



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102675323 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 09

(21) 申请号 201210178854. X

审查员 王超

(22) 申请日 2012. 06. 01

(73) 专利权人 南京药石药物研发有限公司

地址 210061 江苏省南京市高新技术产业开发区学府路 10 号

(72) 发明人 吴希罕 杨军民 余洋 舒庆宁
朱春瑞

(74) 专利代理机构 南京苏科专利代理有限责任
公司 32102

代理人 孙立冰

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006. 01)

C07D 519/00 (2006. 01)

A61K 31/5377 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

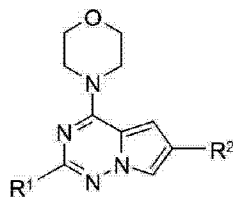
权利要求书1页 说明书13页

(54) 发明名称

吡咯并 [2, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪衍生物及其抗
肿瘤用途

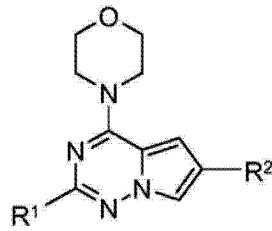
(57) 摘要

本发明涉及药物化学领域, 具体涉及一类吡
咯并 [2, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪衍生物(I) 及其抗肿
瘤作用, 药理实验结果表明本发明化合物对多种
人肿瘤细胞株都具有显著的抗增殖活性, 可用于
治疗癌症, 特别是治疗实体肿瘤, 如胃癌、肺癌、
肝癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、口腔癌等疾病。

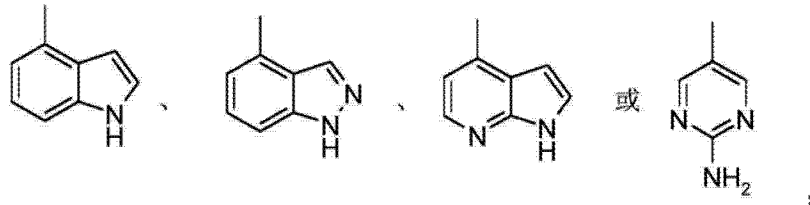


I

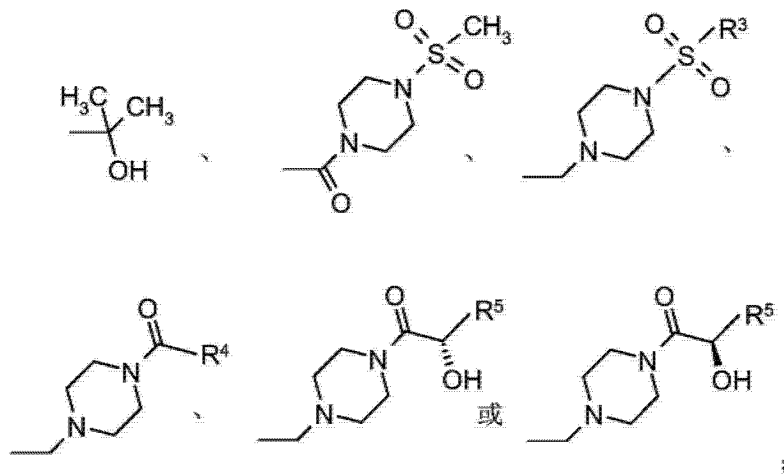
1. 结构式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：



其中 R¹ 代表



R² 代表



R³ 代表 C1 ~ C6 的烷基, R⁴ 代表 C1 ~ C6 的烷基或环丙基, R⁵ 代表 C1 ~ C6 的烷基。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R³ 代表甲基或乙基。

3. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁴ 代表甲基。

4. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁵ 代表甲基。

5. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中药学上可接受的盐为权利要求 1 的化合物的精氨酸盐、盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、马来酸盐、富马酸盐、枸橼酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐或酒石酸盐。

6. 一种药物组合物,其中含有权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。

7. 权利要求 1 至 6 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐用于制备治疗肿瘤疾病的药物的用途。

8. 权利要求 7 的用途,其中肿瘤疾病是胃癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌或口腔癌。

吡咯并 [2, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪衍生物及其抗肿瘤用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及一类吡咯并 [2,1-f] [1,2,4] 三嗪及其抗肿瘤作用。

背景技术

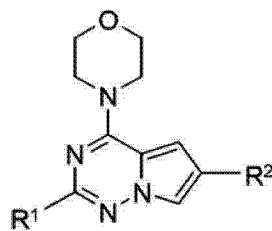
[0002] 随着人类生活环境、生活水平和生活方式的变化以及医学的进步,疾病谱发生了显著的变化,一般性传染病逐渐被控制,而恶性肿瘤则成为日益常见且严重威胁人类生命和生活质量的主要疾病之一。目前在中国乃至全世界,癌症已成了导致人类死亡的第二大原因。近年来,分子肿瘤学和分子药理学的发展不断地阐明肿瘤的本质,恶性肿瘤是机体自身细胞变得不受控制的增殖和扩散的疾病,是一类细胞增殖、分化异常的疾病。对肿瘤的治疗包括外科手术切除、放射治疗和用抗肿瘤药进行的化学治疗等。这些不同治疗手段的效果取决于肿瘤的类型和发展阶段。总体来说,化学治疗药物作为主要治疗方法只适用于为数不多的几种肿瘤如白血病及淋巴系统肿瘤等,而作为外科手术或放射治疗的辅助治疗,则适用于许多类型的肿瘤。近年来抗肿瘤药物的研发进展十分迅速,已发展到一个崭新的阶段,如今的抗肿瘤药物的研发焦点已从传统的选择性低、毒性大的细胞毒类药物转移到针对一些与肿瘤细胞分化增殖相关的细胞信号转导通路的关键酶作为药物靶点,发现选择性作用于特定靶点的高效、低毒、特异性强的新型抗肿瘤药物。

发明内容

[0003] 本发明公开了一类吡咯并 [2,1-f] [1,2,4] 三嗪衍生物 (I),药理试验证明,本发明的化合物具有优异的抗肿瘤作用。

[0004] 本发明的吡咯并 [2,1-f] [1,2,4] 三嗪的结构式 (I) 如下:

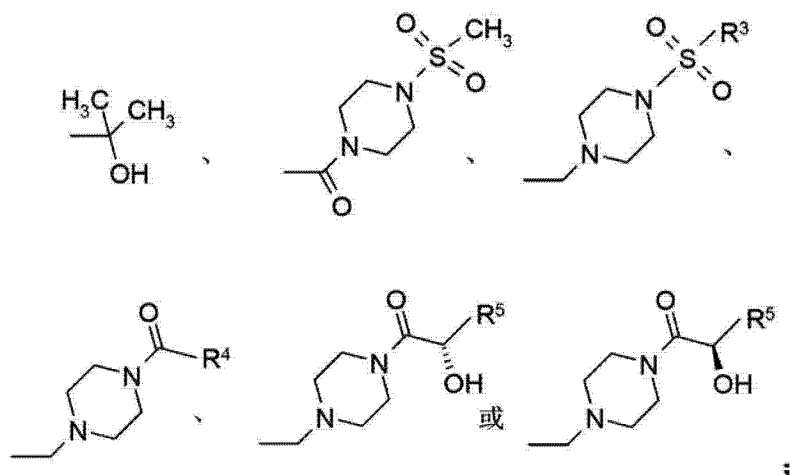
[0005]



[0006] 其中 R¹ 代表咪唑基、吡唑基、氮杂咪唑基或氨基嘧啶基;

[0007] R² 代表

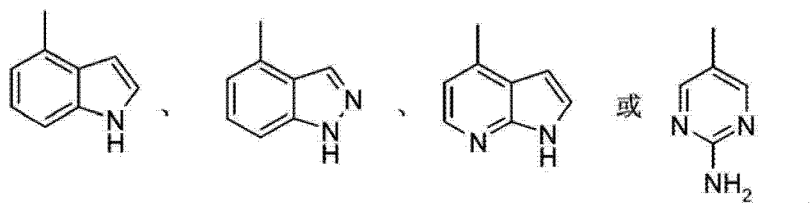
[0008]



[0009] R^3 代表 C1 ~ C6 的烷基, R^4 代表 C1 ~ C6 的烷基, R^5 代表 C1 ~ C6 的烷基。

[0010] R^1 优选代表:

[0011]



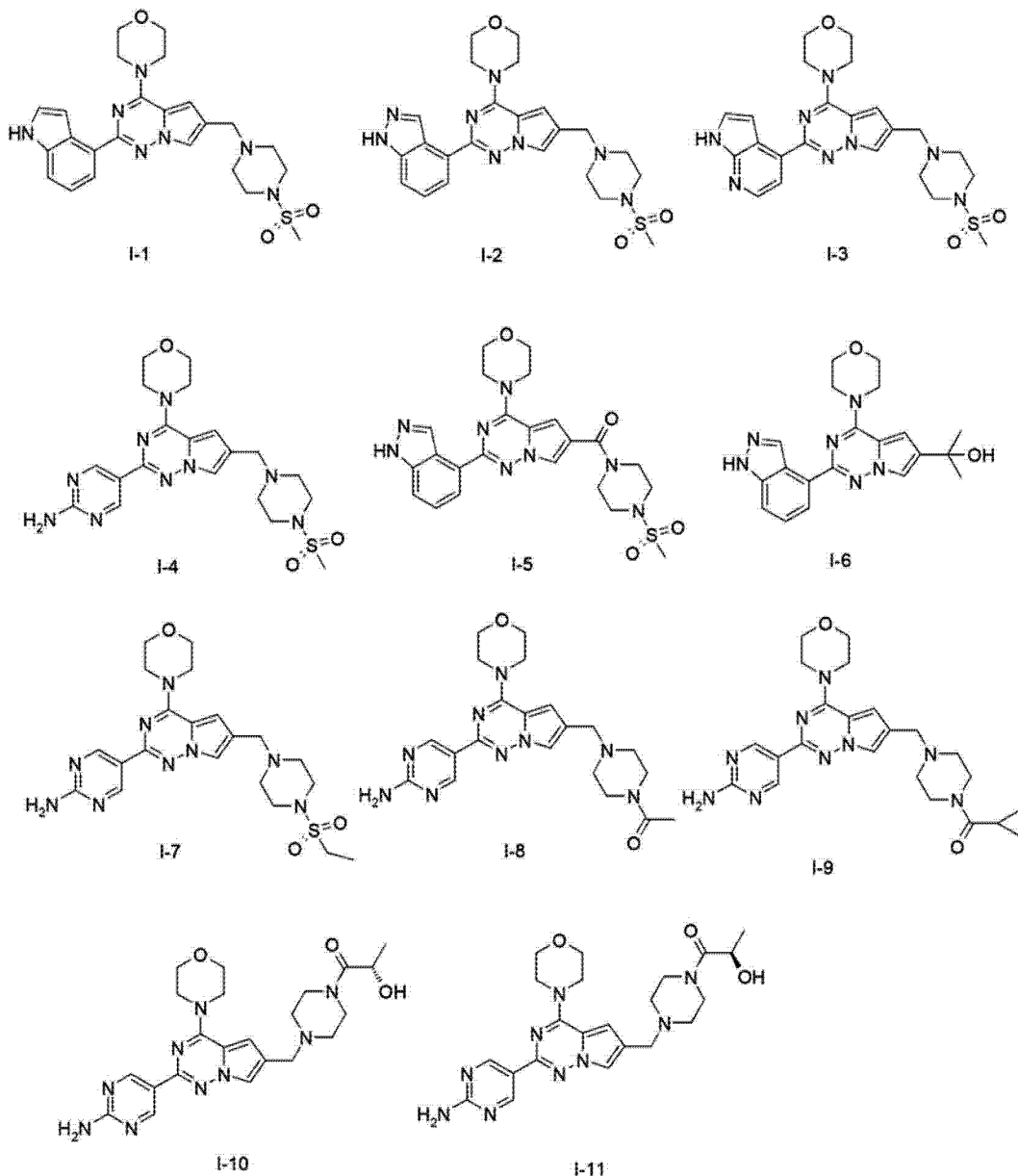
[0012] R^3 优选代表甲基或乙基。

[0013] R^4 优选代表甲基或环丙基。

[0014] R^5 优选代表甲基。

[0015] 部分优选的化合物结构式如下:

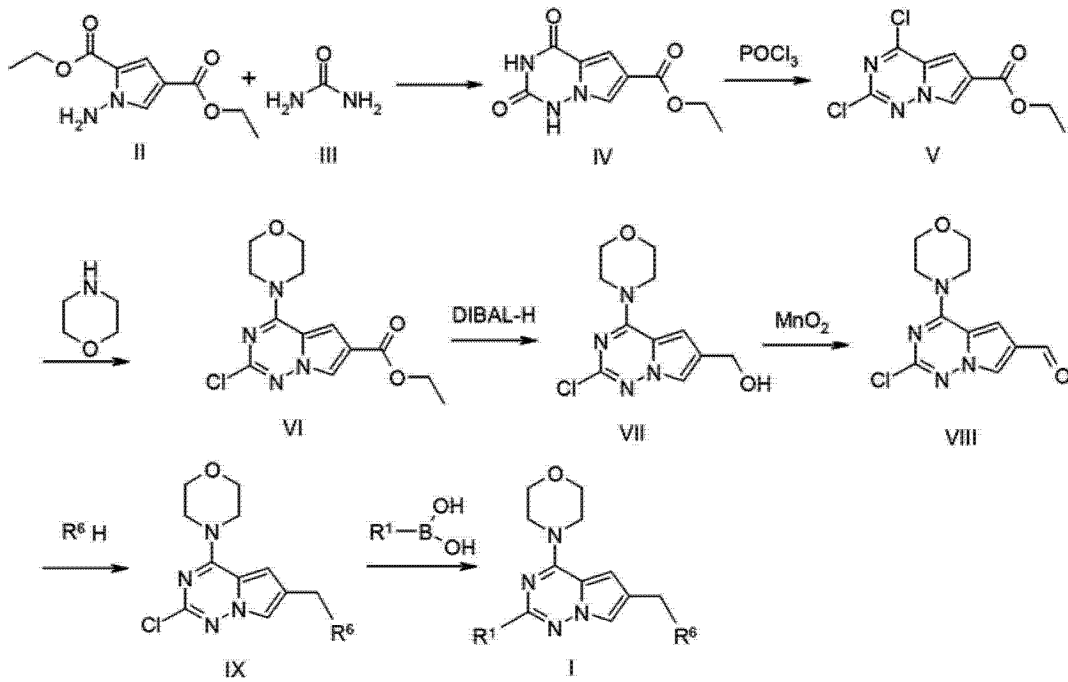
[0016]



[0017] 本发明化合物 (I) 可以和药学上可接受的酸结合成盐。药学上可以接受的盐可以用有机或无机酸形式。例如可以由盐酸、硫酸、磷酸、马来酸、富马酸、枸橼酸、甲磺酸、对甲苯磺酸或酒石酸以及类似的已知可以接受的酸形成盐。

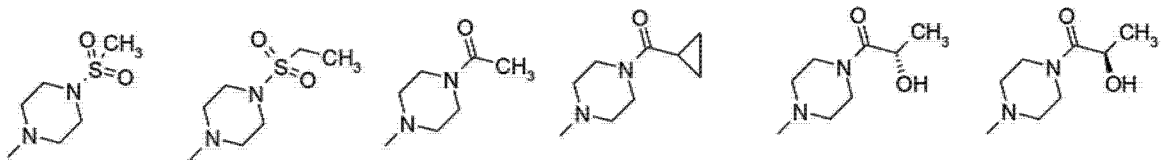
[0018] 本发明的部分化合物可用下列方法制备：

[0019]



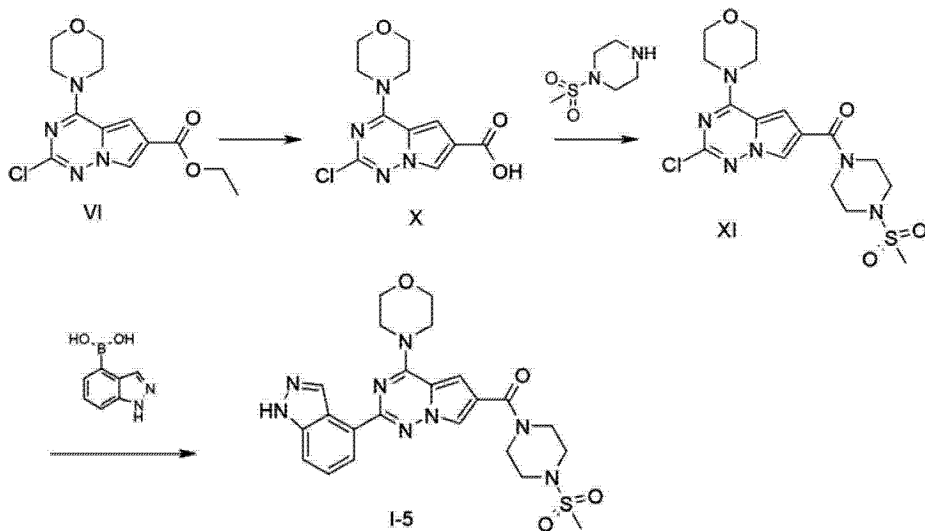
[0020] R⁶ 优选代表：

[0021]



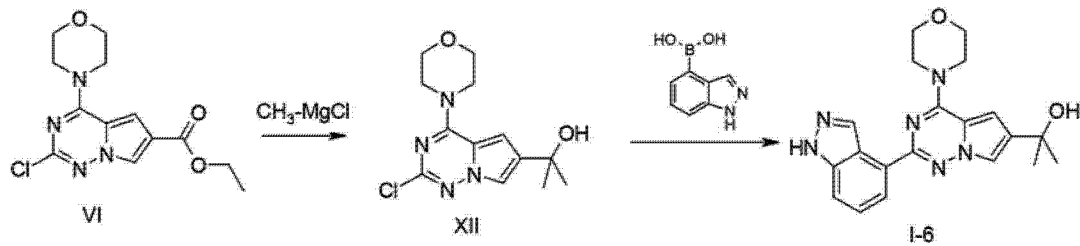
[0022] 化合物 I-5 的合成路线如下：

[0023]



[0024] 化合物 I-6 的合成路线如下：

[0025]



[0026] 类似的化合物可以参照上述方法合成。

[0027] 本发明所述的化合物在临床上的给药方式可以采用口服、注射等方式。

[0028] 本发明的化合物临床所用剂量为 0.01mg ~ 1000mg/天,也可根据病情的轻重或剂型的不同偏离此范围。

[0029] 药理试验证明,本发明的化合物均具有优异的抗肿瘤活性,其 IC_{50} 值在 0.03-12.6 μ M 之间。因此本发明化合物可用于制备治疗肿瘤疾病的药物。下面是本发明部分化合物的药效学试验及结果。

[0030] 采用 MTT 法评价本发明化合物对多株人肿瘤细胞的生长抑制作用。

[0031] 方法:处于生长对数期的细胞(人胃腺癌细胞株 SGC-7901、人非小细胞肺癌细胞株 A549、人乳腺管癌细胞株 BT-549、人前列腺癌细胞株 PC-3、人结肠癌细胞株 HT-29 以及人肝癌细胞株 SMMC-7721)以 1.5×10^4 浓度种于 96 孔板中。细胞培养 24h 贴壁后吸去原来的培养基。试验分为空白对照组、药物处理组。空白组更换含 10% 胎牛血清的 1640 培养基;药物处理组更换含浓度为 100 μ M, 50 μ M, 10 μ M, 1 μ M, 0.1 μ M, 0.01 μ M, 0.001 μ M, 0.0001 μ M 和 0.00001 μ M 待测化合物的培养基。培养 96h 后,加入浓度 5mg/mL 的 MTT,继续放于 CO_2 培养箱培养 4h,然后沿着培养液上部吸去 100 μ L 上清,加入 100 μ L DMSO,暗处放置 10min,利用酶标仪(Sunrise 公司产品)测定吸光值(波长 570nm),并根据吸光值计算细胞存活情况,每个处理设 6 个重复孔。细胞存活率(%) = $\Delta OD_{\text{药物处理}} / \Delta OD_{\text{空白对照}} \times 100$ 。

[0032] 采用 sigmaplot 10.0 软件分别计算六种化合物抑制多种人肿瘤细胞株细胞生长的 IC_{50} 值见表 1。

[0033] 表 1 本发明化合物对多种人肿瘤细胞株的 IC_{50} 值

[0034]

化合物	$IC_{50} \pm SD$ (μ M)					
	PC-3	A549	HT-29	BT-549	SGC-7901	SMMC-7721
I-1	0.51±0.06	2.61±0.34	0.99±0.04	1.27±0.08	2.15±0.14	1.69±0.18
I-2	0.44±0.08	2.95±0.45	0.16±0.03	0.35±0.15	1.35±0.28	2.53±1.49
I-3	0.78±0.36	2.73±0.52	0.96±0.31	1.99±0.07	2.52±0.06	1.72±0.07
I-4	1.17±0.14	0.62±0.06	1.21±0.04	0.61±0.07	0.83±0.03	0.63±0.11
I-5	0.22±0.01	1.96±0.33	0.73±0.02	0.59±0.22	3.35±0.46	2.15±0.19
I-6	1.05±0.64	1.35±0.28	2.15±0.19	2.6±0.67	1.01±0.02	1.84±0.32
I-7	0.29±0.13	1.93±0.23	0.47±0.09	0.34±0.04	2.39±0.48	1.63±0.39
I-8	0.14±0.09	1.03±0.14	0.29±0.05	0.11±0.02	1.42±0.23	1.28±0.23
I-9	0.93±0.18	3.21±0.38	0.87±0.16	0.41±0.11	2.51±0.35	3.14±0.38
I-10	0.20±0.11	1.48±0.19	0.31±0.08	0.13±0.03	1.29±0.14	1.05±0.24
I-11	0.25±0.12	1.50±0.20	0.85±0.18	0.29±0.13	1.49±0.15	2.05±0.28
GDC-0941	0.22±0.02	1.98±0.34	0.78±0.02	0.59±0.22	9.37±1.43	2.45±0.19

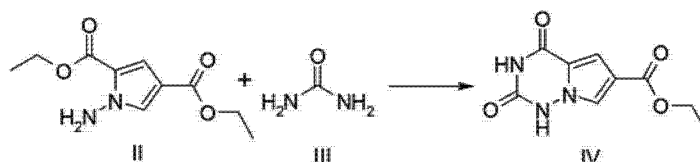
[0035] 由上述试验表明,本发明的化合物对多种人肿瘤细胞株都具有显著的抗增殖活性,这些实验结果表明本发明化合物可用于治疗癌症,特别是治疗实体肿瘤,如胃癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌,口腔癌等疾病。

具体实施方式

[0036] 实施例 1

[0037] 化合物 IV 的合成:

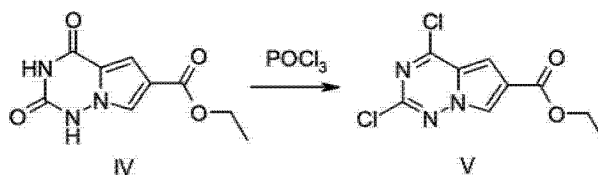
[0038]



[0039] 将化合物 II (1.1g, 4.8mmol) 中加入尿素 (化合物 III) (2.4g, 43mmol), 加热到 180℃ 反应 2 小时, 后冷却至室温, 加入 30mL 水, 并不断搅拌, 使绝大部分固体都溶解, 过滤出固体, 并将滤液旋干, 得化合物 IV 棕色固体 1.43g, 产率为 70%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.35 (d, J = 1.9Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.9Hz, 1H), 4.18 (q, 2H), 1.25 (t, 3H); MS Found (M+H)⁺ = 214.1。

[0040] 化合物 V 的合成:

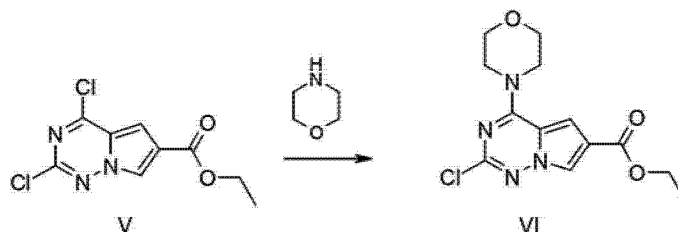
[0041]



[0042] 化合物 IV (3.2g, 0.02mol) 中加入 50mL 三氯氧磷 (POCl₃), 10mL N, N-二异丙基乙胺 (DIPEA) 并在 130℃ 下反应 10 小时, 后将体系冷却至室温, 并将反应液倒入冰水中, 用二氯甲烷 (DCM) 萃取, 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 用石油醚 (PE)/乙酸乙酯 (EA) 柱层析得化合物 V 淡黄色固体 2.26g, 产率为 65.8%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.27 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.49 (d, J = 0.9Hz, 1H), 4.41 (q, 2H), 1.42 (t, 3H); MS Found (M+H)⁺ = 261.3。

[0043] 化合物 VI 的合成:

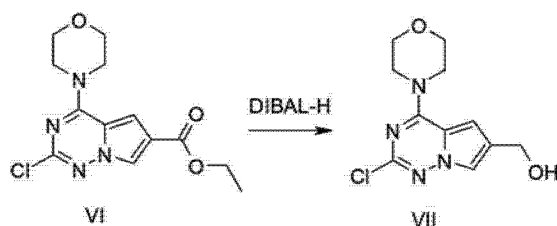
[0044]



[0045] 将化合物 V (1.1g, 5.8mmol) 中加入 60mL 甲醇 (MeOH), 并将吗啡啉 (2.0g, 0.023mol) 加入反应中, 反应 30min 后, 将反应液旋干柱层析 (PE/EA) 得化合物 VI 淡黄色固体 0.96g, 产率为 82%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.32 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.28 (d, J = 0.9Hz, 1H), 4.3 (q, 2H), 4.03 (m, 4H), 3.89 (m, 4H), 1.32 (t, 3H); MS Found (M+H)⁺ = 311.5。

化合物 VII 的合成：

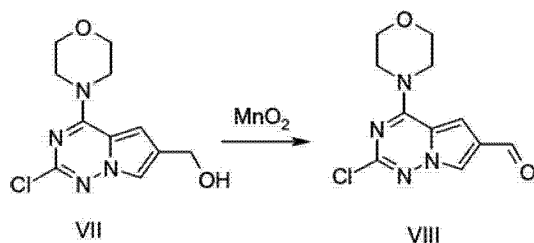
[0046]



[0047] 将化合物 VI (42mg, 0.14mmol) 中加入 6mL DCM, 后将反应液降至 -78°C 左右, 并缓慢滴加二异丁基氢化铝 (DIBAL-H) (0.5mL, 0.56mmol, 1.2mol/L), 缓慢上升至室温反应 3 小时, 加入饱和氯化铵淬灭反应, 并用 DCM 萃取, 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 柱层析 (PE/EA) 得化合物 VII 淡黄色固体 29mg, 产率为 83%。

[0048] 化合物 VIII 的合成：

[0049]



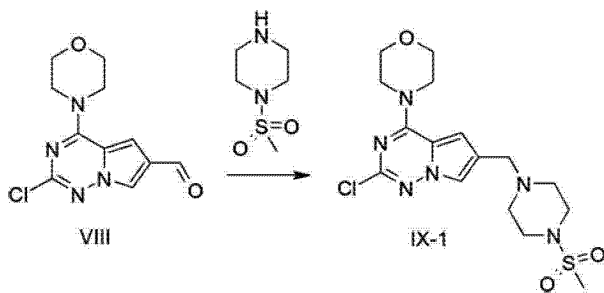
[0050] 将化合物 VII (40mg, 0.15mmol) 加入 6mL DCM, 加入 MnO_2 (103mg, 1.2mmol), 在室温反应 30min, 过滤, 滤液旋干并用无水 Na_2SO_4 干燥, 得化合物 VIII 淡黄色固体 25mg, 产率为 90%。

[0051] 实施例 2

[0052] 化合物 I-1 的制备

[0053] 化合物 IX-1 的合成：

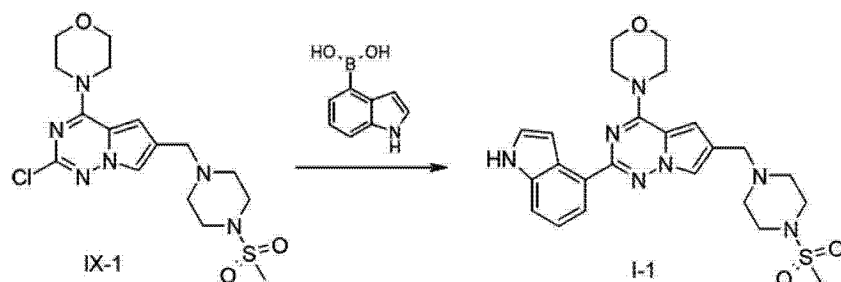
[0054]



[0055] 向化合物 VIII (20mg, 0.10mmol) 中加入 5mL 1,2-二氯乙烷, 1-甲烷磺酰哌嗪 (38mg, 0.16mmol), 三乙胺 (13mg, 0.16mmol) 并在室温下搅拌 30min, 加入醋酸 (15mg, 0.16mmol), 在室温下反应过夜, 加入饱和 NaHCO_3 , 用 DCM 萃取, 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 柱层析 (MeOH:DCM) 得化合物 IX-1 淡黄色固体 27mg, 产率为 86%。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.46 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.94 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (m, 4H)。

[0056] 化合物 I-1 的合成：

[0057]



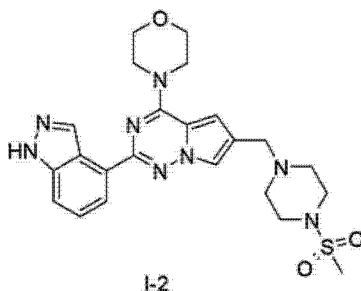
[0058] 将化合物 IX-1 (23mg, 0.07mmol), 吲哚-4-硼酸 (44mg, 0.18mmol), Na_2CO_3 (27mg, 0.25mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6mg, 0.007mmol) 中加入 1.4mL 甲苯, 0.7mL 乙醇和 0.5mL 水, 在微波 130℃ 条件下, 反应 20min, 反应液冷却至室温, 用 EA 萃取, 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 柱层析 (甲醇 MeOH :DCM) 得化合物 I-1 淡黄色固体 10mg, 产率为 78%, 纯度 :99%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.47 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.72-7.33 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.94 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.62 (m, 4H); MS (ES+APCI) $M+1 = 496$ 。

[0059] 实施例 3

[0060] 化合物 I-2 的制备

[0061] 原料为化合物 IX-1 与吲哚-4-硼酸, 具体的合成方法参照实施例 2。

[0062]



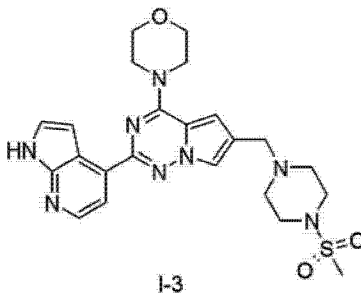
[0063] $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.88 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.94 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (m, 4H); MS (ES+APCI) $M+1 = 497$ 。

[0064] 实施例 4

[0065] 化合物 I-3 的制备

[0066] 原料为化合物 IX-1 与 7-氮杂吲哚-4-硼酸, 具体的合成方法参照实施例 2。

[0067]



[0068] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.31 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.97 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.94 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.74 (m, 4H); MS (ES+APCI)

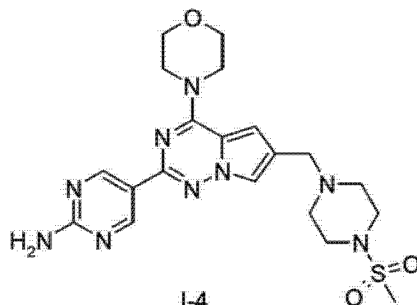
M+1 = 497。

[0069] 实施例 5

[0070] 化合物 I-4 的制备

[0071] 原料为化合物 IX-1 与 2-氨基嘧啶-5-硼酸（合成方法参照专利 CN102367260A1），具体的合成方法参照实施例 2。

[0072]



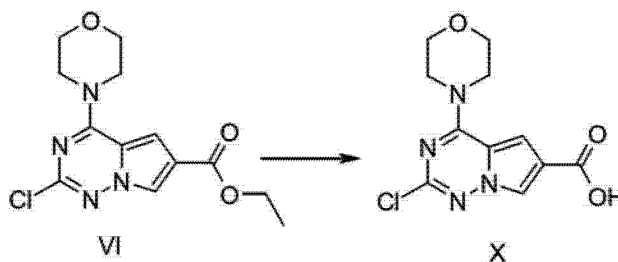
[0073] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.94 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.16 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.72 (m, 4H); MS (ES+APCI) M+1 = 474。

[0074] 实施例 6

[0075] 化合物 I-5 的制备

[0076] 化合物 X 的合成：

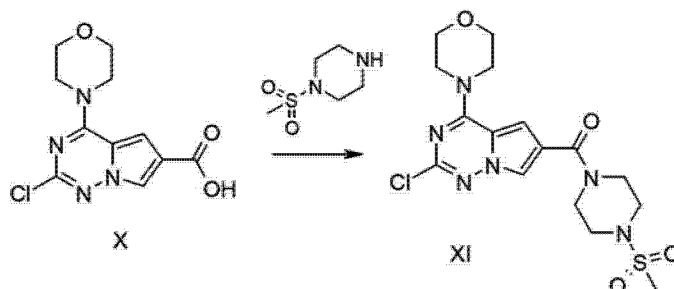
[0077]



[0078] 将化合物 VI (500mg, 1.5mmol) 中加入 6mL 甲醇, 4mL (1M) NaOH 溶液, 并在回流状态下反应 24 小时, 后冷却至室温, 将甲醇浓缩, 用 1M 盐酸溶液将反应液调至 pH = 5, 并用 DCM 萃取, 有机相有机相用饱和 NaCl 水溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 柱层析 (PE/EA) 得化合物 X 淡黄色固体 469mg, 产率为 95%。

[0079] 化合物 XI 的合成

[0080]

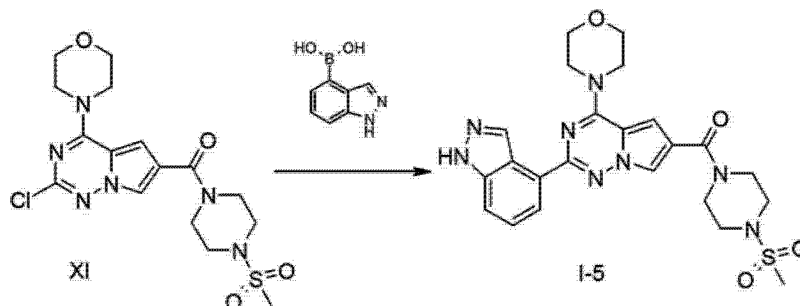


[0081] 将化合物 X (78mg, 0.28mmol) 中加入 6mL DMF, 并加入 1-甲烷磺酰哌嗪 (100mg, 0.36mmol), 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (EDC.HCl) (116mg,

0.62mmol), 1-羟基苯并三唑 (HOBT) (42mg, 0.28mmol), 三乙胺 (52mg, 0.36mmol), 后在室温下反应过夜, 加入水 10mL, 用 EA 萃取, 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 旋干柱层析得化合物 XI 白色固体 43mg, 产率为 75.5%。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.70 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.1 (m, 4H), 3.80-3.91 (m, 8H), 3.20 (m, 4H), 2.83 (s, 3H); MS Found (M+H)⁺ = 429.8

[0082] 化合物 I-5 的合成:

[0083]



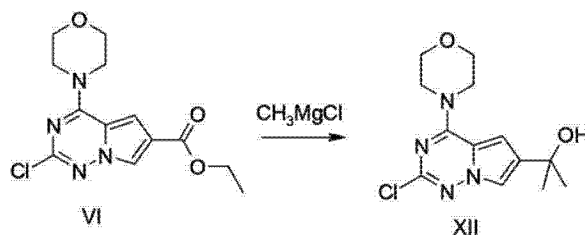
[0084] 将化合物 XI (82mg, 0.2mmol), 吡啶-4-硼酸 (93mg, 0.4mmol), Na_2CO_3 (71mg, 0.7mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15mg, 0.02mmol) 中加入 1.4mL 甲苯、0.7mL 乙醇和 0.5mL 水, 在微波 150 $^\circ\text{C}$ 条件下, 反应 30min, 反应液冷却至室温, 用 EA 萃取, 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 柱层析 (MeOH:DCM) 得化合物 I-5 淡黄色固体 104mg, 产率为 85.5%。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.90 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.94 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.62 (m, 4H); MS (ES+APCI) M+1 = 498。

[0085] 实施例 7

[0086] 化合物 I-6 的制备

[0087] 化合物 XII 的合成:

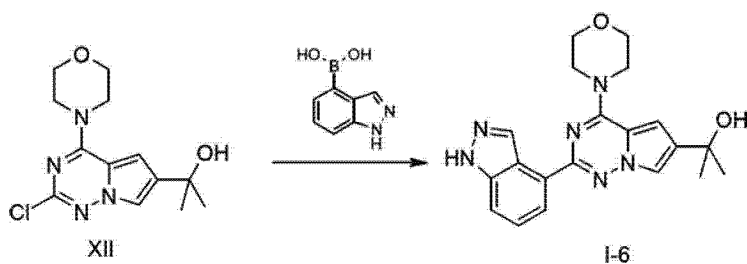
[0088]



[0089] 将化合物 VI (20mg, 0.10mmol) 中加入 5mL 1,2-二氯乙烷, CH_3MgCl (38mg, 0.16mmol), 三乙胺 (13mg, 0.16mmol) 并在室温下搅拌 30min, 加入醋酸 (15mg, 0.16mmol), 在室温下反应过夜, 加入饱和 NaHCO_3 , 用 DCM 萃取, 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 柱层析 (MeOH:DCM) 得化合物 XII 淡黄色固体 24mg, 产率为 77%。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 8.23 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.94 (m, 4H), 2.08 (s, 6H); MS Found (M+H)⁺ = 296.6。

[0090] 化合物 I-6 的合成:

[0091]



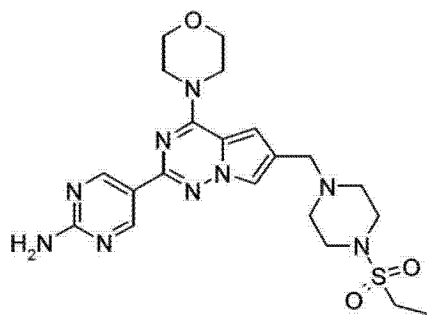
[0092] 将化合物 XII (30mg, 0.07mmol), 吡唑-4-硼酸 (44mg, 0.18mmol), Na_2CO_3 (27mg, 0.25mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6mg, 0.007mmol) 中加入 1.4mL 甲苯, 0.7mL 乙醇和 0.5mL 水, 在微波 140°C 条件下, 反应 25min, 反应液冷却至室温, 用 EA 萃取, 有机相用饱和 NaCl 水溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 柱层析 (MeOH:DCM) 得化合物 I-6 淡黄色固体 15mg, 产率为 80.5%, 纯度:99%。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.79 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 1.52 (s, 6H); MS (ES+APCI) $M+1 = 379$ 。

[0093] 实施例 8

[0094] 化合物 I-7 的制备

[0095] 化合物 VIII 与 1-乙烷磺酰哌嗪为原料, 再与 2-氨基嘧啶-5-硼酸反应。具体的合成方法参照实施例 2。

[0096]



I-7

[0097] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.96 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.89-4.00 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.66-3.77 (m, 4H), 3.34-3.62 (m, 4H), 2.36-2.59 (m, 4H), 1.55 (t, 3H); MS (ES+APCI) $M+1 = 488$ 。

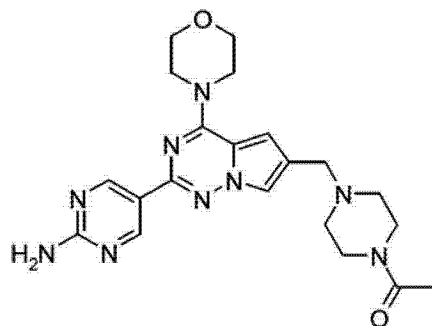
[0098] 实施例 9

[0099] 化合物 I-8 的制备

[0100] 化合物 VIII 与 1-乙酰基哌嗪为原料, 再与 2-氨基嘧啶-5-硼酸反应具体的合成方法参照实

[0101] 施例 2。

[0102]



I-8

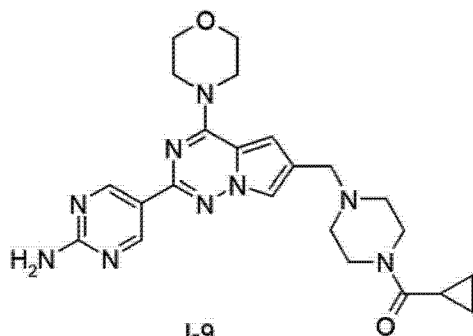
[0103] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.94 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.89-4.00 (m, 4H), 3.66-3.77 (m, 4H), 3.34-3.62 (m, 4H), 2.36-2.59 (m, 4H), 1.90 (s, 3H); MS (ES+APCI) $M+1 = 438$ 。

[0104] 实施例 10

[0105] 化合物 I-9 的制备

[0106] 化合物 VIII 与 1-环丙酰基哌嗪为原料, 再与 2-氨基嘧啶-5-硼酸反应具体的合成方法参照实施例 2。

[0107]



I-9

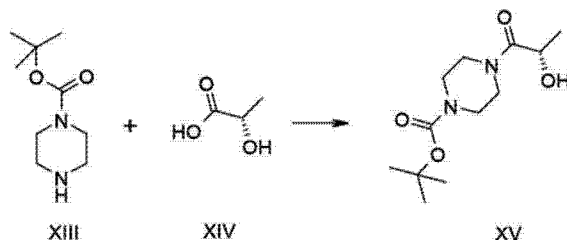
[0108] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.93 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.85-3.96 (m, 4H), 3.78-3.80 (m, 6H), 3.63-3.72 (m, 4H), 3.35-3.63 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.71 (m, 2H); MS (ES+APCI) $M+1 = 464$ 。

[0109] 实施例 11

[0110] 化合物 I-10 的制备

[0111] 化合物 XV 的合成:

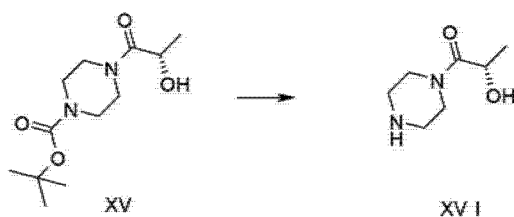
[0112]



[0113] 将化合物 XIV (180mg, 2mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N, N, N', N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU) (570mg, 1.5mmol), DIPEA (194mg, 1.5mmol) 化合物 XIII (186mg, 1mmol) 加入 2mL DMF 中, 室温下搅拌 0.5h, 反应结束。加入 EA (15mL), 用水洗涤, 盐水洗涤。有机相干燥后, 浓缩得到化合物 XV 白色固体 200mg, 收率为 :77.5%。

[0114] 化合物 XVI 的合成：

[0115]

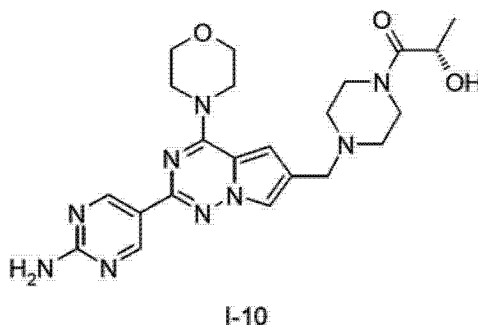


[0116] 将化合物 XV (200mg, 0.77mmol) 加入 5mL DCM 中, 加入三氟乙酸 (TFA) (500mg, 1mmol), 室温下搅拌 0.5h, 浓缩后得到化合物 XVI 无色的油状物 85mg, 收率为 97%。

[0117] 化合物 I-10 的合成：

[0118] 化合物 VIII 与化合物 XVI ((S)-1-(2-羟基丙酰基)哌嗪) 为原料反应, 再与 2-氨基嘧啶-5-硼酸反应具体的合成方法参照实施例 2。

[0119]



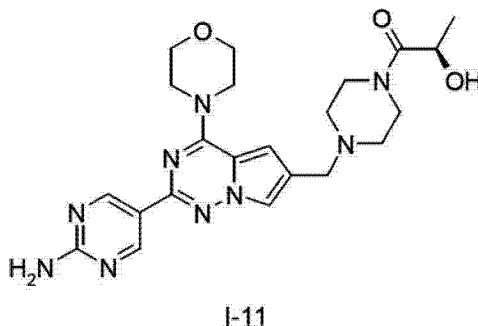
[0120] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.92 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.84-3.96 (m, 10H), 3.35-3.65 (m, 4H), 2.36-2.62 (m, 4H), 1.16 (d, 3H); MS (ES+APCI) $M+1 = 468$ 。

[0121] 实施例 12

[0122] 化合物 I-11 的制备

[0123] 化合物 VIII 与 (R)-1-(2-羟基丙酰基)哌嗪 (以化合物 XIII 与 D-乳酸反应, 合成方法参照实施例 11 中化合物 XVI 的合成) 为原料反应, 再与 2-氨基嘧啶-5-硼酸反应具体的合成方法 参照实施例 2。

[0124]



[0125] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.95 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 6H), 3.70-3.78 (m, 4H), 3.38-3.68 (m, 4H), 2.38-2.62 (m, 4H), 1.18 (d, 3H); MS (ES+APCI) $M+1 = 468$ 。