

[19] Patents Registry
The Hong Kong Special Administrative Region
香港特別行政區
專利註冊處

[11] 1237779 B
CN 106831732 B

[12] **STANDARD PATENT (R) SPECIFICATION**
轉錄標準專利說明書

| | | | |
|------|------------------------------------|------|---|
| [21] | Application no. 申請編號 17111860.5 | [51] | Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01) C07D 239/47 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01) C07D 239/48 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01) C07F 5/02 (2006.01) C07D 471/08 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01) C07D 471/10 (2006.01) C07D 487/10 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01) |
| [22] | Date of filing 提交日期 22.10.2014 | | |

[54] COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE PRODUCTION OF PYRIMIDINE AND PYRIDINE COMPOUNDS WITH BTK INHIBITORY ACTIVITY
生產具有 BTK 抑制活性的嘧啶和吡啶化合物的組合物和方法

| | | | |
|---|--|------|--|
| [62] | Derived from application no. 14110546.2 under section 22 of the Patents Ordinance (Chapter 514) 根據《專利條例》(第 514 章) 第 22 條, 此為申請編號 14110546.2 的分開申請 | [73] | Proprietor 專利所有人 Merck Patent GmbH 默克專利有限公司 Frankfurter strasse 250 64293 Darmstadt GERMANY |
| [30] | Priority 優先權 10.06.2011 US 61/495,773 | [72] | Inventor 發明人 HODOUS, Brian L. B·L·霍都斯 LIU-BUJALSKI, Lesley L·劉-布加爾斯基 JONES, Reinaldo R·瓊斯 BANKSTON, Donald D·班克斯頓 JOHNSON, Theresa L. T·L·約翰遜 MOCHALKIN, Igor I·莫恰金 NGUYEN, Ngan N·恩古耶 QIU, Hui H·裘 GOUTOPOULOS, Andreas A·古托普魯斯 BRUGGER, Nadia N. 布魯格 |
| [43] | Date of publication of application 申請發表日期 20.04.2018 | | |
| [45] | Date of publication of grant of patent 批予專利的發表日期 30.10.2020 | [74] | Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址 WENPING PATENT & TRADE MARK AGENT LIMITED 1701 Tung Wai Commercial Building 111 Gloucester Road HONG KONG |
| CN Application no. & date 中國專利申請編號及日期 CN 201710066229.9 10.06.2012 CN Publication no. & date 中國專利申請發表編號及日期 CN 106831732 13.06.2017 Date of grant in designated patent office 指定專利當局批予專利日期 24.12.2019 | | | |



(10)授权公告号 CN 106831732 B

(45)授权公告日 2019.12.24

(21)申请号 201710066229.9

(22)申请日 2012.06.10

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106831732 A

(43)申请公布日 2017.06.13

(30)优先权数据

61/495,773 2011.06.10 US

(62)分案原申请数据

201280038868.X 2012.06.10

(73)专利权人 默克专利有限公司

地址 德国达姆施塔特

(72)发明人 B·L·霍都斯 L·刘-布加爾斯基

R·琼斯 D·班克斯頓 (续)

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

司 31100

代理人 陈文青

(51)Int.Cl.

C07D 403/12(2006.01)

C07D 239/47(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

C07D 239/48(2006.01)

C07D 403/04(2006.01) (续)

(56)对比文件

WO 2009044162 A1,2009.04.09,

WO 2010057126 A1,2010.05.20,

WO 2006096405 A2,2006.09.14,

WO 2011029046 A1,2011.03.10,

Caterina Barillari等.Solid phase

synthesis of diamino-substituted

pyrimidines.《European Journal of Organic Chemistry》.2001,第2001卷(第24期),4737-4741.

S. A. Lang等.4-Amino-5-arylpyrimidines as anti-inflammatory agents.《Journal of Medicinal Chemistry》.1975,第18卷(第6期),623-625.

Derek T. Hurst.Application of the elbs persulfate oxidation to the preparation of 5-hydroxypyrimidines.《Australasian Journal of Chemistry》.1983,第36卷第36卷.

Calvert W. Whitehead等.Diuretics. III. 4,6-diaminopyrimidines.《Journal of the American Chemical Society》.1958,第80卷2185-2189.

J N Vishwakarma等.Reactions of polarized keten S,N-acetals with guanidine: a facile general route to novel 5,6-substituted 2-amino-4-N-alkyl/aryl/N-azacycloalkylaminopyrimidines.《Indian Journal of Chemistry》.1985,第24B卷466-471.

Alla Bessmertnykh等.Efficient palladium-catalyzed synthesis of aminopyridyl phosphonates from bromopyridines and diethyl phosphite.《SYNTHESIS》.2008,第2008卷(第10期),1575-1579.

审查员 李占成

权利要求书5页 说明书183页 附图6页

(54)发明名称

生产具有BTK抑制活性的嘧啶和吡啶化合物的组合物和方法

(57)摘要

本发明提供了通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)和通式(V)的新的嘧啶和吡啶化

合物,它们的制备及其用于治疗过度增殖性疾病的用途,包括但不限于癌症、狼疮、过敏性疾病、Sjogren氏病和类风湿关节炎。在优选实施例中,本发明描述了不可逆激酶抑制剂,包括但不限于布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂。

[转续页]

[接上页]

(72)发明人 T·L·约翰逊 I·莫恰金
N·恩古耶 H·裘
A·古托普鲁斯 N·布鲁格

C07D 405/14(2006.01)

C07D 471/10(2006.01)

C07D 487/10(2006.01)

C07D 403/14(2006.01)

(51)Int.Cl.

C07D 495/04(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

C07D 401/14(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

C07F 5/02(2006.01)

A61P 37/02(2006.01)

C07D 471/08(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

C07D 413/12(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

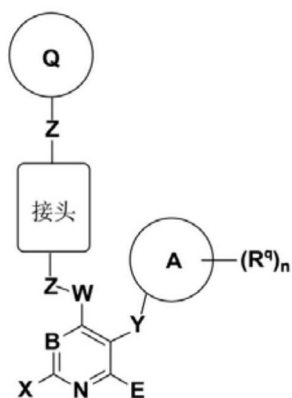
1. 一种化合物,选自以下组内,

| 化合物编号 | 名称 |
|--------|--|
| “A76” | 1-(4-(((2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 |
| “A149” | N-(3-((2-氨基-3-(4-(苄基氧基)苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 |
| “A151” | (E)-N-(3-((2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺 |
| “A152” | (E)-N-(3-((2-氨基-3-(4-(苄基氧基)苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺 |
| “A158” | N-(3-((2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)-4-氟苯基)丙烯酰胺 |
| “A267” | N-(3-(4-((4-苯氧基苯基)氨基)吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺 |
| “A270” | N-(3-((3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 |
| “A272” | 3-(3-丙烯基酰氨基苯基)-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶甲酰胺 |
| “A281” | N-(4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺 |
| “A282” | (E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-烯酰胺 |
| “A287” | N-(4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙烯酰胺 |
| “A288” | 1-(4'-(4-苯氧基苯氧基)-5,6-二氢-[3,3'-联吡啶]-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮 |
| “A296” | N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺 |
| “A297” | N-(4-((3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 |
| “A300” | 3-(3-氨基苯基)-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-2-胺 |
| “A302” | N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙烯酰胺 |
| “A304” | N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丁-2-炔酰胺 |
| “A307” | (E)-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-烯酰胺 |
| “A310” | N-(3-(2-氨基-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丙酰胺 |
| “A312” | 3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺 |

| | |
|--------|---|
| “A313” | 4-(3-氨基苯氧基)-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-2-胺 |
| “A314” | 4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺 |
| “A315” | (4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)甲胺 |
| “A316” | (3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)甲胺 |
| “A318” | N-(3-((3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺 |
| “A319” | N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丙酰胺 |
| “A322” | N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)甲基丙烯酰胺 |
| “A324” | N-(4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙酰胺 |
| “A327” | (E)-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丁-2-烯酰胺 |
| “A328” | 3-(4-苯氧基苯基)-4-(3-丙酰氨基苯氧基)吡啶甲酰胺 |
| “A340” | N-(3-((2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丁-2-炔酰胺 |

及其药学上可用的盐和互变异构体,包括其所有比例的混合物。

2. 通式II所示的化合物,



通式(II),

式中,

X是H或者CH₃或者NH₂,

Y不存在,

B是CH,

E是NH₂或者H,

W是NR、O或者环胺,

Z独立地是CH₂、CH₂-CH₂、CH-CH₂、NH或者不存在,

“接头”是(CH₂)_n,其中:n是1、2或者3,或者是可任选地取代的基团,所述可任选地取代的基团选自苯环、支链或直链烷基、含有1-4个独立地选自氮或氧的杂原子的5-6元单环杂芳环、含有1-3个独立地选自氮或氧的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、或者含有1-5个独立地选自氮或氧的杂原子的7-10元双环的饱和或部分不饱和杂环、或者含有1-5个连接于饱和杂环的杂原子的7-10元双环的饱和或部分不饱和杂环;接头也可以是可任选地被

独立地选自氮或氧的杂原子取代的环烷烃、可任选地被-NH或者OH取代的环烷烃、含有稠环或桥环的环烷烃,或者含有可任选取代的螺环的环烷烃,其中所述螺环任选地含杂原子,

A是含有0、1、2、3或者4个N和/或O原子以及5、6、7、8、9或者10个骨架C原子的单环或双环的芳香族碳环或杂环,所述碳环或杂环是未取代的或者相互独立地被Ha1、OH或者OR一取代、二取代或三取代,

Ha1是F、Cl、Br或者I,

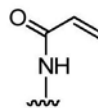
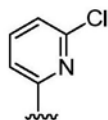
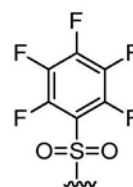
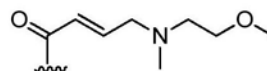
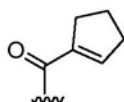
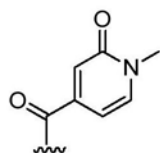
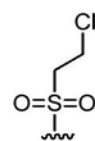
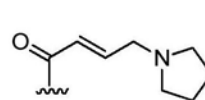
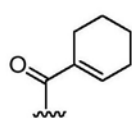
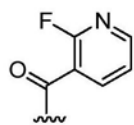
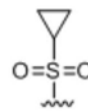
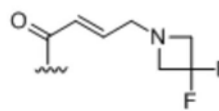
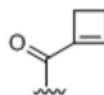
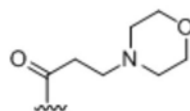
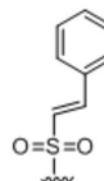
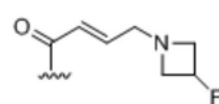
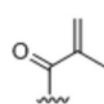
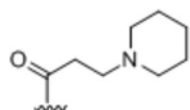
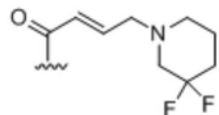
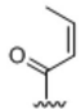
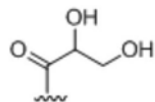
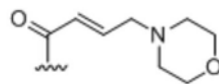
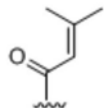
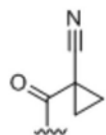
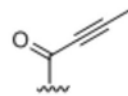
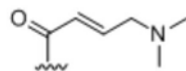
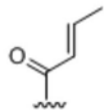
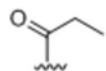
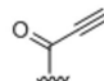
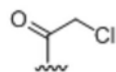
R独立地是氢、氧或者是可任选地取代的基团,所述可任选地取代的基团选自C₁₋₆直链或者环状脂肪族基团、苄基、苯基、可任选地被1、2或者3个氧原子取代的苯基、含有1-2个独立地选自氮或氧的杂原子的4-7元杂环、或者含有1-4个独立地选自氮或氧的杂原子的5-6元单环杂芳环、或者含有0、1、2、3或者4个氮或氧原子并含有5、6、7或者8个骨架碳原子的单环或双环的芳香族碳环或杂环,所述碳环或杂环可以是未取代的或者相互独立地被Ha1、A、OH、NH₂、腈、和/或CH(Ha1)₃一取代、二取代或三取代,或者是含有1、2、3、4、5、6、7或者8个C原子的直链或支链线性烷基,其中一个或两个CH₂基团可被O原子和/或被-NH-、-CO-、-NHC(=O)-、-NHCONH-、-CONH-、-NHCO-或者-CH=CH-所取代,并且其中1-3个氢原子可被Ha1取代,

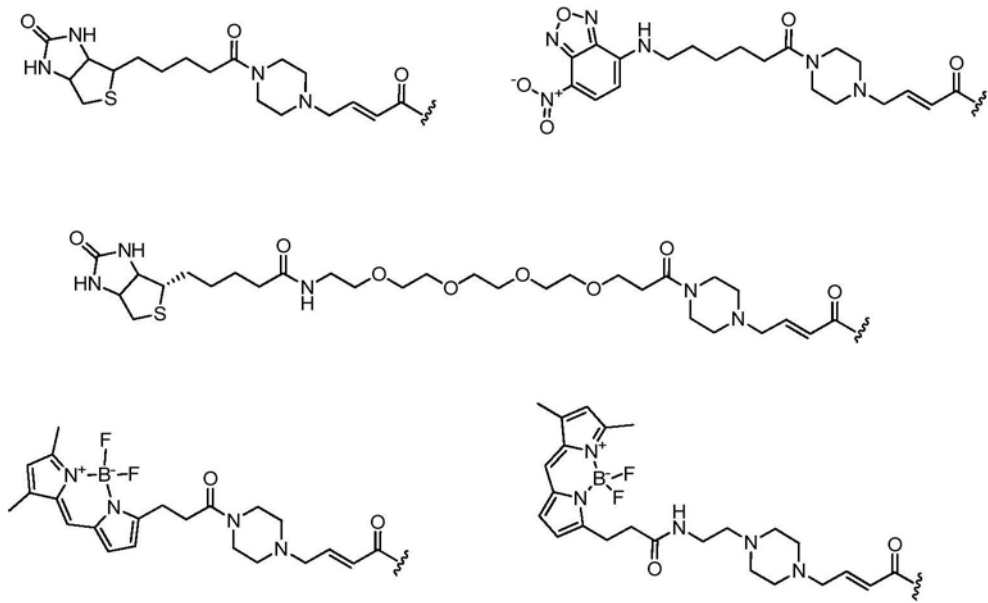
R^q选自-R、-A、卤素、-OR、-O(CH₂)_rOR、-R(NH)、-NO₂、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)NR₂、-NRSO₂R、或者-N(R)₂,

r是1-4,

n是0-4,以及

Q是亲电子基团,其选自





生产具有BTK抑制活性的嘧啶和吡啶化物的组合物和方法

[0001] 本发明专利申请是国际申请号为PCT/US2012/041803,国际申请日为2012年6月10日,进入中国国家阶段的申请号为201280038868.X的发明专利的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及一系列作为治疗剂可用于治疗哺乳动物的各种病理学症状,包括(但不限于)癌症、自身免疫疾病、炎症性疾病和神经退化性疾病的嘧啶和吡啶化合物。更具体地,本发明的实施例描述了不可逆激酶抑制剂,包括但不限于布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,下文称为“BTK”)抑制剂。本文还公开了制备上述化合物的方法以及将这些化合物配成含有所述化合物的药物组合物。本文也公开了单独使用这些BTK抑制剂或与其他治疗剂联用以治疗哺乳动物尤其是人的过度增殖性疾病的方法,以及包含所述抑制剂的药物组合物。

[0003] 发明背景

[0004] 蛋白激酶组成一大族担负细胞内多种信号转导过程控制的结构相关酶(Hardie, G.和Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I和II, Academic Press, San Diego, CA)。通过它们磷酸化的底物(例如蛋白-酪氨酸、蛋白-丝氨酸/苏氨酸、脂质等),可将激酶分成多族。已确定了一般对应于这些激酶各族的序列模体(例如, Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, 等人, Science, 253:407-414 (1991); Hiles等人, Cell, 70:419-429 (1992); Kunz等人, Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, 等人, EMBO J., 13:2352-2361 (1994))。

[0005] 蛋白激酶可由其调节机制表征。这些机制包括例如自磷酸化作用、由其它激酶转磷酸作用、蛋白质-蛋白质相互作用、蛋白质-脂质相互作用和蛋白质-多核苷酸相互作用。单个蛋白激酶可由多于一种机制调节。

[0006] 通过将磷酸基团加到靶蛋白,激酶可调节很多不同的细胞过程,包括但不限于增殖、分化、细胞凋亡、运动性、转录、翻译及其他信号传导过程。这些磷酸化事件充当能够调节或调整靶蛋白生物功能的分子通断开关。靶蛋白的磷酸化响应于多种胞外信号(激素、神经递质、生长和分化因子等)、细胞周期事件、环境或营养应激等而发生。适合的蛋白激酶在信号传导通路中起作用以活化或钝化(直接或间接)例如代谢酶、调节蛋白、受体、细胞骨架蛋白、离子通道或泵或转录因子。由蛋白磷酸化控制缺陷导致的不受控的信号传导涉及多种疾病,包括例如炎症、癌症、过敏/哮喘、免疫系统疾病和病症、中枢神经系统疾病和病症及血管生成。

[0007] BTK是非受体酪氨酸激酶的Tec家族的成员,是表达在除T淋巴细胞和自然杀伤细胞之外的全部造血细胞中的信号酶。BTK在将细胞表面B-细胞受体刺激与下游胞内应答联系起来的B细胞信号传导通路中起着很好的记录作用。BTK也是B-细胞发育、激活、信号传导和存活的调节剂(Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer和Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288)。另外, BTK通过其他造血细胞信号传导通路发挥生理作用,例如巨噬细胞中的Toll样受体(TLR)和细胞因子受体介导的TNF- α 的产生、肥大细胞中的IgE受体

(FcεpsilonR1) 信号传导、B-系淋巴样细胞中Fas/APO-1细胞凋亡信号传导的抑制、以及胶原刺激的血小板聚集。BTK具有ATP结合囊,与Src-家族激酶(例如淋巴细胞特异性蛋白质酪氨酸激酶(Lck)和Lyn)极为相似。将BTK与其他激酶相比,可以发现在491个激酶中有11个存在保守性半胱氨酸残基Cys-481,特别是Tec和EGFR(表皮生长因子受体)激酶家族的成员。

[0008] BTK对B细胞的发育、分化、激活和增殖以及它们的抗体和细胞因子的生成有着重要作用。另外,BTK通过嗜中性粒细胞、肥大细胞和单核细胞、嗜中性粒细胞和肥大细胞的脱粒、以及破骨细胞的分化/激活而对其他免疫过程例如细胞因子的产生发挥中枢作用。B细胞激活、耐受性破坏和自体抗体产生,一方面促炎环境来源于单核细胞、嗜中性粒细胞和肥大细胞的活化加重,另一方面,它们是自身免疫疾病(包括但不限于类风湿关节炎和系统性红斑狼疮)的关键病因。

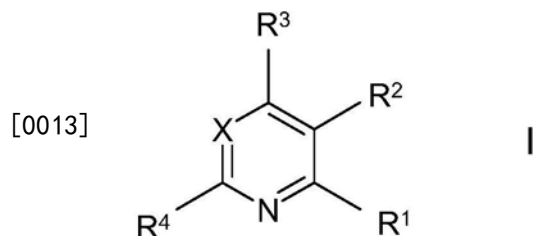
[0009] 现在已有研究,将可逆的激酶抑制剂转化为治疗化合物。但是,这些可逆的抑制剂有决定性的缺陷。许多可逆的激酶抑制剂与ATP结合位相互作用。倘若激酶之间ATP结合位的结构是高度保守,就很难研究出一种能够选择性地抑制所希望(例如目标)激酶的可逆抑制剂。此外,倘若许多可逆的激酶抑制剂容易与它们的目标多肽分离,这较难在长的时间内保持抑制作用。当使用可逆的激酶抑制剂作为治疗剂时,往往要求接近中毒的剂量和/或频繁服药,以达到预期的生物作用。

[0010] 因此,有需要提供不可逆的激酶抑制剂,它们与其一或多个目标多肽共价结合但不会(基本上)结合非目标多肽,产生不希望有的非靶效果。

发明内容

[0011] 本发明提供一系列新颖的嘧啶和吡啶激酶抑制剂。在某些实施例中,所述激酶抑制剂是酪氨酸激酶的不可逆抑制剂。在优选实施例中,所述不可逆抑制剂抑制BTK。虽然不打算把本发明的化合物限制于任何特定的作用机制,但在一些实施例中,所述不可逆的激酶抑制剂通过与BTK的Cys481形成共价键来发挥生理作用。尤其是,该BTK的Cys481在其他激酶中找到同系物。本发明的实施例也描述了合成所述不可逆的激酶抑制剂的方法,以及使用所述不可逆的激酶抑制剂来治疗疾病的方法,包括但不限于癌症、自身免疫疾病/炎症性疾病和神经退化性疾病。还描述了药物制剂,其含有不可逆的激酶抑制剂,包括其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,所述药物制剂是激酶抑制剂,可用于治疗上述疾病。

[0012] 本发明的嘧啶和吡啶激酶抑制剂由通式(I):



[0014] 式中:

[0015] X表示CH或N,

[0016] R¹表示NH₂、CONH₂或者H,

[0017] R²表示Hal、Ar¹或者Het¹,

[0018] R³表示NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet²、NR⁵[C(R⁵)₂]_nCyc、Het²、O[C(R⁵)₂]_nAr²、NR⁵[C(R⁵)₂]_nAr²、O

$[C(R^5)_2]_nHet^2$ 、 $NR^5(CH_2)_pNR^5R^6$ 、 $O(CH_2)_pNR^5R^6$ 或者 $NR^5(CH_2)_pCR^7R^8NR^5R^6$,

[0019] R^4 表示H、 CH_3 或者 NH_2 ,

[0020] R^5 表示H或者含有1、2、3或者4个C原子的烷基,

[0021] $R^6N(R^5)_2CH_2CH=CHCONH$ 、 $Het^3CH_2CH=CHCONH$ 、 $CH_2=CHCONH(CH_2)_n$ 、 $Het^4(CH_2)_nCOHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $HC\equiv CCO$ 、 $CH_3C\equiv CCO$ 、 $CH_2=CH-CO$ 、 $CH_2=C(CH_3)CONH$ 、 $CH_3CH=CHCONH(CH_2)_n$ 、 $N\equiv CCR^7R^8CONH(CH_2)_n$ 、 $Het^4NH(CH_2)_pCOHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $Het^4(CH_2)_pCONH(CH_2CH_2O)_p(CH_2)_pCOHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $CH_2=CHSO_2$ 、 $ACH=CHCO$ 、 $CH_3CH=CHCO$ 、 $Het^4(CH_2)_pCONH(CH_2)_pHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $Ar^3CH=CHSO_2$ 、 $CH_2=CHSO_2NH$ 或者 $N(R^5)CH_2CH=CHCO$,

[0022] R^7 、 R^8 一起表示含有2、3、4、或者5个C原子的亚烷基,

[0023] Ar^1 表示苯基或者萘基,上述每个基团是未取代的或者被 R^6 、 Hal 、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONHAr^3$ 、 $(CH_2)_nNHCOA$ 、 $O(CH_2)_nAr^3$ 、 $OCyc$ 、 A 、 $COHet^3$ 、 OA 和/或 $OHet^3(CH_2)$ 一取代、二取代或三取代,

[0024] Ar^2 表示苯基、萘基或者吡啶基,上述每个基团是未取代的或者被 R^6 、 Hal 、 OAr^3 、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $(CH_2)_nNHCOA$ 和/或 Het^3 一取代、二取代或三取代,

[0025] Ar^3 表示苯基,所述苯基是未取代的或者被 OH 、 OA 、 Hal 、 CN 和/或 A 一取代、二取代或三取代,

[0026] Het^1 表示含有1-4个N、O和/或S原子的单环或者双环的饱和、不饱和或者芳香族杂环,所述杂环是未取代的或者被 R^6 、 $O(CH_2)_nAr^3$ 和/或 $(CH_2)_nAr^3$ 一取代、二取代或三取代,

[0027] Het^2 表示含有1-4个N、O和/或S原子的单环或者双环的饱和杂环,所述杂环是未取代的或者被 R^6 、 Het^3 、 $CycSO_2$ 、 OH 、 Hal 、 $COOH$ 、 OA 、 COA 、 $COHet^3$ 、 $CycCO$ 、 SO_2 和/或 $=O$ 一取代、二取代或三取代,

[0028] Het^3 表示含有1-4个N、O和/或S原子的单环的不饱和、饱和或者芳香族杂环,所述杂环是未取代的或者被 Hal 、 A 和/或 $=O$ 一取代、二取代或三取代,

[0029] Het^4 表示含有1-4个N、O和/或S原子的双环或者三环的不饱和、饱和或者芳香族杂环,所述杂环是未取代的或者被 A 、 NO_2 、 Hal 和/或 $=O$ 一取代、二取代、三取代或者四取代,

[0030] Cyc 表示含有3、4、5或者6个C原子的环烷基,所述环烷基是未取代的或者被 R^6 和/或 OH 一取代或二取代,以及所述环烷基可包含双键,

[0031] A 表示含有1-10个C原子的直链或支链烷基,其中1-7个氢原子可被F和/或Cl取代,和/或其中一个或两个非相邻 CH_2 和/或 CH -基团可被O、NH和/或被N所取代,

[0032] Hal 表示F、Cl、Br或者I,

[0033] n 表示0、1、2、3或者4,

[0034] p 表示1、2、3、4、5或者6,

[0035] 及其药学上可用的盐、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物,所定义。

[0036] 一般而言,出现超过一次的全部残基可以相同或不同,即相互独立。在其他实施例中,除非明确指出,残基和参数的含义如通式所标明。

[0037] 其他优选的化合物是通式(I)的子结构式1至7所示的化合物,其中没有详细说明的残基具有如上述优选组内的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药所标明的含

义,其中:

[0038] 在子结构式1中, Het^1 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基, 异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡唑基、苯并-1,3-二氧杂环戊烯基、吡唑基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环-[2.2.2]辛基、咪唑烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、苯并-2,1,3-噻二唑基、四氢呋喃基、二氧杂环戊基、四氢噻吩基、二氢-吡咯基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、四氢吡啶基、二氢吡啶基或者二氢苯并二噁英基, 上述每个基团是未取代的或者被 R^6 、 $0(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3$ 和/或 $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3$ 一取代、二取代或三取代。

[0039] 在子结构式2中, Het^1 表示吡唑基、吡啶基、嘧啶基、二氢吡啶基或二氢苯并二噁英基, 上述每个基团是未取代的或者被 R^6 、 $0(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3$ 和/或 $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3$ 一取代、二取代或三取代。

[0040] 在子结构式3中, Het^2 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环-[2.2.2]辛基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、2-氮杂螺[3.3]庚基、6-氮杂螺[3.4]辛基、7-氮杂螺[3.5]壬基、5-氮杂螺[3.5]壬基、咪唑烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、四氢呋喃基、二氧杂环戊基、四氢噻吩基、四氢咪唑基、四氢吡唑基、四氢吡啶基, 上述每个基团是未取代的或者被 R^6 、 Het^3 、 CycSO_2 、 OH 、 OA 、 COA 、 COHet^3 、 CycCO 、 SO_2 和/或 $=\text{O}$ 一取代、二取代或三取代。

[0041] 在子结构式4中, Het^3 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基, 异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、四氢呋喃基、二氧杂环戊基、四氢噻吩基、二氢-吡咯基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、四氢吡啶基或者二氢吡啶基, 上述每个基团是未取代的或者被 Hal 、 A 和/或 $=\text{O}$ 一取代、二取代或三取代。

[0042] 在子结构式5中, Het^3 表示哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、二氢-吡咯基、二氢吡唑基或二氢吡啶基, 上述每个基团是未取代的或者被 Hal 、 A 和/或 $=\text{O}$ 一取代、二取代或三取代。

[0043] 在子结构式6中, Het^4 表示六氢噻吩并[3,4-d]咪唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基或5H-二吡咯并[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]二氮杂borinin-4-ium-uidyl, 上述每个基团是未取代的或者被 A 、 NO_2 、 Hal 和/或 $=\text{O}$ 一取代、二取代、三取代或者四取代。

[0044] 在子结构式7中, 通式I的选定取代基作进一步限定, 以致于:

[0045] X 表示 CH 或者 N ,

[0046] R^1 表示 NH_2 、 CONH_2 或者 H ,

[0047] R^2 表示 Hal 、 Ar^1 或者 Het^1 ,

[0048] R^3 表示 $\text{NR}^5[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}^2$ 、 $\text{NR}^5[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Cyc}$ 、 Het^2 、 $0[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Ar}^2$ 、 $\text{NR}^5[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Ar}^2$ 、 $0[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{Het}^2$ 、 $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_p\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $0(\text{CH}_2)_p\text{NR}^5\text{R}^6$ 或者 $\text{NR}^5(\text{CH}_2)_p\text{CR}^7\text{R}^8\text{NR}^5\text{R}^6$,

[0049] R^4 表示 H ,

[0050] R^5 表示 H 或者含有1、2、3或者4个C原子的烷基,

[0051] $R^6N(R^5)_2CH_2CH=CHCONH$ 、 $Het^3CH_2CH=CHCONH$ 、 $CH_2=CHCONH(CH_2)_n$ 、 $Het^4(CH_2)_nCOHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $HC\equiv CCO$ 、 $CH_3C\equiv CCO$ 、 $CH_2=CH-CO$ 、 $CH_2=C(CH_3)CONH$ 、 $CH_3CH=CHCONH(CH_2)_n$ 、 $N\equiv CCR^7R^8CONH(CH_2)_n$ 、 $Het^4NH(CH_2)_pCOHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $Het^4(CH_2)_pCONH(CH_2CH_2O)_p(CH_2)_pCOHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $CH_2=CHSO_2$ 、 $ACH=CHCO$ 、 $CH_3CH=CHCO$ 、 $Het^4(CH_2)_pCONH(CH_2)_pHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $Ar^3CH=CHSO_2$ 、 $CH_2=CHSO_2NH$ 或者 $N(R^5)CH_2CH=CHCO$ ，

[0052] R^7, R^8 一起表示含有2、3、4、或者5个C原子的亚烷基，

[0053] Ar^1 表示苯基或者萘基，上述每个基团是未取代的或者被 R^6 、 Hal 、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONHAr^3$ 、 $(CH_2)_nNHCOA$ 、 $O(CH_2)_nAr^3$ 、 $OCyc$ 、 A 、 $COHet^3$ 、 OA 和/或 $OHet^3(CH_2)$ 一取代、二取代或三取代，

[0054] Ar^2 表示苯基或者萘基，上述每个基团是未取代的或者被 R^6 、 Hal 、 OAr^3 、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $(CH_2)_nNHCOA$ 和/或 Het^3 一取代、二取代或三取代，

[0055] Ar^3 表示苯基，所述苯基是未取代的或者被 OH 、 OA 、 Hal 、 CN 和/或 A 一取代、二取代或三取代，

[0056] Het^1 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲哚基、苯并-1,3-二氧杂环戊烯基、吡唑基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环-[2.2.2]辛基、咪唑烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、苯并-2,1,3-噻二唑基、四氢呋喃基、二氧杂环戊基、四氢噻吩基、二氢-吡咯基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、四氢吡啶基、二氢吡啶基或者二氢苯并二噁英基，上述每个基团是未取代的或者被 R^6 、 $O(CH_2)_nAr^3$ 和/或 $(CH_2)_nAr^3$ 一取代、二取代或三取代，

[0057] Het^2 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环-[2.2.2]辛基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸基、2,7-二氮杂螺[4.4]壬基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、2-氮杂螺[3.3]庚基、6-氮杂螺[3.4]辛基、7-氮杂螺[3.5]壬基、5-氮杂螺[3.5]壬基、咪唑烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、四氢呋喃基、二氧杂环戊基、四氢噻吩基、四氢咪唑基、四氢吡唑基、四氢吡啶基，上述每个基团是未取代的或者被 R^6 、 Het^3 、 $CycSO_2$ 、 OH 、 OA 、 COA 、 $COHet^3$ 、 $CycCO$ 、 SO_2 和/或 $=O$ 一取代、二取代或三取代，

[0058] Het^3 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、四氢呋喃基、二氧杂环戊基、四氢噻吩基、二氢-吡咯基、四氢咪唑基、二氢吡唑基、四氢吡唑基、四氢吡啶基或者二氢吡啶基，上述每个基团是未取代的或者被 Hal 、 A 和/或 $=O$ 一取代、二取代或三取代，

[0059] Het^4 表示六氢噻吩并[3,4-d]咪唑基、苯并[c][1,2,5]噁二唑基或者5H-二吡咯并[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]二氮杂borinin-4-ium-uidyl，上述每个基团是未取代的或者被 A 、 NO_2 、 Hal 和/或 $=O$ 一取代、二取代、三取代或四取代，

[0060] Cyc 表示含有3、4、5或者6个C原子的环烷基，所述环烷基是未取代的或者被 R^6 一取代，以及所述环烷基可包含双键，

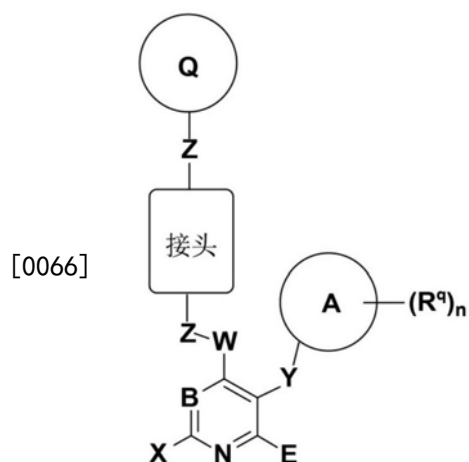
[0061] A 表示含有1-10个C原子的直链或支链烷基，其中1-7个氢原子可被 F 和/或 Cl 取代，和/或其中一个或两个非相邻 CH_2 和/或 CH -基团可被 O 、 NH 和/或被 N 所取代，

[0062] Hal表示F、Cl、Br或者I，

[0063] n表示0、1、2、3或者4，

[0064] p表示1、2、3、4、5或者6。

[0065] 在本发明的某些实施例中，本发明的嘧啶和吡啶激酶抑制剂以通式 (II)：



通式(II)

[0067] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、溶剂化物的盐、或前药定义，其中：

[0068] X是H或者CH₃或者NH₂，

[0069] Y是H、Hal或者不存在，

[0070] B是N或者CH，

[0071] E是NH₂或者H，

[0072] W是NR、O或者环胺，

[0073] Z独立地是CH₂、CH₃、CH₂-CH₂、CH-CH₂、H、NH或者不存在，

[0074] “接头”是(CH₂)_n，其中：n是1、2或者3或者是可任选地取代的基团，所述可任选地取代的基团选自苯环、芳环、杂芳环、支链或直链烷基、含有1-4个独立地选自氮或氧的杂原子的5-6元单环杂芳环、含有1-3个独立地选自氮或氧的杂原子的4-7元饱和或部分不饱和杂环、或者含有1-5个独立地选自氮或氧的杂原子的7-10元双环的饱和或部分不饱和杂环、或者含有1-5个连接于饱和杂环的杂原子的7-10元双环的饱和或部分不饱和杂环；接头也可以是可任选地被杂原子（独立地选自氮或氧）取代的环烷烃、可任选地被-NH或者OH取代的环烷烃、含有稠环或桥环的环烷烃，或者含有可任选取代的螺环的环烷烃，其中所述螺环任选地含杂原子，

[0075] A是含有0、1、2、3或者4个N和/或O原子以及5、6、7、8、9、或者10个骨架C原子的单环或双环的芳香族碳环或杂环，所述碳环或杂环是未取代的或者相互独立地被Hal、OH或者OR一取代、二取代或三取代，

[0076] Hal是F、Cl、Br或者I，

[0077] R独立地是氢、氧或者是可任选地取代的基团，所述可任选地取代的基团选自C₁₋₆直链或者环状脂肪族基团、苄基、苯基、可任选地被1、2或者3个氧原子取代的苯基、含有1-2个独立地选自氮或氧的杂原子的4-7元杂环、或者含有1-4个独立地选自氮或氧的杂原子的5-6元单环杂芳环、或者含有0、1、2、3或者4个氮或氧原子并含有5、6、7、或者8个骨架碳原子的单环或双环的芳香族碳环或杂环，所述碳环或杂环可以是未取代的或者相互独立地被

Ha1、A、OH、NH₂、腈、和/或CH(Ha1)₃一取代、二取代或三取代,或者是含有1、2、3、4、5、6、7或者8个C原子的直链或支链线性烷基,其中一个或两个CH₂基团可被O原子或被-NH-、-CO-、-NHC(=O)-、-NHCONH-、-CONH-、-NHCO-或者-CH=CH-所取代,并且其中1-3个氢原子可被Ha1取代,

[0078] R^q选自-R、-A、卤素、-OR、-O(CH₂)_rOR、-R(NH)、-NO₂、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)NR₂、-NRSO₂R、或者-N(R)₂,

[0079] r是1-4,

[0080] n是0-4,以及

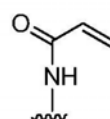
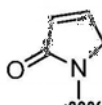
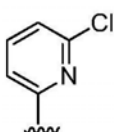
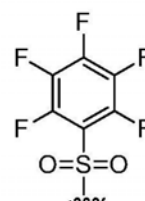
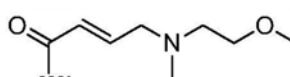
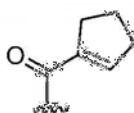
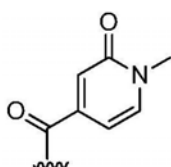
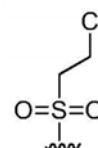
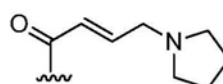
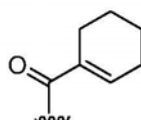
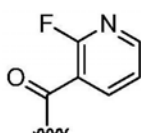
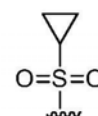
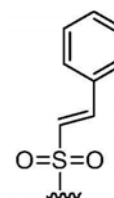
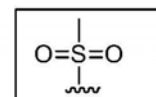
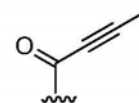
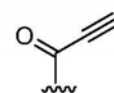
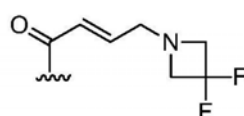
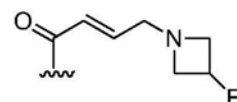
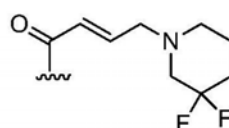
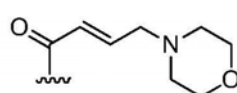
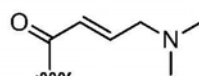
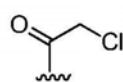
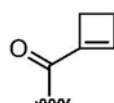
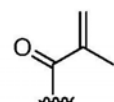
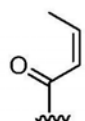
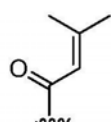
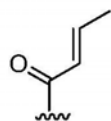
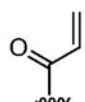
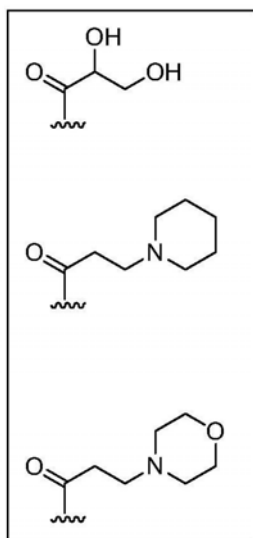
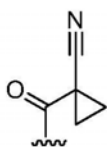
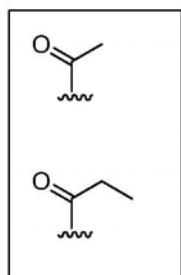
[0081] Q是如表1列出的那些亲电子基团,其中所述亲电子基团可进一步包含弹头(warhead)。

[0082] 此处所用的术语“弹头”指本发明要求保护的化合物的一部分官能团或取代基,其中所述一部分官能团或取代基共价地结合于给定配体内的结合区中的氨基酸(例如半胱氨酸、赖氨酸或者能够形成所述共价结合的任何其他天然的或修饰的氨基酸),其中所述弹头与所述配体结合,其中所述靶蛋白的所述弹头和所述结合区之间的共价结合在所述蛋白质的生理功能被不可逆地抑制的条件下发生。

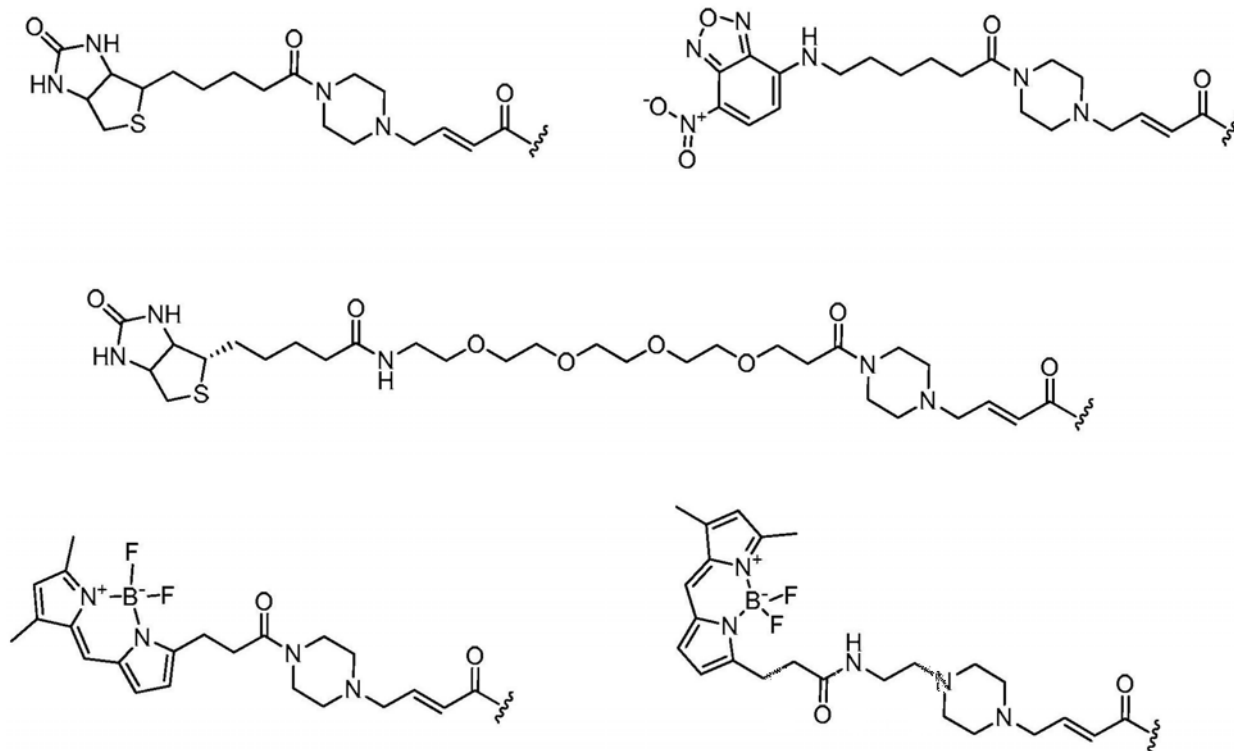
[0083] 虽然不打算将本发明限于取代基Q的具体基团(如上述通式(II)下标明),但某些实施例中取代基Q选自表1所列出的基团。表1中位于方框内的全部化合物都不是如上定义的“弹头”。

[0084] 表1

[0085]

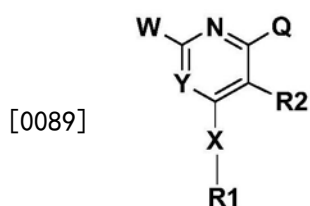


[0086]



[0087] 其中, “~”表示通式(II)中Q与Z的结合点。

[0088] 在另一些实施例中,本发明的嘧啶和吡啶激酶抑制剂以通式(III):



[0089]

通式(III),

[0090] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、溶剂化物的盐、或前药定义,其中:

[0091] X是O或者NH,

[0092] Y是N或者CH,

[0093] W是H、NH₂或者CONH₂,[0094] Q是H或者NH₂,[0095] R¹是L¹-R⁴-L²-R⁵,[0096] R²是M¹-S⁴-M²-S⁵[0097] L¹是单键、亚甲基、或者环A,所述环A可以被N或者NH₂一取代或二取代,[0098] R⁴是Ar、A或者环A,所述环A可以被N、-O-或者Ha1一取代或二取代,[0099] R⁵是Ar、A或者环A,所述环A可以被N、-O-或者Ha1一取代或二取代,或者不存在;在优选实施例中,R⁵选自2-氟吡啶、1-甲基吡啶-2(1H)-酮以及2-氯吡啶组成的组,[0100] L²是H、-O-,取代的或者未取代的C₁-C₄烷基、取代的或者未取代的C₁-C₄杂烷基、C₁-C₆烷氧基烷基、C₁-C₈烷基氨基烷基、取代的或者未取代的芳基、取代的或者未取代的杂芳基、C₁-C₄烷基(芳基)、C₁-C₄烷基(杂芳基)、C₁-C₄烷基(C₃-C₈环烷基)、或者C₁-C₄烷基(C₂-C₈杂环烷基);在某些实施例中,L²是-CH₂-O-(C₁-C₃烷基)、-CH₂-N(C₁-C₃烷基)₂、C₁-C₄烷基(苯

基)、或者C₁-C₄烷基(5-或者6-元杂芳基);在某些实施例中,L²是-A-;在某些实施例中,L²不存在;在本发明的某些优选实施例中,L²选自由丁-3-烯-2-酮、丙-2-酮、(E)-5-(二甲基氨基)戊-3-烯-2-酮、(E)-戊-3-烯-2-酮、戊-3-炔-2-酮、1-氯丙-2-酮、(甲基磺酰基)乙烷、(E)-5-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)戊-3-烯-2-酮或者(Z)-戊-3-烯-2-酮组成的组,

[0101] M¹是单键,

[0102] S⁴是Ar、A或者环A,所述环A可以被N、-O-或者Hal一取代或二取代;在本发明的优选实施例中,S⁴是5-6元杂芳环,

[0103] M²O、NH、CH₂或者不存在,

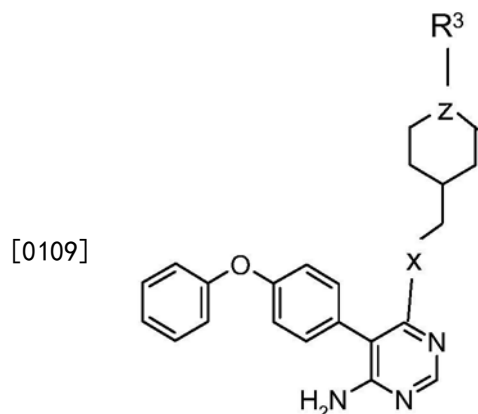
[0104] S⁵是H、Ar、A或者环A,所述环A可以被N、-O-或者Hal一取代或二取代;在本发明的优选实施例中,S⁵选自由丁-3-烯-2-酮、苯、(E)-5-(二甲基氨基)戊-3-烯-2-酮、乙基苯、1-乙基-2-甲氧基苯、苯胺和(E)-5-吗啉代戊-3-烯-2-酮组成的组;在本发明的某些实施例中,S₅不存在,

[0105] Ar是含有0、1、2、3或者4个N和/或O原子以及5、6、7、8、9或者10个骨架原子的单环或双环的芳香族碳环或杂环,所述碳环或杂环是未取代的或者相互独立地被Hal、A、OH、OA、NH₂、NHA、NA₂、NO₂、CN、OCN、COOH、COOA、CONH₂、CONHA、CONA₂、NHCOA、NHCONHA、NHCONH、CHO和/或COA一取代、二取代或三取代,以及其中环氮原子可以被氧原子取代,从而形成N-氧化物基团,以及其中若在芳香族双环的情况下,两个环中之一可以是部分饱和的,

[0106] A是含有1、2、3或者4个C原子的直链或支链线性烷基,其中1、2或者3个氢原子可被Hal取代,

[0107] Hal是F、Cl、Br或者I。

[0108] 在某些实施例中,本发明的嘧啶和吡啶激酶抑制剂以通式(IV):



通式(IV)

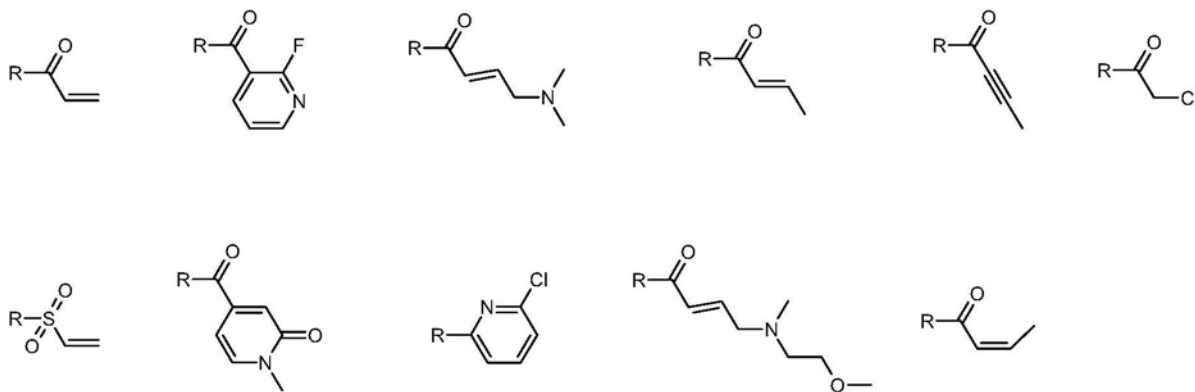
[0110] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、溶剂化物的盐、或前药定义,其中:

[0111] Z是N或者CH,

[0112] X是O或者NH,以及

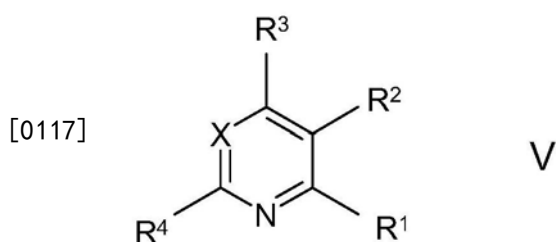
[0113] R³选自以下结构组成的组:

[0114]



[0115] 其中,“R”表示通式IV中与Z的结合点。

[0116] 在某些实施例中,本发明的嘧啶和吡啶激酶抑制剂以通式(V):



[0118] 其中:

[0119] X表示CH或者N,

[0120] R^1 表示 $NR^5[C(R^5)_2]_nHet^2$,[0121] R^2 表示Hal、 Ar^1 或者 Het^1 ,[0122] R^3 表示 NH_2 ,[0123] R^4 表示H、 CH_3 或者 NH_2 ,[0124] R^5 表示H或者含有1、2、3或者4个C原子的烷基,

[0125] $R^6N(R^5)_2CH_2CH=CHCONH$ 、 $Het^3CH_2CH=CHCONH$ 、 $CH_2=CHCONH(CH_2)_n$ 、 $Het^4(CH_2)_nCOHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $HC\equiv CCO$ 、 $CH_3C\equiv CCO$ 、 $CH_2=CH-CO$ 、 $CH_2=C(CH_3)CONH$ 、 $CH_3CH=CHCONH(CH_2)_n$ 、 $N\equiv CCR^7R^8CONH(CH_2)_n$ 、 $Het^4NH(CH_2)_pCOHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $Het^4(CH_2)_pCONH(CH_2CH_2O)_p(CH_2)_pCOHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $CH_2=CHSO_2$ 、 $ACH=CHCO$ 、 $CH_3CH=CHCO$ 、 $Het^4(CH_2)_pCONH(CH_2)_pHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $Ar^3CH=CHSO_2$ 、 $CH_2=CHSO_2NH$ 或者 $N(R^5)CH_2CH=CHCO$,

[0126] R^7, R^8 一起表示含有2、3、4、或者5个C原子的亚烷基,

[0127] Ar^1 表示苯基或者萘基,上述每个基团是未取代的或者被 R^6 、Hal、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONHAr^3$ 、 $(CH_2)_nNHCOA$ 、 $O(CH_2)_nAr^3$ 、 $OCyc$ 、 A 、 $COHet^3$ 、 OA 和/或 $OHet^3(CH_2)$ 一取代、二取代或三取代,

[0128] Ar^2 表示苯基、萘基或者吡啶基,上述每个基团是未取代的或者被 R^6 、Hal、 OAr^3 、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $(CH_2)_nNHCOA$ 和/或 Het^3 一取代、二取代或三取代,

[0129] Ar^3 表示苯基,所述苯基是未取代的或者被OH、OA、Hal、CN和/或A一取代、二取代或三取代,

[0130] Het^1 表示含有1-4个N、O和/或S原子的单环或者双环的饱和、不饱和或者芳香族杂

环,所述杂环是未取代的或者被 R^6 、 $O(CH_2)_nAr^3$ 和/或 $(CH_2)_nAr$ 一取代、二取代或三取代,

[0131] Het^2 表示含有1-4个N、O和/或S原子的单环或者双环的饱和杂环,所述杂环是未取代的或者被 R^6 、 Het^3 、 $CycSO_2$ 、OH、Hal、 $COOH$ 、OA、COA、COHet³、 $CycCO$ 、 SO_2 和/或=O一取代、二取代或三取代,

[0132] Het^3 表示含有1-4个N、O和/或S原子的单环的不饱和、饱和或者芳香族杂环,所述杂环是未取代的或者被Hal、A和/或=O一取代、二取代或三取代,

[0133] Het^4 表示含有1-4个N、O和/或S原子的双环或者三环的不饱和、饱和或者芳香族杂环,所述杂环是未取代的或者被A、 NO_2 、Hal和/或=O一取代、二取代、三取代或者四取代,

[0134] Cyc 表示含有3、4、5或者6个C原子的环烷基,所述环烷基是未取代的或者被 R^6 和/或OH一取代或二取代,以及所述环烷基可包含双键,

[0135] A表示含有1-10个C原子的直链或支链烷基,其中1-7个氢原子可被F和/或Cl取代,和/或其中一个或两个非相邻 CH_2 和/或CH-基团可被O、NH和/或被N所取代,

[0136] Hal表示F、Cl、Br或者I,

[0137] n表示0、1、2、3或者4,

[0138] p表示1、2、3、4、5或者6,

[0139] 及其药学上可用的盐、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物,所定义。

[0140] 通常,所有出现超过一次的基团可以是相同或不同的,即,是相互独立的。在上下文中,除非另有明确说明,各基团和参数具有为式通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)和通式(V)所指定的含义。因此,本发明特别是涉及通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)和通式(V)化合物,其中所述基团中至少一个具有下文所示的优选的含义。

[0141] 除非另有说明,术语“被取代的”优选是指被上述取代基取代,其中可能有多种不同程度的取代。

[0142] 这些化合物的所有的生理学可接受的盐、衍生物、溶剂化物、盐的溶剂化物和立体异构体,包括其所有比例的混合物,也符合本发明。

[0143] 通式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)化合物可以具有一个或多个手性中心。因此所述化合物可能以多种对映异构形式出现并可能为外消旋形式或旋光体。因此本发明还涉及这些化合物的旋光体(立体异构体)、对映异构体、外消旋物、非对映异构体和水合物及溶剂化物。

[0144] 因为本发明化合物的外消旋物或立体异构体的药学活性可能存在差异,可能需要使用对映体。在这些情况下,可采用本领域技术人员已知的或甚至在合成上直接采用的化学或物理方法将终产物甚至中间体拆分成为对映异构化合物。

[0145] 在外消旋胺的情况下,混合物可与光学活性拆分试剂形成非对映体。合适的拆分试剂实例为具有光学活性的酸类,如R型或S型的酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸和乳酸,合适的N-保护氨基酸类(例如N-苯甲酰脯氨酸或N-苯磺酰脯氨酸),或各种光学活性的樟脑磺酸。借助于光学活性拆分剂(例如固定在硅胶上的二硝基苯甲酰苯基甘氨酸、三醋酸纤维素或碳水化合物的其他衍生物或手性衍生化甲基丙烯酸聚合物)的对映体的色谱拆分法也具有优势。为此目的所使用的合适洗脱剂为含水或含醇的溶剂混合物,例如乙烷/异丙醇/腈,例如比例为82:15:3。

[0146] 一种拆分包含酯基(例如乙酰基酯)的外消旋物的巧妙的方法是使用酶、特别是酯酶类。

[0147] 还可以设想,通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)和通式(V)化合物包括其同位素标记形式。具有通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)和通式(V)的化合物的同位素标记形式与所述化合物是相同的,区别仅在于所述化合物的一个或多个原子被原子量或质量数与通常是天然存在的原子的原子量或质量数不同的一个或多个原子取代。市场上容易买到且可通过已知方法被结合到通式I化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯,例如分别为 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有一或多个上述同位素和/或其他原子的同位素的通式I化合物、其前药或它们中任一个的药学上可接受的盐都应理解为本发明的一部分。可以多种有利的方式使用同位素标记的通式I化合物。例如,结合了诸如 ^3H 或 ^{14}C 的放射性同位素的同位素标记的通式I化合物可用于药物和/或底物组织分布试验。由于其制备简单及可检测性良好而尤其优选这两种放射性同位素,即氚(^3H)和碳-14(^{14}C)。由于诸如氘(^2H)的较重的同位素具有较高的代谢稳定性,将这种同位素标记化合物结合到通式I化合物中在治疗上是有好处的。较高的代谢稳定性直接导致体内半衰期延长或剂量减少,这在多数情况下代表了本发明的优选实施例。通常可通过进行本文本的实施例部分和制备部分中的合成方案和相关描述中公开的步骤来制备同位素标记的通式I化合物,用容易得到的同位素标记反应物代替非同位素标记反应物。

[0148] 在其他实施例中,考虑将氘(^2H)结合到通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)和通式(V)化合物中。这样的含氘化合物能够通过一级动力学同位素效应而使化合物的氧化代谢改性。一级动力学同位素效应是由于同位素核的替换而导致化学反应速率发生变化,这是由于所述同位素替换之后形成共价键所需的基态能量的变化而引起的。较重的同位素的替换通常导致化学键的基态能量降低,从而引起速率限制的键断裂反应的速率降低。如果键断裂发生在沿着多产物反应的坐标的鞍点区中或其附近,产物分布比率可被显著改变。解释如下:如果氘被键合到碳原子的非可替换位置上,通常速率差异 $k_m/k_d=2-7$ 。如果该速率差异被成功地应用于易于氧化的通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)和通式(V)化合物,则该化合物在体内的性质可被显著地改变,从而改善药物动力学特性。

[0149] 在发现和开发治疗剂时,本领域技术人员尝试在保持有利的体外特性的同时优化药物动力学参数。可以合理地认为,许多药物动力学性质差的化合物易于被氧化代谢。现有的体外肝微粒体试验提供了关于这种类型的氧化代谢过程的有价值的信息,这些信息使得可以合理地设计具有通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)和通式(V)的含氘化合物,使其由于抗氧化代谢而提高稳定性。因此,通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)和通式(V)化合物的药物动力学性质显著地改善了,这种改善可用体内半衰期($t/2$)的延长、疗效最好的浓度(C_{\max})、剂量响应曲线下的面积(AUC)以及F来定量地表示,也可用降低的清除率、剂量和材料成本来定量地表示。

[0150] 虽然不打算将本发明限于任何含氘的模体,但以下是一个例子。通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)和通式(V)化合物具有多个氧化代谢可能攻击的位点,例如苯甲基氢原子和与氮原子键合的氢原子,在所述类似物中各种组合的氢原子被氘原子取代,因此所述氢原子中的一部分、大多数或全部被氘原子取代。半衰期的确定使得可以有利地及准确地确定对氧化代谢的抵抗能力提高的程度。通过这种方式确定了,由于这种类型的氘-

氢替换,母化合物的半衰期可被提高高达100%。

[0151] 通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)和通式(V)化合物中的氘-氢替换也可被用来有利地改变起始化合物的代谢物谱,以减少或消除不良有毒代谢物。例如,如果通过氧化性碳-氢(C-H)键断裂产生了有毒代谢物,可以合理地认为,含氘类似物将会显著地减少或消除不良代谢物的产生,即使该具体的氧化反应并不是速率决定步骤。更多现有技术中关于氘-氢替换的信息可参见例如Hanzlik等,J.Org.Chem.55,3992-3997,1990,Reider等,J.Org.Chem.52,3326-3334,1987,Foster,Adv Drug Res.14,1-40,1985,Gillette et al,Biochemistry 33(10)2927-2937,1994,和Jarman等Carcinogenesis 16(4),683-688,1993。

[0152] 本发明化合物可为前药化合物形式。“前药化合物”是指于生物体中在生理学条件下可以通过例如氧化反应、还原反应、水解反应等转化为本发明的生物学活性化合物的衍生物,每种反应均可以在有酶或没有酶参与的情况下进行。前药的实例为下述情况的化合物:其中本发明化合物中的氨基基团被酰化、烷基化或磷酸化,例如,二十酰基氨基、丙氨酰氨基、新戊酰氧基甲基氨基;或其中羟基基团被酰化、烷基化、磷酸化或转化为硼酸酯,例如乙酰基氧基、棕榈酰氧基、新戊酰氧基、琥珀酰氧基、富马酰氧基、丙氨酰氧基;或其中羧基基团被酯化或酰胺化;或其中硫羟基基团与载体分子(例如肽)形成二硫桥,所述载体分子选择性地将药物递送至靶点和/或至细胞溶胶。这些化合物可根据已知的方法由本发明化合物制得。前药的其它实例为如下的化合物,其中本发明化合物中的羧酸酯例如被转化为烷基-、芳基-、胆碱、氨基、酰氧基甲酯、亚麻酰基(linol烯酰基)-酯。

[0153] 本发明化合物的代谢物也在本发明范围内。

[0154] 当本发明化合物或其前药的互变异构(例如,酮-烯醇互变异构)现象存在时,既要求保护它们分别的单个形式(例如,酮或烯醇形式),也要求保护其任意比例的混合物。这同样适用于它们的立体异构体,例如,对映异构体、顺/反异构体、构象异构体等。

[0155] 如有需要,异构体可根据本领域已知的方法(例如液相色谱法)分离。这同样适用于它们的对映异构体,例如,采用手性固定相分离。此外,对映异构体可通过转化为非对映异构体进行分离,即与对映异构体的辅助化合物偶连,随后分离所得的非对映异构体并裂解辅助残基。或者,本发明化合物的任何对映异构体可用光学纯原料由立体选择性合成获得。

[0156] 本发明化合物可以是可药用盐或溶剂化物形式。术语“可药用盐”(也称“药学上可接受的盐”)是指由可药用的无毒碱或酸(包括无机碱或酸和有机碱或酸)制得的盐。在本发明化合物含有一个或多个酸性或碱性基团的情况下,本发明同样包括它们相应的药学上或毒理学上可接受的盐,尤其是它们药学上可利用的盐。因此,含有酸性基团的本发明化合物可以盐形式存在,并且根据本发明,可以作为例如碱金属盐、碱土金属盐或铵盐使用。更多此类盐的精确实例包括:钠盐、钾盐、钙盐、镁盐或含有氨或有机胺(例如,乙基胺、乙醇胺、三乙醇胺或氨基酸)的盐。含有一个或多个碱性基团(即,可被质子化的基团)的本发明化合物可以盐形式存在,并且根据本发明,可以与无机或有机酸形成的加成盐形式存在。适当的酸的实例包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯基丙酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、异烟酸、柠檬酸、己二

酸和其它本领域知的酸。如果本发明化合物在分子中同时包含酸性和碱性基团,那么除了所述盐形式外,本发明同样包含内盐或内铵盐(两性离子)。所述各盐可通过本领域技术人员已知的常规方法制得,例如使它们在溶剂或分散剂中与有机或无机酸或碱接触,或者使阴离子或阳离子与其它的盐交换。本发明同样包含如下所有本发明化合物的盐,其因低生理学兼容性不适宜在药物中直接使用,但可作为例如化学反应中间体或在可药用盐的制备中使用。

[0157] 另外,本发明涉及包含作为活性成分的本发明化合物或其前药化合物或其可药用盐或其溶剂化物以及包含可药用载体的药物组合物。

[0158] “药物组合物”是指一种或多种活性成分和组成载体的一种或多种惰性组分以及由下列直接或间接获得的任意产物:任意两种或多种组分组合、复合、聚集,或者一种或多种组分分解离,或者一种或多种组分的其它类型的反应或相互作用。因此,本发明药物组合物包括通过本发明化合物和可药用载体混合而制得的任意组合物。

[0159] 本发明药物组合物可另外含有一种或多种作为活性成分的其他化合物,例如一种或多种另外的本发明化合物、前药化合物或其它BTK抑制剂。药物组合物包括经口、直肠、局部、肠胃外(包括皮下、肌肉内和静脉内)、眼球(眼)、肺(鼻或颊吸入)或鼻给药的适宜组合物,在任何已知的情况中最适宜的途径取决于治疗的病症的性质和严重性以及活性组分的性质。它们可方便地以单位剂量形式存在并采用药物领域已知的任意方法制备。

[0160] 在一个实施方案中,所述化合物和药物组合物用于治疗以下疾病:癌症,例如脑癌、肺癌、结肠癌、表皮样癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、头癌、颈癌、肾癌、肾的癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌、子宫癌、直肠癌、食管癌、睾丸癌、妇科癌、甲状腺癌、黑色素瘤、恶性血液病,诸如急性髓性白血病、多发性骨髓瘤、慢性髓性白血病、骨髓细胞白血病、神经胶质瘤、卡波西肉瘤,或其它任何类型的实体或液体肿瘤。优选地,治疗的癌症选自乳腺癌、结直肠癌、肺癌、前列腺癌或胰腺癌或成胶质细胞瘤。

[0161] 本发明还涉及本发明化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗哺乳动物中与BTK活动过度有关的过度增殖性疾病以及由BTK级联所调节的疾病,或用于治疗异常增殖介导的病症,例如癌症或B细胞、肥大细胞、嗜中性粒细胞和单核细胞的活动过度如炎症。

附图说明

[0162] 图1A和B所示为在干扰素- α 加速的系统性红斑狼疮(SLE)小鼠模型中评价本发明化合物[1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,在图中以“CPD.B”表示]的数据。

[0163] 图2所示为在干扰素- α 加速的系统性红斑狼疮(SLE)小鼠模型中评价本发明化合物[[1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,在图中以“CPD.B”表示]的额外数据。

[0164] 图3所示为在大鼠胶原诱导的关节炎模型中评价本发明化合物[1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,在图中以“CPD.A”表示]的数据。

[0165] 图4所示为在干扰素- α 加速的系统性红斑狼疮(SLE)小鼠模型中评价本发明化合物[1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,

在图中以“CPD.A”表示]的数据。

[0166] 图5所示为在被动皮肤过敏反应(PCA)小鼠模型中评价本发明化合物[1-(4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,在图中以“CPD.B”表示]的数据。

[0167] 图6所示为在小鼠全血中以活体外抗-IgD诱导的CD69上调评价本发明化合物[1-(4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮]的数据。

具体实施方式

[0168] 本发明还涉及用于治疗哺乳动物中与血管发生或血管生成有关的疾病的化合物或药物组合物,其包含治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、前药或水合物以及可药用的载体。

[0169] 在一个实施方案中,所述化合物或药物组合物可以用于治疗下列疾病:肿瘤血管生成、慢性炎症(例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎性肠疾病、干燥综合征)、动脉粥样硬化、皮肤和过敏疾病(例如银屑病关节炎、银屑病、湿疹和硬皮病)、哮喘和特应性皮炎或诸如糖尿病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病和年龄相关性黄斑变性等疾病。

[0170] 在一个实施方案中,考虑到实验验证并确认了BTK抑制剂有效治疗胶原抗体诱导的关节炎和胶原诱导的关节炎[Pan,Z.等人,Discovery of Selective Irreversible Inhibitors of Brunton's Tyrosine Kinase.ChemMedChem 2,58-61(2007)],因此优选使用BTK抑制剂治疗类风湿关节炎。更具体地,BTK抑制剂治疗已显示出可减低胶原诱导的关节炎和K/BxN血清诱导的关节炎的发病率和严重性。

[0171] 本发明还涉及用于抑制哺乳动物中异常细胞生长的化合物或药物组合物,其包含一定量的本发明化合物或其可药用盐或溶剂化物或前药以及一定量的另外的抗癌治疗药物,其中所述化合物、盐、溶剂化物或前药的量与化学治疗剂的量一起对抑制异常细胞生长是有效的。许多抗癌治疗药物目前在本领域内中是已知的。在一个实施方案中,所述抗癌治疗药物是选自以下的化学治疗剂:有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、嵌入抗生素(intercalating antibiotics)、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物学应答调节剂、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄激素。在另一个实施方案中,所述抗癌治疗药物是选自以下的抗体:贝伐单抗、CD40-特异性抗体、chTNT-1/B、地舒单抗、扎木单抗、IGF1R-特异性抗体、林妥珠单抗、依决洛单抗、WX G250、利妥昔单抗、替西木单抗、曲妥单抗和西妥昔单抗。在另一个实施方案中,所述抗癌治疗药物是另一种蛋白激酶的抑制剂,所述蛋白激酶诸如Akt、Axl、Aurora A、Aurora B、dyrk2、epha2、fgfr3、igflr、IKK2、JNK3、Vegfr1、Vegfr2、Vegfr3(也称为Flt-4)、KDR、MEK、MET、Plk1、RSK1、Src、TrkA、Zap70、cKit、bRaf、EGFR、Jak2、PI3K、NPM-Alk、c-Abl、BTK、FAK、PDGFR、TAK1、LimK、Flt-3、PDK1和Erk。

[0172] 本发明还涉及抑制哺乳动物中异常细胞生长或治疗过度增殖性疾病的方法,该方法包括向哺乳动物施用一定量的本发明化合物或其可药用盐或溶剂化物或前药,与放射治疗联合使用,其中所述化合物、盐、溶剂化物或前药的量联合放射治疗对抑制哺乳动物中的异常细胞生长或治疗过度增殖性疾病是有效的。施用放射治疗的技术在本领域中是已知的,并且这些技术可用于本文中所述的联合治疗中。在该联合治疗中,本发明化合物的施用

可如本文所述确定。一般认为,本发明化合物可以使得异常细胞对放射治疗更为敏感,从而可以杀死和/或抑制此类细胞生长。

[0173] 因此,本发明还涉及使哺乳动物中的异常细胞对放射治疗敏感化的方法,该方法包括向哺乳动物施用一定量的本发明化合物或其可药用盐、溶剂化物或前药,所述量可以有效地使得异常细胞对放射治疗敏感化。本方法中化合物、盐或溶剂化物的量可根据本文所述的确定所述化合物的有效量的方法进行测定。本发明还涉及抑制哺乳动物中异常细胞生长的方法,其包括一定量的本发明化合物或其可药用盐、溶剂化物、前药或同位素标记的衍生物以及定量的一种或多种选自抗血管生成剂、信号传导抑制剂和抗增殖性药物。

[0174] 在实际应用中,根据常规药物配制技术,本发明化合物作为活性成分可以与药用载体结合为紧密混合物。所述载体可根据施用(例如,经口或胃肠外(包括静脉内的))所需的制剂形式而采用多种形式。在制备口服剂型组合物时,可使用任何常规药用介质,例如,水、乙二醇、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等。在口服液体制剂的情况中,可使用任何常规药用介质,例如,混悬剂、酞剂和溶液剂;或载体例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。在口服固体制剂情况下,组合物可作为例如粉剂、硬和软胶囊以及片剂形式存在,相对液体剂型来说,优选固体口服剂型。

[0175] 因为片剂和胶囊容易给药,所以片剂和胶囊代表最有益的口服单位剂型,在此情况下,明显可以采用固体药物载体。如有需要,片剂可通过标准含水或不含水技术包衣。所述组合物和制剂应包含至少0.1%的活性化合物。当然,活性化合物在这些组合物中的百分比可变化,可以有益地在约2%到约60%的单位重量范围内。在所述治疗有用的组合物中的活性化合物的量为能够获得有效剂量的量。活性化合物同样可经鼻内给药,例如,液体滴剂或喷雾剂。

[0176] 片剂、丸剂、胶囊等可同样包含:粘合剂,例如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,例如磷酸二钙;崩解剂,例如玉米淀粉、土豆淀粉、海藻酸;润滑剂,例如硬脂酸镁;和甜味剂,例如蔗糖、乳糖或糖精。单位剂型为胶囊时,可包含除上述类型材料之外的液体载体,例如脂肪油。

[0177] 各种不同的其它物质可以作为包衣材料存在,或用于改变单位剂量的物理形式。例如,片剂可用虫胶、糖衣或两者一起包衣。除了活性组分外,糖浆剂或酞剂还可包含:作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的羟苯甲酸甲酯和羟苯甲酸丙酯、着色剂和矫味剂(例如樱桃或橙子口味)。

[0178] 本发明化合物也可以经肠胃外给药。这些活性化合物的溶液或悬浮液可通过在水中与表面活性剂(例如羟基-丙基纤维素)适当地混合来制备。分散液可由甘油、液态聚乙二醇以及其在油中的混合物制备。在储存和使用的常规条件下,这些制剂可以包含防腐剂以防止微生物的生长。

[0179] 适宜于注射使用的药物形式包括用于即时制备无菌注射溶液或分散体的无菌注射水溶液或分散体和无菌粉末。在所有情况中,该形式必须为无菌的并必须具有足够的流动性使它们易于注射。在制备和储存的情况下,所述形式必须稳定并且必须能够对抗微生物(例如细菌和真菌)的污染。载体可包括溶剂或分散介质,例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液态聚乙二醇)、其适宜的混合物和植物油。

[0180] 任何适宜的给药途径可以提供哺乳动物(尤其是人类)有效剂量的本发明化合物。

例如,可经口、直肠、局部、肠胃外、眼、肺、鼻等给药。剂型包括片剂、口含片剂、分散剂、混悬剂、溶液剂、胶囊剂、霜剂、软膏剂、气雾剂等。优选本发明化合物经口给药。

[0181] 施用的活性组分的有效量可取决于该施用的具体化合物、施用模式、待治疗的病症以及待治疗病症的严重性。所述剂量可很容易被本领域技术人员确定。

[0182] 治疗或预防作为本发明化合物的适应症的癌症、炎症或其它增殖性疾病时,在给予日剂量为约0.01mg到约100mg/kg动物体重时即可以获得大致满意的结果,优选给予单一日剂量。对于大型哺乳动物而言,总的日剂量为约0.1mg到约1000mg,优选为约0.2mg到约50mg。在70kg的成年人情况中,总的日剂量大致为约0.2mg到200mg。所述剂量方案可以调整从而能提供最佳治疗响应。

[0183] 本发明还涉及药盒(套盒),该药盒包含下列独立包装:

[0184] a) 有效量的本发明化合物或其生理学可接受的盐、溶剂化物或前药;以及

[0185] b) 有效量的另外的药物活性成分。

[0186] 所述药盒包含适当的容器,例如盒子、独立瓶子、袋子或安瓿。药盒可包括例如独立安瓿,每一个含有有效量的本发明化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体(包括其所有比例的混合物)以及溶解形式或冻干形式的有效量的另外的药物活性成分。

[0187] 实验部分

[0188] 在本申请中可能出现的某些缩写如下:

[0189] 缩写

[0190]

| 名称 | |
|-----|----|
| ACN | 乙腈 |

[0191]

| | |
|--------------------|-------------------------|
| ATP | 三磷酸腺苷 |
| b | 宽峰 |
| BOC | 叔丁氧羰基 |
| BOP-Cl | 双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯 |
| d | 双峰 |
| DBU | 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| dd | 双峰的双峰 |
| DMSO | 二甲基亚砷 |
| DIEA | N,N-二异丙基乙胺 |
| DIPEA | 二异丙基乙胺 |
| DMF | 二甲基甲酰胺 |
| DTT | 二硫苏糖醇 |
| EDTA | 乙二胺四乙酸 |
| equiv. | 当量 |
| Et | 乙基 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| h | 小时 |
| HEPES | 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸 |
| ¹ H-NMR | 质子 NMR |
| HPLC | 高压液相色谱法 |
| LC | 液相色谱法 |
| LC/MS | 液相色谱法-质谱法 |
| m | 多重峰 |
| M | 分子离子 |
| m/z | 质荷比 |
| MHz | 兆赫 |
| Me | 甲基 |
| min | 分钟 |

[0192]

| | |
|--------|-------------------------|
| MeOH | 甲醇 |
| MS | 质谱法 |
| N | 当量(浓度单位) |
| NMO | 4-甲基吗啉 <i>N</i> -氧化物 |
| NMP | <i>N</i> -甲基-2-吡咯烷酮 |
| NMR | 核磁共振 |
| PG | 保护基团 |
| psi | 磅/平方英寸 |
| q | 四重峰 |
| Rf | 保留因子 |
| RT/rt | 室温 |
| Rt./RT | 保留时间 |
| s | 单峰 |
| S-Phos | 2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯 三峰 |
| t | 三峰 |
| Tert | 叔 |
| TEA | 三乙胺 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THAB | 四己基溴化铵 |
| THF | 四氢呋喃 |
| T3P | 1-丙基磷酸环酐 |
| UV | 紫外 |
| VIS | 可见 |
| x | 次 |

[0193] 本发明化合物可以根据下文流程和实施例中的方法采用适当的物质制备,在下面的具体的实施例中进一步举例说明。此外,通过使用本文所述方法,结合本领域的常规技术,可容易地制备本文所要求的其它化合物。然而,不能将实施例中说明的化合物理解为是作为本发明的唯一类型。实施例还说明了本发明化合物的制备的详细描述。本领域技术人员容易理解,下列制备方法的条件和过程的已知变通方法能用于制备这些化合物。

[0194] 本发明化合物通常以其可药用盐形式分离,诸如如上所述的那些。对应于分离的盐的作为游离胺的碱可以用适宜的碱中和制得,所述碱诸如碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠和氢氧化钾水溶液,将释放的作为游离胺的碱用有机溶剂萃取,然后蒸发。通过所述方式分离

的作为游离胺的可通过将其溶解于有机溶剂中,然后加入适当的酸,最终蒸发、沉淀或结晶而进一步转化为其它可药用的盐。

[0195] 通过以下流程和实施例中所所述的具体实施方案阐述但不限制本发明。除非在流程中另外说明,否则任何变量具有如上所述的同样意义。

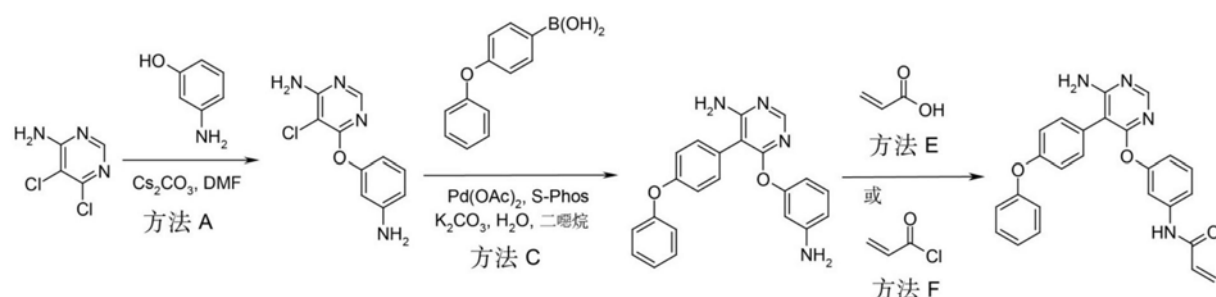
[0196] 除非另外说明,所有的原料来自商业供应商,且未经进一步纯化地使用。除非另外说明,所有的温度以℃表示,且所有的反应在室温进行。化合物通过二氧化硅色谱或制备型 HPLC 纯化。

[0197] 本发明还涉及根据下文所述流程和操作实施例制备通式 (I)、通式 (II)、通式 (III)、通式 (IV) 和通式 (V) 的化合物的方法。

[0198] 合成方法

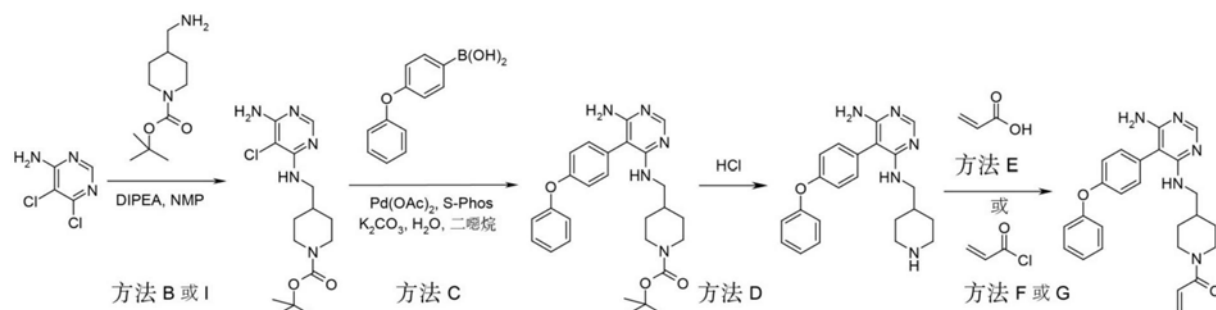
[0199] 流程1

[0200]



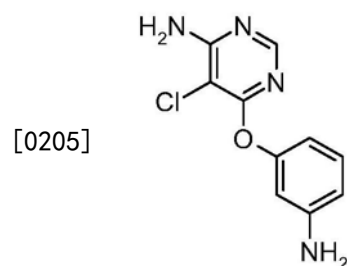
[0201] 流程2

[0202]



[0203] 与流程1和流程2中反应步骤相关的方法

[0204] 方法A:使用氧亲核试剂的亲核芳香族取代

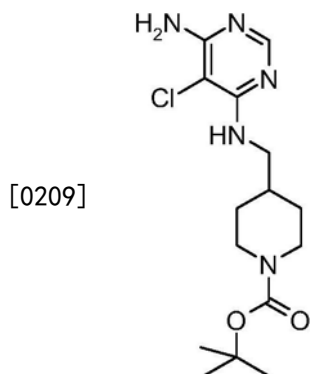


[0205] 6-(3-氨基苯氧基)-5-氯嘧啶-4-胺

[0207] 在20mL微波小瓶中放入悬于DMF (12.00ml) 中的5,6-二氯嘧啶-4-胺 (500.00mg; 3.05mmol)、碳酸铯 (1.49g; 4.57mmol) 和3-氨基苯酚 (499.08mg; 4.57mmol)。反应混合物在160℃下经受微波2小时。让反应混合物冷却至室温。混合物经硅胶柱塞过滤。减压浓缩溶

液,冻干,过夜,得到6-(3-氨基苯氧基)-5-氯嘧啶-4-胺,为黑色固体粗产物。

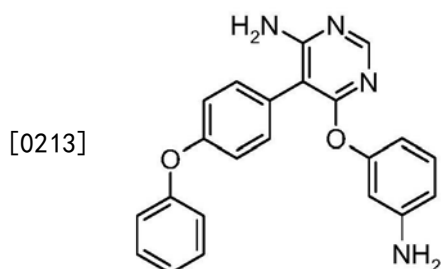
[0208] 方法B:使用氮亲核试剂的亲核芳香族取代



[0210] 4-[[[(6-氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基]甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0211] 在10mL小瓶中放入悬于NMP (2.50ml) 中的5,6-二氯嘧啶-4-胺 (250.00mg; 1.52mmol)、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (653.40mg; 3.05mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (1.01ml; 6.10mmol)。反应混合物在150℃下经受微波2小时。让反应混合物冷却至室温。混合物用Biotage柱色谱法纯化,洗脱剂为50-100%EtOAc/己烷。合并含有所希望的产物的馏分,减压浓缩,得到4-[[[(6-氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基]甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯,为黄色粘稠油。

[0212] 方法C:Suzuki偶联

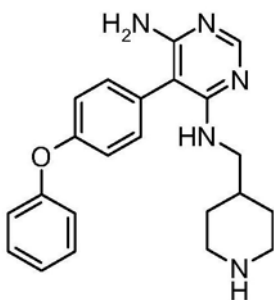


[0214] 6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺

[0215] 在20mL微波小瓶中放入悬于二噁烷 (8.00ml) 和水 (0.80ml) 中的6-(3-氨基苯氧基)-5-氯嘧啶-4-胺 (400.00mg; 1.69mmol)、(4-苯氧基苯基)硼酸 (542.62mg; 2.54mmol)、醋酸钯 (18.97mg; 0.08mmol)、2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基二苯 (69.39mg; 0.17mmol)、碳酸钾 (700.77mg; 5.07mmol)。反应混合物在140℃下经受微波2小时。让反应混合物冷却至室温。向混合物加入Na₂SO₄,然后使混合物经硅胶柱塞过滤并减压浓缩。粗混合物用Biotage柱色谱法纯化,洗脱剂先后使用80-100%EtOAc/己烷和0-100%MeOH/EtOAc。合并含有所希望的产物的馏分,减压浓缩。残留物冻干,过夜,得到6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺,为黄色固体 (177.00mg, 74%得率)。

[0216] 方法D:叔丁基氧基羰基 (BOC)-保护胺的脱保护

[0217]

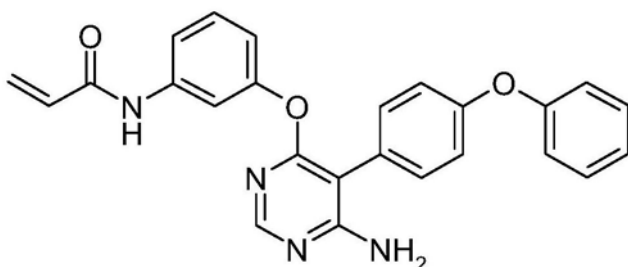


[0218] 5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-4-基甲基)嘧啶-4,6-二胺

[0219] 在20mL小瓶中放入溶解在甲醇(4.00mL)中的4-([6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基]氨基)甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(534.60mg; 1.12mmol)。向混合物加入氯化氢(2.0M乙醚溶液)(5.62mL)。反应混合物室温搅拌过夜。混合物减压浓缩,冻干,过夜,得到5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-4-基甲基)嘧啶-4,6-二胺,为黄色粗固体。

[0220] 方法E:由羧酸生成酰胺

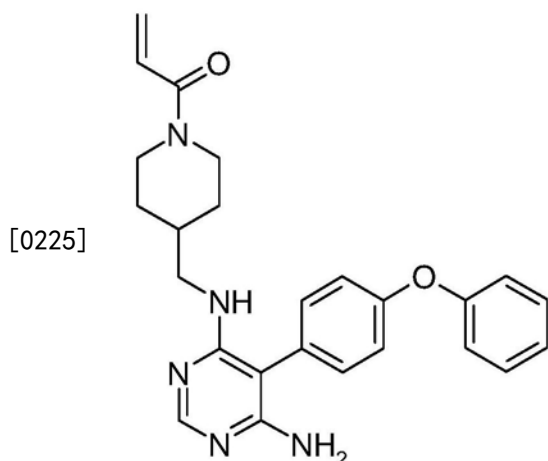
[0221]



[0222] N-(3-([6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基]氧基)苯基)丙烯酰胺

[0223] 在20mL反应小瓶中放入悬于二噁烷(3.00mL)中的丙烯酸(0.01mL; 0.12mmol)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(42.04mg; 0.17mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.07mL; 0.41mmol)。反应混合物室温搅拌1小时。再加入6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺(40.00mg; 0.08mmol)。反应混合物室温搅拌过夜。粗混合物用Biotage柱色谱法纯化,洗脱剂先后使用50-100%EtOAc/己烷和0-40%MeOH/EtOAc。合并含有所希望的产物的馏分,减压浓缩。残留物再用制备型HPLC纯化,洗脱剂为在0.1%TFA水溶液中的35-45%CH₃CN,合并含有所希望的产物的馏分,冻干,过夜,得到N-(3-([6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基]氧基)苯基)丙烯酰胺,为白色粗固体(29.00mg, 25%得率)。HPLC纯度:97%, RT=4.264min。MS:m/z=425[M+H]⁺, RT=2.14min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.14(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.36-7.30(m, 5H), 7.22(t, 1H), 7.09(t, 1H), 7.03-7.01(m, 4H), 6.71(d, 1H), 6.53(broad s, 2H), 6.34(dd, 1H), 6.18(d, 1H), 5.69(d, 1H)。

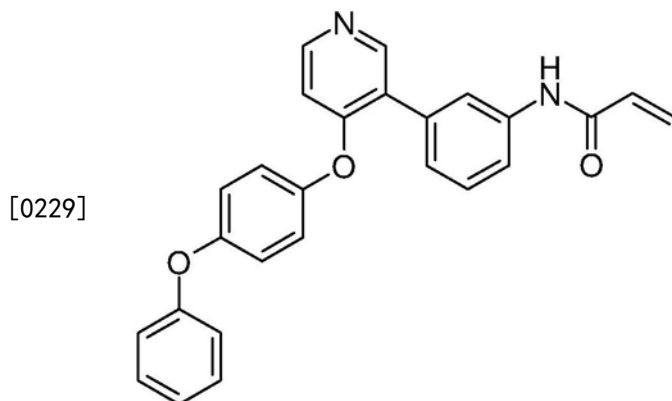
[0224] 方法F:在无机碱存在下由酸氯生成酰胺



[0226] N-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)甲基]-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺

[0227] 在20mL反应小瓶中放入悬于THF (3.00mL) 和水 (0.30mL) 中的5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-4-基甲基)嘧啶-4,6-二胺 (70.00mg; 0.19mmol) 和碳酸氢钠 (23.49mg; 0.28mmol)。混合物冷却至0℃。加入丙烯酰氯 (0.02mL; 0.22mmol)。让冰浴融化。反应混合物室温搅拌过夜。粗混合物用Biotage柱色谱法纯化, 洗脱剂为0-50% MeOH/EtOAc。合并含有所希望的产物的馏分, 减压浓缩。残留物冻干, 过夜, 得到N-[(1-丙烯酰基哌啶-4-基)甲基]-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺, 为白色固体 (30.00mg, 37% 得率)。HPLC纯度: 97%, RT = 3.665min。MS: m/z = 430 [M+H]⁺, RT = 1.53min。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.21-7.08 (m, 8H), 6.76 (dd, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.34 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.12 (t, 2H), 2.95 (t, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 0.92 (m, 2H)。

[0228] 方法G: 在有机碱存在下由酸氯生成酰胺

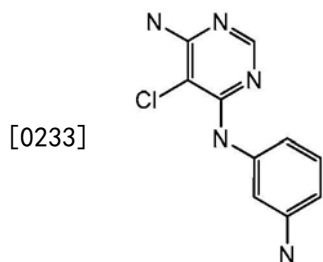


[0230] N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺

[0231] 在20mL小瓶中放入悬于1-甲基吡咯烷-2-酮 (0.35mL) 和二氯甲烷 (2.00mL) 中的3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺 (30.00mg, 0.08mmol) 和N,N-二乙基乙胺 (0.02mL, 0.17mmol)。混合物冷却至0℃。加入丙烯酰氯 (0.02mL, 0.25mmol)。让冰浴融化, 反应混合物室温搅拌过夜。反应混合物用Biotage柱色谱法纯化, 洗脱剂为0-40% MeOH在EtOAc中的溶液。合并含有所希望的产物的馏分, 浓缩, 并使用制备型HPLC纯化, 洗脱剂为25-55% CH₃CN在0.1% TFA水溶液中的溶液。合并含有所希望的产物的馏分, 冻干, 过夜, 得到N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺, 为白色固体 (12.00mg, 35% 得率)。HPLC纯度: 100%, RT = 4.235min。MS: m/z = 409 [M+H]⁺, RT = 3.38min。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H),

8.52 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.44–7.33 (m, 4H), 7.19 (d, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.75 (d, 1H)。

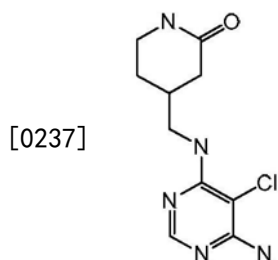
[0232] 方法H:使用芳香族胺的亲核芳香族取代



[0234] N4-(3-氨基苯基)-5-氯嘧啶-4,6-二胺

[0235] 在20mL小瓶中放入溶解在DMSO (6mL) 中的5,6-二氯嘧啶-4-胺 (500mg, 3.05mmol)、苯-1,3-二胺 (329.72mg, 3.05mmol) 和预先制好的TFA:TEA混合物 (1:1mol) (347.64mg:308.52mg)。混合物加热至90℃, 过夜。反应混合物再冷却至室温, 粗混合物用柱色谱法纯化, 洗脱剂为0-40% MeOH在EtOAc中的溶液。浓缩含有所希望的产物的馏分, 冻干, 过夜, 得到所希望的产物N4-(3-氨基苯基)-5-氯嘧啶-4,6-二胺 (82%得率), 为褐色浆状物。

[0236] 方法I:使用氮亲核试剂的亲核芳香族取代

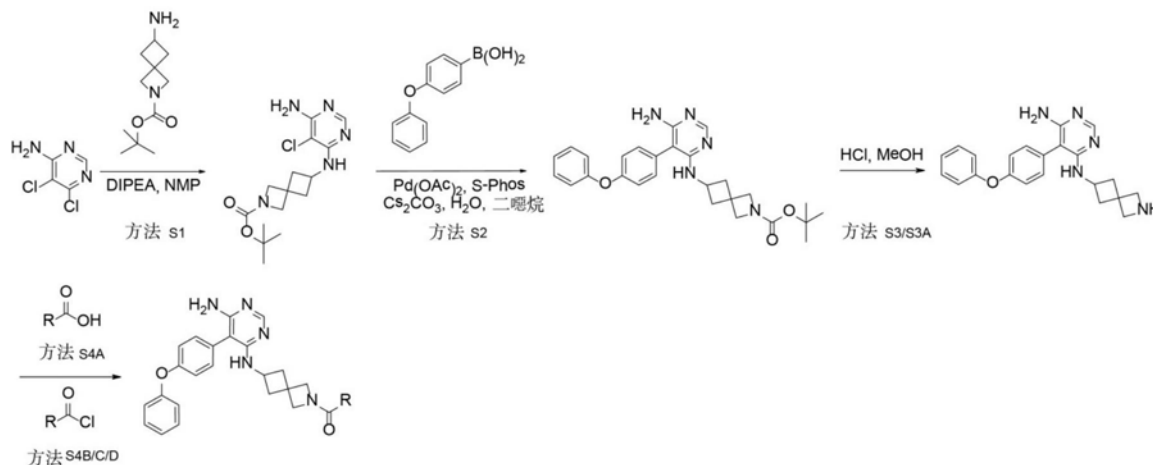


[0238] 4-(((6-氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-2-酮

[0239] 在20mL小瓶中放入溶解在DMF (2mL) 中的5,6-二氯嘧啶-4-胺 (100mg, 0.61mmol)、4-(((6-氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-2-酮 (117.24mg, 0.91mmol) 和DBU (0.18mL 1.22mmol)。反应混合物在90℃搅拌过夜。让反应混合物冷却至室温。粗混合物用柱色谱法纯化, 洗脱剂为0-100% MeOH在EtOAc中的溶液。合并含有所希望的产物的馏分, 浓缩, 冻干, 过夜, 得到所希望的产物4-(((6-氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-2-酮 (90%得率), 为黄色固体。

[0240] 流程3

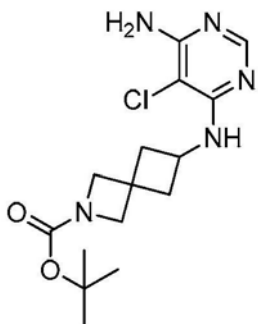
[0241]



[0242] 与流程3中反应步骤相关的方法

[0243] 方法S1:亲核芳香族取代

[0244]

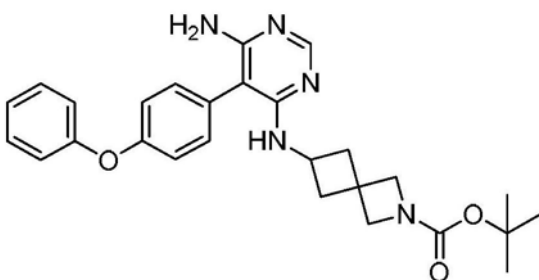


[0245] 6-((6-氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯

[0246] 向含有在NMP (1.00ml) 中的5,6-二氯-嘧啶-4-基胺 (300.00mg; 1.83mmol; 1.00eq.) 和6-氨基-2-氮杂-螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (466.02mg; 2.20mmol; 1.20eq.) 的圆底烧瓶中加入DIPEA (0.91ml; 5.49mmol; 3.00eq.)。反应混合物在155℃搅拌4小时, 然后浓缩。

[0247] 方法S2:Suzuki偶联

[0248]

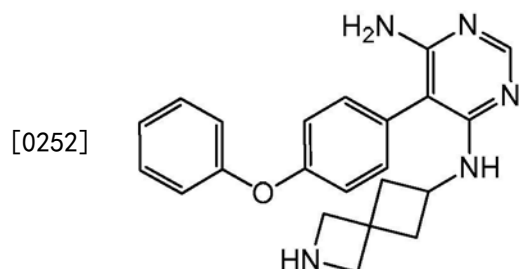


[0249] 6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯

[0250] 向含有在二噁烷 (4.00ml; 46.94mmol; 19.27eq.) 和水 (0.40ml; 22.20mmol; 9.11eq.) 中的6-((6-氨基-5-氯-嘧啶-4-基氨基)-2-氮杂-螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (828.00mg; 2.44mmol; 1.00eq.) 的微波小瓶加入碳酸铯 (1190.86mg; 3.65mmol; 1.50eq.)、醋酸钯(II) (27.35mg; 0.12mmol; 0.05eq.)、4-苯氧基苯基硼酸 (651.87mg; 3.05mmol;

1.25eq.) 和2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基二苯基 (100.03mg; 0.24mmol; 0.10eq.)。反应混合物在140℃搅拌16小时,然后浓缩,经50g硅胶柱分离,洗脱剂为梯度EtOAc/环己烷(0-100%)。各馏分浓缩,用在下一步。

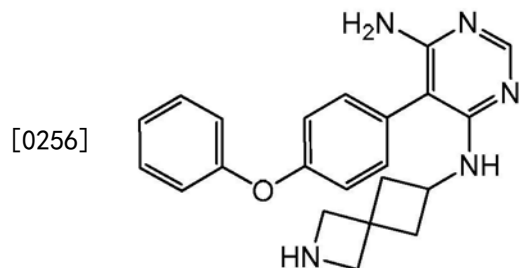
[0251] 方法S3:叔丁基氧基羰基-保护胺的脱保护



[0253] 5-(4-苯氧基苯基)-N⁴-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)嘧啶-4,6-二胺

[0254] 向含有在甲醇(5.00ml)中的6-[6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基]-2-氮杂-螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(167.23mg; 0.35mmol; 1.00eq.)的圆底烧瓶中加入氯化氢(1.80ml; 3.53mmol; 10.00eq.)。反应混合物搅拌16小时,然后浓缩,用在下一步骤。

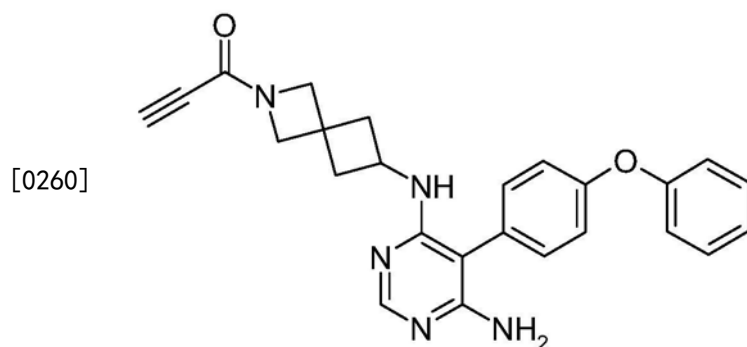
[0255] 方法S3A:叔丁基氧基羰基-保护胺的脱保护



[0257] 5-(4-苯氧基苯基)-N⁴-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)嘧啶-4,6-二胺

[0258] 向含有在甲醇(5.00ml)中的6-[6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基]-2-氮杂-螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(167.23mg; 0.35mmol; 1.00eq.)的圆底烧瓶加入氯化氢(1.80ml; 3.53mmol; 10.00eq.)。反应混合物搅拌16小时,然后浓缩,经HPLC纯化。含有所希望的产物的馏分冻干,得到标题化合物,为白色固体(50.3mg, 34%)。HPLC纯度:95%。MS:m/z=374[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ8.25(s, 1H), 7.10-7.44(m, 8H), 4.60(m, 1H), 4.20(s, 2H), 4.01(s, 2H), 2.69(m, 2H), 2.32(m, 2H)。

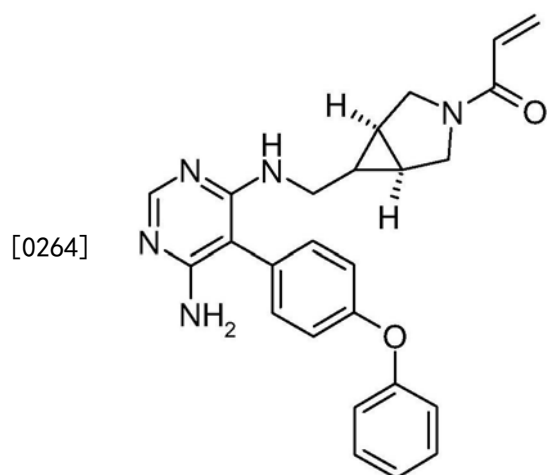
[0259] 方法S4A:使用T3P生成酰胺



[0261] 1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-炔-1-酮

[0262] 向含有在DCM(1.00ml)中的N-(2-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺盐酸盐(80.00mg;0.20mmol;1.00eq.)的微波小瓶加入DIPEA(0.16ml;0.98mmol;5.00eq.)和丙酸(24.20μl;0.39mmol;2.00eq.),然后再加入2,4,6-三丙基-[1,3,5,2,4,6]三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(0.12ml;0.29mmol;1.50eq.)。反应混合物室温搅拌1小时,然后浓缩,经制备型HPLC纯化(0.1%TFA-H₂O/ACN)。合并含有所希望的产物的馏分,冻干,过夜,得到1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-炔-1-酮,为白色固体(27.8mg,26.1%)。HPLC纯度:99%。MS:m/z=426[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ8.25(s,1H),7.18-7.49(m,9H),4.32(d,1H),4.09(d,2H),3.89(d,1H),2.60(m,2H),2.29(m,2H)。

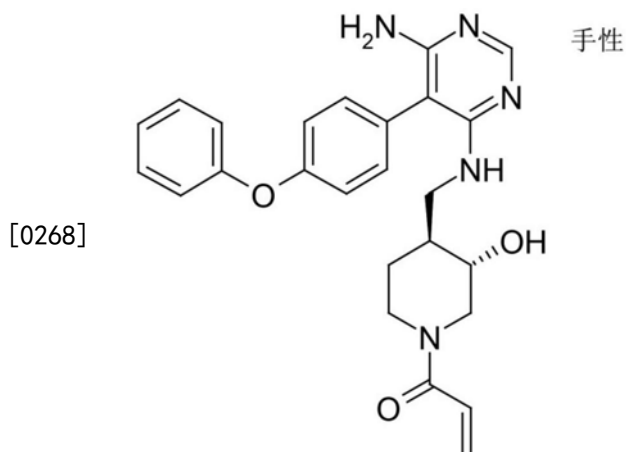
[0263] 方法S4B:在吡啶中使用酸酐生成酰胺



[0265] 1-((1R,5S)-6-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙-2-炔-1-酮

[0266] 圆底烧瓶含有在吡啶(1.00ml;12.36mmol;19.52eq.)中的N-[(1S,5R)-1-(3-氮杂-二环[3.1.0]己-6-基)甲基]-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺盐酸盐(259.68mg;0.63mmol;1.00eq.),在0℃下于1小时内向该烧瓶加入在DCM(3.00ml;46.80mmol;73.88eq.)中的丙烯酰氯(0.05ml;0.63mmol;1.00eq.)。让反应混合物的温度升至室温,搅拌过夜。浓缩,粗产物经制备型HPLC纯化。合并含有所希望的产物的馏分,冻干,过夜,得到1-((1R,5S)-6-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)丙-2-炔-1-酮,为白色固体(2.1mg,0.6%)。HPLC纯度:99%。MS:m/z=428[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ8.24(s,1H),7.21-7.46(m,9H),6.53(m,1H),6.22(m,1H),5.74(m,1H),3.77(m,2H),3.69(m,1H),3.41(m,2H),1.70(m,2H),0.93(m,2H)。

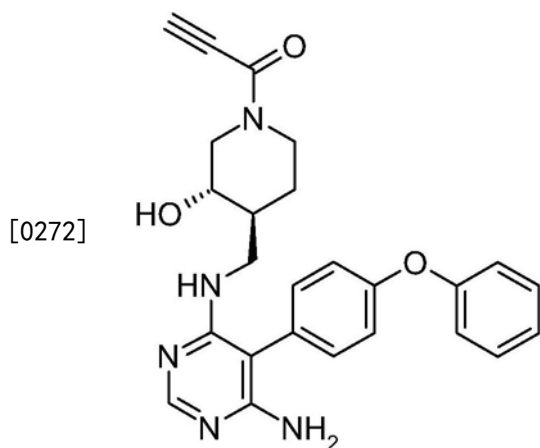
[0267] 方法S4C:在THF中使用酸酐生成酰胺



[0269] 1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0270] 圆底烧瓶含有在THF (30.00ml) 中的 (3S,4S)-4-[[6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基]-哌啶-3-醇盐酸盐 (591.95mg; 1.38mmol; 1.00eq.) 和DIPEA (0.69ml; 4.15mmol; 5.00eq.), 在1小时内向该烧瓶缓慢地加入在1mL THF中的丙烯酰氯 (0.11ml; 1.38mmol; 1.00eq.)。反应混合物浓缩, 经制备型HPLC纯化。合并含有所希望的产物的馏分, 冻干, 过夜, 得到1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮, 为白色固体 (21.5mg, 2.7%)。HPLC纯度: 99%。MS: m/z = 446 [M+H]⁺。 ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.10-7.45 (m, 9H), 6.73 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.19 (m, 1H)。

[0271] 方法S4D: 使用BOP-C1生成酰胺

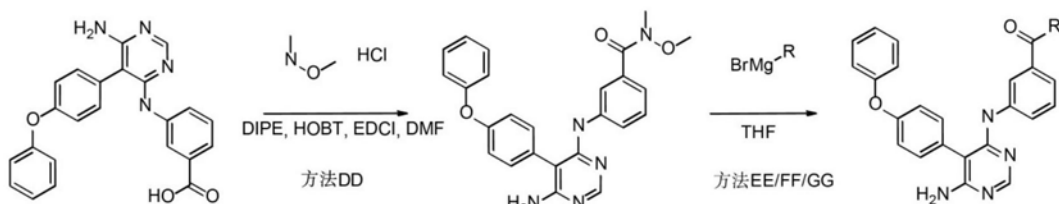
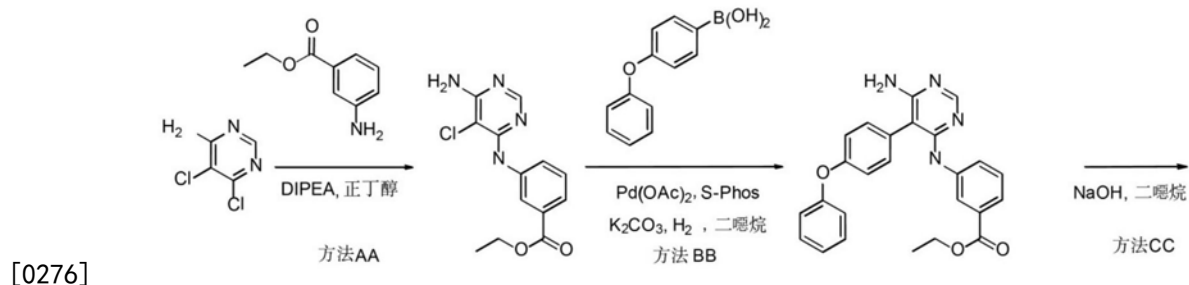


[0273] 1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

[0274] 向20mL反应小瓶加入丙酸 (0.02ml; 0.37mmol; 1.10eq.)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯 (171.33mg; 0.67mmol; 2.00eq.)、乙基-二异丙基-胺 (0.28ml; 1.68mmol; 5.00eq.) 和1.0mL DMF。反应混合物室温搅拌1小时。然后向反应混合物加入在1.0mL DMF中的 (3S,4S)-4-[[6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基]-哌啶-3-醇盐酸盐 (144.00mg; 0.34mmol; 1.00eq.)。反应混合物室温搅拌过夜, 浓缩。粗产物经制备型HPLC纯

化。合并含有所希望的产物的馏分,冻干,过夜,得到1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮,为白色固体(35.2mg, 18.6%)。HPLC纯度:99%。MS:m/z=444[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ8.24(s, 1H), 7.10-7.46(m, 9H), 4.36(m, 2H), 4.00(d, 1H), 3.74(m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.64(m, 1H), 1.76(m, 2H), 1.30(m, 1H)。

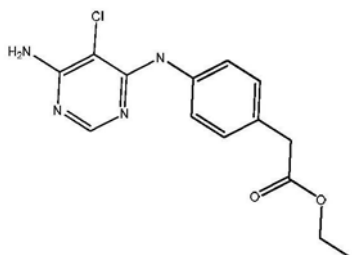
[0275] 流程4



[0277] 与流程4中反应步骤相关的方法

[0278] 方法AA:亲核芳香族取代

[0279]

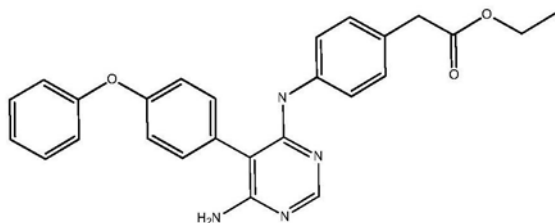


[0280] (4-(6-氨基-5-氯-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-乙酸乙酯

[0281] 向带有搅拌棒的小瓶加入溶解在正丁醇(100ml)中的5,6-二氯-嘧啶-4-基胺(1.4g, 8.537mmol, 1.0eq)、(4-氨基-苯基)-乙酸乙酯(4.3g, 23.993mmol, 2.8eq)、N,N-二异丙基乙基胺(4.5ml, 25.611mmol, 3.0eq)。反应混合物用氮气冲洗,加热至115℃,保持8天。混合物真空浓缩,溶解在EtOAc中,用水(2x)和盐水(1x)洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩。粗混合物用Biotage柱色谱法纯化,洗脱剂为30-70%EtOAc/己烷。合并含有所希望的产物的馏分,减压浓缩,得到(4-(6-氨基-5-氯-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-乙酸乙酯(1.71g, 49%得率),为白色固体。MS:m/z=307[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ8.41(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.55(d, 2H), 7.19(d, 2H), 6.76(bs, 2H), 4.11(q, 2H), 1.21(t, 3H)。

[0282] 方法BB:Suzuki偶联

[0283]

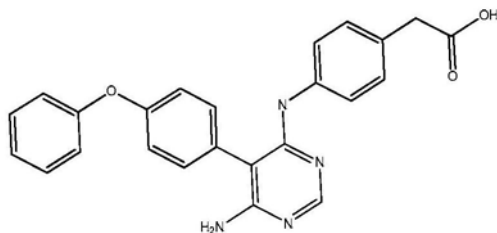


[0284] (4-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-乙酸乙酯

[0285] 在微波小瓶中放入悬于二噁烷 (15.0ml) 和水 (1.5ml) 中的 [4-(6-氨基-5-氯-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-乙酸乙酯 (1.4g; 3.423mmol; 1.0eq.)、(4-苯氧基苯基) 硼酸 (1598.9mg; 7.470mmol; 2.18eq.)、醋酸钯 (38.4mg; 0.171mmol; 0.1eq.)、二环己基-(2',6'-二甲氧基-二苯基-2-基)-膦 (140.5mg; 0.342mmol; 0.1eq.) 和碳酸钾 (1419.2mg; 10.269mmol; 3.0eq.)。小瓶用氮气冲洗。使反应小瓶在 150℃ 下经受微波 3 小时。混合物过滤, 在水中淬灭, EtOAc (3x) 萃取。合并有机相, 硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。粗化合物用 Biotage 柱色谱法纯化 (50/50% 己烷/EtOAc 至 100% EtOAc)。收集含有所希望的产物的馏分, 浓缩, 得到 (4-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-乙酸乙酯 (1.43g, 90% 得率), 为黄色泡沫。MS: $m/z = 441 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.45 (t, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.16 (dd, 8H), 5.77 (bs, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.20 (t, 3H)。

[0286] 方法CC: 酯水解

[0287]



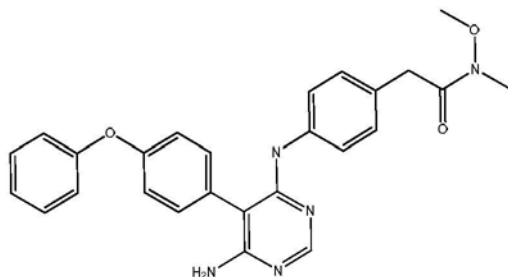
[0288] (4-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-乙酸

[0289] 向带有搅拌棒的小瓶加入溶解在二噁烷 (15.0ml; 176.040mmol; 57.1eq.) 中的 {4-[6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基]-苯基}-乙酸乙酯 (1430.0mg; 3.084mmol; 1.0eq.) 和氢氧化钠水溶液 (2N, 9.3ml; 18.504mmol; 6.0eq.)。反应混合物室温搅拌 1.5 小时。加入水淬灭反应, 用 EtOAc 洗一次。水相用 1N 盐酸酸化。滤出沉淀物, 真空干燥, 得到 (4-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-乙酸 (1.11g, 85% 得率), 为白色固体。

[0290] 滤液用 EtOAc (2x) 萃取。有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到 (4-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-乙酸 (265mg, 19% 得率), 为白色固体。MS: $m/z = 413 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.20 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 4H), 7.34-7.32 (d, 2H), 7.16-7.11 (m, 8H)。

[0291] 方法DD: 温勒伯 (Weinreb) 酰胺合成

[0292]

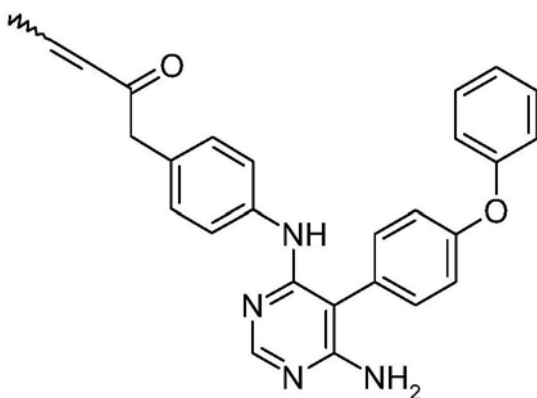


[0293] 4-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-苯基-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺

[0294] 向带有搅拌棒的圆底烧瓶加入溶解在DMF (20.0ml) 中的 {4-[6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基]-苯基}-乙酸 (1375mg; 3.2mmol; 1eq.)、N,O-二甲基羟基胺盐酸盐 (344.2mg; 3.529mmol; 1.1eq.)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (922.5mg; 0.005mol; 1.5eq.)、1-羟基苯并三唑 (HOBt) 水合物 (225.4mg; 1.668mmol; 0.5eq.)、N,N-二异丙基乙基胺 (0.8ml; 4.812mmol; 1.5eq.)。反应混合物室温搅拌过夜。反应物用EtOAc稀释, 水 (2x) 和盐水 (1x) 洗涤。有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。粗化合物用Biotage柱色谱法纯化 (30-100% EtOAc/环己烷)。收集含有所希望的产物的馏分。固体溶解在DCM中, 用水 (3x) 洗涤。有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到 4-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-苯基-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺 (751mg, 51% 得率), 为白色晶体。MS: $m/z = 456 [M+H]^+$, 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (t, 5H), 6.11 (t, 1H), 5.50 (bs, 2H), 4.52 (d, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.23 (s, 3H)。

[0295] 方法EE: 使用1-丙烯基溴化镁的温勒伯酮合成

[0296]

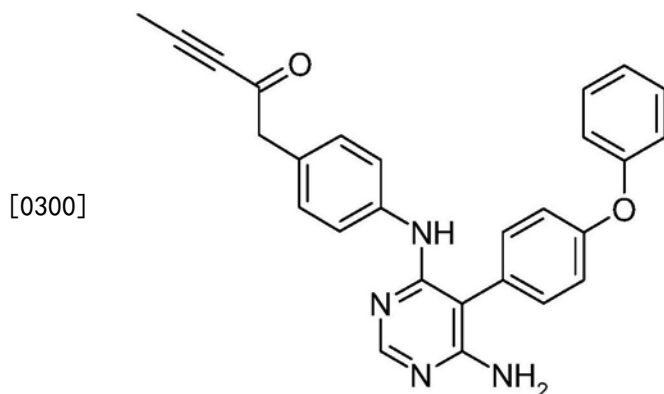


[0297] 1-(4-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-戊-3-烯-2-酮

[0298] 向带有搅拌棒的圆底烧瓶加入悬于THF (2.5ml; 12.343mmol; 20.4eq.) 中的 2-{4-[6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基]-苯基}-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺 (275.0mg; 0.604mmol; 1.0eq.)。悬液冷却至0°C。在该温度下恒温地滴加入1-丙烯基溴化镁 (12.1ml; 6.037mmol; 10.0eq.)。待加入完成后, 反应混合物室温搅拌30分钟。反应悬液用氯化铵水溶液淬灭, EtOAc (3x) 萃取。有机相合并, 硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物溶解在DMSO中, 经制备型HPLC纯化, 得到 1-(4-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-戊-3-烯-2-酮 (78mg, 19%)。MS: $m/z = 437 [M+H]^+$, 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.50 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.21 (m, 6H), 7.09 (bs, 1H), 7.02 (dd, 1H),

6.20 (ss, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.89 (d, 3H)。

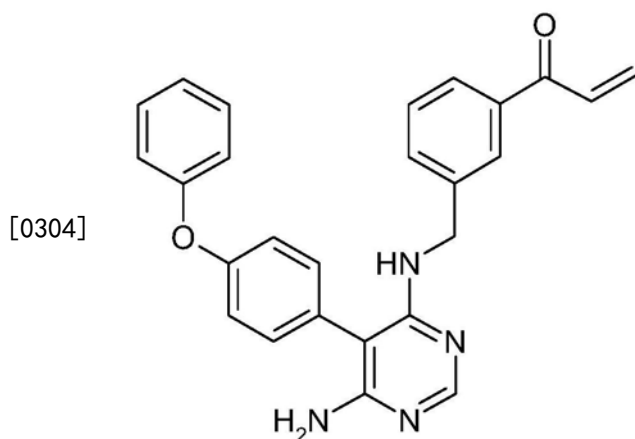
[0299] 方法FF:使用1-丙烯基溴化镁的温勒伯酮合成



[0301] 1-(4-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-戊-3-炔-2-酮

[0302] 向带有搅拌棒的圆底烧瓶加入悬于THF (2.5ml; 30.857mmol; 51.1eq.) 中的2-{4-[6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基]-苯基}-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺 (275.0mg; 0.604mmol; 1.0eq.)。悬液冷却至0℃。在该温度下恒温地滴加入1-丙烯基溴化镁 (12.1ml; 6.037mmol; 10.0eq.)。待加入完成后,反应混合物室温搅拌30分钟。反应悬液用氯化铵水溶液淬灭,EtOAc (3x) 萃取。有机相合并,硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。粗化合物溶解在DMSO中,经制备型HPLC纯化,得到1-(4-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-戊-3-炔-2-酮 (68mg, 17%得率),为浅黄色固体。MS: m/z = 435 [M+H]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.43 (bs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.42 (d, 2h), 7.37 (d, 2H), 7.31-7.13 (m, 7H), 6.99 (bs, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.04 (s, 3H)。

[0303] 方法GG:使用乙烯基溴化镁的温勒伯酮合成



[0305] 1-(3-((氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯基)-丙烯酮

[0306] 向带有搅拌棒的圆底烧瓶加入悬于THF (2.0ml; 24.686mmol; 80.3eq.) 中的3-{[6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺 (140.0mg; 0.307mmol; 1.0eq.)。悬液冷却至0℃。在该温度下恒温地滴加入乙烯基溴化镁在THF (3.1ml; 3.073mmol; 10.0eq.) 中的1.0M溶液。待加入完成后,反应混合物室温搅拌30分钟。反应悬液用氯化铵水溶液淬灭,EtOAc (3x) 萃取。有机相合并,硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。粗化合物溶解在DMSO中,经制备型HPLC纯化,得到1-(3-((氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯基)-丙烯酮 (20mg, 10%得率),为白色无定形固体。MS: m/z = 484 [M+H]⁺。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.86 (t, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (dd, 3H), 7.14 (d, 2H), 7.02 (bs, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.96 (t, 2H)。

[0307] 分析方法

[0308] 使用以下三个方法进行分析性LC/MS:

[0309] 方法1:使用Discovery C¹⁸, 5 μm , 3x30mm柱, 流速400 μL /分钟, 进样环5 μL , 流动相(A)含0.1%甲酸的水, 流动相(B)含0.1%甲酸的甲醇; 保留时间以分钟计。方法详述: (I) 使用Quaternary Pump G1311A (Agilent), 备有UV/VIS二极管阵列检测器G1315B (Agilent) 和Finnigan LCQ Duo MS检测器 (ESI+模式), UV-检测在254和280nm, 梯度: 15-95% (B) 3.2分钟线性梯度, (II) 在95% (B) 保持1.4分钟, (III) 从95-15% (B) 0.1分钟线性梯度, (IV) 在15% (B) 保持2.3分钟。

[0310] 方法2:使用Waters Symmetry C¹⁸, 3.5 μm , 4.6x75mm柱, 流速1mL/分钟, 进样环10 μL , 流动相(A)为含0.05%TFA的水, 流动相(B)为含0.05%TFA的ACN; 保留时间以分钟计。方法详述: (I) 使用Binary Pump G1312A (Agilent), 备有UV/Vis二极管阵列检测器G1315B (Agilent) 和Agilent G1956B (SL) MS检测器 (ESI+模式), UV-检测在254和280nm, 梯度: 20-85% (B) 10分钟线性梯度, (II) 在85% (B) 保持1分钟, (III) 从85-20% (B) 0.2分钟线性梯度, (IV) 在20% (B) 保持3.8分钟。

[0311] 方法3: 梯度: 4.2分钟/流速: 2mL/分钟 99:01-0:100 水+0.1% (体积) TFA; 乙腈+0.1% (体积) TFA; 0.0至0.2分钟: 99:01; 0.2至3.8分钟: 99:01 \rightarrow 0:100; 3.8至4.2分钟: 0:100; 柱: Chromolith Performance RP18e; 长度100mm, 直径3mm; 波长: 220nm。

[0312] 测定纯度的HPLC

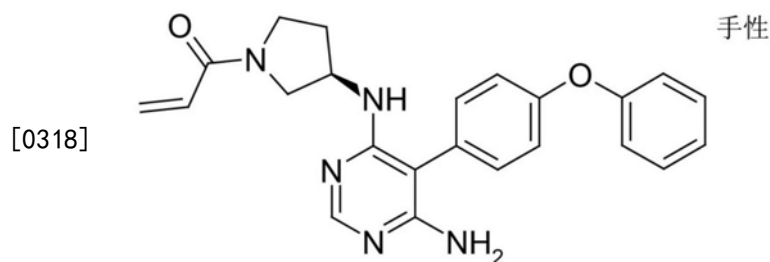
[0313] 使用Waters Xbridge C8柱 (5 μm , 4.6X 50mm) 在Agilent HPLC测定纯度, UV检测在254nm处。流动相A: 0.1%TFA水溶液。流动相B: 0.1%TFA的乙腈溶液。本方法涉及的梯度是8分钟内98%流动相A/2%流动相B至100%流动相B, 流速2mL/min。

[0314] 制备型HPLC的通用方法

[0315] 使用Waters Sunfire Prep C₁₈ (5或10 μm) 柱在Waters preparative HPLC系统上进行制备型HPLC。流动相A: 含0.1%TFA的水。流动相B: 乙腈。使用最小量的甲醇或DMSO加载粗化合物。分离所采用的典型梯度是20-25分钟内0-50%流动相B, 任选地有洗涤步骤 (100%流动相B)。

[0316] 实施例

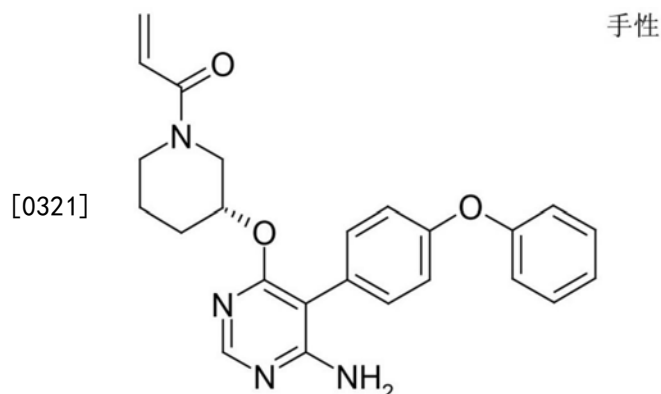
[0317] 以下操作实施例旨在阐明本发明的具体实施方案, 并不意欲以任何方式限制说明书或权利要求的范围。本节为许多通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)和通式(V)的实施例化合物提供实验详细描述。



[0319] (R)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-

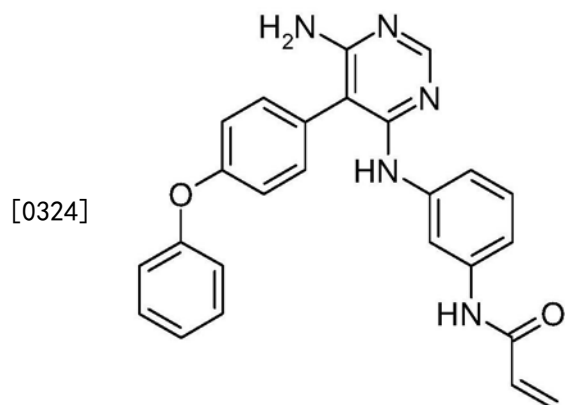
1-酮 (A1)

[0320] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基3-氨基吡咯烷-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成(R)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS:m/z=402[M+H]⁺。



[0322] (R)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A2)

[0323] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基3-羟基哌啶-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法A、C、D和F合成(R)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS:m/z=417[M+H]⁺。

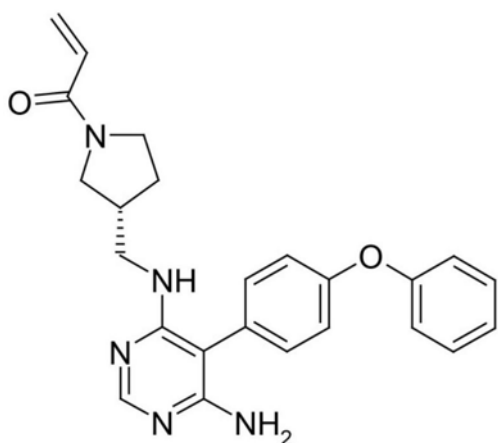


[0325] N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺 (A3)

[0326] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、苯-1,3-二胺、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰,依据方法H、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺。HPLC纯度:100%。MS:m/z=424[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆), δ10.11(s, 1H), 8.47(broad s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.31-6.97(m, 14H), 6.37(dd, 1H), 6.19(d, 1H), 5.69(d, 1H)。

手性

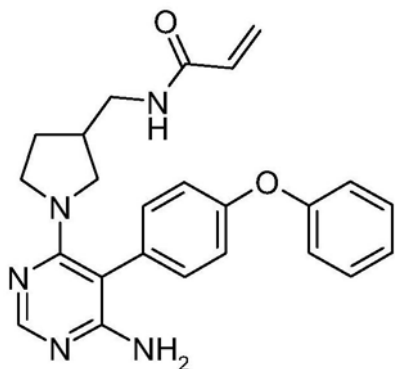
[0327]



[0328] (R)-1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A4)

[0329] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基3-(氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成(R)-1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=416[M+H]^+$ 。

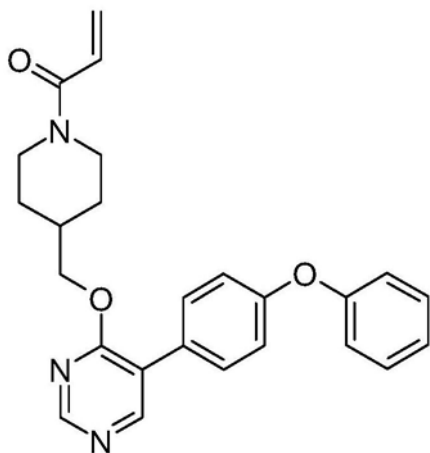
[0330]



[0331] N-((1-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)丙烯酰胺 (A5)

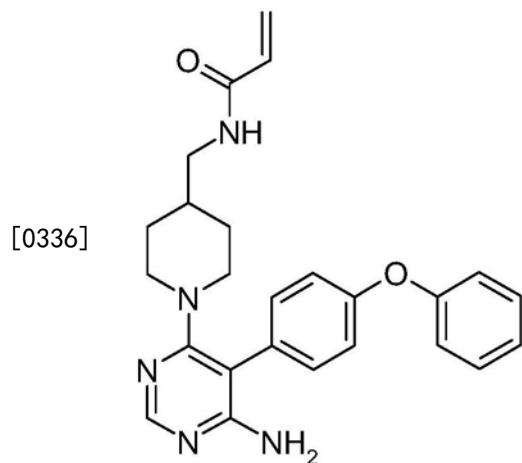
[0332] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(吡咯烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成N-((1-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)丙烯酰胺。HPLC纯度97%。MS: $m/z=416[M+H]^+$ 。

[0333]



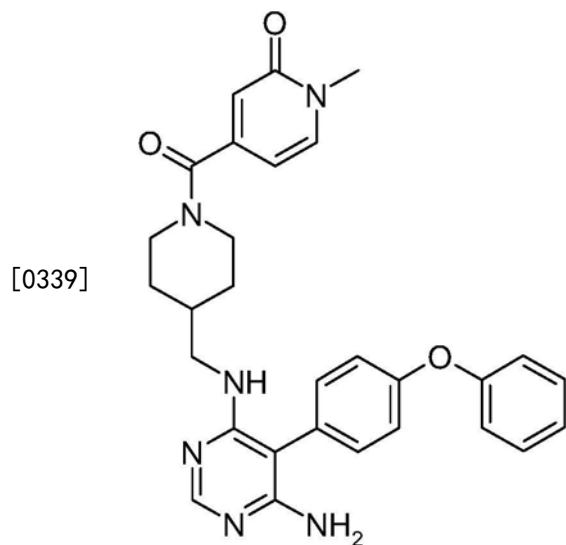
[0334] 1-(4-(((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A6)

[0335] 采用5-溴-4-氯嘧啶、4-(羟基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法A、C、D和F合成1-(4-(((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:92%。MS: $m/z=416[M+H]^+$ 。



[0337] N-((1-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲基)丙烯酰胺 (A7)

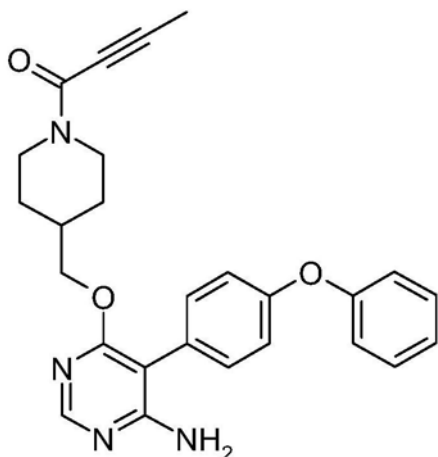
[0338] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(哌啶-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成N-((1-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲基)丙烯酰胺。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=430[M+H]^+$ 。



[0340] 4-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-羰基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (A8)

[0341] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸,依据方法B、C、D和E合成4-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-羰基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=511[M+H]^+$ 。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 8.28(s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.38(t, 2H), 7.20(d, 2H), 7.14-6.90(m, 8H), 6.19(s, 1H), 6.06(d, 1H), 1.28(d, 1H), 3.47(d, 1H), 3.35(s, 3H), 3.18(s, 2H), 2.90(t, 1H), 2.61(t, 1H), 1.76(s, 1H), 1.58(d, 1H), 1.48(d, 1H), 1.04-0.92(m, 2H)。

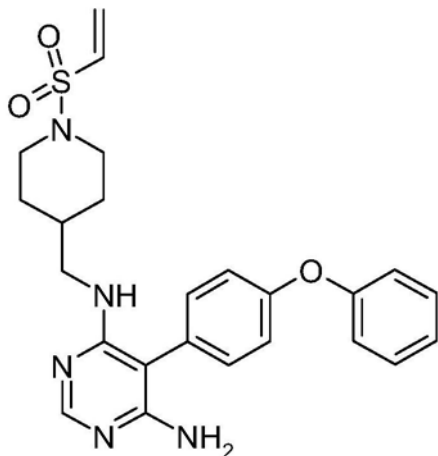
[0342]



[0343] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮 (A9)

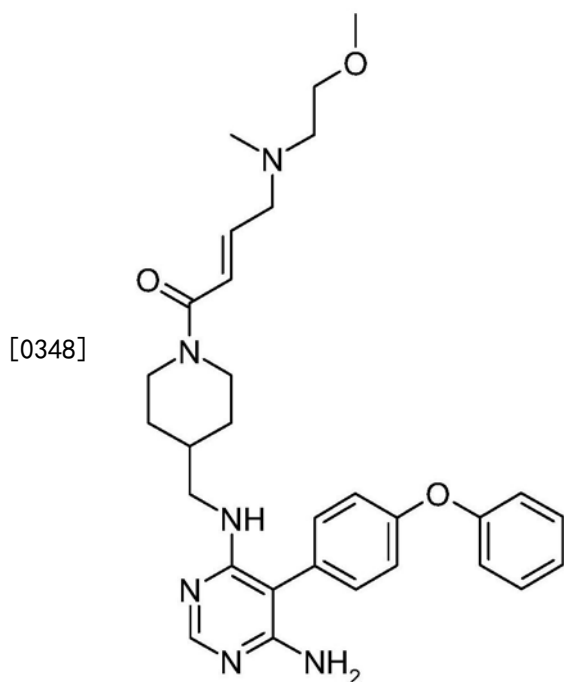
[0344] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(羟基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丁-2-炔酸,依据方法A、C、D和E合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=443[M+H]^+$ 。

[0345]



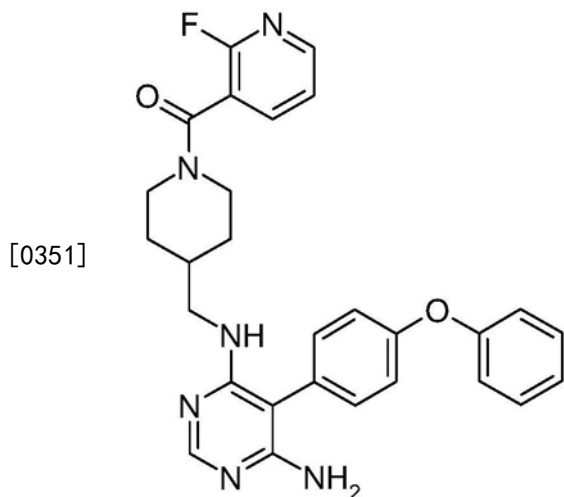
[0346] 5-(4-苯氧基苯基)-N4-((1-(乙烯基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4,6-二胺 (A10)

[0347] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和2-氯乙烷磺酰氯,依据方法B、C、D和G合成5-(4-苯氧基苯基)-N4-((1-(乙烯基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4,6-二胺。HPLC纯度:89%。MS: $m/z=466[M+H]^+$ 。



[0349] (E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (A11)

[0350] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和(E)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯酸,依据方法B、C、D和E合成(E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=531 [M+H]^+$ 。

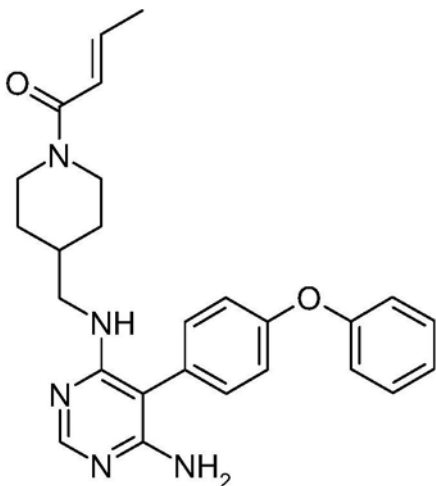


[0352] (4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-氟吡啶-3-基)甲酮 (A12)

[0353] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和2-氟烟酸,依据方法B、C、D和E合成(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)(2-氟吡啶-3-基)甲酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=499 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.20-6.90 (m, 10H), 4.39 (d, 1H), 3.28 (d, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.94 (t, 1H), 2.70 (t, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.63 (d, 1H),

1.49 (d, 1H), 1.05–0.92 (m, 2H)。

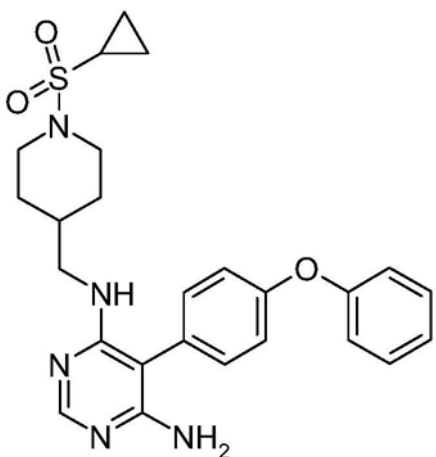
[0354]



[0355] (E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮 (A13)

[0356] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和(E)-丁-2-烯酸,依据方法B、C、D和E合成(E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=444 [M+H]^+$ 。¹H-NMR (DMSO-d₆) . δ 8.27 (s, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.21–6.88 (m, 10H), 6.60–6.52 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.16 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 1.75 (d, 4H), 1.53 (m, 2H), 0.88 (m, 2H)。

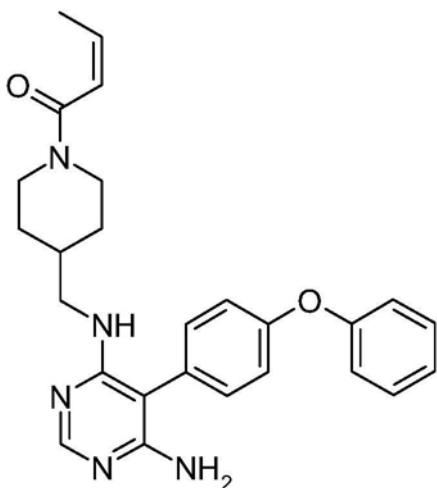
[0357]



[0358] N4-((1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺 (A14)

[0359] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和环丙磺酰氯,依据方法B、C、D和G合成N4-((1-(环丙基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺。HPLC纯度:96%。MS: $m/z=480 [M+H]^+$ 。

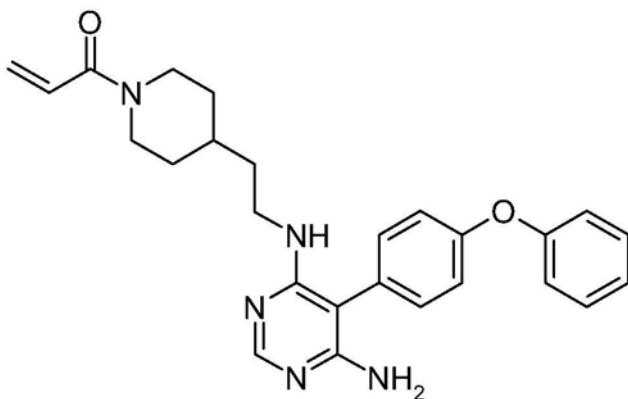
[0360]



[0361] (Z)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮 (A15)

[0362] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丁-2-炔酸,依据方法B、C、D和E以及使用林德拉催化剂的加氢反应合成(Z)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮。HPLC纯度:81%。MS: $m/z=444 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.28-6.95 (m, 10H), 6.06 (d, 1H), 5.94-5.86 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.94 (t, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.61 (d, 2H), 0.96 (m, 2H)。

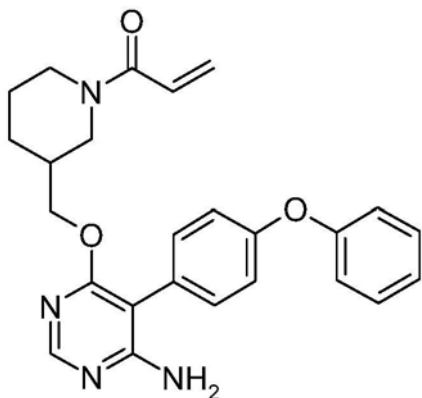
[0363]



[0364] 1-(4-(2-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A16)

[0365] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(2-氨基乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(4-(2-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:98%。MS: $m/z=444 [M+H]^+$ 。

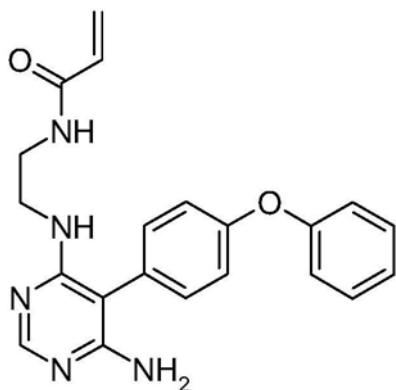
[0366]



[0367] 1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A17)

[0368] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-(羟基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法A、C、和F合成1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS:m/z=431 [M+H]⁺。

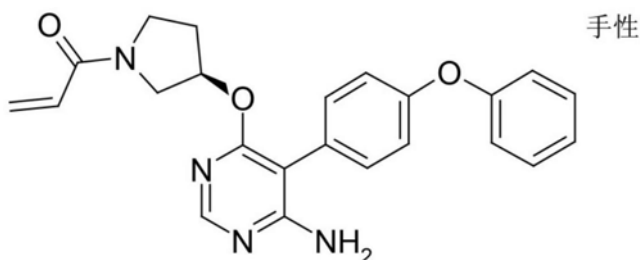
[0369]



[0370] N-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)丙烯酰胺 (A18)

[0371] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成N-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)丙烯酰胺。HPLC纯度:100%。MS:m/z=376 [M+H]⁺。

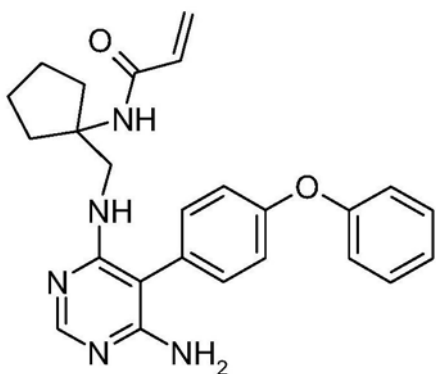
[0372]



[0373] (R)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A19)

[0374] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基3-羟基吡咯烷-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法A、C、D和F合成(R)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS:m/z=403 [M+H]⁺。

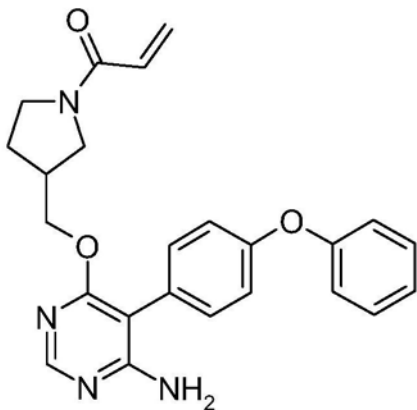
[0375]



[0376] N-(1-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)环戊基)丙烯酰胺 (A20)

[0377] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(1-(氨基甲基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成N-(1-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)环戊基)丙烯酰胺。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=430[M+H]^+$ 。

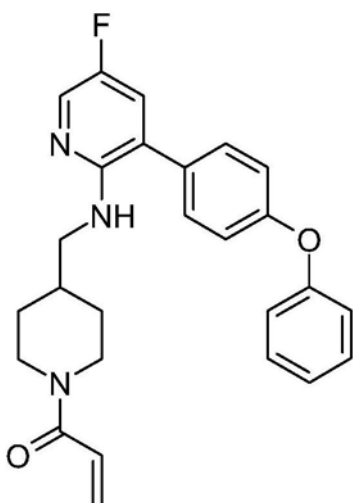
[0378]



[0379] 1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A21)

[0380] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-(羟基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法A、C、D和F合成1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=417[M+H]^+$ 。

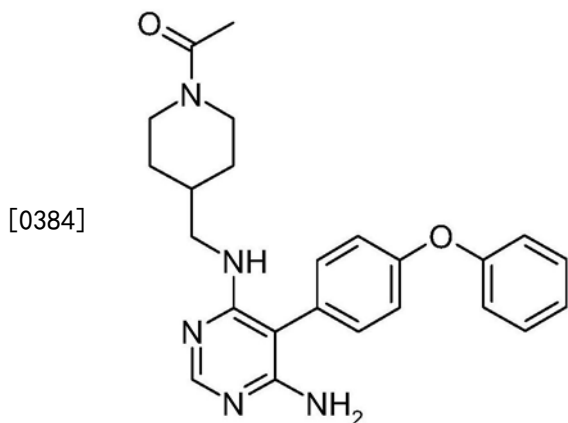
[0381]



[0382] 1-(4-(((5-氟-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-2-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-

酮 (A22)

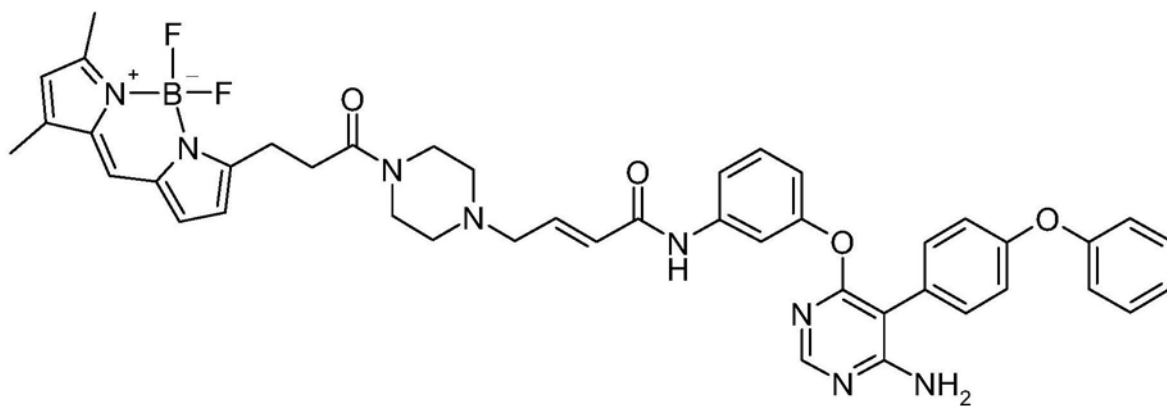
[0383] 采用3-溴-2-氯-5-氟吡啶、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(4-(((5-氟-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-2-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS: $m/z = 432 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.12-7.09 (m, 4H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.82 (broad s, 1H), 5.64 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.18 (d, 2H), 2.99 (t, 1H), 2.59 (t, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)。



[0385] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)乙酮 (A23)

[0386] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和乙酸,依据方法B、C、D和E合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)乙酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z = 418 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.29-7.01 (m, 10H), 4.32 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.94 (t, 1H), 2.46 (t, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.79 (s, 1H), 1.58 (t, 2H), 1.07-0.87 (m, 2H)。

[0387]

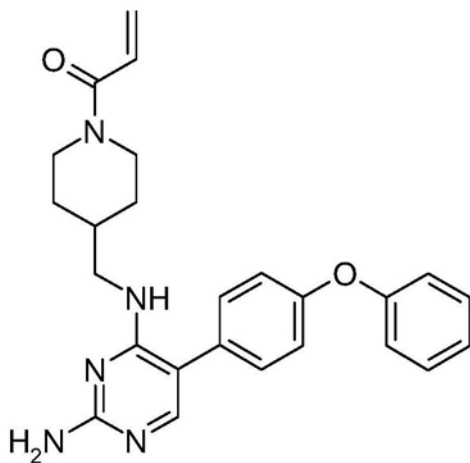


[0388] (E)-7-(3-(4-(4-((3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙基)-5,5-二氟-1,3-二甲基-5H-二吡咯并[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]二氮杂borinin-4-ium-5-uide (A24)

[0389] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、(4-苯氧基苯基)硼酸、(E)-4-(4-(叔丁氧基羰基)哌啶-1-基)丁-2-烯酸和7-(2-羧基乙基)-5,5-二氟-1,3-二甲基-5H-二吡咯并[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]二氮杂borinin-4-ium-5-uide,依据方法A、B、E、D和E合成(E)-7-(3-

(4-(4-((3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基)-5,5-二氟-1,3-二甲基-5H-二吡咯并[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]二氮杂borinin-4-ium-5-uide。HPLC纯度:100%。MS:m/z=797[M+H]⁺。

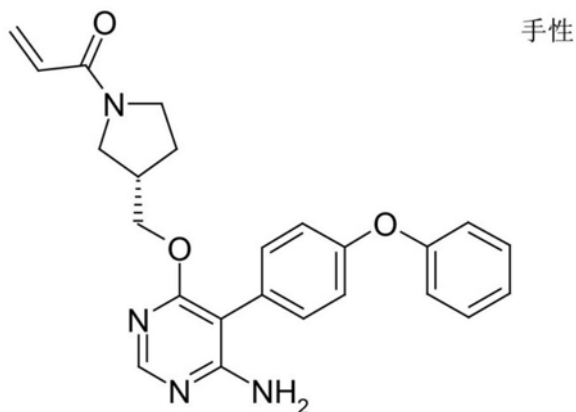
[0390]



[0391] 1-(4-(((2-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A25)

[0392] 采用5-溴-4-氯嘧啶-2-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(4-(((2-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS:m/z=430[M+H]⁺。

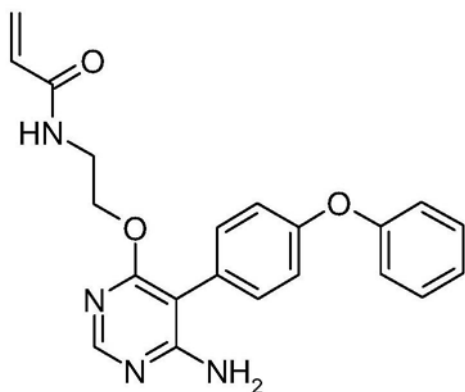
[0393]



[0394] (S)-1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A26)

[0395] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(S)-叔丁基3-(羟基甲基)吡咯烷-1-羧酸酯、4-苯氧基苯基硼酸和丙烯酰氯,依据方法A、C、D和F合成(S)-1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS:m/z=417[M+H]⁺。

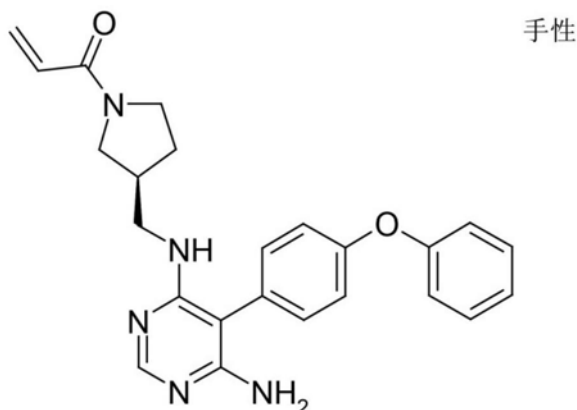
[0396]



[0397] N-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)乙基)丙烯酰胺 (A27)

[0398] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸、和丙烯酰氯,依据方法A、C、D和F合成N-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)乙基)丙烯酰胺。HPLC纯度:100%。MS: $m/z = 377 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) . δ 8.28 (s, 1H) , 8.14 (t, 1H) , 7.43 (t, 2H) , 7.31 (d, 2H) , 7.18 (t, 1H) , 7.11 (d, 2H) , 7.01 (d, 2H) , 6.71 (broad s, 1.5H) , 6.16 (dd, 1H) , 6.07 (d, 1H) , 5.57 (d, 1H) , 4.34 (t, 2H) , 3.42 (q, 2H) 。

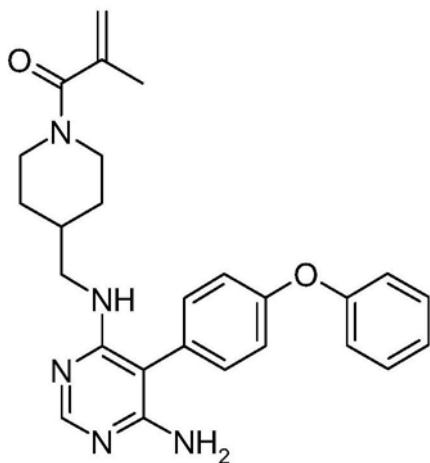
[0399]



[0400] (S)-1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A28)

[0401] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(S)-叔丁基3-(氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成(S)-1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:98%。MS: $m/z = 416 [M+H]^+$ 。

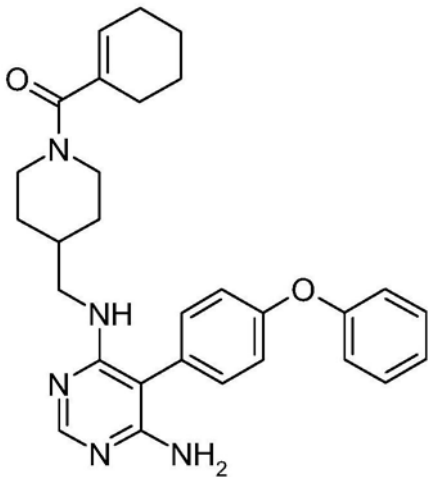
[0402]



[0403] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮 (A29)

[0404] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酸,依据方法B、C、D和E合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=444 [M+H]^+$ 。

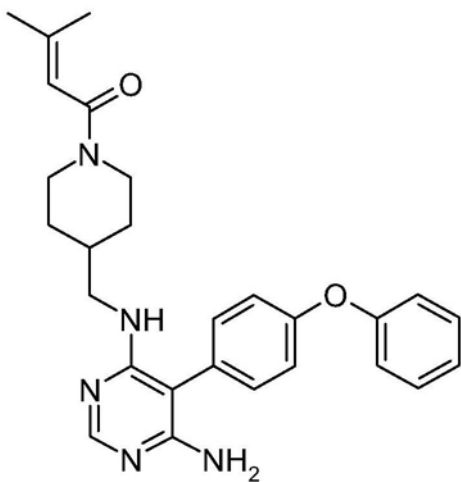
[0405]



[0406] (4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)(环己-1-烯-1-基)甲酮 (A30)

[0407] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和环己-1-烯羧酸,依据方法B、C、D和E合成(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)(环己-1-烯-1-基)甲酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=484 [M+H]^+$ 。

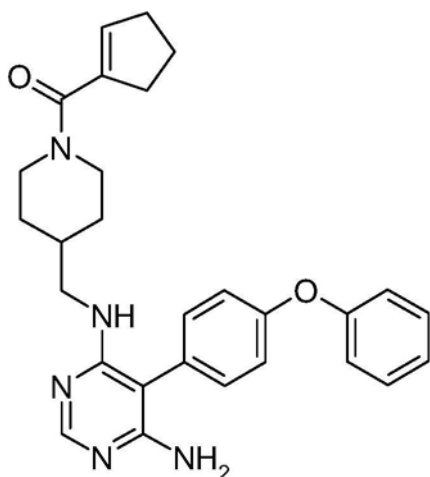
[0408]



[0409] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-2-烯-1-酮 (A31)

[0410] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和3-甲基丁-2-烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=458 [M+H]^+$ 。

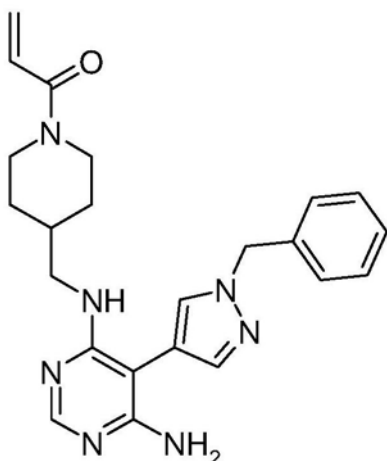
[0411]



[0412] (4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)(环戊-1-烯-1-基)甲酮 (A32)

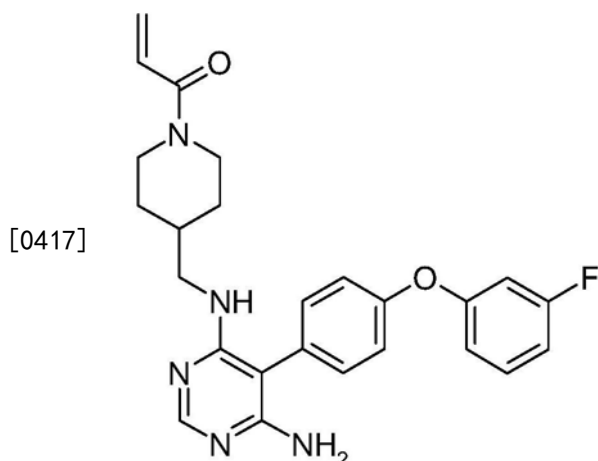
[0413] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和环戊-1-烯羧酸,依据方法B、C、D和E合成(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)(环戊-1-烯-1-基)甲酮。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=470[M+H]^+$ 。

[0414]



[0415] 1-(4-(((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A33)

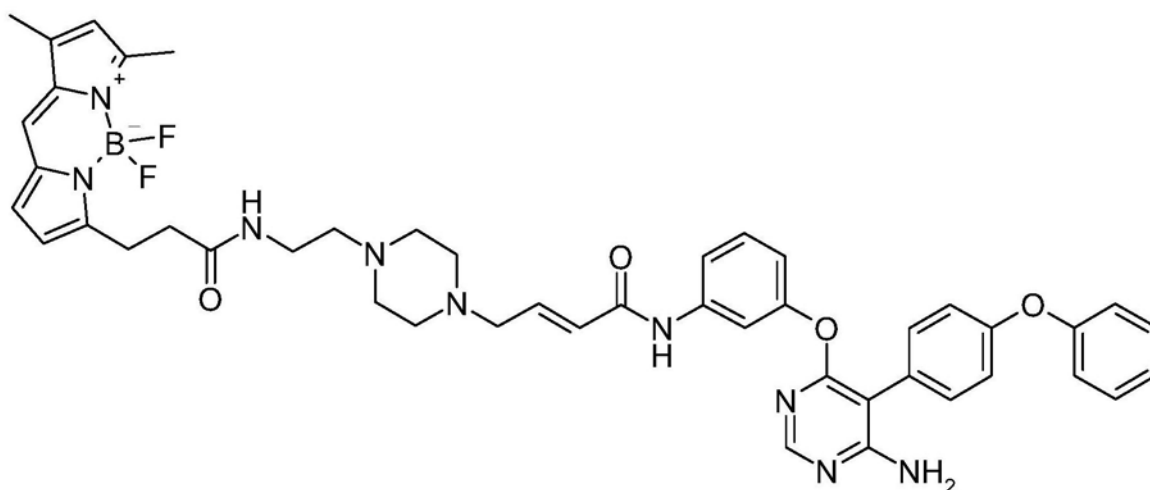
[0416] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(1-苄基-1H-吡唑-4-基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(4-(((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=418[M+H]^+$ 。



[0418] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A34)

[0419] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、4-(3-氟苯氧基)苯基硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和E合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=448[M+H]^+$ 。

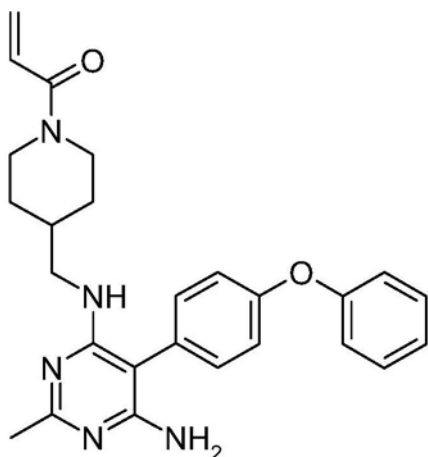
[0420]



[0421] (E)-7-(3-((2-(4-(4-((3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)吡咯-1-基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)-5,5-二氟-1,3-二甲基-5H-二吡咯并[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]二氮杂borinin-4-ium-5-uide (A35)

[0422] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、4-(3-氟苯氧基)苯基硼酸、(E)-4-(4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)吡咯-1-基)丁-2-烯酸和7-(2-羧基乙基)-5,5-二氟-1,3-二甲基-5H-二吡咯并[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]二氮杂borinin-4-ium-5-uide,依据方法A、C、E、D和E合成(E)-7-(3-((2-(4-(4-((3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)氨基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)吡咯-1-基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)-5,5-二氟-1,3-二甲基-5H-二吡咯并[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]二氮杂borinin-4-ium-5-uide。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=840[M+H]^+$ 。

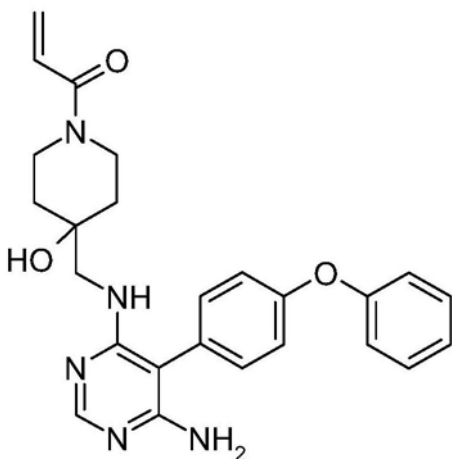
[0423]



[0424] 1-(4-(((6-氨基-2-甲基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A36)

[0425] 采用5,6-二氯-2-甲基嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和E合成1-(4-(((6-氨基-2-甲基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS:m/z=444[M+H]⁺。

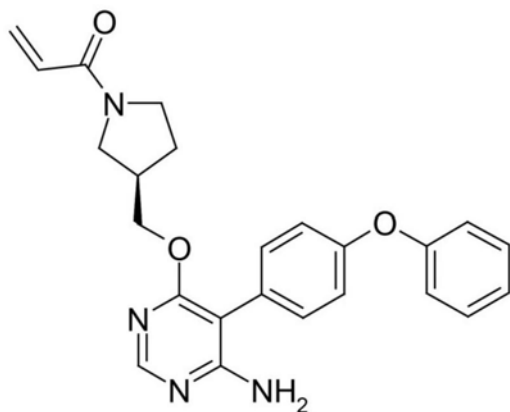
[0426]



[0427] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A37)

[0428] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS:m/z=446[M+H]⁺。

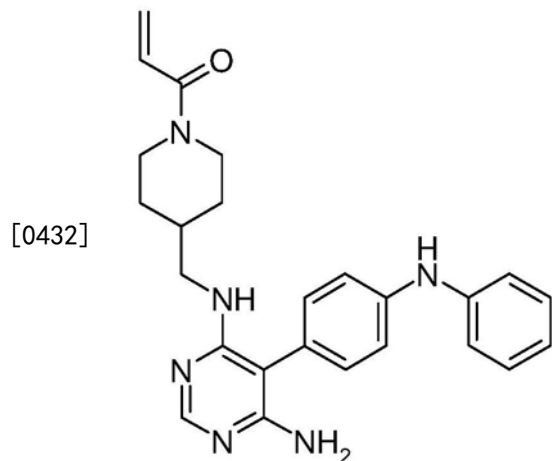
[0429]



手性

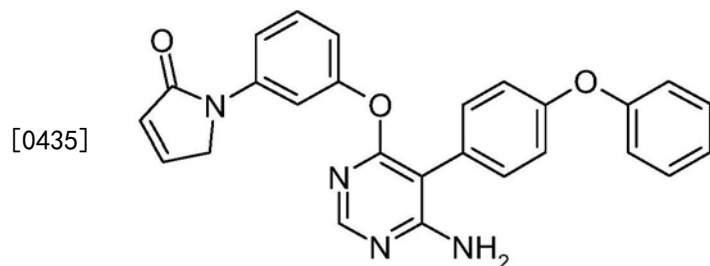
[0430] (R)-1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A38)

[0431] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基3-(羟基甲基)吡咯烷-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法A、C、D和F合成(R)-1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:96%。MS: $m/z=417[M+H]^+$ 。



[0433] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(苯基氨基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A39)

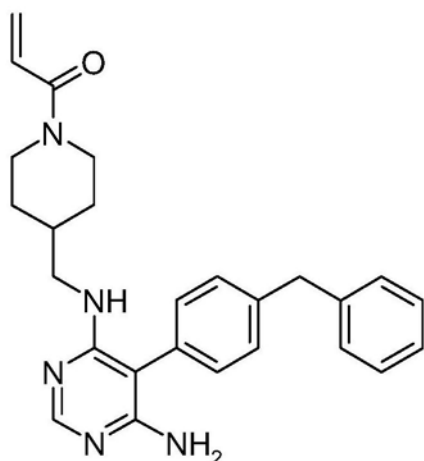
[0434] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、N-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(苯基氨基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:98%。MS: $m/z=429[M+H]^+$ 。



[0436] 1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮 (A40)

[0437] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、(4-苯氧基苯基)硼酸和2,5-二甲氧基-2,5-二氢呋喃,依据方法A、C合成1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮。HPLC纯度:93%。MS: $m/z=437[M+H]^+$ 。

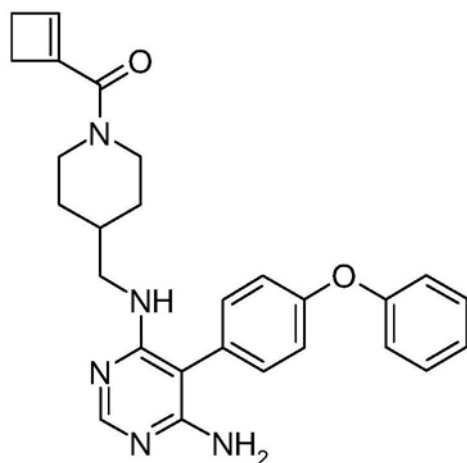
[0438]



[0439] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苄基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A41)

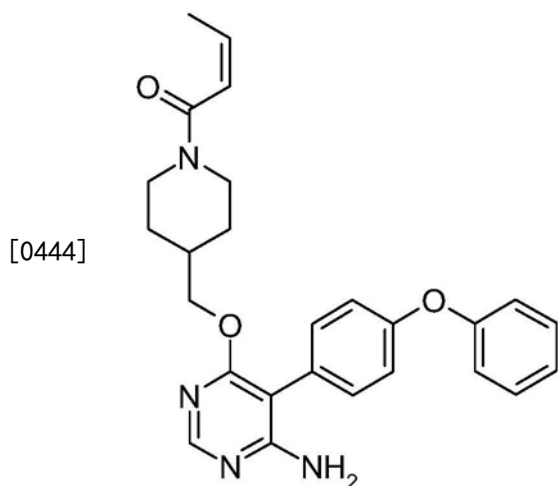
[0440] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、2-(4-苄基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苄基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS:m/z=428[M+H]⁺。

[0441]



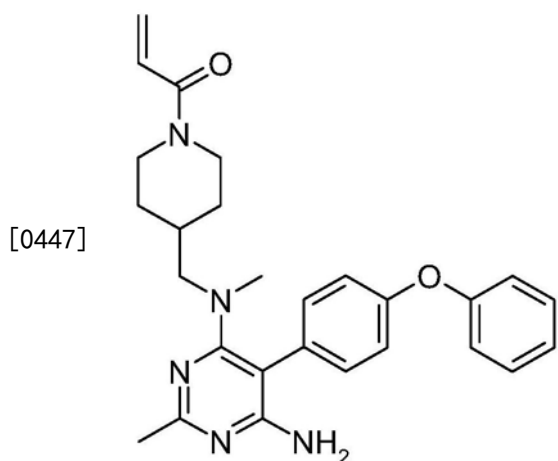
[0442] 4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基(环丁-1-烯-1-基)甲酮 (A42)

[0443] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和环丁-1-烯羧酸,依据方法B、C、D和E合成4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基(环丁-1-烯-1-基)甲酮。HPLC纯度:99%。MS:m/z=456[M+H]⁺。



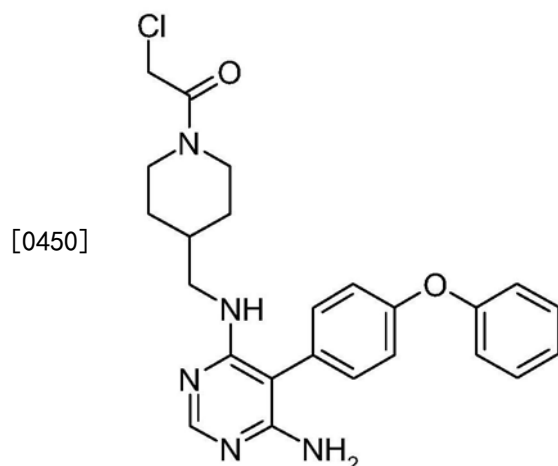
[0445] (Z)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮 (A43)

[0446] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(羟基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丁-2-炔酸,依据方法A、C、D和E以及使用林德拉催化剂的加氢反应合成(Z)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=445[M+H]^+$ 。



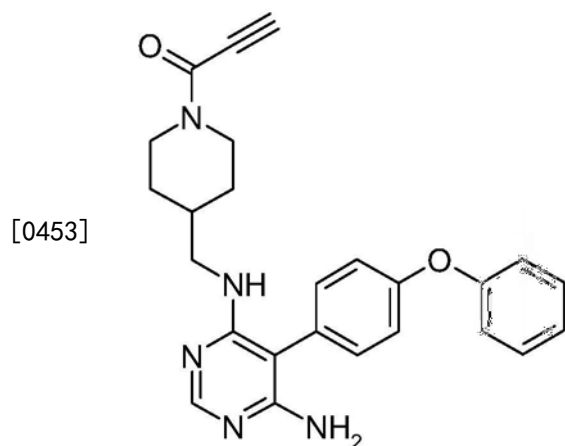
[0448] 1-(4-(((6-氨基-2-甲基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A44)

[0449] 采用5,6-二氯-2-甲基嘧啶-4-胺、4-((甲基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(4-(((6-氨基-2-甲基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=458[M+H]^+$ 。



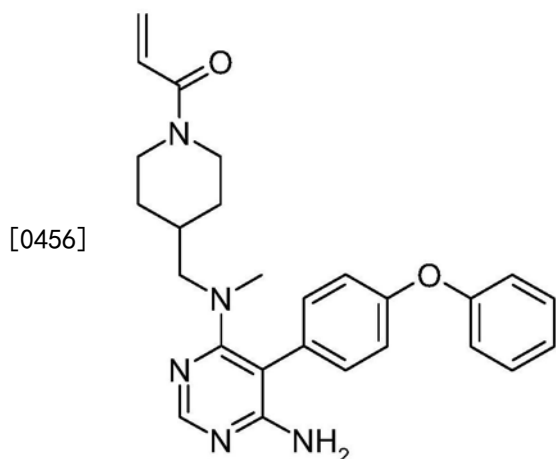
[0451] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-氯乙酮 (A45)

[0452] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和2-氯乙酰氯,依据方法B、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-2-氯乙酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=452[M+H]^+$ 。



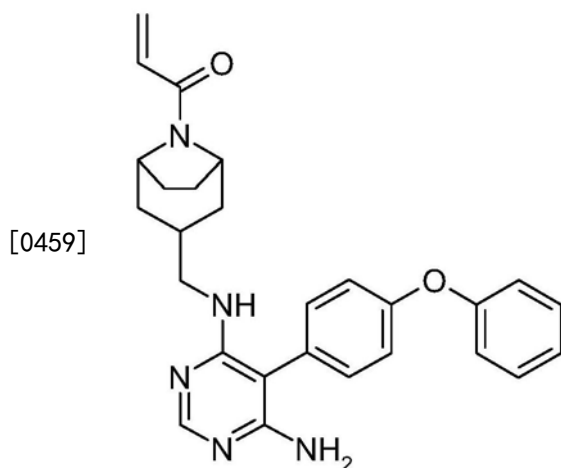
[0454] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮 (A46)

[0455] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙酸,依据方法B、C、D和E合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮。HPLC纯度:98%。MS: $m/z=428[M+H]^+$ 。



[0457] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A47)

[0458] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-((甲基氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)(甲基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=444[M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.12 (t, 4H), 6.95 (broad s, 1.5H), 6.77 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.99 (t, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.57 (t, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.50 (d, 2H), 0.97 (t, 2H)。

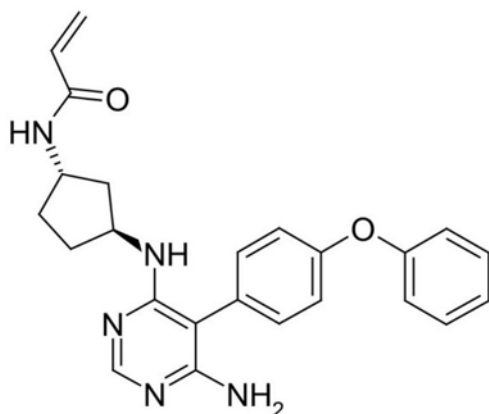


[0460] 1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮 (A48)

[0461] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-(氨基甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=456[M+H]^+$ 。

手性

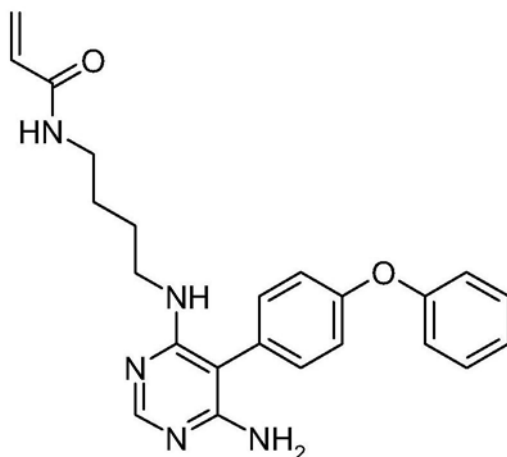
[0462]



[0463] N-((1S,3S)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环戊基)丙烯酰胺 (A49)

[0464] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、反-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成N-((1S,3S)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环戊基)丙烯酰胺。HPLC纯度:100%。MS:m/z=416[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.35(s,1H),8.12(d,1H),7.46(t,2H),7.28-7.15(m,7H),6.92(broad s,1.5H),6.81(d,1H),6.20(dd,1H),6.06(d,1H),5.57(d,1H),4.64(s,1H),4.21(q,1H),2.05-1.91(m,2H),1.86-1.71(m,2H),1.55-1.34(m,2H)。

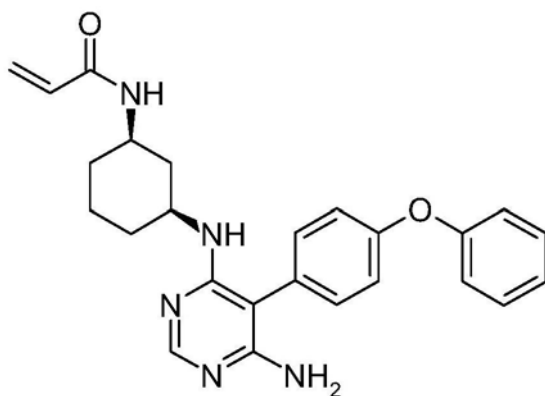
[0465]



[0466] N-(4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)丁基)丙烯酰胺 (A50)

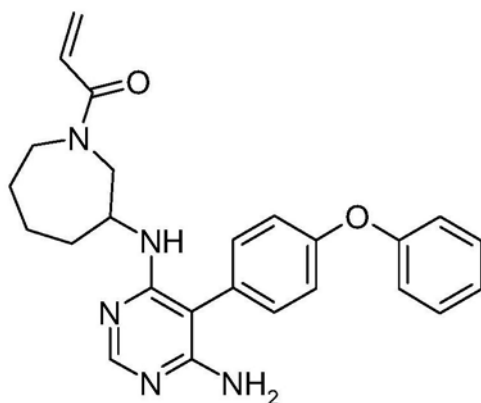
[0467] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(4-氨基丁基)氨基甲酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成N-(4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)丁基)丙烯酰胺。HPLC纯度:100%。MS:m/z=404[M+H]⁺。

[0468]

[0469] N-(顺-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺 (A51)

[0470] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(反-3-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成N-(顺-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺。HPLC纯度:100%。MS:m/z=431[M+H]⁺。

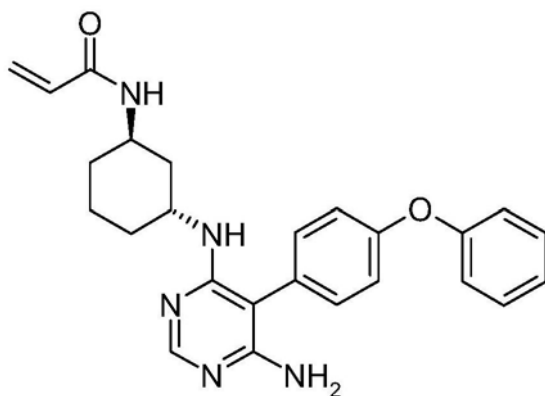
[0471]



[0472] 1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)氮杂环庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A52)

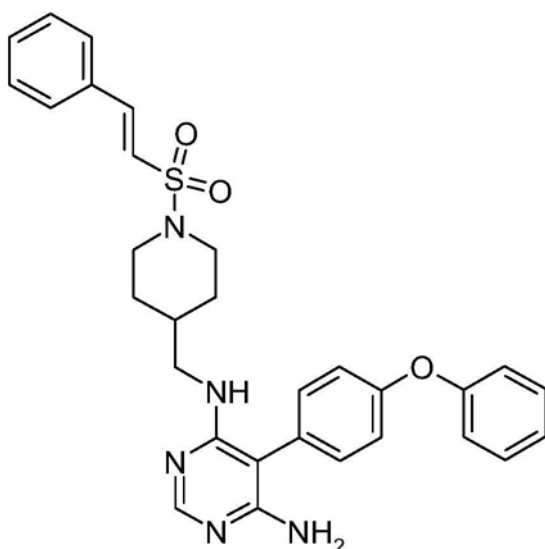
[0473] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)氮杂环庚烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS:m/z=430[M+H]⁺。

[0474]

[0475] N-(反-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺 (A53)

[0476] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(顺-3-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成N-(反-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺。HPLC纯度:100%。MS:m/z=430[M+H]⁺。

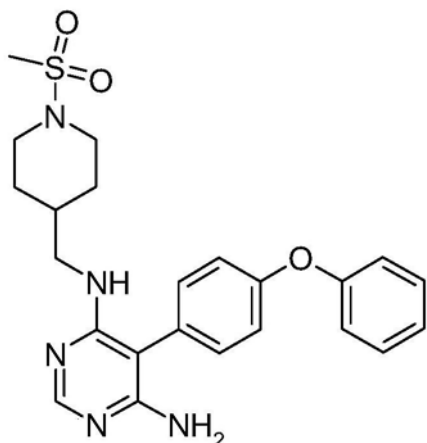
[0477]



[0478] (E)-5-(4-苯氧基苯基)-N4-((1-(苯乙基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4,6-二胺 (A54)

[0479] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和(E)-2-苯基乙烯磺酰氯,依据方法B、C、D和G合成(E)-5-(4-苯氧基苯基)-N4-((1-(苯乙基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4,6-二胺。HPLC纯度:98%。MS:m/z=542[M+H]⁺。

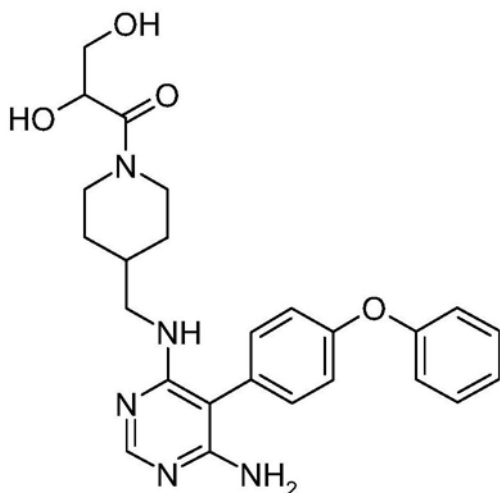
[0480]



[0481] N4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺 (A55)

[0482] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和甲烷磺酰氯,依据方法B、C、D和G合成N4-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺。HPLC纯度:99%。MS:m/z=454[M+H]⁺。

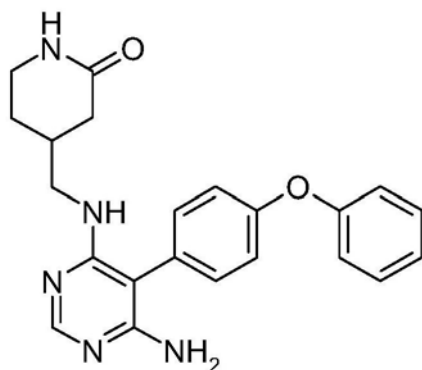
[0483]



[0484] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-2,3-二羟基丙-1-酮 (A56)

[0485] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸、丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F以及使用四氧化锇的二羟化反应合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-2,3-二羟基丙-1-酮。HPLC纯度:96%。MS: $m/z=464 [M+H]^+$ 。

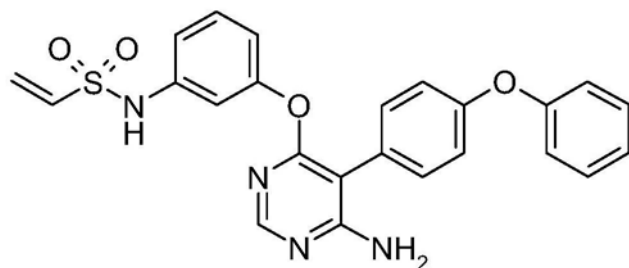
[0486]



[0487] 4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-2-酮 (A57)

[0488] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-2-酮、(4-苯氧基苯基)硼酸,依据方法I和C合成4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-2-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=390 [M+H]^+$ 。

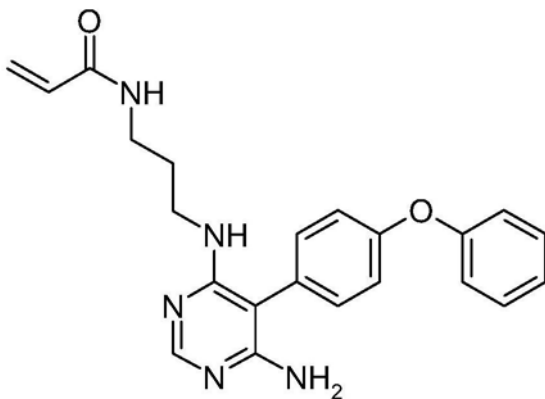
[0489]



[0490] N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)乙烯磺酰胺 (A58)

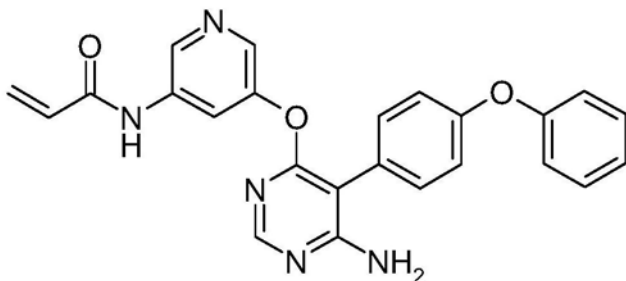
[0491] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、(4-苯氧基苯基)硼酸和2-氯乙烷磺酰氯,依据方法A、C和G合成N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)乙烯磺酰胺。HPLC纯度:77%。MS: $m/z=461 [M+H]^+$ 。

[0492]

[0493] N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)丙烯酰胺 (A59)

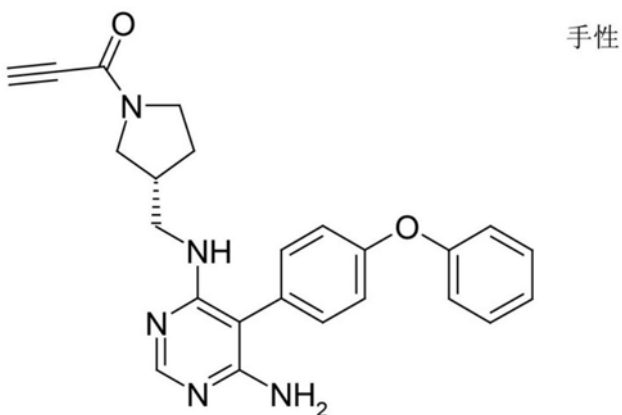
[0494] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)丙烯酰胺。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=390[M+H]^+$ 。

[0495]

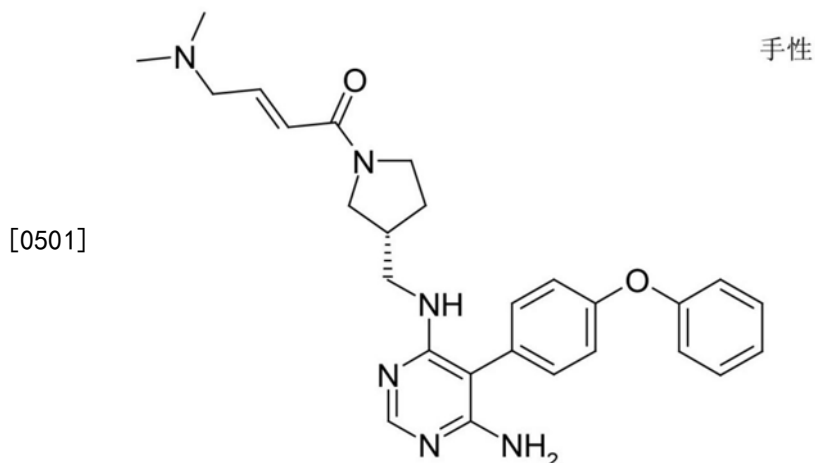
[0496] N-(5-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)丙烯酰胺 (A60)

[0497] 采用6-二氯嘧啶-4-胺、5-氨基吡啶-3-醇、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(5-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)丙烯酰胺。HPLC纯度:97%。MS: $m/z=426[M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.17 (t, 1H), 7.12-7.09 (m, 4H), 6.64 (broad s, 1.2H), 6.43 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.83 (d, 1H)。

[0498]

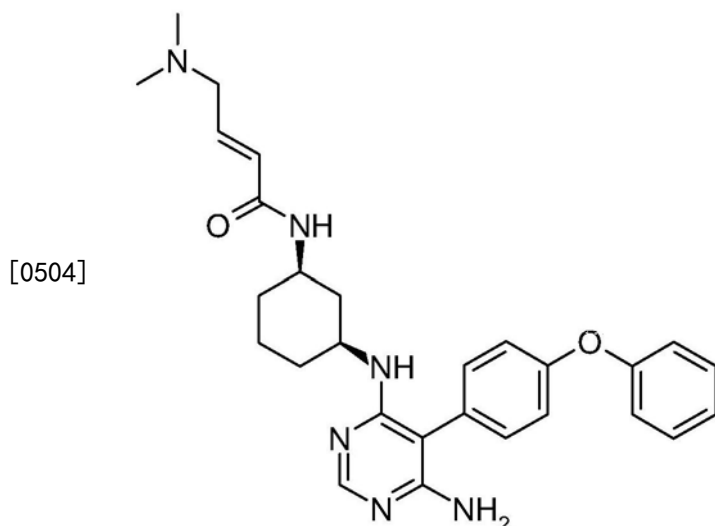
[0499] (R)-1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-炔-1-酮 (A61)

[0500] 采用6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基3-(氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙酸,依据方法B、C、D和E合成(R)-1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-炔-1-酮。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=414[M+H]^+$ 。



[0502] (R,E)-1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (A62)

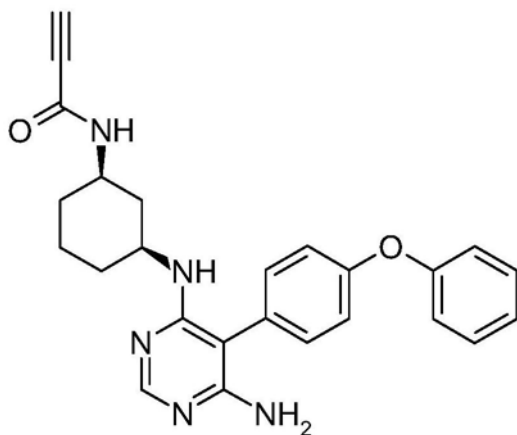
[0503] 采用6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基3-(氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸,依据方法B、C、D和E合成(R,E)-1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=473 [M+H]^+$ 。



[0505] (E)-N-(顺-3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺 (A63)

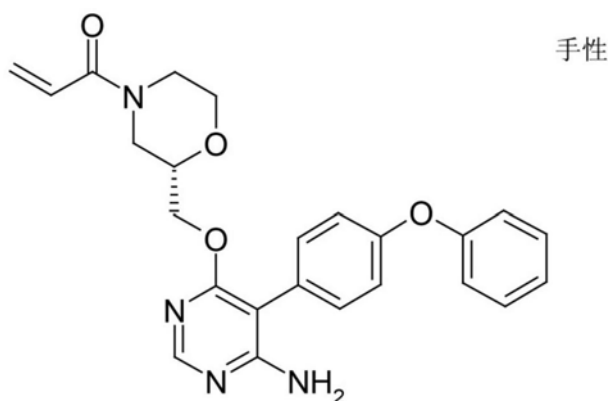
[0506] 采用6-二氯嘧啶-4-胺、(顺-3-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸,依据方法B、C、D和E合成(E)-N-(顺-3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=487 [M+H]^+$ 。

[0507]

[0508] N-(顺-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙炔酰胺 (A64)

[0509] 采用6-二氯嘧啶-4-胺、(顺-3-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙酸,依据方法B、C、D和E合成N-(顺-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙炔酰胺。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=428[M+H]^+$ 。

[0510]

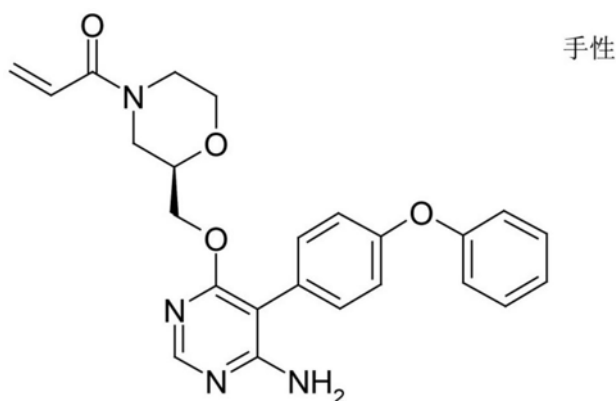


手性

[0511] (S)-1-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吗啉代)丙-2-烯-1-酮 (A65)

[0512] 采用6-二氯嘧啶-4-胺、(S)-叔丁基2-(羟基甲基)吗啉-4-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法A、C、D和F合成(S)-1-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吗啉代)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=433[M+H]^+$ 。

[0513]

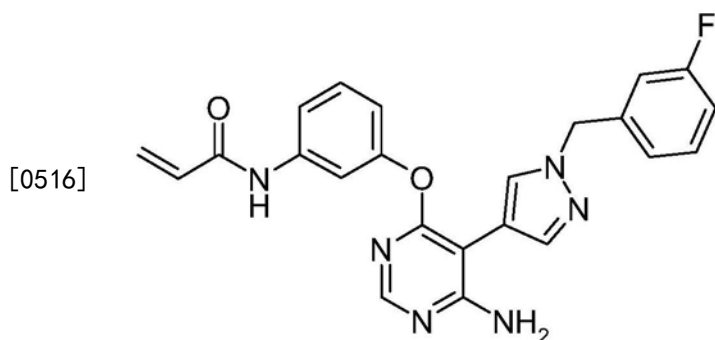


手性

[0514] (R)-1-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吗啉代)丙-2-烯-1-酮 (A66)

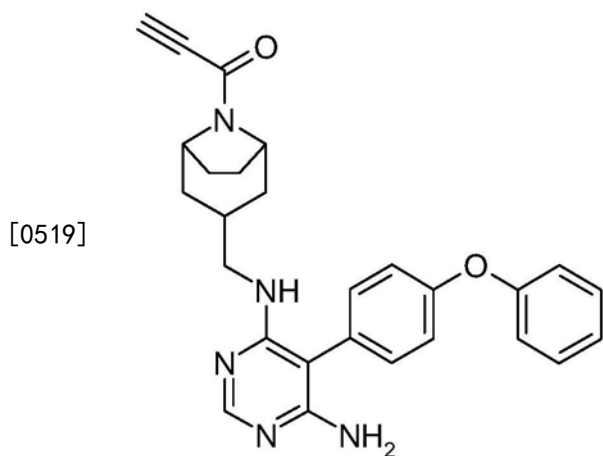
[0515] 采用6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基2-(羟基甲基)吗啉-4-羧酸酯、(4-苯氧基苯

基) 硼酸和丙烯酰氯, 依据方法A、C、D和F合成(R)-1-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基) 嘧啶-4-基) 氧基) 甲基) 吗啉代) 丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS:m/z=433[M+H]⁺。



[0517] N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-4-基) 嘧啶-4-基) 氧基) 苯基) 丙烯酰胺 (A67)

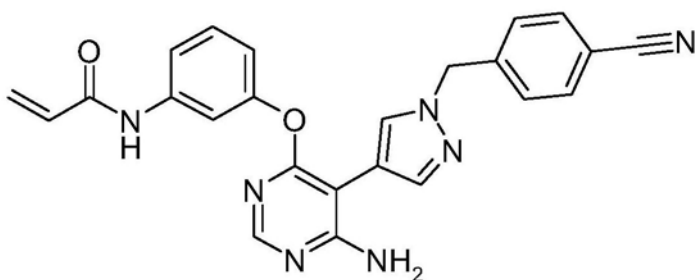
[0518] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、1-(3-氟苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯, 依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-4-基) 嘧啶-4-基) 氧基) 苯基) 丙烯酰胺。HPLC纯度:100%。MS:m/z=431[M+H]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ10.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 3H), 7.03-6.61 (m, 2.5H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 5.40 (s, 2H)。



[0520] 1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基) 嘧啶-4-基) 氨基) 甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基) 丙-2-炔-1-酮 (A68)

[0521] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-(氨基甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯、4-苯氧基苯基) 硼酸和丙酸, 依据方法B、C、D和E合成1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基) 嘧啶-4-基) 氨基) 甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基) 丙-2-炔-1-酮。HPLC纯度:96%。MS:m/z=454[M+H]⁺。

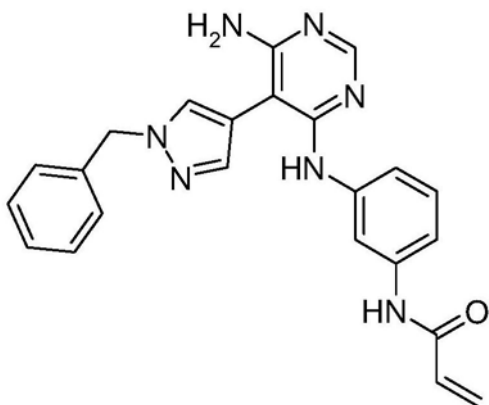
[0522]



[0523] N-(3-((6-氨基-5-(1-(4-氰基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A69)

[0524] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并腈和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-(4-氰基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC纯度:97%。MS:m/z=438[M+H]⁺。H-NMR(DMSO-d₆) δ10.21(s,1H),8.18(s,1H),8.03(s,1H),7.82(d,2H),7.76(s,1H),7.52(s,1H),7.42(d,2H),7.40(d,1H),7.30(t,1H),6.89-6.67(m,2.5H),6.42(dd,1H),6.25(d,1H),5.77(d,1H),5.49(s,2H)。

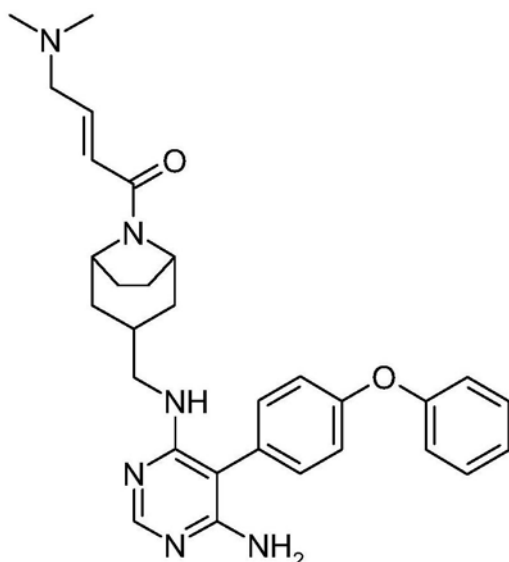
[0525]



[0526] N-(3-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺 (A70)

[0527] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、苯-1,3-二胺、1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法H、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺。HPLC纯度:99%。MS:m/z=412[M+H]⁺。H-NMR(DMSO-d₆) δ10.17(s,1H),8.65(s,1H),8.26(s,1H),8.02(s,1H),7.78(s,1H),7.61(s,1H),7.44-7.03(m,10H),6.45(dd,1H),6.26(d,1H),5.76(d,1H),5.39(s,2H)。

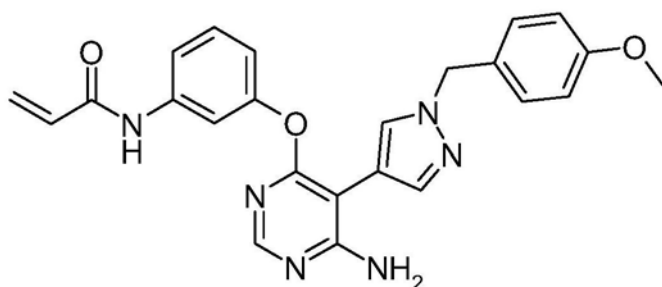
[0528]



[0529] (E)-1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (A71)

[0530] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-(氨基甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸,依据方法B、C、D和E合成(E)-1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=513 [M+H]^+$ 。

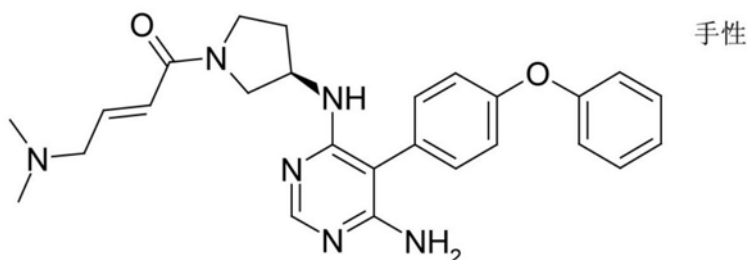
[0531]



[0532] N-(3-((6-氨基-5-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A72)

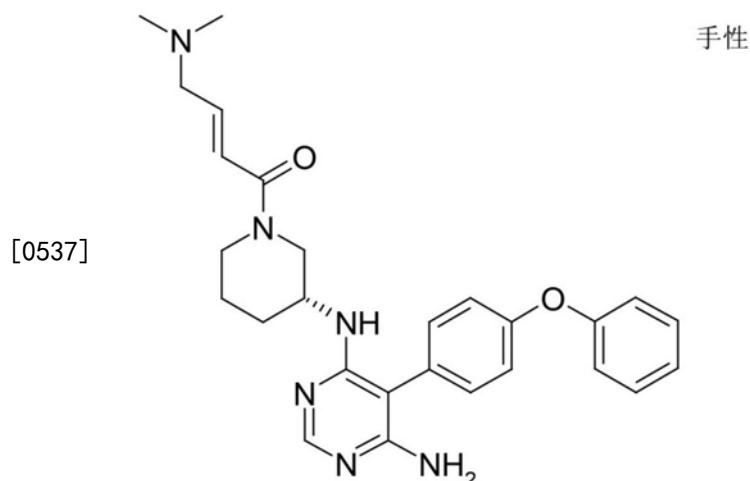
[0533] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、1-(4-甲氧基苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=443 [M+H]^+$ 。H-NMR (DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 6.90 (d, 2H), 6.83-6.58 (m, 2.5H), 6.40 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)。

[0534]



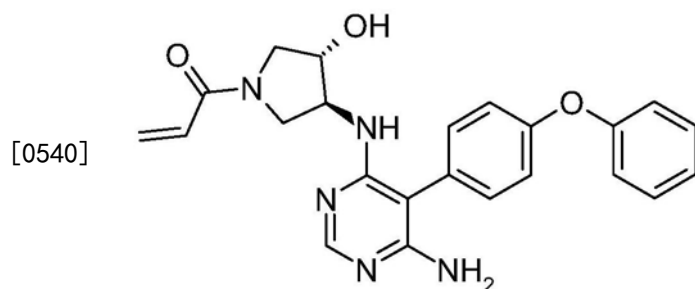
[0535] (R,E)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (A73)

[0536] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基3-氨基吡咯烷-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸,依据方法B、C、D和E合成(R,E)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=459[M+H]^+$ 。



[0538] (R,E)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (A74)

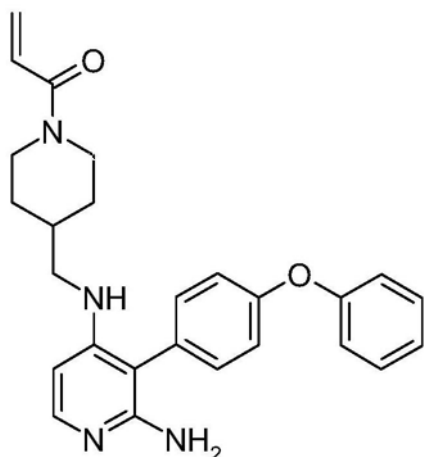
[0539] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基3-氨基哌啶-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸,依据方法B、C、D和E合成(R,E)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=473[M+H]^+$ 。



[0541] 1-(反-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-4-羟基吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A75)

[0542] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、反-叔丁基3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(反-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-4-羟基吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=418[M+H]^+$ 。

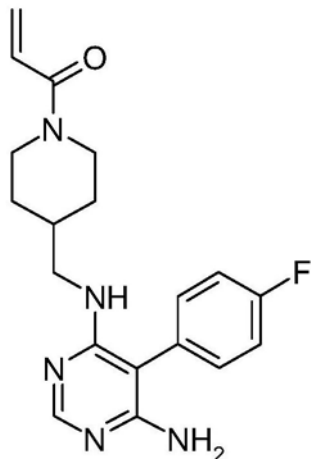
[0543]



[0544] 1-(4-(((2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A76)

[0545] 采用3,4-二氯吡啶-2-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(4-(((2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:100%。MS: $m/z=429[M+H]^+$ 。

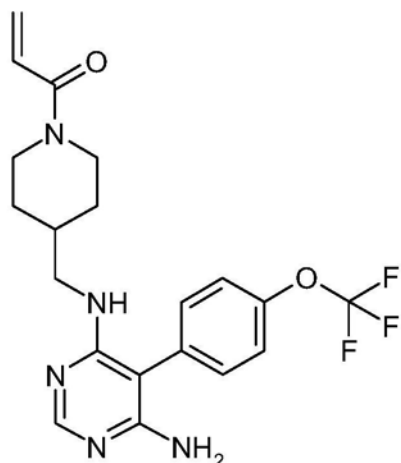
[0546]



[0547] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A77)

[0548] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-氟苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS: $m/z=356[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.32 (dd, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.01 (d, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.98 (t, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.61 (d, 2H), 0.98 (d, 2H)。

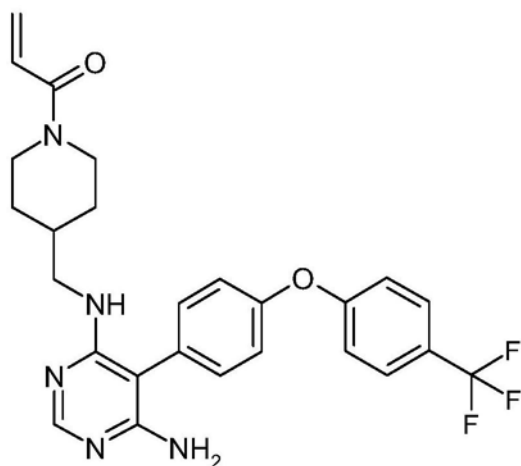
[0549]



[0550] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A78)

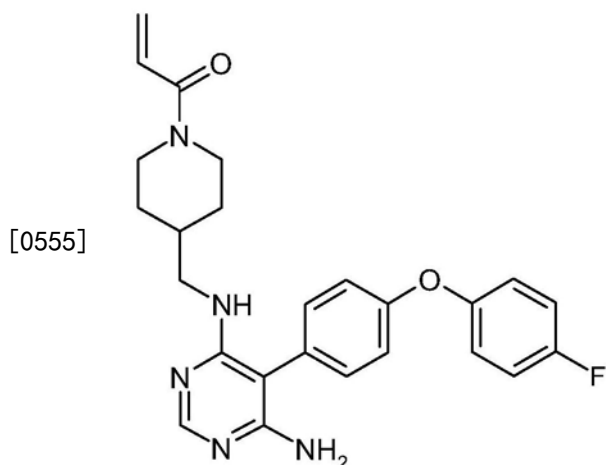
[0551] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS: $m/z = 422 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.98 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.62 (d, 2H), 0.97 (s, 2H)。

[0552]



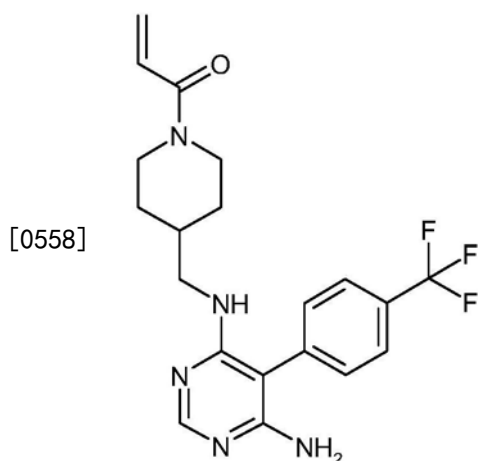
[0553] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A79)

[0554] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS: $m/z = 498 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.10 (bs, 1H), 7.01 (bs, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.09-2.90 (m, 1H), 2.59 (t, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.63 (d, 2H), 0.99 (m, 2H)。



[0556] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(4-(氟苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮) (A80)

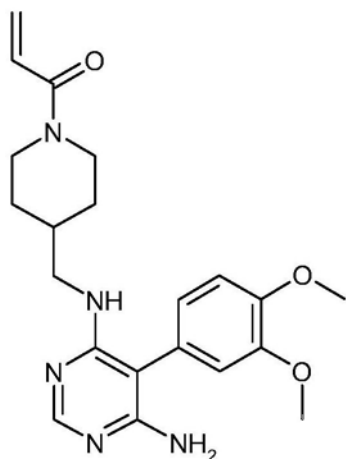
[0557] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-(4-氟苯氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(4-(氟苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮)。MS: $m/z = 448 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.37-7.24 (m, 4H), 7.22-7.11 (m, 4H), 7.05 (t, 1H), 6.92 (bs, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.23 (t, 2H), 3.00 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.62 (d, 2H), 0.97 (m, 2H)。



[0559] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮) (A81)

[0560] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-(三氟甲基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮)。MS: $m/z = 406 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.26-3.16 (m, 3H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.62 (d, 2H), 1.09-0.86 (m, 2H)。

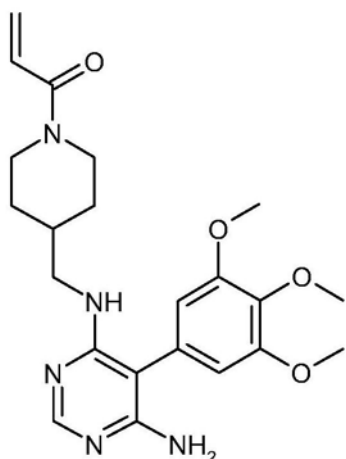
[0561]



[0562] 1-(4-(((6-氨基-5-(3,4-二甲氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A82)

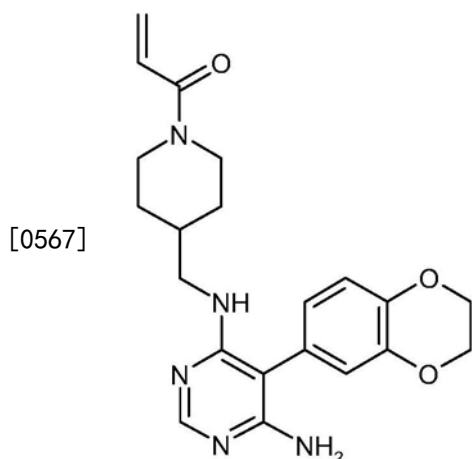
[0563] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(3,4-二甲氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS:m/z=398 [M+H]⁺。1H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.24 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.90 (dd, Hz, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.18 (dd, 1H), 5.73 (dd, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (bs, 2H), 3.10 (t, 1H), 2.71 (t, 1H), 2.04-1.85 (m, 1H), 1.75 (bs, 2H), 1.29 (s, 1H), 1.13 (bs, 2H)。

[0564]



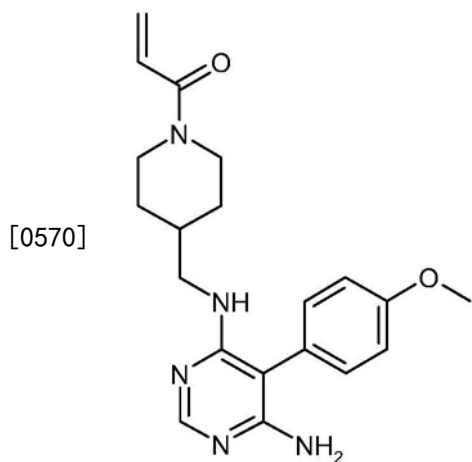
[0565] 1-(4-(((6-氨基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A83)

[0566] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(3,4,5-三甲氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS:m/z=428 [M+H]⁺。1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.25 (bs, 2H), 2.99 (t, 1H), 2.59 (t, 1H), 1.85 (bs, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.09-0.90 (m, 2H)。



[0568] 1-(4-(((6-氨基-5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A84)

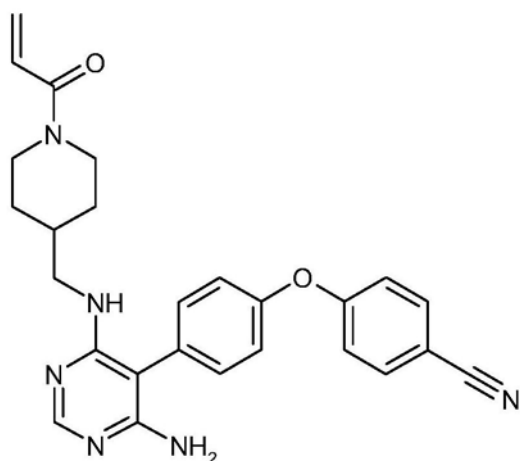
[0569] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS:m/z=396[M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.33 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.83-6.73 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.01 (d, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.98 (t, 1H), 2.66-2.53 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.61 (d, 2H), 1.10-0.83 (m, 2H)。



[0571] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A85)

[0572] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-甲氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS:m/z=368[M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.34 (s, 1H), 7.17 (dd, 4H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 2.98 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.82 (bs, 1H), 1.60 (d, 2H), 1.07-0.86 (m, 2H)。

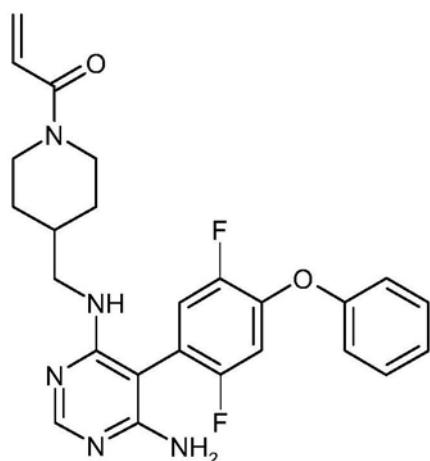
[0573]



[0574] 4-(4-(4-(((1-丙烯酰基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈 (A86)

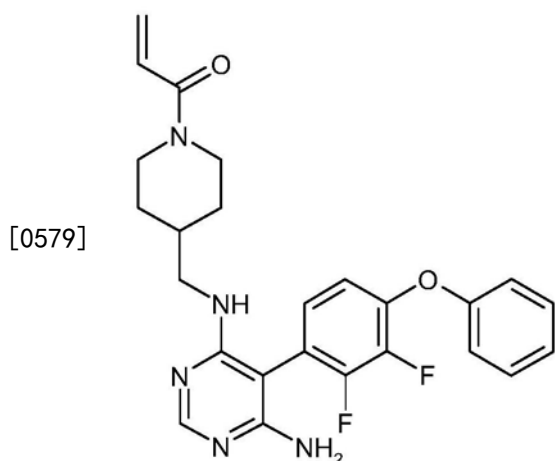
[0575] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-氰基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成4-(4-(4-(((1-丙烯酰基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈。MS: $m/z = 455 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.48-7.20 (m, 5H), 6.76 (dd, 1H), 6.18 (dd, 1H), 5.73 (dd, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.40 (d, 2H), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.79-2.63 (m, 1H), 1.96 (bs, 2H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.51 (d, 2H), 1.25-1.04 (m, 2H)。

[0576]



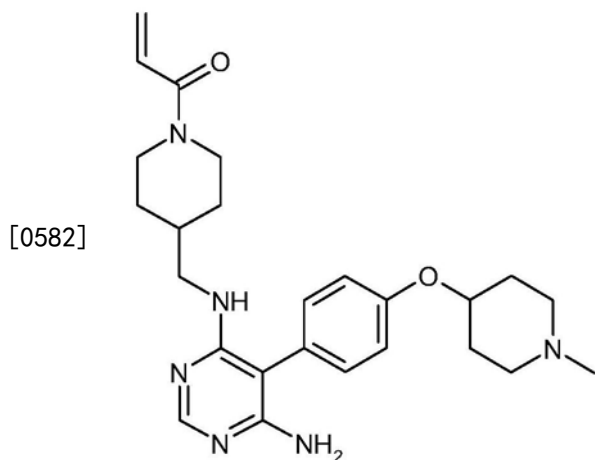
[0577] 1-(4-(((6-氨基-5-(2,5-二氟-4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A87)

[0578] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(2,5-二氟-4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(2,5-二氟-4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS: $m/z = 466 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.44 (dt, 4H), 7.36-7.12 (m, 5H), 6.79 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.64 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.31 (bs, 1H), 3.21 (bs, 1H), 2.99 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.84 (bs, 1H), 1.64 (d, 2H), 1.00 (bs, 2H)。



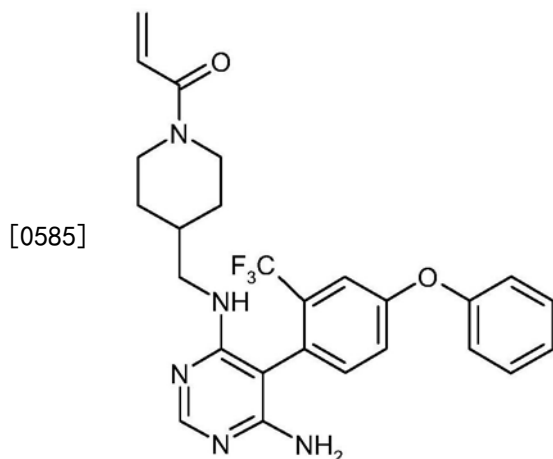
[0580] 1-(4-(((6-氨基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A88)

[0581] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS: $m/z = 466 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.47 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.35 (bs, 1H), 7.27-7.05 (m, 5H), 6.79 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.05-2.92 (t, 1H), 2.60 (t, 1H), 1.84 (bs, 1H), 1.61 (bs, 2H), 1.00 (bs, 2H)。



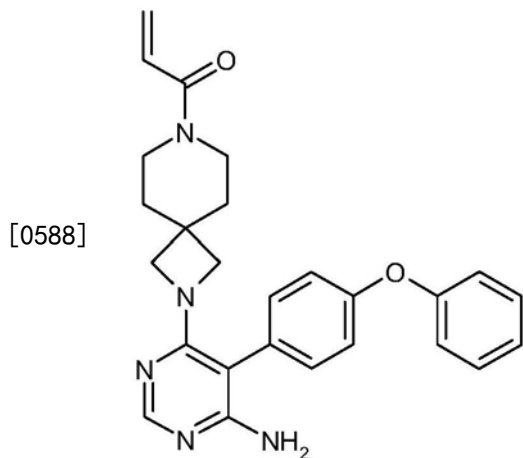
[0583] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A89)

[0584] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS: $m/z = 451 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.93 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.19 (d, 5H), 2.98 (t, 1H), 2.85 (d, 4H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.29 (d, 1H), 2.06 (d, 2H), 1.81 (d, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.33-1.16 (m, 1H), 1.06-0.82 (m, 2H)。



[0586] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A90)

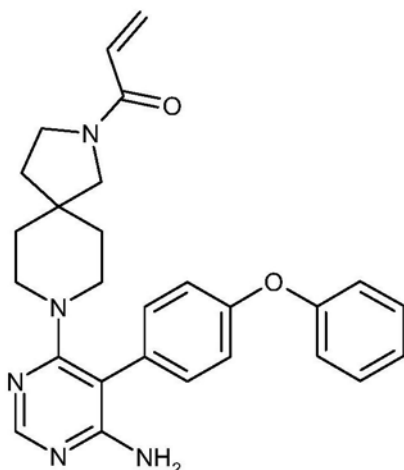
[0587] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS: $m/z=498[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.19 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.16-7.07 (m, 1H), 7.00 (bs, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.06 (dd, 1H), 5.64 (dd, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.97 (t, 1H), 2.65-2.54 (t, 1H), 1.78 (bs, 1H), 1.58 (bs, 2H), 0.97 (bs, 2H)。



[0589] 1-(2-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)丙-2-烯-1-酮 (A91)

[0590] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(2-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)丙-2-烯-1-酮。MS: $m/z=442[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.11 (d, 4H), 7.04 (bs, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.06 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 3.10-3.90 (m, 8H), 1.59 (s, 4H)。

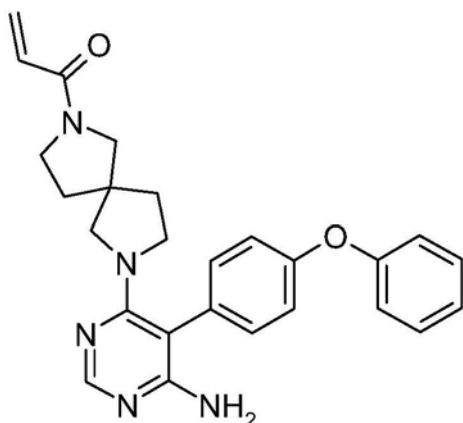
[0591]



[0592] 1-(8-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)丙-2-烯-1-酮 (A92)

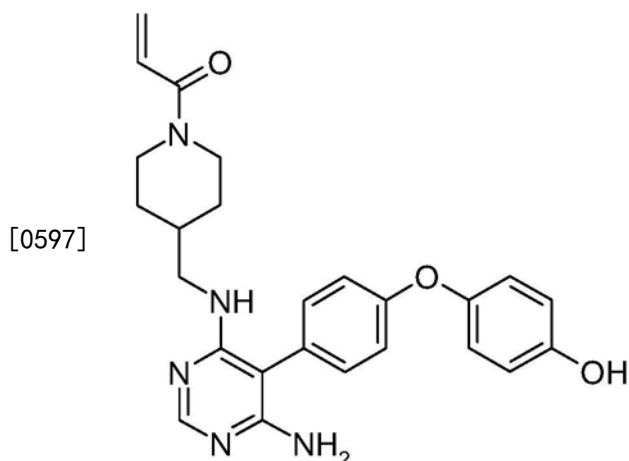
[0593] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(8-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)丙-2-烯-1-酮。MS:m/z=456 [M+H]⁺¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.33 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.10 (d, 3H), 6.91 (bs, 2H), 6.53 (m, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.72-5.60 (m, 1H), 3.70-3.10 (m, 11H), 1.85 (t, 1H), 1.76 (m, 2H)。

[0594]



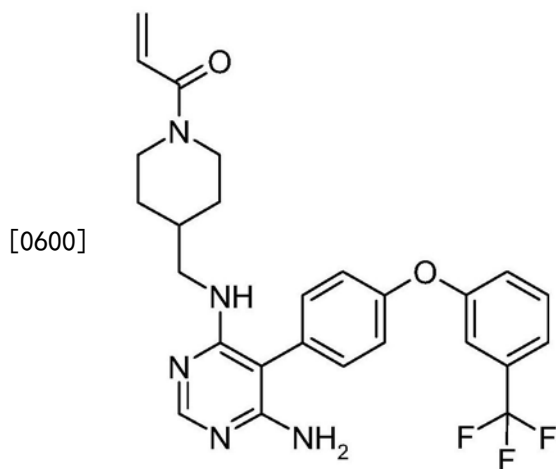
[0595] 1-(7-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丙-2-烯-1-酮 (A93)

[0596] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(7-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[4.4]壬-2-基)丙-2-烯-1-酮。MS:m/z=442 [M+H]⁺¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.33 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 6.97 (bs, 2H), 6.54 (ddd, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.71-5.60 (m, 1H), 3.70-3.10 (m, 6H), 1.77 (t, 1H), 1.68 (t, 1H), 1.39 (bs, 4H)。



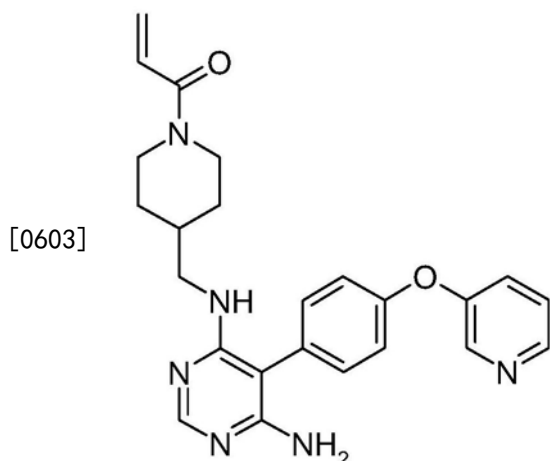
[0598] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(4-羟基苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A94)

[0599] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-(4-羟基苯氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(4-羟基苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS:m/z = 446 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (bs, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.06 (dd, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (bs, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.72 (bs, 1H), 6.08 (dd, 1H), 5.66 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.01 (d, J 1H), 3.21 (d, 2H), 2.97 (t, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 1.81 (bs, 1H), 1.58 (d, 2H), 0.96 (bs, 2H)。



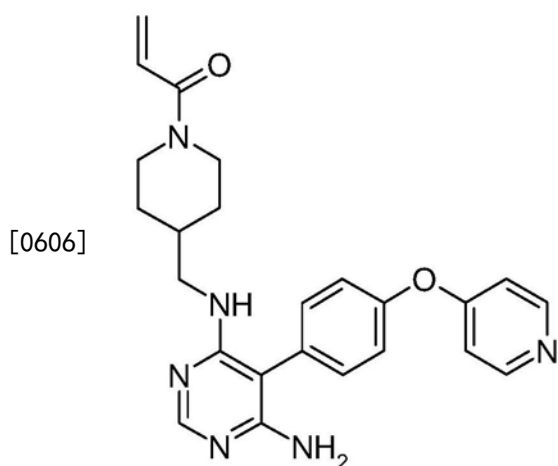
[0601] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A95)

[0602] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS:m/z = 498 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.29 (dd, 4H), 7.08 (bs, 1H), 6.93 (bs, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.64 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.24 (t, 2H), 3.06-2.91 (m, 1H), 2.60 (t, 1H), 1.83 (bs, 1H), 1.62 (d, 2H), 0.98 (m, 2H)。



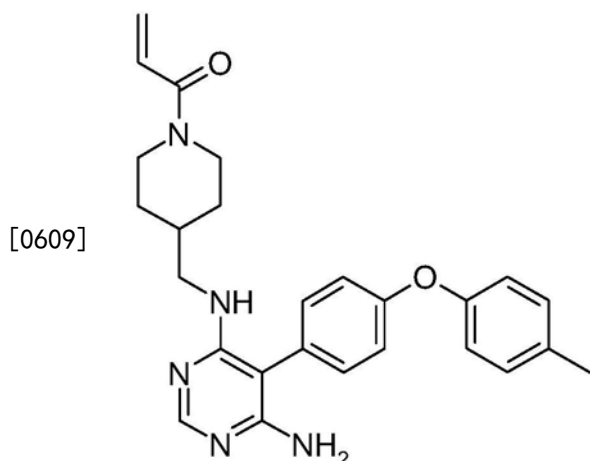
[0604] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A96)

[0605] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS:m/z=431[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.99(d,1H),8.68(d,1H),8.39(d,1H),7.69(d,1H),7.49(m,2H),7.42(s,2H),7.34(d,1H),7.08(bs,2H),6.78(dd,J=16.6,10.5Hz,1H),6.07(dd,J=16.7,2.3Hz,1H),5.65(dd,1H),4.70(t,1H),4.38(d,1H),4.02(d,1H),3.26(t,2H),3.09-2.92(m,2H),2.59(t,1H),1.84(bs,2H),1.64(d,2H),0.99(m,2H)。



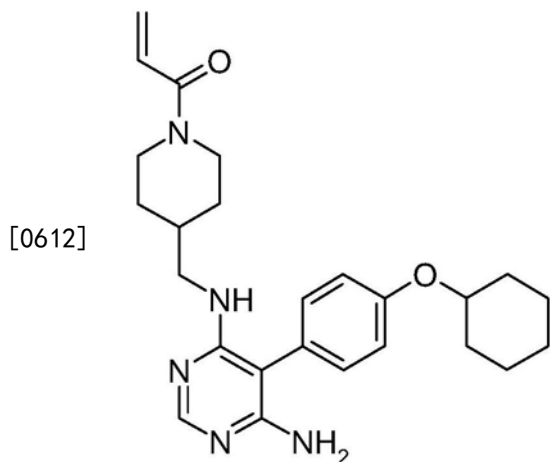
[0607] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A97)

[0608] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS:m/z=431[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.20(s,1H),8.90(d,1H),8.39(s,1H),8.18(m,2H),7.55-7.36(m,4H),7.03(s,2H),6.78(dd,1H),6.07(dd,1H),5.65(dd,1H),4.85(t,2H),4.38(d,1H),4.02(d,1H),3.25(t,2H),3.14(t,2H),3.06-2.94(m,2H),2.65-2.54(m,1H),1.84(bs,1H),1.62(d,2H),1.00(m,2H)。



[0610] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(对苯甲基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A98)

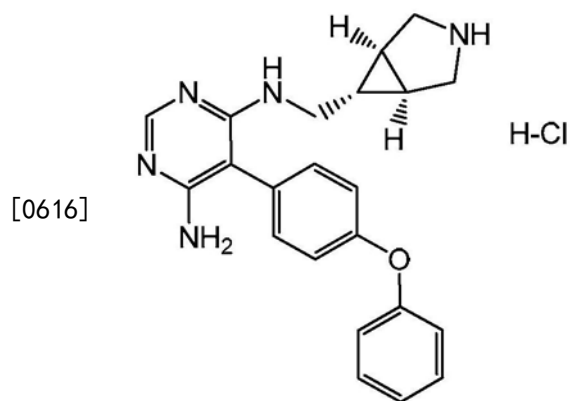
[0611] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-(对苯甲基氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(对苯甲基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS:m/z=444 [M+H]⁺ ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.35 (s, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.12 (d, 2H), 7.07 (bs, 1H), 7.04 (t, 2H), 6.93 (bs, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.64 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.23 (t, 2H), 2.98 (t, 1H), 2.57 (t, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.83 (bs, 1H), 1.62 (d, 2H), 0.98 (m, 2H)。



[0613] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(环己基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A99)

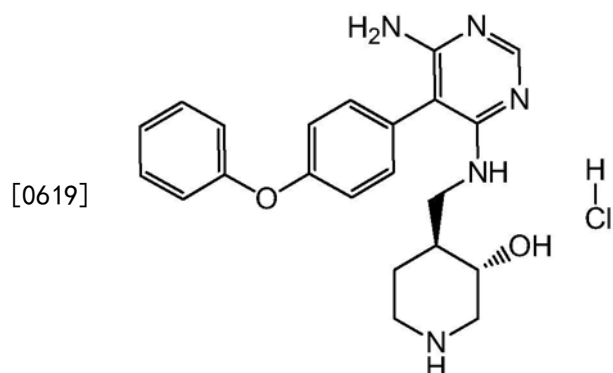
[0614] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-(环己基氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程2的四个步骤并采用方法I、C、D和G合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(环己基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS:m/z=436 [M+H]⁺ ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.34 (s, 1H), 7.13 (dd, 4H), 7.00 (t, 1H), 6.95-6.83 (bs, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.22 (t, 2H), 2.98 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.97 (bs, 2H), 1.91-1.67 (m, 3H), 1.67-1.21 (m, 8H), 1.07-0.86 (m, 2H)。

[0615] 使用流程3和方法S1-S4D合成通式(I)所示的实施例化合物



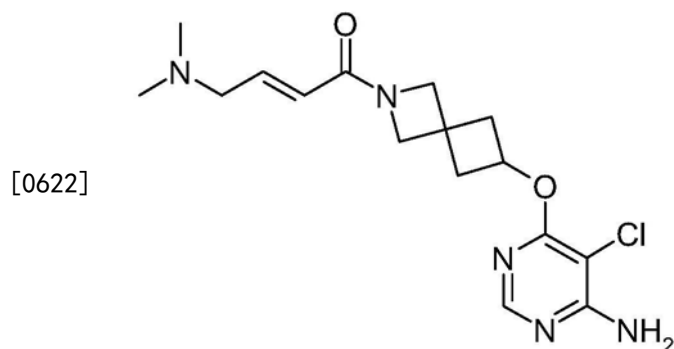
[0617] N⁴-((1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基甲基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺盐酸盐 (A100)

[0618] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、外-3-Boc-6-氨基甲基-3-氮杂双环[3,1,0]环己烷和(4-苯氧基苯基)硼酸,依据通用流程3采用方法S1、S2和S3合成N⁴-((1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基甲基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺盐酸盐。



[0620] (3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-3-醇盐酸盐 (A101)

[0621] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(3S,4S)-叔丁基4-(氨基甲基)-3-羟基哌啶-1-羧酸酯和(4-苯氧基苯基)硼酸,依据通用流程3采用方法S1、S2和S3合成(3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-3-醇盐酸盐。

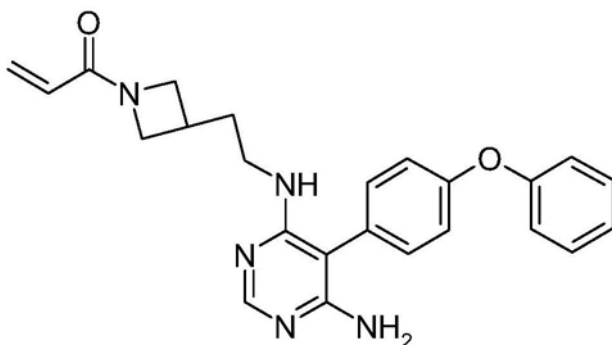


[0623] (E)-1-(6-((6-氨基-5-氯嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (A102)

[0624] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-1-(6-

((6-氨基-5-氯嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS:m/z=352[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ8.03(s,1H),6.71(m,1H),6.47(t,1H),5.23(m,1H),4.41(d,2H),4.16(d,2H),3.96(m,2H),2.91(m,6H),2.81(m,2H),2.42(m,2H)。

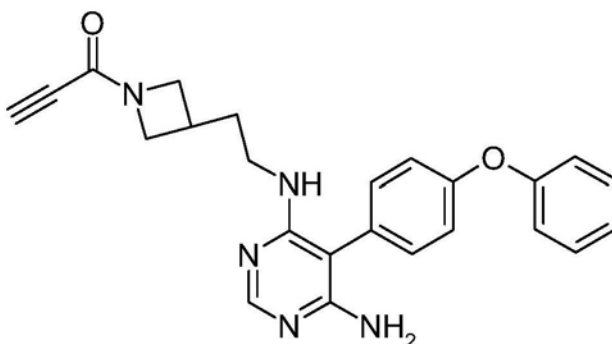
[0625]



[0626] 1-(3-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)氮杂环丁-1-基)丙-2-烯-1-酮(A103)

[0627] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-(2-氨基乙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酸,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成1-(3-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)氮杂环丁-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS:m/z=416[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ8.27(s,1H),7.12-7.45(m,9H),6.25(m,2H),5.73(d,1H),4.37(t,1H),4.12(dd,1H),2.94(dd,1H),3.71(dd,1H),3.49(t,2H),2.69(m,1H),1.88(m,2H)。

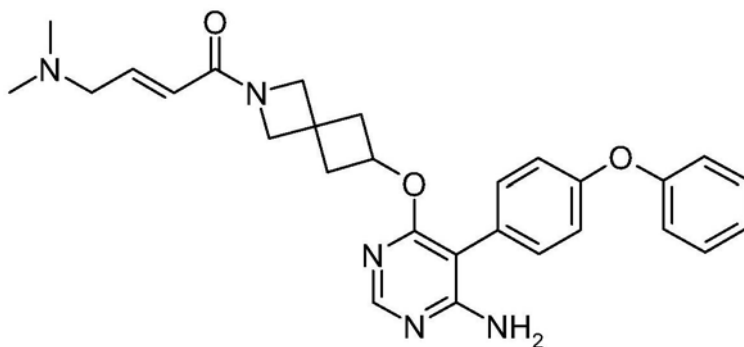
[0628]



[0629] 1-(3-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)氮杂环丁-1-基)丙-2-炔-1-酮(A104)

[0630] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-(2-氨基乙基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙炔酸,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成1-(3-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)氮杂环丁-1-基)丙-2-炔-1-酮。HPLC纯度:99%。MS:m/z=414[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ8.27(s,1H),7.14-7.45(m,9H),4.33(t,1H),4.09(dd,1H),3.91(m,2H),3.68(dd,1H),3.49(t,2H),2.69(m,1H),1.87(m,2H)。

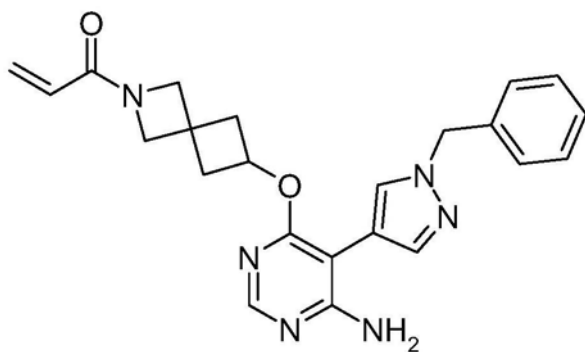
[0631]



[0632] (E)-1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (A105)

[0633] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐盐酸盐,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=486[M+H]^+$ 。 1H NMR(CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.18–7.45 (m, 9H), 6.63 (m, 1H), 6.45 (dd, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.13 (d, 2H), 4.92 (t, 2H), 3.81 (m, 6H), 2.74 (m, 2H), 2.23 (m, 2H)。

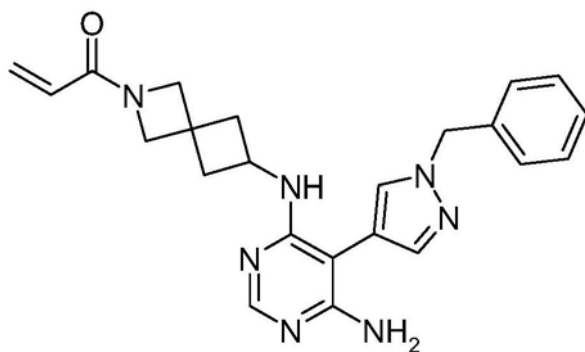
[0634]



[0635] 1-(6-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 (A106)

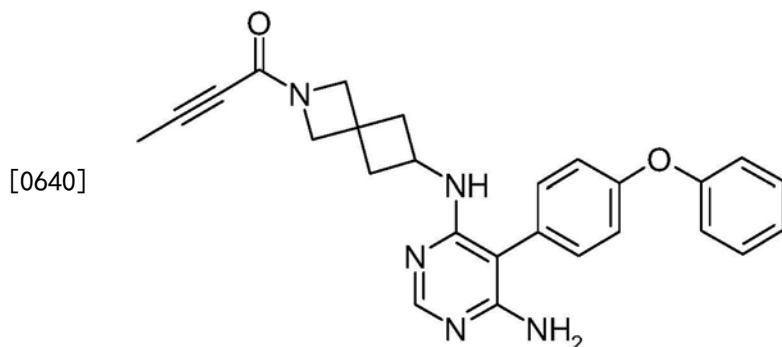
[0636] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯、(1-苄基-1H-吡唑-4-基)硼酸和丙烯酸,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成1-(6-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:95%。MS: $m/z=417[M+H]^+$ 。 1H NMR(CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 6.29 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.34 (d, 2H), 4.10 (d, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.34 (m, 2H)。

[0637]



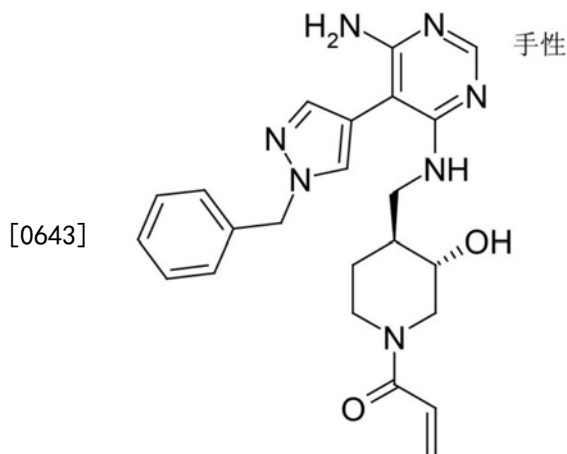
[0638] 1-(6-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 (A107)

[0639] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯、(1-苄基-1H-吡唑-4-基)硼酸和丙烯酸,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成1-(6-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:98%。MS: $m/z=416[M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (m, 5H), 6.29 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.34 (d, 2H), 4.10 (d, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.27 (m, 2H)。



[0641] 1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丁-2-炔-1-酮 (A108)

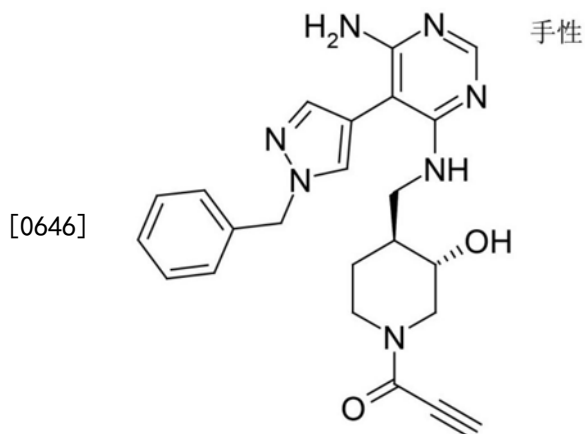
[0642] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丁-2-炔酸,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丁-2-炔-1-酮。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=440[M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.16-7.45 (m, 9H), 4.57 (s, 1H), 4.27 (d, 2H), 4.05 (d, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.00 (m, 3H)。



[0644] 1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A109)

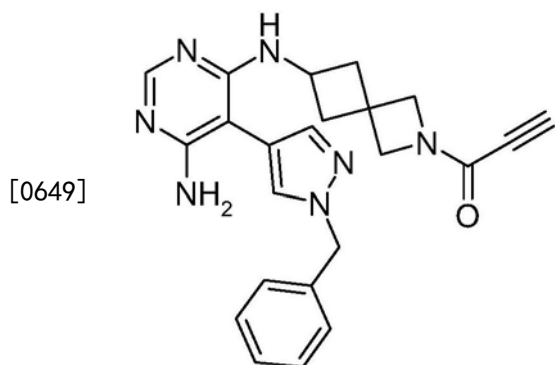
[0645] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(3S,4S)-叔丁基4-(氨基甲基)-3-羟基哌啶-1-羧酸酯、(1-苄基-1H-吡唑-4-基)硼酸和丙烯酸,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=434[M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H),

7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 6.76 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.21 (m, 1H), 1.01 (m, 1H)。



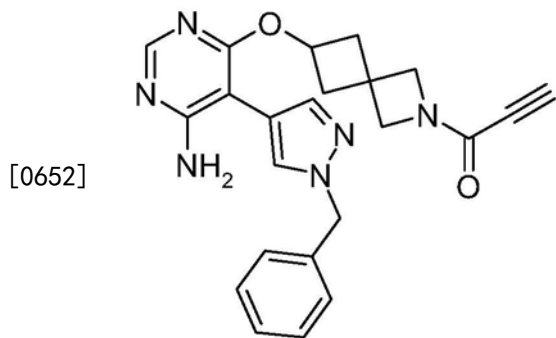
[0647] 1-((3S, 4S)-4-(((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮 (A110)

[0648] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(1-苄基-1H-吡唑-4-基)硼酸、(3S, 4S)-叔丁基4-(氨基甲基)-3-羟基哌啶-1-羧酸酯和丙酸, 依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成1-((3S, 4S)-4-(((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮。HPLC纯度: 99%。MS: $m/z = 432 [M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 4.43 (m, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.21 (m, 1H)。



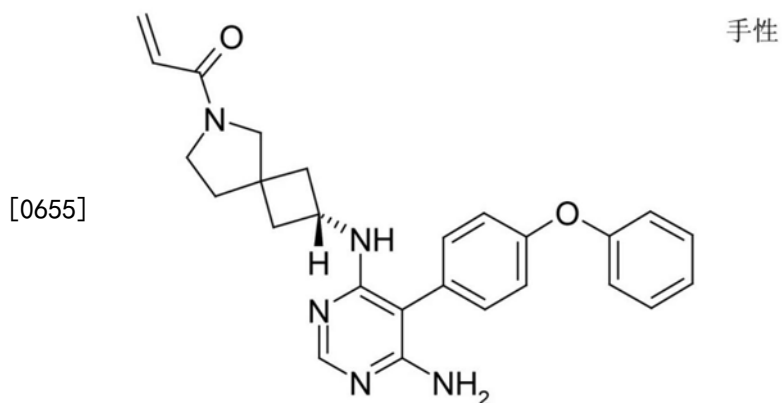
[0650] 1-(6-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-炔-1-酮 (A111)

[0651] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(1-苄基-1H-吡唑-4-基)硼酸、6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯和丙酸, 依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成1-(6-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-炔-1-酮。HPLC纯度: 95%。MS: $m/z = 414 [M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (m, 5H), 5.42 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.31 (d, 2H), 4.08 (d, 2H), 3.88 (d, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.30 (m, 2H)。



[0653] 1-(6-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基) 嘧啶-4-基) 氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基) 丙-2-炔-1-酮 (A112)

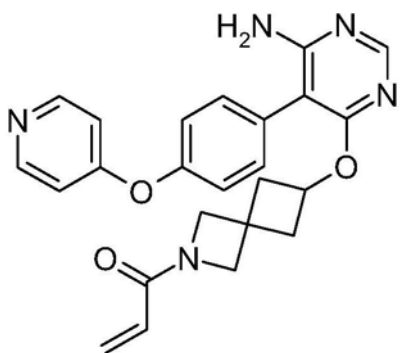
[0654] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(1-苄基-1H-吡唑-4-基) 硼酸、6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯和丙酸, 依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成1-(6-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基) 嘧啶-4-基) 氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基) 丙-2-炔-1-酮。HPLC 纯度: 95%。MS: $m/z = 415 [M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 5.42 (s, 2H), 5.22 (m, 1H), 4.31 (d, 2H), 4.08 (d, 2H), 3.88 (d, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.39 (m, 2H)。



[0656] 1-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基) 嘧啶-4-基) 氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基) 丙-2-烯-1-酮 (A113)

[0657] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、2-氨基-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基) 硼酸和丙烯酸, 依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成1-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基) 嘧啶-4-基) 氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基) 丙-2-烯-1-酮。HPLC 纯度: 99%。MS: $m/z = 442 [M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.16-7.47 (m, 9H), 6.50 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.60 (t, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 1.97 (m, 1H)。

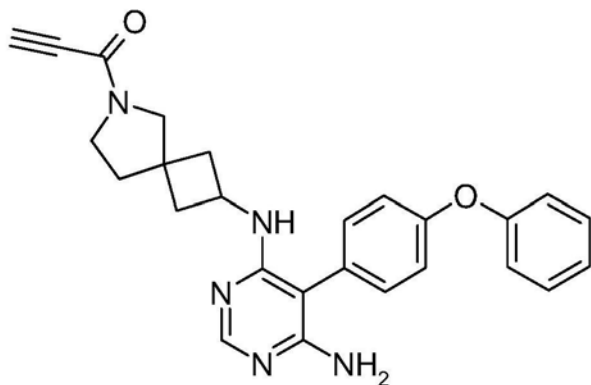
[0658]



[0659] 1-(6-((6-氨基-5-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 (A114)

[0660] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯、(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)硼酸和丙烯酸,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成1-(6-((6-氨基-5-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=430[M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.75 (m, 2H), 8.31 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 6.27 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.26 (d, 2H), 4.01 (d, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.25 (m, 2H)。

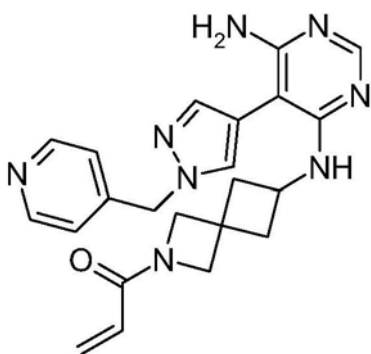
[0661]



[0662] 1-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)丙-2-炔-1-酮 (A115)

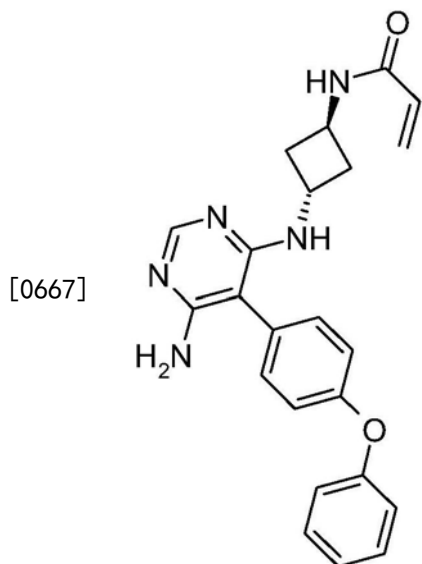
[0663] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、2-氨基-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙炔,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成1-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)丙-2-炔-1-酮。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=440[M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.12-7.48 (m, 9H), 4.52 (t, 1H), 3.71 (t, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.50 (dd, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.47 (s, 2H)。

[0664]



[0665] 1-(6-((6-氨基-5-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 (A116)

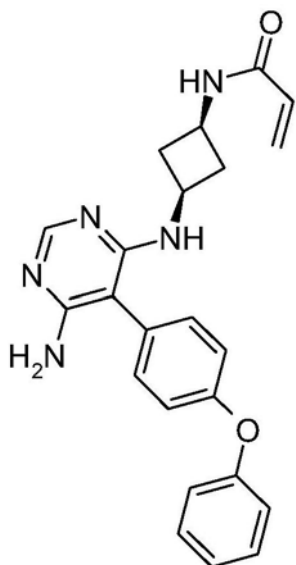
[0666] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯、(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)硼酸和丙烯酸,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成1-(6-((6-氨基-5-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=416[M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.77 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 6.26 (m, 2H), 5.75 (m, 3H), 4.54 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 4.11 (d, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.26 (m, 2H)。



[0668] N-(1,3-反-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)丙烯酰胺 (A117)

[0669] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、顺-3-氨基环丁基氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酸,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成N-(1,3-反-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)丙烯酰胺。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=402[M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.10-7.46 (m, 9H), 6.26 (m, 2H), 5.63 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.27 (m, 2H)。

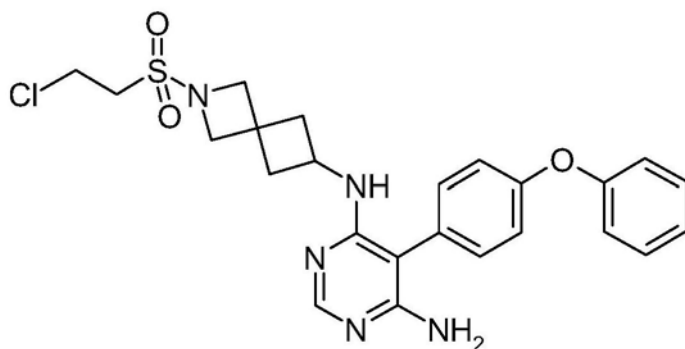
[0670]



[0671] N-((1,3-顺-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)丙烯酰胺 (A118)

[0672] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、反-3-氨基环丁基氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酸,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4A合成N-((1,3-顺-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)丙烯酰胺。HPLC纯度99%。MS: $m/z=402[M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.10–7.46 (m, 9H), 6.26 (m, 2H), 5.60 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.98 (m, 2H)。

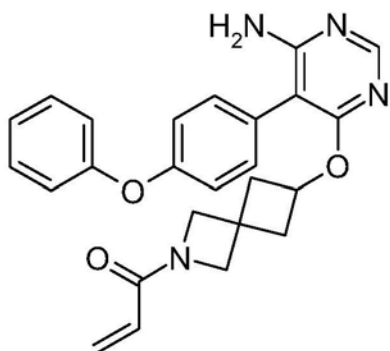
[0673]



[0674] N⁴-(2-((2-氯乙基)磺酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺 (A119)

[0675] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、6-氨基-2-氮杂-螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和2-氯-乙烷磺酰氯,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4C合成N⁴-(2-((2-氯乙基)磺酰基)-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(10.5mg, 11.2%)。HPLC纯度95%。MS: $m/z=501[M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.10–7.47 (m, 9H), 6.70 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.81 (m, 2H)。

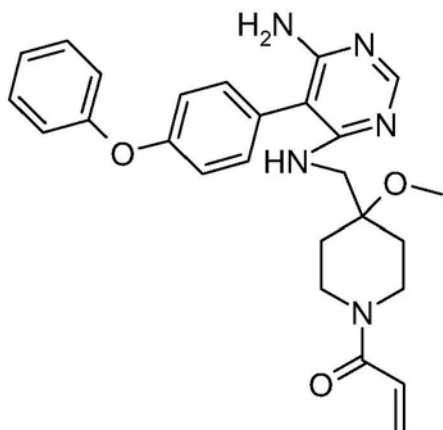
[0676]



[0677] 1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 (A120)

[0678] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、6-羟基-2-氮杂-螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4C合成1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=429[M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.09–7.45 (m, 9H), 6.25 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.09 (d, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.32 (m, 2H)。

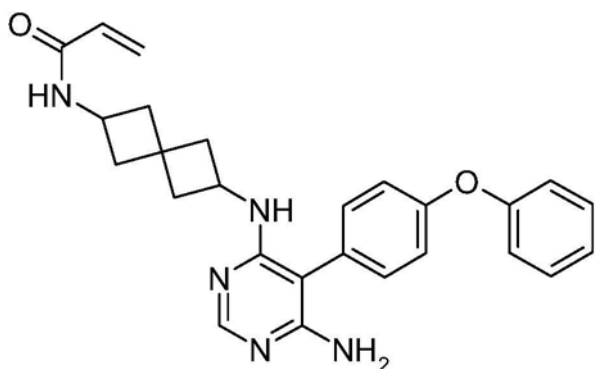
[0679]



[0680] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A121)

[0681] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-氨基甲基-4-甲氧基-哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4C合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS: $m/z=460[M+H]^+$ 。 1H NMR (CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.13–7.43 (m, 9H), 6.77 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.44 (m, 2H)。

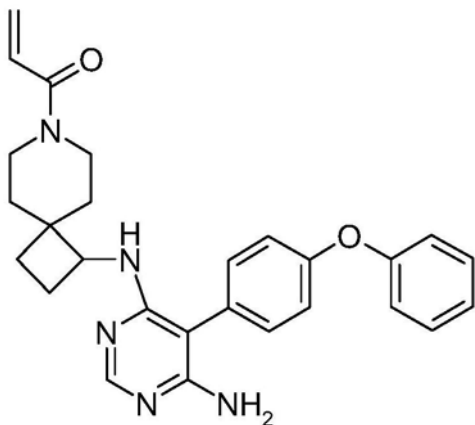
[0682]



[0683] N-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)丙烯酰胺 (A122)

[0684] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(6-氨基螺[3.3]庚-2-基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4C合成N-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)螺[3.3]庚-2-基)丙烯酰胺。HPLC纯度:95%。MS:m/z=442[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ8.23(s,1H),7.10-7.46(m,9H),6.23(m,1H),5.66(m,1H),4.59(m,1H),3.69(m,1H),3.19(d,1H),2.54(m,2H),2.08-2.34(m,6H)。

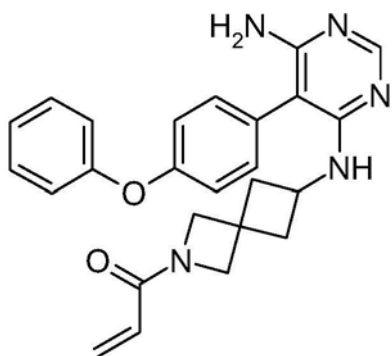
[0685]



[0686] 1-(1-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)丙-2-烯-1-酮 (A123)

[0687] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、1-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4C合成1-(1-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS:m/z=456[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ8.24(s,1H),7.11-7.50(m,9H),6.73(m,1H),6.18(d,1H),5.71(d,1H),4.53(m,1H),4.21(m,1H),3.83(m,1H),3.18(m,1H),2.95(m,1H),2.27(m,2H),2.06(m,1H),1.86(m,2H),1.68(m,3H),1.37(m,1H)。

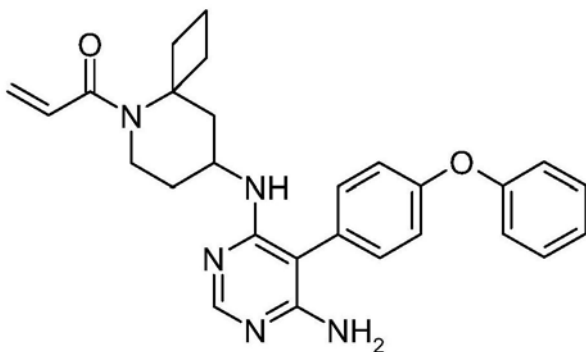
[0688]



[0689] 1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 (A124)

[0690] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4合成1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。
MS:m/z=428[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ8.24(s,1H),7.13-7.50(m,9H),6.25(m,2H),5.71(m,1H),4.59(m,1H),4.35(d,2H),4.11(d,2H),2.61(m,2H),2.29(m,2H)。

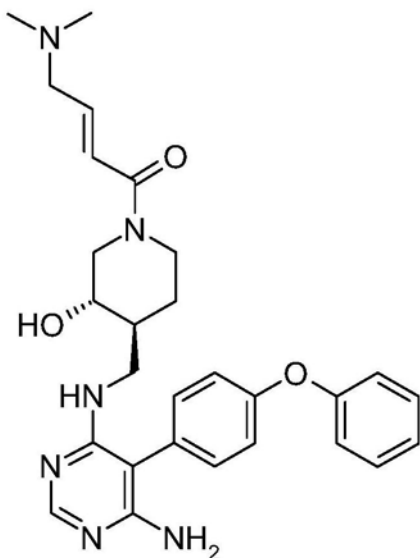
[0691]



[0692] 1-(8-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-5-氮杂螺[3.5]壬-5-基)丙-2-烯-1-酮 (A125)

[0693] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、8-氨基-5-氮杂螺[3.5]壬烷-5-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4C合成1-(8-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-5-氮杂螺[3.5]壬-5-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度:95%。
MS:m/z=456[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ8.28(s,1H),7.15-7.43(m,9H),6.61(m,1H),6.13(d,1H),5.67(d,1H),4.64(m,1H),3.95(m,1H),3.03(m,1H),2.66(m,1H),2.30(m,1H),2.19(m,2H),2.07(m,1H),1.80(m,4H),1.30(m,1H)。

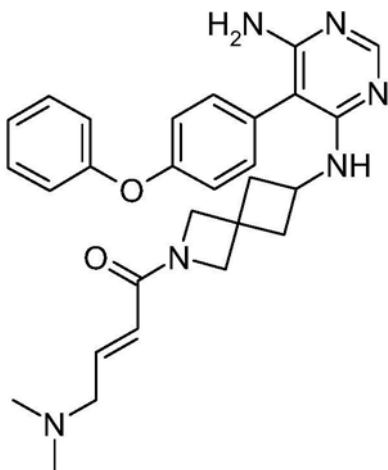
[0694]



[0695] (E)-1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (A126)

[0696] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(3S,4S)-叔丁基4-(氨基甲基)-3-羟基哌啶-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐盐酸盐,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4D合成(E)-1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS:m/z=503[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ8.26(s,1H),7.10-7.45(m,9H),6.91(d,1H),6.67(m,1H),4.54(m,1H),4.02(m,1H),3.97(m,2H),3.74(m,1H),3.51(m,1H),3.00(m,1H),2.62(m,1H),1.76(m,2H),1.23(m,1H)。

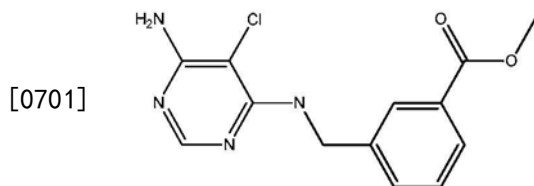
[0697]



[0698] (E)-1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (A127)

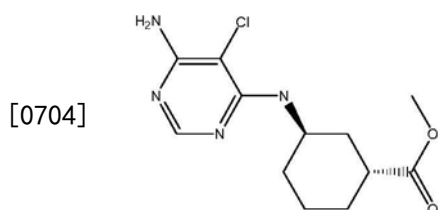
[0699] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐盐酸盐,依据通用流程3采用方法S1、S2、S3和S4D合成(E)-1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮。HPLC纯度:99%。MS:m/z=485[M+H]⁺。¹H NMR(CD₃OD) δ8.24(s,1H),7.13-7.50(m,9H),6.75(m,1H),6.46(dd,1H),4.59(m,1H),4.35(d,2H),4.11(d,2H),3.91(m,2H),2.82(d,6H),2.61(m,2H),2.29(m,2H)。

[0700] 使用流程4和方法AA-GG合成通式(I)所示的实施例化合物



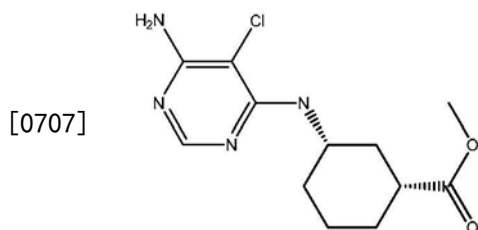
[0702] 3-((6-氨基-5-氯-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯甲酸甲酯 (A128)

[0703] 采用3-氨基甲基-苯甲酸甲酯,依据方法AA合成3-((6-氨基-5-氯-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯甲酸甲酯 (59%得率), MS: $m/z = 293 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 6.52 (bs, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.85 (s, 3H)。



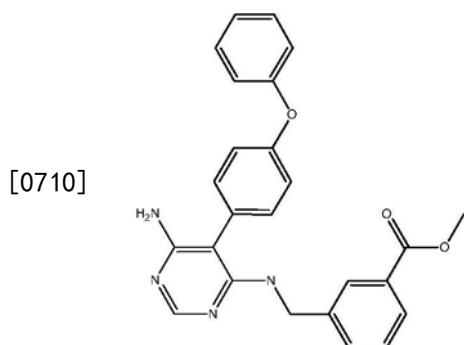
[0705] 反-3-((6-氨基-5-氯-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲酯 (A129)

[0706] 采用反-甲基-3-氨基环己烷羧酸酯盐酸盐,依据方法AA合成反-3-((6-氨基-5-氯-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲酯 (53%得率)。MS: $m/z = 285 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.86 (s, 1H), 6.46 (bs, 2H), 5.98 (d, 1H), 4.07-3.98 (s, 3H), 2.00-1.43 (bm, 9H)。



[0708] (1R,3S)-3-((6-氨基-5-氯-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲酯 (A130)

[0709] 采用(1R,3S)-3-氨基-环己烷羧酸甲酯盐酸盐,依据方法AA合成(1R,3S)-3-((6-氨基-5-氯-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲酯 (42%得率)。MS: $m/z = 285 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.86 (s, 1H), 6.45 (bs, 2H), 6.24 (d, 1H), 4.05-3.92 (bm, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.47-2.41 (bm, 1H), 2.01-2.00 (bm, 1H), 1.83-1.77 (bm, 3H), 1.45-1.17 (bm, 4H)。

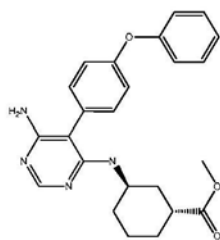


[0711] 3-((6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯甲酸甲酯 (A131)

[0712] 采用3-((6-氨基-5-氯-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯甲酸甲酯,依据方法BB合成3-

((6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯甲酸甲酯(63%得率)。MS:m/z=427[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ7.92(s,1H),7.85(s,1H),7.79(d,1H),7.53(d,1H),7.45-7.40(m,3H),7.29(d,2H),7.19-7.11(m,5H),6.17(t,1H),5.52(bs,2H),4.54(d,2H),3.84(s,3H)。

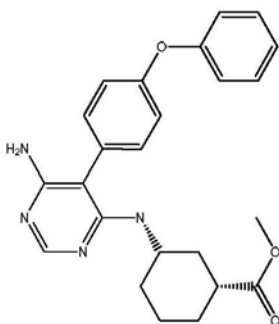
[0713]



[0714] 反-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲酯(A132)

[0715] 采用反-3-(6-氨基-5-氯-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲酯,依据方法BB合成反-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲酯(63%得率)。MS:m/z=419[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ7.97(s,1H),7.45(dd,2H),7.28(d,2H),7.26(m,5H),5.54(bs,1H),4.60(d,1H),4.11(bd,1H),3.60(s,3H),1.77-1.39(bm,9H)。

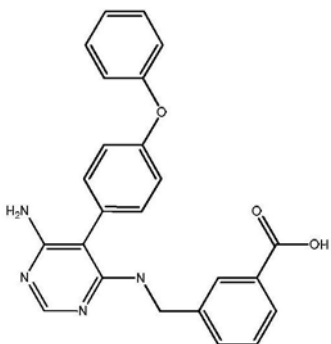
[0716]



[0717] (1R,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲酯(A133)

[0718] (1R,3S)-3-(6-氨基-5-氯-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲酯,依据方法BB合成(1R,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲酯(85%得率),MS:m/z=419[M+H]⁺。

[0719]

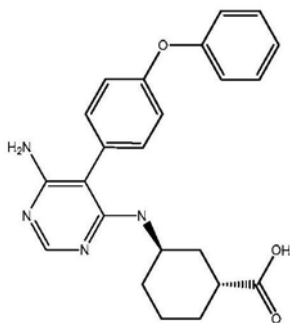


[0720] 3-((6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯甲酸(134)

[0721] 采用3-((6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯甲酸甲酯,依据方法BB合成3-((6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯甲酸(104%得率)。MS:m/z=413[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ12.35(bs,1H),7.92(s,1H),7.83(s,1H),7.77(d,1H),7.49(d,1H),7.44(dd,3H),7.29(d,2H),7.18(m,5H),6.15(t,3H),5.51(bs,2H),

4.53 (d, 2H)。

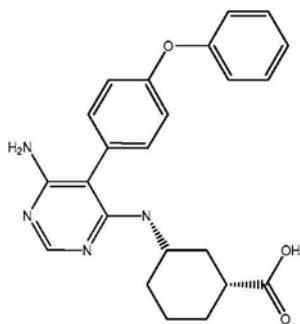
[0722]



[0723] (1S,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸 (A135)

[0724] 采用(1S,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲酯, 依据方法CC合成(1S,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸(83%得率)。MS: $m/z=405 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 12.06 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.19 (m, 5H), 5.54 (bs, 2H), 4.57 (d, 1H), 4.12 (bs, 1H), 2.40 (bs, 1H), 1.77-1.30 (bm, 8H)。

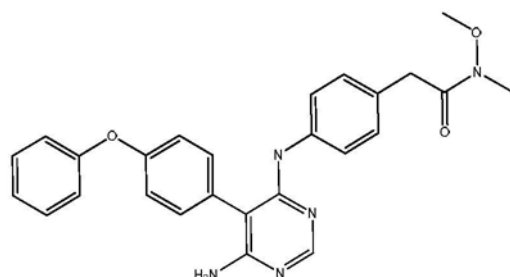
[0725]



[0726] (1R,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸 (A136)

[0727] 采用(1R,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲酯, 依据方法CC合成(1R,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸(71%得率)。MS: $m/z=405 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 11.99 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.26-7.13 (bm, 6H), 6.48 (bs, 2H), 6.10 (bs, 1H), 4.07-4.01 (bm, 1H), 2.32-2.26 (bm, 1H), 1.84-1.71 (bm, 3H), 1.40-1.10 (bm, 5H)。

[0728]

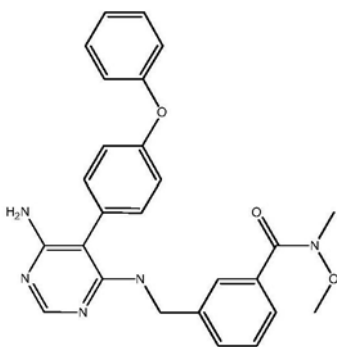


[0729] (4-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺 (A137)

[0730] 采用(4-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-乙酸, 依据方法DD合成(4-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺(51%得率)。MS: $m/z=456 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.45 (t, 4H), 7.34 (d, 2H),

7.19 (s, 1H), 7.16 (d, 5H), 7.09 (d, 2H), 5.76 (bs, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.10 (s, 3H)。

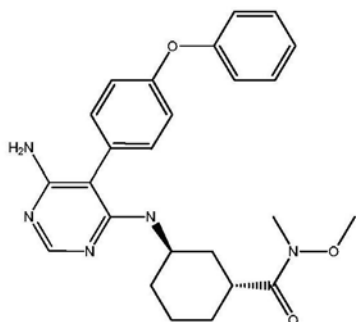
[0731]



[0732] 3-((6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺 (A138)

[0733] 采用3-((6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯甲酸,依据方法DD合成3-((6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺(50%得率)。MS: $m/z=456[M+H]^+$ 。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.36 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (m, 5H), 6.11 (t, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.23 (s, 3H)。

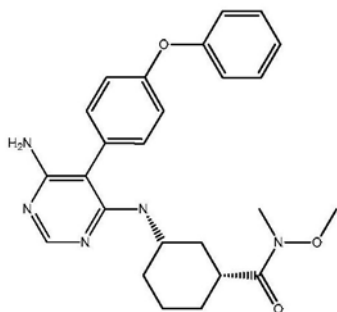
[0734]



[0735] (1S,3S)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲氧基-甲基)-酰胺 (A139)

[0736] 采用(1S,3S)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸,依据方法DD合成(1S,3S)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲氧基-甲基)-酰胺(43%得率)。MS: $m/z=448[M+H]^+$ 。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.20 (t, 3H), 7.11 (d, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.61 (bs, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.74-1.19 (bm, 10H)。

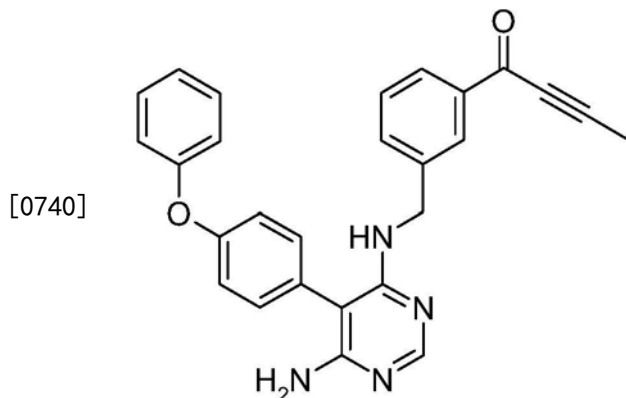
[0737]



[0738] (1R,3S)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲氧基-甲

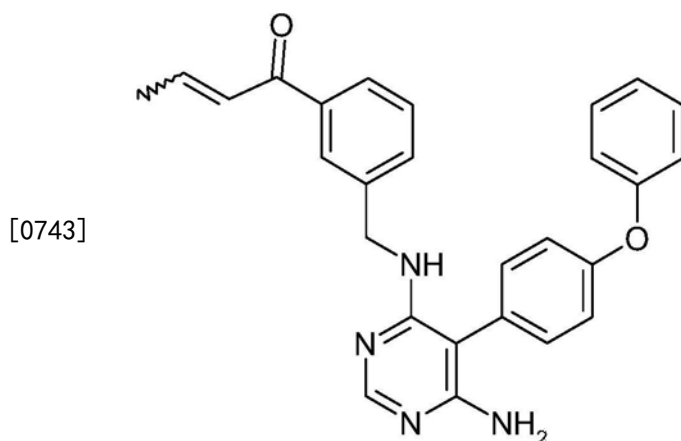
基-酰胺 (A140)

[0739] 采用 (1R,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸, 依据方法DD合成 (1R,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲氧基-甲基-酰胺 (84% 得率)。MS: $m/z = 448 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 4H), 7.45 (t, 2H), 7.22-7.09 (m, 5H), 5.46 (bs, 2H), 3.99 (bs, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.80-1.64 (bm, 3H), 1.61 (bd, 1H), 1.38-1.09 (bm, 4H)。



[0741] 1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯基)-丁-2-炔-1-酮 (A141)

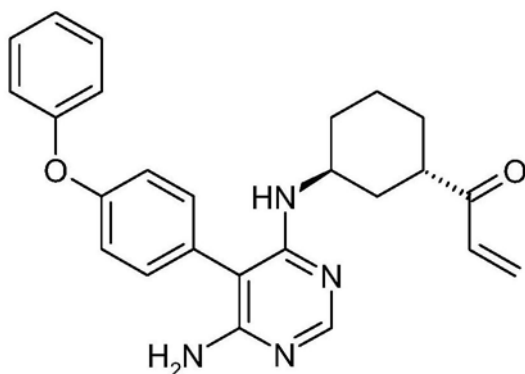
[0742] 采用3-((6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺, 依据方法FF合成1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯基)-丁-2-炔-1-酮13% 得率)。MS: $m/z = 435 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.97 (t, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (t, 3H), 7.14 (d, 2H), 7.00 (bs, 2H), 4.46 (d, 2H), 2.20 (s, 3H)。



[0744] 1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯基)-丁-2-烯-1-酮 (A142)

[0745] 采用3-((6-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺, 依据方法EE合成1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-甲基)-苯基)-丁-2-烯-1-酮 (20% 得率)。MS: $m/z = 437 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.86 (bt, 2H), 7.56-7.43 (m, 5H), 7.34 (d, 2H), 7.22-7.08 (m, 6H), 7.01 (m, 3H), 4.65 (d, 2H), 1.98 (d, 3H)。

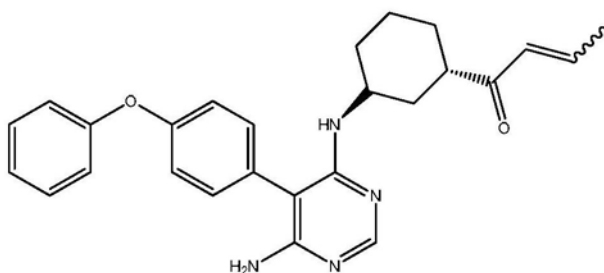
[0746]



[0747] 1-((1S,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己基)-丙烯酮 (A143)

[0748] 采用(1S,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲氧基-甲基-酰胺,依据方法GG合成1-((1S,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己基)-丙烯酮(24%得率)。MS:m/z=415[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ8.35(s,1H),7.47(t,2H),7.32(d,2H),7.21-7.13(m,5H),6.91(bs,2H),6.56(dd,1H),6.21(d,1H),5.83(d,1H),4.28(bs,1H),3.00(t,1H),1.85-1.38(bm,9H)。

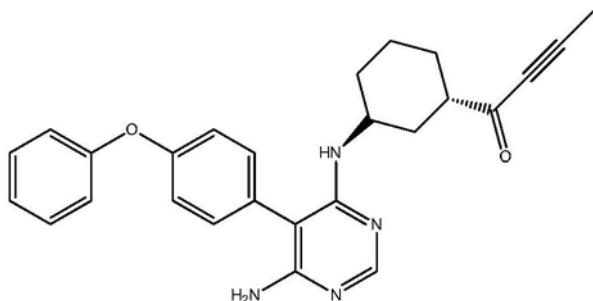
[0749]



[0750] 1-((1S,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己基)-丁-2-烯-1-酮 (A144)

[0751] 采用(1S,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲氧基-甲基-酰胺,依据方法EE合成1-((1S,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己基)-丁-2-烯-1-酮(35%得率)。MS:m/z=429[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ8.35(s,1H),7.47(t,2H),7.32(d,2H),7.23-7.13(m,5H),6.94(bs,2H),6.84(m,1H),6.28/6.32(s,1H),6.24(bs,1H),4.29(bs,1H),2.90(t,1H),1.87(d,3H),1.49-1.35(m,8H)。

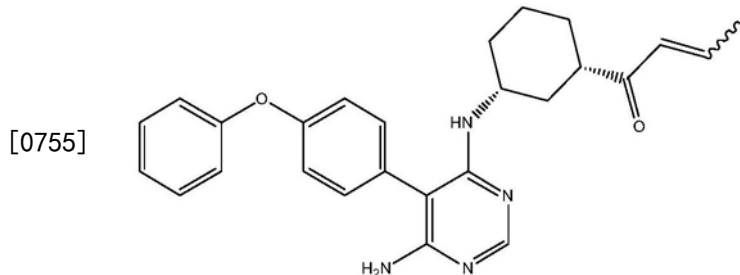
[0752]



[0753] 1-((1S,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己基)-丁-2-炔-1-酮 (A145)

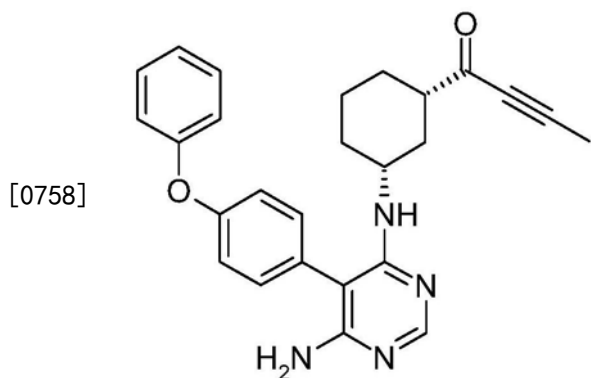
[0754] 采用(1S,3S)-3-(6-A=氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲氧基-甲基-酰胺,依据方法FF合成1-((1S,3S)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基

氨基)-环己基)-丁-2-炔-1-酮(44%得率)。MS: $m/z=427[M+H]^+$ 。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 8.35(s, 1H), 7.48(t, 2H), 7.30(d, 2H), 7.23-7.13(bm, 5H), 6.91(bs, 2H), 6.36(bs, 1H), 4.16(bs, 1H), 2.75(t, 1H), 2.08-1.25(bm, 12H)。



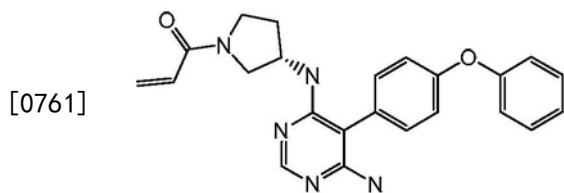
[0756] 1-((1S,3R)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己基)-丁-2-烯-1-酮(A146)

[0757] 采用(1S,3R)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲氧基-甲基-酰胺,依据方法EE合成1-((1S,3R)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己基)-丁-2-烯-1-酮(23%得率)。MS: $m/z=429[M+H]^+$ 。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 8.35(s, 1H), 7.47(t, 2H), 7.47-7.13(m, 6H), 6.90-6.85(bm, 3H), 6.68(bd, 1H), 6.22(ss, 1H), 4.11(bs, 1H), 2.79(bm, 1H), 1.88(d, 3H), 1.74(bs, 4H), 1.46-1.00(bm, 5H)。



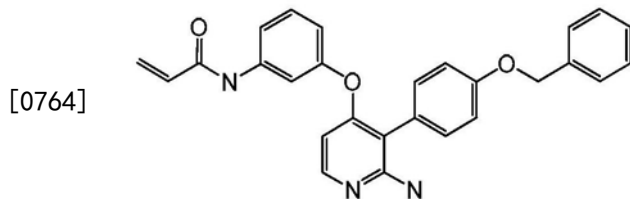
[0759] 1-((1S,3R)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己基)-丁-2-炔-1-酮(A147)

[0760] 采用(1S,3R)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己烷羧酸甲氧基-甲基-酰胺,依据方法FF合成1-((1S,3R)-3-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基氨基)-环己基)-丁-2-炔-1-酮(31%得率)。MS: $m/z=427[M+H]^+$ 。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 8.35(s, 1H), 7.47(t, 2H), 7.27(d, 2H), 7.22(t, 3H), 7.17(m, 4H), 6.92(bs, 2H), 6.67(d, 1H), 4.09(bs, 2H), 2.07(s, 3H), 1.95(bm, 2H), 1.79-1.70(bm, 2H), 1.44-1.25(bm, 3H), 1.08-1.14(bm, 1H)。



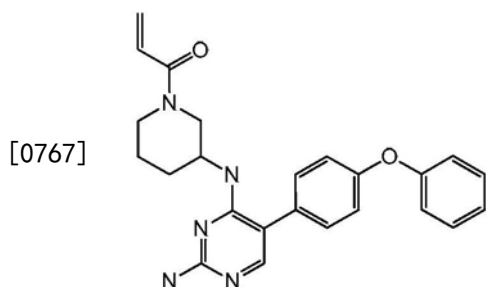
[0762] (S)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(A148)

[0763] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(S)-叔丁基3-氨基吡咯烷-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成(S)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC:100%。MS:m/z=402[M+H]⁺。



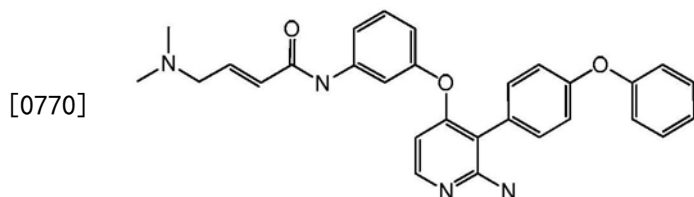
[0765] N-(3-((2-氨基-3-(4-(苄基氧基)苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A149)

[0766] 采用4-氯-3-碘吡啶-2-胺、3-氨基苯酚、(4-(苄基氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((2-氨基-3-(4-(苄基氧基)苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=438[M+H]⁺。¹H-NMR (DMSO-D₆) δ10.36 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47-7.32 (m, 11H), 7.16 (d, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.13 (s, 2H)。



[0768] 1-(3-((2-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A150)

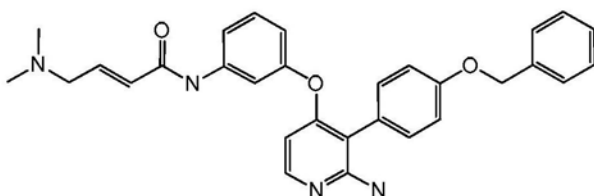
[0769] 采用5-溴-4-氯嘧啶-2-胺、3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(3-((2-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC:97%。MS:m/z=416[M+H]⁺。



[0771] (E)-N-(3-((2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺 (A151)

[0772] 采用4-氯-3-碘吡啶-2-胺、3-氨基苯酚、(4-苯氧基苯基)硼酸和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐,依据方法A、C和E合成(E)-N-(3-((2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=481[M+H]⁺。¹H-NMR (DMSO-D₆) δ10.51 (s, 1H), 9.88 (broad s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 8H), 7.17 (t, 1H), 7.12-7.08 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 3.93 (d, 2H), 2.79 (s, 6H)。

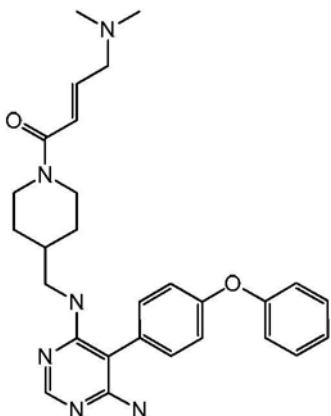
[0773]



[0774] (E)-N-(3-((2-氨基-3-(4-(苄基氧基)苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺 (A152)

[0775] 采用4-氯-3-碘吡啶-2-胺、3-氨基苯酚、(4-(苄基氧基)苯基)硼酸和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐盐酸盐,依据方法A、C和E合成(E)-N-(3-((2-氨基-3-(4-(苄基氧基)苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=495[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-D₆) δ10.51(s,1H),9.90(broad s,1H),7.92(d,1H),7.59(s,1H),7.47-7.27(m,11H),7.16(d,2H),6.88(s,1H),6.72(m,1H),6.42(d,1H),6.30(d,1H),5.13(s,2H),3.93(d,2H),2.79(s,6H)。

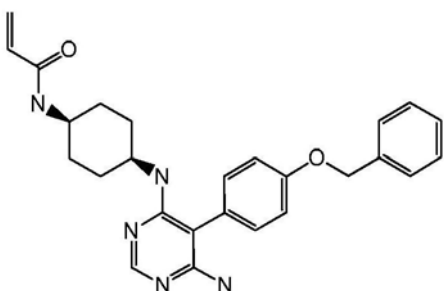
[0776]



[0777] (E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (A153)

[0778] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐盐酸盐,依据方法B、C、D和E合成(E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮。HPLC:100%。MS:m/z=487[M+H]⁺。

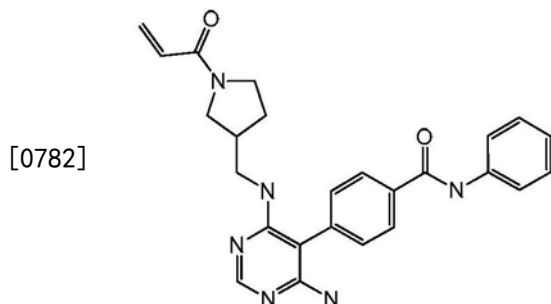
[0779]



[0780] N-顺-4-((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺 (A154)

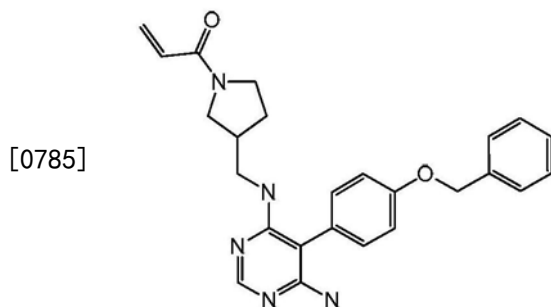
[0781] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(顺-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯、(4-(苄基氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成N-顺-4-((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺。HPLC:99%。MS:m/z=444[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-D₆) δ8.33

(s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.25 (s, 4H), 6.81 (broad s, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.79 (broad s, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 1.56 (s, 8H)。



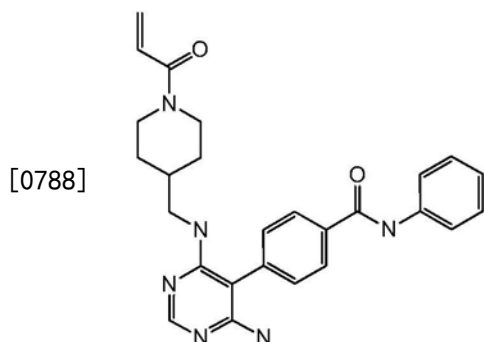
[0783] 4-(4-(((1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)甲基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲酰胺 (A155)

[0784] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-(氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯、N-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成4-(4-(((1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)甲基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=443[M+H]⁺。



[0786] 1-(3-(((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A156)

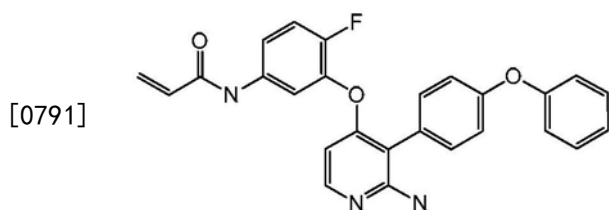
[0787] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-(氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯、(4-(苄基氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(3-(((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC:97%。MS:m/z=430[M+H]⁺。



[0789] 4-(4-(((1-丙烯酰基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲酰胺 (A157)

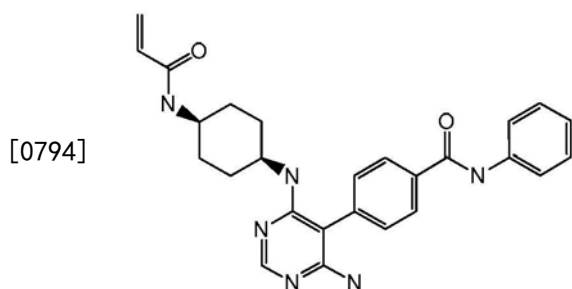
[0790] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、N-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成4-

(4-(((1-丙烯酰基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲酰胺。HPLC: 99%。MS: $m/z = 457 [M+H]^+$ 。



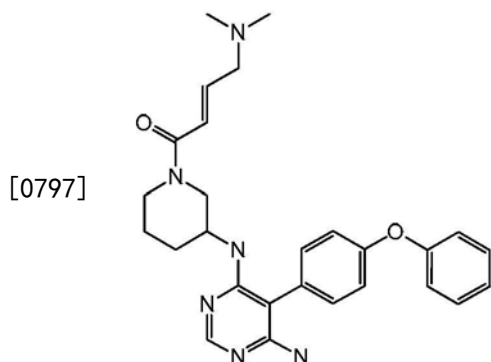
[0792] N-(3-((2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)-4-氟苯基)丙烯酰胺 (A158)

[0793] 采用4-氯-3-碘吡啶-2-胺、5-氨基-2-氟苯酚, (4-苯氧基苯基) 硼酸和丙烯酰氯, 依据方法A、C和F合成N-(3-((2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)-4-氟苯基)丙烯酰胺。HPLC: 100%。MS: $m/z = 442 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ 10.35 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.45-7.38 (m, 6H), 7.21-7.10 (m, 6H), 6.41-6.36 (m, 2H), 6.26 (d, 1H), 5.79 (d, 1H)。



[0795] 4-(4-((顺-4-丙烯基酰氨基环己基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲酰胺 (A159)

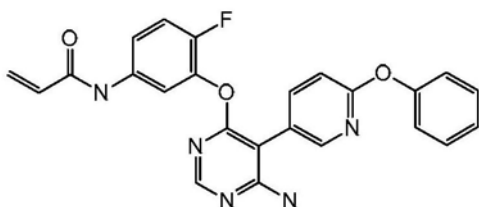
[0796] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(顺-4-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯、N-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺和丙烯酰氯, 依据方法B、C、D和E合成4-(4-((顺-4-丙烯基酰氨基环己基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲酰胺。HPLC: 100%。MS: $m/z = 457 [M+H]^+$ 。



[0798] (E)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (A160)

[0799] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基) 硼酸和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐, 依据方法B、C、D和E合成(E)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮。HPLC: 100%。MS: $m/z = 473 [M+H]^+$ 。

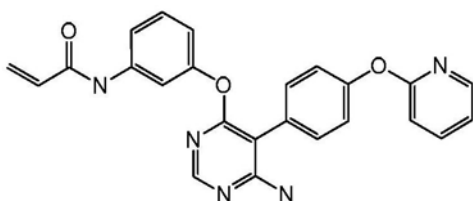
[0800]



[0801] N-(3-((6-氨基-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)-4-氟苯基)丙烯酰胺 (A161)

[0802] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、5-氨基-2-氟苯酚、2-苯氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)-4-氟苯基)丙烯酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=444[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-D₆) δ10.16(s,1H),8.09(s,1H),7.99(s,1H),7.80(d,1H),7.59(d,1H),7.38-7.32(m,3H),7.21-6.91(m,5H),6.70(broad s,2H),6.31(dd,1H),6.18(d,1H),5.69(d,1H)。

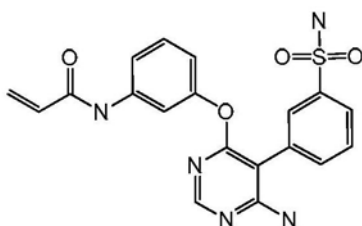
[0803]



[0804] N-(3-((6-氨基-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A162)

[0805] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)吡啶和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=426[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-D₆) δ10.22(s,1H),8.20(d,1H),8.08(s,1H),7.87(t,1H),7.50(s,1H),7.46(d,2H),7.39(d,1H),7.30(t,1H),7.23(d,2H),7.16(m,1H),7.07(d,1H),6.80(d,1H),6.58(broad s,2H),6.41(dd,1H),6.25(d,1H),5.76(d,1H)。

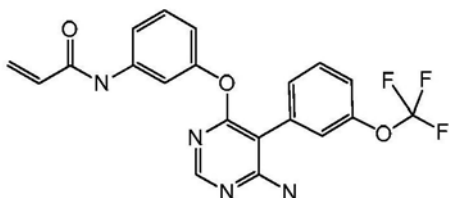
[0806]



[0807] N-(3-((6-氨基-5-(3-氨磺酰基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A163)

[0808] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯磺酰胺和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(3-氨磺酰基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:98%。MS:m/z=412[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-D₆) δ10.17(s,1H),8.04(s,1H),7.79-7.75(m,2H),7.61-7.58(m,2H),7.43(s,1H),7.32-7.30(m,3H),7.23(t,1H),6.77-6.52(m,3H),6.34(dd,1H),6.18(d,1H),5.70(d,1H)。

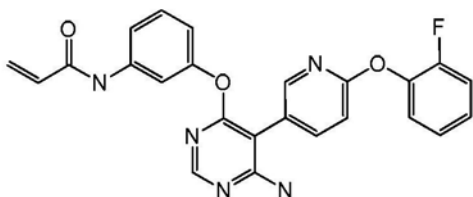
[0809]



[0810] N-(3-((6-氨基-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
(A164)

[0811] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、3-(三氟甲氧基)苯基硼酸和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=417[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-D₆) δ10.22(s,1H),8.09(s,1H),7.59(t,1H),7.48-7.44(m,2H),7.39-7.36(m,3H),7.28(t,1H),6.95-6.55(m,3H),6.39(dd,1H),6.23(d,1H),5.75(d,1H)。

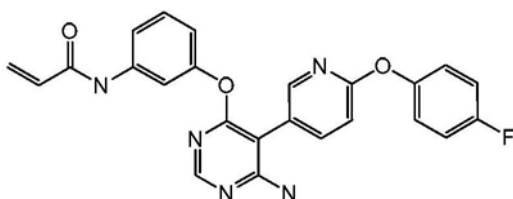
[0812]



[0813] N-(3-((6-氨基-5-(6-(2-氟苯氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
(A165)

[0814] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、2-(2-氟苯氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(6-(2-氟苯氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:99%。MS:m/z=444[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-D₆) δ10.16(s,1H),8.07(s,1H),8.02(s,1H),7.84(d,1H),7.42(s,1H),7.32-7.15(m,7H),6.86-6.60(m,3H),6.34(dd,1H),6.18(d,1H),5.69(d,1H)。

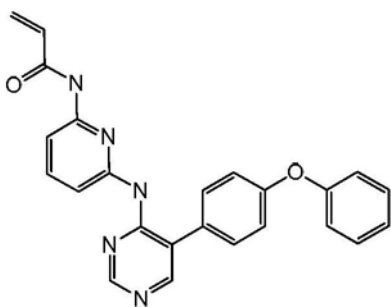
[0815]



[0816] N-(3-((6-氨基-5-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺
(A166)

[0817] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、2-(4-氟苯氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶、和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:99%。MS:m/z=444[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-D₆) δ10.17(s,1H),8.09(d,1H),8.03(s,1H),7.82(d,1H),7.43(s,1H),7.30(d,1H),7.25-7.15(m,6H),7.07(d,1H),6.92-6.58(m,3H),6.34(dd,1H),6.18(d,1H),5.70(d,1H)。

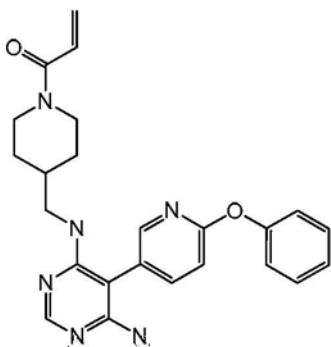
[0818]

[0819] N-(6-((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

[0820] MSC2375022 (A167)

[0821] 采用5-溴-4-氯嘧啶、吡啶-2,6-二胺、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法H、C和F合成N-(6-((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)吡啶-2-基)丙烯酰胺。HPLC:97%。
MS:m/z=410 [M+H]⁺。¹H-NMR (DMSO-D₆) δ10.43 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (broad s, 1H), 7.85-7.73 (m, 3H), 7.48 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.47 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.70 (d, 1H)。

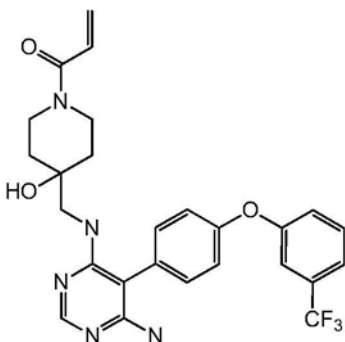
[0822]



[0823] 1-(4-(((6-氨基-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A168)

[0824] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、2-苯氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(4-(((6-氨基-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC:100%。MS:m/z=431 [M+H]⁺。

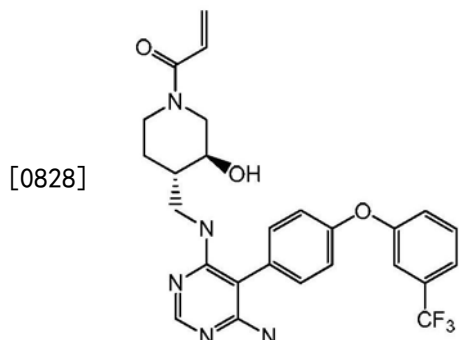
[0825]



[0826] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A169)

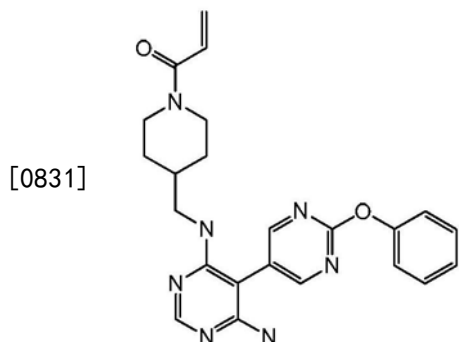
[0827] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(3-

(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC: 99%。MS: $m/z = 514 [M+H]^+$ 。 1H NMR (500MHz, dmsO) δ 7.88 (s, 1H), 7.57 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.2, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J = 6.5, 4.6\text{Hz}$, 2H), 7.14 (t, 2H), 6.71 (dd, 10.5Hz, 1H), 5.99 (dd, 1H), 5.63-5.52 (m, 3H), 5.15 (t, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 2.96 (t, 1H), 1.40-1.20 (m, 5H), 0.79 (t, 1H)。



[0829] 1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A170)

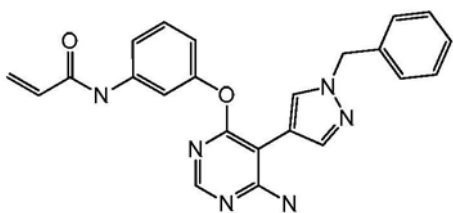
[0830] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(3S,4S)-叔丁基4-(氨基甲基)-3-羟基哌啶-1-羧酸酯、(4-(3-三氟甲基)苯氧基)苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC: 100%。MS: $m/z = 514 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.95 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.64 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.79-6.69 (m, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.69-5.57 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.39 (bs, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.93 (t, 1H), 3.49-3.35 (m, 2H), 3.16-2.99 (m, 1H), 2.86 (dt, 1H), 2.61 (t, 1H), 2.34 (t, 1H), 1.60 (bs, 2H), 1.13-0.96 (m, 1H)。



[0832] 1-(4-(((6-氨基-2'-苯氧基-[5,5'-联嘧啶]-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A171)

[0833] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、2-苯氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(4-(((6-氨基-2'-苯氧基-[5,5'-联嘧啶]-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。MS: $m/z = 432 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.37 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 6.76 (dd, 1H), 6.10-5.97 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 5.62 (dd, 1H), 4.35 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.10 (t, 2H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.63 (d, 2H), 1.02-0.83 (m, 2H)。

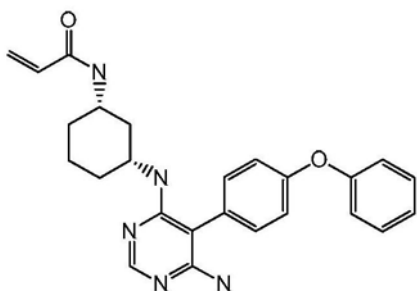
[0834]



[0835] N-(3-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A172)

[0836] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:100%。MS: $m/z=413[M+H]^+$ 。¹H-NMR (DMSO-D₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.29-7.20 (m, 6H), 6.99-6.64 (m, 3H), 6.34 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 5.30 (s, 2H)。

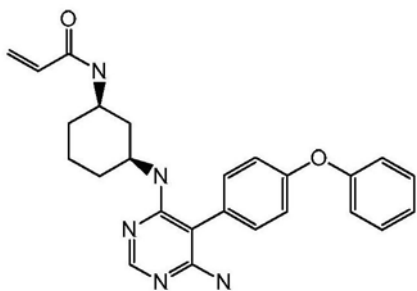
[0837]



[0838] N-((1S,3R)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺 (A173)

[0839] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(顺-3-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F以及使用手性分离来合成N-((1S,3R)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺。HPLC:95%。MS: $m/z=430[M+H]^+$ 。

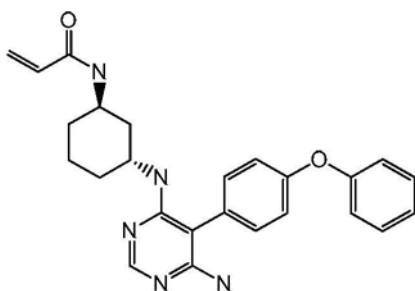
[0840]



[0841] N-((1R,3S)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺 (A174)

[0842] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(顺-3-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F以及使用手性分离来合成N-((1R,3S)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺。HPLC:98%。MS: $m/z=430[M+H]^+$ 。

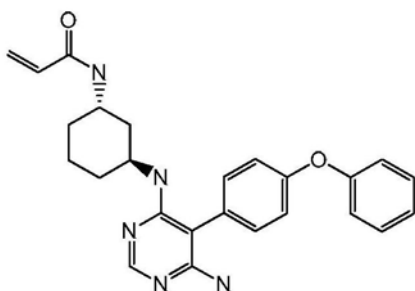
[0843]



[0844] N-((1R,3R)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺 (A175)

[0845] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(反-3-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F以及使用手性分离来合成N-((1R,3R)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺。HPLC:98%。MS:m/z=430[M+H]⁺。

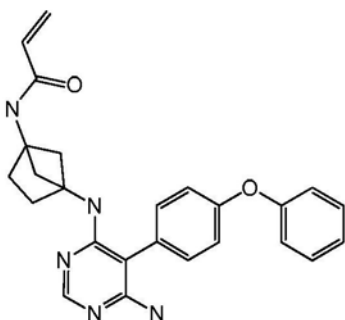
[0846]



[0847] N-((1S,3S)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺 (A176)

[0848] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(反-3-氨基环己基)氨基甲酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F以及使用手性分离来合成N-((1S,3S)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺。HPLC:97%。MS:m/z=430[M+H]⁺。

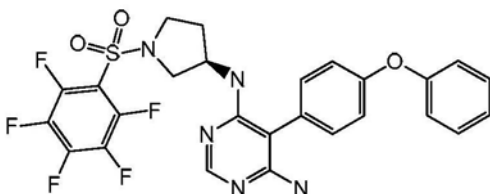
[0849]



[0850] N-(4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)二环[2.1.1]己-1-基)丙烯酰胺 (A177)

[0851] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(4-氨基二环[2.1.1]己-1-基)氨基甲酸苄酯盐酸盐、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、氢化反应和F合成N-(4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)二环[2.1.1]己-1-基)丙烯酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=428[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ8.46(s,1H),8.32(s,1H),7.44(t,2H),7.27-7.12(m,8H),6.85(broad s,2H),6.18(dd,1H),6.04(d,1H),5.54(d,1H),1.99-1.94(m,4H),1.85-1.81(m,4H)。

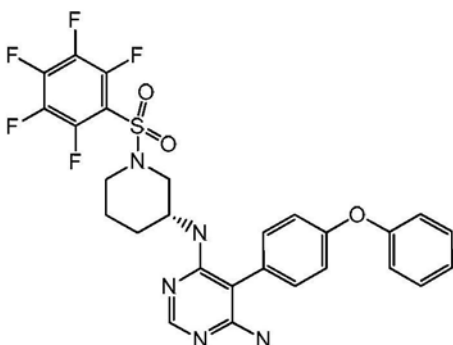
[0852]



[0853] (R)-N4-(1-((全氟苯基)磺酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺 (A178)

[0854] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基3-氨基吡咯烷-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和2,3,4,5,6-戊氟苯-1-磺酰氯,依据方法B、C、D以及在最后一步中使用吡啶加成来合成(R)-N4-(1-((全氟苯基)磺酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺。HPLC:99%。MS:m/z=578[M+H]⁺。

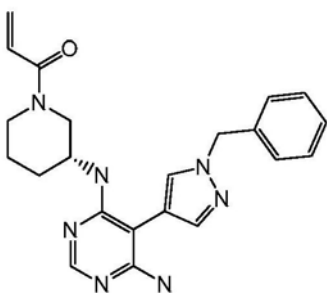
[0855]



[0856] (R)-N4-(1-((全氟苯基)磺酰基)哌啶-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺 (A179)

[0857] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基3-氨基哌啶-1-羧酸酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和2,3,4,5,6-戊氟苯-1-磺酰氯,依据方法B、C、D以及在最后一步中使用吡啶加成来合成(R)-N4-(1-((全氟苯基)磺酰基)哌啶-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺。HPLC:96%。MS:m/z=592[M+H]⁺。

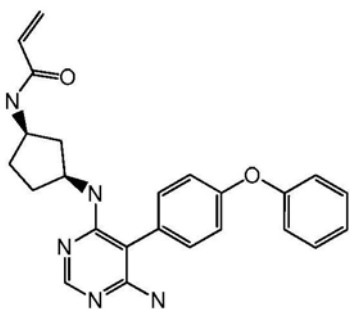
[0858]



[0859] (R)-1-(3-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A180)

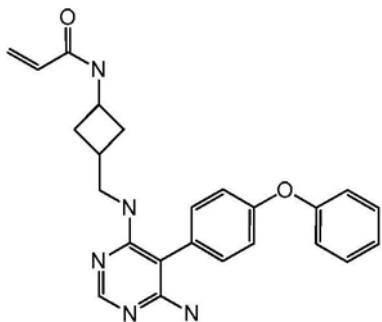
[0860] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基3-氨基哌啶-1-羧酸酯、1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成(R)-1-(3-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC:100%。MS:m/z=404[M+H]⁺。

[0861]

[0862] N-(顺-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环戊基)丙烯酰胺 (A181)

[0863] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(顺-3-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成N-(顺-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环戊基)丙烯酰胺。HPLC:98%。MS:m/z=416[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ8.36(s, 1H), 8.11(d, 1H), 7.45(t, 2H), 7.28-7.12(m, 7H), 7.07-6.82(m, 3H), 6.15(dd, 1H), 6.04(d, 1H), 5.56(d, 1H), 4.43(broad s, 1H), 3.96(sextet, 1H), 2.22(m, 1H), 1.90-1.80(m, 2H), 1.68-1.43(m, 3H)。

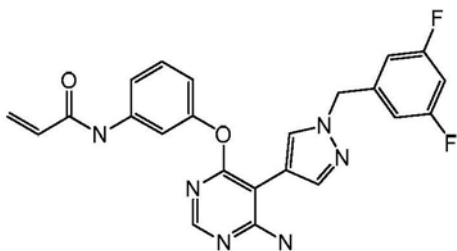
[0864]



[0865] N-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)环丁基)丙烯酰胺 (A182)

[0866] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(3-(氨基甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成N-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)环丁基)丙烯酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=416[M+H]⁺。

[0867]

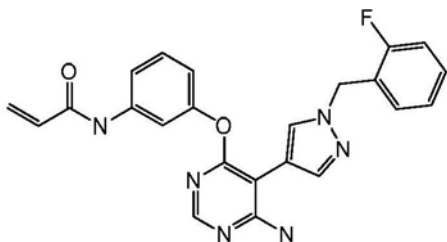


[0868] N-(3-((6-氨基-5-(1-(3,5-二氟苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A183)

[0869] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、1-(3,5-二氟苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-(3,5-二氟苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=449[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.23(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.41(d, 1H), 7.32(t, 1H), 7.16(t, 1H), 7.14-6.78(m, 5H), 6.42(dd, 1H), 6.25

(d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.42 (s, 2H)。

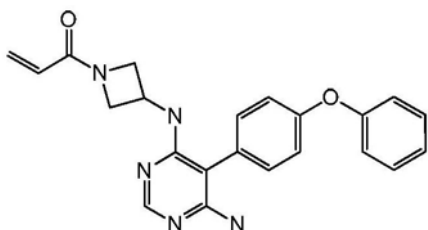
[0870]



[0871] N-(3-((6-氨基-5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A184)

[0872] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、1-(2-氟苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑、和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=431[M+H]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.17 (m, 6H), 6.82-6.65 (m, 3H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.43 (s, 2H)。

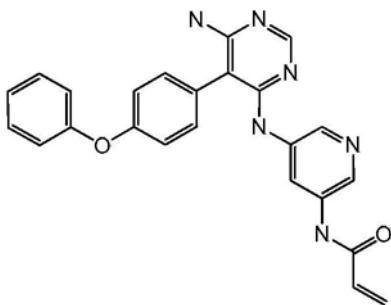
[0873]



[0874] 1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A185)

[0875] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC:100%。MS:m/z=388[M+H]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.30-7.13 (m, 8H), 6.83 (broad s, 1.5H), 6.28 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.66 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.44 (t, 1H), 1.12 (q, 2H), 3.87 (m, 1H)。

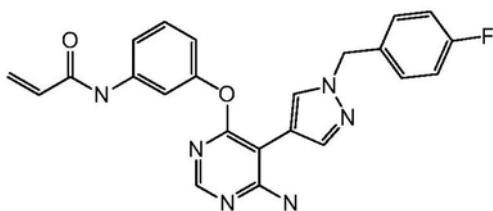
[0876]



[0877] N-(5-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)丙烯酰胺 (A186)

[0878] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、吡啶-3,5-二胺、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法J、C和F合成N-(5-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)丙烯酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=425[M+H]⁺。

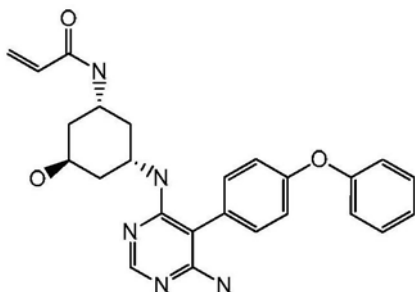
[0879]



[0880] N-(3-((6-氨基-5-(1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A187)

[0881] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、1-(4-氟苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:99%。MS:m/z=431 [M+H]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ10.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.17 (t, 2H), 6.95-6.68 (m, 2.5H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.36 (s, 2H)。

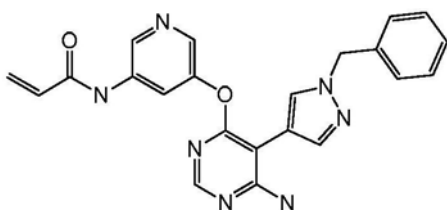
[0882]



[0883] N-((1R,3S,5R)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-5-羟基环己基)丙烯酰胺 (外消旋物) (A188)

[0884] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(1R,3S,5r)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己烷-1,3-二胺二盐酸盐 (外消旋物)、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、采用TBAF的脱保护以及F合成N-((1R,3S,5R)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-5-羟基环己基)丙烯酰胺 (外消旋物)。HPLC:97%。MS:m/z=446 [M+H]⁺。

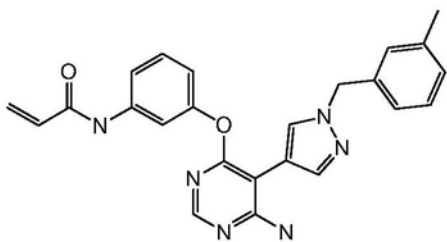
[0885]



[0886] N-(5-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)丙烯酰胺 (A189)

[0887] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、5-氨基吡啶-3-醇二盐酸盐、1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(5-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)丙烯酰胺。HPLC:77%。MS:m/z=414 [M+H]⁺。

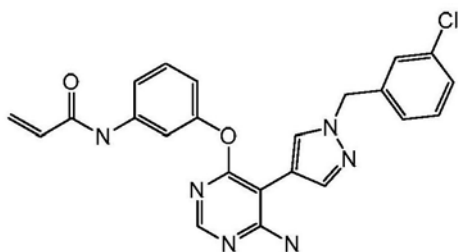
[0888]



[0889] N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-甲基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A190)

[0890] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、1-(3-甲基苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-甲基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=427[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 10.21(s,1H),8.12(s,1H),8.02(s,1H),7.72(s,1H),7.51(s,1H),7.40(d,1H),7.31(t,1H),7.22(t,1H),7.11(m,3H),6.82-6.63(m,2.7H),6.42(dd,1H),6.25(d,1H),5.76(d,1H),5.32(s,2H),2.27(s,3H)。

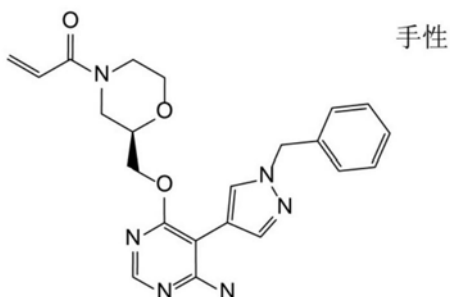
[0891]



[0892] N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-氯苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A191)

[0893] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、1-(3-氯苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-氯苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:99%。MS:m/z=447[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 10.21(s,1H),8.18(s,1H),8.03(s,1H),7.75(s,1H),7.52(s,1H),7.42-7.26(m,6H),6.96-6.65(m,2.6H),6.42(dd,1H),6.25(d,1H),5.76(d,1H),5.39(s,2H)。

[0894]

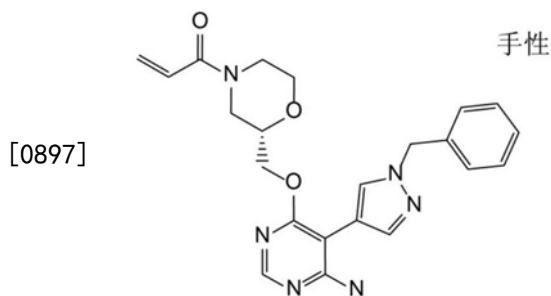


手性

[0895] (R)-1-(2-(((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吗啉代)丙-2-烯-1-酮 (A192)

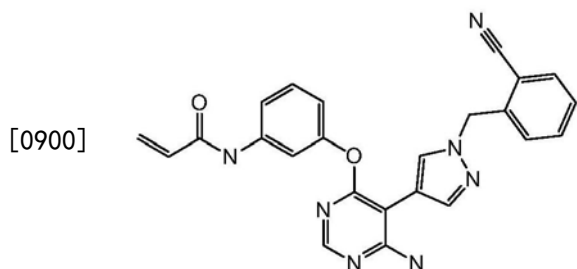
[0896] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基2-(羟基甲基)吗啉-4-羧酸酯、1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法A、C、D和F合成(R)-1-(2-(((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吗啉代)丙-

2-烯-1-酮。HPLC:99%。MS: $m/z=421 [M+H]^+$ 。



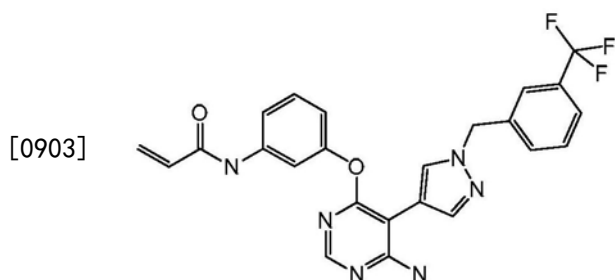
[0898] (S)-1-(2-(((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吗啉代)丙-2-烯-1-酮 (A193)

[0899] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(S)-叔丁基2-(羟基甲基)吗啉-4-羧酸酯、1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法A、C、D和F合成(S)-1-(2-(((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吗啉代)丙-2-烯-1-酮。HPLC:100%。MS: $m/z=421 [M+H]^+$ 。



[0901] N-(3-((6-氨基-5-(1-(2-氰基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A194)

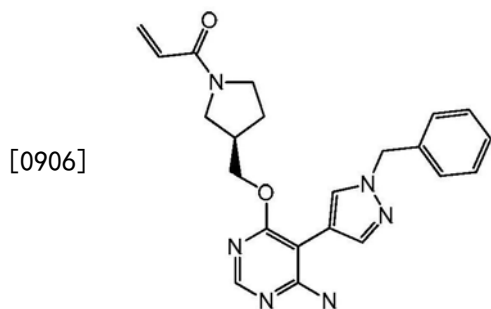
[0902] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并腈和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-(2-氰基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:96%。MS: $m/z=438 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.54-7.29 (m, 5H), 6.81 (d, 1H), 6.66 (broad s, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.59 (s, 2H)。



[0904] N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A195)

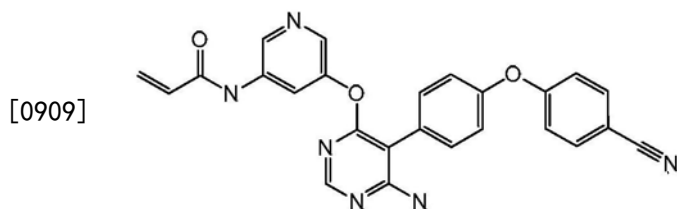
[0905] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:

98%。MS: $m/z = 481 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75–7.29 (m, 8H), 6.93–6.58 (m, 3H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.49 (s, 2H)。



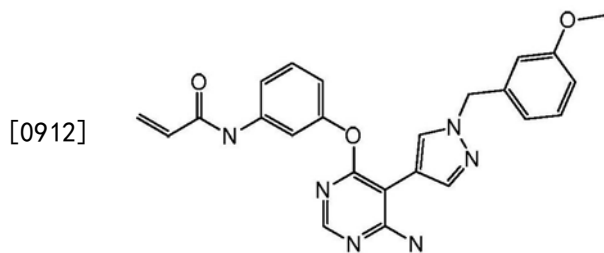
[0907] (R)-1-(3-(((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A196)

[0908] 采用5-溴-6-氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基3-(羟基甲基)吡咯烷-1-羧酸酯、1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法A、C、D和F合成(R)-1-(3-(((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC: 99%。MS: $m/z = 405 [M+H]^+$ 。



[0910] N-(5-((6-氨基-5-(4-(4-氰基苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)丙烯酰胺 (A197)

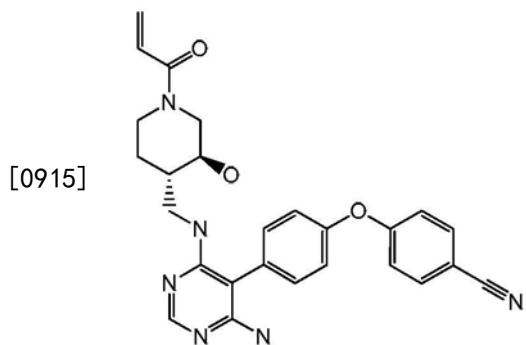
[0911] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、5-氨基吡啶-3-醇二盐酸盐、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)苯并腈和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(5-((6-氨基-5-(4-(4-氰基苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)丙烯酰胺。HPLC: 98%。MS: $m/z = 452 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12–8.09 (m, 2H), 7.97 (t, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.23 (t, 4H), 6.43 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.83 (d, 1H)。



[0913] N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A198)

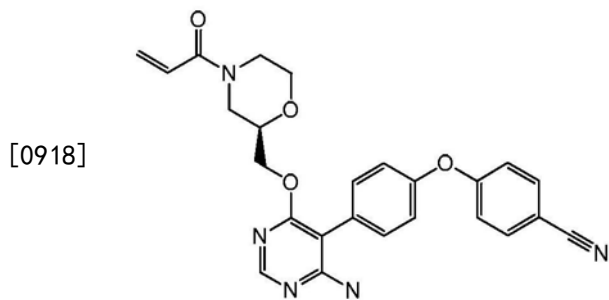
[0914] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、1-(3-甲氧基苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC: 99%。MS: $m/z = 443 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33–7.23 (m, 2H), 6.87–6.79 (m, 4H), 6.63 (broad s, 2H), 6.42 (dd,

1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。



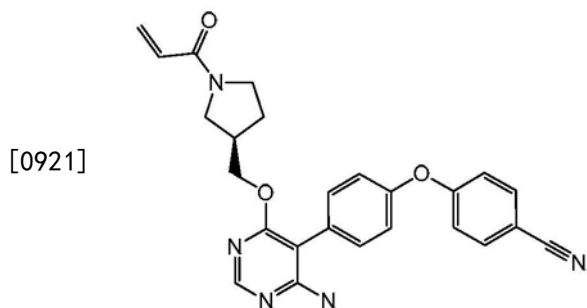
[0916] 4-(4-(4-(((3S,4S)-1-丙烯酰基-3-羟基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈 (A199)

[0917] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(3S,4S)-叔丁基4-(氨基甲基)-3-羟基哌啶-1-羧酸酯(外消旋物)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)苯并腈和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成4-(4-(4-(((3S,4S)-1-丙烯酰基-3-羟基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈(外消旋物)。HPLC:100%。MS:m/z=471[M+H]⁺。



[0919] (R)-4-(4-(4-((4-丙烯酰基吗啉-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈 (A200)

[0920] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基2-(羟基甲基)吗啉-4-羧酸酯、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)苯并腈和丙烯酰氯,依据方法A、C、D和F合成(R)-4-(4-(4-((4-丙烯酰基吗啉-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈。HPLC:99%。MS:m/z=458[M+H]⁺。

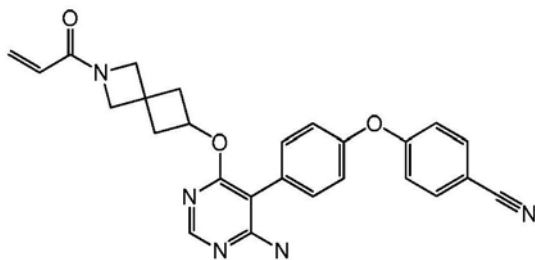


[0922] (R)-4-(4-(4-((1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈 (A201)

[0923] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(R)-叔丁基3-(羟基甲基)吡咯烷-1-羧酸酯、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)苯并腈和丙烯酰氯,依据方法A、C、D和F合成(R)-4-(4-(4-((1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈。

并腈。HPLC:99%。MS:m/z=442 [M+H]⁺。

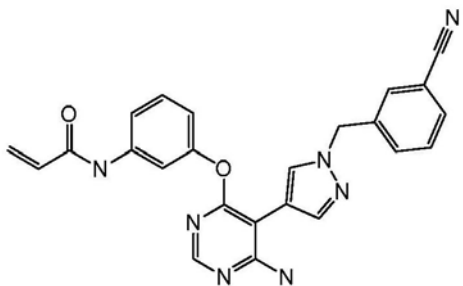
[0924]



[0925] 4-(4-(4-((2-丙烯酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)氧基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈 (A202)

[0926] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)苯并腈和丙烯酰氯,依据方法A、C、D和F合成4-(4-(4-((2-丙烯酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)氧基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈。HPLC:100%。MS:m/z=454 [M+H]⁺。

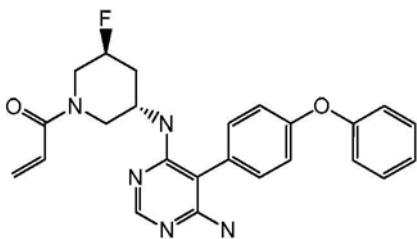
[0927]



[0928] N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-氰基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A203)

[0929] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、3-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯并腈和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-氰基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=438 [M+H]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ10.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79-7.74 (m, 3H), 7.65-7.50 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.69 (broad s, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.44 (s, 2H)。

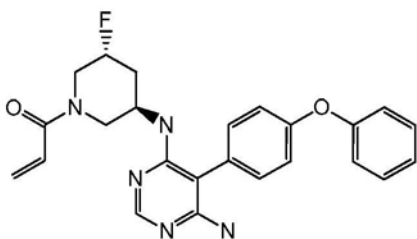
[0930]



[0931] 1-((3S,5S)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A204)

[0932] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(3S,5S)-5-氟-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-3-胺、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、氢化反应和F合成1-((3S,5S)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC:97%。MS:m/z=434 [M+H]⁺。

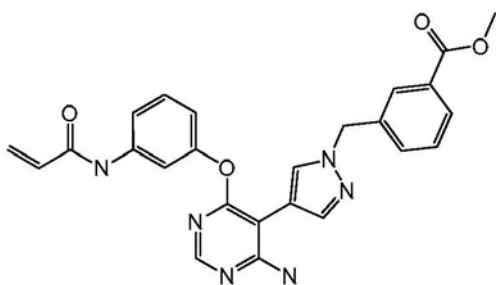
[0933]



[0934] 1-((3R,5R)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A205)

[0935] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(3R,5R)-5-氟-1-(4-甲氧基苄基)哌啶-3-胺、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、氢化反应和F合成1-((3R,5R)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC:99%。MS:m/z=434[M+H]⁺。

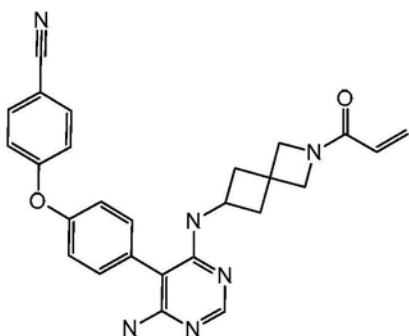
[0936]



[0937] 3-((4-(4-(3-丙烯基酰氨基苯氧基)-6-氨基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯 (A206)

[0938] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、3-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成3-((4-(4-(3-丙烯基酰氨基苯氧基)-6-氨基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯。HPLC:94%。MS:m/z=471[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.20(s,1H),8.18(s,1H),7.99(s,1H),7.94(s,1H),7.89(d,1H),7.74(s,1H),7.59(d,1H),7.53-7.49(m,2H),7.41(d,1H),7.31(t,1H),6.81(d,1H),6.65(broad s,2H),6.42(dd,1H),6.25(d,1H),5.77(d,1H),5.46(s,2H),3.83(s,3H)。

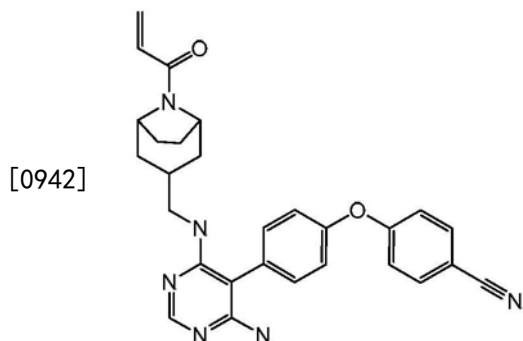
[0939]



[0940] 4-(4-(4-((2-丙烯酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈 (A207)

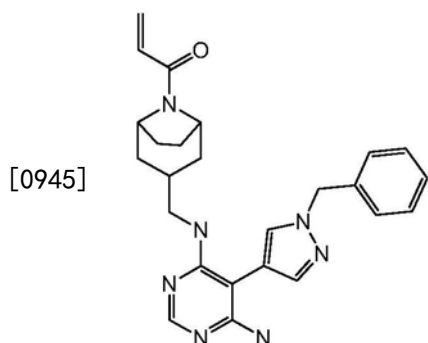
[0941] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、6-氨基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)苯并腈和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和E合成4-(4-(4-((2-丙烯酰基-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈。

基) 苯并腈。HPLC:98%。MS: $m/z=453 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.29-7.23 (m, 6H), 6.31-6.22 (m, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.67-5.46 (m, 4H), 4.40 (q, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H)。



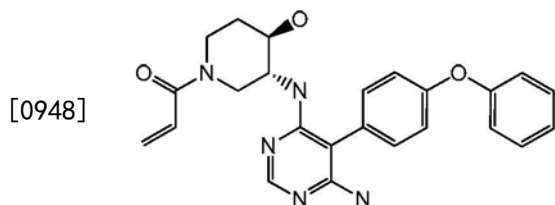
[0943] 4-(4-(4-((8-丙烯酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)甲基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈 (A208)

[0944] 采用5-溴-6-氯嘧啶-4-胺、3-(氨基甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)苯并腈,和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成4-(4-(4-((8-丙烯酰基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)甲基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈。HPLC:98%。MS: $m/z=481 [M+H]^+$ 。



[0946] 1-(3-(((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮 (A209)

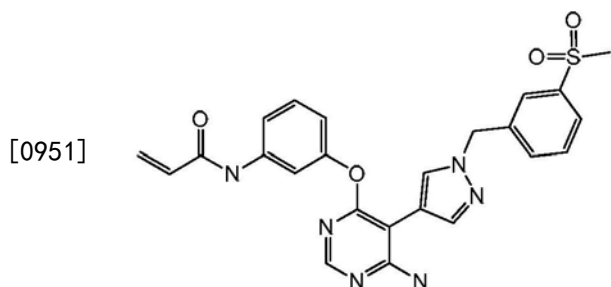
[0947] 采用5-溴-6-氯嘧啶-4-胺、3-(氨基甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯、1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成1-(3-(((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC:99%。MS: $m/z=444 [M+H]^+$ 。



[0949] 1-((3R,4R)-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-4-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (外消旋物) (A210)

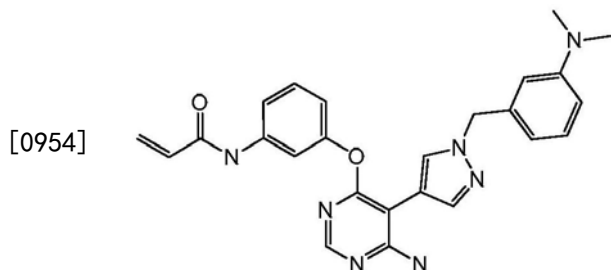
[0950] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(3R,4R)-苄基3-氨基-4-羟基哌啶-1-羧酸酯 (外消旋物)、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据方法B、C、氢化反应和F合成1-((3R,4R)-3-((6-

氨基-5-(4-苯氧基苄基)嘧啶-4-基)氨基)-4-羟基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(外消旋物)。
HPLC:100%。MS:m/z=432[M+H]⁺。



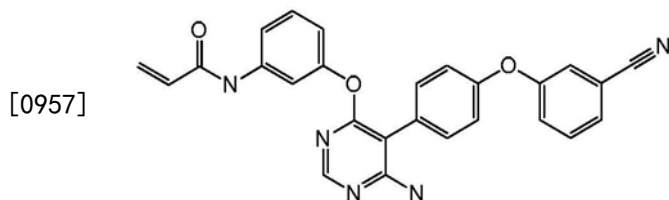
[0952] N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-(甲基磺酰基)苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)丙烯酰胺 (A211)

[0953] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、1-(3-(甲基磺酰基)苄基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-(甲基磺酰基)苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)丙烯酰胺。HPLC:83%。MS:m/z=456[M+H]⁺。



[0955] N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-(二甲基氨基)苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)丙烯酰胺 (A212)

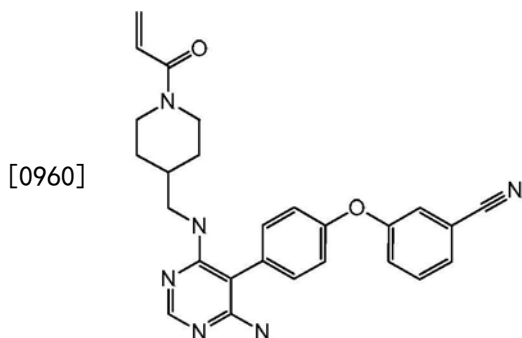
[0956] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、N,N-二甲基-3-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯胺和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(1-(3-(二甲基氨基)苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)丙烯酰胺。HPLC:100%。MS:m/z=456[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.20(s,1H),8.11(s,1H),7.99(s,1H),7.71(s,1H),7.49(s,1H),7.41(d,1H),7.31(t,1H),7.12(t,1H),6.80(d,1H),6.64-6.56(m,5H),6.42(dd,1H),6.25(d,1H),5.76(d,1H),5.28(s,2H),2.83(s,6H)。



[0958] N-(3-((6-氨基-5-(4-(3-氰基苯氧基)苄基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)丙烯酰胺 (A213)

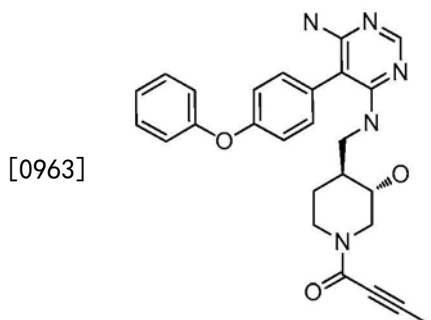
[0959] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、3-氨基苯酚、3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)苯并腈和丙烯酰氯,依据方法A、C和F合成N-(3-((6-氨基-5-(4-(3-氰基苯氧基)苄基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)丙烯酰胺。HPLC:98%。MS:m/z=450[M+H]⁺。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.21(s,1H),8.07(s,0.5H),7.61-7.57(m,3.5H),7.49-7.43(m,4H),7.38

(d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.57 (broad s, 1.5H), 6.41 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H)。



[0961] 3-(4-(4-(((1-丙烯酰基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈 (A214)

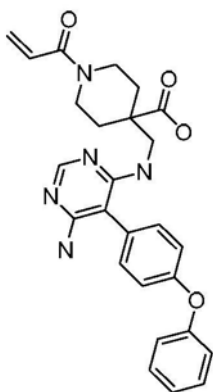
[0962] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)苯并腈和丙烯酰氯,依据方法B、C、D和F合成3-(4-(4-(((1-丙烯酰基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-氨基嘧啶-5-基)苯氧基)苯并腈。HPLC: 100%。MS: $m/z = 455 [M+H]^+$ 。 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 4H), 6.78 (dd, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 5.58-5.42 (m, 3H), 4.36 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.15 (t, 2H), 2.96 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.04-0.87 (m, 2H)。



[0964] 1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮 (A215)

[0965] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、(3S,4S)-叔丁基4-(氨基甲基)-3-羟基哌啶-1-羧酸酯和丁-2-炔酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮,得率41.3%。 1H NMR (CD $_3$ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 4.28-4.48 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.0 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.20 (m, 1H)。HPLC纯度: 99%, MS: $m/z = 458 [M+H]^+$ 。

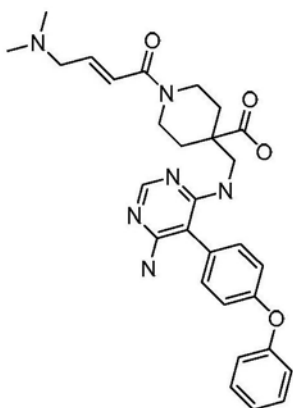
[0966]



[0967] 1-丙烯酰基-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-4-羧酸 (A216)

[0968] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、4-(氨基甲基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸羧酸酯和丙烯酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成1-丙烯酰基-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-4-羧酸,得率35.9%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 6.73 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.02 (t, 1H), 2.08 (t, 2H), 1.45 (m, 2H)。HPLC纯度:94%, MS:m/z=474 [M+H]⁺。

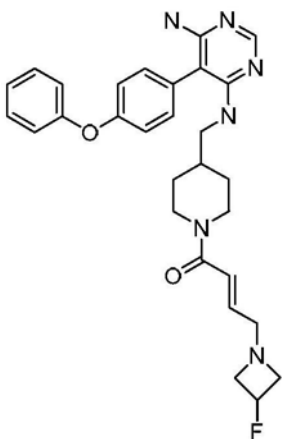
[0969]



[0970] (E)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-4-羧酸 (A217)

[0971] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、4-(氨基甲基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸羧酸酯和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐,依据方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-4-羧酸,得率15.6%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 6.94 (d, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.08 (t, 1H), 2.08 (t, 2H), 1.49 (m, 2H)。HPLC纯度:94%, MS:m/z=531 [M+H]⁺。

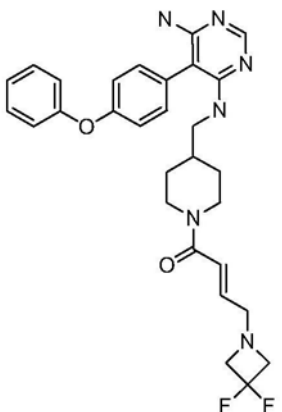
[0972]



[0973] (E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-4-(3-氟氮杂环丁-1-基)丁-2-烯-1-酮 (A218)

[0974] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯和(E)-4-(3-氟氮杂环丁-1-基)丁-2-烯酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-4-(3-氟氮杂环丁-1-基)丁-2-烯-1-酮,得率6.0%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.04 (s, 1H), 7.19-7.47 (m, 9H), 6.57 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.63 (t, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.76 (t, 2H), 1.15 (m, 2H)。HPLC纯度:99%, MS:m/z=517 [M+H]⁺。

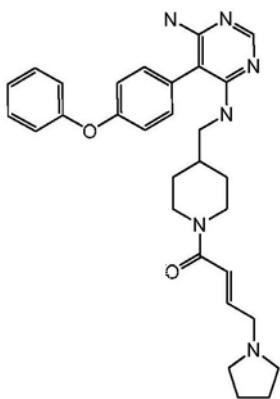
[0975]



[0976] (E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)丁-2-烯-1-酮 (A219)

[0977] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯和(E)-4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)丁-2-烯酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)丁-2-烯-1-酮,得率19.3%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.26 (s, 1H), 7.19-7.47 (m, 9H), 6.78 (d, 1H), 6.14 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.41 (t, 3H), 4.09 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.72 (t, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.76 (t, 2H), 1.28 (m, 2H)。HPLC纯度:99%, MS:m/z=535 [M+H]⁺。

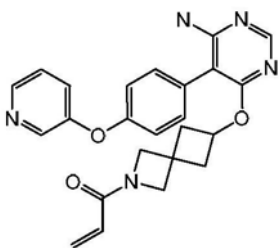
[0978]



[0979] (E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯-1-酮 (A220)

[0980] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯和(E)-4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯,依据方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯-1-酮,得率9.1%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.31 (m, 2H), 7.19–7.47 (m, 9H), 6.92 (d, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.12 (t, 2H), 2.75 (t, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.75 (t, 2H), 1.11 (t, 2H)。HPLC纯度:91%, MS:m/z=513 [M+H]⁺。

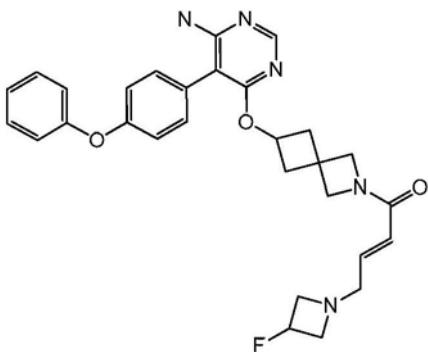
[0981]



[0982] 1-(6-((6-氨基-5-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮 (A221)

[0983] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(吡啶-3-基氧基)苯基硼酸、6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯和丙烯酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成1-(6-((6-氨基-5-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮,得率21.2%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.31 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.25 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.21 (d, 2H), 4.03 (d, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.25 (m, 2H)。HPLC纯度:99%, MS:m/z=430 [M+H]⁺。

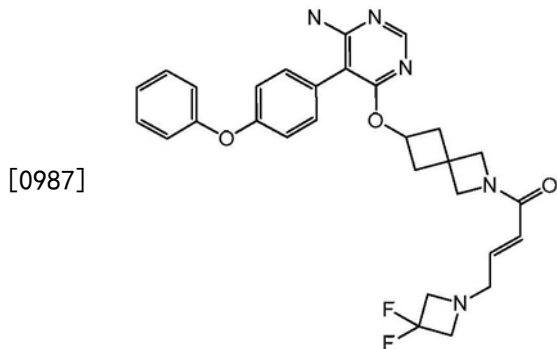
[0984]



[0985] (E)-1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-

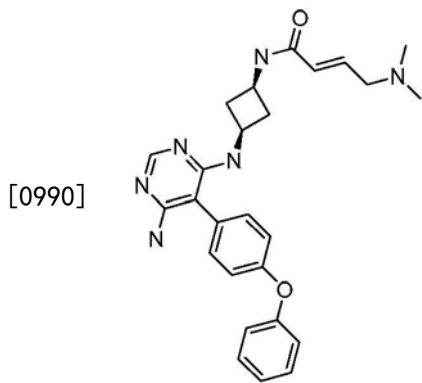
基)-4-(3-氟氮杂环丁-1-基)丁-2-烯-1-酮 (A222)

[0986] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯和(E)-4-(3-氟氮杂环丁-1-基)丁-2-烯酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-(3-氟氮杂环丁-1-基)丁-2-烯-1-酮,得率1.7%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.28 (s, 1H), 7.10-7.47 (m, 9H), 6.62 (m, 1H), 6.40 (t, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 4.04 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.27 (m, 2H)。HPLC纯度:99%, MS:m/z=516[M+H]⁺。



[0988] (E)-1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)丁-2-烯-1-酮 (A223)

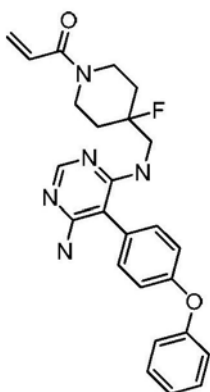
[0989] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯和(E)-4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)丁-2-烯酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-1-(6-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)丁-2-烯-1-酮,得率2.7%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.31 (s, 1H), 7.10-7.47 (m, 9H), 6.60 (m, 1H), 6.40 (t, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.54 (qt, 4H), 4.27 (d, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.00 (m, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.27 (m, 2H)。HPLC纯度:95%, MS:m/z=534[M+H]⁺。



[0991] (E)-N-(1,3-顺-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺 (A224)

[0992] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、(1,3-顺-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐,依据方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-N-(1,3-顺-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺,得率19.4%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.31 (s, 1H), 7.10-7.47 (m, 9H), 6.60 (m, 1H), 6.40 (t, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.54 (qt, 4H), 4.27 (d, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.00 (m, 6H), 2.74 (m, 2H), 2.27 (m, 2H)。HPLC. 纯度:99%, MS:m/z=459[M+H]⁺。

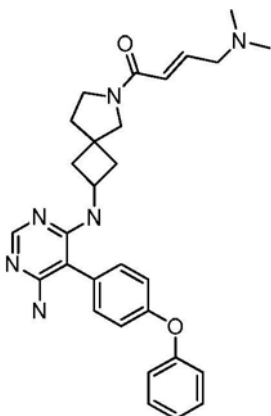
[0993]



[0994] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A225)

[0995] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、4-(氨基甲基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和丙烯酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮,得率16.1%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 6.73 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.02 (t, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.61 (m, 2H)。HPLC纯度:94%, MS:m/z=448 [M+H]⁺。

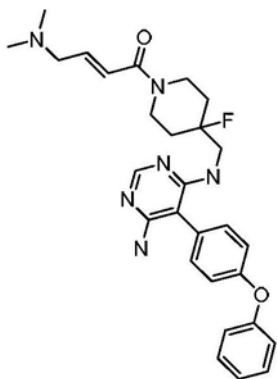
[0996]



[0997] (E)-1-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (A226)

[0998] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、2-氨基-6-氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸叔丁酯和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐,依据方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-1-(2-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮,得率5.4%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.31 (s, 1H), 7.10-7.47 (m, 9H), 6.75 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.92 (m, 6H), 2.38 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.0 (t, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)。HPLC纯度:98%, MS:m/z=499 [M+H]⁺。

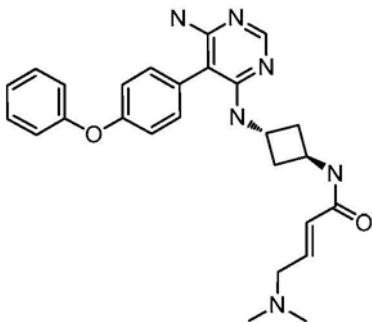
[0999]



[1000] (E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (A227)

[1001] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、4-(氨基甲基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐盐酸盐,依据方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮,得率15.9%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 6.93 (d, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 3.98 (m, 3H), 3.75 (d, 2H), 3.41 (t, 1H), 3.03 (t, 1H), 2.97 (m, 6H), 1.81 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)。HPLC纯度:99%, MS:m/z=505 [M+H]⁺。

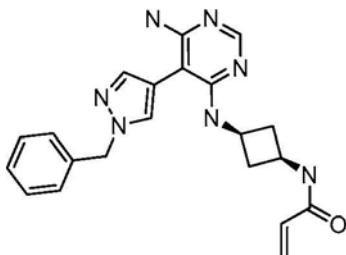
[1002]



[1003] (E)-N-(1,3-反-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺 (A228)

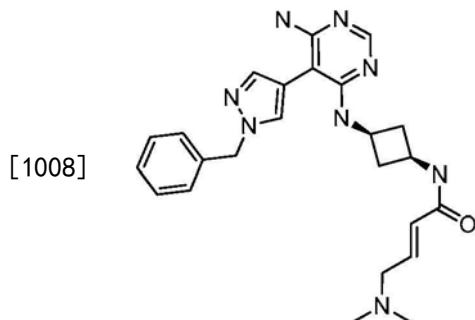
[1004] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、(1,3-反-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐盐酸盐,依据方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-N-(1,3-反-3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺,得率23.6%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.25 (s, 1H), 7.10-7.47 (m, 9H), 6.73 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 1.79 (m, 2H), 1.67 (m, 2H) HPLC纯度:99%, MS:m/z=459 [M+H]⁺。

[1005]



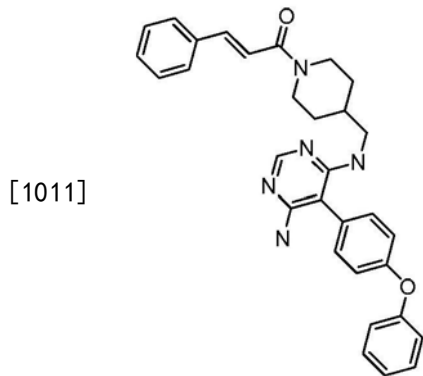
[1006] N-(1,3-顺-3-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)丙烯酰胺 (A229)

[1007] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(1-苄基-1H-吡唑-4-基)硼酸、(1,3-顺-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯和丙烯酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成N-(1,3-顺-3-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)丙烯酰胺,得率8.2%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.25 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 6.24 (m, 2H), 5.61 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.02 (m, 2H)。HPLC纯度:95%, MS:m/z=390 [M+H]⁺。



[1009] (E)-N-(1,3-顺-3-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺 (A230)

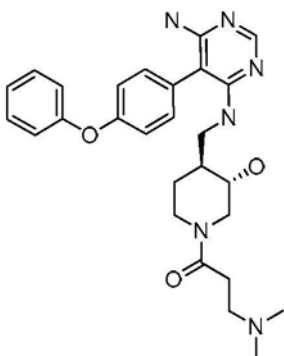
[1010] 采用6-二氯嘧啶-4-胺、(1-苄基-1H-吡唑-4-基)硼酸、(1,3-顺-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐,依据方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-N-(1,3-顺-3-((6-氨基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺,得率31.2%。¹H NMR (CD₃OD) δ7.95 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 6.74 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.09 (d, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.27 (m, 2H)。HPLC纯度:91%, MS:m/z=447 [M+H]⁺。



[1012] (E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-3-苯基丙-2-烯-1-酮 (A231)

[1013] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯和肉桂酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)-3-苯基丙-2-烯-1-酮,得率45.4%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.04 (s, 1H), 7.19-7.47 (m, 14H), 4.55 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.14 (t, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.76 (t, 2H), 1.15 (m, 2H)。HPLC纯度:98%, MS:m/z=506 [M+H]⁺。

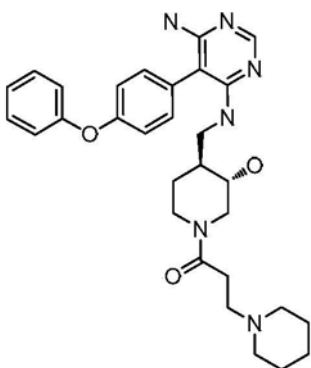
[1014]



[1015] 1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)-3-(二甲基氨基)丙-1-酮 (A232)

[1016] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、(3S,4S)-叔丁基4-(氨基甲基)-3-羟基哌啶-1-羧酸酯和3-(二甲基氨基)丙酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)-3-(二甲基氨基)丙-1-酮,得率17.3%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.26 (s, 1H), 7.14–7.40 (m, 9H), 4.48 (dd, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.61 (m, 4H), 2.44 (t, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.20 (m, 1H)。HPLC纯度:92%, MS:m/z=491 [M+H]⁺。

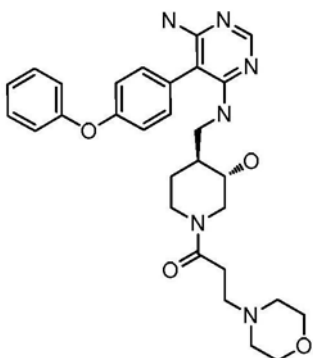
[1017]



[1018] 1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙-1-酮 (A233)

[1019] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、(3S,4S)-叔丁基4-(氨基甲基)-3-羟基哌啶-1-羧酸酯和3-(哌啶-1-基)丙酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙-1-酮,得率24.2%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.26 (s, 1H), 7.14–7.40 (m, 9H), 4.48 (dd, 1H), 3.89 (t, 1H), 3.67 (t, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.31–2.61 (m, 8H), 1.75 (m, 5H), 1.49 (s, 2H), 1.20 (m, 1H)。HPLC纯度:99%, MS:m/z=530 [M+H]⁺。

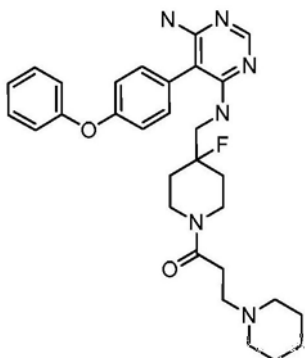
[1020]



[1021] 1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)-3-吗啉代丙-1-酮 (A234)

[1022] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、(3S,4S)-叔丁基4-(氨基甲基)-3-羟基哌啶-1-羧酸酯和3-吗啉代丙酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成1-((3S,4S)-4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-羟基哌啶-1-基)-3-吗啉代丙-1-酮,得率30.5%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 4.48 (dd, 1H), 3.88 (t, 1H), 3.66 (m, 5H), 3.28 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.33-2.61 (m, 9H), 1.49 (s, 2H), 1.20 (m, 1H)。HPLC纯度: 99%, MS: m/z = 533 [M+H]⁺。

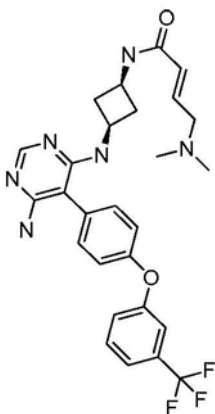
[1023]



[1024] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙-1-酮 (A235)

[1025] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-苯氧基苯基硼酸、4-(氨基甲基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯和3-(哌啶-1-基)丙酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙-1-酮,得率23.4%。¹H NMR (CD₃OD) δ8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 4.29 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.62 (dd, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.60-2.77 (m, 7H), 1.78 (m, 2H), 1.69 (m, 5H), 1.52 (m, 2H)。HPLC纯度: 99%, MS: m/z = 533 [M+H]⁺。

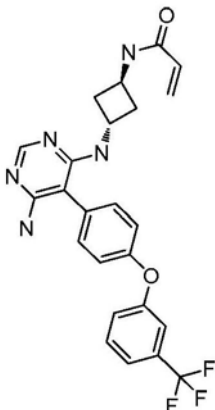
[1026]



[1027] (E)-N-(1,3-顺-3-((6-氨基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺 (A236)

[1028] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)硼酸、(1,3-顺-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐,依据方法S1、S2、S3和S4A合成(E)-N-(1,3-顺-3-((6-氨基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺,得率17.1%。¹H NMR(CDC1₃) δ8.26(s,1H),7.18-7.53(m,8H),6.74(m,1H),6.49(m,1H),4.58(m,2H),4.26(m,1H),4.13(m,1H),3.58(m,2H),2.69(m,6H),1.74(m,2H)。HPLC纯度:99%,MS:m/z=527[M+H]⁺。

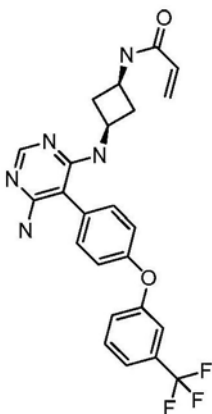
[1029]



[1030] N-(1,3-反-3-((6-氨基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)丙烯酰胺 (A237)

[1031] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)硼酸、(1,3-反-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯和丙烯酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成N-(1,3-反-3-((6-氨基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)丙烯酰胺,得率22.8%。¹H NMR(CDC1₃) δ8.26(s,1H),7.18-7.53(m,8H),6.74(d,1H),6.27(m,1H),5.71(d,1H),5.25(m,1H),4.50(m,1H),2.50(m,2H),2.28(m,2H)。HPLC纯度:99%,MS:m/z=470[M+H]⁺。

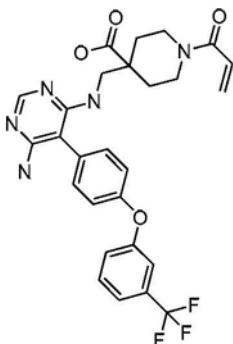
[1032]



[1033] N-(1,3-顺-3-((6-氨基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)丙烯酰胺 (A238)

[1034] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)硼酸、(1,3-顺-3-氨基环丁基)氨基甲酸叔丁酯和丙烯,依据方法S1、S2、S3和S4A合成N-(1,3-顺-3-((6-氨基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)环丁基)丙烯酰胺,得率22.1%。¹H NMR (CDCl₃) δ8.23 (s, 1H), 7.18-7.53 (m, 8H), 6.25 (d, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.66 (d, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.02 (m, 2H)。HPLC纯度:98%, MS:m/z=470 [M+H]⁺。

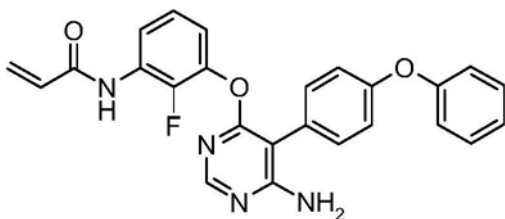
[1035]



[1036] 1-丙烯酰基-4-(((6-氨基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-4-羧酸 (A239)

[1037] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)硼酸、4-(氨基甲基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸和丙烯酸,依据方法S1、S2、S3和S4A合成1-丙烯酰基-4-(((6-氨基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-4-羧酸,得率11.2%。¹H NMR (DMSO-d₆) δ8.31 (s, 1H), 7.25-7.75 (m, 8H), 7.03 (br., 2H), 6.77 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.28 (m, 2H)。HPLC纯度:98%, MS:m/z=542 [M+H]⁺。

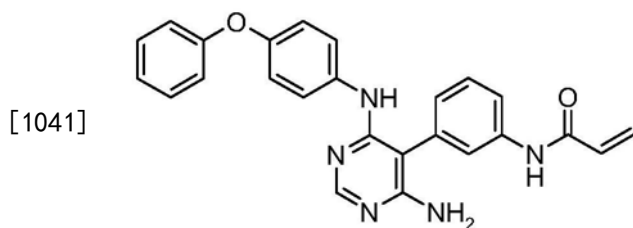
[1038]



[1039] N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氟苯基)丙烯酰胺 (A240)

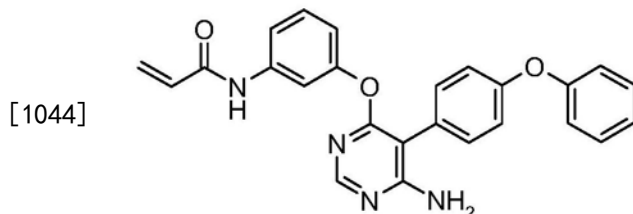
[1040] 采用6-(3-氨基-2-氟苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成N-

(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氟苯基)丙烯酰胺(82%得率)。HPLC: 99%, RT=4.434min。MS: $m/z=433 [M+H]^+$, RT=2.36min。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.15 (q, 2H), 7.15 (q, 2H), 7.09 (d, 4H), 7.03 (t, 1H), 6.69 (broad s, 1.5H), 6.57 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.77 (d, 1H)。



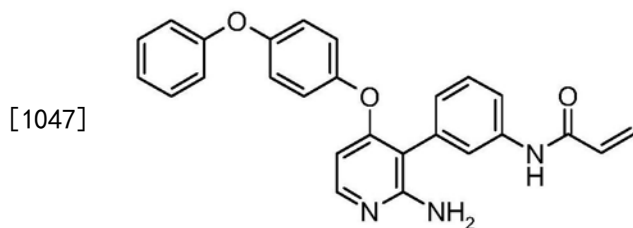
[1042] N-(3-(4-氨基-6-((4-苯氧基苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺 (A241)

[1043] 采用5-(3-氨基苯基)-N4-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法E合成N-(3-(4-氨基-6-((4-苯氧基苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺(21%得率)。HPLC: 98%, RT=3.975min。MS: $m/z=424 [M+H]^+$, RT=2.51min。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92-6.88 (m, 5H), 6.40 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.71 (d, 1H)。



[1045] N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A242)

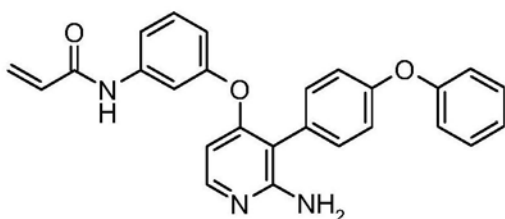
[1046] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺,依据方法E合成N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(20%得率)。HPLC: 97%, RT=4.264min。MS: $m/z=425 [M+H]^+$, RT=4.22min。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 5H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.03-7.01 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 6.53 (broad s, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.69 (d, 1H)。



[1048] N-(3-(2-氨基-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺 (A243)

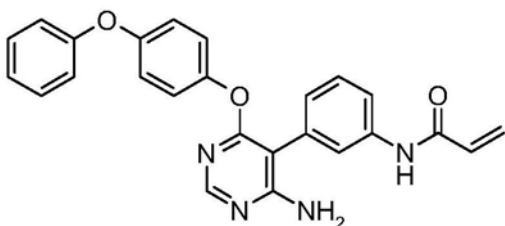
[1049] 采用3-(3-氨基苯基)-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-2-胺,依据方法F合成N-(3-(2-氨基-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺(56%得率)。HPLC: 99%, RT=4.196min。MS: $m/z=424 [M+H]^+$, RT=2.09min。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.15-7.08 (m, 6H), 7.02 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.40 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.71 (d, 1H)。

[1050]

[1051] N-(3-((2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A244)

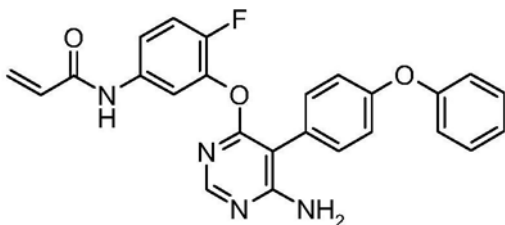
[1052] 采用4-(3-氨基苯氧基)-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-2-胺,依据方法F合成N-(3-((2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(52%得率)。HPLC:99%,RT=4.182min。MS:m/z=424[M+H]⁺,RT=2.08min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.35(s,1H),7.93(d,1H),7.65(s,1H),7.43-7.37(m,6H),7.28(s,2H),7.18(t,1H),7.12-7.08(m,4H),6.86(d,1H),6.40(dd,1H),6.33(d,1H),6.24(d,1H),5.77(d,1H)。

[1053]

[1054] N-(3-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺 (A245)

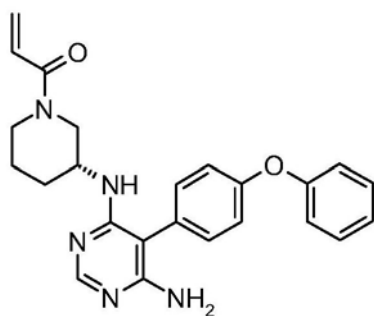
[1055] 采用5-(3-氨基苯基)-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-4-胺,依据方法E合成N-(3-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺(24%得率)。HPLC:94%,RT=4.298min。MS:m/z=425[M+H]⁺,RT=2.16min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.10(s,1H),8.08(s,1H),7.71(s,2H),7.41(t,1H),7.37(t,2H),7.13-6.97(m,8H),6.53(broad s,2H),6.44(dd,1H),6.25(d,1H),5.75(d,1H)。

[1056]

[1057] N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-4-氟苯基)丙烯酰胺 (A246)

[1058] 采用6-(5-氨基-2-氟苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-4-氟苯基)丙烯酰胺(6%得率)。HPLC:99%,RT=4.470min。MS:m/z=443[M+H]⁺,RT=2.38min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.18(s,1H),7.96(s,1H),7.58(d,1H),7.36-7.32(m,5H),7.20(t,1H),7.10(t,1H),7.05-7.03(m,4H),6.51(broad s,2H),6.32(dd,1H),6.18(d,1H),5.70(d,1H)。

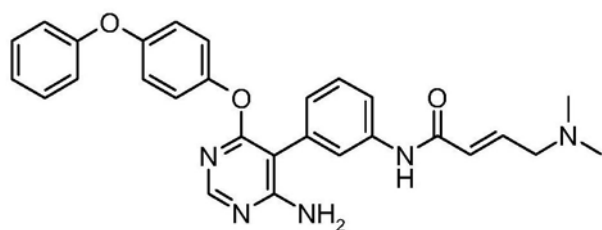
[1059]



[1060] (R)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A247)

[1061] 采用(R)-5-(4-苯氧基苯基)-N4-(哌啶-3-基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法F合成(R)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(42%得率)。HPLC:97%,RT=3.713min。MS:m/z=416[M+H]⁺,RT=1.76min。

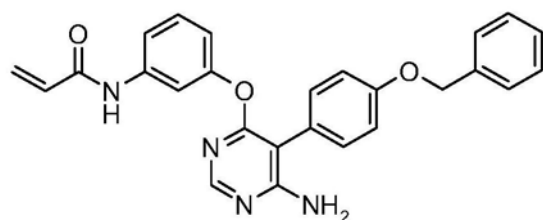
[1062]



[1063] (E)-N-(3-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺 (A248)

[1064] 采用5-(3-氨基苯基)-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-4-胺和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐,依据方法E合成(E)-N-(3-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(26%得率)。HPLC:97%,RT=3.608min。MS:m/z=482[M+H]⁺,RT=3.57min。¹H-NMR(DMSO-d₆),δ10.33(s,1H),9.66(s,1H),8.01(s,1H),7.66-7.64(m,2H),7.38(t,1H),7.32(t,2H),7.11-6.92(m,8H),6.68(m,1H),6.41(m,3H),3.88(m,2H),2.73(s,6H)。

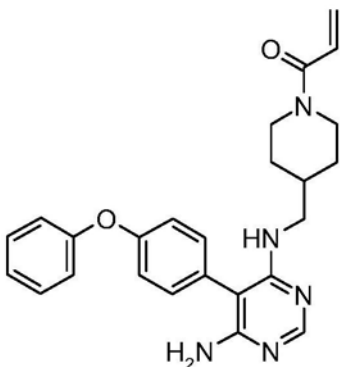
[1065]



[1066] N-(3-((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A249)

[1067] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-(苄基氧基)苯基)嘧啶-4-胺,依据方法E合成N-(3-((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(16%得率)。HPLC:100%,RT=4.251min。MS:m/z=439[M+H]⁺,RT=2.12min。¹H-NMR(DMSO-d₆),δ10.18(s,1H),8.04(d,1H),7.47-7.25(m,10H),7.10(d,2H),6.74(d,1H),6.49(broad s,2H),6.39(dd,1H),6.23(d,1H),5.75(d,1H),5.11(s,2H)。

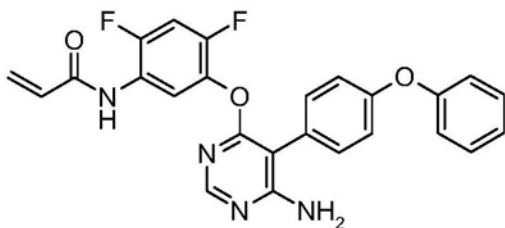
[1068]



[1069] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A250)

[1070] 采用5,6-二氯嘧啶-4-胺、4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯、(4-苯氧基苯基)硼酸和丙烯酰氯,依据流程2(使用方法B/I、方法C、方法D和方法F)合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。HPLC纯度97%,RT=3.665min;MS:m/z=430[M+H]⁺,RT=1.53min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ7.93(s,1H),7.40(t,2H),7.21-7.08(m,8H),6.76(dd,1H),6.04(d,1H),5.61(d,1H),5.43(s,2H),4.34(d,1H),3.98(d,1H),3.12(t,2H),2.95(t,1H),2.56(t,1H),1.81(m,1H),1.59(m,2H),0.92(m,2H)。

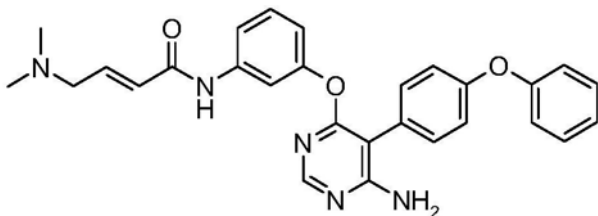
[1071]



[1072] N-(5-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2,4-二氟苯基)丙烯酰胺 (A251)

[1073] 采用6-(5-氨基-2,4-二氟苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成N-(5-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2,4-二氟苯基)丙烯酰胺(10%得率)。HPLC:99%,RT=4.569min。MS:m/z=461[M+H]⁺,RT=2.42min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.02(s,1H),8.01(s,1H),7.87(t,1H),7.48(t,1H),7.42-7.38(m,4H),7.15(t,1H),7.10-7.07(m,4H),6.56(dd,1H),6.55(broad s,2H),6.24(d,1H),5.77(d,1H)。

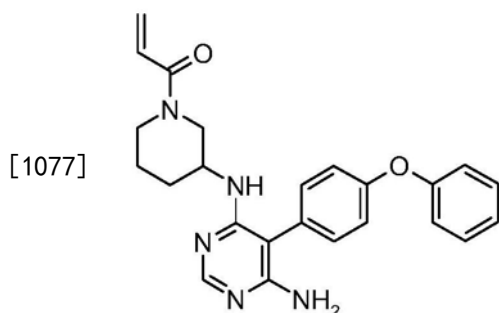
[1074]



[1075] (E)-N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺 (A252)

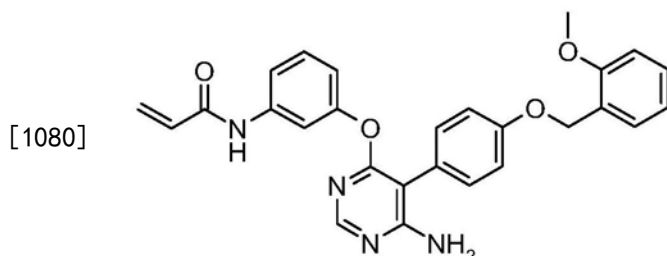
[1076] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐,依据方法E合成(E)-N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(22%得率)。HPLC:98%,RT=3.556min。MS:m/z=482[M+H]⁺,RT=3.53min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.34(s,1H),9.73(s,1H),8.04(s,1H),7.45(s,1H),

7.41-7.36 (m, 5H), 7.29 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.09-7.06 (m, 4H), 6.78 (d, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.50 (broad s, 2H), 6.41 (d, 1H), 3.93-3.92 (m, 2H), 2.78 (s, 6H)。



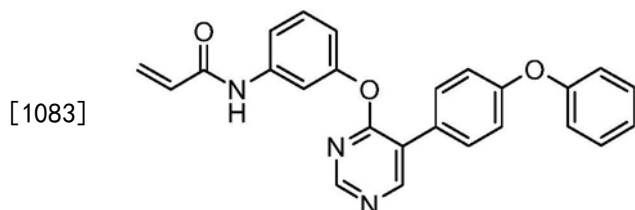
[1078] 1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A253)

[1079] 采用5-(4-苯氧基苯基)-N4-(哌啶-3-基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法F合成1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(27%得率)。HPLC:99%,RT=3.737min。MS:m/z=416[M+H]⁺,RT=1.88min。



[1081] N-(3-((6-氨基-5-(4-((2-甲氧基苄基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A254)

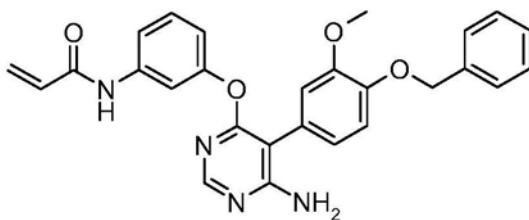
[1082] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-((2-甲氧基苄基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成N-(3-((6-氨基-5-(4-((2-甲氧基苄基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(58%得率)。HPLC:99%,RT=4.290min。MS:m/z=469[M+H]⁺,RT=2.32min。¹H-NMR(DMSO-d₆) 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 6H), 7.13 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.79 (m, 3H), 6.42 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。



[1084] N-(3-((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A255)

[1085] 采用3-((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯胺,依据方法F合成N-(3-((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(86%得率)。HPLC:97%,RT=5.029min。MS:m/z=410[M+H]⁺,RT=2.57min。¹H-NMR(DMSO-d₆) 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.18 (t, 1H), 7.13-7.08 (m, 4H), 6.96 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.76 (d, 1H)。

[1086]



[1087] N-(3-((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A256)

[1088] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-(苄基氧基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成N-(3-((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(53%得率)。HPLC:100%,RT=4.133min。MS:m/z=469[M+H]⁺,RT=2.19min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.13(s,1H),7.99(s,1H),7.41-7.20(m,8H),7.07(d,1H),6.93(s,1H),6.85(d,1H),6.71(d,1H),6.50(broad s,2H),6.34(dd,1H),6.17(d,1H),5.69(d,1H),5.03(s,2H),3.71(s,3H)。

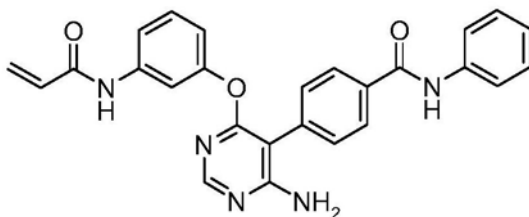
[1089]



[1090] N-(3-((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)-2,3-二氟苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A257)

[1091] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-(苄基氧基)-2,3-二氟苯基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成N-(3-((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)-2,3-二氟苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(37%得率)。HPLC:100%,RT=4.611min。MS:m/z=475[M+H]⁺,RT=2.39min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.14(s,1H),8.02(s,1H),7.43-7.28(m,7H),7.22(t,1H),7.12(quintet,2H),6.68(m,3H),6.34(dd,1H),6.18(d,1H),5.69(d,1H),5.18(s,2H)。

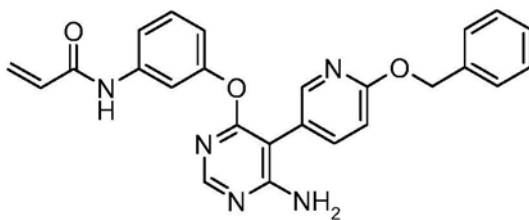
[1092]



[1093] 4-(4-(3-丙烯基酰氨基苯氧基)-6-氨基嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲酰胺 (A258)

[1094] 采用4-(4-氨基-6-(3-氨基苯氧基)嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲酰胺,依据方法F合成4-(4-(3-丙烯基酰氨基苯氧基)-6-氨基嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲酰胺(29%得率)。HPLC:98%,RT=3.775min。MS:m/z=452[M+H]⁺,RT=1.96min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.22(s,1H),10.16(s,1H),8.04(s,1H),7.98(d,2H),7.72(d,2H),7.52(d,2H),7.44(s,1H),7.30-7.22(m,4H),7.04(t,1H),6.73(d,1H),6.63(broad s,2H),6.34(dd,1H),6.18(d,1H),5.70(d,1H)。

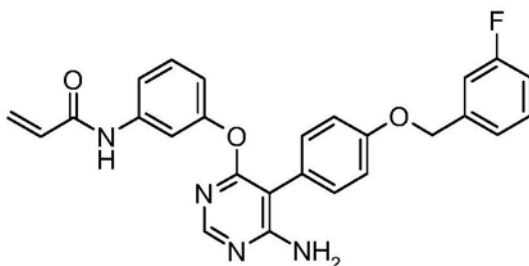
[1095]



[1096] N-(3-((6-氨基-5-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A259)

[1097] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成N-(3-((6-氨基-5-(6-(苄基氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(38%得率)。HPLC:99%,RT=4.138min。MS:m/z=440[M+H]⁺,RT=2.20min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.19(s,1H),8.19(s,1H),8.06(s,1H),7.74(d,1H),7.46-7.26(m,8H),6.97(d,1H),6.77(d,1H),6.69(broad s,2H),6.39(dd,1H),6.23(d,1H),5.74(d,1H),5.36(s,2H)。

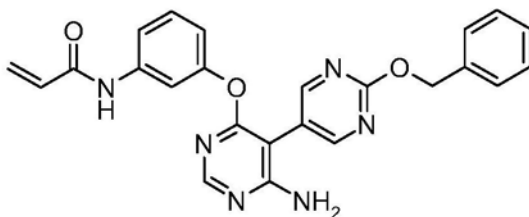
[1098]



[1099] N-(3-((6-氨基-5-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A260)

[1100] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺,依据方法E合成N-(3-((6-氨基-5-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(13%得率)。HPLC:99%,RT=4.334min。MS:m/z=457[M+H]⁺,RT=2.17min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.18(s,1H),8.04(s,1H),7.46-7.41(m,2H),7.36-7.25(m,6H),7.15(t,1H),7.10(d,2H),6.75(d,1H),6.50(broad s,2H),6.39(dd,1H),6.23(d,1H),5.74(d,1H),5.14(s,2H)。

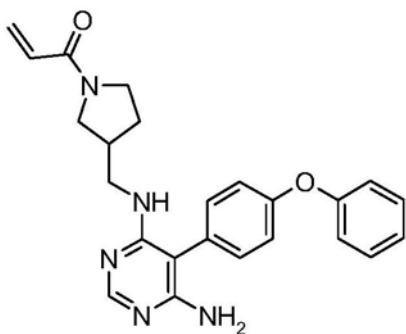
[1101]



[1102] N-(3-((6-氨基-2'-(苄基氧基)-[5,5'-联嘧啶]-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A261)

[1103] 采用6-(3-氨基苯氧基)-2'-(苄基氧基)-[5,5'-联嘧啶]-4-胺,依据方法F合成N-(3-((6-氨基-2'-(苄基氧基)-[5,5'-联嘧啶]-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(46%得率)。HPLC:99%,RT=3.953min。MS:m/z=441[M+H]⁺,RT=2.04min。¹H-NMR(DMSO-d₆) 1H),8.64(s,2H),8.08(s,1H),7.48-7.26(m,8H),6.88(broad s,2H),6.79(d,1H),6.39(dd,1H),6.23(d,1H),5.74(d,1H),5.42(s,2H)。

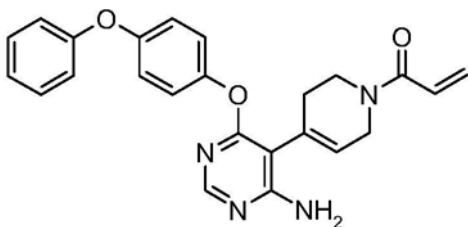
[1104]



[1105] 1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A262)

[1106] 采用5-(4-苯氧基苯基)-N4-(吡咯烷-3-基甲基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法F合成1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(26%得率)。HPLC:97%,RT=3.570min。MS:m/z=416[M+H]⁺,RT=1.77min。

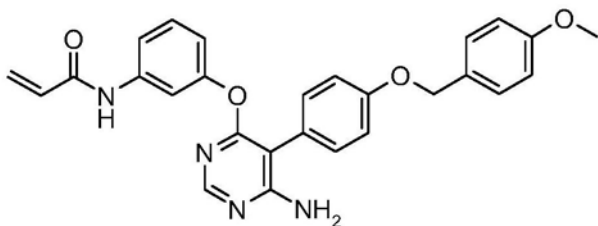
[1107]



[1108] 1-(4-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮 (A263)

[1109] 采用6-(4-苯氧基苯氧基)-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成1-(4-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(41%得率)。HPLC:91%,RT=3.997min。MS:m/z=415[M+H]⁺,RT=2.00min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ7.94(s,1H),7.33(t,2H),7.08-6.93(m,7H),6.82-6.68(m,3H),6.07(dd,1H),5.73(d,1H),5.63(t,1H),4.15(s,1H),4.07(s,1H),3.71(m,2H),2.25(m,2H)。

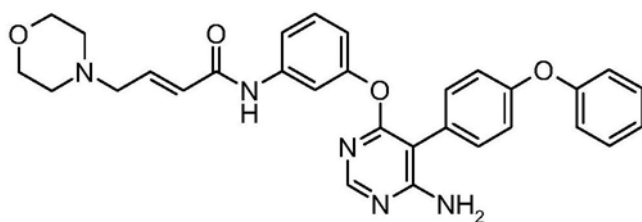
[1110]



[1111] N-(3-((6-氨基-5-(4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A264)

[1112] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成N-(3-((6-氨基-5-(4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(35%得率)。HPLC:98%,RT=4.188min。MS:m/z=469[M+H]⁺,RT=2.25min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.21(s,1H),8.07(s,1H),7.47(s,1H),7.42-7.28(m,6H),7.12(d,2H),6.97(d,2H),6.78(d,1H),6.50(broad s,2H),6.42(dd,1H),6.26(d,1H),5.77(d,1H),5.05(s,2H),3.77(s,,3H)。

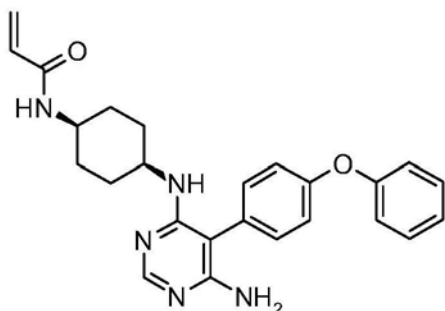
[1113]



[1114] (E)-N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-4-吗啉代丁-2-烯酰胺 (A265)

[1115] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺和(E)-4-吗啉代丁-2-烯酸,依据方法E合成(E)-N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-4-吗啉代丁-2-烯酰胺(19%得率)。HPLC:100%,RT=3.605min。MS:m/z=524[M+H]⁺,RT=3.59min。

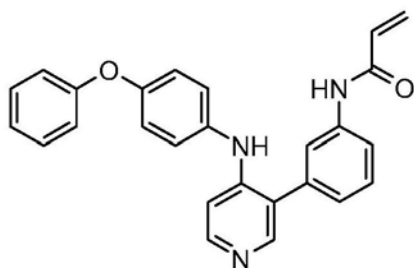
[1116]



[1117] N-((1s,4s)-4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺 (A266)

[1118] 采用N4-((1s,4s)-4-氨基环己基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法F合成N-((1s,4s)-4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺(20%得率)。HPLC:100%,RT=3.712min。MS:m/z=430[M+H]⁺,RT=1.80min。

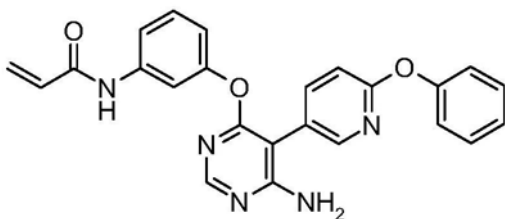
[1119]



[1120] N-(3-(4-((4-苯氧基苯基)氨基)吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺 (A267)

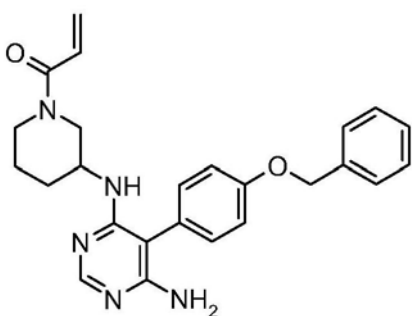
[1121] 采用3-(3-氨基苯基)-N-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-胺,依据方法E合成N-(3-(4-((4-苯氧基苯基)氨基)吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺(13%得率)。HPLC:97%,RT=4.075min。MS:m/z=408[M+H]⁺,RT=2.04min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.32(s,1H),9.31(s,1H),8.27(s,1H),8.23(d,1H),7.89(s,1H),7.77(d,1H),7.50(t,1H),7.41(t,2H),7.30(d,2H),7.24(d,1H),7.16(t,1H),7.05(dd,4H),6.98(d,1H),6.45(dd,1H),6.27(d,1H),5.77(d,1H)。

[1122]

[1123] N-(3-((6-氨基-5-(6-苯氧基吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氧基) 苯基) 丙烯酰胺 (A268)

[1124] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(6-苯氧基吡啶-3-基) 嘧啶-4-胺, 依据方法F合成N-(3-((6-氨基-5-(6-苯氧基吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氧基) 苯基) 丙烯酰胺 (70%得率)。HPLC: 97%, RT=3.880min。MS: m/z=426 [M+H]⁺, RT=2.03min。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.85 (broad s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H)。

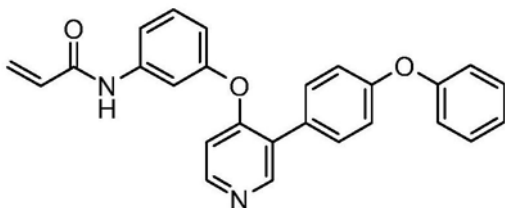
[1125]



[1126] 1-(3-((6-氨基-5-(4-(苄基氧基) 苯基) 嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮 (A269)

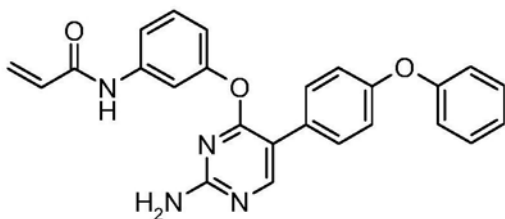
[1127] 采用5-(4-(苄基氧基) 苯基)-N4-(哌啶-3-基) 嘧啶-4,6-二胺, 依据方法F合成1-(3-((6-氨基-5-(4-(苄基氧基) 苯基) 嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮 (26%得率)。HPLC: 100%, RT=3.701min。MS: m/z=430 [M+H]⁺, RT=1.63min。

[1128]

[1129] N-(3-((3-(4-苯氧基苯基) 吡啶-4-基) 氧基) 苯基) 丙烯酰胺 (A270)

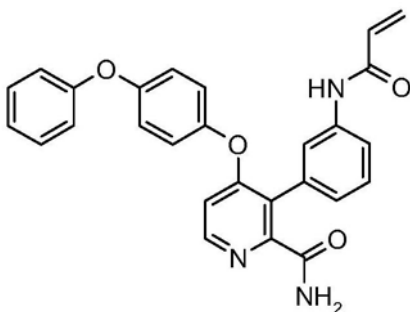
[1130] 采用3-((3-(4-苯氧基苯基) 吡啶-4-基) 氧基) 苯胺, 依据方法E合成N-(3-((3-(4-苯氧基苯基) 吡啶-4-基) 氧基) 苯基) 丙烯酰胺 (36%得率)。HPLC: 96%, RT=4.161min。MS: m/z=409 [M+H]⁺, RT=4.15min。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.72-7.70 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.18 (t, 1H), 7.10 (dd, 4H), 7.03 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.77 (d, 1H)。

[1131]

[1132] N-(3-((2-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A271)

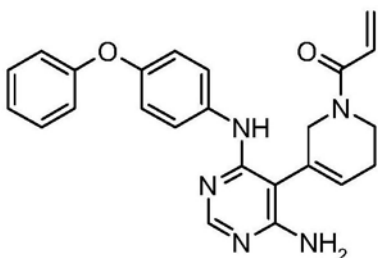
[1133] 采用4-(3-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-2-胺,依据方法E合成N-(3-((2-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(11%得率)。HPLC:99%,RT=4.256min。MS:m/z=425[M+H]⁺,RT=2.16min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.27(s,1H),8.28(s,1H),7.62-7.60(m,3H),7.45-7.35(m,4H),7.20(broad s,2H),7.15(t,1H),7.05(t,4H),6.96(d,1H),6.41(dd,1H),6.25(d,1H),5.76(d,1H)。

[1134]

[1135] 3-(3-丙烯基酰氨基苯基)-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶甲酰胺 (A272)

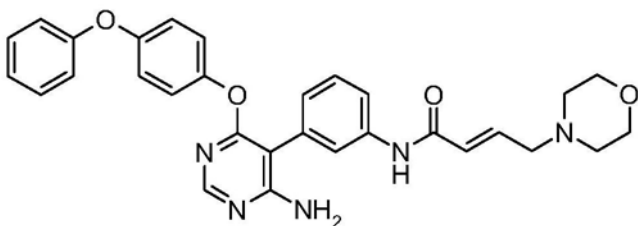
[1136] 采用3-(3-氨基苯基)-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶甲酰胺,依据方法E合成3-(3-丙烯基酰氨基苯基)-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶甲酰胺(29%得率)。HPLC:98%,RT=4.218min。MS:m/z=452[M+H]⁺,RT=2.15min。

[1137]

[1138] 1-(3-(4-氨基-6-((4-苯氧基苯基)氨基)嘧啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮 (A273)

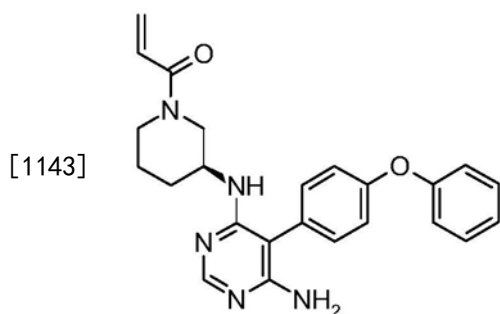
[1139] 采用(4-苯氧基苯基)-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法E合成1-(3-(4-氨基-6-((4-苯氧基苯基)氨基)嘧啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(20%得率)。HPLC:97%,RT=3.813min。MS:m/z=414[M+H]⁺,RT=1.94min。

[1140]

[1141] (E)-N-(3-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)-4-吗啉代丁-2-烯酰

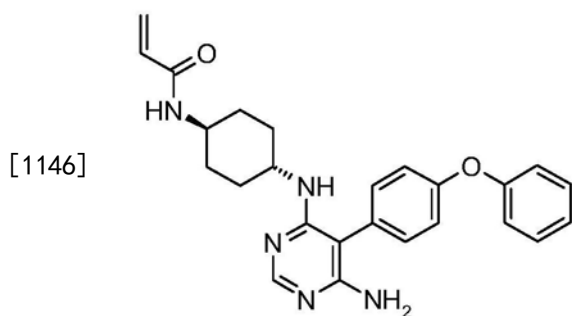
胺 (A274)

[1142] 采用5-(3-氨基苯基)-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-4-胺和(E)-4-吗啉代丁-2-烯酸,依据方法E合成(E)-N-(3-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)-4-吗啉代丁-2-烯酰胺(15%得率)。HPLC:100%,RT=3.662min。MS:m/z=524[M+H]⁺,RT=3.66min。



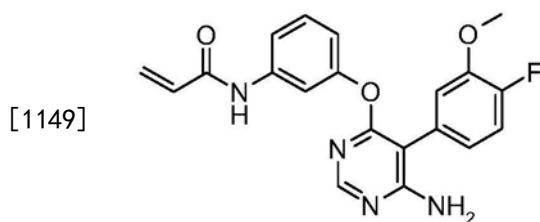
[1144] (S)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A275)

[1145] 采用(S)-5-(4-苯氧基苯基)-N4-(哌啶-3-基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法F合成(S)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(42%得率)。HPLC:99%,RT=3.701min。MS:m/z=416[M+H]⁺,RT=1.75min。



[1147] N-((1r,4r)-4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺 (A276)

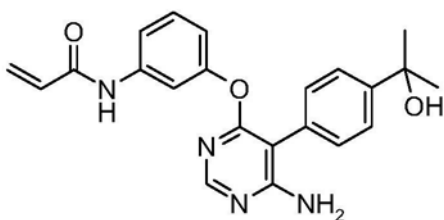
[1148] 采用N4-((1r,4r)-4-氨基环己基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法F合成N-((1r,4r)-4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)环己基)丙烯酰胺(13%得率)。HPLC:100%,RT=3.690min。MS:m/z=430[M+H]⁺,RT=1.58min。



[1150] N-(3-((6-氨基-5-(4-氟-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A277)

[1151] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-氟-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-胺,依据方法E合成N-(3-((6-氨基-5-(4-氟-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(13%得率)。HPLC:97%,RT=3.519min。MS:m/z=381[M+H]⁺,RT=1.77min。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ10.19(s,1H),8.06(s,1H),7.47(s,1H),7.35(d,1H),7.29-7.25(m,2H),7.17(d,1H),6.94(m,1H),6.77(d,1H),6.61(broad s,2H),6.39(dd,1H),6.23(d,1H),5.74(d,1H),3.83(s,3H)。

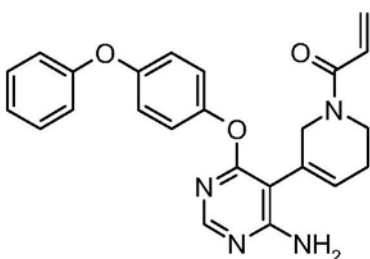
[1152]



[1153] N-(3-((6-氨基-5-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A278)

[1154] 采用2-(4-(4-氨基-6-(3-氨基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)丙-2-醇,依据方法E合成N-(3-((6-氨基-5-(4-(2-羟基丙-2-基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(22%得率)。HPLC:97%,RT=3.038min。MS:m/z=391[M+H]⁺,RT=1.53min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.19(s,1H),8.06(s,1H),7.55(d,2H),7.45(s,1H),7.36-7.33(m,3H),7.27(t,1H),6.75(d,1H),6.50(broad s,2H),6.39(dd,1H),6.23(d,1H),5.74(d,1H),1.44(s,6H)。

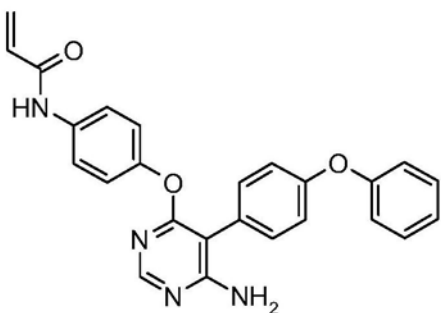
[1155]



[1156] 1-(3-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮 (A279)

[1157] 采用6-(4-苯氧基苯氧基)-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)嘧啶-4-胺,依据方法E合成1-(3-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(17%得率)。HPLC:100%,RT=4.065min。MS:m/z=415[M+H]⁺,RT=2.07min。¹H-NMR(DMSO-D₆) δ8.00(s,1H),7.38(t,2H),7.14-7.08(m,3H),7.00(d,4H),6.88-6.70(m,3H),6.09(dd,1H),5.90(m,1H),5.68(d,0.5H),5.58(d,0.5H),8.16(d,2H),3.73(dt,2H),2.25(d,2H)。

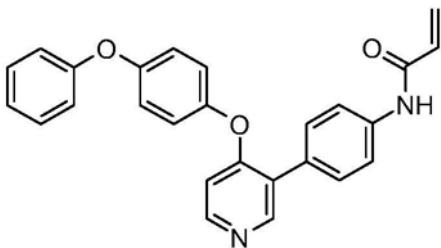
[1158]



[1159] N-(4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A280)

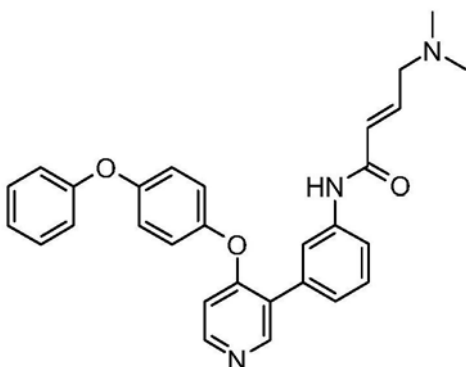
[1160] 采用6-(4-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺,依据方法E合成N-(4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(23%得率)。HPLC:97%,RT=4.191min。MS:m/z=425[M+H]⁺,RT=4.12min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.14(s,1H),8.04(s,1H),7.62(d,2H),7.42-7.38(m,4H),7.15(t,1H),7.08(t,4H),7.02(d,2H),6.54(broad s,2H),6.41(dd,1H),6.24(d,1H),5.74(d,1H)。

[1161]

[1162] N-(4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺 (A281)

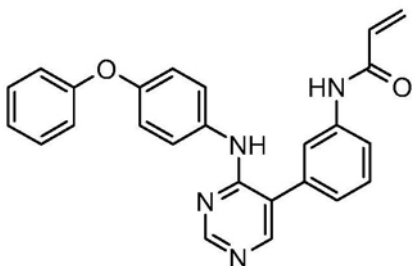
[1163] 采用4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺,依据方法G合成N-(4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丙烯酰胺(17%得率)。HPLC:100%,RT=4.216min。MS:m/z=409[M+H]⁺,RT=3.29min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ9.89(s,1H),9.01(s,1H),8.85(d,1H),8.30(d,2H),8.10(d,2H),7.84(t,2H),7.64(d,2H),7.58(t,1H),7.55(d,2H),7.48(d,2H),7.25(d,1H),6.92(dd,1H),6.82(d,1H),6.17(d,1H)。

[1164]

[1165] (E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-烯酰胺 (A282)

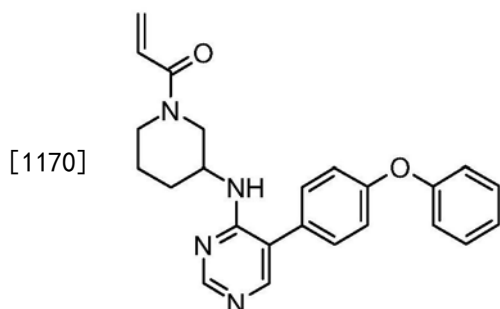
[1166] 采用3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸,依据方法E合成(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-烯酰胺(35%得率)。HPLC:99%,RT=3.399min。MS:m/z=466[M+H]⁺,RT=3.37min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.52(s,1H),8.70(s,1H),8.56(d,1H),8.04(s,1H),7.74(d,1H),7.48(t,1H),7.43-7.38(m,3H),7.29-7.26(d,2H),7.17-7.12(m,3H),7.05-6.99(m,3H),6.74(m,1H),6.48(d,1H),3.94(d,2H),2.79(s,6H)。

[1167]

[1168] N-(3-(4-((4-苯氧基苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺 (A283)

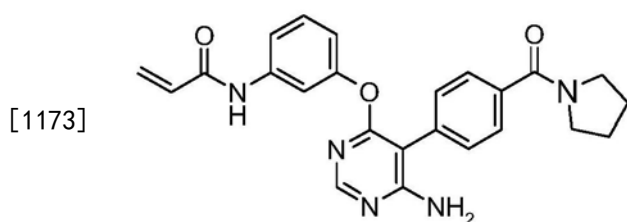
[1169] 采用3-((3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯胺,依据方法E合成N-(3-(4-((4-苯氧基苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺(19%得率)。HPLC:98%,RT=3.938min。MS:m/z=409[M+H]⁺,RT=1.93min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.31(s,1H),9.45(s,1H),8.73(s,1H),8.29(s,1H),7.87(s,1H),7.80(d,1H),7.51-7.49(m,3H),7.38(t,2H),7.25(d,1H),7.13

(t, 1H), 7.01-6.99 (m, 4H), 6.45 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.77 (d, 1H)。



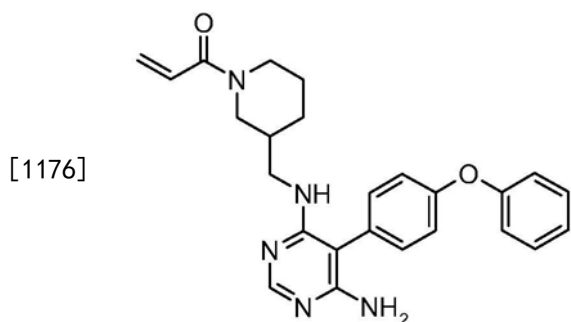
[1171] 1-(3-((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A284)

[1172] 采用5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-3-基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成1-(3-((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(19%得率)。HPLC:98%,RT=3.632min。MS:m/z=401[M+H]⁺,RT=1.52min。



[1174] N-(3-((6-氨基-5-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A285)

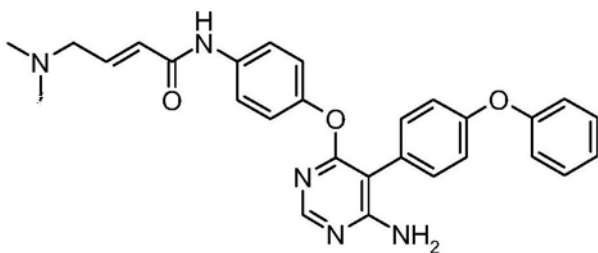
[1175] 采用(4-(4-氨基-6-(3-氨基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮,依据方法F合成N-(3-((6-氨基-5-(4-(吡咯烷-1-羰基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(86%得率)。HPLC:99%,RT=3.121min。MS:m/z=430[M+H]⁺,RT=1.62min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.15(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.53(d, 2H), 7.43-7.39(m, 3H), 7.30(d, 1H), 7.22(t, 1H), 6.72(d, 1H), 6.60(broad s, 2H), 6.34(dd, 1H), 6.18(d, 1H), 5.69(d, 1H), 3.42-3.37(m, 4H), 1.77(doublet of quintet, 4H)。



[1177] 1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A286)

[1178] 采用5-(4-苯氧基苯基)-N4-(哌啶-3-基甲基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法F合成1-(3-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(40%得率)。HPLC:99%,RT=3.733min。MS:m/z=430[M+H]⁺,RT=1.72min。

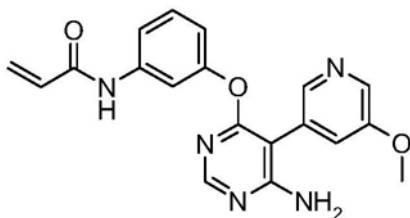
[1188]



[1189] (E)-N-(4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺 (A290)

[1190] 采用6-(4-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸,依据方法E合成(E)-N-(4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(29%得率)。HPLC:99%,RT=3.448min。MS:m/z=482[M+H]⁺,RT=3.40min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.30(s,1H),8.02(s,1H),7.62(d,2H),7.43-7.38(m,4H),7.15(tt,1H),7.10-7.01(m,6H),6.73(m,1H),6.49(broad s,2H),6.44(d,1H),3.93(m,2H),2.80(s,6H)。

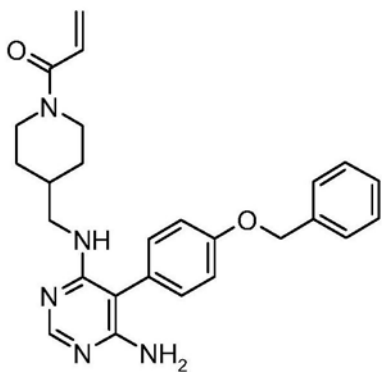
[1191]



[1192] N-(3-((6-氨基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A291)

[1193] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-胺,依据方法E合成N-(3-((6-氨基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(13%得率)。HPLC:99%,RT=2.429min。MS:m/z=364[M+H]⁺,RT=1.17min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.15(s,1H),8.32(s,1H),8.26(s,1H),8.04(s,1H),7.60(s,1H),7.45(s,1H),7.39(d,1H),7.23(t,1H),6.74(m,3H),6.34(dd,1H),6.18(d,1H),5.69(d,1H),3.83(s,3H)。

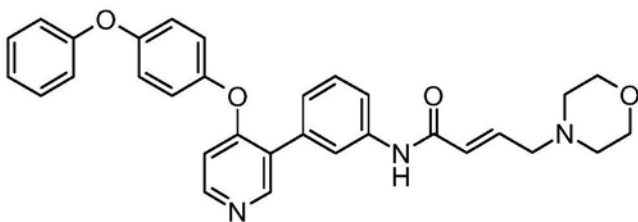
[1194]



[1195] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A292)

[1196] 采用5-(4-(苄基氧基)苯基)-N4-(哌啶-4-基甲基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法F合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(36%得率)。HPLC:100%,RT=3.678min。MS:m/z=444[M+H]⁺,RT=1.65min。

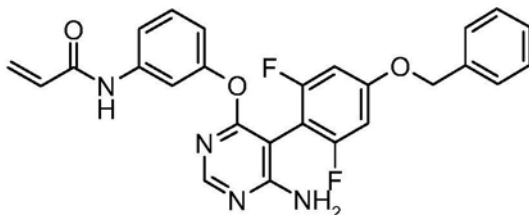
[1197]



[1198] (E)-4-吗啉代-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-烯酰胺 (A293)

[1199] 采用3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺和(E)-4-吗啉代丁-2-烯酸,依据方法E合成(E)-4-吗啉代-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-烯酰胺(34%得率)。HPLC:100%,RT=3.493min。MS:m/z=508[M+H]⁺,RT=2.27min。

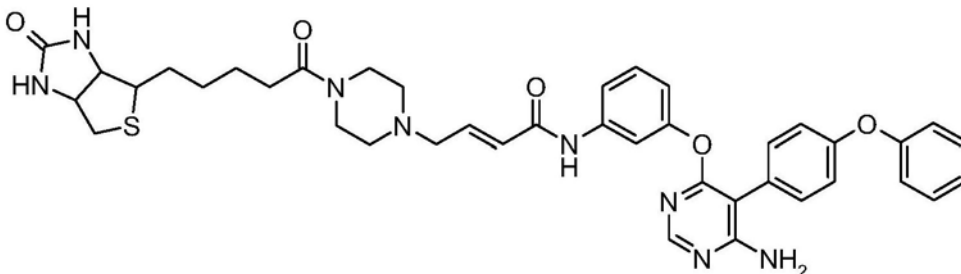
[1200]



[1201] N-(3-((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A294)

[1202] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-(苄基氧基)-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成N-(3-((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(14%得率)。HPLC:99%,RT=4.662min。MS:m/z=475[M+H]⁺,RT=2.40min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.19(s,1H),8.08(s,1H),7.47-7.33(m,7H),7.28(t,1H),6.92(d,2H),6.81(broad s,2H),6.70(d,1H),6.39(dd,1H),6.23(d,1H),5.74(d,1H),5.14(s,2H)。

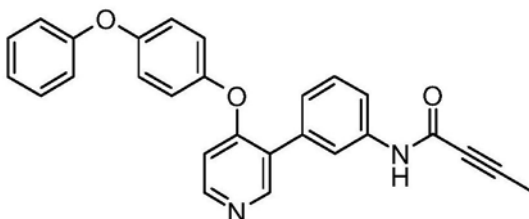
[1203]



[1204] (E)-N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-4-(4-(5-((4S)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰基)哌嗪-1-基)丁-2-烯酰胺 (A295)

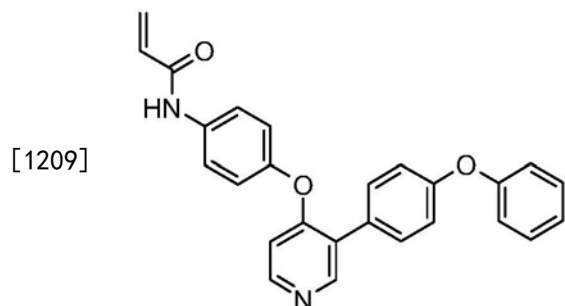
[1205] 采用(E)-N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-4-(哌嗪-1-基)丁-2-烯酰胺和5-((4S)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酸全氟苯酯,依据方法F合成(E)-N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-4-(4-(5-((4S)-2-氧代六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰基)哌嗪-1-基)丁-2-烯酰胺(45%得率)。HPLC:100%,RT=3.635min。MS:m/z=750[M+H]⁺,RT=1.84min。

[1206]



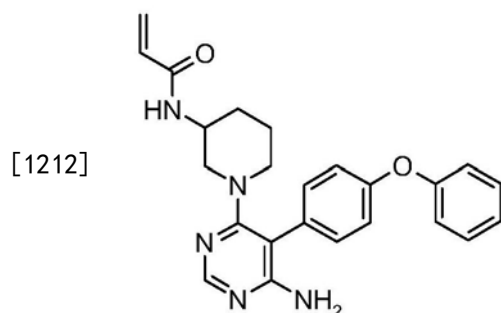
[1207] N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺 (A296)

[1208] 采用3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺和丁-2-炔酸,依据方法E合成N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-炔酰胺(63%得率)。HPLC:100%,RT=4.097min。MS:m/z=421[M+H]⁺,RT=4.22min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.75(s,1H),8.71(s,1H),8.56(d,1H),7.97(s,1H),7.66(d,1H),7.46(t,1H),7.42-7.39(m,3H),7.28(d,2H),7.17-7.13(m,3H),7.05-7.02(m,3H),2.04(s,3H)。



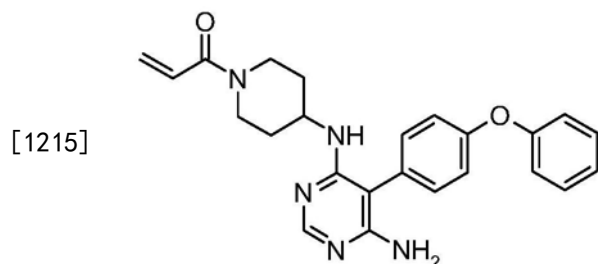
[1210] N-(4-((3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A297)

[1211] 采用3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺和丁-2-炔酸,依据方法E合成N-(4-((3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(41%得率)。HPLC:87%,RT=4.063min。MS:m/z=409[M+H]⁺,RT=4.05min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.16(s,1H),8.48(s,1H),8.33(d,1H),7.68(d,2H),7.60(d,2H),7.35(t,2H),7.12-7.08(m,3H),7.03-7.00(m,4H),6.67(d,1H),6.37(dd,1H),6.20(d,1H),5.70(d,1H)。



[1213] N-(1-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)丙烯酰胺 (A298)

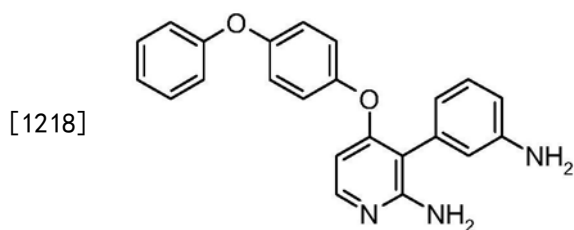
[1214] 采用6-(3-氨基哌啶-1-基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成N-(1-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)丙烯酰胺(14%得率)。HPLC:99%,RT=3.670min。MS:m/z=416[M+H]⁺,RT=1.55min。



[1216] 1-(4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A299)

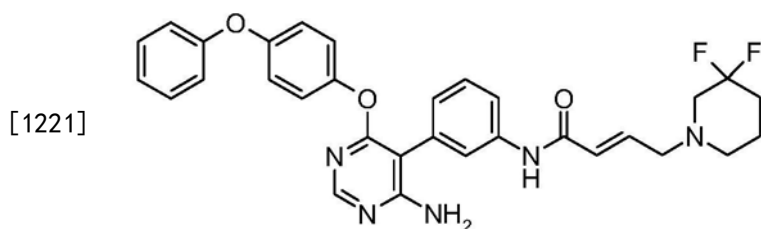
[1217] 采用5-(4-苯氧基苯基)-N4-(哌啶-4-基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法F合成1-(4-

((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(52%得率)。HPLC:98%,RT=3.574min.MS:m/z=416[M+H]⁺,RT=1.74min.



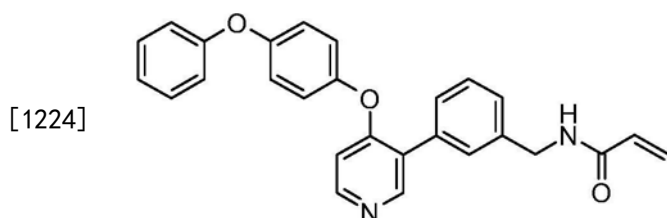
[1219] 3-(3-氨基苯基)-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-2-胺(A300)

[1220] 采用3-碘-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-2-胺,依据方法C合成3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺(37%得率)。HPLC:98%,RT=3.369min.MS:m/z=370[M+H]⁺,RT=3.37min.¹H-NMR(DMSO-d₆)δ7.88(d,1H),7.34(t,2H),7.28(s,2H),7.19(t,1H),7.13-7.08(m,3H),7.03(d,2H),6.97(d,2H),6.73(d,1H),6.67-6.65(m,2H),6.29(d,1H)。



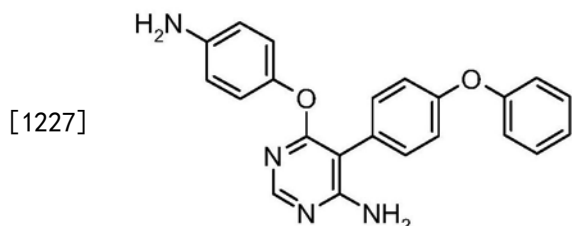
[1222] (E)-N-(3-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)丁-2-烯酰胺(A301)

[1223] 采用5-(3-氨基苯基)-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-4-胺和(E)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)丁-2-烯酸,依据方法E合成(E)-N-(3-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)丁-2-烯酰胺(48%得率)。HPLC:97%,RT=3.809min.MS:m/z=558[M+H]⁺,RT=1.92min。



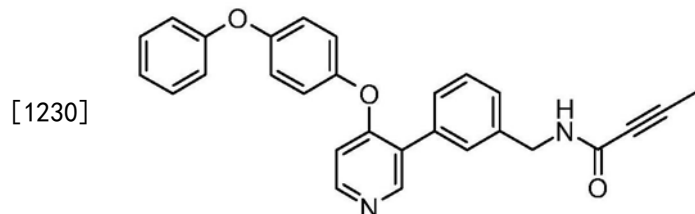
[1225] N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙烯酰胺(A302)

[1226] 采用(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)甲胺、三乙基胺和四氢呋喃,依据方法G合成N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙烯酰胺(6%得率)。HPLC:96%,RT=4.127min.MS:m/z=423[M+H]⁺,RT=3.22min.¹H-NMR(DMSO-d₆)δ9.14(s,1H),9.02(d,1H),8.23(s,1H),8.16(s,1H),8.09(d,1H),7.93(t,1H),7.87-7.84(m,3H),7.73(d,2H),7.62-7.58(m,3H),7.51-7.50(m,3H),6.77(dd,1H),6.67(d,1H),6.03(d,1H),5.02(d,2H)。



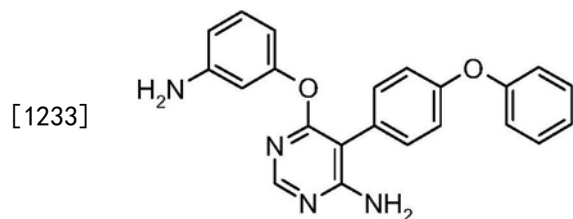
[1228] 6-(4-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺 (A303)

[1229] 采用6-(4-氨基苯氧基)-5-溴嘧啶-4-胺,依据方法C合成6-(4-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺 (78%得率)。HPLC:98%,RT=3.259min。MS:m/z=371 [M+H]⁺,RT=3.24min。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ8.05 (s,1H),7.43-7.38 (m,5H),7.21 (d,2H),7.17-7.06 (m,8H),6.64 (broad s,2H)。



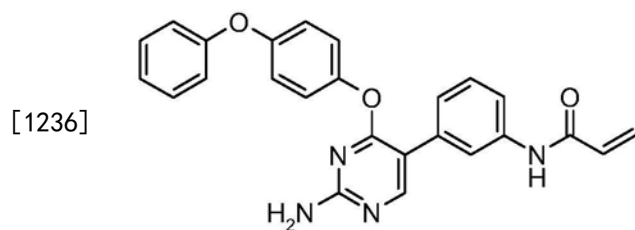
[1231] N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丁-2-炔酰胺 (A304)

[1232] 采用(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)甲胺和丁-2-炔酸,依据方法E合成N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丁-2-炔酰胺 (64%得率)。HPLC:98%,RT=4.069min。MS:m/z=435 [M+H]⁺,RT=4.07min。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ9.01 (t,1H),8.51 (s,1H),8.42 (d,1H),7.54-7.50 (m,2H),7.43-7.37 (m,3H),7.27 (d,1H),7.22-7.18 (m,2H),7.13 (tt,1H),7.10-7.07 (m,2H),7.04-7.01 (m,2H),6.79 (d,1H),4.33 (d,2H),1.93 (s,3H)。



[1234] 6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺 (A305)

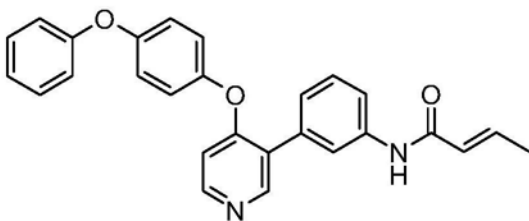
[1235] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-溴嘧啶-4-胺,依据方法C合成6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺 (74%得率)。HPLC:99%,RT=3.417min。MS:m/z=371 [M+H]⁺,RT=3.42min。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ8.09 (s,1H),7.42-7.38 (m,4H),7.20 (t,1H),7.15 (t,1H),7.09-7.06 (m,4H),6.75 (d,1H),6.64-6.63 (m,2H)。



[1237] N-(3-(2-氨基-4-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苄基)丙烯酰胺 (A306)

[1238] 采用5-(3-氨基苯基)-4-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-2-胺,依据方法E合成N-(3-(2-氨基-4-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苄基)丙烯酰胺 (27%得率)。HPLC:96%,RT=4.208min。MS:m/z=425 [M+H]⁺,RT=2.13min。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ10.22 (s,1H),8.27 (s,1H),7.93 (s,1H),7.66 (d,1H),7.42-7.02 (m,13H),6.44 (dd,1H),6.25 (d,1H),5.75 (d,1H)。

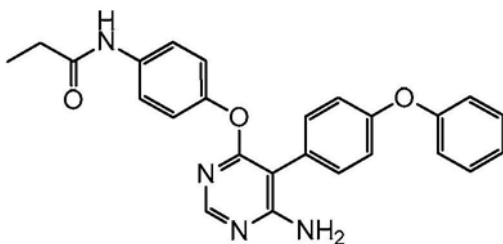
[1239]



[1240] (E)-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-烯酰胺 (A307)

[1241] 采用3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺和(E)-丁-2-烯酸,依据方法E合成(E)-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-烯酰胺(56%得率)。HPLC:98%,RT=4.292min。MS:m/z=423[M+H]⁺,RT=4.28min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ9.91(s,1H),8.52(s,1H),8.43(d,1H),7.92(s,1H),7.68(d,1H),7.40-7.37(m,3H),7.30(d,1H),7.18-7.12(m,3H),7.08(d,2H),7.02(d,2H),6.83-6.76(m,2H),6.14(d,1H),1.86(d,3H)。

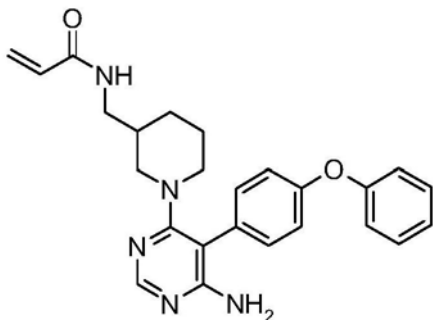
[1242]



[1243] N-(4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺 (A308)

[1244] 采用6-(4-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺,依据方法E合成N-(4-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺(51%得率)。HPLC:96%,RT=4.165min。MS:m/z=427[M+H]⁺,RT=4.11min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ9.78(s,1H),7.94(s,1H),7.48(d,2H),7.36-7.32(m,4H),7.09(t,1H),7.02(t,4H),6.91(d,2H),6.39(broad s,2H),2.24(q,2H),1.01(t,3H)。

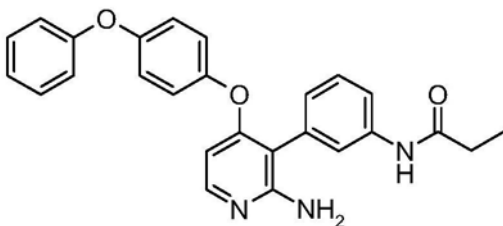
[1245]



[1246] N-((1-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)甲基)丙烯酰胺 (A309)

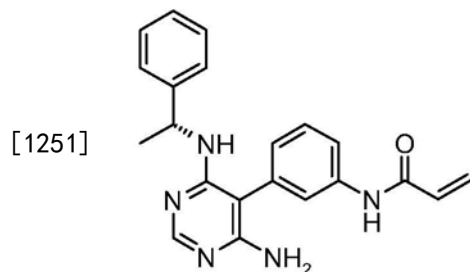
[1247] 采用6-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成N-((1-(6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)甲基)丙烯酰胺(43%得率)。HPLC:100%,RT=3.716min。MS:m/z=430[M+H]⁺,RT=1.53min。

[1248]



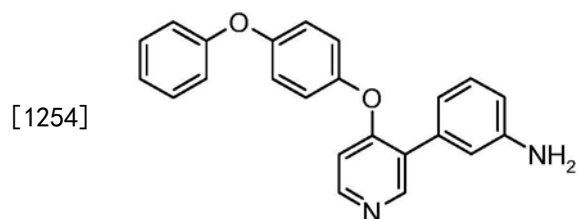
[1249] N-(3-(2-氨基-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丙酰胺 (A310)

[1250] 采用3-碘-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-2-胺和N-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酰胺,依据方法C合成N-(3-(2-氨基-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丙酰胺(49%得率)。HPLC:98%,RT=4.186min。MS:m/z=426[M+H]⁺,RT=4.18min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.01(s,1H),7.94(d,1H),7.73(s,1H),7.63(d,1H),7.44(t,1H),7.39(t,2H),7.24(s,2H),7.16-7.01(m,8H),6.35(d,1H),2.32(q,2H),1.07(t,3H)。



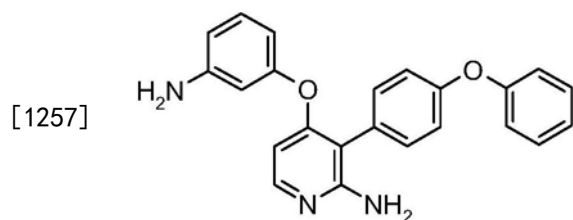
[1252] (R)-N-(3-(4-氨基-6-((1-苯基乙基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺 (A311)

[1253] 采用(R)-5-(3-氨基苯基)-N4-(1-苯基乙基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法F合成(R)-N-(3-(4-氨基-6-((1-苯基乙基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺(16%得率)。HPLC:100%,RT=3.515min。MS:m/z=360[M+H]⁺,RT=1.73min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.33(s,1H),8.28(s,1H),7.82(s,1H),7.64(d,1H),7.52(t,1H),7.29-6.85(m,9H),6.47(dd,1H),6.27(d,1H),5.77(d,1H),5.40(s,1H),1.39(d,3H)。



[1255] 3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺 (A312)

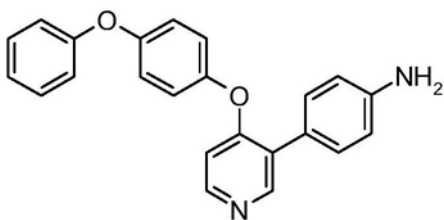
[1256] 采用3-溴-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶,依据方法C合成3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺(55%得率)。HPLC:100%,RT=3.396min。MS:m/z=355[M+H]⁺,RT=2.88min。



[1258] 4-(3-氨基苯氧基)-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-2-胺 (A313)

[1259] 采用4-(3-氨基苯氧基)-3-碘吡啶-2-胺,依据方法C合成4-(3-氨基苯氧基)-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-2-胺(84%得率)。HPLC:98%,RT=3.490min。MS:m/z=370[M+H]⁺,RT=3.44min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ8.00(d,1H),7.45-7.41(m,6H),7.18(t,1H),7.13-7.07(m,5H),6.51(d,1H),6.32-6.26(m,3H)。

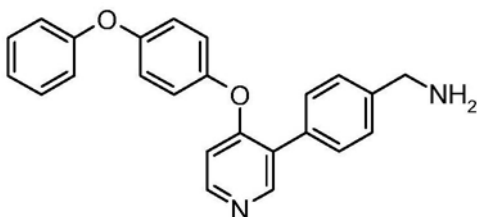
[1260]



[1261] 4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺 (A314)

[1262] 采用3-溴-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶,依据方法C合成4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺(74%得率)。HPLC:100%,RT=3.456min。MS:m/z=355[M+H]⁺,RT=2.75min。

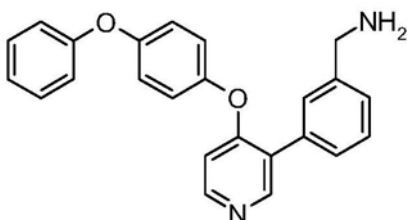
[1263]



[1264] (4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)甲胺 (A315)

[1265] 采用3-溴-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶,依据方法C合成(4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)甲胺(62%得率)。HPLC:95%,RT=3.286min。MS:m/z=369[M+H]⁺,RT=2.19min。

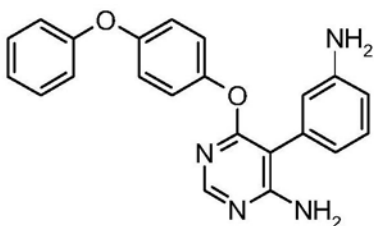
[1266]



[1267] (3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)甲胺 (A316)

[1268] 采用3-溴-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶,依据方法C合成3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)甲胺(71%得率)。HPLC:95%,RT=3.376min。MS:m/z=369[M+H]⁺,RT=2.29min。

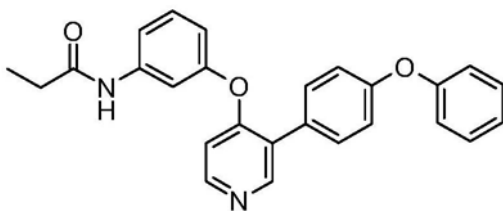
[1269]



[1270] 5-(3-氨基苯基)-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-4-胺 (A317)

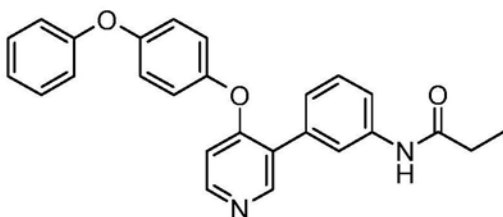
[1271] 采用5-溴-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-4-胺,依据方法C合成5-(3-氨基苯基)-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-4-胺(76%得率)。HPLC:97%,RT=3.433min。MS:m/z=371[M+H]⁺,RT=3.48min。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ8.01(s,1H),7.34-7.26(m,3H),7.06(t,1H),7.01-6.87(m,9H),6.41(broad s,2H)。

[1272]

[1273] N-(3-((3-(4-benzyloxyphenyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamide (A318)

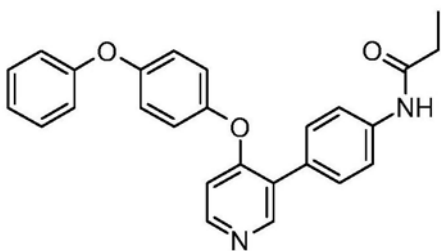
[1274] 采用3-((3-(4-benzyloxyphenyl)pyridin-4-yl)oxy)phenylamine, 依据方法E合成N-(3-((3-(4-benzyloxyphenyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamide (100%得率)。HPLC:96%, RT=4.161min。MS:m/z=409 [M+H]⁺, RT=4.15min。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ10.37 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.72-7.70 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 4H), 7.18 (t, 1H), 7.13-7.07 (m, 4H), 7.03 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.77 (d, 1H)。

[1275]

[1276] N-(3-(4-(4-benzyloxyphenyl)pyridin-3-yl)phenyl)propanamide (A319)

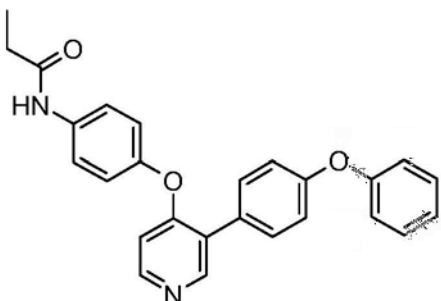
[1277] 采用3-(4-(4-benzyloxyphenyl)pyridin-3-yl)phenylamine和吡啶而非N,N-二乙基乙胺、1-甲基吡咯烷-2-酮、二氯甲烷, 依据方法G合成N-(3-(4-(4-benzyloxyphenyl)pyridin-3-yl)phenyl)propanamide (65%得率)。HPLC:92%, RT=4.234min。MS:m/z=411 [M+H]⁺, RT=3.35min。

[1278]

[1279] N-(4-(4-(4-benzyloxyphenyl)pyridin-3-yl)phenyl)propanamide (A320)

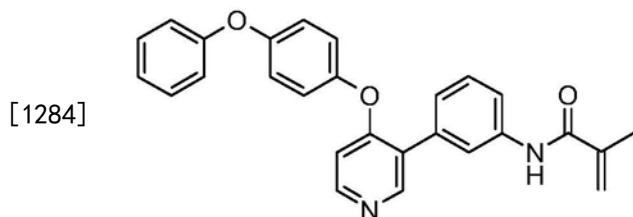
[1280] 采用4-(4-(4-benzyloxyphenyl)pyridin-3-yl)phenylamine和吡啶而非N,N-二乙基乙胺、1-甲基吡咯烷-2-酮、二氯甲烷, 依据方法G合成N-(4-(4-(4-benzyloxyphenyl)pyridin-3-yl)phenyl)propanamide (77%得率)。HPLC:98%, RT=4.157min。MS:m/z=411 [M+H]⁺, RT=3.39min。

[1281]

[1282] N-(4-((3-(4-benzyloxyphenyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamide (A321)

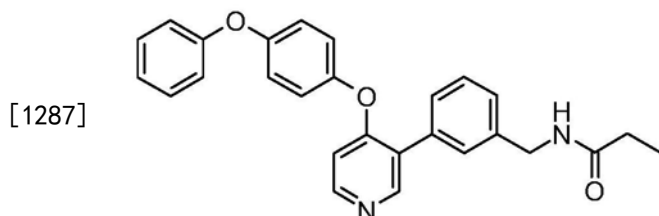
[1283] 采用4-((3-(4-benzyloxyphenyl)pyridin-4-yl)oxy)phenylamine, 依据方法E合成N-(4-((3-(4-benzyloxyphenyl)pyridin-4-yl)oxy)phenyl)propanamide (98%得率)。HPLC:96%, RT=4.061min。MS:m/z

$=411[M+H]^+$, $RT=4.01\text{min}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.67–7.65 (m, 4H), 7.41 (t, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.12–7.06 (m, 6H), 6.69 (d, 1H), 2.31 (q, 2H), 1.08 (t, 3H)。



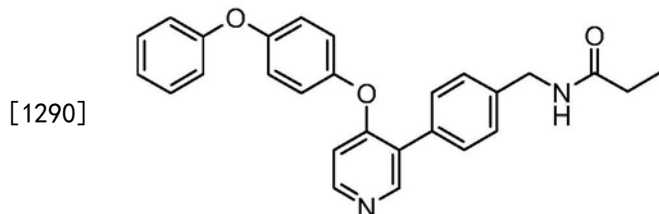
[1285] N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)甲丙烯酰胺 (A322)

[1286] 采用3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄胺和甲基丙烯酸,依据方法E合成N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)甲丙烯酰胺(56%得率)。HPLC:98%, $RT=4.345\text{min}$ 。MS: $m/z=423[M+H]^+$, $RT=4.33\text{min}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.42–7.33 (m, 4H), 7.19 (d, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 1.94 (s, 3H)。



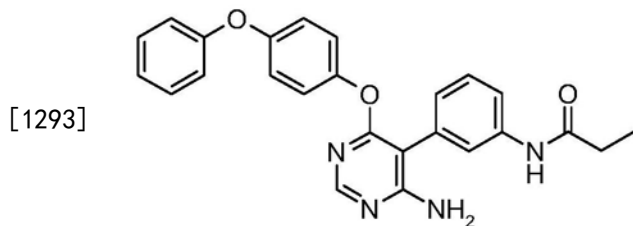
[1288] N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙酰胺 (A323)

[1289] 采用(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)甲胺和吡啶而非N,N-二乙基乙胺、1-甲基吡咯烷-2-酮、二氯甲烷,依据方法G合成N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙酰胺(58%得率)。HPLC:97%, $RT=4.034\text{min}$ 。MS: $m/z=425[M+H]^+$, $RT=3.34\text{min}$ 。



[1291] N-(4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙酰胺 (A324)

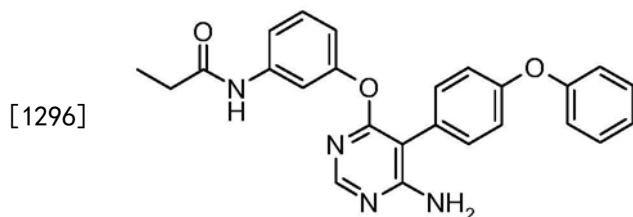
[1292] 采用(4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)甲胺和吡啶而非N,N-二乙基乙胺、1-甲基吡咯烷-2-酮,二氯甲烷,依据方法G合成N-(4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙酰胺(43%得率)。HPLC:99%, $RT=4.032\text{min}$ 。MS: $m/z=425[M+H]^+$, $RT=3.22\text{min}$ 。



[1294] N-(3-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苄基)丙酰胺 (A325)

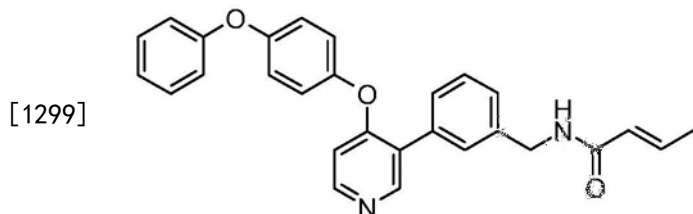
[1295] 采用5-溴-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-4-胺和N-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 丙酰胺, 依据方法C合成N-(3-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基) 嘧啶-5-基) 苯基) 丙酰胺 (82% 得率)。HPLC: 99%, RT=4.286min。MS: m/z=427 [M+H]⁺, RT=4.25min。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 2H), 7.38 (t, 3H), 7.12 (t, 1H), 7.08-7.05 (m, 3H), 6.99 (d, 4H), 6.60 (broad s, 2H), 2.32 (q, 2H), 1.07 (t, 3H)。



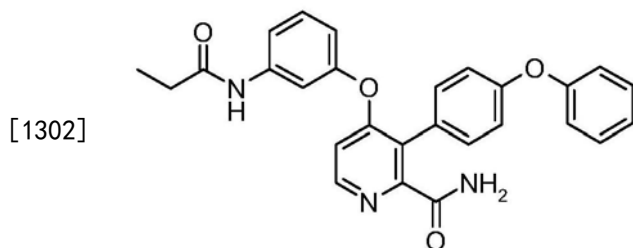
[1297] N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺 (A326)

[1298] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺, 依据方法E合成N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙酰胺 (61% 得率)。HPLC: 94%, RT=4.262min。MS: m/z=427 [M+H]⁺, RT=4.22min。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 5H), 7.29 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (t, 4H), 6.70 (d, 1H), 6.49 (broad s, 2H), 2.28 (q, 2H), 1.04 (t, 3H)。



[1300] (E)-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丁-2-烯酰胺 (A327)

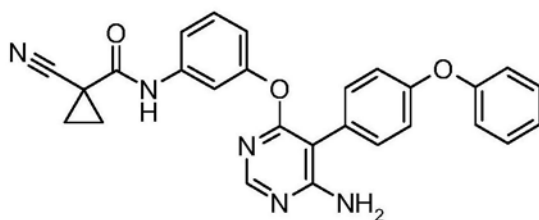
[1301] 采用(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)甲胺和(E)-丁-2-烯酸, 依据方法E合成(E)-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丁-2-烯酰胺 (72% 得率)。HPLC: 95%, RT=4.079min。MS: m/z=437 [M+H]⁺, RT=4.07min。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.42-8.39 (m, 2H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.63 (qd, 1H), 5.94 (d, 1H), 4.38 (d, 2H), 1.76 (d, 3H)。



[1303] 3-(4-苯氧基苯基)-4-(3-丙酰氨基苯氧基)吡啶甲酰胺 (A328)

[1304] 采用4-(3-氨基苯氧基)-3-(4-苯氧基苯基)吡啶甲酰胺, 依据方法F合成3-(4-苯氧基苯基)-4-(3-丙酰氨基苯氧基)吡啶甲酰胺 (24% 得率)。HPLC: 100%, RT=4.113min。MS: m/z=452 [M+H]⁺, RT=2.05min。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 7H), 7.09 (t, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.70 (d, 1H)。

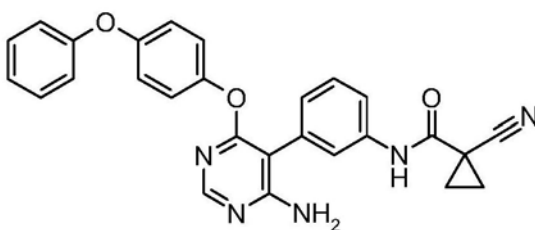
[1305]



[1306] N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-氰基环丙烷羧酰胺 (A329)

[1307] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺和1-氰基环丙烷羧酸,依据方法E合成N-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1-氰基环丙烷羧酰胺(42%得率)。HPLC:96%,RT=4.467min。MS:m/z=464[M+H]⁺,RT=2.24min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.85(s,1H),8.91(s,1H),8.22-8.08(m,7H),7.96(t,1H),7.90-7.87(m,4H),7.63(d,1H),7.54(broad s,2H),3.30(s,4H)。

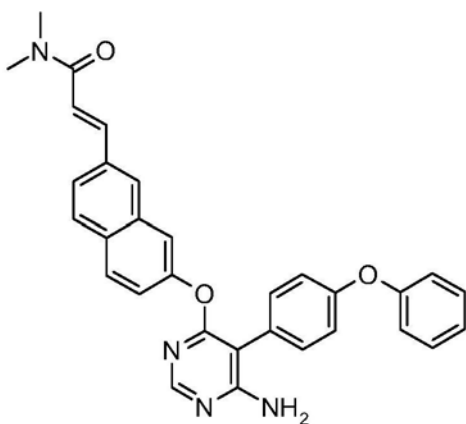
[1308]



[1309] N-(3-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)-1-氰基环丙烷羧酰胺 (A330)

[1310] 采用5-(3-氨基苯基)-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-4-胺和1-氰基环丙烷羧酸,依据方法E合成N-(3-(4-氨基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)-1-氰基环丙烷羧酰胺(66%得率)。HPLC:100%,RT=4.485min。MS:m/z=465[M+H]⁺,RT=2.26min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.07(s,1H),8.10(s,1H),7.64-7.61(m,2H),7.43-7.36(m,3H),7.18(d,1H),7.11(t,1H),7.06(d,2H),7.00-6.97(m,4H),6.58(broad s,2H),1.65(s,4H)。

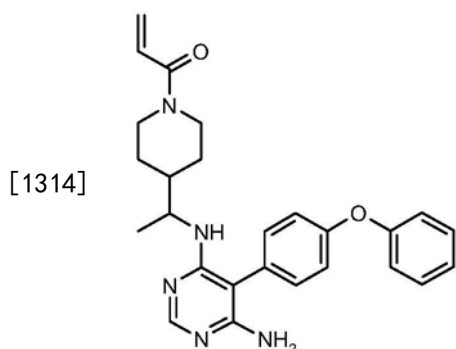
[1311]



[1312] (E)-3-(7-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)萘-2-基)-N,N-二甲基丙烯酰胺 (A331)

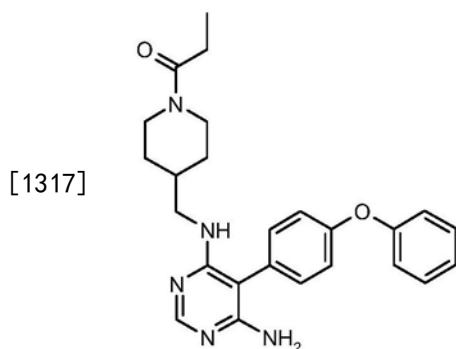
[1313] 采用(E)-3-(7-((6-氨基-5-氯嘧啶-4-基)氧基)萘-2-基)-N,N-二甲基丙烯酰胺,依据方法C合成(E)-3-(7-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)萘-2-基)-N,N-二甲基丙烯酰胺(16%得率)。HPLC:93%,RT=4.680min。MS:m/z=503[M+H]⁺,RT=2.54min。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ8.09(d,2H),7.94(d,2H),7.66-7.58(m,2H),7.50(d,2H),7.42(t,2H),

7.36-7.31 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.12-7.10 (m, 5H), 6.70 (broad s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)。



[1315] 1-(4-(1-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A332)

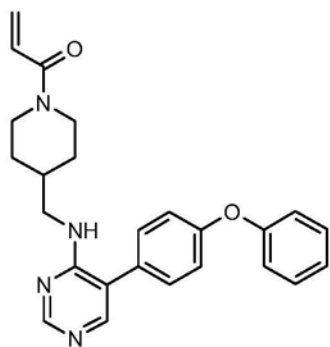
[1316] 采用5-(4-苯氧基苯基)-N4-(1-(哌啶-4-基)乙基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法F合成1-(4-(1-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(30%得率)。HPLC:100%, RT=4.388min。MS:m/z=444 [M+H]⁺, RT=1.66min。¹H-NMR (DMSO-d₆) (s, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.19-7.06 (m, 7H), 6.85 (broad s, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.99 (d, 1H), 5.56 (t, 1H), 4.33 (t, 1H), 3.96 (t, 2H), 2.86 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.95-0.84 (m, 2H)。



[1318] 1-(4-(1-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-酮 (A333)

[1319] 采用5-(4-苯氧基苯基)-N4-(哌啶-4-基甲基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法E合成1-(4-(1-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-1-酮(43%得率)。HPLC:99%, RT:4.412min。MS:m/z=432 [M+H]⁺, RT=1.49min。¹H-NMR (DMSO-d₆) (s, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.15-6.94 (m, 8H), 4.27 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.83 (t, 1H), 2.39 (t, 1H), 2.21 (q, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.51 (t, 2H), 0.96-0.79 (m, 5H)。

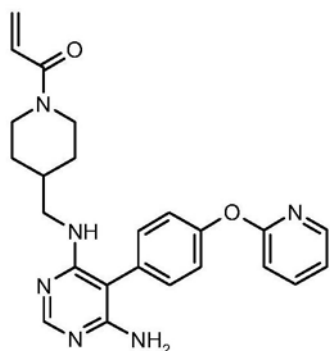
[1320]



[1321] 1-(4-(((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
(A334)

[1322] 采用5-(4-苯氧基苯基)-N-(哌啶-4-基甲基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成1-(4-(((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(6%得率)。HPLC: 99%, RT=4.533min。MS: m/z=415 [M+H]⁺, RT=1.67min。

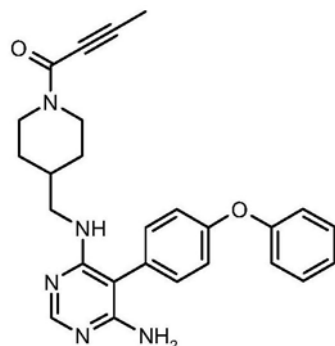
[1323]



[1324] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (A335)

[1325] 采用N4-(哌啶-4-基甲基)-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法F合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(28%得率)。HPLC: 100%, RT: 4.401min。MS: m/z=431 [M+H]⁺, RT=1.32min。¹H-NMR (DMSO-d₆) . (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.23 (s, 4H), 7.14 (t, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.82 (broad s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 5.99 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.91 (t, 1H), 2.51 (t, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 0.90 (m, 2H)。

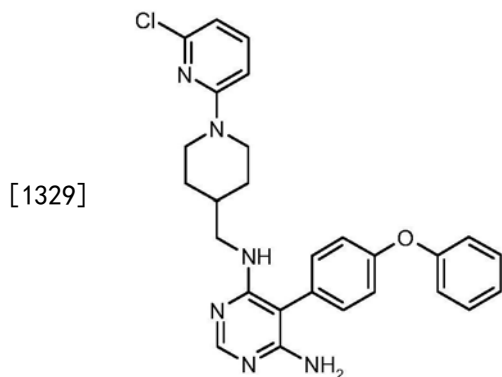
[1326]



[1327] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮 (A336)

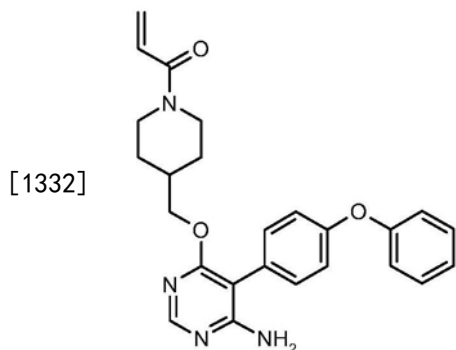
[1328] 采用5-(4-苯氧基苯基)-N4-(哌啶-4-基甲基)嘧啶-4,6-二胺,依据方法E合成1-

(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮(48%得率)。HPLC:99%,RT:4.553min。MS:m/z=442[M+H]⁺,RT=1.62min。¹H-NMR(DMSO-d₆)。 (s, 1H), 7.38(t, 2H), 7.20(d, 2H), 7.13(t, 1H), 7.10-7.05(dd, 4H), 7.00(m, 1H), 6.85(broad s, 2H), 4.15(t, 2H), 3.16(m, 2H), 2.97(t, 1H), 2.53(t, 1H), 1.93(s, 3H), 1.75(m, 1H), 1.60-1.51(dd, 2H), 0.98-0.80(m, 2H)。



[1330] N4-((1-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(A337)

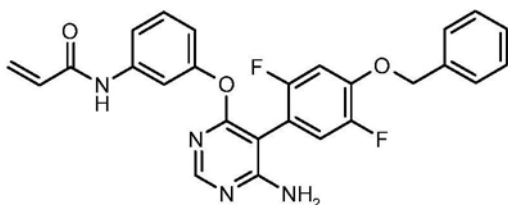
[1331] 采用5-(4-苯氧基苯基)-N4-(哌啶-4-基甲基)嘧啶-4,6-二胺和2,6-二氯吡啶,依据方法B合成N4-((1-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(25%得率)。HPLC:99%,RT:5.214min。MS:m/z=487[M+H]⁺,RT=2.11min。¹H-NMR(DMSO-d₆)。 (s, 1H), 7.44-7.36(m, 3H), 7.20(d, 2H), 7.15-6.95(m, 8H), 6.69(d, 1H), 6.52(d, 1H), 4.14(d, 2H), 3.18(m, 2H), 2.71(t, 2H), 1.77(m, 1H), 1.56(d, 2H), 0.98(m, 2H)。



[1333] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(A338)

[1334] 采用5-(4-苯氧基苯基)-6-(哌啶-4-基甲氧基)嘧啶-4-胺,依据方法F合成1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(10%得率)。HPLC:100%,RT:4.366min。MS:m/z=431[M+H]⁺,RT=2.04min。¹H-NMR(DMSO-d₆) (s, 1H), 7.35(t, 2H), 7.21(d, 2H), 7.10(t, 1H), 7.02-6.97(dd, 4H), 6.69(dd, 1H), 6.40(broad s, 2H), 6.98(d, 1H), 5.55(d, 1H), 4.30(d, 1H), 4.04(d, 2H), 3.93(d, 1H), 2.92(t, 1H), 2.51(t, 1H), 1.83(m, 1H), 1.53(m, 2H), 0.97(m, 2H)。

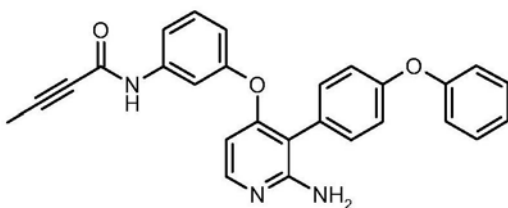
[1335]



[1336] N-(3-((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)-2,5-二氟苯基)咪唑-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺 (A339)

[1337] 采用6-(3-氨基苯氧基)-5-(4-(苄基氧基)-2,5-二氟苯基)咪唑-4-胺,依据方法F合成N-(3-((6-氨基-5-(4-(苄基氧基)-2,5-二氟苯基)咪唑-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺(69%得率)。HPLC:89%,RT:5.442min。MS:m/z=475[M+H]⁺,RT=2.38min。¹H-NMR(DMSO-d₆):(s,1H),8.00(s,1H),7.42-7.20(m,11H),6.67(m,3H),6.34(dd,1H),6.18(d,1H),5.69(d,1H),5.15(d,2H)。

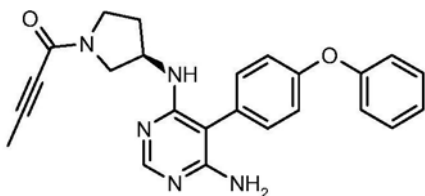
[1338]



[1339] N-(3-((2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丁-2-炔酰胺 (A340)

[1340] 采用4-(3-氨基苯氧基)-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-2-胺,依据方法E合成N-(3-((2-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丁-2-炔酰胺(13%得率)。HPLC:98%,RT:4.676min。MS:m/z=436[M+H]⁺,RT=1.95min。¹H-NMR(DMSO-d₆):(s,1H),7.92(d,1H),7.48(s,1H),7.43-7.34(m,6H),7.28(broad s,2H),7.17(t,1H),7.09(t,4H),6.86(d,1H),6.30(d,1H),2.03(s,3H)。

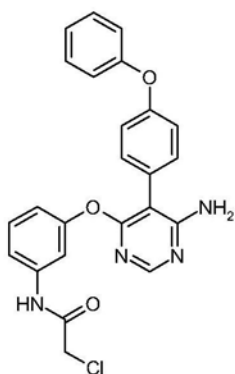
[1341]



[1342] (R)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)咪唑-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)丁-2-炔-1-酮 (A341)

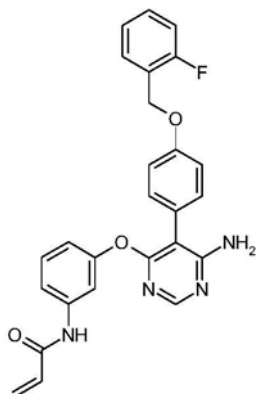
[1343] 采用(R)-5-(4-苯氧基苯基)-N4-(吡咯烷-3-基)咪唑-4,6-二胺,依据方法E合成(R)-1-(3-((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)咪唑-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)丁-2-炔-1-酮(32%得率)。HPLC:99%,RT:4.106min。MS:m/z=414[M+H]⁺,RT=1.56min。

[1344]

[1345] N-{3-[6-氨基-5-(4-苯氧基-苄基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-2-氯乙酰胺 (A342)

[1346] 依据方法E合成N-{3-[6-氨基-5-(4-苯氧基-苄基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-2-氯乙酰胺(41.5%得率)。HPLC:97%,RT:4.26min。MS:m/z=447[M+H]⁺,RT=4.24min。¹H-NMR:400MHz,DMSO-d₆: δ 10.45(s,1H),8.05(s,1H),7.40-7.36(m,5H),7.36-7.26(m,2H),7.17-7.12(m,1H),7.09-7.05(m,4H),6.79-6.76(m,1H),6.50(brs,2H),4.23(s,2H)。

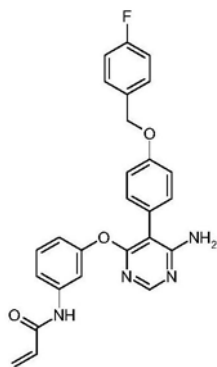
[1347]



[1348] N-(3-{6-氨基-5-[4-(2-氟-苄基氧基)-苯基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-丙烯酰胺 (A343)

[1349] 依据方法E合成N-(3-{6-氨基-5-[4-(2-氟-苄基氧基)-苯基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-丙烯酰胺(56.5%得率)。HPLC:94%,RT:4.22min。MS:m/z=457[M+H]⁺,RT=4.22min。¹H-NMR:400MHz,DMSO-d₆: δ 8.19(s,1H),7.71(s,1H),7.52(t,J=8.00Hz,1H),7.41-7.33(m,6H),7.21-7.10(m,6H),6.84(d,J=8.00Hz,1H),6.44(d,J=16.00Hz,1H),6.22(dd,J=18.00,12.00Hz,1H),5.81(d,J=12.00Hz,1H),5.19(s,2H)。

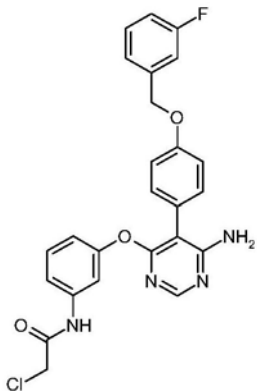
[1350]



[1351] N-(3-{6-氨基-5-[4-(4-氟-苄基氧基)-苯基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-丙烯酰胺 (A344)

[1352] 依据方法E合成N-(3-{6-氨基-5-[4-(4-氟-苄基氧基)-苯基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-丙烯酸酰胺(5.1%得率)。HPLC:92%,RT:4.22min。MS:m/z=457[M+H]⁺,RT=4.22min。¹H-NMR:400MHz,DMSO-d₆: δ 10.20(s,1H),8.06(s,1H),7.53-7.49(m,2H),7.46-7.45(m,1H),7.37-7.20(m,6H),7.10(d,J=8.00Hz,2H),6.76-6.74(m,1H),6.60(brs,2H),6.39(dd,J=18.00,12.00Hz,1H),6.25-6.21(m,1H),5.75(d,J=8.00Hz,1H),5.15(s,2H)。

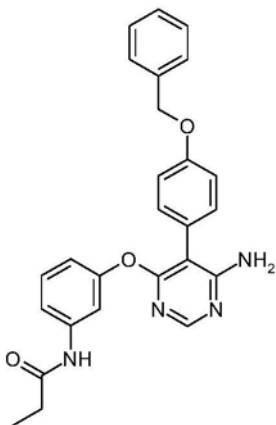
[1353]



[1354] N-(3-{6-氨基-5-[4-(3-氟-苄基氧基)-苯基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-2-氯-乙酰胺(A345)

[1355] 依据方法E合成N-(3-{6-氨基-5-[4-(3-氟-苄基氧基)-苯基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-2-氯-乙酰胺(14.3%得率)。HPLC:98%,RT:4.35min。MS:m/z=479[M+H]⁺,RT=4.41min。¹H-NMR:400MHz,DMSO-d₆: δ 10.35(s,1H),8.02(s,1H),7.47-7.42(m,1H),7.35-7.26(m,7H),7.18-7.16(m,1H),7.10(d,J=8.00Hz,2H),6.78-6.75(m,1H),6.43(brs,2H),5.15(s,2H),4.23(s,2H)。

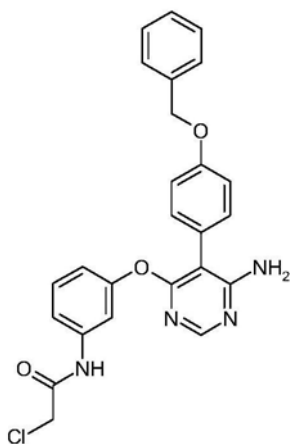
[1356]



[1357] N-{3-[6-氨基-5-(4-苄基氧基-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-丙酰胺(A346)

[1358] 依据方法E合成N-{3-[6-氨基-5-(4-苄基氧基-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-丙酰胺(6.8%得率)。HPLC:91%,RT:4.18min。MS:m/z=441[M+H]⁺,RT=4.23min。¹H-NMR:400MHz,DMSO-d₆: δ 9.90(s,1H),8.01(s,1H),7.46(d,J=8.00Hz,2H),7.41-7.27(m,7H),7.22(t,J=8.00Hz,1H),7.10(d,J=8.00Hz,2H),6.70-6.67(m,1H),6.45(brs,2H),5.11(s,2H),2.28(q,J=8.00Hz,2H),1.05(t,J=4.00Hz,3H)。

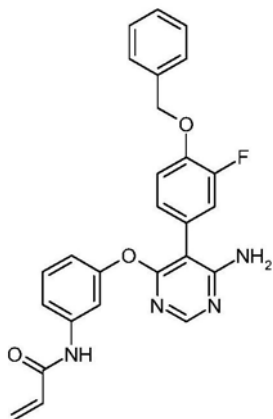
[1359]



[1360] N-{3-[6-氨基-5-(4-苄基氧基-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-2-氯-乙酰胺 (A347)

[1361] 依据方法E合成N-{3-[6-氨基-5-(4-苄基氧基-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-2-氯-乙酰胺 (27.6%得率)。HPLC:95%, RT:4.31min。MS:m/z=461 [M+H]⁺, RT=4.29min。¹H-NMR:400MHz, DMSO-d₆: δ 10.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.00Hz, 2H), 7.39 (t, J=4.00Hz, 2H), 7.35-7.26 (m, 6H), 7.10 (d, J=8.00Hz, 2H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.48 (brs, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.22 (s, 2H)。

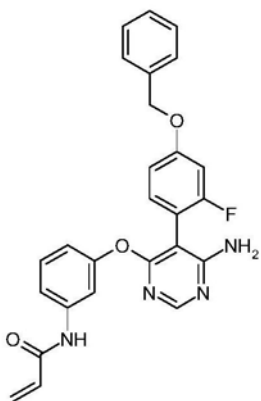
[1362]



[1363] N-{3-[6-氨基-5-(4-苄基氧基-3-氟-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-丙烯酰胺 (A348)

[1364] 依据方法E合成N-{3-[6-氨基-5-(4-苄基氧基-3-氟-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-丙烯酰胺 (23.2%得率)。HPLC:98%, RT:4.30min。MS:m/z=457 [M+H]⁺, RT=4.35min。¹H-NMR:400MHz, DMSO-d₆: δ 10.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.41 (t, J=8.00Hz, 2H), 7.38-7.25 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.00Hz, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.56 (brs, 2H), 6.40 (dd, J=16.00, 12.00Hz, 1H), 6.26-6.21 (m, 1H), 5.75 (d, J=8.00Hz, 1H), 5.19 (s, 2H)。

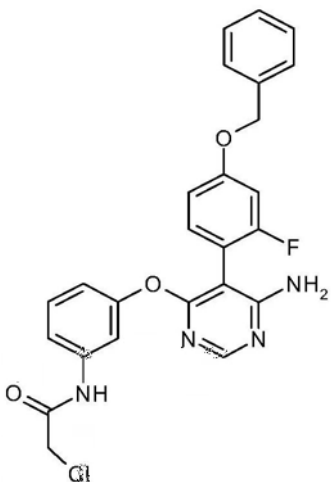
[1365]



[1366] N-{3-[6-氨基-5-(4-苄基氧基-2-氟-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-丙烯酰胺 (A349)

[1367] 依据方法E合成N-{3-[6-氨基-5-(4-苄基氧基-2-氟-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-丙烯酰胺(11.8%得率)。HPLC:97%,RT:4.35min。MS:m/z=457[M+H]⁺,RT=4.39min。1H-NMR:400MHz,DMSO-d₆: δ 10.20(s,1H),8.05(s,1H),7.47-7.25(m,9H),7.02(d,J=12.00Hz,1H),6.95(d,J=8.00Hz,1H),6.73-6.70(m,1H),6.60(brs,2H),6.38-6.36(m,1H),6.26-6.21(m,1H),5.75(d,J=8.00Hz,1H),5.13(s,2H)。

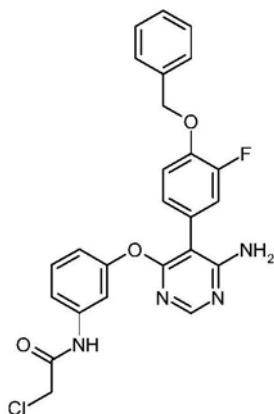
[1368]



[1369] N-{3-(6-氨基-5-(4-苄基氧基-2-氟-苯基)-嘧啶-4-基氧基)-苯基}-2-氯-乙酰胺 (A350)

[1370] 依据方法E合成N-{3-(6-氨基-5-(4-苄基氧基-2-氟-苯基)-嘧啶-4-基氧基)-苯基}-2-氯-乙酰胺。HPLC:95%,RT:4.52min。MS:m/z=479[M+H]⁺,RT=4.41min。1H-NMR:400MHz,DMSO-d₆: δ 10.37(s,1H),8.06(s,1H),7.48-7.27(m,9H),7.03(d,J=12.00Hz,1H),6.95(d,J=8.00Hz,1H),6.75(d,J=4.00Hz,1H),6.59(brs,2H),5.14(s,2H),4.23(s,2H)。

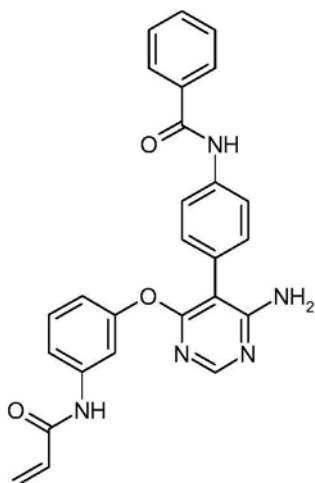
[1371]



[1372] N-{3-[6-氨基-5-(4-苄基氧基-3-氟-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-2-氯-乙酰胺 (A351)

[1373] 依据方法E合成N-{3-[6-氨基-5-(4-苄基氧基-3-氟-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-2-氯-乙酰胺 (27.6%得率)。HPLC:98%, RT:4.39min。MS:m/z=479 [M+H]⁺, RT=4.37min。1H-NMR:400MHz, DMSO-d₆: δ 10.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.41 (t, J=8.00Hz, 2H), 7.36-7.25 (m, 6H), 7.15 (d, J=8.00Hz, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.51 (brs, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.23 (s, 2H)。

[1374]



[1375] N-{4-[4-(3-丙烯酰基氨基-苯氧基)-6-氨基-嘧啶-5-基]-苯基}-苯甲酰胺 (A352)

[1376] 依据方法E合成N-{4-[4-(3-丙烯酰基氨基-苯氧基)-6-氨基-嘧啶-5-基]-苯基}-苯甲酰胺 (8.8%得率)。HPLC:92%, RT:3.48min。MS:m/z=452 [M+H]⁺, RT=3.53min。1H-NMR:400MHz, DMSO-d₆: δ 10.36 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.00Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.00Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 3H), 7.28 (t, J=8.00Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.00Hz, 1H), 6.50 (brs, 2H), 6.40 (dd, J=16.00, 12.00Hz, 1H), 6.24 (d, J=16.00Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.00Hz, 1H)。

[1377] 生物活性

[1378] 体外试验的概述

[1379] BTK IC₅₀酶试验

[1380] 以下描述用于测定化合物抑制BTK酶的固有效力的微流体的芯片外迁移率变动激

酶试验。使用该方案测试本发明实施例描述的化合物,实验数据记录在表2中标记为“时间依赖性BTK酶试验IC₅₀”一栏。这些IC₅₀值的范围是:A<100nM,B<1μM,以及C>1μM。

[1381] 激酶反应缓冲液含有25mM MgCl₂、0.015%Brij-35 (30%)、100mM Hepes,pH7.5,和10mM DTT,由该缓冲液制备含全长人BTK (08-080) (来自CarnaBio USA,Inc.,Natick,MA)、1.6X ATP和适当kinKDR肽底物(FITC-AHA-EEPLYWSFPAKKK-NH₂)的2.5X母液。

[1382] 把5μL酶缓冲液和7.5μL ATP/kinKDR肽底物的混合物加至Matrix (#115304) 384孔无菌聚丙烯板(Thermo Fisher Scientific,Hudson,NH),所述板装有125nL用100%DMSO连续稀释的化合物,在27℃培育90分钟。培育期之后,加入60μL终止缓冲液终止反应,所述终止缓冲液含有100mM Hepes、pH 7.5 0.015%Brij-35 (30%)、0.277%涂层试剂#3 (Caliper Life Sciences,Mountain View,CA)、5%DMSO。在购自Caliper Life Sciences,a PerkinElmer Company公司(Hopkinton,MA)的LabChip 3000酶标仪(设置为-2PSI,-3000V/-700V)上监测终止反应,并且通过测量底物和肽磷酸化产物之间的电荷/质量差的芯片外迁移率变动试验来测定活性。在GeneData Screener (Basel,Switzerland)上绘画抑制剂对数[抑制剂]与活性百分比的图线来确定IC₅₀和效力。使用该方案试验本发明实施例描述的化合物,实验数据记录在表2中标记为“时间依赖性PMBC BTK酶试验IC₅₀”一栏。这些IC₅₀值的范围是:A<100nM,B<1μM,以及C>1μM。

[1383] I<1μM,II>1μM。

[1384] 时间依赖性人全血IC₅₀试验

[1385] 采用人全血试验来测试本发明实施例描述的化合物。实验数据记录在表2中标记为“时间依赖性人全血BTK酶试验IC₅₀”一栏。这些IC₅₀值的范围是:I<1μM,II>1μM。

[1386] 时间依赖性PMBC IC₅₀试验

[1387] 采用时间依赖性PMBC试验来测试本发明实施例描述的化合物。实验数据记录在表2中标记为“时间依赖性PMBC酶试验IC₅₀”一栏。这些IC₅₀值的范围是:I<1μM,II>1μM。

[1388] 表2列出本发明实施例描述的选定化合物的IC₅₀值,这些数值源自上述的体外试验。

[1389] 表2

[1390]

| 化合物编号 | 时间依赖性BTK 酶试验IC ₅₀ | 时间依赖性人全 血BTK酶试验 IC ₅₀ | 时间依赖性 PMBC酶试验 IC ₅₀ |
|-------|---------------------------------|--|--------------------------------------|
| “A1” | A | I | I |
| “A2” | - | - | - |
| “A3” | A | I | I |
| “A4” | A | I | I |
| “A5” | - | - | - |
| “A6” | A | - | I |
| “A7” | C | - | - |
| “A8” | - | - | - |
| “A9” | A | - | - |
| “A10” | A | - | I |
| “A11” | C | - | - |
| “A12” | - | - | - |
| “A13” | C | - | - |
| “A14” | - | - | - |
| “A15” | - | - | - |
| “A16” | C | - | - |
| “A17” | A | - | - |
| “A18” | B | - | - |
| “A19” | A | - | - |

[1391]

| | | | |
|-------|---|----|---|
| “A20” | C | - | - |
| “A21” | A | - | - |
| “A22” | - | - | - |
| “A23” | - | - | - |
| “A24” | C | - | - |
| “A25” | C | - | - |
| “A26” | A | - | I |
| “A27” | C | - | - |
| “A28” | A | - | - |
| “A29” | - | - | - |
| “A30” | - | - | - |
| “A31” | - | - | - |
| “A32” | - | - | - |
| “A33” | C | - | - |
| “A34” | A | - | I |
| “A35” | C | - | - |
| “A36” | C | - | - |
| “A37” | A | I | I |
| “A38” | A | - | I |
| “A39” | B | - | - |
| “A40” | B | - | - |
| “A41” | A | - | - |
| “A42” | B | - | - |
| “A43” | B | - | - |
| “A44” | C | - | - |
| “A45” | A | - | I |
| “A46” | A | - | - |
| “A47” | B | - | - |
| “A48” | A | II | I |
| “A49” | B | II | I |
| “A50” | B | - | - |
| “A51” | A | - | I |

[1392]

| | | | |
|-------|---|---|---|
| “A52” | A | - | I |
| “A53” | B | - | - |
| “A54” | - | - | - |
| “A55” | - | - | - |
| “A56” | C | - | - |
| “A57” | - | - | - |
| “A58” | A | - | - |
| “A59” | B | - | - |
| “A60” | A | - | - |
| “A61” | A | - | - |
| “A62” | B | - | - |
| “A63” | B | - | - |
| “A64” | A | - | I |
| “A65” | A | - | - |
| “A66” | A | - | - |
| “A67” | A | - | I |
| “A68” | A | - | - |
| “A69” | B | - | - |
| “A70” | A | - | I |
| “A71” | B | - | - |
| “A72” | A | - | - |
| “A73” | B | - | - |
| “A74” | B | - | - |
| “A75” | A | - | I |
| “A76” | B | - | - |
| “A77” | C | - | - |
| “A78” | C | - | - |
| “A79” | B | - | - |
| “A80” | B | - | - |
| “A81” | C | - | - |
| “A82” | C | - | - |
| “A83” | B | - | - |

[1393]

| | | | |
|--------|---|---|----|
| “A84” | C | - | - |
| “A85” | C | - | - |
| “A86” | B | - | - |
| “A87” | B | - | - |
| “A88” | A | - | - |
| “A89” | - | - | - |
| “A90” | - | - | - |
| “A91” | - | - | - |
| “A92” | B | - | - |
| “A93” | B | - | - |
| “A94” | C | - | - |
| “A95” | A | - | - |
| “A96” | B | - | - |
| “A97” | B | - | - |
| “A98” | A | - | - |
| “A99” | B | - | - |
| “A100” | - | - | - |
| “A101” | - | - | - |
| “A102” | C | - | - |
| “A103” | B | - | - |
| “A104” | A | - | - |
| “A105” | A | - | I |
| “A106” | A | - | II |
| “A107” | B | - | - |
| “A108” | A | - | - |
| “A109” | A | - | - |
| “A110” | A | - | - |
| “A111” | A | - | - |
| “A112” | A | - | - |
| “A113” | A | - | I |
| “A114” | A | - | II |
| “A115” | A | - | II |

[1394]

| | | | |
|--------|---|---|---|
| “A116” | C | - | - |
| “A117” | A | - | I |
| “A118” | A | - | I |
| “A119” | A | - | - |
| “A120” | A | I | I |
| “A121” | A | - | I |
| “A122” | C | - | - |
| “A123” | C | - | - |
| “A124” | A | - | I |
| “A125” | C | - | - |
| “A126” | A | - | I |
| “A127” | A | - | I |
| “A128” | - | - | - |
| “A129” | - | - | - |
| “A130” | - | - | - |
| “A131” | - | - | - |
| “A132” | - | - | - |
| “A133” | - | - | - |
| “A134” | - | - | - |
| “A135” | - | - | - |
| “A136” | - | - | - |
| “A137” | - | - | - |
| “A138” | - | - | - |
| “A139” | - | - | - |
| “A140” | - | - | - |
| “A141” | B | - | - |
| “A142” | A | - | - |
| “A143” | A | - | - |
| “A144” | A | - | - |
| “A145” | A | - | - |
| “A146” | A | - | - |
| “A147” | A | - | - |

[1395]

| | | | |
|--------|---|---|----|
| “A148” | B | - | - |
| “A149” | B | - | - |
| “A150” | B | - | - |
| “A151” | A | - | II |
| “A152” | B | - | - |
| “A153” | B | - | - |
| “A154” | C | - | - |
| “A155” | C | - | - |
| “A156” | B | - | - |
| “A157” | C | - | - |
| “A158” | A | - | - |
| “A159” | C | - | - |
| “A160” | B | - | - |
| “A161” | A | - | - |
| “A162” | A | - | - |
| “A163” | C | - | - |
| “A164” | C | - | - |
| “A165” | A | - | - |
| “A166” | B | - | - |
| “A167” | A | - | - |
| “A168” | C | - | II |
| “A169” | A | - | - |
| “A170” | A | - | - |
| “A171” | - | - | - |
| “A172” | A | I | I |
| “A173” | A | - | - |
| “A174” | C | - | - |
| “A175” | B | - | - |
| “A176” | C | - | - |
| “A177” | A | - | - |
| “A178” | A | - | - |
| “A179” | B | - | - |

[1396]

| | | | |
|--------|---|---|---|
| “A180” | B | - | - |
| “A181” | A | - | - |
| “A182” | A | - | - |
| “A183” | A | - | - |
| “A184” | A | - | - |
| “A185” | A | - | - |
| “A186” | A | - | - |
| “A187” | A | - | - |
| “A188” | B | - | - |
| “A189” | A | - | - |
| “A190” | A | - | - |
| “A191” | A | - | - |
| “A192” | B | - | - |
| “A193” | C | - | - |
| “A194” | A | - | - |
| “A195” | A | - | - |
| “A196” | B | - | - |
| “A197” | B | - | - |
| “A198” | A | - | - |
| “A199” | B | - | - |
| “A200” | B | - | - |
| “A201” | B | - | - |
| “A202” | A | - | - |
| “A203” | A | - | - |
| “A204” | A | - | - |
| “A205” | A | - | - |
| “A206” | A | - | - |
| “A207” | B | - | - |
| “A208” | C | - | - |
| “A209” | B | - | - |
| “A210” | B | - | - |
| “A211” | B | - | - |

[1397]

| | | | |
|--------|---|---|---|
| “A212” | A | - | - |
| “A213” | - | - | - |
| “A214” | - | - | - |
| “A215” | A | - | - |
| “A216” | A | - | - |
| “A217” | B | - | - |
| “A218” | B | - | - |
| “A219” | C | - | - |
| “A220” | B | - | - |
| “A221” | C | - | - |
| “A222” | A | - | - |
| “A223” | B | - | - |
| “A224” | A | - | - |
| “A225” | A | - | - |
| “A226” | B | - | - |
| “A227” | A | - | - |
| “A228” | B | - | - |
| “A229” | - | - | - |
| “A230” | - | - | - |
| “A231” | - | - | - |
| “A232” | - | - | - |
| “A233” | - | - | - |
| “A234” | - | - | - |
| “A235” | C | - | - |
| “A236” | - | - | - |
| “A237” | - | - | - |
| “A238” | - | - | - |
| “A239” | - | - | - |
| “A240” | A | - | - |
| “A241” | A | - | - |
| “A242” | A | - | I |
| “A243” | A | - | - |

[1398]

| | | | |
|--------|---|---|----|
| “A244” | A | - | - |
| “A245” | A | - | I |
| “A246” | A | I | I |
| “A247” | A | - | I |
| “A248” | A | - | - |
| “A249” | A | - | - |
| “A250” | A | I | I |
| “A251” | A | I | I |
| “A252” | A | - | I |
| “A253” | A | - | I |
| “A254” | A | - | - |
| “A255” | A | - | I |
| “A256” | A | - | - |
| “A257” | A | - | - |
| “A258” | A | - | II |
| “A259” | A | - | - |
| “A260” | A | - | - |
| “A261” | A | - | - |
| “A262” | A | - | I |
| “A263” | B | - | - |
| “A264” | A | - | - |
| “A265” | A | - | - |
| “A266” | A | - | I |
| “A267” | A | - | - |
| “A268” | A | - | - |
| “A269” | A | - | - |
| “A270” | A | - | - |
| “A271” | A | - | - |
| “A272” | A | - | - |
| “A273” | A | - | - |
| “A274” | A | - | - |
| “A275” | A | - | - |

[1399]

| | | | |
|--------|---|---|---|
| “A276” | A | - | - |
| “A277” | A | - | - |
| “A278” | A | - | - |
| “A279” | A | - | - |
| “A280” | A | - | - |
| “A281” | B | - | - |
| “A282” | A | - | - |
| “A283” | B | - | - |
| “A284” | B | - | - |
| “A285” | B | - | - |
| “A286” | B | - | - |
| “A287” | B | - | - |
| “A288” | B | - | - |
| “A289” | B | - | - |
| “A290” | B | - | - |
| “A291” | B | - | - |
| “A292” | B | - | - |
| “A293” | - | - | - |
| “A294” | B | - | - |
| “A295” | - | - | - |
| “A296” | B | - | - |
| “A297” | C | - | - |
| “A298” | C | - | - |
| “A299” | C | - | - |
| “A300” | B | - | - |
| “A301” | C | - | - |
| “A302” | C | - | - |
| “A303” | C | - | - |
| “A304” | C | - | - |
| “A305” | C | - | - |
| “A306” | A | - | I |
| “A307” | C | - | - |

[1400]

| | | | |
|--------|---|---|---|
| “A308” | C | - | - |
| “A309” | C | - | - |
| “A310” | C | - | - |
| “A311” | C | - | - |
| “A312” | C | - | - |
| “A313” | C | - | - |
| “A314” | C | - | - |
| “A315” | C | - | - |
| “A316” | C | - | - |
| “A317” | C | - | - |
| “A318” | C | - | - |
| “A319” | C | - | - |
| “A320” | - | - | - |
| “A321” | - | - | - |
| “A322” | C | - | - |
| “A323” | - | - | - |
| “A324” | C | - | - |
| “A325” | C | - | - |
| “A326” | C | - | - |
| “A327” | C | - | - |
| “A328” | C | - | - |
| “A329” | C | - | - |
| “A330” | C | - | - |
| “A331” | - | - | - |
| “A332” | - | - | - |
| “A333” | B | - | - |
| “A334” | A | - | - |
| “A335” | B | - | - |
| “A336” | A | - | I |
| “A337” | C | - | - |
| “A338” | B | - | - |
| “A339” | A | - | - |

[1401]

| | | | |
|--------|---|---|---|
| “A340” | A | - | - |
| “A341” | A | - | I |
| “A342” | A | - | - |
| “A343” | - | - | - |
| “A344” | A | - | - |
| “A345” | A | - | - |
| “A346” | A | - | - |
| “A347” | A | - | - |
| “A348” | A | - | - |
| “A349” | A | - | - |
| “A350” | A | - | - |
| “A351” | A | - | - |
| “A352” | A | - | - |

[1402] 体外数据的概述

[1403] 系统性红斑狼疮 (SLE) 小鼠模型

[1404] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮被称为“CPD.B”,在干扰素- α 加速的系统性红斑狼疮小鼠模型中评价该化合物。NZB/W F1小鼠在第0天和第1天接受静脉注射 10^8 个传染单位腺病毒(ADV-IFN- α),以达到瞬时过度表达干扰素- α 。不同组在第14天启动口服给药治疗,每隔24小时继续给药,直至研究结束。不同的治疗组包括在柠檬酸钠缓冲液(载体)中的20%Kleptose HPB,或者0.1、0.3、1或3mg/kg Cpd.B。图1A显示每只动物的疾病活动度,其由以下公式计算得到:疾病活动度=(0.5*(每只动物的蛋白尿天数/对照组动物的蛋白尿的平均天数)+0.5*(每只动物的AUC/对照组动物的AUC平均值))*100。如图1B所示,CPD.B以剂量依赖方式减缓了疾病活动度,每种实验状况的疾病活动度减缓的百分比都记录下来。图2所示为对小鼠进行的另一次干扰素- α 加速的系统性红斑狼疮实验。NZB/W F1小鼠在第0天和第1天接受静脉注射 10^8 个传染单位腺病毒(ADV-IFN- α),以达到瞬时过度表达干扰素- α 。不同组(n=10)在第14天启动口服给药治疗,每隔24小时继续给药,直至研究结束。不同的治疗组包括在柠檬酸钠缓冲液(载体)中的20%Kleptose HPB,或者0.1、0.3、1或3mg/kg Cpd.B或Cell Cept®。图2显示在指定时间点尿中含有的平均肌酸酐的比率(标准误差平均值),其作为肾受损的指标。采用Bonferroni事后检验法以双因子方差分析对全部组的动物进行统计学分析,以便与用载体治疗的那组相比较(*=p<0.05,**=p<0.01,***=p<0.001)。

[1405] 大鼠胶原诱导的关节炎模型

[1406] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮被称为“CPD.A”,在胶原诱导的大鼠关节炎模型中评价该化合物。麻醉雌性Lewis大鼠,在第0天和第6天于鼠尾的底部和背部的两个部位接受皮下/皮内注射300 μ l含有牛二型胶原的弗氏不完全佐剂。图3所示的数据来自不同治疗组,在第6天启动口服给药治疗,每隔24

小时继续给药,持续11天直至第16天。治疗组包括在水(载体)中的20%羟基-丙基- α -环糊精,或者0.3、1、3或10mg/kg CPD.A,或者0.1mg/kg氨甲喋呤(MTX)。从第9天(或关节炎的第0天)开始每天用卡尺测量踝的尺寸。在第17天处死动物。

[1407] 小鼠胶原诱导的关节炎模型

[1408] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮被称为“CPD.A”,在胶原诱导的小鼠关节炎模型中评价该化合物。在第0天和第21天,雄性DBA/101aHsd小鼠的尾的底部接受皮内注射150 μ l含有牛二型胶原的弗氏完全佐剂。图4所示的数据来自该实验。在第18天,按体重把小鼠任意地分成不同治疗组。在第18天分好治疗组后启动口服给药治疗,每隔24小时继续给药,直至第33天。小鼠用在水(载体)中的20%羟基-丙基- α -环糊精,或者1、3、10或者30mg/kg CPD.A,或者0.5mg/kg氨甲喋呤(MTX)治疗。在研究第22-34天,关节炎开始出现。在第34天处死小鼠。在关节炎第18-34天对每只爪子(前右、前左、后右、后左)进行临床评分。

[1409] 小鼠被动皮肤过敏反应(PCA)

[1410] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮被称为“CPD.B”,在PCA小鼠模型中评价该化合物。在体内,通过FceRI受体介导的过敏反应是一种对局部或系统性接触过敏原后肥大细胞依赖的过敏应答,其中过敏原交联于或激活抗原特异性IgE,后者与肥大细胞表面上的FceRI结合,从而导致肥大细胞激活和脱粒。小鼠PCA模型模拟体内发生的这些事件,故可用来测试针对位于FceRI样BTK下游的酪氨酸激酶的新研发化合物的功效。图5所示的数据来自以下实验:10周大的BALB/c雌性小鼠接受皮内注射免疫球蛋白E(IgE),其抗半抗原2,4-二硝基苯基(DNP)。致敏24小时后,全身性给予给合于人血清白蛋白(HSA)的DNP以及伊文思蓝染料来攻击小鼠。小鼠每天口服三次Cpd B。攻击后30分钟,测量动物背上伊文思蓝的外渗。

[1411] 抗-IgD-诱导的小鼠全血的CD69上调

[1412] 1-(4-(((6-氨基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮被称为“CPD.B”,在抗-IgD-诱导的小鼠全血的CD69上调模型中评价该化合物,数据示于图6中。BCR激活可诱导分化抗原表面簇69(CD69)的表达,CD69是淋巴激活期间最早可诱导的细胞表面糖蛋白,目前可用作B细胞体内和体外激活的标记。收集血液前1小时,C57B1/6雌性小鼠口服给予环糊精,或者1.19、3.96或11.9mg/kg Cpd.B。腹腔注射肝素后半小时,将血液收集在肝素化试管内,用10 μ l PBS或多克隆山羊抗小鼠IgD抗血清刺激B细胞4小时。通过流式细胞仪分析并使用免疫染色用的大鼠抗小鼠B220-PerCP-Cy5.5和仓鼠抗小鼠CD69-PE单克隆抗体测定各个细胞的CD69上调。

* 疾病减缓 [%]

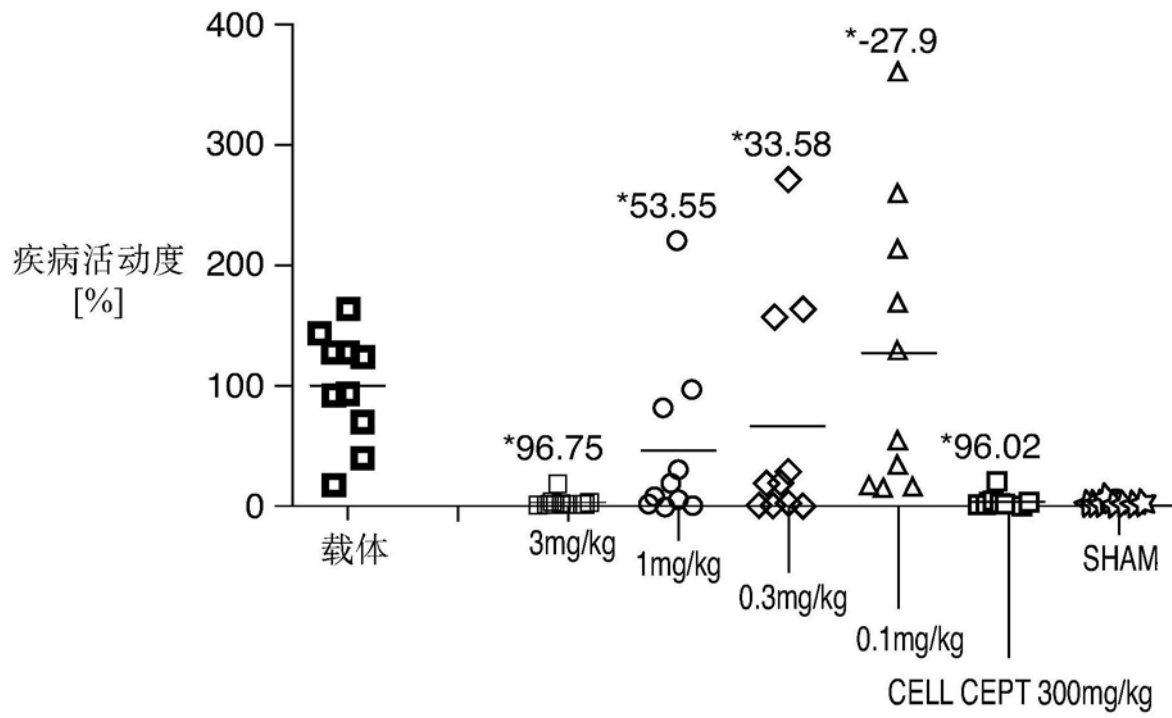


图1A

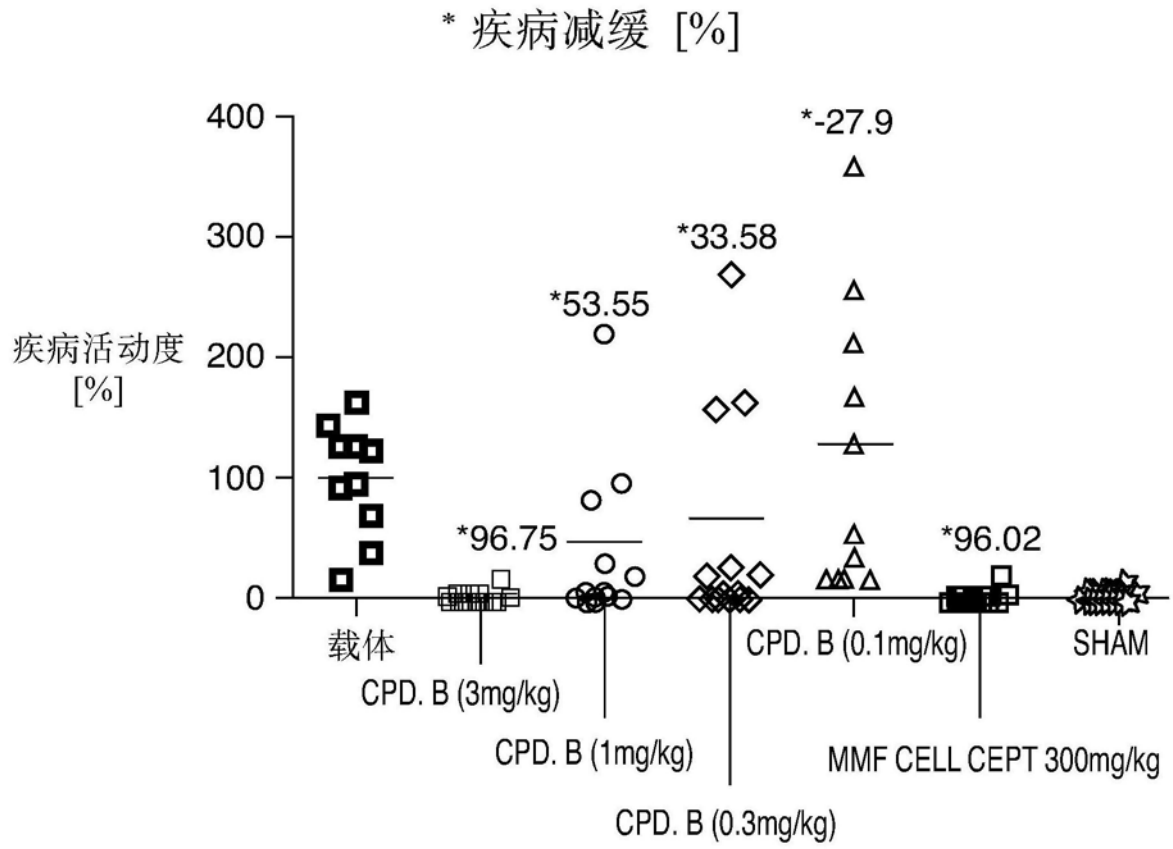
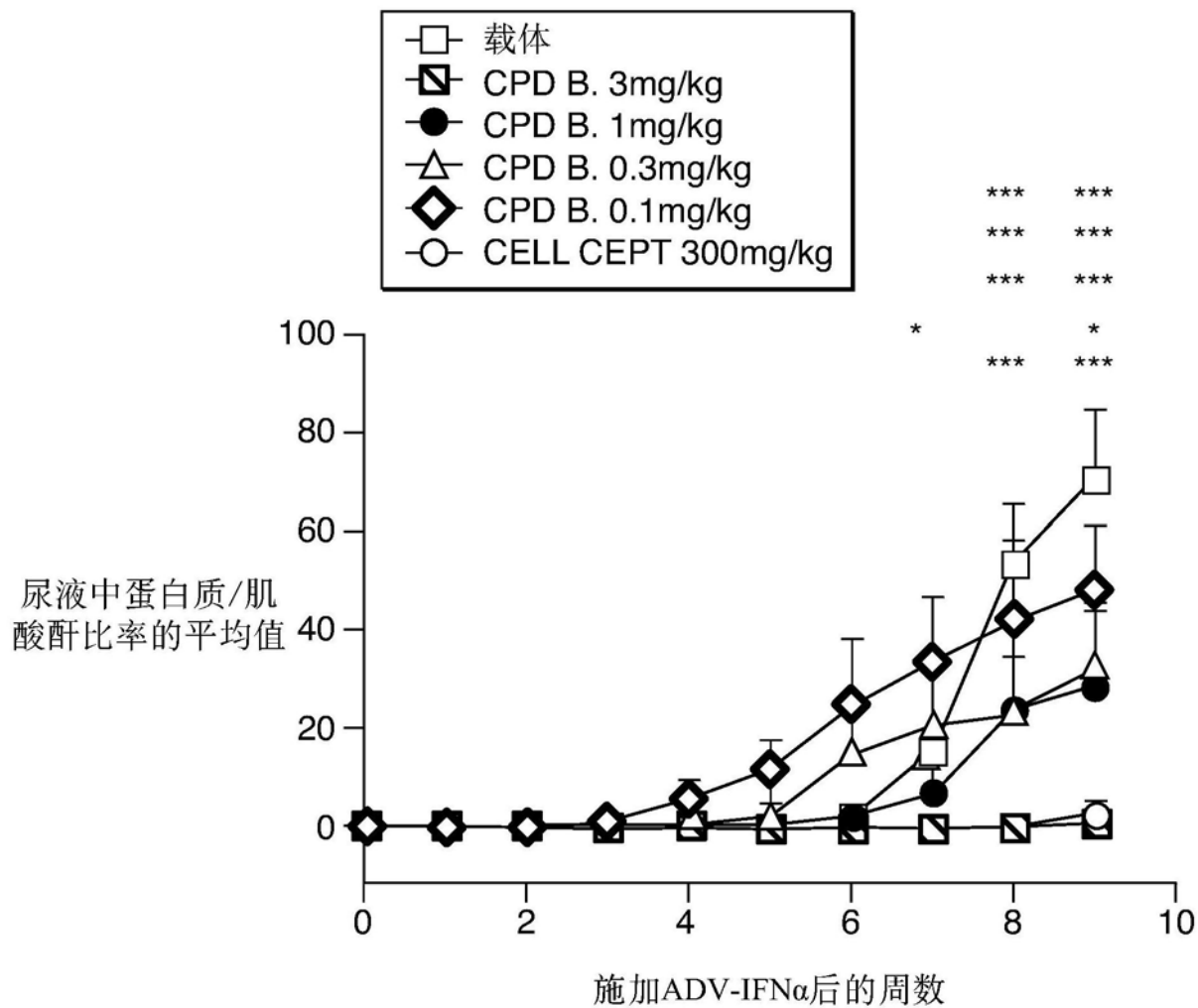


图1B



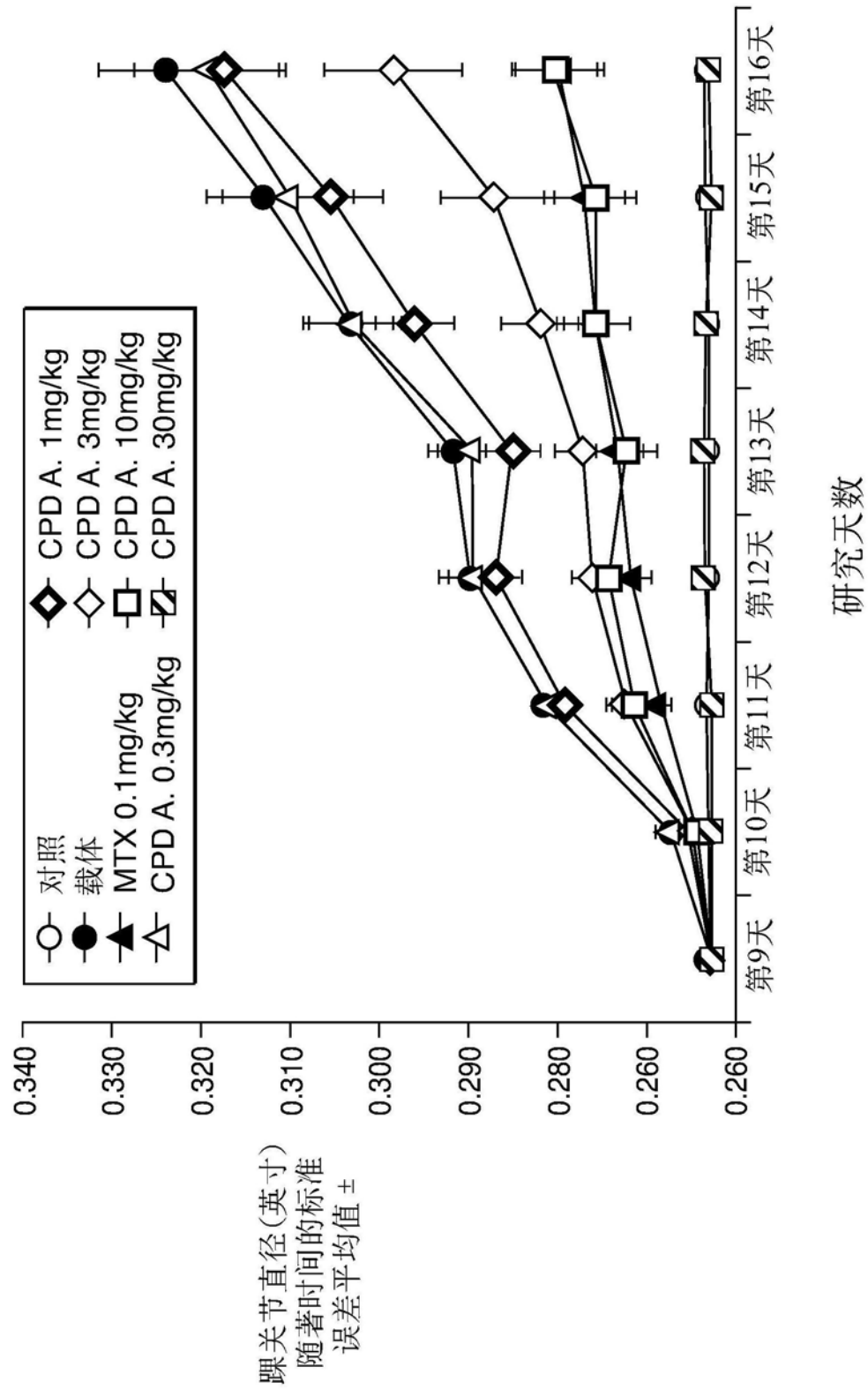


图3

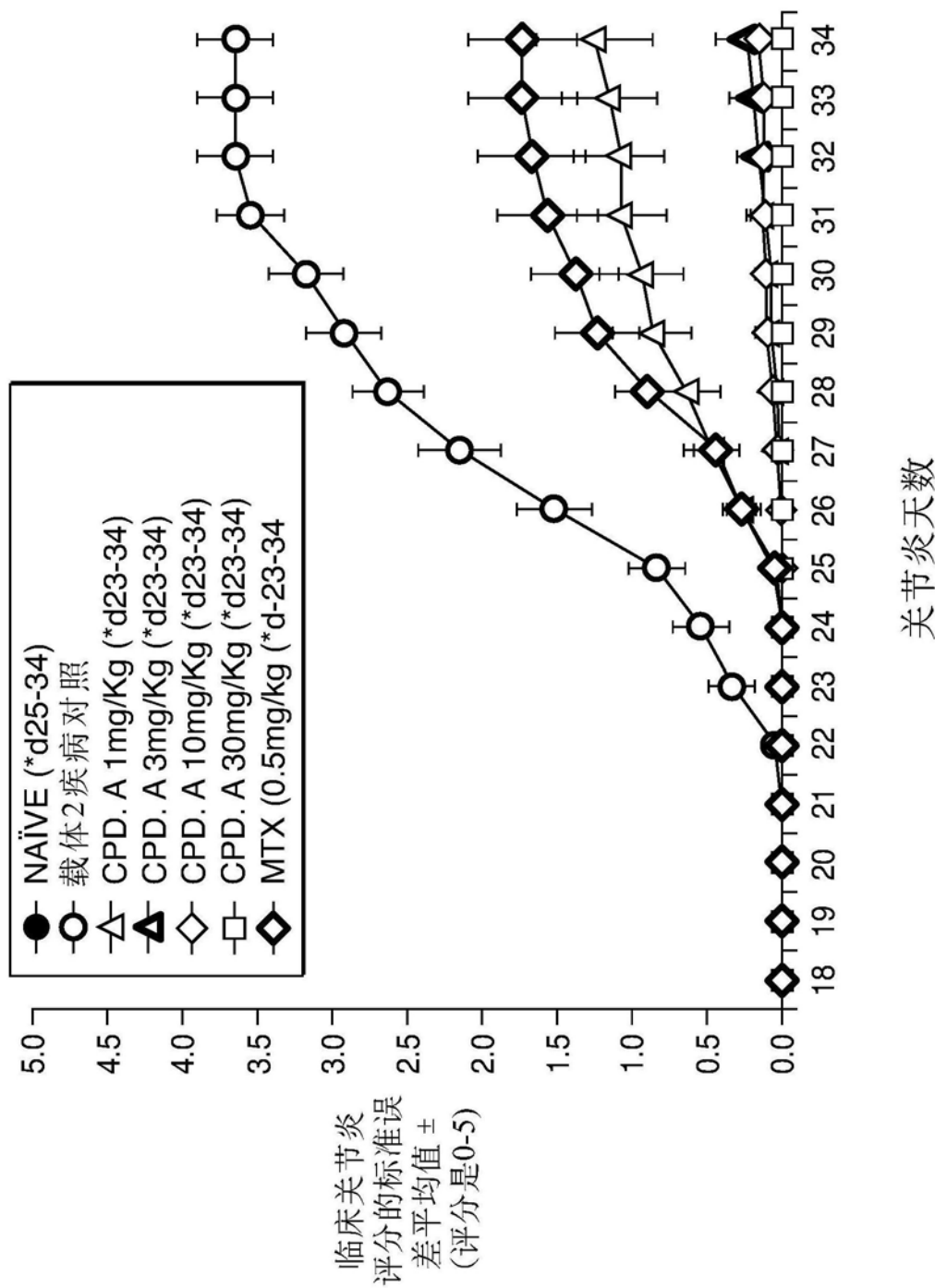


图4

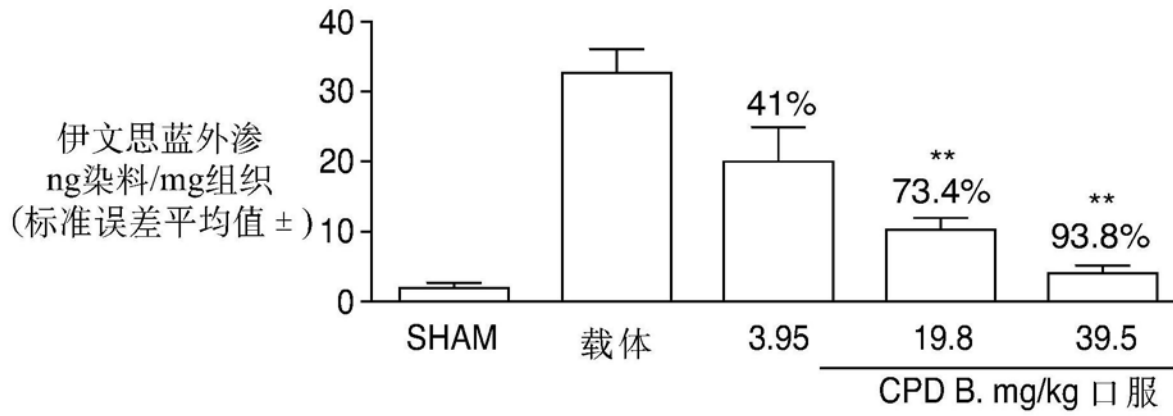


图5

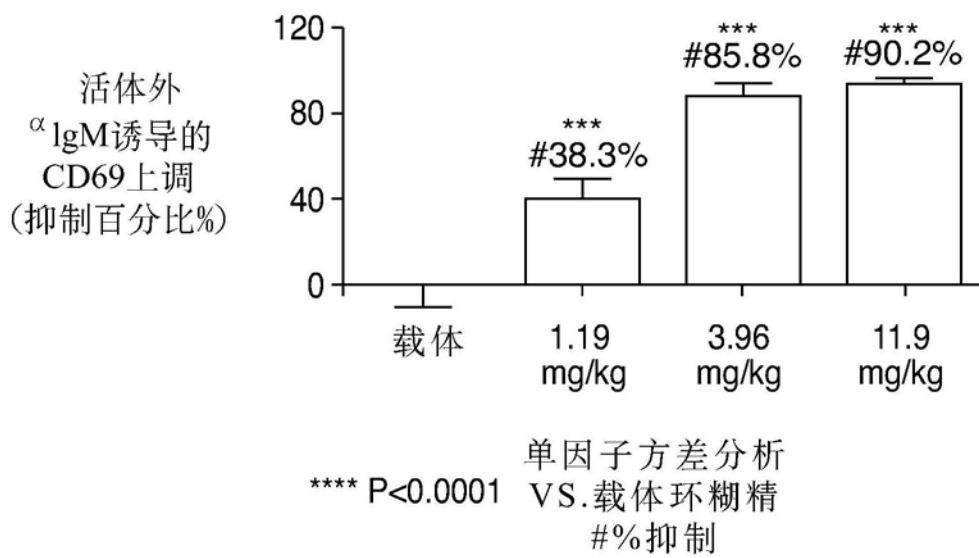


图6