啶-2-胺(40.6mg, 0.33mmol), 碳酸铯(292.5mg, 0.9mmol), Xant-Phos(34.68mg, 0.06mmol)和Pd₂(dba)₃(27.5mg, 0.03mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(66, 30mg, 0.057mmol, 19.2% yield)。MS Calcd: 525.21; MS Found: 526.20 ($[M+H]^+$)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.93 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.02-0.98 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 2H)。

[0928] 实施例67

[0929] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-2-甲基烟酰胺



[0931] 步骤1: 将4,6-二氯-2-甲基烟酸(67-a, 1g, 4.8mmol)加入到二氯甲烷中(20ml),并加入催化量的DMF,冷却到0度,缓慢滴加草酰氯(0.7ml, 7.8mmol),加完后缓慢升温到室温,并搅拌2小时,减压浓缩,将剩余物溶于5ml乙酸乙酯中,并缓慢加入到甲氧胺盐酸盐(1.2g, 16mmol)和碳酸钾(3.7g, 27mmol)的水和乙酸乙酯的混合溶剂中,并室温搅拌过夜,加入乙酸乙酯50ml,分液,有机层经干燥,浓缩,柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:2)得到标题化

合物:4,6-二氯-N-甲氧基-2-甲基烟酰胺(67-b,750mg,3.2mmol,66%yield)。

[0932] MS Calcd:234;MS Found:235 ($[M+H]^+$)。

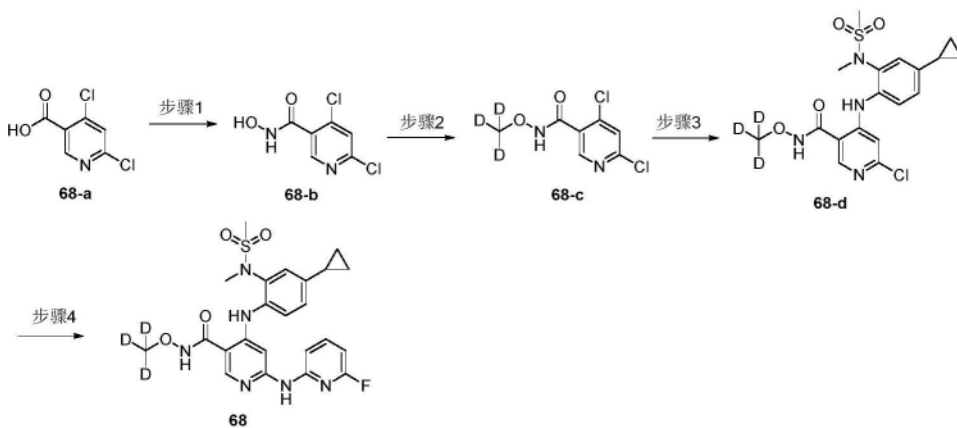
[0933] 步骤2:将4,6-二氯-N-甲氧基-2-甲基烟酰胺(67-b,200mg,0.9mmol),N-(2-氨基-5-环丙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(264mg,1.1mmol),加入到5ml无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.8ml,1.8mmol),于室温下搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10mlx3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:2),得到6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基-2-甲基烟酰胺(67-c,187mg,0.43mmol,48%yield),MS Calcd:438;MS Found:439 ($[M+H]^+$)。

[0934] 步骤3:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基-2-甲基烟酰胺(67-c,60mg,0.14mmol),6-氟吡啶-2-胺(31mg,0.28mmol),碳酸铯(137mg,0.42mmol),XantPhos(30mg,0.04mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (30mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-2-甲基烟酰胺(67,25mg,0.05mmol,36%yield)。MS Calcd:514;MS Found:515 ($[M+H]^+$)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 11.60(s,1H),9.79(s,1H),7.76(d,J=8.0,1H),7.74(s,1H),7.48(d,J=8.0,1H),7.44-7.40(m,2H),7.28(d,J=4.0,1H),7.08(d,J=8.0,1H),6.50(d,J=8.0,1H),3.73(s,3H),3.13(s,3H),3.10(s,3H),2.35(s,3H),1.96-1.93(m,1H),0.98-0.96(m,2H),0.70-0.68(m,2H)。

[0935] 实施例68

[0936] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-(甲氧基- d_3)烟酰胺

[0937] 胺



[0938]

[0939] 步骤1:将4,6-二氯烟酸(68-a,1g,5.2mmol)加入到二氯甲烷中(20ml),并加入催化量的DMF,冷却到0℃,缓慢滴加草酰氯(0.7ml,7.8mmol),加完后缓慢升温到室温,并搅拌2小时,减压浓缩,将剩余物溶于5ml乙酸乙酯中,并缓慢加入到羟胺盐酸盐(1g,16mmol)和碳酸钾(3.7g,27mmol)的水和乙酸乙酯的混合溶剂中,并室温搅拌过夜,加入乙酸乙酯50ml,分液,并用盐酸调pH值到5,有机层经干燥,浓缩,柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:2)得到4,6-二氯-N-羟基烟酰胺(68-b,455mg,2.2mmol,42%yield)。MS Calcd:206;MS Found:205 ($[M-H]^-$)。

[0940] 步骤2:将4,6-二氯-N-羟基烟酰胺(68-b,455mg,2.2mmol),氢氧化钠(264mg,

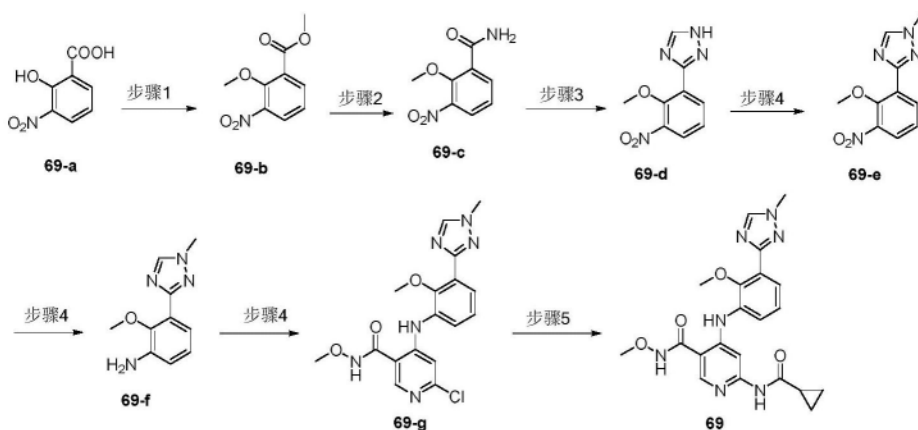
6.6mmol), 加入到水和乙醇的混合溶剂中(1ml/5ml), 并室温下加入苄基碘甲烷(319mg, 2.2mmol), 于室温下搅拌4小时, 用盐酸(1N)调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取(10ml x 3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:2), 得到4,6-二氯-N-(甲氧基-d3)烟酰胺(68-c, 160mg, 0.72mmol, 33% yield)。MS Calcd: 223; MS Found: 224 ([M+H]⁺)。

[0941] 步骤2: 将4,6-二氯-N-(甲氧基-d3)烟酰胺(68-c, 160mg, 0.72mmol), N-(2-氨基-5-环丙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(180mg, 0.72mmol), 加入到5ml无水四氢呋喃中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.5ml, 1.5mmol), 于室温下搅拌2小时, 用盐酸(1N)调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取(10ml x 3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:2), 得到6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-(甲氧基-d3)烟酰胺(68-d, 110mg, 0.26mmol, 36% yield) MS Calcd: 427; MS Found: 428 ([M+H]⁺)。

[0942] 步骤3: 将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-(甲氧基-d3)烟酰胺(68-d, 110mg, 0.26mmol), 6-氟吡啶-2-胺(58mg, 0.52mmol), 碳酸铯(254mg, 0.78mmol), XantPhos(60mg, 0.08mmol)和Pd₂(dba)₃(60mg, 0.06mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空, 用氮气置换, 升温到120℃, 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-(甲氧基-d3)烟酰胺(68, 30mg, 0.06mmol, 23% yield)。MS Calcd: 503; MS Found: 504 ([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.69(s, 1H), 9.97(s, 1H), 9.93(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.82-7.76(m, 1H), 7.54(s, 1H), 7.49(d, J=8.0, 1H), 7.45(d, J=4.0, 1H), 6.55(d, J=4.0, 1H), 7.28(s, 1H), 7.09-7.07(d, J=8, 1H), 3.13(s, 3H), 3.10(s, 3H), 2.00-1.96(m, 1H), 1.01-0.97(m, 2H), 0.70-0.68(m, 2H)。

[0943] 实施例69

[0944] 6-(环丙基甲酰胺基)-N-甲氧基4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-烟酰胺



[0945]

[0946] 步骤1: 将3-硝基水杨酸(69-a, 5.0g, 27mmol)、碳酸钾(10.0g, 36mmol)依次加入到50mL N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 然后加入碘甲烷(5.0mL, 80mmol), 升温至60℃, 搅拌过夜, TLC监测反应完成, 向反应液中加入60mL水, 并用乙酸乙酯萃取(60mL x 3), 合并有机相, 饱和食盐水(50mL x 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:4)分离纯化得2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯(69-b, 4.2g, 19.9mmol, 74% yield)。

[0947] 步骤2: 将2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯(69-b, 3.7g, 17.3mmol)溶解于甲醇氨溶液

(7N, 83mL) 中, 然后加入浓氨水 (35mL), 室温搅拌过夜。TLC 监测反应完成, 将反应液浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=1:5) 分离纯化得 2-甲氧基-3-硝基苯甲酰胺 (69-c, 3.0g, 15.3mmol, 88% yield)。MS Calcd: 196.16; MS Found: 196.74 ($[M+H]^+$)。

[0948] 步骤3: 将 2-甲氧基-3-硝基苯甲酰胺 (69-c, 3.0g, 15.3mmol) 悬浮于 DMF-DMA (20mL) 中, 加热至 95℃, 搅拌 30 分钟, 直至反应液澄清, 减压浓缩除去挥发物, 加入 20mL 乙醇溶解备用。冰水浴条件下, 反应瓶中依次加入 63mL 乙醇、15mL 醋酸和水合肼 (7.4mL, 152mmol), 置于室温搅拌过夜。TLC 监测反应完成, 除去有机溶剂, 加入水 (100mL), 析出固体, 抽滤得 3-(2-甲氧基-3-硝基苯)-1-H-1,2,4-三唑 (69-d, 2.31g, 10.5mmol, 68% yield)。MS Calcd: 220.19; MS Found: 243.09 ($[M+Na]^+$)。

[0949] 步骤4: 将 3-(2-甲氧基-3-硝基苯)-1-H-1,2,4-三唑 (69-d, 2.2g, 10.1mmol) 和碳酸钾 (4.2g, 30mmol) 依次加入 20mL N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 然后加入碘甲烷 (0.86mL, 13.6mmol), 于室温搅拌过夜, TLC 监测反应完成, 向反应液中加入 20mL 水, 并用乙酸乙酯萃取 (20mL x 3), 合并有机相, 饱和食盐水 (20mL x 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=2:1) 分离纯化得 3-(2-甲氧基-3-硝基苯)-1-甲基-1-H-1,2,4-三唑 (69-e, 1.5g, 6.4mmol, 63% yield)。

[0950] 步骤5: 将 3-(2-甲氧基-3-硝基苯)-1-甲基-1-H-1,2,4-三唑 (69-e, 0.53g, 2.2mmol), 钯碳 100mg 加入到甲醇中 (20mL), 用氢气置换 3 次后, 保持体系在氢气环境下室温搅拌过夜, TLC 检测反应完成, 抽滤, 滤液经减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯) 分离纯化得 2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 苯胺 (69-f, 330mg, 1.6mmol, 74% yield)。

[0951] MS Calcd: 204.23; MS Found: 205.23 ($[M+H]^+$)

[0952] 步骤6: 将 2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 苯胺 (69-f, 150mg, 0.7mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺 (int-1, 140mg, 0.63mmol), 加入到 5mL 无水四氢呋喃中, 并室温下加入 LiHMDS 的四氢呋喃溶液 (2.5mL, 2.5mmol), 于室温下搅拌 2 小时, 用盐酸 (1N) 调 pH 到 5, 并用乙酸乙酯萃取 (10mL x 3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化 (DCM: MeOH=1:10), 得到 6-氯-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) 氨基) 烟酰胺 (69-g, 100mg, 0.25mmol, 37% yield)。

[0953] MS Calcd: 388.11; MS Found: 389.23 ($[M+H]^+$)。

[0954] 步骤7: 6-氯-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) 氨基) 烟酰胺 (69-g, 100mg, 0.25mmol), 环丙甲酰胺 (22mg, 0.26mmol), 碳酸铯 (127mg, 0.39mmol), XantPhos (30mg, 0.04mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (24mg, 0.026mmol) 加入到无水二氧六环中 (2mL) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120℃, 搅拌 3 小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH: DCM=1:20) 得到标题化合物: 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 苯基) 氨基)-烟酰胺 (69, 30mg, 0.068mmol, 27% yield)。

[0955] MS Calcd: 437.18; MS Found: 438.1 ($[M+H]^+$)。

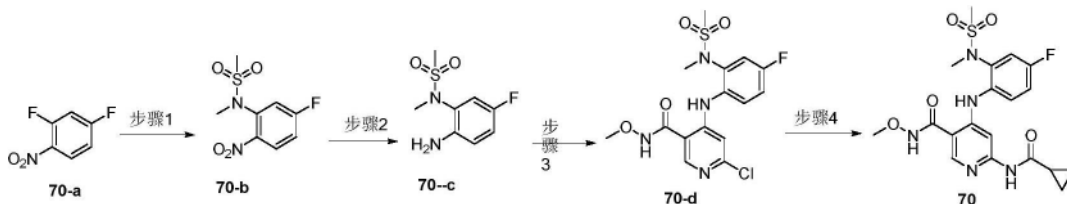
[0956] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.91 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 0.79-0.75 (m,

4H)。

[0957] 实施例70

[0958] 6-(环丙甲酰胺基)-4-((4-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺

[0959]



[0960] 步骤1:将2,4-二氟-1-硝基苯(70-a,1g,6.3mmol)、N-甲基甲磺酰胺(690mg,6.3mmol)和碳酸钾(1.7g,12.6mmol)加入到DMF中,升高温度到80℃,搅拌2小时,TLC显示原料反应后,冷却到室温,倒入100ml水中,有固体析出,抽滤,经柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:2)得到N-(5-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(70-b,823mg,3.3mmol,52%yield)。MS Calcd:248;MS Found:249([M-H]⁻)。

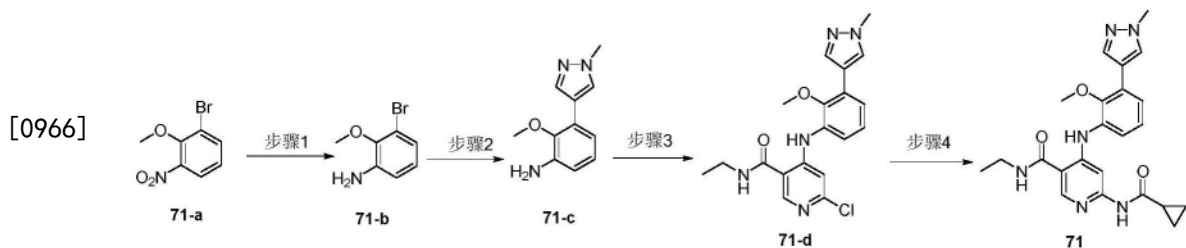
[0961] 步骤2:将N-(5-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(70-b,823mg,3.3mmol)、钯碳100mg加入到甲醇中(20ml),用氢气置换3次后,保持体系在氢气环境下室温搅拌过夜,抽滤,滤液经减压浓缩得到N-(2-氨基-5-氟苯基)-N-甲基甲磺酰胺(70-c,642mg,2.9mmol,87%yield)不用纯化,直接下步反应。MS Calcd:218;MS Found:219([M+H]⁺)。

[0962] 步骤3:将N-(2-氨基-5-氟苯基)-N-甲基甲磺酰胺(70-c,242mg,1.1mmol)、4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,230mg,1.1mmol),加入到2.5ml无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2.5ml,2.5mmol),于室温下搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10ml乙酯萃,合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到6-氯-4-((4-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(70-d,147mg,0.37mmol,34%yield)。MS Calcd:402;MS Found:403([M+H]⁺)。

[0963] 步骤4:将6-氯-4-((4-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(70-d,147mg,0.37mmol)、环丙甲酰胺(63mg,0.74mmol)、碳酸铯(400mg,1.2mmol)、XantPhos(60mg,0.09mmol)和Pd₂(dba)₃(57mg,0.06mmol)加入到无水二氧六环中(6ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得标题化合物:6-(环丙甲酰胺基)-4-((4-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(70,32mg,0.07mmol,20%yield)。MS Calcd:451;MS Found:452([M+H]⁺)。 ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.77(s,1H),10.76(s,1H),9.87(s,1H),8.32(s,1H),7.73(s,1H),7.56(dd,J=9.6,2.8Hz,1H),7.50-7.46(m,1H),7.33-7.28(m,1H),3.71(s,3H),3.15(s,3H),3.12(s,3H),1.96-1.93(m,1H),0.77-0.74(m,4H)。

[0964] 实施例71

[0965] 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺



[0967] 步骤1: 将1-溴-2-甲氧基-3-硝基苯(71-a, 500mg, 2.16mmol)、铁粉(900mg, 16.07mmol)依次加入醋酸/水(1:1, 15mL)混合溶剂中, 反应液升温至80℃, 搅拌3小时, TLC监测反应完成, 反应液冷却至室温, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)洗涤, 分离有机相, 有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液(30mL)和饱和食盐水(30mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析(EA:PE=10:1)分离纯化, 得到3-溴-2-甲氧基苯胺(71-b, 380mg, 1.48mmol, 69%yield)。MS Calcd: 200.98; MS Found: 202.07 ($[M+H]^+$)。

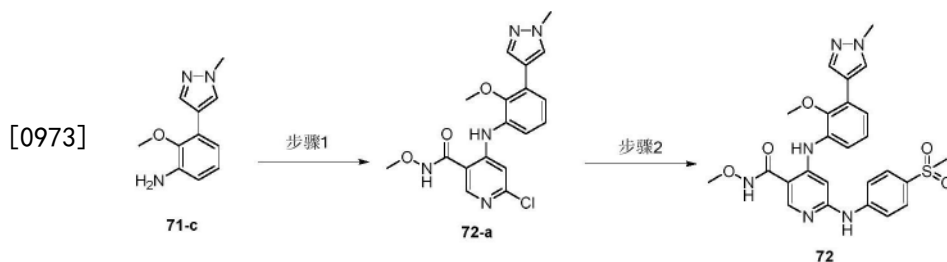
[0968] 步骤3: 将3-溴-2-甲氧基苯胺(71-b, 380mg, 1.48mmol), 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(458mg, 2.20mmol), Pd(dppf)Cl₂(60mg, 0.06mmol)和磷酸钠(738mg, 4.44mmol)溶于水和二氧六环的混合溶剂中(2mL/8mL)中, 加热至110℃, 反应3h。将反应液浓缩, 加入水10mL, 并用乙酸乙酯萃取(10mL x 3), 合并乙酸乙酯层, 用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩得到粗品, 用硅胶柱层析纯化(PE:EA=10:1), 得到2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(71-c, 220mg, 1.08mmol, 73%yield)。MS Calcd: 203.25; MS Found: 204.1 ($[M+H]^+$)。

[0969] 步骤3: 将2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(71-c, 110mg, 0.54mmol), 4,6-二氯-N-乙基烟酰胺(112mg, 0.54mmol), 加入到5mL无水四氢呋喃中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3mL, 3.0mmol), 于室温下搅拌2小时, 用盐酸(1N)调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取(10mL x 3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1), 得到白色固体物6-氯-N-乙基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺(71-d, 70mg, 0.18mmol, 34%yield)。

[0970] 步骤4: 将6-氯-N-乙基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺(71-d, 70mg, 0.18mmol), 环丙甲酰胺(22mg, 0.26mmol), 碳酸铯(127mg, 0.39mmol), XantPhos(30mg, 0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(24mg, 0.026mmol)加入到无水二氧六环中(2mL)并抽真空, 用氮气置换, 升温到125℃, 搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:10)得到标题化合物: 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺(71, 10mg, 0.023mmol, 12.8%yield)。MS Calcd: 434.21; MS Found: 433.26 ($[M-H]^-$)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.78(s, 1H), 10.63(s, 1H), 8.66(t, J=5.6Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.34(d, J=7.8Hz, 1H), 7.26(d, J=7.8Hz, 1H), 7.14(dd, J=7.8Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.57(s, 3H), 3.29(t, J=7.2, 2H), 2.00-1.96(m, 1H), 1.15(t, J=7.2Hz, 3H), 0.77(m, 4H)。

[0971] 实施例72

[0972] N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑基-4-基)苯基)氨基)-6-((4-(甲磺酰基)苯基)氨基)烟酰胺

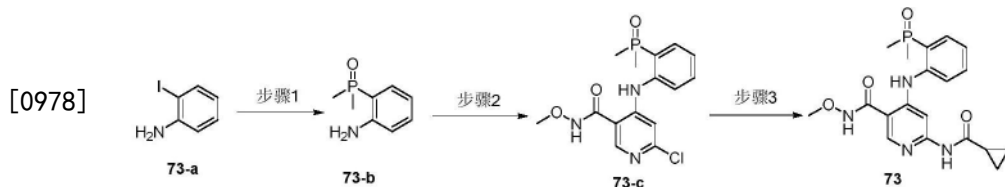


[0974] 步骤1:将2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺(71-c,110mg,0.54mmol),4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,112mg,0.54mmol),加入到5ml无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml,3.0mmol),于室温下搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到白色固体物6-氯-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺(72-a,140mg,0.36mmol,69%yield)。MS Calcd:387.82;MS Found:386.19([M-H]⁻)。

[0975] 步骤2:将6-氯-N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)烟酰胺(32061-d,140mg,0.36mmol),环丙甲酰胺(44mg,0.52mmol),碳酸铯(256mg,0.8mmol),XantPhos(60mg,0.08mmol)和Pd₂(dba)₃(48mg,0.052mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到125℃,搅拌3小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:10)得到标题化合物:N-甲氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑基-4-基)苯基)氨基)-6-((4-(甲磺酰基)苯基)氨基)烟酰胺(72,30mg,0.057mmol,15.9%yield)。MS Calcd:522.17;MS Found:523.33([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.83(s,1H),10.06(s,1H),9.69(s,1H),8.37(s,1H),8.18(s,1H),7.93(s,1H),7.88(d,J=8.8Hz,2H),7.76(d,J=8.8Hz,2H),7.40(d,J=7.8Hz,1H),7.32(d,J=7.8Hz,1H),7.19(t,J=7.8Hz,1H),6.64(s,1H),3.90(s,3H),3.74(s,3H),3.62(s,3H),3.12(s,3H)。

[0976] 实施例73

[0977] 6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(二甲基氧磷基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[0979] 步骤1:将2-碘苯胺(73-a,0.3g,1.36mmol),二甲基氧化磷(128mg,1.63mmol),磷酸钾(318mg,1.50mmol),醋酸钯(30mg,0.14mmol)和XantPhos(90mg,0.16mmol)依次加入到无水二氧六环(3mL)中,抽真空氮气置换3次,于130℃条件下搅拌16小时,TLC监测反应完成后,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(DCM:MeOH=10:1)分离纯化得2-(二甲基氧磷基)苯胺(32117-b,200mg,1.17mmol,87%yield)。MS Calcd:169.16;MS Found:170.12([M+H]⁺)。

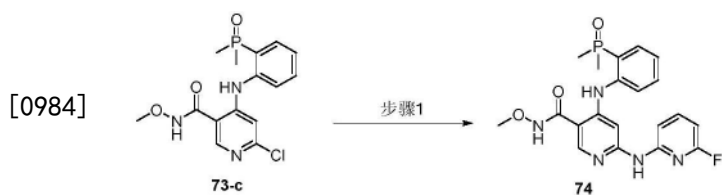
[0980] 步骤2:将2-(二甲基氧磷基)苯胺(73-b,200mg,1.17mmol),4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,257mg,1.17mmol),加入到5ml无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2.3ml,2.3mmol),于50℃下搅拌3小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10mlx3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=10:1),得到6-氯-4-((2-(二甲基氧磷基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(73-c,200mg,0.56mmol,48%yield)。MS

Calcd:353.74;MS Found:354.23 ($[M+H]^+$)。

[0981] 步骤3:将6-氯-4-((2-(二甲基氧磷基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(73-c, 100mg, 0.28mmol), 环丙甲酰胺(48mg, 0.52mmol), 碳酸铯(170mg, 0.052mmol), XantPhos(23mg, 0.04mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (27mg, 0.03mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空, 用氮气置换, 升温到125℃, 搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(二甲基氧磷基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(73, 15mg, 0.037mmol, 13%yield)。MS Calcd:402.39;MS Found:403.33 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.88 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.69 (d, J=12.8Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.39 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 0.75-0.65 (m, 4H)。

[0982] 实施例74

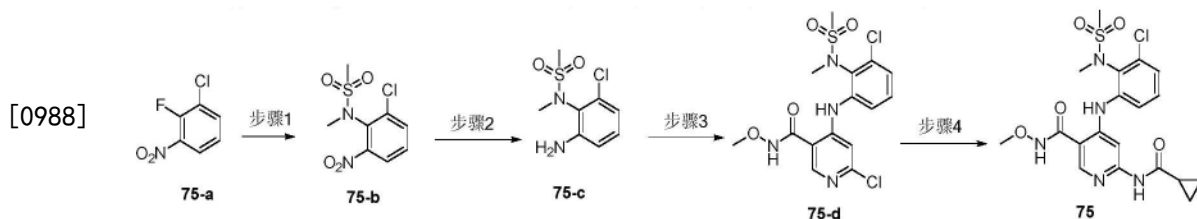
[0983] 4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[0985] 步骤1:将6-氯-4-((2-(二甲基氧磷基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(73-c, 100mg, 0.28mmol), 2-氨基-6-氟吡啶(62mg, 0.56mmol), 碳酸铯(170mg, 0.52mmol), XantPhos(23mg, 0.04mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (27mg, 0.03mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空, 用氮气置换, 升温到125℃, 搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(74, 15mg, 0.035mmol, 12.5%yield)。MS Calcd:429.14;MS Found:430.31 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.60 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.47 (dd, J=8.0, 6.4Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)。

[0986] 实施例75

[0987] 4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺



[0989] 步骤1:将甲磺酰甲胺(0.5g, 4.58mmol)溶解于20mL N,N-二甲基甲酰胺中, 分批加入氢化钠(0.24g, 10mmol), 然后将反应液升温至55℃, 继续搅拌2小时, 加入2-氟-3-三氟甲基硝基苯(32182-a, 0.8g, 4.57mmol), 在此温度下继续搅拌6小时, TLC监测反应完成, 向反应液中加入水(40mL), 乙酸乙酯萃取(30mL x 2), 饱和食盐水(30mL x 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:1)分离纯化得N-(2-氯-6-硝基苯基)-N-

甲基甲磺酰胺 (75-b, 0.7g, 2.65mmol, 58% yield)。MS Calcd: 264.68; MS Found: 265.14 ($[M+H]^+$)。

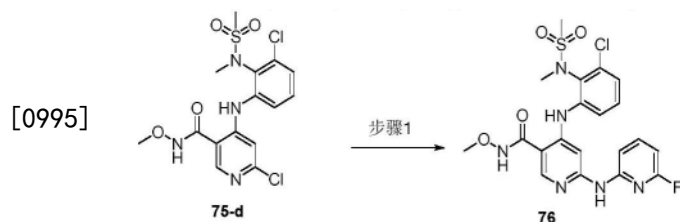
[0990] 步骤2: 将N-(2-氯-6-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (75-b, 0.6g, 2.27mmol)、氯化铵 (0.75g, 14mmol) 和铁粉 (0.6g, 10.71mmol) 依次加入20mL水和乙 (1:4) 醇的混合溶剂中, 于回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成, 抽滤, 滤液浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (EA:PE = 1:1) 分离纯化得N-(2-氨基-6-氯苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (75-c, 0.42g, 1.8mmol, 79% yield)。MS Calcd: 234.70; MS Found: 235.10 ($[M+H]^+$)。

[0991] 步骤3: 将N-(2-氨基-6-氯苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (75-c, 0.42g, 1.8mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺 (int-1, 409mg, 1.86mmol), 加入到10mL无水N,N-二甲基乙酰胺中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液 (7.2mL, 7.2mmol), 于室温下搅拌3小时, TLC监测反应完成, 用盐酸 (1N) 调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取 (20mL x 3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化 (PE:EA = 1:1), 得到6-氯-4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (75-d, 0.7g, 1.6mmol, 88% yield)。MS Calcd: 418.03; MS Found: 417.03 ($[M-H]^-$)。

[0992] 步骤4: 6-氯-4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (75-d, 0.21g, 0.5mmol), 环丙甲酰胺 (85mg, 1mmol), 碳酸铯 (325mg, 1mmol), XantPhos (46mg, 0.05mmol) 和Pd₂(dba)₃ (43mg, 0.075mmol) 加入到无水二氧六环中 (4mL) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到125℃, 搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM = 1:10) 得到标题化合物: 4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺 (75, 40mg, 0.085mmol, 16% yield)。MS Calcd: 467.10; MS Found: 468.35 ($[M+H]^+$)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51-7.34 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 1H), 0.78-0.76 (m, 4H)。

[0993] 实施例76

[0994] 4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基) 氨基)-N-甲氧基烟酰胺

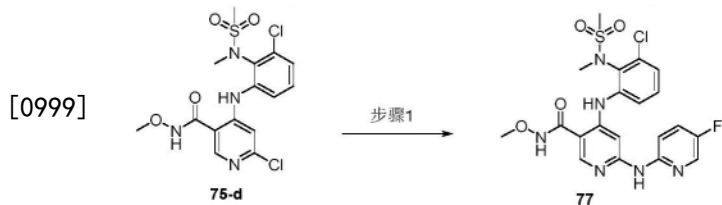


[0996] 步骤1: 6-氯-4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (75-d, 0.15g, 0.36mmol), 2-氨基-6-氟吡啶 (80mg, 0.75mmol), 碳酸铯 (230mg, 0.72mmol), XantPhos (31mg, 0.054mmol) 和Pd₂(dba)₃ (32mg, 0.036mmol) 加入到无水二氧六环中 (2mL) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到125℃, 搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM = 1:10) 得到标题化合物: 4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基) 氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (76, 30mg, 0.06mmol, 40% yield)。MS Calcd: 494.09; MS Found: 495.34 ($[M+H]^+$)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.36

(dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=8.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.14 (s, 3H)。

[0997] 实施例77

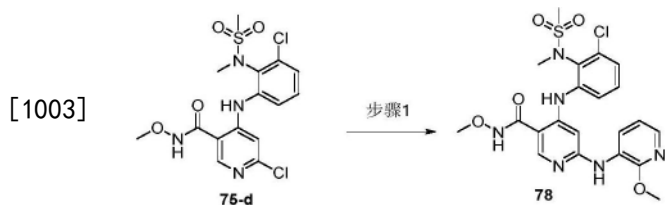
[0998] 4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[1000] 步骤1: 6-氯-4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (75-d, 0.15g, 0.36mmol), 2-氨基-5氟吡啶 (80mg, 0.75mmol), 碳酸铯 (230mg, 0.72mmol), XantPhos (31mg, 0.054mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32mg, 0.036mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 125°C , 搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:10) 得到标题化合物: 4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (77, 30mg, 0.06mmol, 40% yield)。MS Calcd: 494.09; MS Found: 495.31 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.80 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72-7.57 (m, 4H), 7.49 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.14 (s, 3H)。

[1001] 实施例78

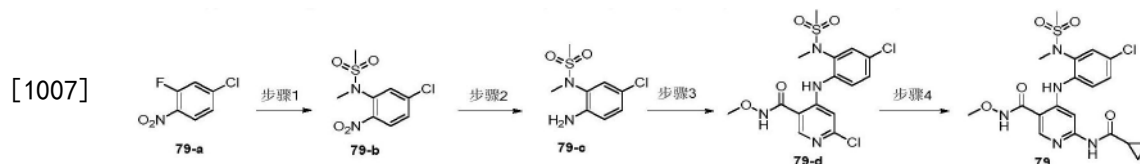
[1002] 4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基-6-((2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[1004] 步骤1: 6-氯-4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (75-d, 0.2g, 0.48mmol), 2-甲氧基-3-氨基吡啶 (120mg, 0.96mmol), 碳酸铯 (312mg, 0.96mmol), XantPhos (42mg, 0.042mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (48mg, 0.044mmol) 加入到无水二氧六环中 (3ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 125°C , 搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:10) 得到标题化合物: 4-((3-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基-6-((2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺 (78, 30mg, 0.059mmol, 12% yield)。MS Calcd: 506.11; MS Found: 507.40 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.76 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=5.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.33 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)。

[1005] 实施例79

[1006] 4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺



[1008] 步骤1:将甲磺酰甲胺(0.5g,4.5mmol)溶解于20mL N,N-二甲基甲酰胺中,分批加入钠氢(0.24g,10mmol),然后将反应液升温至55℃,继续搅拌2小时,加入4-氯-2-氟-1-硝基苯(79-a,800mg,4.5mmol),在此温度下继续搅拌6小时,TLC监测反应完成,向反应液中加入水(40mL),乙酸乙酯萃取(30mL x 2),饱和食盐水(30mL x 2)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:1)分离纯化得N-(5-氯-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(79-b,0.52g,1.96mmol,43%yield)。MS Calcd:264.00;MS Found:263.15([M-H]⁻)。

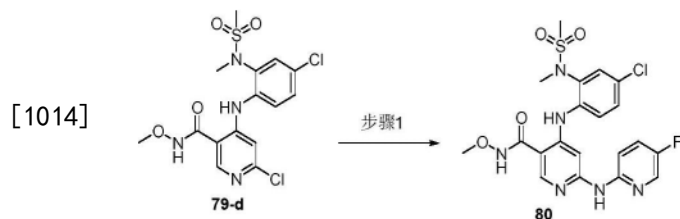
[1009] 步骤2:将N-(5-氯-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(79-b,0.19g,0.71mmol)、氯化铵(0.25g,4.7mmol)和铁粉(0.2g,3.57mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得N-(2-氨基-5-氯苯基)-N-甲基甲磺酰胺(79-c,0.15g,0.64mmol,90%yield)。MS Calcd:234.02;MS Found:235.13([M+H]⁺)。

[1010] 步骤3:将N-(2-氨基-5-氯苯基)-N-甲基甲磺酰胺(79-c,0.15g,0.64mmol)、4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,140mg,0.63mmol),加入到10mL无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2.5mL,2.5mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(20mL x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到6-氯-4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(79-d,240mg,0.57mmol,89%yield)。MS Calcd:418.03;MS Found:417.03([M-H]⁻)。

[1011] 步骤4:将6-氯-4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(79-d,120mg,0.29mmol),环丙甲酰胺(50mg,0.58mmol),碳酸铯(190mg,0.58mmol),XantPhos(25mg,0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(27mg,0.029mmol)加入到无水二氧六环中(2mL)并抽真空,用氮气置换,升温到125℃,搅拌3小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(环丙烷甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺(79,20mg,0.042mmol,14%yield)。MS Calcd:467.10;MS Found:468.31([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.78(s,1H),10.82(s,1H),10.04(s,1H),8.35(s,1H),7.90(s,1H),7.71(d,J=2.4Hz,1H),7.49-7.48(m,2H),3.72(s,3H),3.15(s,3H),3.13(s,3H),1.97(m,1H),0.79-0.76(m,4H)。

[1012] 实施例80

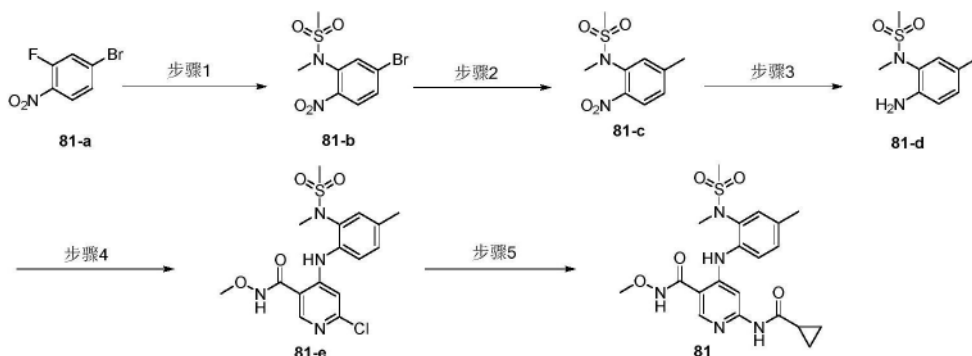
[1013] 4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[1015] 步骤4:将6-氯-4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(79-d,120mg,0.29mmol),2-氨基-5氟吡啶(65mg,0.58mmol),碳酸铯(190mg,0.58mmol),XantPhos(25mg,0.04mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg,0.029mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到125℃,搅拌3小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化($\text{MeOH}:\text{DCM}=1:20$)得到标题化合物:4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(80,20mg,0.04mmol,13%yield)。MS Calcd:494.09;MS Found:493.23 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.51(s,1H),10.15(s,1H),9.86(s,1H),8.32(s,1H),8.21(s,1H),7.67-7.56(m,6H),3.71(s,3H),3.17(s,3H),3.16(s,3H)。

[1016] 实施例81

[1017] 6-(环丙基甲酰胺)-N-甲氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1019] 步骤1:将甲磺酰甲胺(0.5g,5.5mmol)溶解于20mL N,N-二甲基甲酰胺中,分批加入钠氢(0.29g,12mmol),然后将反应液升温至55℃,继续搅拌2小时,加入4-溴-2-氟-1-硝基苯(81-a,1.2g,5.5mmol),在此温度下继续搅拌6小时,TLC监测反应完成,向反应液中加入水(40mL),乙酸乙酯萃取(30mL x 2),饱和食盐水(30mL x 2)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析($\text{EA}:\text{PE}=1:5$)分离纯化得N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(81-b,0.9g,2.9mmol,52%yield)。MS Calcd:307.95;MS Found:307.00 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)。

[1020] 步骤2:将N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(81-b,0.308g,1mmol)、甲基硼酸(78mg,1.3mmol)、磷酸钾(0.53g,2.5mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.036g,0.05mmol)依次加入8mL二氧六环/水(7/1)的混合溶液中。抽真空氮气置换3次,于110℃条件下搅拌6小时,TLC监测反应完成,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析($\text{EA}:\text{PE}=1:1$)分离纯化得N-甲基-N-(5-甲基-2-硝基苯基)甲基甲磺酰胺(81-c,0.1g,0.4mmol,40%yield)。

[1021] 步骤3:将N-甲基-N-(5-甲基-2-硝基苯基)甲基甲磺酰胺(81-c,0.1g,0.4mmol)、氯化铵(0.25g,4.7mmol)和铁粉(0.2g,3.57mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得无色油状物N-(2-氨基-5-甲基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(81-d,0.06g,0.28mmol,70%yield)。MS Calcd:214.28;MS Found:215.16 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

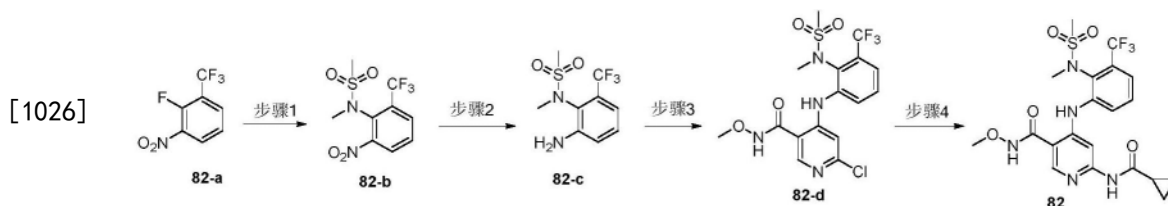
[1022] 步骤4:将N-(2-氨基-5-甲基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(81-d,0.06g,0.28mmol),4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,61mg,0.28mmol),加入到10mL无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.12mL,1.12mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反

应完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到褐色油状物6-氯-N-甲氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(81-e,80mg,0.2mmol,71%yield)。MS Calcd:398.08;MS Found:399.34([M+H]⁺)。

[1023] 步骤5:将6-氯-N-甲氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(81-e,80mg,0.2mmol),环丙基甲酰胺(34mg,0.4mmol),碳酸铯(130mg,0.4mmol),XantPhos(18mg,0.03mmol)和Pd₂(dba)₃(20mg,0.02mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到125℃,搅拌3小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-(环丙基甲酰胺)-N-甲氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(81,10mg,0.02mmol,10%yield)。MS Calcd:447.16;MS Found:446.25([M-H]⁻)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.77(s,1H),10.75(s,1H),9.90(s,1H),8.31(s,1H),7.84(s,1H),7.38(d,J=2.0Hz,1H),7.35(d,J=8.0Hz,1H),7.21(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),3.71(s,3H),3.11(s,3H),3.09(s,3H),2.33(s,3H),1.99-1.93(m,1H),0.78-0.71(m,4H)。

[1024] 实施例82

[1025] 6-(环丙基甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺



[1027] 步骤1:将甲磺酰甲胺(0.4g,3.6mmol)溶解于20mL N,N-二甲基甲酰胺中,分批加入钠氢(0.2g,8.3mmol),然后将反应液升温至55℃,继续搅拌2小时,加入2-氟-3-三氟甲基硝基苯(82-a,750mg,3.6mmol),在此温度下继续搅拌6小时,TLC监测反应完成,向反应液中加入水(40mL),乙酸乙酯萃取(30mL x 2),饱和食盐水(30mL x 2)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:1)分离纯化得N-甲基-N-(2-硝基-6-(三氟甲基)苯基)甲基磺酰胺(82-b,1.0g,3.3mmol,92%yield)。MS Calcd:298.24;MS Found:321.14([M+Na]⁺)。

[1028] 步骤2:将N-甲基-N-(2-硝基-6-(三氟甲基)苯基)甲基磺酰胺(82-b,0.65g,2.18mmol)、氯化铵(0.75g,14mmol)和铁粉(0.6g,10.71mmol)依次加入20mL水和乙(1:4)醇的混合溶剂中,于回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得无色油状物N-(2-氨基-6-(三氟甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(82-c,0.5g,1.86mmol,85%yield)。MS Calcd:268.25;MS Found:269.18([M+H]⁺)。

[1029] 步骤3:将N-(2-氨基-6-(三氟甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(82-c,0.5g,1.86mmol),4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1,409mg,1.86mmol),加入到10ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(7.6ml,7.6mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到黄色粉末状固体物6-氯-N-甲氧基-4-

((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺(82-d, 410mg, 0.9mmol, 49% yield)。MS Calcd: 452.83; MS Found: 453.27 ($[M+H]^+$)。

[1030] 步骤4: 6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺(82-d, 130mg, 0.29mmol), 环丙甲酰胺(50mg, 0.58mmol), 碳酸铯(190mg, 0.58mmol), XantPhos(25mg, 0.04mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (27mg, 0.029mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空, 用氮气置换, 升温到125℃, 搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物: 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺(82, 20mg, 0.039mmol, 13% yield)。MS Calcd: 501.48; MS Found: 502.40 ($[M+H]^+$)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.92(s, 1H), 10.87(s, 1H), 10.09(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.80(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.66-7.60(m, 2H), 3.73(s, 3H), 3.20(s, 3H), 3.05(s, 3H), 1.99-1.93(m, 1H), 0.64-0.60(m, 4H)。

[1031] 实施例83

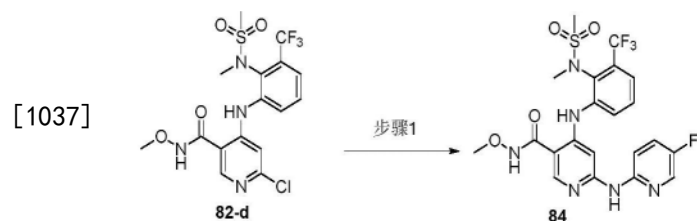
[1032] 6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺



[1034] 步骤1: 6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺(82-d, 130mg, 0.29mmol), 2-氨基-6氟吡啶(65mg, 0.58mmol), 碳酸铯(190mg, 0.58mmol), XantPhos(25mg, 0.04mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (27mg, 0.029mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空, 用氮气置换, 升温到125℃, 搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物: 6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺(83, 30mg, 0.056mmol, 19% yield)。MS Calcd: 528.48; MS Found: 529.40 ($[M+H]^+$)。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.86(s, 1H), 10.09(s, 1H), 10.07(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.94(dd, $J=7.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.84-7.78(m, 1H), 7.67-7.61(m, 2H), 7.49-7.46(m, 2H), 6.57(dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 3.23(s, 3H), 3.07(s, 3H)。

[1035] 实施例84

[1036] 6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺



[1038] 步骤1: 6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺(82-d, 130mg, 0.29mmol), 2-氨基-5氟吡啶(65mg, 0.58mmol), 碳酸铯(190mg, 0.58mmol), XantPhos(25mg, 0.04mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (27mg, 0.029mmol)加入到无水二氧六环

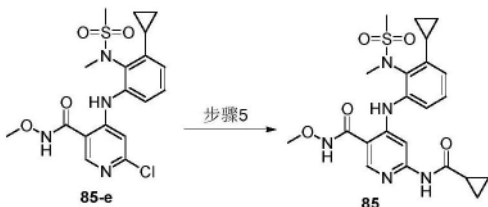
中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 125℃, 搅拌 3 小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得到标题化合物: 6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺 (84, 30mg, 0.056mmol, 19% yield)。MS Calcd: 528.48; MS Found: 529.40 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.92 (dd $J=8.4$, 1.6Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (s, 3H)。

[1039] 实施例 85

[1040] 6-(环丙基甲酰胺)-4-((3-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[1041]



[1042] 步骤1: 将甲磺酰甲胺 (0.5g, 5.5mmol) 溶解于 20mL N,N-二甲基甲酰胺中, 分批加入钠氢 (0.29g, 12mmol), 然后将反应液升温至 55℃, 继续搅拌 2 小时, 加入 4-溴-2-氟-1-硝基苯 (85-a, 0.8g, 5.5mmol), 在此温度下继续搅拌 6 小时, TLC 监测反应完成, 向反应液中加入水 (40mL), 乙酸乙酯萃取 (30mL x 2), 饱和食盐水 (30mL x 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (EA:PE=1:5) 分离纯化得淡黄色固体 N-(2-溴-6-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (85-b, 0.9g, 2.9mmol, 52% yield)。MS Calcd: 307.95; MS Found: 306.95 ($[M-H]^-$)。

[1043] 步骤2: 将 N-(2-溴-6-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (85-b, 0.5g, 1.6mmol)、环丙基硼酸 (180mg, 2.2mmol)、磷酸钾 (850g, 4mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.06g, 0.08mmol) 依次加入 8mL 二氧六环/水 (7/1) 的混合溶液中。抽真空氮气置换 3 次, 于 110℃ 条件下搅拌 6 小时, TLC 监测反应完成, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (EA:PE=1:1) 分离纯化得无色油状物 N-(2-环丙基-6-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (85-c, 0.23g, 0.85mmol, 53% yield)。MS Calcd: 270.07; MS Found: 293.19 ($[M+Na]^+$)。

[1044] 步骤3: 将 N-(2-环丙基-6-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (85-c, 0.23g, 0.85mmol)、氯化铵 (0.25g, 4.7mmol) 和铁粉 (0.2g, 3.57mmol) 依次加入 10mL 水和乙醇 (1:4) 的混合溶剂中, 回流条件下搅拌 6 小时。TLC 监测反应完成, 抽滤, 滤液浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (PE:EA=1:1) 分离纯化得无色油状物 N-(2-氨基-6-环丙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (85-d, 0.17g, 0.7mmol, 83% yield)。MS Calcd: 240.09; MS Found: 241.17 ($[M+Na]^+$)。

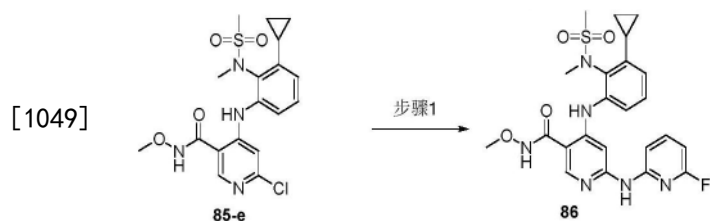
[1045] 步骤4: 将 N-(2-氨基-6-环丙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (85-d, 0.17g, 0.7mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺 (int-1, 160mg, 0.72mmol), 加入到 10mL 无水 N,N-二甲基乙酰胺中, 并室温下加入 LiHMDS 的四氢呋喃溶液 (2.8mL, 2.8mmol), 于室温下搅拌 3 小时, TLC 监测反应

完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到褐色油状物6-氯-4-((3-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(85-e,240mg,0.56mmol,80%yield)。MS Calcd:424.10; MS Found:425.35 ($[M+H]^+$)。

[1046] 步骤5:将6-氯-4-((3-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(85-e,120mg,0.3mmol),环丙基甲酰胺(50g,0.6mmol),碳酸铯(190g,0.6mmol),XantPhos(26mg,0.045mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (27mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到125℃,搅拌3小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-(环丙基甲酰胺)-4-((3-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(85,20mg,0.04mmol,14%yield)。MS Calcd:473.17; MS Found:474.38 ($[M+H]^+$)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.82(s,1H),10.78(s,1H),9.98(s,1H),8.36(s,1H),7.87(s,1H),7.32-7.20(m,2H),6.70(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),3.73(s,3H),3.19(s,3H),3.10(s,3H),2.18-2.12(m,1H),1.99-1.92m,1H),1.07-0.97(m,2H),0.83-0.65(m,6H)。

[1047] 实施例86

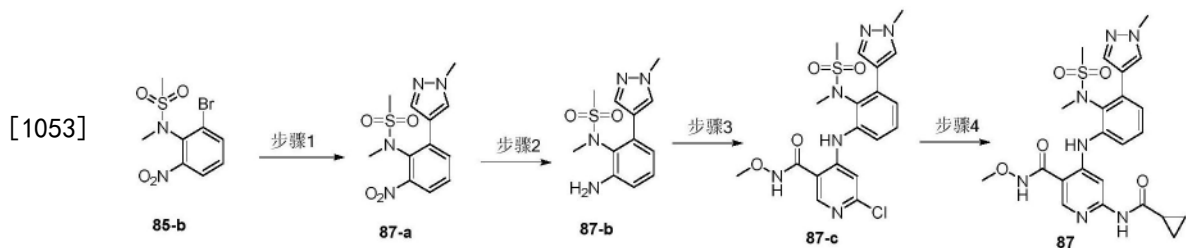
[1048] 4-((3-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(6-氟吡啶-2-基)-N-甲氧基烟酰胺



[1050] 步骤1:将6-氯-4-((3-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(85-e,120mg,0.3mmol),2-氨基-6-氟吡啶(67g,0.6mmol),碳酸铯(190g,0.6mmol),XantPhos(26mg,0.045mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (27mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到125℃,搅拌3小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((3-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(6-氟吡啶-2-基)-N-甲氧基烟酰胺(86,20mg,0.04mmol,14%yield)。MS Calcd:500.16; MS Found:499.28 ($[M-H]^-$)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.82(s,1H),10.02(d,J=5.4Hz,2H),8.35(s,1H),7.84-7.76(m,1H),7.57(s,1H),7.47(d,J=8.0Hz,1H),7.40(d,J=7.5Hz,1H),7.30(t,J=7.9Hz,1H),6.70(d,J=7.4Hz,1H),6.55(d,J=10.1Hz,1H),3.73(s,3H),3.23(s,3H),3.12(s,3H),2.16(dq,J=8.4,5.3,4.2Hz,1H),1.10-0.95(m,2H),0.89-0.80(m,1H),0.65(dt,J=9.0,4.5Hz,1H)。

[1051] 实施例87

[1052] 6-(环丙基甲酰胺)-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1054] 步骤1:将N-(2-溴-6-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(85-b, 0.25g, 0.8mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(220mg, 1.04mmol)、磷酸钾(424mg, 2mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.03g, 0.04mmol)依次加入8mL二氧六环/水(7/1)的混合溶液中。抽真空氮气置换3次,于110℃条件下搅拌6小时,TLC监测反应完成,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=2:1)分离纯化得N-甲基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-硝基苯基)甲磺酰胺(87-a, 0.16g, 0.51mmol, 64% yield)。MS Calcd:310.07;MS Found:311.21 ([M+H]⁺)。

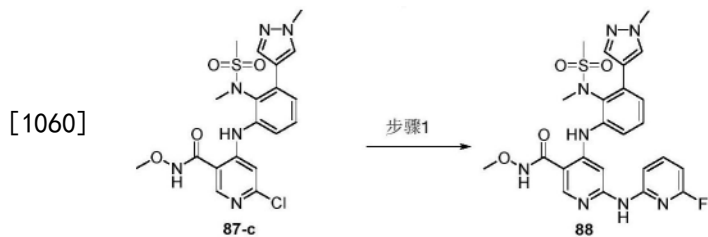
[1055] 步骤2:将N-甲基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-硝基苯基)甲磺酰胺(87-a, 0.16g, 0.51mmol)、氯化铵(0.25g, 4.7mmol)和铁粉(0.2g, 3.57mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析(PE:EA=1:2)分离纯化得N-(2-氨基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(87-b, 0.12g, 0.42mmol, 84% yield)。MS Calcd:280.10;MS Found:281.24 ([M+H]⁺)。

[1056] 步骤3:将N-(2-氨基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(87-b, 0.12g, 0.42mmol)、4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1, 100mg, 0.45mmol),加入到10ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.72ml, 1.72mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(EA),得到6-氯-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(87-c, 140mg, 0.56mmol, 80% yield)。MS Calcd:464.10;MS Found:465.38 ([M+H]⁺)。

[1057] 步骤4:将6-氯-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(87-c, 70mg, 0.15mmol),环丙甲酰胺(25mg, 0.3mmol),碳酸铯(100mg, 0.3mmol),XantPhos(26mg, 0.045mmol)和Pd₂(dba)₃(27mg, 0.03mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到125℃,搅拌3小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-(环丙基甲酰胺)-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(87, 10mg, 0.019mmol, 12% yield)。MS Calcd:513.18;MS Found:514.35 ([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.83(s, 1H), 10.79(s, 1H), 10.01(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.43-7.37(m, 2H), 7.33(dd, J=6.4, 3.2Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.72(s, 3H), 3.14(s, 3H), 2.82(s, 3H), 1.95-1.92(m, 1H), 0.76-0.74(m, 4H)。

[1058] 实施例88

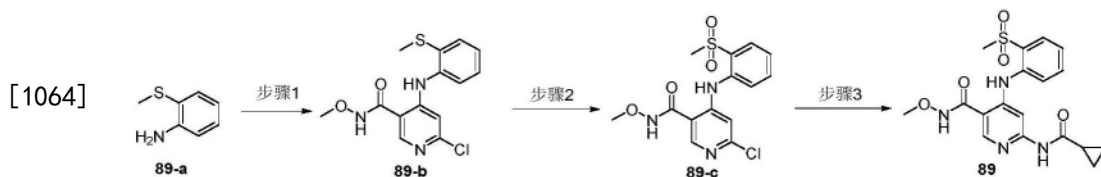
[1059] 6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1061] 步骤1将6-氯-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(87-c, 70mg, 0.15mmol), 2-氨基-6氟吡啶(35mg, 0.3mmol), 碳酸铯(100mg, 0.3mmol), XantPhos(26mg, 0.045mmol)和Pd₂(dba)₃(27mg, 0.03mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空, 用氮气置换, 升温到125℃, 搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(88, 10mg, 0.019mmol, 12% yield)。MS Calcd: 540.17; MS Found: 541.37 ([M+H]⁺)。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 2H), 6.55 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.86 (s, 3H)。

[1062] 实施例89

[1063] 6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲磺酰基)苯基)氨基)烟酰胺



[1065] 步骤1: 将2-氨基茴香硫醚(89-a, 280mg, 2mmol), 4,6-二氯-N-甲氧基烟酰胺(int-1, 440mg, 2mmol), 加入到10ml无水四氢呋喃中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(8ml, 8mmol), 于室温下搅拌3小时, 用盐酸(1N)调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1), 得到6-氯-N-甲氧基4-((2-甲硫基)苯基)氨基)烟酰胺(32226-b, 300mg, 0.9mmol, 46% yield)。MS Calcd: 323.80; MS Found: 324.22 ([M+H]⁺)。

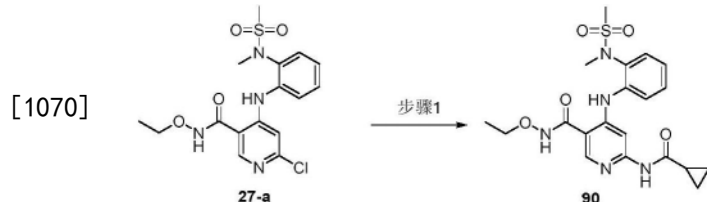
[1066] 步骤2: 将6-氯-N-甲氧基4-((2-甲硫基)苯基)氨基)烟酰胺(89-b, 300mg, 0.9mmol)加入双氧水(2mL, 19.5mmol)和醋酸(3.2mL)的混合溶液中, 然后分批加入钨酸钠(321mg, 0.97mmol), 于室温搅拌30分钟, TLC监测反应完成, 向反应液中加入水(20mL)和乙酸乙酯(20mL), 分离有机相, 有机相用硫代硫酸钠溶液(20mL x 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析(EA)分离纯化得6-氯-N-甲氧基4-((2-甲磺酰基)苯基)氨基)烟酰胺(89-c, 206mg, 0.58mmol, 64% yield)。MS Calcd: 355.79; MS Found: 356.17 ([M+H]⁺)。

[1067] 步骤3: 将6-氯-N-甲氧基4-((2-甲磺酰基)苯基)氨基)烟酰胺(89-c, 106mg, 0.3mmol), 环丙甲酰胺(50mg, 0.60mmol), 碳酸铯(195mg, 0.6mmol), Xantphos(26mg, 0.045mmol)和Pd₂(dba)₃(27mg, 0.03mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空, 用氮气置换, 升温到125℃, 搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:10)得到标题化合物:6-(环丙甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-甲磺酰基)苯基)氨基)烟酰胺

(89,30mg,0.07mmol,25%yield)。MS Calcd:404.44;MS Found:405.28 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ 11.86 (s,1H),10.88 (s,1H),10.34 (s,1H),8.43 (s,1H),7.98 (s,1H),7.93 (dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.75-7.70 (m,1H),7.65 (dd,J=8.0,1.2Hz,1H),7.41-7.36 (m,1H),3.72 (s,3H),3.15 (s,3H),2.00-1.91 (m,1H),0.79-0.73 (m,4H)。

[1068] 实施例90

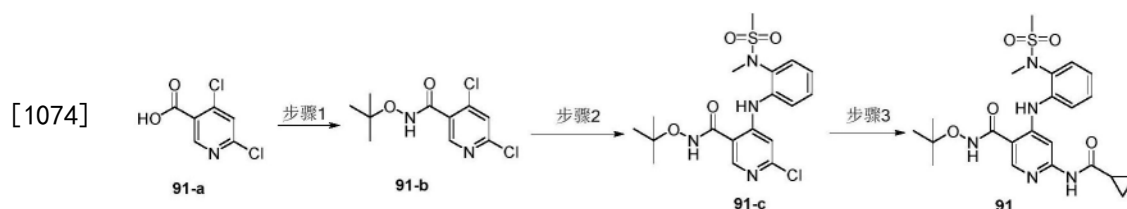
[1069] 4-6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1071] 步骤1:6-氯-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(27-a,80mg,0.20mmol),环丙甲酰胺(22mg,0.26mmol),碳酸铯(127mg,0.39mmol),XantPhos(30mg,0.04mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (24mg,0.026mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得标题化合物:4-6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(90,40mg,0.089mmol,44%yield)。MS Calcd:447;MS Found:448 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ 11.68 (s,1H),10.77 (s,1H),10.01 (s,1H),8.35 (s,1H),7.94 (s,1H),7.56 (d,J=8.0,1H),7.47 (d,J=8.0Hz,1H),7.39 (t,J=8.0Hz,1H),7.21 (t,J=8.0Hz,1H),3.94 (q,J=7.02Hz,2H),3.14 (s,3H),3.10 (s,3H),1.98-1.95 (m,1H),1.23 (t,J=7.2Hz,3H),0.78-0.73 (m,2H),0.64-0.60 (m,2H)。

[1072] 实施例91

[1073] N-(叔丁氧基)-6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1075] 步骤1:1)将4,6-二氯烟酸(91-a,500mg,2.65mmol)溶于DCM(5mL)中,缓慢滴加草酰氯(401mg,2.86mmol),室温反应3h。将反应液浓缩得到粗品,直接用于下一步。2)将4,6-二氯烟酰氯(2.65mmol)加入到乙酸乙酯中(5ml),叔丁氧基胺(255mg,2.86mmol)和碳酸钾(719mg,5.21mmol)加入到纯水中(1ml),加入到反应液中室温搅拌2h,将反应液浓缩拌样,柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得N-(叔丁氧基)-4,6-二氯烟酰胺(91-b,650mg,2.46mmol,93%yield)。MS Calcd:262;MS Found:263 ($[M+H]^+$)。

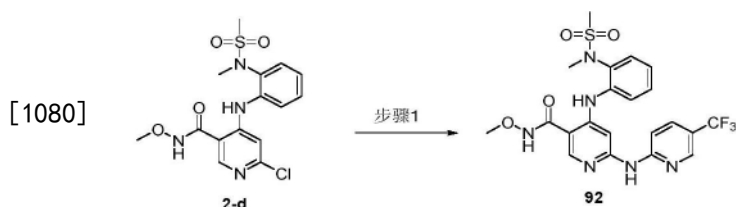
[1076] 步骤2:将N-(叔丁氧基)-4,6-二氯烟酰胺(91-b,263mg,1.00mmol),N-(2-氨基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(200mg,1.00mmol),加入到5ml无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2ml,2.00mmol),于室温下搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10ml乙酯萃,合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到N-(叔丁氧基)-6-氯-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(91-c,50mg,

0.12mmol, 12% yield)。MS Calcd: 426; MS Found: 427 ($[M+H]^+$)。

[1077] 步骤3: N-(叔丁氧基)-6-氯-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 (91-c, 50mg, 0.12mmol), 环丙甲酰胺 (22mg, 0.26mmol), 碳酸铯 (127mg, 0.39mmol), XantPhos (30mg, 0.04mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (24mg, 0.026mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120℃, 搅拌 2 小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH: DCM=1:20) 得到标题化合物: N-(叔丁氧基)-6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 (91, 6mg, 0.013mmol, 11% yield)。MS Calcd: 475; MS Found: 476 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 0.77-0.74 (m, 2H), 0.66-0.59 (m, 2H)。

[1078] 实施例92

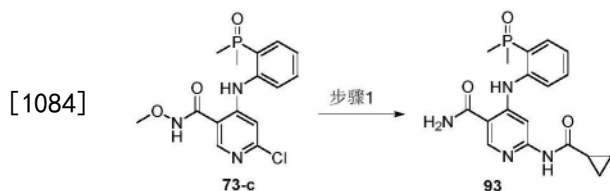
[1079] N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)烟酰胺



[1081] 步骤1: 6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 (2-d, 120℃, 0.31mmol), 5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (81mg, 0.50mmol), 碳酸铯 (326mg, 1.00mmol), XantPhos (28.56mg, 0.06mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (27.45mg, 0.03mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120℃, 搅拌 2 小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板得到 N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)烟酰胺 (92, 20mg, 0.039mmol, 13% yield)。MS Calcd: 510; MS Found: 511 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (br, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.48 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)。

[1082] 实施例93

[1083] 6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(二甲基氧磷基)苯基)氨基)烟酰胺

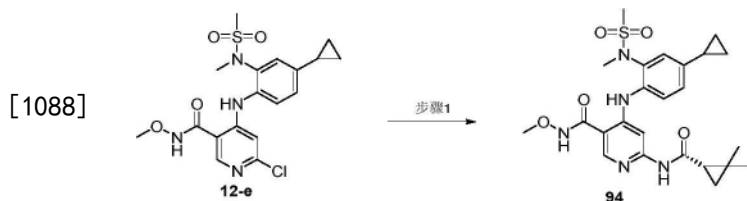


[1085] 步骤3: 将 6-氯-4-((2-(二甲基氧磷基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (73-c, 40mg, 0.11mmol), 环丙甲酰胺 (22mg, 0.26mmol), 碳酸铯 (150mg, 0.46mmol), Xantphos (25mg, 0.04mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (27mg, 0.03mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 140℃, 搅拌 8 小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板 (MeOH: DCM=1:20) 得

到标题化合物:6-(环丙甲酰胺基)-4-((2-(二甲基氧磷基)苯基)氨基)烟酰胺(93,10mg,0.026mmol,24%yield)。MS Calcd:372.36;MS Found:373.32([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.73(s,1H),10.68(s,1H),8.61(s,1H),8.15(s,1H),7.90-7.83(m,1H),7.65(s,1H),7.60(t,J=7.6Hz,1H),7.49(s,1H),7.44(s,1H),7.38(d,J=7.6Hz,1H),1.97-1.92(m,1H),1.65(s,3H),1.62(s,3H),0.78-0.74(m,4H)。

[1086] 实施例94

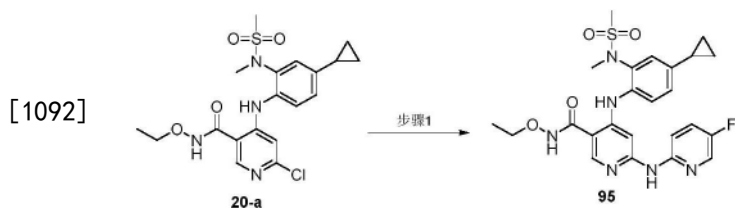
[1087] (S)-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(2,2-二甲基环丙基-1-甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺



[1089] 步骤1:6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(12-e,157mg,0.33mmol),(S)-2,2-二甲基环丙-1-羧酰胺(35mg,0.33mmol),碳酸铯(326mg,1.00mmol),XantPhos(28.56mg,0.06mmol)和Pd₂(dba)₃(27.45mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板得标题化合物:(S)-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(2,2-二甲基环丙基-1-甲酰胺基)-N-甲氧基烟酰胺(94,15mg,0.030mmol,10%yield)。MS Calcd:501;MS Found:502([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.75(s,1H),10.57(s,1H),9.92(s,1H),8.30(s,1H),7.84(s,1H),7.35(d,J=8.4Hz,1H),7.26(d,J=2.0Hz,1H),7.10(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),3.71(s,3H),3.12(s,3H),3.08(s,3H),2.02-1.93(m,1H),1.84(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),1.11(s,3H),1.07(s,3H),0.98-0.92(m,3H),0.77-0.71(m,3H)。

[1090] 实施例95

[1091] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺

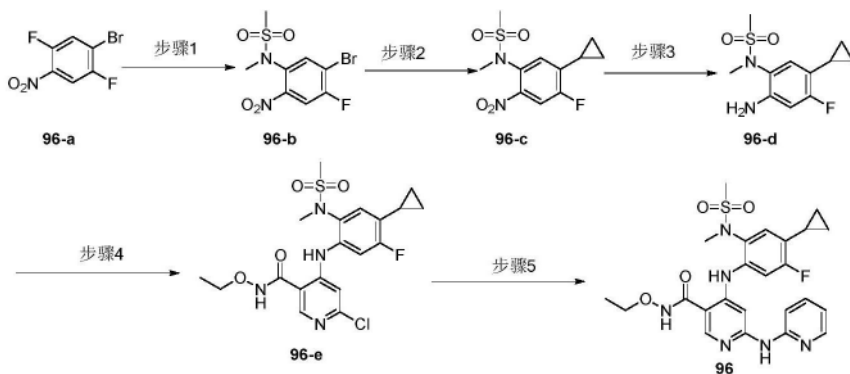


[1093] 步骤1:6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a,153.65mg,0.35mmol),2-氨基-5-氟吡啶(39.2mg,0.35mmol),碳酸铯(228.2mg,0.70mmol),XantPhos(28.56mg,0.06mmol)和Pd₂(dba)₃(27.45mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化得标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(95,22mg,0.037mmol,13%yield)。MS Calcd:514;MS Found:515([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.53(s,1H),9.87(s,1H),9.75(s,1H),8.28(s,1H),8.13(d,J=2.8Hz,1H),7.71-7.59(m,2H),7.45(d,J=9.2Hz,2H),7.26(d,J=

2.4Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 3.93 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.00-0.96 (m, 2H), 0.74-0.72m, 2H)。

[1094] 实施例96

[1095] 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡啶-2-基氨基)烟酰胺



[1097] 步骤1:将1-溴-2,5-二氟-4-硝基苯(96-a, 1185mg, 5.00mmol), N-甲基甲磺酰胺e (545mg, 5.00mmol) 和碳酸钾(1380mg, 5.00mmol), 加入到50ml无水乙腈中, 于90℃下搅拌回流2小时, 将反应液减压旋干, 向其中加入50ml水, 并用乙酸乙酯萃取(30mlx3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后得到N-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(96-b, 1532.30mg, 4.70mmol, 94%yield)。MS Calcd: 326; MS Found: 327 ([M+H]⁺)。

[1098] 步骤2: N-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(96-b, 1532.30mg, 4.70mmol), 环丙基硼酸(435mg, 5mmol), 碳酸铯(3260mg, 10.00mmol), 和Pd(dppf)Cl₂ (457.5mg, 0.5mmol) 加入到无水二氧六环(20ml)和水(5ml)中并抽真空, 用氮气置换, 升温到100℃, 搅拌2小时, 向反应液中加入20ml水, EA萃取(10ml*3), 玻璃硅胶柱纯化, PE:EA=2:1时得到产物。N-(5-环丙基-4-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(96-c, 120℃.63mg, 4.2mmol, 89.3%yield)。MS Calcd: 288; MS Found: 289 ([M+H]⁺)。

[1099] 步骤3: N-(5-环丙基-4-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(96-c, 120℃.63mg, 4.2mmol) 加入到20ml甲醇中, 加入100mg Pd/C中, 室温反应2h。过滤除去Pd/C, 减压旋蒸除去甲醇, 得到产物N-(2-氨基-5-环丙基-4-氟苯基)-N-甲基甲磺酰胺(96-d, 1032.20mg, 4.0mmol, 95.2%yield)。MS Calcd: 258; MS Found: 259 ([M+H]⁺)。

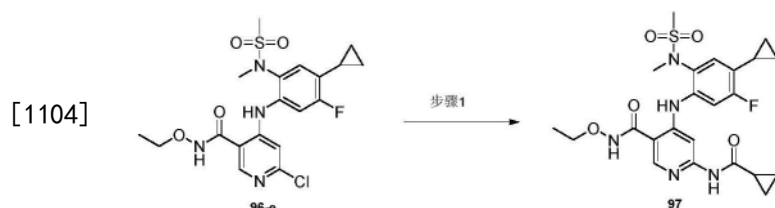
[1100] 步骤4: 将N-(2-氨基-5-环丙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(96-d, 946mg, 4mmol), N-(2-氨基-5-环丙基-4-氟苯基)-N-甲基甲磺酰胺(35109-d, 1032.20mg, 4.0mmol), 加入到20ml无水四氢呋喃中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(10ml, 10.00mmol), 于室温下搅拌2小时, 用盐酸(1N)调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取(10mlx3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1), 得到6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(96-e, 1007.70mg, 2.21mmol, 55.25%yield)。MS Calcd: 456; MS Found: 457 ([M+H]⁺)。

[1101] 步骤5: 6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(96-e, 278mg, 0.5mmol), pyridin-2-amine(47mg, 0.5mmol), 碳酸铯(326mg, 1.0mmol), XantPhos(57.6mg, 0.1mmol) 和Pd₂(dba)₃(45.5mg, 0.05mmol) 加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空, 用氮气置换, 升温到120℃, 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色

谱制备板得到标题化合物:4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡啶-2-基氨基)烟酰胺 (96, 35mg, 0.068mmol, 13.6% yield)。MS Calcd: 514; MS Found: 515 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 3.93 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.00-0.97 (m, 2H), 0.80-0.77 (m, 2H)。

[1102] 实施例97

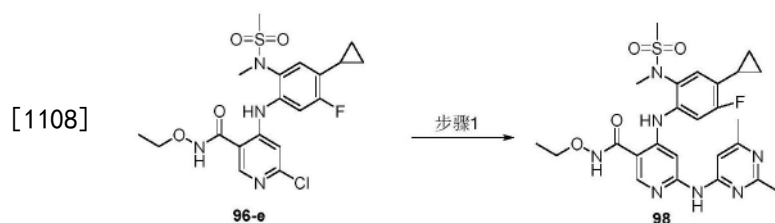
[1103] 6-(环丙甲酰胺基)-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1105] 步骤1: 6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (96-e, 278mg, 0.5mmol), 环丙甲酰胺 (43mg, 0.5mmol), 碳酸铯 (326mg, 1.0mmol), XantPhos (57.6mg, 0.1mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (45.5mg, 0.05mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 $120^\circ C$, 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板得标题化合物: 6-(环丙甲酰胺基)-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (97, 25mg, 0.050mmol, 10.0% yield)。MS Calcd: 505; MS Found: 506 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.26 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.93 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.99-0.96 (m, 2H), 0.82-0.76 (m, 6H)。

[1106] 实施例98

[1107] 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺

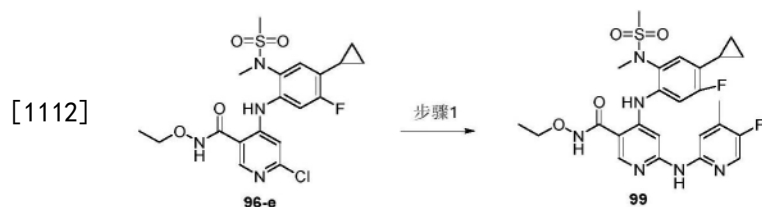


[1109] 步骤1: 6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (96-e, 278mg, 0.5mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺 (62mg, 0.5mmol), 碳酸铯 (326mg, 1.0mmol), XantPhos (57.6mg, 0.1mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (45.5mg, 0.05mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 $120^\circ C$, 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化得到标题化合物: 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (98, 20mg, 0.037mmol, 7.36% yield)。

MS Calcd:543;MS Found:544 ($[M+H]^+$). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.54 (br, 2H), 7.38 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.95 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.53 (s, 6H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H)。

[1110] 实施例99

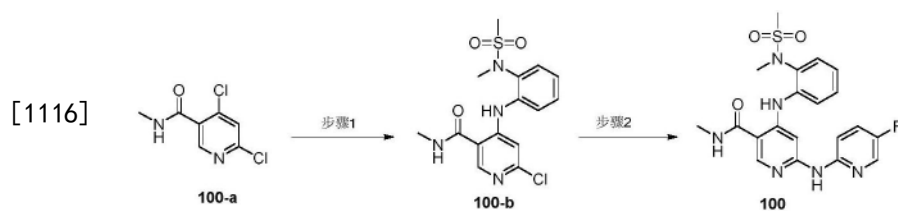
[1111] 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺



[1113] 步骤1:6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(96-e, 278mg, 0.5mmol), 5-氟-4-甲基-2-氨基吡啶(63mg, 0.5mmol), 碳酸铯(326mg, 1.0mmol), XantPhos(57.6mg, 0.1mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (45.5mg, 0.05mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化得标题化合物:4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(99, 45mg, 0.085mmol, 16.5%yield)。MS Calcd:546;MS Found:547 ($[M+H]^+$). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.94 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.46 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.95 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.05-1.01 (m, 2H), 0.85-0.83 (m, 2H)。

[1114] 实施例100

[1115] 6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



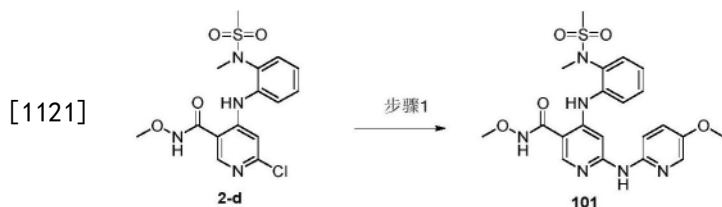
[1117] 步骤1:将N-(2-氨基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(101mg, 0.50mmol), 4,6-二氯-N-甲基烟酰胺(100-a, 102.0mg, 0.5mmol), 加入到5ml无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2ml, 2.00mmol),于室温下搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10mlx3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1)得到6-氯-N-甲基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(100-b, 98.12mg, 0.27mmol, 54%yield)。MS Calcd:368;MS Found:369 ($[M+H]^+$)。

[1118] 步骤2:6-氯-N-甲基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(100-b, 98.12mg, 0.27mmol), 5-氟-2-氨基吡啶(33.60mg, 0.30mmol), 碳酸铯(326mg, 1.00mmol), XantPhos(28.56mg, 0.06mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (27.45mg, 0.03mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制

备板得到标题化合物:6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(100,30mg,0.065mmol,21.74%yield)。MS Calcd:460;MS Found:461([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.57(s,1H),9.79(s,1H),8.51-8.40(m,2H),8.35(s,1H),8.14(d,J=3.2Hz,1H),7.71-7.60(m,3H),7.54-7.42(m,2H),7.19-7.15(m,1H),3.15(s,3H),2.14(s,3H),2.54(s,3H)。

[1119] 实施例101

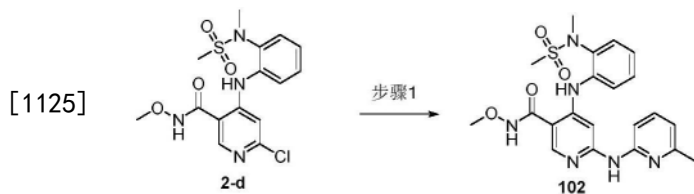
[1120] N-甲氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1122] 步骤1:在50ml单口瓶中加入6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(2-d,150mg,0.39mmol),5-甲氧基吡啶-2-胺(96.9mg,0.78mmol),XantPhos(113mg,0.2mmol),1,4-二氧六环3ml,CS₂CO₃(325.8mg,1.17mmol),N₂置换2次后加入Pd(dba)₂(89.4mg,0.098mmol)。加完N₂置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析。DCM/MeOH(50/1~30/1)(每100ml混合溶剂加0.1ml醋酸)得到标题化合物:N-甲氧基-6-((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(101,30mg,0.06mmol,16%yield)。MS Calcd:472;MS Found:473([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.65(s,1H),10.09(s,1H),9.59(s,1H),8.28(s,1H),7.88(d,J=3.2Hz,1H),7.67(s,1H),7.63(d,J=8.4Hz,1H),7.55(dd,J=8.4,6.4Hz,2H),7.48-7.44(m,1H),7.36(dd,J=9.2,3.2Hz,1H),7.18(t,J=7.6Hz,1H),3.77(s,3H),3.71(s,3H),3.16(s,3H),3.14(s,3H)。

[1123] 实施例102

[1124] N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺

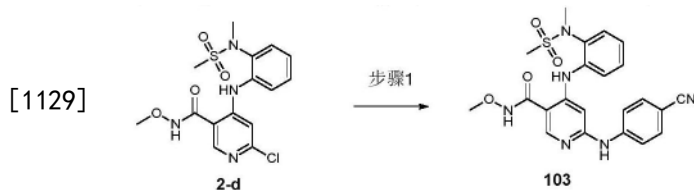


[1126] 步骤1:在50ml单口瓶中加入6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(2-d,150mg,0.39mmol),6-甲基吡啶-2-胺(84.4mg,0.78mmol),XantPhos(113mg,0.2mmol),1,4-二氧六环3ml,CS₂CO₃(325.8mg,1.17mmol),N₂置换2次后加入Pd(dba)₂(89.4mg,0.098mmol)。加完N₂置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析得标题化合物:N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(102,30mg,0.06mmol,16%yield)。MS Calcd:456;MS Found:457([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ9.90(s,1H),8.28(s,1H),8.03(s,1H),7.69(d,J=8.0Hz,1H),7.52-7.36(m,4H),7.20(t,J=

7.6Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[1127] 实施例103

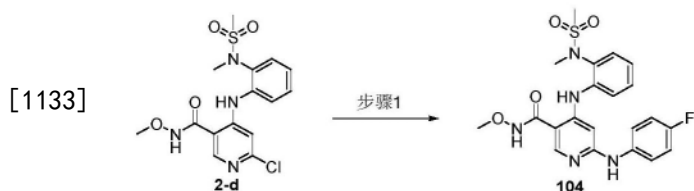
[1128] 6-((4-氰基苯基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1130] 步骤1: 在50ml单口瓶中加入6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 (2-d, 150mg, 0.39mmol), 4-氨基苄腈 (70mg, 0.58mmol), XantPhos (113mg, 0.2mmol), 1,4-二氧六环3ml, CS_2CO_3 (325.8mg, 1.17mmol), N_2 置换2次后加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (89.4mg, 0.098mmol)。加完 N_2 置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全 (DCM/MeOH: v/v=15/1)。将体系冷却后, 直接硅胶拌样柱层析 (DCM/MeOH: v/v=50/1~30/1)。得到标题化合物: 6-((4-氰基苯基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺。 (103, 30mg, 0.06mmol, 16% yield)。MS Calcd: 466; MS Found: 467 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (br, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.50 (dd, J=8.0, 4.0Hz, 2H), 7.40 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.08 (s, 3H)。

[1131] 实施例104

[1132] 6-((4-氟苯基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

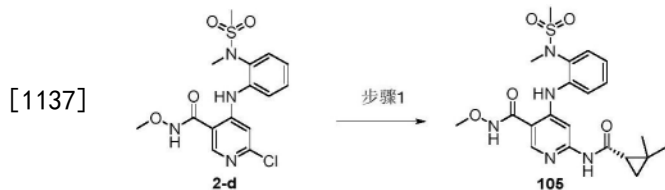


[1134] 步骤1: 在50ml单口瓶中加入6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 (2-d, 150mg, 0.39mmol), 4-氟苯胺 (65mg, 0.58mmol), XantPhos (113mg, 0.2mmol), 1,4-二氧六环3ml, CS_2CO_3 (325.8mg, 1.17mmol), N_2 置换2次后加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (89.4mg, 0.098mmol)。加完 N_2 置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全 (DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后, 直接硅胶拌样柱层析 (DCM/MeOH: v/v=50/1~30/1) 得标题化合物: 6-((4-氟苯基)氨基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 (104, 30mg, 0.06mmol, 16% yield)。MS Calcd: 459; MS Found: 460 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{Methanol}-d_4$) δ 8.17 (s, 1H), 7.88-7.77 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.05 (s, 3H)。

[1135] 实施例105

[1136] (S)-6-(2,2-二甲基环丙基-1-甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

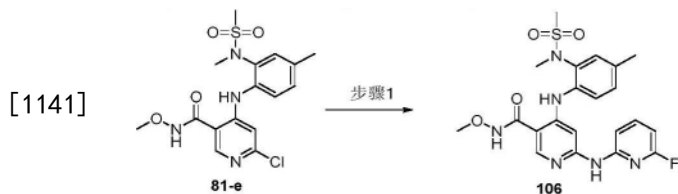
基) 苯基) 氨基) 烟酰胺



[1138] 步骤1: 在100ml单口瓶中依次加入6-氯-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) 烟酰胺 (2-d, 150mg, 0.39mmol), (S)-2,2-二甲基环丙烷-1-羧酰胺 (66.2mg, 0.59mmol), XantPhos (113mg, 0.2mmol), 1,4-二氧六环2ml和 CS_2CO_3 (325.8mg, 1.17mmol), N_2 置换5次后加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (72mg, 0.079mmol). 加完后 N_2 保护下120℃反应6h。TLC检测反应完全 (DCM/MeOH=20/1)。将体系冷却后水洗, DCM萃取三次, 干燥, 浓缩, 拌样柱层析 (DCM/MeOH:v:v=50/1~30/1) 得标题化合物: (S)-6-((2,2-二甲基环丙烷-1-甲酰胺基)-N-甲氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) 烟酰胺 (105, 30mg, 0.06mmol, 16% yield)。MS Calcd: 461; MS Found: 462 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1139] 实施例106

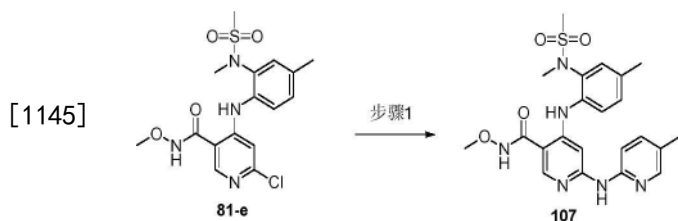
[1140] 6-((6-氟吡啶-2-基) 氨基)-N-甲氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) 烟酰胺



[1142] 步骤4: 在50ml单口瓶中依次加入6-氯-N-甲氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) 烟酰胺 (81-e, 140mg, 0.35mmol), 6-氟吡啶-2-胺 (79mg, 0.70mmol), XantPhos (81mg, 0.09mmol), CS_2CO_3 (344mg, 1.05mmol), 1,4-二氧六环3ml, N_2 置换2次后加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (97mg, 0.1mmol)。加完 N_2 置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全 (DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后, 直接硅胶拌样柱层析 (DCM/MeOH=50/1~30/1) 标题化合物: 6-((6-氟吡啶-2-基) 氨基)-N-甲氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) 烟酰胺 (106, 75mg, 0.16mmol, 45.7% yield)。MS Calcd: 474; MS Found: 475 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.12 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.79 (q, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.37 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.55 (dd, $J=8.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

[1143] 实施例107

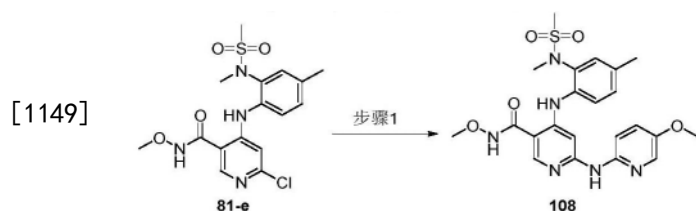
[1144] N-甲氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基)-6-((5-甲基吡啶-2-基) 氨基) 烟酰胺



[1146] 步骤1:在50ml单口瓶中加入6-氯-N-甲氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(81-e,140mg,0.35mmol),5-甲基吡啶-2-胺(87mg,0.70mmol),XantPhos(81mg,0.09mmol), CS_2CO_3 (344mg,1.05mmol),1,4-二氧六环3ml, N_2 置换2次后加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (97mg,0.1mmol)。加完 N_2 置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得标题化合物:N-甲氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(107,80mg,0.17mmol,48.6%yield)。MS Calcd:470;MS Found:471($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.02(s,1H),9.56(s,1H),8.30(s,1H),7.98(s,1H),7.72-7.69(m,1H),7.53-7.17(m,6H),3.70(s,3H),3.14(s,3H),3.12(s,3H),2.35(s,3H),2.19(s,3H)。

[1147] 实施例108

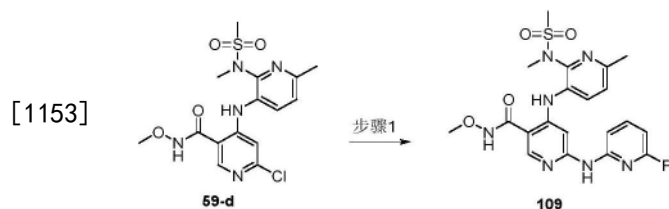
[1148] N-甲氧基-6-(((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1150] 步骤1:在50ml单口瓶中加入6-氯-N-甲氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(81-e,120mg,0.3mmol),5-甲氧基吡啶-2-胺(75mg,0.6mmol),XantPhos(69.8mg,0.12mmol), CS_2CO_3 (295mg,0.9mmol),1,4-二氧六环3ml, N_2 置换2次后加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (82.8mg,0.09mmol)。加完 N_2 置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得标题化合物:N-甲氧基-6-(((5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(108,80mg,0.16mmol,53%yield)。MS Calcd:486;MS Found:487($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.62(s,1H),9.94(s,1H),9.52(s,1H),8.26(s,1H),7.88(d,J=3.2Hz,1H),7.57(d,J=9.2Hz,1H),7.52(s,1H),7.48(d,J=8.4Hz,1H),7.37-7.34(m,2H),7.27(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),3.77(s,3H),3.71(s,3H),3.14(s,3H),3.12(s,3H),2.35(s,3H)。

[1151] 实施例109

[1152] 6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺

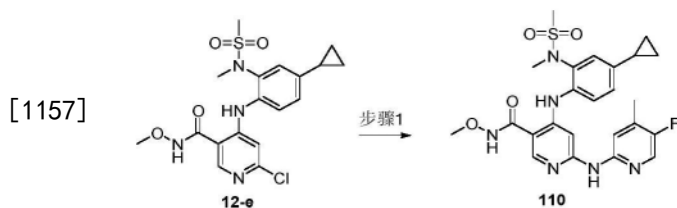


[1154] 步骤4:在50ml单口瓶中加入6-氯-N-甲氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(59-d,150mg,0.38mmol),6-氟吡啶-2-胺(84mg,0.76mmol),XantPhos(87mg,0.15mmol), CS_2CO_3 (367mg,1.13mmol),1,4-二氧六环3ml, N_2 置换2次后加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (103mg,0.11mmol)。加完 N_2 置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=

15/1)。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得标题化合物:6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(109,76mg,0.16mmol,42%yield)。MS Calcd:475;MS Found:476([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.74(s,1H),10.07(s,1H),10.02(s,1H),8.35(s,1H),7.98(d,J=8.0Hz,1H),7.80(q,J=8.0Hz,1H),7.55(s,1H),7.46(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),6.57(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),3.73(s,3H),3.32(s,3H),3.21(s,3H),2.49(s,3H)。

[1155] 实施例110

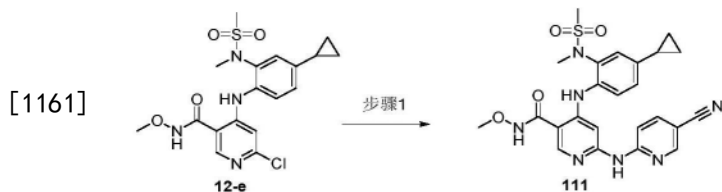
[1156] 4-((6-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[1158] 步骤1:在50ml单口瓶中加入6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(12-e,80mg,0.19mmol),5-氟-4-甲基吡啶-2-胺(46mg,0.38mmol) XantPhos(44mg,0.07mmol),CS₂CO₃(184mg,0.57mmol),1,4-二氧六环3ml,N₂置换2次后加入Pd(dba)₂(52mg,0.057mmol)。加完N₂置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得标题化合物:4-((6-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(110,30mg,0.06mmol,32%yield)。MS Calcd:515;MS Found:516([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.66(s,1H),9.92(s,1H),9.70(s,1H),8.29(s,1H),8.04(s,1H),7.54(d,J=9.6,1H),7.46(d,J=8.4Hz,2H),7.26(d,J=2.0Hz,1H),7.15(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),3.71(s,3H),3.14(s,3H),3.12(s,3H),2.23(s,3H),2.00-1.94(m,1H),1.01-0.97(m,2H),0.75-0.71(m,2H)。

[1159] 实施例111

[1160] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺

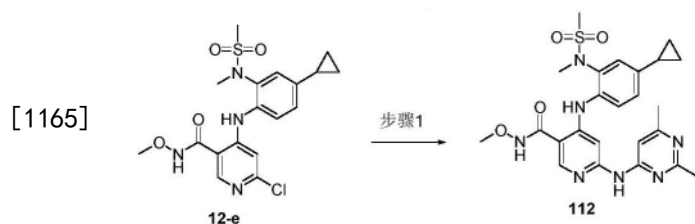


[1162] 步骤1:在50ml单口瓶中依次加入6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺(12-e,80mg,0.19mmol),5-氰基吡啶-2-胺(44mg,0.38mmol),XantPhos(44mg,0.07mmol),CS₂CO₃(184mg,0.57mmol),1,4-二氧六环3ml,N₂置换2次后加入Pd(dba)₂(52mg,0.057mmol)。加完N₂置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-N-甲氧基

烟酰胺 (111, 30mg, 0.06mmol, 33% yield)。MS Calcd: 520; MS Found: 521 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 2H), 0.76-0.73 (m, 2H)。

[1163] 实施例112

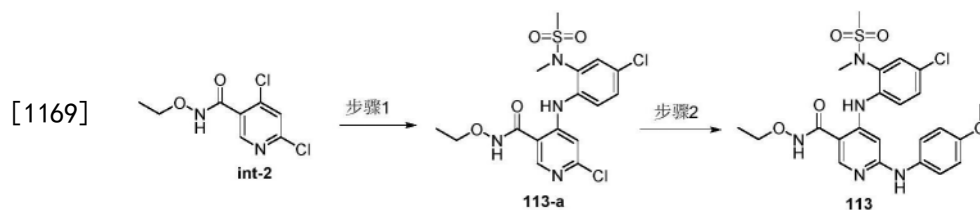
[1164] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺



[1166] 步骤1: 在50ml单口瓶中加入6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (12-e, 80mg, 0.19mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺 (46mg, 0.38mmol), XantPhos (44mg, 0.07mmol), CS_2CO_3 (184mg, 0.57mmol), 1,4-二氧六环3ml, N_2 置换2次后加入 $Pd(dba)_2$ (52mg, 0.057mmol)。加完 N_2 置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全 (DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后, 直接硅胶拌样柱层析 (DCM/MeOH 50/1~30/1) 得标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-甲氧基烟酰胺 (112, 30mg, 0.06mmol, 33% yield)。MS Calcd: 511; MS Found: 512 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.76-11.64 (m, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.73-0.65 (m, 2H)。

[1167] 实施例113

[1168] 4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((4-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺



[1170] 步骤1: 在100mL两口瓶中依次加入4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺 (int-2, 1.5g, 6.4mmol), N-(2-氨基-5-氯苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (1.8g, 7.72mmol), 加入5mL无水DMA做溶剂, 室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液 (19mL, 1mmol/mL), 继续室温下搅拌2h。TLC检测反应完全, 用盐酸 (1N) 调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取 (30mL乙酯萃, 合并有机层, 经干燥浓缩后用硅胶柱层析 (PE:EA=2:1) 纯化得6-氯-4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (113-a, 1.65g, 3.77mmol, 59% yield)。MS Calcd: 432; MS Found: 433 ($[M+H]^+$)。

[1171] 步骤2:在50ml单口瓶中加入6-氯-4-((4-氯-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(113-a,140mg,0.33mmol),4-甲氧基-2-氨基吡啶(82mg,0.66mmol),XantPhos(78mg,0.14mmol),CS₂CO₃(327mg,0.99mmol),1,4-二氧六环3ml,N₂置换2次后加入Pd(dba)₂(92mg,0.1mmol)。加完N₂置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得标题化合物:4-((4-氯-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((4-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(113,120mg,0.28mmol,85%yield)。MS Calcd:519;MS Found:520([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.58(s,1H),10.10(s,1H),9.61(s,1H),8.31(s,1H),7.93(d,J=2.8Hz,1H),7.76-7.53(m,6H),7.36(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),3.93(q,J=6.8Hz,2H),3.78(s,3H),3.17(s,6H),1.22(t,J=6.8Hz,3H)。

[1172] 实施例114

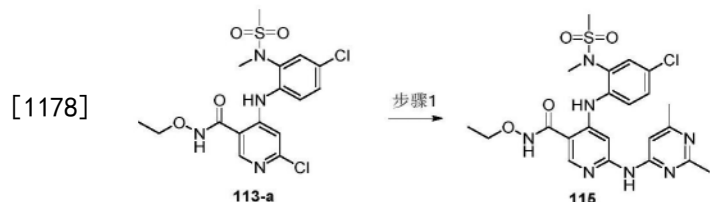
[1173] 4-((4-氯-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺



[1175] 步骤1:在50ml单口瓶中加入6-氯-4-((4-氯-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(113-a,140mg,0.33mmol),5-氰基吡啶-2-胺(80mg,0.66mmol),XantPhos(78mg,0.14mmol),CS₂CO₃(327mg,0.99mmol),1,4-二氧六环3ml,N₂置换2次后加入Pd(dba)₂(92mg,0.1mmol)。加完N₂置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得标题化合物:4-((4-氯-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(114,120mg,0.28mmol,85%yield)。MS Calcd:515;MS Found:516([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.70(s,1H),10.39(s,1H),10.11(s,1H),8.67(d,J=2.4Hz,1H),8.38(s,1H),8.05(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.74-7.58(m,5H),3.95(q,J=7.2Hz,2H),3.17(s,3H),3.16(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

[1176] 实施例115

[1177] 4-((4-氯-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺

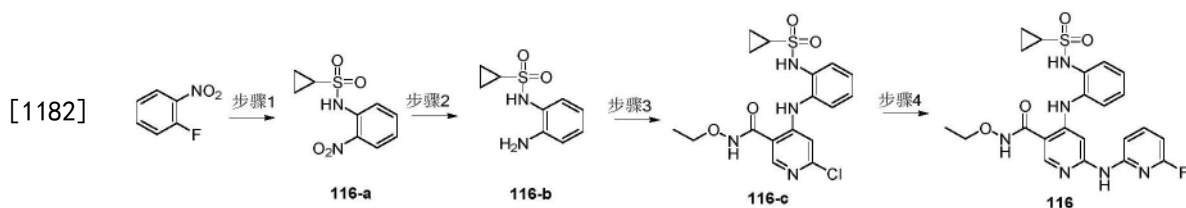


[1179] 步骤1:在50ml单口瓶中加入6-氯-4-((4-氯-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(113-a,140mg,0.33mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(83mg,0.66mmol),XantPhos(78mg,0.14mmol),CS₂CO₃(327mg,0.99mmol),1,4-二氧六环3ml,N₂置换2次后加入

$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (92mg, 0.1mmol)。加完 N_2 置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得标题化合物:4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(115, 100mg, 0.22mmol, 80% yield)。MS Calcd: 519; MS Found: 520 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.94 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1180] 实施例116

[1181] 4-((2-(环丙基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺



[1183] 步骤1:在100ml单口瓶中加入1-氟-2-硝基苯(500mg, 3.5mmol), N-甲基甲磺酰胺(546mg, 3.6mmol), DMF 20ml。 N_2 置换3次后加入 K_2CO_3 (1.47mg, 10.5mmol)后90.下反应3h。TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/1)。将体系水洗后乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,干燥,浓缩,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1~1/2)得到白色固体N-(2-硝基苯基)环丙磺酰胺(116-a, 800mg, 3.3mmol, 94% yield)。MS Calcd: 242; MS Found: 343 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1184] 步骤2:取N-(2-硝基苯基)环丙磺酰胺(116-a, 800mg, 3.3mmol)于100ml单口瓶, Pd/C (10%, 80mg, 0.33mmol), 室温下通入 H_2 反应5h。TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/1)。将体系过滤后乙酸乙酯洗涤滤饼三次,合并有机相,干燥,浓缩,得到白色固体N-(2-氨基苯基)环丙磺酰胺(116-b, 680mg, 3.2mmol, 97% yield)。MS Calcd: 212; MS Found: 213 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

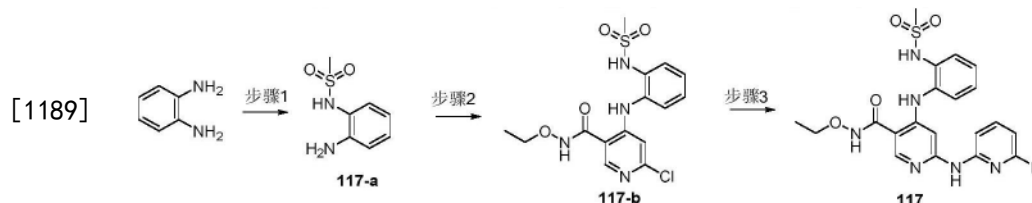
[1185] 步骤3:在100ml单口瓶中加入N-(2-氨基苯基)环丙磺酰胺(116-b, 680mg, 3.2mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2, 825mg, 3.3mmol), 无水四氢呋喃30ml, N_2 置换3次后缓慢滴剂LiHMDS (10ml, 9.9mmol), N_2 保护后室温下反应6h。TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/2)。将体系水洗后0.1mol/LHCl调到pH=5后乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,干燥,浓缩,拌样柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1~1/1)得到淡黄色固体6-氯-4-((2-(环丙基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(116-c, 500mg, 1.3mmol, 40% yield)。MS Calcd: 410; MS Found: 411 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1186] 步骤4:在50ml单口瓶中加入6-氯-4-((2-(环丙基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(116-c, 150mg, 0.35mmol), 6-氟吡啶-2-胺(82mg, 0.7mmol), XantPhos (85mg, 0.14mmol), 1,4-二氧六环3ml, CS_2CO_3 (358mg, 1.0mmol), N_2 置换2次后加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (100mg, 0.1mmol)。加完 N_2 置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得标题化合物:4-((2-(环丙基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(116, 30mg, 0.06mmol, 16% yield)。

yield)。MS Calcd:486;MS Found:485 ($[M-H]^-$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=8.4, 16.4$ Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.4, 16.4$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=8.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.95 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.88-2.60 (m, 1H)。

[1187] 实施例117

[1188] N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-4-((2-(甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



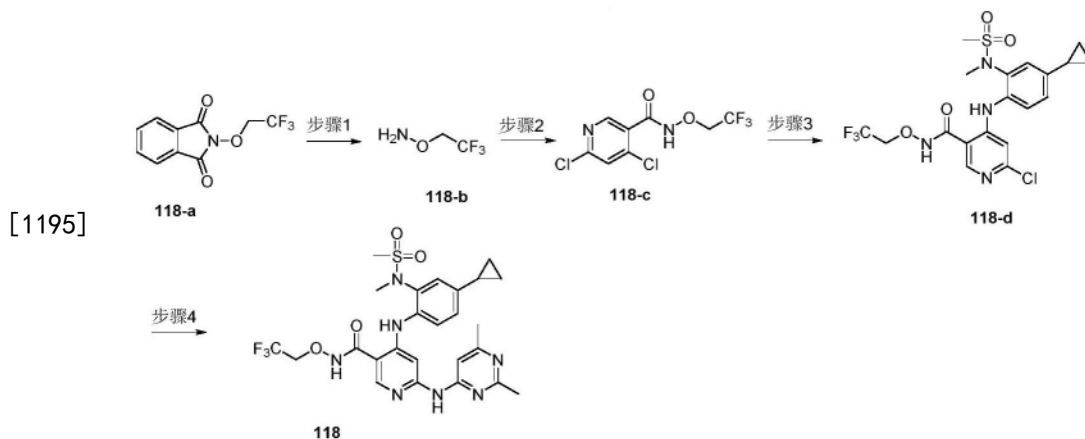
[1190] 步骤1:在100ml单口瓶中加入苯1,2-二胺(1g,7.2mmol),三乙胺(2.19g,18mmol),DCM20ml,冰水浴下缓慢滴加甲磺酰氯(825mg,7.2mmol)。后自然升温至室温下反应过夜。TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/1)。将体系水洗后0.1mol/LHCl调pH=5,乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,干燥,浓缩,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1~1/1)得到N-(2-氨基苯基)甲磺酰胺(117-a,700mg,3.7mmol,51%yield)。MS Calcd:186;MS Found:187 ($[M+H]^+$)。

[1191] 步骤2:在100ml单口瓶中加入N-(2-氨基苯基)甲磺酰胺(117-a,700mg,3.7mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,798mg,3.7mmol),四氢呋喃30ml, N_2 置换3次后缓慢滴剂LiHMDS(11ml,11.1mmol), N_2 保护后室温下反应6h.TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/2)。将体系水洗后0.1mol/LHCl调到pH=5后乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,干燥,浓缩,拌样柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1~1/1)得到淡黄色固体6-氯-N-乙氧基-4-((2-(甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(117-b,150mg,0.35mmol,10%yield)。MS Calcd:384;MS Found:385 ($[M+H]^+$)。

[1192] 步骤3:在50ml单口瓶中加入6-氯-N-乙氧基-4-((2-(甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(117-b,60mg,0.16mmol),6-甲基吡啶-2-胺(35mg,0.32mmol),XantPhos(36mg,0.04mmol),1,4-二氧六环3ml, CS_2CO_3 (153mg,0.48mmol), N_2 置换2次后加入Pd(dba) $_2$ (43mg,0.05mmol)。加完 N_2 置换3次后120℃反应4h.TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得到标题化合物:N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-4-((2-(甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(117,30mg,0.06mmol,16%yield)。MS Calcd:459;MS Found:460 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=8.4, 16.4$ Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 4H), 7.39 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.54 (dd, $J=8.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1193] 实施例118

[1194] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺



[1196] 步骤1:在100ml单口瓶中加入2-(2,2,2-三氟乙氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(118-a, 4g, 16.3mmol), DCM/MeOH=30ml/3ml, N_2 置换3次后冰水浴下缓慢滴加水合联氨(816mg, 16.3mmol), 后自然升温至室温下反应过夜。将体系水洗后0.1mol/L HCl调pH=6, 乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 干燥, 浓缩, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1~5/1)得白色固体0-(2,2,2-三氟乙基)羟胺(118-b, 2.0g, 13.3mmol, 81%yield)。MS Calcd:150;MS Found:151 ($[M+H]^+$)。

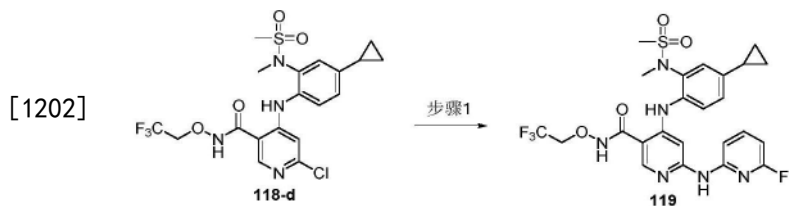
[1197] 步骤2:在100ml单口瓶中加入0-(2,2,2-三氟乙基)羟胺(1.1g, 7.3mmol), 4,6-二氯烟酰氯(118-b, 1.5g, 7.3mmol), K_2CO_3 (3g, 21.9mmol), H_2O (9ml), N_2 置换3次后将4,6-二氯烟酰氯(1.5g, 7.3mmol), 的乙酸乙酯(15ml)溶液缓慢滴到瓶中, 室温下反应3h。TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=2/1)。将体系水洗后乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 干燥, 浓缩, 拌样柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1~2/1)得到白色固体4,6-二氯-N-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺(118-c, 600mg, 3.1mmol, 42%yield)。MS Calcd:287;MS Found:288 ($[M+H]^+$)。

[1198] 步骤3:在50ml单口瓶中加入4,6-二氯-N-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺(118-c, 600mg, 3.1mmol), N-(2-氨基-5-环丙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(750mg, 3.1mmol), N_2 置换3次后缓慢滴剂LiHMDS(9.3ml, 9.3mmol), N_2 保护后室温下反应6h。TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/2)。将体系水洗后0.1mol/L HCl调到pH=5后乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 干燥, 浓缩, 拌样柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1~1/1)得到白色固体6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺(118-d, 120°C g, 0.24mmol, 8%yield)。MS Calcd:492;MS Found:493 ($[M+H]^+$)。

[1199] 步骤4:在50ml单口瓶中加入6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺(118-d, 60mg, 0.12mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺(30mg, 0.24mmol), XantPhos(28mg, 0.048mmol), 1,4-二氧六环3ml, CS_2CO_3 (119mg, 0.36mmol), N_2 置换2次后加入Pd(dba)₂(33mg, 0.036mmol)。加完 N_2 置换3次后120°C反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后, 直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺(118, 30mg, 0.06mmol, 16%yield)。MS Calcd:579;MS Found:580 ($[M+H]^+$)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.15(s, 1H), 10.00(s, 1H), 9.75(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.45(d, J=8.4Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.13(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 4.57(s, 2H), 3.13(s, 3H), 3.08(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.00-1.97(m, 1H), 1.02-0.97(m, 2H), 0.732-0.71(m, 2H)。

[1200] 实施例119

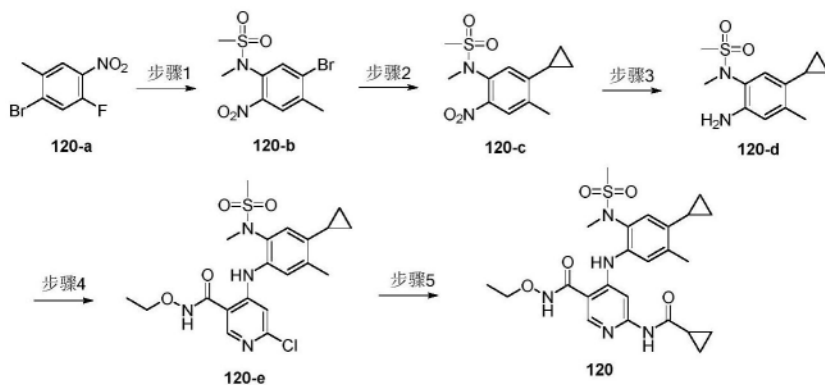
[1201] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺



[1203] 步骤1:在50ml单口瓶中加入6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺(118-d,60mg,0.12mmol),6-氟吡啶-2-胺(30mg,0.24mmol),XantPhos(28mg,0.048mmol),1,4-二氧六环3ml, CS_2CO_3 (119mg,0.36mmol), N_2 置换2次后加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (33mg,0.036mmol)。加完 N_2 置换3次后1203反应4h。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析($\text{DCM}/\text{MeOH}=50/1\sim 30/1$)得标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺(119,30mg,0.06mmol,16%yield)。MS Calcd:568;MS Found:569($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.14(s,1H),9.98(s,1H),9.79(s,1H),8.31(s,1H),7.79(dd, $J=8.4,16.4\text{Hz}$,1H),7.53(s,1H),7.50-7.42(m,2H),7.30(d, $J=2.0\text{Hz}$,1H),7.09(dd, $J=8.8,2.0\text{Hz}$,1H),6.56(dd, $J=8.0,2.8\text{Hz}$,1H),4.56(q, $J=9.2\text{Hz}$,2H),3.14(s,3H),3.09(s,3H),1.99m,2H),7.30(d,(dd,3H),2.30(s,3H),2.26(s,3H),。

[1204] 实施例120

[1205] 6-(环丙基甲酰胺基)-4-((4-环丙基-5-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1207] 步骤1:在100mL单口瓶中依次加入1-溴-5-氟-2-甲基-4-硝基苯(120-a,850mg,3.6mmol),N-甲基甲磺酰胺(437mg,4.0mmol),无水碳酸钾(1.5g,10.8mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(20mL),800下搅拌反应4h。TLC检测反应完全。后加50mL水稀释母液,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,旋除溶剂得到N-(5-溴-4-甲基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(120-b,1.2g,3.7mmol,98%yield)。MS Calcd:322;MS Found:323($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1208] 步骤2:取N-(5-溴-4-甲基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(120-b,1.2g,3.7mmol)于单口瓶,加入环丙基硼酸(353mg,4.1mmol), CS_2CO_3 (3.6g,11.0mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (272mg,0.37mmol),Diox20ml, H_2O 4ml于100ml单口瓶中, N_2 置换3次后100中下反应5h。TLC检

测反应完全,体系冷却后水洗乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,干燥,浓缩,得到产品N-(5-环丙基-4-甲基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(120-c,1.0g,3.5mmol,95%yield)。MS Calcd:284;MS Found:285 ($[M+H]^+$)。

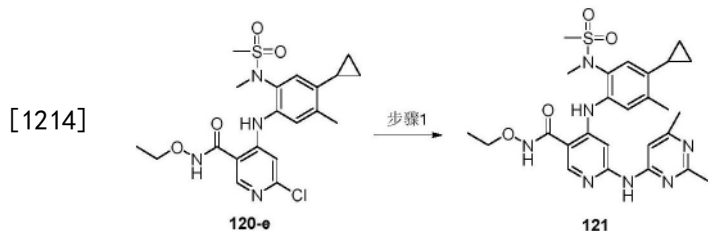
[1209] 步骤3:在100ml单口瓶中加入N-(5-环丙基-4-甲基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(120-c,1.0g,3.5mmol),钯碳(10%)(100mg,0.35mmol)甲醇20ml, H_2 置换后通入氢气反应4小时。TLC检测反应完全。将体系过滤后浓缩得到N-(2-氨基-5-环丙基-4-甲基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(120-d,700mg,2.8mmol,95%yield)。

[1210] 步骤4:在100ml单口瓶中加入N-(2-氨基-5-环丙基-4-甲基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(120-d,700mg,2.8mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,650mg,2.8mmol),THF10ml, N_2 置换3次后缓慢滴剂LiHMDS(8.3ml,8.4mmol), N_2 保护后室温下反应6h。TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/2)。将体系水洗后0.1mol/LHCl调到pH=5后乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,干燥,浓缩,拌样柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1~1/1)得到6-氯-4-((4-环丙基-5-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(120-e,600mg,1.7mmol,67%yield)。MS Calcd:452;MS Found:453 ($[M+H]^+$)。

[1211] 步骤5:在50ml单口瓶中加入6-氯-4-((4-环丙基-5-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(120-e,100mg,0.2mmol),环丙甲酰胺(39mg,0.4mmol),XantPhos(53mg,0.08mmol),无水1,4-二氧六环3ml, CS_2CO_3 (223mg,0.6mmol), N_2 置换2次后加入Pd(dba) $_2$ (63mg,0.06mmol)。加完 N_2 置换3次后120℃反应4h。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得标题化合物:6-(环丙烷甲酰胺基)-4-((4-环丙基-5-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(120,60mg,0.12mmol,60%yield)。MS Calcd:501;MS Found:502 ($[M+H]^+$)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.64(s,1H),10.72(s,1H),9.82(s,1H),8.32(s,1H),7.83(s,1H),7.26(s,1H),7.05(s,1H),3.93(q,J=7.2Hz,2H),3.09(s,3H),3.02(s,3H),2.35(s,3H),1.99-1.87(m,2H),1.22(t,J=7.2Hz,3H),0.97-0.82(m,4H),0.64-0.60(m,4H)。

[1212] 实施例121

[1213] 4-((4-环丙基-5-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺

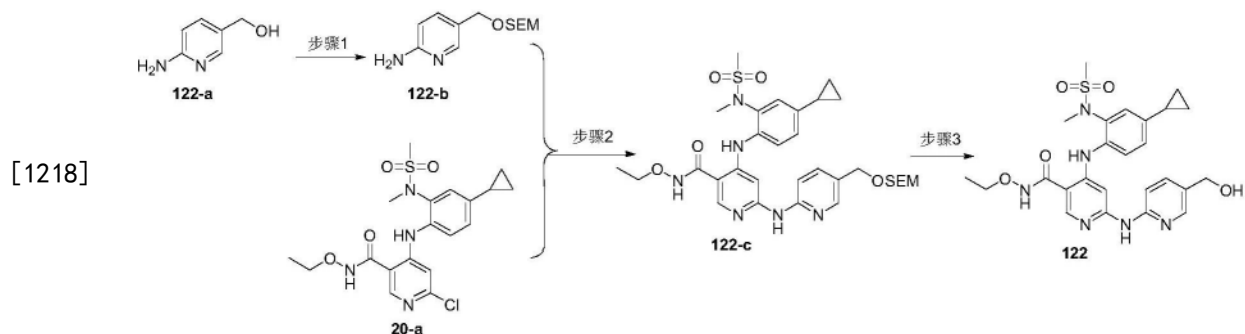


[1215] 步骤1:在50ml单口瓶中加入6-氯-4-((4-环丙基-5-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(120-e,100mg,0.2mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(56mg,0.4mmol),XantPhos(53mg,0.08mmol),无水1,4-二氧六环3ml, CS_2CO_3 (223mg,0.6mmol), N_2 置换2次后加入Pd(dba) $_2$ (63mg,0.06mmol)。加完 N_2 置换3次后120℃反应4h。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得标题化合物:4-((4-环丙基-5-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(121,60mg,0.12mmol,60%yield)。MS Calcd:539;MS Found:540 ($[M+H]^+$)。 1H NMR(400MHz,

DMSO- d_6 δ 11.58 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.93 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.72-0.60 (m, 2H)。

[1216] 实施例122

[1217] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-(羟甲基)吡啶-2-基)氨基)烟酰胺



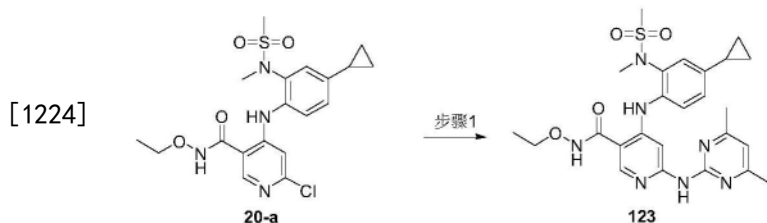
[1219] 步骤1:将5-羟甲基-2-氨基吡啶(122-a, 300mg, 2.42mmol)溶于DCM(10mL)中,冰水浴下缓慢加入氢化钠(447.7mg, 12mmol),搅拌0.5h后,称取SEMCl(803.22mg, 4.84mmol)加入到反应液中,室温反应3h。向反应液中加入30ml水,20ml DCM萃取三次,浓缩得到粗品,正相硅胶柱纯化,石油醚:乙酸乙酯=1:1时得到产品,浓缩得到5-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)甲基)吡啶-2-胺(122-b, 260mg, 1.02mmol, 42.15%yield)。MS Calcd:254; MS Found:255 ($[M+H]^+$)。

[1220] 步骤2:将5-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)甲基)吡啶-2-胺(122-b, 260mg, 1.02mmol), 6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 437mg, 1.00mmol), 碳酸铯(652mg, 2.00mmol), XantPhos(115.6mg, 0.1mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (91.5mg, 0.1mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板得到4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(122-c, 100mg, 0.15mmol, 15%yield)。MS Calcd:656; MS Found:657 ($[M+H]^+$)。

[1221] 步骤3:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)甲基)吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(122-c, 100mg, 0.15mmol),溶于2ml乙醇中,加入2ml浓盐酸,升温至80℃回流4h,高效薄层色谱制备板(DCM:MeOH:AcOH=15:1:1)得标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-(羟甲基)吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(122, 15mg, 0.029mmol, 19.04%yield)。MS Calcd:526; MS Found:527 ($[M+H]^+$)。

[1222] 实施例123

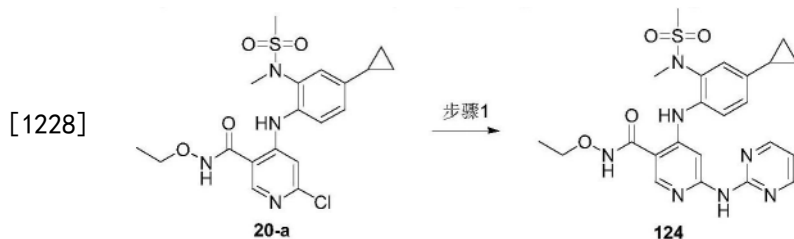
[1223] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1225] 步骤1:在50ml单口瓶中加入6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a,100mg,0.2mmol),4,6-二甲基嘧啶-2-胺(56mg,0.4mmol),XantPhos(53mg,0.08mmol),无水1,4-二氧六环3ml,CS₂CO₃(223mg,0.6mmol),N₂置换2次后加入Pd(dba)₂(63mg,0.06mmol)。加完N₂置换3次后120℃反应4h。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(123,60mg,0.12mmol,60%yield)。MS Calcd:525;MS Found:526([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.59(s,1H),9.88(s,1H),9.56(s,1H),8.32(s,1H),8.16(s,1H),7.48(d,J=8.4Hz,1H),7.31(d,J=2.0Hz,1H),7.12(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),6.71(s,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.12(s,3H),3.09(s,3H),2.24(s,6H),2.00-1.95(m,1H),1.23(q,J=7.2Hz,3H),1.02-0.94(m,2H),0.75-0.68(m,2H)。

[1226] 实施例124

[1227] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺

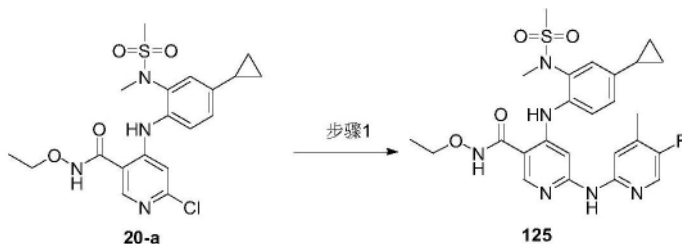


[1229] 步骤1:在50ml单口瓶中加入6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a,100mg,0.2mmol),嘧啶-2-胺(43mg,0.4mmol),XantPhos(53mg,0.08mmol),无水1,4-二氧六环3ml,CS₂CO₃(223mg,0.6mmol),N₂置换2次后加入Pd(dba)₂(63mg,0.06mmol)。加完N₂置换3次后120℃反应4h。将体系冷却后,直接硅胶拌样柱层析(DCM/MeOH=50/1~30/1)得标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺(124,60mg,0.12mmol,60%yield)。MS Calcd:497;MS Found:498([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.63(s,1H),10.01(s,1H),9.91(s,1H),8.52(s,1H),8.51(s,1H),8.34(s,1H),8.17(s,1H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),7.27(d,J=2.0Hz,1H),7.17(d,J=2.4Hz,0H),6.96(t,J=4.8Hz,1H),3.95(q,J=7.2Hz,2H),3.14(s,3H),3.11(s,3H),2.00-1.94(m,1H),1.23(t,J=7.2Hz,3H),1.00-0.97(m,2H),0.76-0.72(m,2H)。

[1230] 实施例125

[1231] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺

[1232]

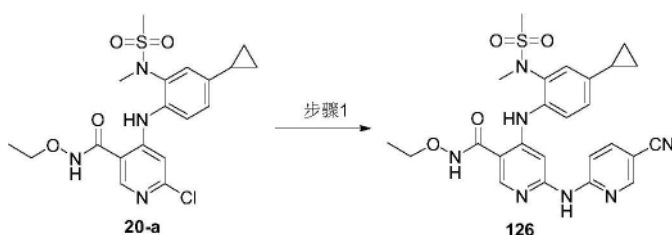


[1233] 步骤1:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a,60mg,0.13mmol),5-氟-4-甲基吡啶-2-胺(18.9mg,0.15mmol),碳酸铯(132mg,0.40mmol),XantPhos(23mg,0.04mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25mg,0.02mmol)加入到无水二氧六环中(5ml),氮气置换三次,升温至120℃搅拌8h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟-4-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(125,10mg,0.018mmol,14%yield)。MS Calcd:528;MS Found:529 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(401MHz,DMSO- d_6) δ 11.51(s,1H),9.87(s,1H),9.63(s,1H),8.30(s,1H),8.03(s,1H),7.57(d,J=5.6Hz,1H),7.46-7.39(m,2H),7.26(d,J=2.0Hz,1H),7.15(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),3.93(q,J=7.2Hz,2H),3.14(s,3H),3.10(s,3H),2.23(s,3H),2.00-1.95(m,1H),1.22(t,J=7.2Hz,3H),1.00-0.97(m,2H),0.75-0.71(m,2H)。

[1234] 实施例126

[1235] 6-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺

[1236]

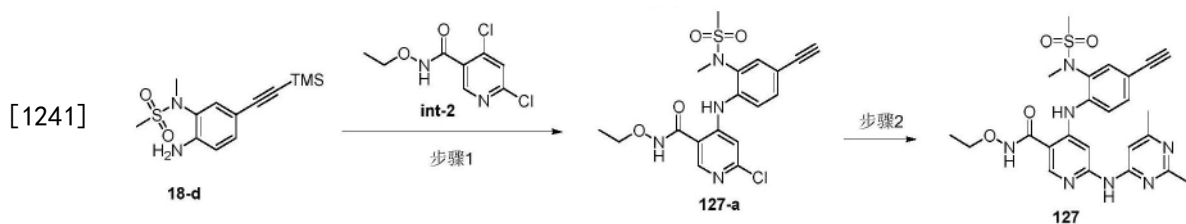


[1237] 步骤1:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a,60mg,0.13mmol),6-氨基烟腈(17.85mg,0.15mmol),碳酸铯(132mg,0.40mmol),XantPhos(23mg,0.04mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25mg,0.02mmol)加入到无水二氧六环中(5ml),氮气置换三次,升温至120℃搅拌8h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:15)得6-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(126,13mg,0.023mmol,18%yield)。MS Calcd:521;MS Found:522 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.62(s,1H),10.30(s,1H),9.90(s,1H),8.60(d,J=2.3Hz,1H),8.34(s,1H),8.04(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.79(d,J=8.8Hz,1H),7.54(s,1H),7.45(d,J=8.4Hz,1H),7.28(d,J=2.0Hz,1H),7.19(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.12(s,3H),3.09(s,3H),2.02-1.95(m,1H),1.22(t,J=7.2Hz,4H),1.01-0.97(m,2H),0.76-0.72(m,2H)。

[1238] 实施例127

[1239] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

[1240] 胺

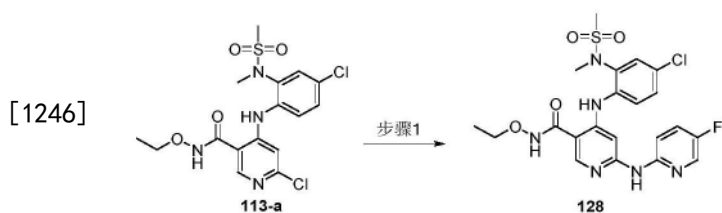


[1242] 步骤1:称取4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,500mg,2.0mmol)与N-(2-氨基-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(18-d,650mg,2.19mmol)至100mL三口瓶中,在加入25mL无水DMA,用 N_2 置换三次,在冰浴下逐滴加入LHMDS(6.5mL,1mol/L,0.006mol),滴加完毕过后让其自然恢复至室温反应6小时,取样TLC检测反应结束,将反应液于冰浴下加水于稀盐酸调pH至4-5,再用乙酸乙酯萃取,有机相加入200-300目硅胶拌样,柱层析分离纯化,流动相PE:EA=5:1洗脱至PE:EA=2:1,得淡黄色泡状粉末6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(127-a,375mg,0.888mmol,44%yield)。MS Calcd:422;MS Found:423($[M+H]^+$)

[1243] 步骤2:将6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(127-a,103mg,0.24mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(44mg,0.36mmol),碳酸铯(234mg,0.72mmol),XantPhos(70mg,0.12mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (113mg,0.12mmol)加入到无水二氧六环中(5mL),氮气置换三次,升温至120℃搅拌8h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:13)得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(127,13mg,0.024mmol,10%yield)。MS Calcd:509;MS Found:510($[M+H]^+$)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.69(s,1H),10.29(s,1H),10.12(s,1H),8.38(s,1H),8.08(s,1H),7.74-7.63(m,2H),7.52(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.11(s,1H),4.24(s,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.17(s,6H),2.39(s,3H),2.29(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

[1244] 实施例128

[1245] 4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺

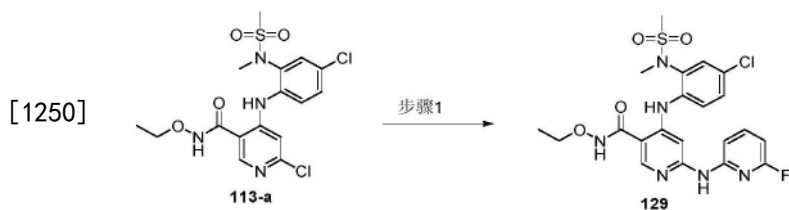


[1247] 步骤1:将6-氯-4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(113-a,150mg,0.34mmol),5-氟吡啶-2-胺(58mg,0.52mmol),碳酸铯(442mg,1.36mmol),XantPhos(58mg,0.1mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (160mg,0.17mmol)加入到无水二氧六环中(5mL),氮气置换三次,升温至120℃搅拌8h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:15)得标题化合物:4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(128,30mg,0.057mmol,17%yield)。MS Calcd:508;MS Found:509($[M+H]^+$)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.62(s,1H),10.09(s,1H),9.85(s,1H),8.33(s,1H),8.20(d,J=2.4Hz,1H),7.69-7.55(m,6H),3.95(t,J=7.2Hz,2H),3.17(s,3H),3.16(s,

3H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1248] 实施例129

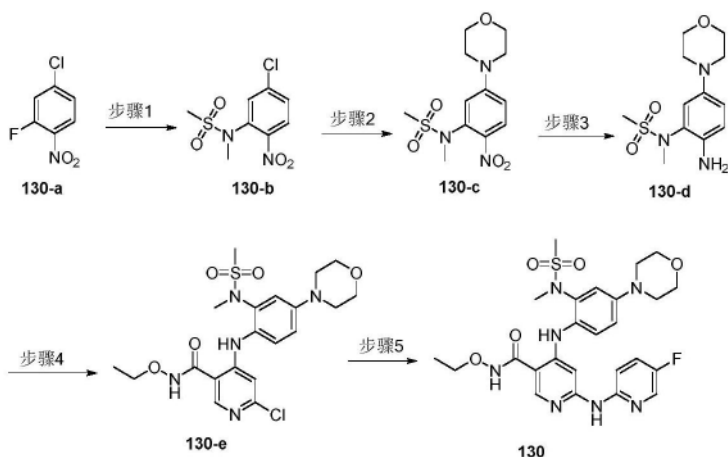
[1249] 4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺



[1251] 步骤1: 将6-氯-4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (113-a, 150mg, 0.34mmol), 6-氟吡啶-2-胺 (58mg, 0.52mmol), 碳酸铯 (442mg, 1.36mmol), XantPhos (58mg, 0.1mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (160mg, 0.17mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml), 氮气置换三次, 升温至120℃搅拌8h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:15) 得标题化合物: 4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-2-基)氨基)烟酰胺 (129, 38mg, 0.07mmol, 21% yield)。MS Calcd: 508; MS Found: 509 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 9.97 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62 (dd, J=16.4, 8.0Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 3H), 6.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.44 (dd, J=8.0, 2.8Hz, 1H), 4.10 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1252] 实施例130

[1253] N-乙氧基-6-((5-氟吡啶-2-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺



[1255] 步骤1: 在100mL单口瓶中依次加入4-氯-2-氟-1-硝基苯 (130-a, 2.5g, 14.3mmol), N-甲基甲磺酰胺 (1.8g, 17.16mmol), 无水碳酸钾 (3.9g, 28.6mmol) 和乙腈 (30mL), 800搅拌6h。TLC检测反应完全后加20mL水稀释母液, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相并用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 柱层析得N-(5-氯-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (130-b, 3.6g, 13.7mmol, 96% yield)。MS Calcd: 264; MS Found: 265 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1256] 步骤2: 取N-(5-氯-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (130-b, 600mg, 2.2mmol), 吗啉 (147mg, 3.34mmol), 无水碳酸钾 (467mg, 6.69mmol) 溶解到DMSO (30mL) 中, 1200搅拌4h, TLC检测反应完全后加20mL水稀释母液, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相并用饱和食盐水洗, 无

水硫酸钠干燥,柱层析得N-甲基-N-(5-吗啉代-2-硝基苯基)甲磺酰胺(130-c,390mg,1.2mmol,54%yield)。MS Calcd:315;MS Found:316([M+H]⁺)。

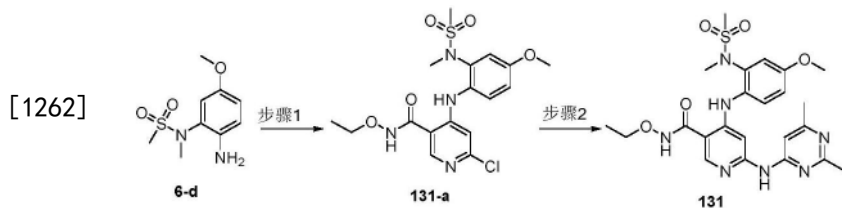
[1257] 步骤3:取N-甲基-N-(5-吗啉代-2-硝基苯基)甲磺酰胺(130-c,390mg,1.2mmol)和Fe(6.17mmol,345mg)、氯化铵(12.3mmol,651mg)于100mL单口瓶,加入20mL乙醇和4mL水,90L搅拌3h,TLC检测反应完全后,待反应冷却向反应液中加入50mL乙酸乙酯,然后过滤除去铁粉,之后用乙酸乙酯和水萃取,保留有机相,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥。旋除溶剂得N-(2-氨基-5-吗啉代苯基)-N-甲基甲磺酰胺(130-d,340mg,1.19mmol,97%yield)。MS Calcd:285;MS Found:286([M+H]⁺)。

[1258] 步骤4:在100mL两口瓶中依次加入4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,335mg,1.42mmol),N-(2-氨基-5-吗啉代苯基)-N-甲基甲磺酰胺(130-d,340mg,1.18mmol),加入10mL无水四氢呋喃做溶剂,室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(4.7mL,1mmol/mL),继续室温下搅拌2h.TLC检测反应完全,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(30mL乙酯萃,合并有机层,经干燥浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺(130-e,200mg,0.41mmol,35%yield)。MS Calcd:483;MS Found:484([M+H]⁺)。

[1259] 步骤5:将6-氯-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺(130-e,200mg,0.41mmol),5-氟吡啶-2-胺(92mg,0.82mmol),碳酸铯(400mg,1.23mmol),XantPhos(47mg,0.082mmol)和Pd₂(dba)₃(77mg,0.082mmol)加入到无水二氧六环中(8mL),氮气置换三次,升温至120℃搅拌8h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:12)得标题化合物:N-乙氧基-6-(((5-氟吡啶-2-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺(130,80mg,0.14mmol,34%yield)。MS Calcd:559;MS Found:560([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.50(s,1H),9.70(s,1H),9.65(s,1H),8.27(s,1H),8.11(d,J=3.2Hz,1H),7.71-7.58(m,2H),7.40-7.38(m,1H),7.28(s,1H),7.09-7.05(m,2H),3.93(q,J=7.2Hz,2H),3.77(t,J=4.8Hz,4H),3.19-3.14(m,4H),3.13(s,3H),3.07(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

[1260] 实施例131

[1261] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



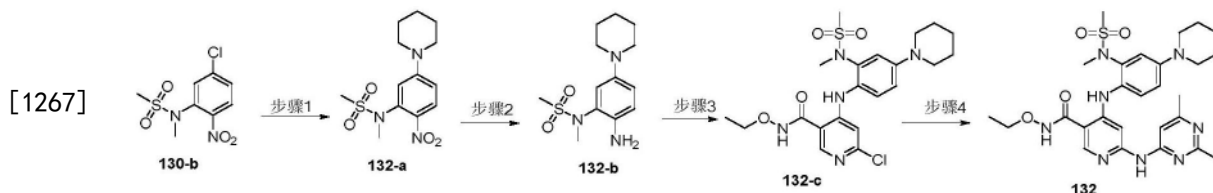
[1263] 步骤1:在100mL两口瓶中依次加入4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,300mg,1.2mmol),N-(2-氨基-5-甲氧基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(6-d,352mg,1.53mmol),加入10mL无水四氢呋喃做溶剂,室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(5mL,1mmol/mL),继续室温下搅拌2h.TLC检测反应完全,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(30mL×3),合并有机层,经干燥浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(131-a,260mg,0.6mmol,47%yield)。MS Calcd:427;MS Found:428([M+

H]⁺)。

[1264] 步骤2:将6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(131-a,260mg,0.6mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(149mg,1.21mmol),碳酸铯(585mg,1.8mmol),XantPhos(70mg,0.12mmol)和Pd₂(dba)₃(113mg,0.12mmol)加入到无水二氧六环中(8ml),氮气置换三次,升温至120℃搅拌8h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:10)得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(131,85mg,0.16mmol,25%yield)。MS Calcd:559;MS Found:560([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ11.56(s,1H),9.94(s,1H),9.64(s,1H),8.31(s,1H),7.62(s,1H),7.44(d,J=8.8Hz,1H),7.17(d,J=2.8Hz,1H),7.05(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),7.01(s,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.81(s,3H),3.11(s,3H),3.08(s,3H),2.26(s,3H),2.25(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

[1265] 实施例132

[1266] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)烟酰胺



[1268] 步骤1:取N-(5-氯-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(130-b,900mg,3.4mmol),哌啶(579mg,6.8mmol),无水碳酸钾(1.4g,10.2mmol)溶解到DMSO(30mL)中,1200搅拌4h,TLC检测反应完全后加20mL水稀释母液,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,柱层析得N-甲基-N-(2-硝基-5-(哌啶-1-基)苯基)甲磺酰胺(132-a,950mg,3.0mmol,90%yield)。MS Calcd:313;MS Found:314([M+H]⁺)。

[1269] 步骤2:取N-甲基-N-(2-硝基-5-(哌啶-1-基)苯基)甲磺酰胺(132-a,950mg,3.0mmol)和Fe(15.17mmol,840mg)、氯化铵(30mmol,1.6g)于100mL单口瓶,加入20mL乙醇和4mL水,90L搅拌3h,TLC检测反应完全后,待反应冷却向反应液中加入50mL乙酸乙酯,然后过滤除去铁粉,之后用乙酸乙酯和水萃取,保留有机相,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥。旋除溶剂得N-(2-氨基-5-(哌啶-1-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(132-b,720mg,2.5mmol,84%yield)。MS Calcd:283;MS Found:284([M+H]⁺)。

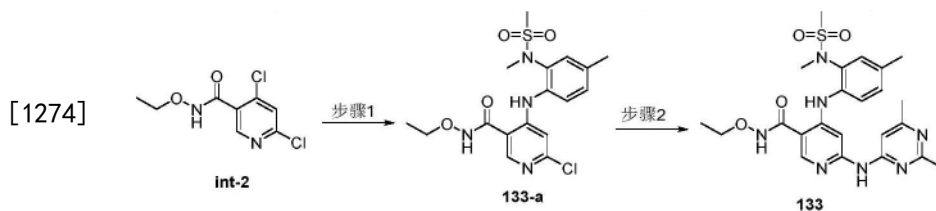
[1270] 步骤3:在100mL两口瓶中依次加入4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,300mg,1.2mmol),N-(2-氨基-5-(哌啶-1-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(132-b,543mg,1.9mmol),加入10mL无水四氢呋喃做溶剂,室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3.8ml,1mmol/L),继续室温下搅拌2h.TLC检测反应完全,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(30mLx3),合并有机层,经干燥浓缩后用柱层析纯化得6-氯-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基磺胺基)-4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)烟酰胺(132-c,110mg,0.22mmol,18%yield)。MS Calcd:482;MS Found:483([M+H]⁺)。

[1271] 步骤4:将6-氯-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基磺胺基)-4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)烟酰胺(132-c,110mg,0.2mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(42mg,0.34mmol),碳酸铯(195mg,0.6mmol),XantPhos(23mg,0.004mmol)和Pd₂(dba)₃(40mg,0.04mmol)加入到无水二氧六环

中(8ml),氮气置换三次,升温至120度搅拌8h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:15)得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)烟酰胺(132,20mg,0.035mmol,18%yield)。MS Calcd:568;MS Found:569 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H), 3.93 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.17 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.70-1.50 (m, 6H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1272] 实施例133

[1273] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

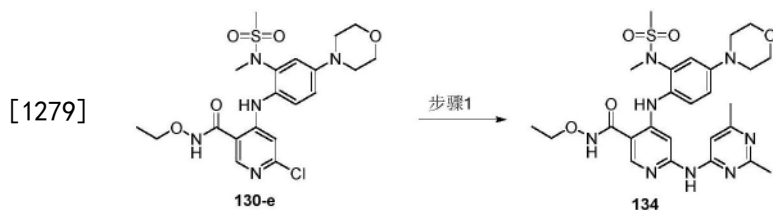


[1275] 步骤1:在100mL两口瓶中依次加入4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,400mg,1.78mmol),N-(2-氨基-5-甲基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(440g,2.06mmol),加入5mL无水DMA做溶剂,室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(5ml,1mmol/L),继续室温下搅拌2h.TLC检测反应完全,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(30mLx3),合并有机层,经干燥浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(133-a,500mg,1.2mmol,68%yield)。MS Calcd:412;MS Found:413 ($[M+H]^+$)。

[1276] 步骤2:将6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(133-a,200mg,0.48mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(89mg,0.72mmol),碳酸铯(468mg,1.44mmol),XantPhos(50mg,0.096mmol)和Pd₂(dba)₃(90mg,0.096mmol)加入到无水二氧六环中(5ml),氮气置换三次,升温至120℃搅拌8h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:15)得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(133,32mg,0.06mmol,12%yield)。MS Calcd:499;MS Found:500 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.94 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1277] 实施例134

[1278] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺

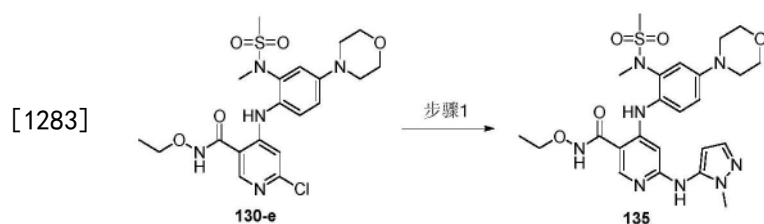


[1280] 步骤1:将6-氯-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺

胺 (130-e, 120mg, 0.24mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺 (45mg, 0.37mmol), 碳酸铯 (234mg, 0.72mmol), XantPhos (27mg, 0.048mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45mg, 0.048mmol) 加入到无水二氧六环中 (8ml), 氮气置换三次, 升温至120℃搅拌8h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:12) 得标题化合物: 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺 (134, 20mg, 0.14mmol, 15% yield)。MS Calcd: 570; MS Found: 571 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.54 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 3.93 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.76 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.18-3.13 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.76 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1281] 实施例135

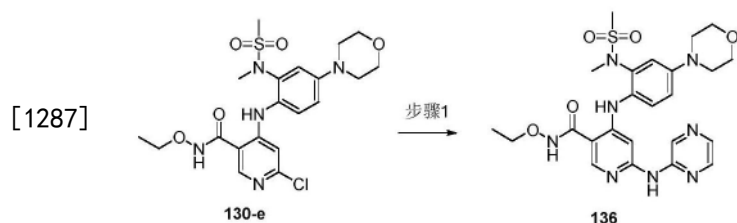
[1282] N-乙氧基-6-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺



[1284] 将6-氯-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺 (130-e, 120mg, 0.24mmol), 1-甲基-1H-吡唑-5-胺 (35mg, 0.36mmol), 碳酸铯 (234mg, 0.72mmol), XantPhos (27mg, 0.048mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45mg, 0.048mmol) 加入到无水二氧六环中 (8ml), 氮气置换三次, 升温至120℃搅拌8h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:12) 得标题化合物: N-乙氧基-6-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺 (135, 18mg, 0.03mmol, 13% yield)。MS Calcd: 544; MS Found: 545 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.46 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 7.07 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.13 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 3.91 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.75 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.14 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1285] 实施例136

[1286] N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺

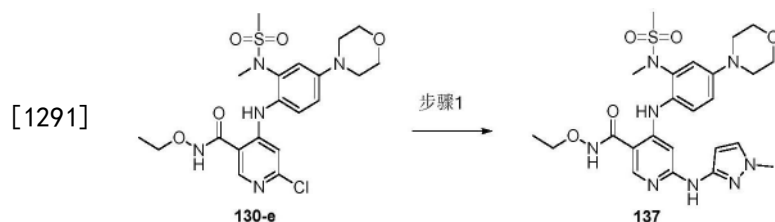


[1288] 将6-氯-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺 (130-e, 100mg, 0.2mmol), 吡嗪-2-胺 (30mg, 0.3mmol), 碳酸铯 (195mg, 0.6mmol), XantPhos (23mg, 0.04mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.02mmol) 加入到无水二氧六环中 (8ml), 氮气置换三次, 升温至120℃搅拌8h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:12) 得

标题化合物:N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺 (136, 25mg, 0.046mmol, 23% yield)。MS Calcd: 542; MS Found: 543 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.95 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (dd, J=2.8, 1.6Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 3.93 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.77 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.20-3.15 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1289] 实施例137

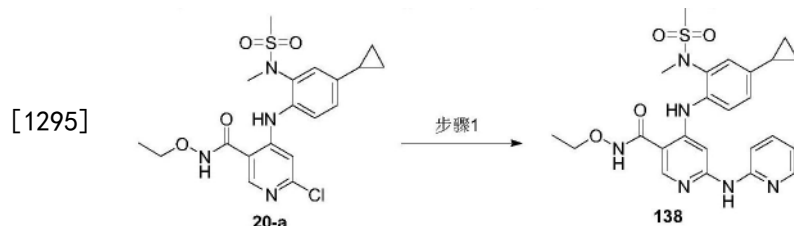
[1290] N-乙氧基-6-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺



[1292] 将6-氯-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺 (130-e, 120mg, 0.24mmol), 1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (35mg, 0.36mmol), 碳酸铯 (234mg, 0.72mmol), Xant-phos (27mg, 0.048mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (45mg, 0.048mmol) 加入到无水二氧六环中 (8ml), 氮气置换三次, 升温至120℃搅拌8h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:12) 得标题化合物:N-乙氧基-6-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4-((2-(N-甲基甲磺酰胺基)-4-吗啉代苯基)氨基)烟酰胺 (137, 30mg, 0.05mmol, 22% yield)。MS Calcd: 544; MS Found: 545 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.40 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.46 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.09-6.96 (m, 3H), 6.04 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.91 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.76 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.16-3.12 (m, 7H), 3.07 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1293] 实施例138

[1294] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡啶-2-基氨基)烟酰胺

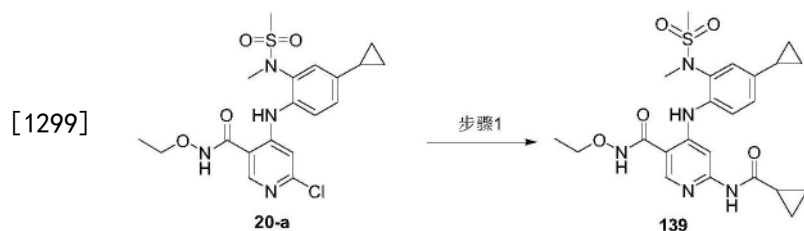


[1296] 步骤1: 称取6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (20-a, 150mg, 0.342mmol), 2-氨基吡啶 (35.44mg, 0.376mmol), $Pd_2(dba)_3$ (62.59mg, 0.068mmol), XantPhos (79.15mg, 0.137mmol), CS_2CO_3 (334.27mg, 1.026mmol), 最后在加入1, 4-二氧六环5mL, 氮气置换3次, 120℃反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 再用200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化 (DCM:MeOH=20:1) 得标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡啶-2-基氨基)烟酰胺 (138, 25mg, 0.05mmol, 17% yield)。MS Calcd: 496; MS Found: 497 ($[M+H]^+$)。 1H NMR

(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 6.86 (t, J=7.0Hz, 1H), 3.94 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.24-1.20 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.00-0.97 (m, 2H), 0.73-0.72 (m, 2H).

[1297] 实施例139

[1298] 6-(环丙甲酰胺基)-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1300] 步骤一:称取6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 150mg, 0.342mmol), 环丙甲酰胺(37.84mg, 0.445mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (93.95mg, 0.102mmol), XantPhos (118.73mg, 0.205mmol), Cs_2CO_3 (389.98mg, 1.197mmol), 最后加入1, 4-dioxane (7mL), 氮气置换3次, 120℃反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液减压浓缩至干, 再用200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化(DCM:MeOH=20:1)得标题化合物: 6-(环丙甲酰胺基)-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(139, 29mg, 0.059mmol, 17% yield)。MS Calcd: 487; MS Found: 488 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 3.93 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.76-0.70 (m, 2H), 0.74-0.58 (m, 6H).

[1301] 实施例140

[1302] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-氨基)烟酰胺



[1304] 步骤1:称取6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 150mg, 0.342mmol), 1-甲基-吡唑-4-胺(43.17mg, 0.445mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (93.95mg, 0.1026mmol), XantPhos (118.73mg, 0.205mmol), Cs_2CO_3 (389.98mg, 1.197mmol), 最后在加入1, 4-二氧六环7mL, 氮气置换3次, 120℃反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 再用200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化(DCM:MeOH=20:1)得标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-

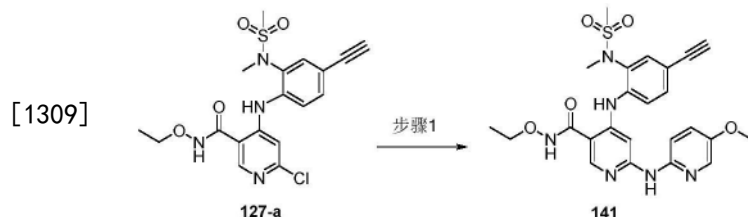
甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)烟酰胺(140,29mg,0.058mmol,17%yeild)。

[1305] MS Calcd:499;MS Found:500 ($[M+H]^+$)

[1306] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.43 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=8.4$, 2.0Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.92 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.00-0.96 (m, 2H), 0.72-0.68 (m, 2H)。

[1307] 实施例141

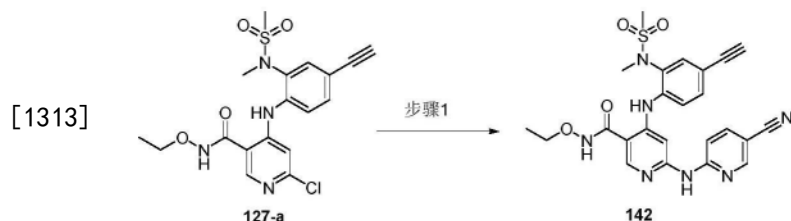
[1308] N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(5-甲氧基吡啶-2-氨基)烟酰胺



[1310] 步骤1:称取6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(127-a,110mg,0.266mmol),2-氨基-5-甲氧基吡啶(64.6mg,0.521mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (72.25mg,0.078mmol),XantPhos(60.33mg,0.104mmol), Cs_2CO_3 (254.8mg,0.781mmol),最后在加入1,4-二氧六环(5mL),氮气置换3次,120℃反应6小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,再用200-300目硅胶拌样,柱层析分离纯化(DCM:MeOH=20:1)得标题化合物:N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-甲氧基吡啶-2-氨基)氨基)烟酰胺(141,24mg,0.047mmol,17%yeild)。MS Calcd:510;MS Found:511 ($[M+H]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.38 (dd, $J=8.8$, 2.8Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.93 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1311] 实施例142

[1312] 6-(5-氰基吡啶-2-氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

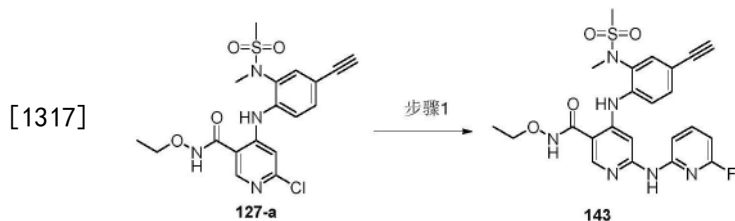


[1314] 步骤1:称取6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(127-a,110mg,0.266mmol),2-氨基-5-氰基吡啶(60.03mg,0.521mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (72.25mg,0.078mmol),XantPhos(60.33mg,0.104mmol), Cs_2CO_3 (254.8mg,0.781mmol),最后在加入1,4-二氧六环(5mL),氮气置换3次,120℃反应6小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,再用200-300目硅胶拌样,柱层析分离纯化(DCM:MeOH=20:1)得标题化合物:6-(5-氰基吡啶-2-氨基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲

磺酰胺基) 苯基) 氨基) 烟酰胺 (142, 25mg, 0.049mmol, 4% yield)。MS Calcd: 505; MS Found: 506 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 10.74 (br, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.11 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 4H), 4.29 (s, 1H), 3.95 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1315] 实施例143

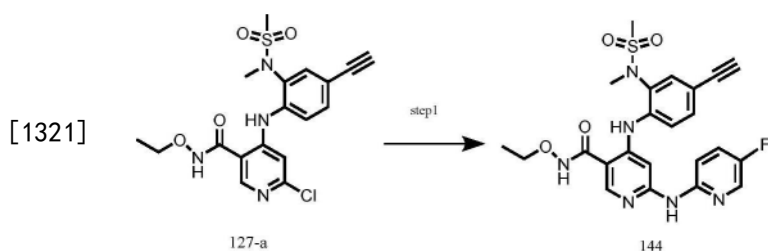
[1316] N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -6-(6-氟吡啶-2-氨基) 烟酰胺



[1318] 步骤1: 称取6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) 烟酰胺 (127-a, 110mg, 0.266mmol), 2-氨基-6-氟吡啶 (49.68mg, 0.521mmol), $pd_2(dba)_3$ (72.25mg, 0.078mmol), XantPhos (60.33mg, 0.104mmol), CS_2CO_3 (254.8mg, 0.781mmol), 最后在加入1,4-二氧六环 (5mL) 氮气置换3次, 120℃反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 再用200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化 (DCM:MeOH=20:1) 得标题化合物: N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -6-((6-氟吡啶-2-氨基) 氨基) 烟酰胺 (143, 24mg, 0.048mmol, 18% yield)。MS Calcd: 498; MS Found: 497 ($[M-H]^-$)。 1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.29 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.03 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1319] 实施例144

[1320] N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -6-(5-氟吡啶-2-氨基) 烟酰胺

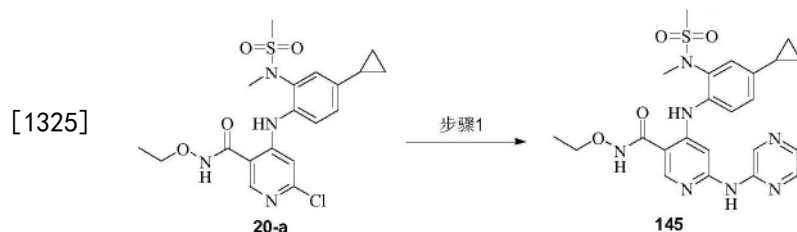


[1322] 步骤1: 称取6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) 烟酰胺 (127-a, 110mg, 0.266mmol), 2-氨基-5-氟吡啶 (49.68mg, 0.521mmol), $pd_2(dba)_3$ (72.25mg, 0.078mmol), XantPhos (60.33mg, 0.104mmol), CS_2CO_3 (254.8mg, 0.781mmol), 最后在加入1,4-二氧六环 (5mL), 氮气置换3次, 120℃反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 再用200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化 (DCM:MeOH=20:1) 得标题化合物: N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -6-((5-氟吡啶-2-氨基) 氨基) 烟酰胺 (144, 30mg, 0.06mmol, 22% yield)。MS Calcd: 498; MS Found: 497 ($[M-H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22

(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69-7.57 (m, 5H), 4.22 (s, 1H), 3.94 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1323] 实施例145

[1324] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡嗪-4-氨基)烟酰胺



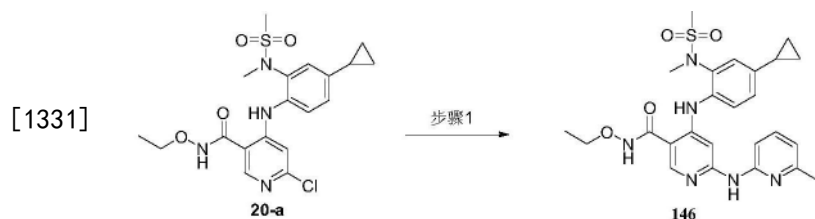
[1326] 步骤一:称取6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 150mg, 0.342mmol), 2-氨基吡嗪(35.81mg, 0.376mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (62.59mg, 0.068mmol), XantPhos (79.15mg, 0.137mmol), Cs_2CO_3 (334.27mg, 1.026mmol), 最后在加入1,4-二氧六环5mL, 氮气置换3次, 120℃反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 再用200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化(DCM:MeOH=20:1)得标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡嗪-4-氨基)烟酰胺(145, 38mg, 0.076mmol, 23.5% yield)。

[1327] MS Calcd: 497; MS Found: 498 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1328] ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.58 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.96 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 3.94 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.02-0.96 (m, 2H), 0.74-0.71 (m, 2H)。

[1329] 实施例146

[1330] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺

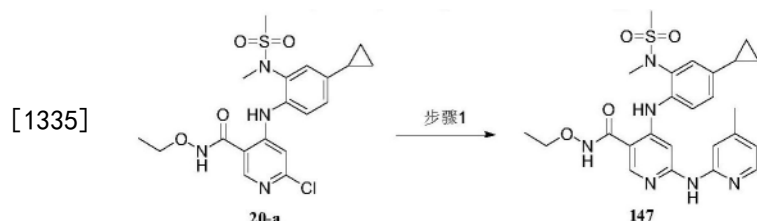


[1332] 步骤1:称取6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 150mg, 0.342mmol), 2-氨基-6-甲基吡啶(55.43mg, 0.513mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (93.95mg, 0.106mmol), XantPhos (118.73mg, 0.205mmol), Cs_2CO_3 (389.98mg, 1.197mmol), 最后在加入1,4-二氧六环7mL, 氮气置换3次, 120℃反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 再用200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化(DCM:MeOH=20:1)得标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(146, 22mg, 0.043mmol, 12.76% yield)。MS Calcd: 510; MS Found: 509 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.43 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.81 (s, 1H),

8.22 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.91 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.74-0.63 (m, 2H).

[1333] 实施例147

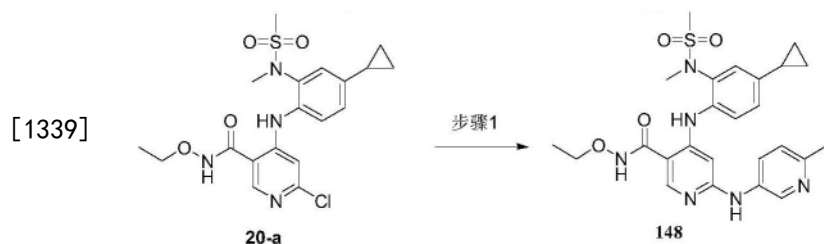
[1334] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((4-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺



[1336] 步骤1:称取6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 150mg, 0.342mmol), 2-氨基-4-甲基吡啶(55.43mg, 0.513mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (93.95mg, 0.106mmol), XantPhos (118.73mg, 0.205mmol), Cs_2CO_3 (389.98mg, 1.197mmol), 最后在加入1,4-二氧六环7mL, 氮气置换3次, 120℃反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 再用200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化(DCM:MeOH=20:1)得标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((4-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(147, 28mg, 0.055mmol, 16.05% yield)。MS Calcd:510; MS Found:509 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.53 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.71 (dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H), 3.92 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.75-0.67 (m, 2H)。

[1337] 实施例148

[1338] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺

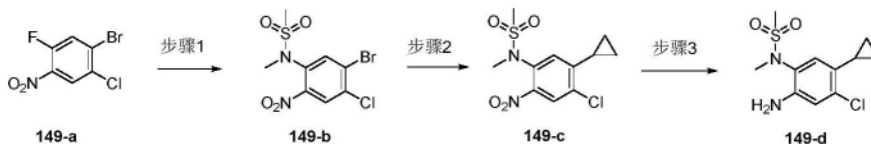


[1340] 步骤1:称取6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 150mg, 0.342mmol), 3-氨基-6-甲基吡啶(55.43mg, 0.513mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (93.95mg, 0.106mmol), XantPhos (118.73mg, 0.205mmol), Cs_2CO_3 (389.98mg, 1.197mmol), 最后在加入1,4-二氧六环7mL, 氮气置换3次, 120℃反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 再用200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化(DCM:MeOH=20:1)得标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(148, 32mg, 0.063mmol, 18.56% yield)。MS Calcd:510; MS

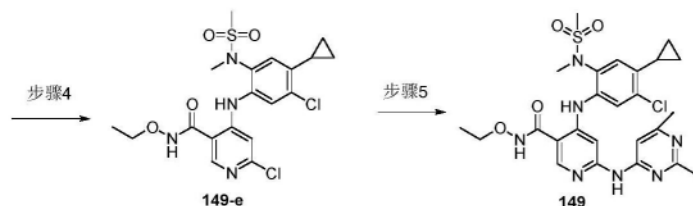
Found: 509 ($[M-H]^-$). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.57 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=8.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.92 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.04-0.92 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H).

[1341] 实施例149

[1342] 4-((5-氯-4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1343]



[1344] 步骤1: 在50mL单口瓶中依次加入1-溴-2-氯-5-氟-4-硝基苯 (149-a, 400mg, 1.57mmol), N-甲基甲磺酰胺 (206mg, 1.89mmol), 无水碳酸钾 (433mg, 3.14mmol) 和乙腈 (15mL), 90℃搅拌4小时。TLC检测反应完全后加20mL水稀释母液, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相并用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 旋除溶剂得N-(5-溴-4-氯-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (149-b, 540mg, 1.57mmol, 99% yield)。MS Calcd: 342; MS Found: 365, 367 ($[M+Na]^+$).

[1345] 步骤2: 将N-(5-溴-4-氯-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (149-b, 540mg, 1.6mmol), 环丙基硼酸 (163mg, 1.9mmol), 磷酸钾 (1.02g, 4.8mmol), Pd(dppf)Cl₂ (117mg, 0.16mmol) 加入到二氧六环中 (10mL) 和水 (2mL), 氮气置换三次, 升温至90℃搅拌5小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 柱层析纯化 (EA:PE=1:2) 得N-(4-氯-5-环丙基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (149-c, 380mg, 1.25mmol, 78% yield)。MS Calcd: 304; MS Found: 327, 329 ($[M+Na]^+$).

[1346] 步骤3: 取N-(4-氯-5-环丙基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (149-c, 380mg, 1.25mmol), 依次加入铁粉 (350mg, 6.25mmol), 氯化铵 (675mg, 12.5mmol) 于100mL单口瓶中, 加入乙醇 (10mL) 和水 (2mL), 室温搅拌4小时, 待反应完全后母液用硅藻土过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋除溶剂得N-(2-氨基-4-氯-5-环丙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (149-d, 300mg, 1.09mmol, 87% yield)。MS Calcd: 274; MS Found: 275, 277 ($[M+H]^+$).

[1347] 步骤4: 在两口瓶中依次加入N-(2-氨基-4-氯-5-环丙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (149-d, 300mg, 1.09mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺 (int-2, 282mg, 1.2mmol), 加入6mL无水四氢呋喃做溶剂, 置换氮气, 冰浴下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液 (3.3mL, 1mol/L), 继续室温下搅拌8小时。TLC检测反应完全, 用盐酸 (1N) 调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取 (30mLx3), 合并有机层, 经干燥浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-4-((5-氯-4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (149-e, 140mg, 0.3mmol, 27% yield)。MS Calcd: 472; MS

Found: 473, 475 ($[M+H]^+$)

[1348] 步骤5: 将6-氯-4-((5-氯-4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (149-e, 70mg, 0.15mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺 (36mg, 0.3mmol), 碳酸铯 (145mg, 0.45mmol), X-phos (34mg, 0.06mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (28mg, 0.03mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml), 氮气置换, 微波120℃反应1小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 反相MPLC纯化得标题化合物: 4-((5-氯-4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (149, 20mg, 0.04mmol, 26% yield)。MS Calcd: 559; MS Found: 560 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.85 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.76-7.36 (m, 3H), 7.34-6.94 (m, 2H), 3.95 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H)。

[1349] 实施例150

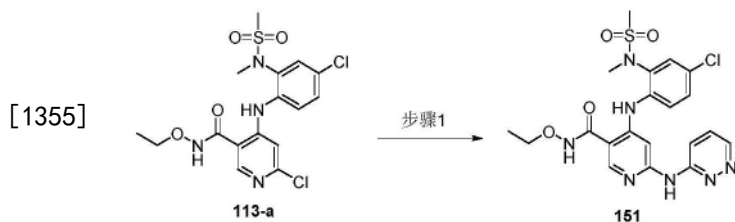
[1350] 4-((5-氯-4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基烟酰胺



[1352] 步骤1: 将6-氯-4-((5-氯-4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (149-e, 100mg, 0.21mmol), 环丙基甲酰胺 (36mg, 0.42mmol), 碳酸铯 (205mg, 0.63mmol), X-phos (46mg, 0.08mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (37mg, 0.04mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml), 氮气置换, 微波120℃反应1小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 反相MPLC纯化得标题化合物: 4-((5-氯-4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺)-N-乙氧基烟酰胺 (150, 40mg, 0.08mmol, 38% yield)。MS Calcd: 521; MS Found: 522 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.83 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.93 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.06-0.99 (m, 2H), 0.86-0.74 (m, 6H)。

[1353] 实施例151

[1354] 4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡嗪-3-基氨基)烟酰胺

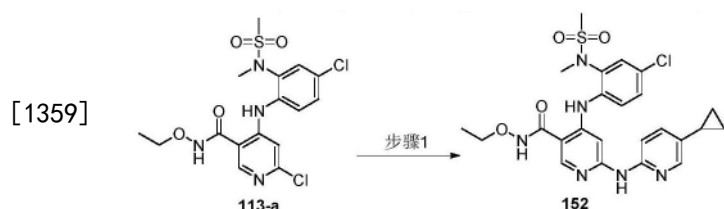


[1356] 步骤1: 将6-氯-4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (113-a, 130.2mg, 0.3mmol), 吡嗪-3-胺 (31.38mg, 0.33mmol), 碳酸铯 (292.5mg, 0.9mmol), XantPhos (34.68mg, 0.06mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (27.47mg, 0.03mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到120℃, 搅拌6小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 制备型TLC纯化 (MeOH:DCM=1:15) 得到标题化合物4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基

基-6-(吡嗪-3-基氨基)烟酰胺(151,25mg,0.05mmol,13.9%yield)。MS Calcd:491.11;MS Found:492.20 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ 11.67 (s,1H),10.14 (s,1H),10.04 (s,1H),8.76 (dd,J=4.4,1.6Hz,1H),8.35 (s,1H),8.03 (dd,J=9.2,1.6Hz,1H),7.70 (d,J=2.4Hz,1H),7.62 (d,J=8.8Hz,1H),7.58 (s,1H),7.54 (dd,J=9.2,4.4Hz,1H),7.46 (dd,J=8.8,2.4Hz,1H),3.95 (q,J=7.2Hz,2H),3.18 (s,3H),3.16 (s,3H),1.22 (t,J=7.2Hz,3H)。

[1357] 实施例152

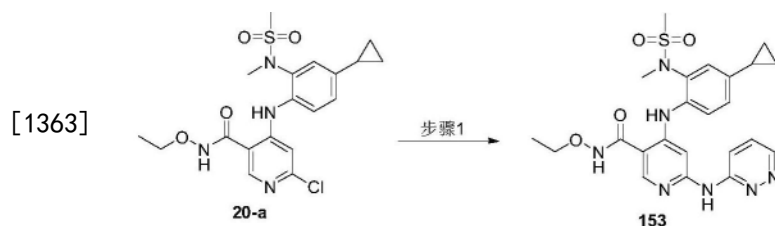
[1358] 4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-环丙基吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1360] 步骤1:将6-氯-4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(113-a,86.8mg,0.2mmol),5-环丙基吡啶-2-胺(29.48mg,0.22mmol),碳酸铯(195mg,0.6mmol),XantPhos(23.12mg,0.04mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (18.31mg,0.02mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:15)得到标题化合物:4-((4-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((5-环丙基吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(152,30mg,0.05mmol,28.2%yield)。MS Calcd:530.15;MS Found:531.11 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ 11.60 (s,1H),10.10 (s,1H),9.67 (s,1H),8.31 (s,1H),8.11-7.98 (m,1H),7.74 (s,1H),7.66-7.63 (m,2H),7.55 (dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.46 (d,J=8.6Hz,1H),7.35-7.26 (m,1H),3.93 (q,J=7.2Hz,2H),3.17 (s,6H),1.91-1.85 (m,1H),1.21 (t,J=7.2Hz,3H),0.93-0.89 (m,2H),0.66-0.63 (m,2H)。

[1361] 实施例153

[1362] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡嗪-3-基氨基)烟酰胺

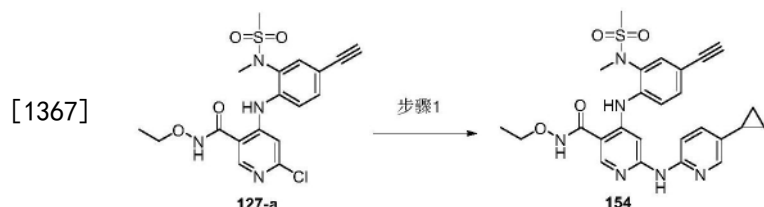


[1364] 步骤2:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a,131mg,0.3mmol),吡嗪-3-胺(31.38mg,0.33mmol),碳酸铯(292.5mg,0.9mmol),XantPhos(34.68mg,0.06mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (27.47mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:15)得到标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡嗪-3-基氨基)烟酰胺(153,20mg,0.04mmol,13.4%yield)。MS Calcd:497.18.23;MS Found:498.20 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ 11.61 (s,1H),

10.08 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.74 (dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=9.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=9.2, 4.8$ Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.27 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.94 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 2H).

[1365] 实施例154

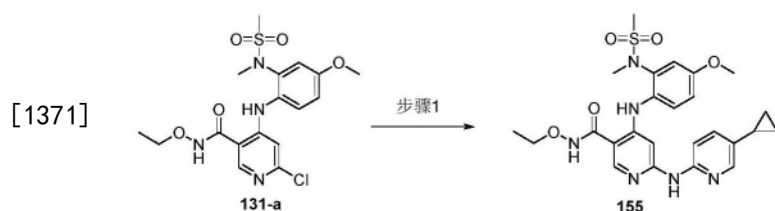
[1366] 6-((5-环丙基吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1368] 步骤1:将6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(127-a, 120mg, 0.3mmol), 5-环丙基吡啶-2-胺(40.2mg, 0.33mmol), 碳酸铯(292mg, 0.9mmol), XantPhos(34.72mg, 0.06mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27.47mg, 0.03mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:15)得到标题化合物:6-((5-环丙基吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(154, 25mg, 0.048mmol, 16.02%yield)。MS Calcd:520.19;MS Found:521.11 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.57 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.94 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.17 (s, 4H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.66-0.59 (m, 2H)。

[1369] 实施例155

[1370] 6-((5-环丙基吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

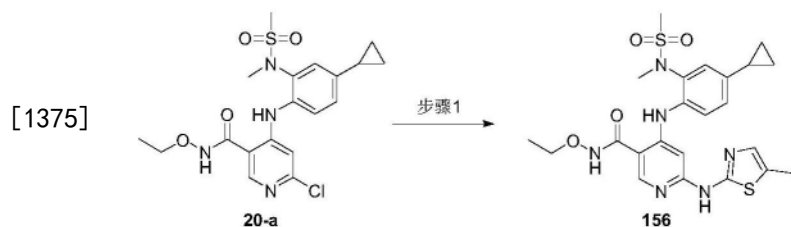


[1372] 步骤1:将6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(131-a, 130mg, 0.3mmol), 5-环丙基吡啶-2-胺(40.2mg, 0.33mmol), 碳酸铯(292mg, 0.9mmol), XantPhos(34.72mg, 0.06mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27.47mg, 0.03mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:15)得到标题化合物:6-((5-环丙基吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(155, 30mg, 0.048mmol, 16.02%yield)。MS Calcd:526.20;MS Found:527.11 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.50 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.8, 4.4$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.08

(dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.93 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.65-0.57 (m, 2H) .

[1373] 实施例156

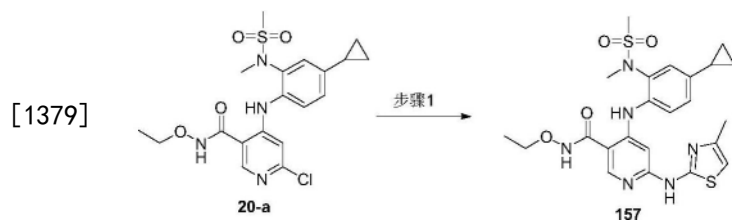
[1374] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-甲基噻唑-2-基)氨基)烟酰胺



[1376] 步骤1:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 150mg, 0.34mmol), 5-甲基噻唑-2-胺(46.8mg, 0.41mmol), 碳酸铯(333mg, 0.9mmol), XantPhos(19.6mg, 0.034mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15.64mg, 0.017mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到 120°C ,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:15)得到标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-甲基噻唑-2-基)氨基)烟酰胺(156, 5mg, 0.01mmol, 2.8% yield)。MS Calcd:516.16;MS Found:517.11 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.60 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.93 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.30 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 2H) .

[1377] 实施例157

[1378] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)烟酰胺

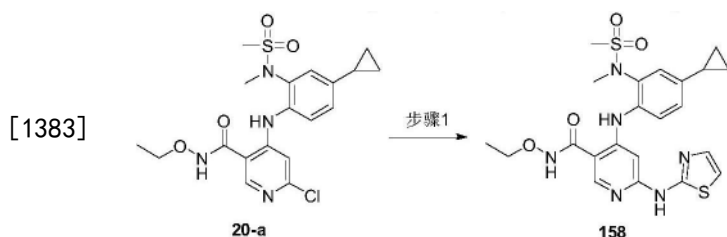


[1380] 步骤1:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 150mg, 0.34mmol), 4-甲基噻唑-2-胺(46.8mg, 0.41mmol), 碳酸铯(333mg, 0.9mmol), XantPhos(19.6mg, 0.034mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15.64mg, 0.017mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到 120°C ,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:15)得到标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)烟酰胺(157, 6mg, 0.011mmol, 3.42% yield)。MS Calcd:516.16;MS Found:517.11 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.60 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 3.93 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$,

3H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H) .

[1381] 实施例158

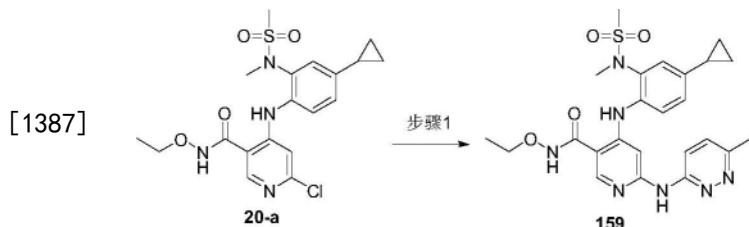
[1382] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(噻唑-2-基氨基)烟酰胺



[1384] 步骤1: 在50ml单口瓶中加入6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (20-a, 150mg, 0.34mmol), 噻唑-2-胺 (34.3mg, 0.34mmol), XantPhos (79mg, 0.14mmol), diox3ml, CS_2CO_3 (335mg, 1.02mmol), N_2 置换2次后加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (94mg, 0.1mmol)。加完 N_2 置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全 (DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后, 直接硅胶拌样柱层析。DCM/MeOH50/1~30/1 (每100ml混合溶剂加0.1ml醋酸) 后得到标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(噻唑-2-基氨基)烟酰胺 (158, 30mg, 0.06mmol, 16% yield)。MS Calcd: 502; MS Found: 503 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.94 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.91 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.03-0.94 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 2H) .

[1385] 实施例159

[1386] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基哒嗪-3-基)氨基)烟酰胺

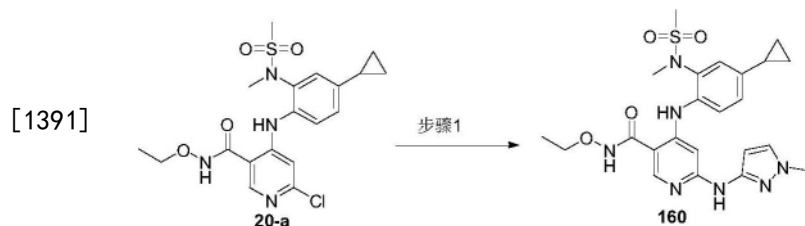


[1388] 步骤1: 在50ml单口瓶中加入6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (20-a, 150mg, 0.34mmol), 6-甲基哒嗪-3-胺 (75mg, 0.68mmol), XantPhos (79mg, 0.14mmol), diox3ml, CS_2CO_3 (335mg, 1.02mmol), N_2 置换2次后加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (94mg, 0.1mmol)。加完 N_2 置换3次后120℃反应4h。TLC检测反应完全 (DCM/MeOH=15/1)。将体系冷却后, 直接硅胶拌样柱层析。DCM/MeOH50/1~30/1 (每100ml混合溶剂加0.1ml醋酸) 后得到标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基哒嗪-3-基)氨基)烟酰胺 (159, 38mg, 0.07mmol, 18% yield)。MS Calcd: 511; MS Found: 512 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.59 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=8.8, 6.1\text{Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.93 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.98 (tt, $J=8.4, 5.1\text{Hz}$, 1H), 1.22 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 4H), 0.99 (dt, $J=8.8, 3.1\text{Hz}$, 2H) ,

0.77-0.66 (m, 2H) .

[1389] 实施例160

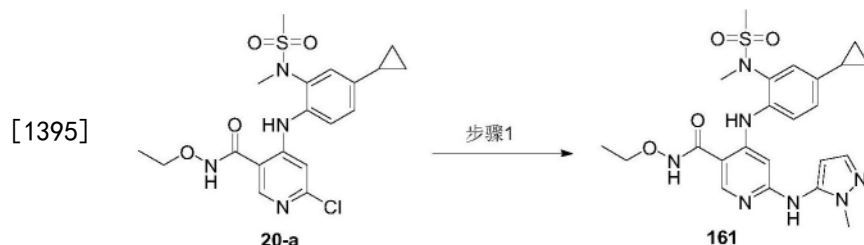
[1390] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)烟酰胺



[1392] 步骤1:称取6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 150mg, 0.342mmol), N-甲基-3-氨基吡唑(43.22mg, 0.445mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (93.95mg, 0.103mmol), XantPhos (118.73mg, 0.205mmol), Cs_2CO_3 (389.98mg, 1.197mmol), 最后在加入1,4-二氧六环7mL, 氮气置换3次, 120℃反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 再用200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化, 流动相DCM:MeOH=30:1, 得目标化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)烟酰胺(160, 27mg, 0.054mmol, 15.88%yield)。MS Calcd:499; MS Found:500 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.44 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.32-7.16 (m, 2H), 7.11 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.06 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.92 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.74-0.63 (m, 2H) .

[1393] 实施例161

[1394] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)烟酰胺

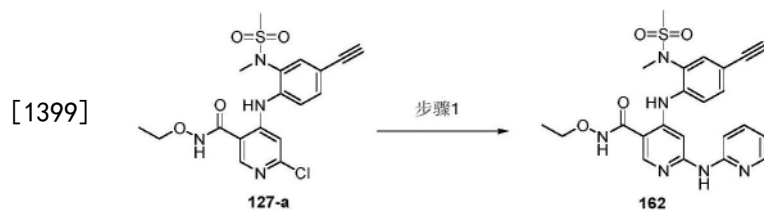


[1396] 步骤1:称取6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 150mg, 0.342mmol), 1-甲基-5-氨基吡唑(43.22mg, 0.445mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (93.95mg, 0.103mmol), XantPhos (118.73mg, 0.205mmol), Cs_2CO_3 (389.98mg, 1.197mmol), 最后在加入1,4-二氧六环7mL, 氮气置换3次, 120℃反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 再用200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化, 流动相DCM:MeOH=30:1, 得目标化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)烟酰胺(161, 30mg, 0.060mmol, 17.64%yield)。MS Calcd:499; MS Found:500 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.51 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.16 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.91 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.20 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.00-0.94 (m,

2H), 0.72-0.68 (m, 2H) .

[1397] 实施例162

[1398] N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(吡啶-2-基氨基)烟酰胺

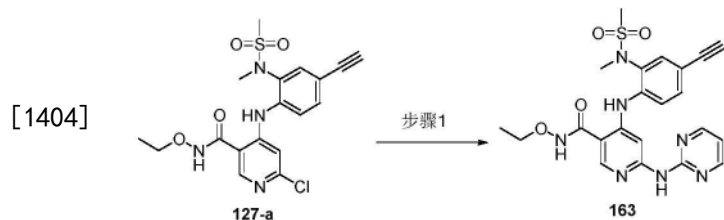


[1400] 步骤1:称取6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(127-a, 150mg, 0.355mmol), 2-氨基吡啶(43.48mg, 0.462mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (97.90mg, 0.107mmol), XantPhos (123.12mg, 0.213mmol), Cs_2CO_3 (347.42mg, 1.067mmol), 最后在加入1,4-二氧六环7mL, 氮气置换3次, 120℃反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 再用200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化, 流动相DCM:MeOH=30:1, 得目标化合物:N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(吡啶-2-基氨基)烟酰胺(162, 18mg, 0.0375mmol, 10.56%yield)。

[1401] MS Calcd:480;MS Found:481 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.64 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (dd, $J=5.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.59-7.50 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.94 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) .

[1402] 实施例163

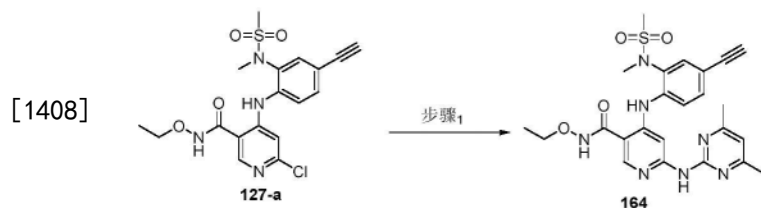
[1403] N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺



[1405] 步骤一:称取6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(127-a, 150mg, 0.355mmol), 2-氨基嘧啶(43.89mg, 0.461mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (97.90mg, 0.107mmol), XantPhos (123.12mg, 0.213mmol), Cs_2CO_3 (347.42mg, 1.067mmol), 最后在加入1,4-二氧六环7mL, 氮气置换3次, 120℃反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 再用200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化, 流动相DCM:MeOH=30:1, 得目标化合物N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺(163, 31mg, 0.064mmol, 18.24%yield)。MS Calcd:481;MS Found:482 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.70 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.58 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 8.38 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.99 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.95 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.19 (s, 6H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) .

[1406] 实施例164

[1407] 6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

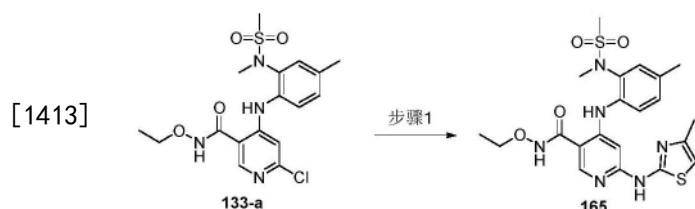


[1409] 步骤1:称取6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(127-a,150mg,0.355mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(56.84mg,0.462mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (97.90mg,0.107mmol),XantPhos(123.12mg,0.213mmol), Cs_2CO_3 (347.42mg,1.067mmol),最后在加入1,4-二氧六环7mL,氮气置换3次,120℃反应6小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,再用200-300目硅胶拌样,柱层析分离纯化,流动相DCM:MeOH=30:1,得目标化合物:6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(164,18mg,0.0353mmol,9.94%yield)。

[1410] MS Calcd:509;MS Found:510 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.65 (brs, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.53 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.95 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

[1411] 实施例165

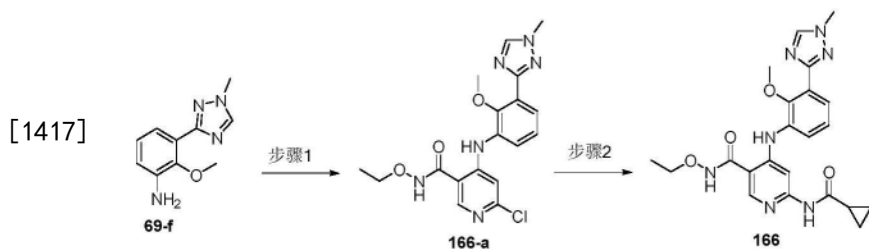
[1412] N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)烟酰胺



[1414] 步骤:将6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(133-a,100mg,0.24mmol),4-甲基噻唑-2-胺(41mg,0.36mmol),碳酸铯(234mg,0.72mmol),XantPhos(27.4mg,0.048mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22mg,0.024mmol)加入到无水二氧六环中(8mL),氮气置换三次,升温至120℃搅拌8h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得标题化合物:N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)烟酰胺(165,20mg,0.04mmol,16%yield)。MS Calcd:490;MS Found:491 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.60 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (dd, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.53 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 3.93 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 3H), 1.21 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

[1415] 实施例166

[1416] 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺

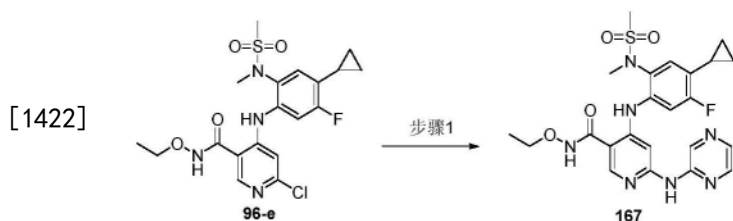


[1418] 步骤1: 在100mL两口瓶中依次加入4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2, 374mg, 1.59mmol), 2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯胺(69-f, 250mg, 1.22mmol), 加入10mL无水四氢呋喃做溶剂, 冰浴下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(4.88mL, 1mmol/mL), 继续室温下搅拌6h。TLC检测反应完全, 用饱和氯化铵溶液淬灭, 并用乙酸乙酯萃取(30mL×3), 合并有机层, 经干燥浓缩后用柱层析纯化得标题化合物: 6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺(166-a, 313mg, 0.77mmol, 63% yield)。MS Calcd: 402; MS Found: 403 ($[M+H]^+$)。

[1419] 步骤2: 将6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺(166, 150mg, 0.37mmol), 环丙烷甲酰胺(47mg, 0.55mmol), 碳酸铯(360mg, 1.11mmol), XantPhos(42mg, 0.007mmol)和Pd₂(dba)₃(35mg, 0.04mmol)加入到无水二氧六环中(10mL), 氮气置换三次, 升温至120℃搅拌8h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:15)得标题化合物: 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺(166, 80mg, 0.18mmol, 48% yield)。MS Calcd: 451; MS Found: 452 ($[M+H]^+$)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.98-3.93 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.80-0.73 (m, 4H)。

[1420] 实施例167

[1421] 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺

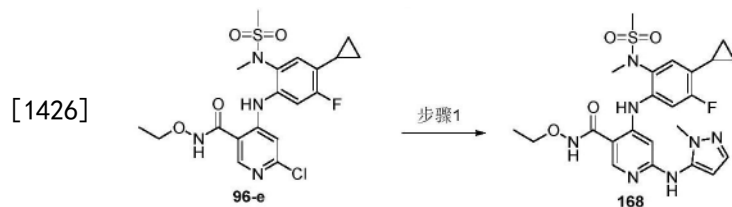


[1423] 步骤1: 6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(96-e, 278mg, 0.5mmol), 二氨基吡嗪(48mg, 0.5mmol), 碳酸铯(326mg, 1.0mmol), XantPhos(57.6mg, 0.1mmol)和Pd₂(dba)₃(45.5mg, 0.05mmol)加入到无水二氧六环中(2mL)并抽真空, 用氮气置换, 升温到120℃, 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板得标题化合物: 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(吡嗪-2-基氨基)烟酰胺(167, 20mg, 0.039mmol, 7.8% yield)。MS Calcd: 515; MS Found: 516 ($[M+H]^+$)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.99 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (dd, J=2.8, 1.6Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.67 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.41 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.94 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.14

(s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H).

[1424] 实施例168

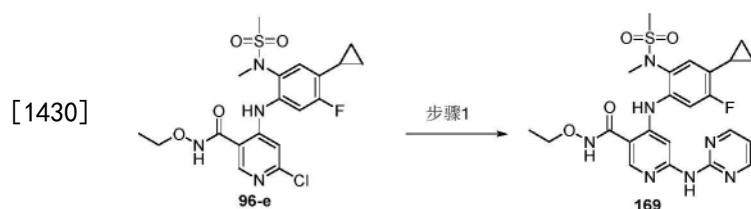
[1425] 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)烟酰胺



[1427] 步骤1: 6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (96-e, 278mg, 0.5mmol), 5-氨基-甲基吡唑 (49mg, 0.5mmol), 碳酸铯 (326mg, 1.0mmol), XantPhos (57.6mg, 0.1mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45.5mg, 0.05mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C , 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板得标题化合物: 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)烟酰胺 (168, 28mg, 0.054mmol, 10.8% yield). MS Calcd: 517; MS Found: 518 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.55 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.31 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.21 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.91 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H).

[1428] 实施例169

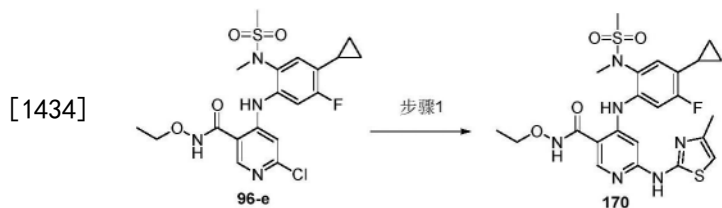
[1429] 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺



[1431] 步骤1: 6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (96-e, 278mg, 0.5mmol), 2-氨基嘧啶 (48mg, 0.5mmol), 碳酸铯 (326mg, 1.0mmol), XantPhos (57.6mg, 0.1mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45.5mg, 0.05mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C , 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板得标题化合物: 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺 (169, 40mg, 0.078mmol, 15.6% yield). MS Calcd: 515; MS Found: 516 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.70 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.51 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.01 (t, J=4.8Hz, 1H), 3.94 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.81-0.78 (m, 2H).

[1432] 实施例170

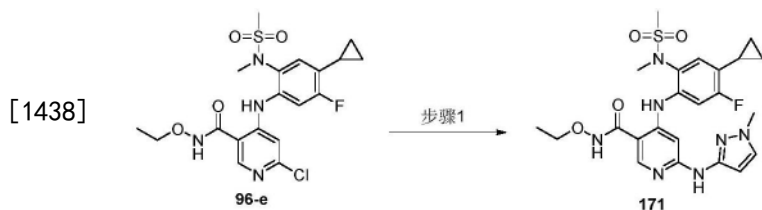
[1433] 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)烟酰胺



[1435] 步骤1: 6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (96-e, 278mg, 0.5mmol), 4-甲基-2-氨基噻唑 (57mg, 0.5mmol), 碳酸铯 (326mg, 1.0mmol), XantPhos (57.6mg, 0.1mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45.5mg, 0.05mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C , 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板得到标题化合物: 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)烟酰胺 (170, 80mg, 0.150mmol, 30% yield)。MS Calcd: 534; MS Found: 535 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.64 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.33 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.93 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.03-0.94 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H)。

[1436] 实施例171

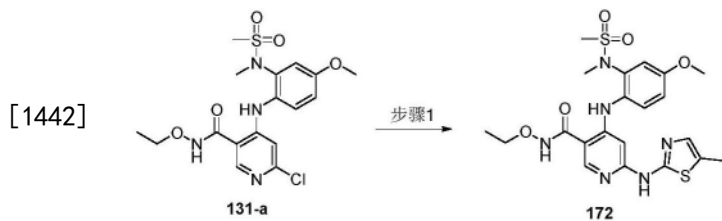
[1437] 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)烟酰胺



[1439] 步骤1: 6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (96-e, 278mg, 0.5mmol), 3-氨基-1-甲基吡唑 (49mg, 0.5mmol), 碳酸铯 (326mg, 1.0mmol), XantPhos (57.6mg, 0.1mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45.5mg, 0.05mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C , 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板得到标题化合物: 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)烟酰胺 (171, 40mg, 0.077mmol, 15.4% yield)。MS Calcd: 517; MS Found: 518 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.50 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.52 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.41 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.92 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.98-0.95 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H)。

[1440] 实施例172

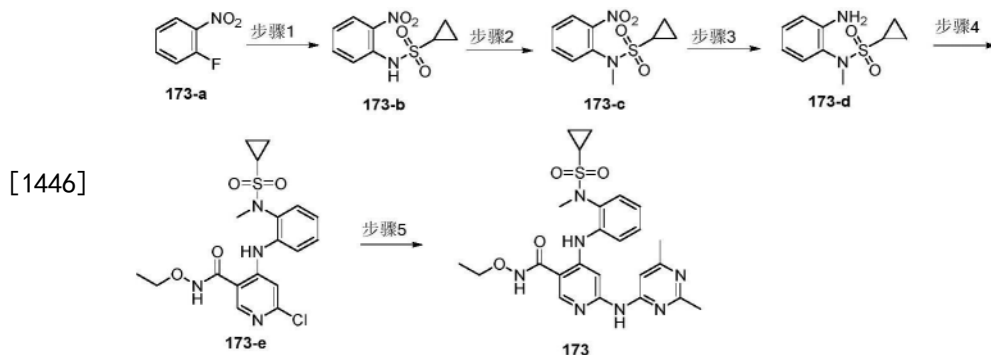
[1441] N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(5-甲基噻唑-2-基氨基)烟酰胺



[1443] 步骤1:在50ml单口瓶中加入6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(131-a,150mg,0.35mmol),5-甲基噻唑-2-胺(80mg,0.35mmol),Xantphos(81mg,0.14mmol), CS_2CO_3 (343mg,1.05mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (94mg,0.1mmol),1,4-二氧六环3ml, N_2 置换4次后120℃反应4h.TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系水洗后乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,干燥,浓缩,拌样柱层析DCM/MeOH50/1~30/1(每100ml混合溶剂加0.1ml醋酸)后浓缩有机相,DCM溶解打浆,过滤后得到标题化合物:N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(5-甲基噻唑-2-基氨基)烟酰胺(172,30mg,0.06mmol,16%yield)。MS Calcd:506;MS Found:507([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.61(s,1H),10.74(s,1H),9.56(s,1H),8.33(s,1H),7.38(d,J=8.8Hz,1H),7.15(d,J=2.8Hz,1H),7.03(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),6.96(d,J=1.6Hz,1H),6.62(s,1H),6.41(s,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.81(s,3H),3.13(s,3H),3.07(s,3H),1.21(t,J=7.2Hz,3H)。

[1444] 实施例173

[1445] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基环丙基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1447] 步骤1:在100ml单口瓶中加入1-氟-2-硝基苯(173-a,.2g,8.5mmol),环丙磺酰胺(1.13g,8.6mmol),DMF 20ml。 K_2CO_3 (3.5g,25.5mmol), N_2 置换3次后90℃下反应3h.TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=2/1)。将体系水洗后乙酸乙酯萃取3次,合并有机相,干燥,浓缩得到N-(2-硝基苯基)环丙磺酰胺1.0g(173-b,1.0g,3.5mmol,41%yield)。MS Calcd:242;MS Found:243([M+H]⁺)。

[1448] 步骤2:取N-(2-硝基苯基)环丙磺酰胺(173-b,1g,3.5mmol)于50ml单口瓶,碘甲烷(600mg,3.6mmol),DMF20ml,氮气保护后分批次加入NaH(126mg,5.2mmol),室温反应5h.TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/1)。将体系水洗后1mol/LHCl调pH≈6后乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,干燥,浓缩得N-甲基-N-(2-硝基苯基)环丙磺酰胺(173-c,1.0g,3.5mmol,99%yield)。MS Calcd:256;MS Found:257([M+H]⁺)。

[1449] 步骤3:取N-甲基-N-(2-硝基苯基)环丙磺酰胺(173-c,1g,3.5mmol)于50ml单口瓶, Pd/C (10%,0.1g,0.35mmol),甲醇20ml,室温下通入 H_2 反应5h.TLC检测反应完全(石油

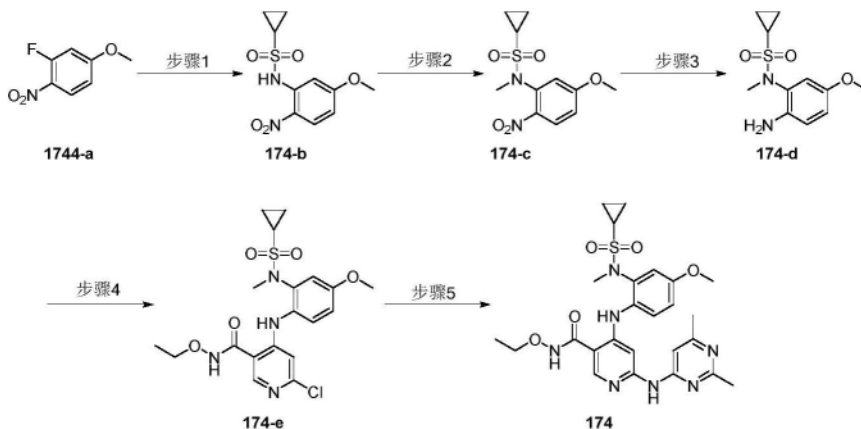
醚/乙酸乙酯=1/1)。将体系过滤后甲醇洗涤滤饼三次,合并有机相,干燥,浓缩,柱层析石油醚/乙酸乙酯=5/1~2/1得到N-(2-氨基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(173-d,1.0g,3.8mmol,98%yield)。MS Calcd:230;MS Found:231([M+H]⁺)。

[1450] 步骤4:在100ml单口瓶中加入N-(2-氨基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(173-d,1.0g,3.8mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,600mg,3.7mmol),无水THF 15ml,N₂置换3次后缓慢滴剂LiHMDS(9.0ml,9.0mmol),N₂保护后室温下反应5h.TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/2)。将体系水洗后0.1mol/LHCl调到pH=5后乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,干燥,浓缩,拌样住层析石油醚/乙酸乙酯=2/1~1/1得到6-氯-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基环丙磺酰胺)苯基)氨基)烟酰胺(173-e,1.0g,2.3mmol,62%yield)。MS Calcd:424;MS Found:425([M+H]⁺)。

[1451] 步骤5:在50ml单口瓶中加入6-氯-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基环丙磺酰胺)苯基)氨基)烟酰胺(173-e,150mg,0.35mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(87mg,0.7mmol),Xant-phos(81mg,0.14mmol),CS₂CO₃(343mg,1.05mmol),Pd(dba)₂(94mg,0.1mmol),1,4-二氧六环3ml,N₂置换4次后120℃反应4h.TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系水洗后乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,干燥,浓缩,拌样柱层析DCM/MeOH50/1~30/1(每100ml混合溶剂加0.1ml醋酸)后浓缩有机相,DCM溶解打浆,过滤后得到标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基环丙磺酰胺)苯基)氨基)烟酰胺(173,60mg,0.12mmol,34%yield)。MS Calcd:511;MS Found:512([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.63(s,1H),10.10(s,1H),10.05(s,1H),8.35(s,1H),8.01(s,1H),7.64-7.61(m,2H),7.47-7.42(m,1H),7.25-7.20(m,1H),7.06(s,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.18(s,3H),2.85-2.79(m,1H),2.34(s,3H),2.27(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H),1.04-0.99(m,2H),0.89-0.84(m,2H)。

[1452] 实施例174

[1453] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1455] 步骤1:将2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯(174-a,513g,3mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(30ml),加入100ml的反应瓶中,然后将碳酸钾(1.24g,9mmol),环丙磺酰胺(400mg,3.3mmol)加入反应瓶里。反应升温至90℃搅拌3h.TLC检测反应完全,反应液分别用水(30ml x 1),食盐水(30ml x 1)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品,硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到产品N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)环丙磺酰胺(174-b,658mg,80.6%产率)。

MS Calcd:272.05;MS Found:273 ($[M+H]^+$)

[1456] 步骤2:将N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)环丙磺酰胺(174-b,658mg,2.42mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(30ml),加入100ml的反应瓶中,然后将钠氢(145.2mg,60%,3.63mmol),碘甲烷(515.4mg,3.63mmol)加入反应瓶里。反应室温搅拌3h。TLC检测反应完全,反应液加入水和乙酸乙酯,用乙酸乙酯萃取(30mlx2),食盐水(30mlx1)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(174-c,695mg,2.42mmol,100%产率)。MS Calcd:286.09;MS Found:287.22 ($[M+H]^+$)。

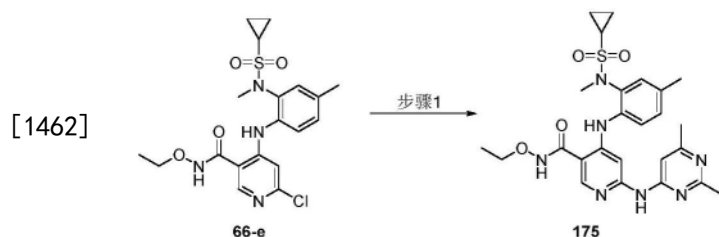
[1457] 步骤3:将N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(174-c,695mg,2.42mmol),氯化铵(1.3g,24.2mmol)和铁粉(0.67g,12.1mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得N-(2-氨基-5-甲氧基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(174-d,0.59g,2.3mmol,96.2%yield)。MS Calcd:256.09;MS Found:257.22 ($[M+H]^+$)。

[1458] 步骤4:将N-(2-氨基-5-甲氧基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(174-d,256mg,1mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,234mg,1mmol),加入到10ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml,3mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调PH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(PE:EA=1:1),得到6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(174-e,350mg,0.77mmol,77.09%yield)。MS Calcd:454.10;MS Found:455.29 ($[M+H]^+$)。

[1459] 步骤5:将6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(174-e,91mg,0.2mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(27.06mg,0.22mmol),碳酸铯(195mg,0.6mmol),XantPhos(23.12mg,0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(27.06mg,0.02mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(174,40mg,0.073mmol,33.6%yield)。MS Calcd:541.21;MS Found:542.20 ($[M+H]^+$)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.60(s,1H),10.01(s,1H),9.93(s,1H),8.33(s,1H),7.86(s,1H),7.56-7.40(m,2H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),7.05(s,1H),3.93(q,J=7.2Hz,2H),3.15(s,3H),2.84-2.78(m,1H),2.34(s,3H),2.32(s,3H),2.26(s,3H),1.21(t,J=7.2Hz,3H),1.01-0.99(m,2H),0.87-0.85(m,2H)。

[1460] 实施例175

[1461] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1463] 步骤1:将6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲氧基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

胺(66-e, 187mg, 0.43mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺(49.8mg, 0.43mmol), 碳酸铯(415mg, 1.27mmol), XantPhos(46.24mg, 0.08mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36.6mg, 0.04mmol) 加入到无水二氧六环中(5ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到120度, 搅拌6小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20) 得到标题化合物: 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基) 氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基) 苯基) 氨基) 烟酰胺(175, 40mg, 0.076mmol, 17.9% yield)。MS Calcd: 525.21; MS Found: 526.20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.56 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.93 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.22 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 2H)。

[1464] 实施例176

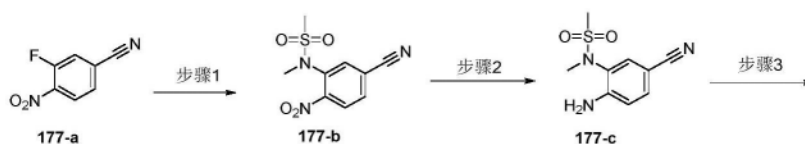
[1465] 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲基磺酰胺基) 苯基) 氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基吡嗪-3-基) 氨基) 烟酰胺



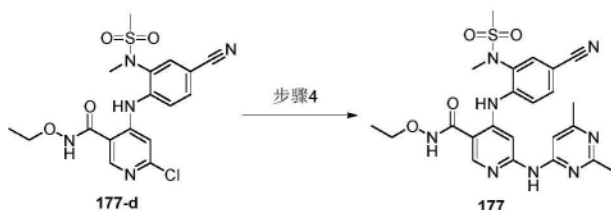
[1467] 步骤1: 6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲基磺酰胺基) 苯基) 氨基)-N-乙氧基烟酰胺(96-e, 278mg, 0.5mmol), 3-氨基-6-甲基吡嗪(55mg, 0.5mmol), 碳酸铯(326mg, 1.0mmol), XantPhos(57.6mg, 0.1mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45.5mg, 0.05mmol) 加入到无水二氧六环中(2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到120℃, 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板得到标题化合物: 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲基磺酰胺基) 苯基) 氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基吡嗪-3-基) 氨基) 烟酰胺(176, 15mg, 0.028mmol, 5.6% yield)。MS Calcd: 529; MS Found: 530 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.62 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.80-0.77 (m, 2H)。

[1468] 实施例177

[1469] 4-((4-氰基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基) 苯基) 氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基) 氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1470]



[1471] 步骤1:将3-氟-4-硝基苯腈(177-a,166mg,1.00mmol),N-甲基甲磺酰胺(109mg,1.00mmol)和碳酸钾(272mg,2.00mmol),加入到5ml无水乙腈中,于90℃下搅拌回流2小时,将反应液减压旋干,向其中加入10ml水,并用乙酸乙酯萃取(10mlx3),合并有机层,经干燥,浓缩后得到N-(5-氰基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(177-b,230mg,0.902mmol,90.2% yield)。MS Calcd:255;MS Found:256([M+H]⁺)。

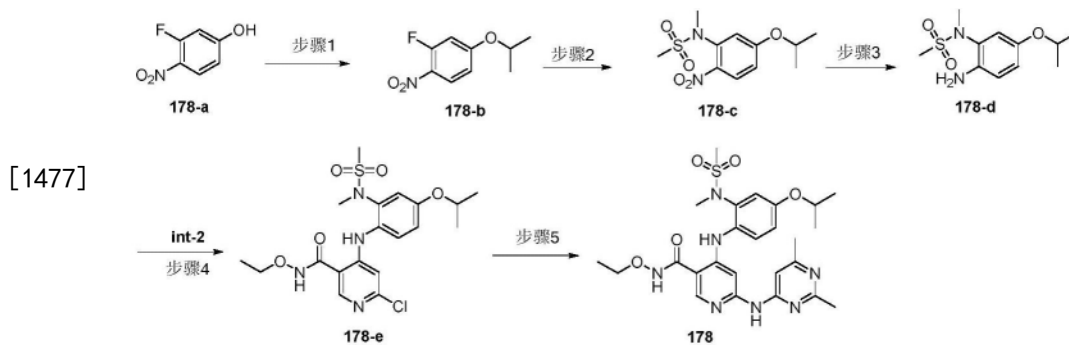
[1472] 步骤2:N-(5-氰基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺177-b,230mg,0.902mmol)加入到5ml甲醇中,加入30mg Pd/C中,室温反应2h。过滤除去Pd/C,减压旋蒸除去甲醇,得到N-(5-氰基-2-氨基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(177-c,200mg,0.89mmol,98.5% yield)。MS Calcd:225;MS Found:226([M+H]⁺)。

[1473] 步骤3:将4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,235mg,1mmol),N-(5-氰基-2-氨基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(177-c,200mg,0.89mmol),加入到5ml无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3ml,3.00mmol),于室温下搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10mlx3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到6-氯-4-((4-氰基-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(177-d,100mg,0.24mmol,26.50% yield)。MS Calcd:424;MS Found:425([M+H]⁺)。

[1474] 步骤4:6-氯-4-((4-氰基-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(177-d,100mg,0.24mmol),2,6-二甲基-4-氨基嘧啶(62mg,0.5mmol),碳酸铯(326mg,1.0mmol),XantPhos(57.6mg,0.1mmol)和Pd₂(dba)₃(45.5mg,0.05mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板得到标题化合物:4-((4-氰基-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(177,10mg,0.019mmol,8.17% yield)。MS Calcd:510;MS Found:511([M+H]⁺)。 ¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.75(s,1H),10.60(s,1H),10.23(s,1H),8.42(s,1H),8.22(s,1H),8.10(s,1H),7.89-7.82(m,3H),3.95(q,J=7.2Hz,2H),3.22(s,3H),3.21(s,3H),2.30(s,3H),2.26(s,3H),1.23(t,J=7.2Hz,3H)。

[1475] 实施例178

[1476] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-异丙氧基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1478] 步骤1:称取3-氟-4硝基苯酚(178-a,500mg,3.184mmol),异丙醇(287.03mg,4.776mmol),三苯基膦(1.253g,4.776mmol)于100ml双口瓶,再加入15mlTHF,氮气置换三次后在冰浴下逐滴加入DIAD(965.75mg,4.776mmol),滴加完毕后随即撤去冰浴,室温搅拌反应16小时,TLC检测反应结束。向反应液中加入200-300目硅胶拌样,40℃减压浓缩至干,柱层析分离纯化,流动相PE:EA=100:1洗脱至PE:EA=20:1,得目标中间体2-氟-4-异丙氧基-1-硝基苯(178-b,349mg,1.754mmol,55.14%yield)。

[1479] 步骤2:称取2-氟-4-异丙氧基-1-硝基苯(178-b,349mg,1.754mmol),N-甲基甲磺酰胺(248mg,2.280mmol),碳酸钾(484mg,3.508,mmol)至100mL单口瓶中,加入无水乙腈12ml,90℃反应6小时,TLC检测反应结束。将反应液拌样,柱层析分离纯化,PE:EA=8:1洗脱至PE:EA=5:1,得目标中间体N-(5-异丙氧基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(178-c,377mg,1.310mmol,74.65%yield)。MS Calcd:288

[1480] 步骤3:称取N-(5-异丙氧基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(178-c,377mg,1.310mmol),还原铁粉(366.53mg,6.545mmol),氯化铵(700.33mg,13.102mmol)于50ml单口瓶中,加入10ml乙醇与2ml水,80℃反应6小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液用EA萃取,然后减压浓缩至干,得目标中间体N-(2-氨基-5-异丙氧基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(178-d,293mg,1.136mmol,86.95%yield)。MS Calcd:258;MS Found:259([M+H]⁺)

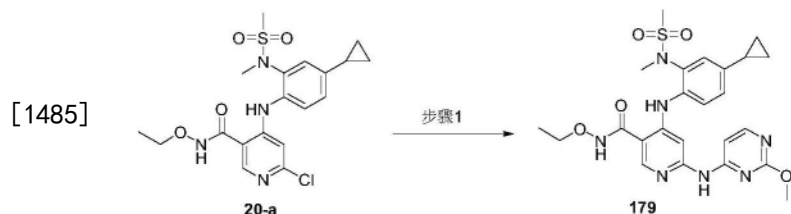
[1481] 步骤4:称取4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,136.04g,0.581mmol)与N-(2-氨基-5-异丙氧基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(178-d,150mg,0.581mmol)至50mL三口瓶中,在加入4mL无水DMA,用N₂置换三次,在冰浴下逐滴加入LHMDS(1.7mL,1mol/L,1.744mmol),滴加完毕过后让其自然恢复至室温反应6小时,取样TLC检测反应结束,将反应液于冰浴下加水饱和和氯化铵溶液淬灭,再用乙酸乙酯萃取,有机相加入200-300目硅胶拌样,柱层析分离纯化,流动相PE:EA=5:1洗脱至PE:EA=2:1,得目标中间体6-氯-N-乙氧基-4-((4-异丙氧基-2-(N-甲基甲磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(178-e,161mg,0.353mmol,60.77%yield)。MS Calcd:456;MS Found:457([M+H]⁺)

[1482] 步骤5:称取6-氯-N-乙氧基-4-((4-异丙氧基-2-(N-甲基甲磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(178-e,80mg,0.175mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(25.92mg,0.210mmol),pd₂(dba)₃(48.19mg,0.053mmol),XantPhos(60.90mg,0.105mmol),Cs₂CO₃(200.05mg,0.614mmol),最后在加入1,4-二氧六环4mL,氮气置换3次,120℃反应6小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,再用200-300目硅胶拌样,柱层析分离纯化,流动相DCM:MeOH=30:1,得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-异丙氧基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(178,25mg,0.046mmol,26.31%yield)。MS Calcd:543;MS Found:544([M+H]⁺)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.55(s,1H),9.94(s,1H),9.63(s,1H),

8.30 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.93 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H).

[1483] 实施例179

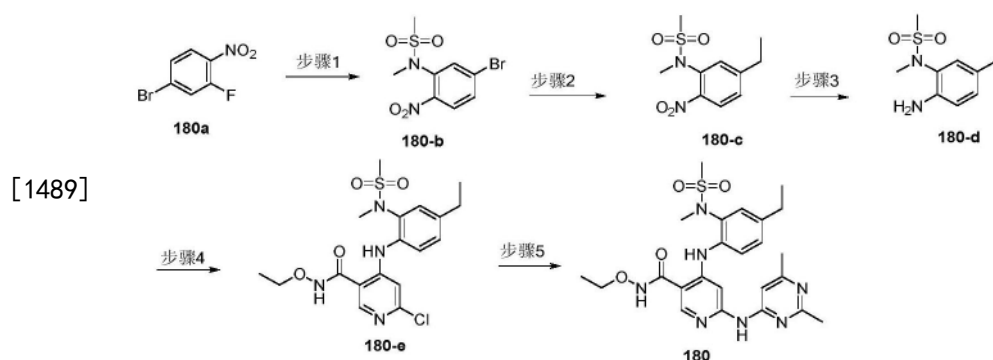
[1484] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺



[1486] 步骤1:称取6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 118mg, 0.268mmol), 2-甲氧基嘧啶-4胺(43.81mg, 0.350mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (73.95mg, 0.081mmol), XantPhos (118.73mg, 0.162mmol), Cs_2CO_3 (307.21mg, 0.943mmol), 最后在加入1,4-二氧六环4mL, 氮气置换3次, 120℃反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 再用200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化, 流动相DCM:MeOH=30:1, 得标题化合物4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺(179, 27mg, 0.051mmol, 19.02% yield)。MS Calcd: 527; MS Found: 528 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.63 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.94 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H)。

[1487] 实施例180

[1488] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1490] 步骤1:在50ml单口瓶中加入4-溴-2-氟-1-硝基苯(180-a, 1g, 4.5mmol), N-甲基磺酰胺(0.6g, 4.6mmol), DMF 20ml, K_2CO_3 (1.8g, 14mmol), N_2 置换3次后90℃下反应3h。TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=2/1)。将体系水洗后乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 干燥, 浓缩得到N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-甲基磺酰胺1.0g (180-b, 1.3g, 4.4mmol, 99% yield)。MS Calcd: 308; MS Found: 309 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1491] 步骤2:在50ml单口瓶中加入N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(180-b, 500mg, 1.6mmol), 乙基硼酸(133mg, 1.8mmol), 碳酸铯(1.6g, 4.9mmol), Pd(dppf)Cl₂(11.6mg, 0.16mmol), diox10ml, H₂O2ml, N₂置换3次后100℃下反应5h。TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=2/1)。将体系水洗后EA萃取3次, 合并有机相, 干燥, 浓缩, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1~3/1)得到N-(5-乙基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺400mg(180-c, 400mg, 1.6mmol, 99%yield)。

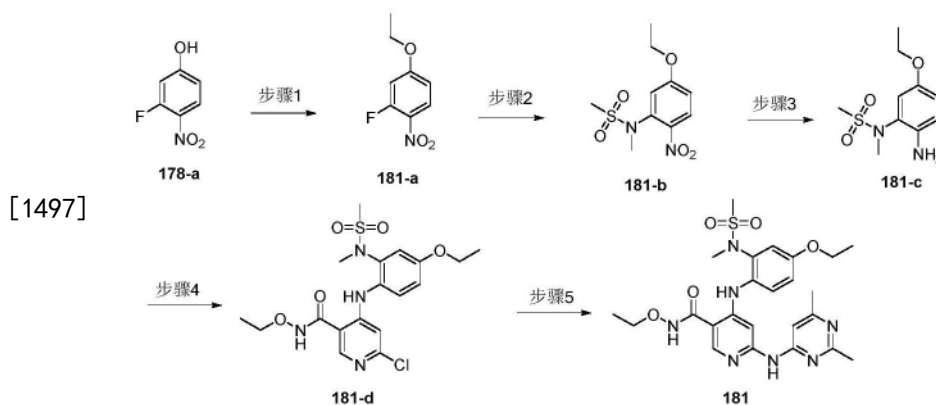
[1492] 步骤3:取N-(5-乙基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(180-c, 400mg, 1.6mmol)于50ml单口瓶, 加入Pd/C(10%, 0.4g, 0.16mmol), 甲醇10ml, 氢气置换2次后RT下通入H₂反应5h。TLC检测反应完全(PE/EA=1/1)。将体系过滤后甲醇洗涤滤饼三次, 合并有机相, 干燥, 浓缩得到N-(2-氨基-5-乙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(180-d, 450mg, 1.9mmol, 99.9%yield)。MS Calcd:228;MS Found:229([M+H]⁺)。

[1493] 步骤4:在50ml单口瓶中加入N-(2-氨基-5-乙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(180-d, 450mg, 1.9mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2, 478mg, 2.1mmol), THF15ml, N₂置换3次后缓慢滴剂LiHMDS(4.9ml, 4.9mmol), N₂保护后RT下反应5h。TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/2)。将体系水洗后0.1N HCl调到pH=5后乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 干燥, 浓缩, 拌样柱层析石油醚/乙酸乙酯=3/1~1/1。得到6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙基-2-(N-甲基甲磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(180-e, 400mg, 0.94mmol, 50%yield)。MS Calcd:426;MS Found:427([M+H]⁺)。

[1494] 步骤5:在50ml单口瓶中加入6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙基-2-(N-甲基甲磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(180-e, 150mg, 0.35mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺(86.6mg, 0.7mmol), XantPhos(81.5mg, 0.14mmol), CS₂CO₃(344mg, 1.1mmol), Pd(dba)₂(97mg, 0.11mmol), diox5ml, N₂置换4次后120℃反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=15/1)。将体系直接拌样柱层析DCM/MeOH50/1~30/1(每100ml混合溶剂加0.1ml醋酸)得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(180, 60mg, 0.12mmol, 34%yield)。MS Calcd:513;MS Found:514([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.60(s, 1H), 10.00(s, 1H), 9.90(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.50(d, J=8.4Hz, 1H), 7.42(d, J=2.0Hz, 1H), 7.35-7.22(m, 1H), 7.03(s, 1H), 3.94(q, J=7.2Hz, 2H), 3.14(s, 3H), 3.10(s, 3H), 2.65(q, J=7.2Hz, 2H), 2.31(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.22(t, J=7.2Hz, 6H)。

[1495] 实施例181

[1496] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1498] 步骤1:在100mL单口瓶中依次加入2-氟-4-羟基-1-硝基苯(178-a,1g,6.3mmol),碘乙烷(1.5g,9.5mmol),无水碳酸钾(2.6g,19mmol)和乙腈(30mL),60℃搅拌6h.TLC检测反应完全后加20mL水稀释母液,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,柱层析得4-乙氧基-2-氟-1-硝基苯(181-a,1.04g,5.6mmol,88%yield)。MS Calcd:185;MS Found:186([M+H]⁺)。

[1499] 步骤2:在100mL单口瓶中依次加入4-乙氧基-2-氟-1-硝基苯(181-a,900mg,4.78mmol),N-甲基甲磺酰胺(1.0g,9.57mmol),无水碳酸钾(1.9g,14.3mmol)和乙腈(30mL),90℃搅拌6h.TLC检测反应完全后加20mL水稀释母液,乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,柱层析得N-(5-乙氧基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(181-b,1.g,4.67mmol,98%yield)。MS Calcd:274;MS Found:275([M+H]⁺)。

[1500] 步骤3:取N-(5-乙氧基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(181-b,1.3g,4.7mmol)和Fe(23mmol,1.3g)、氯化铵(47mmol,2.5g)于100mL单口瓶,加入20mL乙醇和4mL水,90℃搅拌3h,TLC检测反应完全后,待反应冷却向反应液中加入50mL乙酸乙酯,然后过滤除去铁粉,之后用乙酸乙酯和水萃取,保留有机相,饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥。旋除溶剂得N-(2-氨基-5-乙氧基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(181-c,1.1g,4.4mmol,95%yield)。MS Calcd:244;MS Found:245([M+H]⁺)。

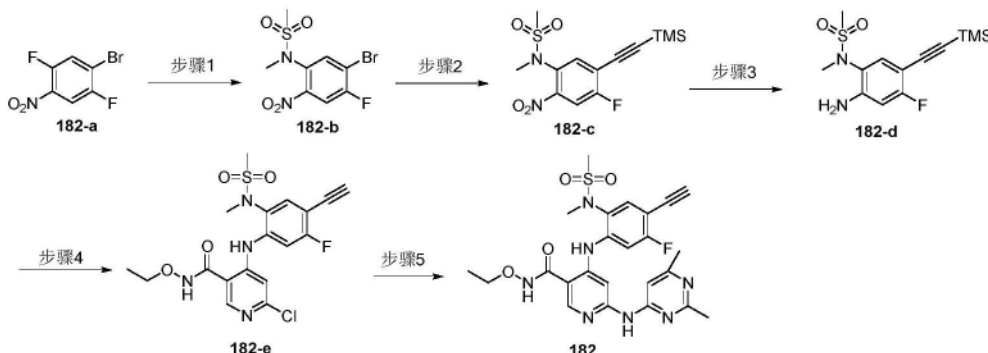
[1501] 步骤3:在100mL两口瓶中依次加入4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,300mg,1.2mmol),N-(2-氨基-5-乙氧基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(181-c,375mg,1.53mmol),加入10mL无水四氢呋喃做溶剂,室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(5mL,1mmol/mL),继续室温下搅拌2h.TLC检测反应完全,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(30mLx3),合并有机层,经干燥浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(181-d,450mg,0.96mmol,80%yield)。MS Calcd:444;MS Found:443([M+H]⁺)。

[1502] 步骤4:将6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(181-d,150mg,0.33mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(54mg,0.44mmol),碳酸铯(321mg,1.0mmol),XantPhos(38mg,0.066mmol)和Pd₂(dba)₃(62mg,0.066mmol)加入到无水二氧六环中(8mL),氮气置换三次,升温至120℃搅拌8h,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:15)得标题化合物:6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙氧基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(181,70mg,0.13mmol,40%yield)。MS Calcd:529;MS Found:530([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.55(s,1H),9.93(s,1H),

9.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 4.08 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.93 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1503] 实施例182

[1504] 6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1506] 步骤1:称取4-溴-2,5-二氟-硝基苯(182-a, 5g, 0.021mol), N-甲基甲磺酰胺(3.21g, 0.029mol), 无水碳酸钾(5.79g, 0.42mol)于250mL的单口瓶中, 再加入约100mL无水乙腈做溶剂, 90℃搅拌反应6小时, TLC检测反应结束。向反应液中加入200-300目硅胶拌样, 40℃减压浓缩至干, 柱层析分离纯化, 流动相石油醚:乙酸乙酯=10:1洗脱至石油醚:乙酸乙酯=2:1得N-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(182-b, 6.3g, 0.019mol, 92.64%yield)。

[1507] 步骤2:称取N-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(182-b, 3g, 0.009mol), 三甲基硅乙炔(1.17g, 0.012mol), 碘化亚铜(0.176g, 0.923mmol), Pd(dppf)Cl₂(0.336g, 0.461mmol)于250mL单口瓶中, 加入三乙胺80mL, 在用氮气置换3次, 60℃反应3小时, TLC检测反应结束。将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 柱层析分离纯化, 石油醚:乙酸乙酯=5:1得N-(4-氟-2-硝基-5-((三甲基硅烷基)乙炔基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(182-c, 2.02g, 5.872mmol, 63.72%yield)。

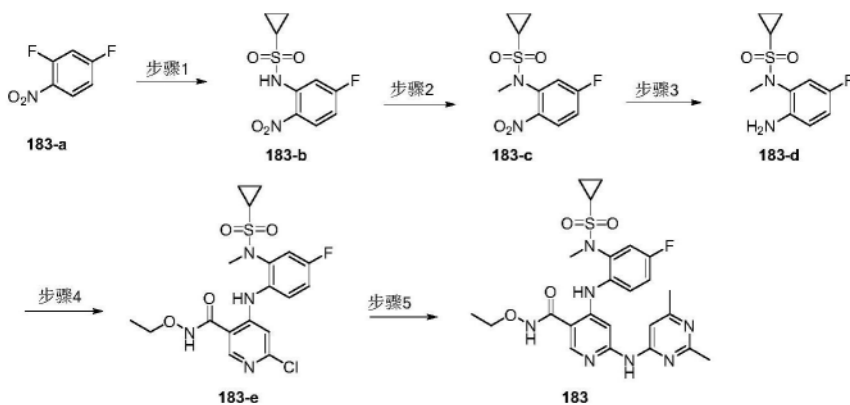
[1508] 步骤3:称取还原铁粉(1.64g, 0.030mol), 氯化铵(3.14g, 0.059mol)到装有182-c(2.02g, 5.872mmol)的单口瓶中, 在加入60mL乙醇与10mL水, 80℃搅拌反应6小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液加水与乙酸乙酯萃取得目标中间体N-(2-氨基-4-氟-5-((三甲基硅烷基)乙炔基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(182-d, 1.47g, 4.681mmol, 80%yeild)。MS Calcd:314;MS Found:315([M+H]⁺)。

[1509] 步骤4:称取4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2, 193mg, 0.825mmol)与N-(2-氨基-4-氟-5-((三甲基硅烷基)乙炔基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(182-d, 200mg, 0.637mmol)至50mL双口瓶中, 在加入7mL无水DMA, 用N₂置换三次, 在冰浴下逐滴加入LiHMDS(3.2mL, 1mol/L, 3.2mmol), 滴加完毕过后转移至50℃反应6小时, 多次取样TLC检测反应不在继续, 将反应液于冰浴下加水与饱和氯化铵溶液, 再用乙酸乙酯萃取, 有机相加入200-300目硅胶拌样, 柱层析分离纯化, 流动相石油醚:乙酸乙酯=2:1得6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-5-氟-2-(N-甲基甲磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(182-e, 160mg, 0.363mmol, 57.55%yeild)。MS Calcd:440;MS Found:441([M+H]⁺)。

[1510] 步骤5:称取6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-5-氟-2-(N-甲基甲磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(182-e,80mg,0.182mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(29.10mg,0.236mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (49.95mg,0.055mmol),XantPhos(63.12mg,0.109mmol), Cs_2CO_3 (177.71mg,0.545mmol),最后在加入1,4-二氧六环5mL,氮气置换3次,120℃反应6小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,再用200-300目硅胶拌样,柱层析分离纯化,流动相DCM:MeOH=30:1,得目标化合物6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙炔基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(182,14mg,0.027mmol,14.53%yield)。MS Calcd:527;MS Found:528($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.74(s,1H),10.54(s,1H),10.20(s,1H),8.41(s,1H),8.10(s,1H),7.77(d,J=7.6Hz,1H),7.56(d,J=11.2Hz,1H),7.21(s,1H),4.52(s,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.19(s,3H),3.17(s,3H),2.41(s,3H),2.30(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

[1511] 实施例183

[1512] 6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-氟-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1514] 步骤1:将2,4-二氟-1-硝基苯(183-a,238mg,1.5mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5ml),加入50ml的反应瓶中,然后将碳酸钾(414mg,3mmol),环丙磺酰胺(218mg,1.8mmol)加入反应瓶里。反应升温至90℃搅拌3h。TLC检测反应完全,反应液分别用水(30mlx1),食盐水(30mlx1)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品,硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到N-(5-氟-2-硝基苯基)环丙磺酰胺(183-b,240mg,0.923mmol,61.5%产率)。MS Calcd:260.03;MS Found:261.05($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1515] 步骤2:将N-(5-氟-2-硝基苯基)环丙磺酰胺(183-b,240mg,0.92mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50ml),加入50ml的反应瓶中,然后将钠氢(55.4mg,60%,1.38mmol),碘甲烷(157.2mg,1.11mmol)加入反应瓶里。反应室温搅拌3h。TLC检测反应完全,反应液加入水和乙酸乙酯,用乙酸乙酯萃取(30mlx2),食盐水(30mlx1)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到N-(5-氟-2-硝基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(183-c,273mg,0.92mmol,100%产率)。MS Calcd:274.09;MS Found:275.22($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1516] 步骤3:将N-(5-氟-2-硝基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(183-c,273mg,1mmol),氯化铵(530mg,10mmol)和铁粉(280mg,5mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得N-(2-氨基-5-氟苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(183-d,160mg,0.653mmol,65.8%yield)。MS

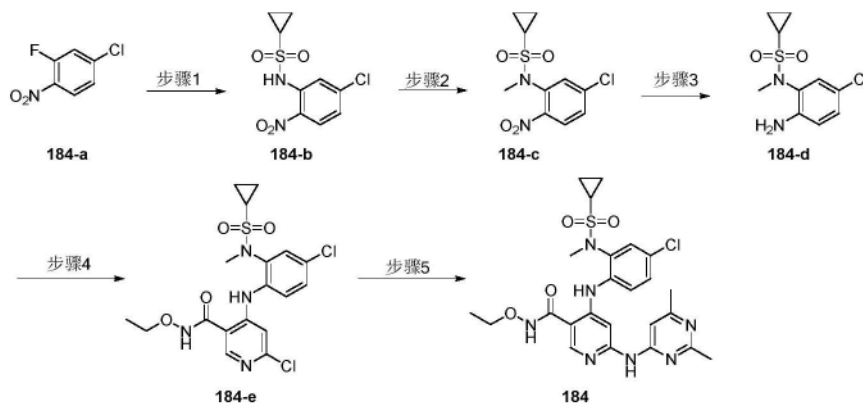
Calcd:244.09;MS Found:245.22 ($[M+H]^+$)。

[1517] 步骤4:将N-(2-氨基-5-氟苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(183-d,160mg,0.65mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,154mg,0.65mmol),加入到10ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2ml,1.97mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调PH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到6-氯-N-乙氧基-4-((4-氟-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(183-e,180mg,0.41mmol,62.06%yield)。MS Calcd:442.10;MS Found:443.29 ($[M+H]^+$)。

[1518] 步骤5:将6-氯-N-乙氧基-4-((4-氟-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(183-e,100mg,0.23mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(27.06mg,0.22mmol),碳酸铯(195mg,0.6mmol),Xant-Phos(23.12mg,0.04mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (27.06mg,0.02mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-氟-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(183,35mg,0.066mmol,29.6%yield)。MS Calcd:529.21;MS Found:530.20 ($[M+H]^+$)。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.61(s,1H),10.02(s,1H),9.89(s,1H),8.34(s,1H),7.78(s,1H),7.64-7.48(m,2H),7.37-7.32(m,1H),7.05(s,1H),3.93(q,J=7.2Hz,2H),3.17(s,3H),2.86-2.79(m,1H),2.30(s,3H),2.26(s,3H),1.20(t,J=7.2Hz,3H),1.03-1.01(m,2H),0.87-0.85(m,2H)。

[1519] 实施例184

[1520] 6-((4,6-二甲基嘧啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1521]

[1522] 步骤1:将4-氯-2-氟-1-硝基苯(184-a,350mg,2mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10ml),加入100ml的反应瓶中,然后将碳酸钾(414mg,3mmol),环丙磺酰胺(242mg,2mmol)加入反应瓶里。反应升温至90℃搅拌3h。TLC检测反应完全,反应液分别用水(30mlx1),食盐水(30mlx1)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品,硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到产品N-(5-氯-2-硝基苯基)环丙磺酰胺(184-b,441mg,80%产率)。MS Calcd:276.05;MS Found:277.10 ($[M+H]^+$)

[1523] 步骤2:将N-(5-氯-2-硝基苯基)环丙磺酰胺(184-b,441mg,1.60mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(30ml),加入100ml的反应瓶中,然后将钠氢(160mg,60%,4mmol),碘甲烷(341mg,2.4mmol)加入反应瓶里。反应室温搅拌3h。TLC检测反应完全,反应液加入水和乙酸

乙酯,用乙酸乙酯萃取(30mlx2),食盐水(30mlx1)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到N-(5-氯-2-硝基苯基)-N-甲基环丙烷磺酰胺(184-c,450mg,1.55mmol,96.9%产率)。MS Calcd: 290.09;MS Found:291.22 ($[M+H]^+$)。

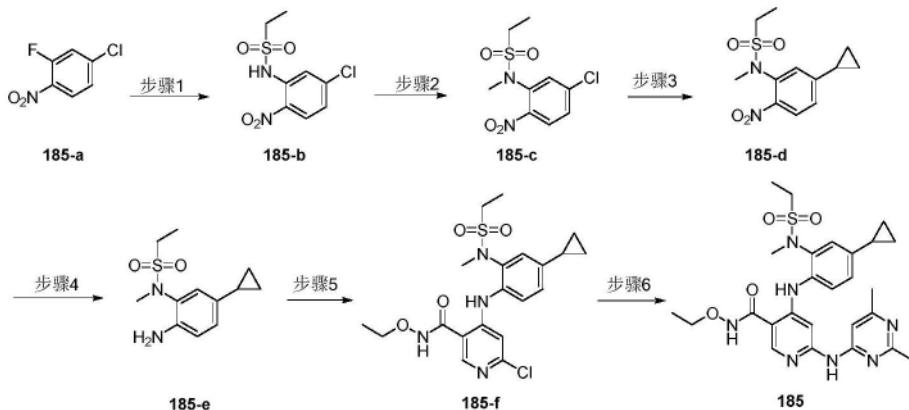
[1524] 步骤3:将N-(5-氯-2-硝基苯基)-N-甲基环丙烷磺酰胺(184-c,270mg,0.9mmol),氯化铵(486mg,9mmol)和铁粉(252mg,4.5mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌3小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得N-(2-氨基-5-氯苯基)-N-甲基环丙烷磺酰胺(184-d,190mg,0.73mmol,81.2%yield)。MS Calcd:260.09;MS Found:261.22 ($[M+H]^+$)。

[1525] 步骤4:将N-(2-氨基-5-氯苯基)-N-甲基环丙烷磺酰胺(184-d,190mg,0.7mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,165mg,0.7mmol),加入到10ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2.1ml,2.1mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调PH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到6-氯-4-((4-氯-2-((N-甲基环丙烷磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(184-e,278mg,0.60mmol,85.2%yield)。MS Calcd: 458.10;MS Found:459.29 ($[M+H]^+$)。

[1526] 步骤5:将6-氯-4-((4-氯-2-((N-甲基环丙烷磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(184-e,125mg,0.27mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(36.8mg,0.3mmol),碳酸铯(265.2mg,0.816mmol),Xant-Phos(31.2mg,0.054mmol)和Pd₂(dba)₃(24.7mg,0.027mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((4-氯-2-((N-甲基环丙烷磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(184,30mg,0.055mmol,20.27%yield)。MS Calcd:545.21;MS Found:546.20 ($[M+H]^+$)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.65(s,1H),10.10(s,1H),10.07(s,1H),8.36(s,1H),7.94(s,1H),7.73(d,J=2.4Hz,1H),7.63(d,J=8.4Hz,1H),7.51(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),7.08(s,1H),3.93(q,J=7.2Hz,2H),3.19(s,3H),2.89-2.83(m,1H),2.34(s,3H),2.27(s,3H),1.21(t,J=7.2Hz,3H),1.04-1.01(m,2H),0.87-0.85(m,2H)。

[1527] 实施例185

[1528] 4-((4-环丙基-2-((N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1530] 步骤1:将2-氟-4-氯硝基苯(185-a,350mg,2.00mmol),乙基磺酰胺(218mg,

2.00mmol) 和碳酸钾(552mg, 4.00mmol), 加入到5ml无水DMF中, 于90℃下搅拌回流2小时, 向其中加入50ml水, 并用乙酸乙酯萃取(30ml×3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后得到N-(5-氯-2-硝基苯基)乙基磺酰胺185-b, 520mg, 1.95mmol, 97.5% yield)。MS Calcd: 264; MS Found: 265 ([M+H]⁺)。

[1531] 步骤2: N-(5-氯-2-硝基苯基)乙基磺酰胺(185-b, 520mg, 1.95mmol)溶于5ml THF中, 溶液无色透明, 与冰水浴降温至0℃, 称取NaH(160mg, 3.8mmol)加入到反应液中, 与室温反应1h, 称取CH₃I(266mg, 1.95mmol)加入到反应液中反应1h。向反应液中缓慢加入30ml水淬灭反应。乙酸乙酯萃取(15ml×3), 玻璃硅胶柱纯化, 石油醚: 乙酸乙酯=2:1时得到N-(5-氯-2-硝基苯基)-N-甲基乙基磺酰胺(185-c, 300.00mg, 1.08mmol, 57.7% yield)。MS Calcd: 278; MS Found: 279 ([M+H]⁺)。

[1532] 步骤2: N-(5-氯-2-硝基苯基)-N-甲基乙基磺酰胺(185-c, 278.00mg, 1.0mmol), 环丙基硼酸(86mg, 1.00mmol), 碳酸铯(652mg, 2.00mmol), 和Pd(dppf)Cl₂(73.1mg, 0.1mmol)加入到无水二氧六环(5ml)和水(1ml)中并抽真空, 用氮气置换, 升温到100℃, 搅拌2小时, 向反应液中加入20ml水, EA萃取(10ml×3), 玻璃硅胶柱纯化, 石油醚: 乙酸乙酯=2:1时得N-(5-环丙基-2-硝基苯基)-N-甲基乙基磺酰胺(185-d, 250mg, 0.88mmol, 88% yield)。MS Calcd: 284; MS Found: 285 ([M+H]⁺)。

[1533] 步骤3: N-(5-环丙基-2-硝基苯基)-N-甲基乙基磺酰胺(185-d, 250mg, 0.88mmol)加入到20ml甲醇中, 加入25mg Pd/C中, 室温反应2h。过滤除去Pd/C, 减压旋蒸除去甲醇, 得N-(5-环丙基-2-硝基苯基)-N-甲基乙基磺酰胺(185-e, 200mg, 0.79mmol, 89.4% yield)。MS Calcd: 254; MS Found: 255 ([M+H]⁺)。

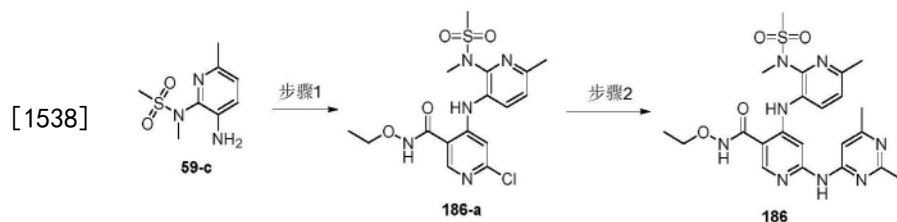
[1534] 步骤4: 将4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2, 185mg, 0.78mmol), N-(5-环丙基-2-硝基苯基)-N-甲基乙基磺酰胺(185-e, 200mg, 0.79mmol), 加入到5ml无水四氢呋喃中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2ml, 2.00mmol), 于室温下搅拌2小时, 用盐酸(1N)调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取(10ml×3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(185-f, 100.00mg, 0.22mmol, 28.34% yield)。MS Calcd: 452; MS Found: 453 ([M+H]⁺)。

[1535] 步骤5: 6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(185-f, 100.00mg, 0.22mmol), 4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(27.06mg, 0.22mmol), 碳酸铯(163mg, 0.5mmol), Xant-Phos(57.6mg, 0.1mmol)和Pd₂(dba)₃(45.5mg, 0.05mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空, 用氮气置换, 升温到120℃, 搅拌2小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板得标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(185, 38mg, 0.070mmol, 32.4% yield)。MS Calcd: 539; MS Found: 540 ([M+H]⁺)。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.81(s, 1H), 11.35(s, 1H), 9.91(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.40(d, J=8.4Hz, 1H), 7.35(d, J=2.0Hz, 1H), 7.14(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 3.95(q, J=7.2Hz, 2H), 3.22(q, J=7.2Hz, 2H), 3.13(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.03-1.97(m, 1H), 1.22(q, J=7.2Hz, 6H), 1.03-0.99(m, 2H), 0.76-0.69(m, 2H)。

[1536] 实施例186

[1537] 6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲基磺酰

胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺

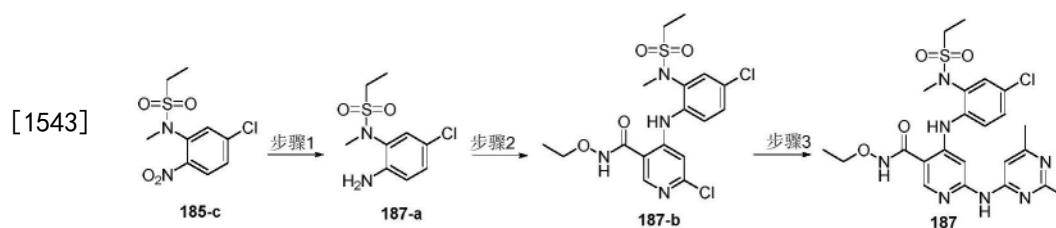


[1539] 步骤1:在100mL两口瓶中依次加入4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,400mg,1.7mmol),N-(3-氨基-6-甲基吡啶-2-基)-N-甲基甲磺酰胺(59-c,280mg,1.3mmol),加入10mL无水四氢呋喃做溶剂,室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(5mL,1mmol/mL),继续室温下搅拌2h.TLC检测反应完全,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(30mLx3),合并有机层,经干燥浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-N-乙氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(186-a,440mg,1.06mmol,81%yield)。MS Calcd:413;MS Found:414([M+H]⁺)

[1540] 步骤2:将6-氯-N-乙氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(39118-d,130mg,0.3mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(58mg,0.47mmol),碳酸铯(302mg,0.93mmol),Xant-phos(53mg,0.093mmol)和Pd₂(dba)₃(58mg,0.062mmol)加入到无水二氧六环中(8mL),氮气置换三次,升温至120度搅拌8h,抽滤,滤液经浓缩,板层析纯化(MeOH:DCM=1:15)得6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((6-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(186,50mg,0.1mmol,32%yield)。MS Calcd:500;MS Found:501([M+H]⁺)。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.66(s,1H),10.08(s,1H),10.01(s,1H),8.37(s,1H),7.96(d,J=8.4Hz,1H),7.82(s,1H),7.37(d,J=8.4Hz,1H),7.08(s,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.19(s,3H),3.12(s,3H),3.34(s,3H),2.34(s,3H),2.27(s,3H),1.23(t,J=7.2Hz,3H)。

[1541] 实施例187

[1542] 4-((4-氯-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基氨基



[1544] 步骤1:N-(5-氯-2-硝基苯基)-N-甲基乙磺酰胺(185-c,278.00mg,1.0mmol),加入到20mL甲醇中,加入30mg Pd/C中,室温反应2h.过滤除去Pd/C,减压旋蒸除去甲醇,得N-(5-氯-2-胺基苯基)-N-甲基乙磺酰胺(187-a,240.00mg,0.967mmol,96.7%yield)。MS Calcd:248;MS Found:249([M+H]⁺)。

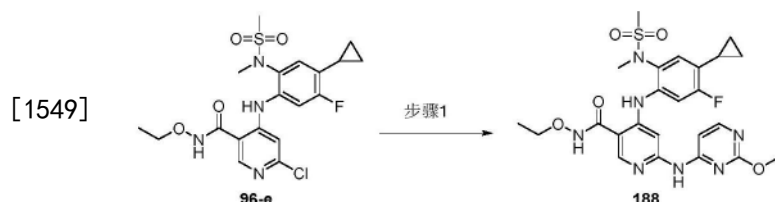
[1545] 步骤2:将4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,235mg,1.00mmol),N-(5-氯-2-胺基苯基)-N-甲基乙磺酰胺(187-a,240.00mg,0.967mmol),加入到5mL无水四氢呋喃中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3mL,3.00mmol),于室温下搅拌2小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10mLx3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸

乙酯=1:1),得6-氯-4-((4-氯-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(187-b,95.00mg,0.21mmol,21.98%yield)。MS Calcd:446;MS Found:447([M+H]⁺)。

[1546] 步骤3:6-氯-4-((4-氯-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(187-b,95.00mg,0.21mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(27.06mg,0.22mmol),碳酸铯(163mg,0.5mmol),Xant-Phos(57.6mg,0.1mmol)和Pd₂(dba)₃(45.5mg,0.05mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化得到标题化合物:4-((4-氯-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基氨基(187,32mg,0.060mmol,28.6%yield)。MS Calcd:533;MS Found:534([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.66(s,1H),10.07(s,1H),10.02(s,1H),8.37(s,1H),7.87(s,1H),7.71(d,J=2.4Hz,1H),7.62(d,J=8.8Hz,1H),7.51(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.08(s,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.33-3.26(m,2H),3.16(s,3H),2.33(s,3H),2.27(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,6H)。

[1547] 实施例188

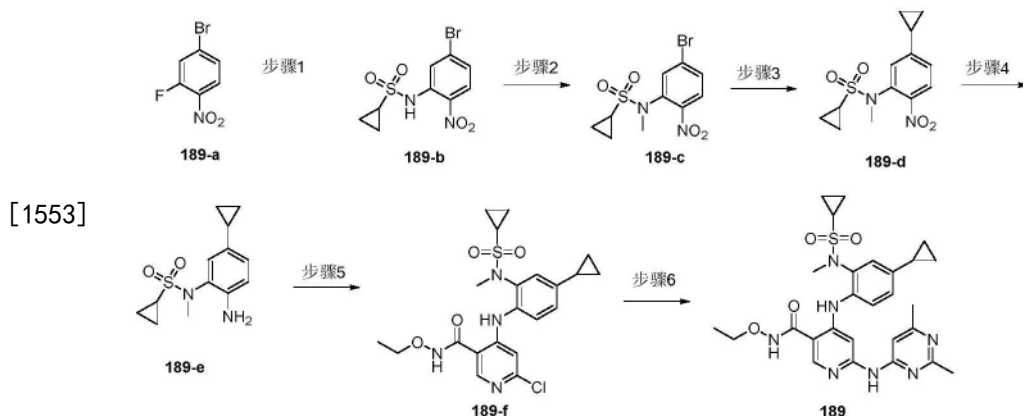
[1548] 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺



[1550] 步骤1:6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(96-e,278mg,0.5mmol),4-氨基-2-甲氧基嘧啶(63mg,0.5mmol),碳酸铯(326mg,1.0mmol),Xant-Phos(57.6mg,0.1mmol)和Pd₂(dba)₃(45.5mg,0.05mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌2小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化得到标题化合物:4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺(188,60mg,0.11mmol,22%yield)。MS Calcd:545;MS Found:546([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.69(s,1H),10.25(s,1H),10.00(s,1H),8.36(s,1H),8.20(s,1H),7.78(s,1H),7.35(d,J=12.0Hz,1H),7.18-7.14(m,2H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.64(s,3H),3.12(s,3H),3.07(s,3H),2.07-2.01(m,1H),1.22(t,J=7.2Hz,3H),1.03-0.98(m,2H),0.86-0.77(m,2H)。

[1551] 实施例189

[1552] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1554] 步骤1:在100mL单口瓶中依次加入4-溴-2-氟-1-硝基苯(3g,13.6mmol,189-a),环丙磺酰胺(2.2g,16.3mmol),无水碳酸钾(2.8g,20.4mmol)和DMF(40mL),90℃搅拌12h。TLC检测反应完成后加入饱和氯化铵溶液调节PH=7,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,柱层析得N-(5-溴-2-硝基苯基)环丙磺酰胺(189-b,3.2g,10mmol,71%yield)。MS Calcd:320;MS Found:321([M+H]⁺)。

[1555] 步骤2:在100mL单口瓶中依次加入N-(5-溴-2-硝基苯基)环丙磺酰胺(189-b,3.1g,9.7mmol,39124-b),碘甲烷(2.06g,14.5mmol),无水碳酸钾(4.0g,29.1mmol)和DMF(40mL),50℃搅拌4h。TLC检测反应完成后,用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相并用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,柱层析得N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(189-c,3.2g,9.5mmol,90%yield)。MS Calcd:334;MS Found:335([M+H]⁺)。

[1556] 步骤3:取N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(189-c,1g,3.0mmol)和环丙基硼酸(4.5mmol,382mg)、Pd(dppf)Cl₂(0.6mmol,438mg)、磷酸钾(3.0g,9mmol)于100mL单口瓶,加入20mL二氧六环和3mL水,在氮气保护下110℃搅拌反应8h,TLC检测反应完全后,用乙酸乙酯和水萃取反应液,保留有机相,饱和氯化钠溶液洗,无水硫酸钠干燥。旋除溶剂用层析柱法纯化得N-(5-环丙基-2-硝基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(189-d,870mg,2.9mmol,97%yield)。MS Calcd:296;MS Found:297([M+H]⁺)。

[1557] 步骤4:取N-(5-环丙基-2-硝基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(189-d,870mg,2.9mmol)和Fe(14.6mmol,822mg)、氯化铵(29mmol,1.5g)于100mL单口瓶,加入20mL乙醇和4mL水,90℃搅拌3h,TLC检测反应完全后,待反应冷却向反应液中加入50mL乙酸乙酯,然后过滤除去铁粉,之后用乙酸乙酯和水萃取,保留有机相,饱和氯化钠溶液洗,无水硫酸钠干燥。旋除溶剂得N-(2-氨基-5-环丙基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(189-e,750mg,2.81mmol,96%yield)。MS Calcd:266;MS Found:267([M+H]⁺)。

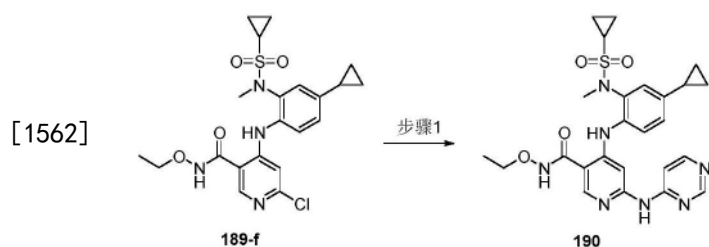
[1558] 步骤5:在100mL两口瓶中依次加入4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,500mg,2.1mmol),N-(2-氨基-5-环丙基苯基)-N-甲基环丙磺酰胺(189-e,723mg,2.55mmol),加入10mL无水四氢呋喃做溶剂,冰浴并氮气保护下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(6.5mL,1mmol/mL),继续室温下搅拌6h。TLC检测反应完全,用饱和氯化铵溶液调节PH=7,并用乙酸乙酯萃取(30mLx3),合并有机层,经干燥浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(189-f,0.9g,1.9mmol,90%yield)。MS Calcd:464;MS Found:465([M+H]⁺)。

[1559] 步骤6:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟

酰胺 (189-f, 150mg, 0.32mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺 (47mg, 0.38mmol), 碳酸铯 (312mg, 0.96mmol), Xant-Phos (60mg, 0.096mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47mg, 0.064mmol) 加入到无水二氧六环中 (8ml), 氮气置换三次, 升温至 120℃ 搅拌 8h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:15) 得标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (189, 100mg, 0.18mmol, 56% yield)。MS Calcd: 551; MS Found: 552 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.59 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.93 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.04-0.95 (m, 4H), 0.89-0.72 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H)。

[1560] 实施例190

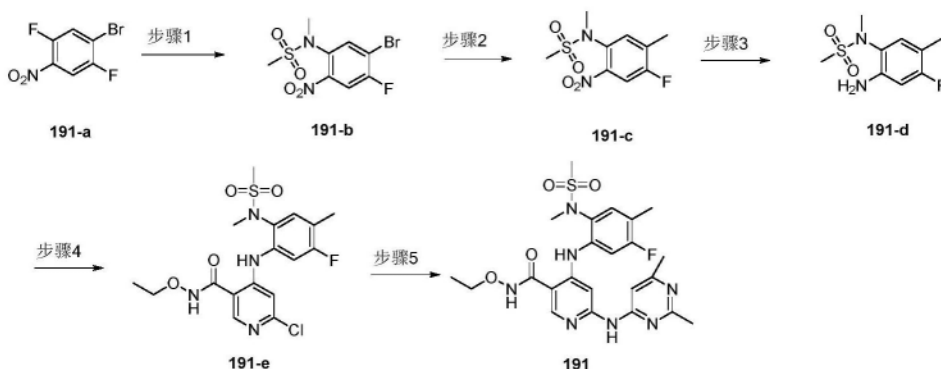
[1561] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(嘧啶-4-基氨基)烟酰胺



[1563] 步骤1: 将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (189-f, 150mg, 0.32mmol), 4-氨基嘧啶 (36mg, 0.38mmol), 碳酸铯 (312mg, 0.96mmol), Xant-Phos (60mg, 0.096mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47mg, 0.064mmol) 加入到无水二氧六环中 (8ml), 氮气置换三次, 升温至 120℃ 搅拌 8h, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:15) 得标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基环丙磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(嘧啶-4-基氨基)烟酰胺 (190, 140mg, 0.26mmol, 83% yield)。MS Calcd: 522; MS Found: 523 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.63 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.52 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.97 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.93 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.34 (s, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.03-0.96 (m, 4H), 0.88-0.80 (m, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H)。

[1564] 实施例191

[1565] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1566]

[1567] 步骤1:称取4-溴-2,5-二氟-硝基苯(191-a,5g,0.021mol),N-甲基甲磺酰胺(3.21g,0.029mol),无水碳酸钾(5.79g,0.42mol)于250mL的单口瓶中,加入到100mL无水乙醇中,90℃搅拌反应6小时,TLC检测反应结束。向反应液中加入200-300目硅胶拌样,40℃减压浓缩至干,柱层析分离纯化,流动相石油醚:乙酸乙酯=10:1洗脱至石油醚:乙酸乙酯=2:1,得N-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(191-b,6.3g,0.019mol,92.64% yield)。

[1568] 步骤2:称取N-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(191-b,1g,3.077mmol),甲基硼酸(221.02mg,3.692mmol), K_3PO_4 (1.95g,9.231mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.224g,0.307mmol)于100mL单口瓶中,加入1,4-Dioxane30ml与水5ml,再用氮气置换3次,110℃反应4小时,TLC检测反应结束。将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,柱层析分离纯化,石油醚:乙酸乙酯=3:1得N-(4-氟-5-甲基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(191-c,618mg,3.816mmol,76.67%yield)MS Calcd:262

[1569] 步骤3:称取N-(4-氟-5-甲基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(191-c,618mg,2.358mmol),还原铁粉(553.56mg,9.885mmol),氯化铵(1.05g,19.77mmol)到50ml单口瓶中,在加入20mL乙醇与5mL水,80℃搅拌反应6小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液加水与乙酸乙酯萃取得N-(2-氨基-4-氟-5-甲基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(191-d,492mg,2.120mmol,90.07%yeild)。MS Calcd:232;MS Found:233([M+H]⁺)。

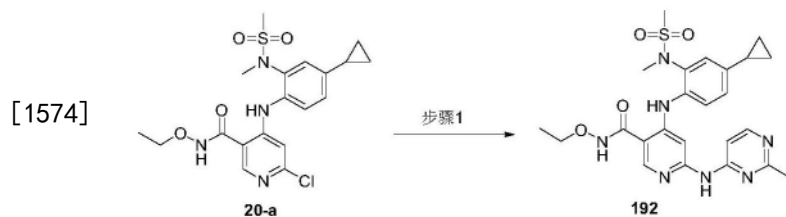
[1570] 步骤4:称取4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,166mg,0.711mmol)与N-(2-氨基-4-氟-5-甲基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(191-d,150mg,0.646mmol)至50mL双口瓶中,在加入3mL无水DMA,用 N_2 置换三次,在冰浴下逐滴加入LHMDS(1.9mL,1mol/L,1.939mmol),滴加完毕过后转移至60℃反应6小时,多次取样TLC检测反应不在继续,将反应液于冰浴下加水与饱和氯化铵溶液淬灭,再用乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠除水后加入200-300目硅胶拌样,柱层析分离纯化,流动相石油醚:乙酸乙酯=1:1,得6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲基-5-氟-2-(N-甲基甲磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(191-e,109mg,0.253mmol,39.20%yeild)。MS Calcd:430;MS Found:431([M+H]⁺)。

[1571] 步骤5:称取6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲基-5-氟-2-(N-甲基甲磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(191-e,80mg,0.186mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(29.77mg,0.242mmol), $Pd_2(dba)_3$ (31mg,0.034mmol),xantphos(38.73mg,0.067mmol), Cs_2CO_3 (181.79mg,0.558mmol),最后再加入1,4-二氧六环2mL,氮气置换3次,120℃反应6小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,再用200-300目硅胶拌样,柱层析分离纯化,流动相DCM:MeOH=30:1,得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-4-甲

基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺 (191, 29mg, 0.056mmol, 30.20% yield)。MS Calcd: 517; MS Found: 518 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.50 (s, 3H, 包含在DMSO- d_6 中), 2.27 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1572] 实施例192

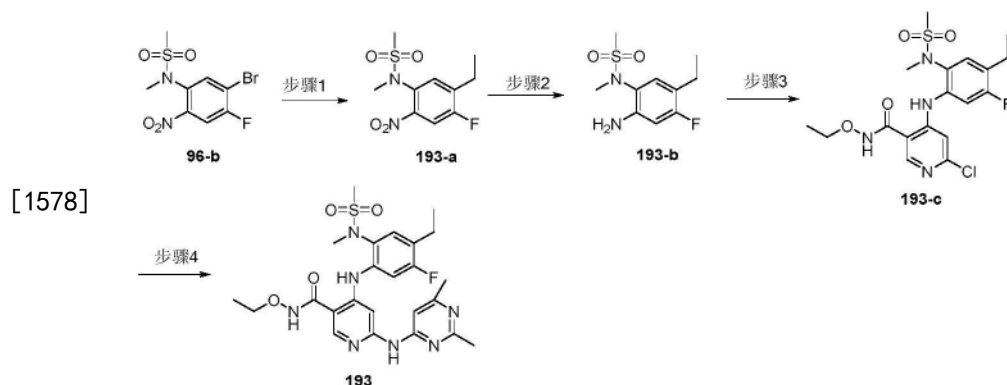
[1573] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺



[1575] 步骤1: 将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (20-a, 200mg, 0.46mmol), 2-甲基嘧啶-4-胺 (99.5mg, 0.91mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (105.7mg, 0.18mmol), 碳酸铯 (446mg, 1.37mmol), $Pd_2(dba)_3$ (125mg, 0.137mmol) 加入到1,4-二氧六环 (5mL) 中, 氮气置换三次, 加热至120℃反应4h。TLC监控反应完全, 冷却反应液至室温, 直接硅胶拌样柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=50:1~25:1, $R_f=0.4$) 可得标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺 (192, 150mg, 0.29mmol, 63% yield)。MS Calcd: 511; MS Found: 512 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.94 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.03-0.94 (m, 2H), 0.75-0.67 (m, 2H)。

[1576] 实施例193

[1577] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1579] 步骤1: 在50ml单口瓶中加入N-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (96-b, 500mg, 1.5mmol), 乙基硼酸 (137mg, 1.8mmol), 碳酸铯 (1.5g, 4.6mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (169mg, 0.21mmol), 1,4-二氧六环 (10ml), 水 (2ml), 氮气置换三次后回填氮气, 100℃下反

应5h。TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=2/1)。冷却反应液至室温,加水淬灭,(150ml),乙酸乙酯(150ml)萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析纯化石油醚/乙酸乙酯=5/1~3/1得到N-(5-乙基-4-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(193-a,180mg,0.65mmol,43%yield)。

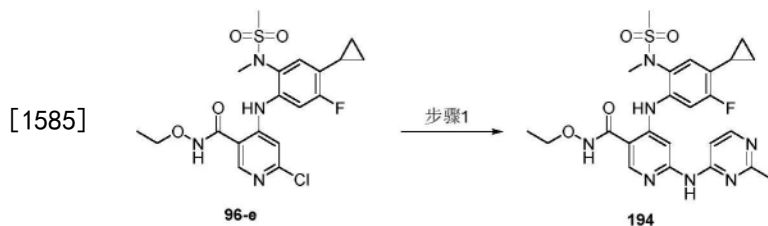
[1580] 步骤2:取N-(5-乙基-4-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(193-a,180mg,0.65mmol)于50ml单口瓶,加入铁粉(183mg,3.26mmol),氯化铵(349mg,6.52mmol),乙醇(10ml),水(1ml),氮气置换三次后回填氮气,90℃下反应3h。TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/1)。将体系过滤后甲醇洗涤滤饼三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩后乙酸乙酯(100ml)溶解,水(100ml)洗两次后合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩得到N-(2-氨基-5-乙基-4-氟苯基)-N-甲基甲磺酰胺(193-b,160mg,0.65mmol,99.9%yield)。MS Calcd:246;MS Found:247([M+H]⁺)。

[1581] 步骤3:在50ml单口瓶中加入N-(2-氨基-5-乙基-4-氟苯基)-N-甲基甲磺酰胺(193-b,160mg,0.65mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,167mg,0.72mmol),四氢呋喃15ml,氮气置换3次后缓慢滴剂LiHMDS(1.6ml,1.6mmol),加完后RT下反应5h。TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/2)。将体系水(100ml)洗后0.1mol/LHCl调到PH=5后乙酸乙酯(100ml)萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩,拌样柱层析纯化石油醚/乙酸乙酯=3/1~1/1。得到N-乙氧基-4-((4-乙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺胺基)苯基)氨基)-6-甲基烟酰胺(193-c,400mg,0.94mmol,50%yield)。MS Calcd:424;MS Found:425([M+H]⁺)。

[1582] 步骤4:在50ml单口瓶中加入6-氯-N-乙氧基-4-((4-乙基-2-(N-甲基甲磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(193-c,150mg,0.35mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(86.6mg,0.7mmol),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(81.5mg,0.14mmol),碳酸铯(344mg,1.1mmol),Pd(dba)₂(97mg,0.11mmol),1,4-二氧六环5ml,氮气置换4次后回填氮气,升温到120℃反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=20/1)。将体系直接拌样柱层析纯化DCM/MeOH50/1~25/1得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-乙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(193,60mg,0.12mmol,34%yield)。MS Calcd:531;MS Found:532([M+H]⁺)。 ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.67(s,1H),10.13(s,1H),10.10(s,1H),8.36(s,1H),7.98(s,1H),7.52(d,J=8.0Hz,1H),7.40(d,J=11.6Hz,1H),7.13(s,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.14(s,3H),3.13(s,3H),2.64(q,J=7.6Hz,2H),2.36(s,3H),2.28(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H),0.87-0.78(m,3H)。

[1583] 实施例194

[1584] 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺



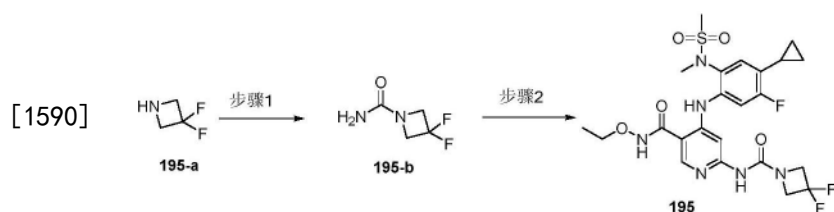
[1586] 步骤1:6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(96-e,278mg,0.5mmol),4-氨基-2-甲基嘧啶(55mg,0.5mmol),碳酸铯(326mg,

1.0mmol), Xant-Phos (57.6mg, 0.1mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45.5mg, 0.05mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C , 搅拌 2 小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板得标题化合物: 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -N-乙氧基-6-((2-甲基嘧啶-4-基) 氨基) 烟酰胺 (194, 20mg, 0.038mmol, 7.6% yield)。MS Calcd: 529; MS Found: 530 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.67 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.39 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.94 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.02-0.97 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H)。

[1587] 实施例195

[1588] 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -6-(3,3-二氟氮杂环丁基-1-甲酰胺基) -N-

[1589] 乙氧基烟酰胺

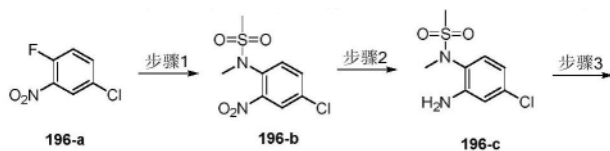


[1591] 步骤1: 3,3-二氟氮杂环丁烷 (195-a, 130mg, 1mmol), 氨基甲酸苯酯 (137mg, 1mmol), 碳酸钾 (276mg, 2mmol) 加入到 3ml DMF 中, 升温至 60°C , 搅拌 4 小时, 加入 20ml 水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析纯化, 得到 3,3-二氟氮杂环丁基-1-羧酰胺 (195-b, 80mg, 0.59mmol, 59% yield)。

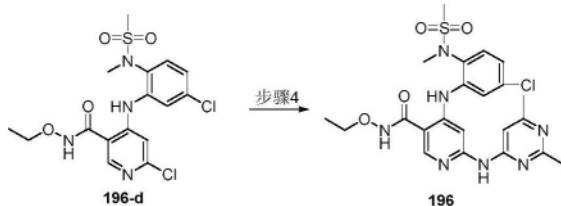
[1592] 步骤2: 6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -N-乙氧基烟酰胺 (96-e, 278mg, 0.5mmol), 3,3-二氟氮杂环丁基-1-羧酰胺 (195-b, 80mg, 0.59mmol), 碳酸铯 (326mg, 1.0mmol), Xant-Phos (57.6mg, 0.1mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45.5mg, 0.05mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 120°C , 搅拌 2 小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板得标题化合物: 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -6-(3,3-二氟氮杂环丁基-1-甲酰胺基) -N-乙氧基烟酰胺 (195, 10mg, 0.018mmol, 3.6% yield)。MS Calcd: 556; MS Found: 557 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[1593] 实施例196

[1594] 4-((5-氯-2-(N-甲基甲磺酰胺基) 苯基) 氨基) -6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基) 氨基) -N-乙氧基烟酰胺



[1595]



[1596] 步骤1:将4-氯-1-氟-2-硝基苯(196-a, 525mg, 3mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10ml),加入50ml的反应瓶中,然后将碳酸钾(621mg, 4.5mmol), N-甲基甲磺酰胺(360mg, 3.3mmol)加入反应瓶里。反应升温至90℃搅拌3h。TLC检测反应完全,反应液分别用水(30mlx1),食盐水(30mlx1)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品,硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到产品N-(4-氯-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(196-b, 750mg, 2.84mmol, 94.6%产率)MS Calcd:264.03;MS Found:265.05 ($[M+H]^+$)。

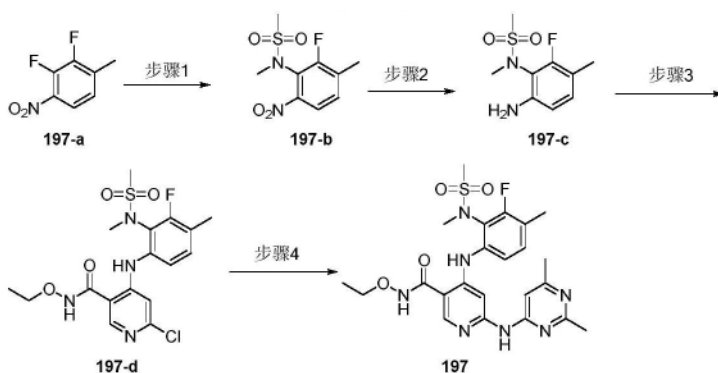
[1597] 步骤2:将N-(4-氯-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(196-b, 750mg, 2.84mmol),氯化铵(1.52g, 28.4mmol)和铁粉(795mg, 14.2mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得N-(2-氨基-4-氯苯基)-N-甲基甲磺酰胺(196-c, 600mg, 2.56mmol, 90%yield)。MS Calcd:234.09;MS Found:235.22 ($[M+H]^+$)。

[1598] 步骤3:将N-(2-氨基-4-氯苯基)-N-甲基甲磺酰胺(196-c, 117mg, 0.5mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(117mg, 0.5mmol), 加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.5ml, 1.5mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到6-氯-4-((5-氯-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(196-d, 186mg, 0.43mmol, 86%yield)。MS Calcd:432.10;MS Found:433.29 ($[M+H]^+$)。

[1599] 步骤4:将6-氯-4-((5-氯-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(196-d, 186mg, 0.43mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺(58.2mg, 0.47mmol), 碳酸铯(419mg, 1.29mmol), Xant-Phos(46.2mg, 0.08mmol)和Pd₂(dba)₃(36.5mg, 0.04mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得标题化合物:4-((5-氯-2-((N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(196, 30mg, 0.057mmol, 13.4% yield)。MS Calcd:519.15;MS Found:520.20 ($[M+H]^+$)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.69(s, 1H), 10.17(s, 2H), 8.38(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.64-7.56(m, 2H), 7.27-7.24(m, 2H), 3.94(q, J=7.2Hz, 2H), 3.15(s, 3H), 3.15(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.22(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1600] 实施例197

[1601] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-氟-4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1602]

[1603] 步骤1:将2,3-二氟-1-甲基-4-硝基苯(197-a,173mg,1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5ml),加入50ml的反应瓶中,然后将碳酸钾(276mg,2mmol),N-甲基甲磺酰胺(120mg,1.1mmol)加入反应瓶里。反应升温至90℃搅拌3h。TLC检测反应完全,反应液分别用水(30mlx1),食盐水(30mlx1)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品,硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到产品N-(2-氟-3-甲基-6-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(197-b,220mg,0.84mmol,83.9%产率)。MS Calcd:262.03;MS Found:263.05([M+H]⁺)。

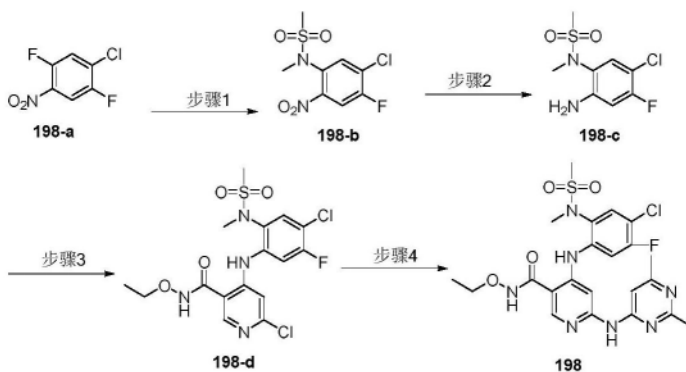
[1604] 步骤2:将N-(2-氟-3-甲基-6-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(197-b,220mg,0.84mmol),氯化铵(445mg,8.4mmol)和铁粉(235mg,4.2mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得N-(6-氨基-2-氟-3-甲基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(197-c,170mg,0.73mmol,87.2%yield)。MS Calcd:232.09;MS Found:233.22([M+H]⁺)。

[1605] 步骤3:将N-(6-氨基-2-氟-3-甲基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(197-c,116mg,0.5mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(117mg,0.5mmol),加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.5ml,1.5mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调PH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到6-氯-N-乙氧基-4-((3-氟-4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(197-d,190mg,0.43mmol,88.3%yield)。MS Calcd:430.10;MS Found:431.29([M+H]⁺)。

[1606] 步骤4:将6-氯-N-乙氧基-4-((3-氟-4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(197-d,190mg,0.44mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(59.8mg,0.49mmol),碳酸铯(429mg,1.30mmol),Xant-Phos(46.2mg,0.08mmol)和Pd₂(dba)₃(36.5mg,0.04mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-氟-4-甲基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(197,35mg,0.068mmol,15.3%yield)。MS Calcd:517.21;MS Found:518.20([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.68(s,1H),10.08(s,1H),10.04(s,1H),8.37(s,1H),7.92(s,1H),7.39-7.35(m,2H),7.07(s,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.15(s,3H),3.13(s,3H),2.34(s,3H),2.27(d,J=2.4Hz,6H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

[1607] 实施例198

[1608] 4-((4-氯-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1609]

[1610] 步骤1:将1-氯-2,5-二氟-4-硝基苯(198-a,1g,5.16mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(15ml),加入50ml的反应瓶中,然后将碳酸钾(1.07g,7.74mmol),N-甲基甲磺酰胺(676mg,6.2mmol)加入反应瓶里。反应升温至90℃搅拌3h。TLC检测反应完全,反应液分别用水(30mlx1),食盐水(30mlx1)洗,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品,硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1)得到产品N-(5-氯-4-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(198-b,820mg,2.91mmol,56.3%产率)。MS Calcd:282.03;MS Found:283.05([M+H]⁺)。

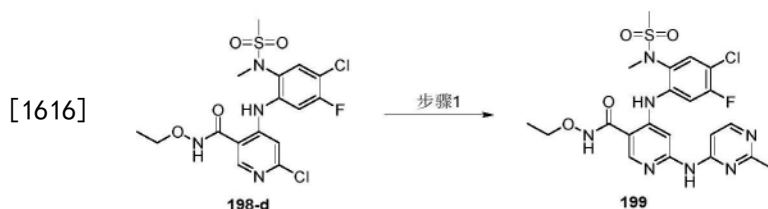
[1611] 步骤2:将N-(5-氯-4-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(198-b 820mg,2.9mmol),氯化铵(1.55g,29mmol)和铁粉(814mg,14.5mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得N-(2-氨基-5-氯-4-氟苯基)-N-甲基甲磺酰胺(198-c,620mg,2.46mmol,84.8% yield)。MS Calcd:252.09;MS Found:253.22([M+H]⁺)。

[1612] 步骤3:将N-(2-氨基-5-氯-4-氟苯基)-N-甲基甲磺酰胺(198-c,504mg,2mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,468mg,2mmol),加入到10ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(6ml,6mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调PH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到6-氯-4-((4-氯-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(198-d,620mg,1.37mmol,69%yield)。MS Calcd:450.10;MS Found:451.29([M+H]⁺)。

[1613] 步骤4:将6-氯-4-((4-氯-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(198-d,135mg,0.3mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(37.5mg,0.3mmol),碳酸铯(292.5mg,0.9mmol),Xant-Phos(34.68mg,0.06mmol)和Pd₂(dba)₃(27.45mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((4-氯-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(198,30mg,0.056mmol,18.6%yield)。MS Calcd:537.21;MS Found:538.20([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.73(s,1H),10.36(s,1H),10.14(s,1H),8.40(s,1H),7.97(s,1H),7.88(d,J=7.6Hz,1H),7.68(d,J=11.20Hz,1H),7.20(s,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.18(s,3H),3.17(s,3H),2.38(s,3H),2.29(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

[1614] 实施例199

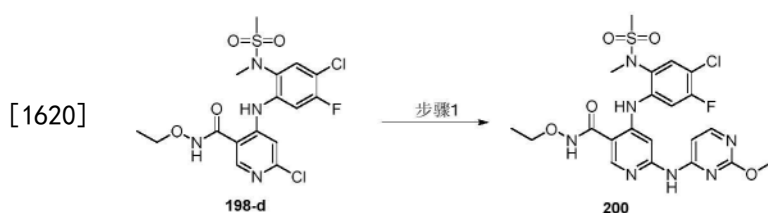
[1615] 4-((4-氯-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺



[1617] 步骤1:将6-氯-4-((4-氯-5-氟-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(198-d,135mg,0.3mmol),2-甲基嘧啶-4-胺(32.4mg,0.3mmol),碳酸铯(292.5mg,0.9mmol),Xant-Phos(34.68mg,0.06mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27.45mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((4-氯-5-氟-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺(199,30mg,0.057mmol,19.1% yield)。MS Calcd:523.21;MS Found:524.20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.74(s,1H),10.32(s,1H),10.24(s,1H),8.40(s,1H),8.32(d,J=6.0Hz,1H),7.97(s,1H),7.89(d,J=7.6Hz,1H),7.69(d,J=11.2Hz,1H),7.35(d,J=6.0Hz,1H),3.95(q,J=7.2Hz,2H),3.18(s,3H),3.17(s,3H),2.41(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

[1618] 实施例200

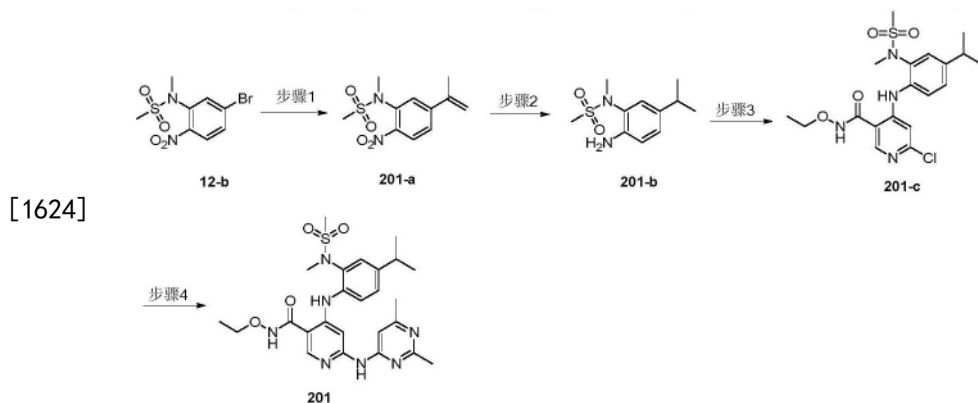
[1619] 4-((4-氯-5-氟-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺



[1621] 步骤1:将6-氯-4-((4-氯-5-氟-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(198-d,135mg,0.3mmol),2-甲氧嘧啶-4-胺(37.5mg,0.3mmol),碳酸铯(292.5mg,0.9mmol),Xant-Phos(34.68mg,0.06mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27.45mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((4-氯-5-氟-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺(200,30mg,0.056mmol,18.5% yield)。MS Calcd:539.21;MS Found:540.20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.75(s,1H),10.31(s,1H),10.23(s,1H),8.39(s,1H),8.22(d,J=5.6Hz,1H),7.94-7.83(m,2H),7.67(d,J=10.8Hz,1H),7.18(d,J=5.6Hz,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.72(s,3H),3.18(s,3H),3.17(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

[1622] 实施例201

[1623] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1624]

[1625] 步骤1:称取N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(12-b,1g,3.247mmol),异丙烯基硼酸酯(653.70mg,3.89mmol),磷酸三钾(2.06g,9.74mmol),Pd(dppf)Cl₂(241.3mg,0.33mmol)于250mL单口瓶中,加入1,4-二氧六环(100mL)与水(20mL),再用氮气置换3次,110℃反应5小时,TLC检测反应结束。将反应液抽滤,在加入水与乙酸乙酯萃取,将有机相于40℃减压浓缩至干,用于柱层析分离纯化,石油醚:乙酸乙酯=1:1,得到N-甲基-N-(2-硝基-5-(丙基-1-烯-2-基)苯基)甲磺酰胺(201-a,864mg,3.212mmol,98.63%Yield)。

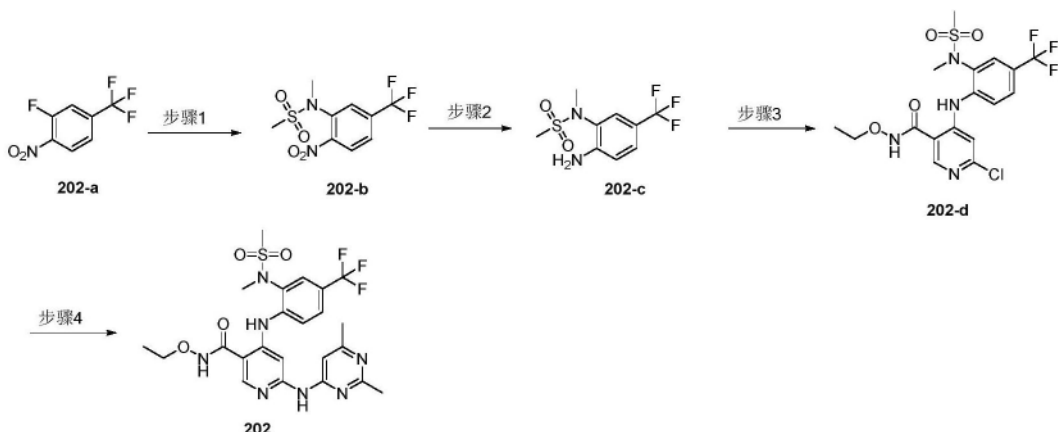
[1626] 步骤2:称取N-甲基-N-(2-硝基-5-(丙基-1-烯-2-基)苯基)甲磺酰胺(201-a,864mg,3.212mmol)到50mL单口瓶中,再加入15mL甲醇,172mg钯碳,H₂置换3次后室温反应过夜,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液加水与乙酸乙酯萃取,将萃取的有机相用无水硫酸钠除水,减压浓缩至干,得到N-(2-氨基-5-异丙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(201-b,621mg,2.566mmol,80.01%yield)。MS Calcd:242;MS Found:243([M+H]⁺)。

[1627] 步骤3:称取4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,290mg,1.239mmol)与N-(2-氨基-5-异丙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(201-b,250mg,1.033mmol)至50mL双口瓶中,再加入3mL无水DMA,用N₂置换三次,在冰浴下逐滴加入LHMDS(3mL,1mol/L,3.099mmol),滴加完毕过后让其自然恢复至室温反应6小时,取样TLC检测反应结束。将反应液于冰浴下加水与饱和氯化铵溶液淬灭,再用乙酸乙酯萃取,有机相加入200-300目硅胶拌样柱层析分离纯化,流动相石油醚:乙酸乙酯=1:1,得6-氯-N-乙氧基-4-((4-异丙基-2-(N-甲基甲磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(201-c,181mg,0.411mmol,40.07%yield)。MS Calcd:440;MS Found:441([M+H]⁺)。

[1628] 步骤4:称取6-氯-N-乙氧基-4-((4-异丙基-2-(N-甲基甲磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(201-c,100mg,0.227mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(36.37mg,0.295mmol),pd₂(dba)₃(41.17mg,0.045mmol),Xant-Phos(52.60mg,0.090mmol),Cs₂CO₃(221.86mg,0.681mmol),最后在加入1,4-二氧六环2mL,氮气置换3次,120℃反应6小时,TLC检测反应结束。将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,再用200-300目硅胶拌样,柱层析分离纯化,流动相DCM:MeOH=30:1,得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-异丙基-2-(N-甲基甲磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(201,17mg,0.032mmol,14.19%yield)。MS Calcd:527;MS Found:528([M+H]⁺)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.60(s,1H),10.01(s,1H),9.90(s,1H),8.33(s,1H),8.13(s,1H),7.91(s,1H),7.51(d,J=8.4Hz,1H),7.44(d,J=2.0Hz,1H),7.33(d,J=8.4Hz,1H),7.02(s,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.15(s,3H),3.09(s,3H),2.97-2.92(m,1H),2.31(s,3H),2.26(s,3H),1.25-1.20(m,9H)。

[1629] 实施例202

[1630] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺胺基)-4-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺



[1632] 步骤1:称取2-氟-1-硝基-4-(三氟甲基)苯(202-a,900mg,4.30mmol),N-甲基甲磺酰胺(704mg,6.45mmol),无水碳酸钾(2.07g,15.05mmol)于100mL的单口瓶中,再加入约30mL无水乙腈,90℃搅拌反应6小时,TLC检测反应结束。向反应液中加入200-300目硅胶拌样,40℃减压浓缩至干,柱层析分离纯化,流动相石油醚:乙酸乙酯=10:1洗脱至石油醚:乙酸乙酯=2:1,得N-甲基-N-(2-硝基-5-(三氟甲基)苯基)甲磺酰胺(202-b,1.25g,4.19mmol,87%yield)。

[1633] 步骤2:称取N-甲基-N-(2-硝基-5-(三氟甲基)苯基)甲磺酰胺(202-b,1.25g,4.19mmol),还原铁粉(1.1g,20.9mmol),氯化铵(2.1g,41.9mmol)到100mL单口瓶中,加入乙醇(30mL)与水(6mL),80℃反应5小时,TLC检测反应结束。将反应液抽滤,在加入水与乙酸乙酯萃取,将有机相用无水硫酸钠除水后减压浓缩至干,得到N-(2-氨基-5-(三氟甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(202-c,1.1g,4.10mmol,98%yield)。MS Calcd:268;MS Found:269([M+H]⁺)。

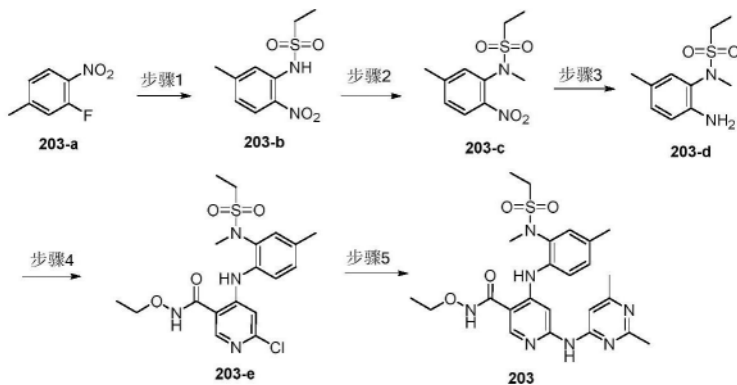
[1634] 步骤3:称取4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,458.40mg,1.95mmol)与N-(2-氨基-5-(三氟甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(202-c,350mg,1.30mmol)至50mL双口瓶中,在加入4mL无水DMA,用N₂置换三次,在冰浴下逐滴加入LHMDS(4mL,1mol/L,3.917mmol),滴加完毕过后移至60℃反应6小时,取样TLC检测反应结束。将反应液于冰浴下加水与饱和氯化铵溶液淬灭,再用乙酸乙酯萃取,有机相加入200-300目硅胶拌样柱层析分离纯化,流动相石油醚:乙酸乙酯=1:1,得6-氯-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺胺基)-4-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺(202-d,181mg,0.388mmol,29.76%yield)。MS Calcd:440;MS Found:441([M+H]⁺)。

[1635] 步骤4:称取6-氯-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺胺基)-4-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺(202-d,58mg,0.124mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(18.38mg,0.149mmol),Pd₂(dba)₃(22.00mg,0.024mmol),Xant-Phos(27.81mg,0.048mmol),Cs₂CO₃(121.19mg,0.372mmol),最后在加入1,4-二氧六环(2mL),氮气置换3次,120℃反应6小时,TLC检测反应结束。将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,再用200-300目硅胶拌样,柱层析分离纯化,流动相DCM:MeOH=30:1,得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(N-甲基甲磺胺基)-4-(三氟甲基)苯基)氨基)烟酰胺(202,22mg,0.039mmol,

32.35% yield)。MS Calcd:553;MS Found:554 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.95 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1636] 实施例203

[1637] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1638]

[1639] 步骤1:在50ml单口瓶中加入2-氟-4-甲基-1-硝基苯(203-a, 569mg, 3.7mmol), 乙磺酰胺(400mg, 3.7mmol), N,N-二甲基甲酰胺10ml, 碳酸钾(1.5g, 11.0mmol), 氮气置换三次后回填氮气, 升温至90℃下搅拌反应3h. TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=2/1)。冷却反应液至室温, 加水淬灭(200ml), 乙酸乙酯(200ml)萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 硅胶拌样柱层析纯化石油醚/乙酸乙酯=5:1~3:1, 洗脱得到N-(5-甲基-2-硝基苯基)乙磺酰胺(203-b, 600mg, 2.4mmol, 65% yield)。

[1640] 步骤2:在50ml单口瓶中加入N-(5-甲基-2-硝基苯基)乙磺酰胺(203-b, 300mg, 1.2mmol), N,N-二甲基甲酰胺(5ml), 氮气置换三次后冰水浴下缓慢分批次加入氢化钠(42mg, 1.76mmol), 自然升温至室温反应半小时后加入碘甲烷(250mg, 1.8mmol), 室温下搅拌反应2h. TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=2/1)。将体系加水淬灭, (150ml), 乙酸乙酯(150ml)萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到N-甲基-N-(5-甲基-2-硝基苯基)乙磺酰胺(203-c, 300mg, 1.18mmol, 99% yield)。

[1641] 步骤3:取N-甲基-N-(5-甲基-2-硝基苯基)乙磺酰胺(203-c, 300mg, 1.2mmol)于50ml单口瓶, 加入铁粉(329mg, 5.9mmol), 氯化铵(624mg, 11.8mmol), 乙醇(10ml), 水(1ml), 氮气置换三次后回填氮气, 升温至90℃下搅拌反应3h. TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/1)。将体系过滤后甲醇洗涤滤饼三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后乙酸乙酯(100ml)溶解, 水(100ml)洗两次有机相后合并有机相, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到N-(2-氨基-5-甲基苯基)-N-甲基乙烷磺酰胺(203-d, 280mg, 1.2mmol, 99% yield)。MS Calcd:228;MS Found:227 ($[M-H]^+$)。

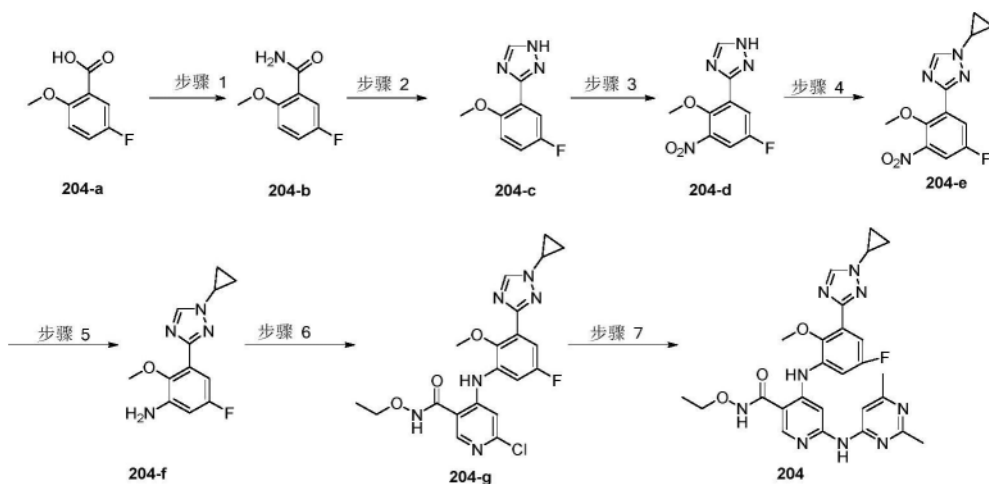
[1642] 步骤4:在50ml单口瓶中加入N-(2-氨基-5-甲基苯基)-N-甲基乙烷磺酰胺(203-d, 280mg, 1.2mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2, 316mg, 1.4mmol), 四氢呋喃10ml, 氮气置换3次后缓慢滴剂LiHMDS(3.1ml, 3.1mmol, 1mol/L), 加完后室温下搅拌反应5h. TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/2)。将体系水(100ml)洗后0.1mol/L稀盐酸调到pH=5后乙酸乙酯(100ml)萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 拌样住层析纯化石油醚/乙

酸乙酯=3/1~1/1.得到6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基乙基磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(203-e,150mg,0.35mmol,29%yield)。

[1643] 步骤5:在50ml单口瓶中加入6-氯-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基乙基磺胺基)苯基)氨基)烟酰胺(203-e,150mg,0.35mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(84mg,0.7mmol),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(82mg,0.14mmol),碳酸铯(344mg,1.1mmol),Pd(dba)₂(97mg,0.11mmol),1,4-二氧六环5ml,氮气置换4次后回填氮气,升温到120℃下搅拌反应4h.TLC检测反应完全(DCM/MeOH=20/1)。将体系直接拌样柱层析纯化DCM/MeOH50/1~25/1洗脱后浓缩得到标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((4-甲基-2-(N-甲基乙基磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(203,120mg,0.12mmol,34%yield)。MS Calcd:513;MS Found:514([M+H]⁺)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.63(s,1H),10.00(s,1H),9.87(s,1H),8.34(s,1H),7.79(s,1H),7.46(d,J=8.0Hz,1H),7.40(s,1H),7.25(d,J=8.0Hz,1H),7.04(s,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.24(q,J=7.2Hz,2H),3.12(s,3H),2.33(s,3H),2.30(s,3H),2.26(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,6H)。

[1644] 实施例204

[1645] 4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基吡啶-4-基)氨基)-N-乙基烟酰胺



[1647] 步骤1:将5-氟-2-甲氧基苯甲酸(204-a,3.4g,20mmol)溶于二氯甲烷(30ml)中加入100ml二口瓶,用冰水浴将反应液降温至0℃~5℃,滴入催化量的DMF(0.1ml)然后将草酰氯(3.81g,30mmol)缓慢滴入,室温搅拌30min,TLC显示反应完全。将反应液40℃减压浓缩,浓缩的粗品加入二氯甲烷(20ml)再减压浓缩得到粗品,以备使用。将25%~28%氨水(5.6g,40mmol)加到四氢呋喃(10ml)溶液中,用冰水浴将反应液降温至0℃~5℃,将上述的粗品用二氯甲烷(10ml)溶解,缓慢滴入,滴加完毕后室温搅拌2h。向反应液中加入水,反应液分液,有机相浓缩,获得5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(204-b,3.3g,19.5mmol,97%yield)。MS Calcd:169.03;MS Found:170.05([M+H]⁺)。

[1648] 步骤2:5-氟-2-甲氧基苯甲酰胺(204-b,3.3g,19.5mmol)溶于DMF-DMA(25ml)中,加热至95℃反应1小时,减压浓缩后得到DMF-DMA加成产物粗品,溶于乙醇(20ml)中以便使用。冰浴下,反应瓶中加入乙醇(56ml),醋酸(17ml),搅拌5分钟后,滴加水合肼(80wt.%,8.4ml)并继续搅拌15分钟后,然后滴加上述DMF-DMA加成产物粗品的乙醇溶液,缓慢升至室温,并在室温下继续搅拌4小时。反应液减压浓缩后,用乙酸乙酯(300ml)稀释,饱和碳酸氢

钠水溶液洗涤,分离有机相用饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后得到3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑(204-c,2.4g,12.43mmol,63.7%)。MS Calcd:193.03;MS Found:194.05 ($[M+H]^+$)

[1649] 步骤3:3-(5-氟-2-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑(204-c,1.1g,5.69mmol)溶于浓硫酸(10ml)中,冰水浴下,滴加硝酸(68wt.%,1.05g,11.39mmol),滴加完毕后,冰水浴下继续搅拌2小时。反应液倒入冰水中,缓慢滴加氨水,将pH值调至9左右,乙酸乙酯萃取,分离并干燥有机相,减压浓缩有机溶剂后朱岑喜分离得到3-(5-氟-2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑(204-d,900mg,3.78mmol,66.4%)。MS Calcd:238.03;MS Found:239.05 ($[M+H]^+$)

[1650] 步骤4:3-(5-氟-2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑(204-d,800mg,3.36mmol),醋酸铜(915mg,13.4mmol),2,2'-联吡啶(786mg,5.04mmol),碳酸钠(712mg,6.72mmol)混合与1,2-二氯乙烷(10ml)中,室温下加入环丙基硼酸(1.56g,13.4mmol),加热至85℃搅拌5小时。反应液冷却至室温后,过滤,滤液加入乙酸乙酯/水,分液,有机相减压浓缩后柱层析获得1-环丙基-3-(5-氟-2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑(204-e,450mg,1.62mmol,48.2%)。MS Calcd:279.03;MS Found:279.05 ($[M+H]^+$)

[1651] 步骤5:往1-环丙基-3-(5-氟-2-甲氧基-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑(204-e,450mg,1.62mmol)的甲醇(10ml)溶液中加入钨/碳(100mg),在常温常压氢气气氛下反应8小时后,用硅藻土滤除催化剂。滤液加压浓缩有机溶剂得到3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯胺(204-f,280mg,1.13mmol,70%yield)。MS Calcd:248.11.03;MS Found:249.05 ($[M+H]^+$)

[1652] 步骤6:将3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯胺(204-f,280mg,1.13mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(264.2mg,1.13mmol),加入到6ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3.4ml,3.39mmol),于室温下搅拌2h。TLC检测反应完全,用盐酸(1N)调PH到5,并用乙酸乙酯萃取(30mlx3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化6-氯-4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(204-g,280mg,0.63mmol,56%yield)。MS Calcd:446.13;MS Found:447.05 ($[M+H]^+$)

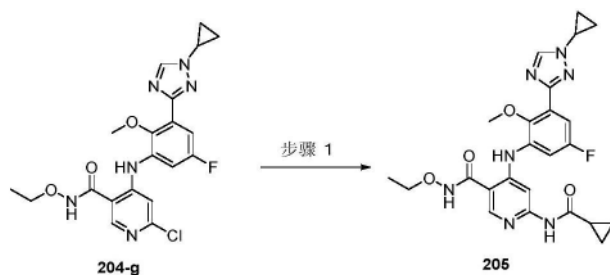
[1653] 步骤7:将6-氯-4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(204-g,90mg,0.2mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(24.6mg,0.2mmol),碳酸铯(195mg,0.6mmol),Xant-Phos(23.1mg,0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(18.3mg,0.02mmol)加入到无水二氧六环中(6ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:10)得到标题化合物:4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙基烟酰胺(204,32mg,0.06mmol,30%yield)。MS Calcd:533.23;MS Found:534.05 ($[M+H]^+$)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.77(s,1H),10.49(s,1H),10.20(s,1H),8.73(s,1H),8.42(s,1H),8.20(s,1H),7.51(d,J=10.0Hz,1H),7.39-7.28(m,1H),7.17(s,1H),3.99-3.95(m,2H),3.89(brs,1H),3.75(s,3H),2.41(s,3H),2.30(s,3H),1.25-1.21(m,3H),1.20-1.14(m,2H),1.09-1.07(m,2H)。

[1654] 实施例205

[1655] 6-(环丙甲酰胺)-4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)

氨基)-N-乙基烟酰胺

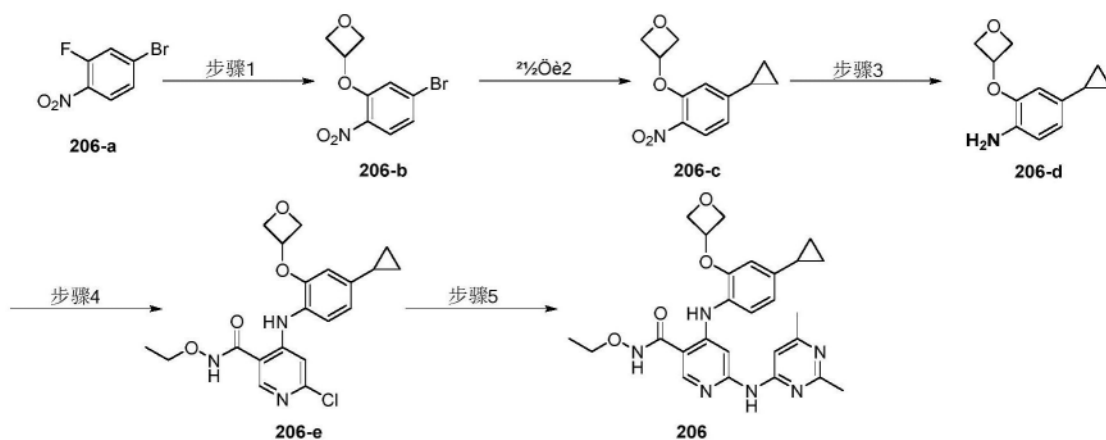
[1656]



[1657] 步骤1:将6-氯-4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(204-g,90mg,0.2mmol),环丙基甲酰胺(17mg,0.2mmol),碳酸铯(195mg,0.6mmol),Xant-Phos(23.1mg,0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(18.3mg,0.02mmol)加入到无水二氧六环中(6ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:10)得到标题化合物:6-(环丙基甲酰胺)-4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙基烟酰胺(205,12mg,0.02mmol,8.1%yield)。MS Calcd:495.23;MS Found:496.05([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.82(s,1H),10.92(s,1H),10.37(s,1H),8.73(s,1H),8.42(s,1H),8.17(s,1H),7.40-7.29(m,2H),3.98-3.88(m,3H),3.73(s,3H),2.00-1.98(m,1H),1.23(t,J=7.2Hz,3H),1.19-1.17(m,2H),1.09-1.07(m,2H),0.82-0.79(m,4H)。

[1658] 实施例206

[1659] 4-((4-环丙基-2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1660]

[1661] 步骤1:将4-溴-2-氟-1-硝基苯(206-a,880g,4.0mmol)溶解于10ml DMF中,冰水浴降温,加入钠氢(320mg,8.0mmol),继续搅拌20分钟,然后将氧杂环丁烷-3-醇(325.6mg,4.4mmol)加入,反应室温搅拌1小时,TLC监测反应完成,向反应液中加入水(20mL),乙酸乙酯萃取(30mL x 2),饱和食盐水(30mL x 2)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得3-(5-溴-2-硝基苯氧基)氧杂环丁烷(206-b,700mg,2.56mmol,63.9%yield)。MS Calcd:272.96;MS Found:274.10([M-H]⁺)。

[1662] 步骤2:将3-(5-溴-2-硝基苯氧基)氧杂环丁烷(206-b,650mg,2.37mmol)、环丙基硼酸(224mg,2.6mmol)、碳酸钾(654mg,4.74mmol)和Pd(dppf)Cl₂(175mg,0.24mmol)依次加入15mL二氧六环/水(5/1)的混合溶液中。抽真空氮气置换3次,于90℃搅拌3小时,TLC监测反应完成,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=2:1)分离纯化得3-(5-环丙基-2-硝基

苯氧基)氧杂环丁烷(206-c,550mg,2.3mmol,98%yield)。MS Calcd:235.07;MS Found:236.13 ($[M+H]^+$)。

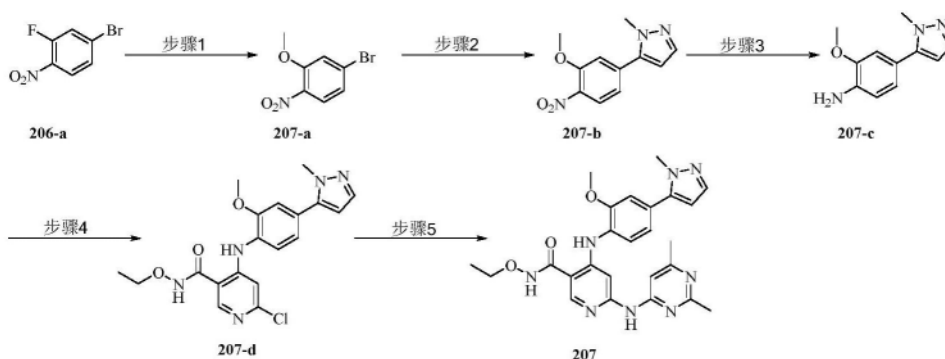
[1663] 步骤3:将3-(5-环丙基-2-硝基苯氧基)氧杂环丁烷(206-c,150mg,0.63mmol,)、氯化铵(336mg,6.35mmol)和铁粉(178mg,3.18mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得4-环丙基-2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯胺(206-d,80mg,0.39mmol,63%yield)。MS Calcd:205.09;MS Found:206.22 ($[M+H]^+$)。

[1664] 步骤4:将4-环丙基-2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯胺(206-d,80mg,0.39mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(92mg,0.4mmol),加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.2ml,1.2mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到6-氯-4-((4-环丙基-2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(206-e,110mg,0.57mmol,70%yield)。MS Calcd:403.10;MS Found:404.29 ($[M+H]^+$)。

[1665] 步骤5:6-氯-4-((4-环丙基-2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(206-e,110mg,0.57mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(36.3mg,0.29mmol),碳酸铯(263mg,0.81mmol),XantPhos(24.5mg,0.027mmol)和Pd₂(dba)₃(28.mg,0.054mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到4-((4-环丙基-2-(氧杂环丁-3-基氧基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(206,46mg,0.093mmol,34.7%yield)。MS Calcd:490.20;MS Found:491.29 ($[M+H]^+$)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.44(s,1H),10.10(s,1H),8.17(s,1H),7.83(s,1H),7.20(s,1H),6.88(d,J=8.0Hz,1H),6.58(d,J=2.0Hz,1H),6.53(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),4.15(d,J=8.0Hz,1H),3.70-3.66(m,2H),3.65-3.60(m,2H),3.53-3.49(m,1H),3.40-3.37(m,1H),2.30(s,3H),2.28(s,3H),1.85-1.78(m,1H),1.13(t,J=7.2Hz,3H),0.91-0.81(m,2H),0.60-0.51(m,2H)。

[1666] 实施例207

[1667] 6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氨基)烟酰胺



[1669] 步骤1:将4-溴-2-氟-1-硝基苯(206-a 1.32g,6.0mmol)溶解于20mL甲醇中,加入甲醇钠(486mg,9.0mmol),然后将反应液升温至60℃,继续搅拌3小时,TLC监测反应完成,向反应液中加入水(40mL),乙酸乙酯萃取(30mL x 2),饱和食盐水(30mL x 2)洗涤,无水硫酸

钠干燥,减压浓缩,得标题化合物4-溴-2-甲氧基-1-硝基苯(207-a,1.38g,6.0mmol,100% yield)。MS Calcd:230.95;MS Found:232.10 ($[M-H]^+$)。

[1670] 步骤2:将4-溴-2-甲氧基-1-硝基苯(207-a,696mg,3.0mmol)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑(749mg,3.6mmol)、碳酸钾(828mg,6.0mmol)和Pd(dppf)Cl₂(219mg,0.3mmol)依次加入30mL二氧六环/水(5/1)的混合溶液中。抽真空氮气置换3次,于80℃搅拌3小时,TLC监测反应完成,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=2:1)分离纯化得5-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(207-b,605mg,2.6mmol,86.7% yield)。MS Calcd:233.07;MS Found:234.13 ($[M+H]^+$)。

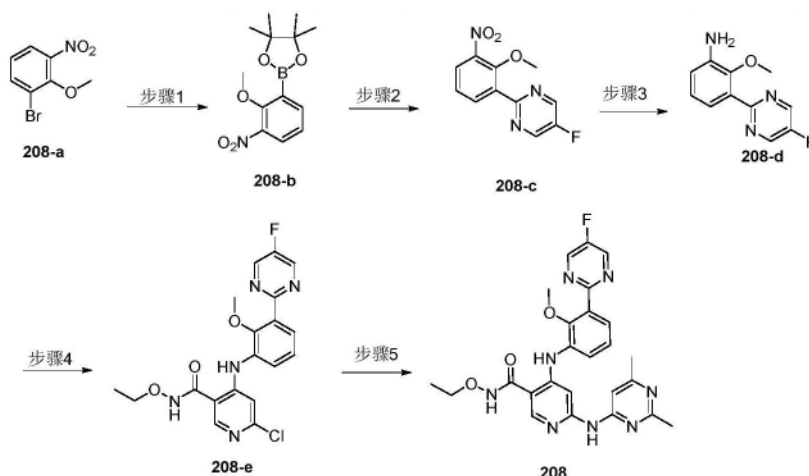
[1671] 步骤3:将5-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-1-甲基-1H-吡唑(207-b,490mg,2mmol)、氯化铵(1.08g,20mmol)和铁粉(560mg,10mmol)依次加入10mL水和乙醇(1:4)的混合溶剂中,回流条件下搅拌6小时。TLC监测反应完成,抽滤,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯胺(207-c,320mg,1.57mmol,74.4% yield)。MS Calcd:203.09;MS Found:204.22 ($[M+H]^+$)。

[1672] 步骤4:将2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯胺(207-c,203mg,1.0mmol)、4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(234mg,1.0mmol),加入到5mL无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3.0mL,3.0mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(20mL x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到6-氯-N-甲氧基-4-((2-乙氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氨基)烟酰胺(207-d,220mg,0.57mmol,56.8% yield)。MS Calcd:401.10;MS Found:402.29 ($[M+H]^+$)。

[1673] 步骤5:将6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氨基)烟酰胺(207-d,103mg,0.25mmol)、2,6-二甲基嘧啶-4-胺(32.3mg,0.26mmol),碳酸铯(243mg,0.75mmol),XantPhos(24.5mg,0.025mmol)和Pd₂(dba)₃(28.mg,0.05mmol)加入到无水二氧六环中(5mL)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌6小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氨基)烟酰胺(207,40mg,0.082mmol,32.7% yield)。MS Calcd:488.20;MS Found:489.29 ($[M+H]^+$)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.69(s,1H),10.11(s,1H),10.10(s,1H),8.38(s,1H),8.22(s,1H),7.65(d,J=8.0Hz,1H),7.48(d,J=4.0Hz,1H),7.23(d,J=2.0Hz,1H),7.16(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),7.07(s,1H),6.42(d,J=2.0Hz,1H),3.96(q,J=7.2Hz,2H),3.93(s,3H),3.90(s,3H),2.38(s,3H),2.28(s,3H),1.232(t,J=7.2Hz,3H)。

[1674] 实施例208

[1675] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺



[1676]

[1677] 步骤1:在50ml单口瓶中加入1-溴-2-甲氧基-3-硝基苯(208-a,1.0g,4.3mmol),联硼酸频那醇酯(1.6g,6.5mmol),醋酸钾(1.27g,12.9mmol),Pd(dppf)Cl₂(315mg,0.43mmol),1,4-二氧六环20ml。氮气置换三次后回填氮气,升温至100℃下搅拌反应3h.TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=50/1)。冷却反应液至室温,加水淬灭(200ml),乙酸乙酯(200ml)萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,硅胶拌样柱层析纯化石油醚/乙酸乙酯=50:1,洗脱得到2-(2-甲氧基-3-硝基苯)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛(208-b,600mg,2.3mmol,53%yield)。

[1678] 步骤2:在50ml单口瓶中加入2-(2-甲氧基-3-硝基苯)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛(208-b,600mg,1.2mmol),2-氯-5-氟嘧啶(364mg,2.75mmol),碳酸钠(728mg,6.87mmol),pd(dppf)Cl₂(167mg,0.23mmol),diox(6ml)氮气置换三次后升温至90℃搅拌反应4h.TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=5/1)。将体系加水淬灭,(150ml),乙酸乙酯(150ml)萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩后得到5-氟-2-(2-甲氧基-3-硝基苯基)嘧啶(208-c,400mg,1.6mmol)。

[1679] 步骤3:取5-氟-2-(2-甲氧基-3-硝基苯基)嘧啶(208-c,400mg,1.6mmol)于50ml单口瓶,加入铁粉(450mg,8.0mmol),氯化铵(860mg,16.0mmol),乙醇(20ml),水(1ml),氮气置换三次后回填氮气,升温至90℃下搅拌反应3h.TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/1)。将体系过滤后甲醇洗涤滤饼三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,柱层析纯化石油醚/乙酸乙酯=2:1,浓缩后得到3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯胺(208-d,300mg,1.37mmol,86%yield)。MS Calcd:219.22;MS Found:220.23([M+H]⁺)。

[1680] 步骤4:在50ml单口瓶中加入3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯胺(208-d,300mg,1.37mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(353mg,1.5mmol),四氢呋喃10ml,氮气置换3次后缓慢滴剂LiHMDS(3.4ml,3.4mmol,1mol/L),加完后RT下搅拌反应5h.TLC检测反应完全(石油醚/乙酸乙酯=1/2)。将体系水(100ml)洗后0.1mol/L稀盐酸调到PH=5后乙酸乙酯(100ml)萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩,拌样住层析纯化石油醚/乙酸乙酯=3/1~1/1.得到6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(208-e,300mg,0.72mmol,53%yield)。

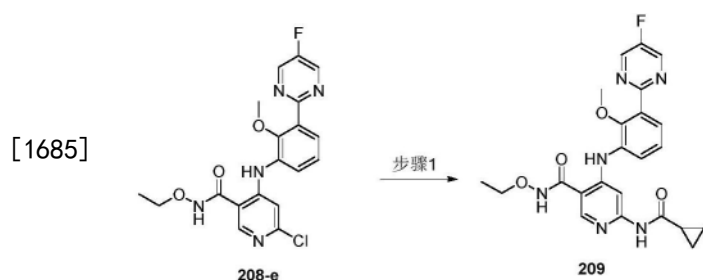
[1681] 步骤5:在50ml单口瓶中加入6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(208-e,150mg,0.36mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(77mg,0.7mmol),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(82mg,0.14mmol),碳酸铯(352mg,1.1mmol),Pd(dba)₂

(99mg, 0.11mmol), 1,4-二氧六环5ml, 氮气置换4次后回填氮气, 升温到120℃下搅拌反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=20/1)。将体系直接拌样柱层析纯化DCM/MeOH50/1~25/1洗脱后浓缩得到标题化合物6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(208, 30mg, 0.12mmol, 17% yield)。MS Calcd: 504.20; MS Found: 505.22 ($[M+H]^+$)。

[1682] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.32 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.96 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1683] 实施例209

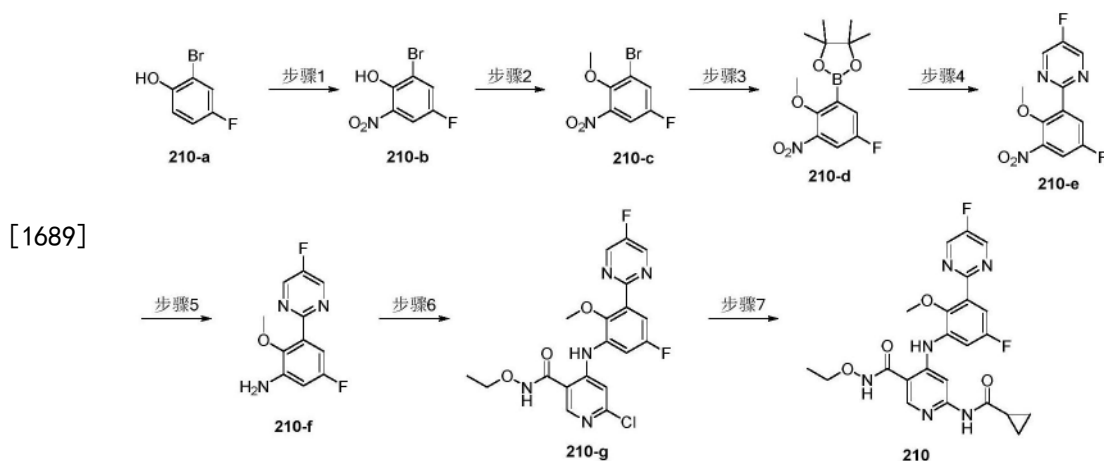
[1684] 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺



[1686] 步骤5: 在50ml单口瓶中加入6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(208-e, 150mg, 0.36mmol), 环丙烷甲酰胺(61mg, 0.7mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(82mg, 0.14mmol), 碳酸铯(352mg, 1.1mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (99mg, 0.11mmol), 1,4-二氧六环5ml, 氮气置换4次后回填氮气, 升温到120℃下搅拌反应4h。TLC检测反应完全(DCM/MeOH=20/1)。将体系直接拌样柱层析纯化DCM/MeOH50/1~25/1洗脱后浓缩得到6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(209, 20mg, 0.12mmol, 12% yield)。MS Calcd: 466.18; MS Found: 467.21 ($[M+H]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.57 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.28 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.95 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.19-1.89 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.90-0.35 (m, 4H)。

[1687] 实施例210

[1688] 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺



[1690] 步骤1:称取2-溴-4-氟苯酚(210-a,2g,10.47mmol)溶于氯仿(30mL)中,缓慢加入浓硫酸(205mg,2.09mmol)和硝酸(68%,1.07g,11.52mmol)的混合液,加热至45℃搅拌2小时。LC-MS检测反应完全后冷却反应液至室温,浓缩、加水稀释,乙酸乙酯萃取,合并有机相并依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤、饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,旋除溶剂得2-溴-4-氟-6-硝基苯酚(210-b,1.0g,4.24mmol,40%yield)。MS Calcd:234.93,235.93;MS Found:233.96,235.96([M-H]⁻)

[1691] 步骤2:称取2-溴-4-氟-6-硝基苯酚(210-b,1.0g,4.24mmol)溶于乙腈(20mL)中,依次加入碳酸钾(1.75g,12.68mmol)和碘甲烷(1.2g,8.45mmol),加热至85℃搅拌6小时。TLC检测反应完全后冷却反应液至室温,加水稀释,乙酸乙酯萃取,合并有机相并用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,浓缩、柱层析(石油醚/乙酸乙酯,7%)纯化得1-溴-5-氟-2-甲氧基-3-硝基苯(210-c,800mg,3.2mmol,75%yield)。

[1692] 步骤3:将1-溴-5-氟-2-甲氧基-3-硝基苯(210-c,800mg,3.2mmol),双联频哪醇硼酸酯(1.2g,4.7mmol),乙酸钾(941mg,9.6mmol),Pd(dppf)Cl₂(220mg,0.3mmol)加入到二氧六环中(10mL),氮气置换三次,升温至95℃搅拌4小时。TLC监控反应完全,冷却反应液至室温,用硅藻土过滤,滤液经浓缩,柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:4)得2-(5-氟-2-甲氧基-3-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(210-d,720mg,2.42mmol,76%yield)。

[1693] 步骤4:将2-(5-氟-2-甲氧基-3-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(210-d,720mg,2.42mmol),2-氯-5-氟嘧啶(386mg,2.9mmol),碳酸钾(1g,7.26mmol),Pd(dppf)Cl₂(176mg,0.24mmol)加入到二氧六环中(10mL)和水(1mL),氮气置换三次,升温至95℃搅拌16小时。TLC监控反应完全,冷却反应液至室温,用硅藻土过滤,滤液经浓缩,柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:4)得5-氟-2-(5-氟-2-甲氧基-3-硝基苯基)嘧啶(210-e,400mg,1.5mmol,62%yield)。

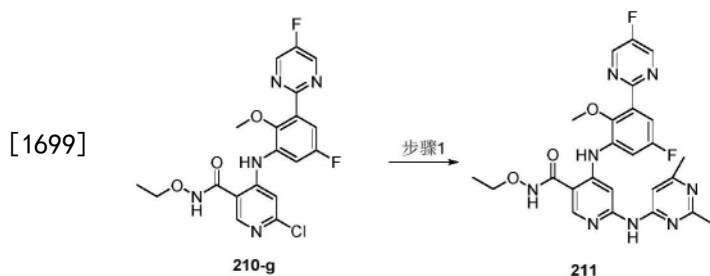
[1694] 步骤5:取5-氟-2-(5-氟-2-甲氧基-3-硝基苯基)嘧啶(210-e,400mg,1.5mmol)溶于甲醇(5mL)和水(1mL)中,依次缓慢加入氯化铵(675mg,12.5mmol)和铁粉(350mg,6.25mmol)。室温搅拌4小时。TLC监控反应完全,反应液用硅藻土过滤,滤液加水稀释,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,旋除溶剂得:5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯胺(210-f,300mg,1.26mmol,84%yield)。MS Calcd:237.07;MS Found:238.([M+H]⁺)

[1695] 步骤6:在两口瓶中依次加入5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯胺(210-f, 300mg, 1.26mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(385mg, 1.64mmol), 加入5mL无水四氢呋喃做溶剂, 置换氮气, 冰浴下缓慢加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(3.8mL, 1mol/L), 继续室温下搅拌2小时。TLC检测反应完全, 用饱和氯化铵溶液淬灭, 用盐酸(1N)调PH到5, 并用乙酸乙酯萃取(30mLx3), 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液洗涤、无水硫酸钠干燥浓缩后用硅胶柱层析纯化得6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(210-g, 300mg, 0.69mmol, 42%yield)。MS Calcd:435.09;MS Found:436.07([M+H]⁺)

[1696] 步骤7:将6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(210-g, 100mg, 0.23mmol), 环丙基甲酰胺(25mg, 0.29mmol), 碳酸铯(225mg, 0.69mmol), XantPhos(27mg, 0.047mmol)和Pd₂(dba)₃(21mg, 0.023mmol)加入到无水二氧六环中(2mL), 氮气置换, 微波120℃反应1小时, 冷却反应液至室温并加入乙酸乙酯稀释, 抽滤, 滤液浓缩, 经板层析(石油醚:乙酸乙酯=1:4)、反相MPLC纯化得标题化合物:6-(环丙基甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(210, 20mg, 0.041mmol, 18%yield)。MS Calcd:484.17;MS Found:485.18([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.78(s, 1H), 10.90(s, 1H), 10.33(s, 1H), 9.06(s, 2H), 8.43(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.45(dd, J=10.0, 3.2Hz, 1H), 7.23(dd, J=9.2, 3.2Hz, 1H), 3.95(q, J=7.2Hz, 2H), 3.68(s, 3H), 2.04-1.96(m, 1H), 1.22(t, J=7.2Hz, 3H), 0.85-0.77(m, 4H)。

[1697] 实施例211

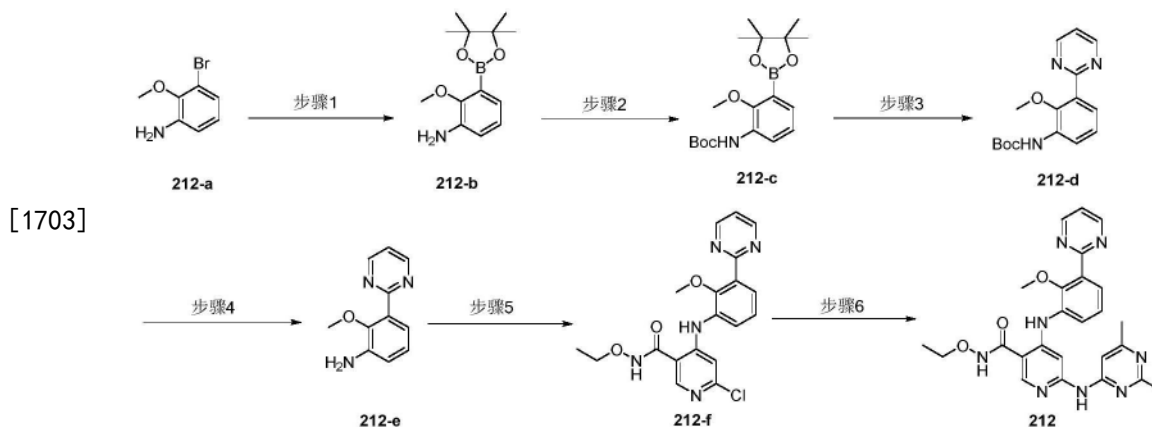
[1698] 6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺



[1700] 步骤1:将6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(210-g, 100mg, 0.23mmol), 4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(36mg, 0.29mmol), 碳酸铯(225mg, 0.69mmol), XantPhos(27mg, 0.047mmol)和Pd₂(dba)₃(21mg, 0.023mmol)加入到无水二氧六环中(2mL), 氮气置换, 加热至120℃反应6小时, 冷却反应液至室温并加入二氯甲烷和甲醇稀释, 抽滤, 滤液浓缩, 经板层析(乙酸乙酯)、反相MPLC纯化得标题化合物:6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(211, 40mg, 0.076mmol, 33%yield)。MS Calcd:522.19;MS Found:523.18([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.76(s, 1H), 10.44(s, 1H), 10.16(s, 1H), 9.05(s, 2H), 8.42(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.58(dd, J=10.0, 3.2Hz, 1H), 7.23(dd, J=9.2, 3.2Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 3.95(q, J=7.2Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.22(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1701] 实施例212

[1702] 6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-(2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



[1703] 步骤1: 将3-溴-2-甲氧基苯胺 (212-a, 2.8g, 13.86mmol)、联硼酸频那醇酯 (5.3g, 20.79mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.03g, 1.39mmol) 和醋酸钾 (4.08g, 41.58mmol) 依次加入二氧六环溶液中, 抽真空氮气置换3次, 于110℃继续搅拌20小时, TLC监测反应完成, 将反应液完全浓缩。向反应液中加入水 (40mL), 乙酸乙酯萃取 (30mL x 2), 饱和食盐水 (30mL x 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=1:4) 分离纯化得2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯胺 (212-b, 2.3g, 9.23mmol, 66% yield)。MS Calcd: 249.15; MS Found: 250.01 ([M+H]⁺)。

[1705] 步骤2: 将2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯胺 (212-b, 2.3g, 9.23mmol) 和Boc酸酐 (2.41g, 11.07mmol) 10mL乙醇溶剂中, 置于室温条件下搅拌过夜。TLC监测反应完成, 滤液浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=1:4) 分离纯化得 (2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯基) 叔丁基-1-氮杂烷羧酸酯 (212-c, 2.4g, 8mmol, 86% yield)。MS Calcd: 348.20; MS Found: 250.16 ([M-100]⁺)。

[1706] 步骤3: 将 (2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯基) 叔丁基-1-氮杂烷羧酸酯 (212-c, 370mg, 1.06mmol)、2-溴嘧啶 (200mg, 1.27mmol), 磷酸钾 (521mg, 2.46mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (59mg, 0.082mmol) 加入到7mL水和二氧六环 (6:1) 的混合溶液中, 抽真空, 氮气置换3次, 于105℃条件下搅拌10小时。TLC监测反应完成, 将反应液完全浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=1:1) 分离纯化得 (2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基) 苯基)-2-氮杂甲酸叔丁酯 (212-d, 150mg, 0.5mmol, 39% yield)。MS Calcd: 300.13; MS Found: 301.12 ([M+H]⁺)。

[1707] 步骤4: 将 (2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基) 苯基)-2-氮杂甲酸叔丁酯 (212-d, 150mg, 0.5mmol) 溶于二氯甲烷溶液中, 然后加入三氟乙酸 (421mg, 3.7mmol), 置于室温搅拌5h, TLC监测反应完成, 将反应液完全浓缩, 向残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析分离纯化得产物2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基) 苯胺 (212-e, 70mg, 0.35mmol, 70% yield)。MS Calcd: 201.23; MS Found: 202.10 ([M+H]⁺)。

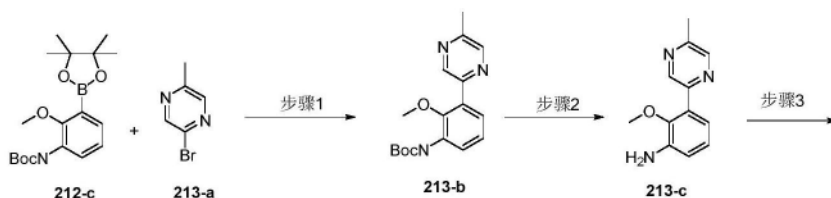
[1708] 步骤5: 将2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基) 苯胺 (212-e, 70mg, 0.35mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺 (74mg, 0.32mmol), 加入到5mL无水N,N-二甲基乙酰胺中, 并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液 (1.28mL, 1.28mmol), 于室温下搅拌3小时, TLC监测反应完成, 用盐酸 (4N) 调pH到5, 并用乙酸乙酯萃取 (20mL x 3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化 (PE:EA=1:2), 得到6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基) 苯基) 氨基) 烟酰胺

(212-f, 110mg, 0.27mmol, 72% yield)。MS Calcd: 399.11; MS Found: 400.11 ($[M+H]^+$)。

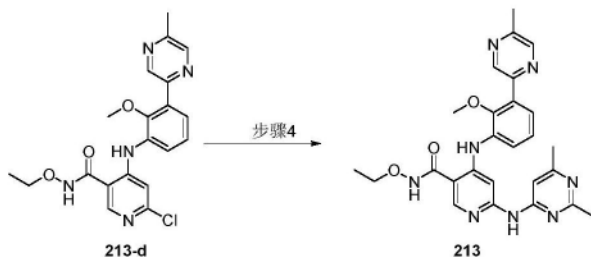
[1709] 步骤6: 将6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (212-f, 110mg, 0.27mmol), 4-氨基-2,6-二甲基嘧啶 (44mg, 0.36mmol), 碳酸铯 (195mg, 0.6mmol), XantPhos (25mg, 0.04mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (27mg, 0.029mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换3次, 升温到125℃, 搅拌10小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 制备型TLC纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得到标题化合物: 6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (212, 20mg, 0.04mmol, 15% yield)。MS Calcd: 486.21; MS Found: 487.21 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.95 (d, J=4.8Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.51 (t, J=4.8Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.96 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1710] 实施例213

[1711] 6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



[1712]



[1713] 步骤1: 将(2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)苯基)叔丁基-1-氮杂烷羧酸酯 (212-c, 280mg, 0.8mmol)、2-溴-5-甲基吡嗪 (213-a, 166mg, 0.96mmol), 磷酸钾 (508mg, 2.4mmol) 和 $Pd(dppf)Cl_2$ (58mg, 0.08mmol) 加入到7mL水和二氧六环 (6:1) 的混合溶液中, 抽真空, 氮气置换3次, 于105℃条件下搅拌10小时。TLC监测反应完成, 将反应液完全浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=1:1) 分离纯化得产物(2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氮杂环羧酸叔丁酯 (213-b, 190mg, 0.6mmol, 76% yield)。MS Calcd: 315.15; MS Found: 316.11 ($[M+H]^+$)。

[1714] 步骤2: 将(2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氮杂环羧酸叔丁酯 (213-b, 190mg, 0.6mmol) 溶于二氯甲烷溶液中, 然后加入三氟乙酸 (1.39g, 12mmol), 置于室温搅拌5h, TLC监测反应完成, 将反应液完全浓缩, 向残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析分离纯化得产物2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯胺 (213-c, 110mg, 0.51mmol, 85% yield)。MS Calcd: 215.11; MS Found: 216.11 ($[M+H]^+$)。

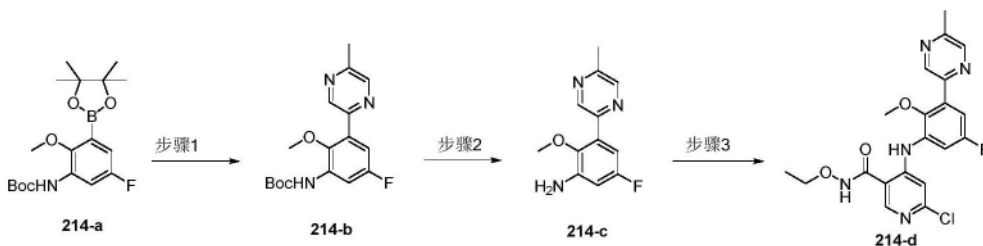
[1715] 步骤3: 将2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯胺 (213-c, 110mg, 0.51mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺 (108mg, 0.46mmol), 加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中, 并室温下加

入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.28ml,1.28mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(4N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:20),得到物6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(213-d,100mg,0.24mmol,47%yield)。MS Calcd:413.13;MS Found:414.14([M+H]⁺)。

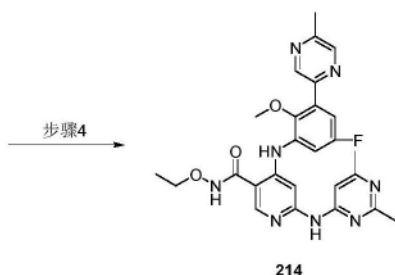
[1716] 步骤4:将6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(213-d,100mg,0.24mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(30mg,0.24mmol),碳酸铯(234mg,0.72mmol),XantPhos(20mg,0.036mmol)和Pd₂(dba)₃(22mg,0.024mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换3次,升温到125℃,搅拌10小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得到6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(213,20mg,0.04mmol,16%yield)。MS Calcd:500.23;MS Found:501.18([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.74(s,1H),10.35(s,1H),10.09(s,1H),8.96(s,1H),8.68(s,1H),8.42(s,1H),8.14(s,1H),7.71(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.49(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.35(t,J=8.0Hz,1H),7.11(s,1H),3.97(q,J=7.2Hz,2H),3.54(s,3H),2.57(s,3H),2.38(s,3H),2.29(s,3H),1.25(d,J=7.2Hz,3H)。

[1717] 实施例214

[1718] 6-(((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



[1719]



[1720] 步骤1:将(5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)叔丁基-1-氮杂烷羧酸酯(214-a,280mg,0.76mmol)、2-溴-5-甲基吡嗪(158mg,0.91mmol),磷酸钾(483mg,2.28mmol)和Pd(dppf)Cl₂(55mg,0.076mmol)加入到7mL水和二氧六环(6:1)的混合溶液中,抽真空,氮气置换3次,于105℃条件下搅拌10小时.TLC监测反应完成,将反应液完全浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:4)分离纯化得(5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)-1-氮杂甲酸叔丁酯(214-b,130mg,0.40mmol,51%yield)。MS Calcd:333.14;MS Found:334.15([M+H]⁺)。

[1721] 步骤2:将(5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)-1-氮杂甲酸叔丁酯(214-b,130mg,0.40mmol)溶于二氯甲烷溶液中,然后加入三氟乙酸(950mg,8mmol),置于室温搅拌5h,TLC监测反应完成,将反应液完全浓缩,向残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液,二氯甲烷

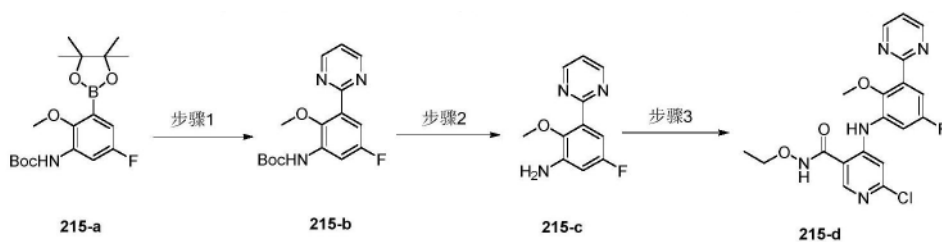
萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯胺(214-c,100mg,0.43mmol,98%yield)。MS Calcd: 233.10;MS Found:234.11 ($[M+H]^+$)。

[1722] 步骤3:将5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯胺(214-c,100mg,0.43mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(92mg,0.4mmol),加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.6ml,1.6mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(4N)调PH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:20),得到6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(214-d,110mg,0.25mmol,59%yield)。MS Calcd:431.12;MS Found: 432.11 ($[M+H]^+$)。

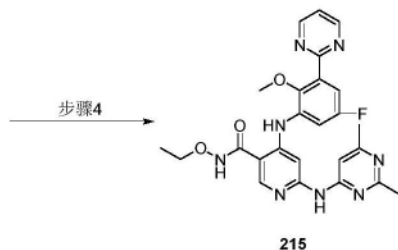
[1723] 步骤4:将6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(214-d,110mg,0.25mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(32mg,0.26mmol),碳酸铯(253mg,0.78mmol),XantPhos(23mg,0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(24mg,0.026mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换3次,升温到125℃,搅拌10小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(214,50mg,0.09mmol,38%yield)。MS Calcd:518.22;MS Found:519.28 ($[M+H]^+$)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.78(s,1H),10.52(s,1H),10.18(s,1H),9.03(s,1H),8.70(s,1H),8.44(s,1H),8.19(s,1H),7.56(dd,J=9.6,3.2Hz,1H),7.27(dd,J=9.6,3.2Hz,1H),7.19(s,1H),3.97(q,J=7.2Hz,2H),3.55(s,3H),2.58(s,3H),2.42(s,3H),2.31(s,3H),1.24(t,J=7.2Hz,3H)。

[1724] 实施例215

[1725] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



[1726]



[1727] 步骤1:将(5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)叔丁基-1-氮杂烷羧酸酯(215-a,260mg,0.71mmol)、2-溴嘧啶(135mg,0.85mmol),磷酸钾(451mg,2.13mmol)和Pd(dppf)Cl₂(62mg,0.085mmol)加入到7mL水和二氧六环(6:1)的混合溶液中,抽真空,氮气置换3次,于105℃条件下搅拌10小时。TLC监测反应完成,将反应液完

全浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:4)分离纯化得(5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)叔丁基碳酸氮叔丁酯(215-b,140mg,0.44mmol,62%yield)。MS Calcd:319.13;MS Found:320.13 ($[M+H]^+$)。

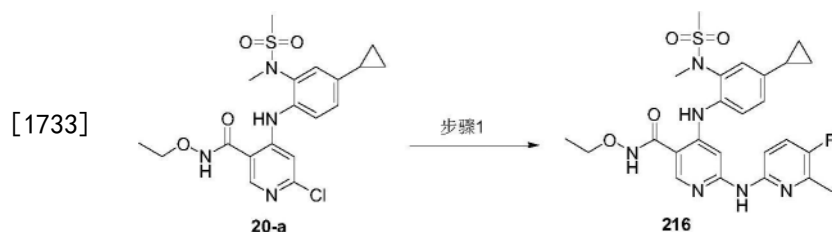
[1728] 步骤2:将(5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)叔丁基碳酸氮叔丁酯(215-b,140mg,0.44mmol)溶于二氯甲烷溶液中,然后加入三氟乙酸(1.03g,8.8mmol),置于室温搅拌5h,TLC监测反应完成,将反应液完全浓缩,向残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析分离纯化得5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯胺(215-c,100mg,0.43mmol,98%yield)。MS Calcd:219.22;MS Found:220.07 ($[M+H]^+$)。

[1729] 步骤3:将5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯胺(215-c,100mg,0.43mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(97mg,0.41mmol),加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.64ml,1.64mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(4N)调PH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(MeOH:DCM=1:20),得到6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(215-d,130mg,0.31mmol,72%yield)。MS Calcd:417.10;MS Found:418.06 ($[M+H]^+$)。

[1730] 步骤4:将6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(215-d,130mg,0.31mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(38mg,0.31mmol),碳酸铯(302mg,0.93mmol),XantPhos(26mg,0.046mmol)和Pd₂(dba)₃(28mg,0.031mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换3次,升温到125℃,搅拌10小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(215,50mg,0.09mmol,38%yield)。MS Calcd:504.23;MS Found:505.18 ($[M+H]^+$)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.76(s,1H),10.45(s,1H),10.18(s,1H),8.98(d,J=4.8Hz,2H),8.43(s,1H),8.20(s,1H),7.59(dd,J=9.6,3.2Hz,1H),7.55(t,J=4.8Hz,1H),7.24(dd,J=9.6,3.2Hz,1H),7.18(s,1H),3.96(q,J=7.2Hz,2H),3.71(s,3H),2.42(s,3H),2.31(s,3H),1.23(t,J=7.2Hz,3H)。

[1731] 实施例216

[1732] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟-6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺

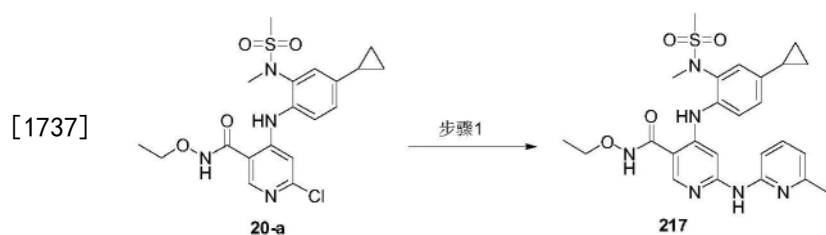


[1734] 步骤1:称取6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a,100mg,0.228mmol),5-氟-6-甲基吡啶-2-胺(57.48mg,0.456mmol),Pd₂(dba)₃(41.75mg,0.045mmol),XantPhos(53.23mg,0.092mmol),Cs₂CO₃(222.8mg,0.684mmol),最后再加入1,4-二氧六环3mL,氮气置换3次,120℃反应8小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,反相柱层析分离纯化,流动相0.05%甲酸水:乙腈,得标题化

合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟-6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(216,22mg,0.041mmol,18.33%yield)。MS Calcd:528.20;MS Found:529.32([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.52(s,1H),9.84(s,1H),9.71(s,1H),8.28(s,1H),7.75(s,1H),7.49(t,J=8.8Hz,1H),7.44(d,J=8.4Hz,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),7.24(dd,J=8.8,3.2Hz,1H),7.11(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),3.93(q,J=7.2Hz,2H),3.12(s,3H),3.09(s,3H),2.21(d,J=3.0Hz,3H),2.04-1.79(m,1H),1.22(t,J=7.2Hz,3H),1.04-0.94(m,2H),0.79-0.46(m,2H)。

[1735] 实施例217

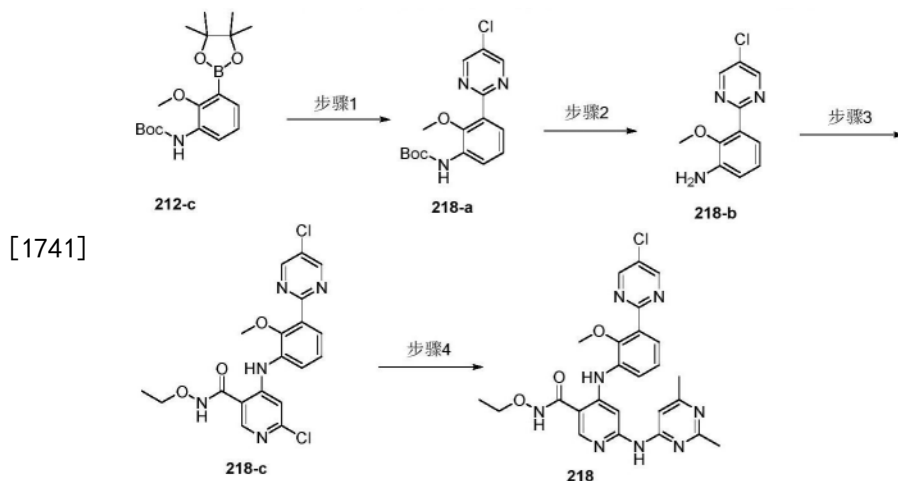
[1736] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺



[1738] 步骤1:称取6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a,100mg,0.228mmol),6-甲基吡啶-2-胺(49.27mg,0.456mmol),Pd₂(dba)₃(41.75mg,0.045mmol),XantPhos(53.23mg,0.092mmol),Cs₂CO₃(222.8mg,0.684mmol),最后再加入1,4-二氧六环3mL,氮气置换3次,120℃反应8小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,反相柱层析分离纯化,流动相(0.05%甲酸水:乙腈)约在22%乙腈出峰,得标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(217,33mg,0.064mmol,30%yield)。MS Calcd:510.20;MS Found:511.23([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.52(s,1H),9.85(s,1H),9.63(s,1H),8.29(s,1H),7.92(s,1H),7.53-7.39(m,2H),7.30(d,J=2.0Hz,1H),7.12-7.09(m,2H),6.68(d,J=7.3Hz,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.13(s,3H),3.09(s,3H),2.23(s,3H),2.00-1.94(m,1H),1.22(t,J=7.2Hz,3H),1.07-0.90(m,2H),0.70(dt,J=6.5,3.2Hz,2H)。

[1739] 实施例218

[1740] 4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1742] 步骤1:称取叔丁基(2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼环-2-基)苯基)氨基甲酸酯(212-c,500mg,1.886mmol),2-溴-5-氯嘧啶(332.65mg,1.715mmol),pd(dppf) Cl_2 (139.53mg,0.171mmol),磷酸钾(1.201g,5.65mmol)到50ml单口瓶中,加入1,4-二氧六环(10ml)与水(2ml),氮气置换三次,80℃反应2小时。TLC监测反应结束,将反应液减压浓缩至干,柱层析法分离纯化(PE:EA=6:1),得样品(3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸叔丁酯(218-a,453mg,1.29mmol,71.67%yeild)。MS Calcd:335.10;MS Found:336.09、338.23([M+H]⁺)。

[1743] 步骤2:称取(3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸叔丁酯(218-a,453mg,1.29mmol)到50ml单口瓶中,加入二氯甲烷(9ml)与三氟乙酸(3ml),室温反应2小时,TLC监测反应结束,将反应液减压浓缩至干,加水与碳酸钠溶液中中和,乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠除水,减压浓缩至干得3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯胺(218-b,380mg,1.617mmol,90%yeild)。

[1744] MS Calcd:235.05;MS Found:236.09、238.23、277.15([M+H]⁺)。

[1745] 步骤3:称取3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯胺(218-b,350mg,1.484mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-a,694.5mg,2.968mmol)到50ml双口瓶中,加入无水四氢呋喃(8ml),氮气置换三次,冰浴下缓慢加入LHMDS(4.45ml,4.45mmol),加完后自然恢复至室温后反应3小时。TLC监测反应结束,将反应用饱和氯化铵淬灭,乙酸乙酯萃取,有机相减压浓缩至干柱层析分离纯化(PE:EA=3:1),得6-氯-4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(218-c,337mg,0.778mmol,52.53%yeild)。MS Calcd:433.07;MS Found:435.23、437.33([M+H]⁺)。

[1746] 步骤4:称取6-氯-4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(218-c,150mg,0.346mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(46.93mg,0.381mmol),Pd(dba)₃(63.18mg,0.069mmol),xantphos(80.07mg,0.138mmol),碳酸铯(338.18mg,1.038mmol)到25ml单口瓶中,加入1,4-二氧六环(3ml),氮气置换三次,120℃反应8小时。TLC监测反应结束,将反应液浓缩至干,反相柱层析分离纯化(0.05%甲酸水:乙腈,20%乙腈出峰),再板层析纯化(DCM:MeOH=20:1),得标题化合物:4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(218,10mg,0.019mmol,5.49%yeild)。MS Calcd:520.17;MS Found:521.29([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.72(s,1H),10.24(s,1H),10.11(s,1H),9.09(s,2H),8.40(s,1H),8.17(s,1H),7.75(dd,J=8.0,

1.6Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.96 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[1747] 实施例219

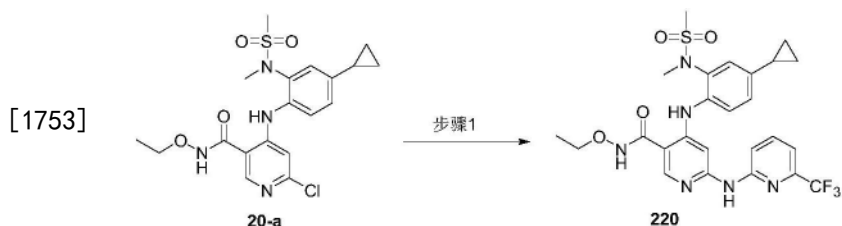
[1748] 4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺)-N-乙氧基烟酰胺



[1750] 步骤1:称取6-氯-4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(218-c, 120mg, 0.230mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺(23.58mg, 0.230mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (42.09mg, 0.046mmol), xantphos (53.23mg, 0.092mmol), 碳酸铯(224.80mg, 0.69mmol)到25ml单口瓶中,加入1,4-二氧六环(3ml),氮气置换三次,120℃反应8小时。TLC监测反应结束,将反应液浓缩至干,反相柱层析分离纯化(0.05%甲酸水:乙腈,30%乙腈出峰),再板层析纯化(DCM:MeOH=20:1),得标题化合物:4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(环丙甲酰胺)-N-乙氧基烟酰胺(219, 13mg, 0.026mmol, 11.72% yield)。MS Calcd: 482.15; MS Found: 483.19 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.71 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.99 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 1.24-1.21 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 2H)。

[1751] 实施例220

[1752] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)烟酰胺

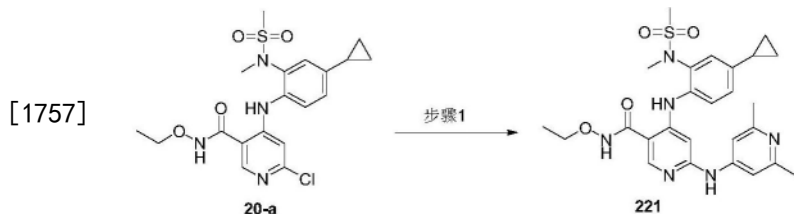


[1754] 步骤1:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 150mg, 0.34mmol)、6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(67mg, 0.41mmol), 碳酸铯(331mg, 1.02mmol), XantPhos (79mg, 0.132mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (62mg, 0.068mmol) 加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌8小时,抽滤,滤液经浓缩,经中压制备色谱纯化(0.05%FA/MeCN)得到标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(220, 50mg, 0.088mmol, 26.2% yield)。MS Calcd: 564.18; MS Found: 565.20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.59 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.04 (dd, $J=8.4$,

2.0Hz, 1H), 3.94 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.04-0.95 (m, 2H), 0.75-0.66 (m, 2H)。

[1755] 实施例221

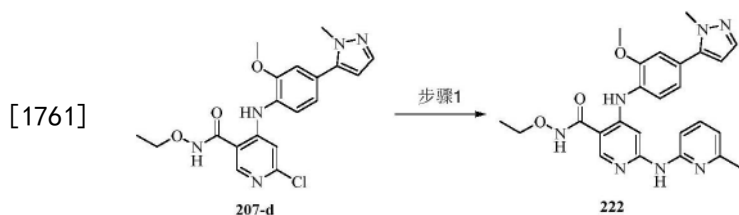
[1756] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1758] 步骤1:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (20-a, 150mg, 0.34mmol)、2,6-二甲基吡啶-4-胺 (83mg, 0.68mmol), 碳酸铯 (331mg, 1.02mmol), XantPhos (79mg, 0.132mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (62mg, 0.068mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到120℃, 搅拌8小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 经中压制备色谱纯化 (0.05%FA/MeCN) 得到标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(((2,6-二甲基吡啶-4-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (221, 100mg, 0.19mmol, 56.1% yield)。MS Calcd: 524.22; MS Found: 525.19 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.56 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.11 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.93 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.03-0.96 (m, 2H), 0.77-0.68 (m, 2H)。

[1759] 实施例222

[1760] N-乙氧基-4-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氨基)-6-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺

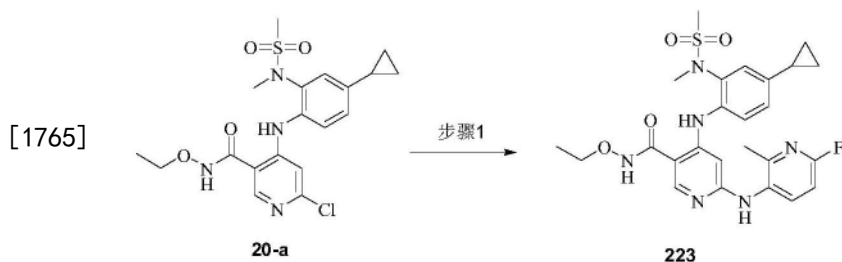


[1762] 步骤1:将6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氨基)烟酰胺 (207-d, 135mg, 0.33mmol)、6-甲基吡啶-2-胺 (73mg, 0.67mmol), 碳酸铯 (322mg, 0.99mmol), XantPhos (76mg, 0.132mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60mg, 0.067mmol) 加入到无水二氧六环中 (5ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到120℃, 搅拌8小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 经中压制备色谱纯化 (MeOH/DCM=1/20) 得到标题化合物: N-乙氧基-4-((2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氨基)-6-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺 (222, 50mg, 0.105mmol, 32% yield)。MS Calcd: 473.22; MS Found: 474.21 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.61 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.22 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.71 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.41 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.95 (d, J=7.2Hz, 2H),

3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.24 (d, J=7.2Hz, 3H).

[1763] 实施例223

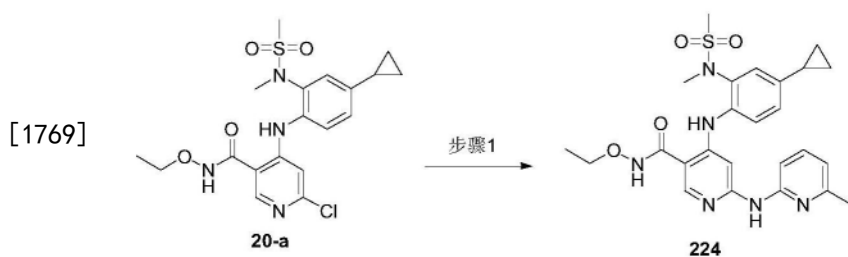
[1764] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[1766] 步骤1:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 150mg, 0.34mmol)、6-氟-2-甲基吡啶-3-胺(86mg, 0.68mmol), 碳酸铯(331mg, 1.02mmol), XantPhos(79mg, 0.132mmol)和Pd₂(dba)₃(62mg, 0.068mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌8小时,抽滤,滤液经浓缩,经中压制备色谱纯化(0.05%FA/MeOH)得到标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(223, 10mg, 0.018mmol, 6% yield)。MS Calcd:528.20;MS Found:529.20([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.4, 3.2Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.91 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.09-1.86 (m, 1H), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.77-0.65 (m, 2H)。

[1767] 实施例224

[1768] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺

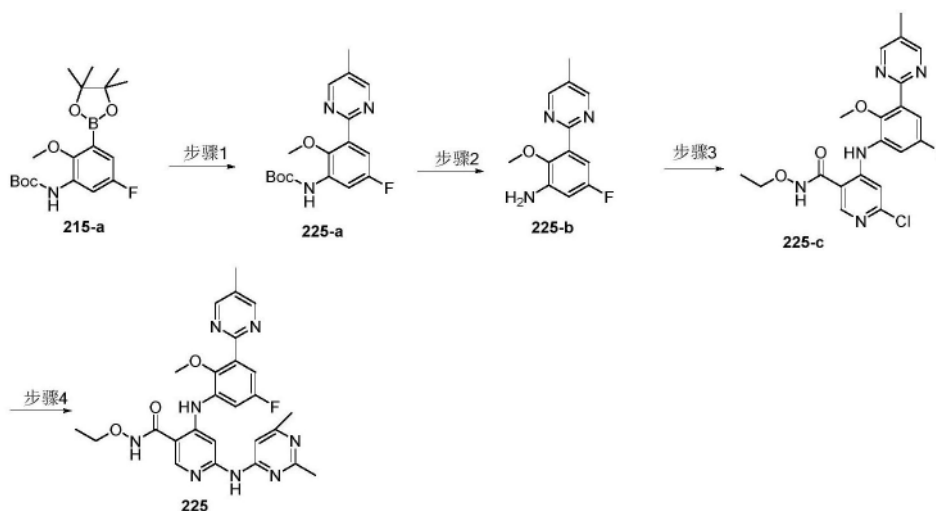


[1770] 步骤1:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a, 150mg, 0.34mmol)、6-甲基吡啶-2-胺(74mg, 0.68mmol), 碳酸铯(331mg, 1.02mmol), XantPhos(79mg, 0.132mmol)和Pd₂(dba)₃(62mg, 0.068mmol)加入到无水二氧六环中(5ml)并抽真空,用氮气置换,微波140℃加热3小时,搅拌8小时,抽滤,滤液经浓缩,经中压制备色谱纯化(0.05%FA/MeOH)得到标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲基磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-甲基吡啶-2-基)氨基)烟酰胺(224, 61mg, 0.119mmol, 35.2% yield)。MS Calcd:510.20;MS Found:511.19([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.30 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.70 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.94 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.03-

0.95 (m, 2H), 0.72-0.68 (m, 2H) .

[1771] 实施例225

[1772] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



[1773]

[1774] 步骤1:将叔丁基(5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环-2-基)苯基)氨基甲酸酯(215-a, 650mg, 1.77mmol), 2-氯-5-甲基嘧啶(226mg, 1.77mmol), 磷酸钾(1.13g, 5.31mmol)和Pd(dppf)Cl₂(147mg, 0.18mmol)加入到二氧六环和水的混合溶剂中(5ml:1ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌3小时,抽滤,滤液经浓缩,柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=1:1)得到叔丁基(5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基甲酸酯(225-a, 450mg, 1.35mmol, 56%yield)。MS Calcd:333.15;MS Found:334.21 ([M+H]⁺) .

[1775] 步骤2:将叔丁基(5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基甲酸酯(225-a, 450mg, 1.35mmol),加入到DCM中(5ml),并加入HCl的二氧六环溶液(4N, 5ml),于室温下搅拌3小时,减压浓缩,剩余物加入碳酸氢钠的饱和水溶液(20ml),并用乙酸乙酯萃取(20ml x3),乙酸乙酯层经合并,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯胺(225-b, 300mg, 1.28mmol, 95%yield)。MS Calcd:233.10;MS Found:234.11 ([M+H]⁺) .

[1776] 步骤3:将5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯胺(225-b, 300mg, 1.28mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(304mg, 1.30mmol),加入到4ml无水四氢呋喃中,冷却到0℃,并加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(4ml, 4mmol),缓慢恢复到室温,并于室温下搅拌6小时,用盐酸(1N)调pH到5,并用乙酸乙酯萃取(10ml x3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(225-c, 260mg, 0.60mmol, 31%yield)。MS Calcd:431.12;MS Found:432.21 ([M+H]⁺) .

[1777] 步骤4:将6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(225-c, 100mg, 0.23mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺(42mg, 0.35mmol), 碳酸铯(224mg, 0.69mmol), XantPhos(23mg, 0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(18mg, 0.02mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,微波反应器升温到140℃,搅拌3小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:10)得到标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨

基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (225, 40mg, 0.077mmol, 33% yield)。MS Calcd: 518.22; MS Found: 519.24 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=10.0, 3.2$ Hz, 1H), 7.23-1.97 (m, 2H), 3.95 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1778] 实施例226

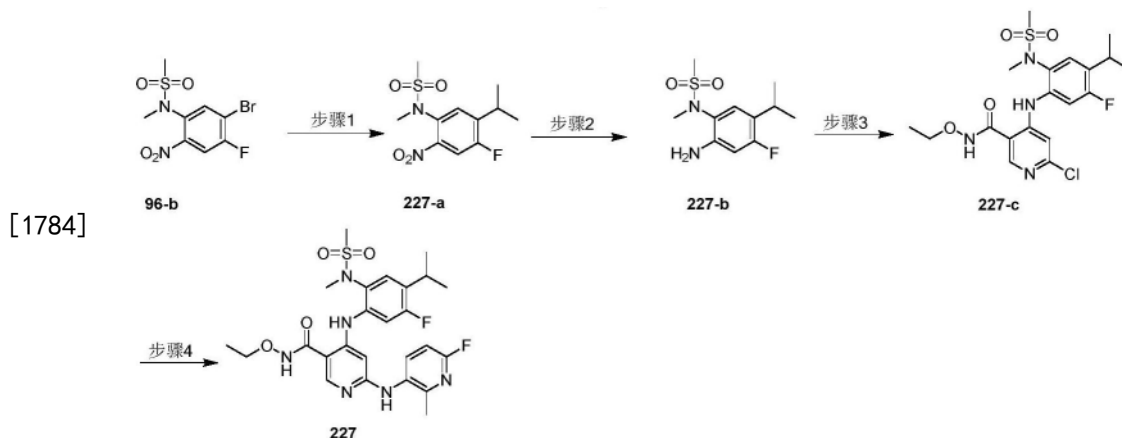
[1779] 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-(甲氧基)-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



[1781] 步骤1: 将6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (225-c, 60mg, 0.14mmol), 环丙甲酰胺 (24mg, 0.28mmol), 碳酸铯 (137mg, 0.42mmol), XantPhos (11mg, 0.02mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (11mg, 0.01mmol) 加入到无水二氧六环中 (1ml) 并抽真空, 用氮气置换, 微波反应器升温到 $140^\circ C$, 搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:10) 得到标题化合物: 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-(甲氧基)-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (226, 24mg, 0.05mmol, 36% yield)。MS Calcd: 480.19; MS Found: 481.21 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.78 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.81 (d, $J=0.8$ Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.41 (dd, $J=10.0, 3.2$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=9.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.94 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.94-0.75 (m, 2H), 0.70-0.47 (m, 2H)。

[1782] 实施例227

[1783] N-乙氧基-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1785] 步骤1: 称取N-(5-溴-4-氟-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (96-b, 6g, 18.34mmol), 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊烷 (4.6g, 27.51mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1.3g, 1.8mmol), 磷酸钾 (11.7g, 55mmol) 到250ml单口瓶中, 加入1,4-dioxane (90ml) 与

水(15ml),氮气置换三次,110℃反应6小时。TLC监测反应结束,将反应液减压浓缩至干,拌样柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1),得N-(4-氟-5-异丙基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(227-a,4.3g,13.7mmol,74.8%Yield)。

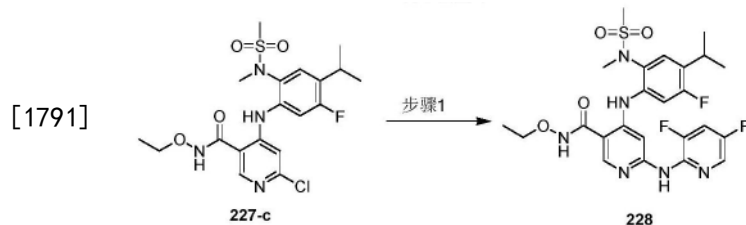
[1786] 步骤2:称取N-(4-氟-5-异丙基-2-硝基苯基)-N-甲基甲磺酰胺(227-a,4.3g,13.7mmol),10%钨碳(0.5g)到250ml单口瓶中,加入甲醇(80ml),氢气置换三次,室温反应4小时。TLC监测反应结束,将反应液抽滤,滤液减压浓缩得N-[2-氨基-4-氟-5-异丙基苯基]-N-甲基甲磺酰胺(227-b,3.3g,11.4mmol,76.2%Yield)。MS Calcd:260.3;MS Found:261.71([M+H]⁺)。

[1787] 步骤3:称取N-[2-氨基-4-氟-5-异丙基苯基]-N-甲基甲磺酰胺(227-b,2.6g,9.99mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,3.5g,14.98mmol)到100ml双口瓶中,加入无水DMA(40ml),氮气置换三次,然后在冰浴下慢慢滴加LiHMDS(39.95ml,40mmol),滴加完后撤去冰水浴,室温反应2小时。TLC监测反应结束,将反应液加饱和氯化铵水溶液淬灭,EA萃取,有机相再用水反洗2次后减压浓缩至干,拌样柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(227-c,2.98g,58mmol,58.3%Yield)。MS Calcd:458.9;MS Found:459.24([M+H]⁺)。

[1788] 步骤4:称取6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(227-c,120mg,0.26mmol),6-氟-2-甲基吡啶-3-胺(49.5mg,39mmol),Pd₂(dba)₃(47.6mg,0.052mmol),XantPhos(60.2mg,0.109mmol),Cs₂CO₃(254.1mg,0.8mmol),最后在加入1,4-二氧六环(2ml),氮气置换3次,微波140℃反应3.5小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,高效薄层色谱制备板分离纯化,展开剂DCM:MeOH=20:1,得标题化合物:N-乙氧基-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(227,63mg,0.114mmol,43.9%Yield)。MS Calcd:548.6;MS Found:549.18([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.53(s,1H),9.97(s,1H),8.58(s,1H),8.18(s,1H),8.07(t,J=8.0Hz,1H),7.46(d,J=8.0Hz,1H),7.31(d,J=12.0Hz,1H),6.94(dd,J=8.4,3.2Hz,1H),6.56(s,1H),3.91(q,J=7.2Hz,2H),3.16(s,3H),3.13-3.10(m,4H),2.34(s,3H),1.36-1.10(m,9H)。

[1789] 实施例228

[1790] 6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺

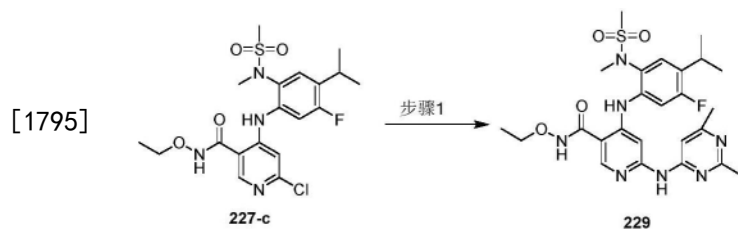


[1792] 步骤1:6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(227-c,120mg,0.26mmol),3,5-二氟吡啶-2-胺(51mg,0.39mmol),Pd₂(dba)₃(47.6mg,0.052mmol),XantPhos(60.2mg,0.109mmol),Cs₂CO₃(254.1mg,0.8mmol),最后在加入1,4-二氧六环(2ml),氮气置换3次,微波140℃反应3.5小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干后,高效薄层色谱制备板分离纯化,展开剂DCM:MeOH=20:

1,得标题化合物:6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(228,59mg,0.106mmol,40.8%Yield)。MS Calcd: 552.18;MS Found:553.20 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.93 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.19-3.15 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 1.43-1.13 (m, 9H)。

[1793] 实施例229。

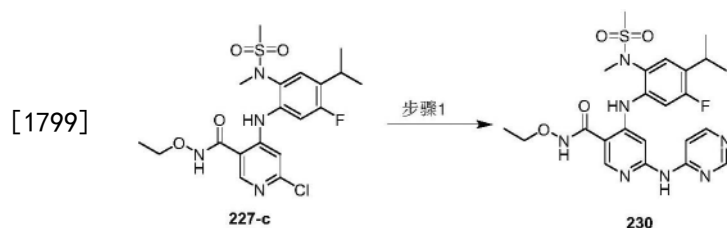
[1794] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺



[1796] 步骤1:6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(227-c,120mg,0.26mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-氨基(48mg,0.39mmol), $Pd_2(dba)_3$ (47.6mg,0.052mmol),XantPhos(60.2mg,0.109mmol), CS_2CO_3 (254.1mg,0.8mmol),最后在加入1,4-二氧六环(2ml),氮气置换3次,微波140℃反应3.5小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干后,高效薄层色谱制备板分离纯化,展开剂DCM:MeOH=20:1,得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(229,86mg,0.158mmol,60.6%Yield)。MS Calcd: 545.22;MS Found:546.23 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.94 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.18-3.15 (m, 4H), 3.12 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.40-1.17 (m, 9H)。

[1797] 实施例230

[1798] N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(吡啶-4-氨基)烟酰胺

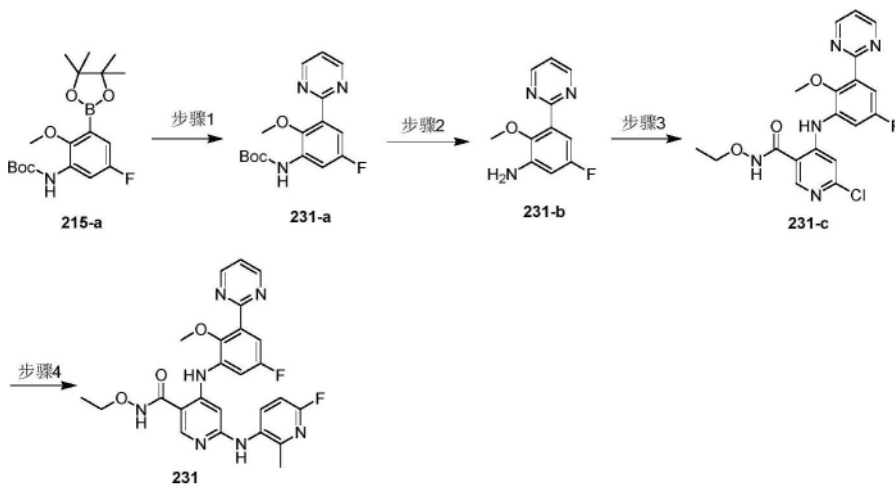


[1800] 步骤1:6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)烟酰胺(227-c,120mg,0.26mmol),4-氨基吡啶(37mg,0.39mmol), $Pd_2(dba)_3$ (47.6mg,0.052mmol),XantPhos(60.2mg,0.109mmol), CS_2CO_3 (254.1mg,0.8mmol),最后在加入1,4-二氧六环(2ml),氮气置换3次,微波140℃反应3.5小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干后,高效薄层色谱制备板分离纯化,展开剂DCM:MeOH=20:1,得标题化合物:N-乙氧基-4-((5-氟-4-异丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-(吡啶-4-氨基)烟酰胺

基)烟酰胺(230,72mg,0.139mmol,53.7%Yield)。MS Calcd:517.19;MS Found:518.21 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (401MHz,DMSO- d_6) δ 11.69 (s,1H),10.22 (s,1H),10.10 (s,1H),8.51 (d,J=4.8Hz,2H),8.38 (s,1H),8.32 (s,1H),7.53-7.46 (m,2H),7.01 (t,J=4.8Hz,1H),3.95 (q,J=7.2Hz,2H),3.18-3.16 (m,4H),3.14 (s,3H),1.28-1.11 (m,9H)。

[1801] 实施例231

[1802] N-乙基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[1803] 步骤1:称取叔丁基(5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环-2-基)苯基)氨基甲酸酯(215-a,300mg,0.82mmol),2-溴嘧啶(169.5mg,1.07mmol),pd(dppf)Cl₂(59.9mg,0.08mmol),磷酸钾(522.3mg,2.5mmol)到50ml单口瓶中,加入1,4-dioxane(6ml)和水(1.5ml),氮气置换三次,80℃反应4小时。取样检测反应结束,将反应液减压浓缩至干,柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1~3:1),得叔丁基(5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基甲酸酯(231-a,216mg,0.6mmol,74.3%Yield)。MS Calcd:319.13;MS Found:320.14。

[1805] 步骤2:称取叔丁基(5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基甲酸酯(231-a,216mg,0.6mmol)到25ml单口瓶中,加入DCM(3ml)和TFA(1ml),室温搅拌2小时。取样检测反应结束,将反应液减压浓缩至干,加饱和碳酸钠溶液中和,乙酸乙酯萃取,有机相除水后减压浓缩至干,得5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯胺(231-b,122mg,0.6mmol,82.3%Yield)。MS Calcd:219.08;MS Found:220.11、261.13。

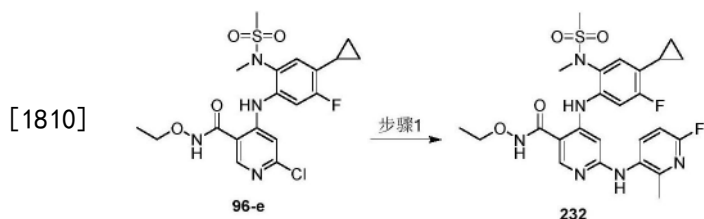
[1806] 步骤3:称取5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯胺(231-b,63mg,0.29mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,102mg,0.43mmol)到25ml双口瓶中,加入无水THF(3ml),氮气置换三次,冰浴下加入LiHMDS(0.9mmol,0.87ml),室温反应2小时。TLC监测反应结束,将反应液用饱和氯化铵溶液淬灭,EA萃取,有机相减压浓缩至干后拌样柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(231-c,66mg,0.2mmol,54.5%Yield)。

[1807] 步骤4:称取6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(231-c,66mg,0.2mmol),6-氟-2-甲基吡啶-3-胺(30mg,0.24mmol),Pd₂(dba)₃(18.5mg,0.032mmol),XantPhos(58.6mg,0.064mmol),Cs₂CO₃(156.4mg,0.5mmol),最后在加入1,4-二氧六环(1ml),氮气置换3次,微波140℃反应3.5小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤

液于40℃减压浓缩至干,高效薄层色谱制备板分离纯化,展开剂DCM:MeOH=20:1,得标题化合物:N-乙基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(231,58mg,0.114mmol,71.4%Yield)。MS Calcd:507.18;MS Found:508.25([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.60(s,1H),10.25(s,1H),8.97(d,J=4.8Hz,2H),8.65(s,1H),8.22(s,1H),8.09(t,J=8.4Hz,1H),7.55(t,J=4.8Hz,1H),7.47(dd,J=10.0,3.2Hz,1H),7.21(dd,J=9.2,3.2Hz,1H),6.96(dd,J=8.8,3.2Hz,1H),6.72(s,1H),3.92(q,J=7.2Hz,2H),3.70(s,3H),2.36(s,3H),1.20(t,J=7.2Hz,3H)。

[1808] 实施例232

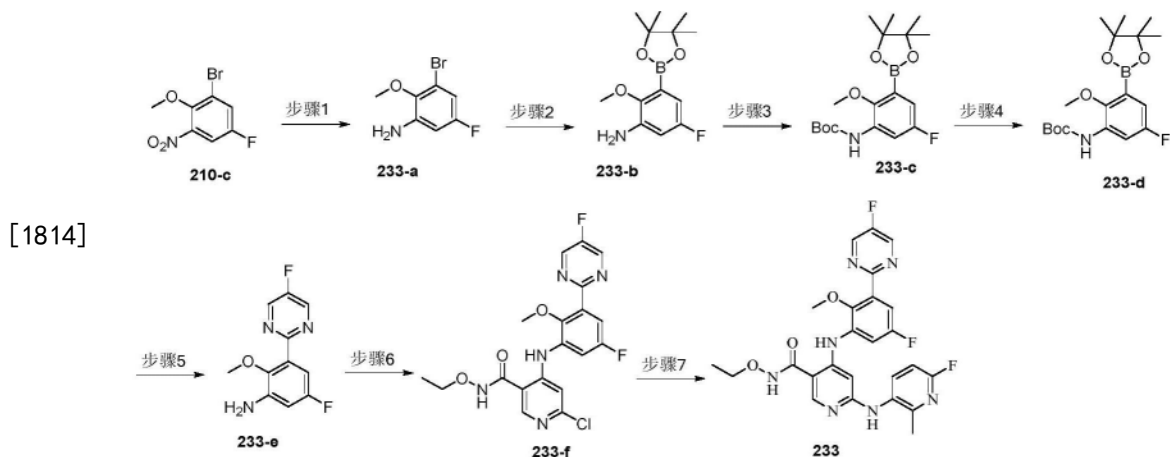
[1809] 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[1811] 步骤1:称取6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(96-e,70mg,0.15mmol),3,5-二氟吡啶-2-胺(30mg,0.23mmol),Pd₂(dba)₃(28.1mg,0.032mmol),XantPhos(35.5mg,0.064mmol),Cs₂CO₃(149.7mg,0.5mmol),最后在加入1,4-二氧六环(1ml),氮气置换3次,微波140℃反应3.5小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,板层析分离纯化,展开剂DCM:MeOH=20:1,得标题化合物:4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(232,56mg,0.11mmol,66.4%Yield)。MS Calcd:546.19;MS Found:547.20([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.51(s,1H),9.94(s,1H),8.55(s,1H),8.17(s,1H),8.07(t,J=8.0Hz,1H),7.30(d,J=12.0Hz,1H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),6.94(dd,J=8.4,3.6Hz,1H),6.51(s,1H),3.91(q,J=7.2Hz,2H),3.12(s,3H),3.09(s,3H),2.34(s,3H),2.04-1.97(m,1H),1.20(t,J=7.2Hz,3H),1.00-0.95(m,2H),0.83-0.64(m,2H)。

[1812] 实施例233

[1813] N-乙氧基-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺



[1815] 步骤1:称取1-溴-5-氟-2-甲氧基-3-硝基苯(210-c,4g,18.26mmol),铁粉(5.11g,91.32mmol),氯化铵(9.77g,182.6mmol)到250ml单口瓶中,加入乙醇(100ml)与水(20ml),85℃反应4小时,TLC监测反应结束。将反应液抽滤,滤液加水与乙酸乙酯萃取,有机相无水硫酸钠除水,减压浓缩至干得3-溴-5-氟-2-甲氧基苯胺(233-a,3.54g,16.23mmol,89% yield)。

[1816] 步骤2:称取3-溴-5-氟-2-甲氧基苯胺(233-a,3.54g,16.23mmol),双联硼酸频那醇酯(6.16g,24.35mmol),乙酸钾(4.77g,48.69mmol),Pd(dppf)·CH₂Cl₂(1.32g,1.62mmol)至250ml单口瓶中,加入1,4-dioxane(90ml),氮气置换三次,110℃反应8小时。TLC监测原料反应不再减少,将反应液拌样过柱纯化(PE:EA=5:1),得5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧杂硼烷-2-基)苯胺(233-b,2.3g,8.61mmol,53.04%)。MS Calcd:267.14;MS Found:268.23。

[1817] 步骤3:称取2-(5-氟-2-甲氧基-3-氨基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环烷(233-b,2.3g,8.61mmol),(Boc)₂(2.44g,11.20mmol)到100ml单口瓶中,加入乙醇(20ml),60℃反应5小时。TLC监测反应结束,将反应液加水与乙酸乙酯萃取,有机相除水,减压浓缩至干,得叔丁基(5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环-2-基)苯基)氨基甲酸酯(233-c,2.5g,6.81mmol,80.67% yield)。MS Calcd:367.20;MS Found:267.23、312.33。

[1818] 步骤4:称取叔丁基(5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环-2-基)苯基)氨基甲酸酯(233-c,300mg,0.82mmol),2-氯-5-氟嘧啶(130mg,0.98mmol),磷酸钾(544.1mg,2.5mmol)到50ml单口瓶中,加入1,4-dioxane(6ml)和水(1.5ml),氮气置换三次,110℃反应4小时。取样检测反应结束,将反应液减压浓缩至干,柱层析分离纯化(PE:EA=10:1~3:1),得N-[5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基]氨基甲酸叔丁酯(233-d,226mg,0.6mmol,73.8% Yield)。MS Calcd:337.12;MS Found:282.12

[1819] 步骤5:称取N-[5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基]氨基甲酸叔丁酯(233-d,226mg,0.6mmol)到25ml单口瓶中,加入DCM(3ml)和TFA(1ml),室温搅拌2小时。取样检测反应结束,将反应液减压浓缩至干,加饱和碳酸钠溶液中和,乙酸乙酯萃取,有机相除水后减压浓缩至干,得5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯胺(233-e,122mg,0.5mmol,69.1% Yield)。MS Calcd:237.07;MS Found:238.08、279.08

[1820] 步骤6:称取5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯胺(233-e,100mg,0.42mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,148.1mg,0.63mmol)到25ml双口瓶中,加入无水THF(3ml),氮气置换三次,冰浴下加入LiHMDS(1.3mmol,1.26ml),室温反应2小时。TLC监测反应结束,将反应液用饱和氯化铵溶液淬灭,EA萃取,有机相减压浓缩至干后拌样柱层析分离纯化(PE:EA=1:1),得6-氯-N-乙氧基-4-{[5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基]氨基}吡啶-3-甲酰胺(233-f,152mg,0.3mmol,74.8% Yield)。

[1821] 步骤7:称取6-氯-N-乙氧基-4-{[5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基]氨基}吡啶-3-甲酰胺(233-f,82mg,0.19mmol),6-氟-2-甲基吡啶-3-胺(35.6mg,0.28mmol),Pd₂(dba)₃(34.5mg,0.038mmol),XantPhos(43.5mg,0.076mmol),Cs₂CO₃(183.9mg,0.6mmol),最后在加入1,4-二氧六环(1ml),氮气置换3次,微波140℃反应3.5小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,板层析分离纯化,展开剂DCM:MeOH=20:1,得目标

化合物N-乙氧基-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺 (233, 62mg, 0.117mmol, 62.7% Yield)。MS Calcd: 525.17; MS Found: 526.23 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.61 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.07 (d, J=0.8Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (dd, J=10.0, 3.2Hz, 1H), 7.20 (dd, J=9.2, 3.2Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.4, 3.2Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.92 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1822] 实施例234

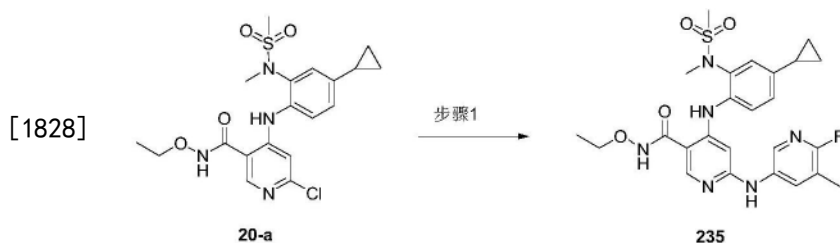
[1823] 6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺



[1825] 步骤1: 称取6-氯-N-乙氧基-4-[[5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基]氨基]吡啶-3-甲酰胺 (233-f, 70mg, 0.16mmol), 3,5-二氟吡啶-2-胺 (31.3mg, 0.24mmol), Pd2(dba)3 (29.4mg, 0.032mmol), xantphos (37.2mg, 0.064mmol), Cs2CO3 (157mg, 0.48mmol), 最后在加入1,4-二氧六环 (1ml), 氮气置换3次, 微波140℃反应3.5小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 板层析分离纯化, 展开剂DCM:MeOH=20:1, 得目标化合物: 6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺 (234, 58mg, 0.109mmol, 68.2% Yield)。MS Calcd: 529.15; MS Found: 530.18 ($[M+H]^+$)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.61 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.07 (d, J=0.8Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.48 (dd, J=10.0, 3.2Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.8, 3.2Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.8, 3.6Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.92 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1826] 实施例235

[1827] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺

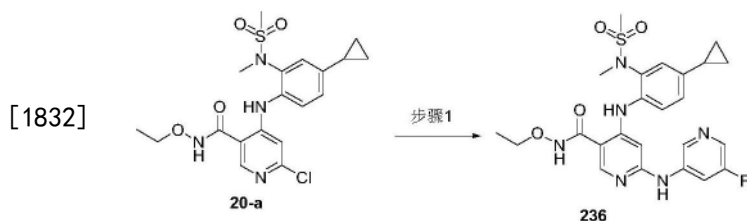


[1829] 步骤1: 向10ml微波管中依次加入6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (20-a, 100mg, 0.23mmol), 6-氟-5-甲基吡啶-3-胺 (43.1mg, 0.34mmol), Pd2(dba)3 (20.9mg, 0.023mmol), XantPhos (26.4mg, 0.046mmol), Cs2CO3 (222.7mg, 0.69mmol) 和1,4-Dioxane (4ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下140℃微波搅拌3

小时。LCMS监控,反应完全。反应液降至室温,加入10ml甲醇稀释,硅藻土过滤,滤饼用3*10ml甲醇洗涤。收集滤液,减压旋干,粗品Prep-TLC (DCM:MeOH=15:1) 纯化得标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺 (235, 46.0mg, 0.1mmol, 34.2% yield), MS Calcd: 528.20; MS Found: 529.23 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (t, J=2.0Hz, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.92 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.03-0.97 (m, 2H), 0.75-0.68 (m, 2H).

[1830] 实施例236

[1831] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰氨基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[1833] 步骤1:向10ml微波管中依次加入6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (20-a, 100mg, 0.23mmol), 5-氟吡啶-3-胺 (38.4mg, 0.34mmol), Pd₂(dba)₃ (20.9mg, 0.023mmol), XantPhos (26.4mg, 0.046mmol), Cs₂CO₃ (222.7mg, 0.69mmol) 和1,4-dioxane (4ml), 氮气置换3次,并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控,反应完全。反应液降至室温,加入10ml甲醇稀释,硅藻土过滤,滤饼用3*10ml甲醇洗涤。收集滤液,减压旋干,粗品经高效薄层色谱制备板 (DCM:MeOH=15:1) 纯化得标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰氨基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((5-氟吡啶-3-基)氨基)烟酰胺 (236, 85.0mg, 0.16mmol, 65.6% yield), MS Calcd: 514.18; MS Found: 515.20 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.43 (t, J=2.0Hz, 1H), 8.35-8.29 (m, 2H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.94 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.04-0.96 (m, 2H), 0.76-0.69 (m, 2H).

[1834] 实施例237

[1835] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰氨基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-3-基)氨基)烟酰胺

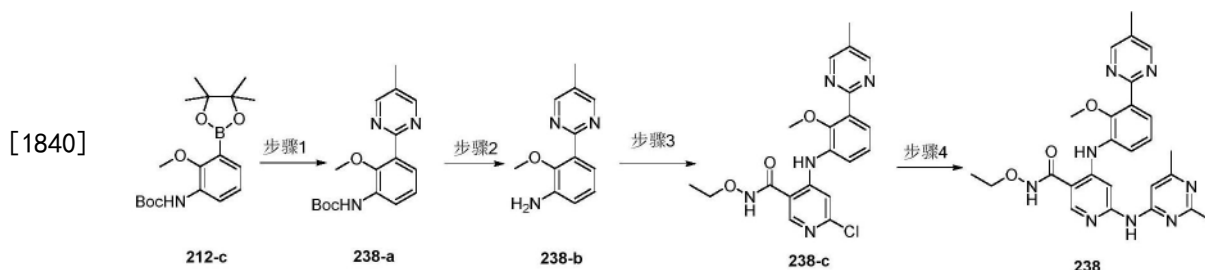


[1837] 步骤1:向10ml微波管中依次加入6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰胺)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (20-a, 100mg, 0.23mmol), 6-氟吡啶-3-胺 (38.4mg, 0.34mmol), Pd₂(dba)₃ (20.9mg, 0.023mmol), XantPhos (26.4mg, 0.046mmol), Cs₂CO₃ (222.7mg, 0.69mmol) 和1,4-dioxane (4ml), 氮气置换3次,并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控,反应完全。反应液降至室温,加入10ml甲醇稀释,硅藻土过滤,滤饼用3*10ml甲醇洗涤。收集滤液,减压旋干,粗品经高效薄层色谱制备板 (DCM:MeOH=15:1) 纯化得标题化合物: 4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰氨基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-3-基)氨基)烟酰胺 (237, 85.0mg, 0.16mmol, 65.6% yield), MS Calcd: 514.18; MS Found: 515.20 ([M+H]⁺). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.43 (t, J=2.0Hz, 1H), 8.35-8.29 (m, 2H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.94 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.04-0.96 (m, 2H), 0.76-0.69 (m, 2H).

基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a,100mg,0.23mmol),5-氟吡啶-3-胺(38.4mg,0.34mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20.9mg,0.023mmol),Xantphos(26.4mg,0.046mmol), Cs_2CO_3 (222.7mg,0.69mmol)和1,4-dioxane(4ml),氮气置换3次,并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时.LCMS监控,反应完全.反应液降至室温,加入10ml甲醇稀释,硅藻土过滤,滤饼用3*10ml甲醇洗涤.收集滤液,减压旋干,粗品Prep-TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化得标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基甲磺酰氨基)苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((6-氟吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(237,90.0mg,0.17mmol,71.3%yield),MS Calcd:514.18;MS Found:515.30([M+H]).¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.56(s,1H),9.65(s,1H),9.27(s,1H),8.41-8.40(m,1H),8.26(s,1H),8.22-8.17(m,1H),7.38(d,J=8.4Hz,1H),7.30(d,J=2.0Hz,1H),7.15-7.05(m,2H),6.29(s,1H),3.93(q,J=7.2Hz,2H),3.14(s,3H),3.09(s,3H),2.01-1.95(m,1H),1.22(t,J=7.2Hz,3H),1.03-0.96(m,2H),0.75-0.69(m,2H).

[1838] 实施例238

[1839] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



[1841] 步骤1:在100mL单口瓶中依次加入(2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(212-c,700mg,2.00mmol),2-氯-5-甲基嘧啶(386mg,3.00mmol),无水碳酸钾(831mg,6.00mmol),Pd(dppf)Cl₂(146mg,0.2mmol)和Dioxane(10ml),H₂O(2ml),氮气置换三次,并在氮气保护下,110℃搅拌回流3小时.TLC监控反应已完全.反应液过滤,滤液加入30ml饱和食盐水,3*30ml乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,有机相减压旋干.快速柱层析纯化(EA:PE=0to 30%in 30min)得(2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(238-a,460mg,1.40mmol,69.1%yield).MS Calcd:315.16;MS Found:316.16([M+H]⁺).

[1842] 步骤2:在50mL单口瓶中加入(2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(238-a,460mg,1.40mmol),后依次加入二氯甲烷(5ml),盐酸二氧六环溶液(4M)(5ml),室温搅拌2小时,TLC监控反应完全.反应液减压旋干得2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯胺(238-b,260mg,1.20mmol,89.8%yield).MS Calcd:215.11;MS Found:216.12([M+H]⁺).

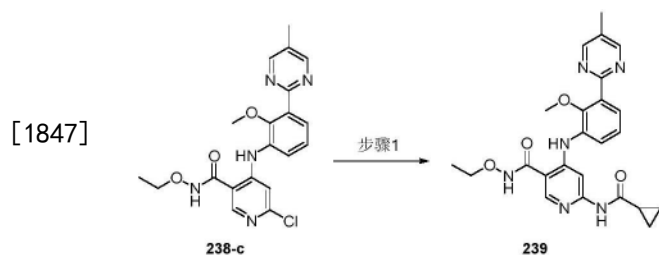
[1843] 步骤3:在100ml单口瓶中依次加入2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯胺(238-b,260mg,1.20mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(int-2,283mg,1.20mmol)和DMA(10ml),冰浴下缓慢加入LiHMDS(6ml,6.00mol)(1M in THF),撤去冰浴,室温搅拌2小时,LCMS监控原料无剩余.冰浴下向反应液加入6ml稀HCl(1M)淬灭反应,加入40ml饱和NaCl稀释,100mlEA萃取,有机相3*30ml饱和NaCl洗涤.收集有机相,无水NaSO₄干燥,减压旋干.粗品快速柱层析纯化(DCM:MeOH=0to 10%in 30min),得6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(238-c,220mg,0.5mmol,43.6%yield).MS Calcd:413.13;MS

Found: 314.12 ($[M+H]^+$).

[1844] 步骤4: 向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (238-c, 50mg, 0.12mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺 (14.8mg, 0.12mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11.1mg, 0.012mmol), Xantphos (14.0mg, 0.024mmol), Cs_2CO_3 (118.1mg, 0.36mmol) 和1,4-dioxane (2ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控, 反应完全。反应液降至室温, 加入5ml甲醇稀释, 硅藻土过滤, 滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液, 减压旋干, 粗品经高效薄层色谱制备板 (DCM:MeOH=15:1) 纯化得标题化合物: 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (238, 35.0mg, 55.2% yield), MS Calcd: 500.23; MS Found: 501.22 ($[M+H]^+$). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.30 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.95 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H).

[1845] 实施例239

[1846] 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺

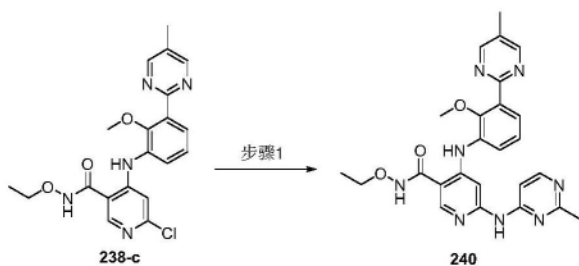


[1848] 步骤1: 向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (N210874-035d, 50mg, 0.12mmol), 环丙甲酰胺 (10.2mg, 0.12mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11.1mg, 0.012mmol), Xantphos (14.0mg, 0.024mmol), Cs_2CO_3 (118.1mg, 0.36mmol) 和1,4-dioxane (2ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控, 反应完全。反应液降至室温, 加入5ml甲醇稀释, 硅藻土过滤, 滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液, 减压旋干, 粗品经高效薄层色谱制备板 (DCM:MeOH=20:1) 纯化得标题化合物: 6-(环丙甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (239, 40.0mg, 70.5% yield). MS Calcd: 462.20; MS Found: 463.18 ($[M+H]^+$). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.79 (d, J=0.8Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.25 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.95 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.81-0.75 (m, 2H), 0.65-0.58 (m, 2H).

[1849] 实施例240

[1850] N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)-6-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺

[1851]

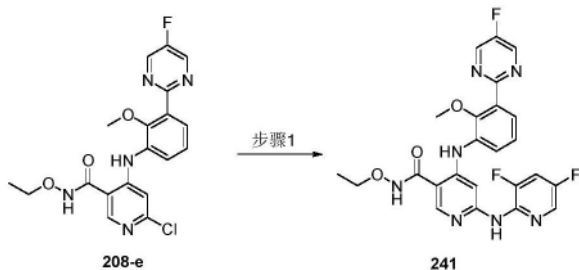


[1852] 步骤1:向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (238-c, 50mg, 0.12mmol), 2-甲基嘧啶-4-胺 (13.1mg, 0.12mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.1mg, 0.012mmol), Xantphos (14.0mg, 0.024mmol), Cs_2CO_3 (118.1mg, 0.36mmol) 和1,4-dioxane (2ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS 监控, 反应完全。反应液降至室温, 加入5ml甲醇稀释, 硅藻土过滤, 滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液, 减压旋干, 粗品Prep-TLC (DCM:MeOH=20:1) 纯化得标题化合物N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)-6-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺 (240, 35.0mg, 56.7% yield), MS Calcd: 486.21; MS Found: 487.30 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.72 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.79 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.31 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.96 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

[1853] 实施例241

[1854] 6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺

[1855]

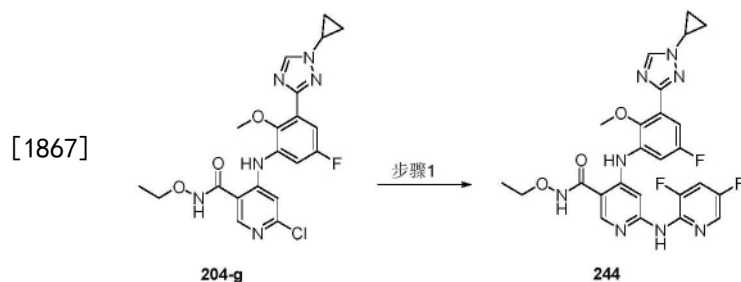


[1856] 步骤1:将6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺 (208-e, 110mg, 0.27mmol), 2-氨基-3,5-二氟吡啶 (44mg, 0.36mmol), 碳酸铯 (195mg, 0.6mmol), XantPhos (25mg, 0.04mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg, 0.029mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换3次, 升温到140℃, 置于微波反应器中搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 制备型TLC纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得标题化合物: 6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺 (241, 50mg, 0.09mmol, 37% yield). MS Calcd: 511.16; MS Found: 512.4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.04 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.42 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.94 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

[1857] 实施例242

[1858] 6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)

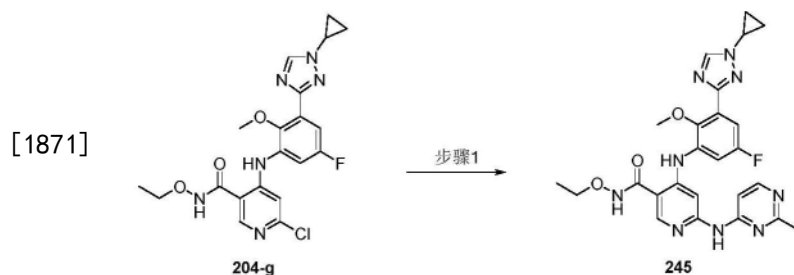
二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1868] 步骤1:将6-氯-4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (204-g, 115mg, 0.26mmol), 2-氨基-3,5-二氟吡啶 (33mg, 0.26mmol), 碳酸铯 (251mg, 0.78mmol), XantPhos (22mg, 0.04mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 140°C , 置于微波反应器中搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得到标题化合物: 4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (244, 40mg, 0.1mmol, 29% yield)。MS Calcd: 540.18; MS Found: 541.27 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.73 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (dd, J=10.0, 3.2Hz, 1H), 7.31 (dd, J=9.2, 3.2Hz, 1H), 3.96 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.20-1.18 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H)。

[1869] 实施例245

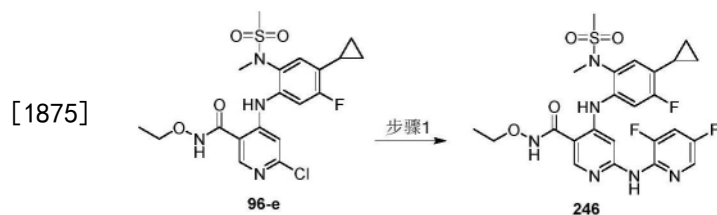
[1870] 4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺



[1872] 步骤1:将6-氯-4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺 (204-g, 120mg, 0.27mmol), 2-甲基-4-氨基嘧啶 (29mg, 0.27mmol), 碳酸铯 (262mg, 0.8mmol), XantPhos (22mg, 0.04mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol) 加入到无水二氧六环中 (2ml) 并抽真空, 用氮气置换, 升温到 140°C , 置于微波反应器中搅拌3小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 高效薄层色谱制备板纯化 (MeOH:DCM=1:20) 得到标题化合物: 4-((3-(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5-氟-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基-6-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)烟酰胺 (245, 30mg, 0.1mmol, 22% yield)。MS Calcd: 519.21; MS Found: 520.21 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.53 (dd, J=10.0, 3.2Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 3.98 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.20-1.17 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H)。

[1873] 实施例246

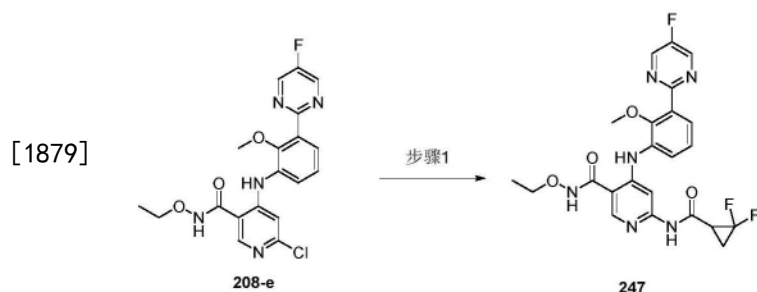
[1874] 4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺



[1876] 步骤1:称取6-氯-4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(96-e,70mg,0.15mmol),3,5-二氟吡啶-2-胺(30mg,0.23mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28.1mg,0.032mmol),XantPhos(35.5mg,0.064mmol), Cs_2CO_3 (149.7mg,0.5mmol),最后再加入1,4-二氧六环(1ml),氮气置换3次,微波140℃反应3.5小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,高效薄层色谱制备板分离纯化,展开剂DCM:MeOH=20:1,得标题化合物4-((4-环丙基-5-氟-2-(N-甲基甲磺酰胺基)苯基)氨基)-6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(246,28mg,0.055mmol,33.2%Yield)。MS Calcd:550.16; MS Found:551.17 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.63(s,1H),10.11(s,1H),9.41(s,1H),8.29(s,1H),8.08(d,J=2.4Hz,1H),7.94(ddd,J=10.8,8.4,2.4Hz,1H),7.55(s,1H),7.40(d,J=12.0Hz,1H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),3.93(q,J=7.2Hz,2H),3.14(s,3H),3.10(s,3H),2.17-1.99(m,1H),1.21(t,J=7.2Hz,3H),1.01-0.96(m,2H),0.82-0.77(m,2H)。

[1877] 实施例247

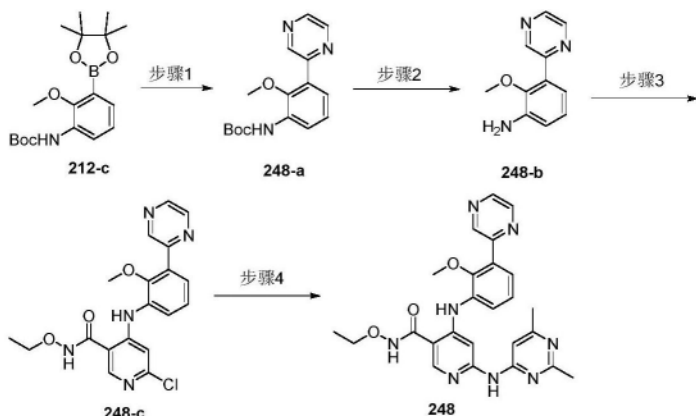
[1878] 6-(2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺



[1880] 步骤1:向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(208-e,50mg,0.12mmol),2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺(29.0mg,0.24mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.0mg,0.012mmol),Xantphos(13.8mg,0.024mmol), Cs_2CO_3 (117mg,0.36mmol)和Dioxane(2ml),氮气置换3次,并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控,反应完全。反应液降至室温,加入5ml甲醇稀释,硅藻土过滤,滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液,减压旋干,粗品Prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化得标题化合物:6-(2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(247,18mg,30.0%yield),MS Calcd:502.16;MS Found:503.14 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.80(s,1H),11.02(s,1H),10.16(s,1H),9.04(s,2H),8.42(s,1H),8.02(s,1H),7.61-7.53(m,1H),7.50-7.44(m,1H),7.29(t,J=8.0Hz,1H),3.96(q,J=7.2Hz,2H),3.67(s,3H),2.03-1.96(m,1H),3.00-2.92(m,1H),2.03-1.96(m,2H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

[1881] 实施例248

[1882] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



[1884] 步骤1:在100mL单口瓶中依次加入(2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(212-c,300mg,0.86mmol),2-溴吡嗪(204mg,1.3mmol),无水碳酸钾(356mg,2.6mmol),Pd(dppf)Cl₂(62mg,0.086mmol)和Dioxane(10ml),H₂O(2ml),氮气置换三次,并在氮气保护下,110℃搅拌回流3小时.TLC监控反应已完全.反应液过滤,滤液加入30ml饱和食盐水,3*30ml乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,有机相减压旋干.快速柱层析纯化(EA:PE=0to 20%in 30min)得(2-甲氧基-3-(吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(248-a,230mg,0.8mmol,88%yield).MS Calcd:301.14;MS Found:302.1([M+H]⁺).

[1885] 步骤2:在50mL单口瓶中加入(2-甲氧基-3-(吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(248-a,230mg,0.8mmol),后依次加入二氯甲烷(5ml),盐酸二氧六环溶液(4M)(5ml),室温搅拌2小时,TLC监控反应完全.反应液减压旋干得2-甲氧基-3-(吡嗪-2-基)苯胺(248-b,170mg,0.8mmol,86.4%yield).MS Calcd:201.09;MS Found:202.12([M+H]⁺).

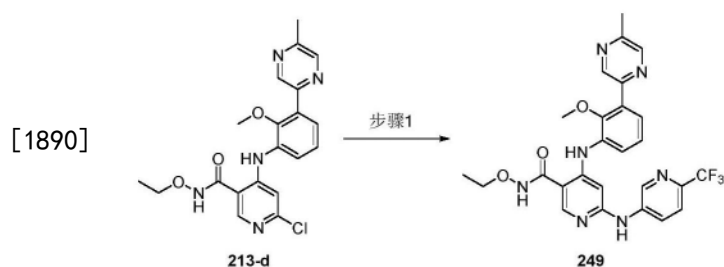
[1886] 步骤3:在100ml单口瓶中依次加入2-甲氧基-3-(吡嗪-2-基)苯胺(248-b,120mg,0.4mmol),4,6-二氯-N-乙氧基吡啶-3-甲酰胺(112mg,0.44mmol)和DMA(5ml),冰浴下缓慢加入LiHMDS(2.1ml,2.10mol)(1M in THF),撤去冰浴,室温搅拌2小时,LCMS监控原料无剩余.冰浴下向反应液加入3ml稀HCl(1M)淬灭反应,加入30ml水稀释,3*30mlEA萃取,合并有机相,3*20ml饱和NaCl洗涤.收集有机相,无水NaSO₄干燥,减压旋干.粗品快速柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=0to 60%in 30min),得6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(248-c,140mg,0.3mmol,81%yield).MS Calcd:399.11;MS Found:400.12([M+H]⁺).

[1887] 步骤4:向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(248-c,100mg,0.25mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(46mg,0.37mmol),Pd₂(dba)₃(22.8mg,0.025mmol),Xantphos(28.9mg,0.050mmol),Cs₂CO₃(243mg,0.7mmol)和Dioxane(3ml),氮气置换3次,并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时.LCMS监控,反应完全.反应液降至室温,加入5ml甲醇稀释,硅藻土过滤,滤饼3*5ml甲醇洗涤.收集滤液,减压旋干,粗品Prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化得标题化合物6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(248,67mg,54.6%yield),MS

Calcd:486.21;MS Found:487.24 ($[M+H]^+$). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.72 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.09 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.79 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.96 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[1888] 实施例249

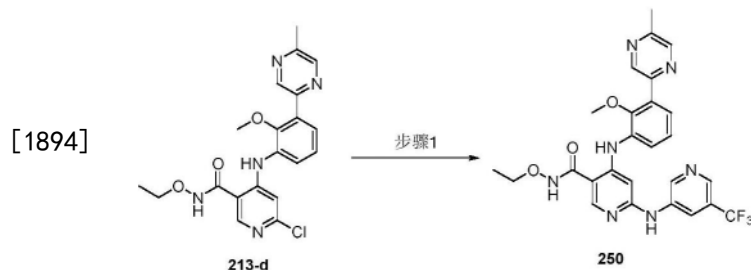
[1889] N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[1891] 步骤1:向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (213-d, 50mg, 0.12mmol), 6-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (29.4mg, 0.18mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11.1mg, 0.012mmol), XantPhos (14.0mg, 0.024mmol), CS_2CO_3 (118mg, 0.36mmol) 和Dioxane (2ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控, 反应完全。反应液降至室温, 加入5ml甲醇稀释, 硅藻土过滤, 滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液, 减压旋干, 粗品Prep-TLC (DCM:MeOH=20:1) 纯化得标题化合物:N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺 (249, 20mg, 30% yield), MS Calcd:539.19;MS Found:540.44 ($[M+H]^+$). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.97 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J=1.6, 0.8$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.97 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[1892] 实施例250

[1893] N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺

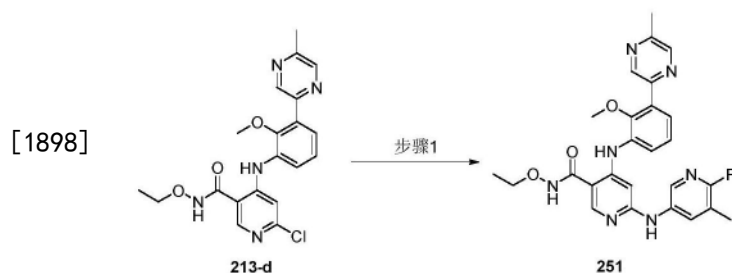


[1895] 步骤1:向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (213-d, 50mg, 0.12mmol), 5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (29.4mg, 0.18mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11.1mg, 0.012mmol), Xantphos (14.0mg, 0.024mmol), CS_2CO_3 (118mg, 0.36mmol) 和Dioxane (2ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监

控,反应完全。反应液降至室温,加入5ml甲醇稀释,硅藻土过滤,滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液,减压旋干,粗品Prep-TLC (DCM:MeOH=20:1) 纯化得标题化合物:N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺 (250, 40mg, 61% yield), MS Calcd: 539.19; MS Found: 540.18 ([M+H]). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.97 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.81-8.79 (m, 1H), 8.69 (dd, J=1.6, 0.4Hz, 1H), 8.45 (dd, J=2.0, 1.2Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.60 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.96 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H).

[1896] 实施例251

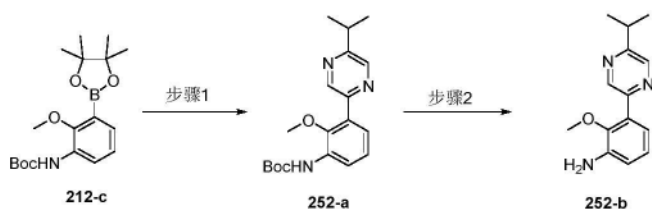
[1897] N-乙氧基-6-((6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基)-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



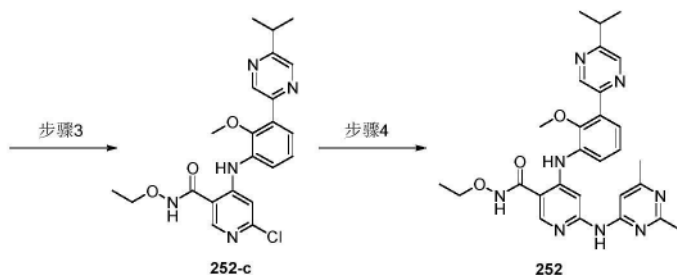
[1899] 步骤1:向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (213-d, 50mg, 0.12mmol), 6-氟-5-甲基吡啶-3-胺 (20.1mg, 0.15mmol), Pd₂(dba)₃ (11.1mg, 0.012mmol), XantPhos (14.0mg, 0.024mmol), Cs₂CO₃ (118mg, 0.36mmol) 和Dioxane (2ml), 氮气置换3次,并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控,反应完全。反应液降至室温,加入5ml甲醇稀释,硅藻土过滤,滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液,减压旋干,粗品Prep-TLC (DCM:MeOH=20:1) 纯化得标题化合物:N-乙氧基-6-((6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基)-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (251, 40mg, 66% yield), MS Calcd: 503.21; MS Found: 504.22 ([M+H]). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.96 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.68 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.34 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.95 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H).

[1900] 实施例252

[1901] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-异丙基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺



[1902]



[1903] 步骤1:在100mL单口瓶中依次加入(2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(212-c,930mg,3.7mmol),2-溴-5-异丙基吡嗪(500mg,2.49mmol),无水碳酸钾(1030mg,7.5mmol),Pd(dppf)Cl₂(181mg,0.2mmol)和Dioxane(10ml),H₂O(2ml),氮气置换三次,并在氮气保护下,110℃搅拌回流3小时.TCL监控反应已完全.反应液过滤,滤液加入30ml饱和食盐水,3*30ml乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,有机相减压旋干.快速柱层析纯化(EA:PE=0to 20%in 30min)得(3-(5-异丙基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸叔丁酯(252-a,500mg,1.45mmol,82.7%yield).MS Calcd:343.19;MS Found:344.20([M+H]⁺).

[1904] 步骤2:在50mL单口瓶中加入(3-(5-异丙基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸叔丁酯(252-a,500mg,1.45mmol),后依次加入二氯甲烷(5ml),盐酸二氧六环溶液(4M)(5ml),室温搅拌2小时,TLC监控反应完全.反应液减压旋干得3-(5-异丙基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯胺(252-b,350mg,1.4mmol,98%yield).MS Calcd:243.14;MS Found:244.20([M+H]⁺).

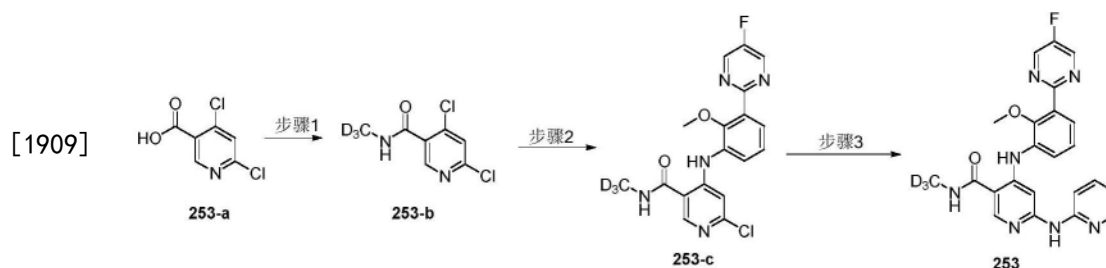
[1905] 步骤3:在100ml单口瓶中依次加入3-(5-异丙基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯胺(252-b,200mg,0.82mmol),4,6-二氯-N-乙氧基吡啶-3-甲酰胺(289mg,1.2mmol)和DMA(5ml),冰浴下缓慢加入LiHMDS(2.4ml,2.4mol)(1M in THF),撤去冰浴,室温搅拌2小时,LCMS监控原料无剩余.冰浴下向反应液加入3ml稀HCl(1M)淬灭反应,加入30ml水稀释,3*30mlEA萃取,合并有机相,3*20ml饱和NaCl洗涤.收集有机相,无水NaSO₄干燥,减压旋干.粗品快速柱层析纯化(EA:PE=0to 60%in 30min),得6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-异丙基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(252-c,190mg,52%yield).MS Calcd:441.16;MS Found:442.14([M+H]⁺).

[1906] 步骤4:向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-异丙基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(252-c,50mg,0.11mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(20.9mg,0.2mmol),Pd₂(dba)₃(10.4mg,0.011mmol),XantPhos(13.0mg,0.022mmol),Cs₂CO₃(110mg,0.3mmol)和Dioxane(2ml),氮气置换3次,并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时.LCMS监控,反应完全.反应液降至室温,加入5ml甲醇稀释,硅藻土过滤,滤饼3*5ml甲醇洗涤.收集滤液,减压旋干,粗品Prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-异丙基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(252,

15mg, 22% yield), MS Calcd: 528.26; MS Found: 529.26 ($[M+H]^+$). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.66 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 3.95 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.25-1.15 (m, 6H), 1.10-0.97 (m, 3H).

[1907] 实施例253(对照)

[1908] 4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-(甲基- d_3)-6-(吡啶-2-基氨基)烟酰胺



[1910] 步骤1: 在100ml的单口瓶中加入4,6-二氯烟酸(253-a, 300mg, 1.56mmol), 10ml DCM, 冰浴下缓慢滴加草酰氯(0.4ml, 4.7mmol), 滴加2滴DMF催化反应, 产生大量气泡。自然升至室温搅拌1hr, 取样加甲醇, TLC监控有新点产生即酰氯已反应完全。减压旋干反应液, 蒸除过量草酰氯。再加入10ml DCM, 加入氘代甲胺盐酸盐(79mg, 2.3mmol), 冰浴下滴加DIEA(1.3ml, 7.5mmol), 搅拌过夜。LCMS监控主峰为目标化合物。反应液加入20ml DCM稀释, 3*5ml饱和食盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压旋干, 粗品快速柱层析纯化(EA:PE=0 to 30% in 20min)得4,6-二氯-N-(甲基- d_3)烟酰胺(253-b, 230mg, 1.1mmol, 70% yield) MS Calcd: 207.00; MS Found: 208.01 ($[M+H]^+$).

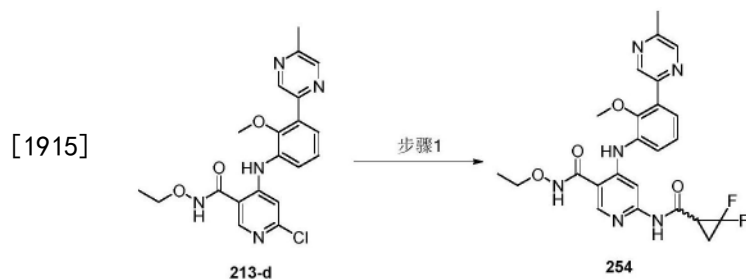
[1911] 步骤2: 在100ml单口瓶中依次加入3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯胺(208-d, 110mg, 0.5mmol), 4,6-二氯-N-(甲基- d_3)烟酰胺(253-b, 156mg, 0.75mmol)和THF(5ml), 冰浴下缓慢加入LiHMDS(1.5ml, 1.5mol)(1M in THF), 撤去冰浴, 室温搅拌2小时, LCMS监控原料无剩余。冰浴下向反应液加入3ml稀HCl(1M)淬灭反应, 加入30ml水稀释, 3*30ml EA萃取, 合并有机相, 3*20ml饱和NaCl洗涤。收集有机相, 无水NaSO₄干燥, 减压旋干。粗品快速柱层析纯化(EA:PE=0 to 60% in 30min), 得6-氯-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-(甲基- d_3)烟酰胺(253-c, 88mg, 0.2mmol, 44% yield) MS Calcd: 390.11; MS Found: 391.10 ($[M+H]^+$).

[1912] 步骤3: 向10ml微波管中依次加入6-氯-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-(甲基- d_3)烟酰胺(253-c, 70mg, 0.18mmol), 吡啶-2-胺(25.5mg, 0.3mmol), Pd₂(dba)₃(16.5mg, 0.018mmol), XantPhos(20.9mg, 0.036mmol), Cs₂CO₃(176mg, 0.5mmol)和Dioxane(2ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控, 反应完全。反应液降至室温, 加入5ml甲醇稀释, 硅藻土过滤, 滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液, 减压旋干, 粗品Prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化得标题化合物4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-(甲基- d_3)-6-(吡啶-2-基氨基)烟酰胺(253, 30mg, 36.4% yield), MS Calcd: 448.19; MS Found: 449.21 ($[M+H]^+$). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72

(d, J=8.0Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.32 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.87 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.70 (s, 3H) .

[1913] 实施例254

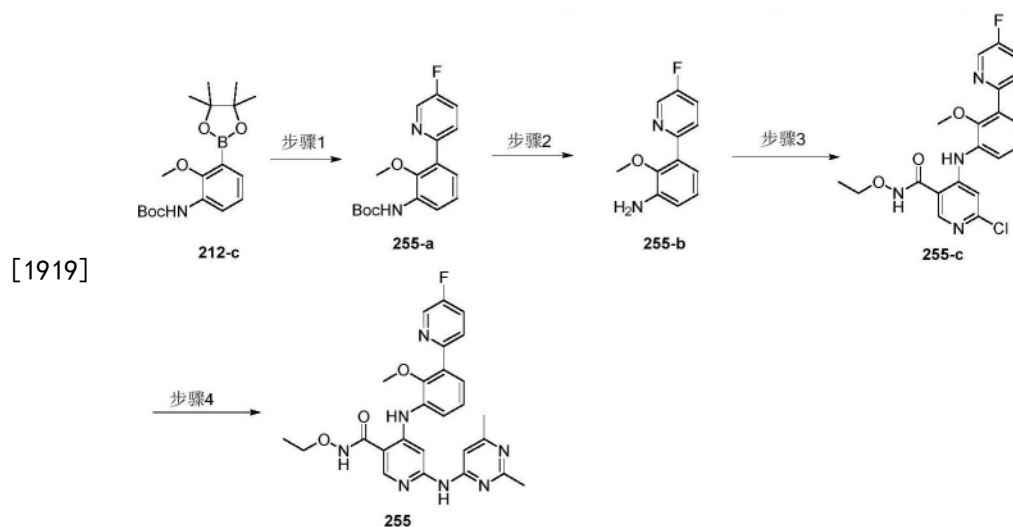
[1914] 6-(2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



[1916] 步骤1:向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(213-d, 50mg, 0.12mmol), 2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺(17.6mg, 0.14mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.1mg, 0.012mmol), XantPhos (14.0mg, 0.024mmol), Cs_2CO_3 (118mg, 0.36mmol) 和Dioxane (2ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控, 反应完全。反应液降至室温, 加入5ml甲醇稀释, 硅藻土过滤, 滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液, 减压旋干, 粗品Prep-TLC (DCM:MeOH=20:1) 纯化得标题化合物:6-(2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(254, 15mg, 24% yield), MS Calcd:498.18; MS Found:498.90 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.82 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.95 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.68 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.33 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.96 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.23 (t=7.2Hz, 3H) .

[1917] 实施例255

[1918] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺



[1920] 步骤1:在100mL单口瓶中依次加入(2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(212-c, 400mg, 1.15mmol), 2-溴-5-氟吡啶(302mg, 1.72mmol), 无水碳酸钾(1.1g, 3.4mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (125mg, 0.115mmol) 和Dioxane

(10ml), H_2O (2ml), 氮气置换三次, 并在氮气保护下, $110^{\circ}C$ 搅拌回流3小时. TLC监控反应已完全. 反应液过滤, 滤液加入30ml饱和食盐水, $3 \times 30ml$ 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压旋干. 快速柱层析纯化(乙酸乙酯: 石油醚=0 to 20% in 30min) 得(3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸叔丁酯(255-a, 190mg, 0.6mmol, 52% yield). MS Calcd: 318.14; MS Found: 319.16 ($[M+H]^+$).

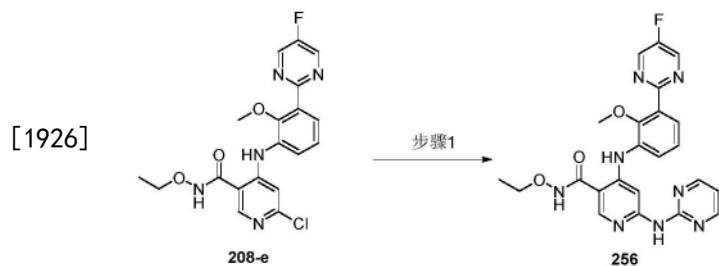
[1921] 步骤2: 在50mL单口瓶中加入(3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸叔丁酯(255-a, 190mg, 0.6mmol), 后依次加入二氯甲烷(5ml), 盐酸二氧六环溶液(4M) (5ml), 室温搅拌2小时, TLC监控反应完全. 反应液减压旋干得3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯胺(255-b, 120mg, 0.6mmol, 92% yield). MS Calcd: 218.09; MS Found: 219.12 ($[M+H]^+$).

[1922] 步骤3: 在100ml单口瓶中依次加入3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯胺(255-b, 120mg, 0.6mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基吡啶-3-甲酰胺(142mg, 0.66mmol) 和DMA (5ml), 冰浴下缓慢加入LiHMDS (1.8ml, 1.80mmol) (1M in THF), 撤去冰浴, 室温搅拌2小时, LCMS监控原料无剩余. 冰浴下向反应液加入3ml稀HCl (1M) 淬灭反应, 加入30ml水稀释, $3 \times 30ml$ EA萃取, 合并有机相, $3 \times 20ml$ 饱和NaCl洗涤. 收集有机相, 无水 $NaSO_4$ 干燥, 减压旋干. 粗品快速柱层析纯化(EA: PE=0 to 60% in 30min), 得6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(255-c, 140mg, 0.3mmol, 61% yield). MS Calcd: 416.11; MS Found: 417.12 ($[M+H]^+$).

[1923] 步骤4: 向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(255-c, 80mg, 0.19mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺(28mg, 0.23mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17.6mg, 0.019mmol), XantPhos (22.2mg, 0.038mmol), Cs_2CO_3 (187mg, 0.57mmol) 和Dioxane (2ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下 $140^{\circ}C$ 微波搅拌3小时. LCMS监控, 反应完全. 反应液降至室温, 加入5ml甲醇稀释, 硅藻土过滤, 滤饼 $3 \times 5ml$ 甲醇洗涤. 收集滤液, 减压旋干, 粗品Prep-TLC (DCM: MeOH=20:1) 纯化得标题化合物: 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(255, 60mg, 61% yield), MS Calcd: 503.21; MS Found: 504.46 ($[M+H]^+$). 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.71 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.71 (d, $J=3.2Hz$, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.84 (td, $J=8.8, 3.2Hz$, 1H), 7.67 (dd, $J=8.0, 1.6Hz$, 1H), 7.46 (dd, $J=8.0, 1.6Hz$, 1H), 7.32 (t, $J=8.0Hz$, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.96 (q, $J=7.2Hz$, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.24 (t, $J=7.2Hz$, 3H).

[1924] 实施例256

[1925] N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺

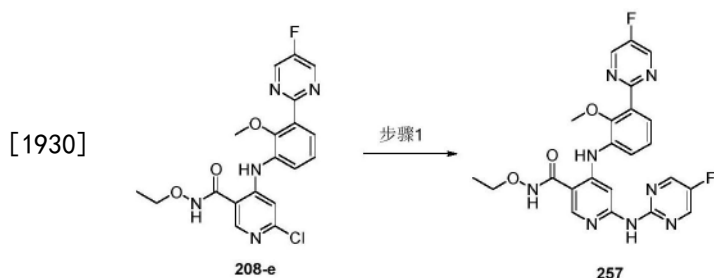


[1927] 步骤1: 向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲

氧基苯基)氨基)烟酰胺 (208-e, 100mg, 0.23mmol), 嘧啶-2-胺 (34mg, 0.35mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21mg, 0.023mmol), XantPhos (28mg, 0.046mmol), Cs_2CO_3 (224mg, 0.69mmol) 和Dioxane (2ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控, 反应完全。反应液降至室温, 加入5ml甲醇稀释, 硅藻土过滤, 滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液, 减压旋干, 粗品Prep-TLC (DCM:MeOH=20:1) 纯化得标题化合物:N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺 (256, 60mg, 54%yield), MS Calcd:476.17; MS Found:477.20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.05 (d, J=0.8Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.98 (t, J=4.8Hz, 1H), 3.96 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H).

[1928] 实施例257

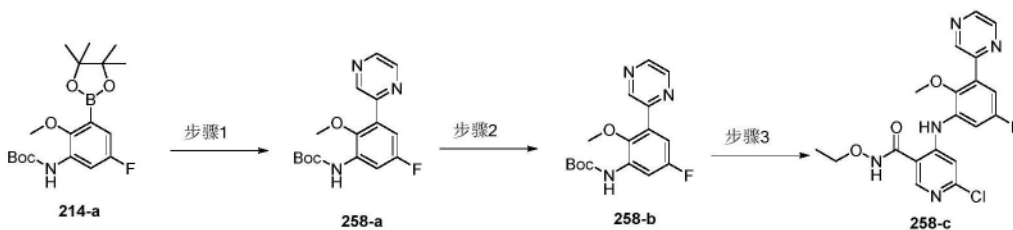
[1929] N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((5-氟嘧啶-2-基)氨基)烟酰胺



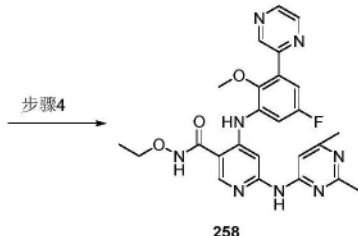
[1931] 步骤1: 向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺 (208-e, 100mg, 0.23mmol), 5-氟嘧啶-2-胺 (38mg, 0.34mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21mg, 0.023mmol), XantPhos (28mg, 0.046mmol), Cs_2CO_3 (224mg, 0.69mmol) 和Dioxane (2ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控, 反应完全。反应液降至室温, 加入5ml甲醇稀释, 硅藻土过滤, 滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液, 减压旋干, 粗品Prep-TLC (DCM:MeOH=20:1) 纯化得标题化合物:N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((5-氟嘧啶-2-基)氨基)烟酰胺 (257, 60mg, 52%yield), MS Calcd:494.16; MS Found:495.18 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.05 (d, J=0.8Hz, 2H), 8.64 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (dd, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 7.55-7.29 (m, 2H), 3.96 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H).

[1932] 实施例258

[1933] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



[1934]



[1935] 步骤1:称取叔丁基(5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环-2-基)苯基)氨基甲酸酯(214-a,200mg,0.54mmol),2-溴吡啶(103mg,0.65mmol),Pd(dppf)Cl₂(44.5mg,0.1mmol),磷酸钾(345mg,1.5mmol)到50ml单口瓶中,加入1,4-dioxane(4ml)和水(1ml),氮气置换三次,110℃反应4小时。取样检测反应结束,将反应液减压浓缩至干,加水 and 乙酸乙酯萃取,得(5-氟-2-甲氧基-3-(吡啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(258-a,172mg,0.5mmol,100%Yield)。MS Calcd:319.3;MS Found:320.5([M+H]⁺)

[1936] 步骤2:称取(5-氟-2-甲氧基-3-(吡啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(258-a,172mg,0.5mmol)到25ml单口瓶中,加入DCM(3ml)和TFA(1ml),室温搅拌2小时。取样检测反应结束,将反应液减压浓缩至干,加饱和碳酸钠溶液中和,乙酸乙酯萃取,有机相除水后减压浓缩至干,得5-氟-2-甲氧基-3-(吡啶-2-基)苯胺(258-b,99mg,0.4mmol,75.3%Yield)。MS Calcd:219.2;MS Found:220.11([M+H]⁺)

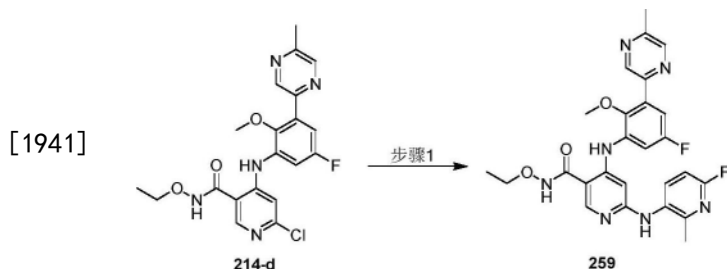
[1937] 步骤3:称取5-氟-2-甲氧基-3-(吡啶-2-基)苯胺(258-b,99mg,0.45mmol),4,6-二氯-N-乙氧基吡啶-3-甲酰胺(158.6mg,0.67mmol)到25ml双口瓶中,加入无水THF(3ml),氮气置换三次,冰浴下加入LHMDS(2.2mmol,2.2ml),室温反应2小时。TLC监测反应结束,将反应液用饱和氯化铵溶液淬灭,乙酸乙酯萃取,有机相减压浓缩至干后拌样柱层析分离纯化(PE:乙酸乙酯=1:1),得6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(吡啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(258-c,112mg,0.26mmol,60%Yield)。MS Calcd:417.10;MS Found:418.14([M+H]⁺)

[1938] 步骤4:称取6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(吡啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(258-c,50mg,0.12mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(30mg,0.24mmol),Pd₂(dba)₃(21mg,0.024mmol),xantphos(27mg,0.048mmol),Cs₂CO₃(117mg,0.4mmol),最后在加入1,4-二氧六环(1ml),氮气置换3次,微波140℃反应3.5小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,板层析分离纯化,展开剂DCM:MeOH=20:1,得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(吡啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(258,32mg,0.063mmol,52.9%Yield)。MS Calcd:504.20;MS Found:505.21([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.78(s,1H),10.58(s,1H),10.19(s,1H),9.15(d,J=1.6Hz,1H),8.82(dd,J=2.4,1.6Hz,1H),8.70(d,J=2.4Hz,1H),8.45(s,1H),8.19(s,1H),7.59(dd,J=10.0,3.2Hz,1H),7.29(dd,J=9.2,3.2Hz,1H),7.19(s,1H),3.97(q,J=7.2Hz,2H),3.55

(s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H) .

[1939] 实施例259

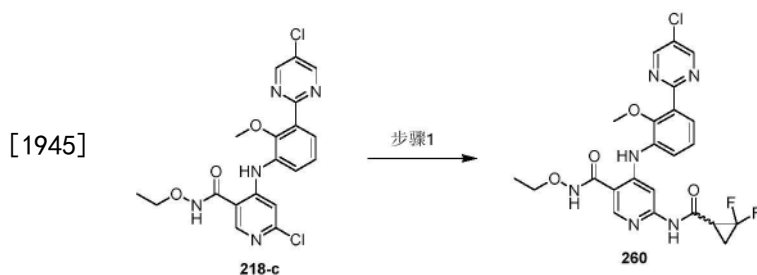
[1940] N-甲氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[1942] 步骤1:称取6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(214-d, 50mg, 0.12mmol), 6-氟-2-甲基吡啶-3-胺(30mg, 0.24mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21mg, 0.024mmol), XantPhos (27mg, 0.048mmol), Cs_2CO_3 (117mg, 0.4mmol), 最后在加入1,4-二氧六环(1ml), 氮气置换3次, 微波140℃反应3.5小时, TLC检测反应结束, 将反应液抽滤, 滤液于40℃减压浓缩至干, 板层析分离纯化, 展开剂DCM:MeOH=20:1, 得标题化合物:N-甲氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)-6-((6-氟-2-甲基吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(259, 18mg, 0.053mmol, 28.8% Yield)。MS Calcd: 521.20; MS Found: 522.20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.65 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.02 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.70 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.45 (dd, J=10.0, 3.2Hz, 1H), 7.25 (dd, J=10.0, 3.2Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.4, 3.2Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.94 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.2Hz, 3H) .

[1943] 实施例260

[1944] 4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺)-N-乙氧基烟酰胺

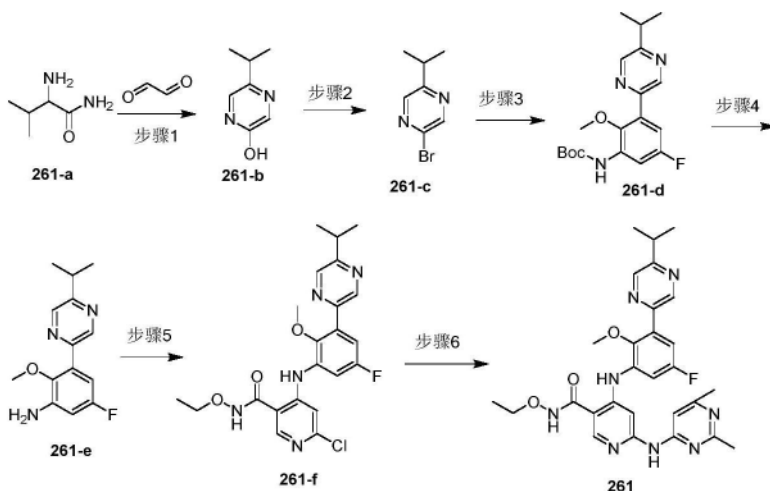


[1946] 步骤1:称取6-氯-4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(218-c, 80mg, 0.18mmol), 2,6-二甲基嘧啶-4-胺(24.5mg, 0.20mmol), $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (33.7mg, 0.036mmol), XantPhos (42.6mg, 0.072mmol), 碳酸铯(180mg, 0.6mmol)到25ml单口瓶中, 加入1,4-二氧六环(3ml), 氮气置换三次, 130℃微波反应2小时。TLC监测反应结束, 将反应液浓缩至干, 反相柱层析分离纯化(0.05%甲酸水:乙腈, 30%乙腈出峰), 再高效薄层色谱制备板纯化(DCM:MeOH=20:1), 得标题化合物:4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-(2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺)-N-乙氧基烟酰胺(260, 13mg, 0.025mmol, 12.5% yield)。MS Calcd: 518.13; MS Found: 519.14 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.81 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 (dd, J=8.0,

1.6Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[1947] 实施例261

[1948] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-异丙基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺



[1950] 步骤1:称取DL-缬氨酸盐酸盐(261-a, 3g, 19.66mmol)到250ml单口瓶中,加入甲醇(30ml)和水(30ml), -40℃下慢慢加入乙二醛(1.5g, 25.56mmol), 搅拌10分钟后加入50%氢氧化钠溶液(4.8ml), 加完后室温反应6小时。TLC监测反应结束, 将反应液在冰浴下慢慢加入浓盐酸(6ml), 搅拌10分钟后加入9.9g碳酸氢钠, 在搅拌10分钟后用乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩至干, 得到5-(丙烷-2-基)吡嗪-2-醇(261-b, 2.3g, 15mmol, 76.2%Yield)。MS Calcd: 138.08; MS Found: 139.13 ($[M+H]^+$)。

[1951] 步骤2:称取5-(丙烷-2-基)吡嗪-2-醇(261-b, 500mg, 3.62mmol)到50ml单口瓶中, 加入乙腈(10ml), 水浴下慢慢加入三溴氧磷(3.11g, 10.9mmol), 加完后升温至85℃反应3小时。TLC监测反应结束, 将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩至干得到2-溴-5-异丙基吡嗪(261-c, 423mg, 1.9mmol, 52.3%Yield)。MS Calcd: 199.99; MS Found: 201.02、202.99 ($[M+H]^+$)。

[1952] 步骤3:称取叔丁基(5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环-2-基)苯基)氨基甲酸酯(214-a, 300mg, 0.82mmol), 2-溴-5-异丙基吡嗪(261-c, 150mg, 0.75mmol), Pd(dppf)Cl₂(61.2mg, 0.07mmol), 磷酸钾(477mg, 2.3mmol)到50ml单口瓶中, 加入1,4-dioxane(5ml)和水(1ml), 氮气置换三次, 110℃反应4小时。取样检测反应结束, 将反应液减压浓缩至干, 加水和乙酸乙酯萃取, 得叔丁基(5-氟-2-甲氧基-3-(5-异丙基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酸酯(261-d, 271mg, 0.8mmol, 100%Yield)。MS Calcd: 361.18; MS Found: 362.19 ($[M+H]^+$)。

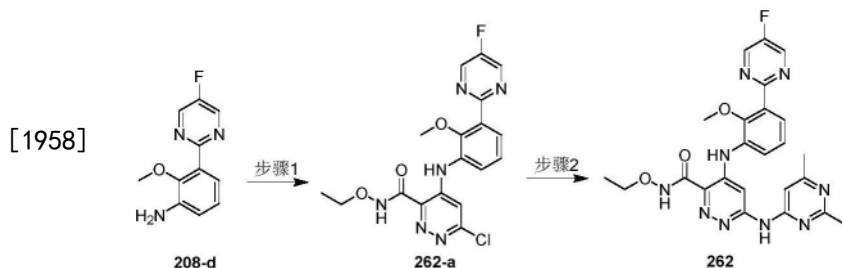
[1953] 步骤4:称取叔丁基(5-氟-2-甲氧基-3-(5-异丙基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酸酯(261-d, 271mg, 0.8mmol)到25ml单口瓶中, 加入DCM(3ml)和TFA(1ml), 室温搅拌2小时。取样检测反应结束, 将反应液减压浓缩至干, 加饱和碳酸钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 有机相除水后柱层析分离纯化, 得中间体5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯胺(261-e, 180mg, 0.69mmol, 92.30%Yield)。MS Calcd: 261.13; MS Found: 262.15 ($[M+H]^+$)。

[1954] 步骤5:称取5-氟-2-甲氧基-3-(5-异丙基吡嗪-2-基)苯胺(261-e,120mg,0.46mmol),4,6-二氯-N-乙氧基吡啶-3-甲酰胺(162mg,0.69mmol)到25ml双口瓶中,加入无水THF(2ml),氮气置换三次,冰浴下加入LiHMDS(1M,2.3mmol,2.3ml),室温反应2小时。TLC监测反应结束,将反应液用饱和氯化铵溶液淬灭,乙酸乙酯萃取,有机相减压浓缩至干后拌样柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得中间体6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-异丙基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(261-f,163mg,0.3mmol,69.6%Yield)。MS Calcd:459.15;MS Found:460.23([M+H]⁺)。

[1955] 步骤6:称取6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-异丙基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(261-f,50mg,0.11mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(28mg,0.22mmol),Pd₂(dba)₃(22mg,0.022mmol),XantPhos(27mg,0.044mmol),Cs₂CO₃(121mg,0.44mmol),最后在加入1,4-二氧六环(1ml),氮气置换3次,微波140℃反应3.5小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,板层析分离纯化,展开剂DCM:MeOH=20:1,得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-异丙基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(261,18mg,0.032mmol,30.50%Yield)。MS Calcd:546.25;MS Found:547.13([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.70(s,1H),10.49(s,1H),10.18(s,1H),8.69(d,J=2.4Hz,1H),8.59(d,J=2.4Hz,1H),8.43(s,1H),8.22(s,1H),7.57(dd,J=10.0,3.2Hz,1H),7.17(s,1H),6.96(dd,J=8.4,3.2Hz,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.37(s,3H),2.94(p,J=6.8Hz,1H),2.43(s,3H),2.30(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,9H)。

[1956] 实施例262

[1957] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡嗪-3-甲酰胺



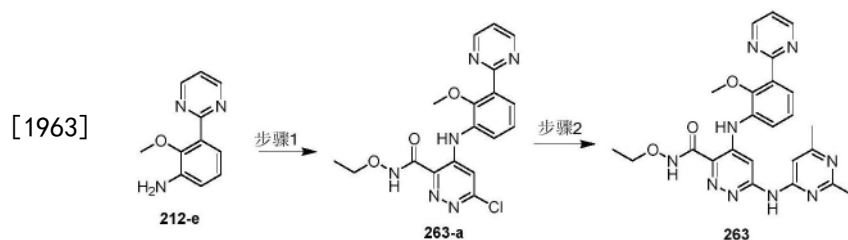
[1959] 步骤1:称取3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯-1-胺(208-d,160mg,0.73mmol),4,6-二氯-N-乙氧基-1,2-二嗪-3-甲酰胺(206.8mg,0.88mmol)到50ml双口瓶中,加入无水THF(3ml),氮气置换三次,水浴下慢慢加入LHMDS(3.65ml,3.65mmol),加完后室温反应1小时。TLC监测反应结束,将反应液用饱和氯化铵淬灭,乙酸乙酯萃取,有机相拌样过柱纯化(PE:EA=1:1),得到中间体6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡嗪-3-甲酰胺(262-a,248mg,0.5mmol,69%Yield)。MS Calcd:418.10;MS Found:419.10([M+H]⁺)

[1960] 步骤2:称取6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡嗪-3-甲酰胺(262-a,100mg,0.24mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(44.1mg,0.36mmol),Pd₂(dba)₃(44mg,0.048mmol),XantPhos(55mg,0.096mmol),Cs₂CO₃(234mg,0.7mmol),最后在加入1,4-二氧六环(2ml),氮气置换3次,微波140℃反应4小时,TLC检测反应结束。将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,再用反相柱层析分离纯化(乙腈:0.5%三氟乙酸水溶液=

30%出峰),得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(262,8mg,0.016mmol,6.6%yield)。MS Calcd:505.20;MS Found:506.23([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.26(s,1H),10.58(s,1H),10.52(s,1H),9.05(s,2H),8.36(s,1H),7.74(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.55(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.36(t,J=8.0Hz,1H),7.14(s,1H),3.99(q,J=7.2Hz,2H),3.69(s,3H),2.38(s,3H),2.31(s,3H),1.30-1.14(t,J=7.2Hz,3H)。

[1961] 实施例263

[1962] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺

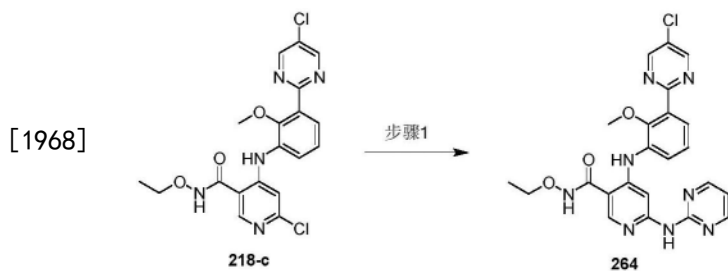


[1964] 步骤1:称取2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯胺(212-e,160mg,0.67mmol),4,6-二氯-N-乙氧基哒嗪-3-甲酰胺(189.8mg,0.80mmol)到25ml双口瓶中,加入无水THF(2ml),氮气置换三次,冰浴下加入LHMDS(3.35mmol,3.4ml),室温反应1小时。TLC监测反应结束,将反应液用饱和氯化铵溶液淬灭,EA萃取,有机相减压浓缩至干后拌样柱层析分离纯化(PE:EA=1:1),得中间体6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(263-a,120mg,0.3mmol,40.2%Yield)。MS Calcd:400.11;MS Found:401.16([M+H]⁺)。

[1965] 步骤2:称取6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(263-a,60mg,0.15mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(37mg,0.3mmol),Pd₂(dba)₃(14mg,0.015mmol),XantPhos(17mg,0.03mmol),Cs₂CO₃(146.3mg,0.45mmol),最后再加入1,4-二氧六环(1ml),氮气置换3次,微波130℃反应4小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,板层析分离纯化,展开剂DCM:MeOH=15:1,得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(263,13mg,0.026mmol,17.7%Yield)。MS Calcd:487.21;MS Found:488.21([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.27(s,1H),10.59(s,1H),10.52(s,1H),8.96(d,J=4.8Hz,2H),8.37(s,1H),7.73(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.61-7.47(m,2H),7.36(t,J=8.0Hz,1H),7.15(s,1H),3.99(q,J=7.2Hz,2H),3.71(s,3H),2.39(s,3H),2.31(s,3H),1.23(t,J=7.2Hz,3H)。

[1966] 实施例264

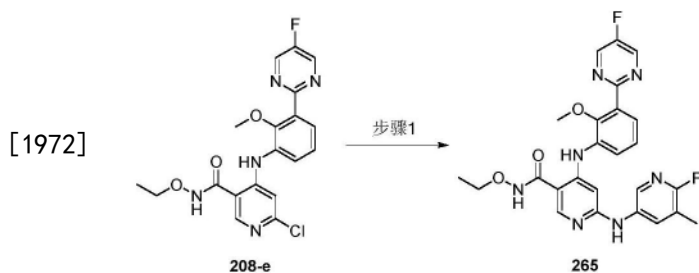
[1967] 4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺



[1969] 步骤1:称取6-氯-4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(218-c,60mg,0.14mmol),2-氨基嘧啶(20mg,0.21mmol),XantPhos(32mg,0.056mmol),Pd₂dba₃(25mg,0.028mmol),Cs₂CO₃(113mg,0.3mmol)到10ml微波管中,加入1,4-dioxane(1.5ml),氮气置换三次,微波130℃反应4小时。将反应液减压浓缩至干,板层析纯化(DCM:MeOH=25:1),得到标题化合物:4-((3-(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺(264,10mg,0.02mmol,13.2% Yield)。MS Calcd:492.14;MS Found:493.19([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.74(s,1H),10.28(s,1H),9.97(s,1H),9.09(s,2H),8.54(d,J=4.8Hz,2H),8.41(d,J=10.4Hz,2H),7.79(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.47(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.38(t,J=8.0Hz,1H),6.98(t,J=4.8Hz,1H),3.97(q,J=7.2Hz,2H),3.71(s,3H),1.25(t,J=7.2Hz,3H)。

[1970] 实施例265

[1971] N-乙氧基-6-((6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基)-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺

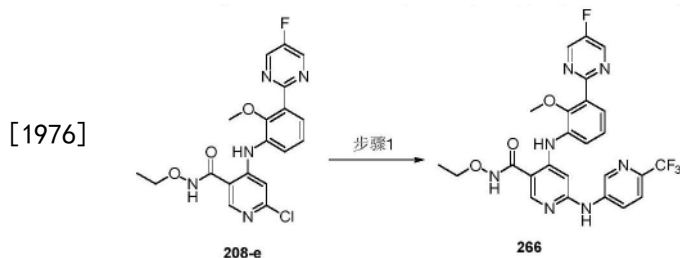


[1973] 步骤1:向10ml微波管中依次加入6-氯-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(208-e,50mg,0.12mmol),2-氟-3-甲基-5-氨基吡啶(23.0mg,0.18mmol),Pd₂(dba)₃(11.0mg,0.012mmol),Xant phos(14.0mg,0.024mmol),Cs₂CO₃(117.0mg,0.36mmol)和Dioxane(2ml),氮气置换3次,并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控,反应完全。反应液降至室温,加入5ml甲醇稀释,硅藻土过滤,滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液,减压旋干,粗品Prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化得标题化合物:N-乙氧基-6-((6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基)-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(265,13.1mg,21.4% yield),MS Calcd:507.18;MS Found:508.21([M+H])。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.62(s,1H),9.97(s,1H),9.30(s,1H),9.04(s,2H),8.33(s,1H),8.21(s,1H),8.08(d,J=9.2Hz,1H),7.61(d,J=7.8Hz,1H),7.46(d,J=7.8Hz,1H),7.30(t,J=7.8Hz,1H),6.53(s,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.69(s,3H),2.21(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

[1974] 实施例266

[1975] N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((6-(三氟甲基)吡

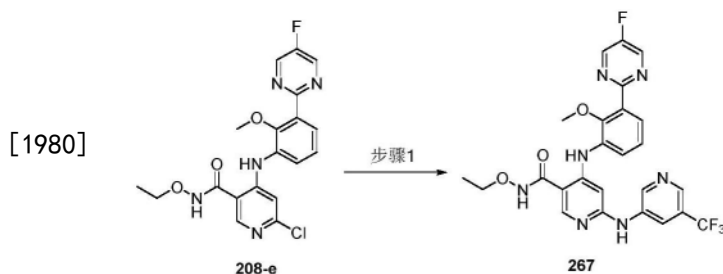
啉-3-基)氨基)烟酰胺



[1977] 步骤1:向10ml微波管中依次加入6-氯-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(208-e, 50mg, 0.12mmol), 6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(29.16mg, 0.18mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.0mg, 0.012mmol), XantPhos (14.0mg, 0.024mmol), Cs_2CO_3 (117.0mg, 0.36mmol) 和Dioxane (2ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控, 反应完全。反应液降至室温, 加入5ml甲醇稀释, 硅藻土过滤, 滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液, 减压旋干, 粗品Prep-TLC (DCM:MeOH=20:1) 纯化得标题化合物:N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(266, 20.1mg, 30.8% yield), MS Calcd: 543.48; MS Found: 544.23 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.72 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.45 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.33 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.96 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

[1978] 实施例267

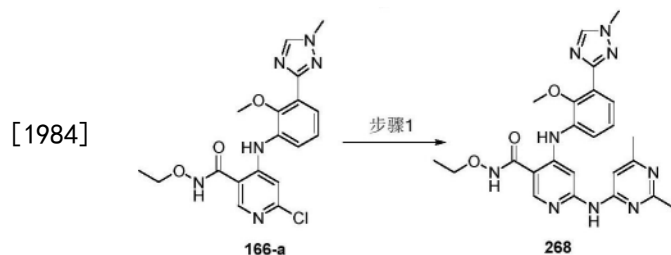
[1979] N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺



[1981] 步骤1:向10ml微波管中依次加入6-氯-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(208-e, 50mg, 0.12mmol), 6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(29.16mg, 0.18mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.0mg, 0.012mmol), XantPhos (14.0mg, 0.024mmol), Cs_2CO_3 (117.0mg, 0.36mmol) 和Dioxane (2ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控, 反应完全。反应液降至室温, 加入5ml甲醇稀释, 硅藻土过滤, 滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液, 减压旋干, 粗品Prep-TLC (DCM:MeOH=20:1) 纯化得标题化合物N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基)烟酰胺(267, 30.1mg, 46.2% yield), MS Calcd: 543.48; MS Found: 544.23 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.67 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.33 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.95 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.23 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

[1982] 实施例268

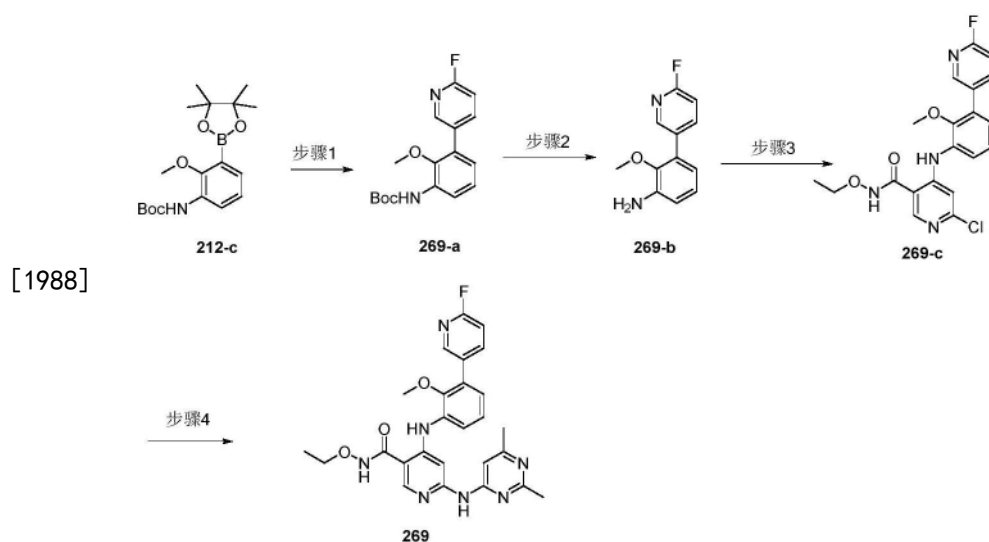
[1983] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺



[1985] 步骤1:向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺(166-a,100mg,0.25mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(37mg,0.30mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23mg,0.025mmol),XantPhos(25mg,0.021mmol), Cs_2CO_3 (243mg,0.75mmol)和Dioxane(2ml),氮气置换3次,并在氮气保护下130℃微波搅拌3小时。LCMS监控,反应完全。反应液降至室温,加入5ml甲醇稀释,硅藻土过滤,滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液,减压旋干,粗品Prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化得标题化合物6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)烟酰胺(268,15.1mg,12.3%yield),MS Calcd:489.22;MS Found:490.35($[\text{M}+\text{H}]^+$). ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.71(s,1H),10.26(s,1H),10.10(s,1H),8.56(s,1H),8.39(s,1H),8.17(s,1H),7.67(dd, $J=8.0,1.6\text{Hz}$,1H),7.59(dd, $J=8.0,1.6\text{Hz}$,1H),7.28(t, $J=8.0\text{Hz}$,1H),7.09(s,1H),3.98(d, $J=7.2\text{Hz}$,2H),3.95(s,3H),3.75(s,3H),2.38(s,3H),2.28(s,3H),1.23(s,3H).

[1986] 实施例269

[1987] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺



[1989] 步骤1:在100mL单口瓶中依次加入(2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(212-c,400mg,1.15mmol),5-溴-2-氟吡啶(240mg,1.37mmol),无水碳酸钾(480g,3.45mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (50mg,0.057mmol)和Dioxane(8ml), H_2O (2ml),氮气置换三次,并在氮气保护下,110℃搅拌回流5小时.TCL监控反应已完

全.反应液过滤,滤液加入30ml饱和食盐水,3*30ml乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,有机相减压旋干。快速柱层析纯化(乙酸乙酯:石油醚=0to 30%in 30min)得(3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸叔丁酯(269-a,300mg,0.94mmol,82.0% yield).MS Calcd:318.14;MS Found:263.25 ($[M-56+H]^+$).

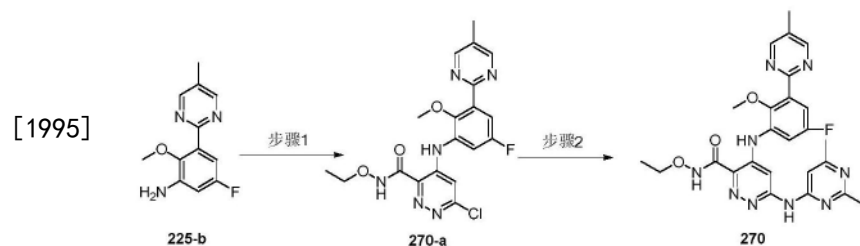
[1990] 步骤2:在50ml单口瓶中加入(3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基甲酸叔丁酯(269-a,300mg,2.19mmol),后依次加入二氯甲烷(8ml),盐酸二氧六环溶液(4M)(8ml),室温搅拌2小时,TLC监控反应完全。反应液减压旋干得3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基苯胺(269-b,194mg,0.89mmol,94.7%yield).MS Calcd:218.09;MS Found:219.31 ($[M+H]^+$).

[1991] 步骤3:在100ml单口瓶中依次加入3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基苯胺(269-b,194mg,0.89mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(250mg,1.08mmol)和DMA(5ml),冰浴下缓慢加入LiHMDS(4.45ml,4.45mol)(1M in THF),撤去冰浴,室温搅拌2小时,LCMS监控原料无剩余。冰浴下向反应液加入15ml饱和氯化铵溶液淬灭反应,加入30ml水稀释,3*30mlEA萃取,合并有机相,50ml饱和NaCl洗涤。收集有机相,无水NaSO₄干燥,减压旋干。粗品快速柱层析纯化(DCM:MeOH=0to 10%in 30min),得6-氯-N-乙氧基-4-((3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(269-c,200mg,0.48mmol,54.0%yield).MS Calcd:416.11;MS Found:417.28 ($[M+H]^+$).

[1992] 步骤4:向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(269-c,100mg,0.24mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(36mg,0.29mmol),Pd₂(dba)₃(22mg,0.024mmol),XantPhos(28mg,0.048mmol),Cs₂CO₃(234mg,0.72mmol)和Dioxane(2ml),氮气置换3次,并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控,反应完全。反应液降至室温,加入5ml甲醇稀释,硅藻土过滤,滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液,减压旋干,粗品Prep-TL(DCM:MeOH=20:1)纯化得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(6-氟吡啶-3-基)-2-甲氧基苯基)氨基)烟酰胺(269,15.1mg,12.5%yield),MS Calcd:503.21;MS Found:504.20 ($[M+H]^+$).¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.73(s,1H),10.32(s,1H),10.13(s,1H),8.44(d,J=2.4Hz,1H),8.40(s,1H),8.21(td,J=8.2,2.6Hz,1H),8.17(s,1H),7.69(d,J=8.0Hz,1H),7.33(d,J=2.8Hz,1H),7.31(d,J=3.2Hz,1H),7.22(d,J=9.2Hz,1H),7.12(s,1H),3.97(t,J=7.2Hz,2H),3.42(s,3H),2.41(s,3H),2.29(s,3H),1.22(d,J=7.2Hz,3H).

[1993] 实施例270

[1994] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)吡嗪-3-甲酰胺



[1996] 步骤1:在100ml单口瓶中依次加入5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯胺(225-b,150mg,0.64mmol),4,6-二氯-N-乙氧基吡嗪-3-甲酰胺(183mg,0.77mmol)和DMA(5ml),冰浴下缓慢加入LiHMDS(2.24ml,2.24mol)(1M in THF),撤去冰浴,室温搅拌2小时,

LCMS监控原料无剩余。冰浴下向反应液加入15ml饱和氯化铵溶液淬灭反应,加入30ml水稀释,3*30ml EA萃取,合并有机相,50ml饱和NaCl洗涤。收集有机相,无水NaSO₄干燥,减压旋干。粗品快速柱层析纯化(DCM:MeOH=0to 10%in 30min),得6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(270-a,30mg,0.07mmol,10.9% yield) MS Calcd:432.84;MS Found:433.56 ([M+H]⁺) .

[1997] 步骤2:向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(270-a,30mg,0.07mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(11mg,0.09mmol),Pd₂(dba)₃(10mg,0.011mmol),XantPhos(10mg,0.017mmol),Cs₂CO₃(68mg,0.21mmol)和Dioxane(1ml),氮气置换3次,并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控,反应完全。反应液降至室温,加入5ml甲醇稀释,硅藻土过滤,滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液,减压旋干,粗品Prep-TLC(DCM:MeOH=20:1)纯化得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(270,1.51mg,4.2% yield),MS Calcd:519.54;MS Found:520.23 ([M+H])⁺. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.73(s,1H),10.32(s,1H),10.13(s,1H),8.44(d,J=2.6Hz,1H),8.40(s,1H),8.21(td,J=8.2,2.6Hz,1H),8.17(s,1H),7.69(d,J=8.2Hz,1H),7.33(d,J=2.8Hz,1H),7.31(d,J=3.2Hz,1H),7.22(d,J=9.2Hz,1H),7.12(s,1H),3.97(t,J=7.0Hz,2H),3.42(s,3H),2.41(s,3H),2.29(s,3H),1.22(d,J=7.0Hz,3H) .

[1998] 实施例271

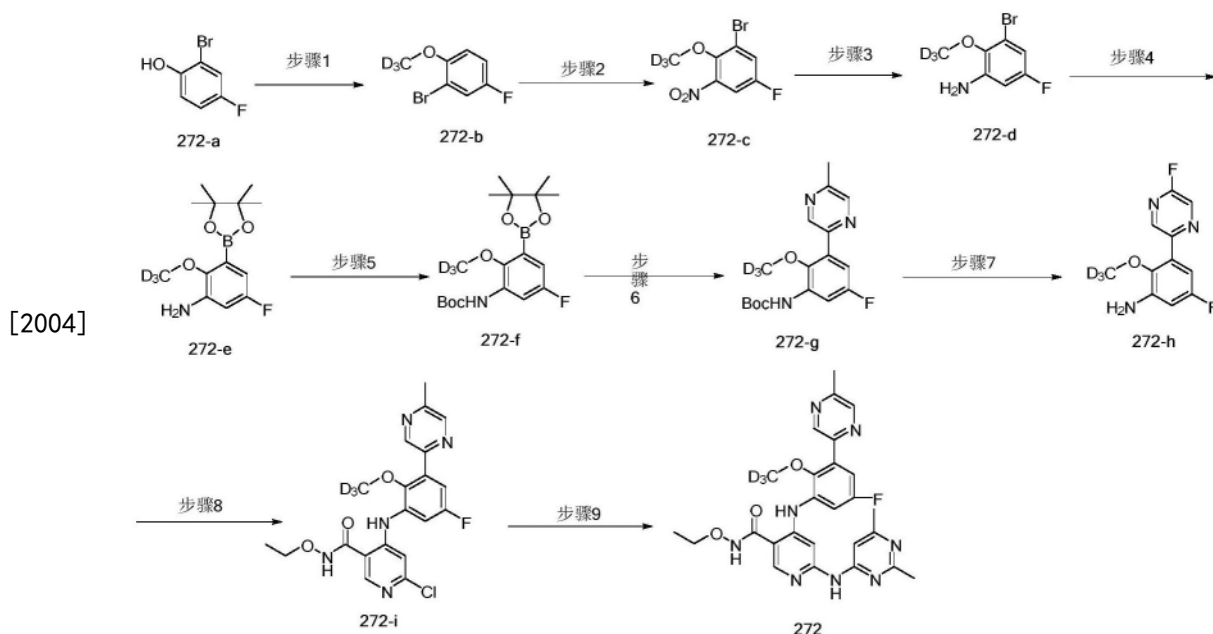
[1999] 6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



[2001] 步骤1:将6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(215-d,104mg,0.25mmol),2-氨基-3,5-二氟吡啶(36mg,0.27mmol),碳酸铯(243mg,0.7mmol),XantPhos(26mg,0.046mmol)和Pd₂(dba)₃(28mg,0.031mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换3次,置于微波反应器中升温到140度,搅拌3小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:6-((3,5-二氟吡啶-2-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-甲氧基-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(271,mg,0.058mmol,23.6% yield)。MS Calcd:511.16;MS Found:512.34 ([M+H]⁺) . ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.74(s,1H),10.38(s,1H),9.50(s,1H),8.99(s,1H),8.97(s,1H),8.36(s,1H),8.11(d,J=2.4Hz,1H),7.99-7.92(m,1H),7.77(s,1H),7.60-7.54(m,2H),7.22(dd,J=9.0,3.2Hz,1H),3.95(q,J=7.2Hz,2H),3.71(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H) .

[2002] 实施例272

[2003] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-(甲氧基-d₃)-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



[2005] 步骤1:将2-溴-4-氟苯酚(272-a,3.0g,15.71mmol)和碳酸钾(5.4g,39.3mmol)依次加入30mL丙酮溶剂中,然后加入氘代碘甲烷(2.73g,18.8mmol)升温至60℃搅拌6h。TLC监测反应完成,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:10)分离纯化得2-溴-4-氟-1-(甲氧基-d3)苯(272-b,3.13g,15.2mmol,95.8%yield)。

[2006] 步骤2:将2-溴-4-氟-1-(甲氧基-d3)苯(272-b,3.13g,15.2mmol)溶于10mL浓硫酸中,置于冰水浴条件下缓慢滴加1.83mL浓硝酸,滴毕,在此温度下继续搅拌3h。TLC监测反应,将反应液倒入冰水中,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:5)分离纯化得1-溴-5-氟-2-(甲氧基-d3)-3-硝基苯(272-c,2.1g,8.3mmol,55.7%yield)。

[2007] 步骤3:将1-溴-5-氟-2-(甲氧基-d3)-3-硝基苯(272-c,1.9g,7.51mmol)、铁粉(2.1g,37.5mmol)和氯化铵(2.4g,45.1mmol)依次加入10mL乙醇/水(4/1)混合溶液中,升温至85℃条件下搅拌4h。TLC监测反应完成,将反应液抽滤,滤饼用甲醇洗涤,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:1)分离纯化得3-溴-5-氟-2-(甲氧基-d3)苯胺(272-d,1.2g,5.4mmol,71.6%yield)。MS Calcd:223.1;MS Found:264.0([M+CH₃CN]⁺)。

[2008] 步骤4:3-溴-5-氟-2-(甲氧基-d3)苯胺(272-d,1.17g,5.24mmol)、联硼酸频那醇酯(2.0g,7.87mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.5g,0.6mmol)和醋酸钾(2.2g,22.6mmol)依次加入二氧六环溶液中,抽真空氮气置换3次,于110℃继续搅拌20小时,TLC监测反应完成,将反应液完全浓缩。向反应液中加入水(40mL),乙酸乙酯萃取(30mL x 2),饱和食盐水(30mL x 2)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:4)分离纯化得5-氟-2-(甲氧基-d3)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯胺(272-e,1.18g,4.4mmol,83.3%yield)。MS Calcd:270.1;MS Found:272.2([M+H]⁺)。

[2009] 步骤5:将5-氟-2-(甲氧基-d3)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯胺(272-e,1.18g,4.4mmol)和Boc酸酐(1.1g,5.2mmol)依次加入10mL乙醇溶剂中,置于室温条件下搅拌过夜。TLC监测反应完成,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:4)分离纯化得(5-氟-2-(甲氧基-d3)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氨

基甲酸叔丁酯 (272-f, 1.1g, 3.0mmol, 68.8% yield)。MS Calcd: 370.2; MS Found: 315.2 ($[M-56]^+$)。

[2010] 步骤6: (5-氟-2-(甲氧基-d3)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (272-f, 0.5g, 1.35mmol)、2-氯-5-氟嘧啶 (208mg, 1.6mmol), 磷酸钾 (0.86g, 4.1mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (139mg, 0.2mmol) 加入到 10mL 水和二氧六环 (6:1) 的混合溶液中, 抽真空, 氮气置换 3 次, 于 105℃ 条件下搅拌 10 小时。TLC 监测反应完成, 将反应液完全浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1:1) 分离纯化得 (5-氟-2-(甲氧基-d3)-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (272-g, 130mg, 0.4mmol, 28.6% yield)。MS Calcd: 336.4; MS Found: 337.2 ($[M+H]^+$)。

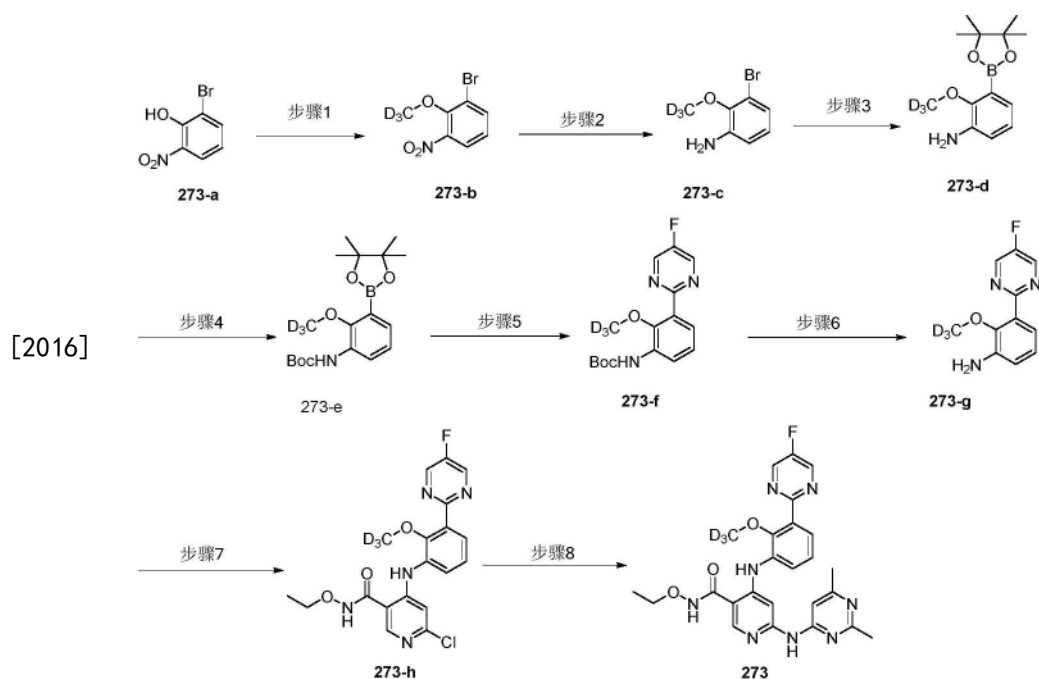
[2011] 步骤7: 将 (5-氟-2-(甲氧基-d3)-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (272-g, 130mg, 0.4mmol) 溶于二氯甲烷溶液中, 然后加入三氟乙酸 (0.88g, 7.7mmol), 置于室温搅拌 5h, TLC 监测反应完成, 将反应液完全浓缩, 向残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1:1) 分离纯化得 5-氟-3-(5-氟吡嗪-2-基)-2-(甲氧基-d3)苯胺 (272-h, 80mg, 0.3mmol, 87.6% yield)。MS Calcd: 236.3; MS Found: 237.1 ($[M+H]^+$)。

[2012] 步骤8: 将 5-氟-3-(5-氟吡嗪-2-基)-2-(甲氧基-d3)苯胺 (272-h, 80mg, 0.3mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺 (81mg, 0.34mmol), 加入到 5mL 无水 N,N-二甲基乙酰胺中, 并室温下加入 LiHMDS 的四氢呋喃溶液 (1.0mL, 1.0mmol), 于室温下搅拌 3 小时, TLC 监测反应完成, 用盐酸 (4N) 调 pH 到 5, 并用乙酸乙酯萃取 (10mL x 3), 合并有机层, 经干燥, 浓缩后用硅胶柱层析纯化 (DCM: MeOH = 20:1), 得 6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-(甲氧基-d3)-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (272-i, 140mg, 0.3mmol, 94.6% yield)。MS Calcd: 434.9; MS Found: 435.1 ($[M+H]^+$)。

[2013] 步骤9: 将 6-氯-N-乙氧基-4-((5-氟-2-(甲氧基-d3)-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (272-i, 140mg, 0.3mmol), 4-氨基-2,6-二甲基嘧啶 (40mg, 0.32mmol), 碳酸铯 (348mg, 1.1mmol), XantPhos (25mg, 0.04mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (27mg, 0.029mmol) 加入到无水二氧六环中 (2mL) 并抽真空, 用氮气置换 3 次, 升温到 140 度, 置于微波反应器中搅拌 3 小时, 抽滤, 滤液经浓缩, 制备型 TLC 纯化 (MeOH: DCM = 1:20) 得标题化合物: 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((5-氟-2-(甲氧基-d3)-3-(5-甲基吡嗪-2-基)苯基)氨基)烟酰胺 (272, 40mg, 0.1mmol, 23.8% yield)。MS Calcd: 521.6; MS Found: 522.2 ($[M+H]^+$)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.77 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.02 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 9.4, 3.2Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.96 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[2014] 实施例 273

[2015] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-(甲氧基-d3)苯基)氨基)烟酰胺



[2017] 步骤1:将2-溴-6-硝基苯酚(273-a,2.0g,9.17mmol)和碳酸钾(3.17g,22.9mmol)依次加入10mL丙酮溶剂中,然后加入氘代碘甲烷(1.6g,11.0mmol)升温至60℃搅拌6h.TLC监测反应完成,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:10)分离纯化得1-溴-2-(甲氧基-d3)-3-硝基苯(273-b,1.53g,6.5mmol,70.9%yield)。

[2018] 步骤2:将1-溴-2-(甲氧基-d3)-3-硝基苯(273-b,1.53g,6.5mmol)、铁粉(1.8g,32.5mmol)和氯化铵(2.1g,39.0mmol)依次加入10mL乙醇/水(4/1)混合溶液中,升温至85℃条件下搅拌4h.TLC监测反应完成,将反应液抽滤,滤饼用甲醇洗涤,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:1)分离纯化得3-溴-2-(甲氧基-d3)苯胺(273-c,1.16g,5.7mmol,86.9%yield)。MS Calcd:204.00;MS Found:228.3([M+Na]⁺)。

[2019] 步骤3:将3-溴-2-(甲氧基-d3)苯胺(273-c,1.16g,5.7mmol)、联硼酸频那醇酯(2.2g,8.48mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.5g,0.6mmol)和醋酸钾(2.2g,22.6mmol)依次加入二氧六环溶液中,抽真空氮气置换3次,于110℃继续搅拌20小时,TLC监测反应完成,将反应液完全浓缩。向反应液中加入水(40mL),乙酸乙酯萃取(30mL x 2),饱和食盐水(30mL x 2)洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:4)分离纯化得2-(甲氧基-d3)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯胺(273-d,0.72g,2.9mmol,50.5%yield)。

[2020] 步骤4:将2-(甲氧基-d3)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯胺(273-d,0.72g,2.9mmol)和Boc酸酐(0.9g,4.3mmol)依次加入10mL乙醇溶剂中,置于室温条件下搅拌过夜.TLC监测反应完成,滤液浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:4)分离纯化得(2-(甲氧基-d3)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(273-e,0.7g,2mmol,70%yield)。MS Calcd:352.22;MS Found:297.1([M-56]⁺)。

[2021] 步骤5:将(2-(甲氧基-d3)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(273-e,600mg,1.7mmol)、2-氯-5-氟嘧啶(225mg,1.7mmol),磷酸钾(1.08g,5.1mmol)和Pd(dppf)Cl₂(139mg,0.2mmol)加入到10mL水和二氧六环(6:1)的混合溶液中,

抽真空,氮气置换3次,于105℃条件下搅拌10小时。TLC监测反应完成,将反应液完全浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:1)分离纯化得产物(3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-(甲氧基-d3)苯基)氨基甲酸叔丁酯(273-f,250mg,0.8mmol,45.5%yield)。MS Calcd:322.15;MS Found:267.1([M-56]⁺)。

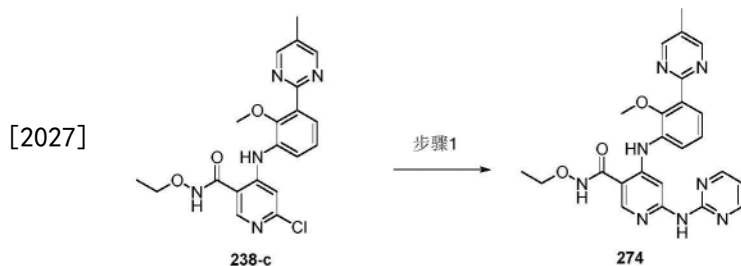
[2022] 步骤6:将(3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-(甲氧基-d3)苯基)氨基甲酸叔丁酯(273-f,250mg,0.8mmol)溶于二氯甲烷溶液中,然后加入三氟乙酸(1.76g,15.5mmol),置于室温搅拌5h,TLC监测反应完成,将反应液完全浓缩,向残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(EA:PE=1:1)分离纯化得产物3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-(甲氧基-d3)苯胺(273-g,150mg,0.7mmol,87.1%yield)。MS Calcd:2;MS Found:223.12([M+H]⁺)。

[2023] 步骤7:将3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-(甲氧基-d3)苯胺(273-g,150mg,0.7mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(150mg,0.68mmol),加入到5ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(1.91ml,1.91mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(4N)调PH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=20:1),得到化合物6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-(甲氧基-d3)苯基)氨基)烟酰胺(273-h,160mg,0.4mmol,59.6%yield)。MS Calcd:420.12;MS Found:421.13([M+H]⁺)。

[2024] 步骤8:将6-氯-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-(甲氧基-d3)苯基)氨基)烟酰胺(273-h,150mg,0.36mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(44mg,0.36mmol),碳酸铯(348mg,1.1mmol),XantPhos(25mg,0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(27mg,0.029mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换3次,升温到140度,置于微波反应器中搅拌3小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-(甲氧基-d3)苯基)氨基)烟酰胺(273,40mg,0.1mmol,22%yield)。MS Calcd:507.22;MS Found:508.5([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.72(s,1H),10.23(s,1H),10.12(s,1H),9.05(d,J=0.8Hz,2H),8.40(s,1H),8.18(s,1H),7.74(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.46(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.32(t,J=8.0Hz,1H),7.09(s,1H),3.96(q,J=7.2Hz,2H),2.39(s,3H),2.29(s,3H),1.23(t,J=7.2Hz,3H)。

[2025] 实施例274

[2026] N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺

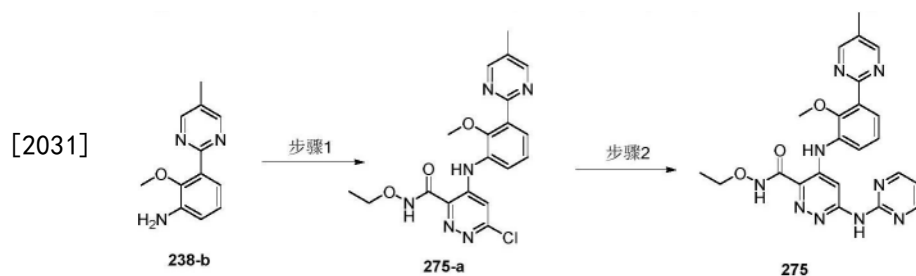


[2028] 步骤1:向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(238-c,100mg,0.24mmol),2-氨基嘧啶(34mg,0.36mmol),Pd₂(dba)₃(21mg,0.023mmol),XantPhos(28mg,0.046mmol),Cs₂CO₃(224mg,0.69mmol)和

Dioxane (2ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控, 反应完全。反应液降至室温, 加入5ml甲醇稀释, 硅藻土过滤, 滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液, 减压旋干, 粗品Prep-TLC (DCM:MeOH=20:1) 纯化得标题化合物:N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)-6-(嘧啶-2-基氨基)烟酰胺 (274, 60mg, 51% yield), MS Calcd: 472.20; MS Found: 473.2 ($[M+H]^+$). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.80 (d, J=0.8Hz, 2H), 8.55 (d, J=4.8Hz, 2H), 8.43 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.75 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.41 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.98 (t, J=4.8Hz, 1H), 3.97 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H).

[2029] 实施例275

[2030] N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)-6-(嘧啶-2-基氨基)哒嗪-3-甲酰胺



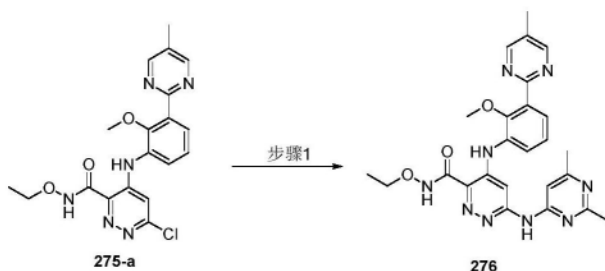
[2032] 步骤1: 在100ml单口瓶中依次加入2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯胺 (238-b, 150mg, 0.7mmol), 4,6-二氯-N-乙氧基哒嗪-3-甲酰胺 (213mg, 0.9mmol) 和THF (5ml), 冰浴下缓慢加入LiHMDS (2.1ml, 2.1mol) (1M in THF), 撤去冰浴, 室温搅拌2小时, LCMS监控原料无剩余。冰浴下向反应液加入3ml稀HCl (1M) 淬灭反应, 加入30ml水稀释, 3*30ml EA萃取, 合并有机相, 3*20ml饱和NaCl洗涤。收集有机相, 无水NaSO₄干燥, 减压旋干。粗品快速柱层析纯化 (EA:PE=0 to 60% in 30min), 得6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺 (275-a, 200mg, 0.5mmol, 69% yield) MS Calcd: 414.12; MS Found: 415.27 ($[M+H]^+$).

[2033] 步骤2: 向10ml微波管中依次加入6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺 (275-a, 100mg, 0.24mmol), 2-氨基嘧啶 (34mg, 0.36mmol), Pd₂(dba)₃ (21mg, 0.023mmol), Xantphos (28mg, 0.046mmol), Cs₂CO₃ (224mg, 0.69mmol) 和Dioxane (2ml), 氮气置换3次, 并在氮气保护下140℃微波搅拌3小时。LCMS监控, 反应完全。反应液降至室温, 加入5ml甲醇稀释, 硅藻土过滤, 滤饼3*5ml甲醇洗涤。收集滤液, 减压旋干, 粗品Prep-TLC (DCM:MeOH=20:1) 纯化得标题化合物:N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)-6-(嘧啶-2-基氨基)哒嗪-3-甲酰胺 (275, 40mg, 35% yield), MS Calcd: 473.19; MS Found: 474.18 ($[M+H]^+$). 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 10.59 (d, J=5.6Hz, 2H), 8.80 (d, J=0.8Hz, 2H), 8.57 (d, J=4.8Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.49 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.03 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.00 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H).

[2034] 实施例276

[2035] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺

[2036]

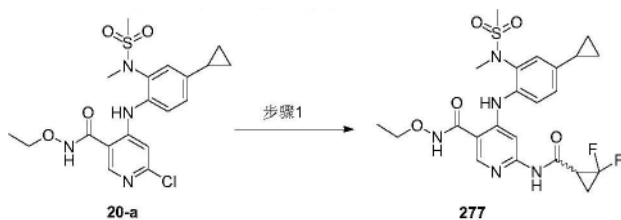


[2037] 步骤1:将6-氯-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)吡啶-3-甲酰胺(275-a,100mg,0.24mmol),2,6-二甲基嘧啶-4-胺(60mg,0.48mmol),碳酸铯(234mg,0.72mmol),XantPhos(23mg,0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(18mg,0.02mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换,微波反应器升温到140℃,搅拌3小时,抽滤,滤液经浓缩,高效薄层色谱制备板纯化(MeOH:DCM=1:10)得到标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-甲氧基-3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯基)氨基)吡啶-3-甲酰胺(276,22mg,0.040mmol,17%yield)。MS Calcd:501.55;MS Found:502.55([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.276(s,1H),10.59(s,1H),10.52(s,1H),8.80(d,J=0.8Hz,2H),8.38(s,1H),7.71(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.52(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.34(t,J=7.9Hz,1H),7.15(s,1H),3.99(q,J=7.2Hz,2H),3.69(s,3H),2.39(s,3H),2.35(s,3H),2.31(s,3H),1.23(t,J=7.2Hz,3H)。

[2038] 实施例277

[2039] 4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-6-(2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺基)-N-乙氧基烟酰胺

[2040]

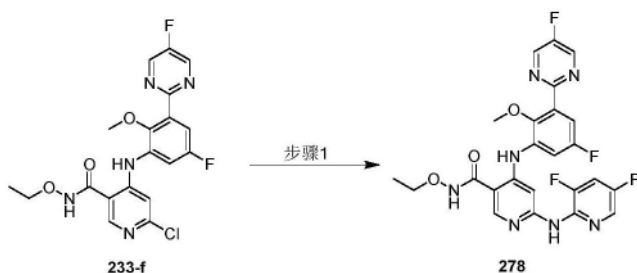


[2041] 步骤1:将6-氯-4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-N-乙氧基烟酰胺(20-a,117mg,0.27mmol),2,2-二氟环丙烷-1-甲酰胺(65mg,0.54mmol),碳酸铯(263mg,0.81mmol),Xphos(34mg,0.06mmol)和Pd₂(dba)₃(27mg,0.03mmol)加入到无水二氧六环中(3ml)并抽真空,用氮气置换,升温到120℃,搅拌8小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得到标题化合物:4-((4-环丙基-2-(N-甲基磺胺基)苯基)氨基)-6-(2,2-二氟环丙基-1-甲酰胺基)-N-乙氧基烟酰胺(277,32mg,0.061mmol,22.7%yield)。MS Calcd:523.17;MS Found:524.2([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.67(s,1H),10.93(s,1H),9.88(s,1H),8.34(s,1H),7.76(s,1H),7.34(d,J=8.4Hz,1H),7.27(d,J=2.0Hz,1H),7.11(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),3.94(q,J=7.2Hz,2H),3.12(s,3H),3.07(s,3H),3.01-2.88(m,1H),2.03-1.90(m,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H),1.02-0.94(m,2H),0.79-0.69(m,2H)。

[2042] 实施例278

[2043] 6-[(3,5-二氟吡啶-2-基)氨基]-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟嘧啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡啶-3-甲酰胺

[2044]



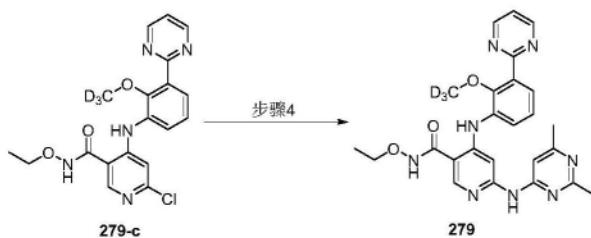
[2045] 步骤1:称取6-氯-N-乙氧基-4-{[5-氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基]氨基}吡啶-3-甲酰胺(233-f,70mg,0.16mmol),3,5-二氟吡啶-2-胺(31.3mg,0.24mmol),pd2(dba)3(29.4mg,0.032mmol),xantphos(37.2mg,0.064mmol),Cs₂CO₃(157mg,0.48mmol),最后在加入1,4-二氧六环(1ml),氮气置换3次,微波140℃反应3.5小时,TLC检测反应结束,将反应液抽滤,滤液于40℃减压浓缩至干,板层析分离纯化,展开剂DCM:MeOH=20:1,得标题化合物:6-[(3,5-二氟吡啶-2-基)氨基]-N-乙氧基-4-((5-氟-3-(5-氟吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡啶-3-甲酰胺(278,58mg,0.109mmol,68.2%Yield)。MS Calcd.:529.15;MS Found:530.18([M+H]⁺)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ11.72(s,1H),10.40(s,1H),9.47(s,1H),9.07(d,J=0.8Hz,2H),8.36(s,1H),8.10(d,J=2.8Hz,1H),7.97-7.92(m,1H),7.76(s,1H),7.58(dd,J=10.4,3.2Hz,1H),7.20(dd,J=9.2,3.2Hz,1H),3.95(q,J=7.2Hz,2H),3.70(s,3H),1.22(t,J=7.2Hz,3H)。

[2046] 实施例279

[2047] 6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(甲氧基-d₃)-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺



[2048]



[2049] 步骤1:将(2-(甲氧基-d₃)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(273-e,600mg,1.7mmol)、2-溴嘧啶(270mg,1.7mmol),磷酸钾(1.08g,5.1mmol)和Pd(dppf)Cl₂(139mg,0.2mmol)加入到10mL水和二氧六环(6:1)的混合溶液中,抽真空,氮气置换3次,于105℃条件下搅拌10小时。TLC监测反应完成,将反应液完全浓缩,残余物经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:1)分离纯化得(2-(甲氧基-d₃)-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(279-a,300mg,0.98mmol,57.9%yield)。MS Calcd:304.16.15;MS Found:305.25([M-H]⁺)。

[2050] 步骤2:(2-(甲氧基-d₃)-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(279-a,300mg,0.98mmol)溶于二氯甲烷溶液中,然后加入三氟乙酸(1.14g,10.2mmol),置于室温搅拌5h,TLC监测反应完成,将反应液完全浓缩,向残余物中加入饱和碳酸氢钠溶液,二氯甲烷萃取,

饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残余物经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:1)分离纯化得2-(甲氧基-d3)-3-(嘧啶-2-基)苯胺(279-b,140mg,0.60mmol,70%yield)。MS Calcd:204.11;MS Found:205.2([M+H]⁺)。

[2051] 步骤3:将2-(甲氧基-d3)-3-(嘧啶-2-基)苯胺(279-b,140mg,0.60mmol),4,6-二氯-N-乙氧基烟酰胺(170mg,0.72mmol),加入到3ml无水N,N-二甲基乙酰胺中,并室温下加入LiHMDS的四氢呋喃溶液(2.1ml,2.1mmol),于室温下搅拌3小时,TLC监测反应完成,用盐酸(4N)调PH到5,并用乙酸乙酯萃取(20ml x 3),合并有机层,经干燥,浓缩后用硅胶柱层析纯化(DCM:MeOH=20:1),得到化合物6-氯-N-乙氧基-4-((2-(甲氧基-d3)-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(279-c,150mg,0.37mmol,62.2%yield)。MS Calcd:402.13;MS Found:403.2([M+H]⁺)。

[2052] 步骤4:将6-氯-N-乙氧基-4-((2-(甲氧基-d3)-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(279-c,130mg,0.32mmol),4-氨基-2,6-二甲基嘧啶(43.7mg,0.35mmol),碳酸铯(348mg,1.1mmol),XantPhos(25mg,0.04mmol)和Pd₂(dba)₃(27mg,0.029mmol)加入到无水二氧六环中(2ml)并抽真空,用氮气置换3次,升温到140度,置于微波反应器中搅拌3小时,抽滤,滤液经浓缩,制备型TLC纯化(MeOH:DCM=1:20)得标题化合物:6-((2,6-二甲基嘧啶-4-基)氨基)-N-乙氧基-4-((2-(甲氧基-d3)-3-(嘧啶-2-基)苯基)氨基)烟酰胺(279,41mg,0.08mmol,25.6%yield)。MS Calcd:489.23;MS Found:490.3([M+H]⁺)。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.71(s,1H),10.23(s,1H),10.11(s,1H),8.96(d,J=4.8Hz,2H),8.40(s,1H),8.17(s,1H),7.73(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.52(t,J=4.8Hz,1H),7.47(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.32(t,J=8.0Hz,1H),7.10(s,1H),3.96(q,J=7.2Hz,2H),2.40(s,3H),2.29(s,3H),1.23(t,J=7.2Hz,3H)。

[2053] 试验例280本发明化合物对IL-10诱导JAK1/TYK2信号通路的半数抑制剂量

[2054] 实验主要原理:

[2055] 细胞因子IL-10是IL-10家族的主要成员,该因子所结合的受体由IL-10R1和IL-10R2两种亚基组成,二者分别偶联JAK1和TYK2,当IL-10与其受体相结合后,JAK1与TYK2交互磷酸化形成STAT3的停靠位点并进而使STAT3磷酸化,磷酸化的STAT3进入细胞核内驱动下游基因的转录表达。

[2056] 本发明使用的报告基因质粒STAT3-Luc Reporter,以荧光素酶(luciferase)表达序列作为报告基因,其上游为包含多个STAT3结合位点的启动子序列,当IL-10信号通路诱导的磷酸化STAT3结合到STAT3-Luc Reporter质粒的启动子上时,荧光素酶被转录表达,通过加入荧光素底物检测荧光素酶催化激发荧光的强度,可以定量反映信号通路的激活水平。用于本发明的测试中,当加入的化合物具有JAK1或TYK2抑制活性、可抑制磷酸化信号向STAT3转导时,IL-10所诱导的荧光素酶表达受到抑制,所检测到的相应荧光强度减弱,从而反映化合物对JAK1或TYK2的抑制强度。

[2057] 实验材料与设备:

[2058] 人骨肉瘤细胞系U2OS购于American Type Culture Collection(ATCC),相关培养条件参考自ATCC。已知该细胞系可表达IL-10R2、JAK1、TYK2和STAT3,因此通过外源表达IL-10R1基因即可建立完整的IL-10信号通路。人IL-10R1亚基过表达质粒pCMV3-IL10RA-EGFP由上海吉凯基因医学科技股份有限公司构建,该质粒可同时表达增强型绿色荧光蛋白,在

后续检测计算时将受测样品中绿色荧光蛋白的信号作为转染效率参照用于校准荧光素酶报告基因信号。报告基因质粒STAT3-Luc Reporter购于吉满生物科技(上海)有限公司。

[2059] X-tremeGENE 9DNA Transfection Reagent (Roche) 用于质粒DNA向细胞的转染, Cell Culture Lysis 5×reagent (Promega) 和Luciferase Assay System (Promega) 用于荧光素酶报告基因检测时的细胞裂解液制备及酶-底物反应。绿色荧光蛋白信号和荧光素酶报告基因信号通过Tecan Spark™ 10M多功能酶标仪检出, 受测化合物对IL-10信号通路报告基因信号的抑制率及半数抑制剂量 IC_{50} 通过Microsoft Excel和GraphPad Prism 7.00软件进行计算。

[2060] 实验主要过程:

[2061] 将U2OS细胞系按每孔5000个细胞接种于96孔平底培养板中, 37℃、5%CO₂培养过夜后进行质粒转染。参照说明书通过X-tremeGENE 9DNA Transfection Reagent将pCMV3-IL10RA-EGFP和STAT3-Luc Reporter质粒共转染到接种的U2OS细胞中。转染24小时后分别加入终浓度为0、0.1、0.3、1、3、10、30、100、300nM的受测化合物, 37℃、5%CO₂培养6小时后每孔加入终浓度10ng/mL的IL-10细胞因子 (Human IL-10PEPROTECH 200-10-10UG, 设置化合物和细胞因子均未加入的孔为0%对照孔)。继续培养24小时后进行检测。

[2062] 通过Cell Culture Lysis reagent制备细胞裂解液并转移至96孔半孔白底板中, 通过Tecan酶标仪检测记录Ex485/Em520的绿色荧光蛋白信号值, 再向每孔加入Luciferase Assay System荧光素酶底物, 立即用Tecan酶标仪检测记录560nm荧光素酶-底物反应信号值。

[2063] 在Microsoft Excel软件中根据每孔绿色荧光蛋白信号值计算校准每孔荧光素酶-底物反应信号值, 所有孔扣除0%对照孔的酶-底物反应信号值后, 以加入细胞因子但化合物终浓度为0的孔为100%对照孔, 计算每孔酶-底物反应信号值的相对降低百分比, 即可得到不同剂量受测化合物对报告基因信号的抑制率。将抑制率数据输入到GraphPad Prism 7.00软件中, 调用相关计算方案, 即可获得每个化合物对报告基因信号的半数抑制剂量 IC_{50} 。测试结果如表1所示:

[2064] 表1本发明化合物对IL-10诱导JAK1/TYK2信号通路的半数抑制剂量 IC_{50}

编号	IC_{50} (nM)	编号	IC_{50} (nM)	编号	IC_{50} (nM)	编号	IC_{50} (nM)	编号	IC_{50} (nM)
BMS-986165	3.026	2	1.58	4	0.7045	10	1.184	12	0.9613
13	1.102	14	0.8735	16	1.273	18	0.7837	19	1.06
20	0.9545	21	0.4215	22	0.5701	29	2.33	36	0.686
38	0.5056	41	1.697	42	1.509	43	1.181	44	1.043
45	0.855	46	1.087	47	1.34	60	1.147	61	1.702
62	1.291	63	0.865	68	1.314	69	2.78	70	2.442
71 (对)	161.3	79	0.8893	80	0.9613	81	1.499	90	1.397

[2066]

照)									
93 (对照)	278.5	95	2.275	97	1.333	98	1.513	100 (对照)	17.04
101	1.467	102	0.6226	106	1.808	108	1.874	109	0.7327
110	1.51	111	1.093	112	0.711	113	0.4144	114	0.3203
115	0.2611	116	0.4709	118	1.282	119	1.535	125	0.9462
126	0.7017	127	0.7756	128	0.6975	129	1.082	130	0.8024
131	0.5715	132	0.9769	133	0.6183	134	2.767	136	2.486
138	0.6011	139	1.401	141	0.4888	142	0.4098	143	0.4962
144	0.9686	145	0.3007	146	2.522	151	2.067	153	1.508
154	1.522	155	1.792	156	1.005	157	1.494	159	0.9075
160	0.4423	162	0.4377	166	1.506	167	1.506	170	1.499
171	1.536	173	0.4242	174	0.7838	175	0.8393	176	2.321
177	1.596	178	1.278	179	1.308	180	1.132	181	0.5604
182	1.594	183	0.7959	185	0.8210	186	0.2759	187	0.9063
188	1.267	189	0.8246	190	2.732	191	0.6527	192	0.4584
193	0.6470	194	0.6004	197	0.7312	198	0.6502	200	0.4203
201	0.5406	202	0.4116	203	0.383	204	0.5342	205	1.791
207	1.077	208	0.8890	209	1.778	210	0.9579	211	1.983
212	0.2709	213	0.1457	214	0.1598	215	0.1024	217	1.048
218	0.1705	219	1.092	220	1.318	222	1.093	223	0.1720
224	0.1770	225	0.3600	226	0.5384	229	0.4243	230	0.8501
234	0.3680	235	0.7216	236	0.5872	237	0.3945	238	0.1683
239	0.2895	240	0.2579	242	2.123	243	0.5074	244	2.578
245	1.918	248	1.036	253(对照)	9.747	258	2.151	268	0.3147
277	0.4659	279	0.5295	273	2.190				

[2067] 结论:结果显示,本发明化合物对IL-10诱导JAK1/TYK2信号通路有很强的抑制活性。

[2068] 试验例281本发明化合物对IL-2诱导JAK1/JAK3信号的抑制活性

[2069] 实验主要原理:

[2070] 细胞因子IL-2的主要生理作用是刺激和维持T细胞的增殖和分化,依赖于IL-2的T细胞一般不能在体外培养中长期存活,加入IL-2则能使其持续增殖。IL-2与其受体结合后诱导的信号通路由JAK1/JAK3-STAT5介导,因此JAK1和/或JAK3的抑制剂可抑制IL-2依赖性细胞的增殖。

[2071] 已知人自然杀伤细胞淋巴瘤细胞系KHYG-1的增殖依赖于IL-2,同时,JAK1/JAK3的选择性抑制剂tofacitinib(CP-690550)可有效抑制该细胞系的增殖。

[2072] 实验材料与设备:

[2073] 人自然杀伤细胞淋巴瘤细胞系KHYG-1购于Health Science Research Resources Bank (HSRRB),相关培养条件参考自HSRRB。

[2074] alamarBlue™ Cell Viability Reagent (Invitrogen™) 用于指示细胞活性的荧光显色反应,荧光信号通过Tecan Spark™ 10M多功能酶标仪检出,受测化合物对IL-2诱导细胞增殖的抑制率通过Microsoft Excel进行计算。

[2075] 实验主要过程:

[2076] 将KHYG-1细胞系按每孔15000个细胞接种于96孔平底培养板中,每孔加入10ng/mL

的人重组IL-2 (Human IL-2PEPROTECH 200-02-10UG), 并分别加入终浓度为0、100、1000、10000nM的受测化合物。37℃、5%CO₂培养72小时后参照说明书加入alamarBlueTMCell Viability Reagent。37℃孵育显色后通过Tecan SparkTM10M多功能酶标仪检测Ex530/Em590的荧光度值。

[2077] 设置化合物和细胞因子均未加入的孔为0%对照, 并以化合物终浓度为0时孔中的荧光度值为100%对照, 计算不同剂量受测化合物对IL-2诱导细胞增殖的抑制率, 可对受测化合物抑制JAK1/JAK3活性的IC₅₀进行计算。测试结果如表2所示:

[2078] 表2本发明化合物对IL-2诱导JAK1/JAK3信号通路的抑制活性

[2079]

编号	IC ₅₀ (μ M)	编号	IC ₅₀ (μ M)	编号	IC ₅₀ (μ M)	编号	IC ₅₀ (μ M)	编号	IC ₅₀ (μ M)
tofacitinib	<0.1	1	>10	2	>10	3	>10	4	>10
5	>10	6	>10	7	>10	8	>10	9	>10
10	>10	11	>10	12	>10	13	>10	14	>10
15	>10	16	>10	17	>10	18	>10	19	>10
20	>10	21	>10	22	>10	23	>10	24	>10
25	>10	26	>10	27	>10	28	>10	29	>10
30	>10	31	>10	32	>10	33	>10	34	>10
35	>10	36	>10	37	>10	38	>10	39	>10
40	>10	41	>10	42	>10	43	>10	44	>10
45	>10	46	>10	47	>10	48	>10	49	>10
50	>10	51	>10	52	>10	53	>10	54	>10
55	>10	56	>10	57	>10	58	>10	59	>10
60	>10	61	>10	62	>10	63	>10	64	>10
65	>10	66	>10	67	>10	68	>10	69	>10
70	>10	71	>10	72	>10	73	>10	74	>10
75	>10	76	>10	77	>10	78	>10	79	>10
80	>10	81	>10	82	>10	83	>10	84	>10
85	>10	86	>10	87	>10	88	>10	89	>10
90	>10	91	>10	92	>10	93	>10	94	>10
95	>10	96	>10	97	>10	98	>10	99	>10
100	>10	101	>10	102	>10	103	>10	104	>10
105	>10	106	>10	107	>10	108	>10	109	>10
110	>10	111	>10	112	>10	113	>10	114	>10
115	>10	116	>10	117	>10	118	>10	119	>10
120	>10	121	>10	122	>10	123	>10	124	>10
125	>10	126	>10	127	>10	128	>10	129	>10
130	>10	131	>10	132	>10	133	>10	134	>10
135	>10	136	>10	137	>10	138	>10	139	>10
140	>10	141	>10	142	>10	143	>10	144	>10
145	>10	146	>10	147	>10	148	>10	149	>10
150	>10	151	>10	152	>10	153	>10	154	>10
155	>10	156	>10	157	>10	158	>10	159	>10
160	>10	161	>10	162	>10	163	>10	164	>10
165	>10	166	>10	167	>10	168	>10	169	>10
170	>10	171	>10	172	>10	173	>10	174	>10
175	>10	176	>10	177	>10	178	>10	179	>10
180	>10	181	>10	182	>10	183	>10	184	>10
185	>10	186	>10	187	>10	188	>10	189	>10
190	>10	191	>10	192	>10	193	>10	194	>10
197	>10	198	>10	200	>10	201	>10	202	>10
203	>10	204	>10	205	>10	207	>10	208	>10
209	>10	210	>10	211	>10	212	>10	213	>10
214	>10	215	>10	217	>10	218	>10	219	>10
220	>10	221	>10	222	>10	223	>10	224	>10
225	>10	226	>10	228	>10	229	>10	230	>10
234	>10	235	>10	236	>10	237	>10	238	>10
239	>10	240	>10	242	>10	243	>10	244	>10
245	>10	248	>10	258	>10	268	>10	273	>10
276	>10	277	>10	279	>10				

[2080] 结论:结果显示,本发明化合物对IL-2诱导JAK1/JAK3信号通路的抑制活性很弱。

[2081] 试验例282本发明化合物对EPO诱导JAK2信号的抑制活性

[2082] 实验主要原理:

[2083] 细胞因子EPO,即促红细胞生成素能促进红系祖细胞的增殖分裂,EPO与其受体结合后诱导的信号通路由JAK2-STAT5介导。已知人原巨核细胞型白血病细胞系UT-7的增殖严重依赖于EPO,同时,JAK1/JAK2的选择性抑制剂ruxolitinib(INCB18424)可有效抑制该细胞系的增殖。

[2084] 实验材料与设备:

[2085] 人原巨核细胞型白血病细胞系UT-7购于中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心,培养液为含10%FBS的RPIM1640,并加入终浓度10ng/mL的EPO。

[2086] alamarBlue™Cell Viability Reagent(Invitrogen™)用于指示细胞活性的荧光显色反应,荧光信号通过Tecan Spark™ 10M多功能酶标仪检出,受测化合物对EPO诱导细胞增殖的抑制率通过Microsoft Excel进行计算。

[2087] 实验主要过程:

[2088] 将UT-7细胞系按每孔15000个细胞接种于96孔平底培养板中,每孔加入10ng/mL的人重组EPO(Human EPO PEPROTECH 100-64-10UG),并分别加入终浓度为0、100、1000、10000nM的受测化合物。37℃、5%CO₂培养72小时后参照说明书加入alamarBlue™Cell Viability Reagent。37℃孵育显色后通过Tecan Spark™ 10M多功能酶标仪检测Ex530/Em590的荧光度值。

[2089] 设置化合物和细胞因子均未加入的孔为0%对照,并以化合物终浓度为0时孔中的荧光度值为100%对照,计算不同剂量受测化合物对EPO诱导细胞增殖的抑制率,可对受测化合物抑制JAK2活性的IC₅₀进行计算。测试结果如表3所示:

[2090] 表3本发明化合物对EPO诱导JAK2信号通路的抑制活性

[2091]

编号	IC ₅₀ (μM)	编号	IC ₅₀ (μM)	编号	IC ₅₀ (μM)	编号	IC ₅₀ (μM)	编号	IC ₅₀ (μM)
ruxolitinib	<0.1	1	>10	2	>10	3	>10	4	>10
5	>10	6	>10	7	>10	8	>10	9	>10
10	>10	11	>10	12	>10	13	>10	14	>10
15	>10	16	>10	17	>10	18	>10	19	>10
20	>10	21	>10	22	>10	23	>10	24	>10
25	>10	26	>10	27	>10	28	>10	29	>10
30	>10	31	>10	32	>10	33	>10	34	>10
35	>10	36	>10	37	>10	38	>10	39	>10
40	>10	41	>10	42	>10	43	>10	44	>10
45	>10	46	>10	47	>10	48	>10	49	>10
50	>10	51	>10	52	>10	53	>10	54	>10
55	>10	56	>10	57	>10	58	>10	59	>10
60	>10	61	>10	62	>10	63	>10	64	>10
65	>10	66	>10	67	>10	68	>10	69	>10
70	>10	71	>10	72	>10	73	>10	74	>10
75	>10	76	>10	77	>10	78	>10	79	>10
80	>10	81	>10	82	>10	83	>10	84	>10
85	>10	86	>10	87	>10	88	>10	89	>10
90	>10	91	>10	92	>10	93	>10	94	>10
95	>10	96	>10	97	>10	98	>10	99	>10
100	>10	101	>10	102	>10	103	>10	104	>10
105	>10	106	>10	107	>10	108	>10	109	>10
110	>10	111	>10	112	>10	113	>10	114	>10
115	>10	116	>10	117	>10	118	>10	119	>10
120	>10	121	>10	122	>10	123	>10	124	>10
125	>10	126	>10	127	>10	128	>10	129	>10
130	>10	131	>10	132	>10	133	>10	134	>10

[2092]

135	>10	136	>10	137	>10	138	>10	139	>10
140	>10	141	>10	142	>10	143	>10	144	>10
145	>10	146	>10	147	>10	148	>10	149	>10
150	>10	151	>10	152	>10	153	>10	154	>10
155	>10	156	>10	157	>10	158	>10	159	>10
160	>10	161	>10	162	>10	163	>10	164	>10
165	>10	166	>10	167	>10	168	>10	169	>10
170	>10	171	>10	172	>10	173	>10	174	>10
175	>10	176	>10	177	>10	178	>10	179	>10
180	>10	181	>10	182	>10	183	>10	184	>10
185	>10	186	>10	187	>10	188	>10	189	>10
190	>10	191	>10	192	>10	193	>10	194	>10
197	>10	198	>10	200	>10	201	>10	202	>10
203	>10	204	>10	205	>10	207	>10	208	>10
209	>10	210	>10	211	>10	212	>10	213	>10
214	>10	215	>10	217	>10	218	>10	219	>10
220	>10	221	>10	222	>10	223	>10	224	>10
225	>10	226	>10	228	>10	229	>10	230	>10
234	>10	235	>10	236	>10	237	>10	238	>10
239	>10	240	>10	242	>10	243	>10	244	>10
245	>10	248	>10	258	>10	268	>10	273	>10
276	>10	277	>10	279	>10				

[2093] 结论:结果显示,本发明化合物对EP0诱导JAK2信号通路的抑制活性很弱。

[2094] IL-10信号通路报告基因系统用于本发明所述化合物在细胞水平的靶点抑制活性

评价,目的在于评价不同化合物对IL-10所诱导的JAK1/TYK2-STAT3信号通路的抑制强度,从而间接反映化合物对TYK2的抑制活性。

[2095] 依赖IL-2增殖的人自然杀伤细胞淋巴瘤细胞系KHYG-1用于测试本发明所述化合物在细胞水平对IL-2所诱导的JAK1/JAK3-STAT5通路的影响;依赖EPO增殖的人原巨核细胞型白血病细胞系UT-7用于测试本发明所述化合物在细胞水平对EPO所诱导的JAK2-STAT5通路的影响。

[2096] 综合上述三种细胞模型的评价结果,可以判断本发明所述化合物对JAK家族各亚型的选择性,即本发明所述的化合物对TYK2介导的信号通路具有很强的抑制活性。

[2097] 实施例283本发明化合物对TYK2 JH2 domain的抑制活性分析

[2098] 实验方案:

[2099] 将配置好的本发明化合物(以60μM为初始浓度,3倍稀释,共计11个浓度)加入384孔板,依次加入5μL酶(即TYK2 JH2 domain)、Tb抗体(Cisbio)和示踪剂,25℃孵育60min,置于4℃过夜;通过Envision用FRET模式读取反应体系在665nm和615nm下的荧光信号。计算公式:

$$[2100] \quad \% inhibition = 1 - \left[\frac{Ratio_{compd} - Ratio_{low}}{Ratio_{High} - Ratio_{Low}} \right] * 100\%$$

[2101] 其中:Ratio是(channal 665/channal 615)的荧光信号比值;High指high control,指不加入本发明化合物,其余操作相同;Low指Low control,不加入酶和本发明化合物,其余操作相同。

[2102] 使用非线性回归分析来拟合S形反应(可变斜率)曲线,IC₅₀值如下:

[2103] 表4本发明化合物对TYK2 JH2 domain的抑制活性

[2104]	编号	IC ₅₀ (nM)	编号	IC ₅₀ (nM)	编号	IC ₅₀ (nM)	编号	IC ₅₀ (nM)
	BMS-986165	0.14	21	0.05	98	0.09	115	0.07
[2105]	181	0.08	186	0.07	192	0.08	193	0.06
	194	0.08	198	0.08	200	0.06	201	0.06
	202	0.06	204	0.06	212	0.05	214	0.09
	215	0.07	219	0.13	229	0.05	277	0.12

[2106] 结论:结果显示,本发明化合物对TYK2 JH2 domain有很强的抑制活性。

[2107] 实施例284本发明化合物对人PBMC中INF-α诱导pSTAT5的抑制实验

[2108] 实验方案:

[2109] 将hPBMC(上海澳能生物技术有限公司)接种在96孔板,加入本发明化合物(浓度分别为40nM、200nM)孵育60min(孵育时,化合物浓度分别为2nM、10nM);加入30ng/ml刺激因子IFN-α(BioLegend)及抗CD3抗体(Biolegend)继续孵育30min。孵育结束后每孔加1mL固定液(BD Biosciences),孵育10min后离心加入400μL/孔Perm III(BD Biosciences),于4℃孵育30min;加入鼠抗人pSTAT5抗体(AlexaFluor®647Conjugate)于室温下孵育40分钟,FACS检测CD3阳性细胞中pSTAT5的荧光强度。

[2110] 计算公式:

[2111] 不同浓度下的抑制率计算公式为=(MFI值_(IFN-α刺激对照组)-MFI值_(2/10nM药物处理组))/MFI

值_(IFN- α 刺激对照组)*100%

[2112] 其中:MFI值为荧光强度值;IFN- α 刺激对照组指除不加入本发明化合物外,其余操作与实验组相同的对照组。

[2113] 表5本发明化合物对人PBMC中INF- α 诱导pSTAT5的实验结果

编号	IC ₅₀ (nM)	编号	IC ₅₀ (nM)	编号	IC ₅₀ (nM)	编号	IC ₅₀ (nM)
BMS-986165	2.004	202	<2	205	<2	211	<2
212	<2	215	<2	219	<2	225	<2
238	<2	248	<2				

[2115] 结论:结果显示,本发明化合物对人PBMC中INF- α 诱导的pSTAT5有很强的抑制活性。

[2116] 实施例285小鼠体内药代动力学试验

[2117] 实验主要原理:

[2118] 应用LC-MS/MS法测定小鼠灌胃给予实施例化合物后不同时刻血浆中的药物浓度,并计算相关药动学参数,研究本发明化合物在小鼠体内的药代动力学行为,评价其药动学特征。

[2119] 实验材料、方案及结果分析:

[2120] 试验动物为健康成年BALB/c雌性小鼠(由成都药康生物科技有限公司提供);

[2121] 给药方式及样品采集:对BALB/c雌性小鼠口服灌胃给药(10mg/kg),于给药后0.25、0.5、1、2、4、6、8、24h收集小鼠眼底静脉丛全血60 μ L,4000rpm离心10min取血浆;

[2122] 样品分析:取小鼠血浆样品10 μ L,分别加入290 μ L含内标的乙腈溶液沉淀蛋白,涡旋10min,随后4000rpm离心10min,取200 μ L上清液于96孔板中。放入LC-MS/MS进行分析,进样量为1 μ L。

[2123] 本发明化合物在相同剂量和给药方式下,小鼠体内的药代动力学性质参数如下表6所示:

[2124] 表6化合物在小鼠体内药代动力学参数

实施例	BMS-986165	208	214	212	238	215	213	219
AUC (μ M*h)	10.1	34.3	41.9	16.3	39.9	25.8	49.3	16.8
C _{max} (μ M)	4.27	16.45	9.21	14.96	15.12	13.57	18.01	10.34

[2126] 结论;试验结果表明,本发明化合物相较于阳性BMS-986165在血药浓度等性质上具有明显的优异性。