

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018年10月25日 (25.10.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/192536 A1

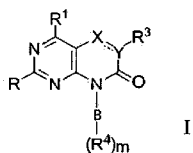
- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2018/083599
- (22) 国际申请日: 2018年4月18日 (18.04.2018)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201710258052.2 2017年4月19日 (19.04.2017) CN
- (71) 申请人: 华东理工大学(EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区梅陇路130号, Shanghai 200237 (CN)。中国科学院上海药物研究所(SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 李洪林(LI, Honglin); 中国上海市徐汇区梅陇路130号, Shanghai 200237 (CN)。丁健(DING, Jian); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。徐玉芳(XU, Yufang); 中国上海市徐汇区梅陇路130号, Shanghai 200237 (CN)。谢华(XIE, Hua); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。赵振江(ZHAO, Zhenjiang); 中国上海市徐汇区梅陇路130号, Shanghai 200237 (CN)。陈海洋(CHEN, Haiyang); 中国上海市徐汇区梅陇路130号, Shanghai 200237 (CN)。刁妍妍(DIAO, Yanyan); 中国上海市徐汇区梅陇路130号, Shanghai 200237 (CN)。
- (74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司(XU AND PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。
- (81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PYRIMIDO-HETEROCYCLIC COMPOUND SERVING AS BRUTON TYROSINE KINASE INHIBITOR AND APPLICATIONS THEREOF

(54) 发明名称: 作为布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂的嘧啶并杂环化合物及其应用



(57) Abstract: The present invention relates to a heterocyclic compound serving as a Bruton tyrosine kinase inhibitor and applications thereof. Specifically, the present invention relates to a compound that is represented by formula I and that has Bruton tyrosine kinase inhibition activity, a pharmaceutical composition containing the compound represented by formula I, and the applications of the compound in the preparation of drugs for the treatment or prevention of Bruton tyrosine kinase-related diseases or for inhibiting Bruton tyrosine kinase.

(57) 摘要: 本发明涉及作为布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂的杂环化合物及其应用。具体地说, 本发明涉及具备布鲁顿酪氨酸激酶抑制活性的式I所示化合物、含有式I化合物的药物组合物及所述化合物在制备治疗或预防布鲁顿酪氨酸激酶相关疾病或抑制布鲁顿酪氨酸激酶的药物中的应用。



WO 2018/192536 A1

作为布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂的嘧啶并杂环化合物及其应用

技术领域

5 本发明涉及药物化学领域；具体地说，本发明涉及具有布鲁顿酪氨酸激酶抑制活性的化合物及其应用。

背景技术

10 免疫细胞通常可以分为 T 细胞与 B 细胞两类，其中 B 细胞的主要职能是分泌各种抗体帮助人体抵御各种外敌的侵入。Bruton 酪氨酸激酶 (布鲁顿酪氨酸激酶)主要在 B 细胞中表达，分布于淋巴系统、造血及血液系统。近年来有关 B 细胞特别是针对 B 细胞非霍奇金性淋巴瘤和类风湿关节炎的研究发现，布鲁顿酪氨酸激酶往往会出现异常表达。布鲁顿酪氨酸激酶是 B 细胞抗原受体 (BCR)信号通路中的关键激酶，能够调节正常 B 细胞的成熟、分化，也与多种 B 细胞淋巴组织失调疾病密切相关。

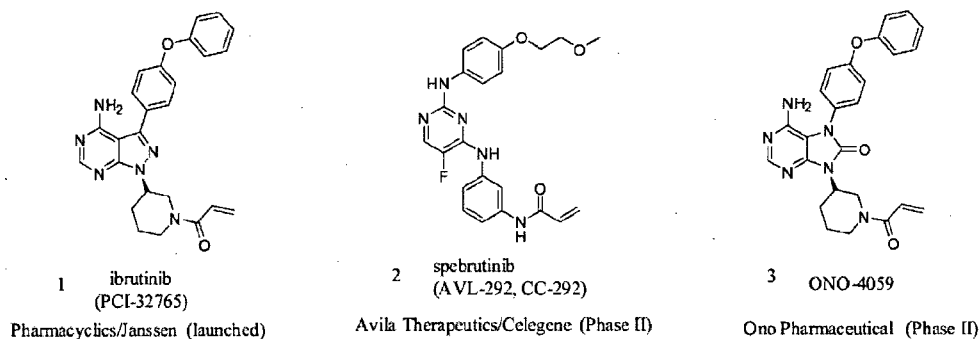
15 布鲁顿酪氨酸激酶是非受体蛋白酪氨酸激酶 Tec 家族的成员。Tec 家族是人类非受体激酶中仅次于 Src 家族的第 2 大家族，其主要成员包括布鲁顿酪氨酸激酶、BMX (etk)、ITK、TEC 和 TXK(RLK)。布鲁顿酪氨酸激酶在 1993 年被确定为人 X-连锁无丙种球蛋白血症 (X-linked agammaglobulinemia, XLA)中的缺陷蛋白。这种蛋白在 B 细胞各个发展阶段均有表达(除了最终分化的浆细胞)，在前 B 淋巴细胞过渡为后期 B 细胞过程中，布鲁顿酪氨酸激酶为细胞分化和增值所必需基因，且在 B 细胞淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病(ALL)和浆细胞瘤中均有表达。此外，在骨髓细胞和红系祖细胞中也有少量表达。

20 布鲁顿酪氨酸激酶结构中包含 5 个主要结构域，分别是 PH 结构域(Pleckstrin homology), TH 结构域(Tec homology), SH3 结构域(Src homology 3), SH2 结构域(Src homology 2)和 SH1 结构域(Src homology 1)。其中 PH 结构域包含转录因子 BAP-135 /TFII-I 以及活性下调因子 PIN1、I 布鲁顿酪氨酸激酶的结合位点，同时也负责介导布鲁顿酪氨酸激酶与第 2 信使磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)的作用。TH 结构域与 PH 结构域相邻，由 80 个氨基酸残基构成，包括布鲁顿酪氨酸激酶基序(Zn 辅因子结合位点)、PKC-β 结合位点以及富脯氨酸基序的保守区。SH1 结构域包含活化环、ATP 结合位点、催化器以及变构抑制片段。布鲁顿酪氨酸激酶的活化(磷酸化)最初发生在 SH1 结构域中的活化环中，进一步的活化发生在包含主要自磷酸化位点的 SH2 及 SH3 结构域中。这些 SH 结构域也包含布鲁顿酪氨酸激酶进行核质穿梭所需要的核定位信号 (NLS)及核输出序列(NES)布鲁顿酪氨酸激酶下游有多个受体，包括生长因子、B 细胞抗原、趋化因子及非特异免疫受体等。因此，布鲁顿酪氨酸激酶的活化能引发多种细胞过程，如细胞增殖、存活、分化、血管新生、细胞因子合成及抗原递呈等。

30 布鲁顿酪氨酸激酶活化过程复杂，这个过程中的重要步骤是布鲁顿酪氨酸激酶迁移到细胞膜。细胞膜上的一些受体接收到相应配体的刺激被激活，活化的受体会募集并磷酸化胞内的信号转导激酶 PI3K，磷酸化的 PI3K 接着将膜上的 PIP2 转化为第 2 信使 PIP3。PIP3 结合到布鲁顿酪氨酸激酶的 PH 结构域，布鲁顿酪氨酸激酶随后会被募集至细胞膜，Tyr-551 残基被

Syk 和 Lyn 激酶磷酸化,接着在 Tyr-223 残基进行自磷酸化反应从而具备生理活性活化的布鲁顿酪氨酸激酶能通过其 SH2 结构域与衔接蛋白 BLNK/SLP65 结合,生成的复合物随后活化磷脂酶 C- γ 2 (PLC- γ 2),进而引发级联反应最终导致细胞内持续的钙离子内流,并间接激活下游信号通路,如 MEK/ERK、p38 MAPK、NK/SAPK 通路。布鲁顿酪氨酸激酶功能获得型突变也已在 5 大肠癌、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性粒细胞白血病(CML)中得到确证。因此,布鲁顿酪氨酸激酶依赖型通路的异常激活被证明与多种肿瘤的发生发展密切相关。

布鲁顿酪氨酸激酶小分子抑制剂对于治疗血液恶性肿瘤和自身免疫失调疾病具有良好前景。依鲁替尼 (ibrutinib)是当前最引人注目的布鲁顿酪氨酸激酶靶向抑制剂,在临床前和临床研究中 10 对多种 B 细胞肿瘤以及自身免疫疾病均有显著的治疗效果,已被美国 FDA 批准上市,用于治疗套细胞淋巴瘤 (MCL)和 CLL。其他多个化合物,如 CC-292 和 ONO-4059,也已进入临床研究阶段或者临床后期研究阶段。

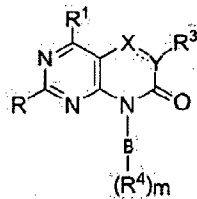


本领域仍然需要开发活性高、特异性强的布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂。

15 发明内容

本发明的目的在于提供活性高、特异性强的布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂及其在制备治疗布鲁顿酪氨酸激酶介导疾病的药物中的应用。

在第一方面,本发明提供式 I 所示化合物或其盐在制备布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂或制备治疗或预防布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病的药物中的用途:





式中,

R 为氢、C₁-C₃ 低级烷基、C₁-C₃ 低级烷氧基、卤素 (例如, F、Cl、Br)、氨基、取代的氨基;

X 为 N 或 CR⁵R⁶;

25 Y 为 C 或 O;

当 X 为 N 时, “” 为双键,且 Y 为 C;

当 X 为 CR⁵R⁶ 时, “” 为单键, 且 Y 为 O; 或者当 X 为 CR⁵R⁶ 时, “” 为双键, 且 Y 为 C;

B 选自下组: 任选取代的(C3-C8)环烷基、(C3-C8)杂环基、(C6-C10)芳基或(C5-C10)芳杂环基;

5 R¹ 选自: H、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、NR⁷R⁸、任选取代的 C₆-C₁₀ 芳基;

R³ 选自: 氢、任选取代的 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、任选取代的 C₃-C₈ 环烷基、任选取代的 C₁-C₁₀ 烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的苄基、任选取代的杂环基、任选取代的芳杂环基、-O-(CH)_z-O-C₁-C₃ 烷基; z 为 1-3 的整数, 优选 1;

R⁴ 选自: 氢、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、硝基、氨基、卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基、任选取代的酰氧基、任选取代的酰氨基、任选取代的酰基;

m 独立为 0-7, 优选 1-7, 更优选 1-3 的整数;

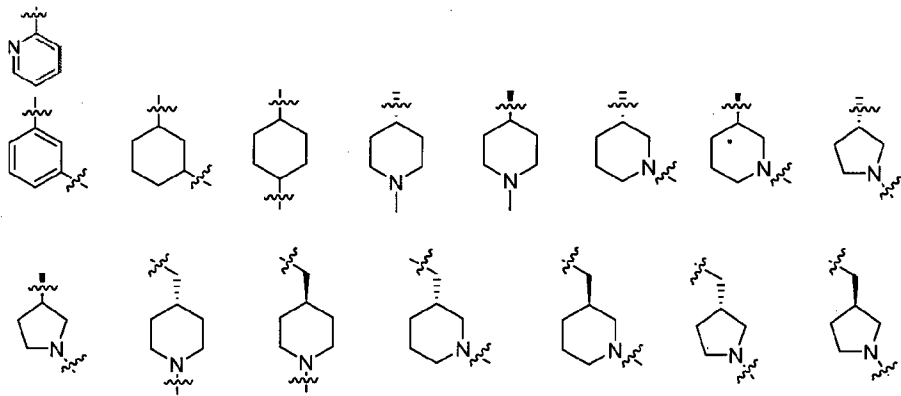
R⁵ 和 R⁶ 各自独立为 H、或 C₁-C₆ 烷基(优选 C₁-C₃ 烷基);

R⁷ 和 R⁸ 各自独立为 H、或 C₁-C₆ 烷基。

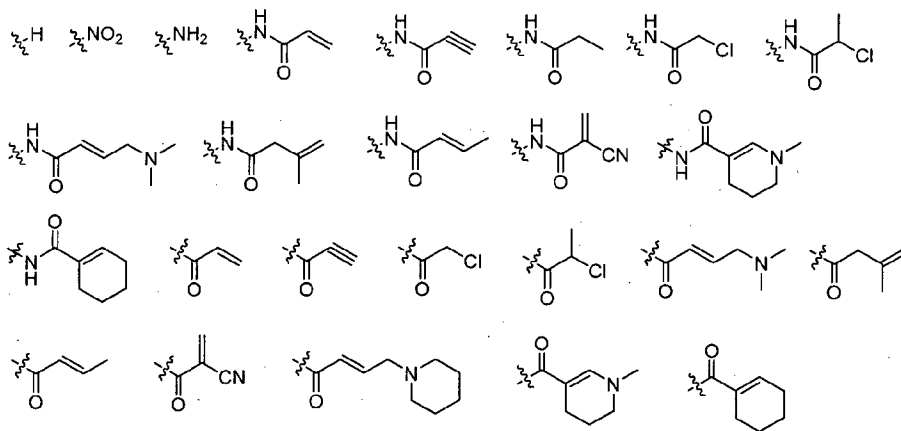
在优选的实施方式中, B 选自各种取代的苯环、含氮五元环、含氮六元环或 C₃-C₈ 环烷

15 基。

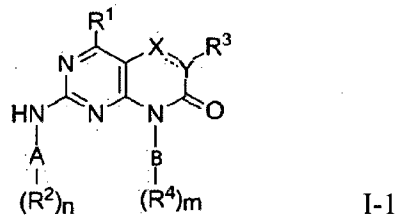
在具体的实施方式中, B 选自:



R⁴ 选自:



在具体的实施方式中，所述化合物如下式 I-1 所示：



式中，

A 为苯环、五元或六元杂环、C₃-C₈ 环烷基或 R¹；

5 当 A 为 R¹ 时，n 为 0，且 R¹ 选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基或 C₆-C₁₀ 芳基甲酰基；

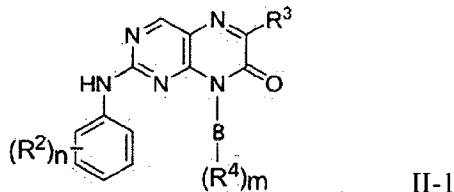
R² 选自：氢、卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基、羟基、任选取代的酰氧基、氨基、任选取代的酰氨基、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、CN、磺酸基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、羧基、任选取代的烷氧甲酰基、任选取代的苯基、任选取代的 N-烷基哌嗪基、任选取代的吗啉基、任选取代的哌啶基、任选取代的吡咯基、任选取代的吡咯烷基、-NR_aR_b、任选取代的吡啶基；

10 R_a 和 R_b 各自独立选自烷基和链烯基；

n 独立为 0-7，优选 1-7，更优选 1-3 的整数；

X、Y、B、R¹、R³、R⁴ 和 m 如上文所限定。

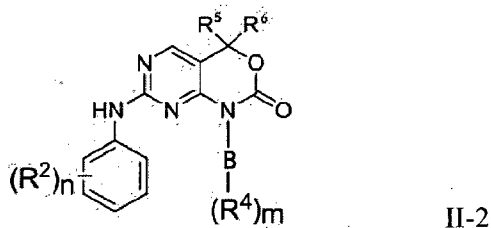
在具体的实施方式中，所述化合物如下式 II-1 所示：



15 式中，

B、R²、R³、R⁴、m 和 n 如上文所限定；

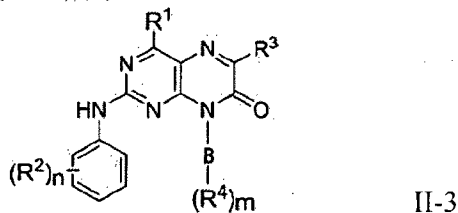
或者，所述化合物如下式 II-2 所示：



式中，

20 B、R²、R⁴、R⁵、R⁶、m 和 n 如上文所限定；

或者，所述化合物如下式 II-3 所示：



式中，

B、R¹、R²、R³、R⁴、m 和 n 如上文所限定。

在具体的实施方式中，

在式 II-1 中，

- 5 R² 选自：氢、卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基、任选取代的吡咯烷基、-NR_aR_b、氨基甲酰基、任选取代的酰氨基、-(CH₂)_o-任选取代的 N-烷基哌嗪基、任选取代的吗啉基、任选取代的哌啶基、o 为 0-2 的整数，R_a 和 R_b 各自独立选自 C₁-C₃ 烷基；其中 R² 不位于其所处苯环的 2 位；

R³ 选自：氢、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、任选取代的 C₆-C₁₀ 芳基、任选取代的 C₃-C₈ 环烷基；

B 选自苯环或含氮五元环；

- 10 R⁴ 选自：任选取代的酰氨基、任选取代的酰基；

m 和 n 如上文所限定；

在式 II-2 中，

R⁵、R⁶ 独立选自 H、取代或未取代的 C₁-C₆(优选 C₁-C₃) 烷基；

B 为苯环；

- 15 R² 选自：任选取代的 C₁-C₆ 烷基(优选 C₁-C₃ 烷基)、任选取代的 N-烷基哌嗪基、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基(优选 C₁-C₃ 烷氧基)；

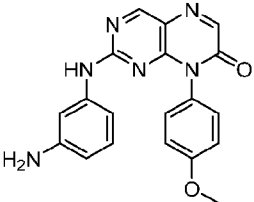
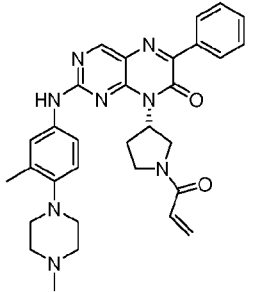
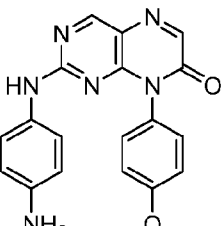
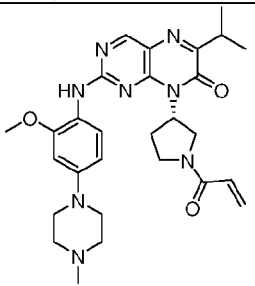
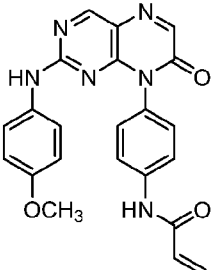
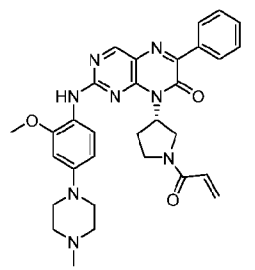
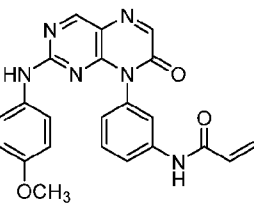
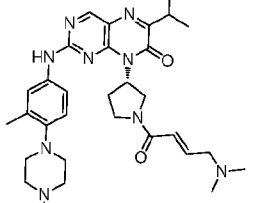
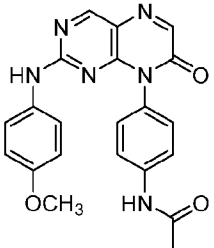
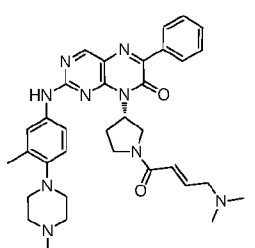
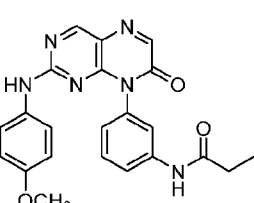
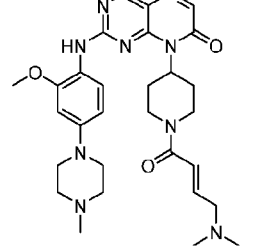
R⁴ 选自：任选取代的酰氨基；

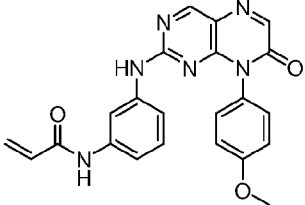
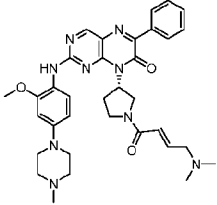
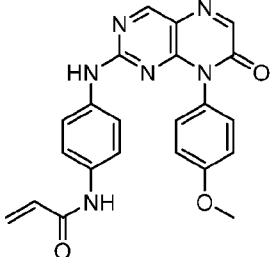
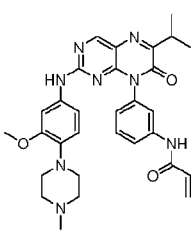
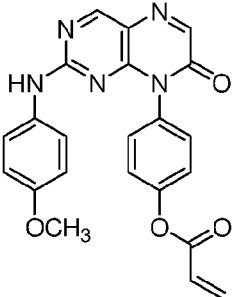
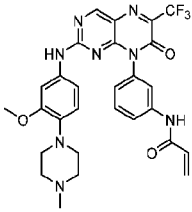
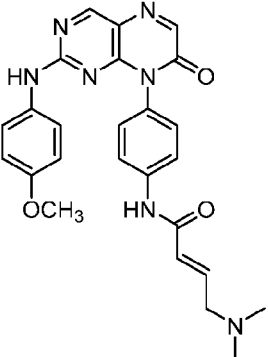
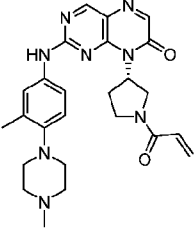
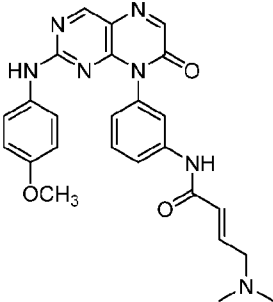
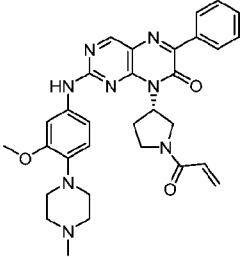
m 和 n 如上文所限定。

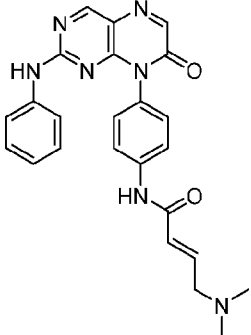
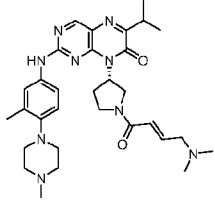
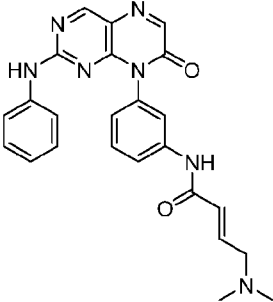
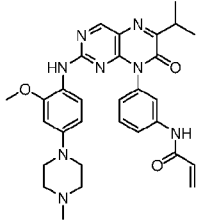
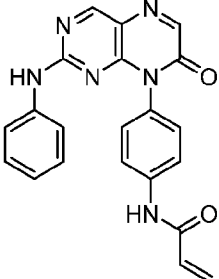
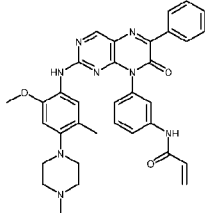
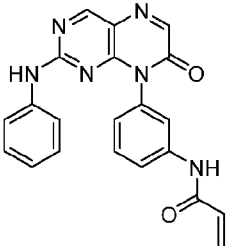
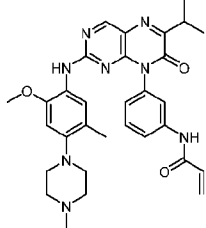
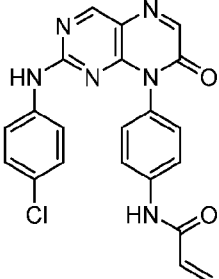
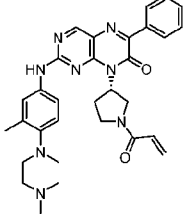
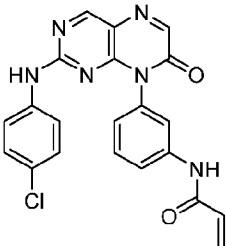
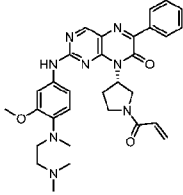
在第二方面，本发明提供选自下组的化合物或其药学上可接受的盐在制备布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂或制备治疗或预防布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病的药物中的用途：

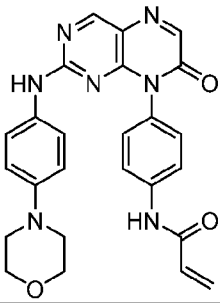
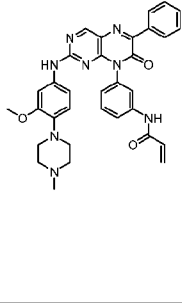
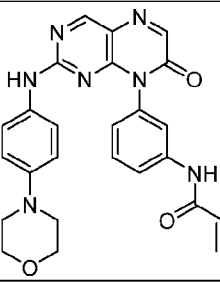
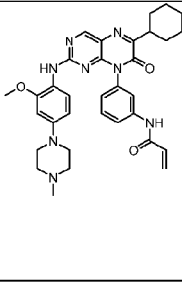
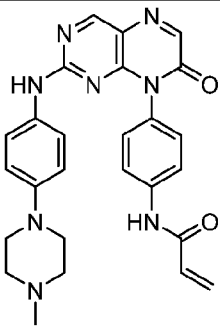
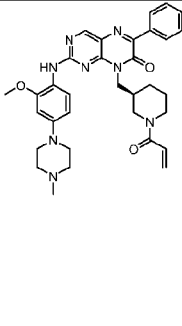
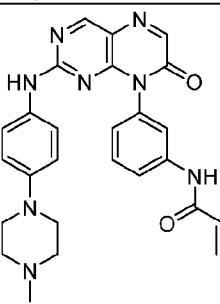
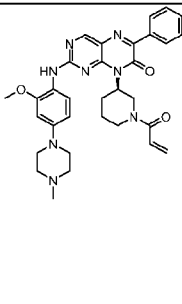
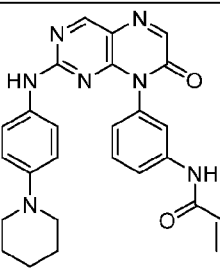
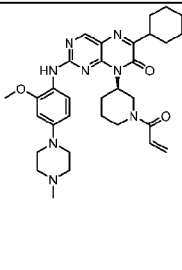
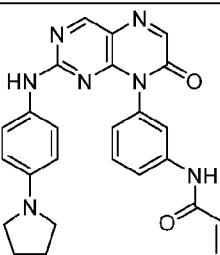
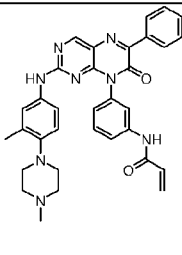
- 20

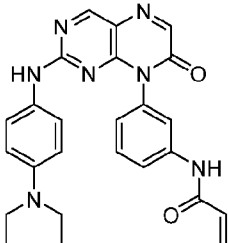
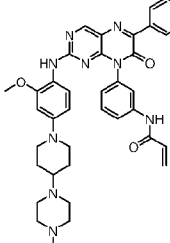
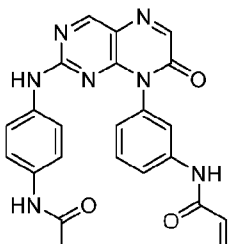
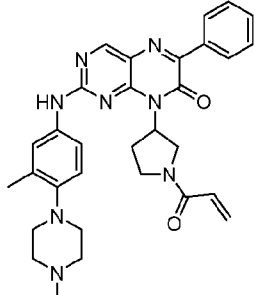
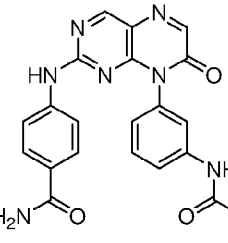
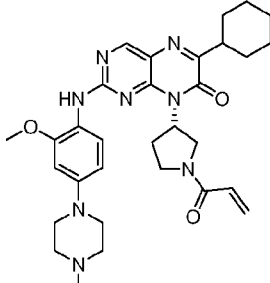
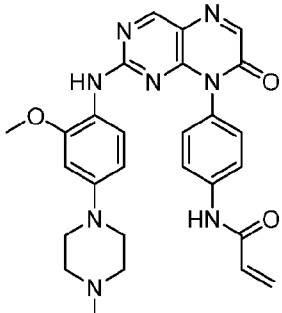
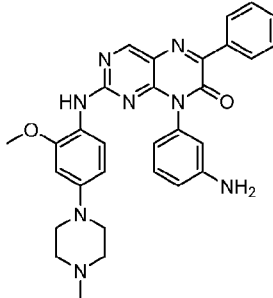
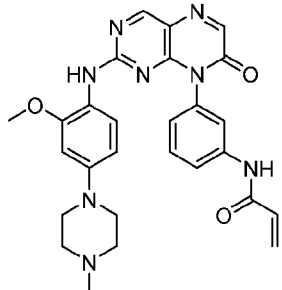
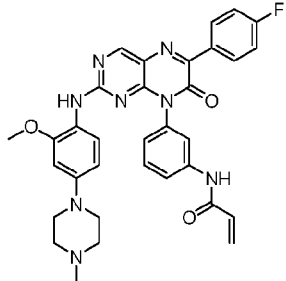
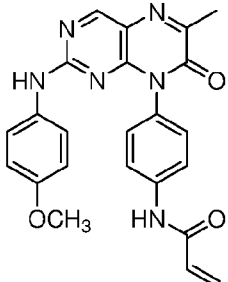
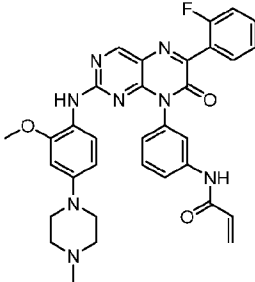
序号	结构	序号	结构
1		55	
2		56	

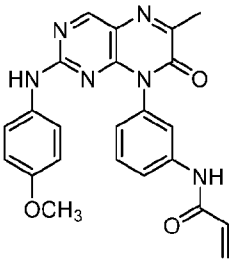
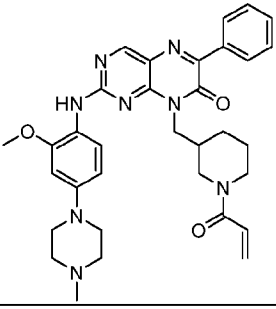
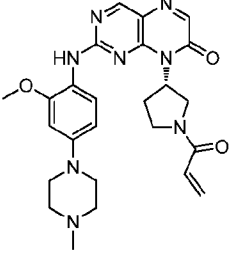
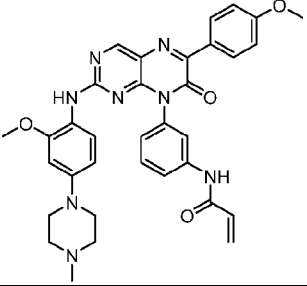
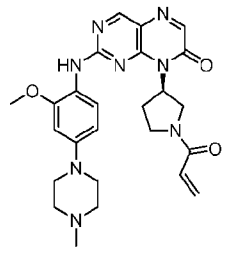
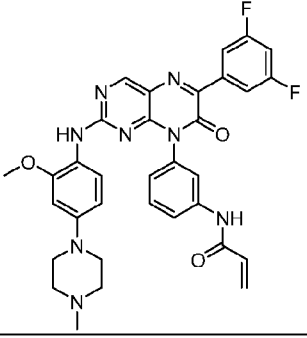
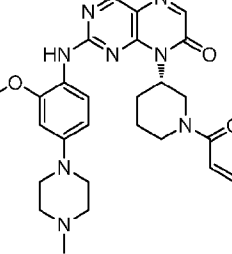
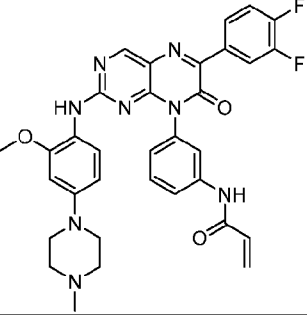
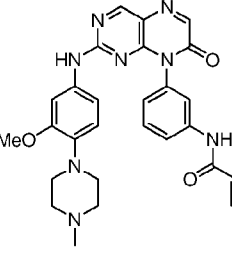
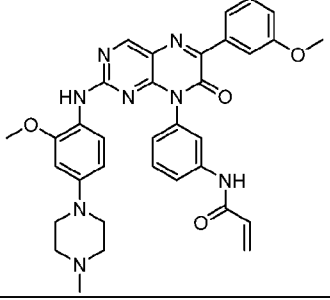
<p>3</p>		<p>57</p>	
<p>4</p>		<p>58</p>	
<p>5</p>		<p>59</p>	
<p>6</p>		<p>60</p>	
<p>7</p>		<p>61</p>	
<p>8</p>		<p>62</p>	

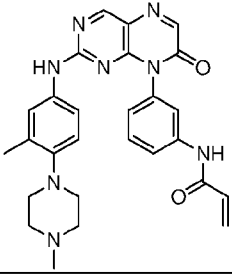
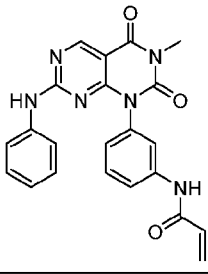
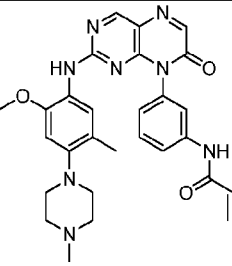
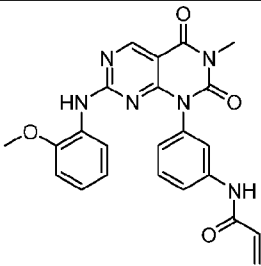
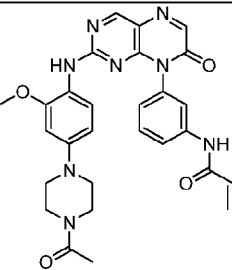
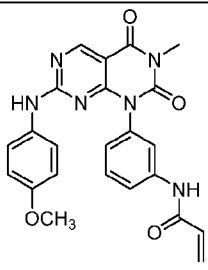
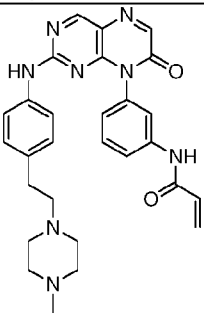
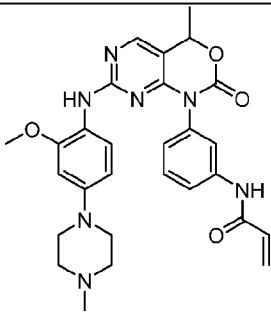
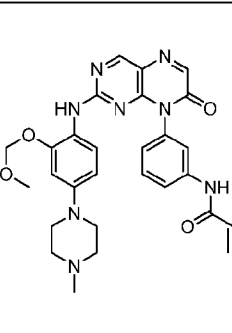
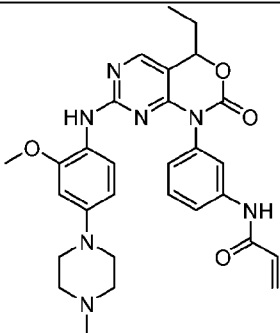
<p>9</p>		<p>63</p>	
<p>10</p>		<p>64</p>	
<p>11</p>		<p>65</p>	
<p>12</p>		<p>66</p>	
<p>13</p>		<p>67</p>	

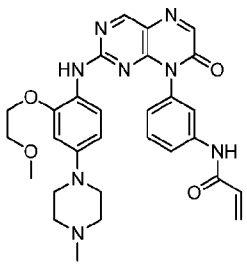
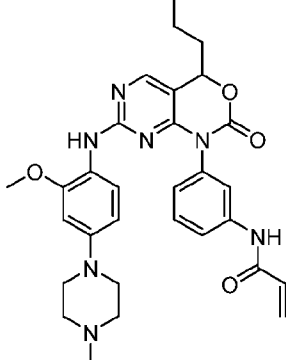
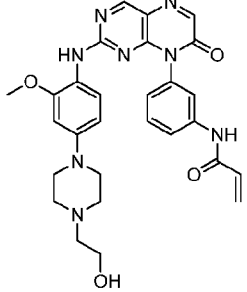
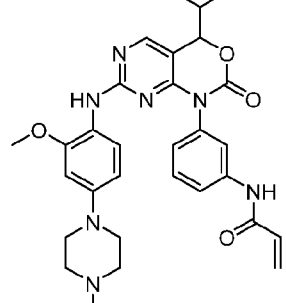
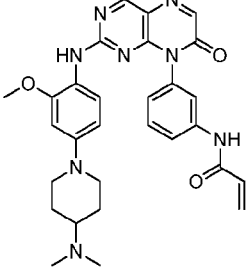
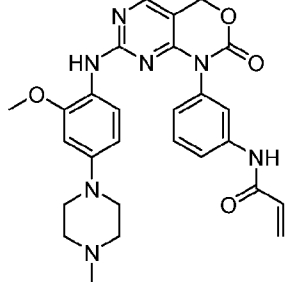
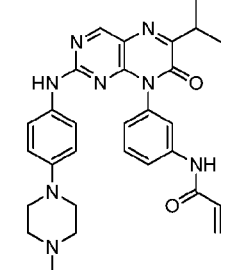
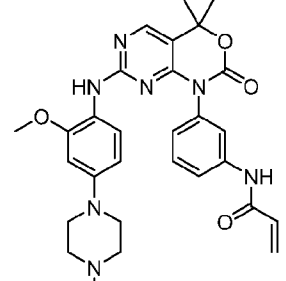
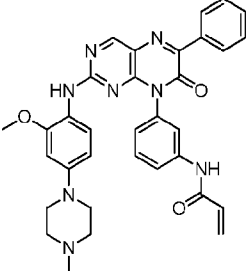
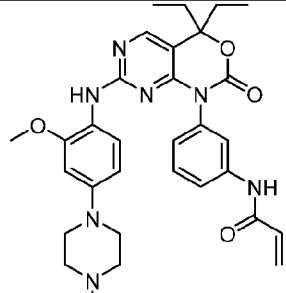
<p>14</p>		<p>68</p>	
<p>15</p>		<p>69</p>	
<p>16</p>		<p>70</p>	
<p>17</p>		<p>71</p>	
<p>18</p>		<p>72</p>	
<p>19</p>		<p>73</p>	

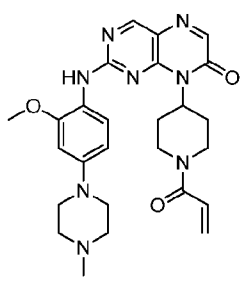
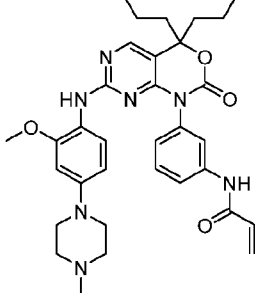
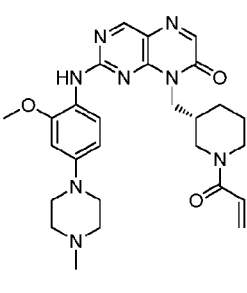
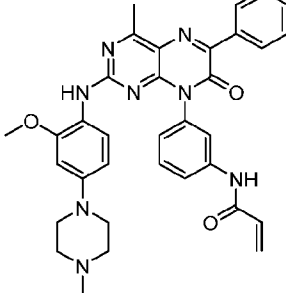
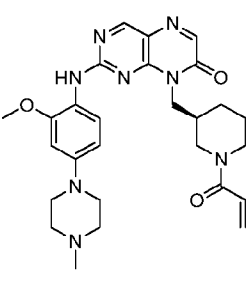
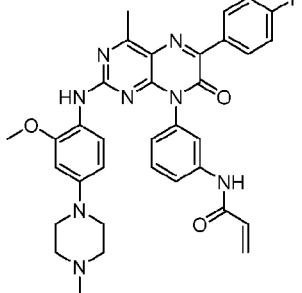
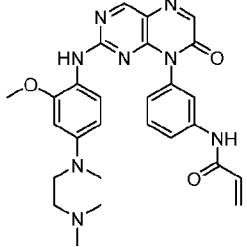
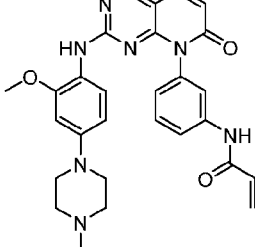
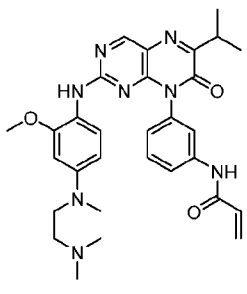
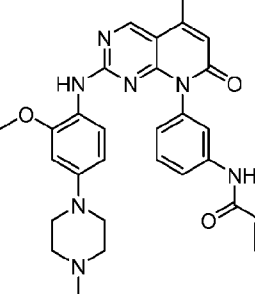
<p>20</p>		<p>74</p>	
<p>21</p>		<p>75</p>	
<p>22</p>		<p>76</p>	
<p>23</p>		<p>77</p>	
<p>24</p>		<p>78</p>	
<p>25</p>		<p>79</p>	

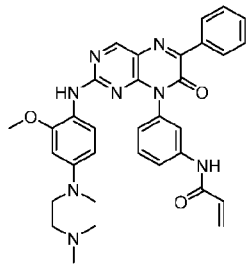
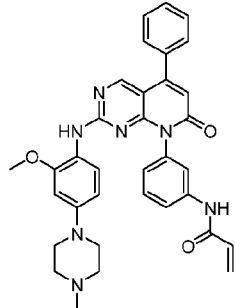
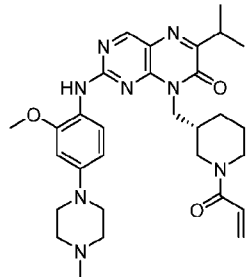
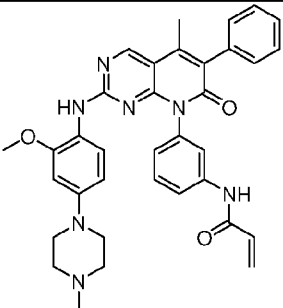
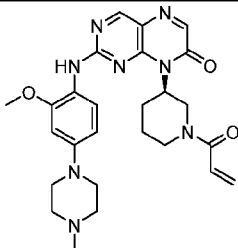
<p>26</p>		<p>80</p>	
<p>27</p>		<p>81</p>	
<p>28</p>		<p>82</p>	
<p>29</p>		<p>83</p>	
<p>30</p>		<p>84</p>	
<p>31</p>		<p>85</p>	

32		86	
33		87	
34		88	
35		89	
36		90	

<p>37</p>		<p>91</p>	
<p>38</p>		<p>92</p>	
<p>39</p>		<p>93</p>	
<p>40</p>		<p>94</p>	
<p>41</p>		<p>95</p>	

<p>42</p>		<p>96</p>	
<p>43</p>		<p>97</p>	
<p>44</p>		<p>98</p>	
<p>45</p>		<p>99</p>	
<p>46</p>		<p>100</p>	

<p>47</p>		<p>101</p>	
<p>48</p>		<p>102</p>	
<p>49</p>		<p>103</p>	
<p>50</p>		<p>104</p>	
<p>51</p>		<p>105</p>	

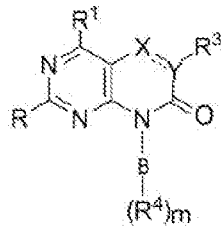
52		106	
53		107	
54			

在具体的实施方式中，所述布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病为癌症或和自身免疫失调疾病。

在具体的实施方式中，所述癌症选自下组：急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性粒细胞白血病 (CML)、套细胞淋巴瘤(MCL)、大肠癌；所述自身免疫失调疾病包括类风湿关节炎、抗器官移植排异、抗牛皮癣、红斑狼疮。

在第三方面，本发明提供治疗或预防布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病方法，包括将本发明第一或第二方面所述的化合物或包含所述化合物的药物组合物给予有此需要的对象。

在第四方面，本发明提供式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐：



I

10

式中，

X、Y、B、R¹、R³、R⁴和 m 如上文定义的；

其中，

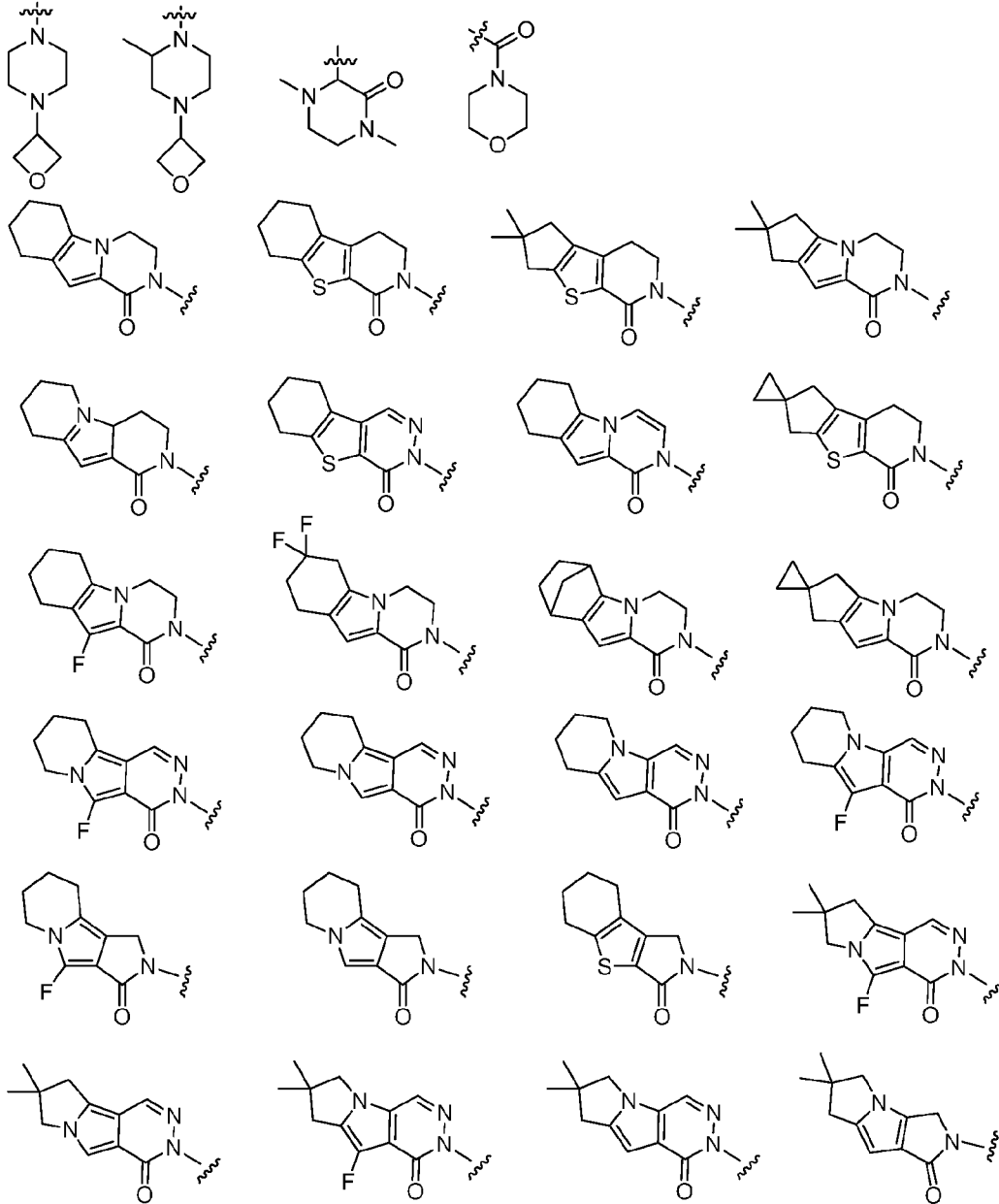
R 为氢、C₁-C₃ 低级烷基、C₁-C₃ 低级烷氧基、卤素 (例如，F、Cl、Br)、氨基或 NR^cR^d，并且 R^c、R^d 独立选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基或(C₆-C₁₀)芳基甲酰基；

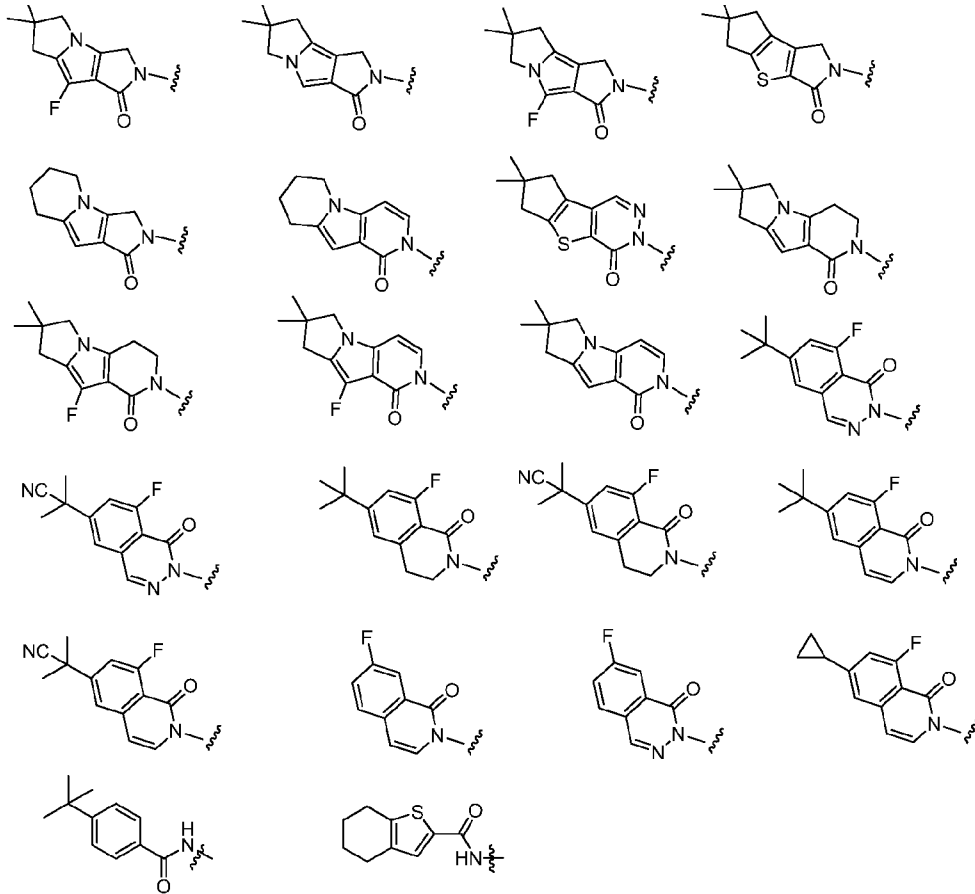
和/或

R³选自下组：氢、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₈)杂环基、(C₁-C₈)烷氧基、-O-(CH)_n-O-C₁-C₃烷基、苄基、(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₁₀)芳杂环基，其中所述的芳基和芳杂环基可任选地用一个至五个以下基团取代：卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₃-C₆)环烷基、(C₆-C₁₀)芳氧基、(C₅-C₁₀)杂环基、-O-(CH)_z-O-C₁-C₃烷基、C₃-C₆环烷基氧基、C₃-C₆杂环烷基氧基、酰胺基、任选取代的氨基甲酰基；z为1-3的整数，优选1；

和/或

R⁴选自下组：





在优选的实施方式中，

R 为氢、C₁-C₃ 低级烷基、C₁-C₃ 低级烷氧基、卤素 (例如，F、Cl、Br)、氨基；

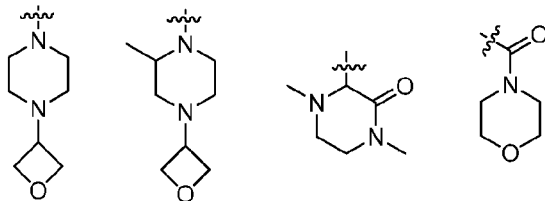
R³ 选自下组：氢、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₈)杂环基、(C₁-C₈)烷氧基、-O-(CH)_n-O-C₁-C₃

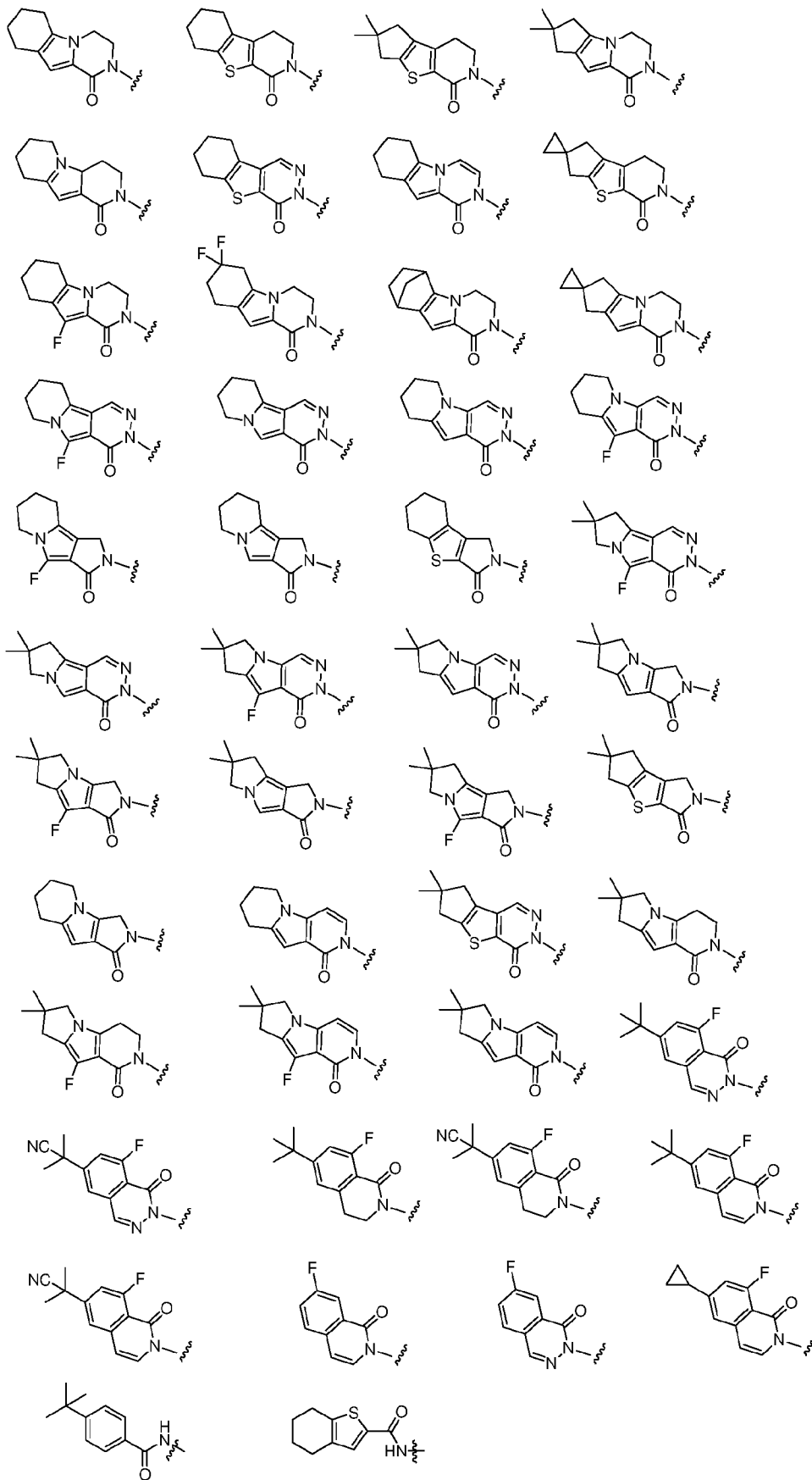
- 5 烷基、苄基、(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₁₀)芳杂环基，其中所述的芳基和芳杂环基可任选地用一个至五个以下基团取代：卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₃-C₆)环烷基、(C₆-C₁₀)芳氧基、(C₅-C₁₀)杂环基、-O-(CH)_z-O-C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 环烷基氧基、C₃-C₆ 杂环烷基氧基、酰胺基、任选取代的氨基甲酰基；z 为 1-3 的整数，优选 1；

或者

- 10 R 为氢、C₁-C₃ 低级烷基、C₁-C₃ 低级烷氧基、卤素 (例如，F、Cl、Br)、氨基；

R⁴ 选自下组：



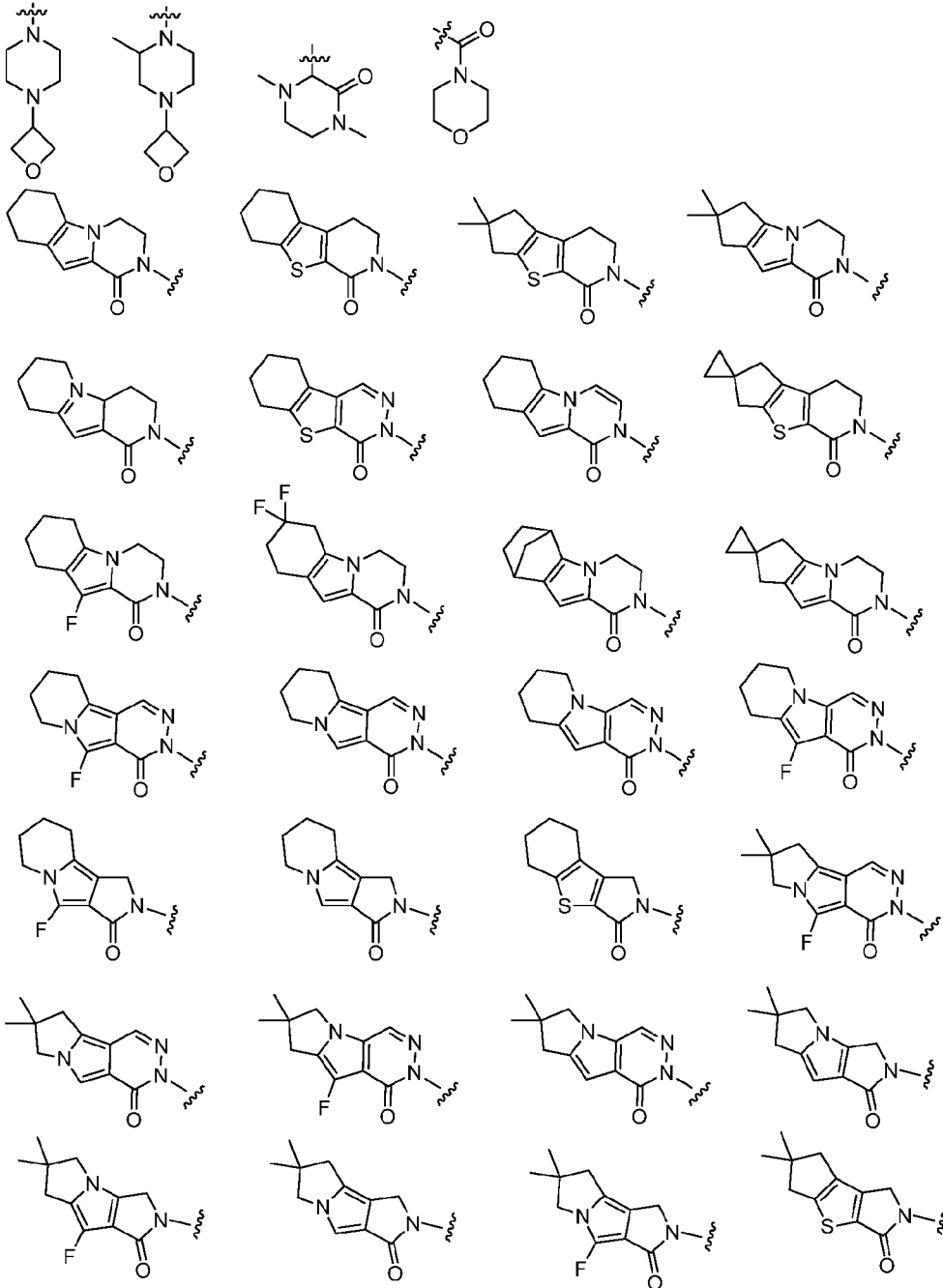


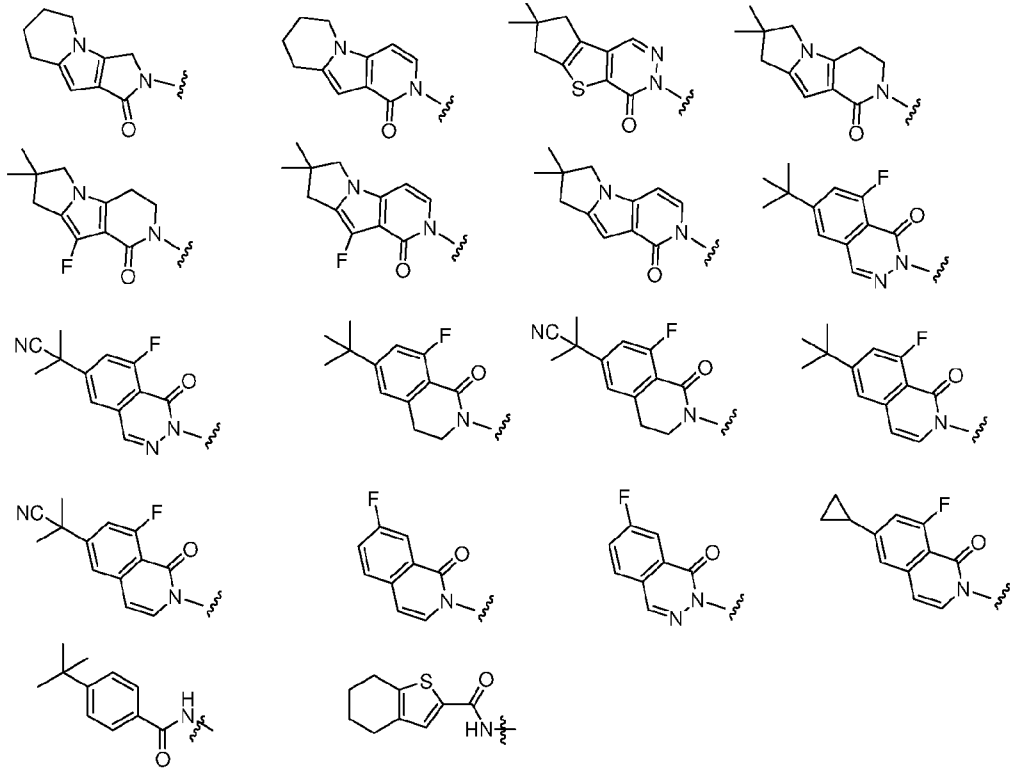
或者

;

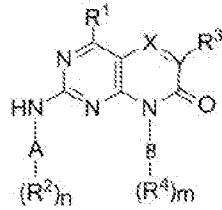
- R^3 选自下组：氢、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₈)杂环基、(C₁-C₈)烷氧基、-O-(CH)_n-O-C₁-C₃烷基、苄基、(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₁₀)芳杂环基，其中所述的芳基和芳杂环基可任选地用一个至五个以下基团取代：卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₃-C₆)环烷基、(C₆-C₁₀)芳氧基、(C₅-C₁₀)杂环基、-O-(CH)_z-O-C₁-C₃烷基、C₃-C₆环烷基氧基、C₃-C₆杂环烷基氧基、酰胺基、任选取代的氨基甲酰基；z 为 1-3 的整数，优选 1；

R^4 选自下组：





在具体的实施方式中，所述化合物如下式 I-1 所示：



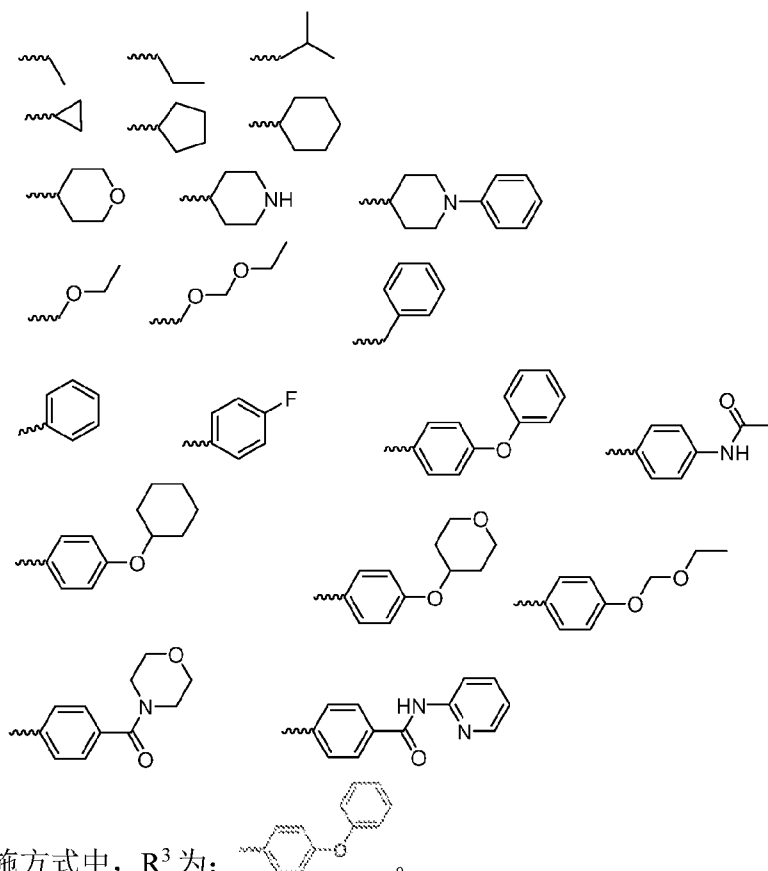
I-1

式中，

- 5 A 为 R²，n 为 0，且 R² 选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基或 (C₆-C₁₀) 芳基甲基；
X、Y、B、R¹、R³、R⁴ 和 m 如上文所限定。

在具体的实施方式中，R² 为 C₁-C₆ 烷基 (优选 C₁-C₃ 烷基)、C₁-C₆ 卤代烷基 (优选 C₁-C₃ 卤代烷基)。

在具体的实施方式中，R³ 选自下组：



在具体的实施方式中，R³为：

5 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述
 5 述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

10 发明人经过广泛而深入的研究，出乎意料地发现一批结构全新的化合物，这些衍生物能够高活性、高选择性地抑制布鲁顿酪氨酸激酶，其中一些化合物的布鲁顿酪氨酸激酶抑制活性的 IC₅₀ 值达到 nM 级别。在此基础上完成了本发明。

15 本发明人合成了具有布鲁顿酪氨酸激酶抑制活性的一系列候选化合物。通过对得到的候选化合物进行结构优化设计，发现了一批新型具有潜在布鲁顿酪氨酸激酶抑制活性的嘧啶并嘧啶类杂环化合物。对得到的化合物进行了分子水平活性评价，多个化合物对布鲁顿酪氨酸激酶抑制活性 IC₅₀ 值达到 nM 级别。

术语定义

本发明涉及的基团具有本领域常规理解的含义。为明确起见，本文涉及到的一些基团定义如下：

20 本文中，“烷基”指碳链长度为 1-10 个碳原子的饱和的支链或直链烷基，优选的烷基包括长 2-8 个、1-6 个、1-4 个、3-8 个、1-3 个碳原子不等的烷基。烷基的例子包括但不限于：

甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、庚基等。烷基可以被 1 个或多个取代基取代，例如被卤素或卤代烷基取代。例如，烷基可以是被 1-4 个氟原子取代的烷基，或者烷基可以是被氟代烷基取代的烷基。本文所述的烷基也可以被芳基取代，从而形成，例如苄基。

类似地，本文中的“环烷基”是指碳链长度为 3-10 个，优选 3-8 个碳原子的取代或未取代的饱和环状烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等等。

本文中，“烷氧基”指被烷基取代的氧基。优选的烷氧基是长 1-6 个碳原子的烷氧基，更优选为长 1-4 个碳原子的烷氧基，更优选为长 1-3 个碳原子的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、丙氧基等。烷氧基可以被 1 个或多个取代基取代，例如被卤素或卤代烷基取代。例如，烷氧基可以是被 1-4 个氟原子取代的烷基，或者烷基可以是被氟代烷基取代的烷基。

本文中，“链烯基”通常表示具有至少一个双键的单价烃基，通常含有 2-8 个碳原子，优选含有 2-6 个碳原子，可以是直链或支链。链烯基的例子包括但不限于乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、己烯基等等。

本文中，“炔基”通常表示具有至少一个三键的单价烃基，通常含有 2-8 个碳原子，优选含有 2-6 个碳原子，更通常含有 2-4 个碳原子，可以是直链或支链。链烯基的例子包括乙炔基、丙炔基、异丙炔基、丁炔基、异丁炔基、己炔基等。

本文中，“卤素”指氟、氯、溴或碘。

本文中，“芳基”指含有 6 到 14 个碳原子的单环、双环或三环芳族基团，包括苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基、茚基、茚基、四氢化萘基、二氢化茚基等。芳基可任选地被 1-5 个 (例如，1、2、3、4 或 5 个)选自以下的取代基取代：卤素、C1-4 醛基、C1-6 烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、卤素取代的烷基 (例如三氟甲基)、卤素取代的烷氧基 (例如三氟甲氧基)、羧基、C1-4 烷氧基、乙氧甲酰基、N(CH₃)和 C1-4 酰基等、杂环基或杂芳基等。

本文所用“杂环基”包括但不限于含有 1-3 个选自 O、S 或 N 的杂原子的 5 元或 6 元杂环基团，包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯烷基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噁唑基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哌啶基、吗啉基等。

本文所用“芳杂环基”是指含有 5-14 个环原子，并且有 6 个、10 个或 14 个电子在环体系上共用。而且所含环原子是碳原子和从氧、氮、硫中任选的 1-3 个杂原子。有用的芳杂环基包括哌嗪基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、包括但不限于 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基、吡嗪基、嘧啶基等。

芳杂环基可任选地被 1-5 个 (例如，1、2、3、4 或 5 个)选自以下的取代基取代：卤素、C1-4 醛基、C1-6 直链或支链烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、卤素取代的烷基 (例如三氟甲基)、卤素取代的烷氧基 (例如三氟甲氧基)、羧基、C1-4 烷氧基、乙氧甲酰基、N(CH₃)和 C1-4 酰基。

本文中，“酰氧基”指结构式为“-O-C(O)-R”的基团，其中，R 可选自烷基、链烯基(例如，C1-6 或 C1-3 链烯基)和炔基。所述 R 可任选地被取代。

本文中，“酰氨基”指结构式为“-R'-NH-C(O)-R”的基团，其中，R'可选自氢或烷基，R

可选自烷基、链烯基(例如, C1-6 或 C1-3 链烯基)、炔基、被 NR_cR_d 取代的烷基、被 NR_cR_d 取代的链烯基和 NR_cR_d 取代的炔基、被卤素取代的烷基、被氰基取代的链烯基, 其中, R_c 和 R_d 可选自烷基和链烯基。

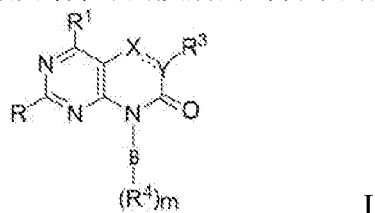
本文中, 酰基是指有机或无机含氧酸去掉一个或多个羟基后剩下的原子团, 其通式如 R-C(O)-所示, 其中, R 可选自烷基、链烯基(例如, C1-6 或 C1-3 链烯基)、炔基、被 NR_cR_d 取代的烷基、被 NR_cR_d 取代的链烯基和 NR_cR_d 取代的炔基、被卤素取代的烷基、被氰基取代的链烯基, 其中, R_c 和 R_d 可选自烷基和链烯基。

本文所用的“芳基甲酰基”是指芳基, 例如(C6-C10)芳基与甲酰基形成的, 并通过甲酰基与化合物的主体结构相连的基团。

本文中, “任选取代的”指其所修饰的取代基可任选地被 1-5 个(例如, 1、2、3、4 或 5 个)选自以下的取代基取代: 卤素、C1-4 醛基、C1-6 直链或支链烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、卤素取代的烷基(例如三氟甲基)、卤素取代的烷氧基(例如三氟甲氧基)、羧基、C1-4 烷氧基、乙氧甲酰基、N(CH₃)和 C1-4 酰基。

15 本发明的化合物及其应用

为本发明的目的, 本发明提供以下式 I 所示化合物或其盐在制备布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂或制备治疗或预防布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病的药物中的用途:






式中,

20 R 为氢、C₁-C₃ 低级烷基、C₁-C₃ 低级烷氧基、卤素(例如, F、Cl、Br)、氨基、取代的氨基;

X 为 N 或 CR⁵R⁶;

Y 为 C 或 O;

当 X 为 N 时, “”为双键, 且 Y 为 C;

25 当 X 为 CR⁵R⁶ 时, “”为单键, 且 Y 为 O; 或者当 X 为 CR⁵R⁶ 时, “”为双键, 且 Y 为 C;

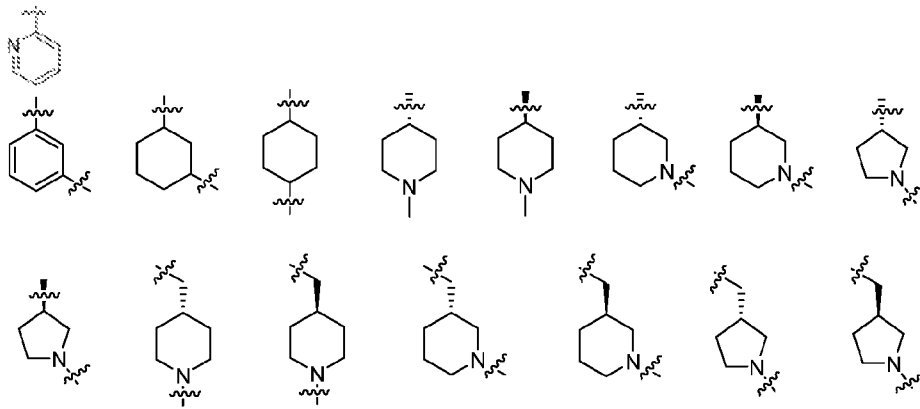
B 选自下组: 任选取代的(C3-C8)环烷基、(C3-C8)杂环基、(C6-C10)芳基或(C5-C10)芳杂环基; R¹ 选自: H、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、NR⁷R⁸、任选取代的 C₆-C₁₀ 芳基; R³ 选自: 氢、任选取代的 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、任选取代的 C₃-C₈ 环烷基、任选取代的 C₁-C₁₀ 烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的苄基、任选取代的杂环基、任选取代的芳杂环基、-O-(CH)_z-O-C₁-C₃ 烷基; z 为 1-3 的整数, 优选 1; R⁴ 选自: 氢、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、硝基、氨基、卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基、任选取代的酰氧基、任选取代的酰氨

基、任选取代的酰基；m 独立为 0-7，优选 1-7，更优选 1-3 的整数；R⁵ 和 R⁶ 各自独立为 H、或 C₁-C₆ 烷基(优选 C₁-C₃ 烷基)；R⁷ 和 R⁸ 各自独立为 H、或 C₁-C₆ 烷基。

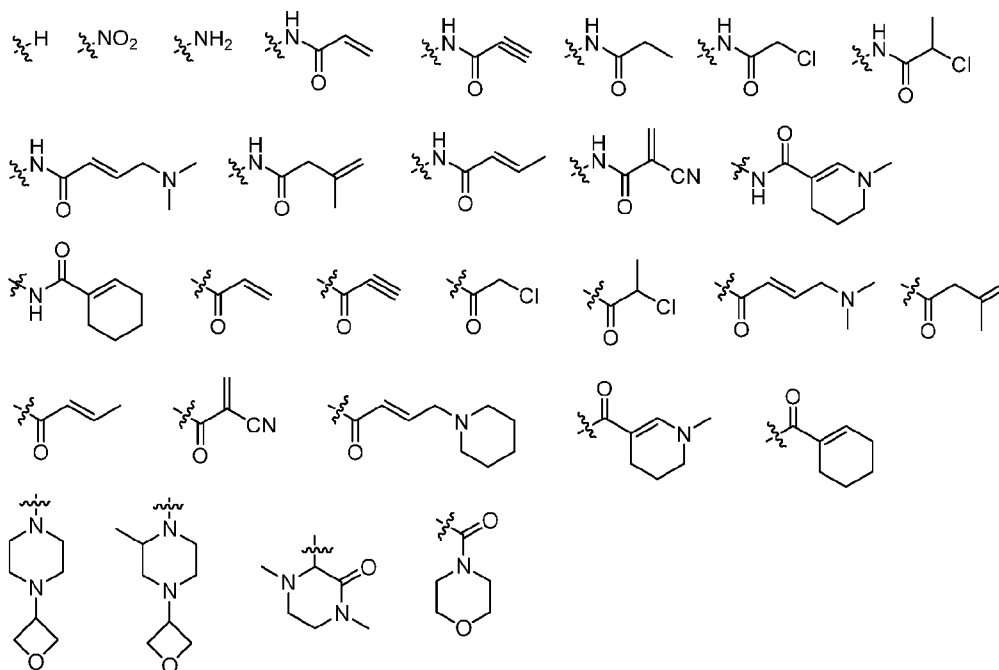
在优选的实施方式中，B 选自各种取代的苯环、含氮五元环、含氮六元环或 C₃-C₈ 环烷基。

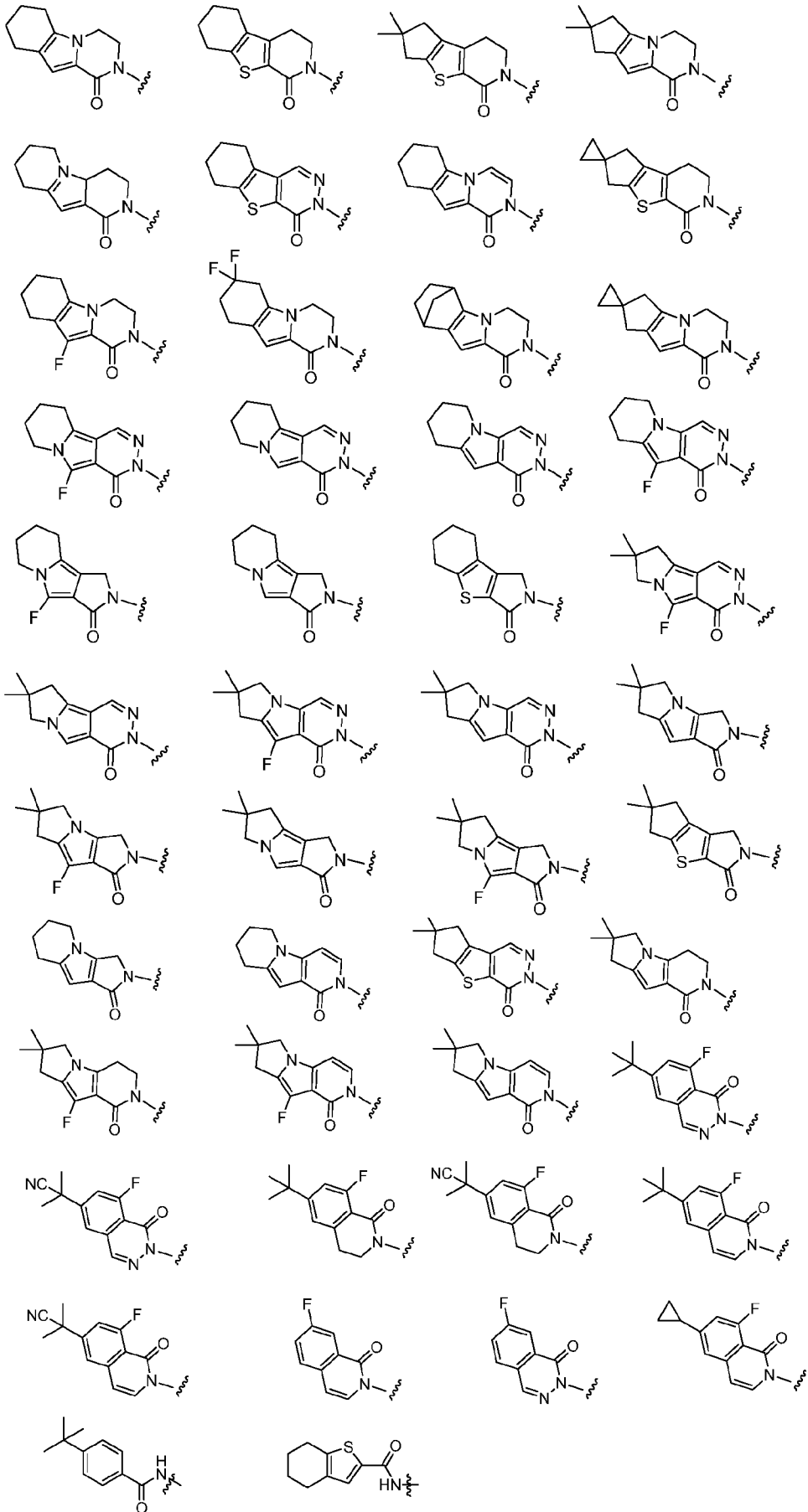
进一步地，B 可以选自：

5

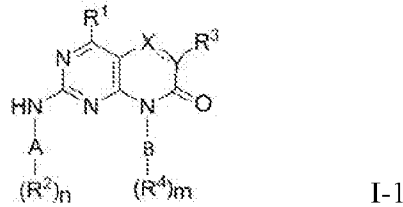


R⁴ 选自：





进一步地，本发明的化合物可以如下式 I-1 所示：



式中，

A 为苯环、五元或六元杂环、C₃-C₈ 环烷基或 R¹；

5 当 A 为 R¹ 时，n 为 0，且 R¹ 选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基或 C₆-C₁₀ 芳基甲酰基；

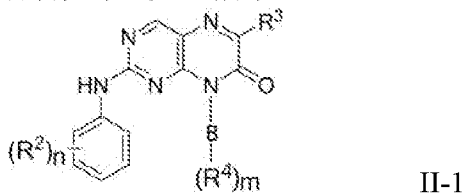
R² 选自：氢、卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基、羟基、任选取代的酰氧基、氨基、任选取代的酰氨基、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、CN、磺酸基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、羧基、任选取代的烷氧甲酰基、任选取代的苯基、任选取代的 N-烷基哌嗪基、任选取代的吗啉基、任选取代的哌啶基、任选取代的吡咯基、任选取代的吡咯烷基、-NR_aR_b、任选取代的吡啶基；

10 R_a 和 R_b 各自独立选自烷基和链烯基；

n 独立为 0-7，优选 1-7，更优选 1-3 的整数；

X、Y、B、R¹、R³、R⁴ 和 m 如上文所限定。

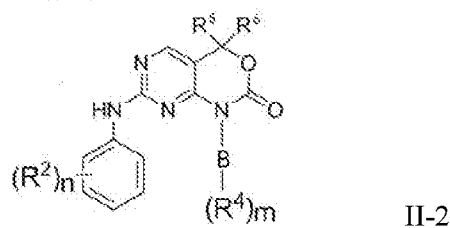
再进一步地，本发明的化合物如下式 II-1 所示：



15 式中，

B、R²、R³、R⁴、m 和 n 如上文所限定；

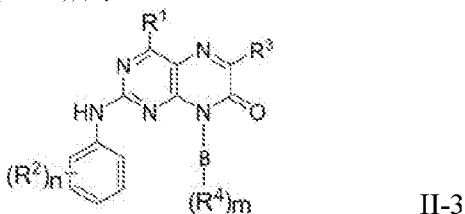
或者，所述化合物如下式 II-2 所示：



式中，

20 B、R²、R⁴、R⁵、R⁶、m 和 n 如上文所限定；

或者，所述化合物如下式 II-3 所示：



式中，

B、R¹、R²、R³、R⁴、m 和 n 如上文所限定。

再进一步地，

在式 II-1 中，

- 5 R² 选自：氢、卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基、任选取代的吡咯烷基、-NR_aR_b、氨基甲酰基、任选取代的酰氨基、-(CH₂)₀-任选取代的 N-烷基哌嗪基、任选取代的吗啉基、任选取代的哌啶基、o 为 0-2 的整数，R_a 和 R_b 各自独立选自 C₁-C₃ 烷基；其中 R² 不位于其所处苯环的 2 位；

R³ 选自：氢、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、任选取代的 C₆-C₁₀ 芳基、任选取代的 C₃-C₈ 环烷基；

B 选自苯环或含氮五元环；

- 10 R⁴ 选自：任选取代的酰氨基、任选取代的酰基；

m 和 n 如上文所限定；

在式 II-2 中，

R⁵、R⁶ 独立选自 H、取代或未取代的 C₁-C₆(优选 C₁-C₃)烷基；

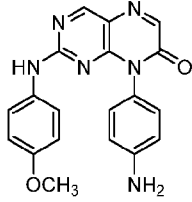
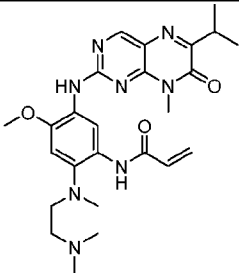
B 为苯环；

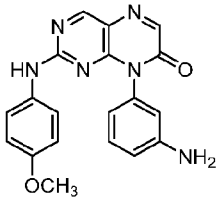
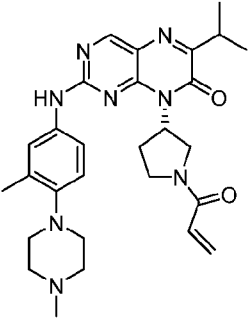
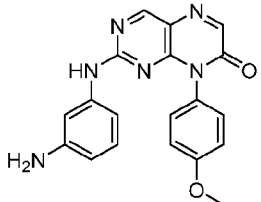
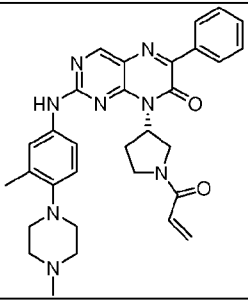
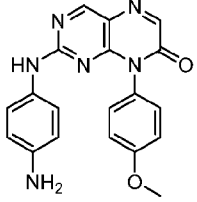
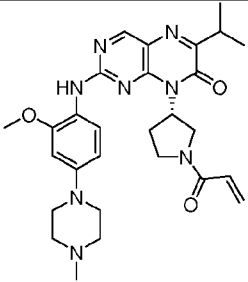
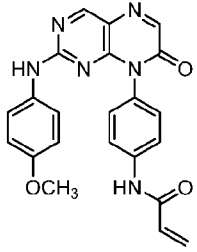
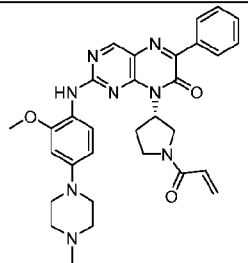
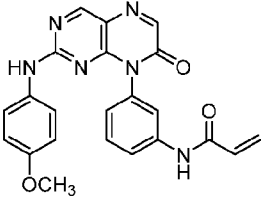
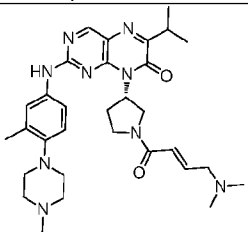
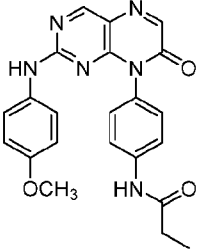
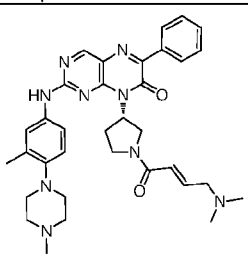
- 15 R² 选自：任选取代的 C₁-C₆ 烷基(优选 C₁-C₃ 烷基)、任选取代的 N-烷基哌嗪基、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基(优选 C₁-C₃ 烷氧基)；

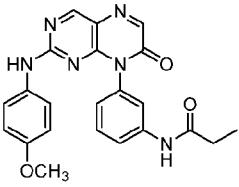
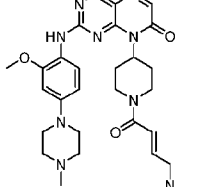
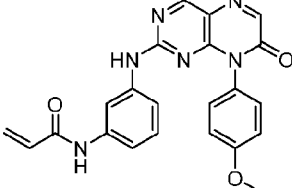
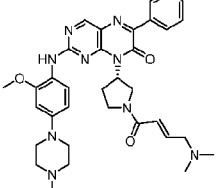
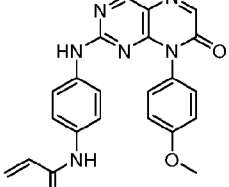
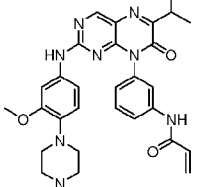
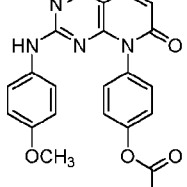
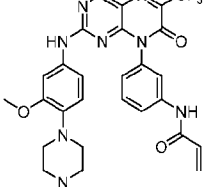
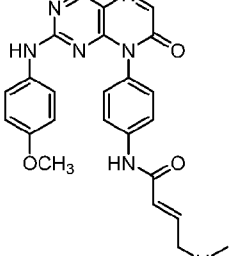
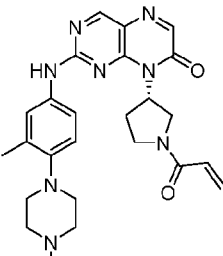
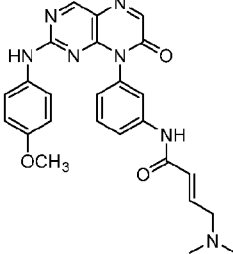
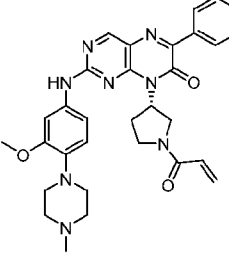
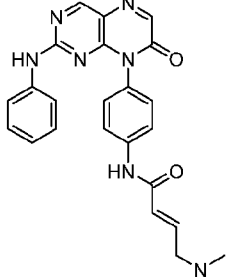
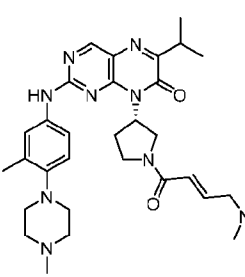
R⁴ 选自：任选取代的酰氨基；

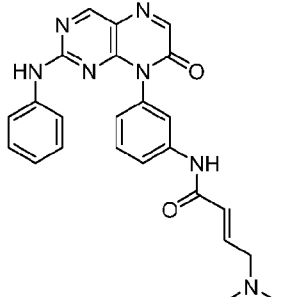
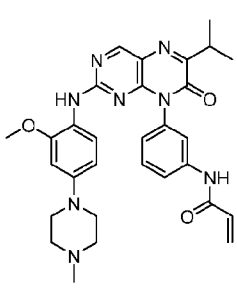
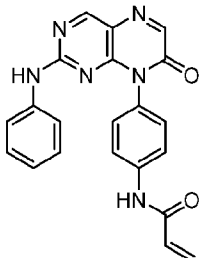
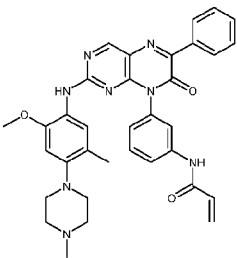
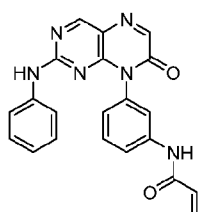
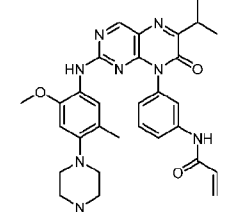
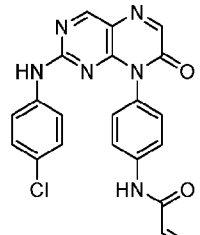
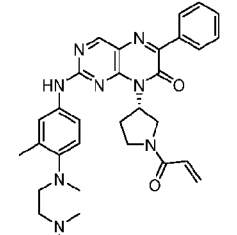
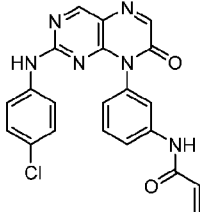
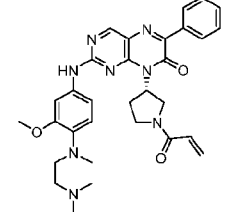
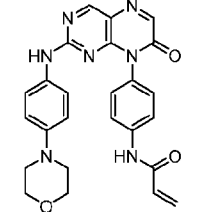
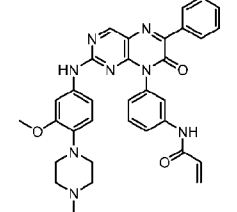
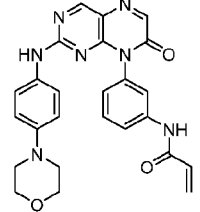
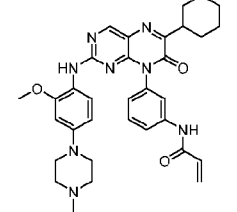
m 和 n 如上文所限定。

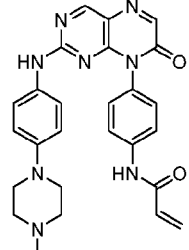
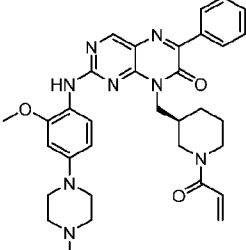
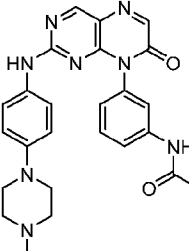
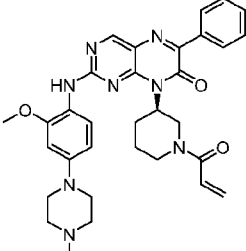
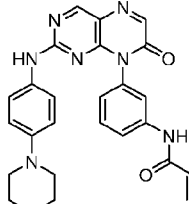
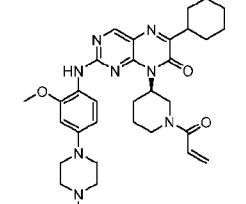
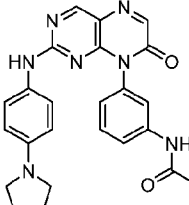
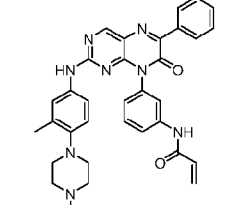
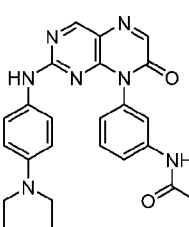
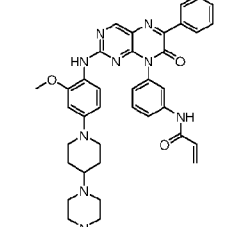
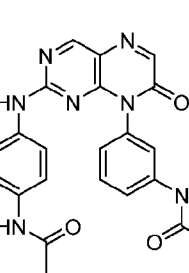
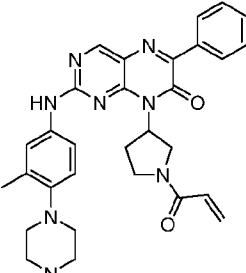
- 20 在具体的实施方式中，本发明提供选自下组的化合物或其药学上可接受的盐在制备布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂或制备治疗或预防布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病的药物中的用途：

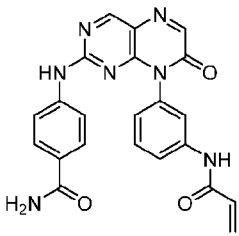
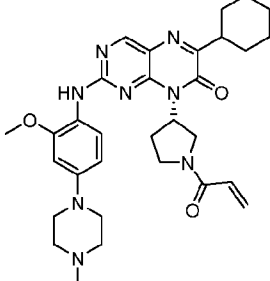
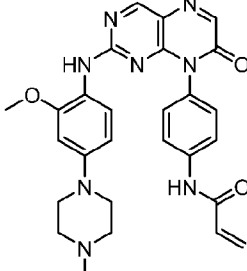
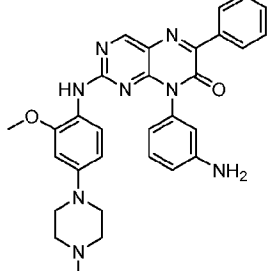
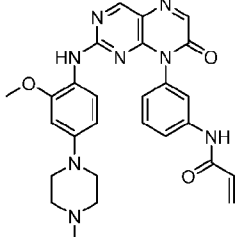
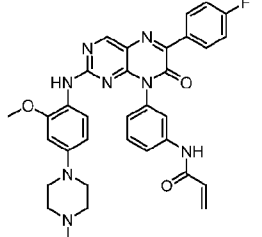
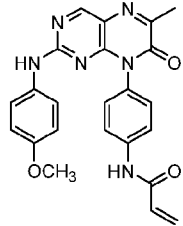
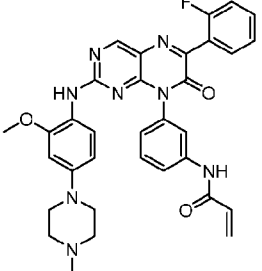
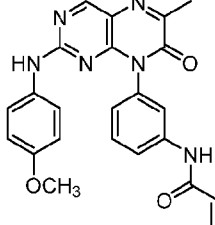
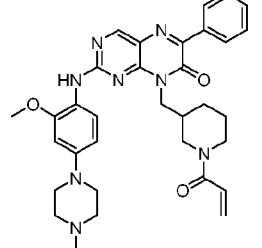
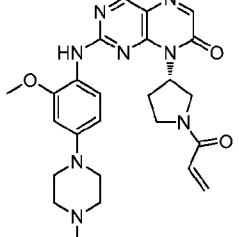
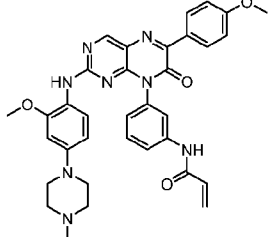
序号	结构	布鲁顿酪氨酸激酶抑制活性 IC ₅₀ (nM)	序号	结构	布鲁顿酪氨酸激酶抑制活性 IC ₅₀ (nM)
1		D	55		D

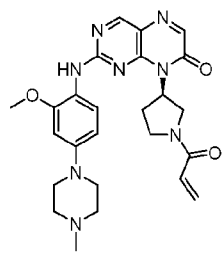
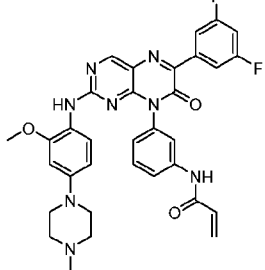
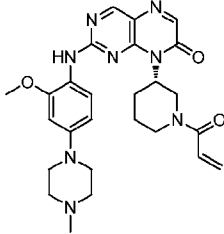
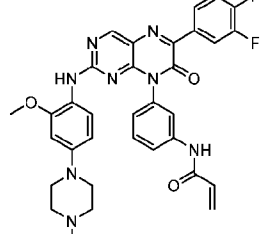
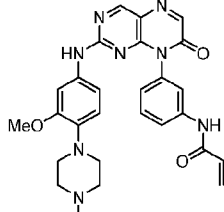
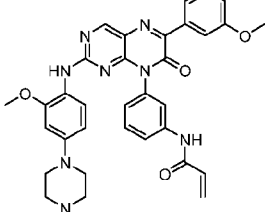
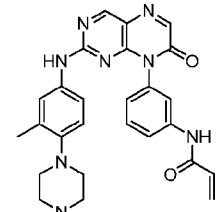
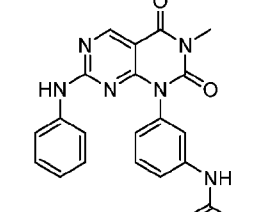
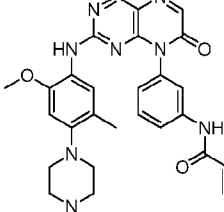
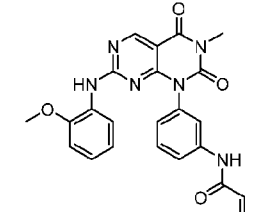
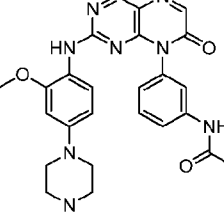
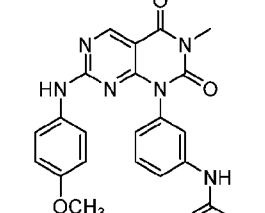
2		D	56		B
3		D	57		B
4		D	58		D
5		C	59		C
6		A	60		D
7		D	61		C

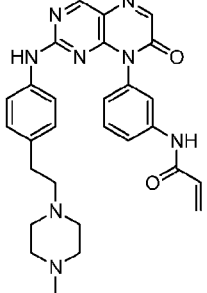
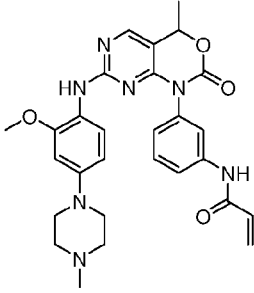
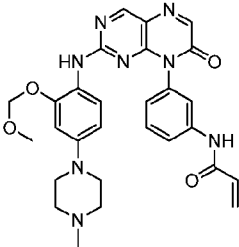
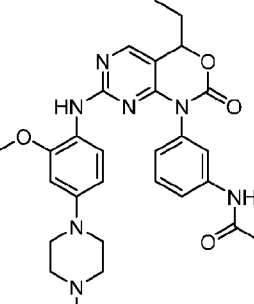
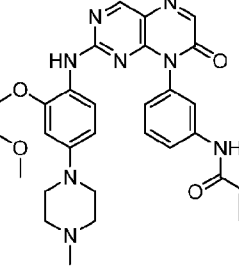
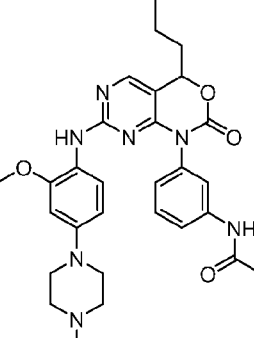
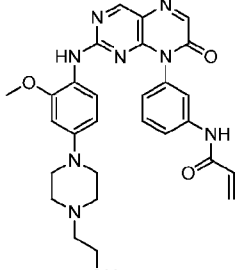
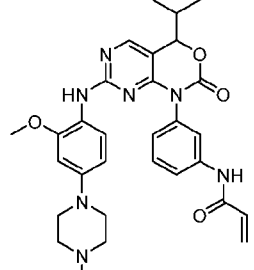
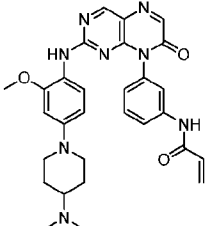
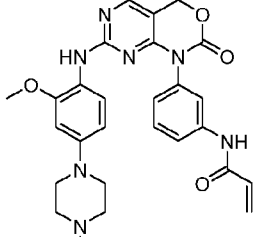
8		D	62		D
9		C	63		D
10		D	64		A
11		C	65		A
12		C	66		C
13		B	67		B
14		D	68		C

15		B	69		B
16		C	70		C
17		A	71		C
18		C	72		A
19		A	73		B
20		B	74		A
21		A	75		B

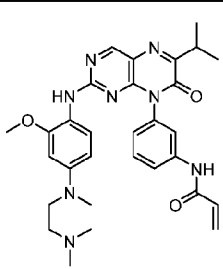
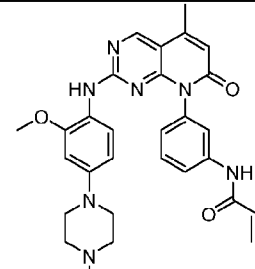
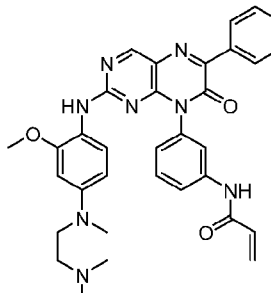
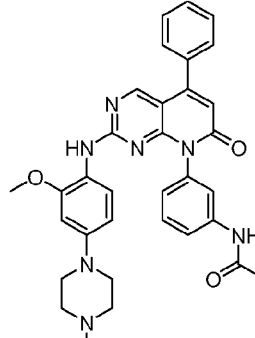
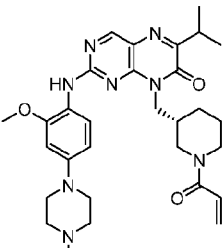
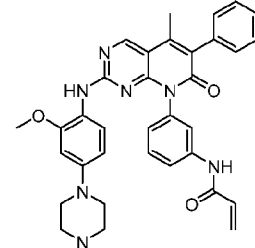
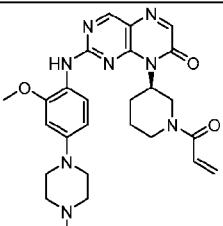
22		B	76		C
23		A	77		D
24		A	78		D
25		A	79		A
26		A	80		B
27		A	81		B

28		A	82		A
29		D	83		D
30		B	84		B
31		C	85		C
32		B	86		D
33		D	87		C

34		D	88		B
35		D	89		B
36		A	90		B
37		A	91		C
38		C	92		B
39		B	93		C

40		A	94		A
41		C	95		B
42		D	96		C
43		B	97		C
44		B	98		A

45		A	99		C
46		B	100		D
47		D	101		D
48		D	102		D
49		D	103		D
50		B	104		C

51		B	105		D
52		B	106		C
53		D	107		C
54		D.			

上表显示在本发明化合物的结构及其布鲁顿酪氨酸激酶抑制活性，其中：

活性指定为“**A**”的化合物的 $IC_{50} \leq 10 \text{ nM}$ ；

活性指定为“**B**”的化合物的 $10 < IC_{50} \leq 100 \text{ nM}$ ；

活性指定为“**C**”的化合物的 $100 < IC_{50} \leq 1000 \text{ nM}$ ；

活性指定为“**D**”的化合物的 $1000 \text{ nM} < IC_{50}$ 。

5

在本发明化合物能够具备布鲁顿酪氨酸激酶抑制活性的基础上，本发明提供一种用于抑制布鲁顿酪氨酸激酶的药物组合物，该组合物含有治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

10 本发明化合物的药学上可接受的盐的例子包括但不限于无机和有机酸盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐和草酸盐；以及与碱例如钠羟基、三(羟基甲基)胺基甲烷(TRIS, 胺丁三醇)和 N-甲基葡糖胺形成的无机和有机碱盐。

虽然每个人的需求各不相同，本领域技术人员可确定本发明药物组合物中每种活性成分的最佳剂量。一般情况下，本发明的化合物或其药学上可接受的盐，对哺乳动物每天口服

给药, 药量按照约 0.0025 到 50 毫克/公斤体重。但最好是每公斤口服给药约 0.01 到 10 毫克。例如, 单位口服剂量可以包括约 0.01 到 50 毫克, 最好是约 0.1 到 10 毫克的本发明化合物。单位剂量可给予一次或多次, 每天为一片或多片, 每片含有约 0.1 到 50 毫克, 合宜地约 0.25 到 10 毫克的本发明化合物或其溶剂化物。

5 本发明的药物组合物可被配制成适合各种给药途径的制剂形式, 包括但不限于被配制成用于肠外, 皮下, 静脉, 肌肉, 腹腔内, 透皮, 口腔, 鞘内, 颅内, 鼻腔或外用途途径给药的形式, 用于治疗肿瘤和其他疾病。给药量是有效地改善或消除一个或多个病症的药量。对于特定疾病的治疗, 有效量是足以改善或以某些方式减轻与疾病有关的症状的药量。这样的药量可作为单一剂量施用, 或者可依据有效的治疗方案给药。给药量也许可治愈疾病, 但是
10 给药通常是为了改善疾病的症状。一般需要反复给药来实现所需的症状改善。药的剂量将根据病人的年龄, 健康与体重, 并行治疗的种类, 治疗的频率, 以及所需治疗效益来决定。

本发明的药物制剂可以给予任何哺乳动物, 只要他们能获得本发明化合物的治疗效果。在这些哺乳动物中最为重要的是人类。

15 本发明的化合物或其药物组合物可用于治疗各种由布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病。在本文中, 所述布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病为癌症或自身免疫疾病; 其中, 所述癌症包括血液恶性肿瘤或实体瘤, 例如: 急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性粒细胞白血病(CML)、套细胞淋巴瘤(MCL)、大肠癌; 所述自身免疫疾病包括类风湿关节炎、抗器官移植排异、抗牛皮癣或红斑狼疮。

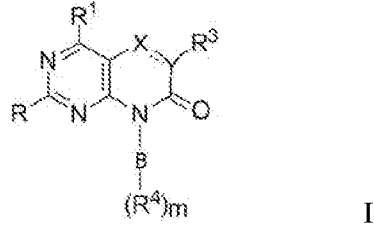
20 本发明的药物制剂可用已知的方式制造。例如, 由传统的混合, 制粒, 制锭, 溶解, 或冷冻干燥过程制造。制造口服制剂时, 可结合固体辅料和活性化合物, 选择性研磨混合物。如果需要或必要时加入适量助剂后, 加工颗粒混合物, 获得片剂或锭剂芯。

合适的辅料特别是填料, 例如糖类如乳糖或蔗糖, 甘露醇或山梨醇; 纤维素制剂或钙磷酸盐, 例如磷酸三钙或磷酸氢钙; 以及粘结剂, 例如淀粉糊, 包括玉米淀粉, 小麦淀粉, 大米淀粉, 马铃薯淀粉, 明胶, 黄芪胶, 甲基纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 羧甲基纤维素钠,
25 或聚乙烯吡咯烷酮。如果需要, 可增加崩解剂, 比如上面提到的淀粉, 以及羧甲基淀粉, 交联聚乙烯吡咯烷酮, 琼脂, 或褐藻酸或其盐, 如海藻酸钠。辅助剂特别是流动调节剂和润滑剂, 例如, 硅石, 滑石, 硬脂酸盐类, 如镁硬脂酸钙, 硬脂酸或聚乙二醇。如果需要, 可以給锭剂核芯提供可以抵抗胃液的合适包衣。为此, 可以应用浓缩糖类溶液。这个溶液可以含有阿拉伯树胶, 滑石, 聚乙烯吡咯烷酮, 聚乙二醇和/或二氧化钛, 漆溶液和合适的有机溶剂
30 或溶剂混合物。为了制备耐胃液的包衣, 可使用适当的纤维素溶液, 例如醋酸纤维素邻苯二甲酸或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸。可向药片或锭剂核芯的包衣加入染料或色素。例如, 用于识别或为了表征活性成分剂量的组合。

35 基于上述化合物和药物组合物, 本发明进一步提供治疗或预防布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病的方法, 该方法包括给予有此需要的对象以本发明的化合物或药物组合物。给药方法包括但不限于本领域周知的各种给药方法, 可根据患者的实际情况加以确定。这些方法包括但不限于肠外、皮下、静脉、肌肉、腹腔内、透皮、口腔、鞘内、颅内、鼻腔或外用途途径给

药。

在具体的实施方式中，本发明提供了结构全新的式 I 所示化合物或其盐：



式中，

5 X、Y、B、R¹、R³、R⁴和 m 如上文定义的；

其中，

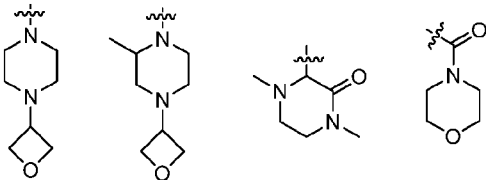
R 为氢、C₁-C₃ 低级烷基、C₁-C₃ 低级烷氧基、卤素 (例如，F、Cl、Br)、氨基或 NR^cR^d，并且 R^c、R^d 独立选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基或(C₆-C₁₀)芳基甲酰基；

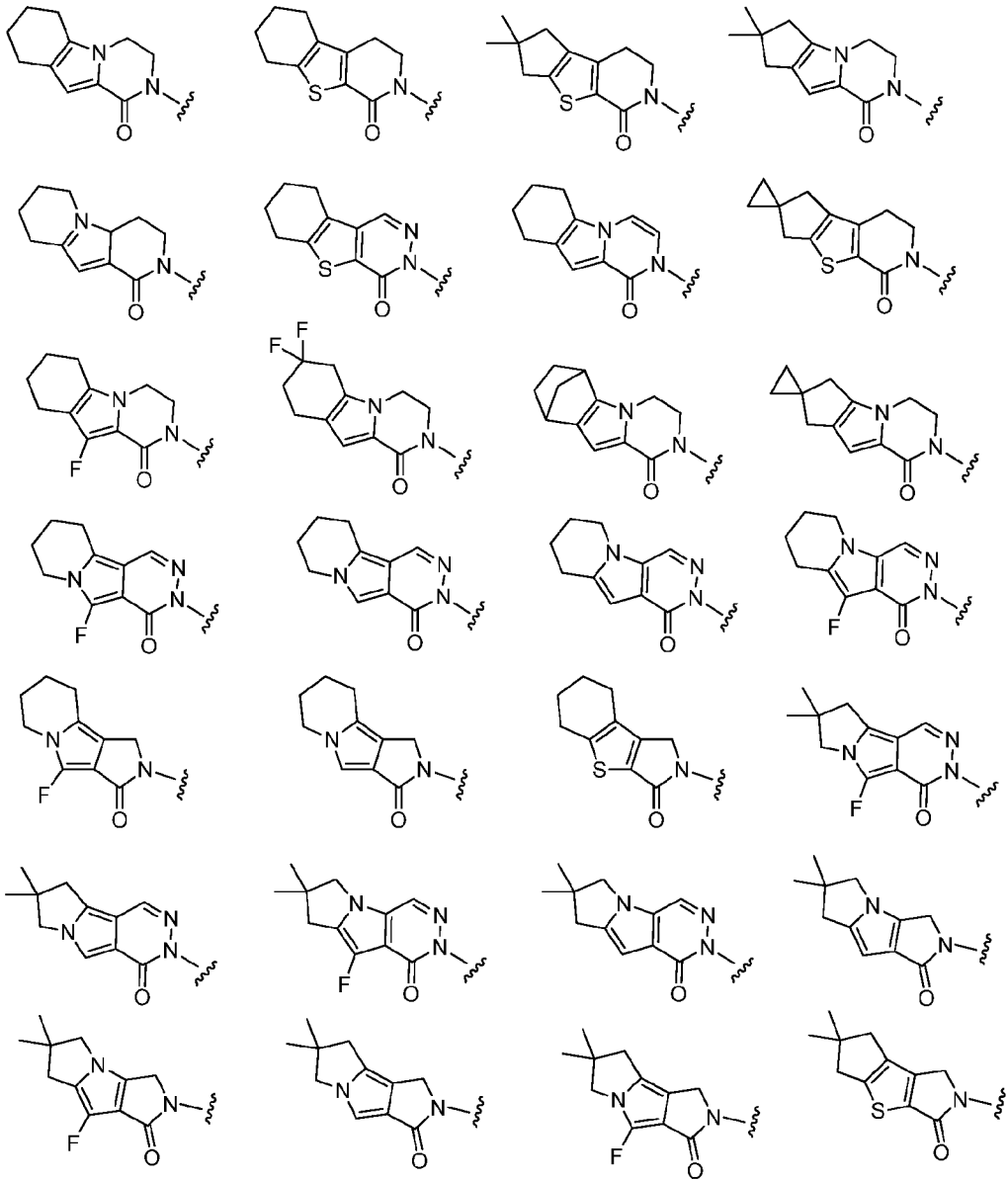
和/或

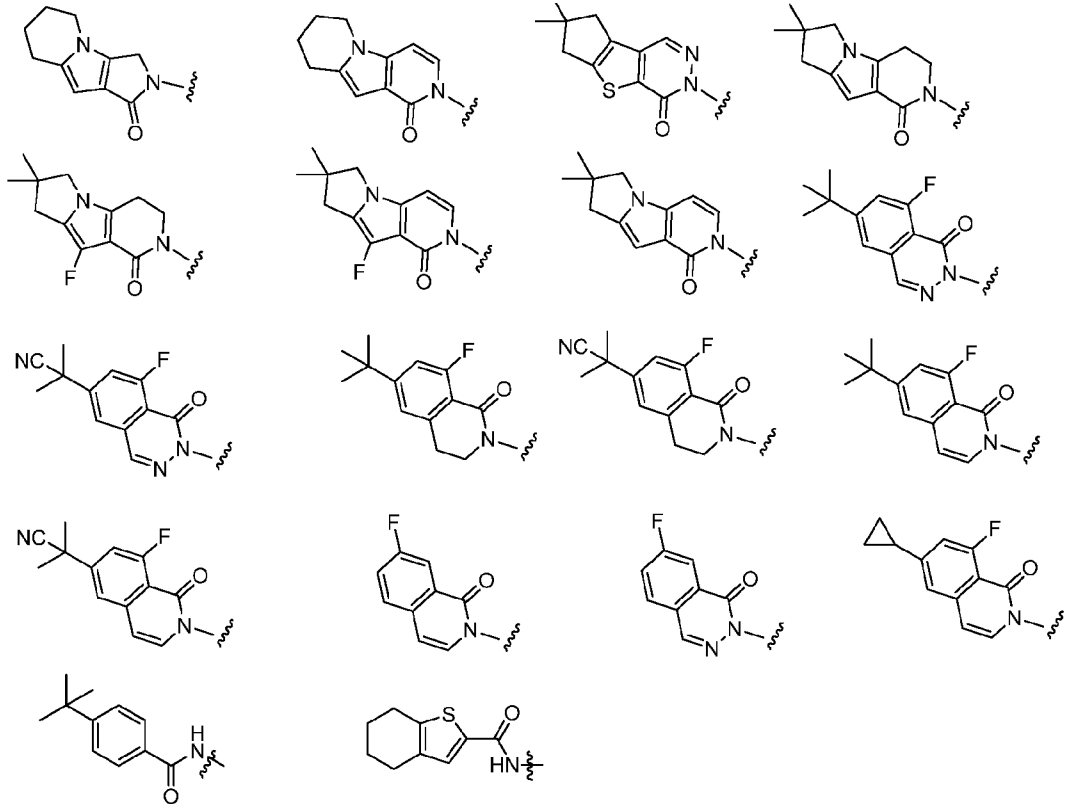
10 R³ 选自下组：氢、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₈)杂环基、(C₁-C₈)烷氧基、-O-(CH)_n-O-C₁-C₃ 烷基、苄基、(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₁₀)芳杂环基，其中所述的芳基和芳杂环基可任选地用一个至五个以下基团取代：卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₃-C₆)环烷基、(C₆-C₁₀)芳氧基、(C₅-C₁₀)杂环基、-O-(CH)_z-O-C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 环烷基氧基、C₃-C₆ 杂环烷基氧基、酰胺基、任选取代的氨基甲酰基；z 为 1-3 的整数，优选 1；

15 和/或

R⁴ 选自下组：







在优选的实施方式中，上述的 R、R³ 和 R⁴ 可以任意组合。例如，可以是以下组合：

R 为氢、C₁-C₃ 低级烷基、C₁-C₃ 低级烷氧基、卤素 (例如，F、Cl、Br)、氨基；

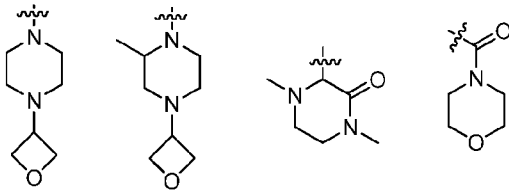
R³ 选自下组：氢、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₈)杂环基、(C₁-C₈)烷氧基、-O-(CH)_n-O-C₁-C₃

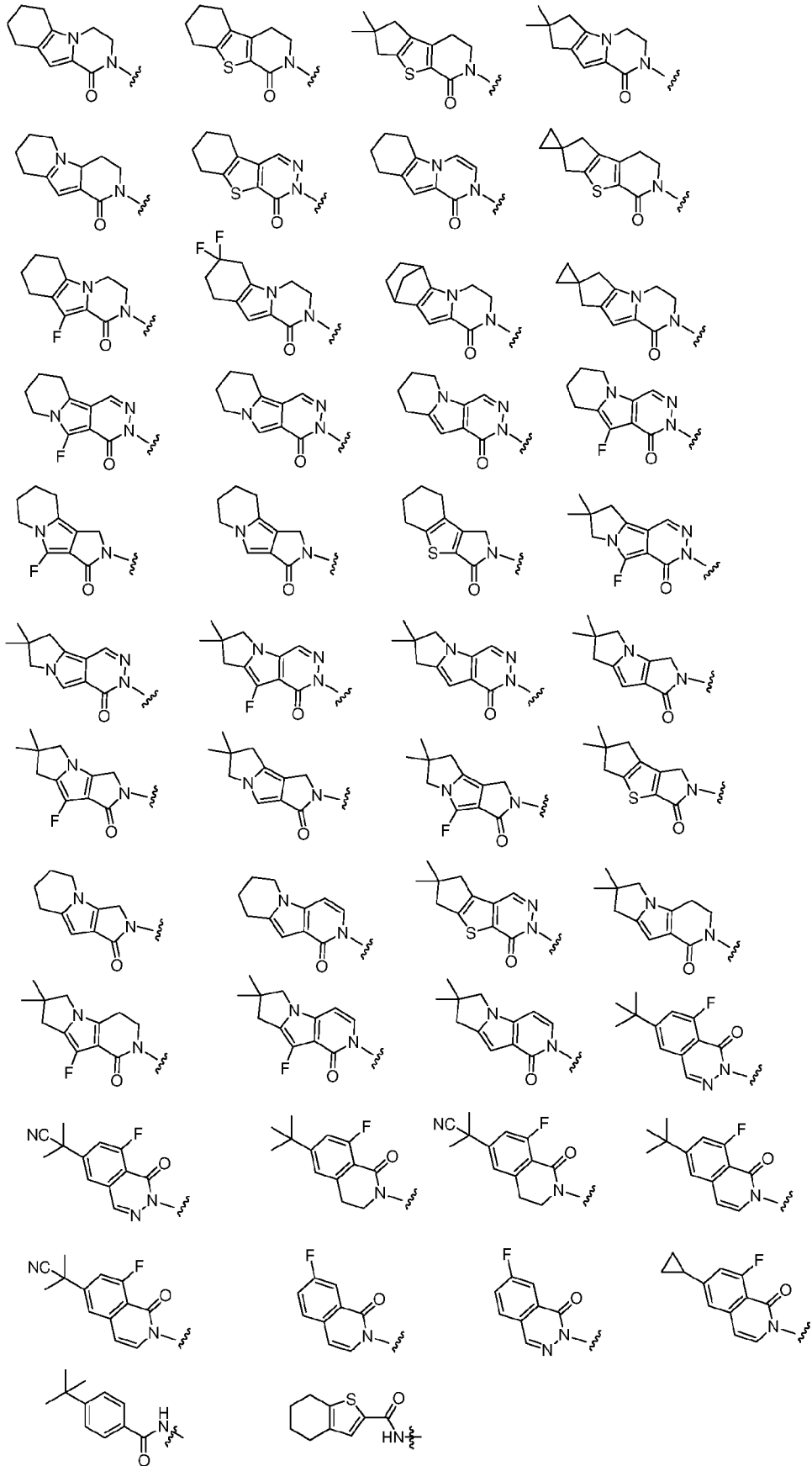
- 5 烷基、苄基、(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₁₀)芳杂环基，其中所述的芳基和芳杂环基可任选地用一个至五个以下基团取代：卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₃-C₆)环烷基、(C₆-C₁₀)芳氧基、(C₅-C₁₀)杂环基、-O-(CH)_z-O-C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 环烷基氧基、C₃-C₆ 杂环烷基氧基、酰胺基、任选取代的氨基甲酰基；z 为 1-3 的整数，优选 1；

或者

- 10 R 为氢、C₁-C₃ 低级烷基、C₁-C₃ 低级烷氧基、卤素 (例如，F、Cl、Br)、氨基；

R⁴ 选自下组：



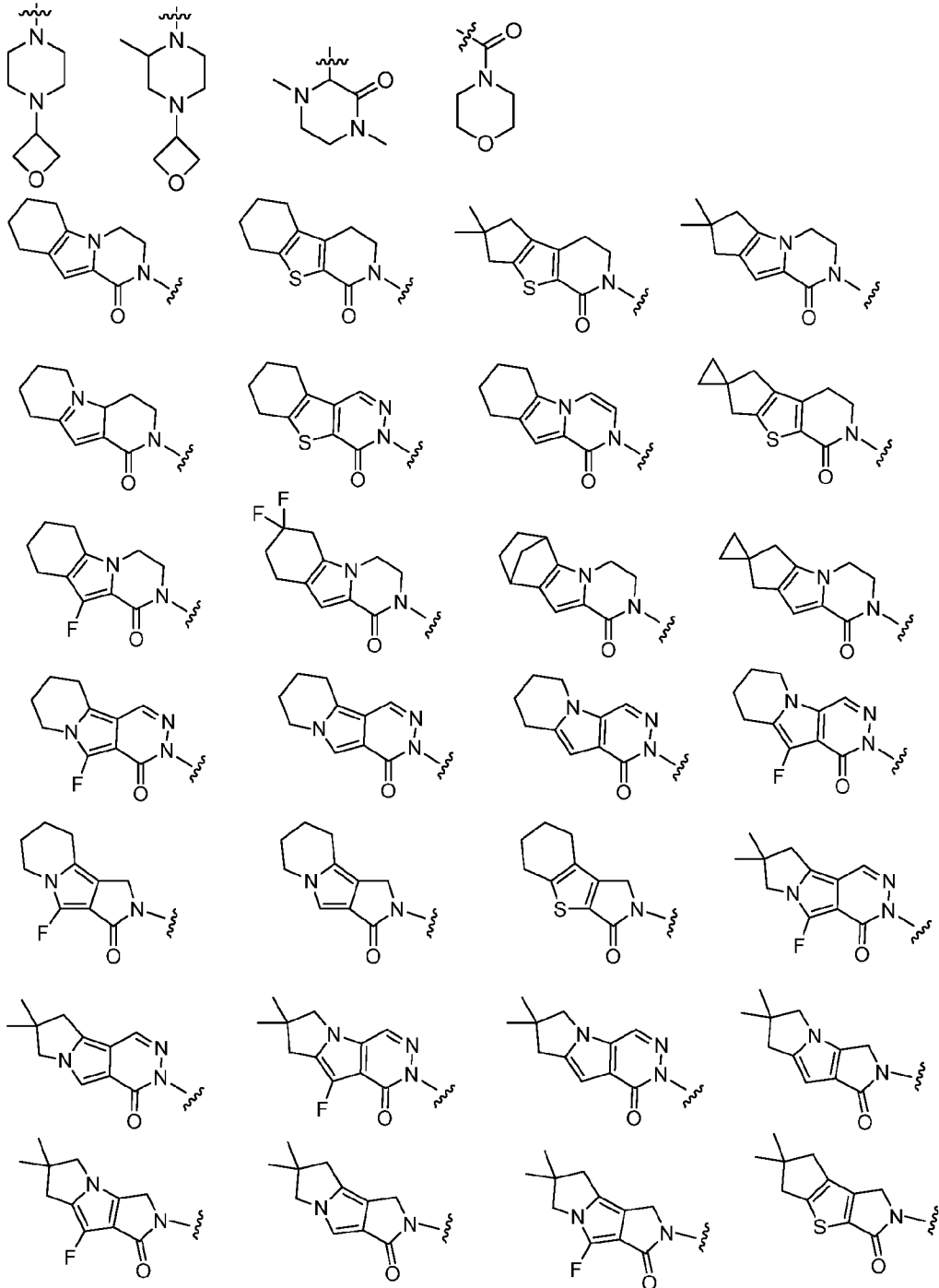


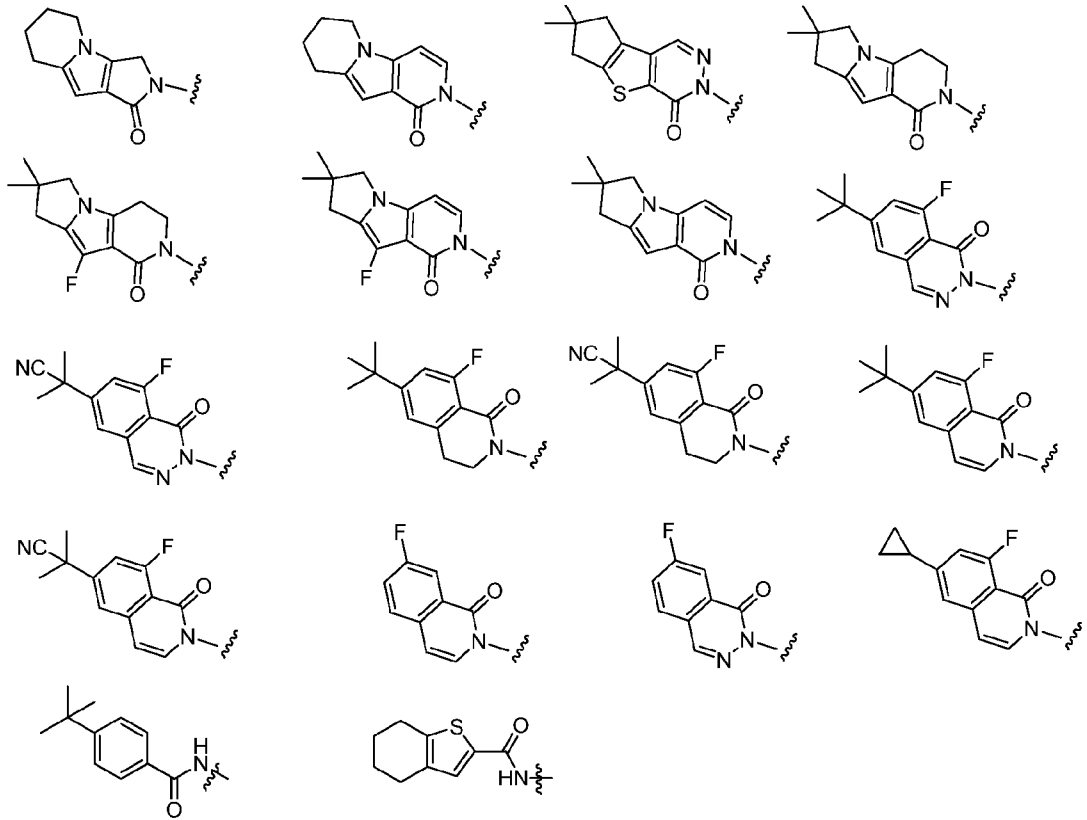
或者

;

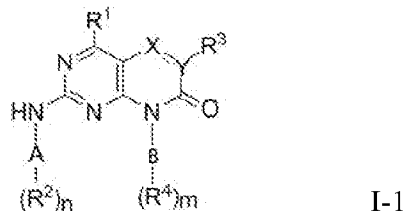
R³ 选自下组：氢、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₈)杂环基、(C₁-C₈)烷氧基、-O-(CH)_n-O-C₁-C₃烷基、苄基、(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₁₀)芳杂环基，其中所述的芳基和芳杂环基可任选地用一个至五个以下基团取代：卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₃-C₆)环烷基、(C₆-C₁₀)芳氧基、(C₅-C₁₀)杂环基、-O-(CH)_z-O-C₁-C₃烷基、C₃-C₆环烷基氧基、C₃-C₆杂环烷基氧基、酰胺基、任选取代的氨基甲酰基；z 为 1-3 的整数，优选 1；

R⁴ 选自下组：





在具体的实施方式中，本发明的结构全新的化合物如下式 I-1 所示：

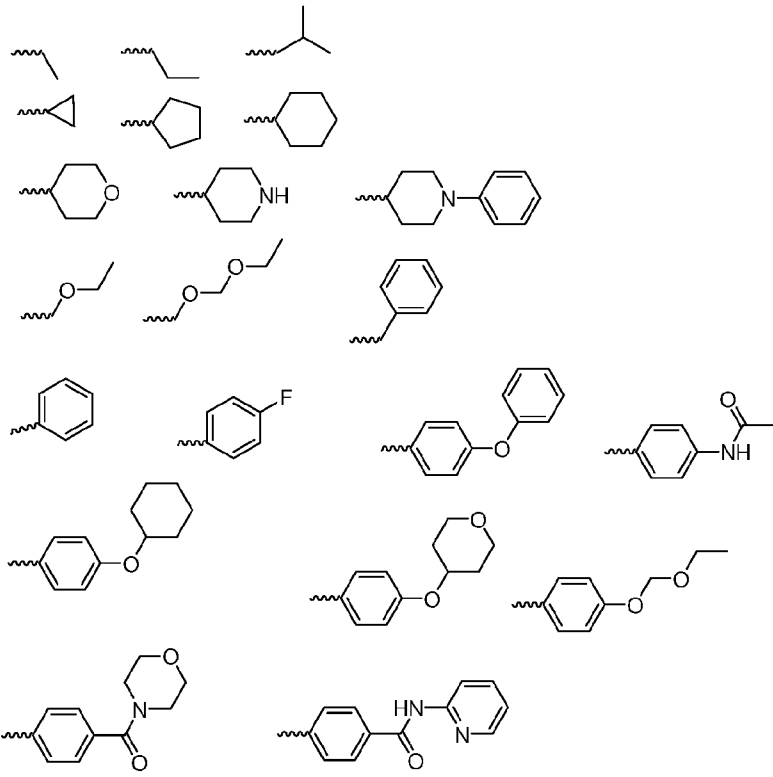


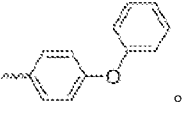
式中，

- 5 A 为 R¹，n 为 0，且 R¹ 选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基或 (C₆-C₁₀) 芳基甲酰基；
X、Y、B、R¹、R³、R⁴ 和 m 如上文限定的。

进一步地，R¹ 可以为 C₁-C₆ 烷基 (优选 C₁-C₃ 烷基)、C₁-C₆ 卤代烷基 (优选 C₁-C₃ 卤代烷基)。

在优选的实施方式中，R³ 可以选自下组：



更优选 。

在具体的实施方式中，本发明通式中的取代基分别是本发明公开的任一具体化合物中相应的基团。

5 **本发明的优点：**

1. 本发明的化合物对布鲁顿酪氨酸激酶具有优异的抑制活性；
2. 本发明的化合物对布鲁顿酪氨酸激酶的选择性高；和
3. 本发明的化合物为开发能高活性、高选择性地抑制布鲁顿酪氨酸激酶的药物奠定了基础，具备极大的产业化和商品化前景以及市场价值，经济效益显著。

10

以下结合具体实施案例对本发明的技术方案进一步描述，但以下实施案例不构成对本发明的限制，所有依据本发明的原理和技术手段采用的各种施用方法，均属于本发明范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

15

材料与amp;方法

1. 布鲁顿酪氨酸激酶抑制活性检测方法

1.1 布鲁顿酪氨酸激酶重组蛋白的表达

1) PfastBac1-布鲁顿酪氨酸激酶载体的构建

20

将布鲁顿酪氨酸激酶目的片段(M1-S695)进行 PCR 扩增，将 PCR 产物及载体 PfastBac 1

用 BamHI 和 XhoI 进行双酶切，酶切产物连接后转化至 DH5 α 感受态细胞，挑选单克隆并通过测序验证，最终获得序列正确的重组质粒 pFastBac1-布鲁顿酪氨酸激酶。

2) 杆状病毒的获得

将构建好的质粒转座至 DH10Bac 感受态细胞进行蓝白斑筛选，挑取转座成功的单克隆，
5 摇菌后提取杆粒，并通过菌液 PCR 鉴定杆粒。将鉴定正确的杆粒转染 Sf9 细胞，分别获得 P1、P2 及更高滴度的 P3 病毒株。

3) 布鲁顿酪氨酸激酶蛋白表达及鉴定

培养 Sf9 细胞至对数期 (约 2×10^6 个细胞/mL)，将具有高滴度的 P3 病毒株加入含有对数
10 期生长的 Sf9 细胞培养基中，27 $^{\circ}\text{C}$ 培养 3 天后，500 \times g 离心 5 min，弃上清，收菌，于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 保存。然后用免疫印迹法 (Western Blot) 检测蛋白表达情况。

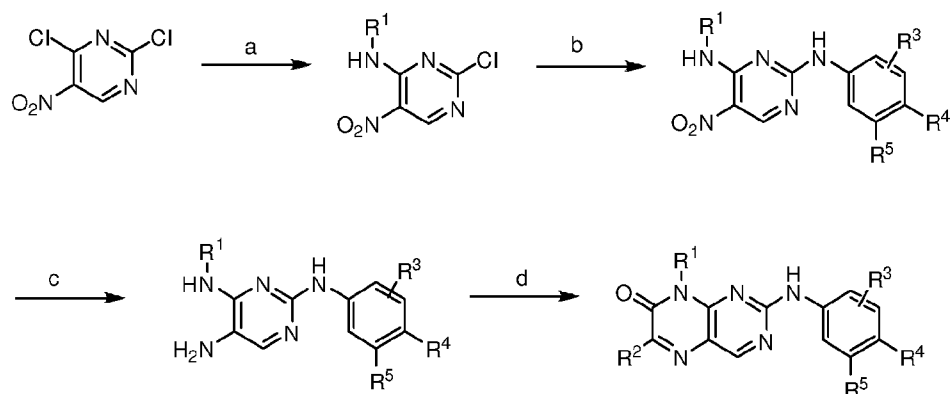
1.2 布鲁顿酪氨酸激酶重组蛋白的纯化

在室温下，用 1790rpm 转速离心收集 P3 病毒株表达的菌体沉淀。溶解菌体所用裂解液
15 为 250 mM NaCl, 0.25% NP-40, 50 mM CHES (pH 9.0)。用高压细胞破碎机破碎菌体，然后在 4 $^{\circ}\text{C}$ ，12000 rpm 下离心 45min，收集上清。将上清加入 Ni-NTA 层析柱中，使用咪唑浓度梯度法洗脱目的蛋白，并收集洗脱后蛋白液。将含有目的蛋白洗脱液浓缩，并换液至咪唑浓度
20 最低。在 4 $^{\circ}\text{C}$ ，加入 TEV 酶透析并酶切 16h，重新过一遍 Ni-NTA 层析柱，收集不含 His-Tag 的流过液，酶切所用缓冲液为 200 mM NaCl, 20 mM CHES (pH 9.0)，1 mM TCEP。最后用 HiTrap Superdex75 分子筛分离纯化蛋白，分子筛所用平衡缓冲液为 100 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl pH 8.5，1 mM TCEP。

1.3 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂的分子水平筛选

布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂分子水平筛选实验选用 ThermoFisher 公司的 Z'-LYTE $^{\circledR}$ Assay
25 Kit (PV3190)。实验方法为：将待检测的化合物进行浓度梯度稀释，在 384 孔板中加入 2.5 μL Test Compounds，每组三个平行对照，加 5 μL 布鲁顿酪氨酸激酶 Kinase/Peptide Substrate Mixture, 2.5 μL ATP Solution, 振荡 30s 混匀，室温孵育 1 h；再加入 5 μL Development Solution，振荡 30s 混匀，室温孵育 1 h；然后加入 5 μL Stop Reagent，振荡 30s 混匀，使用酶标仪检测
30 荧光信号，激发波长为 400 nm，发射波长分别为 445 nm 和 520 nm。测定化合物在 7 个浓度梯度下的抑制率，通过 Origin 8.0 拟合曲线计算各个化合物的 IC₅₀ 值。

本发明的 7(8H)-蝶啶酮类化合物的合成如下所示：



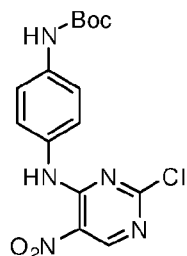
试剂和条件: (a)胺, DIPEA, 1,4-二氧六环, r.t.; (b) ArNH₂, DIPEA, 1,4-二氧六环, r.t.; (c) Pd/C, H₂, EtOH; (d) R₂COCOOEt, HOAc, EtOH, 回流。

上述制备流程中, R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 参照上文相对应的基团的定义。本领域技术人员可根据实际制备需要, 采用本领域常规获得的各种起始化合物为原料, 制备本发明的化合物。

实施例 1

上述步骤 a-d 的具体合成方法如下:

(4-(2-氯-5-硝基嘧啶-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



10

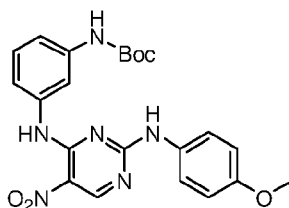
称取 2,4-二氯-5-硝基嘧啶(190mg, 0.98 mmol)置于 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 6 mL 1,4-二氧六环, 室温下搅拌, 另取(4-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.96 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(137mg, 1.06 mmol)溶于 4 mL 1,4-二氧六环, 并滴加到上述反应液中, 滴加完成后, 继续在室温下搅拌 1 小时, TLC 跟踪至原料完全转化。旋转蒸发除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1, v/v)分离, 得到(4-(2-氯-5-硝基嘧啶-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

15

橙色固体 301mg, 产率 82%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.38(s, 1H), 9.47(s, 1H), 9.12(s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.49(s, 9H)。

(4-(2-(4-甲氧基苯基氨基)-5-硝基嘧啶-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



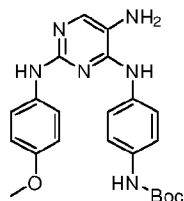
20

称取(4-(2-氯-5-硝基嘧啶-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (50 mg, 0.14 mmol)、对甲氧基苯胺 (17 mg, 0.14 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (18 mg, 0.18 mmol) 置于 10 mL 圆底烧瓶中, 加入 5 mL 1,4-二氧六环, 室温下搅拌 4 小时, TLC 跟踪至原料完全转化。旋转蒸发除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4:1, v/v)纯化, 得到(4-(2-(4-甲氧基苯基氨基)-5-硝基嘧啶-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯黄色固体 51 mg, 产率 82%。

25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30 (s, 1H), 10.26(s, 1H), 9.45(s, 1H), 9.04(s, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 1.50(s, 9H)。

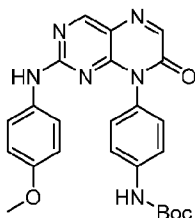
(4-(5-氨基-2-(4-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



称取(4-(2-(4-甲氧基苯基氨基)-5-硝基咪啶-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (45 mg, 0.10 mmol) 置于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 20 mL 乙醇、5 mg 钯碳 (10%Pd), 通入氢气, 室温下搅拌过夜。反应结束后, 抽滤, 将滤液旋干, 粗品经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=5:1, v/v) 纯化, 得到(4-(5-氨基-2-(4-甲氧基苯基氨基)咪啶-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯淡粉色固体 30 mg, 产率 83%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.23 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

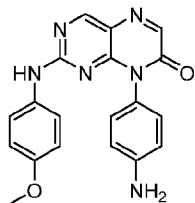
10 (4-(2-(4-甲氧基苯基氨基)-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



称取(4-(5-氨基-2-(4-甲氧基苯基氨基)咪啶-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(30 mg, 0.07 mmol)置于 10 mL 圆底烧瓶中, 加入 0.29 mL 冰醋酸、5 mL 无水乙醇, 然后加入乙醛酸乙酯 (50%甲苯溶液) (16 mg, 0.08 mmol), 加热至回流搅拌过夜。反应结束后, 有固体析出, 抽滤, 滤饼用乙醇、氨水、去离子水洗涤, 干燥。得到(4-(2-(4-甲氧基苯基氨基)-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)氨基甲酸叔丁酯黄色固体 18 mg, 产率 76%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.08 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30-7.28 (m, 4H), 6.61 (br, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

8-(4-氨基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-7(8H)-蝶啶酮的合成 (序号 1)



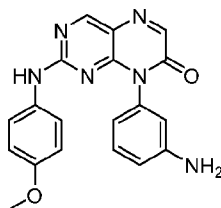
称取(4-(2-(4-甲氧基苯基氨基)-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(18 mg, 0.04 mmol)置于 5 mL 圆底烧瓶中, 加入 2 mL 二氯甲烷, 0°C 下搅拌, 加入 0.5 mL 三氟乙酸。然后继续在 0°C 下搅拌 1 小时, 室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和至溶液偏碱性, 用二氯甲烷萃取 (3 \times 50 mL), 有机相用去离子水、饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 将溶剂旋干。得到 8-(4-氨基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-7(8H)-蝶啶酮黄色固体 14 mg, 产率 99%。mp>300 $^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.04 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.67 (br, 2H), 5.44(s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 159.19, 158.53, 157.17, 154.95, 151.76, 149.66, 146.68, 133.17, 129.22, 122.66, 121.04, 120.70, 114.37, 113.87, 55.55. HPLC purity: 97.6%, Retention time = 12.59 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 361.1413, found 361.1414.

以下化合物均按照上述步骤的方法合成得到:

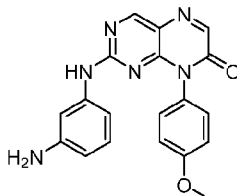
5 **8-(3-氨基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-7(8H)-蝶啶酮 (序号 2)**



黄色固体, 产率 86%, mp 270.5-270.9 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.06 (br, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.67 (br, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.69 (s, 3H). HPLC purity: 94.4%, Retention time = 12.90 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 361.1413, found 361.1413.

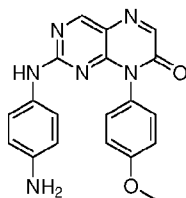
10 **2-(3-氨基苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-7(8H)-蝶啶酮 (序号 3)**



黄色固体, 产率 85%, mp 244.5-245.4 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.91 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.68-6.65 (m, 3H), 6.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). HPLC purity: 98.9%, Retention time = 12.57 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 361.1413, found 361.1411.

15 **2-(4-氨基苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-7(8H)-蝶啶酮 (序号 4)**



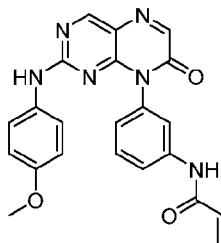
20

黄色固体, 产率 88%, mp 281.5-282.3 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.87 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.08 (br, 2H), 6.24 (br, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). HPLC purity: 95.2%, Retention time = 11.91 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 361.1413, found 361.1417.

25

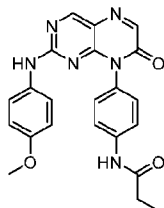
N-(3-(2-((4-甲氧基苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 6)



黄色固体, 产率 74%, mp 260.9-261.5 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.42 (s, 1H), 10.10 (br, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (br, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (br, 2H), 6.45 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H). HPLC purity: 97.0%, Retention time = 13.11 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₂H₁₉N₆O₃ [M+H]⁺, 415.1519, found 415.1516.

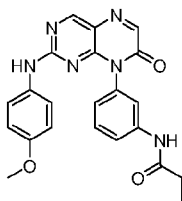
N-(4-(2-((4-甲氧基苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙酰胺 (序号 7)



黄色固体, 产率 78%, mp 258.5-259.1 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.15 (s, 1H), 10.08 (br, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.33 (m, 4H), 6.61 (br, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.41 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.6 Hz, 3H). HPLC purity: 99.3%, Retention time = 13.05 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₂H₂₁N₆O₃ [M+H]⁺, 417.1675, found 417.1674.

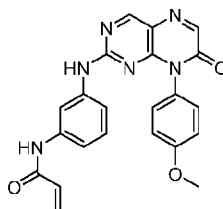
N-(3-(2-((4-甲氧基苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙酰胺 (序号 8)



黄色固体, 产率 80%, mp 298.9-299.4 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.13 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (br, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (br, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.33 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H). HPLC purity: 98.1%, Retention time = 13.13 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₂H₂₁N₆O₃ [M+H]⁺, 417.1675, found 417.1678.

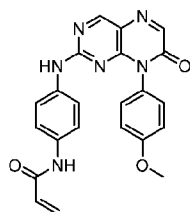
N-(3-((8-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-8(7H)蝶啶-2-基)苯基)丙烯酰胺 (序号 9)



黄色固体, 产率 73%, mp 243.3-244.0 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.17 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (br, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (br, 1H), 6.46 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). HPLC purity: 99.0%, Retention time = 12.91 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₂H₁₉N₆O₃ [M+H]⁺, 415.1519, found 415.1519.

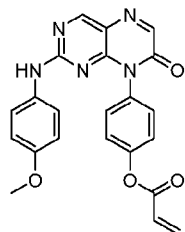
N-(4-((8-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-8(7H)蝶啶-2-基)苯基)丙烯酰胺 (序号 10)



黄色固体, 产率 77%, mp 275.3-276.4 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.19 (br, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 6H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.41 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H). HPLC purity: 96.9%, Retention time = 12.75 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₂H₁₉N₆O₃ [M+H]⁺, 415.1519, found 415.1524.

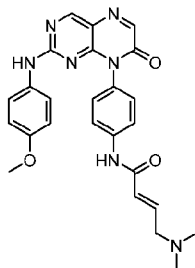
4-(2-((4-甲氧基苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)丙烯酸苯酯 (序号 11)



黄色固体, 产率 69%, mp 257.2-258.0 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.15 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (br, 2H), 6.69 (br, 2H), 6.60 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 17.2, 9.9 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 9.9, 1.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H). HPLC purity: 97.8%, Retention time = 15.64 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₂H₁₈N₅O₄ [M+H]⁺, 416.1359, found 416.1359.

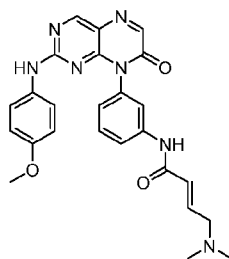
(E)-4-(二甲氨基)-N-(4-(2-((4-甲氧基苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)-2-丁烯酰胺 (序号 12)



黄色固体, 产率 55%, mp 273.5-274.3 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.45 (s, 1H), 10.10 (br, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (br, 2H), 6.82 (td, J = 15.4, 6.0 Hz, 1H), 6.60 (br, 2H), 6.40 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.27 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H). HPLC purity: 97.7%, Retention time = 10.47 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₅H₂₆N₇O₃ [M+H]⁺, 472.2097, found 472.2095.

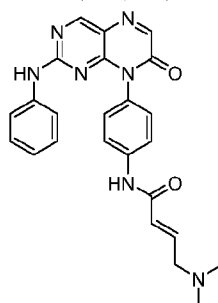
(E)-4-(二甲氨基)-N-(3-(2-((4-甲氧基苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)-2-丁烯酰胺 (序号 13)



黄色固体, 产率 47%, mp 185.1-185.9 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.33 (s, 1H), 10.08 (br, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (br, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 6.59 (br, 2H) 6.30 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.06 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H). HPLC purity: 98.3%, Retention time = 10.74 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₅H₂₄N₇O₃ [M+H]⁺, 472.2097, found 472.2094.

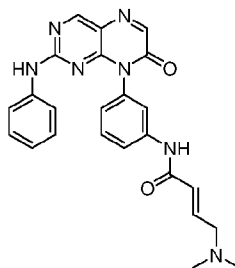
(E)-4-(二甲氨基)-N-(4-(7-氧代-2-(苯氨基)-8(7H)蝶啶基)苯基)-2-丁烯酰胺 (序号 14)



10 黄色固体, 产率 53%, mp 225.3-226.1 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.37 (s, 1H), 10.19 (br, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (br, 1H), 6.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 15.4, 5.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H). HPLC purity: 98.2%, Retention time = 10.55 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₄H₂₄N₇O₂ [M+H]⁺, 442.1991, found 442.1989.

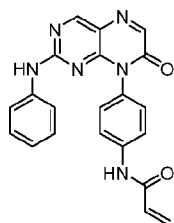
(E)-4-(二甲氨基)-N-(3-(7-氧代-2-(苯氨基)-8(7H)蝶啶基)苯基)-2-丁烯酰胺 (序号 15)



黄色固体, 产率 46%, mp 183.8-184.3 °C.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.32 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (br, 2H), 6.87 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H). HPLC purity: 98.2%, Retention time = 10.85 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₄H₂₄N₇O₂ [M+H]⁺, 442.1991, found 442.1996.

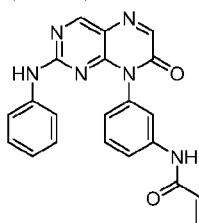
N-(4-(7-氧代-2-苯氨基)-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 16)



黄色固体, 产率 79%, mp >300°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.44 (s, 1H), 10.19 (br, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 4H), 7.03 (br, 2H), 6.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H). HPLC purity: 96.1%, Retention time = 12.68 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₁H₁₇N₆O₂ [M+H]⁺, 385.1413, found 385.1405.

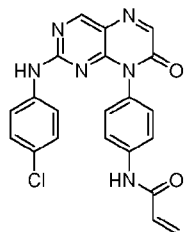
N-(3-(7-氧代-2-苯氨基)-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 17)



10 黄色固体, 产率 74%, mp 270.1-270.9 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.42 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (br, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (br, 2H), 6.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H). HPLC purity: 96.8%, Retention time = 13.27 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₁H₁₇N₆O₂ [M+H]⁺, 385.1413, found 385.1413.

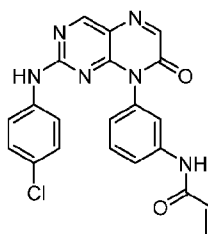
N-(4-(2-((4-氯苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 18)



20 黄色固体, 产率 81%, mp >300 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.46 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.06 (br, 2H), 6.53 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H). HPLC purity: 94.3%, Retention time = 14.43 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₁H₁₆N₆O₂Cl [M+H]⁺, 419.1023, found 419.1031.

N-(3-(2-((4-氯苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 19)

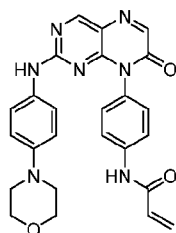


25

黄色固体, 产率 78%, mp 259.1-259.8 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.44 (s, 1H), 10.34 (br, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.12, 1.8 Hz, 1H). HPLC purity: 97.4%, Retention time = 13.83 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₁H₁₆N₆O₂Cl [M+H]⁺, 419.1023, found 419.1027.

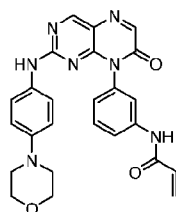
N-(4-(2-((4-吗啉苯基)氨基)-7-氧代-8(7*H*)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 20)



红色固体, 产率 63%, mp >300 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.44 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (br, 2H), 6.59 (br, 2H), 6.52 (dd, *J* = 17.2, 10.2 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.67 (br, 4H), 2.92 (br, 4H). HPLC purity: 97.3%, Retention time = 12.21 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₅H₂₄N₇O₃ [M+H]⁺, 470.1941, found 470.1932.

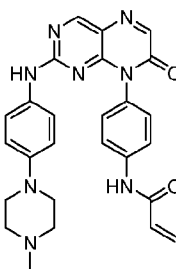
N-(3-(2-((4-吗啉苯基)氨基)-7-氧代-8(7*H*)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 21)



红色固体, 产率 87%, mp >300 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (br, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (br, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (br, 2H), 6.45 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.71 (br, 4H), 2.94 (br, 4H). HPLC purity: 98.7%, Retention time = 11.71 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₅H₂₄N₇O₃ [M+H]⁺, 470.1941, found 470.1939.

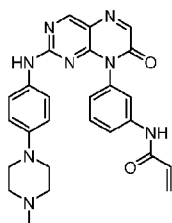
N-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7*H*)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 22)



红色固体, 产率 72%, mp 299.1-299.8 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.51 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.56-6.49 (m, 3H), 6.34 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.94 (br, 4H), 2.37 (br, 4H), 2.20 (s, 3H). HPLC purity: 97.0%, Retention time = 10.02 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₆H₂₇N₈O₂ [M+H]⁺, 483.2257, found 483.2259.

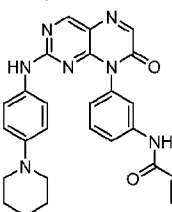
N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7*H*)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 23)



红色固体, 产率 81%, mp 268.3-269.1 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.45 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (br, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (br, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (br, 2H), 6.46 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 2.98 (br, 4H), 2.42 (br, 4H), 2.22 (s, 3H). HPLC purity: 96.5%, Retention time = 9.99 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₆H₂₇N₈O₂ [M+H]⁺, 483.2257, found 483.2259.

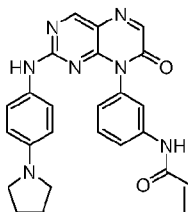
N-(3-(7-氧代-2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺(序号 24)



10 红色固体, 产率 75%, mp 279.3-280.2 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.44 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (br, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (br, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (br, 2H), 6.46 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 2.95 (br, 4H), 1.57 (br, 4H), 1.49 (br, 2H). HPLC purity: 95.3%, Retention time = 15.12 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₆H₂₆N₇O₂ [M+H]⁺, 468.2148, found 468.2146.

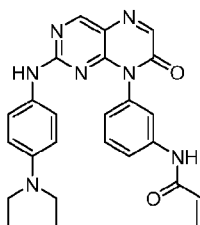
15 N-(3-(7-氧代-2-((4-(吡咯烷-1-基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 25)



红色固体, 产率 77%, mp 279.5-280.1 °C.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.40 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (br, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (br, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 6.20 (br, 2H), 5.77 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 3.10 (br, 4H), 1.91 (br, 4H). HPLC purity: 99.3%, Retention time = 15.12 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₅H₂₄N₇O₂ [M+H]⁺, 454.1991, found 454.1995.

25 N-(3-(2-((4-(二乙基氨基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 26)

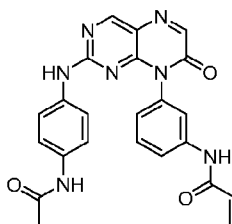


红色固体, 产率 72%, mp 273.5-274.5 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (br, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (br, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.32 (br, 2H), 6.27 (dd, *J* = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 3.20 (br, 4H), 1.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H). HPLC purity: 96.2%, Retention time = 14.69 min.

5 HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₅H₂₆N₇O₂ [M+H]⁺, 456.2148, found 456.2143.

N-(3-(2-((4-乙酰氨基苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 27)

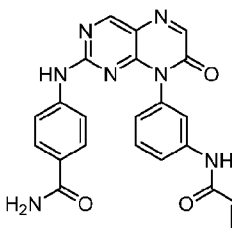


黄色固体, 产率 78%, mp 295.3-295.8 °C.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 10.16 (br, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (br, 2H), 7.23 (br, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H). HPLC purity: 95.4%, Retention time = 10.68 min.

HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₃H₂₀N₇O₃ [M+H]⁺, 442.1628, found 442.1624.

4-((8-(3-丙烯酰胺基苯基)-7-氧代-7,8-二氢蝶啶-2-基)氨基)苯甲酰胺 (序号 28)

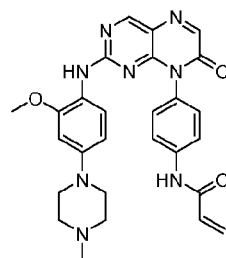


15 黄色固体, 产率 76%, mp 299.3-299.8 °C.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (br, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.44 (dd, *J* = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H). HPLC purity: 95.6%, Retention time = 10.00 min.

HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₂H₁₈N₇O₃ [M+H]⁺, 428.1471, found 428.1476.

N-(4-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 29)

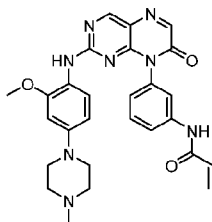


25 红色固体, 产率 71%, mp 265.4-266.2 °C.

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.54-6.48 (m, 2H), 6.33 (dd, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.02 (br, 1H), 5.84 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.02 (br, 4H), 2.43 (br, 4H), 2.23 (s, 3H). HPLC purity: 97.1%, Retention time = 11.44 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for C₂₇H₂₉N₈O₃ [M+H]⁺, 513.2363, found 513.2362.

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺

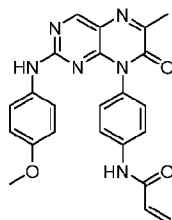
(序号 30)



红色固体, 产率 77%, mp 184.7-185.1 °C.

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.41 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.44 (br, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (br, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.46 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.02 (br, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.04 (br, 4H), 2.44 (br, 4H), 2.23 (s, 3H). HPLC purity: 96.2%, Retention time = 10.68 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 513.2363, found 513.2361.

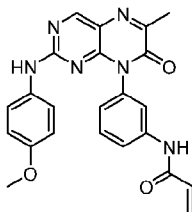
- 10 N-(4-(2-((4-甲氧苯基)氨基)-6-甲基-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 31)



黄色固体, 产率 78%, mp >300 °C.

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.44 (s, 1H), 9.90 (br, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.29 (br, 2H), 6.59 (br, 2H), 6.52 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 17.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). HPLC purity: 95.9%, Retention time = 13.60 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 429.1675, found 429.1671.

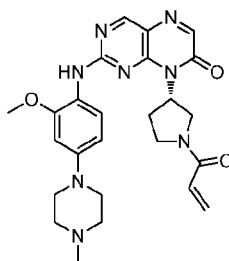
N-(3-(2-((4-甲氧苯基)氨基)-6-甲基-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 32)



- 20 黄色固体, 产率 66%, mp 285.3-286.0 °C.

- 25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.42 (s, 1H), 9.93 (br, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (br, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.58 (br, 2H), 6.45 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). HPLC purity: 98.6%, Retention time = 13.51 min. HRMS (ESI): exact mass calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 429.1675, found 429.1675.

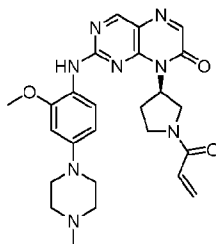
(S)-8-(1-丙烯酰基-3-吡咯烷基)-2-((2-甲氧基)-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7(8H)蝶啶酮 (序号 33)



橙红色固体，产率 40%。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 0.5 H), 8.72 (s, 0.5H), 7.86 (s, 0.5 H), 7.84 (s, 0.5 H), 7.32 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.43-6.42 (m, 1H), 6.16 (ddd, $J = 16.8, 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J = 10.2$ Hz, 0.5H), 3.88-3.82 (m, 0.5 H), 3.76 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 4H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 4H), 2.38 (s, 1.4H), 2.34 (s, 1.6H), 2.04-1.96 (m, 2H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_3$, 491.2519; found, 491.2520。HPLC 纯度: 95.7%, 保留时间 = 9.43 min.

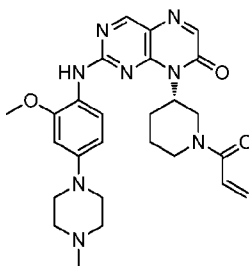
- 10 (R)-8-(1-丙烯酰基-3-吡咯烷基)-2-((2-甲氧基)-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7(8H)蝶啶酮 (序号 34)



橙红色固体，产率 40%。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.94 (s, 1H), 8.72-8.71 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.33 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.42-6.40 (m, 1H), 6.16 (ddd, $J = 16.8, 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 10.2$ Hz, 0.5H), 3.88-3.83 (m, 0.6H), 3.76 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 4H), 2.82-2.64 (m, 1H), 2.45 (br, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_3$, 491.2519; found, 491.2473.

- 20 (S)-8-(1-丙烯酰基-3-哌啶基)-2-((2-甲氧基)-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7(8H)蝶啶酮 (序号 35)

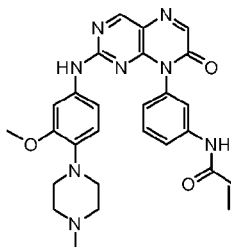


橙红色固体，产率 38%。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.14 (br, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.22-7.21 (m, 1H), 6.80-6.62 (m, 2H), 6.48-6.47 (m, 1H), 6.15-6.08 (m, 1H), 5.71-5.60 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 0.6H), 4.34-4.24 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.14 (br, 4H), 2.46 (br, 4H), 1.64 (br, 2H), 1.34-1.30 (m, 1H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_3$, 505.2676; found, 505.2676.

N-(3-(2-((3-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺

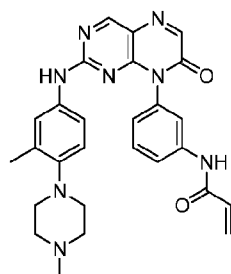
(序号 36)



红色固体，产率 55%。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.41 (s, 1H), 10.00 (br, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 6.48-6.42 (m, 2H), 6.27 (dd, $J = 17.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.83 (br, 4H), 2.43 (br, 4H), 2.22 (s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_3$, 513.2363; found, 513.2362.

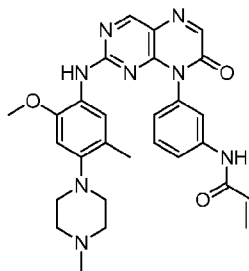
10 **N-(3-(2-((3-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代)-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 37)**



黄色固体，产率 63%。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.41 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.70-6.69 (m, 1H), 6.45 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 2.70 (br, 4H), 2.44 (br, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$, 497.2413; found, 497.2428.

N-(3-(2-((2-甲氧基-5-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代)-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 38)

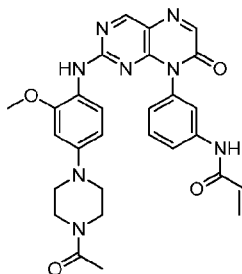


20

红色固体，产率 50%。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.38 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.45 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.77-5.76 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.76 (br, 4H), 2.46 (br, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_3$, 527.2519; found, 527.2518.

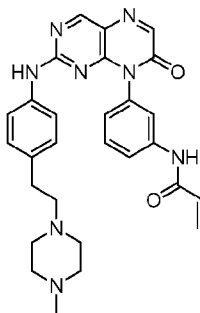
N-(3-(2-((4-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-2-甲氧基苯基)氨基)-7-氧代)-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 39)



红色固体，产率 50%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.36 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.09 (br, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.58-3.54 (m, 4H), 3.06-3.00 (m, 4H), 2.05 (s, 3H). HRMS (ESI) (*m/z*): [M + H]⁺calcd for C₂₈H₂₉N₈O₄, 541.2312; found, 541.2312.

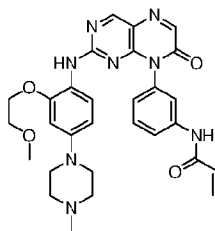
10 N-(3-(2-((4-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 40)



黄色固体，产率 50%。

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.41 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.30 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (br, 2H), 6.45 (dd, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.39-2.31 (m, 9H), 2.15 (s, 3H). HRMS (ESI) (*m/z*): [M + H]⁺calcd for C₂₈H₃₁N₈O₂, 511.2570; found, 511.2571.

20 N-(3-(2-((2-(甲氧乙氧基)-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 41)

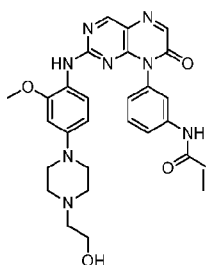


橙红色固体，产率 61%。

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.78 (s, 1H), 8.65-8.62 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 (br, 3H), 6.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.33 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.10 (br, 2H), 3.69 (br, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.08 (br, 4H), 2.54 (br, 4H), 2.34 (s, 3H). HRMS (ESI) (*m/z*): [M + H]⁺calcd for C₂₉H₃₃N₈O₄, 557.2625; found, 557.2621.

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基)-2-甲氧基苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙

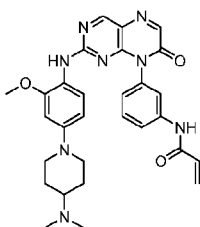
烯酰胺 (序号 43)



橙色固体, 产率 53%。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.39(s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.45 (dd, $J = 16.8, 10.0$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.02 (br, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.04 (br, 4H), 2.53 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.44 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_3$, 543.2468; found, 543.2466.

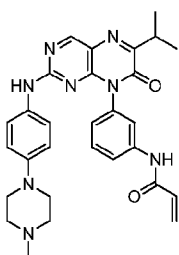
- 10 **N-(3-(2-((4-(2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 44)**



红色固体, 产率 50%。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.41 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88-7.87 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.46 (dd, $J = 17.2, 10.0$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 17.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.04 (br, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60-3.58 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.20-2.18 (m, 7H), 1.82-1.79 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_3$, 541.2676; found, 541.2674.

- 20 **N-(3-(6-异丙基-2-((4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 45)**

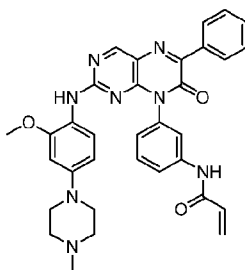


红色固体 163 mg, 产率 75%。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.42 (s, 1H), 9.85 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.59-6.58 (m, 2H), 6.45 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 2.97 (br, 4H), 2.42 (br, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_2$, 525.2726; found, 525.2728.

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-6-苯基-8(7H)-蝶啶基)苯基)

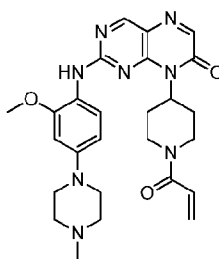
丙烯酰胺 (序号 46)



红色固体, 产率 75%。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.41 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 7.89-7.88 (m, 1H), 7.75 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.05 (br, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.05 (br, 4H), 2.45 (br, 4H), 2.23 (s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_3$, 589.2676; found, 589.2676.

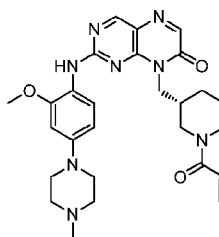
- 10 **8-(1-丙烯酰基-4-哌啶基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7(8H)-蝶啶酮 (序号 47)**



橙色固体, 产率 53%。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53 (br, 1H), 6.85 (dd, $J = 17.2, 10.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 17.2, 2.4$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.29 (br, 1H), 4.60 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.13 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.59-2.53 (m, 3H), 2.45 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.23 (s, 1H).

- 20 **(R)-8-((1-丙烯酰基-3-哌啶基)甲基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7(8H)-蝶啶酮 (序号 48)**

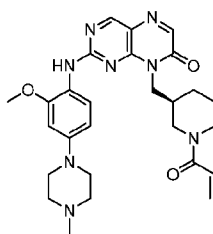


橙色固体, 产率 61%。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.92 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 6.75 (dd, $J = 16.8, 10.4$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H), 6.02 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.64-5.54 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.16 (br, 4H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.47 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 3H).

(S)-8-((1-丙烯酰基-3-哌啶基)甲基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7(8H)-

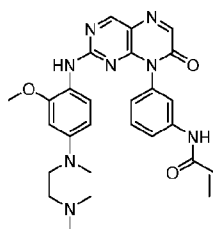
蝶啶酮 (序号 49)



橙色固体, 产率 54%。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.92 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 6.75 (dd, $J = 16.4, 10.4$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H), 6.02 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.64-5.54 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.16 (br, 4H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.47 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.92 (br, 1H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 3H).

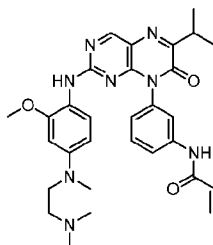
- 10 **N-(3-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 50)**



红色固体, 产率 61%。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.37 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41 (br, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.69 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 16.8, 10.4$ Hz, 1H), 6.29-6.24 (m, 2H), 5.77 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.35-2.33 (m, 2H), 2.19 (s, 6H).

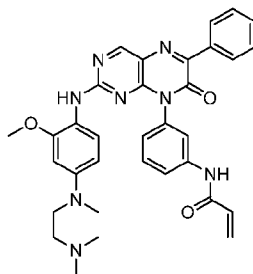
- N-(3-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-6-异丙基-7-氧代-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 51)**



- 20 橙色固体, 产率 62%。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.37 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 16.8, 10.4$ Hz, 1H), 6.29-6.24 (m, 2H), 5.87 (br, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

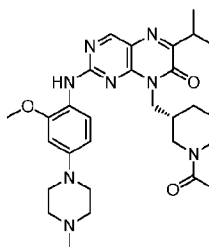
- N-(3-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-7-氧代-6-苯基-8(7H)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 52)**



红色固体，产率 64%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.39 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.38 (br, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.28 (br, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 16.8, 10.0$ Hz, 1H), 6.29-6.25 (m, 2H), 5.83 (br, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.35 (br, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.35 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.20 (s, 6H).

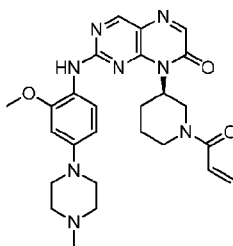
(R)-8-((1-丙烯酰基-3-哌啶基)甲基)-6-异丙基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7(8H)-蝶啶酮 (序号 53)



黄色固体，产率 55%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.70 (br, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 6.76 (dd, $J = 16.4, 10.4$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.57-6.51 (m, 1H), 6.05-5.98 (m, 1H), 5.64-5.53 (m, 1H), 4.15-3.96 (m, 3H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.16 (br, 4H), 3.04-2.75 (m, 2H), 2.47 (t, $J = 3.6$ Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.94 (br, 1H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

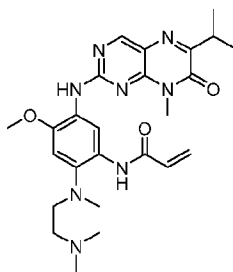
(R)-8-(1-丙烯酰基-3-哌啶基)-2-((2-甲氧基)-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7(8H)蝶啶酮 (序号 54)



橙色固体，产率 46%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.17 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (br, 1H), 6.81 (br, 1H), 6.68-6.62 (m, 2H), 6.47 (br, 1H), 6.14-6.08 (m, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.14 (br, 4H), 2.46 (br, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.62 (br, 2H), 1.34-1.26 (m, 1H).

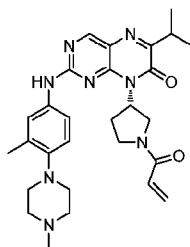
N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((6-异丙基-8-甲基)-7-氧代-7,8-二氢-2-蝶啶基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (序号 55)



黄色固体，产率 43%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.42 (dd, $J = 16.4, 10.0$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 2.89 (br, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.35 (br, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

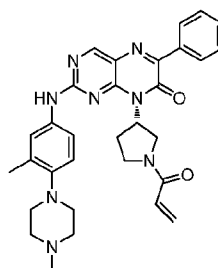
(S)-8-(1-丙烯酰基-3-吡咯烷基)-6-异丙基-2-((3-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7(8H)-蝶啶酮 (序号 56)



10 黄色固体，产率 81%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.90 (s, 1H), 8.77 (s, 0.6H), 8.76 (s, 0.4H), 7.49-7.41 (m, 2H), 6.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.73-6.47 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 6.03-5.94 (m, 1H), 5.76-5.65 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 0.6H), 4.02-3.86 (m, 1.7H), 3.83-3.65 (m, 1.7H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.78 (br, 4H), 2.46 (br, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 517.3039; found, 517.3038.

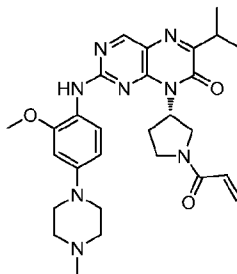
(S)-8-(1-丙烯酰基-3-吡咯烷基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-6-苯基-7(8H)-蝶啶酮 (序号 57)



20 橙色固体，产率 77%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.09 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.13 (br, 2H), 7.52-7.49 (m, 5H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.74-6.48 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 5.73-5.65 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 0.5H), 4.12-3.90 (m, 1.7H), 3.85-3.67 (m, 1.8H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.82 (br, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 551.2883; found, 551.2880.

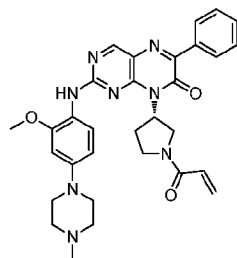
(S)-8-(1-丙烯酰基-3-吡咯烷基)-6-异丙基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7(8H)-蝶啶酮 (序号 58)



橙色固体，产率 54%。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 0.5H), 8.68 (s, 0.5H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.4 Hz, 10.8 Hz, 1H), 5.86-5.80 (m, 1H), 5.72-5.63 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.8 Hz, 0.6H), 3.91-3.86 (m, 0.6H), 3.77 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.59 (br, 1H), 3.40-3.38 (m, 0.8 H), 3.12 (br, 4H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.45 (br, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). HRMS (ESI) (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for 533.2989; found, 533.2994.

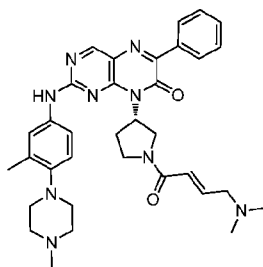
- 10 (S)-8-(1-丙烯酰基-3-吡咯烷基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-6-苯基-7(8H)-蝶啶酮 (序号 59)



红色固体，产率 63%。

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.90 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.10 (br, 2H), 7.46 (br, 3H), 7.41-3.39 (m, 1H), 6.58-6.42 (m, 3H), 6.17 (dd, *J* = 16.4 Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.98-5.82 (m, 1H), 5.72-5.64 (m, 1H), 4.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 0.6H), 3.95-3.90 (m, 0.6H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 9.6 Hz, 0.8H), 3.60 (br, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.13 (br, 4H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.45 (br, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 1H). HRMS (ESI) (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₃₁H₃₅N₈O₃ [M+H]⁺ 567.2832; found, 567.2831.

- 20 (S,E)-8-(1-(4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰基)-3-吡咯烷基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-6-苯基-7(8H)-蝶啶酮 (序号 61)

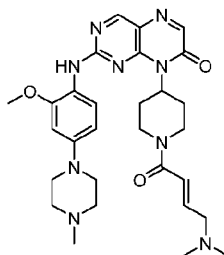


橙色固体，产率 82%。

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.49 (br, 5H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72-6.61 (m, 1H), 6.54-6.31 (m, 1H), 6.10-6.00 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 0.6H), 4.05-4.00 (m, 0.7H), 3.93-3.86 (m, 1.5H), 3.81-3.76 (m, 1.5H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.55 (br, 4H), 3.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.08 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.83 (br, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (s, 1.5H), 2.30 (s, 1.5H), 2.57 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). HRMS (ESI) (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for

$C_{34}H_{42}N_9O_2$ $[M+H]^+$ 608.3461; found, 608.3466.

(*E*)-8-(1-(4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰基)-4-哌啶基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7(8*H*)-蝶啶酮 (序号 62)

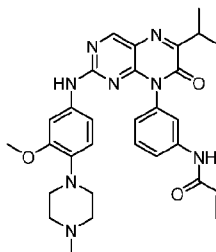


5 红色固体, 产率 71%, mp 157.3-157.6 °C.

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.86 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (br, 1H), 6.64-6.62(m, 3H), 6.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.27 (br, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.14(br, 4H), 3.05-3.04 (br, 2H), 2.57 (br, 4H), 2.46 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 1.67 (br, 2H). HRMS (ESI) (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{29}H_{40}N_9O_3$, 562.3254; found, 562.3259.

10

N-(3-(6-异丙基-2-((3-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7*H*)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 64)



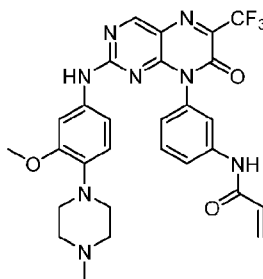
黄色固体, 产率 69%. mp 249.0-249.5 °C.

15

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 9.83 (br, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (br, 1H), 6.96 (br, 1H), 6.49-6.42 (m, 2H), 6.26 (dd, J = 16.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.82 (br, 4H), 2.42 (br, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H). HRMS (ESI) (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{30}H_{35}N_8O_3$, 555.2832; found, 555.2838.

20

N-(3-(2-((3-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-6-(三氟甲基)-8(7*H*)-蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 65)

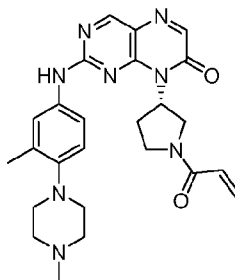


棕色固体, 产率 59%, mp >300 °C.

25

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.44 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.49-6.42 (m, 2H), 6.27 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.83 (br, 4H), 2.41 (br, 4H), 2.21 (s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ calcd for $C_{28}H_{28}N_8O_3F_3$, 581.2236; found, 581.2241.

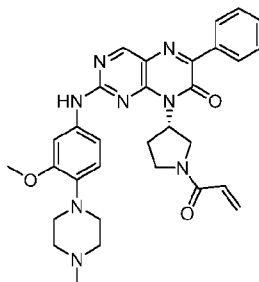
(S)-8-(1-丙烯酰基-3-吡咯烷基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7(8H) 蝶啶酮 (序号 66)



黄色固体, 产率 45%, mp 215.5-215.7 °C.

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.08 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 6.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.72-6.46 (m, 1H), 6.22-6.6.14 (m, 1H), 5.98-5.88 (m, 1H), 5.75-5.64 (m, 1H), 4.20 (t, $J = 8.8$, 1H), 4.00-3.64 (m, 4H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.78 (br, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (br, 4H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_2$, 475.2570; found, 475.2550.

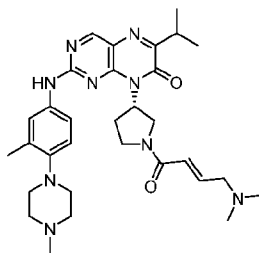
- 10 (S)-8-(1-丙烯酰基-3-吡咯烷基)-2-((3-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-6-苯基-7(8H) 蝶啶酮 (序号 67)



橙色固体, 产率 40%, mp 208.3-208.8 °C.

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.10 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 3.2$, 1H), 8.13-8.12 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 6.81 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.74-6.48 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 6.12-6.04 (m, 1H), 5.76-5.65 (m, 1H), 4.25 (t, $J = 9.2$, 1H), 4.13-3.76 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 2.91 (br, 4H), 2.44 (br, 4H), 2.21 (s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_3$, 567.2832; found, 567.2835.

- 20 (S,E)-8-(1-(4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰基)3-吡咯烷基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-6-异丙基-7(8H)蝶啶酮 (序号 68)

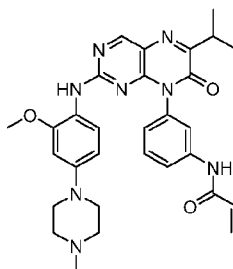


红色固体, 产率 62%, mp 159.9-160.7 °C.

- 25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.94 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.72-6.61 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 15.2$ Hz, 0.5H), 6.34 (d, $J = 15.2$ Hz, 0.5H), 6.04-5.91 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.00-3.64 (m, 4H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.22 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.82 (br, 4H), 2.61 (br, 4H), 2.34 (d, 11.2Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (br, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for

$C_{31}H_{44}N_9O_2$, 574.3618; found, 574.3584.

N-(3-(6-异丙基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 69)

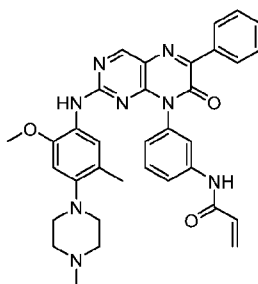


5 橙色固体, 产率 65%, mp 242.9-243.9°C.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.42 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 16.8Hz, 10.0Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.8Hz, 2.0Hz, 1H), 6.12-6.00 (m, 1H), 5.78 (dd, J = 10.0Hz, 2.0Hz), 3.76 (s, 3H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.04 (br, 4H), 2.43 (t, J = 4.8Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.8Hz, 6H). HRMS (ESI) (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{30}H_{35}N_8O_3$, 555.2832; found, 555.2821.

10

N-(3-(2-((2-甲氧基-5-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-6-苯基-8(7H)蝶啶酮基)苯基)丙烯酰胺 (序号 70)



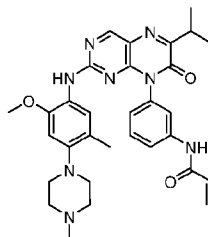
15

黄色固体, 产率 62%, mp 292.9-293.4°C.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.41 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.36 (br, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.45 (dd, J = 16.8Hz, 10.0Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8Hz, 1.6Hz), 5.77 (dd, J = 10.0Hz, 1.6Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.77 (br, 4H), 2.48 (br, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.85 (br, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{34}H_{35}N_8O_3$, 603.2832; found, 603.2834.

20

N-(3-(6-异丙基-2-((2-甲氧基-5-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 71)



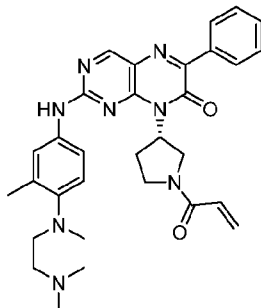
25

橙色固体, 产率 60%, mp 227.5-228.5°C.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.40 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.44 (dd, J = 16.8Hz, 10.0Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8Hz, 0.8Hz, 1H), 5.75 (d, J = 10.0Hz, 1H),

3.78 (s, 3H), 3.43-3.39 (m, 1H), 2.77 (br, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.85 (br, 3H), 1.24 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). HRMS (ESI) (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{31}H_{37}N_8O_3$, 569.2989; found, 569.2989.

(S)-8-(1-丙烯酰基-3-吡咯烷基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-3-甲基苯基)氨基)-6-苯基-7(8H)蝶啶酮 (序号 72)



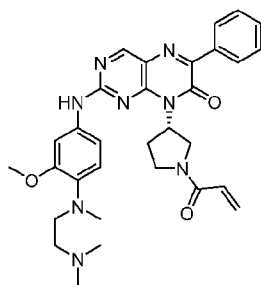
5

红色固体, 产率 40%, mp 256.1-256.4 °C.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.08 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 8.13-8.12 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 5H), 7.02 (dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 5.6Hz, 1H), 6.74-6.49 (m, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 6.12-6.02 (m, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.94-3.68 (m, 3H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.90 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.35 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (br, 6H). HRMS (ESI) (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{31}H_{37}N_8O_2$, 553.3039; found, 553.3031.

10

(S)-8-(1-丙烯酰基-3-吡咯烷基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-3-甲氧基苯基)氨基)-6-苯基-7(8H)蝶啶酮 (序号 73)



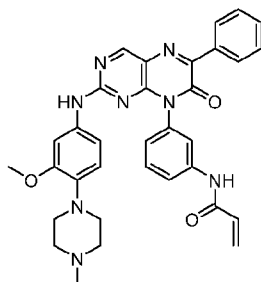
15

深红色固体, 产率 49%, mp 260.0-260.2 °C.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.09 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.131 (br, 2H), 7.49-7.48 (m, 3H), 7.34-7.25 (m, 2H), 6.81 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.76-6.49 (m, 1H), 6.23-6.05 (m, 2H), 5.75-5.65 (m, 1H), 4.25 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.06-3.82 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.05 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.94-2.79 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.13 (s, 6H). HRMS (ESI) (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{31}H_{37}N_8O_3$, 569.2989; found, 569.2988.

20

N-(3-(2-((3-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-6-苯基-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 74)



红色固体, 产率 81%, mp 264.7-265.5 °C.

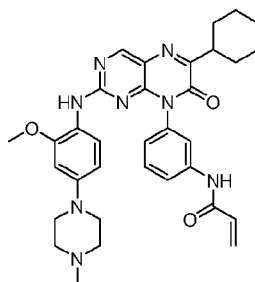
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.43 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d,

25

$J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.07 (br, 1H), 6.97 (br, 1H), 6.46 (dd, $J = 16.8\text{Hz}$, 10.0Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 16.8\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 10.0\text{Hz}$, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.83 (br, 4H), 2.41 (br, 4H), 2.21 (s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{33}H_{33}N_8O_3$, 589.2676; found, 589.2642.

N-(3-(6-环己基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)

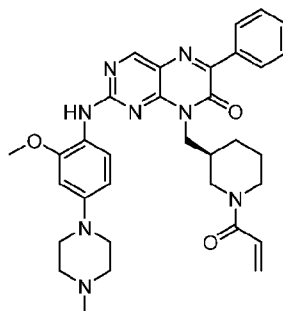
5 丙烯酰胺 (序号 75)



黄色固体, 产率 82%, mp 268.9-269.4 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.40 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (t, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.45 (dd, $J = 16.8\text{Hz}$, 10.0Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 16.8\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 6.06 (br, 1H), 5.77 (dd, $J = 10.0\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.03 (br, 4H), 2.43 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 4H), 2.22 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 2H), 1.82 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 2H), 1.72 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 2H), 1.53-1.23 (m, 6H). HRMS (ESI) (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{33}H_{39}N_8O_3$, 595.3145; found, 595.3141.

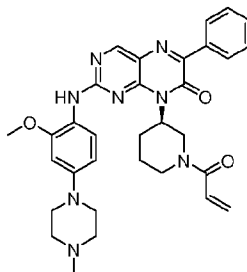
15 **(S)-8-((1-丙烯酰基-3-哌啶基)甲基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-6-苯基-7(8H)蝶啶酮 (序号 76)**



红色固体, 产率 49%, mp 208.3-209.3 °C.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.88 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 3.2\text{Hz}$, 3H), 6.75 (dd, $J = 16.4\text{Hz}$, 10.0, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.55 (dd, $J = 17.2\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 16.4\text{Hz}$, 1H), 5.58 (dd, $J = 32.8\text{Hz}$, 10.0Hz, 1H), 4.19-4.06 (m, 3H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.17 (br, 4H), 3.05-2.55 (m, 2H), 2.48 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (br, 1H), 1.66 (br, 2H), 1.26-1.23 (m, 2H). HRMS (ESI) (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{33}H_{39}N_8O_3$, 595.3145; found, 595.3157.

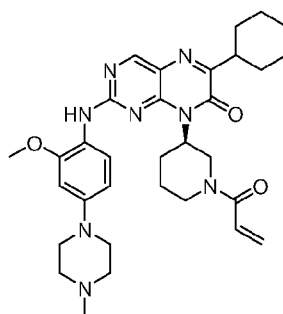
25 **(R)-8-(1-丙烯酰基-3-哌啶基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-6-苯基-7(8H)蝶啶酮 (序号 77)**



红色固体，产率 38%，mp 134.9-135.1 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.17 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.77-7.46 (m, 3H), 7.24 (br, 1H), 6.84-6.63 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.06-6.19 (m, 1H), 5.67 (dd, *J* = 37.2Hz, 9.6Hz, 1H), 5.00-4.27 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.14 (s, 4H), 2.49 (s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.69 (br, 2H), 1.35 (br, 1H), 1.23 (s, 1H). HRMS (ESI) (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₃₂H₃₇N₈O₃, 581.2989; found, 581.2972.

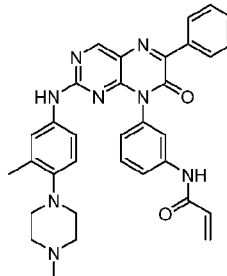
(*R*)-8-(1-丙烯酰基-3-哌啶基)-6-环己基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7(8H)蝶啶酮 (序号 78)



黄色固体，产率 53%，mp 94.2-94.7 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.96(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.23 (br, 1H), 6.83-6.61(m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.15-6.08 (m, 1H), 5.66 (dd, *J* = 36Hz, 9.6Hz, 1H), 4.84 (br, 1H), 4.29 (br, 1H), 3.95 (br, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.13 (br, 4H), 2.46 (br, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.81-1.63(m, 7H), 1.44-1.23 (m, 9H). HRMS (ESI) (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₃₂H₄₃N₈O₃, 587.3458; found 587.3458.

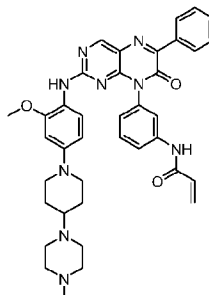
N-(3-(2-((3-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧基-6-苯基-8(7H)蝶啶基)苯基)丙酰胺 (序号 79)



黄色固体，产率 68%，mp 265.0-265.2 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43(s, 1H), 10.04(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.22-8.19(m, 2H), 7.89(d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.57(t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.50-7.49(m, 3H), 7.25(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.17(s, 1H), 6.71(br, 1H), 6.46(dd, *J* = 16.8Hz, 10.4Hz, 1H), 6.26(dd, *J* = 16.8Hz, 1.6Hz, 1H), 5.77(dd, *J* = 10.4Hz, 1.6Hz, 1H), 2.7(br, 4H), 2.44(br, 4H), 2.23(s, 3H), 1.98(s, 3H). HRMS (ESI) (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₃₃H₃₃N₈O₂, 573.2726; found, 573.2729.

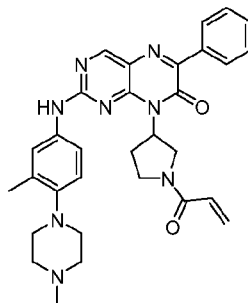
N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基-1-哌嗪基)哌啶基)苯基)氨基)-7-氧代-6-苯基-8(7H)蝶啶基)苯基)丙酰胺 (序号 80)



红色固体, 产率 40%, mp>300 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.44(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.20-8.19(m, 2H), 7.90(br, 1H), 7.75(s, 1H), 7.54(t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.50-7.48(m, 3H), 7.33(d, *J* = 6.4Hz, 1H), 7.15(d, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.52(br, 1H), 6.47(dd, *J* = 16.8Hz, 10.0Hz, 1H), 6.27(dd, *J* = 16.8Hz, 1.6Hz, 1H), 6.04(br, 1H), 5.78(dd, *J* = 10.0Hz, 1.6Hz), 3.77(s, 3H), 3.61(d, *J* = 8.4Hz, 2H), 2.60-2.54(m, 5H), 2.39-2.30(m, 5H), 1.81(d, *J* = 11.6Hz, 2H), 1.51-1.43(m, 2H). HRMS (ESI) (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₃₈H₄₂N₉O₃, 672.3411; found, 672.3407.

8-(1-丙烯酰基-3-吡咯烷基)-2-((3-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-6-苯基-7(8H)蝶啶酮 (序号 81)



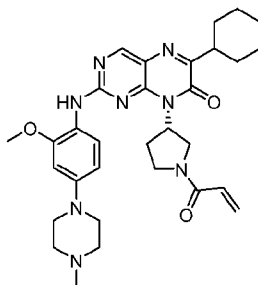
10

橙色固体, 产率 65%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.08(s, 1H), 8.87(d, *J* = 2.8Hz, 1H), 8.13-8.11(m, 2H), 7.51-7.46(m, 5H), 6.97-6.93(m, 1H), 6.70(dd, *J* = 16.8Hz, 10.4, 1H), 6.51(dd, *J* = 16.8Hz, 10.4Hz, 1H), 6.23-6.15(m, 1H), 6.11-6.01(m, 1H), 5.75-5.65(m, 1H), 4.25(t, *J* = 8.8Hz, 1H), 4.06-3.68(m, 3H), 3.52-3.45(m, 1H), 2.95-2.86(m, 1H), 2.79(br, 4H), 2.46(br, 4H), 2.23(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.17-2.12(m, 1H). HRMS (ESI) (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₃₁H₃₅N₈O₂, 551.2883; found, 551.2883.

15

(S)-8-(1-丙烯酰基-3-吡咯烷基)-6-环己基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7(8H)蝶啶酮 (序号 82)



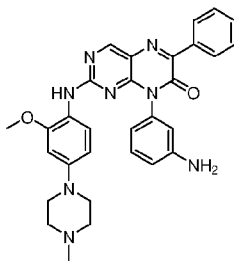
20

橙色固体, 产率 49%, mp 117.9-118.2 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.71(s, 1H), 8.66(d, *J* = 3.6Hz, 1H), 7.39(t, *J* = 8.0Hz, 1H), 6.63-6.59(m, 0.5H), 6.57(s, 1H), 6.49-6.45(m, 0.5H), 6.41(d, *J* = 9.2Hz, 1H), 6.20-6.13(m, 1H), 5.82(br, 1H), 5.73-5.63(m, 1H), 4.11(t, *J* = 9.2Hz, 0.5H), 3.87(dd, *J* = 12.0Hz, 8.8Hz, 0.5H), 3.69-3.58(m, 2H), 3.18-3.04(m, 5H), 2.80-2.65(m, 1H), 2.45(br, 4H), 2.23(s, 3H), 2.09 (br, 0.5H), 1.99(br, 0.5H), 1.81(t, *J* = 11.2Hz, 4H), 1.70(d, *J* = 11.2Hz, 1H), 1.45-1.16(m, 6H). HRMS (ESI) (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₃₁H₄₁N₈O₃, 573.3302; found, 573.3304.

25

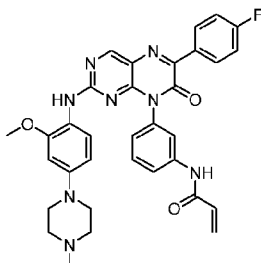
8-(3-氨基苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-6-苯基-7(8H)蝶啶酮 (序号 83)



橙色固体，产率 84%，mp 235.5-235.7 °C.

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.84 (s, 1H), 8.39 (br, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 4H), 7.21 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.571-6.56 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.19 (br, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.08 (br, 4H), 2.45 (t, $J = 4.4\text{Hz}$, 4H), 2.23 (s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_2$, 535.2570; found, 535.2569.

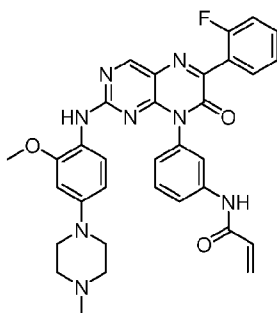
N-(3-(6-(4-氟苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙酰胺 (序号 84)



- 10 橙色固体，产率 73%，mp 262.3-262.7 °C.

- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.43(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.29(dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 6.0Hz, 1H), 7.89(br, 1H), 7.77(s, 1H), 7.55(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.31(m, 3H), 7.15(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.54(s, 1H), 6.47(dd, $J = 16.8\text{Hz}$, 10.0Hz, 1H), 6.28(dd, $J = 16.8\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 6.04(br, 1H), 5.78(dd, $J = 10.0\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.05(br, 4H), 2.44(t, $J = 4.4\text{Hz}$, 4H), 2.23(s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_3\text{F}$, 607.2581; found, 607.2589.

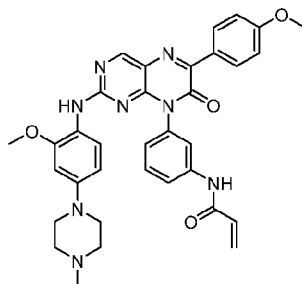
N-(3-(6-(2-氟苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙酰胺 (序号 85)



橙色固体，产率 67%.

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.42(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.64-7.68(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.56(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.35(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 7.14(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.54(s, 1H), 6.46(dd, $J = 16.0\text{Hz}$, 8.0Hz, 1H), 6.27(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 6.03(br, 1H), 5.78(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.77(s, 3H), 3.05(br, 4H), 2.43(s, 4H), 2.22(s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_3\text{F}$, 607.2503; found, 607.2534.

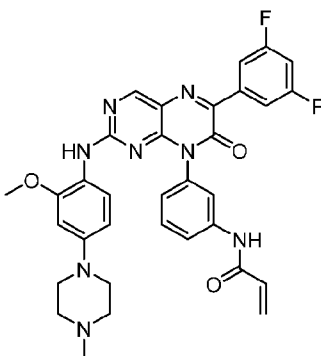
- 25 N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-6-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙酰胺 (序号 88)



橙色固体，产率 65%，mp 296.5-297.3 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.26(d, *J* = 8.8Hz, 1H), 7.89(d, *J* = 7.2Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.55(t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.36(d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.15(d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.05(d, *J* = 9.2Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 6.47(dd, *J* = 16.8Hz, 10.0Hz, 1H), 6.27(dd, *J* = 16.8Hz, 1.6Hz, 1H), 6.06(br, 1H), 5.78(d, *J* = 10.0Hz, 1.6Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.05(br, 4H), 2.44(br, 4H), 2.23(s, 3H). HRMS (ESI) (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₃₄H₃₅N₈O₄, 619.2781; found, 619.2780.

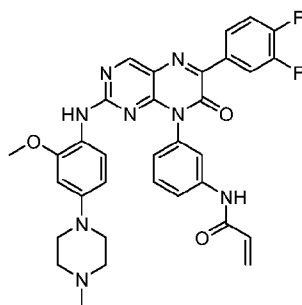
10 N-(3-(6-(3,5-二氟苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 89)



红色固体，产率 64%，mp 291.2-291.4 °C.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.96(d, *J* = 7.2Hz, 1H), 7.87(br, 1H), 7.77(s, 1H), 7.54(t, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.43-7.39(m, 1H), 7.33(s, 1H), 7.14(d, *J* = 7.2Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 6.47(dd, *J* = 16.8Hz, 10.0, 1H), 6.27(dd, *J* = 16.8Hz, 1.6Hz, 1H), 6.00(br, 1H), 5.78(dd, *J* = 10.0Hz, 1.6Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.05(br, 4H), 2.43(br, 4H), 2.22(s, 3H). HRMS (ESI) (*m/z*): [M + H]⁺ calcd for C₃₃H₃₁N₈O₃F₂, 625.2487; found, 625.2482.

20 N-(3-(6-(3,4-二氟苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 90)

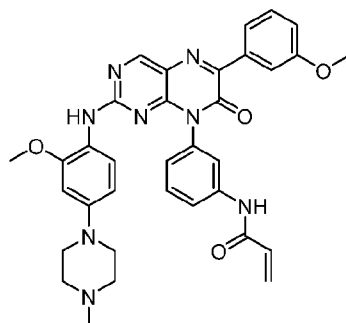


橙色固体，产率 67%，Mp > 300 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.50(br, 1H), 8.28-8.23(m, 1H), 8.15(br, 1H), 7.87(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.61-7.52(m, 2H), 7.34(s, 1H), 7.14(d, *J* = 8.4Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 6.47(dd, *J* = 16.8Hz, 10.0Hz, 1H), 6.27(dd, *J* = 16.8Hz, 1.6Hz, 1H), 6.02(br, 1H),

5.78(dd, $J = 10.0\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$, 1H), 3.77(s, 3H), 3.05(br, 4H), 2.43(t, $J = 4.4\text{Hz}$, 4H), 2.22(s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{33}H_{31}N_8O_3F_2$, 625.2487; found, 625.2478.

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-6-(3-甲氧基苯基)-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 91)



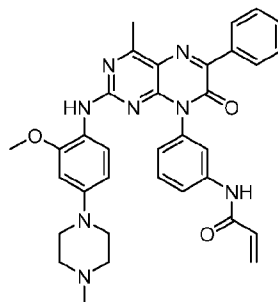
5

棕色固体, 产率 52%, $Mp > 300^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.42(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.82-7.81(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.55(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.41(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.34(br, 1H), 7.16(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.08(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.54(s, 1H), 6.47(dd, $J = 16.8\text{Hz}, 10.4\text{Hz}$, 1H), 6.28(d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 6.04(br, 1H), 5.80(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.05(br, 4H), 2.44(br, 4H), 2.23(s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{34}H_{35}N_8O_4$, 619.2781; found, 619.2780.

10

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-4-甲基-6-苯基-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 92)



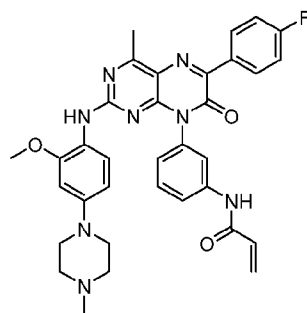
15

棕色固体, 产率 85%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.40(s, 1H), 8.25-8.28(m, 2H), 8.20(s, 1H), 7.90(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.72(s, 1H), 7.54(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.50(m, 3H), 7.38(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.12(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.53(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.46(dd, $J = 16.0\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.27(dd, $J = 16.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.03(br, 1H), 5.77(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.03(s, 4H), 2.72(s, 3H), 2.44(br, 4H), 2.23(s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[M + H]^+$ calcd for $C_{34}H_{35}N_8O_4$, 603.2754; found, 603.2750.

20

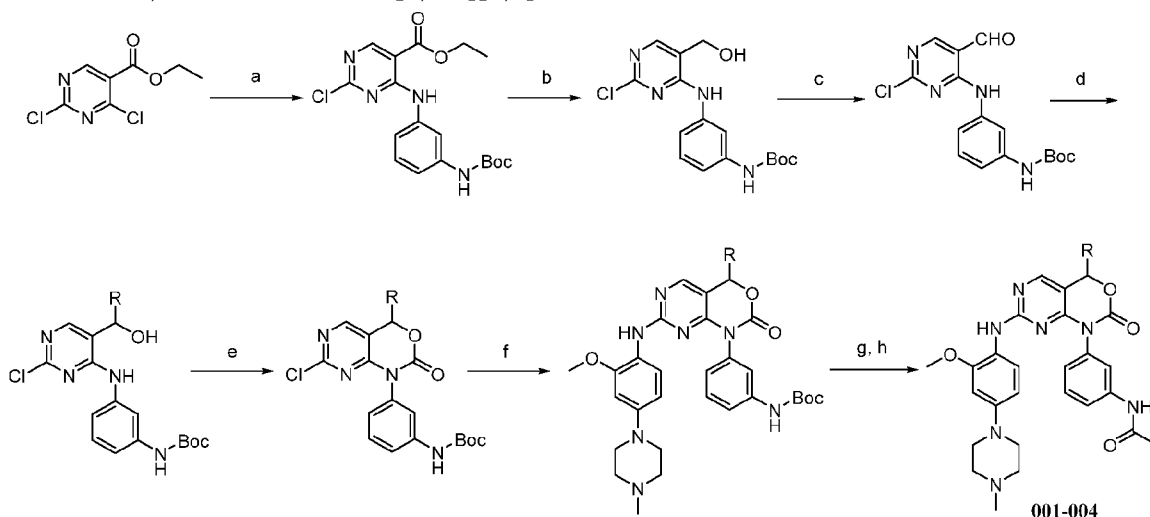
N-(3-(6-(4-氟苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-4-甲基-7-氧代-8(7H)蝶啶基)苯基)丙烯酰胺 (序号 93)



棕色固体, 产率 73%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.48(s, 1H), 8.33-8.37(m, 2H), 8.22(s, 1H), 7.91(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.74(s, 1H), 7.54(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.38(m, 3H), 7.12(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.53(s, 1H), 6.48(dd, $J=16.0\text{Hz}$, 8.0Hz, 1H), 6.27(d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 6.01(br, 1H), 5.78(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.77(s, 3H), 3.06(s, 4H), 2.70(s, 3H), 2.53(s, 4H), 2.29(s, 3H). HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_4$, 621.2738; found, 603.2726.

本发明的 1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-2-酮类化合物的合成如下所示:



试剂和条件: (a)(3-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯, DIPEA, CH_3CN , 回流, 6 h;

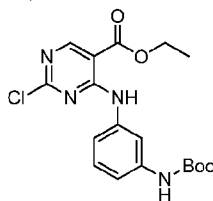
(b) LiAlH_4 , THF, 0°C , 4h; (c) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 室温, 过夜; (d) 格氏试剂, THF, 0°C , 5h; (e) CDI,

10 K_2CO_3 , THF, 回流, 过夜; (f) 芳基胺, 三氟乙酸, 三氟乙醇, 回流, 24 h; (g) 三氟乙酸, CH_2Cl_2 , 室温, 5 h; (h) 丙烯酰氯, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C 到室温, 过夜。

实施例 2

上述步骤 a-h 的具体合成方法如下:

4-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)氨基)-2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯的合成



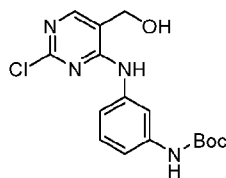
15

称取 2,4-二氯-5-嘧啶甲酸乙酯 (22.100 g, 100 mmol)、DIPEA (12.900 g, 100 mmol) 于 500 mL 单口烧瓶, 加入 100 mL 乙腈溶解。另取(3-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯 (20.800 g, 100 mmol) 溶于 100 mL 乙腈, 滴加到上述反应液中, 滴加完回流 6 h。TLC 跟踪至原料转化, 冷却至室温, 抽滤, 乙腈洗涤, 滤饼烘干, 得 4-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)氨基)-2-氯嘧啶-5-甲酸

20

乙酯 33.710 g。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.23 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.38 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.36 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). LC-MS: m/z : 393.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(3-((2-氯-5-(羟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

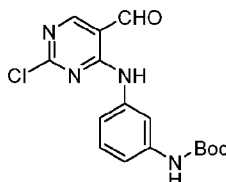


称取 4-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)氨基)-2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(31.360 g, 80 mmol)于 5000 mL 两口烧瓶, 加入 100 mL 无水四氢呋喃溶解, 冰浴搅拌 10 分钟。另取氢化锂铝(12.160 g, 320 mmol)溶于 150 mL 无水四氢呋喃中, 缓慢滴加到上述反应液中, 滴加完冰浴搅拌 4 小时。TLC 跟踪原料转化, 将反应液分批滴入 250 mL 饱和 NH₄Cl 水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 收集有机层, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 旋转蒸发除去溶剂。粗品经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=2:1, v/v)。得(3-((2-氯-5-(羟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 3.638 g。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 1.52 (s, 9H)。

10 LC-MS: m/z: 351.1 (M+H)⁺。

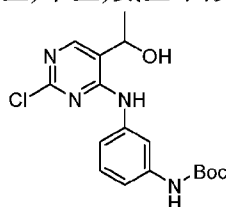
(3-((2-氯-5-甲酰基嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯



称取(3-((2-氯-5-(羟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(3.500 g, 10 mmol)于 100 mL 单口烧瓶, 加入 40 mL 二氯甲烷溶解。分批加入二氧化锰(58%, 15.000 g, 100 mmol), 室温搅拌过夜。TLC 跟踪原料转化, 垫硅藻土抽滤, 滤液旋干, 粗品经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=4:1, v/v)。得(3-((2-氯-5-甲酰基嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 2.850 g。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.60 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.82 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)。LC-MS: m/z: 349.1 (M+H)⁺。

20 **(3-((2-氯-5-(1-羟乙基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯**

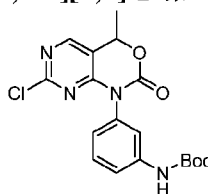


称取(3-((2-氯-5-甲酰基嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.044 g, 3 mmol)于 50 mL 两口烧瓶, 加入 20 mL 无水四氢呋喃溶解, 氩气保护, 冰浴搅拌 10 分钟。另取甲基溴化镁(1 M in THF, 9 mL), 缓慢加入到上述反应液中, 滴加完冰浴搅拌 5 小时。TLC 跟踪原料转化, 将反应液倒入 30 mL 饱和 NH₄Cl 水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 收集有机层, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 旋转蒸发除去溶剂。粗品经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=2:1, v/v)。得(3-((2-氯-5-(1-羟乙基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 0.831 g。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.87 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.52 (s, 9H)。LC-MS: m/z: 365.1 (M+H)⁺。

30

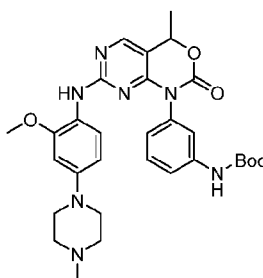
(3-(7-氯-4-甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯



称取(3-((2-氯-5-(1-羟乙基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.815 g, 2.2 mmol)、碳酸钾(0.455 g, 3.3 mmol)、1,1'-羰基二咪唑 (1.069 g, 6.6 mmol)于 25 mL 单口烧瓶, 加入 10 mL 无水四氢呋喃, 回流过夜。TLC 跟踪原料转化, 加入冰水, 二氯甲烷萃取, 收集有机层, 无水 Na₂SO₄干燥, 旋转蒸发除去溶剂。粗品经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=2:1, v/v)。得(3-(7-氯-4-甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 0.754g。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.86 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H). LC-MS: m/z: 391.1 (M+H)⁺.

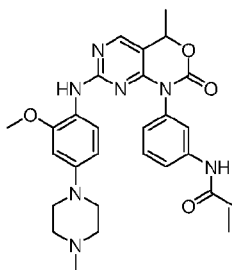
(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯



称取(3-(7-氯-4-甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (0.737 g, 1.89 mmol)、2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (0.502 g, 2.27 mmol)于 50 mL 两口烧瓶, 加入 15 mL 三氟乙醇溶解, 滴加三氟乙酸(210 μL, 2.84 mmol), 氩气保护, 升温回流 24 小时。TLC 跟踪原料转化, 冷却至室温, 加入饱和 NaHCO₃水溶液中和至碱性。二氯甲烷萃取, 收集有机层, 无水 Na₂SO₄干燥, 旋转蒸发除去溶剂。粗品经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇=30:1, v/v)。得(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 0.294 g%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.52 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.17 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.60 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). LC-MS: m/z: 576.3 (M+H)⁺.

N-(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)丙烯酰胺 (序号 94)



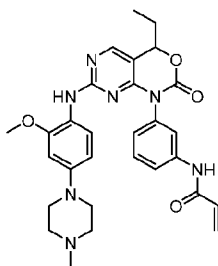
称取(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.277 g, 0.48 mmol)于 25 mL 单口烧瓶, 加入 6 mL 二氯甲烷溶解, 滴加 1 mL 三氟乙酸, 室温搅拌 5 小时。TLC 跟踪原料转化, 加入饱和 NaHCO₃ 水溶液中和至碱性。二氯甲烷萃取, 收集有机层, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 旋转蒸发除去溶剂, 粗品未经分离纯化直接用于下一步反应。

将上一步脱 Boc 产物(0.187 g, 0.39 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷, 加入三乙胺(0.060 g, 0.6 mmol), 冰浴搅拌 10 分钟。另取丙烯酰氯(42 μL, 0.51 mmol), 溶于 1 mL 二氯甲烷, 加入到上述反应液中, 室温搅拌过夜。TLC 跟踪原料转化, 加入饱和 NaHCO₃ 水溶液中和至碱性。二氯甲烷萃取, 收集有机层, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 旋转蒸发除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇=20:1, v/v)。得 N-(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)丙烯酰胺 0.091 g。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 16.8 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.11-6.09 (m, 1H), 5.77 (dd, *J* = 16.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.73 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.22-3.20 (m, 4H), 3.02-2.99 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). HRMS(ESI) (*m/z*): (M+H)⁺ calcd for C₂₈H₃₂N₇O₄ 530.2516, found, 530.2512.

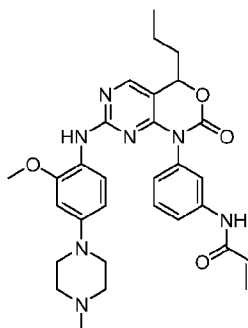
以下化合物均按照上述步骤 a-g 的方法合成得到:

N-(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-乙基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)丙烯酰胺 (序号 95)



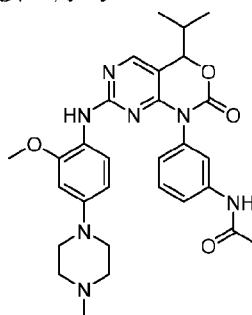
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 16.8 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 16.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.10-6.09 (m, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.19 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.92 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). HRMS(ESI) (*m/z*): (M+H)⁺ calcd for C₂₉H₃₄N₇O₄ 544.2672, found, 544.2654.

N-(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-丙基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)丙烯酰胺 (序号 96)



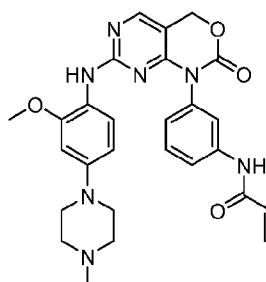
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.10-6.09 (m, 1H), 5.77 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.14 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.79 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). HRMS(ESI) (m/z): ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_4$ 558.2829, found, 558.2836.

10 ***N*-(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4-异丙基-2-氧代-2*H*-咪唑并[4,5-*d*][1,3]恶嗪-1(4*H*)-基)苯基)丙烯酰胺 (序号 97)**



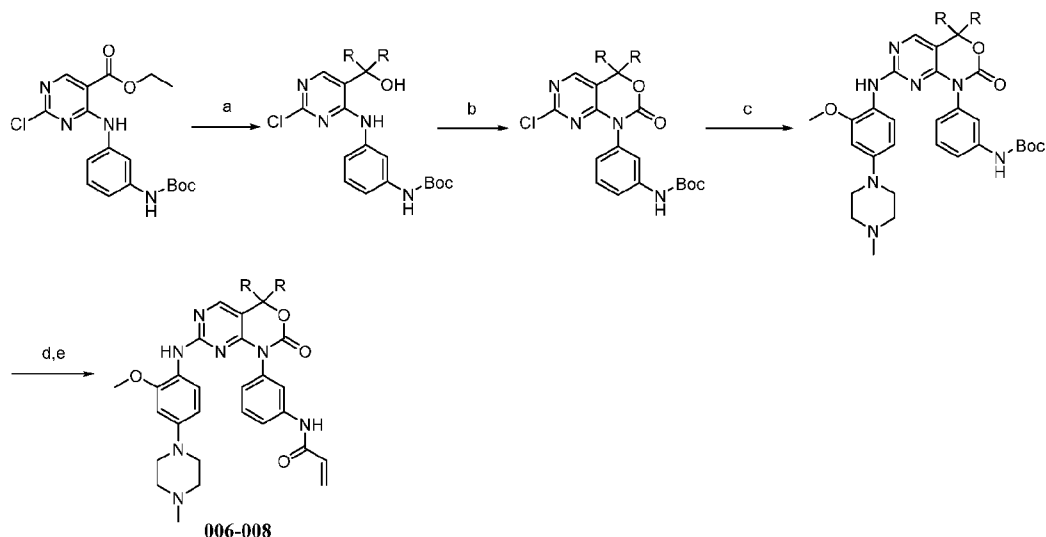
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 16.8$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.14-6.10 (m, 1H), 5.77 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.18 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). HRMS(ESI) (m/z): ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_4$ 558.2829, found, 558.2831.

***N*-(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-2-氧代-2*H*-咪唑并[4,5-*d*][1,3]恶嗪-1(4*H*)-基)苯基)丙烯酰胺 (序号 98)**



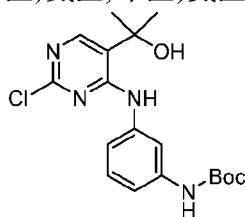
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.42-6.38 (m, 2H), 6.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.24 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.82 (s, 3H). HRMS(ESI) (m/z): ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_4$ 516.2359, found, 516.2364.

25 化合物 006-008 的具体合成方法如下:



试剂和条件: (a) 格氏试剂, THF, 0 °C, 6h; (b) CDI, K₂CO₃, THF, 回流, 过夜; (c) 芳基胺, 三氟乙酸, 三氟乙醇, 回流, 24 h; (d) 三氟乙酸, CH₂Cl₂, 室温, 5 h; (e) 丙烯酰氯, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C 到室温, 过夜。

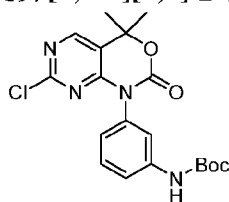
5 (3-((2-氯-5-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯



称取 4-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)氨基)-2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(2.352 g, 6 mmol)于 50 mL 两口烧瓶, 加入 20 mL 无水四氢呋喃溶解, 氩气保护, 冰浴搅拌 10 分钟。另取甲基溴化镁(1 M in THF, 24 mL), 缓慢加入到上述反应液中, 滴加完冰浴搅拌 6 小时。TLC 跟踪原料转化, 将反应液倒入 50 mL 饱和 NH₄Cl 水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 收集有机层, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 旋转蒸发除去溶剂。粗品经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=2.5:1, v/v)。得 (3-((2-氯-5-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 1.586 g。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.48 (s, 9H). LC-MS: *m/z*: 379.1 (M+H)⁺。

(3-(7-氯-4,4-二甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-*d*][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

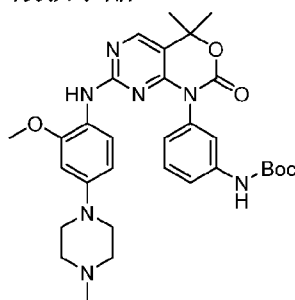


称取(3-((2-氯-5-(2-羟基丙-2-基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.512 g, 4 mmol)、碳酸钾(0.828 g, 6 mmol)、1,1'-羰基二咪唑 (1.296 g, 8 mmol)于 25 mL 单口烧瓶, 加入 10 mL 无水四氢呋喃, 回流过夜。TLC 跟踪原料转化, 加入冰水, 二氯甲烷萃取, 收集有机层, 无

水 Na₂SO₄ 干燥，旋转蒸发除去溶剂。粗品经硅胶柱层析分离纯化（石油醚/乙酸乙酯=2.5:1, v/v）。得(3-(7-氯-4,4-二甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 1.049 g。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 1H), 1.79 (s, 6H), 1.47 (s, 9H). LC-MS: m/z: 405.1 (M+H)⁺.

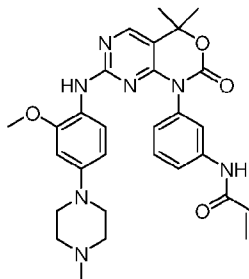
(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4,4-二甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯



称取(3-(7-氯-4,4-二甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.010 g, 2.5 mmol)、2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (0.663 g, 3 mmol)于 50 mL 两口烧瓶，加入 15 mL 三氟乙醇溶解，滴加三氟乙酸(280μL, 3.77 mmol)，氩气保护，升温回流 24 小时。TLC 跟踪原料转化，冷却至室温，加入饱和 NaHCO₃ 水溶液中和至碱性。二氯甲烷萃取，收集有机层，无水 Na₂SO₄ 干燥，旋转蒸发除去溶剂。粗品经硅胶柱层析分离纯化（二氯甲烷/甲醇=25:1, v/v）。得(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4,4-二甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 0.516 g。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.18-6.16 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.67 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.80 (s, 6H), 1.49 (s, 9H). LC-MS: m/z: 590.4 (M+H)⁺.

N-(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4,4-二甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)丙烯酰胺 (序号 99)



称取(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4,4-二甲基-2-氧代-2H-嘧啶并[4,5-d][1,3]恶嗪-1(4H)-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.500 g, 0.85 mmol)于 25 mL 单口烧瓶，加入 6 mL 二氯甲烷溶解，滴加 1 mL 三氟乙酸，室温搅拌 5 小时。TLC 跟踪原料转化，加入饱和 NaHCO₃ 水溶液中和至碱性。二氯甲烷萃取，收集有机层，无水 Na₂SO₄ 干燥，旋转蒸发除去溶剂，粗品未经分离纯化直接用于下一步反应。

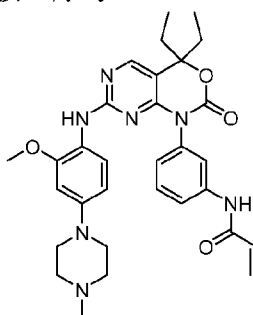
将上一步脱 Boc 产物(0.335 g, 0.68 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷，加入三乙胺(0.102 g, 1.02

mmol), 冰浴搅拌 10 分钟。另取丙烯酰氯 (72 μ L, 0.88 mmol), 溶于 1 mL 二氯甲烷, 加入到上述反应液中, 室温搅拌过夜。TLC 跟踪原料转化, 加入饱和 NaHCO_3 水溶液中中和至碱性。二氯甲烷萃取, 收集有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥, 旋转蒸发除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷/甲醇=20:1, v/v)。得 *N*-(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4,4-二甲基-2-氧代-2*H*-嘧啶并[4,5-*d*][1,3]恶嗪-1(4*H*)-基)苯基)丙烯酰胺 0.165 g。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.36-6.33 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.70 (dd, J = 9.2 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.17 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.80 (s, 6H). HRMS(ESI) (m/z): ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_4$ 544.2672, found, 544.2698.

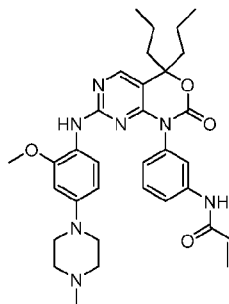
以下 007 和 008 化合物均按照上述步骤 a-e 的方法合成得到:

N-(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4,4-二乙基-2-氧代-2*H*-嘧啶并[4,5-*d*][1,3]恶嗪-1(4*H*)-基)苯基)丙烯酰胺 (序号 100)



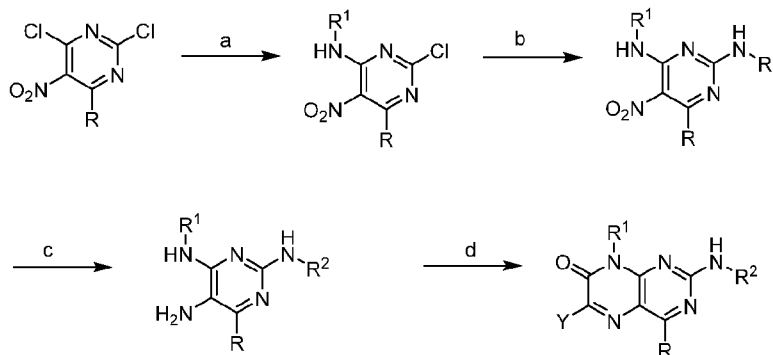
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.42 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55-6.49 (m, 1H), 6.36-6.32 (m, 2H), 6.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.41 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.21 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.11-1.96 (m, 4H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 6H). HRMS(ESI) (m/z): ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$ 572.2985, found, 572.2981.

N-(3-(7-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-4,4-二异丙基-2-氧代-2*H*-嘧啶并[4,5-*d*][1,3]恶嗪-1(4*H*)-基)苯基)丙烯酰胺 (序号 101)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 16.8 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 6.18-6.12 (m, 2H), 5.68 (dd, J = 10.4 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.09 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.54-1.38 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 6H). HRMS(ESI) (m/z): ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_7\text{O}_4$ 600.3298, found, 600.3297.

化合物 132-133 的具体合成方法如下:



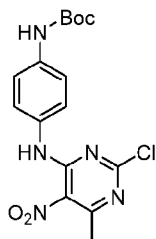
试剂和条件: (a) R^1NH_2 , DIPEA, 1,4-二氧六环, r.t.; (b) R^2H_2 , DIPEA, 1,4-二氧六环, r.t.; (c) Pd/C, H_2 , EtOH; (d) YCOCOOEt, HOAc, EtOH, 回流。

上述制备流程中, R、 R_1 、 R_2 、Y 参照上文相对应的基团的定义。本领域技术人员可根据实际制备需要, 采用本领域常规获得的各种起始化合物为原料, 制备本发明的化合物。

实施例 3

上述步骤 a-d 的具体合成方法如下:

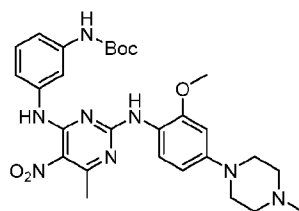
(4-(2-氯-6-甲基-5-硝基嘧啶-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



10 称取 2,4-二氯-6-甲基-5-硝基嘧啶 2.07 g (10mmol)、碳酸钾 2.07g (15mmol) 置于 250 mL 圆底烧瓶中, 加入 100 mL 二氯甲烷, 常温机械搅拌, 称取(3-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯 2.08g (10mmol) 溶于 50ml 二氯甲烷中, 慢慢滴加到反应中, 滴加入完成后, 继续在冰浴条件下搅拌约 1 小时, TLC 跟踪至原料完全转化, 直接抽减压旋转蒸发除去溶剂, 用乙醇重结晶, 滤饼抽干之后加 1000ml 水打浆, 再抽滤用 500ml 水洗涤一遍, 得到较纯化合物(4-(2-氯-6-甲基-5-硝基嘧啶-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯橙色固体 3.41 g, 产率约 90%。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.91 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.23-7.24(m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.48(s, 9H)。

(3-((2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6-甲基-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



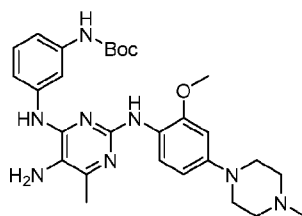
20

称取 2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪)苯胺 2.21 g (10 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 2.58 g (20 mmol)、(3-(2-氯-5-硝基嘧啶-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 3.79 g (10 mmol) 置于 250 ml 圆底烧瓶中, 用 100 ml 四氢呋喃溶解, 氩气保护, 加热回流过夜, TLC 跟踪至原料完全转

化。旋转蒸发除去约 70ml 溶剂，抽滤出固体，滤饼用 50ml 四氢呋喃洗涤，滤液旋转蒸发除去大部分溶剂，然后倒入水中，有红褐色固体析出，抽滤，用去离子水洗滤饼，干燥，二氯甲烷/甲醇纯化，共得到(3-((2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6-甲基-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯红褐色固体 91 g，收率约 71%。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.27(s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.15(s, 4H), 2.61 (s, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)。

(3-((5-氨基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6-甲基嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



10

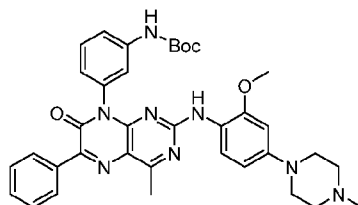
称取(3-((2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6-甲基-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (5.64 g, 10 mmol)、钯碳催化剂 (0.56 g, 0.5 mmol, 10%Pd) 于 500 mL 圆底烧瓶中，加入 100 mL 甲醇和 200ml 二氯甲烷溶解，通入氢气，室温反应 12 小时。TLC 跟踪原料转化，抽滤，滤液旋干，粗品用乙醇重结晶，得(3-((5-氨基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6-甲基嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯白色固体 4.86 g，产率 91%。

15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.27 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.48 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

20

(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-4-甲基-7-氧代-6-苯基-8(7H)-蝶啶基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

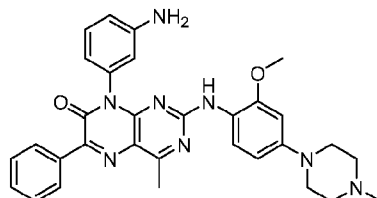


称取(3-((5-氨基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6-甲基嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 2.67g (5mmol) 置于 250mL 圆底烧瓶中，加入 10mL 冰醋酸、150 mL 无水乙醇，然后加入苯甲酰甲酸乙酯 890mg (5mmol)，加热至回流搅拌约 8h，TLC 跟踪至原料完全转化。反应结束后，旋转蒸发除去溶剂，再加入少量乙醇溶解，抽滤，滤饼用乙醇、氨水、去离子水洗，干燥。若有杂质，用乙醇加热洗涤一遍，得到 (3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-4-甲基-7-氧代-6-苯基-8(7H)-蝶啶基)苯基)氨基甲酸叔丁酯橙红色固体 2.2g，产率 70%。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.64 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.07 (br, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.07 (br, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.46 (br, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

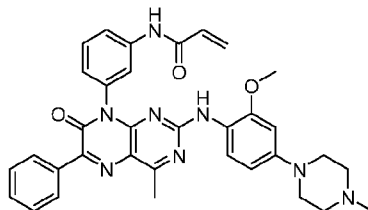
8-(3-氨基苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-4-甲基-6-苯基-7(8h)-喋啶酮的合成



称取(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-4-甲基-7-氧代-6-苯基-8(7H)-喋啶基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 6.48g (10mmol) 置于 250mL 圆底烧瓶中, 加入 100mL 二氯甲烷, 0°C 下搅拌, 滴加 25mL 三氟乙酸。然后继续在冰浴下搅拌 0.5h, 室温下搅拌 2h, TLC 跟踪至原料完全转化。反应结束后, 直接旋转蒸发除去溶剂, 加水溶解, 饱和碳酸氢钠溶液中和至溶液偏碱性, 有大量固体析出, 抽滤, 滤饼用去离子水洗涤, 烘干, 得到 8-(3-氨基苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-4-甲基-6-苯基-7(8h)-喋啶酮红色固体 4.99g, 产率 91%。

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.64 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.07 (br, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.46 (br, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

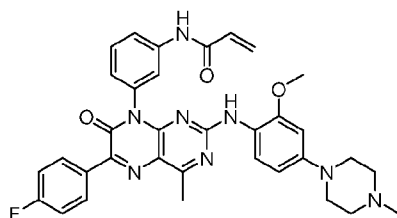
N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-4-甲基-7-氧代-6-苯基-8(7H)-喋啶基)苯基)丙烯酰胺的合成 (序号 102)



称取 8-(3-氨基苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-4-甲基-6-苯基-7(8h)-喋啶酮 1.4g (2.55mmol) 置于 100mL 圆底烧瓶中, 加入 3 mL N-甲基吡咯烷酮, 冰浴下搅拌, 另取丙烯酰氯 275mg (3.06mmol) 溶于 20mL 乙腈, 并滴加到上述反应液中, 滴加完成后冰浴下搅拌 0.5h, 室温下搅拌 3h, TLC 跟踪至原料完全转化。将反应液旋转蒸发除去溶剂, 然后滴加到碳酸氢钠水溶液中, 有红色固体析出, 抽滤, 滤饼用去离子水洗涤, 干燥, 二氯甲烷/甲醇纯化, 得到 N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-4-甲基-7-氧代-6-苯基-8(7H)-喋啶基)苯基)丙烯酰胺橙红色固体 1.0 g, 产率 67%。

1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.40 (s, 1H), 8.25-8.27 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.50 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.46 (q, J = 8.0, 1H), 6.27 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.03 (br, 1H), 5.78 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.03 (br, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.44 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H).

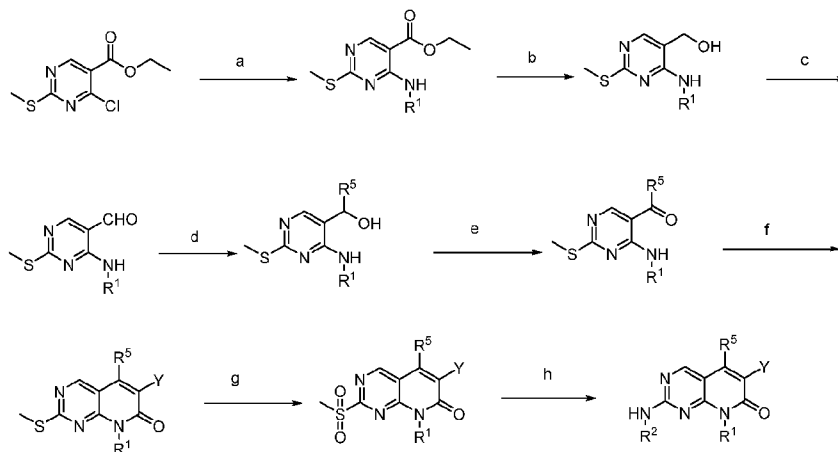
N-(3-(6-(4-氟-苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基)氨基)-4-甲基-7-氧代-8(7H)-喋啶基)苯基)丙烯酰胺的合成 (序号 103)



红褐色固体，产率 61%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.48(s, 1H), 8.33-8.37 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30-7.38(m, 3H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (q, $J = 8.0$, 1H), 6.27 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.01 (br, 1H), 5.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.06 (br, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.53 (br, 4H), 2.29 (s, 3H).

化合物 134-137 的具体合成方法如下：



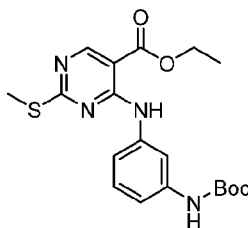
试剂和条件：(a) R^1NH_2 , DIPEA, 乙腈, 回流, 6h.; (b) 氢化铝锂, THF, 0°C , 4h.; (c) 二氧化锰, 二氯甲烷, 6h; (d) 格氏试剂, THF, 0°C , 4h; (e) 二氧化锰, 二氯甲烷, 6h; (f) YCH_2COOEt , K_2CO_3 , DMF, 8h; (g) *m*-CPBA, 二氯甲烷, 12h; (h) R^2NH_2 , TFA, 2-Butanol, 110°C 。

上述制备流程中, R^1 、 R^2 、 R^5 、 Y 参照上文相对应的基团的定义。本领域技术人员可根据实际制备需要, 采用本领域常规获得的各种起始化合物为原料, 制备本发明的化合物。

实施例 4

上述步骤 a-d 的具体合成方法如下：

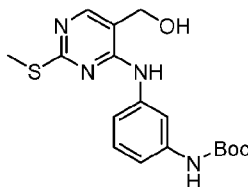
4-(3-叔丁氧羰基氨基苯胺)-2-甲硫基嘧啶-5-碳酸乙酯的合成



称取 4-氯-2-甲硫基嘧啶-5-碳酸乙酯 2.33g(10mmol)、(3-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯 2.08g(10 mmol)、DIPEA 2.58 g(20 mmol)置于 250ml 烧瓶中, 加入 80ml 乙腈溶解, 然后加热回流, 反应约 4 个小时后, TLC 跟踪至原料完全转化, 停止反应冷却至室温, 直接抽滤, 冷乙腈洗剂滤饼三次, 滤饼红外烘箱烘干, 即得到纯的 4-(3-叔丁氧羰基氨基苯胺)-2-甲硫基嘧啶-5-碳酸乙酯白色固体 3.84 g, 产率 95%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.37 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.38 (q, $J = 8.0$ Hz, $J = 16.0$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H).

(叔丁基-3-(5-(羟甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-取代氨基)苯甲酰胺碳酸酯的合成



5

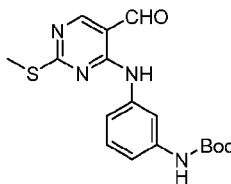
称取 4-(3-叔丁氧羰基氨基苯胺)-2-甲硫基嘧啶-5-碳酸乙酯 2.02g(5 mmol)置于 250ml 烧瓶中, 加入 50ml 无水四氢呋喃溶解, 在冰浴条件下, 慢慢滴加 20 ml LiAlH_4 (1M in THF), 滴加完毕继续在冰浴条件下反应 0.5 小时, TLC 跟踪至原料完全转化, 然后向反应中加入饱和氯化铵停止反应, 旋转蒸发除去四氢呋喃, 然后用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3:1, v/v)分离, 得到(叔丁基-3-(5-(羟甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-取代氨基)苯甲酰胺碳酸酯白色固体 760mg, 产率 42%。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 4.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 4.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

15

3-((5-甲酰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-取代)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



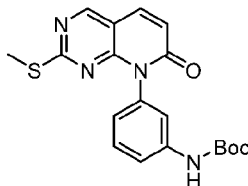
称取(叔丁基-3-(5-(羟甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-取代氨基)苯甲酰胺碳酸酯 362 mg(1 mmol)于 100ml 烧瓶中, 加入 50ml 二氯甲烷溶解, 然后加入活性二氧化锰 870mg(10 mmol)常温搅拌约 4 个小时, TLC 跟踪至原料完全转化, 硅藻土抽滤, 滤液旋转蒸发除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1, v/v)分离, 得到 3-((5-甲酰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-取代)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯淡黄色固体 306mg, 产率 85%。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.61 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 4.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 4.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

25

3-(2-(甲硫基)-7-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7H)-取代)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



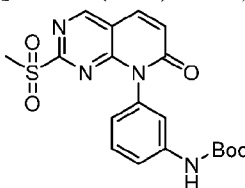
将 3-((5-甲酰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-取代)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 360 mg(1 mmol)和 $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 于 100ml 烧瓶中, 加入 50ml 无水 THF 溶解, 然后冰浴条件下加入 48mg NaH (2 mmol), 加入完毕常温搅拌约 4 个小时, TLC 跟踪至原料完全转化, 慢慢滴加水

30

淬灭，滤液旋转蒸发除去溶剂，粗品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=20:1，v/v）分离，得到 3-(2-(甲硫基)-7-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7 氢)-取代)苯基)氨基甲酸叔丁酯黄色固体 270mg，产率 71%。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 1H), 8.09 (dt, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

3-(2-(甲硫基)-7-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7 氢)-取代)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

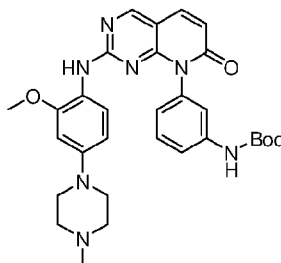


将 3-(2-(甲硫基)-7-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7 氢)-取代)苯基)氨基甲酸叔丁酯

922mg(2.4 mmol)于 100ml 烧瓶中，加入 60ml 二氯甲烷溶解，30min 内冰浴条件下分批加入 m-CPBA 1.24g (7.2 mmol)，加入完毕缓慢升至室温搅拌约 8 个小时，TLC 跟踪至原料完全转化，加入 30ml 饱和 Na₂S₂O₃ 继续搅拌半小时，二氯甲烷萃取，经无水硫酸钠干燥，旋转蒸发除去溶剂，粗品经硅胶柱层析（石油醚/乙酸乙酯=10:1，v/v）分离，得到 3-(2-(甲硫基)-7-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7 氢)-取代)苯基)氨基甲酸叔丁酯白色固体 808mg，产率 81%。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (s, 1H), 8.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7 氢)-取代)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

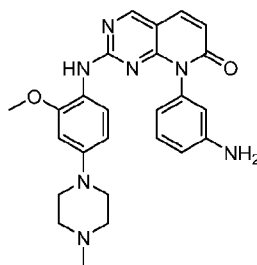


将 3-(2-(甲硫基)-7-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7 氢)-取代)苯基)氨基甲酸叔丁酯

808mg(1.94 mmol)、2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-取代)苯胺 430mg(1.94 mmol)于 100ml 烧瓶中，加入 50ml 仲丁醇溶解，然后再加入 TFA 145 微升(1.94mmol)，110°C 加热搅拌约 12 个小时，TLC 跟踪至原料完全转化，旋转蒸发除去溶剂，粗品经硅胶柱层析（二氯甲烷/甲醇=30:1，v/v）分离，得到(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7 氢)-取代)苯基)氨基甲酸叔丁酯黄色固体 756mg，产率 70%。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.53 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (dt, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.40 - 6.31 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.20 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.98 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

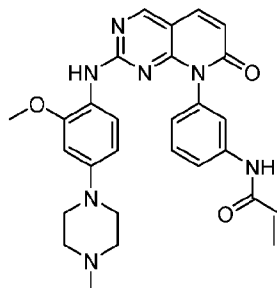
8-(3-氨基苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8 氢)-酮的合成



将(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7 氢)-取代)苯基)氨基甲酸叔丁酯 756mg(1.36 mmol)于 50ml 烧瓶中, 加入 16ml 二氯甲烷溶解, 然后再加入 4ml TFA, 室温搅拌 4h, TLC 跟踪至原料完全转化, 旋转蒸发除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=30:1, v/v)分离, 得到 8-(3-氨基苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8 氢)-酮黄色固体 571mg, 产率 92%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.71 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87(d, $J=9.6$, 1H), 7.45(d, $J=8.8$, 1H), 7.18(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 6.36-6.41 (m, 3H), 6.15 (br, 1H), 5.25 (br, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.06 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.45 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.23 (s, 3H).

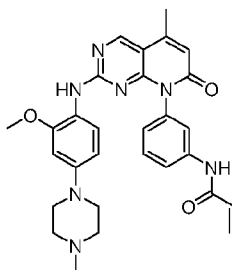
N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7 氢)-取代)苯基)丙烯酰胺的合成(序号 104)



将 8-(3-氨基苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8 氢)-酮 571mg(1.25 mmol)于 50ml 烧瓶中, 加入 20ml 无水二氯甲烷溶解, 在 0℃ 条件向体系中缓慢滴加丙烯酰氯 225mg(2.5 mmol), 滴加完毕继续搅拌 4h, TLC 跟踪至原料完全转化, 旋转蒸发除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=30:1, v/v)分离, 得到 *N*-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7 氢)-取代)苯基)丙烯酰胺黄色固体 316mg, 产率 62%.

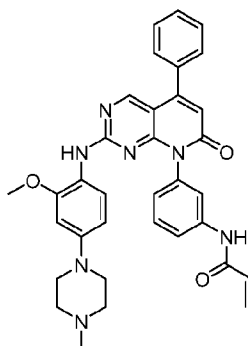
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.86-7.92(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.51(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.01(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.40-6.47 (m, 2H), 6.28(dd, $J=1.6, 17.2$ Hz, 1H), 6.02 (br, 1H), 5.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.03 (s, 3H).

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-甲基-7-氧代吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7 氢)-取代)苯基)丙烯酰胺的合成(序号 105)



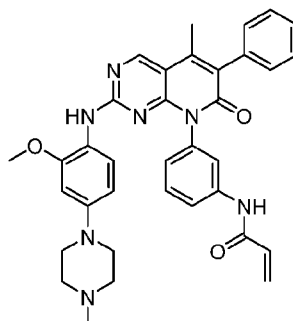
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.89(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.50(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.98(d, *J* = 7.6Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (dd, *J* = 1.6, 17.2Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 6.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.01 (br, 1H), 5.78 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.43-2.46 (m, 7H), 2.03 (s, 3H).

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氧代-5-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7氢)-取代)苯基)丙烯酰胺的合成 (序号 106)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.52-7.67(m, 8H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.51 (dd, *J* = 10.0, 16.8Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 6.29 (dd, *J* = 2.0, 10.0 Hz, 1H), 6.10 (br, 1H), 5.79 (dd, *J* = 2.0, 16.8 Hz 1H), 3.78 (s, 3H), 2.96 (m, 4H), 2.43 (s, 3H).

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-甲基-7-氧代-6-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-8(7氢)-取代)苯基)丙烯酰胺的合成 (序号 107)

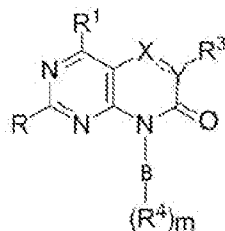


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.87(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.51(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.2Hz, 1H), 7.34-7.38(m, 1H), 7.29-7.31(m, 3H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 1.6Hz, 1H), 6.47(dd, dd, *J* = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 1.6, 16.8 Hz, 1H), 6.03 (br, 1H), 5.78 (dd, *J* = 1.6, 10.0 Hz 1H), 3.79 (s, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.44-2.45 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 式 I 所示化合物或其盐在制备布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂或制备治疗或预防布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病的药物中的用途：



5

I


式中，



R 为氢、C₁-C₃ 低级烷基、C₁-C₃ 低级烷氧基、卤素 (例如, F、Cl、Br)、氨基、取代的氨基；

X 为 N 或 CR⁵R⁶；

10

Y 为 C 或 O；

当 X 为 N 时，“”为双键，且 Y 为 C；

当 X 为 CR⁵R⁶ 时，“”为单键，且 Y 为 O；或者当 X 为 CR⁵R⁶ 时，“”为双键，且 Y 为 C；

15

B 选自下组：任选取代的(C₃-C₈)环烷基、(C₃-C₈)杂环基、(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₁₀)芳杂环基；

R¹ 选自：H、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、NR⁷R⁸、任选取代的 C₆-C₁₀ 芳基；

R³ 选自：氢、任选取代的 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、任选取代的 C₃-C₈ 环烷基、任选取代的 C₁-C₁₀ 烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的苄基、任选取代的杂环基、任选取代的芳杂环基、-O-(CH)_z-O-C₁-C₃ 烷基；z 为 1-3 的整数，优选 1；

20

R⁴ 选自：氢、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、硝基、氨基、卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基、任选取代的酰氧基、任选取代的酰氨基、任选取代的酰基；

m 独立为 0-7，优选 1-7，更优选 1-3 的整数；

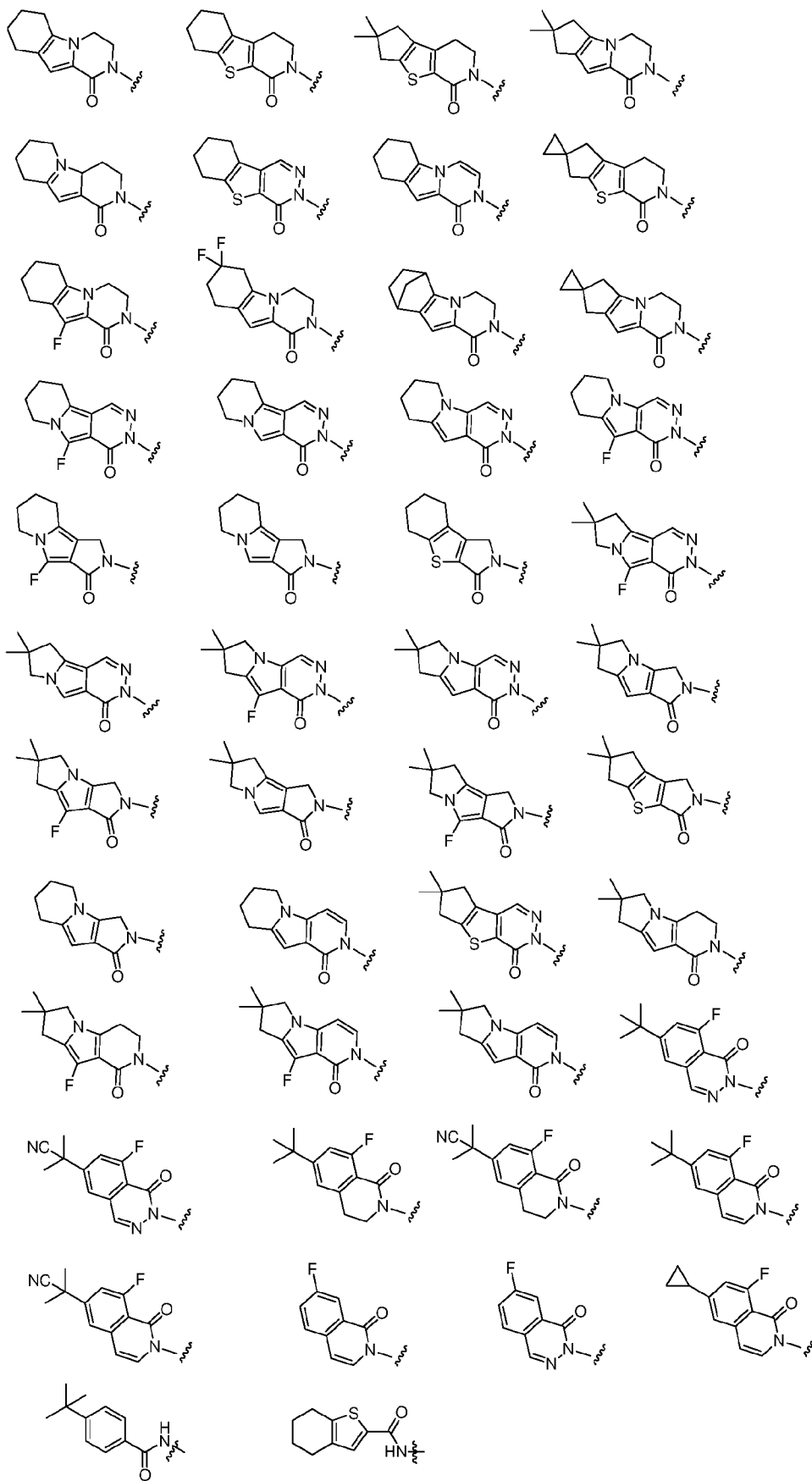
R⁵ 和 R⁶ 各自独立为 H、或 C₁-C₆ 烷基(优选 C₁-C₃ 烷基)；

R⁷ 和 R⁸ 各自独立为 H、或 C₁-C₆ 烷基。

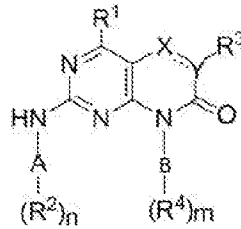
25

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，B 选自：





3. 如权利要求 1 或 2 所述的用途，其特征在于，所述化合物如下式 I-1 所示：



I-1

式中，

A 为苯环、五元或六元杂环、C₃-C₈ 环烷基或 R¹；

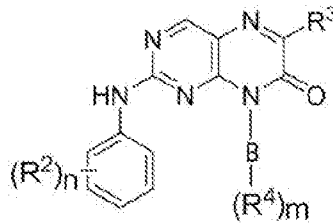
当 A 为 R¹ 时，n 为 0，且 R¹ 选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基或 C₆-C₁₀ 芳基甲酰基；

- 5 R² 选自：氢、卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基、羟基、任选取代的酰氧基、氨基、任选取代的酰氨基、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、CN、磺酸基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、羧基、任选取代的烷氧甲酰基、任选取代的苯基、任选取代的 N-烷基哌嗪基、任选取代的吗啉基、任选取代的哌啶基、任选取代的吡咯基、任选取代的吡咯烷基、-NR_aR_b、任选取代的吡啶基；R_a 和 R_b 各自独立选自烷基和链烯基；

- 10 n 独立为 0-7，优选 1-7，更优选 1-3 的整数；

X、Y、B、R¹、R³、R⁴ 和 m 如权利要求 1 所限定。

4. 如权利要求 3 所述的用途，其特征在于，所述化合物如下式 II-1 所示：

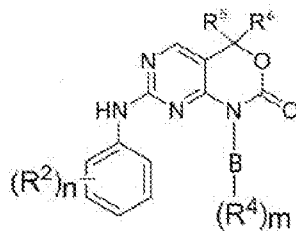


II-1

式中，

- 15 B、R²、R³、R⁴、m 和 n 如权利要求 3 所限定；

或者，所述化合物如下式 II-2 所示：

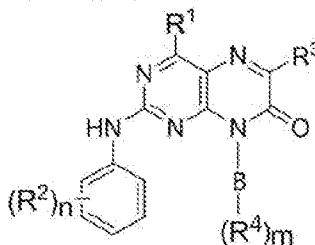


II-2

式中，

B、R²、R⁴、R⁵、R⁶、m 和 n 如权利要求 3 所限定；

- 20 或者，所述化合物如下式 II-3 所示：



II-3

式中，

B、R¹、R²、R³、R⁴、m 和 n 如权利要求 3 所限定。

5. 如权利要求 4 所述的用途，其特征在于，

在式 II-1 中，

5 R² 选自：氢、卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基、任选取代的吡咯烷基、-NR_aR_b、氨基甲酰基、任选取代的酰氨基、-(CH₂)_o-任选取代的 N-烷基哌嗪基、任选取代的吗啉基、任选取代的哌啶基、o 为 0-2 的整数，R_a 和 R_b 各自独立选自 C₁-C₃ 烷基；其中 R² 不位于其所处苯环的 2 位；

10 R³ 选自：氢、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、任选取代的 C₆-C₁₀ 芳基、任选取代的 C₃-C₈ 环烷基；

B 选自苯环或含氮五元环；

R⁴ 选自：任选取代的酰氨基、任选取代的酰基；

m 和 n 如权利要求 4 所限定；

在式 II-2 中，

15 R⁵、R⁶ 独立选自 H、取代或未取代的 C₁-C₆(优选 C₁-C₃)烷基；

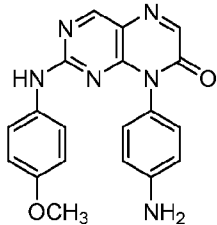
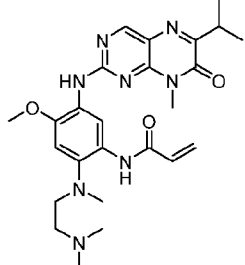
B 为苯环；

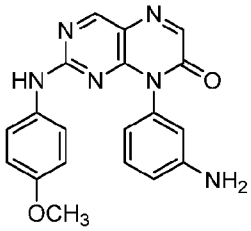
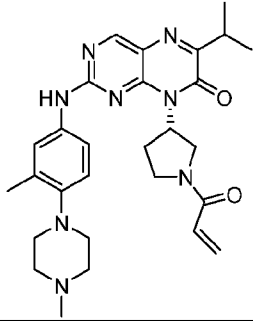
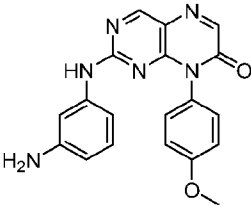
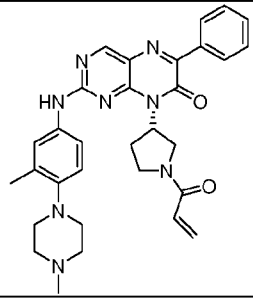
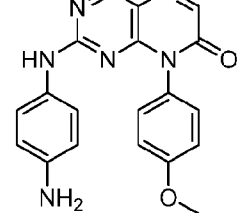
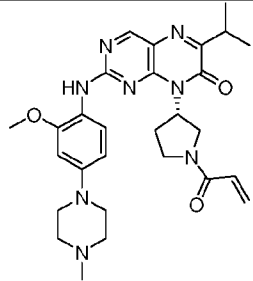
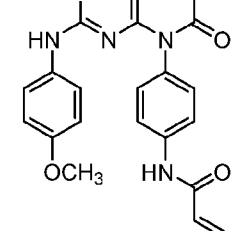
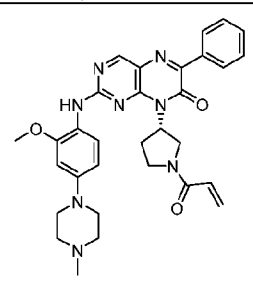
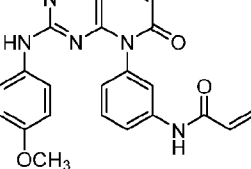
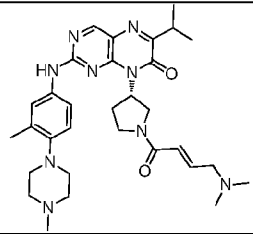
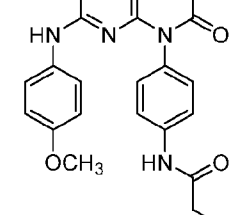
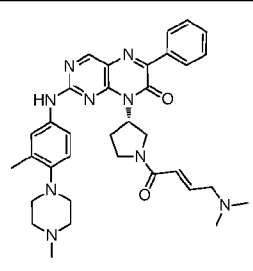
R² 选自：任选取代的 C₁-C₆ 烷基(优选 C₁-C₃ 烷基)、任选取代的 N-烷基哌嗪基、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基(优选 C₁-C₃ 烷氧基)；

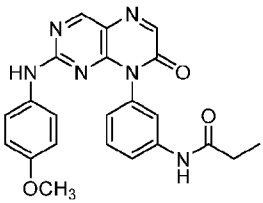
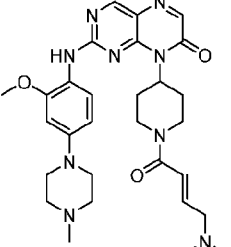
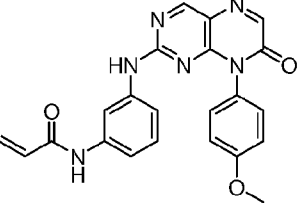
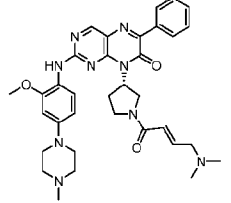
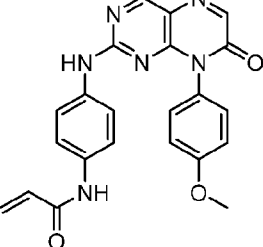
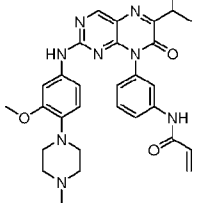
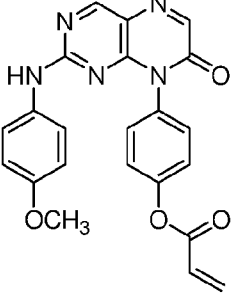
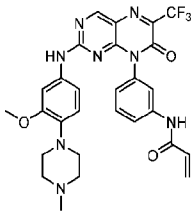
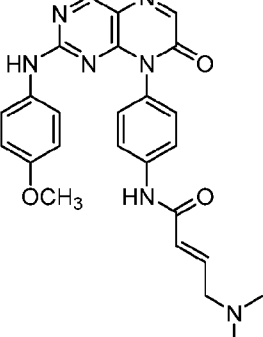
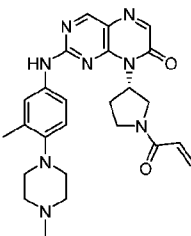
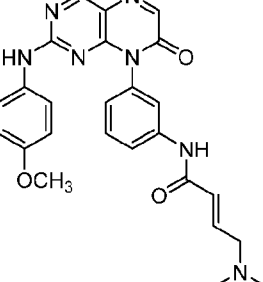
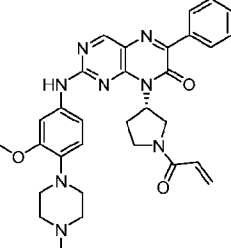
R⁴ 选自：任选取代的酰氨基；

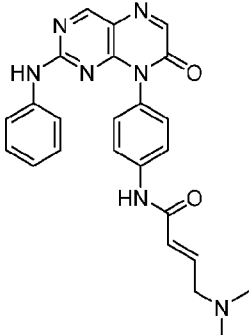
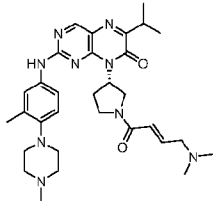
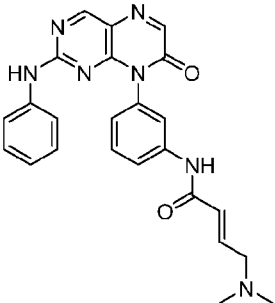
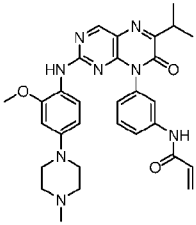
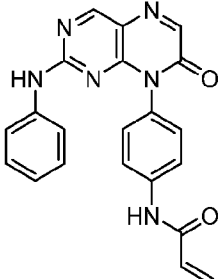
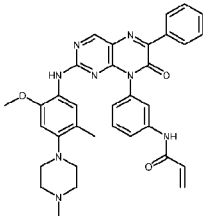
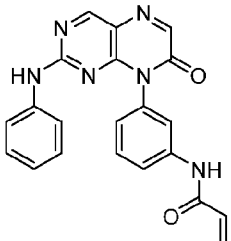
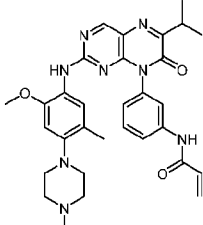
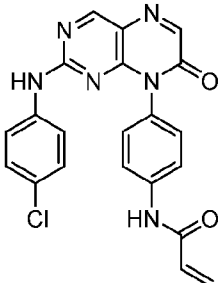
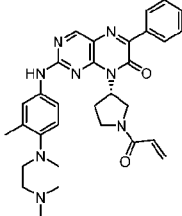
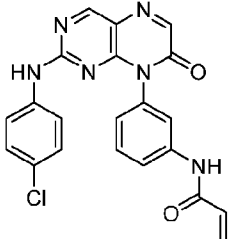
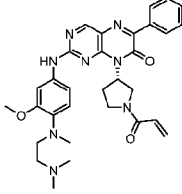
20 m 和 n 如权利要求 4 所限定。

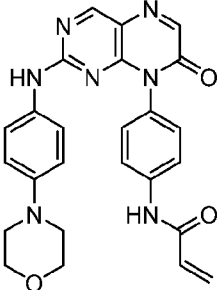
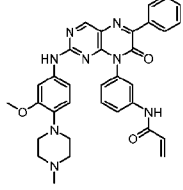
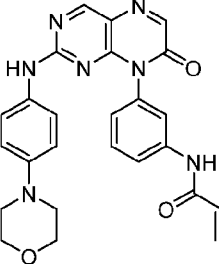
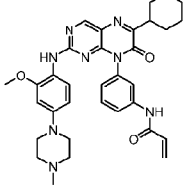
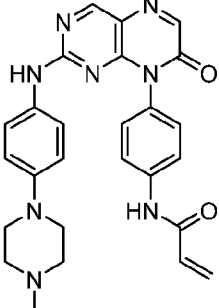
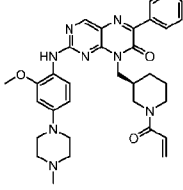
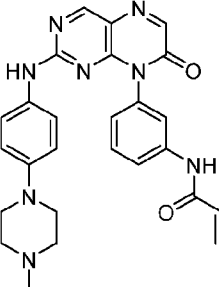
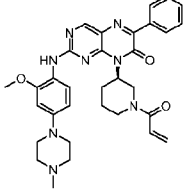
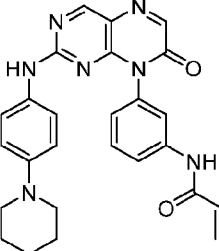
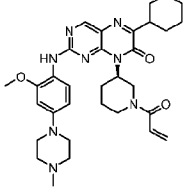
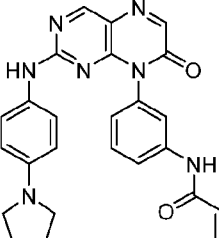
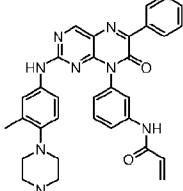
6. 选自下组的化合物或其药学上可接受的盐在制备布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂或制备治疗或预防布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病的药物中的用途：

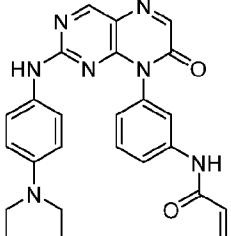
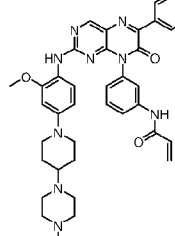
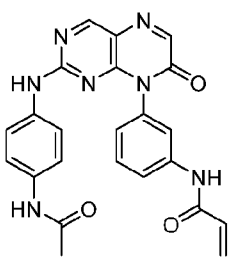
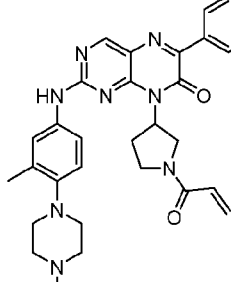
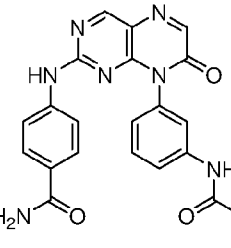
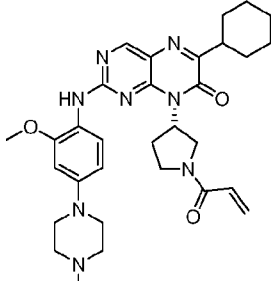
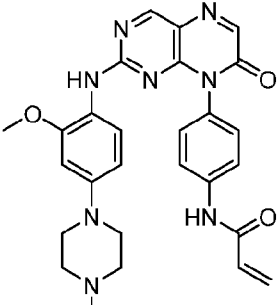
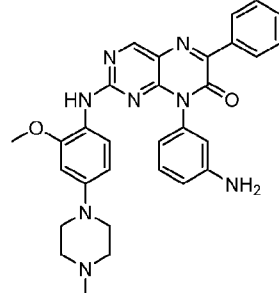
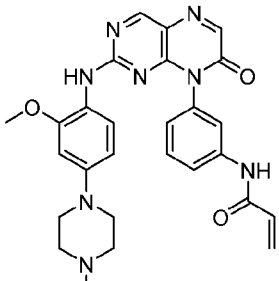
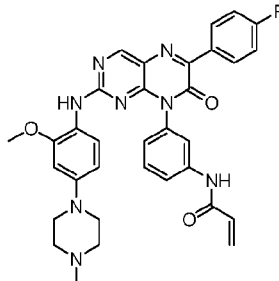
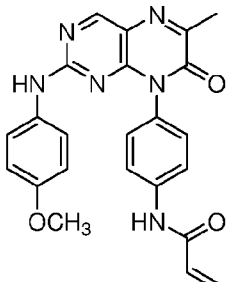
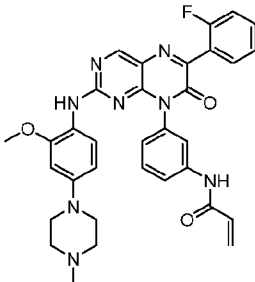
序号	结构	序号	结构
1		55	

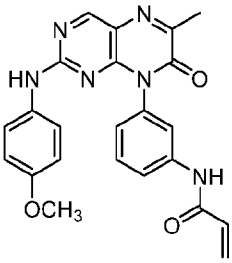
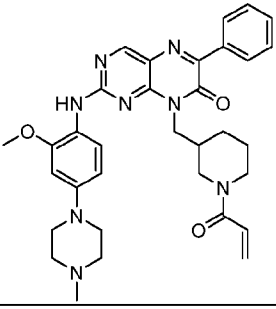
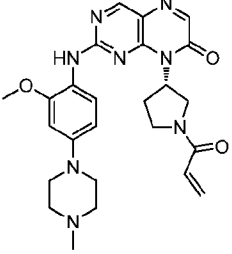
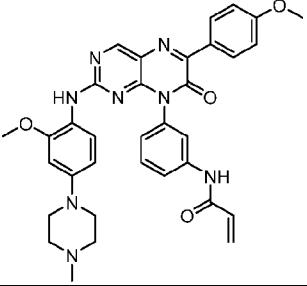
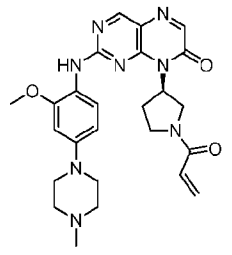
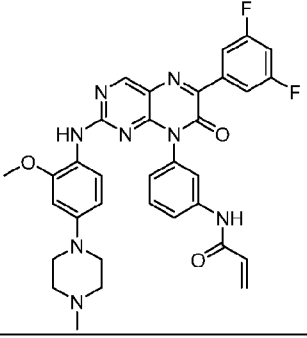
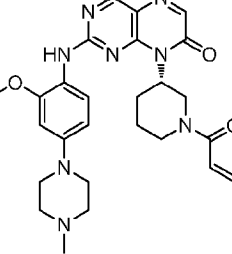
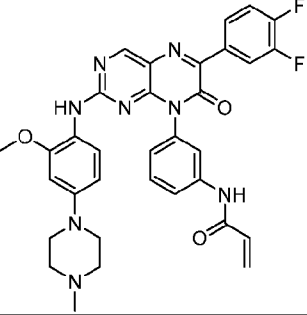
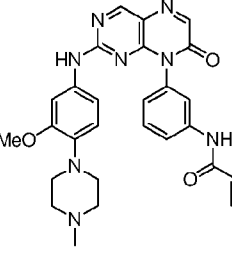
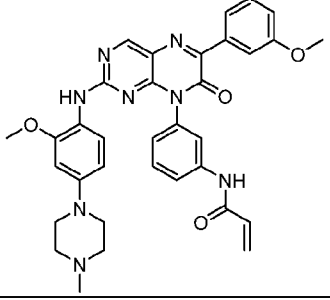
<p>2</p>		<p>56</p>	
<p>3</p>		<p>57</p>	
<p>4</p>		<p>58</p>	
<p>5</p>		<p>59</p>	
<p>6</p>		<p>60</p>	
<p>7</p>		<p>61</p>	

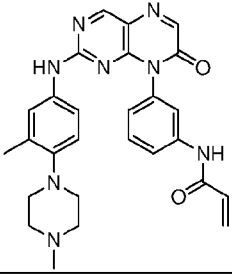
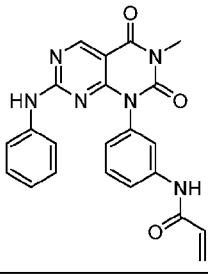
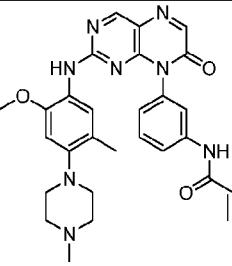
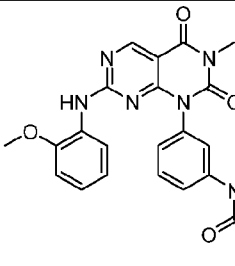
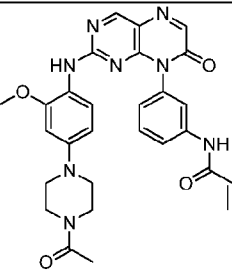
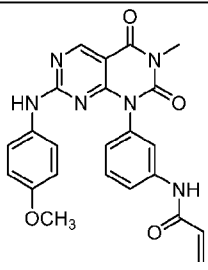
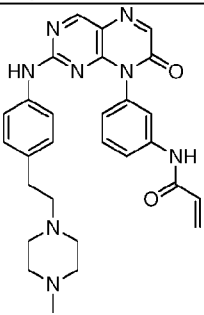
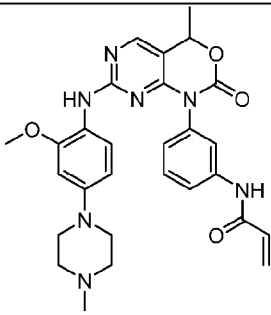
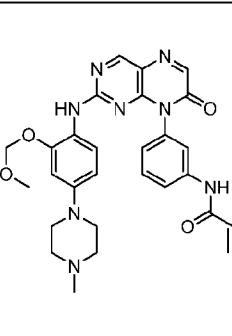
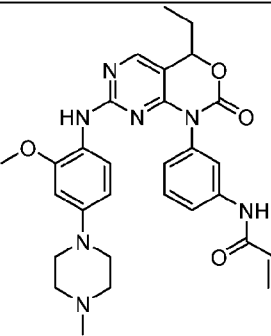
<p>8</p>		<p>62</p>	
<p>9</p>		<p>63</p>	
<p>10</p>		<p>64</p>	
<p>11</p>		<p>65</p>	
<p>12</p>		<p>66</p>	
<p>13</p>		<p>67</p>	

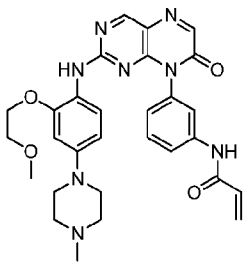
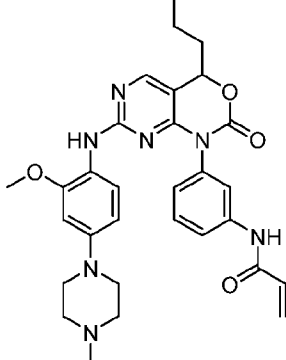
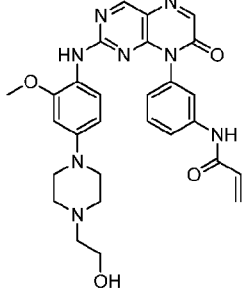
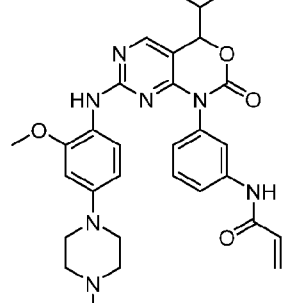
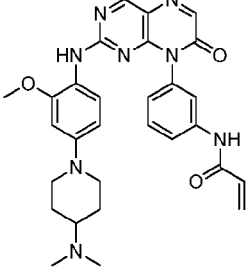
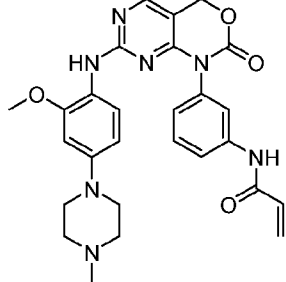
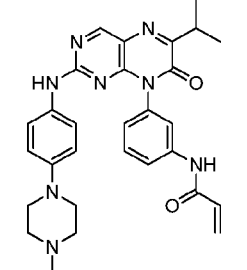
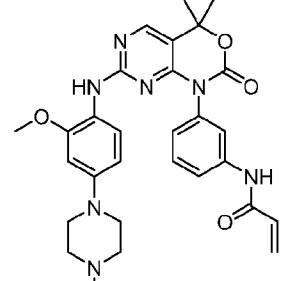
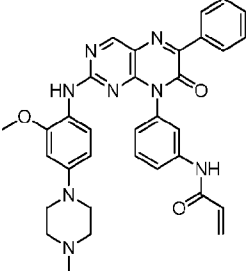
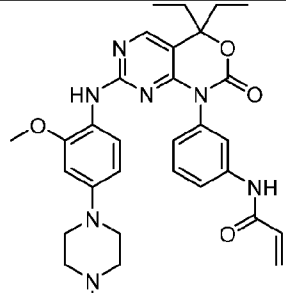
14		68	
15		69	
16		70	
17		71	
18		72	
19		73	

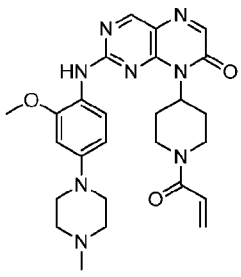
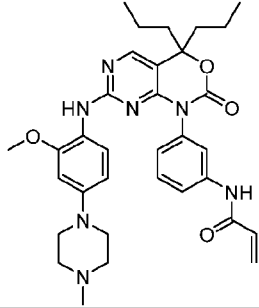
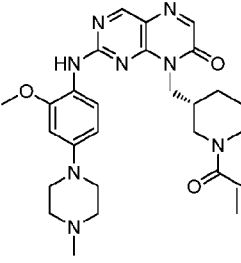
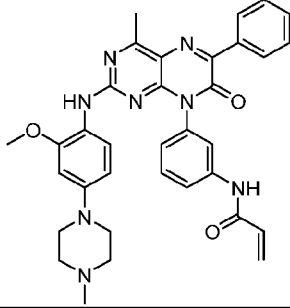
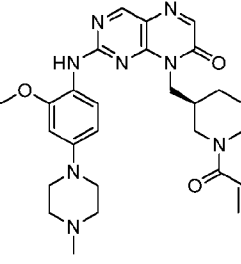
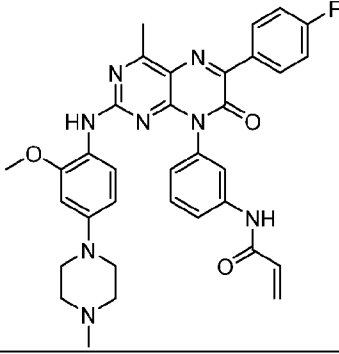
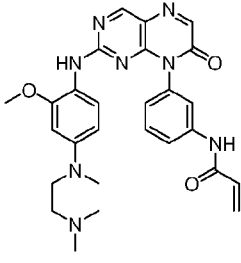
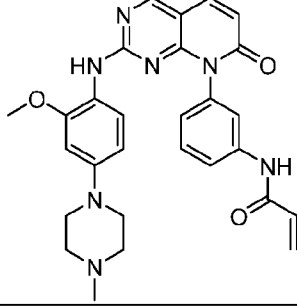
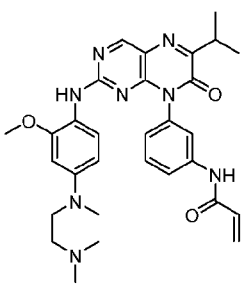
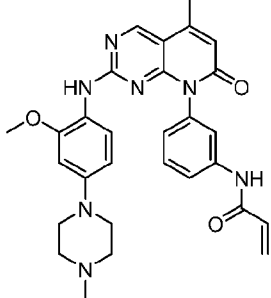
<p>20</p>		<p>74</p>	
<p>21</p>		<p>75</p>	
<p>22</p>		<p>76</p>	
<p>23</p>		<p>77</p>	
<p>24</p>		<p>78</p>	
<p>25</p>		<p>79</p>	

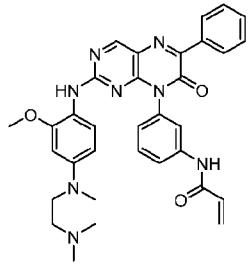
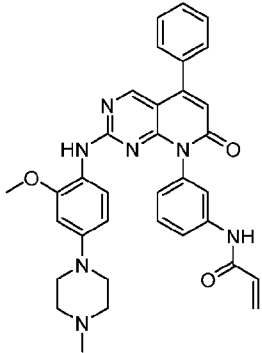
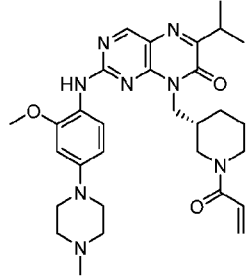
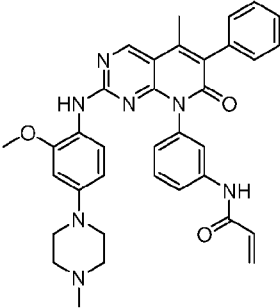
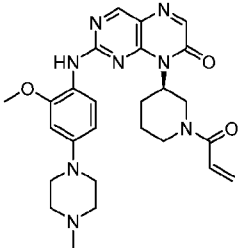
<p>26</p>		<p>80</p>	
<p>27</p>		<p>81</p>	
<p>28</p>		<p>82</p>	
<p>29</p>		<p>83</p>	
<p>30</p>		<p>84</p>	
<p>31</p>		<p>85</p>	

32		86	
33		87	
34		88	
35		89	
36		90	

<p>37</p>		<p>91</p>	
<p>38</p>		<p>92</p>	
<p>39</p>		<p>93</p>	
<p>40</p>		<p>94</p>	
<p>41</p>		<p>95</p>	

<p>42</p>		<p>96</p>	
<p>43</p>		<p>97</p>	
<p>44</p>		<p>98</p>	
<p>45</p>		<p>99</p>	
<p>46</p>		<p>100</p>	

47		101	
48		102	
49		103	
50		104	
51		105	

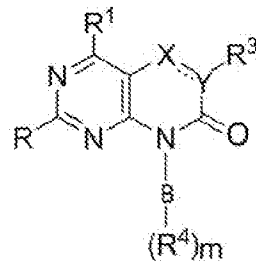
52		106	
53		107	
54			

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的用途，其特征在于，所述布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病为癌症或和自身免疫失调疾病。

8. 如权利要求 7 所述的用途，其特征在于，所述癌症选自下组：急性淋巴细胞白血病 (ALL)、慢性粒细胞白血病 (CML)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、大肠癌；所述自身免疫失调疾病包括类风湿关节炎、抗器官移植排异、抗牛皮癣、红斑狼疮。

9. 治疗或预防布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病方法，包括将权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或包含所述化合物的药物组合物给予有此需要的对象。

10. 式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐：



I

10

式中，

X、Y、B、R¹、R³、R⁴和 m 如权利要求 1 或 2 定义的；

其中，

R 为氢、C₁-C₃ 低级烷基、C₁-C₃ 低级烷氧基、卤素 (例如，F、Cl、Br)、氨基或 NR^cR^d，

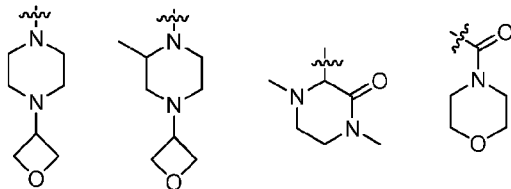
并且 R^c、R^d 独立选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基或(C₆-C₁₀)芳基甲酰基；

和/或

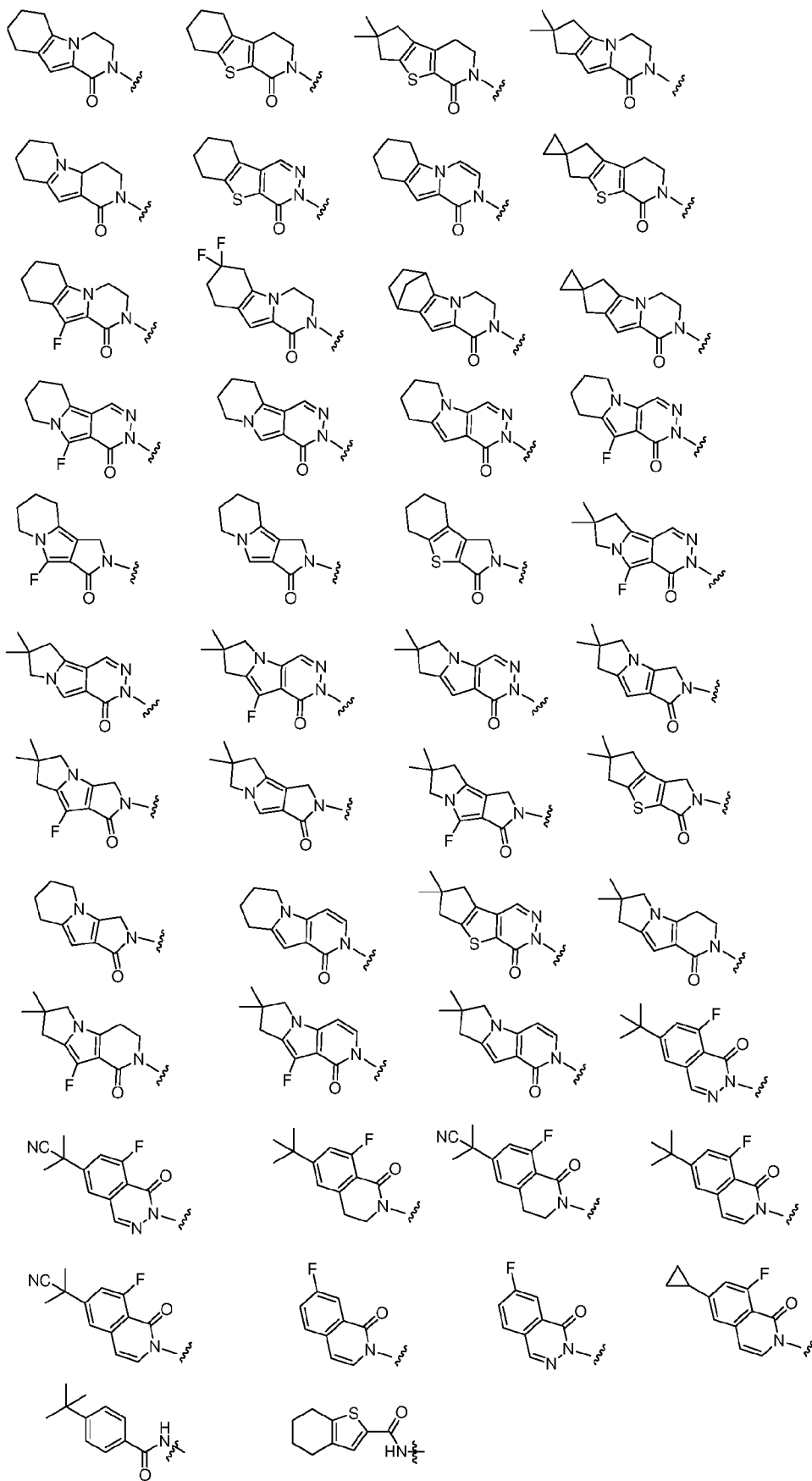
R³ 选自下组：氢、(C₃-C₆)环烷基、(C₁-C₈)杂环基、(C₁-C₈)烷氧基、-O-(CH)_n-O-C₁-C₃ 烷基、苄基、(C₆-C₁₀)芳基或(C₅-C₁₀)芳杂环基，其中所述的芳基和芳杂环基可任选地用一个至五个以下基团取代：卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₃-C₆)环烷基、(C₆-C₁₀)芳氧基、(C₅-C₁₀)杂环基、-O-(CH)_z-O-C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 环烷基氧基、C₃-C₆ 杂环烷基氧基、酰胺基、任选取代的氨基甲酰基；z 为 1-3 的整数，优选 1；

和/或

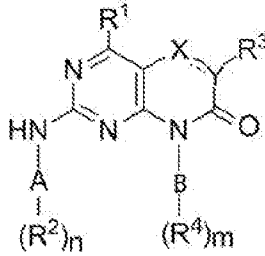
R⁴ 选自下组：



10



11. 如权利要求 10 所述的化合物或其盐，其特征在于，所述化合物如下式 I-1 所示：



I-1

式中，

A 为 R²，n 为 0，且 R² 选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基或 (C₆-C₁₀) 芳基甲酰基；

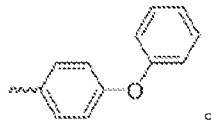
X、Y、B、R¹、R³、R⁴ 和 m 如权利要求 10 限定的。

- 5 12. 如权利要求 11 所述的化合物，其特征在于，R² 为 C₁-C₆ 烷基 (优选 C₁-C₃ 烷基)、C₁-C₆ 卤代烷基 (优选 C₁-C₃ 卤代烷基)。

13. 如权利要求 10-12 中任一项所述的化合物，其特征在于，R³ 选自下组：



14. 如权利要求 13 所述的化合物，其特征在于，R³ 为：



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/083599

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 31/519 (2006.01) i; A61K 31/5365 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 37/06 (2006.01) i; A61P 37/00 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
DWPI; SIPOABS; CNKI; CNABS; STN on the Web: 布鲁顿酪氨酸, 华东理工大学, 癌症, 免疫, Broton tyrosine kinase, Btk, cancer, tumor, immune		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 107129506 A (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY), 05 September 2017 (05.09.2017), abstract, and claims 1-10	1-14
PX	CN 107151249 A (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY), 12 September 2017 (12.09.2017), abstract, and claims 1-10	1-14
X	CN 106467540 A (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY), 01 March 2017 (01.03.2017), abstract, and claims 1-10	1-14
X	CN 106279173 A (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY), 04 January 2017 (04.01.2017), abstract, and claims 1-10	1-14
X	CN 103421010 A (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY), 04 December 2013 (04.12.2013), abstract, and claims 1-10	1-14
X	CN 1373763 A (WARNER LAMBERT COMPANY), 09 October 2002 (09.10.2002), abstract, and claims 1-22	1-14
A	WO 2006021547 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT. et al.), 02 March 2006 (02.03.2006), abstract, and claims 1-14	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 29 June 2018	Date of mailing of the international search report 11 July 2018	
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer CUI, Chuanming Telephone No. 86-(10)-53961869	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/083599

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] claim 9 relates to a method for treating or preventing bruton tyrosine kinase-mediated disease, which does not comply with the provisions of PCT Rule 39.1(iv). A search is carried out based on the subject matter of "a use of said compound as claimed in any one of claims 1-6 or a pharmaceutical composition containing said compound in the preparation of a drug for treating or preventing bruton tyrosine kinase-mediated disease".
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/083599

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 107129506 A	05 September 2017	WO 2017144025 A1	31 August 2017
CN 107151249 A	12 September 2017	WO 2017148440 A1	08 September 2017
CN 106467540 A	01 March 2017	None	
CN 106279173 A	04 January 2017	WO 2016192609 A1	08 December 2016
		EP 3312180 A1	25 April 2018
		CN 107922417 A	17 April 2018
		AU 2016272057 A1	25 January 2018
		CA 2987466 A1	08 December 2016
		KR 20180021743 A	05 March 2018
		US 2018148454 A1	31 May 2018
CN 103421010 A	04 December 2013	None	
CN 1373763 A	09 October 2002	EE 200200140 A	15 April 2003
		ZA 200200896 B	30 July 2003
		EA 200200078 A1	26 December 2002
		AP 200202479 D0	30 June 2002
		JP 2003509425 A	11 March 2003
		BG 106594 A	29 December 2002
		EA 005287 B1	30 December 2004
		US 7169778 B2	30 January 2007
		AU 777468 B2	21 October 2004
		AP 200202479 A0	30 June 2002
		AU 5629500 A	17 April 2001
		PL 353269 A1	03 November 2003
		MA 26819 A1	20 December 2004
		IS 6298 A	13 March 2002
		HU 0202713 A2	28 December 2002
		IL 148614 D0	12 September 2002
		WO 0119825 A1	22 March 2001
		DZ 3186 A1	22 March 2001
		HU 0202713 A3	28 February 2005
		CZ 20020846 A3	12 February 2003
		OA 12010 A	19 April 2006
		US 2007049600 A1	01 March 2007
		CA 2393896 A1	22 March 2001
		EP 1409487 A1	21 April 2004
		SK 3542002 A3	01 April 2003
		NZ 516872 A	31 October 2003
		NO 20021239 D0	13 March 2002
		YU 18502 A	31 December 2004
		CR 6586 A	02 February 2004
		BR 0013952 A	14 May 2002
		NO 20021239 A	13 March 2002
		ZA 200200896 A	30 July 2003
		MX PA02001108 A	20 August 2002
		US 2003130286 A1	10 July 2003
WO 2006021547 A1	02 March 2006	CA 2575804 A1	02 March 2006
		JP 2008510770 A	10 April 2008
		US 2006047118 A1	02 March 2006
		EP 1786817 A1	23 May 2007

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/083599

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/5365(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																										
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>DWPI;SIPOABS ; CNKI; CNABS; STN on the Web:布鲁顿酪氨酸, 华东理工大学, 癌症, 免疫, Broton tyrosine kinase, Btk, cancer, tumor, immune</p>																										
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 107129506 A (华东理工大学) 2017年 9月 5日 (2017 - 09 - 05) 说明书摘要, 权利要求1-10</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 107151249 A (华东理工大学) 2017年 9月 12日 (2017 - 09 - 12) 说明书摘要, 权利要求1-10</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 106467540 A (华东理工大学) 2017年 3月 1日 (2017 - 03 - 01) 说明书摘要, 权利要求1-10</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 106279173 A (华东理工大学) 2017年 1月 4日 (2017 - 01 - 04) 说明书摘要, 权利要求1-10</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103421010 A (华东理工大学) 2013年 12月 4日 (2013 - 12 - 04) 说明书摘要, 权利要求1-10</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1373763 A (沃尼尔朗伯公司) 2002年 10月 9日 (2002 - 10 - 09) 说明书摘要, 权利要求1-22</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2006021547 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT等) 2006年 3月 2日 (2006 - 03 - 02) 说明书摘要, 权利要求1-14</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 107129506 A (华东理工大学) 2017年 9月 5日 (2017 - 09 - 05) 说明书摘要, 权利要求1-10	1-14	PX	CN 107151249 A (华东理工大学) 2017年 9月 12日 (2017 - 09 - 12) 说明书摘要, 权利要求1-10	1-14	X	CN 106467540 A (华东理工大学) 2017年 3月 1日 (2017 - 03 - 01) 说明书摘要, 权利要求1-10	1-14	X	CN 106279173 A (华东理工大学) 2017年 1月 4日 (2017 - 01 - 04) 说明书摘要, 权利要求1-10	1-14	X	CN 103421010 A (华东理工大学) 2013年 12月 4日 (2013 - 12 - 04) 说明书摘要, 权利要求1-10	1-14	X	CN 1373763 A (沃尼尔朗伯公司) 2002年 10月 9日 (2002 - 10 - 09) 说明书摘要, 权利要求1-22	1-14	A	WO 2006021547 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT等) 2006年 3月 2日 (2006 - 03 - 02) 说明书摘要, 权利要求1-14	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
PX	CN 107129506 A (华东理工大学) 2017年 9月 5日 (2017 - 09 - 05) 说明书摘要, 权利要求1-10	1-14																								
PX	CN 107151249 A (华东理工大学) 2017年 9月 12日 (2017 - 09 - 12) 说明书摘要, 权利要求1-10	1-14																								
X	CN 106467540 A (华东理工大学) 2017年 3月 1日 (2017 - 03 - 01) 说明书摘要, 权利要求1-10	1-14																								
X	CN 106279173 A (华东理工大学) 2017年 1月 4日 (2017 - 01 - 04) 说明书摘要, 权利要求1-10	1-14																								
X	CN 103421010 A (华东理工大学) 2013年 12月 4日 (2013 - 12 - 04) 说明书摘要, 权利要求1-10	1-14																								
X	CN 1373763 A (沃尼尔朗伯公司) 2002年 10月 9日 (2002 - 10 - 09) 说明书摘要, 权利要求1-22	1-14																								
A	WO 2006021547 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT等) 2006年 3月 2日 (2006 - 03 - 02) 说明书摘要, 权利要求1-14	1-14																								
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																										
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																										
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																									
2018年 6月 29日	2018年 7月 11日																									
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员																									
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	崔传明																									
传真号 (86-10)62019451	电话号码 86-(10)-53961869																									

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 9
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求9涉及治疗或预防布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病方法，不符合PCT实施条例39.1(iv)的规定，基于其主题名称为“权利要求1-6任一项所述的化合物或包含所述化合物的药物组合在制备治疗或预防布鲁顿酪氨酸激酶介导的疾病的药物中的用途”，进行检索。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/083599

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	107129506	A	2017年 9月 5日	WO	2017144025	A1	2017年 8月 31日
CN	107151249	A	2017年 9月 12日	WO	2017148440	A1	2017年 9月 8日
CN	106467540	A	2017年 3月 1日	无			
CN	106279173	A	2017年 1月 4日	WO	2016192609	A1	2016年 12月 8日
				EP	3312180	A1	2018年 4月 25日
				CN	107922417	A	2018年 4月 17日
				AU	2016272057	A1	2018年 1月 25日
				CA	2987466	A1	2016年 12月 8日
				KR	20180021743	A	2018年 3月 5日
				US	2018148454	A1	2018年 5月 31日
CN	103421010	A	2013年 12月 4日	无			
CN	1373763	A	2002年 10月 9日	EE	200200140	A	2003年 4月 15日
				ZA	200200896	B	2003年 7月 30日
				EA	200200078	A1	2002年 12月 26日
				AP	200202479	D0	2002年 6月 30日
				JP	2003509425	A	2003年 3月 11日
				BG	106594	A	2002年 12月 29日
				EA	005287	B1	2004年 12月 30日
				US	7169778	B2	2007年 1月 30日
				AU	777468	B2	2004年 10月 21日
				AP	200202479	A0	2002年 6月 30日
				AU	5629500	A	2001年 4月 17日
				PL	353269	A1	2003年 11月 3日
				MA	26819	A1	2004年 12月 20日
				IS	6298	A	2002年 3月 13日
				HU	0202713	A2	2002年 12月 28日
				IL	148614	D0	2002年 9月 12日
				WO	0119825	A1	2001年 3月 22日
				DZ	3186	A1	2001年 3月 22日
				HU	0202713	A3	2005年 2月 28日
				CZ	20020846	A3	2003年 2月 12日
				OA	12010	A	2006年 4月 19日
				US	2007049600	A1	2007年 3月 1日
				CA	2393896	A1	2001年 3月 22日
				EP	1409487	A1	2004年 4月 21日
				SK	3542002	A3	2003年 4月 1日
				NZ	516872	A	2003年 10月 31日
				NO	20021239	D0	2002年 3月 13日
				YU	18502	A	2004年 12月 31日
				CR	6586	A	2004年 2月 2日
				BR	0013952	A	2002年 5月 14日
				NO	20021239	A	2002年 3月 13日
				ZA	200200896	A	2003年 7月 30日
				MX	PA02001108	A	2002年 8月 20日
				US	2003130286	A1	2003年 7月 10日
WO	2006021547	A1	2006年 3月 2日	CA	2575804	A1	2006年 3月 2日
				JP	2008510770	A	2008年 4月 10日
				US	2006047118	A1	2006年 3月 2日
				EP	1786817	A1	2007年 5月 23日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)