



(10) 授权公告号 CN 113896744 B

(45) 授权公告日 2024. 04. 16

(21) 申请号 202110754636.5

(22) 申请日 2021.07.05

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 113896744 A

(43) 申请公布日 2022.01.07

(66) 本国优先权数据

202010639241.6 2020.07.06 CN

202011168177.4 2020.10.29 CN

(73) 专利权人 成都先导药物开发股份有限公司

地址 610200 四川省成都市双流区(天府国际生物城)慧谷东一路8号6栋

(72) 发明人 李进 戴维扬 牟奇勇 李真如

董利明 窦登峰

(51) Int. Cl.

C07F 9/6558 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 110740999 A, 2020.01.31

WO 2019190259 A1, 2019.10.03

WO 2019112344 A1, 2019.06.13

WO 2009112490 A1, 2009.09.17

WO 2009127642 A2, 2009.10.22

WO 2010142766 A2, 2010.12.16

Tobias Grabe等.C797S Resistance: The Undruggable EGFR Mutation in Non-Small Cell Lung Cancer?.《ACS Med. Chem. Lett.》.2018,第9卷第779-782页.

Lingyun Xing等.Design, synthesis and biological evaluation N2-(2-alkoxy-6-aliphatic aminopyridin-3-yl)-2,4-diaminepyrimidine derivatives bearing acylamino or DBTD 'head' as potential ALK inhibitors .《Bioorganic Chemistry》.2018,第81卷第689-699页.

审查员 王江维

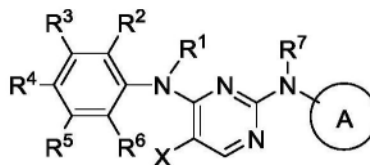
权利要求书4页 说明书93页

(54) 发明名称

一种选择性EGFR抑制剂

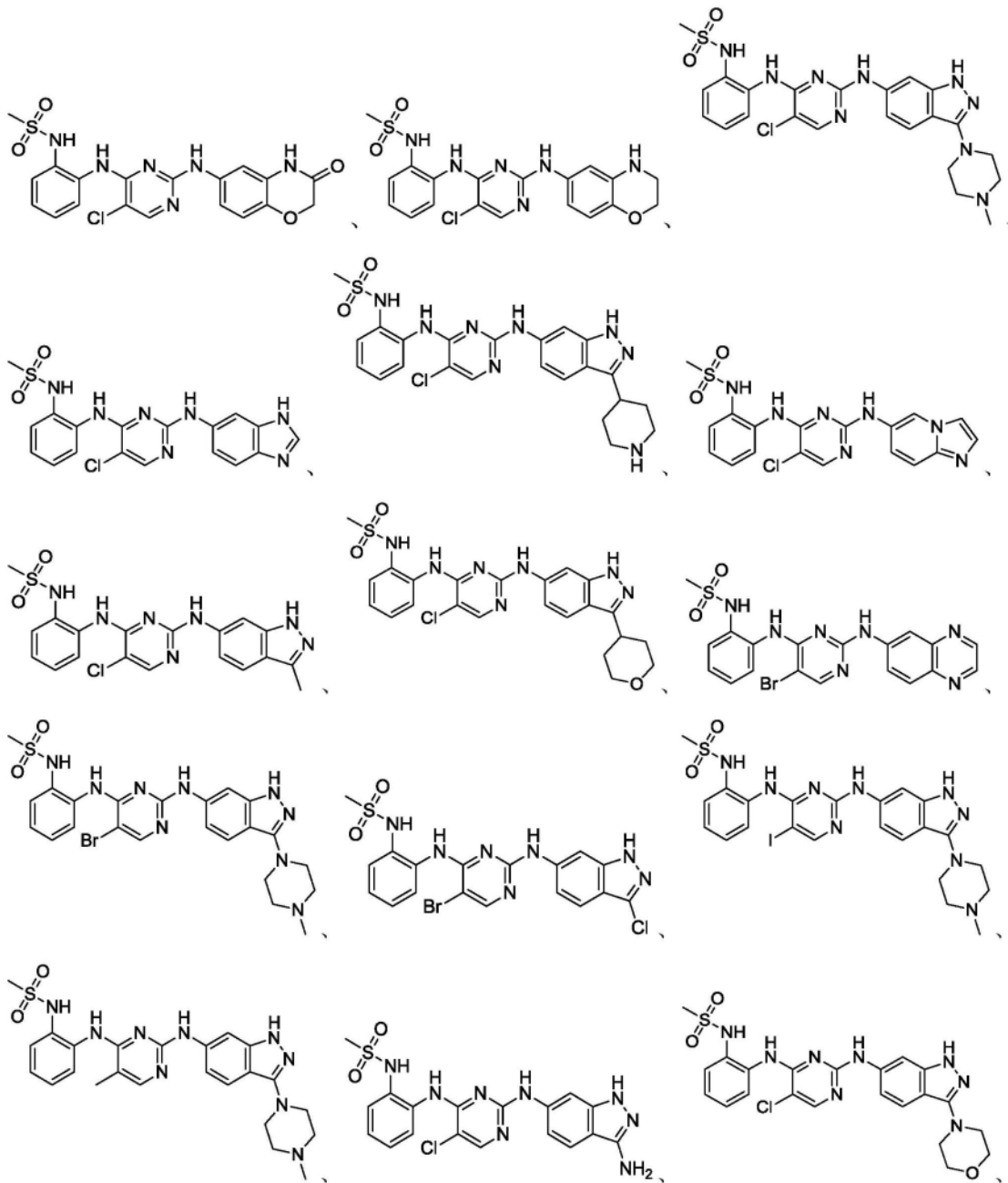
(57) 摘要

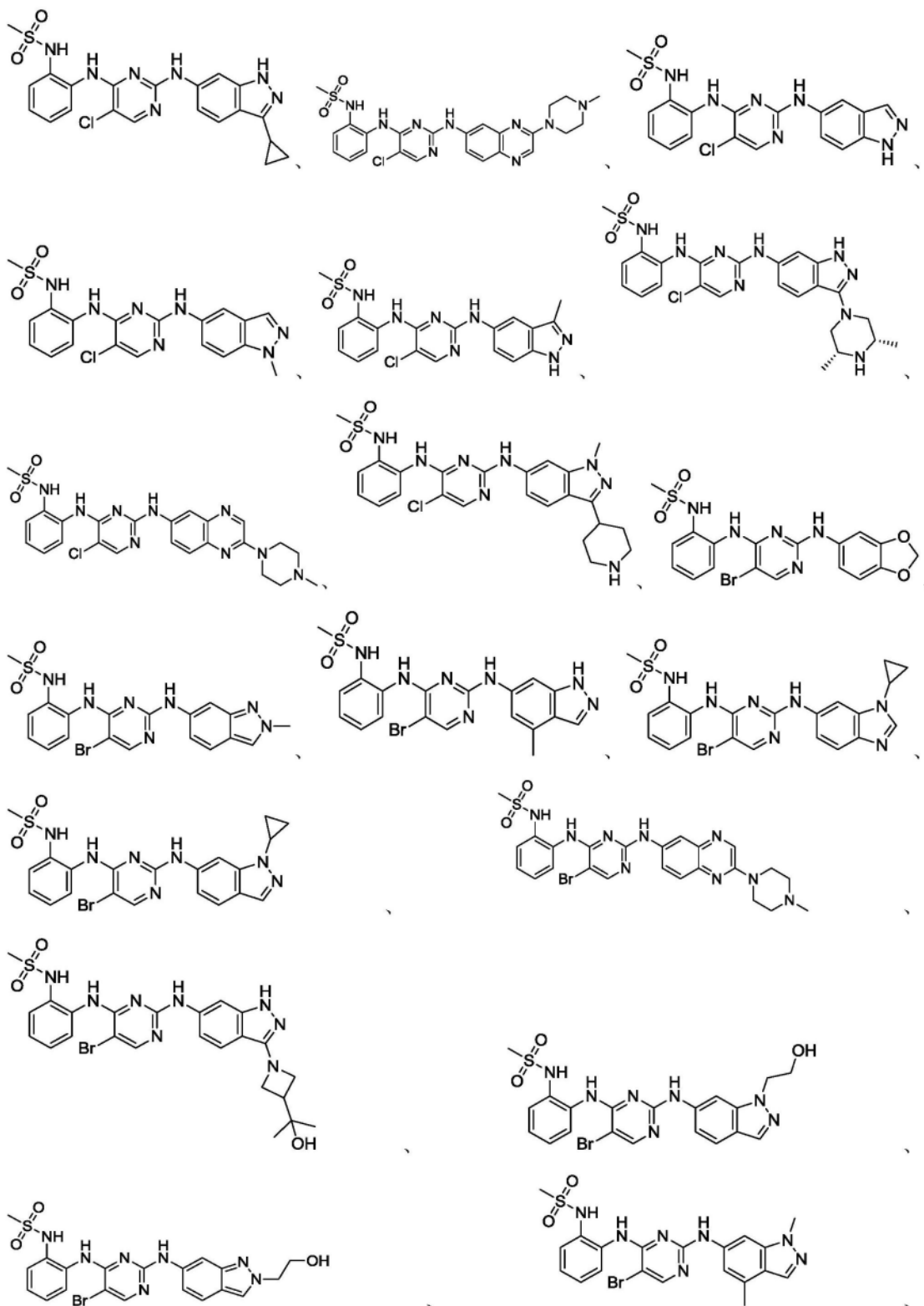
本发明涉及一种式I所示的化合物,或者其立体异构体、药学上可接受的盐及其在医药上的用途。式I化合物能够与EGFR结合,作为EGFR抑制剂用于治疗各种与EGFR相关的疾病。

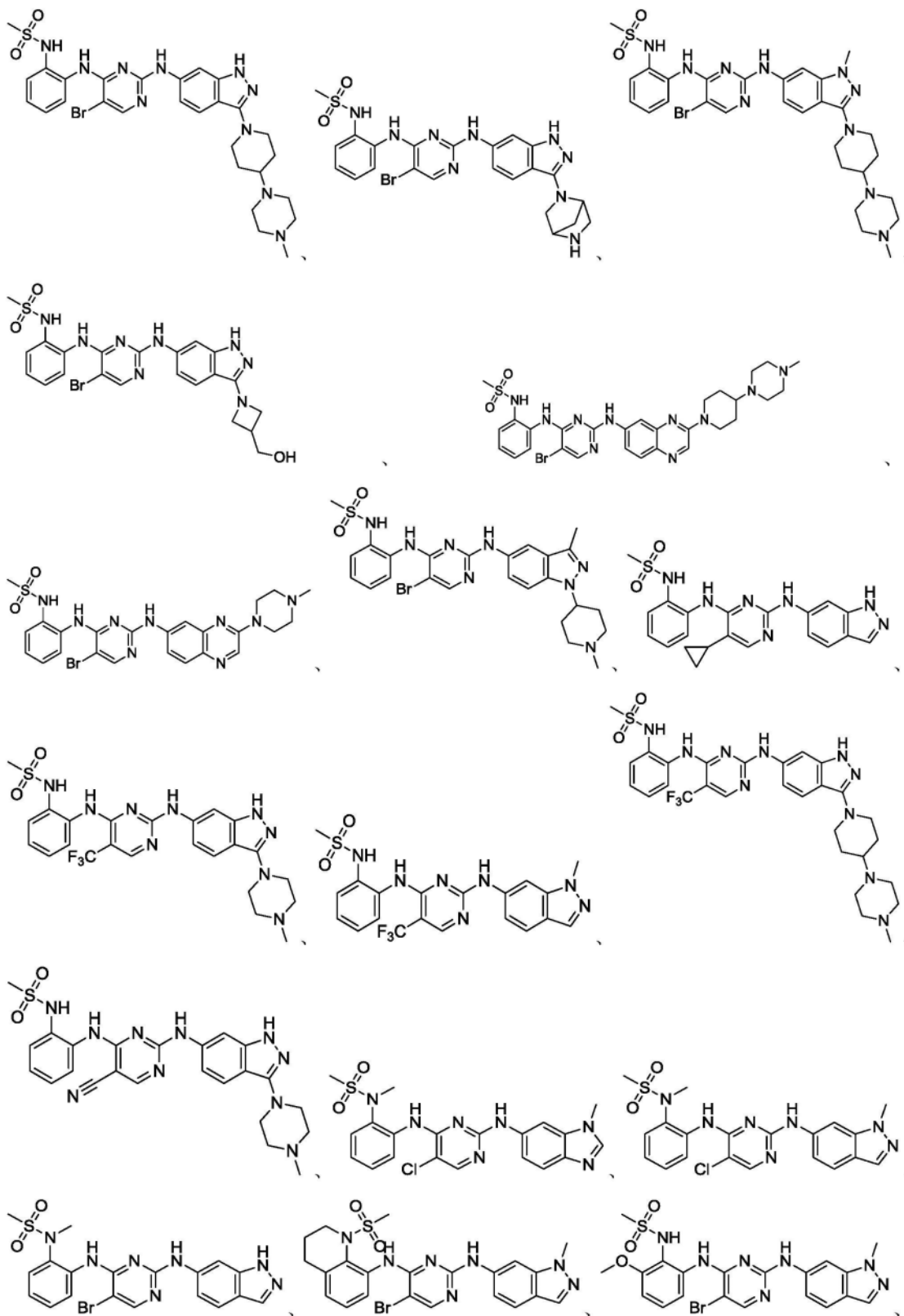


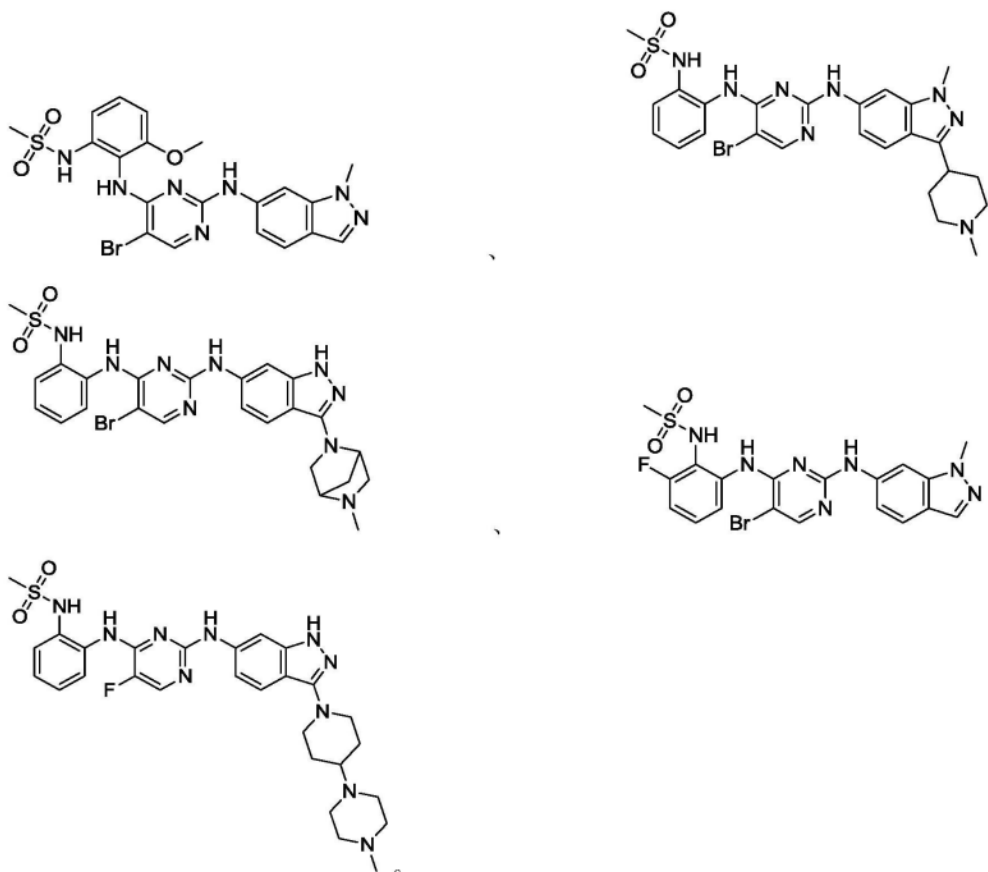
式 I

1. 以下化合物, 或者其立体异构体、药学上可接受的盐:









2. 权利要求1所述的化合物, 或者其立体异构体、药学上可接受的盐在制备治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

3. 一种组合物, 包含权利要求1所述的化合物, 或者其立体异构体、药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

一种选择性EGFR抑制剂

技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体涉及一种选择性抑制EGFR的化合物,及其在医药上的用途。

背景技术

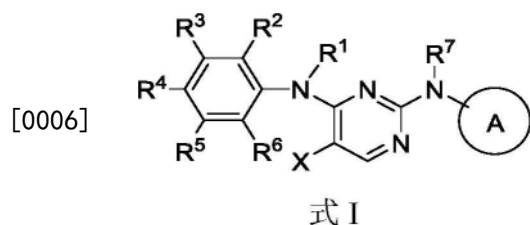
[0002] EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) 是跨膜蛋白酪氨酸激酶erbB受体家族的一员。通过与其配体-例如表皮生长因子 (EGF) 的结合,EGFR在细胞膜上可以形成同源二聚体,或者与家族中其他的受体 (比如erbB2, erbB3, 或erbB4) 形成异源二聚体。这些二聚体的形成,可引起EGFR细胞内关键的酪氨酸残基磷酸化,从而激活细胞内多个下游的信号通路。这些细胞内信号通路在细胞增殖、生存及抗凋亡中起重要作用。EGFR信号传导通路失调,包括配体及受体的表达增高、EGFR基因扩增以及突变等,可促进细胞向恶性转化,并在肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移以及血管形成中起重要作用。因此EGFR被认为是抗癌药物的合理靶点。

[0003] 与野生型EGFR (WT) 相比,突变型EGFR (包括L858R和De119缺失) 对三磷酸腺苷 (ATP) 亲和力下降,而对小分子抑制剂的亲和力增加,从而导致肿瘤细胞对EGFR抑制剂 (例如吉非替尼或厄洛替尼) 的敏感性增加。然而目前已上市的EGFR抑制剂治疗后大多会产生对此类小分子抑制剂的抗药性。其耐药机制包括EGFR继发突变、旁通路激活等。例如其中半数患者的耐药是由于EGFR残基T790M发生突变,从而降低了药物与靶点的亲和力而产生抗药性,造成肿瘤的复发或病情进展。

[0004] 第三代克服EGFR T790M耐药的不可逆抑制剂Osimertinib (AZD9291), 在临床上能够有效治疗表皮生长因子受体T790M突变或对其其它EGFR抑制剂耐药的晚期非小细胞肺癌患者。但是部分受益患者在经过治疗后又出现了新的耐药的现象。研究发现高达40%的耐药患者由于 (EGFR) C797S点突变导致耐药。因此,迫切需要新类型,高选择性的EGFR抑制剂来解决 (EGFR) C797S点突变导致的药物耐药性等问题。

发明内容

[0005] 本发明提供了式I所示的化合物,或者其立体异构体、药学上可接受的盐:

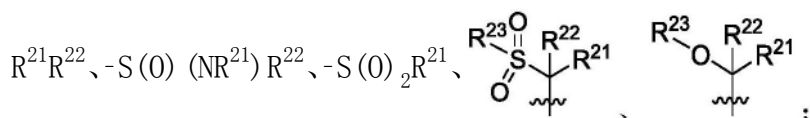


[0007] 其中,

[0008] X选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氰基、硝基、3~6元环烷基;

[0009] R^1 选自氢、 C_{1-6} 烷基;

[0010] R^2 选自 $-P(O)R^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}S(O)R^{22}$ 、 $-NR^{21}S(O)_2R^{22}$ 、 $-NR^{21}S(O)(NR^{22})R^{23}$ 、 $-N=S(O)$



[0011] R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 分别独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、3~6元环烷基；或 R^{21} 与 R^{22} 与其相连的原子相连形成3~8元环烷基、3~8元杂环烷基；

[0012] R^3 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；

[0013] 或者， R^1 与 R^2 与其相连的原子相连形成5~8元杂环烷基；其中杂环烷基可进一步被一个、两个或三个 R^{12} 取代；每个 R^{12} 分别独立选自 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)R^{22}$ 、 $-S(O)_2R^{22}$ 、 $-S(O)(NR^{22})R^{23}$ ；

[0014] 或者， R^2 与 R^3 与其相连的原子相连形成5~8元杂环烷基；其中杂环烷基可进一步被一个、两个或三个 R^{32} 取代；每个 R^{32} 分别独立选自 C_{1-6} 烷基、氧、 $-S(O)_2R^{33}$ ； R^{33} 选自氢、 C_{1-6} 烷基；

[0015] R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；

[0016] 或者， R^4 与 R^5 与其相连的原子相连形成5~6元环烷基、5~6元杂环烷基、5~6元芳环、5~6元芳杂环；其中环烷基、杂环烷基、芳环、芳杂环可进一步被一个、两个或三个 R^{51} 取代；

[0017] 或者， R^5 与 R^6 与其相连的原子相连形成5~6元环烷基、5~6元杂环烷基、5~6元芳环、5~6元芳杂环；其中环烷基、杂环烷基、芳环、芳杂环可进一步被一个、两个或三个 R^{51} 取代；

[0018] 每个 R^{51} 分别独立选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、硝基；

[0019] R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基；

[0020] A环选自5~10元环烷基、5~10元杂环烷基、5~10元芳环、5~10元芳杂环；其中环烷基、杂环烷基、芳环、芳杂环可进一步被一个、两个或三个 R^A 取代；

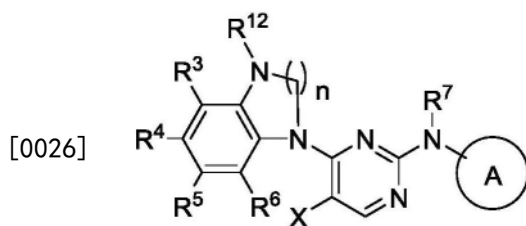
[0021] 每个 R^A 分别独立选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧、氰基、硝基、 $-OR^{A1}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-OR^{A1}$ 、 $-OC(O)R^{A1}$ 、 $-NR^{A1}R^{A2}$ 、 $-NR^{A1}C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-C(O)OR^{A1}$ 、 $-C(O)NR^{A1}R^{A2}$ 、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳环、5~6元芳杂环、5~9元桥环、5~9元桥杂环、6~10元螺环、6~10元螺杂环；其中环烷基、杂环烷基、芳环、芳杂环、桥环、桥杂环、螺环、螺杂环可进一步被一个、两个或三个 R^{AA} 取代；

[0022] R^{A1} 、 R^{A2} 分别独立选自氢、 C_{1-6} 烷基；

[0023] 每个 R^{AA} 分别独立选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氧、氰基、硝基、 $-OR^{A1}$ 、 $-(C_{1-6}亚烷基)-OR^{A1}$ 、 $-OC(O)R^{A1}$ 、 $-NR^{A1}R^{A2}$ 、 $-NR^{A1}C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-C(O)OR^{A1}$ 、 $-C(O)NR^{A1}R^{A2}$ 、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基；其中环烷基、杂环烷基可进一步被一个、两个或三个 R^{AB} 取代；

[0024] 每个 R^{AB} 分别独立选自氢、 C_{1-6} 烷基。

[0025] 进一步地， R^1 与 R^2 相连形成式IIa所示的结构：



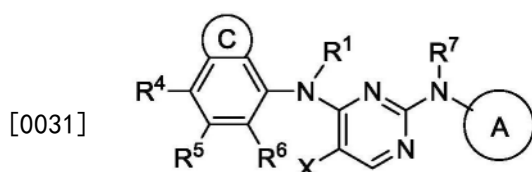
式 IIa

[0027] 其中,

[0028] n为1、2、3或4;

[0029] R^{12} 选自 $-S(O)R^{22}$ 、 $-S(O)_2R^{22}$ 、 $-S(O)(NR^{22})R^{23}$ 。

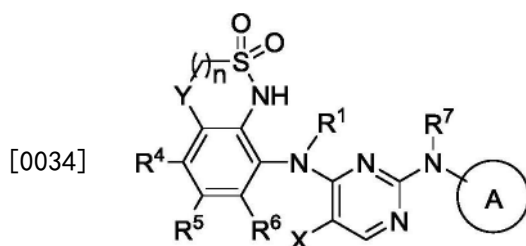
[0030] 进一步地, R^2 与 R^3 相连形成式IIb1所示的结构:



式 IIb1

[0032] 其中,C环选自5~8元杂环烷基;其中杂环烷基可进一步被一个、两个或三个 R^{32} 取代。

[0033] 更进一步地, R^2 与 R^3 相连形成式IIb所示的结构:



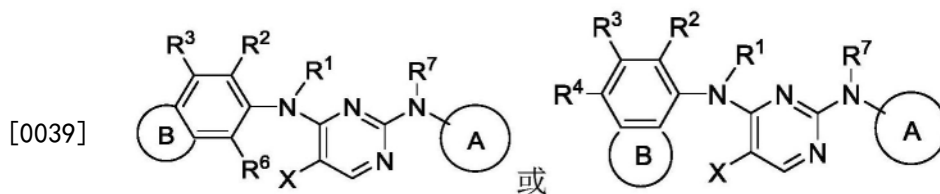
式 IIb

[0035] 其中,

[0036] n为1、2、3或4;

[0037] Y选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、O或S。

[0038] 进一步地, R^4 与 R^5 相连形成式IIca所示的结构;或者, R^5 与 R^6 相连形成式IIcb所示的结构:



式 IIca

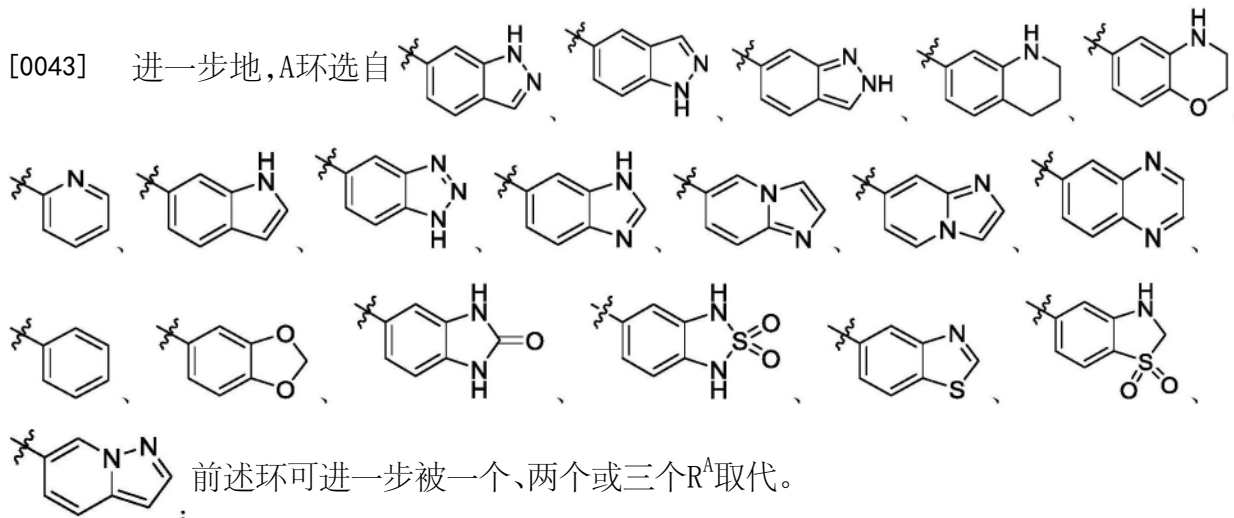
式 IIcb

[0040] 其中,

[0041] B环选自5~6元环烷基、5~6元杂环烷基、5~6元芳环、5~6元芳杂环;其中环烷基、杂环烷基、芳环、芳杂环可进一步被一个、两个或三个 R^{51} 取代。

[0042] 更进一步地,B环选自苯环。

[0043] 进一步地,A环选自



前述环可进一步被一个、两个或三个 R^A 取代。

[0044] 更进一步地,

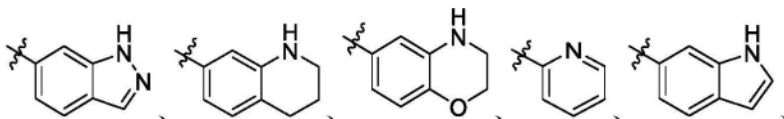
[0045] 每个 R^A 分别独立选自氢、卤素、 $C_{1\sim6}$ 烷基、卤素取代的 $C_{1\sim6}$ 烷基、 $C_{2\sim6}$ 烯基、 $C_{2\sim6}$ 炔基、氧、氰基、硝基、 $-OR^{A1}$ 、 $-(C_{1\sim6}\text{亚烷基})-OR^{A1}$ 、 $-OC(O)R^{A1}$ 、 $-NR^{A1}R^{A2}$ 、 $-NR^{A1}C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-C(O)OR^{A1}$ 、 $-C(O)NR^{A1}R^{A2}$ 、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基、5~6元芳环、5~6元芳杂环、5~9元桥环、5~9元桥杂环、6~10元螺环、6~10元螺杂环;其中环烷基、杂环烷基、芳环、芳杂环、桥环、桥杂环、螺环、螺杂环可进一步被一个、两个或三个 R^A 取代;

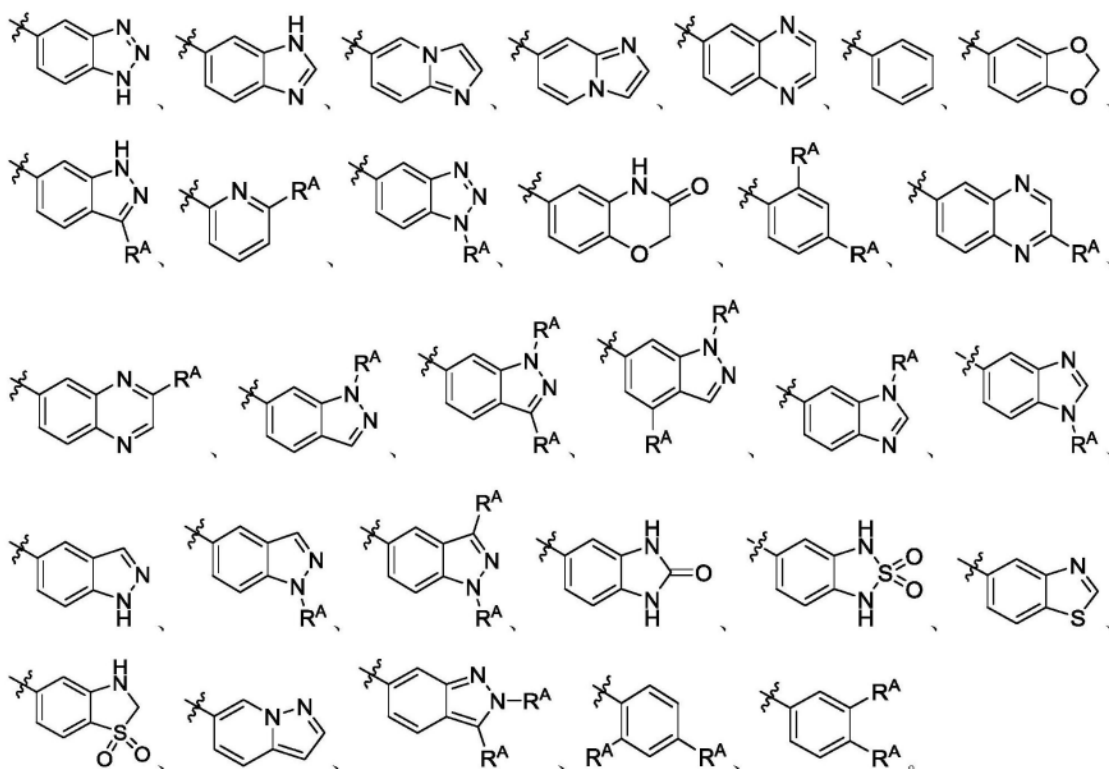
[0046] R^{A1} 、 R^{A2} 分别独立选自氢、 $C_{1\sim6}$ 烷基;

[0047] 每个 R^{AA} 分别独立选自氢、卤素、 $C_{1\sim6}$ 烷基、卤素取代的 $C_{1\sim6}$ 烷基、氧、氰基、硝基、 $-OR^{A1}$ 、 $-(C_{1\sim6}\text{亚烷基})-OR^{A1}$ 、3~6元环烷基、3~6元杂环烷基;其中环烷基、杂环烷基可进一步被一个、两个或三个 R^{AB} 取代;

[0048] 每个 R^{AB} 分别独立选自氢、 $C_{1\sim6}$ 烷基。

[0049] 进一步具体地,A环选自

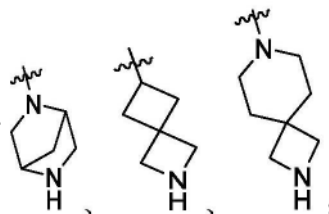




[0050] 更进一步具体地，

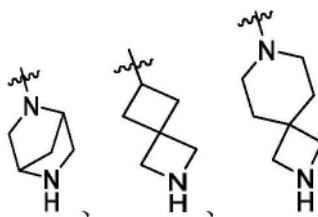
[0051] 每个 R^A 分别独立选自氢、卤素、 $C_{1\sim6}$ 烷基、卤素取代的 $C_{1\sim6}$ 烷基、氧、 $-OR^{A1}$ 、 $-(C_{1\sim6}$ 亚

烷基) $-OR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}R^{A2}$ 、环丙烷、吗啉、哌嗪、哌啶、环丁胺、



其中环丙

烷、吗啉、哌嗪、哌啶、环丁胺、



可进一步被一个、两个或三个 R^{AA} 取

代；

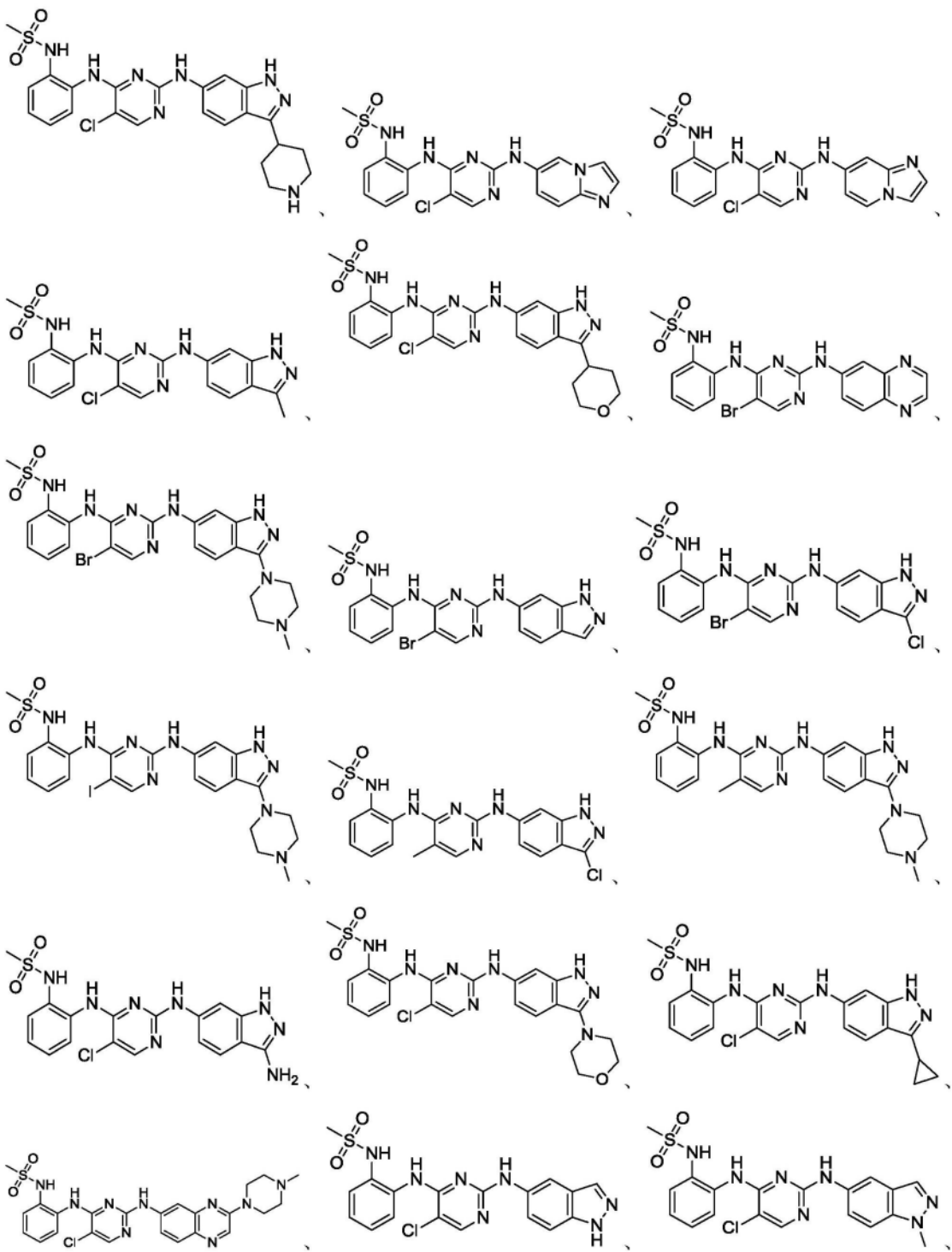
[0052] R^{A1} 、 R^{A2} 分别独立选自氢、 $C_{1\sim6}$ 烷基；

[0053] 每个 R^{AA} 分别独立选自氢、卤素、 $C_{1\sim6}$ 烷基、卤素取代的 $C_{1\sim6}$ 烷基、氧、 $-OR^{A1}$ 、 $-(C_{1\sim6}$ 亚烷基) $-OR^{A1}$ 、哌嗪、吗啉、哌啶；其中哌嗪、吗啉、哌啶可进一步被一个、两个或三个 R^{AB} 取代；

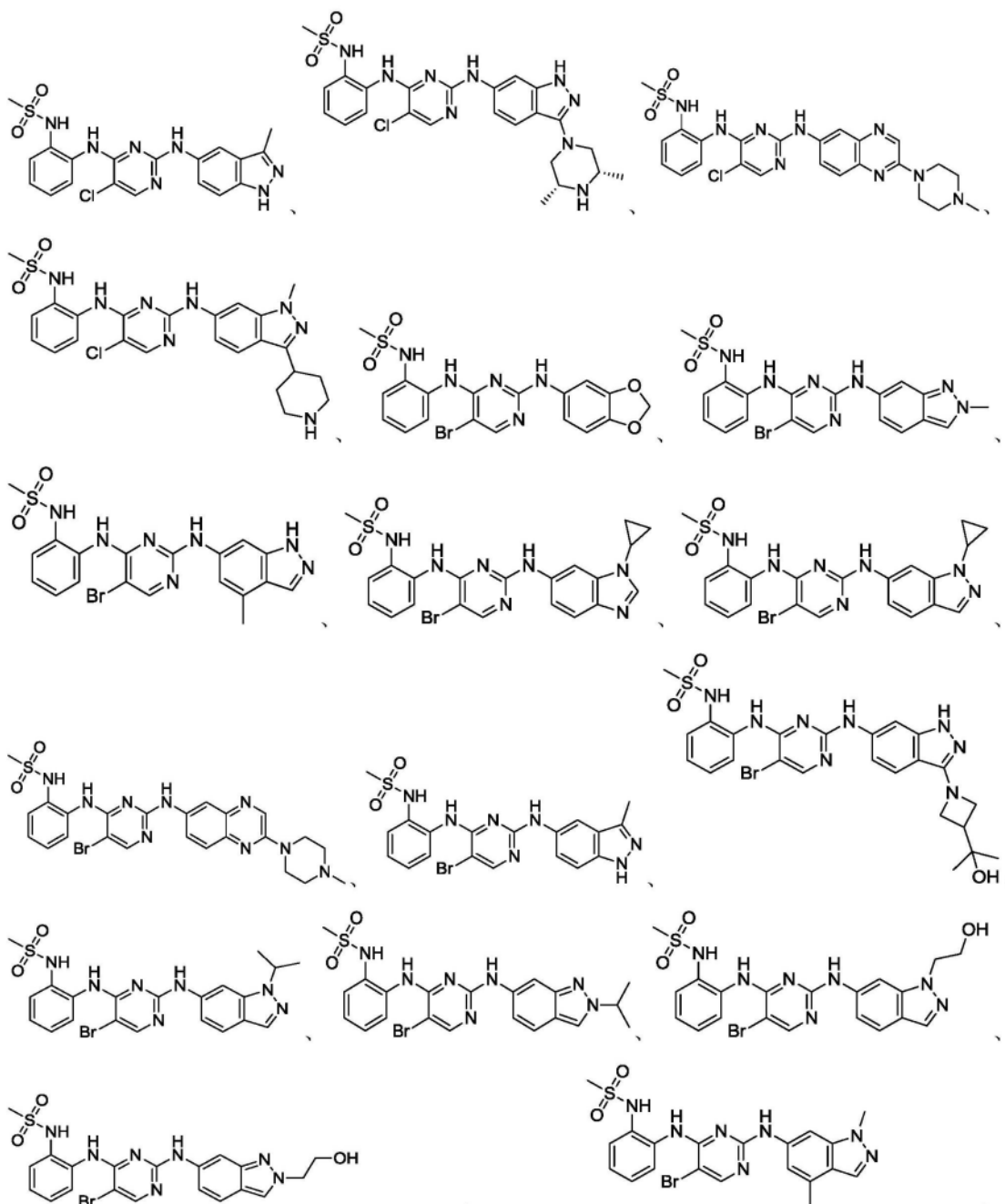
[0054] 每个 R^{AB} 分别独立选自氢、 $C_{1\sim6}$ 烷基。

[0055] 在本发明的一些具体实施方案中，式I所述的化合物具体为：

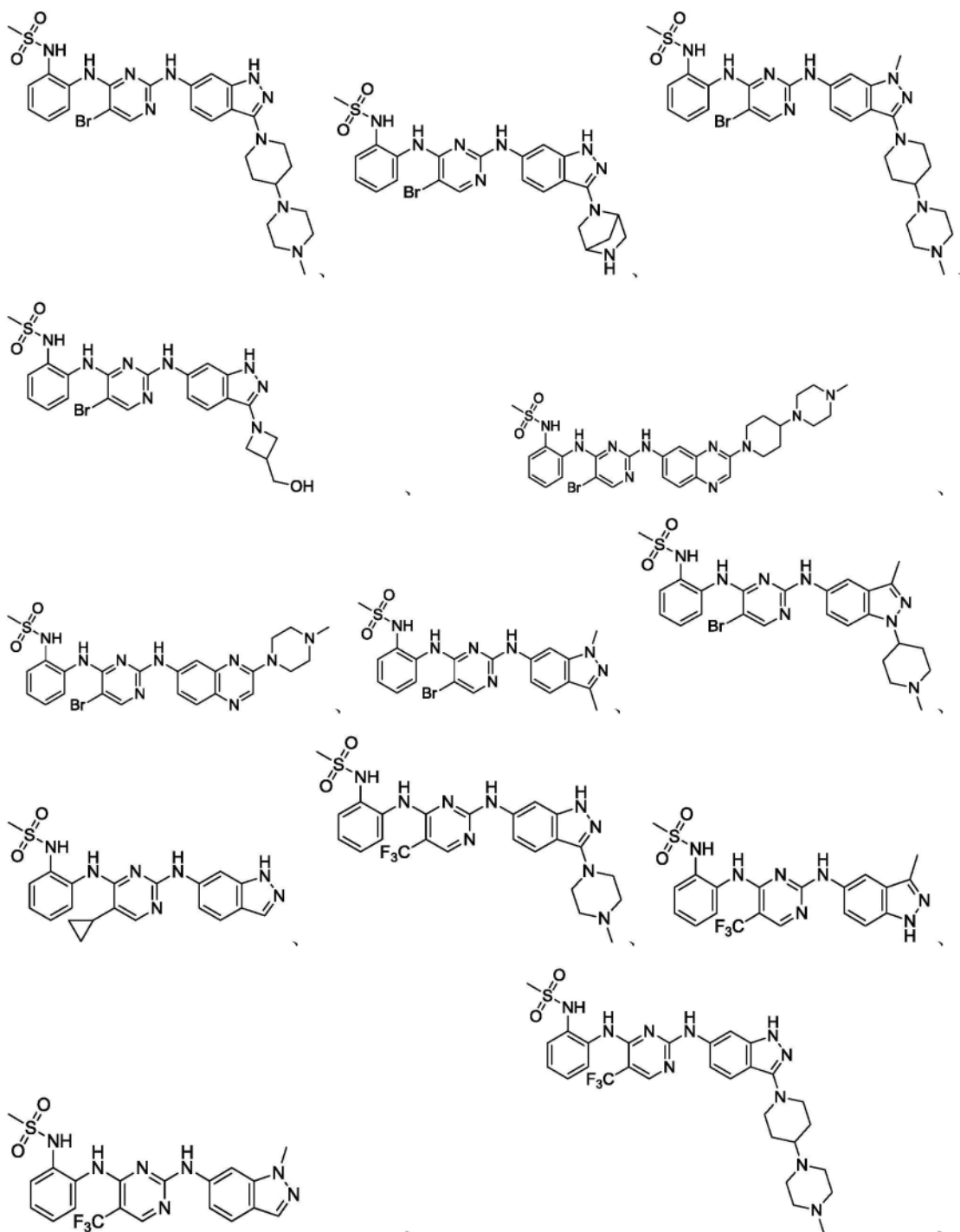
[0057]



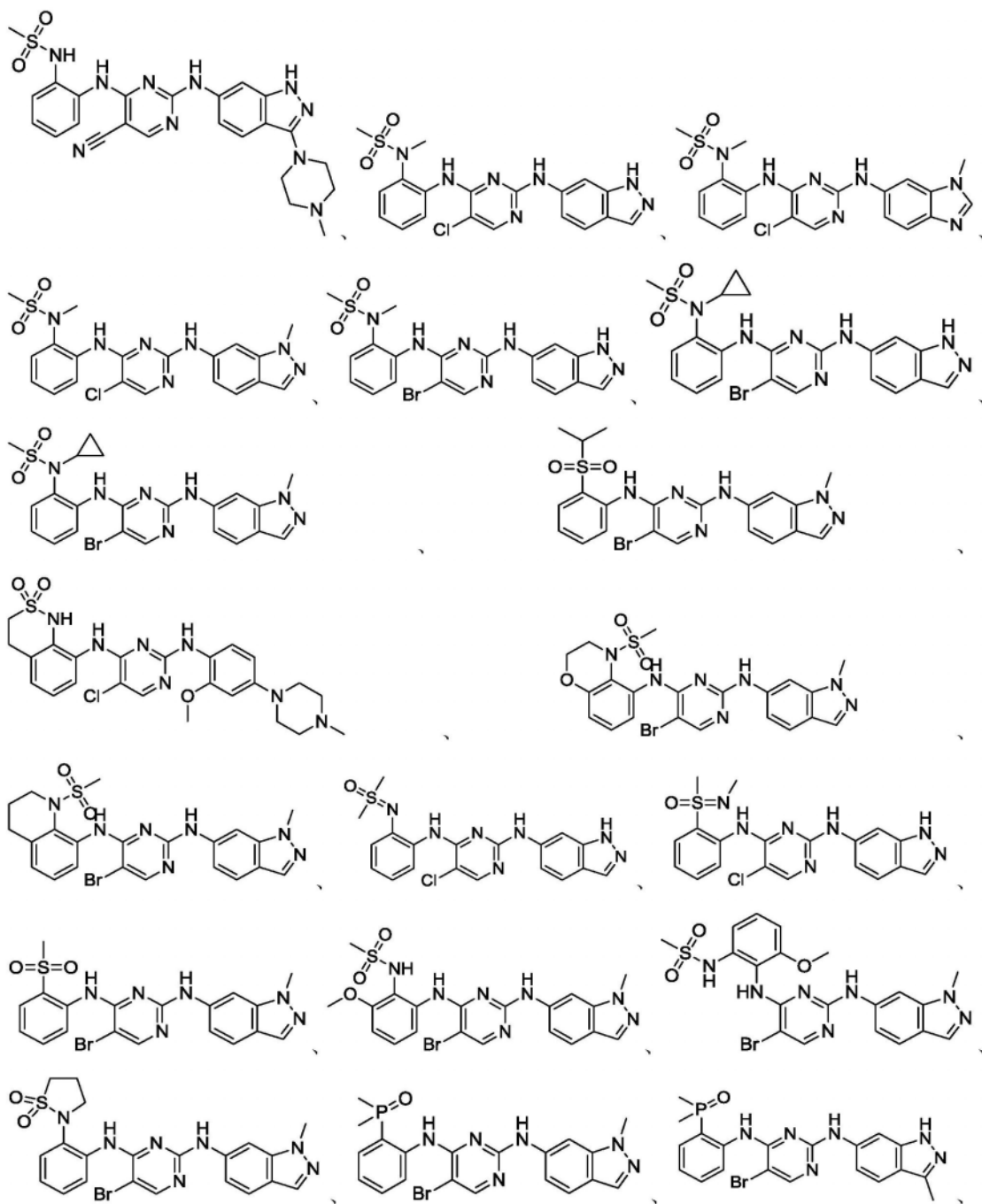
[0058]



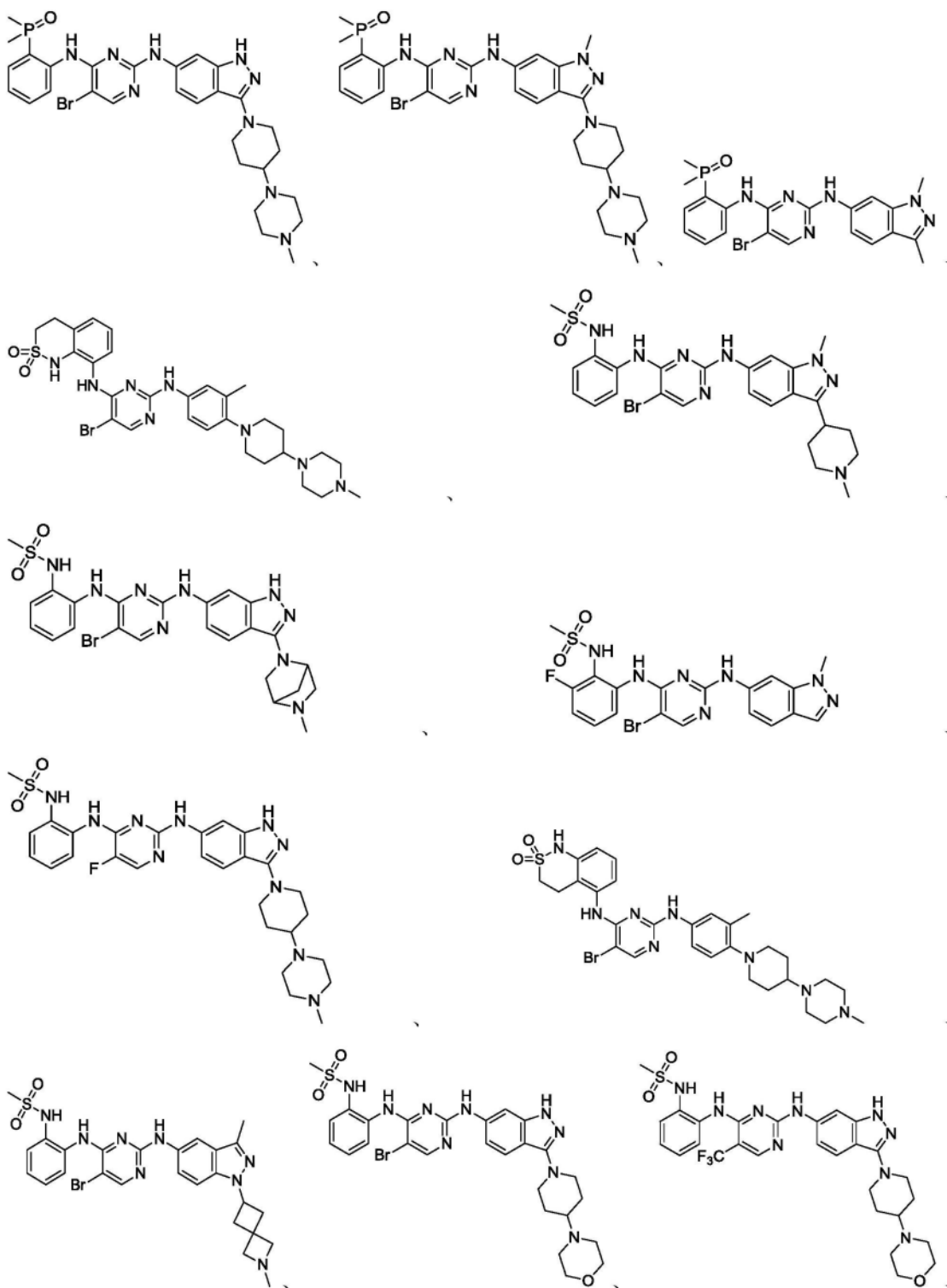
[0059]

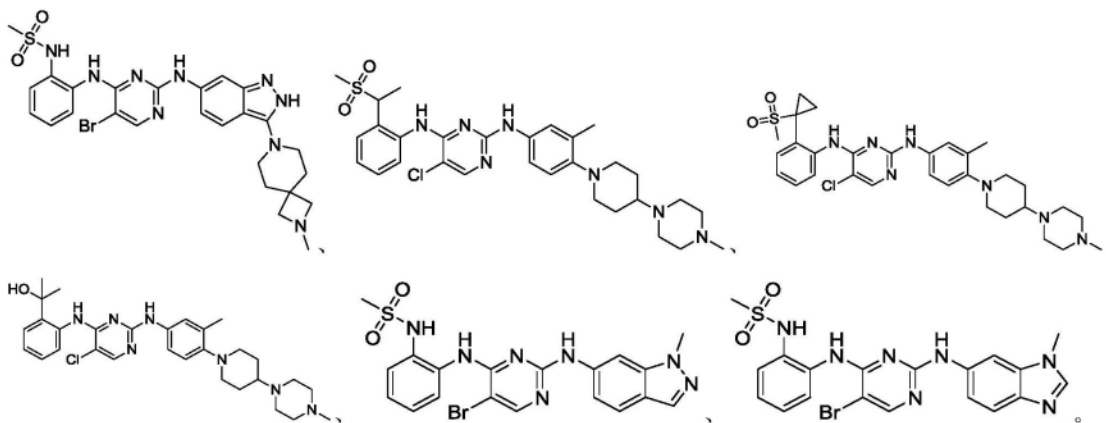


[0060]



[0061]





[0062] 本发明还提供了上述的化合物,或者其立体异构体、药学上可接受的盐在制备治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

[0063] 本发明还提供了上述任一的化合物,或者其立体异构体、药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[0064] 本发明中提供的化合物和衍生物可以根据IUPAC(国际纯粹与应用化学联合会)或CAS(化学文摘服务社,Columbus,OH)命名系统命名。

[0065] 关于本发明的使用术语的定义:除非另有说明,本文中基团或者术语提供的初始定义适用于整篇说明书的该基团或者术语;对于本文没有具体定义的术语,应该根据公开内容和上下文,给出本领域技术人员能够给予它们的含义。

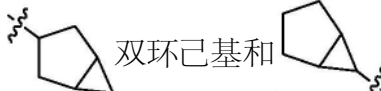
[0066] “取代”是指分子中的氢原子被其它不同的原子或分子所替换。

[0067] 碳氢基团中碳原子含量的最小值和最大值通过前缀表示,例如,前缀 C_{a-b} 烷基表明任何含“a”至“b”个碳原子的烷基。因此,例如,“ C_{1-4} 烷基”是指包含1~4个碳原子的烷基。

[0068] “烷基”是指具有指定数目的成员原子的饱和烃链。例如, $C_1 \sim 6$ 烷基是指具有1至6个成员原子,例如1至4个成员原子的烷基基团。烷基基团可以是直链或支链的。代表性的支链烷基基团具有一个、两个或三个支链。烷基基团可任选地被一个或多个如本文所定义的取代基取代。烷基包括甲基、乙基、丙基(正丙基和异丙基)、丁基(正丁基、异丁基和叔丁基)、戊基(正戊基、异戊基和新戊基)和己基。烷基基团也可以是其他基团的一部分,所述其他基团为例如 $C_1 \sim 6$ 烷氧基。

[0069] “亚烷基”是指直链或支链的亚烷基的饱和烃链。

[0070] “环烷基”是指具有3至14个碳原子且没有环杂原子且具有单个环或多个环(包括稠合、桥连和螺环体系)的饱和或部分饱和的环状基团。对于具有不含环杂原子的芳族和非芳族环的多环体系,当连接点位于非芳族碳原子时,适用术语“环烷基”(例如5,6,7,8,-四氢化萘-5-基)。术语“环烷基”包括环烯基基团,诸如环己烯基。环烷基基团的实例包括例如,金刚烷基、环丙基、环丁基、环己基、环戊基、环辛基、环戊烯基和环己烯基。包括多双环烷基环体系的环境基基团的实例是双环己基、双环戊基、双环辛基等。下面例举并命名两种

此类双环烷基多环结构:  双环己基和 双环戊基。

[0071] “烯基”是指具有至少1个不饱和双键的直链或支链烃基基团。例如, C_{a-b} 烯基是指具有a至b个碳原子的烯基基团并且意在包括例如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、1,3-丁二烯基

等。

[0072] “炔基”是指含有至少一个三键的直链一价烃基或支链一价烃基。术语“炔基”还意在包括具有一个三键和一个双键的那些烃基基团。例如， C_{2-6} 炔基意在包括乙炔基、丙炔基等。

[0073] “卤素”为氟、氯、溴或碘。

[0074] “卤素烷基”、“卤素取代的烷基”指烷基中的氢原子可被一个或多个卤素原子取代。例如 C_{1-4} 卤素烷基指氢原子被一个或多个卤素原子取代的包含1~4个碳原子的烷基。

[0075] “杂环”、“杂环烷基”指包含至少一个杂原子的饱和环或非芳香性的不饱和环；其中杂原子指氮原子、氧原子、硫原子；

[0076] “杂芳环”、“芳杂环”指包含至少一个杂原子的芳香性不饱和环；其中杂原子指氮原子、氧原子、硫原子；

[0077] “立体异构体”包括对映异构体和非对映异构体；

[0078] 术语“药学上可接受的”是指某载体、运载物、稀释剂、辅料，和/或所形成的盐通常在化学上或物理上与构成某药物剂型的其它成分相兼容，并在生理上与受体相兼容。

[0079] 术语“盐”和“药学上可接受的盐”是指上述化合物或其立体异构体，与无机和/或有机酸和碱形成的酸式和/或碱式盐，也包括两性离子盐（内盐），还包括季铵盐，例如烷基铵盐。这些盐可以是在化合物的最后分离和纯化中直接得到。也可以是通过将上述化合物，或其立体异构体，与一定数量的酸或碱适当（例如等当量）进行混合而得到。这些盐可能在溶液中形成沉淀而以过滤方法收集，或在溶剂蒸发后回收而得到，或在水介质中反应后冷冻干燥制得。本发明中所述盐可以是化合物的盐酸盐、硫酸盐、枸橼酸盐、苯磺酸盐、氢溴酸盐、氢氟酸盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、草酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐或三氟乙酸盐。

[0080] 显然，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和惯用手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

[0081] 以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

具体实施方式

[0082] 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于安耐吉化学、成都科龙化工、韶远化学科技、百灵威科技等公司。

[0083] 实施例中无特殊说明，反应在氮气氛围下进行。实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。实施例中无特殊说明，反应的温度为室温。室温为最适宜的反应温度，为 $20^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 。实施例中无特殊说明，M是摩尔每升。

[0084] 化合物的结构是通过核磁共振（NMR）和质谱（MS）来确定的。NMR位移（ δ ）以10-6（ppm）的单位给出。NMR的测定是用（Bruker AvanceIII 400和Bruker Avance 300）核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷（ $\text{DMSO}-d_6$ ），氘代氯仿（ CDCl_3 ），氘代甲醇（ CD_3OD ），内标为四甲基硅烷（TMS）。LC-MS的测定使用岛津液质联用仪（Shimadzu LC-MS 2020（ESI））。HPLC的测定使用岛津高压液相色谱仪（Shimadzu LC-20A）。MPLC（中压制备色谱）使用Gilson GX-281反

相制备色谱仪。薄层层析硅胶板用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶200~300目硅胶为载体。

[0085] DMF:二甲基甲酰胺;THF:四氢呋喃;

[0086] PTSA:对甲苯磺酰胺;DMSO:二甲基亚砜;

[0087] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺;r.t.:室温;

[0088] DMAP:2,4-二甲氨基吡啶;ACN:乙腈;

[0089] NBA:N-溴代乙酰胺;DCM:二氯甲烷;

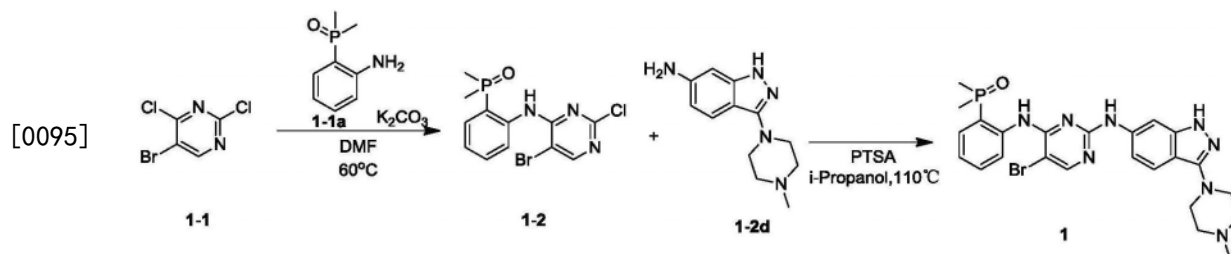
[0090] EDCI:1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐;

[0091] MCPBA:间氯过氧苯甲酸;TFAA:三氟乙酸酐;

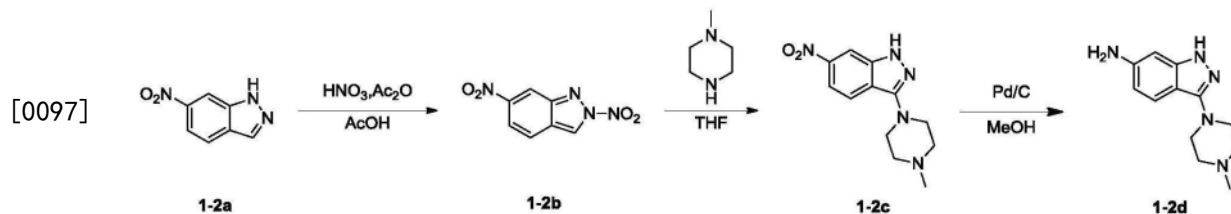
[0092] TEA:三乙胺;TBAB:四丁基溴化铵。

[0093] 实施例1、2-((5-溴-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲氧磷的合成

[0094] Scheme1:



[0096] Scheme1-2d:



[0098] 步骤1、化合物1-2的合成:

[0099] 在干燥的250ml单口瓶中加入底物5-溴-2,4-二氯嘧啶(1g,4.39mmol), (2-氨基苯)二甲氧磷(742mg,4.39mmol)和碳酸钾(1.21g,8.78mmol),加入DMF(20ml)溶解,升温至60℃,搅拌反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲氧磷1-2(700mg,44.2%)为黄色固体。LC-MC:m/z 361.6[M+H]⁺

[0100] 步骤2、化合物1的合成:

[0101] 在干燥的50ml单口瓶中加入底物(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲氧磷1-2(50mg,0.14mmol),溶解于异丙醇(3ml),加入3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-胺(32mg,0.14mmol),和PTSA(72mg,0.42mmol)升温至110℃,搅拌反应5小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物(2-((5-溴-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲氧磷(18mg,23.4%) LC-MC:m/z 556.4[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.51

(dd, $J=8.6, 4.1\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dt, $J=12.8, 7.5\text{Hz}$, 2H), 7.24 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J=8.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.97 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 2H), 3.54 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 3.27 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 2H), 3.15 (t, $J=12.7\text{Hz}$, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.79 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 6H)。

[0102] 步骤3、化合物1-2b的合成:

[0103] 将6-硝基吲唑 (800mg, 4.90mmol) 在乙酸 (5mL) 中的悬浮液倒入 HNO_3 (1mL) 和 Ac_2O (2.3mL) 溶液中, 冷却至 -5°C 。5分钟后, 将混合物倒入冰中搅拌30分钟。沉淀物过滤, 用水清洗, 风干。产物2,6-邻二硝基苯-2H-吲唑 (R1-2b) 未经进一步纯化。LC-MC: m/z 209.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0104] 步骤4、化合物1-2c的合成:

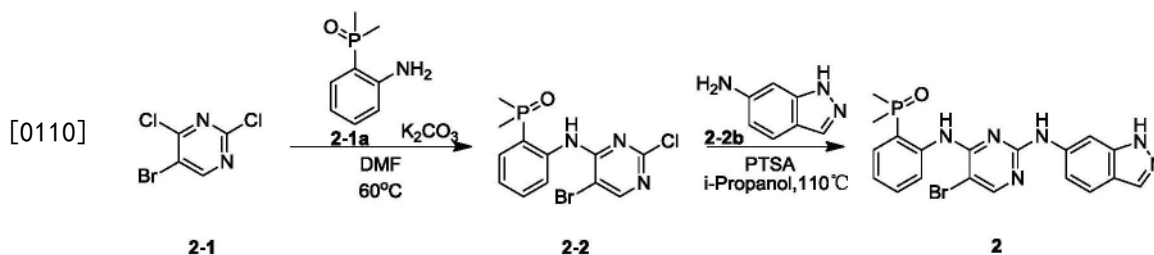
[0105] 在干燥的单口瓶中将2,6-邻二硝基苯-2H-吲唑 (粗品, 按理论值计算1.02g, 4.90mmol) 溶于THF中, 加入1-甲基哌嗪 (490mg, 4.90mmol), 室温下搅拌反应15小时, LC-MS 监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-硝基-1H-吲唑 (300mg, 23.4%) LC-MC: m/z 262.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0106] 步骤5、化合物1-2d的合成:

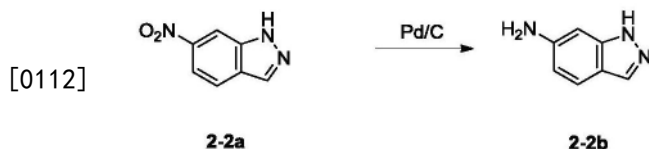
[0107] 在干燥的单口瓶中将3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-硝基-1H-吲唑 (300mg, 1.15mmol) 和10%钯碳 (60mg) 溶解于3ml甲醇, 氢气置换3次后, 氢气保护下室温搅拌反应2小时, LC-MS 监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲唑-6-胺 (200mg, 75.3%) LC-MC: m/z 232.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0108] 实施例2、(2-((2-((1H-吲唑-6-基)氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷的合成

[0109] Scheme1:



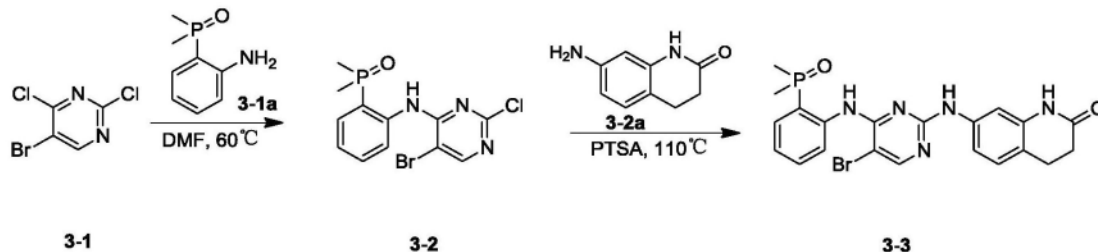
[0111] Scheme2-2b:



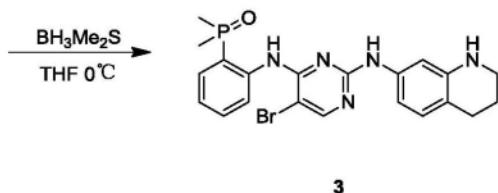
[0113] 按照实施例1中步骤1至步骤2的合成方法, 将步骤2中的3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吲唑-6-胺替换为1H-吲唑-6-胺, 合成方法相同, 得到化合物(2-((2-((1H-吲唑-6-基)氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷 (36mg, 56.8%)。LC-MC: m/z 458.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.55 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.79-7.40 (m, 4H), 7.31 (dd, $J=8.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.19 (ddd, $J=8.2, 7.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 1.78 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 6H)。

[0114] 按照实施例1中步骤5的合成方法,将步骤5中的3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-硝基-1H-吡唑替换为5-硝基-1H-吡唑,合成方法相同,得到化合物1H-吡唑-6-胺。LC-MC:m/z 134.2[M+H]⁺

[0115] 实施例3、2-((5-溴-2-((1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷的合成



[0116]

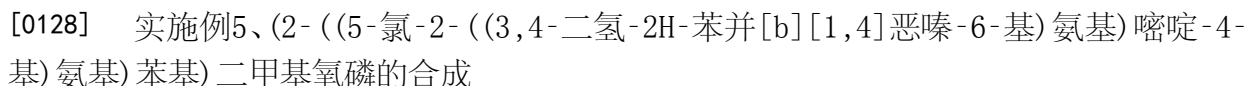


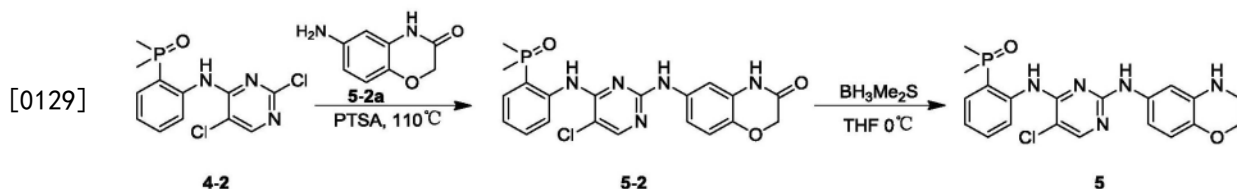
[0117] 按照实施例1中步骤1至步骤2的合成方法,将步骤2中的3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-胺替换为7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮,合成方法相同,得到化合物7-((5-溴-4-((2-((二甲基氧磷)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮)LC-MC:m/z 487.3[M+H]⁺

[0118] 步骤1、化合物3的合成:

[0119] 在干燥的三口瓶中加入7-((5-溴-4-((2-((二甲基氧磷)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(150mg,0.31mmol),溶于无水THF(5ml)后用氮气置换三次并全程氮气保护。随后在冰浴下滴加硼烷二甲硫醚(47mg,0.62mmol,2当量)或(51mg,0.68mmol,2当量),搅拌反应过夜,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物(2-((5-溴-2-((1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷(30.8mg,21.1%)LC-MC:m/z 473.3[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.86(s,1H),9.02(s,1H),8.55(dd,J=8.5,4.3Hz,1H),8.19(s,1H),7.68-7.43(m,2H),7.27-7.08(m,1H),6.83-6.57(m,3H),5.45(d,J=2.5Hz,1H),3.22-3.08(m,2H),2.60(t,J=6.3Hz,2H),1.77(d,J=13.5Hz,8H)。

[0120] 实施例4、2-((5-氯-2-((1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷的合成

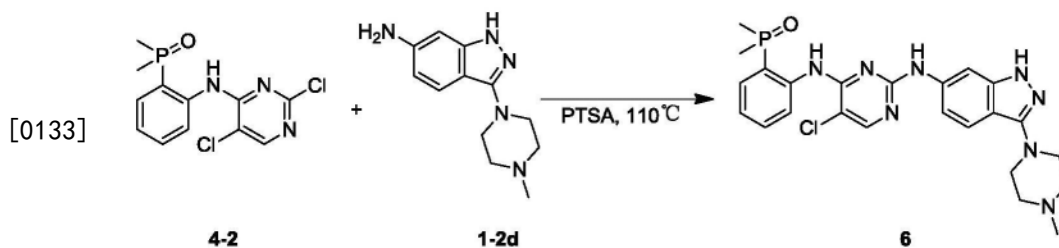




[0130] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为6-氨基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮,合成方法相同,得到化合物5-2 6-((5-氯-4-((2-((二甲基氧磷)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 LC-MC:m/z 444.8[M+H]⁺

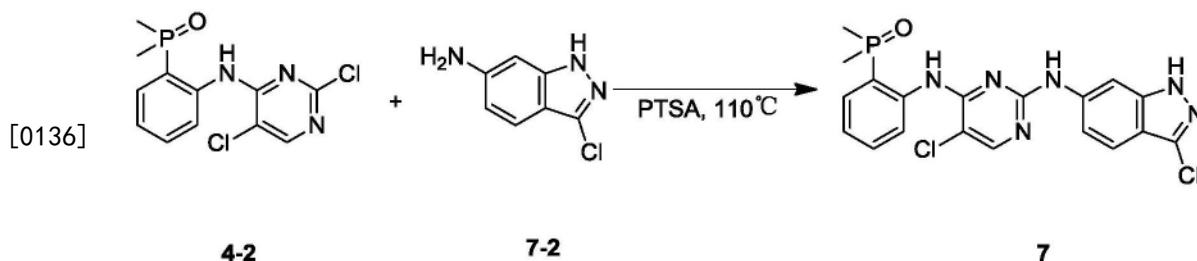
[0131] 按照实施例3中步骤1的合成方法,将步骤1中的7-((5-溴-4-((2-((二甲基氧磷)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为6-((5-氯-4-((2-((二甲基氧磷)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮,合成方法相同,得到化合物5(2-((5-氯-2-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷 LC-MC:m/z 430.8[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz, Methanol-d₄) δ8.47(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.66(dd, J=13.8, 7.6Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.37(t, J=7.4Hz, 1H), 6.74(d, J=8.5Hz, 1H), 6.64(d, J=2.4Hz, 1H), 6.56(dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 4.25-4.18(m, 2H), 3.42-3.35(m, 2H), 1.90(s, 3H), 1.87(s, 3H).

[0132] 实施例6、2-((5-氯-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷的合成



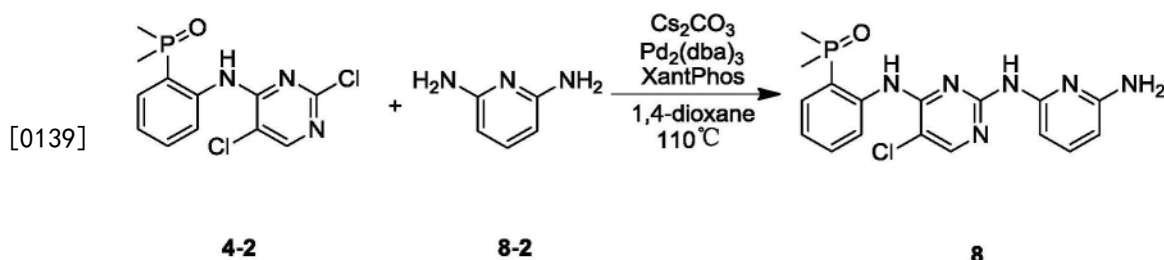
[0134] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物6(2-((5-氯-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷 LC-MC:m/z 512.0[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz, Methanol-d₄) δ8.49(dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.74(d, J=1.8Hz, 1H), 7.66(d, J=9.0Hz, 1H), 7.65-7.58(m, 1H), 7.48(t, J=7.9Hz, 1H), 7.33-7.24(m, 1H), 7.13(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 4.06(d, J=13.7Hz, 2H), 3.63(d, J=9.7Hz, 2H), 3.47-3.32(m, 4H), 3.00(s, 3H), 1.88(s, 3H), 1.85(s, 3H).

[0135] 实施例7、2-((5-氯-2-((3-氯-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷的合成



[0137] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为3-氯-1H-吡啶-6-胺,合成方法相同,得到化合物7(2-((5-氯-2-((3-氯-1H-吡啶-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷LC-MC:m/z 448.3[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.97(s, 1H), 11.30(s, 1H), 9.69(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.66-7.48(m, 3H), 7.42(dd, J=8.9, 1.6Hz, 1H), 7.20(d, J=8.4Hz, 1H), 7.09(s, 0H), 6.96(s, 1H), 1.81(s, 3H), 1.78(s, 3H)。

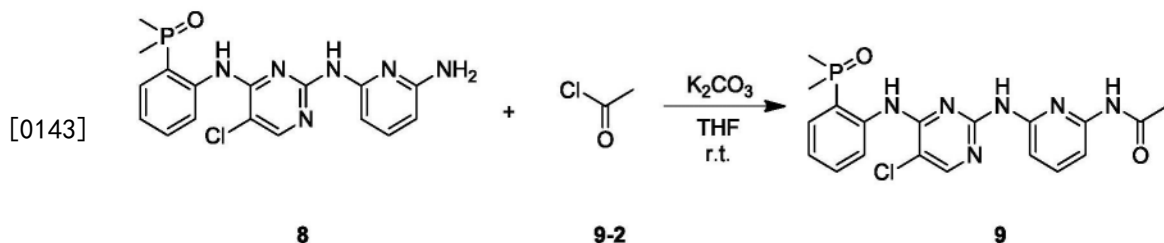
[0138] 实施例8、2-((2-((6-氨基吡啶-2-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷的合成



[0140] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的3-氯-1H-吡啶-6-胺替换为吡啶-2,6-二胺,合成方法相同,得到化合物8(2-((2-((6-氨基吡啶-2-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷LC-MC:m/z 448.3[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.81(s, 1H), 11.18(s, 1H), 8.69(dd, J=8.4, 4.2Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 7.90(s, 2H), 7.75(t, J=8.2Hz, 1H), 7.67(ddd, J=13.8, 7.7, 1.6Hz, 1H), 7.61(dd, J=8.6, 7.1Hz, 1H), 7.27(td, J=7.1, 3.6Hz, 1H), 6.54(d, J=8.0Hz, 1H), 6.38(d, J=8.5Hz, 1H), 1.84(s, 3H), 1.80(s, 3H)。

[0141] 实施例8中产物化合物8可用作实施例9的原料。

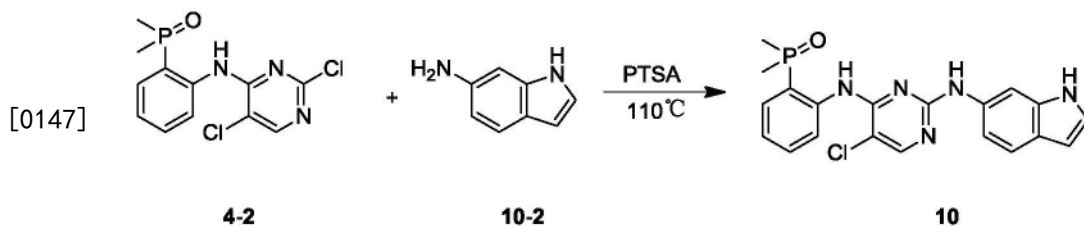
[0142] 实施例9、N-(6-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺的合成



[0144] 步骤1、化合物9的合成:

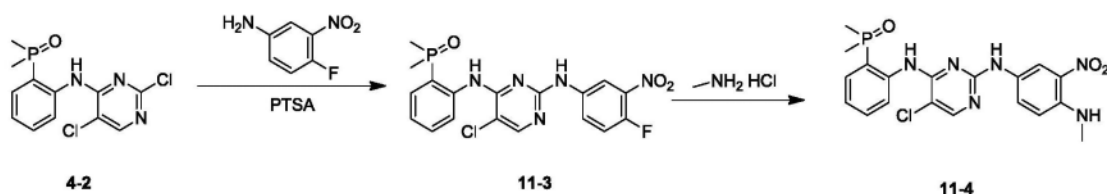
[0145] 在干燥的50ml单口瓶中加入底物(2-((2-((6-氨基吡啶-2-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷(50g, 0.13mmol), 乙酰氯(10mg, 0.13mmol)和碳酸钾(35.5mg, 0.26mmol), 加入THF(5ml)溶解, 室温搅拌反应4小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物N-(6-((5-氯-4-((2-(二甲基磷酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺(15.6mg, 28.2%) LC-MC:m/z 431.8[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz, Methanol-d₄) δ8.57-8.49(m, 1H), 8.36(s, 1H), 7.85(t, J=8.1Hz, 1H), 7.77-7.67(m, 2H), 7.44(t, J=6.5Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.90(s, 1H), 2.23(s, 3H), 1.92(s, 3H), 1.88(s, 3H)。

[0146] 实施例10、2-((2-((1H-吡啶-6-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷的合成

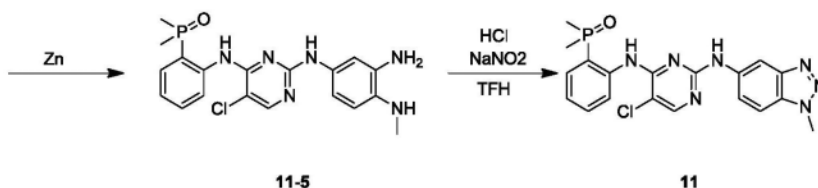


[0148] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物10(2-((2-((1H-吡唑-6-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷LC-MC:m/z 412.8[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,Methanol-d₄) δ8.46(s,1H),8.04(s,1H),7.73-7.55(m,3H),7.49(d,J=1.8Hz,1H),7.40-7.29(m,2H),7.05(dd,J=8.4,1.9Hz,1H),6.55-6.50(m,1H),1.91(s,3H),1.88(s,3H)。

[0149] 实施例11、(2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷的合成



[0150]



[0151] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为4-氟-3-硝基苯胺,合成方法相同,得到化合物11-3(2-((5-氯-2-((4-氟-3-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷LC-MC:m/z 436.8[M+H]⁺

[0152] 步骤1、化合物11-4的合成

[0153] 在干燥的单口瓶中加入底物11-3(2-((5-氯-2-((4-氟-3-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷(100mg,0.23mmol),加入10ml DMSO溶解,随后加入碳酸钾(31.7mg,0.23mmol)和甲胺盐酸盐(31.0mg,0.46mmol),升温至70度,搅拌反应3小时,LC-MS监测.反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物11-4(2-((5-氯-2-((4-(甲胺基)-3-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷(70mg,68.3%)为黄色固体LC-MC:m/z 447.8[M+H]⁺

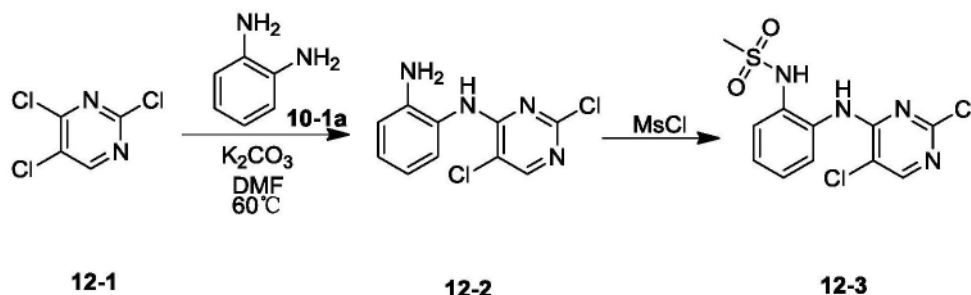
[0154] 步骤2、化合物11-5的合成

[0155] 在干燥的单口瓶中加入底物11-4(2-((5-氯-2-((4-(甲胺基)-3-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷(70mg,0.16mmol),加入AcOH(10ml)溶解,随后加入锌粉(41mg,0.63mmol),室温搅拌半小时,LC-MS监测.反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物11-5(2-((2-((3-氨基-4-(甲基氨基)苯基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷(60mg,91.9%)

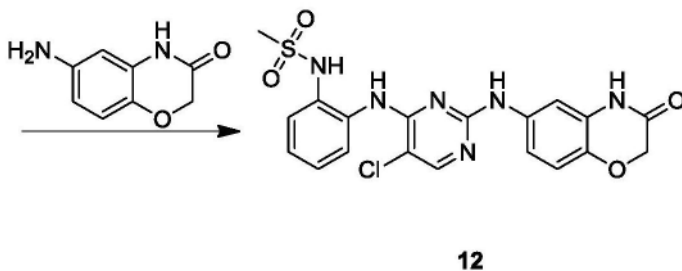
[0156] 步骤3、化合物11的合成

[0157] 在干燥的三口瓶中加入底物11-5(2-((2-((3-氨基-4-(甲基氨基)苯基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷(60mg, 0.14mmol)溶解于10ml四氢呋喃中,在氮气保护下加入硝酸钠(9.93mg, 0.14mmol)和盐酸(5.25mg, 0.14mmol),室温下搅拌反应1小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物11(2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷(30mg, 48.7%)为黄色固体LC-MC:m/z 428.8[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.41(d, J=17.1Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.73(d, J=9.0Hz, 1H), 7.64-7.45(m, 3H), 7.28-7.17(m, 1H), 4.24(s, 3H), 1.78(s, 3H), 1.74(s, 3H)。

[0158] 实施例12、N-(2-((5-氯-2-((3-氧-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



[0159]



[0160] 步骤1、化合物12-2的合成:

[0161] 在干燥的250ml单口瓶中加入底物5-氯-2,4-二氯嘧啶(1g, 5.45mmol), 苯-1,2-二胺(590mg, 5.45mmol)和碳酸钾(1.50g, 10.90mmol), 加入DMF(20ml)溶解, 升温至60°C, 搅拌反应2小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物N1-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺(968mg, 69.6%) LC-MC:m/z 256.1[M+H]⁺

[0162] 步骤2、化合物12-3的合成:

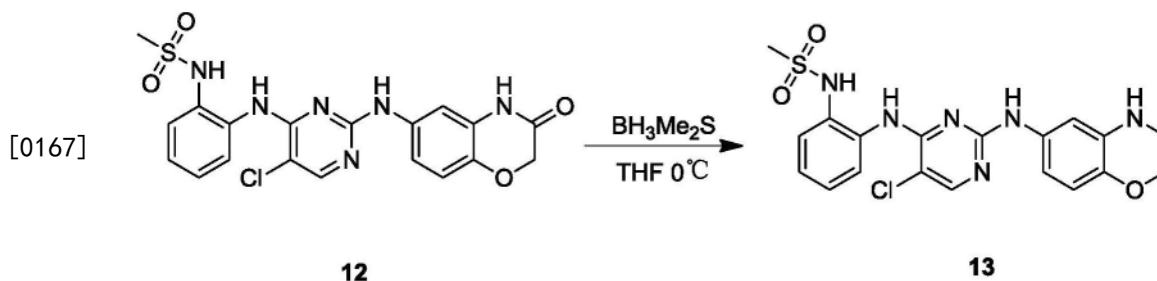
[0163] 在干燥的250ml单口瓶中加入底物N1-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺(968mg, 3.79mmol), 在冰水浴中加入THF(20ml)溶解, 加入DIPEA(735mg, 5.69mmol), 搅拌几分钟后, 滴加磺酰氯(433mg, 3.79mmol), 反应2小时, 开始LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(865mg, 68.4%) LC-MC:m/z 334.2[M+H]⁺

[0164] 按照实施例4中步骤2的合成方法, 将步骤2中的(2-((5-氯-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷替换为N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺, 合成方法相同, 得到化合物12N-(2-((5-氯-2-((3-氧-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺 LC-MC:m/z 461.9[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz, Methanol-d₄) δ

8.11 (s, 1H), 7.77-7.68 (m, 1H), 7.49 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 2H), 6.93 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.97 (s, 3H)。

[0165] 实施例12中化合物12-3为公共中间体,可应用于实施例14至22中。

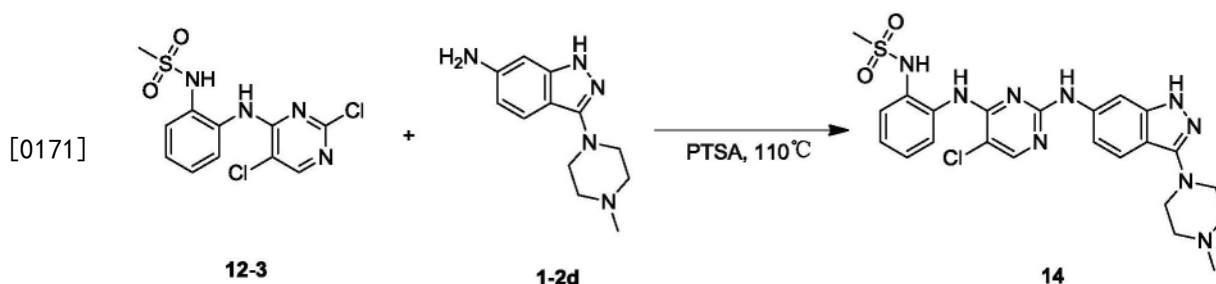
[0166] 实施例13、N-(2-((5-氯-2-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



[0168] 实施例12中化合物12为实施例13的原料。

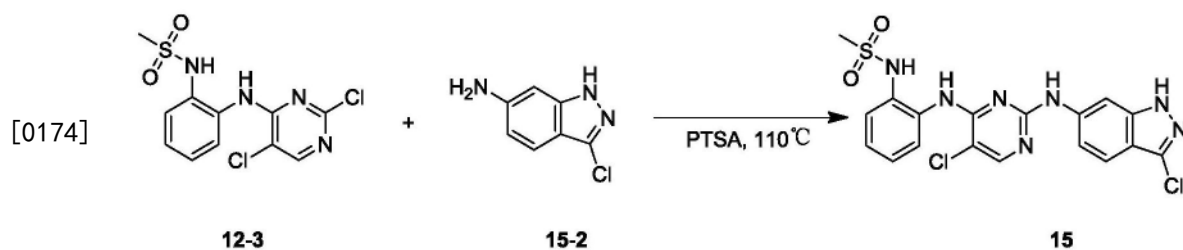
[0169] 按照实施例3中步骤1的合成方法,将步骤1中的7-((5-溴-4-((2-(二甲基氧磷)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为N-(2-((5-氯-2-((3-氧-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,合成方法相同,得到化合物13N-(2-((5-氯-2-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 447.9[M+H]⁺ ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ7.97 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.54-7.43 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 6.68-6.57 (m, 2H), 6.51 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.98 (s, 3H)。

[0170] 实施例14、N-(2-((5-氯-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



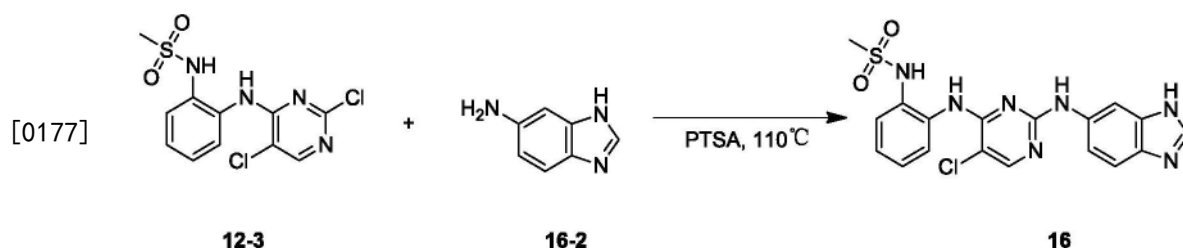
[0172] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的(2-((5-氯-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷替换为N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,合成方法相同,得到化合物14N-(2-((5-氯-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 529.0[M+H]⁺ ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.24 (s, 1H), 8.09 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.13 (dd, J=8.9, 1.9Hz, 1H), 3.54 (d, J=11.9Hz, 2H), 3.28 (t, J=11.8Hz, 2H), 3.16 (t, J=12.6Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.59 (s, 2H)。

[0173] 实施例15、N-(2-((5-氯-2-((3-氯-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



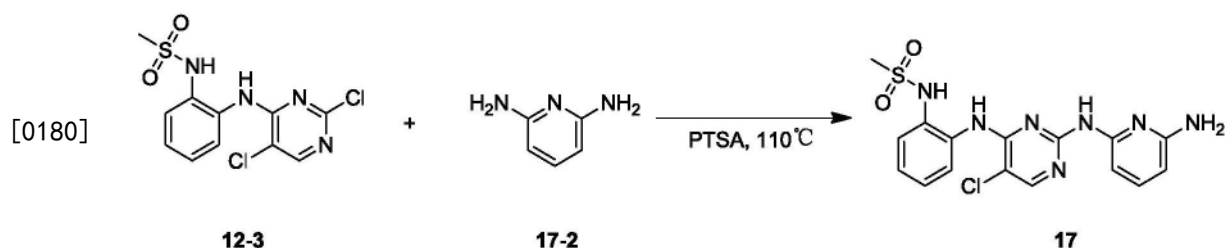
[0175] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的(2-((5-氯-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷替换为N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,将步骤2中的7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为3-氯-1H-吡唑-6-胺合成方法相同,得到化合物15N-(2-((5-氯-2-((3-氯-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:
m/z 465.3[M+H]⁺ ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.87 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49-7.35 (m, 4H), 7.31-7.22 (m, 1H), 2.98 (s, 3H)。

[0176] 实施例16、N-(2-((2-((1H-苯并[d]咪唑-6-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



[0178] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的(2-((5-氯-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷替换为N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,将7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为1H-苯并[d]咪唑-6-胺合成方法相同,得到化合物16N-(2-((2-((1H-苯并[d]咪唑-6-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 430.9[M+H]⁺ ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.66 (d, J=18.0Hz, 1H), 9.31 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (dd, J=9.1, 2.0Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.43 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.36 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 2.98 (s, 3H)。

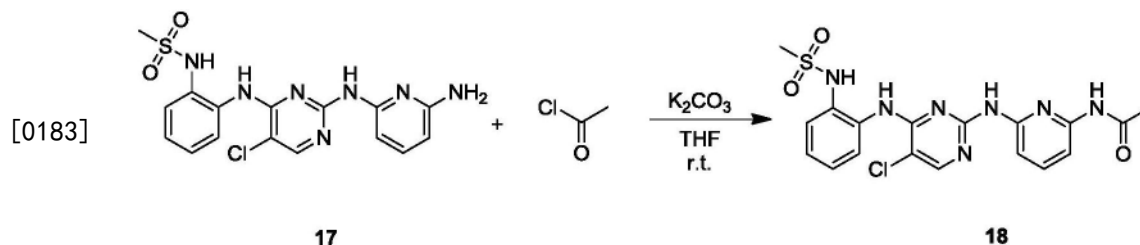
[0179] 实施例17、N-(2-((2-((6-氨基吡啶-2-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



[0181] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的(2-((5-氯-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷替换为N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,将7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为吡啶-2,6-二胺合成方法相同,得到化合物17N-(2-((2-

((6-氨基吡啶-2-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC; m/z 406.9[M+H]⁺ ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 8.25(s, 1H), 8.02(dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.70(t, J=8.3Hz, 1H), 7.50-7.36(m, 2H), 7.32(td, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 6.35(ddd, J=14.6, 8.3, 0.8Hz, 2H), 3.01(s, 3H)。

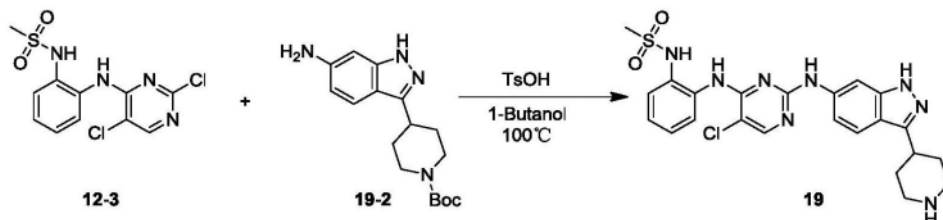
[0182] 实施例18、N-(6-((5-氯-4-((2-(甲基磺酰胺)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺的合成



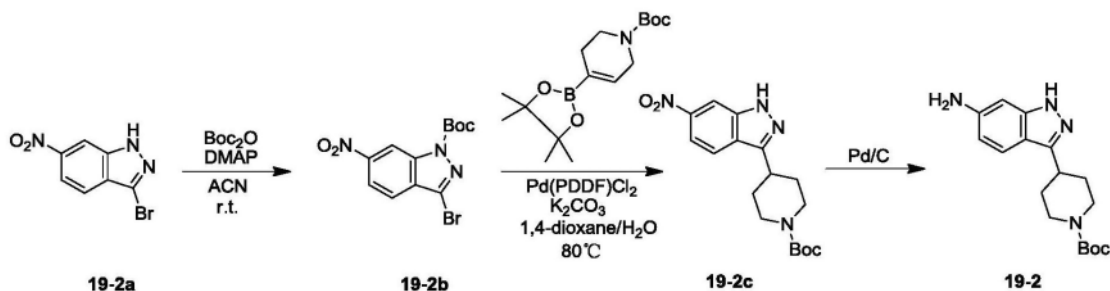
[0184] 实施例17中化合物17实施例18的原料。

[0185] 按照实施例9中步骤1的合成方法,将步骤1中的(2-((2-((6-氨基吡啶-2-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷替换为N-(2-((2-((6-氨基吡啶-2-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,合成方法相同,得到化合物18N-(6-((5-氯-4-((2-(甲基磺酰胺)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)乙酰胺LC-MC; m/z 448.9[M+H]⁺ ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 8.34(s, 1H), 7.87-7.74(m, 2H), 7.53(dd, J=6.0, 3.6Hz, 1H), 7.46-7.37(m, 2H), 7.01(s, 1H), 6.82(s, 1H), 3.02(s, 3H), 2.22(s, 3H)。

[0186] 实施例19、N-(2-((5-氯-2-((3-(哌啶-4-yl)-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



[0187]



[0188] 步骤1、化合物19的合成:

[0189] 在干燥的50ml单口瓶中加入底物10-3N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(50mg, 0.15mmol)和19-2叔丁基4-(6-氨基-2H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧酸盐(48mg, 0.15mmol),溶解于1ml正丁醇,后加入对甲苯磺酸(31.71mg, 0.17mmol),加热至100度,搅拌反应1-2小时,LC-MS监测。反应结束后用水淬灭,并用二氯甲烷萃取三次,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物19N-(2-((5-氯-2-((3-(哌啶-4-yl)-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(77.8mg, 36%)为白色固体。LC-

MC:m/z 514.0 [M+H]⁺ ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ8.12 (s, 1H), 7.91 (dd, J=7.4, 2.1Hz, 1H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.14 (dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.27-2.08 (m, 2H)。

[0190] 步骤2、化合物19-2b的合成:

[0191] 在干燥的单口瓶中加入底物3-溴-6-硝基-3a,7a-二氢-1H-吡啶 (2g, 8.26mmol) 和 DMAP (201.9mg, 1.65mmol), 加入ACN溶解 (20ml), 加入Boc₂O (2.16g, 9.92mmol) 并在室温下搅拌2小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物叔丁基3-溴-6-硝基-3a,7a-二氢-1H-吡啶-1-羧酸盐 (2.3g, 81.4%) LC-MC:m/z 343.1 [M+H]⁺

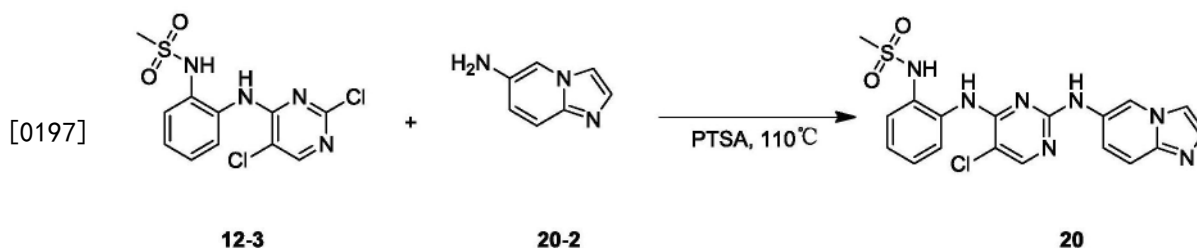
[0192] 步骤3、化合物19-2c的合成:

[0193] 在干燥的三口瓶中加入底物叔丁基3-溴-6-硝基-3a,7a-二氢-1H-吡啶-1-羧酸盐 (485mg, 1.42mmol), 叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐 (460mg, 1.49mmol) 和碳酸钾 (586.8mg, 4.25mmol), 加入1,4-二氧六环 (4ml) 和水 (0.5ml)。在氮气保护下加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (II) (20mg, 1.42mmol), 加热到80度搅拌反应1-2小时, LC-MS监测。反应结束后过滤, 滤液减压浓缩后得到粗品, 用柱层析纯化得到产物叔丁基4-(6-硝基-3a,7a-二氢-1H-吡啶-3-基)吡啶-1-羧酸盐 (190mg, 38.9%) LC-MC:m/z 345.4 [M+H]⁺

[0194] 步骤4、化合物19-2的合成:

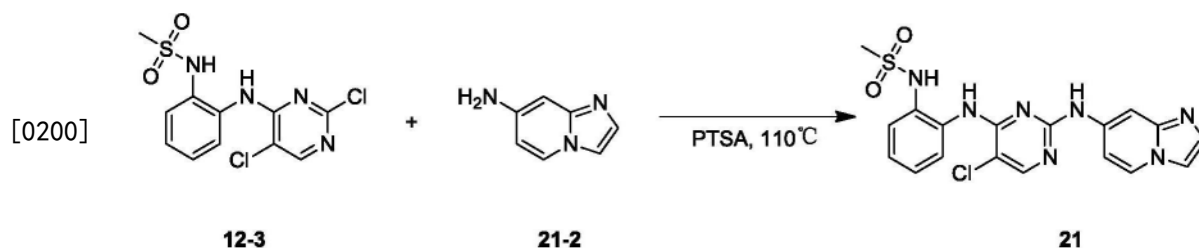
[0195] 在干燥的单口瓶中加入叔丁基4-(6-硝基-3a,7a-二氢-1H-吡啶-3-基)吡啶-1-羧酸盐 (190mg, 0.55, mmol), 溶于甲醇 (2ml) 后加入钯碳 (20mg, 0.16mmol), 在氢气的保护下, 室温搅拌1小时, LC-MS监测。反应结束后过滤, 滤液减压浓缩后得到粗品, 用柱层析纯化得到产物叔丁基4-(6-氨基-2H-吡啶-3-基)吡啶-1-羧酸盐 (170mg, 97.4%) LC-MC:m/z 317.4 [M+H]⁺

[0196] 实施例20、N-(2-((5-氯-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



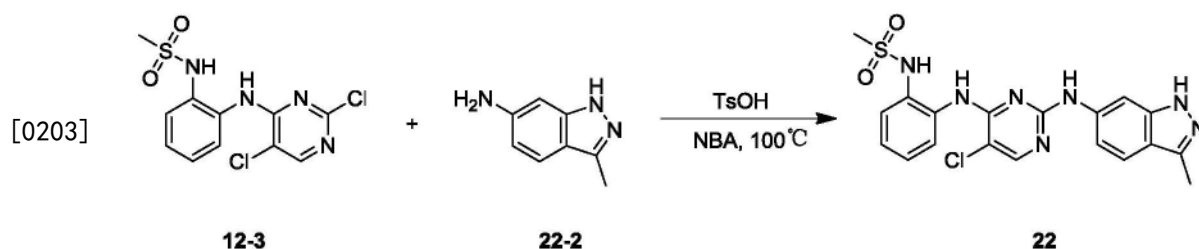
[0198] 按照实施例4中步骤2的合成方法, 将步骤2中的(2-((5-氯-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷替换为N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺, 将7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为咪唑并[1,2-a]吡啶-6-胺合成方法相同, 得到化合物20N-(2-((2-((6-氨基吡啶-2-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺 LC-MC:m/z 430.9 [M+H]⁺ ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (d, J=6.6Hz, 1H), 8.35 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.52-7.24 (m, 5H), 2.98 (s, 3H)。

[0199] 实施例21、N-(2-((5-氯-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



[0201] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的(2-((5-氯-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷替换为N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,将7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为咪唑并[1,2-a]吡啶-7-胺合成方法相同,得到化合物21N-(2-((5-氯-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:
m/z 430.9[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.92(s,1H),9.37(s,1H),9.12(s,1H),8.78(s,1H),8.28(s,1H),8.08(d,J=2.0Hz,1H),7.97-7.77(m,4H),7.55-7.48(m,1H),7.42-7.36(m,2H),2.98(s,3H)。

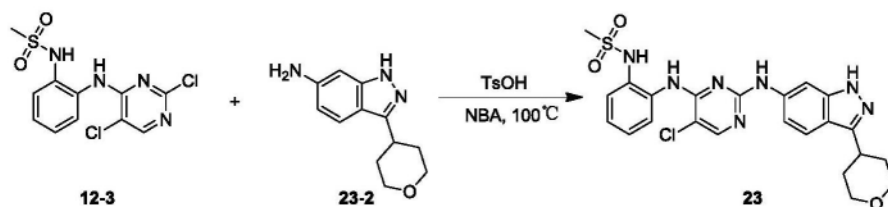
[0202] 实施例22、N-(2-((5-氯-2-((3-甲基-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



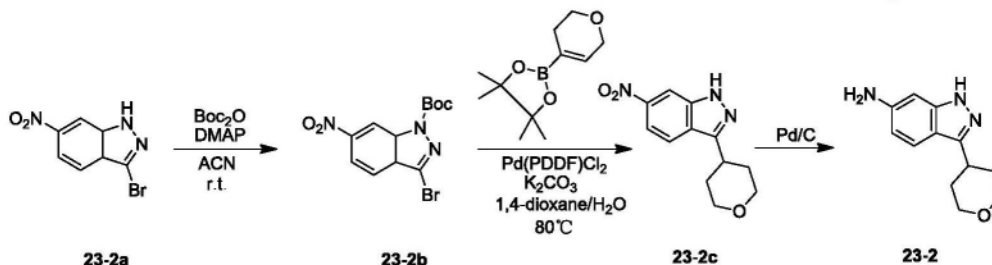
[0204] 步骤1、化合物22的合成:

[0205] 在干燥的单口瓶中加入底物N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(50mg,0.15mmol)和3-甲基-2H-吡唑-6-胺(22mg,0.15mmol),用NBA(1ml)溶解后加入对甲苯磺酸(31.4mg,0.17mmol),升温至100度,搅拌反应1-2小时,LC-MS监测。反应结束后用水淬灭,并用二氯甲烷萃取三次,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物22N-(2-((5-氯-2-((3-甲基-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(28mg,41.5%)。LC-MC:m/z 444.9[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,Methanol-d₄) δ8.13(s,1H),7.83(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.64(d,J=8.7Hz,1H),7.54(d,J=1.7Hz,1H),7.47(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),7.35(td,J=7.7,1.7Hz,1H),7.28(td,J=7.7,1.6Hz,1H),7.12(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),2.96(s,3H),2.55(s,3H)。

[0206] 实施例23、N-(2-((5-氯-2-((3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



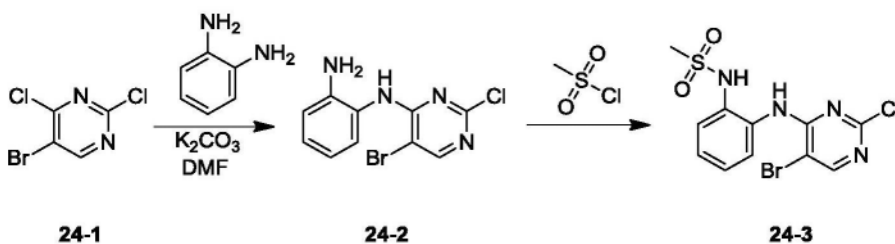
[0207]



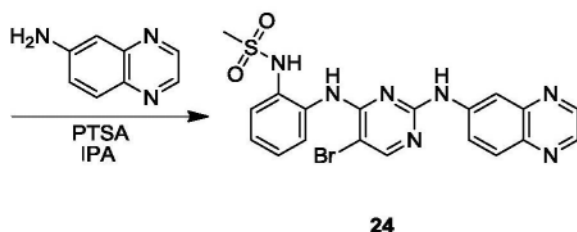
[0208] 按照实施例19中步骤1的合成方法,将步骤1中的叔丁基4-(6-氨基-2H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧酸盐替换为3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物23N-(2-((5-氯-2-((3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC: m/z 515.0 $[M+H]^+$ ^1H NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.11 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=6.1, 3.5\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.44 (dt, $J=7.5, 3.7\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=6.1, 3.5\text{Hz}$, 2H), 7.12 (dd, $J=8.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.65 (td, $J=11.7, 2.2\text{Hz}$, 2H), 3.00-2.93 (m, 3H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H)。

[0209] 按照实施例19中步骤2至4的合成方法,将步骤3中的叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐替换为2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼硼烷,合成方法相同,得到化合物23-2 3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-6-胺LC-MC: m/z 217.3 $[M+H]^+$

[0210] 实施例24、N-(2-((5-溴-2-(喹喔啉-6-基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



[0211]



[0212] 按照实施例4中步骤1的合成方法,将步骤1中的5-氯-2,4-二氯嘧啶替换为5-溴-2,4-二氯嘧啶,(2-氨基苯)二甲基氧磷替换为苯-1,2-二胺合成方法相同,得到化合物24-2N1-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺LC-MC: m/z 300.5 $[M+H]^+$

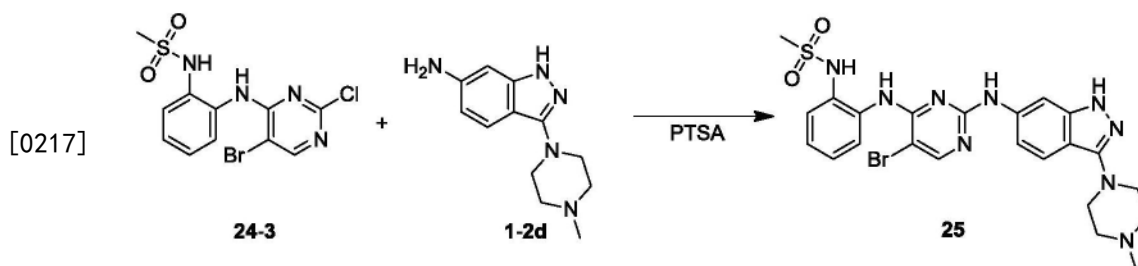
[0213] 按照实施例12中步骤2的合成方法,将步骤2中的N1-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯-1,

2-二胺替换为N1-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺,合成方法相同,得到化合物24-3N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 378.6[M+H]⁺

[0214] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的(2-((5-氯-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷替换为N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为喹啉-6-胺,合成方法相同,得到化合物24N-(2-((5-溴-2-(喹啉-6-基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 487.4[M+H]⁺ ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.96(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.81(d, J=1.9Hz, 1H), 8.71(d, J=1.9Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.41(d, J=6.7Hz, 2H), 8.11-8.00(m, 2H), 7.87(d, J=9.2Hz, 1H), 7.42(t, J=7.7Hz, 2H), 7.33-7.24(m, 1H), 2.99(s, 3H)。

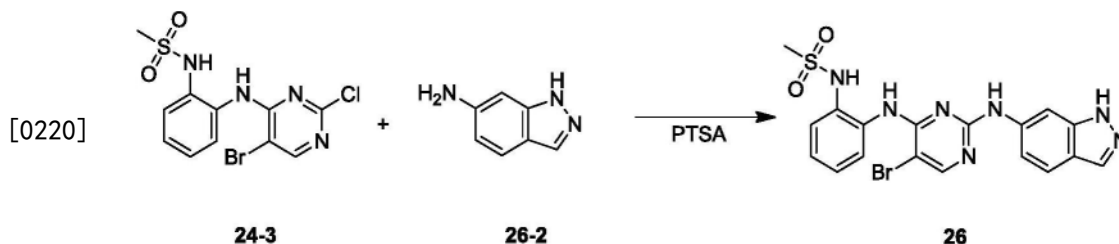
[0215] 实施例24中化合物24-3为公共中间体,可用于合成化合物25至27

[0216] 实施例25、N-(2-((5-溴-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



[0218] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的(2-((5-氯-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷替换为N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物25N-(2-((5-溴-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 573.5[M+H]⁺ ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.32(s, 1H), 8.21-8.14(m, 1H), 7.79(s, 1H), 7.62(d, J=8.9Hz, 1H), 7.41(ddt, J=7.8, 3.6, 1.6Hz, 2H), 7.26(td, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.19-7.14(m, 1H), 3.96(d, J=13.4Hz, 2H), 3.54(d, J=12.1Hz, 2H), 3.37-3.03(m, 6H), 3.00(s, 3H), 2.89(s, 3H)。

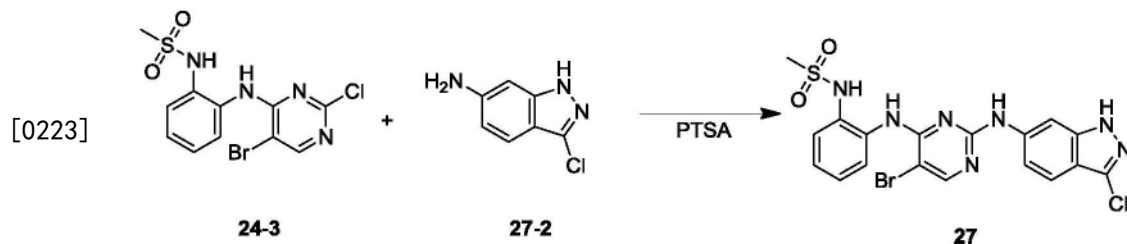
[0219] 实施例26、N-(2-((2-((2H-吡唑-6-基)氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



[0221] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的(2-((5-氯-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷替换为N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物26N-(2-((2-((2H-吡唑-6-基)氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 475.3[M+H]⁺ ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.56(s, 1H), 9.32(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.11(d, J=8.1Hz, 1H), 7.90(d, J=17.7Hz, 2H), 7.54(d, J=8.7Hz, 1H), 7.45-7.33(m, 2H), 7.31-7.20(m, 2H),

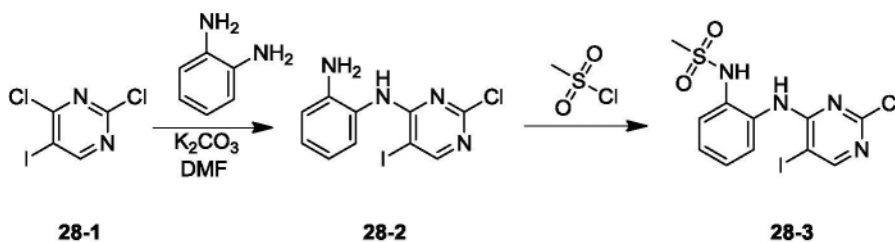
2.98 (s, 3H)。

[0222] 实施例27、N-(2-((5-溴-2-((3-氯-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成

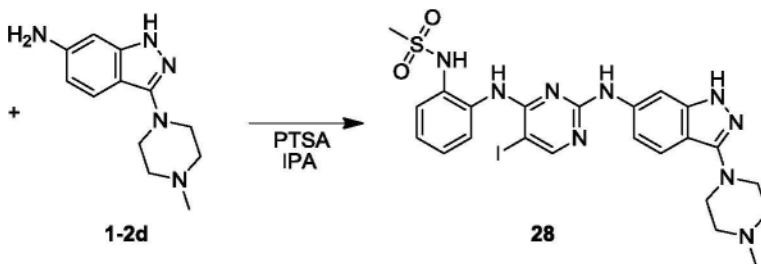


[0224] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的(2-((5-氯-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷替换为N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为3-氯-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物27N-(2-((5-溴-2-((3-氯-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 509.8[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.34(s,1H),8.14(d,J=8.3Hz,1H),7.93(s,1H),7.46(d,J=8.9Hz,1H),7.43-7.36(m,3H),7.27(td,J=7.8,1.5Hz,1H),3.00(s,3H)。

[0225] 实施例28、N-(2-((5-碘代-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成



[0226]



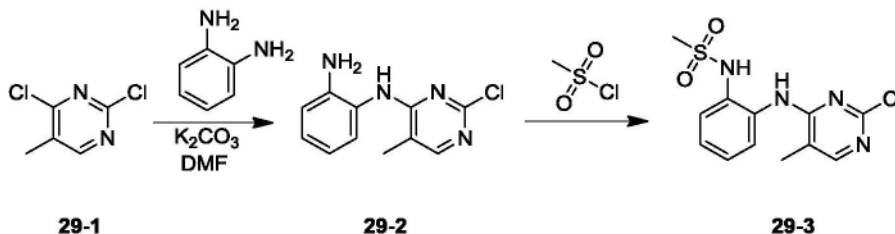
[0227] 按照实施例4中步骤1的合成方法,将步骤1中的5-氯-2,4-二氯嘧啶替换为5-碘-2,4-二氯嘧啶,(2-氨基苯)二甲基氧磷替换为苯-1,2-二胺合成方法相同,得到化合物28-2N1-(5-碘-2-氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺LC-MC:m/z 347.6[M+H]⁺

[0228] 按照实施例12中步骤2的合成方法,将步骤2中的N1-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺替换为N1-(5-碘-2-氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺,合成方法相同,得到化合物28-3N-(2-((5-碘-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 378.6[M+H]⁺

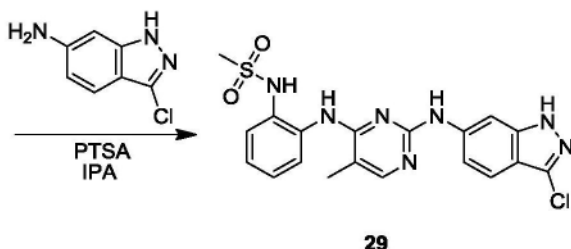
[0229] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的(2-((5-氯-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷替换为N-(2-((5-碘-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物28N-(2-((5-碘代-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺

苯基) 甲基磺酰胺 (39mg, 17.4%) LC-MC: m/z 620.5 $[M+H]^+$ 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31-8.21 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.20 (dd, $J=18.3, 8.5$ Hz, 2H), 3.95 (dd, $J=12.9, 0.0$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.26 (d, $J=10.6$ Hz, 2H), 3.15 (td, $J=12.3, 0.0$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.88 (s, 3H)。

[0230] 实施例29、N- (2- ((2- ((3-氯-1H-吡唑-6-基) 氨基) -5-甲基嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 甲基磺酰胺的合成



[0231]



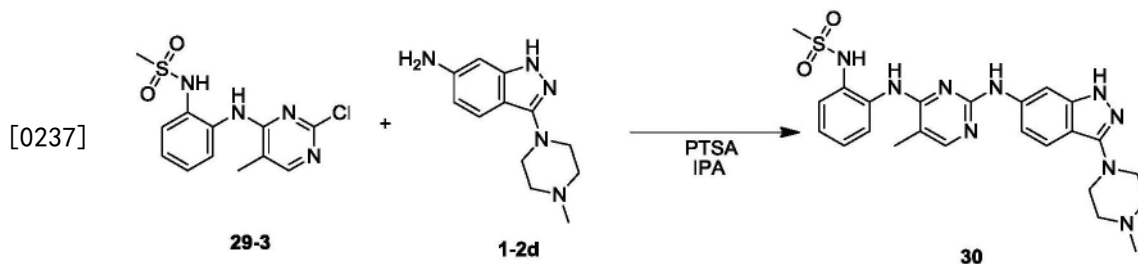
[0232] 按照实施例4中步骤1的合成方法, 将步骤1中的5-氯-2,4-二氯嘧啶替换为2,4-二氯-5-甲基嘧啶, (2-氨基苯) 二甲基氧磷替换为苯-1,2-二胺合成方法相同, 得到化合物29-2N1- (2-氯-5-甲基嘧啶-4-基) 苯-1,2-二胺LC-MC: m/z 235.7 $[M+H]^+$

[0233] 按照实施例12中步骤2的合成方法, 将步骤2中的N1- (2,5-二氯嘧啶-4-基) 苯-1,2-二胺替换为N1- (2-氯-5-甲基嘧啶-4-基) 苯-1,2-二胺, 合成方法相同, 得到化合物29-3N- (2- ((2-氯-5-甲基嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 甲基磺酰胺LC-MC: m/z 313.8 $[M+H]^+$

[0234] 按照实施例4中步骤2的合成方法, 将步骤2中的 (2- ((5-氯-2-氯嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 二甲基氧磷替换为N- (2- ((2-氯-5-甲基嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 甲基磺酰胺, 7-氨基-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮替换为3-氯-1H-吡唑-6-胺, 合成方法相同, 得到化合物29N- (2- ((2- ((3-氯-1H-吡唑-6-基) 氨基) -5-甲基嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 甲基磺酰胺LC-MC: m/z 620.5 $[M+H]^+$ 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.60 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 2.98 (s, 3H)。

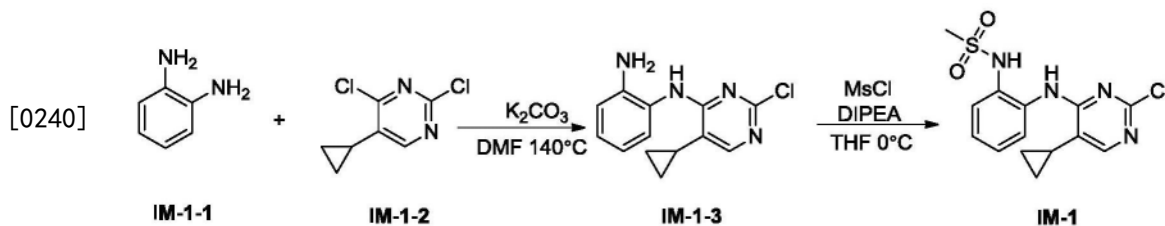
[0235] 实施例29中化合物29-3为公共中间体, 可用于合成化合物30

[0236] 实施例30、N- (2- ((5-甲基-2- ((3- (4-甲基哌嗪-1-基) -2H-吡唑-6-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 甲基磺酰胺的合成



[0238] 按照实施例4中步骤2的合成方法,将步骤2中的(2-((5-氯-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷替换为N-(2-((2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮替换为3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物30N-(2-((5-甲基-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 508.6[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.87(d,J=1.3Hz,1H),7.65-7.57(m,2H),7.54-7.50(m,1H),7.42-7.32(m,2H),7.29(d,J=1.8Hz,1H),6.97(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),3.94(d,J=13.3Hz,2H),3.55(d,J=12.1Hz,2H),3.29(dt,J=13.6,6.7Hz,2H),3.22-3.09(m,2H),2.91(d,J=11.9Hz,6H),2.20(d,J=1.1Hz,3H)。

[0239] 中间体IM-1、N-(2-((2-氯-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



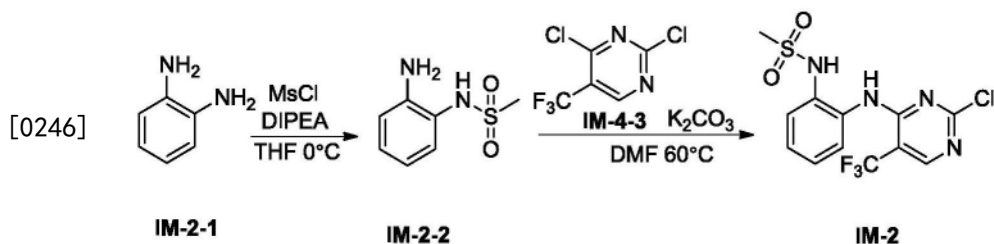
[0241] 步骤1、化合物IM-1-3的合成:

[0242] 在干燥的20ml微波管中加入底物5-环丙基-2,4-二氯嘧啶(200mg,1.06mmol),苯-1,2-二胺(114mg,1.06mmol)和碳酸钾(292.1mg,2.12mmol),加入DMF(10ml)溶解,升温至140℃,微波搅拌反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物IM-1-3N¹-(2-氯-5-环丙基嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺(90mg,32.4%)LC-MC:m/z 261.1[M+H]⁺

[0243] 步骤2、化合物IM-1的合成:

[0244] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物N¹-(2-氯-5-环丙基嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺(249mg,0.96mmol),在冰水浴中加入THF(10ml)溶解,加入DIPEA(185.5mg,1.44mmol),搅拌几分钟后,滴加甲基磺酰氯(109.7mg,0.96mmol),反应2小时,开始LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物IM-1N-(2-((2-氯-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(98mg,83.8%)LC-MC:m/z 339.8[M+H]⁺

[0245] 中间体IM-2、N-(2-((2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



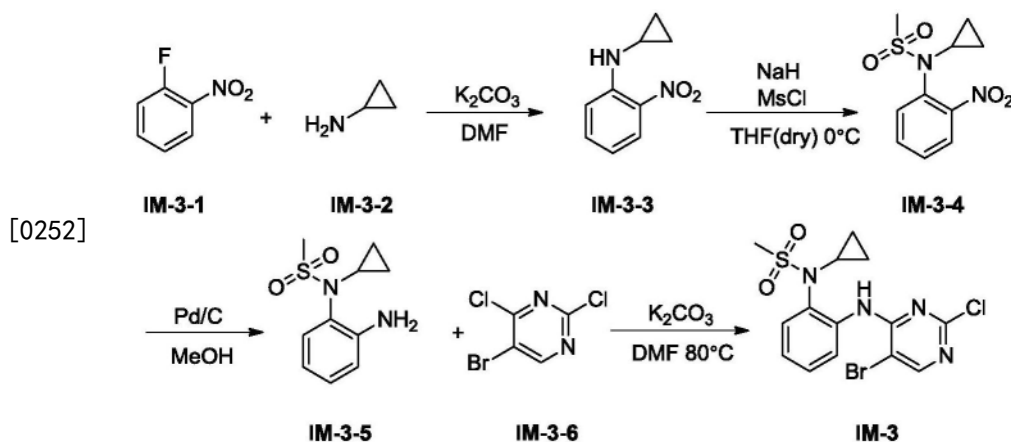
[0247] 步骤1、化合物IM-2-2的合成:

[0248] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物邻苯二胺(300mg, 2.78mmol), 在冰水浴中加入THF (10ml) 溶解, 加入DIPEA (538.5mg, 4.17mmol), 搅拌几分钟后, 滴加甲基磺酰氯 (286.4mg, 2.5mmol), 反应2小时, 开始LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物IM-2-2N-(2-氨基苯) 甲基磺酰胺 (98mg, 83.8%) LC-MC: m/z 187.2 [M+H]⁺

[0249] 步骤2、化合物IM-2的合成:

[0250] 在干燥的50ml单口瓶中加入底物N-(2-氨基苯) 甲基磺酰胺 (98mg, 0.53mmol), 2, 4-二氯-5-(三氟甲基) 嘧啶 (114mg, 0.53mmol) 和碳酸钾 (145.5mg, 1.05mmol), 加入DMF (10ml) 溶解, 室温搅拌反应4小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物IM-2N-(2-((2-氯-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 甲基磺酰胺 (52mg, 27.0%) LC-MC: m/z 367.7 [M+H]⁺

[0251] 中间体IM-3、N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) -N-环丙基甲基磺酰胺的合成:



[0253] 步骤1、化合物IM-3-3的合成:

[0254] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物1-氟-2-硝基苯 (200mg, 1.42mmol), 环丙胺 (114mg, 1.42mmol) 和碳酸钾 (391.5mg, 2.84mmol), 加入DMF (15ml) 溶解, 室温搅拌反应4小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物IM-3-3N-环丙基-2-硝基苯胺 (150mg, 59.4%) LC-MC: m/z 179.2 [M+H]⁺

[0255] 步骤2、化合物IM-3-4的合成:

[0256] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物N-环丙基-2-硝基苯胺 (150mg, 0.84mmol), 在冰水浴中加入干燥的THF (10ml) 溶解, 加入NaH (60.7mg, 2.53mmol), 搅拌几分钟后, 滴加甲基磺酰氯 (96.5mg, 0.84mmol), 反应2小时, 开始LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,

有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物IM-3-4N-环丙基-N-(2-硝基苯基)甲基磺酰胺(100mg,46.3%)LC-MC:m/z 257.3[M+H]⁺

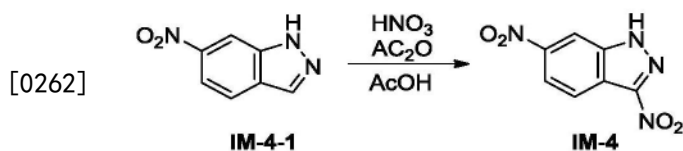
[0257] 步骤3、化合物IM-3-5的合成:

[0258] 在干燥的50ml单口瓶中加入N-环丙基-N-(2-硝基苯基)甲基磺酰胺(100mg,39mmol),溶于甲醇(10ml)后加入钯碳(20mg),在氢气的作用下,室温搅拌1小时,LC-MS监测。反应结束后过滤,滤液减压浓缩后得到粗品,粗品可直接用于下步反应,无需纯化,得到产物IM-3-5N-(2-氨基苯)-N-环丙基甲基磺酰胺(50mg,56.6%)LC-MC:m/z 227.3[M+H]⁺

[0259] 步骤4、化合物IM-3的合成:

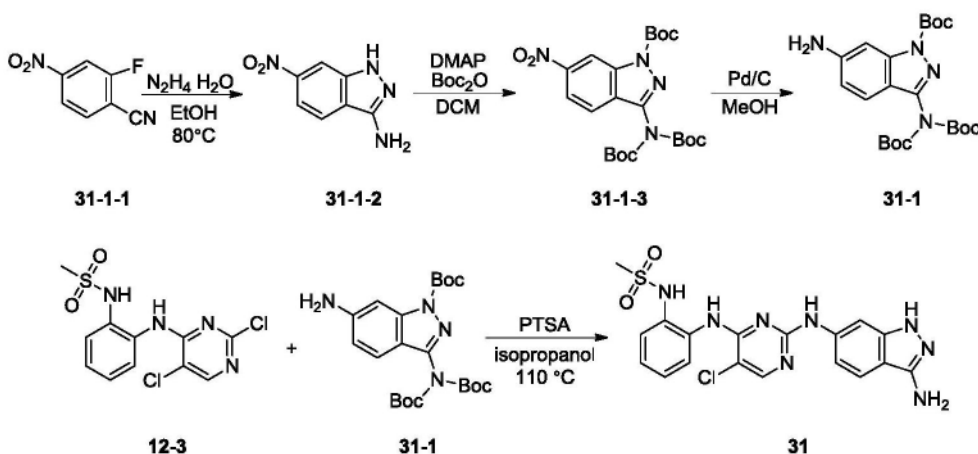
[0260] 在干燥的50ml单口瓶中加入底物N-(2-氨基苯)-N-环丙基甲基磺酰胺(50mg,0.22mmol),5-溴-2,4-二氯嘧啶(50mg,0.22mmol)和碳酸钾(61mg,0.44mmol),加入DMF(20ml)溶解,升温至80℃,搅拌反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物IM-3N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-环丙基甲基磺酰胺(40mg,43.5%)LC-MC:m/z 417.0[M+H]⁺

[0261] 中间体IM-4、3,6-二硝基-1H-吡唑的合成:



[0263] 在干燥的250ml中将浓硝酸(2ml)和醋酸酐(10ml)以1:5比例混合后,降温至0℃搅拌10min。将6-硝基吡唑(2g,12.26mmol)溶于20ml醋酸中,低温滴加至混合酸酐中,后室温搅拌20min,TLC点板监测反应,当原料全部消失,反应结束。将反应液倒入冰水中,搅拌30min,抽滤,得到淡黄色固体化合物3,6-二硝基-1H-吡唑(2.2g,86.2%)

[0264] 实施例31、N-(2-((2-((3-氨基-1H-吡唑-6-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0266] 步骤1、化合物31-1-2的合成:

[0267] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物2-氟-4-硝基-苕腈(300mg,1.81mmol),溶解于乙醇(20ml),加入N₂H₄·H₂O(271mg,5.42mmol),升温至80℃,搅拌反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物6-硝基-1H-吡唑-3-胺(220mg,61.8%)LC-MC:m/z 179.2[M+H]⁺

[0268] 步骤2、化合物31-1-3的合成:

[0269] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物6-硝基-1H-吡唑-3-胺(220mg, 1.23mmol), 溶解于DCM(10ml), 加入DMAP(181mg, 1.48mmol)和Boc₂O(296.5mg, 1.36mmol), 室温搅拌反应2小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物叔丁基3-[双(叔丁氧羰基)氨基]-6-硝基-吡唑-1-羧酸盐(479.5mg, 81.2%) LC-MC: m/z 479.5[M+H]⁺

[0270] 步骤3、化合物31-1的合成:

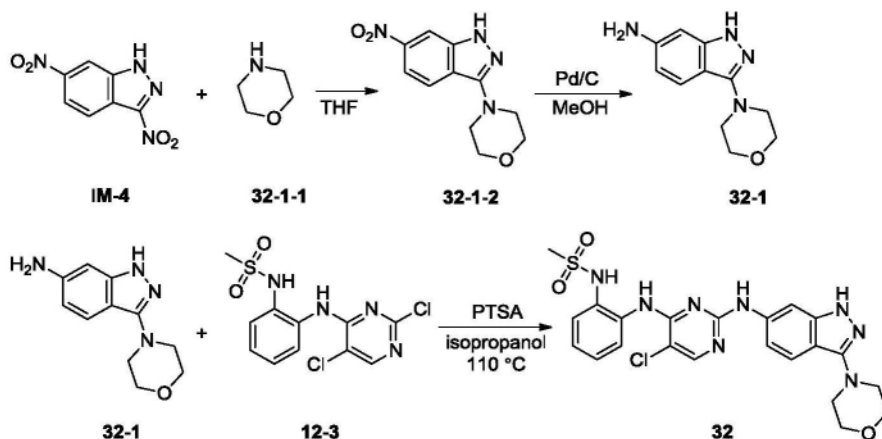
[0271] 在干燥的50ml单口瓶中加入叔丁基3-[双(叔丁氧羰基)氨基]-6-硝基-吡唑-1-羧酸盐(479.5mg, 1mmol), 溶于甲醇(10ml)后加入钯碳(96mg), 在氢气的作用下, 室温搅拌1小时, LC-MS监测。反应结束后过滤, 滤液减压浓缩后得到粗品, 粗品可直接用于下步反应, 无需纯化, 得到产物叔丁基6-氨基-3-[双(叔丁氧羰基)氨基]吡唑-1-羧酸盐(400mg, 89.0%) LC-MC: m/z 449.5[M+H]⁺

[0272] 步骤4、化合物31的合成:

[0273] 在干燥的50ml单口瓶中加入底物N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(44.6mg, 1.34mmol), 溶解于异丙醇(10ml), 加入叔丁基6-氨基-3-[双(叔丁氧羰基)氨基]吡唑-1-羧酸盐(60mg, 1.34mmol), 和PTSA(69.1mg, 0.40mmol)升温至110℃, 搅拌反应5小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物N-(2-((2-((3-氨基-1H-吡唑-6-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(20mg, 33.6%) LC-MC: m/z 445.9[M+H]⁺

[0274] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.04 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.48-7.33 (m, 3H), 7.33-7.23 (m, 1H), 2.97 (s, 3H)。

[0275] 实施例32、N-(2-((5-氯-2-((3-吗啉代-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0276]

[0277] 步骤1、化合物32-1-2的合成:

[0278] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物3,6-二硝基-1H-吡唑(100mg, 0.24mmol), 冰浴条件下溶解于THF(10ml), 加入吗啉(42mg, 0.48mmol), 室温搅拌反应2小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉(100mg, 83.8%) LC-MC: m/z 249.3[M+H]⁺

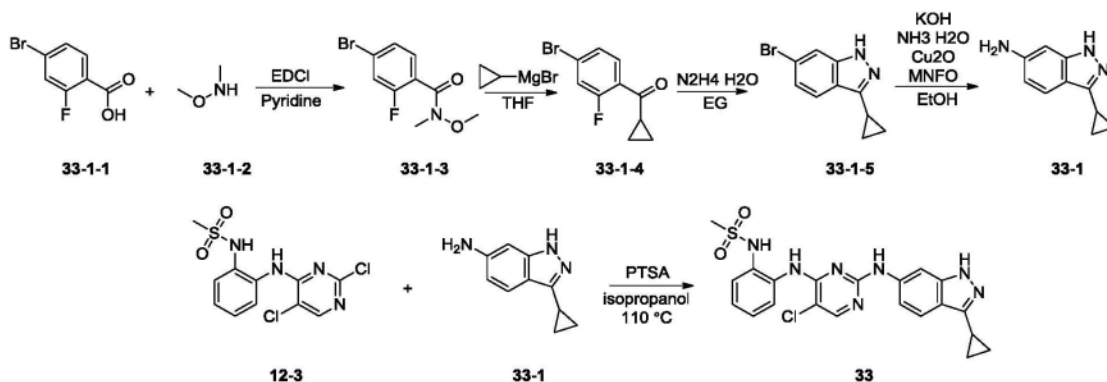
[0279] 步骤2、化合物32-1的合成:

[0280] 在干燥的50ml单口瓶中加入4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉(100mg, 0.40mmol), 溶于甲醇(10ml)后加入钯碳(20mg), 在氢气的作用下, 室温搅拌1小时, LC-MS监测。反应结束后过滤, 滤液减压浓缩后得到粗品, 粗品可直接用于下步反应, 无需纯化, 得到产物3-吗啉代-1H-吡唑-6-胺(80mg, 91.0%) LC-MC: m/z 219.3 [M+H]⁺

[0281] 步骤3、化合物32的合成:

[0282] 按照实施例31中步骤4的合成方法, 将步骤1中的叔丁基6-氨基-3-[双(叔丁氧羰基)氨基]吡唑-1-羧酸盐替换为3-吗啉代-1H-吡唑-6-胺, 合成方法相同, 得到化合物32N-(2-((5-氯-2-((3-吗啉代-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺 LC-MC: m/z 515.1 [M+H]⁺ ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) 2.99 (2.6H, s), 3.28 (3.5H, t, J=4.28Hz), 3.79 (4.0H, t, J=4.30Hz), 7.12 (1.0H, t, J=4.44Hz), 7.26 (1.1H, t, J=7.26Hz), 7.41 (2.0H, t, J=6.60Hz), 7.57 (1.0H, d, J=8.84Hz), 7.78 (0.5H, s), 8.15 (0.9H, d, J=8.28Hz), 8.23 (0.8H, s).

[0283] 实施例33、N-(2-((5-氯-2-((3-环丙基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0284]

[0285] 步骤1、化合物33-1-3的合成:

[0286] 在干燥的250ml单口瓶中加入底物4-溴-2-氟-苯甲酸(5g, 22.83mmol)和N-甲氧基甲胺(1.67g, 27.40mmol), 溶解于吡啶(100ml), 加入EDCI(6.3g, 68.49mmol)室温搅拌反应5小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物4-溴-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-苯酰胺(5.83g, 97.51%) LC-MC: m/z 263.1 [M+H]⁺

[0287] 步骤2、化合物33-1-4的合成:

[0288] 在干燥的250ml单口瓶中加入底物4-溴-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-苯酰胺(2.99g, 11.42mmol)和溴(环丙基)镁(3.32g, 22.83mmol), 在冰水浴条件下溶解于THF(100ml), 室温搅拌反应5小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物(4-溴-2-氟-苯基)-环丙基-甲酮(2.04g, 73.5%) LC-MC: m/z 243.1 [M+H]⁺

[0289] 步骤3、化合物33-1-5的合成:

[0290] 在干燥的250ml单口瓶中加入底物2-氟-4-硝基-苄腈(2g, 8.23mmol), 溶解于乙二醇(50ml), 加入N₂H₄·H₂O(1.23g, 24.68mmol), 搅拌反应2小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物6-溴-3-环丙基-1H-吡唑(1.95g, 66.6%) LC-MC: m/z 238.1 [M+H]⁺

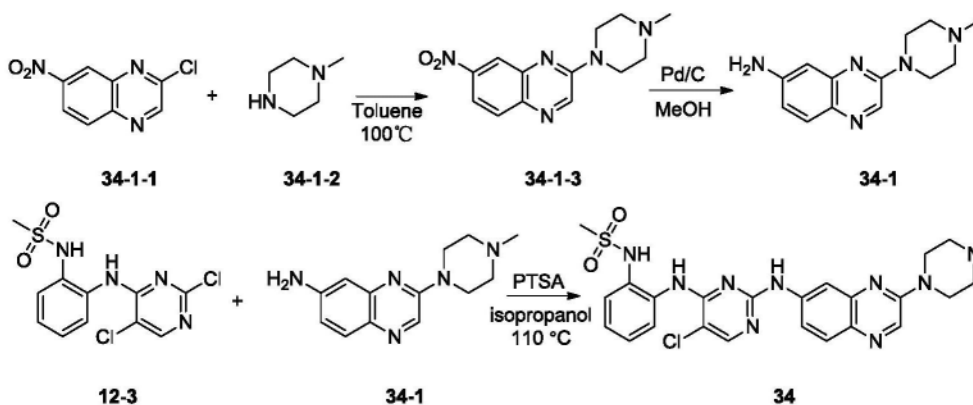
[0291] 步骤4、化合物33-1的合成:

[0292] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物6-溴-3-环丙基-1H-吡唑(100mg, 0.42mmol), 溶解于乙醇(3ml), 加入 N^1 -(呋喃-2-亚甲基)- N^2 -(2-甲基萘-1-基)草酰胺(MNF0) (51.96mg, 0.17mmol), KOH(23.67mg, 0.42mmol) 和 $NH_3 \cdot H_2O$ (3ml) 升温至80℃, 在氮气保护下搅拌反应2小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物6-溴-3-环丙基-1H-吡唑 (1.95g, 66.6%) LC-MC: m/z 238.1 [M+H]⁺

[0293] 步骤5、化合物33的合成:

[0294] 按照实施例31中步骤4的合成方法, 将步骤1中的叔丁基6-氨基-3-[双(叔丁氧羰基)氨基]吡唑-1-羧酸盐替换为6-溴-3-环丙基-1H-吡唑, 合成方法相同, 得到化合物33N-(2-((5-氯-2-((3-环丙基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC: m/z 470.9 [M+H]⁺ ¹H-NMR (MeOD) 8.10 (0.8H, s), 7.94 (0.8H, q, J=3.15Hz), 7.66 (0.9H, d, J=8.72Hz), 7.61 (0.7H, s), 7.45 (0.9H, m, J=2.35Hz), 7.31 (1.7H, m, J=2.64Hz), 7.10 (0.9H, q, J=3.47Hz), 2.97 (2.4H, s), 2.24 (1.0H, m, J=3.88Hz), 1.04 (3.7H, m, J=2.83Hz)。

[0295] 实施例34、N-(2-((5-氯-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0297] 步骤1、化合物34-1-3的合成:

[0298] 在干燥的250ml单口瓶中加入底物2-氯-7-硝基-喹啉(500mg, 2.39mmol) 和1-甲基哌嗪 (239mg, 2.39mmol), 溶解于甲苯(20ml), 升温至100℃, 搅拌反应5小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物2-(4-甲基哌嗪-1-基)-7-硝基-喹啉 (400mg, 61.35%) LC-MC: m/z 274.3 [M+H]⁺

[0299] 步骤2、化合物34-1的合成:

[0300] 按照实施例32中步骤2的合成方法, 将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为2-(4-甲基哌嗪-1-基)-7-硝基-喹啉, 合成方法相同, 得到化合物3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-胺LC-MC: m/z 244.3 [M+H]⁺

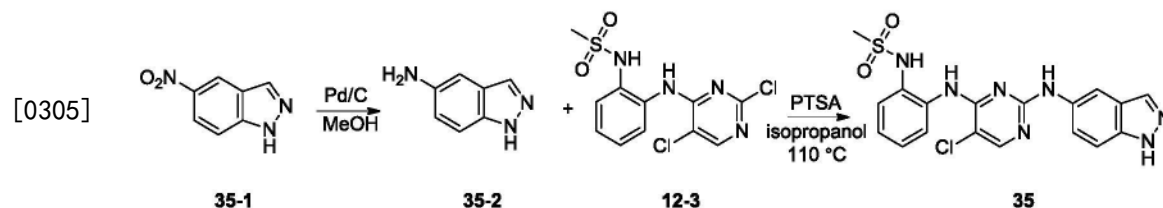
[0301] 步骤3、化合物34的合成:

[0302] 按照实施例31中步骤4的合成方法, 将步骤1中的叔丁基6-氨基-3-[双(叔丁氧羰基)氨基]吡唑-1-羧酸盐替换为3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-胺, 合成方法相同, 得到化合物34N-(2-((5-氯-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺

基) 甲基磺酰胺LC-MC:m/z 655.1[M+H]⁺

[0303] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.99 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 7.88 (dd, J=9.1, 2.5Hz, 1H), 7.49 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.43 (td, J=8.1, 1.6Hz, 1H), 7.38 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.27 (td, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 4.64 (d, J=14.1Hz, 2H), 3.56 (d, J=12.0Hz, 2H), 3.31 (dd, J=14.8, 11.2Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.86 (s, 3H)。

[0304] 实施例35、N-(2-((2-((1H-吡唑-5-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0306] 步骤1、化合物35-2的合成:

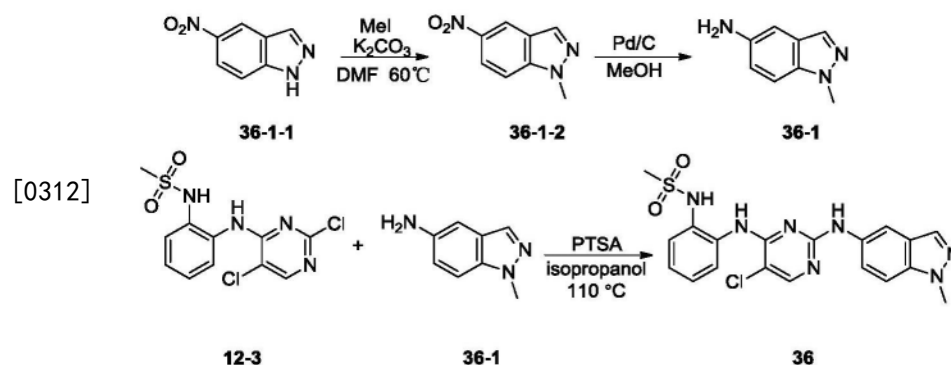
[0307] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为5-硝基吡唑,合成方法相同,得到化合物1H-吡唑-5-胺LC-MC:m/z 134.1[M+H]⁺

[0308] 步骤2、化合物35的合成:

[0309] 按照实施例31中步骤4的合成方法,将步骤1中的叔丁基6-氨基-3-[双(叔丁氧羰基)氨基]吡唑-1-羧酸盐替换为1H-吡唑-5-胺,合成方法相同,得到化合物35N-(2-((2-((1H-吡唑-5-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 430.9[M+H]⁺

[0310] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.87 (s, 1H), 9.60 (d, J=39.3Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.84 (d, J=36.4Hz, 1H), 8.25-8.15 (m, 1H), 7.87 (d, J=33.8Hz, 3H), 7.47 (dt, J=6.0, 3.1Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 4H), 2.93 (s, 3H)。

[0311] 实施例36、N-(2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0313] 步骤1、化合物36-1-2的合成:

[0314] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物5-硝基吡唑(200mg, 0.42mmol)和碳酸钾(338mg, 2.45mmol),溶解于DMF(20ml),加入碘甲烷(59mg, 0.42mmol),升温至60℃,搅拌反应3小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物1-甲基-5-硝基-1H-吡唑(100mg, 46.0%) LC-MC:m/z 178.2[M+H]⁺

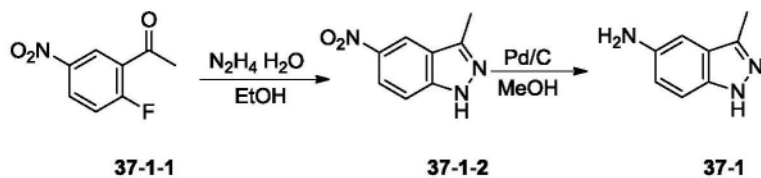
[0315] 步骤2、化合物36-1的合成:

[0316] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为1-甲基-5-硝基-1H-吡唑,合成方法相同,得到化合物1-甲基-1H-吡唑-5-胺LC-MC:
m/z 148.2[M+H]⁺

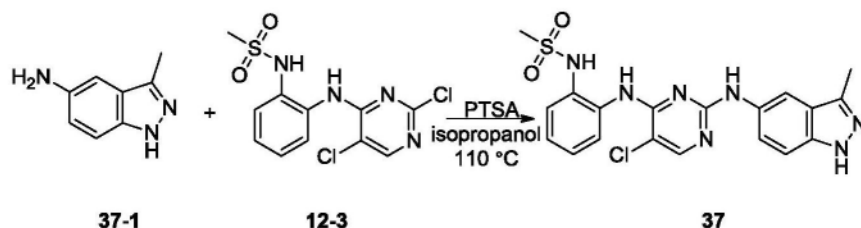
[0317] 步骤3、化合物36的合成:

[0318] 按照实施例31中步骤4的合成方法,将步骤1中的叔丁基6-氨基-3-[双(叔丁氧羰基)氨基]吡唑-1-羧酸盐替换为1-甲基-1H-吡唑-5-胺,合成方法相同,得到化合物36N-(2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 444.9[M+H]⁺ ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.39 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01-7.88 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.35 (pd, J=7.4, 1.8Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).

[0319] 实施例37、N-(2-((5-氯-2-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0320]



[0321] 步骤1、化合物37-1-2的合成:

[0322] 按照实施例31中步骤1的合成方法,将步骤1中的2-氟-4-硝基-苕腈替换为1-(2-氟-5-硝基苯)乙酰基嘧啶,合成方法相同,得到化合物3-甲基-5-硝基-1H-吡唑LC-MC:m/z 178.2[M+H]⁺

[0323] 步骤2、化合物37-1的合成:

[0324] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为3-甲基-5-硝基-1H-吡唑,合成方法相同,得到化合物3-甲基-1H-吡唑-5-胺LC-MC:
m/z 148.2[M+H]⁺

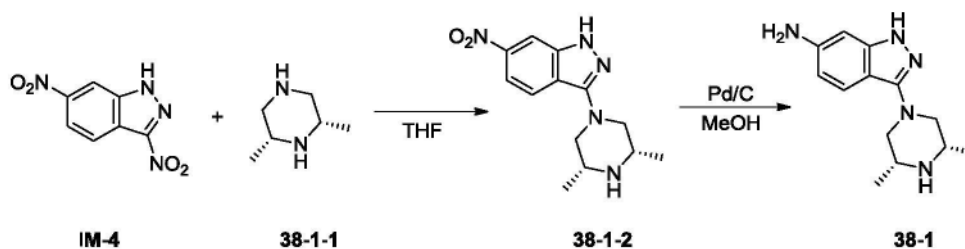
[0325] 步骤3、化合物37的合成:

[0326] 按照实施例31中步骤4的合成方法,将步骤1中的叔丁基6-氨基-3-[双(叔丁氧羰基)氨基]吡唑-1-羧酸盐替换为3-甲基-1H-吡唑-5-胺,合成方法相同,得到化合物37N-(2-((5-氯-2-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 444.9[M+H]⁺ ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.48 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.23 (dd, J=6.0, 3.5Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

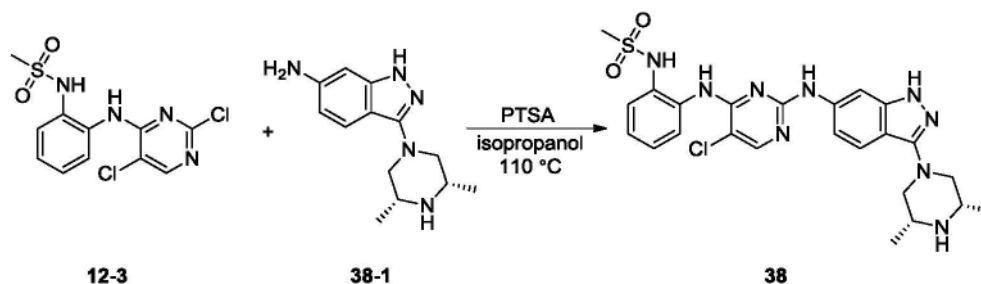
[0327] D₂O: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.21 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45-

7.36 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.25 (td, J=6.8, 6.2, 4.2Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

[0328] 实施例38、N-(2-((5-氯-2-((3-((3R, 5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0329]



[0330] 步骤1、化合物38-1-2的合成:

[0331] 按照实施例32中步骤1的合成方法,将步骤1中的吗啉替换为(2R, 6S)-2,6-二甲基哌嗪,合成方法相同,得到化合物8-1-2 3-((3R, 5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-硝基-1H-吡唑LC-MC:m/z 276.3[M+H]⁺

[0332] 步骤2、化合物38-1的合成:

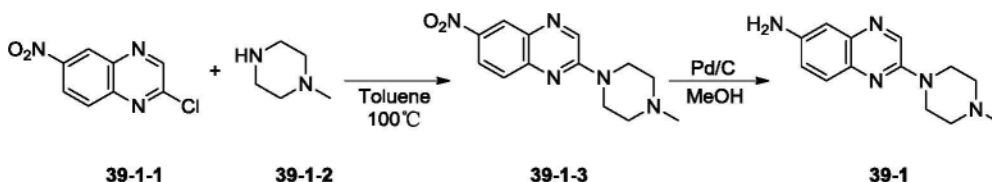
[0333] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为3-((3R, 5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-硝基-1H-吡唑,合成方法相同,得到化合物3-((3R, 5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-胺LC-MC:m/z 246.3[M+H]⁺

[0334] 步骤3、化合物38的合成:

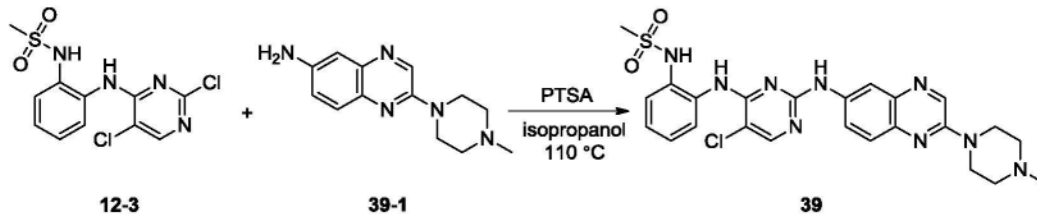
[0335] 按照实施例31中步骤4的合成方法,将步骤1中的叔丁基6-氨基-3-[双(叔丁氧羰基)氨基]吡唑-1-羧酸盐替换为3-((3R, 5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物38N-(2-((5-氯-2-((3-((3R, 5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 543.1[M+H]⁺

[0336] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.26 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 3.94 (d, J=11.4Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), δ3.60-3.44 (m, 2H), 2.84 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.29 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0337] 实施例39、N-(2-((5-氯-2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0338]



[0339] 步骤1、化合物39-1-3的合成：

[0340] 按照实施例34中步骤1的合成方法，将步骤1中的2-氯-7-硝基-喹啉替换为2-氯-6-硝基喹啉，合成方法相同，得到化合物2-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-硝基喹啉LC-MC： m/z 274.3[M+H]⁺

[0341] 步骤2、化合物39-1的合成：

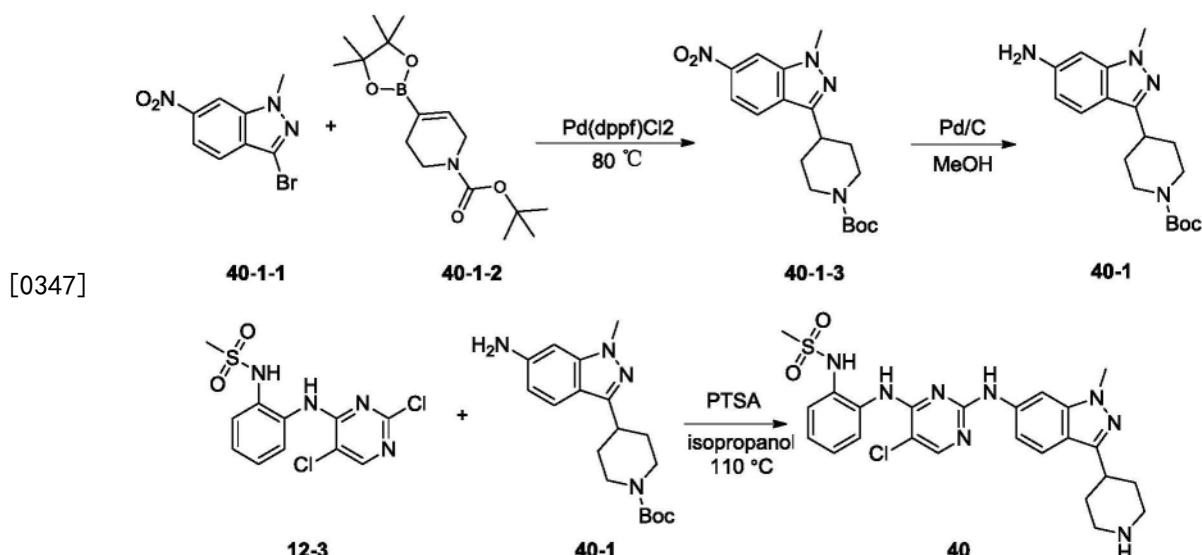
[0342] 按照实施例32中步骤2的合成方法，将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡啶-3-基)吗啉替换为2-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-硝基喹啉，合成方法相同，得到化合物2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-胺LC-MC： m/z 244.3[M+H]⁺

[0343] 步骤3、化合物39的合成：

[0344] 按照实施例31中步骤4的合成方法，将步骤1中的叔丁基6-氨基-3-[双(叔丁氧羰基)氨基]吡啶-1-羧酸盐替换为2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-胺，合成方法相同，得到化合物39N-(2-((5-氯-2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC： m/z 541.0[M+H]⁺

[0345] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35-8.21 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.86 (dd, J=9.1, 2.5Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.29 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.54 (d, J=12.2Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.19 (d, J=7.8Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.87 (s, 3H)。

[0346] 实施例40、N-(2-((5-氯-2-((1-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成：



[0348] 步骤1、化合物40-1-3的合成：

[0349] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物叔丁基3-溴-1-甲基-6-硝基-1H-吡唑 (300mg, 1.08mmol) 和叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐 (334mg, 1.08mmol), 溶解于1,4-二氧六环 (20ml), 加入Pd(dppf)Cl₂ (39.6mg, 0.05mmol), 升温至80℃, 氮气保护下搅拌反应过夜, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物叔丁基4-(1-甲基-6-硝基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧酸盐 (240mg, 61.6%) LC-MC:m/z 361.4[M+H]⁺

[0350] 步骤2、化合物40-1的合成：

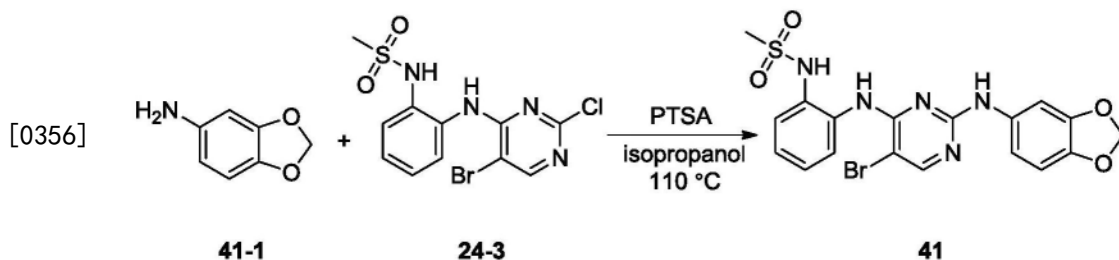
[0351] 按照实施例32中步骤2的合成方法, 将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为叔丁基4-(1-甲基-6-硝基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧酸盐, 合成方法相同, 得到化合物叔丁基4-(6-氨基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧酸盐 LC-MC:m/z 331.4[M+H]⁺

[0352] 步骤3、化合物10的合成：

[0353] 按照实施例31中步骤4的合成方法, 将步骤1中的叔丁基6-氨基-3-[双(叔丁氧羰基)氨基]吡唑-1-羧酸盐替换为叔丁基4-(6-氨基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧酸盐, 合成方法相同, 得到化合物40N-(2-((5-氯-2-((1-甲基-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺 LC-MC:m/z 528.0[M+H]⁺

[0354] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.37 (d, J=10.7Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 1H), 7.29 (dtd, J=20.6, 7.5, 1.7Hz, 2H), 7.18 (dd, J=8.8, 1.7Hz, 1H), 3.39 (d, J=12.5Hz, 2H), 3.29 (tt, J=11.2, 3.8Hz, 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H) .

[0355] 实施例41、N-(2-((2-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成：

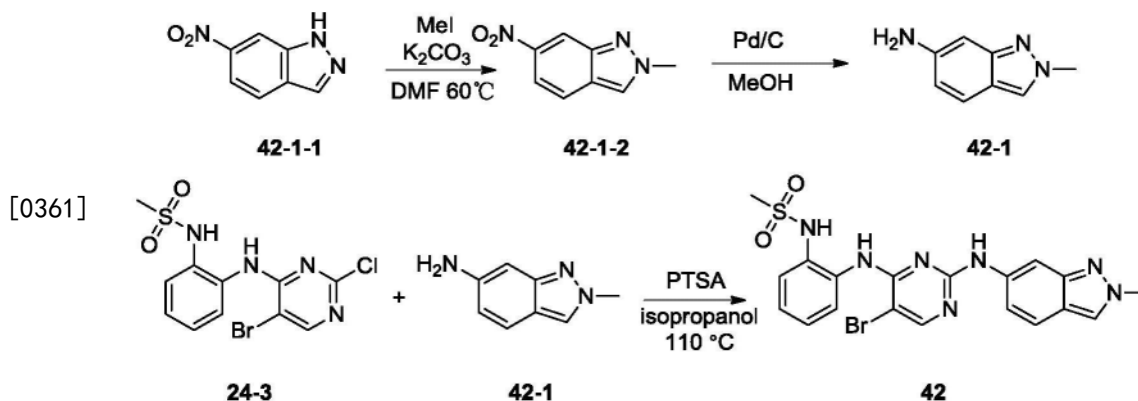


[0357] 步骤1、化合物41的合成:

[0358] 在干燥的50ml单口瓶中加入底物N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(44.6mg, 1.34mmol), 溶解于异丙醇(10ml), 加入苯并[d][1,3]二氧-5-胺(60mg, 1.34mmol), 和PTSA(226mg, 1.31mmol) 升温至110℃, 搅拌反应3小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物41N-(2-((2-(苯并[d][1,3]二氧戊环-5-基氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(35mg, 16.7%) LC-MC: m/z 479.3 [M+H]⁺

[0359] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.27 (d, J=15.5Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (td, J=7.6, 1.4Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.6, 2.1Hz, 1H), 6.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 2.95 (s, 3H) .

[0360] 实施例42、N-(2-((5-溴-2-((2-甲基-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0362] 步骤1、化合物42-1-1的合成:

[0363] 按照实施例6中步骤1的合成方法, 将步骤1中的5-硝基吡唑替换为6-硝基吡唑, 合成方法相同, 得到化合物2-甲基-6-硝基-2H-吡唑 LC-MC: m/z 178.2 [M+H]⁺

[0364] 步骤2、化合物42-1的合成:

[0365] 按照实施例32中步骤2的合成方法, 将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为2-甲基-6-硝基-2H-吡唑, 合成方法相同, 得到化合物2-甲基-2H-吡唑-6-胺 LC-MC: m/z 148.2 [M+H]⁺

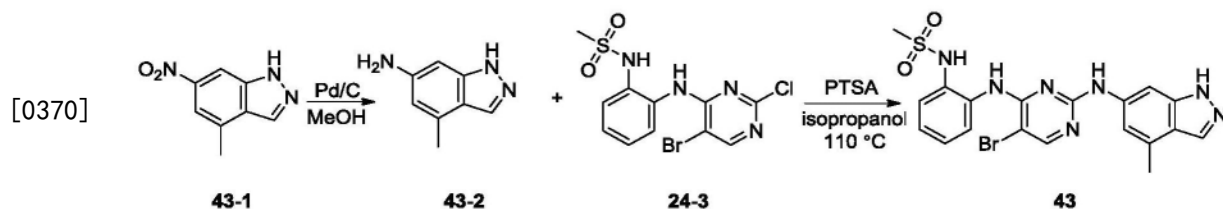
[0366] 步骤3、化合物42的合成:

[0367] 按照实施例41中步骤1的合成方法, 将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为2-甲基-2H-吡唑-6-胺, 合成方法相同, 得到化合物N-(2-((5-溴-2-((2-甲基-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺 LC-MC: m/z 489.4 [M+H]⁺

[0368] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.35 (d, J=17.3Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18

(d, $J=10.0\text{Hz}$, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.49 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.98 (s, 3H)。

[0369] 实施例43、N-(2-((5-溴-2-((4-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0371] 步骤1、化合物43-2的合成:

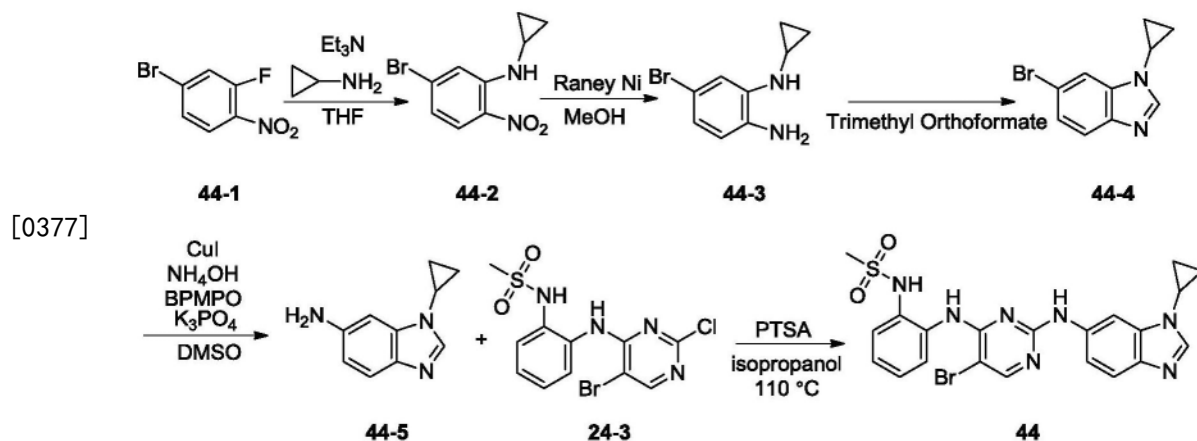
[0372] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为4-甲基-6-硝基-1H-吡唑,合成方法相同,得到化合物4-甲基-1H-吡唑-6-胺LC-MC:
m/z 148.2[M+H]⁺

[0373] 步骤2、化合物43的合成:

[0374] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为4-甲基-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-((4-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 489.4[M+H]⁺

[0375] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.65 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

[0376] 实施例44、N-(2-((5-溴-2-((1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0378] 步骤1、化合物44-2的合成:

[0379] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物,环丙胺(77.9mg, 1.36mmol)溶解于THF(10ml),加入Et₃N(275.5mg, 2.73mmol),和4-溴-2-氟-1-硝基苯(200mg, 0.91mmol),氮气保护下室温搅拌反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物44-2 5-溴-N-环丙基-2-硝基苯胺(200mg, 85.6%)LC-MC:m/z 258.1[M+H]⁺

[0380] 步骤2、化合物44-3的合成:

[0381] 在干燥的50ml单口瓶中加入5-溴-N-环丙基-2-硝基苯胺(200mg, 0.78mmol),溶于

甲醇(10ml)后加入Raney Ni (40mg),在氢气的作用下,室温搅拌1.5小时,LC-MS监测。反应结束后过滤,滤液减压浓缩后得到粗品,粗品可直接用于下步反应,无需纯化,得到产物5-溴-N1-环丙基苯-1,2-二胺(150mg,85.0%)LC-MC:m/z 228.3[M+H]⁺

[0382] 步骤3、化合物44-4的合成:

[0383] 在干燥的100ml单口瓶中加入5-溴-N1-环丙基苯-1,2-二胺(150mg,0.66mmol),溶于原甲酸三甲酯(80ml),在氮气的作用下,室温搅拌12小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物44-4 6-溴-1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑(75mg,47.9%)LC-MC:m/z 238.1[M+H]⁺

[0384] 步骤4、化合物44-5的合成:

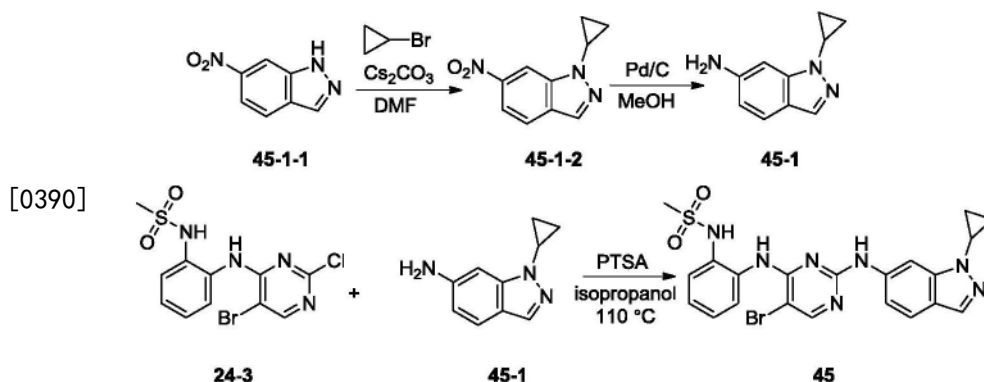
[0385] 在干燥的50ml单口瓶中加入6-溴-1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑(75mg,0.32mmol),CuI (3mg,0.02mmol)和N1,N2-双(5-甲基-[1,1'-联苯]-2-基)草酰胺(BPMP0)(6.64mg,0.02mmol)溶于DMSO(2ml)和NH₃H₂O(2ml),在氮气的保护下,升温至100℃,反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物44-5 1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-胺(30mg,54.8%)LC-MC:m/z 174.2[M+H]⁺

[0386] 步骤5、化合物44的合成:

[0387] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-((1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 515.4[M+H]⁺

[0388] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.80 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (d, J=9.6Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.73 (dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.41 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.34 (td, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 7.23 (td, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.05 (td, J=7.7, 4.7Hz, 4H)。

[0389] 实施例45、N-(2-((5-溴-2-((1-环丙基-1H-咪唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰氯的合成:



[0391] 步骤1、化合物45-1-2的合成:

[0392] 按照实施例36中步骤1的合成方法,将步骤1中的5-硝基咪唑替换为6-硝基咪唑,碳酸钾替换为碳酸铯,碘甲烷替换为溴环丙烷,合成方法相同,得到化合物45-1-2 1-环丙基-6-硝基-1H-咪唑LC-MC:m/z 204.2[M+H]⁺

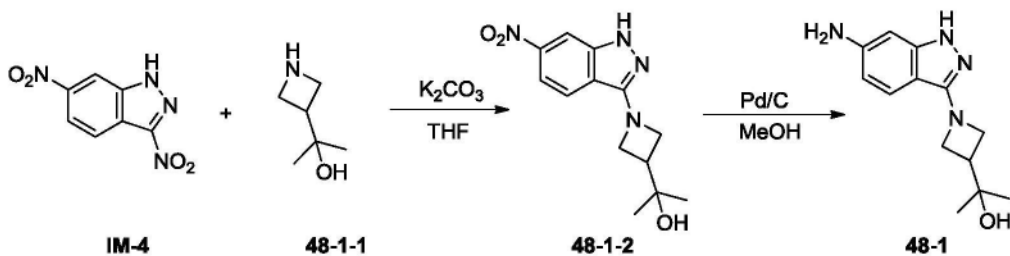
[0393] 步骤2、化合物45-1的合成:

[0394] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-咪唑-3-基)吗啉

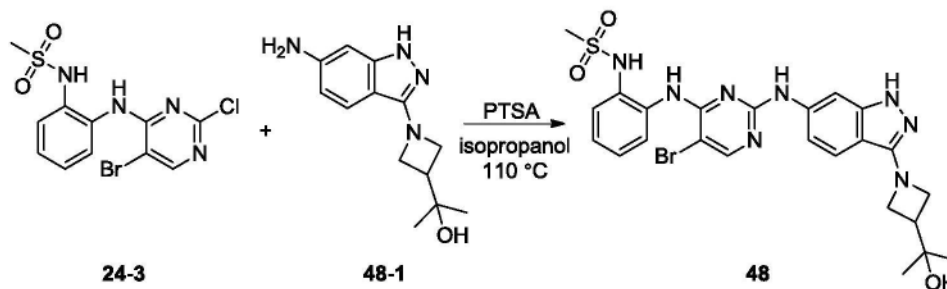
替换为1-环丙基-6-硝基-1H-吡唑,合成方法相同,得到化合物1-环丙基-1H-吡唑-6-胺LC-MC;m/z174.2[M+H]⁺

7.18 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

[0408] 实施例48、N-(2-((5-溴-2-((3-(3-(2-羟丙烷-2-基)杂氮环丁烷-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0409]



[0410] 步骤1、化合物48-1-2的合成:

[0411] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物3,6-二硝基-1H-吡唑(200mg, 0.48mmol)和碳酸钾(198.7mg, 1.44mmol)溶解于THF(10ml),加入2-(杂氮环丁烷-3-基)异丙醇-2-醇(55.2mg, 0.48mmol),室温搅拌反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物2-(1-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)杂氮环丁烷-3-基)异丙醇-2-醇(200mg, 75.3%) LC-MC: m/z 277.3 [M+H]⁺

[0412] 步骤2、化合物48-1的合成:

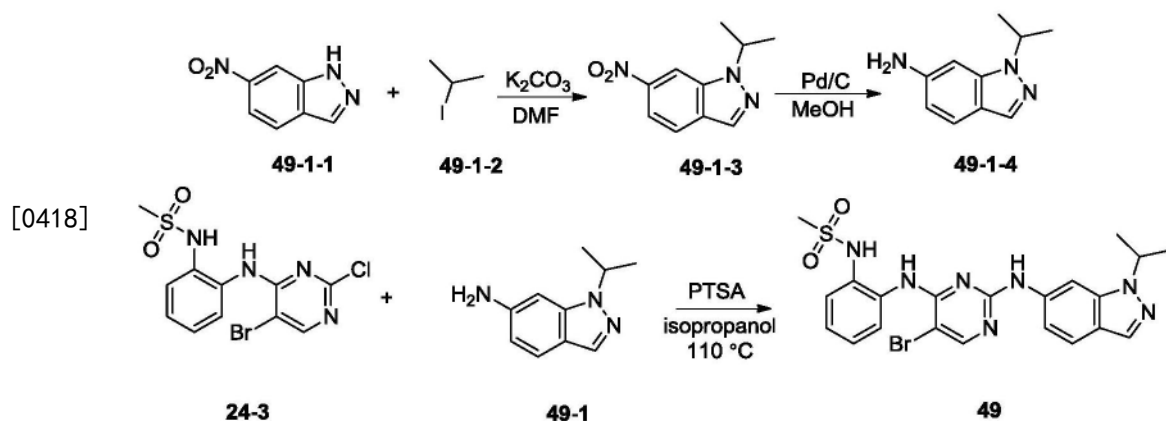
[0413] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为2-(1-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)杂氮环丁烷-3-基)异丙醇-2-醇,合成方法相同,得到化合物2-(1-(6-氨基-1H-吡唑-3-基)杂氮环丁烷-3-基)异丙醇-2-醇 LC-MC: m/z 247.3 [M+H]⁺

[0414] 步骤3、化合物48的合成:

[0415] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为2-(1-(6-氨基-1H-吡唑-3-基)杂氮环丁烷-3-基)异丙醇-2-醇,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-((3-(3-(2-羟丙烷-2-基)杂氮环丁烷-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺 LC-MC: m/z 588.5 [M+H]⁺

[0416] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.32 (t, J=7.7Hz, 1H), 4.22 (dd, J=12.5, 4.9Hz, 1H), 4.00 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.62 (d, J=12.7Hz, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.22 (d, J=5.8Hz, 1H), 1.22 (d, J=10.3Hz, 6H)。

[0417] 实施例49、N-(2-((5-溴-2-((1-异丙基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0419] 步骤1、化合物49-1-3的合成:

[0420] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物6-硝基吡唑 (200mg, 1.23mmol) 和碳酸钾 (338mg, 2.45mmol) 溶解于DMF (10ml), 加入2-碘丙烷 (207mg, 1.23mmol), 升温至60℃, 搅拌反应2小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物1-异丙基-6-硝基-1H-吡唑 (100mg, 39.7%) LC-MC: m/z 206.2 [M+H]⁺

[0421] 步骤2、化合物49-1-4的合成:

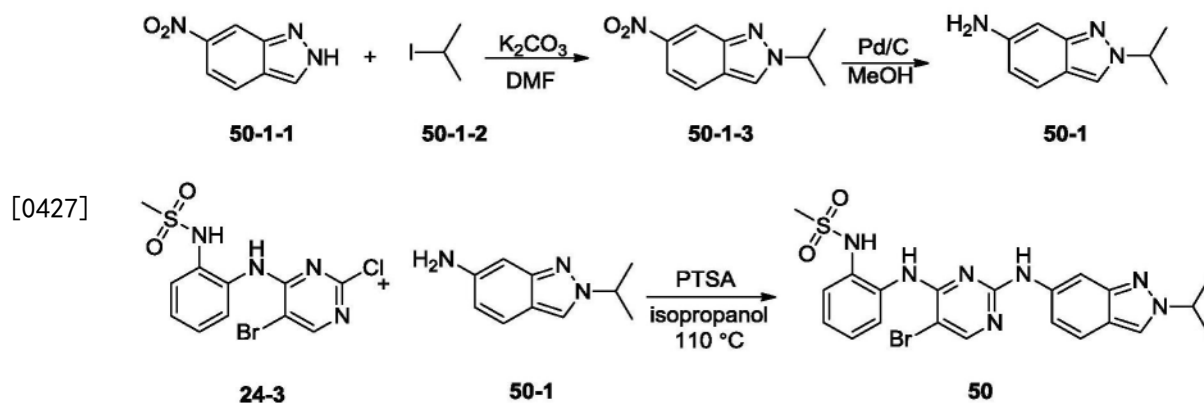
[0422] 按照实施例32中步骤2的合成方法, 将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基) 吗啉替换为1-异丙基-6-硝基-1H-吡唑, 合成方法相同, 得到化合物1-异丙基-1H-吡唑-6-胺 LC-MC: m/z 176.2 [M+H]⁺

[0423] 步骤3、化合物49的合成:

[0424] 按照实施例41中步骤1的合成方法, 将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-异丙基-1H-吡唑-6-胺, 合成方法相同, 得到化合物1-异丙基-1H-吡唑-6-胺 LC-MC: m/z 517.4 [M+H]⁺

[0425] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 2H), 4.78-4.71 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.54 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[0426] 实施例50、N-(2-((5-溴-2-((2-异丙基-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0428] 步骤1、化合物50-1-3的合成:

[0429] 按照实施例49中步骤1的合成方法, 原料相同, 合成方法相同, 得到化合物2-异丙

基-6-硝基-2H-吡唑LC-MC:m/z 206.2[M+H]⁺

[0430] 步骤2、化合物50-1的合成:

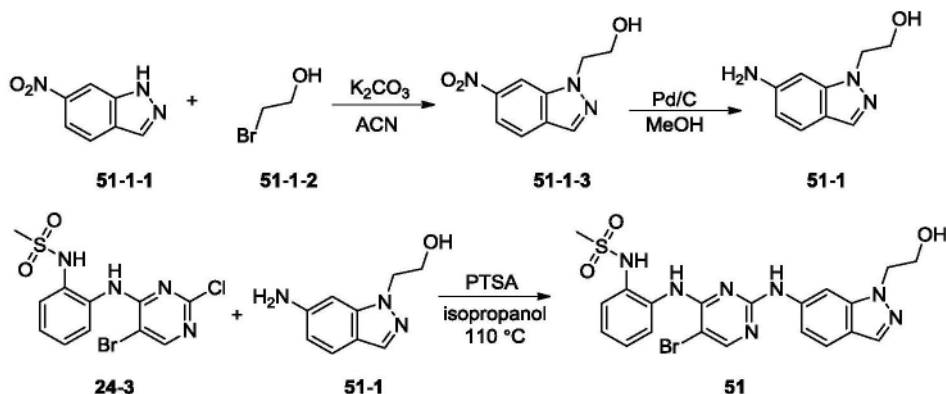
[0431] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为2-异丙基-6-硝基-2H-吡唑,合成方法相同,得到化合物2-异丙基-2H-吡唑-6-胺LC-MC:m/z 176.2[M+H]⁺

[0432] 步骤3、化合物50的合成:

[0433] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为2-异丙基-2H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-((2-异丙基-2H-吡唑-6-苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 517.4[M+H]⁺

[0434] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.28 (t, J=4.7Hz, 2H), 7.22 (dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.35 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0435] 实施例51、N-(2-((5-溴-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0437] 步骤1、化合物51-1-3的合成:

[0438] 按照实施例49中步骤1的合成方法,将步骤1中2-碘丙烷替换为2-溴乙醇,DMF替换为ACN,合成方法相同,得到化合物2-(6-硝基-1H-吡唑-1-基)乙醇LC-MC:m/z 208.2[M+H]⁺

[0439] 步骤2、化合物51-1的合成:

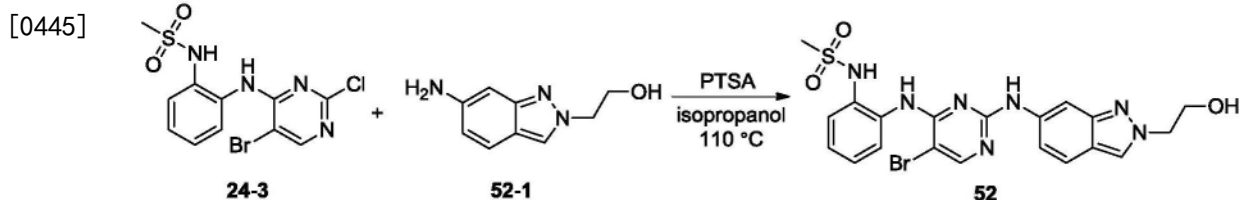
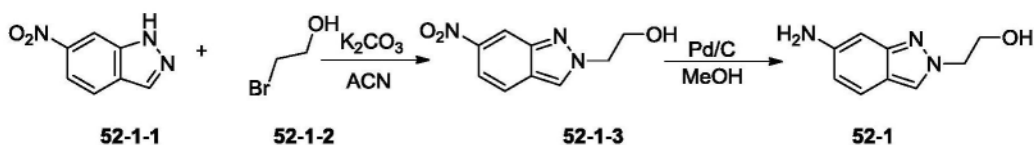
[0440] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为2-(6-硝基-1H-吡唑-1-基)乙醇,合成方法相同,得到化合物2-(6-氨基-1H-吡唑-1-基)乙醇LC-MC:m/z 178.2[M+H]⁺

[0441] 步骤3、化合物51的合成:

[0442] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为2-(6-氨基-1H-吡唑-1-基)乙醇,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-((1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 519.4[M+H]⁺

[0443] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.90 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.35-7.14 (m, 3H), 4.76 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.12 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.73 (q, J=5.7Hz, 2H), 2.98 (s, 3H)。

[0444] 实施例52、N-(2-((5-溴-2-((2-(2-羟乙基)-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0446] 步骤1、化合物52-1-3的合成:

[0447] 按照实施例49中步骤1的合成方法,将步骤1中2-碘丙烷替换为2-溴乙醇,DMF替换为ACN,合成方法相同,得到化合物2-(6-硝基-2H-吡唑-2-基)乙醇LC-MC:m/z 208.2[M+H]⁺

[0448] 步骤2、化合物52-1的合成:

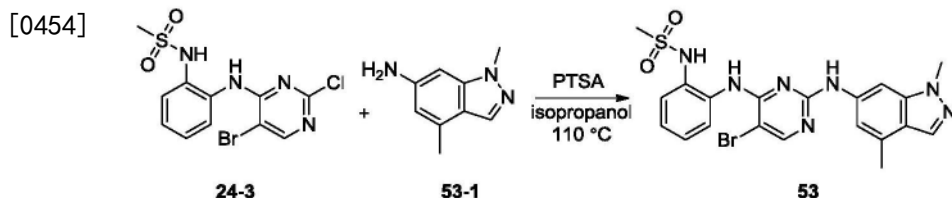
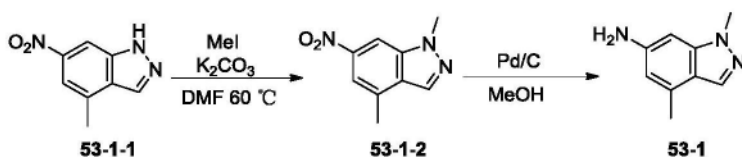
[0449] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为2-(6-硝基-2H-吡唑-2-基)乙醇,合成方法相同,得到化合物2-(6-氨基-2H-吡唑-2-基)乙醇LC-MC:m/z 178.2[M+H]⁺

[0450] 步骤3、化合物52的合成:

[0451] 按照实施例11中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为2-(6-氨基-2H-吡唑-2-基)乙醇,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-((2-(2-羟乙基)-2H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 519.4[M+H]⁺

[0452] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.37 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 2H), 4.95 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.38 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.86 (q, J=5.5Hz, 2H), 2.98 (s, 3H)。

[0453] 实施例53、N-(2-((5-溴-2-((1,4-二甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0455] 步骤1、化合物53-1-2的合成:

[0456] 按照实施例36中步骤1的合成方法,将步骤1中的5-硝基吡唑替换为4-甲基-6-硝基吡唑,合成方法相同,得到化合物1,4-二甲基-6-硝基-1H-吡唑LC-MC:m/z 192.1[M+H]⁺

[0457] 步骤2、化合物53-1的合成:

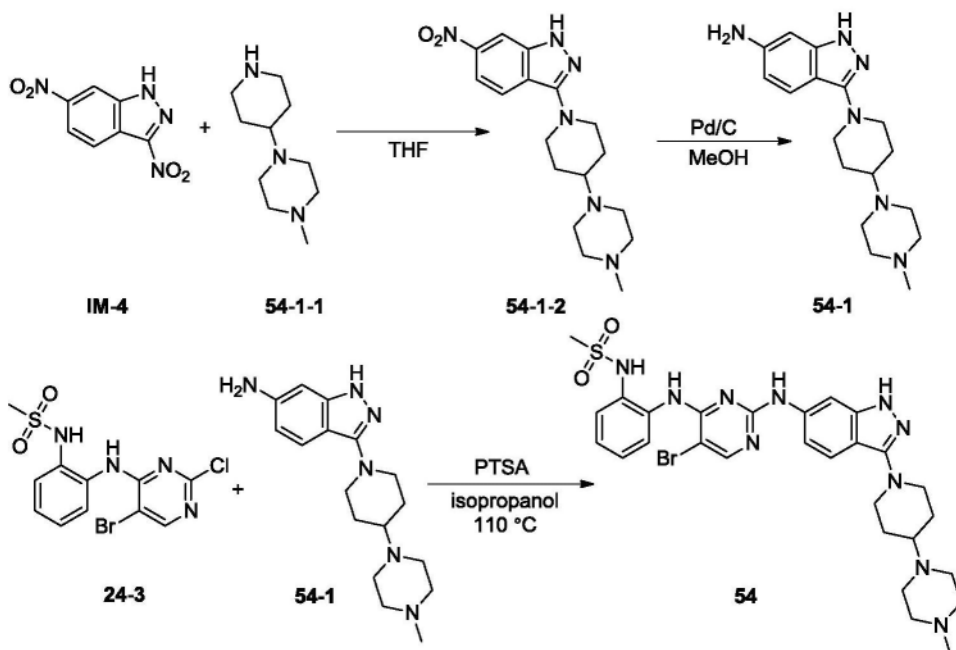
[0458] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为1,4-二甲基-6-硝基-1H-吡唑,合成方法相同,得到化合物1,4-二甲基-1H-吡唑-6-胺LC-MC:m/z 162.1[M+H]⁺

[0459] 步骤3、化合物53的合成:

[0460] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1,4-二甲基-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-((1,4-二甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 503.4[M+H]⁺

[0461] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.53 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.90 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (dd, J=7.6, 1.9Hz, 1H), 7.34-7.19 (m, 2H), 7.01 (t, J=1.3Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

[0462] 实施例54、N-(2-((2-((3-(2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0464] 步骤1、化合物54-1-2的合成:

[0465] 按照实施例32中步骤1的合成方法,将步骤1中的吗啉替换为1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪,合成方法相同,得到化合物3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-6-硝基-1H-吡唑LC-MC:m/z 345.4[M+H]⁺

[0466] 步骤2、化合物54-1的合成:

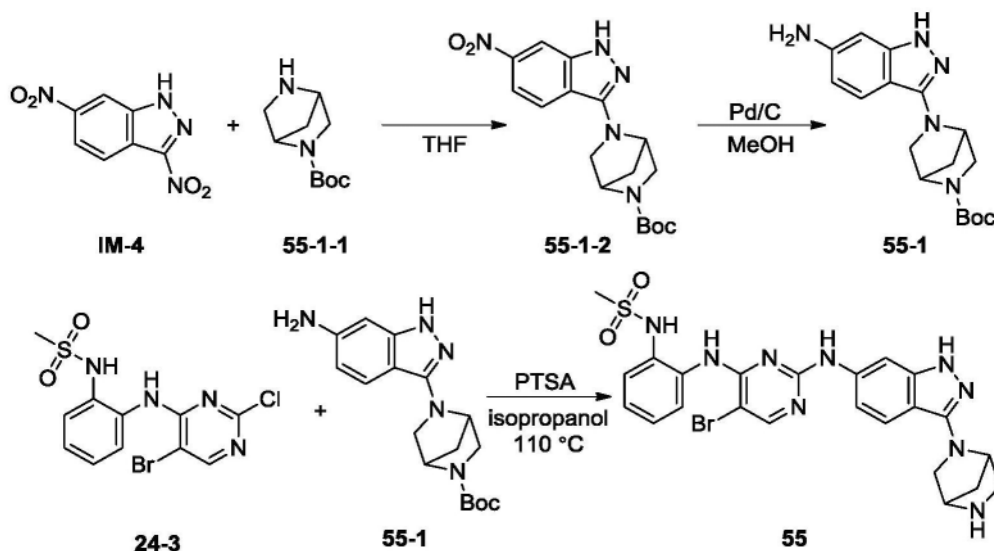
[0467] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-6-硝基-1H-吡唑,合成方法相同,得到化合物3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-胺LC-MC:m/z 315.4[M+H]⁺

[0468] 步骤3、化合物54的合成:

[0469] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物54N-(2-((2-((3-(2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 656.6[M+H]⁺

[0470] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.24 (td, $J=7.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 3.98 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 4H), 3.49 (d, $J=45.4\text{Hz}$, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.83 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 6H), 2.04 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 1.74 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 2H)。

[0471] 实施例55、N-(2-((2-((3-(2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0472]

[0473] 步骤1、化合物55-1-2的合成:

[0474] 按照实施例32中步骤1的合成方法,将步骤1中的吗啉替换为叔丁基2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸盐,合成方法相同,得到化合物叔丁基5-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸盐LC-MC: m/z 360.4 $[M+H]^+$

[0475] 步骤2、化合物55-1的合成:

[0476] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为叔丁基5-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸盐,合成方法相同,得到化合物叔丁基5-(6-氨基-1H-吡唑-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸盐LC-MC: m/z 330.4 $[M+H]^+$

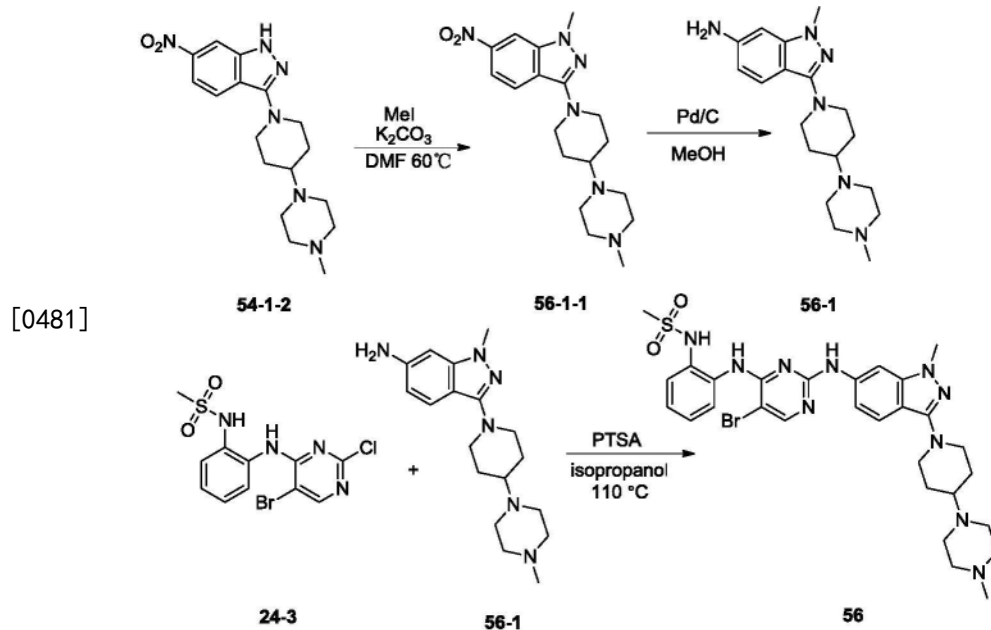
[0477] 步骤3、化合物55的合成:

[0478] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为叔丁基5-(6-氨基-1H-吡唑-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸盐,合成方法相同,得到化合物55N-(2-((2-((3-(2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC: m/z 571.5 $[M+H]^+$

[0479] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.58-8.47 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.15 (dd, $J=8.9, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.83 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.64 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.24 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.18 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 1.91 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H)。

[0480] 实施例56、N-(2-((5-溴-2-((1-苯基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-1-基)-1H-

吡啶-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0482] 步骤1、化合物56-1-1的合成:

[0483] 按照实施例36中步骤1的合成方法,将步骤1中的5-硝基吡啶替换为3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-6-硝基-1H-吡啶,合成方法相同,得到化合物1-甲基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-6-硝基-1H-吡啶LC-MC:m/z 359.4[M+H]⁺

[0484] 步骤2、化合物56-1的合成:

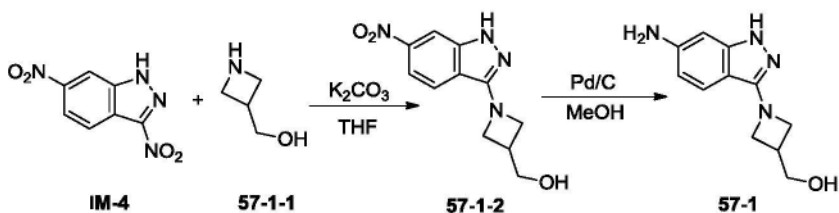
[0485] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡啶-3-基)吗啉替换为1-甲基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-6-硝基-1H-吡啶,合成方法相同,得到化合物1-甲基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-硝基-6-胺LC-MC:m/z 329.4[M+H]⁺

[0486] 步骤3、化合物56的合成:

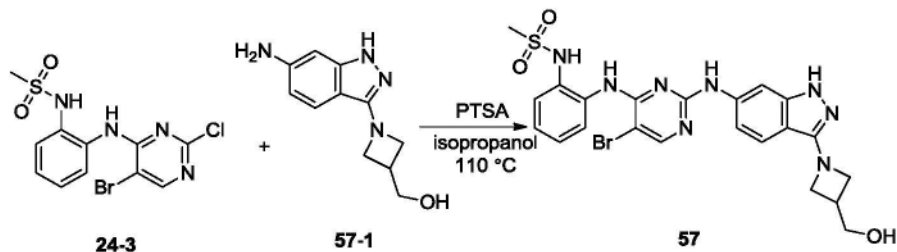
[0487] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为叔丁基5-(6-氨基-1H-吡啶-3-基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸盐,合成方法相同,得到化合物561-甲基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-硝基-6-胺LC-MC:m/z 670.6[M+H]⁺

[0488] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.31 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.26 (td, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.9, 1.9Hz, 1H), δ4.01 (d, J=12.6Hz, 2H), 3.63 (d, J=5.7Hz, 4H), 3.51 (s, 4H), 3.32 (d, J=22.0Hz, 1H), 3.23 (s, 6H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (t, J=11.8Hz, 2H), 2.12 (d, J=11.1Hz, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H)。

[0489] 实施例57、N-(2-((5-溴-2-((3-(3-(羟甲基)杂氮环丁烷-1-基)-1H-吡啶-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0490]



[0491] 步骤1、化合物57-1-2的合成:

[0492] 按照实施例48中步骤1的合成方法,将步骤1中的2-(杂氮环丁烷-3-基)异丙醇-2-醇替换为氮杂环丁烷-3-基甲醇,合成方法相同,得到化合物(1-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)氮杂环丁烷-3-基)甲醇LC-MC:m/z 249.2[M+H]⁺

[0493] 步骤2、化合物57-1的合成:

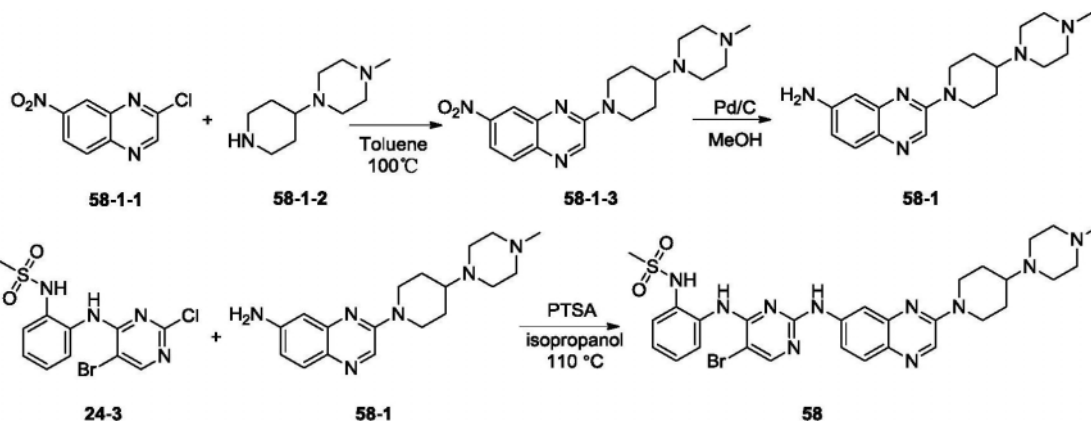
[0494] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为(1-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)氮杂环丁烷-3-基)甲醇,合成方法相同,得到化合物(1-(6-氨基-1H-吡唑-3-基)氮杂环丁烷-3-基)甲醇LC-MC:m/z 219.3[M+H]⁺

[0495] 步骤3、化合物57的合成:

[0496] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为(1-(6-氨基-1H-吡唑-3-基)氮杂环丁烷-3-基)甲醇,合成方法相同,得到化合物27N-(2-((5-溴-2-((3-(3-(羟甲基)杂氮环丁烷-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 670.6[M+H]⁺

[0497] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.38 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.34-7.22 (m, 1H), 4.21 (dd, J=12.4, 5.1Hz, 1H), 4.05-3.78 (m, 2H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.23-3.01 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.38 (s, 1H)。

[0498] 实施例58、N-(2-((5-溴-2-((3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-1-基)喹啉-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0499]

[0500] 步骤1、化合物58-1-3的合成:

[0501] 按照实施例34中步骤1的合成方法,将步骤1中的1-甲基哌嗪替换为1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪,合成方法相同,得到化合物2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-yl)-7-硝基喹啉LC-MC: m/z 357.4[M+H]⁺

[0502] 步骤2、化合物58-1的合成:

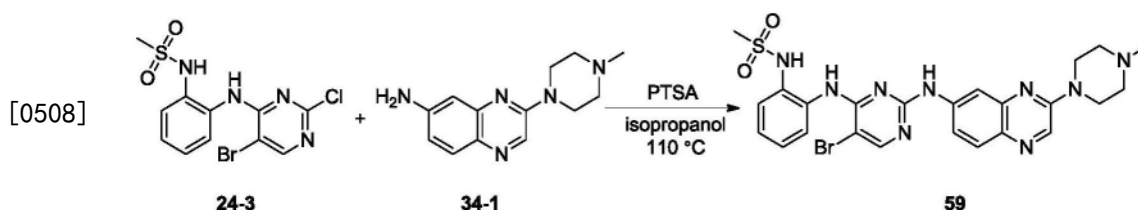
[0503] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-yl)-7-硝基喹啉,合成方法相同,得到化合物3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉-6-胺LC-MC: m/z 327.4[M+H]⁺

[0504] 步骤3、化合物58的合成:

[0505] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉-6-胺,合成方法相同,得到化合物58N-(2-((5-溴-2-((3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉-6-基)氨基)哌啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC: m/z 668.6[M+H]⁺

[0506] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.2Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.41 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 4.57 (d, J=13.2Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.59-2.50 (m, 3H), 2.37 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.90 (d, J=11.4Hz, 2H), 1.52-1.37 (m, 2H)。

[0507] 实施例59、N-(2-((5-溴-2-((3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉-6-基)氨基)哌啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:

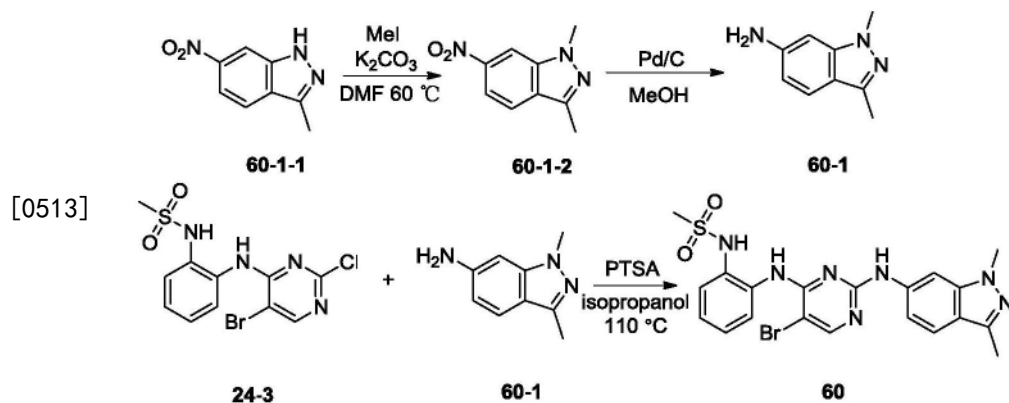


[0509] 步骤1、化合物59的合成:

[0510] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-6-胺,合成方法相同,得到化合物59N-(2-((5-溴-2-((3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉-6-基)氨基)哌啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC: m/z 585.5[M+H]⁺

[0511] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.57 (d, J=6.3Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 8.02 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.53 (dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 3.73 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.47 (d, J=5.1Hz, 4H), 2.26 (s, 3H)。

[0512] 实施例60、N-(2-((5-溴-2-((3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)喹啉-6-基)氨基)哌啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0514] 步骤1、化合物60-1-2的合成：

[0515] 按照实施例36中步骤1的合成方法，将步骤1中的5-硝基吡唑替换为3-甲基-6-硝基-1H-吡唑，合成方法相同，得到化合物1,3-二甲基-6-硝基-1H-吡唑LC-MC： m/z 192.2[M+H]⁺

[0516] 步骤2、化合物60-1的合成：

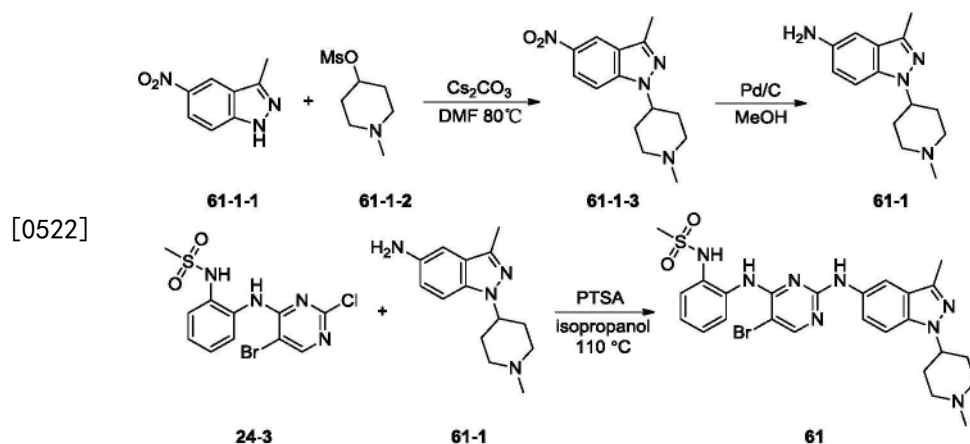
[0517] 按照实施例32中步骤2的合成方法，将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为1,3-二甲基-6-硝基-1H-吡唑，合成方法相同，得到化合物1,3-二甲基-1H-吡唑-6-胺LC-MC： m/z 162.2[M+H]⁺

[0518] 步骤3、化合物60的合成：

[0519] 按照实施例41中步骤1的合成方法，将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1,3-二甲基-1H-吡唑-6-胺，合成方法相同，得到化合物N-(2-((5-溴-2-((3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-1-基)喹啶-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC： m/z 503.4[M+H]⁺

[0520] ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ8.13(s, 1H), 7.90(dt, J=8.3, 3.3Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.59(d, J=9.0Hz, 1H), 7.44(tq, J=5.6, 3.1, 2.4Hz, 1H), 7.39-7.30(m, 2H), 7.22(dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 4.09(s, 3H), 3.00(s, 3H), 2.64(s, 3H)。

[0521] 实施例61、N-(2-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌嗪-4-基)-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成：



[0523] 步骤1、化合物61-1-3的合成：

[0524] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物3-甲基-5-硝基-1H-吡唑 (200mg, 1.13mmol) 和

碳酸铯(736mg, 2.25mmol)溶解于DMF(10ml),加入1-甲基哌嗪-4-基甲磺酸盐(207mg, 1.23mmol),升温至60℃,搅拌反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-5-硝基-1H-吡唑(150mg, 48.2%)LC-MC:m/z 275.3[M+H]⁺

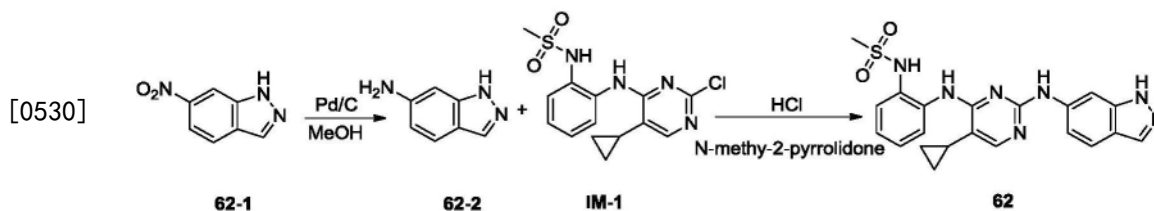
[0525] 步骤2、化合物61-1的合成:

[0526] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-5-硝基-1H-吡唑,合成方法相同,得到化合物3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺LC-MC:m/z 245.3[M+H]⁺

[0527] 步骤3、化合物61的合成:

[0528] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-((3-甲基-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺 LC-MC:m/z 586.5[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz, Methanol-d₄) δ7.41(s, 1H), 6.98(d, J=8.5Hz, 1H), 6.92(d, J=1.9Hz, 1H), 6.79(d, J=9.0Hz, 1H), 6.61(ddd, J=11.1, 8.5, 1.7Hz, 2H), 6.55-6.45(m, 1H), 6.34(s, 1H), 5.16-5.07(m, 1H), δ3.71(d, J=12.7Hz, 2H), 3.35(s, 8H), 2.96(d, J=7.0Hz, 6H), 2.59-2.46(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.24(d, J=14.5Hz, 2H)。

[0529] 实施例62、N-(2-((2-((1H-吡唑-6-基)氨基)-5-环丙基嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



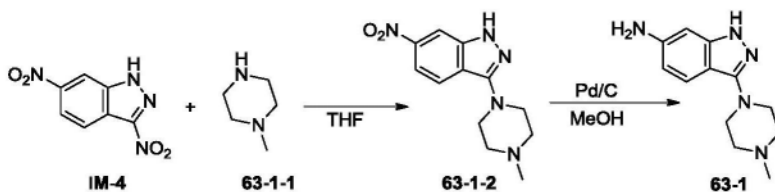
[0531] 步骤1、化合物62-2的合成:

[0532] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为6-硝基-1H-吡唑,合成方法相同,得到化合物1H-吡唑-6-胺LC-MC:m/z 134.2[M+H]⁺

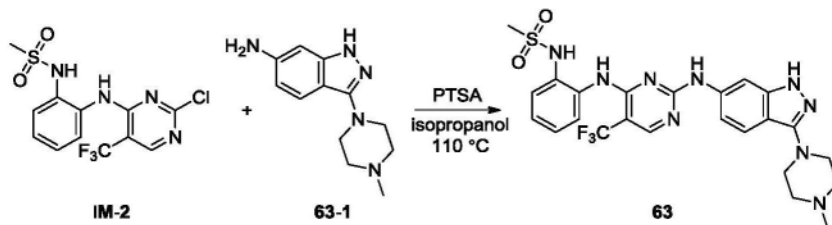
[0533] 步骤2、化合物62的合成:

[0534] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物N-[2-[(2-氯-5-环丙基-嘧啶-4-基)氨基]苯基]甲基磺酰胺(20mg, 0.59mmol)和1H-吡唑-6-胺(7.86mg, 0.59mmol)溶解于N-甲基2-吡咯烷酮(4ml),加入HCl(1ml),室温搅拌反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物N-(2-((2-((1H-吡唑-6-基)氨基)-5-环丙基嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(6mg, 23.3%)LC-MC:m/z 436.5[M+H]⁺ ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.83(s, 1H), 9.94(s, 1H), 9.31(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.61(d, J=8.6Hz, 1H), 7.43(d, J=8.0Hz, 1H), 7.34(td, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 7.26(t, J=7.6Hz, 1H), 7.22-7.15(m, 1H), 3.00(s, 3H), 1.73-1.64(m, 1H), 1.05-0.95(m, 2H), 0.70(d, J=5.0Hz, 2H)。

[0535] 实施例63、N-(2-((2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0536]



[0537] 步骤1、化合物63-1-2的合成:

[0538] 按照实施例32中步骤1的合成方法,将步骤1中的吗啉替换为1-甲基哌嗪,合成方法相同,得到化合物3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-硝基-1H-吡唑LC-MC: m/z 262.3[M+H]⁺

[0539] 步骤2、化合物63-1的合成:

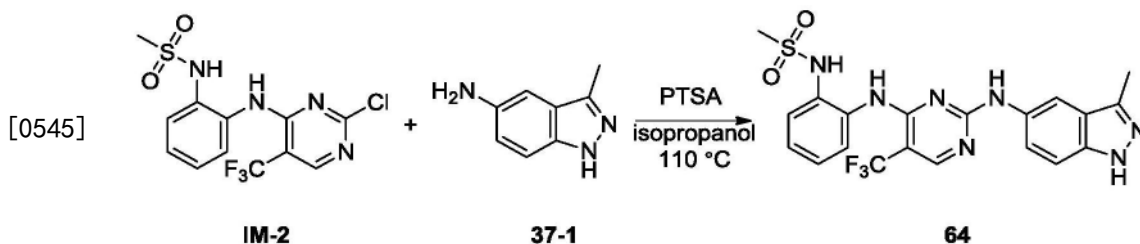
[0540] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为3-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-硝基-1H-吡唑,合成方法相同,得到化合物3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-胺LC-MC: m/z 232.3[M+H]⁺

[0541] 步骤3、化合物63的合成:

[0542] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-[2-[[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC: m/z 562.6[M+H]⁺

[0543] ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 8.36-8.31 (m, 1H), 7.94 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.30 (td, J=7.4, 2.0Hz, 2H), 7.06 (dd, J=8.8, 1.9Hz, 1H), 3.43 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.71 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.40 (s, 3H)。

[0544] 实施例64、N-(2-((2-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:

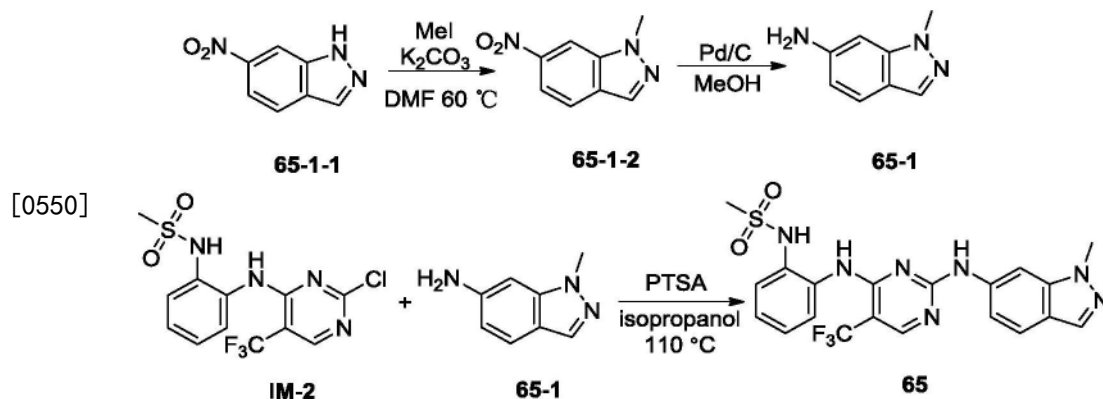


[0546] 步骤1、化合物64的合成:

[0547] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-[2-[[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-甲基-1H-吡唑-5-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((2-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC: m/z 478.5[M+H]⁺

[0548] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.73 (d, $J=202.2\text{Hz}$, 1H), 10.16-9.42 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.41 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J=52.7\text{Hz}$, 2H), 7.48-7.33 (m, 2H), 7.34-7.08 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.32 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 3H)。

[0549] 实施例65、N-(2-((2-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0551] 步骤1、化合物65-1-2的合成:

[0552] 按照实施例36中步骤1的合成方法,原料相同,合成方法相同,得到化合物1-甲基-6-硝基-1H-吡唑LC-MC: m/z 178.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0553] 步骤2、化合物65-1的合成:

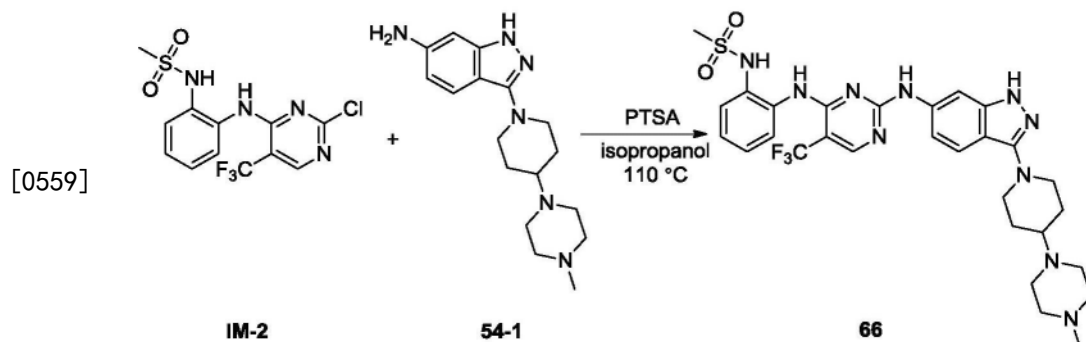
[0554] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为1-甲基-6-硝基-1H-吡唑,合成方法相同,得到化合物1-甲基-1H-吡唑-6-胺LC-MC: m/z 148.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0555] 步骤3、化合物65的合成:

[0556] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-[2-[[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-甲基-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((2-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC: m/z 478.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0557] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.74 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, $J=62.8\text{Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.27 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=9.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)。

[0558] 实施例66、N-(2-((2-((3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



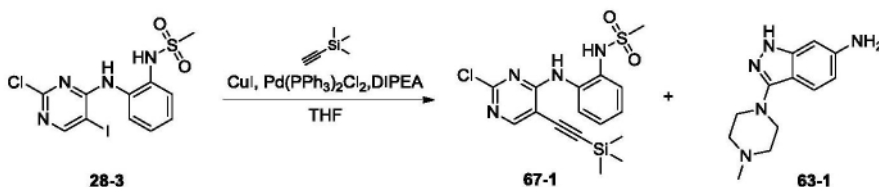
[0560] 步骤1、化合物66的合成:

[0561] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-(2-氨基苯)甲基磺酰胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((2-((3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 645.7[M+H]⁺

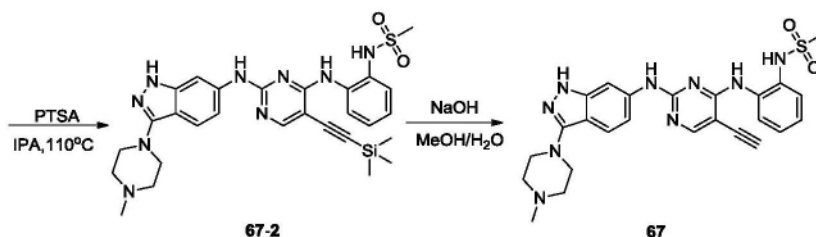
[0562] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.66(s, 1H), 9.82(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.45-8.44(m, 2H), 7.95(s, 1H), 7.53-7.47(m, 2H), 7.42-7.39(m, 2H), 7.31-7.27(m, 1H), 7.17(dd, J=8.9, 1.8Hz, 1H), 3.99-3.96(m, 2H), 3.35-3.12(m, 8H), 2.95(s, 4H), 2.88-2.82(m, 5H), 2.12-2.05(m, 2H), 1.83-1.71(m, 2H)。

[0563] D₂O: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.44(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.61-7.54(m, 2H), 7.44-7.39(m, 2H), 7.32-7.28(m, 1H), 7.14(d, J=8.8, 1H), 4.02-4.00(m, 2H), 3.60-3.49(m, 8H), 2.99-2.97(m, 4H), 2.91(m, 5H), 2.19-2.16(m, 2H), 1.86-1.78(m, 2H)。

[0564] 实施例67、N-(2-((5-氰基-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0565]



[0566] 步骤1、化合物67-1的合成:

[0567] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物N-(2-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(120mg, 0.28mmol)和三甲基硅乙炔(27.7mg, 0.28mmol)溶解于THF(10ml),加入CuI(107.5mg, 0.57mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(10.35mg, 0.014mmol), DIPEA(73mg, 0.56mmol)室温搅拌反应2小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物N-(2-((2-氯-5-((三甲基硅烷基)乙基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(50mg, 44.6%) LC-MC:m/z 396.0[M+H]⁺

[0568] 步骤4、化合物67-2的合成:

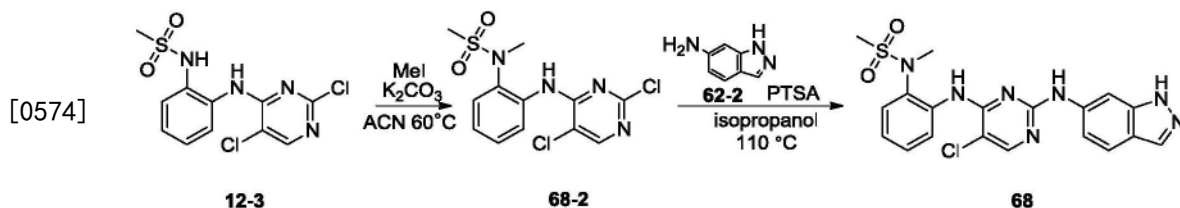
[0569] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-(2-((2-氯-5-((三甲基硅烷基)乙基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)-5-((三甲基硅烷基)乙基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 590.8[M+H]⁺

[0570] 步骤5、化合物67的合成:

[0571] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物N-(2-((2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)-5-((三甲基硅烷基)乙基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(50mg, 0.08mmol)和NaOH(3.4mg, 0.08mmol)溶解于甲醇(4ml)和水(2ml)中,室温搅拌反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物N-(2-((5-氰基-2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(20mg, 45.5%) LC-MC: m/z 518.6[M+H]⁺

[0572] ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 8.38 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.1, 1.6Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.16-7.03 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.46 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.71 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.40 (s, 3H)。

[0573] 实施例68、N-(2-((2-((1H-吡唑-6-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基磺酰胺的合成:



[0575] 步骤1、化合物68-2的合成:

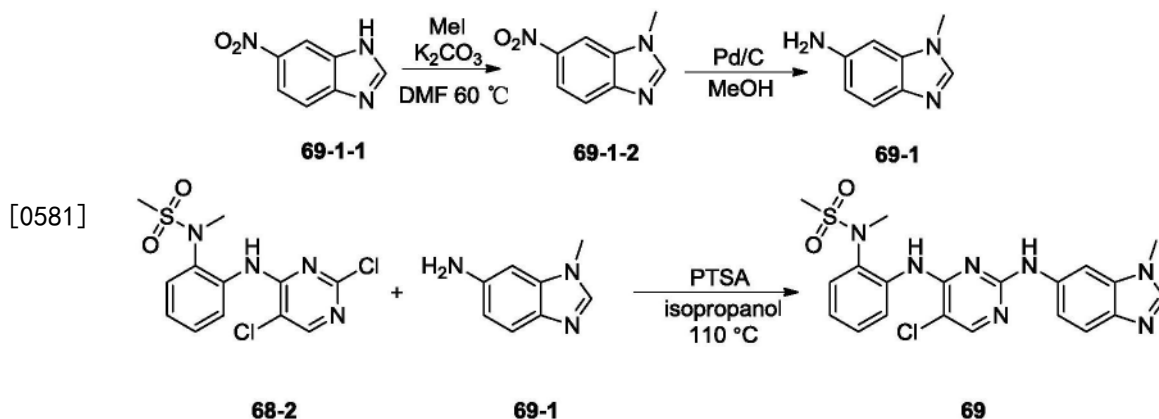
[0576] 按照实施例36中步骤1的合成方法,将5-硝基吡唑替换为N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基磺酰胺LC-MC: m/z 348.2[M+H]⁺

[0577] 步骤2、化合物68的合成:

[0578] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基磺酰胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((2-((1H-吡唑-6-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基磺酰胺LC-MC: m/z 444.9[M+H]⁺

[0579] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.48-8.41 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (d, J=13.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.43 (ddd, J=8.6, 7.5, 1.6Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.12 (s, 3H)。

[0580] 实施例69、N-(2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基磺酰胺的合成:



[0582] 步骤1、化合物69-1-2的合成:

[0583] 按照实施例36中步骤1的合成方法,将5-硝基吡唑替换为6-硝基-1H-苯并[d]咪唑,合成方法相同,得到化合物1-甲基-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑LC-MC: m/z 178.2[M+H]⁺

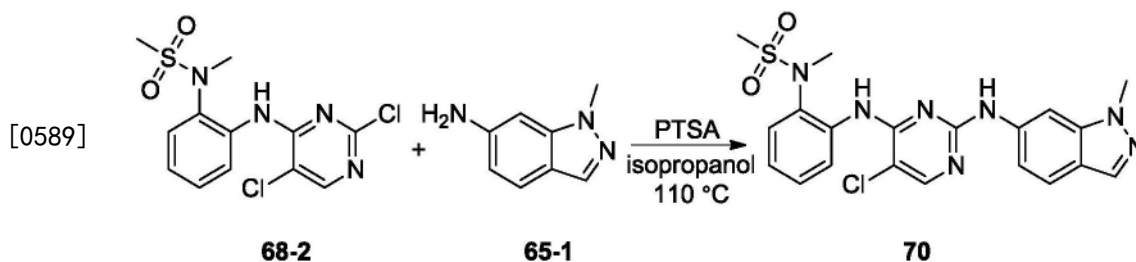
[0584] 步骤2、化合物69-1的合成:

[0585] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为1-甲基-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑,合成方法相同,得到化合物1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-胺LC-MC: m/z 148.2[M+H]⁺

[0586] 步骤3、化合物69的合成:

[0587] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺LC-MC: m/z 458.9[M+H]⁺ ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.77-7.62 (m, 3H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.28 (td, J=7.7, 1.5Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).

[0588] 实施例70、N-(2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺的合成:

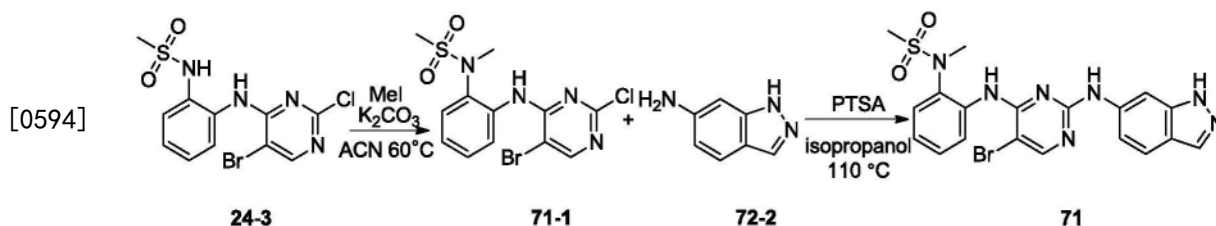


[0590] 步骤1、化合物70的合成:

[0591] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-甲基-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺LC-MC: m/z 458.9[M+H]⁺

[0592] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.45 (d, J=9.3Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.55 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.12 (s, 3H).

[0593] 实施例71、N-(2-((2-((1H-吡唑-6-基)氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺的合成:



[0595] 步骤1、化合物71-1的合成:

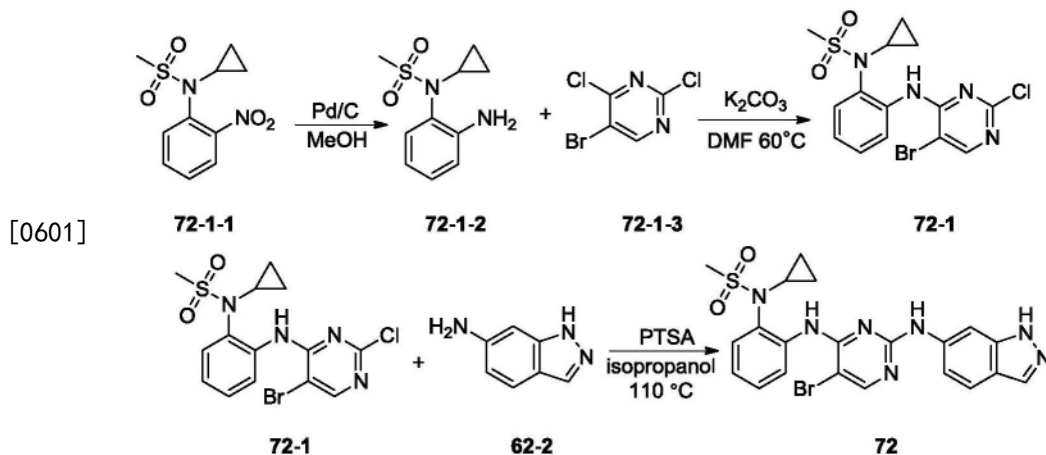
[0596] 按照实施例36中步骤1的合成方法,将5-硝基吡啶替换为N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺LC-MC: m/z 348.2[M+H]⁺

[0597] 步骤2、化合物71的合成:

[0598] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基甲磺酰胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1H-吡啶-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((2-((1H-吡啶-6-基)氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺LC-MC: m/z 489.4[M+H]⁺

[0599] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.79(s, 1H), 9.64(s, 1H), 8.49-8.41(m, 2H), 8.35(s, 1H), 8.01-7.92(m, 2H), 7.67-7.57(m, 2H), 7.48-7.36(m, 1H), 7.29(dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.24(td, J=7.7, 1.5Hz, 1H), 3.21(s, 3H), 3.12(s, 3H)。

[0600] 实施例72、N-(2-((2-((1H-吡啶-6-基)氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-环丙基甲基磺酰胺的合成:



[0602] 步骤1、化合物72-1-2的合成:

[0603] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡啶-3-基)吗啉替换为N-环丙基-N-(2-硝基苯)甲基磺酰胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-氨基苯)-N-环丙基甲基磺酰胺LC-MC: m/z 227.3[M+H]⁺

[0604] 步骤2、化合物72-1的合成:

[0605] 按照中间体IM-2中步骤1的合成方法,将步骤1中的邻苯二胺替换为N-(2-氨基苯)-N-环丙基甲基磺酰胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-环丙基甲基磺酰胺LC-MC: m/z 418.7[M+H]⁺

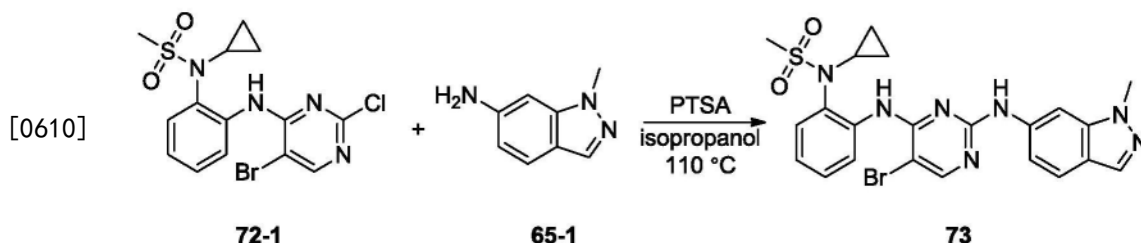
[0606] 步骤3、化合物72的合成:

[0607] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-环丙基甲基磺酰胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1H-吡啶-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((2-((1H-吡啶-6-基)氨基)-5-溴嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-环丙基甲基磺酰胺LC-MC: m/z 515.5[M+H]⁺

[0608] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.82(s, 1H), 9.65(d, J=4.7Hz, 1H), 8.59(d, J=

8.3Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (dd, J=19.8, 8.3Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.28-3.23 (m, 4H), 1.09 (dq, J=9.5, 4.0Hz, 1H), 0.98 (dq, J=12.4, 6.4Hz, 1H), 0.54 (dq, J=13.0, 6.8Hz, 1H), 0.18 (dt, J=10.2, 5.2Hz, 1H)。

[0609] 实施例73、N-(2-((5-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-环丙基甲基磺酰胺的合成:

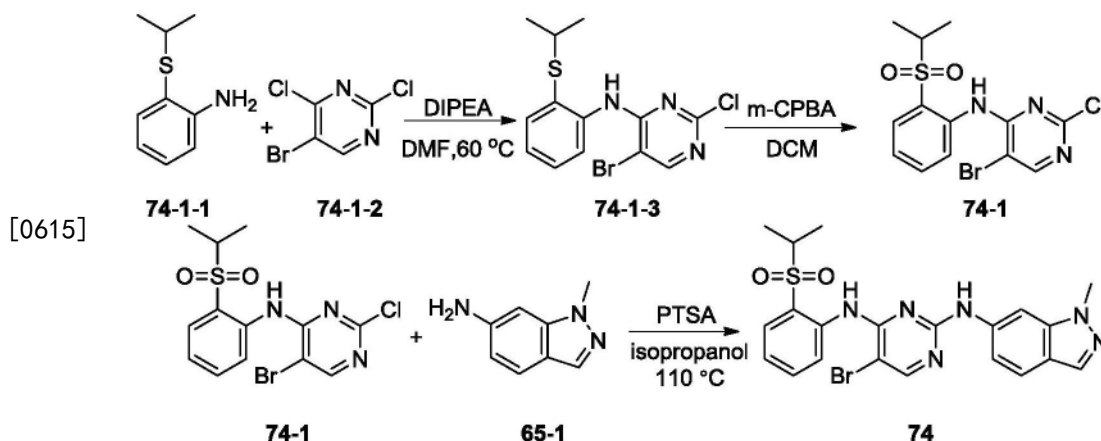


[0611] 步骤1、化合物73的合成:

[0612] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-环丙基甲基磺酰胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-甲基-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-环丙基甲基磺酰胺LC-MC:m/z 529.4[M+H]⁺

[0613] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.57 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.58 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.27 (dt, J=6.6, 3.3Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.12-1.03 (m, 1H), 0.98 (dq, J=12.1, 6.4, 5.9Hz, 1H), 0.53 (dq, J=12.9, 7.1Hz, 1H), 0.17 (t, J=8.4Hz, 1H)。

[0614] 实施例74、5-溴-N4-(2-(异丙磺酰基)苯基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)嘧啶-2,4-二胺的合成:



[0616] 步骤1、化合物74-1-3的合成:

[0617] 按照实施例12中步骤1的合成方法,将步骤1中的5-氯-2,4-二氯嘧啶替换为5-溴-2,4-二氯嘧啶,碳酸钾替换为DIPEA,邻苯二胺替换为2-(异丙基)苯胺合成方法相同,得到化合物5-溴-2-氯-N-(2-(异丙基)苯基)嘧啶-4-胺LC-MC:m/z 359.7[M+H]⁺

[0618] 步骤2、化合物74-1的合成:

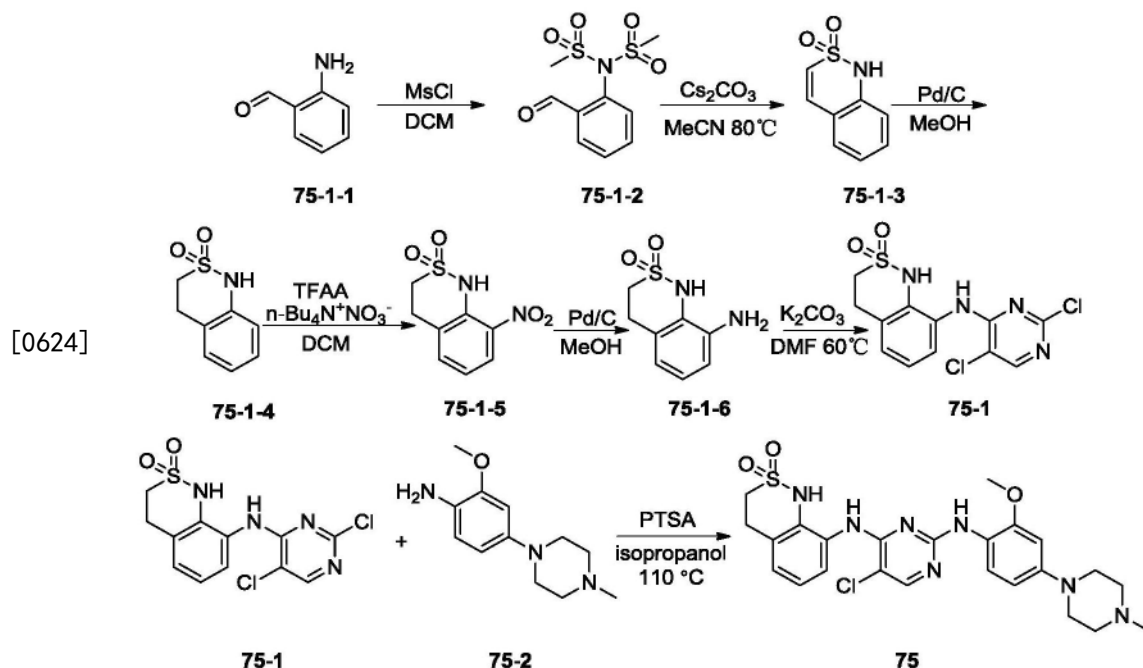
[0619] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物5-溴-2-氯-N-(2-(异丙基)苯基)嘧啶-4-胺(50mg, 0.14mmol)溶解于DCM(5ml)中,冰水浴中加入溶于DCM(2ml)的MCPBA(48mg, 0.28mmol),后室温搅拌反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物5-溴-2-氯-N-(2-(异丙醇)苯基)嘧啶-4-胺(20mg, 36.7%) LC-MC:m/z 391.7[M+H]⁺

[0620] 步骤3、化合物74的合成:

[0621] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为5-溴-2-氯-N-(2-(异丙醇)苯基)嘧啶-4-胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-甲基-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物5-溴-N4-(2-(异丙磺酰基)苯基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)嘧啶-2,4-二胺 LC-MC:m/z 502.4[M+H]⁺

[0622] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.59(d, J=8.3Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.86(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.77(td, J=8.5, 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.64(d, J=9.0Hz, 1H), 7.47-7.38(m, 1H), 7.20(dd, J=8.9, 1.8Hz, 1H), 4.13(s, 3H), 3.41(hept, J=6.9Hz, 1H), 1.19(s, 3H), 1.18(s, 3H).

[0623] 实施例75、8-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化物的合成:



[0625] 步骤1、化合物75-1-2的合成:

[0626] 按照中间体12中步骤2的合成方法,将步骤2中的N¹-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺替换为2-氨基苯甲醛,溶剂替换为DCM,合成方法相同,得到化合物N-(2-甲酰基甲苯)-N-(甲磺酰)甲基磺酰胺 LC-MC:m/z 278.3[M+H]⁺

[0627] 步骤2、化合物75-1-3的合成:

[0628] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物N-(2-甲酰基甲苯)-N-(甲磺酰)甲基磺酰胺(250mg, 0.90mmol)溶解于MeCN(10ml)中,加入碳酸铯(587.5mg, 1.80mmol),升温至80°C,搅拌反应5小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧(60mg, 36.7%) LC-

MC:m/z 182.1[M+H]⁺

[0629] 步骤3、化合物75-1-4的合成:

[0630] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化,合成方法相同,得到化合物3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化LC-MC:m/z 152.1[M+H]⁺

[0631] 步骤4、化合物75-1-5的合成:

[0632] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化(300mg,1.64mmol)溶解于DCM(2ml)中,冰浴下加入溶解于DCM(2ml)的n-Bu₄NNO₃-(550mg,1.80mmol)和TFFA(413.3mg,1.97mmol),室温搅拌过夜,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为(150mg,40.1%)LC-MC:m/z 229.2[M+H]⁺

[0633] 步骤5、化合物75-1-6的合成:

[0634] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为8-硝基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化,合成方法相同,得到化合物8-氨基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化LC-MC:m/z 199.2[M+H]⁺

[0635] 步骤6、化合物75-1的合成:

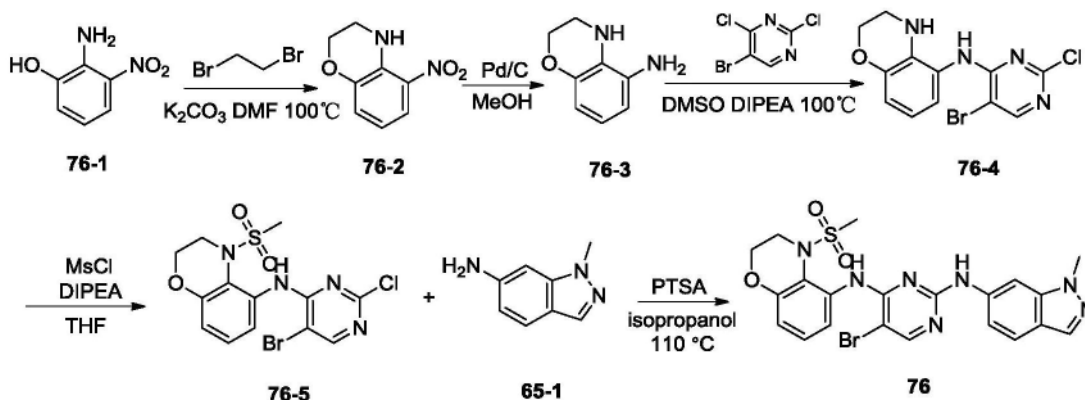
[0636] 按照实施例12中步骤1的合成方法,将步骤1中的邻苯二胺替换为8-氨基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化,合成方法相同,得到化合物8-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化LC-MC:m/z 346.2[M+H]⁺

[0637] 步骤7、化合物75的合成:

[0638] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为8-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺,合成方法相同,得到化合物8-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化物LC-MC:m/z 531.0[M+H]⁺

[0639] ¹H NMR(400MHz,Methanol-d₄) δ8.03(s,1H),7.40-7.30(m,2H),7.26(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.14(t,J=7.8Hz,1H),6.68(d,J=2.5Hz,1H),6.39(d,J=8.7Hz,1H),3.83(s,5H),3.61(s,2H),3.50(t,J=6.9Hz,2H),3.27(t,J=6.9Hz,4H),3.04(s,2H),2.98(s,3H).

[0640] 实施例76、5-溴-N2-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)-N4-(4-(甲磺酰)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-5-基)嘧啶-2,4-二胺的合成:



[0642] 步骤1、化合物76-2的合成:

[0643] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物2-氨基-3-硝基苯(300mg, 1.95mmol)溶解于DMF(10ml)中,加入碳酸钾(536mg, 3.89mmol)和1,2-二溴乙烷(363mg, 1.95mmol),升温至100℃,搅拌反应5小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧化物(60mg, 16.7%) LC-MC: m/z 181.1 [M+H]⁺

[0644] 步骤2、化合物76-3的合成:

[0645] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧化物,合成方法相同,得到化合物3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-5-胺 LC-MC: m/z 151.1 [M+H]⁺

[0646] 步骤3、化合物76-4的合成:

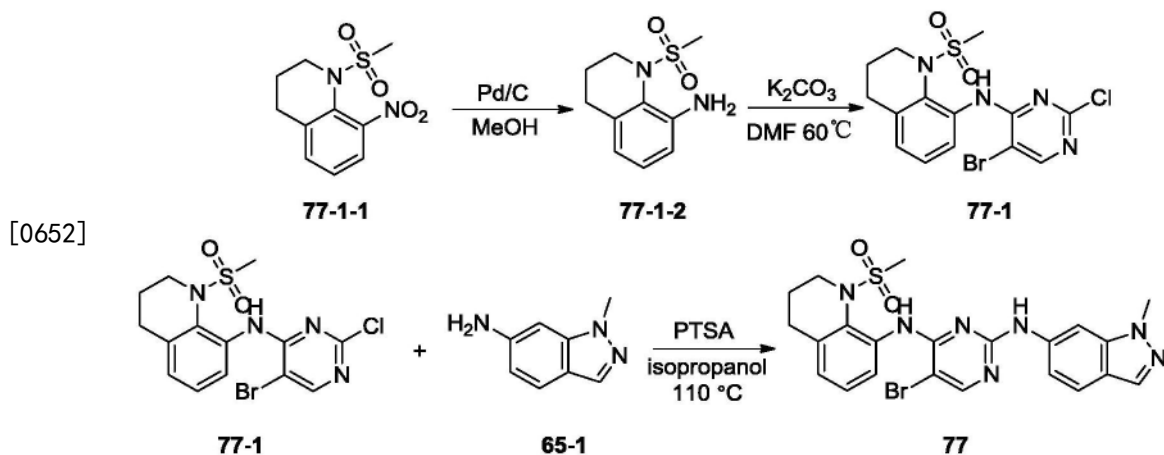
[0647] 按照实施例12中步骤1的合成方法,将步骤1中的5-氯-2,4-二氯嘧啶替换为5-溴-2,4-二氯嘧啶,邻苯二胺替换为3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-5-胺,合成方法相同,得到化合物NN-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-4-(甲磺酰)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-5-胺 LC-MC: m/z 420.7 [M+H]⁺

[0648] 步骤4、化合物76的合成:

[0649] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为NN-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-4-(甲磺酰)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-5-胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-甲基-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物5-溴-N2-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)-N4-(4-(甲磺酰)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-5-基)嘧啶-2,4-二胺 LC-MC: m/z 531.4 [M+H]⁺

[0650] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.32-8.23 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.9, 2.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.40 (t, J=4.9Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.72-2.25 (m, 8H).

[0651] 实施例77、5-溴-N2-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)-N4-(4-(甲磺酰)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-5-基)嘧啶-2,4-二胺的合成:



[0653] 步骤1、化合物77-1-2的合成:

[0654] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉

替换为1-(甲磺酰)-8-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉,合成方法相同,得到化合物1-(甲磺酰)-1,2,3,4-四氢喹啉-8-胺LC-MC:m/z 227.3[M+H]⁺

[0655] 步骤2、化合物77-1的合成:

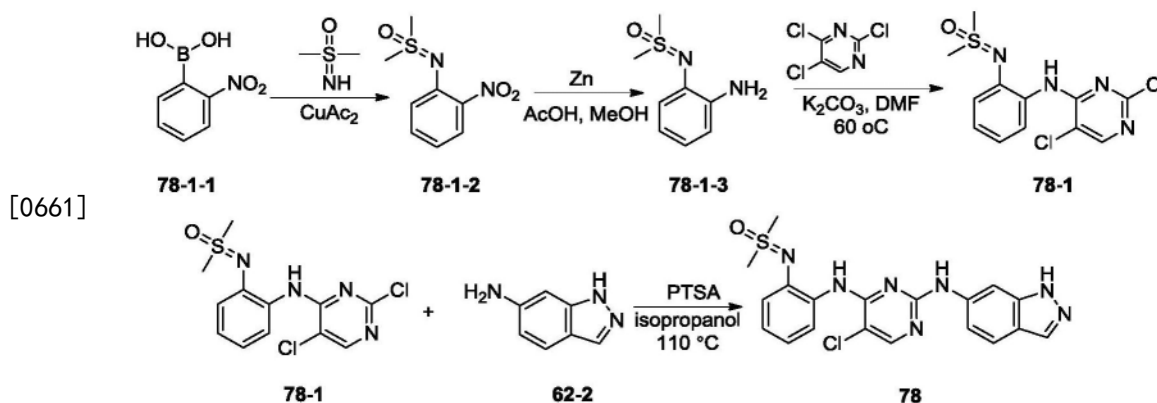
[0656] 按照实施例12中步骤1的合成方法,将步骤1中的5-氯-2,4-二氯嘧啶替换为5-溴-2,4-二氯嘧啶,邻苯二胺替换为1-(甲磺酰)-1,2,3,4-四氢喹啉-8-胺,合成方法相同,得到化合物N-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-(甲磺酰)-1,2,3,4-四氢喹啉-8-胺LC-MC:m/z 418.7[M+H]⁺

[0657] 步骤3、化合物77的合成:

[0658] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-1-(甲磺酰)-1,2,3,4-四氢喹啉-8-胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-甲基-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物5-溴-N2-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)-N4-(4-(甲磺酰)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-5-基)嘧啶-2,4-二胺LC-MC:m/z 529.4[M+H]⁺

[0659] ¹H NMR(400MHz, Methanol-d₄) δ8.13(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.81(dd, J=8.1, 1.4Hz, 1H), 7.76(d, J=1.7Hz, 1H), 7.47(dd, J=9.0, 0.8Hz, 1H), 7.28(t, J=7.9Hz, 1H), 7.13(dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 7.10(dd, J=7.6, 1.4Hz, 1H), 4.14(s, 3H), 3.61(s, 2H), 3.03(s, 3H), 2.83(t, J=7.1Hz, 2H), 2.05(s, 2H)。

[0660] 实施例78、5-氯-N4-[2-[[二甲基(氧)-亚磺酰]氨基]苯基]-N2-(1H-吡唑-6-基)嘧啶-2,4-二胺的合成:



[0662] 步骤1、化合物78-1-2的合成:

[0663] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物(2-硝基苯)硼酸(100mg, 0.60mmol)溶解于CuAc₂(10ml)中,加入(S-甲磺酰亚胺基)甲烷(55.7mg, 0.60mmol),室温搅拌反应5小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物二甲基-(2-硝基苯基)亚胺基-氧-硫烷(60mg, 46.8%) LC-MC:m/z 215.2[M+H]⁺

[0664] 步骤2、化合物78-1-3的合成:

[0665] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物二甲基-(2-硝基苯基)亚胺基-氧-硫烷(60mg, 0.28mmol)溶解于醋酸和甲醇(10ml)中,加入锌粉(35mg, 0.56mmol),室温搅拌反应5小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物2-[[二甲基(氧)-亚磺酰]氨基]苯胺(60mg, 46.8%) LC-MC:m/z

185.2[M+H]⁺

[0666] 步骤3、化合物78-1的合成:

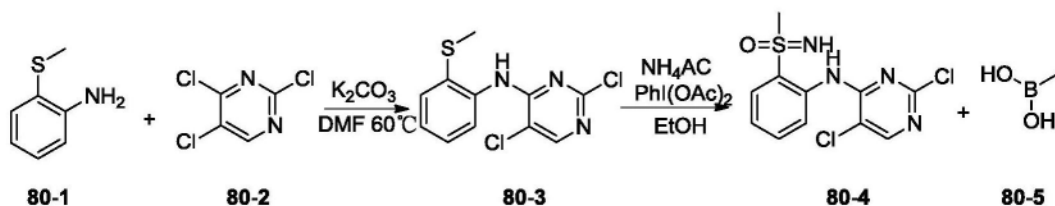
[0667] 按照实施例12中步骤1的合成方法,将步骤1中的邻苯二胺替换为2-[[二甲基(氧)-亚磺酰]氨基]苯胺,合成方法相同,得到化合物2,5-二氯-N-[2-[[二甲基(氧)-亚磺酰]氨基]苯基]嘧啶-4-胺LC-MC:m/z 332.2[M+H]⁺

[0668] 步骤4、化合物78的合成:

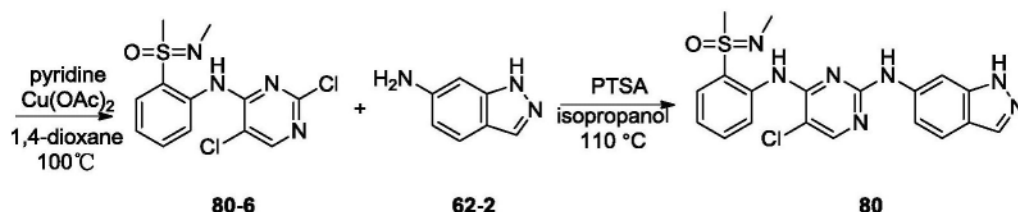
[0669] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为2,5-二氯-N-[2-[[二甲基(氧)-亚磺酰]氨基]苯基]嘧啶-4-胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物5-氯-N4-[2-[[二甲基(氧)-亚磺酰]氨基]苯基]-N2-(1H-吡唑-6-基)嘧啶-2,4-二胺LC-MC:m/z 428.9[M+H]⁺

[0670] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.84 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.7, 1.8Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 6.99-6.85 (m, 2H), 3.35 (s, 6H).

[0671] 实施例80、5-氯-N4-(2-(N,S-二甲基磺酰亚氨基)苯基)-N2-(1H-吡唑-6-基)嘧啶-2,4-二胺的合成:



[0672]



[0673] 步骤1、化合物80-3的合成:

[0674] 按照实施例12中步骤1的合成方法,将步骤1中的邻苯二胺替换为2-(甲硫基)苯胺,合成方法相同,得到化合物2,5-二氯-N-(2-(甲硫基)苯基)嘧啶-4-胺LC-MC:m/z 287.2[M+H]⁺

[0675] 步骤2、化合物80-4的合成:

[0676] 在干燥的250ml单口瓶中加入底物2,5-二氯-N-(2-(甲硫基)苯基)嘧啶-4-胺(1g, 3.49mmol)溶解于乙醇(50ml)中,加入乙酸铵(269mg, 3.49mmol)和醋酸碘苯(1.13g, 3.49mmol),室温搅拌反应4小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物2,5-二氯-N-[2-(甲磺酰亚胺基)苯基]嘧啶-4-胺(600mg, 54.1%)LC-MC:m/z 318.2[M+H]⁺

[0677] 步骤3、化合物80-6的合成:

[0678] 在干燥的250ml单口瓶中加入底物2,5-二氯-N-[2-(甲磺酰亚胺基)苯基]嘧啶-4-胺(500mg, 1.58mmol)和甲基硼酸(188mg, 3.15mmol)溶解于1,4-二氧六环(20ml)中,加入吡

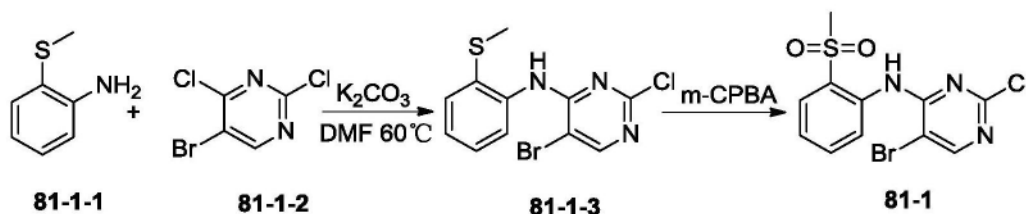
啉(299mg, 3.78mmol)和醋酸铜(429.4mg, 2.36mmol), 升温至100℃, 搅拌反应2小时, LC-MS 监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物2,5-二氯-N-[2-(N,S-甲磺酰亚胺基)苯基]嘧啶-4-胺(200mg, 38.3%) LC-MS: m/z 332.2 [M+H]⁺

[0679] 步骤4、化合物80的合成:

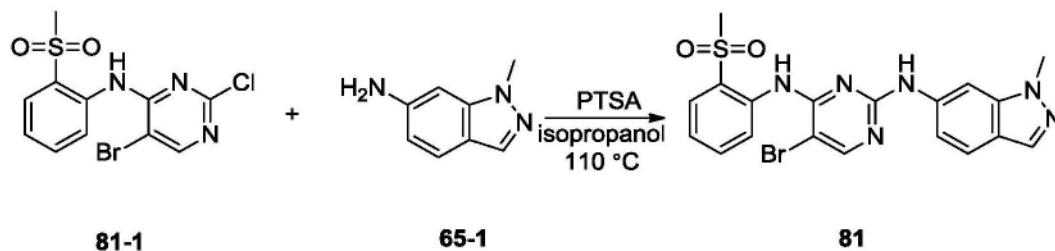
[0680] 按照实施例41中步骤1的合成方法, 将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为2,5-二氯-N-[2-(N,S-甲磺酰亚胺基)苯基]嘧啶-4-胺, 苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1H-吡唑-6-胺, 合成方法相同, 得到化合物5-氯-N4-(2-(N,S-二甲磺酰亚胺基)苯基)-N2-(1H-吡唑-6-基)嘧啶-2,4-二胺 LC-MS: m/z 428.9 [M+H]⁺

[0681] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

[0682] 实施例81、5-溴-N2-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)-N4-(2-(甲磺酰)苯基)嘧啶-2,4-二胺的合成:



[0683]



[0684] 步骤1、化合物81-1-3的合成:

[0685] 按照实施例12中步骤1的合成方法, 将步骤1中的5-氯-2,4-二氯嘧啶替换为5-溴-2,4-二氯嘧啶, 邻苯二胺替换为2-(甲硫基)苯胺, 合成方法相同, 得到化合物5-溴-2-氯-N-(2-(甲硫基)苯基)嘧啶-4-胺 LC-MS: m/z 331.6 [M+H]⁺

[0686] 步骤2、化合物81-1的合成:

[0687] 按照实施例74中步骤2的合成方法, 将步骤2中的5-溴-2-氯-N-(2-(异丙基)苯基)嘧啶-4-胺替换为5-溴-2-氯-N-(2-(甲硫基)苯基)嘧啶-4-胺, 合成方法相同, 得到化合物5-溴-2-氯-N-(2-(甲磺酰)苯基)嘧啶-4-胺 LC-MS: m/z 363.6 [M+H]⁺

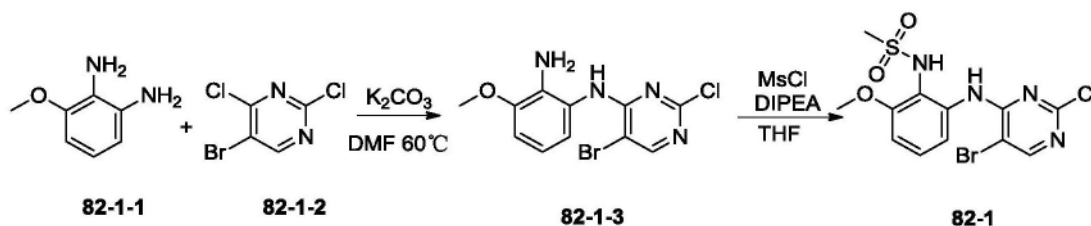
[0688] 步骤3、化合物81的合成:

[0689] 按照实施例41中步骤1的合成方法, 将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为5-溴-2-氯-N-(2-(甲磺酰)苯基)嘧啶-4-胺, 苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-甲基-1H-吡唑-6-胺, 合成方法相同, 得到化合物5-溴-N2-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)-N4-(2-(甲磺酰)苯基)嘧啶-2,4-二胺 LC-MS: m/z 474.4 [M+H]⁺

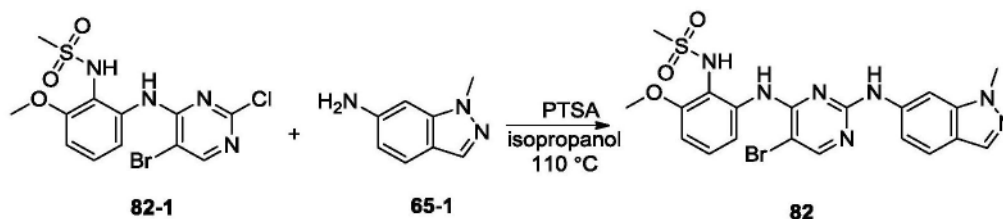
[0690] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.74 (ddd, J=8.7, 7.4,

1.7Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.19 (dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).

[0691] 实施例82、N-(2-((5-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-6-甲氧基苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0692]



[0693] 步骤1、化合物82-1-3的合成:

[0694] 按照实施例12中步骤1的合成方法,将步骤1中的5-氯-2,4-二氯嘧啶替换为5-溴-2,4-二氯嘧啶,邻苯二胺替换为3-苯甲醚-1,2-二胺,合成方法相同,得到化合物N¹-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-3-苯甲醚-1,2-二胺LC-MC:m/z 330.6[M+H]⁺

[0695] 步骤2、化合物82-1的合成:

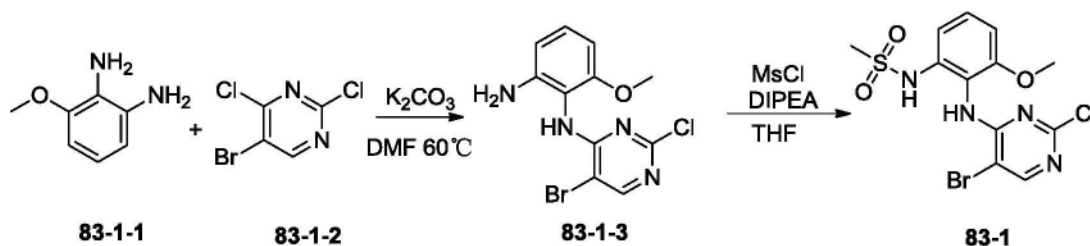
[0696] 按照实施例12中步骤2的合成方法,将步骤2中的N¹-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺替换为N¹-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-3-苯甲醚-1,2-二胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-6-甲氧基苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 408.7[M+H]⁺

[0697] 步骤3、化合物82的合成:

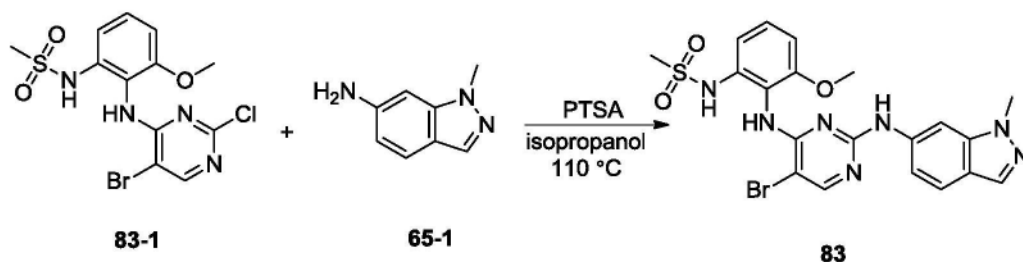
[0698] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-6-甲氧基苯基)甲基磺酰胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-甲基-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-6-甲氧基苯基)甲氧基苯基LC-MC:m/z 519.4[M+H]⁺

[0699] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.9, 1.9Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.5, 1.2Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

[0700] 实施例83、N-(2-((5-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-3-甲氧基苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0701]



[0702] 步骤1、化合物83-1-3的合成:

[0703] 按照实施例12中步骤1的合成方法,将步骤1中的5-氯-2,4-二氯嘧啶替换为5-溴-2,4-二氯嘧啶,邻苯二胺替换为3-苯甲醚-1,2-二胺,合成方法相同,得到化合物 N^1 -(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-6-苯甲醚-1,2-二胺LC-MC: m/z 330.6[M+H]⁺

[0704] 步骤2、化合物83-1的合成:

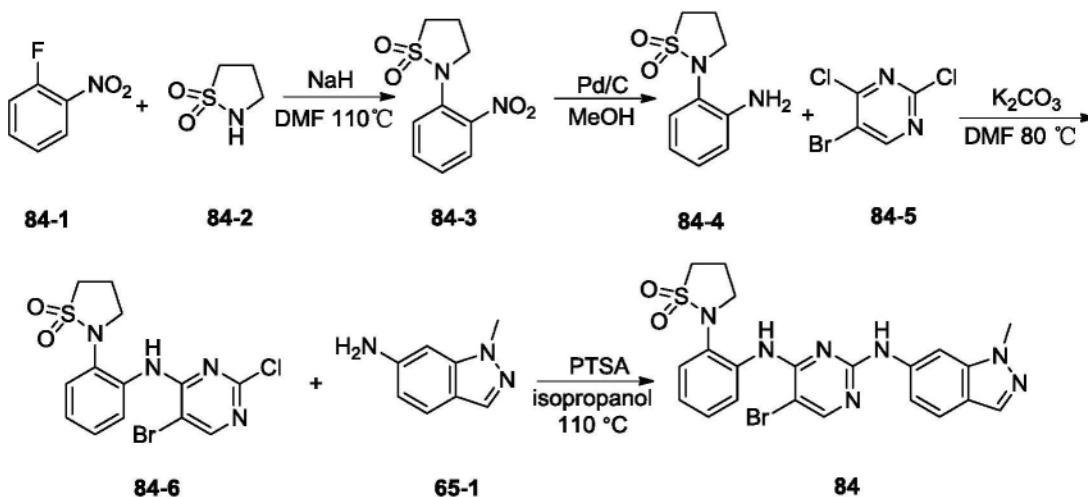
[0705] 按照实施例12中步骤2的合成方法,将步骤2中的 N^1 -(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺替换为 N^1 -(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-6-苯甲醚-1,2-二胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-3-苯甲醚)甲基磺酰胺LC-MC: m/z 408.7[M+H]⁺

[0706] 步骤3、化合物83的合成:

[0707] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-3-苯甲醚)甲基磺酰胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-甲基-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-3-甲氧基苯基)甲基磺酰胺LC-MC: m/z 519.4[M+H]⁺

[0708] ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ8.14(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.52-7.44(m, 2H), 7.38(t, J=8.3Hz, 1H), 7.15(dd, J=8.3, 1.2Hz, 1H), 7.02(t, J=1.8Hz, 1H), 7.00(dd, J=2.6, 1.5Hz, 1H), 4.17(s, 3H), 3.81(s, 3H), 2.85(s, 3H).

[0709] 实施例84、2-((5-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)异噻唑烷1,1-二氧化物的合成:



[0710]

[0711] 步骤1、化合物84-3的合成：

[0712] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物异噻唑烷1,1-二氧化物(429mg, 3.54mmol)溶解于DMF(5ml)中,冰水浴中加入NaH(255mg, 10.6mmol),后加入1-氟-2-硝基苯(500mg, 3.54mmol),微波加热140℃,搅拌反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物2-(2-硝基苯基)异噻唑烷1,1-二氧化物(300mg, 34.9%) LC-MC:m/z 243.3[M+H]⁺

[0713] 步骤2、化合物84-4的合成：

[0714] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为2-(2-硝基苯基)异噻唑烷1,1-二氧化物,合成方法相同,得到化合物2-(2-氨基苯基)异噻唑烷1,1-二氧化物 LC-MC:m/z 213.3[M+H]⁺

[0715] 步骤3、化合物84-6的合成：

[0716] 按照实施例12中步骤1的合成方法,将步骤1中的5-氯-2,4-二氯嘧啶替换为5-溴-2,4-二氯嘧啶,邻苯二胺替换为2-(2-氨基苯基)异噻唑烷1,1-二氧化物,温度由60℃升至80℃,合成方法相同,得到化合物2-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)异噻唑烷1,1-二氧化物 LC-MC:m/z 404.7[M+H]⁺

[0717] 步骤4、化合物84的合成：

[0718] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为2-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)异噻唑烷1,1-二氧化物,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-甲基-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物2-(2-((5-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)异噻唑烷1,1-二氧化物 LC-MC:m/z 515.4[M+H]⁺

[0719] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.61 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.57 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.50 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), δ 3.68 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.48 (d, J=6.9Hz, 32) .

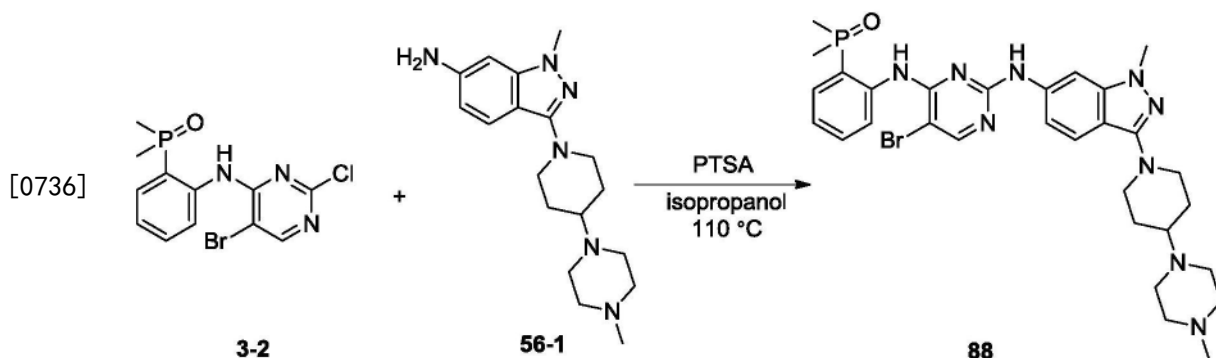
[0720] 实施例85、(2-((5-溴-2-((1-甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷的合成：

[0732] 步骤1、化合物87的合成:

[0733] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物(2-((5-溴-2-((3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷LC-MC: m/z 639.5[M+H]⁺

[0734] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.76(s, 1H), 11.00(s, 1H), 9.52(s, 1H), 8.59(dd, J=8.7, 4.1Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.64-7.49(m, 3H), 7.18(s, 1H), 7.26-7.08(m, 1H), 3.99(d, J=12.6Hz, 2H), 3.69-2.94(m, 9H), 2.89-2.85(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.04(s, 2H), 1.78(d, J=13.5Hz, 8H).

[0735] 实施例88、(2-((5-溴-2-((1-甲基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷的合成:

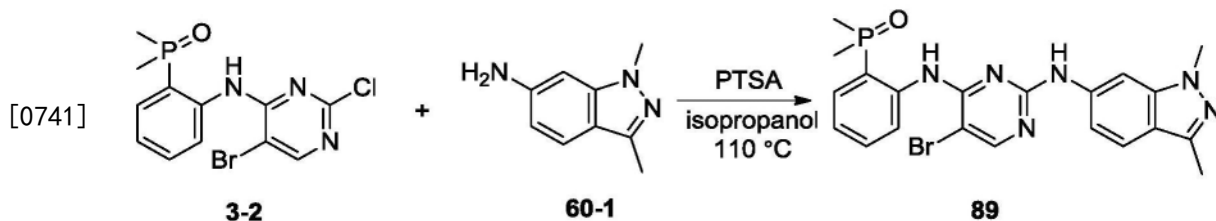


[0737] 步骤1、化合物88的合成:

[0738] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-甲基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-硝基-6-胺,合成方法相同,得到化合物(2-((5-溴-2-((1-甲基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷LC-MC: m/z 653.6[M+H]⁺

[0739] ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ8.36(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.70-7.65(m, 1H), 7.65-7.60(m, 1H), 7.50(t, J=8.2Hz, 1H), 7.35-7.25(m, 1H), 7.11(dd, J=8.9, 1.8Hz, 1H), 4.02(d, J=11.6Hz, 2H), 3.58(s, 4H), 3.22(dd, J=5.7, 2.7Hz, 6H), 3.19-2.96(m, 7H), 2.85(s, 1H), 2.08(s, 2H), 1.85(d, J=13.5Hz, 8H), 1.35-1.26(m, 3H).

[0740] 实施例89、(2-((5-溴-2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷的合成:



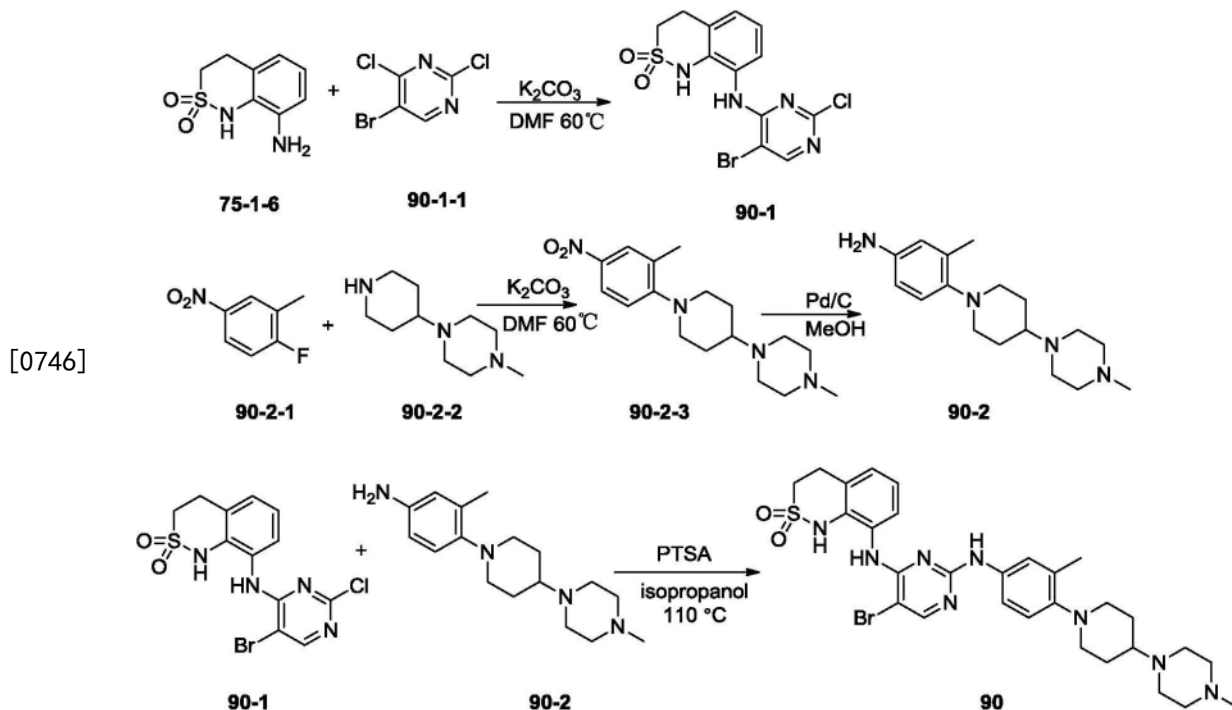
[0742] 步骤1、化合物89的合成:

[0743] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-甲基-3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-硝基-6-胺,合成方法相同,得到化合物(2-((5-溴-2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷LC-MC: m/z 653.6[M+H]⁺

基) 苯基) 甲基磺酰胺替换为 (2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 二甲基氧磷, 苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1,3-二甲基-1H-吡唑-6-胺, 合成方法相同, 得到化合物 (2-((5-溴-2-((1,3-二甲基-1H-吡唑-6-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 二甲基氧磷 LC-MC: m/z 486.3 [M+H]⁺

[0744] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.57 (dd, J=8.6, 4.2Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65-7.49 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)。

[0745] 实施例90、8-((5-溴-2-((3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基) 哌啶-1-基) 苯基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基)-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化物的合成:



[0747] 步骤1、化合物90-1的合成:

[0748] 按照实施例12中步骤1的合成方法, 将步骤1中的5-氯-2,4-二氯嘧啶替换为5-溴-2,4-二氯嘧啶, 邻苯二胺替换为8-氨基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化, 合成方法相同, 得到化合物8-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基) 氨基)-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化物 LC-MC: m/z 390.7 [M+H]⁺

[0749] 步骤2、化合物90-2-3的合成:

[0750] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物1-氟-2-甲基-4-硝基苯 (300mg, 1.94mmol) 溶解于DMF (10ml) 中, 加入K₂CO₃ (534mg, 3.87mmol), 后加入1-甲基-4-(哌啶-4-基) 哌嗪 (354mg, 1.94mmol), 升温至60°C, 搅拌反应2小时, LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物1-甲基-4-(1-(2-甲基-4-硝基苯) 哌啶-4-基) 哌嗪 (300mg, 48.7%) LC-MC: m/z 319.4 [M+H]⁺

[0751] 步骤3、化合物90-2的合成:

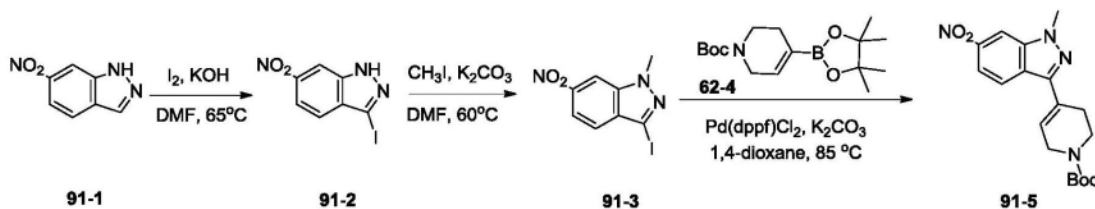
[0752] 按照实施例32中步骤2的合成方法, 将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基) 吗啉替换为1-甲基-4-(1-(2-甲基-4-硝基苯) 哌啶-4-基) 哌嗪, 合成方法相同, 得到化合物3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基) 哌啶-1-基) 苯胺 LC-MC: m/z 289.4 [M+H]⁺

[0753] 步骤4、化合物90的合成:

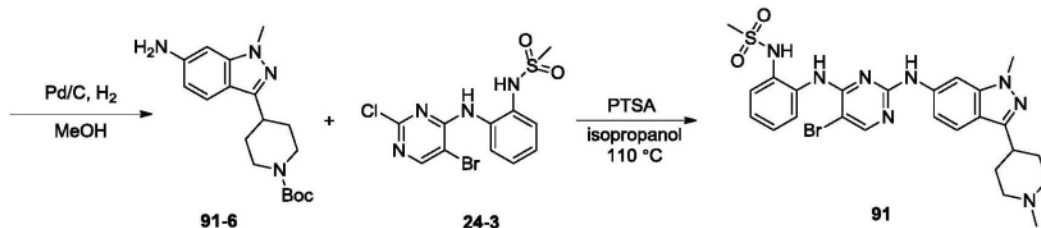
[0754] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为8-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化物,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺,合成方法相同,得到化合物8-((5-溴-2-((3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化物LC-MC:m/z 642.6[M+H]⁺

[0755] ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ8.15 (s, 1H), 7.35 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.54 (d, J=19.3Hz, 8H), 3.49 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.25 (dd, J=12.8, 5.9Hz, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.21 (d, J=10.3Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (qd, J=11.9, 3.9Hz, 2H).

[0756] 实施例91、N-(2-((5-溴-2-((1-甲基-3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0757]



[0758] 步骤1、化合物91-2的合成:

[0759] 在干燥的250ml单口瓶中加入底物6-硝基吡唑 (500mg, 3.07mmol) 溶解于DMF (5ml) 中,加入KOH (344mg, 6.13mmol) 和I₂ (776mg, 3.07mmol), 升温至65°C, 搅拌反应5小时, LC-MS 监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 残余物用柱层析纯化得到产物3-碘代-6-硝基-1H-吡唑 (300mg, 33.8%) LC-MC:m/z 290.0[M+H]⁺

[0760] 步骤2、化合物91-3的合成:

[0761] 按照实施例36中步骤1的合成方法,将5-硝基吡唑替换为3-碘代-6-硝基-1H-吡唑,合成方法相同,得到化合物3-碘代-1-甲基-6-硝基-1H-吡唑LC-MC:m/z 304.1[M+H]⁺

[0762] 步骤3、化合物91-5的合成:

[0763] 按照实施例31中步骤1的合成方法,将步骤1中的叔丁基3-溴-1-甲基-6-硝基-1H-吡唑替换为3-碘代-1-甲基-6-硝基-1H-吡唑,叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐替换为叔丁基4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二恶硼硼烷基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐法,合成方法相同,得到化合物叔丁基4-(1-甲基-6-硝基-1H-吡唑-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐LC-MC:m/z 359.4[M+H]⁺

[0764] 步骤4、化合物91-6的合成:

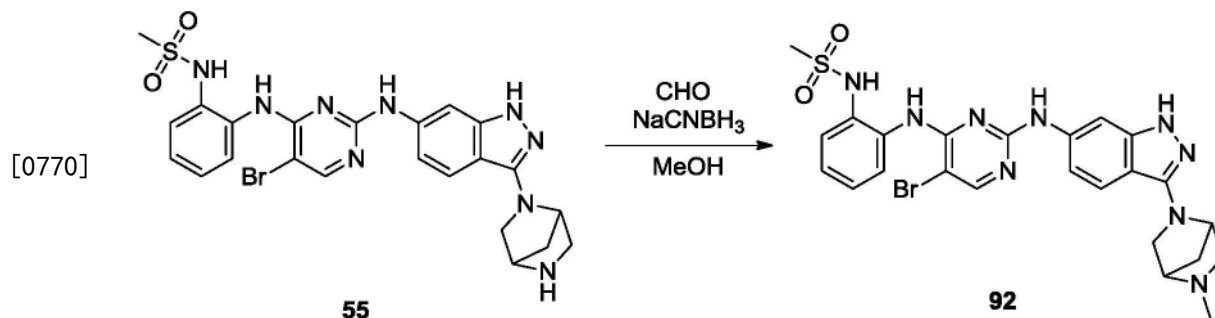
[0765] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡啶-3-基)吗啉替换为叔丁基4-(1-甲基-6-硝基-1H-吡啶-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸盐,合成方法相同,得到化合物叔丁基4-(6-氨基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸盐LC-MC:m/z 331.4[M+H]⁺

[0766] 步骤5、化合物91的合成:

[0767] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为叔丁基4-(6-氨基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)哌啶-1-羧酸盐,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-((1-甲基-3-(1-家基哌啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z586.5[M+H]⁺

[0768] ¹H NMR(400MHz,Methanol-d₄) δ8.20(s,1H),8.05(dd,J=7.9,1.8Hz,1H),7.83(d,J=1.9Hz,1H),7.60(d,J=8.8Hz,1H),7.43(dd,J=7.6,1.9Hz,1H),7.31-7.22(m,2H),7.08(dd,J=8.8,1.8Hz,1H),3.68(s,3H),3.26(m,2H),3.19-3.12(m,1H),2.97(s,3H),2.70-2.63(m,2H),2.60(s,3H),2.15-2.10(m,4H)。

[0769] 实施例92、N-(2-((5-溴-2-((3-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)-1H-吡啶-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:

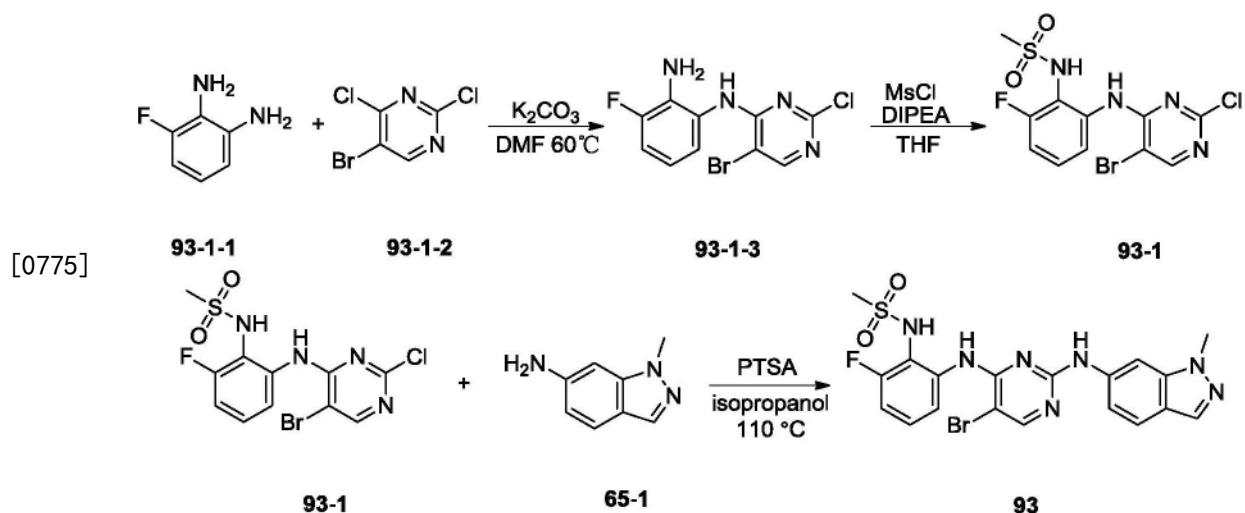


[0771] 步骤1、化合物92的合成:

[0772] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物6-硝基吡啶(50mg,0.08mmol)溶解于MeOH(10ml)中,加入NaCNBH₃(5.5mg,0.08mmol)和CHO(2.98mg,0.08mmol),室温搅拌反应5小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物N-(2-((5-溴-2-((3-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)-1H-吡啶-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺(20mg,39.0%)LC-MC:m/z 585.5[M+H]⁺

[0773] ¹H NMR(400MHz,Methanol-d₄) δ8.22-8.11(m,2H),7.72-7.65(m,1H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),7.41(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.33-7.27(m,1H),7.22(td,J=7.7,1.4Hz,1H),7.01(dd,J=8.8,1.8Hz,1H),4.52(s,1H),3.81-3.68(m,2H),3.65(s,1H),3.01(d,J=10.4Hz,1H),2.96(s,3H),2.90(dd,J=10.3,2.1Hz,1H),2.46(s,3H),2.03(d,J=12.0Hz,2H)

[0774] 实施例93、N-(2-((5-溴-2-((1-甲基-1H-吡啶-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0776] 步骤1、化合物93-1-3的合成：

[0777] 按照实施例12中步骤1的合成方法，将步骤1中的5-氯-2,4-二氯嘧啶替换为5-溴-2,4-二氯嘧啶，邻苯二胺替换为3-氟苯-1,2-二胺，合成方法相同，得到化合物N¹-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-3-氟苯-1,2-二胺LC-MC： m/z 318.5[M+H]⁺

[0778] 步骤2、化合物93-1的合成：

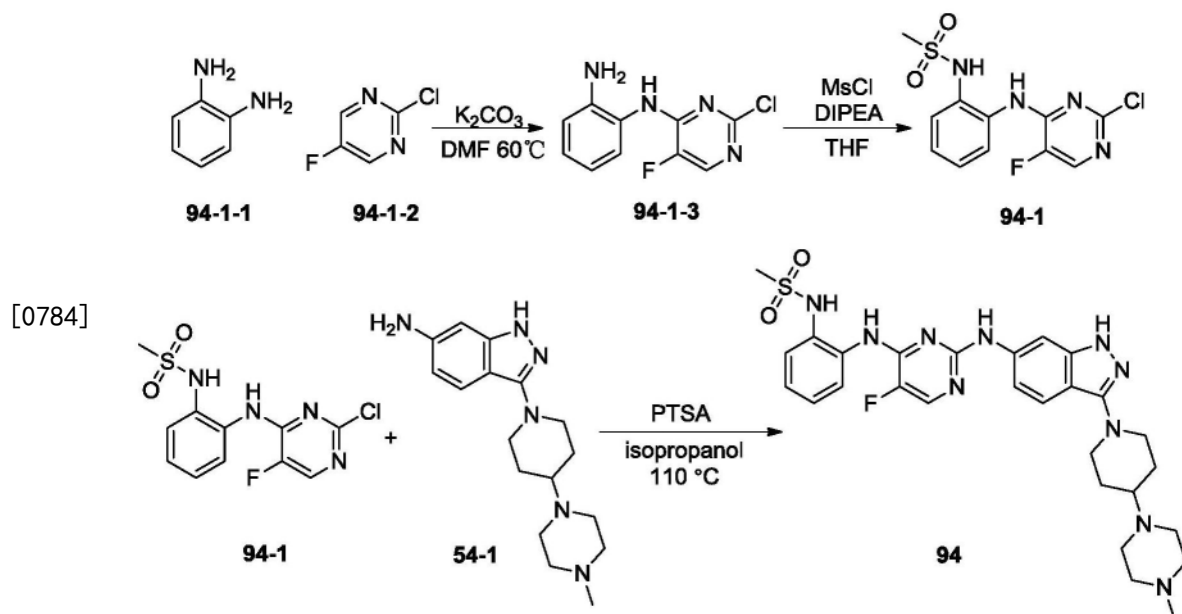
[0779] 按照实施例12中步骤2的合成方法，将步骤2中的N¹-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺替换为N¹-(5-溴-2-氯嘧啶-4-基)-3-氟苯-1,2-二胺，合成方法相同，得到化合物N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-6-氟苯基)甲基磺酰胺LC-MC： m/z 396.6[M+H]⁺

[0780] 步骤3、化合物93的合成：

[0781] 按照实施例41中步骤1的合成方法，将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)-6-氟苯基)甲基磺酰胺，苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为1-甲基-1H-吡啶-6-胺，得到化合物N-(2-((5-溴-2-((1-甲基-1H-吡啶-6-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-6-氟苯基)甲基磺酰胺LC-MC： m/z 507.4[M+H]⁺

[0782] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.61 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28-8.21 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.41 (td, J=8.4, 6.3Hz, 1H), 7.20 (dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 7.14 (ddd, J=9.6, 8.3, 1.3Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.07 (d, J=1.3Hz, 3H)。

[0783] 实施例94、N-[2-[[5-氟-2-[[3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶]-1H-吡啶-6-基]氨基]嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺的合成：



[0785] 步骤1、化合物94-1-3的合成：

[0786] 按照实施例12中步骤1的合成方法，将步骤1中的5-氯-2,4-二氯嘧啶替换为5-氟-2,4-二氯嘧啶，合成方法相同，得到化合物 N^1 -(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺LC-MC： m/z 239.5 $[M+H]^+$

[0787] 步骤2、化合物94-1的合成：

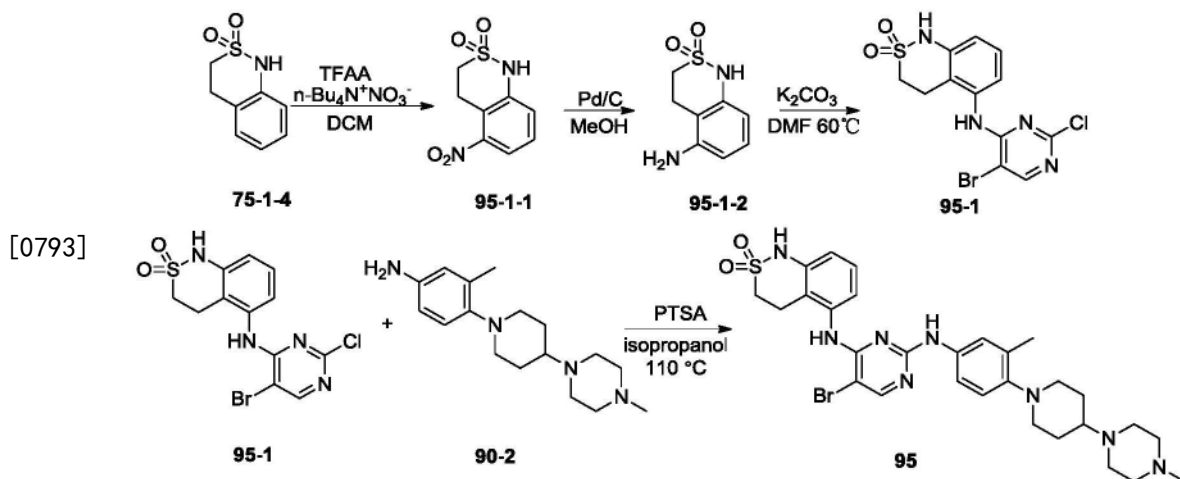
[0788] 按照实施例12中步骤2的合成方法，将步骤2中的 N^1 -(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺替换为 N^1 -(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺，合成方法相同，得到化合物 N -(2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC： m/z 317.7 $[M+H]^+$

[0789] 步骤3、化合物94的合成：

[0790] 按照实施例41中步骤1的合成方法，将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为 N -(2-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺，苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-6-胺合成方法相同，得到化合物 N -[2-[[5-氟-2-[[3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶]-1H-吡唑-6-基]氨基]嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺LC-MC： m/z 595.7 $[M+H]^+$

[0791] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.76 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.26 (d, $J=26.0$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (td, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=9.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=12.7$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.90 (d, $J=5.5$ Hz, 5H), 2.53-2.50 (m, 4H), 2.13 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H).

[0792] 实施例95、5-((5-溴-2-((3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化物的合成：



[0794] 步骤1、化合物95-1-1的合成:

[0795] 按照实施例75中步骤4的合成方法,底物相同,合成方法相同,得到化合物5-硝基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化物LC-MC: m/z 229.2[M+H]⁺

[0796] 步骤2、化合物95-1-2的合成:

[0797] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡啶-3-基)吗啉替换为5-硝基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧化物,合成方法相同,得到化合物5-氨基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧LC-MC: m/z 199.2[M+H]⁺

[0798] 步骤3、化合物95-1的合成:

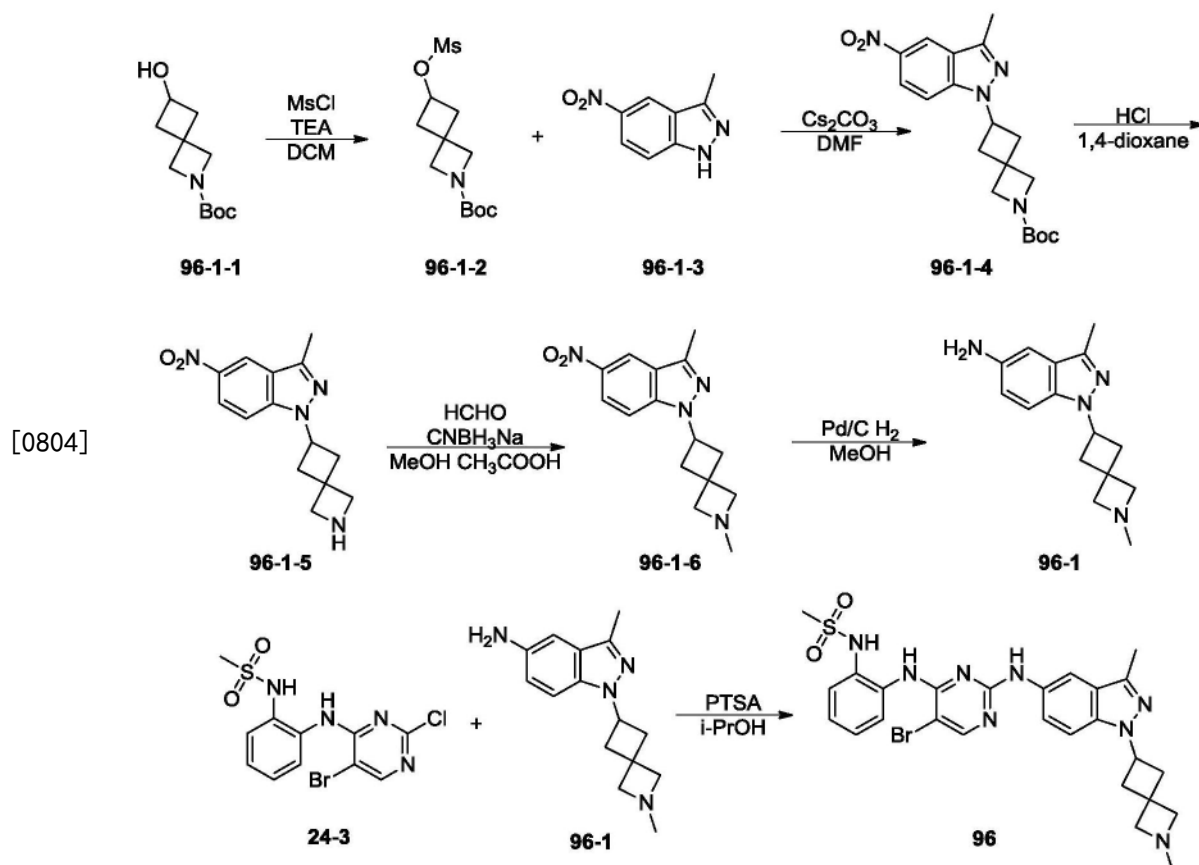
[0799] 按照实施例12中步骤1的合成方法,将步骤1中的邻苯二胺替换为5-氨基-3,4-二氢-1H-苯并[c][1,2]噻嗪2,2-二氧,合成方法相同,得到化合物N-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-2,2-二氧-3,4-二氢-1H-2,1-苯并噻嗪-8-胺LC-MC: m/z 390[M+H]⁺

[0800] 步骤4、化合物95的合成:

[0801] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为N-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-2,2-二氧-3,4-二氢-1H-2,1-苯并噻嗪-8-胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺合成方法相同,得到化合物N-[2-[[5-氟-2-[[3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶]-1H-吡啶-6-基]氨基]嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺LC-MC: m/z 595.7[M+H]⁺

[0802] ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 8.16 (s, 1H), 7.34 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.62 (s, 8H), 3.50 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.88 (t, J=11.7Hz, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (qd, J=11.8, 3.8Hz, 2H)。

[0803] 实施例96、N-(2-((5-溴-2-((3-甲基-1-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺的合成:



[0805] 步骤1、化合物96-1-2的合成：

[0806] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物叔丁基6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸盐(639mg, 3mmol)溶解于DCM(10ml)中,加入TEA(606.4mg, 5.99mmol),几分钟后冷却到0℃,滴加甲基磺酰氯(377.5mg, 3.3mmol),室温搅拌反应12小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物叔丁基6-甲基磺酰基氧-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸盐(401mg, 45.9%) LC-MC: m/z 292[M+H]⁺

[0807] 步骤2、化合物96-1-4的合成：

[0808] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物叔丁基6-甲基磺酰基氧-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸盐(291mg, 1mmol)溶解于DMF(10ml)中,加入碳酸铯(489mg, 1.5mmol),和3-甲基-5-硝基-1H-吡唑(195mg, 1.1mmol),升温至80℃,搅拌反应19小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物叔丁基6-(3-甲基-5-硝基-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸盐(101mg, 27.2%) LC-MC: m/z 373[M+H]⁺

[0809] 步骤3、化合物96-1-5的合成：

[0810] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物叔丁基6-(3-甲基-5-硝基-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸盐(55.8mg, 0.15mmol)溶解于1,4-二氧六环(3ml)中,加入HCl(437.5mg, 12mmol),室温搅拌反应0.5小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物1-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-3-甲基-5-硝基-吡唑(30mg, 65.3%) LC-MC: m/z 309[M+H]⁺

[0811] 步骤4、化合物96-1-6的合成：

[0812] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物1-(2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-3-甲基-5-硝基-吡啶(30mg, 0.11mmol)溶解于甲醇(2ml)和CH₃COOH(0.02ml)中,加入HCHO(18mg, 0.53mmol)和CNBH₃Na(34.6mg, 0.55mmol),升温至50℃,搅拌反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物3-甲基-1-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-硝基-吡啶(20mg, 63.4%) LC-MC: m/z 287[M+H]⁺

[0813] 步骤5、化合物96-1的合成:

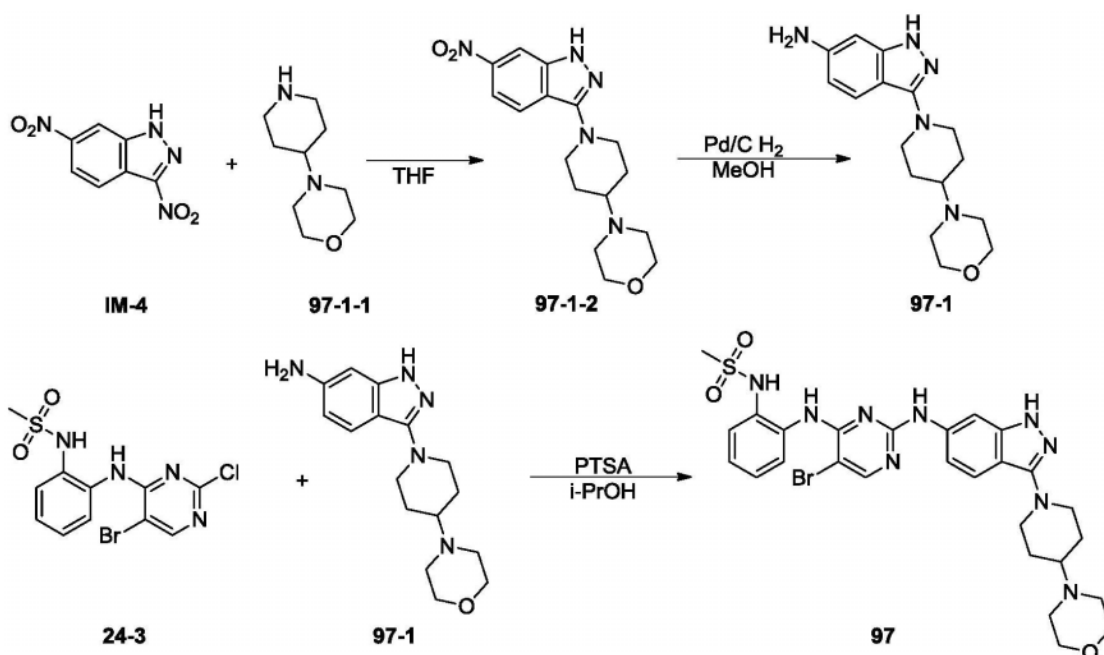
[0814] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡啶-3-基)吗啉替换为3-甲基-1-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-硝基-吡啶,合成方法相同,得到化合物3-甲基-1-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)吡啶-5-胺LC-MC:m/z 257[M+H]⁺

[0815] 步骤6、化合物96的合成:

[0816] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-甲基-1-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)吡啶-5-胺,合成方法相同,得到化合物N-(2-((5-溴-2-((3-甲基-1-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-1H-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺LC-MC:m/z 598[M+H]⁺

[0817] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.32(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.14(d, J=7.8Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.48-7.42(m, 2H), 7.32-7.30(m, 1H), 7.08-7.04(m, 1H), 6.98(t, J=7.8Hz, 1H), 5.03(p, J=8.1Hz, 1H), 3.49(s, 2H), 3.37(s, 2H), 2.88(s, 3H), 2.69-2.61(m, 4H), 2.34(s, 6H). D₂O: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.19(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.47(s, 2H), 7.26(d, J=8.0, 1H), 7.04-7.00(m, 1H), 6.85-6.83(m, 1H), 5.07(p, J=8.1Hz, 1H), 3.88(s, 2H), 3.78(s, 2H), 2.86(s, 3H), 2.75(d, J=8.2Hz, 4H), 2.57(s, 3H), 2.39(s, 3H)。

[0818] 实施例97、N-[2-[[5-溴-2-[[3-(4-吗啉代-1-哌啶基)-1H-吡啶-6-基]氨基]嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺的合成:



[0820] 步骤1、化合物97-1-2的合成:

[0821] 按照实施例32中步骤1的合成方法,将步骤1中的吗啉替换为4-(4-哌啶基)吗啉,合成方法相同,得到化合物4-[1-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)-4-哌啶基]吗啉LC-MC:m/z 332 [M+H]⁺

[0822] 步骤2、化合物97-1的合成:

[0823] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为4-[1-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)-4-哌啶基]吗啉,合成方法相同,得到化合物3-(4-吗啉代-1-哌啶基)-1H-吡唑-6-胺LC-MC:m/z 302 [M+H]⁺

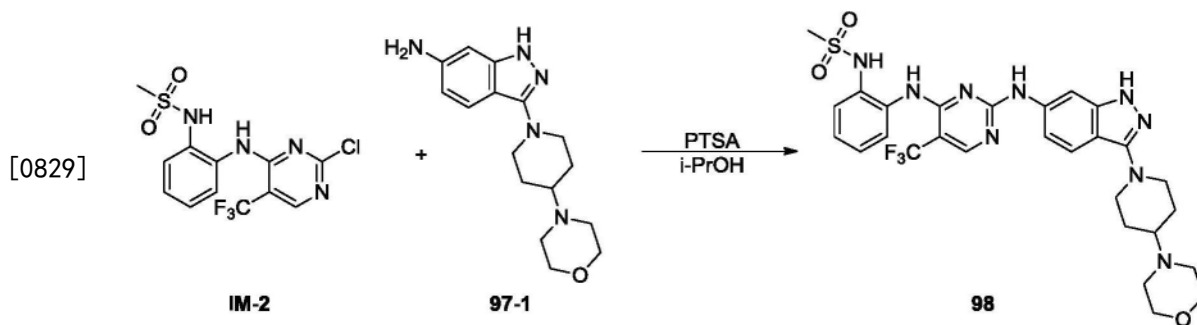
[0824] 步骤3、化合物97的合成:

[0825] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-(4-吗啉代-1-哌啶基)-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-[2-[[5-溴-2-[[3-(4-吗啉代-1-哌啶基)-1H-吡唑-6-基]氨基]嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺LC-MC:m/z 643 [M+H]⁺

[0826] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.23 (td, J=7.7, 1.5Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.9, 1.8Hz, 1H), 3.87 (d, J=12.6Hz, 2H), 3.59 (t, J=4.5Hz, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.80-2.75 (t, J=12.3, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.87 (d, J=12.1Hz, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H).

[0827] D₂O: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.24 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.89 (d, J=12.2Hz, 2H), 3.64 (t, J=4.5Hz, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.78 (t, J=12.2Hz, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.38-2.35 (m, 1H), 1.95 (d, J=12.1Hz, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H).

[0828] 实施例98、N-[2-[[2-[[3-(4-吗啉代-1-哌啶基)-1H-吡唑-6-基]氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺的合成:



[0830] 步骤1、化合物98的合成:

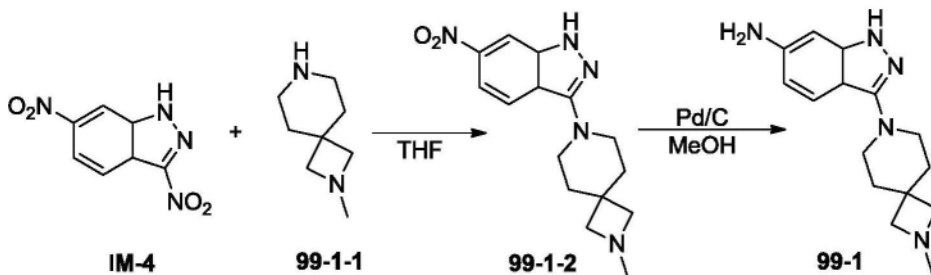
[0831] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为N-[2-[[2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺,苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-(4-吗啉代-1-哌啶基)-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-[2-[[2-[[3-(4-吗啉代-1-哌啶基)-1H-吡唑-6-基]氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺LC-MC:m/z 632 [M+H]⁺

[0832] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.9, 1H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.59 (t, J=4.5Hz, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.81-2.79 (m, 2H), 2.58-2.52

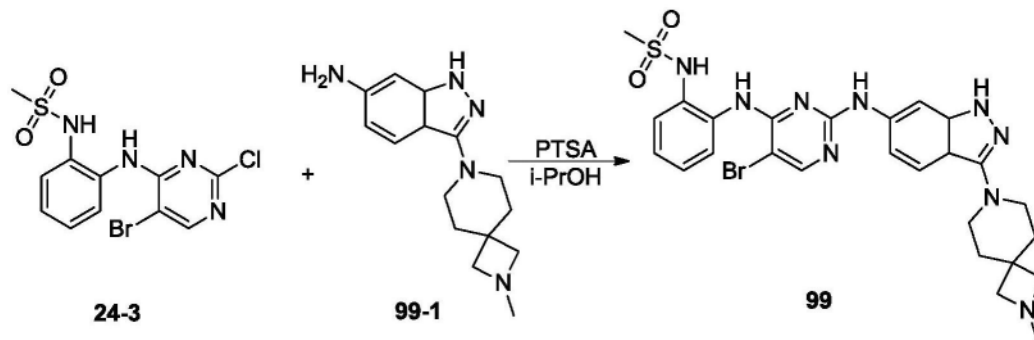
(m, 4H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.60 (qd, J=12.1, 3.9Hz, 2H)。

[0833] D_2O : 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.28 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.8, 1H), 3.89 (d, J=13.0Hz, 2H), 3.64 (t, J=4.5Hz, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.79 (t, J=12.1Hz, 2H), 2.61-2.57 (m, 4H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.94 (d, J=12.1Hz, 2H), 1.60 (qd, J=12.1, 3.9Hz, 2H)。

[0834] 实施例99、N-[2-[[5-溴-2-[[3-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1H-吡唑-6-基]氨基]嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺的合成:



[0835]



[0836] 步骤1、化合物99-1-2的合成:

[0837] 按照实施例32中步骤1的合成方法,将步骤1中的吗啉替换为2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷,合成方法相同,得到化合物3-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-6-硝基-3a,7a-二氢-1H-吡唑LC-MC:m/z 304[M+H]⁺

[0838] 步骤2、化合物99-1的合成:

[0839] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡唑-3-基)吗啉替换为3-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-6-硝基-3a,7a-二氢-1H-吡唑,合成方法相同,得到化合物3-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1H-吡唑-6-胺LC-MC:m/z 272[M+H]⁺

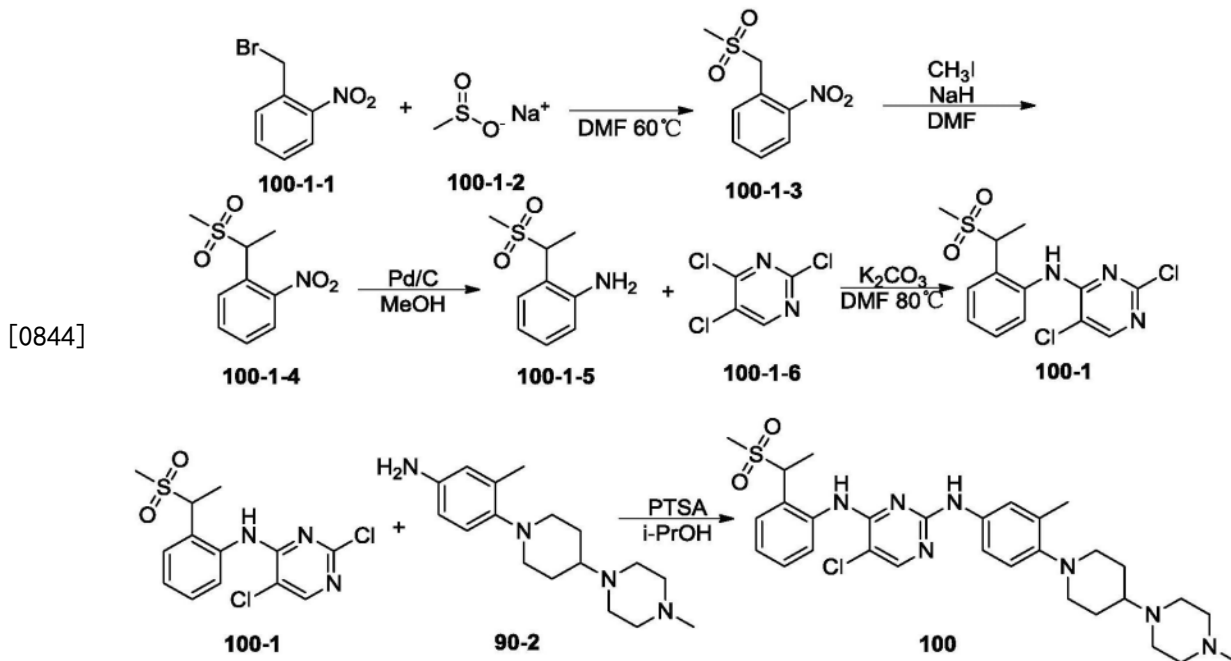
[0840] 步骤3、化合物99的合成:

[0841] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1H-吡唑-6-胺,合成方法相同,得到化合物N-[2-[[5-溴-2-[[3-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-1H-吡唑-6-基]氨基]嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺LC-MC:m/z 613[M+H]⁺

[0842] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.41 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21-8.13 (m, 2H), 7.90 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.48 (dd, J=9.1, 1.8Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.25 (td, J=7.6, 1.4Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.71 (t, J=5.1Hz, 3H), 2.38 (d, J=

4.7Hz, 2H), 2.11 (s, 2H) .

[0843] 实施例100、5-氯-N2-[3-甲基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-N4-[2-(1-甲基磺酰基乙基)苯基]嘧啶-2,4-二胺的合成:



[0845] 步骤1、化合物100-1-3的合成:

[0846] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物1-(溴甲基)-2-硝基-苯(300mg, 1.4mmol)溶解于DMF(10ml)中,滴加甲基亚磺酸钠(141mg, 1.4mmol),升温至80℃,搅拌反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物1-(1-甲基磺酰基甲基)-2-硝基-苯(200mg, 66.9%) LC-MC: m/z 216 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0847] 步骤2、化合物100-1-4的合成:

[0848] 按照实施例36中步骤1的合成方法,将5-硝基吡啶替换为1-(1-甲基磺酰基甲基)-2-硝基-苯,将碳酸钾替换为NaH,合成方法相同,得到化合物1-(1-甲基磺酰基乙基)-2-硝基-苯 LC-MC: m/z 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0849] 步骤3、化合物100-1-5的合成:

[0850] 按照实施例32中步骤2的合成方法,将步骤2中的4-(6-硝基-1H-吡啶-3-基)吗啉替换为1-(1-甲基磺酰基乙基)-2-硝基-苯,合成方法相同,得到化合物2-(1-甲基磺酰基乙基)苯胺 LC-MC: m/z 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$

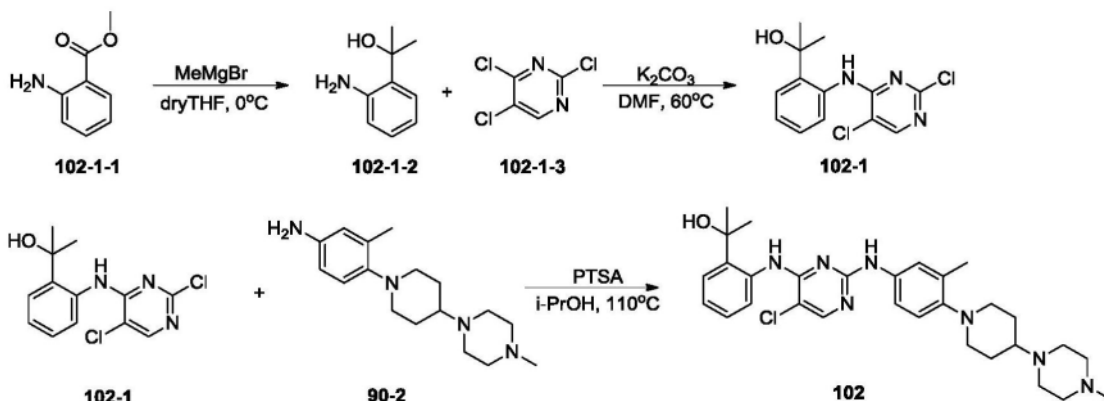
[0851] 步骤3、化合物100-1的合成:

[0852] 按照实施例12中步骤1的合成方法,将步骤1中的邻苯二胺替换为2-(1-甲基磺酰基乙基)苯胺,合成方法相同,得到化合物2,5-二氯-N-[2-(1-甲基磺酰基乙基)苯基]嘧啶-4-胺 LC-MC: m/z 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0853] 步骤4、化合物100的合成:

[0854] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为3-甲基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯胺,将N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为2,5-二氯-N-[2-(1-甲基磺酰基乙基)苯基]嘧啶-4-胺,合成方法相同,得到化合物5-氯-N2-[3-甲基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-哌啶基]苯基]-N4-[2-

基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基]异丙醇-2-醇的合成:



[0867] 步骤1、化合物102-1-2的合成:

[0869] 在干燥的100ml单口瓶中加入底物甲基2-苯甲酸胺盐(1g, 6.6mmol)溶解于干燥的THF(20ml)中,冰浴下加入甲基溴化镁(26.5mmol, 1N),氮气保护下,0°C搅拌反应2小时,LC-MS监测。反应结束后用水和乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,残余物用柱层析纯化得到产物2-(2-氨基苯)丙烷-2-醇(950mg, 95%) LC-MC: m/z 152[M+H]⁺

[0870] 步骤2、化合物102-1的合成:

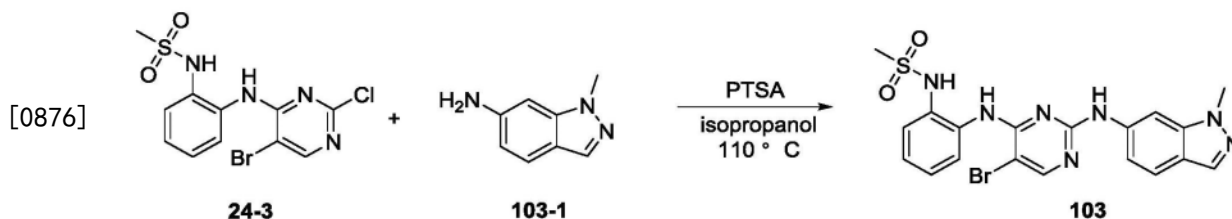
[0871] 按照实施例12中步骤1的合成方法,将步骤1中的邻苯二胺替换为2-(2-氨基苯)丙烷-2-醇,合成方法相同,得到化合物2-[2-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]苯基]丙烷-2-醇 LC-MC: m/z 299[M+H]⁺

[0872] 步骤3、化合物102的合成:

[0873] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为2-[2-[(2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基]苯基]丙烷-2-醇,将N-(2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)甲基磺酰胺替换为2,5-二氯-N-[2-(1-甲基磺酰基乙基)苯基]嘧啶-4-胺,合成方法相同,得到化合物2-(2-((5-氯-2-((3-甲基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基]异丙醇-2-醇 LC-MC: m/z 551[M+H]⁺

[0874] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.47(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.29(d, J=8.1Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.43(d, J=2.6Hz, 1H), 7.37(dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 7.32(dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.25(ddd, J=8.6, 7.4, 1.5Hz, 1H), 7.05(td, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 6.89(d, J=8.7Hz, 1H), 6.18(s, 1H), 3.01(d, J=11.4Hz, 2H), 2.59-2.50(m, 8H), 2.40-2.25(m, 4H), 2.26-2.22(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.14(s, 3H), 1.82(d, J=9.7Hz, 2H), 1.54(s, 6H).

[0875] 实施例103、N-[2-[[5-溴-2-[(1-甲基吡唑-6-基)氨基]嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺的合成:



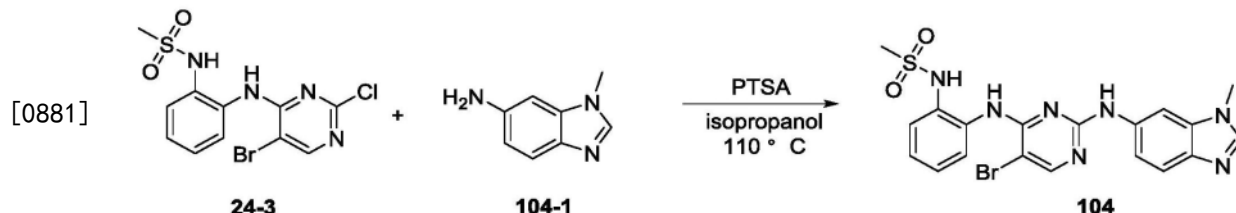
[0877] 步骤1、化合物103的合成:

[0878] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为

103-1,合成方法相同,得到化合物103N-[2-[[5-溴-2-[(1-甲基吡唑-6-基)氨基]嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺LC-MC:m/z 489.4[M+H]⁺

[0879] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.70 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.98 (d, J=5.1Hz, 3H).

[0880] 实施例104、N-[2-[[5-溴-2-[(3-甲基苯并吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺的合成:



[0882] 步骤1、化合物104的合成:

[0883] 按照实施例41中步骤1的合成方法,将步骤1中的苯并[d][1,3]二氧-5-胺替换为104-1,合成方法相同,得到化合物104N-[2-[[5-溴-2-[(3-甲基苯并吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基]氨基]苯基]甲基磺酰胺LC-MC:m/z 489.4[M+H]⁺

[0884] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.70 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.98 (d, J=5.1Hz, 3H)。

[0885] 试验例1、EGFR酶活选择性抑制试验

[0886] 取DMSO溶解浓度为10mM的本发明实施例化合物,将化合物用DMSO进行5倍或8倍稀释,配制成100×DMSO溶液,共5个剂量点。取3μL 100×稀释好的化合物到72μL 1×检测缓冲液(100mM Tris, 10mM MgCl₂, 2mM MnCl₂, 0.5mg/ml BSA, 1mM TCEP, pH 7.4)中,得到4×化合物溶液。

[0887] 准备4×酶溶液(终浓度为2nM EGFR-WT(aa668-1210)GST Tag(Sino Biological, Cat#10001-H20B2), 0.5nM Dimer EGFR(675-1022)WT-L858R/T790M/C797S, 10nM EGFR(675-1022)dimer WT-del19/T790M/C797S C-6His)和2×ATP-底物(终浓度为0.05mg/ml底物(Poly(Glu,tyr)sodium salt(Sigma,Cat#P7244), 2μM ATP(Promega,V9102)混合液。在384检测板(Corning,cat#:3574)中,每孔加入5μL 4×化合物溶液和5μL 4×酶溶液,在空白组加入等量的1×检测缓冲液替代酶溶液作为100%抑制对照。加入等量的含等量DMSO 1×检测缓冲液替代化合物溶液作为0%和100%抑制对照。1000rpm, 25℃,离心1min。将检测板在25℃,孵育15min。在384检测板中加入10μL 2×ATP-底物混合液,1000rpm, 25℃,离心1min。在25℃孵育60min。在384检测板的新孔中加入5μL ADP-Glo™ reagent(Promega, V9102),转入5μL化合物-酶-ATP-底物混合液。1000rpm, 25℃,离心1min。将检测板在25℃,孵育60min。在384检测板中加入10μL Kinase Detect reagent(Promega,V9102),1000rpm, 25℃,离心1min。将检测板在25℃,孵育40min。用Tecan Spark 20M读luminescence信号值。再通过Graphpad中公式 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ 计算出化合物对酶活性抑制的IC₅₀。

[0888] 按照上述方法对实施例制备的化合物进行EGFR抑制活性检测,试验结果见表1,其

中测定各化合物的 IC_{50} 按照说明分类：

- [0889] “+”表示 IC_{50} 测定值小于等于100 μ M大于1 μ M；
- [0890] “++”表示 IC_{50} 测定值小于等于1 μ M大于100nM；
- [0891] “+++”表示 IC_{50} 测定值小于等于100nM大于10nM；
- [0892] “++++”表示 IC_{50} 测定值小于等于10nM；
- [0893] “-”表示未检测；
- [0894] 表1、本发明化合物对EGFR的抑制活性

[0895]

实施例化合物	EGFR WT IC ₅₀ (μM)	EGFR L858R/T790M/C797S mutant IC ₅₀ (μM)	EGFR Del19/T790M/C797S mutant IC ₅₀ (μM)
Brigatinib	+++	++++	++++
1	+++	++++	++++
2	++	++++	++++
3	++	++++	++++
4	++	++++	++++
5	+++	++++	++++
6	++	++++	++++
7	-	++	+++
8	++	+++	++++
9	++	+++	+++
10	-	++	+++
11	++	+++	+++
12	++	+++	++++
13	++	++++	++++
14	+++	++++	++++
15	-	++	+++
16	++	+++	++++
17	++	+++	++++
18	-	+++	+++
21	-	++	+++
22	++	+++	+++
25	++	++++	++++
26	-	+++	++++
28	++	++++	++++
29	-	++	++
30	+++	++++	++++
31	++	++++	++++
32	++	+++	++++
34	++	++++	++++
36	++	+++	++++

[0896]

38	++	++++	++++
39	++	++++	++++
40	++	++++	++++
41	++	+++	++++
42	++	++++	-
43	++	++++	-
44	++	++++	++++
45	++	++++	++++
46	++	++++	-
47	-	+++	++++
48	++	+++	++++
49	-	+++	++++
50	-	+++	+++
51	++	+++	++++
52	++	++++	++++
53	-	+++	+++
54	+++	++++	++++
55	+++	++++	++++
56	+++	++++	++++
57	++	+++	++++
58	+++	++++	++++
59	++	++++	++++
60	-	+++	++++
61	++	++++	++++
63	++	++++	++++
64	-	++	+++
65	++	+++	++++
66	++	++++	++++
68	-	+++	++++
69	++	++++	-
70	++	++++	-
72	-	+++	+++
73	-	+++	+++

[0897]

75	++	+++	+++
76	-	+++	++++
77	++	++++	++++
82	++	+++	++++
84	-	++	+++
85	++	++++	++++
86	++	+++	++++
87	+++	++++	++++
88	++	++++	++++
89	++	+++	++++
90	+++	+++	++++
91	++	+++	++++
92	++	++++	++++
93	-	+++	+++
94	++	++	+++
95	+++	+++	++++
96	++++	-	++++
97	++++	-	++++
98	+++	-	++++
99	++++	-	++++
100	++++	-	++++
102	++++	-	++++
103	++++	-	++++
104	++++	-	++++

[0898] 试验例2、考察本发明化合物小鼠药代属性

[0899] 为考察化合物的小鼠药代属性,化合物通过静脉口服灌胃方式,以10mg/kg剂量分别给予6只雄性ICR小鼠,每途径给药小鼠分为A/B两组,其中A组小鼠给药后在5min,30min,2h,8h采集抗凝全血,B组小鼠在给药后在15min,1h,4h,24h采集抗凝全血,分离血浆;

[0900] 使用LC-MS,通过标准曲线校正法测定化合物的血浆浓度。使用Winnolin 5.2软件,将血浆浓度-时间数据拟合为药代参数,包括消除半衰期($T_{1/2}$),采样终点血浆药时曲线下面积(AUC_{last}),峰浓度(C_{max}),表观分布容积(V_z),总清除率(Cl)等。

[0901]

	103	104
HL_Lambda_z ($T_{1/2}$,hr)	2.27	4.59
C _{max} (ng/mL)	4582.29	2656.42
AUC _{last} (hr*ng/mL)	15589.12	4963.14
MRT _{last} (hr)	2.44	2.32

Vz_{F_Pred} (L/kg)	1.70	7.00
Cl_{F_Pred} (L/hr/kg)	0.54	1.37