

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 11 月 1 日 (01.11.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/196757 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/12 (2006.01) **A61P 9/10** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/084300

(22) 国际申请日: 2018 年 4 月 24 日 (24.04.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710277753.0 2017年4月25日 (25.04.2017) CN

(71) 申请人: 中国药科大学 (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。

(72) 发明人: 赖宜生 (LAI, Yisheng); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。郭毅 (GUO, Yi); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。章颖溢 (ZHANG, Yingyi); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。肖建虎 (XIAO, Jianhu); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。李月珍 (LI, Yuezheng); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。

(74) 代理人: 北京挺立专利事务所 (普通合伙) (BEIJING TINGLI PATENT FIRM (ORDINARY PARTNERSHIP)); 中国北京市丰台区菜户营58号财富西环大厦15B07室, Beijing 100054 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,

CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

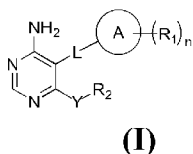
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

(54) Title: 4-AMINOPYRIMIDINE COMPOUND, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 4-氨基嘧啶类化合物、其制备方法及应用



(57) Abstract: The present invention relates to the field of medicines, and specifically relates to a 4-aminopyrimidine compound having a structural feature represented by formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, a preparation method for the compound, and a use of the compound and the salts as a Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor. A result of experiments shows that the compound in the present invention has a significant inhibition effect on the BTK, and can be used for treating thromboembolism, inflammatory disorders, autoimmune diseases, Waldenstrom macroglobulinemia, B cell lymphomas, and other diseases.

(57) 摘要: 本发明属于药物领域, 具体涉及一种具有式(I)结构特征的4-氨基嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐、其制备方法、以及它们作为布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂的用途。实验结果表明, 本发明的化合物对BTK具有显著的抑制作用, 可以用于治疗血栓栓塞、炎症病症、自身免疫性疾病、华氏巨球蛋白血症和B细胞淋巴瘤等疾病。

WO 2018/196757 A1

4-氨基嘧啶类化合物、其制备方法及应用

技术领域

本发明属于药物领域，具体涉及一种 4-氨基嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐、其制备方法、以及它们作为布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂的用途。

背景技术

布鲁顿酪氨酸激酶（BTK）是非受体酪氨酸蛋白激酶 Tec 家族的一员，由 659 个氨基酸组成，内含多个结构域，如 Pleckstrin homology（PH）结构域、Tec homology（TH）结构域、Src homology 3（SH3）结构域、SH2 和 SH1 结构域（*Future Med Chem*, 2014, 6(6): 675-695）。研究表明，BTK 作为 B 细胞受体（BCR）信号转导通路的重要组成部分，在 B 细胞的发育、成熟、分化和增殖等诸多生理过程中发挥极其重要的作用（*Nature*, 1993, 361(6409): 226-233）。

BTK 的精确调控对维持 B 细胞的正常生理功能至关重要（*Anticancer Agents Med Chem*, 2007, 7(6): 624-632）。BTK 的过度活化会引起 B 细胞凋亡减慢，并且易发生自体免疫反应，从而诱导 B 细胞淋巴瘤和炎症等疾病的发生和发展（*Int Rev Immunol*, 2012, 31(2):119-132）。

研究表明，BTK 在多种 B 细胞淋巴瘤中均过度表达（*Blood*, 2011, 117(23): 6287-6296; *Leuk Res*, 2013, 37(10): 1271-1277; *Nature*, 2010, 463(7277): 88-92; *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(5):469-477）。如在慢性淋巴性白血病小鼠模型中，BTK 的过度表达导致肿瘤发生率和死亡率增加（*Am J Blood Res*, 2013, 3(1): 71-83）；在套细胞淋巴瘤细胞中，BTK Tyr223 出现持续自动磷酸化，从而导致 BTK 过度活化（*Blood*, 2013, 122(14): 2412-2424）。BTK 功能获得型突变导致的过度活化也在急性淋巴细胞白血病（*Leuk Lymphoma*, 2003, 44(6): 1011-1018）、急性髓性白血病（*Expert Opin Ther Patents*, 2010, 20(11): 1457-1470）和慢性髓性白血病（*Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 299(3): 510-515）中得到确证。通过抑制 BTK 的活性能降低抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xL 和 Mcl-1 的水平，从而促进 B 细胞淋巴瘤凋亡（*Leuk Res*, 2013, 37(10): 1271-1277）。

此外，BTK 与自身免疫性疾病密切相关。除 BCR 信号通路外，BTK 还参与调控体内的其他信号通路，如 Fcγ 受体信号通路（*Nat Chem Biol*, 2011, 7(1): 4-5）和 Toll 样（TLR）信号通路（*J Leukoc Biol*, 2014, 95(2): 243-250）。Fcγ 受体信号通路的激活最终导致 TNFα、IL-1β 和 IL-6 等炎症因子的释放（*Drug Discov Today*, 2014, 19(8): 1200-1204），而 TLR 信号通路的活化与转录因子 NF-κB 的激活、促炎/抗炎细胞因子的释放密切相关（*J Clin Oncol*, 2014, 32(17):1830-1839）。实验证明，在胶原蛋白诱导关节炎的小鼠模型中，BTK 抑制剂可降低自

身抗体水平,有效控制疾病的发生与发展;在小鼠 MRL/lpr 系统性红斑狼疮模型中, BTK 抑制剂可减少抗体的产生,并且能降低肾损害的风险;大鼠嗜碱性白血病细胞模型经小分子干扰核糖核酸 (siRNA) 和 LFM-A13 处理后,组胺的含量减少了 20-25% (*Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(29):13075-13080; *Nat Chem Biol*, 2011, 7(1):41-50)。

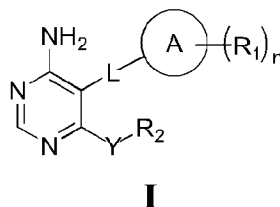
文献还报道了 BTK 和异种免疫性疾病、血栓栓塞疾病的联系 (*Expert Opin Ther Patents*, 2010, 20(11): 1457-1470)。在骨髓移植的小鼠模型中,移植物抗宿主病 (GVHD) 预防处方添加 BTK 抑制剂可以显著改善异体骨髓移植的存活率。而 X-连锁无丙种球蛋白血症 (一种由 BTK 突变失活导致的先天性免疫缺陷疾病) 患者体内,血小板响应于胶原或胶原相关肽的聚集、分泌能力明显降低。

综上所述, BTK 已成为目前 B 细胞淋巴瘤和炎性疾病治疗领域中的一个有效靶标。目前已有多个 BTK 抑制剂 (如 BMS-986142、M-2951、CC-292、GDC-0853) 开展治疗 B 细胞淋巴瘤、类风湿性关节炎、Sjögren 综合征、多发性硬化症、系统性红斑狼疮等疾病的临床试验。其中,由 Pharmacyclics 和强生公司联合开发的 Ibrutinib 是目前唯一一个已获得美国 FDA 批准上市的 BTK 抑制剂,用于治疗复发性或难治性套细胞淋巴瘤、经治慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、携带 17p 删除突变的 CLL、Waldenstrom 巨球蛋白血症 (WM)、小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL)、边缘区淋巴瘤 (MZL)。然而,目前具有良好成药性的 BTK 抑制剂种类仍然较少,加上 Ibrutinib 在临床应用中已经出现耐药现象,因此研发新的 BTK 抑制剂具有重要的意义。

发明内容

本发明所要解决的技术问题在于提供了一种 4-氨基嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐、其制备方法、药物组合物及应用。本发明的化合物具有良好的 BTK 抑制活性,可以用于治疗和/或预防 BTK 过度激活所引起的相关疾病。

本发明公开通式 (I) 所示的 4-氨基嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

L 代表 C(O)或 C(O)NH(CH₂)_m;

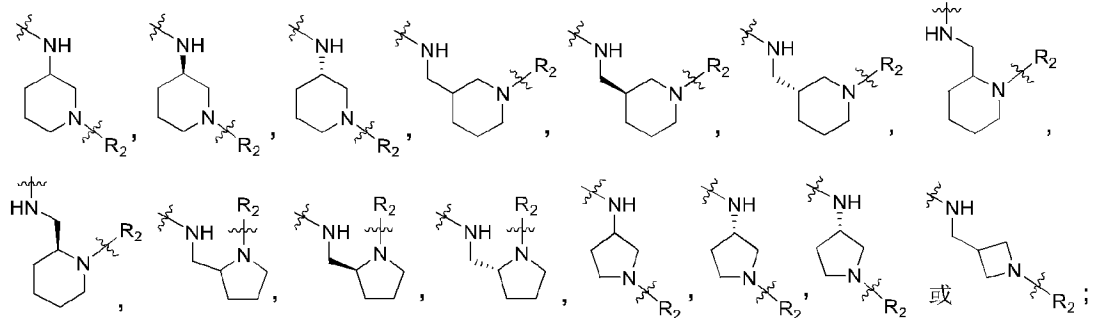
m 代表 0~5 的整数;

A 代表苯环、五元杂环或六元杂环,其中所述的杂环可任选地包含一个或多个选自 O、S 或 N 的其它杂原子;

各个 R_1 各自独立地代表卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、三氟甲基、 OR_3 、 NHR_3 或 (C_1-C_8) 烷基；

n 代表 0~5 的整数；

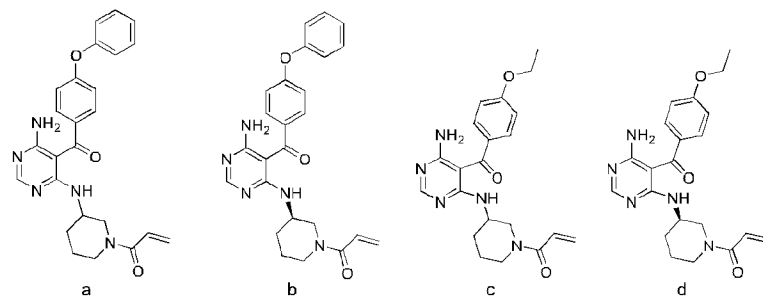
Y 任选自： $NH(C_1-C_8)$ 烷基氨基，



R_2 代表丙酰基、丙烯酰基、2-氯乙酰基或 2-丁炔酰基；

R_3 代表 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷氧基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳基或 (C_1-C_{10}) 芳杂环基；其中所述的芳杂环基团可任选地包含一个或多个选自 O、S 或 N 的其它杂原子；所述的芳基和芳杂环基可任选地用一个至五个以下基团取代：卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷氧基或 (C_3-C_6) 环烷基；

其中，下式 (a-d) 化合物除外：



进一步地，具有通式 (I) 的 4-氨基嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于：

L 代表 $C(O)$ 或 $C(O)NH(CH_2)_m$ ；

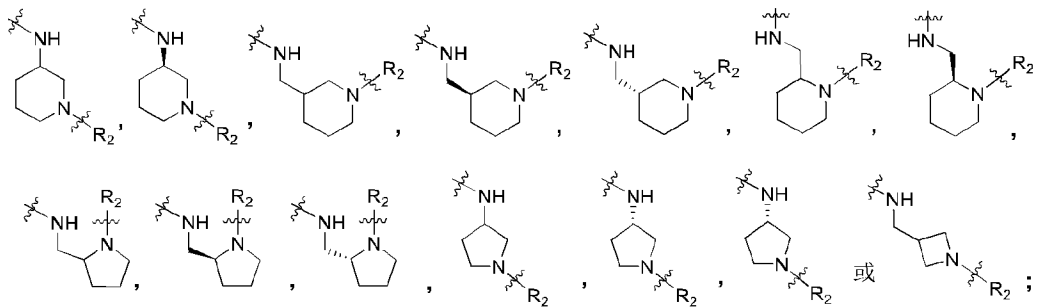
m 代表 0~2 的整数；

A 代表苯环、五元杂环或六元杂环，其中所述的杂环可任选地包含一个或多个选自 O、S 或 N 的其它杂原子；

各个 R_1 各自独立地代表卤素、 (C_1-C_5) 烷基、 (C_1-C_5) 烷氧基或苯氧基；

n 为 0~2 的整数；

Y 任选自： $NH(C_1-C_8)$ 烷基氨基，



R₂ 代表丙酰基、丙烯酰基、2-氯乙酰基或 2-丁炔酰基；

更进一步地，具有通式 (I) 的 4-氨基嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于：

L 代表 C(O) 或 C(O)NH(CH₂)_m；

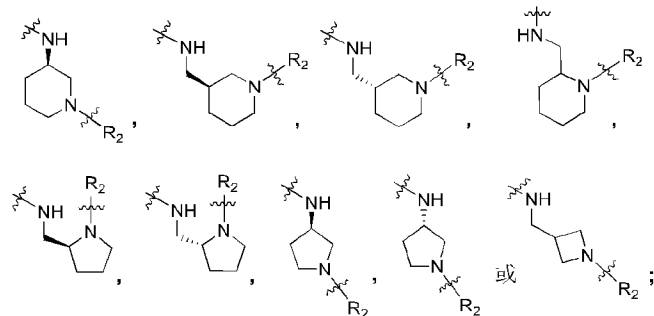
m 代表 0~2 的整数；

A 代表苯环、五元杂环或六元杂环，其中所述的杂环可任选地包含一个或多个选自 O、S 或 N 的其它杂原子；

各个 R₁ 各自独立地代表卤素、(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基或苯氧基；

n 为 0~2 的整数；

Y 任选自：NH(C₁-C₈)烷基氨基，



R₂ 代表丙酰基、丙烯酰基、2-氯乙酰基或 2-丁炔酰基；

具体来说，通式 (I) 所示的 4-氨基嘧啶类化合物优选自下列化合物：

(S)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]-2-丙烯-1-酮 (A-1)；

(R)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]-2-丙烯-1-酮 (A-2)；

1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]-2-丙烯-1-酮 (A-3)；

(R)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-丙烯-1-酮 (A-4)；

(S)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-丙烯-1-酮 (A-5)；

(S)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-丙烯-1-酮 (A-6)；

(R)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-丙烯-1-酮 (A-7)；

1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]氮杂环丁烷-1-基]-2-丙烯-1-酮 (A-8)；

(R)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]-2-氯乙烷-1-酮 (A-9)；

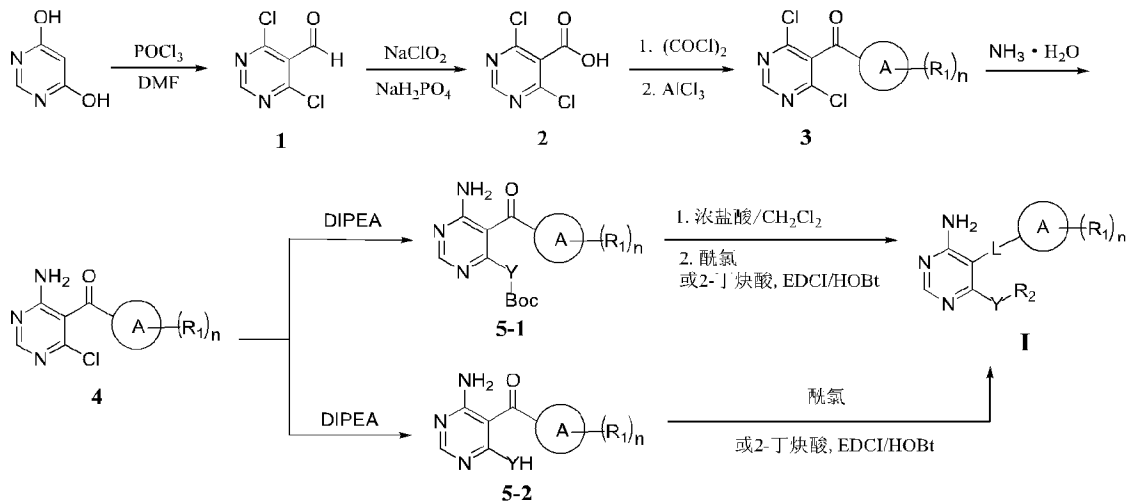
(S)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-氯乙烷-1-酮 (A-10);
N-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]乙基]丙烯酰胺 (A-11);
(S)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]丙烷-1-酮 (A-12);
(S)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-丁炔-1-酮 (A-13);
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-苯基甲酰胺 (B-1);
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(4-溴苯基)甲酰胺 (B-2);
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(4-异丙基苯基)甲酰胺 (B-3);
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(3-甲氧基-4-甲基苯基)甲酰胺 (B-4);
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(3,4-二甲氧基苯基)甲酰胺 (B-5);
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(3,5-二甲氧基苯基)甲酰胺 (B-6);
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(2-氟苯基)甲酰胺 (B-7);
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(3-氟苯基)甲酰胺 (B-8);
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(4-氟苯基)甲酰胺 (B-9);
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-苄基甲酰胺 (B-10);
(R)-[4-[(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-苯基甲酰胺 (B-11);
(S)-[4-[(1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-苯基甲酰胺 (B-12);
(R)-[4-[(1-丙酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-苯基甲酰胺 (B-13).
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(吡啶-2-基)甲酰胺 (B-14);
(R)-[4-[[1-(2-丁炔酰基)哌啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(吡啶-2-基)甲酰胺 (B-15);
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(吡啶-3-基)甲酰胺 (B-16);
(R)-[4-[[1-(2-丁炔酰基)哌啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(吡啶-3-基)甲酰胺 (B-17);
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(吡啶-4-基)甲酰胺 (B-18);
(R)-[4-[[1-(2-丁炔酰基)哌啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(吡啶-4-基)甲酰胺 (B-19);
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(嘧啶-2-基)甲酰胺 (B-20);
(R)-[4-[[1-(2-丁炔酰基)哌啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(嘧啶-2-基)甲酰胺 (B-21);

下面药理实验中涉及的化合物代号等同于此处代号所对应的化合物。

本发明的另一目的在于提供通式 (I) 所示化合物的制备方法, 其特征在于:

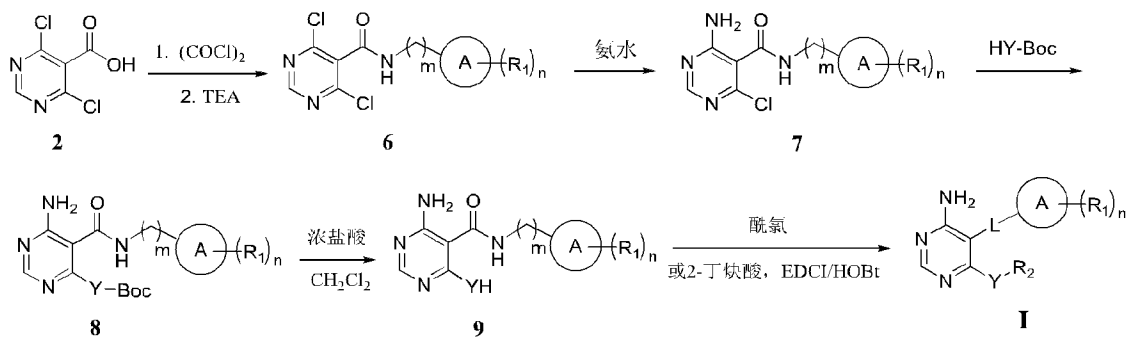
a) 当 L 为 C(O) 时, 通式 (I) 所示化合物的制备方法为: 以 4,6-二羟基嘧啶为原料, 经 Vilsmeier-Haack 反应和氯代反应制得 4,6-二氯-5-嘧啶甲醛 **1**, **1** 经亚氯酸钠氧化制得 4,6-二氯-5-嘧啶羧酸 **2**, **2** 与草酰氯反应制得酰氯后与芳烃进行 Friedel-Crafts 酰基化反应制得中间体 **3**, **3** 与氨水反应制得中间体 **4**, **4** 与胺类化合物反应制得 **5-1** 或 **5-2**, **5-1** 经浓盐酸脱 Boc 保

护基后和 **5-2** 一样，可以与酰氯或 2-丁炔酸反应制得通式 (I) 化合物：



其中， n 、 A 、 R_1 和 R_2 的定义如前所述。

b) 当 L 为 $C(O)NH(CH_2)_m$ 时，通式 (I) 所示化合物的制备方法为：中间体 **2** 与草酰氯反应制得酰氯后与胺类化合物缩合生成酰胺 **6**，**6** 与氨水反应制得中间体 **7**，**7** 与胺类化合物 (HY-Boc) 反应制得 **8**，**8** 经浓盐酸脱 Boc 制得 **9**，最后 **9** 与酰氯或 2-丁炔酸反应制得通式 (I) 化合物：



其中， m 、 n 、 A 、 R_1 和 R_2 的定义如前所述。

所述通式 (I) 化合物的药学上可接受的盐可通过一般的化学方法合成。

一般情况下，盐的制备可以通过游离碱或酸与等化学当量或过量酸（无机酸或有机酸）或碱（无机碱或有机碱）在合适的溶剂或溶剂组合物中反应制得。

本发明还提供了一种药物组合物，其由治疗上有效量的活性组分和药学上可接受的辅料组成；所述的活性组分包括通式 (I) 化合物和其药学上可接受的盐中的一种或多种。所述药物组合物中，所述的辅料包括药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

根据治疗目的可将药物组合物制成各种类型的给药单位剂型，如片剂、丸剂、粉剂、液体、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊、栓剂和针剂（溶液和悬浮液）等，优选片剂、胶囊、液体、悬浮液、和针剂（溶液和悬浮液）。

为了使片剂、丸剂或栓剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知并广泛使用的赋形剂。

为了制备针剂形式的药物组合物，可将溶液或悬浮液消毒后（最好加入适量的氯化钠，葡萄糖或甘油），制成与血液等渗压的针剂。在制备针剂时，也可以使用本领域内任何常用的载体。例如：水、乙醇、丙二醇、乙氧基化的异硬脂醇、聚乙氧基化的异硬脂醇和聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯等。此外，还可以加入通常溶解剂和缓冲剂等。

本发明所述的组合物在药物组合物中的含量无特殊限制，可在很宽的范围内进行选择，通常可为质量百分比的 5~95%，优先为质量百分比的 30~85%。

本发明所述的药物组合物的给药方法没有特殊限制。可根据患者年龄、性别和其它条件及症状，选择各种剂型的制剂给药。

本发明另外提供了所述通式 (I) 化合物、其药学上可接受的盐或所述药物组合物在制备 BTK 抑制剂中的应用。所述的 BTK 抑制剂用于治疗血栓栓塞、华氏巨球蛋白血症、炎症病症、自身免疫性疾病和 B 细胞淋巴瘤。

所述的炎症或自身免疫性疾病包括但不限于：异种免疫性疾病、哮喘、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫介导的溶血性贫血、免疫复合体介导的脉管炎和银屑病中的一种或多种。

所述的 B 细胞淋巴瘤包括但不限于：慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤和 B 细胞非霍奇金淋巴瘤中的一种或多种。

具体实施方式

为了进一步阐明本发明，下面给出一系列实施例，这些实施例完全是例证性的，它们仅用来对本发明具体描述，不应当理解为对本发明的限制。

实施例 1

4,6-二氯-5-嘧啶甲醛 (I) 的制备

将 DMF (5.50 mL, 71.34 mmol) 于冰浴下缓慢滴入 POCl₃ (17.00 mL, 185.71 mmol)，搅拌反应 1 h，撤去冰浴，加入 4,6-二羟基嘧啶 (4.00 g, 35.68 mmol)，升温回流 3 h，冷却至室温，倒入冰水中，二氯甲烷萃取，减压浓缩，石油醚-乙酸乙酯 (P:E = 4:1 (V:V)) 重结晶，得黄色固体 4.74 g，收率 75.4%，mp 68-70℃。ESI-MS: 177 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8.89 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)。

4,6-二氯-5-嘧啶羧酸 (2) 的制备

1 (4.00 g, 22.72 mmol) 和 NaH_2PO_4 (9.55g, 79.58 mmol) 溶于 60 mL 叔丁醇和 10 mL 水混合溶剂中, 冰浴下加入 NaClO_2 (7.66 g, 84.69 mmol), 反应 1 h, 减压蒸去叔丁醇, 倒入水中, 盐酸调 pH 至 5, 乙酸乙酯萃取减压浓缩, 得黄色固体 3.12 g, 收率 71.5%, mp 131-133°C。ESI-MS: 190.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 9.00 (s, 1H).

(4,6-二氯嘧啶-5-基)(4-苯氧苯基)甲酮 (3) 的制备

2 (3.00 g, 15.63 mmol) 溶于 20 mL 无水 THF 中, 滴加草酰氯 (4.00 mL, 46.87 mmol) 和 2 滴 DMF, 室温反应 4 h, 减压蒸去溶剂和剩余的草酰氯, 无水 CH_2Cl_2 溶解, 移至恒压滴液漏斗, 冰浴下滴加至二苯醚 (12.40 mL, 8.31 mmol) 和 AlCl_3 (3.12 g, 23.46 mmol) 的无水 CH_2Cl_2 中, 滴毕, 回流反应 3 h, 倒入冰水, 浓盐酸调 pH 至 2, CH_2Cl_2 萃取, 无水硫酸镁干燥, 柱层析纯化[石油醚:乙酸乙酯(P:E) = 5:1 (V:V)], 得白色固体 3.82 g, 收率 71.1%, mp 91-93°C。ESI-MS: 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.07 (d, $J = 8.97$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 9.72$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 6.27$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.53$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 9.72$ Hz, 2H), 8.91 (s, 1H).

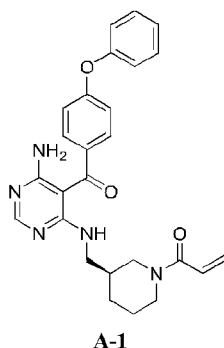
(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)(4-苯氧苯基)甲酮 (4) 的制备

3 (1.0 g, 2.91 mmol) 加入 25 mL 乙醇和氨水 (8 mL, 52.0 mmol), 室温反应 24 h, 冰浴冷却, 抽滤, 干燥, 得白色固体 0.51 g, 收率 53.9%, mp 264-266°C。ESI-MS: 324 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 7.07 (d, $J = 8.82$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 7.68$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.35$ Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.49 (t, $J = 7.86$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.79$ Hz, 2H), 8.32 (s, 1H).

(S)-3-[[6-氨基-5-(4-苯氧基苯甲酰基)嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5a) 的制备

4 (0.30 g, 0.92 mmol) 溶于 20 mL 乙醇中, 加入 (S)-1-Boc-3-氨基哌啶 (0.26g, 1.20 mmol) 和 DIPEA (0.18 mL, 1.01 mmol), 回流反应 48 h, 乙酸乙酯溶解, 抽滤, 柱层析纯化[P:E = 1:1 (V:V)], 得淡黄色固体 0.24 g, 收率 51.8%。ESI-MS: 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]-2-丙烯-1-酮 (A-1) 的制备



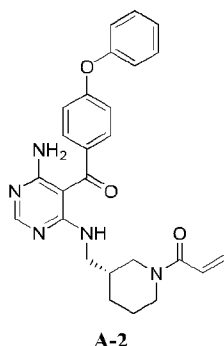
5a (0.20 g, 0.40 mmol) 溶于 20 mL CH_2Cl_2 中, 冰浴下加入浓盐酸 (0.33 mL, 4.0 mmol), 滴毕室温反应 12 h, 减压浓缩后重新溶于四氢呋喃-水 ($\text{THF}:\text{H}_2\text{O}=5:1$ (V:V)) 混合体系, 加入 NaHCO_3 (0.10 g, 1.20 mmol), 冰浴条件下滴加丙烯酰氯 (0.04 mL, 0.46 mmol), 室温反应过夜, 减压蒸馏除去 THF, 剩余反应液加入适量水, CH_2Cl_2 萃取, 无水硫酸镁干燥, 柱层析纯化[乙酸乙酯 (EA)], 得黄色固体 0.04 g, 收率 17.6%。ESI-MS: 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 8.01 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 4H), 6.79 - 6.52 (m, 3H), 6.02 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 5.59 (t, $J=13.1$ Hz, 1H), 4.20 - 3.69 (m, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.20 (d, $J=31.9$ Hz, 2H).

实施例 2

(R)-3-[[6-氨基-5-(4-苯氧基苯甲酰基)嘧啶-4-基]氨基甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**5b**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **4** 和 (R)-1-Boc-3-氨基甲基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 56.2%。ESI-MS: 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(R)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基甲基]哌啶-1-基]-2-丙烯-1-酮 (**A-2**) 的制备



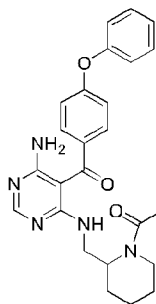
参照 **A-1** 的制备方法, 由 **5b** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应制得黄色固体, 收率 17.2%。ESI-MS: 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.09 - 6.94 (m, 4H), 6.64 (s, 3H), 5.99 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.20 - 3.62 (m, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.16 (d, $J=24.2$ Hz, 2H).

实施例 3

[4-氨基-6-[(哌啶-2-基)氨基]嘧啶-5-基](4-苯氧基)甲酮 (**5c**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **4** 和 2-氨基甲基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 45.8%。ESI-MS: 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]-2-丙烯-1-酮 (**A-3**) 的制备



A-3

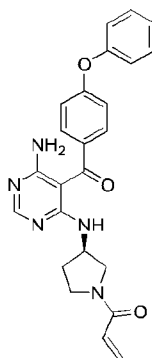
5c (0.23 g, 0.57 mmol) 溶于 18 mL 四氢呋喃-水 (THF:H₂O=5:1 (V:V)) 混合体系, 加入 NaHCO₃ (0.14 g, 1.71 mmol), 冰浴条件下滴加丙烯酰氯 (0.06 mL, 0.68 mmol), 室温反应过夜, 减压蒸馏除去 THF, 剩余反应液加入适量水, CH₂Cl₂ 萃取, 无水硫酸镁干燥, 柱层析纯化[乙酸乙酯 (EA)], 得黄色固体 0.04 g, 收率 16.0%。ESI-MS: 458 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8.04 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (q, *J* = 8.6, 7.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (dd, *J* = 16.4, 10.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.92 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.72 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.64 - 1.47 (m, 5H), 1.23 (s, 2H).

实施例 4

(R)-3-[[6-氨基-5-(4-苯氧基苯甲酰基)嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (**5d**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **4** 和 (R)-1-Boc-3-氨基吡咯烷反应得淡黄色固体, 收率 57.1%。ESI-MS: 476[M+H]⁺.

(R)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-丙烯-1-酮 (**A-4**) 的制备



A-4

参照 **A-1** 的制备方法, 由 **5d** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应制得黄色固体, 收率 19.5%。ESI-MS: 430 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8.06 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 2H), 6.99 - 6.79 (m,

5H), 6.49 (ddd, $J = 16.8, 10.3, 3.6$ Hz, 1H), 6.11 (dt, $J = 16.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.63 (ddd, $J = 10.3, 4.4, 2.5$ Hz, 1H), 4.57 (dq, $J = 37.8, 5.8$ Hz, 1H), 3.66 (ddd, $J = 67.6, 11.7, 6.4$ Hz, 2H), 3.21 (dq, $J = 9.5, 5.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.15 - 1.91 (m, 1H), 1.75 (ddt, $J = 33.0, 12.9, 6.0$ Hz, 1H), 1.31 - 1.12 (m, 1H).

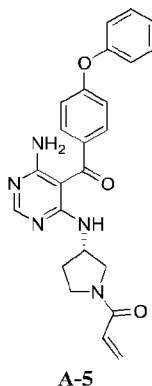
实施例 5

(S)-3-[[6-氨基-5-(4-苯氧基苯甲酰基)嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (**5e**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **4** 和 (S)-1-Boc-3-氨基吡咯烷反应得淡黄色固体, 收率 52.8%。

ESI-MS: 476 $[M+H]^+$.

(S)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-丙烯-1-酮 (**A-5**) 的制备



参照 **A-1** 的制备方法, 由 **5e** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应制得黄色固体, 收率 13.0%。

ESI-MS: 430 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d): δ (ppm): 8.59 (s, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 7.05 - 6.93 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 10.0, 16.8$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 10.1, 13.8$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 13.8, 16.7$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.88 (dd, $J = 6.9, 9.4$ Hz, 1H), 3.62 - 3.37 (m, 3H), 3.30 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.24 - 2.06 (m, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 1H), 0.93 (s, 1H).

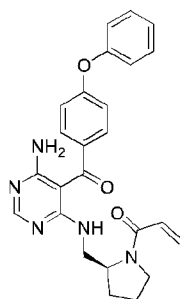
实施例 6

(S)-2-[[6-氨基-5-(4-苯氧基苯甲酰基)嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (**5f**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **4** 和 (S)-1-Boc-2-氨基吡咯烷反应得淡黄色固体, 收率 47.9%。

ESI-MS: 490 $[M+H]^+$.

(S)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-丙烯-1-酮 (**A-6**) 的制备



A-6

参照 **A-1** 的制备方法, 由 **5f** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应制得黄色固体, 收率 18.6%。

ESI-MS: 444 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8.08 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.7, 11.5 Hz, 3H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.24 (dd, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 2H), 7.09 (dq, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 3H), 7.05 - 6.99 (m, 3H), 6.66 - 6.47 (m, 3H), 6.11 (ddd, *J* = 2.6, 16.7, 19.1 Hz, 1H), 5.65 (dt, *J* = 3.1, 10.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 1.76 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.69 (s, 2H).

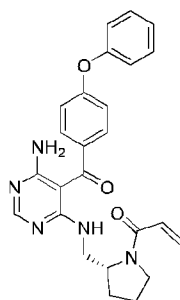
实施例 7

(R)-2-[[6-氨基-5-(4-苯氧基苯甲酰基)嘧啶-4-基]氨甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (**5g**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **4** 和 (R)-1-Boc-2-氨甲基吡咯烷反应得淡黄色固体, 收率 56.1%。

ESI-MS: 490 [M+H]⁺.

(R)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨甲基]吡咯烷-1-基]-2-丙烯-1-酮 (**A-7**) 的制备



A-7

参照 **A-1** 的制备方法, 由 **5g** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应制得黄色固体, 收率 18.9%。

ESI-MS: 444 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8.08 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.5, 11.3 Hz, 3H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 3H), 7.02 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 3H), 6.64 - 6.47 (m, 3H), 6.18 - 6.04 (m, 1H), 5.67 - 5.62 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 1.77 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.70 (s, 2H).

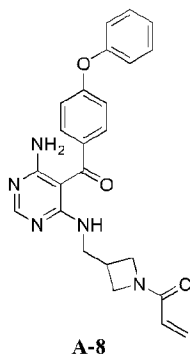
实施例 8

3-[[6-氨基-5-(4-苯氧基苯甲酰基)嘧啶-4-基]氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (**5h**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **4** 和 1-Boc-3-氨基氮杂环丁烷反应得淡黄色固体, 收率 59.7%。

ESI-MS: 476 [M+H]⁺.

1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]氮杂环丁烷-1-基]-2-丙烯-1-酮 (**A-8**) 的制备



参照 **A-1** 的制备方法, 由 **5h** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应制得黄色固体, 收率 16.9%。

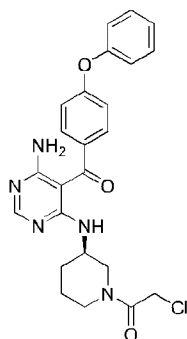
ESI-MS: 430[M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm): 8.41 (s, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.05 (m, 3H), 7.05 - 6.93 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 10.0, 16.8$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 10.1, 13.8$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 13.8, 16.8$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.99 (dd, $J = 7.0, 11.2$ Hz, 2H), 3.61 (dd, $J = 7.0, 11.2$ Hz, 2H), 3.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.88 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H).

实施例 9

(R)-3-[[6-氨基-5-(4-苯氧基苯甲酰基)嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**5i**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **4** 和 (R)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 67.5%, mp 68-70°C。ESI-MS: 512 [M+Na]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 1.16 (t, $J = 6.96$ Hz, 2H), 1.22~1.24 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.49~1.51 (m, 1H), 1.70~1.72 (m, 1H), 2.24~2.26 (m, 1H), 4.00~4.02 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 8.70$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 7.68$ Hz, 3H), 7.22 (t, $J = 7.41$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.19$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.64$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H).

(R)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]-2-氯乙烷-1-酮 (**A-9**) 的制备



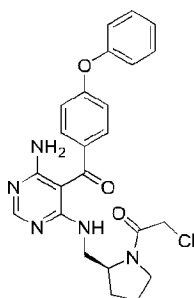
A-9

参照 **A-1** 的制备方法, 由 **5i** 脱 Boc 保护基后与氯乙酰氯反应制得黄色固体, 收率 19.7%。

ESI-MS: 466 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm): 8.58 (s, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.18 - 7.04 (m, 3H), 7.05 - 6.93 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.43 - 4.23 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.86 (dd, $J = 6.8, 12.3$ Hz, 1H), 3.34 - 3.08 (m, 2H), 2.89 (dt, $J = 7.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 1H), 1.80 - 1.47 (m, 3H), 1.07 (s, 1H).

实施例 10

(S)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基甲基]吡咯烷-1-基]-2-氯乙烷-1-酮 (**A-10**) 的制备



A-10

参照 **A-1** 的制备方法, 由 **5f** 脱 Boc 保护基后与氯乙酰氯反应制得黄色固体, 收率 20.2%。

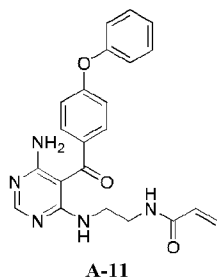
ESI-MS: 466 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm): 8.54 (s, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 3H), 7.05 - 6.93 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.74 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.16 - 3.97 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.90 - 3.66 (m, 3H), 3.35 (dt, $J = 6.8, 9.4$ Hz, 1H), 2.20 - 1.85 (m, 3H), 1.90 - 1.69 (m, 1H).

实施例 11

[4-氨基-6-[(2-氨基乙基)氨基]嘧啶-5-基](4-苯氧基)甲酮 (**5j**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **4** 和乙二胺反应得淡黄色固体, 收率 49.7%。ESI-MS: 350 $[M+H]^+$ 。

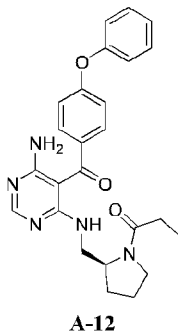
N-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]乙基]丙烯酰胺 (**A-11**) 的制备



参照 **A-3** 的制备方法, 由 **5j** 和丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 18.2%。ESI-MS: 404 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm): 8.57 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.12 (ddt, *J* = 2.1, 6.3, 8.3 Hz, 3H), 7.05 - 6.93 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.48 (dd, *J* = 10.1, 16.7 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 10.1, 13.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 13.8, 16.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 4H), 3.51 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H).

实施例 12

(S)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氮甲基]吡咯烷-1-基]丙烷-1-酮 (**A-12**) 的制备



参照 **A-1** 的制备方法, 由 **5f** 脱 Boc 保护基后与丙酰氯反应制得黄色固体, 收率 19.8%。ESI-MS: 446 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.7, 10.2 Hz, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 4.3, 8.7 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.45 (dq, *J* = 6.0, 7.0, 12.7 Hz, 4H), 2.43 (dd, *J* = 5.3, 7.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.25 - 1.15 (m, 2H), 1.02 - 0.88 (m, 4H).

实施例 13

(4,6-二氯嘧啶-5-基)-*N*-苯基甲酰胺 (**6a**) 的制备

2 (2.0 g, 10.36 mmol) 溶于 20 mL 无水 THF 中, 滴加草酰氯 (2.65 mL, 31.09 mmol) 和 2 滴 DMF, 室温反应 4 h, 减压蒸去溶剂和剩余的草酰氯, 无水 CH₂Cl₂ 溶解, 移至恒压滴液

漏斗，冰浴下滴加至苯胺（1.04 mL, 11.39 mmol）和三乙胺（3.14 g, 31.07 mmol）的无水 CH_2Cl_2 中，滴毕，室温反应过夜，反应液倒入适量水中， CH_2Cl_2 萃取，无水硫酸镁干燥，减压浓缩，抽滤，少量 CH_2Cl_2 洗涤，滤饼烘干后得到白色固体 1.47 g，收率 52.9%。ESI-MS: 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

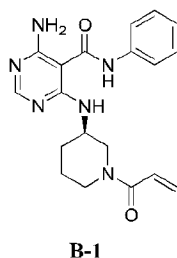
(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)-N-苯基甲酰胺（**7a**）的制备

6a（1.0 g, 3.72 mmol）加入 25 mL 乙酸乙酯和氨水（10 mL, 67.1 mmol），室温反应 24 h，冰浴冷却，抽滤，干燥，得白色固体 0.74 g，收率 79.8%。ESI-MS: 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(R)-3-[[6-氨基-5-(苯氨基甲酰基)嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯（**8a**）的制备

参照 **5a** 的制备方法，由 **7a** 与(R)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体，收率 57.9%。ESI-MS: 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-苯基甲酰胺（**B-1**）的制备



参照 **A-1** 的制备方法，由 **8a** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体，收率 18.9%。ESI-MS: 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm): 9.93 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.62 (s, 3H), 6.05 (dd, $J = 2.4, 16.8$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 2.4, 10.4$ Hz, 1H), 4.31 – 3.75 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.75 – 1.37 (m, 3H), 1.24 (s, 1H)。

实施例 14

(4,6-二氯嘧啶-5-基)-N-(4-溴苯基)甲酰胺（**6b**）的制备

参照 **6a** 的制备方法，由 **2** 和 4-溴苯胺反应得白色固体，收率 53.8%。ESI-MS: 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

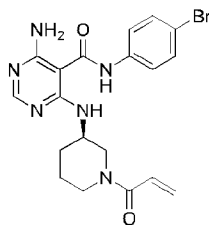
(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)-N-(4-溴苯基)甲酰胺（**7b**）的制备

参照 **7a** 的制备方法，由 **6b** 反应得白色固体，收率 80.1%。ESI-MS: 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(R)-3-[[6-氨基-5-[(4-溴苯基)氨基甲酰基]嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯（**8b**）的制备

参照 **5a** 的制备方法，由 **7b** 与(R)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体，收率 53.3%。ESI-MS: 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(4-溴苯基)甲酰胺（**B-2**）的制备

**B-2**

参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8b** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 17.5%。
ESI-MS: 445 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 10.1, 16.8$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 10.1, 13.8$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 13.8, 16.8$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.28 (dt, $J = 7.0, 12.5$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 6.9, 12.4$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J = 7.0, 12.4$ Hz, 1H), 3.16 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.94 (dt, $J = 7.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.15 - 1.96 (m, 1H), 1.81 - 1.46 (m, 3H), 1.23 (s, 1H).

实施例 15

(4,6-二氯嘧啶-5-基)-*N*-(4-异丙基苯基)甲酰胺 (**6c**) 的制备

参照 **6a** 的制备方法, 由 **2** 和 4-异丙基苯胺反应得白色固体, 收率 62.3%。ESI-MS: 310 $[M+H]^+$.

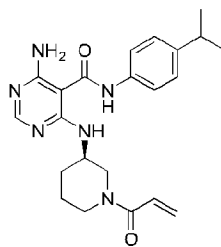
(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)-*N*-(4-异丙基苯基)甲酰胺 (**7c**) 的制备

参照 **7a** 的制备方法, 由 **6c** 反应得白色固体, 收率 83.1%。ESI-MS: 291 $[M+H]^+$.

(*R*)-3-[[6-氨基-5-[(4-异丙基苯基)氨基甲酰基]嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**8c**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **7c** 与(*R*)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 66.5%。ESI-MS: 455 $[M+H]^+$.

(*R*)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(4-异丙基苯基)甲酰胺 (**B-3**) 的制备

**B-3**

参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8c** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 19.2%。
ESI-MS: 409 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9.88 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 30.9$ Hz, 1H), 6.80 - 6.53 (m, 3H), 6.04 (dd, $J = 2.4, 16.8$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 2.5, 10.5$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 37.9$ Hz, 3H), 3.14 (dt, $J = 8.1, 19.1$ Hz, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.59 (dd, $J = 10.3, 18.0$ Hz, 2H), 1.50 - 1.40

(m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

实施例 16

(4,6-二氯嘧啶-5-基)-*N*-(3-甲氧基-4-甲基苯基)甲酰胺 (**6d**) 的制备

参照 **6a** 的制备方法, 由 **2** 和 3-甲氧基-4-甲基苯胺反应得白色固体, 收率 49.9 %。ESI-MS: 312 $[M+H]^+$.

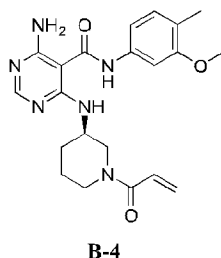
(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)-*N*-(3-甲氧基-4-甲基苯基)甲酰胺 (**7d**) 的制备

参照 **7a** 的制备方法, 由 **6d** 反应得白色固体, 收率 81.8%。ESI-MS: 293 $[M+H]^+$.

(*R*)-3-[[6-氨基-5-[(3-甲氧基-4-甲基苯基)氨基甲酰基]嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**8d**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **7d** 与(*R*)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 53.9%。ESI-MS: 457 $[M+H]^+$.

(*R*)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(3-甲氧基-4-甲基苯基)甲酰胺 (**B-4**) 的制备



参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8d** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 20.1%。ESI-MS: 411 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J = 10.6, 17.0$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 16.7, 43.1$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 4.00 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.30 - 3.13 (m, 2H), 2.88 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.61 (dq, $J = 7.3, 8.1, 16.6$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

实施例 17

(4,6-二氯嘧啶-5-基)-*N*-(3,4-二甲氧基苯基)甲酰胺 (**6e**) 的制备

参照 **6a** 的制备方法, 由 **2** 和 3,4-二甲氧基苯胺反应得白色固体, 收率 57.4%。ESI-MS: 328 $[M+H]^+$.

(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)-*N*-(3,4-二甲氧基苯基)甲酰胺 (**7e**) 的制备

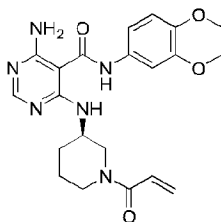
参照 **7a** 的制备方法, 由 **6e** 反应得白色固体, 收率 81.0%。ESI-MS: 309 $[M+H]^+$.

(*R*)-3-[[6-氨基-5-[(3,4-二甲氧基苯基)氨基甲酰基]嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**8e**) 的

制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **7e** 与(R)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 64.2%。ESI-MS: 473 [M+H]⁺.

(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(3,4-二甲氧基苯基)甲酰胺 (**B-5**) 的制备



B-5

参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8e** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 17.9%。ESI-MS: 427 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm): 9.80 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.04 - 6.87 (m, 2H), 6.58 (s, 3H), 6.05 (dd, $J = 2.5, 16.7$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 43.9$ Hz, 3H), 3.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H), 3.18 (d, $J = 36.3$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 23.7$ Hz, 1H), 1.66 (s, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.21 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H).

实施例 18

(4,6-二氯嘧啶-5-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)甲酰胺 (**6f**) 的制备

参照 **6a** 的制备方法, 由 **2** 和 3,5-二甲氧基苯胺反应得白色固体, 收率 63.0%。ESI-MS: 328 [M+H]⁺.

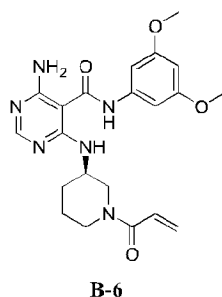
(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)-N-(3,5-二甲氧基苯基)甲酰胺 (**7f**) 的制备

参照 **7a** 的制备方法, 由 **6f** 反应得白色固体, 收率 78.4%。ESI-MS: 309 [M+H]⁺.

(R)-3-[[6-氨基-5-[(3,5-二甲氧基苯基)氨基甲酰基]嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**8f**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **7f** 与(R)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 52.3%。ESI-MS: 473 [M+H]⁺.

(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(3,5-二甲氧基苯基)甲酰胺 (**B-6**) 的制备



参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8f** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 19.3%。ESI-MS: 427 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm): 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 6.62 (dd, $J = 10.0, 16.7$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 10.0, 13.8$ Hz, 1H), 6.02 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 13.8, 16.7$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.39 (dt, $J = 7.0, 12.6$ Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.75 (dd, $J = 7.0, 12.5$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 7.0, 12.5$ Hz, 1H), 3.16 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.90 (dt, $J = 7.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 1H), 1.81 - 1.46 (m, 3H), 1.26 (s, 1H)。

实施例 19

(4,6-二氯嘧啶-5-基)-*N*-(2-氟苯基)甲酰胺 (**6g**) 的制备

参照 **6a** 的制备方法, 由 **2** 和 2-氟苯胺反应得白色固体, 收率 68.6%。ESI-MS: 286 [M+H]⁺。

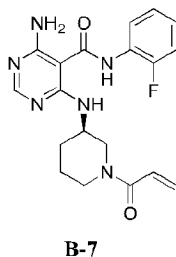
(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)-*N*-(2-氟苯基)甲酰胺 (**7g**) 的制备

参照 **7a** 的制备方法, 由 **6g** 反应得白色固体, 收率 82.3%。ESI-MS: 267 [M+H]⁺。

(*R*)-3-[[6-氨基-5-[(2-氟苯基)氨基甲酰基]嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**8g**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **7g** 与(*R*)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 52.2%。ESI-MS: 431 [M+H]⁺。

(*R*)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(2-氟苯基)甲酰胺 (**B-7**) 的制备



参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8g** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 16.9%。ESI-MS: 385 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9.69 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 23.4$ Hz, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.18 (s, 3H), 6.73 (s, 2H), 6.03 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.43 (s, 1H), 1.21 (s, 1H), 0.93 - 0.85 (m, 1H)。

实施例 20

(4,6-二氯嘧啶-5-基)-*N*-(3-氟苯基)甲酰胺 (**6h**) 的制备

参照 **6a** 的制备方法, 由 **2** 和 3-氟苯胺反应得白色固体, 收率 66.4%。ESI-MS: 286 [M+H]⁺.

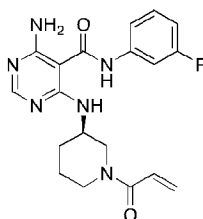
(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)-*N*-(3-氟苯基)甲酰胺 (**7h**) 的制备

参照 **7a** 的制备方法, 由 **6h** 反应得白色固体, 收率 80.2%。ESI-MS: 267 [M+H]⁺.

(*R*)-3-[[6-氨基-5-[(3-氟苯基)氨基甲酰基]嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**8h**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **7h** 与(*R*)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 50.7%。ESI-MS: 431 [M+H]⁺.

(*R*)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(3-氟苯基)甲酰胺 (**B-8**) 的制备



B-8

参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8h** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 18.4%。ESI-MS: 385 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 7.97 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 4.8, 9.4 Hz, 3H), 7.14 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 6.03 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 42.3 Hz, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.37 (dt, *J* = 8.6, 14.7 Hz, 2H), 1.19 (d, *J* = 21.8 Hz, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H).

实施例 21

(4,6-二氯嘧啶-5-基)-*N*-(4-氟苯基)甲酰胺 (**6i**) 的制备

参照 **6a** 的制备方法, 由 **2** 和 4-氟苯胺反应得白色固体, 收率 67.5%。ESI-MS: 286 [M+H]⁺.

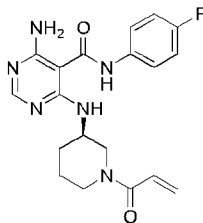
(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)-*N*-(4-氟苯基)甲酰胺 (**7i**) 的制备

参照 **7a** 的制备方法, 由 **6i** 反应得白色固体, 收率 79.6%。ESI-MS: 267[M+H]⁺.

(*R*)-3-[[6-氨基-5-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**8i**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **7i** 与(*R*)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 60.4%。ESI-MS: 431 [M+H]⁺.

(*R*)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(4-氟苯基)甲酰胺 (**B-9**) 的制备



B-9

参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8i** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 19.0%。
ESI-MS: 385 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.75 - 7.57 (m, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 6.87 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 17.0$ Hz, 2H), 6.04 (dd, $J = 2.4, 16.7$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.06 - 3.75 (m, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.64 (q, $J = 7.1, 7.6$ Hz, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H).

实施例 22

(4,6-二氯嘧啶-5-基)-*N*-苄基甲酰胺 (**6j**) 的制备

参照 **6a** 的制备方法, 由 **2** 和苄胺反应得白色固体, 收率 54.4%。ESI-MS: 282 $[M+H]^+$.

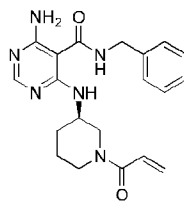
(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)-*N*-苄基甲酰胺 (**7j**) 的制备

参照 **7a** 的制备方法, 由 **6j** 反应得白色固体, 收率 80.9%。ESI-MS: 263 $[M+H]^+$.

(*R*)-3-[[6-氨基-5-(苄氨基甲酰基)嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**8j**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **7j** 与(*R*)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 55.6%。ESI-MS: 427 $[M+H]^+$.

(*R*)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-苄基甲酰胺 (**B-10**) 的制备



B-10

参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8j** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 17.7%。
ESI-MS: 381 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8.51 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.08 - 6.57 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.06 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.41 - 4.38 (m, 1H), 4.23 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.75 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 21.3$ Hz, 1H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H).

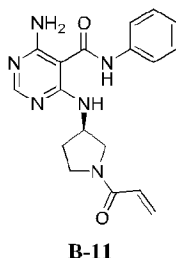
实施例 23

(R)-3-[[6-氨基-5-(苯氨基甲酰基)嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (**8k**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **7a** 与(R)-1-Boc-3-氨基吡咯烷反应得淡黄色固体, 收率 59.8%。

ESI-MS: 399 [M+H]⁺.

(R)-[4-[(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-苯基甲酰胺 (**B-11**) 的制备



参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8k** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 18.6%。

ESI-MS: 353 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 10.00 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.60 - 6.47 (m, 1H), 6.12 (dt, *J* = 2.7, 16.9 Hz, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.68 (td, *J* = 6.4, 13.7, 15.0 Hz, 1H), 2.14 (dq, *J* = 6.7, 18.7 Hz, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 0.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H).

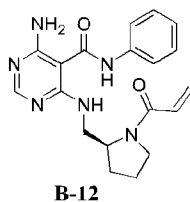
实施例 24

(S)-2-[[6-氨基-5-(苯氨基甲酰基)嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (**8l**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **7a** 与(S)-1-Boc-2-氨基吡咯烷反应得淡黄色固体, 收率 54.1%。

ESI-MS: 413 [M+H]⁺.

(S)-[4-[(1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-苯基甲酰胺 (**B-12**) 的制备

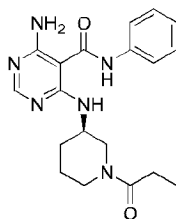


参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8l** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 19.4%。

ESI-MS: 367 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 8.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.20 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 6.20 - 5.99 (m, 1H), 5.71 - 5.59 (m, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.38 (q, *J* = 6.5, 7.4 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 20.9 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H).

实施例 25

(R)-[4-[(1-丙酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-苯基甲酰胺 (**B-13**) 的制备

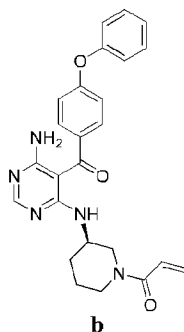
**B-13**

参照 **A-1** 的制备方法，由 **8a** 脱 Boc 保护基后与丙酰氯反应制得黄色固体，收率 21.1%。

ESI-MS: 369 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 9.99 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 19.9$ Hz, 2H), 4.26 - 3.54 (m, 4H), 2.86 (dt, $J = 11.3, 48.2$ Hz, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 1.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 3H).

实施例 26

(R)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]-2-丙烯-1-酮 (**b**) 的制备

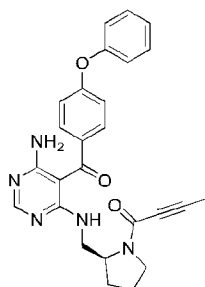
**b**

参照 **A-1** 的制备方法，由 **5i** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应制得黄色固体，收率 23.7%。

ESI-MS: 444 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm): 8.04 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 6.21$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 6.48$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 7.08$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.34$ Hz, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.55 (dd, $J = 6.96, 15.38$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 16.32$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 9.23$ Hz, 1H), 4.14 - 4.15 (m, 2H), 3.74 - 3.76 (m, 1H), 3.67 - 3.69 (m, 1H), 1.77 - 1.79 (m, 1H), 1.43 - 1.46 (m, 3H), 1.23 - 1.25 (m, 2H).

实施例 27

(S)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]2-丁炔-1-酮 (**A-13**) 的制备



A-13

5f (195.6 mg, 0.40 mmol) 溶于 20 mL CH_2Cl_2 中, 冰浴下加入浓盐酸 (0.33 mL, 4.0 mmol), 滴毕室温反应 12 h, 减压浓缩后重新溶于 30 mL CH_2Cl_2 中, 加入 2-丁炔酸 (4.8 mmol), EDCI (4.8 mmol), HOBT (4.8 mmol), 滴加 4 滴三乙胺, 室温反应过夜, 剩余反应液加入适量水, CH_2Cl_2 萃取, 无水硫酸镁干燥, 柱层析纯化[乙酸乙酯 (EA)], 得黄色固体 60.1 mg, 收率 33.1%。ESI-MS: 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.84 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.80 - 7.62 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 6.55 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 5H), 2.00 - 1.68 (m, 7H).

实施例 28

(4,6-二氯嘧啶-5-基)-*N*-(吡啶-2-基)甲酰胺 (**6m**) 的制备

参照 **6a** 的制备方法, 由 **2** 和邻氨基吡啶反应得白色固体, 收率 55.6%。ESI-MS: 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

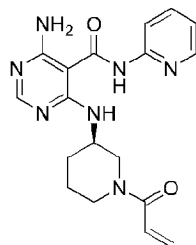
(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)-*N*-(吡啶-2-基)甲酰胺 (**7m**) 的制备

参照 **7a** 的制备方法, 由 **6m** 反应得白色固体, 收率 80.1%。ESI-MS: 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(*R*)-3-[[6-氨基-5-[(吡啶-2-基)氨基甲酰基]嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**8m**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **7m** 与(*R*)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 53.3%。ESI-MS: 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(*R*)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(吡啶-2-基)甲酰胺 (**B-14**) 的制备



B-14

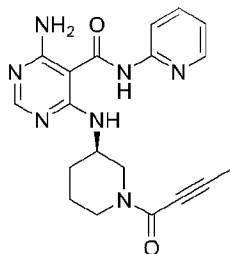
参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8m** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 20.1%。

ESI-MS: 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{Chloroform}-d$): δ (ppm) 10.83 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 10.1$

Hz, 2H), 6.83 - 6.74 (m, 2H), 6.33 - 6.28 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.65 - 5.55 (m, 2H), 4.25 (s, $J = 15$ Hz, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 4H).

实施例 29

(R)-[4-[[1-(2-丁炔酰基)哌啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(吡啶-2-基)甲酰胺 (**B-15**) 的制备



B-15

参照 **A-13** 的制备方法, 由 **8m** 脱 Boc 保护基后与 2-丁炔酸反应得淡黄色固体, 收率 53.3%。ESI-MS: 380 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.33 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 2.25 - 2.22 (m, 1H), 1.98 - 1.63 (m, 7H).

实施例 30

(4,6-二氯嘧啶-5-基)-N-(吡啶-3-基)甲酰胺 (**6n**) 的制备

参照 **6a** 的制备方法, 由 **2** 和间氨基吡啶反应得白色固体, 收率 42.3%。ESI-MS: 270 $[M+H]^+$.

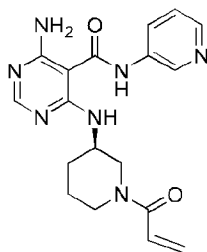
(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)-N-(吡啶-3-基)甲酰胺 (**7n**) 的制备

参照 **7a** 的制备方法, 由 **6n** 反应得白色固体, 收率 77.8%。ESI-MS: 250 $[M+H]^+$.

(R)-3-[[6-氨基-5-[(吡啶-3-基)氨基甲酰基]嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**8n**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **7n** 与(R)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 56.6%。ESI-MS: 413 $[M+H]^+$.

(R)-[4-[[1-(丙烯酰基)哌啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(吡啶-3-基)甲酰胺 (**B-16**) 的制备



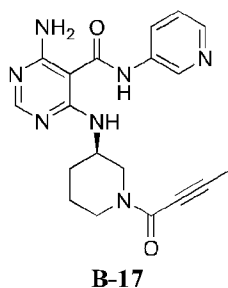
B-16

参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8n** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 23.6%。ESI-MS: 368 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 10.36 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.14

- 8.11 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.17 - 6.07 (m, 1H), 5.96 - 5.86 (m, 1H), 5.81 - 5.77 (m, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 4H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 4H).

实施例 31

(R)-[4-[[1-(2-丁炔酰基)哌啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(吡啶-3-基)甲酰胺 (**B-17**) 的制备



参照 **A-13** 的制备方法, 由 **8n** 脱 Boc 保护基后与 2-丁炔酸反应得淡黄色固体, 收率 53.3%。ESI-MS: 380 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 10.5 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 4H), 3.39 - 3.22 (m, 1H), 1.97 - 1.73 (m, 7H).

实施例 32

(4,6-二氯嘧啶-5-基)-N-(吡啶-4-基)甲酰胺 (**6o**) 的制备

参照 **6a** 的制备方法, 由 **2** 和对氨基吡啶反应得白色固体, 收率 45.2%。ESI-MS: 270 [M+H]⁺.

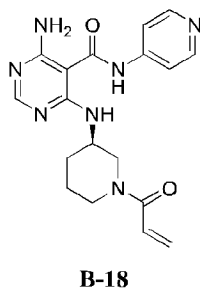
(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)-N-(吡啶-4-基)甲酰胺 (**7o**) 的制备

参照 **7a** 的制备方法, 由 **6o** 反应得白色固体, 收率 69.8%。ESI-MS: 250 [M+H]⁺.

(R)-3-[[6-氨基-5-[(吡啶-4-基)氨基甲酰基]嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**8o**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **7o** 与 (R)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 57.3%。ESI-MS: 413 [M+H]⁺.

(R)-[4-[[1-(丙烯酰基)哌啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(吡啶-4-基)甲酰胺 (**B-18**) 的制备

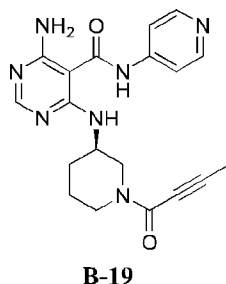


参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8o** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 24.2%。

ESI-MS: 368 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.17 - 6.05 (m, 1H), 5.96 - 5.89 (m, 1H), 5.81 - 5.77 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 4H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 4H).

实施例 33

(R)-[4-[[1-(2-丁炔酰基)哌啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(吡啶-4-基)甲酰胺 (**B-19**) 的制备



参照 **A-13** 的制备方法, 由 **8o** 脱 Boc 保护基后与 2-丁炔酸反应得淡黄色固体, 收率 37.9%。ESI-MS: 380 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.50 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.35 - 6.28 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 4H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 7H).

实施例 34

(4,6-二氯嘧啶-5-基)-N-(嘧啶-2-基)甲酰胺 (**6p**) 的制备

参照 **6a** 的制备方法, 由 **2** 和对氨基嘧啶反应得白色固体, 收率 56.2%。ESI-MS: 271 $[M+H]^+$.

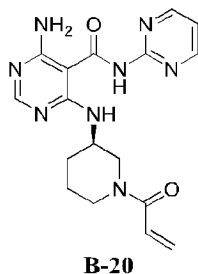
(4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)-N-(嘧啶-2-基)甲酰胺 (**7p**) 的制备

参照 **7a** 的制备方法, 由 **6p** 反应得白色固体, 收率 70.2%。ESI-MS: 251 $[M+H]^+$.

(R)-3-[[6-氨基-5-[(嘧啶-2-基)氨基甲酰基]嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**8p**) 的制备

参照 **5a** 的制备方法, 由 **7p** 与(R)-1-Boc-3-氨基哌啶反应得淡黄色固体, 收率 51.3%。ESI-MS: 414 $[M+H]^+$.

(R)-[4-[[1-(丙烯酰基)哌啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(嘧啶-2-基)甲酰胺 (**B-20**) 的制备

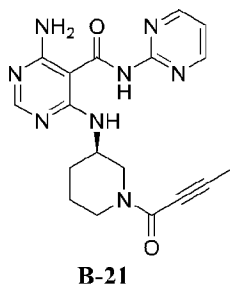


参照 **A-1** 的制备方法, 由 **8p** 脱 Boc 保护基后与丙烯酰氯反应得黄色固体, 收率 26.9%。

ESI-MS: 369 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 10.50 (s, 1H), 9.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.62 - 8.56 (m, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 7.46 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.92 - 5.81 (m, 1H), 5.76 - 5.61 (m, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 4H), 2.98 - 2.96 (m, 1H), 1.98 - 1.68 (m, 4H).

实施例 35

(R)-[4-[[1-(2-丁炔酰基)哌啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(嘧啶-2-基)甲酰胺 (**B-21**) 的制备



参照 **A-13** 的制备方法, 由 **8p** 脱 Boc 保护基后与 2-丁炔酸反应得淡黄色固体, 收率 35.7%。
ESI-MS: 381 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ (ppm) 8.03 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.11 - 7.09 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 4H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 1.99 - 1.64 (m, 7H).

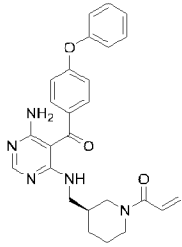
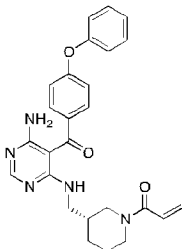
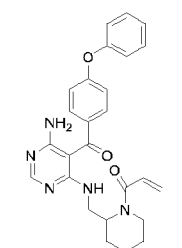
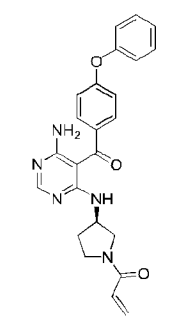
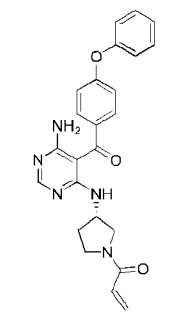
实施例 36

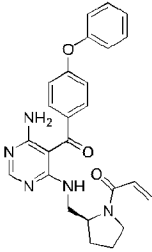
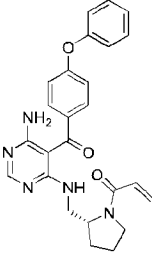
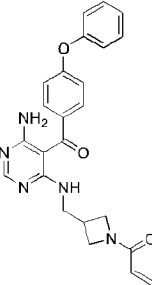
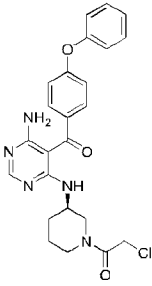
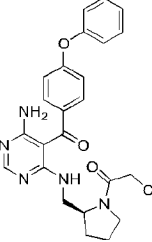
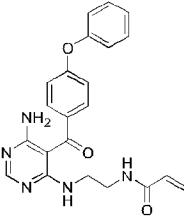
BTK 激酶活性的测试

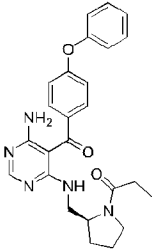
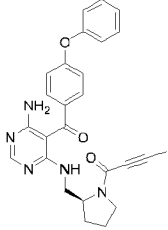
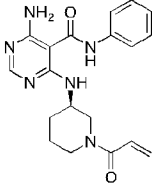
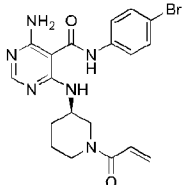
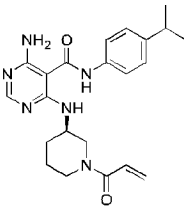
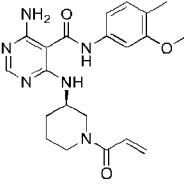
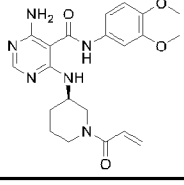
采用放射性同位素 P^{33} -ATP 标记方法检测本发明化合物以及 (R)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]-2-丙烯-1-酮 (化合物 b) 对 BTK 激酶的抑制活性。放射性同位素检测方法的灵敏度很高, 测试结果非常准确, 因此被认为是蛋白激酶生化活性检测的“金标准”。

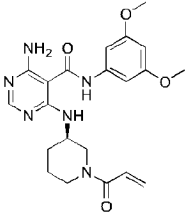
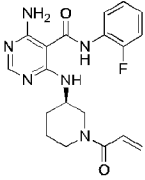
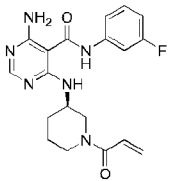
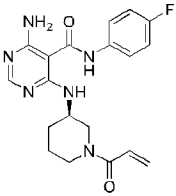
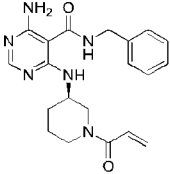
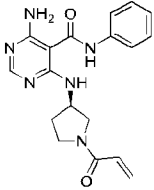
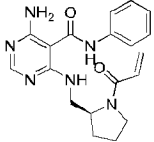
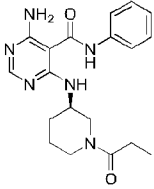
具体由 Reaction Biology Corp (Malvern PA) 公司通过 HotSpot 法测试。首先将 8 nM 重组人源 BTK 激酶 (Invitrogen, Cat#PV3363) 和 0.2 mg/mL 底物 pEY 在缓冲液中 (20 mM HEPES pH7.5, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM Na_3VO_4 , 2 mM DTT, 1% DMSO) 室温下混合, 然后化合物溶解于指示剂量的 100% DMSO 中 (从 10 μ M 不断稀释 3 倍) 并通过 Acoustic 技术 (Echo550; nanoliter range) 递送到激酶反应的混合液中, 接着于室温下保持 20 min。随后加入 10 μ M 的 ^{33}P -ATP (specific activity 10 μ Ci/ μ L), 反应开始, 监测反应 120 min。激酶活性通过 filter-binding 法测定, IC_{50} 值和曲线拟合由 Prism (GraphPad Software) 实现。实验结果如表 1 所示。 IC_{50} 值报告的范围为: A 表示小于 10^{-7} M, B 表示 10^{-5} - 10^{-7} M。

表 1 本发明化合物对 BTK 的抑制活性

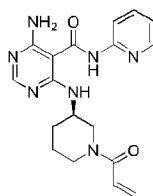
化合物编号	结构式	IC ₅₀ (M)
A-1		2.85×10^{-7}
A-2		8.21×10^{-7}
A-3		2.23×10^{-6}
A-4		3.56×10^{-8}
A-5		8.40×10^{-6}

A-6		1.20×10^{-9}
A-7		2.17×10^{-6}
A-8		1.73×10^{-7}
A-9		7.81×10^{-7}
A-10		2.62×10^{-7}
A-11		5.52×10^{-6}

A-12		$>1.0 \times 10^{-4}$
A-13		A
B-1		1.05×10^{-9}
B-2		8.04×10^{-7}
B-3		1.05×10^{-5}
B-4		9.33×10^{-6}
B-5		$>1.0 \times 10^{-4}$

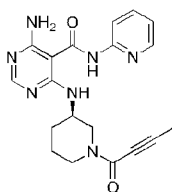
B-6		$>1.0 \times 10^{-4}$
B-7		1.40×10^{-8}
B-8		7.90×10^{-8}
B-9		3.48×10^{-7}
B-10		4.16×10^{-6}
B-11		3.30×10^{-8}
B-12		3.13×10^{-6}
B-13		$>1.0 \times 10^{-4}$

B-14



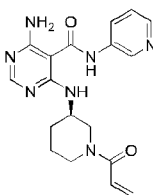
A

B-15



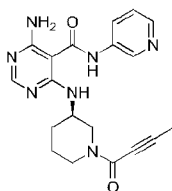
A

B-16



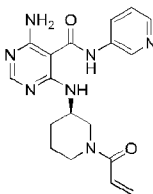
A

B-17



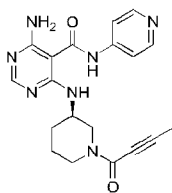
A

B-18



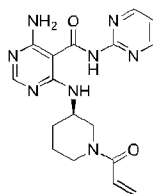
A

B-19



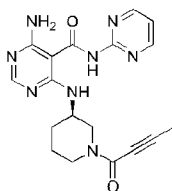
A

B-20

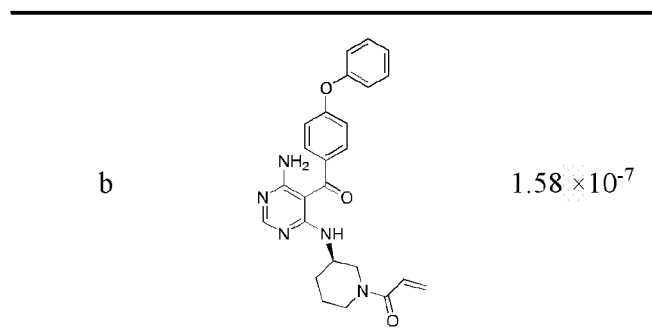


B

B-21



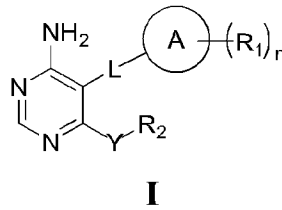
B



实验结果表明,本发明的部分化合物对 BTK 激酶的活性具有显著的抑制作用。其中,化合物 A-1、A-2、A-8、A-9、A-10、B-2、B-9 对 BTK 的抑制活性与化合物 b 相当,而化合物 A-4、A-6、B-1、B-7、B-8、B-11 的活性则优于化合物 b,尤其是化合物 A-6 和 B-1 的活性更是显著强于化合物 b。另外,本发明化合物不同的立体异构体显示出各自不同的活性。例如,化合物 A-1 和 A-2 分别是 S 构型和 R 构型,前者(S 构型)对 BTK 的抑制活性略强于后者(R 构型);对于化合物 A-4(R 构型)和 A-5(S 构型)来说,R 构型的活性则显著强于 S 构型 235 倍;而对于化合物 A-6(S 构型)和 A-7(R 构型)而言,S 构型的活性比 R 构型强 1800 倍。此外,化合物 B-1 的活性显著比化合物 b 强 150 倍,然而化合物 B-12 的活性却无法意料地比化合物 A-6 下降 2600 倍。

权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 所示的 4-氨基嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

L 代表 C(O) 或 C(O)NH(CH₂)_m;

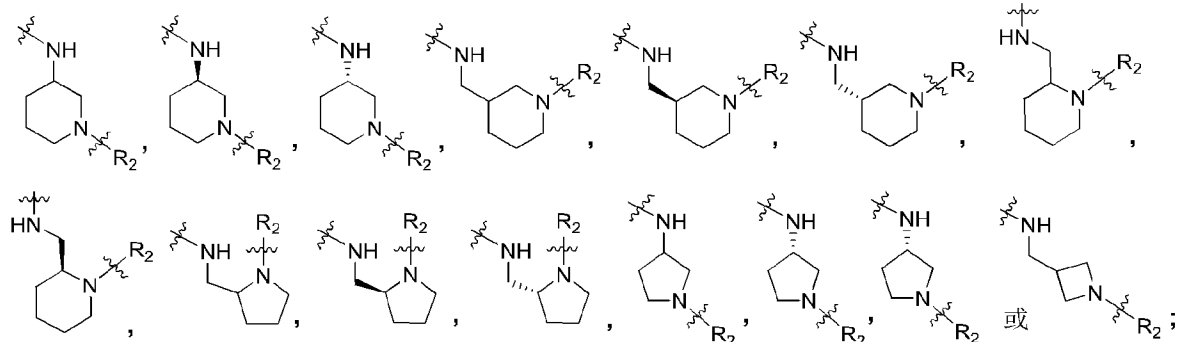
m 代表 0~5 的整数;

A 代表苯环、五元杂环或六元杂环, 其中所述的杂环可任选地包含一个或多个选自 O、S 或 N 的其它杂原子;

各个 R₁ 各自独立地代表卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、三氟甲基、OR₃、NHR₃ 或 (C₁-C₈) 烷基;

n 代表 0~5 的整数;

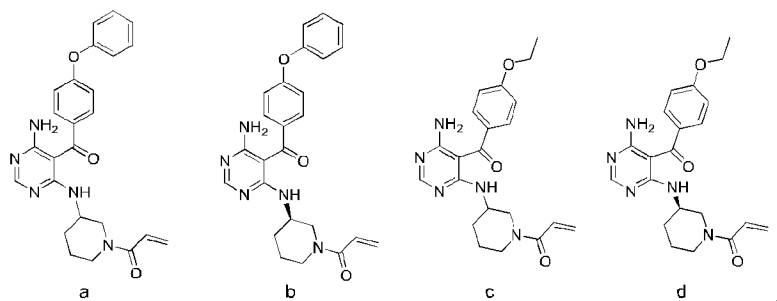
Y 任选自: NH(C₁-C₈) 烷基氨基,



R₂ 代表丙酰基、丙烯酰基、2-氯乙酰基或 2-丁炔酰基;

R₃ 代表 (C₁-C₈) 烷基、(C₁-C₈) 烷氧基 (C₁-C₈) 烷基、(C₆-C₁₀) 芳基或 (C₁-C₁₀) 芳杂环基; 其中所述的芳杂环基团可任选地包含一个或多个选自 O、S 或 N 的其它杂原子; 所述的芳基和芳杂环基可任选地用一个至五个以下基团取代: 卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、(C₁-C₈) 烷基、(C₁-C₈) 烷氧基或 (C₃-C₆) 环烷基;

其中, 下式 (a-d) 化合物除外:



2. 根据权利要求 1 所述的 4-氨基嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于:

L 代表 C(O) 或 C(O)NH(CH₂)_m;

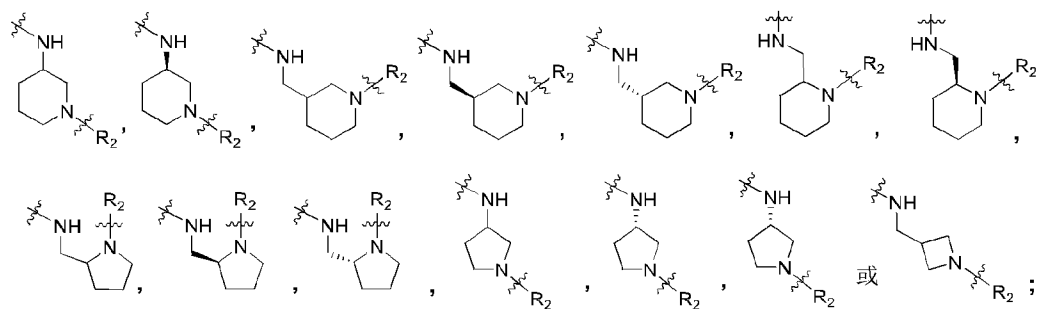
m 代表 0~2 的整数;

A 代表苯环、五元杂环或六元杂环, 其中所述的杂环可任选地包含一个或多个选自 O、S 或 N 的其它杂原子;

各个 R₁ 各自独立地代表卤素、(C₁-C₅)烷基、(C₁-C₅)烷氧基或苯氧基;

n 为 0~2 的整数;

Y 任选自: NH(C₁-C₈)烷基氨基,



R₂ 代表丙酰基、丙烯酰基、2-氯乙酰基或 2-丁炔酰基。

3. 根据权利要求 2 所述的 4-氨基嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于:

L 代表 C(O) 或 C(O)NH(CH₂)_m;

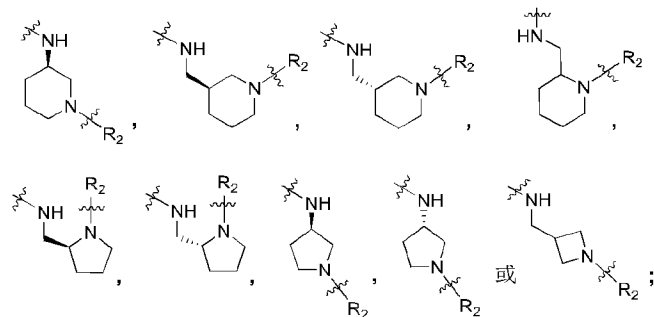
m 代表 0~2 的整数;

A 代表苯环、五元杂环或六元杂环, 其中所述的杂环可任选地包含一个或多个选自 O、S 或 N 的其它杂原子;

各个 R₁ 各自独立地代表卤素、(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基或苯氧基;

n 为 0~2 的整数;

Y 任选自: NH(C₁-C₈)烷基氨基,



R₂ 代表丙酰基、丙烯酰基、2-氯乙酰基或 2-丁炔酰基;

4. 根据权利要求 1 所述的 4-氨基嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于所述化合物优先选自:

(S)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]-2-丙烯-1-酮;
(R)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]-2-丙烯-1-酮;
1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]-2-丙烯-1-酮;
(R)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-丙烯-1-酮;
(S)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-丙烯-1-酮;
(S)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-丙烯-1-酮;
(R)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-丙烯-1-酮;
1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]氮杂环丁烷-1-基]-2-丙烯-1-酮;
(R)-1-[3-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-基]-2-氯乙烷-1-酮;
(S)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-氯乙烷-1-酮;
N-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]乙基]丙烯酰胺;
(S)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]丙烷-1-酮;
(S)-1-[2-[[5-(4-苯氧基苯甲酰基)-6-氨基嘧啶-4-基]氨基]吡咯烷-1-基]-2-丁炔-1-酮;
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-苯基甲酰胺;
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(4-溴苯基)甲酰胺;
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(4-异丙基苯基)甲酰胺;
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(3-甲氧基-4-甲基苯基)甲酰胺;
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(3,4-二甲氧基苯基)甲酰胺;
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(3,5-二甲氧基苯基)甲酰胺;
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(2-氟苯基)甲酰胺;
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(3-氟苯基)甲酰胺;
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(4-氟苯基)甲酰胺;
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-苄基甲酰胺;
(R)-[4-[(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-苯基甲酰胺;
(S)-[4-[(1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)氨基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-苯基甲酰胺;
(R)-[4-[(1-丙酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-苯基甲酰胺。
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(吡啶-2-基)甲酰胺;
(R)-[4-[[1-(2-丁炔酰基)哌啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(吡啶-2-基)甲酰胺;
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(吡啶-3-基)甲酰胺;
(R)-[4-[[1-(2-丁炔酰基)哌啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(吡啶-3-基)甲酰胺;
(R)-[4-[(1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-*N*-(吡啶-4-基)甲酰胺;

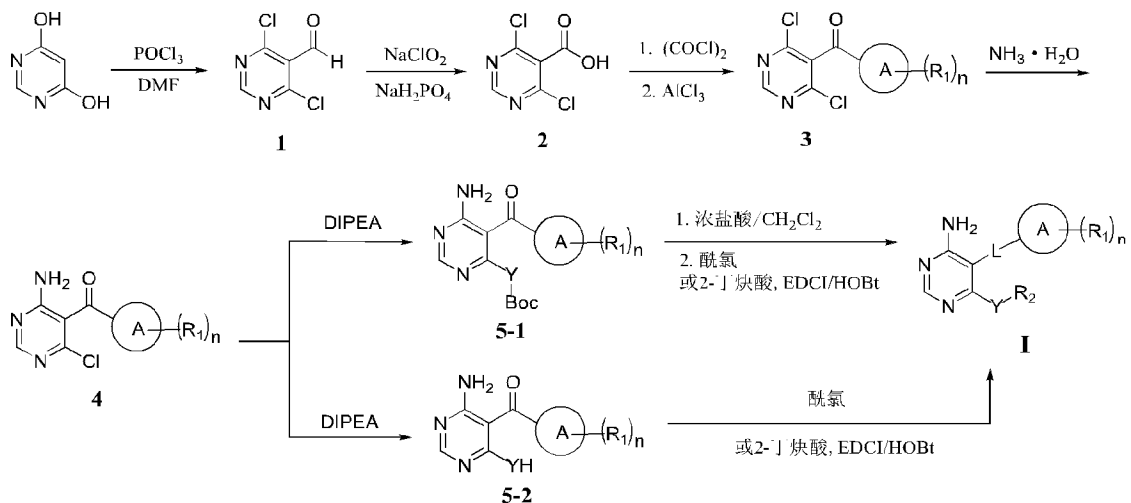
(R)-[4-[[1-(2-丁炔酰基)嘧啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(吡啶-4-基)甲酰胺;

(R)-[4-[[1-(丙烯酰基)嘧啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(嘧啶-2-基)甲酰胺;

(R)-[4-[[1-(2-丁炔酰基)嘧啶-3-基]氨基]-6-氨基嘧啶-5-基]-N-(嘧啶-2-基)甲酰胺;

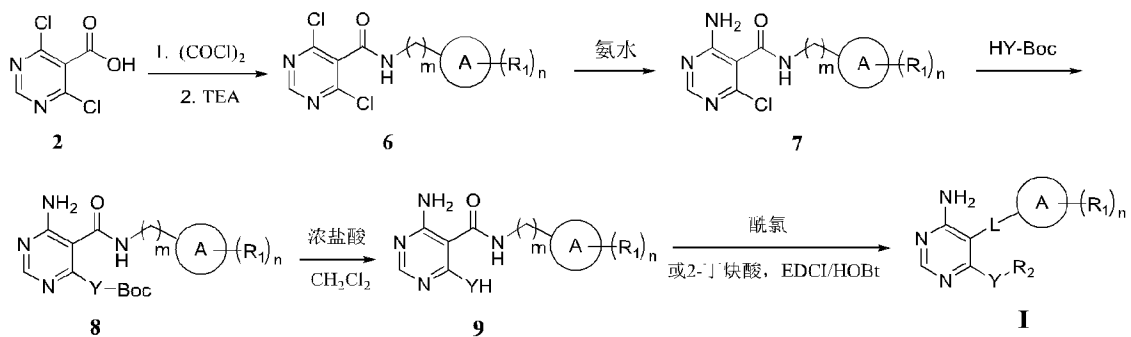
5. 根据权利要求1所述的4-氨基嘧啶类化合物的制备方法, 其特征在于:

a) 当L为C(O)时, 通式(I)所示化合物的制备方法为: 以4,6-二羟基嘧啶为原料, 经 Vilsmeier-Haack 反应和氯代反应制得4,6-二氯-5-嘧啶甲醛 **1**, **1** 经亚氯酸钠氧化制得4,6-二氯-5-嘧啶羧酸 **2**, **2** 与草酰氯反应制得酰氯后与芳烃进行 Friedel-Crafts 酰基化反应制得中间体 **3**, **3** 与氨水反应制得中间体 **4**, **4** 与胺类化合物反应制得 **5-1** 或 **5-2**, **5-1** 经浓盐酸脱 Boc 保护基后和 **5-2** 一样, 可以与酰氯或2-丁炔酸反应制得通式(I)化合物:



其中, n、A、R₁和R₂的定义如前所述。

b) 当L为C(O)NH(CH₂)_m时, 通式(I)所示化合物的制备方法为: 中间体 **2** 与草酰氯反应制得酰氯后与胺类化合物缩合生成酰胺 **6**, **6** 与氨水反应制得中间体 **7**, **7** 与胺类化合物 (HY-Boc) 反应制得 **8**, **8** 经浓盐酸脱 Boc 制得 **9**, 最后 **9** 与酰氯或2-丁炔酸反应制得通式(I)化合物:



其中, m、n、A、R₁和R₂的定义如前所述。

6. 一种药物组合物, 其由治疗上有效量的活性组分和药学上可接受的辅料组成; 所述的活性

组分包括如权利要求 1-4 中任一项所述的 4-氨基嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐；所述的药学上可接受的辅料包括药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

7. 权利要求 1-4 和 6 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于抑制布鲁顿酪氨酸激酶的活性。

8. 权利要求 1-4 和 6 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂药物中的应用，所述药物用于治疗血栓栓塞、炎症病症、自身免疫性疾病、B 细胞淋巴瘤或华氏巨球蛋白血症。

9. 根据权利要求 8 所述的应用，其中所述的炎症或自身免疫性疾病为异种免疫性疾病、哮喘、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫介导的溶血性贫血、免疫复合体介导的脉管炎或银屑病。

10. 根据权利要求 8 所述的应用，其中所述的 B 细胞淋巴瘤为慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤或 B 细胞非霍奇金淋巴瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/084300

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/12 (2006.01) i; C07D 403/12 (2006.01) i; A61K 31/506 (2006.01) i; A61P 7/02 (2006.01) i; A61P 9/10 (2006.01) i; A61P 29/00 (2006.01) i; A61P 37/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI; VEN; CNABS; CNKI; STN CAPLUS: 嘧啶, BTK, 抑制剂, 抗肿瘤, inhibitor, cancer, pyrimidine, carboxamide, carboxylic, derivative

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104844573 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 19 August 2015 (19.08.2015), description, pages 7-9, paragraphs [0080]-[0105], embodiments 10, 18 and 22, and claims 1-9	1-10
X	CN 105837576 A (HUBEI BIO-PHARMACEUTICAL INDUSTRY TECHNOLOGY INSTITUTE INC.) 10 August 2016 (10.08.2016), description, pages 19 and 20, paragraphs [0075] and [0078]	1-3
A	WO 2009055299 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV et al.) 30 April 2009 (30.04.2009), entire document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 19 July 2018	Date of mailing of the international search report 30 July 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LIU, Yanming Telephone No. (86-10) 62086315

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/084300

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104844573 A	19 August 2015	None	
CN 105837576 A	10 August 2016	US 2017313683 A1	02 November 2017
		WO 2016112637 A1	21 July 2016
		JP 2018502159 A	25 January 2018
		EP 3246317 A1	22 November 2017
WO 2009055299 A1	30 April 2009	US 2009111810 A1	30 April 2009

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/084300

A. 主题的分类 C07D 401/12(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 7/02(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类														
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI; VEN; CNABS; CNKI; STN CAPLUS: 嘧啶, BTK, 抑制剂, 抗肿瘤, inhibitor, cancer, pyrimidine, carboxamide, carboxylic, derivative														
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 104844573 A (中国药科大学) 2015年 8月 19日 (2015 - 08 - 19) 说明书7-9页0080-0105段, 实施例10、18、22, 权利要求1-9</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 105837576 A (湖北生物医药产业技术研究院有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 说明书19-20页[0075]段、[0078]段</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2009055299 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV等) 2009年 4月 30日 (2009 - 04 - 30) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 104844573 A (中国药科大学) 2015年 8月 19日 (2015 - 08 - 19) 说明书7-9页0080-0105段, 实施例10、18、22, 权利要求1-9	1-10	X	CN 105837576 A (湖北生物医药产业技术研究院有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 说明书19-20页[0075]段、[0078]段	1-3	A	WO 2009055299 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV等) 2009年 4月 30日 (2009 - 04 - 30) 全文	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	CN 104844573 A (中国药科大学) 2015年 8月 19日 (2015 - 08 - 19) 说明书7-9页0080-0105段, 实施例10、18、22, 权利要求1-9	1-10												
X	CN 105837576 A (湖北生物医药产业技术研究院有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 说明书19-20页[0075]段、[0078]段	1-3												
A	WO 2009055299 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV等) 2009年 4月 30日 (2009 - 04 - 30) 全文	1-10												
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。														
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件														
国际检索实际完成的日期 2018年 7月 19日		国际检索报告邮寄日期 2018年 7月 30日												
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 刘彦明 电话号码 010-62086315												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/084300

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	104844573	A	2015年 8月 19日	无			
CN	105837576	A	2016年 8月 10日	US	2017313683	A1	2017年 11月 2日
				WO	2016112637	A1	2016年 7月 21日
				JP	2018502159	A	2018年 1月 25日
				EP	3246317	A1	2017年 11月 22日
WO	2009055299	A1	2009年 4月 30日	US	2009111810	A1	2009年 4月 30日