



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105175396 B

(45)授权公告日 2018.01.16

(21)申请号 201510507888.2

H.M.雷德费尔恩 C.E.楚亚奎

(22)申请日 2012.07.25

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105175396 A

代理人 段菊兰 李炳爱

(43)申请公布日 2015.12.23

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

61/512061 2011.07.27 US

C07D 403/04(2006.01)

61/591363 2012.01.27 US

C07D 471/04(2006.01)

(62)分案原申请数据

201280033773.9 2012.07.25

(56)对比文件

US 20110046370 A1,2011.02.24,

WO 2011053476 A1,2011.05.05,

CN 102083800 A,2011.06.01,

(73)专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

审查员 刘广宇

(72)发明人 S.布特沃思 M.R.V.芬莱

R.A.瓦德 V.K.卡达姆巴

C.R.钦塔昆特拉 A.穆鲁干

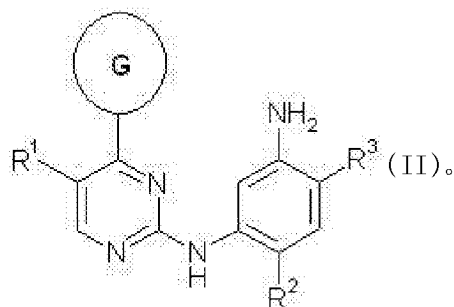
权利要求书2页 说明书106页 附图11页

(54)发明名称

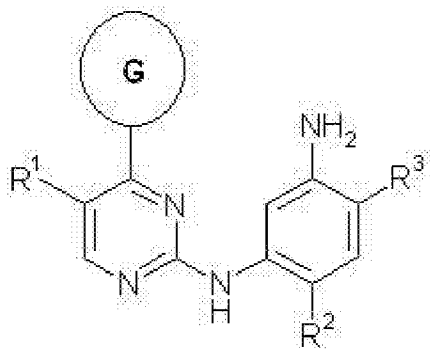
取代的4-甲氧基-N³-(嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺化合物及其盐

(57)摘要

本发明涉及式(II)的化合物或其盐。所述式(II)的化合物或其盐可用于制备2-(2,4,5-取代苯氨基)嘧啶化合物及其药学上可接受的盐。



1. 式 (II) 的化合物或其盐:



(II)

其中:

G 选自 1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基和吡啶并[1,5-a]-吡啶-3-基;

R¹ 选自氢、氯、甲基和氰基;

R² 是甲氧基;并且

R³ 选自 (3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲基-氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基和4-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基-丙酰基]哌嗪-1-基。

2. 根据权利要求1的化合物或其盐,其中R¹是氢。

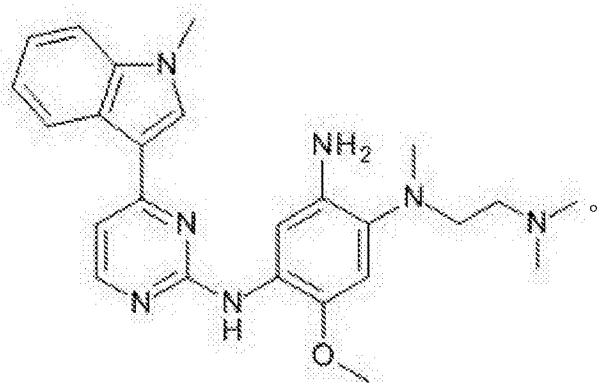
3. 根据权利要求2的化合物或其盐,其中R³是[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基。

4. 根据权利要求1的化合物或其盐,其中R³是[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基。

5. 根据权利要求1-4中任一项的化合物或其盐,其中G是1-甲基-1H-吡啶-3-基。

6. 根据权利要求1-4中任一项的化合物或其盐,其中G是1H-吡啶-3-基。

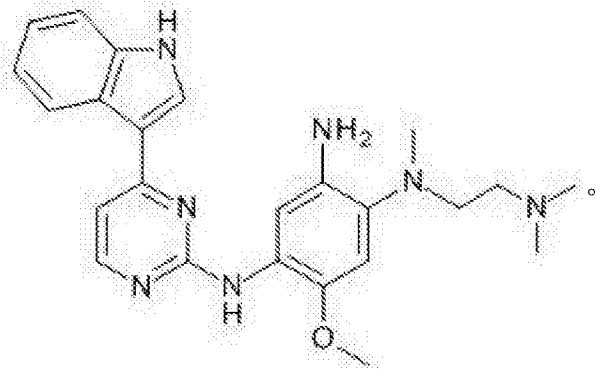
7. 化合物N¹-(2-二甲基氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺或其盐:



8. 根据权利要求7的化合物N¹-(2-二甲基氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺。

9. 化合物N¹-(2-二甲基氨基乙基)-N⁴-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-甲氧基-N¹-

甲基-苯-1,2,4-三胺或其盐:



10. 根据权利要求9的化合物 N^1 -(2-二甲基氨基乙基)- N^4 -[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-甲氧基- N^1 -甲基-苯-1,2,4-三胺。

取代的4-甲氧基-N³-(嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺化合物及其盐

[0001] 本申请是申请日为2012年07月25日、发明名称为“2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物作为EGFR调谐子用于治疗癌症”、申请号为2012800337739的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及某些2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶化合物及其药学上可接受的盐,其可用于由某些变异形态的表皮生长因子受体(例如L858R激活突变体、Exon19缺失激活突变体和T790M 抗性突变体)所介导的疾病或病况的治疗或预防。此类化合物及其盐可用于很多不同的癌症的治疗或预防。本发明还涉及包含所述化合物及其盐(特别是这些化合物和盐的有用的多晶型)的药物组合物、所述化合物的制备中有用的中间体、和涉及利用所述化合物及其盐治疗由各种不同形式的EGFR介导的疾病的方法。

背景技术

[0003] EGFR是erbB受体家族的跨膜蛋白酪氨酸激酶成员。当与生长因子配体(例如表皮生长因子(EGF))结合时,受体可以与附加的EGFR分子发生同源二聚,或者与另一家族成员(例如 erbB2 (HER2)、erbB3 (HER3)、或者erbB4 (HER4))发生异源二聚。

[0004] erbB受体的同源二聚和/或异源二聚导致胞内域中关键酪氨酸残基的磷酸化,并且导致对参与细胞增殖和生存的许多细胞内信号传导通路的刺激。erbB家族信号传导的失调促进增殖、侵入、转移、血管生成、和肿瘤细胞生存,并且已在许多(包括肺癌、头颈部癌和乳腺癌的那些)人类癌症中得到描述。

[0005] 因此,erbB家族代表抗癌药物开发的合理靶点,靶向EGFR或erbB2的许多药剂现在是临床上可用的,包括吉非替尼(IRESSATM)、厄洛替尼(TARCEVATM)、拉帕替尼(TYKERBTM, TYVERBTM)。New England Journal of medicine(2008)第358期,1160-74和Bi^oChemical and Biophysical Research Communications(2004) Vol.319,1-11中提供了对erbB受体信号传导及其在肿瘤发生中的参与的详细论述。

[0006] 于2004年有报道(Science[2004]第304期,1497-500和New England Journal of medicine[2004]第350期,2129-39)在非小细胞肺癌(NSCLC)中EGFR的激活突变与对吉非替尼治疗的反应有关。最普遍的EGFR激活突变(L858R和de1E746_A750)导致相对于野生型(WT)EGFR而言,对小分子酪氨酸激酶抑制剂(例如吉非替尼和厄洛替尼)的亲和力增加、以及对三磷酸腺苷(ATP)亲和力下降。最后,产生对吉非替尼或厄洛替尼治疗的获得性抗性,例如由于看门残基T790M的突变,据报道在50%的临床耐药性患者中检测到该突变。该突变不被认为是在空间上阻碍吉非替尼或厄洛替尼与EGFR的结合,仅将对ATP的亲和力改变到相当于WT EGFR的水平。

[0007] 鉴于这种突变在靶向EGFR的现有疗法的抗性中的重要性,我们认为可以抑制包含看门基因突变的EGFR的药物在癌症的治疗中特别有用。

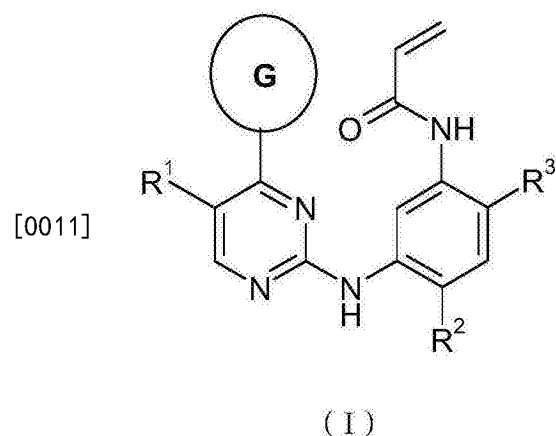
[0008] 相对于激活突变体形式的EGFR(例如L858R EGFR突变体、或者de1E746_A750突变体或 Exon19缺失EGFR突变体)和/或抗性突变体形式的EGFR(例如T790M EGFR突变体),对

于可表现出对WT EGFR的有利效能特性、和/或相对其它酶受体的选择性的化合物仍然存在着需求,所述选择性使得这些化合物特别有希望被开发成治疗剂。就这点而言,对于对某些激活或抗性突变体形式的EGFR显示较高的抑制同时对WT EGFR显示相对较低的抑制的化合物存在需求。由于与野生型EGFR抑制相关的毒理学减小,因而预期此类化合物可以更适于用作治疗剂,特别是用于癌症治疗。已知此类毒理学在人体中表现其为皮疹和/或腹泻。本发明申请人惊奇地发现相对若干EGFR突变体形式一种或多种2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶化合物具有高效能,同时显示对WT EGFR相对较低的抑制。

[0009] 与其它已知的EGFR/EGFR突变体抑制剂相比,本发明的化合物也可显示有利的物理性质(例如,较高的水溶解度、较高的渗透性、和/或较低的血浆蛋白结合)和/或有利的毒性特征(例如降低的hERG阻断倾向)和/或有利的代谢特征。因此,此类化合物在例如癌症治疗中牵连有EGFR和/或EGFR的激活突变和/或EGFR的抗性突变的疾病状况的治疗中尤其有用。

发明内容

[0010] 在本发明的第一方面,提供了式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐:



[0012] 其中:

[0013] G是选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡咯-3-基、1-甲基-1H-吡咯-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0014] R¹是选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0015] R²是选自甲氧基和甲基;并且

[0016] R³是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基、[2-(甲氨基)乙基](甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0017] 在一个实施方式中,提供如上所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0018] G是选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡咯-3-基、1-甲基-1H-吡

噪-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0019] R^1 是选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0020] R^2 是选自甲氧基和甲基;并且

[0021] R^3 是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0022] 在一个实施方式中,提供如上所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0023] G是选自1H-吡噪-3-基、1-甲基-1H-吡噪-3-基、吡唑并[1,5-a]-吡啶-3-基;

[0024] R^1 是选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0025] R^2 是选自甲氧基和甲基;并且

[0026] R^3 是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0027] 合适的式(I)化合物的药学上可接受的盐是例如酸加成盐。例如,可以用无机酸或有机酸形成酸加成盐。可以用选自盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸的无机酸形成酸加成盐。可以使用选自三氟乙酸、柠檬酸、马来酸、草酸、乙酸、甲酸、苯甲酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、甲磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸的有机酸形成酸加成盐。

[0028] 在一个实施方式中,提供N-(2-{2-二甲氨基-乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡噪-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-丙-2-烯酰胺的甲磺酸盐。

[0029] 应当理解的是,式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可以以溶剂化形式和未溶剂化形式存在。例如,溶剂化形式可以是水合形式。应该理解的是,本发明包括所有这种溶剂化和未溶剂化的形式。

[0030] 式(I)的化合物可以以前药的形式给药,该前药在人体或动物体内被分解而产生式(I)的化合物。前药的例子包括式(I)化合物的体内可水解酯。可通过将式(I)化合物中的羟基酯化,形成体内可水解酯。本领域已知各种形式的前药。这种前药衍生物的例子可见于:

[0031] (a)《前药的设计(Design of Prodrugs)》,由H.Bundgaard编辑(Elsevier,1985年)和Methods in Enzymology,第42卷,第309-396页,由K.Widder等人编辑(Academic Press,1985年);

[0032] (b)《药物设计和开发的教科书(A Textbook of Drug Design and Development)》,由Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编辑,第5章;“前药的设计和应用”,由H.Bundgaard 编辑,第113-191页(1991年);

[0033] (c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992年);

[0034] (d) H. Bundgaard等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); 和 N. Kakeya等人, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)。

[0035] 本发明的一个方面提供式 (I) 的化合物, 其抑制一种或多种EGFR的激活或抗性突变, 例如L858R激活突变体、Exon 19缺失EGFR激活突变体、T790M抗性突变体。有利地, 这种化合物可用于对基于EGFR抑制剂的现有疗法已产生或者有风险产生一定程度的抗性的患者的癌症治疗。

[0036] 在本发明的一个方面, 提供式 (I) 化合物, 其对激活或抗性突变体形式的EGFR显示比 WT EGFR更高的抑制的。由于与WT EGFR抑制相关的毒性降低, 因而预期这种化合物可能更适于用作治疗剂, 尤其适用于癌症治疗。已知这种毒理学在人体中表现为皮疹和/或腹泻。

[0037] 在一个实施方式中, 提供如上文中所示式 (I) 的化合物或者其药学上可接受的盐, 其中:

[0038] G是选自1H-吡啶-3-基;

[0039] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0040] R²是甲氧基; 并且

[0041] R³是选自 (3R) -3-(二甲氨基) 吡咯烷-1-基、(3S) -3-(二甲基-氨基) 吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基) 氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)-乙基] (甲基) 氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环 [3.4] 辛-2-基、(3aR,6aR) -5-甲基六氢吡咯并 [3,4-b] 吡咯-1 (2H) -基、1-甲基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基; 4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基] 哌嗪-1-基、甲基 [2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基] 氨基、甲基 [2-(吗啉-4-基) 乙基] 氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基-丙酰基] 哌嗪-1-基。

[0042] 在进一步的实施方式中, 提供如上文中所示式 (I) 的化合物或者其药学上可接受的盐, 其中:

[0043] G是选自1H-吡啶-3-基;

[0044] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0045] R²是甲氧基; 并且

[0046] R³是选自 (3R) -3-(二甲氨基) 吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)-氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基) 乙基] (甲基) 氨基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基。

[0047] 在进一步的实施方式中, 提供如上文中所示式 (I) 的化合物或者其药学上可接受的盐, 其中:

[0048] G是1-甲基-1H-吡啶-3-基;

[0049] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0050] R²是甲氧基; 并且

[0051] R³是选自 (3R) -3-(二甲氨基) 吡咯烷-1-基、(3S) -3-(二甲基-氨基) 吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基) 氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基) 乙基]-(甲基) 氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环 [3.4] 辛-2-基、(3aR,6aR) -5-甲基-六氢-吡咯并 [3,4-b] 吡咯-1 (2H) -基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基] 哌嗪-1-基、甲基 [2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基] 氨基、甲基 [2-(吗啉-4-基) 乙基] 氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢

-吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0052] 在进一步的实施方式中,提供如上文中所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0053] G是1-甲基-1H-吡啶-3-基;

[0054] R^1 是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0055] R^2 是甲氧基;并且

[0056] R^3 是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)-氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基、4-甲基哌嗪-1-基。

[0057] 在进一步的实施方式中,提供如上文中所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0058] G是吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0059] R^1 是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0060] R^2 是甲氧基;并且

[0061] R^3 是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡啶-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0062] 在进一步的实施方式中,提供如上文中所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0063] G是吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0064] R^1 是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0065] R^2 是甲氧基;并且

[0066] R^3 是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)-乙基](甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基-六氢吡咯并[3,4-b]吡啶-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0067] 在进一步的实施方式中,提供如上文中所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0068] G是4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0069] R^1 是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0070] R^2 是甲氧基;并且

[0071] R^3 是选自[2-(二甲氨基)-乙基](甲基)氨基、(3aR,6aR)-5-甲基-六氢吡咯并[3,4-b]吡啶-1(2H)-基、(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基。

[0072] 在进一步的实施方式中,提供如上文中所示式(I)的化合物或者其药学上可接受

的盐,其中:

[0073] G是4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0074] R¹是氢;

[0075] R²是甲氧基;并且

[0076] R³是选自[2-(二甲氨基)-乙基](甲基)氨基、(3aR,6aR)-5-甲基-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基。

[0077] 在一个实施方式中,提供如上文所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0078] G是1H-吡啶-3-基或者1-甲基-1H-吡啶-3-基;

[0079] R¹是氢;

[0080] R²是甲氧基;并且

[0081] R³是[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基或[2-(甲氨基)乙基](甲基)氨基。

[0082] 变量组的一些值如下。可结合本文中定义的任何定义、权利要求、方面或实施方式来使用这些值,以提供本发明的其它实施方式:

[0083] G是1H-吡啶-3-基;

[0084] G是1-甲基-1H-吡啶-3-基;

[0085] G是吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0086] G是4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0087] R¹是氢;

[0088] R¹是氯;

[0089] R¹是甲基;

[0090] R¹是氰基;

[0091] R²是甲氧基;

[0092] R³是(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基;

[0093] R³是(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基;

[0094] R³是3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基;

[0095] R³是[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基;

[0096] R³是[2-(甲氨基)乙基](甲基)氨基;

[0097] R³是5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基;

[0098] R³是(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基;

[0099] R³是1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基;

[0100] R³是4-甲基哌嗪-1-基;

[0101] R³是4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基;

[0102] R³是甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基;

[0103] R³是甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基;

[0104] R³是1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基;

[0105] R³是4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0106] 在与本文中描述的或可推论出的式(I)或者其药学上可接受的盐的任何权利要求

或实施方式有关的本发明进一步的实施方式中,提供了这样一个权利要求或实施方式,其中本申请的示例性化合物的一个被否认。为避免疑义,示例性化合物是下文中实验部分如实施例1、实施例2等中所列出的那些。

[0107] 因此,例如在一个实施方式中,提供如上文中所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0108] G是选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0109] R¹是选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0110] R²是选自甲氧基和甲基;并且

[0111] R³是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲基-氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲氨基)乙基](甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、和4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基;其中式(I)的化合物不同于N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基)丙-2-烯酰胺。

[0112] 因此,在一个实施方式中,提供如上文中所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0113] G是选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0114] R¹是选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0115] R²是选自甲氧基和甲基;并且

[0116] R³是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲基-氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基;

[0117] 其中式(I)的化合物不同于N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基)丙-2-烯酰胺。

[0118] 因此,在进一步的实施方式中,提供如上文所示式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐,其中:

[0119] G是选自1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0120] R¹是选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0121] R²是选自甲氧基和甲基;并且

[0122] R³是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲基-氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,

6- 四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基;

[0123] 其中式(I)的化合物不是N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。

[0124] 在本发明进一步的实施方式中,提供实施例化合物中的任一种(如下文的实验部分中所命名,采用其游离碱形式)。

[0125] 在本发明进一步的实施方式中,提供实施例化合物中的任一种化合物(如下文的实验部分中所命名,采用其游离碱形式)、或者其药学上可接受的盐。

[0126] 因此,下面给出上述实施方式中的仅部分实例:

[0127] 在一个实施方式中,提供N-(5-{[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺。

[0128] 在一个实施方式中,提供N-(5-{[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲基-氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0129] 基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)-丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0130] 在一个实施方式中,提供N-(5-{[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺。

[0131] 在一个实施方式中,提供N-(5-{[5-氰基-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0132] 在一个实施方式中,提供N-(5-{[5-氰基-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯酰胺。

[0133] 在一个实施方式中,提供N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0134] 在一个实施方式中,提供N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。

[0135] 在一个实施方式中,提供N-(5-{[5-氰基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0136] 在一个实施方式中,提供N-(5-{[5-氰基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺。

[0137] 在一个实施方式中,提供N-{5-[5-氰基-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基]氨基}-2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0138] 在一个实施方式中,提供N-{5-[5-氰基-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基]氨基}-2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺。

[0139] 在一个实施方式中,提供N-{5-[5-氰基-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基]氨基}-2-[3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基]-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0140] 在一个实施方式中,提供N-{5-[(5-氰基-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-2-[3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯酰胺。

[0141] 在一个实施方式中,提供N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。

[0142] 在一个实施方式中,提供N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0143] 在一个实施方式中,提供N-{2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基}丙-2-烯酰胺。

[0144] 在一个实施方式中,提供N-{2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基}丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

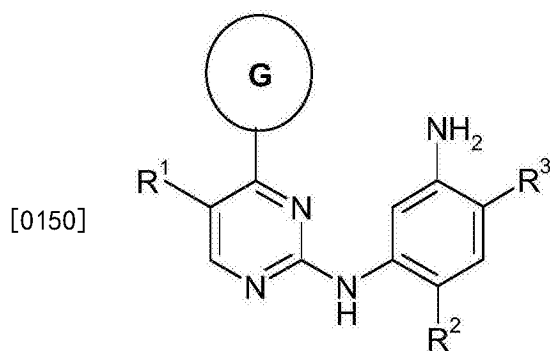
[0145] 在一个实施方式中,提供N-(2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-5-{[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺。

[0146] 在一个实施方式中,提供N-(2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-5-{[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0147] 在一个实施方式中,提供N-(4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-[甲基-(2-甲氨基乙基)氨基]苯基)丙-2-烯酰胺、或者其药学上可接受的盐。

[0148] 在一个实施方式中,提供N-(4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-[甲基-(2-甲氨基乙基)氨基]苯基)丙-2-烯酰胺。

[0149] 式(I)的化合物可以通过式(II)的化合物:



(II)

[0151] 或其盐(其中G、R¹、R²和R³是如本文中所定义)与活化的丙烯酸衍生物(例如丙烯酰氯或相应的活化酯)在溶剂(例如CH₂Cl₂、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或者N,N-二甲基乙酰胺)中反应而制备。因此,式(II)的中间体化合物提供本发明的另一方面。

[0152] 因此,在本发明的另一方面,提供式(II)的化合物(如上文所示)或者其盐,其中:

[0153] G是选自1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、吡唑并[1,5-a]-吡啶-3-基;

[0154] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0155] R²是甲氧基;并且

[0156] R³是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺

环 [3.4] 辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基-丙酰基]哌嗪-1-基。

[0157] 在一个实施方式中,提供式(II)的化合物(如上文所示)或者其盐,其中:

[0158] G是选自4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0159] R^1 是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0160] R^2 是甲氧基;并且

[0161] R^3 是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基-丙酰基]哌嗪-1-基。

[0162] 在进一步的实施方式中,提供式(II)的化合物(如上文所示)或者其盐,其中:

[0163] G是选自4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0164] R^1 是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0165] R^2 是甲氧基;并且

[0166] R^3 是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0167] 在本发明的进一步的实施方式中,提供中间体化合物中的任一种(如下文的实验部分中所命名,采用其游离碱形式)。

[0168] 在本发明的进一步的实施方式中,提供中间体化合物(如下文的实验部分中所命名,采用其游离碱形式)中的任一种、或者其药学上可接受的盐。

[0169] 因此,下面给出上述实施方式中的仅部分实例:

[0170] 在一个实施方式中,提供中间体100、或者其盐。

[0171] 因此,在这种情况下,提供 N^1 -(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺、或者其盐。

[0172] 在一个实施方式中,提供 N^1 -(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺。

[0173] 在一个实施方式中,提供中间体168、或者其盐。

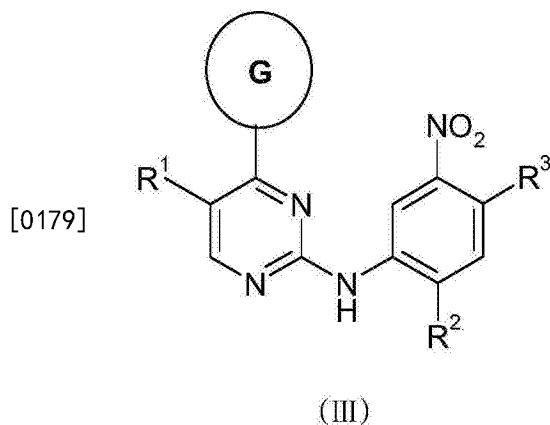
[0174] 因此,在这种情况下,提供 N^1 -(2-二甲氨基乙基)- N^4 -[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-甲氧基- N^1 -甲基苯-1,2,4-三胺或者其盐。

[0175] 在一个实施方式中,提供 N^1 -(2-二甲氨基乙基)- N^4 -[4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]-5-甲氧基- N^1 -甲基苯-1,2,4-三胺。

[0176] 式(II)的胺化合物可通过将相应的硝基化合物还原而制备。如果G是吡啶-3-基,那么可以用合适的氮保护基(例如苯磺酰基保护基)来保护吡啶基中的氮原子。保护基的例子包括适于保护氮原子的保护基(以及形成和最后脱保护的方法),见T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第二版,John Wiley & Sons,纽约,1991年。

[0177] 这些其它的中间体提供本发明的另一方面。

[0178] 因此,本发明的另一方面提供式(III)的化合物或者其盐:



[0180] 其中:

[0181] G是选自1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、1-(N-保护基)-吡啶-3-基、吡唑并[1,5-a] 吡啶-3-基;

[0182] R^1 是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0183] R^2 是甲氧基;并且

[0184] R^3 是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)-吡咯烷-1-基;3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4] 辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基-丙酰基]哌嗪-1-基。

[0185] 在本发明此方面的一个实施方式中,提供如上所示式(III)的化合物或者其盐,其中:

[0186] G是选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、1-(N-保护基)吡啶-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0187] R^1 是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0188] R^2 是甲氧基;并且

[0189] R^3 是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)-吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4] 辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-

甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基)氨基-丙酰基]哌嗪-1-基。

[0190] 在本发明此方面的另一个实施方式中,提供如上文中所示式(III)的化合物或者其盐,其中:

[0191] G是选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、1-(N-保护基)吡啶-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0192] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基;

[0193] R²是甲氧基;并且

[0194] R³是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0195] “1-(N-保护基)吡啶-3-基”中的“N-保护基”的一个实例是苯磺酰基。

[0196] 在一个实施方式中,提供中间体101、或者其盐。

[0197] 因此,在这种情况下,提供N'-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺、或者其盐。

[0198] 在一个实施方式中,提供N'-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺。

[0199] 在一个实施方式中,提供中间体169、或者其盐。

[0200] 因此,在这种情况下,提供N'-(2-二甲氨基乙基)-N-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺、或者其盐。

[0201] 在一个实施方式中,提供N'-(2-二甲氨基乙基)-N-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺。

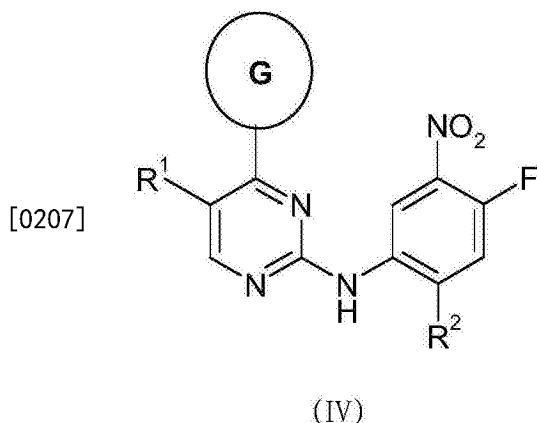
[0202] 在一个实施方式中,提供中间体175、或者其盐。

[0203] 因此,在这种情况下,提供N⁴-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-N¹-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基-苯-1,4-二胺、或者其盐。

[0204] 在一个实施方式中,提供N⁴-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N⁴-甲基-N¹-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基-苯-1,4-二胺。

[0205] 一些式(III)的化合物具有R³基,该R³基经由R³基的氮原子连接到式(III)的苯环:这些化合物可通过将适当的胺与适当的氟化合物反应来制备。此类中间体提供本发明的另一方面。

[0206] 因此,在本发明的另一方面,提供式(IV)的化合物或者其盐:



[0208] 其中：

[0209] G是选自1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基；

[0210] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基；并且

[0211] R²是甲氧基。

[0212] 在本发明此方面的一个实施方式中，提供如上文中所示式(IV)的化合物或者其盐，其中：

[0213] G是选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基；

[0214] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基；并且

[0215] R²是甲氧基。

[0216] 在一个实施方式中，提供中间体68、或者其盐。

[0217] 因此，在这种情况下，提供N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺、或者其盐。

[0218] 在一个实施方式中，提供N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺。

[0219] 在一个实施方式中，提供中间体129、或者其盐。

[0220] 因此，在这种情况下，提供N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-胺、或者其盐。

[0221] 在一个实施方式中，提供N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-胺。

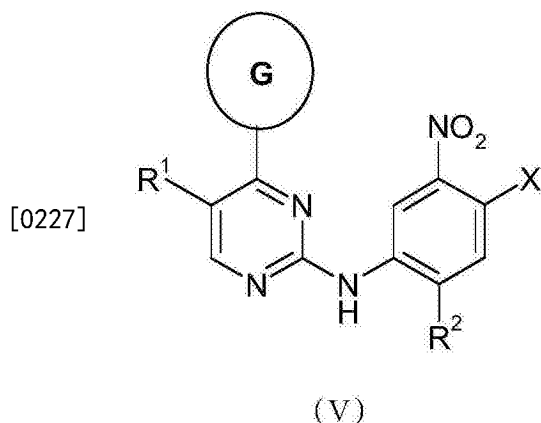
[0222] 在一个实施方式中，提供中间体176、或者其盐。

[0223] 因此，在这种情况下，提供N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯基)-4-(1-甲基吡唑-3-基)-嘧啶-2-胺、或者其盐。

[0224] 在一个实施方式中，提供N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯基)-4-(1-甲基吡唑-3-基)-嘧啶-2-胺。

[0225] 一些式(III)的化合物具有R³基，所述R³基经由R³基的碳原子连接到式(III)的苯环。这些化合物可通过将适当的有机硼化合物(例如硼酸酯化合物)与适当的芳基溴或芳基氯化物反应来制备。例如，有机硼化合物可以是(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-R³。这些中间体提供本发明的另一方面。

[0226] 因此，在本发明的另一方面，提供式(V)的化合物或者其盐：



[0228] 其中：

[0229] X是溴或者氯；

[0230] G是选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基；

[0231] R¹是选自氢、氯、甲基和氰基；并且

[0232] R²是甲氧基。

[0233] 在式(V)的化合物的一个实施方式中,X是溴。

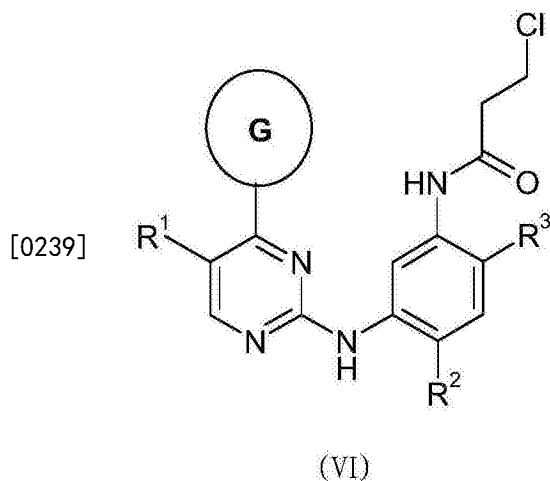
[0234] 在式(V)的化合物一个实施方式中,X是氯。

[0235] 在一个实施方式中,提供中间体145。

[0236] 因此,在这种情况下,提供N-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-胺、或者其盐。

[0237] 在一个实施方式中,提供N-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-胺。

[0238] 有利地,本发明化合物可通过使式(II)的化合物与3-氯丙酰氯在碱(例如碱金属碳酸盐碱,例如碳酸钾)存在下,在合适的溶剂(例如丙酮)中反应而制备。因此形成式(VI)的中间体化合物,其可以以固体(以游离碱形式或者作为盐)的形式而分离,或者可将其保存在溶液中并且用碱(例如碱金属氢氧化物,例如NaOH)进行处理,从而将式(VI)的化合物换变成相应的式(I)的化合物。因此,式(VI)的化合物及其盐在式(I)化合物的形成中是有用的化学中间体。因此,在本发明的另一方面,提供式(VI)的化合物或者其盐：



[0240] 其中,G、R¹、R²和R³是如本文中的定义。

[0241] 在一个实施方式中,提供如上所示式(VI)的化合物、或者其盐,其中:

[0242] G是选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0243] R¹是选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0244] R²是选自甲氧基和甲基;并且

[0245] R³是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0246] 在另一个实施方式中,提供如上文中所示式(VI)的化合物、或者其盐,其中:

[0247] G是选自1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0248] R¹是选自氢、氟、氯、甲基和氰基;

[0249] R²是选自甲氧基和甲基;并且

[0250] R³是选自(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0251] 在另一个实施方式中,提供中间体174、或者其盐。

[0252] 因此,在这种情况下,提供3-氯-N-[2-[2-二甲氨基乙基-(甲基)氨基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]丙酰胺、或者其盐。

[0253] 在一个实施方式中,提供3-氯-N-[2-[2-二甲氨基乙基-(甲基)氨基]-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]丙酰胺。

[0254] 其它中间体可用于一些式(I)化合物的制备。因此,例如在一个实施方式中,提供中间体170或者其盐。在另一个实施方式中,提供中间体171或者其盐。在另一个实施方式中,提供中间体172或者其盐。在一个实施方式中,提供中间体144或者其盐。

[0255] 根据本发明的另一方面,提供药物组合物,其包含如上文中定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、连同药学上可接受的稀释剂或载体。

[0256] 本发明的组合物可采用适合于下列给药方式的剂型:口服使用(例如片剂、锭剂、硬或软胶囊、水悬浮剂或油悬浮剂、乳剂、分散性粉剂或颗粒剂、糖浆剂或酞剂);局部使用(例如霜剂、软膏剂、凝胶剂、或者水溶液或油溶液、或者悬浮液);通过吸入给药(例如细粉(finely divided powder)或者液体气溶胶);通过吹入法给药(例如细粉)或者胃肠外给药(例如用于静脉、皮下、肌肉内或肌肉内给药的无菌水溶液或油溶液,或者用于直肠给药的栓剂)。

[0257] 本发明的组合物可通过使用本领域熟知的常规药用辅料的常规步骤而获得。因

此,用于口服使用的组合物可含有例如:一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

[0258] 式(I)化合物通常将以在5-5000mg/m²动物体表面积(即大约0.1-100mg/kg)范围内的单位剂量(这通常提供治疗有效剂量)而给药至温血动物。单位剂量剂型(例如片剂或胶囊)通常将含有例如1-250mg的活性成分。根据治疗的主体、具体给药途径、正在治疗的疾病的严重程度有必要改变每日剂量。因此,治疗任何特定患者的医师可决定最佳剂量。

[0259] 在本说明书的上下文中,除非有具体相反的指示,术语“治疗(therapy)”也包含“预防”。术语“治疗的(therapeutic)”和“在治疗上(therapeutically)”应据此解释。

[0260] 本文中使用的术语“治疗(treatment)”意在具有其如下的正常日常含义:处理疾病以完全地或部分地缓解其症状中的一种、部分或全部,或者纠正或补偿潜在的病理。

[0261] 本文中使用的术语“预防”意在具有其正常日常含义,并且包括防止疾病发展的初级预防和防止已发生疾病的二级预防,暂时或持续地防止患者疾病的加剧或恶化或者与疾病相关的新症状的发生。

[0262] 由于其对L858R EGFR突变体、T790M EGFR突变体和Exon19缺失激活突变体的抑制活性,式(I)化合物及其药学上可接受的盐预期可用于单独或部分地由EGFR突变体活性介导的疾病或病况(例如癌症)的治疗。对采用式(I)化合物或其药学上可接受的盐的治疗为敏感的癌症的类型包括但不限于:卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道基质瘤(GIST)、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病(AML)、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、间皮瘤。

[0263] 可以设想,在治疗本文中提及的癌症的方法中,将把式(I)的化合物给药至哺乳动物,更具体地人。类似地,在式(I)化合物在治疗本文中提及的癌症的用途中,可以设想将式(I)的化合物给药至哺乳动物,更具体地人。

[0264] 因此,根据本发明的另一方面,提供用作药物的如上文中所定义的式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐。

[0265] 根据本发明的另一方面,提供如上文中定义的式(I)化合物或者其药学上可接受的盐,其用于由L858R EGFR突变体和/或T790M EGFR和/或Exon19缺失激活突变体所介导疾病的治疗。在本发明的一个实施方式中,由L858R EGFR突变体和/或T790M EGFR突变体和/或Exon19缺失激活突变体介导的所述疾病是癌症。

[0266] 根据本发明的另一方面,提供如上文中定义的式(I)化合物或者其药学上可接受的盐,其用于制备治疗由L858REGFR突变体和/或T790M EGFR突变体和/或Exon19缺失激活突变体介导的疾病的药物。在本发明的一个实施方式中,由L858R EGFR突变体和/或T790M EGFR 突变体和/或Exon19缺失激活突变体介导的所述疾病是癌症。

[0267] 根据本发明的另一方面,提供如上文中定义的式(I)化合物或者其药学上可接受的盐用于制备癌症治疗药物的用途。

[0268] 根据本发明的另一方面,提供使用如上文中定义的式(I)化合物或者其药学上可接受的盐治疗癌症的方法。

[0269] 根据本发明的此方面。提供在需要这种治疗的温血动物(例如人)中产生抗癌作用的方法,其包括给药至所述动物有效量的如本文中定义的式(I)化合物或者其药学上可接受的盐。

[0270] 根据本发明的另一方面,提供治疗患有其中对L858R EGFR突变体和/或T790M EGFR突变体和/或Exon19缺失激活突变体的抑制是有利的疾病的人的方法,该方法包括向需要其的人给药治疗有效量的如上文中定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的步骤。在本发明的一个实施方式中,其中对L858R EGFR突变体和/或T790M EGFR突变体和/或Exon 19缺失激活突变体的抑制是有利的疾病是癌症。

[0271] 在本文中提及的任一方面或实施方式(其中以普通意义提及癌症)中,所述癌症可以选自卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤,黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤(GIST)、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病(AML)、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、间皮瘤。

[0272] 在本发明任何方面或实施方式(其中以普通意义提及癌症)中,以下的实施方式可适用:

[0273] 在一个实施方式中,癌症是卵巢癌。

[0274] 在一个实施方式中,癌症是宫颈癌。

[0275] 在一个实施方式中,癌症是结肠直肠癌。

[0276] 在一个实施方式中,癌症是乳腺癌。

[0277] 在一个实施方式中,癌症是胰腺癌。

[0278] 在一个实施方式中,癌症是胶质瘤。

[0279] 在一个实施方式中,癌症是胶质母细胞瘤。

[0280] 在一个实施方式中,癌症是黑色素瘤。

[0281] 在一个实施方式中,癌症是前列腺癌。

[0282] 在一个实施方式中,癌症是白血病。

[0283] 在一个实施方式中,癌症是淋巴瘤。

[0284] 在一个实施方式中,癌症是非霍奇金淋巴瘤。

[0285] 在一个实施方式中,癌症是胃癌。

[0286] 在一个实施方式中,癌症是肺癌。

[0287] 在一个实施方式中,癌症是非小细胞肺癌。

[0288] 在一个实施方式中,癌症是肝细胞癌。

[0289] 在一个实施方式中,癌症是胃癌。

[0290] 在一个实施方式中,癌症是胃肠道间质瘤(GIST)。

[0291] 在一个实施方式中,癌症是甲状腺癌。

[0292] 在一个实施方式中,癌症是胆管癌。

[0293] 在一个实施方式中,癌症是子宫内膜癌。

[0294] 在一个实施方式中,癌症是肾癌。

[0295] 在一个实施方式中,癌症是间变性大细胞淋巴瘤。

[0296] 在一个实施方式中,癌症是急性髓细胞白血病(AML)。

[0297] 在一个实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤。

[0298] 在一个实施方式中,癌症是黑色素瘤。

[0299] 在一个实施方式中,癌症是间皮瘤。

[0300] 上文中描述的抗癌治疗可作为单独治疗应用,或者除了本发明化合物以外还涉及到常规的手术或放射疗法或化学疗法或免疫疗法。这种化学疗法与本发明化合物可以并列行、同时地、序贯地、或分别地给药,并且可包含以下类型的抗肿瘤剂的一种或多种:

[0301] (i) 医学肿瘤学中所使用的抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,例如烷化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺、亚硝基脲类);抗代谢药(例如吉西他滨和抗叶酸剂,例如氟嘧啶(如5-氟尿嘧啶和替加氟)、雷替曲塞、甲氨喋呤、阿糖胞苷、羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类,如阿霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素C、放线菌素、光神霉素);抗有丝分裂药剂(例如长春花生物碱,如长春新碱、长春碱、长春地辛、长春瑞滨;以及紫杉烷类,如紫杉醇、泰索帝、paclitaxel);拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素(如依托泊苷、替尼泊苷),安吡啶、托泊替康、喜树碱);

[0302] (ii) 细胞生长抑制剂,例如抗雌激素药(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、碘昔芬(iodoxyfene))、抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林、和布舍瑞林)、孕激素类(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、伏罗唑(vorazole)、伊西美坦)、5 α -还原酶抑制剂(例如非那雄胺);

[0303] (iii) 抗侵袭剂(anti-invasion),例如c-Src激酶家族抑制剂,[如4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉[AZD0530(塞卡替尼);WO 01/94341]、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼,BMS-354825;J.Med.Chem.,2004,47,6658-6661)和波舒替尼(SKI-606),以及金属蛋白酶抑制剂(如马立马司他)、尿激酶纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂或者类肝素酶(heparanase)的抗体];

[0304] (iv) 生长因子功能的抑制剂:例如这种抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗[赫赛汀TM]、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗[Erbix, C225]以及由Stern等人在Critical reviews in oncology/haematology, 2005年,第54期,第11-29页中公开的任何生长因子或生长因子受体抗体);这种抑制剂还包括:酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉基丙氧基)-喹唑啉-4-胺(吉非替尼,ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(厄洛替尼, OSI-774)、6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉基丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂(例如拉帕替尼);肝细胞生长因子家族的抑制剂;胰岛素生长因子家族的抑制剂;血小板衍生的生长因子家族的抑制剂,例如伊马替尼和/或尼洛替尼(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂(例如Ras/Raf信号传导抑制剂,例如法呢基转移酶抑制剂,例如索拉非尼(BAY43-9006)、替匹法尼(R115777)、氯那法尼(SCH66336))、通过mEK和/或AKT激酶的细胞信号传导抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂;极光激酶(aurora kinase)抑制剂(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528、AX39459),细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,例如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[0305] (v) 抗血管生成剂,例如抑制血管内皮生长因子作用的药剂,[例如抗人血管内皮

细胞生长因子抗体贝伐珠单抗(阿瓦斯丁™)以及例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,例如凡德他尼(ZD6474)、伐他拉尼(PTK787)、舒尼替尼(SU11248)、阿西替尼(AG-013736)、帕唑帕尼(GW786034)、4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171;WO 00/47212中的实施例240),例如WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 和WO 98/13354中公开的那些,以及通过其它机制起作用的化合物(例如雷诺胺,整合蛋白 $\alpha\beta 3$ 功能的抑制剂和血管抑素(angiotatin))];

[0306] (vi) 血管损伤剂,例如康普瑞汀A4以及WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中公开的化合物;

[0307] (vii) 内皮素受体拮抗剂,例如齐泊腾坦(ZD4054)或者阿曲生坦;

[0308] (viii) 反义治疗剂,例如导向上面列出的靶点的那些,例如ISIS2503(一种anti-ras 反义治疗剂);

[0309] (ix) 基因治疗方法,包括例如替换异常基因(例如异常p53或者异常BRCA1或BRCA2)的方法;GDEPT(基因定向的酶前药治疗)法,例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或者细菌硝基还原酶的那些;提高患者对化学治疗或放射治疗的耐受性的方法,例如多重耐药基因治疗;和

[0310] (x) 免疫治疗方法,包括例如提高患者肿瘤细胞的免疫原性的体外和体内方法,例如用细胞因子(例如白细胞介素2、白细胞介素4或者粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)进行转染;降低T细胞无效能的方法;使用转染的免疫细胞(例如细胞因子转染的树突状细胞)的方法;使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法;使用抗独特型抗体的方法;降低免疫抑制性细胞(例如调节性T细胞、髓源性(myeloid-derived)抑制细胞、或表达IDO(吡啶胺2,3-脱氧酶)的树突状细胞)的功能的方法;以及使用衍生自肿瘤相关抗原(例如NY-ESO-1, mAGE-3、WT1 或Her2/neu)的蛋白质类或肽类组成的癌症疫苗的方法。

[0311] 因此,在本发明的另一方面,提供包含如上文中定义的式(I)化合物和如上文中定义的附加的抗肿瘤物质的用于癌症联合治疗的药物产品。

[0312] 在本发明的这一方面,提供包含如本文中定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和如上文中定义的附加的抗肿瘤物质的用于癌症联合治疗的药物产品。

[0313] 本文中,如果术语“联合治疗”是用来描述组合治疗,则应理解这可以表示同时给药、独立给药或序贯给药。关于“联合给药”应类似地理解。在本发明的一个方面,“联合治疗”是指同时给药。在本发明的另一方面,“联合治疗”是指独立给药。在本发明的另一方面,“联合治疗”是指序贯给药。当序贯给药或独立给药时,给药第二组分的延迟不应例如失去使用组合产生的效果的利益。因此,在一个实施方式中,序贯治疗涉及在11天的时段内给药组合中的各组分。在另一个实施方式中,该时段为10天。在另一个实施方式中,该时段为9天。在另一个实施方式中,该时段为8天。在另一个实施方式中,该时段为7天。在另一个实施方式中,该时段是在6天内。在另一个实施方式中,该时段是在5天内。在另一个实施方式中,该时段是在4天内。在另一个实施方式中,该时段是在3天内。在另一个实施方式中,该时段是在2天内。在另一个实施方式中,该时段是在24小时内。在另一个实施方式中,该时段是在12小时内。

[0314] 因此,在本发明的一个实施方式中,提供如本文中定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和另外的抗肿瘤物质用于癌症联合治疗的用途。

[0315] 在本发明的一个实施方式中,提供如本文中定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和附加的抗肿瘤物质用于癌症的同时、独立或序贯治疗的用途。

[0316] 在一个实施方式中,提供在需要此种治疗的温血动物(例如人)中产生抗癌作用的方法,其包括向所述哺乳动物给药式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,并且向所述哺乳动物联合给药附加的抗肿瘤物质,其中式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和附加的抗肿瘤物质的量可共同有效地产生抗癌作用。

[0317] 在一个实施方式中,提供在需要这种治疗的温血动物(例如人)中产生抗癌作用的方法,该方法包括向所述哺乳动物给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐,并且同时地、独立地或序贯地向所述哺乳动物给药附加的抗肿瘤物质,其中式(I)化合物或其药学上可接受的盐和附加的抗肿瘤物质的量共同有效地产生抗癌作用。

[0318] 在药物组合物的制剂中,重要的是药物是便于进行操作和加工的形式。不仅从获得有商业价值的制造工艺的观点,而且从包含活性化合物的药物制剂(例如口服剂型,如片剂)的后续生产的观点来看,这都是重要的。

[0319] 相对于彼此之间以及相对于非结晶状态的晶型的不同物理性质会显著地影响化合物的化学加工和药物加工,特别是当以工业规模制备或使用化合物时。

[0320] 此外,在口服药物组合物的制备中,重要的是向患者提供给药后可靠且可重现的药物血浆浓度特征。药物在胃、肠道或血流内的吸收特性的患者间差异可能影响药物的安全性和疗效。

[0321] 活性成分的化学稳定性、固体状态稳定性和“保质期”也是非常重要的因素。药物和含有该药物的组合物应当能够在活性成分理化特性(例如其化学组成、密度、吸湿性和溶解度)不显现显著变化的情况下,有效地在可观的时间段内进行保存。

[0322] 此外,也重要的是能够以尽可能化学上纯的形式提供药物。

[0323] 这方面非晶态物质中可能存在问题。例如,这种物质通常难以操作和配制,提供不可靠的溶解度,并且经常发现是不稳定且化学上不纯的。

[0324] 本领域技术人员将理解的是,如果可轻易地获得稳定晶型的药物,则可解决上述问题。

[0325] 因此,在商业上有价值且药学上可接受的药物组合物的生产中,重要的是尽可能提供结晶的和稳定形式的药物。

[0326] 然而,应当指出的是该目的并非始终可实现的。实际上,通常不能仅从分子结构中预测化合物(其本身或者盐的形式)的结晶行为。这只能凭经验来确定。

[0327] 在本发明的另一方面,可以以结晶形态制备某些化合物及其盐。这些结晶形态的特征是作为特定的多晶型。当陈述本发明涉及结晶形态时,结晶度合宜地为大于约60%、更方便地大于约80%、优选地大于约90%、更优选地大于约95%、最优选地结晶度大于约98%。

[0328] 本文中描述的具体固体形式提供与各附图中所示X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图,并且具有如本文中所包含表格中示出的各种2- θ 值。应当理解X射线粉末衍射图的2- θ 值可能在各仪器之间和各样品之间有略微的不同,因此所引述的值不应被理解成是绝对值。

[0329] 已知取决于测量条件(例如使用的设备或机器)可获得存在一个或多个测量误差

的X射线粉末衍射图。特别是,众所周知地X射线粉末衍射图中的强度可根据测量条件变化。因此,应当理解本发明的固体形式并不限于提供与附图中所示X射线粉末衍射图相同的X射线粉末衍射图的晶体,提供与附图中所示的那些大致相同的X射线粉末衍射图的任何晶体落入本发明的范围内。X射线粉末衍射领域的技术人员能够判断X射线粉末衍射图的实质性特征。

[0330] X射线粉末衍射领域的技术人员将意识到,峰的相对强度会受到例如粒径大于 $30\mu\text{m}$ 且不均匀长径比的颗粒的影响,这可能影响样品的分析。本领域技术人员也将意识到,反射的位置会受样品放置在衍射仪中的准确高度和衍射仪的零点校准的影响。样品的表面平面性也可具有小的影响。因此,所给出的衍射图数据不应被看作是绝对值。(Jenkins, R& Snyder, R.L.《X射线粉末衍射法导论(Introduction to X-Ray粉末Diffraction)》John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon出版社, 伦敦; Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), 《X射线衍射的步骤(X-Ray Diffraction Procedures)》)。

[0331] 通常, X射线粉末衍射图中衍射角的测量误差为约 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 当考虑附图中的X射线粉末衍射图时以及当阅读本文中所包含表格中的数据时应把测量误差的这种度数考虑进去。此外, 应当理解的是, 根据实验条件和样品制备(优选的取向)强度会变动。

[0332] 在本说明书中, 将N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺称为“化合物X”。据发现最初制备的化合物X是非晶态固体。随后利用下文实验部分中描述的条件制备出若干有用的晶体多晶型。在与本文中陈述的固体形式有关的所有实施方式中, 利用CuK α 辐射来测量X射线衍射图的峰。

[0333] 化合物X的多晶型A

[0334] 因此, 在本发明的另一方面, 提供化合物X的多晶型A。此多晶型的特征在于它提供以下利用CuK α 辐射测量的 2θ 值: 7.8和21.8中的至少一个值。

[0335] 化合物X的多晶型A的特征在于提供大致如图1中所示的X射线粉末衍射图。

[0336] 此多晶型的十个X射线粉末衍射峰[衍射角 2θ (2θ)、强度(%)]为7.8 (100%)、21.8 (73.4%)、13.3 (59.4%)、6.6 (49.5%)、23.9 (40.5%)、9.6 (38.1%)、14.5 (35.3%)、15.6 (33.2%)、22.7 (31.2%)、19.1 (29.8%)。

[0337] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型A, 其具有包含在大约 $2\theta = 7.8^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0338] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型A, 其具有包含在大约 $2\theta = 21.8^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0339] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型A, 其具有在大约 $2\theta = 7.8^\circ$ 和 21.8° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0340] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型A, 其具有在大约 $2\theta = 7.8^\circ$ 、 21.8° 、 13.3° 、 6.6° 、 23.9° 、 9.6° 、 14.5° 、 15.6° 、 22.7° 和 19.1° 处的特定峰的X射线粉末衍射图。

[0341] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型A, 其具有与图1中所示X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0342] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型A, 其具有在 $2\theta = 7.8^\circ \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0343] 根据本发明,提供化合物X的多晶型A,其具有在 $2-\theta=21.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0344] 根据本发明,提供化合物X的多晶型A,其具有在 $2-\theta=7.8^{\circ}$ 和 21.8° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

[0345] 根据本发明,提供化合物X的多晶型A,其具有在 $2-\theta=7.8^{\circ}$ 、 21.8° 、 13.3° 、 6.6° 、 23.9° 、 9.6° 、 14.5° 、 15.6° 、 22.7° 和 19.1° 处的特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

[0346] 化合物X的多晶型B

[0347] 在本发明的另一方面,提供化合物X的多晶型B。该多晶型B的特征在于它提供以下利用CuK α 辐射测量的 2θ 值:9.3和23.4中的至少一个值。

[0348] 化合物X的多晶型B的特征在于提供大致如图3中所示的X射线粉末衍射图。

[0349] 该多晶型的十个X射线粉末衍射峰[衍射角 $2-\theta$ (2θ),强度(%)]为9.3 (100%)、23.4 (75.0%)、10.5 (63.6%)、17.7 (54.3%)、21.0 (48.1%)、16.1 (46.4%)、26.1 (44.2%)、18.6 (41.8%)、26.7 (32.2%)和20.6 (30.9%)。

[0350] 根据本发明,提供化合物X的多晶型B,其具有在大约 $2-\theta=9.3^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0351] 根据本发明,提供化合物X的多晶型B,其具有在大约 $2-\theta=23.4^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0352] 根据本发明,提供化合物X的多晶型B,其具有在大约 $2-\theta=9.3^{\circ}$ 和 23.4° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0353] 根据本发明,提供化合物X的多晶型B,其具有在大约 $2-\theta=9.3^{\circ}$ 、 23.4° 、 10.5° 、 17.7° 、 21.0° 、 16.1° 、 26.1° 、 18.6° 、 26.7° 和 20.6° 处的特定峰的X射线粉末衍射图。

[0354] 根据本发明,提供化合物X的多晶型B,其具有与图3中所示X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0355] 根据本发明,提供化合物X的多晶型B,其具有在 $2-\theta=9.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0356] 根据本发明,提供化合物X的多晶型B,其具有在 $2-\theta=23.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0357] 根据本发明,提供化合物X的多晶型B,其具有在 $2-\theta=9.3^{\circ}$ 和 23.4° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

[0358] 根据本发明,提供化合物X的多晶型B,其具有在 $2-\theta=9.3^{\circ}$ 、 23.4° 、 10.5° 、 17.7° 、 21.0° 、 16.1° 、 26.1° 、 18.6° 、 26.7° 和 20.6° 处的特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

[0359] 化合物X的多晶型C

[0360] 在本发明的另一方面,提供化合物X的多晶型C。该多晶型C的特征在于它提供以下的利用CuK α 辐射测量的 2θ 值:6.0和11.3中的至少一个值。

[0361] 化合物X的多晶型C的特征在于它提供大致如图5中所示的X射线粉末衍射图。

[0362] 此多晶型的十个X射线粉末衍射峰[衍射角 $2-\theta$ (2θ),强度(%)]为6.0 (100%)、11.3 (58.2%)、7.5 (40.5%)、10.3 (21.9%)、12.0 (20.1%)、24.9 (19.4%)、13.0 (16.9%)、

14.5 (13.5%)、16.5 (13.5%) 和 18.3 (11.8%)。

[0363] 根据本发明,提供化合物X的多晶型C,其具有在大约 $2-\theta=6.0^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0364] 根据本发明,提供化合物X的多晶型C,其具有在大约 $2-\theta=11.3^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0365] 根据本发明,提供化合物X的多晶型C,其具有在大约 $2-\theta=6.0^\circ$ 和 11.3° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0366] 根据本发明,提供化合物X的多晶型C,其具有在大约 $2-\theta=6.0^\circ$ 、 11.3° 、 7.5° 、 10.3° 、 12.0° 、 24.9° 、 13.0° 、 14.5° 、 16.5° 和 18.3° 处的特定峰的X射线粉末衍射图。

[0367] 根据本发明,提供化合物X的多晶型C,其具有与图5中所示X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0368] 根据本发明,提供化合物X的多晶型C,其具有在 $2-\theta=6.0^\circ\pm 0.2^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0369] 根据本发明,提供化合物X的多晶型C,其具有在 $2-\theta=11.3^\circ\pm 0.2^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0370] 根据本发明,提供化合物X的多晶型C,其具有在 $2-\theta=6.0^\circ$ 和 11.3° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0371] 根据本发明,提供化合物X的多晶型C,其具有在 $2-\theta=6.0^\circ$ 、 11.3° 、 7.5° 、 10.3° 、 12.0° 、 24.9° 、 13.0° 、 14.5° 、 16.5° 和 18.3° 处的特定峰X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0372] 化合物X的多晶型D

[0373] 在本发明的另一方面,提供被认为是一水合物结晶形的化合物X的多晶型D。该多晶型的特征在于它提供以下利用CuK α 辐射测量的 2θ 值:9.3和10.5中的至少一个。

[0374] 化合物X的多晶型D的特征在于它提供大致如图7中所示的X射线粉末衍射图。

[0375] 该多晶型的十个X射线粉末衍射峰[衍射角 $2-\theta$ (2θ), 强度(%)]为9.3 (100%)、10.5 (90.6%)、16.1 (75.8%)、26.1 (75.2%)、21.0 (70.9%)、20.6 (56.9%)、16.8 (56.5%)、17.7 (53.3%)、14.7 (41.3%) 和 9.7 (38.3%)。

[0376] 根据本发明,提供化合物X的多晶型D,其具有在大约 $2-\theta=9.3^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0377] 根据本发明,提供化合物X的多晶型D,其具有在大约 $2-\theta=10.5^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0378] 根据本发明,提供化合物X的多晶型D,其具有在大约 $2-\theta=9.3^\circ$ 和 10.5° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0379] 根据本发明,提供化合物X的多晶型D,其具有在大约 $2-\theta=9.3^\circ$ 、 10.5° 、 16.1° 、 26.1° 、 21.0° 、 20.6° 、 16.8° 、 17.7° 、 14.7° 和 9.7° 处的特定峰的X射线粉末衍射图。

[0380] 根据本发明,提供化合物X的多晶型D,其具有与图7中所示X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0381] 根据本发明,提供化合物X的多晶型D,其具有在 $2-\theta=9.3^\circ\pm 0.2^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0382] 根据本发明,提供化合物X的多晶型D,其具有在 $2-\theta=10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0383] 根据本发明,提供化合物X的多晶型D,其具有 $2-\theta=9.3^{\circ}$ 和 10.5° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

[0384] 根据本发明,提供化合物X的多晶型D,其具有在 $2-\theta=9.3$ 、 10.5 、 16.1 、 26.1 、 21.0 、 20.6 、 16.8 、 17.7 、 14.7 、 9.7° 处的特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

[0385] 化合物X的多晶型E

[0386] 在本发明的另一方面,提供化合物X的多晶型E,该多晶型E被认为是化合物X的1.25 化学计量比的水合形式。该多晶型的特征是它提供以下利用CuK α 辐射测量的 2θ 值: 9.2 和 22.9 中的至少一个。

[0387] 化合物X的多晶型E的特征在于提供大致如图10中所示的X射线粉末衍射图。

[0388] 该多晶型的十个X射线粉末衍射峰[衍射角 $2-\theta$ (2θ), 强度(%)]为: 9.2 (100%)、 22.9 (84.0%)、 14.6 (80.3%)、 12.7 (77.8%)、 16.5 (66.4%)、 26.9 (60.3%)、 9.7 (95.6%)、 14.0 (52.3%)、 10.4 (49.9%) 和 19.5 (48.3%)。

[0389] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有在大约 $2-\theta=9.2^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0390] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有在大约 $2-\theta=22.9^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0391] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有在大约 $2-\theta=9.2^{\circ}$ 和 22.9° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0392] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有在大约 $2-\theta=9.2$ 、 22.9 、 14.6 、 12.7 、 16.5 、 26.9 、 9.7 、 14.0 、 10.4 和 19.5° 处的特定峰的X射线粉末衍射图。

[0393] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有与图10中所示X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0394] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有在 $2-\theta=9.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0395] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有在 $2-\theta=22.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0396] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有在 $2-\theta=9.2^{\circ}$ 和 22.9° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

[0397] 根据本发明,提供化合物X的多晶型E,其具有在 $2-\theta=9.2$ 、 22.9 、 14.6 、 12.7 、 16.5 、 26.9 、 9.7 、 14.0 、 10.4 、和 19.5° 处的特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

[0398] 化合物X的多晶型F

[0399] 在本发明的另一方面,提供化合物X的多晶型F,该多晶型F被认为是化合物X的0.25 化学计量比的水合形式。该多晶型的特征在于它提供以下利用CuK α 辐射测量的 2θ 值: 18.7 和 8.9 中的至少一个。

[0400] 化合物X的多晶型F的特征在于提供大致如图13中所示的X射线粉末衍射图。

[0401] 该多晶型的十个X射线粉末衍射峰[衍射角 2θ (2θ), 强度(%)]为: 18.7 (100%)、8.9 (87.7%)、15.1 (80.3%)、25.4 (74.6%)、14.5 (72.3%)、22.9 (69.6%)、9.9 (51.1%)、28.2 (42.0%)、8.2 (24.2%) 和 11.9 (22.3%)。

[0402] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型F, 其具有在大约 $2\theta=18.7^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0403] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型F, 其具有在大约 $2\theta=8.9^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0404] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型F, 其具有在大约 $2\theta=18.7^\circ$ 和 8.9° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0405] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型F, 其具有在大约 $2\theta=18.7^\circ$ 、 8.9° 、 15.1° 、 25.4° 、 14.5° 、 22.9° 、 9.9° 、 28.2° 、 8.2° 和 11.9° 的特定峰的X射线粉末衍射图。

[0406] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型F, 其具有与图13中所示X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0407] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型F, 其具有在 $2\theta=18.7^\circ\pm 0.2^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0408] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型F, 其具有在 $2\theta=8.9^\circ\pm 0.2^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0409] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型F, 其具有在 $2\theta=18.7^\circ$ 和 8.9° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图, 其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0410] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型F, 其具有在 $2\theta=18.7^\circ$ 、 8.9° 、 15.1° 、 25.4° 、 14.5° 、 22.9° 、 9.9° 、 28.2° 、 8.2° 和 11.9° 处的特定峰的X射线粉末衍射图, 其中所述值可以是 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0411] 化合物X的多晶型K

[0412] 在本发明的另一方面, 提供化合物X的多晶型K。该多晶型K的特征在于它提供以下利用CuK α 辐射测量的 2θ 值: 8.4和9.7中的至少一个。

[0413] 化合物X的多晶型F的特征在于它提供大致如图16中所示的X射线粉末衍射图。

[0414] 该多晶型的十个X射线粉末衍射峰[衍射角 2θ (2θ), 强度(%)]为: 8.4 (100%)、9.7 (37.7%)、12.2 (32.4%)、15.1 (25.2%)、24.7 (20.7%)、9.0 (16.8%)、21.9 (13.9%)、19.5 (13.9%)、24.2 (13.8%) 和 18.3 (11.8%)。

[0415] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型K, 其具有在大约 $2\theta=8.4^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0416] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型K, 其具有在大约 $2\theta=9.7^\circ$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0417] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型K, 其具有在大约 $2\theta=8.4^\circ$ 和 9.7° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0418] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型K, 其具有在大约 $2\theta=8.4^\circ$ 、 9.7° 、 12.2° 、 15.1° 、 24.7° 、 9.0° 、 21.9° 、 19.5° 、 24.2° 和 18.3° 处的特定峰的X射线粉末衍射图。

[0419] 根据本发明, 提供化合物X的多晶型K, 其具有与图16中所示X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0420] 根据本发明,提供化合物X的多晶型K,其具有在 $2-\theta=8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0421] 根据本发明,提供化合物X的多晶型K,其具有在 $2-\theta=9.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0422] 根据本发明,提供化合物X的多晶型K,其具有在 $2-\theta=8.4^{\circ}$ 和 9.7° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

[0423] 根据本发明,提供化合物X的多晶型K,其具有在 $2-\theta=8.4$ 、 9.7 、 12.2 、 15.1 、 24.7 、 9.0 、 21.9 、 19.5 、 24.2 和 18.3 处的特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

[0424] 在本说明书中,将N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺的甲磺酸盐称为“甲磺酸盐Y”。

[0425] 甲磺酸盐Y的多晶型A

[0426] 在本发明的另一方面,提供甲磺酸盐Y的多晶型A。该多晶型的特征在于它提供以下利用CuK α 辐射测量的 2θ 值:5.6和6.5中的至少一个。

[0427] 甲磺酸盐Y的多晶型A的特征在于提供大致如图18中所示的X射线粉末衍射图。

[0428] 该多晶型的十个X射线粉末衍射峰[衍射角 $2-\theta$ (2θ),强度(%)]为:5.6(100%)、6.5(66.7%)、10.2(97.2%)、21.0(96.2%)、13.5(91.7%)、22.7(89.6%)、19.3(80.6%)、27.3(75.7%)、15.7(71.2%)和19.9(66.7%)。

[0429] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型A,其具有在大约 $2-\theta=5.6^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0430] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型A,其具有在大约 $2-\theta=6.5^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0431] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型A,其具有在大约 $2-\theta=5.6^{\circ}$ 和 6.5° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0432] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型A,其具有在大约 $2-\theta=5.6$ 、 6.5 、 10.2 、 21.0 、 13.5 、 22.7 、 19.3 、 27.3 、 15.7 和 19.9 处的特定峰的X射线粉末衍射图。

[0433] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型A,其具有与图18中所示的X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0434] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型A,其具有在 $2-\theta=5.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0435] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型A,其具有在 $2-\theta=6.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0436] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型A,其具有在 $2-\theta=5.6^{\circ}$ 和 6.5° 处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

[0437] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型A,其具有在 $2-\theta=5.6$ 、 6.5 、 10.2 、 21.0 、 13.5 、 22.7 、 19.3 、 27.3 、 15.7 和 19.9 处的特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm 0.2^{\circ}$ 。

[0438] 甲磺酸盐Y的多晶型B

[0439] 在本发明的另一方面,提供甲磺酸盐Y的多晶型B。该多晶型的特征在于它提供以

下利用CuK α 辐射测量的2 θ 值:7.2和8.6中的至少一个。

[0440] 甲磺酸盐Y的多晶型A的特征在于提供大致如图20中所示的X射线粉末衍射图。

[0441] 该多晶型的十个X射线粉末衍射峰[衍射角2- θ (2 θ), 强度(%)]为:7.2 (50.2%)、8.6 (55.2%)、15.3 (100%)、10.4 (92.6%)、25.7 (74.0%)、26.1 (63.9%)、16.4 (55.2%)、9.5 (47.5%)、22.1 (46.9%)和18.8 (47.7%)。

[0442] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型B,其具有在大约2- θ =7.2°处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0443] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型B,其具有在大约2- θ =8.6°处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0444] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型B,其具有在大约2- θ =7.2°和8.6°处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0445] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型B,其具有在大约2- θ =7.2, 8.6、15.3、10.4、25.7、26.1、16.4、9.5、22.1和18.8°处的特定峰的X射线粉末衍射图。

[0446] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型B,其具有与图20中所示X射线粉末衍射图大致相同的X射线粉末衍射图。

[0447] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型B,其具有在2- θ =7.2° $\pm$ 0.2°2- θ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0448] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型B,其具有在2- θ =8.6° $\pm$ 0.2°2- θ 处的至少一个特定峰的X射线粉末衍射图。

[0449] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型B,其具有在2- θ =7.2°和8.6°处的至少两个特定峰的X射线粉末衍射图。其中所述值可以是 $\pm$ 0.2°2- θ 。

[0450] 根据本发明,提供甲磺酸盐Y的多晶型B,其具有在2- θ =7.2, 8.6、15.3、10.4、25.7、26.1、16.4、9.5、22.1和18.8°处的特定峰的X射线粉末衍射图,其中所述值可以是 $\pm$ 0.2° 2- θ 。

附图说明

[0451] 附图的列表

[0452] 所有附图涉及固体形式的化合物:N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺(“化合物X”)或者指示的其甲磺酸盐(“甲磺酸盐Y”)。

[0453] 图1:X射线粉末衍射图-晶型A

[0454] 图2:DSC热分析图-晶型A

[0455] 图3:X射线粉末衍射图-晶型B

[0456] 图4:DSC热分析图-晶型B

[0457] 图5:X射线粉末衍射图-晶型C

[0458] 图6:DSC热分析图-晶型C

[0459] 图7:X射线粉末衍射图-晶型D(一水合物)

[0460] 图8:DSC热分析图-晶型D一水合物

[0461] 图9:TGA热分析图-晶型D一水合物

- [0462] 图10:X射线粉末衍射图-晶型E(水合形式)
[0463] 图11:DSC热分析图-晶型E(水合形式)
[0464] 图12:TGA热分析图-晶型E(水合形式)
[0465] 图13:X射线粉末衍射-晶型F(水合形式)
[0466] 图14:DSC热分析图-晶型F(水合形式)
[0467] 图15:TGA热分析图-晶型F(水合形式)
[0468] 图16:X射线粉末衍射图-晶型K
[0469] 图17:DSC热分析图-晶型K
[0470] 图18:X射线粉末衍射图-甲磺酸盐晶型A
[0471] 图19:DSC热分析图-甲磺酸盐晶型A
[0472] 图20:X射线粉末衍射图-甲磺酸盐晶型B
[0473] 图21:DSC热分析图-甲磺酸盐晶型B

具体实施方式

[0474] 化学合成和生物测定步骤

[0475] 可以使用以下的缩写:缩写:THF=四氢呋喃;DIPEA=二异丙基乙胺;sat.=饱和水溶液;FCC=使用硅胶的快速柱色谱;TFA=三氟乙酸;r.t.=室温;DMF=N,N-二甲基甲酰胺;DMSO=二甲基亚砷;DMA=N,N-二甲基乙酰胺;EtOAc=乙酸乙酯;h.=小时;质子NMR:除非另有说明,¹HNMR)是使用氘代二甲基亚砷以400或500MHz频率下于大约20-30℃下测定。使用标准NMR缩写,(s=单峰;d=双峰;dd=双峰的双峰;t=三重峰;q=四重峰;p=五重峰;m=多重峰;br=宽带;等)。在把铁作为试剂的情况下,是325目和氢还原的铁粉。给定实施例的引述检测值(μM)为IC₅₀值。使用Bruker D4仪器执行X射线粉末衍射(XRPD)。通过将结晶物质的样品安装在Bruker单晶硅(SSC)晶片底板(wafer mount)上并且用显微镜用载玻片将样品铺展成薄层,而测定X射线粉末衍射图。以30转/分钟(以改进计数统计)旋转样品并且利用由长细聚焦铜管(在40kV和40mA下运行,波长为1.5418埃(CuKα辐射))所产生的X射线进行照射。使校准的X射线源通过设定为V20的自动可变发散狭缝并且引导反射的辐射经过5.89mm防散射狭缝和9.55mm检测器狭缝。在θ-θ模式中在2度至40度2-θ的范围内,在每0.00570°的2-θ增量(连续扫描模式下)将样品暴露0.03秒。运行时间为3分36秒。该仪器装备有位置敏感探测器(Lynxeye)。利用以Difffrac+软件运行的Dell Optiplex 686NT4.0工作站执行控制和数据采集。使用TA仪器Q1000差示扫描量热仪实施差示扫描量热法(DSC)。通常,在25℃至300℃的温度范围以10℃/分钟的恒定升温速率,将容纳于带盖标准铝盘中的小于5mg的物质加热。使用采用氮气的吹洗气体,流量为50mL/分钟。提供与本文中公开的那些大致相同的XRPD衍射图或DSC热分析图的任何晶型均是落在本发明的范围内。本领域技术人员将能够判定衍射图和热分析图中的实质性特征。

[0476] 测验1:Exon 19缺失EGFR(激活单突变体)细胞磷酸化测验

[0477] 人肺细胞系PC9(Exon 19缺失EGFR)是从美国典型培养物保藏中心获得。将PC9维持在含有10%胎牛血清和2mM谷氨酰胺的RPMI 1640中。使细胞在有5%CO₂的加湿培养箱中于37℃生长。依照R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA(R&D Systems目录号 #DYC1095)中描述的方案,来执行测量细胞裂解液中内源性p-EGFR的细胞磷酸化的测

验。将 40 μ L 细胞播种 (10000 细胞/孔) 于 Corning 黑色透明底 384 孔板中的生长培养基中, 于 37 $^{\circ}$ C 下在 5% CO₂ 中培养过夜。使用 Echo 555 声波定剂量 (acoustically dosed), 将 100% DMSO 中连续稀释的化合物加至细胞。将培养板再培养 2 小时, 轻柔混合 (aspiration) 培养基之后, 将 40 μ L 1x 裂解缓冲液添加到各孔中。将 Greiner 黑色高结合力 384 孔板用捕捉抗体覆盖, 然后用 3% BSA 进行封闭。接着去除封闭液, 将 15 μ L 裂解液转移到 Greiner 黑色高结合力 384 孔板中, 培养 2 小时。轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后, 添加 20 μ L 检测抗体, 培养 2 小时。轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后, 添加 20 μ L QuantaBlu 荧光过氧化物酶底物 (Thermo Fisher Scientific 目录号 15169), 培养 1 小时。将 20 μ L QuantaBlu 终止溶液添加到培养板中, 在采用 352nm 激发波长和 460nm 发射波长的 Envision 微孔板检测仪读出荧光。将各化合物获得的数据输入合适的软件包 (例如 Origin) 以执行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得 50% 效果所需的化合物浓度来确定 IC₅₀ 值。

[0478] 测验 2: L858R/T790M EGFR (双突变体) 细胞磷酸化测验

[0479] 人肺细胞系 NCI-H1975 是从美国典型培养物保藏中心获得。将 NCI-H1975 维持在含有 10% 胎牛血清和 2mM 谷氨酰胺的 RPMI 1640 中。使细胞在 5% CO₂ 的加湿培养箱中于 37 $^{\circ}$ C 下生长。

[0480] 依照 R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (R&D Systems 目录号 #DYC1095) 中描述的方案, 来执行测量细胞裂解液中内源性 p-EGFR 的细胞磷酸化的测验。

[0481] 将 40 μ L 细胞播种于 (10000 细胞/孔) 在 Corning 黑色透明底 384 孔板中的生长培养基中, 在 5% CO₂ 中于 37 $^{\circ}$ C 下培养过夜。使用 Echo 555 声波定剂量 (acoustically dosed), 将 100% DMSO 中连续稀释的化合物加至细胞。将培养板再培养 2 小时, 轻柔混合培养基之后, 将 40 μ L 1x 裂解缓冲液添加到各孔中。将 Greiner 黑色高结合力 384 孔板用捕捉抗体覆盖, 然后用 3% BSA 封闭。接着去除封闭液, 将 15 μ L 裂解液转移到 Greiner 黑色高结合力 384 孔板中, 培养 2 小时。在轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后, 添加 20 μ L 检测抗体, 培养 2 小时。在轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后, 添加 20 μ L QuantaBlu 荧光过氧化物酶底物 (Thermo Fisher Scientific 目录号 15169), 培养 1 小时。将 20 μ L QuantaBlu 终止溶液添加到培养板中, 在采用 352nm 激发波长和 460nm 发射波长的 Envision 微孔板检测仪中读出荧光。将各化合物获得的数据输入合适的软件包 (例如 Origin) 中以执行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得 50% 效果所需的化合物浓度来确定 IC₅₀ 值。

[0482] 测验 3: 野生型 EGFR 细胞磷酸化测验

[0483] 人结肠细胞系 LoVo 是从美国典型培养物保藏中心获得。将 LoVo 保存在含有 3% 剥离的 (stripped) 胎牛血清和 2mM 谷氨酰胺的 RPMI 1640 中。使细胞在 5% CO₂ 加湿培养箱中于 37 $^{\circ}$ C 下生长。

[0484] 依照 R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA (R&D Systems 目录号 #DYC1095) 中描述的方案, 进行测量细胞裂解液中内源性 p-EGFR 的细胞磷酸化的测验。

[0485] 将 40 μ L 细胞播种于 (15000 细胞/孔) 在 Corning 黑色透明底 384 孔板中的生长培养基中, 于 37 $^{\circ}$ C 下在 5% CO₂ 中培养过夜。使用 Echo 555 声波定剂量 (acoustically dosed), 将 100% DMSO 中连续稀释的化合物加至细胞。将培养板再培养 2 小时, 然后用 100ng/ml 刺激 10 分钟在轻柔混合培养基之后, 将 40 μ L 1x 裂解缓冲液添加到各孔中。将 Greiner 黑色高结合

力384孔板用捕捉抗体覆盖,然后用3%BSA封闭。接着取出封闭液,将15 μ L裂解液转移到Greiner黑色高结合力384孔板中,培养2小时。轻柔混合和用PBS清洗培养板之后,添加20 μ L检测抗体,培养2小时。轻柔混合和用PBS清洗培养板之后,添加20 μ L QuantaBlu荧光过氧化物酶底物 (Thermo Fisher Scientific目录号15169),培养1小时。将20 μ L QuantaBlu终止溶液添加到培养板中,在采用352nm激发波长和460nm发射波长的Envision微孔板检测仪中读出荧光。将各化合物获得的数据输入合适的软件包(例如Origin)中以执行曲线拟合分析。基于此数据通过计算获得50%效果所需的化合物浓度来确定IC₅₀值。

[0486] 将本专利申请实施例中的检测数据(μ M)显示于下表中。虽然用一定数量的有效数字来陈述检测数据,但不应该认为表示数据已确定精确为有效数字的数。

[0487]

实施例编号	测验1	测验2	测验3
1	0.007614	0.004956	0.4744
2	0.001291	0.001504	0.04122
3	0.01054	0.01549	0.5222
4	0.01273	0.0016	0.5099
5	0.02059	0.003402	0.8225
6	0.002183	0.0006695	0.1959
7	0.003262	0.0006825	0.1606
8	0.02239	0.005481	1.17
9	0.009959	0.002818	0.8744
10	0.07377	0.03998	8.427
11	0.02854	0.01871	1.599
12	0.03613	0.005821	1.393
13	0.1388	0.01926	11.91
14	0.05328	0.01912	12.48
15	0.01399	0.05524	1.067

[0488]

实施例编号	测验1	测验2	测验3
16	0.1437	0.07052	>18.92
17	0.02344	0.005644	0.772
18	0.06644	0.03138	2.696
19	0.002149	0.001463	0.07081
20	0.007487	0.005276	0.1929
21	0.002948	0.002339	0.1283
22	0.002137	0.001524	0.07336
23	0.01694	0.01759	3.018
24	0.001327	0.0008856	0.03567
25	0.0005811	0.000238	0.01092
26	0.002289	0.001925	0.05831

27	0.00561	0.01142	0.3177
28	0.01292	0.01144	0.4938
28A	0.01975	0.01271	1.443
29	0.001228	0.0008846	0.04652
30	0.07375	0.05211	1.613
31	0.03746	0.00734	2.506
32	0.138	0.02378	10.53
33	0.8916	1.158	11.86
34	0.009044	0.003767	0.1526
35	0.008571	0.006772	0.2623
36	0.04329	0.03272	1.051
37	0.002112	0.001814	0.04859
38	0.005092	0.004405	0.5384
39	0.002336	0.001005	0.2484
40	0.0124	0.01477	>30
41	0.02863	0.0295	1.841
42	0.005192	0.005161	0.4542

[0489]

实施例编号	测验1	测验2	测验3
43	0.01817	0.01055	1.34
44	0.03329	0.0256	3.64
45	0.1102	0.041	7.396
46	0.1289	0.09293	7.091
47	0.1939	0.1192	15.45
48	0.03988	0.03098	1.579
49	0.0742	0.05097	3.093
50	0.1145	0.1297	7.626
51	0.01296	0.007713	0.4622
52	0.02603	0.01501	1.4
53	0.03537	0.02824	2.638
54	0.003217	0.002803	0.1832
55	0.006433	0.002863	0.5066
56	0.04433	0.02922	3.504
57	0.006455	0.01452	0.08931
58	0.007085	0.01683	0.1786
59	0.002266	0.003021	0.02816
60	0.0146	0.04886	0.6241

[0490] 实施例

[0491] 实施例1: N-{4-甲氧基-2-[1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-5-[(5-甲基-4-吡

唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基]氨基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0492] 于-10℃下在N₂中1分钟内,将丙烯酰氯(0.331mL,在THF中1M,0.33mmol)逐滴添加到 6-甲氧基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N1-[5-甲基-4-(吡唑并[1,5-a]-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体1,146mg,0.33mmol)和DIPEA(0.086mL,0.50mmol)在 THF(4mL)中的溶液中。将所得混合物于0℃下搅拌15分钟,然后进行真空浓缩。将残留物溶解于CH₂Cl₂(5mL)加少量的CH₃OH中。然后,用饱和NaHCO₃(2mL)清洗该溶液,干燥(MgSO₄),然后进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用CH₂Cl₂中的5-25%CH₃OH进行洗脱,对适当的级分进行真空浓缩,将获得的物质溶解于CH₂Cl₂:7N甲醇-氨100:8(1mL)中,经过1g硅胶塞进行过滤。将所得溶液的浓缩,获得作为浅橙色泡沫的标题化合物

[0493] (70mg,38%);¹HNMR:2.27(3H,s),2.37(2H,m),2.42(3H,s),2.53-2.57(2H,m),2.97(2H,m),3.87(3H,d),5.66(2H,d),6.14(1H,d),6.39(1H,d),6.86(1H,s),7.07(1H,t),7.42(1H,m),7.98(1H,s),8.17(1H,s),8.32(1H,s),8.48(1H,d),8.58(1H,s),8.81(1H,d),9.29(1H,s);m/z:ES⁺ MH⁺496。

实施例2:N-(5-{[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-[1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0495] 于-5℃下在N₂中1分钟内,将丙烯酰氯(0.217mL,在THF中1M,0.22mmol)逐滴添加到 N'-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺(中间体7,100mg,0.22mmol)和DIPEA(0.057mL,0.33mmol)在THF(3mL)中的浆液中。将所得混合物于0℃下搅拌15分钟,然后进行真空浓缩。将残留物溶解于CH₂Cl₂(5mL)加数滴CH₃OH,用饱和NaHCO₃溶液(2mL)清洗。然后,将有机溶液干燥(MgSO₄),在真空下加载到硅胶上。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的5-25%CH₃OH进行洗脱,对适当的级分进行真空浓缩,获得残留物,将其用CH₃OH(0.3mL)清洗,在空气中干燥。获得作为米黄色结晶固体的标题化合物(37mg,31%)。

[0496] ¹HNMR:2.28(3H,s),2.38(2H,m),2.55(2H,m),2.98(2H,d),3.85(3H,s),5.6-5.72(2H,m),6.15(1H,m),6.41(1H,m),6.88(1H,s),7.10(1H,t),7.18(1H,t),7.47(1H,d),7.98(1H,s),8.33(1H,s),8.36(1H,d),8.42(1H,s),8.49(1H,s),9.29(1H,s),11.86(1H,s);m/z:ES⁺ MH⁺515。

实施例3:N-(5-{[4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-[4-甲基哌嗪-1-基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0498] 于0℃下在N₂中,将丙烯酰氯(0.025mL,0.30mmol)逐滴添加到N'-[4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中间体12,135mg,0.30mmol)和DIPEA(0.090mL,0.33mmol)在CH₂Cl₂(10mL)和DMF(2mL)中的溶液中。将所得悬浮液于0℃下搅拌2小时。然后升温至室温。然后用水(15mL)稀释混合物,用CH₂Cl₂(40mL)萃取。将所得有机溶液用饱和Na₂CO₃(20mL)然后用饱和盐水(20mL)清洗。然后将溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1-5%7M甲醇-氨进行洗脱,获得粗产物。用制备型HPLC(Waters SunFire柱,5μ硅胶,直径19mm,长度100mm)进行进一步纯化,用水(含有0.1%甲酸)和CH₃CN的极性递减的混合物进行洗脱,接着执行HPLC(Waters XBridge Prep C180BD柱,5μ硅胶,直径为19mm,长度为100mm),用水(含有1%NH₃)与CH₃CN的极性减小的混合物进行洗脱,获得作为白色固体的标题化合物(23mg,15%);¹HNMR:

2.26 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.48–2.57 (4H, m), 2.87 (4H, t), 3.84 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.18 (1H, dd), 6.59 (1H, dd), 6.87 (1H, s), 7.05 (1H, dd), 7.15 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, d), 8.22 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.97 (1H, s), 11.68 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 498.60。

[0499] 实施例4:N-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-2-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-4-甲氧基苯基} 丙-2-烯酰胺

[0500] 将丙烯酰氯 (0.042mL, 0.51mmol) 在CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-[(3R)-3-二甲氨基-吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中间体18, 245mg, 0.51mmol) 和DIPEA (0.097mL, 0.56mmol) 在CH₂Cl₂ (10mL) 中的混合物中。将该混合物搅拌2小时, 然后用盐水清洗, 干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用CH₂Cl₂中的2% 7N甲醇-氨进行洗脱, 真空浓缩获后, 获得泡沫。利用CH₂Cl₂和乙醚将此泡沫研磨, 通过过滤收集所得固体, 干燥, 获得作为黄色固体的标题化合物 (157mg, 58%); ¹HNMR: 1.68–1.83 (1H, m), 2.05–2.16 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.64–2.76 (1H, m), 3.18–3.29 (3H, m), 3.36–3.47 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.67 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.48 (1H, dd), 6.54 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.37 (1H, t), 7.43 (1H, s), 8.28–8.46 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.94 (1H, s), 9.37 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 533.5。

[0501] 实施例5:N-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-2-[3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基]-4-甲氧基苯基} 丙-2-烯酰胺

[0502] 将丙烯酰氯 (0.038mL, 0.47mmol) 在CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-(3-二甲氨基-氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中间体24, 220mg, 0.47mmol) 和DIPEA (0.090mL, 0.52mmol) 在CH₂Cl₂ (5mL) 中的经搅拌的溶液中。将该混合物搅拌3小时, 然后用盐水清洗, 干燥 (Na₂SO₄), 在真空中浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0–5%的7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色固体的标题化合物 (221mg, 90%); ¹HNMR: 2.09 (6H, s), 3.08 (1H, p), 3.55–3.62 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.97 (2H, t), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.25 (1H, s), 6.4–6.5 (1H, dd), 7.10 (1H, dd), 7.35 (1H, s), 7.39 (1H, dd), 8.25–8.40 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.81 (1H, d), 8.92 (1H, s), 9.24 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 519.56。

[0503] 实施例6:N-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基苯基} 丙-2-烯酰胺

[0504] 将丙烯酰氯 (1.248mL, 1M, 在THF中, 1.25mmol) 逐滴添加到N⁴-[5-氯-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-N¹-[2-(二甲氨基)乙基]-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺 (中间体33, 530mg, 1.13mmol) 和DIPEA (0.244mL, 1.36mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中, 将该溶液冷却到0℃。将该混合物于0℃下搅拌2小时。然后, 将该混合物进行真空浓缩。将所得残留物在CH₂Cl₂ (100mL), 然后依次地用饱和NaHCO₃ (25mL)、水 (25mL) 和饱和盐水 (25mL) 清洗。将有机溶液在真空中浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0–20% 2M甲醇-氨进行洗脱, 再利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0–20% CH₃OH进行洗脱, 获得棕色胶。LCMS分析表明杂质仍然存在。利用FCC进行进一步纯化, 用在CH₂Cl₂中的0–20% CH₃OH进行洗脱。将适当的级分浓缩, 获得含有标题化合物的棕色胶。通过研磨将此胶转变成固体的尝试没有成功。从CH₃CN/水中的冷冻干燥也失败, 但从CH₃OH/水中的冷冻干燥获得棕色的半固体。用乙醚将该

半固体研磨,接着蒸发掉乙醚,获得作为浅黄色自由流动固体的标题化合物(191mg, 32%);¹HNMR:(CDCl₃) 2.28(6H,s), 2.32(2H,t), 2.71(3H,s), 2.84-2.92(2H,m), 3.87(3H,s), 5.67(1H,dd), 6.29(1H,dd), 6.37(1H,dd), 6.80(1H,s), 6.89(1H,td), 7.23-7.33(1H,m), 7.46(1H,s), 8.45(1H,s), 8.52(1H,d), 8.56(1H,d), 8.94(1H,s), 9.39(1H,s), 10.09(1H,s); m/z: ES⁺ MH⁺ 521.29。

[0505] 实施例7: N-{2-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-c]吡咯-1-基]-5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-4-甲氧基苯基}丙-2-烯酰胺

[0506] 将在CH₂Cl₂(1mL)中的丙烯酰氯(1M,在THF,0.225mL,0.22mmol)逐滴添加到在冰/水浴中冷却的4-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-c]吡咯-1-基]-N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中间体35,105mg, 0.21 mmol)和DIPEA(0.041mL,0.24mmol)在CH₂Cl₂(3mL)中的混合物中。将该混合物搅拌0.5 小时,用盐水清洗,然后进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-2.5%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为浅黄色固体的标题化合物(60mg, 52%);¹HNMR:1.77-1.81(1H,m), 1.95-2.16(5H,m), 2.24-2.35(1H,m), 2.38-2.48(1H,m), 2.86-2.90(1H,m), 3.18-3.22(1H,m), 3.37-3.45(1H,m), 3.76(3H,s), 4.33-4.37(1H,m), 5.68(1H,d d), 6.18(1H,dd), 6.51(1H,dd), 6.66(1H,s), 7.10(1H,dt), 7.33-7.41(1H,m), 7.65(1H,s), 8.3-8.4(2H,m), 8.56(1H,s), 8.81(1H,d), 8.94(1H,s), 9.38(1H,s); m/z: ES⁺, MH⁺ 545.57。

[0507] 实施例8: N-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-4-甲氧基-2-[5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0508] 将在CH₂Cl₂(1mL)中的丙烯酰氯(5.71mg,0.06mmol)溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的N'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷-2-基)苯-1,3-二胺(中间体45,31mg,0.06mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的混合物中。将该混合物搅拌3小时,然后用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-2%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色泡沫的标题化合物(21mg, 61%);¹HNMR:1.70(2H,dd), 1.98-2.11(2H,m), 2.37(3H,s), 2.62(2H,t), 3.65(2H,d), 3.76(3H,s), 3.95(2H,d), 5.67(1H,d), 6.09-6.27(2H,m), 6.43(1H,dd), 7.10(1H,t), 7.30(1H,s), 7.34-7.45(1H,m), 8.35(2H,s), 8.44(1H,s), 8.81(1H,d), 8.92(1H,s), 9.20(1H,s); m/z: ES⁺ MH⁺ 545.5。

[0509] 实施例9: N-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-4-甲氧基-2-[1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0510] 将在CH₂Cl₂(1mL)中的丙烯酰氯(0.026mL,0.32mmol)溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的N'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺(中间体55,150mg,0.32mmol)和DIPEA(0.062mL, 0.36mmol)在CH₂Cl₂中(5mL)中的混合物中。将该混合物搅拌3小时,然后用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的2.5%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色泡沫的标题化合物(120mg, 72%);¹HNMR:2.28(3H,s), 2.38(2H,s), 2.54(2H,t), 2.98(2H,d), 3.81(3H,s), 5.62-5.73(2H,m), 6.14(1H,dd), 6.43(1H,dd), 6.88(1H,s), 7.12(1H,dt), 7.39-7.47(1H,m), 7.83(1H,s), 8.41-8.50(2H,m), 8.63(1H,s), 8.85(1H,d), 8.95(1H,s), 9.36(1H,s); m/z: ES⁺ MH⁺ 516.25。

[0511] 实施例10:N-[5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-2-[4-(2-二甲氨基-2-氧乙基)哌嗪-1-基]-4-甲氧基苯基]丙-2-烯酰胺

[0512] 将丙烯酰氯(0.030mL,0.37mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液逐滴添加到2-(4-{2-氨基-4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-5-甲氧基苯基}哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(中间体57,0.19g,0.35mmol)和DIPEA(0.067mL,0.39mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的经搅拌溶液中。将该混合物搅拌0.5小时,然后用CH₂Cl₂(20mL)稀释,用饱和盐水(2×25mL)清洗。将有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的5%CH₃OH进行洗脱,获得作为黄色固体的标题化合物(0.157g,75%);¹HNMR:(CDCl₃)2.76(4H,s),2.90-2.96(4H,m),2.98(3H,s),3.12(3H,s),3.30(2H,s),3.87(3H,s),5.65-5.77(1H,m),6.18-6.37(2H,m),6.80(1H,s),6.90(1H,t),7.28(1H,d),7.42(1H,s),8.44(1H,s),8.46-8.59(3H,m),8.93(1H,s),9.33(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺590.52。

[0513] 实施例11:(S)-N-[2-[4-(2-氨基丙酰基)哌嗪-1-基]-5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-4-甲氧基苯基]丙-2-烯酰胺

[0514] 将丙烯酰氯(10.2μL,0.13mmol)在CH₂Cl₂(3mL)中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的(S)-叔丁基N-[1-(4-{2-氨基-4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-5-甲氧基苯基}哌嗪-1-基)-1-氧基丙-2-基]氨基甲酸酯(中间体59,65mg)和DIPEA(0.75mL)在CH₂Cl₂(10mL)中的经搅拌溶液中。将该混合物搅拌0.75小时。然后用水(10mL)和2MNa₂CO₃(5mL)淬灭反应。将相分离,将有机溶液干燥(MgSO₄)并进行真空浓缩。将所得残留物溶解于CH₂Cl₂(3mL),然后用TFA(0.1mL)处理。在静置0.25小时后添加第二部分的TFA(0.2mL)。再经过0.25小时后,对溶液进行真空浓缩,用制备型HPLC(WatersSunFire柱,5μ硅胶,直径为19mm,长度为100mm)进行纯化,用水(含有0.1%甲酸)与CH₃CN的极性递减的混合物进行洗脱。将含有期望化合物的级分进行真空浓缩,以获得作为白色固体的标题化合物(17mg,6%基于5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基胺);

[0515] ¹HNMR:1.25(3H,s),2.83-2.96(4H,m),3.65-3.82(7H,m),4.14-4.23(1H,m),5.73(1H,d),6.19(1H,d),6.64-6.70(1H,m),6.69(1H,s),7.08-7.12(1H,m),7.30-7.37(1H,m),8.20-8.28(2H,m),8.35-8.41(2H,m),8.68(1H,s),8.80-8.84(1H,m),8.95(1H,s),9.11-9.15(1H,m);m/z:ES⁺MH⁺576.60。

[0516] 实施例12:N-[5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-2-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-4-甲氧基苯基]丙-2-烯酰胺

[0517] 将丙烯酰氯(0.042mL,0.52mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的(S)-N¹-[5-氯-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中间体61,250mg,0.52mmol)和DIPEA(0.099mL,0.57mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的混合物中。将该混合物搅拌3小时,然后用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用FCC纯化,用在CH₂Cl₂中的2%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色固体的标题化合物(194mg,70%);¹HNMR:1.69-1.83(1H,m),2.05-2.16(1H,m),2.19(6H,s),2.65-2.78(1H,m),3.18-3.29(3H,m),3.35-3.46(1H,m),3.77(3H,s),5.67(1H,dd),6.16(1H,dd),6.48(1H,dd),6.54(1H,s),7.12(1H,t),7.37(1H,t),7.43(1H,s),8.3-8.46(2H,m),8.55(1H,s),8.83(1H,d),8.94(1H,s),9.37(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺533.5。

[0518] 实施例13:N-[5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)氨基]-4-甲氧基-2-[4-甲基哌嗪-1-基]苯基]丙-2-烯酰胺

[0519] 室温下,将丙烯酰氯(0.092mL,1.14mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液逐滴添加到N'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)哌啶-2-基)-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中间体63,480mg,1.03mmol)和DIPEA(0.214mL,1.24mmol)在CH₂Cl₂(18mL)中的混合物中。在0.25小时后添加额外的丙烯酰氯(15mg,在0.15mL CH₂Cl₂)中。将该混合物搅拌0.5小时,然后用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的2.5% 7N 甲醇-氨进行洗脱。在用CH₃OH进行研磨后,获得作为黄色固体的标题化合物(390mg, 73%);¹HNMR:2.27(3H,s),2.53-2.61(4H,m),2.84-2.97(4H,m),3.77(3H,s),5.70(1H,d),6.17(1H,d),6.61(1H,dd),6.89(1H,s),7.11(1H,t),7.3-7.42(1H,m),8.10(1H,s),8.26-8.47(2H,m),8.70(1H,s),8.83(1H,d),8.96(1H,s),9.02(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺519。

[0520] 实施例14:N-[5-[(5-氰基-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)氨基]-4-甲氧基-2-[4-甲基哌嗪-1-基]苯基]丙-2-烯酰胺

[0521] 于0℃下将丙烯酰氯(0.017mL,0.21mmol)在CH₂Cl₂(0.6mL)中的溶液添加到2-[[5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)哌啶-5-甲腈(中间体65,87mg,0.19mmol)和DIPEA(0.063mL,0.38mmol)在CH₂Cl₂(1.5mL)中的混合物中。然后,将该混合物于0℃下搅拌4小时(在此期间,添加另外0.5eq的丙烯酰氯)。然后将该混合物用CH₂Cl₂稀释,用饱和NaHCO₃然后用水清洗2次,然后干燥(MgSO₄)。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-6% 甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色固体的标题化合物(67mg, 69%);¹HNMR:(102℃)2.30(3H,s),2.56-2.59(4H,m),2.93-2.96(4H,m),3.78(3H,s),5.67-5.7(1H,m),6.16(1H,d),6.44-6.51(1H,m),6.95(1H,s),7.11(1H,t),7.35(1H,t),8.20(1H,s),8.32(1H,d),8.66(1H,s),8.72(1H,br s),8.76(1H,d),8.91(1H,s),8.96(1H,br s);m/z:ES⁺MH⁺510.5。

[0522] 实施例15:N-(5-[[4-(1H-吡唑-3-基)哌啶-2-基]氨基]-4-甲氧基-2-[4-甲基哌嗪-1-基]苯基)丙-2-烯酰胺

[0523] 于2℃下,向在CH₂Cl₂(15mL)中的N'-[4-(1H-吡唑-3-基)哌啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中间体66,96mg,0.22mmol)经搅拌溶液中添加DIPEA(0.039 mL,0.22mmol)和丙烯酰氯(0.018mL,0.22mmol)。将所得溶液2℃下搅拌0.25小时,然后升温至室温,再搅拌另外3.5小时。然后将该混合物用CH₃OH(10mL)稀释,直接加载到硅胶上。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂(含有1%浓氨水(aq))中的0-10%CH₃OH进行洗脱,获得灰白色固体,根据MNR分析该固体似乎含有DIPEA盐酸盐。然后将该固体溶解于CH₂Cl₂/2-甲基四氢呋喃(30mL)的1:1混合物中,将所得溶液用NaOH溶液(2M,2×30mL)、水(2×30mL)然后用饱和盐水(30mL)清洗。将有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩,在用乙醚研磨后,获得作为白色固体的标题化合物(2mg,2%)。对来自研磨的液体进行真空浓缩,获得作为白色固体的标题化合物的第二样品(10mg,9%);¹HNMR:2.27(3H,s),2.55(4H,s),2.82-2.95(4H,m),3.84(3H,d),5.73(1H,d),6.24(1H,dd),6.62(1H,dd),6.89(1H,s),7.07-7.21(2H,m),7.25(1H,d),7.46(1H,d),7.89(1H,s),8.29(1H,d),8.32(1H,d),8.42(1H,s),8.69(1H,s),9.01(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺484.62。

[0524] 实施例16:N-[4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基

嘧啶-2-基)氨基]苯基]丙-2-烯酰胺

[0525] 于室温下在N₂中,将2-丙烯酸(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯(0.030mL,0.19mmol)逐滴添加到4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N'-(4-吡唑并[1,5-a]-吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中间体69,67mg,0.16mmol)在DMF(0.6mL)中的溶液中。将所得溶液于室温下搅拌1.5小时,然后用CH₂Cl₂(9mL)稀释。将该溶液添加到干加载柱中的用CH₂Cl₂润湿的1.5g快速层析硅胶中,用CH₂Cl₂从硅胶中对该粗产物进行洗脱。进一步利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的2-7%2N甲醇-氨进行洗脱,利用FCC对所得物质作进一步纯化,用在CH₂Cl₂中的5-20%CH₃OH进行洗脱。对适当的级分进行真空浓缩,研磨,将所得结晶固体用THF(0.1mL)清洗,获得作为米黄色结晶固体的标题化合物(23mg, 28%);¹HNMR:2.33-2.43(3H,m),2.62-2.81(4H,m),2.94(4H,s),3.85(3H,s),5.72(1H,d),6.18(1H,m),6.55-6.69(1H,m),6.89(1H,s),7.05(1H,m),7.26(1H,d),7.35-7.43(1H,m),8.15(1H,s),8.34(1H,d),8.44(1H,d),8.49(1H,s),8.79(1H,d),8.80(1H,s),9.03(1H,s);m/z:ES⁺ MH⁺485。

[0526] 实施例17:N-(5-{[5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0527] 于0℃下在N₂中,将丙烯酰氯(0.621mL,1M在THF中,0.62mmol)逐滴添加到在THF(15mL)中的N'-[5-氯-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中间体74,288mg,0.62mmol)和DIPEA(0.119mL,0.68mmol)中。将所得悬浮液于0℃下搅拌1小时,然后升温至室温。然后将该混合物用水(15mL)稀释,真空浓缩。将所得残留物溶解于CH₂Cl₂(20mL)和CH₃OH(5mL)的混合物中,将所得溶液用水和饱和盐水清洗。将有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1-8%7M甲醇-氨进行洗脱,获得作为浅棕色干膜的粗产物。将此物质溶解于CH₂Cl₂中,从溶液中沉淀出米黄色固体。将该溶液用乙醚稀释,然后将混合物过滤。将收集的固体用另外的乙醚清洗,干燥,获得作为米黄色固体的标题化合物(134mg, 42%);¹HNMR:2.27(3H,s),2.53-2.59(4H,m),2.87-2.94(4H,m),3.79(3H,s),5.70(1H,d),6.17(1H,dd),6.60(1H,dd),6.89(1H,s),7.01(1H,t),7.16(1H,t),7.45(1H,d),8.20(1H,s),8.27(1H,d),8.35(1H,s),8.43(1H,s),8.49(1H,d),8.96(1H,s),11.81(1H,s);m/z:ES⁺ MH⁺ 518.51。

[0528] 实施例18:N-(4-甲氧基-5-{[5-甲基-4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0529] 于0℃下在N₂中,将丙烯酰氯(0.358mL,1M在THF中,0.36mmol)逐滴添加到4-甲氧基-N'-[5-甲基-4-(1-甲基吡唑-3-基)嘧啶-2-基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中间体77,164mg,0.36mmol)和DIPEA(0.069mL,0.39mmol)在THF(15mL)中的混合物中。将所得悬浮液于0℃下搅拌1小时,然后升温至室温。然后将混合物用水(15mL)稀释,真空浓缩。将所得物质溶解于CH₂Cl₂(20mL)和CH₃OH(5mL)的混合物中。将所得溶液用水和饱和盐水清洗。然后将有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1-8%7M甲醇-氨进行洗脱,在对适当的级分进行真空浓缩后获得浅黄色干膜。将此物质溶解于CH₂Cl₂,将所得溶液用乙醚稀释,导致从溶液中沉淀出米黄色固体。通过过滤收集该固体,用乙醚清洗,然后干燥。获得标题化合物(96mg, 52%);¹HNMR:2.26(3H,s),2.37(3H,s),2.51(4H,s),2.87(4H,s),3.83(3H,s),3.89(3H,s),5.70(1H,d),6.17(1H,d),6.60(1H,dd),6.86(1H,s),7.09(1H,t),7.22(1H,t),7.48(1H,d),7.87(1H,s),8.05(1H,s),8.21(1H,

s), 8.37 (1H, d), 8.46 (1H, s), 9.00 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 512.46。

[0530] 实施例19: N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基] 苯基) 丙-2-烯酰胺

[0531] 于0℃下在N₂中, 将丙烯酰氯 (0.026mL, 1M在THF, 0.32mmol) 逐滴添加到N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 苯-1,2,4-三胺 (中间体81, 147mg, 0.32mmol) 和DIPEA (0.061mL, 0.35mmol) 在THF (15mL) 中的混合物中。将所得悬浮液于0℃下搅拌1小时, 然后升温至室温。然后将混合物用水 (15mL) 稀释, 真空浓缩。将所得物质溶解于CH₂Cl₂ (20mL) 和CH₃OH (5mL) 的混合物中。将所得溶液用水和饱和盐水清洗, 然后干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用CH₂Cl₂中的1-8% 7M甲醇-氨进行洗脱, 在对适当的级分进行真空浓缩后获得黄色干膜。将此物质溶解于CH₂Cl₂, 所得溶液用乙醚稀释。进行真空浓缩, 干燥, 获得作为米黄色固体的标题化合物 (93mg, 57%); ¹HNMR: 2.21 (6H, s), 2.28-2.34 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.89 (2H, t), 3.81 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.72 (1H, dd), 6.19 (1H, dd), 6.38 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 7.06 (1H, d), 7.18-7.23 (1H, m), 7.48 (1H, d), 7.91 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.75 (1H, s), 10.11 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 514.36。

[0532] 实施例20: N-(2-{(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基}-4-甲氧基-5-[[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基] 苯基) 丙-2-烯酰胺

[0533] 于0℃下在N₂中, 将丙烯酰氯 (0.043mL, 1M在THF中, 0.53mmol) 逐滴添加到4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)-嘧啶-2-基] 苯-1,3-二胺 (中间体83, 252mg, 0.53mmol) 和DIPEA (0.103mL, 0.59mmol) 在THF (15mL) 中的混合物中。将所得悬浮液于0℃下搅拌1小时, 然后升温至室温。然后将该混合物用水 (15mL) 稀释, 真空浓缩。将所得物质溶解于CH₂Cl₂ (20mL) 和CH₃OH (5mL) 的混合物中。将所得溶液用水和饱和盐水清洗。将水清洗液用CH₂Cl₂再萃取三次。将混合的有机溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的1-8% CH₃OH进行洗脱, 在对适当的级分进行真空浓缩后获得黄色干膜。将此物质溶解于CH₂Cl₂, 并将所得溶液用乙醚稀释。将所得混合物搅拌30 分钟, 然后进行真空浓缩, 获得作为黄色固体的标题化合物 (133mg, 47%); ¹HNMR: 1.67-1.81 (1H, m), 2.09 (1H, s), 2.19 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.72 (1H, s), 3.20 (3H, t), 3.30-3.43 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.66 (1H, d), 6.16 (1H, d), 6.49 (1H, dd), 6.55 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.22 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.40 (1H, d), 9.32 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 526.66。

[0534] 实施例21: N-(5-[[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基]-2-{(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基}-4-甲氧基苯基) 丙-2-烯酰胺

[0535] 于0℃下在N₂中, 将丙烯酰氯 (0.459mL, 1M在THF中, 0.46mmol) 逐滴添加到N-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中间体85, 226mg, 0.46mmol) 和DIPEA (0.088mL, 0.51mmol) 在THF (15mL) 中的混合物中。将所得悬浮液于0℃下搅拌1小时, 然后升温至室温。然后将该混合物用水 (15mL) 稀释, 真空浓缩。将所得物质溶解于CH₂Cl₂ (20mL) 和CH₃OH (5mL) 的混合物中。将所得溶液用水和饱和盐水清洗。将有机溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的 1-8% 7M甲醇-氨进行洗脱, 在对适当的级分进行真空浓缩后获得黄色干膜。将此物质溶解于

CH₂Cl₂,将所得溶液用乙醚稀释。从溶液中沉淀出黄色的胶状固体。将该混合物进行真空浓缩,干燥,获得作为黄色固体的标题化合物(142mg, 57%);¹HNMR:1.68-1.81 (1H,m),2.04-2.14 (1H,m),2.18 (6H,s),2.64-2.75 (1H,m),3.22 (3小时,dd),3.32-3.44 (1H,m),3.78 (3H,s),3.90 (3H,s),5.66 (1H,dd),6.16 (1H,dd),6.49 (1H,dd),6.54 (1H,s),7.08 (1H,t),7.23 (1H,t),7.49 (1H,d),7.54 (1H,s),8.29-8.39 (3H,m),8.53 (1 H,s),9.35 (1H,s);m/z:ES⁺MH⁺ 546.57。

[0536] 实施例22:N-(5-{[5-氰基-4-(1-甲基咪唑-3-基) 嘧啶-2-基]氨基}-2-{(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基}-4-甲氧基苯基) 丙-2-烯酰胺

[0537] 于0℃下在N₂中,将丙烯酰氯(0.373mL,1M在THF中,0.37mmol)逐滴添加到2-({5-氨基-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基苯基}氨基)-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-5-甲腈(中间体89,180mg,0.37mmol)和DIPEA(0.072mL,0.41mmol)在THF(15mL)中的混合物中。将所得悬浮液于0℃下搅拌1小时,然后升温至室温。将该混合物用水(15mL)稀释,然后进行真空浓缩。将所得物质溶解于CH₂Cl₂(20mL)和CH₃OH(5mL)的混合物中。将所得溶液用水和饱和盐水清洗。将有机溶液干燥(MgSO₄),并真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1-8%7M甲醇-氨进行洗脱,在对适当的级分进行真空浓缩后获得黄色干膜。将此物质溶解于CH₂Cl₂中,将所得溶液用乙醚稀释。然后从溶液中沉淀出黄色胶状固体。将该混合物进行真空浓缩,获得作为黄色固体标题化合物(91mg,46%);¹HNMR:(100℃)1.82 (1H,dq),2.04-2.11 (1H,m),2.22 (6H,d),2.85 (1H,dd),3.20-3.39 (4H,m),3.79 (3H,s),3.90 (3H,s),5.62 (1H,d),6.16 (1H,dd),6.45 (1H,dd),6.62 (1H,s),7.10 (1H,t),7.25 (1H,t),7.49 (1H,d),7.65 (1H,s),8.26 (1H,d),8.42 (1H,s),8.59 (1H,s),8.72 (1H,s),8.93 (1H,s);m/z:ES⁺MH⁺537.61。

[0538] 实施例23:N-(5-{[5-氰基-4-(1-甲基咪唑-3-基) 嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-[4-甲基哌嗪-1-基] 苯基) 丙-2-烯酰胺

[0539] 将丙烯酰氯(39mg,0.43mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的2-({[5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基]氨基}-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-5-甲腈(中间体90,200mg,0.43mmol)和DIPEA(0.081mL,0.47mmol)在CH₂Cl₂(5mL)的经搅拌溶液中。将该混合物搅拌1.5小时,然后用CH₂Cl₂(25mL)稀释。然后将此混合物用饱和NaHCO₃(50mL)清洗。再将水清洗液用CH₂Cl₂(2×25mL)萃取。将合并的有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的5%7N甲醇-氨进行洗脱,获得标题化合物连同一些残留的原材料。利用FCC进行进一步纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%CH₃OH进行洗脱,在对适当的级分进行真空浓缩后获得残留物。将此残留物溶解于少量的CH₂Cl₂中,用乙醚进行研磨,通过过滤收集所得固体,在真空下干燥,获得作为奶黄色固体的标题化合物(106 mg,48%);¹HNMR:2.27 (3H,s),2.57 (4H,br s),2.92 (4H,br s),3.74 (3H,s),3.91 (3H,s),5.70 (1H,d),6.17 (1H,d),6.63 (1H,dd),6.90 (1H,s),7.01 (1H,br s),7.25 (1H,s),7.52 (1H,d),7.88 (1H,br s),8.02 (1H,s),8.48 (1H,s),8.67 (1H,s),9.03 (1H,s),9.40 (1H,s);m/z:ES⁺MH⁺523.27。

[0540] 实施例24:N-(5-{[5-氯-4-(1H-咪唑-3-基) 嘧啶-2-基]氨基}-2-{(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基}-4-甲氧基苯基) 丙-2-烯酰胺

[0541] 将丙烯酰氯(0.044mL,0.54mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中

冷却的N-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中间体93,258mg,0.54mmol)和DIPEA(0.103mL,0.59mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的混合物中。将该混合物搅拌3小时,然后用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。将所得残留物悬浮于CH₃OH中,过滤,以获得一些标题化合物(67mg)。然后对滤液进行真空浓缩,利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的2%7N甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并,真空浓缩,将所得固体悬浮于CH₃OH中,通过过滤收集该固体,获得更多的标题化合物(64mg)。将两批的产物合并,获得作为黄色固体的标题化合物(131mg, 46%);¹HNMR:1.68-1.83(1H,m),2.04-2.16(1H,m),2.18(6H,s),2.63-2.77(1H,m),3.15-3.29(3H,m),3.35-3.46(1H,m),3.78(3H,s),5.66(1H,dd),6.16(1H,dd),6.49(1H,dd),6.54(1H,s),7.04(1H,t),7.16(1H,t),7.45(1H,d),7.53(1H,s),8.23-8.4(3H,m),8.48(1H,d),9.34(1H,s),11.84(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺532.5。

[0542] 实施例25:N-(5-{[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲基-氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺

[0543] 将丙烯酰氯(0.027mL,0.33mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的N⁴-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]-N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺(中间体95,155mg,0.33mmol)和DIPEA(0.063mL,0.37mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的混合物中。将该混合物搅拌1小时,然后用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的2%7N甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚进行研磨后获得作为白色固体的标题化合物(120mg,69%);¹HNMR:2.22(6H,s),2.34(2H,br t),2.75(3H,s),2.91(2H,br t),3.76(3H,s),5.73(1H,dd),6.19(1H,dd),6.39(1H,dd),6.96(1H,t),7.05(1H,s),7.14(1H,t),7.44(1H,d),8.26(1H,d),8.35(1H,s),8.48(1H,s),8.50(1H,d),8.54(1H,s),10.10(1H,s),11.85(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺520.6。

[0544] 实施例26:N-(5-{[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺

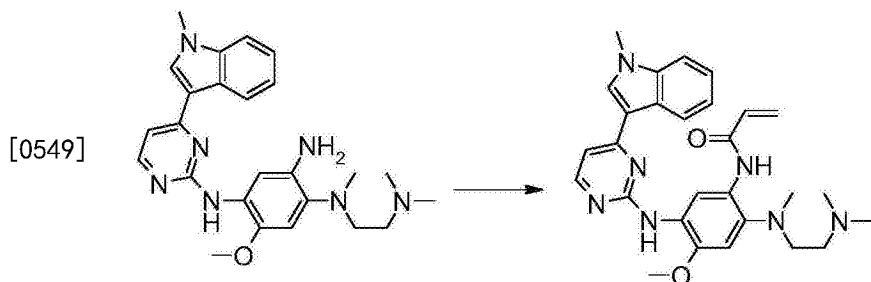
[0545] 于0℃下,将丙烯酰氯(0.026mL,0.32mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液添加到N⁴-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]-N¹-(2-二甲氨基-乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺(中间体97,130mg,0.27mmol)和DIPEA(0.090mL,0.54mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的混合物中。将该混合物于0℃下搅拌2.5小时(在此期间添加额外的0.2eq丙烯酰氯)。然后将该混合物用CH₂Cl₂稀释,用饱和NaHCO₃然后用水清洗二次,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色固体的标题化合物(111mg,77%);¹HNMR:(CDCl₃)2.26(6H,s),2.23-2.33(2H,m),2.70(3H,s),2.86-2.89(2H,m),3.88(3H,s),3.91(3H,s),5.67(1H,d),6.25-6.44(2H,m),6.79(1H,s),7.20-7.37(3H,m),7.57(1H,s),8.36-8.45(3H,m),9.54(1H,s),10.11(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺534,536。

[0546] 实施例27:N-(5-{[5-氰基-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基-2-{4-甲基哌嗪-1-基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0547] 于-10℃下在N₂中在2分钟的时段内,将丙烯酰氯(0.100mL,1M在THF中,0.1mmol)逐滴添加到2-{[5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基}-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈(中间体99,47mg,0.10mmol)和DIPEA(0.027mL,0.16mmol)在THF(2mL)中的细浆料中。然后将该混合物于0℃下搅拌10分钟,然后在20分钟内升温至室温。然后将该混合

物再次冷却到 -10°C ,逐滴添加额外的丙烯酰氯(0.06mL,1M在THF中,0.06mmol)。将该混合物于 0°C 下再搅拌10分钟,然后在20分钟内升温至室温。然后对该混合物进行真空浓缩,将所得残留物溶解于 CH_2Cl_2 (2mL)。将该溶液用饱和 NaHCO_3 (1mL)清洗,干燥(MgSO_4),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的1.5-7%7N甲醇-氨进行洗脱,将所得残留物用 CH_3OH (0.1mL)清洗,在空气中干燥,获得作为奶油色结晶固体的标题化合物(11mg,20%); ^1H NMR: 2.28(3H,s),2.54-2.65(4H,m),2.93(4H,s),3.75(3H,s),5.71(1H,d),6.18(1H,d),6.64(1H,dd),6.91(2H,m),7.18(1H,s),7.47(1H,d),8.02(1H,s),8.52(1H,s),8.67(1H,s),9.04(1H,s),9.40(1H,s),11.99(1H,s);m/z: ES^+MH^+ 509。

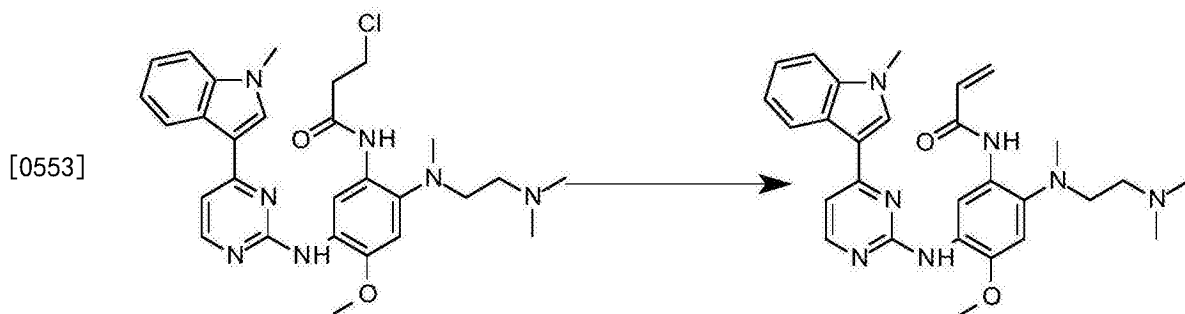
[0548] 实施例28:N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



[0550] 将丙烯酰氯(34.5mg,0.38mmol)在 CH_2Cl_2 (1mL)中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的 N^1 -(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中间体100,170mg,0.38mmol)和DIPEA(0.073mL,0.42mmol)在 CH_2Cl_2 (5mL)中的经搅拌混合物中。将该混合物搅拌1.5小时,然后用 CH_2Cl_2 (25mL)稀释,用饱和 NaHCO_3 (50mL)清洗。将水清洗液用 CH_2Cl_2 ($2 \times 25\text{mL}$)萃取。将混合的有机溶液干燥(MgSO_4),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的0-4%7N甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚研磨后获得作为奶油色固体的标题化合物(75mg,39%);

[0551] ^1H NMR:2.21(6H,s),2.29(2H,t),2.72(3H,s),2.89(2H,t),3.86(3H,s),3.92(3H,s),5.77(1H,dd),6.27(1H,dd),6.43(1H,dd),7.04(1H,s),7.15(1H,t),7.20-7.27(2H,m),7.53(1H,d),7.91(1H,s),8.24(1H,d),8.33(1H,d),8.68(1H,s),9.14(1H,s),10.22(1H,s);m/z: ES^+MH^+ 500.42。

[0552] 实施例28(可选的合成1):N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



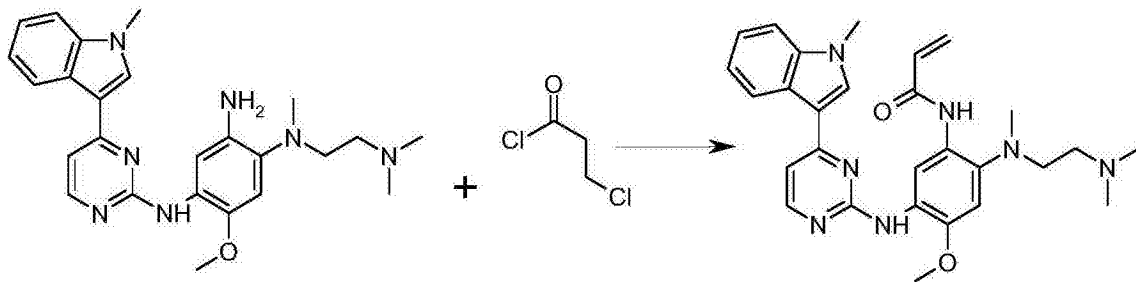
[0554] 于室温下,向3-氯-N-[2-[2-二甲氨基乙基(甲基)氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基]丙酰胺(中间体174,31.5g,58.76mmol)在乙腈(310mL)中的经搅拌溶液中添加三乙胺(17.84g,176.28mmol)。将所得混合物加热到 80°C 并

维持6小时,然后冷却到室温。然后添加水(130mL),将该混合物搅拌12小时。然后将该混合物过滤,用水与乙腈的混合物(160mL,1:1)清洗,于50℃下干燥过夜,获得作为固体形式(在本文中确定为多晶型D)的标题化合物(19.2g,94%)。

[0555] $^1\text{H NMR}$: 2.69 (3H, s), 2.83 (6H, d), 3.35 (4H, s), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.75 (1H, d), 6.28 (1H, d), 6.67 (1H, dd), 7.05–7.23 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.21 (2H, s), 8.81 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.52 (1H, s), m/z : ES^+MH^+ 500.26。

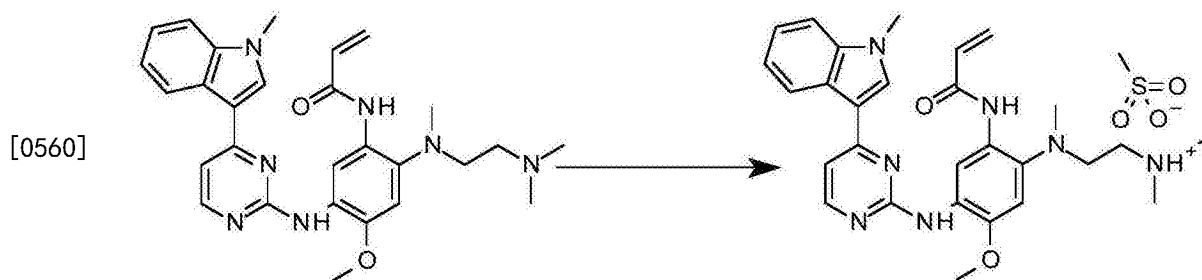
[0556] 实施例28(可选的合成2): N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0557]



[0558] 于0℃下向 N^1 -(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中间体100, 10g, 21.32mmol)在THF(95mL)和水(9.5mL)中的经搅拌溶液中添加3-氯丙酰氯(3.28g, 25.59mmol)。将该混合物于室温下搅拌15分钟,然后添加NaOH(3.48g, 85.28mmol)。将所得混合物加热到65℃并维持10小时。然后将该混合物冷却到室温,添加 CH_3OH (40mL)和水(70mL)。将所得混合物搅拌过夜。通过过滤收集所得固体,用水(25mL)清洗,于50℃下干燥12小时,获得作为固体形式(在本文中确定为多晶型D)的标题化合物(7.0g, 94%)。 $^1\text{H NMR}$: 2.69 (3H, s), 2.83 (6H, d), 3.35 (4H, s), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.75 (1H, d), 6.28 (1H, d), 6.67 (1H, dd), 7.05–7.23 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.21 (2H, s), 8.81 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.52 (1H, s). ES^+MH^+ 500.26。

[0559] 实施例28A: N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐



[0560]

[0561] 方法1: 于70℃向N-[2-[2-二甲氨基乙基(甲基)氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基]丙-2-烯酰胺(实施例28, 20g, 36.63mmol)在乙醇(120mL)和EtOAc(80 mL)中的经搅拌溶液中添加在EtOAc(40mL)中的甲磺酸(3.59g, 36.63mmol)溶液。将所得混合物搅拌1.5小时。通过过滤收集所得固体,于80℃下真空干燥过夜,获得采用固体形式(本文中作为此盐的多晶型B)的标题盐(20.5g, 94%)。

[0562] 方法2: 于50℃下向N-[2-[2-二甲氨基乙基(甲基)氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲

基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]氨基]苯基]丙-2-烯酰胺(实施例28, 5g, 9.11mmol) 在丙酮(45.5mL) 和水(4.55 mL) 中的经搅拌溶液中添加在丙酮(4.55mL) 中的甲磺酸(0.893g, 9.11mmol) 溶液。将所得混合物搅拌1.5小时。通过过滤收集所得固体, 于80℃下真空干燥过夜, 获得固体形式(本文中确定为此盐多晶型B) 的标题盐(4.9g, 94%); ¹HNMR(丙酮-d₆): 2.72(3H, s), 2.96(3H, s), 3.01(6H, s), 3.58(3H, t), 3.87-3.90(7H, m), 5.76(1H, dd), 6.38-6.53(2H, m), 7.12(1H, t), 7.20(1H, t), 7.29(1H, s), 7.40(2H, t), 8.07-8.16(3H, m), 8.56(1H, s), 9.30(1H, s), 9.60(1H, s), 9.66(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺500.26。

[0563] 方法3:除了使用乙腈作为溶剂以外, 其余以与上述类似的方式, 以大约50mg的规模, 制备 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]氨基} 苯基) 丙-2-烯酰胺甲磺酸盐的多晶型A。具体地, 将约9.6mg甲磺酸溶解在最小体积的乙腈中。将约50mg的N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]氨基} 苯基)-丙-2-烯酰胺在最小体积的乙腈中, 然后将所得溶液添加到甲磺酸溶液中。在添加时形成固体。通过过滤收集此固体, 风干, 然后进行分析。此实验中所产生的特定固体形式被指定为此盐的多晶型A。

[0564] 实施例29:N-(5-{[5-氰基-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]氨基}-2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基苯基) 丙-2-烯酰胺

[0565] 于0℃下, 将丙烯酰氯(0.035mL, 0.44mmol) 在CH₂Cl₂(1mL) 中的溶液添加到2-{[5-氨基-4-(2-二甲氨基乙基-甲氨基)-2-甲氧基苯基]-氨基}-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-5-甲腈(中间体102, 171mg, 0.36mmol) 和DIPEA(0.120mL, 0.73mmol) 在CH₂Cl₂(3mL) 中的混合物中, 然后将该混合物于0℃下搅拌1小时。然后, 将该混合物用CH₂Cl₂稀释, 用饱和NaHCO₃清洗2次然后用水清洗, 然后干燥(MgSO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0-5% 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色固体的标题化合物(68mg, 36%); ¹HNMR: (100 °C) 2.22(6H, s), 2.40(2H, t), 2.76(3H, s), 2.98(2H, t), 3.77(3H, s), 3.90(3H, s), 5.69(1H, dd), 6.17(1H, dd), 6.40(1H, dd), 7.02-7.06(2H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.49(1H, d), 8.23(1H, d), 8.45(1H, s), 8.47(1H, s), 8.63(1H, s), 8.86(1H, s), 9.59(1H, s); m/z: ES⁺MH⁺525.32。

[0566] 实施例30:N-(2-{(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]氨基} 苯基) 丙-2-烯酰胺

[0567] 将丙烯酰氯(53.4mg, 0.59mmol) 在CH₂Cl₂(1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 苯-1,3-二胺(中间体103, 270mg, 0.59mmol) 和DIPEA(0.112mL, 0.65mmol) 在CH₂Cl₂(10mL) 中的经搅拌混合物中。将该混合物搅拌1.5小时, 然后用CH₂Cl₂(25mL) 稀释, 用饱和NaHCO₃(50 mL) 清洗。将水清洗液用CH₂Cl₂(2×25mL) 萃取。然后将混合的有机溶液干燥(MgSO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0-4% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得与二酰化物混合的标题化合物。将此物质溶解于CH₂Cl₂中, 用乙醚研磨。通过过滤收集所得沉淀, 用乙醚(10mL) 清洗, 风干, 获得作为黄色固体的不纯产物(120mg)。通过从CH₃CN中的结晶对此固体进行纯化, 获得作为黄色固体的标题化合物(47mg, 0.092mmol, 16%)。将所有的残留物合并, 真空浓缩, 从CH₃CN中结晶, 获得第二批的作为黄色固体的标题化合物(26mg, 0.051mmol, 9%)。标题化合物的总产率=73mg, 24%;

[0568] ¹HNMR: (CDCl₃) 1.87-1.99(1H, m), 2.11-2.24(1H, m), 2.30(6H, s), 2.83-2.95(1H,

m), 3-3.19 (4 H, m), 3.88 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.75 (1H, dd), 6.34 (1H, dd), 6.44 (1H, dd), 6.79 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.23-7.32 (2H, m) 被CDCl₃峰部分遮蔽, 7.37-7.42 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.46 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.71 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 512.26。

[0569] 实施例31: N-{5-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-4-甲氧基-2-[甲基-(2-吗啉-4-基乙基) 氨基] 苯基} 丙-2-烯酰胺

[0570] 于-10℃下在N₂中在2分钟的时段内, 将丙烯酰氯 (0.413mL, 1M在THF中, 0.41mmol) 逐滴添加到N⁴-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N¹-(2-吗啉-4-基乙基) 苯-1,2,4-三胺 (中间体105, 298mg, 0.59mmol) 和DIPEA (0.153mL, 0.88mmol) 在THF (5mL) 中的浆料中。将该混合物于0℃下搅拌10分钟, 然后在20分钟内升温至室温。将该混合物再次冷却到-10℃, 逐滴添加额外的丙烯酰氯 (0.103mL, 1M在THF中, 0.103 mmol)。将该浆料于0℃下搅拌额外10分钟, 然后在20分钟内升温至室温。然后对该混合物进行真空浓缩, 将残留物溶解于CH₂Cl₂ (5mL)。将该溶液用饱和NaHCO₃ (2mL) 清洗, 干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的1.5-7% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得胶。将此胶溶解于EtOAc (1mL), 添加乙醚 (约1mL), 直到刚刚出油。然后将该混合物搅拌3天, 过滤, 通过抽吸将收集的固体干燥, 获得作为奶油色结晶固体的标题化合物 (193mg, 59%) ;

[0571] ¹HNMR: 2.29-2.38 (4H, m), 2.41 (2H, t), 2.74 (3H, s), 3.03 (2H, t), 3.49-3.61 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.72 (1H, d), 6.18 (1H, m), 6.60 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.10 (1H, m), 7.27-7.38 (1H, m), 8.25 (1 H, s), 8.40 (2H, m), 8.65 (1H, s), 8.82 (1H, d), 8.95 (1H, s), 9.28 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 563。

[0572] 实施例32: N-(5-{ [5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基] 氨基}-4-甲氧基-2-{甲基-[2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基] 氨基} 苯基) 丙-2-烯酰胺

[0573] 在N₂中, 将丙烯酰氯 (0.028mL, 0.35mmol) 在CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液逐滴添加到N⁴-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N¹-[2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙基] 苯-1,2,4-三胺 (中间体107, 0.174g, 0.33mmol) 在CH₂Cl₂ (2.5mL) 中的经搅拌的混合物中。然后将该混合物于室温下搅拌1小时, 然后用CH₂Cl₂ (25mL) 稀释。将该溶液用饱和NaHCO₃ (25 mL) 清洗, 将水清洗液用CH₂Cl₂ (20mL) 萃取。将混合的有机溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0-8% CH₃OH进行洗脱, 获得作为米黄色泡沫的标题化合物 (0.12g, 63%); ¹HNMR: (CDCl₃) 2.31 (3H, s), 2.35-2.6 (10H, m), 2.67 (3H, s), 3.00 (2H, t), 3.88 (3H, s), 5.64-5.82 (1H, m), 6.31-6.50 (2H, m), 6.79 (1H, s), 6.91 (1H, t), 7.29 (1H, t), 7.48 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.54 (2H, t), 8.94 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.38 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 576.59。

[0574] 实施例33: N-(4-甲氧基-5-{ [4-(1-甲基吡咯-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基}-2-{4-甲基哌嗪-1-基} 苯基) 丙-2-烯酰胺

[0575] 将丙烯酰氯 (58.4mg, 0.64mmol) 在CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的4-甲氧基-N'-[4-(1-甲基吡咯-3-基) 嘧啶-2-基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯-1,3-二胺 (中间体110, 286mg, 0.64mmol) 和DIPEA (0.134mL, 0.77mmol) 在CH₂Cl₂ (20mL) 中的混合物中。将该混合物于0℃下搅拌1.5小时。添加更多的DIPEA (30μL), 然后以在CH₂Cl₂ (1mL) 中的

溶液形式逐滴添加更多的丙烯酰氯 (20mg)。将此混合物搅拌2小时,然后用CH₂Cl₂ (50mL) 稀释。用饱和NaHCO₃溶液 (2×25mL) 清洗该溶液,然后将合并的水清洗液用CH₂Cl₂ (2×25mL) 萃取。将混合的有机溶液用盐水清洗,干燥 (MgSO₄),真空浓缩。将所得胶用乙醚研磨,通过过滤收集所得固体,在真空下干燥。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-8%7N甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚 (加数滴的CH₃OH) 进行研磨后获得作为浅灰色固体的标题化合物 (55mg, 17%);

[0576] ¹HNMR: 2.27 (3H, s), 2.53-2.59 (4H, m), 2.85-2.91 (4H, m), 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.75 (1H, d), 6.24 (1H, d), 6.67 (1H, dd), 6.89 (1H, s), 7.15-7.28 (3H, m), 7.53 (1H, d), 7.89 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.07 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 498.58。

[0577] 实施例34: N-(5-{[5-氯-4-(1-甲基咪唑-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基}-2-{3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基}-4-甲氧基苯基) 丙-2-烯酰胺

[0578] 将丙烯酰氯 (0.049mL, 0.60mmol) 在CH₂Cl₂ (0.5mL) 中的溶液逐滴添加到N-[5-氯-4-(1-甲基咪唑-3-基) 嘧啶-2-基]-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中间体112, 260mg, 0.54mmol) 在CH₂Cl₂ (9mL) 中的混合物中。将此混合物搅拌1小时,然后加载到SCX柱上。用CH₃OH清洗该柱,然后用2M甲醇-氨从柱中洗脱出期望的产物。对适当的级分进行真空浓缩,获得棕色胶。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂ (含有1%浓氨水) 中的1-10%CH₃OH 进行洗脱,在使用超声波浴用CH₃OH (0.5mL) 进行2分钟研磨后获得作为黄色固体的标题化合物 (214mg, 74%);

[0579] ¹HNMR: 2.10 (6H, s), 3.03-3.14 (1H, m), 3.59 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.97 (2H, t), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.23 (1H, s), 6.46 (1H, dd), 7.12 (1H, t), 7.23 (1H, t), 7.44-7.54 (2H, m), 8.20-8.38 (3H, m), 8.51 (1H, s), 9.21 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 532。

[0580] 实施例35: N-(2-{3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基}-4-甲氧基-5-{[5-甲基-4-(1-甲基咪唑-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基} 苯基) 丙-2-烯酰胺

[0581] 将丙烯酰氯 (0.024mL, 0.30mmol) 在CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液逐滴添加到4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-[5-甲基-4-(1-甲基咪唑-3-基) 嘧啶-2-基] 苯-1,3-二胺 (中间体114, 130mg, 0.28mmol) 在CH₂Cl₂ (5mL) 中的经搅拌溶液中,将该溶液在冰/盐水浴中冷却到大约0℃。将该混合物搅拌1小时,然后用CH₂Cl₂ (50mL) 和CH₃OH (完全溶解于形成的悬浮液中) 稀释。然后将该溶液用以水 (10mL) 稀释的饱和NaHCO₃溶液 (100mL) 中清洗。然后将水清洗液用CH₂Cl₂ (2×50mL) 萃取,将混合的有机溶液干燥 (MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用CH₂Cl₂中的0-5%7N甲醇-氨进行洗脱,获得暗棕色固体。将此固体在CH₃CN中加热,通过真空过滤进行分离,获得作为浅棕色固体的标题化合物 (45mg, 31%)。对母液进行真空浓缩,也获得作为较暗棕色固体的第二批的标题化合物 (30mg, 21%)。标题化合物的总产率=75mg, 52%;

[0582] ¹HNMR: 2.08 (6H, s), 2.34 (3H, s), 3-3.1 (1H, m), 3.55 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (2H, t), 5.65 (1H, dd), 6.15 (1H, dd), 6.24 (1H, s), 6.44 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 7.21 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.37 (1H, d), 9.19 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 512.14。

[0583] 实施例36: N-(2-{3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基咪唑-

3-基) 嘧啶-2-基] 氨基} 苯基) 丙-2-烯酰胺

[0584] 将丙烯酰氯 (0.044mL, 0.54mmol) 在CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基咪唑-3-基) 嘧啶-2-基] 苯-1,3-二胺 (中间体116, 240mg, 0.54mmol) 和DIPEA (0.104mL, 0.60mmol) 在CH₂Cl₂ (5mL) 中的混合物中。将该混合物搅拌1小时, 然后用盐水清洗, 干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0-2% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 在用乙醚进行研磨并且用小体积的CH₃OH清洗所得固体后, 获得作为黄色固体的标题化合物 (38mg, 14%) ;

[0585] ¹HNMR: 2.10 (6H, s), 3.08 (1H, t), 3.56 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.96 (2H, t), 5.69 (1H, dd), 6.18-6.29 (2H, m), 6.52 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 7.17-7.28 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.34 (2H, d), 9.29 (1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 498.44。

[0586] 实施例37: N-(5-[[5-氯-4-(1H-咪唑-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基]-2-{3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基}-4-甲氧基苯基) 丙-2-烯酰胺

[0587] 将丙烯酰氯 (0.057mL, 0.70mmol) 在CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液逐滴添加到N-[5-氯-4-(1H-咪唑-3-基) 嘧啶-2-基]-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中间体 118, 310mg, 0.67mmol) 和DIPEA (0.127mL, 0.73mmol) 在CH₂Cl₂ (40mL) 中的经搅拌溶液中, 将该溶液在冰/水浴中冷却到0℃。将该混合物在冰/水浴中搅拌1小时, 然后升温至室温。然后将该混合物于室温下保持18小时, 然后用CH₂Cl₂ (100mL) 稀释。然后将该溶液用饱和NaHCO₃ (200mL) 清洗, 将清洗水溶液用CH₂Cl₂ (2×100mL) 萃取。将混合的有机溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用CH₂Cl₂中的0-5% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得带有杂质的作为浅黄色固体的标题化合物172mg, 50%)。通过从CH₃CN中的结晶将120mg此物质纯化, 获得作为黄色固体的标题化合物 (85mg, 0.164mmol), 通过NMR分析证明没有杂质。将结晶所得的母液与来自FCC的另一不纯级分 (含有产物: 原材料=75:25的混合物) 加以合并, 真空浓缩, 通过从CH₃CN中的结晶进行纯化, 获得更多的作为棕褐色固体的标题化合物 (40 mg, 12%) ;

[0588] ¹HNMR: 2.09 (6H, s), 3.03-3.12 (1H, m), 3.58 (2H, t), 3.78 (3H, s), 3.96 (2H, t), 5.66 (1H, dd), 6.16 (1H, dd), 6.25 (1H, s), 6.46 (1H, dd), 7.07 (1H, t), 7.16 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.48 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.27-8.31 (1H, br s), 8.31 (1H, s), 8.46 (1H, d), 9.22 (1H, s), 11.79 (1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 518.23。

[0589] 实施例38: N-{5-[(5-氰基-4-吡唑并[1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-2-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-4-甲氧基苯基} 丙-2-烯酰胺

[0590] 将丙烯酰氯 (0.027mL, 0.33mmol) 在CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的2-({5-氨基-4-[(3R)-3-(二甲胺) 吡咯烷-1-基]-2-甲氧基苯基} 氨基)-4-(吡唑并[1,5-a] 吡啶-3-基) 嘧啶-5-甲腈 (中间体120, 155mg, 0.33mmol) 和DIPEA (0.063mL, 0.36mmol) 在CH₂Cl₂ (10mL) 中的混合物中。将该混合物搅拌2小时, 然后用盐水清洗, 干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的2% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得泡沫。从CH₃OH/CH₂Cl₂的混合物中的浓缩获得固体, 将该固体在乙醚中研磨, 通过过滤收集, 获得作为黄色固体的标题化合物 (95mg, 55%) ; ¹HNMR: (100 °C) 1.82 (1H, dq), 2.08 (1H, ddd), 2.22 (6H, s), 2.8-2.89 (1H, m), 3.19-3.45 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.63 (1H, dd), 6.16 (1H,

dd), 6.44 (1H, dd), 6.61 (1H, s), 7.12 (1H, td), 7.34–7.46 (1H, m), 7.54 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.77 (1H, d), 8.90 (2H, s), 8.96 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 524.57。

[0591] 实施例39: N-{5-[(5-氰基-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基苯基} 丙-2-烯酰胺

[0592] 将丙烯酰氯 (0.087mL, 1M, THF, 0.09mmol) 的溶液逐滴添加到2-{[5-氨基-4-(2-二甲氨基乙基-甲氨基)-2-甲氧基苯基]-氨基}-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈(中间体 121, 0.036g, 0.08mmol) 和DIPEA (0.017mL, 0.09mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中, 将该混合物冷却到0℃。将该混合物于0℃下搅拌3小时, 然后进行真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0–20%CH₃OH进行洗脱, 获得似乎含有DIPEA盐酸盐的粗产物。将该产物溶解于CH₂Cl₂ (10mL) 中, 与饱和NaHCO₃溶液 (10mL) 一起搅拌。分离相, 对有机溶液进行真空浓缩, 获得作为黄色胶的标题化合物 (24mg, 60%); ¹HNMR: (CDCl₃) 2.22 (6H, s), 2.26 (2H, dd), 2.67 (3H, d), 2.77–2.86 (2H, m), 3.81 (3H, s), 5.61 (1H, dd), 6.16–6.35 (2H, m), 6.76 (1H, s), 6.88 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.50 (2H, dd), 8.59 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.28 (1H, s), 10.08 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 512.29。

[0593] 实施例40: N-{5-[(5-氰基-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-2-[3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基]-4-甲氧基苯基} 丙-2-烯酰胺

[0594] 将丙烯酰氯 (0.025mL, 0.31mmol) 在CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液逐滴添加到2-{[5-氨基-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基苯基]氨基}-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈(中间体122, 136mg, 0.30mmol) 在CH₂Cl₂ (15mL) 中的经搅拌溶液中, 将该溶液在冰浴中冷却到大约0℃。将该混合物搅拌1小时, 然后用CH₂Cl₂ (50mL) 和甲醇(以完全溶解悬浮液) 稀释。然后用已用水 (10mL) 稀释的饱和NaHCO₃ (100mL) 清洗该溶液。然后将水清洗液用CH₂Cl₂ (2×50mL) 进行萃取, 将混合的有机溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0–5%7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色固体的标题化合物 (136mg, 89%);

[0595] ¹HNMR: 2.10 (6H, s), 3.05–3.13 (1H, m), 3.62 (2H, t), 3.74 (3H, s), 4.00 (2H, s), 5.67 (1H, d), 6.17 (1H, d), 6.27 (1H, s), 6.45 (1H, dd), 7.16 (1H, br s), 7.25 (1H, s), 7.42 (1H, br s), 7.95 (1H, br s), 8.68 (1H, s), 8.87 (1H, br s), 8.91 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.32 (1H, br s); m/z: ES⁺MH⁺ 510.18。

[0596] 实施例41: N-(2-{ (3aR, 6aR) -5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基} 苯基) 丙-2-烯酰胺

[0597] 将在THF (1mL) 中的丙烯酰氯 (41.3mg, 0.46mmol) 逐滴添加到在冰/甲醇浴中冷却到大约-15℃的4-{ (3aR, 6aR) -5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基}-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 苯-1,3-二胺(中间体123, 195mg, 0.42mmol) 在THF (3 mL) 中的经搅拌溶液中。当缓慢添加丙烯酰氯时, 立即形成沉淀。将该混合物搅拌1小时, 同时逐渐升温至0℃。然后用CH₂Cl₂ (50mL) 将该混合物稀释, 并用饱和NaHCO₃ (50mL) 清洗。将所得水溶液用CH₂Cl₂ (2×25mL) 进行萃取。将混合的有机溶液干燥 (MgSO₄), 并浓缩在硅胶上。通过FCC纯化, 用在CH₂Cl₂中的0–5%7N甲醇-氨洗脱, 在对适当的级分进行真空浓缩后获得粗固体产物。将此固体溶解于最小量的热CH₂Cl₂中, 用乙醚研磨, 获得作为白色固体的标题化合物 (115mg, 53%); ¹HNMR (CDCl₃) 1.77–1.96 (2H, m), 2.15–2.26 (1H, m), 2.29 (3H,

s), 2.26–2.37 (1H, m), 2.73 (1H, d), 2.80 (1H, d), 2.83–2.90 (1H, m), 2.95 (1H, td), 3.21 (1H, t), 3.57–3.68 (1H, m), 3.88 (3 H, s), 4.00 (3H, s), 5.68–5.74 (1H, m), 6.45 (2H, d), 6.81 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.23–7.31 (2H, m) 被 CDCl_3 信号部分遮蔽, 7.37–7.43 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.02–8.10 (1H, m), 8.38 (1H, d), 9.09 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.85 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 524.25。

[0598] 实施例42:N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0599] 将丙烯酰氯 (0.354mL, 4.35mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的 N^1 -(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中间体125, 1.9g, 4.35mmol) 在 CH_2Cl_2 (100mL) 中的混合物中。将所得混合物搅拌1小时, 然后用饱和 NaHCO_3 清洗。对所得有机溶液干燥(Na_2SO_4) 进行真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的1.5% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作为油的标题化合物 (1.069g, 50%), 该油在静置时析出结晶, 获得奶油色结晶固体。将具有棕色颜色的来自FCC的一些后面级分加以浓缩并进行再层析, 以获得更多的作为浅棕色油的标题化合物 (334mg, 16%), 该油在静置时析出结晶, 获得棕褐色的结晶固体。总产率: 1.403g, 66%; ^1H NMR: 1.69–1.77 (2H, m), 1.88–1.97 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.29 (2H, t), 2.71 (3H, s), 2.88 (2H, t), 3.02 (2H, t), 3.84 (3H, s), 4.09 (2H, t), 5.74 (1H, dd), 6.24 (1H, dd), 6.40 (1H, dd), 6.97–7.02 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.85 (1H, s), 10.08 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 491.34。

[0600] 实施例43:N-(2-{(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基}-4-甲氧基-5-{[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0601] 将丙烯酰氯 (26mg, 0.29mmol) 在THF (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/甲醇浴中冷却到大约 -15°C 的4-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体132, 120 mg, 0.26mmol) 在THF (3mL) 中的经搅拌溶液中。将该混合物搅拌1小时, 逐渐升温至 0°C 。然后将该混合物用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 (50mL) 清洗。将所得水洗液进一步用 CH_2Cl_2 (2×25mL) 进行萃取, 然后将混合的有机溶液干燥(MgSO_4), 真空浓缩在硅胶上。通过FCC实现部分纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0–5% 7N甲醇-氨进行洗脱, 将含有不纯产物的级分合并, 真空浓缩。通过FCC纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0–2% 7N甲醇-氨进行洗脱, 然后用在 CH_2Cl_2 中的0–3% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为奶油色泡沫的标题化合物 (19mg, 14%) ;

[0602] ^1H NMR (CDCl_3): 1.82–1.97 (4H, m), 2.00–2.06 (2H, m), 2.13–2.24 (1H, s), 2.25–2.39 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.67–2.98 (4H, m), 3.17–3.26 (3H, m), 3.66 (1H, br s), 3.86 (3H, s), 4.18 (2H, t), 5.64–5.71 (1H, m), 6.30–6.47 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.44 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.34 (1H, d), 9.24 (1H, s), 9.40 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 515.15。

[0603] 实施例44:N-(2-{(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基}-4-甲氧基-5-{[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0604] 将丙烯酰氯 (32mg, 0.36mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的 4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]

吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体134,152mg,0.34mmol)在CH₂Cl₂(15mL)中的经搅拌溶液中。将该溶液搅拌10分钟同时用冰浴冷却,然后升温至室温,然后搅拌1小时。然后将该混合物用CH₂Cl₂稀释,用饱和NaHCO₃然后用盐水清洗。然后将有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。通过FCC纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%7N甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚进行研磨后获得作为米黄色固体的粗产物(100mg)。然后将CH₃CN(约3mL)添加到该粗产物中,将所得浆料于50℃下搅拌4小时。在冷却到室温后,通过过滤收集悬浮的固体,用CH₃CN清洗,于45℃下干燥过夜,获得作为黄色固体的标题化合物(72mg,42%);

[0605] ¹HNMR:1.68-1.81(3H,m),1.89-1.98(2H,m),2.03-2.11(1H,m),2.17(6H,s),2.66-2.74(1H,m),3.00-3.05(2H,m),3.13-3.21(3H,m),3.31-3.38(1H,m),3.86(3H,s),4.09(2H,t),5.70(1H,dd),6.21(1H,dd),6.48-6.56(2H,m),6.96(1H,d),7.72(1H,s),8.03(2H,d),8.27(1H,d),9.30(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺503.67。

[0606] 实施例45:N-(4-甲氧基-2-{1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基}-5-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0607] 在5分钟内,将丙烯酰氯(30μL,0.37mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的溶液逐滴添加到4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N'-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体136,154mg,0.36mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中,将该溶液在冰/CH₃OH浴中冷却。然后,将该混合物搅拌0.5小时。然后将该混合物用10%CH₃OH/CH₂Cl₂稀释,将所得溶液用饱和NaHCO₃清洗,干燥(MgSO₄),然后进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-10%甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚/庚烷进行研磨后获得作为浅黄色固体的标题化合物(104mg,60%);

[0608] ¹HNMR:1.76-1.84(2H,m),1.91-1.98(2H,m),2.27(3H,s),2.32-2.39(2H,m),2.48-2.56(2H,m),2.96-2.99(2H,m),3.08(2H,t),3.90(3H,s),4.11(2H,t),5.65-5.76(2H,m),6.21(1H,d),6.49(1H,dd),6.84(1H,s),7.07(1H,d),7.84(1H,s),8.10(1H,s),8.32-8.37(2H,m),9.33(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺486.73。

[0609] 实施例46:N-(2-{3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基}-4-甲氧基-5-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0610] 将丙烯酰氯(22.5mg,0.25mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体139,108mg,0.25mmol)在CH₂Cl₂(12mL)中的经搅拌溶液中。将该溶液搅拌10分钟同时利用冰/水浴冷却,然后升温至室温,然后搅拌1小时。然后将该混合物用CH₂Cl₂稀释,用饱和NaHCO₃、盐水清洗,然后干燥(MgSO₄)。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%7N甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚进行研磨后获得作为棕色固体的标题化合物(56mg,46%);

[0611] ¹HNMR:1.75-1.82(2H,m),1.90-1.97(2H,m),2.08(6H,s),2.98-3.09(3H,m),3.54(2H,t),3.85(3H,s),3.93(2H,t),4.09(2H,t),5.69(1H,dd),6.18-6.25(2H,m),6.49(1H,dd),6.95(1H,d),7.70(1H,s),7.89(1H,s),8.03(1H,s),8.26(1H,d),9.24(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺489.63。

[0612] 实施例47:N-(4-甲氧基-2-{8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基}-5-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0613] 将丙烯酰氯(42 μ L, 0.52mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-N'-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体141, 240mg, 0.52mmol)和DIPEA(0.099mL, 0.57mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中。将该混合物搅拌1小时,然后用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的2%7N甲醇-氨进行洗脱,在用CH₃CN研磨后获得作为黄色固体的标题化合物(135mg, 50%);¹HNMR:1.61-1.74(2H, m), 1.73-1.85(2H, m), 1.87-1.99(2H, m), 2.03(2H, t), 2.35(3H, s), 2.61(2H, t), 3.01(2H, t), 3.60(2H, d), 3.84(3H, s), 3.89(2H, d), 4.09(2H, t), 5.70(1H, d), 6.14-6.30(2H, m), 6.47(1H, dd), 6.95(1H, d), 7.73(1H, s), 7.83(1H, s), 8.05(1H, s), 8.26(1H, d), 9.26(1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 515.7。

[0614] 实施例48: N-(4-甲氧基-2-{1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基}-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0615] 在5分钟内,将丙烯酰氯(37 μ L, 0.45mmol)在CH₂Cl₂(2.32mL)中的溶液逐滴添加到在冰/CH₃OH浴中冷却的4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N'-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体143, 189mg, 0.43mmol)在CH₂Cl₂(5.8mL)中的溶液中。将该混合物搅拌0.5小时,然后用10%CH₃OH/CH₂Cl₂稀释。将所得溶液用饱和NaHCO₃清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-20%CH₃OH进行洗脱,在用乙醚进行研磨后获得作为浅黄色固体的标题化合物(67mg, 32%);

[0616] ¹HNMR: 2.29(3H, s), 2.36-2.41(2H, m), 2.53-2.58(2H, m), 2.98-3.02(2H, m), 3.90(3H, s), 3.91(3H, s), 5.69-5.73(2H, m), 6.22(1H, dd), 6.52(1H, dd), 6.86(1H, s), 7.20-7.28(3H, m), 7.52-7.55(1H, m), 7.88(1H, s), 8.33-8.37(2H, m), 8.43(1H, s), 8.45(1H, s), 9.34(1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 495.70。

[0617] 实施例49: N-(4-甲氧基-2-{8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基}-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0618] 将丙烯酰氯(24 μ L, 0.30mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液逐滴添加到在冰/水浴中冷却的4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-N'-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体146, 140mg, 0.30mmol)和DIPEA(57 μ L, 0.33mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中。将该混合物搅拌1小时,然后用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的2%7N甲醇-氨进行洗脱,在用CH₃CN进行研磨后获得作为米黄色固体的标题化合物(43mg, 28%);

[0619] ¹HNMR: 1.63-1.76(2H, m), 2.00-2.10(2H, m), 2.38(3H, s), 2.63(2H, t), 3.64(2H, d), 3.86(3H, s), 3.89(3H, s), 3.93(2H, d), 5.70(1H, dd), 6.21(1H, dd), 6.26(1H, s), 6.50(1H, dd), 7.13(1H, d), 7.16-7.29(2H, m), 7.51(1H, d), 7.73(1H, s), 7.93(1H, s), 8.26(1H, d), 8.31-8.39(2H, m), 9.24(1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 524.7。

[0620] 实施例50: N-(2-{(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺

[0621] 于-10℃下在2分钟的时段内在N₂气氛中,将丙烯酰氯(1M在CH₂Cl₂, 0.36mL, 0.36mmol)的溶液逐滴添加到4-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体148, 183mg, 0.40mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的

溶液中。将所得混合物于0℃下搅拌10分钟,然后在20分钟内使其升温至室温。然后将该混合物用饱和 NaHCO₃ (2mL) 清洗,干燥 (MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的3-25%CH₃OH 进行洗脱,获得油,随后该油结晶。将此固体用EtOAc (3mL) 进行研磨和清洗,获得作为浅黄色固体的标题化合物 (67mg, 33%); ¹HNMR: 1.77 (1H, m), 2.08 (1H, s), 2.18 (6H, s), 2.72 (1H, m), 3.17 (1H, s), 3.21 (2H, d), 3.3 2-3.45 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.70 (1H, d), 6.22 (1H, d), 6.48-6.58 (1H, m), 6.59 (1 H, s), 7.20 (3H, m), 7.51 (1H, d), 7.76 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.39 (1H, s), 9.33 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 512.7。

[0622] 实施例51: N-{4-甲氧基-2-[1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基] 苯基} 丙-2-烯酰胺

[0623] 于-5℃下在1分钟的时段内在N₂气氛中,将丙烯酰氯 (20μL, 0.25mmol) 的溶液逐滴添加到4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N'-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 苯-1,3-二胺 (中间体150, 180mg, 0.42mmol) 和三乙胺 (73μL, 0.53mmol) 在THF (3 mL) 中的溶液中。将所得混合物于0℃下搅拌0.25h。判断反应不完全,因此逐滴添加额外的丙烯酰氯 (10μL, 0.125mmol), 将该混合物于0℃下再搅拌15分钟。然后对该混合物进行真空浓缩,将所得残留物溶解于CH₂Cl₂ (5mL) 加数滴CH₃OH。将该溶液用饱和NaHCO₃ (2mL) 清洗,干燥 (MgSO₄), 经过1g的硅胶层进行过滤,用4:1的CH₂Cl₂-CH₃OH进行洗脱。对含有期望产物的洗脱液进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的5-20%CH₃OH进行洗脱,获得作为奶油色结晶固体的标题化合物 (31mg, 14%) ;

[0624] ¹HNMR: 2.33 (3H, s), 2.40 (2H, s), 2.57 (2H, d), 3.03 (2H, s), 3.89 (3H, s), 5.70 (2H, m), 6.17 (1H, m), 6.46 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.09 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.47 (1H, t), 8.12 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.81 (2H, m), 9.36 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 482。

[0625] 实施例52: N-{2-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基] 苯基} 丙-2-烯酰胺

[0626] 在10分钟内,将丙烯酰氯 (64μL, 0.79mmol) 在CH₂Cl₂ (4mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/CH₃OH浴中冷却的在CH₂Cl₂ (11mL) 中的4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 苯-1,3-二胺 (中间体153, 336mg, 0.76mmol) 。将该混合物搅拌0.5小时,然后用10%CH₃OH/CH₂Cl₂稀释。将所得溶液用饱和NaHCO₃清洗,干燥 (MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5% 甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚进行研磨后获得作为橙色固体的标题化合物 (296mg, 79%) ;

[0627] ¹HNMR: 1.70-1.81 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.68-2.76 (1H, m), 3.17-3.27 (3H, m), 3.35-3.42 (1H, m), 3.84 (3H, s), 5.67 (1H, dd), 6.17 (1H, dd), 6.51 (1H, dd), 6.56 (1H, s), 7.05 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.40-7.45 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.78 (1H, d), 9.35 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 499.69。

[0628] 实施例53: N-{2- (3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基] 苯基} 丙-2-烯酰胺

[0629] 在5分钟内,将丙烯酰氯 (49μL, 0.60mmol) 在CH₂Cl₂ (2.77mL) 中的溶液逐滴添加到在冰/CH₃OH浴中冷却的在CH₂Cl₂ (8.3mL) 中的4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 苯-1,3-二胺 (中间体156, 246mg, 0.57mmol) 。

将该混合物搅拌0.5小时,然后用10%CH₃OH/CH₂Cl₂稀释。将所得溶液用饱和NaHCO₃清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚研磨后获得作为黄色固体的标题化合物(182mg, 66%);¹HNMR:2.09 (6H,s), 3.04-3.12 (1H,m), 3.55-3.60 (2H,m), 3.83 (3H,s), 3.96 (2H,t), 5.67 (1H,dd), 6.18 (1H,dd), 6.26 (1H,s), 6.48 (1H,dd), 7.05 (1H,td), 7.20 (1H,d), 7.41-7.46 (1H, m), 7.71 (1H,s), 8.00 (1H,s), 8.29 (1H,d), 8.43 (1H,br d), 8.75 (1H,s), 8.77 (1H,d), 9.29 (1H,s); m/z: ES⁺MH⁺ 485.69。

[0630] 实施例54: N-{2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0631] 在5分钟内,将丙烯酰氯(63μL, 0.78mmol)在CH₂Cl₂(3.60mL)中的溶液逐滴添加到在冰/CH₃OH浴中冷却的在CH₂Cl₂(10.8mL)中的N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,2,4-三胺(中间体158, 320mg, 0.74mmol)。将该混合物搅拌0.5小时,然后用10%CH₃OH/CH₂Cl₂稀释。将所得溶液用饱和NaHCO₃清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚进行研磨后获得作为浅粉红色固体的标题化合物(228mg, 63%);

[0632] ¹HNMR: 2.22 (6H,s), 2.33 (2H,t), 2.74 (3H,s), 2.91 (2H,t), 3.82 (3H,s), 5.73 (1H,dd), 6.19 (1H,dd), 6.41 (1H,dd), 7.02-7.06 (2H,m), 7.25 (1H,d), 7.29-7.34 (1H,m), 8.17 (1H,s), 8.34 (1H,d), 8.44 (1H,d), 8.75-8.79 (2H,m), 8.82 (1H,s), 10.06 (1H,br s); m/z: ES⁺MH⁺ 487.72。

[0633] 实施例55: N-[2-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基]-4-甲氧基-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基]丙-2-烯酰胺

[0634] 将丙烯酰氯(13mg, 0.14mmol)在THF(1mL)中的溶液逐滴添加到在冰/CH₃OH浴中冷却到大约-15℃的4-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基]-6-甲氧基-N-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中间体160, 100mg, 0.13mmol)在THF(3mL)中的经搅拌溶液中。将该混合物搅拌1小时,升温至-0℃。然后用CH₂Cl₂(50mL)稀释该混合物,将所得溶液用饱和NaHCO₃(50mL)清洗。将该水溶液再用CH₂Cl₂(2×25mL)萃取,将混合的有机溶液干燥(MgSO₄),在硅胶上进行真空浓缩。利用FCC进行部分纯化,用在CH₂Cl₂中的0-3.5%7N甲醇-氨进行洗脱,获得一些标题化合物。进一步利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-1.5%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色固体的标题化合物(33mg, 49%);

[0635] ¹HNMR: 1.77 (1H,s), 1.94-2.15 (1H,m), 2.10 (3H,s), 2.29 (1H,d), 2.39-2.48 (1H,m), 2.87 (1H,s), 3.11-3.20 (1H,m), 3.33-3.42 (2H,m), 3.81 (3H,s), 4.26-4.34 (1H,m), 5.68 (1H,dd), 6.18 (1H,dd), 6.53 (1H,dd), 6.67 (1H,s), 7.04 (1H,td), 7.21 (1H,d), 7.36-7.43 (1H,m), 8.03 (1H,s), 8.08 (1H,s), 8.30 (1H,d), 8.42 (1H,d), 8.73-8.79 (2H,m), 9.41 (1H,s); m/z: ES⁺MH⁺ 511.16。

[0636] 实施例56: N-{4-甲氧基-2-[8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基]-5-[(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基}丙-2-烯酰胺

[0637] 在10分钟内,将丙烯酰氯(0.766mL, 0.77mmol, 1.0M在CH₂Cl₂中)溶液逐滴添加到在冰/CH₃OH浴中冷却的4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-N'-(4-吡唑并

[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 苯-1,3-二胺(中间体162,333mg,0.73mmol)在CH₂Cl₂(6mL)中的溶液中。然后将该混合物搅拌0.5小时,然后用在CH₂Cl₂中的10%CH₃OH稀释。将所得溶液用饱和NaHCO₃清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1-10%甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚进行研磨后获得作为米黄色固体的标题化合物(193mg,52%);

[0638] ¹HNMR:1.69(2H,dt),2.03-2.08(2H,m),2.38(3H,s),2.63(2H,t),3.65(2H,d),3.83(3H,s),3.94(2H,d),5.68(1H,dd),6.19(1H,dd),6.25(1H,s),6.47(1H,dd),7.06(1H,td),7.19(1H,d),7.44(1H,dd),7.67(1H,s),7.98(1H,s),8.29(1H,d),8.47(1H,d),8.75(1H,s),8.78(1H,d),9.25(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺511.34。

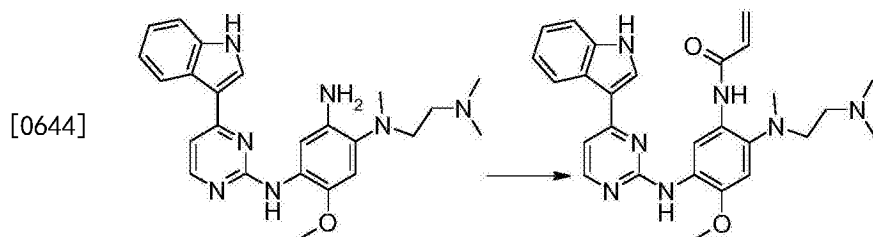
[0639] 实施例57:N-(2-((3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基)-5-([4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基)-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺

[0640] 将丙烯酰氯(0.604mL,1M在CH₂Cl₂中,0.60mmol)的溶液逐滴添加到冷却到-5℃的4-((3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基)-N-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中间体164,268mg,0.60mmol)在CH₂Cl₂(10mL)和10mL的DMA中的溶液中。将所得混合物于-5℃下搅拌1小时,然后用CH₂Cl₂(100mL)稀释。将所得溶液用饱和NaHCO₃(25mL)、水(25mL)然后用饱和盐水(4×25mL)清洗,然后进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-30%CH₃OH进行洗脱,获得作为米黄色固体的标题化合物(135mg,45%);¹HNMR(CDCl₃)1.98(1H,s),2.18(1H,d),2.94(1H,s),3.11(4H,d),3.88(3H,s),5.73(1H,d),6.40(2H,d),6.76(1H,s),7.17(1H,d),7.22-7.24(1H,m),7.41-7.46(1H,m),7.62(1H,s),8.16(1H,s),8.39(1H,d),8.45(1H,s),8.75(1H,s),8.86(1H,s),9.56(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺498。

[0641] 实施例58:N-(2-[3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基]-5-([4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基)-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺

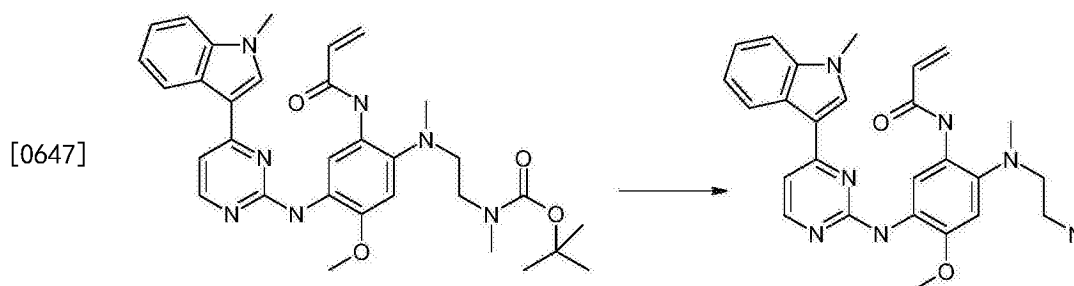
[0642] 将丙烯酰氯(0.522mL,1M在CH₂Cl₂中,0.52mmol)的溶液逐滴添加到4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-N-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-甲氧基-苯-1,3-二胺(中间体166,224mg,0.52mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中,然后将该混合物于-5℃下搅拌1小时。然后用CH₂Cl₂(100mL)稀释该混合物,将所得溶液用饱和NaHCO₃(25mL)、水(25mL)然后用饱和盐水(25mL)清洗,然后进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-30%CH₃OH洗脱,获得作为米黄色固体的标题化合物(46mg,18%);¹HNMR:2.09(6H,d),3.09(1H,s),3.56(2H,t),3.85(3H,s),3.96(2H,t),5.68(1H,dd),6.20(1H,dd),6.26(1H,s),6.50(1H,dd),7.14(2H,dt),7.18(1H,t),7.40-7.46(1H,m),7.82(1H,s),7.90(1H,s),8.23(1H,d),8.31(1H,d),8.38(1H,d),9.34(1H,s),11.76(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺484。

[0643] 实施例59:N-(2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-5-([4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基)-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺



[0645] 将丙烯酰氯 (0.584mL, 1M在CH₂Cl₂中, 0.58mmol) 的溶液逐滴添加到N¹-(2-二甲氨基乙基)-N⁴-[4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺 (中间体168, 252 mg, 0.58mmol) 在CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中, 然后将该混合物于-5℃下搅拌1小时。然后将该混合物用CH₂Cl₂ (100mL) 稀释, 将所得溶液用饱和NaHCO₃ (25mL)、水 (25mL)、然后用饱和盐水 (25mL) 清洗, 然后进行真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0-30%CH₃OH洗脱, 获得作为白色固体的标题化合物 (76mg, 27%); ¹HNMR (CDCl₃) 2.25 (6H, s), 2.27-2.34 (3H, m), 2.69 (3H, s), 2.84-2.94 (2H, m), 3.87 (3H, s), 5.68 (1H, dd), 6.40 (1H, d), 6.48 (1H, dd), 6.78 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.08-7.20 (2H, m), 7.33 (1H, dd), 7.65 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.59 (1H, s), 9.74 (1H, s), 9.97 (1H, s), 10.24 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺486。

[0646] 实施例60: N-(4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基}-2-[甲基-(2-甲氨基乙基) 氨基] 苯基) 丙-2-烯酰胺



[0648] 将N-[2-[5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基]-2-(丙-2-烯酰基氨基) 苯基]-甲氨基] 乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯 (中间体170, 321mg, 0.55mmol) 在CH₂Cl₂ (10mL) 和TFA (2mL) 中的溶液于室温下搅拌0.5小时, 然后进行真空浓缩。将残留物溶解于10% CH₃OH/CH₂Cl₂。将所得溶液用饱和NaHCO₃清洗, 干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0-20%CH₃OH洗脱, 在用乙醚研磨后获得作为浅黄色固体的标题化合物 (110mg, 41%); ¹HNMR: 2.35 (3H, s), 2.58-2.62 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.85-2.89 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.74 (1H, dd), 6.28 (1H, dd), 6.59 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 7.15 (1H, t), 7.21-7.27 (2H, m), 7.53 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.66 (1H, s), 9.16 (1H, s), 10.33 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺486.55。

[0649] 中间体1: 4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N'-(5-甲基-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 苯-1,3-二胺

[0650] 将N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-5-甲基-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体2, 279mg, 0.59mmol)、铁 (198mg, 3.55mmol) 和NH₄Cl (22.16mg, 0.41mmol) 在乙醇 (10.5mL) 和水 (3.50mL) 中的混合物加热回流0.75小时。然后添加另外的NH₄Cl (22.16mg, 0.41mmol) 和铁 (198mg, 3.55mmol), 将该混合物加热回流另外1.5小时。然后将该混合物冷却, 过滤, 将滤液进行真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的2-10%7N甲醇-氨进行洗脱, 在用THF研磨后获得作为米黄色结晶固体的标题化合物 (150mg, 57%), 用乙醚清洗所得固体;

[0651] ¹HNMR: 2.30 (3H, s), 2.40 (5H, m), 2.59 (2H, t), 3.01 (2H, d), 3.73 (3H, s), 4.27 (2H, s), 5.71 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.10 (1H, m), 7.35-7.49 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.50-8.63 (2H, m), 8.81 (1H, d); m/z: ES⁺MH⁺442。

[0652] 中间体2: N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基-苯基]-5-

甲基-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0653] 在N₂中将3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(中间体5, 271mg, 1.00 mmol)、对甲苯磺酸一水合物(271mg, 1.43mmol)和2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺(中间体3, 250mg, 0.95mmol)的溶液在2-戊醇(12mL)中加热回流30小时。然后将该混合物进行真空浓缩,将残留物溶解于CH₃OH。利用离子交换层析(SCX柱)法进行纯化,用7M甲醇-氨进行洗脱,在用CH₃CN研磨后获得作为橙色粉末的标题化合物(283 mg, 63%)。

[0654] ¹HNMR: 2.28-2.36 (5H, m), 2.44 (3H, s), 2.60 (2H, t), 3.00 (2H, d), 4.00 (3H, d), 5.64 (1H, s), 6.9 7 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.40 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.53 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.87 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 470。

中间体3: 2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺

[0656] 将4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中间体4, 1.112g, 4.5mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶(1.004g, 4.50mmol)和K₂CO₃(2.488 g, 18.00mmol)的混合物在1,4-二氧六环(20mL)和水(5mL)中搅拌。将该混合物用N₂吹洗0.25小时。然后添加四(三苯基膦)-钯(0)(0.052g, 0.05mmol),将该混合物加热回流2小时。然后将该混合物冷却,过滤,将滤液进行真空浓缩,获得水溶液混合物。将此混合物溶解于EtOAc和水,将各相分离。将水溶液用EtOAc萃取。然后将混合的有机溶液用2M HCl(40 mL)萃取二次。用2M Na₂CO₃(50mL)将水溶液碱化,用EtOAc(3×40mL)进行萃取。将混合的有机溶液干燥(MgSO₄),并真空浓缩。将残留物溶解于CH₂Cl₂和2N甲醇-氨(10:1, 10mL)的混合物中,将溶液经过硅胶塞进行过滤。对滤液进行真空浓缩,获得油,随后该油结晶。用异己烷和乙醚(1:1, 5mL)进行研磨,通过过滤收集所得固体,获得作为黄色结晶固体的标题化合物(1.093g, 92%)。

[0657] ¹HNMR: 2.23 (2H, dd), 2.27 (3H, s), 2.53 (2H, t), 2.93 (2H, d), 3.87 (3H, s), 5.27 (2H, s), 5.42-5.53 (1H, m), 6.65 (1H, s), 7.23 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 264。

中间体4: 4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺

[0659] 通过小心地将98%硫酸(13mL)加入到冰(2g)中而制备85%硫酸。在10分钟的时段内将硝酸胍(1.221g, 10.00mmol)分批添加到冷却的(0-5℃)4-溴-2-甲氧基苯胺(2.020g, 10 mmol)在85%硫酸(15.68mL, 250.00mmol)中的混合物中。将所得暗蓝色混合物于0-5℃下搅拌0.75小时,然后非常缓慢地倒入50%NaOH(40mL)水溶液与冰(120g)的充分搅拌的混合物中。通过过滤收集橙色沉淀物,用水(4×50mL)清洗,风干。将此产物溶解于乙醚(100mL),经过硅胶塞进行过滤。将所得溶液用异己烷稀释,从乙醚/异己烷中蒸发结晶而进行纯化,获得作为橙色结晶固体的标题化合物(1.821g, 74%); ¹HNMR: 3.90 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.32 (1H, s)。

中间体5: 3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶

[0661] 于室温下将K₂CO₃(10.60g, 76.68mmol)添加到4-[(E)-2-丁氧基乙烯基]-2-氯-5-甲基嘧啶(中间体6, 6.95g, 30.67mmol)和1-氨基吡啶鎓碘化物(9.19g, 41.40mmol)在DMF(40 mL)中的混合物中。将所得暗蓝色悬浮液于室温下搅拌3天(变成深红色),然后于110℃下加热3小时。然后将该混合物冷却,用EtOAc(100mL)加少量的CH₂Cl₂稀释。将该溶液用水(100 mL)清洗,将清洗水溶液用EtOAc(100mL)萃取。将混合的有机溶液用水(4×100mL)和

饱和盐水 (50mL) 清洗,干燥 (MgSO₄),真空浓缩。将残留物溶解于THF (100mL),经过30g硅胶层进行过滤。将洗脱液进行真空浓缩,用-70℃的CH₃OH清洗残留物,获得作为米黄色结晶固体的标题化合物 (2.223g, 30%); ¹HNMR: 2.53 (3H, s), 7.22 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.53–8.59 (2H, m), 8.70 (1H, s), 8.90 (1H, d); m/z: ES⁺MH⁺ 245。

[0662] 中间体6: 4-[(E)-2-丁氧基乙烯基]-2-氯-5-甲基嘧啶

[0663] 在N₂中,将二乙酰氧基钨 (0.482g, 2.15mmol) 一次性地添加到1-(乙烯基氧基)丁烷 (11.91mL, 92.02mmol)、2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (5g, 30.67mmol) 和三乙胺 (4.51mL, 32.21mmol) 在脱气聚乙二醇200 (25mL) 中的混合物中。所得混合物于80℃下搅拌18小时。然后将混合物冷却,用乙醚 (3×75mL) 萃取。将混合的有机溶液干燥 (MgSO₄),用庚烷 (115mL) 稀释,经过75g硅胶塞进行过滤,用2:1的乙醚/庚烷进行洗脱,获得作为黄色油的标题化合物 (8.62 g, 124%),该产物不经进一步纯化而使用;

[0664] ¹HNMR: 0.92 (3H, t), 1.35–1.43 (2H, m), 1.60–1.71 (2H, m), 2.17 (3H, d), 4.06 (2H, t), 5.

[0665] 93 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.33 (1H, d); m/z: ES⁺MH⁺ 226。

[0666] 中间体7: N'-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺

[0667] 于室温下在N₂中,将NaOH (2M, 1.488mL, 2.98mmol) 一次性地添加到N'-{4-[1-(苯磺酰基)吡啶-3-基]-5-氯嘧啶-2-基}-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺 (中间体8, 283mg, 0.47mmol) 在CH₃OH (6mL) 中的混合物中。将所得溶液在回流下搅拌 0.5小时。然后添加干冰,将所得混合物进行真空浓缩。将所得残留物用CH₂Cl₂/CH₃OH (4:1, 20mL) 进行研磨,过滤,对滤液进行真空浓缩,获得残留物。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的2–10%甲醇-氨进行洗脱,获得作为浅黄色粉末的标题化合物 (102mg, 47%); ¹HNMR: 2.30 (3H, s), 2.41 (2H, s), 2.60 (2H, t), 3.02 (2H, d), 3.70 (3H, s), 4.27 (2H, s), 5.7–3 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.17–7.23 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.48 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.49 (1H, s), 11.85 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 460。

[0668] 中间体8: N'-{4-[1-(苯磺酰基)吡啶-3-基]-5-氯嘧啶-2-基}-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺

[0669] 将4-[1-(苯磺酰基)吡啶-3-基]-5-氯-N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺 (中间体9, 349mg, 0.47mmol)、铁 (157mg, 2.82mmol) 和NH₄Cl (17.60mg, 0.33mmol) 在乙醇 (9mL) 和水 (3mL) 中的混合物加热回流1.5小时。将该混合物冷却,真空浓缩。然后添加CH₂Cl₂ (20mL) 和CH₃OH (2mL),将该混合物搅拌5分钟,然后过滤。将有机溶液用盐水清洗,干燥 (MgSO₄),真空浓缩。获得作为绿色泡沫的标题化合物 (396mg, 140%),该产物不经进一步纯化而使用。m/z: ES⁺MH⁺ 601。

[0670] 中间体9: 4-[1-(苯磺酰基)吡啶-3-基]-5-氯-N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺

[0671] 在N₂中将1-(苯磺酰基)-3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡啶 (中间体10, 384mg, 0.95mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (271mg, 1.43mmol) 和2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺 (中间体3, 250mg, 0.95mmol) 的混合物在2-戊醇 (12mL) 中加热回流24小时。然后添加额外的对甲苯磺酸一水合物 (0.090g, 0.48mmol),将该混合物再加热回

流6 小时。然后对该混合物进行真空浓缩,将所得残留物溶解于CH₂Cl₂、CH₃OH和EtOAc (10mL、3mL 和3mL)的混合物中。将该溶液在硅胶上进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的 4-10%CH₃OH进行洗脱,获得作为黄色泡沫的标题化合物(415mg, 56%); ¹HNMR:2.29 (1.95H,s), 2.52 (0.7H,m), 2.73 (2.6H,s), 3.18 (1.4H,m), 3.57 (2H,s), 3.96 (3H,s), 5.68 (1H,s), 7.00 (1H,s), 7.11 (1.3H,d), 7.26 (1H,m), 7.44 (1H,m), 7.49 (1.3H,d), 7.6 4 (2H,t), 7.73 (1H,m), 8.01 (1H,d), 8.07-8.15 (2H,m), 8.19 (1H,d), 8.64 (2H,d), 8.70 (1H,s), 8.97 (1H,s); (该波谱似乎显示有由于分子中键的受限制旋转所产生的旋转异构体的混合物)m/z:ES⁺MH⁺631。

[0672] 中间体10:1-(苯磺酰基)-3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡啶

[0673] 于室温下在N₂中在2分钟的时段内,将叔丁醇钠(529mg,5.50mmol)分批添加到3-(2,5-二氯-嘧啶-4-基)-1H-吡啶(中间体11,1.321g,5.0mmol)和苯磺酰氯(0.645mL,5.00mmol)在DMF(30mL)中的混合物中。将所得溶液于室温下搅拌1小时。添加额外的苯磺酰氯(0.064mL,0.50mmol)和叔丁醇钠(0.053g,0.055mmol),将该混合物于室温下再搅拌0.25小时。通过添加CH₃OH(6mL)淬灭反应,添加固体NaOH小粒中和,直到达到pH=7。然后在真空下除去溶剂,将所得残留物溶解于CH₂Cl₂(100mL)。将该溶液经过20g硅胶层进行过滤,将洗脱液用异己烷(50mL)稀释。对该溶液进行真空浓缩,获得70mL的体积,然后冷却。通过过滤而收集所得结晶沉淀物,用异己烷/CH₂Cl₂(4:1,50mL)清洗,通过抽吸进行干燥,获得作为灰白色结晶固体的标题化合物(923mg,46%),该产物不经进一步纯化而使用;

[0674] ¹HNMR:7.39-7.53 (2H,m), 7.64 (2H,t), 7.75 (1H,t), 8.04 (1H,d), 8.11-8.17 (2H,m), 8.28 (1H,d), 8.79 (1H,s), 9.00 (1H,s); m/z:ES⁺MH⁺404。

[0675] 中间体11:3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶

[0676] 于0℃下在10分钟内,将CH₃MgBr(3.2M在2-甲基四氢呋喃中,3.37mL,10.79mmol)逐滴添加到吡啶(1.28g,10.79mmol)在THF(6mL)中的溶液中。然后将该溶液于0-2℃下搅拌0.5小时。然后逐滴添加2,4,5-三氯嘧啶(1g,5.40mmol),形成黄色溶液。除去冰浴,然后将该溶液于室温下搅拌1小时,形成红色溶液。将该混合物加热到60℃,然后于60℃下搅拌1.5小时。然后将该混合物冷却到室温,逐滴添加醋酸(634μL,11.06mmol)。添加水(9.90mL)和THF(2mL),然后将该混合物于60℃下搅拌20分钟,形成两相溶液。将层分离,将庚烷(11mL)添加到有机溶液中,导致固体的结晶。通过过滤收集该固体,用庚烷(2mL)清洗,在真空烘箱中干燥,获得作为黄色固体的标题化合物(1.015g, 66%); ¹HNMR:7.24-7.32 (2H,m), 7.55-7.58 (1H,m), 8.52-8.55 (1H,m), 8.71-8.73 (2H,m), 12.24 (1H,s); m/z:ES⁺MH⁺264, 266。

[0677] 中间体12:N'-[4-(1H-吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

[0678] 将4-(1H-吡啶-3-基)-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-5-甲基嘧啶-2-胺(中间体13,157mg,0.33mmol)、铁(111mg,1.99mmol)和NH₄Cl(12.41mg,0.23mmol)的混合物在乙醇(6mL)和水(2mL)中加热回流2小时。然后将该混合物冷却,真空浓缩,获得粘稠的浆料。然后添加CH₂Cl₂(100mL)和CH₃OH(10mL),将该混合物搅拌0.25小时,然后过滤。将滤饼用CH₂Cl₂(50mL)和CH₃OH(5mL)清洗,将混合的有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1-5%甲醇-氨进行洗脱,获得作为浅黄色干膜的标

题化合物(113mg, 77%); m/z : ES^+MH^+ 444.53。

[0679] 中间体13: 4-(1H-吡啶-3-基)-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-5-甲基嘧啶-2-胺

[0680] 将2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯胺(中间体14, 204mg, 0.77mmol)、对甲苯磺酸一水合物(291mg, 1.53mmol)和3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶(中间体17, 192mg, 0.77mmol)在2-戊醇(15mL)中的混合物于120℃下加热24小时, 形成暗棕色的悬浮液。然后对该混合物进行真空浓缩, 将所得残留物溶解于 CH_2Cl_2 和 CH_3OH (50mL和5mL)的混合物中, 将该溶液在硅胶上进行真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的1-5%甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色胶的标题化合物(157mg, 43%); m/z : ES^+MH^+ 474.24。

[0681] 中间体14: 2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯胺

[0682] 将N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]氨基甲酸叔丁酯(中间体15, 1.4 g, 3.82mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (20mL), 然后添加TFA(5mL)。将该混合物于室温下搅拌2小时, 然后进行真空浓缩。将所得残留物溶解于 CH_3OH , 使其吸附到SCX柱上, 用 CH_3OH 清洗, 用甲醇-氨进行洗脱。将含有产物的各级分合并, 浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的1.5% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色油的标题化合物(0.6g, 59%), 该油在静置时结晶;

[0683] 1H NMR: 2.22 (3H, s), 2.39-2.47 (4H, m), 2.87-2.97 (4H, m), 3.88 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.20 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 267.5。

[0684] 中间体15: N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]氨基甲酸叔丁酯

[0685] 将2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯甲酸(中间体16, 1.5g, 5.08mmol)悬浮于叔丁醇(20mL)和DIPEA(1.318mL, 7.62mmol)的混合物中, 然后添加叠氮化磷酸二苯酯(1.642mL, 7.62mmol)。然后将该混合物加热回流2小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩。将所得残留物溶解于EtOAc, 用饱和 $NaHCO_3$ 清洗, 干燥(Na_2SO_4), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的2% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色油的标题化合物(1.45g, 78%), 该油在静置时析出结晶;

[0686] 1H NMR: 1.45 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.41-2.49 (4H, m), 2.99-3.07 (4H, m), 3.92 (3H, s), 6.74 (1H, s), 8.24-8.32 (2H, m); m/z : ES^+MH^+ 367.3。

[0687] 中间体16: 2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯甲酸

[0688] 将1-甲基哌嗪(0.962mL, 8.67mmol)添加到2-甲氧基-4,5-二硝基苯甲酸(2.0g, 8.26 mmol)在水(5mL)中的悬浮液中。将该混合物于50℃下加热1.5小时, 然后于75℃下加热3小时。添加额外的0.5当量的1-甲基哌嗪, 将该混合物加热过夜。然后让该混合物冷却并静置。通过过滤收集所形成的结晶固体, 用水清洗, 然后在过滤器上干燥, 获得作为黄色结晶固体的标题化合物(1.87g, 77%); 1H NMR: 2.25 (3H, s), 2.45-2.49 (4H, m), 3.13-3.21 (4H, m), 3.93 (3H, s), 6.63 (1H, s), 8.32 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 296.5。

[0689] 中间体17: 3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶

[0690] 于0℃下在10分钟内, 将 CH_3MgBr (3.2M, 在2-甲基四氢呋喃中, 3.76mL, 12.02mmol)逐滴添加到吡啶(1.42g, 12.02mmol)在THF(4.9mL)中的溶液中。然后将该溶液于0-2℃下搅拌0.5小时。然后将2,4-二氯-5-甲基嘧啶(1g, 6.01mmol)在THF(3mL)中的溶液逐滴添加到该溶液中。然后除去冰浴, 然后将该溶液于室温下搅拌1小时, 然后于60℃下搅拌21小时。仍保持在60℃的同时, 逐滴添加乙酸(708 μ L, 12.32毫摩尔), 接着添加水(10mL)。将所得两相

悬浮液于60℃下搅拌0.5小时。通过过滤收集所得固体,用水(5mL)清洗,在真空烘箱中干燥,获得作为白色固体的标题化合物(805mg, 50%);¹HNMR:2.49(3H,s),7.20-7.28(2H,m),7.52-7.55(1H,m),8.20(1H,d),8.48(1H,d),8.51-8.54(1H,m),12.10(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺244。

[0691] 中间体18:5-氯-N-(4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0692] 将5-氯-N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体19,145mg,0.28mmol)、铁(95mg,1.71mmol)和NH₄Cl(11.4mg,0.21mmol)的混合物在乙醇(6mL)和水(2mL)中加热回流1.5小时。然后将该混合物冷却,真空浓缩。用在CH₂Cl₂(15mL)中的10%CH₃OH将所得残留物研磨15分钟,然后将混合物过滤。将残留物再次用在CH₂Cl₂(15mL)中的10%CH₃OH进行研磨,将该混合物过滤。将合并的滤液用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的2%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色胶的标题化合物(112mg, 82%);¹HNMR:(CDCl₃)1.83-1.96(1H,m),2.08-2.23(1H,m),2.30(6H,s),2.82-2.92(1H,m),2.99-3.13(2H,m),3.17-3.28(2H,m),3.65(2H,s),3.84(3H,s),6.72(1H,s),6.96(1H,td),7.38(1H,ddd),7.52(1H,s),7.90(1H,s),8.36(1H,s),8.55-8.60(1H,m),8.65(1H,dd),8.94(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺479.5。

[0693] 中间体19:5-氯-N-[4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0694] 将(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺二盐酸盐(90mg,0.48mmol)添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体20,200mg,0.48mmol)和DIPEA(0.250mL,1.45mmol)在DMA(3mL)中的悬浮液中。将此混合物在微波中于140℃下加热0.5h。然后将该混合物用CH₃OH稀释,使其吸附到SCX柱上,用CH₃OH清洗,用在CH₂Cl₂中的1:1甲醇-氨进行洗脱。将含有产物的级分合并,真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1.5%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为橙色泡沫的标题化合物(149mg,61%);

[0695] ¹HNMR:1.76-1.89(1H,m),2.14-2.25(7H,m),2.69-2.84(1H,m),3.12-3.27(3H,m),3.41-3.53(1H,m),3.89(3H,s),6.56(1H,s),7.13(1H,td),7.26-7.38(1H,m),8.06(1H,s),8.40-8.43(2H,m),8.73(1H,s),8.85(1H,d),8.95(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺509.5。

[0696] 中间体20:5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0697] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(中间体21,1.4g,5.28mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中间体23,1.032g,5.55mmol)和对甲苯磺酸一水合物(1.105g,5.81mmol)在2-戊醇(40mL)中的混合物于125℃下加热18小时。然后将该混合物冷却,通过过滤收集固体。将该固体用CH₃OH和乙醚清洗,然后在过滤器上干燥,获得作为黄色粉末的标题化合物(1.73g,79%);¹HNMR:3.98(3H,s),7.16(1H,td),7.33-7.48(2H,m),8.49(1H,d),8.53(1H,d),8.66(1H,d),8.86(1H,d),8.90(1H,s),8.96(1H,s)。

[0698] 中间体21:3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶

[0699] 于室温下,将K₂CO₃(20.82g,150.65mmol)和KOH(16.91g,301.31mmol)一次性地添加到(E)-4-(2-丁氧基乙烯基)-2,5-二氯嘧啶(中间体22,74.46g,301.31mmol)与1-氨基吡

啉鎘碘化物(66.9g, 301.31mmol)在DMSO(1.415L)中的混合物中。将该混合物于室温下搅拌1.5小时,然后于90℃下搅拌4小时。在冷却后。将该混合物用水(5L)稀释,搅拌0.5小时。通过过滤收集所得固体,用水(5L)清洗。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-20%EtOAc进行洗脱,在用乙醚进行研磨后获得作为奶油色固体的标题化合物(16.2g, 20%);

[0700] ¹HNMR: 7.29 (1H, td), 7.74 (1H, ddd), 8.58 (1H, dt), 8.82 (1H, s), 8.98 (1H, dt), 9.10 (1H, s)。

[0701] m/z: ES⁺, MH⁺ 264.89。

[0702] 中间体22: 4-[(E)-2-丁氧基乙烯基]-2,5-二氯嘧啶

[0703] 在N₂中,将脱气的1,4-二氧六环(600mL)添加到乙酸钡(II)(4.80g, 21.37mmol)。然后添加正丁基乙烯基醚(275mL, 2.137mol)、2,4,5-三氯嘧啶(200g, 1.069mol)和DIPEA(194mL, 1.122mol)。将该混合物加热到80℃并维持22.5小时,然后冷却到30℃。然后添加乙酸钡(2.40g, 10.68mmol)、正丁基乙烯基醚(138mL, 1.068mol)和DIPEA(97mL, 561mmol)。然后将混合物加热到80℃并维持4小时,然后冷却到室温并维持过夜。然后将该混合物添加到水(2L)中,然后添加饱和盐水(2L)。将各相分离,将水溶液用甲基叔丁基醚(2×1L)进行萃取。将合并的有机溶液用水清洗,形成不会分离的乳剂。将所有物质进行过滤,然后将两相分离。将有机溶液干燥(MgSO₄)和浓缩,获得棕色油(240g)。将此产物分成两批,各自利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-100%庚烷进行洗脱,获得作为黄色油的标题化合物(130g, 49%); ¹HNMR: 0.89-0.97 (3H, t), 1.33-1.45 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 4.13 (2H, t), 6.08 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.64 (1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 247.41。

[0704] 中间体23: 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺

[0705] 将4-氟-2-甲氧基苯胺(2.4g, 17.00mmol)分批添加到在冰/水浴中冷却的浓H₂SO₄(15mL)中,在添加期间将温度保持在低于15℃。将该混合物搅拌直到所有形成的固体都已溶解。分批添加KNO₃(0.815mL, 17.00mmol),以便将温度保持在低于10℃。将该混合物搅拌过夜,然后倒入冰/水上。将该混合物用浓NH₄OH碱化。将所得固体滤出,然后溶解于CH₂Cl₂,用水清洗,干燥(Na₂SO₄),在硅胶上浓缩。利用FCC进行纯化,用50-0%在CH₂Cl₂中的庚烷进行洗脱,获得作为黄色结晶固体标题化合物(2.450g, 77%);

[0706] ¹HNMR: 3.91 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.35 (1H, d); m/z: ES⁺ MH⁺ 187.4。

[0707] 中间体24: N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0708] 将5-氯-N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体25, 265mg, 0.54mmol)、铁(179mg, 3.21mmol)和NH₄Cl(20.05 mg, 0.37mmol)在乙醇(6mL)和水(2mL)中的混合物加热回流1小时。通过使用SCX柱的离子交换层析法对粗产物进行纯化。用7M甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物,对适当的级分进行真空浓缩,获得作为黄色固体的标题化合物(235mg, 94%),该产物不经进一步纯化而使用;

[0709] ¹HNMR: 2.13 (6H, s), 3.07 (1H, s), 3.50 (2H, t), 3.66 (3H, s), 4.00 (3H, t), 4.05 (2H, s), 6.28 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.3-7.39 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.80 (1H, d), 8.93 (1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 465.25。

[0710] 中间体25: 5-氯-N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-

4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0711] 将DIPEA (0.341mL, 1.96mmol) 添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体20, 254mg, 0.61mmol) 和N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐(中间体26, 106mg, 0.61mmol) 在DMA (4mL) 的混合物中, 将该混合物加热到100℃并维持0.5小时。然后添加额外的N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺 (35mg, 0.19mmol), 将该混合物于100℃下再加热2小时, 然后于室温下静置过夜。通过利用SCX柱的离子交换层析法对混合物进行直接纯化。用7M甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物, 在硅胶上进行真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0-4% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色固体的标题化合物 (310mg, 102%), 该产物不经进一步纯化而使用;

[0712] ¹HNMR: 2.14 (6H, s), 3.08-3.18 (1H, m), 3.76 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 4.02-4.11 (2H, m), 6.28 (1H, s), 7.12 (1H, td), 7.30-7.39 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.37 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.94 (1H, d); m/z: ES⁺MH⁺ 495.56。

中间体26: N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺盐酸盐

[0714] 将在乙醚 (200mL) 中的HCl缓慢地添加到3-二甲基-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(中间体27, 62g, 0.31mol) 在乙醚 (100mL) 中的溶液中, 将该混合物于室温下搅拌40分钟。然后对该混合物进行真空浓缩, 将所得固体用乙醚清洗, 获得作为白色固体的标题盐 (50g, 119%), 该产物不经进一步纯化而使用;

[0715] ¹HNMR: 2.66 (6H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 4.24-4.28 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 2H)。

中间体27: 3-二甲基氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0717] 于0℃下, 向N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺(中间体28, 100g, 1.0mol) 和三乙胺 (487mL, 3.5mol) 在CH₂Cl₂ (500mL) 中的溶液中添加(2-甲基丙-2-基)氧基羰基甲酸叔丁酯 (326g, 1.5mol)。然后将该混合物于室温下搅拌5小时。然后将该混合物用水 (4×500mL) 清洗, 将有机溶液干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 获得标题化合物 (62g, 31%)。

中间体28: N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺

[0719] 1-氯甲酸氯乙酯 (118g, 0.83mol) 添加到1-二苯甲基-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺(中间体29, 200g, 0.75mol) 在二氯乙烷 (1L) 中的溶液中, 将该混合物于100℃下回流2小时。然后对该混合物进行真空浓缩, 将所得残留物溶解于CH₃OH (1L), 将此混合物于90℃下回流2小时。然后将该混合物浓缩, 获得标题化合物, 该产物不经进一步纯化而用于下一步骤。

中间体29: 1-二苯甲基-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺

[0721] 将二甲胺水溶液 (1L, 33%) 添加到甲磺酸(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)酯(中间体30, 260g, 0.82mol) 在CH₃CN (1L) 中的溶液中, 将该混合物于100℃下回流过夜。然后将该混合物冷却, 在真空下除去溶剂。将该混合物分配在水 (300mL) 和CH₂Cl₂ (300mL) 之间, 将层分离。将水相用CH₂Cl₂ (3×500mL) 萃取。将混合的有机溶液干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩。利用FCC 进行纯化, 获得作为棕色固体的标题化合物 (200g, 92%)。

中间体30: 甲磺酸(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)酯

[0723] 于0℃下将甲磺酰氯 (115g, 1.01mol) 在CH₂Cl₂ (500mL) 中的溶液逐滴添加到1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-醇(中间体31, 200g, 0.84mol) 和三乙胺 (119g, 1.17mmol) 在CH₂Cl₂ (2L) 中的溶液中, 将该混合物于0℃下搅拌1小时。通过添加NaHCO₃水溶液淬灭反应。将相分离,

将水溶液用CH₂Cl₂ (3×500mL) 萃取。将混合的有机溶液干燥 (Na₂SO₄) , 真空浓缩。获得作为白色固体的标题化合物 (260g, 98%) 。

[0724] 中间体31:1-(二苯甲基氮杂环丁烷)-3-醇

[0725] 于0℃下将DIPEA (129g, 1mol) 添加到1-(二苯甲基氨基)-3-氯丙-2-醇 (中间体32, 276 g, 1mol) 在乙醇 (2L) 中的溶液中, 然后将该混合物于90℃下回流过夜。然后对混合物进行真空浓缩, 获得标题化合物 (179g, 75%) , 其可以从丙酮和石油醚中重结晶。

[0726] 中间体32:1-(二苯甲基氨基)-3-氯丙-2-醇

[0727] 于0℃下将2-(氯甲基) 环氧乙烷 (92g, 1mol) 逐滴添加到二苯基-甲胺 (183g, 1mol) 在CH₃OH (1L) 中的溶液中, 然后将该混合物于室温下搅拌过夜。然后对混合物进行真空浓缩, 获得标题化合物 (201g, 73%) , 该产物不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0728] 中间体33:N⁴-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺

[0729] 将NH₄Cl (45mg, 0.85mmol) 在水 (10mL) 中的溶液一次性地添加到N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-N'-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺 (中间体34, 600mg, 1.21mmol) 和铁 (405mg, 7.24mmol) 在乙醇 (30mL) 中的经搅拌混合物中。将所得混合物于105℃下搅拌3小时。然后对该混合物进行真空浓缩, 将所得残留物与DMF (10mL) 混合, 通过使用SCX柱的离子交换层析法进行纯化。用在CH₂Cl₂中的0.35M甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物, 对纯的级分进行真空浓缩, 获得作为棕色胶的标题化合物 (530 mg, 94%) ; ¹HNMR: 2.16 (6H, d) , 2.38 (2H, t) , 2.66 (3H, d) , 2.92 (2H, t) , 3.66 (3H, s) , 4.60 (2H, s) , 6.7-8 (1H, s) , 6.92 (1H, s) , 7.12 (1H, t) , 7.27-7.4 (1H, m) , 8.38 (1H, s) , 8.43 (1H, d) , 8.49 (1H, s) , 8.83 (1H, d) , 8.95 (1H, s) ; m/z: ES⁺MH⁺ 467。

[0730] 中间体34:N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-N'-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

[0731] 将N,N,N'-三甲基乙二胺 (0.188mL, 1.45mmol) 添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体20, 500mg, 1.21mmol) 和 DIPEA (0.250mL, 1.45mmol) 在DMA (5mL) 中的混合物中, 将该混合物在微波中于140℃加热 0.5小时。然后将混合物用CH₃OH稀释, 使其吸附到SCX柱上。用CH₃OH清洗该柱, 用在CH₂Cl₂中的1:1 甲醇-氨进行洗脱。对适当的级分进行真空浓缩, 获得作为橙色固体的标题化合物 (624mg, 104%) , 其不经进一步纯化而使用;

[0732] ¹HNMR: 2.17 (6H, d) , 2.89 (3H, d) , 3.87-3.93 (3H, m) , 6.84 (1H, s) , 7.14 (1H, td) , 7.31-7.38 (1H, m) , 8.15 (1H, s) , 8.39 (1H, d) , 8.44 (1H, d) , 8.69 (1H, s) , 8.85 (1H, d) , 8.95 (1H, s) ; m/z: ES⁺MH⁺ 497。

[0733] 中间体35:4-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-c]吡咯-1-基]-N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0734] 将N-[4-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-c]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体36, 155mg, 0.30 mmol) 、铁 (100mg, 1.79mmol) 和NH₄Cl (11.2mg, 0.21mmol) 在乙醇 (12mL) 和水 (4mL) 中的混合物加热回流2小时。然后将该混合物冷却, 经过decalite (一种硅藻土) 进行过滤。将滤液进行真空浓缩, 获得棕色胶。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0-5% 7N甲醇-氨进行洗

脱,获得作为胶的标题化合物(105mg, 72%); ^1H NMR: (CDCl_3) 1.76–1.80 (1H,m), 2.03–2.20 (2H,m), 2.28 (3H,s), 2.48 (1H,dd), 2.59–2.63 (2H,m), 2.76–2.98 (2H,m), 3.46 (1H,dt), 3.78 (2H,s), 3.84 (3H,s), 4.07–4.10 (1H,m), 6.73 (1H,s), 6.94 (1H,td), 7.36 (1H,ddd), 7.51 (1H,s), 7.86 (1H,s), 8.35 (1H,s), 8.54 (1H,d), 8.65 (1H,d), 8.93 (1H,s); m/z : ES^+MH^+ 491.29。

[0735] 中间体36: N-{4-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-c]-吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-嘧啶-2-胺

[0736] 将(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,2-c]吡咯(中间体37, 91mg, 0.72mmol)添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体20, 250mg, 0.60mmol)和DIPEA(0.334mL, 1.93mmol)在2,2,2-三氟乙醇(3 mL)中的混合物中,将该混合物在微波中于140℃加热0.5h。然后使该混合物吸附到硅胶上。利用FCC进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的2% 7N甲醇-氨进行洗脱,对所得产物进行真空浓缩,溶解于 CH_3OH 。使所得溶液吸附到SCX柱上,用 CH_3OH 清洗柱,然后用7N甲醇-氨进行洗脱。对适当的级分进行真空浓缩,获得作为橙色/红色粘性固体的标题化合物(155mg, 49%); ^1H NMR: (CDCl_3) 1.89 (1H,dd), 2.04–2.19 (1H,m), 2.24 (3H,s), 2.30–2.39 (1H,m), 2.40–2.57 (2H,m), 2.68 (1H,t), 2.98–3.11 (1H,m), 3.23 (1H,t), 3.51–3.63 (1H,m), 3.97 (3H,s), 4.36–4.48 (1H,m), 6.46 (1H,s), 6.90–7.02 (1H,m), 7.31–7.43 (2H,m), 8.38 (1H,s), 8.48 (1H,dd), 8.53–8.57 (1H,m), 8.82 (1H,s), 8.93 (1H,s); m/z : ES^+MH^+ 521.45。

[0737] 中间体37: (3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-b]-吡咯

[0738] 在 N_2 中将钯/碳(10g)添加到(3aR,6aR)-5-甲基-1-[(1R)-1-苯基乙基]-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-c]吡咯(中间体38, 20g, 0.087mol)在乙醇(500mL)中的溶液中。对所得混合物以70℃/45psi实施24小时氢化。然后将混合物过滤,对滤液进行真空浓缩,获得作为固体的标题化合物(10.9g, 99%); ^1H NMR: 1.59–1.66 (1H,m), 1.86–1.95 (1H,m), 2.18 (s, 3小时), 2.28–2.34 (2H,m), 2.46–2.47 (1H,m), 2.73 (2H,d), 3.00 (2H,m), 3.90 (2H,m)。

[0739] 中间体38: (3aR,6aR)-5-甲基-1-[(1R)-1-苯基乙基]-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-c]吡咯

[0740] 于室温下,将37%甲醛水溶液(1.6L)添加到(3aR,6aR)-1-[(1R)-1-苯基乙基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-吡咯并[3,2-c]吡咯(中间体39, 108g, 0.5mol)在 HCOOH (800mL)中的溶液中,然后将该混合物于70–80℃下搅拌2小时。然后将该混合物冷却到0℃,用固体NaOH碱化到pH约为13。然后将此混合物用 CH_2Cl_2 (2×2L)进行萃取。对混合的有机溶液进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用2:1至1:10的己烷/ EtOAc 进行洗脱,获得作为红色油的标题化合物(80g, 70%); ^1H NMR: (CDCl_3) 1.36 (3H,d), 1.65 (1H,m), 1.85 (1H,m), 2.22 (3H,m), 2.32 (3H,s), 2.54 (1H,m), 2.68 (2H,m), 2.83 (1H,m), 3.10 (1H,m), 3.40 (1H,m), 7.21–7.33 (5H,m)。

[0741] 中间体39: (3aR,6aR)-1-[(1R)-1-苯基乙基]-3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-吡咯并[3,2-c]吡咯

[0742] 将(3aR,6aR)-1-[(1R)-1-苯基乙基]-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,2-c]-吡咯-5-甲酸乙酯(中间体40, 300g, 1.04mol)在浓HCl(4L, 37%)中的溶液回流过夜。然后将该混合物冷却到0℃,用 CH_2Cl_2 (1L×2)进行萃取。用NaOH(固体)将水溶液调节到pH=12–13。将混

合的有机溶液用盐水清洗,干燥(Na_2SO_4),真空浓缩,获得作为暗色油的标题化合物(150g, 67%),其不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0743] 中间体40:3aR,6aR)-1-[(1R)-1-苯基乙基]-2,3,3a,4,6,6a-六氢-吡咯并[3,2-c]吡咯-5-甲酸乙酯

[0744] 将N-(2-氧代乙基)-N-丙-2-烯基氨基甲酸乙酯(中间体41,466g,2.7mol)和2-[[(1R)-1-苯基乙基]氨基]乙酸(中间体43A,490g,2.7mol)在甲苯(4L)中的混合物回流过夜。将所得混合物过滤,对滤液进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用10:1的石油醚-EtOAc进行洗脱,获得作为红色油的标题化合物(300g, 38%); ^1H NMR: (CDCl_3) 1.10-1.40 (8H,m), 1.55 (1H,m), 1.90 (1H,m), 2.45 (1H,m), 2.77 (1H,m), 3.20-3.65 (5H,m), 4.10-4.20 (2H,m), 7.25-7.38 (5H,m)。

[0745] 中间体41:N-(2-氧代乙基)-N-丙-2-烯基氨基甲酸乙酯

[0746] 将N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-丙-2-烯基氨基甲酸乙酯(中间体42,1218g, 2.79mol)在 HCOOH (4.2L)中的溶液回流0.5小时。然后添加碎冰以淬灭反应,将该混合物用 CH_2Cl_2 (2L $\times$ 3)萃取。将混合的有机溶液用饱和 NaHCO_3 (3L)清洗,干燥(Na_2SO_4),真空浓缩,获得作为黄色油的标题化合物(480g,50%); ^1H NMR: (CDCl_3) 1.15-1.32 (3H,m), 3.89-4.00 (4H,m), 4.07-4.16 (2H,m), 5.10 (2H,m), 5.73 (1H,m), 9.53 (1H,s)。

[0747] 中间体42:N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-丙-2-烯基氨基甲酸乙酯

[0748] 将压碎的KOH(1417g,25.3mol)分批添加到N-(2,2-二甲氧基乙基)氨基甲酸乙酯(中间体43,1123g,6.3mol)在甲苯(5L)中的溶液中。然后,于室温下添加苄基三乙基氯化铵(14.0g,0.06mol)和丙烯基溴(532g,4.4mol)。然后将该混合物于室温下搅拌过夜。然后将混合物过滤,将该反应混合物用盐水(2L)清洗,干燥(Na_2SO_4),真空浓缩,获得作为黄色油的标题化合物(1218g, 89%); ^1H NMR: (CDCl_3) 1.23 (3H,s), 3.28 (2H,s), 3.36 (6H,s), 3.92 (2H,d), 4.12 (2H,s), 4.47 (1H,d), 5.08 (2H,d), 5.73 (1H,s)。

[0749] 中间体43:N-(2,2-二甲氧基乙基)氨基甲酸乙酯

[0750] 将NaOH(578.4g,14.46mol)在 H_2O (2L)中的溶液添加到2,2-二甲氧基乙胺(800g, 7.6 mol)在甲苯(2L)中的溶液中,利用冰浴将所得混合物冷却到0℃。逐滴添加氯甲酸乙酯(825 g,7.6mol)同时将温度保持在10℃附近。然后将该混合物于室温下搅拌过夜。然后将相分离,用固体NaCl使水溶液饱和。然后将该溶液用甲苯(1.25L $\times$ 3)萃取。将混合的有机溶液干燥(Na_2SO_4),真空浓缩,获得作为无色油的标题化合物(1.123kg,83%);

[0751] ^1H NMR: (CDCl_3) 1.17 (3H,t), 3.14 (2H,s), 3.32 (6H,s), 4.02-4.07 (2H,m), 4.30 (1H,t)。

[0752] 中间体43A:2-[[(1R)-1-苯基乙基]氨基]乙酸

[0753] 将2-[[(1R)-1-苯基乙基]氨基]乙酸甲酯(中间体44,587.0g,3.0mol)在KOH水溶液(3.36g,0.06mol在2.5L水)中回流过夜。然后将相分离,将水溶液用EtOAc (3 $\times$ 1L)清洗。对混合的有机溶液进行真空浓缩。获得作为白色固体的标题化合物(490g, 90%); ^1H NMR: 1.48 (3H,d), 2.89 (1H,d), 3.00 (1H,d), 4.20 (1H,m), 7.37-7.43 (5H,m)。

[0754] 中间体44:2-[[(1R)-1-苯基乙基]氨基]乙酸甲酯

[0755] 于室温下将2-溴乙酸甲酯(621g,4.1mol)逐滴添加到(1R)-1-苯基乙胺(410g,3.4 mol)和三乙胺(377g,3.7mol)在EtOAc (4.5L)中的混合物中。然后将该混合物于50-60℃下

搅拌过夜,然后冷却到室温。然后将该混合物用水(800mL)和盐水(100mL)清洗,干燥(Na_2SO_4),真空浓缩,获得作为黄色油的标题化合物(587g, 90%); ^1H NMR: (CDCl_3) 1.29 (3H, d), 3.13–3.24 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.68–3.71 (1H, m), 7.13–7.26 (5H, m)。

[0756] 中间体45: N'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)苯-1,3-二胺

[0757] 将5-氯-N-[2-甲氧基-4-(5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体46, 95mg, 0.18mmol)、铁(61mg, 1.09mmol)和 NH_4Cl (7.32mg, 0.14mmol)的混合物在乙醇(10.5mL)和水(3.5mL)中加热回流2小时。将该混合物冷却,经过硅藻土(Celite™)进行过滤。对滤液进行真空浓缩,将残留物溶解于 CH_2Cl_2 。将该溶液用盐水清洗,干燥(Na_2SO_4),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的2–6% 7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为棕色胶的标题化合物(30mg, 34%); m/z : ES^+MH^+ 491.5。

[0758] 中间体46: 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0759] 使5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷二盐酸盐(中间体47, 400mg)在 CH_3OH /水中的混合物吸附到SCX柱上。用 CH_3OH 清洗SCX柱,用甲醇-氨进行洗脱。将含有产物的级分合并,浓缩(注意:产物是挥发性的)。将5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体20, 250mg, 0.60mmol)、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷(91 mg, 0.72mmol)和DIPEA(0.365mL, 2.11mmol)在DMA(3mL)中的混合物在微波中于140℃下加热0.5小时。然后将该混合物用 CH_3OH 稀释,使其吸附到SCX柱上。用 CH_3OH 清洗SCX柱,用在 CH_2Cl_2 中的1:1甲醇-氨进行洗脱。将含有产物的级分合并,浓缩,获得固体。将此固体悬浮于 CH_3OH 中,过滤,用乙醚清洗,干燥,获得作为红色固体的标题化合物(267mg, 85%); ^1H NMR: 1.63–1.78 (2H, m), 2–2.12 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.69 (2H, t), 3.77 (2H, d), 3.90 (3H, s), 4.13 (2H, d), 6.30 (1H, s), 7.14 (1H, td), 7.34 (1H, t), 8.12 (1H, s), 8.41–8.46 (2H, m), 8.74 (1H, s), 8.86 (1H, d), 8.96 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 521.46。

[0760] 中间体47: 5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷二盐酸盐

[0761] 通过将乙酰氯(34mL)添加到乙醇(28mL)和EtOAc(58mL)的溶液中,而制备在EtOAc(120 mL)中的4M HCl 溶液。然后将该溶液添加到2-苄基-5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷(中间体48, 48g, 221.89mmol)和 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (34g, 20%在碳上)在1.5L CH_3OH 中的混合物中。然后将该混合物于30℃下在55psi的 H_2 中搅拌24小时。然后将该混合物过滤,对滤液进行真空浓缩,获得作为黄色油的标题盐(42.7g, 96%); ^1H NMR: (d^4 -甲醇) 1.98–2.11 (2H, m), 2.53 (2H, t), 3.02 (3H, s), 3.38 (2H, t), 4.17 (2H, d), 4.68 (2H, d)。

[0762] 中间体48: 2-苄基-5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷

[0763] 将多聚甲醛(70.91g, 787mmol)和三乙胺(119.5g, 1.18mol)添加到2-苄基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷二盐酸盐(中间体49, 65g, 236.2mmol)在1,2-二氯乙烷(700mL)中的混合物中,将该混合物于10℃下搅拌1小时。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(110.8g, 1.18mol),将该混合物于15℃下搅拌12小时。然后将该混合物过滤,滤饼用 CH_2Cl_2 (3×500mL)清洗。将混合的有机溶液用盐水(500mL)清洗,干燥(MgSO_4),真空浓缩,获得作为黄色油的标题化合物(51.1g, 94%); ^1H NMR: (300MHz, CDCl_3) 1.75 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.64 (2H, d), 3.10 (2H, d), 3.28 (2H, d), 3.66 (2H, s), 7.22–7.62 (5H, m)。

[0764] 中间体49:2-苄基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷二盐酸盐

[0765] 将在EtOAc (2L) 中的4M HCl溶液添加到2-苄基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯(中间体50, 195g, 644.8mmol) 在EtOAc (0.5L) 中的溶液中, 将该混合物搅拌12小时。通过过滤收集所得固体, 用甲基叔丁基醚(2L) 清洗, 获得作为白色固体的标题盐(170g, 96%); $^1\text{H NMR}$: (d^4 -甲醇) 2.04-2.11 (2H, m), 2.41 (2H, t), 3.39 (2H, t), 4.33 (2H, s), 4.81-4.88 (2H, m), 7.49-7.58 (5 H, m)。

[0766] 中间体50:2-苄基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯

[0767] 于0℃下将 CBr_4 (369.5g, 1.115mol) 在1L CH_2Cl_2 中的溶液逐滴添加到2-[(苄基氨基) 甲基]-2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体51, 178.5g, 555mmol) 和三苯基膦(292g, 1.115mol) 在 CH_2Cl_2 (1.8L) 中的溶液中。将所得混合物于室温下搅拌2小时, 然后进行真空浓缩。将残留物悬浮于 CH_3CN (2L) 和三乙胺(563.5g, 5.57mol) 的混合物中, 于80℃下回流24 小时。然后对该混合物进行真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用1:1石油醚-EtOAc洗脱, 获得作为黄色油的标题化合物(97.5g, 58%); $^1\text{H NMR}$: (300MHz, CDCl_3) 1.47-1.72 (11H, m), 2.30 (2H, m), 3.19 (2H, d), 3.31-3.47 (2H, m), 3.82-4.12 (4H, m), 7.2 2-7.28 (5H, m)。

[0768] 中间体51:2-[(苄基氨基) 甲基]-2-(羟基甲基) 吡咯烷-1-甲酸酯

[0769] 将硼烷合二甲硫醚(170mL, 1.7mol) 添加到2-苄基-3-氧代-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷 -5-甲酸叔丁酯(中间体52, 179g, 567mmol) 在1.8L THF中的溶液中, 将该混合物于80℃下回流12小时。然后通过添加 CH_3OH (1L) 和水(1.5L) 淬灭反应。然后将相分离, 将水溶液用 EtOAc (3×1L) 萃取, 然后将混合的有机溶液用盐水(3×1L) 清洗, 干燥(MgSO_4), 真空浓缩, 获得作为黄色油的标题化合物(119g, 66%); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 1.47 (10H, m), 1.55-1.78 (3H, m), 2.06 (1H, m), 2.57 (2H, d), 3.17 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.75-3.87 (3H, m), 7.23-7.40 (5H, m)。

[0770] 中间体52:2-苄基-3-氧代-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯

[0771] 在 N_2 中于-70℃下, 将N-丁基锂(268.7mL, 0.672mmol, 2.5M在己烷中) 添加到二异丙基胺(70g, 691.7mmol) 在干THF (1.5L) 中的溶液中, 然后将该混合物于-70℃下搅拌1小时。然后于-70℃下逐滴添加2-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁基酯(中间体53, 140g, 610mmol) 在无水THF (360mL) 中的溶液。在-70℃下搅拌1小时后, 于-70℃下在1小时的时段内, 逐滴添加2-(苄基氨基)-乙腈(中间体54, 45.9g, 305.7mmol) 在无水THF (360mL) 中的溶液。然后将所得混合物升温至室温, 然后搅拌12小时。然后添加饱和 NH_4Cl (1.5L), 将所得各相分离。将水溶液用EtOAc (3×1L) 萃取。将混合的有机溶液用盐水(3×1L) 清洗, 干燥(MgSO_4), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用2:1石油醚/EtOAc洗脱, 获得作为黄色油的标题化合物(75.5 g, 76%); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 1.44 (9H, m), 1.77 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.37 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.40-3.67 (3H, m), 3.95 (1H, m), 4.25-4.89 (1H, m), 7.21-7.36 (5H, m)。

[0772] 中间体53:2-甲基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯

[0773] 于室温下将 K_2CO_3 (1.1kg, 8.0mol) 和 CH_3I (659g, 4.65mol) 添加到1-[(2-甲基丙-2-基) 氧基羰基]吡咯烷-2-甲酸(500g, 2.32mol) 在DMF (2.5L) 中的溶液中, 将该混合物搅拌12小时, 然后过滤。对滤液进行真空浓缩。将残留物溶解于EtOAc (2L), 用水(2×1L)、盐水(1L) 清洗, 干燥(MgSO_4), 真空浓缩, 获得作为黄色油的标题化合物(417.8g, 96%);

[0774] $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 1.37 (9H, m), 1.72–1.84 (3H, m), 2.15 (1H, m), 3.26–3.51 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.17 (1H, m)。

[0775] 中间体54: 2-(苄基氨基)乙腈

[0776] 将 ClCH_2CN (316g, 4.19mol) 在 EtOAc (200mL) 中的溶液逐滴添加到苄胺 (900g, 8.40mol) 中, 同时将该混合物剧烈搅拌。将该混合物温和地升温至 45°C 达0.5小时, 通过过滤除去白色沉淀物。对滤液进行真空浓缩, 获得作为黄色油的标题化合物 (606g, 99%); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 3.56 (2H, s), 3.94 (2H, s), 7.28–7.40 (5H, m)。

[0777] 中间体55: N'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯-1,3-二胺

[0778] 将5-氯-N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体56, 470mg, 0.96mmol)、铁 (320mg, 5.73mmol) 和 NH_4Cl (35.8mg, 0.67mmol) 在乙醇 (19mL) 和水 (6.33mL) 中的混合物加热回流4小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩, 将所得粘稠的浆料用在 CH_2Cl_2 (50mL) 中的10% CH_3OH 研磨15分钟。然后将该混合物过滤, 将少量的饱和 NaHCO_3 添加到滤液中。将所得的相分离, 将水溶液用在 CH_2Cl_2 (50mL) 中的10% CH_3OH 进行萃取。将混合的有机溶液用盐水清洗, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的2.5%7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色泡沫的标题化合物 (387mg, 88%); $^1\text{H NMR}$: 2.31 (3H, s), 2.38–2.44 (2H, m), 2.61 (2H, t), 3.02 (2H, dd), 3.68 (3H, s), 4.33 (2H, d), 5.72–5.76 (1H, m), 6.66 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, td), 7.35–7.43 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.84 (1H, d), 8.96 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 462.5。

[0779] 中间体56: 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0780] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶 (中间体21, 575mg, 1.86mmol) 和2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺 (中间体3, 490mg, 1.86mmol) 的混合物在THF (30mL) 中搅拌, 在冰/水浴中冷却。然后逐滴添加双(三甲基硅烷基)酰胺锂 (4.10 mL, 4.10mmol, 1M, 在THF中), 将该混合物搅拌1小时。添加 CH_3OH , 将该混合物进行真空浓缩。将粗产物悬浮于 CH_3OH 中, 将该混合物过滤。用 CH_3OH 和乙醚清洗所收集固体, 在过滤器上干燥, 获得作为黄色粉末的标题化合物 (660mg, 72%); $^1\text{H NMR}$: 2.29 (3H, s), 2.30–2.38 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.97 (2H, dd), 3.96 (3H, s), 5.60–5.68 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.16 (1H, td), 7.36–7.45 (1H, m), 8.49–8.56 (3H, m), 8.87 (1H, d), 8.90 (1H, s), 8.97 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 492.4。

[0781] 中间体57: 2-(4-{2-氨基-4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-5-甲氧基苯基}哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[0782] 将2-(4-{4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]-5-甲氧基-2-硝基苯基}哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (中间体58, 0.234g, 0.41mmol)、铁 (0.139g, 2.48mmol) 和 NH_4Cl (0.015g, 0.29mmol) 在乙醇 (10mL) 和水 (3.33mL) 中的混合物加热回流4小时。然后让该混合物冷却到室温, 过滤, 对滤液进行真空浓缩。通过使用SCX柱的离子交换层析法进行纯化, 用1M甲醇-氨进行洗脱, 在将适当的级分浓缩后获得棕色胶。进一步利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0–5% CH_3OH 洗脱, 获得作为黄色泡沫的标题化合物 (0.19g,

86%) ; $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.72 (4H, s) , 2.93–3.01 (7H, m) , 3.13 (3H, s) , 3.27 (2H, s) , 3.65–3.83 (2H, m) , 3.84 (3H, s) , 6.71 (1H, s) , 6.96 (1H, td) , 7.38 (1H, ddd) , 7.55 (1H, s) , 7.92 (1H, s) , 8.36 (1H, s) , 8.57 (1H, dt) , 8.61–8.68 (1H, m) , 8.94 (1H, s) ; m/z : ES^+MH^+ 536.53。

[0783] 中间体58: 2-(4-{4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-5-甲氧基-2-硝基苯基} 哌嗪-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺

[0784] 将DIPEA (0.105mL, 0.60mmol) 添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体20, 207mg, 0.5mmol) 和N,N-二甲基-2-哌嗪-1-基乙酰胺(86mg, 0.50mmol) 在2,2,2-三氟乙醇(2.5mL) 中的混合物中。将该混合物在微波中于140℃下加热1小时, 然后冷却到室温。通过使用SCX柱的离子交换层析法将该混合物直接地纯化, 用7M甲醇-氨洗脱, 在将适当的级分浓缩后获得粗产物。进一步利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0–5% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为橙色泡沫的标题化合物(234mg, 83%) ;

[0785] $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.71–2.78 (4H, m) , 2.97 (3H, s) , 3.09 (3H, s) , 3.11–3.18 (4H, m) , 3.26 (2H, s) , 3.99 (3H, s) , 6.66 (1H, s) , 6.97 (1H, td) , 7.35–7.42 (1H, m) , 7.52 (1H, s) , 8.41 (1H, s) , 8.49 (1H, d) , 8.56 (1H, d) , 8.92 (1H, s) , 9.02 (1H, s) ; m/z : ES^+MH^+ 566.52。

[0786] 中间体59: N-[1-(4-{2-氨基-4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-5-甲氧基苯基} 哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基] 氨基甲酸(S)-叔丁酯

[0787] 将N-[1-(4-{4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-5-甲氧基-2-硝基苯基} 哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基] 氨基甲酸(S)-叔丁酯(中间体60, 100mg, 0.15mmol) 、铁(51.4mg, 0.92mmol) 和 NH_4Cl (5.74mg, 0.11mmol) 的混合物在乙醇(3mL) 和水(1mL) 中加热回流1小时。通过使用SCX柱的离子交换层析法进行纯化, 用7M甲醇-氨进行洗脱, 将所得产物利用FCC进一步纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0–5% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为黄色固体的标题化合物(65mg, 68%) ; m/z : ES^+MH^+ 622.58。

[0788] 中间体60: N-[1-(4-{4-[(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 氨基]-5-甲氧基-2-硝基苯基} 哌嗪-1-基)-1-氧代丙-2-基] 氨基甲酸(S)-叔丁酯

[0789] 将DIPEA (0.105mL, 0.60mmol) 添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体20, 207mg, 0.5mmol) 和(S)-叔丁基1-氧代-1-(哌嗪-1-基) 丙-2-基氨基甲酸酯(129mg, 0.50mmol) 在2,2,2-三氟乙醇(2.5mL) 中的混合物中。将该混合物在微波中于140℃下加热1小时, 然后冷却到室温。通过使用SCX柱的离子交换层析法对该混合物进行直接纯化, 用7M甲醇-氨进行洗脱, 获得粗产物。利用FCC进行进一步纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0–5% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为固体/胶的标题化合物(110mg, 34%) ; m/z : ES^+MH^+ 552.59。

[0790] 中间体61: N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0791] 将5-氯-N-[4-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体62, 295mg, 0.58mmol) 、铁(194mg, 3.48mmol) 和 NH_4Cl (23mg, 0.43mmol) 的混合物在乙醇(12mL) 和水(4mL) 中加热回流1.5小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩。将残留物在 CH_2Cl_2 (25mL) 中的10% CH_3OH 中研磨15分钟, 然后过滤。将残留物再次用在 CH_2Cl_2 (25mL) 中的10% CH_3OH 进行研磨, 过滤。将混合的滤液用盐水清洗, 干燥(Na_2SO_4) , 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的2% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作

为黄色胶的标题化合物 (260mg, 94%) ; $^1\text{H NMR}$: 1.73–1.86 (1H, m), 2.01–2.12 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.81–2.91 (1H, m), 2.92–3.05 (2H, m), 3.16 (1H, dd), 3.2–3.27 (1H, m), 3.67 (3H, s), 4.25 (2H, d), 6.71 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.12 (1H, td), 7.3–7.37 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.38–8.46 (2H, m), 8.82 (1H, dt), 8.94 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 479.5。

[0792] 中间体62: 5-氯-N-{4-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0793] 将 (3S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (0.092mL, 0.72mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体20, 250mg, 0.60mmol) 和 DIPEA (0.125mL, 0.72mmol) 在 DMA (3mL) 中的悬浮液中, 将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 0.5 小时。然后将该混合物用 CH_3OH 稀释, 使其吸附到 SCX 柱上。用 CH_3OH 清洗该柱, 然后用在 CH_2Cl_2 中的 1:1 的 7M 甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分浓缩, 利用 FCC 进行进一步纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 2% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色泡沫的标题化合物 (300mg, 98%); $^1\text{H NMR}$: 1.75–1.95 (1H, m), 2.09–2.30 (7H, m), 2.72–2.87 (1H, m), 3.11–3.27 (3H, m), 3.42–3.56 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.57 (1H, s), 7.13 (1H, t), 7.26–7.41 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.28–8.50 (2H, m), 8.67 (1H, s), 8.84 (1H, d), 8.95 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 509.5。

[0794] 中间体63: N'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

[0795] 将 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体64, 775mg, 1.57mmol)、铁 (525mg, 9.40mmol) 和 NH_4Cl (62.8mg, 1.17 mmol) 在乙醇 (21mL) 和水 (7mL) 中的混合物加热回流 2 小时。然后将该混合物冷却, 经过硅藻土 (CeliteTM) 过滤。将滤液进行真空浓缩, 然后溶解于 CH_2Cl_2 。将该溶液用盐水清洗, 干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 2–6% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为棕色胶的标题化合物 (480mg, 66%); $^1\text{H NMR}$: 2.26 (3H, s), 2.52 (4H+DMSO, m), 2.89 (4H, t), 3.68 (3H, s), 4.35 (2H, d), 6.73 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.13 (1H, td), 7.28–7.39 (1H, m), 8.38 (1H, d), 8.39–8.46 (2H, m), 8.82 (1H, d), 8.95 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 465.5。

[0796] 中间体64: 5-氯-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0797] 将 1-甲基哌嗪 (0.267mL, 2.41mmol) 添加到 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体20, 500mg, 1.21mmol) 在 2,2,2-三氟乙醇 (6mL) 中的悬浮液中。将该混合物在微波中于 140℃ 下加热 1 小时。将该混合物然后加载到 SCX 柱上, 用 CH_3OH 清洗该 SCX 柱。然后用 2M 甲醇-氨从柱中进行洗脱, 将适当的级分合并, 真空浓缩。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0–10% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为橙色泡沫的标题化合物 (596mg, 100%); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.37 (3H, s), 2.57–2.68 (4H, m), 3.08–3.14 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.64 (1H, s), 6.98 (1H, t), 7.34–7.43 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.53–8.6 (1H, m), 8.93 (1H, s), 9.04 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 495。

[0798] 中间体65: 2-[[5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈

[0799] 在 N_2 中, 将 N'-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺 (中间体63, 157mg, 0.34mmol)、锌 (2.209mg, 0.03mmol)、三(二

亚苄基丙酮)二钯(0) (30.9mg, 0.03mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦('XPhos', 32.2mg, 0.07mmol)、和二氰基锌(23.8mg, 0.20mmol)的混合物置于反应管中,然后添加经脱气的DMA (0.9mL)。将所得悬浮液于95℃下搅拌1.5小时。然后将该混合物用EtOAc稀释,用水、然后用盐水清洗5次。然后将溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。将残留物用乙醚研磨,通过过滤收集所得固体,用乙醚清洗。然后将固体溶解于CH₂Cl₂和CH₃OH的混合物中,使该溶液在重力作用下经过同温层SPE柱PL-Thiol MP SPE(从Polymer Laboratories购得)。对所得溶液进行真空浓缩,获得作为黄色固体的标题化合物(87mg, 57%); ¹HNMR: (100 °C) 2.28 (3H, s), 2.49-2.58 (4H, m), 2.90-2.98 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.28 (2H, br s), 6.77 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.14 (1H, t), 7.37 (1H, t), 8.37 (1H, d), 8.55 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.92 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 456.4。

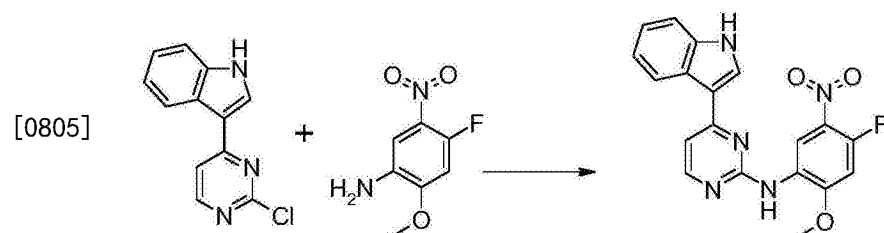
[0800] 中间体66: N'-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

[0801] 将NH₄Cl (0.021g, 0.38mmol) 在水(3mL)中的溶液一次性地添加到4-(1H-吡啶-3-基)-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺(中间体67, 0.235g, 0.51mmol)和铁(0.171g, 3.07mmol)在乙醇(9mL)中的经搅拌悬浮液中,将该混合物于105℃下搅拌18小时。然后对该混合物进行真空浓缩,将所得残留物溶解于DMF(20mL)。通过使用SCX柱的离子交换层析法进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0.35M甲醇-氨进行洗脱,对适当的级分进行浓缩,获得作为黄色固体标题化合物(0.206g, 94%); m/z: ES⁺MH⁺ 430.51。

[0802] 中间体67: 4-(1H-吡啶-3-基)-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺

[0803] 将1-甲基哌嗪(148mg, 1.48mmol), N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体68, 224mg, 0.59mmol)和三氟乙醇(5mL)的混合物密封入微波管中,在微波反应器中于120℃下加热1小时,然后冷却到室温。然后对该混合物进行真空浓缩。将所得棕色胶用乙醇然后用乙醚研磨,通过过滤收集所得固体,在真空下干燥,获得作为浅棕色固体的标题化合物(89mg, 33%); ¹HNMR: 3.02-3.13 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.08 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.45 (1H, d), 8.08 (1H, s), 8.33 (2H, dd), 8.82 (1H, d), 11.81 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 460.5。

[0804] 中间体68: N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺



[0806] 将对甲苯磺酸水合物(225mg, 1.18mmol)一次性地添加到4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中间体23, 200mg, 1.07mmol)和3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶(247mg, 1.07mmol)在2-戊醇(10mL)中的混合物中。然后将所得混合物于120℃下搅拌18小时。通过过滤收集所得沉淀物,用2-戊醇(5mL)清洗,在真空下干燥,获得黄色固体。将该固体用CH₃CN研磨,通过过滤收集所得固体,在真空下干燥,获得作为黄色固体的标题化合物(224mg, 55%); m/z: ES⁺MH⁺ 380.21。

[0807] 中间体69:4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N'-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

[0808] 于室温下在N₂中,将[(Z)-3-(二甲氨基)-3-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-亚-2-丙烯基]-二甲基-六氟磷酸铵(中间体70,116mg,0.3mmol)在2-甲氧基乙醇(2mL)中的溶液逐滴添加到1-(5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胍(中间体72,84mg,0.30mmol)和1,1,3,3-四甲基胍(0.056mL,0.45mmol)在2-甲氧基乙醇(2mL)中的经搅拌溶液中。将所得溶液密封入微波管中,加热到120℃并维持0.25小时,然后冷却到室温。然后添加额外的1,1,3,3-四甲基胍(0.056mL,0.45mmol),将该混合物在120℃下搅拌0.25小时,然后于140℃下搅拌0.25小时。将该混合物冷却,用EtOAc(10mL)稀释,用水(2×5mL)清洗。将水溶液用EtOAc(5mL)萃取,将有机溶液用水(2×3mL)清洗。将混合的有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1.5-5%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色泡沫的标题化合物(69mg, 53%);¹HNMR:2.25(3H,d),2.51(4H,m),2.87(4H,t),3.73(3H,s),4.37(2H,s),6.72(1H,s),7.07(1H,m),7.22(1H,d),7.33(1H,s),7.40(1H,m),7.98(1H,s),8.31(1H,d),8.52(1H,d),8.76(1H,s),8.79(1H,d);m/z:ES⁺MH⁺431。

[0809] 中间体70:[(Z)-3-(二甲氨基)-3-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-亚-2-丙烯基]-二甲基-六氟磷酸铵

[0810] 于室温下在N₂中,将二甲胺(24.0mL,48.0mmol,2M在THF中)一次性地添加到(Z)-N-(3-氯-3-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)亚烯丙基)-N-甲基甲胺鎓六氟磷酸盐(中间体71,6.07g,16mmol)在CH₃OH(40mL)中的悬浮液中。将所得溶液于室温下搅拌0.25小时,然后在冷柜中存放过夜。形成晶体,收集这些晶体,于-50℃下用CH₃OH和THF清洗,然后通过N₂流中抽吸而进行干燥。收集这两批晶体,获得作为米黄色结晶固体的标题化合物(5.29g,85%);

[0811] m/z:ES⁺M⁺244。

[0812] 中间体71:(Z)-N-(3-氯-3-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)亚烯丙基)-N-甲基甲胺鎓六氟磷酸盐

[0813] 于20℃(利用冰/水冷却)下在N₂中在3分钟的时段内,将PCl₃(0.951mL,10.20mmol)添加到(E)-3-(二甲氨基)-1-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(2.153g,10mmol)在CH₂Cl₂(15mL)中的溶液中。将所得溶液于室温下搅拌0.5小时,然后进行真空浓缩。将残留物溶解于最小量的CH₃OH(100mL)中。在2分钟的时段内,将该溶液添加到六氟磷酸钠(V)(3.36g,20.00mmol)在CH₃OH(40mL)中的溶液中。5分钟后,通过过滤收集沉淀物,用CH₃OH充分清洗,冷却到-50℃,通过N₂流中抽吸而进行干燥,获得作为黄色粉末的标题化合物(3.40g,90%),该产物不经进一步纯化而使用;

[0814] ¹HNMR:3.63(6H,d),7.36(2H,m),7.71-7.90(1H,m),8.45(1H,d),8.81(1H,d),9.05(2H,d);m/z:ES⁺M⁺234。

[0815] 中间体72:1-[5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]胍

[0816] 将1-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]胍(中间体73,1.47g,4.58mmol)和10%Pd/碳(0.146g,0.14mmol)在乙醇(30mL)中的混合物在H₂气氛中于室温下搅拌18小时。将混合物经过硅藻土(Celite™)进行过滤,对滤液进行真空浓缩。将残留物连同在CH₃OH(60mL)中的10%Pd/碳(0.146g,0.14mmol)在H₂气氛中于室温下搅拌2小时。然

后将混合物经过硅藻土 (Celite™) 过滤, 对滤液进行真空浓缩, 获得作为棕色泡沫的标题化合物 (1.253g, 94%);

[0817] ^1H NMR: 2.24 (3H, s), 2.51 (4H, m), 2.86 (4H, m), 3.72 (3H, s), 4.47 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.30 (3H, s); m/z: ES^+MH^+ 279。

[0818] 中间体73: 1-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]胍

[0819] 于室温下, 将甲磺酸 (0.508mL, 7.83mmol) 添加到2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯胺 (中间体14, 1.39g, 5.22mmol) 在1-丁醇 (10mL) 和水 (0.5mL) 中的浆料中。将所得浆料加热到90℃, 在此温度下在1分钟的时段内逐滴添加氰胺 (0.439g, 10.44mmol) 在水 (0.22mL) 中的溶液。将该混合物于90℃下加热0.5小时, 然后逐滴添加甲磺酸 (0.339mL, 5.22mmol)。以10分钟的间隔, 依次添加更多的氰胺 (0.219g, 5.22mmol)、更多的甲磺酸 (0.339mL, 5.22mmol)、更多的氰胺 (0.329g, 7.83mmol) 和更多的甲磺酸 (0.339mL, 5.22mmol)。使混合物冷却, 用2-甲基四氢呋喃 (75mL) 和乙醚 (75mL) 稀释。然后用5M NaOH 将该溶液碱化到pH~13。将所得相分离, 将水溶液用2-甲基四氢呋喃 (3×50mL) 萃取。将混合的有机溶液用饱和盐水清洗, 干燥 (MgSO_4)。使产物沉淀在干燥剂上, 因此在过滤掉 MgSO_4 后用热的5:1的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (5×100mL) 清洗, 对合并的滤液进行真空浓缩。将残留物溶解于热的2-丙醇 (80mL), 在热时过滤, 然后进行真空浓缩。将残留物溶解于 CH_2Cl_2 (50mL), 过滤, 对滤液进行真空浓缩, 获得作为橙色泡沫的标题化合物 (1.49g, 89%)。该产物可以仅以非晶态形式从2-丙醇滤液中沉积出, 但从乙醇 (约100μL) 中结晶出最终产物的38mg样品, 通过过滤收集, 用-70℃乙醇和乙醚清洗, 在真空下干燥, 获得作为黄色粉末的标题化合物 (11mg, 28%);

[0820] ^1H NMR: 2.25 (3H, s), 2.44-2.49 (4H, m), 2.99-3.16 (4H, m), 3.91 (3H, s), 6.73 (1H, s), 7.38 (3H, s), 7.67 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 309。

[0821] 中间体74: N'-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯-1,3-二胺

[0822] 将5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺 (中间体75, 350mg, 0.71mmol)、铁 (237mg, 4.25mmol) 和 NH_4Cl (26.5mg, 0.50mmol) 在乙醇 (24mL) 和水 (8mL) 中的混合物加热回流2小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩, 获得粘稠的浆料。添加 CH_2Cl_2 (100mL) 和 CH_3OH (10mL), 将该混合物搅拌0.25小时, 然后过滤。将滤饼用额外的 CH_2Cl_2 和 CH_3OH 清洗, 将合并的有机溶液干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的1-5% 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色干膜的标题化合物 (288mg, 88%); ^1H NMR: 2.26 (3H, s), 2.47-2.56 (4H, m), 2.88 (4H, t), 3.70 (3H, s), 4.29 (2H, d), 6.72 (1H, s), 7.04 (1H, t), 7.14 (1H, s), 7.15-7.22 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.35 (2H, d), 8.48 (1H, d), 11.81 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 464.49。

[0823] 中间体75: 5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]嘧啶-2-胺

[0824] 将1-甲基哌嗪 (492μL, 4.44mmol) 添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体76, 612mg, 1.48mmol) 的悬浮液中。将该混合物于120℃下加热1小时, 然后进行真空浓缩。将残留物溶解于 CH_2Cl_2 (25mL), 用水 (2×25mL) 和饱和盐水 (25mL) 清洗, 然后干燥 (MgSO_4), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的1-10%

CH₃OH进行洗脱,获得作为橙色胶的标题化合物。将此胶溶解于乙醇(25mL),沉淀出固体。通过过滤收集此固体,用乙醇和乙醚清洗,获得作为黄色/橙色固体的标题化合物(365 mg, 50%);¹HNMR: 2.26 (3H, s), 2.47–2.55 (4H, m), 3.07–3.13 (4H, m), 3.93 (3H, s), 6.85 (1H, s), 6.99 (1H, t), 7.16–7.22 (1H, m), 7.48 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.51 (1H, s), 8.54 (1H, s), 11.88 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 494.46。

[0825] 中间体76: 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺

[0826] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶(中间体11, 391mg, 1.48mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中间体23, 289mg, 1.55mmol)和对甲苯磺酸一水合物(310mg, 1.63mmol)在2-戊醇(25mL)中的混合物于125℃下加热18小时。将该混合物冷却,不经进一步纯化而用于下一步骤; m/z: ES⁺MH⁺ 414.12。

[0827] 中间体77: 4-甲氧基-N'-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

[0828] 将N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体78, 408mg, 0.84mmol)、铁(280mg, 5.02mmol)和NH₄Cl(31.3mg, 0.59mmol)在乙醇(24mL)和水(8.00mL)中的混合物加热回流3小时。将该混合物冷却,真空浓缩,获得粘稠的浆料。添加CH₂Cl₂(100mL)和CH₃OH(10mL),将该混合物搅拌0.25小时,然后过滤。将滤饼用额外的CH₂Cl₂和CH₃OH清洗,将合并的有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1–7%甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色胶的标题化合物(163 mg, 43%),该胶在静置时析出晶体;¹HNMR: (CDCl₃) 2.36 (6H, s), 2.53 (3H, dd), 2.94 (4H, t), 3.69–3.79 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.24–7.27 (1H, m), 7.29 (1H, dd), 7.33 (1H, dd), 7.36–7.40 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.58 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.56 (1H, d); m/z: ES⁺MH⁺ 458.37。

[0829] 中间体78: N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0830] 将1-甲基哌嗪(0.453mL, 4.08mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体79, 554mg, 1.36mmol)在2,2,2-三氟乙醇(10mL)中的悬浮液中。将该混合物在微波中于120℃下加热1小时。然后对该混合物进行真空浓缩,将残留物溶解于CH₂Cl₂(50mL)。将该溶液用水(2×50mL)和饱和盐水(50mL)清洗,然后干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1–10%CH₃OH进行洗脱,获得橙色胶。将此胶溶解于乙醇(25mL),沉淀出固体。通过过滤收集此固体,用乙醇清洗,获得作为黄色/橙色固体的标题化合物(413mg, 62%);¹HNMR: 2.25 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.45–2.54 (4H, m), 3.03–3.10 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.06 (1H, dd), 7.22–7.28 (1H, m), 7.51 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.26–8.30 (1H, m), 8.38 (1H, d), 8.69 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 488.29。

[0831] 中间体79: N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0832] 将3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吡啶(中间体80, 350mg, 1.36mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中间体23, 265mg, 1.43mmol)和对甲苯磺酸(284mg, 1.49mmol)在2-戊醇(25mL)中的混合物于125℃下加热24小时。然后将该混合物冷却,真空浓缩。所得

胶不经进一步纯化而使用; m/z : ES^+MH^+ 240.13。

[0833] 中间体80:3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶

[0834] 于0℃下在N₂中,将NaH(0.862g,21.54mmol,在矿物油中的30%悬浮液)添加到3-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶(中间体17,5.0g,20.5mmol)在THF(200mL)中的溶液中。将所得溶液于0℃下搅拌0.25小时。然后添加CH₃I(1.347mL,21.54mmol),让该混合物升温至室温,搅拌2小时。将该混合物再次在冰浴中冷却,添加额外的NaH(0.862g,21.54mmol,30%在矿物油中的悬浮液)。将所得悬浮液于0℃下搅拌10分钟。然后添加CH₃I(1.347mL,21.54mmol),将该混合物再搅拌1小时。然后用水(100mL)稀释该混合物,用EtOAc(100mL)萃取。将有机溶液用水(75mL)清洗,在溶剂界面处形成一些固体。通过过滤收集该固体,用水和EtOAc清洗,然后干燥,获得作为白色固体的标题化合物。将相分离,将有机溶液进一步用水清洗,形成一些更多的固体,通过过滤收集该固体,用水和EtOAc清洗和干燥,获得更多的作为白色固体的标题化合物(到这的总产率:3.82g,72%)。然后将有机溶液用饱和盐水清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。将残留物用乙醚研磨,通过过滤收集所得固体,在真空下干燥,获得作为米黄色固体的标题化合物(0.883g,17%);(总产率:4.71 g,89%);¹HNMR:2.48(3H,s),3.94(3H,s),7.24-7.36(2H,m),7.58(1H,d),8.25(1H,s),8.48(1H,s),8.57(1H,d); m/z : ES^+MH^+ 258.12。

[0835] 中间体81:N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺

[0836] 将N¹-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺(中间体82,202mg,0.41mmol)、铁(138mg,2.48mmol)和NH₄Cl(15.45mg,0.29mmol)在乙醇(16mL)和水(5.33mL)中的混合物加热回流3小时。然后将该混合物冷却,真空浓缩,获得粘稠的浆料。然后添加CH₂Cl₂(100mL)和CH₃OH(10mL),将该混合物搅拌0.25小时,然后过滤。将滤饼用CH₂Cl₂和CH₃OH清洗,将合并的有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1-8%甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色干膜的标题化合物(147mg,78%); m/z : ES^+MH^+ 460.36。

[0837] 中间体82:N¹-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺

[0838] 将N¹,N¹,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺(221mg,2.16mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体79,400mg,0.98mmol)在DMA(4mL)中的悬浮液中。将该混合物在微波中于140℃下加热0.5小时。然后对该混合物进行真空浓缩,将残留物溶解于EtOAc(100mL)。将该溶液用水(2×100mL)和饱和盐水(100mL)清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1-8%甲醇-氨进行洗脱,获得作为橙色干膜的标题化合物(202mg,42%); m/z : ES^+MH^+ 444.55。

[0839] 中间体83:4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N¹-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0840] 将N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体84,325mg,0.65mmol)、铁(217mg,3.89mmol)和NH₄Cl(24.26 mg,0.45mmol)在乙醇(16mL)和水(5.33mL)中的混合物加热回流3小时。然后将该混合物冷却,真空浓缩,获得粘稠的浆料。然后添加CH₂Cl₂(100mL)和CH₃OH(10mL),将该混合物

搅拌0.25小时,然后过滤。将滤饼用额外的CH₂Cl₂和CH₃OH清洗,将合并的有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1-8%甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色干膜的标题化合物(257mg, 84%);¹HNMR:1.76 (1H,td),2.03 (1H,dt),2.18 (6H,s),2.37 (3H,s),2.79-2.87 (1H,m),2.88-2.97 (2H,m),3.08-3.14 (1H,m),3.18 (1H,dd),3.73 (3H,s),3.90 (3H,s),4.19 (2H,s),6.70 (1H,s),7.13 (1H,t),7.25 (1H,t),7.44 (1H,s),7.51 (1H,d),7.65 (1H,s),8.04 (1H,s),8.19 (1H,s),8.46 (1H,d);m/z:ES⁺MH⁺472.35。

[0841] 中间体84:N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0842] 将(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(255mg,2.24mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体79,414mg,1.02mmol)在DMA(4mL)中的悬浮液中,将该混合物在微波中于140℃下加热0.5小时。然后对该混合物进行真空浓缩,将残留物溶解于EtOAc(50mL)。通过使用SCX柱的离子交换层析法进行纯化,用0.35M甲醇-氨进行洗脱,在将适当的级分在真空中浓缩后提供半纯化的产物。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1-8%CH₃OH进行洗脱,获得作为橙色干膜的标题化合物(330mg,65%);¹HNMR:1.75-1.86 (1H,m),2.13-2.19 (1H,m),2.21 (6H,s),2.37 (3H,s),2.75 (1H,s),3.10-3.20 (2H,m),3.21-3.27 (1H,m),3.46 (1H,td),3.90 (3H,s),3.94 (3H,s),6.56 (1H,s),7.03 (1H,t),7.21-7.26 (1H,m),7.49 (1H,d),7.94 (1H,s),8.05 (1H,s),8.23 (1H,s),8.37 (1H,d),8.39 (1H,s);m/z:ES⁺MH⁺502.33。

[0843] 中间体85:N-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0844] 将5-氯-N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体86,747mg,1.43mmol)、铁(479mg,8.59mmol)和NH₄Cl(53.6mg,1.00mmol)在乙醇(48mL)和水(16mL)中的混合物加热回流3小时。然后将该混合物冷却,真空浓缩,获得粘稠的浆料。然后添加CH₂Cl₂(100mL)和CH₃OH(10mL),将该混合物搅拌0.25小时,然后过滤。将滤饼用额外的CH₂Cl₂和MeOH清洗,将合并的有机物干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化(分成两批),用在CH₂Cl₂中的1-9%甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色胶的标题化合物(230mg,33%)。该胶在静置时结晶,获得(第二批)更多的作为黄色胶的标题化合物(329mg,47%);

[0845] ¹HNMR:(CDCl₃)1.87 (1H,ddt),2.13 (1H,dt),2.29 (6H,s),2.86 (1H,dq),2.98-3.09 (2H,m),3.20 (2H,dd),3.66 (2H,s),3.84 (3H,s),3.88 (3H,s),6.70 (1H,s),7.25-7.35 (2H,m),7.38 (1H,dd),7.61 (1H,s),8.10 (1H,s),8.19 (1H,d),8.32 (1H,s),8.66 (1H,dd);m/z:ES⁺MH⁺492.27。

[0846] 中间体86:5-氯-N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0847] 将(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(126mg,1.11mmol)添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体87,215mg,0.50mmol)在DMA(5mL)中的悬浮液中,将该混合物在微波中于140℃下加热0.5小时。然后对该混合物进行真空浓缩,并与来自下面反应中的产物合并处理。将(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(276mg,2.42mmol)添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-

胺(中间体87, 470mg, 1.10mmol)在DMA (10mL)中的悬浮液中,将该混合物在微波中于140℃下加热0.5小时。对该混合物进行真空浓缩,并与来自上述第一步骤的产物合并处理。将合并的残留物溶解于CH₂Cl₂ (100mL),将所得溶液用水(2×100mL)和饱和盐水(100mL)清洗,然后干燥(MgSO₄),真空浓缩,利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1-10%CH₃OH进行洗脱,获得作为橙色胶的标题化合物(747mg, 89%); m/z: ES⁺M⁺522.30。

[0848] 中间体87: 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-胺

[0849] 将3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基咪唑(中间体88, 1281mg, 4.60mmol)、对甲苯磺酸一水合物(964mg, 5.07mmol)和4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中间体23, 900mg, 4.84mmol)在2-戊醇(50mL)中的混合物于125℃下加热18小时。在冷却时从该溶液中产生沉淀物。通过过滤收集该沉淀物,用CH₃OH(10mL)和乙醚(20mL)清洗,在过滤器上干燥,获得作为棕褐色固体的标题化合物(1.42g, 72%),该产物不经进一步纯化而使用;

[0850] ¹HNMR: 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.05 (1H, t), 7.23-7.3 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.53 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.76 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 428.10。

[0851] 中间体88: 3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1-甲基咪唑

[0852] 于0℃下在N₂中,将NaH(0.795g, 19.88mmol)添加到3-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-咪唑(中间体11, 5.0g, 18.9mmol)在THF(200mL)中的溶液中,将该混合物于0℃下搅拌0.25小时。然后添加CH₃I(1.243mL, 19.88mmol),使该混合物升温至室温,搅拌1小时。将混合物再次在冰浴中冷却,添加额外的NaH(0.795g, 19.88mmol)。将该悬浮液于0℃下搅拌10分钟,然后添加CH₃I(1.243mL, 19.88mmol),将该混合物搅拌1小时。然后用水(100mL)稀释该混合物,导致一些固体的形成。通过过滤收集该固体,用水和EtOAc清洗,然后干燥,获得作为米黄色固体的标题化合物(3.67g, 70%)。将有机溶液进一步用水和饱和盐水清洗,然后干燥(MgSO₄),真空浓缩。将残留物用乙醚研磨,通过过滤收集所得固体,在真空下干燥,获得作为棕色固体的标题化合物(477mg, 9%)。此产物的纯度仅为71%,因此将其与前面的批次分开;

[0853] ¹HNMR: 3.97 (3H, s), 7.34 (2H, dtd), 7.59-7.65 (1H, m), 8.56 (1H, dd), 8.73 (1H, s), 8.79 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 278.06。

[0854] 中间体89: 2-({5-氨基-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基苯基}氨基)-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-5-甲腈

[0855] 在N₂中,将N-[5-氯-4-(1-甲基咪唑-3-基)嘧啶-2-基]-4-[(3R)-3-二甲氨基-氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中间体85, 324mg, 0.66mmol)、锌粉(4.3mg, 0.07mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(60.3mg, 0.07mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦('XPhos', 62.8mg, 0.13mmol)、二氰基锌(46.4mg, 0.40mmol)的混合物置于反应管中,然后添加经脱气的DMA(1.75mL)。将所得悬浮液加热到95℃,搅拌2小时。然后该混合物用EtOAc稀释,用水清洗5次,然后用盐水。将该溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。将残留物溶解于CH₃OH,在重力作用下使其通过同温层SPE柱PL-ThiolMP SPE(从Polymer Laboratories 购得)。对所得溶液进行真空浓缩,将所得残留物用乙醚进行研磨。通过过滤收集所得固体,用乙醚清洗,获得作为黄色固体的标题化合物(184mg, 58%); ¹HNMR: (100

℃) 1.8–1.88 (1H,m) , 2.03–2.11 (1H,m) , 2.24 (6H,s) , 2.92–2.99 (1H,m) , 3.01–3.05 (1H,m) , 3.06–3.11 (1H,m) , 3.20 (2H,ddd) , 3.69 (3H,s) , 3.90 (3H,s) , 4.17 (2H,br s) , 6.73 (1H,s) , 7.04 (1H,s) , 7.10 (1H,t) , 7.26 (1H,t) , 7.50 (1H,d) , 8.31 (1H,d) , 8.42 (1H,s) , 8.60 (1H,s) , 8.62 (1H,s) ;m/z:ES⁺MH⁺483.31。

[0856] 中间体90:2-[[5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基] 氨基]-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-5-甲腈

[0857] 在N₂中,将N'-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯-1,3-二胺(中间体91,344mg,0.72mmol)、锌粉(4.71mg,0.07mmol)、三(二亚苄基丙酮) 二钯(0)(65.9mg,0.07mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基) 膦('XPhos',68.6mg,0.14mmol)、和二氰基锌(50.7mg,0.43mmol)的混合物置于反应管中,然后添加经脱气的DMA(1.91mL)。将所得悬浮液于95℃下搅拌2小时。然后将该混合物用EtOAc稀释,用水清洗5次、然后用盐水。然后将该溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。将残留物溶解于CH₃OH,在重力作用下使其通过同温层SPE柱PL-ThiolmP SPE(从Polymer Laboratories购得)。对所得溶液进行真空浓缩,将所得残留物用乙醚进行研磨。通过过滤收集所得固体,用乙醚清洗,获得作为黄色固体的标题化合物(208mg, 62%);¹HNMR:2.28 (3H,s) , 2.51–2.58 (4H,m) , 2.89–2.95 (4H,m) , 3.69 (3H,s) , 3.91 (3H,s) , 4.23 (2H,br s) , 6.75 (1H,s) , 7.08 (1H,s) , 7.09–7.12 (1H,m) , 7.26 (1H,ddd) , 7.50 (1H,d) , 8.31 (1H,d) , 8.43 (1H,s) , 8.61 (1H,s) , 8.64 (1H,s) ;m/z:ES⁺MH⁺469.33。

[0858] 中间体91:N'-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯-1,3-二胺

[0859] 将5-氯-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺(中间体92,750mg,1.48mmol)、铁(495mg,8.86mmol)和NH₄Cl(55.3mg,1.03mmol)在乙醇(12mL)和水(4mL)中的混合物加热回流4小时。通过使用SCX柱的离子交换层析法进行纯化,用7M甲醇-氨进行洗脱,获得部分纯化的产物,其在硅胶上进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0–4%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色固体的标题化合物(367mg,52%)。将含有期望产物的不纯级分进行真空浓缩,将所得残留物用CH₂Cl₂/乙醚进行研磨,获得更多的作为黄色固体的标题化合物(230mg,33%)。总产率:597mg,85%;

[0860] ¹HNMR:(CDCl₃) 2.37 (3H,s) , 2.56 (4H,br s) , 2.95 (4H,br t) , 3.75 (2H,br s) , 3.84 (3H,s) , 3.90 (3H,s) , 6.70 (1H,s) , 7.27–7.36 (2H,m) , 7.38–7.42 (1H,m) , 7.63 (1H,s) , 8.13 (1H,s) , 8.21 (1H,s) , 8.33 (1H,s) , 8.63–8.69 (1H,m) ;m/z:ES⁺MH⁺478.55。

[0861] 中间体92:5-氯-N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺

[0862] 将1-甲基哌嗪(0.50mL,4.51mmol)添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺(中间体87,750mg,1.75mmol)在2,2,2-三氟乙醇(15 mL)中的悬浮液中,将该混合物在微波中于120℃下加热1小时,然后在140℃下加热0.5小时。然后将该混合物在真空中浓缩,将残留物溶解于EtOAc(100mL)。将此有机溶液用饱和 NaHCO₃(100mL)、水(2×100mL)然后用盐水(100mL)清洗。然后将溶液干燥(MgSO₄),在硅胶上进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0–4%CH₃OH进行洗脱,获得作为橙色固体的标

题化合物(772mg, 87%); ^1H NMR: (CDCl_3) 2.37 (3H, s), 2.59–2.65 (4H, m), 3.07–3.14 (4H, m), 3.90 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.25–7.3 (1H, m) 被氯仿峰部分遮蔽, 7.31–7.36 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.56 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.47 (1H, d), 9.18 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 508.19。

[0863] 中间体93: N-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0864] 将5-氯-N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基-苯基}-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺(中间体94, 350mg, 0.69mmol)、铁(231mg, 4.13mmol)和 NH_4Cl (27.6 mg, 0.52mmol)在乙醇(15mL)和水(5mL)中的混合物加热回流1.5小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩。将残留物用在 CH_2Cl_2 (15mL)中的10% CH_3OH 研磨0.25小时, 然后过滤。将残留物再次用在 CH_2Cl_2 (15mL)中的10% CH_3OH 进行研磨, 然后过滤。将合并的滤液用盐水清洗, 干燥(Na_2SO_4), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的3% CH_3OH 然后用在 CH_2Cl_2 中的5% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色泡沫的标题化合物(261mg, 79%); ^1H NMR: 1.73–1.86 (1H, m), 1.99–2.12 (1H, m), 2.20 (6H, s), 2.81–2.91 (1H, m), 2.97 (2H, dd), 3.12–3.26 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.20 (2H, d), 6.71 (1H, s), 7.03 (1H, t), 7.07 (1H, s), 7.14–7.22 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.3–8.39 (2H, m), 8.48 (1H, s), 11.81 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 478.5。

[0865] 中间体94: 5-氯-N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺

[0866] 将(R)-(+)-3-(二甲氨基)吡咯烷(0.111mL, 0.87mmol)添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺(中间体76, 300mg, 0.73mmol)和DIPEA (0.151 mL, 0.87mmol)溶解于DMA (3mL)的悬浮液中, 将该混合物在微波中于140℃下加热0.5小时。然后用 CH_3OH 稀释该混合物并使其吸附到SCX柱上。用 CH_3OH 清洗SCX柱, 用在 CH_2Cl_2 中的1:1 甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分浓缩, 进一步利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的1.5% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色泡沫的标题化合物(353mg, 96%); ^1H NMR: 1.78–1.91 (1H, m), 2.16–2.27 (7H, m), 2.70–2.85 (1H, m), 3.12–3.29 (3H, m), 3.41–3.55 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.95 (1H, t), 7.17 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.09 (1H, s), 8.24 (1H, br s), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.54 (1H, s), 11.88 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 508.5。

[0867] 中间体95: N^4 -[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]- N^1 -(2-二甲氨基-乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基苯-1,2,4-三胺

[0868] 将N-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]-N'-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(中间体96, 350mg, 0.71mmol)、铁(236mg, 4.23mmol)和 NH_4Cl (28.3 mg, 0.53mmol)在乙醇(15mL)和水(5mL)中的混合物加热回流1.5小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩。将残留物在 CH_2Cl_2 (15mL)中的10% CH_3OH 中研磨0.25h, 然后过滤。将残留物再次用在 CH_2Cl_2 (15mL)中的10% CH_3OH 进行研磨, 然后过滤。将合并的滤液用盐水清洗, 干燥(Na_2SO_4), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的5% CH_3OH 进行洗脱, 然后用在 CH_2Cl_2 中的2–5% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色泡沫的标题化合物(159mg, 48%); ^1H NMR: 2.18 (6H, s), 2.38 (2H, t), 2.66 (3H, s), 2.91 (2H, t), 3.68 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.7 (1H, s), 6.99–7.10 (2H, m), 7.12–7.22 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.30–8.40 (2H, m), 8.49 (1H, d), 11.85 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 466.6。

[0869] 中间体96:N-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-N'-(2-二甲基-氨基乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

[0870] 将N,N,N'-三甲基乙二胺(0.113mL,0.87mmol)添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体76,300mg,0.73mmol)和DIPEA(0.151mL,0.87mmol)在DMA(3mL)中的悬浮液中,将该混合物在微波中于140℃下加热0.5小时。然后用CH₃OH稀释该混合物并使其吸附到SCX柱上。用CH₃OH清洗SCX柱,用在CH₂Cl₂中的1:1甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分浓缩,利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的2%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为橙色泡沫的标题化合物(354mg,98%);¹HNMR:2.16(6H,s),2.52(2H,DMSO,m),2.87(3H,s),3.30(2H,t),3.89(3H,s),6.84(1H,s),6.97(1H,t),7.13-7.23(1H,m),7.46(1H,d),8.16(1H,s),8.23(1H,br d),8.40(1H,s),8.51(1H,d),8.55(1H,s),11.89(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺469.5。

[0871] 中间体97:N⁴-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺

[0872] 将N-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-N'-(2-二甲氨基-乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(中间体98,553mg,1.08mmol)、铁(363mg,6.51mmol)和NH₄Cl(43.5mg,0.81mmol)在乙醇(23mL)和水(7.67mL)中的混合物加热回流1.5小时。然后将该混合物冷却,真空浓缩。将所得残留物溶解于CH₂Cl₂(100mL)和CH₃OH(10mL),将此混合物搅拌0.25小时,然后过滤。将滤饼用额外的CH₂Cl₂和CH₃OH清洗,将合并的有机溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%甲醇-氨进行洗脱,获得固体。将此固体溶解于乙醚,通过过滤除去少量的棕色沉淀物。对滤液进行真空浓缩,获得作为棕色玻璃样物质的标题化合物(409mg,79%);

[0873] ¹HNMR:(CDCl₃)2.26(6H,s),2.38-2.43(2H,m),2.68(3H,s),2.94-2.98(2H,m),3.84(3H,s),3.91(3H,s),6.71(1H,s),7.26-7.36(2H,m),7.40(1H,d),7.63(1H,s),8.09(1H,s),8.21(1H,s),8.33(1H,s),8.67(1H,d);m/z:ES⁺MH⁺480.32。

[0874] 中间体98:N-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-N'-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

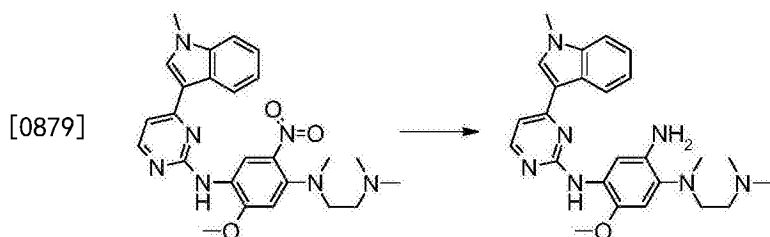
[0875] 将N¹,N¹,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺(0.189mL,1.49mmol)添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体87,700mg,1.24mmol)和DIPEA(0.431mL,2.48mmol)在DMA(5mL)中的悬浮液中。然后将该混合物在微波中于140℃下加热0.5小时。用CH₃OH稀释该混合物,使其吸附到SCX柱上。用CH₃OH清洗该柱,用约1M的甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分浓缩,利用FCC进行进一步纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%甲醇-氨进行洗脱,获得作为橙色油的标题化合物(561mg,89%);¹HNMR:(CDCl₃)2.26(6H,s),2.53-2.58(2H,m),2.88(3H,s),3.24-3.28(2H,m),3.91(3H,s),3.98(3H,s),6.68(1H,s),7.26-7.3(1H,m),7.31-7.4(2H,m),7.50(1H,s),8.23(1H,s),8.39(1H,s),8.47(1H,d),9.07(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺510.27。

[0876] 中间体99:2-[[5-氨基-2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]氨基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈

[0877] 在N₂中,将N'-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺(中间体74,268mg,0.58mmol)、锌粉(3.78mg,0.06mmol)、三(二亚苄基

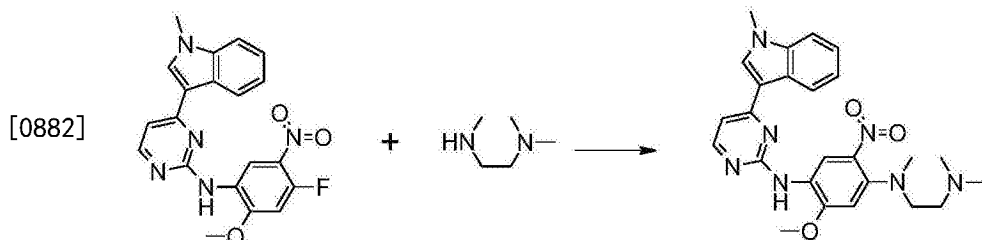
丙酮)二钯(0)(52.9mg,0.06mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦('XPhos',55.1mg,0.12mmol)、二氰基锌(40.7mg,0.35mmol)置于烧瓶中,然后添加脱气的DMA(3mL)。将所得悬浮液于95℃下搅拌3小时。然后将该混合物用EtOAc稀释,用水清洗5次,然后用盐水。然后将该溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。将所得残留物用乙醚研磨,通过过滤收集所得固体,用乙醚清洗,获得粗产物。将此粗产物溶解于CH₂Cl₂/CH₃OH,在硅胶上进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1.5-8%7N甲醇-氨进行洗脱,获得固体,将其用CH₃OH(0.2mL)清洗,获得作为米黄色结晶固体的标题化合物(48mg,18%);¹HNMR:2.26(3H,s),2.53(4H,m),2.91(4H,s),3.65(3H,s),4.38(2H,d),6.74(1H,s),6.85(1H,s),6.99(1H,s),7.19(1H,s),7.48(1H,d),8.01(1H,s),8.52(1H,s),8.65(1H,s),9.21(1H,s),11.97(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺455。

[0878] 中间体100:N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺



[0880] 将N¹-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺(中间体101,220mg,0.46mmol)、铁(155mg,2.78mmol)和NH₄Cl(17.32mg,0.32mmol)在乙醇(12mL)和水(4mL)中的混合物加热回流2小时。通过使用SCX柱的离子交换层析法对该粗混合物进行纯化。用7M甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物,将适当的级分合并,在硅胶上进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%的7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为米黄色泡沫的标题化合物(175mg,85%);¹HNMR:2.17(6H,s),2.36(2H,t),2.63(3H,s),2.88(2H,t),3.74(3H,s),3.88(3H,s),4.58(2H,br s),6.76(1H,s),7.12-7.19(2H,m),7.21-7.27(1H,m),7.48(1H,s),7.51(1H,d),7.78(1H,s),8.27(1H,d),8.30(1H,s),8.42(1H,d);m/z:ES⁺MH⁺446.32。

[0881] 中间体101:N¹-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺



[0883] 将N¹,N¹,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺(80mg,0.79mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体129(可通过中间体87中描述的方法制备);350mg,0.79mmol)和DIPEA(0.342mL,1.97mmol)在2,2,2-三氟乙醇(5mL)中的悬浮液。将该混合物在微波中于140℃下加热1小时。通过使用SCX柱的离子交换层析法将冷却的反应混合物纯化。用7M甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物,将适当的级分合并,在硅胶上进行真

空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-4%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为橙色固体的标题化合物(230mg,62%);¹HNMR:2.16 (6H,s),2.45-2.49 (2H,t,被DMSO峰遮蔽),2.86 (3H,s),3.26 (2H,t),3.87 (3H,s),3.95 (3H,s),6.85 (1H,s),7.11 (1H,t),7.21 (1H,d),7.25 (1H,t),7.52 (1H,d),8.10 (1H,s),8.31 (1H,d),8.33 (1H,s),8.36 (1H,d),8.62 (1H,s); m/z:ES⁺MH⁺476.40。

[0884] 中间体102:2-[5-氨基-4-(2-二甲氨基乙基-甲氨基)-2-甲氧基苯基]氨基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-5-甲腈

[0885] 在N₂中,将N⁴-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺(中间体97,250mg,0.52mmol)、锌(3.41mg,0.05mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(47.7mg,0.05mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦('XPhos',49.7mg,0.10mmol)和二氰基锌(36.7mg,0.31mmol)置于反应管中,然后添加经脱气的DMA(1.38mL)。将所得悬浮液于95℃下搅拌3.5小时。然后将该混合物用EtOAc稀释,用水清洗5次、然后用盐水。然后将该溶液干燥(MgSO₄),真空浓缩。将残留物溶解于CH₃OH/CH₂Cl₂,使该溶液在重力作用下通过同温层SPE柱PL-ThiolmP SPE(从Polymer Laboratories购得)。将所得溶液进行真空浓缩,将残留物用乙醚研磨。通过过滤收集所得固体,用乙醚清洗,获得作为黄色固体的标题化合物(80mg)。通过使用SCX柱的离子交换层析法对该水处理溶液进行纯化。用7M的甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物,对纯的级分进行真空浓缩,获得棕色油(126mg)。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色固体的标题化合物(94mg)。将两批产物合并,获得(174mg,71%)作为黄色固体的标题化合物;m/z:ES⁺MH⁺471.33。

[0886] 中间体103:4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0887] 将(N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体104,360mg,0.74mmol)、铁(247mg,4.43mmol)和NH₄Cl(27.6mg,0.52mmol)在乙醇(12mL)和水(4mL)中的混合物加热回流2小时。通过使用SCX柱的离子交换层析法对该粗混合物进行纯化。用7M的甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物,将适当的级分合并,在硅胶上进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为米黄色泡沫的标题化合物(280mg,83%);¹HNMR:1.69-1.83 (1H,m),1.97-2.10 (1H,m),2.18 (6H,s),2.78-2.87 (1H,m),2.88-2.98 (2H,m),3.11 (1H,dd),3.15-3.22 (1H,m),3.74 (3H,s),3.87 (3H,s),4.29 (2H,br s),6.70 (1H,s),7.1-7.19 (2H,m),7.21-7.28 (1H,m),7.46 (1H,s),7.51 (1H,d),7.78 (1H,s),8.25 (1H,d),8.29 (1H,s),8.43 (1H,d);m/z:ES⁺MH⁺458.35。

[0888] 中间体104:N-[4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0889] 将(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(107mg,0.94mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体129(可通过中间体87中描述的方法制备),0.372mL,2.13mmol)在2,2,2-三氟乙醇(5mL)中的悬浮液中,将该混合物在微波中于140℃下加热1小时。通过使用SCX柱的离子交换层析法将冷却的混合物纯化。用7M甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物,将适当的级分合并,在硅胶上进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用

在 CH_2Cl_2 中的 0-4% 7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色固体的标题化合物 (364mg, 87%)
 $^1\text{H NMR}$: 1.74-1.87 (1H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.21 (6H, s), 2.70-2.81 (1H, m), 3.10-3.21 (2H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.47 (1H, td), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.10 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.21-7.27 (1H, m), 7.51 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.54 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 488.31。

[0890] 中间体 105: N^4 -(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^1 -(2-吗啉-4-基乙基)苯-1,2,4-三胺

[0891] 将 NH_4Cl (28.1mg, 0.53mmol) 在水 (13.00mL) 中的溶液一次性地添加到 N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-2-甲氧基- N' -甲基- N' -(2-吗啉-4-基乙基)-5-硝基苯-1,4-二胺 (中间体 106, 426mg, 0.75mmol) 和铁 (251mg, 4.50mmol) 在乙醇 (39mL) 中的经搅拌混合物中。将所得混合物在回流下搅拌 2 小时。添加额外的铁 (251mg, 4.50mmol) 和 NH_4Cl (28.1mg, 0.53mmol), 将该混合物在回流下再搅拌 0.5 小时。将该混合物进行真空浓缩, 将残留物与 DMF (5mL) 混合, 然后通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行纯化。用在 CH_2Cl_2 中的 7M 甲醇-氨从 SCX 柱中洗脱出期望产物, 将适当的级分合并, 真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 1.5-7% 2M 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色泡沫的标题化合物 (304mg, 80%); $^1\text{H NMR}$: 2.43 (4H, m), 2.45 (2H, t), 2.68 (3H, s), 2.93 (2H, t), 3.51-3.61 (4H, m), 3.66 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.34 (1H, m), 8.37 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.84 (1H, d), 8.95 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 509。

[0892] 中间体 106: N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-2-甲氧基- N' -甲基- N' -(2-吗啉-4-基乙基)-5-硝基苯-1,4-二胺

[0893] 将 5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺 (中间体 20, 311mg, 0.75mmol)、N-甲基-2-吗啉基乙胺 (130mg, 0.90mmol) 和 DIPEA (0.157mL, 0.90mmol) 溶解于 DMA (3mL), 再密封入微波管中。将该混合物在微波中加热到 140℃ 并维持 0.75 小时, 然后冷却到室温。然后将该混合物用 CH_3OH 稀释, 通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 1:1 的 7N 甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并, 真空浓缩, 获得作为橙色固体的标题化合物 (429mg, 106%), 该产物不经进一步纯化而使用;

[0894] $^1\text{H NMR}$: 2.36 (4H, s), 2.54 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.49 (4H, m), 3.91 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.35 (1H, t), 8.16 (1H, s), 8.45 (2H, m), 8.76 (1H, s), 8.86 (1H, d), 8.96 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 539。

[0895] 中间体 107: N^4 -(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^1 -[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯-1,2,4-三胺

[0896] 将 N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-2-甲氧基- N' -甲基- N' -[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-5-硝基苯-1,4-二胺 (0.182g, 0.33mmol)、铁 (0.110g, 1.98mmol) 和 NH_4Cl (0.012g, 0.23mmol) 在 EtOH (10mL) 和水 (3.33mL) 中的混合物加热回流 1.5 小时。然后使该混合物冷却到室温, 过滤, 真空浓缩。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法进行纯化, 用 1M 的甲醇-氨进行洗脱, 在将适当的级分浓缩后提供棕色胶 (162mg)。进一步利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 2-7% 1M 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色胶的标题化合物 (0.148g, 86%); $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3) 2.28 (3H, s), 2.32-2.63 (10H, m), 2.70 (3H, s), 2.98 (2H, t), 3.84 (3H, s), 4.05 (2H, d), 6.71 (1H, s), 6.95 (1H, td), 7.38 (1H, ddd), 7.52 (1H, d), 7.88 (1H, s), 8.36

(1H,s), 8.57 (1H,d), 8.65 (1H,d), 8.93 (1H,s); m/z: ES⁺MH⁺522.57。

[0897] 中间体108: N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-2-甲氧基-N'-甲基-N'-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]-5-硝基苯-1,4-二胺

[0898] 将DIPEA (0.105mL, 0.60mmol) 添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体20, 0.207g, 0.5mmol) 和N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺(中间体109, 0.079g, 0.50mmol) 在DMA (5mL) 中的混合物中。将该混合物在微波中于140℃下加热3小时。添加另一部分的N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺(8mg, 0.05mmol), 在冷却到室温之前, 将该混合物在微波中于140℃下再加热1小时, 然后对该混合物进行真空浓缩, 将残留物溶解于CH₃OH。通过使用SCX柱的离子交换层析法进行纯化, 用1M甲醇-氨进行洗脱, 在将适当的级分在真空中浓缩后, 提供粗产物。进一步利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的2-8% CH₃OH进行洗脱, 获得作为橙色泡沫的标题化合物(0.186g, 67%); ¹HNMR: (CDCl₃) 2.26 (3H,s), 2.32-2.45 (4H,m), 2.45-2.57 (4H,m), 2.61 (2H,t), 2.89 (3H,s), 3.29 (2H,t), 3.98 (3H,s), 6.65 (1H,s), 6.93-7.00 (1H,m), 7.38 (1H,ddd), 7.44 (1H,s), 8.40 (1H,s), 8.49 (1H,d), 8.55 (1H,d), 8.91 (2H,d); m/z: ES⁺MH⁺552.59。

[0899] 中间体109: N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺

[0900] 于0℃下在10分钟时间段内在N₂中, 将氯甲酸乙酯(8.14mL, 85.14mmol) 逐滴添加到N-甲基-2-哌嗪-1-基乙胺(5.0g, 38.7mmol) 和三乙胺(12.95mL, 92.88mmol) 在THF (40mL) 中的溶液中。让所得混合物升温至室温, 搅拌2小时。将所得白色悬浮液过滤, 用THF (2×20 mL) 清洗。对滤液进行真空浓缩, 将所得残留物溶解于EtOAc (75mL)。将该溶液用饱和Na₂CO₃ (50mL) 清洗。然后将水清洗液用EtOAc (50mL) 萃取。将混合的有机溶液干燥(MgSO₄), 真空浓缩, 获得粗中间体(10.55g)。将该中间体溶解于THF (60mL), 冷却到0℃。在N₂中逐滴添加LiAlH₄ (101mL, 100.6mmol, 1M在THF中)。将所得混合物在回流下搅拌过夜, 然后冷却到0℃, 在快速搅拌下依次(逐滴)用水(3.8mL)、15% NaOH水溶液(3.8mL) 和水(11.4mL) 进行处理。添加硅藻土(Celite™) 和MgSO₄, 将该混合物过滤, 用EtOAc清洗, 对滤液进行真空浓缩, 获得无色的油(3.35g)。将滤饼用EtOAc (100mL) 清洗, 加热到70℃, 然后过滤。对滤液进行真空浓缩, 获得另一批(1.023g) 的标题化合物。总产率: 4.37g, 72%; ¹HNMR: (CDCl₃) 2.28 (3H,s), 2.33-2.6 (13小时,m), 2.67 (2H,t)。

[0901] 中间体110: 4-甲氧基-N'-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,3-二胺

[0902] 将N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体111, 329mg, 0.69mmol)、铁(233mg, 4.17mmol) 和NH₄Cl (26.0mg, 0.49mmol) 在乙醇(12mL) 和水(4mL) 中的混合物加热回流3小时。让该混合物冷却到室温, 然后过滤。将滤液进行真空浓缩。通过使用SCX柱的离子交换层析法进行纯化, 用0.7M的甲醇-氨进行洗脱, 在对适当的级分进行真空浓缩后, 获得棕色胶。进一步利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0-5% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作为浅棕色胶的标题化合物(287mg, 93%); ¹HNMR: (CDCl₃) 2.37 (3H,br s), 2.59 (4H,s), 2.92-2.99 (4H,m), 3.79-3.86 (5H,m), 3.87 (3H,s), 6.71 (1H,s), 7.01 (1H,d), 7.27-7.34 (2H,m), 7.35-7.40 (1H,m), 7.57 (1H,s), 7.78 (1H,s), 8.17 (1H,s), 8.32 (1H,d), 8.47-8.53 (1H,m); m/z: ES⁺MH⁺444.54。

[0903] 中间体111: N-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-

3-基) 嘧啶-2-胺

[0904] 将1-甲基哌嗪(89mg, 0.89mmol)、N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体129(可通过中间体87中所述的方法制备), 350mg, 0.89mmol)和DIPEA(0.186mL, 1.07mmol)悬浮于DMA(6mL)中, 密封入微波管中。在微波中将反应物加热到140℃并维持1小时, 然后冷却到室温, 添加CH₃OH, 从溶液中沉淀出橙色固体。通过过滤收集固体, 用CH₃OH然后用乙醚清洗。然后将固体干燥, 获得作为橙色固体的标题化合物(339 mg, 80%); ¹HNMR: 2.26 (3H, s), 3.06-3.11 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.13 (1H, t), 7.23-7.29 (2H, m), 7.53 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.32-8.38 (3H, m), 8.81 (1H, s); (未观察到4个质子的信号并且有可能被DMSO峰遮蔽); m/z: ES⁺MH⁺474.56。

[0905] 中间体112: N-[5-氯-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0906] 将5-氯-N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体113, 285mg, 0.56mmol)、铁(188mg, 3.37mmol)和NH₄Cl(22.51 mg, 0.42mmol)在乙醇(9mL)和水(3mL)中的混合物加热回流2小时。然后将该混合物冷却, 经过硅藻土(CeliteTM)过滤。将滤液进行真空浓缩, 将所得残留物溶解于CH₂Cl₂。将该溶液用盐水清洗, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的1-20% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作为棕色干膜的标题化合物(263mg, 98%); ¹HNMR: (CDCl₃) 2.21 (6H, s), 3.08-3.18 (1H, m), 3.30 (2H, br s), 3.58 (2H, t), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (2H, t), 6.38 (1H, s), 7.2-7.42 (3H, m, 部分被氯仿信号遮蔽), 7.50 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.63 (1H, d); m/z: ES⁺MH⁺478。

[0907] 中间体113: 5-氯-N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0908] 将DIPEA(0.408mL, 2.33mmol)添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺、甲苯-4-磺酸盐(中间体87, 330mg, 0.58mmol)在DMA(3mL)中的化合物中。然后一次性地添加N,N-二甲氨基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐(中间体26, 121mg, 0.70mmol)。将该混合物在微波中于100℃下加热0.5小时, 然后将该混合物冷却, 用CH₃OH稀释, 使其吸附到SCX柱上。用CH₃OH清洗SCX柱, 用在CH₂Cl₂中的1:1甲醇-氨进行洗脱。对适当的级分进行真空浓缩。进一步利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的1-10% CH₃OH进行洗脱, 获得作为棕色胶的标题化合物(295mg, 100%); ¹HNMR: (CDCl₃) 2.18 (6H, s), 3.13-3.24 (1H, m), 3.67-3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.13 (2H, t), 6.04 (1H, s), 7.21-7.29 (1H, m, 部分被氯仿信号遮蔽), 7.29-7.41 (3H, m), 8.22 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.46 (1H, d), 9.05 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺508。

[0909] 中间体114: 4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-[5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0910] 将N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体115, 210mg, 0.43mmol)、铁(144mg, 2.58mmol)和NH₄Cl(16.13 mg, 0.30mmol)在乙醇(6mL)和水(2mL)中的混合物加热回流2小时。通过使用SCX柱的离子交换层析法对该粗混合物进行纯化, 用7M的甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并, 在硅胶上进行真空浓缩。进一步利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0-5% 7N甲醇-氨进行洗

脱,在真空中将适当的级分浓缩后,获得棕色泡沫。通过使用SCX柱的离子交换层析法进行进一步纯化,用7M甲醇-氨进行洗脱,将所得产物在硅胶上进行真空浓缩。进一步利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-4%CH₃OH进行洗脱,获得作为棕色泡沫的标题化合物(135 mg, 69%);¹HNMR:2.11 (6H,s), 2.35 (3H,s), 3.04 (1H, p), 3.44 (2H,t), 3.89 (3H,s), 3.92 (2H,s), 3.9-3.97 (2H,m), 6.28 (1H,s), 7.12 (1H,dd), 7.2-7.26 (1H,m), 7.28 (1H,s), 7.48 (1H,d), 7.55 (1H,s), 8.00 (1H,s), 8.15 (1H,s), 8.43 (1H,d); m/z :ES⁺MH⁺458.31。

[0911] 中间体115:N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0912] 将N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺(中间体26,113mg,0.65mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-甲基-4-(1-甲基吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺(中间体79,250mg,0.61mmol)和DIPEA(0.374mL,2.15mmol)在2,2,2-三氟乙醇(5mL)中的悬浮液中。将该混合物在微波中于140℃下加热1小时。通过使用SCX柱的离子交换层析法对冷却的混合物进行纯化,用7M 甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并,在硅胶上进行真空浓缩。进一步利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-4%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为橙色泡沫的标题化合物(213 mg,71%);¹HNMR:2.13 (6H,s), 2.37 (3H,s), 3.09-3.16 (1H,m), 3.72 (2H,dd), 3.89 (3H,s), 3.93 (3H,s), 4-4.08 (2H,m), 6.27 (1H,s), 7.04 (1H,t), 7.20-7.26 (1H,m), 7.49 (1H,d), 7.90 (1H,s), 8.03 (1H,s), 8.23 (1H,s), 8.35 (1H,d), 8.46 (1H,s); m/z:ES⁺MH⁺488.63。

[0913] 中间体116:4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0914] 将N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体117,160mg,0.34mmol)、铁(113mg,2.03mmol)和NH₄Cl(13.56mg,0.25mmol)在乙醇(5mL)和水(1.67mL)中的混合物加热回流2小时。通过使用SCX柱的离子交换层析法对冷却的混合物进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1:17M甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并,真空浓缩。利用FCC进行进一步纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为棕色胶的标题化合物(120mg,80%); m/z:ES⁺MH⁺444.61。

[0915] 中间体117:N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0916] 将N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐(中间体26,79mg,0.46mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体129(可通过中间体87中描述的方法制备),150mg,0.38mmol)和DIPEA(0.264mL,1.53mmol)在2,2,2-三氟乙醇(3mL)中的悬浮液中。将该混合物在微波中于140℃下加热1小时。然后利用使用SCX柱的(50g)的离子交换层析法将该混合物直接纯化,用在CH₂Cl₂中的1:17M甲醇-氨进行洗脱。对适当的级分进行真空浓缩,获得砖红色固体。将此固体悬浮于CH₃OH中,通过过滤收集该固体,用CH₃OH(10mL)清洗,在真空下干燥,获得作为红色固体的标题化合物(160mg,89%); m/z:ES⁺MH⁺474.61。

[0917] 中间体118:N-[5-氯-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[0918] 将5-氯-N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体119,347mg,0.70mmol)、铁(235mg,4.22mmol)和NH₄Cl

(26.3mg, 0.49mmol) 在乙醇 (9mL) 和水 (3mL) 中的混合物加热回流1小时。然后通过使用SCX柱的离子交换层析法对该混合物进行纯化,用7M的甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并,在硅胶上进行真空浓缩。进一步利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5% 7M甲醇-氨进行洗脱,获得作为棕褐色固体的标题化合物 (323mg, 99%); ¹HNMR: 2.12 (6H, s), 3.06 (1H, p), 3.48 (2H, t), 3.68 (3H, s), 3.92-4.02 (4H, m), 6.28 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.04 (1H, dd), 7.12-7.19 (1H, m), 7.44 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.46 (1H, s), 11.77 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 464.21。

[0919] 中间体119: 5-氯-N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0920] 将N,N-二甲氨基氮杂环丁烷-3-胺 (中间体26, 144mg, 0.83mmol) 添加到5-氯-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体76, 312mg, 0.75mmol) 和DIPEA (0.460mL, 2.64mmol) 在2,2,2-三氟乙醇 (5mL) 中的悬浮液中。将该混合物在微波中于140℃下加热1小时。通过使用SCX柱的离子交换层析法对冷却的混合物进行纯化,用7M的甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并,在硅胶上进行真空浓缩。进一步利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-4% 7N甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚研磨后获得作为橙色固体的标题化合物 (347mg, 93%); ¹HNMR: 2.14 (6H, s), 3.09-3.18 (1H, m), 3.76 (2H, dd), 3.89 (3H, s), 4.01-4.11 (2H, m), 6.28 (1H, s), 6.98 (1H, t), 7.13-7.20 (1H, m), 7.46 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.49 (1H, s), 11.84 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 494.16。

[0921] 中间体120: 2-({5-氨基-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基苯基}氨基)-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈

[0922] 将N-(5-氯-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺 (中间体18, 250mg, 0.52mmol)、氰基锌 (36.8mg, 0.31mmol)、锌粉 (3.41mg, 0.05mmol) 和2-(二环己基膦)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯 ('XPhos' 49.8mg, 0.10mmol) 的混合物在DMA (2mL) 中搅拌,用N₂吹洗0.25小时。然后添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (47.8mg, 0.05mmol),将该混合物于95℃下加热2小时。然后使冷却的混合物吸附到SCX柱上,用CH₃OH清洗,用7M甲醇-氨溶液进行洗脱。将适当的级分合并,真空浓缩。将所得残留物悬浮于CH₃OH中,然后将该混合物过滤。将所收集的固体在过滤器上干燥,获得作为棕褐色粉末的标题化合物 (160mg, 65%); ¹HNMR: (100 °C) 1.78-1.92 (1H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.95-3.02 (1H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.16-3.27 (2H, m), 3.68 (3H, s), 6.74 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.13 (1H, td), 7.33-7.43 (1H, m), 8.37 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.77 (1H, dt), 8.84 (1H, s), 8.91 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 470.60。

[0923] 中间体121: 2-([5-氨基-4-(2-二甲氨基乙基-甲氨基)-2-甲氧基苯基]氨基)-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈

[0924] 将N⁴-(5-氯-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺 (中间体33, 120mg, 0.26mmol)、二氰基锌 (18.11mg, 0.15mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦 (24.50mg, 0.05mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (23.5mg, 0.03mmol) 和锌粉 (1.681mg, 0.03mmol) 悬浮于脱气的DMA (1.1mL) 中,密封入微波管中。然后将该混合物在微波中加热到95℃并维持1小时。然后将冷却的混

合物用 EtOAc (50mL) 稀释,用饱和NaHCO₃ (20mL)、水 (20mL) 和饱和盐水 (10mL) 清洗。然后将有机溶液进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-20%CH₃OH进行洗脱,获得作为黄色胶的标题化合物 (36mg, 31%); ¹HNMR: (CDCl₃) 2.41 (6H, s), 2.60 (2H, s), 2.72 (3H, s), 3.07 (2H, t), 3.86 (3H, s), 6.72 (1H, s), 7.02 (1H, t), 7.41-7.53 (1H, m), 7.80 (2H, d), 8.60 (2H, d), 8.70 (1H, d), 9.09 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺458.30。

[0925] 中间体122: 2-[[5-氨基-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-苯基]氨基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-5-甲腈

[0926] 在N₂中将N-(5-氯-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)-4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中间体24, 297mg, 0.64mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (14.62mg, 0.02mmol)、2-(二环己基膦)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯('XPhos', 30.5mg, 0.06mmol)和二氰基锌(45.0mg, 0.38mmol)置于微波管中。然后将聚(甲基氢硅氧烷) (12mg, 0.06mmol) 添加到脱气的DMA (1.92mL) 中。然后将所得混合物在微波中于 120℃ 下加热2小时。将该粗混合物加载到SCX柱上。用水、接着用CH₃OH/CH₂Cl₂冲洗柱。用在 CH₂Cl₂ 中的7M甲醇-氨从SCX柱中洗脱出期望产物,将纯的级分合并,真空浓缩。将残留物溶解于CH₃OH/CH₂Cl₂,在重力作用下使其通过同温层SPE柱PL-ThiolmP SPE (从Polymer Laboratories购得)。将所得溶液进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%CH₃OH进行洗脱,在用乙醚研磨后获得作为棕色固体的标题化合物 (139mg, 48%); ¹HNMR: (100 °C) 2.18 (6H, s), 3.17 (1H, t), 3.60 (2H, t), 3.69 (3H, s), 3.87 (2H, br s), 4.00 (2H, t), 6.32 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.34-7.46 (1H, m), 8.34 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.72 (1H, br s), 8.76 (1H, d), 8.90 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺456.23。

[0927] 中间体123: 4-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0928] 将N-[4-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-胺(中间体124, 256mg, 0.51mmol)、铁粉(172 mg, 3.07mmol)和NH₄Cl (19.19mg, 0.36mmol)的混合物在乙醇 (3mL) 和水 (1mL) 中加热回流18小时。然后通过使用SCX柱的离子交换层析法对该粗混合物进行纯化。用7M的甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物,真空浓缩。进一步利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为黄色泡沫的标题化合物 (198mg, 82%); ¹HNMR (CDCl₃) 1.78 (1H, td), 2.07-2.13 (1H, m), 2.15 (1H, dd), 2.29 (3H, s), 2.47 (1H, dd), 2.57-2.65 (2H, m), 2.82-2.95 (2H, m), 3.45 (1H, dt), 3.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.07 (1H, ddd), 6.74 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.27-7.35 (2H, m), 7.38 (1H, dd), 7.55 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.45-8.52 (1H, m); m/z: ES⁺MH⁺470.29。

[0929] 中间体124: N-[4-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-胺

[0930] 将DIPEA (0.411mL, 2.36mmol) 添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-胺(中间体129, 425mg, 0.94mmol) 和 (3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡咯(中间体37, 250mg, 1.98mmol) 在2,2,2-三氟乙醇 (4mL) 中的悬浮液中。将该混合物在微波中于140℃下加热1小时。然后通过使用SCX柱的离子交换层析对冷却的混合物进行纯化。用7M甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物,真空浓缩。进一步利用

FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为橙色/红色固体的不纯的标题化合物(396mg,84%)。将此固体溶解于最小量的CH₂Cl₂中,将所得溶液用甲醇研磨。通过过滤收集所得固体,获得作为红色固体的标题化合物(272mg,58%),该产物不经进一步纯化而使用;

[0931] ¹HNMR: 1.86 (1H, dd), 1.94-2.06 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.23 (1H, dd), 2.36-2.45 (2H, m), 2.52-2.58 (1H, m) 被DMSO峰部分遮蔽, 2.91-3.04 (1H, m), 3.18 (1H, t), 3.49 (1H, td), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.40 (1H, t), 6.61 (1H, s), 7.11 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.51 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.27-8.31 (2H, m), 8.34 (1H, d), 8.51 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 500.17。

[0932] 中间体125: N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺

[0933] 将N¹-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-5-硝基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,4-二胺(中间体126, 3.7g, 7.93mmol)、铁(2.66g, 47.58mmol)和NH₄Cl(0.318g, 5.95mmol)在乙醇(120mL)和水(40mL)中的混合物加热回流2.5小时。然后将该混合物冷却,过滤,浓缩。将该固体在5%CH₃OH/CH₂Cl₂(100mL)中研磨15分钟,然后过滤。将滤液合并,浓缩,将反应混合物过滤,用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-2.5%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为棕色胶的标题化合物(2.50g, 72%); ¹HNMR(CDCl₃): 1.90-1.99 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.37-2.42 (2H, m), 2.6-2.7 (3H, s), 2.92-2.98 (2H, m), 3.25 (2H, t), 3.83 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.21 (2H, t), 6.70 (1H, s), 6.79 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.97 (2H, d), 8.30 (1H, d); m/z: ES⁺MH⁺ 437.39。

[0934] 中间体126: N¹-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-5-硝基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,4-二胺

[0935] 将N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体127, 3.0g, 7.81mmol), N,N',N'-三甲基乙烷-1,2-二胺(1.190mL, 9.37mmol)和DIPEA(1.620mL, 9.37mmol)在DMA(45mL)中的混合物于100℃下加热1.5小时。然后将该混合物冷却,使其吸附到SCX柱上,用MeOH清洗,用甲醇-氨洗脱。将含有期望产物的级分进行真空浓缩,将所得残留物溶解于EtOAc。将该溶液用盐水清洗二次,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩,获得作为橙色油的标题化合物(3.70g, 102%); ¹HNMR(CDCl₃): 1.90-1.98 (2H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.51-2.60 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.21-3.30 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.67 (1H, s), 6.88 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.31 (1H, d), 9.00 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 467.63。

[0936] 中间体127: N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

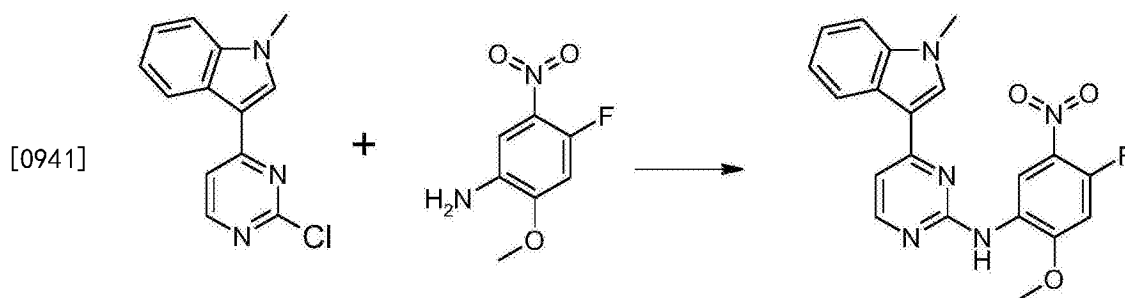
[0937] 在85℃下在N₂气氛中,将3-(2-氯嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶(中间体128, 3.6857g, 15.70mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中间体23, 2.92g, 15.70mmol)和对甲苯磺酸水合物(3.29g, 17.28mmol)在2-戊醇(100mL)中的混合物搅拌1.5小时。然后将混合物进行真空浓缩,将所得残留物溶解于CH₂Cl₂(250mL)。将该溶液用饱和NaHCO₃(2 × 100mL)、水(100mL)和饱和盐水(100mL)清洗。将有机溶液进行真空浓缩,获

得粗产物。利用FCC进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的0-10% CH_3OH 进行洗脱,提供橙色固体。将此产物用 CH_3OH 研磨,获得固体,通过过滤收集该固体,在真空下干燥,获得作为黄色固体的标题化合物(2.26 g, 37%); $^1\text{H NMR}$:1.75-1.86 (2H,m),1.92-2.04 (2H,m),3.09 (2H,t),4.02 (3H,s),4.12 (2H,t),7.13 (1H,d),7.35 (1H,d),8.14 (1H,s),8.25 (1H,s),8.42 (1H,d),9.02 (1H,d); m/z : ES^+MH^+ 385。

[0938] 中间体128:3-(2-氯嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]-吡啶

[0939] 在 N_2 气氛中,将双(二叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(1.284g, 1.81mmol)一次性地添加到3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶(9g,36.27mmol)、2,4-二氯嘧啶(5.40g,36.27mmol)和2M Na_2CO_3 溶液(39.9 mL,79.80mmol)在二甲氧基乙烷(250mL)中的溶液中。将所得混合物在85℃下搅拌4小时。然后冷却到室温。然后对该混合物进行真空浓缩,将残留物溶解于 CH_2Cl_2 (500mL)。将该溶液用水(200mL)然后用饱和盐水(200mL)清洗。对有机溶液进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的0-10% CH_3OH 进行洗脱,获得作为橙色油的标题化合物(7.91g,93%),该油在静置时固化; $^1\text{H NMR}$:1.86 (2H,dt),1.93-2.00 (2H,m),3.11 (2H,t),4.13 (2H,t),7.68 (1H,d),8.18 (1H,s),8.57 (1H,d); m/z : ES^+MH^+ 235。

[0940] 中间体129:N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺



[0942] 将对甲苯磺酸水合物(22.73g,119.5mmol)一次性地添加到3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶(中间体130,24.27g,99.58mmol)和4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中间体23,18.54 g,99.58mmol)在2-戊醇(500mL)中的混合物中。将所得混合物于105℃下搅拌2.5小时。然后冷却到室温。通过过滤收集所得沉淀物,用2-戊醇(50mL)清洗,在真空下干燥,获得一些作为黄色固体的期望产物。将滤液冷却,通过过滤收集所得沉淀物,用2-戊醇(10mL)清洗。将这两批产物合并,用 CH_3CN 进行研磨,获得固体,通过过滤收集该固体,在真空下干燥,获得作为黄色固体的标题化合物(37.4g, 95%); $^1\text{H NMR}$:3.92 (3H,s),4.01 (3H,s),7.13 (1H,dd),7.27-7.36 (1H,m),7.40-7.51 (2H,m),7.5-9 (1H,d),8.26 (1H,t),8.35 (1H,d),8.61 (1H,s),8.85 (1H,d),9.46 (1H,s); m/z : ES^+MH^+ 392。

[0943] 中间体130:3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶

[0944] 将NaH(1.707g,42.68mmol,40%在矿物油中的悬浮液)以小量添加到冷却的(0℃)3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶(中间体131,8.168g,35.57mmol)在THF(250mL)中的混合物中。将所得混合物于0℃下搅0.5h,然后添加 CH_3I (2.67mL,42.68mmol),将该混合物于0℃下再搅拌3小时。通过添加饱和 NaHCO_3 (25mL)而淬灭反应。然后将该混合物用EtOAc(100mL)稀释,将所得溶液用饱和 NaHCO_3 (50mL)、水(50mL)和饱和盐水(50mL)清洗。然后对有机溶液进行真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在 CH_2Cl_2 中的0-20% CH_3OH 进行洗脱,获得作为浅黄色固

体的标题化合物 (8.35g, 96%) ; ^1H NMR: 3.90 (3H, s) , 7.30 (2H, pd) , 7.54-7.60 (1H, m) , 7.82 (1H, d) , 8.38-8.44 (1H, m) , 8.49 (1H, s) , 8.53 (1H, d) ; m/z : ES^+MH^+ 244。

[0945] 中间体130: 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡咯 (可选的合成)

[0946] 将 AlCl_3 (197g, 1.477mol) 分批添加到2,4-二氯-嘧啶 (200g, 1342mmol) 在二甲氧基乙烷 (2L) 中的溶液中, 同时将温度维持在低于 30°C , 将该混合物搅拌10分钟。然后添加1-甲基吡咯 (0.172L, 1.342mol), 将该混合物加热到 80°C 并维持2小时, 然后放置冷却过夜。然后将该混合物倾倒入搅拌的水 (20L) 中然后再搅拌1小时。然后将该混合物过滤, 将所得固体用水 (3L) 清洗。然后对将固体风干16小时, 获得粉红色固体 (315g)。然后此固体在 CH_3CN (6.3L) 中回流下搅拌1.5小时, 在此时添加水 (630mL)。然后使该混合物冷却到室温, 搅拌18小时。然后于 5°C 下将该混合物搅拌0.5小时, 然后通过过滤收集所得固体。然后将该固体用冷10% CH_3CN /水 ($2 \times 1\text{L}$) 清洗, 然后干燥, 获得作为奶油色固体的标题化合物 (220g, 67%)。

[0947] 中间体131: 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡咯

[0948] 在10分钟的时间内于 0°C 下在 N_2 气氛中, 将 CH_3MgBr (3M, 在乙醚中, 22.68mL, 68.03mmol) 逐滴添加到1H-吡咯 (7.97g, 68.03mmol) 在1,2-二氯乙烷 (250mL) 中的搅拌溶液中。将所得溶液搅拌15分钟, 然后一次性地添加2,4-二氯嘧啶 (15.00g, 100.69mmol)。让所得溶液升温至室温, 再搅拌16小时。通过添加 CH_3OH (25mL) 淬灭反应, 然后将该混合物进行真空浓缩, 使其吸附到硅胶上。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0-20%的 CH_3OH 进行洗脱, 获得作为黄色固体的标题化合物 (7.17g, 46%) ; ^1H NMR: 7.20-7.28 (2H, m) , 7.49-7.53 (1H, m) , 7.91 (1H, d) , 8.42 (1H, dd) , 8.50 (1H, d) , 8.53 (1H, d) , 12.06 (1H, s) ; m/z : ES^+MH^+ 230。

[0949] 中间体132: 4-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]-吡咯-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-嘧啶-2-基]苯-1,3-二甲

[0950] 将N-{4-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体133, 400mg, 0.82mmol)、铁 (273mg, 4.89mmol) 和 NH_4Cl (30.5mg, 0.57mmol) 在乙醇 (12mL) 和水 (4mL) 中的混合物加热回流4小时, 然后于室温下搅拌过夜。通过使用SCX柱的离子交换层析法进行部分纯化, 用7M的甲醇-氨进行洗脱, 获得粗产物, 将该粗产物在硅胶上进行真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0-5% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作为棕色胶的不纯产物。进一步利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0-2% 7N甲醇-氨进行洗脱, 提供作为棕色胶的标题化合物 (123mg, 33%) ; m/z : ES^+MH^+ 461.26。

[0951] 中间体133: N-[4-[(3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-b]-吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0952] 将DIPEA (0.583mL, 3.35mmol) 添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (中间体127, 515mg, 1.34mmol) 和 (3aR,6aR)-5-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡咯 (中间体37, 186mg, 1.47mmol) 在2,2,2-三氟乙醇 (5mL) 中的悬浮液中, 将该混合物在微波中于 140°C 下加热1小时。在冷却后, 通过使用SCX柱的离子交换层析法对该混合物进行部分纯化, 用7M甲醇-氨进行洗脱, 然后在硅胶上进行真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0-5% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作

为橙色/红色泡沫的标题化合物(400mg, 61%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.87 (1H, dd), 1.90–1.98 (2H, m), 2.03–2.14 (3H, m), 2.20 (3H, s), 2.28 (1H, dd), 2.45 (2H, ddd), 2.60–2.67 (1H, m), 2.97–3.07 (1H, m), 3.18–3.34 (3H, m), 3.48–3.58 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.20 (2H, t), 4.40 (1H, ddd), 6.43 (1H, s), 6.86 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.92 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 491.15。

[0953] 中间体134: 4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0954] 将N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体135, 198.7mg, 0.42mmol)、铁(139mg, 2.49mmol)和 NH_4Cl (15.6mg, 0.29mmol)在乙醇(15mL)和水(5mL)中的混合物加热回流2.5小时。然后使该混合物冷却到温, 过滤, 真空浓缩。通过使用SCX柱的离子交换层析法进行部分纯化, 用0.7M甲醇-氨进行洗脱, 提供作为黄色胶的粗产物。利用FCC进行进一步纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0–5% 7N甲醇-氨进行洗脱。获得作为棕色泡沫的标题化合物(159mg, 85%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.83–1.97 (3H, m), 2.05–2.17 (3H, m), 2.29 (6H, s), 2.83–2.91 (1H, m), 2.98–3.08 (2H, m), 3.15–3.20 (2H, m), 3.24 (2H, t), 3.69 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.69 (1H, s), 6.78 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.97 (2H, d), 8.29 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 449.65。

[0955] 中间体135: N-[4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0956] 将(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(64mg, 0.56mmol)、N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体127, 267mg, 0.53mmol)和DIPEA (0.186mL, 1.07mmol)悬浮于DMA (2mL)中, 密封入微波管中, 然后在微波反应器中加热到140℃并维持1小时。在冷却到室温后, 利用使用SCX柱的离子交换层析对该混合物进行部分纯化。首先用 CH_3OH 清洗柱, 然后用0.7M甲醇-氨进行洗脱。对澄清部分进行真空浓缩, 获得作为橙色胶的粗产物。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0–5% 7N甲醇-氨进行洗脱。获得作为橙色胶的标题化合物(201mg, 79%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.89–1.98 (3H, m), 2.05–2.12 (2H, m), 2.16–2.23 (1H, m), 2.30 (6H, s), 2.78–2.87 (1H, m), 3.14–3.37 (5H, m), 3.54 (1H, td), 3.96 (3H, s), 4.20 (2H, t), 6.34 (1H, s), 6.85 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.95 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 479.60。

[0957] 中间体136: 4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N'-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0958] 将[1,1-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钨(16.7mg, 0.03mmol)添加到1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶(139mg, 0.62mmol)、4-溴-6-甲氧基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体137, 215mg, 0.52mmol)和 K_3PO_4 (220mg, 1.04mmol)在1,4-二氧六环(6mL)和水(1.5mL, 在使用前脱气20分钟)的溶液中。然后将该混合物于100℃下加热1小时, 然后进行真空浓缩。将所得残留物溶解于 EtOAc , 将该溶液用水清洗三次, 然后用盐水。然后将该溶液干燥(MgSO_4), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0–10% 甲醇-氨进行洗脱, 在用乙醚研磨后获得作为棕褐色固体的标题化合物(160mg, 72%); $^1\text{H NMR}$: 1.79–1.87 (2H, m), 1.96–2.03 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.34–2.40 (2H, m), 2.58 (2H, t), 2.98–3.02 (2H, m), 3.15 (2H, t),

3.75 (3H, s), 4.12 (2H, t), 4.32 (2H, br s), 5.67–5.71 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.32 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 432.72。

[0959] 中间体137: 4-溴-6-甲氧基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0960] 将N-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体138, 944mg, 2.12mmol)、铁(710mg, 12.7mmol)和 NH_4Cl (85mg, 1.59mmol)在乙醇(40mL)和水(13mL)中加热回流1.5小时。然后将该混合物冷却, 过滤。将残留物在 CH_2Cl_2 (30mL)中的10% CH_3OH 中研磨15分钟, 然后过滤。将残留物再次用在 CH_2Cl_2 (30mL)中的10% CH_3OH 进行研磨, 过滤。将合并的滤液用盐水清洗, 干燥($MgSO_4$), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0–5% CH_3OH 进行洗脱, 在用乙醚研磨后获得作为棕色固体的标题化合物(814mg, 92%); 1H NMR: 1.80–1.87 (2H, m), 1.96–2.03 (2H, m), 3.13 (2H, t), 3.77 (3H, s), 4.12 (2H, t), 4.82 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.05 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.34 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 415/417。

[0961] 中间体138: N-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0962] 将3-(2-氯嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶(中间体128, 0.893g, 3.80 mmol)、对甲苯磺酸一水合物(1.034g, 5.43mmol)和4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中间体4, 0.895g, 3.62mmol)在2-戊醇(35mL)的溶液在 N_2 气氛中加热回流16小时。然后使该混合物冷却, 真空浓缩。将所得残留物在 CH_3CN 中研磨, 直到形成黄色沉淀物。通过过滤收集该固体, 用乙醚清洗。然后将该固体溶解于 CH_2Cl_2 的10% CH_3OH 中, 将所得溶液用饱和 $NaHCO_3$ 溶液然后用水清洗2次。然后将该溶液干燥($MgSO_4$), 真空浓缩。将所得残留物用 CH_3CN 进行研磨, 通过过滤收集所得固体, 用乙醚清洗, 然后进行风干, 获得作为黄色固体的标题化合物(0.946g, 59%); 1H NMR: 1.80–1.87 (2H, m), 1.96–2.03 (2H, m), 3.11 (2H, t), 4.04 (3H, s), 4.13 (2H, t), 7.17 (1H, d), 7.50 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.45 (1H, d), 9.10 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 445/447。

[0963] 中间体139: 4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0964] 将N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体140, 130mg, 0.28mmol)、铁(94mg, 1.68mmol)和 NH_4Cl (10.48mg, 0.20mmol)在乙醇(12mL)和水(4mL)中的混合物加热回流2.5小时。使该混合物冷却到室温, 过滤, 真空浓缩。利用离子交换层析进行部分纯化, 使用SCX柱的, 用0.7M甲醇-氨进行洗脱, 提供作为棕色胶的粗产物。利用FCC进行进一步纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0–5% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作为棕色胶的标题化合物(111mg, 91%); 1H NMR ($CDCl_3$): 1.90–1.98 (2H, m), 2.04–2.12 (2H, m), 2.20 (6H, s), 3.08–3.16 (1H, m), 3.23 (2H, t), 3.35 (1H, s), 3.56 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.93 (2H, dd), 4.20 (2H, t), 6.37 (1H, s), 6.76 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.28 (1H, d); m/z : ES^+MH^+ 435.58。

[0965] 中间体140: N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0966] 将N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐(中间体26, 109mg, 0.63mmol)、N-(4-氟-

2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体127, 300mg, 0.60mmol), DIPEA (0.386mL, 2.22mmol) 和DMA (4mL) 密封入微波管中, 在微波反应器中加热到140℃并维持1小时。在冷却到室温后, 通过使用SCX柱的离子交换层析法对混合物进行部分纯化。首先用CH₃OH清洗柱, 然后用0.7M甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物。对澄清级分进行真空浓缩, 获得橙色胶。进一步利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0-5% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色固体的标题化合物(140mg, 50%); ¹HNMR (CDCl₃): 1.90-1.98 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.20 (6H, s), 3.15-3.23 (1H, m), 3.28 (2H, t), 3.69 (2H, dd), 3.96 (3H, s), 4.18 (4H, dt), 6.03 (1H, s), 6.87 (1H, d), 7.35 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.31 (1H, d), 9.02 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 465.61。

[0967] 中间体141: 4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-N'-[4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0968] 将N-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体142, 320mg, 0.65mmol)、铁(219mg, 3.91mmol)和NH₄Cl (26.2mg, 0.49mmol)在乙醇(18mL)和水(6mL)中加热回流4小时。然后将该混合物冷却, 过滤, 真空浓缩。将所得残留物在溶解于CH₂Cl₂ (15mL)的10% CH₃OH中研磨15分钟, 然后将该混合物过滤。将残留物用在CH₂Cl₂ (15mL)中的10% CH₃OH进行再研磨, 然后将该混合物过滤。将合并的滤液用盐水清洗, 干燥(Na₂SO₄), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的2% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作为棕色胶的标题化合物(251mg, 84%), 其在静置时结晶;

[0969] ¹HNMR: 1.64-1.76 (2H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 1.91-2.03 (2H, m), 2.08 (2H, dd), 2.39 (3H, s), 2.63 (2H, t), 3.06 (2H, t), 3.56 (2H, d), 3.72 (3H, s), 3.82 (2H, d), 4.01 (2H, s), 4.10 (2H, t), 6.25 (1H, s), 6.91 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.67 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.23 (1H, d); m/z: ES⁺MH⁺ 461.37。

[0970] 中间体142: N-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0971] 将N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体127, 300mg, 0.78mmol)、8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛烷(中间体47, 118 mg, 0.94mmol)和DIPEA (0.162mL, 0.94mmol)于100℃下在DMA (4mL)中加热1.75小时。然后使混合物吸附到SCX柱上, 然后用CH₃OH清洗SCX柱, 然后用在CH₂Cl₂中的1:17M甲醇-氨进行洗脱。将含有期望产物的级分合并, 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的2.5% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色泡沫的标题化合物(321mg, 84%); ¹HNMR: 1.62-1.74 (2H, m), 1.74-1.85 (2H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.65 (2H, t), 3.03 (2H, t), 3.71 (2H, d), 3.95 (3H, s), 4.04-4.15 (4H, m), 6.27 (1H, s), 7.01 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.54 (1H, s); m/z: ES⁺MH⁺ 491.6。

[0972] 中间体143: 4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N'-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

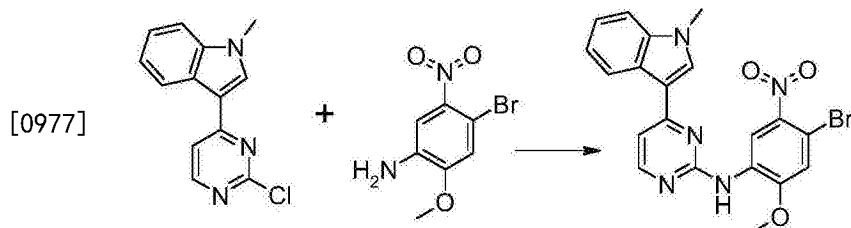
[0973] 将1,1-双(二叔丁基膦)二茂铁二氯化钨(16.74mg, 0.03mmol)添加到1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶(139mg, 0.62mmol)、4-溴-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺(中间体144, 220mg, 0.52

mmol)、和 K_3PO_4 (220mg, 1.04mmol) 在1,4-二氧六环(6mL) 和水(1.5mL, 在使用前脱气20 分钟) 的溶液中。将该混合物于100℃下加热1小时, 然后进行真空浓缩。将所得残留物溶解于EtOAc。将该溶液用水、盐水清洗($\times 3$), 然后干燥($MgSO_4$), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0-10% 甲醇-氨进行洗脱, 在用乙醚研磨后获得作为棕褐色固体的标题化合物(191mg, 84%); 1H NMR: 2.31 (3H, s), 2.37-2.43 (2H, m), 2.61 (2H, t), 3.01-3.04 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.37 (2H, br s), 5.70-5.73 (1H, m), 6.63 (1H, s), 7.18-7.22 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.54 (1H, d), 7.63 (1 H, s), 7.81 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.46 (1H, d); m/z: ES^+MH^+ 441.57。

[0974] 中间体144: 4-溴-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基]-苯-1,3-二胺

[0975] 将N-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺(中间体145, 1.074 g, 2.36mmol)、铁(0.792g, 14.19mmol) 和 NH_4Cl (95mg, 1.77mmol) 在乙醇(39mL) 和水(13mL) 中加热回流1.5小时。然后将该混合物冷却, 真空浓缩。将所得残留物在溶解于 CH_2Cl_2 (30mL) 的10% CH_3OH 中研磨15分钟, 然后将该混合物过滤。将残留物再次用在 CH_2Cl_2 (30 mL) 中的10% CH_3OH 进行研磨, 然后将该混合物过滤。将合并的滤液用盐水清洗, 干燥($MgSO_4$), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用 CH_2Cl_2 进行洗脱, 获得作为奶油色泡沫标题化合物(0.937 g, 93%); 1H NMR: 3.79 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.18-7.30 (3H, m), 7.54 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.43 (1H, d); m/z: ES^+MH^+ 424/426。

[0976] 中间体145: N-(4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺



[0978] 将3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吡啶(中间体130, 0.829g, 3.40mmol)、对甲苯磺酸一水合物(0.924g, 4.86mmol) 和4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中间体4, 0.8g, 3.24mmol) 的溶液在2-戊醇(32mL) 中在氮气气氛中加热回流18小时。然后让该混合物冷却, 然后进行真空浓缩。将所得残留物用 CH_3CN 进行研磨, 直到形成黄色沉淀物。通过过滤收集此固体, 用乙醚清洗。将该固体悬浮于在 CH_2Cl_2 中的10% CH_3OH 中, 用饱和 $NaHCO_3$ 溶液($2\times$) 接着用水清洗。然后将有机溶液进行真空浓缩, 将所得残留物在 CH_3CN /水中研磨。然后将该混合物过滤, 将收集的固体用 CH_3CN 接着用乙醚清洗, 然后进行风干, 获得作为黄色固体的标题化合物(1.082 g, 74%); 1H NMR: 3.90 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.15-7.21 (1H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.56 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.40-8.45 (2H, m), 9.20 (1H, s); m/z: ES^+MH^+ 454/456。

[0979] 中间体146: 4-甲氧基-6-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-N'-[4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 苯-1,3-二胺

[0980] 将N-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺(中间体147, 200mg, 0.40mmol)、铁(134mg, 2.40mmol) 和 NH_4Cl (16mg, 0.30mmol)、乙醇(18mL) 和水(6mL) 的混合物加热回流1小时, 然后使该混合物冷却。

然后将该混合物过滤,真空浓缩。将所得残留物在溶解于CH₂Cl₂ (15mL) 的10%CH₃OH中研磨15分钟,然后将该混合物过滤。将残留物再次用在CH₂Cl₂ (15mL) 中的10%CH₃OH研磨,然后将混合物过滤。将合并的滤液用盐水清洗,干燥(Na₂SO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的2%7N甲醇-氨进行洗脱,获得作为暗绿色泡沫的标题化合物(144mg,77%);

[0981] ¹HNMR:1.66-1.80 (2H,m),2.06-2.16 (2H,m),2.42 (3H,s),2.66 (2H,t),3.59 (2H,d),3.75 (3H,s),3.83-3.91 (5H,m),4.01 (2H,s),6.30 (1H,s),7.09 (1H,d),7.16 (1H,t),7.21-7.28 (1H,m),7.31 (1H,s),7.51 (1H,d),7.70 (1H,s),8.23 (1H,d),8.26 (1H,s),8.43 (1H,d);m/z:ES⁺MH⁺ 470.7。

[0982] 中间体147:N-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0983] 将N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体129,300 mg,0.76mmol)、8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛烷(中间体47,115mg,0.92mmol)、DIPEA (0.158mL,0.92mmol) 和DMA (4mL) 的混合物于100℃下加热1小时。然后将该混合物使其吸附到SCX柱上,用CH₃OH清洗SCX柱。然后用在CH₂Cl₂中的1:1甲醇-氨进行洗脱,将含有期望产物的级分合并,真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1.5%CH₃OH进行洗脱,获得作为橙色固体的标题化合物(209mg,55%);¹HNMR:1.71 (2H,dt),2.00-2.10 (2H,m),2.40 (3H,s),2.67 (2H,t),3.74 (2H,d),3.88 (3H,s),3.96 (3H,s),4.11 (2H,d),6.31 (1H,s),7.12 (1H,t),7.20 (1H,d),7.25 (1H,dd),7.52 (1H,d),8.02 (1H,s),8.28-8.34 (2H,m),8.36 (1H,d),8.63 (1H,s);m/z:ES⁺MH⁺500.6。

[0984] 中间体148:4-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺

[0985] 将N-[4-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体149,230mg,0.47mmol)、铁(158mg,2.83mmol)、NH₄Cl (17.7mg,0.33 mmol)、乙醇(9mL)和水(3mL)的混合物加热回流50分钟。判断反应不完全,因此进一步添加铁(158mg,2.83mmol)和NH₄Cl (17.7mg,0.33mmol),将该混合物再加热回流0.5h。在冷却后,将该混合物过滤,真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1.5-7%7M甲醇-氨进行洗脱,获得作为灰色泡沫的标题化合物(187mg,87%);¹HNMR:1.78 (1H,m),2.06 (1H,m),2.20 (6H,s),2.86 (1H,d),2.90-3.01 (2H,m),3.12 (1H,m),3.15-3.23 (1H,m),3.76 (3H,s),3.88 (3H,s),4.27 (2H,s),6.72 (1H,s),7.14 (1H,d),7.15-7.21 (1H,m),7.22-7.34 (1H,m),7.50 (1H,s),7.52 (1H,d),7.74 (1H,s),8.26 (1H,s),8.28 (1H,s),8.43 (1H,d);m/z:ES⁺MH⁺ 458.75。

[0986] 中间体149:N-{4-[(3S)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[0987] 将N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体129,295 mg,0.75mmol)、((3S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(103mg,0.90mmol)和DIPEA (0.196mL,1.13mmol) 溶解在DMA (3mL) 中,密封入微波管中。在微波反应器中将该混合物加热到100℃并维持45分钟,然后冷却到室温,用CH₃OH稀释,使其吸附到SCX柱上。用CH₃OH清洗柱,然后用在CH₂Cl₂中的1:1甲醇-氨进行洗脱。将含有期望产物的级分合并,真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的2-7%甲醇-氨进行洗脱,获得作为红色固体的标题化合物

(235mg, 64%); $^1\text{H NMR}$: 1.83 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.22 (6H, s), 2.72–2.86 (1H, m), 3.17 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.19 (1H, d), 7.21–7.31 (1H, m), 7.52 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.23–8.33 (2H, m), 8.36 (1H, d), 8.58 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 488.35。

[0988] 中间体150: 4-甲氧基-6-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-N'-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

[0989] 将N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体151, 285mg, 0.56mmol)、铁(188mg, 3.36mmol)、 NH_4Cl (21mg, 0.39mmol)乙醇(10.5mL)和水(3.5mL)的混合物加热回流1.5小时。判断反应不完全, 因此进一步添加 NH_4Cl (21mg, 0.39mmol)和铁(188mg, 3.36mmol), 将该混合物再加热回流1.5小时。在冷却后, 将混合物过滤, 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的2–10% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色胶的标题化合物(183mg, 69%), 该产物不经进一步纯化而使用;

[0990] $^1\text{H NMR}$: 2.30 (3H, s), 2.36–2.45 (2H, m), 2.60 (2H, t), 2.98–3.06 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.73 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.09 (1H, m), 7.26 (1H, d), 7.38–7.49 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.80 (2H, m); m/z : ES^+MH^+ 427。

[0991] 中间体151: N-[2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0992] 在 N_2 气氛中, 将3-(2-氯嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(中间体152, 256mg, 1.00mmol)、对甲苯磺酸一水合物(271mg, 1.43mmol)和2-甲氧基-4-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-5-硝基苯胺(中间体3, 250mg, 0.95mmol)和2-戊醇(12mL)的溶液加热回流4h。然后将该混合物进行真空浓缩, 将残留物溶解于 CH_3OH 。通过使用SCX柱的离子交换层析法将该溶液纯化, 用7M的甲醇-氨进行洗脱。将含有期望产物级分进行真空浓缩, 获得残留物, 将该残留物溶解于热DMF(10mL)。将该溶液过滤, 真空浓缩, 提供胶, 用 CH_3CN (10mL)研磨, 获得作为黄色粉末的标题化合物(285mg, 66%); $^1\text{H NMR}$: 2.36 (5H, s), 2.67 (2H, s), 3.07 (2H, s), 4.02 (3H, s), 5.66 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.41 (1H, m), 7.45 (1H, m), 8.45 (2H, t), 8.59 (1H, d), 8.83 (2H, t), 8.90 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 456。

[0993] 中间体152: 3-(2-氯嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶

[0994] 于25℃下将 K_2CO_3 (5.18g, 37.50mmol)添加到1-氨基吡啶ium碘(4.50g, 20.25mmol)和(E)-2-氯-4-(2-乙氧基乙烯基)嘧啶(中间体153, 2.77g, 15mmol)溶解于DMF(20mL)。将所得暗蓝色悬浮液在25℃下搅拌15h(变成深红色), 然后加热到110℃维持2小时。在冷却后, 将该混合物添加到水(100mL)中, 通过过滤收集所得棕色固体, 用水清洗, 通过抽吸进行干燥。将滤液用EtOAc(2×100mL)萃取, 将混合的有机溶液用水(100mL×4)和饱和盐水(50mL)清洗。然后将该溶液干燥(MgSO_4), 真空浓缩。将所得残留物与以前收集的棕色固体合并, 溶解于THF(100mL)。将该溶液经过30g硅胶层进行过滤。将洗脱液浓缩, 将所得残留物用-70℃的 CH_3OH 清洗, 获得作为米黄色结晶固体的标题化合物(1.274g, 37%); $^1\text{H NMR}$: 7.19 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.95 (1H, d), 8.49 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.85–8.91 (1H, m), 8.92 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 231。

[0995] 中间体153: 4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-6-甲氧基-N-(4-吡唑并[1,5-a]

吡啶-3-基嘧啶-2-基) 苯-1,3-二胺

[0996] 将N-[4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体154,440mg,0.93mmol)、铁(311mg,5.56mmol)、NH₄Cl(37.2 mg,0.70mmol)、乙醇(15mL)和水(5mL)的混合物加热回流1.5小时。在冷却后,将该混合物进行真空浓缩。将所得残留物在CH₂Cl₂(20mL)中的10%CH₃OH研磨15分钟,然后过滤。将残留物再次用在CH₂Cl₂(10mL)中的10%CH₃OH进行研磨,然后过滤。将合并的滤液用盐水清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-10%甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚研磨后获得作为黄色固体的标题化合物(339mg, 82%);¹HNMR:1.73-1.83(1H,m),2.00-2.10(1H,m),2.20(6H,s),2.81-2.90(1H,m),2.92-3.00(2H,m),3.11-3.16(1H,m),3.17-3.24(1H,m),3.73(3H,s),4.28(2H,brs),6.71(1H,s),7.07(1H,td),7.20(1H,d),7.27(1H,s),7.37-7.42(1H,m),7.97(1H,s),8.30(1H,d),8.53(1H,d),8.76(1H,s),8.79(1H,d);m/z:ES⁺MH⁺445.33。

[0997] 中间体154:N-[4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[0998] 将(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.166mL,1.31mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体155,415mg,1.09mmol)和DIPEA(0.227mL,1.31mmol)在DMA(3.2mL)中的悬浮液中,将该混合物在85℃下加热1小时。通过使用SCX柱的离子交换层析法进行部分纯化,用7M甲醇-氨进行洗脱。将澄清级分合并,浓缩。进一步利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-7%CH₃OH进行洗脱,获得作为橙色固体的标题化合物(443mg, 86%);¹HNMR:1.77-1.88(1H,m),2.13-2.20(1H,m),2.23(6H,s),2.75-2.84(1H,m),3.14-3.26(3H,m),3.43-3.51(1H,m),3.96(3H,s),6.58(1H,s),7.08(1H,td),7.27(1H,d),7.34-7.39(1H,m),8.24(1H,s),8.35(1H,d),8.40(1H,s),8.49(1H,d),8.78(1H,s),8.80(1H,d);m/z:ES⁺MH⁺475.31。

[0999] 中间体155:N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[1000] 将3-(2-氯嘧啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(中间体152,1.476g,6.40mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中间体23,1.310g,7.04mmol)、对甲苯磺酸一水合物(1.339g,7.04mmol)和2-戊醇(45mL)的混合物于125℃下加热22小时。在冷却后,将该混合物过滤。将该固体用CH₃OH、乙醚清洗,然后在过滤器上干燥,获得棕色固体。将该固体溶解于CH₂Cl₂,将该溶液用饱和NaHCO₃(×3)、水和盐水清洗,然后干燥(MgSO₄),真空浓缩。将所得残留物在沸腾的CH₃CN中研磨,然后冷却。通过过滤收集所得固体,风干,获得作为棕色固体的标题化合物(1.29g, 53%);¹HNMR:4.03(3H,s),7.11(1H,td),7.37(1H,d),7.41(1H,d),7.43-7.48(1H,m),8.45(1H,d),8.51(1H,s),8.58(1H,d),8.82-8.84(2H,m),9.00(1H,d);m/z:ES⁺MH⁺381.54。

[1001] 中间体156:4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-甲氧基-N-(4-吡啶并[1,5-a]-吡啶-3-基嘧啶-2-基) 苯-1,3-二胺

[1002] 将N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体157,355mg,0.77mmol)、铁(258mg,4.63mmol)、NH₄Cl(30.9mg,0.58mmol)、乙醇(12.6mL)和水(4.2mL)的混合物加热回流1.5小时。在冷却后,将

该混合物进行真空浓缩。将所得残留物在溶解于CH₂Cl₂ (20mL) 的10%CH₃OH中研磨15分钟,然后将该混合物过滤。将残留物再次用在CH₂Cl₂ (20mL) 中的10%CH₃OH进行研磨,然后过滤。将合并的滤液用盐水清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-10%甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚研磨后获得作为棕色固体的标题化合物(249mg, 75%);¹HNMR:2.12(6H,s),3.02-3.09(1H,m),3.47(2H,t),3.71(3H,s),3.98(2H,t),4.04(2H,brs),6.28(1H,s),7.05(1H,td),7.09(1H,s),7.16(1H,d),7.36-7.41(1H,m),7.93(1H,s),8.27(1H,d),8.48(1H,d),8.74(1H,s),8.77(1H,d);m/z:ES⁺MH⁺431.35。

[1003] 中间体157:N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[1004] N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐(中间体26,227mg,1.31mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]-吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体155,415mg,1.09 mmol)和DIPEA(0.755mL,4.36mmol)在DMA(3.2mL)中的悬浮液中,将该混合物于85℃下加热1小时。通过使用SCX柱的离子交换层析法对该混合物进行部分纯化,用7M甲醇-氨进行洗脱。将澄清级分合并,真空浓缩。进一步利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-7%CH₃OH进行洗脱,获得作为橙色固体的标题化合物(360mg, 72%);¹HNMR:2.15(6H,s),3.12-3.19(1H,m),3.74-3.78(2H,m),3.95(3H,s),4.04-4.09(2H,m),6.29(1H,s),7.08(1H,td),7.28(1H,d),7.36-7.41(1H,m),8.26(1H,s),8.35(1H,d),8.45-8.49(2H,m),8.78(1H,s),8.80(1H,d);m/z:ES⁺MH⁺461.33。

[1005] 中间体158:N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,2,4-三胺

[1006] 将N¹-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-5-硝基-N-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,4-二胺(中间体159,440mg,0.95mmol)、铁(319mg,5.71mmol)、NH₄Cl(38.2 mg,0.71mmol)、乙醇(15mL)和水(5mL)的混合物加热回流1.5小时。在冷却后,将该混合物进行真空浓缩。将所得残留物在溶解于CH₂Cl₂ (20mL) 的10%CH₃OH中研磨15分钟,然后将该混合物过滤。将残留物再次用在CH₂Cl₂中的10%CH₃OH(20mL) 研磨,然后过滤。将合并的滤液用盐水清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-10%甲醇-氨进行洗脱,在用乙醚研磨后获得作为棕色胶的标题化合物(321mg,78 %);¹HNMR:2.18(6H,s),2.37(2H,t),2.65(3H,s),2.91(2H,t),3.72(3H,s),4.57(2H,brs),6.77(1H,s),7.07(1H,td),7.22(1H,d),7.29(1H,s),7.37-7.42(1H,m),7.97(1H,s),8.31(1H,d),8.52(1H,d),8.76(1H,s),8.77-8.80(1H,m);m/z:ES⁺MH⁺433.36。

[1007] 中间体159:N¹-(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-5-硝基-N-(4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,4-二胺

[1008] 将N¹,N¹,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺(138mg,1.35mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体155,428mg,1.13mmol)和DIPEA(0.234 mL,1.35mmol)在DMA(3.3mL)中的悬浮液中,将该混合物于85℃下加热1.5小时。利用使用SCX柱离子交换层析法实施部分纯化,用7M甲醇-氨进行洗脱。将澄清级分合并,真空浓缩。进一步利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-10%CH₃OH进行洗脱,获得作为橙色油的标题化合物(444mg, 85%);¹HNMR:2.18(6H,s),2.50-2.53(2H,m),2.87(3H,s),3.26-3.30(2H,m),3.95(3H,s),6.86(1H,s),7.09(1H,td),7.30(1H,d),7.35-7.40(1H,

m), 8.27 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.47–8.51 (2 H, m), 8.79 (1H, s), 8.79–8.82 (1H, m); m/z: ES⁺ MH⁺ 463.33。

[1009] 中间体160: 4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-六氢吡咯并[3, 4-b]-吡咯-1-基]-6-甲氧基-N-(4-吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 苯-1, 3-二胺

[1010] 将N-[4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-六氢吡咯并[3, 4-b]吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体161, 190mg, 0.39mmol)、铁(131mg, 2.34mmol)、NH₄Cl(14.62mg, 0.27mmol)、乙醇(6mL)和水(2mL)的混合物加热回流4h, 然后于室温下搅拌过夜。通过使用SCX柱的离子交换层析法实施部分纯化, 用7N甲醇-氨进行洗脱。适当的级分然后在硅胶上进行真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用于CH₂Cl₂的0–5% 7N甲醇-氨溶解进行洗脱, 获得不纯的产物。将含有期望产物的级分合并, 利用FCC进一步纯化, 用在CH₂Cl₂中的0–2.5% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得标题化合物(100mg, 56%); m/z: ES⁺ MH⁺ 457.21。

[1011] 中间体161: N-[4-[(3aR, 6aR)-5-甲基-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-六氢吡咯并[3, 4-b]-吡咯-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[1012] 将DIPEA(0.343mL, 1.97mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体155, 300mg, 0.79mmol)和(3aR, 6aR)-5-甲基-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-六氢-1H-吡咯并[3, 4-b]吡咯(中间体37, 109mg, 0.87mmol)在2, 2, 2-三氟乙醇(5mL)中的悬浮液中, 将该混合物在微波中于140℃下加热1小时。冷却后, 通过使用SCX柱的离子交换层析法对该混合物进行部分纯化, 用7M甲醇-氨进行洗脱。然后对适当的级分在硅胶上进行真空浓缩。进一步利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的0–4% 7N甲醇-氨进行洗脱, 获得作为略微不纯的橙色/红色固体的标题化合物(198mg, 52%), 该产物不经进一步纯化而使用;

[1013] ¹HNMR(CDCl₃): 1.89 (1H, dd), 2.06–2.18 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.31 (1H, dd), 2.47 (2H, ddd), 2.6–2.5 (1H, t), 2.99–3.10 (1H, m), 3.26 (1H, t), 3.51–3.60 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.39–4.46 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.93 (1H, td), 7.04 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.43 (1H, ddd), 8.36 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.52 (1H, m), 8.58 (1H, m), 8.98 (1H, s); m/z: ES⁺ MH⁺ 487.15。

[1014] 中间体162: 4-甲氧基-6-(8-甲基-2, 8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-N'-(4-吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-基) 苯-1, 3-二胺

[1015] 将N-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2, 8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺(中间体163, 404mg, 0.83mmol)、铁(278mg, 4.98mmol)、NH₄Cl(33.3mg, 0.62mmol)、乙醇(15mL)和水(5mL)的混合物加热回流1.5小时。在冷却后, 将混合物过滤, 将残留物用1:10CH₃OH-CH₂Cl₂(20mL)清洗。将合并的滤液在硅胶上进行真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的1–10% 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为黄色固体的标题化合物(338mg, 89%); ¹HNMR: 1.72 (2H, dt), 2.11 (2H, dd), 2.42 (3H, s), 2.66 (2H, t), 3.63 (2H, d), 3.72 (3H, s), 3.87 (2H, d), 4.03 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.06 (1H, td), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.35–7.42 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.74 (1H, s), 8.77 (1H, t); m/z: ES⁺ MH⁺ 457.36。

[1016] 中间体163: N-[2-甲氧基-4-(8-甲基-2, 8-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基)-5-硝基苯基]-4-吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基嘧啶-2-胺

[1017] 将8-甲基-2,8-二氮杂螺环[3.4]辛烷(中间体47,133mg,0.88mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺(中间体155,280mg,0.74 mmol)和DIPEA(0.153mL,0.88mmol)在DMA(3mL)中的悬浮液中,将该混合物于100℃下加热1小时。然后通过使用SCX柱的离子交换层析法对该混合物进行部分纯化,用7M甲醇-氨进行洗脱。将澄清级分合并,真空浓缩。进一步利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的1-8%CH₃OH进行洗脱,获得作为橙色干膜的标题化合物(300mg);

[1018] ¹HNMR:1.71(2H,dt),2.05(2H,dd),2.40(3H,s),2.67(2H,t),3.75(2H,d),3.95(3H,s),4.11(2H,d),6.31(1H,s),7.09(1H,td),7.28(1H,d),7.35-7.41(1H,m),8.25(1H,s),8.36(1H,d),8.47(1H,s),8.50(1H,d),8.79(1H,s),8.79-8.82(1H,m);m/z:ES⁺MH⁺487.30。

[1019] 中间体164:4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-N-[4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

[1020] 将水(4mL)添加到N-{4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基}-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(中间体165,286mg,0.60mmol)、铁(202mg,3.62mmol)、NH₄Cl(22.6mg,0.42mmol)和乙醇(24mL)的经搅拌混合物中。将所得混合物于105℃下搅拌3小时,然后经过硅藻土(Celite™)过滤,真空浓缩。利用使用SCX柱的离子交换层析进行部分纯化,用0.35M甲醇-氨进行洗脱,获得作为棕色胶的标题化合物(312mg,116%),该产物不经进一步纯化而使用;

[1021] ¹HNMR:2.13(2H,d),2.32(2H,d),2.80(6H,d),2.87-2.98(2H,m),3.19(2H,d),3.77(3H,s),6.74(1H,s),7.17(4H,ddd),7.46(1H,d),7.56(1H,s),7.77(1H,s),8.28(2H,dd),8.43(1H,d),11.76(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺444。

[1022] 中间体165:N-[4-[(3R)-3-二甲氨基吡咯烷-1-基]-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺

[1023] 将(3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(92mg,0.81mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(中间体68,404mg,0.73mmol)和DIPEA(0.256mL,1.46 mmol)在DMA 3mL中的混合物中。然后将该混合物在微波中于140℃下加热0.5h。利用使用SCX柱(20g)的离子交换层析法实施部分纯化,用0.35M甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并,真空浓缩,获得橙色/棕色胶。将此胶用乙醇(15mL)研磨,获得固体,通过过滤收集所得固体,在真空下干燥,获得作为橙色固体的标题化合物(291mg,84%);¹HNMR:1.82(1H,dt),2.12-2.20(1H,m),2.22(6H,s),2.73-2.83(1H,m),3.12-3.22(2H,m),3.22-3.27(1H,m),3.41-3.51(1H,m),3.97(3H,s),6.58(1H,s),7.07(1H,t),7.18(1H,t),7.26(1H,d),7.45(1H,d),8.00(1H,s),8.28-8.31(2H,m),8.35(1H,d),8.57(1H,s),11.78(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺474.30。

[1024] 中间体166:4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-N-[4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基]-6-甲氧基苯-1,3-二胺

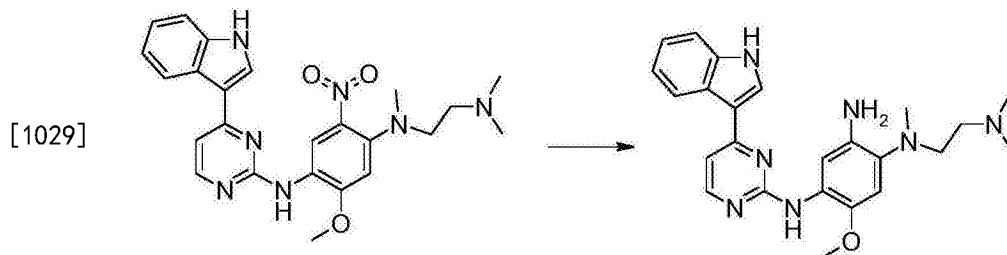
[1025] 将水(4mL)添加到N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(中间体167,240mg,0.52mmol)、铁(175mg,3.13mmol)、NH₄Cl(19.56 mg,0.37mmol)和乙醇(24mL)的混合物中。将所得混合物于105℃下搅拌3小时,然后经过硅藻土(Celite™)进行过滤。将滤液进行真空浓缩,利用使用SCX柱的离子交换层析进

行部分纯化,用0.35M甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并,真空浓缩,获得作为棕色胶的标题化合物(241mg,107%),该产物不经进一步纯化而使用; m/z :ES⁺MH⁺430。

[1026] 中间体167:N-[4-(3-二甲氨基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺

[1027] 将N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐(中间体26,140mg,0.81mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体68,406mg,0.74mmol)和DIPEA(0.514mL,2.94mmol)在DMA(3mL)中的悬浮液中。将该混合物在微波中于140℃下加热0.5h。然后利用使用SCX柱(20g)离子交换层析对该混合物进行部分纯化,用0.35M甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并,真空浓缩,提供橙色/棕色胶。将此胶用乙醇(15mL)研磨,获得固体,通过过滤收集该固体,在真空下干燥,获得作为橙色固体的标题化合物(245mg,72%);¹HNMR:2.15(6H,s),3.17(1H,dd),3.76(2H,dd),3.97(3H,s),4.03-4.10(2H,m),6.29(1H,s),7.08(1H,t),7.14-7.21(1H,m),7.27(1H,d),7.45(1H,d),8.01(1H,s),8.28-8.37(3H,m),8.64(1H,s),11.79(1H,s); m/z :ES⁺MH⁺460.32。

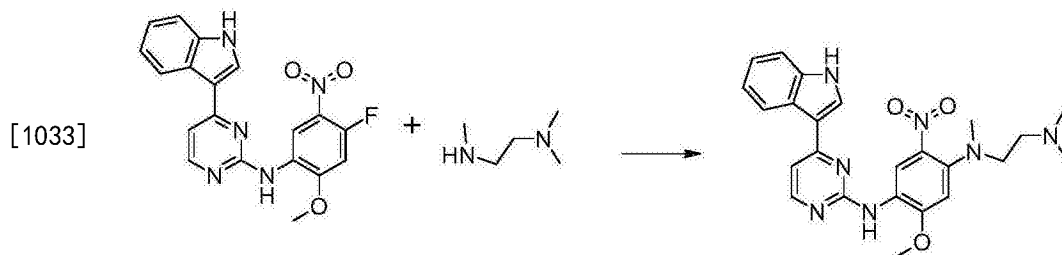
[1028] 中间体168:N¹-(2-二甲氨基乙基)-N⁴-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-甲氧基-N¹-甲基苯-1,2,4-三胺



[1030] 将水(4mL)一次性地添加到N¹-(2-二甲氨基乙基)-N-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-2-甲氧基-N¹-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(中间体169,270mg,0.59mmol)、铁(196mg,3.51mmol)、NH₄Cl(21.9mg,0.41mmol)和乙醇(24mL)的混合物中。将所得混合物于105℃下加热3小时,然后经过硅藻土(CeliteTM)过滤。将滤液进行真空浓缩,然后利用使用SCX柱的离子交换层析进行部分纯化,用0.35M的甲醇-氨进行洗脱。将适当的级分合并,真空浓缩,获得作为棕色固体的标题化合物(244mg,97%),该产物不经进一步纯化而使用;

[1031] ¹HNMR:2.18(6H,s),2.37(2H,s),2.64(3H,s),2.90(2H,s),3.76(3H,s),6.77(1H,s),7.03-7.26(3H,m),7.46(1H,d),7.52(1H,s),7.74(1H,s),8.18-8.35(2H,m),8.42(1H,d),11.72(1H,s); m/z :ES⁺MH⁺432。

[1032] 中间体169:N¹-(2-二甲氨基乙基)-N-[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-2-甲氧基-N¹-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺



[1034] 将N¹,N¹,N²-三甲基乙烷-1,2-二胺(83mg,0.82mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-

硝基苯基)-4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体68,409mg,0.74mmol)、DIPEA(0.259mL,1.48 mmol)和DMA(3mL)的混合物中。将所得混合物在微波中于140℃下加热0.5小时。利用使用SCX柱(20g)的离子交换层析实施部分纯化,用0.35M甲醇-氨进行洗脱。对适当的级分进行真空浓缩,获得橙色/棕色胶。将此胶用乙醇(15mL)研磨,通过过滤收集所得固体,在真空中干燥,获得作为橙色固体的标题化合物(275mg,80%);¹HNMR:2.18(6H,s),2.45-2.55(2H,m),2.87(3H,s),3.25-3.30(2H,m),3.97(3H,s),6.87(1H,s),7.08(1H,t),7.18(1H,t),7.29(1H,d),7.46(1H,d),8.03(1H,s),8.33(3H,dd),8.66(1H,s),11.80(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺462.34。

[1035] 中间体170:N-[2-[[5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-2-(丙-2-烯酰基氨基)苯基]-甲氨基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[1036] 在5分钟内,将丙烯酰氯(0.069mL,0.85mmol)在CH₂Cl₂(2.5mL)中的溶液逐滴添加到在冰/甲醇浴中冷却的N-[2-[[2-氨基-5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]-甲氨基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(中间体171,377mg,0.71mmol)和DIPEA(0.234 mL,1.42mmol)在CH₂Cl₂(8mL)中的溶液中。将该混合物搅拌0.5小时。然后用在CH₂Cl₂中的10%CH₃OH稀释该混合物。将所得溶液用饱和NaHCO₃清洗,干燥(MgSO₄),然后真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-3%CH₃OH进行洗脱,获得作为黄色泡沫的标题化合物(325mg,78%);¹HNMR:1.38(9H,s),2.71(3H,s),2.77(3H,s),3.00(2H,t),3.34(2H,t),3.88(3H,s),3.91(3H,s),5.73-5.78(1H,m),6.27(1H,dd),6.67(1H,dd),6.99(1H,s),7.17(1H,t),7.21-7.27(2H,m),7.53(1H,d),7.87(1H,s),8.26(1H,d),8.33(1H,d),8.62(1H,s),8.99(1H,s),9.10(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺584.73。

[1037] 中间体171:N-[2-[[2-氨基-5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]-甲氨基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[1038] 将N-[2-[[5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-2-硝基苯基]-甲氨基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(中间体172,428mg,0.76mmol)、铁(255mg,4.57mmol)和NH₄Cl(30.6mg,0.57mmol)在乙醇(16mL)和水(5.33mL)中加热回流1.5小时(heating at 100℃),然后将该混合物冷却,真空浓缩。将所得残留物在10%CH₃OH/CH₂Cl₂(30mL)中研磨,过滤。将残留物再次用10%CH₃OH/CH₂Cl₂(30mL)研磨,过滤。将合并的滤液用盐水清洗,干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-5%CH₃OH进行洗脱,获得作为浅棕色泡沫的标题化合物(380mg,94%);¹HNMR:1.41(9H,s),2.64(3H,s),2.80(3H,s),2.95(2H,t),3.34(2H,t),3.77(3H,s),3.89(3H,s),4.40(2H,s),6.78(1H,s),7.14-7.20(2H,m),7.23-7.27(1H,m),7.52(1H,d),7.55(1H,s),7.75(1H,s),8.28(1H,d),8.29(1H,s),8.42(1H,d);m/z:ES⁺MH⁺532.37。

[1039] 中间体172:N-[2-[[5-甲氧基-4-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]-2-硝基苯基]-甲氨基]乙基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[1040] 将N-甲基-N-(2-甲氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体173,300mg,1.59mmol)添加到N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体129,522mg,1.33 mmol)和DIPEA(0.462mL,2.65mmol)在DMA(5mL)中的悬浮液中。将该混合物在微波自中于100℃下加热4h。然后将该混合物用EtOAc稀释,用水、盐水清洗(5×),干燥(MgSO₄),真空浓缩。利用FCC进行纯化,用在CH₂Cl₂中的0-2%CH₃OH进行洗脱,在用乙醚研磨

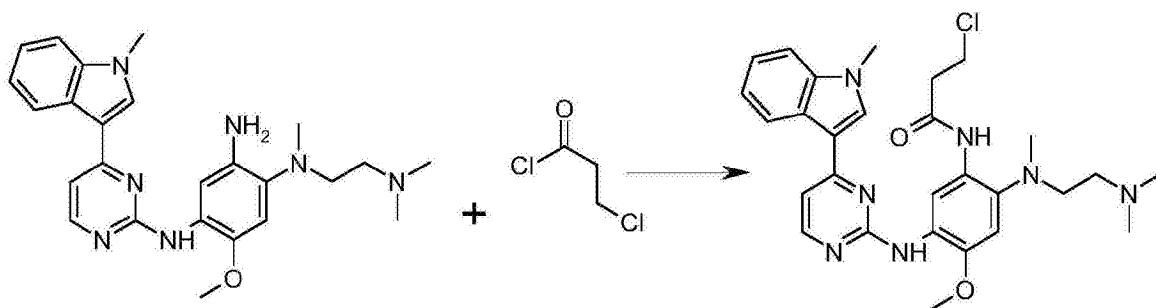
后,获得作为橙色固体的标题化合物(431mg, 58%); ^1H NMR: 1.37 (9H, s), 2.79 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.29–3.36 (2H, m), 3.39–3.44 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.85 (1H, d), 7.14 (1H, t), 7.21–7.28 (2H, m), 7.53 (1H, br d), 8.04 (1H, s), 8.31–8.38 (3H, m), 8.72 (1H, br s); m/z : ES^+MH^+ 562.35。

[1041] 中间体173: N-甲基-N-(2-甲氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯

[1042] 在20小时的时间段内,将二碳酸二叔丁酯(4.95g, 22.69mmol)在 CH_2Cl_2 (240mL)中的溶液逐滴添加到N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(4g, 45.38mmol)在 CH_2Cl_2 (80mL)中的经搅拌溶液中。将所得混合物于室温下搅拌3小时。然后将该混合物依次地用饱和 Na_2CO_3 (2×100mL), 水(50mL)和饱和盐水(50mL)清洗。将有机溶液干燥(MgSO_4), 真空浓缩。利用FCC进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的0–10% CH_3OH 进行洗脱, 获得作为浅黄色油的标题化合物(2.177g, 51%); ^1H NMR: 1.40 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.57 (2H, t), 2.79 (3H, s), 3.20 (2H, t)。

[1043] 中间体174: 3-氯-N-[2-[2-二甲氨基乙基(甲基)氨基]-4-甲氧基-5-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基]丙酰胺

[1044]

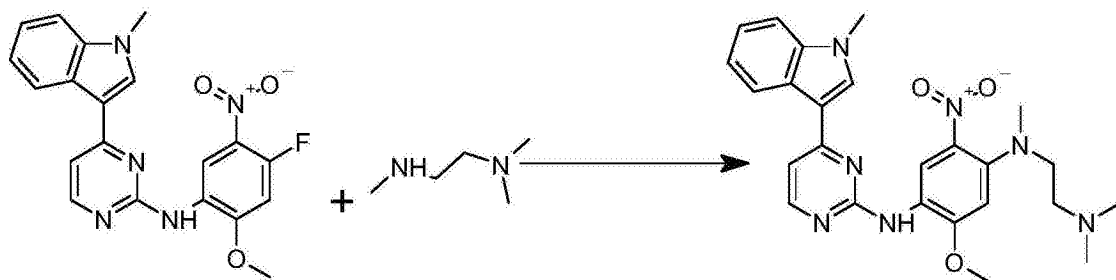


[1045] 于 -50°C 下,向 N^1 -(2-二甲氨基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中间体175, 33g, 62.29mmol)和 K_2CO_3 (6.09g, 43.6mmol)在丙酮(300mL)中的经搅拌悬浮液中添加3-氯丙酰氯(9.78g, 74.74mmol)。将所得混合物加热到 -20°C , 搅拌0.5小时。添加 CH_3OH (27.75mL)和 NaOH 溶液(2.24g, 56.06mmol, 在300mL水中)。将所得混合物于室温下搅拌3–4小时, 通过过滤收集该固体, 于 50°C 下干燥, 获得标题化合物(32.5g, 95%)。

[1046] ^1H NMR: (CDCl_3) 2.95 (2H, t), 3.04 (6H, d), 3.50 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.81 (2H, t), 4.01 (6H, s), 4.33–4.37 (2H, m), 7.33–7.42 (3H, m), 7.47 (1H, t), 7.51–7.55 (1H, m), 8.11–8.21 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.17 (1H, s); m/z : ES^+MH^+ 536.24。

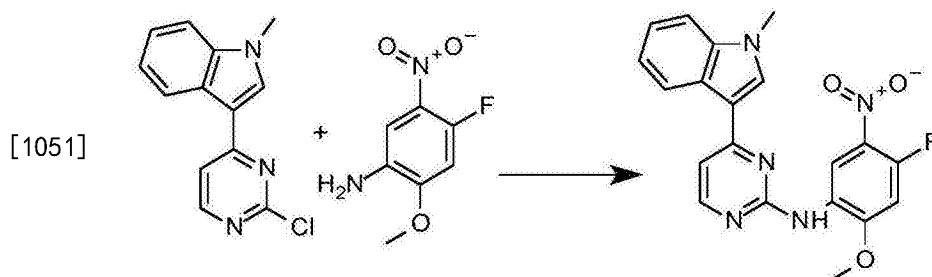
[1047] 中间体175: N^4 -(2-二甲氨基乙基)-2-甲氧基- N^4 -甲基- N^1 -[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基-苯-1,4-二胺

[1048]



[1049] 于室温下,向N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体176,65g,160.28mmol)和N,N',N'-三甲基-乙烷-1,2-二胺(19.65g,192.3mmol)在DMA(630mL)中的经搅拌溶液中添加N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺(26.93g,208.4mmol)。将所得混合物于85℃下搅拌5-6小时,然后冷却到室温,然后添加水(630mL),将该混合物搅拌3-4小时。通过过滤收集该固体材料,用水(315mL)清洗,于50℃下干燥12小时,获得作为橙色固体的标题化合物(79.4g,96%);¹HNMR(CDCl₃):2.29(6H,s),2.60(2H,t),2.93(3H,s),3.31(2H,t),3.96(3H,s),4.00(3H,s),6.69(1H,s),7.21(1H,d),7.30-7.38(2H,m),7.43(1H,d),7.56(1H,s),8.18(1H,d),8.30(1H,s),8.41(1H,d),9.59(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺476.23。

[1050] 中间体176:N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯基)-4-(1-甲基吡啶-3-基)-嘧啶-2-胺



[1052] 于室温下,将1,4-二氧六环(585mL)添加到3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基-吡啶(中间体177,50g,160.04mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯胺(38.03g,192.04mmol)和对甲苯磺酸一水合物(37.09g,192.04mmol)的混合物中。将所得混合物于85℃下搅拌3小时。在冷却到室温后,用23%氨水(39.59mL,480.1mmol)和水(195mL,510.1mmol)淬灭该混合物,沉淀出固体。将所得浆料于室温下搅拌3-4小时。通过过滤收集该固体,于50℃下在真空中干燥12小时,获得作为黄色固体的标题化合物(74.6g,85%);

[1053] ¹HNMR(CDCl₃):4.01(6H,s),6.90(1H,d),7.37-7.48(4H,m),8.05-8.12(2H,m),8.43(1H,s),8.90(1H,s),9.34(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺394.12。

[1054] 中间体177:3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基-吡啶

[1055] 于60℃下,向2,4-二氯嘧啶(70.5g,463.76mmol)在二甲氧基乙烷(900mL)中的经搅拌溶液中添加FeCl₃(77.16g,459.12mmol)和1-甲基吡啶(68.28g)。将所得混合物于60℃下搅拌过夜。在冷却后,通过添加甲醇(345mL)和水(900mL)使固体沉淀出。将所得浆料搅拌3小时。通过过滤收集该固体,用CH₃OH(1.38L)清洗,于50℃下干燥过夜,获得作为紫色固体的标题化合物(138.7g,81.5%);¹HNMR(CDCl₃):3.89(3H,s),7.36-7.41(3H,m),7.49(1H,s),7.96(1H,s),8.34(1H,s),8.45(1H,s);m/z:ES⁺MH⁺244.05。

[1056] N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]苯基)丙-2-烯酰胺(在本文中被称作“化合物X”)及其甲磺酸盐(在本文中被称作“甲磺酸盐Y”)的有用的晶体多晶型

[1057] 化合物X的多晶型A

[1058] 最初制备的化合物X被发现是非晶态固体。然后称取部分的此非晶态化合物X(约20mg)并将其于50℃下在环己烷(大约2mL)中制浆,同时用磁力搅拌棒搅拌约4天,由此制备化合物X的晶体多晶型A。然后使该样品冷却,从小瓶中除去盖,使样品在环境条件下干燥,以获得化合物X的晶型A。图1中示出了化合物X的晶型A的X射线粉末衍射图。图2中示出

了的化合物X的晶型A的DSC热分析图,其中显示了在35.1℃处开始的初始事件以及在 50.1℃处的峰,接着是随后的在80.2℃处开始的熔化吸热以及在88.3℃处的峰。

[1059] 化合物X的多晶型B

[1060] 最初制备的化合物X被发现是非晶态固体。然后,称取部分的此非晶态化合物X(约20mg) 将其溶解于最小需要量的EtOAc中以实现完全溶解,由此制备化合物X晶体多晶型B。然后在环境条件下将该溶液蒸发至干,获得化合物X的晶型B。图3中示出了化合物X的晶型B的X射线粉末衍射图。图4中示出了化合物X的晶型B的DSC热分析图,其中显示了在94.1℃处开始的熔化吸热以及在113.6℃处的峰。

[1061] 化合物X的多晶型C

[1062] 最初制备的化合物X被发现是非晶态固体。然后通过称取部分的此非晶态化合物X(约 20mg)并将其溶解于最小需要量的乙醚中以实现完全溶解,而制备化合物X的晶体多晶型C。然后在环境条件下将该溶液蒸发至干,获得化合物X的晶型C。图5中示出了化合物X的晶型C的X射线粉末衍射图。图6中示出了化合物X的晶型C的DSC热分析图,其中显示了在91.1℃处开始的熔化吸热以及在103.8℃处的峰。

[1063] 化合物X的多晶型D

[1064] 通过实施例28(可选的合成1和2)的上述方法制备被认为是混合物X的晶体一水合物形式的化合物X的多晶型D。图7中示出了化合物X的晶型D的X射线粉末衍射图。图8中示出了化合物X的晶型C的DSC热分析图,该图中显示了在108.8℃处开始的熔化吸热以及在117.7℃处的峰。热重分析表明大约3.3%的失重。这提示一水合物形式(理论一水合物=3.5%)。图9中示出了TGA热分析图。

[1065] 化合物X的多晶型E

[1066] 通过将化合物X[154g,以实施例28中所述的方法制备(使用丙烯酰氯)]在甲醇(150mL) 和水(600mL)的混合物中制浆,而制备化合物X的多晶型E(被认为是化合物X的1.25化学计量水合形式)。添加10g化合物X(晶型D),将该浆料于室温下搅拌4天。然后通过过滤收集所得固体,用水清洗,干燥。图10中示出了化合物X的晶型E的X射线粉末衍射图。图11中示出了化合物X的晶型E的DSC热分析图,其中显示在66.1℃处开始的初始事件以及在77.2℃处的峰,接着是在93.6℃处开始的另一事件以及在101.5℃处的峰,接着是随后的在130.9℃处开始的熔化吸热以及在135.3℃处的峰。热重分析表明有大约4.7%的失重,这提示是等同于1.25化学计量比水合物的水合物晶型(理论上1.25水合物的失重=4.3%)。图12中示出了TGA热分析图。

[1067] 化合物X的多晶型F

[1068] 通过称取部分的化合物X的晶型E使其在真空烘箱中于室温下干燥至恒重,而制备化合物X的多晶型F(被认为是化合物X的0.25化学计量比水合形式)。图13中示出了化合物X的晶型F的X射线粉末衍射图。图14中示出了化合物X的晶型F的DSC热分析图,其中显示了在80.9℃处开始的初始事件以及在92.8℃处的峰,接着是随后的在130.7℃处开始的熔化吸热以及在135.7℃处的峰。热重分析表明有大约0.7%的失重,这提示等同于0.25化学计量比水合物(理论上0.25水合物的失重=0.89%)的部分水合形式。图15中示出了TGA热分析图。

[1069] 化合物X的多晶型K

[1070] 依照以下方法制备化合物X的此多晶型:

[1071] 在25分钟内将丙烯酰氯 (0.026L, 318.48mmol) 在CH₂Cl₂ (290mL) 中的溶液逐滴添加到 N¹-(2-(二甲氨基)乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,2,4-三胺 (129g, 289.52mmol) 在CH₂Cl₂ (2.9L) 中的经搅拌悬浮液中, 将该悬浮液冷却到-5℃。该添加是放热过程, 但在添加期间不允许该混合物升温到高于1℃。将所得混合物于-5℃下搅拌2小时。然后, 逐滴添加冷的饱和NaHCO₃溶液 (1L), 同时将温度保持在低于-2℃。然后使该混合物升温至室温。分离各相, 将所得有机溶液用水 (100mL) 和饱和盐水 (100 mL) 清洗。然后将溶液干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。将残留物溶解于CH₂Cl₂ (60mL) 的5% CH₃OH中, 然后利用FCC对过滤的溶液进行纯化, 用在CH₂Cl₂中的5% CH₃OH进行洗脱, 将澄清级分合并, 浓缩, 获得作为棕色胶的不纯化化合物X (96g)。利用手性制备型HPLC进行进一步纯化, 提供化合物X的样品, 将该样品在CH₃OH (50mL) 中制浆。不是所有的化合物X物质会溶解。然后添加水 (250mL), 利用磁力搅拌对所得混合物进行过夜制浆。然后通过过滤收集所得固体, 在真空烘箱中干燥一周末, 获得16.2g本文中定义为晶型K的多晶型的化合物X。

[1072] ¹HNMR: 2.20 (6H, s), 2.28 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.76 (1H, d), 6.27 (1H, d), 6.43 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.87 (1H, s), 8.23 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.68 (1H, s), 9.18 (1H, s), 10.16 (1H, s)。

[1073] 图16中示出了化合物X的晶型K的X射线粉末衍射图。图17中示出了化合物X的晶型K的DSC 热分析图, 其中显示了在129.3℃处开始的熔化吸热以及在133.4℃处的峰。

[1074] 甲磺酸盐Y的多晶型A

[1075] 利用前述方法 (实施例28A, 步骤3) 制备甲磺酸盐Y的多晶型A。图18中示出了甲磺酸盐Y的晶型A的X射线粉末衍射图。图19中示出了甲磺酸盐Y的晶型A的DSC热分析图, 其中显示了在28.1℃处开始初始事件以及在62.2℃处的峰, 接着是随后在258.8℃处开始的熔化吸热以及在262.0℃处的峰。

[1076] 甲磺酸盐Y的多晶型B

[1077] 利用前述方法 (实施例28A, 步骤1和2) 制备甲磺酸盐Y的多晶型A。图20中示出了甲磺酸盐Y的晶型A的X射线粉末衍射图。图21中示出了甲磺酸盐Y的晶型A的DSC热分析图, 其中显示在245.0℃处开始的熔化吸热以及在246.5℃处的峰。

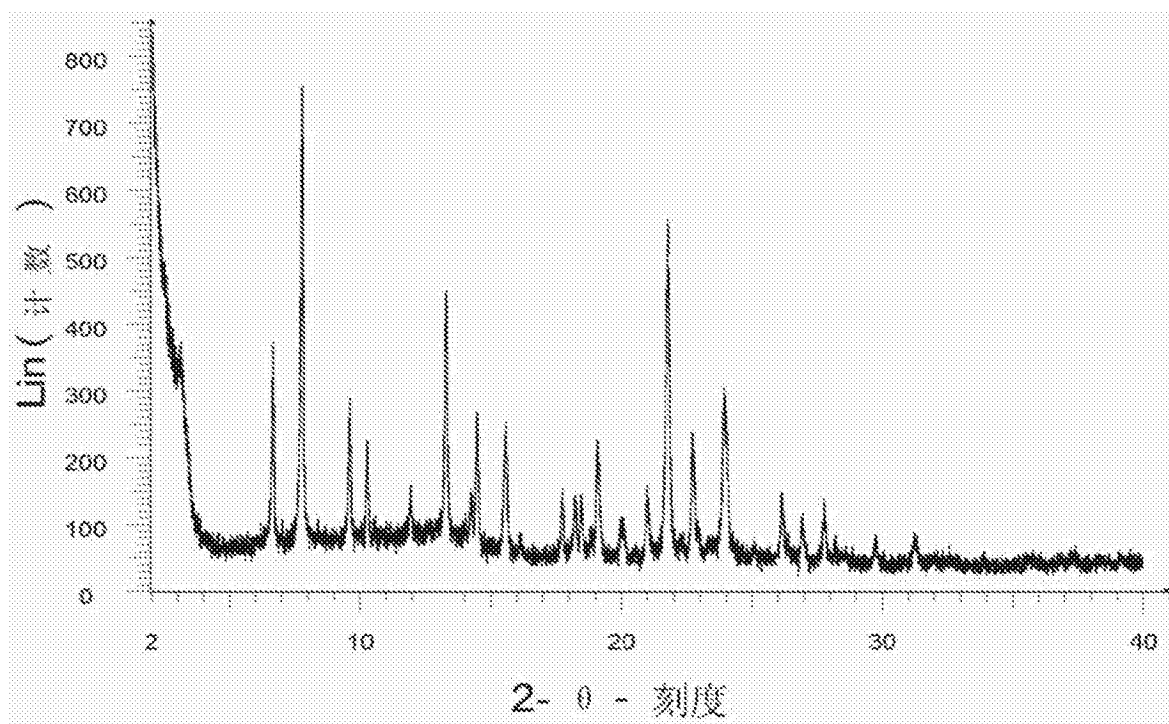


图1

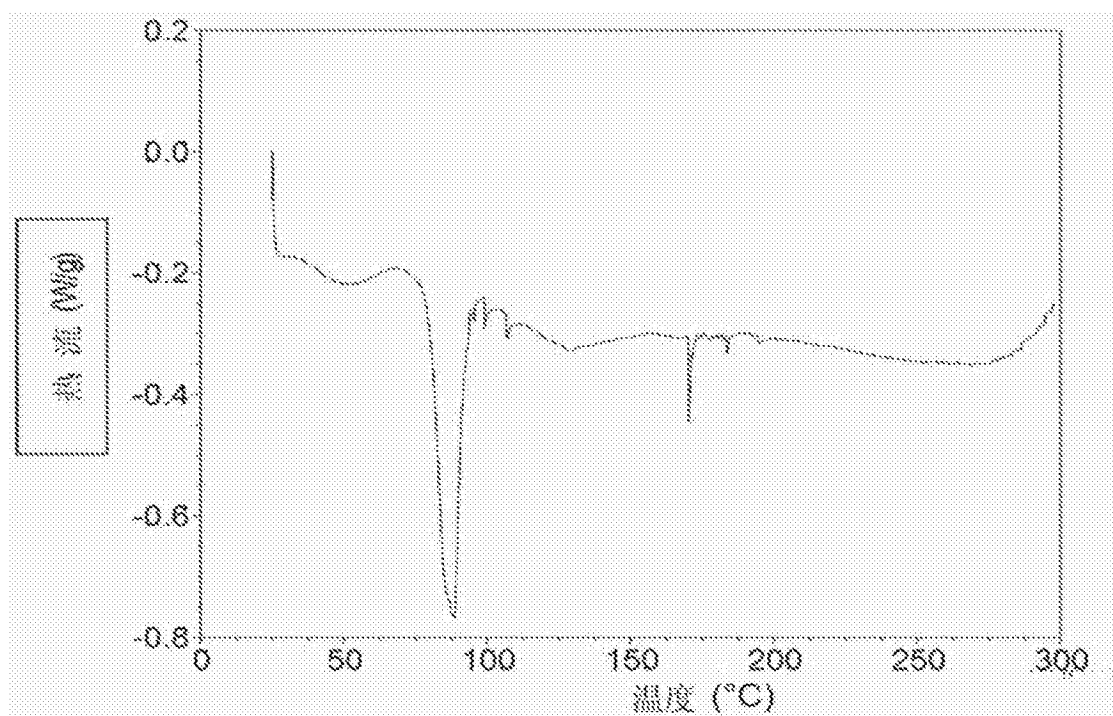


图2

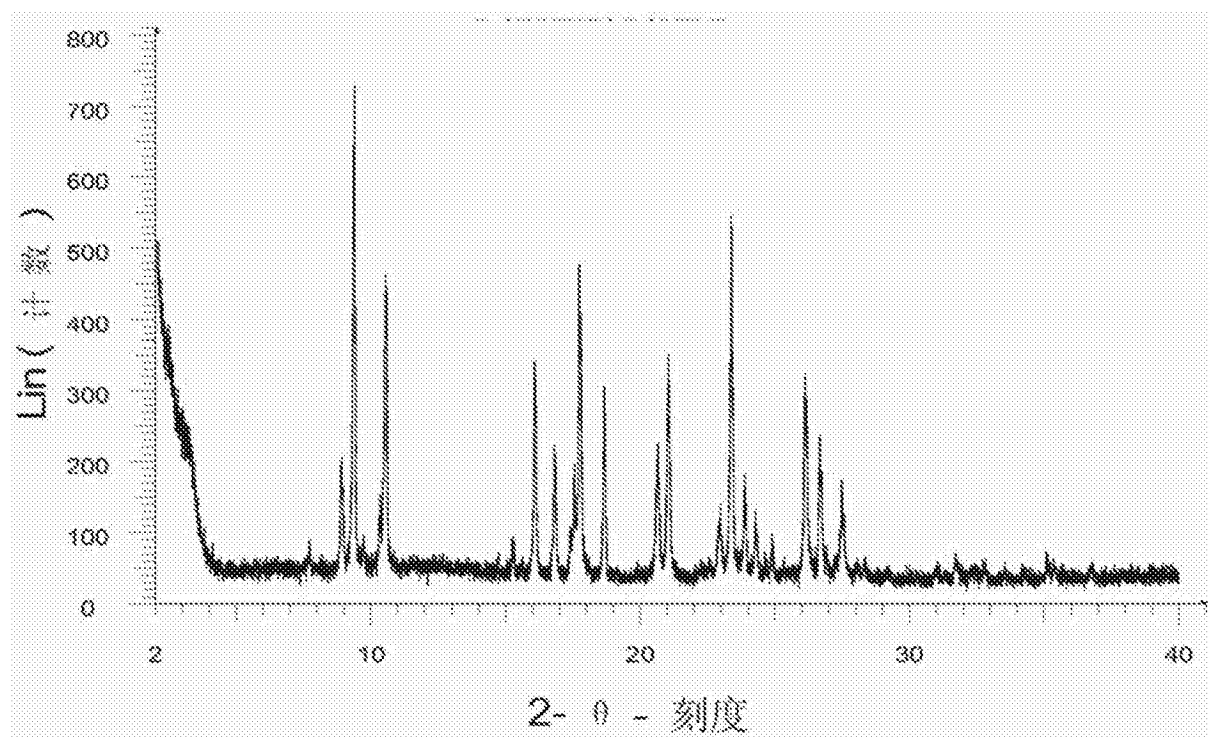


图3

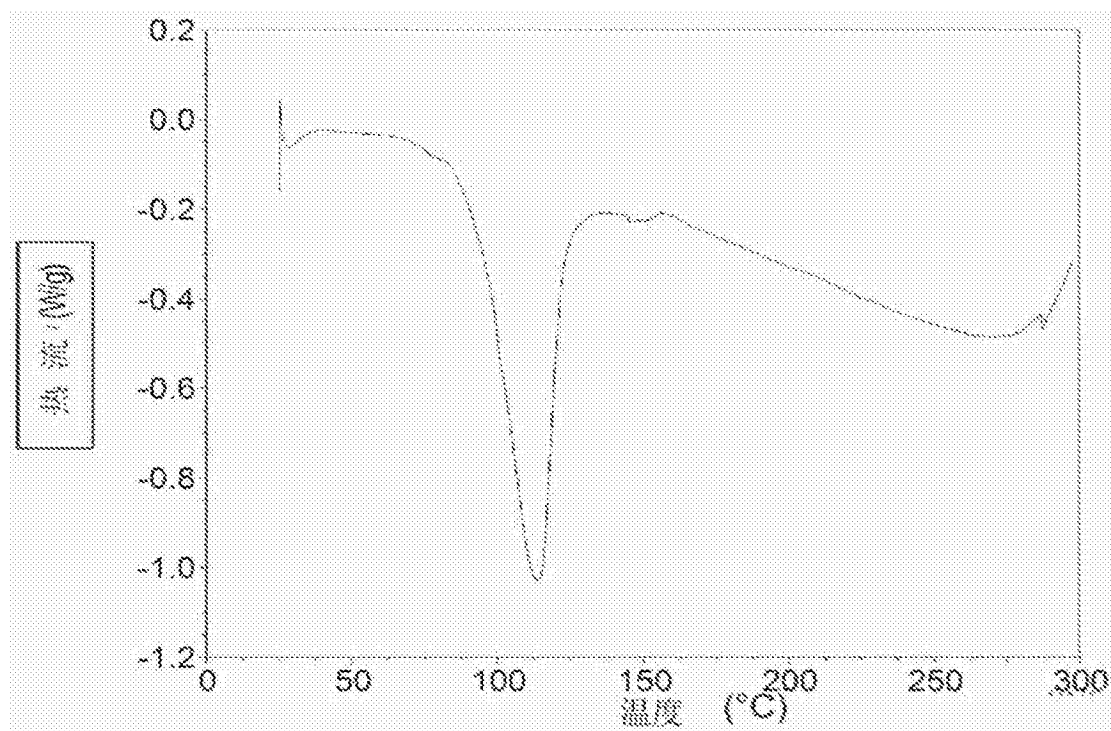


图4

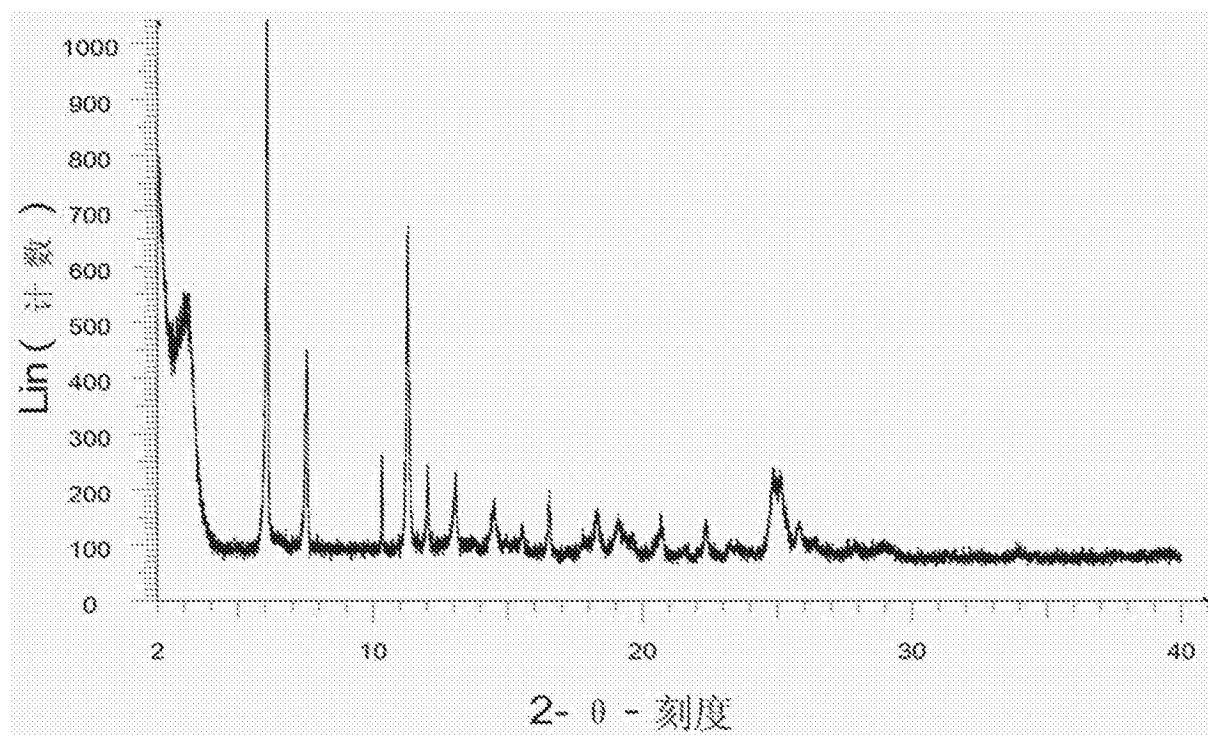


图5

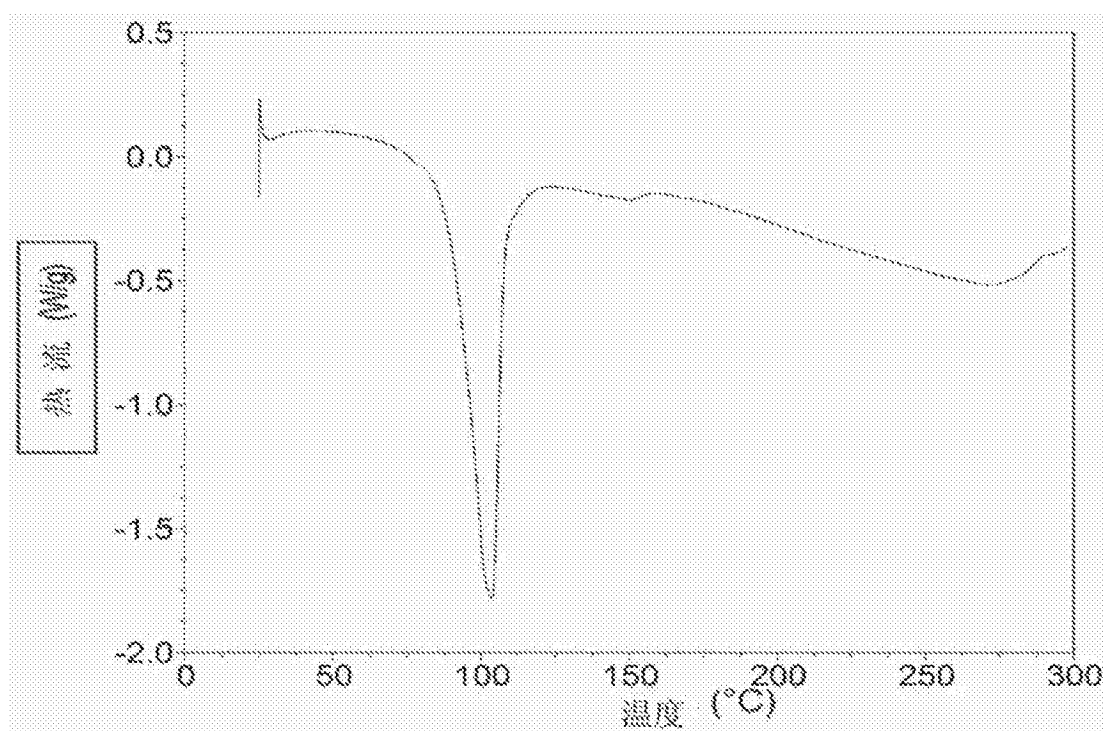


图6

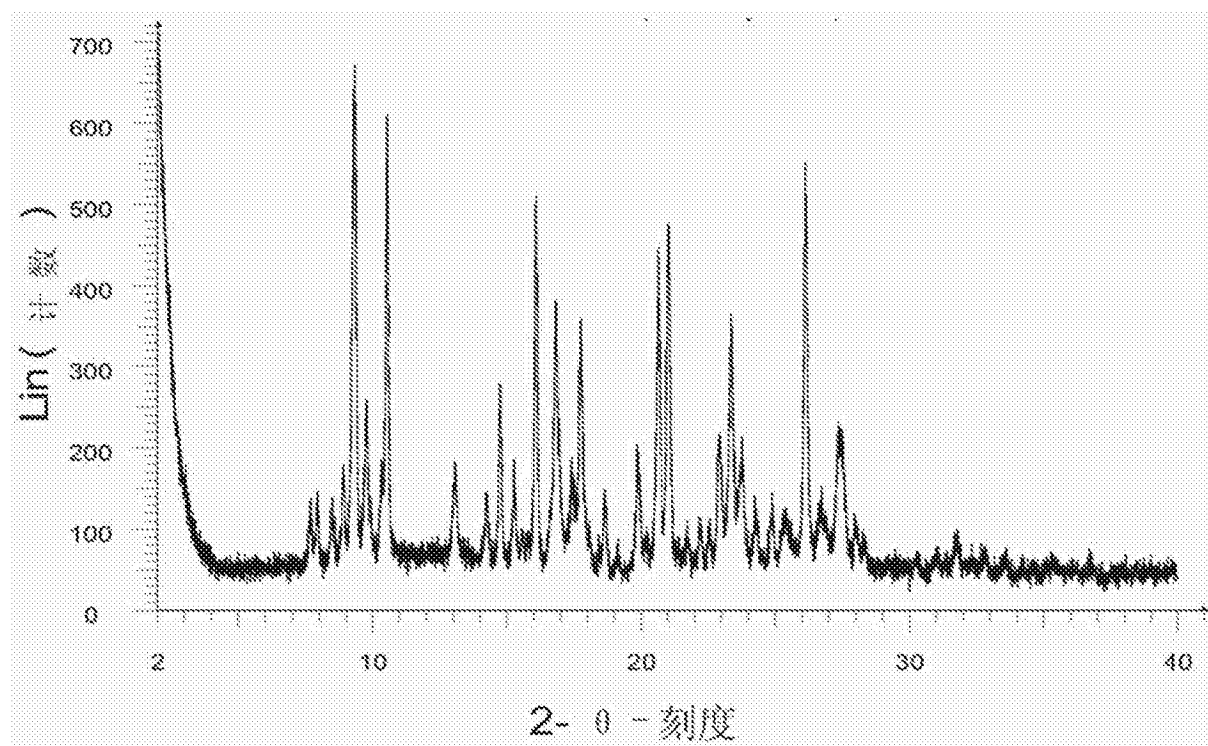


图7

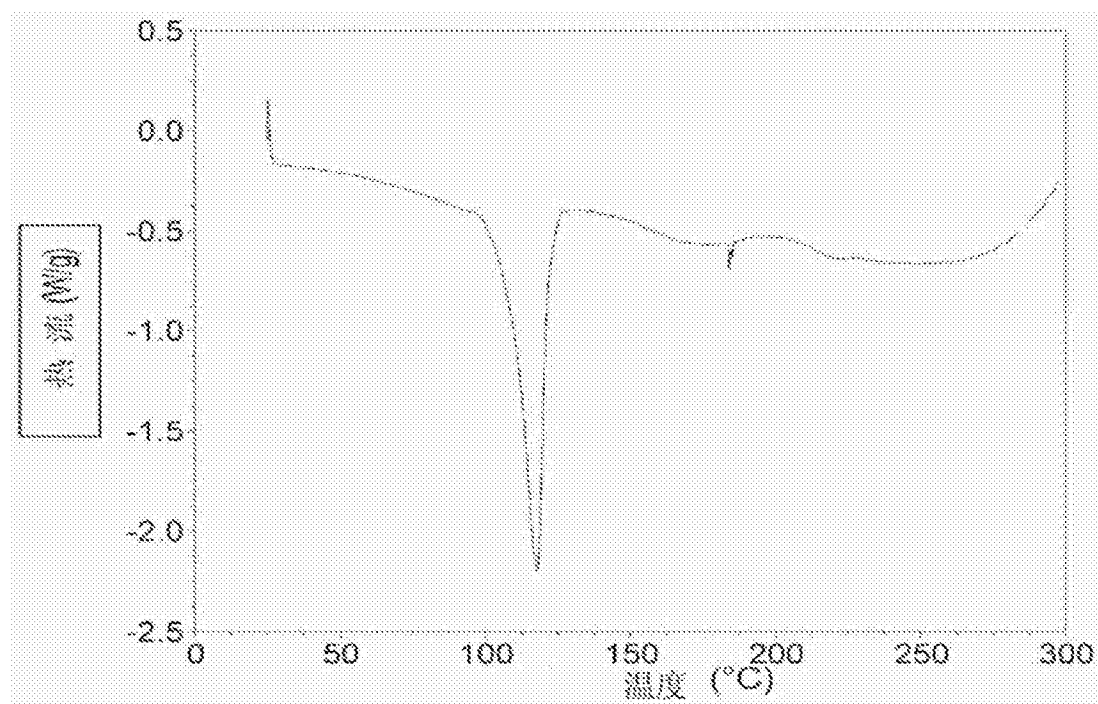


图8

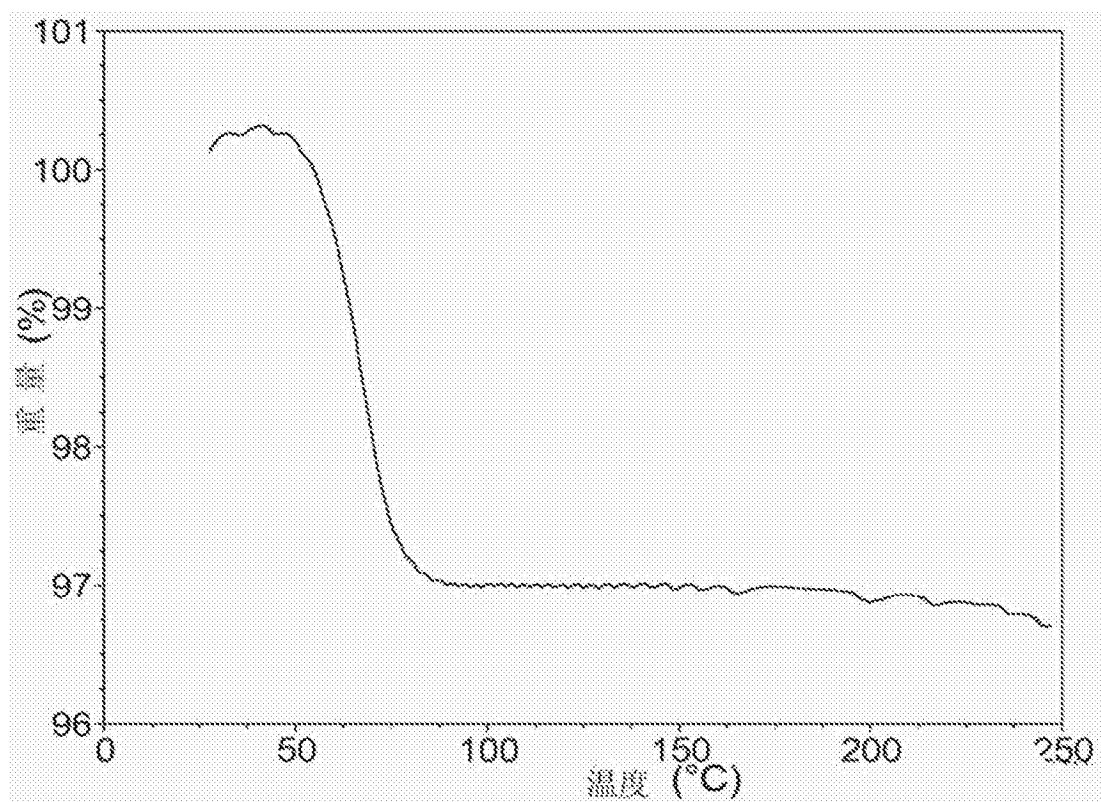


图9

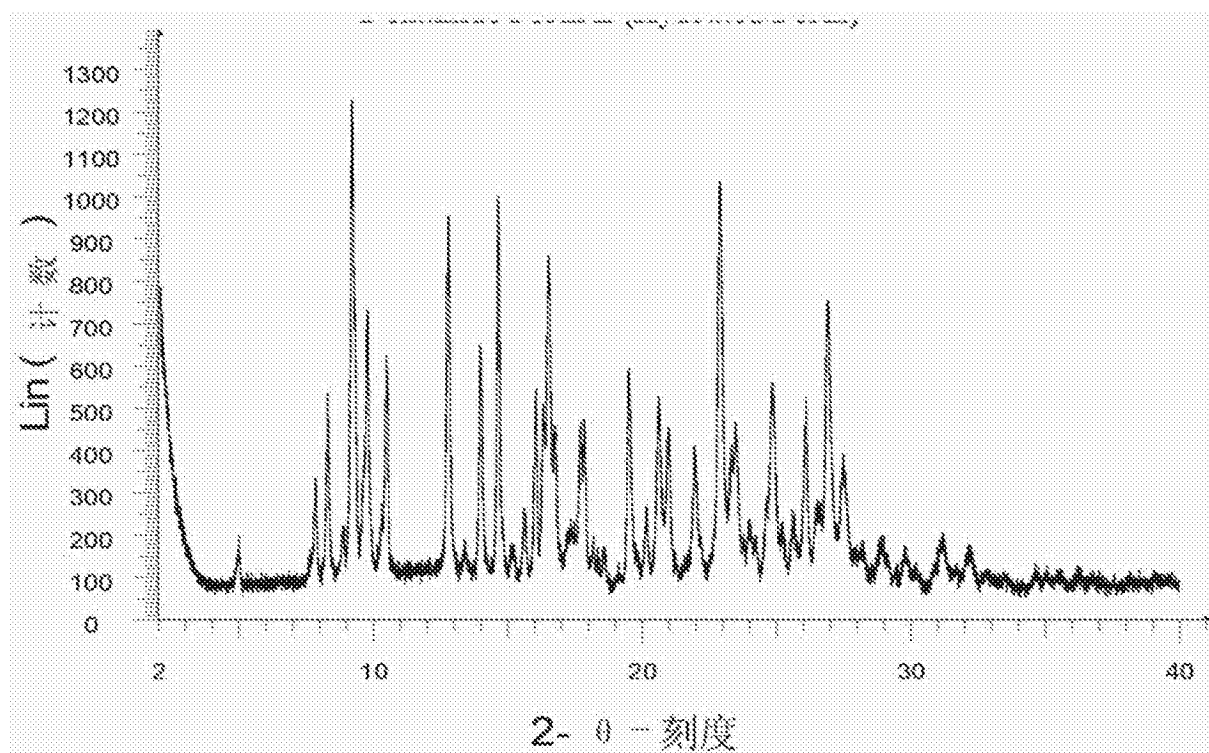


图10

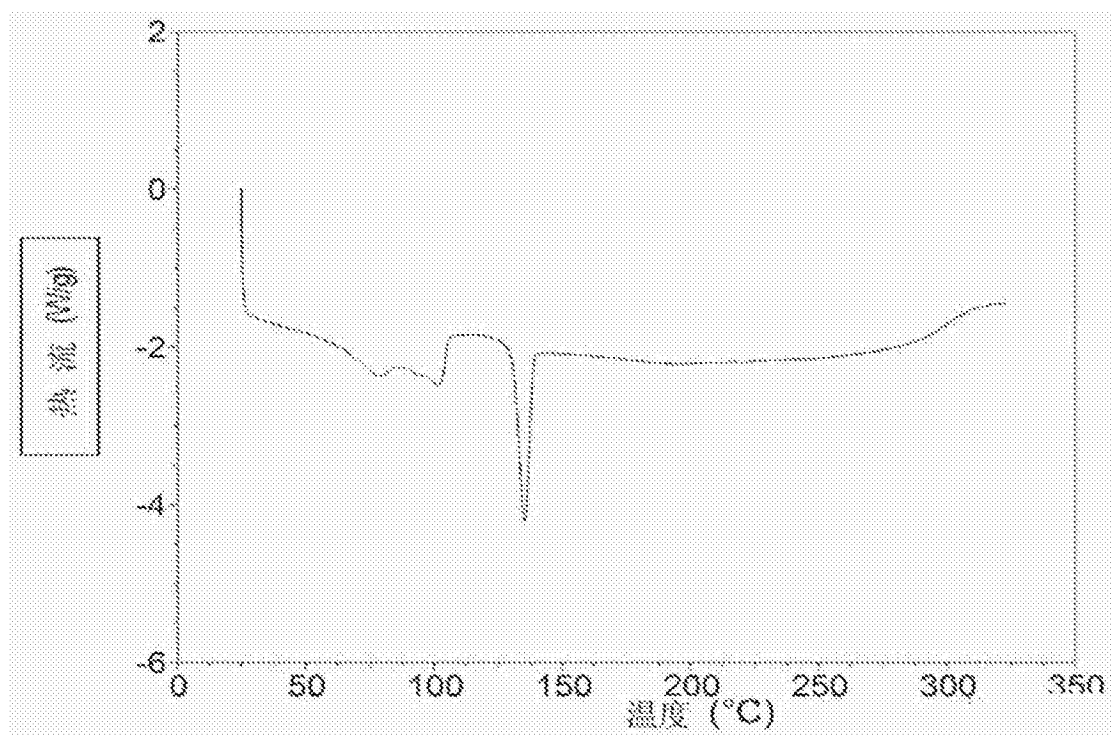


图11

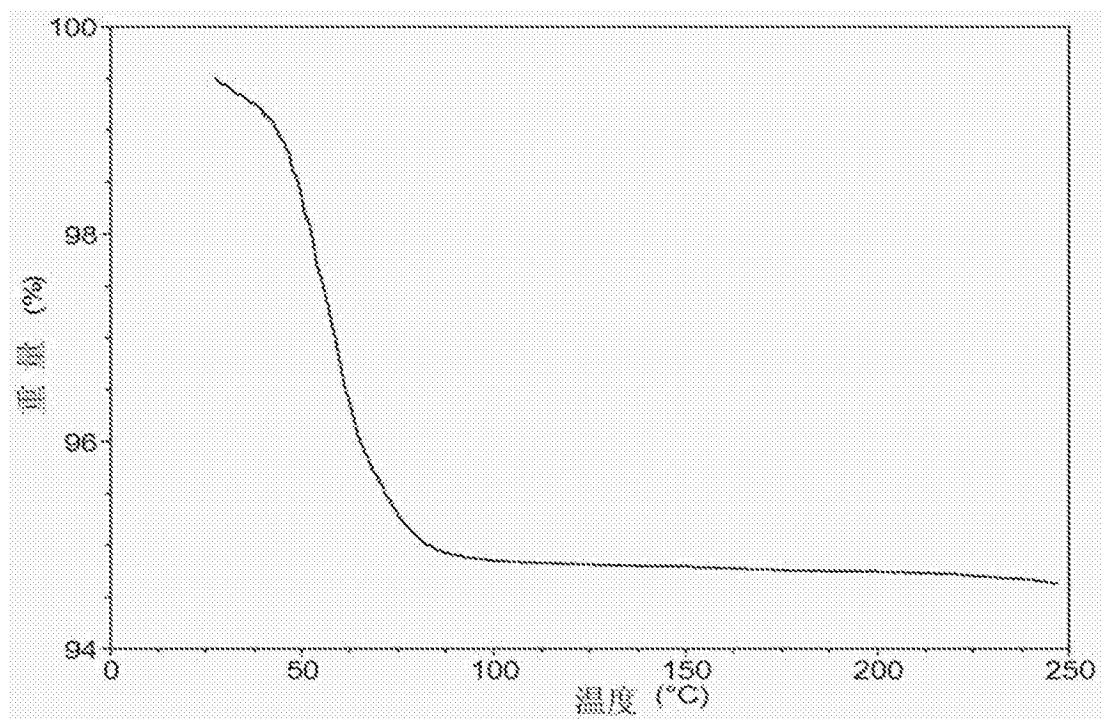


图12

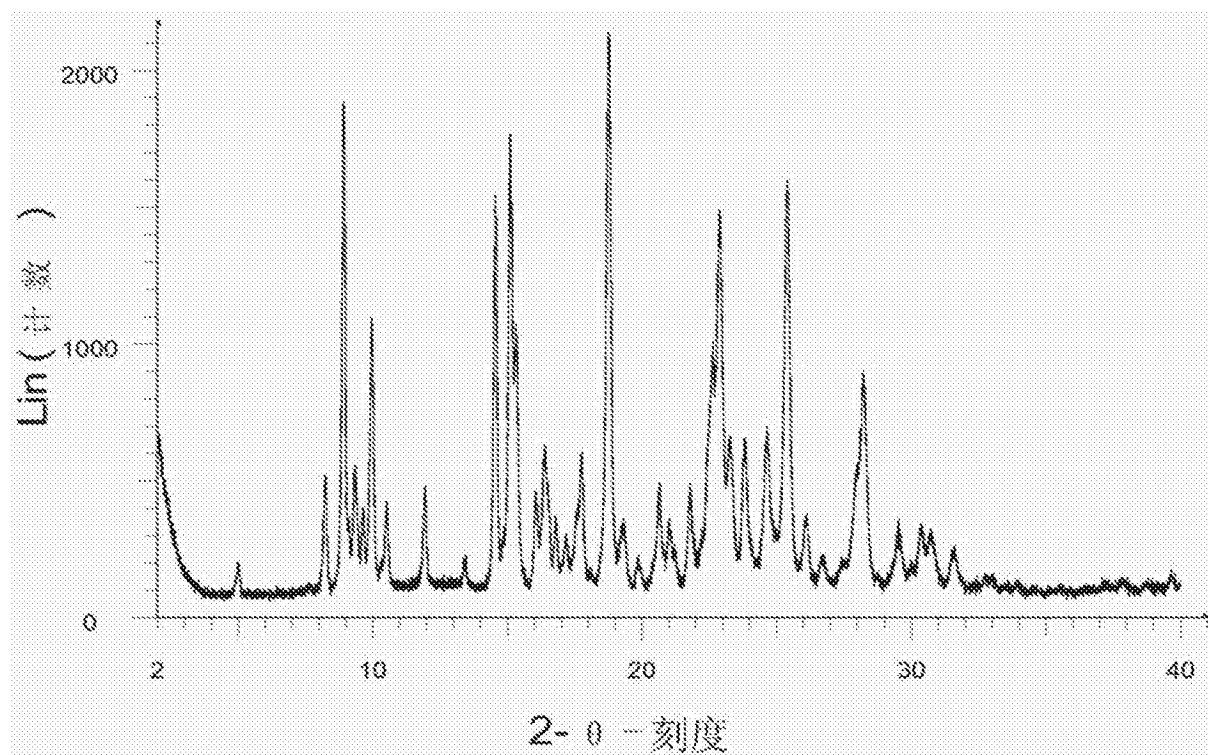


图13

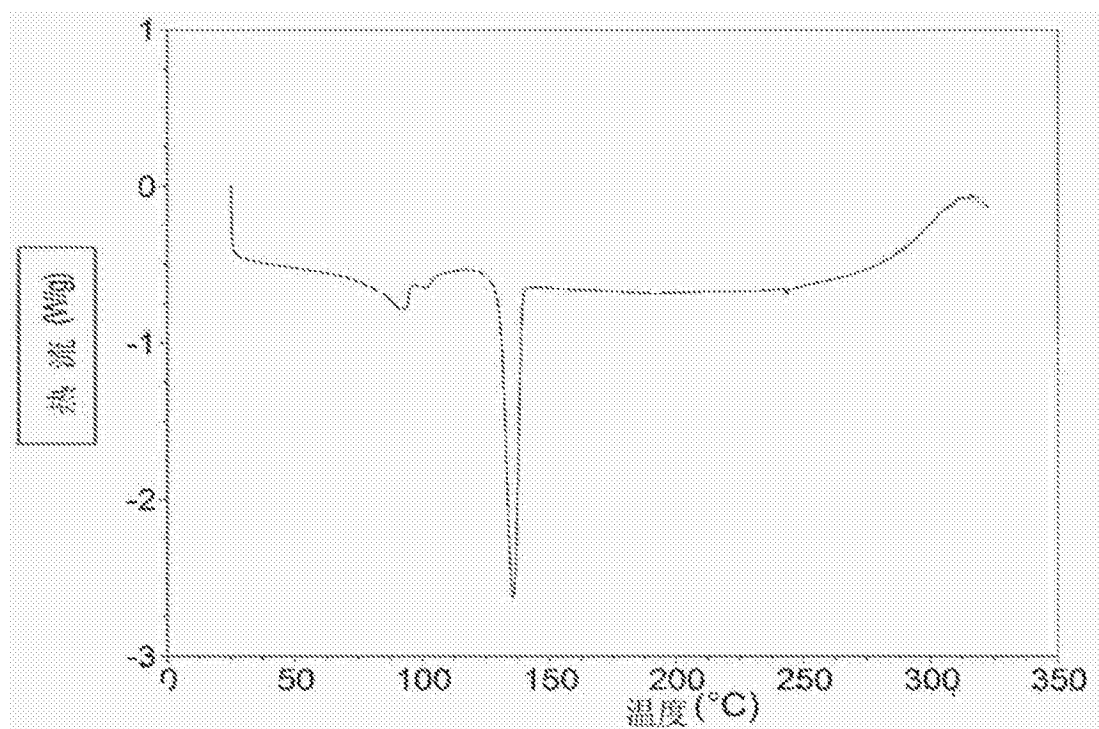


图14

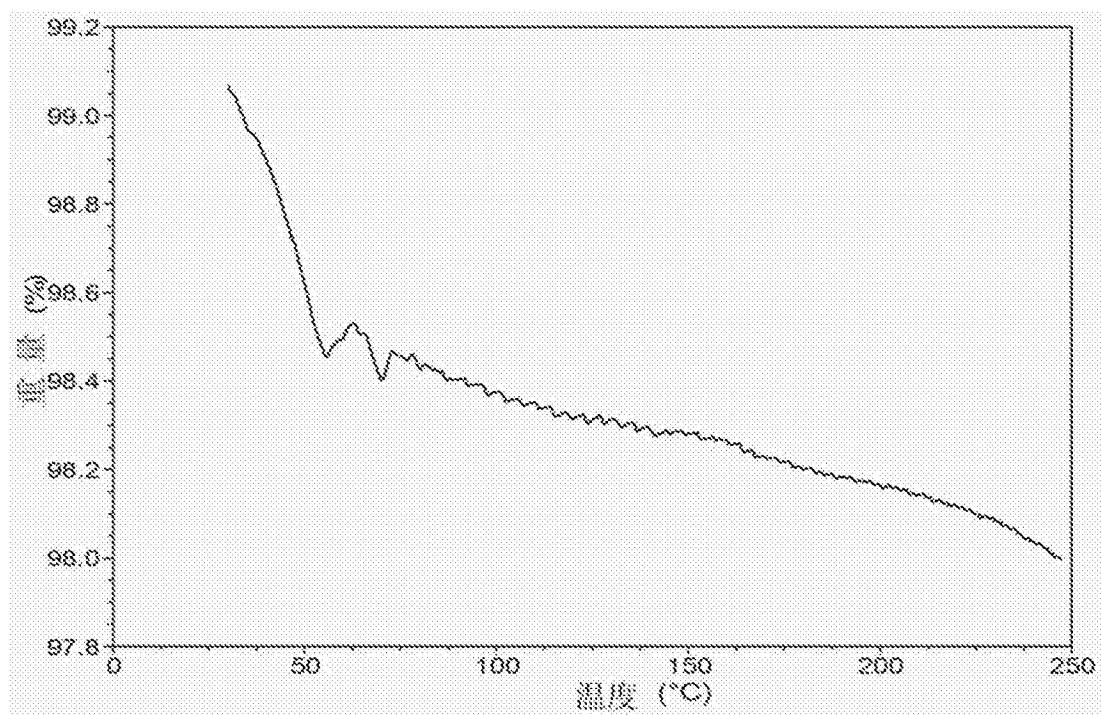


图15

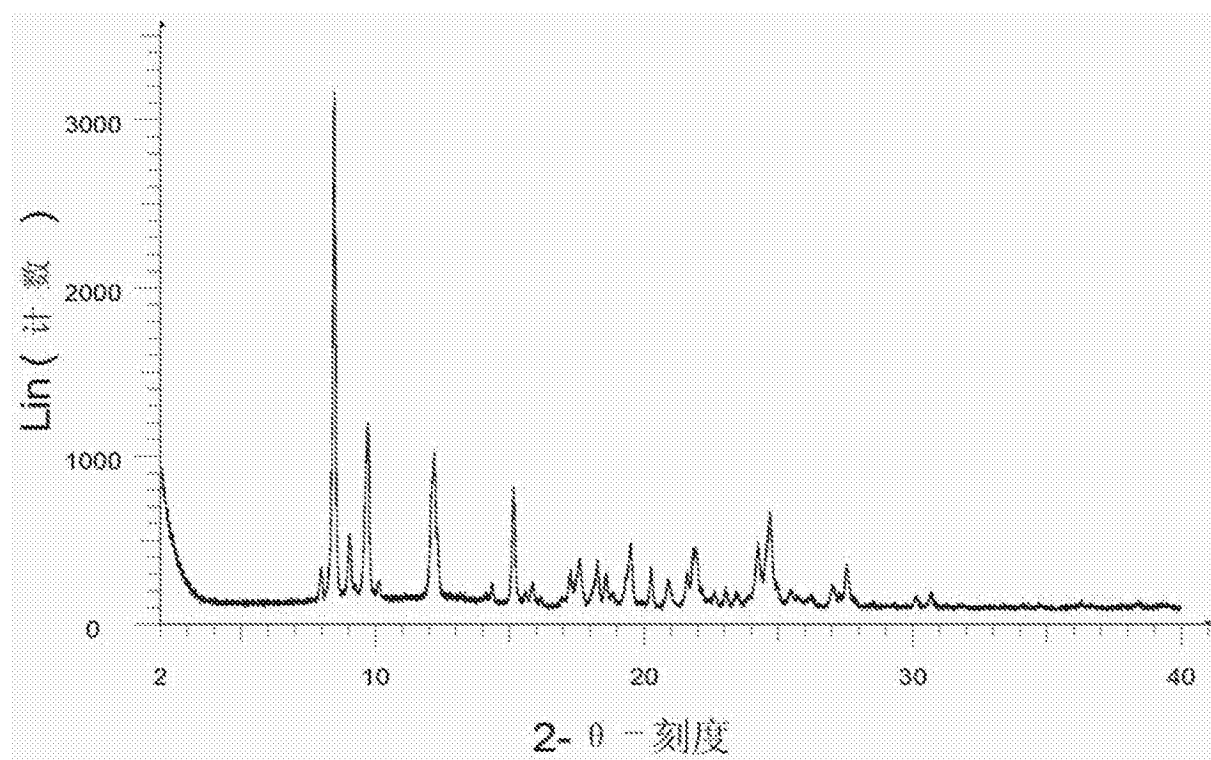


图16

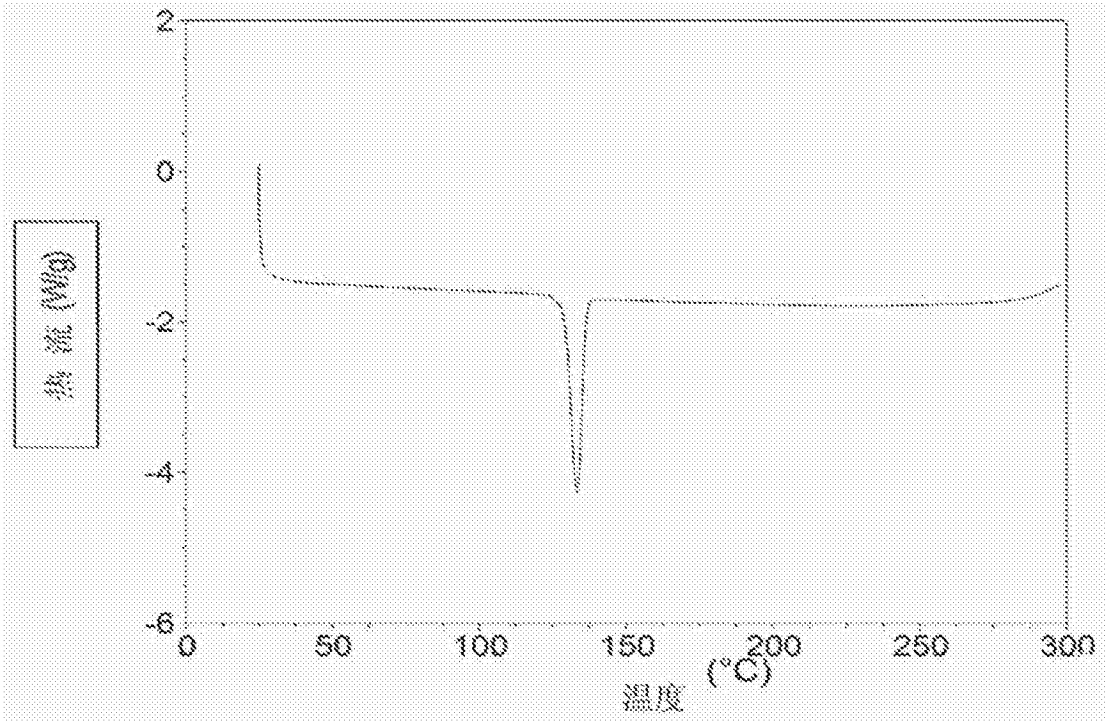


图17

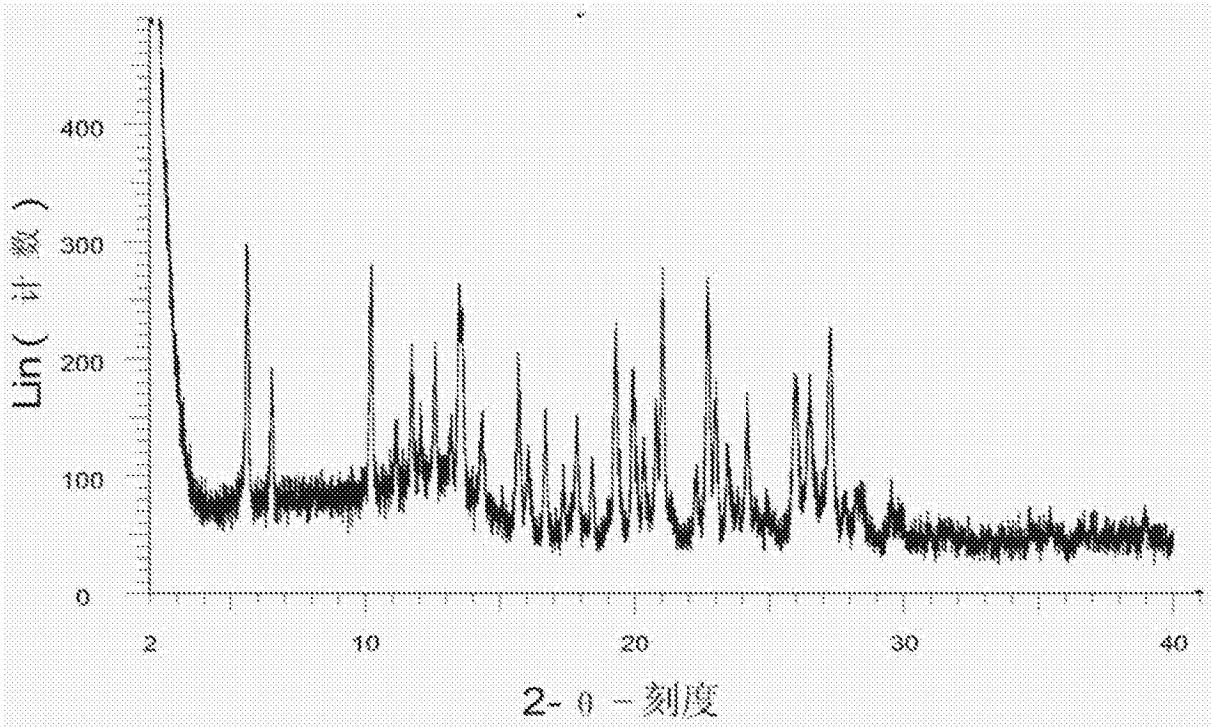


图18

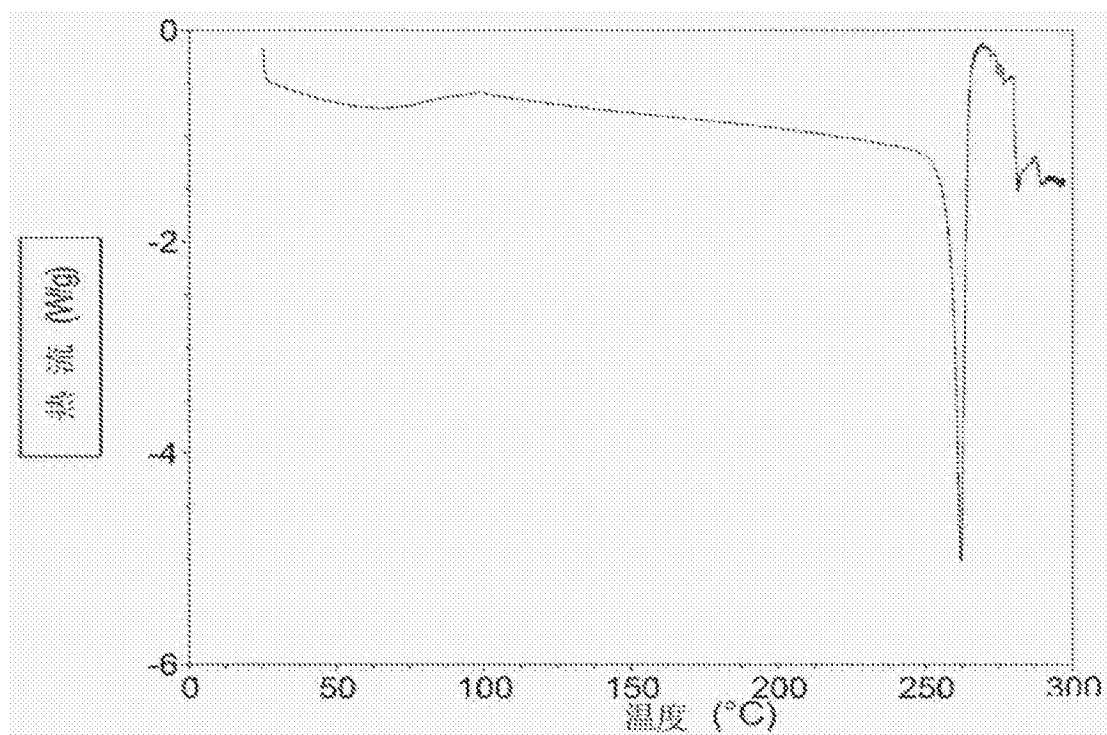


图19

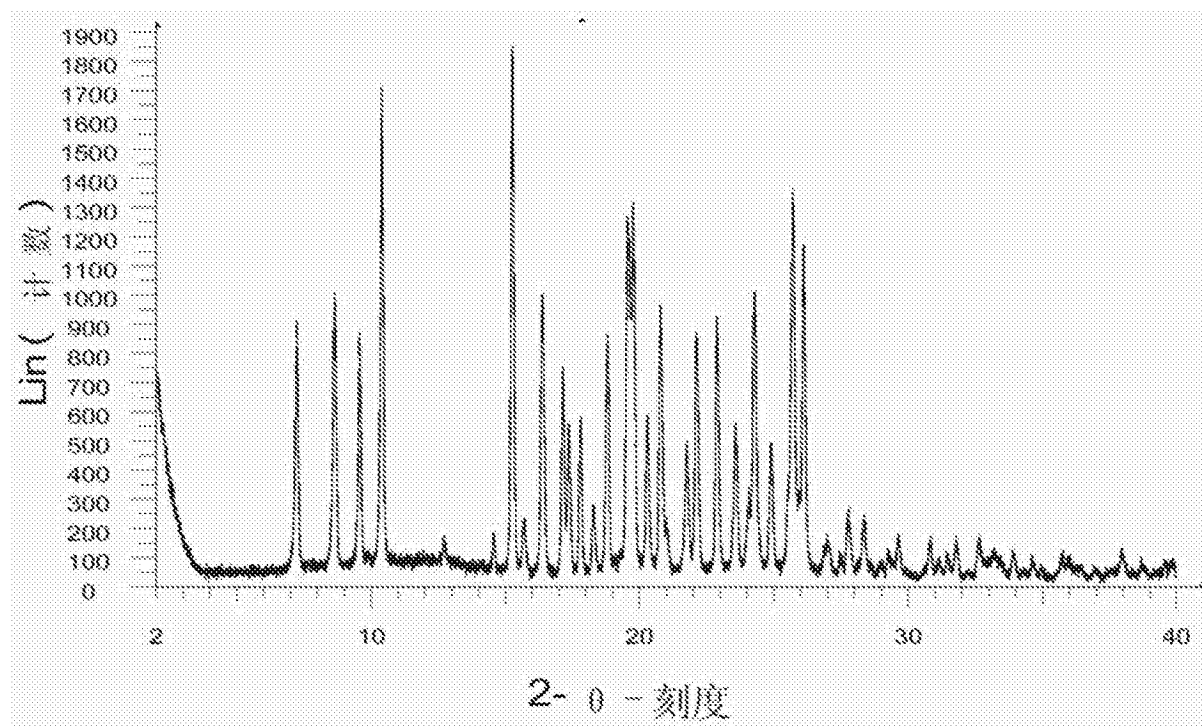


图20

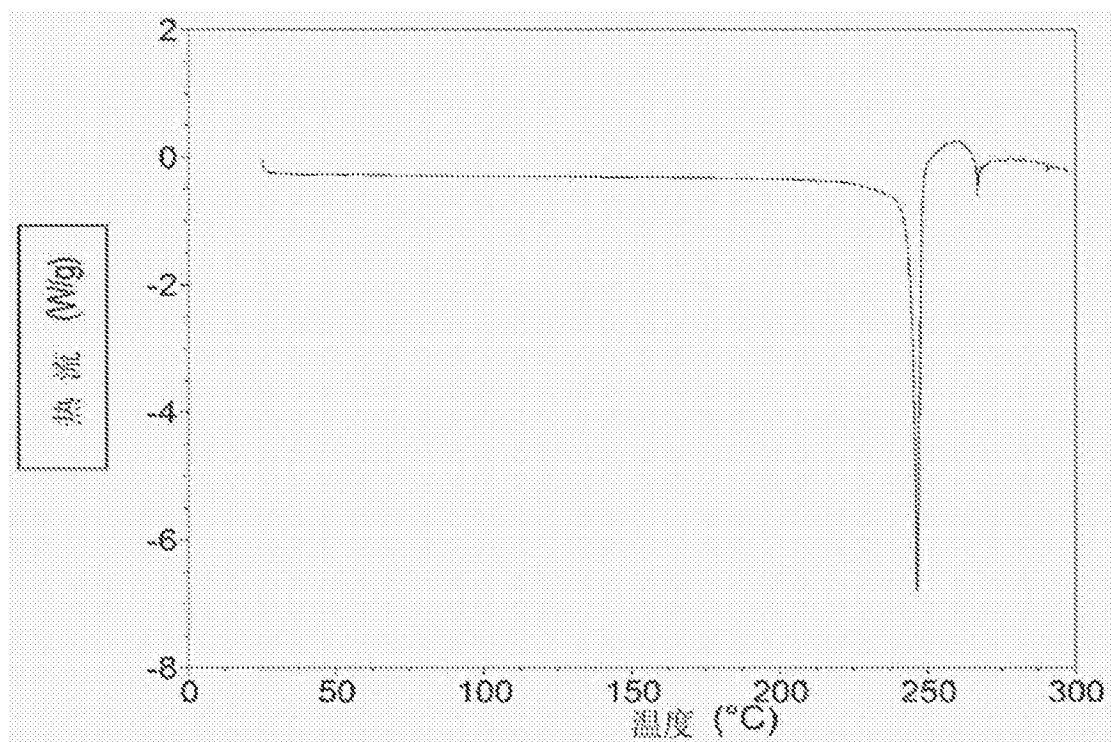


图21