



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107074806 B

(45) 授权公告日 2021.04.23

(21) 申请号 201580036973.3

(22) 申请日 2015.05.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107074806 A

(43) 申请公布日 2017.08.18

(30) 优先权数据
61/992,838 2014.05.13 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.01.06(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/030641 2015.05.13(87) PCT国际申请的公布数据
W02015/175707 EN 2015.11.19(73) 专利权人 纪念斯隆-凯特琳癌症中心
地址 美国纽约州(72) 发明人 加芙列拉·基奥西斯 康彦龙
哈尔迪克·J·帕特尔
毛利克·帕特尔
斯特凡·奥基亚纳 安娜·罗迪纳
托尼·塔尔多内 莉莎·什雷斯塔(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司
11287

代理人 沈锦华

(51) Int.Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2011022440 A2, 2011.02.24

Tony Taldone等. Heat Shock Protein 70 Inhibitors. 2. 2,5'-Thiodipyrimidines, 5-(Phenylthio)pyrimidines, 2-(Pyridin-3-ylthio)pyrimidines, and 3-(Phenylthio)pyridines as Reversible Binders to an Allosteric Site on Heat Shock Protein 70. 《Journal of Medicinal Chemistry》. 2014, 第57卷1208-1224.

Yanlong Kang等. Heat Shock Protein 70 Inhibitors. 1. 2,5'-Thiodipyrimidine and 5-(Phenylthio)pyrimidine Acrylamides as Irreversible Binders to an Allosteric Site on Heat Shock Protein 70. 《Journal of Medicinal Chemistry》. 2014, 第57卷1188-1207.

审查员 董欣

权利要求书27页 说明书195页 附图2页

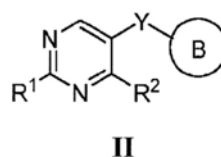
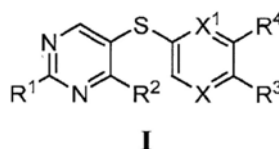
(54) 发明名称

HSP70调节子以及其制造和使用方法

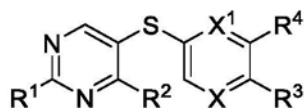
(57) 摘要

本发明提供用于调节Hsp70的化合物I和II以及其组合物。在一些实施例中, 本发明提供一种抑制Hsp70活性的方法。在一些实施例中, 本发明提供一种治疗患有或易患对Hsp70抑制起反应的疾病、病症或病状的个体的方法, 其包含投与所述个体治疗有效量的所提供化合物。在一些实施例中, 本发明提供一种治疗或预防罹患癌症的

个体的癌症的方法, 其包含投与有需要的患者治疗有效量的所提供化合物。



1. 一种式I化合物,

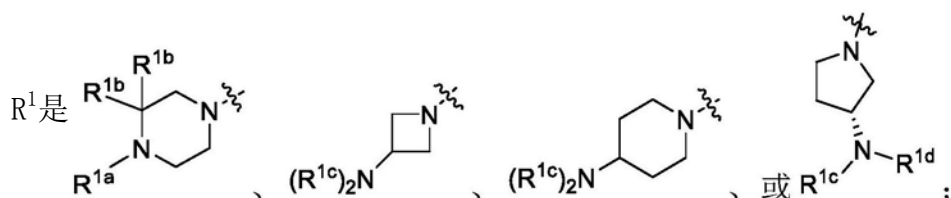


I

或其药学上可接受的盐,其中:

X是-N=或-CH=;

X¹是-C(R⁵)=;



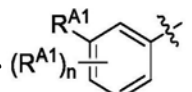
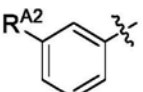
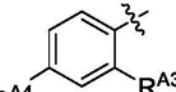
R¹ᵃ是  或C₁-6直链脂肪族基,其任选地经一或多个独立地选自以下的基团取代:-

OH或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基;

每一个R¹ᵇ独立地是氢或C₁-4烷基,或两个R¹ᵇ基团任选地一起形成氧代基;

R¹ᶜ和R¹ᵈ各自独立地是氢或C₁-4烷基;

R²是-O-CH₂-环A、-NH-CH₂-环A或-O-CH₂CH₂-环A;

环A是未经取代的苯基、未经取代的呋喃基、、、

或任选地经R⁵取代的吡啶基;

R¹各自独立地是卤素、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、任选地经卤素、C₁-4烷基或C₁-4卤烷基取代且具有一或多个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁-4烷基;

每一个R独立地是氢或任选地经一或多个卤素取代的C₁-4烷基;

R²是-CI、-Br、-I、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、在苯甲基位置无分支链的且任选地经一或多个卤素取代的C₁-4烷基或任选地经卤素、C₁-4烷基或C₁-4卤烷基取代且具有一或多个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5或6元杂环基或杂芳基;

n是1到2;

R³是-H或-F;

R⁴是-F或-OR;

R⁵是-OR或-N(R)₂;

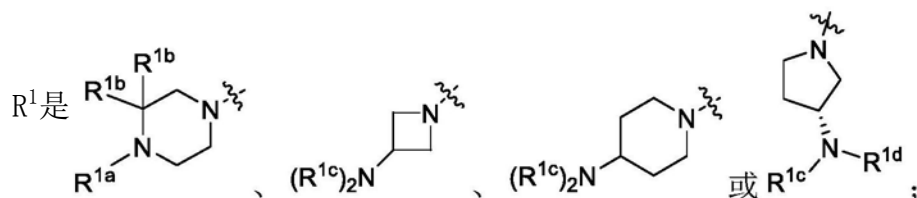
R³是-C(O)N(R³ᵃ)₂、-OR³ᵇ、-C(O)H、-C(O)OR³ᶜ或-N(R³ᵈ)₂;

每一个R³ᵃ独立地是氢或任选地经1-吡咯烷基取代的C₁烷基;

R³ᵇ是氢或任选地经一或多个独立地选自C₁-4烷基、氧代基或-NH₂的基团取代的C₁-4烷基;

R³ᶜ是氢或C₁-4烷基;

每一个R³ᵈ独立地是氢或经一或多个独立地选自氧代基或-NH₂的基团取代的C₁-4烷基;



R^{1a} 是 或 C_{1-6} 直链脂肪族基,其任选地经一或多个独立地选自以下的基团取代:-

OH或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基;

每一个 R^{1b} 独立地是氢或 C_{1-4} 烷基,或两个 R^{1b} 基团任选地一起形成氧代基;

R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;

R^2 是 $-O-CH_2-$ 环A、 $-NH-CH_2-$ 环A或 $-O-CH_2CH_2-$ 环A;

环A是未经取代的苯基、未经取代的呋喃基、、、或任选地经 R^{A5} 取代的吡啶基;

或任选地经 R^{A5} 取代的吡啶基;

R^{A1} 各自独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-N_3$ 、任选地经卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤烷基取代且具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基;

每一个R独立地是氢或任选地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基;

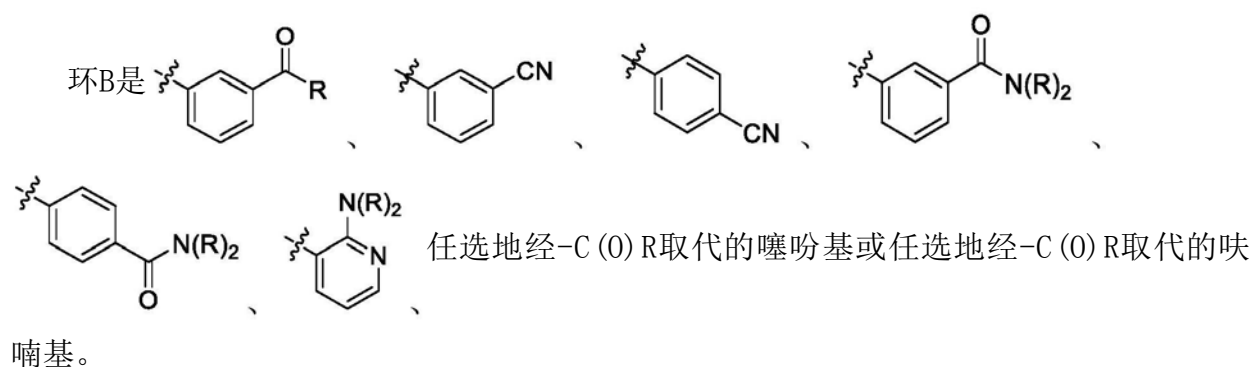
R^{A2} 是 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-N_3$ 、任选地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基或任选地经卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤烷基取代且具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5或6元杂环基或杂芳基;

n是1到4;

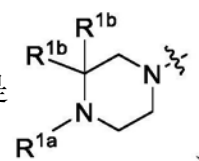
R^{A3} 是 $-H$ 或 $-F$;

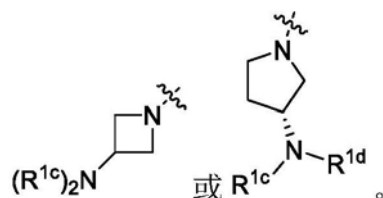
R^{A4} 是 $-F$ 或 $-OR$;

R^{A5} 是 $-OR$ 或 $-N(R)_2$;并且

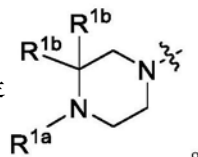


13. 根据权利要求1到3和12中任一权利要求所述的化合物,其中 R^1 是



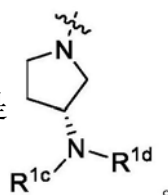


14. 根据权利要求13所述的化合物, 其中 R^1 是



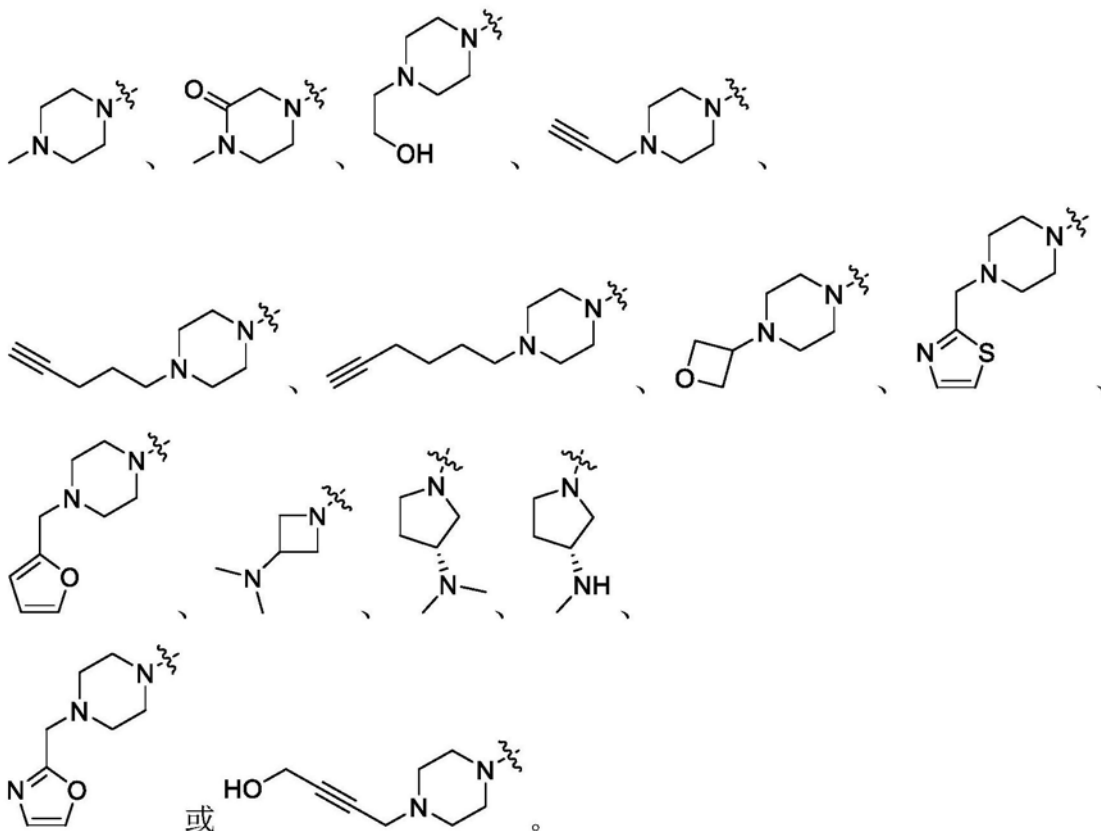
15. 根据权利要求1到3和12中任一权利要求所述的化合物, 其中每一个 R^{1c} 独立地是 C_{1-4} 烷基。

16. 根据权利要求13所述的化合物, 其中 R^1 是



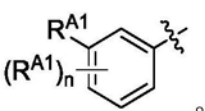
17. 根据权利要求16所述的化合物, 其中每一个R^{1c}独立地是氢或C₁₋₄烷基, 并且R^{1d}独立地是C₁₋₄烷基。

18. 根据权利要求1到3和12中任一权利要求所述的化合物, 其中 R^1 是选自如下的基团:



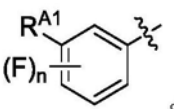
19. 根据权利要求1到3和12中任一权利要求所述的化合物, 其中R²是-O-CH₂-环A。

20. 根据权利要求1到3和12中任一权利要求所述的化合物, 其中环A是苯基。

21. 根据权利要求1到3和12中任一权利要求所述的化合物, 其中环A是 。

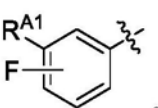
22. 根据权利要求21所述的化合物, 其中 R^{A1} 是 $-OCH_3$ 。

23. 根据权利要求21所述的化合物, 其中 R^{A1} 是 $-N(CH_3)_2$ 。

24. 根据权利要求21所述的化合物, 其中环A是 。

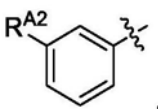
25. 根据权利要求24所述的化合物, 其中 R^{A1} 是 $-OCH_3$ 。

26. 根据权利要求24所述的化合物, 其中 R^{A1} 是 $-N(CH_3)_2$ 。

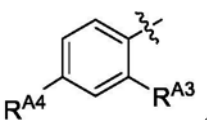
27. 根据权利要求24所述的化合物, 其中环A是 。

28. 根据权利要求27所述的化合物, 其中 R^{A1} 是 $-OCH_3$ 。

29. 根据权利要求27所述的化合物, 其中 R^{A1} 是 $-N(CH_3)_2$ 。

30. 根据权利要求1到3和12中任一权利要求所述的化合物, 其中环A是 。

31. 根据权利要求30所述的化合物, 其中 R^{A2} 是 $-OCH_3$ 。

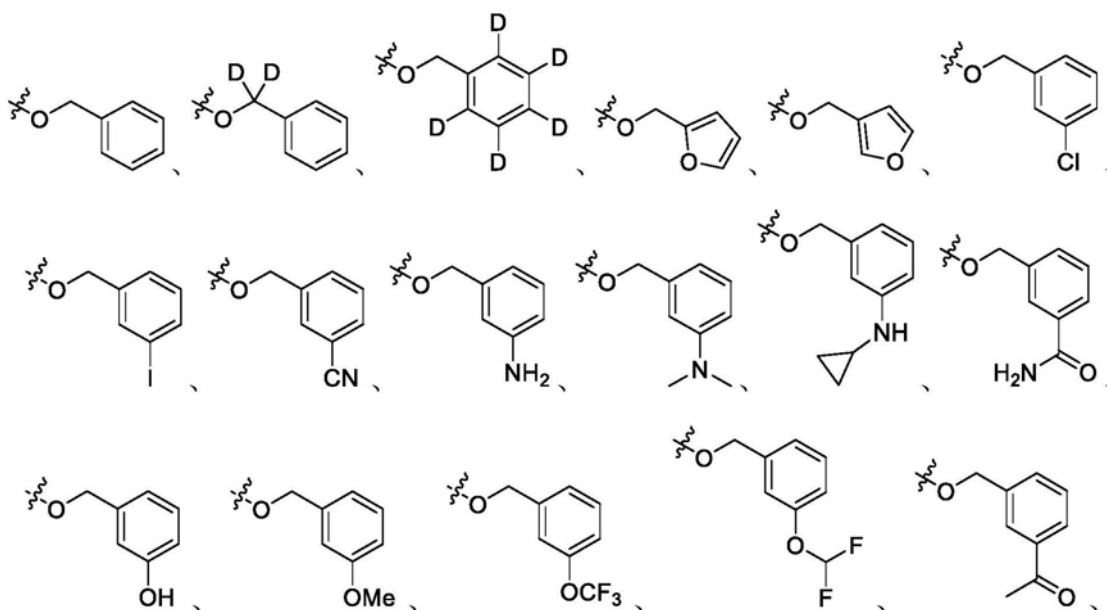
32. 根据权利要求1到3和12中任一权利要求所述的化合物, 其中环A是 。

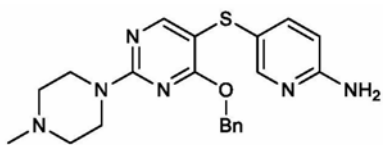
33. 根据权利要求32所述的化合物, 其中 R^{A4} 是 $-F$ 或 $-OCH_3$ 。

34. 根据权利要求32所述的化合物, 其中 R^{A3} 是 $-H$ 。

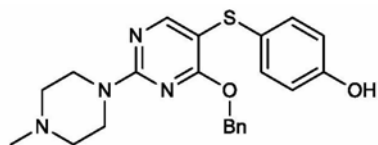
35. 根据权利要求34所述的化合物, 其中 R^{A4} 是 $-F$ 或 $-OCH_3$ 。

36. 根据权利要求1到3和12中任一权利要求所述的化合物, 其中 R^2 是选自如下的基团:

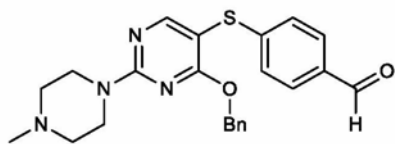




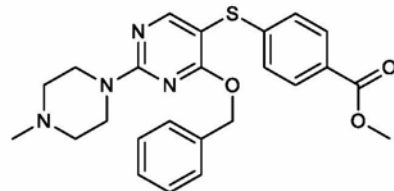
32



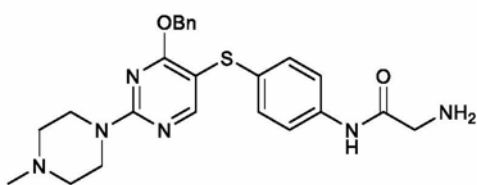
37



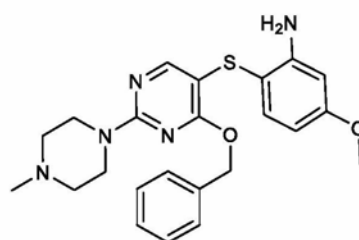
45



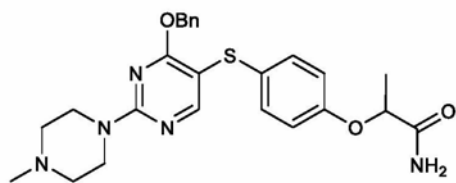
49



58



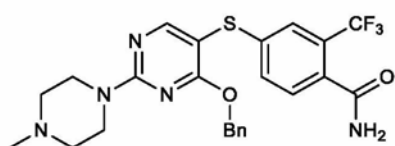
62



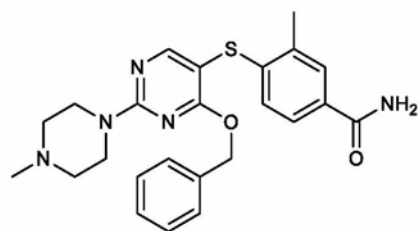
65



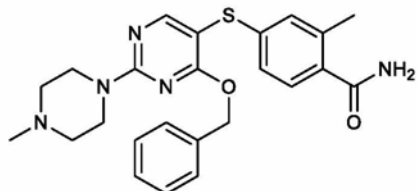
66



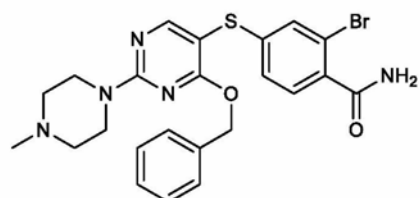
70



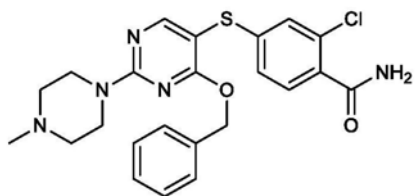
73



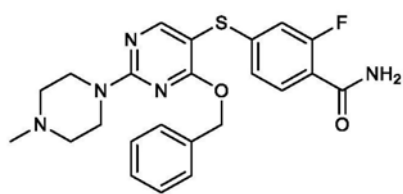
74



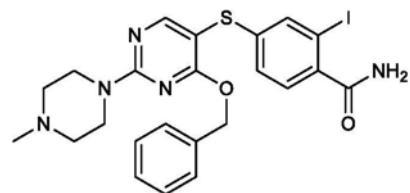
77



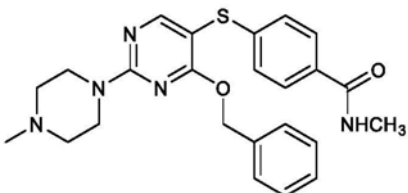
78



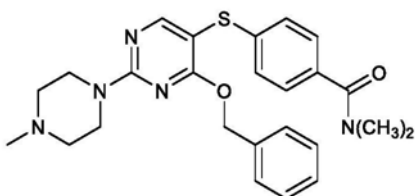
79



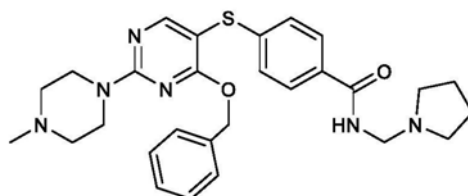
80



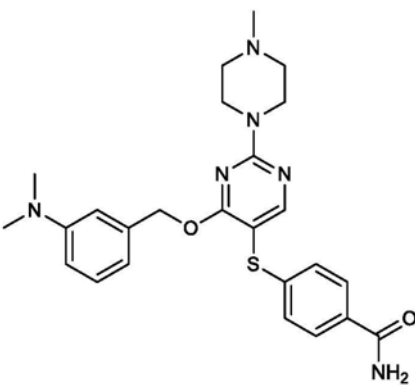
83



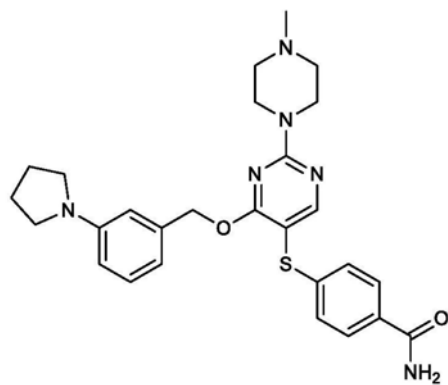
84



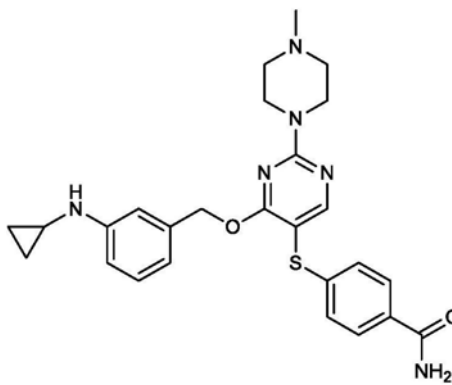
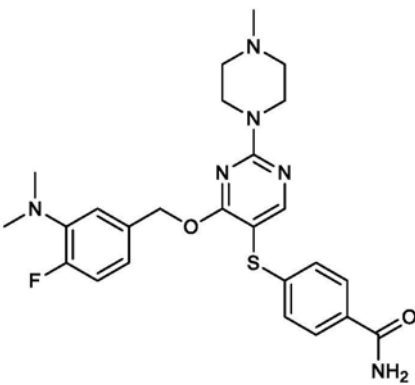
92

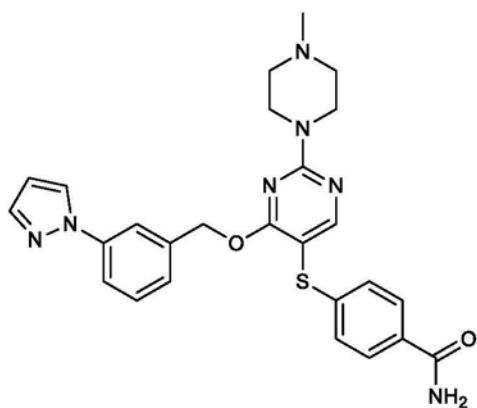
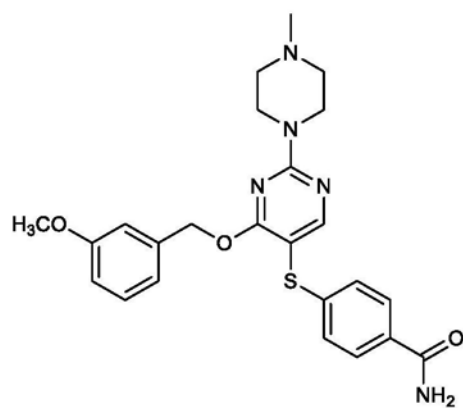
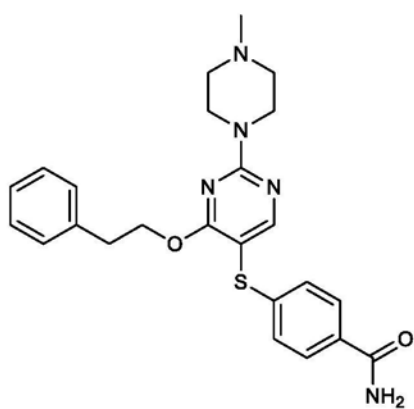
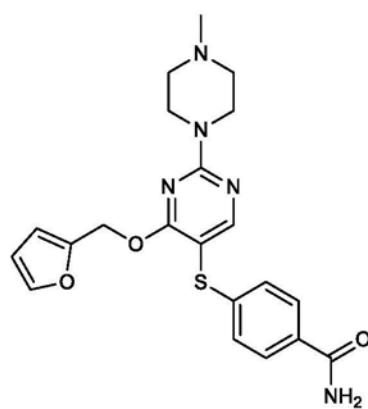
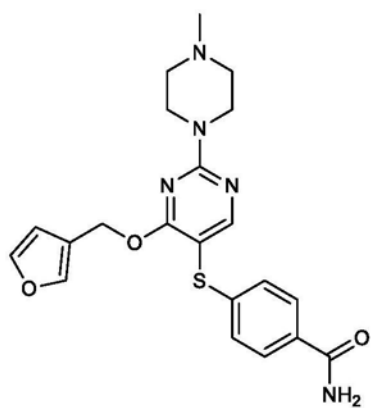
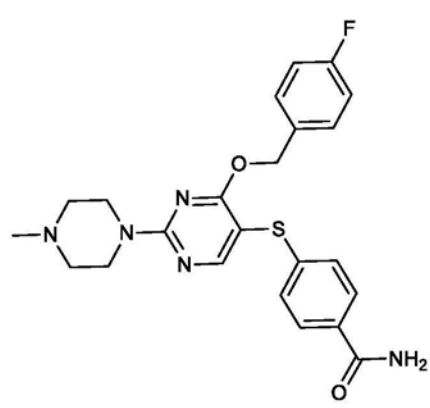


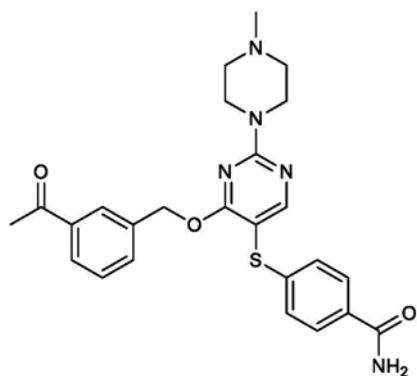
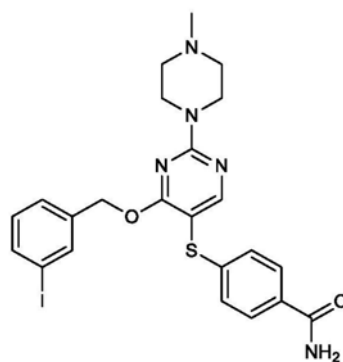
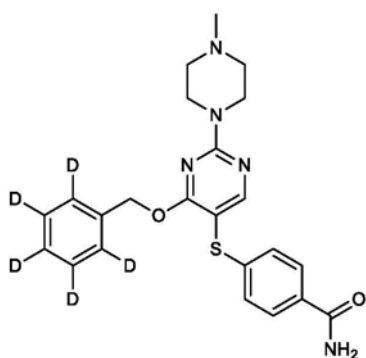
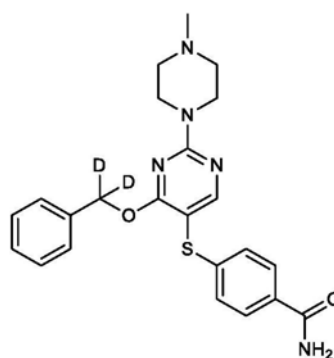
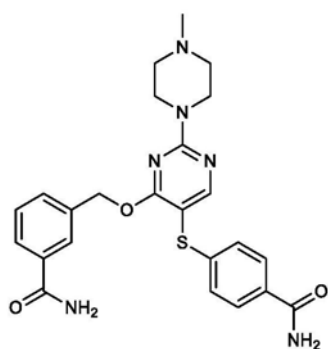
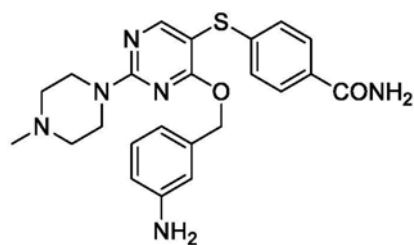
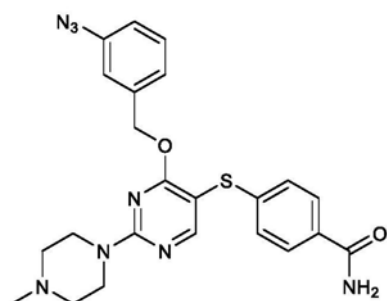
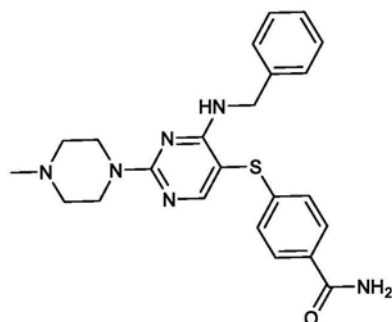
100a

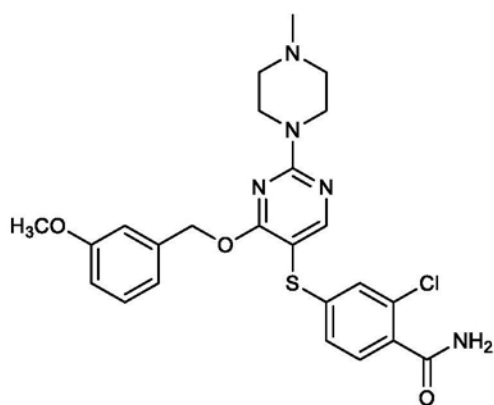


100b

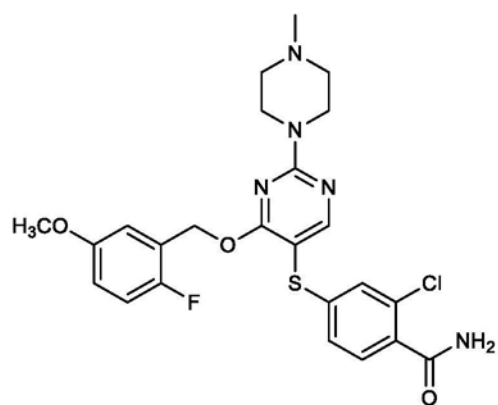


100c**100e****100f****100g****100h****100i****100j****100m**

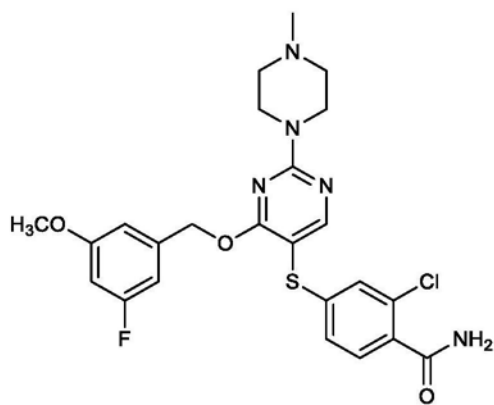
**100q****100s****100t****100u****100w****100x****101****102**



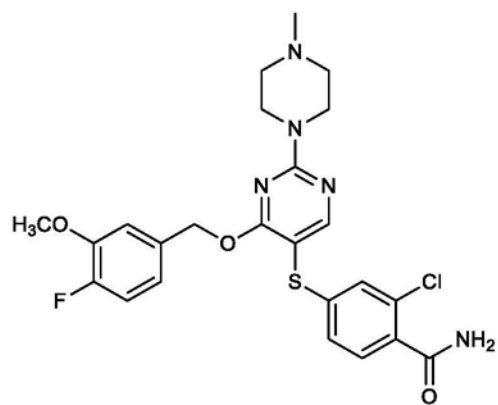
108



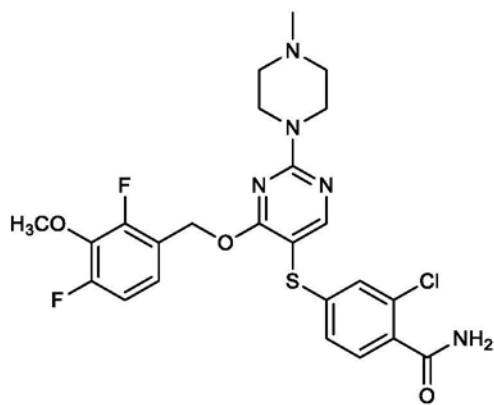
109



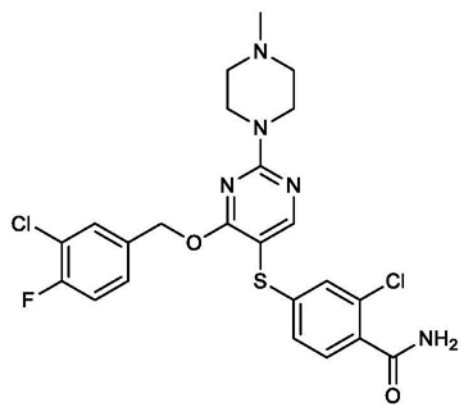
110



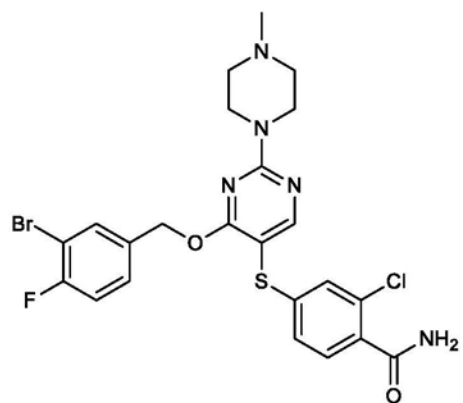
111



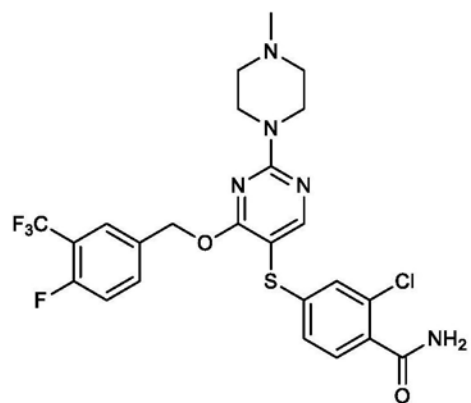
112



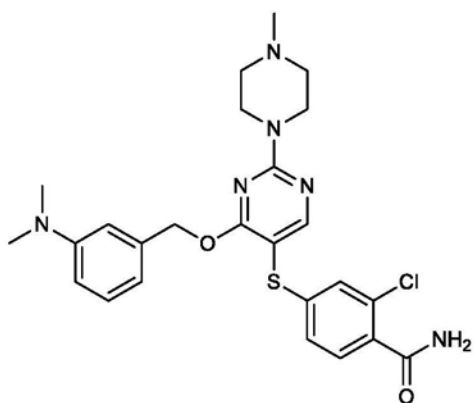
113



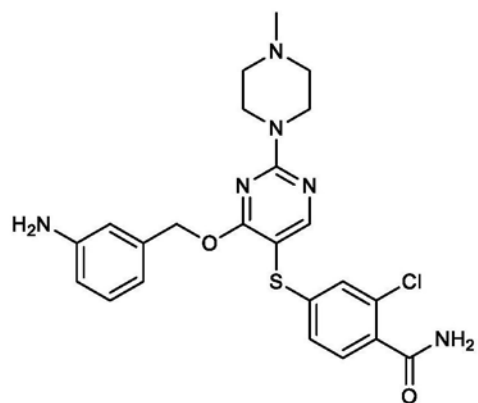
114



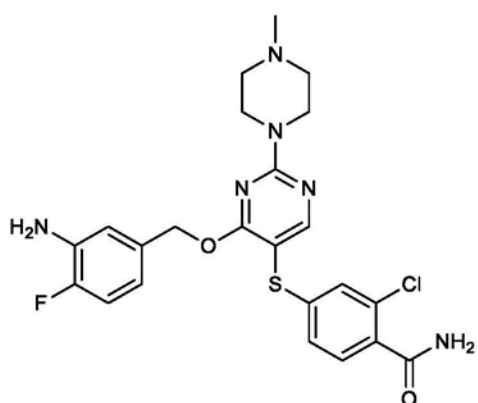
115



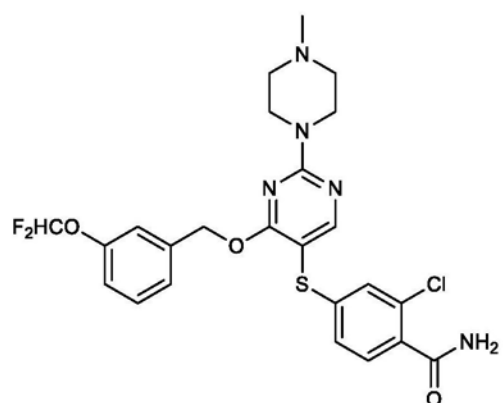
116



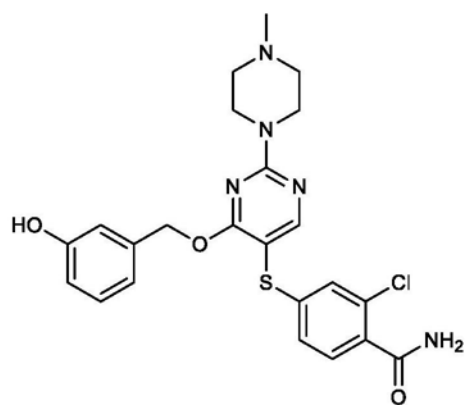
117



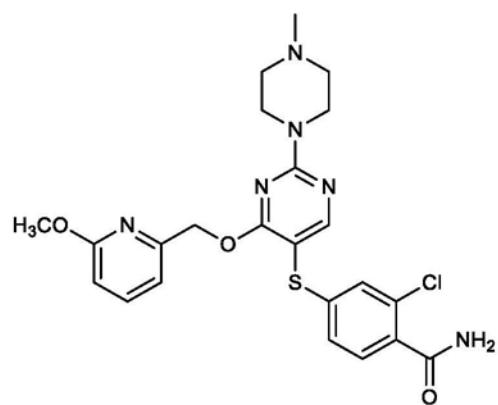
118



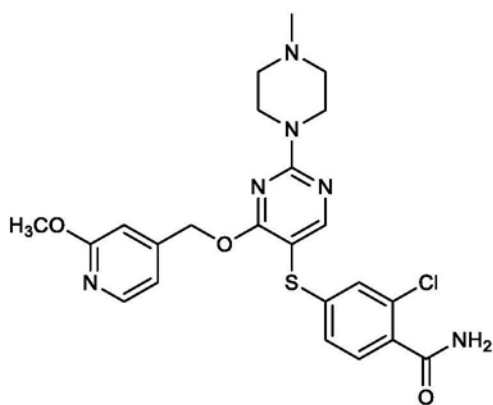
121



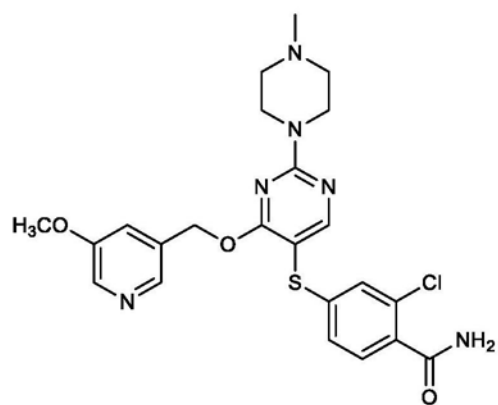
122



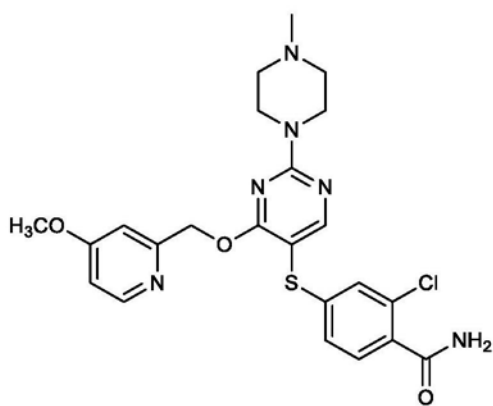
123



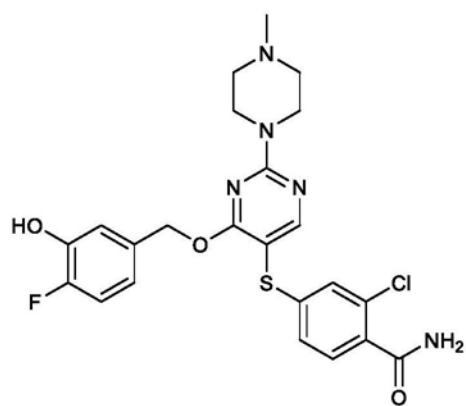
124



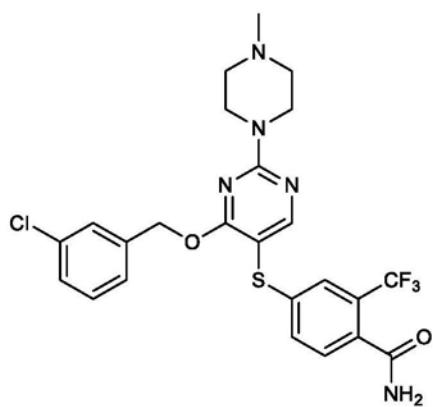
125



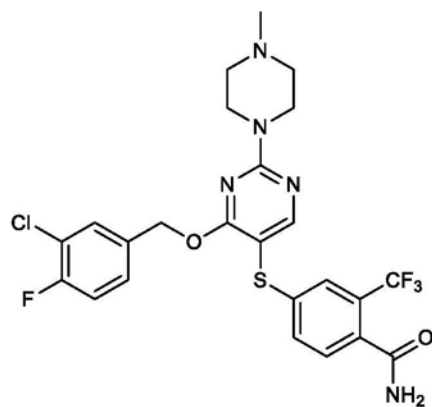
126



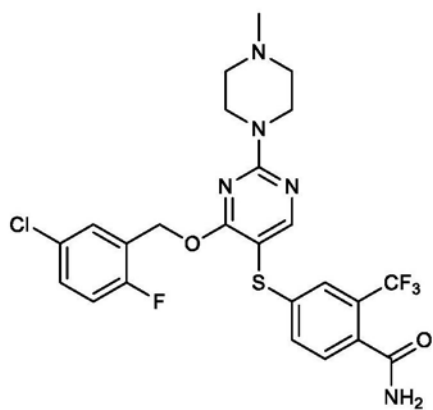
127



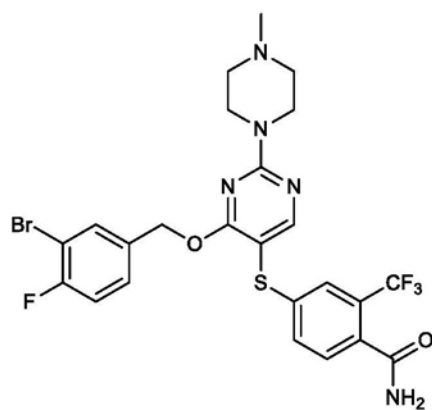
131



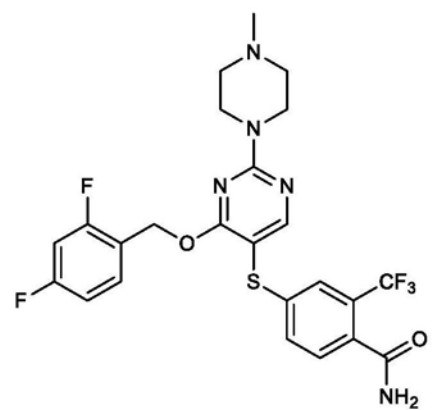
132



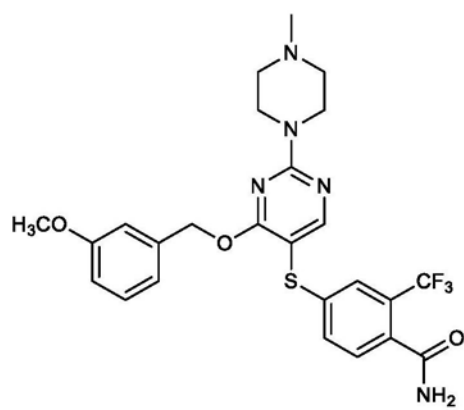
133



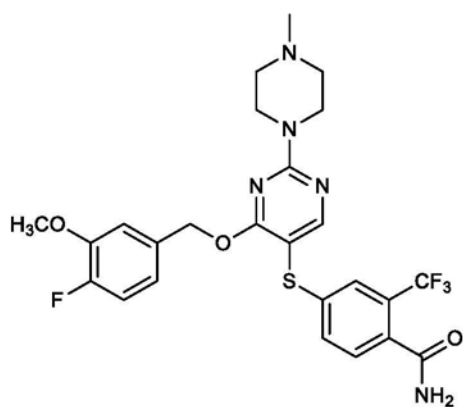
134



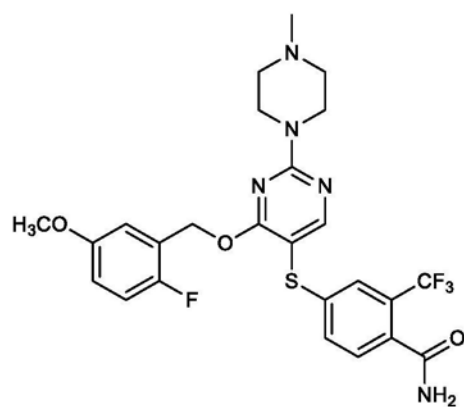
135



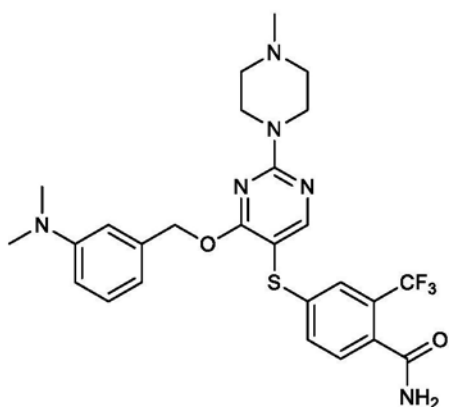
136



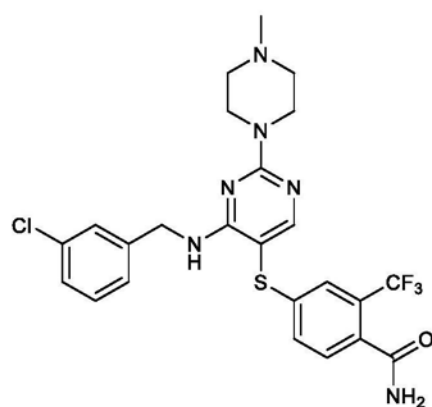
137



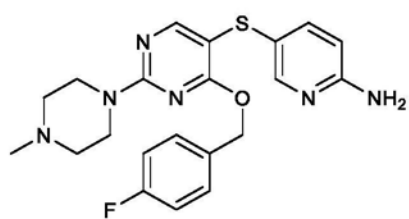
138



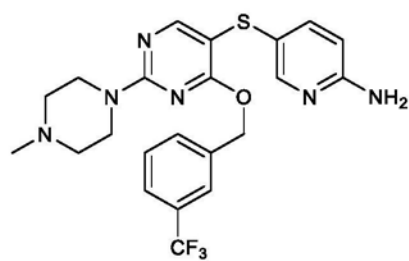
139



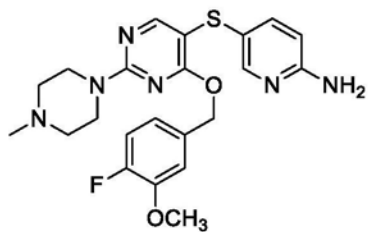
141



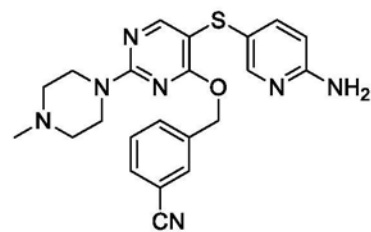
146c



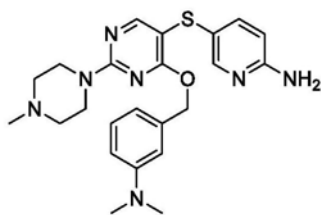
146e



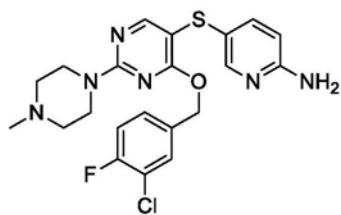
151



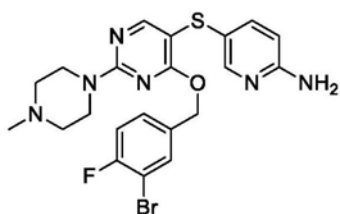
152



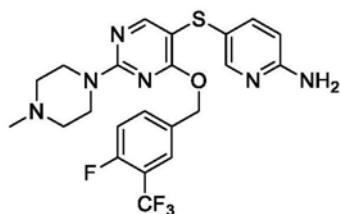
153



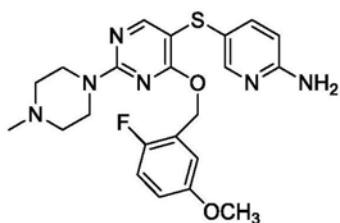
154



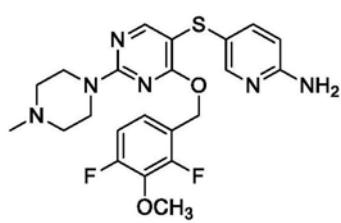
155



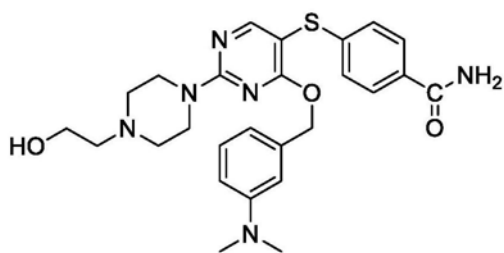
156



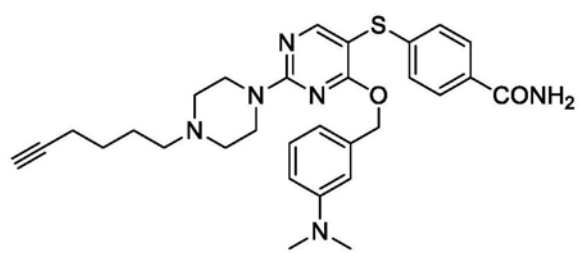
157



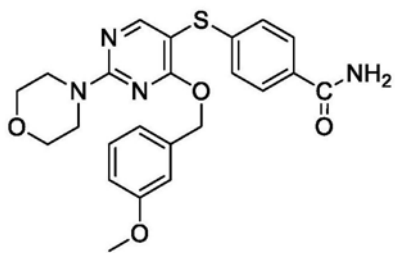
158



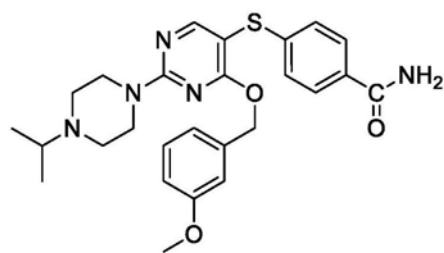
185d



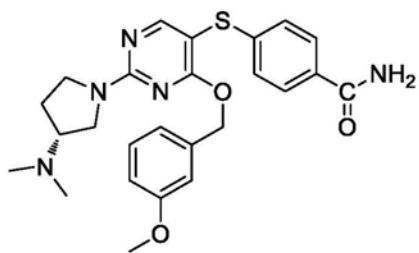
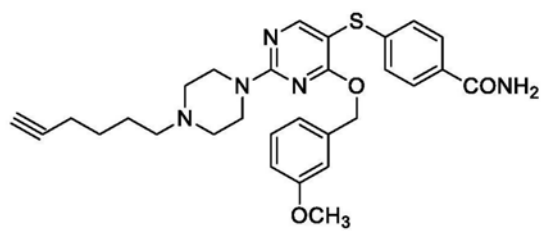
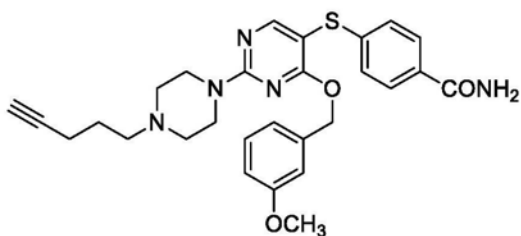
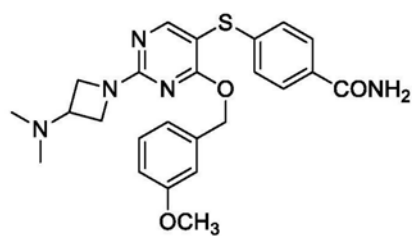
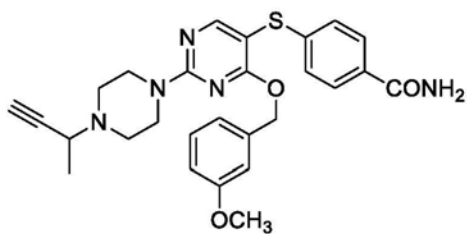
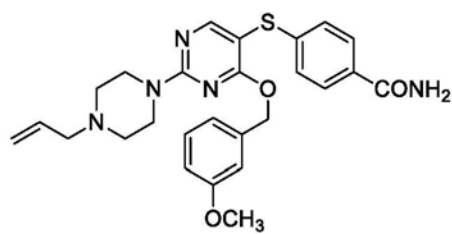
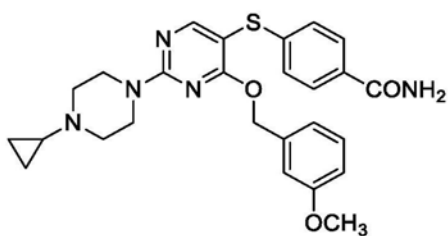
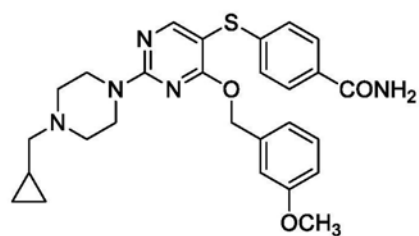
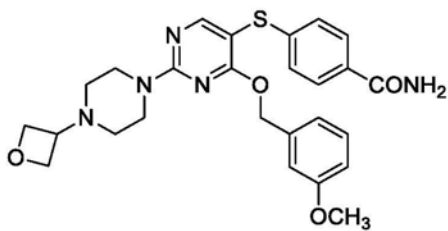
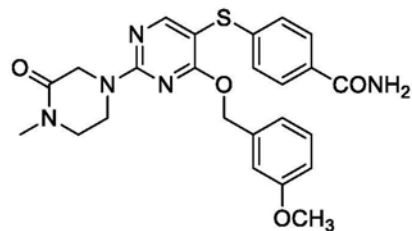
185e

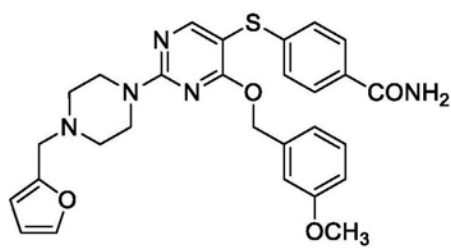
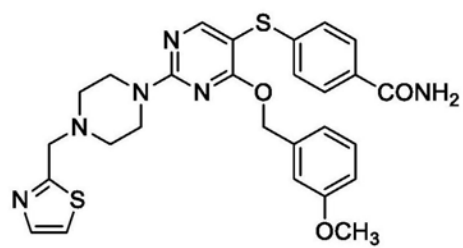
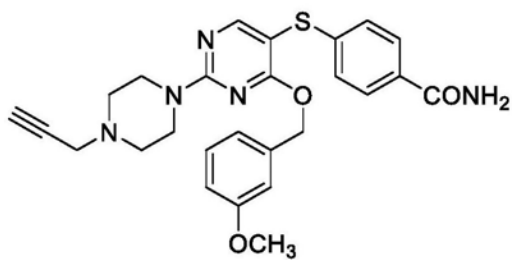
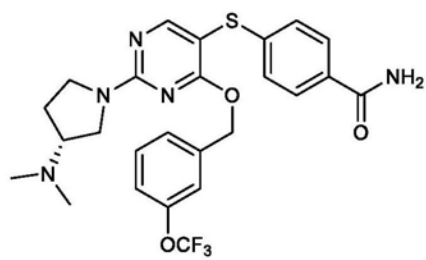
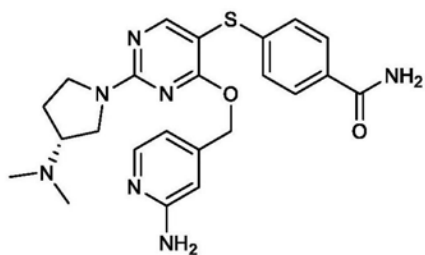
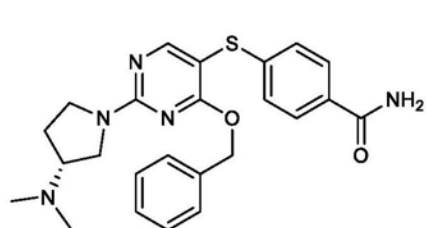
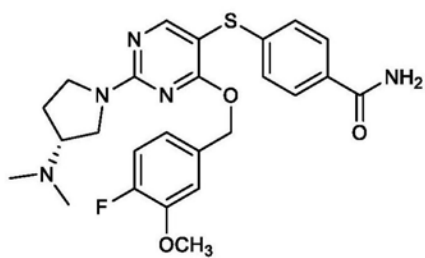
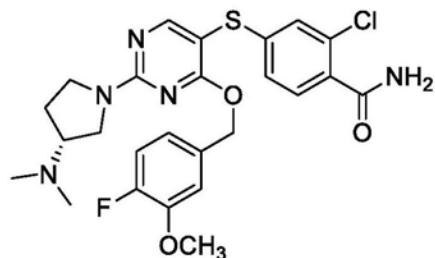
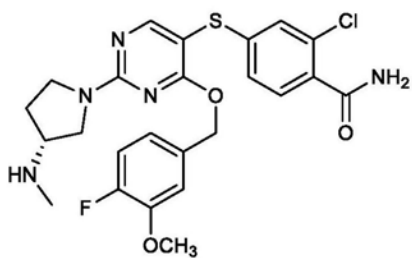
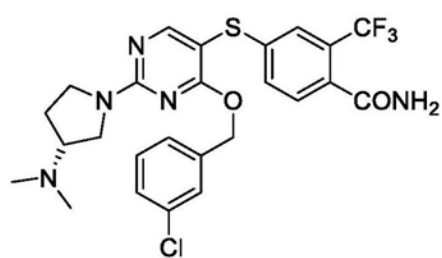


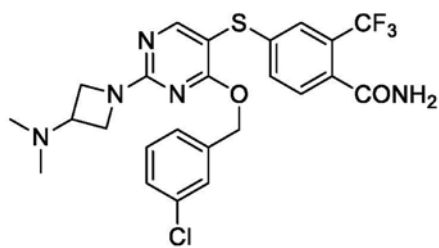
190a



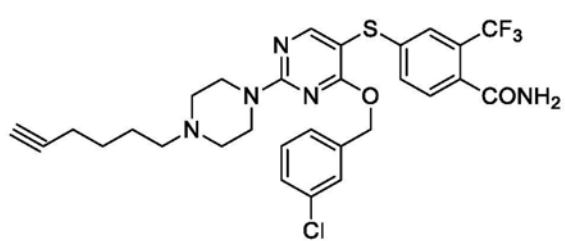
190b

**190e****190j****190k****190m****190n****190o****190p****190q****190r****190t**

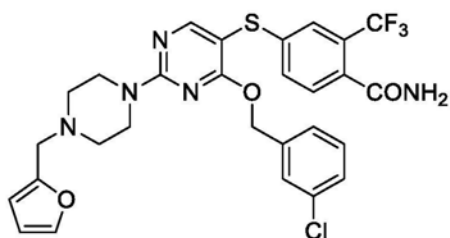
**190u****190v****198****205****206****207****208****212****214****218**



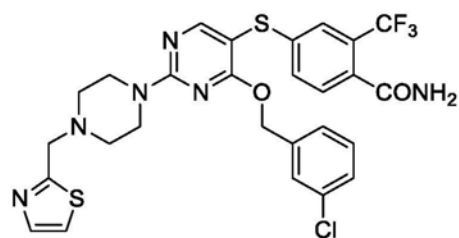
225



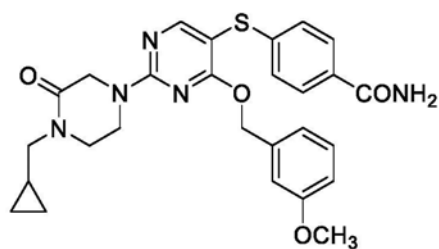
226



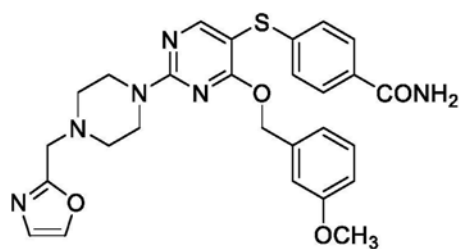
228



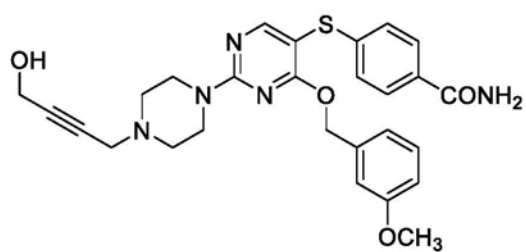
229



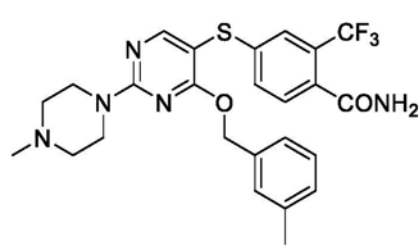
321



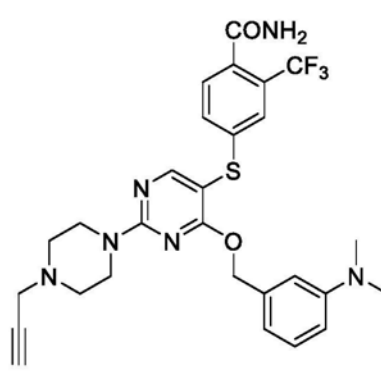
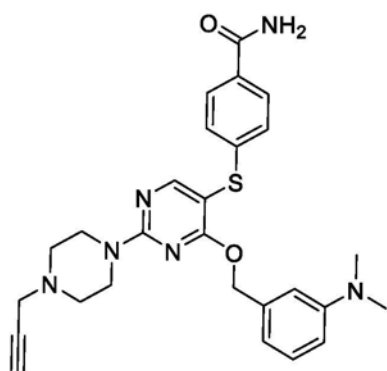
323



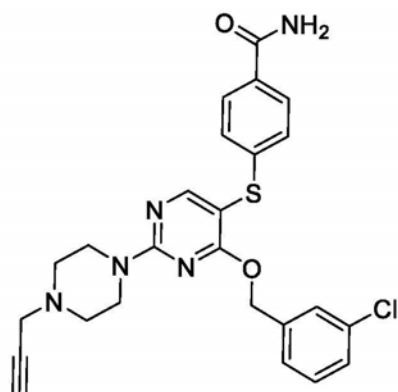
326



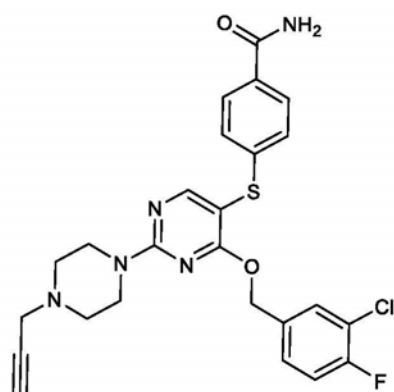
329



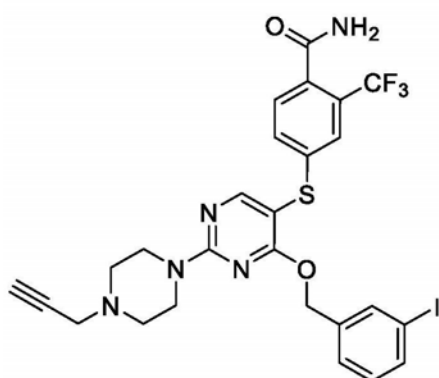
336



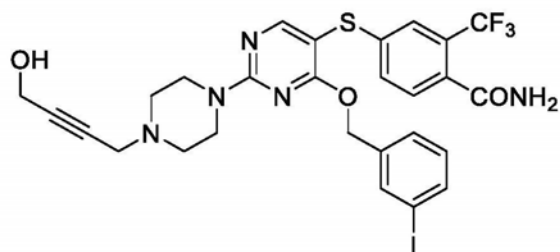
339



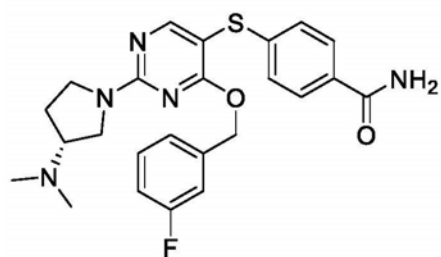
348



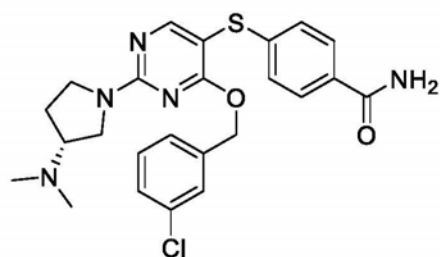
354



357



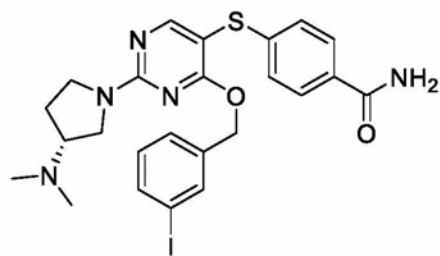
360



363

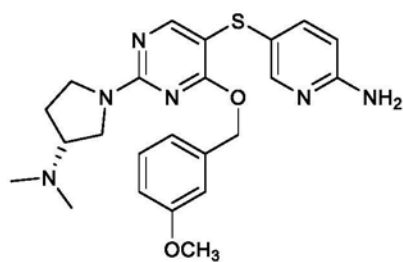


365

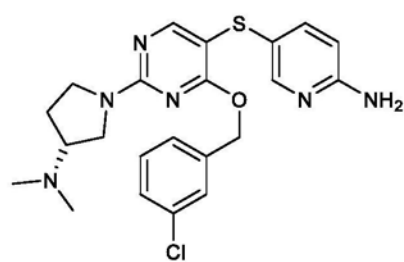


367

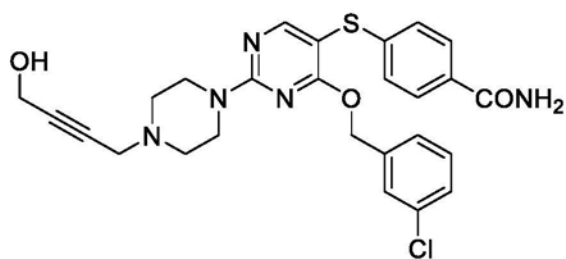
369



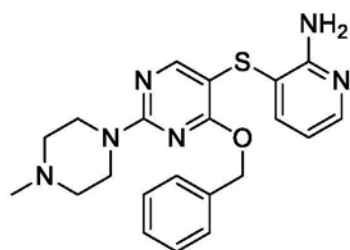
375



376



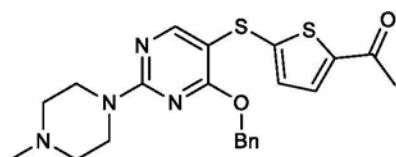
379



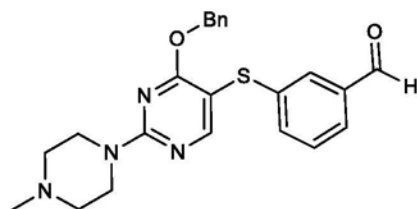
13



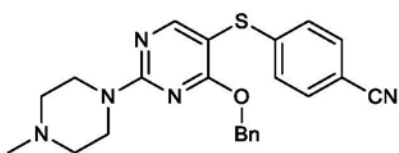
29



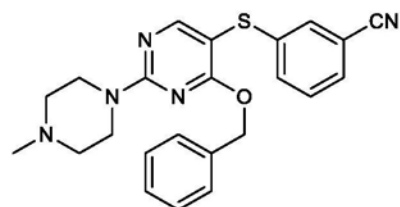
30



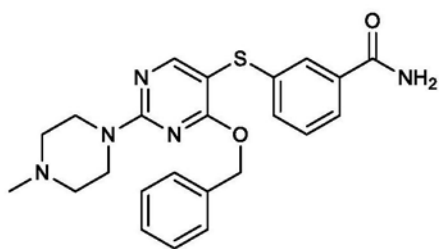
43



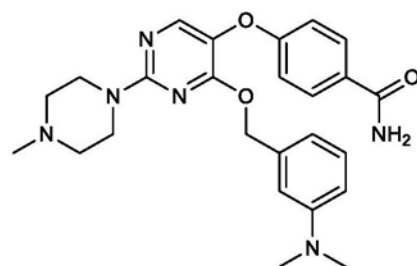
44



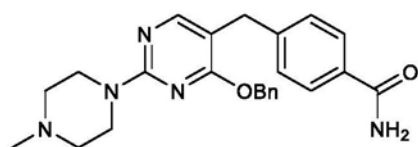
47



67



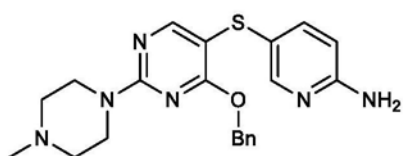
284



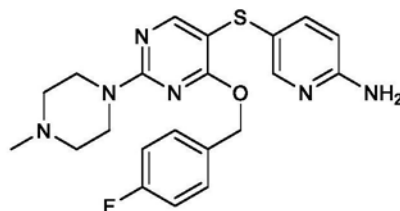
299

。

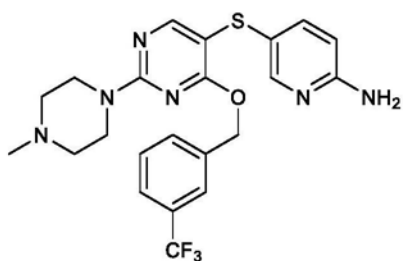
38. 根据权利要求37所述的化合物, 其中所述化合物选自:



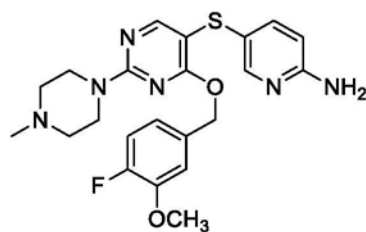
32



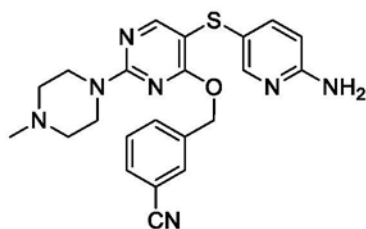
146c



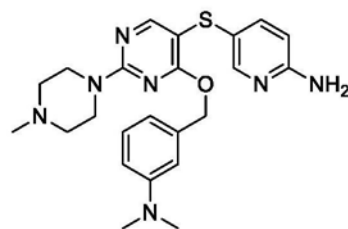
146e



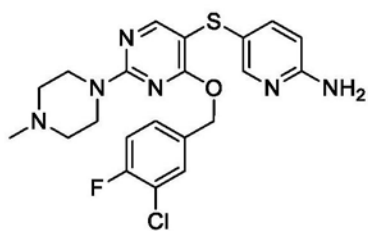
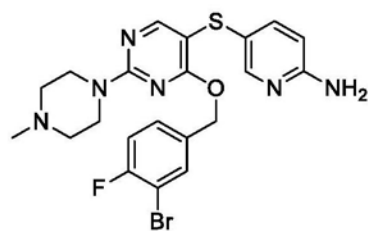
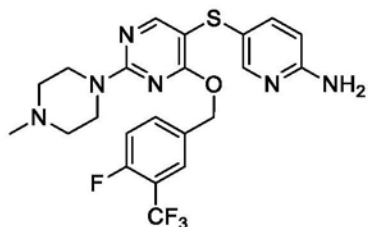
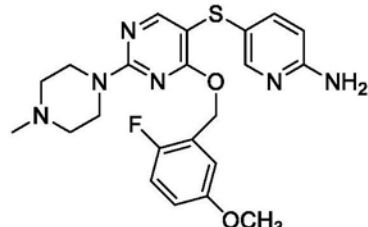
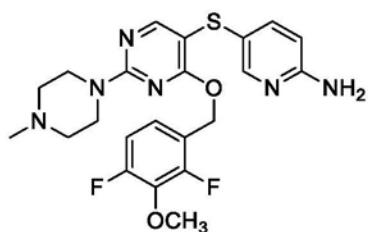
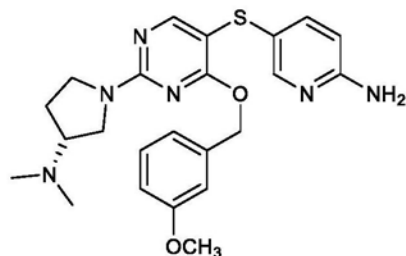
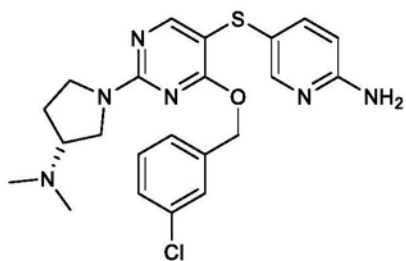
151



152



153

**154****155****156****157****158****375****376**

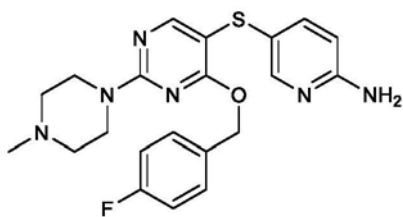
或其药学上可接受的盐。

39. 根据权利要求37所述的化合物,其中所述化合物选自:

**32**

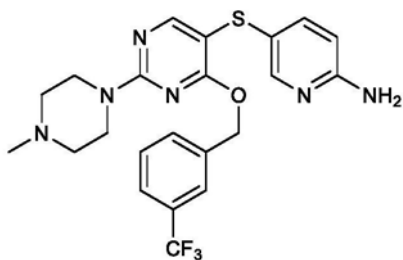
或其药学上可接受的盐。

40. 根据权利要求37所述的化合物,其中所述化合物选自:

**146c**

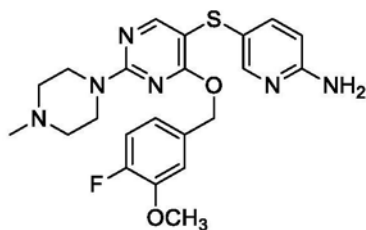
或其药学上可接受的盐。

41. 根据权利要求37所述的化合物, 其中所述化合物选自:

**146e**

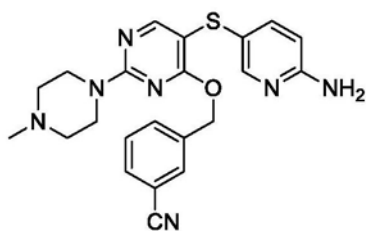
或其药学上可接受的盐。

42. 根据权利要求37所述的化合物, 其中所述化合物选自:

**151**

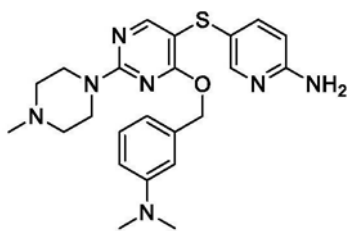
或其药学上可接受的盐。

43. 根据权利要求37所述的化合物, 其中所述化合物选自:

**152**

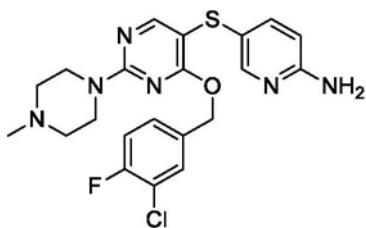
或其药学上可接受的盐。

44. 根据权利要求37所述的化合物, 其中所述化合物选自:

**153**

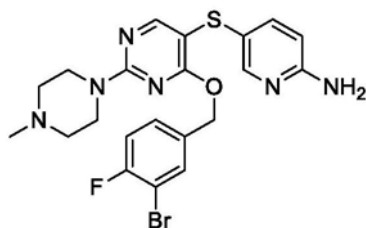
或其药学上可接受的盐。

45. 根据权利要求37所述的化合物, 其中所述化合物选自:

**154**

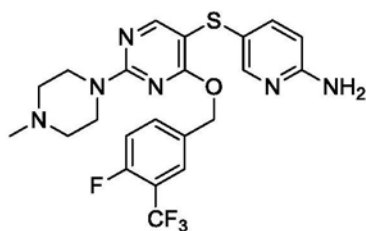
或其药学上可接受的盐。

46. 根据权利要求37所述的化合物, 其中所述化合物选自:

**155**

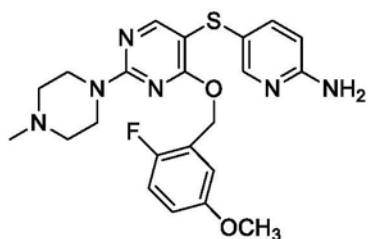
或其药学上可接受的盐。

47. 根据权利要求37所述的化合物, 其中所述化合物选自:

**156**

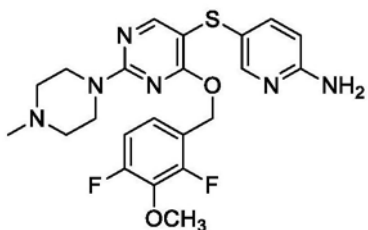
或其药学上可接受的盐。

48. 根据权利要求37所述的化合物, 其中所述化合物选自:

**157**

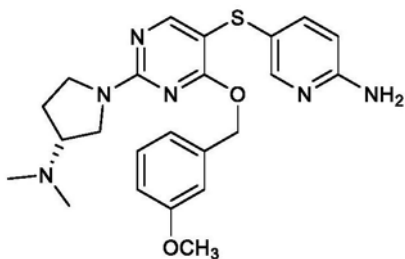
或其药学上可接受的盐。

49. 根据权利要求37所述的化合物,其中所述化合物选自:

**158**

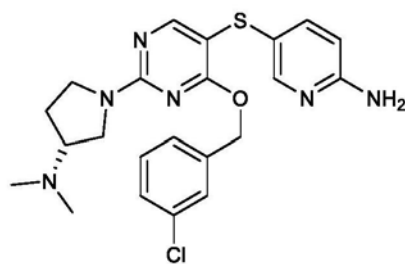
或其药学上可接受的盐。

50. 根据权利要求37所述的化合物,其中所述化合物选自:

**375**

或其药学上可接受的盐。

51. 根据权利要求37所述的化合物,其中所述化合物选自:

**376**

或其药学上可接受的盐。

52. 一种医药组合物,其包含根据权利要求1到3、12和37到51中任一权利要求所述的化合物和药学上可接受的载剂。

53. 一种根据权利要求1到3、12和37到51中任一权利要求所述的化合物或其组合物在制造药剂中的用途,所述药剂用于治疗对Hsp70抑制起反应的疾病、病症或病状。

54. 根据权利要求53所述的用途,其中所述疾病、病症或病状是癌症。

55. 根据权利要求54所述的用途, 其中所述癌症以Hsp90抑制剂治疗是难治性的。

56. 根据权利要求54或55所述的用途, 其进一步包含投与所述个体治疗有效量的第二化学治疗剂。

57. 一种抑制Hsp70活性的用于非诊断和非治疗目的的体外方法, 所述方法包含使Hsp70与根据权利要求1到3、12和37到51中任一权利要求所述的化合物或其组合物接触。

58. 一种根据权利要求1到3、12和37到51中任一权利要求所述的化合物或其组合物在制造药剂中的用途, 所述药剂用于治疗或预防癌症。

59. 根据权利要求58所述的用途, 其中所述癌症以Hsp90抑制剂治疗是难治性的。

60. 一种活化细胞中卡斯蛋白酶的用于非诊断和非治疗目的的体外方法, 其包含投与所述细胞根据权利要求1所述的化合物或其组合物。

61. 一种诱导细胞中细胞凋亡的用于非诊断和非治疗目的的体外方法, 其包含投与所述细胞根据权利要求1所述的化合物或其组合物。

62. 一种抑制细胞生长的用于非诊断和非治疗目的的体外方法, 其包含投与所述细胞根据权利要求1所述的化合物或其组合物。

63. 根据权利要求60到62中任一权利要求所述的用于非诊断和非治疗目的的体外方法, 其中所述细胞耐受Hsp90抑制剂。

HSP70调节子以及其制造和使用方法

[0001] 相关申请案的交叉引用

[0002] 本申请案主张2014年5月13日提交的美国临时专利申请案第61/992,838号的优先权,其整个内容特此以引用的方式并入。

背景技术

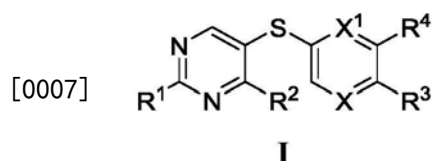
[0003] 热休克蛋白70 (Hsp70) 家族成员是在恶性病中具有重大作用的强力蛋白,所述作用如抑制细胞凋亡,诱导对化学疗法的耐受性和调节癌蛋白的稳定性。特定地说,Hsp70表达以若干水平阻断细胞凋亡,并且就这来说,所述伴随蛋白抑制凋亡机构的关键效应子,并且还有助于蛋白酶体介导的细胞凋亡调节蛋白的降解。Hsp70同功异型物对肿瘤形成的贡献主要经由其作为热休克蛋白90 (Hsp90) 的共伴随蛋白的作用进行,热休克蛋白90是一种已知调控数种激酶和转录因子的转型活性的热休克蛋白。在这个过程中,Hsp70会引发客户蛋白与Hsp90经由称为HSP组织蛋白 (HOP) 的桥梁蛋白结合。这些生物学功能提出将Hsp70作为重要靶,其抑制或下调可引起大量癌细胞中的显著细胞凋亡以及参与肿瘤形成和癌转移的信号传导路径的抑制。由于这些功能,故Hsp70经常过度表达于癌症中并不意外,其中所述高表达进一步被认为是对化学疗法和其它疗法的耐受性的原因。Hsp70 (即Hsp90的共伴随蛋白和抗细胞凋亡分子) 在癌症中的这些双重作用表明抑制Hsp70可提供有价值的抗癌策略,如由阻断Hsp70基因表达研究所支持。

[0004] 最近大量工作已致力于发现Hsp70抑制剂,并且不意外地,已报道来自多个化学类别的分子与Hsp70经由多种模式相互作用。这些先前工作集中于直接与ATP竞争,其获得效能但具有有限细胞活性;或集中于别位机构。尽管据报道这些分子经由Hsp70机构引发其作用,但其还可作用于多个其它不相关和迄今未规定的机构。此外,这些分子倾向于由不易控制的SAR阻碍,其中细微变化将引起活性急剧变化。

[0005] 与Hsp90相比,Hsp70已证实为药物的较困难靶,其可归因于多种原因。不同于Hsp90,并无结合Hsp70的晶体结构可用来引导药物设计的药物样天然产物。此外,Hsp70的核苷酸结合袋比Hsp90的核苷酸结合袋的亲水性大很多,从而需要ATP以更延展的构形与结合袋深处的极性接触结合。由于Hsp70对ADP的高亲和力和ATP的高胞内浓度,故可逆竞争性抑制剂开发起来尤其具有挑战性。尽管Hsp90已证实高度易顺从于键入临床的多种小分子ATP竞争性抑制剂,但迄今为止尚无Hsp70抑制剂进入临床试验。

发明内容

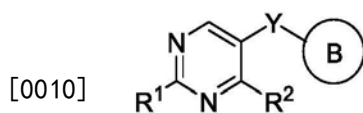
[0006] 本发明尤其提供用于调节Hsp70的新颖化合物。在一些实施例中,本发明提供一种式I化合物:



[0008] 或其药学上可接受的盐,其中每一个变量以单独与组合的方式如本文的类别和亚

类中独立地描述。

[0009] 在一些实施例中,本发明提供一种式II化合物:



II

[0011] 或其药学上可接受的盐,其中每一个变量以单独与组合的方式如本文的类别和亚类中独立地描述。

[0012] 在某些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含式I化合物和药学上可接受的载剂。在一些实施例中,本发明提供一种医药组合物,其包含式II化合物和药学上可接受的载剂。

[0013] 在一些实施例中,本发明提供一种抑制Hsp70活性的方法。在一些实施例中,本发明提供一种抑制Hsp70活性的方法,其包含使Hsp70与式I化合物或其组合物接触。在一些实施例中,本发明提供一种抑制Hsp70活性的方法,其包含使Hsp70与式II化合物或其组合物接触。在一些实施例中,本发明提供一种活化细胞中的卡斯蛋白酶的方法。在一些实施例中,本发明提供一种活化细胞中的卡斯蛋白酶的方法,其包含投与细胞式I化合物或其组合物。在一些实施例中,本发明提供一种活化细胞中的卡斯蛋白酶的方法,其包含投与细胞式II化合物或其组合物。在一些实施例中,本发明提供一种诱导细胞死亡的方法。在一些实施例中,本发明提供一种诱导细胞死亡的方法,其包含投与细胞式I化合物或其组合物。在一些实施例中,本发明提供一种诱导细胞死亡的方法,其包含投与细胞式II化合物或其组合物。在一些实施例中,本发明提供一种诱导细胞凋亡的方法。在一些实施例中,本发明提供一种诱导细胞凋亡的方法,其包含投与细胞式I化合物或其组合物。在一些实施例中,本发明提供一种诱导细胞凋亡的方法,其包含投与细胞式II化合物或其组合物。在一些实施例中,本发明提供一种抑制细胞生长的方法。在一些实施例中,本发明提供一种抑制细胞生长的方法,其包含投与细胞式I化合物或其组合物。在一些实施例中,本发明提供一种抑制细胞生长的方法,其包含投与细胞式II化合物或其组合物。在一些实施例中,所提供的方法中的细胞耐受Hsp90抑制剂。

[0014] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗患有或易患对Hsp70抑制起反应的疾病、病症或病状的个体的方法,其包含投与个体治疗有效量的式I化合物或其组合物。在一些实施例中,本发明提供一种治疗患有或易患对Hsp70抑制起反应的疾病、病症或病状的个体的方法,其包含投与个体治疗有效量的式II化合物或其组合物。

[0015] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗或预防罹患癌症的个体的癌症的方法。在一些实施例中,本发明提供一种治疗或预防罹患癌症的个体的癌症的方法,其包含投与有需要的患者治疗有效量的式I化合物或其组合物。在一些实施例中,本发明提供一种治疗或预防罹患癌症的个体的癌症的方法,其包含投与有需要的患者治疗有效量的式II化合物或其组合物。在一些实施例中,所提供方法中的癌症用Hsp90抑制剂治疗难治愈。

附图说明

[0016] 图1.A:Hsp70调控数种抗细胞凋亡蛋白质复合物;作用由化合物32处理恢复。用

Hsp70抑制剂化合物32或Hsp90抑制剂PU-H71处理MDA-MB-468三阴性乳腺癌细胞并且通过蛋白质印迹法(Western blot)分析蛋白质。B:化合物32在诱导出对PU-H71的耐受性的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)细胞中保留活性。C:PU-H71和化合物32敏感性DLBCL的谱图不重迭。

[0017] 定义

[0018] 下文更详细地描述本发明的某些化合物和特定官能团的定义。出于本发明的目的,根据元素周期表(Periodic Table of the Elements),CAS版,物理化学手册(Handbook of Chemistry and Physics),第75版封面内页来鉴别化学元素,并且特定官能团一般如其中所述来定义。另外,有机化学的通用原理以及特定官能部分和反应性描述于“有机化学(Organic Chemistry)”,托马斯索雷尔(Thomas Sorrell),大学科学书籍(University Science Books),索萨利托(Sausalito):1999中,其全部内容以引用的方式并入本文中。

[0019] 除非另外指定,否则如本文所用的以下定义应适用。

[0020] 如本文所用的术语“脂肪族”或“脂肪族基”意谓完全饱和或含有一或多个不饱和单元的直链(即无分支链)或分支链、经取代或未经取代的烃链,或完全饱和或含有一或多个不饱和单元、但不是芳香族的单环烃、双环或多环烃(本文中还称为“碳环”、“环脂肪族”或“环烷基”),其与分子剩余部分具有单一连接点。除非另外规定,否则脂肪族基含有1-20个脂肪族碳原子。在一些实施例中,脂肪族基含有1-12个脂肪族碳原子。在一些实施例中,脂肪族基含有1-6个脂肪族碳原子。在一些实施例中,脂肪族基含有1-5个脂肪族碳原子。在其它实施例中,脂肪族基含有1-4个脂肪族碳原子。在其它实施例中,脂肪族基含有1-3个脂肪族碳原子,并且在其它实施例中,脂肪族基含有1-2个脂肪族碳原子。在一些实施例中,“环脂肪族基”(或“碳环”或“环烷基”)是指完全饱和或含有一或多个不饱和单元,但不是芳香族的单环C₃-C₆烃,其与分子剩余部分具有单一连接点。适合脂肪族基包括(但不限于)直链或分支链、经取代或未经取代的烷基、烯基、炔基和其混合物,如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0021] 如本文所用的术语“环脂肪族基”是指如本文所述的饱和或部分不饱和环脂肪族单环、双环或多环系统,其具有3到14个成员,其中脂肪族环系统任选地如上文所定义和本文所述经取代。环脂肪族基包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基、环辛基、环辛烯基、降冰片烷基、金刚烷基和环辛二烯基。在一些实施例中,环烷基具有3-6个碳。术语“环脂肪族基”还可包括与一或多个芳香族或非芳香族环稠合的脂肪族环,如十氢萘基或四氢萘基,其中连接的基团或点在脂肪族环上。在一些实施例中,碳环基是双环。在一些实施例中,碳环基是三环。在一些实施例中,碳环基是多环。在一些实施例中,“环脂肪族基”(或“碳环”或“环烷基”)是指单环C₃-C₆烃;或完全饱和或含有一或多个不饱和单元,但不是芳香族的C₈-C₁₀双环烃,其与分子剩余部分具有单一连接点;或完全饱和或含有一或多个不饱和单元,但不是芳香族的C₉-C₁₆三环烃,其与分子剩余部分具有单一连接点。

[0022] 如本文所用的术语“烷基”以所属领域中的其一般含义给出,并且可包括饱和脂肪族基,包括直链烷基、分支链烷基、环烷基(脂环族基)、经烷基取代的环烷基和经环烷基取代的烷基。在某些实施例中,直链或分支链烷基在其主链中具有约1-20个碳原子(例如对于直链是C₁-C₂₀,对于分支链是C₂-C₂₀)并且或者约1-10个碳原子。在一些实施例中,环烷基环在其环结构中具有约3-10个碳原子,其中这类环是单环或双环,并且或者在环结构中具有

约5、6或7个碳。在一些实施例中,烷基可为低碳烷基,其中低碳烷基包含1-4个碳原子(例如对于直链低碳烷基是C₁-C₄)。

[0023] 如本文所用,术语“卤烷基”是指经一或多个卤素取代的烷基。

[0024] 如本文所用,术语“烯基”是指如本文所定义的烷基,其具有一或多个双键。

[0025] 如本文所用,术语“炔基”是指如本文所定义的烷基,其具有一或多个三键。

[0026] 术语“杂烷基”以所属领域中其一般含义给出并且是指如本文所述的烷基, 其中之一或多个碳原子经杂原子(例如氧、氮、硫等)置换。杂烷基的实例包括(但不限于)烷氧基、聚(乙二醇)-、经烷基取代的氨基、四氢呋喃基、哌啶基、吗啉基等。

[0027] 术语“杂原子”意谓氧、硫、氮、磷或硅中的一或多者(包括:氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可经取代氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR⁺(如在N经取代的吡咯烷基中))。

[0028] 如本文所用的术语“不饱和”意谓部分具有一或多个不饱和单元。

[0029] 术语“卤素”意谓F、Cl、Br或I。

[0030] 单独使用或作为较大部分(如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中)的一部分使用的术语“芳基”是指具有总共五到十四个环成员的单环、双环和三环系统,其中系统中的至少一个环是芳香族环并且其中系统中的每一个环含有3到7个环成员。术语“芳基”可与术语“芳环”互换使用。

[0031] 在本发明的某些实施例中，“芳基”是指包括(但不限于)苯基、联苯、萘基、蒽基等的芳香族环系统,其可具有一或多个取代基。在于本文中使用时,术语“芳基”的范围内还包括芳香族环与一或多个非芳香族环(如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘酰亚胺基、吡啶基或四氢萘基等)稠合的基团。

[0032] 单独或以较大部分的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”(例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”)是指具有5到14个环原子,优选5、6或9个环原子;具有环状阵列中共享的6、10或14个 π 电子;并且除碳原子以外具有一到五个杂原子的基团。术语“杂原子”是指氮、氧或硫,并且包括氮或硫的任何氧化形式,和碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基包括(但不限于)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、恶唑基、异恶唑基、恶二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、毗嗪基、𫎇唞基、嘌呤基、蔡啶基和蝶啶基。如本文所用的术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括杂芳香族环与一或多个芳基、环脂肪族或杂环基环稠合的基团,其中连接的基团或点在杂芳香族环上。非限制性实例包括𫎇唞基、异𫎇唞基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、𫎇唞基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喏基、4H-喹啉基、咔唑基、吲哚基、啡嗪基、啡噻基、啡恶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-恶嗪-3(4H)-酮。杂芳基可为单环或双环的。术语“杂芳基”可与术语“杂芳基环”、“杂芳基”或“杂芳香族基”互换使用,所述术语中的任一个包括任选地经取代的环。术语“杂芳烷基”和“杂芳基烷基”是指经杂芳基部分取代的烷基,其中烷基和杂芳基部分独立地任选地经取代。

[0033] 如本文所用,术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基”、“杂环基团”和“杂环(heterocyclicring)”可互换使用并且如上文所定义是指是饱和或部分不饱和,并且除碳原子以外具有一或多个,优选一到四个杂原子的稳定3到14元单环或7-14元双环或多环杂环部分。当关于杂环的环原子使用时,术语“氮”包括经取代的氮。举例来说,在具有0-3个选

自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中,氮可为N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或⁺NR(如在N经取代的吡咯烷基中)。

[0034] 杂环可在任何杂原子或碳原子处连接到其侧基,从而产生稳定结构,并且任何环原子可任选地经取代。这类饱和或部分不饱和杂环基团的实例包括(但不限于)四氢呋喃基、四氢噻吩基吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、恶唑啶基、哌嗪基、二氧杂环己烷基、二氧戊环基、二氮呋基、恶氮呋基、噻氮呋基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环基环”、“杂环基(heterocyclic group)”、“杂环部分”和“杂环基团”在本文中可互换使用,并且还包括杂环基环与一或多个芳基、杂芳基或环脂肪族环稠合的基团,如二氢吲哚基、3H-吲哚基、色满基、吡啶基或四氢喹啉基,其中连接的基团或点在杂环基环上。杂环基可为单环或双环的。术语“杂环基烷基”是指经杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立地任选地经取代。

[0035] 如本文所用的术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”欲涵盖具有多个不饱和位点的环,但不欲包括如本文所定义的芳基或杂芳基部分。

[0036] 在另一方面中,本发明提供“药学上可接受的”组合物,其包含与一或多种药学上可接受的载剂(添加剂)和/或稀释剂一起调配的治疗有效量的一或多种本文所述化合物。如详细描述,本发明的医药组合物可经特别调配以用于以固体或液体形式投与,其包括适合于以下的那些者:经口投与,例如用于施用于舌的大剂量药液(水性或非水性溶液或悬浮液)、锭剂(例如,针对经颊、舌下和全身性吸收的剂型)、大丸剂、散剂、颗粒、糊剂;不经肠投与,例如通过以如例如无菌溶液或悬浮液或持续释放调配物形式皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射;局部施用,例如以施用于皮肤、肺或口腔的乳膏、软膏或控制释放贴片或喷雾形式;阴道内或直肠内,例如以子宫托、乳膏或泡沫形式;舌下;经眼;经皮;或经鼻;经肺;和施用于其它粘膜表面。

[0037] 短语“药学上可接受”在本文中用于指在合理医学判断的范围内适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理益处/风险比相匹配的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0038] 如本文所用的短语“药学上可接受的载剂”意谓如下药学上可接受的物质、组合物或媒剂,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂或溶剂囊封材料,其参与自一个器官或身体的部分运载或输送本发明化合物到另一器官或身体的部分。就与调配物的其它成分相容来说,每一个载剂必须“可接受”并且对患者无害。可充当药学上可接受的载剂的材料的一些实例包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素和其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末状黄蓍;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可油和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;褐藻酸;无热原质水;等张生理食盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇;pH缓冲溶液;聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐;和医药调配物中采用的其它无毒相容物质。

[0039] 除非另外说明,否则本文中所描绘的结构还打算包括所述结构的所有异构(例如对映异构、非对映异构和几何异构(或构形异构))形式;举例来说,对于每一个立构中心的R

和S构型、Z和E双键异构体、和Z和E构形异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何异构体(或构形异构体)混合物在本发明的范围内。除非另外说明,否则本发明化合物的所有互变异构形式在本发明的范围内。

[0040] 举例来说,如果需要本发明化合物的特定对映异构体,那么其可通过不对称合成、手性色谱法或通过经手性助剂衍生来制备,其中分离所得非对映异构混合物并且使助剂基团断裂以得到纯所要对映异构体。或者,在分子含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)的情况下,与适当光学活性酸或碱形成非对映异构盐,接着通过所属领域中熟知的分步结晶或色谱方法拆分由此形成的非对映异构体,随后回收纯对映异构体。

[0041] 此外,除非另外说明,否则本文所述的结构还打算包括仅在一或多个同位素富集原子的存在方面不同的化合物。举例来说,包括氢由氘或氚替换或碳由富含¹³C或¹⁴C的碳替换的具有本发明结构的化合物在本发明的范围内。这类化合物适用作例如分析工具,用作生物分析中的探针,或用作本发明的治疗剂。

[0042] 所属领域的普通技术人员应了解,如本文所述的合成方法利用多种保护基团。如本文所用的术语“保护基”意谓特定官能部分(例如O、S或N)经遮蔽或阻断以在必要时准许反应在多官能化合物中另一反应性位点处选择性进行。在优选实施例中,保护基选择性地以良好产率反应以得到对预计反应稳定的受保护基质;保护基优选可通过容易获得、优选不攻击其它官能团的无毒试剂选择性去除;保护基形成可分离衍生物(更优选在无新立体对称中心产生的情况下);并且保护基优选具有最小额外官能性以避免其它反应位点。如本文详述,可使用氧、硫、氮和碳保护基。作为非限制性实例,羟基保护基包括甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫基甲基(MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苯甲氧基甲基(BOM)、对甲氧基苯甲氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基(POM)、硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢硫吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢硫吡喃基、4-甲氧基四氢硫吡喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二氧杂环己烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫基呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苯甲氧基乙基、1-甲基-1-苯甲氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苯甲基、对甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、邻硝基苯甲基、对硝基苯甲基、对卤基苯甲基、2,6-二氯苯甲基、对氰基苯甲基、对苯基苯甲基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧离子基、二苯基甲基、对,对'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)基、9-(9-苯基-10-氧代)蒎基、1,3-苯并二硫杂环戊烷-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧离子基、三甲基硅烷基(TMS)、三乙基硅烷基(TES)、三异丙基硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基硅烷基(IPDMS)、二乙基

异丙基硅烷基 (DEIPS)、二甲基叔己基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基 (TBDMS)、叔丁基二苯基硅烷基 (TBDPS)、三苯甲基硅烷基、三-对二甲苯基硅烷基、三苯基硅烷基、二苯基甲基硅烷基 (DPMS)、叔丁基甲氧基苯基硅烷基 (TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯 (乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯 (乙酰丙酰基二硫缩醛)、新戊酸酯、金刚酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯 (均三甲苯酸酯基)、碳酸烷酯甲酯、碳酸9-苄基甲酯 (Fmoc)、碳酸烷酯乙酯、碳酸烷酯2,2,2-三氯乙酯 (Troc)、碳酸2-(三甲基硅烷基)乙酯 (TMSEC)、碳酸2-(苯基磺酰基)酯乙酯 (Psec)、碳酸2-(三苯基磷鎓基)酯乙酯 (Peoc)、碳酸烷酯异丁酯、碳酸烷酯乙烯酯、碳酸烷酯烯丙酯、碳酸烷酯对硝基苯酯、碳酸烷酯苯甲酯、碳酸烷酯对甲氧基苯甲酯、碳酸烷酯3,4-二甲氧基苯甲酯、碳酸烷酯邻硝基苯甲酯、碳酸烷酯对硝基苯甲酯、硫代碳酸烷酯S-苯甲酯、碳酸4-乙氧基-1-萘酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-迭氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫基甲氧基)乙基、4-(甲基硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单丁二酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻(甲氧羰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基磷二氨基磷酸烷酯、N-苯基氨基甲酸烷酯、硼酸酯、二甲基膦基亚硫酸酯、2,4-二硝基苯基亚磺酸烷酯、硫酸酯、甲磺酸酯 (甲磺酸酯)、苯甲基磺酸酯和甲苯磺酸酯 (Ts)。

[0043] 为保护1,2-或1,3-二醇,保护基包括亚甲基缩醛、亚乙基缩醛、1-叔丁基亚乙基缩酮、1-苯基亚乙基缩酮、(4-甲氧基苯基)亚乙基缩醛、2,2,2-三氯亚乙基缩醛、缩丙酮化物、亚环戊基缩酮、亚环己基缩酮、亚环庚基缩酮、苯亚甲基缩醛、对甲氧基苯亚甲基缩醛、2,4-二甲氧基苯亚甲基缩酮、3,4-二甲氧基苯亚甲基缩醛、2-硝基苯亚甲基缩醛、甲氧基亚甲基缩醛、乙氧基亚甲基缩醛、原酸二甲氧基亚甲酯、原酸1-甲氧基亚乙酯、原酸1-乙氧基亚乙酯、原酸1,2-二甲氧基亚乙酯、原酸 α -甲氧基苯亚甲酯、1-(N,N-二甲氨基)亚乙基衍生物、 α -(N,N'-二甲基氨基)苯亚甲基衍生物、原酸2-恶亚环戊酯、二-叔丁基亚硅烷基 (DTBS)、1,3-(1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷亚基)衍生物 (TIPDS)、四-叔丁氧基二硅氧烷基-1,3-二亚基衍生物 (TBDS)、环状碳酸酯、环状硼酸酯、硼酸乙酯和硼酸苯酯。

[0044] 保护基包括氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯 (Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺酸基)苄基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲酯、氨基甲酸2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲酯 (DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲酯 (Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯 (Troc)、氨基甲酸2-三甲基硅烷基乙酯 (Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙酯 (hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯 (Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤基乙酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯 (DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯 (TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯 (Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙酯 (t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙酯 (Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰氨基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯 (BOC)、氨基甲酸1-金刚烷酯 (Adoc)、氨基甲酸乙烯酯 (Voc)、氨基甲酸烯丙酯 (Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙酯 (Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯 (Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂酯 (Noc)、氨基甲酸8-喹啉酯、氨基甲酸N-羟基哌啶

酯、氨基甲酸烷基二硫酯、氨基甲酸苄甲酯 (Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄甲酯 (Moz)、氨基甲酸对硝基苄甲酯、氨基甲酸对溴苄甲酯、氨基甲酸对氯苄甲酯、氨基甲酸2,4-二氯苄甲酯、氨基甲酸4-甲基亚磺酰基苄甲酯 (MsZ)、氨基甲酸9-蒎基甲酯、氨基甲酸二苄基甲酯、氨基甲酸2-甲基硫基乙酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二噻烷基)]甲酯 (Dmoc)、氨基甲酸4-甲基硫基苯酯 (Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基硫基苯酯 (Bmpc)、氨基甲酸2-磷鎢基乙酯 (Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷鎢基异丙酯 (Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间氯-对酰氧基苄甲酯、氨基甲酸对(二羟基氧硼基)苄甲酯、氨基甲酸5-苯并异恶唑基甲酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯 (Tcroc)、氨基甲酸间硝基苯酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄甲酯、氨基甲酸邻硝基苄甲酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄甲酯、氨基甲酸苄基(邻硝基苄基)甲酯、啡噻嗪基-(10)-羰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基羰基衍生物、N'-苄基氨基硫基羰基衍生物、氨基甲酸叔戊酯、硫氨基甲酸S-苄甲酯、氨基甲酸对氰基苄甲酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸氧基苄氧酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基羰基乙烯酯、氨基甲酸邻(N,N-二甲基甲酰氨基)苄甲酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰氨基)丙酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸2-呋喃基甲酯、氨基甲酸2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟碱酯、氨基甲酸对(对'-甲氧基苄基偶氮基)苄甲酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苄基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苄基偶氮基苄基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-苄基乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苄酯、氨基甲酸对(苄基偶氮基)苄甲酯、氨基甲酸2,4,6-三-叔丁基苯酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苄甲酯、氨基甲酸2,4,6-三甲基苄甲酯、甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苄基乙酰胺、3-苄基丙酰胺、吡啶甲酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苄甲酰基苄基丙胺酰基衍生物、苄甲酰胺、对苄基苄甲酰胺、邻硝基苄基乙酰胺、邻硝基苄氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫基苄甲氧基羰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苄基)丙酰胺、3-(邻硝基苄基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苄氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苄基偶氮基苄氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苄甲酰胺、邻(苄甲酰氧基甲基)苄甲酰胺、4,5-二苄基-3-恶唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫杂丁二酰亚胺 (Dts)、N-2,3-二苄基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二硅烷基氮杂环戊烷加合物 (STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙胺、N-[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基胺 (SEM)、N-3-乙氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄甲胺、N-二(4-甲氧基苄基)甲胺、N-5-二苄并环庚胺、N-三苄基甲胺 (Tr)、N-[4-甲氧基苄基]二苄基甲基胺 (MMTr)、N-9-苄基苄基胺 (PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲胺、N-二茂铁基甲基氨基 (Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫基亚甲胺、N-苄亚甲胺、N-对甲氧基苄亚甲胺、N-二苄基亚甲胺、N-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亚甲胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙基二胺、N-对硝基苄亚甲基胺、N-亚水杨胺、N-5-氯亚水杨胺、N-(5-氯-2-羟基苄基)苄基亚甲胺、N-亚环己胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苄基硼酸衍生物、N-[苄基(五羰基铬-或钨)羰基]胺、N-铜螯合物、N-锌

螯合物、N-硝胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺 (Dpp)、二甲基硫基膦酰胺 (Mpt)、二苯基硫基膦酰胺 (Ppt)、氨基磷酸二烷酯、氨基磷酸二苯甲酯、氨基磷酸二苯酯、苯次磺酰胺、邻硝基苯次磺酰胺 (Nps)、2,4-二硝基苯次磺酰胺、五氯苯次磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯次磺酰胺、三苯基甲基次磺酰胺、3-硝基吡啶次磺酰胺 (Npys)、对甲苯磺酰胺 (Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺 (Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺 (Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺 (Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺 (Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺 (Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺 (Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺 (iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺 (Pmc)、甲烷磺酰胺 (Ms)、 β -三甲基硅烷基乙烷磺酰胺 (SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基) 苯磺酰胺 (DNMS)、苯甲基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。示范性保护基详述于本文中,然而,应了解本发明并不打算限于这些保护基;相反地,多种其它等效保护基可使用以上标准容易地鉴别并且可用于本发明的方法中。另外,多种保护基已为所属领域中所熟知并且包括详细描述于有机合成中的保护基 (Protecting Groups in Organic Synthesis), T.W.格林 (T.W.Greene) 和 P.G.M. 瓦斯 (P.G.M.Wuts), 第3版, 约翰·威利父子公司 (John Wiley & Sons), 1999 中的保护基, 所述文献的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0045] 如本文所述, 本发明的化合物可含有“任选地经取代”的部分。一般来说, 术语“经取代”无论前面是否有术语“任选地”均意谓指定部分的一或多个氢经适合取代基替换。除非另外指示, 否则“任选地经取代”的基团可在所述基团的每一个可取代位置具有取代基, 并且当任何给定结构中的一个以上位置可经一个以上选自规定基团的取代基取代时, 每一个位置的取代基可相同或不同。由本发明预想的取代基的组合优选是使得形成稳定或化学上可行的化合物的那些取代基。如本文所用的术语“稳定”是指化合物在经受允许其产生、检测和在某些实施例中其回收、纯化和用于本文所揭示的一或多个目的的条件时不发生大体上改变。

[0046] 除非另外指示, 否则“任选地经取代”的基团的可取代碳原子上的适合单价取代基独立地是卤素、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤烷基。

[0047] 当用作化学键时, “”应理解为描绘在碳中心具有非限定立体化学的单个碳-碳键。因此, 连接于具有“”键的碳原子的取代基是指取代基自纸平面出来的实施例、取代基进入纸平面后的实施例和其组合 (即, 立体化学混合物)。

[0048] 如本文和权利要求书中所用, 除非上下文以另外的方式明确指示, 否则单数形式“一”和“所述”包括多个提及物。因此, 例如, 提及“化合物”包括多种这类化合物。

[0049] 如本文所使用的短语“不经肠投药”意谓除经肠和局部投药之外的投药模式, 通常是注射, 并且包括 (但不限于) 静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0050] 如本文所用的术语“治疗有效量”意谓当作为治疗方案的一部分投与时引发所要生物反应的物质 (例如治疗剂、组合物和/或调配物) 的量。在一些实施例中, 物质的治疗有效量是当投与罹患或易患疾病、病症和/或病状的个体时足以治疗疾病、病症和/或病状的量。如由所属领域的普通技术人员所了解, 物质的有效量可取决于如所要生物学终点、欲传递的物质、标靶细胞或组织等的因素而变化。举例来说, 调配物中化合物治疗疾病、病症和/或病状的有效量是缓解、改善、减轻、抑制、预防疾病、病症和/或病状、延迟其发作、降低其

严重性和/或降低其一或多种症状或特征的发生的量。在一些实施例中,治疗有效量以单次剂量投与;在一些实施例中,需要多次单位剂量以传递治疗有效量。

[0051] 如本文所用的术语“治疗”是指用于部分或完全缓解、改善、减轻、抑制、预防疾病、病症和/或病状、延迟其发作、降低其严重性和/或降低其一或多种症状或特征发生的任何方法。可向未呈现疾病、病症和/或病状的病征的个体施与治疗。在一些实施例中,可向仅呈现疾病、病症和/或病状的早期病征的个体施与治疗以降低产生与所述疾病、病症和/或病状有关的病变的风险。

[0052] 如本文所用的表述“单位剂量”是指适合于待治疗个体的调配物的物理离散单位。然而,应了解,本发明调配物的总日用量由主治医师在合理医学判断的范围内决定。对于任何特定个体或生物体的特定有效剂量可取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重性;所用特定活性化合物的活性;所用特定组合物;个体的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;投药时间和所用特定活性化合物的排泄速率;治疗持续时间;与所用特定化合物组合或同时使用的药物和/或其它疗法,和医疗技术中熟知的类似因素。特定单位剂量可含有或可不含治疗有效量的治疗剂。

[0053] “罹患”疾病、病症和/或病状的个体已诊断患有所述疾病、病症和/或病状和/或呈现其一或多种症状。

[0054] “易患”疾病、病症和/或病状的个体尚未诊断患有所述疾病、病症和/或病状。在一些实施例中,易患疾病、病症和/或病状的个体可呈现所述疾病、病症和/或病状的症状。在一些实施例中,易患疾病、病症和/或病状的个体可不呈现所述疾病、病症和/或病状的症状。在一些实施例中,易患疾病、病症和/或病状的个体将产生所述疾病、病症和/或病状。在一些实施例中,易患疾病、病症和/或病状的个体将不产生所述疾病、病症和/或病状。

具体实施方式

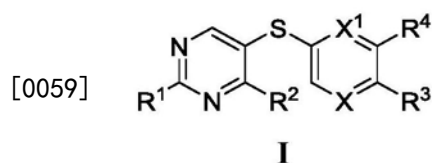
[0055] 本发明涵盖如下认识:设计Hsp70的有力并且有效调节子是具有挑战性的尝试,其鉴于缺乏已知结合Hsp70的天然产物和候选调节子所面临的一般竞争性和结合袋困难,尤其在可逆Hsp70调节子的情形下。

[0056] 本发明尤其提供用于调节Hsp70的新颖化合物。在一些实施例中,本发明提供Hsp70的意外有效可逆抑制剂。基于嘧啶的特定不可逆衍生物已预先展示选择性结合癌细胞中所存在的Hsp70,在不反馈诱导Hsp70下诱导Hsp90/Hsp70复合致癌客户蛋白降解和诱导细胞凋亡(参见例如WO 2011/022440)。然而,在本发明之前,基于嘧啶的化合物尚未展现出在低于约1.0 μ M的浓度下在特定Hsp70模型系统中展示活性。本发明意外地提供在低于约1.0 μ M的浓度下在这类模型系统中展示活性的化合物。在一些实施例中,所提供的化合物在低于约0.5 μ M的浓度下在这类模型系统中展示活性。在一些实施例中,所提供化合物在低于约0.4 μ M的浓度下在这类模型系统中展示活性。在一些实施例中,所提供的化合物在低于约0.2 μ M的浓度下在这类模型系统中展示活性。在一些实施例中,所提供的化合物在低于约0.1 μ M的浓度下在这类模型系统中展示活性。在一些实施例中,所提供的化合物在低于约0.01 μ M的浓度下在这类模型系统中展示活性。在一些实施例中,所提供化合物展示这些活性的模型系统是卡斯蛋白酶裂解分析。

[0057] 在一些实施例中,所提供的本发明化合物选择性抑制肿瘤细胞中的Hsp70。在一些

实施例中,所提供化合物选择性抑制肿瘤特异性Hsp70和/或Hsp70复合物。测试肿瘤特异性Hsp70和/或Hsp70复合物的选择性抑制的分析在所属领域中广泛已知,包括(但不限于)WO 2011/022440中所述的分析。

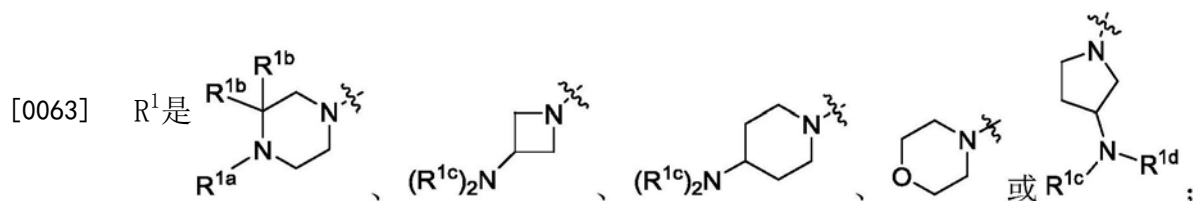
[0058] 在某些实施例中,本发明提供式I化合物:



[0060] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0061] X是-N=或-CH=;

[0062] X¹是-N=或-C(R⁵)=;



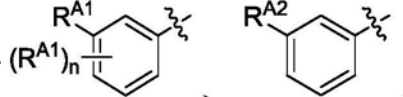
[0064] R^{1a}是  或C₁₋₆脂肪族基,其任选地经一或多个独立地选自以下的基团取代:-

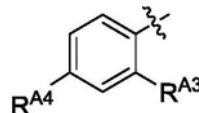
OH、环丙基或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基;

[0065] 每一个R^{1b}独立地是氢、C₁₋₄烷基,或两个R^{1b}基团任选地一起形成氧代基;

[0066] R^{1c}和R^{1d}各自独立地是氢或C₁₋₄烷基;

[0067] R²是-O-CH₂-环A、-NH-CH₂-环A或-O-CH₂CH₂-环A;

[0068] 环A是未经取代的苯基、未经取代的呋喃基、 ,

 或任选地经R^{A5}取代的吡啶基;

[0069] R^{A1}各自独立地是卤素、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基;

[0070] 每一个R独立地是氢或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基;

[0071] R^{A2}是-Cl、-Br、-I、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基;

[0072] n是1到4;

[0073] R^{A3}是-H或-F;

[0074] R^{A4}是-F或-OR;

[0075] R^{A5}是-OR或-N(R)₂;

[0076] R³是-C(O)N(R^{3a})₂、-OR^{3b}、-C(O)H、-C(O)OR或-N(R^{3c})₂;

[0077] 每一个 R^{3a} 独立地是氢或任选地经一或多个独立地选自卤素或1-吡咯烷基的基团取代的 C_1 烷基；

[0078] R^{3b} 是氢或任选地经一或多个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤基烷基、氧代或-N(R)₂的基团取代的 C_{1-4} 烷基；

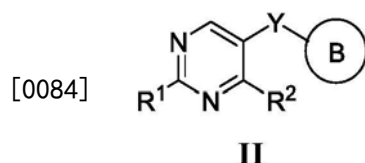
[0079] 每一个 R^{3c} 独立地是氢或任选地经一或多个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤基烷基、氧代或-N(R)₂的基团取代的 C_{1-4} 烷基；

[0080] R^4 是R、卤素或-N(R)₂；并且

[0081] R^5 是氢、甲基或-N(R)₂。

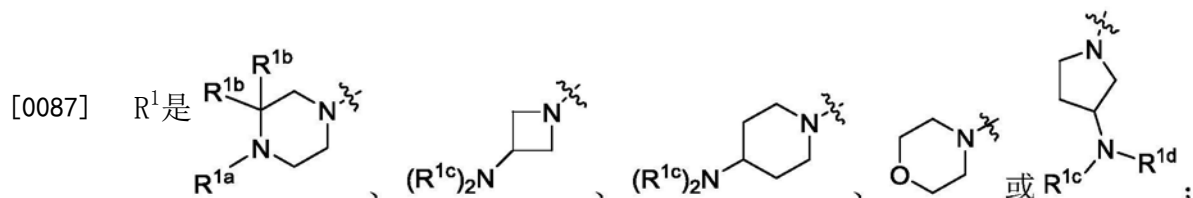
[0082] 在某些实施例中，所提供的式I化合物在低于约1.0 μ M下在卡斯蛋白酶裂解分析（例如以达成最大卡斯蛋白酶裂解的50%所要的化合物浓度形式测量）中具有活性。在某些实施例中，所提供的式I化合物在低于约0.5 μ M下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。在某些实施例中，所提供的式I化合物在低于约0.4 μ M下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。在某些实施例中，所提供的式I化合物在低于约0.2 μ M下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。在某些实施例中，所提供的式I化合物在低于约0.1 μ M下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。在某些实施例中，所提供的式I化合物在低于约0.01 μ M下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。

[0083] 在某些实施例中，本发明提供式II化合物：



[0085] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0086] Y是-S-、-O-或-CR₂-；



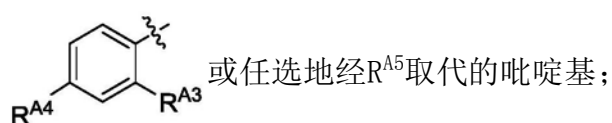
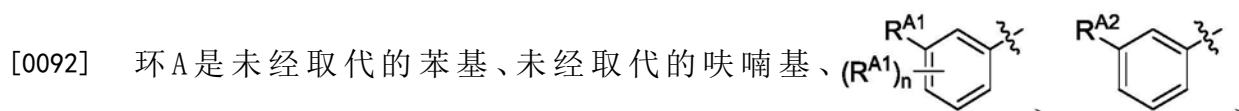
[0088] R^{1a} 是  或 C_{1-6} 脂肪族基，其任选地经一或多个独立地选自以下的基团取代：-

OH、环丙基或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基；

[0089] 每一个 R^{1b} 独立地是氢、 C_{1-4} 烷基，或两个 R^{1b} 基团任选地一起形成氧代基；

[0090] R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基；

[0091] R^2 是-O-CH₂-环A、-NH-CH₂-环A或-O-CH₂CH₂-环A；



[0093] R^{A1} 各自独立地是卤素、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基；

[0094] 每一个R独立地是氢或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基；

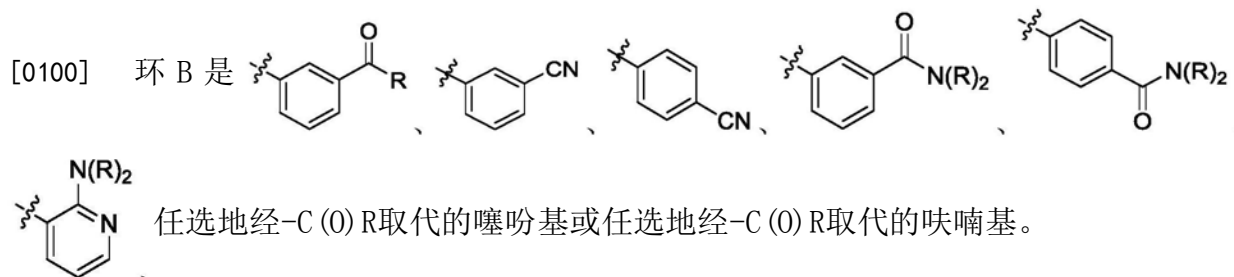
[0095] R^{A2} 是-Cl、-Br、-I、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基；

[0096] n是1到4；

[0097] R^{A3} 是-H或-F；

[0098] R^{A4} 是-F或-OR；

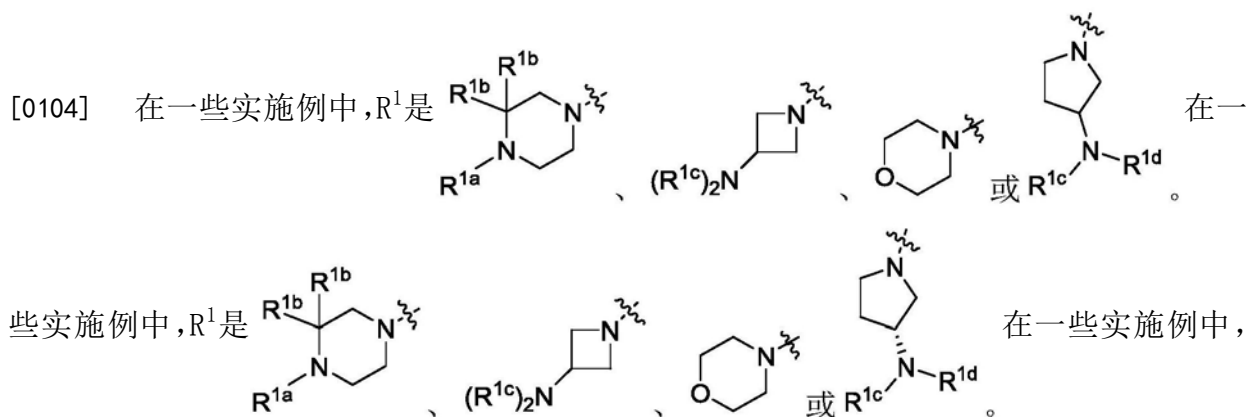
[0099] R^{A5} 是-OR或-N(R)₂；并且

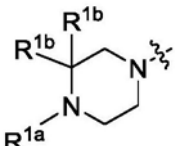
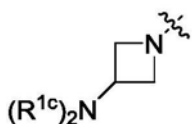


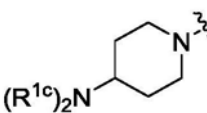
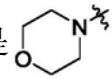
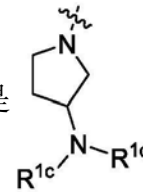
[0101] 在某些实施例中，所提供的式II化合物在低于约1.0μM下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。在某些实施例中，所提供的式II化合物在低于约0.5μM下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。在某些实施例中，所提供的式II化合物在低于约0.4μM下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。在某些实施例中，所提供的式II化合物在低于约0.2μM下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。在某些实施例中，所提供的式II化合物在低于约0.1μM下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。在某些实施例中，所提供的式II化合物在低于约0.01μM下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。

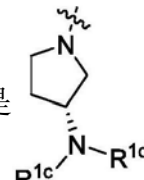
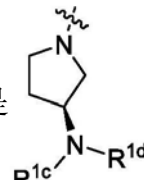
[0102] 在一些实施例中，X是-N=。在一些实施例中，X是-CH=。

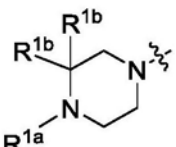
[0103] 在一些实施例中，X¹是-N=。在一些实施例中，X是-C(R⁵)=。在一些实施例中，X是-C(R⁵)=，其中R⁵是氢。在一些实施例中，X是-C(R⁵)=，其中R⁵是甲基。在一些实施例中，X是-C(R⁵)=，其中R⁵是-N(R)₂。在一些实施例中，X是-C(R⁵)=，其中R⁵是-NH₂。

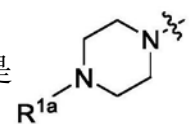
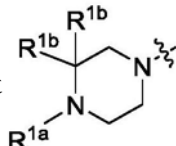


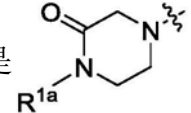
R^1 是  在一些实施例中, R^1 是  在一些实施例中, R^1 是

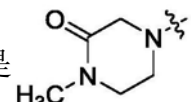
 在一些实施例中, R^1 是  在一些实施例中, R^1 是  在一些

实施例中, R^1 是  在一些实施例中, R^1 是 

[0105] 在一些实施例中, R^1 是  在一些实施例中, 每一个 R^{1b} 是氢。在一些实施

例中, R^1 是  在一些实施例中, R^1 是  其中每一个 R^{1b} 独立地是 C_{1-4} 烷

基。在一些实施例中, 两个 R^{1b} 一起形成氧代基。在一些实施例中, R^1 是  在一些

实施例中, R^1 是 

[0106] 在一些实施例中, R^{1a} 是 

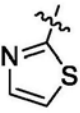
[0107] 在一些实施例中, R^{1a} 是 C_{1-6} 脂肪族基, 其任选地经一或多个独立地选自以下的基团取代: -OH、环丙基或具有 1-2 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元杂芳基。在一些实施例中, R^{1a} 是 C_{1-6} 直链脂肪族基, 其任选地经一或多个独立地选自以下的基团取代: -OH、环丙基或具有 1-2 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元杂芳基。在一些实施例中, R^{1a} 是 C_{1-6} 直链脂肪族基, 其任选地经一个独立地选自以下的基团取代: -OH、环丙基或具有 1-2 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元杂芳基。

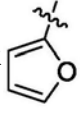
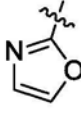
[0108] 在一些实施例中, R^{1a} 是 C_{1-6} 脂肪族基。在一些实施例中, R^{1a} 是直链 C_{1-6} 脂肪族基。在一些实施例中, R^{1a} 是直链 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中, R^{1a} 是甲基。在一些实施例中, R^{1a} 是直链烯基。在一些实施例中, R^{1a} 是 $-CH_2CH=CH_2$ 。在一些实施例中, R^{1a} 是直链 C_{1-6} 炔基。在一些实施例中, R^{1a} 是 $-(CH_2)_nC\equiv CH$, 其中 n 是 1-4。在一些实施例中, R^{1a} 是 $-CH_2C\equiv CH$ 。在一些实施例中, R^{1a} 是 $-(CH_2)_3C\equiv CH$ 。在一些实施例中, R^{1a} 是 $-(CH_2)_4C\equiv CH$ 。在一些实施例中, R^{1a} 是 $-CH_2C\equiv$

CCH₂OH。

[0109] 在一些实施例中, R^{1a}是分支链C₁₋₆脂肪族基。在一些实施例中, R^{1a}是分支链炔基。在一些实施例中, R^{1a}是具有末端-C≡CH基团的分支链炔基。在一些实施例中, R^{1a}是-CH(CH₃)C≡CH。在一些实施例中, R^{1a}是异丙基。

[0110] 在一些实施例中, R^{1a}是C₁₋₆直链脂肪族基, 其经一个独立地选自以下的基团取代: -OH、环丙基或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基。在一些实施例中, R^{1a}是经环丙基或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基取代的甲基。在一些实施例中, R^{1a}是经环丙基取代的甲基。在一些实施例中, R^{1a}是经具有1-2个独立地选自氮、

氧或硫的杂原子的5元杂芳基取代的甲基。在一些实施例中, R^{1a}是经取代的甲基。在

一些实施例中, R^{1a}是经取代的甲基。在一些实施例中, R^{1a}是经取代的甲基。在一些实施例中, R^{1a}是2-羟基乙基。

[0111] 在一些实施例中, R^{1a}是C₁₋₆环脂肪族基。在一些实施例中, R^{1a}是环丙基。

[0112] 在一些实施例中, R^{1a}选自甲基、2-羟基乙基、-CH₂C≡CH、-(CH₂)₃C≡CH、-(CH₂)₄C≡

CH、-CH(CH₃)C≡CH、异丙基、-CH₂CH=CH₂、、环丙基、、、或。在一些实施例中, R^{1a}选自甲基、2-羟基乙基、-CH₂C≡CH、-

(CH₂)₃C≡CH、-(CH₂)₄C≡CH、-CH(CH₃)C≡CH、异丙基、-CH₂CH=CH₂、、环丙基、

、或。在一些实施例中, R^{1a}选自甲基、2-羟基乙基、-CH₂C≡

CH、-(CH₂)₃C≡CH、-(CH₂)₄C≡CH、-CH(CH₃)C≡CH、-CH₂CH=CH₂、、环丙基、

、或。在一些实施例中, R^{1a}选自甲基、2-羟基乙基、-CH₂C≡

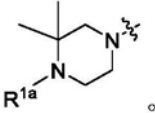
CH、-(CH₂)₃C≡CH、-(CH₂)₄C≡CH、-CH(CH₃)C≡CH、-CH₂CH=CH₂、、环丙基、

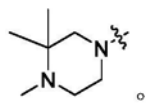
或。

[0113] 在一些实施例中, R^{1a}不在与哌嗪氮连接点相邻处放置季碳。

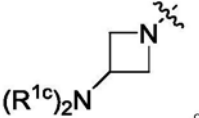
[0114] 在一些实施例中, 每一个R^{1b}独立地是氢, 或两个R^{1b}基团任选地一起形成氧代基。在一些实施例中, 每一个R^{1b}是氢。

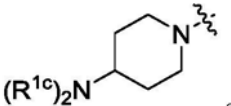
[0115] 在一些实施例中, R^{1b}是C₁₋₄烷基。在一些实施例中, 每一个R^{1b}是C₁₋₄烷基。在一些实

施例中, 每一个 R^{1b} 是甲基。在一些实施例中, R^1 是  在一些实施例中, R^1 是

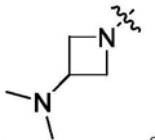


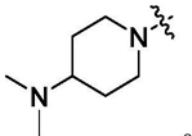
[0116] 在一些实施例中, 两个 R^{1b} 基团任选地一起形成氧代基。

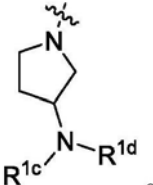
[0117] 在一些实施例中, R^1 是 

[0118] 在一些实施例中, R^1 是 

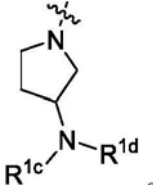
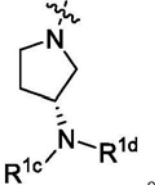
[0119] 在一些实施例中, 每一个 R^{1c} 独立地是氢或 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^{1c} 是氢。在一些实施例中, R^{1c} 是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^{1c} 是甲基。在一些实施例中, 每一个 R^{1c} 是氢。在一些实施例中, 一个 R^{1c} 是氢, 并且另一个 R^{1c} 是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, 每一个 R^{1c} 独

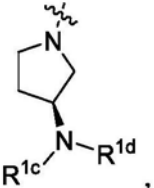
立地是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, 每一个 R^{1c} 是甲基。在一些实施例中, R^1 是  在一

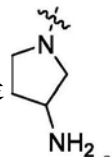
些实施例中, R^1 是 

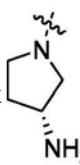
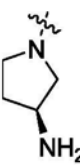
[0120] 在一些实施例中, R^1 是 

[0121] 在一些实施例中, R^{1d} 是氢或 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^{1d} 是氢。在一些实施例中, R^{1d} 是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^{1d} 是甲基。在一些实施例中, 每一个 R^{1c} 独立地是氢或 C_{1-4} 烷基, 并且每一个 R^{1d} 独立地是 C_{1-4} 烷基。

[0122] 在一些实施例中, R^1 是  在一些实施例中, R^1 是  在一些实施例

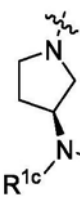
中, R^1 是 , 其中 R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基。

[0123] 在一些实施例中, R^{1c} 和 R^{1d} 各自是氢。在一些实施例中, R^1 是  在一些实施例

中, R^1 是  在一些实施例中, R^1 是 。

[0124] 在一些实施例中, R^{1c} 是氢或 C_{1-4} 烷基, 并且 R^{1d} 是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^1 是

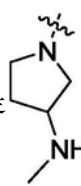
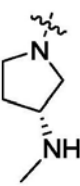
 其中 R^{1c} 是氢或 C_{1-4} 烷基, 并且 R^{1d} 是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^1 是  其

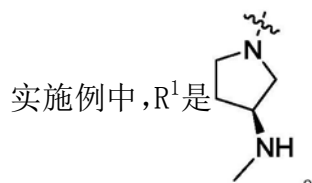
中 R^{1c} 是氢或 C_{1-4} 烷基, 并且 R^{1d} 是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^1 是  其中 R^{1c} 是氢或 C_{1-4} 烷基, 并且 R^{1d} 是 C_{1-4} 烷基。

[0125] 在一些实施例中, R^{1c} 是氢, 并且 R^{1d} 是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^1 是  其

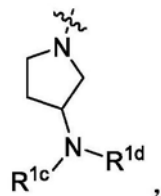
中 R^{1c} 是氢, 并且 R^{1d} 是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^1 是  其中 R^{1c} 是氢, 并且 R^{1d} 是 C_{1-4}

烷基。在一些实施例中, R^1 是  其中 R^{1c} 是氢, 并且 R^{1d} 是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中,

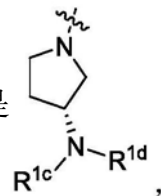
R^{1c} 是氢, 并且 R^{1d} 是甲基。在一些实施例中, R^1 是  在一些实施例中, R^1 是  在一些



[0126] 在一些实施例中, R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^1 是

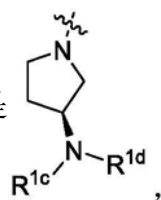


其中 R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^1 是



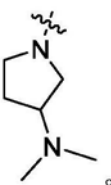
其中 R^{1c} 和

R^{1d} 各自独立地是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^1 是

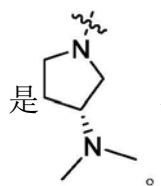


其中 R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地是 C_{1-4}

烷基。在一些实施例中, R^{1c} 和 R^{1d} 是甲基。在一些实施例中, R^1 是

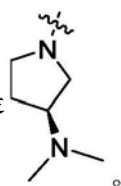


在一些实施例中, R^1

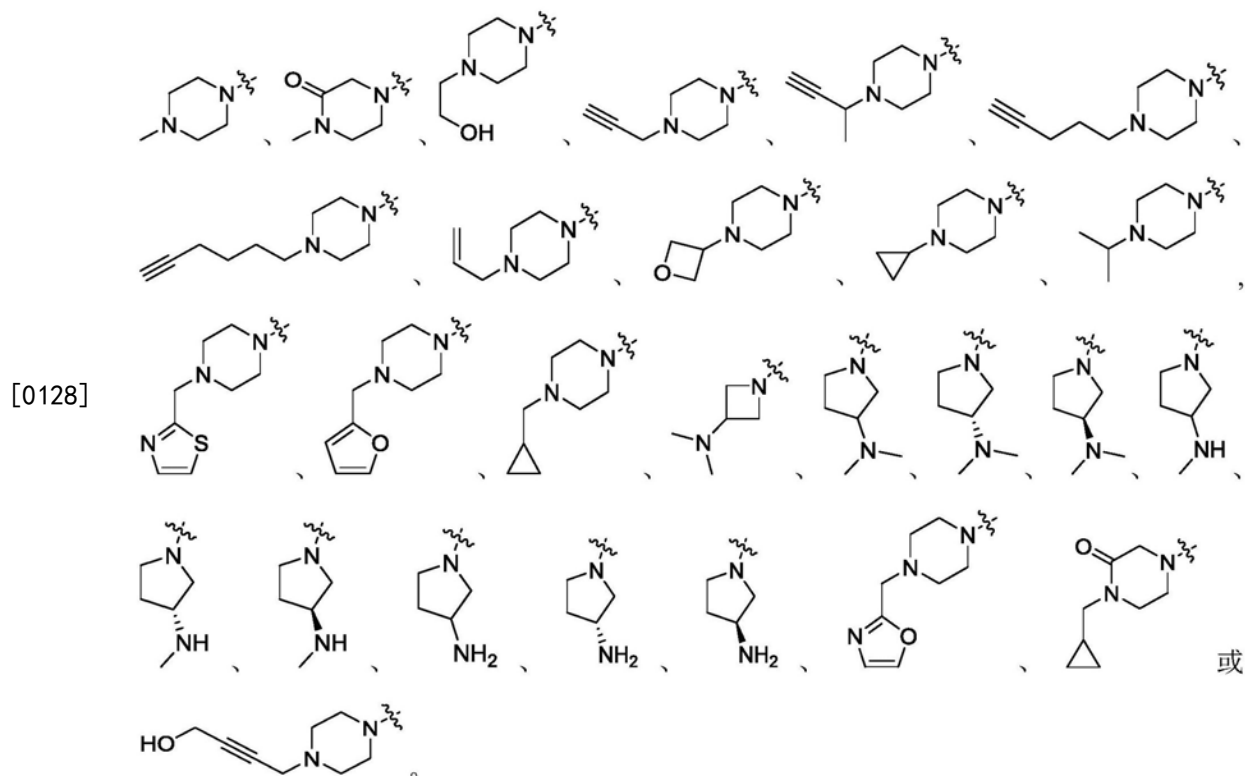


是

在一些实施例中, R^1 是

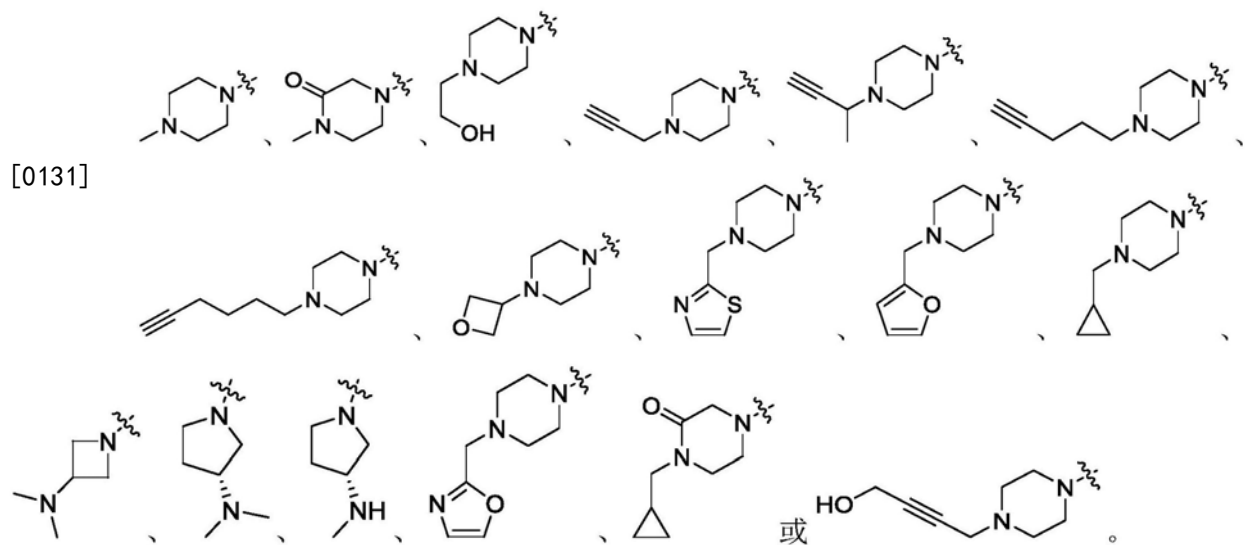


[0127] 示范性 R^1 基团如下所示:

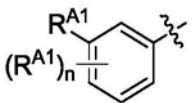
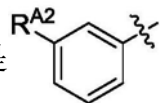


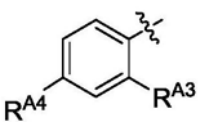
[0129] 在一些实施例中, R^1 选自下表1中的基团。

[0130] 表1. 示范性 R^1 基团。

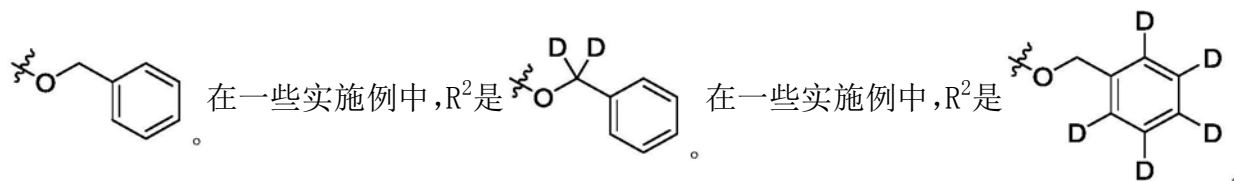


[0132] 在一些实施例中, R^2 是 $-O-CH_2-$ 环A、 $-NH-CH_2-$ 环A或 $-O-CH_2CH_2-$ 环A。在一些实施例中, R^2 是 $-O-CH_2-$ 环A。在一些实施例中, R^2 是 $-NH-CH_2-$ 环A。在一些实施例中, R^2 是 $-O-CH_2CH_2-$ 环A。

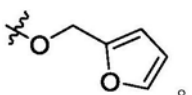
[0133] 在一些实施例中, 环A是未经取代的苯基。在一些实施例中, 环A是未经取代的呋喃基。在一些实施例中, 环A是 $(R^{A1})_n$ 。在一些实施例中, 环A是 。在一些实施

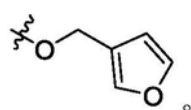
例中,环A是  在一些实施例中,环A是任选地经R^{A5}取代的吡啶基。

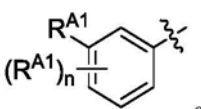
[0134] 在一些实施例中,环A是苯基。在一些实施例中,环A是-C₆D₅。在一些实施例中,R²是



[0135] 在一些实施例中,环A是呋喃基。在一些实施例中,环A是1-呋喃基。在一些实施例中,

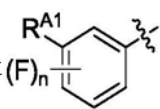
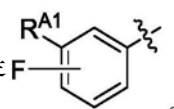
环A是2-呋喃基。在一些实施例中,R²是  在一些实施例中,R²是



[0136] 在一些实施例中,环A是 。

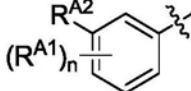
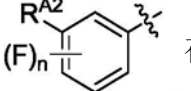
[0137] 在一些实施例中,R^{A1}各自独立地是卤素、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R^{A1}各自独立地是卤素、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R^{A1}各自独立地是卤素、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R^{A1}各自独立地是卤素、-N(R)₂、-OR或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。

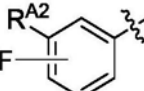
[0138] 在某些实施例中,一个R^{A1}是-F,并且另一个R^{A1}独立地是卤素、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在某些实施例中,一个R^{A1}是-F,并且另一个R^{A1}独立地是卤素、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在某些实施例中,一个R^{A1}是-F,并且另一个R^{A1}独立地是卤素、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在某些实施例中,一个R^{A1}是-F,并且另一个R^{A1}独立地是卤素、-N(R)₂、-OR或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。

烷基。在一些实施例中,环A是 。
 在一些实施例中,环A是 。

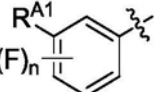
[0139] 在某些实施例中,一个R^{A1}是R^{A2},并且另一个R^{A1}独立地是卤素、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在某些实施例中,一个R^{A1}是

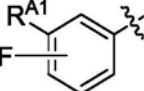
R^{A2} , 并且另一个 R^{A1} 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}_3$ 、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地独立地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基。在某些实施例中, 一个 R^{A1} 是 R^{A2} , 并且另一个 R^{A1} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}_3$ 或任选地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基。在某些实施例中, 一个 R^{A1} 是 R^{A2} , 并且另一个 R^{A1} 独立地是卤素、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OR}$ 或任选地经一或多个卤素取代的

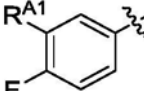
C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, 环A是 。在一些实施例中, 环A是 。在

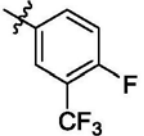
一些实施例中, 环A是 。

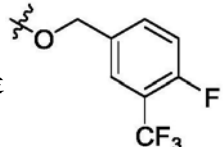
[0140] 在一些实施例中, R^{A1} 是任选地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中,

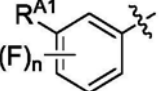
环A是 , 其中 R^{A1} 是任选地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, 环A

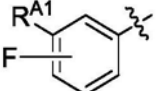
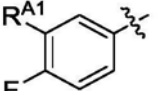
是 , 其中 R^{A1} 是任选地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, 环A是

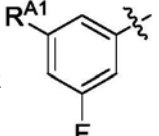
, 其中 R^{A1} 是任选地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^{A1} 是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^{A1} 是经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^{A1} 是经一或

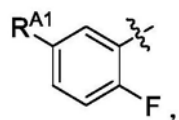
多个 $-\text{F}$ 取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^{A1} 是 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施例中, 环A是 。在

一些实施例中, R^2 是 。

[0141] 在一些实施例中, R^{A1} 是卤素。在一些实施例中, 环A是 , 其中 R^{A1} 是卤素。

在一些实施例中, 环A是 , 其中 R^{A1} 是卤素。在一些实施例中, 环A是 , 其

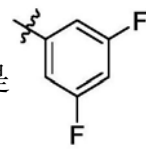
中 R^{A1} 是卤素。在一些实施例中, 环A是 , 其中 R^{A1} 是卤素。在一些实施例中, 环A是



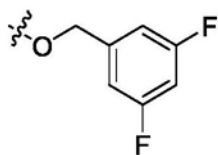
其中 R^{A1} 是卤素。在一些实施例中, R^{A1} 是-F。在一些实施例中, R^{A1} 是-Cl。在一些

实施例中, R^{A1} 是-Br。在一些实施例中, R^{A1} 是-I。在一些实施例中,一个 R^{A1} 是-F,并且其它 R^{A1}

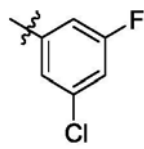
基团各自独立地选自-F、-Cl、-Br或-I。在一些实施例中,环A是



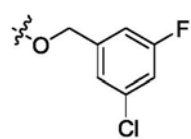
中, R^2 是



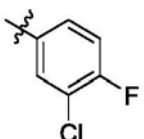
在一些实施例中,环A是



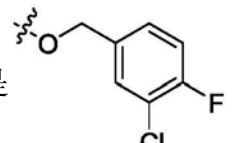
在一些实施例中, R^2 是



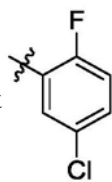
在一些实施例中,环A是



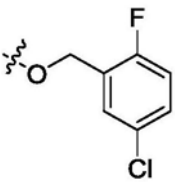
在一些实施例中, R^2 是



在一些实施例中,环A是

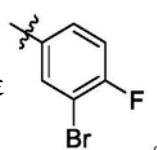


在一些实施例中, R^2 是

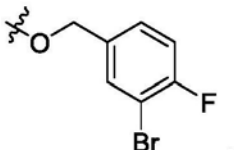


在一些实施例中,环A

是



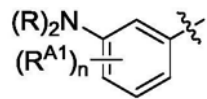
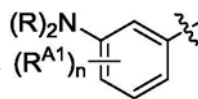
在一些实施例中, R^2 是



[0142] 在一些实施例中, R^{A1} 是-CN。在一些实施例中, R^{A1} 是-C(O)N(R)₂。

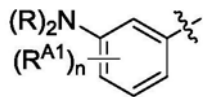
[0143] 在一些实施例中, R^{A1} 是-N(R)₂。在一些实施例中, R^{A1} 是-N(R)₂,其中每一个R独立地是任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中, R^{A1} 是-N(R)₂,其中每一个R独立

地是C₁₋₄烷基。在一些实施例中,环A是

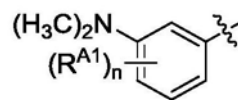


其中每一个R独立地是任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一些实施

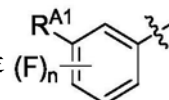
例中,环A是



其中每一个R独立地是C₁₋₄烷基。在一些实施例中,环A是

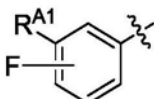


在一些实施例中,环A是

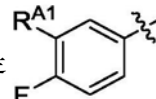


其中 R^{A1} 是-N(R)₂。在一些实施例

中,环A是

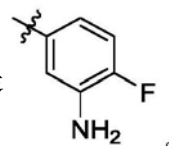


其中 R^{A1} 是-N(R)₂。在一些实施例中,环A是

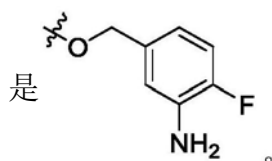


其中 R^{A1} 是-N

(R)₂。在一些实施例中, R^{A1}是-NH₂。在一些实施例中, 环A是



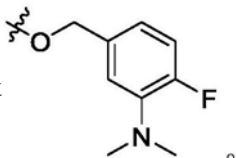
在一些实施例中, R²



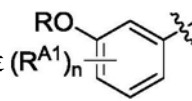
在一些实施例中, R^{A1}是-N(CH₃)₂。在一些实施例中, 环A是



一些实施例中, R²是



[0144] 在一些实施例中, R^{A1}是-OR。在一些实施例中, 环A是



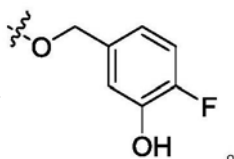
中, 环A是 (F)_n, 其中R^{A1}是-OR。在一些实施例中, 环A是 F, 其中R^{A1}是-OR。在

一些实施例中, 环A是 F, 其中R^{A1}是-OR。在一些实施例中, 环A是 F, 其中

R^{A1}是-OR。在一些实施例中, 环A是 F, 其中R^{A1}是-OR。在一些实施例中, 环A是

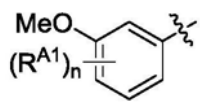
其中R^{A1}是-OR。在一些实施例中, R^{A1}是-OH。在一些实施例中, 环A是

在一些实施例中, R²是

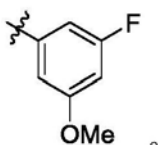


多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中, R^{A1}是-OR, 其中R是C₁₋₄烷基。在一些实施例中, R^{A1}是-OR, 其中R是甲基。在一些实施例中, R^{A1}是-OMe。在一些实施例中, 环A是

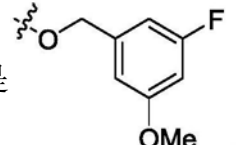
在一些实施例中, 环A是

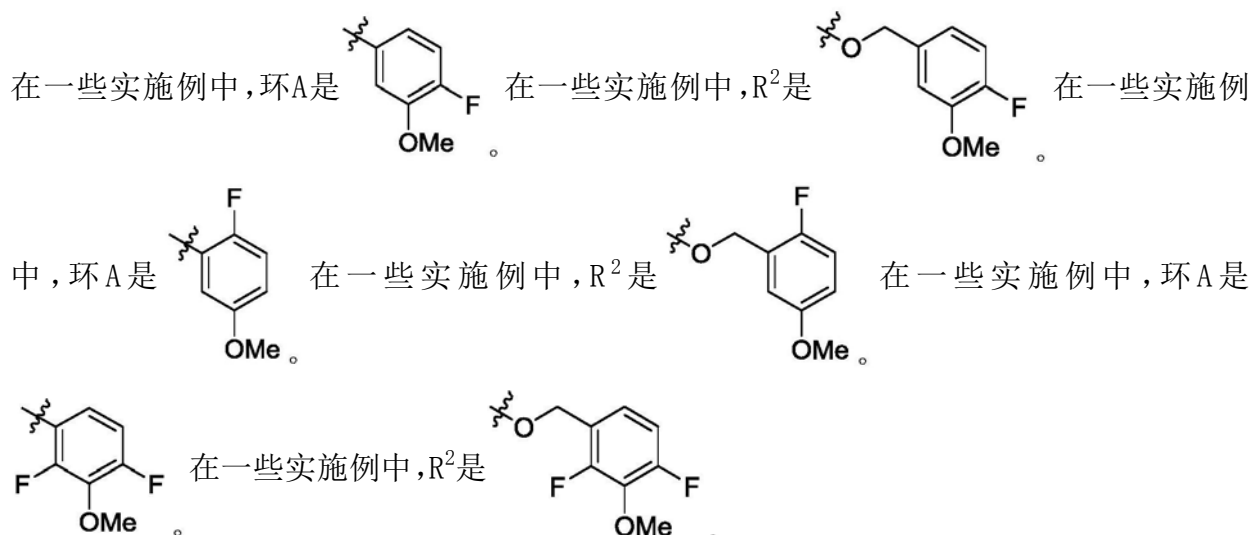


在一些实施例中, 环A是

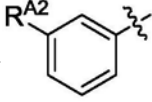


在一些实施例中, R²是

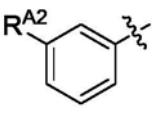




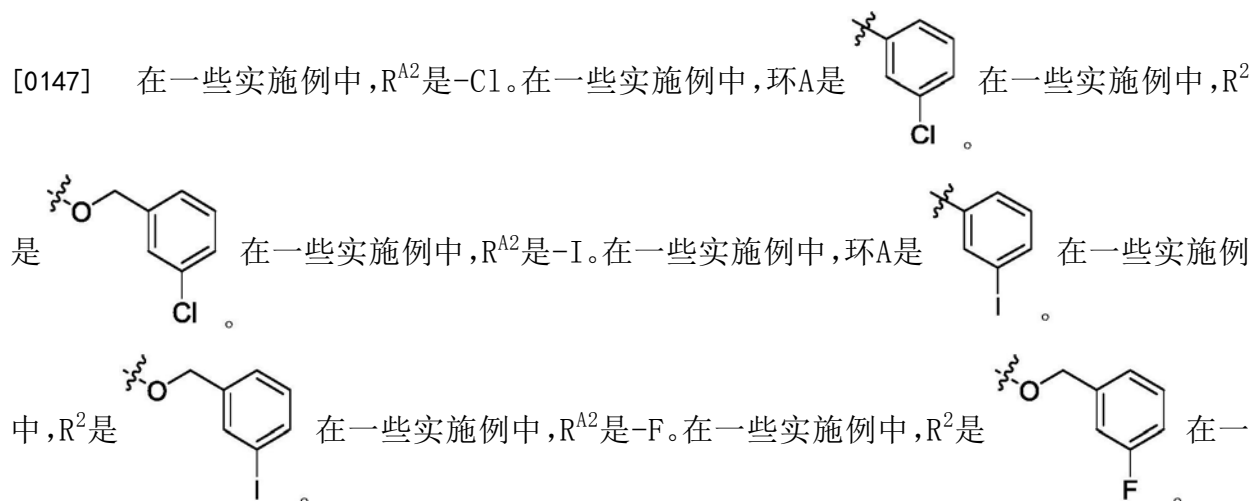
[0145] 在一些实施例中, n是1-4。在一些实施例中, n是1-2。在一些实施例中, n是1-3。在一些实施例中, n是2-3。在一些实施例中, n是2-4。在一些实施例中, n是1。在一些实施例中, n是2。在一些实施例中, n是3。在一些实施例中, n是4。

[0146] 在一些实施例中,环A是  , 其中R^{A2}是-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C(O)N(R)₂、-N

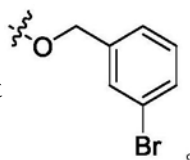
(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,环A是

 , 其中R^{A2}是-Cl、-Br、-I、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两

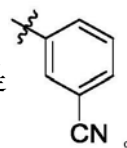
个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中, R^{A2}是-Cl、-I、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中, R^{A2}是-I、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。



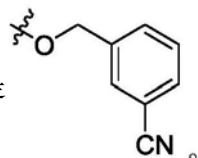
些实施例中, R^{A2} 是 $-Br$ 。在一些实施例中, R^2 是



[0148] 在一些实施例中, R^{A2} 是 $-CN$ 。在一些实施例中, 环A是

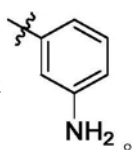


是

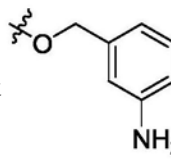


[0149] 在一些实施例中, R^{A2} 是 $-N(R)_2$ 。在一些实施例中, R^{A2} 是 $-N(R)_2$, 其中每一个R是氢。

在一些实施例中, 环A是

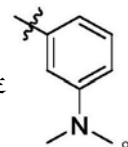


在一些实施例中, R^2 是

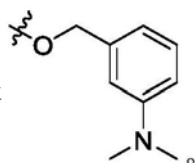


在一些实施例中, R^{A2}

是 $-N(R)_2$, 其中每一个R独立地是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, 环A是



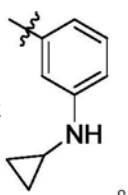
中, R^2 是



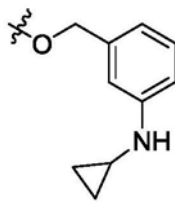
在一些实施例中, R^{A2} 是 $-N(R)_2$, 其中一个R是氢, 并且另一个R是 C_{1-4} 烷

基。在一些实施例中, R^{A2} 是 $-N(R)_2$, 其中一个R是氢, 并且另一个R是 C_{1-4} 环烷基。在一些实施

例中, 环A是

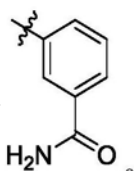


在一些实施例中, R^2 是

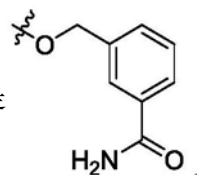


[0150] 在一些实施例中, R^{A2} 是 $-C(O)N(R)_2$ 。在一些实施例中, R^{A2} 是 $-C(O)N(R)_2$, 其中每一

个R是氢。在一些实施例中, 环A是

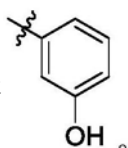


在一些实施例中, R^2 是

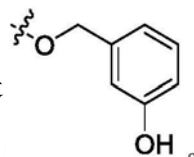


[0151] 在一些实施例中, R^{A2} 是 $-OR$ 。在一些实施例中, R^{A2} 是 $-OR$, 其中每一个R是氢。在一些

实施例中, 环A是

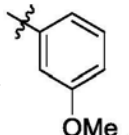
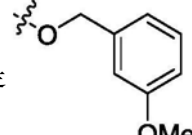


在一些实施例中, R^2 是

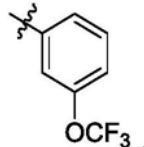
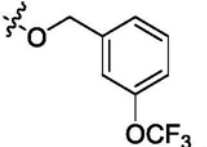
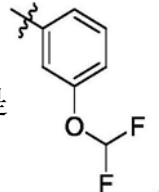
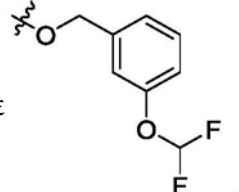


在一些实施例中, R^{A2} 是 $-OR$,

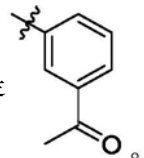
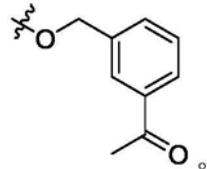
其中R是任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R^{A2}是-OR,其中R是C₁₋₄烷基。

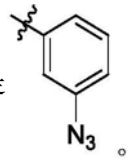
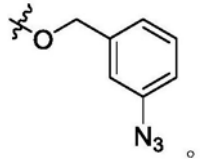
基。在一些实施例中,环A是  在一些实施例中,R²是  在一些实施例中

中,R^{A2}是-OR,其中R是经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R^{A2}是-OR,其中R是经一或多个-F取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R是-CF₃。在一些实施例中,环A是

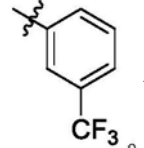
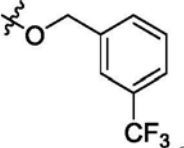
 在一些实施例中,R²是  在一些实施例中,R是-CHF₂。在一些实施例中,环A是  在一些实施例中,R²是 

[0152] 在一些实施例中,R^{A2}是-C(O)R。在一些实施例中,R^{A2}是-C(O)R,其中每一个R是C₁₋₄烷基。

基。在一些实施例中,R是甲基。在一些实施例中,环A是  在一些实施例中,R²是 

[0153] 在一些实施例中,R^{A2}是-N₃。在一些实施例中,环A是  在一些实施例中,R²是 

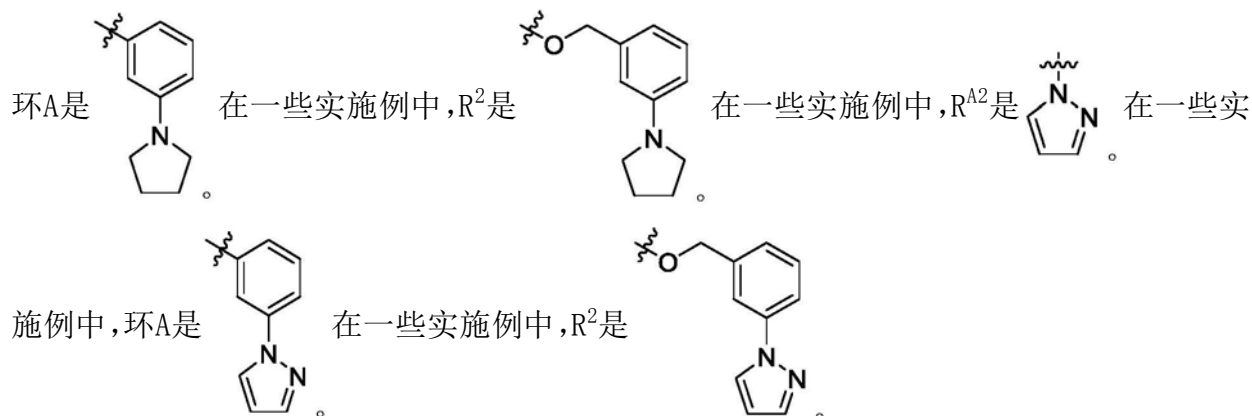
[0154] 在一些实施例中,R^{A2}是任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R^{A2}是C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R^{A2}是经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R^{A2}是经一或多个-F取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R^{A2}是-CF₃。在一些实施例中,环A是

 在一些实施例中,R²是 

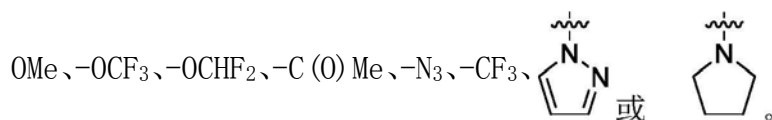
[0155] 在一些实施例中,R^{A2}是苯甲基位置无分支链的C₁₋₄烷基。

[0156] 在一些实施例中， R^{A2} 是具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5或6元杂环基或杂芳基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一或两个氮原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一或两个氮原子的5或6元杂环基或杂芳基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5元杂环基或杂芳基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂环基或杂芳基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一或两个氮原子的任选地经取代的5元杂环基或杂芳基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一或两个氮原子的5元杂环基或杂芳基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一或两个氮原子的任选地经取代的5元杂环基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一或两个氮原子的5元杂环基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一个氮原子的任选地经取代的5元杂环基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一个氮原子的5元杂环基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有两个氮原子的任选地经取代的5元杂环基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有两个氮原子的5元杂环基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一或两个氮原子的任选地经取代的5元杂芳基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一或两个氮原子的5元杂芳基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一个氮原子的任选地经取代的5元杂芳基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有一个氮原子的5元杂芳基。在一些实施例中， R^{A2} 是具有两个氮原子的任选地经取代的5元杂芳基。在一些实

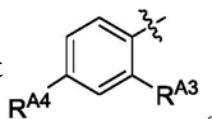
施例中, R^{A2}是具有两个氮原子的5元杂芳基。在一些实施例中, R^{A2}是  在一些实施例中,



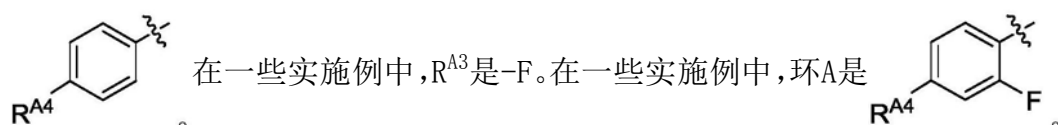
[0157] 在一些实施例中, R^{A2} 是 -I、-CN、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NH(环丙基)、-C(O)NH₂、-OH、-



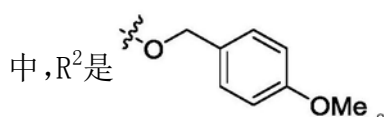
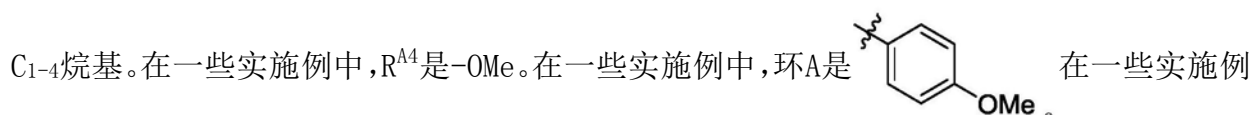
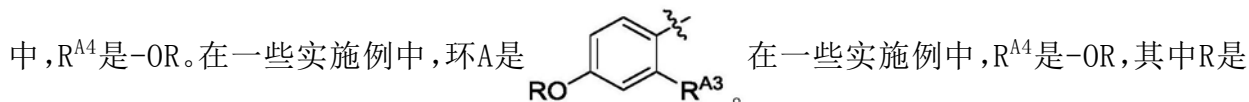
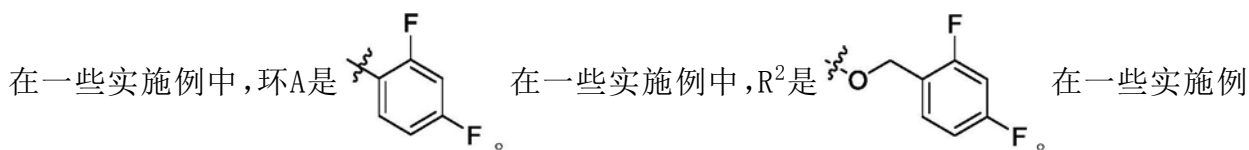
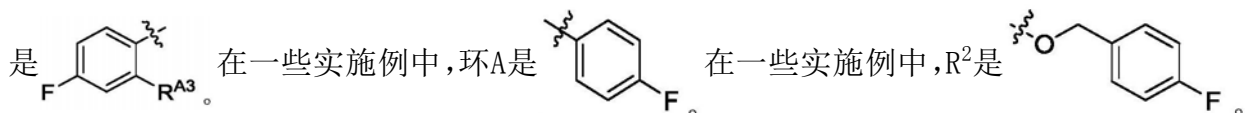
[0158] 在一些实施例中,环A是



[0159] 在一些实施例中, R^{A3} 是-H或-F。在一些实施例中, R^{A3} 是-H。在一些实施例中, 环A是

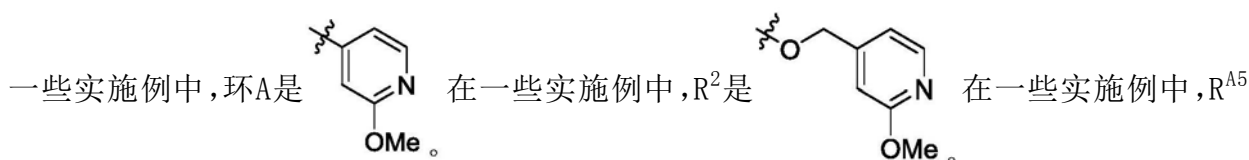
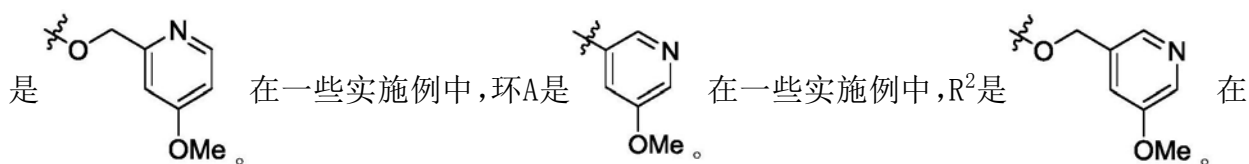
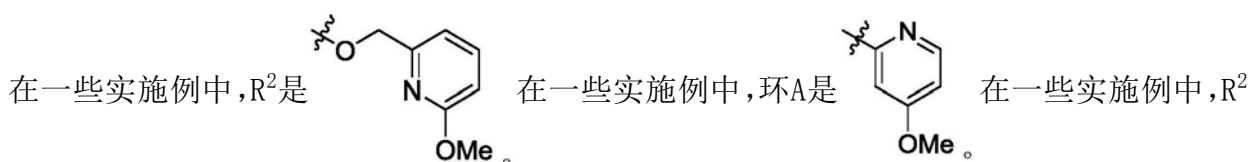


[0160] 在一些实施例中, R^{A4} 是-F或-OR。在一些实施例中, R^{A4} 是-F。在一些实施例中, 环A



[0161] 在一些实施例中, 环A是任选地经 R^{A5} 取代的吡啶基。在一些实施例中, 环A是吡啶基。在一些实施例中, 环A是经 R^{A5} 取代的吡啶基。

[0162] 在一些实施例中, R^{A5} 是-OR或-N(R)₂。在一些实施例中, R^{A5} 是-OR。在一些实施例中, 环A是经 R^{A5} 取代的吡啶基, 其中 R^{A5} 是-OR。在一些实施例中, R^{A5} 是-OR, 其中R是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, 环A是经 R^{A5} 取代的吡啶基, 其中 R^{A5} 是-OR, 其中R是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中,



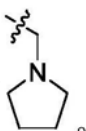
是-N(R)₂。在一些实施例中, 环A是经 R^{A5} 取代的吡啶基, 其中 R^{A5} 是-N(R)₂。在一些实施例中, R^{A5} 是-N(R)₂, 其中每一个R是氢。在一些实施例中, 环A是经 R^{A5} 取代的吡啶基, 其中 R^{A5} 是-NH₂。



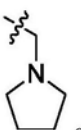
吡咯烷基的基团取代的C₁烷基。

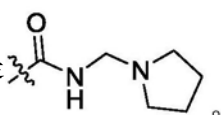
[0173] 在一些实施例中,R^{3a}是氢。在一些实施例中,每一个R^{3a}是氢。在一些实施例中,R³是-C(O)NH₂。

[0174] 在一些实施例中,R^{3a}是任选地经一或多个独立地选自卤素或1-吡咯烷基的基团取代的C₁烷基。在一些实施例中,R^{3a}是任选地经1-吡咯烷基取代的C₁烷基。在一些实施例中,

R^{3a}是甲基。在一些实施例中,R^{3a}是 。

[0175] 在一些实施例中,一个R^{3a}是氢,并且另一个R^{3a}是任选地经一或多个独立地选自卤素或1-吡咯烷基的基团取代的C₁烷基。在一些实施例中,一个R^{3a}是氢,并且另一个R^{3a}是任选地经1-吡咯烷基取代的C₁烷基。在一些实施例中,一个R^{3a}是氢,并且另一个R^{3a}是甲基。在一

些实施例中,R³是-CONH(CH₃)。在一些实施例中,一个R^{3a}是氢,并且另一个R^{3a}是  在一

些实施例中,R³是 。

[0176] 在一些实施例中,R^{3b}是氢或任选地经一或多个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤基烷基、氧代或-N(R)₂的基团取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R^{3b}是氢或C₁₋₄烷基。

[0177] 在一些实施例中,R^{3b}是氢。在一些实施例中,R³是-OH。

[0178] 在一些实施例中,R^{3b}是任选地经一或多个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤基烷基、氧代或-N(R)₂的基团取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R^{3b}是C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R^{3b}是甲基。在一些实施例中,R³是-OMe。在一些实施例中,R^{3b}是-CH(CH₃)C(O)NH₂。在一些实施例中,R³是-OCH(CH₃)C(O)NH₂。

[0179] 在一些实施例中,R³是-C(O)H。

[0180] 在一些实施例中,R³是-C(O)OR,其中R是C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R是甲基。在一些实施例中,R³是-C(O)OMe。

[0181] 在一些实施例中,每一个R^{3c}独立地是氢或任选地经一或多个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤基烷基、氧代或-N(R)₂的基团取代的C₁₋₄烷基。

[0182] 在一些实施例中,R^{3c}是氢。在一些实施例中,每一个R^{3c}是氢。在一些实施例中,R³是NH₂。

[0183] 在一些实施例中,R^{3c}是任选地经一或多个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤基烷基、氧代或-N(R)₂的基团取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,一个R^{3c}是氢,并且另一个R^{3c}是任选地经一或多个独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤基烷基、氧代或-N(R)₂的基团取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,一个R^{3c}是氢,并且另一个R^{3c}是任选地经一或多个独立地选自氧代或-N(R)₂的基团取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R³是-NHC(O)CH₂NH₂。

[0184] 在一些实施例中,R⁴是R或卤素。在一些实施例中,R⁴是R。在一些实施例中,R⁴是氢。在一些实施例中,R⁴是任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R⁴是C₁₋₄烷基。在一些实施例中,R⁴是甲基。在一些实施例中,R⁴是经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基。在一

些实施例中, R^4 是 $-\text{CF}_3$ 。

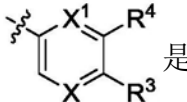
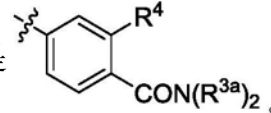
[0185] 在一些实施例中, R^4 是卤素。在一些实施例中, R^4 是 $-\text{F}$ 。在一些实施例中, R^4 是 $-\text{Cl}$ 。在一些实施例中, R^4 是 $-\text{Br}$ 。在一些实施例中, R^4 是 $-\text{I}$ 。

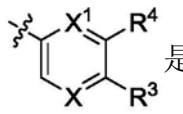
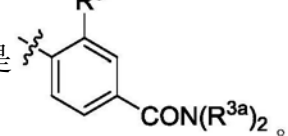
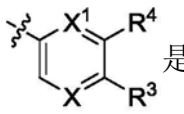
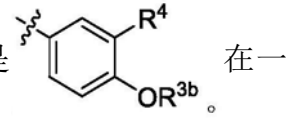
[0186] 在一些实施例中, R^4 是 $-\text{N}(\text{R})_2$ 。在一些实施例中, R^4 是 $-\text{N}(\text{R})_2$, 其中每一个 R 是氢。在一些实施例中, R^4 是 $-\text{NH}_2$ 。

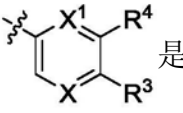
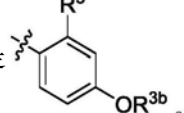
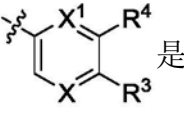
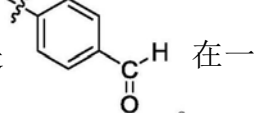
[0187] 在一些实施例中, R^5 是氢、甲基或 $-\text{N}(\text{R})_2$ 。在一些实施例中, R^5 是氢。在一些实施例中, R^5 是甲基。在一些实施例中, R^5 是 $-\text{N}(\text{R})_2$ 。在一些实施例中, R^5 是 $-\text{N}(\text{R})_2$, 其中每一个 R 是氢。在一些实施例中, R^5 是 $-\text{NH}_2$ 。

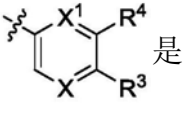
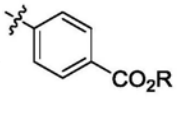
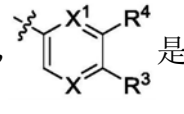
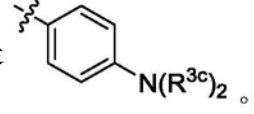
[0188] 在一些实施例中, 每一个 R 独立地是氢或任选地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, 每一个 R 独立地是氢或未经取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, 每一个 R 独立地是氢或任选地经一或多个 $-\text{F}$ 取代的 C_{1-4} 烷基。

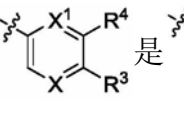
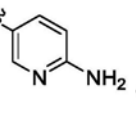
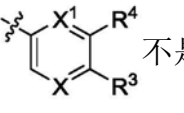
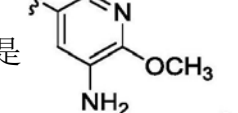
[0189] 在一些实施例中, R 是氢。在一些实施例中, R 是任选地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R 是氢或任选地经一或多个 $-\text{F}$ 取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R 是氢或 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R 是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R 是甲基。在一些实施例中, R 是氢或经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R 是氢或经一或多个 $-\text{F}$ 取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R 是 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施例中, R 是 $-\text{CHF}_2$ 。

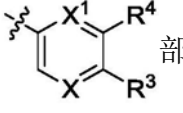
[0190] 在一些实施例中, 式 I 的右手侧  是  在一些实施例中

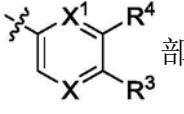
中,  是  在一些实施例中,  是  在一

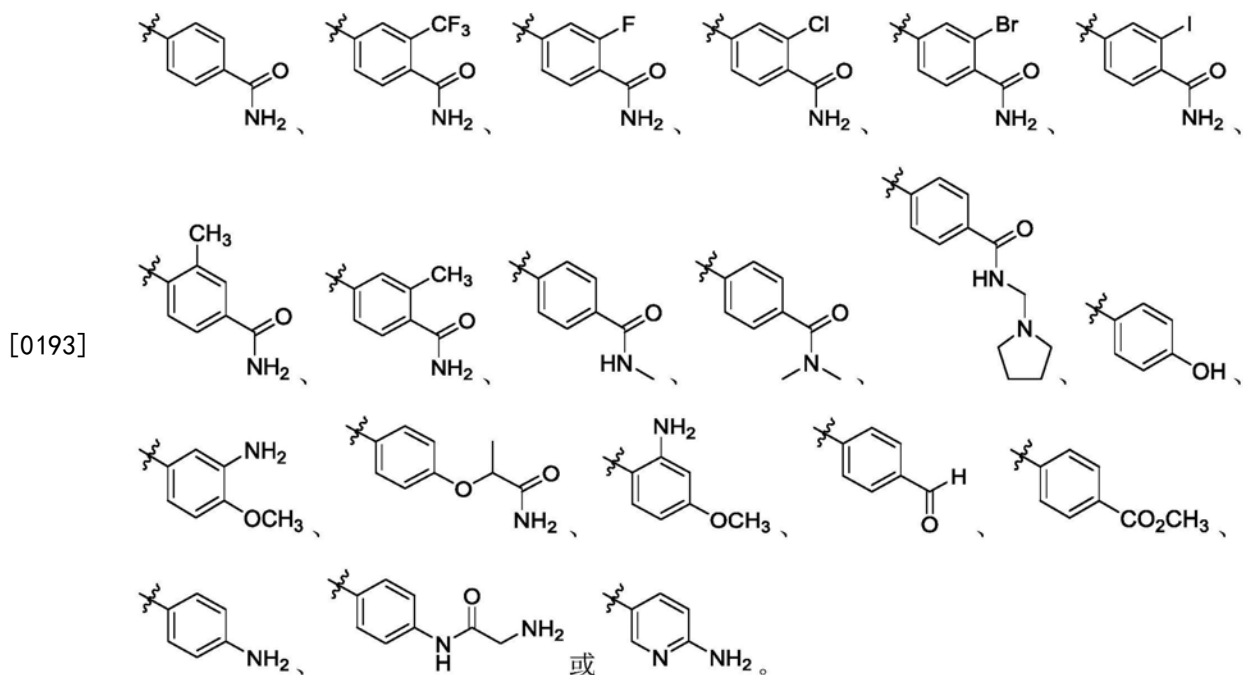
些实施例中,  是  在一些实施例中,  是  在一

些实施例中,  是  在一些实施例中,  是  在一

些实施例中,  是  在一些实施例中,  不是 。

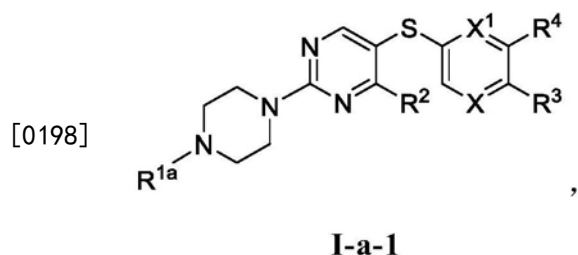
[0191] 示范性  部分描述于下表4中。

[0192] 表4. 示范性  部分。



[0196] 或其药学上可接受的盐,其中每一个变量以单独与组合的方式如本文的类别和亚类中独立地描述。在一些实施例中, R^{1a} 是或直链 C_{1-6} 脂肪族基,其任选地经一或多个独立地选自以下的基团取代: $-OH$ 、环丙基、 $-C\equiv CH$ 或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基。

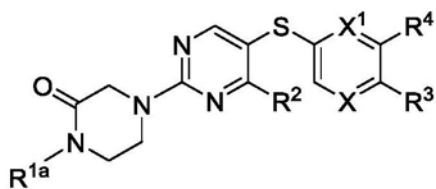
[0197] 在一些实施例中,式I化合物具有式I-a-1的结构:



[0199] 或其药学上可接受的盐,其中每一个变量以单独与组合的方式如本文的类别和亚类中独立地描述。在一些实施例中, R^{1a} 是或直链 C_{1-6} 脂肪族基,其任选地经一或多个独立地选自以下的基团取代: $-OH$ 、环丙基、 $-C\equiv CH$ 或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基。

[0200] 在一些实施例中,式I化合物具有式I-a-2的结构:

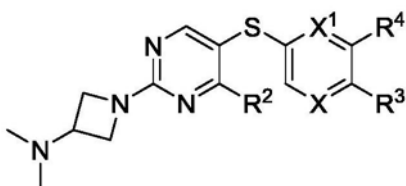
[0201]

**I-a-2**

[0202] 或其药学上可接受的盐,其中每一个变量以单独与组合的方式如本文的类别和亚类中独立地描述。在一些实施例中,R^{1a}是  或直链C₁₋₆脂肪族基,其任选地经一或多个独立地选自以下的基团取代:-OH、环丙基、-C≡CH或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基。

[0203] 在一些实施例中,式I化合物具有式I-b的结构:

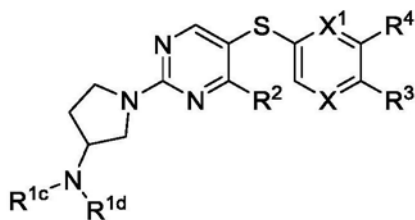
[0204]

**I-b**

[0205] 或其药学上可接受的盐,其中每一个变量以单独与组合的方式如本文的类别和亚类中独立地描述。

[0206] 在一些实施例中,式I化合物具有式I-c的结构:

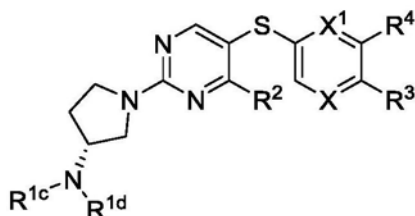
[0207]

**I-c**

[0208] 或其药学上可接受的盐,其中每一个变量以单独与组合的方式如本文的类别和亚类中独立地描述。在一些实施例中,R^{1c}和R^{1d}各自是甲基。在一些实施例中,R^{1c}是氢,并且R^{1d}是甲基。

[0209] 在一些实施例中,式I化合物具有式I-c-1的结构:

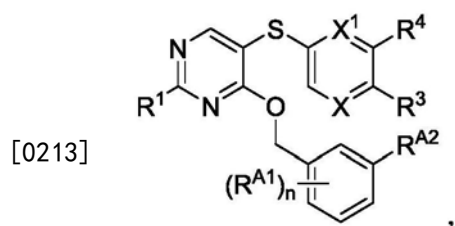
[0210]

**I-c-1**

[0211] 或其药学上可接受的盐,其中每一个变量以单独与组合的方式如本文的类别和亚类中独立地描述。在一些实施例中,R^{1c}和R^{1d}各自是甲基。在一些实施例中,R^{1c}是氢,并且R^{1d}

是甲基。

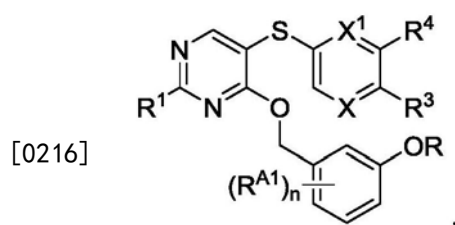
[0212] 在一些实施例中,式I化合物具有式I-d的结构:



I-d

[0214] 或其药学上可接受的盐,其中每一个变量以单独与组合的方式如本文的类别和亚类中独立地描述。在一些实施例中, R^{A2} 是-OMe。在一些实施例中, R^{A2} 是-N(R)₂,其中每一个R独立地是C₁₋₄烷基。在一些实施例中, R^{A2} 是-N(CH₃)₂。在一些实施例中, R^{A2} 是-Cl, R^{A1} 是-F,并且n是1。

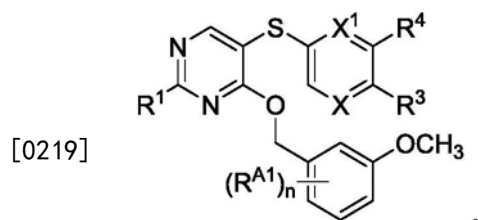
[0215] 在一些实施例中,式I化合物具有式I-e的结构:



I-e

[0217] 或其药学上可接受的盐,其中每一个变量以单独与组合的方式如本文的类别和亚类中独立地描述。

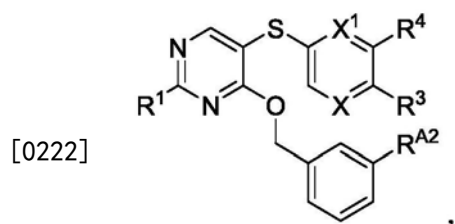
[0218] 在一些实施例中,式I化合物具有式I-e-1的结构:



I-e-1

[0220] 或其药学上可接受的盐,其中每一个变量以单独与组合的方式如本文的类别和亚类中独立地描述。

[0221] 在一些实施例中,式I化合物具有式I-f的结构:

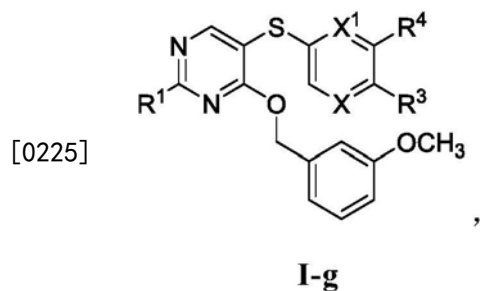


I-f

[0223] 或其药学上可接受的盐,其中每一个变量以单独与组合的方式如本文的类别和亚

类中独立地描述。在一些实施例中, R^{A2} 是 $-OMe$ 。在一些实施例中, R^{A2} 是 $-N(R)_2$, 其中每一个 R 独立地是 C_{1-4} 烷基。在一些实施例中, R^{A2} 是 $-N(CH_3)_2$ 。在一些实施例中, R^{A2} 是 $-Cl$ 。

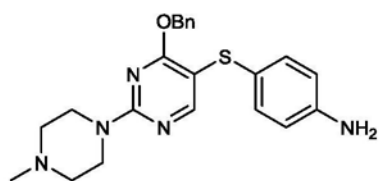
[0224] 在一些实施例中, 式 I 化合物具有式 I-g 的结构:



[0226] 或其药学上可接受的盐, 其中每一个变量以单独与组合的方式如本文的类别和亚类中独立地描述。

[0227] 示范性式 I 化合物描述于下表 5 中。

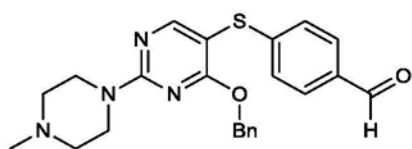
[0228] 表 5. 式 I 化合物.



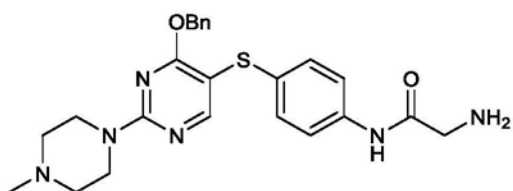
10



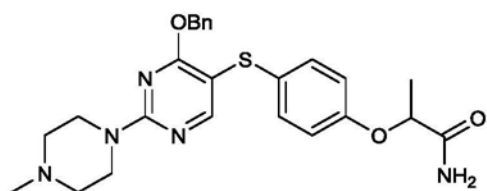
32



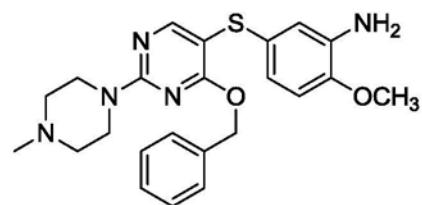
45



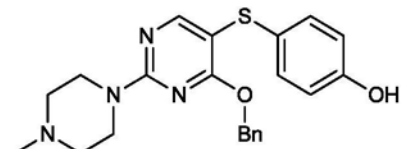
58



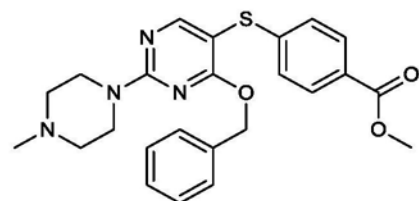
65



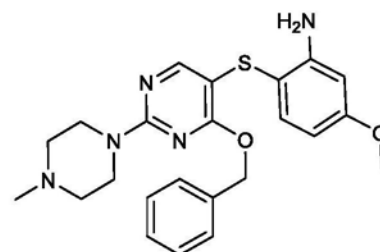
11



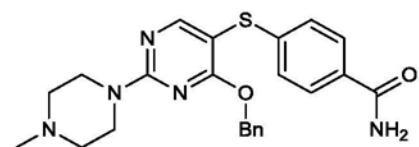
37



49

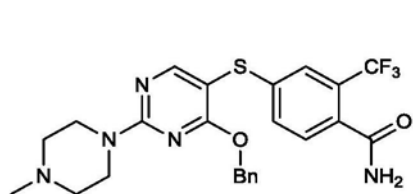


62

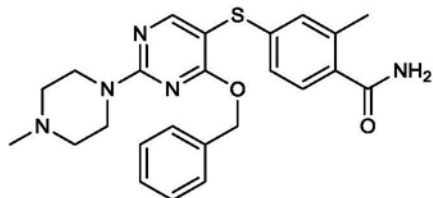


66

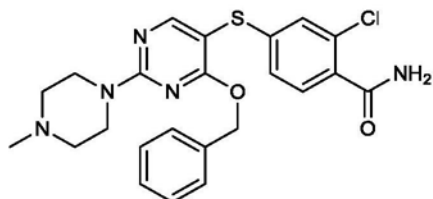
[0229]



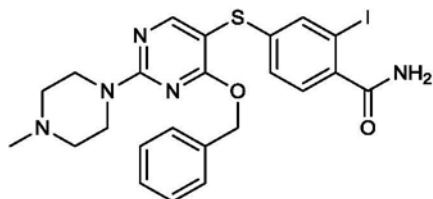
70



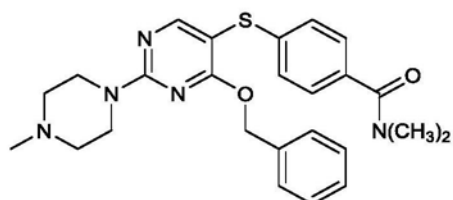
74



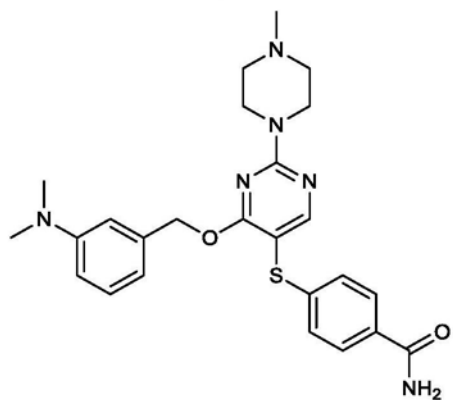
78



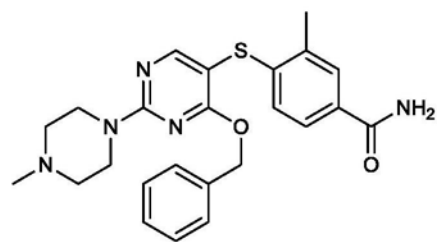
80



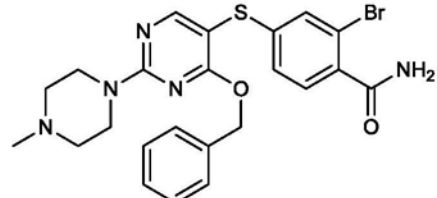
84



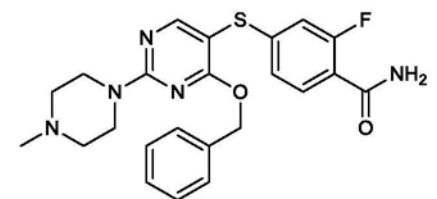
100a



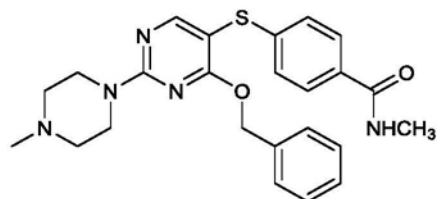
73



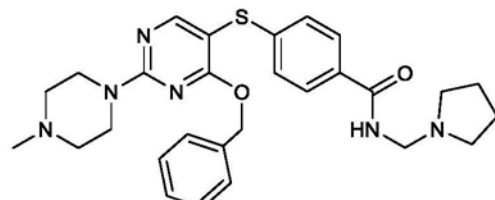
77



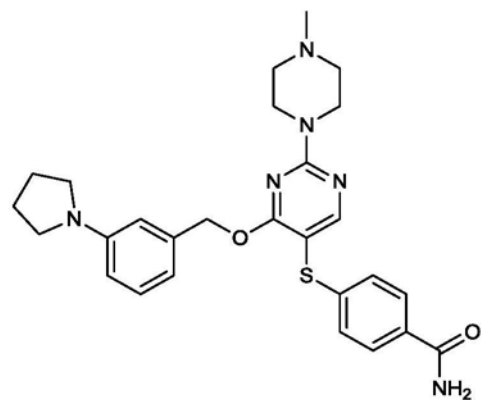
79



83

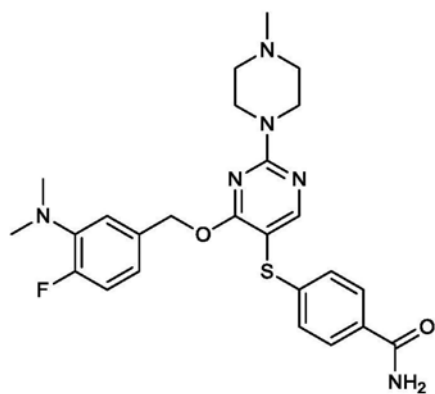


92

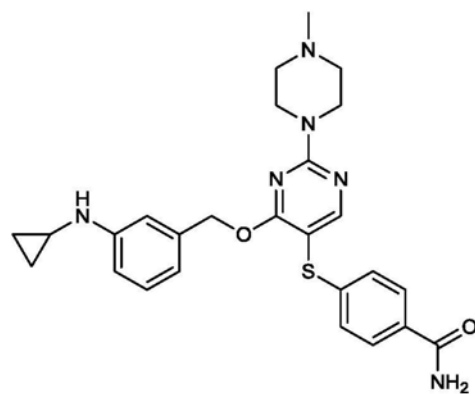


100b

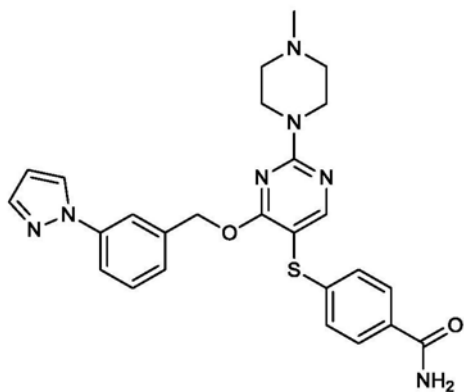
[0230]



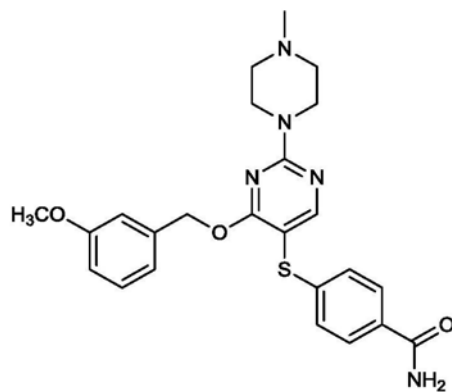
100c



100e

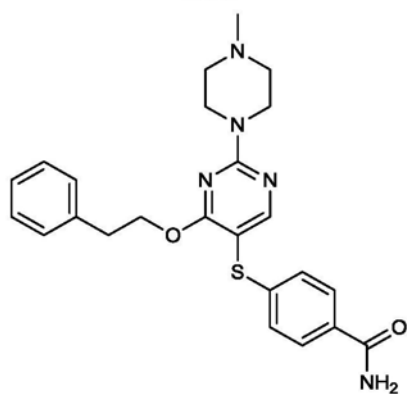


100f

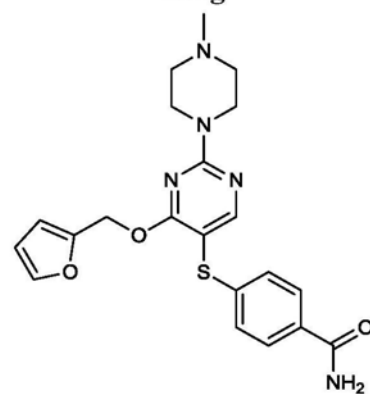


100g

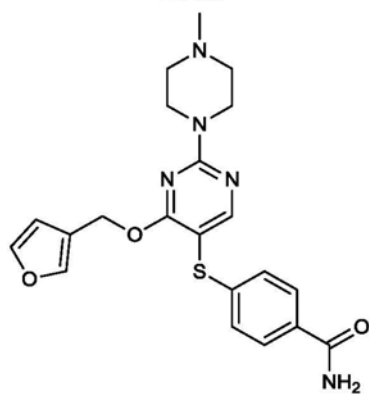
[0231]



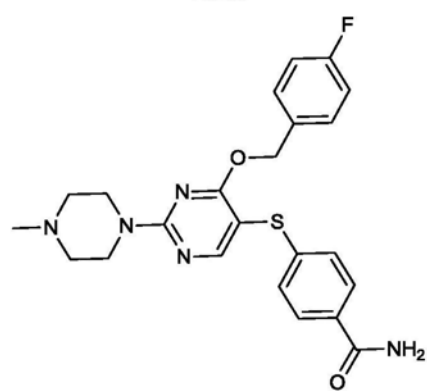
100h



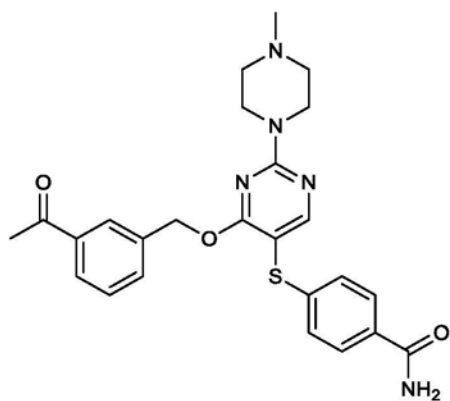
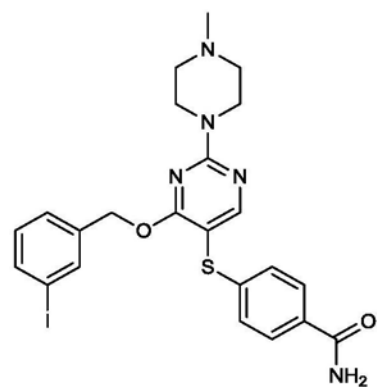
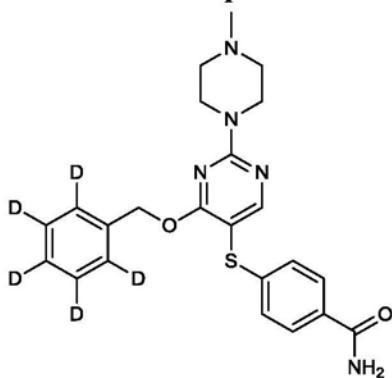
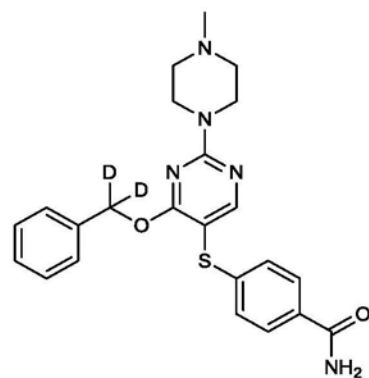
100i



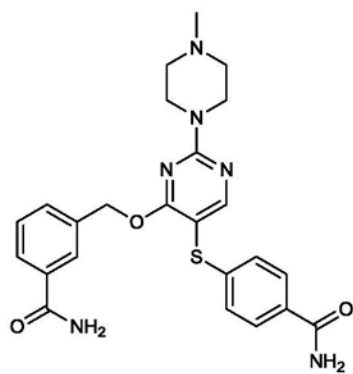
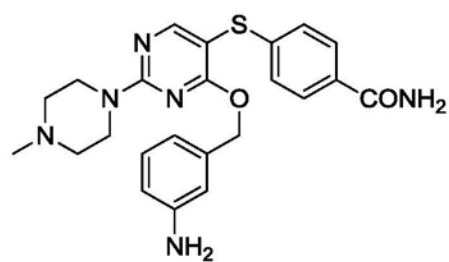
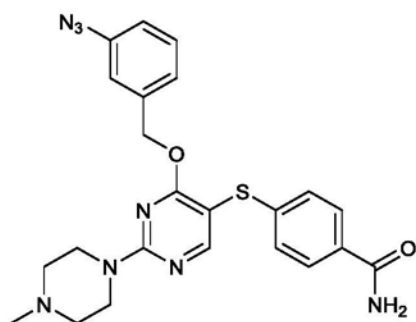
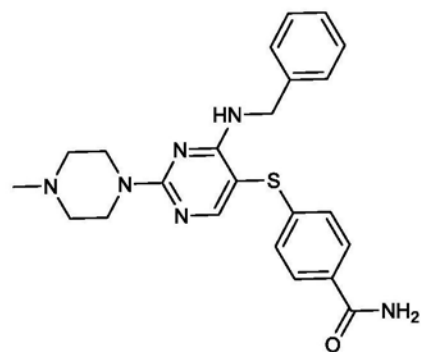
100j

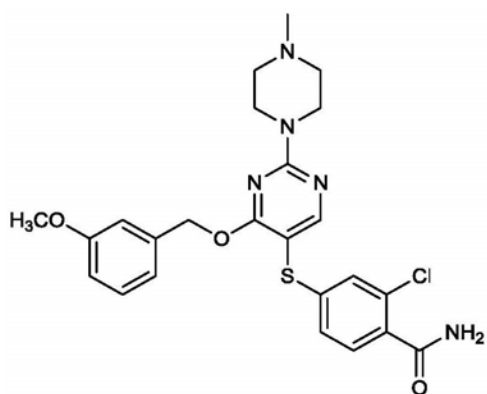


100m

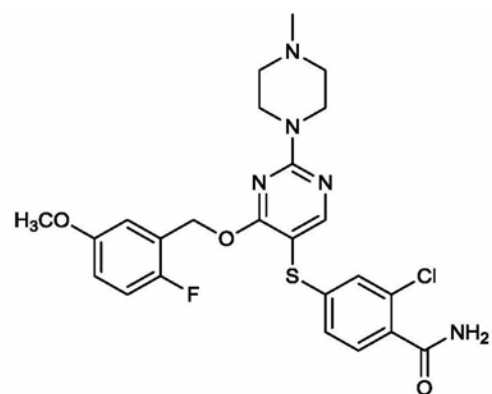
**100q****100s****100t****100u**

[0232]

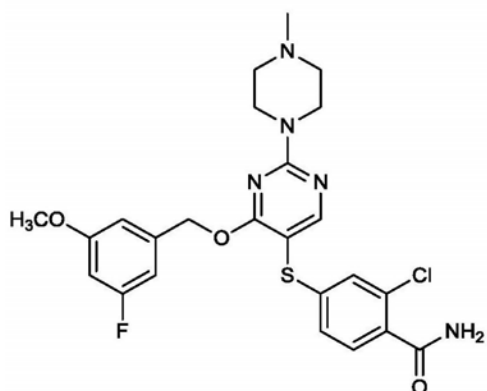
**100w****100x****101****102**



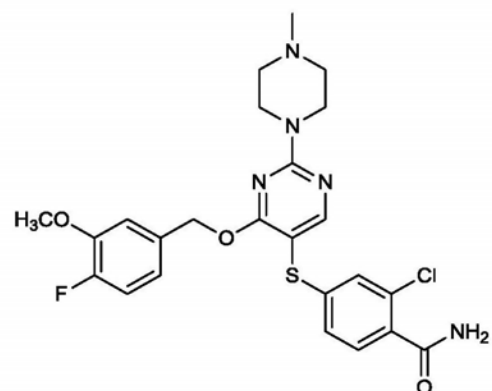
108



109

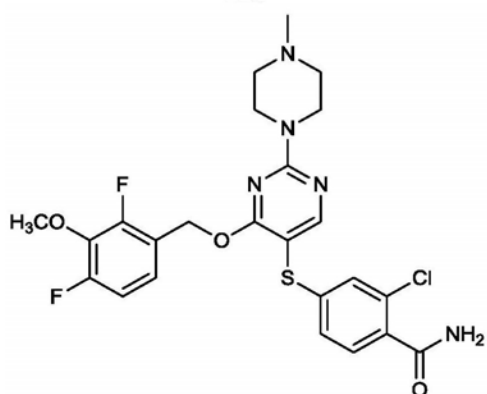


110

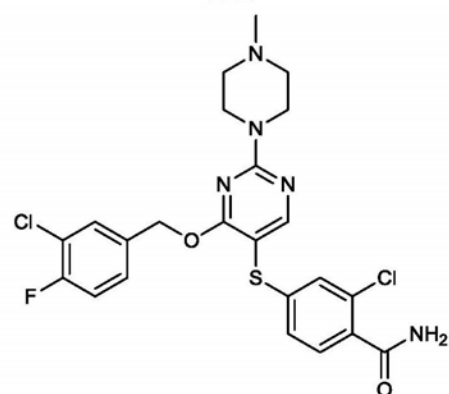


111

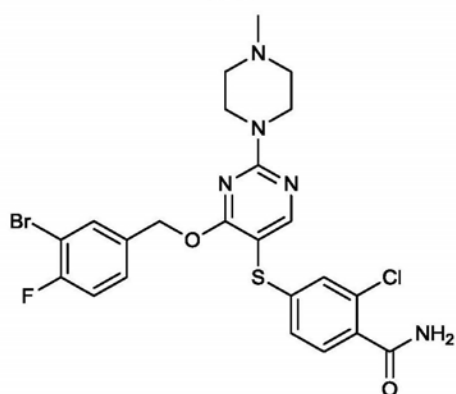
[0233]



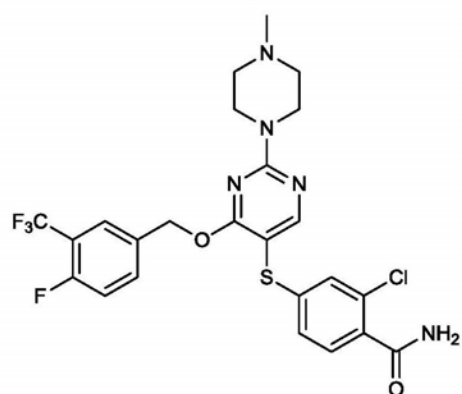
112



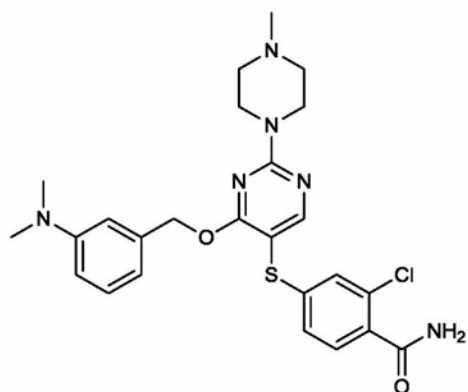
113



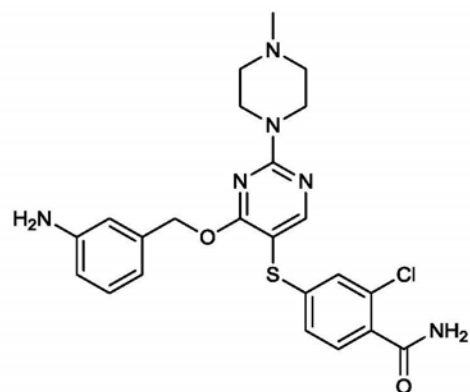
114



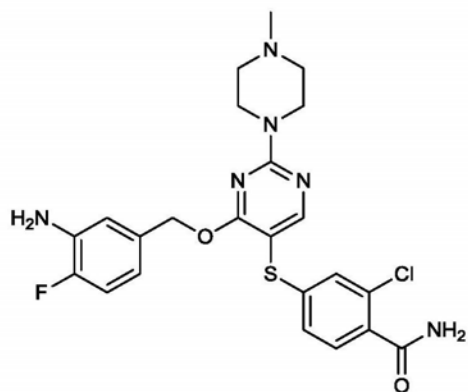
115



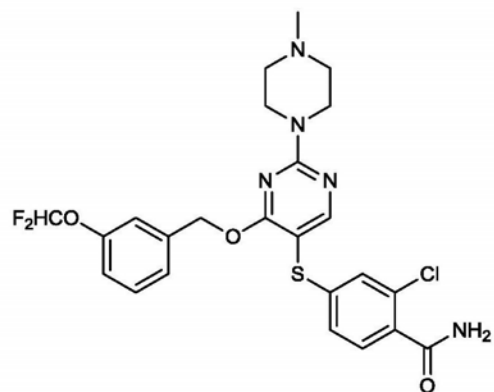
116



117

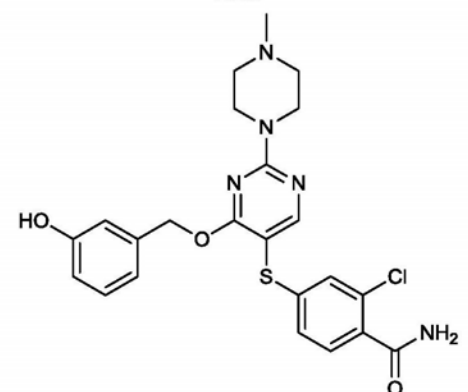


118

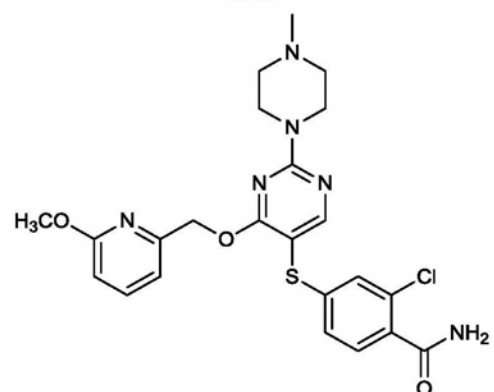


121

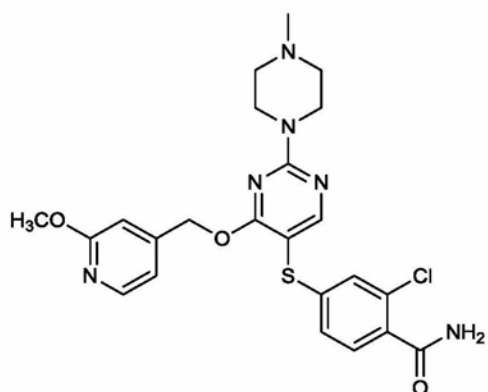
[0234]



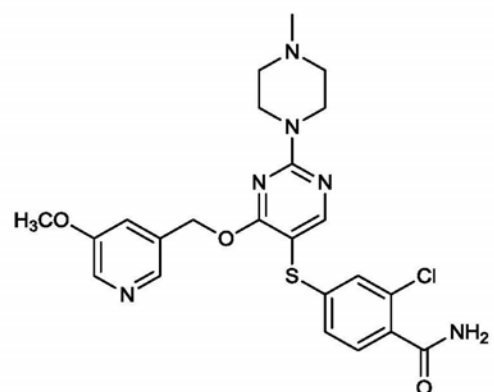
122



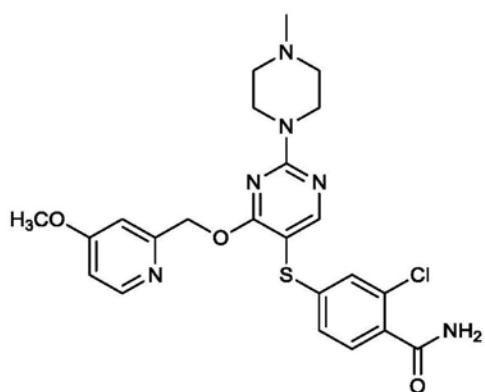
123



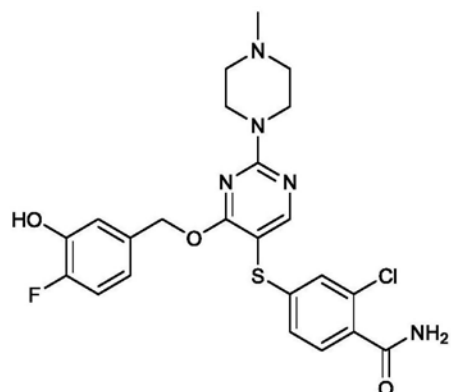
124



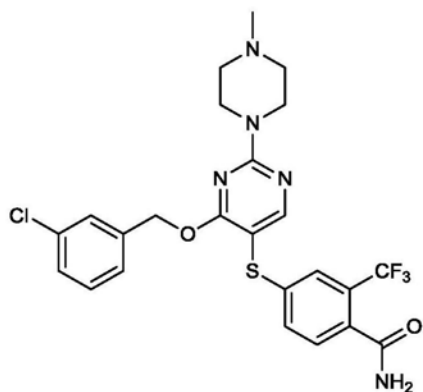
125



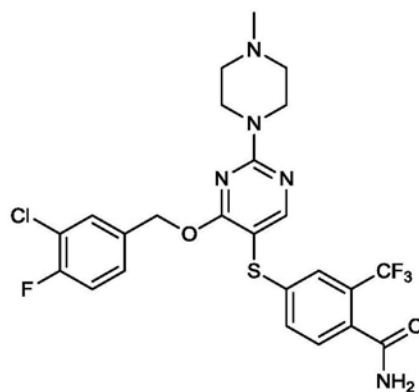
126



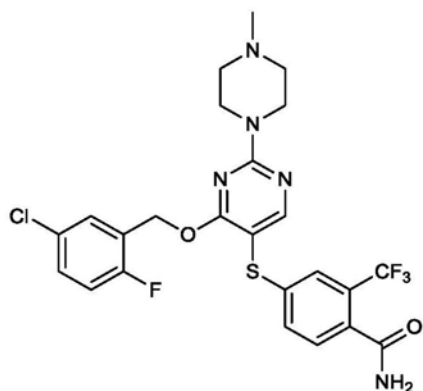
127



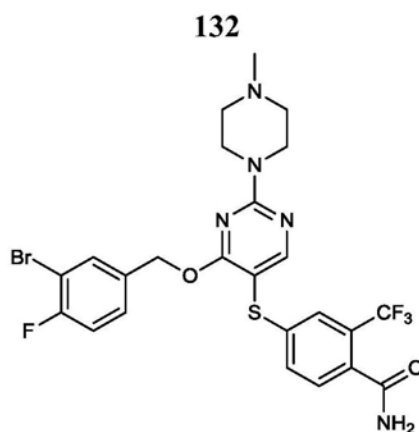
131



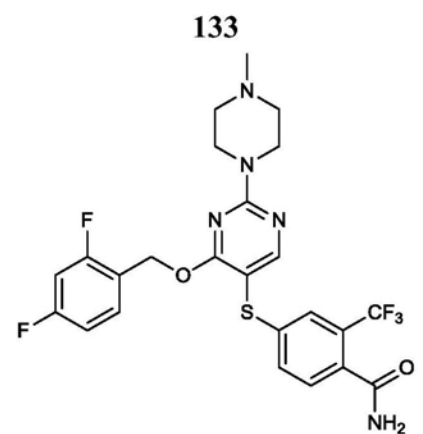
[0235]



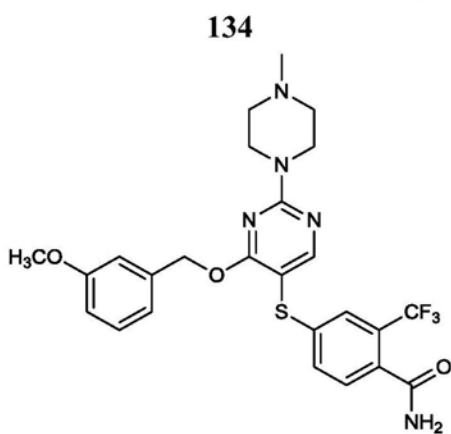
133



132

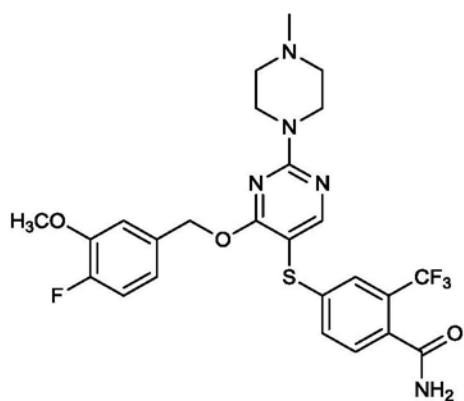


135

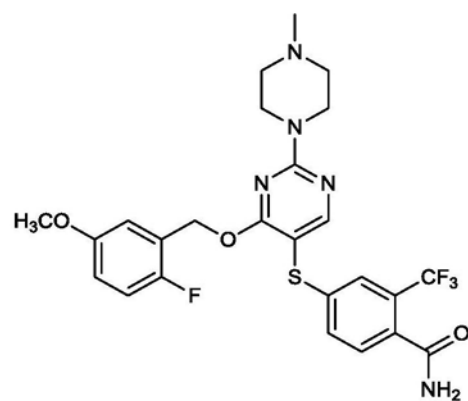


134

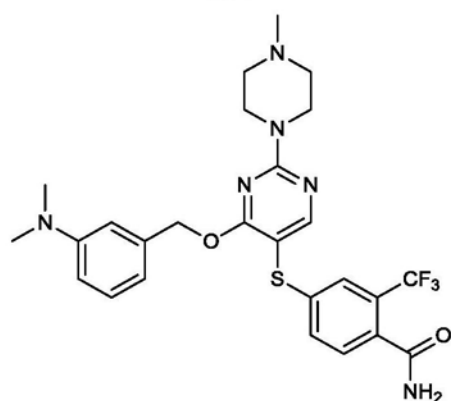
136



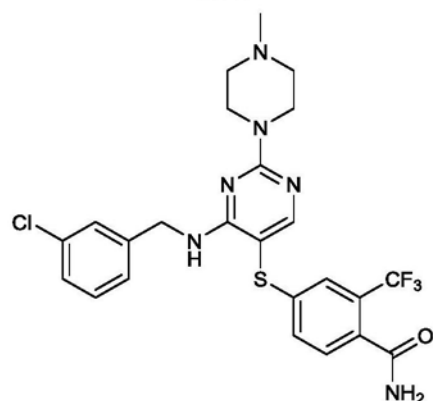
137



138

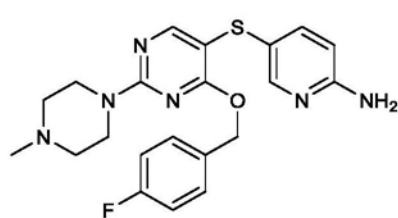


139

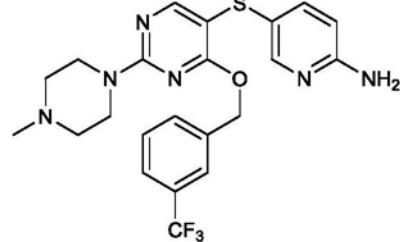


141

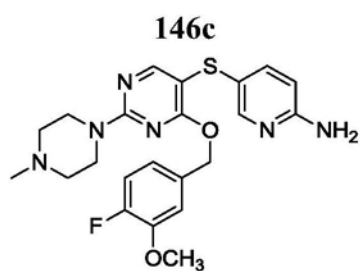
[0236]



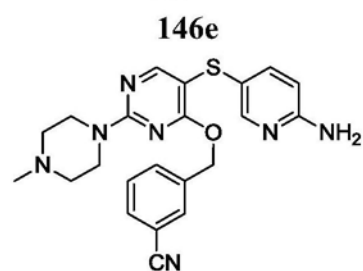
146c



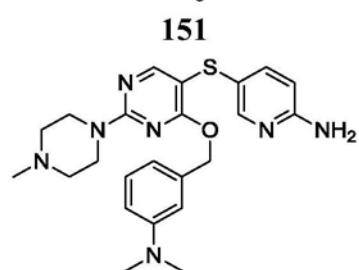
146e



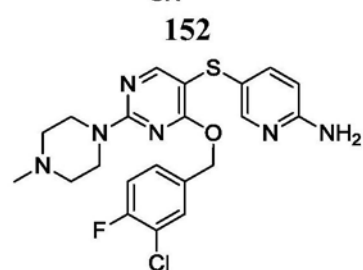
151



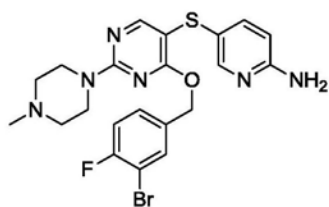
152



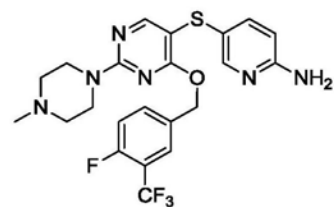
153



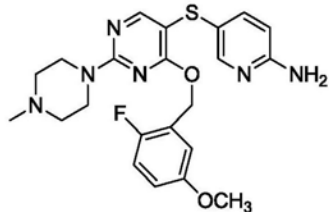
154



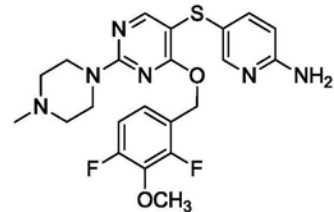
155



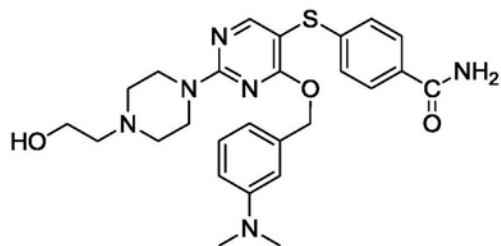
156



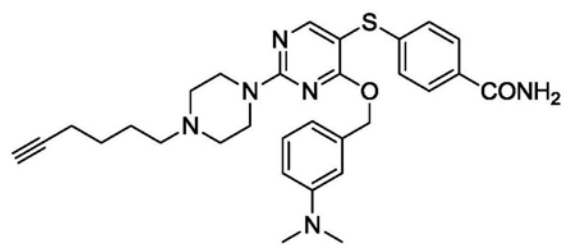
157



158

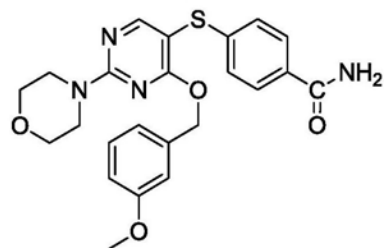


185d

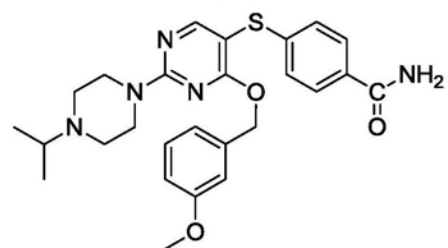


185e

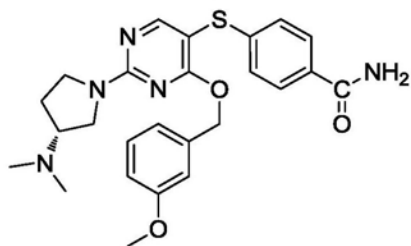
[0237]



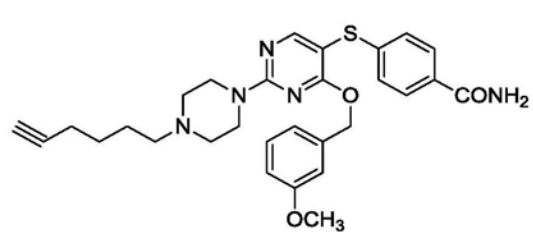
190a



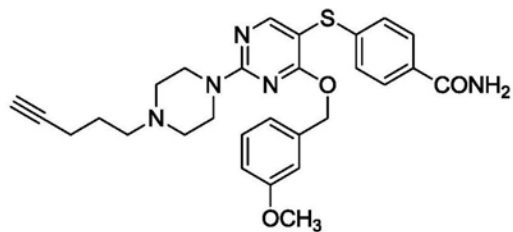
190b



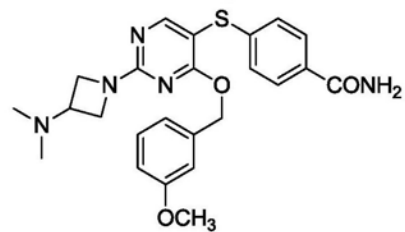
190e



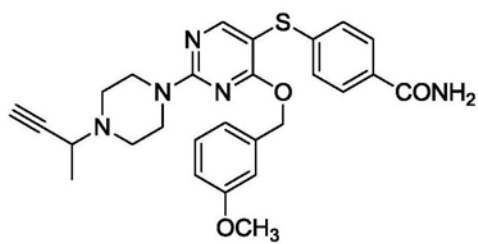
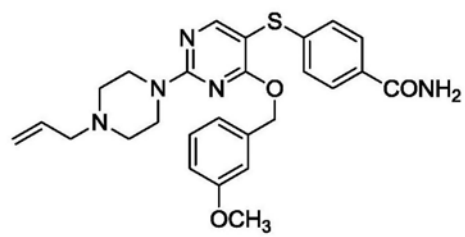
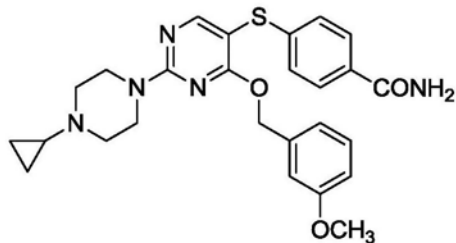
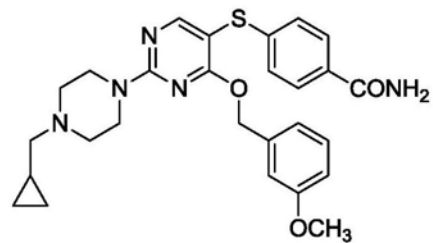
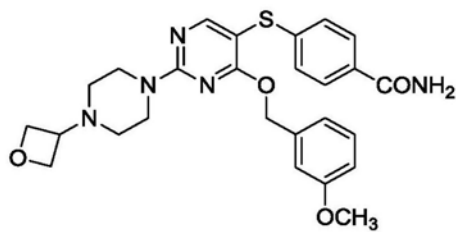
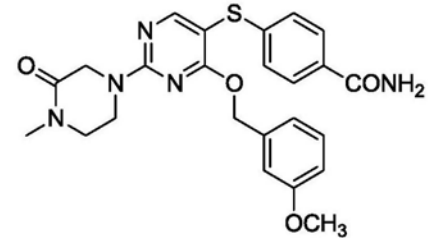
190j



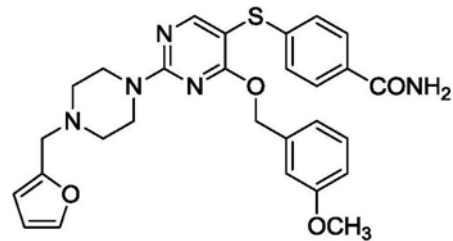
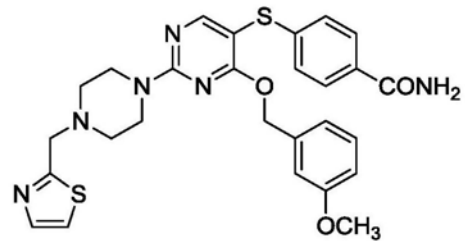
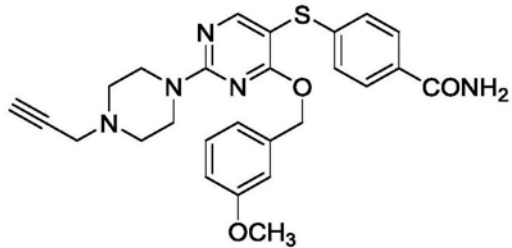
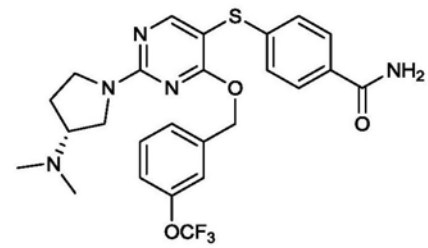
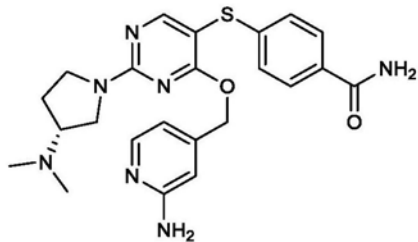
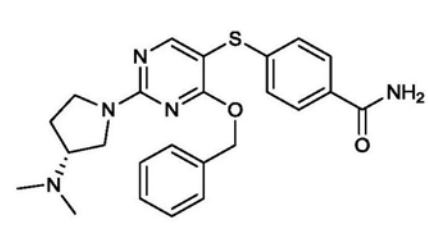
190k

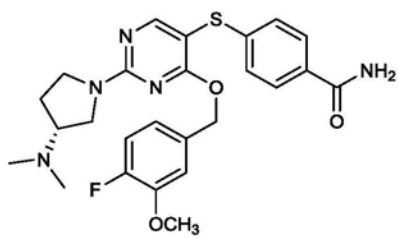


190m

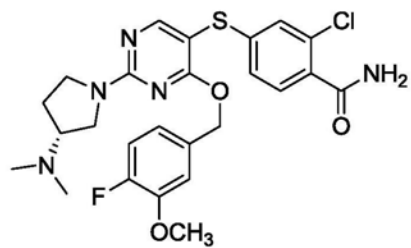
**190n****190o****190p****190q****190r****190t**

[0238]

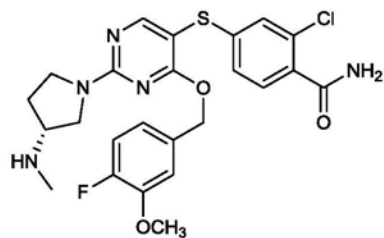
**190u****190v****198****205****206****207**



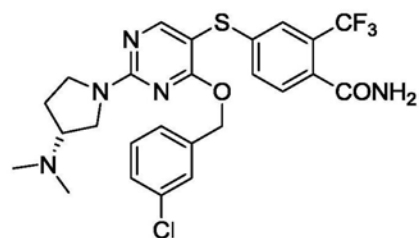
208



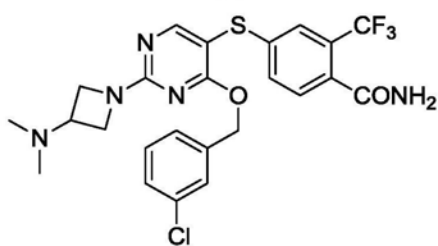
212



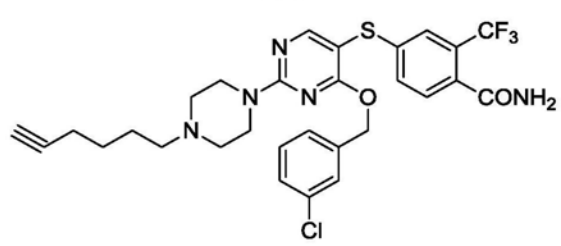
214



218

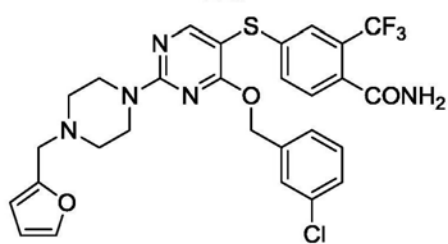


225

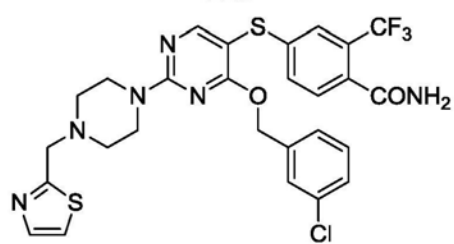


226

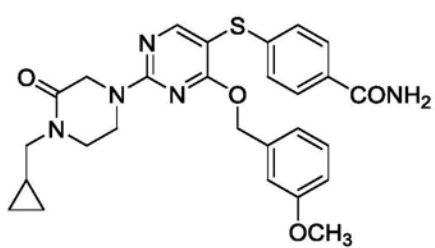
[0239]



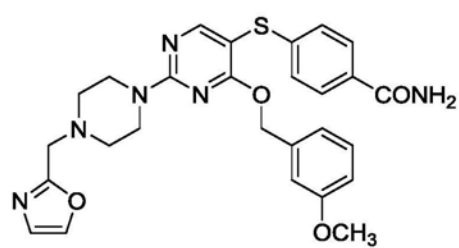
228



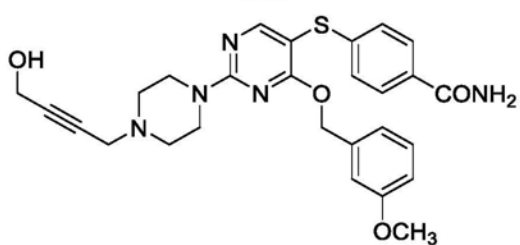
229



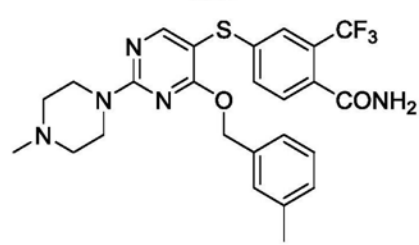
321



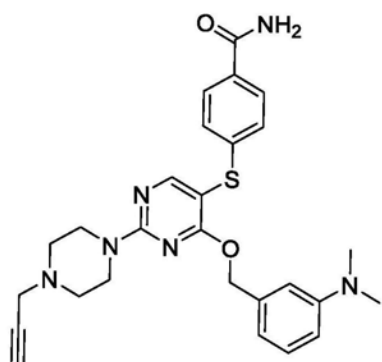
323



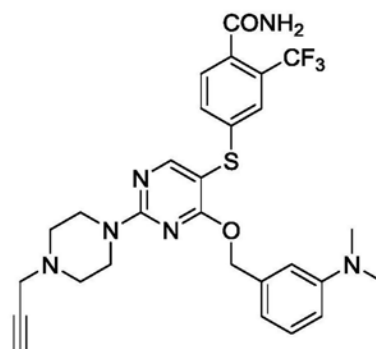
326



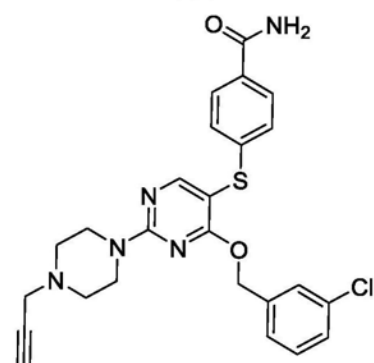
329



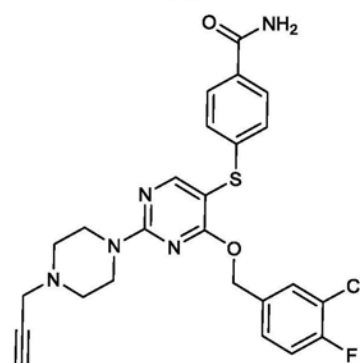
336



339

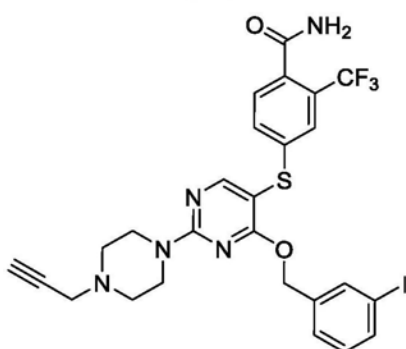


348

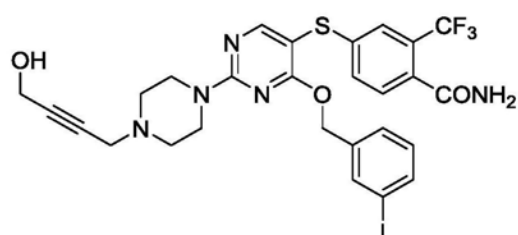


354

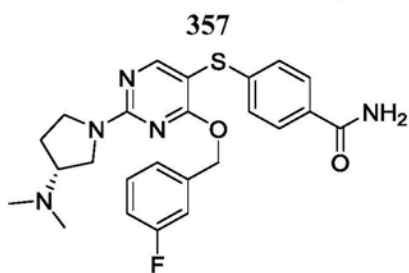
[0240]



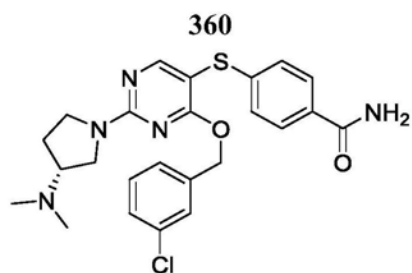
357



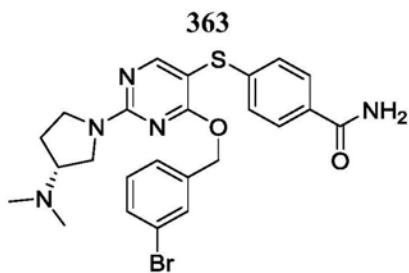
360



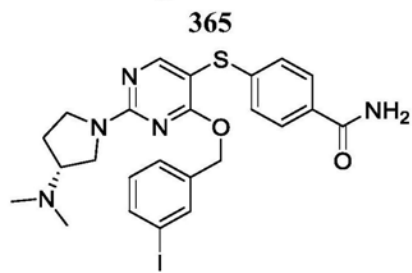
363



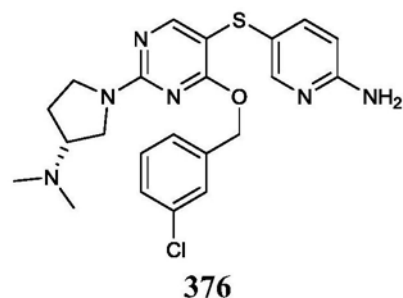
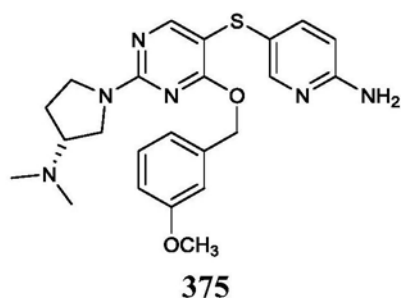
365



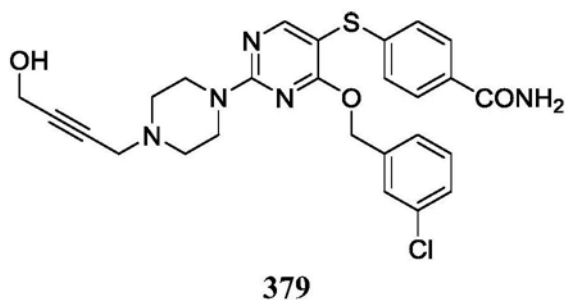
367



369

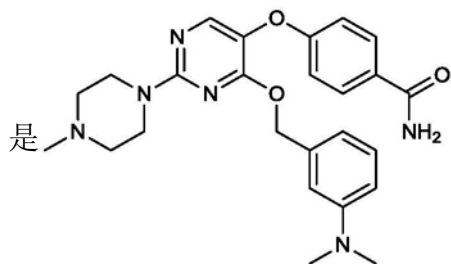
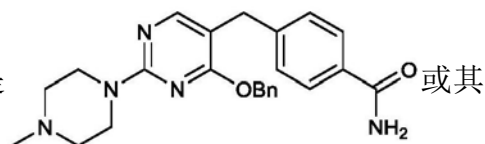


[0241]



[0242] 在某些实施例中,本发明提供一种式II化合物或其药学上可接受的盐。

[0243] 在一些实施例中,Y是-S-。在一些实施例中,Y是-O-。在一些实施例中,式II化合物

是其药学上可接受的盐。在一些实施例中,Y是-CR₂-。在一些实施例中,Y是-CH₂-。在一些实施例中,式II化合物是

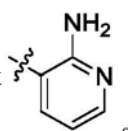
药学上可接受的盐。

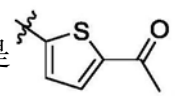
[0244] 在一些实施例中,环B是 在一些实施例中,环B是 在一

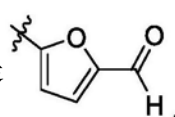
些实施例中,环B是 在一些实施例中,环B是 在一些实施例中,环B

是 在一些实施例中,环B是 在一些实施例中,环B是

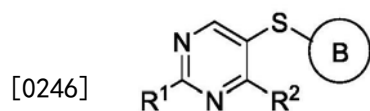
在一些实施例中,环B是 在一些实施例中,环B是 在

一些实施例中,环B是  在一些实施例中,环B是任选地经-C(O)R取代的噻吩基。在

一些实施例中,环B是任选地经-C(O)Me取代的噻吩基。在一些实施例中,环B是  在

一些实施例中,环B是任选地经-C(O)R取代的呋喃基。在一些实施例中,环B是任选地经-C(O)H取代的呋喃基。在一些实施例中,环B是 。

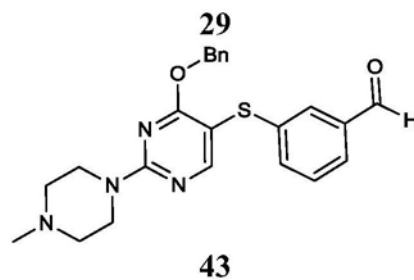
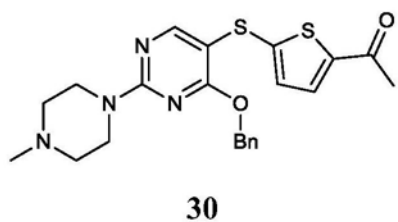
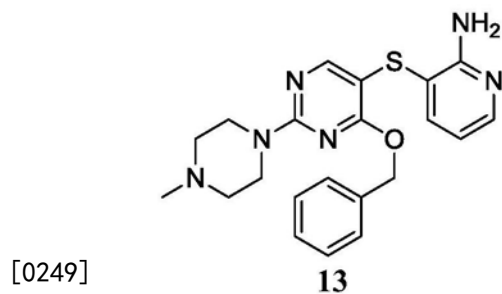
[0245] 在一些实施例中,式II化合物具有式II-a的结构:

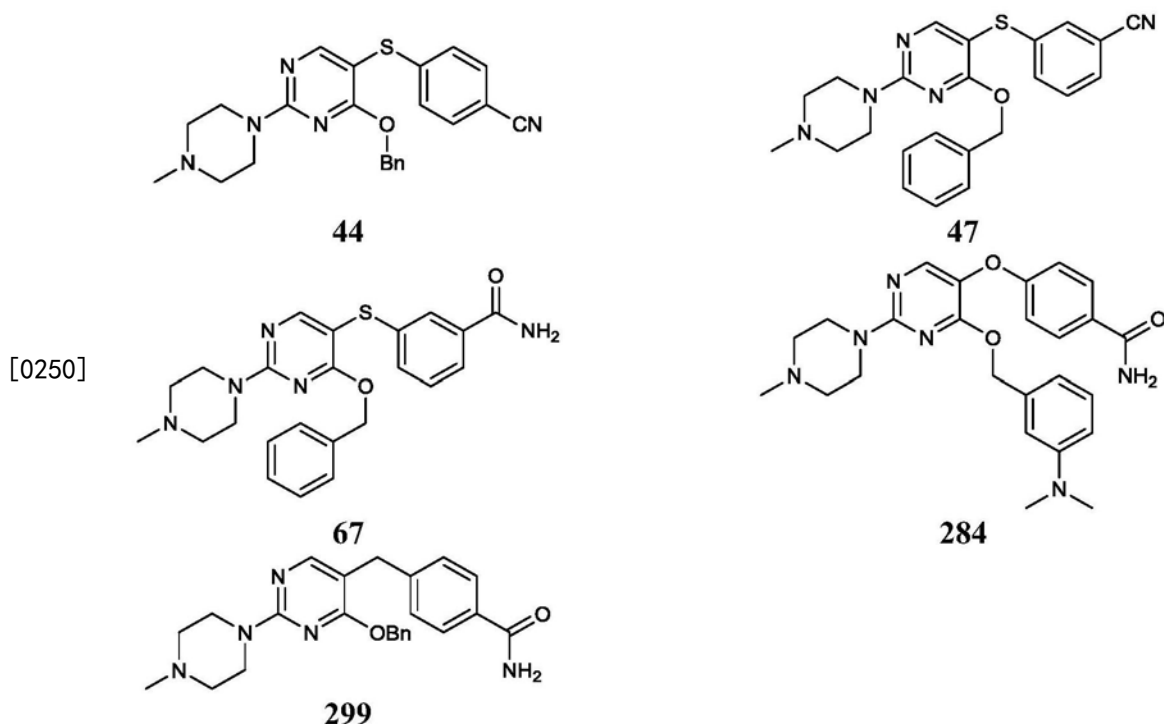


II-a

[0247] 或其药学上可接受的盐,其中每一个变量以单独与组合的方式如本文的类别和亚类中独立地描述。

[0248] 示范性式II化合物描述于下表6中。





[0251] 用途

[0252] 在一些实施例中,式I和/或II的化合物适用于医学。在一些实施例中,本发明提供一种治疗罹患或易患对Hsp70抑制起反应的疾病、病症或病状的个体的方法,所述方法包含投与个体治疗有效量的如本文所述化合物。在一些实施例中,疾病、病症或病状是增生性疾病、病症或病状。在一些实施例中,疾病、病症或病状是癌症。

[0253] 在某些实施例中,已发现所提供化合物具有抗增生活性,因此被认为可用于治疗增生性病症(如癌症)和与不受控的细胞增殖有关的其它病症。如本文所定义,在本发明标的物的范围内,以非限制性实例形式,抗增生作用可通过活体外或活体内抑制细胞增殖特定基因靶或在活体外全细胞分析中、活体内动物模型中或在人类临床投药中抑制细胞增殖的能力展现。

[0254] 所提供的化合物可用于活体外或活体内。在一些实施例中,所提供化合物尤其可适用于在活体内治疗赘瘤或其它增生性疾病。然而,上述所提供化合物还可在活体外用于研究或临床目的(例如,判定患者的疾病对所提供化合物的敏感性,研究作用机制,说明细胞路径或过程)。在某些实施例中,赘瘤是良性赘瘤。在其它实施例中,赘瘤是恶性赘瘤。

[0255] 在某些实施例中,恶性病是血液恶性病。血液恶性病是影响血液、骨髓和/或淋巴结的癌症类型。可使用所提供化合物治疗的血液恶性病的实例包括(但不限于)急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)、周边T细胞淋巴瘤(PTCL)、套细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、急性成淋巴细胞性T细胞白血病(T-ALL)、急性前髓细胞性白血病和多发性骨髓瘤。在某些实施例中,所提供化合物是用于治疗多发性骨髓瘤、成胶质细胞瘤、上皮癌、颈腺癌或高分化型脂肪肉瘤。在某些特定实施例中,癌症是复发性和/或难治性多发性骨髓瘤。在其它实施例中,所提供化合物用于治疗慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。在某些

实施例，所提供化合物用于治疗急性成淋巴细胞性白血病(ALL)。在某些实施例中，所提供化合物用于治疗急性骨髓性白血病(AML)。在某些实施例中，癌症是慢性骨髓性白血病(CML)。在某些实施例中，癌症是皮肤T细胞淋巴瘤。在其它实施例中，癌症是周边T细胞淋巴瘤。所提供化合物还可用于治疗难治性或复发性恶性病。在某些实施例中，癌症是难治性和/或复发性血液恶性病。在某些实施例中，癌症具有多药耐药性。举例来说，癌症可耐受特定化学治疗剂。

[0256] 除血液恶性病以外，其它癌症还可使用所提供化合物治疗。在某些实施例中，癌症是实体肿瘤。仅举数例，可使用所提供化合物治疗的示范性癌症包括结肠癌、肺癌、骨癌、胰腺癌、胃癌、食道癌、皮肤癌、脑癌、肝癌、卵巢癌、颈癌、子宫癌、睾丸癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌、神经内分泌癌、乳癌、胃癌、眼癌、胆囊癌、喉癌、口腔癌、阴茎癌、腺肿瘤、直肠癌、小肠癌、肉瘤、癌瘤、黑色素瘤、尿道癌、阴道癌。

[0257] 在一些实施例中，所提供化合物还可用于活体外治疗和/或杀灭细胞。在某些实施例中，使细胞毒性浓度的所提供化合物与细胞接触以杀灭所述细胞。在其它实施例中，使用半致命浓度的所提供化合物处理所述细胞。在某些实施例中，所提供化合物的浓度在0.01nM到100nM范围内。在某些实施例中，所提供化合物的浓度在0.1nM到50nM范围内。在某些实施例中，所提供化合物的浓度在1nM到10nM范围内。在某些实施例中，所提供化合物的浓度在1nM到10nM范围内，更尤其在1nM到5nM范围内。

[0258] 可用所提供化合物测试或杀灭任何类型的细胞。细胞可处于分化或发育的任何阶段。在某些实施例中，细胞是动物细胞。在某些实施例中，细胞是脊椎动物细胞。在某些实施例中，细胞是哺乳动物细胞。在某些实施例中，细胞是人类细胞。细胞可来源于任何发育阶段的男性或女性人类。在某些实施例中，细胞是灵长类细胞。在其它实施例中，细胞来源于啮齿动物(例如，小鼠、大鼠、天竺鼠、仓鼠、沙鼠)。在某些实施例中，细胞来源于驯养动物，如狗、猫、牛、羊、猪等。细胞还可来源于基因工程改造动物或植物，如转基因小鼠。

[0259] 所用细胞可为野生型或突变细胞。细胞可经基因工程改造。在某些实施例中，细胞是正常细胞。在某些实施例中，细胞是血液细胞。在某些实施例中，细胞是白血球。在某些特定实施例中，细胞是白血球的前驱物(例如，干细胞、祖细胞、胚细胞)。在某些实施例中，细胞是赘生性细胞。在某些实施例中，细胞是癌细胞。在某些实施例中，细胞来源于血液恶性病。在其它实施例中，细胞来源于实体肿瘤。举例来说，细胞可来源于患者的肿瘤(例如，来自活检或外科切除术)。在某些实施例中，细胞来源于个体的血液样品或骨髓活检。在某些实施例中，细胞来源于淋巴结活检。这类细胞毒性测试可适用于判定患者的疾病是否对特定疗法起反应。这类测试还可适用于确定治疗恶性病所需的剂量。患者的癌症对所提供化合物的敏感性的这个测试将防止不必要地投与药物而对患者无作用。在患者的癌症对化合物尤其敏感时，所述测试还可使得可使用较低剂量的本发明化合物。

[0260] 在一些实施例中，细胞来源于癌细胞系。在某些实施例中，细胞来自血液恶性病，如本文所述的血液恶性病。人类白血病细胞系包括U937、HL-60、HL-60/RV+ (过表达P-糖蛋白的多药耐药性HL-60变异体，其通过持续暴露于长春花生物碱长春新碱(vincristine)来选择)、THP-1、Raji、CCRF-CEM、ALL3 (自在纪念斯隆凯特琳癌症中心(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)中治疗并且特征是费城染色体(Philadelphia chromosome)阳性的患者分离的急性成淋巴细胞性白血病)和Jurkat。示范性CLL细胞系包括JVM-3和MEC-

2. 示范性骨髓瘤细胞系包括MM1.S、MM1.R (耐地塞米松 (dexamethasone))、RPMI8226、NCI-H929和U266。示范性淋巴瘤细胞系包括NCEB1 (套细胞淋巴瘤)、JEK0 (B细胞淋巴瘤)、帕斯 (Karpas)、SUDH-6、SUDH-16、L428、KMH2和格兰塔 (Granta) 套细胞淋巴瘤细胞系。在某些实施例中,细胞是AML细胞或多发性骨髓瘤 (CD138⁺) 细胞。在某些实施例中,细胞是造血干细胞或祖细胞。举例来说,在某些实施例中,细胞是造血祖细胞,如CD34⁺骨髓细胞。在某些实施例中,细胞是MOLT-3 (急性成淋巴细胞性T细胞)、SKNLP (成神经细胞瘤)、PC9 (腺癌)、H1650 (腺癌)、H1975 (腺癌)、H2030 (腺癌)、H3255 (腺癌)、TC71 (尤文氏肉瘤 (Ewing's sarcoma))、HTP-15 (成胶质细胞瘤)、A431 (上皮癌)、HeLa (颈腺癌) 或WD0082 (高度分化型脂肪肉瘤) 细胞。在一些实施例中,细胞是HL-60/RV+细胞。在某些实施例中,细胞系耐受特定化学治疗剂。

[0261] 在一些实施例中,癌症用Hsp90抑制剂治疗难治愈。耐受Hsp90抑制剂的癌症可尤其难以治疗。意外地发现所提供化合物在投与耐受Hsp90抑制剂的细胞时活化卡斯蛋白酶、诱导细胞死亡和/或抑制细胞生长。在一些实施例中,本发明提供一种在耐受Hsp90抑制剂的细胞中活化卡斯蛋白酶的方法,其包含投与所述细胞所提供化合物或组合物。在一些实施例中,本发明提供一种在耐受Hsp90抑制剂的细胞中诱导细胞死亡的方法,其包含投与所述细胞所提供化合物或组合物。在一些实施例中,本发明提供一种在耐受Hsp90抑制剂的细胞中诱导细胞凋亡的方法,其包含投与所述细胞所提供化合物或组合物。在一些实施例中,本发明提供一种在耐受Hsp90抑制剂的细胞中抑制细胞生长的方法,其包含投与所述细胞所提供化合物或组合物。

[0262] 在某些实施例中,所提供化合物适用于治疗临床缓解的个体,其中所述个体已通过手术治疗或患有局限性未切除疾病。在一些实施例中,个体已由Hsp90抑制剂预先治疗。

[0263] 医药组合物

[0264] 在另一方面中,本发明提供医药组合物,其包含式I或II的化合物与药学上可接受的赋形剂 (例如,载剂) 的组合。

[0265] 医药组合物包括本文所揭示化合物的光学异构体、非对映异构体或药学上可接受的盐。医药组合物中所包括的所提供化合物可共价连接于上述载剂部分。或者,医药组合物中包括的所提供化合物不共价连接于载剂部分。

[0266] 如本文所用的“药学上可接受的载剂”是指适用于经肠或不经肠施用的不会不利地与活性剂反应的医药赋形剂 (例如药学上、生理学上可接受的有机或无机载剂物质)。药学上可接受的适合载剂包括水、盐溶液 (如林格氏溶液 (Ringer's solution))、醇、油、明胶和碳水化合物 (如乳糖、直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷)。这类制剂可灭菌并且必要时与不会不利地与本发明化合物反应的助剂 (如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、染色剂和/或芳香族物质等) 混合。

[0267] 本发明化合物可单独投与或可共投与个体。共投与打算包括同时或依序以个别或组合 (一种以上化合物) 形式投与化合物。制剂还可在需要时与其它活性物质组合 (例如以减少代谢降解)。

[0268] 本发明化合物可以经口、不经肠和局部剂型中的多种形式制备并且投与。因此,本发明化合物可通过注射 (例如静脉内、肌肉内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内注射) 投与。本文所述的化合物还可通过吸入 (例如鼻内) 投与。另外,本发明化合物可经皮投与。还设想

可使用多种投药途径(例如,肌肉内、经口、经皮)投与本发明化合物。

[0269] 为自本发明化合物制备医药组合物,药学上可接受载剂可为固体或液体。固体形式制剂包括散剂、锭剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒。固体载剂可为一或多种物质,其还可充当稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、锭剂崩解剂或囊封材料。

[0270] 在散剂中,载剂是与细粉状活性组分混合的细粉状固体。在锭剂中,活性组分以合适比例与具有必需粘合特性的载剂混合并且压紧为所要形状和大小。

[0271] 散剂和锭剂优选含有5%到70%活性化合物。适合载剂包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可油等。术语“制备”打算包括用囊封材料作为载剂调配活性化合物,从而得到胶囊,其中含或不含载剂的活性组分由载剂包围,因此与载剂结合。类似地,包括扁囊剂和口含剂。锭剂、散剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和口含锭可以适合于经口投与的固体剂型使用。

[0272] 为制备栓剂,首先将如脂肪酸甘油酯的混合物或可可油的低熔点蜡熔融,并且将活性组分如通过搅拌均匀分散于其中。接着将熔融均匀混合物倾倒入适宜尺寸的模具中,使其冷却,从而凝固。

[0273] 液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液,例如水或水-丙二醇溶液。为进行不经肠注射,液体制剂可以于聚乙二醇水溶液中的溶液形式调配。

[0274] 在必需或需要不经肠施用时,本发明化合物的尤其适合混合物是可注射无菌溶液,优选油性溶液或水溶液,以及悬浮液、乳液或植入物,包括栓剂。确切地说,用于不经肠投药的载剂包括右旋糖、生理食盐水、纯水、乙醇、甘油、丙二醇、花生油、芝麻油、聚氧乙烯-嵌段聚合物等的水溶液。安瓿是适宜单位剂量。本发明化合物还可并入脂质体中或经由经皮泵或贴片投与。适用于本发明的医药混合物包括例如药学(Pharmaceutical Sciences)(第17版,马克出版公司(Mack Pub.Co.),宾夕法尼亚州伊斯顿市(Easton,PA))和WO 96/05309中所述的医药混合物,其教示以引用的方式并入本文中。

[0275] 适用于经口使用的水溶液可通过将活性组分溶解于水中并且视需要添加适合着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。适用于经口使用的水性悬浮液可通过将细粉状活性组分与粘性材料(如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠和其它熟知悬浮剂)一起分散于水中来制备。

[0276] 还包括固体形式制剂,欲在使用前不久将其转化成液体形式制剂以经口投与。这类液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。除活性组分外,这些制剂还可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0277] 医药制剂优选呈单位剂型。在这类形式中,将制剂再分成含有适当量活性组分的单位剂量。单位剂型可为包装制剂,所述包装含有离散量的制剂,如包装锭剂、胶囊和小瓶或安瓿装散剂。单位剂型还可为胶囊、锭剂、扁囊剂或口含剂本身,或其可为适当数目的包装形式的这些单位剂型中的任一种。

[0278] 单位剂量制剂中活性组分的量可根据特定应用和活性组分的效能在0.1mg到10000mg、更典型地1.0mg到1000mg、最典型地10mg到500mg中变化或调节。组合物必要时还可含有其它相容治疗剂。

[0279] 一些化合物在水中可具有有限溶解度,因此在组合物中可能需要表面活性剂或其它适当共溶剂。这类共溶剂包括:聚山梨醇酯(Polysorbate) 20、60和80;普朗尼克

(Pluronic) F-68、F-84和103；环糊精；和聚乙二醇35蓖麻油。这类共溶剂典型地以约0.01重量%到约2重量%的含量使用。

[0280] 可能需要粘度大于简单水溶液的粘度以降低施配调配物时的变化性，降低调配物的悬浮液或乳液的组分的物理分离和/或以其它方式改良调配物。这类粘度构建剂包括例如聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧基甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素和其盐、玻尿酸和其盐和上述物质的组合。这类药剂典型地以约0.01重量%到约2重量%的含量使用。

[0281] 本发明的组合物可另外包括提供持续释放和/或舒适度的组分。这类组分包括高分子量阴离子型粘膜模拟 (mucomimetic) 聚合物、胶凝化多糖和细粉状药物载剂基质。这些组分更详细地论述在美国专利第4,911,920号；第5,403,841号；第5,212,162号；和第4,861,760号中。这些专利的全部内容以全文引用的方式并入本文中。

[0282] 有效剂量

[0283] 由本发明提供的医药组合物包括如下组合物，其中含有治疗有效量（即有效达成其预期目的的量）的活性成分。有效用于特定应用的实际量尤其取决于所治疗病状。举例来说，当在方法中投与以治疗癌症时，这类组合物应含有有效达成所要结果（例如降低个体的癌细胞数）的量的活性成分。

[0284] 所投与化合物的剂量和频率（单次或多次剂量）可取决于多种因素而变化，包括投药路径；接受者的身材、年龄、性别、健康状况、体重、身体质量指数；所治疗疾病的症状的性质和程度（例如，对Hsp70抑制起反应的疾病）；其它疾病或其它健康相关问题的存在；同时治疗的种类；和任何疾病或治疗方案的并发症。其它治疗方案或药剂可与本发明的方法和化合物结合使用。

[0285] 对于本文所述的任何化合物，治疗有效量可首先由细胞培养物分析确定。标靶浓度是活性化合物的可降低例如使用所述方法测量的酶活性的浓度。

[0286] 适用于人类的治疗有效量可由动物模型确定。举例来说，用于人类的剂量可调配到达成已发现在动物中有效的浓度。人类中的剂量可通过监测抑制和如上述向上或向下调节剂量来调节。在某些实施例中，所投与剂量在每天约1mg到约1000mg范围内，每天一次、两次或两次以上。在某些实施例中，所投与剂量在每天每千克约0.001到约100mg范围内。在某些实施例中，所投与剂量在每天每千克约0.001到约10mg范围内。在某些实施例中，所投与剂量在每天每千克约0.0001到约100mg范围内。在某些实施例中，所投与剂量在每天每千克约0.0001到约10mg范围内。在某些实施例中，所投与剂量在每天每千克约0.01到约10mg范围内。

[0287] 在某些实施例中，优选的治疗有效剂量是获得如下血清（但更优选肿瘤）浓度所要的本发明标的物的化合物的量，所述浓度等效于在本文所述的任何分析中达成表型作用（如（但不限于）诱导细胞凋亡，如由卡斯蛋白酶所表明）的浓度。在一些实施例中，这类浓度选自由以下组成的群组：小于200μM；小于100μM；小于50μM；小于25μM；小于15μM；小于10μM；小于5μM；小于2μM；小于1μM；小于500nM；小于200nM；或小于100nM。在一些实施例中，表型作用是分析的IC50值。

[0288] 剂量可取决于患者的需要和所用化合物而变化。在本发明的情形下，投与患者的剂量应足以随时间在患者体内实现有益治疗反应。剂量大小还通过任何不良副作用的存

在、性质和程度来确定。一般来说,治疗以小于化合物最优选剂量的较小剂量开始。随后,剂量以小幅增量增加直到在一定情形下达到最优选作用。在一些实施例中,剂量范围是0.001w/v%到10w/v%。在一些实施例中,剂量范围是0.1w/v%到5w/v%。

[0289] 可个别地调节剂量的量和间隔时间以提供对所治疗的特定临床适应症有效的所投与化合物的含量。这将提供与个体的疾病病况的严重性相对应的治疗方案。

[0290] 在一些实施例中,根据本文所述标的物的医药组合物可为静脉内形式或经口剂型,例如包装在例如多次使用或单次使用包装(包括例如容器或瓶、泡壳包装)中的胶囊、锭剂、液体和/或散剂。可制备含有每天一次或每次治疗一次的量的医药组合物的单次剂量试剂盒和包装。单次剂量、单位剂量和每天一次一次性容器的本发明医药组合物涵盖在本发明标的物的范围内。

[0291] 组合疗法

[0292] 在一些实施例中,本发明医药组合物可与另一医药剂型组合使用以提高其治疗如本文所述的疾病、病症或病状中的有效性。就这来说,本发明组合物可作为另外包括所属领域中已知有效治疗如本文所述的疾病、病症或病状的任何其它医药和/或医药剂型的方案的一部分投与。类似地,除本文指定成分以外的医药活性成分可添加到本发明组合物中以提高其治疗如本文所述的疾病、病症或病状中的有效性。因此,这种另一医药活性成分或另一医药剂型可直接或间接并且与本文所述的组合物同时或依序投与患者。

[0293] 举例来说,可与本发明的所提供化合物和组合物组合使用的其它疗法、医药剂型和/或抗癌剂包括手术、放射疗法(仅举数例, γ 辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近接疗法和全身放射性同位素)、内分泌疗法、生物反应调节剂(仅举数例,干扰素、介白素和肿瘤坏死因子(TNF))、高温处理和冷冻疗法、减少任何不良作用的药剂(例如,止吐药)和其它批准化学治疗药物,仅举数例,包括(但不限于)烷化药(氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑(Melphalan)、异环磷酰胺)、抗代谢物(甲氨喋呤(Methotrexate))、嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂(6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨(Gemcitabine))、纺锤体毒剂(长春碱(Vinblastine)、长春新碱(Vincristine)、长春瑞宾(Vinorelbine)、太平洋紫杉醇(Paclitaxel))、足叶草毒素(依托泊苷(Etoposide)、伊立替康(Irinotecan)、拓扑替康(Topotecan))、抗生素(小红莓(Doxorubicin)、博来霉素(Bleomycin)、丝裂霉素(Mitomycin))、亚硝基脲(卡莫司汀(Carmustine)、洛莫司汀(Lomustine))、无机离子(顺铂(Cisplatin)、卡铂(Carboplatin))、酶(天冬酰胺酶)和激素(他莫昔芬(Tamoxifen)、亮丙立得(Leuprolide)、氟他胺(Flutamide)和甲地孕酮(Megestrol))。在某些实施例中,抗癌剂是埃坡霉素(epothilone)、紫杉醇(taxol)、根赤壳菌素(radicicol)或TMC-95A/B。在某些实施例中,埃坡霉素是12,13-去氧埃坡霉素B、(E)-9,10-去氢-12,13-去氧EpoB和26-CF3-(E)-9,10-去氢-12,13-去氧EpoB。另外,本发明还涵盖当前在临床试验中并且可最终经FDA批准的某些细胞毒性剂或抗癌剂(包括(但不限于)埃博霉素和其类似物 and 格尔德霉素(geldanamycins)和其类似物)的用途。

[0294] 在一些实施例中,所提供化合物与一或多种其它抗癌剂组合投与。在一些实施例中,抗癌剂选自由以下组成的群组:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、嵌入型抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄激素。非限制性实例是化学治疗剂、细胞毒性剂和非肽小分子(如格列卫

(Gleevec) (甲磺酸伊马替尼 (Imatinib Mesylate))、万珂 (Velcade) (硼替佐米 (bortezomib))、康士得 (Casodex) (比卡鲁胺 (bicalutamide))、易瑞沙 (Iressa) (吉非替尼 (gefitinib)) 和亚德里亚霉素 (Adriamycin)) 以及大量化学治疗剂。化学治疗剂的非限制性实例包括烷基化剂, 如噻替派 (thiotepa) 和环磷酰胺 (CYTOXANTM); 磺酸烷酯, 如白消安 (busulfan)、英丙舒凡 (improsulfan) 和哌泊舒凡 (piposulfan); 氮丙啶, 如苯唑多巴 (benzodopa)、卡波醌 (carboquone)、米特多巴 (meturedopa) 和尤利多巴 (uredopa); 乙烯亚胺和甲基三聚氰胺, 包括六甲蜜胺 (altretamine)、曲他胺 (triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三甲密胺 (trimethylolomelamine); 氮芥, 如苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、萘氮芥 (chlornaphazine)、氯磷酰胺、雌氮芥 (estramustine)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、氮芥 (mechlorethamine)、氮芥氧化物盐酸盐、美法仑、新氮芥 (novembichin)、芬司特瑞 (phenesterine)、泼尼氮芥 (prednimustine)、曲磷胺 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥; 亚硝基脲, 如卡莫司汀 (carmustine)、氯脲菌素 (chlorozotocin)、福莫司汀 (fotemustine)、洛莫司汀 (lomustine)、尼莫司汀 (nimustine)、雷莫司汀 (ranimustine); 抗生素, 如阿克拉霉素 (aclacinomycin)、放射菌素 (actinomycin)、安曲霉素 (authramycin)、偶氮丝氨酸 (azaserine)、博来霉素 (bleomycins)、放线菌素 C (cactinomycin)、卡奇霉素 (calicheamicin)、卡拉比辛 (carabycin)、洋红霉素 (caminomycin)、嗜癌菌素 (carzinophilin)、CasodexTM、色霉素 (chromomycins)、放线菌素 (dactinomycin)、道诺霉素 (daunorubicin)、地托比星 (detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、小红莓 (doxorubicin)、表柔比星 (epirubicin)、依索比星 (esorubicin)、艾达霉素 (idarubicin)、麻西罗霉素 (marcellomycin)、丝裂霉素 (mitomycins)、霉酚酸 (mycophenolic acid)、诺加霉素 (nogalamycin)、橄榄霉素 (olivomycin)、培洛霉素 (peplomycin)、泼非霉素 (potfiromycin)、嘌呤霉素 (puromycin)、奎那霉素 (quelamycin)、罗多比星 (rodoxubicin)、链黑霉素 (streptonigrin)、链脲菌素 (streptozocin)、杀结核菌素 (tubercidin)、乌苯美司 (ubenimex)、净司他丁 (zinostatin)、左柔比星 (zorubicin); 抗代谢物, 如甲氨喋呤和5-氟尿嘧啶 (5-FU); 叶酸类似物, 如迪诺特宁 (denopterin)、甲氨喋呤、蝶罗呤 (pteropterin)、曲美沙特 (trimetrexate); 嘌呤类似物, 如氟达拉滨 (fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫米嘌呤 (thiamiprine)、硫鸟嘌呤 (thioguanine); 嘧啶类似物, 如安西他滨 (ancitabine)、阿扎胞苷 (azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷、双去氧尿苷 (dideoxyuridine)、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、依诺他滨 (enocitabine)、氟尿苷 (floxuridine); 雄激素, 如卡鲁睾酮 (calusterone)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、环硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷 (mepitiostane)、睾内酯 (testolactone); 抗肾上腺, 如氨格鲁米特 (aminoglutethimide)、米托坦 (mitotane)、曲洛司坦 (trilostane); 叶酸补充剂, 如亚叶酸; 醋葡萄糖内酯 (aceglatone); 醛磷酰胺糖苷; 氨基乙酰丙酸; 安吡啶 (amsacrine); 贝斯布西 (bestrabucil); 比山群 (bisantrene); 艾达曲克 (edatraxate); 得弗伐胺 (defofamine); 秋水仙胺 (demecolcine); 地吡醌 (diaziquone); 依洛尼塞 (elfomithine); 依利醋铵 (elliptinium acetate); 依托格鲁 (etoglucid); 硝酸镓; 羟基脲; 香菇多糖 (lentinan); 氯尼达明 (lonidamine); 丙脒脒 (mitoguazone); 米托蒽醌 (mitoxantrone); 莫哌达醇 (mopidamol); 二胺硝吡啶 (nitracrine); 喷司他汀

(pentostatin); 蛋氨酸芥 (phenamet); 吡柔比星 (pirarubicin); 鬼臼酸; 2-乙基酰肼; 丙卡巴肼 (procarbazine); **PSK®**; 雷佐生 (razoxane); 西佐喃 (sizofuran); 锗螺胺 (spirogermanium); 细交链孢菌酮酸 (tenuazonic acid); 三亚胺醌 (triaziquone); 2,2',2''-三氯三乙胺; 尿烷 (urethan); 长春地辛 (vindesine); 达卡巴嗪 (dacarbazine); 甘露氮芥 (mannomustine); 二溴甘露醇 (mitobronitol); 二溴卫矛醇 (mitolactol); 哌泊溴烷 (pipobroman); 加西托星 (gacytosine); 阿拉伯糖苷 ("Ara-C"); 环磷酰胺; 噻替派; 紫杉烷 (taxane), 例如太平洋紫杉醇 (paclitaxel) (例如, TAXOL™, 布里斯托尔-迈尔斯·斯奎布肿瘤公司 (Bristol-Myers Squibb Oncology), 新泽西州普林斯顿市 (Princeton, N.J.); ABRAXANE™, 塞尔基因公司 (Celgene Corporation), 新泽西州萨米特 (Summit, N.J.)) 和多烯紫杉醇 (docetaxel) (TAXOTERE™, 罗纳普朗克 (Rhone-Poulenc Rorer), 法国安东尼区 (Antony, France)); 视黄酸; 埃斯波霉素 (esperamicin); 卡培他滨 (capecitabine); 和以上任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。还包括如下适合化学治疗细胞调节剂作为用于组合的适合药剂, 如用于调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂, 包括抗雌激素, 例如他莫昔芬 (Nolvadex™)、雷洛昔芬 (raloxifene)、抑制芳香酶的 4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、可莫昔芬 (keoxifene)、LY 117018、奥那司酮 (onapristone) 和托瑞米芬 (toremifene) (法乐通 (Fareston)); 和抗雄激素, 如氟他胺 (flutamide)、尼鲁胺 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、亮丙立德 (leuprolide) 和戈舍瑞林 (goserelin)。用于组合的其它抗癌剂包括苯丁酸氮芥; 吉西他滨 (gemcitabine); 6-硫鸟嘌呤 (6-thioguanine); 巯基嘌呤 (mercaptapurine); 甲氨喋呤; 铂类似物, 如顺铂和卡铂; 长春碱 (vinblastine); 铂; 依托泊苷 (etoposide) (VP-16); 异环磷酰胺 (ifosfamide); 丝裂霉素 C (mitomycin C); 米托蒽醌; 长春新碱 (vincristine); 长春瑞宾 (vinorelbine); 温诺平 (navelbine); 米托蒽醌 (novantrone); 替尼泊甙 (teniposide); 柔红霉素 (daunomycin); 氨基喋呤 (aminopterin); 希罗达 (xeloda); 伊班膦酸盐 (ibandronate); 喜树碱-11 (CPT-11); 拓扑异构酶抑制剂 RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO)。在一些实施例中, 本发明的化合物或医药组合物可与通常开处的抗癌药 (如 Herceptin®、Avastin®、Erbix®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere® 和 Velcade®) 组合使用。

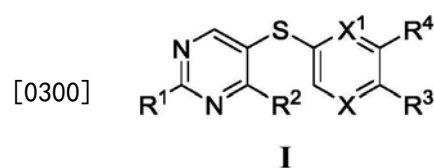
[0295] 在一些实施例中, 另外涵盖除上述化合物以外的适用于本文所述的组合疗法的抗癌剂、抗恶性病剂或抗增生性病剂。本文涵盖任何前述药剂或其药学上可接受的盐或衍生物的组合。

[0296] 在一些实施例中, 本发明组合物和另一医药剂型可同时投与患者。在某些实施例中, 本发明组合物和另一医药剂型中的一种可在早晨投与, 并且另一种可在晚间投与。

[0297] 在一些实施例中, 当前所述的化合物可以多种医药剂型投与有需要的患者。这种组合疗法可使本发明组合物在治疗癌症、恶性病或增生性病中的有效性达最大。

[0298] 以下经编号实施例虽然是限制性的, 但示范本发明的某些方面:

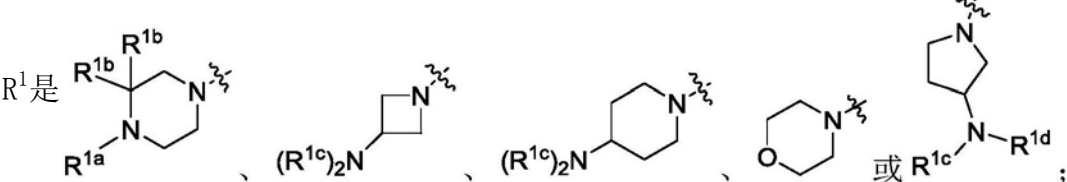
[0299] 1. 一种式 I 化合物,



[0301] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0302] X是-N=或-CH=;

[0303] X^1 是-N=或-C(R^5)=;

[0304] R^1 是 ;

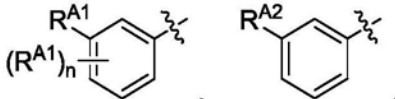
[0305] R^{1a} 是 或 C_{1-6} 脂肪族基,其任选地经一或多个独立地选自以下的基团取代:-

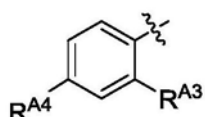
OH、环丙基或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基;

[0306] 每一个 R^{1b} 独立地是氢、 C_{1-4} 烷基,或两个 R^{1b} 基团任选地一起形成氧代基;

[0307] R^{1c} 和 R^{1d} 各自独立地是氢或 C_{1-4} 烷基;

[0308] R^2 是-O-CH₂-环A、-NH-CH₂-环A或-O-CH₂CH₂-环A;

[0309] 环A是未经取代的苯基、未经取代的呋喃基、、

或任选地经 R^{A5} 取代的吡啶基;

[0310] R^{A1} 各自独立地是卤素、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基;

[0311] 每一个R独立地是氢或任选地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基;

[0312] R^{A2} 是-Cl、-Br、-I、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、任选地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基或具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基;

[0313] n是1到4;

[0314] R^{A3} 是-H或-F;

[0315] R^{A4} 是-F或-OR;

[0316] R^{A5} 是-OR或-N(R)₂;

[0317] R^3 是-C(O)N(R^{3a})₂、-OR^{3b}、-C(O)H、-C(O)OR或-N(R^{3c})₂;

[0318] 每一个 R^{3a} 独立地是氢或任选地经一或多个独立地选自卤素或1-吡咯烷基的基团取代的 C_1 烷基;

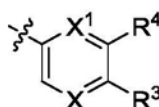
[0319] R^{3b} 是氢或任选地经一或多个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤基烷基、氧代或-N(R)₂的基团取代的 C_{1-4} 烷基;

[0320] 每一个 R^{3c} 独立地是氢或任选地经一或多个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤基烷基、氧代或-N(R)₂的基团取代的 C_{1-4} 烷基;

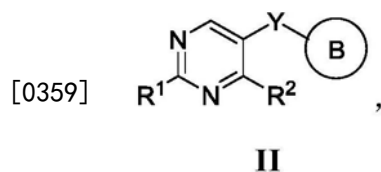
[0321] R^4 是R、卤素或-N(R)₂;并且

[0322] R^5 是氢、甲基或-N(R)₂。

- [0323] 2. 根据实施例1所述的化合物, 其中X是 $-N=$ 。
- [0324] 3. 根据实施例1所述的化合物, 其中X是 $-CH=$ 。
- [0325] 4. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中 R^3 是 $-C(O)N(R^{3a})_2$ 。
- [0326] 5. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中 R^3 是 $-C(O)NH_2$ 。
- [0327] 6. 根据实施例4所述的化合物, 其中一个 R^{3a} 是氢, 并且另一个 R^{3a} 是任选地经一或多个独立地选自卤素或1-吡咯烷基的基团取代的 C_1 烷基。
- [0328] 7. 根据实施例4所述的化合物, 其中每一个 R^{3a} 是甲基。
- [0329] 8. 根据实施例1到3中任一实施例所述的化合物, 其中 R^3 是 $-OR^{3b}$ 。
- [0330] 9. 根据实施例8所述的化合物, 其中 R^{3b} 是氢。
- [0331] 10. 根据实施例8所述的化合物, 其中 R^{3b} 是任选地经一或多个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤基烷基、氧代或 $-N(R)_2$ 的基团取代的 C_{1-4} 烷基。
- [0332] 11. 根据实施例8所述的化合物, 其中 R^{3b} 是 C_{1-4} 烷基。
- [0333] 12. 根据实施例11所述的化合物, 其中 R^{3b} 是甲基。
- [0334] 13. 根据实施例10所述的化合物, 其中 R^{3b} 是 $-CH(CH_3)C(O)NH_2$ 。
- [0335] 14. 根据实施例1到5中任一实施例所述的化合物, 其中 R^3 是 $-C(O)H$ 。
- [0336] 15. 根据实施例1到5中任一实施例所述的化合物, 其中 R^3 是 $-C(O)OR$ 。
- [0337] 16. 根据实施例1到5中任一实施例所述的化合物, 其中 R^3 是 $-N(R^{3c})_2$ 。
- [0338] 17. 根据实施例16所述的化合物, 其中每一个 R^{3c} 是氢。
- [0339] 18. 根据实施例16所述的化合物, 其中一个 R^{3c} 是氢, 并且另一个 R^{3c} 是任选地经一或多个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤基烷基、氧代或 $-N(R)_2$ 的基团取代的 C_{1-4} 烷基。
- [0340] 19. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中 R^4 是R或卤素。
- [0341] 20. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中 R^4 是R。
- [0342] 21. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中 R^4 是氢。
- [0343] 22. 根据实施例1到20中任一实施例所述的化合物, 其中 R^4 是 C_{1-4} 烷基。
- [0344] 23. 根据实施例22所述的化合物, 其中 R^4 是甲基。
- [0345] 24. 根据实施例1到19中任一实施例所述的化合物, 其中 R^4 是任选地经一或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基。
- [0346] 25. 根据实施例24所述的化合物, 其中 R^4 是 $-CF_3$ 。
- [0347] 26. 根据实施例1到19中任一实施例所述的化合物, 其中 R^4 是卤素。
- [0348] 27. 根据实施例1到19中任一实施例所述的化合物, 其中 R^4 是 $-F$ 。
- [0349] 28. 根据实施例1到19中任一实施例所述的化合物, 其中 R^4 是 $-Cl$ 。
- [0350] 29. 根据实施例1到19中任一实施例所述的化合物, 其中 R^4 是 $-Br$ 。
- [0351] 30. 根据实施例1到19中任一实施例所述的化合物, 其中 R^4 是 $-I$ 。
- [0352] 31. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中 X^1 是 $-C(R^5)=$ 。
- [0353] 32. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中 R^5 是氢。
- [0354] 33. 根据实施例1到31中任一实施例所述的化合物, 其中 R^5 是甲基。
- [0355] 34. 根据实施例1到31中任一实施例所述的化合物, 其中 R^5 是 $-NH_2$ 。
- [0356] 35. 根据实施例1到30中任一实施例所述的化合物, 其中 X^1 是 $-N=$ 。

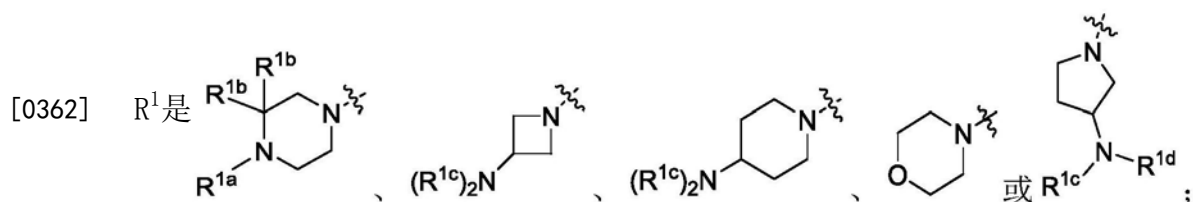
[0357] 36. 根据实施例1所述的化合物, 其中  是选自表4的基团。

[0358] 37. 一种式II化合物:



[0360] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0361] Y是-S-、-O-或-CR₂-;

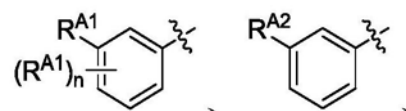


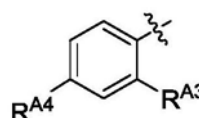
[0363] R^{1a}是  或C₁₋₆脂肪族基, 其任选地经一或多个独立地选自以下的基团取代:-
OH、环丙基或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基;

[0364] 每一个R^{1b}独立地是氢、C₁₋₄烷基, 或两个R^{1b}基团任选地一起形成氧代基;

[0365] R^{1c}和R^{1d}各自独立地是氢或C₁₋₄烷基;

[0366] R²是-O-CH₂-环A、-NH-CH₂-环A或-O-CH₂CH₂-环A;

[0367] 环A是未经取代的苯基、未经取代的呋喃基、 ,

 或任选地经R^{A5}取代的吡啶基;

[0368] R^{A1}各自独立地是卤素、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基、或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基;

[0369] 每一个R独立地是氢或任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基;

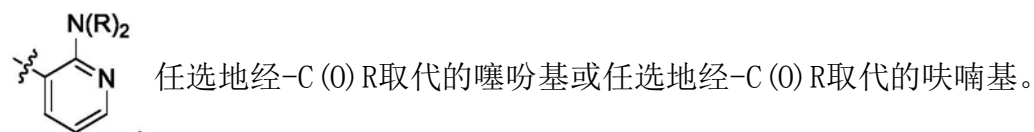
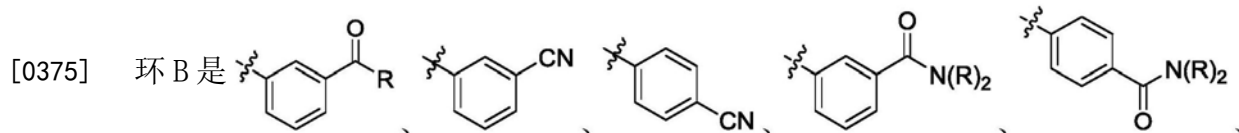
[0370] R^{A2}是-Cl、-Br、-I、-CN、-C(O)N(R)₂、-N(R)₂、-OR、-C(O)R、-N₃、任选地经一或多个卤素取代的C₁₋₄烷基或具有一或两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的任选地经取代的5或6元杂环基或杂芳基;

[0371] n是1到4;

[0372] R^{A3}是-H或-F;

[0373] R^{A4}是-F或-OR;

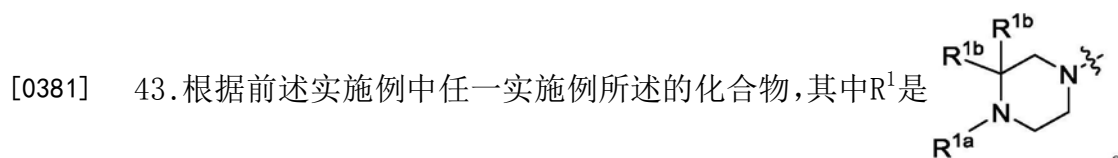
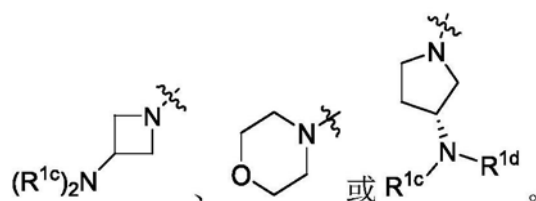
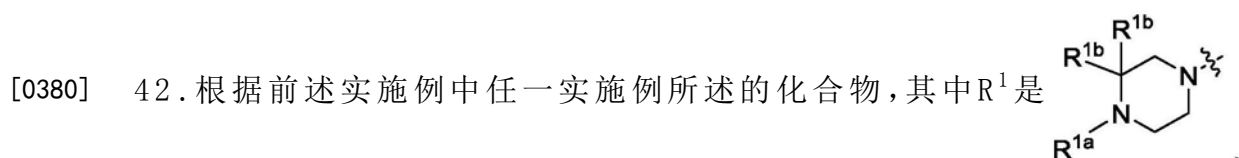
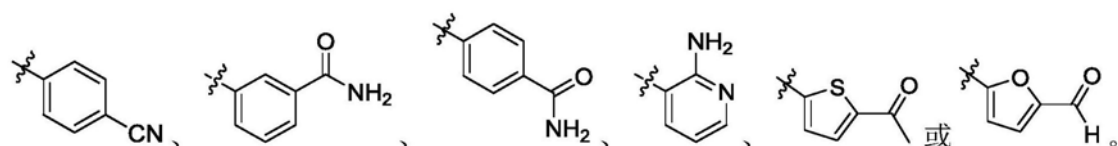
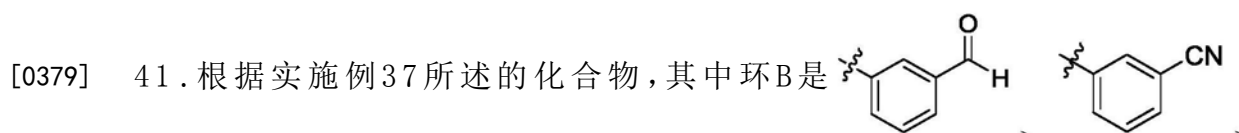
[0374] R^{A5}是-OR或-N(R)₂; 并且



[0376] 38. 根据实施例37所述的化合物, 其中Y是-S-。

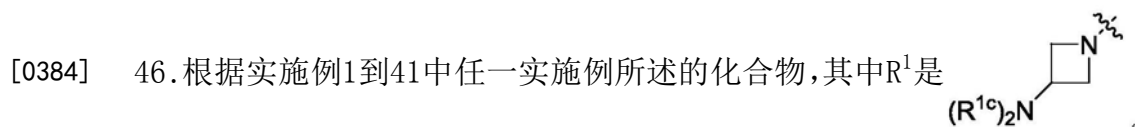
[0377] 39. 根据实施例37所述的化合物, 其中Y是-O-。

[0378] 40. 根据实施例37所述的化合物, 其中Y是-CH₂-。

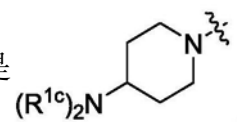


[0382] 44. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中每一个R^{1b}独立地是氢或两个R^{1b}基团任选地一起形成氧代基。

[0383] 45. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中R^{1a}是  或C₁₋₄直链脂肪族基, 其任选地经一或多个独立地选自以下的基团取代: -OH或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元杂芳基。



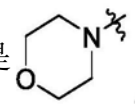
[0385] 47. 根据实施例1到41中任一实施例所述的化合物, 其中 R^1 是



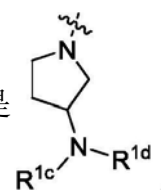
[0386] 48. 根据实施例1到41、46和47中任一实施例所述的化合物, 其中每一个 R^{1c} 独立地是 C_{1-4} 烷基。

[0387] 49. 根据实施例1到41、46、47和48中任一实施例所述的化合物, 其中每一个 R^{1c} 是甲基。

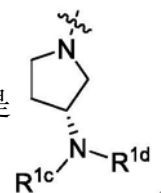
[0388] 50. 根据实施例1到41中任一实施例所述的化合物, 其中 R^1 是



[0389] 51. 根据实施例1到41中任一实施例所述的化合物, 其中 R^1 是

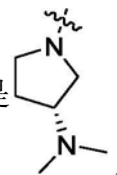


[0390] 52. 根据实施例1到41中任一实施例所述的化合物, 其中 R^1 是

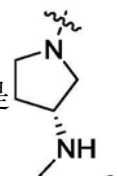


[0391] 53. 根据实施例1到41和51到52中任一实施例所述的化合物, 其中每一个 R^{1c} 独立地是氢或 C_{1-4} 烷基, 并且 R^{1d} 独立地是 C_{1-4} 烷基。

[0392] 54. 根据实施例51或52所述的化合物, 其中 R^1 是



[0393] 55. 根据实施例51或52所述的化合物, 其中 R^1 是



[0394] 56. 根据实施例1到41中任一实施例所述的化合物, 其中 R^1 是选自表1的基团。

[0395] 57. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中 R^2 是 $-O-CH_2-$ 环A。

[0396] 58. 根据实施例1到56中任一实施例所述的化合物, 其中 R^2 是 $-NH-CH_2-$ 环A。

[0397] 59. 根据实施例1到56中任一实施例所述的化合物, 其中 R^2 是 $-O-CH_2CH_2-$ 环A。

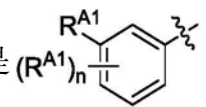
[0398] 60. 根据实施例1到59中任一实施例所述的化合物, 其中环A是苯基。

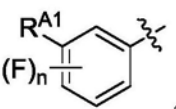
[0399] 61. 根据实施例1到59中任一实施例所述的化合物, 其中环A是呋喃基。

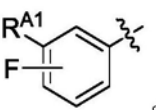
[0400] 62. 根据实施例1到59中任一实施例所述的化合物, 其中环A是1-呋喃基。

[0401] 63. 根据实施例1到59中任一实施例所述的化合物, 其中环A是2-呋喃基。

[0402] 64. 根据实施例1到59中任一实施例所述的化合物, 其中环A是



[0403] 65. 根据实施例64所述的化合物, 其中环A是 。

[0404] 66. 根据实施例65所述的化合物, 其中环A是 。

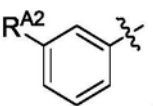
[0405] 67. 根据实施例64到66中任一实施例所述的化合物, 其中 R^{A1} 是-C1或-OR。

[0406] 68. 根据实施例64到67中任一实施例所述的化合物, 其中 R^{A1} 是-OR, 其中R是C₁₋₄烷基。

[0407] 69. 根据实施例64到68中任一实施例所述的化合物, 其中 R^{A1} 是-OCH₃。

[0408] 70. 根据实施例1到66中任一实施例所述的化合物, 其中 R^{A1} 是-N(R)₂, 其中每一个R独立地是C₁₋₄烷基。

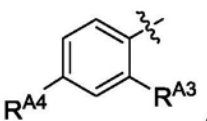
[0409] 71. 根据实施例1到66和70中任一实施例所述的化合物, 其中 R^{A1} 是-N(CH₃)₂。

[0410] 72. 根据实施例1到59中任一实施例所述的化合物, 其中环A是 。

[0411] 73. 根据实施例72所述的化合物, 其中 R^{A2} 是-F、-Br或-OR。

[0412] 74. 根据实施例72或73所述的化合物, 其中 R^{A2} 是-OR, 其中R是C₁₋₄烷基。

[0413] 75. 根据实施例72到74中任一实施例所述的化合物, 其中 R^{A2} 是-OCH₃。

[0414] 76. 根据实施例1到59中任一实施例所述的化合物, 其中环A是 。

[0415] 77. 根据实施例76所述的化合物, 其中 R^{A3} 是-H或-F。

[0416] 78. 根据实施例76或77所述的化合物, 其中 R^{A4} 是-F或-OCH₃。

[0417] 79. 根据实施例1到59中任一实施例所述的化合物, 其中环A是任选地经 R^{A5} 取代的吡啶基。

[0418] 80. 根据实施例1到59中任一实施例所述的化合物, 其中环A是经 R^{A5} 取代的吡啶基。

[0419] 81. 根据实施例79或80所述的化合物, 其中 R^{A5} 是-N(R)₂。

[0420] 82. 根据实施例81所述的化合物, 其中 R^{A5} 是-NH₂。

[0421] 83. 根据实施例79或80所述的化合物, 其中 R^{A5} 是-OR。

[0422] 84. 根据实施例83所述的化合物, 其中R是C₁₋₄烷基。

[0423] 85. 根据实施例83或84所述的化合物, 其中R是甲基。

[0424] 86. 根据实施例1到56中任一实施例所述的化合物, 其中 R^2 是选自表3的基团。

[0425] 87. 一种选自表5的化合物, 或其药学上可接受的盐。

[0426] 88. 一种选自表6的化合物, 或其药学上可接受的盐。

[0427] 89. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中所述化合物在约1.0 μ M或低于约1.0 μ M下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。

[0428] 90. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中所述化合物在低于约0.5 μ M下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。

[0429] 91. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中所述化合物在低于约0.4 μ M

下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。

[0430] 92. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中所述化合物在低于约0.2 μ M下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。

[0431] 93. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中所述化合物在低于约0.1 μ M下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。

[0432] 94. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中所述化合物在低于约0.05 μ M下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。

[0433] 95. 根据前述实施例中任一实施例所述的化合物, 其中所述化合物在低于约0.01 μ M下在卡斯蛋白酶裂解分析中具有活性。

[0434] 96. 一种医药组合物, 其包含根据实施例1到95中任一实施例所述的化合物和药学上可接受的载剂。

[0435] 97. 一种治疗患有或易患对Hsp70抑制起反应的疾病、病症或病状的个体的方法, 所述方法包含投与所述个体治疗有效量的根据实施例1到95中任一实施例所述的化合物或其组合物。

[0436] 98. 根据实施例97所述的方法, 其中所述疾病、病症或病状是增生性疾病、病症或病状。

[0437] 99. 根据实施例98所述的方法, 其中所述疾病、病症或病状是癌症。

[0438] 100. 根据实施例99所述的方法, 其中所述癌症以Hsp90抑制剂治疗是难治性的。

[0439] 101. 根据实施例99或100所述的方法, 其进一步包含投与所述个体治疗有效量的第二化学治疗剂。

[0440] 102. 根据实施例99到101中任一实施例所述的方法, 其中所述个体处于临床缓解中, 或其中所述个体已通过手术治疗, 患有局限性未切除疾病。

[0441] 103. 一种抑制Hsp70活性的方法, 所述方法包含使Hsp70与根据实施例1到95中任一实施例所述的化合物或其组合物接触。

[0442] 104. 根据实施例103所述的方法, 其中所述方法用于离体抑制Hsp70。

[0443] 105. 根据实施例103所述的方法, 其中所述方法用于抑制患者的Hsp70。

[0444] 106. 一种治疗或预防罹患癌症的个体的癌症的方法, 所述方法包含投与有需要的患者治疗有效量的根据实施例1到95中任一实施例所述的化合物或其组合物。

[0445] 107. 根据实施例106所述的方法, 其中所述个体处于临床缓解中, 或其中所述个体已通过手术治疗, 患有局限性未切除疾病。

[0446] 108. 根据实施例106或107所述的方法, 其中所述癌症以Hsp90抑制剂治疗是难治性的。

[0447] 109. 一种活化细胞中卡斯蛋白酶的方法, 其包含投与所述细胞根据实施例1到95中任一实施例所述的化合物或其组合物。

[0448] 110. 一种诱导细胞中细胞凋亡的方法, 其包含投与所述细胞根据实施例1到95中任一实施例所述的化合物或其组合物。

[0449] 111. 一种抑制细胞生长的方法, 其包含投与所述细胞根据实施例1到95中任一实施例所述的化合物或其组合物。

[0450] 112. 根据实施例109到111中任一实施例所述的方法, 其中所述细胞耐受Hsp90抑

制剂。

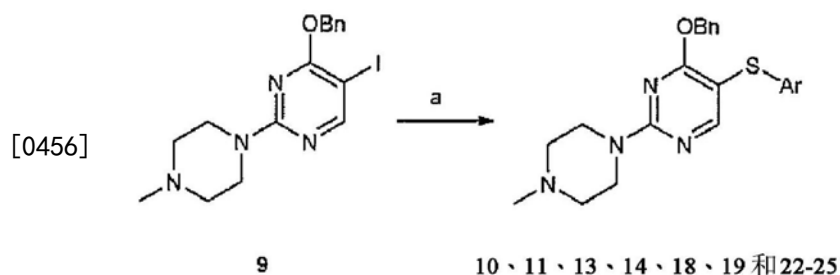
[0451] 为了能更全面地理解本文所述的发明,阐述以下实例。应了解,这些实例仅用于说明性目的,并且不应理解为以任何方式限制本发明。

[0452] 实例

[0453] 化学品合成和纯化

[0454] 通则.在布鲁克(Bruker) AV-III-500或600MHz NMR光谱仪上记录NMR谱。化学位移以 δ 值(距内标TMS的低场ppm数)报道。 ^1H 数据如下报道:化学位移,多重性(s=单峰,d=二重峰,t=三重峰,q=四重峰,br=宽峰,m=多重峰),耦合常数(Hz),积分。 ^{13}C 化学位移以 δ 值(距内标TMS的低场ppm数)报道。在沃特斯LCT普雷米尔(Waters LCT Premier)系统上记录高分辨率质谱。在具有电喷雾电离和SQ检测器的沃特斯Acquity超高效LC上获得低分辨率质谱。在具有PDA、迈克马斯ZQ(MicroMass ZQ)和ELSD检测器的沃特斯自动纯化系统上执行分析型HPLC。在250 μM 硅胶F₂₅₄板上执行分析型薄层色谱。在1000 μM 硅胶F₂₅₄板上执行制备型薄层色谱。采用230-400目硅胶执行急骤柱色谱。溶剂是HPLC级。所有试剂购自奥德里奇(Aldrich)、安可乐斯(Acros)、奥克伍德(Oakwood)或马特里克斯科学(Matrix Scientific)并且在不纯化下使用。所有反应均在氩气保护下执行。

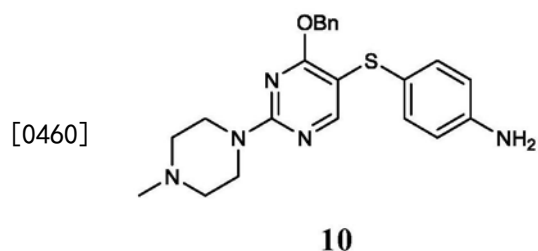
[0455] 实例1



[0457] 流程2.合成10、11、13、14、18、19和22-25.

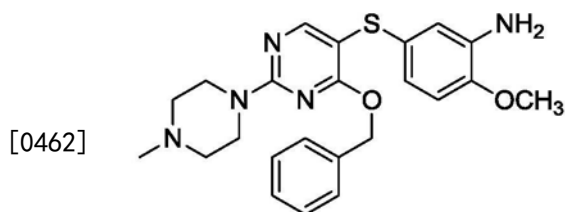
[0458] 试剂和条件:a.芳基硫醇,噻吩-2-甲酸铜(I), K_2CO_3 ,DMF,120-130 $^\circ\text{C}$,3-24小时。

[0459] 合成10、11、13、14、18、19和22-25的通用程序.将芳碘9(1当量)、芳基硫醇(1.2当量)和 K_2CO_3 (2当量)于DMF中的混合物抽空并且用氩气回填三次。添加噻吩-2-甲酸铜(I)(0.4当量),抽空并且用氩气回填两次。在氩气下在120 $^\circ\text{C}$ 下加热反应混合物24小时或在130 $^\circ\text{C}$ 下加热3小时。在减压下去除溶剂,并且通过柱色谱纯化残余物,得到所要产物。



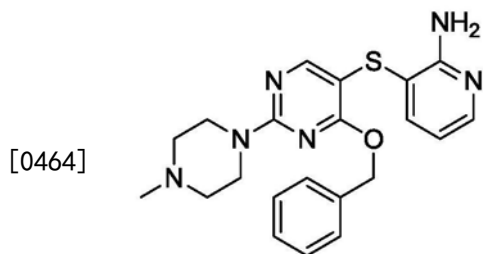
[0461] 4-(4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基硫基)苯胺[10].遵循以上通用程序,在于120 $^\circ\text{C}$ 下加热24小时后获得10,产率是75%。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.17(s,1H),7.20-7.30(m,5H),7.13(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),6.54(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),5.37(s,2H),3.80(m,4H),3.66(br s,2H),2.42(m,4H),2.32(s,3H); ^{13}C NMR(125MHz, CDCl_3): δ 167.8,162.4,161.0,158.1,145.7,136.8,132.4,128.3,127.7,127.5,123.9,115.6,67.6,54.8,46.2,

43.9; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{26}N_5OS$ 的计算值, 408.1858; 实验值 408.1839。



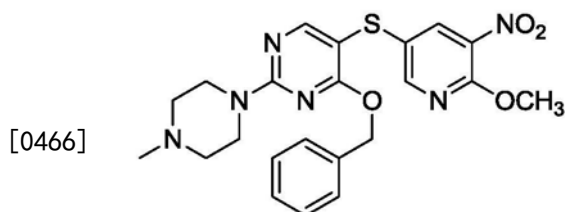
11

[0463] 5-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-甲氧基苯胺[11]. 遵循以上通用程序, 在于120℃下加热24小时后获得11, 产率是64%。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.22–7.28 (m, 5H), 6.61–6.67 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.81–3.83 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (br s, 2H), 2.43–2.45 (m, 4H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$): 168.3, 163.4, 161.3, 146.6, 137.0, 136.9, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 120.0, 116.3, 110.9, 102.7, 67.8, 55.8, 55.0, 46.4, 44.0; MS (m/z): $[M+H]^+$ 438.2。



13

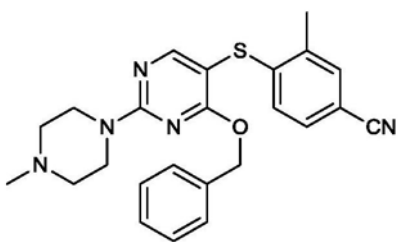
[0465] 3-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[13]. 遵循以上通用程序, 在于120℃下加热24小时后获得13, 产率是26%。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 7.95 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.31–7.36 (m, 5H), 6.50 (dd, $J=7.5, 5.2$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.01 (br s, 2H), 3.82–3.84 (m, 4H), 2.44–2.46 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{21}H_{25}N_6OS$ 的计算值, 409.1811; 实验值 409.1804。



14

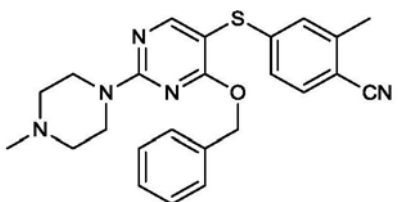
[0467] 4-(苯甲氧基)-5-((6-甲氧基-5-硝基吡啶-3-基)硫基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶[14]. 遵循以上通用程序, 在于120℃下加热24小时后获得14, 产率是63%。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.19–7.31 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 3.77–3.79 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.37–2.39 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$): 168.2, 162.7, 161.5, 153.9, 148.5, 143.0, 138.0, 136.1, 128.9, 128.8, 128.5, 110.2, 101.0, 68.5, 54.9, 46.3, 44.0, 38.6; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{25}N_6O_4S$ 的计算值, 469.1658; 实验值 469.1662。

[0468]

**18**

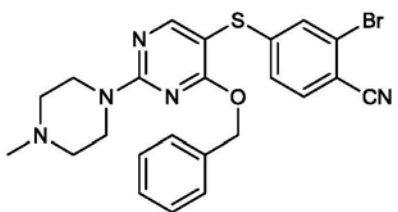
[0469] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-3-甲基苯甲腈[18]. 遵循以上通用程序, 在于120℃下加热24小时后获得18, 产率是76%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.24 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.12-7.32 (m, 6H), 6.76 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.86-3.94 (m, 4H), 2.46-2.52 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ168.7, 165.2, 161.8, 144.7, 136.3, 135.7, 132.8, 129.6, 128.4, 128.0, 127.6, 125.4, 119.2, 107.8, 96.6, 67.8, 54.8, 46.2, 43.9, 19.7; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₆N₅OS的计算值, 432.1858; 实验值432.1840。

[0470]

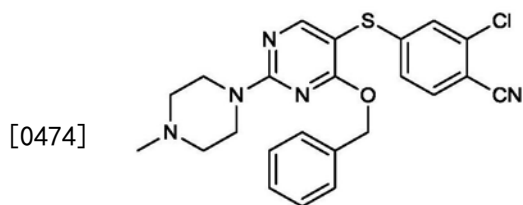
**19**

[0471] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-甲基苯甲腈[19]. 遵循以上通用程序, 在于120℃下加热24小时后获得19, 产率是78%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.24 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.85-3.93 (m, 4H), 2.44-2.50 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ168.6, 165.0, 161.7, 145.2, 142.1, 136.3, 132.5, 128.4, 128.0, 127.5, 127.1, 123.5, 118.3, 108.9, 97.1, 67.8, 54.8, 46.2, 43.9, 20.4; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₆N₅OS的计算值, 432.1858; 实验值432.1840。

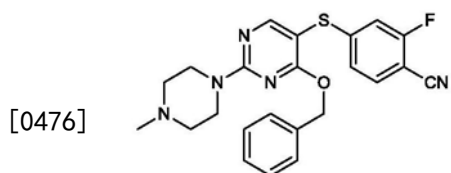
[0472]

**22**

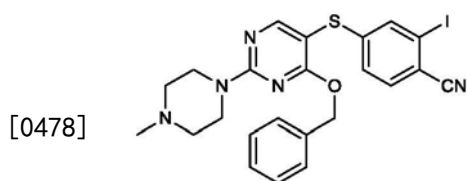
[0473] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-溴苯甲腈[22]. 遵循以上通用程序, 在于120℃下加热24小时后获得22, 产率是52%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.22 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.14-7.19 (m, 2H), 6.85-7.04 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.83-3.97 (m, 4H), 2.44-2.54 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ168.5, 165.1, 161.8, 147.6, 136.1, 133.8, 129.2, 128.5, 128.1, 127.5, 125.5, 124.6, 117.4, 111.4, 95.9, 68.0, 54.7, 46.1, 43.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₂BrN₅OS的计算值, 496.0807; 实验值496.0816。

**23**

[0475] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-氯苯甲腈[23]. 遵循以上通用程序, 在于120℃下加热24小时后获得23, 产率是39%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.10 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.86-3.95 (m, 4H), 2.45-2.54 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 168.5, 165.1, 161.8, 147.7, 137.1, 136.1, 133.5, 128.5, 128.1, 127.6, 126.2, 124.1, 116.2, 109.0, 95.9, 68.0, 54.7, 46.1, 43.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₂ClN₅OS的计算值, 452.1312; 实验值452.1303。

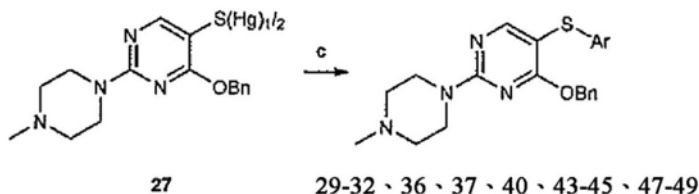
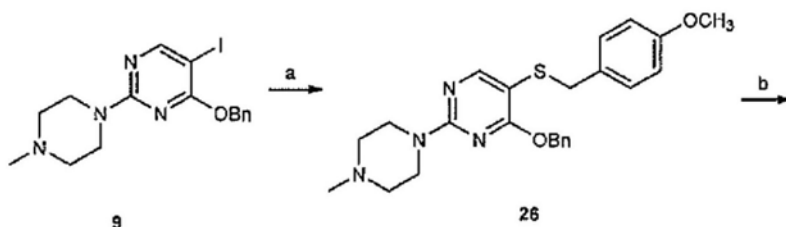
**24**

[0477] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-氟苯甲腈[24]. 遵循以上通用程序, 在于130℃下加热3小时后获得24, 产率是92%。MS (ESI) m/z [M+H]⁺436.3。

**25**

[0479] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-碘苯甲腈[25]. 遵循以上通用程序, 在于130℃下加热3小时后获得25, 产率是57%。MS (ESI) m/z [M+H]⁺544.2。

[0480] 实例2



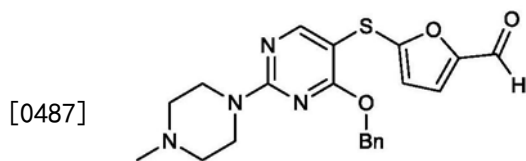
[0482] 流程3.合成29-32、36、37、40、43-45、47-49.

[0483] 试剂和条件:a.(4-甲氧基苯基)甲烷硫醇,噻吩-2-甲酸铜(I),CuI,K₂CO₃,DMF,135℃,18小时;b.HgO,TFA,室温,1小时;c.芳碘,K₂CO₃,新亚铜试剂,CuI,DMF,135℃,1.5小时。

[0484] 4-(苯甲氧基)-5-((4-甲氧基苯基)硫基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶[26].将9(0.400g,1.0mmol)和K₂CO₃(0.552g,4.0mmol)于DMF(10mL)中的混合物抽空并且用氩气回填三次。添加噻吩-2-甲酸铜(I)(0.076g,0.4mmol)和CuI(0.078g,0.4mmol),抽空并且用氩气回填两次。添加(4-甲氧基苯基)甲烷硫醇(0.185g,1.2mmol)并且在135℃下加热反应混合物18小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱(CH₂Cl₂:MeOH,0-10%MeOH)纯化残余物,得到0.340mg(78%)26。HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₄H₂₉N₄O₂S的计算值,437.2011;实验值437.2025。

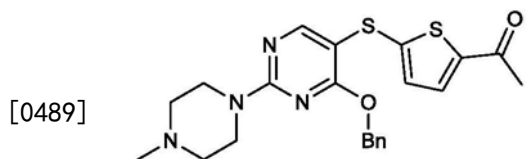
[0485] 双((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)汞[27].向26(5.0g,11.5mmol)于TFA(30mL)中的溶液中添加HgO(1.25g,5.7mmol)并且在室温下搅拌混合物1小时。在减压下浓缩反应混合物并且通过柱色谱(CH₂Cl₂:MeOH,9:1)纯化所得残余物,得到4.5g(95%)27。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ8.10(s,2H),7.26-7.38(m,10H),5.32(s,4H),3.86(m,8H),2.61(m,8H),2.40(s,6H);MS(m/z):[M+H]⁺483.1。

[0486] 合成29-32、36、37、40、43-45、47-49的通用程序.在氩气下在135℃下加热27(1当量)、芳碘(1.2当量)、K₂CO₃(4当量)、新亚铜试剂(0.5当量)和CuI(1当量)于DMF中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂,并且通过柱色谱纯化残余物,得到所要产物。



29

[0488] 5-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)呋喃-2-甲醛[29].遵循以上通用程序获得29,产率是72%。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ9.45(s,1H),8.27(s,1H),7.30(m,5H),7.10(d,J=3.6Hz,1H),6.31(d,J=3.2Hz,1H),5.39(s,2H),3.85(m,4H),2.45(m,4H),2.33(s,3H);¹³C NMR(125MHz,CDCl₃):δ176.6,168.0,163.9,161.5,155.7,153.8,136.3,128.4,128.0,127.6,122.2,113.7,96.7,68.0,54.8,46.2,43.9;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₁H₂₃N₄O₃S的计算值,411.1491;实验值411.1510。



30

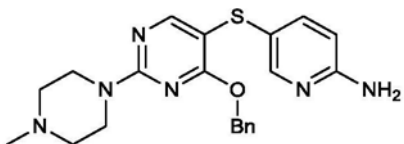
[0490] 1-(5-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)噻吩-2-基)乙酮[30].遵循以上通用程序获得30,产率是68%。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ8.26(s,1H),7.45(d,J=3.9Hz,1H),7.25-7.32(m,5H),6.90(d,J=3.9Hz,1H),5.39(s,2H),3.84-3.90(m,4H),2.44-2.49(m,7H),2.35(s,3H);¹³C NMR(125MHz,CDCl₃):δ189.6,168.0,164.1,161.5,150.4,143.7,136.3,133.0,128.4,127.9,127.6,127.3,100.1,68.0,54.8,46.2,43.9,26.3;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₂H₂₅N₄O₂S₂的计算值,441.1419;实验值441.1418。

[0491]

**31**

[0492] 6-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-3-胺[31]. 遵循以上通用程序获得31, 产率是65%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.17-7.30 (m, 5H), 6.79 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.80-3.88 (m, 4H), 3.59 (br s, 2H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₁H₂₅N₆OS, 409.1811的计算值; 实验值409.1806。

[0493]

**32**

[0494] 5-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[32]. 遵循以上通用程序获得32, 产率是59%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 5H), 6.33 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.49 (br s, 2H), 3.77-3.84 (m, 4H), 2.38-2.47 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₁H₂₅N₆OS的计算值, 409.1811; 实验值409.1810。

[0495]

**36**

[0496] 1-(4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯基)乙酮[36]. 遵循以上通用程序获得36, 产率是52%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.26 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ197.2, 168.6, 165.0, 161.7, 145.3, 136.4, 134.0, 128.7, 128.3, 127.8, 127.4, 125.7, 97.7, 67.8, 54.8, 46.2, 43.9, 26.5; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₇N₄O₂S的计算值, 435.1855; 实验值435.1866。

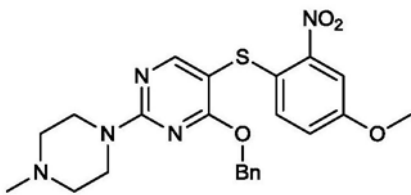
[0497]

**37**

[0498] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)酚[37]. 遵循以上通用程序获得37, 产率是54%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.15 (s, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.05 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.82 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ167.9, 162.3, 160.9, 155.8, 136.5, 132.3, 128.3, 127.8, 127.5, 125.9, 116.2, 103.6, 67.8, 54.7, 46.0, 43.6; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₂H₂₅N₄O₂S

的计算值, 409.1698; 实验值 409.1696。

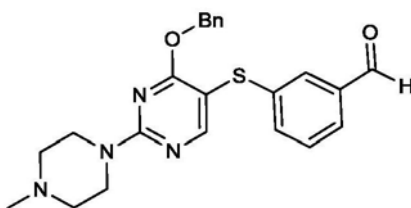
[0499]



40

[0500] 4-((4-(苯甲氧基)-5-((4-甲氧基-2-硝基苯基)硫基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶[40]. 遵循以上通用程序获得40, 产率是59%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.72 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.12-7.18 (m, 2H), 6.91 (dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 6.81 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.86-3.94 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.46-2.51 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₆N₅O₄S 的计算值, 468.1706; 实验值 468.1697。

[0501]



43

[0502] 3-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲醛[43]. 遵循以上通用程序获得43, 产率是59%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.86 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.04 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 2.56 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 191.8, 168.6, 164.5, 161.3, 139.4, 130.9, 136.2, 132.9, 129.4, 128.4, 128.0, 127.9, 127.4, 126.9, 99.7, 68.0, 54.2, 45.3, 42.7; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₅N₄O₂S 的计算值, 421.1698; 实验值 421.1703。

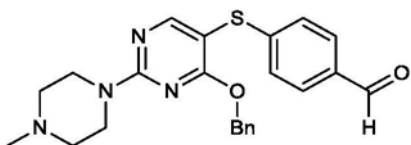
[0503]



44

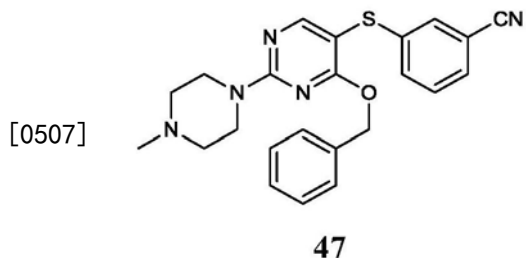
[0504] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[44]. 遵循以上通用程序获得44, 产率是72%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.13 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.95 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 168.0, 165.0, 161.7, 145.5, 136.1, 132.1, 128.4, 128.0, 127.5, 126.2, 118.9, 108.3, 97.3, 67.9, 54.2, 45.4, 43.2; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₄N₅OS 的计算值, 418.1702; 实验值 418.1713。

[0505]

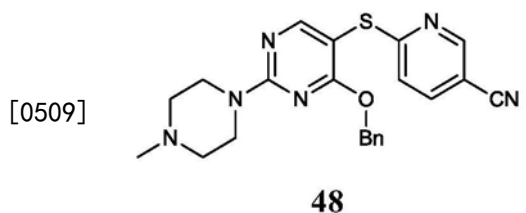


45

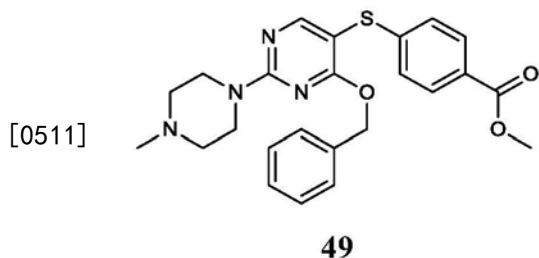
[0506] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲醛[45]. 遵循以上通用程序获得45, 产率是52%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ9.90 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.11-7.28 (m, 7H), 5.37 (s, 2H), 3.86-3.96 (m, 4H), 2.45-2.53 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ191.2, 168.7, 165.1, 161.7, 147.4, 136.3, 133.5, 130.0, 128.3, 127.9, 127.5, 125.8, 97.2, 67.8, 54.8, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₅N₄O₂S 的计算值, 421.1698; 实验值421.1690。



[0508] 3-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[47]. 遵循以上通用程序获得47, 产率是70%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.27 (s, 1H), 7.37 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 5H), 7.14-7.18 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.85-3.91 (m, 4H), 2.37-2.61 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ168.5, 164.9, 161.6, 140.5, 136.2, 130.8, 129.5, 129.2, 128.7, 128.4, 128.0, 127.4, 118.5, 112.9, 97.4, 67.9, 54.8, 46.2, 43.9; MS (m/z): 418.2 [M+H]⁺。

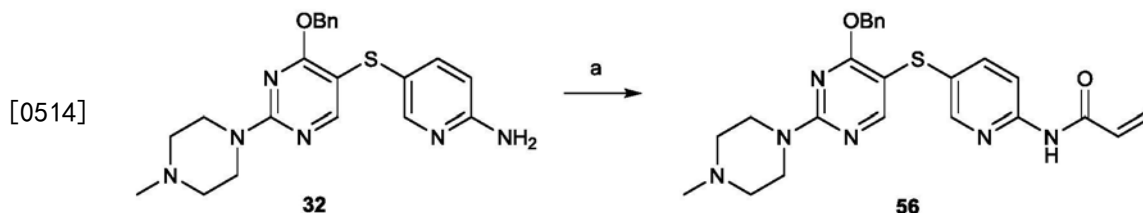


[0510] 6-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)烟碱腈[48]. 遵循以上通用程序获得48, 产率是65%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.57 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H), 6.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.90-3.94 (m, 4H), 2.45-2.52 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ168.5, 166.9, 164.9, 161.8, 152.1, 138.4, 136.3, 128.4, 128.0, 127.6, 119.8, 116.9, 104.9, 95.7, 67.8, 54.8, 46.2, 43.9; MS (m/z): 419.1 [M+H]⁺。



[0512] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酸甲酯[49]. 遵循以上通用程序获得49, 产率是72%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃, TMS) δ8.26 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.11 (m, 4H), 5.36 (s, 2H), 3.89 (m, 7H), 2.48 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ168.6, 166.8, 165.0, 161.7, 144.9, 136.4, 129.9, 128.3, 127.8, 127.4, 126.8, 125.6, 97.9, 67.8, 54.8, 52.0, 46.2, 43.9; MS (m/z): 451.1 [M+H]⁺。

[0513] 实例3

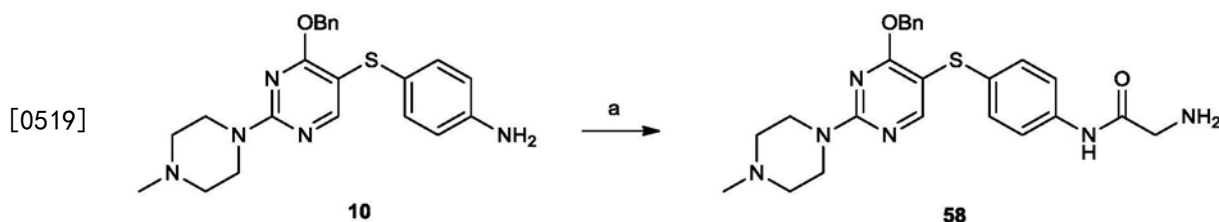


[0515] 流程5.合成56.

[0516] 试剂和条件:a.丙烯酰氯,Et₃N,CH₂Cl₂,室温,2小时。

[0517] N-(5-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-基)丙烯酰胺[56].向32(20mg,0.049mmol)和Et₃N(49mg,0.49mmol)于CH₂Cl₂(0.5mL)中的溶液中添加丙烯酰氯(44mg,0.49mmol)并且在室温下搅拌混合物2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃,15:1)纯化所得残余物,得到15.9mg(70%)56。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ8.27(s,1H),8.16(d,J=2.2Hz,1H),8.14(d,J=8.8Hz,1H),8.08(br s,1H),7.53(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),7.25-7.31(m,3H),7.18-7.22(m,2H),6.45(dd,J=16.9,0.8Hz,1H),6.24(dd,J=16.9,10.3Hz,1H),5.81(dd,J=10.3,0.8Hz,1H),5.34(s,2H),3.82-3.90(m,4H),2.42-2.50(m,4H),2.35(s,3H);¹³C NMR(125MHz,CDCl₃):δ168.3,163.8,163.4,161.4,149.5,148.0,139.2,136.3,130.9,129.4,128.6,128.4,128.0,127.6,114.1,100.1,68.0,54.7,46.1,43.8;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₄H₂₇N₆O₂S的计算值,463.1916;实验值463.1930。

[0518] 实例4

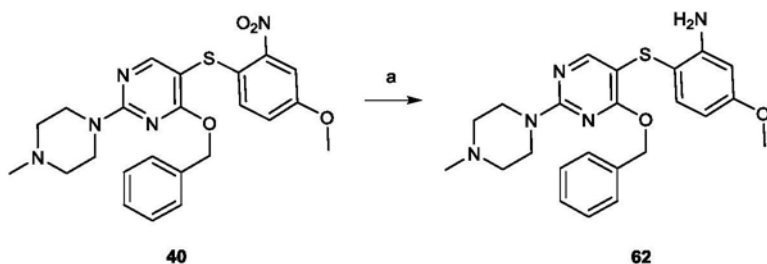


[0520] 流程6.合成58.

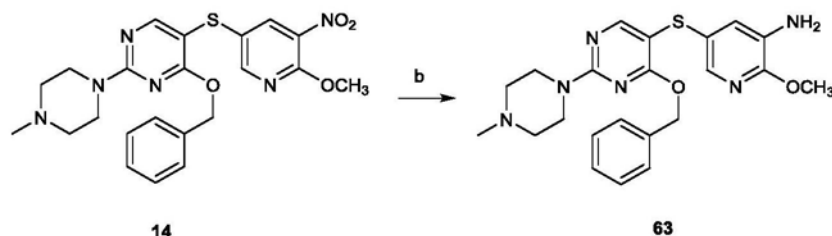
[0521] 试剂和条件:a.Boc-甘氨酸,DCC,THF,室温,过夜,随后CH₂Cl₂:TFA(4:1),室温,45分钟。

[0522] 2-氨基-N-(4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯基)乙酰胺[58].向10(19mg,0.047mmol)于THF(1.5mL)中的溶液中添加Boc-甘氨酸(9.1mg,0.052mmol)和DCC(10.7mg,0.052mmol)。在室温下搅拌过夜后,蒸发THF并且添加1mLCH₂Cl₂:TFA(4:1)。搅拌溶液45分钟,随后在减压下浓缩至干,得到残余物,通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),15:1)纯化,得到13.5mg(62%)58。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ9.34(br s,1H),8.24(s,1H),7.47(d,J=8.6Hz,2H),7.24-7.30(m,3H),7.15-7.21(m,4H),5.35(s,2H),3.81-3.89(m,4H),3.46(s,2H),2.42-2.48(m,4H),2.34(s,3H);¹³C NMR(125MHz,CDCl₃):δ170.6,168.4,163.9,161.3,136.6,135.9,132.2,129.1,128.3,127.7,127.4,119.9,101.0,67.7,54.8,46.2,45.1,43.9;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₄H₂₉N₆O₂S的计算值,465.2073;实验值465.2076。

[0523] 实例5



[0524]



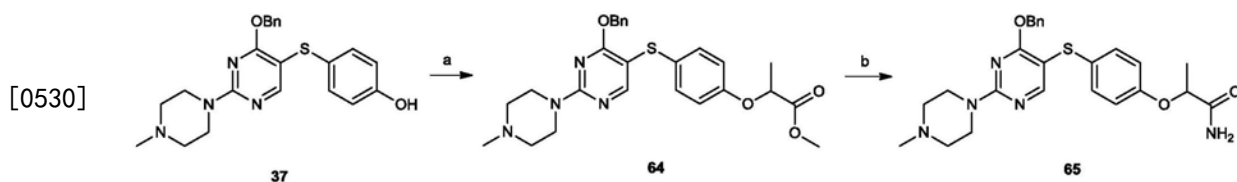
[0525] 流程7.合成62-63.

[0526] 试剂和条件:a. Zn, AcOH, CH₂Cl₂, 室温, 2小时;b. 亚硫酸氢钠, 二恶烷, 室温, 1小时。

[0527] 2-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-5-甲氧基苯胺[62]. 在室温下搅拌40 (50mg, 0.123mmol)、AcOH (50μL) 和Zn粉于CH₂Cl₂ (2mL) 中的混合物2小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 通过柱色谱(CH₂Cl₂:MeOH, 9:1) 纯化, 得到44mg (82%) 62。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.04 (s, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.65 (m, 4H), 2.42 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ167.2, 161.7, 160.5, 160.3, 149.8, 137.9, 136.4, 128.5, 128.1, 128.0, 108.2, 105.0, 104.8, 100.3, 68.1, 55.2, 53.7, 44.7, 42.6; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₈N₅O₂S 的计算值, 438.1964; 实验值438.1963。

[0528] 5-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-甲氧基吡啶-3-胺[63]. 向14 (10mg, 0.021mmol) 于2mL无水二恶烷中的溶液中添加12mg (0.064mmol) 亚硫酸氢钠。在室温下搅拌所得混合物1小时。随后在减压下浓缩反应物并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15:1) 纯化残余物, 得到5.8mg (62%) 63。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.14 (s, 1H), 7.19-7.27 (m, 7H), 6.74 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.75-3.77 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.37-2.39 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₂H₂₇N₆O₂S 的计算值, 439.1916; 实验值439.1909。

[0529] 实例6



[0531] 流程8.合成64和65.

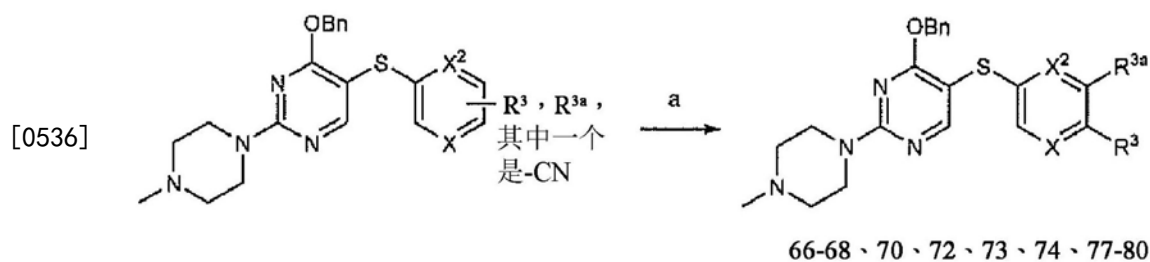
[0532] 试剂和条件:a. 2-溴丙酸甲酯, K₂CO₃, CH₃CN, 80℃, 1小时;b. MeOH-NH₃ (7N), 室温, 12小时。

[0533] 2-(4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯氧基)丙酸甲酯[64]. 在80℃下加热37 (50mg, 0.123mmol)、2-溴丙酸甲酯 (102mg 0.613mmol) 和K₂CO₃于乙腈

(1mL)中的混合物1小时。在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1) 纯化,得到42mg (69%) 64。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.21 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.70 (q, J=6.5Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.44 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.60 (d, J=6.2Hz, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ172.5, 168.2, 163.5, 161.2, 156.4, 136.6, 130.8, 128.9, 128.3, 127.7, 127.5, 115.7, 101.9, 72.8, 67.7, 54.8, 52.4, 46.2, 43.8, 18.6; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₆H₃₁N₄O₄S的计算值, 495.2066; 实验值495.2062。

[0534] 2-(4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯氧基)丙酰胺[65]. 在室温下搅拌64 (30mg, 0.061mmol) 于3mL MeOH-NH₃ (7N) 中的溶液12小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) 纯化, 得到26mg (89%) 65。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.22 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.15-7.23 (m, 4H), 6.76 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.32 (br s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.60 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.80-3.87 (m, 4H), 2.43-2.48 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.8Hz, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ174.6, 168.2, 163.6, 161.3, 155.6, 136.6, 130.7, 129.7, 128.3, 127.8, 127.4, 116.0, 103.5, 75.0, 67.7, 54.8, 46.2, 43.8, 18.6; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₀N₅O₃S的计算值, 480.2069; 实验值480.2075。

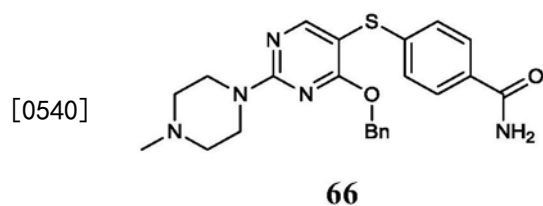
[0535] 实例7



[0537] 流程9. 合成66-68、70、72、73、74、77-80.

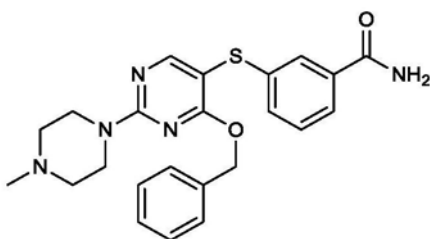
[0538] 试剂和条件: a. KOH, t-BuOH, 80°C, 1小时。

[0539] 合成66-80的通用程序. 在80°C下加热腈 (1当量) 和KOH (25当量) 于t-BuOH中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC纯化残余物, 得到所要产物。



[0541] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[66]. 遵循以上通用程序获得66, 产率是83%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.26 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.11-7.15 (m, 4H), 5.94 (br s, 1H), 5.56 (br s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 4H), 2.44-2.50 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₆N₅O₂S的计算值, 436.1807; 实验值436.1801。

[0542]

**67**

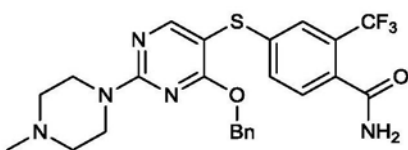
[0543] 3-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[67]. 遵循以上通用程序获得67, 产率是78%. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.19 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.06 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 6.01 (br s, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.77-3.79 (m, 4H), 2.37-2.39 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 169.0, 168.5, 164.5, 161.5, 138.8, 136.4, 134.1, 130.7, 129.0, 128.4, 127.9, 127.4, 126.1, 124.7, 99.1, 67.8, 54.7, 46.1, 43.8; MS (m/z): 436.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0544]

**68**

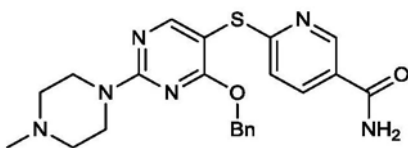
[0545] 5-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-氟苯甲酰胺[68]. 遵循以上通用程序获得68, 产率是76%. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.19 (s, 1H), 7.87 (dd, $J=7.2, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 7.08-7.12 (m, 2H), 6.87 (dd, $J=11.4, 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.51 (br s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.78 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 168.4, 164.3, 164.2, 161.5, 159.3 (d, $J=246\text{Hz}$), 136.4, 134.5 (d, $J=2.5\text{Hz}$), 133.0 (d, $J=9.1\text{Hz}$), 131.2, 128.3, 127.8, 127.5, 120.5 (d, $J=12.5\text{Hz}$), 116.5 (d, $J=26.3\text{Hz}$), 99.5, 67.8, 54.8, 46.2, 43.9. MS (m/z): 454.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0546]

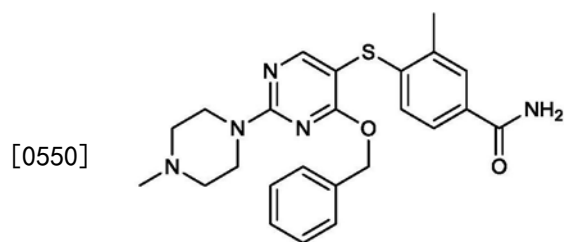
**70**

[0547] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[70]. 遵循以上通用程序获得70, 产率是70%. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.18 (s, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.31 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 6.02 (br s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 2.39 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); MS (m/z): 503.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0548]

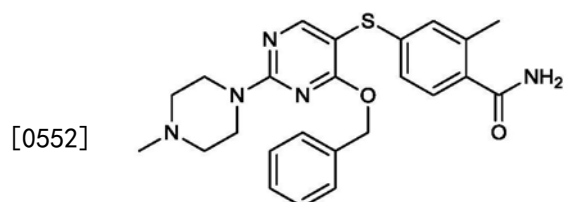
**72**

[0549] 6-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)烟碱酰胺[72]. 遵循以上通用程序获得72, 产率是84%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.64 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 3H), 7.10-7.15 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.65 (br s, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.83 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS (m/z): 437.0 [M+H]⁺.



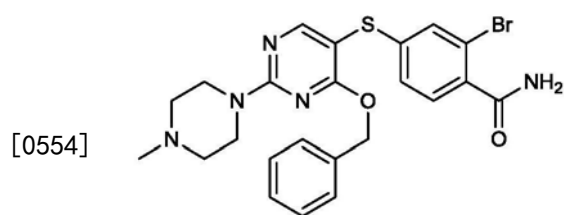
73

[0551] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-3-甲基苯甲酰胺[73]. 遵循以上通用程序获得73, 产率是88%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.23 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.2, 1.4Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.12-7.18 (m, 2H), 6.79 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.94 (br s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.80-4.00 (m, 4H), 2.45-2.51 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); MS (m/z): [M+H]⁺450.2.



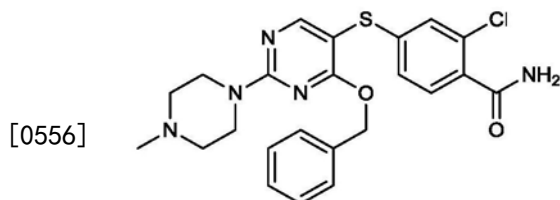
74

[0553] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-甲基苯甲酰胺[74]. 遵循以上通用程序获得74, 产率是81%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.25 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.16 (d, J=6.7Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.65 (br s, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.87 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); MS (m/z): [M+H]⁺450.0.

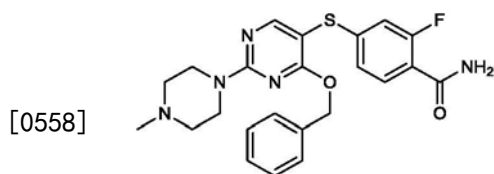


77

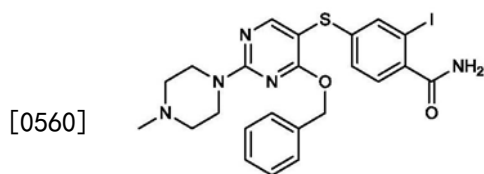
[0555] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-溴苯甲酰胺[77]. 遵循以上通用程序获得77, 产率是49%。¹H NMR (600MHz, CD₂Cl₂/MeOH-d₄): δ8.17 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 4H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.01 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.55-4.15 (m, 4H), 2.20-2.75 (m, 7H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₄BrN₅O₂S的计算值, 514.0912; 实验值514.0902.

**78**

[0557] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-氯苯甲酰胺[78]. 遵循以上通用程序获得78,产率是56%。¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂/MeOH-d₄): δ8.16 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.77-3.88 (m, 4H), 2.40-2.53 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CD₂Cl₂/MeOH-d₄): δ169.2, 169.1, 165.2, 162.0, 143.7, 136.8, 131.8, 131.4, 130.5, 128.8, 128.3, 127.8, 127.5, 125.0, 98.1, 68.5, 54.8, 45.7, 43.7; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₄ClN₅O₂S的计算值, 470.1417; 实验值470.1422。

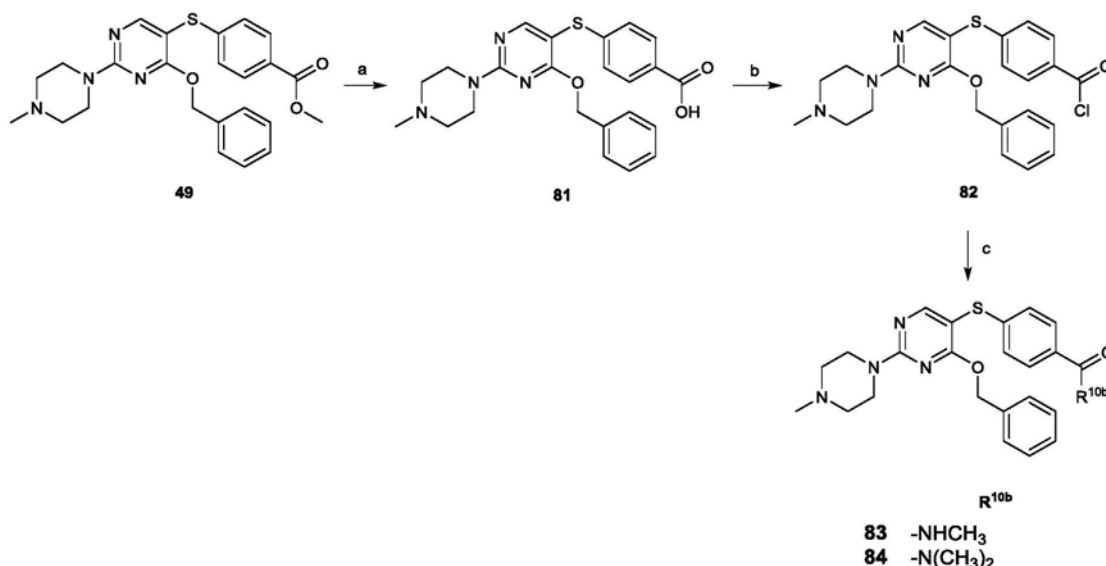
**79**

[0559] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-氟苯甲酰胺[79]. 遵循以上通用程序获得79,产率是53%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.25 (s, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.26-7.27 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.77 (d, J=12.6Hz, 1H), 6.57 (bs, 1H), 5.89 (bs, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.92 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ168.8, 165.3, 164.6, 161.9, 146.9, 136.4, 132.6, 128.6, 128.2, 127.7, 122.2, 116.6, 113.2, 112.9, 97.3, 68.1, 54.9, 46.3, 44.0; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₅FN₅O₂S的计算值454.1713; 实验值454.1713。

**80**

[0561] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-碘苯甲酰胺[80]. 遵循以上通用程序获得80,产率是52%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.20 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 4H), 7.13 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.70 (br s, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₅IN₅O₂S的计算值562.0774; 实验值562.0787。

[0562] 实例8



[0563]

[0564] 流程10.合成83-84.

[0565] 试剂和条件:a.LiOH,THF,H₂O,室温,1.5小时;b.乙二酰氯,CH₂Cl₂,室温,5小时;c.胺,CH₂Cl₂,室温,2小时。

[0566] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酸[81].在室温下搅拌49(100mg,0.222mmol)和LiOH(27mg,1.11mmol)于3mL THF:H₂O(2:1)中的混合物1.5小时。在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,通过柱色谱(CH₂Cl₂:MeOH,9:1)纯化,得到93mg(96%)81。¹H NMR(500MHz,CDCl₃/MeOH-d₄): δ 8.18(s,1H),7.76(d,J=8.5Hz,2H),7.10-7.15(m,3H),6.95-7.02(m,4H),5.23(s,2H),3.40(m,4H),2.81(m,4H),2.18(s,3H);HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₃H₂₅N₄O₃S的计算值,437.1647;实验值437.1654。

[0567] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰氯[82].向81(90mg,0.206mmol)于CH₂Cl₂中的混合物中添加乙二酰氯(35 μ L,0.412mmol)并且在室温下搅拌反应混合物5小时。在减压下浓缩反应混合物并且干燥,得到定量产率的82,其不经进一步纯化即使用。

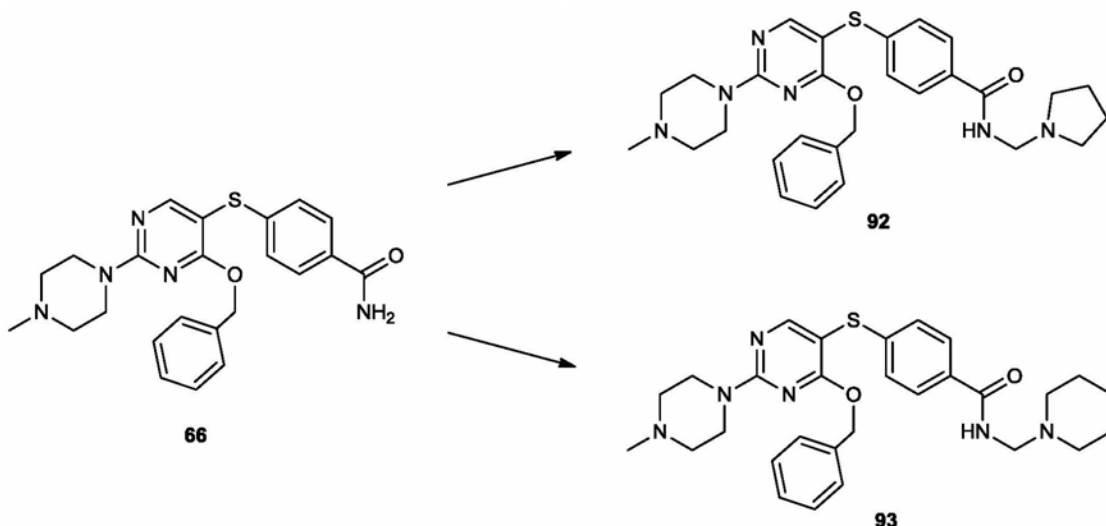
[0568] 合成83-84的通用程序.向82(1当量)于CH₂Cl₂(1mL)中的溶液中添加胺(3当量)并且在室温下搅拌2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC纯化所得残余物。

[0569] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-N-甲基苯甲酰胺[83].遵循以上通用程序获得83,产率是93%。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 8.29(s,1H),7.61(d,J=8.5Hz,2H),7.24-7.28(m,3H),7.12-7.17(m,4H),6.14(br s,1H),5.37(s,2H),3.97(m,4H),3.02(d,J=4.8Hz,3H),2.61(m,4H),2.45(s,3H);¹³C NMR(125MHz,CDCl₃): δ 168.7,167.6,164.8,161.5,142.5,136.3,131.4,128.4,127.8,127.4,127.2,126.3,98.8,67.9,54.4,45.6,43.3,26.8;MS(m/z):450.2[M+H]⁺。

[0570] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-N,N-二甲基苯甲酰胺[84].遵循以上通用程序获得84,产率是88%。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 7.27(s,1H),7.25-7.30(m,7H),7.13(d,J=6.9Hz,2H),5.38(s,2H),3.84-3.93(m,4H),3.01(s,3H),2.88(s,3H),2.47-2.49(m,4H),2.36(s,3H);¹³C NMR(125MHz,CDCl₃): δ 171.2,168.6,164.8,161.5,140.2,136.4,133.1,129.8,128.3,127.7,127.4,126.3,98.6,67.8,61.3,54.8,46.2,43.8;MS(m/z):464.0[M+H]⁺。

[0571] 实例9

[0572]



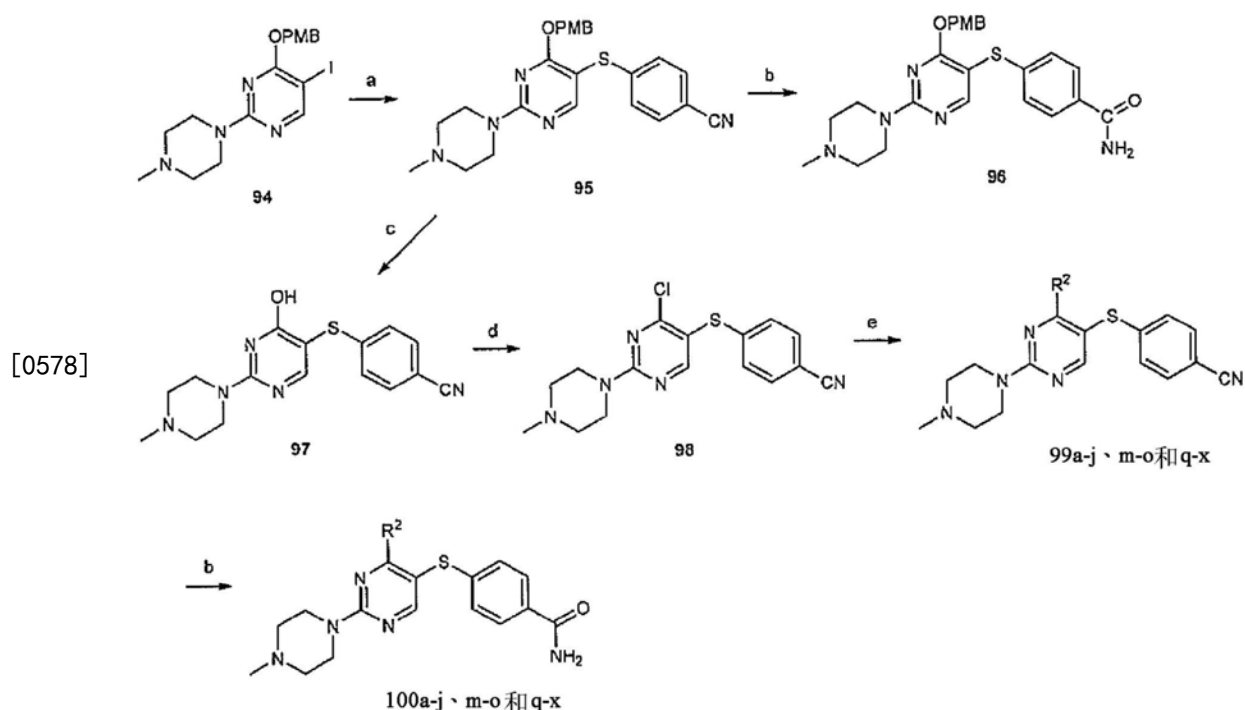
[0573] 流程11.合成92和93.

[0574] 试剂和条件:a. t-BuOH, 吡咯烷, 福马林, 室温1小时, 随后回流2小时; b. t-BuOH, 哌啶, 福马林, 室温1小时, 随后回流2小时。

[0575] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-N-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲酰胺[92]. 向66 (20mg, 0.046mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的溶液中添加吡咯烷 (8.3μL, 0.10mmol) 和福马林 (10μL, 0.134mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时, 随后回流2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃, 20:1) 纯化残余物, 得到8.6mg (36%) 92。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.26 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.23-7.24 (m, 3H), 7.11-7.14 (m, 4H), 6.55 (br s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.38 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.86-3.87 (m, 4H), 2.69-2.71 (m, 4H), 2.45-2.47 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.79-1.80 (m, 4H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ168.6, 167.0, 164.9, 161.6, 143.1, 136.4, 131.0, 128.5, 127.4, 127.2, 126.3, 126.0, 98.1, 67.8, 58.8, 54.8, 51.0, 46.2, 43.9, 23.7; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₈H₃₅N₆O₂S的计算值519.2542; 实验值519.2549。

[0576] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-N-(哌啶-1-基甲基)苯甲酰胺[93]. 向66 (20mg, 0.046mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的溶液中添加哌啶 (10μL, 0.10mmol) 和福马林 (10μL, 0.134mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时, 随后回流2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃, 20:1) 纯化残余物, 得到9.1mg (37%) 93。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.23 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.11-7.13 (m, 4H), 6.52 (br s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.25 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.86-3.88 (m, 4H), 2.56-2.58 (m, 4H), 2.45-2.47 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.57-1.62 (m, 4H), 1.44-1.45 (m, 2H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ168.6, 167.2, 164.9, 161.6, 143.1, 136.4, 130.9, 128.4, 127.4, 127.2, 126.3, 126.0, 98.1, 67.6, 62.5, 54.8, 51.5, 46.2, 43.9, 25.8, 24.1; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₉H₃₇N₆O₂S的计算值533.2699; 实验值533.2686。

[0577] 实例10



[0579] 流程12. 合成99a-j、m-o和q-x和100a-j、m-o和q-x.

[0580] 试剂和条件: a. 4-巯基苯甲腈, 噻吩-2-甲酸铜(I), K_2CO_3 , DMF, $120^\circ C$, 20小时; b. KOH, t-BuOH, $80^\circ C$, 1小时; c. TFA, CH_2Cl_2 , 室温, 12小时; d. $POCl_3$, $75^\circ C$, 1小时; e. ROH, NaH, CH_3CN , 室温, 3小时。

[0581] 4-(4-(4-甲氧基苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基硫基)苯甲腈[95]. 将94 (1.0g, 2.27mmol) 和 K_2CO_3 (0.628g, 4.54mmol) 于DMF (32mL) 中的混合物抽空并且用氩气回填三次。添加噻吩-2-甲酸铜(I) (0.173g, 0.908mmol), 抽空并且用氩气回填。添加4-巯基苯甲腈 (0.496g, 2.72mmol) 并且在 $120^\circ C$ 下加热反应混合物20小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH, 200:1到40:1)纯化残余物, 得到0.867g (85%) 95。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.22 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.03-7.11 (m, 4H), 6.78 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 2.49 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$): δ 168.6, 165.0, 161.8, 159.5, 145.7, 132.1, 129.4, 128.2, 126.1, 119.0, 113.7, 108.1, 96.9, 67.7, 55.3, 54.8, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{26}N_5O_2S$ 的计算值, 448.1807; 实验值448.1823。

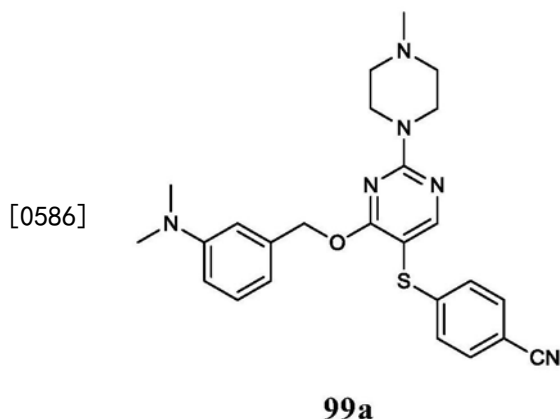
[0582] 4-((4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[96]. 在 $80^\circ C$ 下加热95 (11.2mg, 0.025mmol) 和KOH (20mg, 0.357mmol) 于t-BuOH (500 μ L) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH_2Cl_2 :MeOH-NH₃ (7N), 20:1)纯化残余物, 得到9.8mg (84%) 96。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$ /MeOH- d_4): δ 8.19 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.97-7.06 (m, 4H), 6.72 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.80-3.88 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.41-2.49 (m, 4H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$): δ 169.5, 168.8, 164.9, 161.7, 159.5, 143.7, 130.0, 129.5, 128.5, 127.9, 126.2, 113.9, 98.5, 67.8, 55.4, 54.9, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{28}N_5O_3S$ 的计算值, 466.1913; 实验值466.1924。

[0583] 4-((4-羟基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[97]. 向95 (0.800g, 1.79mmol) 于 CH_2Cl_2 (4mL) 中的溶液中经5分钟逐滴添加TFA (4mL) 并且在室温下搅拌12小时。

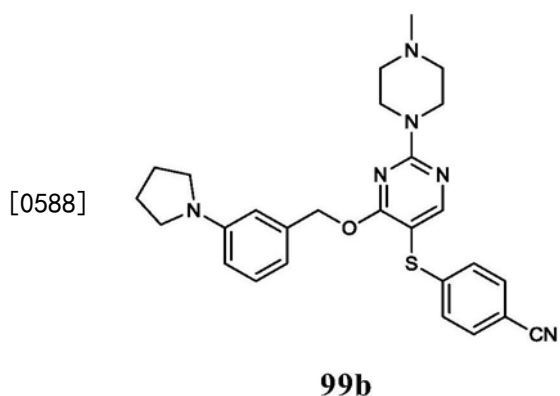
在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,通过柱色谱($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$,10:1到7:1)纯化,得到0.546g (93%) 97。 ^1H NMR (500MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}-d_4$): δ 8.10 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.68–3.79 (m, 4H), 2.42–2.51 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 155.5, 145.8, 132.3, 131.2, 129.0, 126.0, 119.0, 108.1, 101.7, 54.3, 45.8, 44.4; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{OS}$ 的计算值, 328.1232; 实验值328.1234。

[0584] 4-((4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[98]。在75℃下加热97 (0.419g, 1.28mmol) 和 POCl_3 (2mL) 1小时。冷却到室温之后,将反应混合物添加到含有冰碴的烧杯中。完全猝灭 POCl_3 之后,谨慎地添加固体 Na_2CO_3 直到pH值达约9。将其转移到分液漏斗中并且用 CH_2Cl_2 (4×50mL) 萃取,经 MgSO_4 干燥,过滤并且浓缩成固体,通过柱色谱($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$,50:1到40:1)纯化,得到0.426g (86%) 98。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.38 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.85–3.94 (m, 4H), 2.43–2.51 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.0/348.0。

[0585] 合成99a-j、m-o和q-x的通用程序。向溶解于 CH_3CN 中的醇(4.25当量)中添加 NaH (4当量)并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加98 (1当量)并且在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下去除溶剂,并且通过柱色谱纯化残余物,得到所要产物。



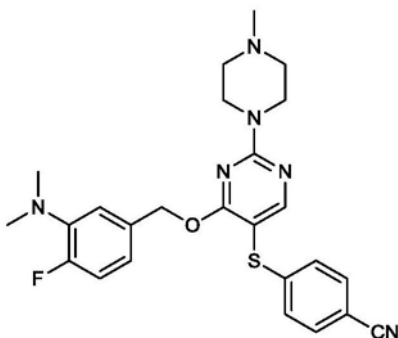
[0587] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99a]。遵循以上通用程序获得99a,其混杂有未反应的醇。MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.2。



[0589] 4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-((3-(吡咯烷-1-基)苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99b]。遵循以上通用程序获得99b,产率是89%。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.08 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.41–6.46 (m, 2H), 6.35 (br s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.81–3.95 (m, 4H), 3.06–3.13 (m, 4H), 2.43–2.48 (m,

4H), 2.34 (s, 3H), 1.91–2.00 (m, 4H); MS (m/z): [M+H]⁺487.2。

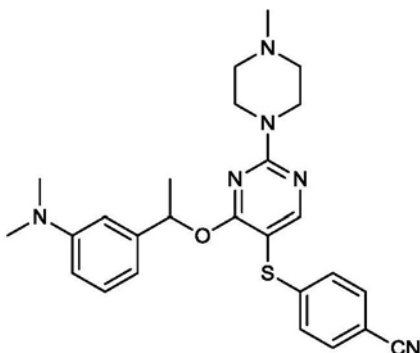
[0590]



99c

[0591] 4-((4-((3-(二甲基氨基)-4-氟苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99c]. 遵循以上通用程序获得99c, 其混杂有未反应的醇。MS (m/z): [M+H]⁺479.2。

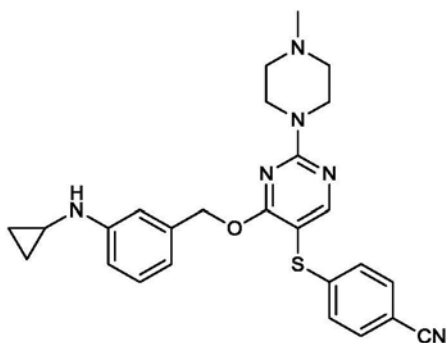
[0592]



99d

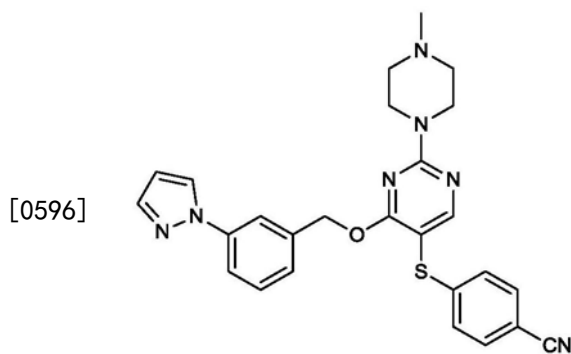
[0593] 4-((4-(1-(3-(二甲基氨基)苯基)乙氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99d]. 遵循以上通用程序获得99d, 其混杂有未反应的醇。MS (m/z): [M+H]⁺475.1。

[0594]

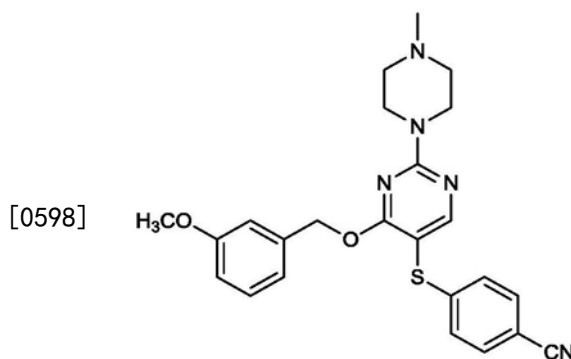


99e

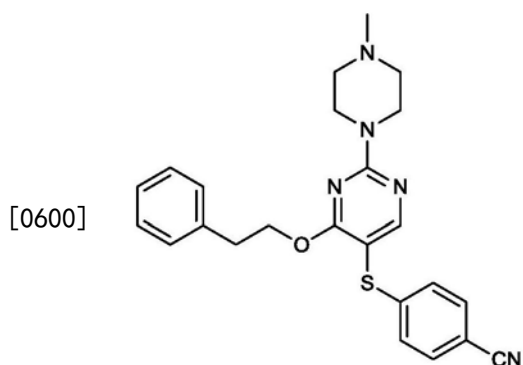
[0595] 4-((4-((3-(环丙基氨基)苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99e]. 遵循以上通用程序获得99e, 其混杂有未反应的醇。MS (m/z): [M+H]⁺473.3。

**99f**

[0597] 4-((4-((3-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99f]. 遵循以上通用程序获得99f, 产率是98%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.24 (s, 1H), 7.77 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 3H), 6.49 (t, J=2.2Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.84-3.92 (m, 4H), 2.42-2.48 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); MS (m/z): [M+H]⁺ 484.3。

**99g**

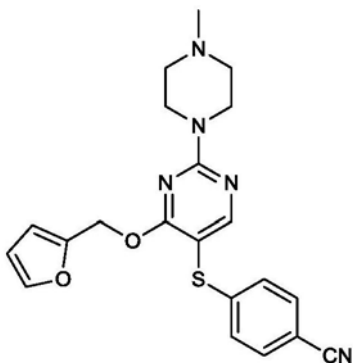
[0599] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99g]. 遵循以上通用程序获得99g, 其混杂有未反应的醇。MS (m/z): [M+H]⁺ 448.3。

**99h**

[0601] 4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙氧基嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99h]. 遵循以上通用程序获得99h, 产率是89%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.14 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.06-7.12 (m, 3H), 6.99-7.03 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.43 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.76-3.84 (m, 4H), 2.87 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.37-2.44 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); MS (m/z): [M+H]⁺

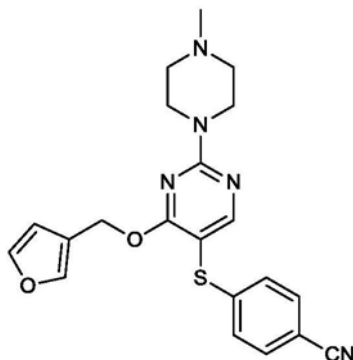
432.2。

[0602]

**99i**

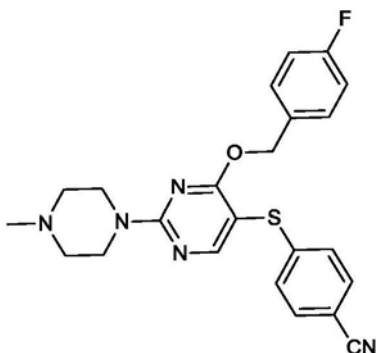
[0603] 4-((4-(呋喃-2-基甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈 [99i]. 遵循以上通用程序获得99i, 产率是96%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.16 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.21-6.27 (m, 1H), 6.20 (d, J=3.1Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.79-3.90 (m, 4H), 2.37-2.46 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS (m/z): [M+H]⁺408.2。

[0604]

**99j**

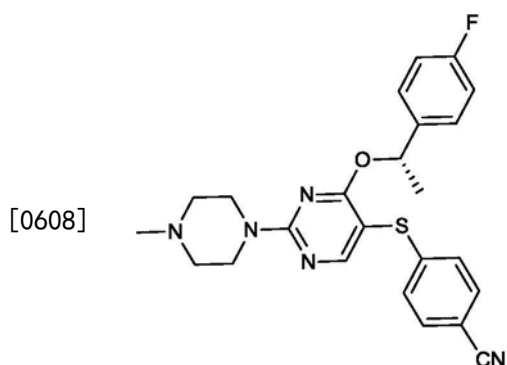
[0605] 4-((4-(呋喃-3-基甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈 [99j]. 遵循以上通用程序获得99j, 产率是76%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.17 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.78-3.88 (m, 4H), 2.37-2.48 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS (m/z): [M+H]⁺408.2。

[0606]

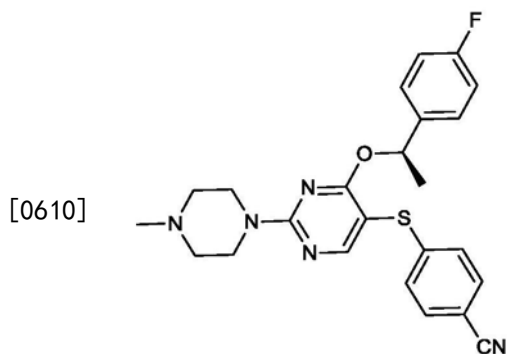
**99m**

[0607] 4-((4-((4-氟苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈 [99m]. 遵循以上通用程序获得99m, 产率是70%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.17 (s, 1H), 7.35

(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.04–7.07 (m, 4H), 7.01 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.86–6.88 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.81–3.85 (m, 4H), 2.40–2.45 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 168.5, 165.2, 161.7, 145.6, 132.1, 129.4, 129.3, 126.0, 118.9, 115.4, 115.2, 108.3, 96.8, 67.2, 54.7, 46.1, 43.8; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.0。

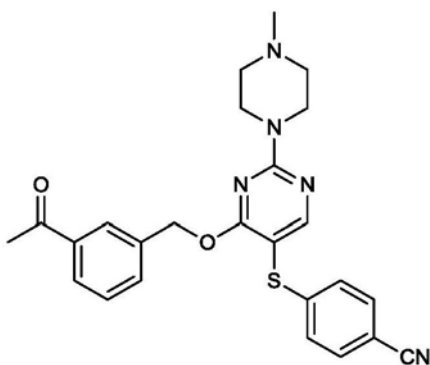
**99n**

[0609] (S)-4-((4-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99n]. 遵循以上通用程序获得99n, 产率是55%。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.14 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.02–7.07 (m, 4H), 6.83–6.87 (m, 2H), 6.01–6.02 (m, 1H), 3.73–3.79 (m, 4H), 2.36–2.40 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 168.0, 164.9, 161.7, 145.8, 137.9, 132.1, 127.4, 126.2, 118.9, 115.3, 115.1, 108.2, 97.0, 73.6, 54.7, 46.2, 43.9, 22.7; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.1。

**99o**

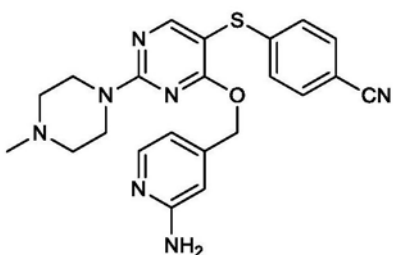
[0611] (R)-4-((4-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99o]. 遵循以上通用程序获得99o, 产率是52%。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.14 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.02–7.05 (m, 4H), 6.83–6.87 (m, 2H), 5.99–6.02 (m, 1H), 3.73–3.79 (m, 4H), 2.36–2.39 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.39 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 168.0, 164.9, 161.7, 143.8, 137.9, 132.1, 127.5, 126.2, 118.9, 115.3, 115.1, 108.2, 97.0, 73.7, 54.7, 46.2, 43.9, 22.7; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.1。

[0612]

**99q**

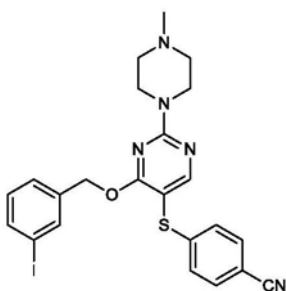
[0613] 4-((4-((3-乙酰基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99q]. 遵循以上通用程序获得99q, 其混杂有未反应的醇。MS (m/z) : [M+H]⁺460.2。

[0614]

**99r**

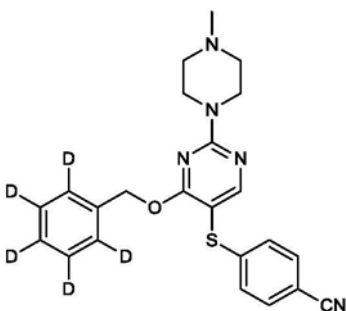
[0615] 4-((4-((2-氨基吡啶-4-基)甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99r]. 遵循以上通用程序获得99r, 其混杂有未反应的醇。MS (m/z) : [M+H]⁺434.2。

[0616]

**99s**

[0617] 4-((4-((3-碘苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99s]. 遵循以上通用程序获得99s, 产率是92%。MS (m/z) : [M+H]⁺444.2。

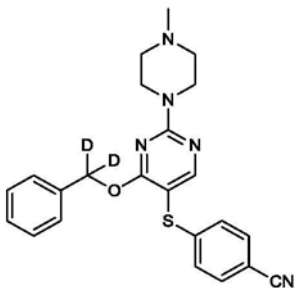
[0618]

**99t**

[0619] 4-((4-(苯甲氧基-d₅)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99t]. 遵

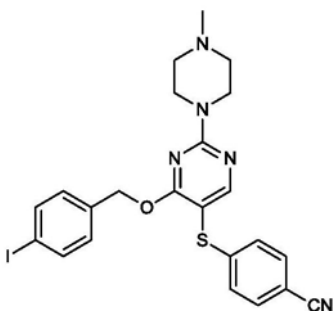
循以上通用程序获得99t,产率是82%。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 423.4。

[0620]

**99u**

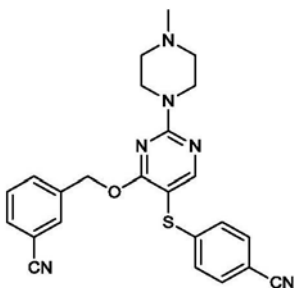
[0621] 4-((4-(苯甲氧基-d₂)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99u]. 遵循以上通用程序获得99u,产率是78%。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 420.4。

[0622]

**99v**

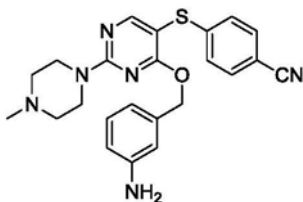
[0623] 4-((4-((4-碘苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99v]. 遵循以上通用程序获得99v,产率是72%。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 544.2。

[0624]

**99w**

[0625] 3-(((5-((4-氰基苯基)硫基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)苯甲腈[99w]. 遵循以上通用程序获得99w,产率是63%。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 443.2。

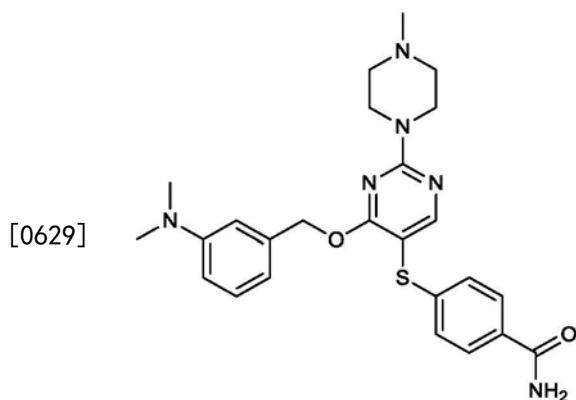
[0626]

**99x**

[0627] 4-((4-((3-氨基苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[99x]. 遵循以上通用程序获得99x,产率是96%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.16 (s, 1H), 7.35 (d, J =8.5Hz, 2H), 7.02 (d, J =8.5Hz, 2H), 6.96 (t, J =7.8Hz, 1H), 6.50 (dd, J =7.9, 2.2Hz,

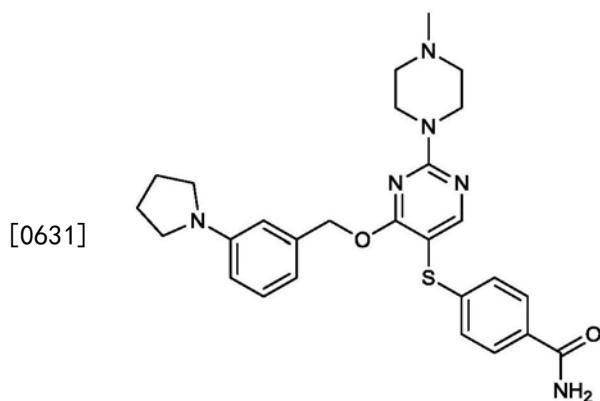
1H), 6.47 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.82-3.85 (m, 4H), 3.51 (br s, 2H), 2.42-2.45 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI) m/z [M+H]⁺ 433.1。

[0628] 合成100a-j、m-o和q-x的通用程序. 在80℃下加热腈(1当量)和KOH(25当量)于t-BuOH中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC纯化残余物, 得到酰胺。



100a

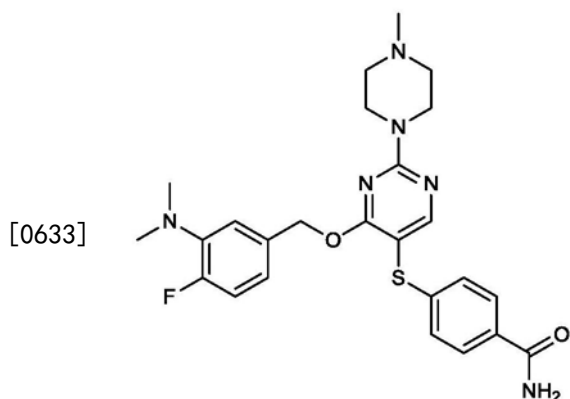
[0630] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100a]. 遵循以上通用程序获得100a, 产率是94%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.00-7.12 (m, 3H), 6.46-6.62 (m, 3H), 5.97 (br s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.82-3.91 (m, 4H), 2.79 (m, 6H), 2.41-2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 168.9, 168.7, 165.0, 161.7, 150.6, 143.8, 137.1, 129.7, 129.0, 127.7, 125.7, 115.8, 112.1, 111.7, 97.7, 68.3, 54.8, 46.2, 43.9, 40.5; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₁N₆O₂S 的计算值, 479.2229; 实验值 479.2234。



100b

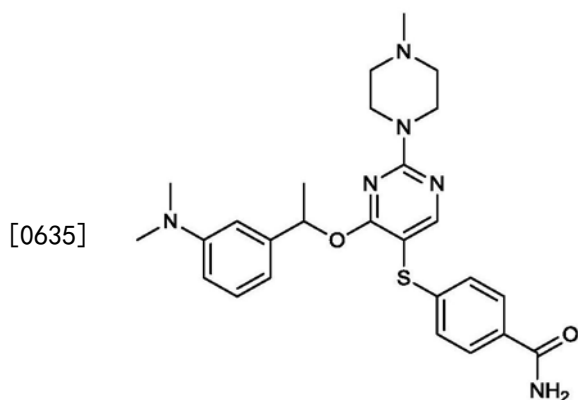
[0632] 4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-((3-(吡咯烷-1-基)苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100b]. 遵循以上通用程序获得100b, 产率是92%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.04-7.10 (m, 3H), 6.45 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.41 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.39 (br s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.84-3.91 (m, 4H), 3.03-3.12 (m, 4H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.87-1.94 (m, 4H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 168.9, 168.6, 165.0, 161.8, 148.0, 143.9, 137.2, 129.6, 129.0, 128.0, 125.7, 114.5, 111.2, 110.6, 97.7, 68.4, 54.8, 47.5, 46.2, 43.9, 25.4; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺

C₂₇H₃₃N₆O₂S的计算值,505.2386;实验值505.2362。



100c

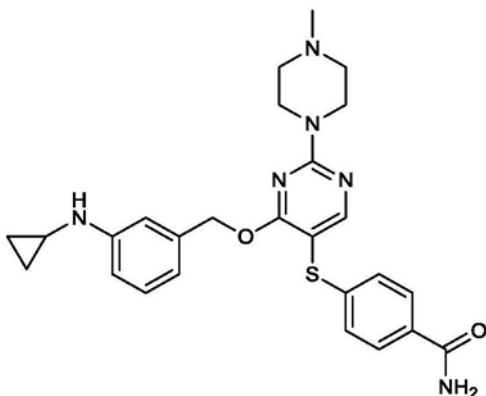
[0634] 4-((4-((3-(二甲基氨基)-4-氟苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100c].遵循以上通用程序获得100c,产率是77%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.71 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 6.61-6.67 (m, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.82-3.92 (m, 4H), 2.67 (s, 6H), 2.42-2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.7, 165.1, 161.7, 154.6 (d, J=245Hz), 143.6, 140.5 (d, J=9.0Hz), 132.4 (d, J=3.6Hz), 129.9, 127.7, 125.6, 120.3 (d, J=8.4Hz), 117.8 (d, J=3.7Hz), 115.9 (d, J=21.5Hz), 97.7, 67.5, 54.8, 46.2, 43.9, 42.6 (d, J=3.8Hz); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₅H₃₀FN₆O₂S的计算值,497.2135;实验值497.2152。



100d

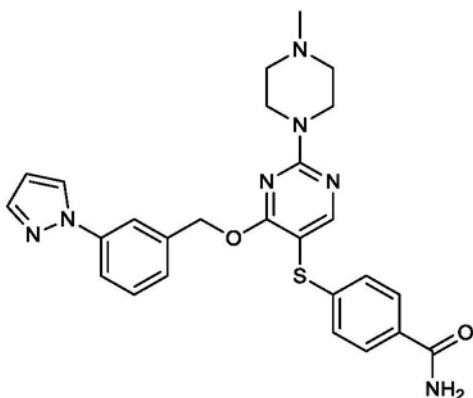
[0636] 4-((4-(1-(3-(二甲基氨基)苯基)乙氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100d].遵循以上通用程序获得100d,产率是85%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.05-7.11 (m, 3H), 6.54-6.58 (m, 2H), 6.48 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.05 (q, J=6.5Hz, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 3.75-3.87 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 2.38-2.47 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.48 (d, J=6.5Hz, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.4, 164.8, 161.7, 150.5, 144.0, 143.2, 130.0, 129.0, 128.0, 126.0, 114.2, 111.8, 110.0, 98.1, 74.8, 54.8, 46.2, 43.8, 40.5, 22.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₆H₃₃N₆O₂S的计算值,493.2386;实验值493.2394。

[0637]

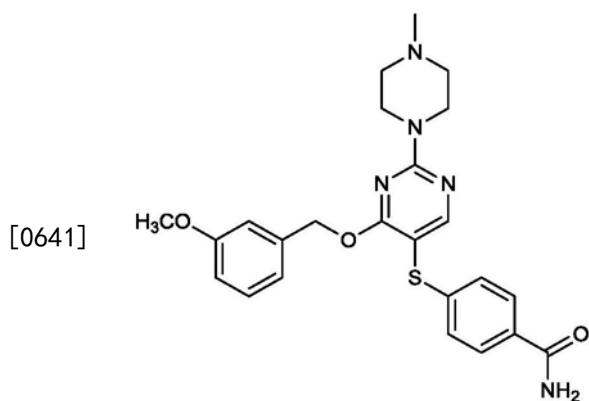
**100e**

[0638] 4-((4-((3-(环丙基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100e]. 遵循以上通用程序获得100e, 产率是75%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.04 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.0, 1.7Hz, 1H), 6.52 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.06 (br s, 1H), 3.80-3.93 (m, 4H), 2.43-2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.30 (m, 1H), 0.62-0.67 (m, 2H), 0.41-0.45 (m, 2H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 168.75, 168.72, 164.9, 161.7, 148.8, 143.8, 137.3, 129.8, 129.0, 127.7, 126.0, 116.8, 112.5, 112.2, 97.9, 68.0, 54.8, 46.2, 43.8, 25.2, 7.4; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₆H₃₁N₆O₂S的计算值, 491.2229; 实验值491.2243。

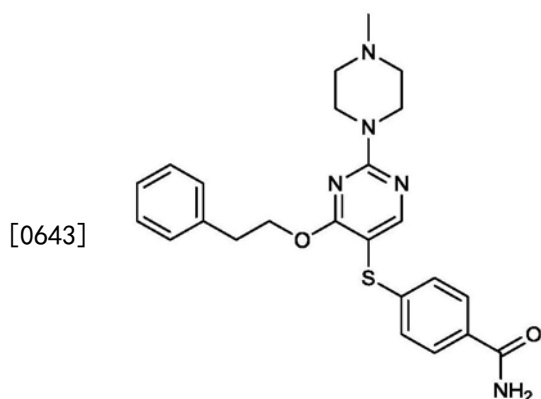
[0639]

**100f**

[0640] 4-((4-((3-(1H-吡唑-1-基)苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100f]. 遵循以上通用程序获得100f, 产率是70%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 7.73 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 4H), 7.32 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.10 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.06 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.45 (t, J=2.2Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 4H), 2.43-2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 168.7, 168.5, 165.0, 161.6, 143.4, 141.2, 140.2, 138.0, 130.0, 129.5, 127.8, 126.9, 125.9, 125.4, 118.7, 118.3, 107.8, 97.9, 67.3, 54.7, 46.1, 43.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₆H₂₈N₇O₂S的计算值, 502.2025; 实验值502.2022。

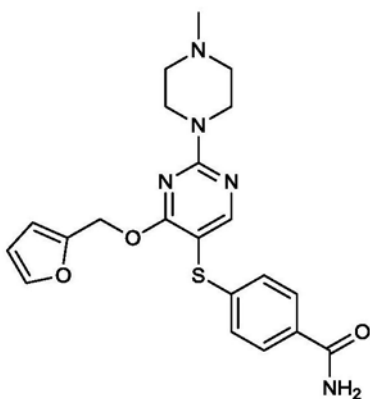
**100g**

[0642] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100g]. 遵循以上通用程序获得100g, 产率是60%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.16 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.06 (br s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.86-3.92 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.46-2.51 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.6, 165.0, 161.7, 160.0, 143.6, 137.9, 129.9, 129.4, 127.8, 125.9, 119.8, 113.3, 113.2, 97.9, 67.7, 55.2, 54.8, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₈N₅O₃S的计算值, 466.1913; 实验值466.1904。

**100h**

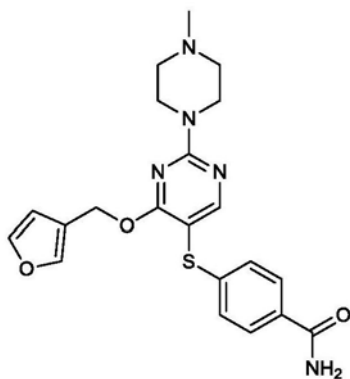
[0644] 4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-苯乙氧基嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100h]. 遵循以上通用程序获得100h, 产率是99%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.11-7.17 (m, 3H), 7.02-7.10 (m, 4H), 5.95 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.47 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.80-3.89 (m, 4H), 2.91 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.40-2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 169.2, 168.9, 165.2, 162.0, 144.0, 138.1, 130.0, 129.2, 128.6, 127.9, 126.6, 125.8, 97.7, 67.4, 55.0, 46.4, 44.0, 35.3; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₈N₅O₂S的计算值, 450.1964; 实验值450.1951。

[0645]

**100i**

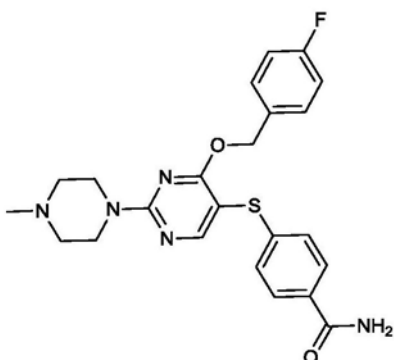
[0646] 4-((4-(呋喃-2-基甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺 [100i]. 遵循以上通用程序获得100i, 产率是76%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.23 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.26-6.29 (m, 1H), 6.24 (d, J=3.2Hz, 1H), 5.94 (br s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 4H), 2.43-2.52 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 168.9, 168.7, 165.3, 161.7, 150.0, 143.7, 143.1, 130.0, 127.9, 126.2, 110.6, 110.4, 98.2, 60.1, 55.0, 46.4, 44.1; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₁H₂₄N₅O₃S 的计算值, 426.1600; 实验值 426.1598。

[0647]

**100j**

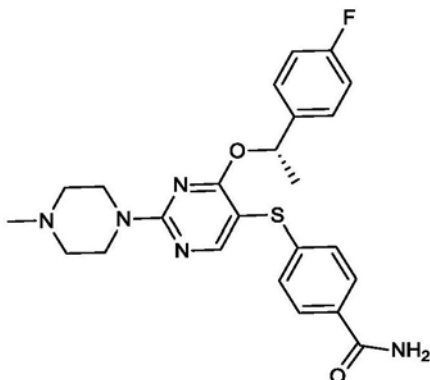
[0648] 4-((4-(呋喃-3-基甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺 [100j]. 遵循以上通用程序获得100j, 产率是82%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃/MeOH-d₄): δ 8.17 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.02 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.12 (br s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.78-3.87 (m, 4H), 2.42-2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 169.8, 168.7, 164.9, 161.6, 143.5, 143.3, 141.1, 129.9, 127.9, 126.0, 120.7, 110.3, 98.4, 60.0, 54.8, 46.0, 43.7; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₁H₂₄N₅O₃S 的计算值, 426.1600; 实验值 426.1596。

[0649]

**100m**

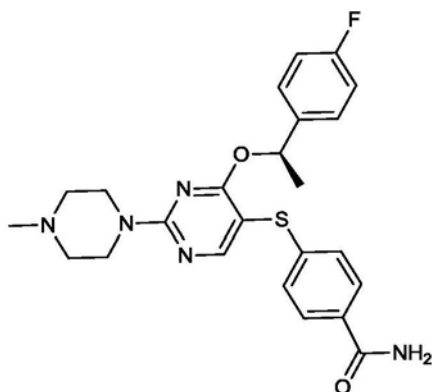
[0650] 4-((4-((4-氟苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺 [100m]. 遵循以上通用程序获得100m, 产率是85%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.19 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.01-7.05 (m, 4H), 6.80-6.88 (m, 2H), 5.92 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.80-3.85 (m, 4H), 2.40-2.43 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ168.6, 168.5, 164.9, 161.6, 143.6, 132.1, 129.9, 129.3, 127.7, 126.0, 115.3, 115.2, 98.0, 67.1, 54.8, 46.2, 43.9; MS (m/z): [M+H]⁺454.1。

[0651]

**100n**

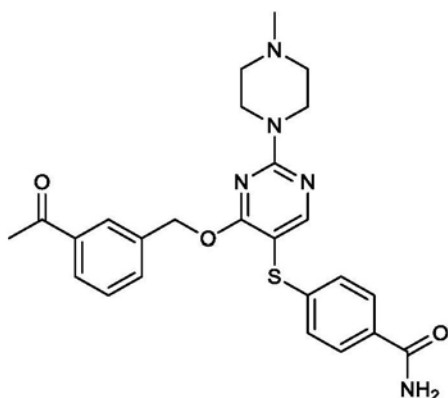
[0652] (S)-4-((4-((1-(4-氟苯基)乙氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺 [100n]. 遵循以上通用程序获得100n, 产率是83%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ8.16 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 5.98-6.02 (m, 1H), 3.68-3.79 (m, 4H), 2.37-2.39 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.39 (d, J=6.6Hz, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ168.7, 168.0, 164.7, 161.6, 143.8, 138.0, 129.9, 127.7, 127.5, 126.2, 115.2, 115.1, 98.2, 73.6, 54.7, 46.2, 43.8, 22.8; MS (m/z): [M+H]⁺468.2。

[0653]

**100o**

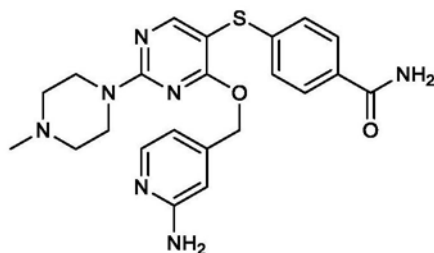
[0654] (R)-4-((4-(1-(4-氟苯基)乙氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100o]. 遵循以上通用程序获得100o, 产率是78%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ8.16 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.99-7.02 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 5.98-6.02 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 4H), 2.37-2.40 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.39 (d, J=6.6Hz, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ168.7, 168.0, 164.7, 161.5, 143.8, 138.0, 129.9, 127.7, 127.4, 126.2, 115.2, 115.0, 98.3, 73.6, 54.7, 46.2, 43.8, 22.8; MS (m/z): [M+H]⁺468.2。

[0655]

**100q**

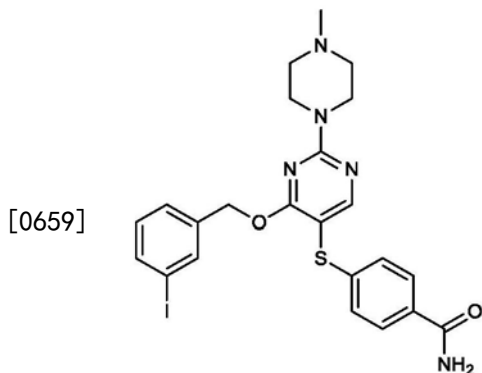
[0656] 4-((4-((3-乙酰基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100q]. 遵循以上通用程序获得100q, 产率是55%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ8.28 (s, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.37 (d, J=5.0Hz, 2H), 7.09-7.13 (m, 2H), 6.43 (br s, 1H), 5.54 (br s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₅H₂₇N₅O₃S的计算值, 478.1913; 实验值478.1911。

[0657]

**100r**

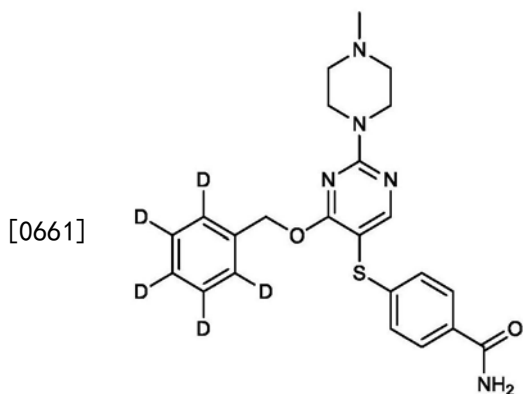
[0658] 4-((4-((2-氨基吡啶-4-基)甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯

甲酰胺[100r]. 遵循以上通用程序获得100r, 产率是48%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) : δ 8.29 (s, 1H) , 7.89 (d, J=5.3Hz, 1H) , 7.67 (d, J=8.3Hz, 2H) , 7.17 (d, J=8.5Hz, 2H) , 6.42 (d, J=5.2, 1H) , 5.94 (s, 1H) , 5.23 (s, 2H) , 3.86 (m, 4H) , 2.48 (m, 4H) , 2.36 (s, 3H) ; ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) : δ 169.3, 168.2, 164.9, 161.7, 158.7, 147.8, 147.6, 143.6, 130.4, 127.9, 126.5, 112.1, 98.2, 66.2, 54.9, 46.3, 43.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₂H₂₆N₇O₂S的计算值, 452.1869; 实验值452.1860。



100s

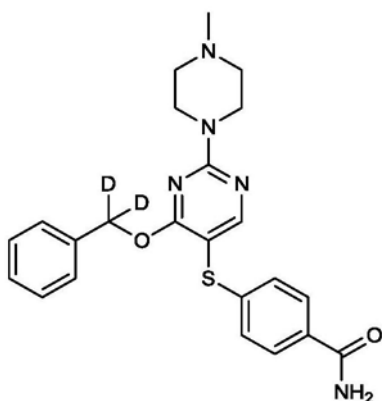
[0660] 4-((4-((3-碘苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100s]. 遵循以上通用程序获得100s, 产率是35%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H) , 7.66 (d, J=8.3Hz, 2H) , 7.57 (d, J=7.8Hz, 1H) , 7.52 (s, 1H) , 7.13 (d, J=8.3Hz, 2H) , 7.08 (d, J=7.6Hz, 1H) , 6.98 (t, J=7.8Hz, 1H) , 6.02 (br s, 1H) , 5.67 (br s, 1H) , 5.28 (s, 2H) , 3.86-3.88 (m, 4H) , 2.47-2.49 (m, 4H) , 2.36 (s, 3H) ; ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃) δ 168.7, 168.3, 165.0, 161.6, 143.4, 138.7, 136.9, 136.3, 130.1, 130.0, 127.9, 126.6, 125.9, 97.8, 94.2, 66.8, 54.8, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₅IN₅O₂S的计算值562.0774; 实验值562.0758。



100t

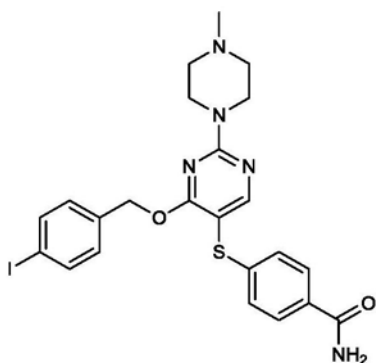
[0662] 4-((4-(苯甲氧基-d₅)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100t]. 遵循以上通用程序获得100t, 产率是67%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H) , 7.62 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.12 (d, J=8.4Hz, 2H) , 6.02 (br s, 1H) , 5.73 (br s, 1H) , 5.36 (s, 2H) , 3.87-3.89 (m, 4H) , 2.46-2.48 (m, 4H) , 2.35 (s, 3H) ; ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃) δ 168.7, 168.6, 164.9, 161.6, 143.7, 136.2, 129.8, 127.8, 127.7, 127.3, 127.0, 126.0, 97.9, 67.7, 54.8, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₁D₅N₅O₂S的计算值441.2121; 实验值441.2122。

[0663]

**100u**

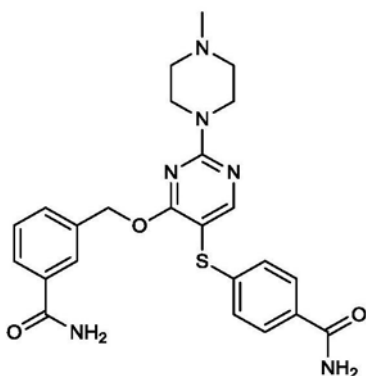
[0664] 4-((4-(苯甲氧基-d₂)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100u]. 遵循以上通用程序获得100u,产率是77%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ8.26 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.24-7.25 (m, 3H), 7.11-7.14 (m, 4H), 6.03 (br s, 1H), 5.76 (br s, 1H), 3.86-3.88 (m, 4H), 2.46-2.48 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃) δ168.7, 168.6, 164.9, 161.6, 143.7, 136.2, 129.8, 128.3, 127.9, 127.7, 127.5, 126.0, 97.9, 67.6, 54.8, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₄D₂N₅O₂S的计算值438.1933;实验值438.1928。

[0665]

**100v**

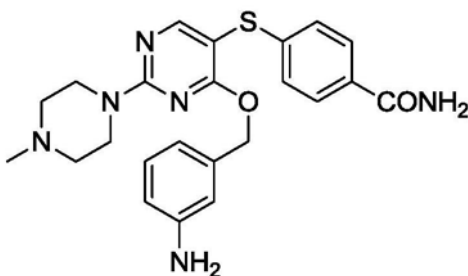
[0666] 4-((4-((4-碘苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100v]. 遵循以上通用程序获得100v,产率是68%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃/MeOD-d₄) δ8.24 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.87 (s, 4H), 2.51 (s, 4H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃/MeOD-d₄) δ169.2, 168.4, 164.9, 161.4, 143.4, 137.4, 136.0, 129.9, 129.2, 127.8, 126.0, 93.4, 67.2, 54.5, 45.9, 43.5; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₅IN₅O₂S的计算值562.0774;实验值562.0797。

[0667]

**100w**

[0668] 3-((5-((4-氨基酰基苯基)硫基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)苯甲酰胺[100w]. 遵循以上通用程序获得100w, 产率是53%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) δ8.24 (s, 1H), 7.63-7.69 (m, 4H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.96 (m, 4H), 2.79 (m, 4H), 2.55 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₇N₆O₃S的计算值479.1865; 实验值479.1855。

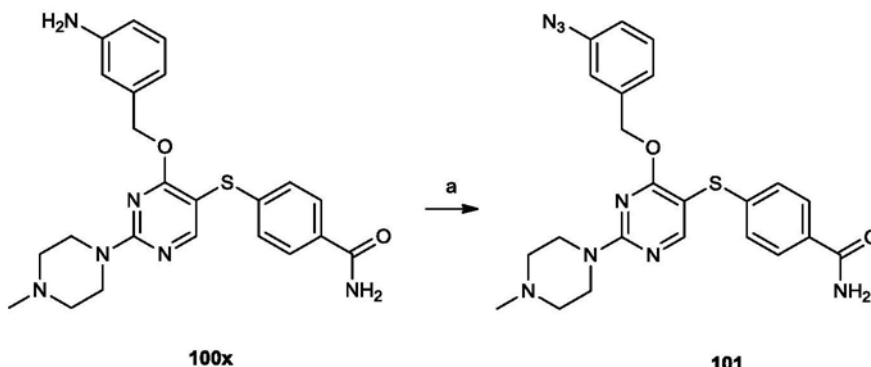
[0669]

**100x**

[0670] 4-((4-((3-氨基苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[100x]. 遵循以上通用程序获得100x, 产率是64%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃/MeOD-d₄) δ8.25 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.01 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.53-6.57 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃/MeOD-d₄) δ169.6, 168.7, 164.7, 161.6, 146.5, 143.5, 137.5, 130.2, 129.3, 127.9, 126.3, 118.0, 115.0, 114.2, 98.6, 68.0, 54.7, 45.9, 43.6; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₇N₆O₂S的计算值451.1916; 实验值451.1908。

[0671] 实例11

[0672]

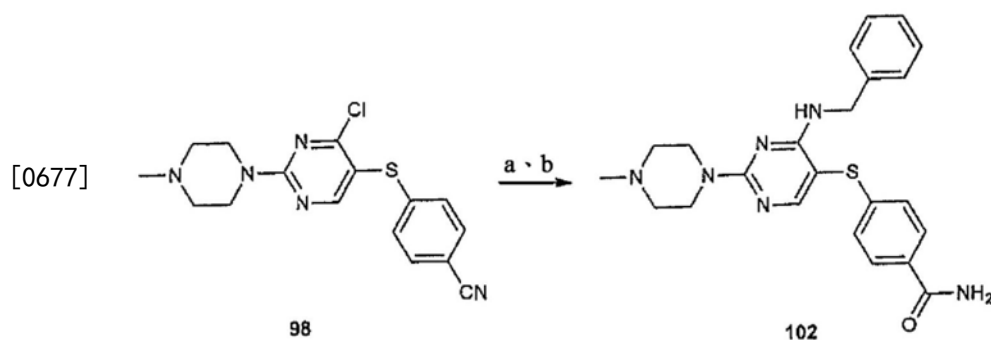


[0673] 流程13. 合成101.

[0674] 试剂和条件:a. NaNO_2 , NaN_3 , p-TsOH, CH_3CN , H_2O , 室温, 4小时。

[0675] 4-((4-((3-迭氮基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[101]. 向100x (20mg, 0.044mmol) 和p-TsOH (22mg, 0.131mmol) 于 CH_3CN (1mL) 和 H_2O (2滴) 中的溶液中添加 NaNO_2 (8mg, 0.118mmol) 和 NaN_3 (15mg, 0.231) 并且在室温下搅拌4小时。在减压下浓缩反应混合物至干, 得到残余物, 通过制备型TLC (CH_2Cl_2 : MeOH-NH_3 (7N), 15:1) 纯化, 得到5.5mg (26%) 101. ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.24 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.91-6.94 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.00 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) δ 168.8, 168.7, 165.2, 161.6, 143.4, 140.4, 138.5, 130.3, 130.0, 128.1, 126.2, 124.0, 118.7, 118.1, 98.9, 67.5, 54.6, 53.7, 43.3; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$ 的计算值 477.1821; 实验值 477.1811。

[0676] 实例12

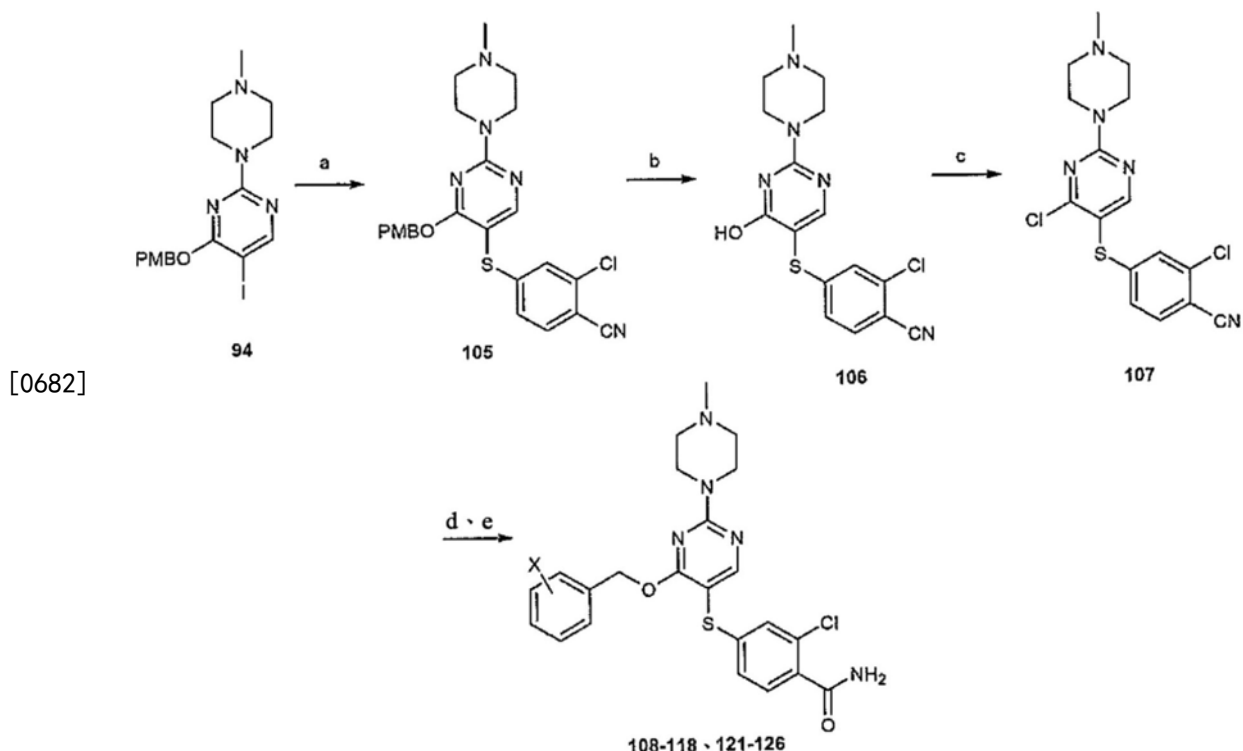


[0678] 流程14. 合成102.

[0679] 试剂和条件:a. 苯甲胺, CH_3CN , 80°C , 2小时; b. KOH, t-BuOH, 80°C , 1小时。

[0680] 4-((4-(苯甲基氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[102]. 在 80°C 下加热98 (20mg, 0.058mmol) 和苯甲胺 (18.6mg, 0.174mmol) 于乙腈 (500 μL) 中的混合物2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 : MeOH-NH_3 (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到残余物。向其中添加t-BuOH (650 μL) 和KOH (81mg, 1.45mmol) 并且在 80°C 下加热混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 : MeOH-NH_3 (7N), 15:1) 纯化残余物, 得到16.4mg (65%) 102. ^1H NMR (600MHz, CDCl_3): δ 8.03 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.04-7.09 (m, 4H), 5.93 (br s, 1H), 5.83 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 5.53 (br s, 1H), 4.53 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.74-3.83 (m, 4H), 2.33-2.42 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): δ 168.5, 163.5, 162.0, 161.8, 142.8, 138.8, 130.2, 128.6, 128.0, 127.30, 127.29, 125.3, 93.8, 54.9, 46.2, 44.5, 43.7; MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435.0。

[0681] 实例13



[0683] 流程16.合成108-118和121-126.

[0684] 试剂和条件:a.2-氯-4-巯基苯甲腈,噻吩-2-甲酸铜(I), K_2CO_3 ,DMF,120℃,17小时;b.TFA, CH_2Cl_2 ,室温,12小时;c. $POCl_3$,75℃,1小时;d. ROH ,NaH, CH_3CN ,室温,3小时;e. KOH , $t-BuOH$,80℃,1小时。

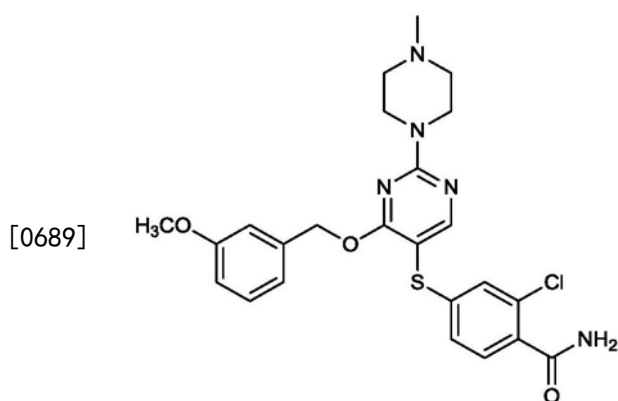
[0685] 2-氯-4-((4-((4-甲氧基苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)巯基)苯甲腈[105].将94(0.920g,2.09mmol)和 K_2CO_3 (0.866g,6.27mmol)于DMF(27mL)中的混合物抽空并且用氩气回填三次.添加噻吩-2-甲酸铜(I)(0.159g,0.832mmol)并且用氩气回填两次.添加2-氯-4-巯基苯甲腈(0.425g,2.51mmol)并且在120℃下加热反应混合物17小时.在减压下去除溶剂并且通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH,0-10%MeOH)纯化残余物,得到0.504g(50%)105. 1H NMR(600MHz, $CDCl_3$): δ 8.21(s,1H),7.39(d, $J=8.3$ Hz,1H),7.09-7.13(m,2H),7.06(d, $J=1.7$ Hz,1H),6.97(dd, $J=8.3,1.8$ Hz,1H),6.79-6.83(m,2H),5.30(s,2H),3.91-3.96(m,4H),3.80(s,3H),2.51-2.56(m,4H),2.39(s,3H); ^{13}C NMR(150MHz, $CDCl_3$): δ 168.5,165.0,161.8,159.5,147.6,137.0,133.4,129.5,128.0,126.2,124.1,116.2,113.8,108.9,96.0,67.8,55.3,54.7,46.1,43.8;HRMS(ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{24}ClN_5O_2S$ 的计算值,482.1417;实验值482.1406。

[0686] 2-氯-4-((4-羟基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)巯基)苯甲腈[106].向105(0.500g,1.04mmol)于 CH_2Cl_2 (4mL)中的溶液中经5分钟逐滴添加TFA(4mL)并且在室温下搅拌12小时.在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH,0-15%MeOH)纯化,得到0.354g(94%)106. 1H NMR(500MHz, $CDCl_3/MeOH-d_4$): δ 8.14(s,1H),7.50(d, $J=8.3$ Hz,1H),7.18(d, $J=1.7$ Hz,1H),7.11(dd, $J=8.3,1.7$ Hz,1H),3.85-4.28(m,4H),3.09-3.27(m,4H),2.82(s,3H);MS(ESI) m/z 362.2/364.3 $[M+H]^+$ 。

[0687] 2-氯-4-((4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)巯基)苯甲腈[107].在75℃下加热106(0.354g,0.978mmol)和 $POCl_3$ (2mL)1小时.冷却到室温之后,将反应混合物添加到

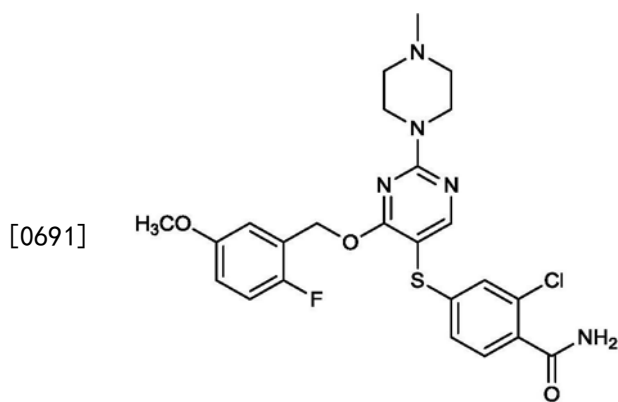
含有冰碴的烧杯中。完全猝灭 POCl_3 之后,谨慎地添加固体 Na_2CO_3 直到pH值达约9。将其转移到分液漏斗中并且用 CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取,经 MgSO_4 干燥,过滤并且浓缩,得到0.337g (91%) 107,其不经进一步纯化即使用。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.38 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J=8.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.90–4.00 (m, 4H), 2.47–2.58 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI) m/z 380.1/382.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0688] 合成108–118和121–126的通用程序.向溶解于 CH_3CN 中的醇(4.25当量)中添加NaH(4当量)并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加107(1当量)并且在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下去除溶剂,并且通过柱色谱纯化残余物,得到中间物腓。在 80°C 下加热腓(1当量)和KOH(25当量)于 $t\text{-BuOH}$ 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC纯化残余物,得到所要酰胺。



108

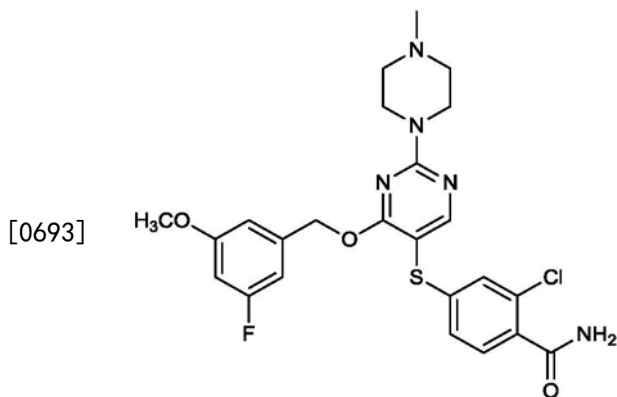
[0690] 2-氯-4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[108].遵循以上通用程序获得108,产率是26%。 ^1H NMR (600MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=8.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.77–6.82 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.52 (br s, 1H), 5.98 (br s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.87–3.93 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.47–2.52 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): δ 168.5, 167.5, 164.9, 161.7, 159.5, 143.9, 137.8, 131.3, 131.1, 129.8, 129.4, 127.0, 124.5, 119.8, 113.23, 113.20, 97.1, 67.7, 55.2, 54.7, 46.2, 43.8; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$ 的计算值, 500.1523; 实验值500.1510。



109

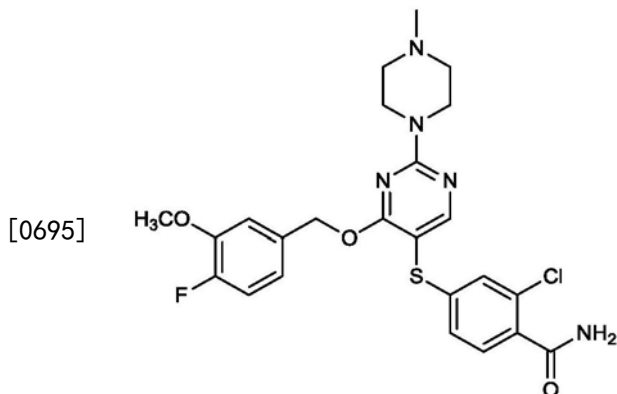
[0692] 2-氯-4-((4-((2-氟-5-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)

巯基) 苯甲酰胺[109]。遵循以上通用程序获得109, 产率是50%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.06 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.88-6.93 (m, 1H), 6.69-6.74 (m, 1H), 6.54-6.58 (m, 1H), 6.47 (br s, 1H), 5.97 (br s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.91-4.02 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.52-2.65 (m, 4H), 2.42 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₅ClFN₅O₃S的计算值, 518.1429; 实验值518.1432。



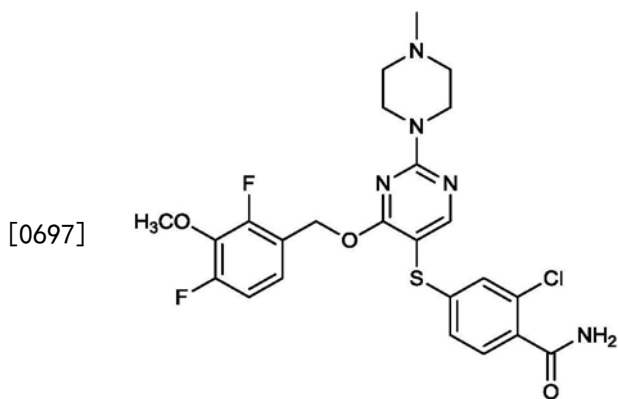
110

[0694] 2-氯-4-((4-((3-氟-5-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)巯基)苯甲酰胺[110]。遵循以上通用程序获得110, 产率是43%。¹H NMR (600MHz, CD₂Cl₂/MeOH-d₄): δ 8.18 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.02 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.42-6.46 (m, 2H), 6.36-6.39 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.79-3.85 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.40-2.47 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₅ClFN₅O₃S的计算值, 518.1429; 实验值518.1423。



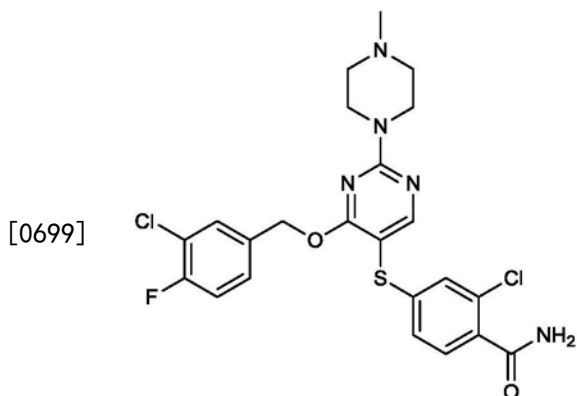
111

[0696] 2-氯-4-((4-((4-氟-3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)巯基)苯甲酰胺[111]。遵循以上通用程序获得111, 产率是62%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃/MeOH-d₄): δ 8.28 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.89-3.97 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 2.51-2.57 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃/MeOH-d₄): δ 168.9, 168.5, 165.5, 162.1, 152.4 (d, J=244Hz), 147.93, 147.86, 144.0, 133.2 (d, J=3.8Hz), 131.8, 131.0, 130.7, 127.1, 124.6, 120.4 (d, J=7.0Hz), 116.1 (d, J=18.4Hz), 113.3 (d, J=2.0Hz), 67.9, 56.4, 54.9, 46.0, 43.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₅ClFN₅O₃S的计算值, 518.1429; 实验值518.1418。



112

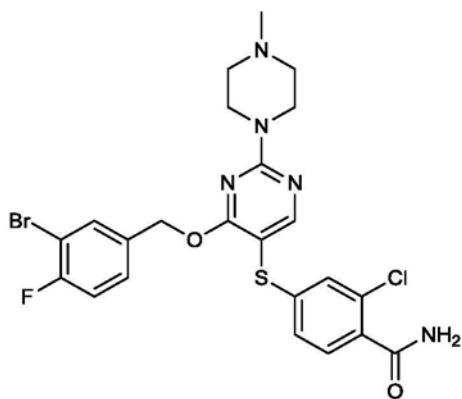
[0698] 2-氯-4-((4-((2,4-二氟-3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[112]. 遵循以上通用程序获得112, 产率是62%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ8.19 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 6.68-6.77 (m, 2H), 6.43 (br s, 1H), 5.97 (br s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.85-3.97 (m, 7H), 2.47-2.58 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ168.3, 167.4, 165.0, 161.5, 155.6 (dd, J=247.8, 4.9Hz), 153.8 (dd, J=248.4, 5.5Hz), 143.6, 136.3 (t, J=14.1Hz), 131.3, 131.1, 130.1, 127.1, 124.7, 122.8, 120.4 (dd, J=12.9, 3.4Hz), 112.0 (dd, J=19.4, 3.5Hz), 97.5, 62.0, 61.2, 54.6, 45.8, 43.5; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₄ClF₂N₅O₃S的计算值, 536.1335; 实验值536.1337。



113

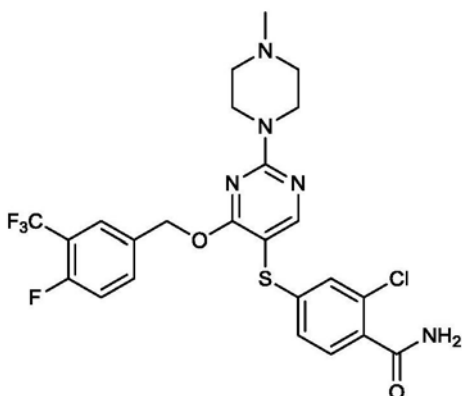
[0700] 2-氯-4-((4-((3-氯-4-氟苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[113]. 遵循以上通用程序获得113, 产率是48%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.25 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.20 (dd, J=7.0, 1.8Hz, 1H), 6.97-7.07 (m, 4H), 6.41 (br s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.87-4.02 (m, 4H), 2.53-2.68 (m, 4H), 2.43 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ168.5, 167.3, 165.3, 161.7, 157.9 (d, J=248.1Hz), 143.8, 133.5 (d, J=3.9Hz), 131.7, 130.2, 130.0, 127.5, 127.43, 127.37, 124.9, 121.2 (d, J=17.9Hz), 116.9 (d, J=21.2Hz), 97.9, 66.8, 54.7, 45.9, 43.6; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₂Cl₂FN₅O₂S的计算值, 522.0934; 实验值522.0920。

[0701]

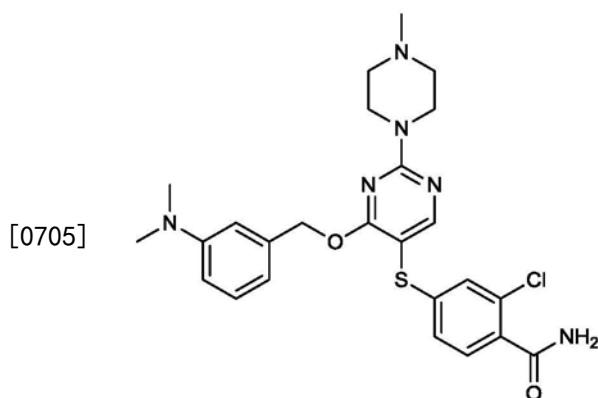
**114**

[0702] 4-((4-((3-溴-4-氟苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-氯苯甲酰胺[114].遵循以上通用程序获得114,产率是47%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.25 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.37 (dd, J=6.5, 1.9Hz, 1H), 6.98-7.08 (m, 4H), 6.41 (br s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.89-4.05 (m, 4H), 2.53-2.70 (m, 4H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ168.5, 167.3, 165.3, 161.7, 158.9 (d, J=246.6Hz), 143.8, 133.8 (d, J=3.8Hz), 133.0, 131.69, 131.66, 130.2, 128.3 (d, J=7.4Hz), 127.4, 124.9, 116.8 (d, J=22.3Hz), 109.2 (d, J=21.2Hz), 98.0, 66.7, 54.6, 45.8, 43.5; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₂BrClFN₅O₂S的计算值, 566.0428; 实验值566.0413。

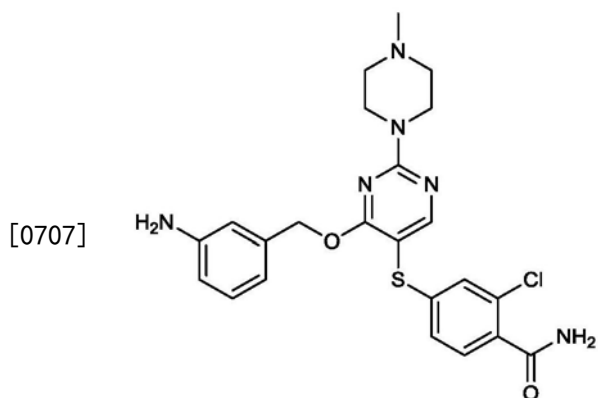
[0703]

**115**

[0704] 2-氯-4-((4-((4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[115].遵循以上通用程序获得115,产率是52%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ8.24 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.48 (dd, J=6.5, 1.6Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.02 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.83-3.99 (m, 4H), 2.48-2.59 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ168.3, 167.3, 165.2, 161.5, 159.3 (d, J=255.5Hz), 143.7, 133.0 (d, J=8.6Hz), 132.5 (d, J=3.8Hz), 131.4, 131.3, 130.0, 127.0, 126.4, 124.5, 122.4 (q, J=270.8Hz), 118.2, 117.3 (d, J=20.8Hz), 97.2, 66.5, 54.5, 45.9, 43.6; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₄H₂₂ClF₄N₅O₂S的计算值, 556.1197; 实验值556.1182。

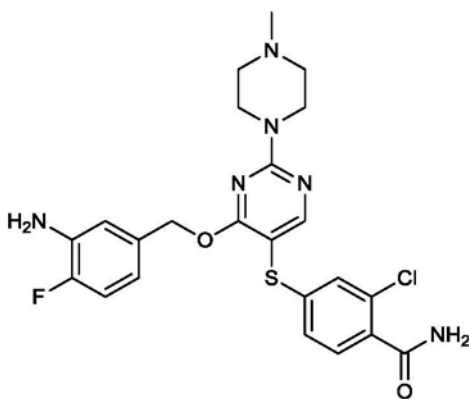
**116**

[0706] 2-氯-4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[116]. 遵循以上通用程序获得116, 产率是67%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.04 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.61 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.54 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.47 (br s, 1H), 5.99 (br s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.88-3.97 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.49-2.58 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 169.0, 167.6, 165.2, 161.9, 150.8, 144.3, 137.2, 131.5, 131.4, 129.8, 129.3, 127.0, 124.6, 115.9, 112.4, 111.8, 97.4, 68.7, 54.8, 46.1, 43.8, 40.7; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₅H₂₉ClN₆O₂S的计算值, 513.1839; 实验值513.1833。

**117**

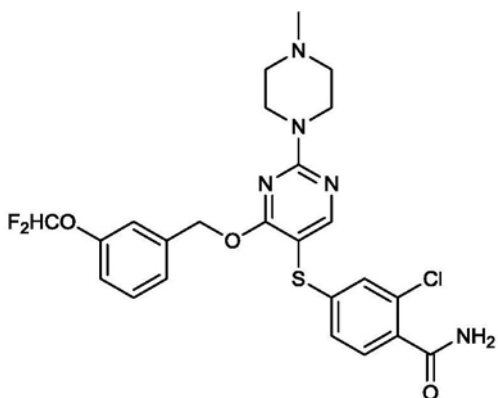
[0708] 4-((4-((3-氨基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-氯苯甲酰胺[117]. 遵循以上通用程序获得117, 产率是29%。¹H NMR (600MHz, CD₂Cl₂/MeOH-d₄): δ 8.15 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.93-6.99 (m, 4H), 6.50-6.56 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.75-3.88 (m, 4H), 2.40-2.52 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CD₂Cl₂/MeOH-d₄): δ 168.8, 167.9, 163.8, 161.0, 146.3, 142.3, 136.7, 130.8, 130.6, 129.0, 128.5, 126.4, 123.9, 117.0, 114.3, 113.4, 97.1, 67.5, 53.8, 44.8, 42.7; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₅ClN₆O₂S的计算值, 485.1526; 实验值485.1527。

[0709]

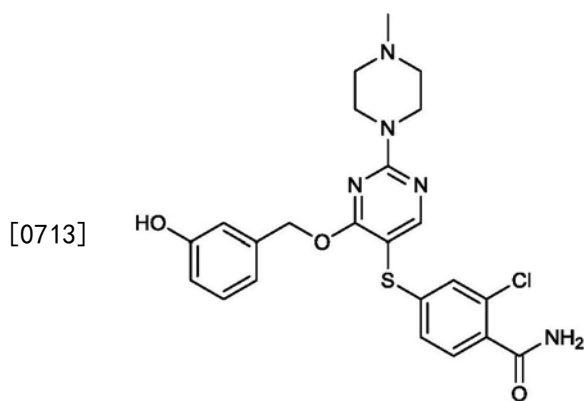
**118**

[0710] 4-((4-((3-氨基-4-氟苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-氯苯甲酰胺[118]. 遵循以上通用程序获得118, 产率是53%。¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂/MeOH-d₄): δ 8.15 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.01 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 6.75-6.82 (m, 1H), 6.43-6.49 (m, 1H), 6.35-6.41 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.75-3.84 (m, 4H), 2.40-2.46 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₄ClFN₆O₂S的计算值, 503.1432; 实验值503.1430。

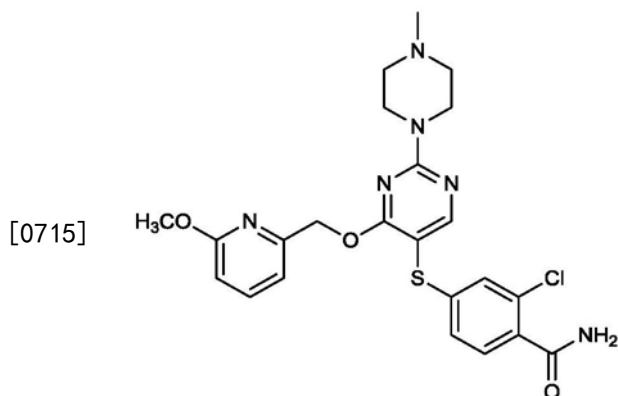
[0711]

**121**

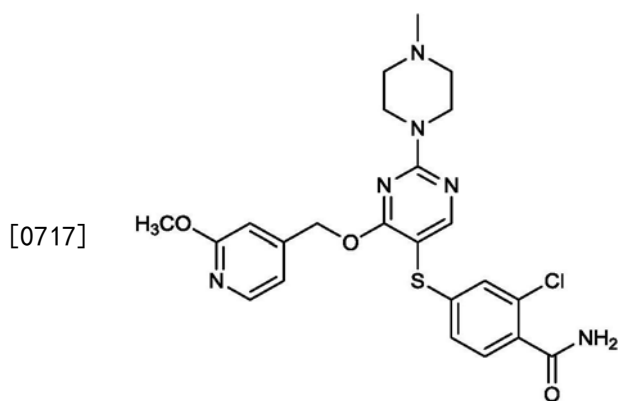
[0712] 2-氯-4-((4-((3-(二氟甲氧基)苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[121]. 遵循以上通用程序获得121, 产率是46%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.02 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.93-6.97 (m, 3H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.39 (t, J=73.7Hz, 1H), 6.36 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.78-3.86 (m, 4H), 2.39-2.45 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₄ClF₂N₅O₃S的计算值, 536.1335; 实验值536.1324。

**122**

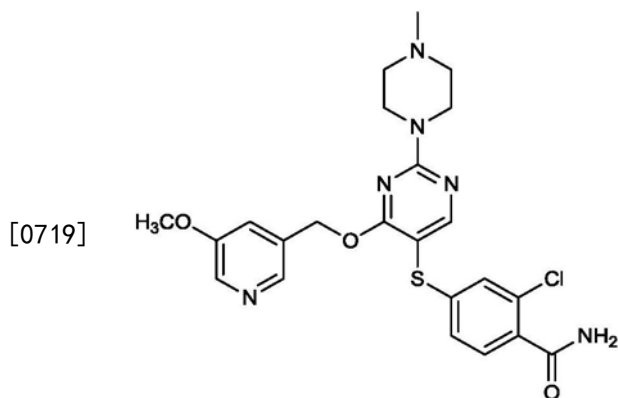
[0714] 2-氯-4-((4-((3-羟基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[122].获得122作为合成121的副产物,产率是52%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.18 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.04 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 6.66-6.70 (m, 2H), 6.39 (br s, 1H), 6.07-6.13 (m, 1H), 5.99 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.78-3.86 (m, 4H), 2.44-2.47 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 169.2, 167.9, 163.6, 161.6, 156.5, 143.5, 137.3, 131.0, 130.5, 130.1, 129.3, 128.0, 125.7, 120.1, 116.1, 114.8, 98.4, 68.2, 54.7, 46.1, 43.7; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₄ClN₅O₃S 的计算值, 486.1367; 实验值 486.1361。

**123**

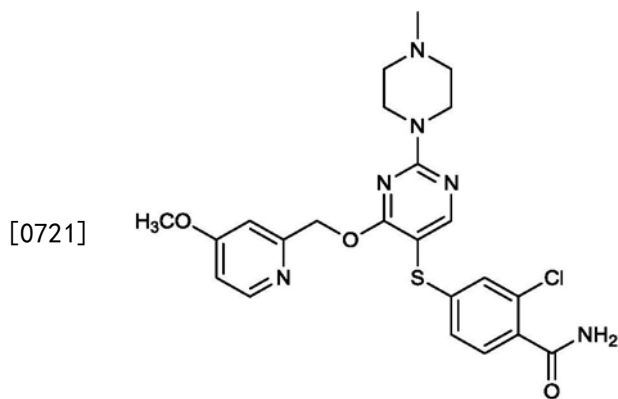
[0716] 2-氯-4-((4-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[123].遵循以上通用程序获得123,产率是49%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.04 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.38 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.76-3.83 (m, 7H), 2.36-2.41 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 168.5, 167.4, 165.2, 163.5, 161.7, 154.1, 144.1, 139.1, 131.4, 131.3, 129.8, 127.0, 124.6, 113.2, 109.4, 96.8, 68.3, 54.7, 53.4, 46.2, 43.8; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₃H₂₅ClN₆O₃S 的计算值, 501.1476; 实验值 501.1472。

**124**

[0718] 2-氯-4-((4-((2-甲氧基吡啶-4-基)甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[124].遵循以上通用程序获得124,产率是46%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 6.60 (dd, J=5.3, 1.3Hz, 1H), 6.44 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 168.1, 167.5, 165.1, 164.4, 161.6, 148.2, 147.0, 143.6, 131.5, 131.2, 130.2, 127.2, 124.7, 114.8, 108.4, 97.2, 66.0, 54.7, 53.5, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₅ClN₆O₃S的计算值, 501.1476; 实验值501.1462。

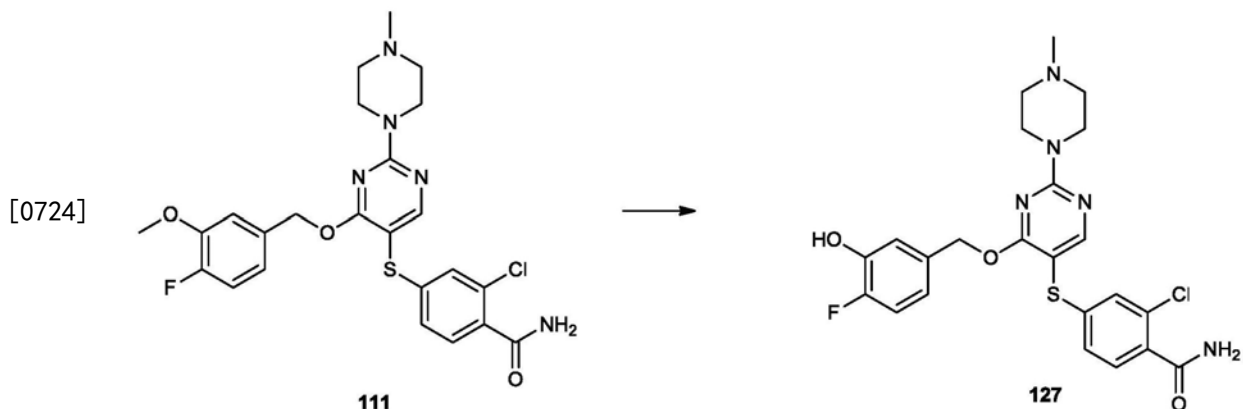
**125**

[0720] 2-氯-4-((4-((5-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[125].遵循以上通用程序获得125,产率是49%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.49 (br s, 2H), 7.42 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.00 (d, J=1.7Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 6.91-6.93 (m, 1H), 5.94 (br s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.87-3.94 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.51-2.59 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 168.3, 167.8, 164.3, 161.4, 155.4, 142.4, 141.1, 136.5, 132.4, 131.8, 131.4, 130.2, 127.8, 125.4, 120.4, 98.9, 65.1, 55.6, 54.5, 45.8, 43.4; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₅ClN₆O₃S的计算值, 501.1476; 实验值501.1467。

**126**

[0722] 2-氯-4-((4-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[126]. 遵循以上通用程序获得126, 产率是39%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.25 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.09 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 6.61 (dd, J=5.8, 2.5Hz, 1H), 6.52 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 5.98 (br s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.81-3.92 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 167.3, 166.2, 165.4, 164.2, 160.6, 157.1, 149.3, 142.9, 130.5, 130.4, 128.9, 125.9, 123.4, 107.5, 105.6, 96.0, 67.3, 54.0, 53.5, 44.7, 42.3; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₅ClN₆O₃S 的计算值, 501.1476; 实验值501.1487。

[0723] 实例14

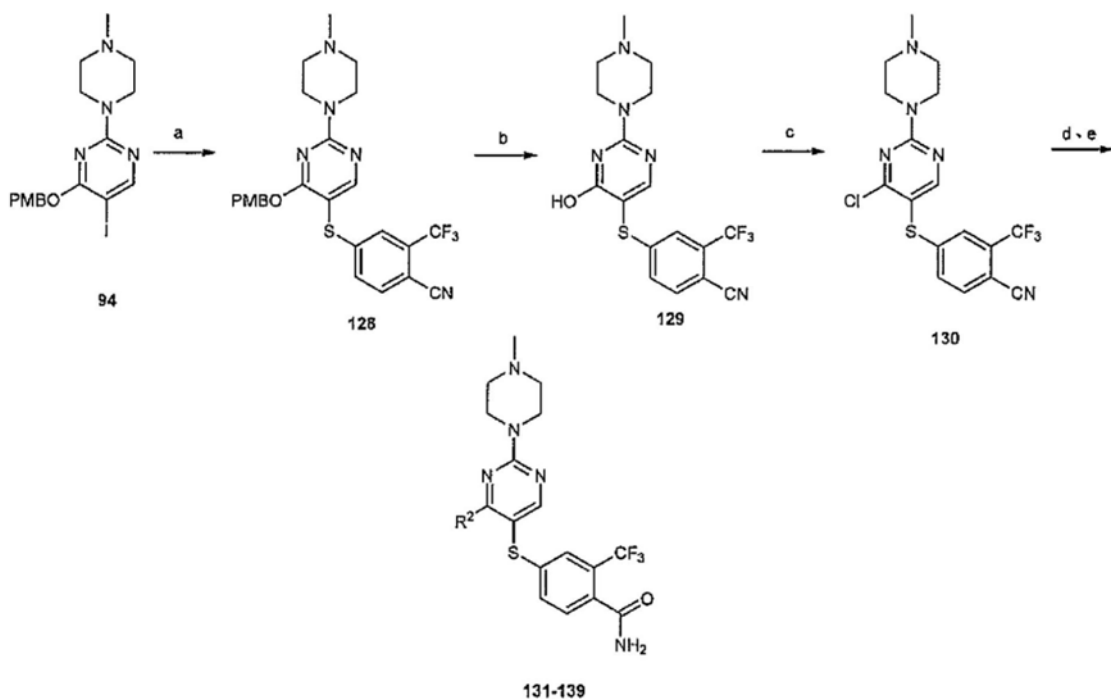


[0725] 流程17. 合成127.

[0726] 试剂和条件: a. BC1₃ · S(CH₃)₂, 1,2-二氯乙烷, 80℃, 过夜。

[0727] 2-氯-4-((4-((4-氟-3-羟基苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[127]. 在80℃下加热111 (19mg, 0.0367mmol) 和三氯化硼甲基硫醚络合物 (26mg, 0.147mmol) 于1,2-二氯乙烷 (1mL) 中的混合物过夜。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱 (CH₂Cl₂:MeOH, 0-10% MeOH) 纯化所得残余物, 得到2.8mg (15%) 127。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 6.66-6.70 (m, 1H), 6.41 (br s, 1H), 6.31 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.99 (br s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.86-3.93 (m, 4H), 2.48-2.52 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₃ClFN₅O₃S 的计算值, 504.1272; 实验值504.1263。

[0728] 实例15



[0729]

[0730] 流程18. 合成131-139.

[0731] 试剂和条件:a. 4-巯基-2-(三氟甲基)苯甲腈, 噻吩-2-甲酸铜(I), K_2CO_3 , DMF, 120 °C, 23小时;b. TFA, CH_2Cl_2 , 室温, 5小时;c. $POCl_3$, 75 °C, 1小时;d. ROH, NaH, CH_3CN , 室温, 3小时;e. KOH, *t*-BuOH, 80 °C, 1小时。

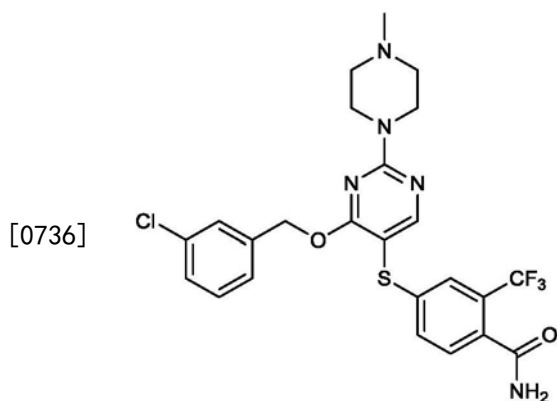
[0732] 4-((4-((4-甲氧基苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)巯基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[128]. 将94 (1.5g, 3.4mmol) 和 K_2CO_3 (1.41g, 10.2mmol) 于DMF (44mL) 中的混合物抽空并且用氩气回填三次。添加噻吩-2-甲酸铜(I) (0.259g, 1.36mmol), 抽空并且用氩气回填两次。添加4-巯基-2-(三氟甲基)苯甲腈 (0.829g, 4.08mmol) 并且在120 °C下加热反应混合物23小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH, 0-10% MeOH) 纯化残余物, 得到1.66g (95%) 128。 1H NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ 8.29 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.70-3.88 (m, 7H), 2.73 (m, 4H), 1.60 (s, 3H); MS (ESI) m/z 516.2 $[M+H]^+$ 。

[0733] 4-((4-羟基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)巯基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[129]. 向128 (1.66g, 3.2mmol) 于 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液中经5分钟逐滴添加TFA (15mL) 并且在室温下搅拌5小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH, 0-20% MeOH) 纯化, 得到1.21g (95%) 129。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3/MeOH-d_4$): δ 8.11 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H), 3.91 (m, 4H), 2.73 (m, 4H), 2.54 (s, 1H); MS (ESI) m/z 396.1 $[M+H]^+$ 。

[0734] 4-((4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)巯基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[130]. 在75 °C下加热129 (0.826g, 2.09mmol) 和 $POCl_3$ (5mL) 1小时。冷却到室温之后, 将反应混合物添加到含有冰碴的烧杯中。完全猝灭 $POCl_3$ 之后, 谨慎地添加固体 Na_2CO_3 直到pH值达约9。将其转移到分液漏斗中并且用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 100mL) 萃取, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并且浓缩, 得到0.707g (82%) 130, 其不经进一步纯化即使用。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.90 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 1.48 (s,

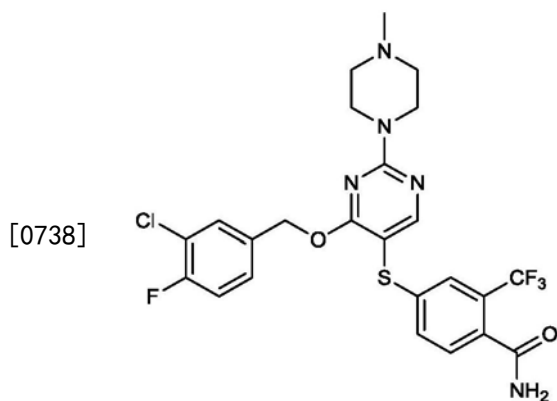
3H); MS (ESI) m/z 414.1 $[M+H]^+$ 。

[0735] 合成131-139的通用程序.向溶解于CH₃CN中的醇(4.25当量)中添加NaH(4当量)并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加130(1当量)并且在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下去除溶剂,并且通过柱色谱纯化残余物,得到中间物腈。在80℃下加热腈(1当量)和KOH(25当量)于t-BuOH中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC纯化残余物,得到所要酰胺。



131

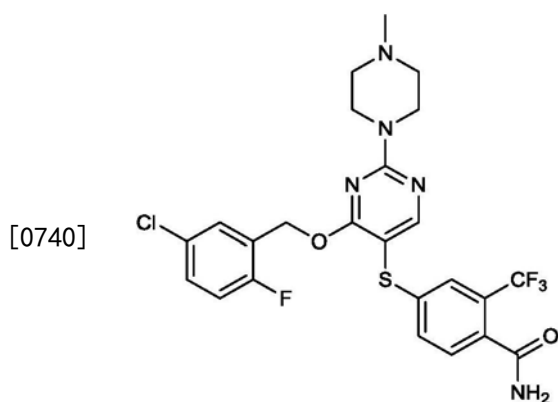
[0737] 4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[131].遵循以上通用程序获得131,产率是47%。¹H NMR(600MHz,CDCl₃): δ 8.21(s,1H),7.36-7.39(m,2H),7.13-7.17(m,3H),7.07(s,1H),6.95-6.98(m,1H),5.87(br s,1H),5.73(br s,1H),5.24(s,2H),3.82-3.97(m,4H),2.47-2.60(m,4H),2.37(s,3H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃): δ 169.1,168.4,165.0,161.5,141.9,138.2,134.2,131.6,129.9,129.21,129.18,128.1,127.8(d,J=31.9Hz),127.5,125.4,123.9(q,J=5.2Hz),123.2(q,J=272.4Hz),97.5,67.1,54.5,45.7,43.4;HRMS(ESI) m/z $[M+H]^+$ C₂₄H₂₃ClF₃N₅O₂S的计算值,538.1291;实验值538.1287。



132

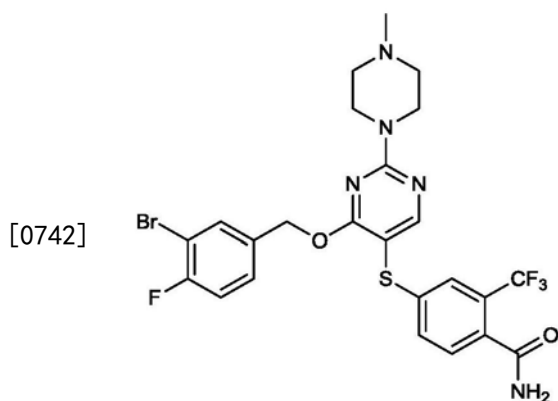
[0739] 4-((4-((3-氯-4-氟苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[132].遵循以上通用程序获得132,产率是48%。¹H NMR(600MHz,CDCl₃): δ 8.21(s,1H),7.34-7.39(m,2H),7.13-7.17(m,2H),6.98-7.02(m,1H),6.93-6.97(m,1H),5.91(br s,1H),5.73(br s,1H),5.21(s,2H),3.83-3.98(m,4H),2.48-2.64(m,4H),2.37(s,3H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃): δ 169.1,168.3,165.1,161.5,158.5,156.9,

141.9, 133.2 (d, $J=3.9\text{Hz}$), 131.6, 129.8, 129.2, 127.6 (q, $J=32.0\text{Hz}$), 127.3 (d, $J=7.2\text{Hz}$), 123.9 (q, $J=5.2\text{Hz}$), 123.2 (q, $J=272.3\text{Hz}$), 120.9 (d, $J=17.8\text{Hz}$), 116.7 (d, $J=21.0\text{Hz}$), 97.4, 66.6, 54.5, 45.8, 43.4; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 的计算值, 556.1197; 实验值 556.1200。



133

[0741] 4-((4-((5-氯-2-氟苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[133]. 遵循以上通用程序获得133, 产率是53%。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.22 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 5.90 (br s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.88-4.06 (m, 4H), 2.55-2.72 (m, 4H), 2.43 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 的计算值, 556.1197; 实验值 556.1199。

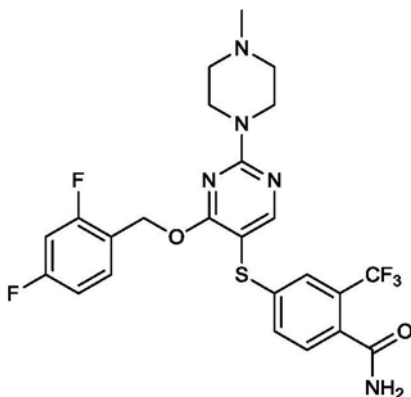


134

[0743] 4-((4-((3-溴-4-氟苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[134]. 遵循以上通用程序获得134, 产率是51%。 ^1H NMR (600MHz, CDCl_3): δ 8.21 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J=6.7$, 1.7Hz , 1H), 7.14 (dd, $J=8.1$, 1.6Hz , 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 5.89 (br s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.83-4.02 (m, 4H), 2.49-2.67 (m, 4H), 2.40 (s, 3H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): δ 169.1, 168.3, 165.1, 161.5, 159.5, 157.9, 141.8, 133.6 (d, $J=3.8\text{Hz}$), 132.7, 131.6, 129.2 (d, $J=5.1\text{Hz}$), 128.1 (d, $J=7.3\text{Hz}$), 127.8 (q, $J=32.0\text{Hz}$), 123.9 (q, $J=5.2\text{Hz}$), 123.2 (q, $J=272.3\text{Hz}$), 116.6 (d, $J=22.4\text{Hz}$), 108.9 (d, $J=21.3\text{Hz}$), 97.5, 66.6, 54.4, 45.7, 43.3; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrF}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 的计算值, 600.0692; 实验值

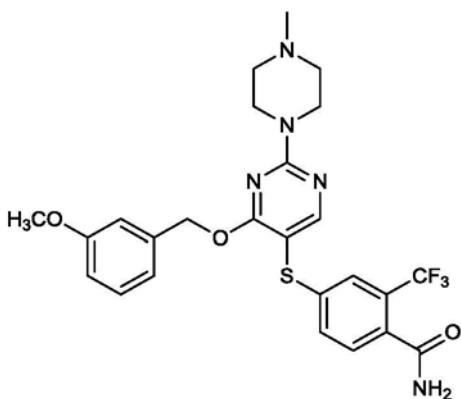
600.0697。

[0744]

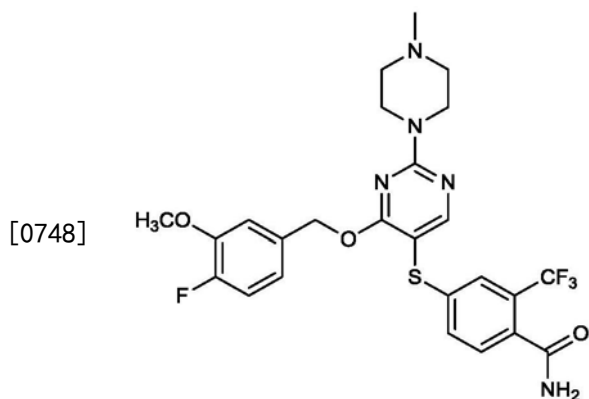
**135**

[0745] 4-((4-((2,4-二氟苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[135].遵循以上通用程序获得135,产率是57%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 6.67-6.75 (m, 2H), 5.87 (br s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.80-4.05 (m, 4H), 2.46-2.68 (m, 4H), 2.38 (3, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 169.1, 168.3, 165.0, 162.8 (dd, J=248.3, 11.9Hz), 161.5, 160.6 (dd, J=248.9, 12.0Hz), 141.9, 131.6, 130.7 (dd, J=9.7, 5.4Hz), 129.5, 129.1, 127.7 (q, J=31.9Hz), 124.2 (q, J=5.1Hz), 123.2 (q, J=272.3Hz), 119.3 (dd, J=14.5, 3.8Hz), 111.5 (dd, J=21.1, 3.5Hz), 103.8 (t, J=25.4Hz), 97.7, 61.2, 54.5, 45.7, 43.3; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₂F₅N₅O₂S的计算值, 540.1493; 实验值540.1476。

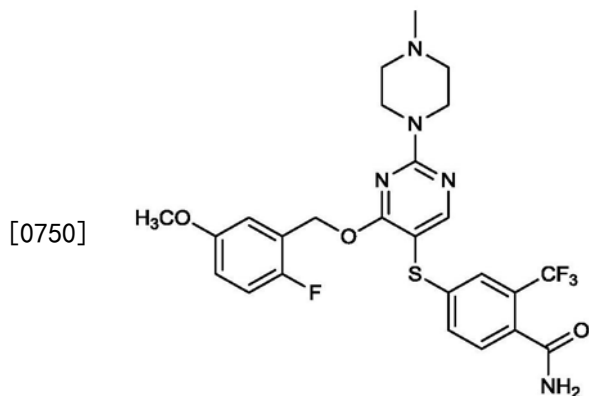
[0746]

**136**

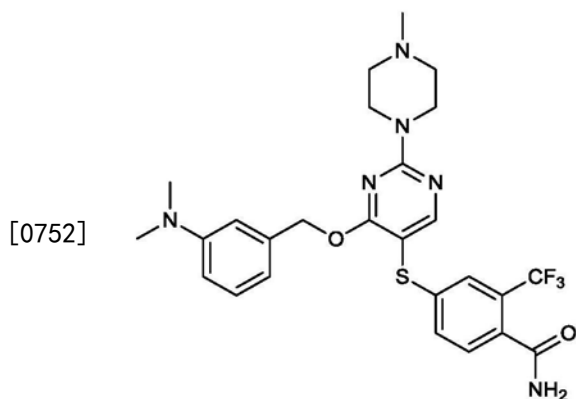
[0747] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[136].遵循以上通用程序获得136,产率是52%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H), 7.38 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.09 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 6.68-6.74 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 5.87 (br s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.82-3.97 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.46-2.58 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 169.3, 168.4, 164.8, 161.6, 159.4, 142.5, 137.7, 131.5, 129.5, 129.1, 129.0, 127.7 (q, J=32.0Hz), 124.0 (q, J=5.2Hz), 123.2 (q, J=272.4Hz), 119.9, 113.5, 113.1, 97.6, 67.8, 55.2, 54.5, 45.8, 43.5; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₅H₂₆F₃N₅O₃S的计算值, 534.1787; 实验值534.1787。

**137**

[0749] 4-((4-((4-氟-3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[137]. 遵循以上通用程序获得137, 产率是63%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ2.40 (s, 3H), 2.54 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.94 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 5.95 (bs, 2H), 6.74-6.77 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.27 (s, 1H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃) δ43.9, 46.2, 54.9, 56.5, 67.6, 97.2, 113.4, 116.1, 120.6, 123.9, 127.9, 128.9, 129.2, 131.7, 132.7, 142.3, 147.6, 151.5, 53.1, 161.9, 165.3, 168.7, 169.3; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₅H₂₆F₄N₅O₃S 的计算值552.1692; 实验值552.1687。

**138**

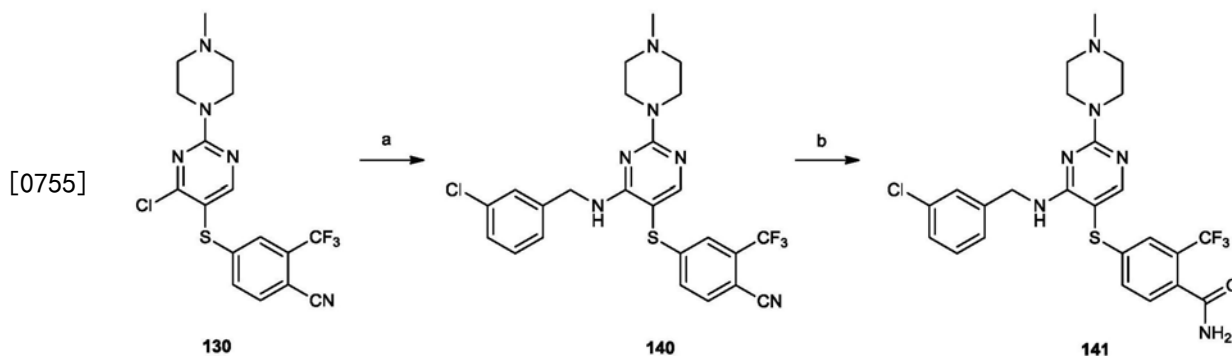
[0751] 4-((4-((2-氟-5-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[138]. 遵循以上通用程序获得138, 产率是60%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) : δ8.21 (s, 1H), 7.39 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.65-6.69 (m, 1H), 6.41-6.44 (m, 1H), 5.93 (br s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 2.53 (s, 4H), 2.37 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₅H₂₅F₄N₅O₃S 的计算值, 552.1692; 实验值552.1699。



139

[0753] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[139]. 遵循以上通用程序获得139, 产率是68%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ8.18 (s, 1H), 7.37 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.03 (dd, J=8.1, 1.6Hz, 1H), 6.56-6.59 (m, 1H), 6.47-6.52 (m, 2H), 5.88 (br s, 1H), 5.84 (br s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.83-3.96 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₆H₂₉F₃N₆O₂S的计算值, 547.2103; 实验值547.2090。

[0754] 实例16



[0756] 流程19. 合成141.

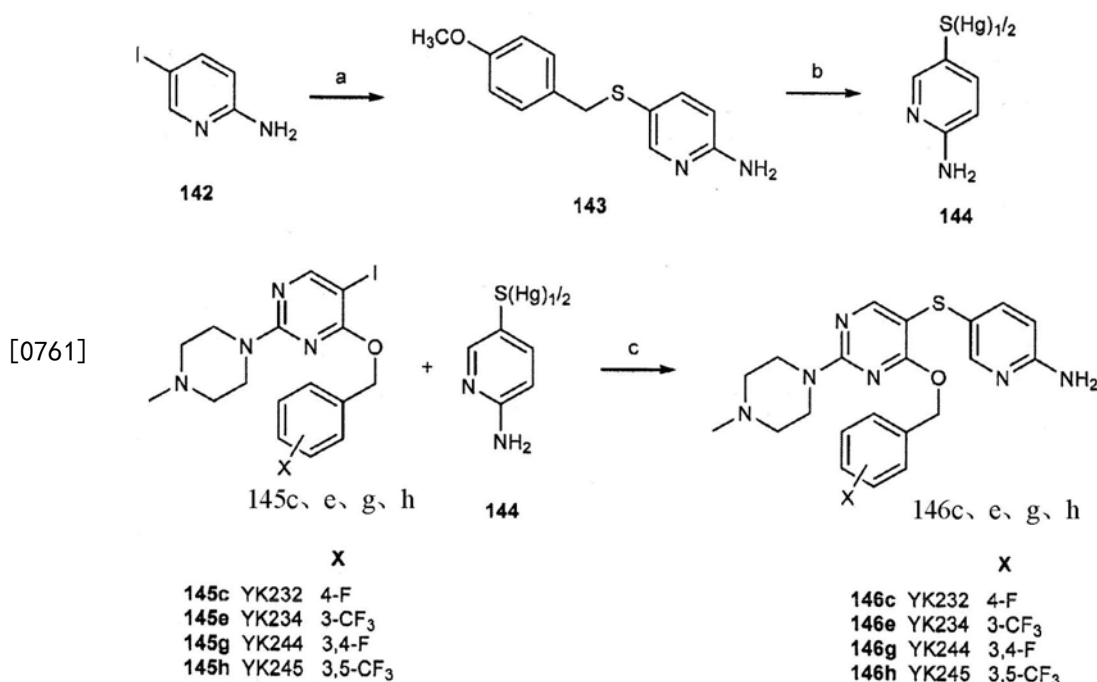
[0757] 试剂和条件:a. 3-氯苯甲基胺, CH₃CN, 75°C, 3小时; b. KOH, t-BuOH, 80°C, 1小时。

[0758] 4-((4-((3-氯苯基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[140]. 在75°C下加热130 (15mg, 0.036245mmol)、3-氯苯甲基胺 (22.1μL, 0.181mmol) 于CH₃CN (500μL) 中的溶液3小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 10:1) 纯化, 得到6mg (32%) 140。¹H NMR (500MHz, CDCl₃/MeOH-d₄): δ8.00 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 5.90 (t, J=5.9Hz, 1H), 4.50 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.75-3.89 (m, 4H), 2.40-2.45 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); MS (ESI) m/z 519.1 [M+H]⁺。

[0759] 4-((4-((3-氯苯基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[141]. 在80°C下加热140 (6mg, 0.0116mmol) 和KOH (49mg, 0.87mmol) 于t-BuOH (400μL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 10:1) 纯化残余物, 得到4.6mg (74%) 141。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ8.05 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.36 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H),

5.90-5.95 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 5.78 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.49 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.99 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 2.52 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{OS}$ 的计算值, 537.1451; 实验值 537.1459。

[0760] 实例17



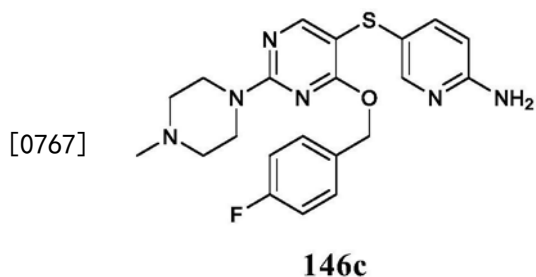
[0762] 流程20. 合成146c、e、g、h。

[0763] 试剂和条件:a. (4-甲氧基苯基) 甲烷硫醇, CuI, 新亚铜试剂, K_2CO_3 , DMF, 135°C , 18小时;b. Hg_0 , TFA, 60°C , 1小时;c. CuI, 新亚铜试剂, K_2CO_3 , DMF, 140°C , 1小时。

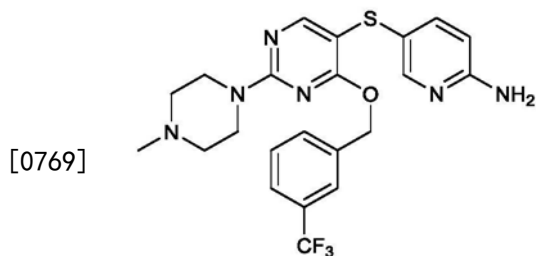
[0764] 5-((4-甲氧基苯基) 硫基) 吡啶-2-胺[143]. 将142 (0.220g, 1.0mmol)、 K_2CO_3 (0.552g, 4.0mmol)、CuI (0.078g, 0.4mmol) 和新亚铜试剂 (0.090g, 0.4mmol) 于DMF (5mL) 中的混合物抽空并且用氩气回填三次。添加 (4-甲氧基苯基) 甲烷硫醇 (0.185g, 1.2mmol) 并且在 135°C 下加热反应混合物18小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱 (CH_2Cl_2 :MeOH, 0-10%MeOH) 纯化残余物, 得到185mg (75%) 143。MS (m/z): $[M+H]^+$ 247.1。

[0765] 双((6-氨基吡啶-3-基) 硫基) 汞[144]. 向143 (1.0g, 4.1mmol) 于TFA (10mL) 中的溶液中添加 Hg_0 (0.45g, 2.05mmol) 并且加热混合物到 60°C 后维持1小时。在减压下浓缩反应混合物并且通过柱色谱 (CH_2Cl_2 :MeOH, 9:1) 纯化所得残余物, 得到0.85g (92%) 144。

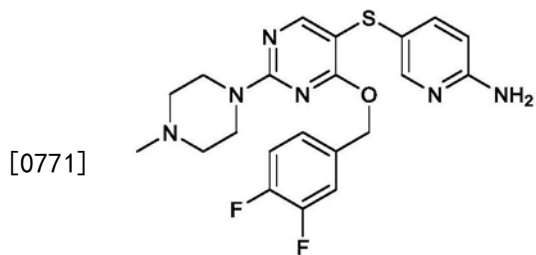
[0766] 合成146c/e/g/h的通用程序. 在氩气下在 140°C 下加热145c/e/g/h (1当量)、144 (1.2当量)、 K_2CO_3 (4当量)、CuI (1.0当量) 和新亚铜试剂 (0.2当量) 于DMF中的混合物1小时。在减压下浓缩反应混合物并且通过制备型TLC纯化。



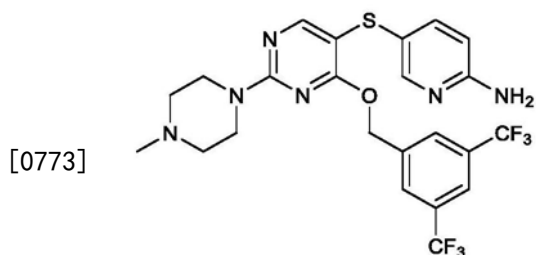
[0768] 5-((4-((4-氟苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[146c]. 遵循以上通用程序获得146c, 产率是63%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.30 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 2H), 6.26 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.74-3.76 (m, 4H), 2.27-2.39 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); MS (m/z): [M+H]⁺427.0。

**146e**

[0770] 5-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-((3-(三氟甲基)苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[146e]. 遵循以上通用程序获得146e, 产率是52%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 6.31 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.67-3.70 (m, 4H), 2.28-2.33 (m, 4H), 2.24 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ167.5, 162.8, 160.9, 157.5, 151.1, 141.5, 135.4, 132.1, 128.0, 127.5, 126.9, 125.7, 120.7, 108.8, 63.6, 54.7, 46.2, 43.8; MS (m/z): [M+H]⁺477.0。

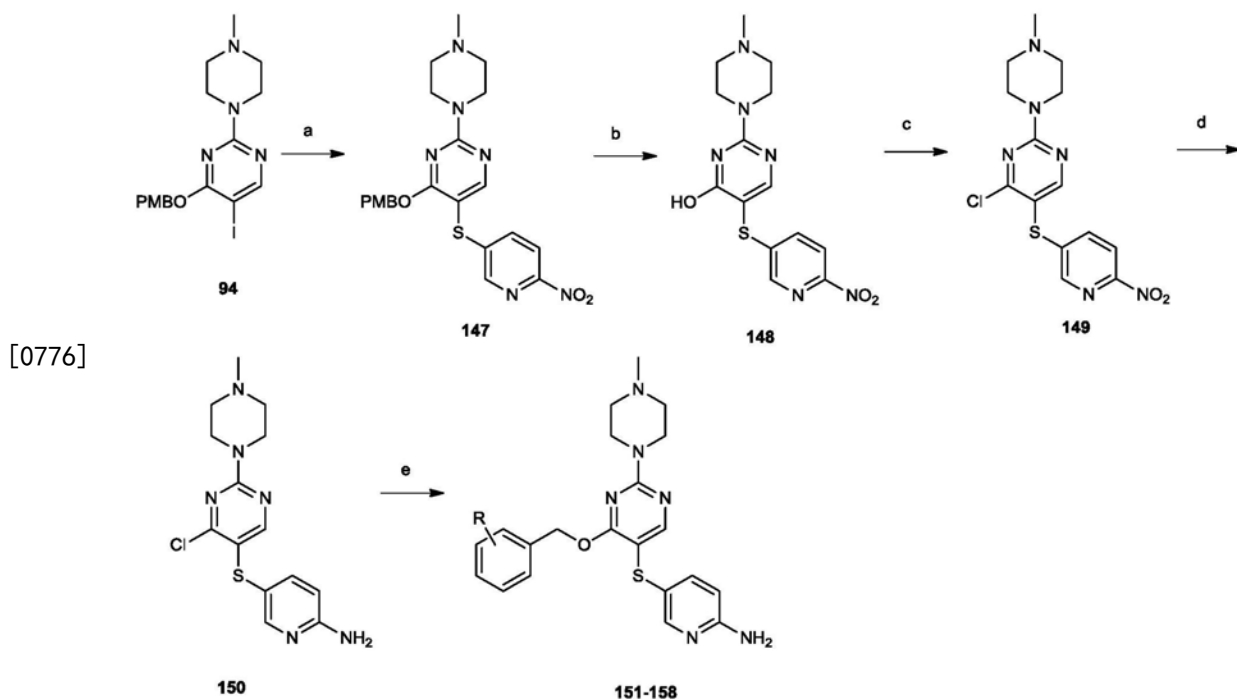
**146g**

[0772] 5-((4-((3,4-二氟苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[146g]. 遵循以上通用程序获得146g, 产率是68%。MS (m/z): [M+H]⁺444.9。

**146h**

[0774] 5-((4-((3,5-双(三氟甲基)苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[146h]. 遵循以上通用程序获得146h, 产率是47%。MS (m/z): [M+H]⁺545.0。

[0775] 实例18



[0777] 流程21. 合成151-158.

[0778] 试剂和条件: a. 6-硝基吡啶-3-硫醇, 噻吩-2-甲酸铜(I), K_2CO_3 , DMF, $130^\circ C$, 3小时; b. TFA, CH_2Cl_2 , 室温, 过夜; c. $POCl_3$, $80^\circ C$, 1小时; d. 铁, AcOH, 室温, 2小时; e. ROH, NaH, CH_3CN , 室温, 3小时。

[0779] 4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-硝基吡啶-3-基)硫基)嘧啶[147]. 将94 (0.760g, 1.726mmol) 和 K_2CO_3 (0.714g, 5.178mmol) 于DMF (20mL) 中的混合物抽空并且用氩气回填三次。添加噻吩-2-甲酸铜(I) (0.132g, 0.690mmol), 抽空并且用氩气回填两次。添加6-硝基吡啶-3-硫醇 (0.350g, 2.24mmol) 并且在 $130^\circ C$ 下加热反应混合物3小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH, 0-10% MeOH) 纯化残余物, 得到0.600g (74%) 147。MS (m/z): $[M+H]^+$ 469.0。

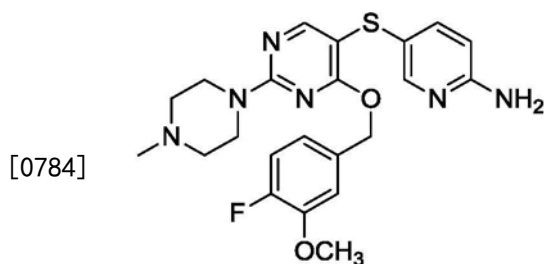
[0780] 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-硝基吡啶-3-基)硫基)嘧啶-4-醇[148]. 向147 (0.600g, 1.28mmol) 于 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中经5分钟逐滴添加TFA (1mL) 并且在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH, 0-20% MeOH) 纯化, 得到0.280g (63%) 148。 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.37 (d, $J=2.4Hz$, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.7Hz$, 1H), 7.80 (dd, $J=8.6, 2.5Hz$, 1H), 3.25-3.28 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.49-2.51 (m, 4H); MS (m/z): $[M+H]^+$ 349.1。

[0781] 4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-((6-硝基吡啶-3-基)硫基)嘧啶[149]. 在 $80^\circ C$ 下加热148 (0.240g, 0.69mmol) 和 $POCl_3$ (5mL) 1小时。冷却到室温之后, 将反应混合物添加到含有冰碴的烧杯中。完全猝灭 $POCl_3$ 之后, 谨慎地添加固体 Na_2CO_3 直到pH值达约9。将其转移到分液漏斗中并且用 CH_2Cl_2 ($3 \times 75mL$) 萃取, 经 $MgSO_4$ 干燥过滤并且浓缩, 得到0.180g (71%) 149, 其不经进一步纯化即使用。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 367.1。

[0782] 5-((4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[150]. 在室温下搅拌149 (140mg, 0.382mmol)、铁 (10mg, 0.179mmol) 于AcOH (1mL) 中的混合物2小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH, 0-10% MeOH) 纯化, 得到70mg

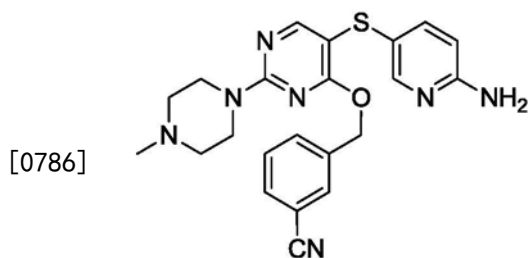
(54%) 150。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 337.1。

[0783] 合成151-158的通用程序.向溶解于CH₃CN中的醇(4.25当量)中添加NaH(4当量)并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加150(1当量)并且在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC纯化残余物,得到所要产物。



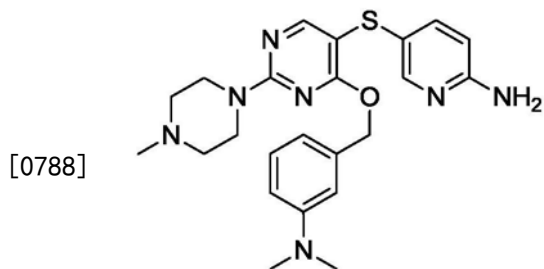
151

[0785] 5-((4-((4-氟-3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[151].遵循以上通用程序获得151,产率是81%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 6.32 (d, J =8.5Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.49 (br s, 2H), 3.85 (m, 7H), 2.49-2.52 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 168.0, 162.7, 161.2, 157.7, 151.3, 147.8, 141.7, 133.0, 120.7, 120.3, 116.1, 115.9, 113.1, 108.9, 103.4, 67.6, 56.4, 54.9, 46.2, 43.8; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ C₂₂H₂₆FN₆O₂S的计算值457.1822;实验值457.1809。



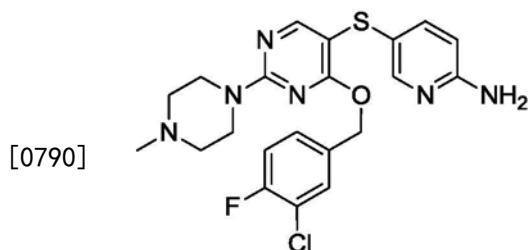
152

[0787] 3-(((5-((6-氨基吡啶-3-基)硫基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)苯甲腈[152].遵循以上通用程序获得152,产率是70%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, J =2.2Hz, 1H), 7.58 (d, J =7.6Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.45 (d, J =8.5Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.56 (br s, 2H), 3.85 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 167.6, 162.8, 161.0, 157.9, 151.3, 141.5, 138.4, 131.9, 131.7, 131.1, 129.4, 120.4, 118.8, 112.8, 109.2, 103.2, 66.6, 54.8, 46.1, 43.7; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ C₂₂H₂₄N₇O₂S的计算值434.1763;实验值434.1751。



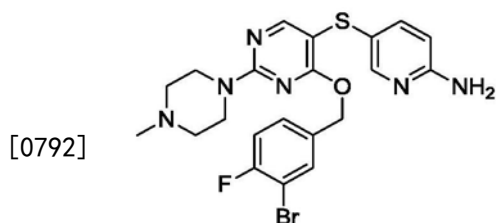
153

[0789] 5-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[153]. 遵循以上通用程序获得153, 产率是75%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.19 (s, 1H), 8.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.66-6.68 (m, 2H), 6.33 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.46 (br s, 2H), 3.86 (m, 4H), 2.94 (s, 6H), 2.47-2.49 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ168.2, 162.6, 161.2, 157.7, 151.4, 150.9, 141.9, 137.5, 129.3, 120.9, 116.1, 112.2, 111.9, 108.9, 103.4, 68.7, 54.9, 46.2, 43.8, 40.8; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₃₀N₇OS的计算值452.2233; 实验值452.2215。



154

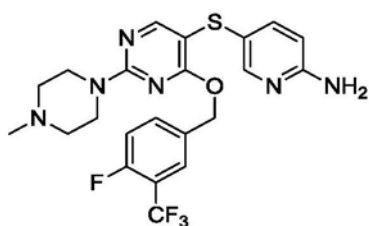
[0791] 5-((4-((3-氯-4-氟苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[154]. 遵循以上通用程序获得154, 产率是80%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.22 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.30 (dd, J=7.0, 1.9Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 6.36 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.48 (br s, 2H), 3.80-3.82 (m, 4H), 2.43-2.45 (m, 4H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ167.7, 162.8, 161.1, 157.8, 156.9, 151.3, 141.6, 133.9, 130.2, 127.7, 120.7, 116.8, 116.7, 108.9, 103.2, 66.5, 55.0, 46.4, 44.1; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₁H₂₃ClFN₆OS的计算值461.1327; 实验值461.1316。



155

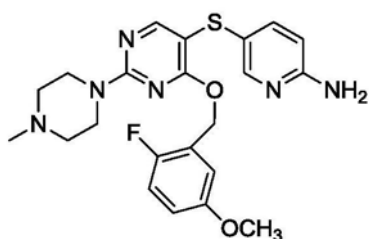
[0793] 5-((4-((3-溴-4-氟苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[155]. 遵循以上通用程序获得155, 产率是73%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48 (dd, J=6.5, 1.9Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.07 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.39 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.50 (br s, 2H), 3.86 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ167.7, 162.7, 161.0, 157.9, 157.8, 151.4, 141.7, 134.2, 133.1, 128.6, 128.5, 116.7, 116.6, 109.2, 109.1, 66.5, 54.8, 46.1, 43.8; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₁H₂₃BrFN₆OS的计算值505.0821; 实验值505.0821。

[0794]

**156**

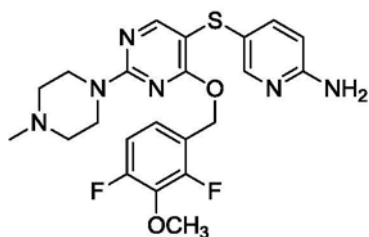
[0795] 5-((4-((4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[156].遵循以上通用程序获得156,产率是68%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.37 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.16 (t, J=9.3Hz, 1H), 6.34 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.49 (br s, 2H), 3.84 (m, 4H), 2.48-2.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₂H₂₃F₄N₆OS的计算值495.1590;实验值495.1577。

[0796]

**157**

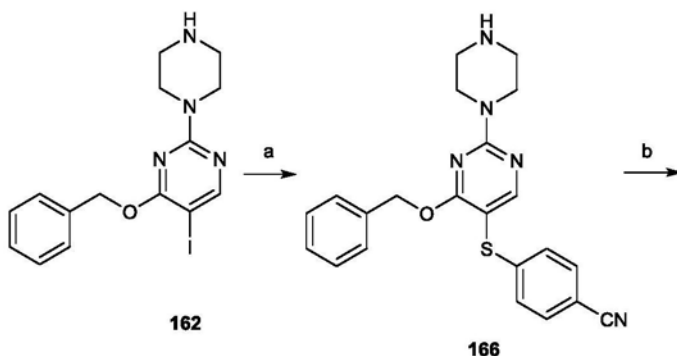
[0797] 5-((4-((2-氟-5-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[157].遵循以上通用程序获得157,产率是96%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.42 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 6.96 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.34 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.48 (br s, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.45-2.47 (m, 4H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ167.9, 162.8, 161.1, 157.8, 155.9, 151.4, 141.8, 124.6, 120.7, 116.0, 115.9, 114.9, 114.3, 109.0, 103.3, 61.7, 56.0, 54.9, 46.2, 43.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₂H₂₆FN₆O₂S的计算值457.1822;实验值457.1817。

[0798]

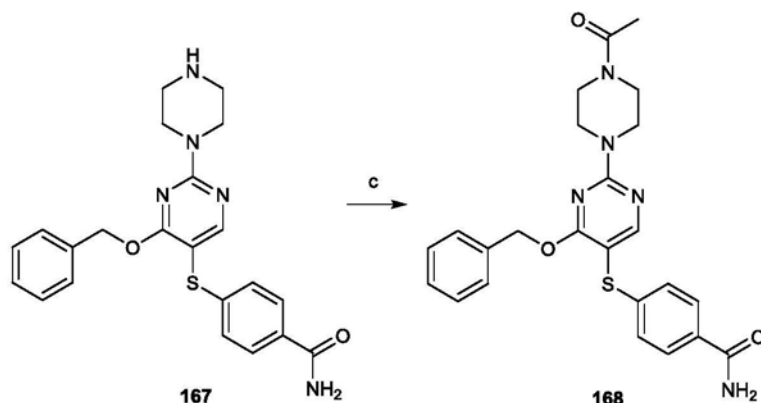
**158**

[0799] 5-((4-((2,4-二氟-3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[158].遵循以上通用程序获得158,产率是95%。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.21 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 6.80-6.91 (m, 2H), 6.35 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.49 (br s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.85 (m, 4H), 2.49-2.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₂H₂₅F₂N₆O₂S的计算值475.1728;实验值475.1718。

[0800] 实例19



[0801]



[0802] 流程23.合成166-168.

[0803] 试剂和条件:a.4-巯基苯甲腈,CuI,新亚铜试剂, K_2CO_3 ,DMF,120℃,20小时;b.KOH,t-BuOH,80℃,1小时;c.乙酸酐,DMAP,110℃2小时。

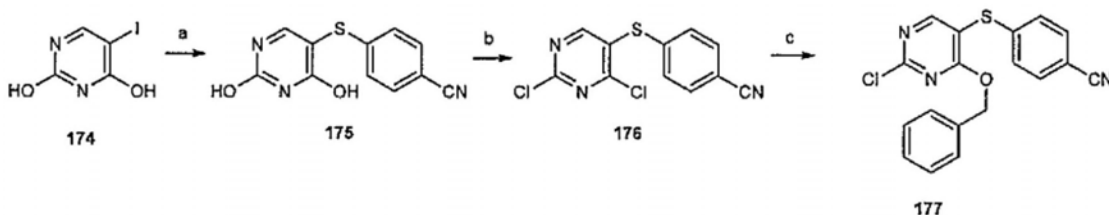
[0804] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[166].在120℃下加热162(75mg,0.189mmol)、 K_2CO_3 (52.2mg,0.378mmol)、新亚铜试剂(11.8mg,0.0567mmol)、CuI(10.8mg,0.0567mmol)和4-巯基苯甲腈(31.9mg,0.236mmol)于DMF(2mL)中的混合物20小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N),15:1)纯化残余物,得到24.6mg(32%)166。 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$): δ 8.17(s,1H),7.34(d, $J=8.3$ Hz,2H),7.15-7.21(m,3H),7.05-7.09(m,2H),7.02(d, $J=8.3$ Hz,2H),5.29(s,2H),3.74-3.80(m,4H),2.84-2.89(m,4H); ^{13}C NMR(125MHz, $CDCl_3$): δ 168.6,165.1,161.8,145.7,136.3,132.1,128.4,128.0,127.5,126.1,119.0,108.2,96.7,67.8,45.9,45.2;HRMS(ESI)m/z[M+H] $^+$ C₂₂H₂₂N₅OS的计算值,404.1545;实验值404.1537。

[0805] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[167].在80℃下加热166(18.5mg,0.0458mmol)和KOH(56.5mg,1.01mmol)于t-BuOH(500 μ L)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N),15:1)纯化残余物,得到15mg(78%)167。 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$): δ 8.26(s,1H),7.62(d, $J=8.3$ Hz,2H),7.21-7.25(m,3H),7.10-7.16(m,4H),5.97(br s,1H),5.80(br s,1H),5.36(s,2H),3.80-3.87(m,4H),2.90-2.97(m,4H); ^{13}C NMR(125MHz, $CDCl_3$): δ 168.8,168.6,164.9,161.7,143.7,136.4,129.9,128.3,127.8,127.7,127.4,126.1,97.9,67.8,45.9,45.1;HRMS(ESI)m/z[M+H] $^+$ C₂₂H₂₄N₅O₂S的计算值,422.1651;实验值422.1644。

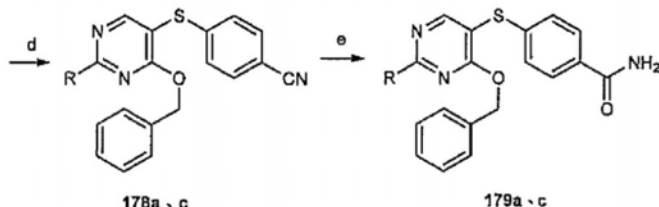
[0806] 4-((2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4-(苯甲氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[168].在

110℃下搅拌167 (10mg, 0.023mmol) 和DMAP (0.001mmol, 2mg) 于2mL乙酸酐中的溶液2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:己烷:EtOAc:MeOH-NH₃ (7N), 4:4:2:1) 纯化残余物, 得到6.8mg (61%) 168。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.05-7.07 (m, 4H), 5.95 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.80-3.83 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 4H), 3.45-3.48 (m, 2H), 2.09 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 169.3, 168.7, 168.6, 164.8, 161.5, 143.3, 136.2, 130.0, 128.4, 127.9, 127.8, 127.3, 126.2, 99.0, 68.0, 45.9, 43.7, 41.1. HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₄H₂₆N₅O₂S 的计算值, 464.1721; 实验值 464.1728。

[0807] 实例20



[0808]



[0809] 流程25. 合成179a和c.

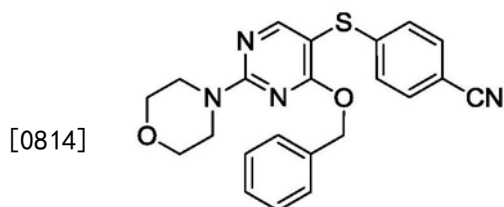
[0810] 试剂和条件: a. 4-巯基苯甲腈, 噻吩-2-甲酸铜(I), K₂CO₃, DMF, 130℃, 16小时; b. POCl₃, DIEA, 100℃, 1小时; c. BnOH, KOH, 18-冠-6, 室温, 12小时, 甲苯; d. 胺, DMF, 90℃, 2小时; e. KOH, t-BuOH, 80℃, 1小时。

[0811] 4-((2,4-二羟基嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[175]. 将5-碘嘧啶-2,4-二醇174 (1g, 4.2mmol)、4-巯基苯甲腈 (0.68g, 5.04mmol) 和K₂CO₃ (1.74g, 12.6mmol) 于DMF (30mL) 中的混合物抽空并且用氩气回填三次。添加噻吩-2-甲酸铜(I) (0.32g, 1.68mmol), 抽空并且用氩气回填两次, 并且在130℃下加热反应混合物16小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱 (CH₂Cl₂:CH₃OH:CH₃COOH, 25:1:0.3) 纯化, 得到0.65g (63%) 175。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.6Hz, 2H); ¹³C NMR (125MHz, DMSO-d₆): δ 162.6, 151.6, 150.8, 144.9, 132.4, 125.7, 118.8, 107.2, 99.1; HRMS (ESI) m/z [M-H]⁺ C₁₁H₆N₃O₂S 的计算值, 244.0181; 实验值 244.0178。

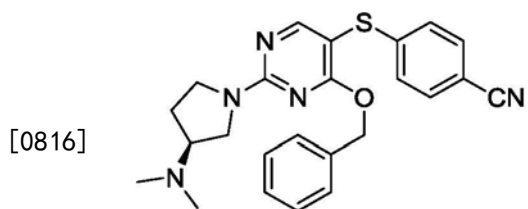
[0812] 4-((2,4-二氯嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[176]. 在搅拌下在100mL含有0.65g (2.65mmol) 175的圆底烧瓶中添加12.1mL POCl₃ (20.34g, 132.65mmol)。向这种混合物中缓慢添加1.15mL DIEA (0.85g, 6.63mmol) 并且在100℃下加热反应物1小时。冷却到室温之后, 将反应混合物添加到含有冰碴的烧杯中。完全猝灭POCl₃之后, 谨慎地添加固体Na₂CO₃直到pH值达约9。将其转移到分液漏斗中并且用CH₂Cl₂ (4×75mL) 萃取, 经MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩成固体, 通过柱色谱 (己烷:EtOAc, 80:20) 纯化, 得到0.56g (86%) 176。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.34 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.2Hz, 2H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ 163.5, 161.9, 159.9, 137.9, 133.5, 131.1, 128.8, 118.0, 112.5; MS (ESI) m/z [M+H]⁺

282.1。

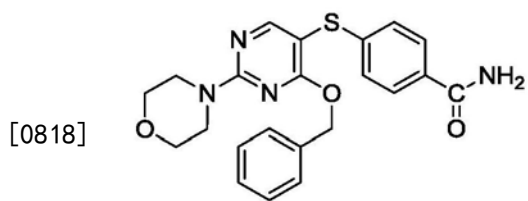
[0813] 4-((4-(苯甲氧基)-2-氯嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[177].向溶解于甲苯(10mL)中的176(0.16g,0.57mmol)中添加苯甲醇(59 μ L,61.5mg,0.57mmol)。依序添加KOH(32mg,0.57mmol)和18-冠-6(7.5mg,0.03mmol)并且在室温下搅拌反应物12小时。随后在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,向其中添加50mL EtOAc。将其转移到分液漏斗中并且依序用0.1N HCl(30mL)和H₂O(2 $\times$ 30mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且浓缩成固体,通过柱色谱(己烷:EtOAc,90:10到80:20)纯化,得到67mg(34%)177。MS(m/z):[M+H]⁺354.2。

**178a**

[0815] 4-((4-(苯甲氧基)-2-吗啉并嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[178a].向177(15.0mg,0.039mmol)中添加吗啉(4.1mg,0.047mmol)于DMF(2mL)中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(己烷:EtOAc,75:25)纯化残余物,得到7.8mg(45%)178a。MS(m/z):[M+H]⁺405.5。

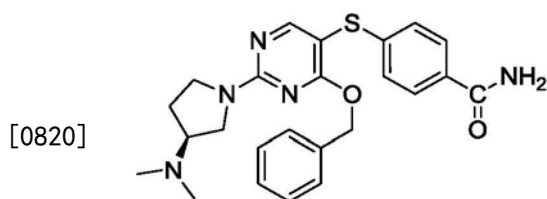
**178c**

[0817] (S)-4-((4-(苯甲氧基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[178c].向177(10.0mg,0.028mmol)中添加(S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(3.9mg,0.034mmol)于DMF(2mL)中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH,10:1)纯化残余物,得到5.8mg(48%)178c。MS(m/z):[M+H]⁺432.3。

**179a**

[0819] 4-((4-((4-(苯甲氧基)-2-吗啉并嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[179a].在80℃下加热178a(7.8mg,0.019mmol)和KOH(23.8mg,0.425mmol)于t-BuOH(1mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(己烷:EtOAc,75:25,两次)纯化残余物,得到4.7mg(59%)179a。¹H NMR(600MHz,CDCl₃): δ 8.21(s,1H),7.56(d,J=8.5Hz,2H),7.17-7.19(m,3H),7.04-7.06(m,4H),5.91(br s,1H),5.51(br s,1H),5.29(s,2H),3.76-3.79(m,4H),3.69-3.70(m,4H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃): δ 168.9,168.8,165.1,161.9,143.8,136.5,

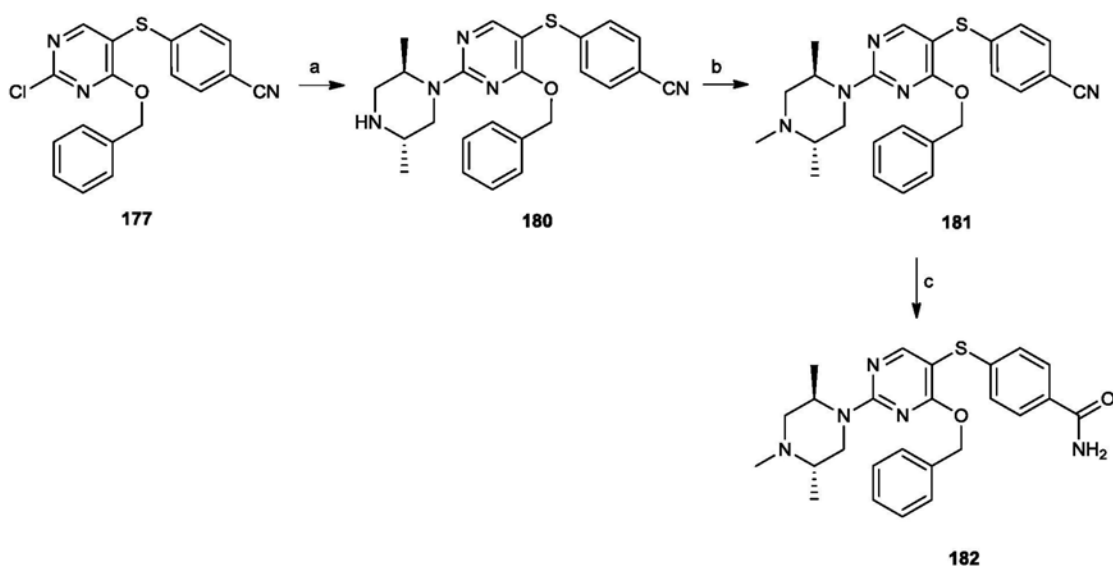
130.1, 128.6, 128.1, 127.9, 127.6, 126.3, 98.8, 68.1, 66.9, 44.6; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{22}H_{23}N_4O_3S$ 的计算值, 423.1491; 实验值 423.1481。



179c

[0821] (S)-4-((4-(苯甲氧基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺 (179c). 在 80℃ 下加热 178c (5.8mg, 0.014mmol) 和 KOH (16.6mg, 0.30mmol) 于 *t*-BuOH (1mL) 中的混合物 1 小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型 TLC (CH_2Cl_2 :MeOH-NH₃ (7N), 10:1) 纯化残余物, 得到 4.1mg (63%) 179c。¹H NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.24 (t, J = 8.5Hz, 3H), 7.16 (s, 2H), 7.11 (J = 8.4Hz, 2H), 5.98 (br s, 1H), 5.58 (br s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.82-3.98 (m, 2H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.31-3.36 (m, 1H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H); ¹³C NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ 168.6, 168.5, 164.9, 160.2, 143.9, 136.6, 136.5, 129.7, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 125.8, 97.4, 67.8, 65.4, 51.3, 46.1, 44.4, 30.4; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{28}N_5O_2S$ 的计算值, 450.1964; 实验值 450.1956。

[0822] 实例 21



[0823]

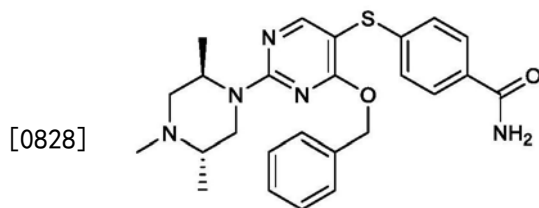
[0824] 流程 26. 合成 182.

[0825] 试剂和条件: a. 反-2,5-二甲基哌嗪, Et₃N, DMF, 90℃, 2 小时; b. 甲醛, NaBH₃CN, NaOAc, MeOH, 50℃, 5 小时; c. KOH, *t*-BuOH, 80℃, 1 小时。

[0826] 4-((4-(苯甲氧基)-2-((2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈 [180]. 向 177 (20mg, 0.056mmol) 中添加反-2,5-二甲基哌嗪 (8mg, 0.0672mmol) 和 Et₃N (15μl, 0.11mmol) 于 DMF (3mL) 中的溶液并且在 90℃ 下加热 2 小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型 TLC (CH_2Cl_2 :MeOH, 10:1) 纯化残余物, 得到 20mg (82%) 180。¹H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 8.24 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.10-7.16 (m, 4H), 5.41 (d, J =

12.6Hz, 1H), 5.31 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.29 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.29-3.39 (m, 3H), 2.64 (d, J=13.0Hz, 1H), 1.83-1.87 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.7Hz, 3H); MS (m/z): [M+H]⁺432.0。

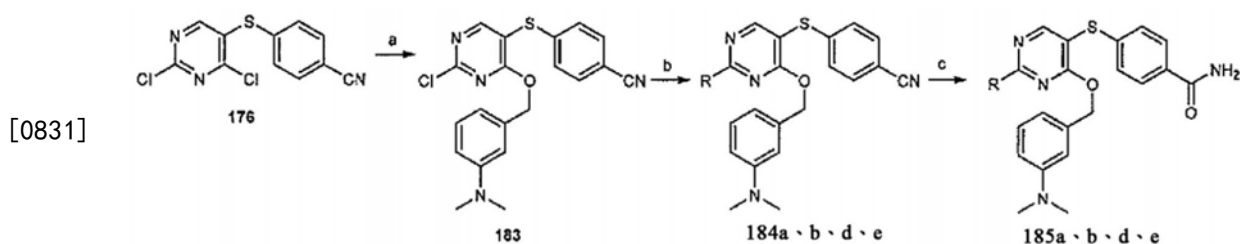
[0827] 4-((4-(苯甲氧基)-2-((2R,5S)-2,4,5-三甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[181]。向180 (20mg, 0.046mmol) 于MeOH (3mL) 中的溶液中添加福马林 (20μL, 0.269mmol)、乙酸钠 (20mg, 0.244mmol) 和氰基硼氢化钠 (20mg, 0.095mmol) 并且在50℃下加热5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) 纯化残余物, 得到16mg (77%) 181。MS (ESI) m/z [M+H]⁺446.4。



182

[0829] 4-((4-(苯甲氧基)-2-((2R,5S)-2,4,5-三甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[182]。在80℃下加热181 (16mg, 0.036mmol) 和KOH (40mg, 0.71mmol) 于t-BuOH (3mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1) 纯化残余物, 得到9mg (54%) 182。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.16-7.19 (m, 3H), 7.06-7.08 (m, 4H), 5.95 (br s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 5.33 (d, J=12.6Hz, 1H), 5.22 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.35 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.38 (d, J=12.0Hz, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.74 (dd, J=12.0, 4.6Hz, 1H), 2.34 (d, J=10.9Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.24 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.5Hz, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃) δ 168.7, 168.6, 165.0, 162.1, 143.8, 136.5, 129.8, 128.3, 127.8, 127.7, 127.3, 126.0, 97.4, 67.7, 54.3, 52.0, 46.9, 44.0, 42.8, 15.7, 7.8; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₅H₃₀N₅O₂S 的计算值464.2120; 实验值464.2104。

[0830] 实例22

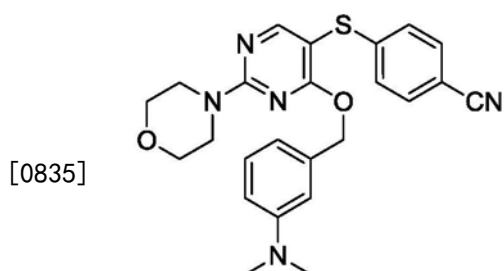


[0832] 流程27. 合成185a、b、d和e。

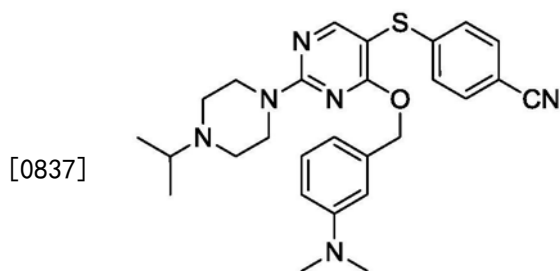
[0833] 试剂和条件: a. 3-二甲氨基苯甲醇, KOH, 18-冠-6, 甲苯, 室温, 12小时; b. 胺, DMF, 90℃, 2小时; c. KOH, t-BuOH, 80℃, 1小时。

[0834] 4-((2-氯-4-((3-(二甲氨基)苯基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[183]。向溶解于甲苯 (12mL) 中的176 (0.26g, 0.935mmol) 中添加3-二甲氨基苯甲醇 (134μL, 141.0mg, 0.935mmol)。依序添加KOH (78mg, 1.4mmol) 和18-冠-6 (12mg, 0.047mmol) 并且在室温下搅拌反应物12小时。随后在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 向其中添加100mL EtOAc。将其转移到分液漏斗中并且依序用0.1N HCl (50mL) 和H₂O (2×50mL) 洗涤, 经MgSO₄干

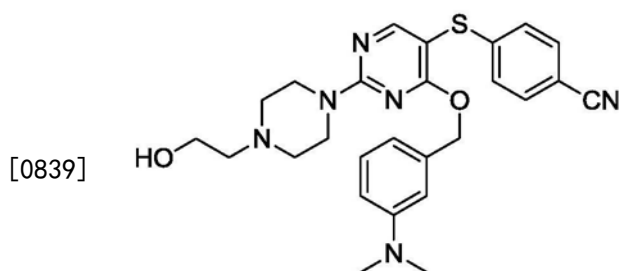
干燥,过滤并且浓缩成固体,通过柱色谱(己烷:EtOAc,90:10到80:20)纯化,得到0.11g (30%) 183。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.36 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.09 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.61 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.42 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.84 (s, 6H); MS (ESI) m/z [M+H]⁺397.2。

**184a**

[0836] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-吗啉并嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈 [184a].向183 (10.0mg, 0.0252mmol) 中添加吗啉 (2.64mg, 0.0303mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (己烷:EtOAc, 7:3) 纯化残余物,得到6.2mg (64%) 184a。MS (m/z): [M+H]⁺448.3。

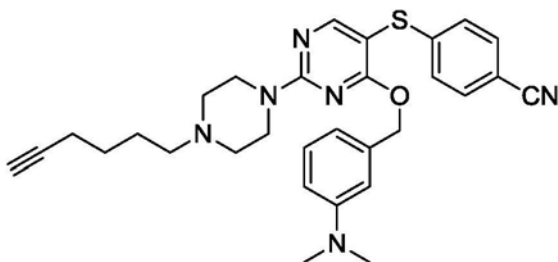
**184b**

[0838] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈 [184b].向183 (10.0mg, 0.0252mmol) 中添加N-异丙基哌嗪 (4.2mg, 0.033mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS (m/z): [M+H]⁺489.4。

**184d**

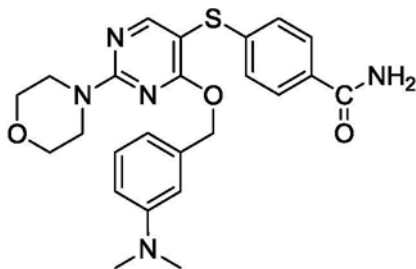
[0840] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈 [184d].向183 (10.0mg, 0.0252mmol) 中添加2-(哌嗪-1-基)乙醇 (4.3mg, 0.033mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS (m/z): [M+H]⁺491.4。

[0841]

**184e**

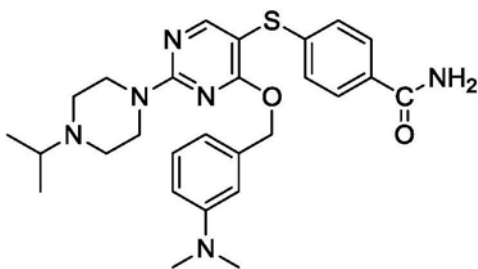
[0842] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-(己-5-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[184e].向183(10.0mg,0.0252mmol)中添加1-(己-5-炔-1-基)哌嗪(5.5mg,0.033mmol)和Et₃N(100μL)于DMF(2mL)中的溶液并且在室温下搅拌过夜。在减压下去除溶剂并且残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ8.22(s,1H),7.39(d,J=8.5Hz,2H),7.13(t,J=7.8Hz,1H),7.06(d,J=8.5Hz,2H),6.63(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),6.50-6.56(m,2H),5.33(s,2H),3.90(m,4H),2.84(s,6H),2.52(m,4H),2.42(t,J=7.0Hz,2H),2.25(td,J=7.0,2.6Hz,2H),1.97(t,J=2.5Hz,1H),1.66-1.71(m,2H),1.57-1.62(m,2H);MS(m/z):[M+H]⁺527.1。

[0843]

**185a**

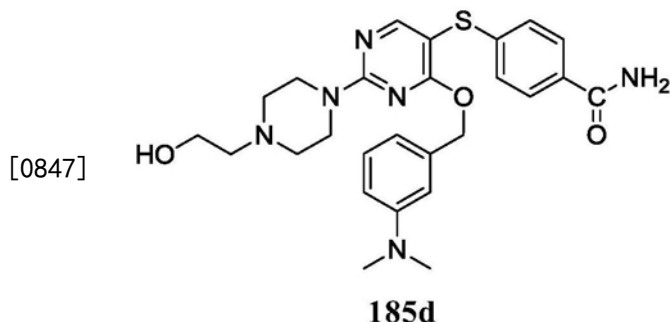
[0844] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-吗啉并嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[185a].在80℃下加热184a(6.2mg,0.014mmol)和KOH(17.1mg,0.305mmol)于t-BuOH(1mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(己烷:EtOAc,1:1)纯化残余物,得到4.1mg(63%)185a。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.19(s,1H),7.53(d,J=8.4Hz,2H),7.05(t,J=8.4Hz,1H),7.02(d,J=8.4Hz,2H),6.56(dd,J=8.9,2.6Hz,1H),6.50(s,1H),6.46(d,J=7.4Hz,1H),5.97(br s,1H),5.49(br s,1H),5.27(s,2H),3.78-3.79(m,4H),3.69-3.71(m,4H),2.75(s,6H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃):δ168.9,168.6,164.9,161.8,150.6,143.6,137.1,129.7,129.0,127.7,125.7,115.7,112.1,111.6,98.2,68.4,66.7,44.4,40.5;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₄H₂₅N₅O₃S的计算值,466.1913;实验值466.1901。

[0845]

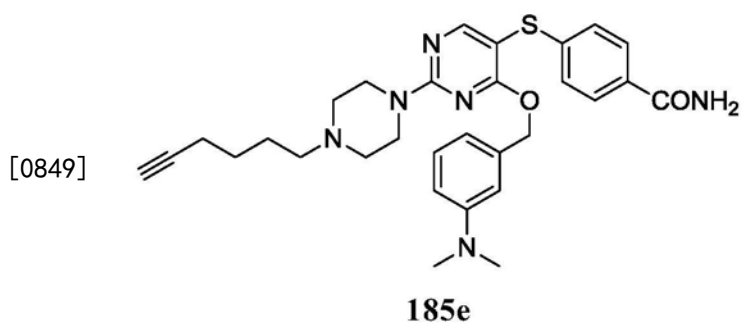
**185b**

[0846] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫

基) 苯甲酰胺[185b]。在80℃下加热184b和KOH(31.0mg, 0.055mmol)于t-BuOH(1.5mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N), 10:1)纯化残余物, 得到9.2mg(72%) 185b。¹H NMR(600MHz, CDCl₃): δ8.17(s, 1H), 7.52(d, J=10.0Hz, 2H), 7.04(t, J=9.6Hz, 1H), 7.01(d, J=10.4Hz, 2H), 6.55(dd, J=10.0, 2.9Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 6.47(d, J=9.2Hz, 1H), 5.95(br s, 1H), 5.47(br s, 1H), 5.26(s, 2H), 3.82-3.84(m, 4H), 2.74(s, 6H), 2.66-2.70(m, 1H), 2.52-2.54(m, 4H), 1.02(d, J=7.9Hz, 6H); ¹³C NMR(150MHz, CDCl₃): δ168.9, 168.8, 164.9, 161.6, 150.6, 143.8, 137.1, 129.7, 128.9, 127.7, 125.7, 115.8, 112.1, 111.7, 97.6, 68.3, 54.7, 48.5, 44.2, 40.5, 18.4; HRMS(ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₇H₃₅N₆O₂S的计算值, 507.2542; 实验值507.2543。



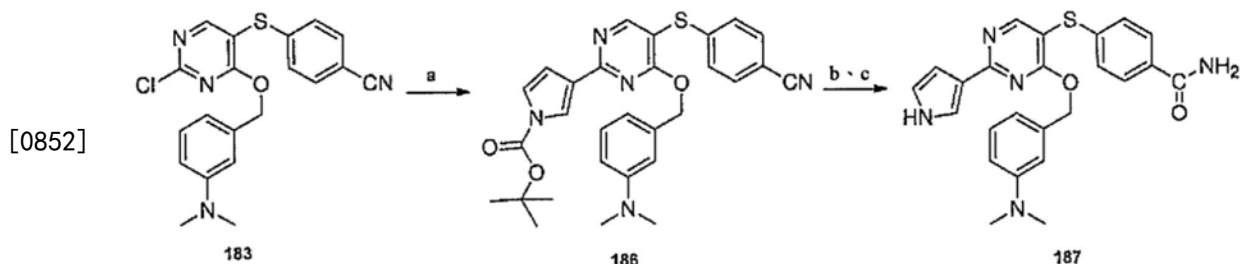
[0848] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[185d]。在80℃下加热184d和KOH(31.0mg, 0.055mmol)于t-BuOH(1.5mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N), 10:1)纯化残余物, 得到10.2mg(80%) 185d。¹H NMR(600MHz, CDCl₃): δ8.18(s, 1H), 7.53(d, J=8.5Hz, 2H), 7.05(t, J=7.5Hz, 1H), 7.02(d, J=8.5Hz, 2H), 6.56(dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 6.47(d, J=7.6Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 3.83-3.84(m, 4H), 3.62-3.63(m, 4H), 2.74(s, 6H), 2.53-2.57(m, 6H); ¹³C NMR(150MHz, CDCl₃): δ169.1, 168.9, 164.9, 161.6, 150.6, 143.7, 137.1, 129.7, 128.9, 127.7, 125.7, 115.8, 112.2, 111.7, 97.9, 68.4, 59.6, 57.7, 43.8, 40.5; HRMS(ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₆H₃₃N₆O₃S的计算值, 509.2335; 实验值509.2336。



[0850] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-(己-5-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[185e]。在80℃下加热184e(12mg, 0.023mmol)和KOH(28mg, 0.5mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N), 10:1)纯化残余物, 得到5.7mg(46%) 185e。¹H NMR(600MHz, CDCl₃): δ8.25(s, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 2H), 7.12(t, J=7.9Hz, 1H), 7.07(d, J=8.4Hz, 2H), 6.61-6.63(m, 1H), 6.57(s, 1H), 6.54(d, J=7.5Hz, 1H), 6.09(br s, 1H), 5.68(br s, 1H), 5.34(s, 2H), 3.90(m, 4H), 2.81(s, 6H), 2.53(m, 4H), 2.40-2.45(m, 2H), 2.25(td, J=7.0, 2.6Hz, 2H), 1.98(t, J=

2.6Hz, 1H), 1.64–1.71 (m, 2H), 1.55–1.63 (m, 2H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) δ 168.8, 165.0, 161.6, 150.5, 143.8, 137.1, 129.5, 129.0, 127.7, 125.5, 115.8, 112.0, 111.6, 97.4, 84.2, 68.6, 68.2, 58.0, 52.9, 43.8, 40.5, 26.3, 25.8, 18.3; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 的计算值545.2699; 实验值545.2701。

[0851] 实例23



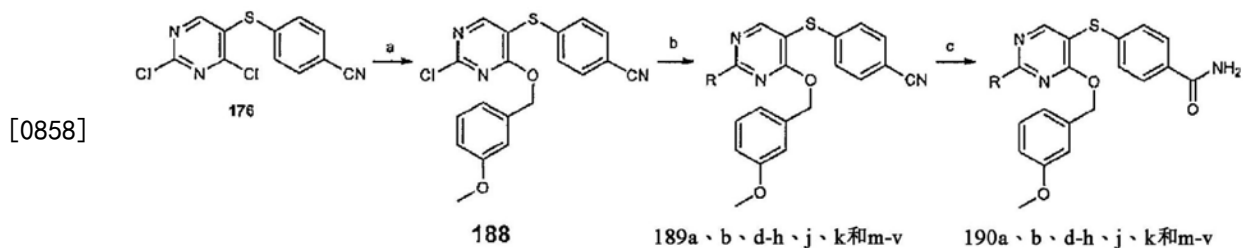
[0853] 流程28. 合成187.

[0854] 试剂和条件: a. 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊-2-基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯, NaHCO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, DMF, H_2O , 90°C , 16小时; b. TFA, CH_2Cl_2 , 室温, 20小时; c. KOH, $t\text{-BuOH}$, 80°C , 1小时。

[0855] 3-(5-((4-氰基苯基)硫基)-4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)嘧啶-2-基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯[186]. 向圆底烧瓶中183 (20mg, 0.038mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液中依序添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊-2-基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (18.0mg, 0.076mmol) 和 NaHCO_3 (9.5mg, 0.113mmol)。随后向反应混合物施加真空, 继而用氩气回填烧瓶。再执行这一真空-氩气循环两次。随后将 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5.3mg, 0.0076mmol) 和0.1mL经脱气蒸馏水添加到反应混合物中。随后反应混合物再进行两次真空-氩气循环并且在 90°C 下加热16小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (己烷:EtOAc, 8:2) 纯化所得残余物, 得到10mg (71%) 186。MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 528.1。

[0856] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(1H-吡咯-3-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[187]. 向溶解于 CH_2Cl_2 (2mL) 中的186 (10mg, 0.019mmol) 中添加140 μL TFA并且在室温下搅拌反应混合物20小时。在减压下去除溶剂, 得到残余物 (MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.20), 依序添加 $t\text{-BuOH}$ (1mL) 和KOH (20mg, 0.36mmol) 并且在 80°C 下加热反应混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 10:1) 纯化残余物, 得到5.3mg (61%) 187。 ^1H NMR (600MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 7.70–7.71 (m, 1H), 7.60 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.13 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.97–6.98 (m, 1H), 6.85–6.86 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.64 (dd, $J=9.1, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=9.1, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.84 (s, 6H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): δ 173.5, 168.9, 167.9, 163.6, 162.6, 150.6, 141.4, 136.8, 129.1, 127.8, 127.1, 123.9, 121.5, 119.2, 116.4, 112.4, 112.3, 108.9, 108.5, 68.7, 40.6; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 的计算值, 446.1651; 实验值446.1647。

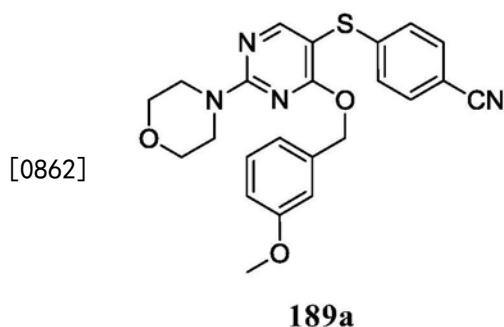
[0857] 实例24



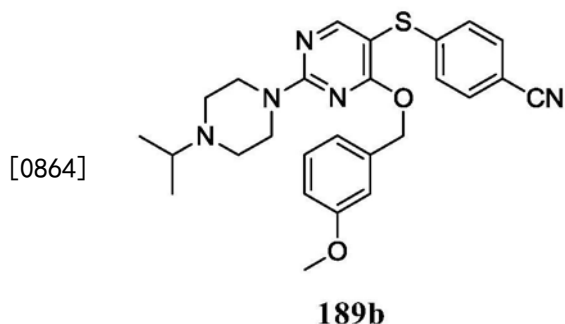
[0859] 流程29. 合成190a、b、d-h、j、k和m-v.

[0860] 试剂和条件: a. 3-甲氧基苯甲醇, KOH, 18-冠-6, 甲苯, 室温, 12小时; b. 胺, Et_3N , DMF, 90°C , 2小时; c. KOH, *t*-BuOH, 80°C , 1小时。

[0861] 4-((2-氯-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[188]. 向溶解于甲苯(18mL)中的176(0.3g, 1.07mmol)中添加3-甲氧基苯甲醇(133 μL , 147.3mg, 1.07mmol)。依序添加KOH(68mg, 1.28mmol)和18-冠-6(14.1mg, 0.054mmol)并且在室温下搅拌反应物12小时。随后在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 向其中添加120mL EtOAc。将其转移到分液漏斗中并且依序用0.1N HCl(60mL)和 H_2O (2 $\times$ 60mL)洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并且浓缩成固体, 通过柱色谱(己烷:EtOAc, 90:10到80:20)纯化, 得到0.13g(32%) 188。 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3): δ 8.41(s, 1H), 7.43(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.18(t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.16(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.82(dd, $J=8.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.70(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.62(s, 1H), 5.36(s, 2H), 3.75(s, 3H); ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3): δ 168.6, 162.7, 160.8, 159.7, 140.7, 135.9, 132.7, 129.7, 128.8, 120.6, 118.5, 114.4, 113.7, 113.4, 110.4, 69.9, 55.3. MS(ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.2。

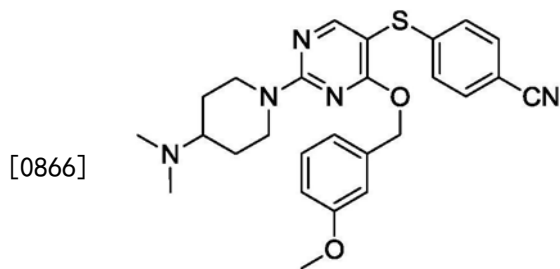


[0863] 4-((4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-吗啉并嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189a]. 向188(10.0mg, 0.026mmol)中添加吗啉(2.7mg, 0.031mmol)于DMF(2mL)中的溶液并且在 90°C 下加热2小时。在减压下去除溶剂并且残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS(m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435.37。



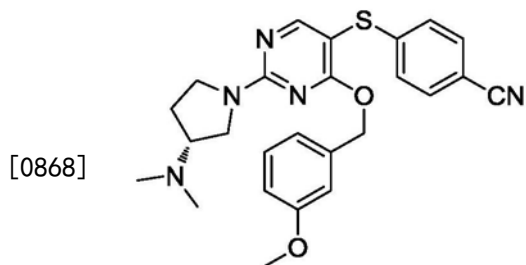
[0865] 4-((2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲

腈[189b]。向188(10.0mg, 0.026mmol)中添加N-异丙基哌嗪(4.0mg, 0.031mmol)于DMF(2mL)中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS (m/z) : [M+H]⁺476.2。



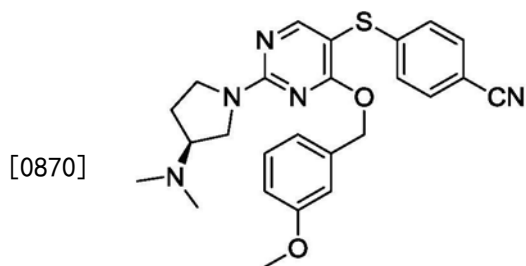
189d

[0867] 4-((2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189d]。向188(9.0mg, 0.023mmol)中添加N,N-二甲基哌啶-4-胺(3.9mg, 0.03mmol)于DMF(2mL)中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS (m/z) : [M+H]⁺476.2。



189e

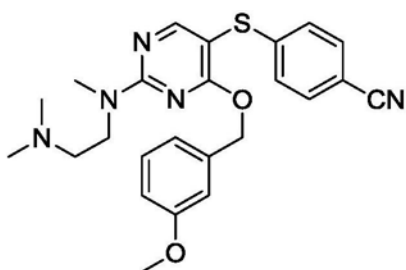
[0869] (R)-4-((2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189e]。向188(9.0mg, 0.023mmol)中添加(R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(3.4mg, 0.03mmol)于DMF(2mL)中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH, 10:1)纯化残余物, 得到9.7mg(89%) 189e。MS (m/z) : [M+H]⁺462.1。



189f

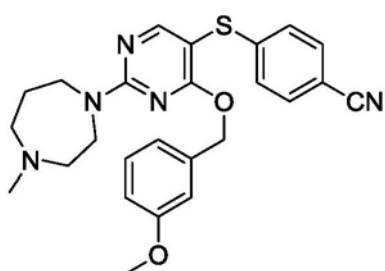
[0871] (S)-4-((2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189f]。向188(9.0mg, 0.023mmol)中添加(S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(3.4mg, 0.03mmol)于DMF(2mL)中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH, 10:1)纯化残余物, 得到9.5mg(88%) 189f。MS (m/z) : [M+H]⁺462.2。

[0872]

**189g**

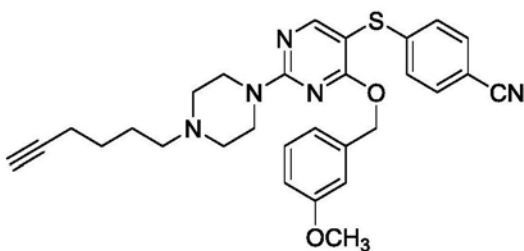
[0873] 4-((2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189g].向188(9.0mg,0.023mmol)中添加 N^1,N^1,N^2 -三甲基乙烷-1,2-二胺(3.1mg,0.03mmol)于DMF(2mL)中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N),20:1)纯化残余物,得到7mg(66%)189g。MS(m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.2。

[0874]

**189h**

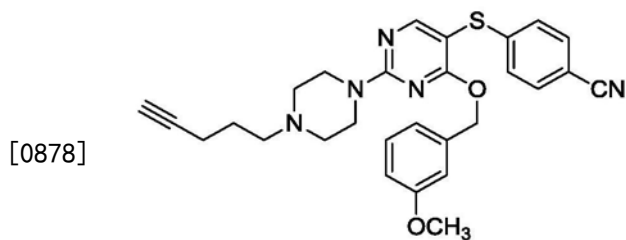
[0875] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189h].向188(9.0mg,0.023mmol)中添加1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(3.9mg,0.03mmol)于DMF(2mL)中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH_2Cl_2 :MeOH,10:1)纯化残余物,得到10.1mg(93%)189h。MS(m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.1。

[0876]

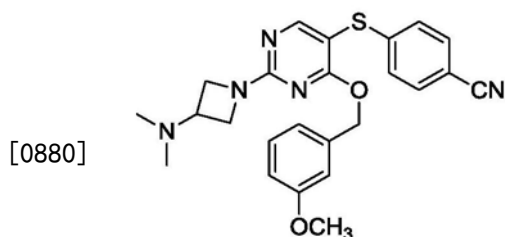
**189j**

[0877] 4-((2-(4-(己-5-炔-1-基)哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189j].向188(20mg,0.0521mmol)中添加1-(己-5-炔-1-基)哌嗪(17.3mg,0.104mmol)和 Et_3N (100 μL ,0.72mmol)于DMF(3mL)中的溶液并且在室温下搅拌过夜。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH_2Cl_2 :MeOH,10:1)纯化残余物,得到24.6mg(92%)189j。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.16(s,1H),7.34(d, J =8.6Hz,2H),7.10(t, J =7.9Hz,1H),7.02(d, J =8.6Hz,2H),6.72(dd, J =8.2,2.5Hz,1H),6.66(d, J =7.6Hz,1H),6.59(s,1H),5.22(s,2H),3.79-3.81(m,4H),3.65(s,3H),2.43-2.45(m,4H),2.35(t, J =7.6Hz,2H),2.17(td, J =7.0,2.7Hz,2H),1.89(t, J =2.6Hz,1H),1.60(m,2H),1.52(m,2H);MS(m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$

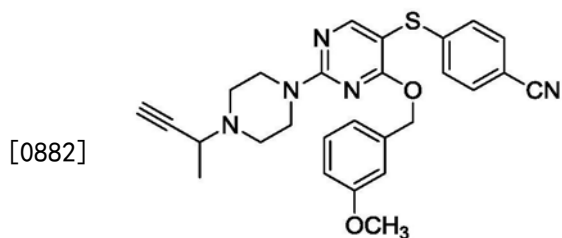
514.3。

**189k**

[0879] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-(戊-4-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189k].向188(15mg,0.039mmol)中添加1-(戊-4-炔-1-基)哌嗪(7.6mg,0.05mmol)和Et₃N(10μL,0.072mmol)于DMF(3mL)中的溶液并且在90℃下加热3小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH,30:1)纯化残余物,得到18mg(92%)189k。MS(ESI)m/z[M+H]⁺500.3。

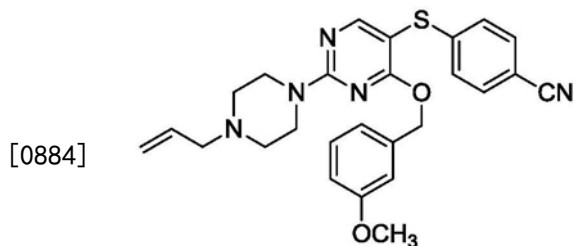
**189m**

[0881] 4-((2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189m].向188(10mg,0.026mmol)中添加N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-胺(13mg,0.13mmol)和Et₃N(20μL,0.144mmol)于DMF(3mL)中的溶液并且在90℃下加热3小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH,30:1)纯化残余物,得到定量产率的189m。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ8.15(s,1H),7.34(d,J=8.5Hz,2H),7.10(t,J=7.9Hz,1H),6.99(d,J=8.5Hz,2H),6.72(dd,J=8.2,2.4,1H),6.67(d,J=7.6Hz,1H),6.61(s,1H),5.26(s,2H),4.12(dd,J=9.4,8.5Hz,2H),3.96(dd,J=9.4,7.3Hz,2H),3.66(s,3H),3.16(五重峰,J=5.5Hz,1H),2.19(s,6H);MS(ESI)m/z[M+H]⁺448.0。

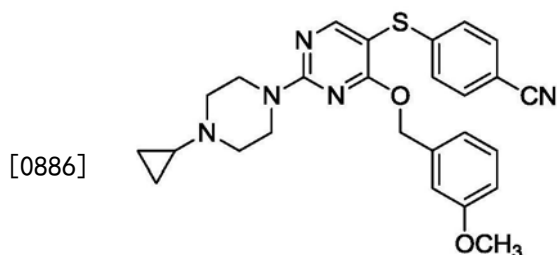
**189n**

[0883] 4-((2-(4-(丁-3-炔-2-基)哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189n].向188(10mg,0.026mmol)中添加1-(丁-3-炔-2-基)哌嗪(18mg,0.13mmol)和Et₃N(200μL,1.44mmol)于DMF(3mL)中的溶液并且在90℃下加热3小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH,30:1)纯化残余物,得到12mg(94%)189n。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ8.24(s,1H),7.42(d,J=8.5Hz,2H),7.18(t,J=7.9Hz,1H),7.10(d,

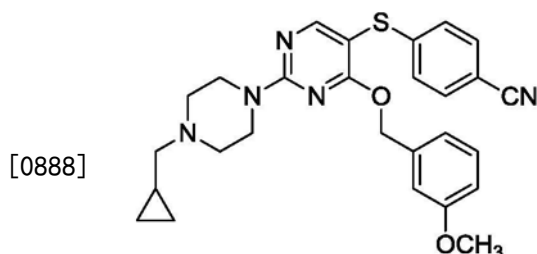
$J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.80 (dd, $J=8.3, 2.4, 1\text{H}$), 6.74 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.86–3.95 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.55–3.60 (m, 1H), 2.71–2.76 (m, 2H), 2.53–2.57 (m, 2H), 2.29 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 1.41 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 486.3。

**189o**

[0885] 4-((2-(4-烯丙基哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189o].向188(10mg,0.026mmol)中添加1-烯丙基哌嗪(16.4mg,0.13mmol)和 Et_3N (200 μL ,1.44mmol)于DMF(3mL)中的溶液并且在90℃下加热3小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH_2Cl_2 :MeOH,30:1)纯化残余物,得到11mg(89%)189o。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 8.24 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.17 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.79 (dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.86–5.93 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.17–5.22 (m, 2H), 3.88–3.90 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.05 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.50–2.53 (m, 4H); MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 474.1。

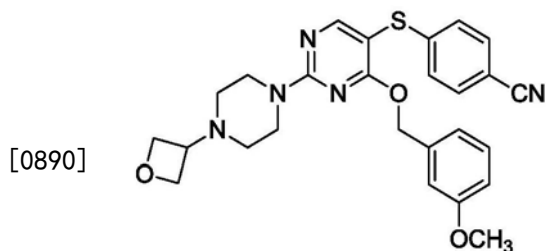
**189p**

[0887] 4-((2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189p].向188(10mg,0.026mmol)中添加1-环丙基哌嗪二盐酸盐(26mg,0.130mmol)、DMF(1mL)和 Et_3N (50 μL ,0.358mmol)并且在90℃下加热反应混合物2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(己烷:EtOAc,1:1)纯化残余物,得到12mg(97%)189p。MS(m/z): $[M+H]^+$ 474.2。

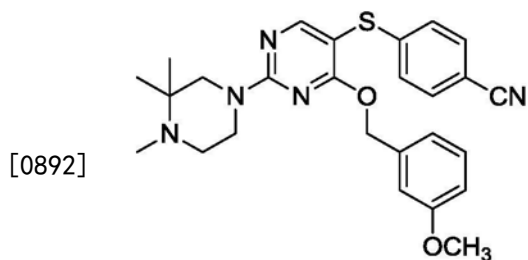
**189q**

[0889] 4-((2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189q].向188(10mg,0.026mmol)于DMF(1mL)中的溶液中添加1-(环丙基甲基)哌

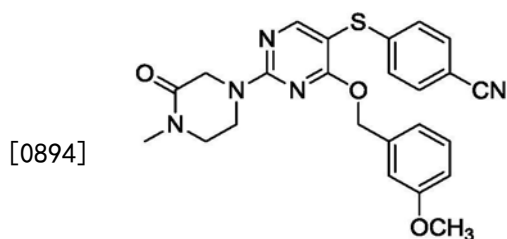
嗪 (19.3 μ L, 0.130mmol) 并且在90℃下加热反应混合物2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到9.6mg (76%) 189q。MS (m/z) : [M+H]⁺488.3。

**189r**

[0891] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189r].向188 (14mg, 0.036mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液中依序添加1-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪(二)三氟乙酸酯 (184mg, 0.50mmol) 和Et₃N (50 μ L, 0.358mmol) 并且在90℃下加热反应混合物4小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 40:1) 纯化残余物, 得到10mg (57%) 189r。MS (m/z) : [M+H]⁺490.0。

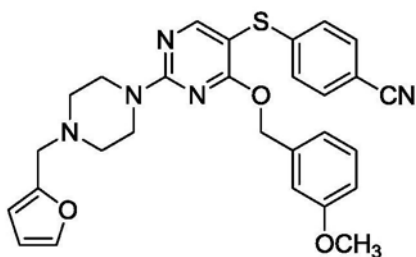
**189s**

[0893] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189s].向188 (10mg, 0.026mmol)、1,2,2-三甲基哌嗪 (67mg, 0.52mmol) 中添加DMF (1mL) 并且在90℃下加热反应混合物2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到7.4mg (60%) 189s。MS (m/z) : [M+H]⁺476.2。

**189t**

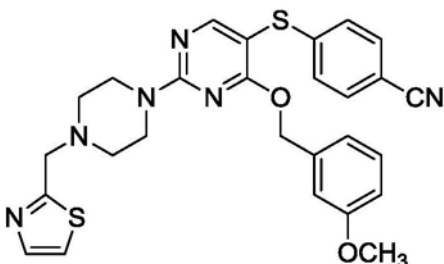
[0895] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189t].向188 (10mg, 0.026mmol) 于DMF (800 μ L) 中的溶液中添加1-甲基哌嗪-2-酮 (14.8mg, 0.130mmol) 并且在90℃下加热反应混合物2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到10mg (83%) 189t。MS (m/z) : [M+H]⁺462.1。

[0896]

**189u**

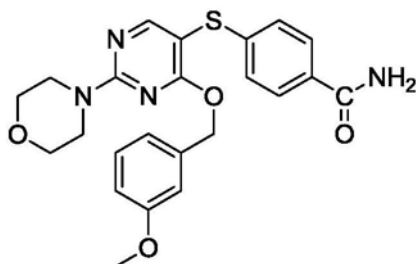
[0897] 4-((2-(4-(呋喃-2-基甲基)哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189u].向188(10mg,0.026mmol)中添加1-(呋喃-2-基甲基)哌嗪(二)三氟乙酸酯(36.4mg,0.092mmol)、DMF(1mL)和Et₃N(50μL,0.358mmol)并且在90℃下加热反应混合物2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(己烷:EtOAc,1:1)纯化残余物,得到10mg(75%)189u。MS(m/z):[M+H]⁺514.3。

[0898]

**189v**

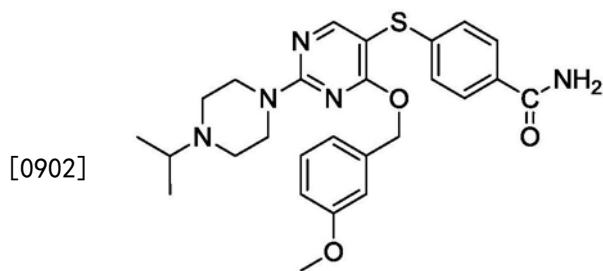
[0899] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-(噻唑-2-基甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[189v].向188(10mg,0.026mmol)中添加2-(哌啶-4-基甲基)噻唑(二)三氟乙酸酯(38.6mg,0.094mmol)、DMF(1mL)和Et₃N(50μL,0.358mmol)并且在90℃下加热反应混合物2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(己烷:EtOAc,1:1)纯化残余物,得到12mg(87%)189v。MS(m/z):[M+H]⁺531.1。

[0900]

**190a**

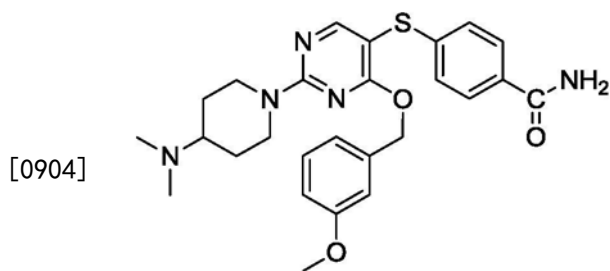
[0901] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-吗啉并嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190a].在80℃下加热中间物189a(11mg,0.025mmol)和KOH(32.0mg,0.057mmol)于t-BuOH(1.5mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到9.4mg(80%)190a。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.28(s,1H),7.62(d,J=8.6Hz,2H),7.17(t,J=7.8Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,2H),6.78(d,J=8.1Hz,1H),6.74(d,J=7.6Hz,1H),6.67(s,1H),6.06(br s,1H),5.68(br s,1H),5.33(s,2H),3.83-3.85(m,4H),3.75-3.77(m,4H),3.68(s,3H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃):δ168.8,168.6,164.8,161.7,159.5,143.4,137.8,129.9,129.4,127.7,125.9,119.7,113.2,113.1,98.4,67.7,66.7,

55.2, 44.3; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{25}N_4O_4S$ 的计算值, 453.1597; 实验值 453.1599。



190b

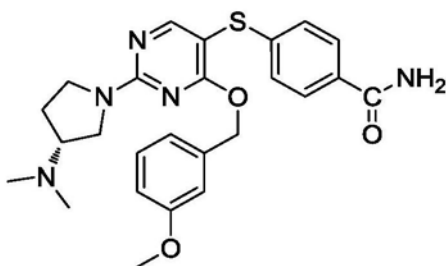
[0903] 4-((2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190b]. 在80℃下加热189b和KOH (32.0mg, 0.057mmol) 于t-BuOH (1.5mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到8.1mg (64%) 190b。¹H NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.78 (dd, $J=8.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.87-3.88 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.75 (septet, $J=6.4$, 1H), 2.57-2.59 (m, 4H), 1.08 (d, $J=6.5$ Hz, 6H); ¹³C NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ 169.0, 168.8, 165.2, 161.8, 159.7, 143.9, 138.1, 130.1, 129.5, 127.9, 126.0, 119.9, 113.5, 113.3, 97.7, 67.8, 55.4, 54.8, 48.6, 44.5, 18.7; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{32}N_5O_3S$ 的计算值, 494.2226; 实验值 494.2215。



190d

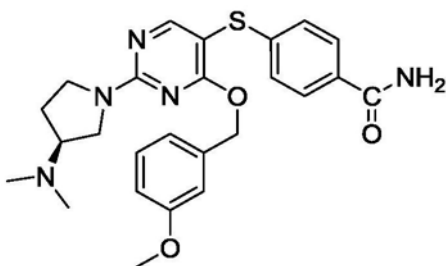
[0905] 4-((2-(4-(二甲基氨基)哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190d]. 在80℃下加热中间物189d和KOH (26.0mg, 0.046mmol) 于t-BuOH (1.5mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH-NH₃ (7N), 20:1×2) 纯化残余物, 得到5.3mg (53%) 190d。¹H NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.78 (dd, $J=8.3, 2.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.81 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.88-2.96 (m, 2H), 2.47-2.51 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 1.93-1.95 (m, 2H), 1.43-1.49 (m, 2H); ¹³C NMR (150MHz, $CDCl_3$): δ 169.2, 168.6, 164.9, 161.4, 159.5, 143.6, 137.9, 129.8, 129.3, 127.7, 125.8, 119.7, 113.2, 113.1, 97.6, 67.6, 62.5, 55.1, 43.4, 41.3, 27.8; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{32}N_5O_3S$ 的计算值, 494.2226; 实验值 494.2232。

[0906]

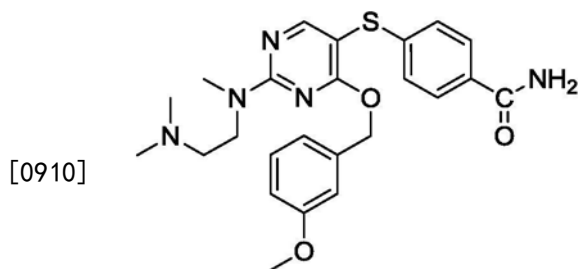
**190e**

[0907] (R)-4-((2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190e]. 在80℃下加热189e(9.7mg, 0.021mmol)和KOH(24.0mg, 0.42mmol)于t-BuOH(1mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N), 20:1)纯化残余物, 得到7.0mg(70%) 190e。¹H NMR(600MHz, CDCl₃): δ 8.27(s, 1H), 7.61(d, J=8.1Hz, 2H), 7.16(t, J=8.0Hz, 1H), 7.09(d, J=8.0Hz, 2H), 6.77(dd, J=8.0, 2.0Hz, 2H), 6.69(s, 1H), 6.05(br s, 1H), 5.61(br s, 1H), 5.36(s, 2H), 3.82-3.96(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.49-3.55(m, 1H), 3.31-3.35(m, 1H), 2.76-2.82(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.21-2.24(m, 1H), 1.88-1.95(m, 1H); ¹³C NMR(150MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.5, 164.9, 160.2, 159.5, 143.8, 138.2, 129.8, 129.3, 127.7, 125.7, 119.9, 113.3, 113.2, 97.3, 67.6, 65.4, 55.2, 51.3, 46.1, 44.4, 30.4; HRMS(ESI) m/z [M+H]⁺C₂₅H₃₀N₅O₃S的计算值, 480.2069; 实验值480.2079。

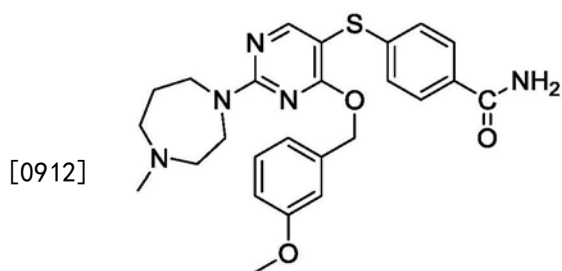
[0908]

**190f**

[0909] (S)-4-((2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190f]. 在80℃下加热189f(9.5mg, 0.021mmol)和KOH(24.0mg, 0.42mmol)于t-BuOH(1mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N), 20:1)纯化残余物, 得到6.4mg(64%) 190f。¹H NMR(600MHz, CDCl₃): δ 8.27(s, 1H), 7.61(d, J=8.3Hz, 2H), 7.16(t, J=7.9Hz, 1H), 7.09(d, J=8.5Hz, 2H), 6.77(dd, J=8.1, 2.2Hz, 2H), 6.69(s, 1H), 6.06(br s, 1H), 5.63(br s, 1H), 5.36(s, 2H), 3.84-3.96(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.49-3.54(m, 1H), 3.32-3.35(m, 1H), 2.77-2.79(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.20-2.24(m, 1H), 1.89-1.93(m, 1H); ¹³C NMR(150MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.4, 164.9, 160.2, 159.5, 143.8, 138.2, 129.8, 129.3, 127.7, 125.7, 119.9, 113.3, 113.2, 97.3, 67.6, 65.5, 55.1, 51.3, 46.1, 44.4, 30.4; HRMS(ESI) m/z [M+H]⁺C₂₅H₃₀N₅O₃S的计算值, 480.2069; 实验值480.2063。

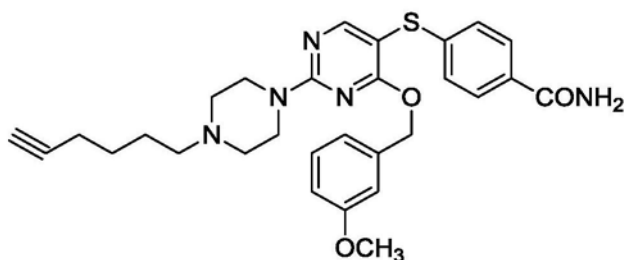
**190g**

[0911] 4-((2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190g]. 在80℃下加热189g (7.0mg, 0.018mmol) 和KOH (22.5mg, 0.40mmol) 于t-BuOH (1mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1, 随后15:1) 纯化残余物, 得到4.7mg (64%) 190g。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ8.26 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.16 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.78 (dd, J=8.2, 2.3Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.07 (br s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.81-3.90 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.63-2.84 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ168.9, 168.7, 165.0, 162.2, 159.8, 143.8, 138.2, 130.1, 129.6, 127.9, 126.1, 119.4, 113.3, 113.2, 97.9, 67.7, 56.1, 55.4, 45.4, 45.0, 36.2; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₅H₃₀N₅O₃S的计算值, 468.2069; 实验值468.2074。

**190h**

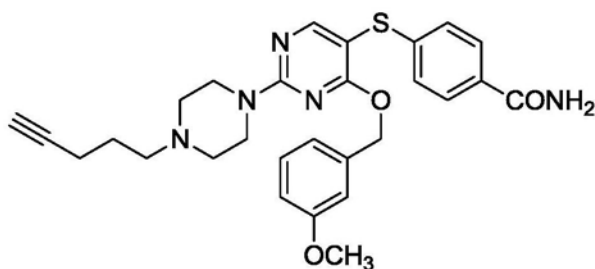
[0913] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190h]. 在80℃下加热189h (10.1mg, 0.022mmol) 和KOH (24.5mg, 0.44mmol) 于t-BuOH (1mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1, 随后15:1) 纯化残余物, 得到6.5mg (62%) 190h。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ8.18 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.09 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.73 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.73-3.81 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.16-3.17 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.54-2.56 (m, 2H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ170.0, 169.8, 166.4, 163.1, 160.9, 144.4, 139.8, 131.7, 130.7, 129.3, 126.5, 120.9, 114.5, 114.1, 98.2, 68.9, 58.5, 57.9, 56.0, 47.3, 47.1, 46.8, 27.8; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₅H₃₀N₅O₃S的计算值, 480.2069; 实验值480.2069。

[0914]

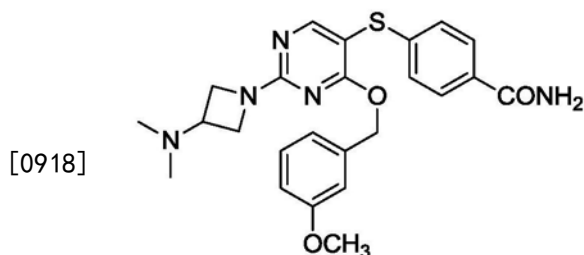
**190j**

[0915] 4-((2-(4-(己-5-炔-1-基)哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190j]. 在80℃下加热189j (20mg, 0.039mmol) 和KOH (48mg, 0.86mmol) 于t-BuOH (3mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到17.2mg (83%) 190j。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.17 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.77 (dd, J=8.2, 2.5Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.52 (m, 4H), 2.40-2.43 (m, 2H), 2.25 (td, J=7.2, 2.6Hz, 2H), 1.98 (t, J=2.6Hz, 1H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.57-1.61 (m, 2H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 169.1, 168.7, 165.1, 161.7, 159.6, 143.7, 138.0, 130.0, 129.5, 127.9, 125.9, 119.9, 113.4, 113.3, 97.8, 84.4, 68.8, 67.8, 58.2, 55.3, 53.1, 44.0, 26.5, 26.0, 18.5; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₉H₃₄N₅O₃S 的计算值532.2382; 实验值532.2366。

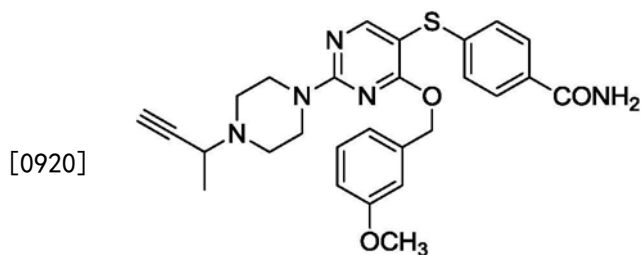
[0916]

**190k**

[0917] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-(戊-4-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190k]. 在80℃下加热189k (18mg, 0.0360mmol) 和KOH (44mg, 0.792mmol) 于t-BuOH (3mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到12.4mg (67%) 190k。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.17 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.78 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.56 (m, 6H), 2.30 (td, J=7.0, 2.5Hz, 2H), 1.98 (t, J=2.6Hz, 1H), 1.80 (m, 2H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 169.0, 168.8, 165.1, 161.8, 159.8, 143.7, 138.1, 130.2, 129.6, 128.0, 126.1, 120.0, 113.5, 113.4, 84.0, 69.0, 67.9, 57.4, 55.4, 53.6, 53.1, 43.9, 16.6; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₈H₃₂N₅O₃S 的计算值518.2226; 实验值518.2233。

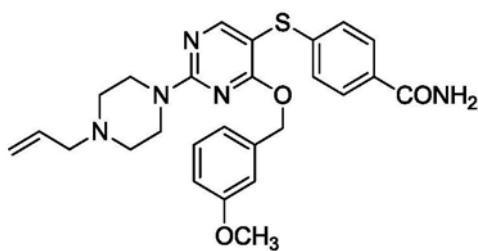
**190m**

[0919] 4-((2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190m].在80℃下加热189m(11.5mg,0.026mmol)和KOH(32mg,0.57mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到7.1mg(59%)190m。¹H NMR(600MHz,CDCl₃) δ8.25(s,1H),7.61(d,J=8.5Hz,2H),7.17(t,J=7.9Hz,1H),7.07(d,J=8.5Hz,2H),6.74-6.81(m,2H),6.69(s,1H),6.10(br s,1H),5.71(br s,1H),5.34(s,2H),4.19-4.23(m,2H),4.04-4.07(m,2H),3.69(s,3H),3.27(m,1H),2.28(s,6H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃) δ169.03,168.98,165.1,162.7,159.7,143.6,138.0,130.1,129.5,128.0,126.0,120.3,113.7,113.5,98.8,67.9,56.0,55.4,54.3,42.0;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₄H₂₈N₅O₃S的计算值466.1913;实验值466.1927。

**190n**

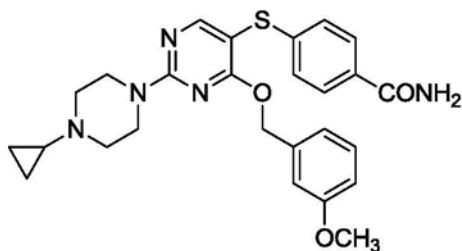
[0921] 4-((2-(4-(丁-3-炔-2-基)哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190n].在80℃下加热189n(12mg,0.025mmol)和KOH(30mg,0.54mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到8.6mg(68%)190n。¹H NMR(600MHz,CDCl₃) δ8.27(s,1H),7.62(d,J=8.5Hz,2H),7.17(t,J=7.9Hz,1H),7.11(d,J=8.5Hz,2H),6.77-6.80(m,1H),6.75(d,J=7.5Hz,1H),6.68(s,1H),6.06(br s,1H),5.68(br s,1H),5.34(s,2H),3.85-3.96(m,4H),3.68(s,3H),3.55-3.61(m,1H),2.70-2.77(m,2H),2.52-2.59(m,2H),2.29(d,J=2.2Hz,1H),1.40(d,J=7.0Hz,3H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃) δ168.8,168.6,164.9,161.5,159.5,143.6,137.9,129.9,129.3,127.7,125.8,119.8,113.3,113.1,97.7,81.8,73.1,67.6,55.1,51.8,48.7,43.9,19.1;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₇H₃₀N₅O₃S的计算值504.2069;实验值504.2090。

[0922]

**190o**

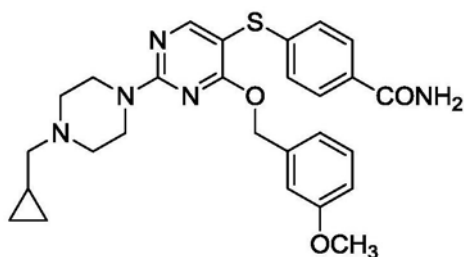
[0923] 4-((2-(4-烯丙基哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190o]. 在80℃下加热189o (11mg, 0.023mmol) 和KOH (28.3mg, 0.51mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到10.2mg (90%) 190o。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.16 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.74-6.80 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.85-5.95 (m, 1H), 5.74 (br s, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.19-5.24 (m, 2H), 3.87-3.89 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.05 (d, J=6.5Hz, 2H), 2.51-2.53 (m, 4H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 168.8, 168.6, 164.9, 161.6, 159.6, 143.6, 137.9, 134.6, 130.0, 129.3, 127.7, 125.9, 119.8, 118.5, 113.3, 113.1, 97.8, 67.6, 61.8, 55.2, 52.8, 43.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₆H₃₀N₅O₃S的计算值492.2069; 实验值492.2052。

[0924]

**190p**

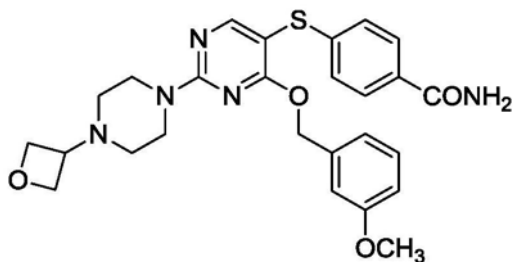
[0925] 4-((2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190p]. 在80℃下加热189p (12mg, 0.025mmol) 和KOH (28.4mg, 0.50mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到8.2mg (67%) 190p。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) : δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.16 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.78 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.67 (m, 4H), 1.65 (m, 1H), 0.48-0.52 (m, 4H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃) : δ 168.7, 168.5, 164.9, 161.6, 159.5, 143.6, 137.9, 129.8, 129.3, 127.7, 125.8, 119.7, 113.2, 113.1, 97.6, 67.6, 55.1, 53.1, 43.9, 38.5, 5.9; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₆H₃₀N₅O₃S的计算值, 492.2069; 实验值492.2051。

[0926]

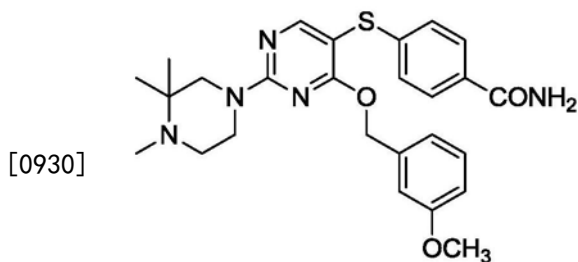
**190q**

[0927] 4-((2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190q]. 在80℃下加热189q (9.6mg, 0.0196mmol) 和KOH (22mg, 0.392mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到8.0mg (81%) 190q。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ8.26 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.16 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.78 (dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.61 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 0.92 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.15 (m, 2H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ168.7, 168.5, 164.9, 161.5, 159.5, 143.5, 137.8, 129.8, 129.3, 127.7, 125.8, 119.7, 113.2, 113.1, 97.7, 67.6, 63.7, 55.1, 52.9, 43.8, 8.2, 4.0; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₇H₃₂N₅O₃S的计算值, 506.2226; 实验值506.2209。

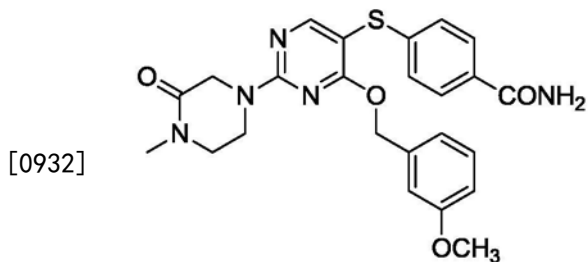
[0928]

**190r**

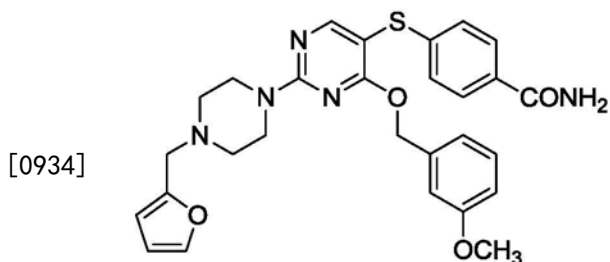
[0929] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190r]. 在80℃下加热189r (10mg, 0.020mmol) 和KOH (22.4mg, 0.4mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到4.5mg (44%) 190r。¹H NMR (600MHz, MeOH-d₄): δ8.25 (s, 1H), 7.72 (d, J=3.3Hz, 2H), 7.14 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.78 (dd, J=8.1, 2.4Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.71 (t, J=6.7Hz, 2H), 4.64 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.51-3.55 (m, 1H), 2.42 (m, 4H); ¹³C NMR (150MHz, MeOH-d₄): δ171.7, 170.1, 165.9, 162.9, 161.1, 144.6, 139.4, 131.7, 130.4, 129.2, 126.8, 120.6, 114.3, 113.9, 99.8, 76.5, 68.9, 60.3, 55.6, 50.4, 44.6; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₆H₃₀N₅O₄S的计算值, 508.2019; 实验值508.2014。

**190s**

[0931] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190s].在80℃下加热中间物189s (7.4mg, 0.015mmol) 和KOH (16.8mg, 0.3mmol) 于t-BuOH (1.5mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15:1) 纯化残余物, 得到6.9mg (93%) 190s。MS (m/z): [M+H]⁺494.1。

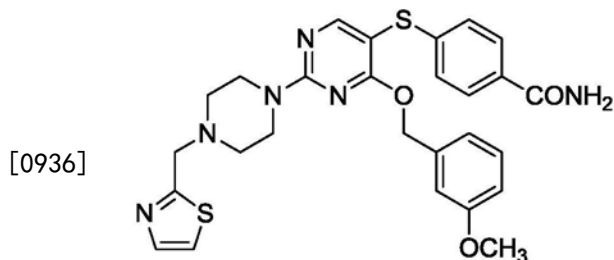
**190t**

[0933] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190t].在80℃下加热189t (10mg, 0.021mmol) 和KOH (24.2mg, 0.433mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物45分钟。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到3.0mg (30%) 190t。¹H NMR (600MHz, MeOH-d₄): δ8.30 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.14 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.78 (dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.10 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.47 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.01 (s, 3H); ¹³C NMR (150MHz, MeOH-d₄): δ171.6, 170.2, 168.4, 165.9, 162.2, 161.2, 144.3, 139.3, 131.8, 130.4, 129.3, 126.9, 120.6, 114.5, 113.8, 100.9, 69.1, 55.6, 41.7, 34.7; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₆N₅O₄S的计算值, 480.1706; 实验值480.1702。

**190u**

[0935] 4-((2-(4-(呋喃-2-基甲基)哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190u].在80℃下加热189u (10mg, 0.0194mmol) 和KOH (22mg, 0.39mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到8.8mg (85%) 190u。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ8.26 (s, 1H), 7.62

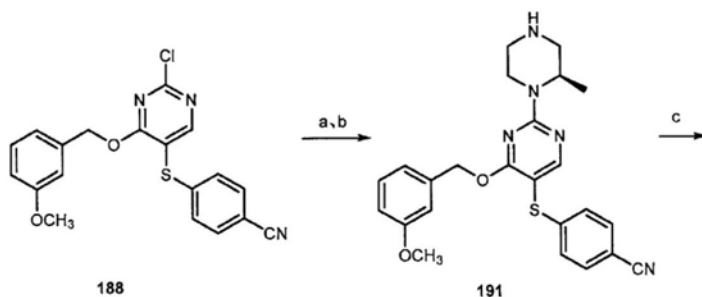
(d, J=8.5Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.16 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.78 (dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.24 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.54 (m, 4H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): δ 168.7, 168.5, 164.9, 161.5, 159.5, 143.5, 142.4, 137.8, 129.8, 129.3, 127.7, 125.8, 119.7, 113.2, 113.1, 110.1, 109.1, 97.7, 67.6, 55.1, 54.8, 52.8, 43.7; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ 的计算值, 532.2019; 实验值 532.2020。



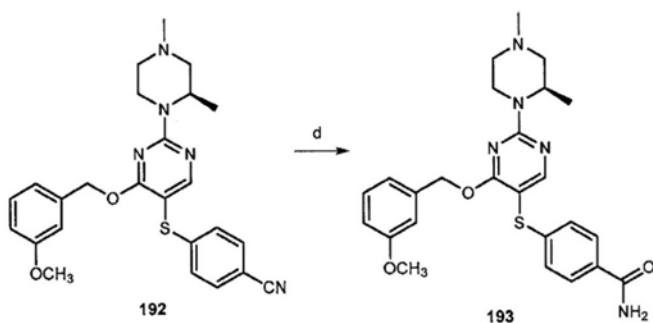
190v

[0937] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-(噻唑-2-基甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[190v]. 在80℃下加热189u (12mg, 0.023mmol) 和KOH (25.2mg, 0.45mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到9.6mg (76%) 190v. ^1H NMR (600MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H), 7.74 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.33 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.78 (dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.66 (m, 4H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): δ 169.4, 168.7, 168.5, 164.9, 161.5, 159.5, 143.5, 142.5, 137.8, 129.9, 129.3, 127.7, 125.8, 119.7, 113.2, 113.1, 97.8, 67.6, 59.5, 55.1, 52.8, 43.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 的计算值, 549.1743; 实验值 549.1761。

[0938] 实例25



[0939]



[0940] 流程30. 合成193.

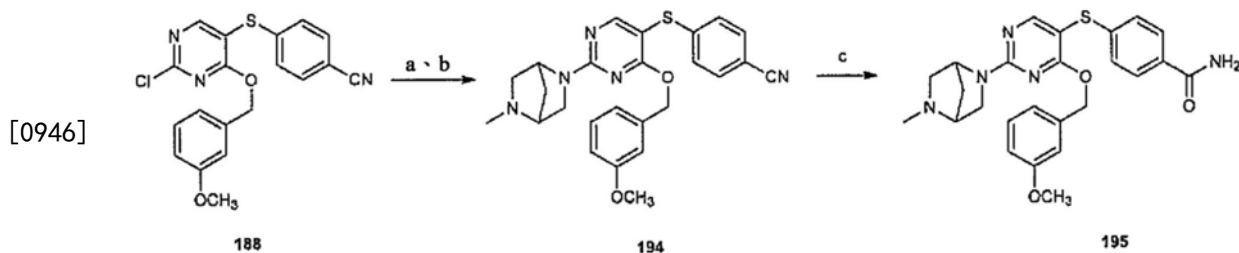
[0941] 试剂和条件:a. (S)-1-N-Boc-2-甲基哌嗪, DMF, Et₃N, 90℃, 2小时; b. TFA, CH₂Cl₂, 室温, 4小时; c. 福马林, 氰基硼氢化钠, 乙酸钠, MeOH, 50℃, 5小时; d. KOH, t-BuOH, 80℃, 1小时。

[0942] (R)-4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(2-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[191]. 向188 (15mg, 0.039mmol) 于DMF (3mL) 中的溶液中添加(S)-1-N-Boc-2-甲基哌嗪 (9.4mg, 0.047mmol) 和Et₃N (10μL, 0.072mmol) 并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) 纯化残余物, 得到定量产率的经Boc保护中间物。向其中添加1mL CH₂Cl₂:TFA (7:3) 的溶液并且在室温下搅拌4小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到17mg (98%) 191。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.17 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.10 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.72 (dd, J=8.1, 1.7, 1H), 6.67 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.29 (d, J=12.7Hz, 1H), 5.24 (d, J=12.7Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.42-4.47 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.8Hz, 3H); MS (ESI) m/z [M+H]⁺448.3。

[0943] (R)-4-((2-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[192]. 向191 (17mg, 0.038mmol) 于MeOH (5mL) 中的溶液中添加福马林 (20μL, 0.269mmol)、乙酸钠 (20mg, 0.244mmol) 和氰基硼氢化钠 (20mg, 0.095mmol) 并且在50℃下加热5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) 纯化残余物, 得到15mg (86%) 192。MS (ESI) m/z [M+H]⁺462.2。

[0944] (R)-4-((2-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[193]. 在80℃下加热192 (15mg, 0.0325mmol) 和KOH (40mg, 0.71mmol) 于t-BuOH (3mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到12.2mg (78%) 193。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.28 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.12-7.18 (m, 3H), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.07 (br s, 1H), 5.81 (br s, 1H), 5.35 (d, J=12.0Hz, 1H), 5.29 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.53 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.28 (t, J=12.6Hz, 1H), 2.90 (d, J=10.6Hz, 1H), 2.76 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (d, J=10.6Hz, 1H), 2.03 (t, J=11.5Hz, 1H), 1.31 (d, J=6.6Hz, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ169.1, 168.8, 165.2, 161.5, 159.8, 143.8, 138.2, 130.1, 129.5, 128.0, 126.1, 119.9, 113.4, 113.2, 97.8, 67.8, 60.1, 55.4, 55.3, 47.1, 46.7, 39.3, 15.6; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₅H₃₀N₅O₃S的计算值480.2069; 实验值480.2054。

[0945] 实例26

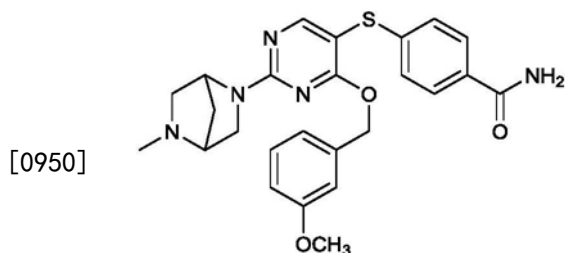


[0947] 流程31. 合成195.

[0948] 试剂和条件:a. (i) 2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯, DMF, 90℃, 2小

时; (ii) TFA, CH₂Cl₂, 室温, 2小时; b. 37% 甲醛, NaBH(OAc)₃, CH₃COONa, CH₃OH, 50℃, 5小时; c. KOH, t-BuOH, 80℃, 1小时。

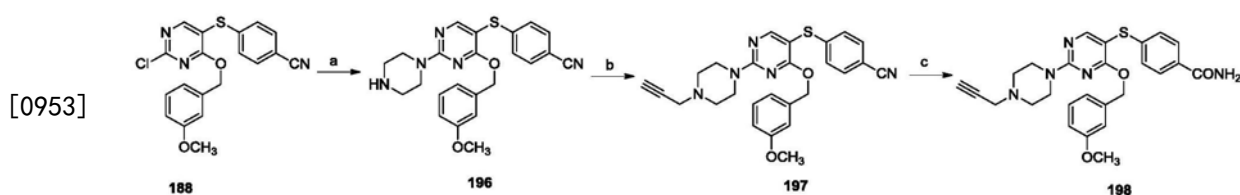
[0949] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[194]. 向188 (15.0mg, 0.039mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液中添加2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯 (11.6mg, 0.0585mmol) 并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂, 向残余物中依序经5分钟逐滴添加CH₂Cl₂ (3mL) 和TFA (1mL) 并且在室温下搅拌反应混合物2小时。在减压下浓缩反应混合物并且在高真空下干燥过夜。将这种残余物溶解于CH₃OH (3mL) 中并且向其中添加37% 甲醛 (40μL, 15mg, 0.495mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (35mg, 0.165mmol) 和乙酸钠 (27mg, 0.330mmol) 并且在50℃下加热反应物5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) 纯化残余物, 得到16.2mg (91%) 194。MS (m/z): [M+H]⁺460.18。



195

[0951] 4-((4-((2-氨基吡啶-4-基)甲氧基)-2-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[195]. 在80℃下加热194 (16.2mg, 0.0353mmol) 和KOH (39.5mg, 0.706mmol) 于t-BuOH (3mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到10.0mg (60%) 195。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ8.19 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.09 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.99 (br s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.73-4.78 (m, 1H), 3.35-3.74 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.50-2.70 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.78-1.99 (m, 2H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₅H₂₈N₅O₃S的计算值, 478.1913; 实验值478.1897。

[0952] 实例27



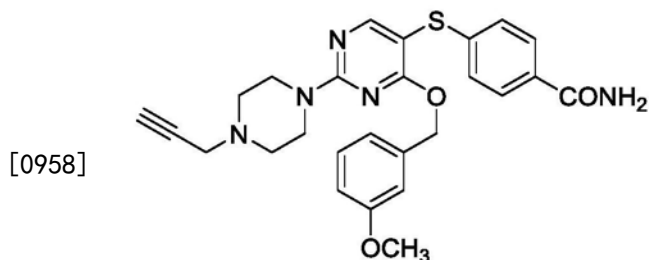
[0954] 流程32. 合成198.

[0955] 试剂和条件: a. (i) 哌嗪, Et₃N, DMF, 90℃, 2小时。(ii) TFA, CH₂Cl₂, 室温, 2小时; b. 丙炔基溴, Et₃N, DMF, 90℃, 1小时; c. KOH, t-BuOH, 80℃, 1小时。

[0956] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[196]. 向188 (75mg, 0.195mmol) 中添加哌嗪 (47mg, 0.254mmol) 和Et₃N (50μL, 0.36mmol) 于DMF (4mL) 中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH, 10:1) 纯化残余物, 得到定量产率的经Boc保护中间物。向其中添加5mL CH₂Cl₂:TFA (7:3) 的溶液并且在室温下搅拌2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-

NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到58mg (69%) 196。MS (ESI) m/z [M+H]⁺ 434.3。

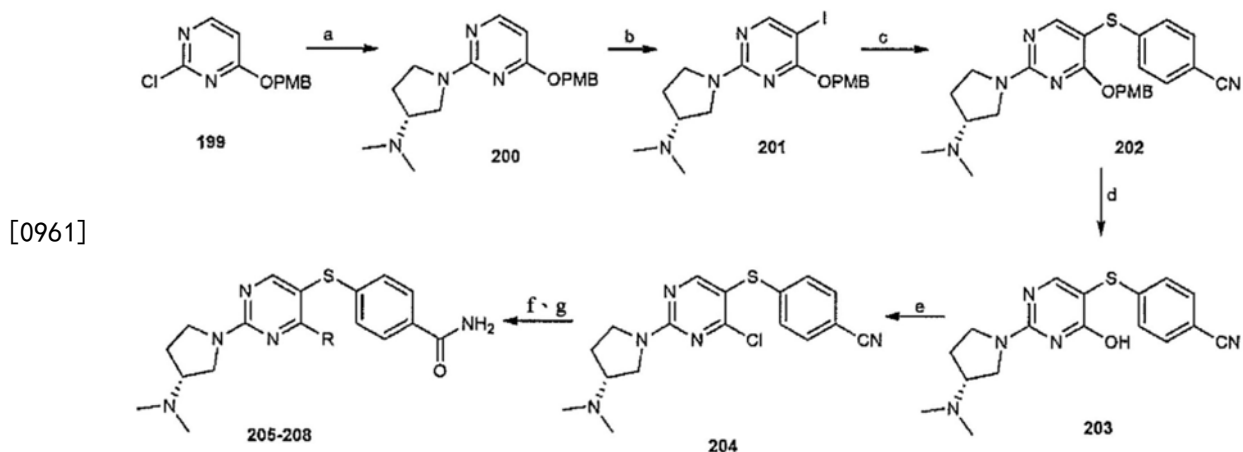
[0957] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[197]。在90℃下加热196 (20mg, 0.046mmol)、丙炔基溴 (80% 甲苯溶液; 8.2mg, 0.055mol) 和Et₃N (14mg, 0.138mmol) 于DMF (1mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 30:1) 纯化残余物, 得到14mg (63%) 197。MS (ESI) m/z [M+H]⁺ 472.3。



198

[0959] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[198]。在80℃下加热197 (10mg, 0.021mmol) 和KOH (26mg, 0.466mmol) 于t-BuOH (3mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到3.6mg (35%) 198。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.18 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.79 (dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 6.75 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.06 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.42 (s, 1H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₆H₂₈N₅O₃S 的计算值490.1913; 实验值490.1899

[0960] 实例28



[0962] 流程33. 合成205-208.

[0963] 试剂和条件: a. (R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺, DMF, 90℃, 2小时; b. NIS, TFA, ACN, 室温; c. 4-巯基苯甲腈, 噻吩-2-甲酸铜 (I), K₂CO₃, DMF, 120℃, 20小时; d. TFA, CH₂Cl₂, 室温, 12小时; e. POCl₃, 100℃, 1小时; f. ROH, NaH, CH₃CN, 室温, 3小时; g. KOH, t-BuOH, 80℃, 1小时。

[0964] (R)-1-(4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺[200]。向2-氯-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶 (199; 0.9g, 3.60mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加 (R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (0.67mL, 0.62g, 5.4mmol) 并且在90℃下加热2小时。在减压

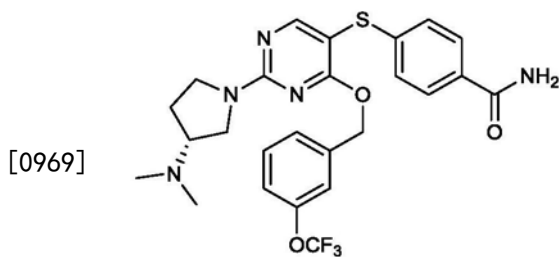
下去除溶剂并且通过柱色谱($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7N), 50:1)纯化粗产物,得到1.12g (86%) 油状物200。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.05 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 5.99 (d, $J=5.7$, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.91–3.96 (m, 1H), 3.83–3.88 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46–3.53 (m, 1H), 3.28–3.32 (m, 1H), 2.73–2.81 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.18–2.24 (m, 1H), 1.84–1.95 (m, 1H); ^{13}C NMR (125MHz, CDCl_3): δ 169.4, 160.3, 159.6, 158.2, 130.1, 129.2, 114.0, 96.4, 67.2, 65.7, 55.5, 51.1, 45.9, 44.6, 30.6; MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.2。

[0965] (R)-1-(5-碘-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺[201]。向200 (1.12g, 3.41mmol)于乙腈(17mL)中的溶液中添加N-碘丁二酰亚胺(0.917g, 4.09mmol)和TFA(1.02mL, 1.56g, 13.65mmol),并且在室温下搅拌反应混合物1.5小时。用 Na_2CO_3 (pH约8)碱化反应混合物,浓缩至干并且将残余物溶解于EtOAc (150mL)中,并且用10%硫代硫酸钠(50mL)和盐水($2\times 40\text{mL}$)洗涤。经 MgSO_4 干燥有机层,过滤并且浓缩,得到残余物,通过柱色谱($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}-\text{NH}_3$ (7N), 50:1)纯化,得到1.13g (76%) 201。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.83–3.89 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73–3.79 (m, 1H), 3.43–3.51 (m, 1H), 3.28–3.33 (m, 1H), 2.78–2.84 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.18–2.24 (m, 1H), 1.86–1.96 (m, 1H); MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.1。

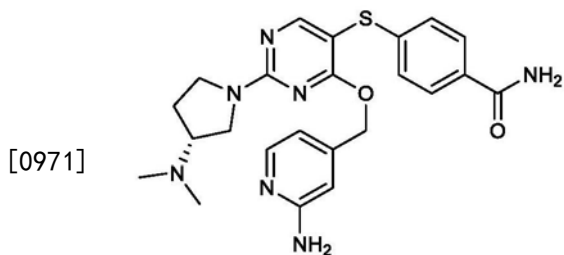
[0966] (R)-4-((2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[202]。将201 (0.7g, 1.54mmol)、4-巯基苯甲腈(0.25g, 1.85mmol)和 K_2CO_3 (0.64g, 4.62mmol)于DMF (20mL)中的混合物抽空并且用氩气回填三次。添加噻吩-2-甲酸铜(I) (0.12g, 0.61mmol), 抽空并且用氩气回填两次,并且在130℃下加热反应混合物16小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1)纯化,得到0.42g (58%) 202。MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.1。

[0967] (R)-4-((2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-羟基嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[203]。将3mL CH_2Cl_2 和4mL TFA添加到202 (0.42g, 0.9mmol)中并且在室温下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物并且通过急骤柱色谱($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$, 10:1)纯化残余物,得到0.30g (97%) 203。MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.1。

[0968] (R)-4-((4-氯-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[204]。在100℃下加热203 (0.12g, 0.35mmol)和 POCl_3 (2mL) 1小时。冷却到室温之后,将反应混合物添加到含有冰碴的烧杯中。完全猝灭 POCl_3 之后,谨慎地添加固体 Na_2CO_3 直到pH值达约9。将其转移到分液漏斗中并且用 CH_2Cl_2 ($4\times 50\text{mL}$)萃取,经 MgSO_4 干燥,过滤并且浓缩成固体,通过柱色谱($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 40:1到20:1)纯化,得到0.12g (95%) 204。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.94–3.99 (m, 1H), 3.83–3.91 (m, 1H), 3.53–3.60 (m, 1H), 3.41–3.45 (m, 1H), 2.84–2.91 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.24–2.30 (m, 1H), 1.96–2.03 (m, 1H); MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360.10。

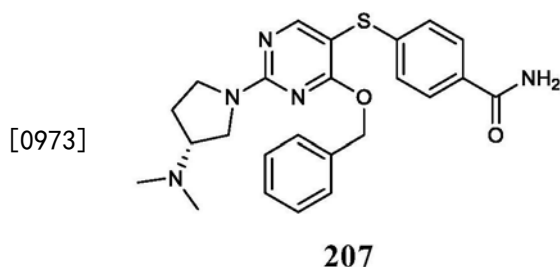
**205**

[0970] (R)-4-((2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-((3-(三氟甲氧基)苯基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[205].向溶解于CH₃CN(1mL)中的(3-(三氟甲氧基)苯基)甲醇(6.3μL,8.1mg,0.042mmol)中添加NaH(2.8mg,0.116mmol)并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加204(10mg,0.0289mmol)并且在室温下搅拌反应混合物2.5小时。添加MeOH(1mL)并且搅拌5分钟,随后在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,其通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)部分纯化,得到8.2mg中间物腈(MS(m/z):[M+H]⁺516.2)。在80℃下加热其与KOH(20.0mg,0.35mmol)于t-BuOH(1mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),10:1)纯化残余物,得到6.6mg(78%)205。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.23(s,1H),7.64(d,J=8.5Hz,2H),7.25(d,J=7.9Hz,1H),7.12(d,J=8.5Hz,2H),7.09(d,J=8.7,1H),7.07(t,J=7.3,1H),7.05(s,1H),6.00(br s,1H),5.62(br s,1H),5.37(s,2H),3.93-3.99(m,1H),3.78-3.87(m,1H),3.45-3.56(m,1H),3.03-3.40(m,1H),2.77-2.86(m,1H),2.34(s,6H),2.20-2.25(m,1H),1.90-1.96(m,1H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃+CD₃OD):δ168.6,168.2,165.1,160.2,149.1,143.7,138.9,129.9,129.7,127.8,125.7,125.6,125.5,121.9(q,J=255.6Hz),120.2,119.9,97.3,66.7,65.4,51.1,45.9,44.3,30.1;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₅H₂₇F₃N₅O₃S的计算值,534.1787;实验值534.1782。

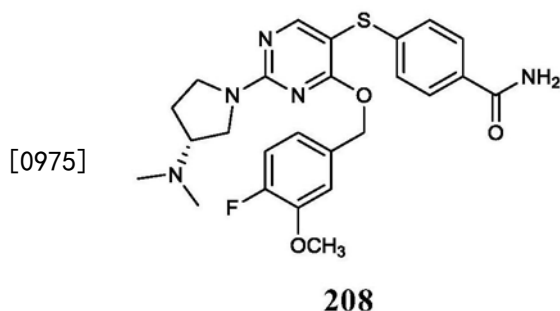
**206**

[0972] (R)-4-((4-((2-氨基吡啶-4-基)甲氧基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[206].向溶解于CH₃CN(1mL)中的((2-氨基吡啶-4-基)甲醇(5.4mg,0.042mmol)中添加NaH(2.8mg,0.116mmol)并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加204(10mg,0.0289mmol)并且在室温下搅拌反应混合物2.5小时。添加MeOH(1mL)并且搅拌5分钟,随后在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,其通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化,得到8.0mg中间物腈(MS(m/z):[M+H]⁺448.2)。在80℃下加热其与KOH(22.0mg,0.39mmol)于t-BuOH(1mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),10:1)纯化残余物,得到4.8mg(58%)206。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.31(s,1H),7.92(s,1H),7.66(d,J=8.3Hz,2H),7.17(d,J=8.2Hz,2H),6.43(m,

1H), 6.10 (br s, 1H), 5.93 (m, 1H), 2H), 5.62 (br s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.46 (br s, 2H), 3.75–3.98 (m, 2H), 3.42–3.56 (m, 1H), 3.27–3.38 (m, 1H), 2.75–2.82 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.20–2.25 (m, 1H), 1.86–1.96 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{23}H_{28}N_7O_2S$ 的计算值, 466.2025; 实验值 466.2020。



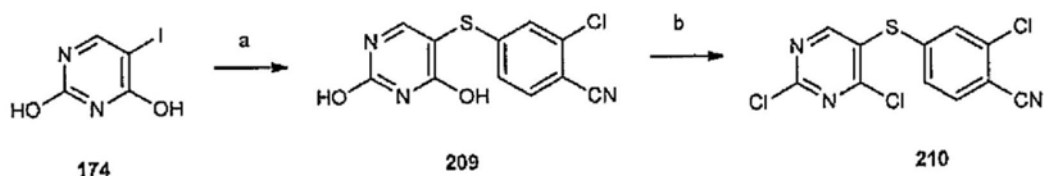
[0974] (R)-4-((4-(苯甲氧基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)噻唑-5-基)硫基)苯甲酰胺[207]. 向溶解于 CH_3CN (1mL) 中的苯甲醇 (4.34 μ L, 4.54mg, 0.042mmol) 中添加NaH (2.8mg, 0.116mmol) 并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加204 (10mg, 0.0289mmol) 并且在室温下搅拌反应混合物2.5小时。添加MeOH (1mL) 并且搅拌5分钟, 随后在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 其通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化, 得到8.0mg中间物腈 (MS (m/z): $[M+H]^+$ 432.2)。在80℃下加热其与KOH (22.0mg, 0.39mmol) 于t-BuOH (1mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到5.2mg (63%) 207。¹H NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.22–7.24 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.11 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.99 (br s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.81–3.98 (m, 2H), 3.48–3.55 (m, 1H), 3.31–3.37 (m, 1H), 2.76–2.83 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.19–2.25 (m, 1H), 1.88–1.96 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{24}H_{28}N_5O_2S$ 的计算值, 450.1964; 实验值 450.1962。



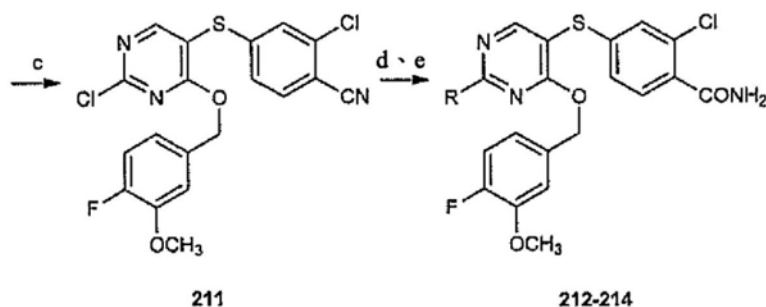
[0976] (R)-4-((2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-((4-氟-3-甲氧基苯基)氧基)噻唑-5-基)硫基)苯甲酰胺[208]. 向溶解于 CH_3CN (1mL) 中的 (4-氟-3-甲氧基苯基) 甲醇 (5.52 μ L, 6.6mg, 0.042mmol) 中添加NaH (2.8mg, 0.116mmol) 并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加204 (10mg, 0.0289mmol) 并且在室温下搅拌反应混合物2.5小时。添加MeOH (1mL) 并且搅拌5分钟, 随后在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 其通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化, 得到7.2mg中间物腈 (MS (m/z): $[M+H]^+$ 480.2)。在80℃下加热其与KOH (18.5mg, 0.33mmol) 于t-BuOH (1mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到4.1mg (55%) 208。¹H NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ 8.28 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.93–6.97 (m, 1H), 6.74–6.79 (m, 2H), 6.01 (br s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.83–3.99 (m,

2H), 3.52–3.57 (m, 1H), 3.35–3.40 (m, 1H), 2.79–2.85 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.20–2.27 (m, 1H), 1.92–2.05 (m, 1H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): δ 168.5, 165.1, 160.3, 152.8, 151.2, 147.5, 143.9, 132.8, 129.7, 127.7, 125.4, 120.6, 115.6, 113.0, 97.1, 67.3, 65.3, 56.1, 51.1, 45.9, 44.3, 30.1; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ 的计算值, 498.1975; 实验值 498.1980。

[0977] 实例29



[0978]



[0979] 流程34. 合成212-214.

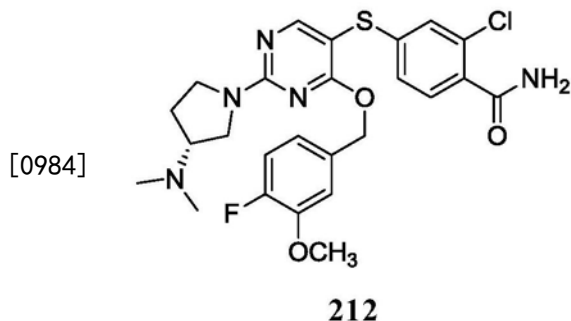
[0980] 试剂和条件: a. 2-氯-4-巯基苯甲腈, 噻吩-2-甲酸铜 (I), K_2CO_3 , DMF, 130°C , 16小时; b. POCl_3 , DIEA, 100°C , 4小时; c. (4-氟-3-甲氧基苯基) 甲醇, NaH, CH_3CN , 室温, 2.5小时; d. 胺, Et_3N , DMF, 90°C , 2小时; e. KOH, $t\text{-BuOH}$, 80°C , 1小时。

[0981] 2-氯-4-((2,4-二羟基嘧啶-5-基) 硫基) 苯甲腈 [209]. 将5-碘嘧啶-2,4-二醇 (174; 2.7g, 0.011mmol)、2-氯-4-巯基苯甲腈 (2.5g, 0.015mmol) 和 K_2CO_3 (4.71g, 0.034mmol) 于DMF (80mL) 中的混合物抽空并且用氩气回填三次。添加噻吩-2-甲酸铜 (I) (0.865g, 0.0046mmol), 抽空并且用氩气回填两次, 并且在 130°C 下加热反应混合物16小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱 (CH_2Cl_2 : CH_3OH : CH_3COOH , 15:1:0.1) 纯化, 得到2.0g (65%) 209. MS (ESI) m/z 278.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

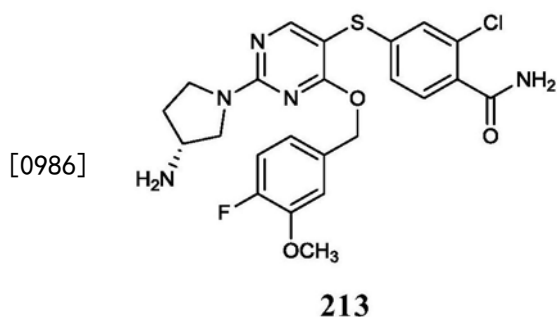
[0982] 2-氯-4-((2,4-二氯嘧啶-5-基) 硫基) 苯甲腈 [210]. 向209 (2.0g, 7.14mmol) 和 POCl_3 (25mL) 的混合物中添加DIEA (3.11mL, 2.31g, 17.9mmol) 并且在 100°C 下加热反应物4小时。冷却到室温之后, 将反应混合物添加到含有冰碴的烧杯中。完全猝灭 POCl_3 之后, 谨慎地添加固体 Na_2CO_3 直到pH值达约9。将其转移到分液漏斗中并且用 CH_2Cl_2 ($4 \times 100\text{mL}$) 萃取, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并且浓缩成固体, 通过柱色谱 (己烷: EtOAc , 80:20) 纯化, 得到0.935g (41%) 210。

[0983] 2-氯-4-((2-氯-4-((4-氟-3-甲氧基苯基) 氧基) 嘧啶-5-基) 硫基) 苯甲腈 [211]. 向溶解于 CH_3CN (5mL) 中的 (4-氟-3-甲氧基苯基) 甲醇 (75.9 μL , 90.7mg, 0.5809mmol) 中添加NaH (17.0mg, 0.6971mmol) 并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加210 (183mg, 0.5809mmol) 并且在室温下搅拌反应混合物2.5小时。添加MeOH (1mL) 并且搅拌5分钟, 随后在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 通过制备型TLC (正己烷: EtOAc , 8:2) 纯化,

得到59.2mg 211。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.42 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92-6.98 (m, 2H), 6.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.66-6.84 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃): δ168.7, 163.7, 161.5, 153.7, 151.7, 147.7, 142.8, 134.1, 130.6, 128.4, 126.1, 121.5, 116.4, 115.7, 114.3, 112.1, 111.1, 70.0, 56.4; MS (ESI) m/z [M+H]⁺436.0。

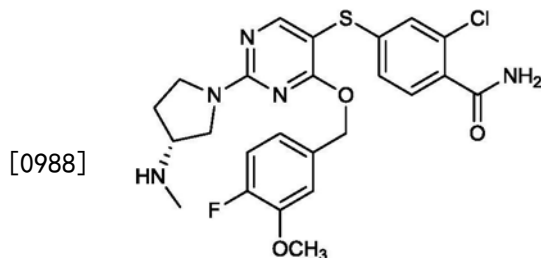


[0985] (R)-2-氯-4-((2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-((4-氟-3-甲氧基苯基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[212].向211 (10.0mg, 0.023mmol) 中添加(R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(11μL, 10.5mg, 0.0919mmol)于DMF (2mL) 中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂,得到残余物,通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化,得到8.7mg (74%) 中间物腓 (MS (m/z): [M+H]⁺514.1)。在80℃下加热其与KOH (18.0mg, 0.318mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物,得到7.2mg (80%) 212。¹H NMR (600MHz, CD₂Cl₂): δ8.16 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 5.81 (br s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.73-3.88 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.26-3.33 (m, 1H), 2.76-2.80 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12-2.15 (m, 1H), 1.86-2.90 (m, 1H); ¹³C NMR (150MHz, CD₂Cl₂): δ168.8, 165.6, 160.9, 153.2, 151.2, 147.8, 144.5, 133.4, 131.7, 131.1, 130.6, 126.9, 124.5, 120.6, 116.1, 113.4, 96.5, 67.7, 65.6, 56.5, 51.3, 46.4, 44.3, 30.2; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₅H₂₈ClFN₅O₃S的计算值, 532.1585; 实验值532.1592。



[0987] (R)-4-((2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-4-((4-氟-3-甲氧基苯基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)-2-氯苯甲酰胺[213].向211 (30.0mg, 0.069mmol) 中添加(R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(18.1μL, 17.8mg, 0.206mmol)于DMF (2mL) 中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂,得到残余物,通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15:1) 纯化,得到28.0mg (84%) 中间物腓 (MS (m/z): [M+H]⁺486.1)。在80℃下加热其与KOH (64.6mg, 1.154mmol) 于t-BuOH (5mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 10:

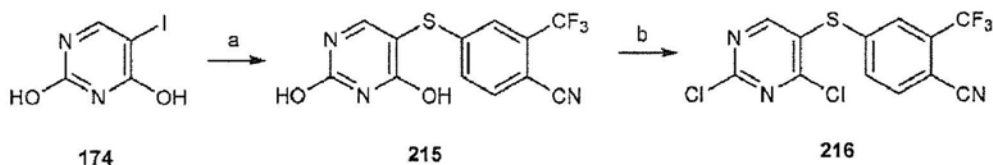
1) 纯化残余物, 得到25.7mg (86%) 213。¹H NMR (600MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) : δ8.15 (s, 1H) , 7.45 (d, J=8.1Hz, 1H) , 6.84-6.92 (m, 3H) , 6.67-6.76 (m, 2H) , 5.27 (s, 2H) , 3.73-3.80 (m, 2H) , 3.67 (s, 3H) , 3.58-3.62 (m, 1H) , 3.27-3.34 (m, 2H) , 2.10-2.14 (m, 1H) , 1.78-1.82 (m, 1H) ; ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃/MeOH-d₄) : δ168.5, 164.7, 160.3, 152.8, 151.2, 147.4, 143.7, 132.5, 131.4, 130.4, 130.2, 126.6, 124.1, 120.2, 115.7, 112.9, 96.7, 67.4, 56.1, 54.5, 50.5, 45.1, 33.2; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₃H₂₄ClFN₅O₃S的计算值, 504.1272; 实验值504.1275。



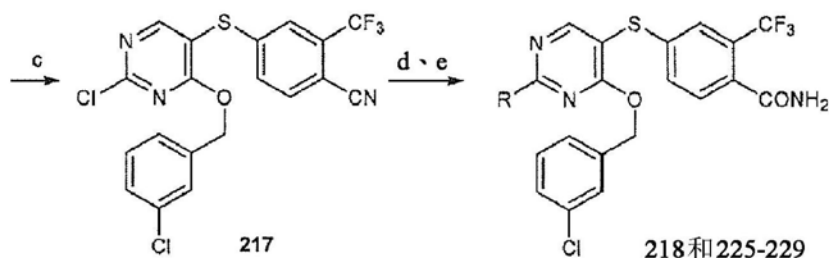
214

[0989] (R)-2-氯-4-((4-((4-氟-3-甲氧基苯基)氧基)-2-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[214]. 向211 (12.0mg, 0.0276mmol) 中添加(R)-N-甲基吡咯烷-3-胺 (9.7μL, 9.1mg, 0.206mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂, 得到残余物, 通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化, 得到11.6mg (84%) 中间物腈 (MS (m/z) : [M+H]⁺500.1)。在80℃下加热其与KOH (26.0mg, 0.465mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15:1) 纯化残余物, 得到7.6mg (64%) 214。¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂/MeOH-d₄) : δ8.15 (s, 1H) , 7.45 (d, J=8.1Hz, 1H) , 6.90-6.94 (m, 2H) , 6.77 (dd, J=1.9和8.1Hz, 1H) , 6.68-6.72 (m, 1H) , 5.27 (s, 2H) , 3.63-3.76 (m, 2H) , 3.65 (s, 3H) , 3.55-3.56 (m, 1H) , 3.25-3.41 (m, 2H) , 2.41 (s, 3H) , 2.12-2.19 (m, 1H) , 1.82-1.86 (m, 1H) ; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₆ClFN₅O₃S的计算值, 518.1278; 实验值518.1280。

[0990] 实例30



[0991]



[0992] 流程35. 合成218和225-229.

[0993] 试剂和条件: a. 4-巯基-2-(三氟甲基)苯甲腈, 噻吩-2-甲酸铜(I), K₂CO₃, DMF, 130℃, 16小时; b. POCl₃, DIEA, 100℃4小时; c. 3-氯苯甲醇, CH₃CN, NaH, 室温4小时; d. 胺, Et₃N,

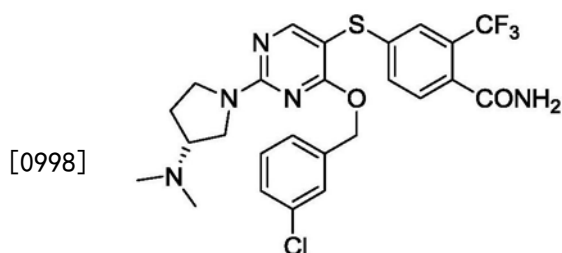
DMF, 90℃, 2小时; e. KOH, t-BuOH, 80℃, 1小时。

[0994] 4-((2,4-二羟基嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[215]. 将5-碘嘧啶-2,4-二醇174 (3.77g, 15.8mmol)、4-巯基-2-(三氟甲基)苯甲腈 (3.86g, 19.0mmol) 和K₂CO₃ (6.55g, 47.4mmol) 于DMF (100mL) 中的混合物抽空并且用氩气回填三次。添加噻吩-2-甲酸铜(I) (1.21g, 6.32mmol), 抽空并且用氩气回填两次, 并且在130℃下加热反应混合物16小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱(CH₂Cl₂:CH₃OH:CH₃COOH, 25:1:0.3) 纯化, 得到2.54g (51%) 215。MS (ESI) m/z 312.0 [M-H]⁻。

[0995] 4-((2,4-二氯嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[216]. 在搅拌下向0.320g (1.022mmol) 215中添加7mL POCl₃ (4g, 25.55mmol)。向此混合物中缓慢添加450μL DIEA (0.33g, 2.55mmol) 并且在100℃下加热反应物4小时。冷却到室温之后, 将反应混合物添加到含有冰碴的烧杯中。完全猝灭POCl₃之后, 谨慎地添加固体Na₂CO₃直到pH值达约9。将其转移到分液漏斗中并且用CH₂Cl₂ (4×75mL) 萃取, 经MgSO₄干燥, 过滤并且浓缩成固体, 通过柱色谱(己烷:EtOAc, 80:20) 纯化, 得到0.25g (70%) 216。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) : δ8.64 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.45 (dd, J=1.7, 8.2Hz, 1H); MS (ESI) m/z 383.8/385.8 [M+Cl]⁻。

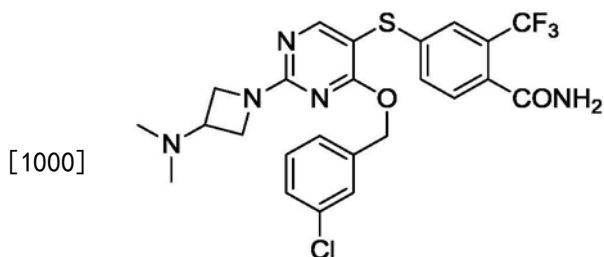
[0996] 4-((2-氯-4-((3-氯苯基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[217]. 向溶解于CH₃CN (2mL) 中的3-氯苯甲醇 (101mg, 0.71mmol) 中添加NaH (22mg, 0.923mmol) 并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加216 (0.250g, 0.71mmol) 并且在室温下搅拌反应混合物4小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 通过制备型TLC (己烷:CH₂Cl₂, 40:60) 纯化, 得到110mg (34%) 217。MS (ESI) m/z [M+H]⁺ 456.1。

[0997] 合成218和225-229的通用程序. 向217 (1当量) 中添加于DMF中的胺 (1.5当量) 和Et₃N (2当量) 并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC纯化残余物, 得到中间物腈。在80℃下加热腈 (1当量) 和KOH (25当量) 于t-BuOH中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC纯化残余物, 得到所要酰胺。

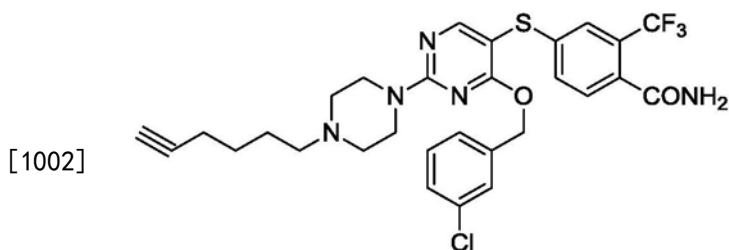


218

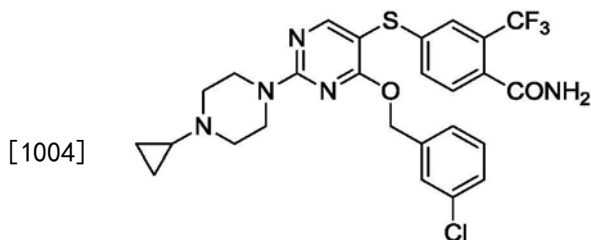
[0999] (R)-4-((4-((3-氯苯基)氧基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[218]. 遵循以上通用程序获得218, 产率是51%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ8.28 (s, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 4H), 7.03-7.07 (m, 1H), 5.96 (br s, 1H), 5.83 (br s, 1H), 5.29-5.38 (m, 2H), 3.81-4.00 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 1H), 2.88-2.89 (m, 1H), 2.38 (d, J=12.1Hz, 6H), 2.23-2.27 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₅H₂₆ClF₃N₅O₂S 的计算值552.1448; 实验值552.1457。

**225**

[1001] 4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[225]. 遵循以上通用程序获得225, 产率是36%。¹H NMR (600MHz, CD₂Cl₂) δ 8.25 (s, 1H), 7.44 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 1H), 5.77 (br s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.16-4.19 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.28 (br s, 1H), 2.26 (s, 6H); ¹³C NMR (150MHz, CD₂Cl₂) δ 169.2, 169.1, 165.7, 163.2, 142.5, 139.1, 134.4, 132.3, 130.3, 129.6, 129.5, 128.5, 128.4, 128.2 (q, J=31.9Hz), 126.4, 124.4 (q, J=5.1Hz), 123.9 (q, J=272.3Hz), 98.0, 67.7, 56.4, 54.6, 42.0; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₄ClF₃N₅O₂S的计算值538.1291; 实验值538.1306。

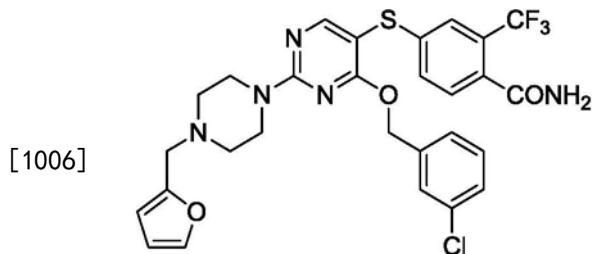
**226**

[1003] 4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-2-(4-(己-5-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[226]. 遵循以上通用程序获得226, 产率是48%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 5.93 (br s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.40-2.45 (m, 2H), 2.25 (td, J=7.0, 2.6Hz, 2H), 1.98 (t, J=2.6Hz, 1H), 1.64-1.70 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 2H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃) δ 169.4, 168.5, 165.3, 161.7, 142.2, 138.5, 134.3, 131.6, 130.0, 129.3, 129.1, 128.3, 128.0 (q, J=29.7Hz), 127.7, 125.6, 124.0 (q, J=5.2Hz), 123.4 (q, J=271.3Hz), 96.9, 84.4, 68.8, 67.2, 58.2, 53.0, 44.1, 26.5, 25.9, 18.5; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₉H₃₀ClF₃N₅O₂S的计算值604.1761; 实验值604.1786。

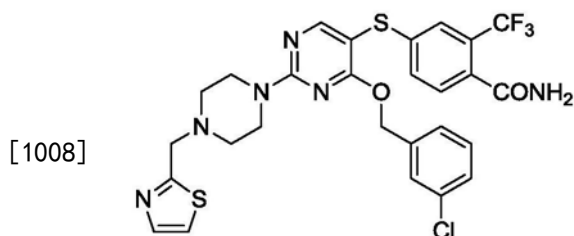
**227**

[1005] 4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[227]. 遵循以上通用程序获得227, 产率是69%。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ

8.27 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.79-5.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.82 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 1.65 (m, 1H), 0.48-0.52 (m, 4H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) δ 169.1, 168.3, 165.1, 161.6, 142.1, 138.3, 134.1, 131.4, 129.8, 129.2, 129.0, 128.1, 127.8 (q, J=31.9Hz), 127.5, 125.4, 123.8 (q, J=5.3Hz), 123.2 (q, J=272.3Hz), 96.7, 67.0, 53.0, 44.0, 31.0, 5.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ 的计算值564.1448; 实验值564.1456。

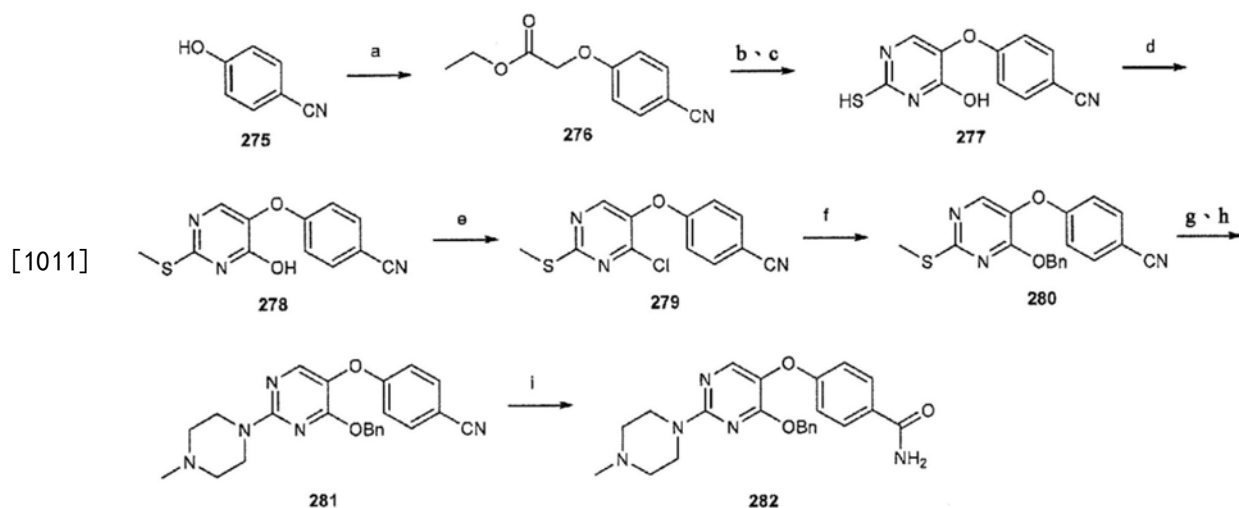
**228**

[1007] 4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-2-(4-(呋喃-2-基甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[228]. 遵循以上通用程序获得228, 产率是47%。 ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.41-7.44 (m, 3H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.02-7.03 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.24 (d, J=3.0Hz, 1H), 5.78 (br s, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.53-2.55 (m, 4H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) δ 169.1, 168.3, 165.1, 161.6, 151.0, 142.5, 142.1, 138.3, 134.1, 131.4, 129.8, 129.2, 129.0, 128.1, 127.8 (q, J=32.0Hz), 127.5, 125.4, 123.8 (q, J=5.3Hz), 123.2 (q, J=272.6Hz), 110.1, 109.2, 96.8, 67.0, 54.9, 52.4, 43.8; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 的计算值604.1397; 实验值604.1404。

**229**

[1009] 4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-2-(4-(噻唑-2-基甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[229]. 遵循以上通用程序获得229, 产率是48%。 ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.74 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.43-7.44 (m, 2H), 7.35 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.02-7.03 (m, 1H), 5.78-5.80 (d, J=12.8Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.91 (m, 4H), 2.65-2.67 (m, 4H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) δ 169.4, 169.0, 168.3, 165.1, 161.6, 142.5, 142.0, 138.3, 134.1, 131.5, 129.8, 129.2, 129.1, 128.1, 127.8 (q, J=32.0Hz), 127.4, 125.4, 123.8 (q, J=5.0Hz), 123.2 (q, J=272.6Hz), 119.7, 97.0, 67.0, 59.5, 52.8, 44.0; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ 的计算值621.1121; 实验值621.1139。

[1010] 实例31



[1012] 流程44. 合成282.

[1013] 试剂和条件: a. 溴乙酸乙酯, K_2CO_3 , CH_3CN , $80^\circ C$, 12小时; b. 甲酸乙酯, NaH , THF, $0^\circ C$ 到室温, 20小时; c. 乙醇, 硫脲, 回流, 18小时, 随后1M HCl (水溶液); d. Et_3N , DMF, $0^\circ C$ 到室温, 过夜; e. $POCl_3$, $75^\circ C$, 1小时; f. $BnOH$, NaH , CH_3CN , 室温, 2.5小时; g. *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 室温3小时; h. *N*-甲基哌嗪, DMF, $80^\circ C$, 1小时; i. KOH , *t*-BuOH, $80^\circ C$, 1小时。

[1014] 2-(4-氰基苯氧基)乙酸乙酯[276]. 加热4-氰基酚(275; 4.0g, 33.6mmol)、溴乙酸乙酯(5.05g, 30.2mmol)和 K_2CO_3 (5.8g, 42.2mmol)于乙腈(50mL)中的混合物到 $80^\circ C$ 后维持12小时。在减压下浓缩反应混合物并且通过柱色谱(己烷: $EtOAc$, 0-40% $EtOAc$)纯化, 得到4.7g (75%) 276。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (d, $J=8.8Hz$, 2H), 6.99 (d, $J=8.8Hz$, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.31 (q, $J=7.2Hz$, 2H), 1.32 (t, $J=7.2Hz$, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$): δ 167.9, 161.0, 134.1, 118.9, 115.4, 105.2, 65.2, 61.7, 14.1; MS (m/z): $[M+H]^+$ 205.9。

[1015] 4-((4-羟基-2-巯基嘧啶-5-基)氧基)苯甲腈[277]. 在 $0^\circ C$ 下将276(2.05g, 10mmol)和甲酸乙酯(2.70g, 45mmol)于THF(50mL)中的溶液经1小时逐滴添加到 NaH (0.36g, 15mmol)于THF(10mL)中的悬浮液中。之后, 去除冰浴并且在室温下持续搅拌20小时。在减压下去除溶剂并且将所得残余物溶解于乙醇(10mL)中, 与硫脲(0.91g, 12mmol)组合并且回流反应物18小时。随后添加1M HCl (水溶液)并且过滤沉淀的固体, 用水和己烷洗涤, 得到1.66g (71%) 277。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3/MeOH-d_4$): δ 7.76 (d, $J=8.0Hz$, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.18 (d, $J=8.0Hz$, 2H); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$): δ 174.4, 160.5, 157.2, 134.4, 134.2, 132.6, 118.8, 116.4, 104.9; MS (m/z): $[M-H]^-$ 244.1。

[1016] 4-((4-羟基-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基)氧基)苯甲腈[278]. 在 $0^\circ C$ 下向277(500mg, 2mmol)和 Et_3N (212mg, 2.1mmol)于DMF(5mL)中的混合物中添加甲基碘(282mg, 2mmol)。之后, 去除冰浴并且在室温下持续搅拌过夜。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱(CH_2Cl_2 : $MeOH$, 0-10% $MeOH$)纯化, 得到461mg (89%) 278。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3/MeOH-d_4$): δ 7.72 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.8Hz$, 2H), 6.92 (d, $J=8.8Hz$, 2H), 2.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (125MHz, $CDCl_3$): δ 260.0; MS (m/z): $[M+H]^+$ 260.0。

[1017] 4-((4-氯-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基)氧基)苯甲腈[279]. 在 $75^\circ C$ 下加热278(0.200g, 0.77mmol)和 $POCl_3$ (1mL)1小时。冷却到室温之后, 将反应混合物添加到含有冰碴的烧杯中。完全猝灭 $POCl_3$ 之后, 谨慎地添加固体 Na_2CO_3 直到pH值达约9。将其转移到分液漏

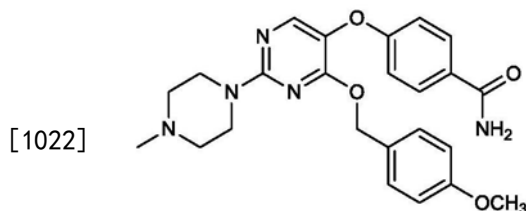
斗中并且用CH₂Cl₂ (4×25mL) 萃取,经MgSO₄干燥,过滤并且浓缩成固体,通过柱色谱(CH₂Cl₂:MeOH,50:1到40:1) 纯化,得到0.173g (81%) 279. MS (m/z) : [M+H]⁺277.9/279.9。

[1018] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(甲基硫基) 嘧啶-5-基) 氧基) 苯甲腈[280]. 向溶解于CH₃CN (500μL) 中的苯甲醇 (46.7mg, 0.432mmol) 中添加NaH (10.4mg, 0.432mmol) 并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加279 (30mg, 0.108mmol, 0.0289mmol) 并且在室温下搅拌反应混合物2.5小时。添加MeOH (1mL) 并且搅拌5分钟,随后在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,其通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 部分纯化,得到28.5mg 280. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) : δ8.21 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.16-7.18 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 2.60 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) : δ168.2, 160.9, 149.8, 140.9, 135.3, 134.1, 133.8, 128.6, 128.5, 128.4, 127.9, 127.7, 127.0, 118.6, 116.6, 106.4, 68.6, 14.7; MS (m/z) : [M+H]⁺350.0。

[1019] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 嘧啶-5-基) 氧基) 苯甲腈[281]. 在室温下搅拌280 (35mg, 0.1mmol) 和m-CPBA (34.4mg, 0.2mmol) 于CH₂Cl₂ (2mL) 中的溶液3小时。随后,在减压下去除溶剂,将所得残余物溶解于DMF (1mL) 中,并且在80℃下与N-甲基哌嗪 (26mg, 0.3mmol) 反应1小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 100:1到50:1) 纯化,得到26mg (65%) 281. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) : δ7.92 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.18-7.21 (m, 3H), 7.06-7.09 (m, 2H), 6.85 (d, J=7.4Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.73-3.78 (m, 4H), 2.39-2.43 (m, 4H), 2.29 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) : δ162.1, 161.3, 158.9, 150.8, 136.1, 133.9, 128.4, 128.1, 127.6, 127.4, 127.0, 118.8, 116.1, 105.6, 67.7, 54.9, 46.2, 43.1; MS (m/z) : [M+H]⁺402.2。

[1020] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 嘧啶-5-基) 氧基) 苯甲酰胺[282]. 在80℃下加热281 (10mg, 0.025mmol) 和KOH (35mg, 0.62mmol) 于t-BuOH (500μL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15:1) 纯化残余物,得到8.8mg (84%) 282. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) : δ7.93 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.16-7.19 (m, 3H), 7.07-7.09 (m, 2H), 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.83 (br s, 1H), 5.54 (br s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.74-3.78 (m, 4H), 2.42-2.45 (m, 4H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) : δ168.5, 161.7, 161.5, 158.6, 150.8, 136.3, 129.2, 128.3, 128.1, 128.0, 127.5, 127.0, 115.4, 67.6, 54.8, 46.1, 44.0; MS (m/z) : [M+H]⁺420.2。

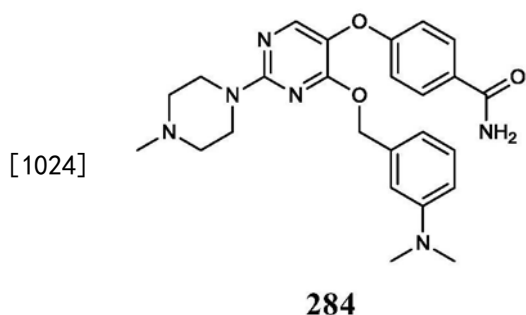
[1021] 化合物283和284以类似于流程44中所示的282的方式合成。



283

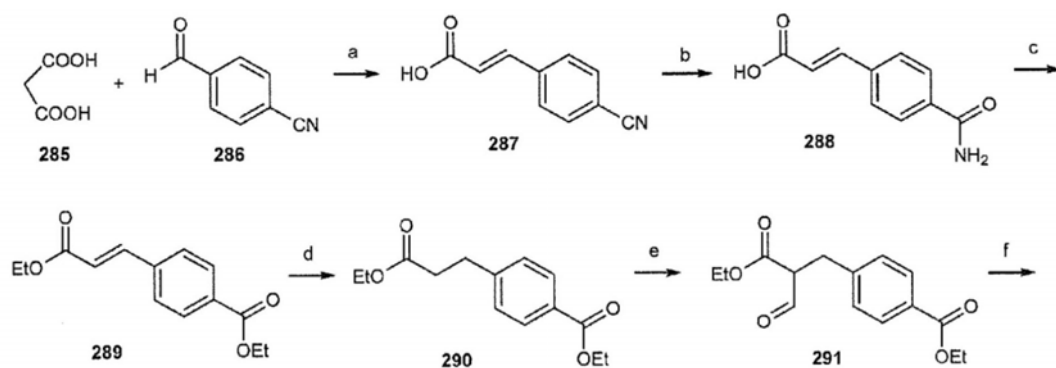
[1023] 4-((4-((4-甲氧基苯基) 氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 嘧啶-5-基) 氧基) 苯甲酰胺[283]. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) : δ7.91 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.73 (br s, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.42 (m, 4H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) : δ168.6, 161.7, 161.6,

159.4, 158.6, 150.7, 129.4, 129.2, 128.3, 128.1, 127.0, 115.4, 113.7, 67.4, 55.3, 54.9, 46.2, 44.1; MS (m/z) : [M+H]⁺ 450.2。

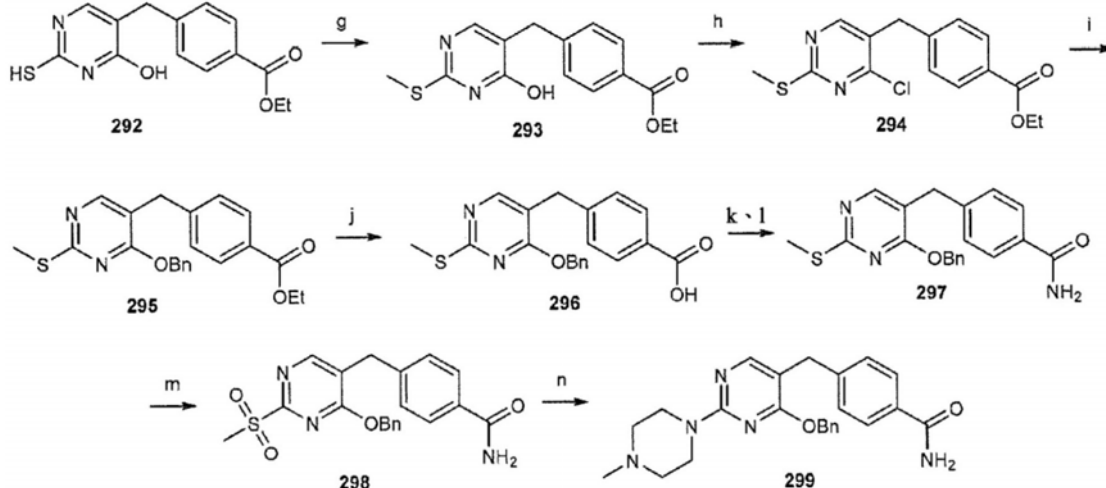


[1025] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)氧基)苯甲酰胺[284]. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) : δ7.92 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.05 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.54 (dd, J=8.0, 2.1Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.86 (br s, 1H), 5.48 (br s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.74-3.77 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.39-2.42 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) : δ168.5, 161.7, 161.5, 158.7, 150.7, 150.6, 137.0, 129.2, 129.0, 127.9, 126.9, 115.7, 115.3, 112.1, 111.6, 68.1, 54.9, 46.3, 44.2, 40.5。

[1026] 实例32



[1027]



[1028] 流程45. 合成299.

[1029] 试剂和条件: a. 吡啶, 哌啶, 110℃, 2小时; b. KOH, t-BuOH, 80℃, 3小时; c. H₂SO₄, EtOH, 80℃, 12小时; d. EtOH, Pd/C (10%), 室温, 12小时; e. HCOOEt, NaH, THF, 0℃到室温, 24

小时; f. 硫脲, EtOH, 回流, 8 小时; g. CH_3I , Et_3N , DMF, 室温, 2 小时; h. POCl_3 , 80°C , 1 小时; i. BnOH , NaH , CH_3CN , 室温, 2.5 小时; j. NaOH , EtOH, 回流, 8 小时; k. 乙二酰氯, DMF, 室温, 5 小时; l. $\text{NH}_3(\text{g})$, -78°C 到室温, 30 分钟; m. m-CPBA, CH_2Cl_2 , 搅拌, 2 小时; n. N-甲基哌嗪, K_2CO_3 , DMF, 100°C , 1 小时。

[1030] (E)-3-(4-氰基苯基)丙烯酸[287]. 向丙二酸(285; 2.02g, 19.47mmol)、4-甲酰基苯甲腈(286; 2.55g, 19.47mmol)和吡啶的混合物中添加哌啶(0.2mL)。在 110°C 下加热反应混合物2小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH, 50:1到10:1)纯化残余物, 得到3.2g (95%) 287。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 174.3。

[1031] (E)-3-(4-氨甲酰基苯基)丙烯酸[288]. 在 80°C 下加热287(3.2mg, 18.5mmol)和KOH(6.0g, 107.14mmol)于t-BuOH(50mL)中的混合物3小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH: CH_3COOH , 15:1:0.1)纯化残余物, 得到2.5g (72%) 288。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 192.3。

[1032] (E)-4-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯甲酸乙酯[289]. 在 80°C 下加热288(2.5g, 13.1mmol)和 H_2SO_4 (6.0g, 107.14mmol)于EtOH(100mL)中的混合物12小时。在减压下去除溶剂并且将残余物溶解于 CH_2Cl_2 (150mL)中, 用水(50mL)和盐水($2 \times 50\text{mL}$)洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并且浓缩, 得到油状物, 通过柱色谱(己烷:EtOAc:1:1)纯化, 得到0.72g (23%) 289。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 249.1。

[1033] 4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)苯甲酸乙酯[290]. 向289(0.72g, 2.90mmol)于EtOH(50mL)中的溶液中添加Pd/C(10%) (80mg)并且在室温下搅拌12小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH, 50:1到10:1)纯化残余物, 得到0.71g (97%) 290。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.4。

[1034] 4-(3-乙氧基-2-甲酰基-3-氧代丙基)苯甲酸乙酯[291]. 在 0°C 下将290(0.5g, 2mmol)和甲酸乙酯(0.67g, 9mmol)于3mL THF中的混合物经30分钟添加到NaH(0.1g, 4.1mmol)于2mL THF中的悬浮液中。在添加结束时, 在室温下搅拌反应混合物24小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱(己烷:EtOAc, 1:1)纯化残余物, 得到0.43g (78%) 291。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.2。

[1035] 4-((4-羟基-2-巯基嘧啶-5-基)甲基)苯甲酸乙酯[292]. 使291(0.4g, 1.43mmol)和硫脲(0.11g, 1.43mmol)于40mL EtOH中的混合物回流8小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH: CH_3COOH , 40:1:0.1到10:1:0.1)纯化残余物, 得到0.13g (30%) 292。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291.1。

[1036] 4-((4-羟基-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酸乙酯[293]. 向292(0.12g, 0.414mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加 Et_3N (0.2mL)并且搅拌10分钟。随后向反应混合物中添加甲基碘(62mg, 0.43mmol)并且在室温下搅拌反应混合物2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH_2Cl_2 :MeOH, 10:1)纯化残余物, 得到60mg (49%) 293。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.1。

[1037] 4-((4-氯-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酸乙酯[294]. 在 80°C 下加热293(60mg, 0.197mmol)和 POCl_3 (2mL)的混合物1小时。冷却到室温之后, 将反应混合物添加到含有冰碴的烧杯中。完全猝灭 POCl_3 之后, 谨慎地添加固体 Na_2CO_3 直到pH值达约9。将其转移到分液漏斗中并且用 CH_2Cl_2 ($4 \times 25\text{mL}$)萃取, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并且浓缩成固体, 通过制备型

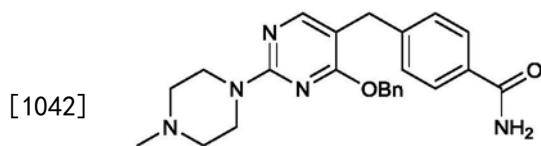
TLC (己烷:EtOAc, 8:2) 纯化, 得到56mg (88%) 294。MS (m/z) : [M+H]⁺323.0/325.0。

[1038] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酸乙酯[295]。向溶解于CH₃CN (500μL) 中的苯甲醇 (10.7μL, 11.3mg, 0.104mmol) 中添加NaH (2.8mg, 0.116mmol) 并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加294 (28mg, 0.0869mmol) 并且在室温下搅拌反应混合物2.5小时。添加MeOH (1mL) 并且搅拌5分钟, 随后在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 其通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化, 得到31.2mg (91%) 295。MS (m/z) : [M+H]⁺395.2。

[1039] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酸[296]。使295 (31mg, 0.0786mmol) 和NaOH (9.5mg, 0.236mmol) 于10mL EtOH中的混合物回流8小时。在减压下去除溶剂并且残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z [M+H]⁺367.1。

[1040] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酰胺[297]。在室温下向296 (28mg, 0.0765mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液中添加乙二酰氯 (6.6μL, 9.6mg, 0.0765mmol) 并且搅拌5小时, 得到酸氯化物。随后在-78℃下向反应混合物NH₃ (g) 中鼓泡并且在室温下搅拌反应混合物30分钟。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到24mg (86%) 297。MS m/z [M+H]⁺366.2。

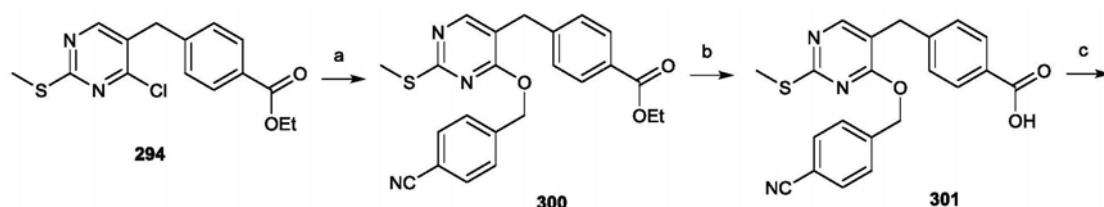
[1041] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酰胺[298]。向297 (24mg, 0.0655mmol) 于CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液中添加m-CPBA (22.6mg, 0.1314mmol) 并且在室温下搅拌2小时。在减压下去除溶剂并且所得磺不经进一步纯化即进一步反应。MS m/z [M+H]⁺398.1。



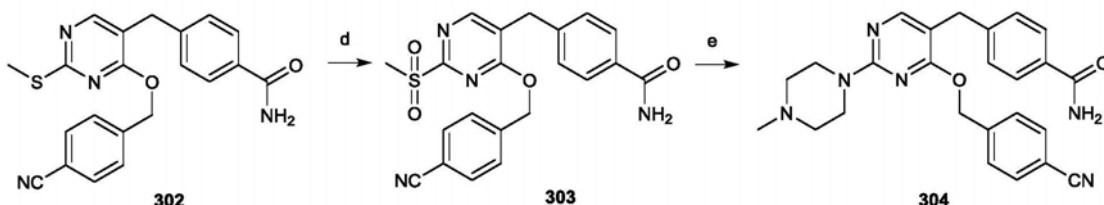
299

[1043] 4-((4-(苯甲氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酰胺[299]。向298 (26mg, 0.0656mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液中添加N-甲基哌嗪 (20.5μL, 18.1mg, 0.181mmol) 和K₂CO₃ (7.3mg, 0.1312mmol) 并且在100℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到20mg (69%) 299。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) : δ7.86 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.12-7.23 (m, 7H), 5.24 (s, 2H), 3.64-3.75 (m, 6H), 2.34-2.41 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) : δ169.1, 167.1, 160.9, 157.5, 144.9, 136.8, 131.0, 128.9, 128.4, 127.9, 127.7, 127.4, 108.4, 67.3, 54.9, 46.2, 43.9, 32.8; MS m/z [M+H]⁺418.1。

[1044] 实例33



[1045]



[1046] 流程46.合成304.

[1047] 试剂和条件:a.4-CNBnOH,NaH,CH₃CN,室温,2.5小时;b.NaOH,EtOH,回流,8小时;c.乙二酰氯,DMF,室温,5小时;d.NH₃(g),-78℃到室温,30分钟;e.m-CPBA,CH₂Cl₂,室温,2小时;f.N-甲基哌嗪,K₂CO₃,DMF,100℃,1小时。

[1048] 4-((4-((4-氰基苯甲基)氧基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酸乙酯[300].向溶解于CH₃CN(500μL)中的4-氰基苯甲醇(11.9μL,13.8mg,0.104mmol)中添加NaH(2.8mg,0.116mmol)并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加294(28mg,0.0869mmol)并且在室温下搅拌反应混合物2.5小时。添加MeOH(1mL)并且搅拌5分钟,随后在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,其通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化,得到29.2mg(81%)300。MS(m/z):[M+H]⁺420.2。

[1049] 4-((4-((4-氰基苯甲基)氧基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酸[301].使300(29mg,0.0692mmol)和NaOH(8.3mg,0.2076mmol)于10mL EtOH中的混合物回流8小时。在减压下去除溶剂并且残余物不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z[M+H]⁺392.1。

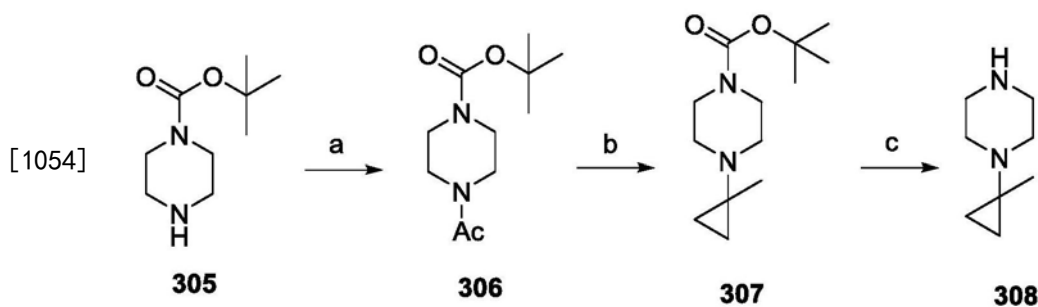
[1050] 4-((4-((4-氰基苯甲基)氧基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酰胺[302].在室温下向301(27mg,0.069mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加乙二酰氯(5.9μL,8.7mg,0.069mmol)并且搅拌5小时,得到酸氯化物。随后在-78℃下向反应混合物NH₃(g)中鼓泡并且在室温下搅拌反应混合物30分钟。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到23mg(85%)302。MS m/z[M+H]⁺391.2。

[1051] 4-((4-((4-氰基苯甲基)氧基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酰胺[303].向302(23mg,0.0588mmol)于CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中添加m-CPBA(20.2mg,0.1176mmol)并且在室温下搅拌2小时。在减压下去除溶剂并且所得磺不经进一步纯化即进一步反应。MS m/z[M+H]⁺423.1。

[1052] 4-((4-((4-氰基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)甲基)苯甲酰胺[304].向303(25mg,0.0591mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加N-甲基哌嗪(19.7μL,17.7mg,0.177mmol)和K₂CO₃(6.6mg,0.1182mmol)并且在100℃下加热混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到17mg(65%)304。¹H NMR(500MHz,CDCl₃):δ7.87(s,1H),7.66(d,J=8.4Hz,2H),7.51(d,J=8.4Hz,2H),7.18(d,J=8.4Hz,2H),7.16(d,J=8.4Hz,2H),5.29(s,2H),3.75(s,2H),3.66-3.71(m,4H),2.37-

2.43 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); MS m/z $[M+H]^+$ 443.1。

[1053] 实例34



[1055] 流程47. 合成306-308.

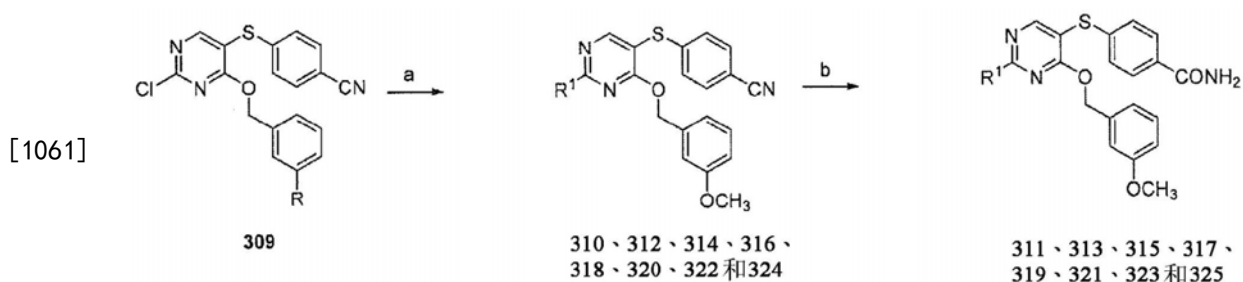
[1056] 试剂和条件: a. Ac_2O , CH_2Cl_2 , 0°C , 30分钟; b. EtMgBr , $\text{MeTi}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$, THF, -78°C 到室温; c. TFA, CH_2Cl_2 , 室温, 24小时。

[1057] 4-乙酰基哌嗪-1-甲酸叔丁酯[306]. 经两分钟向冷却到 0°C 的305 (1g, 5.36mmol) 于 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中添加乙酸酐 (557 μL , 5.9mmol)。在 0°C 下搅拌反应混合物30分钟。在减压下去除溶剂, 用饱和 NaHCO_3 (40mL) 处理粗物质并且用乙醚 ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取。经 MgSO_4 干燥经合并的有机萃取物并且浓缩溶剂, 得到0.86g (70%) 呈透明油状的306, 其不经进一步纯化即使用。MS (m/z): $[M+\text{Na}]^+$ 251.5。

[1058] 4-(1-甲基环丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯[307]. 将306 (850mg, 3.72mmol) 溶解于无水THF (10mL) 中并且在氩气下冷却到 -78°C 。经3分钟向其中添加 $\text{MeTi}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ 溶液 (4.5mL 1M THF溶液), 继经7分钟添加 EtMgBr (4.8mL 3M Et_2O 溶液)。使反应混合物温到室温并且再搅拌30分钟, 随后用水 (10mL) 和罗谢尔盐 (Rochelle salt) 溶液 (30mL, 20%水溶液) 谨慎地稀释。剧烈搅拌混合物15分钟, 随后用 EtOAc ($3 \times$) 萃取并且在 MgSO_4 下干燥经合并的有机层。在减压下去除溶剂并且通过色谱 (0-20% EtOAc 的己烷溶液) 纯化残余物, 得到307 (0.358g, 40%)。MS (m/z): $[M+H]^+$ 241.1。

[1059] 1-(1-甲基环丙基)哌嗪[308]. 向307 (300mg, 1.24mmol) 于 CH_2Cl_2 (6mL) 中的溶液中添加TFA (800 μL) 并且在室温下搅拌反应混合物24小时。浓缩溶剂, 得到定量产率的二TFA盐形式的308并且不经任何进一步纯化即使用。MS (m/z): $[M+H]^+$ 141.8。

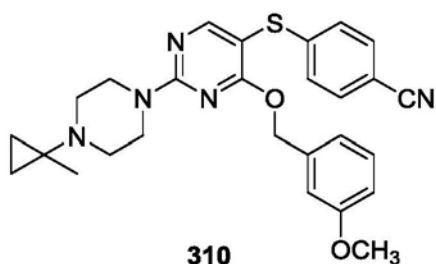
[1060] 实例35



[1062] 流程48. 合成310-325

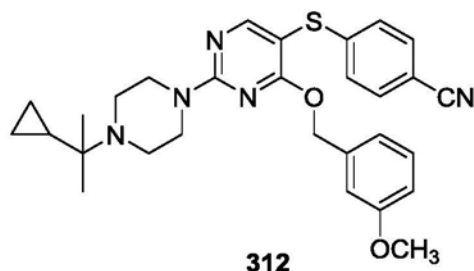
[1063] 试剂和条件: a. 胺, Et_3N , DMF, 90°C , 2小时; b. KOH , $t\text{-BuOH}$, 80°C , 1小时。

[1064]



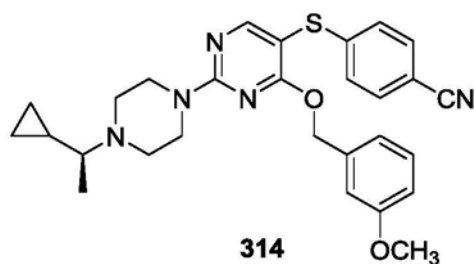
[1065] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-(1-甲基环丙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[310].向309(8.2mg,0.021mmol)中添加308(106.6mg,0.29mmol)和Et₃N(50μL)于DMF(1mL)中的溶液并且在90℃下加热2小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(己烷:EtOAc,8:2)纯化残余物,得到8.6mg(84%)310。MS(ESI)m/z[M+H]⁺488.2。

[1066]



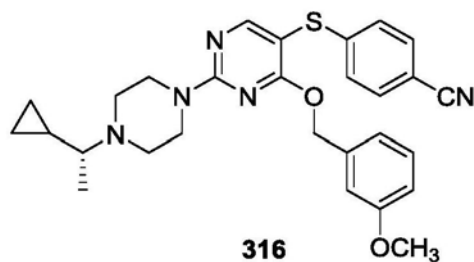
[1067] 4-((2-(4-(2-环丙基丙-2-基)哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[312].向309(10mg,0.026mmol)中添加1-(2-环丙基丙-2-基)哌嗪(8.8mg,0.052mmol)于DMF(1.5mL)中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH,40:1)纯化残余物,得到6mg(45%)312。MS(ESI)m/z[M+H]⁺516.2。

[1068]



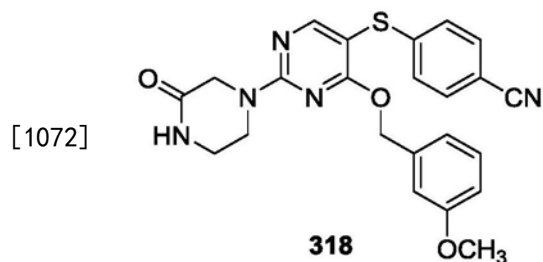
[1069] (S)-4-((2-(4-(1-环丙基乙基)哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[314].向309(10mg,0.026mmol)中添加(S)-1-(1-环丙基乙基)哌嗪(20.1mg,0.130mmol)于DMF(2mL)中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH,40:1)纯化残余物,得到12mg(92%)314。MS(ESI)m/z[M+H]⁺502.2。

[1070]

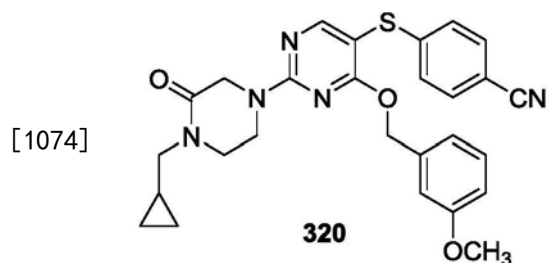


[1071] (R)-4-((2-(4-(1-环丙基乙基)哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[316].向309(10mg,0.026mmol)中添加(R)-1-(1-环丙基乙基)哌嗪

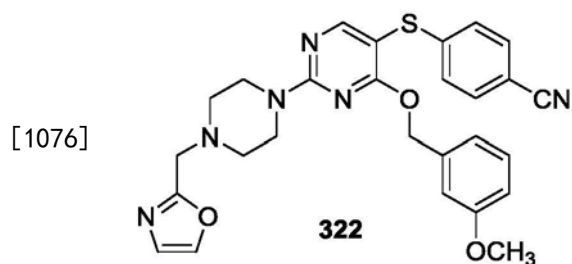
(20.1mg, 0.130mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH, 40:1) 纯化残余物, 得到8.5mg (65%) 316。MS (ESI) m/z [M+H]⁺502.2。



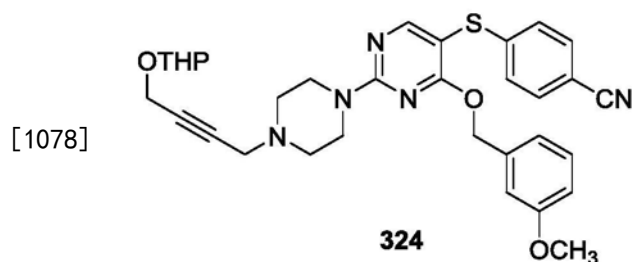
[1073] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[318]. 向309 (11.1mg, 0.0289mmol) 中添加哌嗪-2-酮 (14.5mg, 0.145mmol) 和Et₃N (21μL, 0.145mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1) 纯化残余物, 得到9.7mg (75%) 318。MS (ESI) m/z [M+H]⁺448.0。



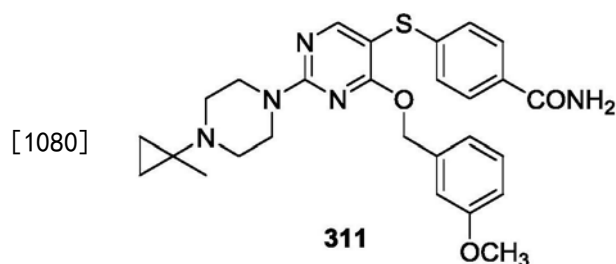
[1075] 4-((2-(4-(环丙基甲基)-3-氧代哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[320]. 向309 (9.9mg, 0.0258mmol) 中添加1-(环丙基甲基)哌嗪-2-酮 (36mg, 0.129mmol) 和Et₃N (50μL) 于DMF (1mL) 中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1) 纯化残余物, 得到10.3mg (80%) 320。MS (ESI) m/z [M+H]⁺502.0。



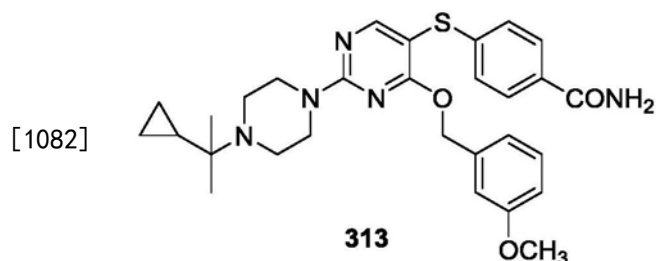
[1077] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-(恶唑-2-基甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[322]. 向309 (13.8mg, 0.0360mmol) 中添加2-(哌嗪-1-基甲基)恶唑 (30.1mg, 0.18mmol) 和Et₃N (50μL) 于DMF (1mL) 中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH, 40:1) 纯化残余物, 得到15.5mg (84%) 322。MS (ESI) m/z [M+H]⁺515.1。



[1079] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-(4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[324].向309(14.9mg,0.0389mmol)中添加1-(4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁-2-炔-1-基)哌嗪(37.1mg,0.1995mmol)和Et₃N(50μL)于DMF(1mL)中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(己烷:EtOAc,1:4)纯化残余物,得到12.3mg(54%)324。MS(ESI)m/z[M+H]⁺586.1。

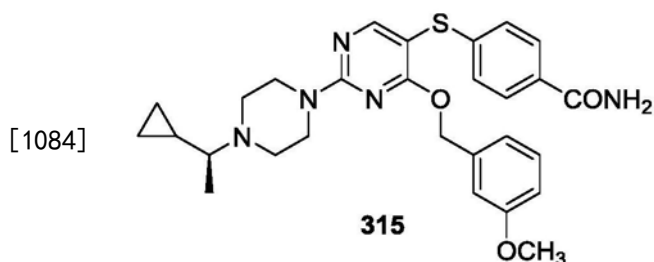


[1081] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-(1-甲基环丙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[311].在80℃下加热310(8.6mg,0.0176mmol)和KOH(19.7mg,0.352mmol)于t-BuOH(1.5mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到6.1mg(68%)311。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.30(s,1H),7.64(d,J=8.3Hz,2H),7.19(t,J=7.9Hz,1H),7.14(d,J=8.3Hz,2H),6.80(d,J=8.3Hz,1H),6.73(d,J=7.6Hz,1H),6.62(s,1H),6.49(br s,1H),6.25(br s,1H),5.44(s,2H),4.89(m,2H),3.71(s,3H),3.53(m,4H),3.09(m,2H),1.59(t,J=6.1Hz,2H),1.37(s,3H),0.78(t,J=6.2Hz,2H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃):δ170.0,168.8,164.4,161.4,160.8,159.6,143.3,137.5,129.5,127.9,126.4,119.6,113.3,113.1,100.5,68.2,55.2,49.2,43.8,40.8,15.8,12.7;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₇H₃₂N₅O₃S的计算值,506.2226;实验值506.2208。

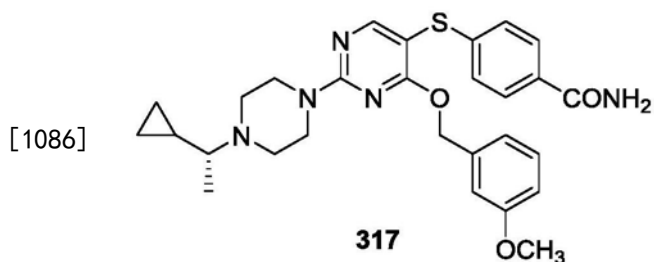


[1083] 4-((2-(4-(2-环丙基丙-2-基)哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[313].在70℃下加热312(6mg,0.0116mmol)和KOH(13mg,0.232mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到5.8mg(94%)313。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.26(s,1H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.17(t,J=7.9Hz,1H),7.11(d,J=8.5Hz,2H),6.79(d,J=8.2Hz,1H),6.76(d,J=7.5Hz,1H),6.69(s,1H),6.04(br s,1H),5.50(br s,1H),5.34(s,2H),3.87(m,

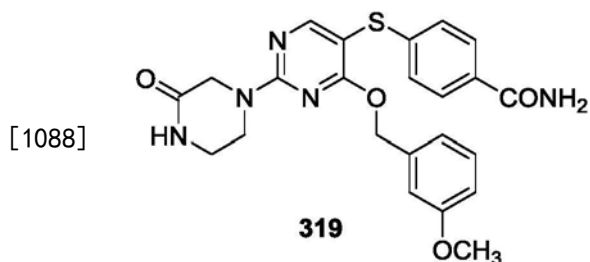
4H), 3.68 (s, 3H), 2.77 (m, 4H), 1.22 (m, 1H), 0.88 (s, 6H), 0.45 (m, 2H), 0.25 (m, 2H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{29}H_{36}N_5O_3S$ 的计算值, 534.2539; 实验值 534.2537。



[1085] (S)-4-((2-(4-(1-环丙基乙基)吡嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[315]. 在80℃下加热314 (12mg, 0.0239mmol) 和KOH (27mg, 0.478mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到12mg (97%) 315。¹H NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.74-6.80 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.73-0.80 (m, 1H), 0.59-0.67 (m, 1H), 0.46-0.53 (m, 1H), 0.27-0.34 (m, 1H), 0.01-0.08 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{28}H_{34}N_5O_3S$ 的计算值, 520.2382; 实验值 520.2360。

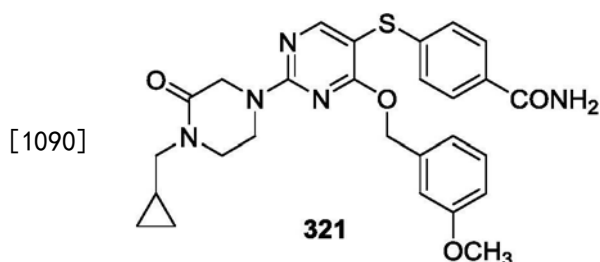


[1087] (R)-4-((2-(4-(1-环丙基乙基)吡嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[317]. 在80℃下加热316 (8.5mg, 0.0169mmol) 和KOH (19mg, 0.338mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到8mg (91%) 317。¹H NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.79 (dd, $J=8.2, 2.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.01 (br s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.21 (m, 3H), 0.77 (m, 1H), 0.63 (m, 1H), 0.49 (m, 1H), 0.31 (m, 1H), 0.05 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{28}H_{34}N_5O_3S$ 的计算值, 520.2382; 实验值 520.2396。

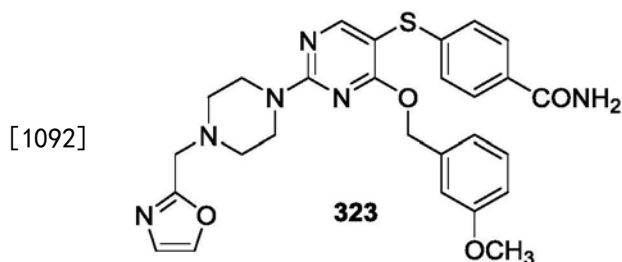


[1089] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(3-氧代吡嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺

胺[319].在70℃下加热318(9.7mg,0.0217mmol)和KOH(24.3mg,0.433mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),10:1)纯化残余物,得到6.6mg(65%)319。¹H NMR(600MHz,MeOH-d₄):δ8.23(s,1H),7.63(d,J=6.7Hz,2H),7.05(t,J=7.8Hz,1H),7.02(d,J=6.7Hz,2H),6.66-6.70(m,1H),6.64(d,J=7.6Hz,1H),6.60(s,1H),5.27(s,2H),4.30(s,2H),3.94-3.98(m,2H),3.55(s,3H),3.28-3.33(m,2H);¹³C NMR(150MHz,MeOH-d₄):171.7,170.6,170.2,165.9,162.3,161.2,144.3,139.3,131.8,130.4,129.3,126.9,120.7,114.5,113.8,100.9,69.2,55.6,49.6,41.6,41.4;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₃H₂₄N₅O₄S的计算值,466.1549;实验值466.1550。

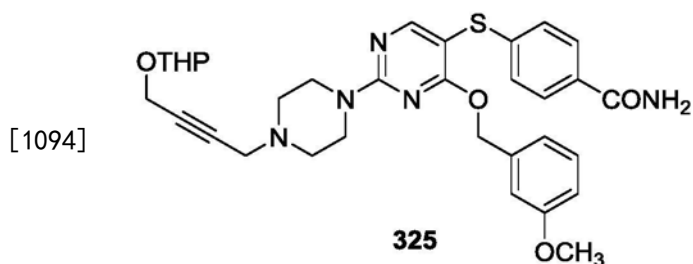


[1091] 4-((2-(4-(环丙基甲基)-3-氧代哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[321].A在70℃下加热320(10.3mg,0.0205mmol)和KOH(23.1mg,0.411mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到6.6mg(62%)321。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.31(s,1H),7.64(d,J=8.4Hz,2H),7.17(t,J=9.5Hz,1H),7.12(d,J=8.0Hz,2H),6.74-6.80(m,2H),6.68(s,1H),6.00(br s,1H),5.50(br s,1H),5.41(s,2H),4.48(s,2H),4.10-4.13(m,2H),3.73(s,3H),3.52-3.56(m,2H),3.37(d,J=7.0Hz,2H),0.98-1.04(m,1H),0.50-0.58(m,2H),0.27-0.31(m,2H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃):168.7,168.6,165.5,164.8,160.6,159.6,143.1,137.9,130.1,129.4,127.8,126.1,119.7,113.5,112.9,99.4,67.9,55.2,51.1,48.2,45.9,40.9,9.1,3.6;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₇H₃₀N₅O₄S的计算值,520.2019;实验值520.1994。



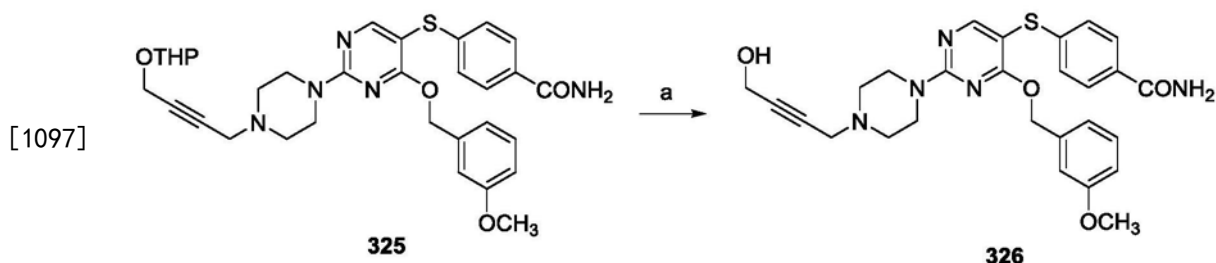
[1093] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-(恶唑-2-基甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[323].在70℃下加热322(15.5mg,0.0301mmol)和KOH(16.9mg,0.301mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),15:1)纯化残余物,得到10mg(63%)323。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.26(s,1H),7.67(s,1H),7.61(d,J=8.4Hz,2H),7.16(t,J=7.8Hz,1H),7.08-7.13(m,3H),6.78(d,J=8.2Hz,1H),6.74(d,J=7.5Hz,1H),6.66(s,1H),6.06(br s,1H),5.63(br s,1H),5.32(s,2H),3.90-3.93(m,4H),3.79(s,2H),3.68(s,3H),2.61-2.64(m,4H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃):168.8,168.6,164.9,161.5,160.9,159.5,143.5,139.2,139.8,129.9,129.3,

127.7, 127.2, 125.9, 119.7, 113.2, 113.1, 97.9, 67.6, 55.1, 54.7, 52.6, 43.7; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{27}H_{29}N_6O_4S$ 的计算值, 533.1971; 实验值 533.1979。



[1095] 4-((4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)-2-(4-(4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[325]. 在70℃下加热324 (12.3mg, 0.0210mmol) 和KOH (11.8mg, 0.210mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH-NH₃ (7N), 15:1) 纯化残余物, 得到7.6mg (60%) 325。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 604.1。

[1096] 实例36

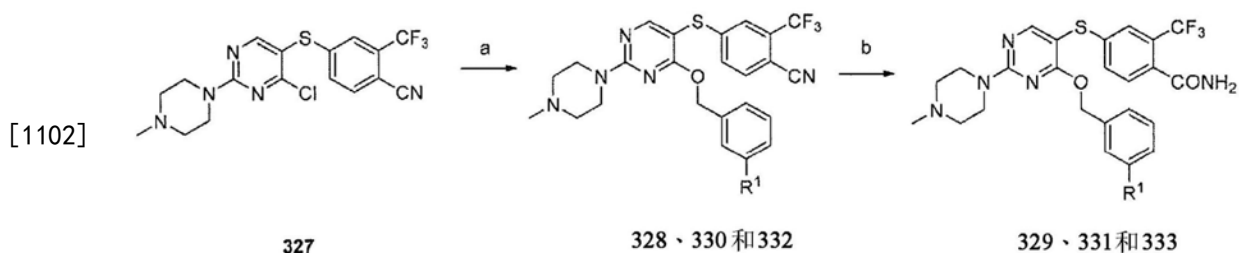


[1098] 流程49. 合成326.

[1099] 试剂和条件:a. PPTS, EtOH, 60℃, 过夜。

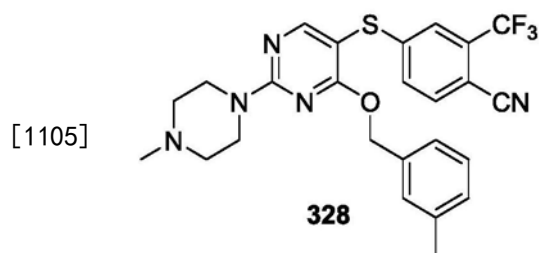
[1100] 4-((2-(4-(4-羟基丁-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-4-((3-甲氧基苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[326]. 向325 (7.6mg, 0.0126mmol) 于EtOH (1mL) 中的混合物中添加PPTS (1mg, 0.004mmol) 并且在60℃下搅拌反应物过夜。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH-NH₃ (7N), 10:1) 纯化残余物, 得到3.7mg (57%) 326。¹H NMR (600MHz, $CDCl_3$ /MeOH- d_4): δ 8.24 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.90-3.93 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.41 (t, $J=1.7$ Hz, 2H), 2.65-2.68 (m, 4H); ¹³C NMR (150MHz, $CDCl_3$ /MeOH- d_4): 171.7, 170.2, 166.1, 162.9, 161.1, 144.7, 139.4, 131.5, 130.6, 129.3, 126.9, 120.9, 114.6, 113.9, 99.9, 85.7, 79.9, 69.1, 55.9, 52.9, 51.0, 48.1, 44.8; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{27}H_{30}N_5O_4S$ 的计算值, 520.2019; 实验值 520.2003。

[1101] 实例37

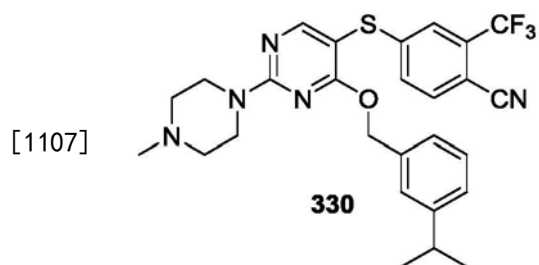


[1103] 流程50.合成328-333.

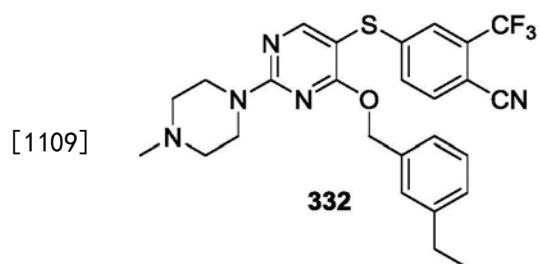
[1104] 试剂和条件:a.ROH,NaH,CH₃CN,室温,3小时;b.KOH,t-BuOH,80℃,1小时。



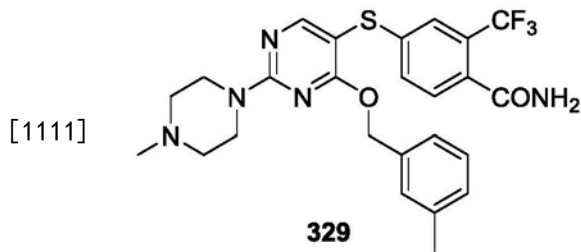
[1106] 4-((4-((3-甲基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[328].向间甲苯基甲醇(20.5μL,0.170mmol)于CH₃CN(1mL)中的溶液中添加NaH(3.5mg,0.148mmol)并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加327(15.6mg,0.037mmol)并且在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化,得到7.5mg(41%)328。MS(ESI)m/z[M+H]⁺500.0。



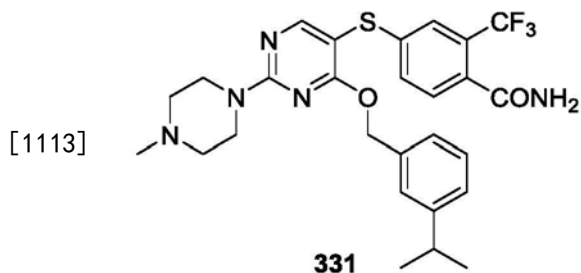
[1108] 4-((4-((3-异丙基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[330].向(3-异丙基苯基)甲醇(17.9mg,0.119mmol)于CH₃CN(1mL)中的溶液中添加NaH(2.5mg,0.106mmol)并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加327(11mg,0.0265mmol)并且在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化,得到13.5mg(97%)330。MS(ESI)m/z[M+H]⁺528.2。



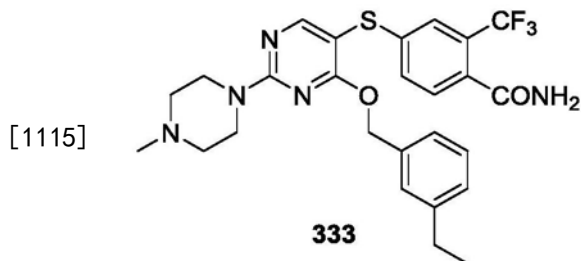
[1110] 4-((4-((3-乙基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[332].向溶解于CH₃CN(1mL)中的(3-乙基苯基)甲醇(16.2mg,0.119mmol)中添加NaH(2.5mg,0.106mmol)并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加327(11mg,0.0265mmol)并且在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化,得到9.4mg(69%)332。MS(ESI)m/z[M+H]⁺514.2。



[1112] 4-((4-((3-甲基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[329].在80℃下加热328(7.5mg,0.015mmol)和KOH(16.8mg,0.30mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到4.7mg(61%)329。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.26(s,1H),7.45(s,1H),7.41(d,J=8.2Hz,1H),7.20(d,J=8.1Hz,1H),7.17(t,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,1H),7.02(s,1H),6.96(d,J=7.6Hz,1H),5.68-5.80(m,2H),5.32(s,2H),3.90(m,4H),2.49(m,4H),2.37(s,3H),2.28(s,3H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃):δ169.0,168.6,164.9,161.7,142.3,138.0,136.1,131.3,129.2,129.1,128.7,128.32,128.28,127.6(q,J=31.9Hz),123.9(q,J=5.1Hz),123.2(q,J=272.5Hz),97.0,68.0,54.7,46.2,43.8,21.4;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₅H₂₇F₃N₅O₂S的计算值,518.1838;实验值518.1834。

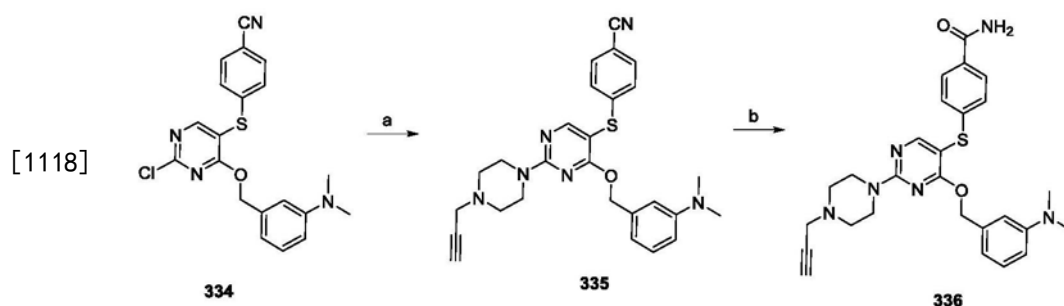


[1114] 4-((4-((3-异丙基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[331].在80℃下加热330(13.5mg,0.0255mmol)和KOH(28.6mg,0.511mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到7.8mg(56%)331。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.27(s,1H),7.46(s,1H),7.41(d,J=8.2Hz,1H),7.20(t,J=7.8Hz,2H),7.10-7.15(m,2H),6.97(d,J=7.6Hz,1H),5.80(br s,1H),5.73(br s,1H),5.35(s,2H),3.90(m,4H),2.83(septet,J=6.9Hz,1H),2.49(m,4H),2.36(s,3H),1.19(d,J=6.9Hz,6H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃):δ169.1,168.7,165.0,161.8,149.0,142.4,136.2,131.3,129.2,129.0,128.4,127.7(q,J=31.8Hz),126.0,125.5,124.8,123.8(q,J=5.3Hz),123.2(q,J=272.3Hz),96.9,68.2,54.7,46.2,43.8,34.0,23.9;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₇H₃₁F₃N₅O₂S的计算值,546.2151;实验值546.2159。



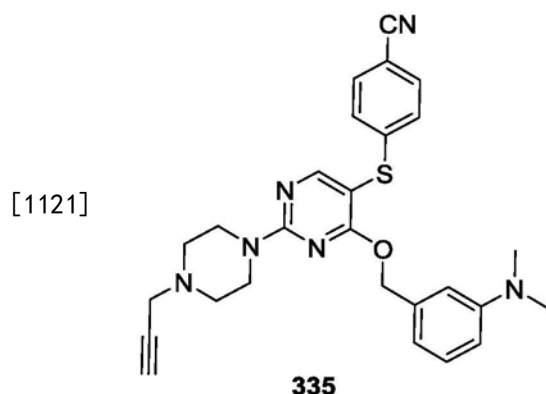
[1116] 4-((4-((3-乙基苯甲基)氧基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[333].在80℃下加热332(9.4mg,0.0183mmol)和KOH(21mg,0.366mmol)于t-BuOH(1.5mL)中的混合物1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到5mg(52%)333。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.27(s,1H),7.45(s,1H),7.41(d,J=8.1Hz,1H),7.16-7.23(m,2H),7.10(d,J=7.6Hz,1H),7.07(s,1H),6.97(d,J=7.6Hz,1H),5.77(br s,1H),5.72(br s,1H),5.34(s,2H),3.90(m,4H),2.58(q,J=7.6Hz,2H),2.49(m,4H),2.37(s,3H),1.18(t,J=7.6Hz,3H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃):δ169.0,168.7,165.0,161.7,144.4,142.3,136.2,131.3,129.14,129.08,128.4,127.7(q,J=31.9Hz),127.5,127.0,124.7,123.8(q,J=5.3Hz),123.2(q,J=272.3Hz),97.0,68.1,54.7,46.1,43.8,28.7,15.5;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₆H₂₉F₃N₅O₂S的计算值,532.1994;实验值532.1994。

[1117] 实例38



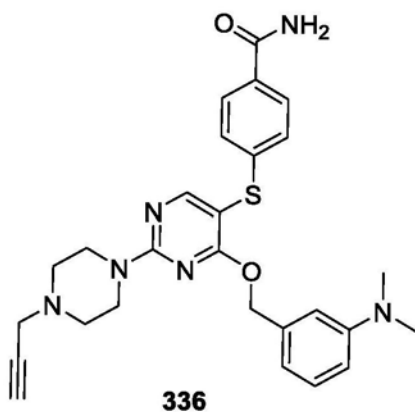
[1119] 流程51.合成335和336.

[1120] 试剂和条件:a.1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪,Et₃N,DMF,90℃,1小时;b.KOH,t-BuOH,80℃,1.5小时。



[1122] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[335].向334(16.5mg,0.0416mmol)中添加1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪(46mg,0.208mmol)和Et₃N(75μL)于DMF(1mL)中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH,40:1)纯化残余物,得到14.4mg(71%)335。MS(ESI)m/z[M+H]⁺485.1。

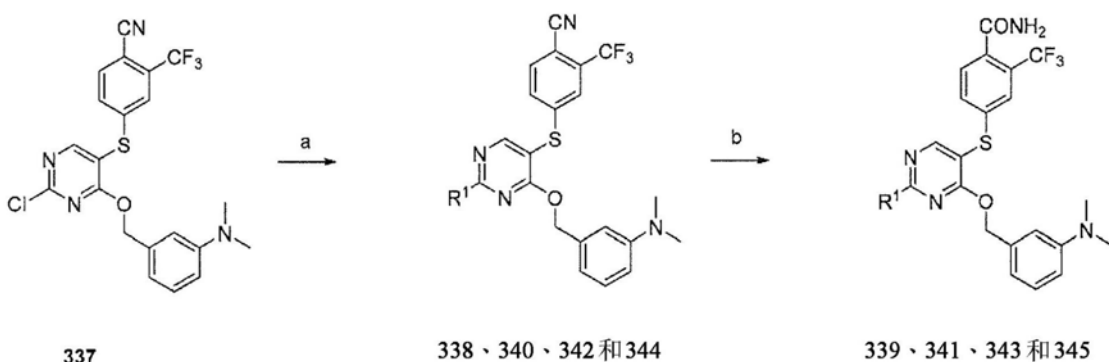
[1123]



[1124] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[336]. 在80℃下加热335(14.4mg, 0.03mmol)和KOH(33.3mg, 0.594mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N), 20:1)纯化残余物, 得到10.9mg(73%) 336。¹H NMR(600MHz, CDCl₃): δ 8.26(s, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 2H), 7.12(t, J=7.9Hz, 1H), 7.07(d, J=7.7Hz, 2H), 6.62(d, J=8.3Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 6.54(d, J=7.4Hz, 1H), 6.02(br s, 1H), 5.58(br s, 1H), 5.34(s, 2H), 3.91-3.94(m, 4H), 3.38(s, 2H), 2.81(s, 6H), 2.63-2.67(m, 4H), 2.29(t, J=2.3Hz, 1H); ¹³C NMR(150MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.7, 164.9, 161.7, 150.6, 143.7, 137.1, 129.6, 129.0, 127.7, 125.7, 115.7, 112.1, 111.7, 97.8, 78.4, 73.7, 68.3, 51.6, 47.0, 43.9, 40.6; MS(ESI) m/z [M+H]⁺ 503.1。

[1125] 实例39

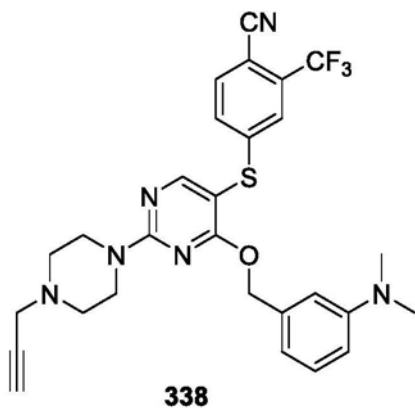
[1126]



[1127] 流程52. 合成338-345.

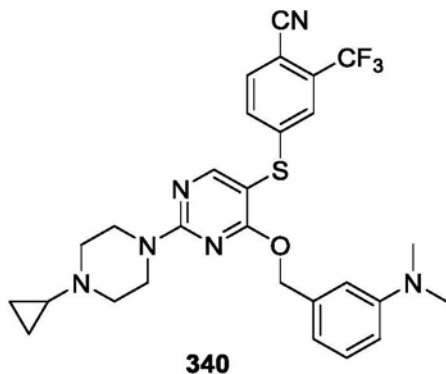
[1128] 试剂和条件:a. 胺, Et₃N, DMF, 90℃, 1小时;b. KOH, t-BuOH, 80℃, 1.5小时。

[1129]



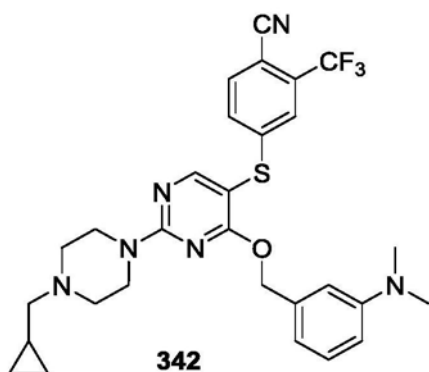
[1130] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[338].向337(23.2mg,0.05mmol)中添加1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪(88mg,0.250mmol)和Et₃N(50μL)于DMF(1mL)中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH,20:1)纯化残余物,得到19.7mg(72%) 338。MS (ESI) m/z [M+H]⁺553.0。

[1131]



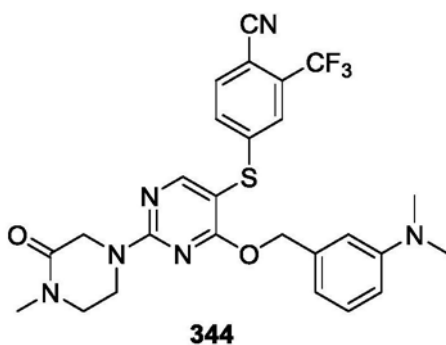
[1132] 4-((2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[340].向337(28.6mg,0.0615mmol)中添加1-环丙基哌嗪(61.2mg,0.3076mmol)和Et₃N(100μL)于DMF(1mL)中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH,20:1)纯化残余物,得到25.7mg(75%) 340。MS (ESI) m/z [M+H]⁺555.1。

[1133]

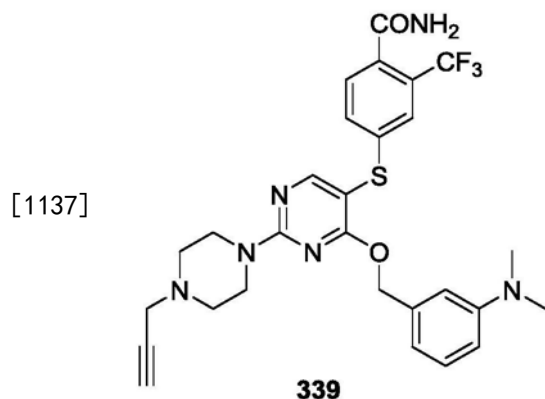


[1134] 4-((2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[342].向337(24.5mg,0.0527mmol)中添加1-(环丙基甲基)哌嗪(36.9mg,0.263mmol)和Et₃N(50μL)于DMF(1mL)中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH,20:1)纯化残余物,得到23.7mg(79%) 342。MS (ESI) m/z [M+H]⁺569.1。

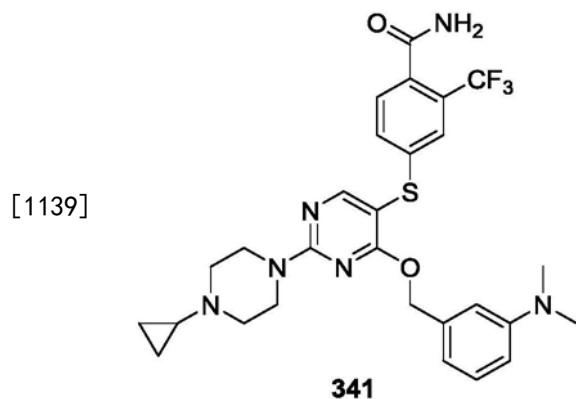
[1135]



[1136] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[344].向337(31.8mg,0.0684mmol)中添加1-甲基哌嗪-2-酮(51.5mg,0.342mmol)和Et₃N(50μL)于DMF(1mL)中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH,20:1)纯化残余物,得到31.8mg(86%)344。MS(ESI)m/z[M+H]⁺543.1。

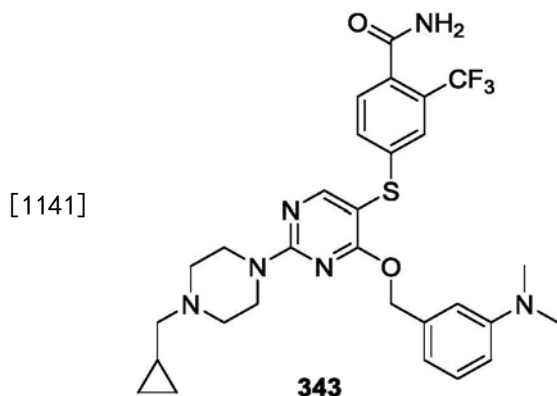


[1138] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[339].在80℃下加热338(19.7mg,0.0356mmol)和KOH(40mg,0.713mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到7.8mg(38%)339。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.25(s,1H),7.44(s,1H),7.31(d,J=8.1Hz,1H),7.14(t,J=7.8Hz,1H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.64(d,J=8.3Hz,1H),6.55-6.58(m,2H),5.93(br s,1H),5.79(br s,1H),5.33(s,2H),3.92-3.95(m,4H),3.39(s,2H),2.82(s,6H),2.64-2.66(m,4H),2.28(t,J=2.3Hz,1H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃):169.2,168.7,164.9,161.7,150.6,142.2,136.9,131.2,129.1,129.0,128.8,127.6(q,J=31.9Hz),123.7(q,J=5.0Hz),123.2(q,J=272.3Hz),116.1,112.4,111.9,97.0,78.3,73.6,68.4,51.6,46.9,43.8,40.6;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₈H₃₀F₃N₆O₂S的计算值,571.2103;实验值571.2086。

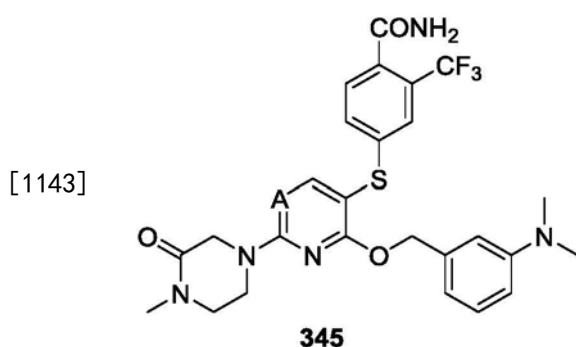


[1140] 4-((2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[341].在80℃下加热340(25.7mg,0.0463mmol)和KOH(52mg,0.927mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到19mg(72%)341。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.25(s,1H),7.45(s,1H),7.31(d,J=8.1Hz,1H),7.14(t,J=7.9Hz,1H),7.10(dd,J=8.1,1.4Hz,1H),6.65(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),6.55-6.59(m,2H),5.93(s,1H),5.84(s,1H),5.34

(s, 2H), 3.86 (m, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.69 (m, 4H), 1.63–1.69 (m, 1H), 0.46–0.53 (m, 4H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): δ 169.3, 168.7, 164.9, 161.7, 150.6, 142.3, 137.0, 131.2, 129.05, 128.99, 128.8, 127.6 (q, $J=31.9\text{Hz}$), 123.7 (q, $J=5.0\text{Hz}$), 123.2 (q, $J=272.3\text{Hz}$), 116.1, 112.4, 112.0, 96.7, 68.3, 53.1, 43.9, 40.6, 38.5, 5.9; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 的计算值, 573.2260; 实验值 573.2264。



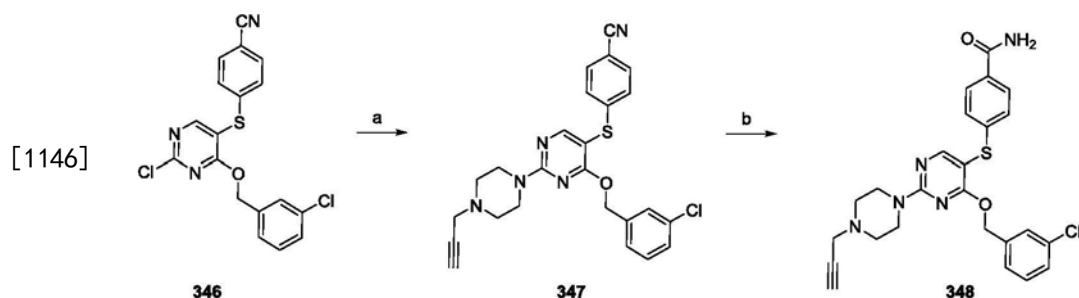
[1142] 4-((2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[343]. 在80℃下加热342 (23.7mg, 0.0417mmol) 和KOH (46.8mg, 0.833mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到15.4mg (63%) 343。 ^1H NMR (600MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.64 (dd, $J=8.2, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.55–6.59 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.93 (m, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.61 (m, 4H), 2.33 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 0.88–0.95 (m, 1H), 0.54–0.59 (m, 2H), 0.13–0.16 (m, 2H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): δ 169.3, 168.7, 164.9, 161.7, 150.6, 142.2, 137.0, 131.2, 129.1, 129.0, 128.8, 127.6 (q, $J=31.8\text{Hz}$), 123.7 (q, $J=5.0\text{Hz}$), 123.2 (q, $J=272.4\text{Hz}$), 116.1, 112.4, 112.0, 96.7, 68.3, 63.8, 53.0, 43.9, 40.6, 8.3, 4.0; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 的计算值, 587.2416; 实验值 587.2416。



[1144] 4-((4-((3-(二甲基氨基)苯甲基)氧基)-2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[345]. 在80℃下加热344 (31.8mg, 0.0586mmol) 和KOH (65.8mg, 1.172mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到22.7mg (69%) 345。 ^1H NMR (600MHz, CDCl_3): δ 8.29 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.54 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.92 (br s,

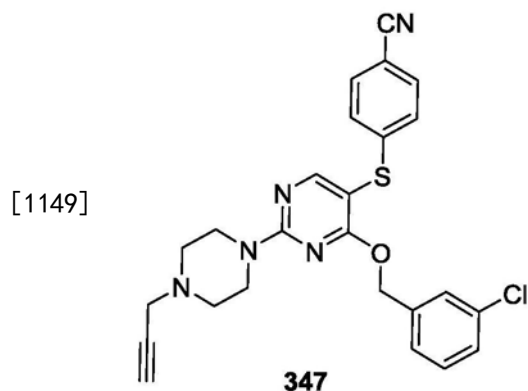
1H), 5.68 (br s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.11–4.14 (m, 2H), 3.45–3.47 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.85 (s, 6H); HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{28}F_3N_6O_3S$ 的计算值, 561.1896; 实验值 561.1902。

[1145] 实例40

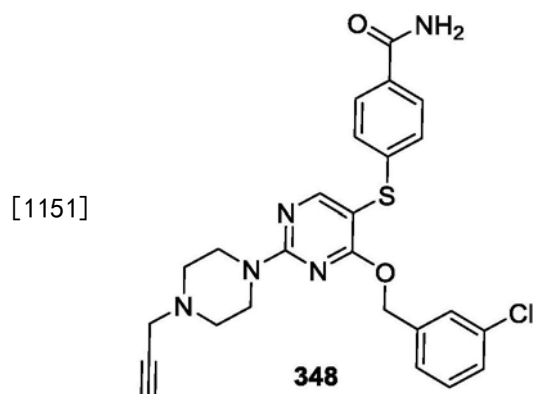


[1147] 流程53. 合成347和348.

[1148] 试剂和条件: a. 1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪, Et_3N , DMF, $90^\circ C$, 1小时; b. KOH , $t-BuOH$, $80^\circ C$, 1.5小时。



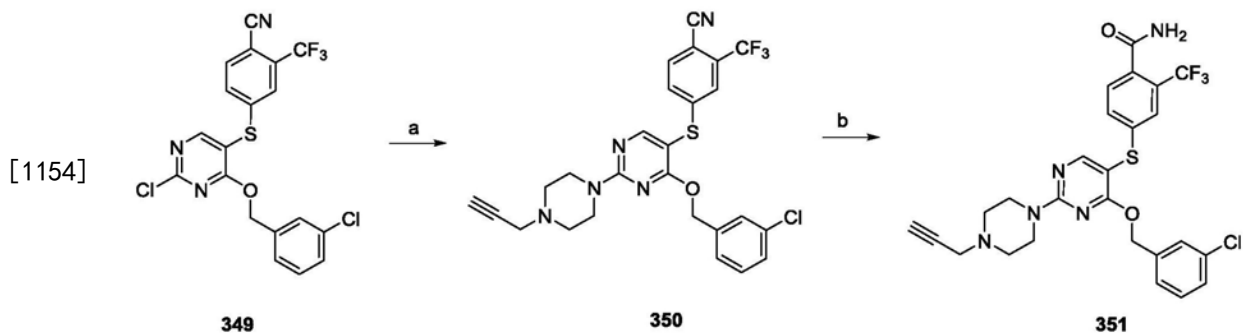
[1150] 4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-2-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[347]. 向346 (24.2mg, 0.0623mmol) 中添加1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪 (68.9mg, 0.3116mmol) 和 Et_3N (50 μL) 于DMF (1mL) 中的溶液并且在 $90^\circ C$ 下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH, 40:1) 纯化残余物, 得到17.5mg (59%) 347。MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 476.0。



[1152] 4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-2-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[348]. 在 $80^\circ C$ 下加热347 (17.5mg, 0.0368mmol) 和 KOH (41.3mg, 0.735mmol) 于 $t-BuOH$ (2mL) 中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3

(7N), 20:1) 纯化残余物, 得到9.4mg (52%) 348。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.17-7.32 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.01 (br s, 1H), 5.61 (br s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.98-4.02 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.60-2.65 (m, 4H), 2.28 (t, J=2.3Hz, 1H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 168.7, 168.3, 164.9, 161.5, 143.4, 138.4, 134.2, 129.9, 129.6, 128.0, 127.8, 127.4, 125.9, 125.4, 97.9, 78.4, 73.7, 66.9, 51.6, 46.8, 43.8; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ C₂₅H₂₅ClN₅O₂S 的计算值, 494.1417; 实验值 494.1411。

[1153] 实例41



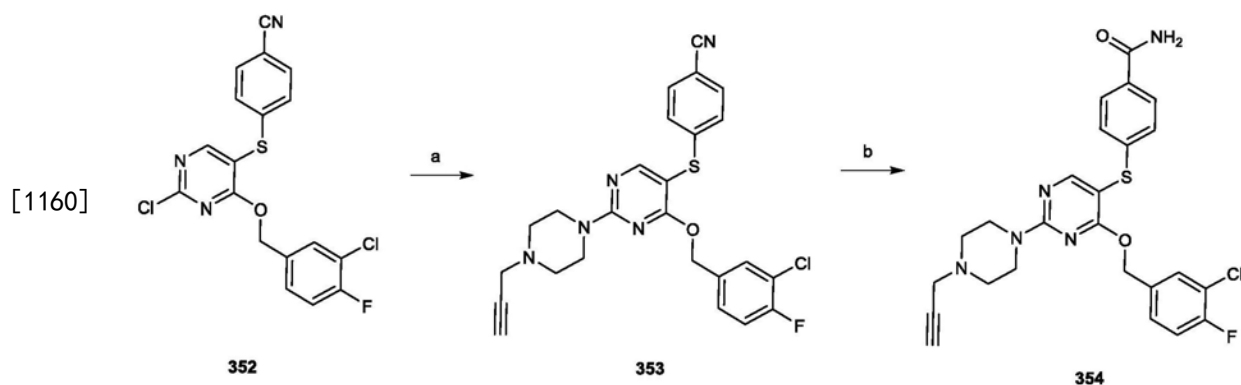
[1155] 流程54.合成350和351.

[1156] 试剂和条件:a.1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪,Et₃N,DMF,90℃,1小时;b.KOH,t-BuOH,80℃,1.5小时。

[1157] 4-((4-((3-氯苯基)氧基)-2-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[350].向349(12.5mg,0.0274mmol)中添加1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪(30.3mg,0.137mmol)和Et₃N(50μL)于DMF(1mL)中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH,40:1)纯化残余物,得到12.5mg(84%)350。MS(ESI)_{m/z}[M+H]⁺544.0。

[1158] 4-((4-((3-氯苯基)氧基)-2-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[351]. 在80℃下加热350 (12.5mg, 0.023mmol) 和KOH (26mg, 0.459mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 20:1) 纯化残余物, 得到6.2mg (48%) 351。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, J=6.7Hz, 1H), 5.79 (br s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.88-3.92 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 2.62-2.65 (m, 4H), 2.28 (t, J=2.2Hz, 1H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 169.1, 168.3, 165.1, 161.6, 142.0, 138.2, 134.2, 131.4, 129.8, 129.2, 129.1, 128.1, 127.7 (q, J=31.9Hz), 127.5, 125.4, 123.8 (q, J=5.1Hz), 123.2 (q, J=272.3Hz), 96.9, 78.3, 73.6, 67.0, 51.5, 46.9, 43.8; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₆H₂₄ClF₃N₅O₂S的计算值, 562.1291; 实验值562.1298。

[1159] 实例42



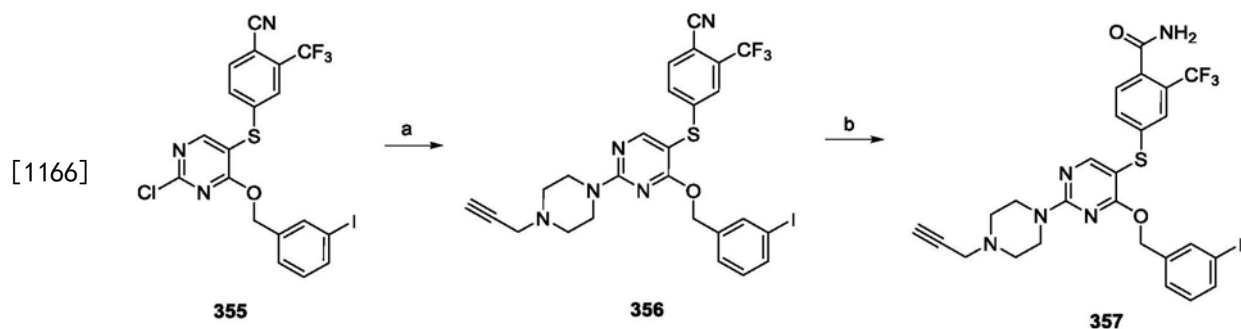
[1161] 流程55.合成353和354.

[1162] 试剂和条件:a.1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪,Et₃N,DMF,90℃,1小时;b.KOH,t-BuOH,80℃,1.5小时。

[1163] 4-((4-((3-氯-4-氟苯甲基)氧基)-2-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[353].向352(24.7mg,0.0608mmol)中添加1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪(67.2mg,0.304mmol)和Et₃N(100μL)于DMF(1mL)中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH,40:1)纯化残余物,得到24.5mg(82%)353。MS(ESI)m/z [M+H]⁺494.0。

[1164] 4-((4-((3-氯-4-氟苯甲基)氧基)-2-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[354].在80℃下加热353(24.5mg,0.05mmol)和KOH(56mg,0.99mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到19.1mg(75%)354。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.28(s,1H),7.67(d,J=8.4Hz,2H),7.14(d,J=7.0Hz,1H),7.12(d,J=8.4Hz,2H),6.98-7.03(m,2H),6.02(br s,1H),5.70(br s,1H),5.27(s,2H),3.90-3.95(m,4H),3.39(s,2H),2.62-2.66(m,4H),2.29(t,J=2.3Hz,1H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃):δ168.4(d,J=52.7Hz),165.0,161.4,158.4,156.8,143.4,133.4,130.1,129.7,127.9,127.2(d,J=11.9Hz),125.9,120.9(d,J=17.9Hz),116.4(d,J=23.9Hz),98.0,78.3,73.8,66.5,51.7,47.2,43.9;HRMS(ESI)m/z [M+H]⁺C₂₅H₂₄ClFN₅O₂S的计算值,512.1323;实验值512.1330。

[1165] 实例43



[1167] 流程56.合成356和357.

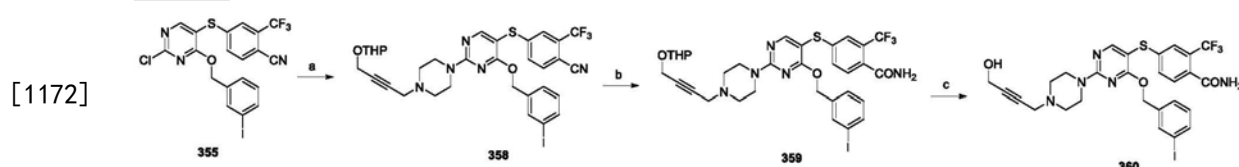
[1168] 试剂和条件:a.1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪,Et₃N,DMF,90℃,1小时;b.KOH,t-BuOH,80℃,1.5小时。

[1169] 4-((4-((3-碘苯甲基)氧基)-2-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫

基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[356].向355(46.7mg,0.0853mmol)中添加1-(丙-2-炔-1-基)哌嗪(94.3mg,0.426mmol)和Et₃N(100μL)于DMF(1mL)中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH,40:1)纯化残余物,得到37.5mg(69%)356。MS(ESI)m/z[M+H]⁺636.2。

[1170] 4-((4-((3-碘苯甲氧基)-2-(4-(丙-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[357].在80℃下加热356(37.5mg,0.059mmol)和KOH(66.2mg,1.18mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化残余物,得到21.7mg(56%)357。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ 8.28(s,1H),7.59(d,J=8.0Hz,1H),7.58(s,1H),7.43-7.47(m,2H),7.21(d,J=8.1Hz,1H),7.11(d,J=7.7Hz,1H),7.03(t,J=7.7Hz,1H),5.80(br s,1H),5.78(br s,1H),5.29(s,2H),3.89-3.92(m,4H),3.39(s,2H),2.63-2.66(m,4H),2.28(t,J=2.4Hz,1H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃):δ169.0,168.4,165.1,161.6,142.1,138.6,136.9,136.4,131.4,130.3,129.3,128.9,127.7(q,J=31.9Hz),126.5,123.8(q,J=5.2Hz),123.2(q,J=272.6Hz),96.9,94.1,78.3,73.6,66.9,51.5,46.9,43.8;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₆H₂₄F₃IN₅O₂S的计算值,654.0648;实验值654.0644。

[1171] 实例44



[1173] 流程57.合成358-360.

[1174] 试剂和条件:a.1-(4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁-2-炔-1-基)哌嗪,Et₃N,DMF,90℃,1小时;b.KOH,t-BuOH,70℃,1.5小时;c.PPTS,EtOH,60℃,过夜。

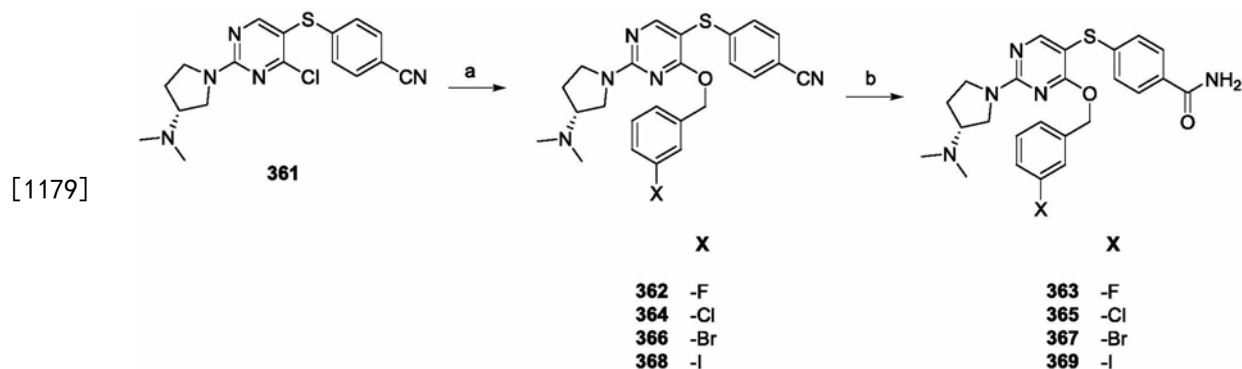
[1175] 4-((4-((3-碘苯甲氧基)-2-(4-(4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲腈[358].向355(45.8mg,0.0836mmol)中添加1-(4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁-2-炔-1-基)哌嗪(79.7mg,0.33mmol)和Et₃N(100μL)于DMF(1mL)中的溶液并且在90℃下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(己烷:EtOAc,1:4)纯化残余物,得到45.9mg(73%)358。MS(ESI)m/z[M+H]⁺750.2。

[1176] 4-((4-((3-碘苯甲氧基)-2-(4-(4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[359].在70℃下加热358(45.9mg,0.0612mmol)和KOH(68.7mg,1.22mmol)于t-BuOH(2mL)中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),15:1)纯化残余物,得到22.9mg(49%)359。MS(ESI)m/z[M+H]⁺768.1。

[1177] 4-((2-(4-(4-羟基丁-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)-4-((3-碘苯甲氧基)嘧啶-5-基)硫基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺[360].向359(22.9mg,0.03mmol)于EtOH(1mL)中的混合物中添加PPTS(1mg,0.004mmol)并且在60℃下搅拌反应物过夜。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),10:1)纯化残余物,得到12.0mg(59%)360。¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ8.27(s,1H),7.57-7.61(m,2H),7.44-7.47(m,2H),7.21(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=7.7Hz,1H),7.03(t,J=7.7,1H),5.78(br s,2H),5.29(s,2H),4.31(s,

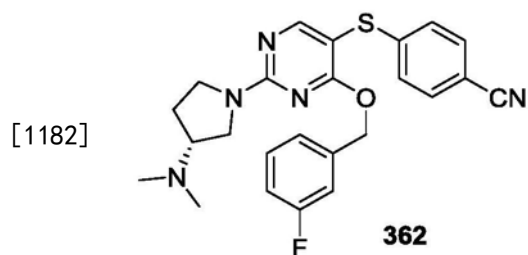
2H), 3.89–3.95 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.61–2.65 (m, 4H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): δ 169.0, 168.4, 165.1, 161.6, 142.1, 138.5, 136.9, 136.4, 131.4, 130.3, 129.3, 129.0, 127.7 (q, $J=31.9\text{Hz}$), 126.6, 123.8 (q, $J=5.0\text{Hz}$), 123.2 (q, $J=272.4\text{Hz}$), 96.9, 94.1, 83.7, 80.5, 66.9, 51.7, 51.2, 47.3, 43.8; HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{IN}_5\text{O}_3\text{S}$ 的计算值, 684.0753; 实验值 684.0753。

[1178] 实例45

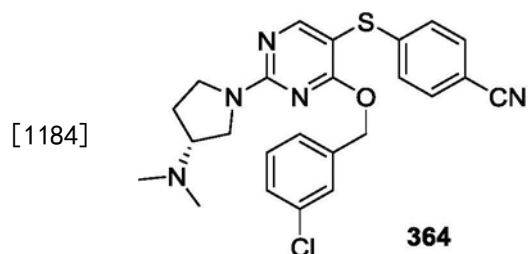


[1180] 流程58. 合成362–369.

[1181] 试剂和条件: a. (3-氟苯基) 甲醇, NaH, CH_3CN , 室温, 3小时; b. KOH, $t\text{-BuOH}$, 70°C , 1小时。

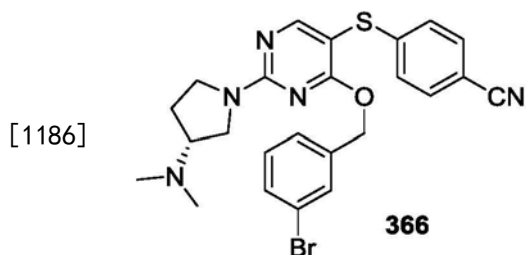


[1183] (R)-4-((2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-((3-氟苯基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[362]. 向溶解于 CH_3CN (3mL) 中的 (3-氟苯基) 甲醇 (34 μL , 0.311mmol) 中添加 NaH (7.0mg, 0.292mmol) 并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加361 (26.3mg, 0.0731mmol) 并且在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 通过制备型TLC (CH_2Cl_2 : MeOH - NH_3 (7N), 40:1) 纯化, 得到24.8mg (77%) 362。MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.0。

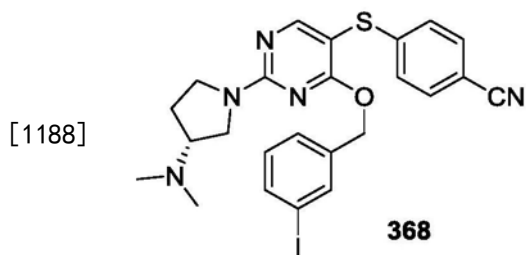


[1185] (R)-4-((4-((3-氯苯基)氧基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[364]. 向溶解于 CH_3CN (3mL) 中的 (3-氟苯基) 甲醇 (35 μL , 0.296mmol) 中添加 NaH (6.7mg, 0.279mmol) 并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加361 (25.1mg, 0.07mmol) 并且在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 通

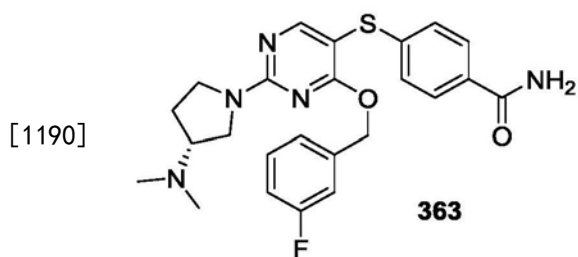
过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 40:1) 纯化, 得到22.6mg (69%) 364。MS (ESI) m/z [M+H]⁺ 466.0。



[1187] (R)-4-((4-((3-溴苯基)氧基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[366]. 向溶解于CH₃CN (3mL) 中的(3-溴苯基) 甲醇(35μL, 0.296mmol) 中添加NaH (6.7mg, 0.279mmol) 并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加361 (25.1mg, 0.07mmol) 并且在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 40:1) 纯化, 得到29.3mg (82%) 366。MS (ESI) m/z [M+H]⁺ 510.0/512.0。

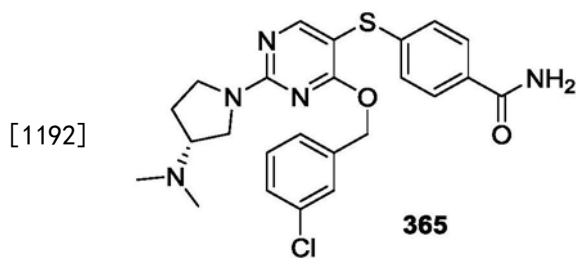


[1189] (R)-4-((2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-((3-碘苯基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲腈[368]. 向(3-碘苯基) 甲醇(40μL, 0.311mmol) 于CH₃CN (3mL) 中的溶液中添加NaH (7.0mg, 0.292mmol) 并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加361 (26.3mg, 0.0731mmol) 并且在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到残余物, 通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 40:1) 纯化, 得到33.8mg (83%) 368。MS (ESI) m/z [M+H]⁺ 558.1。

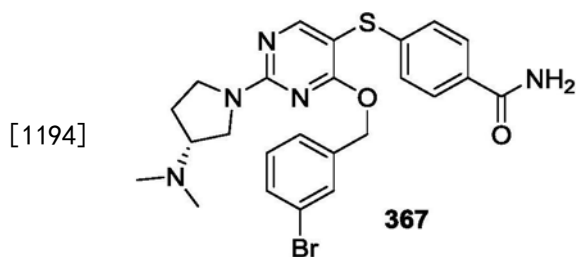


[1191] (R)-4-((2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-((3-氟苯基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[363]. 在70℃下加热362 (24.8mg, 0.0552mmol) 和KOH (61.91mg, 1.1033mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15:1) 纯化残余物, 得到21.1mg (82%) 363。¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δ 8.29 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.89-6.94 (m, 2H), 6.75 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.93-3.97 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 2.79-2.82 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H); ¹³C NMR (150MHz, CDCl₃): δ 168.8, 168.2,

164.9, 163.5, 161.9, 160.2, 143.6, 139.2, 129.8 (d, $J=27.8\text{Hz}$), 127.8, 125.9, 122.9, 114.6 (d, $J=24.9\text{Hz}$), 114.2 (d, $J=27.8\text{Hz}$), 97.6, 66.8, 65.3, 51.3, 45.9, 44.3, 30.1; MS (ESI) m/z $[M+H]^+$ 468.1。

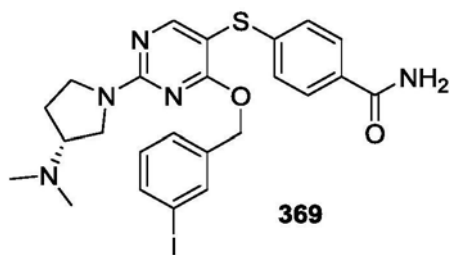


[1193] (R)-4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[365]. 在70℃下加热364 (22.6mg, 0.0485mmol) 和KOH (54.43mg, 0.97mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 15:1) 纯化残余物, 得到17.4mg (74%) 365。 ^1H NMR (600MHz, CDCl_3): δ 8.29 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.17 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.13 (m, 3H), 7.02 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.93-3.97 (m, 1H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.29-3.37 (m, 1H), 2.79-2.82 (m, 1H), 2.34 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 6H), 2.21-2.25 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): δ 168.8, 168.2, 164.9, 160.2, 143.6, 138.7, 134.2, 129.9, 129.6, 127.9, 127.8, 127.6, 125.8, 125.6, 97.4, 66.9, 65.3, 51.2, 45.9, 44.3, 30.2; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ 的计算值, 484.1574; 实验值 484.1588。



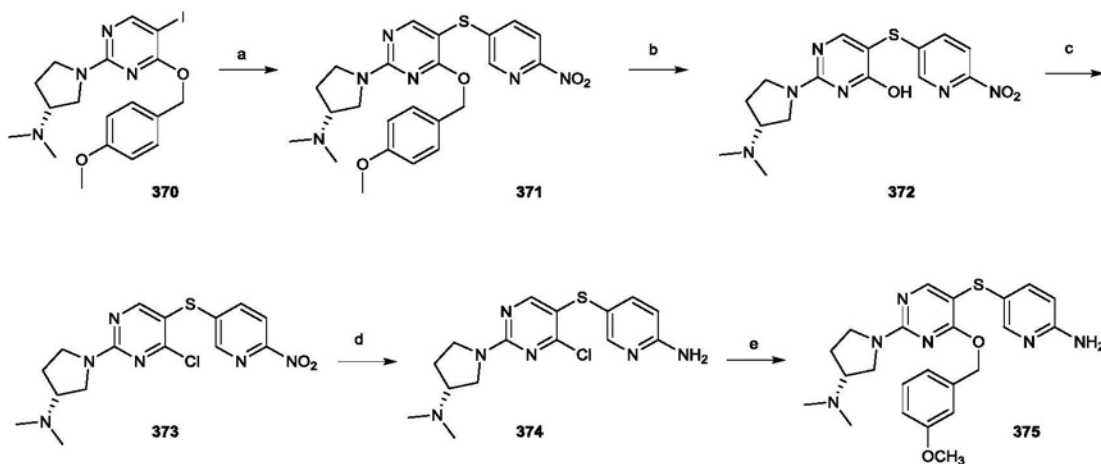
[1195] (R)-4-((4-((3-溴苯甲基)氧基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[367]. 在70℃下加热366 (29.3mg, 0.0574mmol) 和KOH (64.4mg, 1.148mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 :MeOH- NH_3 (7N), 15:1) 纯化残余物, 得到15.9mg (52%) 367。 ^1H NMR (600MHz, CDCl_3): δ 8.29 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06-7.13 (m, 4H), 6.04 (br s, 1H), 5.67 (br s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.93-3.97 (m, 1H), 3.79-3.87 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.34 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 6H), 2.22-2.25 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3): δ 168.7, 168.2, 164.9, 160.2, 143.6, 138.9, 130.9, 130.6, 130.5, 129.9, 127.8, 126.1, 125.7, 122.3, 97.3, 66.8, 65.3, 51.2, 45.9, 44.3, 30.4; HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$ 的计算值, 528.1069; 实验值 528.1052。

[1196]



[1197] (R)-4-((2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-((3-碘苯基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[369]. 在70℃下加热368 (33.8mg, 0.0606mmol) 和KOH (68.04mg, 1.212mmol) 于t-BuOH (2mL) 中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH₂Cl₂:MeOH-NH₃ (7N), 15:1) 纯化残余物, 得到18.8mg (54%) 369。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) : δ8.28 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.57 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.08-7.18 (m, 3H), 6.98 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.34 (d, J=13.4Hz, 6H), 2.23 (m, 1H), 1.92 (m, 1H); HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₇N₅O₂S的计算值, 576.0930; 实验值576.0952。

[1198] 实例46

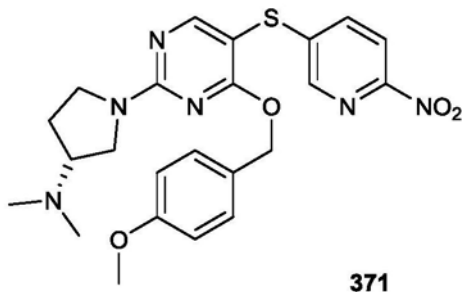


[1199]

[1200] 流程59. 合成371-375.

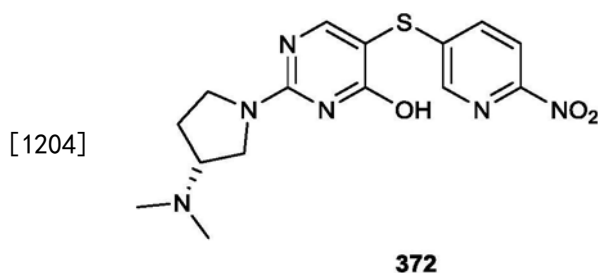
[1201] 试剂和条件: a. 6-硝基嘧啶-3-硫醇, 噻吩-2-甲酸铜(I), K₂CO₃, DMF, 120℃, 20小时; b. TFA, CH₂Cl₂, 室温, 16小时; c. POCl₃, DIEA, 75℃, 1小时; d. Fe粉, AcOH, 室温, 过夜; e. (3-甲氧基苯基)甲醇, NaH, CH₃CN, 室温, 3小时。

[1202]

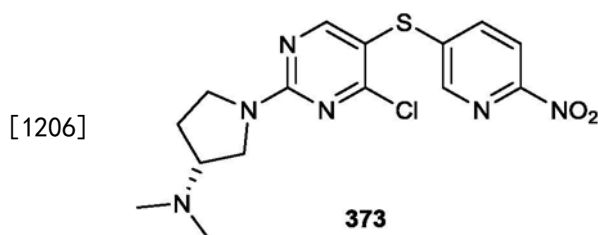


[1203] (R)-1-(4-(苯甲氧基)-5-((6-硝基嘧啶-3-基)硫基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺[371]. 将370 (0.768g, 1.69mmol) 和K₂CO₃ (0.701g, 5.07mmol) 于DMF (5mL) 中的混合物抽空并且用氩气回填三次。添加噻吩-2-甲酸铜(I) (0.129g, 0.676mmol), 抽空并且用氩气回填两次。添加6-硝基嘧啶-3-硫醇 (0.343g, 2.2mmol) 并且在120℃下加热反应混合物

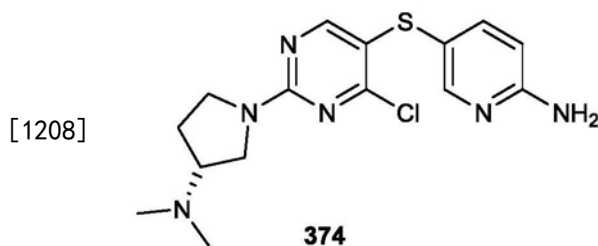
20小时。在减压下去除溶剂并且通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH, 200:1到40:1)纯化残余物,得到0.649g (80%) 371。MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483.2。



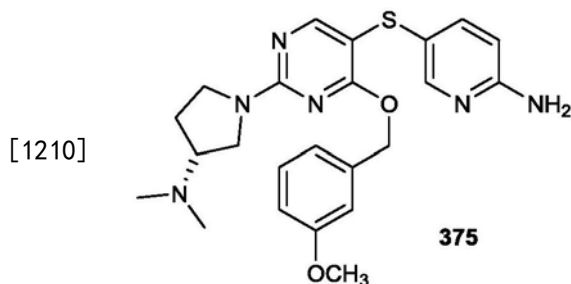
[1205] (R)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-((6-硝基吡啶-3-基)硫基)嘧啶-4-醇 [372]. 向371 (0.649g, 1.34mmol) 于 CH_2Cl_2 (4mL) 中的溶液中经5分钟逐滴添加TFA (4mL) 并且在室温下搅拌16小时。在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH, 9:1到8:2)纯化,得到0.351g (72%) 372。MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.2。



[1207] (R)-1-(4-氯-5-((6-硝基吡啶-3-基)硫基)嘧啶-2-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 [373]. 在75°C下加热372 (0.351g, 0.968mmol)、 POCl_3 (3.4mL) 和DIEA (0.423mL, 2.42mmol) 1小时。冷却到室温之后,将反应混合物添加到含有冰碴的烧杯中。完全猝灭 POCl_3 之后,谨慎地添加固体 Na_2CO_3 直到pH值达约9。将其转移到分液漏斗中并且用 CH_2Cl_2 ($4 \times 50\text{mL}$) 萃取,经 MgSO_4 干燥,过滤并且浓缩成固体,通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH, 100:0到95:5)纯化,得到139.5mg (38%) 373。MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.0。

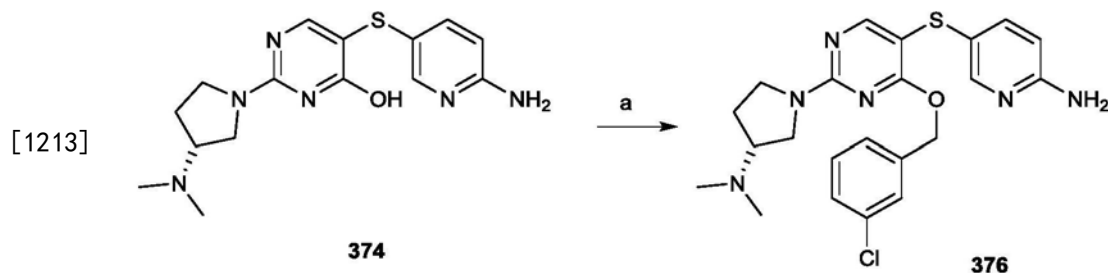


[1209] (R)-5-((4-氯-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺 [374]. 在室温下搅拌373 (139.5mg, 0.366mmol) 和铁粉 (82mg, 1.465mmol) 于乙酸 (1mL) 中的混合物过夜。在减压下浓缩反应混合物并且通过柱色谱(CH_2Cl_2 :MeOH, 100:0到90:10)纯化,得到78.1mg (61%) 374。MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.1。



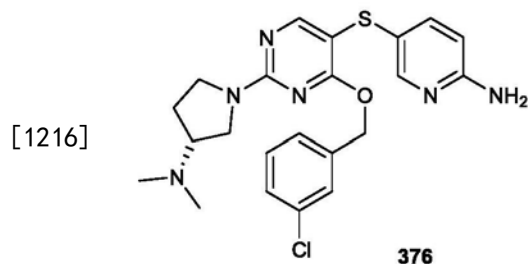
[1211] (R)-5-((2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-((3-甲氧基苯基)氧基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[375].向(3-甲氧基苯基)甲醇(42 μ L,0.338mmol)于CH₃CN(3mL)中的溶液中添加NaH(9.5mg,0.394mmol)并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加374(39.5mg,0.113mmol)并且在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化,得到12mg(23%)375。¹H NMR(600MHz,CDCl₃): δ 8.23(s,1H),8.13(s,1H),7.40(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),7.23(t,J=7.9Hz,1H),6.85-6.90(m,2H),6.82(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),6.34(d,J=8.5Hz,1H),5.37(s,2H),4.45(s,2H),3.79(s,3H),3.46(m,1H),3.27(m,1H),2.74(m,1H),2.31(s,6H),2.19(s,1H),1.76-1.88(m,3H);HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₃H₂₉N₆O₂S的计算值,453.2073;实验值453.2051。

[1212] 实例47



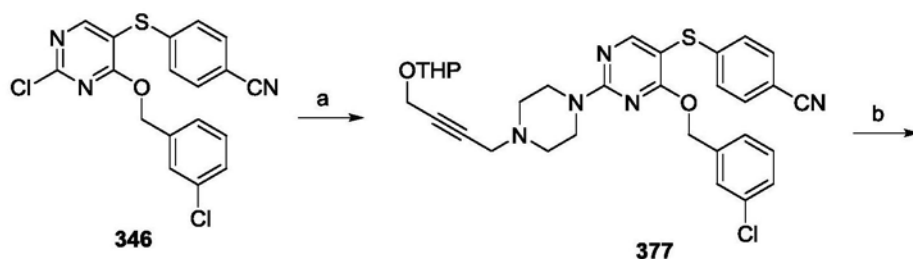
[1214] 流程60.合成376.

[1215] 试剂和条件:a.(3-氯苯基)甲醇,NaH,CH₃CN,室温,3小时。

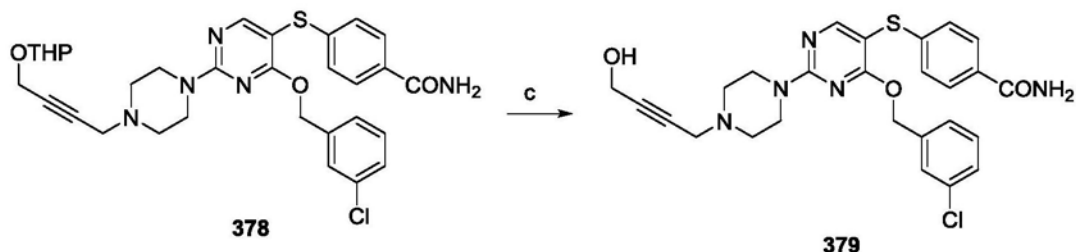


[1217] (R)-5-((4-((3-氯苯基)氧基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)硫基)吡啶-2-胺[376].向(3-氯苯基)甲醇(41 μ L,0.351mmol)于CH₃CN(3mL)中的溶液中添加NaH(9.8mg,0.410mmol)并且在室温下搅拌所得悬浮液10分钟。随后添加374(41.1mg,0.117mmol)并且在室温下搅拌反应混合物3小时。在减压下浓缩反应混合物,得到残余物,通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),20:1)纯化,得到9mg(17%)376。¹H NMR(600MHz,CDCl₃): δ 8.25(s,1H),8.12(s,1H),7.39(d,J=8.5Hz,1H),7.22-7.26(m,3H),7.13-7.16(m,1H),6.37(d,J=8.5Hz,1H),5.34(s,2H),4.46(br s,2H),3.75-3.88(m,2H),3.41-3.44(m,1H),3.25-3.28(m,1H),2.73-2.79(m,1H),2.31(s,6H),2.16-2.21(m,1H),1.83-1.91(m,1H);HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₂H₂₆ClN₆OS的计算值,457.1577;实验值457.1561。

[1218] 实例48



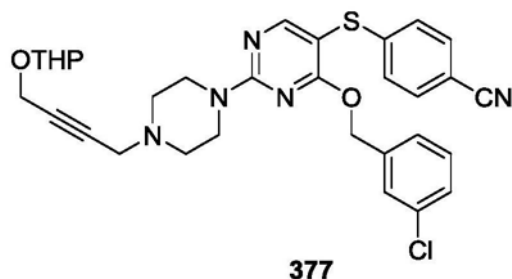
[1219]



[1220] 流程61.合成377-379.

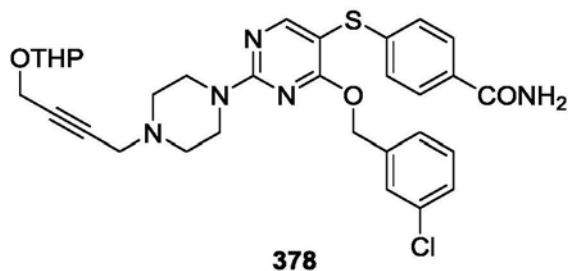
[1221] 试剂和条件:a. 1-(4-((4-((4-((4-hydroxy-2H-pyridin-2-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)pyrrolidin-1-yl)phenyl)oxy)-2-((4-((4-hydroxy-2H-pyridin-2-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)pyrrolidin-1-yl)phenyl)thio)benzonitrile, Et_3N , DMF, 90°C , 1小时;b. KOH , $t\text{-BuOH}$, 70°C , 1.5小时;c. PPTS, EtOH , 60°C , 过夜.

[1222]



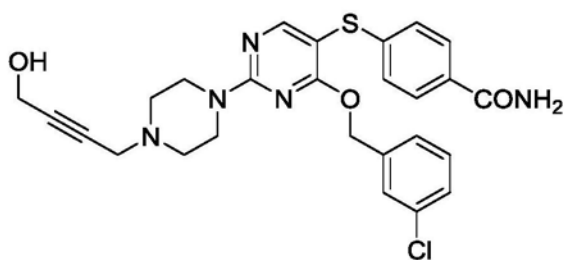
[1223] 4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-2-(4-(4-((4-((4-((4-hydroxy-2H-pyridin-2-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)pyrrolidin-1-yl)phenyl)oxy)-2-((4-((4-hydroxy-2H-pyridin-2-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)pyrrolidin-1-yl)phenyl)thio)benzamide [377]. 向346 (24.9mg, 0.065mmol) 中添加1-(4-((4-((4-((4-hydroxy-2H-pyridin-2-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)pyrrolidin-1-yl)phenyl)oxy)-2-((4-((4-hydroxy-2H-pyridin-2-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)pyrrolidin-1-yl)phenyl)thio)benzonitrile (55.5mg, 0.233mmol) 和 Et_3N (100 μL) 于 DMF (1mL) 中的溶液并且在 90°C 下加热1小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (己烷: EtOAc , 1:4) 纯化残余物, 得到28.2mg (73%) 377。MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 590.1。

[1224]



[1225] 4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-2-(4-(4-((4-((4-((4-((4-hydroxy-2H-pyridin-2-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)pyrrolidin-1-yl)phenyl)oxy)-2-((4-((4-hydroxy-2H-pyridin-2-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)pyrrolidin-1-yl)phenyl)thio)benzamide [378]. 在 70°C 下加热377 (28.2mg, 0.0478mmol) 和 KOH (26.8mg, 0.478mmol) 于 $t\text{-BuOH}$ (2mL) 中的混合物1.5小时。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC (CH_2Cl_2 : MeOH-NH_3 (7N), 15:1) 纯化残余物, 得到22mg (46%) 378。MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 608.3。

[1226]

**379**

[1227] 4-((4-((3-氯苯甲基)氧基)-2-(4-(4-羟基丁-2-炔-1-基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硫基)苯甲酰胺[379].向378(13.4mg,0.022mmol)于EtOH(1mL)中的混合物中添加PPTS(1mg,0.004mmol)并且在60℃下搅拌反应物过夜。在减压下去除溶剂并且通过制备型TLC(CH₂Cl₂:MeOH-NH₃(7N),10:1)纯化残余物,得到6.2mg(54%)379。¹H NMR(600MHz,CDCl₃/MeOH-d₄):δ8.26(s,1H),7.74-7.77(m,2H),7.19-7.24(m,2H),7.14(d,J=8.8Hz,2H),7.11(m,1H),7.04(m,1H),5.34(s,2H),4.23(s,2H),3.91(m,4H),3.41(s,2H),2.66(m,4H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃/MeOH-d₄):δ171.3,169.4,165.4,162.3,144.0,139.6,135.0,131.2,130.5,129.0,128.6,128.1,126.6,126.2,99.5,85.3,79.4,67.9,52.3,50.6,47.6,44.3;HRMS(ESI)m/z[M+H]⁺C₂₆H₂₇ClN₅O₃S的计算值,524.1523;实验值524.1508。

[1228] 实例49卡斯蛋白酶裂解分析。

[1229] 卡斯蛋白酶3、7活化.将MOLM-13细胞(30,000个细胞/孔)涂布于黑色96孔板(康宁(Corning)目录号3603)中的40μL RPMI培养基中,并且置于培育箱(37℃,5%CO₂)中高达24小时。将细胞用于50μL培养基中所要浓度的化合物或DMSO(对照)处理16小时。将药物添加到三个孔中。使细胞暴露于Hsp70抑制剂后,将50μL含有10mM HEPES(pH 7.5)、2mM EDTA、0.1%CHAPS和25μM卡斯蛋白酶底物Z-DEVD-R110的缓冲液添加到每一个孔中。培育培养板直到信号稳定为止,随后在分析师GT(Analyst GT)微量板读取器中测量每一个孔的荧光信号。通过比较由经处理细胞获得的荧光读数与由对照细胞获得的荧光读数计算凋亡细胞的增加百分比。

[1230] 示范性结果描述于下表7中。

[1231] 表7.卡斯蛋白酶活化分析的示范性结果。

[1232]

化合物	c^*
10	C
11	B
13	C
29	C
30	C
32	B
36	D
37	C
43	C
44	C
45	B
47	C
49	B
56	E
58	C
62	C
63	E
65	C
66	B
67	B
68	D
70	A
73	D
74	C
77	B
78	C

化合物	c^*
79	B
80	C
81	D
83	C
84	B
92	C
93	D
96	C
100a	A
100b	B
100c	A
100d	E
100e	A
100f	C
100g	A
100h	B
100i	C
100j	B
100m	B
100n	E
100o	E
100q	C
100r	D
100s	B
100t	C
100u	C

[1233]

化合物	c^*
100v	E
100w	C
100x	A
101	A
102	B
108	A
109	A
110	B
111	A
112	A
113	A
114	A
115	B
116	A
117	B
118	C
121	B
122	B
123	B
124	A
125	A
126	B
127	C
131	A
132	A
133	A
134	B
135	B
136	A
137	A
138	A
139	A
141	D
146c	B
146e	C
151	A
152	B
153	A
154	A
155	A
156	B
157	A
158	A
167	E
168	E
179a	E
179c	E
182	E
185a	D

化合物	c^*
185b	D
185d	C
185e	A
187	D
190a	B
190b	B
190e	A
190g	E
190h	E
190j	A
190k	A
190m	A
190n	B
190o	A
190p	A
190q	A
190r	B
190t	A
190u	A
190v	A
193	E
195	E
198	A
205	C
206	C
207	C
208	A
212	A
213	E
214	C
218	A
225	B
226	B
227	E
228	A
229	B
282	E
283	E
284	C
299	B
304	E
311	E
313	E
315	D
317	E
319	E
321	A
323	A
326	A

[1234]

化合物	c*
329	C
331	E
333	D
336	A
339	C
341	E
343	E
345	D
348	C
351	D
354	A
357	B
360	B
363	B

化合物	c*
365	B
367	B
369	B
375	A
376	A
379	A

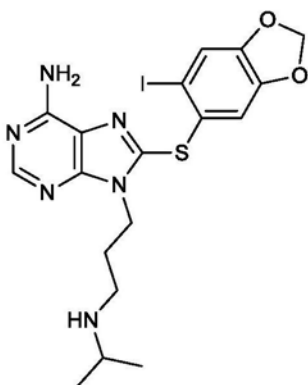
*达成最大信号的 50%的浓度

A: $c < 0.2 \mu\text{M}$;B: $0.2 \mu\text{M} \leq c < 0.4 \mu\text{M}$;C: $0.4 \mu\text{M} \leq c < 1.0 \mu\text{M}$;D: $1.0 \mu\text{M} \leq c < 1.2 \mu\text{M}$; 并且E: $c \geq 1.2 \text{ Mm}$

[1235] 实例50 Hsp70抑制剂对耐受Hsp 90抑制剂的细胞的作用

[1236] 细胞系:MDA-MB-468细胞获自美国菌种保藏中心(American Type Culture Collection)。DLBCL细胞描述于以下文献中:瑟基耶蒂LC(Cerchietti LC)等人,人类弥漫性大B细胞淋巴瘤细胞中EP300之BCL6抑制为合理组合疗法提供根据(BCL6 repression of EP300 in human diffuse large B cell lymphoma cells provides a basis for rational combinatorial therapy).《临床研究杂志(J Clin Invest.)》,2010年12月1日;120(12):4569-4582;和瑟基耶蒂LC等人,嘌呤骨架Hsp90抑制剂使BCL-6不稳定并且在BCL-6-依赖性B细胞淋巴瘤中具有特定抗肿瘤活性。(A purine scaffold Hsp90 inhibitor destabilizes BCL-6 and has specific antitumor activity in BCL-6-dependent B cell lymphomas).《自然医学(Nat Med.)》,2009年12月;15(12):1369-76。MDA-MB-468细胞生长于具有10%FBS和1%青霉素和链霉素的DME/F12中。通过在次优浓度的PU-H71(如下所描绘)存在下连续培育OCI-LY1细胞,随后选择抗性无性系而得到OCI-LY1R细胞。在补充有20%FBS、1%格鲁塔玛(glutamax)和1%青霉素以及链霉素的IMDM中培养OCI-LY1、OCI-LY1R和OCI-LY7细胞。OCI-LY3、法拉格(FARAGE)、HBL1、帕斯422、MD901、U2932、SU-DHL4、SU-DHL6、RCK8和TMD8细胞生长于具有10%FBS、1%格鲁塔玛和1%青霉素以及链霉素的RPMI中。

[1237]



PU-H71

[1238] 蛋白质印迹法:涂布细胞并且第二天用指定药物浓度处理24小时。收集细胞并且在20mM Tris pH 7.4、25mM NaCl、1%NP-40缓冲液中提取蛋白质。对30-50μg总蛋白进行

SDS-PAGE, 转移到硝化纤维膜上并且在指定抗体存在下培育。P-Akt、BID、Mcl1、卡斯蛋白酶9、卡斯蛋白酶3、卡斯蛋白酶7和Bcl-XL抗体购自细胞信号技术(Cell Signaling Technology); Bax抗体购自圣克鲁斯生物技术(Santa Cruz Biotechnology); 已裂解PARP Ab购自普洛麦格(Promega); 并且 β -肌动蛋白Ab购自西格玛(Sigma)。印迹用TBS-0.1% Tween 20洗涤并且在HRP结合的适当二次抗体存在下培育。使用增强化学发光检测系统(安马西亚生命科学(Amersham Biosciences))根据制造商的说明检测化学发光信号。

[1239] 生长抑制: 将5,000个细胞/孔涂布于黑色96孔微量滴定板中并且第二天用1/2连续稀释的指定化合物处理。培育培养板72小时, 之后使用塞利尔-格鲁(CellTiter-Glo)发光细胞活力分析(普洛麦格)根据制造商的说明测量生长情况。通过比较由经处理细胞获得的发光读数与由对照细胞获得的发光读数来计算占初始细胞群体的细胞生长抑制百分比。使用分析师GT微量板读取器(分子装置(Molecular Devices))测量每一个孔中的发光信号。

[1240] 意外地发现所提供的本发明化合物可在耐受Hsp90抑制剂的癌细胞中活化卡斯蛋白酶, 诱导细胞死亡并且抑制细胞生长(图1)。

[1241] 尽管在本文中已描述并且说明本发明的若干实施例, 但所属领域的普通技术人员应容易设想多种其它方法和/或结构来执行功能和/或获得结果和/或一或多种本文所述的优势, 并且这类变化和/或修改各自可视为在本发明的范围内。更一般来说, 所属领域的技术人员应容易了解, 本文所述的所有参数、尺寸、材料和构型均欲为示范性的并且实际参数、尺寸、材料和/或构型取决于使用本发明教导的特定应用。所属领域的技术人员应识别或能够仅仅使用常规实验确定本文所述的本发明的特定实施例的多个等效物。因此应了解, 前述实施例仅以实例方式呈现并且在随附权利要求书和其等效物的范围内, 本发明可以不同于特别描述和主张的其它方式来实践。本发明涉及本文所述的每一个别特征、系统、物品、材料、试剂盒和/或方法。另外, 如果这类特征、系统、物品、材料、试剂盒和/或方法不会相互矛盾, 那么两种或多于两种这类特征、系统、物品、材料、试剂盒和/或方法的任何组合均包括于本发明的范围内。

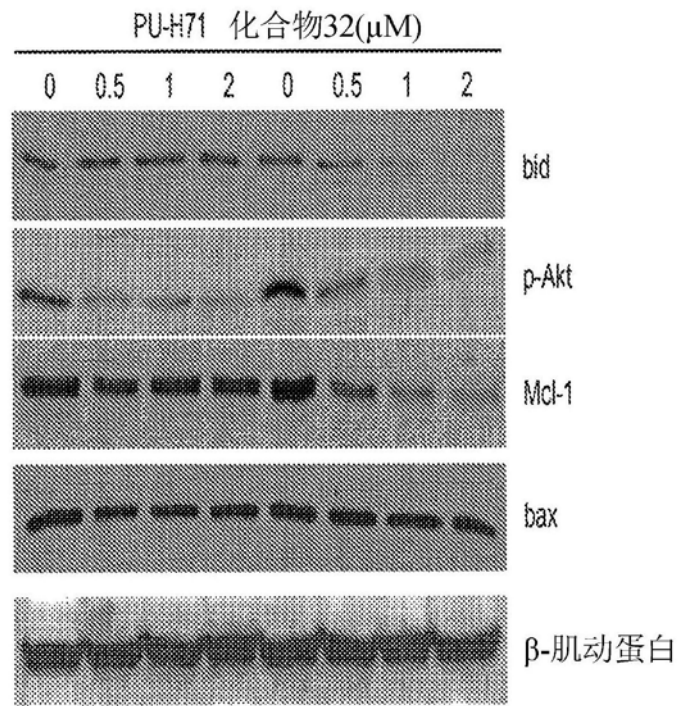


图1

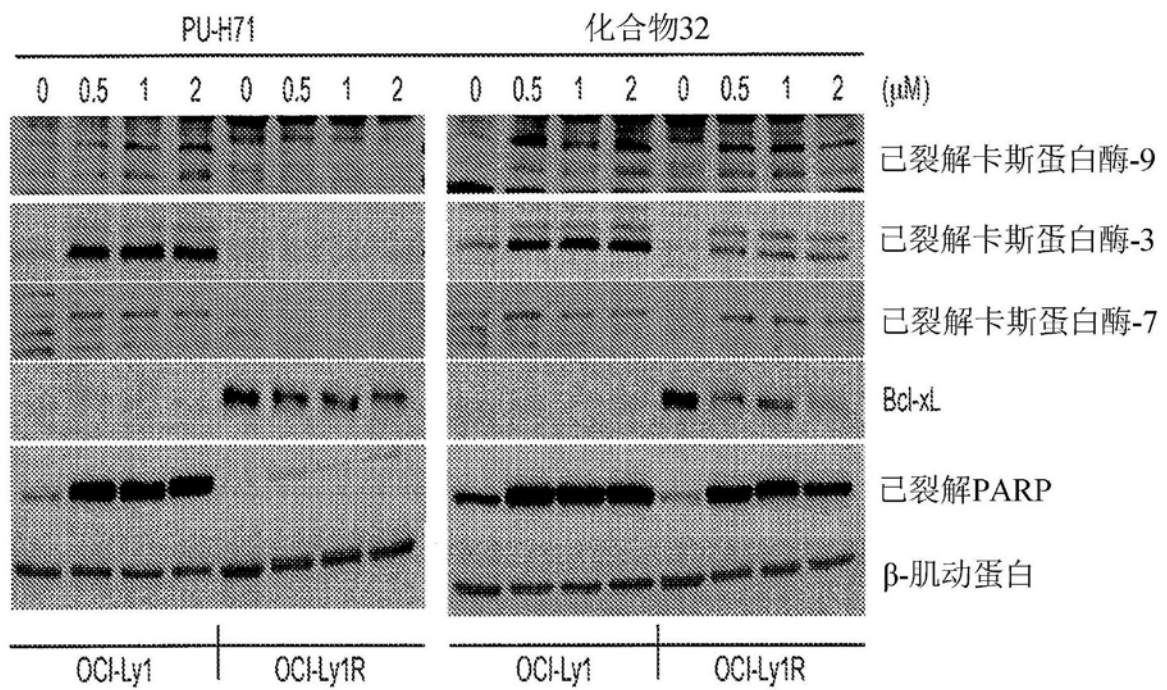


图1续

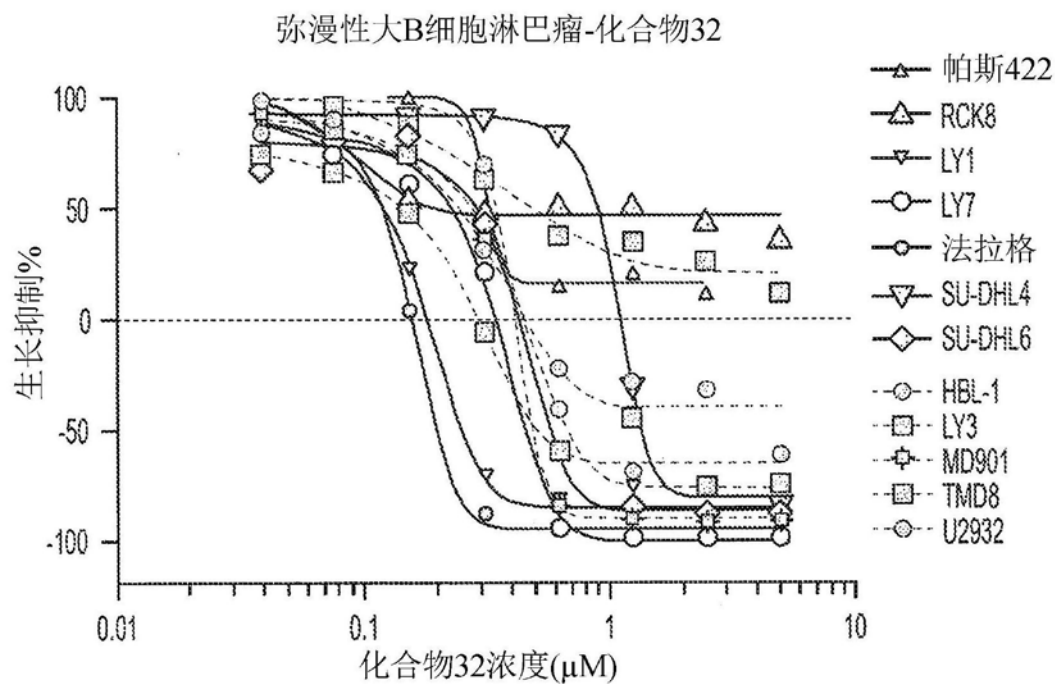
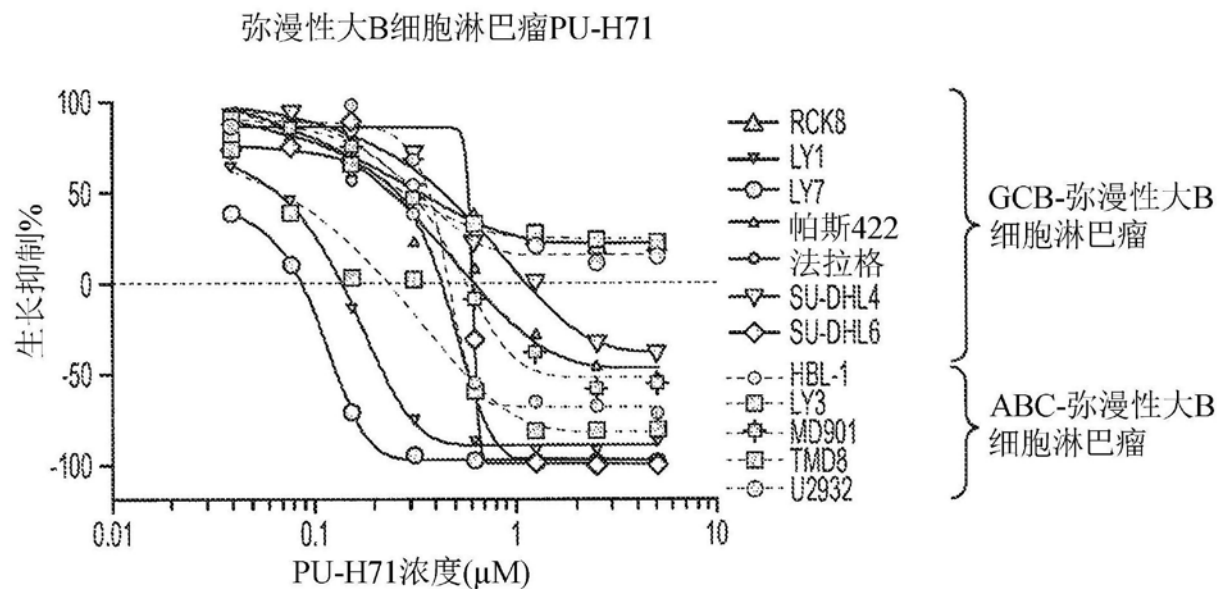


图1续