



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112334451 A

(43) 申请公布日 2021.02.05

(21) 申请号 201980025159.X

A·K·阿加瓦尔 S·索尼 J·陈

(22) 申请日 2019.02.15

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(30) 优先权数据

代理人 封新琴

62/631,437 2018.02.15 US

(51) Int.Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

G07D 265/36 (2006.01)

2020.10.10

A61K 31/538 (2006.01)

G07D 413/14 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/018244 2019.02.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/161224 EN 2019.08.22

(71) 申请人 诺维逊生物股份有限公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 S·M·范 S·查克拉瓦提

J·堪卡纳拉 B·普贾拉

A·谢特 B·巴哈特

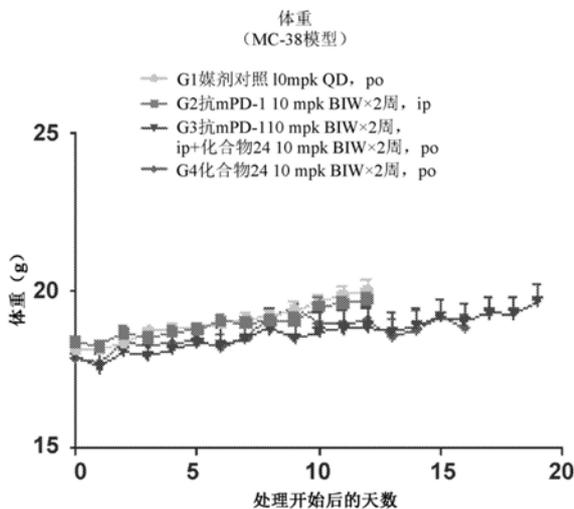
权利要求书16页 说明书291页 附图7页

(54) 发明名称

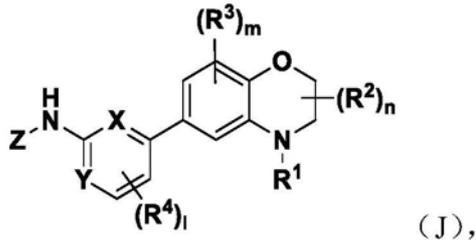
作为激酶抑制剂的杂环化合物

(57) 摘要

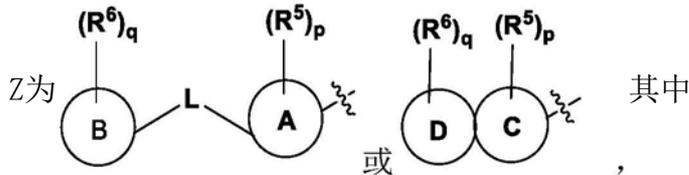
本文提供作为CDK4或CDK6或者其它CDK抑制剂的杂环化合物。可发现所述化合物作为用于疾病治疗的治疗剂的用途且可发现其在肿瘤学中的特定用途。



1. 一种式 (J) 化合物:



或其盐, 其中:



A为C₃-C₆环烷基、4元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基, 其中的每一个任选地被R⁵取代;

L为键、-CR¹¹R¹²-、-O-、-S-、-SO₂-、-C(O)-、-NR¹⁰-、-SO₂NR¹⁰-或-NR¹⁰SO₂-;

B为氢、C₃-C₆环烷基、3元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基, 其中的每一个任选地被R⁶取代;

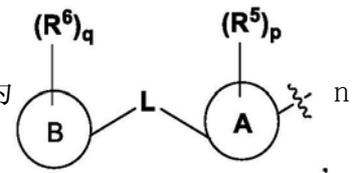
C为C₃-C₆环烷基、5元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基, 其中的每一个任选地被R⁵取代, 其中C与D稠合; 且

D为C₃-C₆环烷基、3元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基, 其中的每一个任选地被R⁶取代;

X和Y各自独立地为N或CH, 其限制条件为X和Y中的至少一个为N;

R¹为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、C₆-C₁₄芳基、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(3元至12元杂环基)、-C(O)R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)(5元至10元杂芳基)或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基), 其中R¹独立地任选地被以下取代: 卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或

任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基, 其限制条件为当Z为



为1且R²为氧代基时, 那么R¹为C₂-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、C₆-C₁₄芳基、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-C(O)R¹⁰或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基), 其中R¹独立地任选地被以下取代: 卤素、氧代基、-OR¹³、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基;

各R²独立地为C₁-C₆烷基、氧代基、-NR¹¹R¹²、-CN、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²或卤素, 其中任何两个R²基团独立地连接到同一个碳或两个不同的碳;

R³和R⁴中的每一个独立地为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、卤素或-OH;

各R⁵独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、卤素、氧代基、-CN、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-

NR¹¹R¹²、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²、-OC(O)NR¹¹R¹²、-NR¹⁰C(O)R¹¹、-NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹²、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-NR¹⁰S(O)₂R¹¹、-S(O)₂NR¹¹R¹²、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、-(C₁-C₃亚烷基)OR¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)SR¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰C(O)R¹¹、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)S(O)₂R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰S(O)₂R¹¹、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰S(O)₂NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)S(O)₂NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(3元至12元杂环基),其中各R⁵独立地任选地被以下取代:卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、-(C₁-C₃亚烷基)OR¹³、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹³R¹⁴、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)R¹³、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基;

各R⁶独立地为氧代基或R⁷,或任何两个R⁶基团在结合到同一碳原子时与其所连接的所述碳一起形成C₃-C₆环烷基;

R⁷独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、3元至6元杂环基、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹²、-NR¹⁰C(O)R¹¹、-NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹²、-S(O)₂R¹⁰、-NR¹⁰S(O)₂R¹¹、-S(O)₂NR¹¹R¹²、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)CN、-(C₁-C₃亚烷基)OR¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)SR¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)CF₃、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰C(O)R¹¹、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)S(O)₂R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰S(O)₂R¹¹、-(C₁-C₃亚烷基)S(O)₂NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)或-(C₁-C₃亚烷基)(3元至6元杂环基),其中各R⁷独立地任选地被以下取代:卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、-(C₁-C₃亚烷基)OR¹³、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹³R¹⁴、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)R¹³、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基;

R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、C₆-C₁₄芳基、5元至6元杂芳基或3元至6元杂环基,其中的每一个独立地任选地被以下取代:卤素、氧代基、-CN、-OR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶或任选地被卤素、-OH或氧代基取代的C₁-C₆烷基;

R¹¹和R¹²各自独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、C₆-C₁₄芳基、5元至6元杂芳基或3元至6元杂环基,其中的每一个独立地任选地被以下取代:卤素、氧代基、-CN、-OR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶或任选地被卤素、-OH或氧代基取代的C₁-C₆烷基;

或R¹¹和R¹²与其所连接的原子一起形成3元至6元杂环基,其任选地被卤素、氧代基或任选地被卤素取代的C₁-C₆烷基取代;

R¹³和R¹⁴各自独立地为氢或C₁-C₆烷基,其中R¹³和R¹⁴的所述C₁-C₆烷基任选地被卤素、-OR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶或氧代基取代;

或R¹³和R¹⁴与其所连接的原子一起形成3元至6元杂环基,其任选地被卤素、氧代基或任选地被卤素或氧代基取代的C₁-C₆烷基取代;且

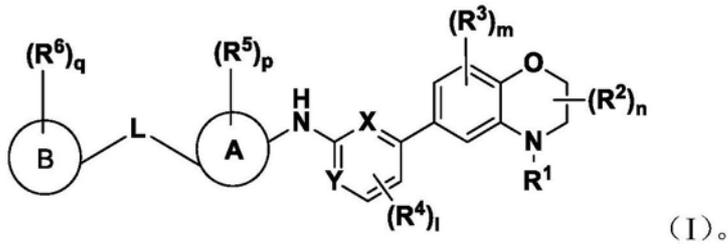
R¹⁵和R¹⁶各自独立地为氢、任选地被卤素或氧代基取代的C₁-C₆烷基、任选地被卤素或氧代基取代的C₂-C₆烯基、或任选地被卤素或氧代基取代的C₂-C₆炔基;

或R¹⁵和R¹⁶与其所连接的原子一起形成3元至6元杂环基,其任选地被卤素、氧代基或任选地被氧代基或卤素取代的C₁-C₆烷基取代;

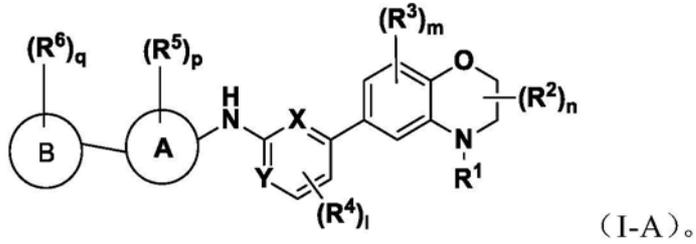
1、m、p和q各自独立地为0、1、2或3,其限制条件为m和l中的至少一个不为0;

n为0、1、2、3或4。

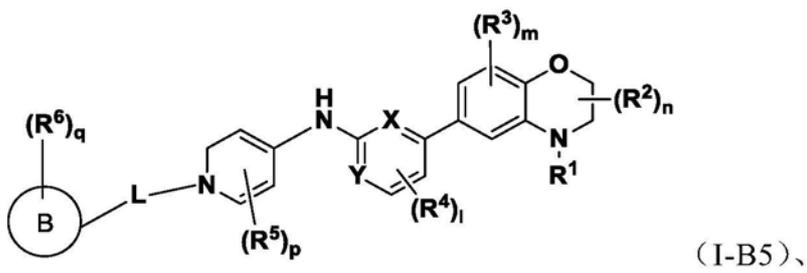
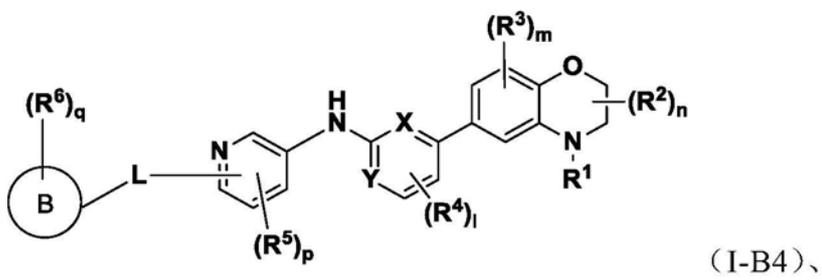
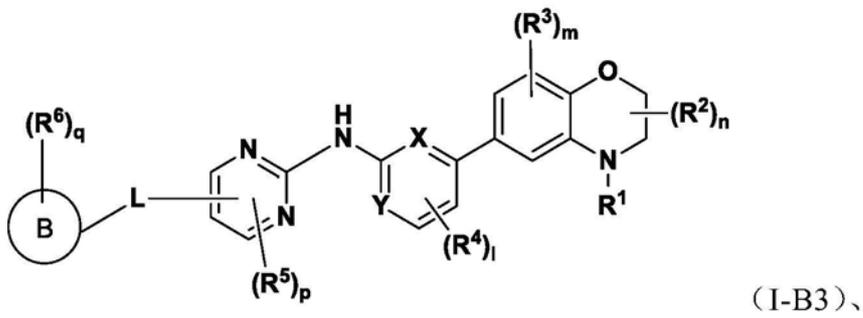
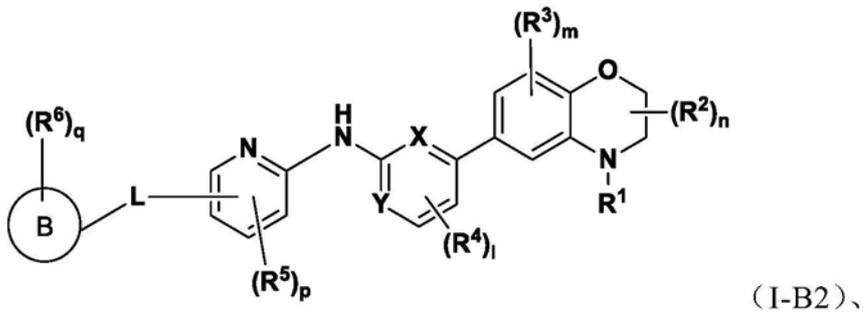
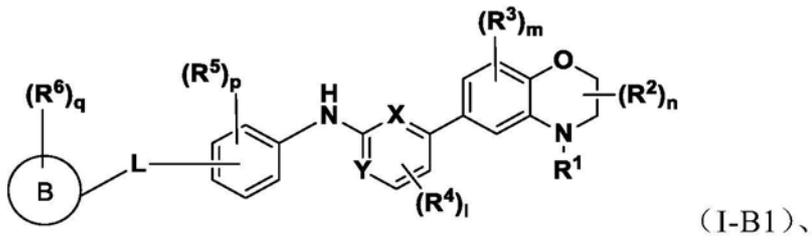
2. 根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(I):

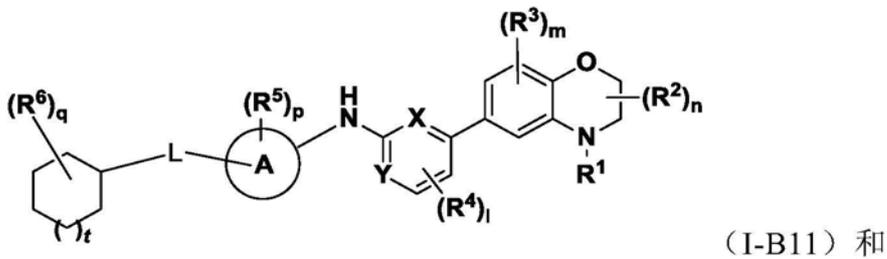
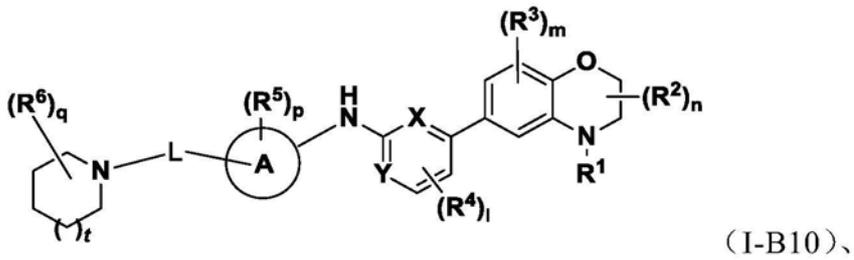
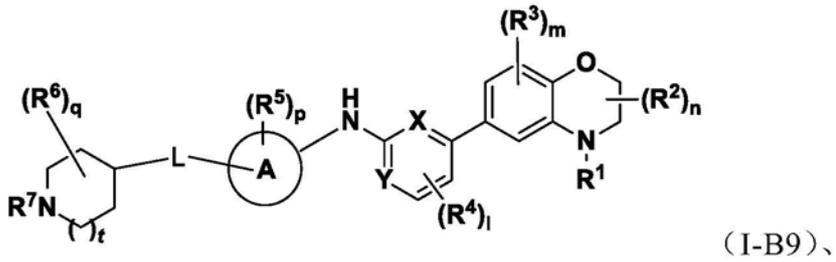
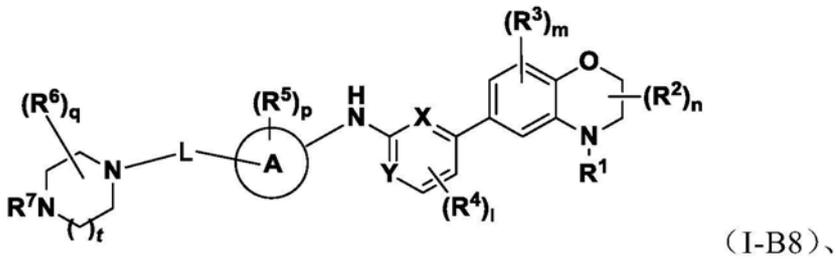
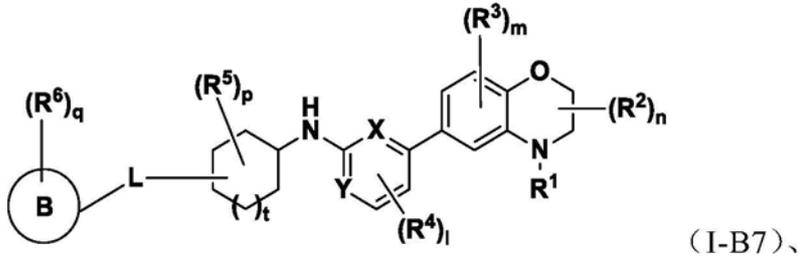
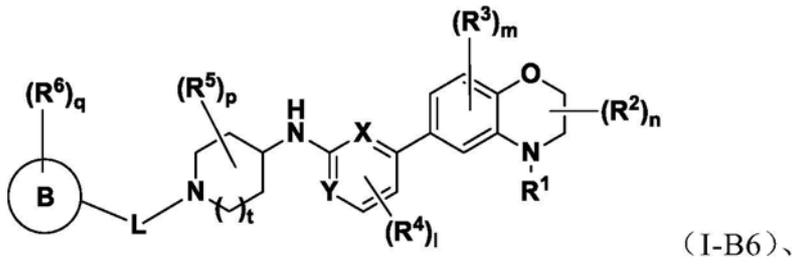


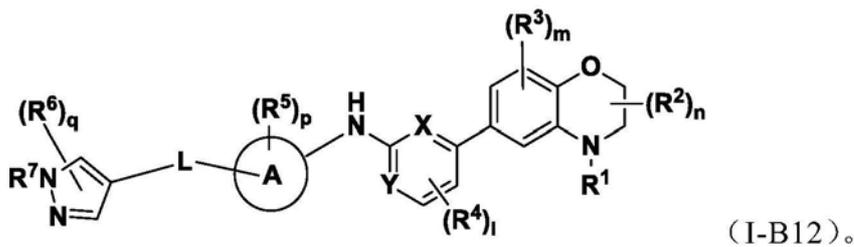
3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(I-A):



4. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(I-B1)至(I-B12)中的任一个:







5. 根据权利要求1、2和4中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中L为键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NCH}_3-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 或 $-\text{NHSO}_2-$ 。

6. 根据权利要求1、2和4中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中L为键。

7. 根据权利要求1、2和4中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中L为 $-\text{O}-$ 。

8. 根据权利要求1、2和4中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中L为 $-\text{NH}-$ 。

9. 根据权利要求1、2和4中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中L为 $-\text{S}-$ 。

10. 根据权利要求1、2和4中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中L为 $-\text{CH}_2-$ 。

11. 根据权利要求1、2和4中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中L为 $-\text{SO}_2-$ 。

12. 根据权利要求1、2和4中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中L为 $-\text{CO}-$ 。

13. 根据权利要求1、2和4中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中L为 $-\text{NCH}_3-$ 。

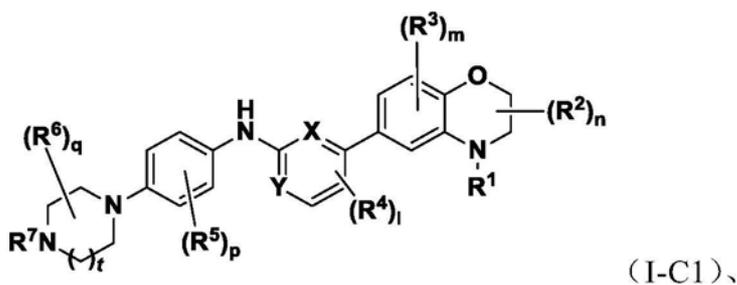
14. 根据权利要求1、2和4中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中L为 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 。

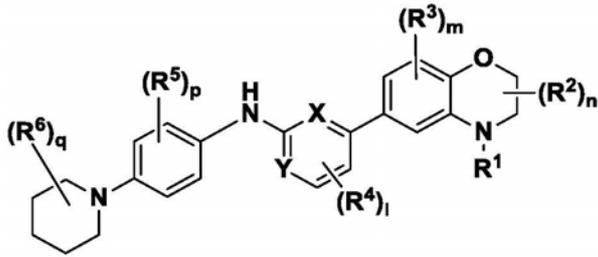
15. 根据权利要求1、2和4中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中L为 $-\text{NHSO}_2-$ 。

16. 根据权利要求1至15中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中A为苯基、吡啶、嘧啶、吡唑基、噻唑基、恶唑基、异恶唑基、咪唑基、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、吡啶酮、环己基或环戊基,其中的每一个任选地被 R^5 取代。

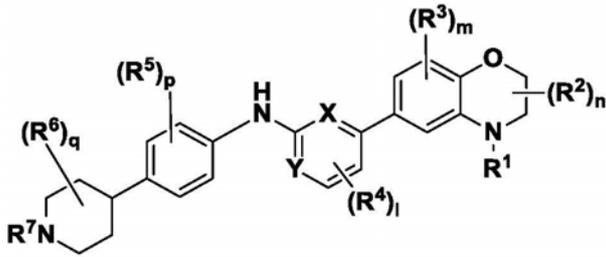
17. 根据权利要求1至16中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中B为氢、二氮杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、咪唑基、吡唑基、苯基、环戊基、环己基、环戊基或环庚基,其中的每一个任选地被 R^6 取代。

18. 根据权利要求1至5、16和17中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(I-C1)至(I-C23)中的任一个:

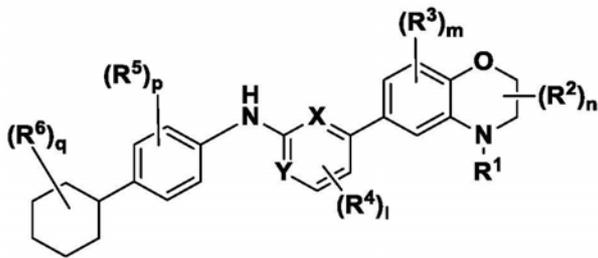




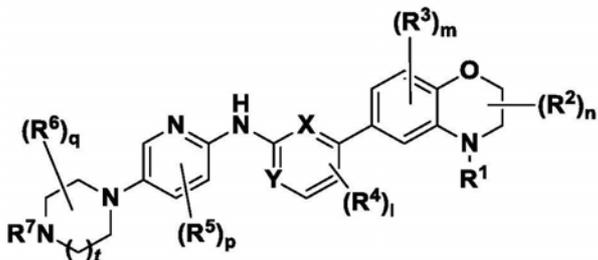
(I-C2)、



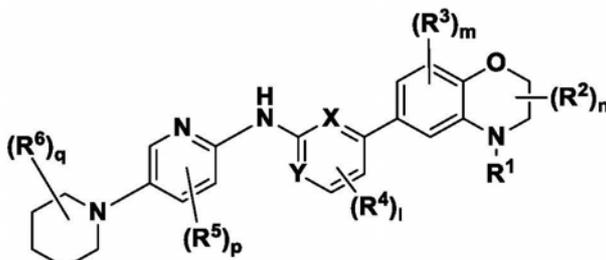
(I-C3)、



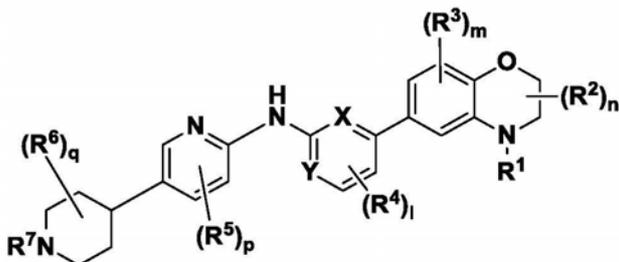
(I-C4)、



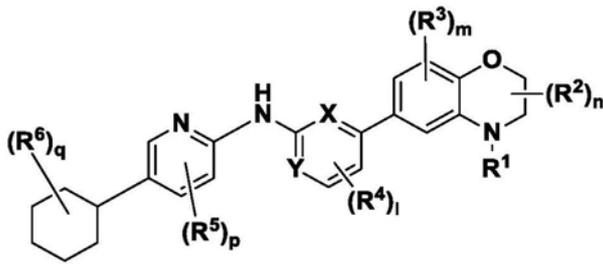
(I-C5)、



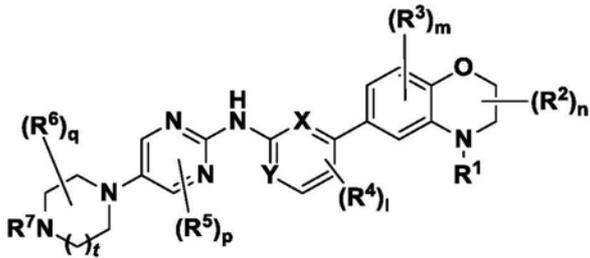
(I-C6)、



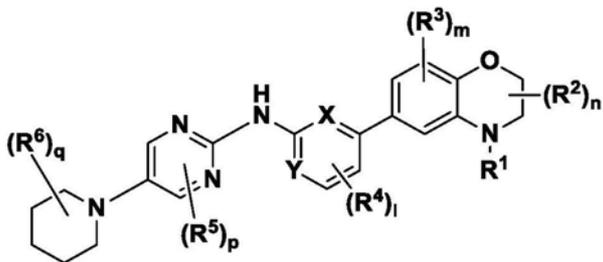
(I-C7)、



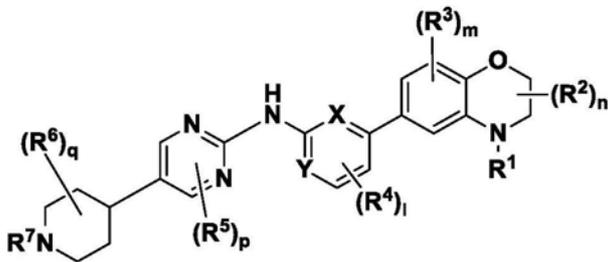
(I-C8)、



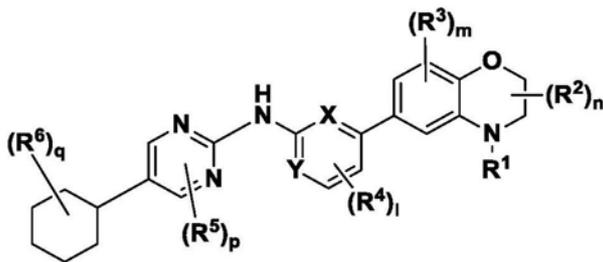
(I-C9)、



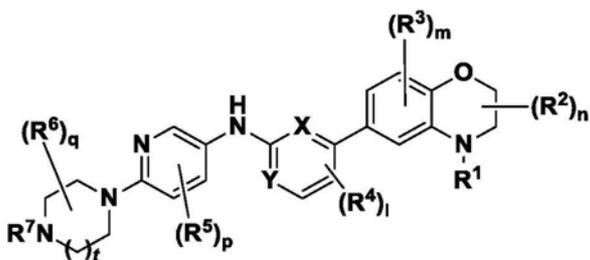
(I-C10)、



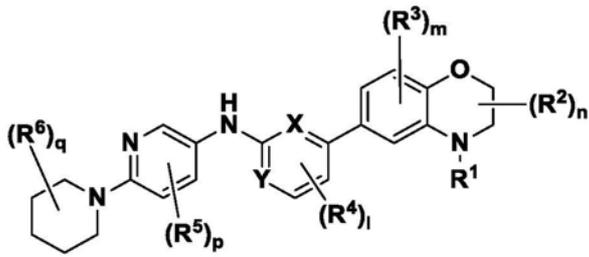
(I-C11)、



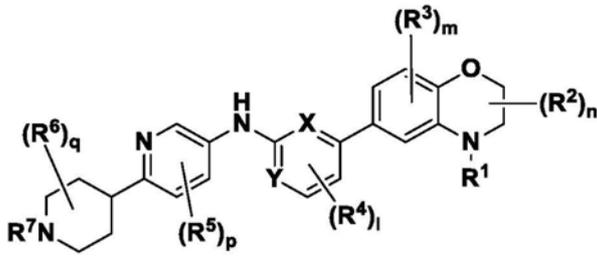
(I-C12)、



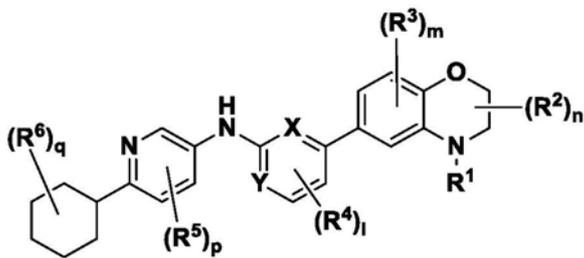
(I-C13)、



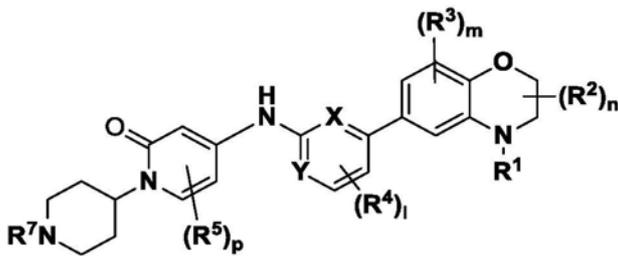
(I-C14)、



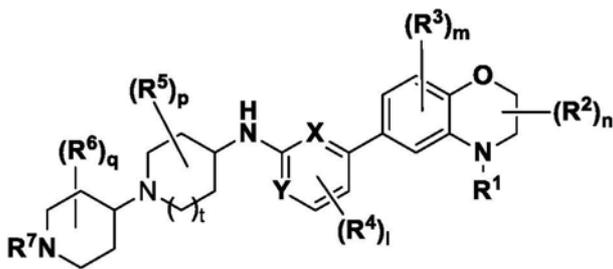
(I-C15)、



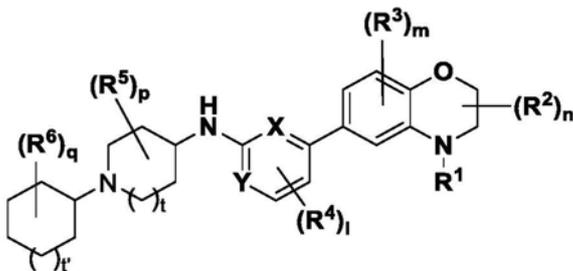
(I-C16)、



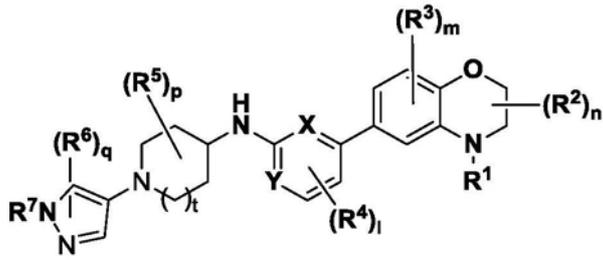
(I-C17)、



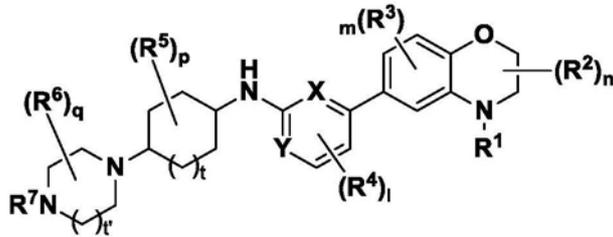
(I-C18)、



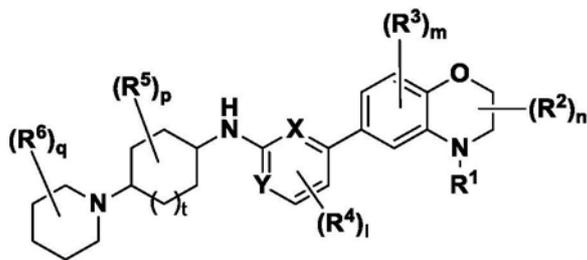
(I-C19)、



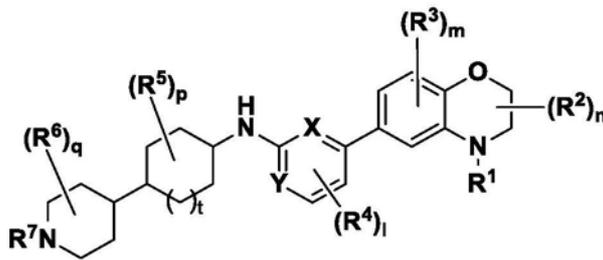
(I-C20)、



(I-C21)、



(I-C22) 和



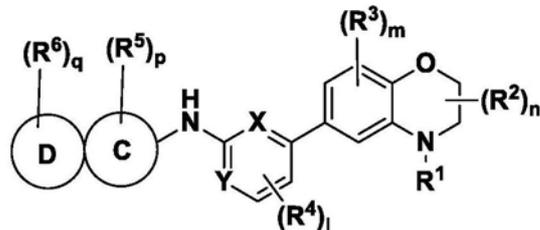
(I-C23)、

其中 t 和 t' 各自独立地为0、1、2或3。

19. 根据权利要求18所述的化合物或其盐,其中 t 为0或1。

20. 根据权利要求18或19所述的化合物或其盐,其中 t' 为0或1。

21. 根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中所述化合物具有式(II):



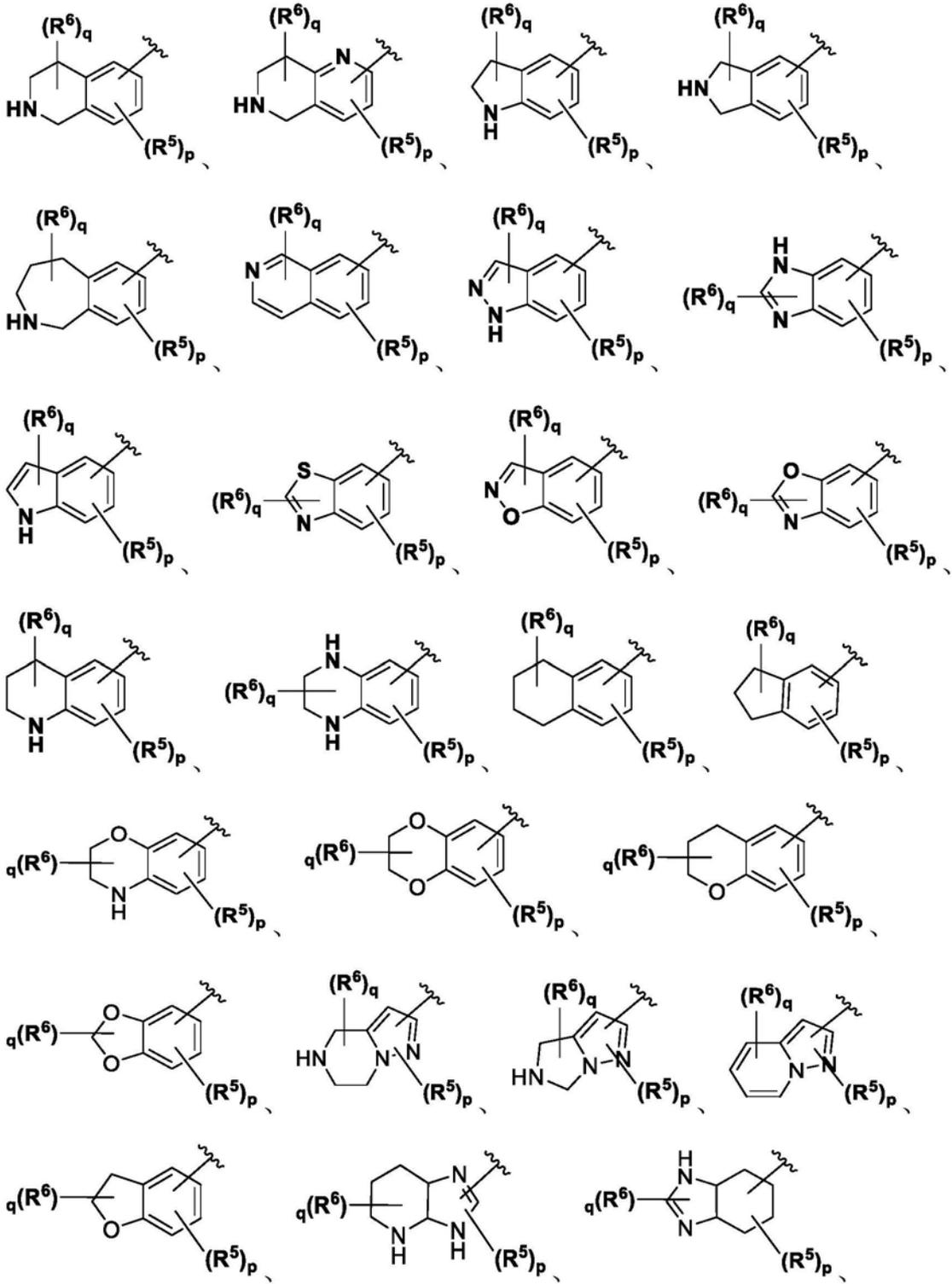
(II)。

22. 根据权利要求1或21所述的化合物或其盐,其中C与D稠合以形成具有至少一个芳环的7元至12元双环,其中C和D任选地被 R^5 和 R^6 取代。

23. 根据权利要求1、21和22中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中C与D稠合以形成具有至少一个芳环和至少一个氮原子的7元至12元双环,其中C和D任选地被 R^5 和 R^6 取代。

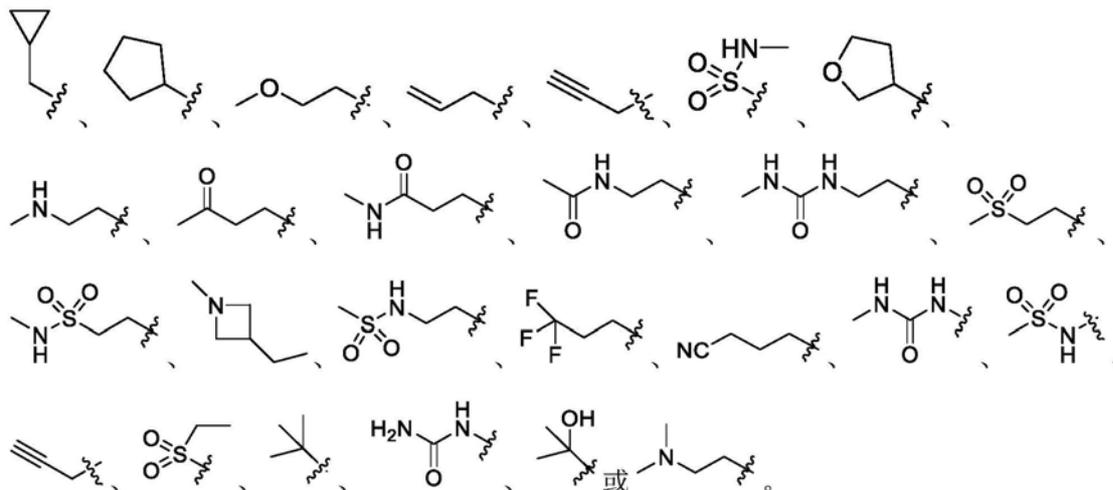
24. 根据权利要求1、21和22中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中C与D稠合以形

成选自由以下组成的群组的环:



烷基、卤素、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、3元至12元杂环基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{OR}^{10}$ 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ，其中的每一个任选地被以下取代：卤素、氧代基、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{OR}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基或任选地被氧代基、 $-\text{OH}$ 或卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；或两个 R^6 基团在结合到同一碳原子时与其所连接的所述碳一起形成 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基。

30. 根据权利要求1至28中任一权利要求所述的化合物或其盐，其中各 R^6 独立地为乙基、甲基、异丙基、吡咯烷基、环丙基、甲氧基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、氧代基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、二氟乙基、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、



31. 根据权利要求1至28中任一权利要求所述的化合物或其盐，其中 R^7 为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ，其中的每一个任选地被以下取代：卤素、氧代基、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{OR}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基或任选地被氧代基、 $-\text{OH}$ 或卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

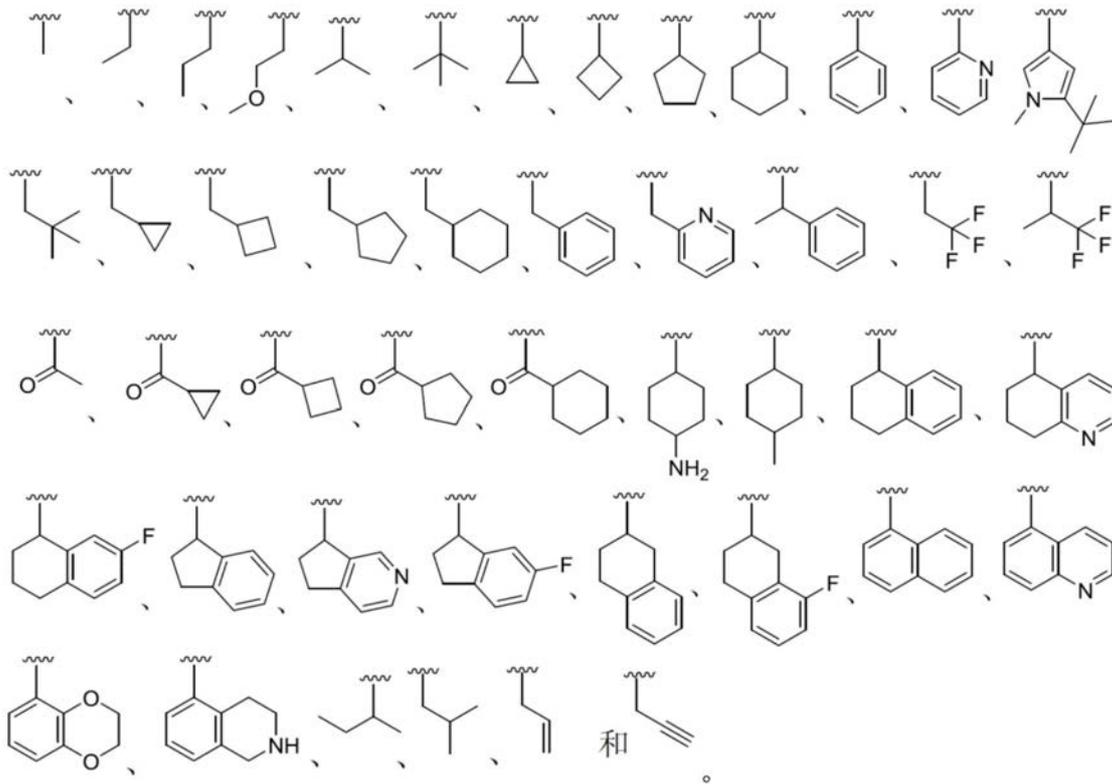
32. 根据权利要求1至28中任一权利要求所述的化合物或其盐，其中 R^7 为氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

33. 根据权利要求1至32中任一权利要求所述的化合物或其盐，其中X为N，且Y为N。

34. 根据权利要求1至32中任一权利要求所述的化合物或其盐，其中X为N且Y为CH；或X为CH且Y为N。

35. 根据权利要求1至34中任一权利要求所述的化合物或其盐，其中 R^1 为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})$ ($\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基)、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})$ (3元至12元杂环基)、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})$ (5元至10元杂芳基)或 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})$ ($\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基)，其中的每一个任选地被卤素、氧代基、 $-\text{NH}_2$ 取代。

36. 根据权利要求1至34中任一权利要求所述的化合物或其盐，其中 R^1 选自自由以下组成的群组：



37. 根据权利要求1至34中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中R¹为甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环戊基、环己基或环丙基-甲基。

38. 根据权利要求1至34中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中R¹为异丙基。

39. 根据权利要求1至38中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中n为0、1、2或3。

40. 根据权利要求1至39中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中各R²独立地为C₁-C₆烷基、氧代基、-NR¹¹R¹²、-CN或卤素。

41. 根据权利要求1至40中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中各R²独立地为甲基、氧代基或氟。

42. 根据权利要求1至41中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中m为0或1。

43. 根据权利要求1至42中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中各R³独立地为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基或卤素。

44. 根据权利要求1至43中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中各R³独立地为氟基、氯基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基或环丙基。

45. 根据权利要求1至44中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中各R⁴独立地为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基或卤素。

46. 根据权利要求1至45中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中各R⁴独立地为氟基、氯基、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基或环丙基。

47. 根据权利要求1至46中任一权利要求所述的化合物或其盐,其中l为0或1。

48. 一种化合物或其盐,其中所述化合物选自由表1中化合物组成的群组。

49. 根据权利要求48所述的化合物或其药学上可接受的盐。

50. 一种药物组合物,其包括根据权利要求1至48中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载剂。

51. 一种治疗有需要的个体的癌症的方法,其包括向所述个体施用治疗有效量的根据权利要求1至48中任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐。

52. 根据权利要求51所述的方法,其中所述癌症为乳癌、脑癌、结肠直肠癌、肺癌、胃癌、肝癌、白血病、淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、成人造血系统肿瘤或实体肿瘤,或小儿肿瘤。

53. 根据权利要求51或52所述的方法,其进一步包括向所述个体施用放射线疗法。

54. 根据权利要求51至53中任一权利要求所述的方法,其进一步包括向所述个体施用治疗有效量的第二治疗剂。

55. 根据权利要求54所述的方法,其中所述第二治疗剂为癌症免疫治疗剂、内分泌治疗剂或化学治疗剂。

56. 根据权利要求54或55所述的方法,其中所述第二治疗剂为癌症免疫疗法。

57. 根据权利要求54至56中任一权利要求所述的方法,其中所述第二治疗剂为抗PD-1抗体。

58. 根据权利要求55所述的方法,其中所述内分泌治疗剂为抗雌激素疗法、选择性雌激素受体降解剂(SERD)或芳香酶抑制剂。

59. 根据权利要求55所述的方法,其中所述化学治疗剂为DNA烷基化剂、铂基化学治疗剂、紫杉醇、BTK抑制剂、PI3K抑制剂、另一激酶抑制剂或DNA损伤修复(DDR)路径抑制剂。

60. 根据权利要求51至59中任一权利要求所述的方法,其中所述癌症包括突变或过度表达CDK基因。

61. 根据权利要求51至60中任一权利要求所述的方法,其包括基于以下选择进行治疗的所述个体:(i)所述癌症中存在所述CDK4或CDK6或其它CDK基因的一或多个突变或扩增,(ii)CDK4或CDK6或其它CDK蛋白在所述癌症中过度表达,(iii)编码周期蛋白的所述基因扩增或过度表达,(iv)内源性INK4抑制因子由于基因缺失、突变或启动子超甲基化而损失,(v)引起CDK4或CDK6或其它CDK的过度活性的其它基因事件,或(vi)所述癌症中的成视网膜细胞瘤(Rb)蛋白磷酸化。

62. 一种阻滞细胞的G₁-S检查点的方法,其包括向所述细胞施用根据权利要求1至48中任一权利要求所述的化合物或其盐。

63. 一种诱导细胞衰老的方法,其包括向所述细胞施用根据权利要求1至48中任一权利要求所述的化合物或其盐。

64. 一种诱导细胞凋亡的方法,其包括向所述细胞施用根据权利要求1至48中任一权利要求所述的化合物或其盐。

65. 一种抑制细胞中的CDK4或CDK6的方法,其包括向所述细胞施用根据权利要求1至48中任一权利要求所述的化合物或其盐。

66. 一种抑制CDK4或CDK6的方法,其包括使CDK4或CDK6与根据权利要求1至48中任一权利要求所述的化合物或其盐接触。

67. 根据权利要求66所述的方法,其中所述抑制剂以根据激酶测定小于1 μ M的IC₅₀结合于CDK4或CDK6。

68. 一种根据权利要求1至48中任一权利要求所述的化合物或其盐的用途,其用于制造用于治疗癌症的药物。

69. 一种试剂盒,其包括根据权利要求1至48中任一权利要求所述的化合物或其盐。

作为激酶抑制剂的杂环化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年2月15日提交的第62/631,437号美国临时申请的优先权,所述申请的内容以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本公开大体上涉及在控制细胞周期方面起到关键作用的治疗剂,且更具体地涉及抑制周期蛋白依赖性激酶(CDK)的化合物。本发明还提供包括本发明化合物的药学上可接受的组合物以及使用所述组合物治疗与所述路径相关的疾病的方法。

背景技术

[0004] 所述细胞周期为细胞的逐次分裂之间的时间段。在这个时间段期间,必须准确地复制细胞的内容。允许细胞分裂的过程完全由多个酶促反应准确控制,其中蛋白激酶触发的蛋白质磷酸化起到主要作用。在真核细胞中,存在细胞周期的四个主要阶段/时期,即Gap-1(G1)期、合成(S)期、Gap-2(G2)期和有丝分裂(M)期。Gap-1期的延长期被称为Gap-0(G0)期或静息期(癌症(Cancers)2014,6,2224-2242)。

[0005] 不受控增殖是癌症和其它增生性病症的标志,因此,这些疾病中常见异常细胞周期调控。周期蛋白依赖性激酶(CDK)构成参与细胞周期和转录的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的异二聚体家族。其包含两个主要群组:细胞周期CDK和转录CDK。CDK的功能性取决于与称为周期蛋白的调控蛋白的特异性相互作用,所述周期蛋白与其搭配物形成异二聚体复合物。这些复合物是重要的细胞过程调控因子,尤其是在细胞周期进程中。

[0006] 人类蛋白质组含有20个CDK以及29个周期蛋白。CDK1、CDK2、CDK4和CDK6一般被视为细胞周期CDK,而CDK7、CDK8、CDK9和CDK11主要参与转录调控(基因组生物学(Genome Biol)2014;15(6):122、自然细胞生物学(Nat Cell Biol)2009;11(11):1275-6)。CDK5为非典型CDK的原型:其由非周期蛋白p35(或Cdk5R1)和p39(或Cdk5R2)活化并且在神经元生物学、血管新生和细胞分化中具有独特的有丝分裂后功能。增生信号通过活化结构上相关的CDK4和CDK6来诱导G0或G1期到S期的转变[发育(Development),2013;140(15):3079-93、生物化学药理学(Biochem Pharmacol)2012;84(8):985-93、自然(Nature)2014;510(7505):393-6]。周期蛋白D与CDK4和CDK6的结合促进转录抑制因子成视网膜细胞瘤蛋白(RB1)的磷酸化。

[0007] 常常在癌症中观测到CDK过度活性,反映了其在细胞周期和转录调控中的显著作用。在癌细胞中,细胞分裂过程变得不受调控,导致引起肿瘤发展的不受控生长。多种机制有助于恶性细胞中细胞周期的失调,包含CDK4/6的扩增和过度活性或其基因组不稳定性,这可能导致CDK4/6变成细胞复制的致癌驱动因子。夺取这些机制,癌细胞可通过触发G1至S期转变而继续复制。这个过程看来是通过缩短G1期来促进的。在癌细胞中,CDK4/6拮抗包含细胞衰老和细胞凋亡的内源性肿瘤抑制机制,这进一步增进肿瘤的生长。癌细胞还上调其它CDK和周期蛋白,并且减少抑制机制,例如内源性抑制剂和肿瘤抑制蛋白。这种类型的细

胞周期失调的总体影响是恶性细胞增殖和癌症的发展(临床乳癌(Clinical Breast Cancer), 2016, 1526-8209)。

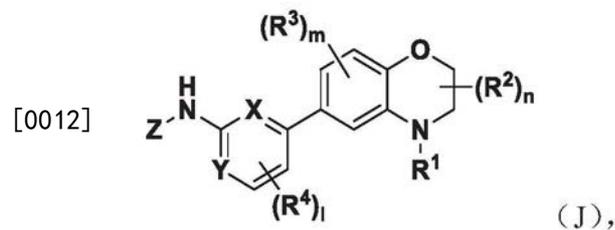
[0008] 已报告(例如在W02011101409和W02011101417中)并且已临床开发数种CDK抑制剂。夫拉平度(Flavopiridol)和R-罗斯维汀(R-Roscovitin)(塞利昔布, Seliciclib)是第一代归因于下调CDK9介导的抗细胞凋亡蛋白(尤其Mcl-1)而具有抗肿瘤活性的pan-CDK抑制剂。最近, 已开发了新一代CDK抑制剂, 对其进行了临床试验, 并且经批准用于某些类型的癌症。一种CDK1、CDK2、CDK5和CDK9的选择性抑制剂戴那昔布(Dinaciclib)针对难治性慢性淋巴细胞性白血病, 同时针对晚期雌激素受体(ER)阳性乳癌对帕泊昔布(palbociclib)进行了测试以作为CDK4和CDK6的选择性抑制剂。更具选择性的第二代和第三代CDK抑制剂(包含特异性CDK4/6抑制剂)的开发重燃了在癌症治疗中操控周期蛋白D1-CDK4/6轴的热情。目前存在三种经FDA批准的CDK4/6抑制剂: 帕泊昔布、瑞博西尼(Ribociclib)和玻玛西尼(Abemaciclib)。

[0009] 因此, 可能极其需要开发用于使用目标大体在于CDK或尤其在于CDK4和CDK6的双重抑制的治疗剂来治疗增生性病征的疗法(包含单一疗法)。

[0010] 仍需要新颖CDK4/6抑制剂。用于治疗过度增生性疾病的化合物优选地具有至少一个选自以下的有利特性: 选择性、效力、稳定性、药效性和安全特征。在这方面, 本文提供一种新颖类别的CDK4/6抑制剂。

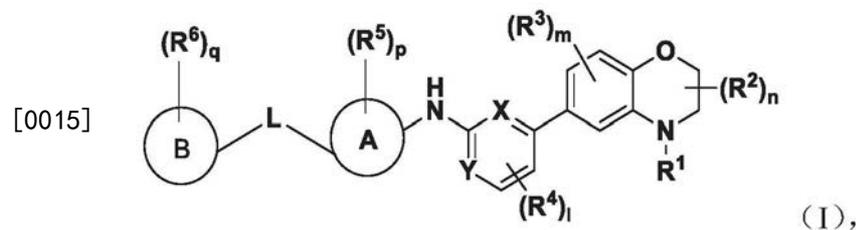
发明内容

[0011] 在一个实施例中, 提供一种式(J)化合物:



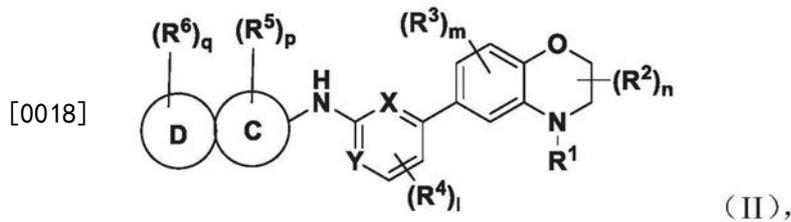
[0013] 或其盐, 其中X、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴、l、m和n如本文中详述。

[0014] 在一些实施例中, 提供一种式(I)化合物:



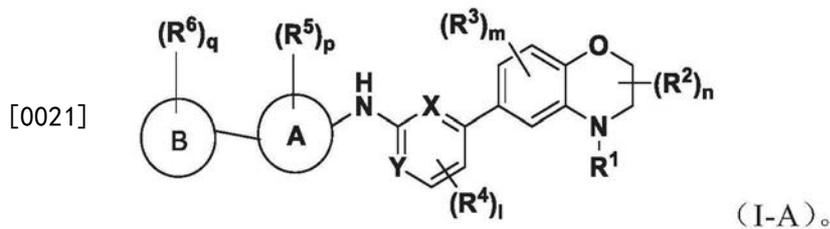
[0016] 或其盐, 其中X、Y、A、B、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、l、m、n、p和q如本文中详述。

[0017] 在一些实施例中, 提供一种式(II)化合物:



[0019] 或其盐,其中X、Y、C、D、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、l、m、n、p和q如本文中详述。

[0020] 在一些实施例中,式(I)化合物或其盐具有如本文中详述的式(I-A),



[0022] 另一方面,提供一种治疗有需要的个体的癌症的方法,其包括向个体施用治疗有效量的如本文中详述的化合物,例如具有式(J)、式(I)、式(II)、式(I-A)、式(I-B1)至(I-B12)、式(I-C1)至(I-C23)中的任一个的化合物,或其药学上可接受的盐。还提供一种调节个体中的CDK4/6的方法,其包括向个体施用本文中详述的化合物或其盐。还提供一种调节个体的CDK4/6以及CDK1、CDK2和CDK9中的一或多个的方法,其包括向个体施用本文中详述的化合物或其盐。还提供一种抑制细胞中的CDK4/6的方法,其包括向细胞施用本文中详述的化合物或其盐。还提供一种抑制细胞中的CDK4/6以及CDK1、CDK2和CDK9中的一或多个的方法,其包括向细胞施用本文中详述的化合物或其盐。在本文中详述的方法的一些实施例中,所述方法包括作为单一疗法施用本文中详述的化合物或其盐。

[0023] 在另一方面,提供一种药物组合物,其包括本文中详述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载剂或赋形剂。还提供试剂盒,其包括本文中详述的化合物或其盐。试剂盒可任选地包含使用说明书,例如本文中详述的任一种方法中的使用说明书,例如用于治疗癌症。还提供如本文中详述的化合物或其盐,其用于制造用于治疗癌症的药物。

附图说明

[0024] 图1展示MC-38小鼠模型中不同测试化合物药理学研究组中的小鼠的体重变化。

[0025] 图2展示MC-38小鼠模型中不同测试化合物药理学研究组中的小鼠的体重相对变化(%)。

[0026] 图3A和图3B展示MC-38小鼠模型中不同测试化合物药理学研究组中的小鼠的肿瘤生长曲线。

[0027] 图4A至4D展示MC-38小鼠模型中不同测试化合物药理学研究组中的小鼠的个别肿瘤生长曲线。

[0028] 图5展示MC-38小鼠模型中不同测试化合物药理学研究组中的小鼠的肿瘤生长抑制曲线。

[0029] 图6展示MC-38小鼠模型中不同测试化合物药理学研究组中的小鼠的时间至评估指标卡普兰-迈耶存活率曲线。

具体实施方式

[0030] 定义

[0031] “烷基”是指并且包含具有指定碳原子数(即, C_1-C_{10} 意味着一至十个碳)的饱和直链和支链单价烃结构及其组合。特定烷基为具有1至20个碳原子的烷基(“ C_1-C_{20} 烷基”)。更特定的烷基为具有1至8个碳原子(“ C_1-C_8 烷基”)、3至8个碳原子(“ C_3-C_8 烷基”)、1至6个碳原子(“ C_1-C_6 烷基”)、1至5个碳原子(“ C_1-C_5 烷基”)或1至4个碳原子(“ C_1-C_4 烷基”)。烷基的实例包含(但不限于)例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、例如其同系物和异构体、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等基团。

[0032] 如本文所用,“烯基”是指具有至少一个烯系不饱和位点(即,具有至少一个式 $C=C$ 部分)并且具有指定碳原子数(即, C_2-C_{10} 意味着二至十个碳原子)的不饱和直链或支链单价烃链或其组合。烯基可呈“顺式”或“反式”构形,或替代地呈“E”或“Z”构形。特定烯基为具有2至20个碳原子(“ C_2-C_{20} 烯基”)、具有2至8个碳原子(“ C_2-C_8 烯基”)、具有2至6个碳原子(“ C_2-C_6 烯基”)或具有2至4个碳原子(“ C_2-C_4 烯基”)的烯基。烯基的实例包含(但不限于)例如乙烯基(ethenyl或vinyl)、丙-1-烯基、丙-2-烯基(或烯丙基)、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基丁-1,3-二烯基、其同系物和异构体等基团。

[0033] 如本文所用,“亚烷基”是指与烷基相同但具有二价的残基。特定亚烷基为具有1至6个碳原子(“ C_1-C_6 亚烷基”)、1至5个碳原子(“ C_1-C_5 亚烷基”)、1至4个碳原子(“ C_1-C_4 亚烷基”)或1至3个碳原子(“ C_1-C_3 亚烷基”)的亚烷基。亚烷基的实例包含(但不限于)例如亚甲基($-CH_2-$)、亚乙基($-CH_2CH_2-$)、亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、亚丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)等基团。

[0034] 如本文所用,“炔基”是指具有至少一个炔系不饱和位点(即,具有至少一个式 $C\equiv C$ 部分)且具有指定碳原子数(即, C_2-C_{10} 意味着二至十个碳原子)的不饱和直链或支链单价烃链或其组合。特定炔基为具有2至20个碳原子(“ C_2-C_{20} 炔基”)、具有2至8个碳原子(“ C_2-C_8 炔基”)、具有2至6个碳原子(“ C_2-C_6 炔基”)或具有2至4个碳原子(“ C_2-C_4 炔基”)的炔基。炔基的实例包含(但不限于)例如乙炔基(ethynyl或acetylenyl)、丙-1-炔基、丙-2-炔基(或炔丙基)、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、其同系物和异构体等基团。

[0035] “芳基”是指并且包含多不饱和芳族烃基团。芳基可含有另外的稠环(例如1至3个环),包含另外的稠合芳基、杂芳基、环烷基和/或杂环基环。在一种变化形式中,芳基含有6至14个环碳原子。芳基的实例包含(但不限于)苯基、萘基、联苯基等。

[0036] “羰基”是指基团 $C=O$ 。

[0037] “环烷基”是指并且包含可为完全饱和、单不饱和或多不饱和,但为非芳族的具有指定碳原子数(例如 C_1-C_{10} 意味着一至十个碳)的环状单价烃结构。环烷基可由一个环(例如环己基)或多个环(例如金刚烷基)组成,但不包含芳基。包括超过一个环的环烷基可为稠合环烷基、螺环烷基或桥接环烷基,或其组合。优选的环烷基为具有3至13个环碳原子的环烃。更优选的环烷基为具有3至8个环碳原子的环烃(“ C_3-C_8 环烷基”)。环烷基的实例包含(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基、降冰片基等。

[0038] “卤代基”或“卤素”是指原子数为9至85的第17族系列元素。优选的卤代基包含氟、氯、溴和碘。在残基被超过一个卤素取代的情况下,可以通过使用对应于所连接的卤素部分的数量的前缀来提及,例如二卤代芳基、二卤代烷基、三卤代芳基等是指被两个(“二”)或三个(“三”)卤代基取代的芳基和烷基,所述卤代基可以但不一定是相同卤代基;因此,4-氯-

3-氟苯基在二卤代芳基的范围内。各氢被卤代基置换的烷基被称为“全卤代烷基”。优选的全卤代烷基是三氟烷基(-CF₃)。类似地,“全卤代烷氧基”是指卤素替代烃中构成烷氧基的烷基部分的各H的烷氧基。全卤代烷氧基的实例是三氟甲氧基(-OCF₃)。

[0039] “杂芳基”是指并且包含具有1至10个环碳原子和至少一个环杂原子(包括但不限于例如氮、氧和硫的杂原子)的不饱和芳族环基,其中氮和硫原子任选地被氧化,并且氮原子任选地被季铵化。杂芳基可在环碳或在环杂原子处连接到分子的其余部分。杂芳基可含有另外的稠环(例如,1至3个环),包含另外的稠合芳基、杂芳基、环烷基和/或杂环基环。杂芳基的实例包含(但不限于)吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、吡唑基、恶唑基、异恶唑基、咪唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、吲哚、苯并噻唑基、苯并恶唑基、苯并异恶唑基、咪唑并吡啶基等等。

[0040] “杂环”或“杂环基”是指具有1至10个环碳原子和1至4个环杂原子(例如氮、硫或氧等等)的饱和或不饱和非芳族基,其中氮和硫原子任选地被氧化,并且氮原子任选地被季铵化。杂环基可具有单个环或多个缩合环,但不包含杂芳基。包括超过一个环的杂环可以是稠合杂环、螺杂环或桥接杂环或其任何组合。在稠环系统中,一或多个稠环可以是芳基或杂芳基。杂环基的实例包含(但不限于)四氢吡喃基、二氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、四氢呋喃基、二氢恶唑基、二氢异恶唑基、二氧戊环基、吗啉基、二恶烷基、四氢噻吩基等等。

[0041] “氧代基”是指部分=O。

[0042] 除非另外说明,否则“任选地被取代的”是指基团可能未被针对所述基团所列举的取代基中的一或多个(例如,1、2、3、4或5个)取代或被取代,其中所述取代基可相同或不同,其限制条件为不超过基团的正常价。在一个实施例中,任选地被取代的基团具有一个取代基。在另一实施例中,任选地被取代的基团具有两个取代基。在另一实施例中,任选地被取代的基团具有三个取代基。在另一实施例中,任选地被取代的基团具有四个取代基。在一些实施例中,任选地被取代的基团具有1至2个、2至5个、3至5个、2至3个、2至4个、3至4个、1至3个、1至4个或1至5个取代基。

[0043] 如本文所用,“CDK”是指一或多种周期蛋白依赖性激酶。CDK4/6是指CDK4和CDK6两者。因此,CDK4/6的抑制剂抑制CDK4和CDK6两者。

[0044] “药学上可接受的载剂”是指药物制剂中除了活性成分以外的对个体无毒的成分。药学上可接受的载剂包含(但不限于)缓冲剂、赋形剂、稳定剂或防腐剂。

[0045] 如本文所用,“治疗(treatment或treating)”是一种用于获得包含临床结果在内的有益或所需结果的途径。举例来说,有益或所需结果包含(但不限于)以下中的一或多个:减少由疾病引起的症状,提高患有疾病的人的生活质量,降低治疗疾病所需的其它药品的剂量,延迟疾病的进展,和/或延长个体的存活期。关于癌症或其它不合需要的细胞增殖,有益或所需结果包含:缩小肿瘤(减小肿瘤大小);降低肿瘤的生长速率(以便抑制肿瘤生长);减少癌细胞数量;在某一程度上抑制、延缓或减缓并优选地停止癌细胞对周围器官的浸润;抑制(在某一程度上减缓并优选地停止)肿瘤转移;抑制肿瘤生长;预防或延迟肿瘤的发生和/或复发;和/或在某一程度上缓解与癌症相关的一或多个症状。在一些实施例中,有益或所需结果包含预防或延迟例如不合需要的细胞增殖的发生和/或复发。

[0046] 如本文所用,“延迟疾病的发展”意味着推迟、阻碍、减缓、延缓、稳定和/或延迟疾

病(例如癌症)的发展。这一延迟可以具有不同时间长度,取决于疾病病史和/或所治疗的个体。如所属领域的技术人员显而易见,充分或显著延迟可实际上涵盖预防,从而个体不罹患疾病。举例来说,可延迟晚期癌症,例如癌转移的发展。

[0047] 如本文所用,化合物或其盐或者药物组合物的“有效剂量”或“有效量”是足以实现有益或所需结果的量。对于预防性用途,有益或所需结果包含以下结果:例如消除或减小疾病风险;减轻疾病严重度;或延迟疾病发作,包含疾病发展期间存在的所述疾病的生物化学、组织学和/或行为症状、其并发症以及中间病理表现型。对于治疗用途,有益或所需结果包含:改善、缓和、减轻、延迟或减少由疾病引起的一或多个症状;提高患有疾病的人的生活质量;降低治疗疾病所需的其它药品的剂量;例如经由靶向增强另一药物的效果;延迟疾病的进展;和/或延长存活期。提及癌症或其它不合需要的细胞增殖,有效量包括足以使肿瘤缩小和/或降低肿瘤生长速率(以便抑制肿瘤生长),或预防或延迟其它不合需要的细胞增殖的量。在一些实施例中,有效量是足以延迟发展的量。在一些实施例中,有效量是足以预防或延迟发生和/或复发的量。在癌症的情况下,有效量可在一或多次施用中施用,有效量的药物或组合物可:(i)降低癌细胞数量;(ii)减小肿瘤大小;(iii)在某一程度上抑制、延缓、减缓并优选地停止癌细胞对周围器官的浸润;(iv)抑制(即,在某一程度上减缓并优选地停止)肿瘤转移;(v)抑制肿瘤生长;(vi)预防或延迟肿瘤的发生和/或复发;和/或(vii)在某一程度上缓解与癌症相关的一或多个症状。有效剂量可在一或多次施用中施用。出于本公开的目的,化合物或其盐或者药物组合物的有效剂量为足以直接或间接实现预防性或治疗性治疗的量。预期并且应理解,化合物或其盐或者药物组合物的有效剂量可以或不结合另一药物、化合物或药物组合物来实现。因此,在施用一或多种治疗剂的情形下可以考虑“有效剂量”,并且如果结合一或多种其它药剂可以实现或实现了所需结果,那么可以将单种药剂视为以有效量给予。

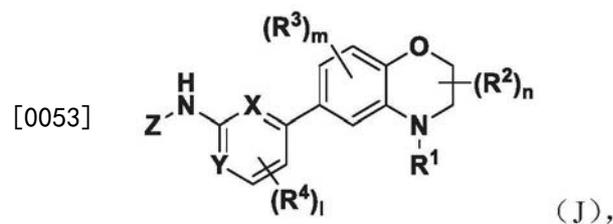
[0048] 如本文所用,术语“个体”为哺乳动物,包含人类。个体包含(但不限于)人类、牛、马、猫、犬、啮齿动物或灵长类动物。在一些实施例中,个体为人类。个体(例如人类)可患有晚期疾病或更低程度的疾病,例如低肿瘤负荷。在一些实施例中,个体处于增生性疾病(例如癌症)早期。在一些实施例中,个体处于增生性疾病晚期(例如癌症晚期)。

[0049] 本文中提及“约”一个值或参数包含(并且描述)针对所述值或参数本身的实施例。举例来说,提及“约X”的描述包含“X”的描述。

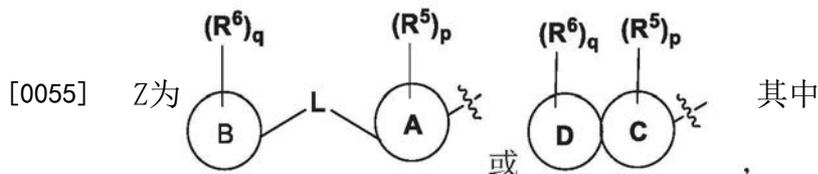
[0050] 应理解,本文所描述的实施例、方面和变化形式还包含“由实施例、方面和变化形式组成”和/或“基本上由其组成”。

[0051] 化合物

[0052] 在一个方面,提供一种式(J)化合物:



[0054] 或其盐,其中:



[0056] A为C₃-C₆环烷基、4元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基，其中的每一个任选地被R⁵取代；

[0057] L为键、-CR¹¹R¹²-、-O-、-S-、-SO₂-、-C(O)-、-NR¹⁰-、-SO₂NR¹⁰-或-NR¹⁰SO₂-；

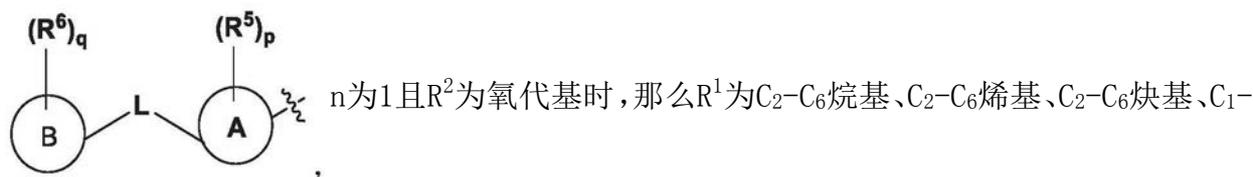
[0058] B为氢、C₃-C₆环烷基、3元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基，其中的每一个任选地被R⁶取代；

[0059] C为C₃-C₆环烷基、5元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基，其中的每一个任选地被R⁵取代，其中C与D稠合；且

[0060] D为C₃-C₆环烷基、3元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基，其中的每一个任选地被R⁶取代；

[0061] X和Y各自独立地为N或CH，其限制条件为X和Y中的至少一个为N；

[0062] R¹为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、C₆-C₁₄芳基、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(3元至12元杂环基)、-C(O)R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)(5元至10元杂芳基)或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基)，其中R¹独立地任选地被以下取代：卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基，其限制条件为当Z为



C₈烷氧基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、C₆-C₁₄芳基、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-C(O)R¹⁰或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基)，其中R₁独立地任选地被以下取代：卤素、氧代基、-OR¹³、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基；

[0063] 各R²独立地为C₁-C₆烷基、氧代基、-NR¹¹R¹²、-CN、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²或卤素，其中任何两个R²基团独立地连接到同一个碳或两个不同的碳；

[0064] R³和R⁴中的每一个独立地为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、卤素或-OH；

[0065] 各R⁵独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、卤素、氧代基、-CN、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-NR¹¹R¹²、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²、-OC(O)NR¹¹R¹²、-NR¹⁰C(O)R¹¹、-NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹²、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-NR¹⁰S(O)₂R¹¹、-S(O)₂NR¹¹R¹²、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、-(C₁-C₃亚烷基)OR¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)SR¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰C(O)R¹¹、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)S(O)₂R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰S(O)₂R¹¹、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰S(O)₂NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)S(O)₂NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(3元至12元杂环基)，其中各R⁵独立地任选地被以下取代：卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、-(C₁-C₃亚烷基)

OR¹³、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹³R¹⁴、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)R¹³、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基；

[0066] 各R⁶独立地为氧代基或R⁷，或任何两个R⁶基团在结合到同一碳原子时与其所连接的所述碳一起形成C₃-C₆环烷基；

[0067] R⁷独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、3元至6元杂环基、-OR¹⁰、-NR¹¹R¹²、-NR¹⁰C(O)R¹¹、-NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹²、-S(O)₂R¹⁰、-NR¹⁰S(O)₂R¹¹、-S(O)₂NR¹¹R¹²、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)CN、-(C₁-C₃亚烷基)OR¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)SR¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)CF₃、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰C(O)R¹¹、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)S(O)₂R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰S(O)₂R¹¹、-(C₁-C₃亚烷基)S(O)₂NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)或-(C₁-C₃亚烷基)(3元至6元杂环基)，其中各R⁷独立地任选地被以下取代：卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、-(C₁-C₃亚烷基)OR¹³、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹³R¹⁴、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)R¹³、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基；

[0068] R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、C₆-C₁₄芳基、5元至6元杂芳基或3元至6元杂环基，其中的每一个独立地任选地被以下取代：卤素、氧代基、-CN、-OR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶或任选地被卤素、-OH或氧代基取代的C₁-C₆烷基；

[0069] R¹¹和R¹²各自独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、C₆-C₁₄芳基、5元至6元杂芳基或3元至6元杂环基，其中的每一个独立地任选地被以下取代：卤素、氧代基、-CN、-OR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶或任选地被卤素、-OH或氧代基取代的C₁-C₆烷基；

[0070] 或R¹¹和R¹²与其所连接的原子一起形成3元至6元杂环基，其任选地被卤素、氧代基或任选地被卤素取代的C₁-C₆烷基取代；

[0071] R¹³和R¹⁴各自独立地为氢或C₁-C₆烷基，其中R¹³和R¹⁴的所述C₁-C₆烷基任选地被卤素、-OR¹⁵、-NR¹⁵R¹⁶或氧代基取代；

[0072] 或R¹³和R¹⁴与其所连接的原子一起形成3元至6元杂环基，其任选地被卤素、氧代基或任选地被卤素或氧代基取代的C₁-C₆烷基取代；且

[0073] R¹⁵和R¹⁶各自独立地为氢、任选地被卤素或氧代基取代的C₁-C₆烷基、任选地被卤素或氧代基取代的C₂-C₆烯基、或任选地被卤素或氧代基取代的C₂-C₆炔基；

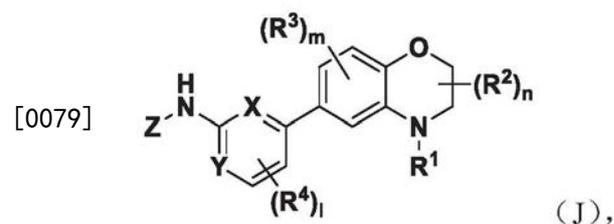
[0074] 或R¹⁵和R¹⁶与其所连接的原子一起形成3元至6元杂环基，其任选地被卤素、氧代基或任选地被氧代基或卤素取代的C₁-C₆烷基取代；

[0075] 1、m、p和q各自独立地为0、1、2或3，其限制条件为m和1中的至少一个不为0；

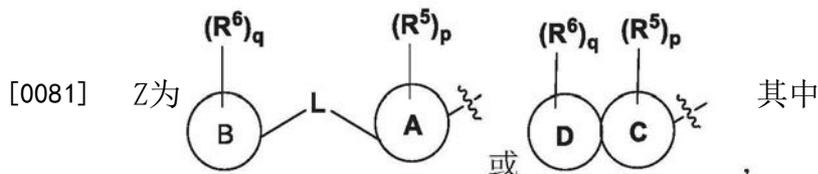
[0076] 且

[0077] n为0、1、2、3或4。

[0078] 在一些实施例中，提供一种式(J)化合物：



[0080] 或其盐，其中：



[0082] A为C₃-C₆环烷基、4元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基,其中的每一个任选地被R⁵取代;

[0083] L为键、CH₂、NH、O、S或SO₂;

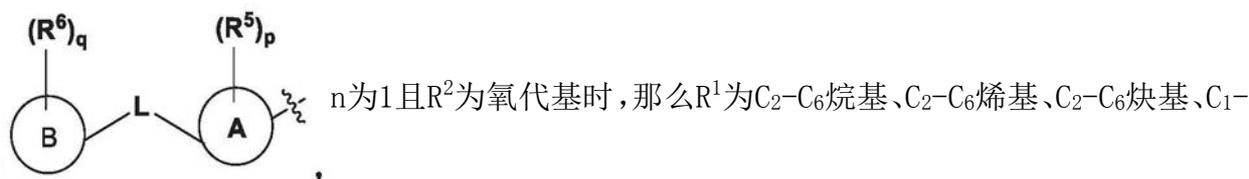
[0084] B为氢、C₃-C₆环烷基、3元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基,其中的每一个任选地被R⁶取代;

[0085] C为C₃-C₆环烷基、5元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基,其中的每一个任选地被R⁵取代,其中C与D稠合;且

[0086] D为C₃-C₆环烷基、3元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基,其中的每一个任选地被R⁶取代;

[0087] X和Y各自独立地为N或CH,其限制条件为X和Y中的至少一个为N;

[0088] R¹为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、C₆-C₁₄芳基、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(3元至12元杂环基)、-C(O)R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)(5元至10元杂芳基)或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基),其中R¹独立地任选地被以下取代:卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基,其限制条件为当Z为



C₈烷氧基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、C₆-C₁₄芳基、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-C(O)R¹⁰或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基),其中R₁独立地任选地被以下取代:卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基;

[0089] 各R²独立地为C₁-C₆烷基、氧代基、-NR¹¹R¹²、-CN、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²或卤素,其中任何两个R²基团独立地连接到同一个碳或两个不同的碳;

[0090] R³和R⁴中的每一个独立地为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、卤素或-OH;

[0091] 各R⁵独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、卤素、氧代基、-CN、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-NR¹¹R¹²、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²、-OC(O)NR¹¹R¹²、-NR¹⁰C(O)R¹¹、-NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹²、-S(O)₂R¹⁰、-NR¹⁰S(O)₂R¹¹、-S(O)₂NR¹¹R¹²、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、-(C₁-C₃亚烷基)OR¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)SR¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰C(O)R¹¹、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)S(O)₂R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰S(O)₂R¹¹、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹⁰S(O)₂NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)S(O)₂NR¹¹R¹²、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(3元至12元杂环基),其中各R⁵独立地任选地被以下取代:卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、-(C₁-C₃亚烷基)OR¹³、-(C₁-C₃亚烷基)

$\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基}$ 或任选地被氧代基、 $-\text{OH}$ 或卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ ；

[0092] 各 R^6 独立地为氧代基或 R^7 ，或任何两个 R^6 基团在结合到同一碳原子时与其所连接的所述碳一起形成 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基}$ ；

[0093] R^7 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{烯基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{炔基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基}$ 、3元至6元杂环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{SR}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基}$ 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{3元至6元杂环基}$ ，其中各 R^7 独立地任选地被以下取代：卤素、氧代基、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{OR}^{13}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基}$ 或任选地被氧代基、 $-\text{OH}$ 或卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ ；

[0094] R^{10} 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基}$ 、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基、5元至6元杂芳基或3元至6元杂环基，其中的每一个独立地任选地被以下取代：卤素、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 或任选地被卤素、 $-\text{OH}$ 或氧代基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ ；

[0095] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{亚烷基})\text{C}_3\text{-C}_6\text{环烷基}$ 、 $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ 芳基、5元至6元杂芳基或3元至6元杂环基，其中的每一个独立地任选地被以下取代：卤素、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 或任选地被卤素、 $-\text{OH}$ 或氧代基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ ；

[0096] 或 R^{11} 和 R^{12} 与其所连接的原子一起形成3元至6元杂环基，其任选地被卤素、氧代基或任选地被卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 取代；

[0097] R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ ，其中 R^{13} 和 R^{14} 的所述 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 任选地被卤素、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 或氧代基取代；

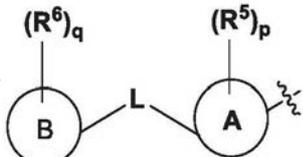
[0098] 或 R^{13} 和 R^{14} 与其所连接的原子一起形成3元至6元杂环基，其任选地被卤素、氧代基或任选地被卤素或氧代基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 取代；且

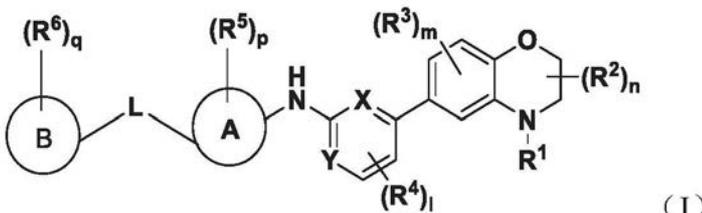
[0099] R^{15} 和 R^{16} 各自独立地为氢、任选地被卤素或氧代基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、任选地被卤素或氧代基取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{烯基}$ 、或任选地被卤素或氧代基取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{炔基}$ ；

[0100] 或 R^{15} 和 R^{16} 与其所连接的原子一起形成3元至6元杂环基，其任选地被卤素、氧代基或任选地被氧代基或卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 取代；

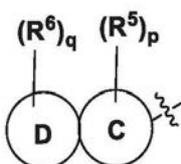
[0101] 1、m、p和q各自独立地为0、1、2或3；且

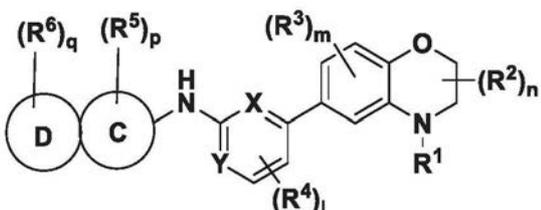
[0102] n为0、1、2、3或4。

[0103] 在式(J)的一些实施例中，Z为  且提供式(I)化合物：

[0104]  (I)，

[0105] 或其盐,其中X、Y、A、B、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、l、m、n、p和q如本文中关于式(J)所详述。

[0106] 在式(J)的一些实施例中,Z为  且提供式(II)化合物:

[0107]  (II),

[0108] 或其盐,其中X、Y、C、D、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、l、m、n、p和q如本文中关于式(J)所详述。

[0109] 下文列举的具体值为式(J)、式(I)或式(II)以及所有相关式(例如,式(I-A)、(I-B1)至(I-B12)和(I-C1)至(I-C23))的化合物或其盐的值。应理解,可组合两个或更多个值。因此,应理解,用于式(J)、式(I)或式(II)以及所有相关式的化合物的任何变量可与用于式(J)、式(I)或式(II)以及所有相关式地化合物的任何其他变量组合,就如同具体且个别地列举变量的每一个组合一样。举例来说,应理解,本文中关于式(J)、式(I)或式(II)以及所有相关式的化合物所详述的R¹的任何具体值可与用于变量A、B、C、D、X、Y、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、l、m、n、p和q中的一或多个的任何其它具体值组合,就如同具体且个别地列举每一个组合一样。

[0110] 在式(I)化合物的一些实施例中,A为C₃-C₆环烷基、4元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基,其中的每一个未被取代。在式(I)化合物的一些实施例中,A为C₃-C₆环烷基、4元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基,其中的每一个任选地被R⁵取代。在式(I)化合物的一些实施例中,A为任选地进一步被R⁵取代的C₆芳基。在式(I)化合物的一些实施例中,A为任选地被R⁵取代的苯基。在式(I)化合物的一些实施例中,A为任选地进一步被R⁵取代的5元至7元杂芳基。在式(I)化合物的一些实施例中,A选自由以下组成的群组:吡啶、嘧啶、吡唑基、噻唑基、恶唑基、异恶唑基或咪唑基,其中的每一个任选地被R⁵取代。在式(I)化合物的一些实施例中,A为任选地进一步被R⁵取代的4元至7元杂环基。在式(I)化合物的一些实施例中,A为哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、二氢吡啶或吡啶酮,其中的每一个任选地被R⁵取代。在式(I)化合物的一些实施例中,A为被R⁵取代的C₃-C₆环烷基。在一些实施例中,A为环己基或环戊基,其中的每一个任选地被R⁵取代。在式(I)化合物的一些实施例中,A为苯基、吡啶、嘧啶、吡唑基、噻唑基、恶唑基、异恶唑基、咪唑基、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、吡啶酮、环己基或环戊基,其中的每一个未被取代。在式(I)化合物的一些实施例中,A为苯基、吡啶、嘧啶、吡唑基、噻唑基、恶唑基、异恶唑基、咪唑基、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、二氢吡啶、吡啶酮、环己基或环戊基,其中的每一个任选地被R⁵取代。

[0111] 在式(I)化合物的一些实施例中,B为氢、C₃-C₆环烷基、3元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基,其中的每一个任选地被R⁶取代。在式(I)化合物的一些实施例中,B为C₃-C₆环烷基、3元至7元杂环基、5元至7元杂芳基或C₆芳基,其中的每一个未被取代。在式(I)化合物的一些实施例中,B为氢。在式(I)化合物的一些实施例中,B为任选地被R⁶取代的3元至7

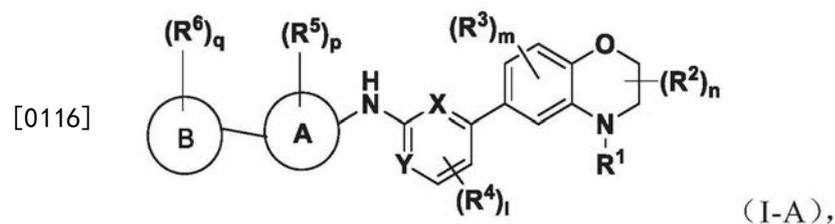
元杂环基。在式(I)化合物的一些实施例中,B为二氮杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基或氮杂环丁烷基,其中的每一个任选地被 R^6 取代。在式(I)化合物的一些实施例中,B为任选地被 R^6 取代的5元至7元杂芳基。在式(I)化合物的一些实施例中,B为咪唑基或吡唑基,其中的每一个任选地被 R^6 取代。在式(I)化合物的一些实施例中,B为任选地被 R^6 取代的苯基。在式(I)化合物的一些实施例中,B为任选地被 R^6 取代的 C_3 - C_6 环烷基。在式(I)化合物的一些实施例中,B为环戊基、环己基或环庚基,其中的每一个任选地被 R^6 取代。在式(I)化合物的一些实施例中,B为氢、二氮杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、咪唑基、吡唑基、苯基、环戊基、环己基或环庚基,其中的每一个未被取代。在式(I)化合物的一些实施例中,B为氢、二氮杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、咪唑基、吡唑基、苯基、环戊基、环己基或环庚基,其中的每一个任选地被 R^6 取代。

[0112] 在式(I)化合物的一些实施例中,L为键、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-NCH_3-$ 、 $-SO_2NH-$ 或 $-NHSO_2-$ 。在式(I)化合物的一些实施例中,L为键、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 。在一些实施例中,L为键。在一些实施例中,L为 $-CH_2-$ 。在一些实施例中,L为 $-NH-$ 。在一些实施例中,L为 $-S-$ 。在一些实施例中,L为 $-O-$ 。在一些实施例中,L为 $-SO_2-$ 。在一些实施例中,L为 $-CO-$ 。在一些实施例中,L为 $-NCH_3-$ 。在一些实施例中,L为 $-NHSO_2-$ 。在一些实施例中,L为 $-CR^{11}R^{12}-$ 。在一些实施例中,L为 $-NR^{10}-$ 。在一些实施例中,L为 $-NR^{10}SO_2-$ 。在一些实施例中,L为 $-SO_2NR^{10}-$ 。在一些实施例中,L为 $-SO_2NH-$ 。

[0113] 应理解,式(I)的A的任何描述可以与式(I)的B和L的任何描述组合,就如同具体且个别地列举每一个组合一样。

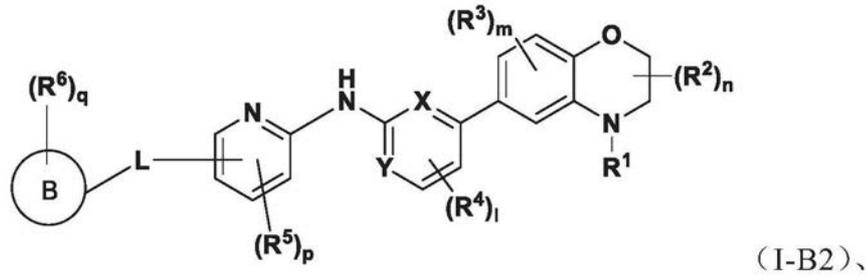
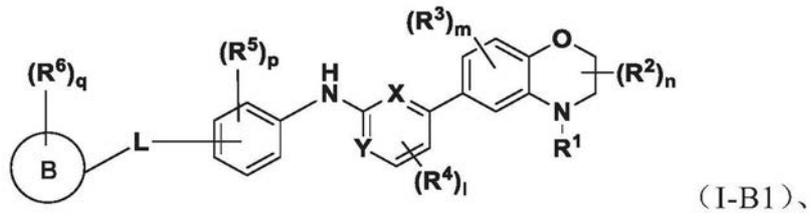
[0114] 在式(II)化合物的一些实施例中,D与C耦合以形成具有至少一个芳环的7元至12元双环,其中C和D任选地被 R^5 和 R^6 取代。在式(II)化合物的一些实施例中,D与C耦合以形成具有至少一个芳环和至少一个选自N、O和S组成的群组的杂原子的7元至12元双环,其中C和D任选地被 R^5 和 R^6 取代。在式(II)化合物的一些实施例中,D与C耦合以形成具有至少一个芳环和至少一个氮原子的7元至12元双环,其中C和D任选地被 R^5 和 R^6 取代。在式(II)化合物的一些实施例中,D与C耦合以形成具有至少一个芳环和至少一个氮原子的7元至12元双环,其中C和D任选地被 R^5 和 R^6 取代。

[0115] 在一些实施例中,提供一种式(I-A)化合物,

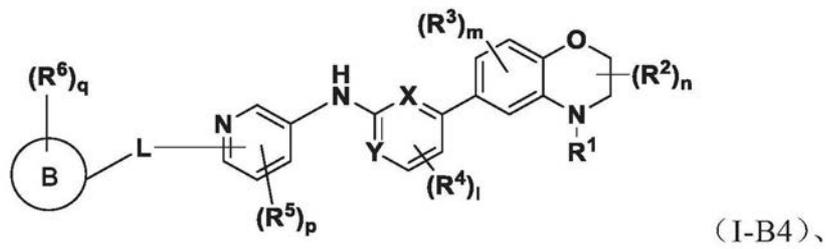
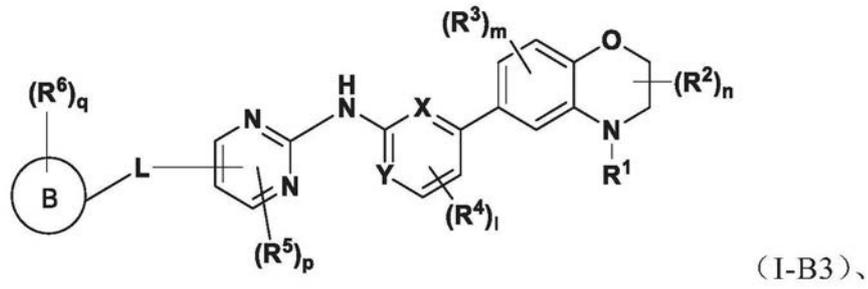


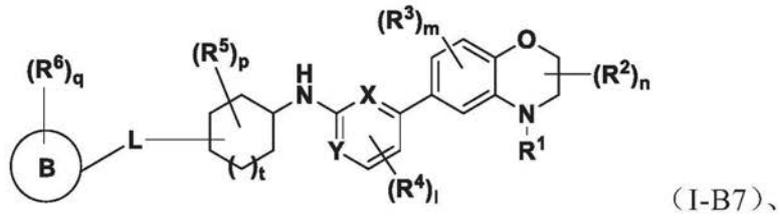
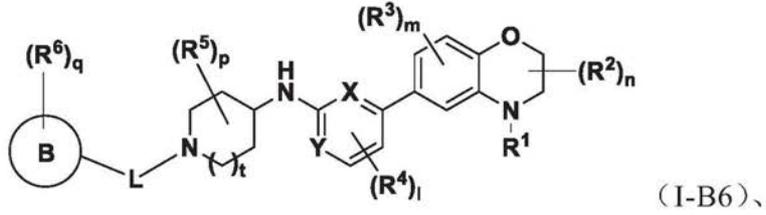
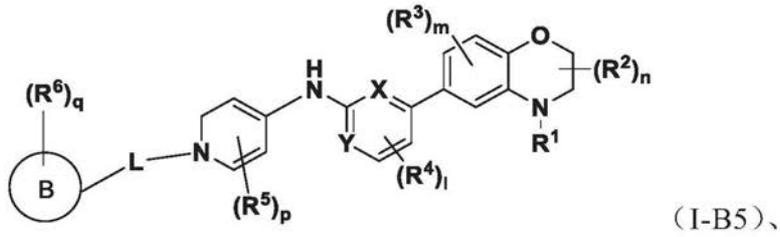
[0117] 或其盐,其中A、B、X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、l、m、n、p、q如本文中关于式(I)所详述。

[0118] 在一些实施例中,提供式(I-B1)至(I-B12)中任一者的化合物或其盐:

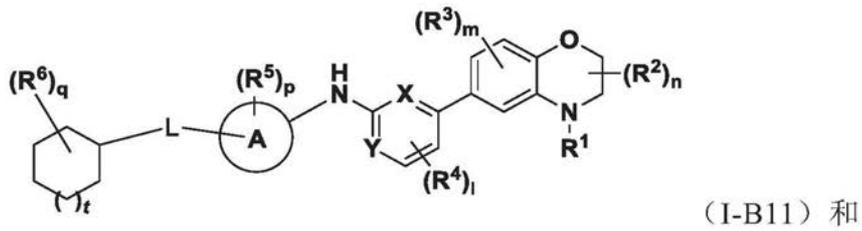
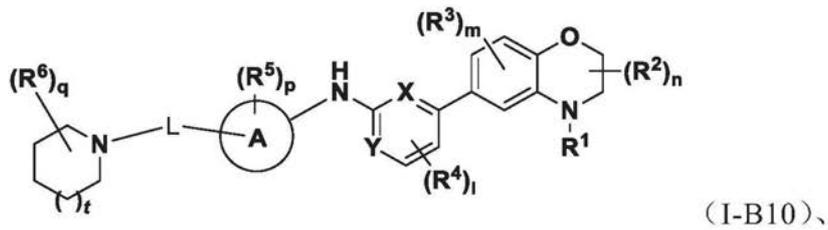
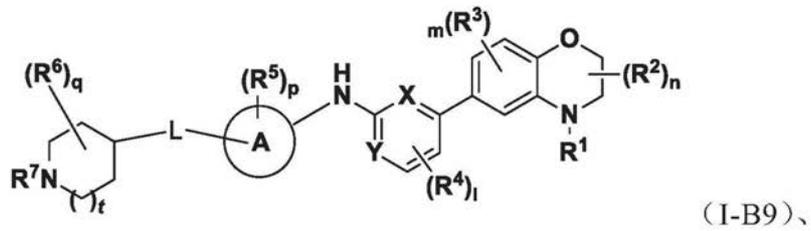
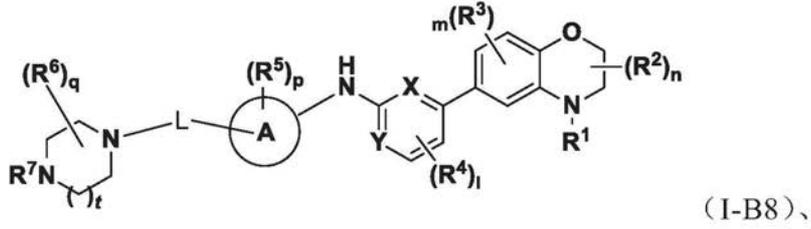


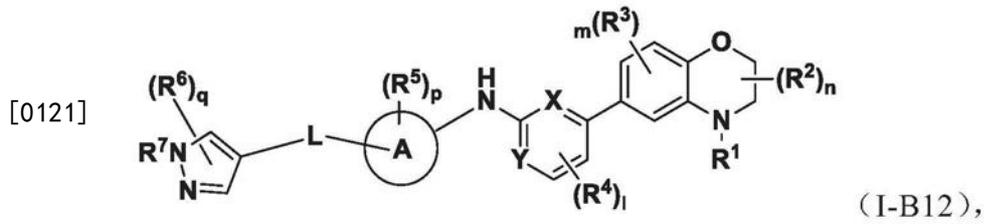
[0119]





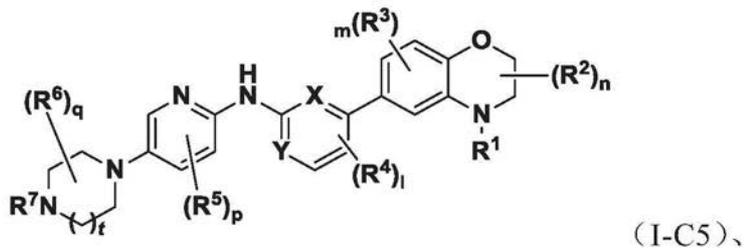
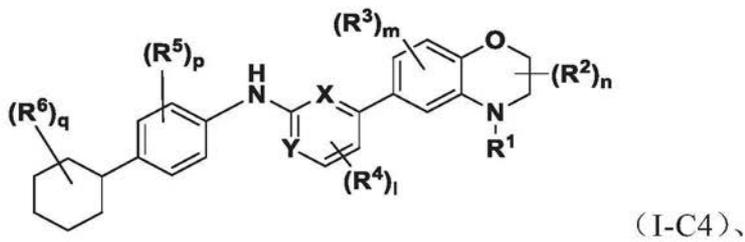
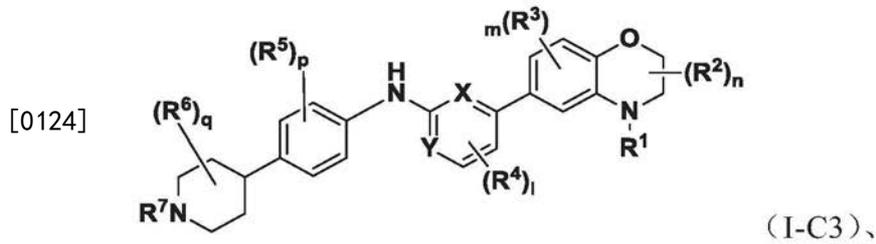
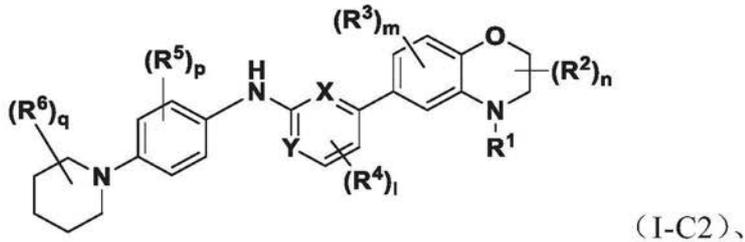
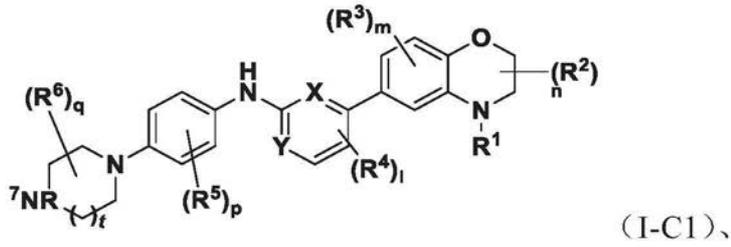
[0120]

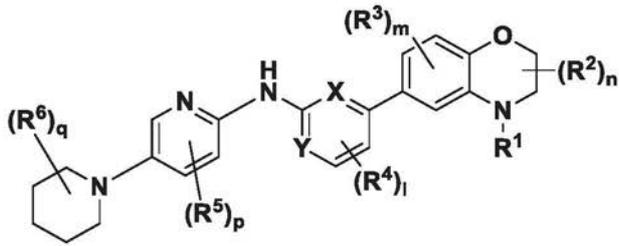




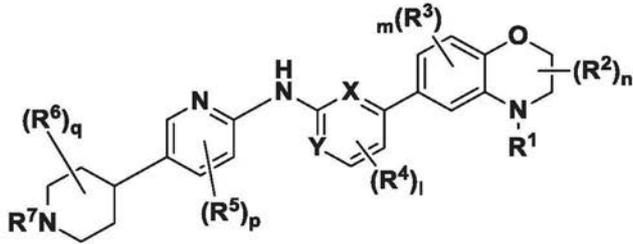
[0122] 其中X、Y、A、B、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、l、m、n、p和q如本文关于式(I)所描述,且t为0、1、2或3。在一些实施例中,t为0。在一些实施例中,t为0或1。在一些实施例中,t为0、1或2。

[0123] 在一些实施例中,提供式(I-C1)至(I-C23)中任一者的化合物:

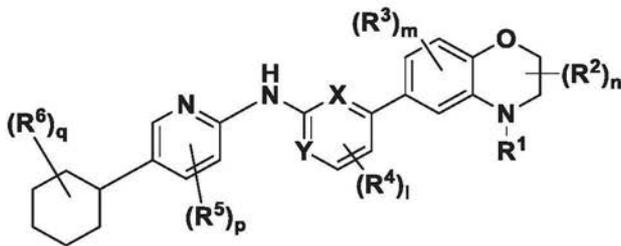




(I-C6)、

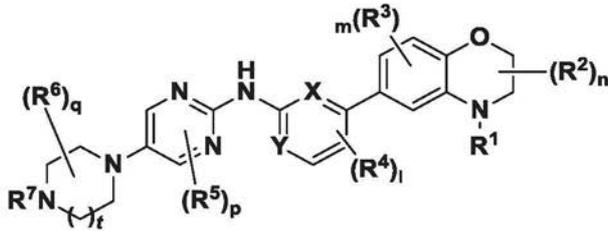


(I-C7)、

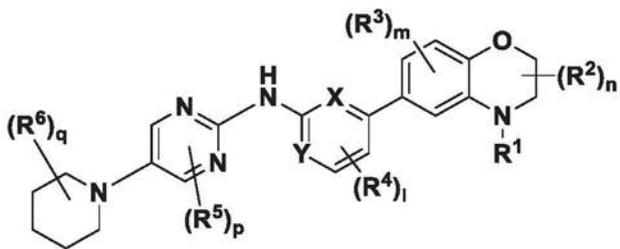


(I-C8)、

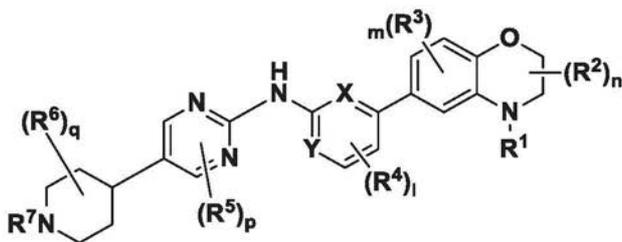
[0125]



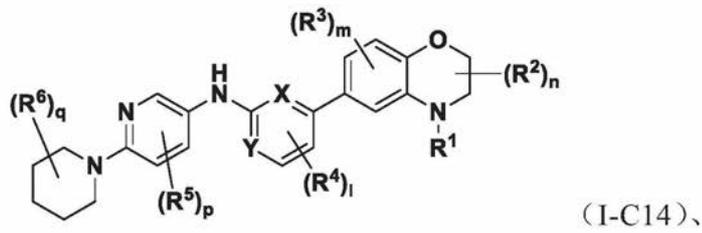
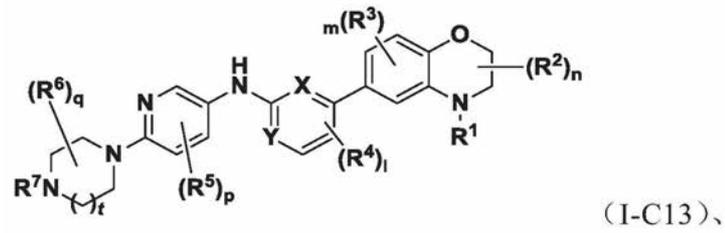
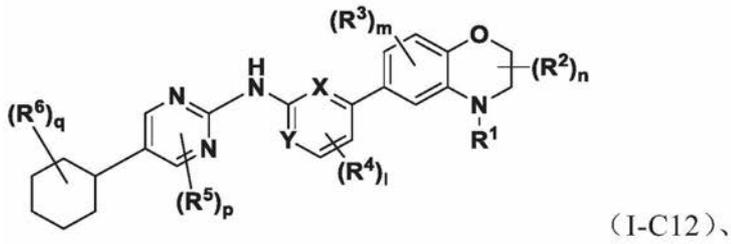
(I-C9)、



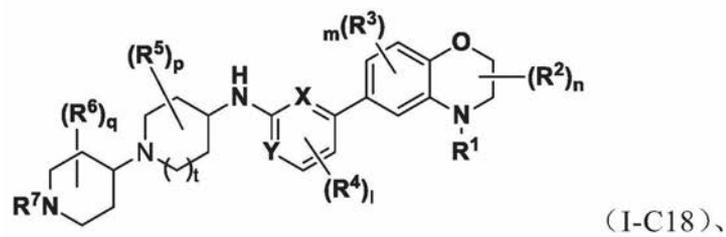
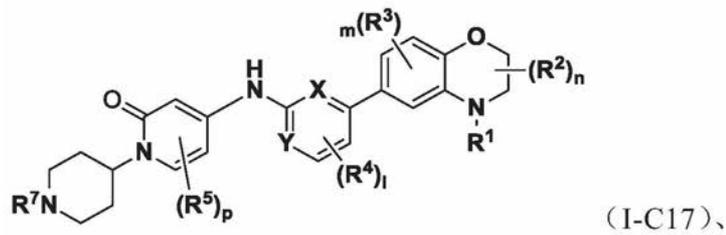
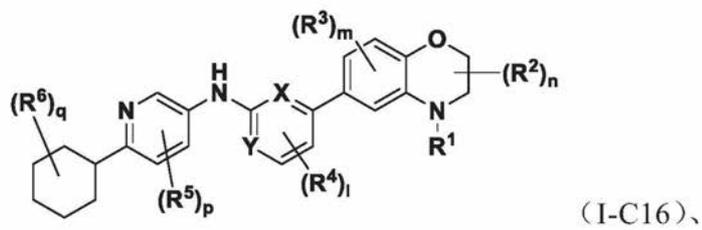
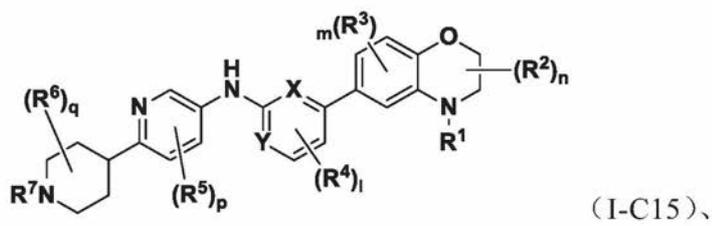
(I-C10)、

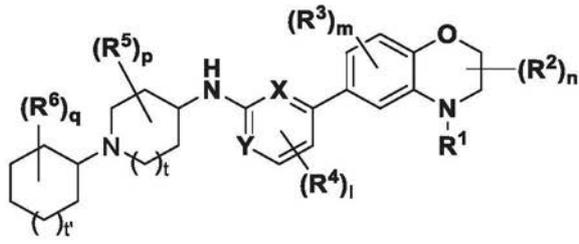


(I-C11)、

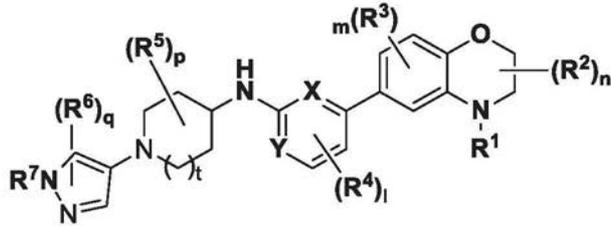


[0126]



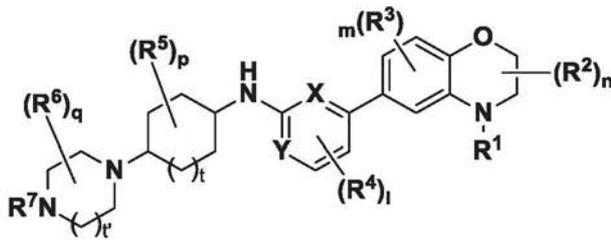


(I-C19)、

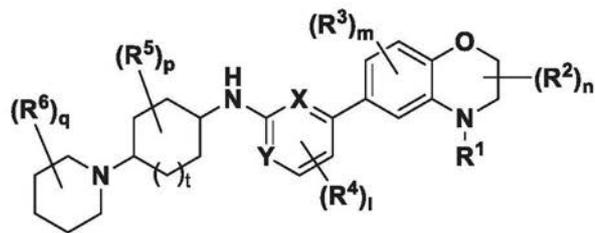


(I-C20)、

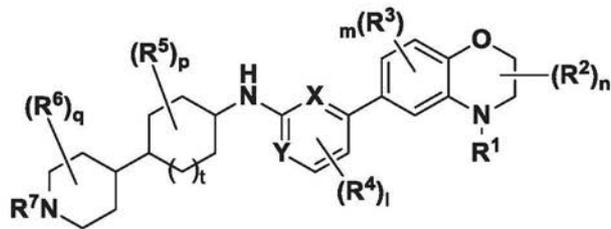
[0127]



(I-C21)、



(I-C22) 和

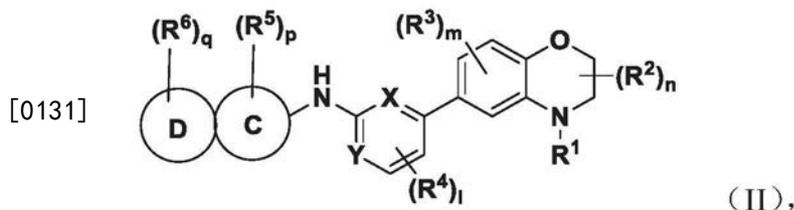


(I-C23)、

[0128] 或其盐,其中X、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、l、m、n、p和q如本文关于式(I)所描述,且t和t'各自独立地为0、1、2或3。在一些实施例中,t为0。在一些实施例中,t为0或1。在一些实施例中,t为0、1或2。在一些实施例中,t'为0。在一些实施例中,t'为0或1。在一些实施例中,t'为0、1或2。

[0129] 在式(I)化合物的一些实施例中,R⁷为氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、-C(O)R¹⁰,其中的每一个(除氢外)任选地被以下取代:卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、-(C₁-C₃亚烷基)OR¹³、-(C₁-C₃亚烷基)NR¹³R¹⁴、-(C₁-C₃亚烷基)C(O)R¹³、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基。在式(I)化合物的一些实施例中,R⁷为氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、-C(O)CH₂NHCH₃或-CH₂CH₂OH。

[0130] 在一些实施例中,提供一种式(II)化合物:

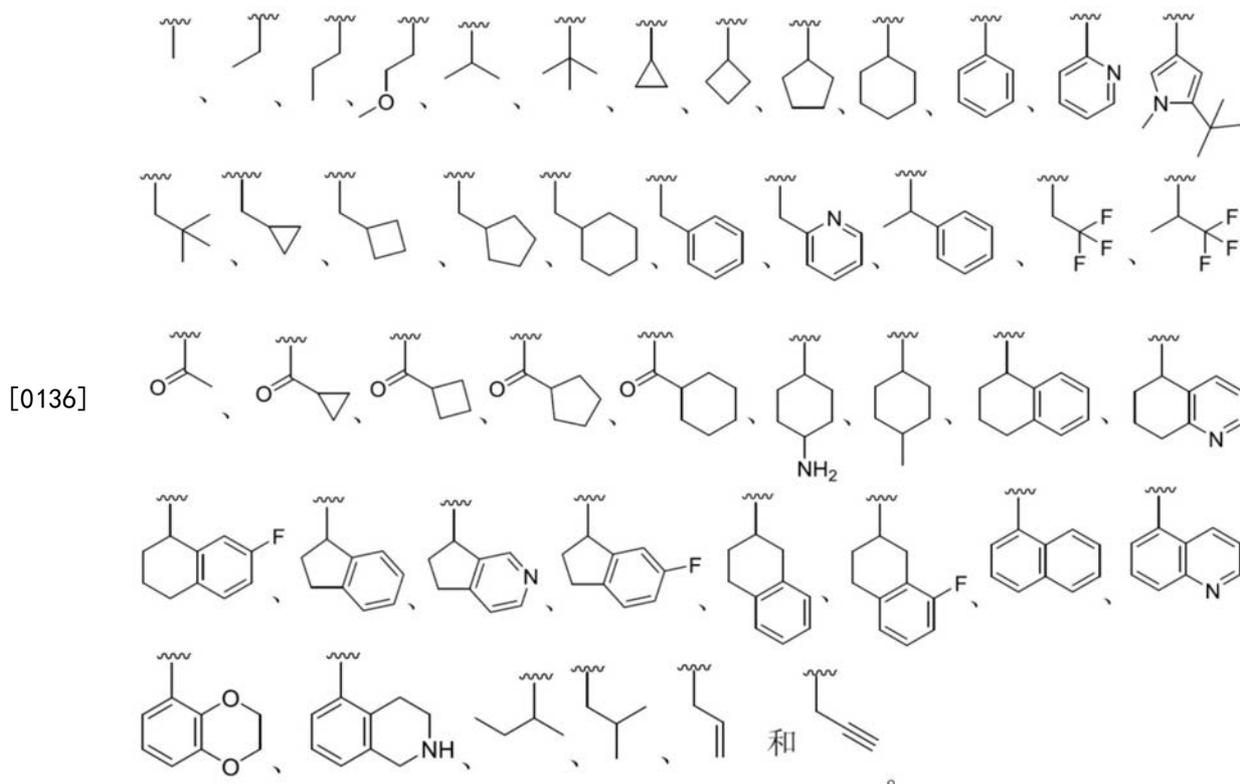


[0132] 或其盐,其中C到D、X、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、l、m、n、p和q如关于式(II)所描述。

[0133] 在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,X为N且Y为N。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,X为N且Y为CH。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,X为CH且Y为N。

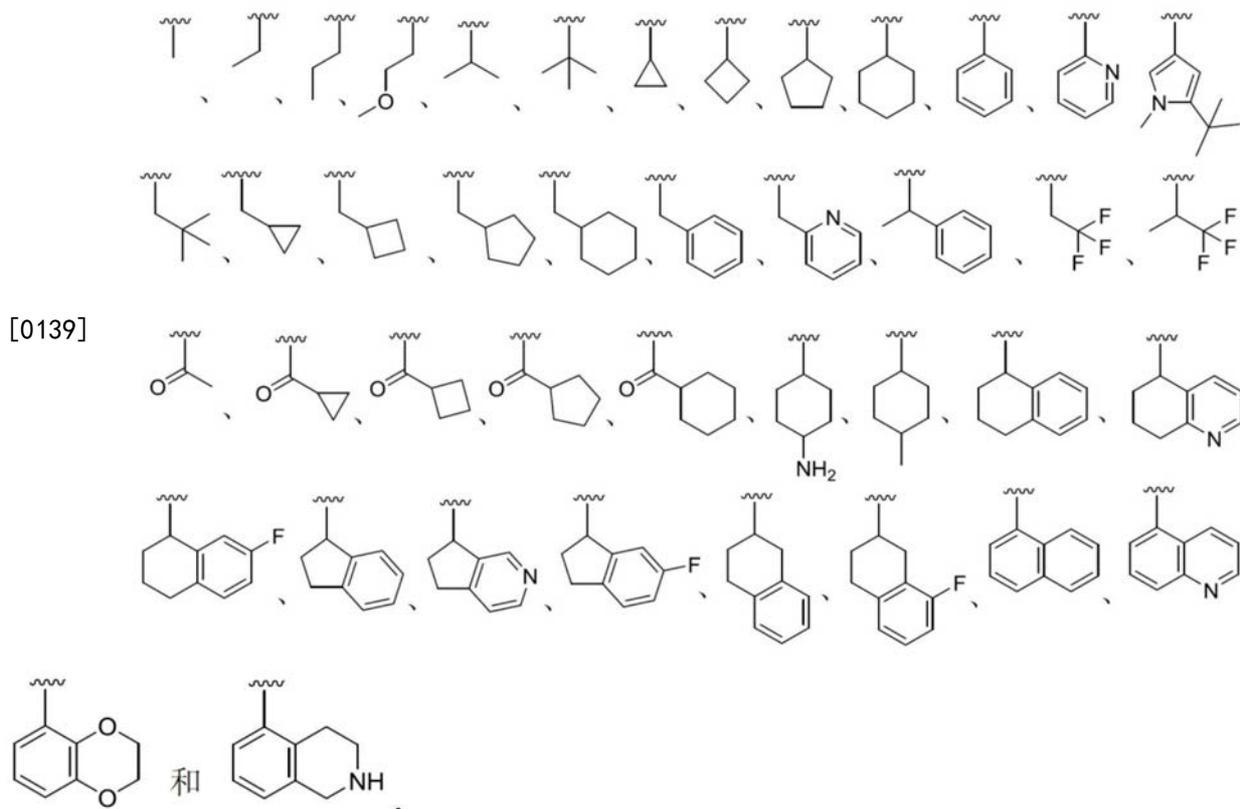
[0134] 在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,R¹为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、C₆-C₁₄芳基、-C(O)R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(3元至12元杂环基)、-(C₁-C₃亚烷基)(5元至10元杂芳基)或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基),其中的每一个任选地被以下取代:卤素、氧代基、-OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,R¹为氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、C₆-C₁₄芳基、-C(O)R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(3元至12元杂环基)、-(C₁-C₃亚烷基)(5元至10元杂芳基)或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基),其中的每一个未被取代。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,R¹为C₂-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、C₆-C₁₄芳基、-C(O)R¹⁰或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基),其中R₁独立地任选地被以下取代:卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,R¹为C₂-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、C₆-C₁₄芳基或-C(O)R¹⁰,其中R₁独立地任选地被以下取代:卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,R¹为氢、C₁-C₆烷基、-C(O)R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(5元至10元杂芳基)或C₃-C₆环烷基,其中的每一个任选地被卤素、氧代基、-NH₂取代。在一些实施例中,R¹为甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环戊基、环己基或环丙基-甲基。在一些实施例中,R¹为异丙基。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,R¹为C₂-C₆烷基。

[0135] 在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,R¹选自由以下组成的群组:



[0137] 其中波浪线表示与母分子的连接点。

[0138] 在一些实施例中, R^1 选自由以下组成的群组:



[0140] 其中波浪线表示与母分子的连接点。在一些实施例中, R^1 为 .

[0141] 在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, n 为 0。在一些实施例中, n 为 0 或 1。在一些实施例中, n 为 0、1 或 2。在一些实施例中, n 为 0、1、2 或 3。

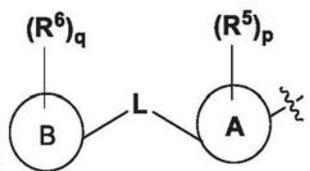
[0142] 在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, 各 R^2 独立地为 C_1 - C_6 烷基、氧代基、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CN$ 或卤素。在一些实施例中, 各 R^2 独立地为 C_1 - C_6 烷基、氧代基或卤素。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 为氧代基。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 为 $-NR^{11}R^{12}$ 。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 为 $-CN$ 。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 为 $-C(O)R^{10}$ 。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 为 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 为卤素, 例如氟。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 为 C_1 - C_6 烷基, 优选地为连接到同一个碳的甲基或二甲基。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 的基团 (例如当存在超过一个 R^2 时) 为氧代基和甲基, 独立地连接到两个不同的碳。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 的基团为氧代基和二甲基, 各独立地连接到两个不同的碳。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 的基团为氧代基和 $-CN$, 各独立地连接到两个不同的碳。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 的基团为氧代基和 $-NR^{11}R^{12}$, 各独立地连接到两个不同的碳。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 的基团为氧代基和 $-C(O)R^{10}$, 各独立地连接到两个不同的碳。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 的基团为氧代基和 $-C(O)NR^{11}R^{12}$, 各独立地连接到两个不同的碳。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 的基团为连接到同一个碳的二氟。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 的基团为氧代基和氟或二氟, 各独立地连接到两个不同的碳。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, R^2 为 H 。

[0143] 在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, m 为 0。在一些实施例中, m 为 0 或 1。在一些实施例中, m 为 0、1 或 2。在一些实施例中, m 为 0、1、2 或 3。在一些实施例中, m 为 0、1、2 或 3, 其限制条件为 m 和 1 中的至少一个不为 0。

[0144] 在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, 各 R^3 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、卤素或 $-OH$ 。在一些实施例中, 各 R^3 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基或卤素。在一些实施例中, 各 R^3 独立地为氟、氯、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基和环丙基。在一些实施例中, R^3 为卤素。

[0145] 在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, 1 为 0。在一些实施例中, 1 为 0 或 1。在一些实施例中, 1 为 0、1 或 2。在一些实施例中, 1 为 0、1、2 或 3。在一些实施例中, 1 为 0、1、2

或 3, 其限制条件为当 Z 为



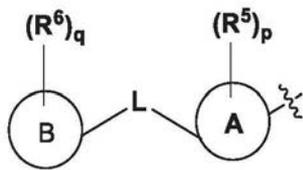
一个不为 0。在一些实施例中, 1 为 0、1、2 或 3, 其限制条件为 m 和 1 中的至少一个不为 0。

[0146] 在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, 各 R^4 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、卤素或 $-OH$ 。在一些实施例中, 各 R^4 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基或卤素。在一些实施例中, 各 R^4 独立地为氟、氯、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基或环丙基。在一些实

施方案中, R^4 为卤素。

[0147] 在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,各 R^3 和 R^4 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、卤素或-OH,且 l 和 m 独立地为0、1、2或3。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,各 R^3 和 R^4 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、卤素或-OH,且 l 和 m 独立地为0、1、2

或3,其限制条件为当ZZ为



一个不为0。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,各 R^3 和 R^4 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、卤素或-OH,且 l 和 m 独立地为0、1、2或3,其限制条件为 m 和 l 中的至少一个不为0。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, R^3 和 R^4 为卤素。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, R^3 为F且 R^4 为Cl。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, R^3 为Cl且 R^4 为F。在一些实施例中, R^3 和 R^4 均为F。

[0148] 在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为CH; Y 为N;且 R^3 和 R^4 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、卤素或OH。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为N; Y 为CH;且 R^3 和 R^4 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、卤素或OH。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为N; Y 为N;且 R^3 和 R^4 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、卤素或OH。

[0149] 在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为CH; Y 为N; R^3 为F;且 R^4 为F。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为N; Y 为CH; R^3 为F;且 R^4 为F。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为N; Y 为N; R^3 为Cl;且 R^4 为F。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为N; Y 为N; R^3 为F;且 R^4 为Cl。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为CH; Y 为N; R^3 为Cl;且 R^4 为F。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为CH; Y 为N; R^3 为F;且 R^4 为Cl。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为N; Y 为CH; R^3 为Cl;且 R^4 为F。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为N; Y 为CH; R^3 为F;且 R^4 为Cl。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为N; Y 为N; R^3 为F;且 R^4 为F。

[0150] 在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为CH; Y 为N; R^3 为F且 R^4 为F;并且各 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、氧代基、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或卤素。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为N; Y 为CH; R^3 为F且 R^4 为F;且各 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、氧代基、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或卤素。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为N; Y 为N; R^3 为F且 R^4 为F;并且各 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、氧代基、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或卤素。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为N; Y 为N; R^3 为F; R^4 为F;且各 R^2 独立地为F,其中各F连接到同一个碳或两个不同的碳。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为N; Y 为N; R^3 为F; R^4 为F;且各 R^2 独立地为 C_1 - C_6 烷基,优选地为甲基,各甲基连接到同一个碳或两个不同的碳。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, X 为N; Y 为N; R^3 为F; R^4 为F;各 R^2 为氧代基或甲基,其中的每一个

连接到两个不同的碳。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, X为N; Y为N; R³为F; R⁴为F; 且各R²为氧代基或F, 其连接到两个不同的碳。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, X为N; Y为N; R³为F; R⁴为F; R²为氧代基。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, X为N; Y为N; R³为F; R⁴为F; 各R²独立地为氢。

[0151] 在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, X为N; Y为N; 各R³和R⁴独立地为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、卤素或-OH; 各R²独立地为氢、C₁-C₆烷基、-NR¹¹R¹²、-CN、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²或卤素, 任何两个R²基团独立地连接到同一个碳或两个不同的碳; 且R¹为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、C₆-C₁₄芳基、-C(O)R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(3元至12元杂环基)、-(C₁-C₃亚烷基)(5元至10元杂芳基)或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基), 其中的每一个任选地被以下取代: 卤素、氧代基、-OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基。

[0152] 在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, X为CH; Y为N; 各R³和R⁴独立地为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、卤素或-OH; 各R²独立地为氢、C₁-C₆烷基、氧代基、-NR¹¹R¹²、-CN、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²或卤素, 任何两个R²基团独立地连接到同一个碳或两个不同的碳; R¹为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、-C(O)R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(3元至12元杂环基)或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基), 其中的每一个任选地被以下取代: 卤素、氧代基、-OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基。

[0153] 在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, X为N; Y为CH; 各R³和R⁴独立地为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、卤素或-OH; 各R²独立地为氢、C₁-C₆烷基、氧代基、-NR¹¹R¹²、-CN、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²或卤素, 任何两个R²基团独立地连接到同一个碳或两个不同的碳; R¹为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、-C(O)R¹⁰、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(3元至12元杂环基)或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基), 其中的每一个任选地被以下取代: 卤素、氧代基、-OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基。

[0154] 在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, X为N; Y为N; 各R³和R⁴独立地为F; 各R²独立地为氢、C₁-C₆烷基、氧代基、-NR¹¹R¹²、-CN、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²或卤素, 任何两个R²基团独立地连接到同一个碳或两个不同的碳; R¹为氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₈烷氧基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、5元至10元杂芳基、C₆-C₁₄芳基、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(3元至12元杂环基)、-(C₁-C₃亚烷基)(5元至10元杂芳基)或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基), 其中的每一个任选地被以下取代: 卤素、氧代基、-OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基。

[0155] 在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, X为N; Y为N; 各R³和R⁴独立地为F; 各R²独立地为氢、C₁-C₆烷基、氧代基、-NR¹¹R¹²、-CN、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²或卤素, 任何两个R²基团独立地连接到同一个碳或两个不同的碳; R¹为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(3元至12元杂环基)或-(C₁-C₃亚烷基)

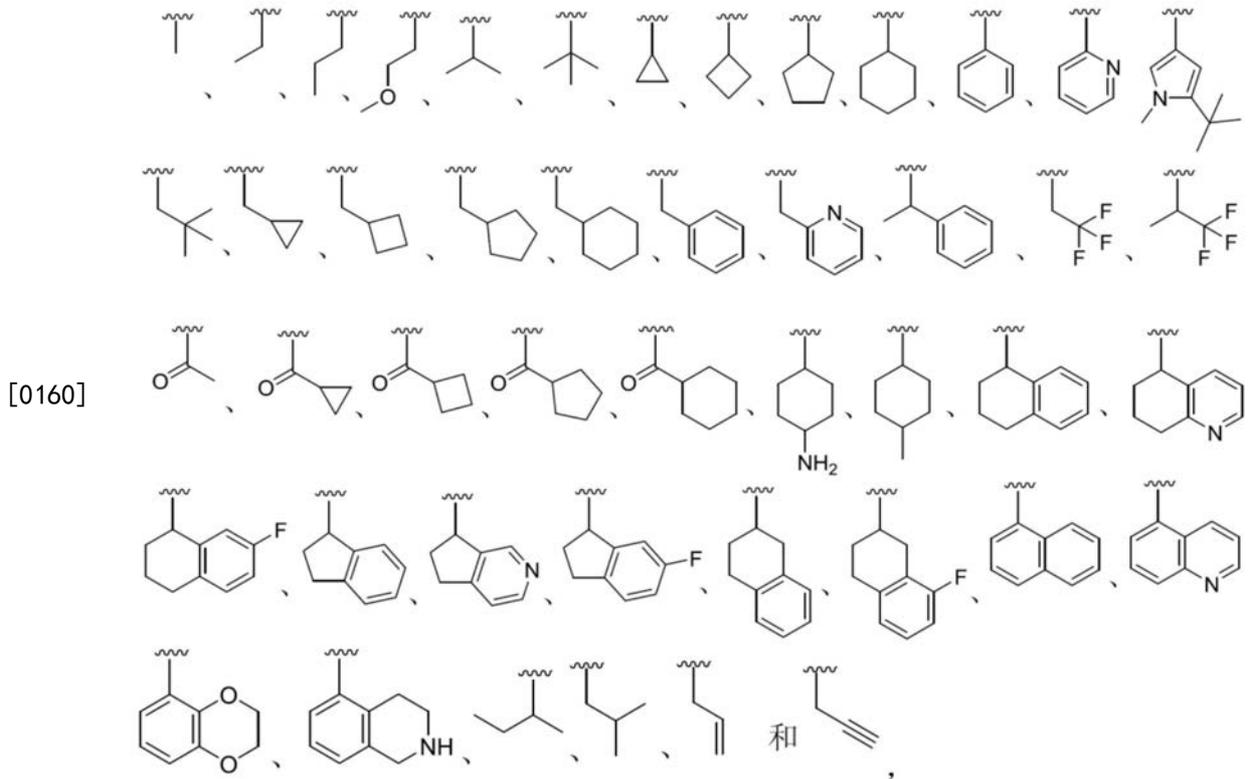
(C₆-C₁₄芳基), 其中的每一个任选地被以下取代: 氧代基、-OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基。

[0156] 在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,X为N;Y为N;各R³和R⁴独立地为F;各R²独立地为氢或C₁-C₆烷基,任何两个R²基团独立地连接到同一个碳或两个不同的碳;R¹为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、3元至12元杂环基、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)、-(C₁-C₃亚烷基)(3元至12元杂环基)或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基), 其中的每一个任选地被以下取代: 卤素、氧代基、-OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基。

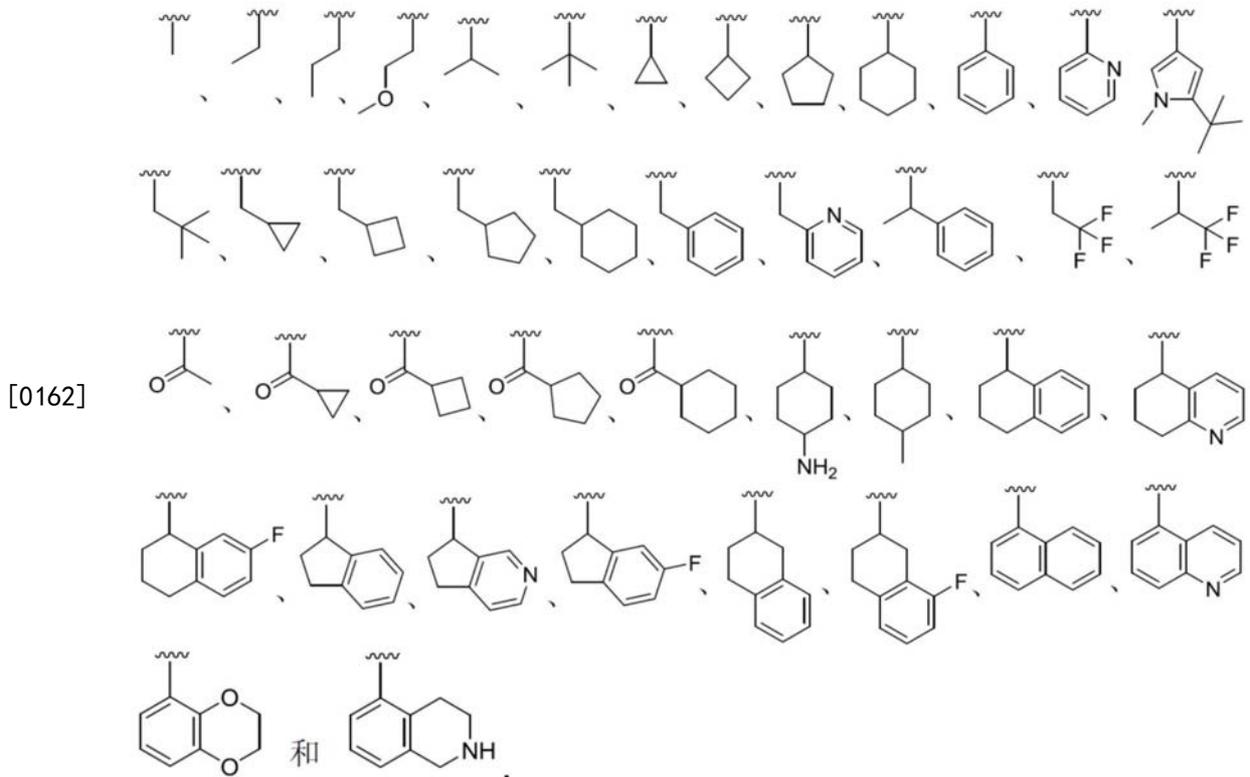
[0157] 在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,X为N;Y为N;各R³和R⁴独立地为F;各R²独立地为氢或C₁-C₆烷基,任何两个R²基团独立地连接到同一个碳或两个不同的碳;R¹为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基)或-(C₁-C₃亚烷基)(C₆-C₁₄芳基), 其中的每一个任选地被以下取代: 卤素、氧代基、-OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-CN、C₃-C₈环烷基或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基。

[0158] 在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,X为N;Y为N;各R³和R⁴独立地为F;各R²独立地为氢或C₁-C₆烷基,任何两个R²基团独立地连接到同一个碳或两个不同的碳;R¹为C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基或-(C₁-C₃亚烷基)(C₃-C₆环烷基), 其中的每一个任选地被以下取代: 卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基。

[0159] 在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,X为N;Y为N;各R³和R⁴独立地为F;各R²独立地为氢;R¹为C₁-C₆烷基或C₃-C₆环烷基,其中R¹独立地任选地被以下取代: 卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,X为N;Y为N;各R³和R⁴独立地为F;各R²独立地为氢;R¹为C₁-C₆烷基,其中R¹独立地任选地被以下取代: 卤素、氧代基、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴或任选地被氧代基、-OH或卤素取代的C₁-C₆烷基。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中,X为N;Y为N;各R³和R⁴独立地为F;各R²独立地为氢;R¹选自由以下组成的群组:



[0161] 其中波浪线表示与母分子的连接点。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, X为N; Y为N; 各 R^3 和 R^4 独立地为F; 各 R^2 独立地为氢; R^1 选自由以下组成的群组:

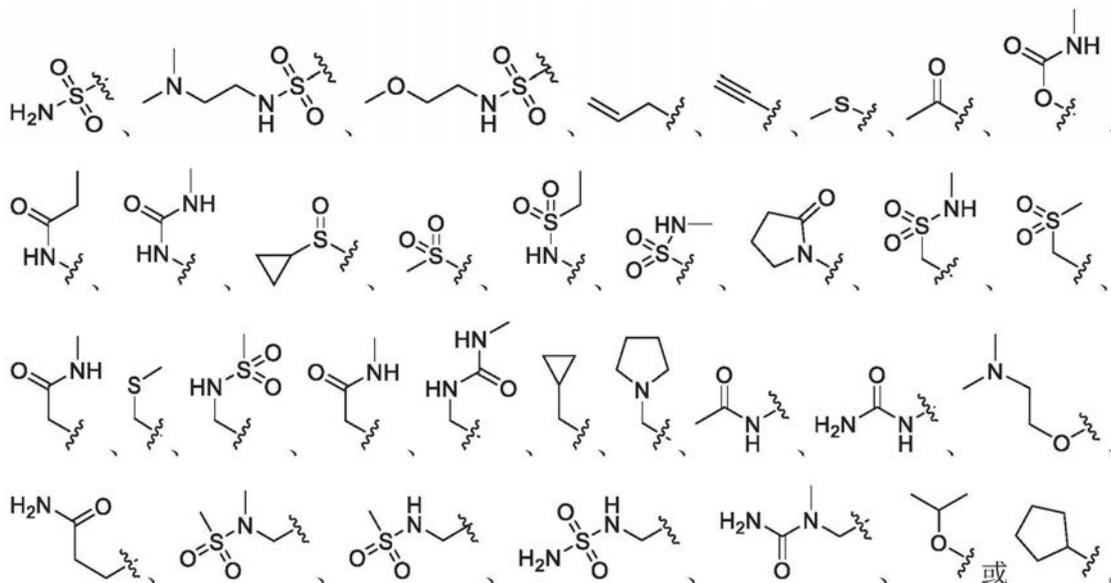


[0163] 其中波浪线表示与母分子的连接点。在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, X为N; Y为N; 各 R^3 和 R^4 独立地为F; 各 R^2 独立地为氢; R^1 为 C_1 - C_6 烷基。

[0164] 在式 (J)、式 (I) 或式 (II) 化合物的一些实施例中, p为0。在式 (J)、式 (I) 或式 (II)

化合物的一些实施例中, p 为0或1。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, p 为0、1或2。

[0165] 在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, 各 R^5 独立地为 C_1 - C_6 烷基、卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 C_3 - C_6 环烷基、3元至12元杂环基、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) OR^{10} 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $NR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $C(O)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $(C_3-C_6$ 环烷基)、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $(3$ 元至12元杂环基), 其中的每一个任选地被以下取代: 卤素、氧代基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) OR^{13} 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $NR^{13}R^{14}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $C(O)R^{13}$ 、 C_3 - C_8 环烷基或任选地被氧代基、 $-OH$ 或卤素取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, 各 R^5 独立地为 $-CN$ 、卤素、甲氧基、氧代基、三氟甲氧基、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)NH(CH_3)$ 、 $-(CH_2)NH_2$ 、 $-(CH_2)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、甲基、乙基、异丙基、环丙基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-NH(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$ 或三氟甲基。在一些实施例中, 各 R^5 独立地为 $-CN$ 、卤素、甲氧基、氧代基、三氟甲氧基、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)NH(CH_3)$ 、 $-(CH_2)NH_2$ 、 $-(CH_2)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、甲基、乙基、异丙基、正丙基、环丙基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-NH(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$ 、三氟甲基、

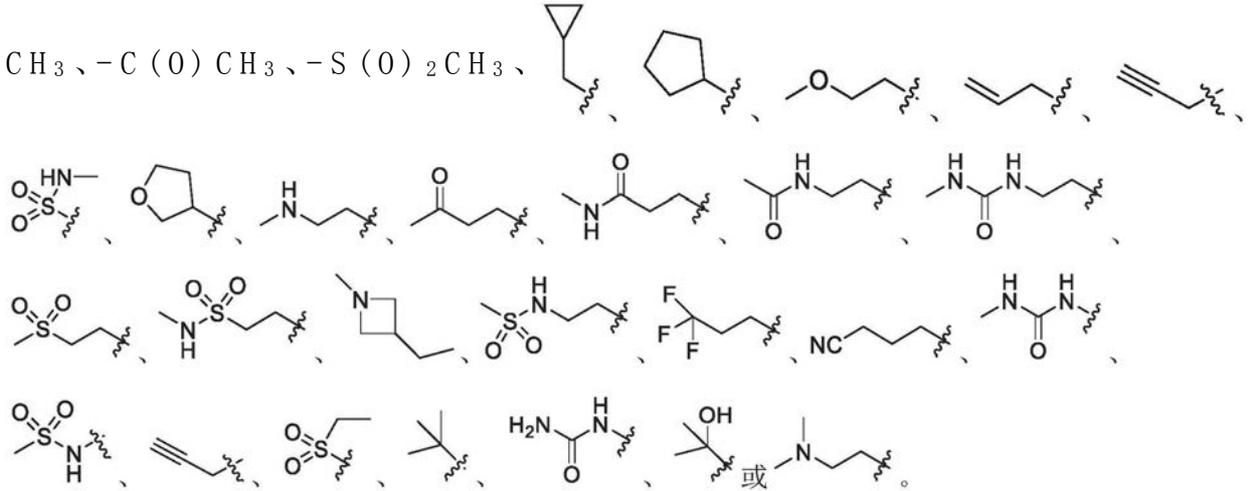


[0166] 在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, q 为0。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, q 为0或1。在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, q 为0、1或2。

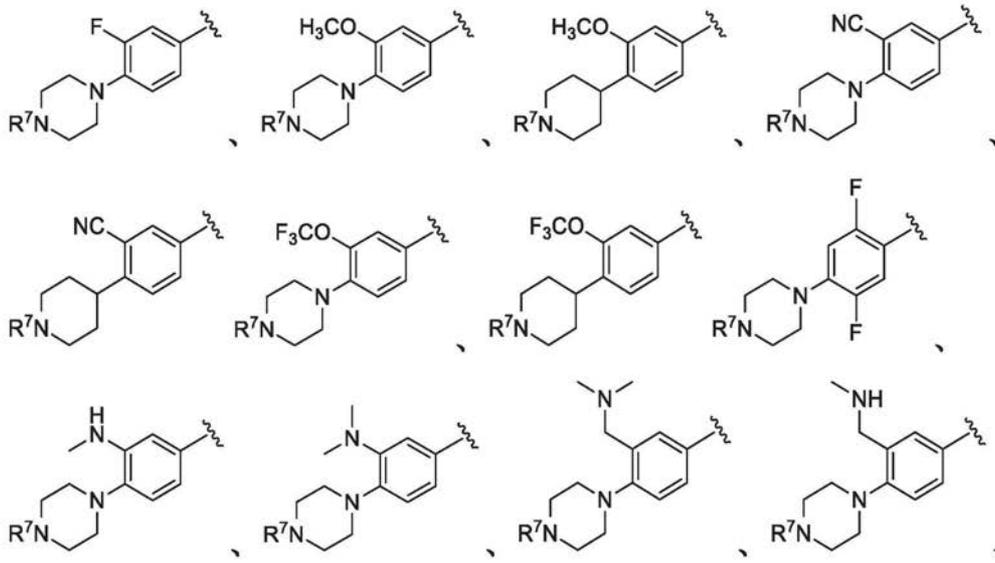
[0167] 在式(J)、式(I)或式(II)化合物的一些实施例中, 各 R^6 独立地为 C_1 - C_6 烷基、卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 C_3 - C_6 环烷基、3元至12元杂环基、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) OR^{10} 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $NR^{11}R^{12}$, 其中的每一个任选地被以下取代: 卤素、氧代基、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) OR^{13} 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $NR^{13}R^{14}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $C(O)R^{13}$ 、 C_3 - C_8 环烷基或任选地被氧代基、 $-OH$ 或卤素取代的 C_1 - C_6 烷基; 或两个 R^6 基团在结合到同一碳原子时与其所连接的碳一起形成 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施例中, 各 R^6 独立地为乙基、甲基、异丙基、吡咯烷基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、氧代基、 $-C(O)CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、二氟乙基、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 或 $-C(O)CH_2OH$ 。在一些实施例中, 各 R^6 独立地为乙基、甲基、异丙基、吡咯烷基、环丙基、甲氧基、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、氧代基、 $-C(O)CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、二氟乙基、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、

CH₂NH₂、-OH、-C(O)CH₂OH、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)NH₂、-NHC(O)

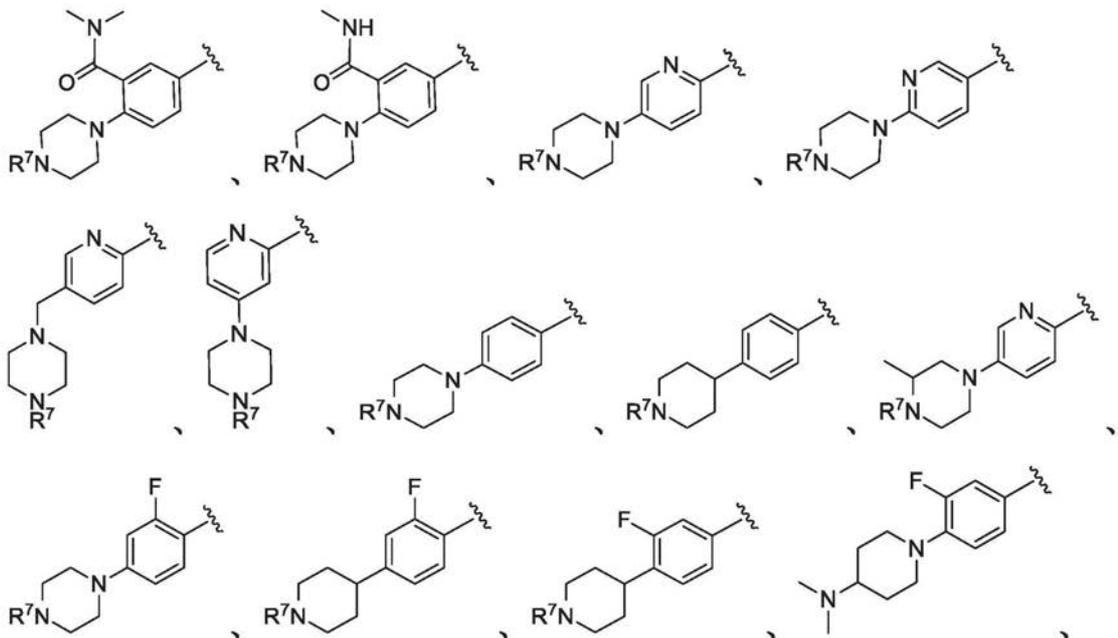
CH₃、-C(O)CH₃、-S(O)₂CH₃、



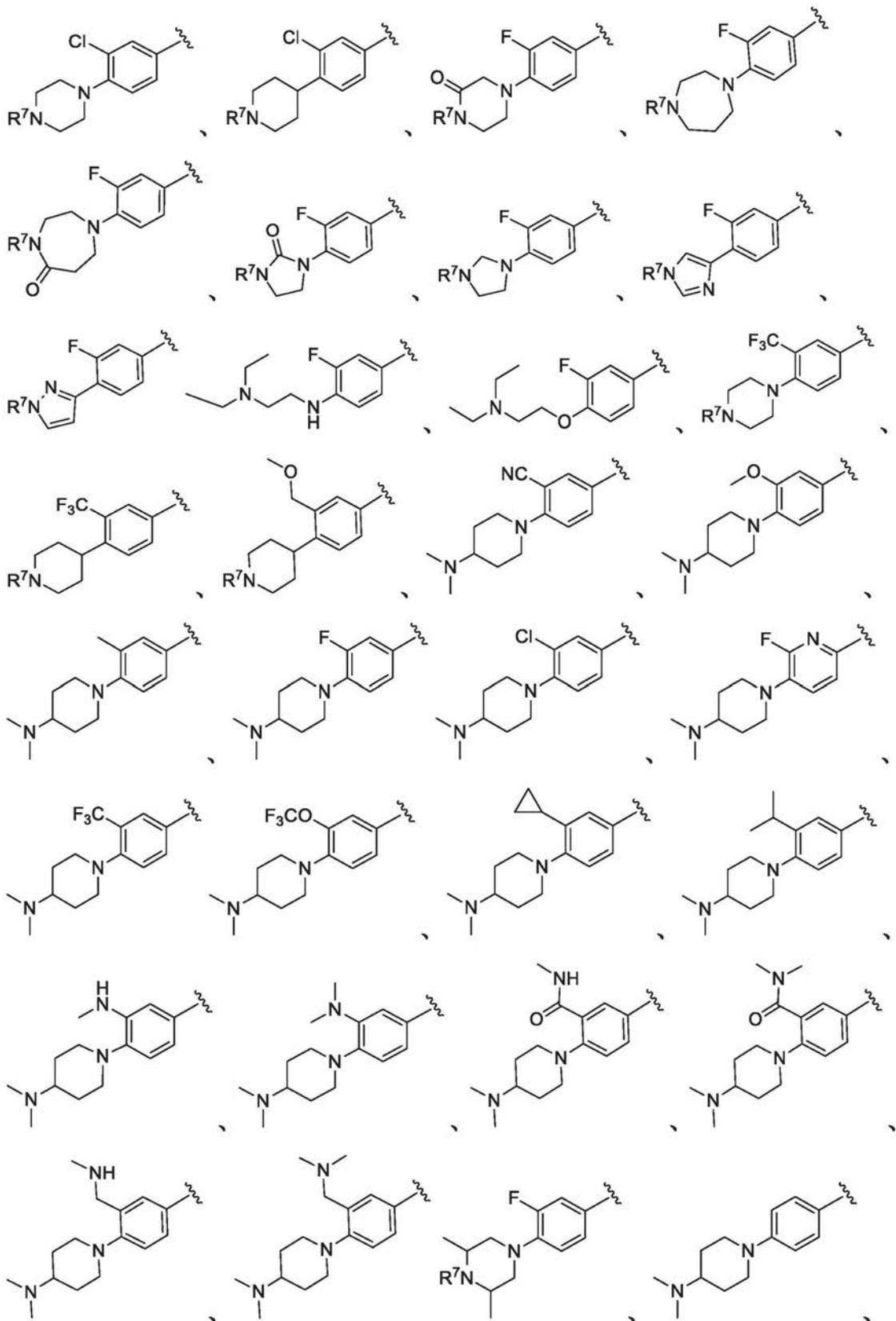
[0168] 在式(I)化合物的一些实施例中,A、L和B连同R⁵和R⁶选自由以下组成的群组:



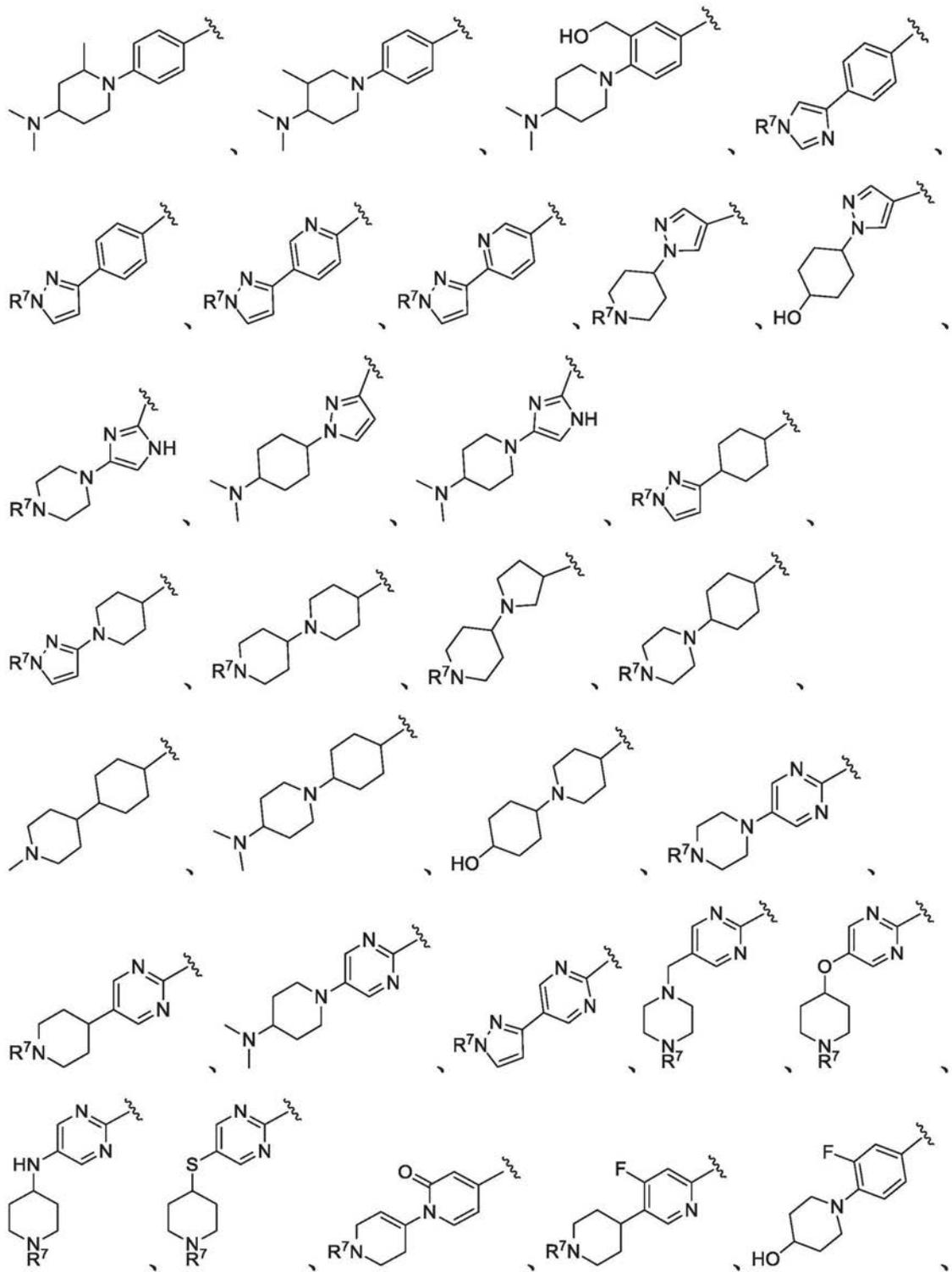
[0169]



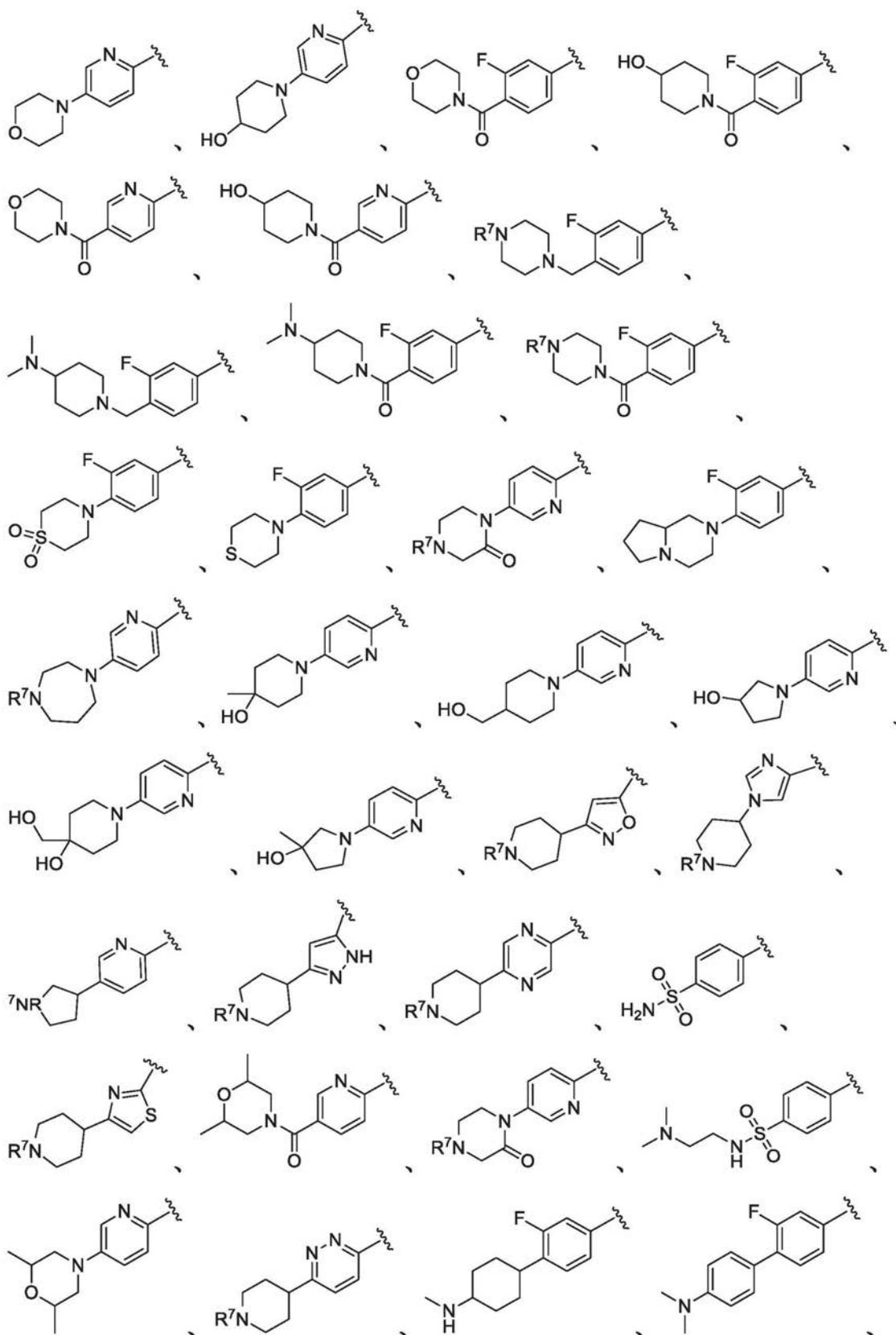
[0171]



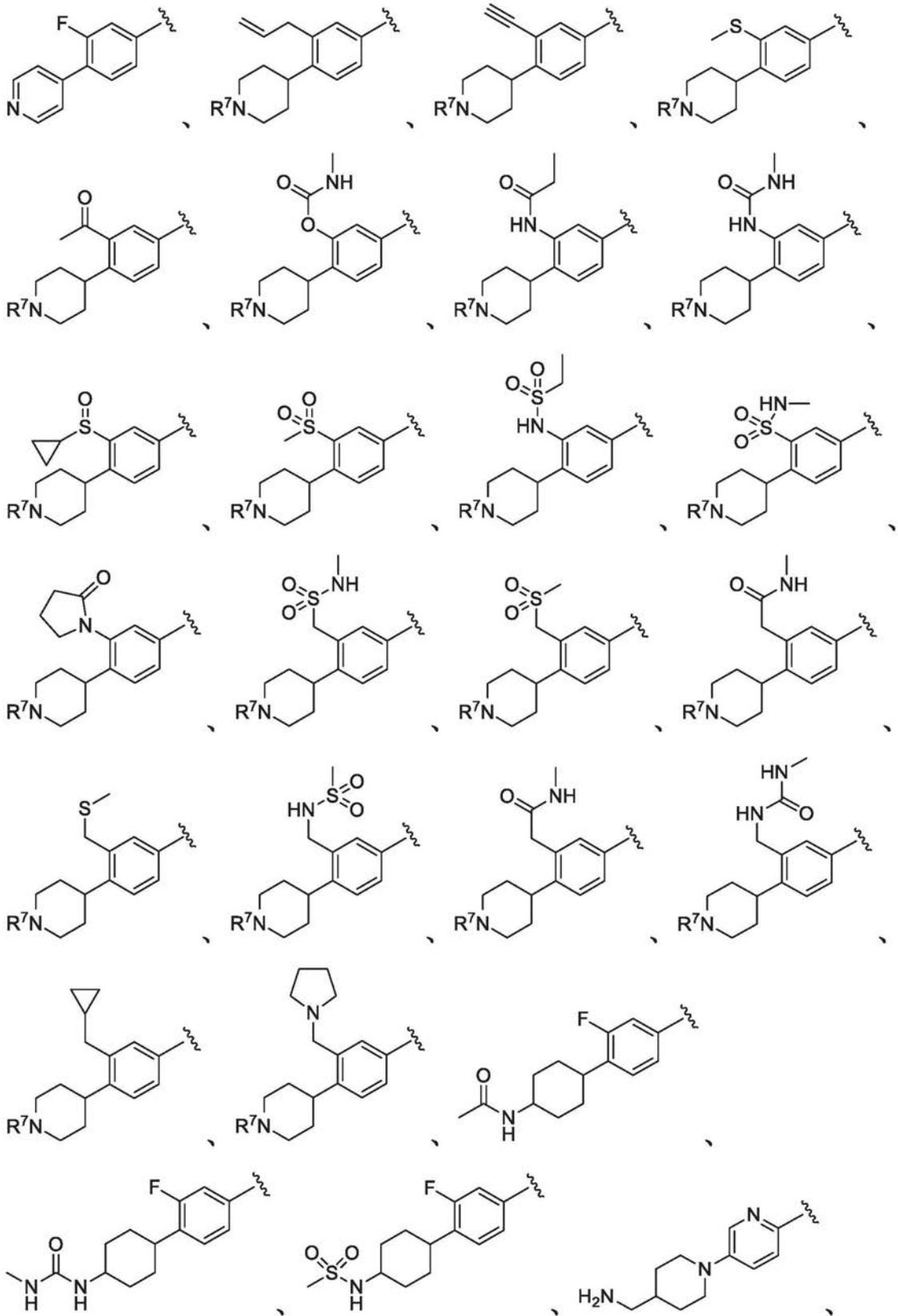
[0172]



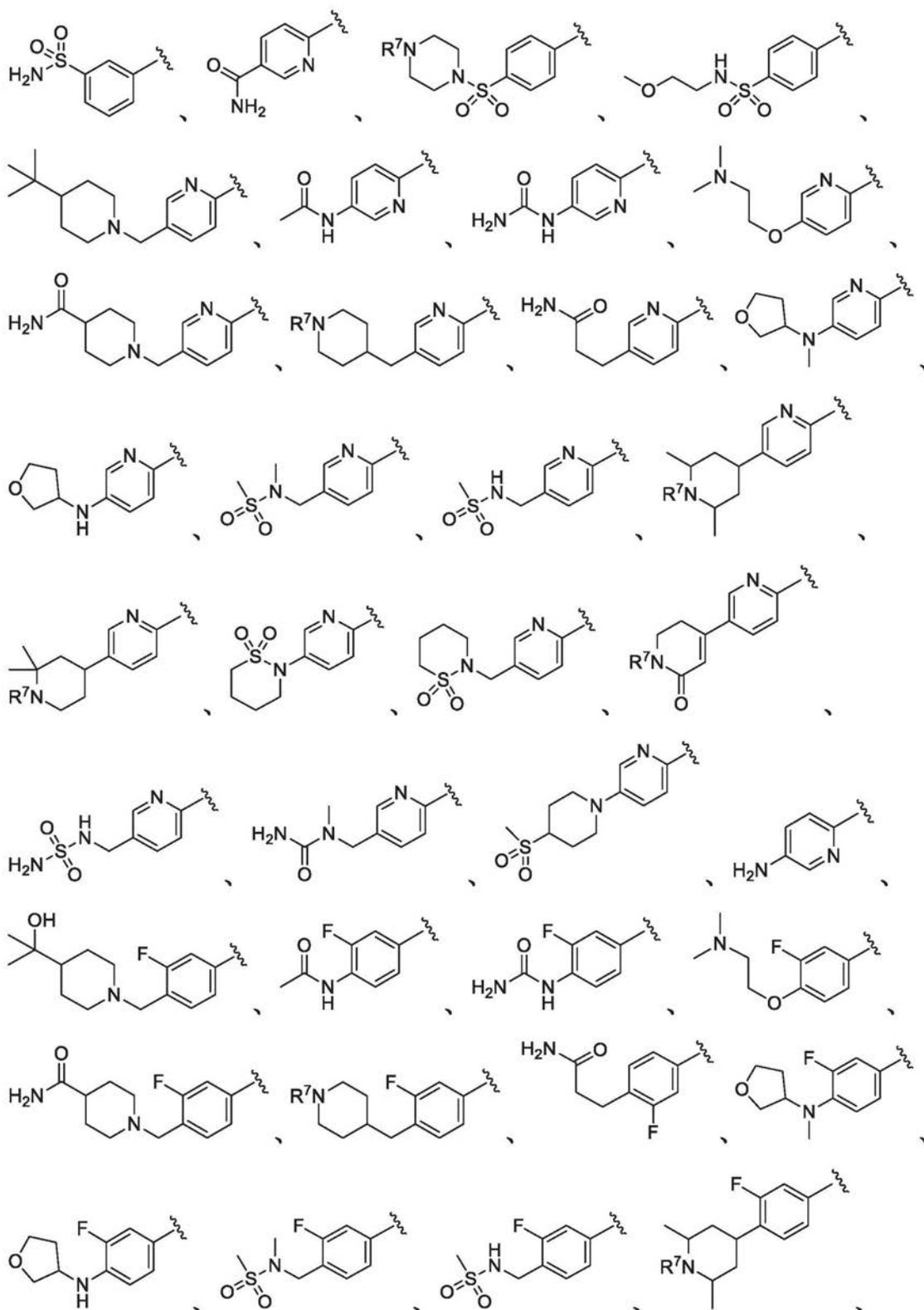
[0173]

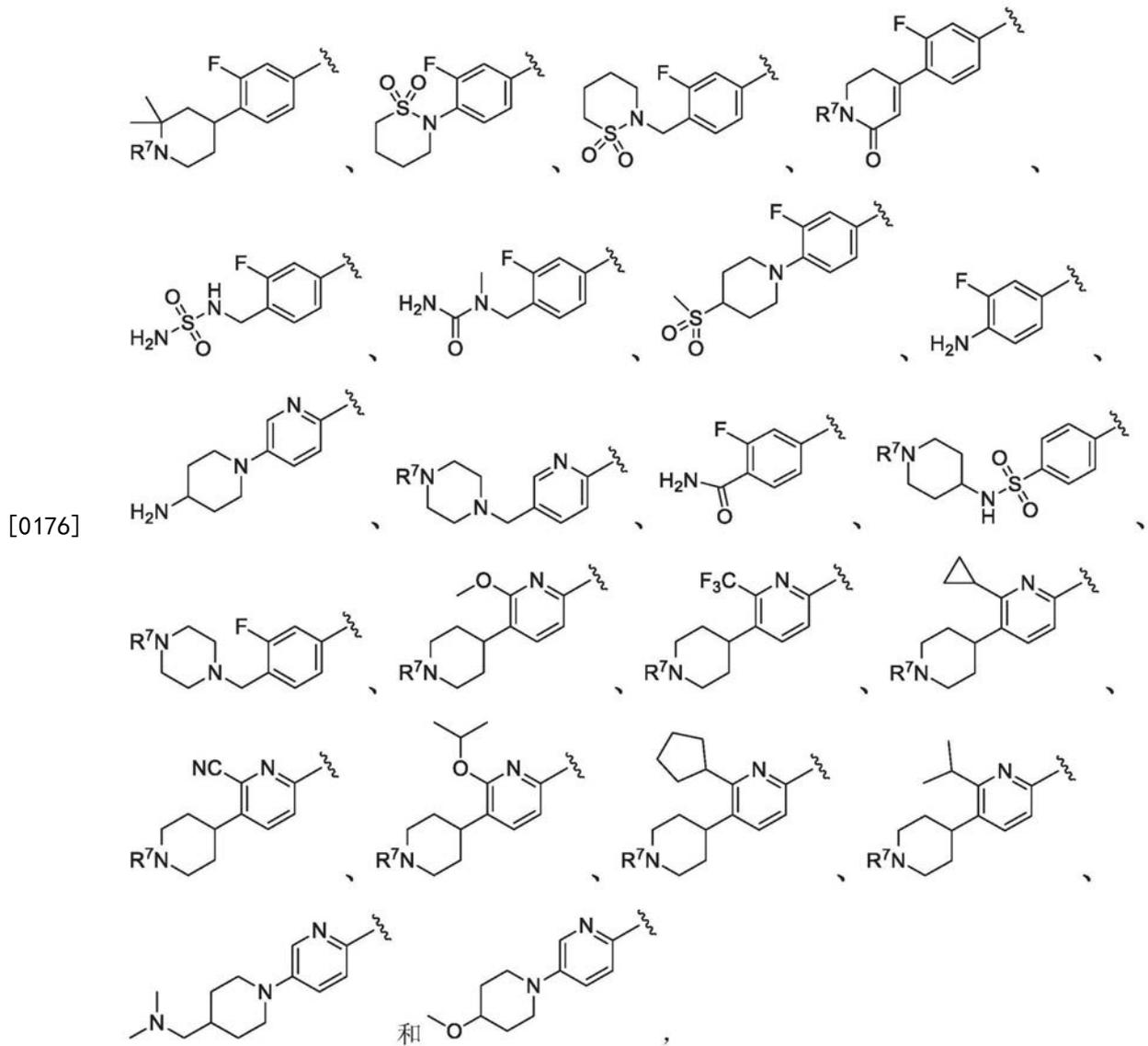


[0174]



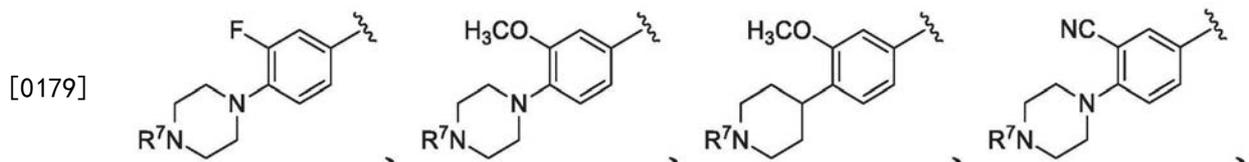
[0175]



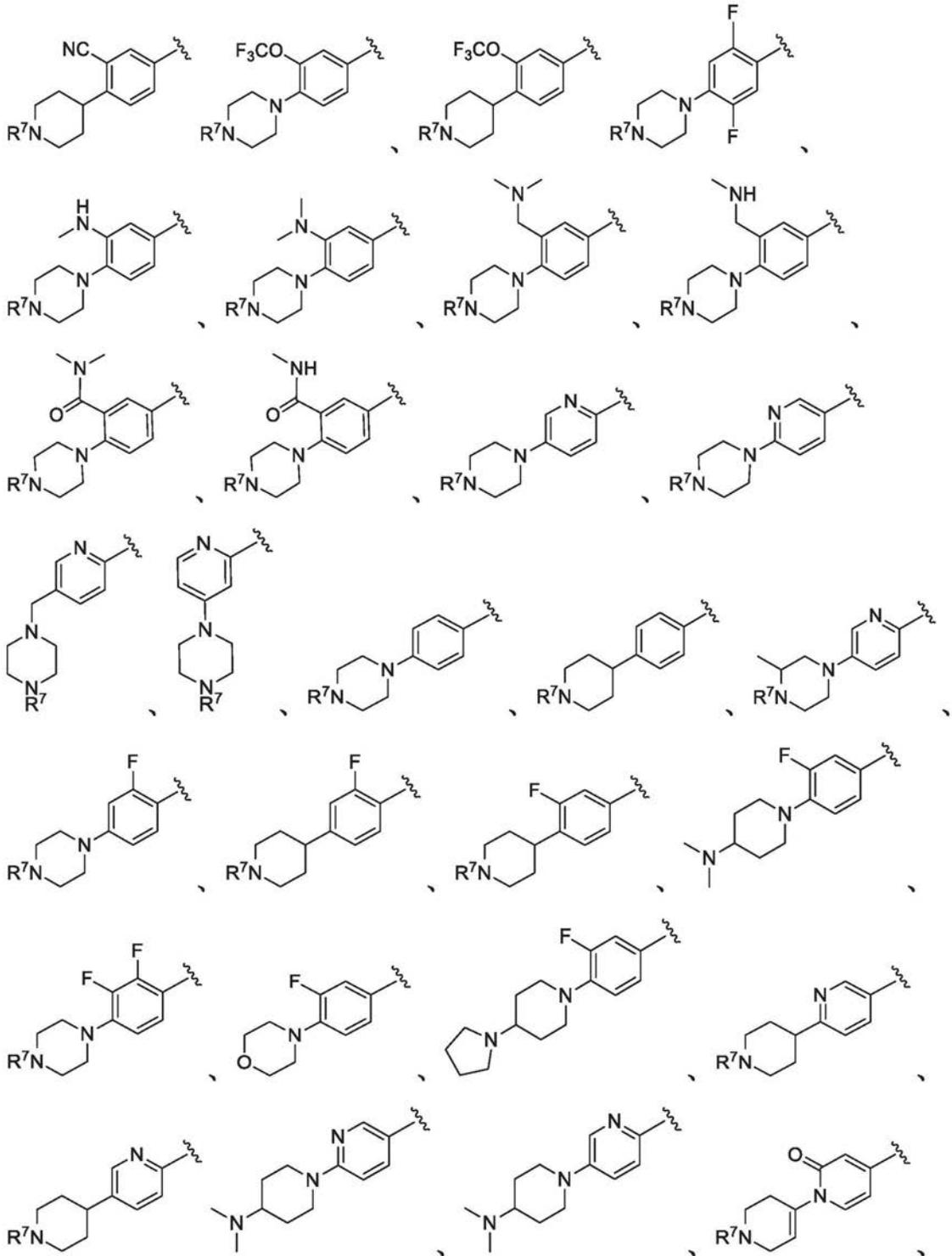


[0177] 其中波浪线表示与母分子的连接点,且 R^7 如本文所描述。应理解,A和B的每一描述可与X、Y、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、l、m、n、p和q的每一描述组合,就如同具体且个别地列举每一个组合一样。

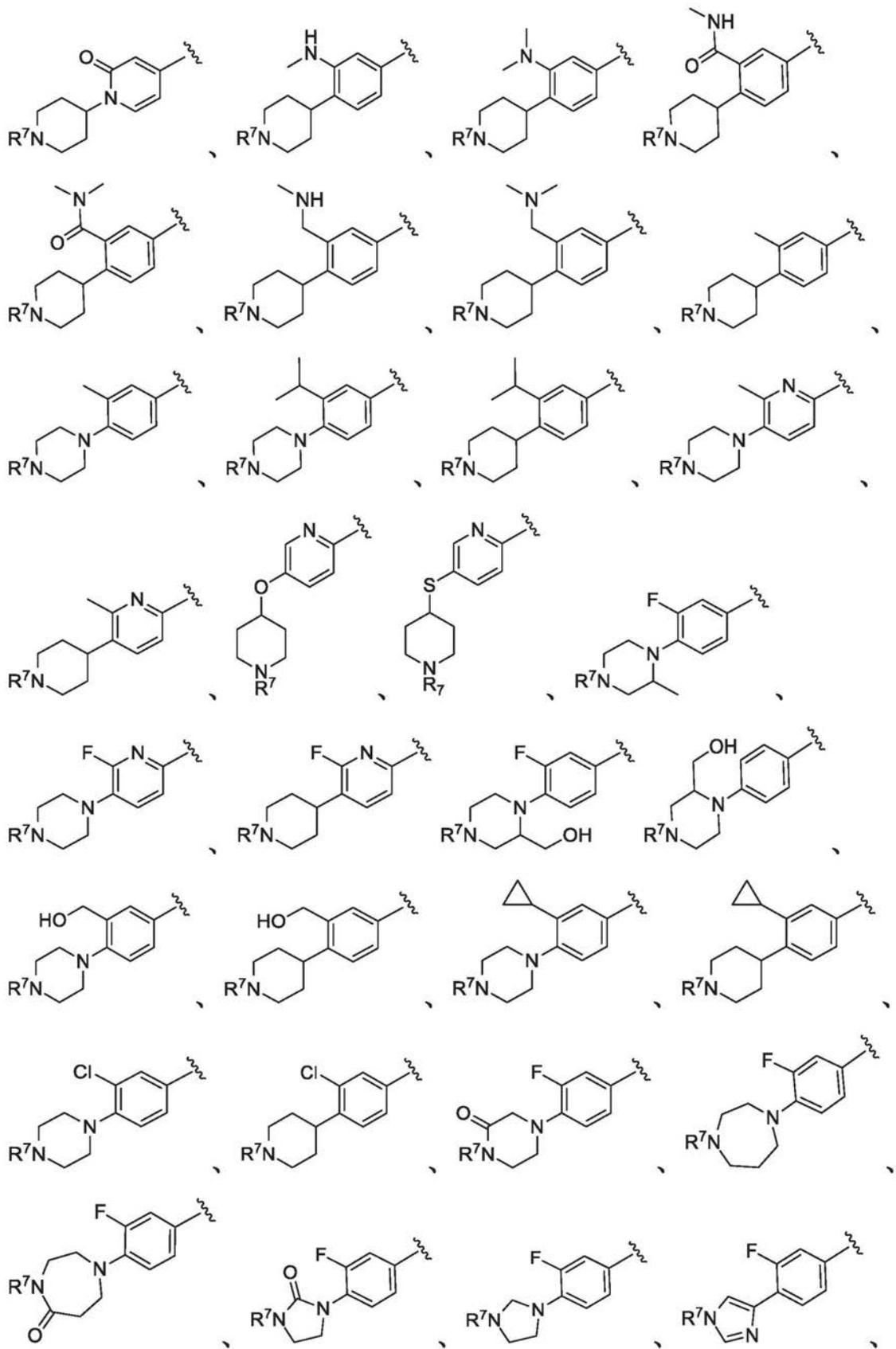
[0178] 在式(I)化合物的一些实施例中,A和B连同 R^5 和 R^6 选自由以下组成的群组:

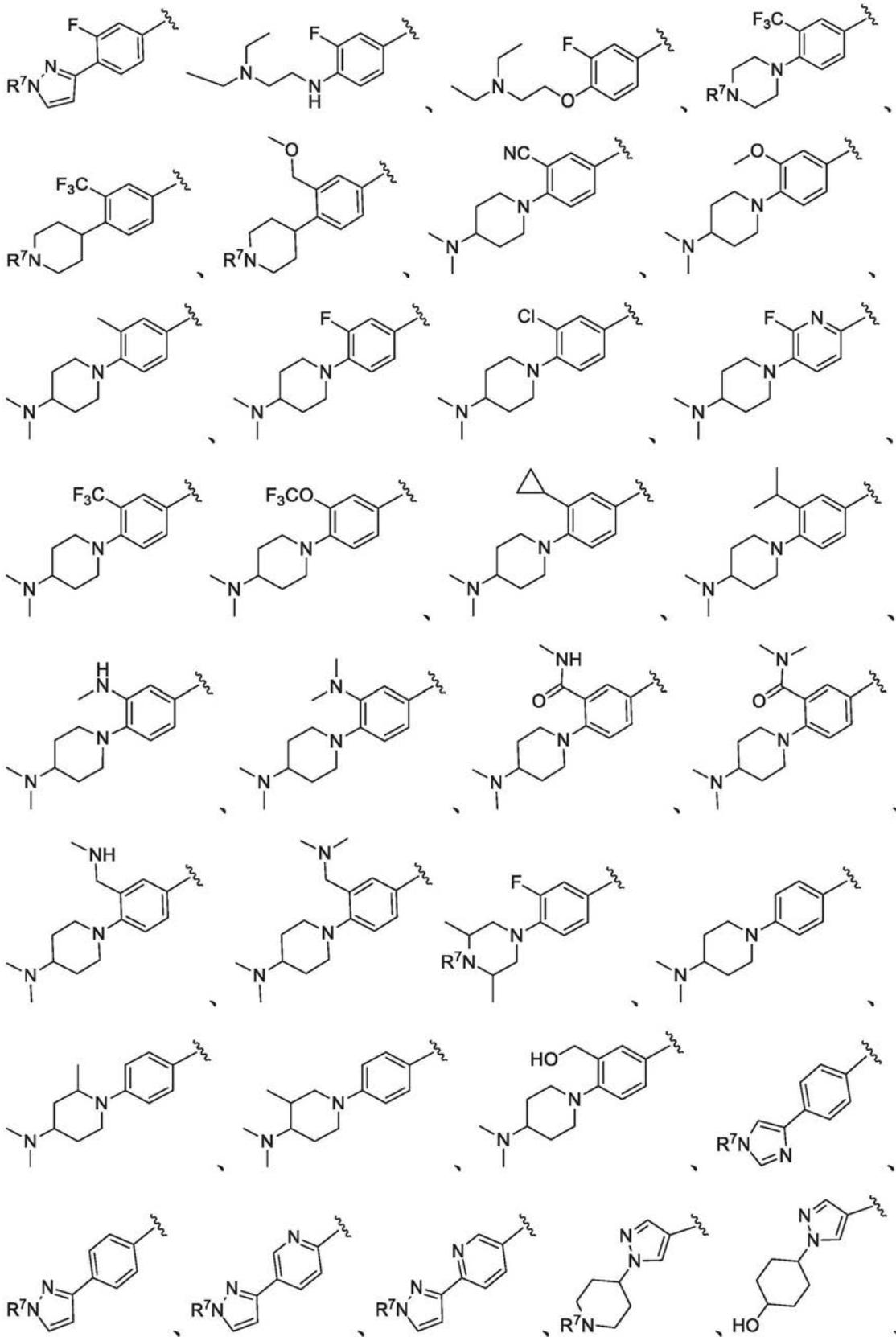


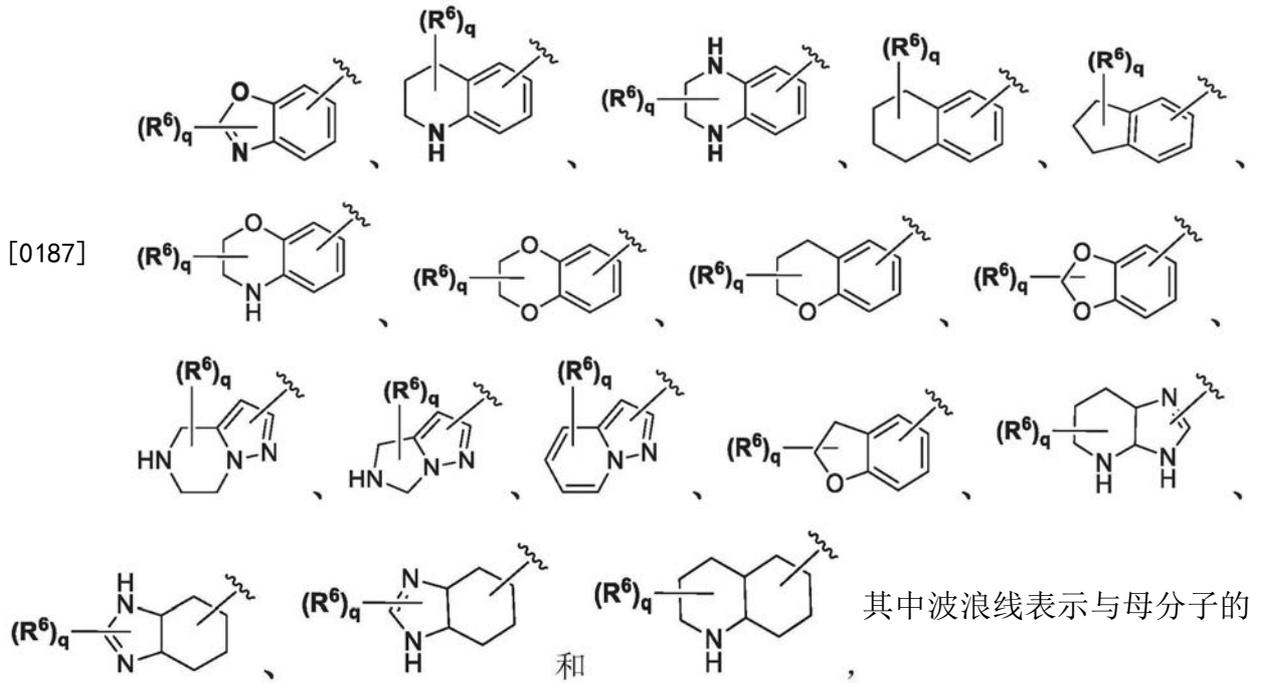
[0180]



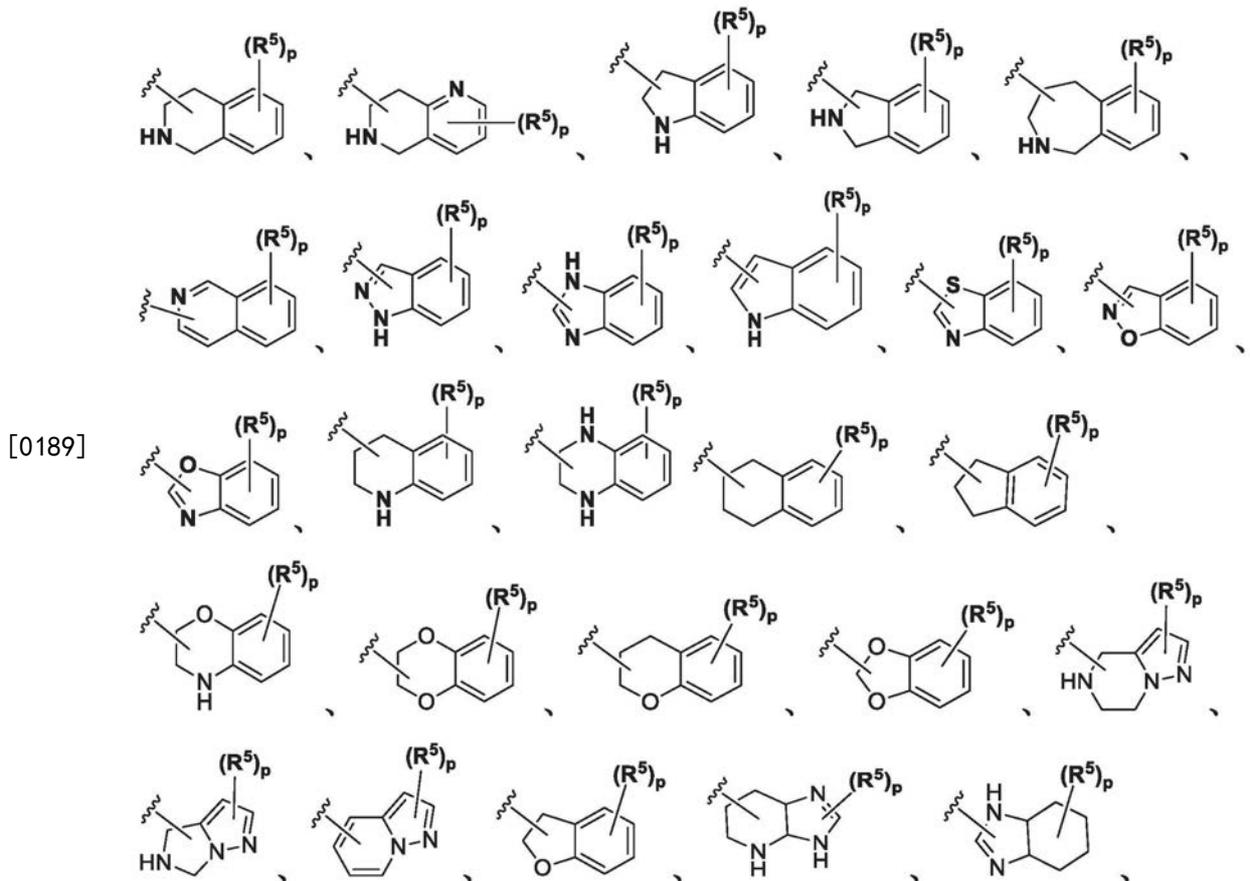
[0181]

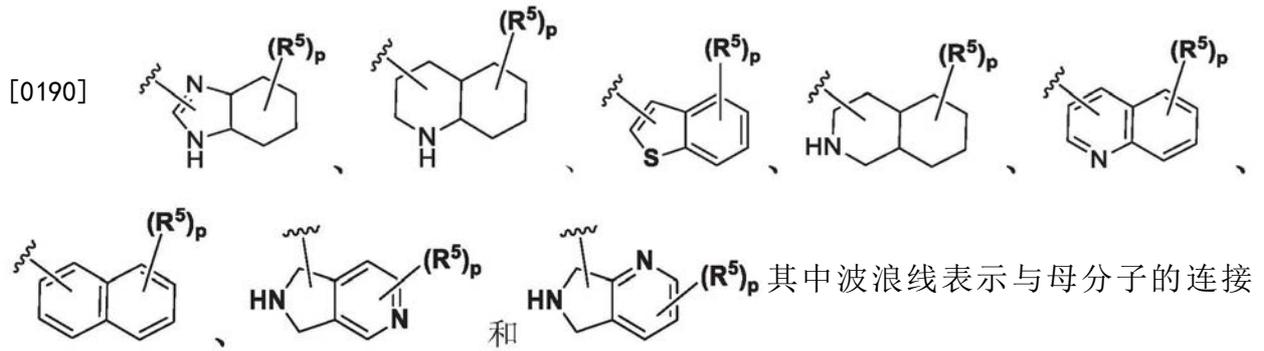






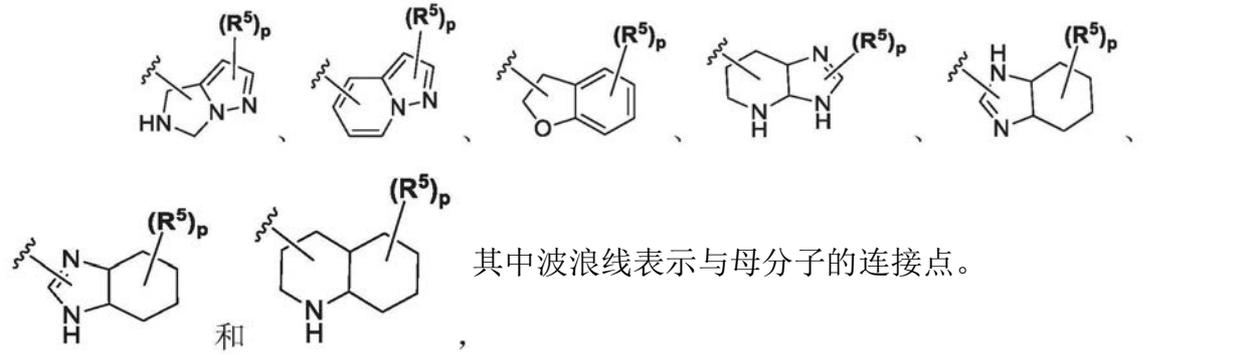
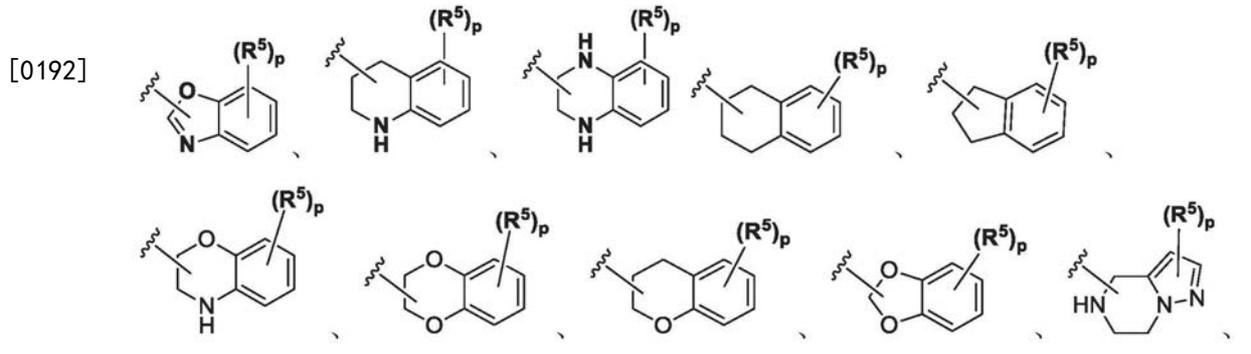
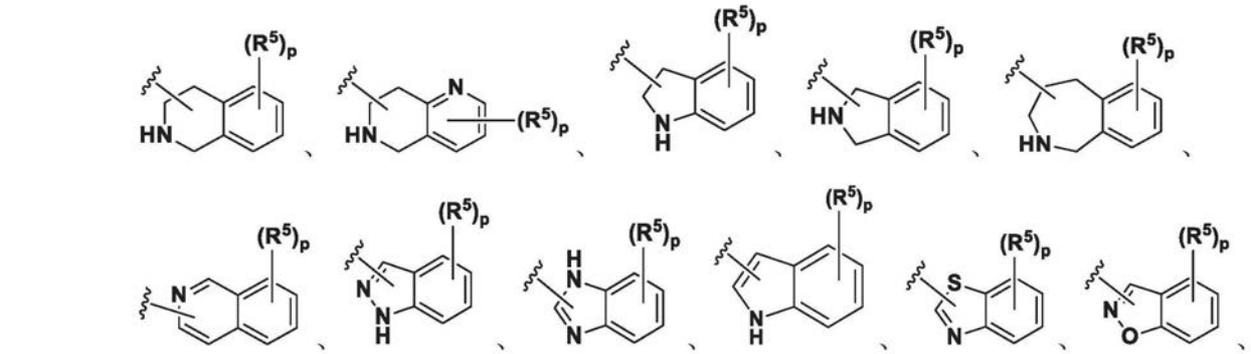
[0188] 在式(II)化合物的一些实施例中,C到D选自由以下组成的群组:



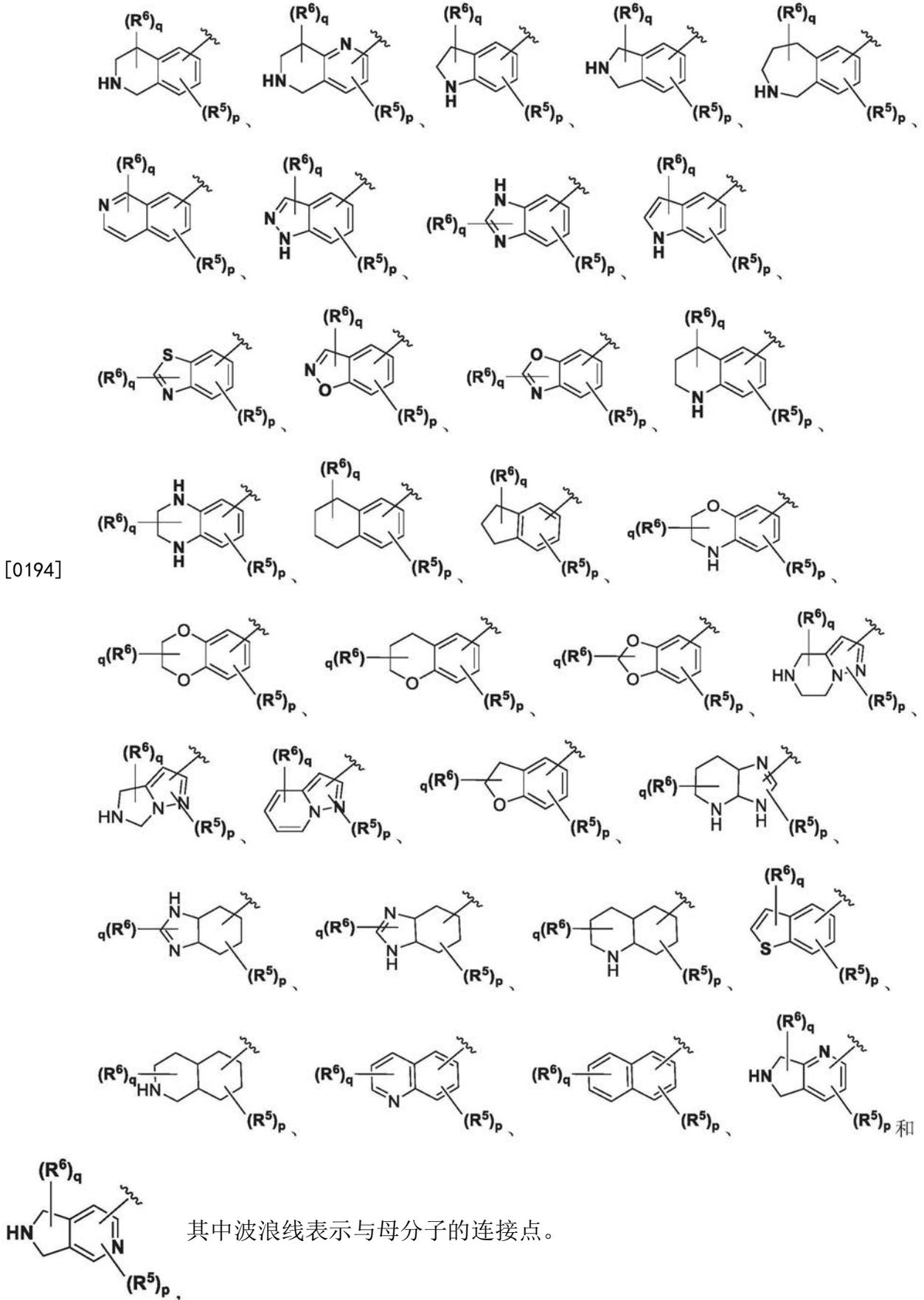


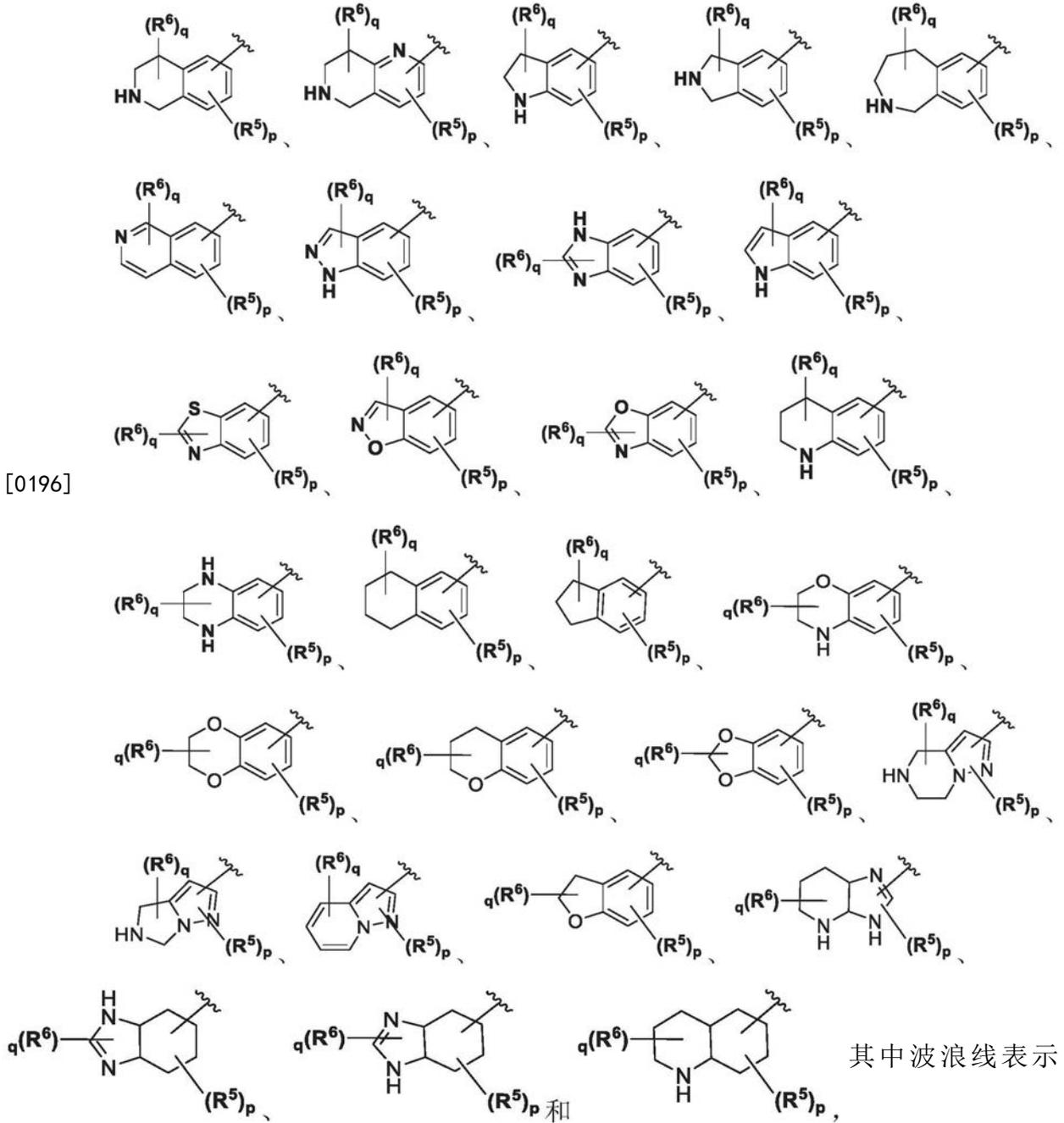
点。

[0191] 在式(II)化合物的一些实施例中,C到D选自由以下组成的群组:

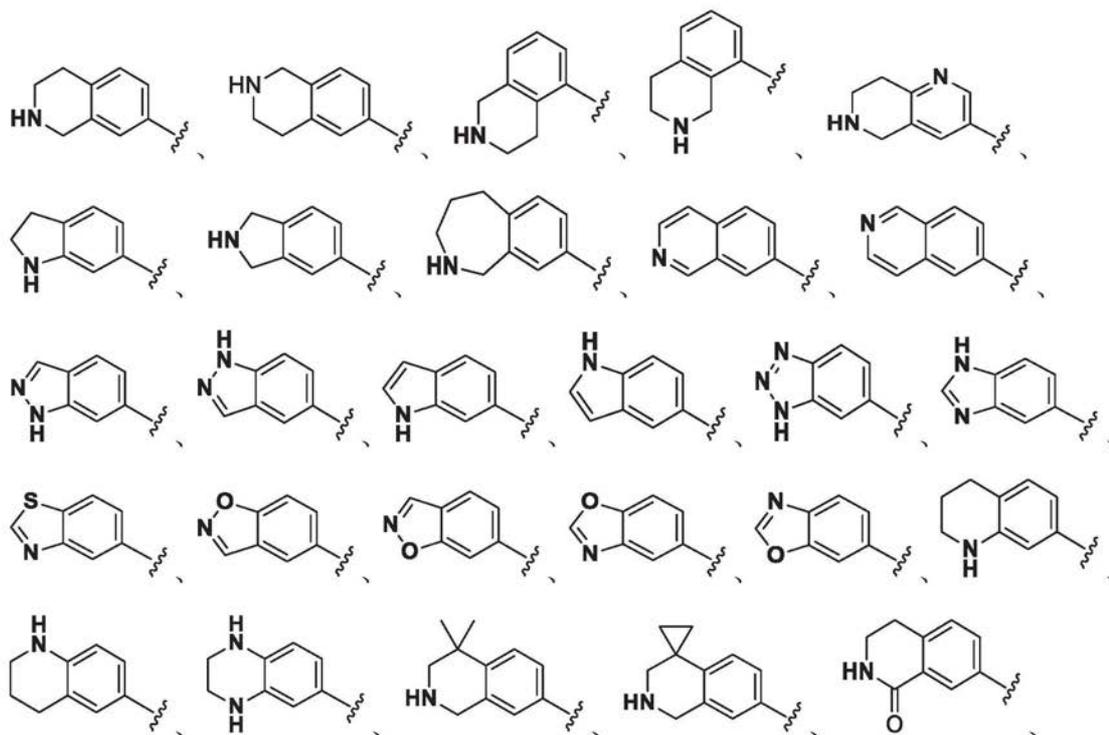


[0193] 在式(II)化合物的一些实施例中,C到D选自由以下组成的群组:

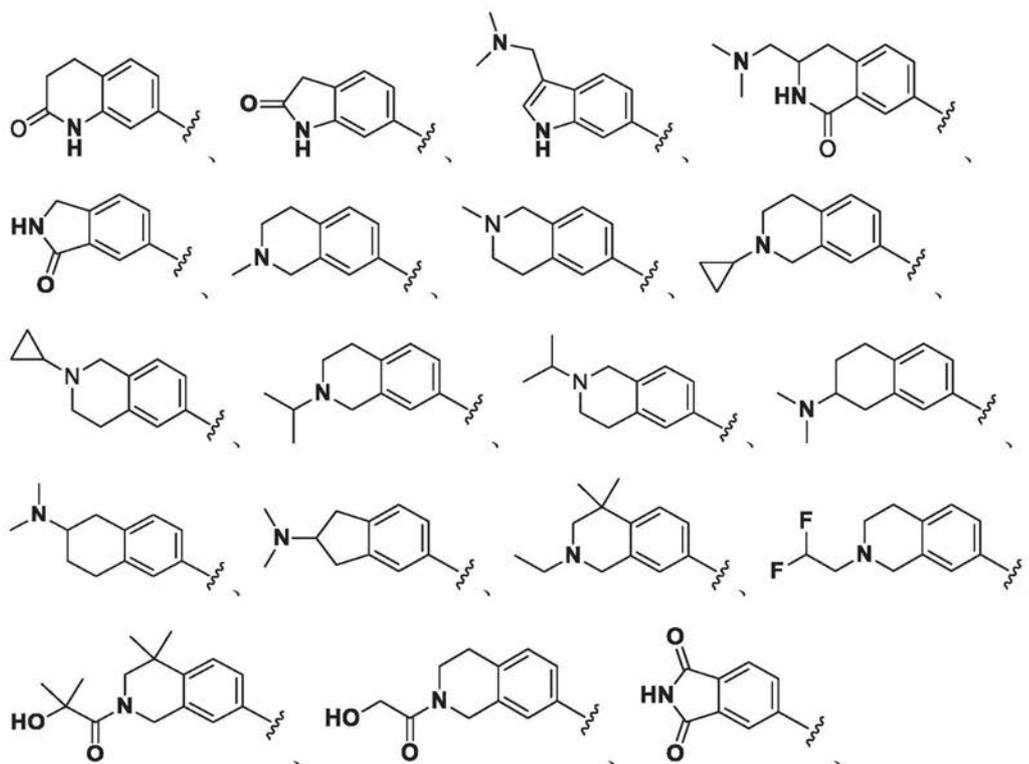


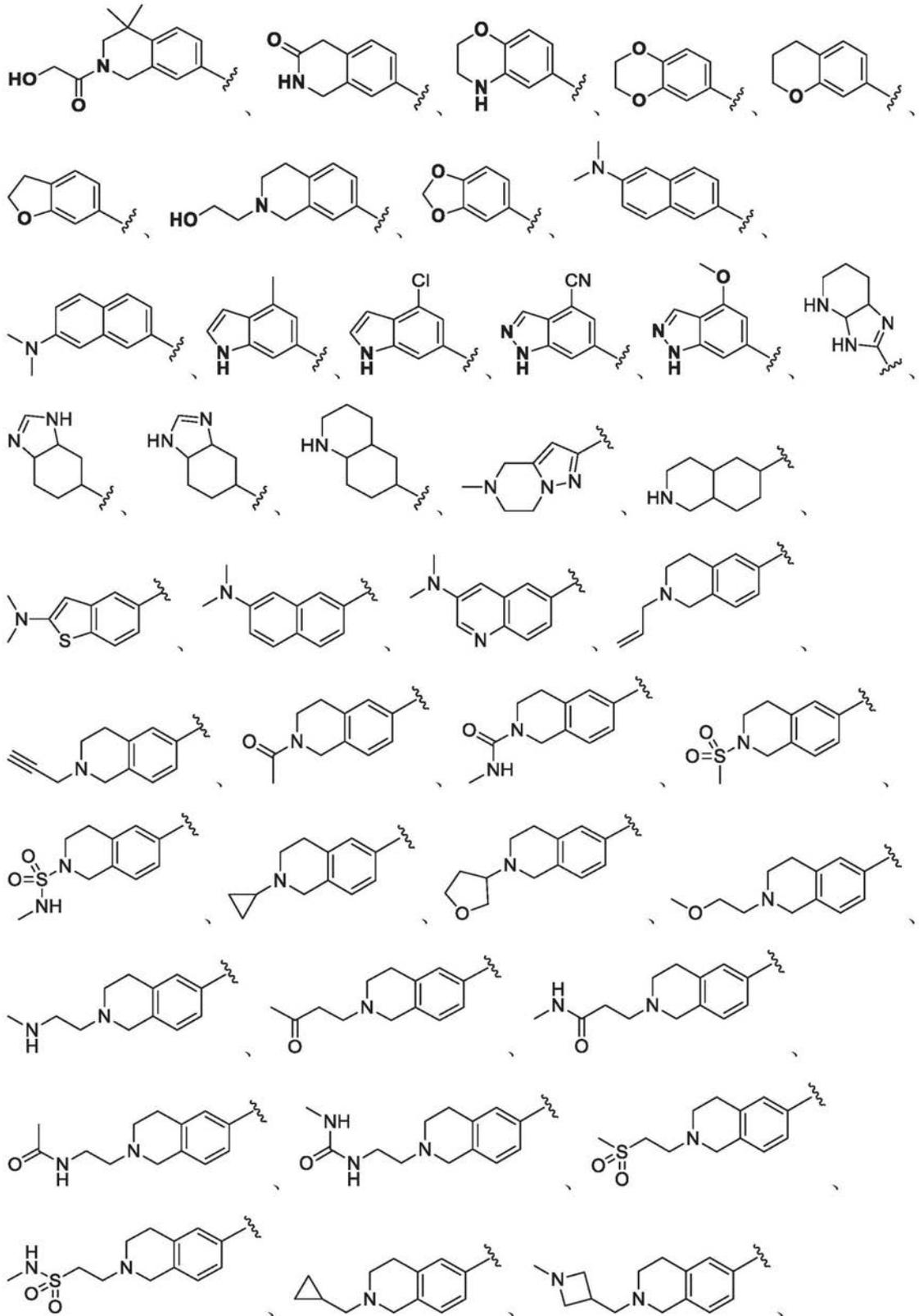


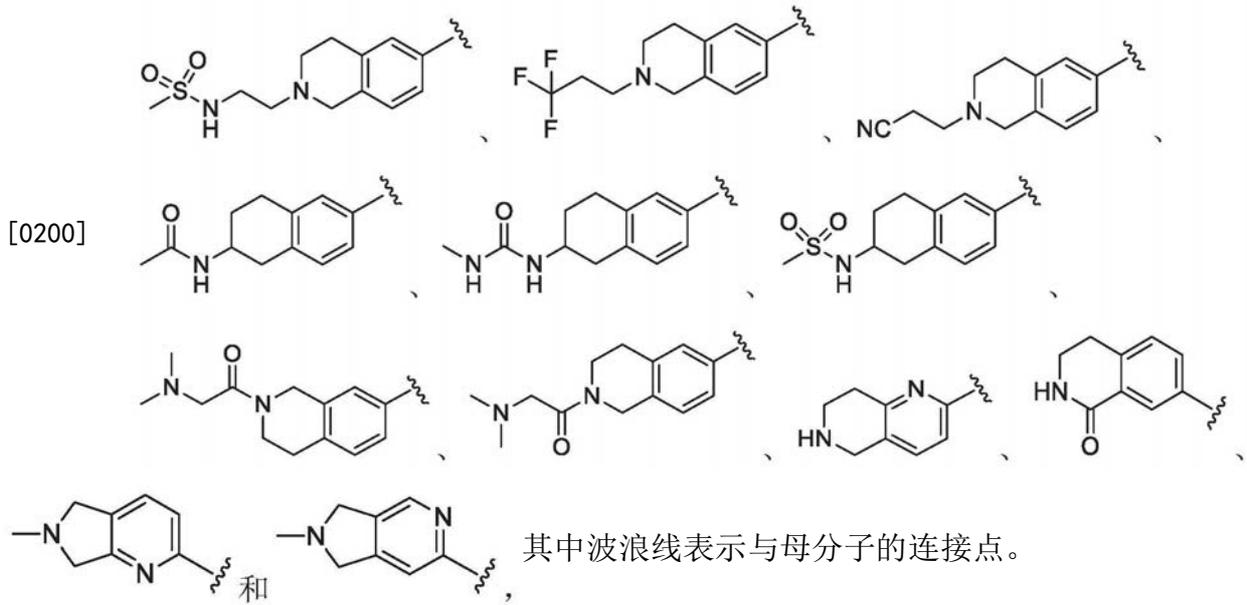
[0197] 在式(II)化合物的一些实施例中,C到D、R⁵和R⁶共同选自由以下组成的群组:

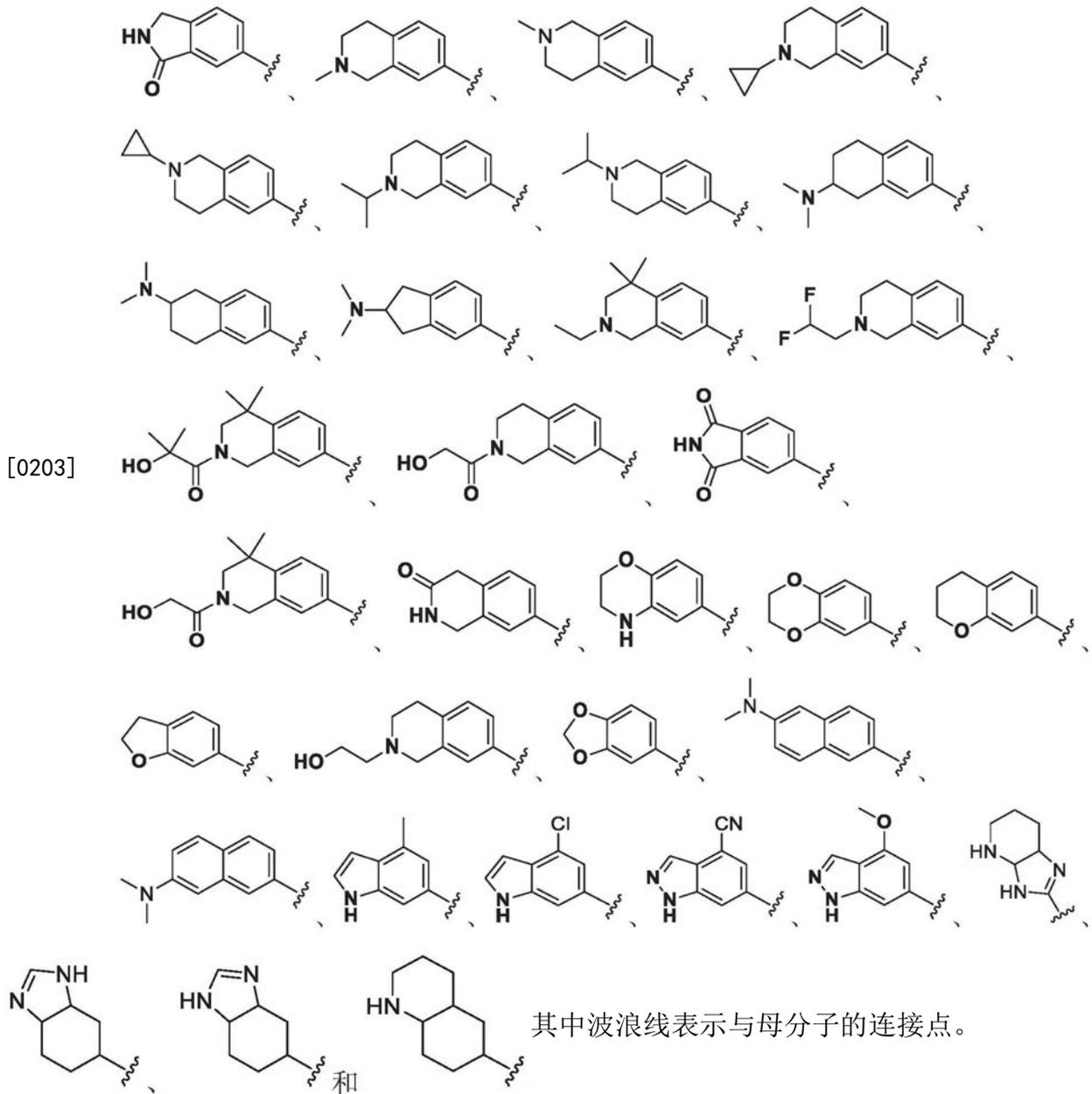


[0198]









[0204] 应理解,C到D的每一描述可与X、Y、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、l、m、n、p和q的每一描述组合,就如同具体且个别地列举每一个组合一样。

[0205] 还提供本文所提及的化合物的盐,例如药学上可接受的盐。本发明还包含所描述化合物的任一种或全部立体化学形式,包含任何对映异构或非对映异构形式,以及任何互变异构体或其它形式。应理解,本文提供个别对映异构体和非对映异构体,且可容易地确定其对应结构。

[0206] 本文中详述的化合物一方面可呈纯化形式,并且本文中详述包括呈纯化形式的化合物的组合物。提供包括如本文中详述的化合物或其盐的组合物,例如含基本上纯的化合物的组合物。在一些实施例中,含有如本文中详述的化合物或其盐的组合物呈基本上纯的形式。除非另有说明,否则“基本上纯”意在指一种组合物不含超过35%的杂质,其中该杂质表示除占所述组合物相当大比例的化合物或其盐以外的化合物。在一些实施例中,提供含基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有不超过25%、20%、15%、10%或

5%的杂质。在一些实施例中,提供含基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中所述组合物含有或不超过3%、2%、1%或0.5%的杂质。

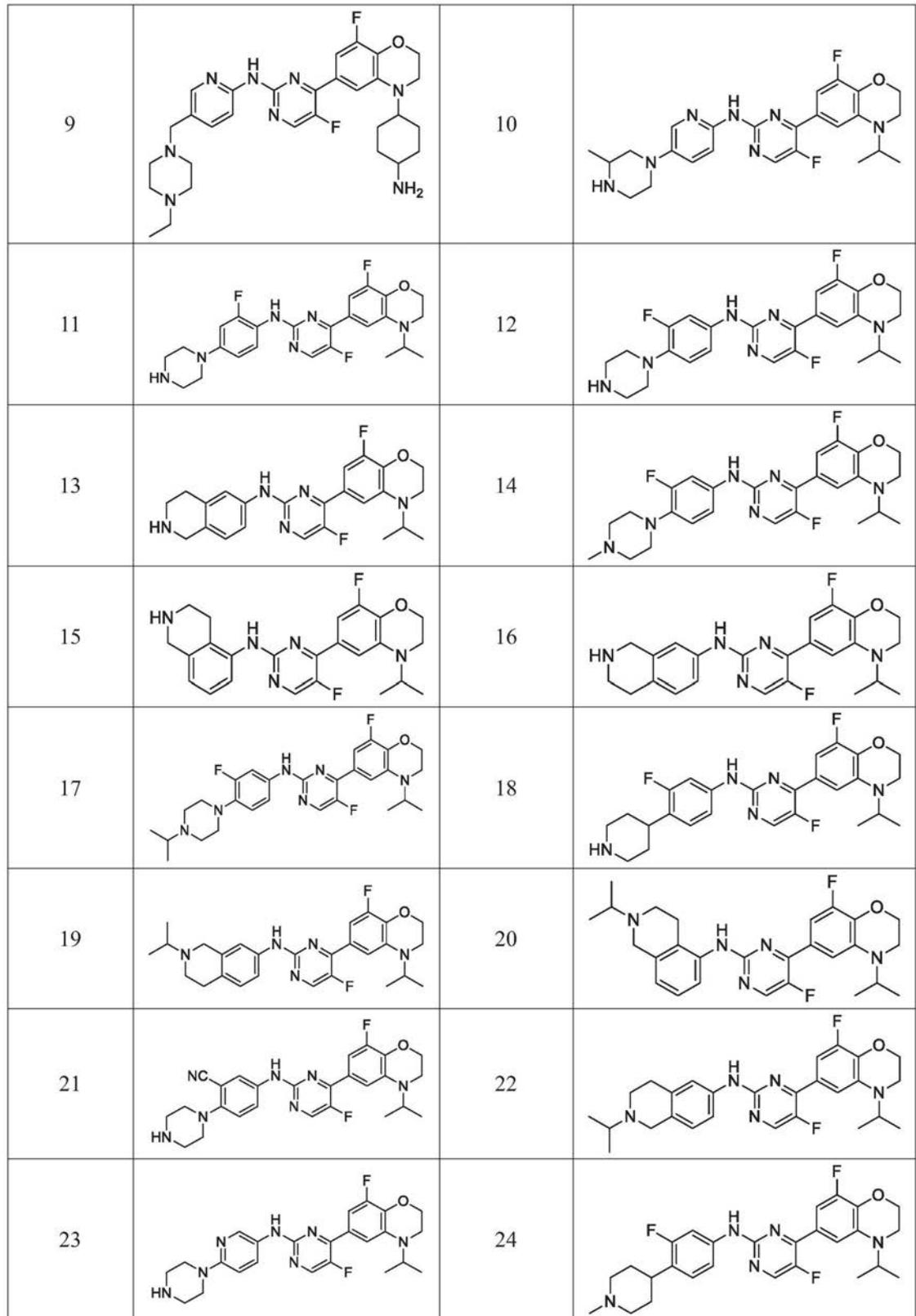
[0207] 代表性化合物列举在表1中。

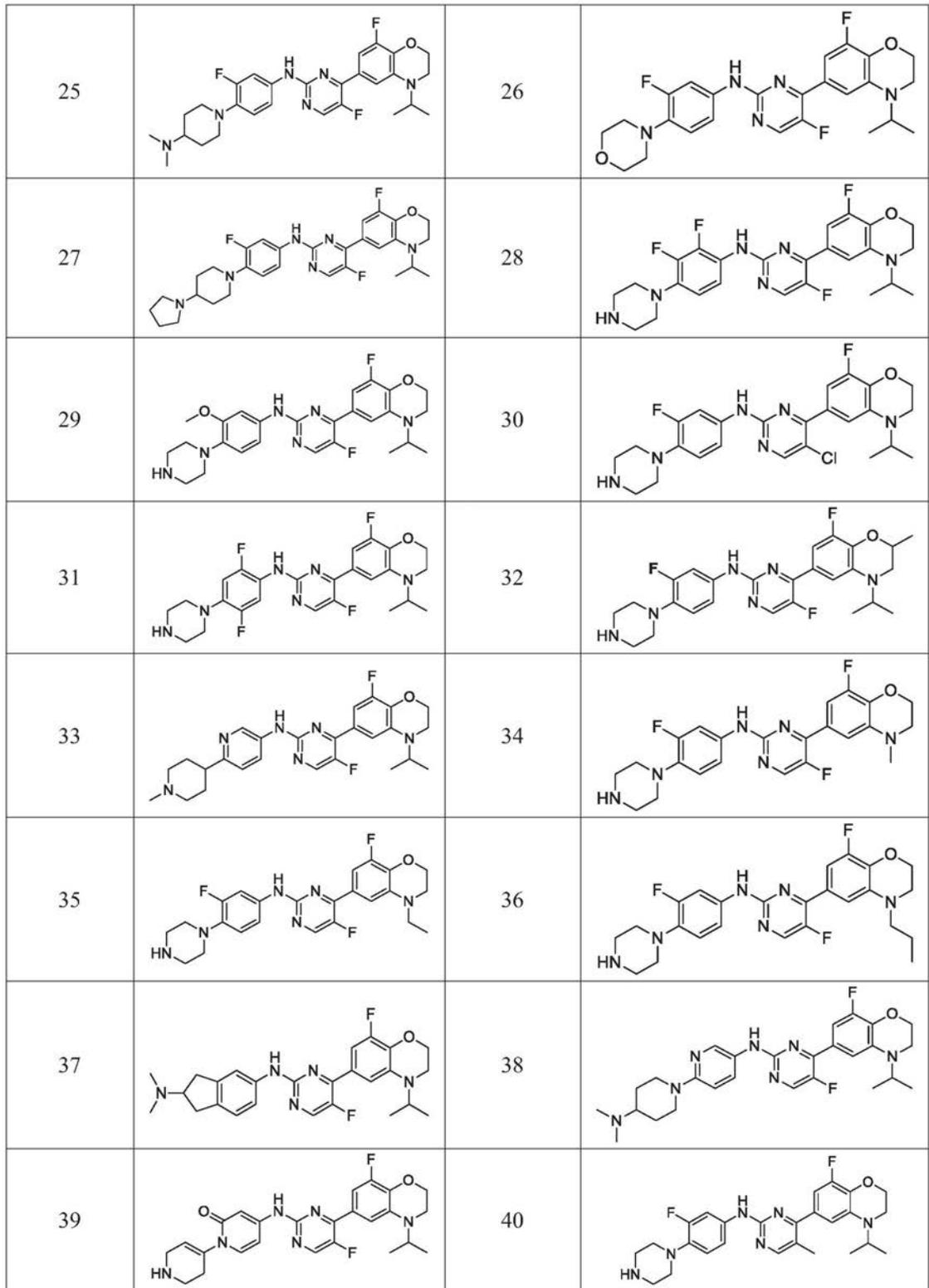
[0208] 表1

| 化合物编号 | 结构 | 化合物编号 | 结构 |
|-------|----|-------|----|
| 1 | | 2 | |
| 3 | | 4 | |
| 5 | | 6 | |
| 7 | | 8 | |

[0209]

[0210]



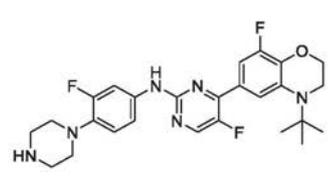
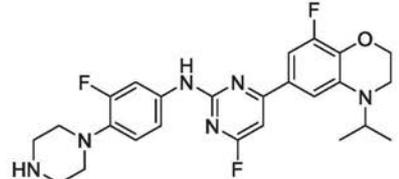
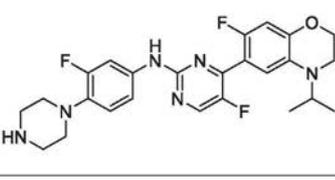
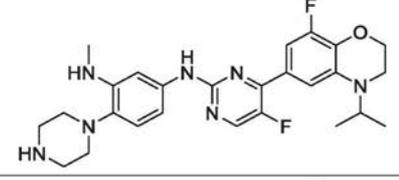
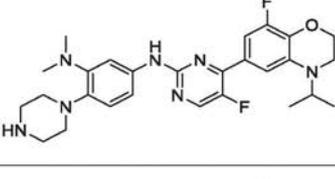
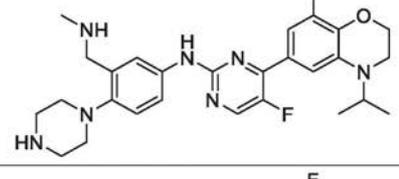
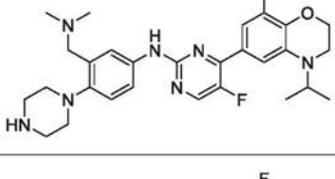
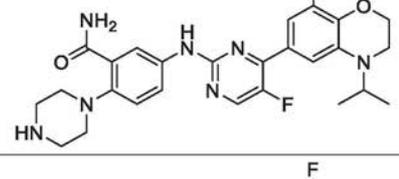
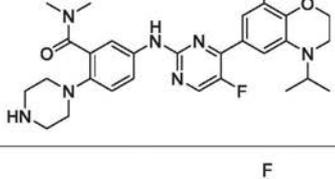
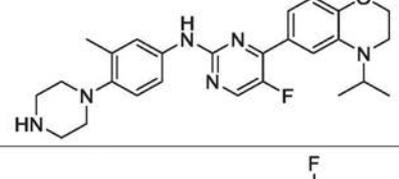
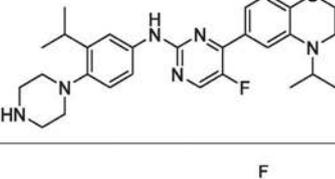
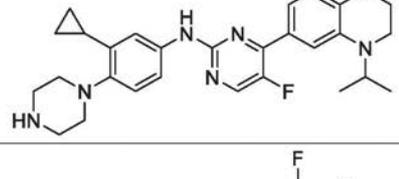
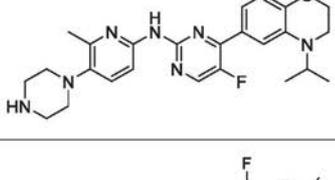
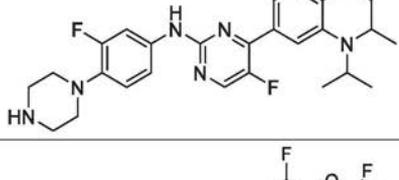
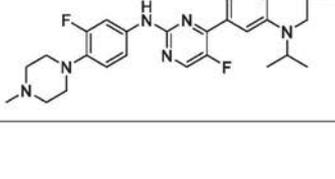
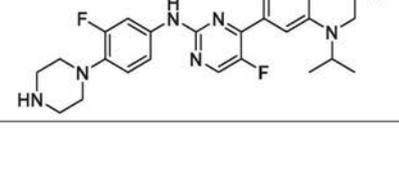


[0211]

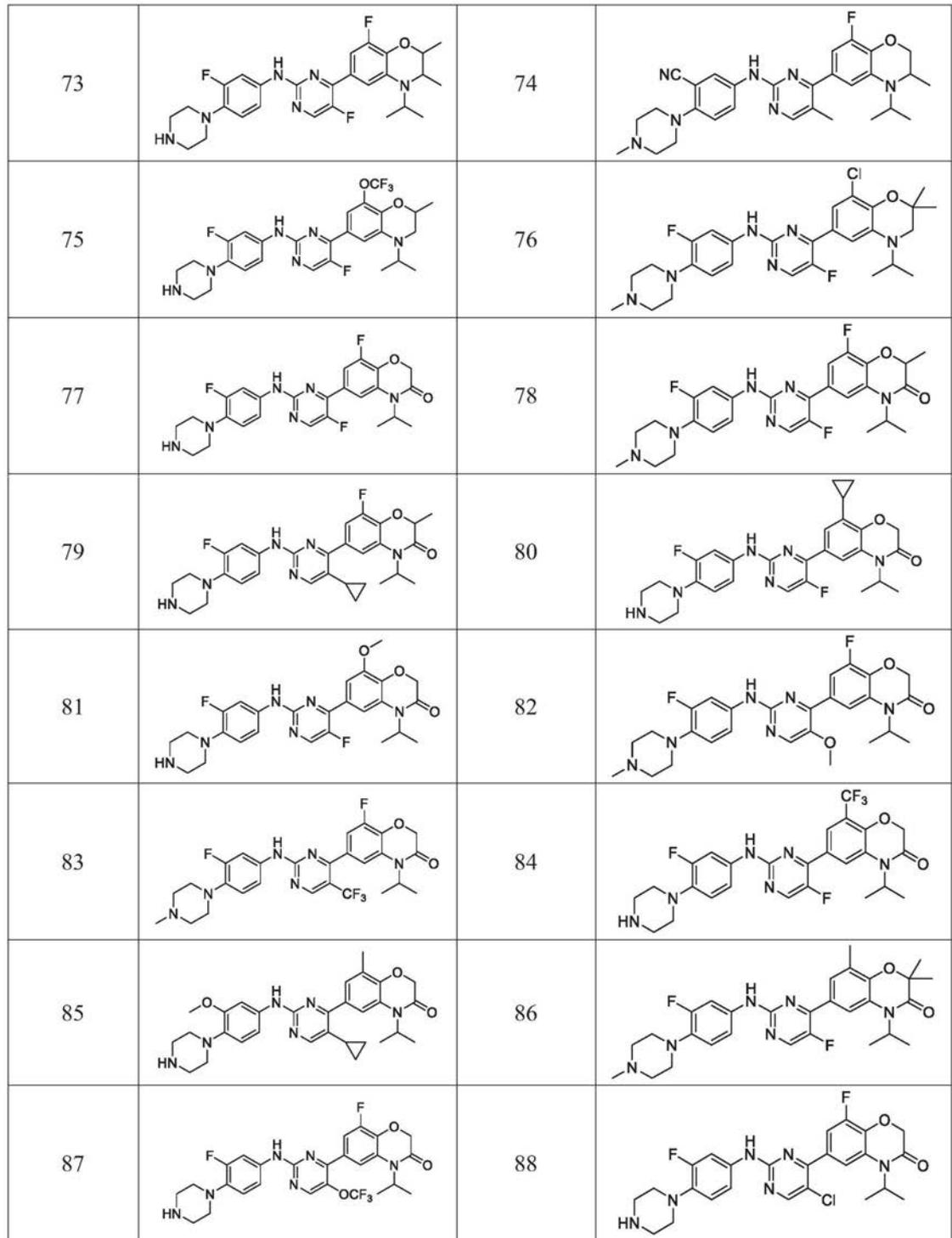
[0212]

| | | | |
|----|--|----|--|
| 41 | | 42 | |
| 43 | | 44 | |
| 45 | | 46 | |
| 47 | | 48 | |
| 49 | | 50 | |
| 51 | | 52 | |
| 53 | | 54 | |
| 55 | | 56 | |

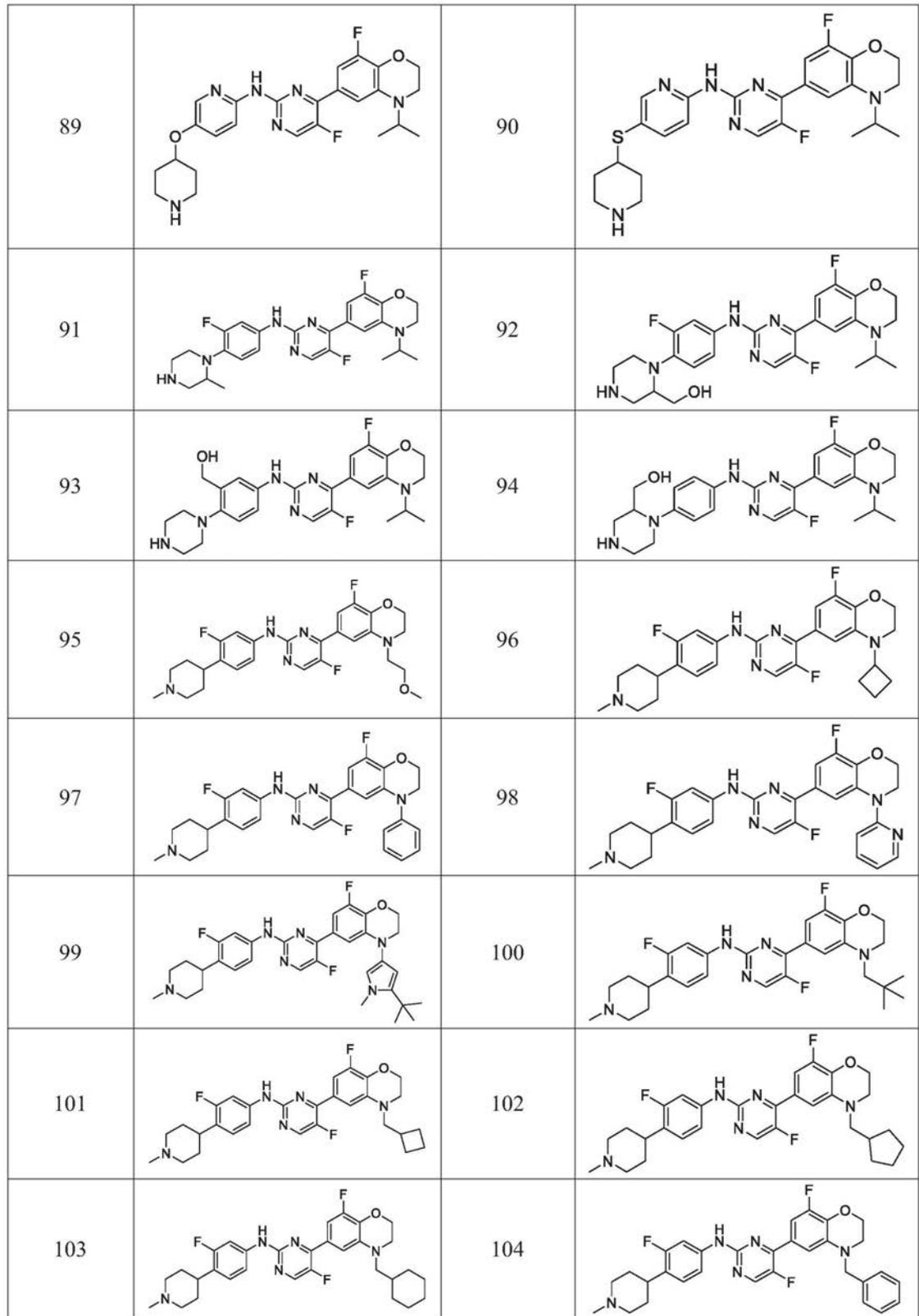
[0213]

| | | | |
|----|---|----|---|
| 57 |  | 58 |  |
| 59 |  | 60 |  |
| 61 |  | 62 |  |
| 63 |  | 64 |  |
| 65 |  | 66 |  |
| 67 |  | 68 |  |
| 69 |  | 70 |  |
| 71 |  | 72 |  |

[0214]



[0215]



[0216]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 105 | | 106 | |
| 107 | | 108 | |
| 109 | | 110 | |
| 111 | | 112 | |
| 113 | | 114 | |
| 115 | | 116 | |
| 117 | | 118 | |
| 119 | | 120 | |

[0217]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 121 | | 122 | |
| 123 | | 124 | |
| 125 | | 126 | |
| 127 | | 128 | |
| 129 | | 130 | |
| 131 | | 132 | |
| 133 | | 134 | |
| 135 | | 136 | |

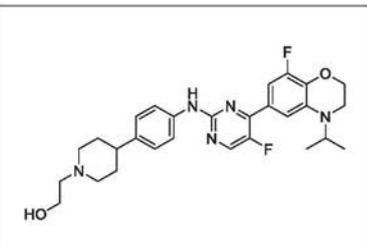
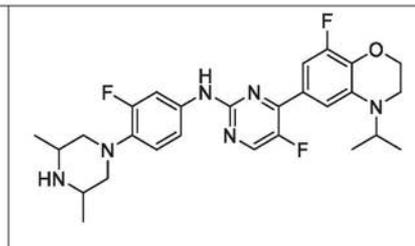
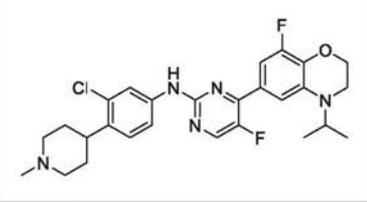
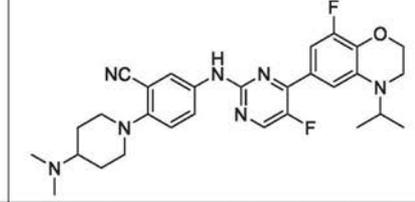
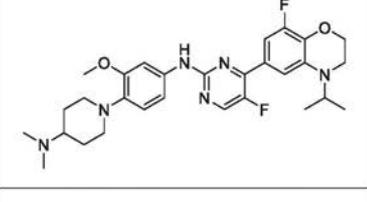
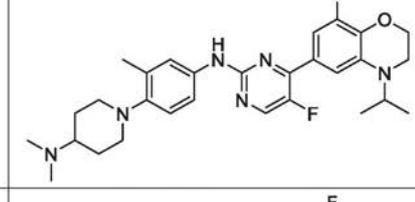
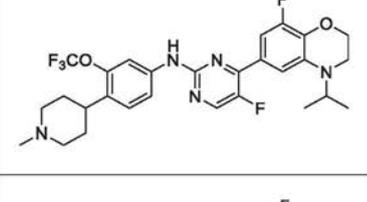
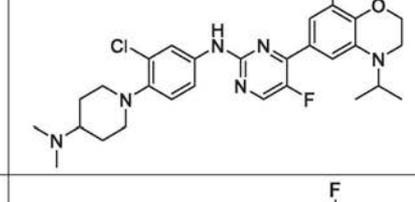
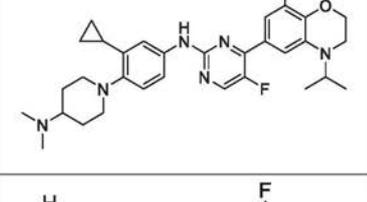
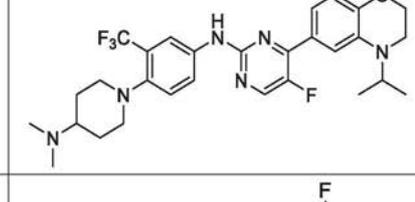
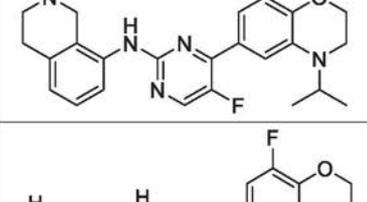
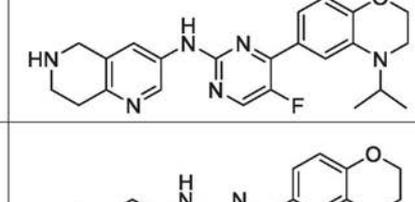
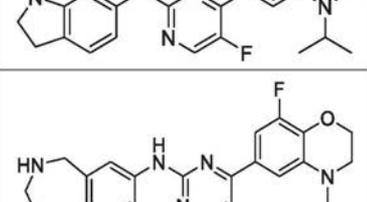
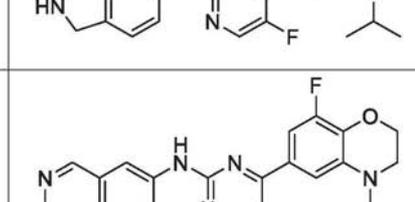
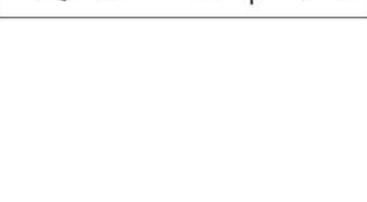
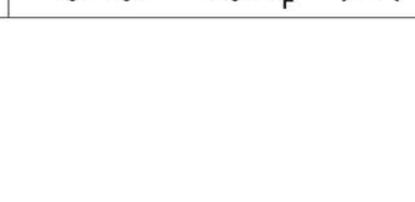
[0218]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 137 | | 138 | |
| 139 | | 140 | |
| 141 | | 142 | |
| 143 | | 144 | |
| 145 | | 146 | |
| 147 | | 148 | |
| 149 | | 150 | |
| 151 | | 152 | |

[0219]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 153 | | 154 | |
| 155 | | 156 | |
| 157 | | 158 | |
| 159 | | 160 | |
| 161 | | 162 | |
| 163 | | 164 | |
| 165 | | 166 | |
| 167 | | 168 | |

[0220]

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| 169 |  | 170 |  |
| 171 |  | 172 |  |
| 173 |  | 174 |  |
| 175 |  | 176 |  |
| 177 |  | 178 |  |
| 179 |  | 180 |  |
| 181 |  | 182 |  |
| 183 |  | 184 |  |

[0221]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 185 | | 186 | |
| 187 | | 188 | |
| 189 | | 190 | |
| 191 | | 192 | |
| 193 | | 194 | |
| 195 | | 196 | |
| 197 | | 198 | |
| 199 | | 200 | |

[0222]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 201 | | 202 | |
| 203 | | 204 | |
| 205 | | 206 | |
| 207 | | 208 | |
| 209 | | 210 | |
| 211 | | 212 | |
| 213 | | 214 | |
| 215 | | 216 | |
| 217 | | 218 | |

| | | | |
|--------|-----|-----|--|
| 219 | | 220 | |
| 221 | | 222 | |
| 223 | | 224 | |
| 225 | | 226 | |
| [0223] | 227 | 228 | |
| 229 | | 230 | |
| 231 | | 232 | |
| 233 | | 234 | |

[0224]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 235 | | 236 | |
| 237 | | 238 | |
| 239 | | 240 | |
| 241 | | 242 | |
| 243 | | 244 | |
| 245 | | 246 | |
| 247 | | 248 | |

[0225]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 249 | | 250 | |
| 251 | | 252 | |
| 253 | | 254 | |
| 255 | | 256 | |
| 257 | | 258 | |
| 259 | | 260 | |
| 261 | | 262 | |
| 263 | | 264 | |

[0226]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 265 | | 266 | |
| 267 | | 268 | |
| 269 | | 270 | |
| 271 | | 272 | |
| 273 | | 274 | |
| 275 | | 276 | |
| 277 | | 278 | |
| 279 | | 280 | |
| 281 | | 282 | |

[0227]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 283 | | 284 | |
| 285 | | 286 | |
| 287 | | 288 | |
| 289 | | 290 | |
| 291 | | 292 | |
| 293 | | 294 | |
| 295 | | 296 | |
| 297 | | 298 | |

[0228]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 299 | | 300 | |
| 301 | | 302 | |
| 303 | | 304 | |
| 305 | | 306 | |
| 307 | | 308 | |
| 309 | | 310 | |
| 311 | | 312 | |
| 313 | | 314 | |

| | | | |
|--------|--|-----|--|
| 315 | | 316 | |
| 317 | | 318 | |
| 319 | | 320 | |
| 321 | | 322 | |
| [0229] | | | |
| 323 | | 324 | |
| 325 | | 326 | |
| 327 | | 328 | |
| 329 | | 330 | |
| 331 | | 332 | |

[0230]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 333 | | 334 | |
| 335 | | 336 | |
| 337 | | 338 | |
| 339 | | 340 | |
| 341 | | 342 | |
| 343 | | 344 | |
| 345 | | 346 | |
| 347 | | 348 | |
| 349 | | 350 | |
| 351 | | 352 | |

[0231]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 353 | | 354 | |
| 355 | | 356 | |
| 357 | | 358 | |
| 359 | | 360 | |
| 361 | | 362 | |
| 363 | | 364 | |
| 365 | | 366 | |
| 367 | | 368 | |
| 369 | | 370 | |

| | | | |
|--------|--|-----|--|
| 371 | | 372 | |
| 373 | | 374 | |
| 375 | | 376 | |
| 377 | | 378 | |
| [0232] | | | |
| 379 | | 380 | |
| 381 | | 382 | |
| 383 | | 384 | |
| 385 | | 386 | |

[0233]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 387 | | 388 | |
| 389 | | 390 | |
| 391 | | 392 | |
| 393 | | 394 | |
| 395 | | 396 | |
| 397 | | 398 | |
| 399 | | 400 | |
| 401 | | 402 | |

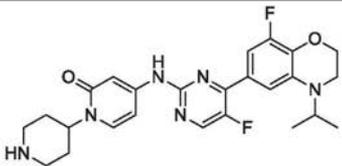
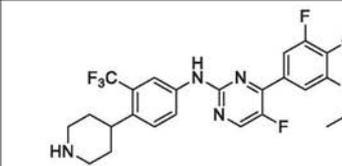
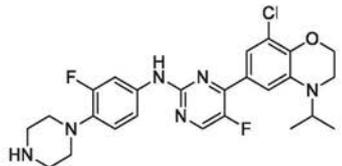
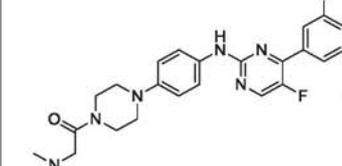
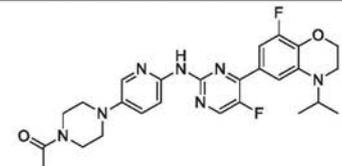
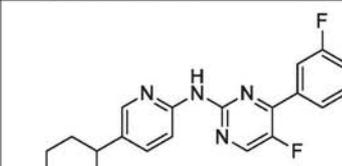
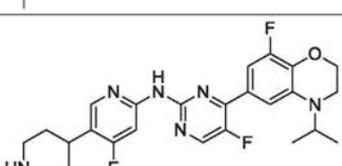
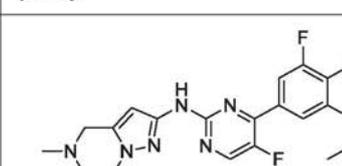
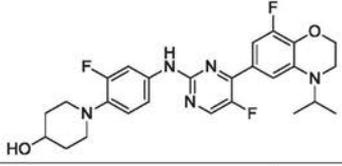
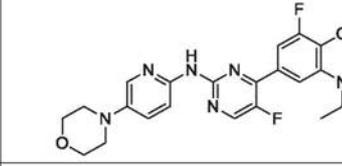
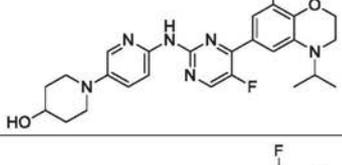
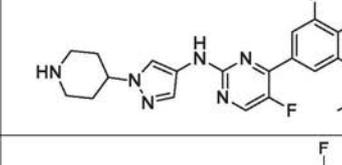
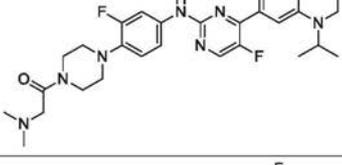
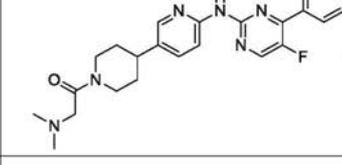
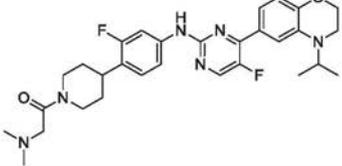
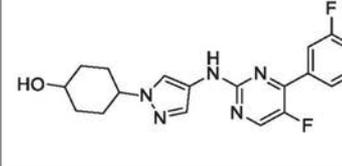
[0234]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 403 | | 404 | |
| 405 | | 406 | |
| 407 | | 408 | |
| 409 | | 410 | |
| 411 | | 412 | |
| 413 | | 414 | |
| 415 | | 416 | |
| 417 | | 418 | |
| 419 | | 420 | |

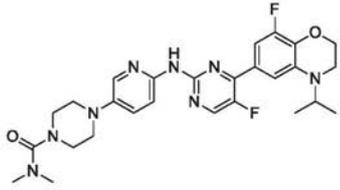
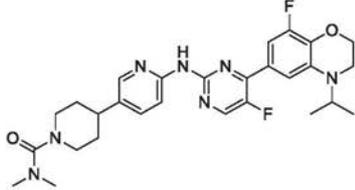
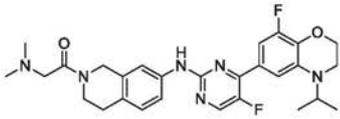
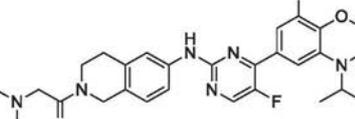
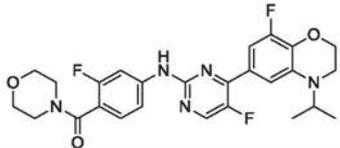
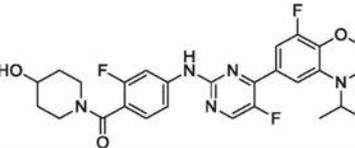
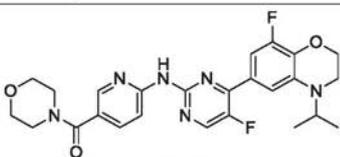
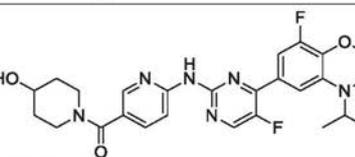
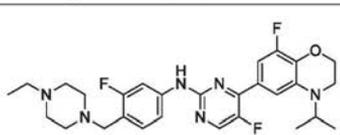
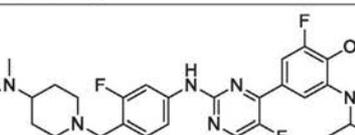
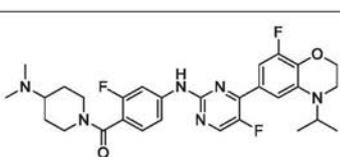
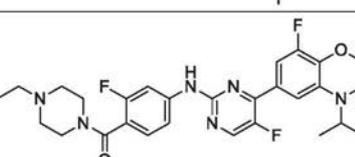
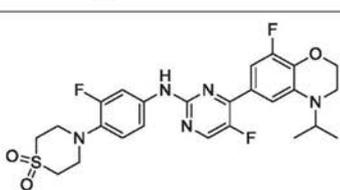
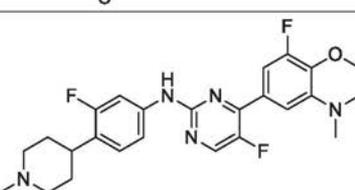
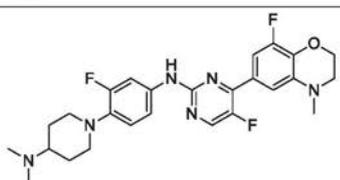
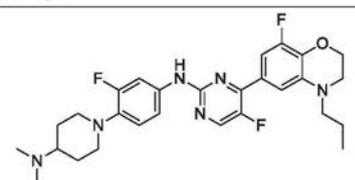
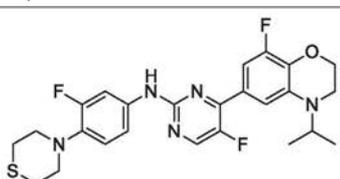
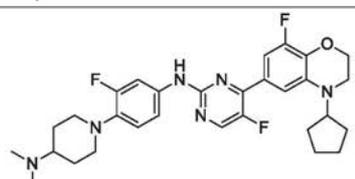
| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 421 | | 422 | |
| 423 | | 424 | |
| 425 | | 426 | |
| 427 | | 428 | |
| 429 | | 430 | |
| 431 | | 432 | |
| 433 | | 434 | |
| 435 | | 436 | |

[0235]

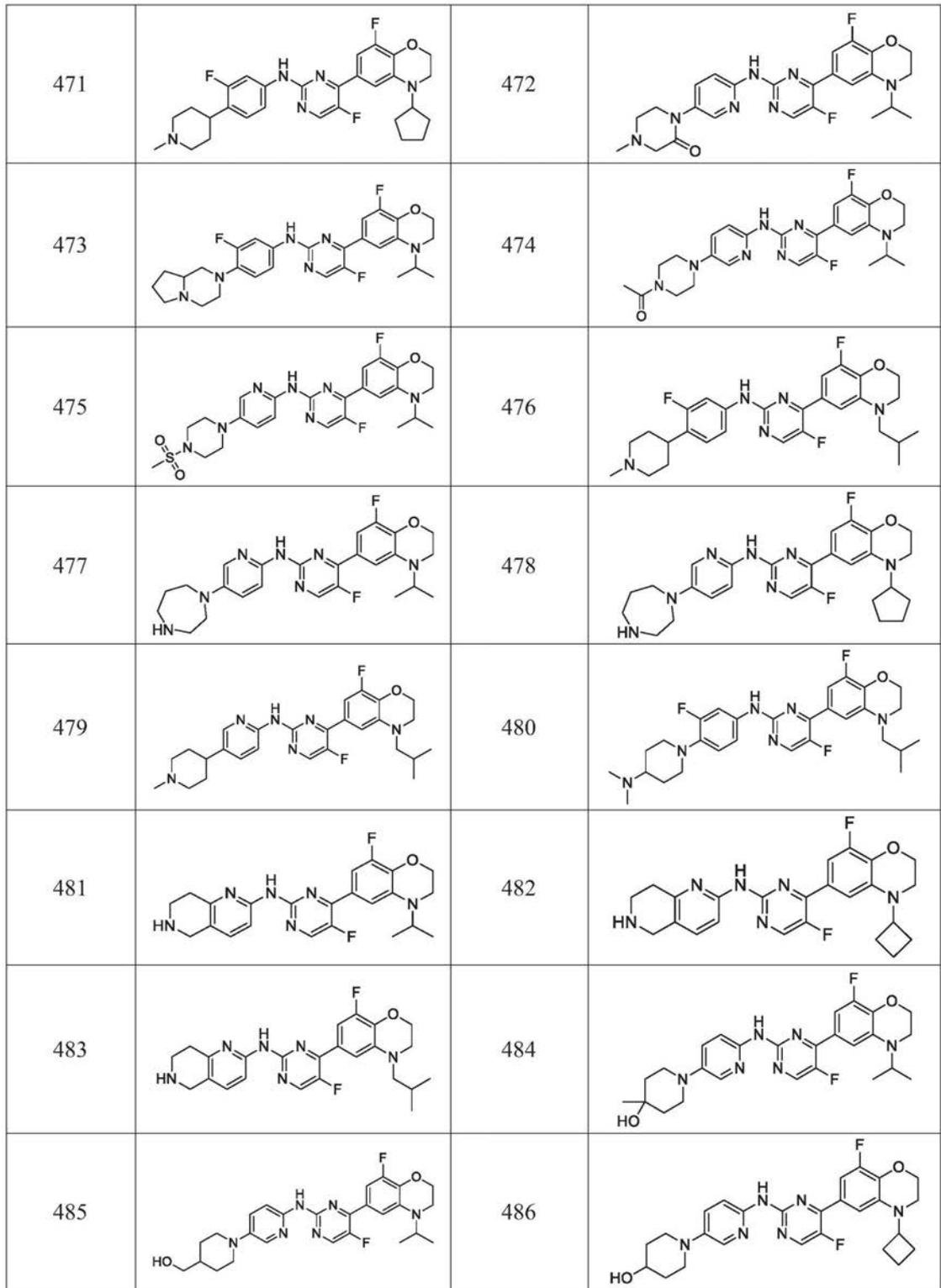
[0236]

| | | | |
|-----|---|-----|--|
| 437 |  | 438 |  |
| 439 |  | 440 |  |
| 441 |  | 442 |  |
| 443 |  | 444 |  |
| 445 |  | 446 |  |
| 447 |  | 448 |  |
| 449 |  | 450 |  |
| 451 |  | 452 |  |

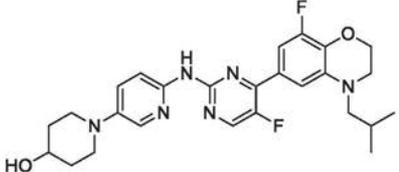
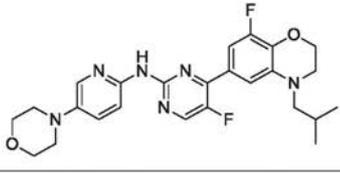
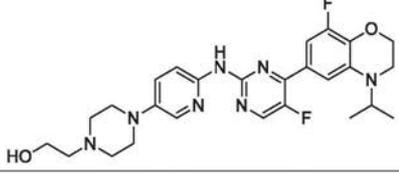
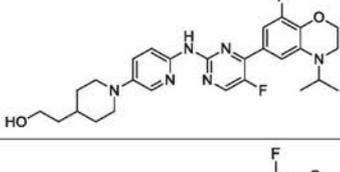
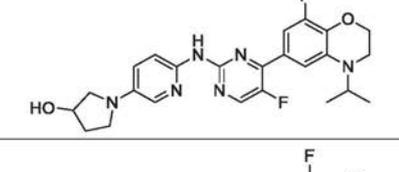
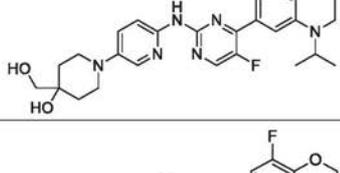
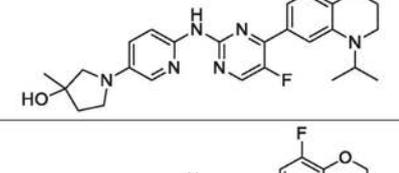
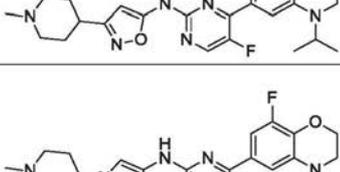
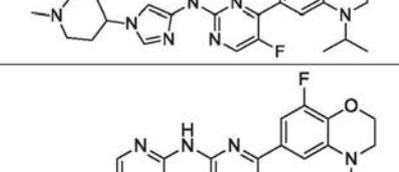
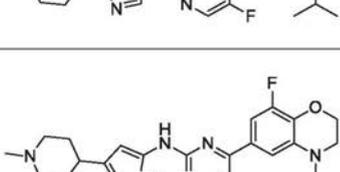
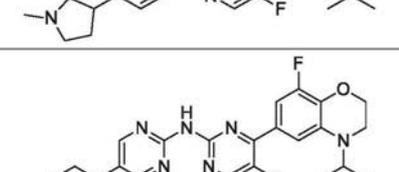
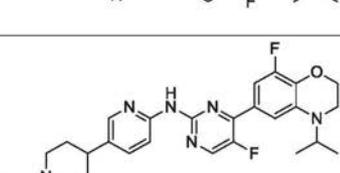
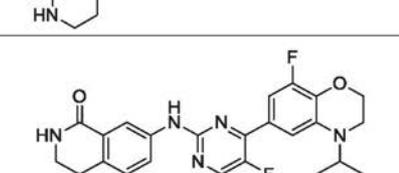
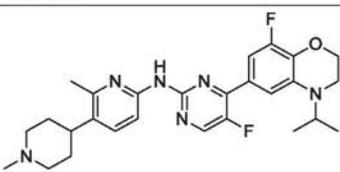
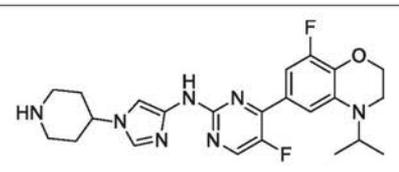
[0237]

| | | | |
|-----|---|-----|---|
| 453 |  | 454 |  |
| 455 |  | 456 |  |
| 457 |  | 458 |  |
| 459 |  | 460 |  |
| 461 |  | 462 |  |
| 463 |  | 464 |  |
| 465 |  | 466 |  |
| 467 |  | 468 |  |
| 469 |  | 470 |  |

[0238]



[0239]

| | | | |
|-----|---|-----|---|
| 487 |  | 488 |  |
| 489 |  | 490 |  |
| 491 |  | 492 |  |
| 493 |  | 494 |  |
| 495 |  | 496 |  |
| 497 |  | 498 |  |
| 499 |  | 500 |  |
| 501 |  | 502 |  |
| 503 |  | 504 |  |

[0240]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 505 | | 506 | |
| 507 | | 508 | |
| 509 | | 510 | |
| 511 | | 512 | |
| 513 | | 514 | |
| 515 | | 516 | |
| 517 | | 518 | |
| 519 | | 520 | |

[0241]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 521 | | 522 | |
| 523 | | 524 | |
| 525 | | 526 | |
| 527 | | 528 | |
| 529 | | 530 | |
| 531 | | 532 | |
| 533 | | 534 | |
| 535 | | 536 | |
| 537 | | 538 | |

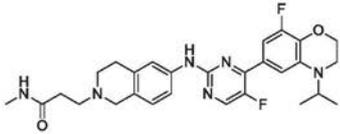
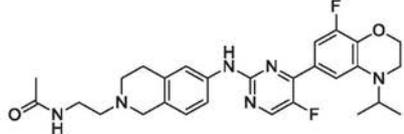
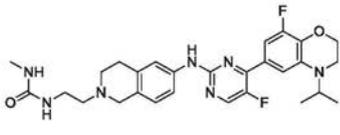
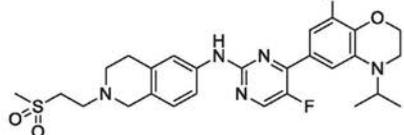
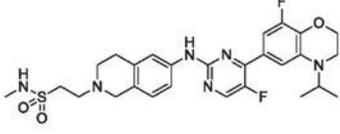
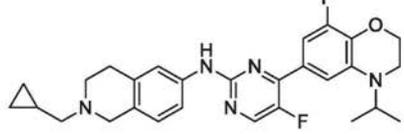
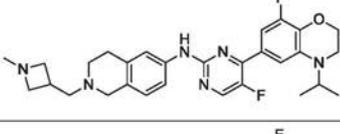
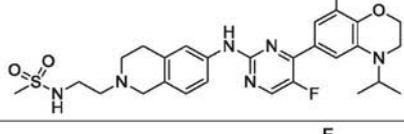
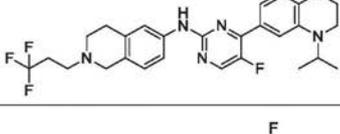
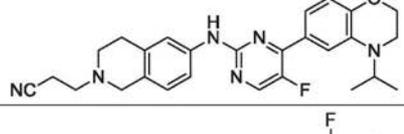
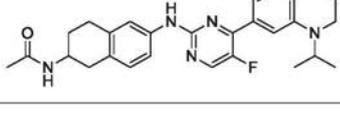
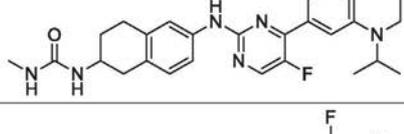
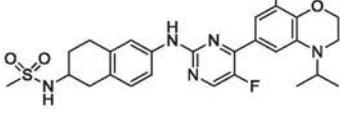
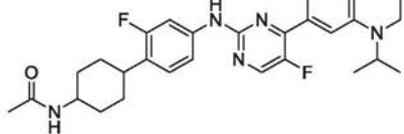
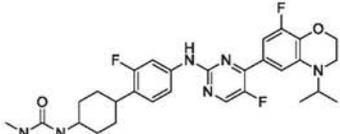
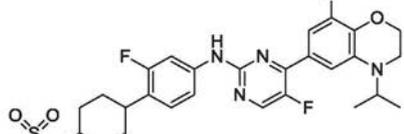
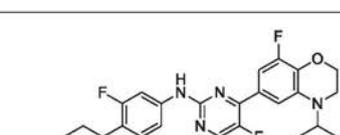
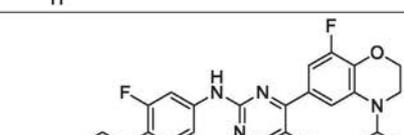
[0242]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 539 | | 540 | |
| 541 | | 542 | |
| 543 | | 544 | |
| 545 | | 546 | |
| 547 | | 548 | |
| 549 | | 550 | |
| 551 | | 552 | |
| 553 | | 554 | |

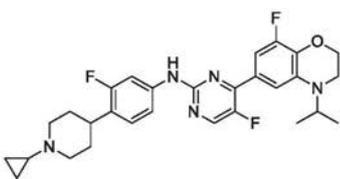
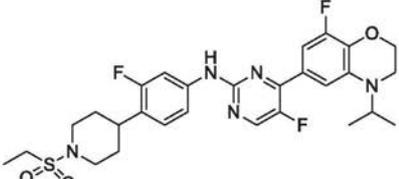
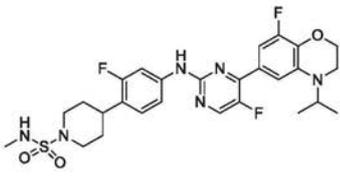
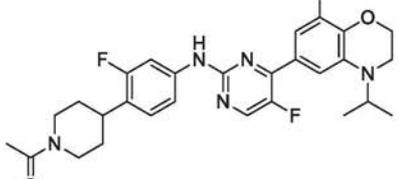
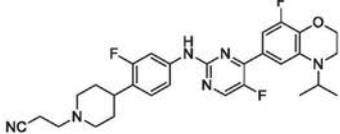
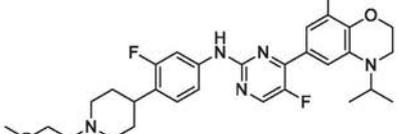
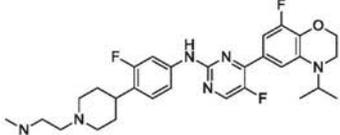
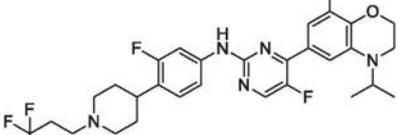
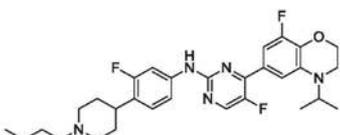
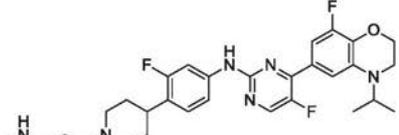
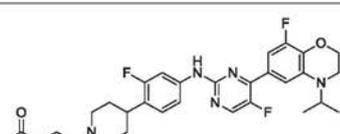
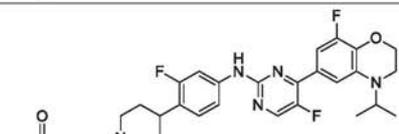
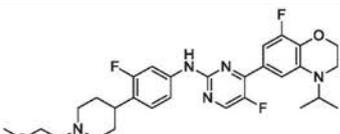
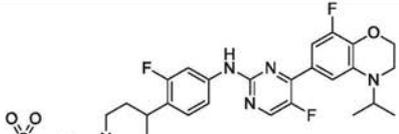
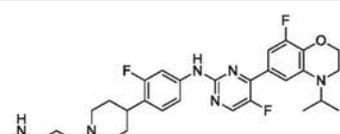
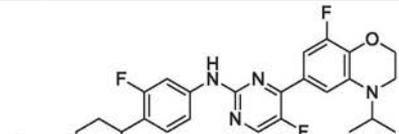
[0243]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 555 | | 556 | |
| 557 | | 558 | |
| 559 | | 560 | |
| 561 | | 562 | |
| 563 | | 564 | |
| 565 | | 566 | |
| 567 | | 568 | |
| 569 | | 570 | |
| 571 | | 572 | |

[0244]

| | | | |
|-----|---|-----|---|
| 573 |  | 574 |  |
| 575 |  | 576 |  |
| 577 |  | 578 |  |
| 579 |  | 580 |  |
| 581 |  | 582 |  |
| 583 |  | 584 |  |
| 585 |  | 586 |  |
| 587 |  | 588 |  |
| 589 |  | 590 |  |

[0245]

| | | | |
|-----|---|-----|---|
| 591 |  | 592 |  |
| 593 |  | 594 |  |
| 595 |  | 596 |  |
| 597 |  | 598 |  |
| 599 |  | 600 |  |
| 601 |  | 602 |  |
| 603 |  | 604 |  |
| 605 |  | 606 |  |

[0246]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 607 | | 608 | |
| 609 | | 610 | |
| 611 | | 612 | |
| 613 | | 614 | |
| 615 | | 616 | |
| 617 | | 618 | |
| 619 | | 620 | |
| 621 | | 622 | |
| 623 | | 624 | |

[0247]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 625 | | 626 | |
| 627 | | 628 | |
| 629 | | 630 | |
| 631 | | 632 | |
| 633 | | 634 | |
| 635 | | 636 | |
| 637 | | 638 | |
| 639 | | 640 | |
| 641 | | 642 | |

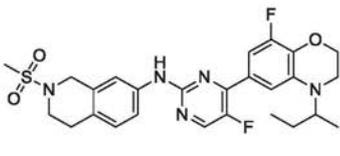
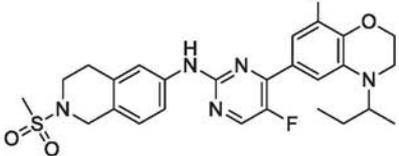
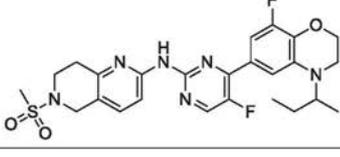
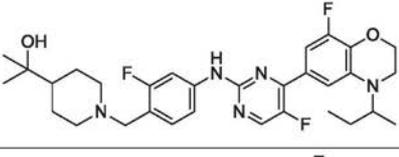
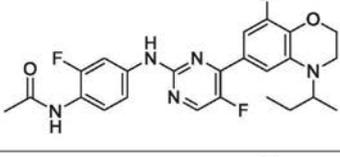
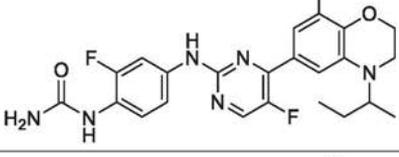
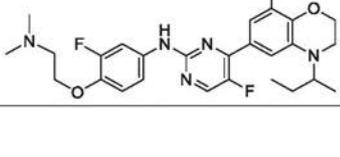
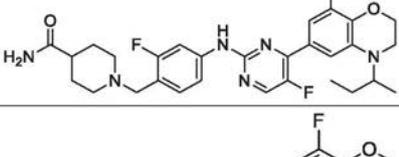
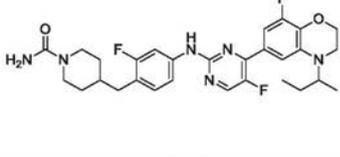
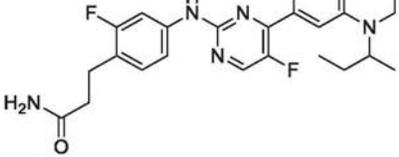
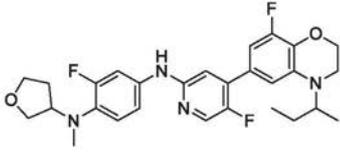
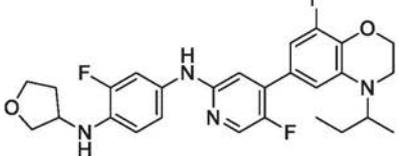
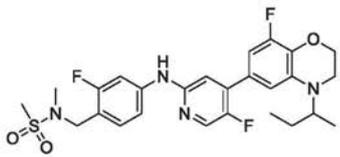
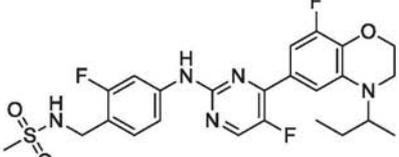
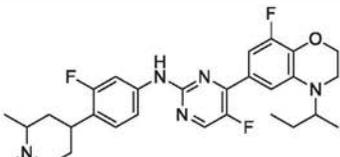
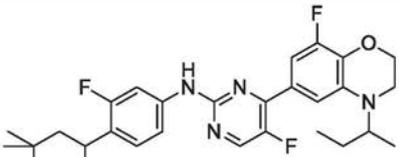
[0248]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 643 | | 644 | |
| 645 | | 646 | |
| 647 | | 648 | |
| 649 | | 650 | |
| 651 | | 652 | |
| 653 | | 654 | |
| 655 | | 656 | |
| 657 | | 658 | |

[0249]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 659 | | 660 | |
| 661 | | 662 | |
| 663 | | 664 | |
| 665 | | 666 | |
| 667 | | 668 | |
| 669 | | 670 | |
| 671 | | 672 | |
| 673 | | 674 | |

[0250]

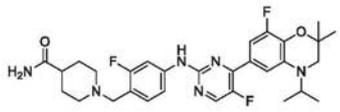
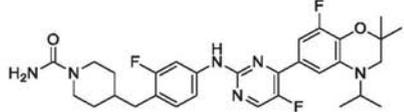
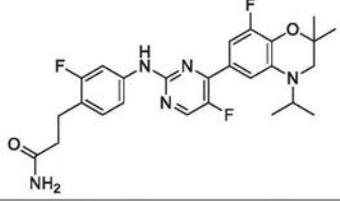
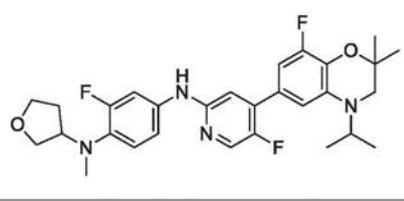
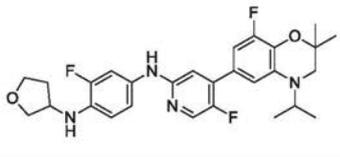
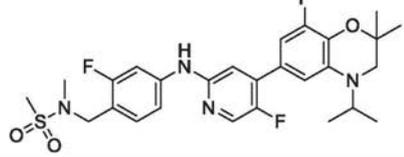
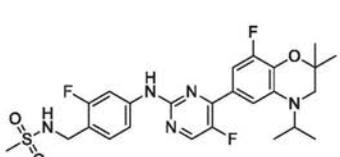
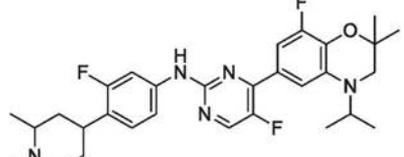
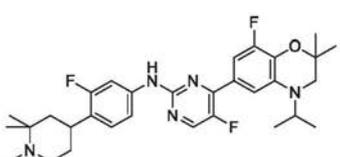
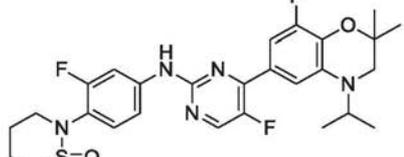
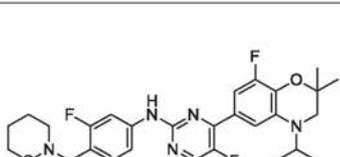
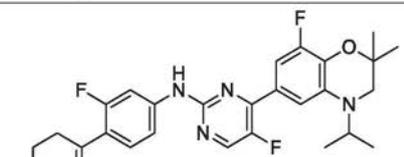
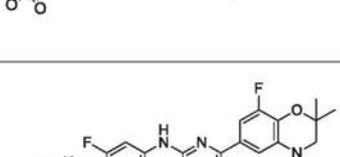
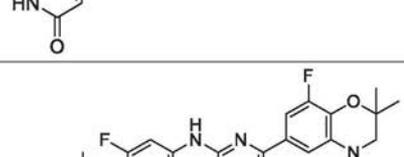
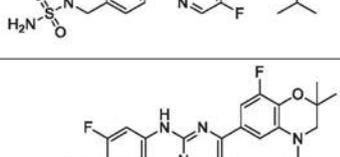
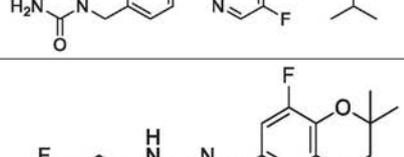
| | | | |
|-----|---|-----|---|
| 675 |  | 676 |  |
| 677 |  | 678 |  |
| 679 |  | 680 |  |
| 681 |  | 682 |  |
| 683 |  | 684 |  |
| 685 |  | 686 |  |
| 687 |  | 688 |  |
| 689 |  | 690 |  |

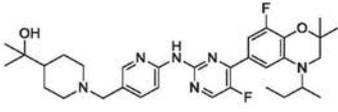
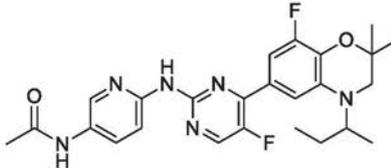
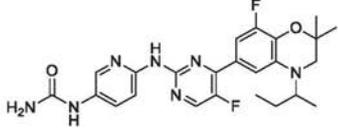
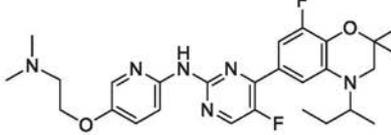
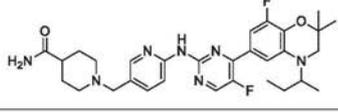
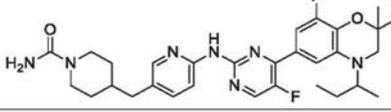
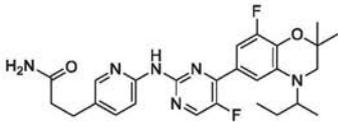
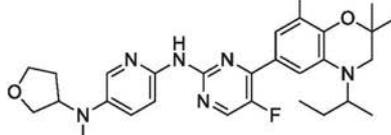
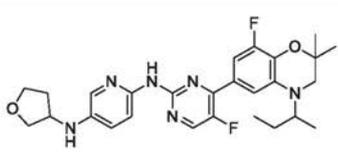
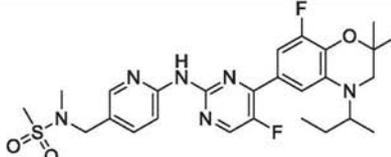
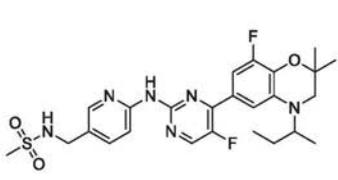
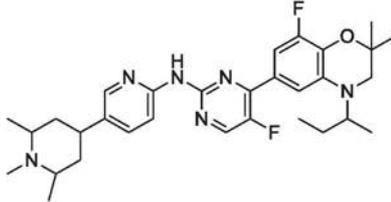
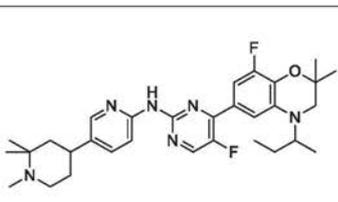
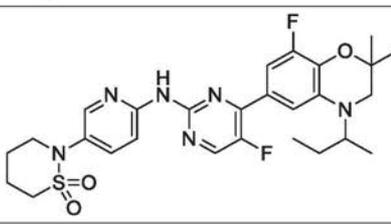
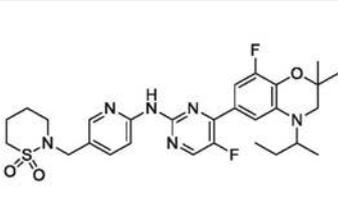
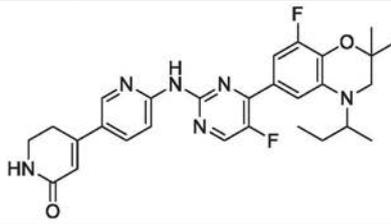
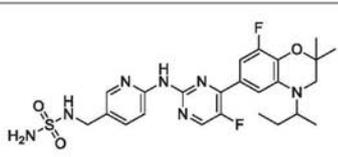
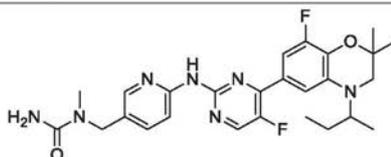
[0251]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 691 | | 692 | |
| 693 | | 694 | |
| 695 | | 696 | |
| 697 | | 698 | |
| 699 | | 700 | |
| 701 | | 702 | |
| 703 | | 704 | |
| 705 | | 706 | |
| 707 | | 708 | |

[0252]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 709 | | 710 | |
| 711 | | 712 | |
| 713 | | 714 | |
| 715 | | 716 | |
| 717 | | 718 | |
| 719 | | 720 | |
| 721 | | 722 | |
| 723 | | 724 | |
| 725 | | 726 | |

| | | | |
|--------|---|-----|---|
| 727 |  | 728 |  |
| 729 |  | 730 |  |
| 731 |  | 732 |  |
| 733 |  | 734 |  |
| [0253] | | | |
| 735 |  | 736 |  |
| 737 |  | 738 |  |
| 739 |  | 740 |  |
| 741 |  | 742 |  |

| | | | |
|-----|---|-----|---|
| 743 |  | 744 |  |
| 745 |  | 746 |  |
| 747 |  | 748 |  |
| 749 |  | 750 |  |
| 751 |  | 752 |  |
| 753 |  | 754 |  |
| 755 |  | 756 |  |
| 757 |  | 758 |  |
| 759 |  | 760 |  |

[0254]

[0255]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 761 | | 762 | |
| 763 | | 764 | |
| 765 | | 766 | |
| 767 | | 768 | |
| 769 | | 770 | |
| 771 | | 772 | |
| 773 | | 774 | |
| 775 | | 776 | |
| 777 | | 778 | |

[0256]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 779 | | 780 | |
| 781 | | 782 | |
| 783 | | 784 | |
| 785 | | 786 | |
| 787 | | 788 | |
| 789 | | 790 | |
| 791 | | 792 | |
| 793 | | 794 | |

[0257]

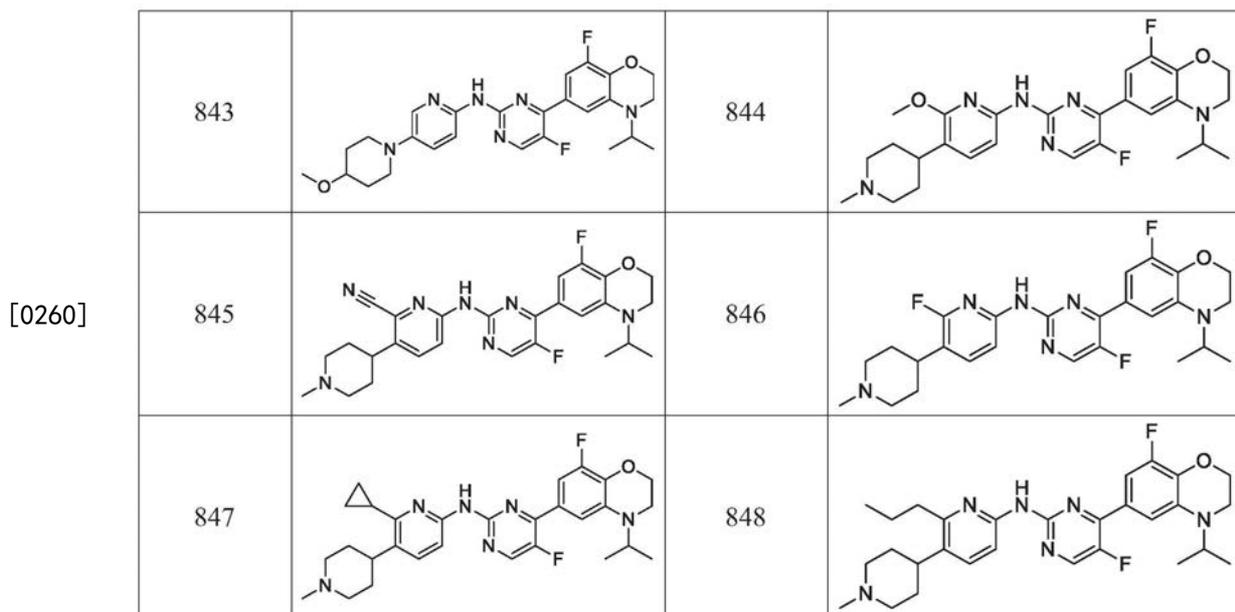
| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 795 | | 796 | |
| 797 | | 798 | |
| 799 | | 800 | |
| 801 | | 802 | |
| 803 | | 804 | |
| 805 | | 806 | |
| 807 | | 808 | |
| 809 | | 810 | |

[0258]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 811 | | 812 | |
| 813 | | 814 | |
| 815 | | 816 | |
| 817 | | 818 | |
| 819 | | 820 | |
| 821 | | 822 | |
| 823 | | 824 | |
| 825 | | 826 | |

[0259]

| | | | |
|-----|--|-----|--|
| 827 | | 828 | |
| 829 | | 830 | |
| 831 | | 832 | |
| 833 | | 834 | |
| 835 | | 836 | |
| 837 | | 838 | |
| 839 | | 840 | |
| 841 | | 842 | |



[0261] 在一些实施例中,本文提供表1中所描述的化合物、或其互变异构体、或前述任一种的盐,以及其用途。

[0262] 本文所描述的实施例和变化形式在适用时适合用于本文中详述的任何式的化合物。

[0263] 本文中描绘本文中详述的化合物的代表性实例,所述化合物包含根据本公开的中间化合物和最终化合物。应理解,在一个方面,任一种化合物可用于本文中详述的方法中,包含在适用时可经过分离并向个体施用的中间化合物。

[0264] 即使未描绘盐,本文中描绘的化合物仍可呈盐形式存在,并且应理解,本公开涵盖此处描绘的化合物的所有盐和溶剂合物,以及所述化合物的非盐和非溶剂合物形式,如熟练技术人员所充分了解。在一些实施例中,本文所提供的化合物的盐为药学上可接受的盐。在一或多个叔胺部分存在于所述化合物中时,还提供并描述N-氧化物。

[0265] 在任何本文所描述的化合物都可呈互变异构形式存在时,即使可明确地描绘仅一种或一些互变异构形式,也要考虑每种互变异构形式。具体地描绘的互变异构形式在溶液中或当根据本文所描述的方法使用时可以是或可不是主要形式。

[0266] 本公开还包含所描述化合物的任一种或全部立体化学形式,包含任何对映异构或非对映异构形。结构或名称意在涵盖所描绘的化合物的所有可能的立体异构体。本发明还涵盖所述化合物的所有形式,例如所述化合物的结晶或非结晶形式。还预期包括本发明化合物的组合物,例如具有基本上纯的化合物(包含其特定立体化学形式)的组合物,或包括呈任何比率的本发明化合物的混合物的组合物,所述混合物包含两种或更多种立体化学形式,例如外消旋或非外消旋混合物。

[0267] 本发明还预期本文所描述的化合物的同位素标记和/或同位素富集形式。本文中的化合物可在构成这类化合物的一或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。在一些实施例中,所述化合物被同位素标记,例如同位素标记的本文所描述的式(I)化合物或其变化形式,其中一或多个原子中的一部分被相同元素的同位素置换。可并入本发明化合物中的示范性同位素包含氢、碳、氮、氧、磷、硫、氯的同位素,例如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵O、¹⁷O、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl。某些同位素标记的化合物(例如³H和¹⁴C)可用于化合物或底物组织分布研

究中。并入较重同位素,例如氘(²H)可由于较大代谢稳定性而提供某些治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量要求降低,因此,在一些情况下可为优选的。

[0268] 同位素标记的本发明化合物一般可通过本领域的技术人员已知的标准方法和技术或通过与所附实例中描述类似的程序,用适当同位素标记的试剂替代对应未标记的试剂来制备。

[0269] 本发明还包含任一种所描述化合物的任何或所有代谢物。代谢物可包含由任一种所描述化合物的生物转化产生的任何化学物质,例如化合物的代谢中间物和产物,例如将在向人类施用之后在体内产生的中间物和产物。

[0270] 提供在适合容器中包括本文所描述化合物或其盐或溶剂合物的制品。容器可为小瓶、广口瓶、安瓿、预装载注射器、静脉内袋等。

[0271] 优选地,本文中详述的化合物为口服生物可用的。然而,所述化合物也可被配制成分供肠胃外(例如静脉内)施用。

[0272] 可使用本文所描述的一种或数种化合物,通过将作为活性成分的一或多种化合物与本领域中已知的药理学上可接受的载剂组合来制备药物。取决于药品的治疗形式,所述载剂可呈各种形式。在一种变化形式中,药物的制造用于本文所公开的任何方法中,例如用于治疗癌症。

[0273] 通用合成方法

[0274] 本发明化合物可通过下文且更确切地下文实例(例如以下实例中所提供的方案)中大体上描述的多种方法制备。在以下方法描述中,当在所描绘的各式中使用符号时,这些符号应理解为表示本文在上文关于这些式所描述的基团。

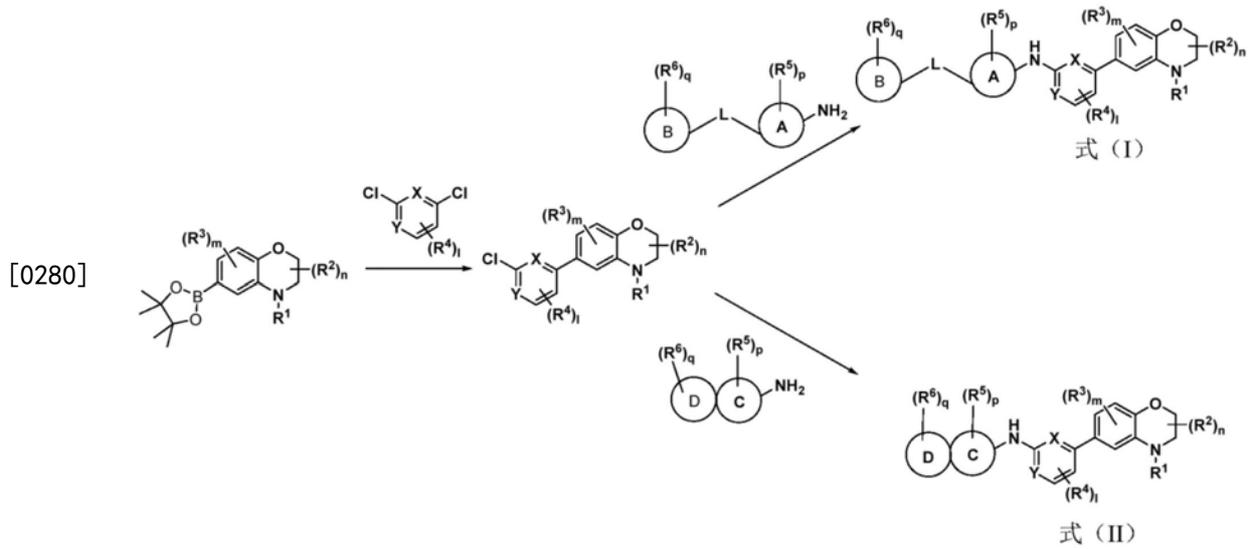
[0275] 当期望获得化合物的特定对映异构体时,这可由对应的对映异构体混合物,使用适用于分离或离析对映异构体的常规程序实现。因此,例如,非对映异构衍生物可通过使对映异构体混合物,例如外消旋体与适当手性化合物反应来制备。随后,可通过任何适宜手段,例如通过结晶分离非对映异构体,并回收所需对映异构体。在另一种离析方法中,可使用手性高效液相色谱法分离外消旋体。或者,在需要时,可在一种所描述的方法中,通过使用适当的手性中间物来获得特定对映异构体。

[0276] 在期望获得化合物的特定异构体或以其它方式纯化反应产物的情况下,也可将色谱法、再结晶和其它常规分离程序用于中间物或最终产物。

[0277] 还涵盖本文提供的化合物或其盐的溶剂合物和/或多晶型物。溶剂合物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且通常在结晶过程期间形成。当溶剂为水时形成水合物,或者当溶剂为醇时形成醇化物。多晶型物包含相同元素组成的化合物的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学特性和电学特性、稳定性和/或溶解性。多种因素可能引起单一晶体形式占主导,例如再结晶溶剂、结晶速率和存储温度。

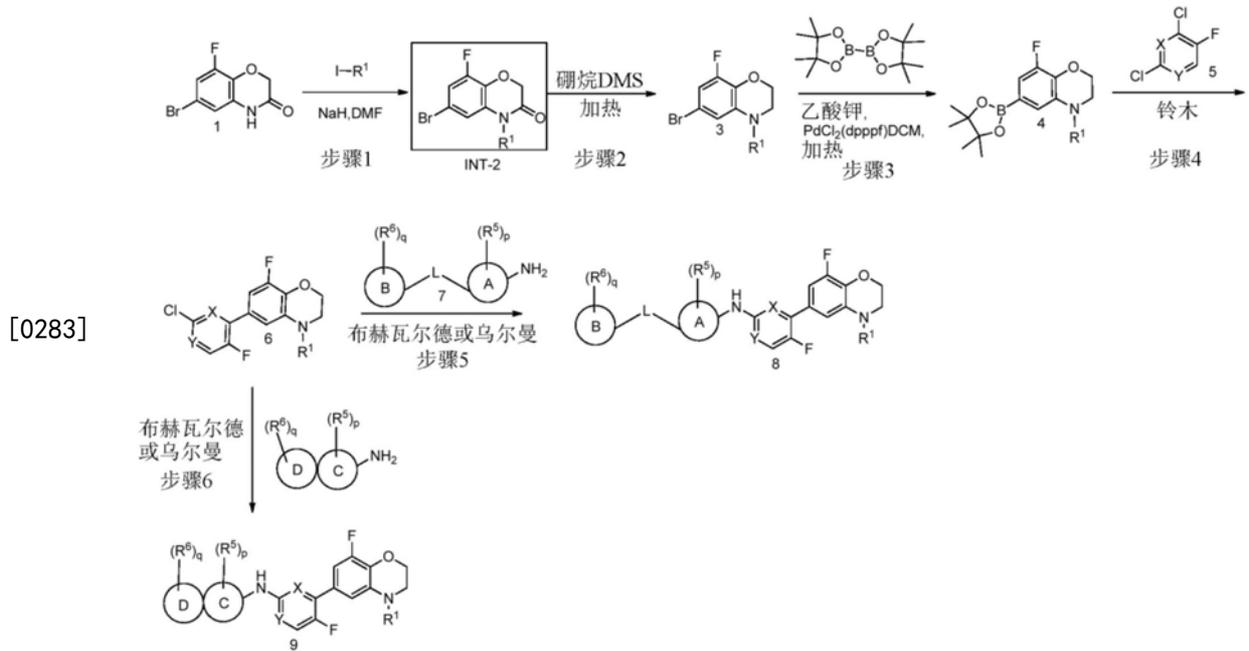
[0278] 在一些实施例中,可根据流程1合成式(I)或(II)化合物。

[0279] 流程1



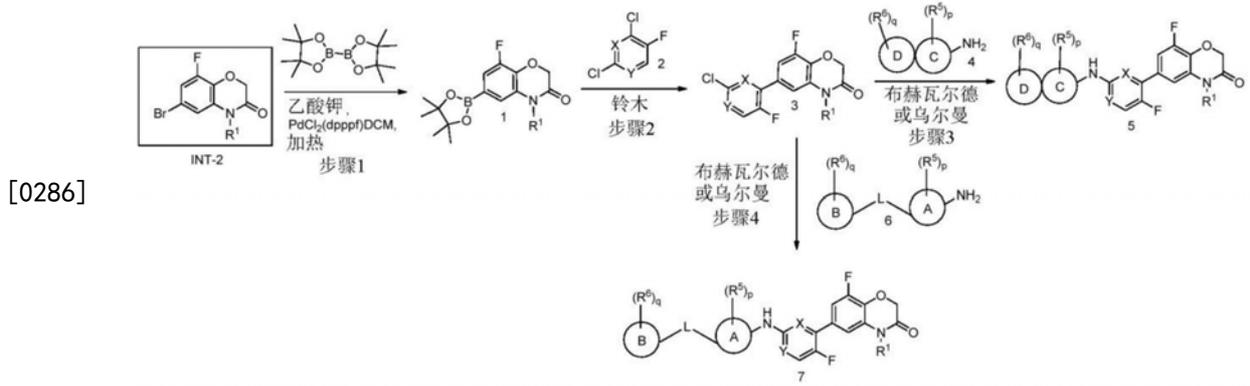
[0281] 其中A、B、C、D、L、X、Y、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、l、m、n、p和q如关于式 (J)、式 (I) 或式 (II) 所描述。

[0282] 流程2



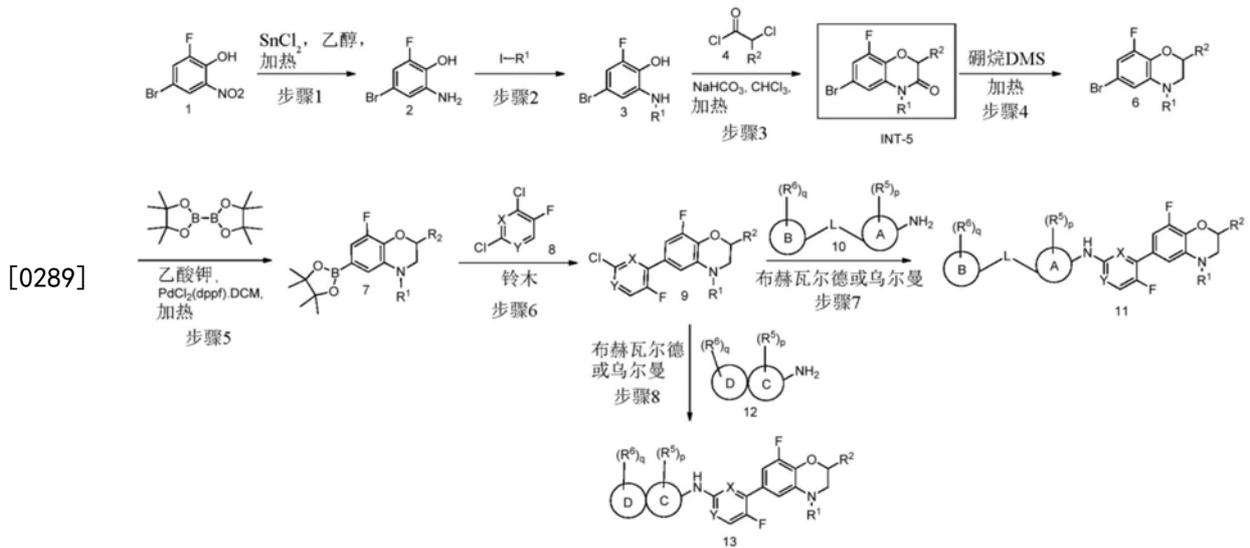
[0284] 其中A、B、C、D、L、X、Y、R¹、R⁵、R⁶、p和q如关于式 (J)、式 (I) 或式 (II) 所描述。

[0285] 流程3



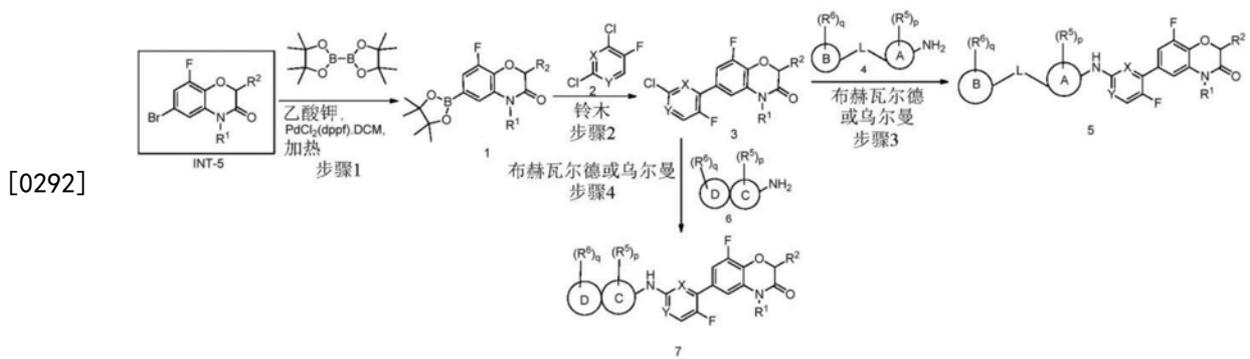
[0287] 其中A、B、C、D、L、X、Y、R¹、R⁵、R⁶、p和q如关于式(J)、式(I)或式(II)所描述。

[0288] 流程4



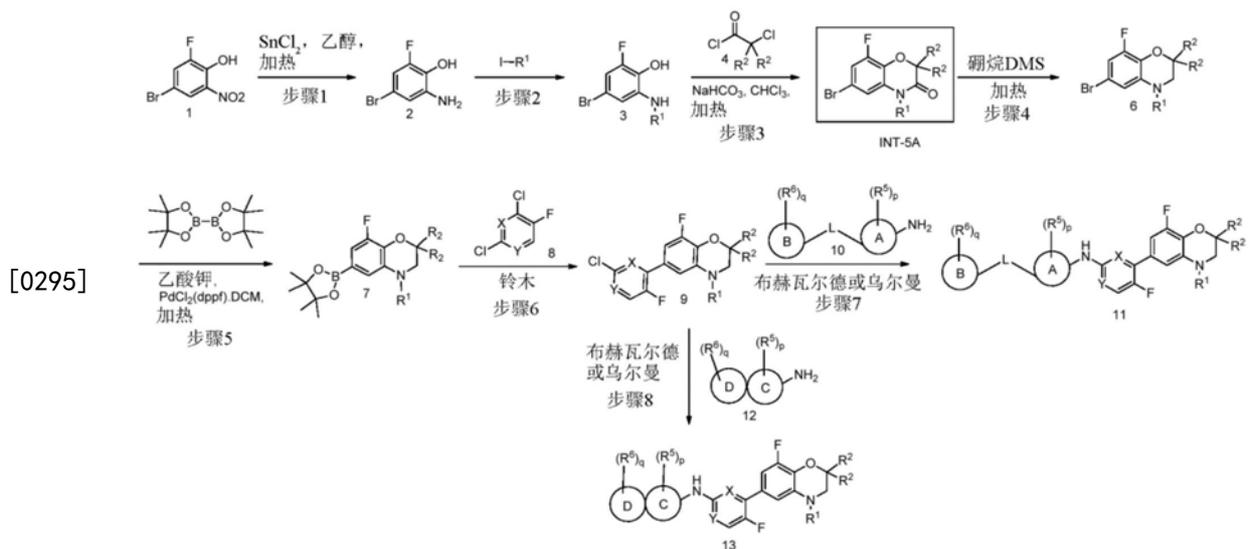
[0290] 其中A、B、C、D、L、X、Y、R¹、R²、R⁵、R⁶、p和q如关于式(J)、式(I)或式(II)所描述。

[0291] 流程5



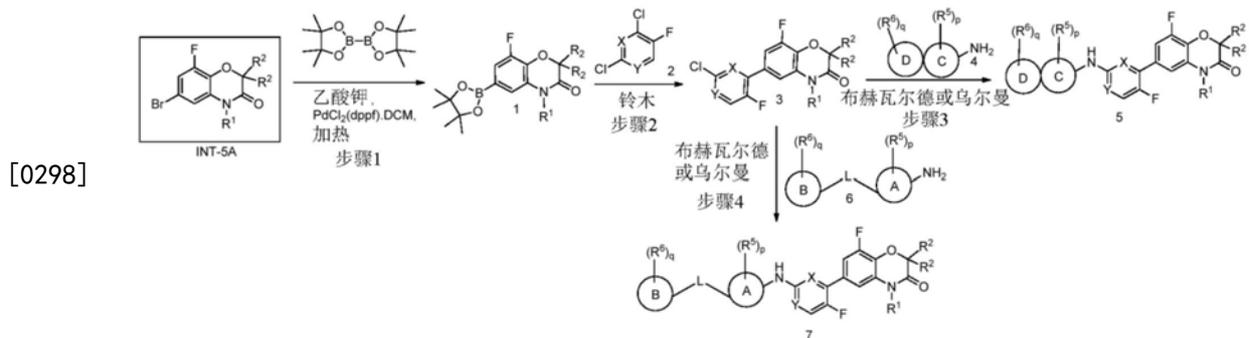
[0293] 其中A、B、C、D、L、X、Y、R¹、R²、R⁵、R⁶、p和q如关于式(J)、式(I)或式(II)所描述。

[0294] 流程6



[0296] 其中A、B、C、D、L、X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、p和q如关于式(J)、式(I)或式(II)所描述。

[0297] 流程7



[0299] 其中A、B、C、D、L、X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、p和q如关于式(J)、式(I)或式(II)所描述。在本文的实例部分中提供特定实例。

[0300] 药物组合物和制剂

[0301] 本公开涵盖本文中详述的任何化合物的药物组合物。因此，本公开包含包括如本文中详述的化合物或其盐和药学上可接受的载剂或赋形剂的药物组合物。在一个方面，药学上可接受的盐为酸加成盐，例如与无机酸或有机酸形成的盐。药物组合物可呈适合口服、颊、肠胃外、鼻、体表或直肠施用的形式或适合通过吸入施用的形式。

[0302] 本文中详述的化合物一方面可呈纯化形式，并且本文中详述包括呈纯化形式的化合物的组合物。提供包括如本文中详述的化合物或其盐的组合物，例如含基本上纯的化合物的组合物。在一些实施例中，含有如本文中详述的化合物或其盐的组合物呈基本上纯的形式。

[0303] 在一种变化形式中，本文中的化合物为所制备以供向个体施用的合成化合物。在另一变化形式中，提供含有呈基本上纯形式的化合物的组合物。在另一变化形式中，本公开涵盖包括本文中详述的化合物和药学上可接受的载剂的药物组合物。在另一变化形式中，提供一种施用化合物的方法。所述纯化形式、药物组合物以及施用化合物的方法适合于本文详述的任何化合物或其形式。

[0304] 本文中详述的化合物或其盐可被调配成用于任何可用的递送途径，包含口服、粘

膜(例如鼻、舌下、阴道、颊或直肠)、肠胃外(例如肌肉内、皮下或静脉内)、体表或透皮递送形式。化合物或其盐可与适合载剂一起调配以提供包含(但不限于)以下的递送形式:片剂、囊片、胶囊(例如硬明胶胶囊或软质弹性明胶胶囊)、扁囊剂、糖衣片、口含片、软糖、分散液、栓剂、软膏、巴布剂(泥罨剂)、糊剂、散剂、敷料、乳膏、溶液、贴片、气雾剂(例如鼻喷雾剂或吸入剂)、凝胶剂、悬浮液(例如水性或非水性液体悬浮液、水包油乳液或油包水乳液)、溶液和酞剂。

[0305] 一种或数种本文所描述的化合物或其盐可用于通过将一或多种化合物或其盐作为活性成分与例如上文所提及的药学上可接受的载剂组合来制备制剂,例如药物制剂。取决于系统的治疗形式(例如透皮贴片对比口服片剂),载剂可呈各种形式。另外,药物制剂可含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、再湿润剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节剂以及用于调整渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。包括化合物的制剂还可含有其它物质,这些物质具有有价值的治疗特性。药物制剂可通过已知药学方法制备。适合制剂可见于例如以引用的方式并入本文中的雷氏药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences),马克出版公司(Mack Publishing Company),宾夕法尼亚州费城(Philadelphia,PA),第20版(2000)。

[0306] 本文所描述的化合物可呈公认的口服组合物形式向个体施用,所述形式例如片剂、包衣片剂以及在硬壳或软壳中的凝胶胶囊、乳液或悬浮液。可用于制备这些组合物的载剂的实例为乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸酯或其盐等。用于软壳凝胶胶囊的可接受载剂例如植物油、蜡、油脂、半固体和液体多元醇等。另外,药物制剂可含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、再湿润剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节剂以及用于调整渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。

[0307] 任何本文所描述的化合物都可调配成呈任何所描述剂型的片剂,例如,本文所描述的化合物或其盐可被调配成10mg片剂。

[0308] 还描述包括本文提供的化合物的组合物。在一种变化形式中,所述组合物包括化合物或其盐以及药学上可接受的载剂或赋形剂。在另一变化形式中,提供含基本上纯化合物的组合物。

[0309] 使用方法

[0310] 本文中详述的化合物和组合物,例如含有本文所提供的任何式的化合物或其盐以及药学上可接受的载剂或赋形剂的药物组合物,可用于本文所提供的施用和治疗方法中。所述化合物和组合物还可用于体外方法中,例如向细胞施用化合物或组合物以用于筛选目的和/或用于进行质量控制测定的体外方法。在本文中详述的方法的一些实施例中,所述方法包括作为单一疗法施用本文中详述的化合物或其盐。

[0311] 本文提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括向个体施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物)或本发明化合物或本文所详述或描述的化合物)或其药学上可接受的盐。本文进一步提供一种治疗个体的增生性疾病的方法,其包括向个体施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐。本文还提供一种治疗个体的癌症的方法,其包括向个体施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,根据本文所描述

的施用剂量和/或施用方法向个体施用化合物。

[0312] 在一些实施例中,个体的癌症具有编码周期蛋白的基因或编码CDK的基因的一或多个突变或扩增或过度表达,或由于基因缺失、突变或启动子超甲基化而产生的内源性INK4抑制因子的损失,或导致CDK1、CDK2、CDK4、CDK6和CDK9中的一或多个过度活性的其它基因事件。在一些实施例中,个体的癌症具有编码周期蛋白的基因或编码CDK的基因的一或多个突变或扩增或过度表达,或由于基因缺失、突变或启动子超甲基化而产生的内源性INK4抑制因子的损失,或导致CDK4/6以及CDK1、CDK2和CDK9中的一或多个过度活性的其它基因事件。

[0313] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的癌症的方法,其包括(a)基于(i)癌症中存在成视网膜细胞瘤(Rb)蛋白的磷酸化或(ii)癌症中存在CDK4或CDK6的突变或扩增或过度表达而选择进行治疗的个体,以及向个体施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,测定所述癌症的磷酸化Rb的表达。在一些实施例中,测定所述癌症的CDK4或CDK6的表达。在一些实施例中,对癌症的CDK4或CDK6基因进行测序以检测一或多个突变或扩增。在一些实施例中,通过对癌症进行活组织检查并对来自活组织检查癌症的CDK4或CDK6基因进行测序来对CDK4或CDK6基因进行测序。在一些实施例中,通过对来自个体的循环肿瘤DNA(ctDNA)进行测序来对CDK4或CDK6基因进行测序。

[0314] 在一些实施例中,本文提供一种使用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或任一实施例制造用于治疗疾病的药物的方法。在一些实施例中,本文提供一种使用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或任一实施例制造用于治疗癌症的药物的方法。

[0315] 在一些实施例中,施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐治疗患有增生性疾病,例如如本文所描述的癌症的个体。在一些实施例中,个体具有罹患增生性疾病(例如癌症)的风险。在这些实施例中的一些中,基于一或多个风险因素确定个体具有罹患癌症的风险。在这些实施例中的一些中,风险因素为与癌症相关的家族史和/或基因。

[0316] 认为本发明化合物或其盐有效治疗各种疾病和病症。举例来说,在一些实施例中,本发明组合物可用于治疗增生性疾病,例如癌症。在一些实施例中,癌症为实体肿瘤。在一些实施例中,所述癌症为以下之一:成人和小儿肿瘤;粘液样圆细胞癌;局部晚期肿瘤;转移癌;人类软组织肉瘤,包含尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma);癌转移,包含淋巴瘤转移;鳞状细胞癌,尤其头颈部鳞状细胞癌、食管鳞状细胞癌;口腔癌;血细胞恶性病,包含多发性骨髓瘤;白血病,包含急性淋巴细胞性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病和毛状细胞白血病;渗出性淋巴瘤(体腔淋巴瘤);胸腺淋巴瘤;皮肤T细胞淋巴瘤;霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma);非霍奇金氏淋巴瘤;肾上腺皮质癌;ACTH分泌肿瘤(ACTH-producing tumor);肺癌,包含小细胞癌和非小细胞癌;乳癌,包含小细胞癌和导管癌;胃肠癌,包含胃癌、结肠癌、结肠直肠癌、与结肠直肠癌形成相关的息肉;胰腺癌;肝癌;泌尿癌,包含膀胱癌,包含原发性浅表性膀胱肿瘤、侵袭性膀胱移行细胞癌和肌肉侵袭性膀胱癌;前列腺癌;女性生殖道恶性病,包含卵巢癌、原发性腹膜上皮赘生物、宫颈癌、子宫内膜癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌和卵巢滤泡的实体肿瘤;男性生殖道恶性

病,包含睾丸癌和阴茎癌;肾癌,包含肾细胞癌;脑癌,包含内源性脑肿瘤、成神经细胞瘤、星形胶质细胞脑肿瘤、神经胶质瘤、中枢神经系统中的转移瘤细胞侵袭;骨癌,包含骨瘤和骨肉瘤;皮肤癌,包含黑素瘤;人类皮肤角化细胞进行性肿瘤;鳞状细胞癌;甲状腺癌;成视网膜细胞瘤;成神经细胞瘤;腹腔积液;恶性胸腔积液;间皮瘤;威尔姆斯瘤(Wilms's tumor);胆囊癌;滋养细胞赘瘤;血管外皮细胞瘤;以及卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)。

[0317] 在一些实施例中,癌症通过分子特性定义。在一些实施例中,所述癌症为雌激素受体阳性乳癌。在一些实施例中,乳癌为三阴性乳癌。在一些实施例中,癌症为KRAS突变非小细胞肺癌。在一些实施例中,癌症为套细胞淋巴瘤,其由导致周期蛋白D1过度表达的涉及CCND1的易位定义。

[0318] 在一些实施例中,本文所描述的化合物及组合物引起细胞(例如癌细胞)的G₁-S细胞周期阻滞。在一些实施例中,癌细胞为来自本文所描述的任一种癌症类型的癌细胞。在一些实施例中,被阻滞的细胞进入细胞凋亡状态。在一些实施例中,被阻滞的细胞进入衰老状态。在一些实施例中,本文提供一种引起细胞的G₁-S检查点阻滞的方法,其包括向细胞施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,G₁-S细胞周期阻滞发生在细胞群体中的约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约80%或更多、约85%或更多、约90%或更多、约95%或更多、约96%或更多、约97%或更多、约98%或更多、或约99%或更多细胞中。在一些实施例中,G₁-S细胞周期阻滞发生在细胞群体中的最多约99%、最多约98%、最多约97%、最多约96%、最多约95%、最多约90%、最多约85%或最多约80%细胞中。

[0319] 在一些实施例中,本文提供一种诱导细胞衰老的方法,其包括向细胞施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在细胞群体中的约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约80%或更多、约85%或更多、约90%或更多、约95%或更多、约96%或更多、约97%或更多、约98%或更多、或约99%或更多细胞中诱导衰老。在一些实施例中,在细胞群体中的最多约99%、最多约98%、最多约97%、最多约96%、最多约95%、最多约90%、最多约85%或最多约80%细胞中诱导衰老。

[0320] 在一些实施例中,本文提供一种诱导细胞凋亡的方法,其包括向细胞施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在细胞群体中的约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约80%或更多、约85%或更多、约90%或更多、约95%或更多、约96%或更多、约97%或更多、约98%或更多、或约99%或更多细胞中诱导细胞凋亡。在一些实施例中,在细胞群体中的最多约99%、最多约98%、最多约97%、最多约96%、最多约95%、最多约90%、最多约85%或最多约80%细胞中诱导细胞凋亡。

[0321] 在一些实施例中,本文提供一种抑制细胞中的CDK4或CDK6的方法,其包括向细胞施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,CDK4或CDK6被抑制约10%或更多、约20%或更多、约30%或更多、约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约75%或更多、约80%或更多、约90%或更多、约95%或更多、约96%或更多、约97%或更多、约98%或更多、或约99%或更多。在一些实施例中,CDK4或CDK6被抑制最多约99%、最多约98%、最多

约97%、最多约96%、最多约95%、最多约90%、最多约85%、最多约80%、最多约70%或最多约60%。在一些实施例中,根据激酶测定来测量CDK4或CDK6的活性。

[0322] 在一些实施例中,本文提供一种抑制细胞中的CDK1、CDK2、CDK4、CDK6和CDK9中的一或多个的方法,其包括向细胞施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,CDK1、CDK2、CDK4、CDK6和CDK9中的一或多个被抑制约10%或更多、约20%或更多、约30%或更多、约40%或更多、约50%或更多、约60%或更多、约70%或更多、约75%或更多、约80%或更多、约90%或更多、约95%或更多、约96%或更多、约97%或更多、约98%或更多、或约99%或更多。在一些实施例中,CDK1、CDK2、CDK4、CDK6和CDK9中的一或多个被抑制最多约99%、最多约98%、最多约97%、最多约96%、最多约95%、最多约90%、最多约85%、最多约80%、最多约70%或最多约60%。在一些实施例中,根据激酶测定来测量CDK1、CDK2、CDK4、CDK6和CDK9中的一或多个的活性。

[0323] 在一些实施例中,本文提供一种抑制CDK4或CDK6的方法,其包括使CDK4或CDK6与有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施例中,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐以小于1 μ M、小于900nM、小于800nM、小于700nM、小于600nM、小于500nM、小于400nM、小于300nM、小于200nM、小于100nM、小于50nM、小于10nM、小于5nM、小于1nM或小于0.5nM的IC₅₀结合于CDK4或CDK6。在一些实施例中,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐以0.1nM与1nM之间、1nM与5nM之间、5nM与10nM之间、10nM与50nM之间、50nM与100nM之间、100nM与200nM之间、200nM与300nM之间、300nM与400nM之间、400nM与500nM之间、500nM与600nM之间、600nM与700nM之间、700nM与800nM之间、800nM与900nM之间或900nM与1 μ M之间的IC₅₀结合于CDK4或CDK6。在一些实施例中,根据激酶测定来测量IC₅₀。在一些实施例中,根据细胞增殖测定来测量IC₅₀。

[0324] 在一些实施例中,本文提供一种抑制CDK1、CDK2、CDK4、CDK6和CDK9中的一或多个的方法,其包括使CDK1、CDK2、CDK4、CDK6和CDK9中的一或多个与有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施例中,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐以小于1 μ M、小于900nM、小于800nM、小于700nM、小于600nM、小于500nM、小于400nM、小于300nM、小于200nM、小于100nM、小于50nM、小于10nM、小于5nM、小于1nM或小于0.5nM的IC₅₀结合于CDK1、CDK2、CDK4、CDK6和CDK9中的一或多个。在一些实施例中,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐以0.1nM与1nM之间、1nM与5nM之间、5nM与10nM之间、10nM与50nM之间、50nM与100nM之间、100nM与200nM之间、200nM与300nM之间、300nM与400nM之间、400nM与500nM之间、500nM与600nM之间、600nM与700nM之间、700nM与800nM之间、800nM与900nM之间或900nM与1 μ M之间的IC₅₀结合于CDK1、CDK2、CDK4、CDK6和CDK9中的一或多个。在一些实施例中,根据激酶测定来测量IC₅₀。在一些实施例中,根据细胞增殖测定来测量IC₅₀。

[0325] 在一些实施例中,本文提供一种调节个体的CDK4/6的方法,其包括向个体施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受

的盐,或其盐。在一些实施例中,本文提供一种调节个体的CDK4和CDK 6的方法,其包括向个体施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐,或其盐。在一些实施例中,本文提供一种调节个体的CDK4/6以及CDK1、CDK2和CDK9中的一或多个的方法,其包括向个体施用本文中详述的化合物或其盐。在一些实施例中,本文提供一种调节个体的CDK4和CDK 6以及CDK1、CDK2和CDK9中的一或多个的方法,其包括向个体施用本文中详述的化合物或其盐。在一些实施例中,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐以小于1 μ M、小于900nM、小于800nM、小于700nM、小于600nM、小于500nM、小于400nM、小于300nM、小于200nM、小于100nM、小于50nM、小于10nM、小于5nM、小于1nM或小于0.5nM的IC₅₀结合于CDK4/6中的一或多个。在一些实施例中,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐以小于1 μ M、小于900nM、小于800nM、小于700nM、小于600nM、小于500nM、小于400nM、小于300nM、小于200nM、小于100nM、小于50nM、小于10nM、小于5nM、小于1nM或小于0.5nM的IC₅₀结合于CDK4和CDK6中的一或多个。在一些实施例中,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐以0.1nM与1nM之间、1nM与5nM之间、5nM与10nM之间、10nM与50nM之间、50nM与100nM之间、100nM与200nM之间、200nM与300nM之间、300nM与400nM之间、400nM与500nM之间、500nM与600nM之间、600nM与700nM之间、700nM与800nM之间、800nM与900nM之间或900nM与1 μ M之间的IC₅₀结合于CDK1、CDK2、CDK4、CDK6和CDK9中的一或多个。在一些实施例中,根据激酶测定来测量IC₅₀。在一些实施例中,根据细胞增殖测定来测量IC₅₀。

[0326] 在一个实施例中,化合物或其盐可通过增加肿瘤细胞呈递抗原的功能性能力或通过借助抑制其增殖来减少免疫抑制T_{Reg}群体来增强抗肿瘤免疫性。

[0327] 在一些实施例中,本文提供一种抑制细胞增殖的方法,其包括使细胞与有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施例中,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐以小于5 μ M、小于2 μ M、小于1 μ M、小于900nM、小于800nM、小于700nM、小于600nM、小于500nM、小于400nM、小于300nM、小于200nM、小于100nM或小于50nM的EC₅₀有效抑制细胞增殖。在一些实施例中,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其药学上可接受的盐以10nM与20nM之间、20nM与50nM之间、50nM与100nM之间、100nM与500nM之间、500nM与1 μ M之间、1 μ M与2 μ M之间或2 μ M与5 μ M之间的EC₅₀有效抑制细胞增殖。在一些实施例中,根据细胞增殖测定来测量EC₅₀。

[0328] 组合疗法

[0329] 如本文所提供,本发明所公开的化合物或其盐可影响免疫系统。因此,本发明化合物或其盐可与其它抗癌剂或免疫疗法组合使用。在一些实施例中,本文提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括向个体施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或本发明化合物或本文所详述或描述的化合物)或其药学上可接受的盐以及另外的治疗剂。在一些实施例中,第二治疗剂为癌症免疫治疗剂或内分泌治疗剂或化学治疗剂。在一些实施例中,疾病为增生性疾病,例如癌症。

[0330] 在一些实施例中,另外的治疗剂为癌症免疫治疗剂。在一些实施例中,另外的治疗剂为免疫刺激剂。在一些实施例中,另外的治疗剂靶向检查点蛋白(例如免疫检查点抑制剂)。在一些实施例中,另外的治疗剂有效刺激、增强或改善对肿瘤的免疫反应。

[0331] 在另一方面,本文提供一种治疗疾病(例如癌症)的组合疗法。在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括与放射疗法组合施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(IA-)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或本发明化合物或本文所详述或描述的化合物)或其药学上可接受的盐。

[0332] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的内分泌治疗剂。在一些实施例中,内分泌疗法为抗雌激素疗法。在一些实施例中,内分泌疗法为选择性雌激素受体降解剂(SERD,例如氟维司群(fulvestrant))。在一些实施例中,内分泌疗法为芳香酶抑制剂(例如来曲唑(letrozole))。在一些实施例中,CDK4/6抑制剂和内分泌疗法的组合增强G1-S细胞周期阻滞。在一些实施例中,CDK4/6抑制剂和内分泌疗法的组合促进进入衰老状态。在一些实施例中,在共同施用内分泌治疗剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在内分泌治疗剂之前或之后1或多个小时(例如2或多个小时、4或多个小时、8或多个小时、12或多个小时、24或多个小时、或48或多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0333] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(IA-)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的第二化学治疗剂。在一些实施例中,化学治疗剂为另一激酶抑制剂。在一些实施例中,在共同施用第二化学治疗剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在第二化学治疗剂之前或之后1或多个小时(例如2或多个小时、4或多个小时、8或多个小时、12或多个小时、24或多个小时、或48或多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0334] 可与式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐组合使用的化学治疗剂的实例包含DNA靶向剂、DNA烷基化剂(例如环磷酰胺、氮芥、苯丁酸氮芥、美法仑(melphalan)、达卡巴嗪(dacarbazine)或亚硝基脲)、拓扑异构酶抑制剂(例如拓扑异构酶I抑制剂(例如,伊立替康(irinotecan)或拓朴替康(topotecan))或拓扑异构酶II抑制剂(例如,依托泊苷(etoposide)或替尼泊苷(teniposide)))、蒽环霉素(例如道诺霉素(daunorubicin)、阿霉素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾达霉素(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)或伐柔比星(valrubicin))、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(例如伏立诺他(vorinostat)或罗米地辛(romidepsin))、溴域抑制剂、其它表观遗传抑制剂、紫杉醇(例如太平洋紫杉醇或多西他赛(docetaxel))、激酶抑制剂(例如硼替佐

米(bortezomib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊马替尼(imatinib)、维罗非尼(vemurafenib)、维莫德吉(vismodegib)、依鲁替尼(ibrutinib)、抗血管生成抑制剂、核苷酸类似物或前体类似物(例如阿扎胞苷(azacitidine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、卡培他滨(capecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、吉西他滨(gemcitabine)、羟基脲、巯基嘌呤、甲氨嘌呤或硫鸟嘌呤)或基于铂的化学治疗剂(例如顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)或奥沙利铂(oxaliplatin))、培美曲塞(pemetrexed)或其组合。在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的激酶抑制剂(例如硼替佐米、埃罗替尼、吉非替尼、伊马替尼、维罗非尼、维莫德吉或依鲁替尼)。在一些实施例中,在共同施用激酶抑制剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在激酶抑制剂之前或之后1或多个小时(例如2或多个小时、4或多个小时、8或多个小时、12或多个小时、24或多个小时、或48或多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0335] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的DNA损伤剂。在一些实施例中,在共同施用DNA损伤剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在DNA损伤剂之前或之后1或多个小时(例如2或多个小时、4或多个小时、8或多个小时、12或多个小时、24或多个小时、或48或多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0336] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的DNA烷基化剂(例如环磷酰胺、氮芥、苯丁酸氮芥、美法仑、达卡巴嗪或亚硝基脲)。在一些实施例中,在共同施用DNA烷基化剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在DNA烷基化剂之前或之后1或多个小时(例如2或多个小时、4或多个小时、8或多个小时、12或多个小时、24或多个小时、或48或多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0337] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的拓扑异构酶抑制剂(例如拓扑异构酶I抑制剂(例

如,伊立替康或拓朴替康)或拓扑异构酶II抑制剂(例如,依托泊苷或替尼泊苷)。在一些实施例中,在共同施用拓扑异构酶抑制剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在拓扑异构酶抑制剂之前或之后1或更多个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0338] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的蒽环霉素(例如道诺霉素、阿霉素、表柔比星、艾达霉素、米托蒽醌或伐柔比星)。在一些实施例中,在共同施用蒽环霉素之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在蒽环霉素之前或之后1或更多个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0339] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的组蛋白去乙酰化酶抑制剂(例如伏立诺他或罗米地辛)。在一些实施例中,在共同施用组蛋白去乙酰化酶抑制剂之前、之后或同时施用式I或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在组蛋白去乙酰化酶抑制剂之前或之后1或更多个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0340] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的紫杉醇(例如太平洋紫杉醇或多西他赛)。在一些实施例中,在共同施用紫杉醇之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在紫杉醇之前或之后1或更多个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0341] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的核苷酸类似物或前体类似物(例如阿扎胞苷、硫唑嘌呤、卡培他滨、阿糖胞苷、去氧氟尿苷、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、巯基嘌呤、甲氨蝶呤或硫鸟嘌呤)。在一些实施例中,在共同施用核苷酸类似物或前体类似物之前、之后或同

时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在核苷酸类似物或前体类似物之前或之后1或更多个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0342] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的基于铂的化学治疗剂(例如顺铂、卡铂或奥沙利铂)。在一些实施例中,在共同施用基于铂的化学治疗剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在基于铂的化学治疗剂之前或之后1或更多个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0343] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的培美曲塞。在一些实施例中,在共同施用培美曲塞之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在培美曲塞之前或之后1或更多个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0344] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂。在一些实施例中,在共同施用BTK抑制剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在BTK抑制剂之前或之后1或更多个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0345] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的PI3K或Akt抑制剂。在一些实施例中,在共同施用PI3K或Akt抑制剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在PI3K或Akt抑制剂之前或之后1或更多个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、

24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0346] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的DNA损伤修复(DDR)路径抑制剂。在一些实施例中,在共同施用DDR路径抑制剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在DDR路径抑制剂之前或之后1或更多个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。DDR路径的抑制剂的实例包含聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂(例如奥拉帕尼(olaparib)、如卡帕瑞(rucaparib)、尼拉帕尼(niraparib)或他拉柔帕瑞(talazoparib)、共济失调毛细血管扩张症突变(ATM)蛋白抑制剂、共济失调毛细血管扩张症和Rad3相关(ATR)蛋白抑制剂、检查点激酶1(Chk1)抑制剂或其组合。

[0347] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的PARP抑制剂(例如奥拉帕尼、如卡帕瑞、尼拉帕尼或他拉柔帕瑞)。在一些实施例中,在共同施用PARP抑制剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在PARP抑制剂之前或之后1或更多个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0348] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的ATM蛋白抑制剂。在一些实施例中,在共同施用ATM蛋白抑制剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在ATM蛋白抑制剂之前或之后1或更多个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0349] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的ATR蛋白抑制剂。在一些实施例中,在共同施用ATR蛋白抑制剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在ATR蛋白抑制剂之前或之后1或更多

个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0350] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的Chk1抑制剂。在一些实施例中,在共同施用Chk1蛋白抑制剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在Chk1蛋白抑制剂之前或之后1或更多个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0351] 在一些实施例中,提供一种治疗个体的疾病的方法,其包括(a)施用有效量的式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其任一实施例、变化形式或方面(总体地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23))或其药学上可接受的盐,以及(b)施用有效量的另一CDK4/6抑制剂。在一些实施例中,在共同施用另一CDK4/6抑制剂之前、之后或同时施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,在另一CDK4/6抑制剂之前或之后1或更多个小时(例如2或更多个小时、4或更多个小时、8或更多个小时、12或更多个小时、24或更多个小时、或48或更多个小时)施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)或其药学上可接受的盐。

[0352] 在另一方面,本文提供一种组合疗法,其中式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐与一或多种另外的有效刺激免疫反应,从而进一步增强、刺激或上调个体的免疫反应的药剂一起共同施用(其可分开地或同时施用)。举例来说,提供一种用于刺激个体的免疫反应的方法,其包括向个体施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐以及一或多种免疫刺激抗体,例如抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体和/或抗CTLA-4抗体,使得个体的免疫反应得到刺激,例如以抑制肿瘤生长。在一个实施例中,向个体施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐以及抗PD-1抗体。在另一实施例中,向个体施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐以及抗PD-L1抗体。在又一个实施例中,向个体施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐以及抗CTLA-4抗体。在另一实施例中,免疫刺激抗体(例如,抗PD-1、抗PD-L1和/或抗CTLA-4抗体)为人类抗体。或者,免疫刺激抗体可为例如嵌合或人类化抗体(例如,由小鼠抗PD-1、抗PD-L1和/或抗CTLA-4抗体)制备。

[0353] 在一个实施例中,本公开提供一种用于治疗增生性疾病(例如,癌症)的方法,其包括向个体施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐以及抗PD-1抗体。在其它实施例中,以不足治疗计量施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐,以不足治疗计量施用抗PD-1抗体,或以不足治疗计量施用这两者。在另一实施例中,本公开提供一种使用免疫刺激剂改变与过度

增生性疾病治疗相关的不良事件的方法,其包括向个体施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐以及不足治疗计量的抗PD-1抗体。在某些实施例中,个体为人类。在某些实施例中,抗PD-1抗体为人类序列单克隆抗体。

[0354] 在一个实施例中,本发明提供一种用于治疗过度增生性疾病(例如,癌症)的方法,其包括向个体施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐以及抗PD-L1抗体。在其它实施例中,以不足治疗计量施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐,以不足治疗计量施用抗PD-L1抗体,或以不足治疗计量施用这两者。在另一实施例中,本发明提供一种使用免疫刺激剂改变与过度增生性疾病治疗相关的不良事件的方法,其包括向个体施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐以及不足治疗计量的抗PD-L1抗体。在某些实施例中,个体为人类。在某些实施例中,抗PD-L1抗体为人类序列单克隆抗体。

[0355] 在某些实施例中,可在药学上可接受的载剂中以单个组合物形式同时施用,或分别在药学上可接受的载剂中以分开的组合物形式同时施用本文所论述的治疗剂的组合。在另一实施例中,可依次施用治疗剂的组合。举例来说,可依次施用抗CTLA-4抗体以及式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐,例如首先施用抗CTLA-4抗体并且其次施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐;或首先施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐并且其次施用抗CTLA-4抗体。另外或或者,可依次施用抗PD-1抗体以及式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐,例如首先施用抗PD-1抗体并且其次施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐;或首先施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐并且其次施用抗PD-1抗体。另外或或者,可依次施用抗PD-L1抗体以及式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐,例如首先施用抗PD-L1抗体并且其次施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐;或首先施用式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐并且其次施用抗PD-L1抗体。

[0356] 此外,如果依次施用超过一个剂量的组合疗法,那么依次施用的次序可在每一施用时间点反转或保持相同次序,依次施用可与同时施用组合,或其任何组合。

[0357] 任选地,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐的组合可进一步与免疫原性药剂组合,所述免疫原性药剂例如癌细胞、纯化肿瘤抗原(包含重组蛋白、肽和碳水化合物分子)、细胞以及经编码免疫刺激细胞因子的基因转染的细胞。

[0358] 式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐还可进一步与标准癌症治疗组合。举例来说,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐可有效地与化学治疗方案组合。在这些情况下,有可能减少与本公开的组合一起施用的其它化学治疗试剂的剂量。其它与式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐的组合疗法包含放射、手术或激素剥夺。血管生成抑制剂也可与式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐组合。对血管生成的抑制引起肿瘤细胞死亡,这可能是馈送到

宿主抗原呈递路径中的肿瘤抗原的来源。

[0359] 在另一实例中,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐可与抗肿瘤抗体结合使用。举例来说且不希望受理论束缚,用抗癌抗体或与毒素结合的抗癌剂抗体治疗可使癌细胞死亡(例如肿瘤细胞),这将加强由CTLA-4、PD-1、PD-L1或式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐介导的免疫反应。在示范性实施例中,过度增生性疾病(例如,癌症肿瘤)的治疗可包含抗癌抗体与式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐以及抗CTLA-4和/或抗PD-1和/或抗PD-L1抗体(同时或依次,或其任何组合)的组合,这可加强宿主的抗肿瘤免疫反应。可用于激活宿主免疫回应的其它抗体可进一步与式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐组合使用。

[0360] 在一些实施例中,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐可与抗CD73疗法,例如抗CD73抗体组合。

[0361] 在另外其它实施例中,式(J)、式(I)、式(II)、(I-A)、(I-B1)至(I-B12)、(I-C1)至(I-C23)化合物或其盐与另一CDK4或CDK6抑制剂或其它CDK抑制剂组合施用。

[0362] 剂量和施用方法

[0363] 向个体(例如人类)施用的化合物的剂量可随特定化合物或其盐、施用方法以及所治疗的特定疾病,如癌症的类型和分期而变化。在一些实施例中,化合物或其盐的量为治疗有效量。

[0364] 在一个方面,化合物的有效量可为约0.01与约100mg/kg之间的剂量。本发明化合物的有效量或剂量可通过常规方法,例如建模、剂量累增或临床试验,考虑常规因素,例如施用或药物递送的模式或途径、药剂的药物动力学、待治疗疾病的严重度和病程、个体的健康状况、病况和体重来确定。示范性剂量范围为约每天约0.7mg至7g、或每天约7mg至350mg、或每天约350mg至1.75g、或每天约1.75至7g。

[0365] 在一个方面,本文所提供的任一种方法可包括向个体施用药物组合物,所述药物组合物含有有效量的本文提供的化合物或其盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0366] 本发明的化合物或组合物可根据有效给药方案向个体施用,持续所需时间段或持续时间,例如至少约一个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约6个月、或至少约12个月或更长时间,在一些变化形式中,可持续个体生命的持续时间。在一种变化形式中,根据每天或间歇性时程施用化合物。可在一段时间内连续地(例如每天至少一次)向个体施用化合物。给药频率也可小于每天一次,例如约每周给药一次。给药频率可超过每天一次,例如每天两次或三次。给药频率也可为间歇性的,包含‘休药期’(例如每天给药一次,持续7天,接着停药7天,重复任何14天时间段,例如约2个月、约4个月、约6个月或更长时间)。任一给药频率可采用任何本文所描述的化合物以及任何本文所描述的剂量。

[0367] 本文提供的化合物或其盐可经由各种途径,包含例如静脉内、肌肉内、皮下、口服和透皮向个体施用。本文提供的化合物可以低剂量频繁施用,称为‘节拍式疗法’,或作为单独或与一或多种另外的药物组合使用化合物的维持疗法的一部分施用。节拍式疗法或维持疗法可包括循环施用本文提供的化合物。节拍式疗法或维持疗法可包括瘤内施用本文提供的化合物。

[0368] 在一个方面,本发明提供一种通过向个体(例如,人类)肠胃外施用有效量的化合

物或其盐来治疗个体的癌症的方法。在一些实施例中，施用途径为静脉内、动脉内、肌肉内或皮下。在一些实施例中，施用途径为口服。在其它实施例中，施用途径为透皮。

[0369] 本发明还提供如本文所描述的用于治疗、预防和/或延迟癌症的发作和/或发展的组合物(包含药物组合物)，以及本文所描述的其它方法。在某些实施例中，组合物包括以单位剂型存在的药物制剂。

[0370] 还提供制品，其在适用于本文所描述的方法的包装中包括本文所描述的本公开化合物或其盐、组合物以及单位剂量。适合包装是本领域中已知的并且包含例如小瓶、容器、安瓿、瓶子、广口瓶、柔性包装等。制品可进一步进行灭菌和/或密封。

[0371] 试剂盒

[0372] 本公开进一步提供用于进行本发明方法的试剂盒，所述试剂盒包括一或多种本文所描述的化合物或包括本文所描述的化合物的组合物。所述试剂盒可采用任一种本文所公开的化合物。在一种变化形式中，试剂盒采用本文所描述的化合物或其盐。试剂盒可用于本文所描述的任一或多种用途，并因此可能含有治疗癌症的说明书。

[0373] 试剂盒一般包括适合的包装。试剂盒可包括一或多个包括任何本文所描述的化合物的容器。每一组分(如果存在超过一个组分)可包装在分开的容器中，或在交叉反应性和保存期限容许的情况下，一些组分可组合在一个容器中。

[0374] 试剂盒可以呈单位剂型、散装(例如多剂量包装)或亚单位剂量形式。举例来说，提供的试剂盒可含有足够剂量的本文所公开的化合物和/或适用于本文中详述的疾病的第二药物活性化合物，以持续较长时间段向个体提供有效治疗，例如一周、2周、3周、4周、6周、8周、3个月、4个月、5个月、7个月、8个月、9个月或更长时间中的任一种。试剂盒还可包含多个单位剂量的化合物和使用说明书，并且以足以存储并在药店(例如医院药店和配药药房)中使用的量包装。

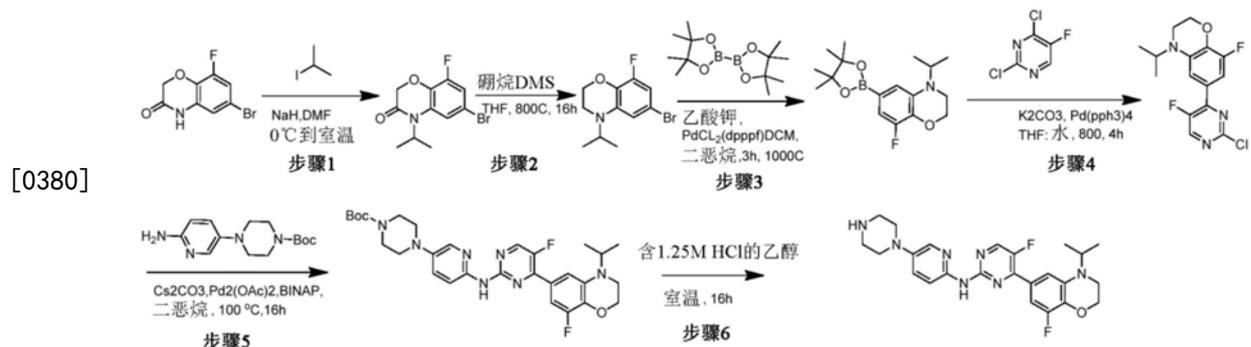
[0375] 试剂盒可任选地包含一组说明书，一般是书面说明书，但含有与本发明方法中组分的用法有关的说明书的电子存储媒体(例如磁盘或光盘)也是可接受的。包含在试剂盒中的说明书一般包含关于组分和其向个体施用的信息。

[0376] 参照以下实例可进一步理解本发明，提供的实例是出于说明目的且不打算作为限制。

[0377] 实例

[0378] 合成实例

[0379] 实例1:合成5-氟-4-(8-氟14-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物1):



[0381] 步骤1:合成6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮:在0℃下向6-溴-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(7000mg, 28.56mmol, 1当量)于DMF(70mL)中的搅拌溶液中添加NaH(60%)(2282mg, 57.12mmol, 2当量)并在室温下搅拌30min,接着添加2-碘丙烷(5.6mL, 57.12mmol, 2当量)。将反应混合物加热到80℃,保持3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用冰冷水(100mL)淬灭并用EtOAc(150mL×3)萃取。用水(150mL)和盐水溶液(150mL)洗涤有机层。有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈灰白色固体化合物的6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(2400mg, 29%)。

[0382] LCMS 288[M+H]⁺

[0383] 步骤2:合成6-溴-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:在0℃下向6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(1400mg, 4.87mmol, 1当量)于THF(14mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BH₃.DMS(9.7mL, 7.66mmol, 4当量)。将反应混合物加热到80℃,保持16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(100mL)淬灭并用EtOAc(100mL×3)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤合并的有机层。有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得呈黄色粘稠化合物的6-溴-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1200mg, 90%)。

[0384] LCMS 274[M+H]⁺

[0385] 步骤3:合成8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向6-溴-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1200mg, 4.39mmol, 1当量)于二恶烷(12mL)中的搅拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1340mg, 5.27mmol, 1.2当量)和乙酸钾(1291mg, 13.17mmol, 3当量)。用氮气吹扫反应混合物15min。添加Pd(dppf).DCM(179mg, 0.219mmol, 0.5当量)后,再次用氮气吹扫5min。将反应混合物加热到100℃,保持4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(100mL×2)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,且减压浓缩,获得呈深棕色粘稠化合物的8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1000mg, 69%)。

[0386] LCMS 322.1[M+H]⁺

[0387] 步骤4:合成6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向2,4-二氯-5-氟嘧啶(500mg, 3.01mmol, 1当量)和8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(970.1mg, 3.01mmol, 1当量)于THF:水(1:1, 16mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(831mg, 6.02mmol, 2当量)和Pd(PPh₃)₄(174mg, 0.15mmol, 0.05当量)。将反应混合物加热到80℃,保持4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(100mL×2)萃取,用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(800mg, 82%)。

[0388] LCMS 326[M+H]⁺

[0389] 步骤5:合成4-(6-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-

基) 嘧啶-2-基氨基) 吡啶-3-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(300mg, 0.923mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(282.3mg, 1.015mmol, 1.1当量)和碳酸铯(451.4mg, 1.384mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气充气30min,接着添加乙酸钯(4.2mg, 0.018mmol, 0.02当量)和BINAP(23mg, 0.036mmol, 0.04当量),再次用氮气吹扫5min。将所得反应混合物加热到100℃,保持16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用EtOAc(25mL)稀释反应混合物。过滤观测到的固体,并用EtOAc(20mL)洗涤,获得呈淡绿色固体化合物的4-(6-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(190mg, 36%)。

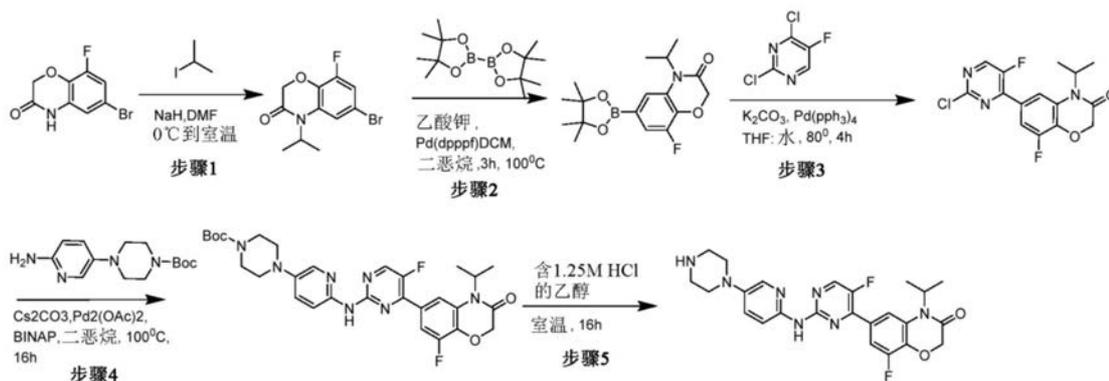
[0390] LCMS 568.3[M+H]⁺

[0391] 步骤6: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺: 将4-(6-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(190mg, 0.335mmol, 1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并在室温下搅拌所得反应混合物16h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,真空浓缩反应混合物,获得呈淡黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(180mg, 100%)。

[0392] LCMS 468.2[M+H]⁺

[0393] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.04 (d, J=7.4Hz, 2H), 8.67 (d, J=3.7Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.19 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.36-4.21 (s, 2H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.38 (t, J=5.1Hz, 4H), 3.32 (d, J=4.3Hz, 2H), 3.26 (s, 4H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0394] 实例2: 合成8-氟-6-(5-氟-2-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(化合物2):



[0395]

[0396] 步骤1: 合成6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮: 在0℃下向6-溴-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(7000mg, 28.56mmol, 1当量)于DMF(70mL)中的搅拌溶液中添加NaH(60%) (2282mg, 57.12mmol, 2当量)并在室温下搅拌30min,接着添加2-碘丙烷(5.6mL, 57.12mmol, 2当量)。将反应混合物加热到80℃,保持3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(150mL×3)萃取。用水(150mL)、盐水溶液(150mL)洗涤有机层。有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈灰白色固体化合物的6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并

[b] [1,4] 恶嗪-3(4H)-酮 (2400mg, 29%)。

[0397] LCMS 288 [M+H]⁺

[0398] 步骤2: 合成8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-苯并[b] [1,4] 恶嗪-3(4H)-酮: 向6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b] [1,4] 恶嗪-3(4H)-酮 (1000mg, 3.48mmol, 1当量) 和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (1062mg, 4.18mmol, 1.2当量) 于二恶烷中的搅拌溶液中添加乙酸钾 (1023mg, 10.44mmol, 3当量)。用氮气吹扫反应混合物15min。添加Pd (dppf) DCM (142mg, 0.174mmol, 0.05当量) 后, 再次用氮气吹扫5min。在100℃下搅拌反应混合物4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用EtOAc (100mL×2) 萃取。将有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 且减压浓缩, 获得呈深棕色粘稠化合物的8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-苯并[b] [1,4] 恶嗪-3(4H)-酮 (950mg, 76%)。

[0399] LCMS 336.1 [M+H]⁺

[0400] 步骤3: 合成6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b] [1,4] 恶嗪-3(4H)-酮: 向2,4-二氯-5-氟嘧啶 (450mg, 2.71mmol, 1当量)、8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-苯并[b] [1,4] 恶嗪-3(4H)-酮 (908.4mg, 2.71mmol, 1当量)、碳酸钾 (748mg, 5.42mmol, 2当量) 于THF:水 (1:1) (16mL) 中的搅拌溶液中添加 (8:8mL) Pd (PPh₃)₄ (157mg, 0.135mmol, 0.05当量)。将反应混合物加热到80℃, 保持4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用EtOAc (100mL×2) 萃取。用水 (100mL) 和盐水溶液 (100mL) 洗涤有机层。有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩, 获得粗化合物, 通过正相combiflash纯化, 获得呈白色固体化合物的6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b] [1,4] 恶嗪-3(4H)-酮 (270mg, 29%)。

[0401] LCMS 340 [M+H]⁺

[0402] 步骤4: 合成4-(6-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b] [1,4] 恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基氨基) 吡啶-3-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b] [1,4] 恶嗪-3(4H)-酮 (240mg, 0.707mmol, 1当量) 于二恶烷 (10mL) 中的溶液中添加4-(6-氨基吡啶-3-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (217mg, 0.778mmol, 1.1当量) 和碳酸铯 (346mg, 1.06mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气充气30min, 接着添加乙酸钡 (3.2mg, 0.014mmol, 0.02当量) 和BINAP (17.6mg, 0.028mmol, 0.04当量), 再次用氮气吹扫5min。将所得反应混合物加热到100℃, 保持16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 用EtOAc (25mL) 稀释反应混合物。过滤观测到的固体并用EtOAc (20mL) 洗涤, 获得黄色固体化合物4-(6-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b] [1,4] 恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基氨基) 吡啶-3-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (125mg, 30%)。

[0403] LCMS 582.3 [M+H]⁺

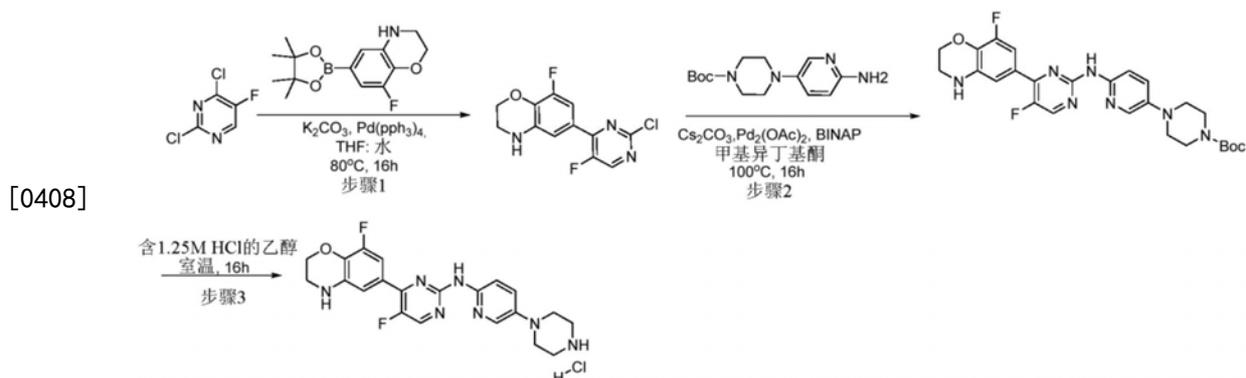
[0404] 步骤5: 合成8-氟-6-(5-氟-2-(5-(哌嗪-1-基) 吡啶-2-基氨基) 嘧啶-4-基)-4-异丙基-2H-苯并[b] [1,4] 恶嗪-3(4H)-酮: 将4-(6-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b] [1,4] 恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基氨基) 吡啶-3-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (125mg, 0.215mmol, 1当量) 溶解于含1.25M HCl的乙醇 (5mL) 中, 并且在室温下搅拌所得反应混合物16h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 真空浓缩反应混合物, 获得呈黄色固体化合物的

8-氟-6-(5-氟-2-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(120mg,100%)。

[0405] LCMS 482.2[M+H]⁺

[0406] ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.97(s,2H),8.72(d,J=3.5Hz,1H),8.04(d,J=3.0Hz,1H),7.96(d,J=9.1Hz,1H),7.84(s,1H),7.66(d,J=10.8Hz,2H),4.83-4.81(M,1H),4.78-4.76(s,2H),3.36(t,J=5.0Hz,4H),3.26(q,J=4.4Hz,4H),1.51(d,J=7.0Hz,6H)。

[0407] 实例3:合成5-氟-4-(8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物3):



[0409] 步骤1:合成6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:装入2,4-二氯-5-氟嘧啶(4000mg,24.09mmol,1当量)、8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(6722mg,24.09mmol,1当量)、碳酸钾(6649mg,48.18mmol,2当量)、Pd(PPh₃)₄(1391mg,1.2mmol,0.05当量)于THF:水(1:1,40mL)中的搅拌溶液。将反应混合物加热到80°C,保持16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(150mL×3)萃取。用水(150mL)、盐水溶液(150mL)洗涤有机层。有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈棕色固体化合物的6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(3400mg,50%)。

[0410] LCMS 284[M+H]⁺

[0411] 步骤2:合成4-(6-(5-氟-4-(8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(200mg,0.706mmol,1当量)于甲基异丁基酮(6mL)中的溶液中添加4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(216mg,0.776mmol,1.1当量)和碳酸铯(345mg,1.059mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气充气30min,接着添加乙酸钯(3.1mg,0.014mmol,0.02当量)和BINAP(18mg,0.028mmol,0.04当量),再次用氮气吹扫5min。将所得反应混合物加热到100°C,保持16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗化合物,用逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(6-(5-氟-4-(8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(90mg,25%)。

[0412] LCMS 526[M+H]⁺

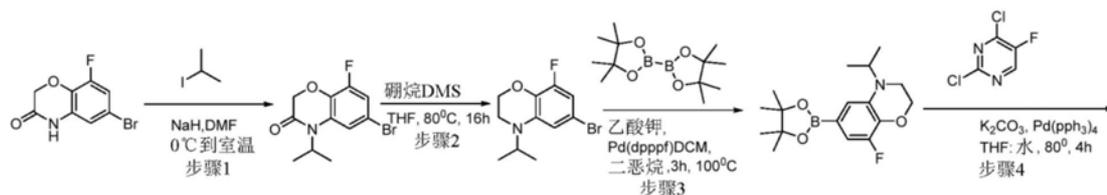
[0413] 步骤3:合成5-氟-4-(8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5(哌嗪-

1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:将4-(6-(5-氟-4-(8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(90mg,0.133mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并且在室温下搅拌所得反应混合物16h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,真空浓缩反应混合物,获得呈淡黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(70mg,97%)。

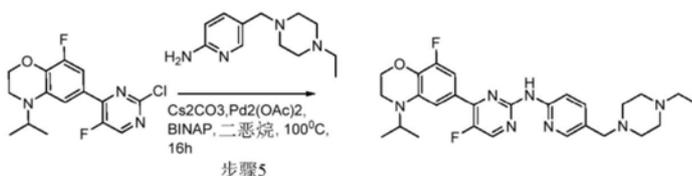
[0414] LCMS 426[M+H]⁺

[0415] ¹HNMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.65(d,J=3.9Hz,1H),8.25(dd,J=9.7,2.6Hz,1H),7.89(d,J=2.7Hz,1H),7.51(d,J=9.6Hz,1H),7.33(d,J=11.3Hz,2H),4.33(t,J=4.3Hz,2H),3.56-3.49(m,4H),3.48-3.41(m,4H),1.29(t,J=3.2Hz,2H)。

[0416] 实例4:合成N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物4):



[0417]



[0418] 步骤1:合成6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮:在0°C下向6-溴-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(7.0g,28.56mmol,1当量)于DMF(70mL)中的搅拌溶液中添加NaH(60%)(2.282g,57.12mmol,2当量)并在室温下搅拌30min,接着添加2-碘丙烷(5.6mL,57.12mmol,2当量)。将反应混合物加热到80°C,保持3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使反应混合物冷却到室温,并且用冰冷水(100mL)淬灭并用EtOAc(150mL×3)萃取,用水(150mL)和盐水溶液(150mL)洗涤有机层。有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈灰白色固体化合物的6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(2.40g,29%)。

[0419] LCMS 288[M+H]⁺

[0420] 步骤2:合成6-溴-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:在0°C下向6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(1400mg,4.87mmol,1当量)于THF(14mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BH₃.DMS(9.7mL,7.66mmol,4当量)。将反应混合物加热到80°C,保持16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(100mL)淬灭并用EtOAc(100mL×3)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤合并的有机层。有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得呈黄色粘稠化合物的6-溴-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1200mg,90%)。

[0421] LCMS 274[M+H]⁺

[0422] 步骤3:合成8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向6-溴-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,

4]恶嗪(1200mg,4.39mmol,1当量)于二恶烷(12mL)中的搅拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1340mg,5.27mmol,1.2当量)和乙酸钾(1291mg,13.17mmol,3当量)。用氮气对反应混合物充气15分钟。添加Pd(dppf)DCM(179mg,0.219mmol,0.5当量)后,再次用氮气吹扫5min。将反应混合物加热到100℃,保持4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(100mL×2)萃取,用盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,且减压浓缩,获得呈深棕色粘稠化合物的8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1000mg,69%)。

[0423] LCMS 322.1[M+H]⁺

[0424] 步骤4:合成6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向2,4-二氯-5-氟嘧啶(500mg,3.01mmol,1当量)和8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(970.1mg,3.01mmol,1当量)于THF:水(1:1,16mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(831mg,6.02mmol,2当量)和Pd(PPh₃)₄(174mg,0.15mmol,0.05当量)。将反应混合物加热到80℃,保持4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(100mL×2)萃取,用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(800mg,82%)。

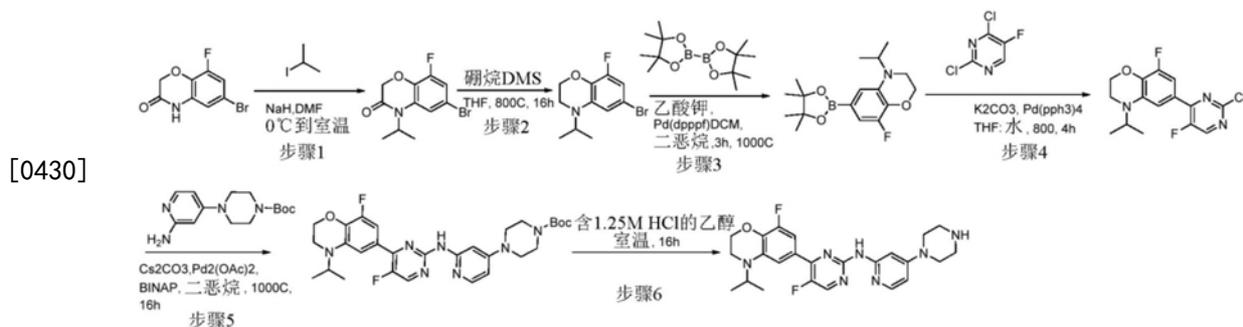
[0425] LCMS 326[M+H]⁺

[0426] 步骤5:合成N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(200mg,0.676mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(149mg,1.015mmol,1.1当量)和碳酸铯(301mg,0.923mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气充气30min,接着添加乙酸钡(3mg,0.012mmol,0.02当量)和BINAP(15.3mg,0.024mmol,0.04当量),再次用氮气吹扫5min。将所得反应混合物加热到100℃,保持16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释、用EtOAc(100mL)萃取,有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(35mg)。

[0427] LCMS 510.1[M+H]⁺

[0428] ¹HNMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.45(s,1H),8.32(s,1H),8.21(s,1H),7.76(d,J=8.7Hz,1H),7.54(s,1H),7.30-7.22(m,1H),4.33(t,J=4.3Hz,2H),4.23(p,J=6.7Hz,1H),3.57(s,2H),3.35(t,J=4.5Hz,2H),2.85(s,2H),2.66-2.59(m,8H),1.27(d,J=6.6Hz,6H),1.15(t,J=7.2Hz,3H)。

[0429] 实例5:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物5):



[0431] 步骤1: 合成6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮: 在0°C下向6-溴-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(7000mg, 28.56mmol, 1当量)于DMF(70mL)中的搅拌溶液中添加NaH(60%)(2282mg, 57.12mmol, 2当量)并在室温下搅拌30min,接着添加2-碘丙烷(5.6mL, 57.12mmol, 2当量)。将反应混合物加热到80°C,保持3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使反应混合物冷却到室温,并且用冰冷水(100mL)淬灭并用EtOAc(150mL×3)萃取,用水(150mL)和盐水溶液(150mL)洗涤有机层。有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈灰白色固体化合物的6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(2400mg, 29%)。

[0432] LCMS 288[M+H]⁺

[0433] 步骤2: 合成6-溴-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪: 在0°C下向6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(1400mg, 4.87mmol, 1当量)于THF(14mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BH₃·DMS(9.7mL, 7.66mmol, 4当量)。将反应混合物加热到80°C,保持16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(100mL)淬灭并用EtOAc(100mL×3)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤合并的有机层。有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得呈黄色粘稠化合物的6-溴-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1200mg, 90%)。

[0434] LCMS 274[M+H]⁺

[0435] 步骤3: 合成8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪: 向6-溴-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1200mg, 4.39mmol, 1当量)于二恶烷(12mL)中的搅拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1340mg, 5.27mmol, 1.2当量)和乙酸钾(1291mg, 13.17mmol, 3当量)。用氮气对反应混合物充气15分钟。添加Pd(dppf)DCM(179mg, 0.219mmol, 0.5当量)后,再次用氮气吹扫5min。将反应混合物加热到100°C,保持4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(100mL×2)萃取,用盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,且减压浓缩,获得呈深棕色粘稠化合物的8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1000mg, 69%)。

[0436] LCMS 322.1[M+H]⁺

[0437] 步骤4: 合成6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪: 向2,4-二氯-5-氟嘧啶(500mg, 3.01mmol, 1当量)和8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(970.1mg, 3.01mmol, 1当量)于THF:水(1:1, 16mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(831mg, 6.02mmol, 2当量)。

量)和Pd(PPh₃)₄(174mg,0.15mmol,0.05当量)。将反应混合物加热到80℃,保持4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(100mL×2)萃取,用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(800mg,82%)。

[0438] LCMS 326[M+H]⁺

[0439] 步骤5:合成4-(2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(150mg,0.461mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(2-氨基吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(141mg,0.507mmol,1.1当量)和碳酸铯(225.4mg,0.691mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气充气30min,接着添加乙酸钯(2mg,0.009mmol,0.02当量)和BINAP(12mg,0.018mmol,0.04当量),再次用氮气吹扫5min。在100℃下搅拌所得反应混合物16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用EtOAc(25mL)稀释反应混合物。过滤观测到的固体并用EtOAc(20mL)洗涤,获得呈黄色固体化合物的4-(2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(140mg,53%)。

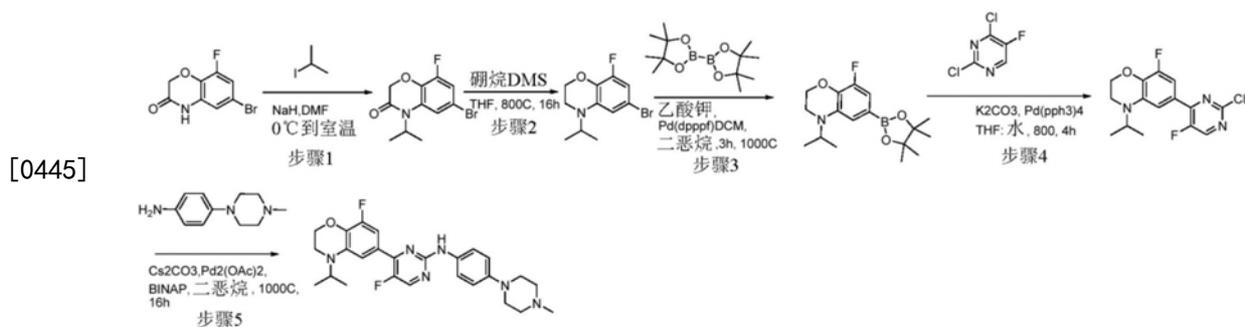
[0440] LCMS 568.3[M+H]⁺

[0441] 步骤6:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:将4-(2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.246mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并且在室温下搅拌所得反应混合物16h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,真空浓缩反应混合物,获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(110mg,83%)。

[0442] LCMS 468.2[M+H]⁺

[0443] ¹HNMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.61(d,J=3.95Hz,1H),8.02(d,J=7.24Hz,1H),7.50(s,1H),7.31(d,J=11.40Hz,1H),6.95-7.03(m,1H),6.66(d,J=2.19Hz,1H),4.31-4.37(m,2H),4.22(m,1H),3.92(s,4H),3.42(s,4H),3.37-3.50(m,2H),1.22-1.33(d,6H)。

[0444] 实例6:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(化合物6):



[0446] 步骤1:合成6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮:在0℃下向6-溴-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(7000mg,28.56mmol,1当量)于DMF(70mL)中的搅

拌溶液中添加NaH (60%) (2282mg, 57.12mmol, 2当量)并在室温下搅拌30min,接着添加2-碘丙烷 (5.6mL, 57.12mmol, 2当量)。将反应混合物加热到80°C,保持3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使反应混合物冷却到室温,并且用冰冷水 (100mL) 淬灭并用EtOAc (150mL×3) 萃取,用水 (150mL) 和盐水溶液 (150mL) 洗涤有机层。有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈灰白色固体化合物的6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (2400mg, 29%)。

[0447] LCMS 288[M+H]⁺

[0448] 步骤2:合成6-溴-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:在0°C下向6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (1400mg, 4.87mmol, 1当量)于THF (14mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BH₃.DMS (9.7mL, 7.66mmol, 4当量)。将反应混合物加热到80°C,保持16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液 (100mL) 淬灭并用EtOAc (100mL×3) 萃取。用水 (100mL) 和盐水溶液 (100mL) 洗涤合并的有机层。有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得呈黄色粘稠化合物的6-溴-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (1200mg, 90%)。

[0449] LCMS 274[M+H]⁺

[0450] 步骤3:合成8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向6-溴-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (1200mg, 4.39mmol, 1当量)于二恶烷 (12mL)中的搅拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (1340mg, 5.27mmol, 1.2当量)和乙酸钾 (1291mg, 13.17mmol, 3当量)。用氮气对反应混合物充气15分钟。添加Pd (dppf) DCM (179mg, 0.219mmol, 0.5当量)后,再次用氮气吹扫5min。将反应混合物加热到100°C,保持4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用EtOAc (100mL×2) 萃取,用盐水 (100mL) 洗涤有机层。将有机层用无水Na₂SO₄干燥,且减压浓缩,获得呈深棕色粘稠化合物的8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (1000mg, 69%)。

[0451] LCMS 322.1[M+H]⁺

[0452] 步骤4:合成6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向2,4-二氯-5-氟嘧啶 (500mg, 3.01mmol, 1当量)和8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (970.1mg, 3.01mmol, 1当量)于THF:水 (1:1, 16mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾 (831mg, 6.02mmol, 2当量)和Pd (PPh₃)₄ (174mg, 0.15mmol, 0.05当量)。将反应混合物加热到80°C,保持4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用EtOAc (100mL×2) 萃取,用水 (100mL) 和盐水溶液 (100mL) 洗涤有机层。将有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (800mg, 82%)。

[0453] LCMS 326[M+H]⁺

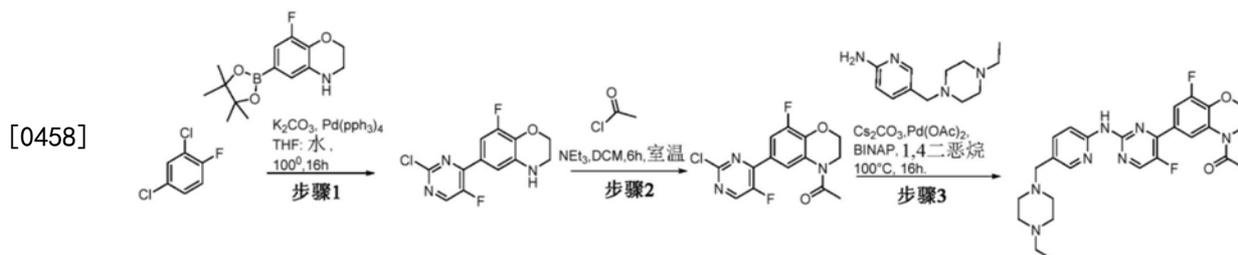
[0454] 步骤5:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (150mg, 0.461mmol, 1当量)于二恶烷 (10mL)中的溶液中添加

4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(97mg,0.507mmol,1.1当量)和碳酸铯(225.4mg,0.691mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气充气30min,接着添加乙酸钾(2mg,0.009mmol,0.02当量)和BINAP(12mg,0.018mmol,0.04当量),再次用氮气吹扫5min。将所得反应混合物加热到100℃,保持16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用EtOAc(25mL)稀释反应混合物。过滤观测到的固体并用EtOAc(20mL)洗涤,获得粗化合物,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(100mg,45%)。

[0455] LCMS 481.2[M+H]⁺

[0456] ¹HNMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.40(d,J=3.95Hz,1H),7.44-7.59(m,J=8.77Hz,2H),7.40(s,1H),7.12(d,J=11.62Hz,1H),6.74-6.90(m,J=8.99Hz,2H),4.25(s,2H),4.03-4.12(m,1H),3.25(s,2H),3.03(s,4H),2.44(s,4H),2.18(s,3H),1.14(d,J=6.36Hz,6H)。

[0457] 实例7:合成1-(6-(2-((5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)乙-1-酮(化合物7):



[0459] 步骤1:合成6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:装入6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(9243mg,33.12mmol,1.1当量)、2,4-二氯-5-氟嘧啶(5.0g,30.12mmol,1.0当量)、碳酸钾(8.3g,60.24mmol,2当量)、Pd(PPh₃)₄(1.74g,1.50mmol,0.05当量)和THF:水(1:1=40mL)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(100mL×2)萃取,将有机层用水(200mL)、盐水溶液(200mL)洗涤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩,获得粗化合物,通过乙醚和戊烷洗涤、再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(4000mg)。

[0460] LCMS 284[M+H]⁺

[0461] 步骤2:合成1-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)乙-1-酮:在0℃下向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(300mg,1.06mmol,1当量)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.37ml,2.65mmol,2.5当量)。在室温下搅拌反应混合物30min,接着添加乙酰氯(124mg,1.59mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取,将有机层用NaHCO₃(100mL)、盐水溶液(100mL)洗涤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩,获得粗化合物,通过在乙醚和戊烷中再结晶来纯化,获得呈灰白色固体化合物的1-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)乙-1-酮(200mg)。

[0462] LCMS 326[M+H]⁺

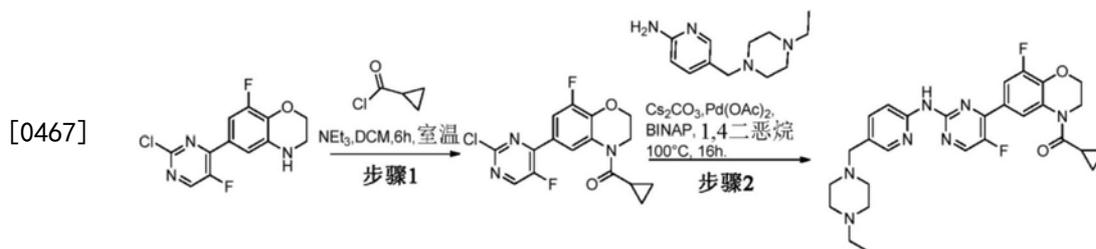
[0463] 步骤3:合成1-(6-(2-((5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟嘧

啉-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)乙-1-酮:向1-(6-(2-氯-5-氟啉啉-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)乙-1-酮(200mg,0.676mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(162mg,0.738mmol,1.1当量)和碳酸铯(299mg,0.918mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气充气30min,接着添加乙酸钡(6.8mg,0.030mmol,0.05当量)和BINAP(19.12mg,0.030mmol,0.05当量)。在100℃下搅拌所得反应混合物16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×2)萃取,将有机层用NaHCO₃(100mL)、盐水溶液(50mL×3)洗涤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相combi-flash色谱法纯化,获得呈黄色固体化合物的1-(6-(2-((5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟啉啉-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)乙-1-酮(50mg,97.84%)。

[0464] LCMS 510.1[M+H]⁺

[0465] ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.96(s,1H),8.66(d,J=3.95Hz,1H),8.12-8.28(m,2H),7.62-7.77(m,2H),4.34-4.54(m,2H),3.92-4.03(m,1H),3.43(s,2H),2.21-2.44(m,7H),0.97(t,J=7.24Hz,2H)21-2.44(m,10H),0.97(t,J=7.24Hz,3H)。

[0466] 实例8:合成环丙基(6-(2-((5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟啉啉-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)甲酮(化合物8):



[0468] 步骤1:合成(6-(2-氯-5-氟啉啉-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)(环丙基)甲酮:在0℃下向6-(2-氯-5-氟啉啉-4-基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(300mg,1.06mmol,1当量)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(0.37ml,2.65mmol,2.5当量)。在室温下搅拌反应混合物30min,接着添加环丙烷碳酰氯(165mg,1.59mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取,将有机层用NaHCO₃(100mL)、盐水溶液(100mL)洗涤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩,获得粗化合物,通过在乙醚和戊烷中再结晶来纯化,获得呈灰白色固体化合物的(6-(2-氯-5-氟啉啉-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)(环丙基)甲酮(300mg)。

[0469] LCMS 352[M+H]⁺

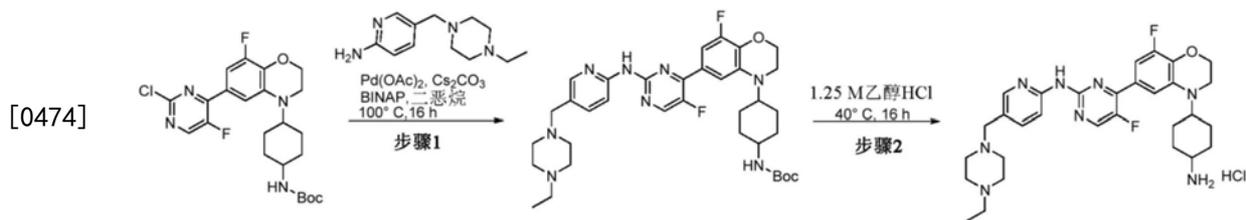
[0470] 步骤2:合成环丙基(6-(2-((5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟啉啉-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)甲酮:向(6-(2-氯-5-氟啉啉-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)(环丙基)甲酮(200mg,0.676mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(162mg,0.738mmol,1.1当量)和碳酸铯(299mg,0.918mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气充气30min,接着添加乙酸钡(6.8mg,0.030mmol,0.05当量)和BINAP(19.12mg,0.030mmol,0.05

当量)。在100℃下搅拌所得反应混合物16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL×2)萃取,将有机层用NaHCO₃(100mL)、盐水溶液(50mL×3)洗涤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相combi-flash色谱法纯化,获得呈黄色固体化合物的环丙基(6-(2-((5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)甲酮(80mg)。

[0471] LCMS 536[M+H]⁺

[0472] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.98(s, 1H), 8.66(d, J=3.95Hz, 1H), 8.43(br. s., 1H), 8.11-8.27(m, 2H), 7.63-7.80(m, 2H), 4.47(t, J=4.17Hz, 2H), 4.09(br. s., 2H), 3.42(s, 3H), 2.38(br. s., 3H), 2.24-2.35(m, 4H), 2.11-2.24(m, 5H), 0.94-1.06(m, 3H), 0.89(dd, J=3.73, 6.80Hz, 2H)。

[0473] 实例9:合成4-(4-(4-氨基环己基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺(化合物9):



[0475] 步骤1:合成(4-(6-(2-((5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯:向4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基)-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-酮(100mg, 0.31mmol, 1当量)于二恶烷(4mL)中的溶液中添加5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(82mg, 0.34mmol, 1.1当量)和碳酸铯(151mg, 0.47mmol, 1.5当量)。通过吹扫氮气使反应物质脱气10min。10min后,添加BINAP(6.5mg, 0.0123mmol, 0.04当量)和Pd(OAc)₂(1.4mg, 0.0062mmol, 0.02当量),接着氮气吹扫10min。在100℃下搅拌所得反应混合物16h。通过LCMS监测反应。反应完成后,将反应物质用水(5mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。使有机层流经无水Na₂SO₄,过滤并减压浓缩有机层,得到200mg粗的所需产物。粗化合物通过combi-flash纯化并通过逆相HPLC进一步纯化,得到30mg(4-(6-(2-((5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。

[0476] LCMS 665[M+H]⁺

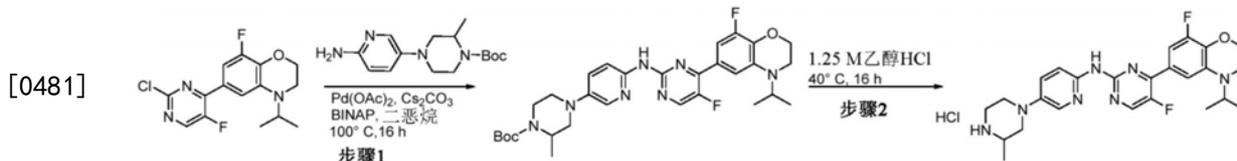
[0477] 步骤2:合成4-(4-(4-氨基环己基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺:向(4-(6-(2-((5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-2,3-二氢-4H-苯并[b][1,4]恶嗪-4-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(20mg)于1.25M乙醇HCl(3mL)中的溶液中。在40℃下搅拌所得反应混合物16h。通过LCMS监测反应。反应完成后,过滤固体产物且用二乙醚洗涤并减压干燥,得到10mg 4-(4-(4-氨基环己基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺盐酸盐。

[0478] LCMS 565[M+H]⁺

[0479] ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.73(s, 1H), 8.65-8.42(m, 2H), 7.69(t, J=13.2Hz,

1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (d, J=11.3Hz, 1H), 4.36 (d, J=25.9Hz, 4H), 3.96-3.36 (m, 14H), 3.20 (d, J=18.4Hz, 5H), 2.18 (s, 2H), 2.03-1.88 (m, 5H), 1.76 (s, 7H), 1.45-1.22 (m, 6H), 1.21 (s, 4H), 0.89 (dd, J=16.3, 7.6Hz, 2H)。

[0480] 实例10:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物10):



[0482] 步骤1:合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.31mmol, 1当量)于二恶烷(5mL)中的溶液中添加4-(6-氨基吡啶-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(98mg, 0.34mmol, 1.1当量)和碳酸铯(151mg, 0.47mmol, 1.5当量)。通过吹扫氮气使反应物质脱气10min。10min后,添加BINAP(7.7mg, 0.0123mmol, 0.04当量)和Pd(OAc)₂(1.4mg, 0.0062mmol, 0.02当量),接着氮气吹扫10min。在100°C下搅拌所得反应混合物28h。通过LCMS监测反应。反应完成后,将反应物质用水(5mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。使有机层流经无水Na₂SO₄,过滤并减压浓缩有机层,得到200mg粗的所需产物。粗化合物通过combi-flash纯化并通过逆相HPLC进一步纯化,得到50mg 4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

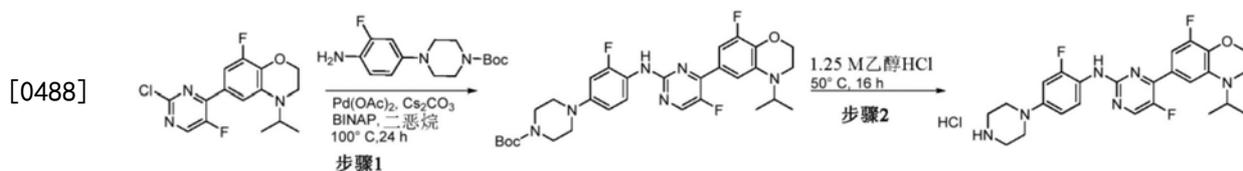
[0483] LCMS 582[M+H]⁺

[0484] 步骤2:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:向4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg)于1.25M乙醇HCl(3mL)中的溶液中。在室温下搅拌所得反应混合物16h。通过LCMS监测反应。反应完成后,过滤固体产物,并通过逆相HPLC纯化,得到13mg 5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(3-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐。

[0485] LCMS 482[M+H]⁺

[0486] ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.40 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.50 (q, J=4.2, 3.5Hz, 2H), 7.24 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 4.21 (p, J=6.8Hz, 1H), 3.62 (t, J=13.8Hz, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.88 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.59 (t, J=11.3Hz, 1H), 1.94 (s, 4H), 1.27 (dd, J=10.9, 6.4Hz, 12H), 0.90 (s, 1H)。

[0487] 实例11:合成5-氟-N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物11):



[0489] 步骤1:合成4-(3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟咪啉-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.31mmol,1当量)于二恶烷(4mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(101mg,0.34mmol,1.1当量)和碳酸铯(151mg,0.47mmol,1.5当量)。通过吹扫氮气使反应物质脱气10min。10min后,添加BINAP(7.7mg,0.0123mmol,0.04当量)和Pd(OAc)₂(1.4mg,0.0062mmol,0.02当量),接着氮气吹扫10min。在100℃下搅拌所得反应混合物24h。通过LCMS监测反应。反应完成后,将反应物质用水(5mL)稀释并用EtOAc(20mL×3)萃取。使有机层流经无水Na₂SO₄,过滤并减压浓缩有机层,得到粗的所需产物。通过逆相HPLC纯化粗化合物,得到75mg 4-(3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

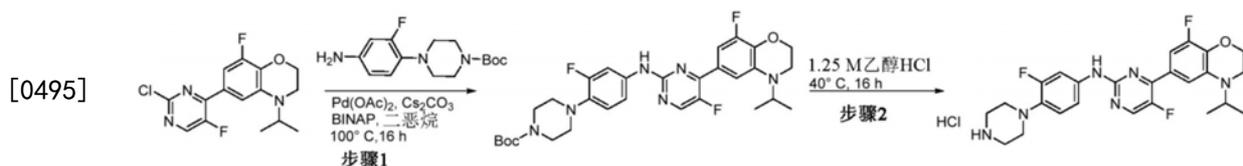
[0490] LCMS 585[M+H]⁺

[0491] 步骤2:合成5-氟-N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-胺:向4-(3-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(75mg)于1.25M乙醇HCl(3mL)中的溶液中。在50℃下搅拌所得反应混合物1h。通过LCMS监测反应。反应完成后,过滤固体产物并减压干燥,得到71mg 5-氟-N-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-胺盐酸盐。

[0492] LCMS 485[M+H]⁺

[0493] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.40(d,J=4.5Hz,1H),7.64(d,J=9.3Hz,1H),7.50(s,1H),7.30(d,J=11.4Hz,1H),7.02-6.89(m,2H),4.37-4.30(m,2H),4.10(h,J=5.6Hz,1H),3.50(s,4H),3.39(s,3H),1.22(d,J=6.1Hz,6H)。

[0494] 实例12:合成5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-胺盐酸盐(化合物12):



[0496] 步骤1:合成4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟咪啉-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.31mmol,1当量)于二恶烷(4mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(82mg,0.34mmol,1.1当量)和碳酸铯(151mg,0.47mmol,1.5当量)。通过吹扫氮气使反应物质脱气10min。10min后,添加BINAP(6.5mg,0.0123mmol,0.04当量)和Pd(OAc)₂(1.4mg,0.0062mmol,0.02当量),接着氮气吹扫10min。在100℃下搅拌所得反应混合物16h。通过LCMS监测反应。反应完成后,将反应物质用

水(5mL)稀释并用EtOAc(10mL×3)萃取。使有机层流经无水Na₂SO₄,过滤并减压浓缩有机层,得到200mg粗的所需产物。粗化合物通过combi-flash纯化并通过逆相HPLC进一步纯化,得到30mg 4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

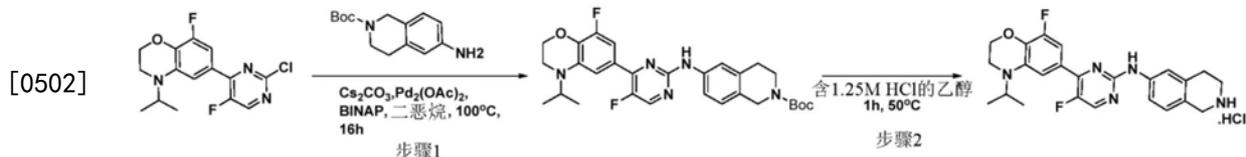
[0497] LCMS 585[M+H]⁺

[0498] 步骤2:合成5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺盐酸盐:向4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(20mg)于1.25M乙醇HCl(3mL)中的溶液中。在40℃下搅拌所得反应混合物16h。通过LCMS监测反应。反应完成后,过滤固体产物且用二乙醚洗涤并减压干燥,得到10mg 5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺盐酸盐。

[0499] LCMS 485[M+H]⁺

[0500] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.38(d,J=4.3Hz,1H),7.82(dd,J=14.9,2.5Hz,1H),7.56(s,1H),7.36-7.29(m,1H),7.29-7.23(m,1H),7.07(t,J=9.2Hz,1H),4.37-4.19(m,3H),3.44-3.25(m,10H),2.68(d,J=15.3Hz,1H),1.55(s,2H),1.32-1.27(m,3H),1.26(d,J=6.6Hz,6H),0.88(dd,J=12.7,6.8Hz,2H)。

[0501] 实例13:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺(化合物13):



[0503] 步骤1:合成6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(200mg,0.61mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加6-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(168mg,0.67mmol,1.1当量)和碳酸铯(298mg,0.91mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钯(3mg,0.01mmol,0.02当量)和BINAP(15mg,0.02mmol,0.04当量)。在100℃下搅拌所得反应混合物16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用EtOAc(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(80mg,24%)。

[0504] LCMS 538.4[M+H]⁺

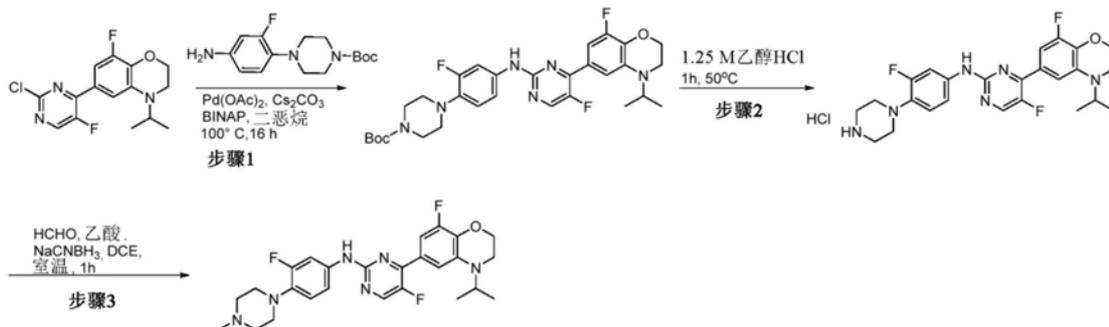
[0505] 步骤2:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺:将6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(90mg,0.11mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反

应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈砖红色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺(40mg, 91%)。

[0506] LCMS 438.4[M+H]⁺

[0507] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.75 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.58 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (dd, J=15.4, 10.0Hz, 2H), 4.30 (t, J=4.2Hz, 2H), 4.16 (dt, J=25.2, 5.7Hz, 3H), 3.33 (dt, J=17.4, 4.3Hz, 4H), 2.98 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0508] 实例14:合成5-氟-N-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物14):



[0509]

[0510] 步骤1:合成4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(300mg, 0.92mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg, 1.01mmol, 1.1当量)和碳酸铯(450mg, 1.38mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钯(4mg, 0.01mmol, 0.02当量)和BINAP(23mg, 0.03mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用EtOAc(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(95mg, 18%)。

[0511] LCMS 584[M+H]⁺

[0512] 步骤2:合成5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:将4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(85mg, 0.15mmol, 1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50°C下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈橙色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(80mg, 95%)。

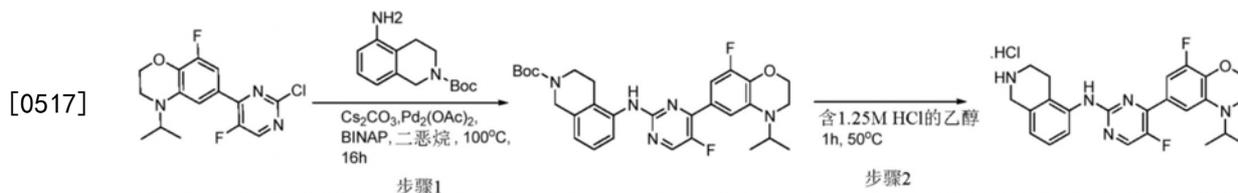
[0513] LCMS 484[M+H]⁺

[0514] 步骤3:合成5-氟-N-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-

(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-胺 (80mg, 0.15mmol, 1当量) 于DCE (5mL) 中的搅拌溶液中添加HCHO水溶液 (0.02mL, 0.46mmol, 3当量)、乙酸 (0.05mL, 0.75mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。使反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃ (29mg, 0.46mmol, 3当量) 添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (25mL) 稀释并用EtOAc (50mL×2) 萃取。用水 (50mL) 和盐水溶液 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过逆相HPLC纯化, 得到呈黄色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-胺 (15mg, 19%)。LCMS 499[M+H]⁺

[0515] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 8.57 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.78 (dd, J=15.2, 2.5Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.16 (d, J=11.6Hz, 1H), 7.03 (t, J=9.3Hz, 1H), 4.30 (t, J=4.1Hz, 2H), 4.15 (p, J=6.7Hz, 1H), 3.13-2.95 (m, 10H), 2.63 (s, 3H), 1.19 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0516] 实例15: 合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-胺 (化合物15):



[0518] 步骤1: 合成5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (200mg, 0.61mmol, 1当量) 于二恶烷 (10mL) 中的溶液中添加5-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯 (168mg, 0.67mmol, 1.1当量) 和碳酸铯 (298mg, 0.91mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min, 接着添加乙酸钡 (3mg, 0.01mmol, 0.02当量) 和BINAP (15mg, 0.02mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 用水 (30mL) 稀释并用EtOAc (100mL) 萃取。用水 (50mL) 和盐水溶液 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过正相combi-flash纯化, 获得呈黄色固体化合物的5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯 (120mg, 36%)。

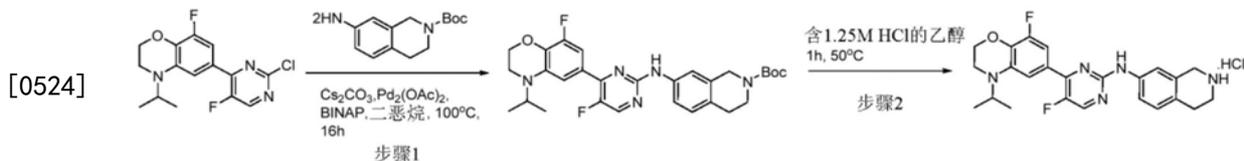
[0519] LCMS 538.4[M+H]⁺

[0520] 步骤2: 合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-胺: 将5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯 (70mg, 0.13mmol, 1当量) 于含1.25M HCl的乙醇 (5mL) 中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 减压去除溶剂, 获得呈砖红色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-胺 (55mg, 89%)。

[0521] LCMS 438.4[M+H]⁺

[0522] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (d, J=5.7Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.48 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=28.2, 9.6Hz, 2H), 4.27 (q, J=5.3, 4.6Hz, 4H), 4.04 (h, J=6.8Hz, 1H), 3.31 (dt, J=24.7, 4.6Hz, 4H), 2.97 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.15 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0523] 实例16: 合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺(化合物16):



[0525] 步骤1: 合成7-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(200mg, 0.61mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加7-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(168mg, 0.67mmol, 1.1当量)和碳酸铯(298mg, 0.91mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min, 接着添加乙酸钡(3mg, 0.01mmol, 0.02当量)和BINAP(15mg, 0.02mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 用水(30mL)稀释并用EtOAc(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过正相combi-flash纯化, 获得呈黄色固体化合物的7-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(100mg, 30%)。

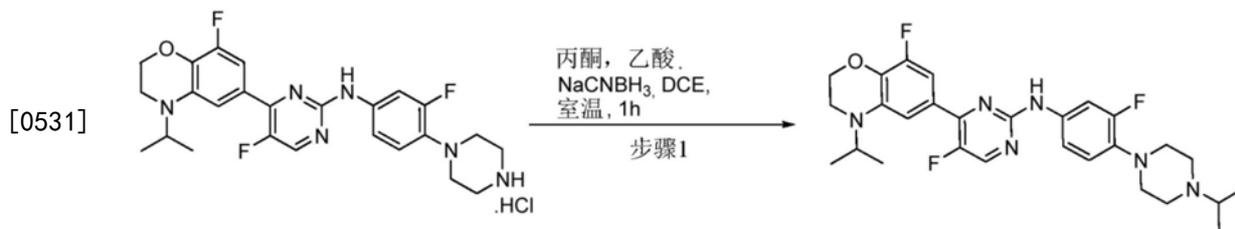
[0526] LCMS 538.4[M+H]⁺

[0527] 步骤2: 合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺: 将7-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(90mg, 0.11mmol, 1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50°C下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 减压去除溶剂, 获得呈砖红色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺(80mg, 79%)。

[0528] LCMS 438.4[M+H]⁺

[0529] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.58 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (dd, J=15.4, 10.0Hz, 2H), 4.30 (t, J=4.2Hz, 4H), 4.16 (dt, J=25.2, 5.7Hz, 1H), 3.33 (dt, J=17.4, 4.3Hz, 4H), 2.98 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0530] 实例17: 合成5-氟-N-(3-氟-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物17):

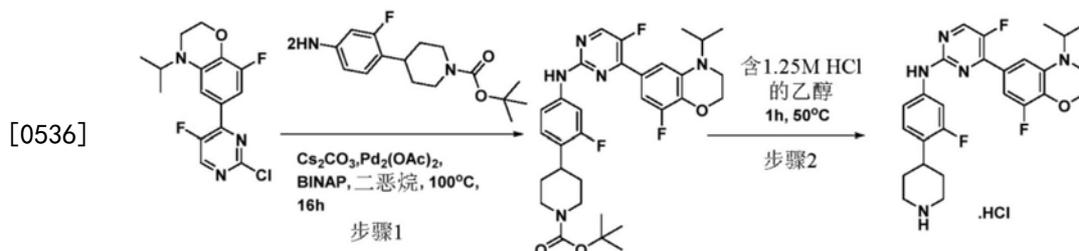


[0532] 步骤1:合成5-氟-N-(3-氟-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(30mg,0.06mmol,1当量)于DCE(5mL)中的搅拌溶液中添加丙酮(0.01mL,0.18mmol,3当量)、乙酸(0.01mL,0.3mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(11mg,0.18mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用EtOAc(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水Na₂SO₄干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(5mg,15%)。

[0533] LCMS 527[M+H]⁺

[0534] ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.71(s,1H),8.56(d,J=4.0Hz,1H),7.72(dd,J=15.4,2.5Hz,1H),7.44(s,1H),7.37(d,J=8.2Hz,1H),7.15(d,J=11.5Hz,1H),6.96(t,J=9.4Hz,1H),4.30(t,J=4.4Hz,2H),4.13(dp,J=15.2,5.9,5.3Hz,1H),3.18-3.04(m,2H),2.94(t,J=4.6Hz,4H),2.58(t,J=4.8Hz,4H),2.08(s,1H),1.18(d,J=6.5Hz,6H),1.00(d,J=6.5Hz,6H)。

[0535] 实例18:合成5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物18):



[0537] 步骤1:合成4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(150mg,0.46mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(148mg,0.50mmol,1.1当量)和碳酸铯(225mg,0.69mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钯(3mg,0.009mmol,0.02当量)和BINAP(12mg,0.018mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(2-氟-4-

((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-基)氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80mg,30%)。

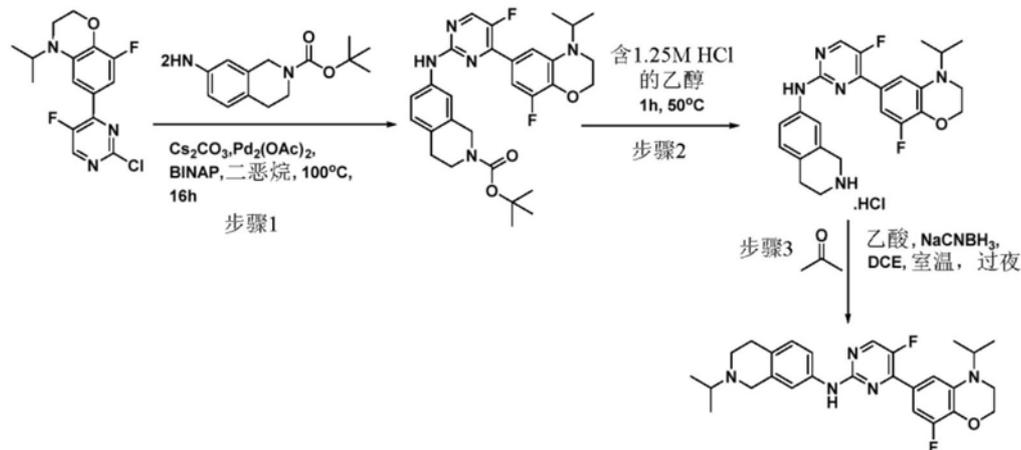
[0538] LCMS:584[M+H]⁺

[0539] 步骤2:合成5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-胺:将4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-基)氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.08mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈砖红色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-胺(34mg,83%)。

[0540] LCMS:484[M+H]⁺

[0541] ¹H NMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ9.93(s,1H),8.84(d,J=11.4Hz,1H),8.62(dd,J=15.0,7.6Hz,1H),7.80(dd,J=13.6,2.4Hz,1H),7.45(d,J=7.5Hz,2H),7.16(dd,J=11.0,5.6Hz,2H),4.30(t,J=4.1Hz,2H),4.17(p,J=6.6Hz,1H),3.40-3.28(m,4H),3.13-2.96(m,3H),1.88(h,J=4.0Hz,4H),1.19(d,J=6.5Hz,6H)。

[0542] 实例19:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-基)-2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺(化合物19):



[0543]

[0544] 步骤1:合成7-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟咪啉-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(200mg,0.61mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加7-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(168mg,0.67mmol,1.1当量)和碳酸铯(298mg,0.91mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(3mg,0.01mmol,0.02当量)和BINAP(15mg,0.02mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的7-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(100mg,30%)。

[0545] LCMS:538.4[M+H]⁺

[0546] 步骤2:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺:将7-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(40mg, 0.07mmol, 1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈砖红色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺(30mg, 94%)。

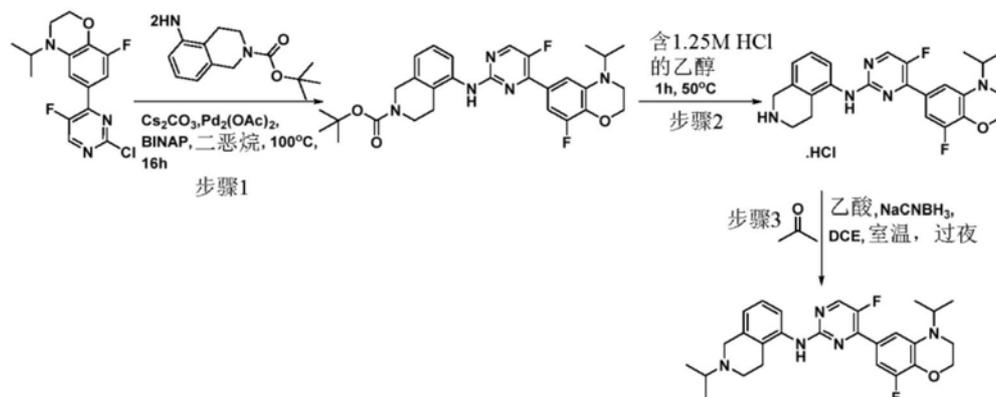
[0547] LCMS:438.4[M+H]⁺

[0548] 步骤3:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺:向N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺(50mg, 0.1mmol, 1当量)于DCE(5mL)中的搅拌溶液中添加丙酮(0.02mL, 0.3mmol, 3当量)、乙酸(0.03mL, 0.5mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(19mg, 0.3mmol, 3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺(10mg, 20%)。

[0549] LCMS:480[M+H]⁺

[0550] ¹HNMR:(400MHz, DMSO-d₆) δ9.57 (s, 1H), 8.54 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.16 (d, J=11.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.29 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.12 (p, J=6.7Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.30 (t, J=4.4Hz, 2H), 2.84 (dq, J=14.6, 8.1, 7.3Hz, 1H), 2.72 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.67 (t, J=5.7Hz, 2H), 1.18 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.05 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0551] 实例20:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-胺(化合物20):



[0552]

[0553] 步骤1:合成5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(200mg, 0.61mmol, 1当量)于二恶烷

(10mL) 中的溶液中添加5-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(168mg, 0.67mmol, 1.1当量)和碳酸铯(298mg, 0.91mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(3mg, 0.01mmol, 0.02当量)和BINAP(15mg, 0.02mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(120mg, 36%)。

[0554] LCMS: 538.4[M+H]⁺

[0555] 步骤2合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-胺:将5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(50mg, 0.09mmol, 1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈砖红色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-胺(35mg, 88%)。

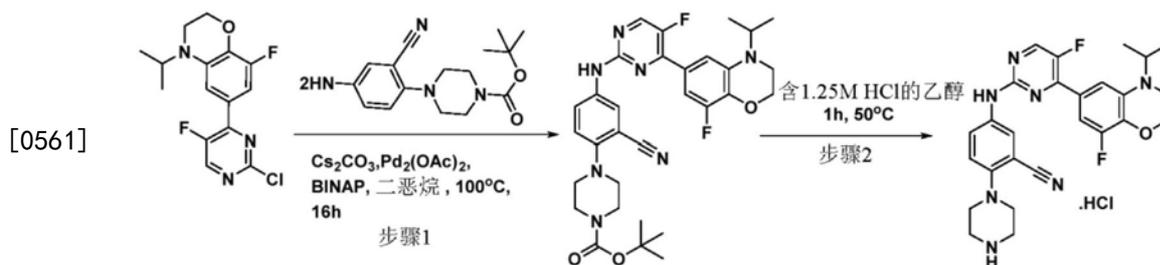
[0556] LCMS: 438.4[M+H]⁺

[0557] 步骤3:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-胺:向N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-胺(50mg, 0.1mmol, 1当量)于DCE(5mL)中的搅拌溶液中添加丙酮(0.02mL, 0.3mmol, 3当量)、乙酸(0.03mL, 0.5mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。使反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(19mg, 0.3mmol, 3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-胺(15mg, 30%)。

[0558] LCMS: 480[M+H]⁺

[0559] ¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.46 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.89 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.27 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.26 (t, J=4.3Hz, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.69 (d, J=5.7Hz, 2H), 2.65 (d, J=5.4Hz, 2H), 1.11 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.04 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0560] 实例21:合成5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(哌嗪-1-基)苯甲腈(化合物21):



[0562] 步骤1:合成4-(2-氰基-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(150mg,0.46mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氰基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(168mg,0.67mmol,1.1当量)和碳酸铯(225mg,0.69mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钯(2mg,0.009mmol,0.02当量)和BINAP(12mg,0.018mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(2-氰基-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,37%)。

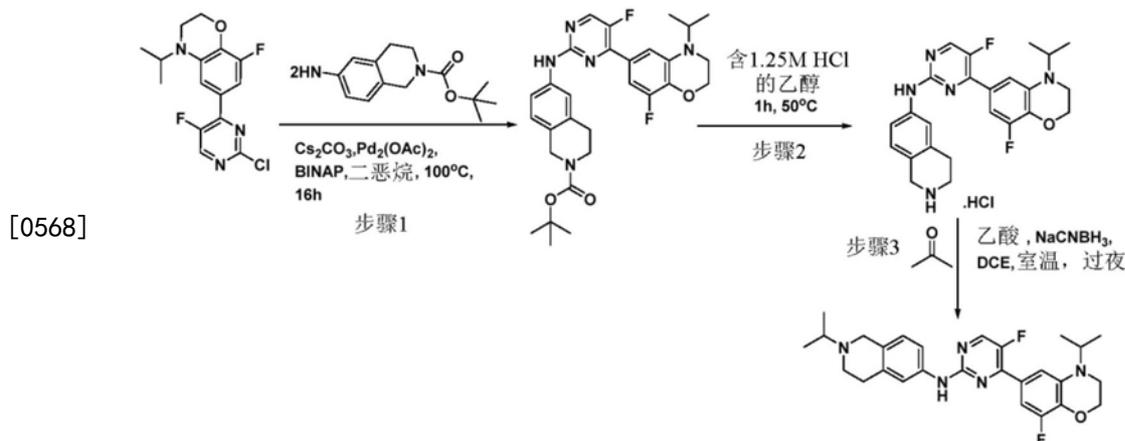
[0563] LCMS:592[M+H]⁺

[0564] 步骤2:合成5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(哌嗪-1-基)苯甲腈:将4-(2-氰基-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.16mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈砖红色固体化合物的5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(哌嗪-1-基)苯甲腈(80mg,97%)。

[0565] LCMS:492[M+H]⁺

[0566] ¹HNMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ9.95(s,1H),9.28(s,1H),8.61(d,J=3.7Hz,1H),8.18(d,J=2.4Hz,1H),7.91(dd,J=9.1,2.6Hz,1H),7.35(s,1H),7.23(d,J=8.9Hz,1H),7.14(d,J=11.3Hz,1H),4.29(t,J=3.9Hz,2H),4.12(p,J=6.6Hz,1H),3.28(d,J=17.2Hz,10H),1.18(d,J=6.4Hz,6H)。

[0567] 实例22:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺(化合物22):



[0569] 步骤1:合成6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(200mg,0.61mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加6-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(168mg,0.67mmol,1.1当量)和碳酸铯(298mg,0.91mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(3mg,0.01mmol,0.02当量)和BINAP(15mg,0.02mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(80mg,24%)。

[0570] LCMS:538.4[M+H]⁺

[0571] 步骤2:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺:将6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(30mg,0.05mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈砖红色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺(22mg,92%)。

[0572] LCMS:439.4[M+H]⁺

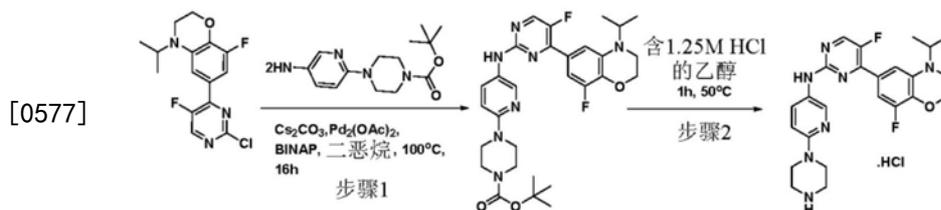
[0573] 步骤3:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺:向N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺(50mg,0.1mmol,1当量)于DCE(5mL)中的搅拌溶液中添加丙酮(0.02mL,0.3mmol,3当量)、乙酸(0.03mL,0.5mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。使反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(19mg,0.3mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-

异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基)-2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺 (10mg, 20%)。

[0574] LCMS: 480 [M+H]⁺

[0575] ¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.55 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.16 (d, J=11.6Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.30 (t, J=4.3Hz, 2H), 4.13 (p, J=6.5, 6.0Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.33-3.24 (m, 2H), 2.84 (p, J=6.5Hz, 1H), 2.75 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.67 (t, J=5.6Hz, 2H), 1.18 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.05 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0576] 实例23: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (化合物23):



[0578] 步骤1: 合成4-(5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (100mg, 0.3mmol, 1当量) 于二恶烷 (10mL) 中的溶液中添加4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (94mg, 0.33mmol, 1.1当量) 和碳酸铯 (147mg, 0.45mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min, 接着添加乙酸钯 (2mg, 0.006mmol, 0.02当量) 和BINAP (8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。用水 (50mL) 和盐水溶液 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过正相combi flash纯化, 获得呈黄色固体化合物的4-(5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (50mg, 29%)。

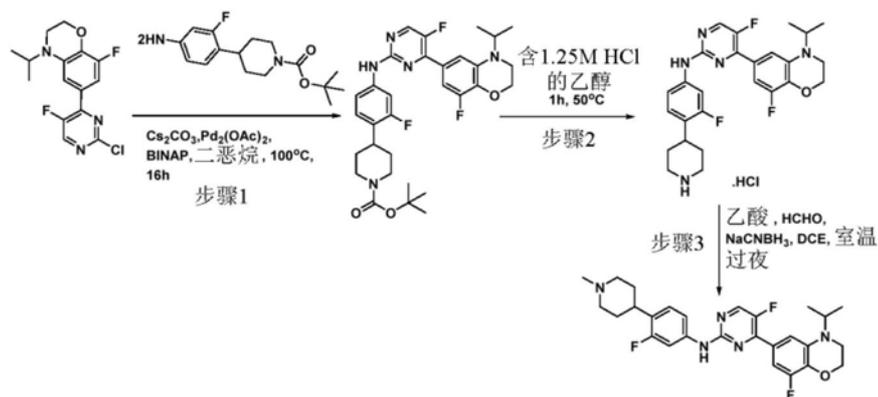
[0579] LCMS: 568 [M+H]⁺

[0580] 步骤2: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺: 将4-(5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (50mg, 0.08mmol, 1当量) 于含1.25M HCl的乙醇 (5mL) 中的溶液在50°C下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 减压去除溶剂, 获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (40mg, 91%)。

[0581] LCMS: 468 [M+H]⁺

[0582] ¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.57 (dd, J=9.2, 3.3Hz, 2H), 8.01 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.29 (t, J=4.3Hz, 2H), 4.11 (p, J=6.6Hz, 1H), 3.71 (d, J=6.0Hz, 4H), 3.30 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.21 (d, J=5.4Hz, 4H), 1.17 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0583] 实例24:合成5-氟-N-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物24):



[0584]

[0585] 步骤1:合成4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(150mg,0.46mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(148mg,0.50mmol,1.1当量)和碳酸铯(225mg,0.69mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钯(3mg,0.009mmol,0.02当量)和BINAP(12mg,0.018mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,74%)。

[0586] LCMS:584[M+H]⁺

[0587] 步骤2:合成5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:将4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.34mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50°C下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈黄色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(150mg,90%)。

[0588] LCMS:484[M+H]⁺

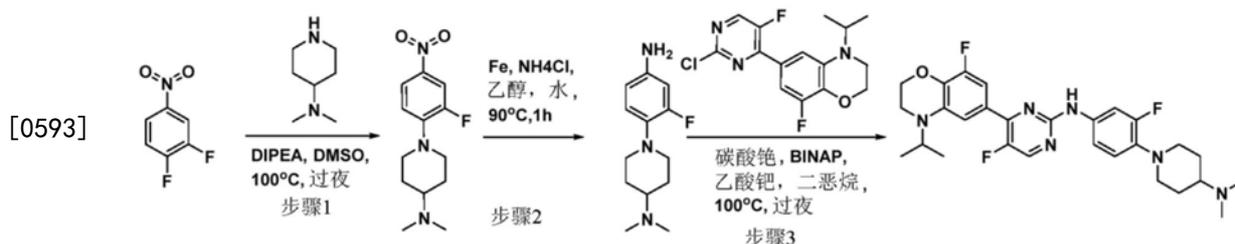
[0589] 步骤3:合成5-氟-N-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(100mg,0.2mmol,1当量)于DCE(5mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.02mL,0.61mmol,3当量)、乙酸(0.05mL,1.0mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0°C。将NaCNBH₃(38mg,0.61mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸

钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(15mg,15%)。

[0590] LCMS:498[M+H]⁺

[0591] ¹HNMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ9.88(s,1H),8.60(d,J=3.9Hz,1H),8.28(s,1H),7.75(dd,J=13.7,2.2Hz,1H),7.45(s,1H),7.40(dd,J=8.6,2.2Hz,1H),7.24-7.13(m,2H),4.30(t,J=4.3Hz,2H),4.17(p,J=6.5Hz,1H),3.31(t,J=4.5Hz,2H),2.87(d,J=11.1Hz,2H),2.40(s,1H),2.20(s,3H),1.98(td,J=10.9,4.4Hz,2H),1.69(dd,J=12.0,8.3Hz,4H),1.18(d,J=6.5Hz,6H)。

[0592] 实例25:合成N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物25):



[0594] 步骤1:合成1-(2-氟-4-硝基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺:向1,2-二氟-4-硝基苯(400mg,2.5mmol,1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(1.7mL,10mmol,4当量)和N,N-二甲基哌啶-4-胺(556mg,2.76mmol,1.1当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用冰水(10mL)稀释混合物,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的1-(2-氟-4-硝基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(600mg,89%)。

[0595] LCMS:268[M+H]⁺

[0596] 步骤2:合成1-(4-氨基-2-氟苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺:向1-(2-氟-4-硝基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(500mg,1.87mmol,1当量)于乙醇(8mL)、水(2mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(315mg,5.61mmol,3当量)和氯化铵(202mg,3.74mmol,2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈深棕色固体化合物的1-(4-氨基-2-氟苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(400mg,90%)。

[0597] LCMS:238[M+H]⁺

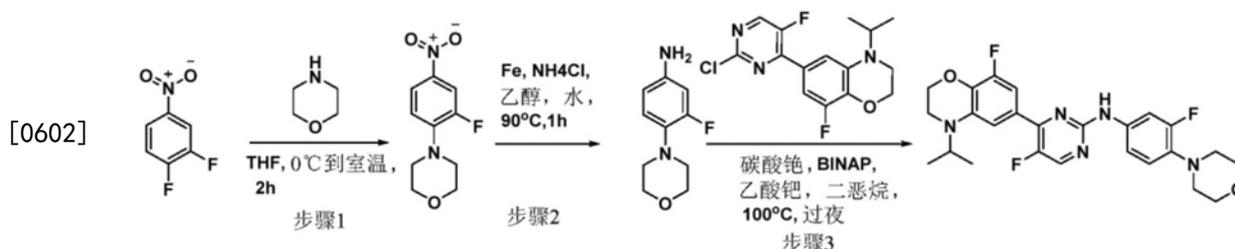
[0598] 步骤3:合成N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加1-(4-氨基-2-氟苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(78mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.45mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯

(100mL) 萃取。用水 (50mL) 和盐水溶液 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过逆相HPLC纯化, 得到呈黄色固体化合物的N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺 (20mg, 12%)。

[0599] LCMS: 527 [M+H]⁺

[0600] ¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.57 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (dd, J=15.3, 2.5Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.16 (d, J=11.4Hz, 1H), 6.97 (t, J=9.4Hz, 1H), 4.30 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.16 (p, J=6.6Hz, 1H), 3.30 (dd, J=9.6, 5.2Hz, 4H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.22 (s, 7H), 1.84 (dd, J=12.7, 3.6Hz, 2H), 1.54 (tt, J=13.3, 6.7Hz, 2H), 1.18 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0601] 实例26: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-氟-4-吗啉基苯基)嘧啶-2-胺 (化合物26):



[0603] 步骤1: 合成4-(2-氟-4-硝基苯基)吗啉:

[0604] 在0°C下向吗啉 (2.5mL, 28mmol, 4.5当量) 于THF (15mL) 中的搅拌溶液中添加1,2-二氟-4-硝基苯 (1000mg, 6.28mmol, 1当量)。将温度升高到室温, 并将混合物在室温下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 将混合物用水 (100mL) 稀释并用EtOAc (200mL) 萃取。用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得呈黄色固体化合物的4-(2-氟-4-硝基苯基)吗啉 (1000mg, 70%)。

[0605] LCMS: 227 [M+H]⁺

[0606] 步骤2: 合成3-氟-4-吗啉基苯胺:

[0607] 向4-(2-氟-4-硝基苯基)吗啉 (400mg, 1.76mmol, 1当量) 于乙醇 (8mL)、水 (2mL) 中的搅拌溶液中添加铁粉 (297mg, 5.3mmol, 3当量) 和氯化铵 (190mg, 3.52mmol, 2当量)。将所得反应混合物在90°C下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 将混合物用水 (30mL) 稀释并用EtOAc (100mL) 萃取。用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过正相combi flash纯化, 获得呈深棕色固体化合物的3-氟-4-吗啉基苯胺 (240mg, 69%)。

[0608] LCMS: 197 [M+H]⁺

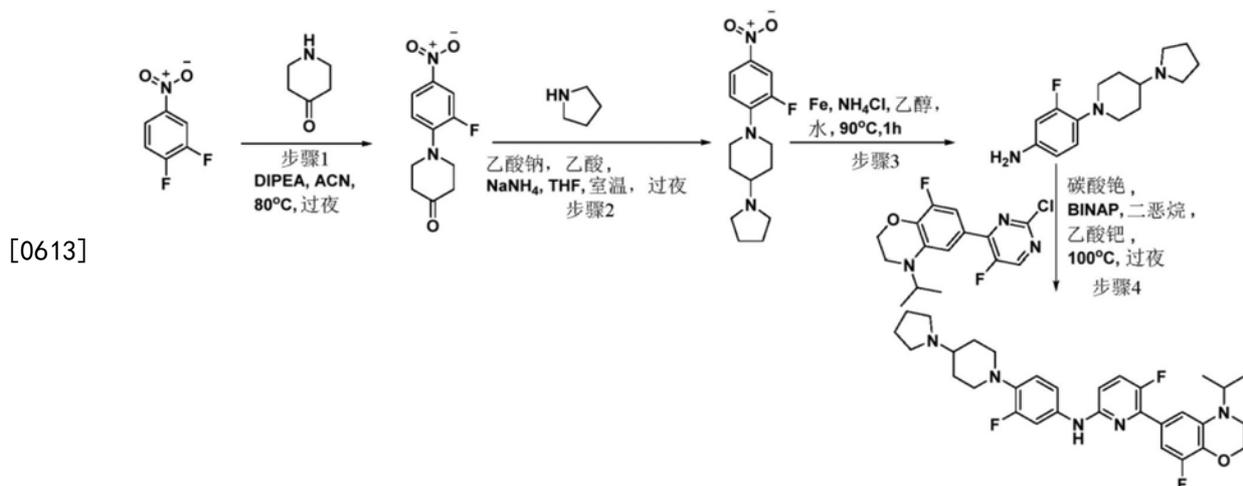
[0609] 步骤3: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-氟-4-吗啉基苯基)嘧啶-2-胺: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (100mg, 0.3mmol, 1当量) 于二恶烷 (10mL) 中的溶液中添加3-氟-4-吗啉基苯胺 (66mg, 0.33mmol, 1.1当量) 和碳酸铯 (147mg, 0.45mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min, 接着添加乙酸钾 (2mg, 0.006mmol, 0.02当量) 和BINAP (8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成

后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-氟-4-吗啉基苯基)吡啶-2-胺(20mg,13%)。

[0610] LCMS:486[M+H]⁺

[0611] ¹HNMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ9.75(s,1H),8.56(d,J=3.9Hz,1H),7.75(dd,J=15.5,2.5Hz,1H),7.43(s,1H),7.41-7.35(m,1H),7.20-7.12(m,1H),6.98(t,J=9.4Hz,1H),4.30(t,J=4.2Hz,2H),4.15(p,J=7.7,7.1Hz,1H),3.74(t,J=4.6Hz,4H),3.30(d,J=4.5Hz,2H),2.94(t,J=4.6Hz,4H),1.18(d,J=6.5Hz,6H)。

[0612] 实例27:合成5-氟-N-(3-氟-4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)吡啶-2-胺(化合物27):



[0614] 步骤1:合成1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-酮:

[0615] 向1,2-二氟-4-硝基苯(3000mg,18.8mmol,1当量)于ACN(30mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(6.6mL,37.6mmol,2当量)和哌啶-4-酮(2906mg,18.8mmol,1当量)。将所得反应混合物在80°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用EtOAc(200mL)稀释,用10%HCl(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈黄色固体化合物的1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(4200mg,94%)。

[0616] LCMS:239[M+H]⁺

[0617] 步骤2:合成1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)哌啶:

[0618] 向1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-酮(2000mg,8.4mmol,1当量)于THF(20mL)中的搅拌溶液中添加吡咯烷(1mL,11.76mmol,1.4当量)、乙酸钠(1033mg,12.6mmol,1.5当量)和乙酸(1mL)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。将硼氢化钠(570mg,15mmol,1.5当量)添加到以上混合物中,并将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈黄色固体化合物的1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)哌啶(2000mg,81%)。

[0619] LCMS:294[M+H]⁺

[0620] 步骤3:合成3-氟-4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯胺:

[0621] 向1-(2-氟-4-硝基苯基)-4-(吡咯烷-1-基)哌啶(1000mg, 3.4mmol, 1当量)于乙醇(10mL)、水(3mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(573mg, 10.2mmol, 3当量)和氯化铵(367mg, 6.8mmol, 2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(100mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈深棕色固体化合物的3-氟-4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯胺(700mg, 78%)。

[0622] LCMS: 264 [M+H]⁺

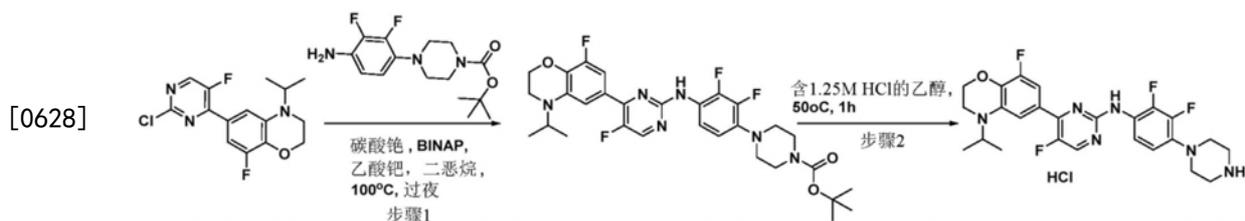
[0623] 步骤4: 合成5-氟-N-(3-氟-4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)吡啶-2-胺:

[0624] 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加3-氟-4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯胺(87mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.45mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)-6-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)吡啶-2-胺(40mg, 24%)。

[0625] LCMS: 553.5 [M+H]⁺

[0626] ¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.56 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=15.3Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.16 (d, J=11.6Hz, 1H), 6.97 (t, J=9.4Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 2H), 4.15 (dq, J=14.0, 7.5, 6.9Hz, 1H), 3.33-3.21 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (d, J=5.1Hz, 4H), 2.12 (d, J=10.6Hz, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.69 (t, J=5.1Hz, 4H), 1.56 (q, J=10.8, 9.4Hz, 2H), 1.18 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0627] 实例28: 合成N-(2,3-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物28):



[0629] 步骤1: 合成4-(2,3-二氟-4-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0630] 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2,3-二氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(103mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.45mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液

(50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过逆相HPLC纯化, 获得呈黄色固体化合物的4-(2,3-二氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(90mg, 48%)。

[0631] LCMS: 603 [M+H]⁺

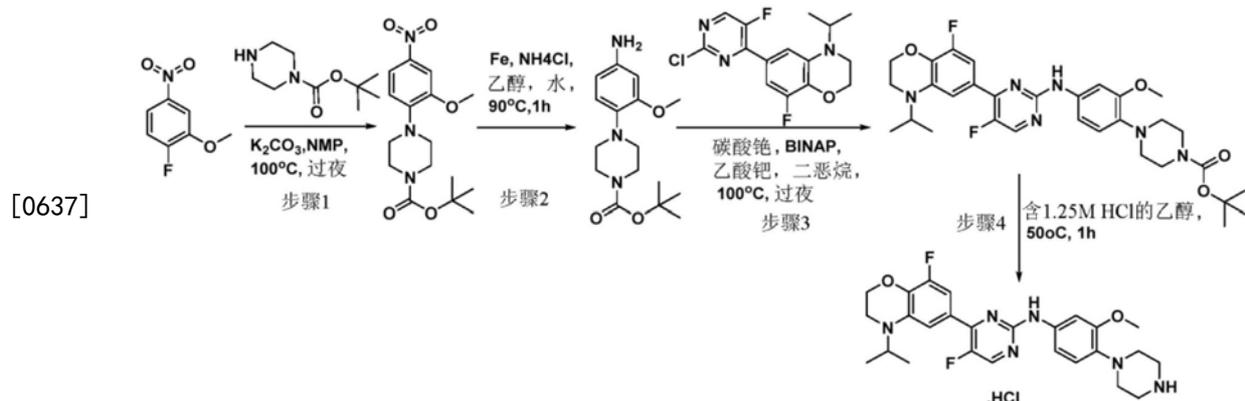
[0632] 步骤2: 合成N-(2,3-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:

[0633] 将4-(2,3-二氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(90mg, 0.14mmol, 1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 减压去除溶剂, 获得呈棕色固体化合物的N-(2,3-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(60mg, 75%)。

[0634] LCMS: 503 [M+H]⁺

[0635] ¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.88 (d, J=19.7Hz, 1H), 8.51 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.10 (d, J=11.7Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.9Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 4.03 (p, J=6.8Hz, 1H), 3.26 (q, J=6.4, 5.7Hz, 10H), 1.15 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0636] 实例29: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(化合物29):



[0638] 步骤1: 合成4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0639] 向1-氟-2-甲氧基-4-硝基苯(1000mg, 5.8mmol, 1当量)于NMP(15mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(1601mg, 11.6mmol, 2当量)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1632mg, 8.77mmol, 1.5当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(100mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得呈深棕色固体化合物的4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1200mg, 61%)。

[0640] LCMS: 338 [M+H]⁺

[0641] 步骤2: 合成4-(4-氨基-2-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0642] 向4-(2-甲氧基-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(400mg, 1.18mmol, 1当量)于乙醇(8mL)、水(2mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(297mg, 3.56mmol, 3当量)和氯化铵(190mg, 2.36mmol, 2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤

有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈深棕色固体化合物的4-(4-(4-氨基-2-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg,69%)。

[0643] LCMS:308[M+H]⁺

[0644] 步骤3:合成4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0645] 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(101mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.45mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40mg,22%)。

[0646] LCMS:597[M+H]⁺

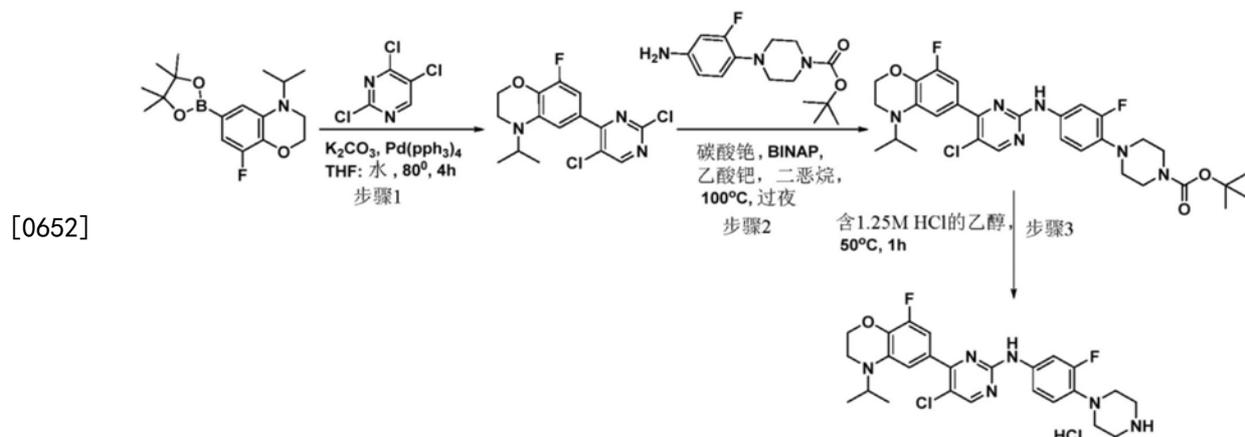
[0647] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺:

[0648] 将获得的4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(40mg,0.06mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈棕色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(20mg,56%)。

[0649] LCMS:497[M+H]⁺

[0650] ¹HNMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ9.59(s,1H),9.00(d,J=5.7Hz,1H),8.55(d,J=3.8Hz,1H),7.46(d,J=2.3Hz,1H),7.39(s,1H),7.37-7.25(m,1H),7.19(d,J=11.4Hz,1H),6.88(d,J=8.6Hz,1H),4.34-4.25(m,2H),4.12(p,J=6.3Hz,1H),3.79(s,4H),3.34-3.27(m,2H),3.27-3.17(m,4H),3.13(t,J=4.6Hz,3H),1.18(d,J=6.4Hz,6H)。

[0651] 实例30:合成5-氯-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物30):



[0653] 步骤1:合成6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:

[0654] 向2,4,5-三氯嘧啶(300mg,1.64mmol,1当量)于THF:水(1:1=10mL)中的搅拌溶液中添加8-氟-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(529mg,1.64mmol,1当量)、碳酸钾(453mg,3.28mmol,2当量)和Pd(PPh₃)₄(95mg,0.08mmol,0.05当量)。将反应混合物在80℃下搅拌4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体的6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(350mg,62%)。

[0655] LCMS:342[M+H]⁺

[0656] 步骤2:合成4-(4-((5-氯-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0657] 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2,3-二氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(103mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.45mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(4-((5-氯-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(70mg,40%)。

[0658] LCMS:601[M+H]⁺

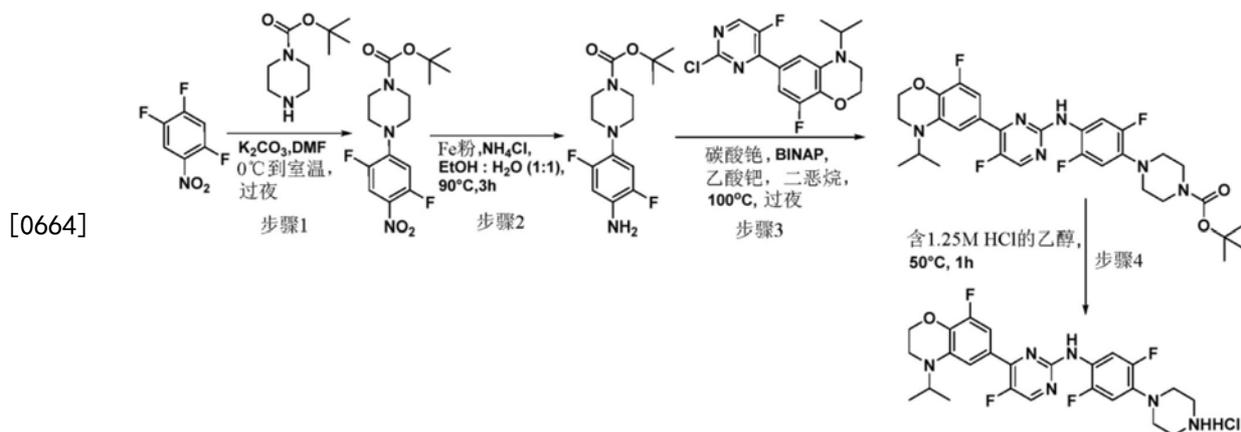
[0659] 步骤3:合成5-氯-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:

[0660] 将获得的4-(4-((5-氯-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(70mg,0.11mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈砖红色固体化合物的5-氯-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(50mg,79%)。

[0661] LCMS:501[M+H]⁺

[0662] ¹HNMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ9.97(s,1H),9.10(s,1H),8.58(s,1H),7.78(dd,J=15.2,2.5Hz,1H),7.41(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),7.13(s,1H),7.04(t,J=9.4Hz,1H),6.99(d,J=11.2Hz,1H),4.32-4.25(m,2H),4.09(s,1H),3.34-3.27(m,2H),3.27-3.19(m,4H),3.16(dd,J=6.9,3.4Hz,4H),1.17(d,J=6.5Hz,6H)。

[0663] 实例31:合成N-(2,5-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物31):



[0665] 步骤1: 合成4-(2,5-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0666] 在 0°C 下向1,2,4-三氟-5-硝基苯(500mg, 2.85mmol, 1当量)和 K_2CO_3 (432mg, 3.13mmol, 1.1当量)于DMF(10mL)中的溶液中添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(526mg, 2.85mmol, 1当量)于DMF(5mL)中的溶液。将所得反应混合物在 0°C 下搅拌15min,接着在室温下过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,通过过滤去除沉淀的盐,并用乙酸乙酯(50mL)稀释滤液。用冷水(30mL \times 3)和盐水溶液(30mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈黄色固体化合物的4-(2,5-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(950mg, 97.3%)。

[0667] LCMS: 344.2[M+H]⁺

[0668] 步骤2: 合成4-(4-氨基-2,5-二氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0669] 在室温下向4-(2,5-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.538mmol, 1当量)于乙醇:水(1:1)(20mL)中的溶液中添加 NH_4Cl (63mg, 1.66mmol, 2当量)和Fe粉(98mg, 1.166mmol, 3当量)。使所得反应混合物在 90°C 下回流3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,通过硅藻土床过滤反应混合物并浓缩滤液直到干燥。将获得的残余物溶解于EtOAc(50mL)中,并用水(30mL)和盐水溶液(30mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过柱色谱(在20%EtOAc/己烷中洗提)纯化,获得呈棕色固体化合物的4-(4-氨基-2,5-二氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(130mg, 71.4%)。

[0670] LCMS: 314.4[M+H]⁺

[0671] 步骤3: 合成4-(2,5-二氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0672] 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.31mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2,5-二氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(106mg, 0.34mmol, 1.1当量)和碳酸铯(150mg, 0.46mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在 100°C 下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(2,5-二氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg, 27%)。

[0673] LCMS: 603.5 [M+H]⁺

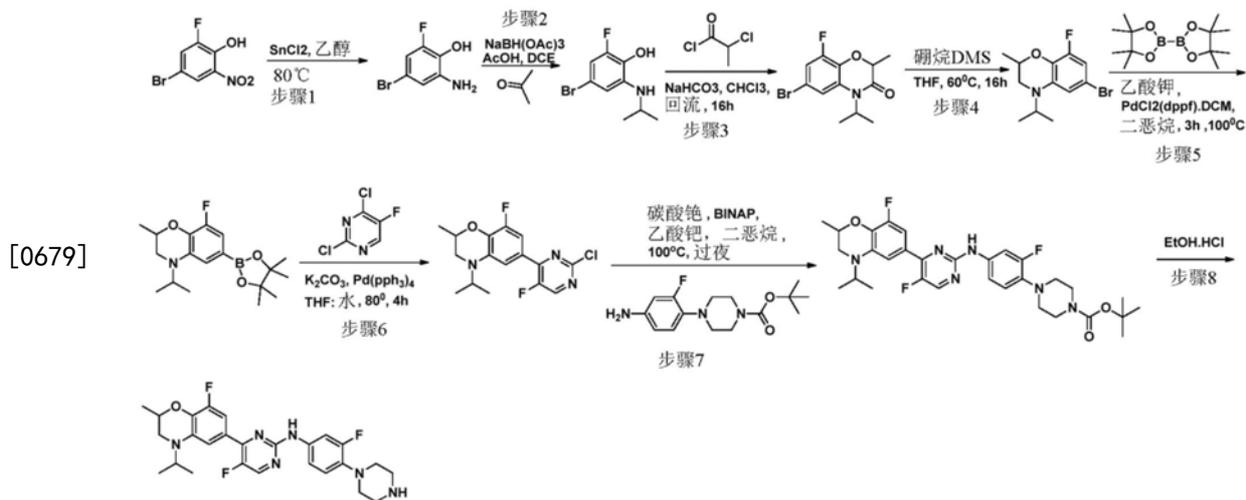
[0674] 步骤4: 合成N-(2,5-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:

[0675] 将4-(2,5-二氟-4-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg, 0.083mmol, 1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈砖红色固体化合物的N-(2,5-二氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(30mg, 72.11%)。

[0676] LCMS: 503.4 [M+H]⁺

[0677] ¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (br. s., 2H), 8.53 (d, J=3.51Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.45, 13.59Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.98-7.20 (m, 2H), 4.26 (br. s., 2H), 4.04 (br. s., 1H), 3.22 (d, J=7.89Hz, 10H), 1.09-1.25 (m, 6H)。

[0678] 实例32: 合成5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物32):



[0680] 步骤1: 合成2-氨基-4-溴-6-氟苯酚:

[0681] 室温下向4-溴-2-氟-6-硝基苯酚(15g, 63.55mmol, 1当量)于乙醇(400mL)中的搅拌悬浮液中添加氯化亚锡单水合物(60g, 317.8mmol, 5当量)。使反应混合物在80℃下回流3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,浓缩反应物质,将反应物倒入冰冷水(500mL)并通过最多pH 10的3N NaOH溶液碱化,并且用乙酸乙酯(350mL×3)萃取,用水(150mL)和盐水溶液(150mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,得到2-氨基-4-溴-6-氟苯酚(11g)。

[0682] LCMS: 207 [M+H]⁺, 209 [M+2H]⁺

[0683] 步骤2: 合成4-溴-2-氟-6-(异丙基氨基)苯酚:

[0684] 在0℃下向2-氨基-4-溴-6-氟苯酚(500mg, 2.4mmol, 1当量)于1,2-二氯乙烷(10mL)中的搅拌溶液中添加丙酮(211.1mg, 4.8mmol, 2当量),接着添加乙酸(540mg, 12mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。在0℃下向其中添加三乙酰氧基硼氢化钠(1010mg, 4.8mmol, 2当量)。在室温下搅拌所得混合物16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(40mL)淬灭并用乙酸乙酯(40mL×2)萃取。用水(15mL)和盐水

溶液 (15mL) 洗涤合并的有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 得到4-溴-2-氟-6-(异丙基氨基) 苯酚 (480mg)。

[0685] LCMS: 248 [M+H]⁺, 250 [M+2H]⁺

[0686] 步骤3: 合成6-溴-8-氟-4-异丙基-2-甲基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮:

[0687] 在0℃下向4-溴-2-氟-6-(异丙基氨基) 苯酚 (2g, 8.1mmol, 1当量) 于氯仿 (40mL) 中的搅拌溶液中添加NaHCO₃ (3.4g, 40.5mmol, 5当量), 接着在0℃下添加苯甲基三乙基氯化铵 (1.84g, 8.1mmol, 1当量)。在0℃下搅拌反应混合物5min。在0℃下向其中添加2-氯丙酰氯 (1.02g, 8.1mmol, 1当量)。将所得混合物在0℃下搅拌1h, 随后在60℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用饱和Na₂CO₃溶液 (100mL) 淬灭并用DCM (100mL×2) 萃取。用水 (15mL) 和盐水溶液 (15mL) 洗涤合并的有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 得到6-溴-8-氟-4-异丙基-2-甲基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (1.5g)。

[0688] LCMS: 302 [M+H]⁺, 304 [M+2H]⁺

[0689] 步骤4: 合成6-溴-8-氟-4-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:

[0690] 在0℃下向6-溴-8-氟-4-异丙基-2-甲基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (1000mg, 3.32mmol, 1当量) 于THF (14mL) 中的搅拌溶液中逐滴添加BH₃.DMS (1mL, 13.3mmol, 4当量)。在50℃下搅拌反应混合物16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (50mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取。用水 (50mL) 和盐水溶液 (50mL) 洗涤合并的有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 得到6-溴-8-氟-4-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (700mg)。

[0691] LCMS: 288 [M+H]⁺, 290 [M+2H]⁺

[0692] 步骤5: 合成8-氟-4-异丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪: 向6-溴-8-氟-4-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (200mg, 0.7mmol, 1当量) 于二恶烷 (4mL) 中的搅拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (194mg, 0.76mmol, 1.1当量) 和乙酸钾 (100mg, 1.05mmol, 1.5当量)。用氮气对反应混合物充气15分钟。添加PdCl₂ (dppf) DCM (24mg, 0.034mmol, 0.05当量) 后, 再次用氮气吹扫5min。在100℃下搅拌反应混合物4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取, 用盐水 (20mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 通过combiflash纯化, 得到8-氟-4-异丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (170mg)。

[0693] LCMS: 336 [M+H]⁺

[0694] 步骤6: 合成6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:

[0695] 向2,4-二氯-5-氟嘧啶 (0.75g, 4.5mmol, 1当量) 和8-氟-4-异丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (1.5g, 4.5mmol, 1当量) 于THF:水 (1:1, 20mL) 中的搅拌溶液中添加碳酸钾 (0.93g, 6.75mmol, 1.5当量) 和Pd (PPh₃)₄ (0.259g, 0.226mmol, 0.05当量)。将反应混合物加热到80℃, 保持4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (100mL

×2) 萃取,用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,得到呈黄色固体化合物的6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(0.8g)。

[0696] LCMS:340[M+H]⁺

[0697] 步骤7:合成4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:

[0698] 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(60mg,0.18mmol,1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(57mg,0.19mmol,1.1当量)和碳酸铯(88mg,0.27mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气充气10min,接着添加乙酸钡(4mg,0.02mmol,0.1当量)和BINAP(22mg,0.036mmol,0.2当量),再次用氮气吹扫5min。在100℃下搅拌所得反应混合物16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(15mL)萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相HPLC纯化,得到4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg)。

[0699] LCMS:599[M+H]⁺

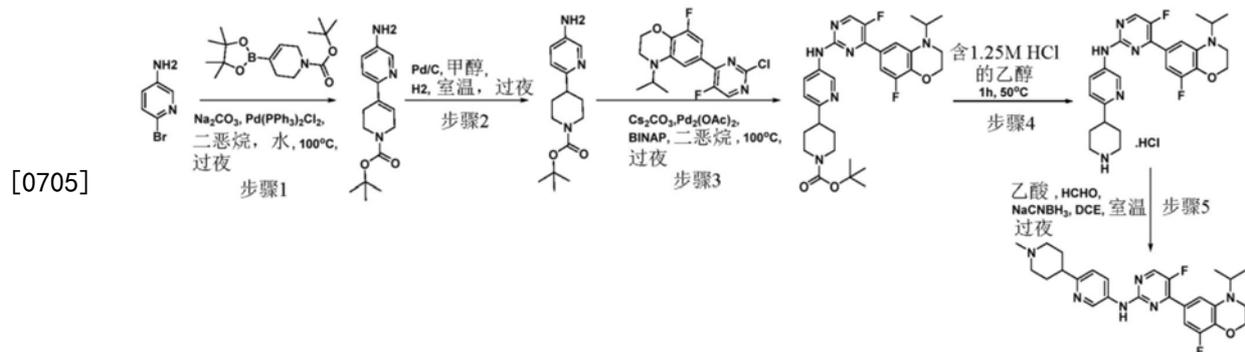
[0700] 步骤8:合成5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:

[0701] 将4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.083mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(4mL)中,并在50℃下搅拌反应混合物2h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,真空浓缩反应混合物,获得呈HCl盐的5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(20mg)。

[0702] LCMS:499[M+H]⁺

[0703] ¹HNMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ9.82(s,1H),9.03(d,J=8.5Hz,2H),8.58(d,J=3.9Hz,1H),7.81(dd,J=15.3,2.4Hz,1H),7.41(d,J=9.2Hz,2H),7.16(d,J=11.7Hz,1H),7.05(t,J=9.4Hz,1H),4.29(p,J=7.5Hz,1H),4.16(p,J=6.7Hz,1H),3.45(d,J=12.2Hz,1H),3.27-3.21(m,4H),3.16(t,J=4.7Hz,4H),2.88(dd,J=12.7,7.5Hz,1H),1.36(d,J=6.2Hz,3H),1.21(d,J=6.7Hz,3H),1.15(d,J=6.5Hz,3H)。

[0704] 实例33:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(化合物33):



[0706] 步骤1:合成5-氨基-3',6'-二氢-[2,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯:向6-溴吡啶-3-胺(1000mg,5.8mmol,1当量)于二恶烷(15mL)中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1797mg,5.8mmol,1当量)和碳酸钠(1844mg,17.4mmol,3当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加Pd(PPh₃)₂Cl₂(204mg,0.29mmol,0.05当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色油状化合物的5-氨基-3',6'-二氢-[2,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(900mg,56%)。

[0707] LCMS:276[M+H]⁺

[0708] 步骤2:合成4-(5-氨基吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在H₂气氛下向5-氨基-3',6'-二氢-[2,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(900mg,3.2mmol,1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(180mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈透明油状化合物的4-(5-氨基吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(800mg,88%)。

[0709] LCMS:278[M+H]⁺

[0710] 步骤3:合成4-(5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(150mg,0.46mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(5-氨基吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(141mg,0.50mmol,1.1当量)和碳酸铯(225mg,0.69mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钯(2mg,0.009mmol,0.02当量)和BINAP(12mg,0.018mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(60mg,23%)。

[0711] LCMS:567[M+H]⁺

[0712] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-(哌啶-4-基)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺:将4-(5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(60mg,0.1mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-(哌啶-4-基)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(50mg,94%)。

[0713] LCMS:467[M+H]⁺

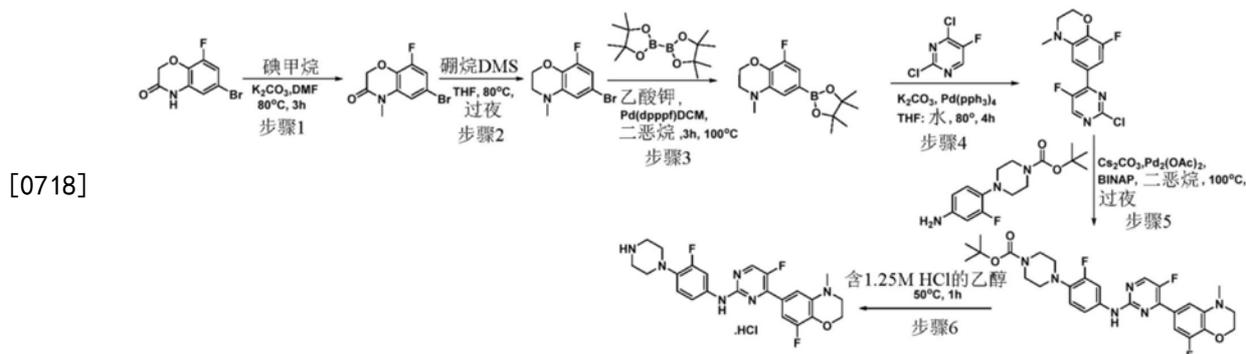
[0714] 步骤5:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-(哌啶-4-基)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(50mg,0.09mmol,1当

量)于DCE (5mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.01mL,0.29mmol,3当量)、乙酸(0.02mL,0.45mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(18mg,0.29mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(7mg,15%)。

[0715] LCMS:481[M+H]⁺

[0716] ¹HNMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ9.79(s,1H),8.84(br.s.,1H),8.57(d,J=3.9Hz,1H),8.05(d,J=6.1Hz,1H),7.44(br.s.,1H),7.27-7.01(m,2H),4.30(br.s.,2H),4.17-4.02(m,1H),3.30(br.s.,3H),2.88(d,J=11.0Hz,2H),2.21(s,3H),2.00(br.s.,2H),1.88-1.59(m,4H),1.19(d,J=6.6Hz,6H)。

[0717] 实例34:合成5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物34):



[0718]

[0719] 步骤1:合成6-溴-8-氟-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-o6-溴-8-氟-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮:向6-溴-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(700mg,2.85mmol,1当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(789mg,5.71mmol,2当量)和碘甲烷(0.4mL,5.71mmol,2当量)。将反应混合物在80℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释反应混合物,过滤观测到的固体,真空干燥,获得呈灰白色固体化合物的6-溴-8-氟-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(700mg,95%)。

[0720] LCMS:260[M+H]⁺

[0721] 步骤2:合成6-溴-8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:在0℃下向6-溴-8-氟-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(700mg,2.7mmol,1当量)于THF(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BH₃.DMS(1mL,10.8mmol,4当量)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将有机层用水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈黄色粘稠化合物的6-溴-8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(650mg,98%)。

[0722] LCMS:246[M+H]⁺

[0723] 步骤3:合成8-氟-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-

3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:将6-溴-8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(650mg,2.65mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(809mg,3.18mmol,1.2当量)、乙酸钾(779mg,7.95mmol,3当量)和二恶烷(10mL)装入25mL玻璃瓶中。用氮气吹扫反应混合物15min,将Pd(dppf)Cl₂.DCM(108mg,0.13mmol,0.05当量)添加到以上混合物中,并且将反应混合物在100℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用盐水(50mL)和水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈深棕色粘稠化合物的8-氟-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(700mg,90%)。

[0724] LCMS:294[M+H]⁺

[0725] 步骤4:合成6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向2,4-二氯-5-氟嘧啶(400mg,2.19mmol,1当量)于THF:水(5mL:5mL)中的搅拌溶液中添加8-氟-4-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(642mg,2.19mmol,1当量)、碳酸钾(607mg,4.39mmol,2当量)和Pd(PPh₃)₄(127mg,0.1mmol,0.05当量)。将反应混合物在80℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(360mg,55%)。

[0726] LCMS:298[M+H]⁺

[0727] 步骤5:合成4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.33mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(109mg,0.37mmol,1.1当量)和碳酸铯(161mg,0.49mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.013mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(70mg,70%)。

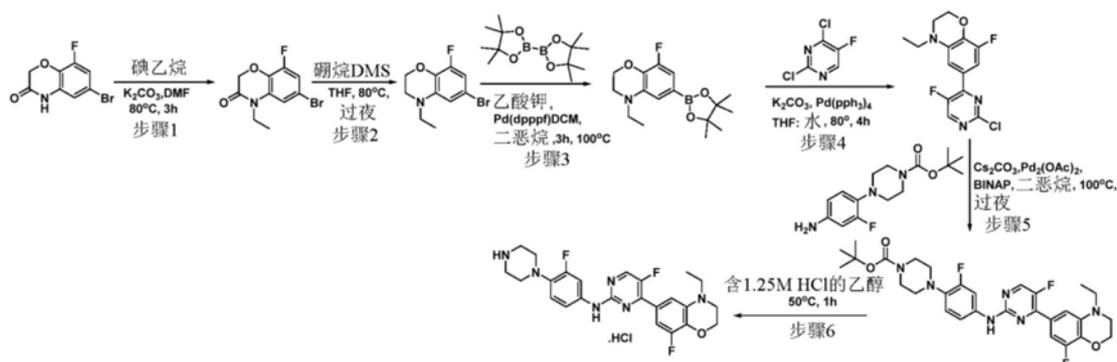
[0728] LCMS:557[M+H]⁺

[0729] 步骤6:合成5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:将4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(70mg,0.12mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈砖红色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(45mg,73%)。

[0730] LCMS: 457 [M+H]⁺

[0731] ¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.58 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.86 (dd, J=15.5, 2.5Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.06 (t, J=9.4Hz, 1H), 4.37 (t, J=4.3Hz, 2H), 3.37 (t, J=4.3Hz, 2H), 3.26-3.14 (m, 8H), 2.96 (s, 3H)。

[0732] 实例35: 合成4-(4-乙基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(化合物35):



[0733]

[0734] 步骤1: 合成6-溴-4-乙基-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮: 向6-溴-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(700mg, 2.85mmol, 1当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(789mg, 5.71mmol, 2当量)和碘乙烷(0.5mL, 5.71mmol, 2当量)。将反应混合物在80°C下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释反应混合物,过滤观测到的固体,真空干燥,获得呈灰白色固体化合物的6-溴-4-乙基-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(700mg, 90%)。

[0735] LCMS: 274 [M+H]⁺

[0736] 步骤2: 合成6-溴-4-乙基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪: 在0°C下向6-溴-4-乙基-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(700mg, 2.7mmol, 1当量)于THF(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BH₃.DMS(1mL, 10.8mmol, 4当量)。将反应混合物在80°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将有机层用水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈透明油状化合物的6-溴-4-乙基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(600mg, 90%)。

[0737] LCMS: 260 [M+H]⁺

[0738] 步骤3: 合成4-乙基-8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪: 将6-溴-4-乙基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(600mg, 2.31mmol, 1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(706mg, 2.77mmol, 1.2当量)、乙酸钾(679mg, 6.93mmol, 3当量)和二恶烷(15mL)装入25mL玻璃瓶中。用氮气吹扫反应混合物15min,将Pd(dppf)Cl₂.DCM(94mg, 0.11mmol, 0.05当量)添加到以上混合物中,并且将反应混合物在100°C下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用盐水(50mL)和水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈深棕色粘稠化合物的4-乙基-8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(700mg, 90%)。

[0739] LCMS:308[M+H]⁺

[0740] 步骤4:合成6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-乙基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向2,4-二氯-5-氟嘧啶(300mg,1.8mmol,1当量)于THF:水(1:1=10mL)中的搅拌溶液中添加4-乙基-8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(555mg,1.8mmol,1当量)、碳酸钾(499mg,3.6mmol,2当量)和Pd(PPh₃)₄(104mg,0.09mmol,0.05当量)。将反应混合物在80℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-乙基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(150mg,27%)。

[0741] LCMS:312[M+H]⁺

[0742] 步骤5:合成4-(4-((4-(4-乙基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-乙基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.32mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(104mg,0.35mmol,1.1当量)和碳酸铯(157mg,0.48mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.013mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的4-(4-((4-(4-乙基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(60mg,33%)。

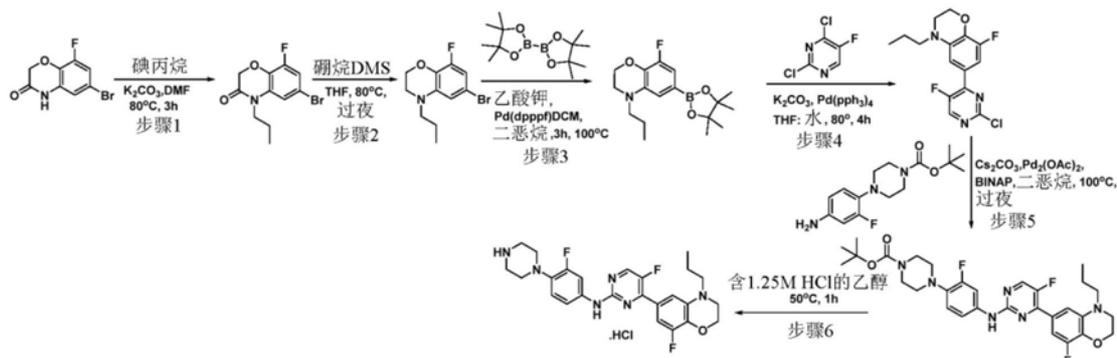
[0743] LCMS:571[M+H]⁺

[0744] 步骤6:合成4-(4-乙基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺:将4-(4-((4-(4-乙基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(60mg,0.1mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈砖红色固体化合物的4-(4-乙基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(40mg,75%)。

[0745] LCMS:471[M+H]⁺

[0746] ¹HNMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ9.81(s,1H),9.19(d,J=6.7Hz,1H),8.58(d,J=3.9Hz,1H),7.80(dd,J=15.1,2.4Hz,1H),7.39(dd,J=11.6,9.1Hz,1H),7.30(s,1H),7.19-7.00(m,2H),4.32(t,J=4.1Hz,2H),3.49-3.37(m,4H),3.26-3.13(m,8H),1.13(t,J=7.0Hz,3H)。

[0747] 实例36:合成5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物36):



[0748]

[0749] 步骤1:合成6-溴-8-氟-4-丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮:向6-溴-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(700mg, 2.85mmol, 1当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (789mg, 5.71mmol, 2当量)和碘丙烷(0.6mL, 5.71mmol, 2当量)。将反应混合物在80°C下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释反应混合物,过滤观测到的固体,真空干燥,获得呈灰白色固体化合物的6-溴-8-氟-4-丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(750mg, 92%)。

[0750] LCMS: 288 [M+H]⁺

[0751] 步骤2:合成6-溴-8-氟-4-丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:在0°C下向6-溴-8-氟-4-丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(750mg, 2.6mmol, 1当量)于THF(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加 $BH_3 \cdot DMS$ (1mL, 10.4mmol, 4当量)。将反应混合物在80°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用饱和 $NaHCO_3$ 溶液(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将有机层用水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈透明油状化合物的6-溴-8-氟-4-丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(650mg, 91%)。

[0752] LCMS: 274 [M+H]⁺

[0753] 步骤3:合成8-氟-4-丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:将6-溴-8-氟-4-丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(650mg, 2.31mmol, 1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(725mg, 2.85mmol, 1.2当量)、乙酸钾(676mg, 6.93mmol, 3当量)和二恶烷(15mL)装入25mL玻璃瓶中。用氮气吹扫反应混合物15min,将Pd(dppf)Cl₂·DCM(94mg, 0.11mmol, 0.05当量)添加到以上混合物中,并且将反应混合物在100°C下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用盐水(50mL)和水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈深棕色粘稠化合物的8-氟-4-丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(650mg, 85%)。

[0754] LCMS: 322.1 [M+H]⁺

[0755] 步骤4:合成6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向2,4-二氯-5-氟嘧啶(300mg, 1.8mmol, 1当量)于THF:水(1:1=10mL)中的搅拌溶液中添加8-氟-4-丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(580mg, 1.8mmol, 1当量)、碳酸钾(499mg, 3.6mmol, 2当量)和Pd(PPh₃)₄(104mg, 0.09mmol, 0.05当量)。将反应混合物在80°C下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进

展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(200mg,34%)。

[0756] LCMS:326[M+H]⁺

[0757] 步骤5:合成4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.32mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.45mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.013mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,28%)。

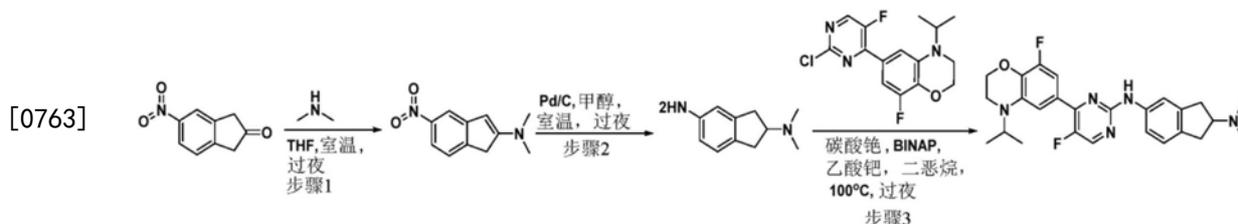
[0758] LCMS:585[M+H]⁺

[0759] 步骤6:合成5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:将4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.08mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈砖红色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(35mg,78%)。

[0760] LCMS:485[M+H]⁺

[0761] ¹HNMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ9.82(s,1H),9.30-9.23(m,1H),8.58(d,J=3.9Hz,1H),7.79(dd,J=15.3,2.4Hz,1H),7.42(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.27(s,1H),7.14(d,J=11.2Hz,1H),7.05(t,J=9.4Hz,1H),4.30(t,J=4.3Hz,2H),3.43(t,J=4.3Hz,2H),3.31(t,J=7.3Hz,2H),3.26-3.13(m,8H),1.61(h,J=7.4Hz,2H),0.89(t,J=7.3Hz,3H)。

[0762] 实例37:合成N⁵-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-N²,N²-二甲基-2,3-二氢-1H-茚-2,5-二胺(化合物37):



[0764] 步骤1:合成N,N-二甲基-5-硝基-1H-茚-2-胺:向5-硝基-1,3-二氢-2H-茚-2-酮(1000mg,5.64mmol,1当量)于THF(15mL)中的搅拌溶液中添加二甲胺(2M于THF中)(5.6mL,11.2mmol,2当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反

应完成后,将混合物用冰水(50mL)稀释并用EtOAc(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色晶体状固体化合物的N,N-二甲基-5-硝基-1H-茛-2-胺(800mg,69%)。

[0765] LCMS:205[M+H]⁺

[0766] 步骤2:合成N2,N2-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2,5-二胺:在H₂气氛下向N,N-二甲基-5-硝基-1H-茛-2-胺(800mg,3.9mmol,1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(160mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的N2,N2-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2,5-二胺(600mg,87%)。

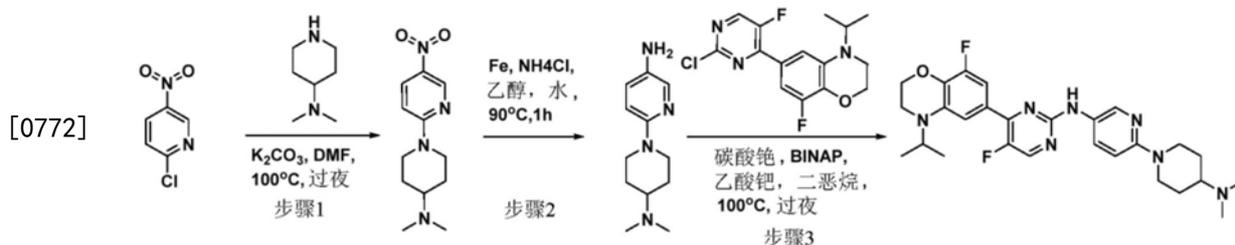
[0767] LCMS:177[M+H]⁺

[0768] 步骤3:合成N5-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-N2,N2-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2,5-二胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加N2,N2-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2,5-二胺(58mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.45mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈棕色固体化合物的N5-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-N2,N2-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2,5-二胺(5mg,4%)。

[0769] LCMS:466[M+H]⁺

[0770] ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.57(s,1H),8.53(d,J=4.1Hz,1H),8.43-8.32(m,1H),7.63(s,1H),7.46(d,J=8.1Hz,1H),7.41(s,1H),7.15(d,J=11.7Hz,1H),7.08(d,J=8.1Hz,1H),4.33-4.21(m,2H),4.13(dt,J=13.1,7.3Hz,1H),3.34-3.27(m,3H),2.95(h,J=6.7,5.6Hz,2H),2.73(td,J=14.5,13.6,6.1Hz,2H),2.20(s,6H),1.19(d,J=6.5Hz,6H)。

[0771] 实例38:合成N-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物38):



[0773] 步骤1:合成N,N-二甲基-1-(5-硝基吡啶-2-基)哌啶-4-胺:向2-氯-5-硝基吡啶(500mg,3.16mmol,1当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(654mg,4.74mmol,1.5当量)和N,N-二甲基哌啶-4-胺(405mg,3.16mmol,1当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用冰水(50mL)稀释混合物,过滤观测到的

固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的N,N-二甲基-1-(5-硝基吡啶-2-基)哌啶-4-胺(700mg,89%)。

[0774] LCMS:251[M+H]⁺

[0775] 步骤2:合成6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺:向N,N-二甲基-1-(5-硝基吡啶-2-基)哌啶-4-胺(500mg,2mmol,1当量)于乙醇(9mL)、水(3mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(336mg,6mmol,3当量)和氯化铵(216mg,4mmol,2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色粘稠化合物的6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺(400mg,91%)。

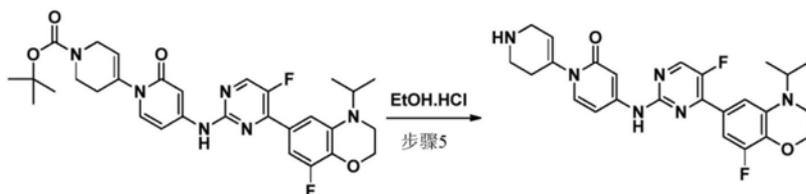
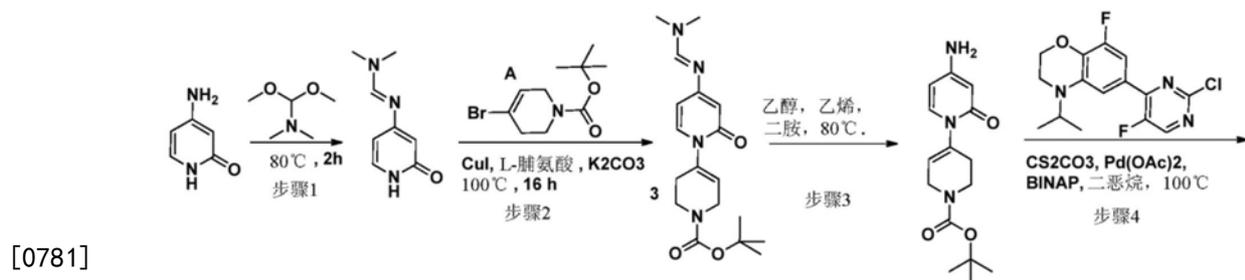
[0776] LCMS:221[M+H]⁺

[0777] 步骤3:合成N-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-胺(73mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.45mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的N-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(3mg,2%)。

[0778] LCMS:510[M+H]⁺

[0779] ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.37(s,1H),8.48(d,J=4.4Hz,2H),8.32(br.s.,1H),7.79(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.42(br.s.,1H),7.13(d,J=11.0Hz,1H),6.82(d,J=8.8Hz,1H),4.29(br.s.,2H),4.22(d,J=12.3Hz,2H),4.04-4.14(m,1H),3.29(br.s.,2H),2.74(t,J=11.6Hz,2H),2.34(d,J=12.7Hz,1H),2.22(s,6H),1.82(d,J=11.0Hz,2H),1.38(d,J=9.2Hz,2H),1.05-1.23(m,6H)。

[0780] 实例39:合成4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1',2',3',6'-四氢-2H-[1,4'-二吡啶]-2-酮(化合物39):



[0782] 步骤1:合成(E/Z)-N,N-二甲基-N'-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲脒:将4-氨基吡啶-2(1H)-酮(200mg,1.8mmol,1当量)溶解于1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(4mL),并且在80℃下搅拌所得反应混合物2h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,真空浓缩反应混合物,得到(E/Z)-N,N-二甲基-N'-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲脒(220mg)。

[0783] LCMS:166[M+H]⁺

[0784] 步骤2:合成(E/Z)-4-(4-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向(E/Z)-N,N-二甲基-N'-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲脒(500mg,3mmol,1当量)于DMF(10mL)中的溶液中添加4-溴-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(730mg,4.5mmol,1.5当量),接着添加碳酸钾(700mg,5.1mmol,1.7当量)、CuI(57mg,0.3mmol,0.1当量)、L-脯氨酸(68mg,0.6mmol,0.2当量)。在100℃下搅拌所得反应混合物16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(50mL)萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过制备HCl盐来纯化,得到(E)-4-(4-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg)。LCMS:347[M+H]⁺

[0785] 步骤3:合成4-氨基-2-氧代-3',6'-二氢-2H-[1,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯:向(E)-4-(4-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(135mg,0.4mmol,1当量)于乙醇(5mL)中的溶液中添加乙二胺(35mg,0.6mmol,1.5当量)。在80℃下搅拌所得反应混合物3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物浓缩,用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL)萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得4-氨基-2-氧代-3',6'-二氢-2H-[1,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(98mg)。LCMS:292[M+H]⁺

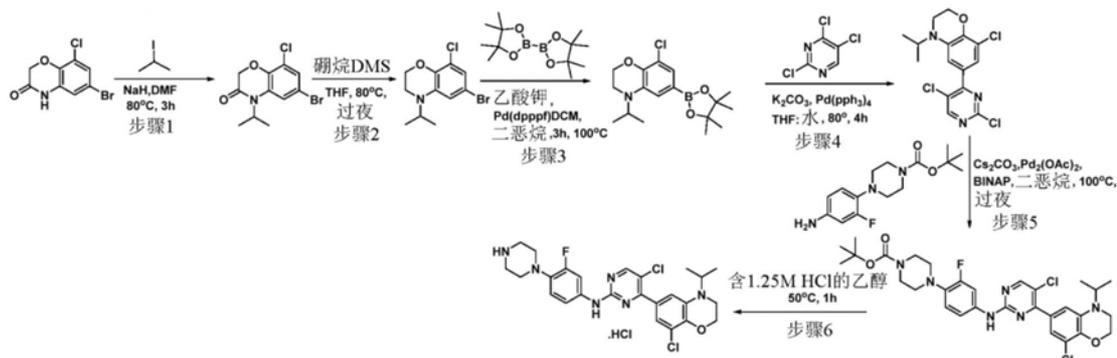
[0786] 步骤4:合成4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氧代-3',6'-二氢-2H-[1,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加4-氨基-2-氧代-3',6'-二氢-2H-[1,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(98mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(146mg,0.45mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气充气10min,接着添加乙酸钡(6mg,0.03mmol,0.1当量)和BINAP(37mg,0.06mmol,0.2当量),再次用氮气吹扫5min。在100℃下搅拌所得反应混合物16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(15mL)萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得直接用于下一步骤的粗化合物。以粗物质形式获得100mg 4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氧代-3',6'-二氢-2H-[1,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯。LCMS:581[M+H]⁺

[0787] 步骤5:合成4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1',2',3',6'-四氢-2H-[1,4'-二吡啶]-2-酮:将4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氧代-3',6'-二氢-2H-[1,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(100mg,0.17mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(4mL)中,并在50℃下搅拌反应混合物2h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,真空浓缩反应混合物,通过逆相HPLC纯化,得到4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并

[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1',2',3',6'-四氢-2H-[1,4'-二吡啶]-2-酮(4mg)。LCMS:481[M+H]⁺

[0788] ¹HNMR:(400MHz,甲醇-d₄) δ8.50(d,J=3.9Hz,1H),7.53(s,1H),7.41-7.34(m,1H),7.26(br.s.,1H),6.73(d,J=7.5Hz,1H),5.95(br.s.,1H),4.58(br.s.,1H),4.41-4.19(m,2H),3.81(br.s.,1H),3.48(br.s.,1H),3.41(d,J=6.6Hz,1H),2.69(br.s.,1H),1.39-1.12(m,3H)。

[0789] 实例40:合成5-氯-4-(8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(化合物52)



[0790]

[0791] 步骤1:合成6-溴-8-氯-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮:向6-溴-8-氯-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(2000mg,7.6mmol,1当量)于DMF(20mL)中的搅拌溶液中添加NaH(610mg,15.2mmol,2当量)和碘代异丙烷(1.5mL,15.2mmol,2当量)。将反应混合物在80°C下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用盐水(100mL)和水(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈灰白色固体化合物的6-溴-8-氯-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(700mg,95%)。LCMS:260[M+H]⁺

[0792] 步骤2:合成6-溴-8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:在0°C下向6-溴-8-氯-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(650mg,2.1mmol,1当量)于THF(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BH₃·DMS(2M于THF中)(4mL,8.5mmol,4当量)。将反应混合物在80°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将有机层用水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈透明油状化合物的6-溴-8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(550mg,89%)。LCMS:290[M+H]⁺

[0793] 步骤3:合成8-氯-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:将6-溴-8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(550mg,1.9mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(725mg,2.8mmol,1.5当量)、乙酸钾(466mg,4.7mmol,2.5当量)和二恶烷(10mL)装入25mL玻璃瓶中。用氮气吹扫反应混合物15min,将Pd(dppf)Cl₂·DCM(78mg,0.09mmol,0.05当量)添加到以上混合物中,并且将反应混合物在100°C下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用盐水(100mL)和水(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈深棕色粘稠化合物的8-氯-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,

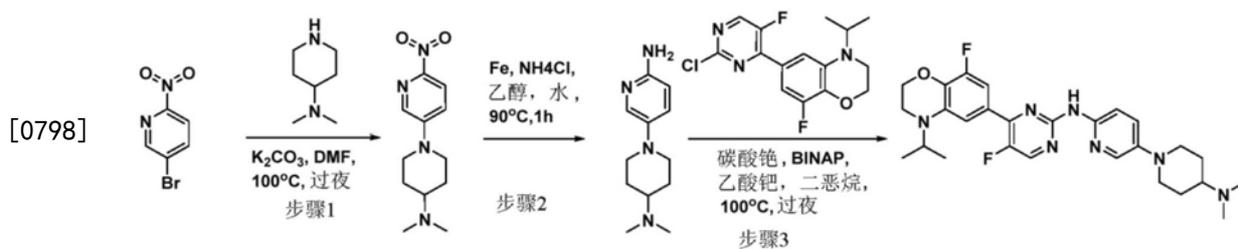
3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(600mg,94%)。LCMS:338 [M+H]⁺

[0794] 步骤4:合成8-氯-6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向2,4,5-三氯嘧啶(160mg,0.87mmol,1当量)于THF:水(1:1=10mL)中的搅拌溶液中添加8-氯-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(296mg,0.87mmol,1当量)、碳酸钾(240mg,1.74mmol,2当量)和Pd(PPh₃)₄(50mg,0.04mmol,0.05当量)。将反应混合物在80℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的8-氯-6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(300mg,80%)。LCMS:358[M+H]⁺

[0795] 步骤5:合成4-(4-(5-氯-4-(8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向8-氯-6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.28mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(91mg,0.3mmol,1.1当量)和碳酸铯(137mg,0.42mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钬(1.2mg,0.005mmol,0.02当量)和BINAP(7mg,0.011mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的4-(4-(5-氯-4-(8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(30mg,16%)。LCMS:617[M+H]⁺

[0796] 步骤6:合成5-氯-4-(8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺:将4-(4-(5-氯-4-(8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.04mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈橙色固体化合物的5-氯-4-(8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(25mg,93%)。LCMS:517[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.97(s,1H),8.93(s,1H),8.58(s,1H),7.79(dd,J=15.3,2.5Hz,1H),7.40(dd,J=9.0,2.5Hz,1H),7.25(s,1H),7.16(d,J=2.0Hz,1H),7.04(t,J=9.3Hz,1H),4.33(t,J=4.2Hz,2H),4.11(p,J=6.7Hz,1H),3.30(t,J=4.1Hz,2H),3.24(s,4H),3.15(t,J=4.9Hz,4H),1.17(d,J=6.4Hz,6H)。

[0797] 实例41:合成N-(5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物436)

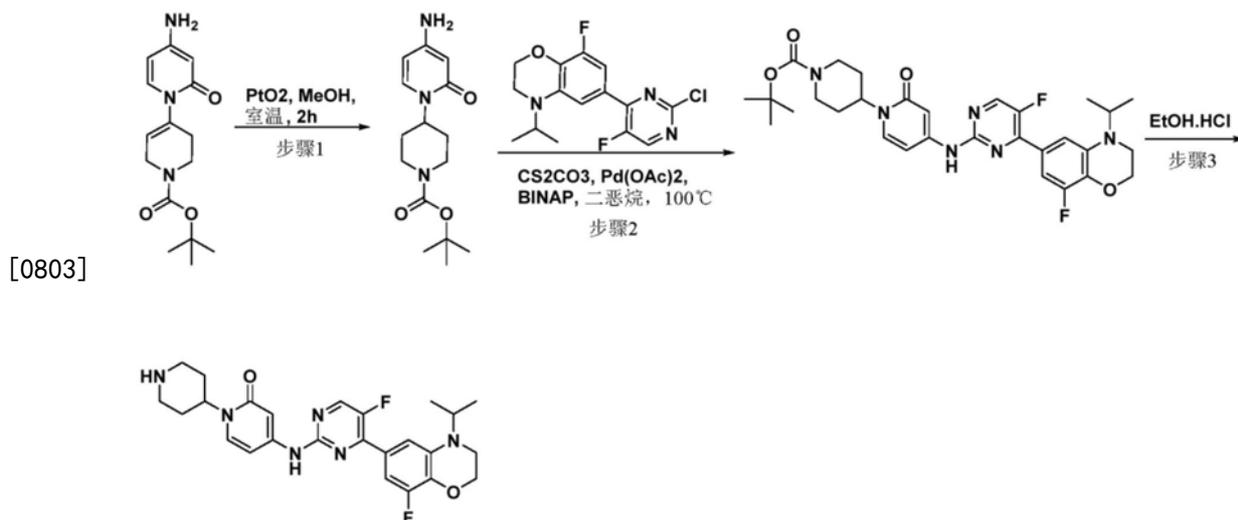


[0799] 步骤1:合成N,N-二甲基-1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-胺:向5-溴-2-硝基吡啶(500mg,2.47mmol,1当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(683mg,4.95mmol,2当量)和N,N-二甲基哌啶-4-胺(316mg,2.47mmol,1当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用冰水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈黄色固体化合物的N,N-二甲基-1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-胺(500mg,81%)。LCMS:251[M+H]⁺

[0800] 步骤2:合成5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-胺:向N,N-二甲基-1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-胺(500mg,2mmol,1当量)于乙醇(7mL)、水(3mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(336mg,6mmol,3当量)和氯化铵(216mg,4mmol,2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-胺(350mg,80%)。LCMS:221[M+H]⁺

[0801] 步骤3:合成N-(5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟咪啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-胺(73mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.45mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的N-(5-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啶-2-胺(12mg,8%)。LCMS:510[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.64(s,1H),8.55(d,J=4.0Hz,1H),8.46(s,1H),8.04-7.96(m,2H),7.46(s,1H),7.38(dd,J=9.1,3.1Hz,1H),7.17(d,J=11.6Hz,1H),4.30(t,J=4.3Hz,2H),4.15(p,J=6.6Hz,1H),3.64(dd,J=12.3,4.4Hz,2H),3.34-3.27(m,3H),2.72-2.61(m,2H),2.19(s,6H),1.89-1.80(m,2H),1.50(qd,J=12.1,3.8Hz,2H),1.19(d,J=6.5Hz,6H)。

[0802] 实例42:合成4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啶-2-基)氨基)-1-(哌啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮:(化合物437)



[0804] 步骤1: 合成4-(4-(4-氨基-氧代吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 在室温下向4-氨基-2-氧代-3',6'-二氢-2H-[1,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(95mg, 0.33mmol, 1当量)于甲醇(4mL)中的搅拌溶液中添加氧化铂(25mg, 0.11mmol, 0.3当量)。将反应混合物在室温下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使反应混物流经硅藻土床。浓缩滤液,得到呈灰白色固体化合物的4-(4-氨基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(90mg)。LCMS: 294 [M+H]⁺

[0805] 步骤2: 合成4-(4-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-2-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(70mg, 0.21mmol, 1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸酯(68mg, 0.23mmol, 1.1当量)和碳酸铯(102mg, 0.31mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气充气10min,接着添加乙酸钯(5mg, 0.03mmol, 0.1当量)和BINAP(26mg, 0.06mmol, 0.2当量),再次用氮气吹扫5min。在100°C下搅拌所得反应混合物16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(15mL)萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得直接用于下一步骤的粗化合物。以粗物质形式获得140mg 4-(4-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。LCMS: 583 [M+H]⁺

[0806] 步骤3: 合成4-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1-(哌啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮: 将4-(4-(5-氯-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(70mg, 0.11mmol, 1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50°C下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并通过逆相HPLC纯化粗物质,获得呈灰白色固体化合物的4-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1-(哌啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮(16mg)。LCMS: 483 [M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.98(s, 1H), 8.68(d, J=3.9Hz, 1H), 8.35(d, J=10.8Hz, 2H), 7.52(d, J=7.6Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.17(d, J=11.8Hz, 1H), 7.13(d, J=2.5Hz, 1H), 6.49(dd, J=7.8, 2.5Hz, 1H), 4.75-4.66(m, 1H), 4.31(t, J=4.3Hz, 2H), 4.21(p, J=6.5Hz, 1H), 3.31(t, J=4.4Hz, 3H), 3.19-3.06(m, 3H), 2.44(s, 1H), 1.68(d, J=8.2Hz, 4H), 1.24(d, J=4.0Hz, 0H), 1.19(d, J=

6.5Hz, 7H)。

[0807] 实例43:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(哌啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺(化合物438)



[0809] 步骤1:合成4-(4-氨基-2-(三氟甲基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯:向4-溴-3-(三氟甲基)苯胺(1000mg, 4.18mmol, 1当量)于二恶烷(15mL)中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1292mg, 4.18mmol, 1当量)和碳酸钠(1053mg, 12.5mmol, 3当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加Pd(PPh₃)₂Cl₂(242mg, 0.2mmol, 0.05当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈棕色固体化合物的4-(4-氨基-2-(三氟甲基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1200mg, 87%)。LCMS: 373[M+H]⁺

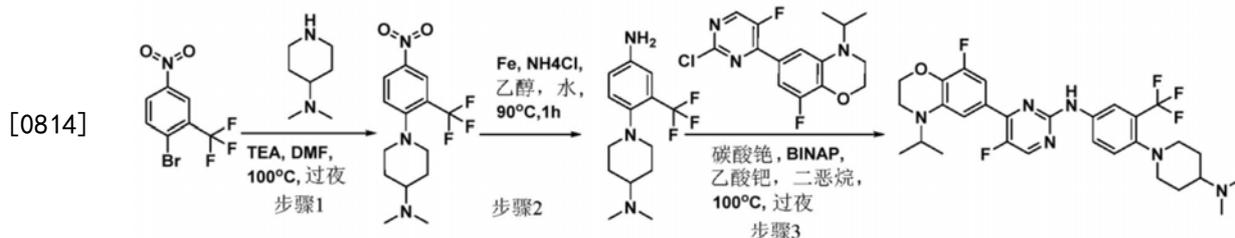
[0810] 步骤2:合成4-(4-氨基-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在H₂气氛下向4-(4-氨基-2-(三氟甲基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(500mg, 1.34mmol, 1当量)于甲醇(5mL)中的搅拌溶液中添加PtO₂(20% w/w)(100mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈透明油状化合物的4-(4-氨基-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg, 87%)。LCMS: 345[M+H]⁺

[0811] 步骤3:合成4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(114mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 51%)。LCMS: 634[M+H]⁺

[0812] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(哌啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺:将4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.15mmol, 1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过

LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(哌啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-胺(10mg,12%)。LCMS:534[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.04(s,1H),8.63(d,J=3.9Hz,1H),8.54-8.40(m,1H),8.25(d,J=2.4Hz,1H),8.05-7.97(m,1H),7.42(d,J=8.7Hz,1H),7.37(s,1H),7.18(d,J=11.6Hz,1H),4.30(t,J=4.2Hz,2H),4.12(h,J=6.6Hz,1H),3.37(d,J=12.0Hz,2H),3.14-3.00(m,3H),1.98-1.78(m,4H),1.18(d,J=6.5Hz,6H)。

[0813] 实例44:合成N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物178)



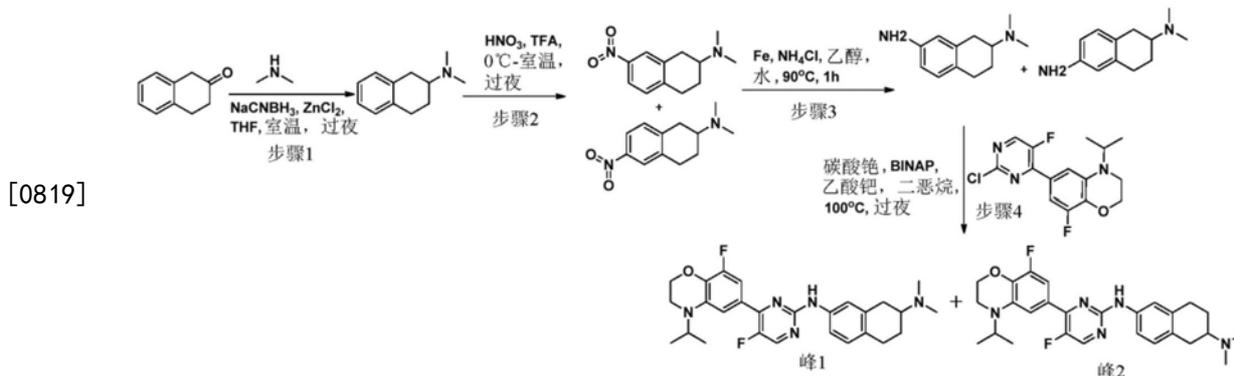
[0815] 步骤1:合成N,N-二甲基-1-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-胺:向1-溴-4-硝基-2-(三氟甲基)苯(500mg,1.85mmol,1当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.5mL)和N,N-二甲基哌啶-4-胺(237mg,1.85mmol,1当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈黄色粘稠化合物的N,N-二甲基-1-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-胺(500mg,85%)。LCMS:318[M+H]⁺

[0816] 步骤2:合成1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺:向N,N-二甲基-1-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-胺(500mg,1.5mmol,1当量)于乙醇(7mL)、水(3mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(265mg,4.7mmol,3当量)和氯化铵(162mg,3mmol,2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混合物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(400mg,88%)。LCMS:288[M+H]⁺

[0817] 步骤3:合成N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(95mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.45mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钾(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(40mg,23%)。LCMS:577[M+H]⁺ ¹HNMR

(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.60 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 4.12 (p, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.30 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.93 (d, $J=11.1$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J=11.1$ Hz, 2H), 2.23 (s, 7H), 1.82 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.17 (d, $J=6.5$ Hz, 6H)。

[0818] 实例45:合成N7-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-N2,N2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2,7-二胺(峰1)(化合物206)和实例46:合成N6-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-N2,N2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2,6-二胺(峰2)(化合物47)



[0820] 步骤1:合成N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺:向3,4-二氢萘-2(1H)-酮(5000mg, 34.2mmol, 1当量)于THF(50mL)中的搅拌溶液中添加NaCNBH₃(2155mg, 34.2mmol, 1当量)、ZnCl₂(2326mg, 17.1mmol, 0.5当量)和二甲基胺(2M于TFH中)(17mL, 34.2mmol, 1当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并将1N HCl(100mL)添加到以上残余物中。用乙酸乙酯(100mL×2)洗涤酸性溶液,随后用5M NaOH水溶液(50mL)使其呈碱性并用EtOAc(100mL×3)萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈黄色油状化合物的N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(950mg, 15%)。LCMS:176[M+H]⁺

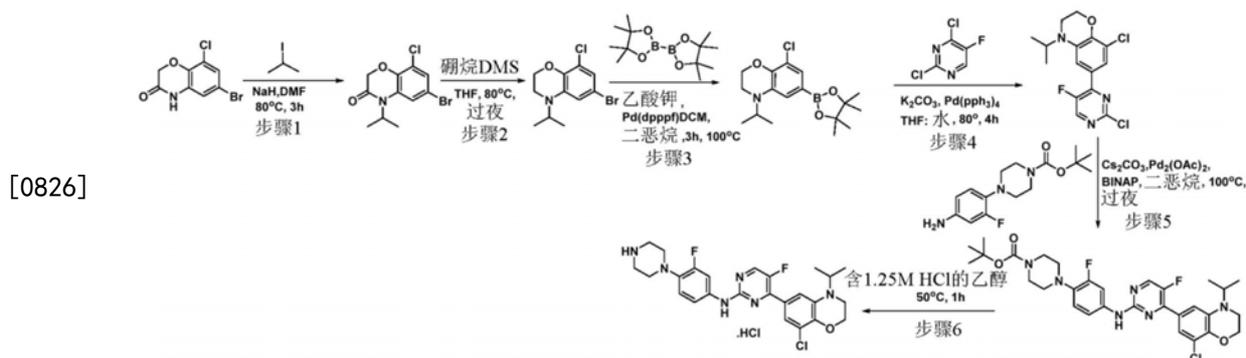
[0821] 步骤2:合成N,N-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺和N,N-二甲基-6-硝基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺:在0°C下向N,N-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺(950mg, 5.4mmol, 1当量)于THF(5mL)中的搅拌溶液中添加HNO₃(0.9mL, 21.7mmol, 4当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用冰水(20mL)稀释混合物,随后用5M NaOH水溶液(10mL)使其呈碱性并用EtOAc(100mL×2)萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈黄色油状化合物的N,N-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺和N,N-二甲基-6-硝基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺的混合物(700mg, 58%)。LCMS:221[M+H]⁺

[0822] 步骤3:合成N2,N2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2,7-二胺和N2,N2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2,6-二胺:向N,N-二甲基-7-硝基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺和N,N-二甲基-6-硝基-1,2,3,4-四氢萘-2-胺的混合物(500mg, 1.87mmol, 1当量)于乙醇(9mL)、水(3mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(535mg, 9.5mmol, 3当量)和氯化铵(335mg, 6.2mmol, 2当量)。将所得反应混合物在90°C下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使反应混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈棕色固体化合物的N2,N2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2,7-二胺和N2,N2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2,6-二胺的混合物(550mg, 91%)。LCMS:191[M+H]⁺

[0823] 步骤4:合成N7-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-N2,N2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2,7-二胺和N6-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-N2,N2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2,6-二胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(150mg,0.46mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加N2,N2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2,7-二胺和N2,N2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2,6-二胺的混合物(97mg,0.5mmol,1.1当量),接着添加碳酸铯(225mg,0.69mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(2mg,0.009mmol,0.02当量)和BINAP(11mg,0.018mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的两个峰:N7-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-N2,N2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2,7-二胺和N6-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-N2,N2-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-2,6-二胺(5mg和15mg,9%)。LCMS:480[M+H]⁺;峰1:¹HNMR(DMSO-d₆,400MHz): δ 9.86(br.s.,1H),8.46(d,J=4.0Hz,1H),7.46(d,J=7.5Hz,1H),7.32(s,1H),7.17(t,J=7.7Hz,1H),7.10(d,J=12.3Hz,1H),6.98(d,J=7.9Hz,1H),4.27(br.s.,2H),4.01(p,J=6.5Hz,1H),3.51(br.s.,2H),3.16(d,J=11.0Hz,1H),2.90-3.05(m,2H),2.82(d,J=4.1Hz,6H),2.28(br.s.,1H),1.93(br.s.,1H),1.71(d,J=6.6Hz,1H),1.49(br.s.,1H),1.14ppm(t,J=7.0Hz,6H)。

[0824] 峰2:¹HNMR(DMSO-d₆,400MHz): δ 9.61(br.s.,1H),8.55(d,J=3.5Hz,1H),7.50-7.63(m,1H),7.47(br.s.,1H),7.39(d,J=6.6Hz,1H),7.17(d,J=11.4Hz,1H),6.93-7.05(m,1H),4.29(d,J=3.5Hz,2H),4.07-4.20(m,1H),3.51(br.s.,2H),2.97(br.s.,1H),2.85(br.s.,2H),2.69(d,J=11.8Hz,6H),2.17(d,J=7.5Hz,1H),1.91(br.s.,1H),1.72(br.s.,1H),1.49(br.s.,1H),1.19ppm(d,J=6.6Hz,6H)。

[0825] 实例47:合成4-(8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(化合物439)



[0827] 步骤1:合成6-溴-8-氯-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮:向6-溴-8-氯-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(2000mg,7.6mmol,1当量)于DMF(20mL)中的搅拌溶液中添加NaH(610mg,15.2mmol,2当量)和碘代异丙烷(1.5mL,15.2mmol,2当量)。将反应混合物在80℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用盐水(100mL)和水(100mL)洗涤有机层。将有机层用

无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈灰白色固体化合物的6-溴-8-氯-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(700mg,95%)。LCMS:260[M+H]⁺

[0828] 步骤2:合成6-溴-8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:在0℃下向6-溴-8-氯-4-异丙基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(650mg,2.1mmol,1当量)于THF(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BH₃.DMS(2M于THF中)(4mL,8.5mmol,4当量)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将有机层用水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈透明油状化合物的6-溴-8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(550mg,89%)。LCMS:290[M+H]⁺

[0829] 步骤3:合成8-氯-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:将6-溴-8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(550mg,1.9mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(725mg,2.8mmol,1.5当量)、乙酸钾(466mg,4.7mmol,2.5当量)和二恶烷(10mL)装入25mL玻璃瓶中。用氮气吹扫反应混合物15min,将Pd(dppf)Cl₂.DCM(78mg,0.09mmol,0.05当量)添加到以上混合物中,并且将反应混合物在100℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用盐水(100mL)和水(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈深棕色粘稠化合物的8-氯-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(600mg,94%)。LCMS:338[M+H]⁺

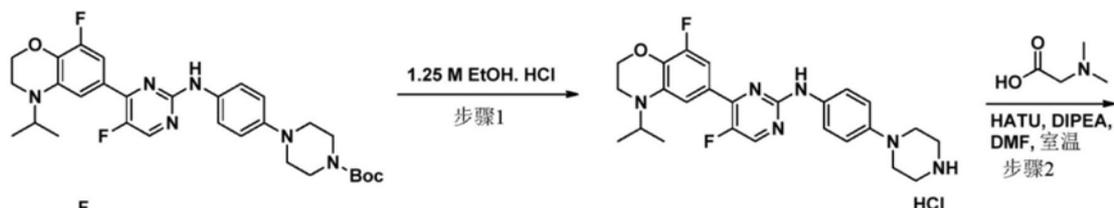
[0830] 步骤4:合成8-氯-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向2,4-二氯-5-氟嘧啶(150mg,0.9mmol,1当量)于THF:水(1:1=10mL)中的搅拌溶液中添加8-氯-4-异丙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(305mg,0.9mmol,1当量)、碳酸钾(248mg,1.8mmol,2当量)和Pd(PPh₃)₄(52mg,0.04mmol,0.05当量)。将反应混合物在80℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的8-氯-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(300mg,81%)。LCMS:342[M+H]⁺

[0831] 步骤5:合成4-(4-((4-(8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向8-氯-6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.29mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(95mg,0.32mmol,1.1当量)和碳酸铯(142mg,0.43mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钡(1.3mg,0.005mmol,0.02当量)和BINAP(7mg,0.01mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的4-(4-((4-(8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌

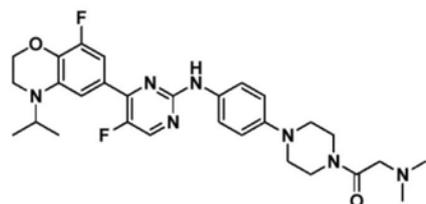
嗪-1-甲酸叔丁酯 (30mg, 17%)。LCMS: 601 [M+H]⁺

[0832] 步骤6: 合成4-(8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺: 将4-(4-((4-(8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (30mg, 0.05mmol, 1当量) 溶解于含1.25M HCl的乙醇 (5mL) 中, 并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 减压去除溶剂, 并在冻干器中干燥残余物, 获得呈砖红色固体化合物的4-(8-氯-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(3-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺 (25mg, 93%)。LCMS: 501 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.58 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.81 (dd, J=15.0, 2.5Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.04 (t, J=9.3Hz, 1H), 4.33 (d, J=4.0Hz, 2H), 4.16 (p, J=6.7Hz, 1H), 3.31 (t, J=4.2Hz, 2H), 3.23 (q, J=4.3Hz, 4H), 3.20-3.13 (m, 4H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0833] 实例48: 合成2-(二甲基氨基)-1-(4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮 (化合物440)



[0834]

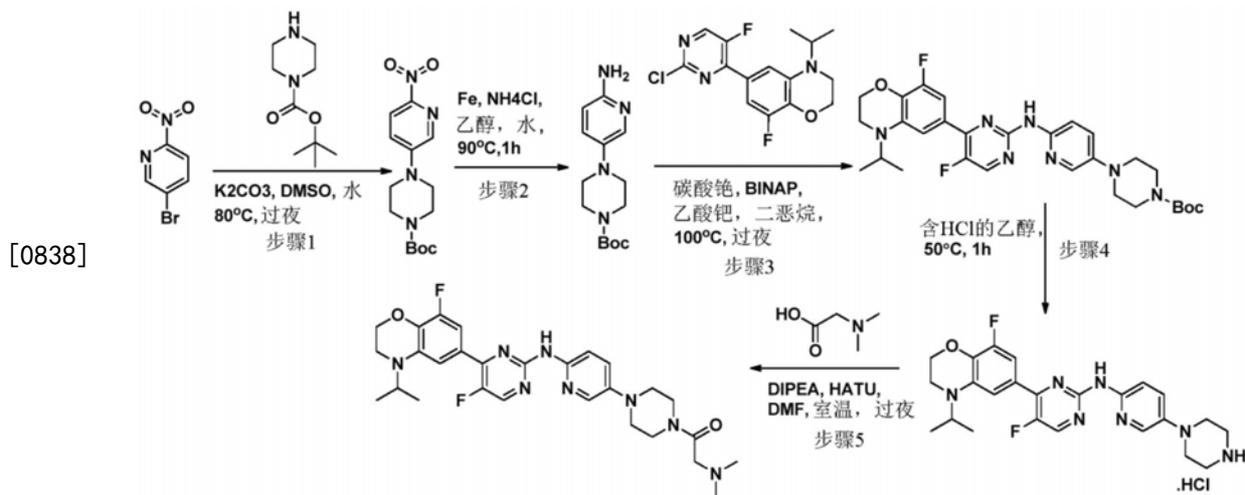


[0835] 步骤1: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺: 将4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (110mg, 0.19mmol, 1当量) 于含1.25MHCl的乙醇 (4mL) 中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 减压去除溶剂, 获得呈油状残余物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺 (70mg)。LCMS: 467 [M+H]⁺

[0836] 步骤2: 合成2-(二甲基氨基)-1-(4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮: 向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺 (70mg, 0.15mmol, 1当量) 于DMF (4mL) 中的溶液中添加二甲基甘氨酸 (24mg, 0.22mmol, 1.5当量), 接着添加HATU (84mg, 0.22mmol, 1.5当量) 和DIPEA (48mg, 0.37mmol, 2.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (10mL) 稀释并用EtOAc (15mL) 萃取。将有机层用水 (50mL × 6) 和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗化合物, 通过逆相HPLC纯化, 得到呈淡黄色固体的2-(二甲基氨基)-1-(4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮 (10mg)。LCMS: 552 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (s,

1H), 8.50 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, J=11.6Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.29 (t, J=4.3Hz, 2H), 4.13 (p, J=6.6Hz, 1H), 3.68 (t, J=4.9Hz, 2H), 3.59 (t, J=4.9Hz, 2H), 3.30 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 3.06 (t, J=4.9Hz, 2H), 3.03 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0837] 实例49:合成2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(化合物441)



[0839] 步骤1:合成4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向5-溴-2-硝基吡啶(1500mg,7.4mmol,1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(1532mg,11.1mmol,1当量)、水(5mL)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2072mg,11.1mmol,1当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(100mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1800mg,79%)。LCMS:309[M+H]⁺

[0840] 步骤2:合成4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.6mmol,1当量)于乙醇(8mL)、水(2mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(269mg,4.8mmol,3当量)和氯化铵(173mg,3.2mmol,2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(350mg,78%)。LCMS:279[M+H]⁺

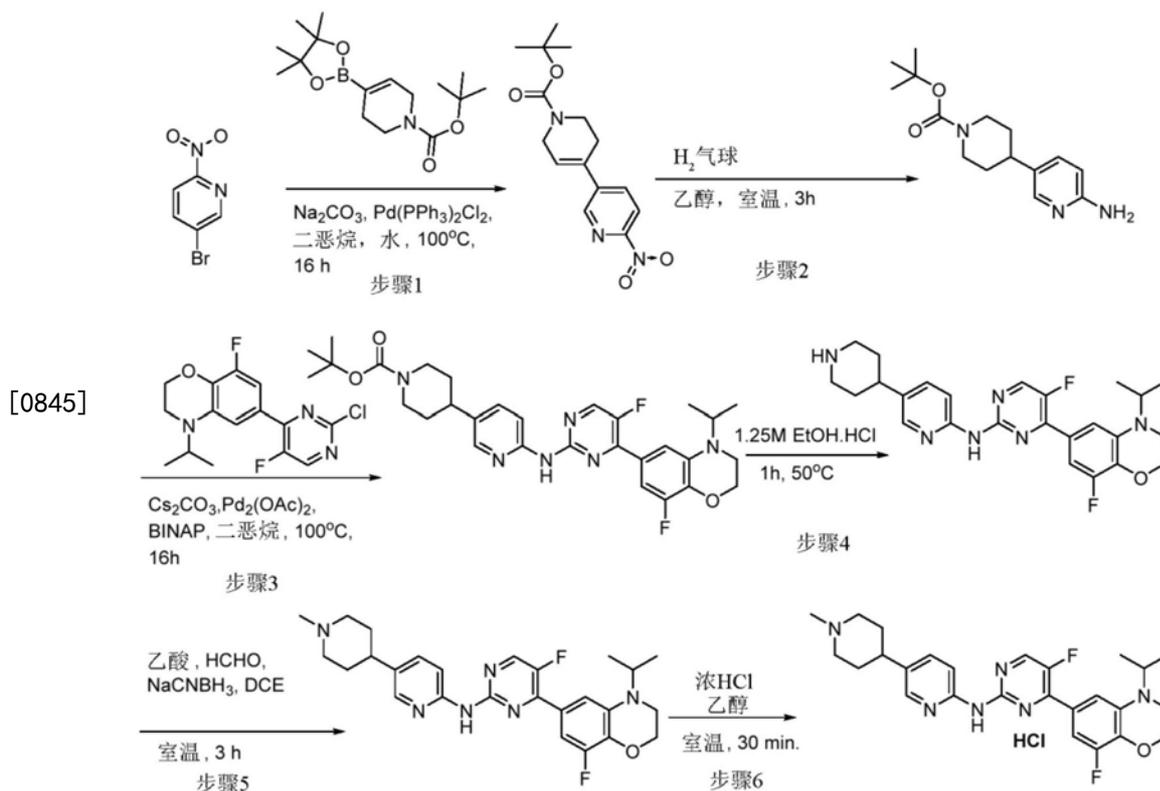
[0841] 步骤3:合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(150mg,0.46mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(141mg,0.5mmol,1.1当量)和碳酸铯(225mg,0.69mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钾(2mg,0.009mmol,0.02当量)和BINAP(12mg,0.018mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(6-((5-氟-

4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,38%)。LCMS:568[M+H]⁺

[0842] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:将4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.17mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈棕色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(85mg,97%)。LCMS:468[M+H]⁺

[0843] 步骤5:合成2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮:向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(70mg,0.13mmol,1当量)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加二甲基甘氨酸(17mg,0.16mmol,1.2当量)、DIPEA(0.09mL,0.52mmol,4当量)和HATU(89mg,0.23mmol,1.8当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL×2)萃取。用水(50mL)、盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的2-(二甲基氨基)-1-(4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(25mg,32%)。LCMS:553[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.71(s,1H),8.56(d,J=4.0Hz,1H),8.07-8.00(m,2H),7.46(s,1H),7.42(dd,J=9.2,3.0Hz,1H),7.17(d,J=11.5Hz,1H),4.30(t,J=4.2Hz,2H),4.15(p,J=6.6Hz,1H),3.70(t,J=4.8Hz,2H),3.61(t,J=5.3Hz,2H),3.23(t,J=4.8Hz,2H),3.16-3.04(m,6H),2.19(s,6H),1.19(d,J=6.5Hz,6H)。

[0844] 实例50:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物442)



[0846] 步骤1: 合成6-硝基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯: 向5-溴-2-硝基吡啶 (10g, 49mmol, 1当量) 于二恶烷 (90mL) 和水 (10mL) 中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (15.23g, 49mmol, 1当量)。在环境温度下将碳酸钠 (15.58g, 147mmol, 3当量) 添加到反应混合物中, 并吹扫氮气15分钟。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (343mg, 0.49mmol, 1mol%), 并再次吹扫氮气10分钟。在 100°C 下加热反应混合物16h。TLC (50% 乙酸乙酯/己烷) 显示起始物质耗尽。反应完成后, 减压去除溶剂。将乙酸乙酯 (1000mL) 添加到反应混合物中并分离有机相。将乙酸乙酯层用水 (200mL \times 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤且减压浓缩, 得到粗物质。通过Combi-Flash纯化粗产物, 得到呈白色固体的6-硝基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯 (10.2g, 67.5%)。LCMS: 276 [M+H]⁺

[0847] 步骤2: 合成4-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 向6-硝基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯 (10.2g, 33.4mmol, 1当量) 于乙醇 (400mL) 中的搅拌溶液中添加Pd/C (10% w/w, 2g)。在环境温度下在氢气球下搅拌所得反应混合物2h。TLC (50% EA/己烷) 显示起始物质耗尽。反应完成后, 使混物流经硅藻土床, 将其用乙醇 (100mL \times 2) 洗涤。减压浓缩滤液, 得到呈透明油状物的4-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (10g, >100%)。LCMS: 278 [M+H]⁺

[0848] 步骤3: 合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (10.6g, 32mmol, 1当量) 于二恶烷 (160mL) 中的溶液中添加4-(5-氨基吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (10g, 36mmol, 1.1当量) 和碳酸铯 (20.8g, 64mmol, 2当量), 并吹扫氮气15分钟。添加乙酸钡 (2mg, 0.009mmol, 0.02当量) 和BINAP (12mg, 0.018mmol, 0.04当量), 并再次吹扫氮气10分钟。在 100°C 下加热反应混合物

16h。TLC (50% 乙酸乙酯/己烷) 显示起始物质耗尽。反应完成后,减压去除溶剂。将乙酸乙酯 (1000mL) 添加到反应混合物中并分离有机相。将乙酸乙酯层用水 (200mL×3) 洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且减压浓缩,得到粗物质。使用0-40% 乙酸乙酯/己烷通过Combi-Flash纯化粗产物,得到呈黄色固体化合物的4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (7g, 38%)。LCMS: 567 [M+H]⁺

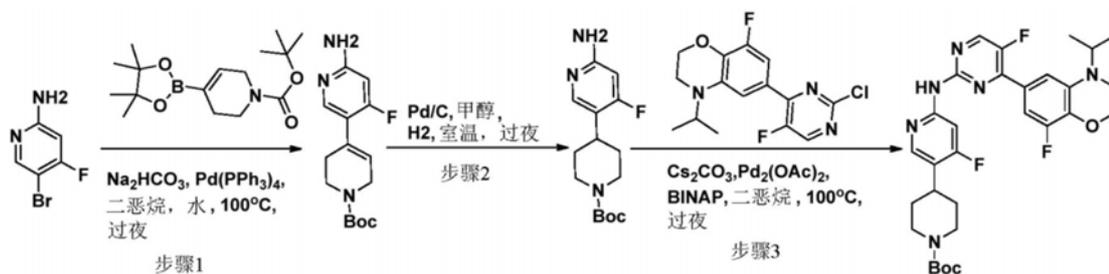
[0849] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐:将4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (7g, 0.1mmol, 1当量) 的溶液装入乙醇 (60mL) 中,并向其添加含4M HCl的二恶烷 (40mL)。在50℃下搅拌溶液1h。TLC (50% 乙酸乙酯/己烷) 和LCMS显示起始物质耗尽。反应完成后,减压去除溶剂并用饱和NaHCO₃ (约100mL) 碱化直到pH=7至8为止。将获得的固体真空过滤且用水 (100mL×3) 洗涤。进一步真空干燥化合物,得到呈黄色固体的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐 (5.2g, 90.2%)。LCMS: 467 [M+H]⁺

[0850] 步骤5:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-(哌啶-4-基)吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (4g, 8.56mmol, 1当量) 于DCE (40mL) 中的搅拌溶液中添加甲醛 (40%于水中) (2.31g, 77.04mmol, 9当量)、乙酸 (2.57g, 42.8mmol, 5当量)。在环境温度下搅拌反应混合物1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃ (1.61g, 25.68mmol, 3当量) 添加到以上混合物中,并且使反应混合物达到环境温度。在环境温度下搅拌反应混合物2h。TLC (10% MeOH/DCM) 和LCMS显示起始物质耗尽。完成后,将反应混合物用水 (50mL) 稀释且减压浓缩。将饱和碳酸氢盐溶液 (100mL) 添加到粗物质中,并真空过滤获得的固体。使用0-7% MeOH/DCM通过硅胶色谱 (#100-200) 纯化粗物质,得到呈黄色固体的游离碱5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (1.42g, 34.5%)。LCMS: 481 [M+H]⁺

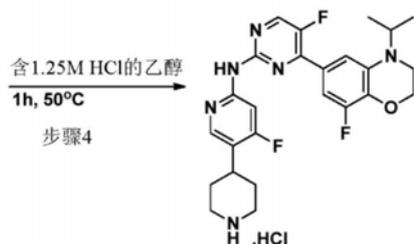
[0851] 步骤6:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐:在250mL RBF中,将5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺游离碱 (1.41g, 2.93mmol, 1当量) 悬浮于乙醇 (100mL) 中并加热到回流直到悬浮液变成澄清溶液为止。将反应混合物冷却到环境温度。将盐酸35% (611mg, 5.86mmol, 2当量) 溶解于乙醇 (10mL) 中,在环境温度下逐滴添加到反应混合物中。在相同温度下搅拌反应混合物30分钟。减压浓缩反应混合物。将MTBE (100mL) 添加到反应混合物中并真空过滤获得的固体。将固体化合物用甲基叔丁基醚 (100mL) 洗涤并在55℃的真空烘箱中干燥16h,得到标题化合物的呈黄色固体的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐 (1.57g, 96.9%)。LCMS: 481 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, HCl盐): δ10.61 (br. s., 1H), 8.75 (d, J=3.51Hz, 1H), 8.24 (s., 1H), 8.01 (s., 1H), 7.92 (d, J=8.77Hz, 1H), 7.44 (s., 1H), 7.22 (d, J=11.40Hz, 1H), 4.31 (s., 2H), 4.06-4.23 (m, 1H), 3.50 (d, J=12.28Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.90

(m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.58Hz, 6H); UPLC-LCMS: 99.93%; HPLC: 99.05%

[0852] 实例51: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-氟-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物443)



[0853]



[0854] 步骤1: 合成6-氨基-4-氟-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯: 向5-溴-4-氟吡啶-2-胺(500mg, 2.6mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(809mg, 2.6mmol, 1当量)和碳酸氢钠(655mg, 7.8mmol, 3当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加Pd(PPh₃)₄(150mg, 0.13mmol, 0.05当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色油状化合物的6-氨基-4-氟-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(600mg, 78%)。LCMS: 294[M+H]⁺

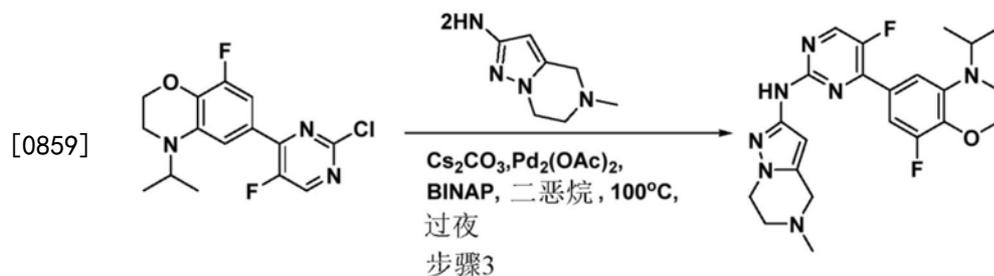
[0855] 步骤2: 合成4-(6-氨基-4-氟吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 在H₂气氛下向6-氨基-4-氟-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(300mg, 1.02mmol, 1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(60mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈白色固体化合物的4-(6-氨基-4-氟吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg, 50%)。LCMS: 296[M+H]⁺

[0856] 步骤3: 合成4-(4-氟-6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(6-氨基-4-氟吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(97mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干

燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(4-氟-6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(17mg,9%)。LCMS:585[M+H]⁺

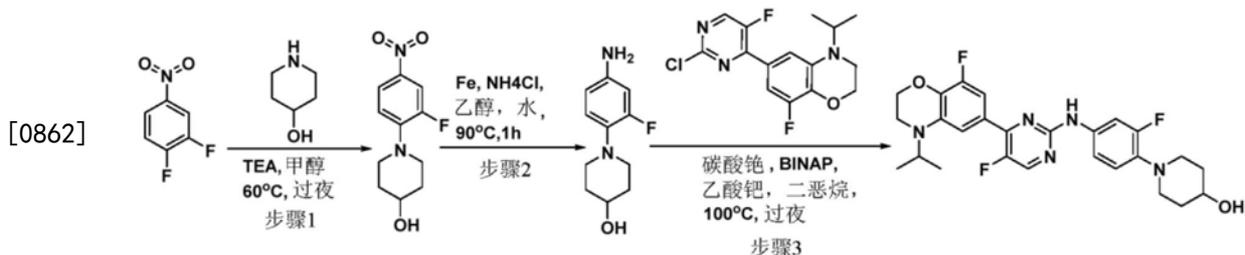
[0857] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-氟-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:将4-(4-氟-6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(17mg,0.02mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-氟-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(13mg,87%)。LCMS:485[M+H]⁺ ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.48(s,1H),8.86(d,J=11.2Hz,1H),8.69(d,J=3.8Hz,1H),8.21(d,J=10.6Hz,1H),8.08(d,J=13.6Hz,1H),7.48(s,1H),7.19(d,J=11.6Hz,1H),4.31(t,J=4.2Hz,2H),4.19(p,J=6.7Hz,1H),3.37(d,J=12.5Hz,1H),3.32(t,J=4.4Hz,2H),3.06(dt,J=19.1,8.9Hz,4H),2.01-1.90(m,4H),1.19(d,J=6.5Hz,6H)。

[0858] 实例52:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺(化合物444)



[0860] 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺(97mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钯(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺(30mg,22%)。LCMS:442[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.82(s,1H),8.49(d,J=4.0Hz,1H),7.45(s,1H),7.15(d,J=11.5Hz,1H),6.41(s,1H),4.30(t,J=4.3Hz,2H),4.12(dq,J=10.1,5.3,4.6Hz,1H),3.96(t,J=5.4Hz,2H),3.54(s,2H),3.25(s,2H),2.83(t,J=5.5Hz,2H),2.38(s,3H),1.19(d,J=6.5Hz,6H)。

[0861] 实例53:合成1-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-4-醇(化合物445)

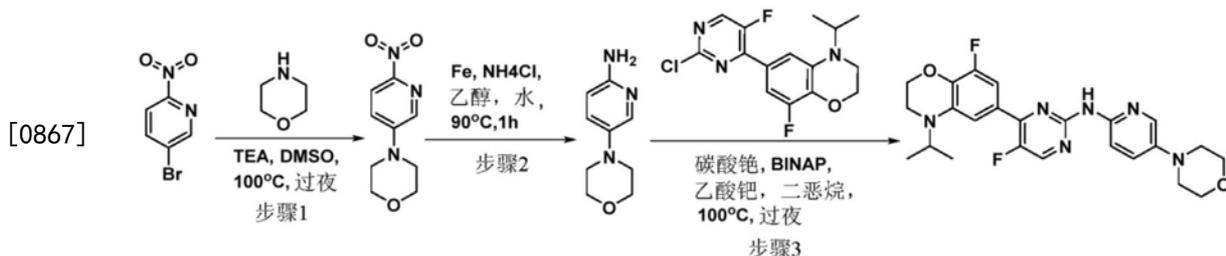


[0863] 步骤1: 合成1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-醇: 向1,2-二氟-4-硝基苯(1000mg, 6.28mmol, 1当量)于甲醇(15mL)中的搅拌溶液中添加TEA(1.7mL, 9.43mmol, 2当量)和哌啶-4-醇(953mg, 12.5mmol, 1.5当量)。将所得反应混合物在60°C下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(100mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-醇(1300mg, 86%)。LCMS: 241 [M+H]⁺

[0864] 步骤2: 合成1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-醇: 向1-(2-氟-4-硝基苯基)哌啶-4-醇(500mg, 2.08mmol, 1当量)于乙醇(8mL)、水(2mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(350mg, 6.25mmol, 3当量)和氯化铵(225mg, 4.16mmol, 2当量)。将所得反应混合物在90°C下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-醇(350mg, 80%)。LCMS: 211 [M+H]⁺

[0865] 步骤3: 合成1-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-4-醇: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加1-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-4-醇(69mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的1-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-4-醇(70mg, 45%)。LCMS: 500 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.56 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.71 (dd, J=15.2, 2.5Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.16 (d, J=11.5Hz, 1H), 6.97 (t, J=9.4Hz, 1H), 4.68 (d, J=4.1Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 2H), 4.15 (h, J=6.7Hz, 1H), 3.58 (tt, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.16 (dt, J=10.0, 4.4Hz, 2H), 2.71 (d, J=9.5Hz, 2H), 1.83 (dt, J=12.2, 4.2Hz, 2H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.18 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0866] 实例54: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物446)

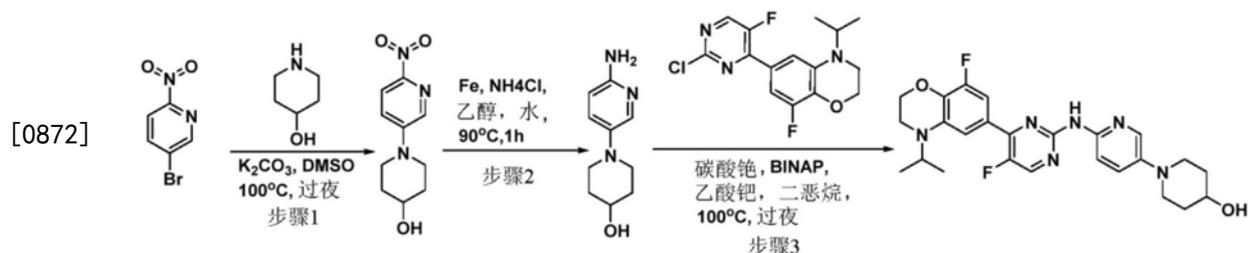


[0868] 步骤1:合成4-(6-硝基吡啶-3-基)吗啉:向5-溴-2-硝基吡啶(500mg,2.47mmol,1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.7mL,4.94mmol,2当量)和吗啉(323mg,3.7mmol,1.5当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(100mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的4-(6-硝基吡啶-3-基)吗啉(500mg,97%)。LCMS:210[M+H]⁺

[0869] 步骤2:合成5-吗啉基吡啶-2-胺:向4-(6-硝基吡啶-3-基)吗啉(500mg,2.39mmol,1当量)于乙醇(8mL)、水(2mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(402mg,7.17mmol,3当量)和氯化铵(258mg,4.78mmol,2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的5-吗啉基吡啶-2-胺(300mg,70%)。LCMS:180[M+H]⁺

[0870] 步骤3:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加5-吗啉基吡啶-2-胺(59mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(40mg,28%)。LCMS:469[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.53(d,J=3.9Hz,1H),8.00(d,J=9.3Hz,2H),7.42(s,1H),7.38(dd,J=9.1,3.1Hz,1H),7.15(d,J=11.7Hz,1H),4.31-4.24(m,2H),4.11(p,J=6.6Hz,1H),3.74(t,J=4.7Hz,4H),3.28(t,J=4.3Hz,2H),3.07(t,J=4.8Hz,4H),1.16(d,J=6.5Hz,6H)。

[0871] 实例55:合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇(化合物447)



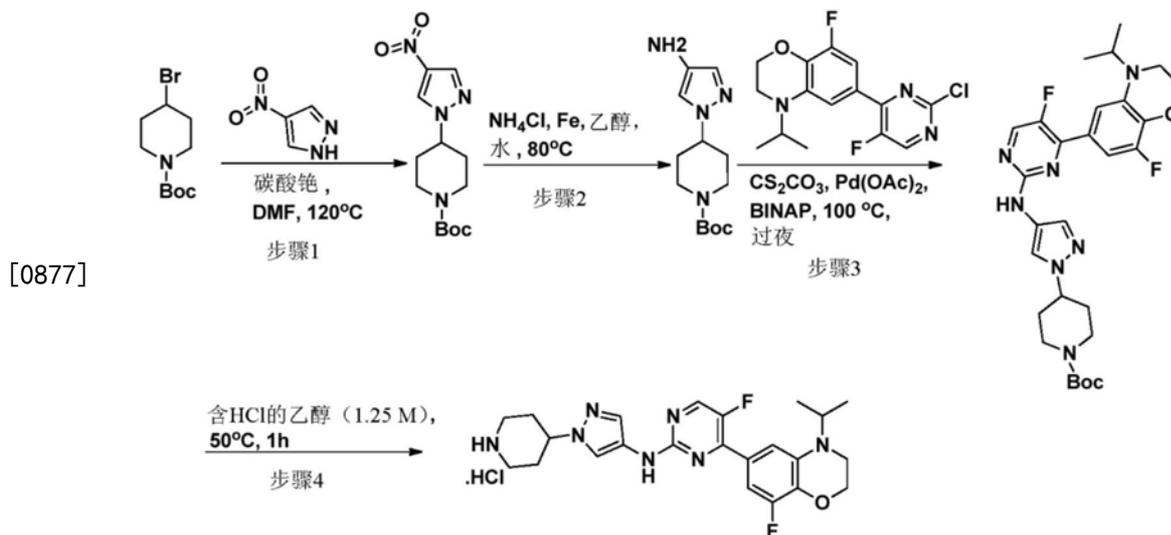
[0873] 步骤1:合成1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇:向5-溴-2-硝基吡啶(1000mg,4.95mmol,1当量)于DMSO(15mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(1366mg,9.9mmol,2当量)和哌啶-4-醇(750mg,7.42mmol,1.5当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(100mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(900mg,82%)。LCMS:224[M+H]⁺

[0874] 步骤2:合成1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇:向1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(500mg,2.24mmol,1当量)于乙醇(8mL)、水(2mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(377mg,6.72mmol,3当量)和氯化铵(242mg,4.48mmol,2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。

通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(350mg,81%)。LCMS:194[M+H]⁺

[0875] 步骤3:合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(64mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钯(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇(20mg,14%)。LCMS:483[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.69(d,J=3.6Hz,1H),8.00-7.91(m,1H),7.88(d,J=3.0Hz,1H),7.70(d,J=9.3Hz,1H),7.38(s,1H),7.19(d,J=11.4Hz,1H),4.29(t,J=4.2Hz,2H),4.12(p,J=6.6Hz,1H),3.67(p,J=6.8,6.1Hz,3H),3.30(t,J=4.2Hz,2H),2.95(t,J=10.7Hz,2H),1.85(dd,J=12.8,4.9Hz,2H),1.51(dtd,J=13.1,9.0,3.8Hz,2H),1.17(d,J=6.5Hz,6H)。

[0876] 实例56:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(化合物448)



[0878] 步骤1:合成4-(4-硝基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯(1000mg,8.7mmol,1当量)于DMF(15mL)中的搅拌溶液中添加Cs₂CO₃(5672mg,17.4mmol,1当量)和4-硝基-1H-吡啶(2693mg,10.2mmol,1.2当量)。将所得反应混合物在120℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(150mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(4-硝基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2500mg,96%)。LCMS:241[M-t-But+H]⁺

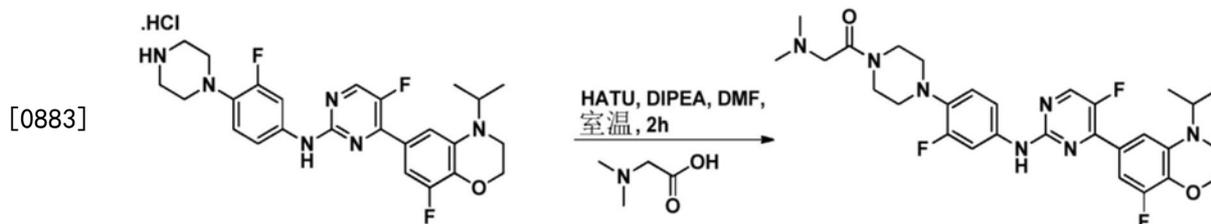
[0879] 步骤2:合成4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向4-(4-硝基-1H-吡

唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1000mg, 3.37mmol, 1当量)于乙醇(10mL)、水(3mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(566mg, 10.11mmol, 3当量)和氯化铵(364mg, 6.74mmol, 2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg, 44%)。LCMS: 267[M+H]⁺

[0880] 步骤3:合成4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(88mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钨(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(20mg, 12%)。LCMS: 556[M+H]⁺

[0881] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺:将4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(mg, mmol, 1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈橙色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(15mg, 83%)。LCMS: 456[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.53(s, 1H), 8.50(d, J=3.9Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.13(d, J=11.6Hz, 1H), 4.44(tt, J=10.0, 5.1Hz, 1H), 4.30(t, J=4.3Hz, 2H), 4.12(p, J=6.6Hz, 1H), 3.39(d, J=12.7Hz, 2H), 3.31(t, J=4.3Hz, 2H), 3.04(q, J=11.1Hz, 2H), 2.14(tt, J=11.0, 5.2Hz, 4H), 1.18(d, J=6.5Hz, 6H)。

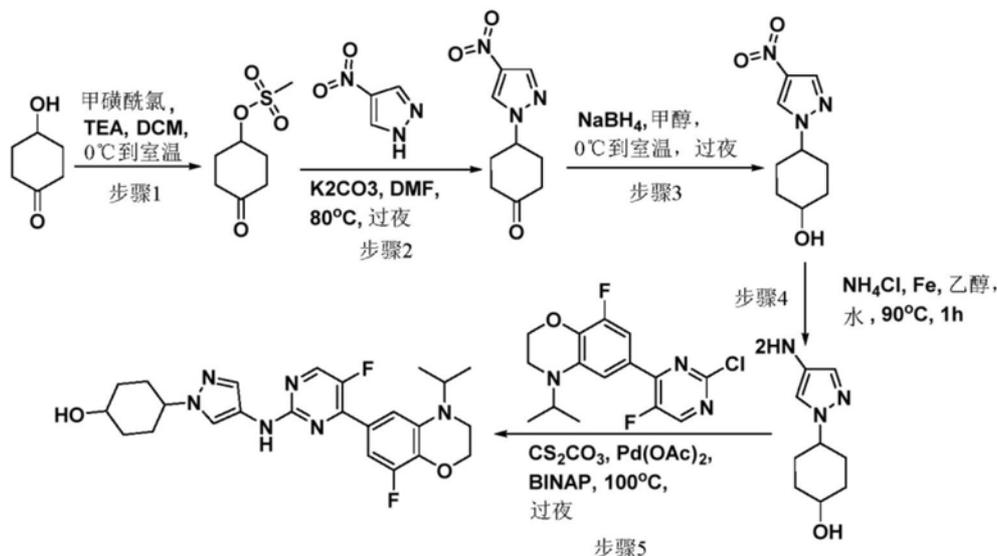
[0882] 实例57:合成2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)乙-1-酮(化合物449)



[0884] 向5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-1-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺盐酸盐(50mg, 0.1mmol, 1当量)于DMF(3mL)中的溶液中添加二甲基甘氨酸(16mg, 0.15mmol, 1.5当量),接着添加HATU(57mg, 0.15mmol, 1.5当量)和DIPEA(33mg, 0.25mmol, 2.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(12mL)萃取。将有机层用水(5mL×6)

氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 哌啶-1-基) 乙-1-酮: 向5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基) 苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-胺(180mg, 0.34mmol, 1当量) 于DMF (3mL) 中的搅拌溶液中添加二甲基甘氨酸(43mg, 0.41mmol, 1.2当量)、DIPEA (0.2mL, 1.24mmol, 4当量) 和HATU (233mg, 0.61mmol, 1.8当量)。将反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 用水(10mL) 稀释反应混合物, 过滤观测到的固体, 并通过逆相HPLC纯化, 获得呈黄色固体化合物的2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 哌啶-1-基) 乙-1-酮(40mg, 23%)。LCMS: 569[M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.59 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.76 (dd, J=13.6, 2.1Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 4.50 (d, J=12.1Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 2H), 4.17 (dd, J=12.9, 6.5Hz, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.07 (dq, J=45.8, 11.8, 10.5Hz, 4H), 2.61 (d, J=12.4Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.61 (dt, J=14.4, 7.3Hz, 1H), 1.49 (td, J=12.5, 4.3Hz, 1H), 1.18 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0891] 实例60: 合成4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基)-1H-吡唑-1-基) 环己-1-醇(化合物452)



[0892]

[0893] 步骤1: 合成甲烷磺酸4-氧代环己酯: 向4-羟基环己-1-酮(1000mg, 8.7mmol, 1当量) 于DCM (15mL) 中的搅拌溶液中添加TEA (1.2mL, 8.7mmol, 1当量)。将反应混合物冷却到0°C, 接着添加甲磺酰氯 (0.7mL, 8.7mmol, 1当量)。将温度升高到室温, 并将所得反应混合物搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 用水 (50mL) 稀释并用DCM (100mL × 2) 萃取。用水 (100mL) 和盐水溶液 (100mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得呈黄色油状化合物的甲烷磺酸4-氧代环己酯 (1300mg, 77%)。

[0894] 步骤2: 合成4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基) 环己-1-酮: 向甲烷磺酸4-氧代环己酯 (600mg, 5.3mmol, 1当量) 于DMF (10mL) 中的搅拌溶液中添加K₂CO₃ (1463mg, 10.6mmol, 2当量) 和4-硝基-1H-吡唑 (1223mg, 6.37mmol, 1.2当量)。将所得反应混合物在80°C下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 用水 (50mL) 稀释并用EtOAc (100mL × 2) 萃取。用水 (100mL) 和盐水溶液 (100mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过正相combi flash纯化, 获得呈棕色固体化合物的4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基) 环

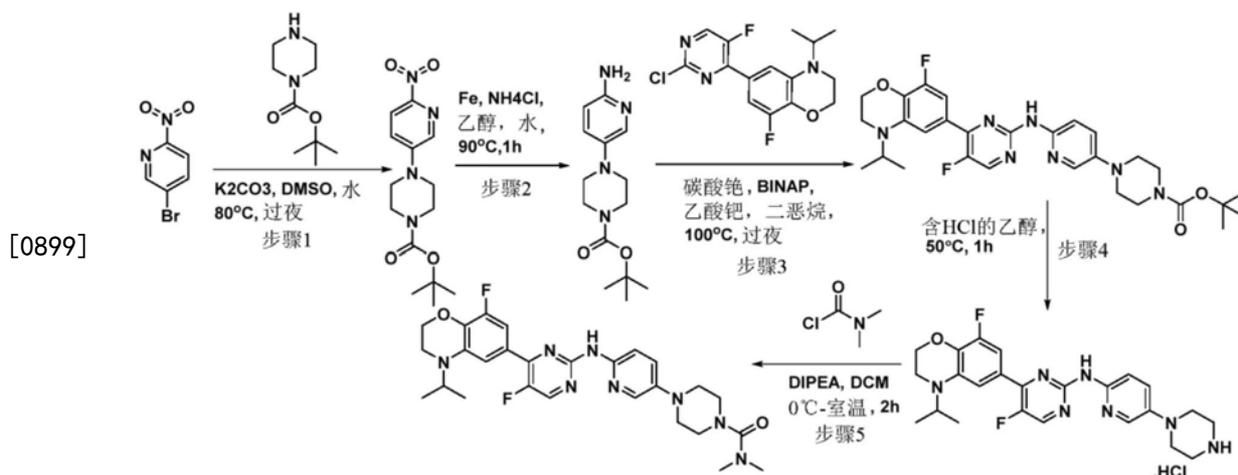
己-1-酮(400mg,36%)。LCMS:210[M+H]⁺

[0895] 步骤3:合成4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)环己-1-醇:在0℃下向4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)环己-1-酮(400mg,1.91mmol,1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加NaBH₄(145mg,3.82mmol,2当量)。将温度升高到室温,并将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,将获得的残余物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(150mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈灰白色固体化合物的4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)环己-1-醇(400mg,87%)。LCMS:212[M+H]⁺

[0896] 步骤4:合成4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己-1-醇:向4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)环己-1-醇(300mg,1.42mmol,1当量)于乙醇(8mL)、水(2mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(239mg,4.26mmol,3当量)和氯化铵(154mg,2.84mmol,2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体的4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己-1-醇(350mg,78%)。LCMS:182[M+H]⁺

[0897] 步骤5:合成4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己-1-醇:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己-1-醇(60mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己-1-醇(10mg,7%)。LCMS:471[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.48(s,1H),8.48(d,J=3.9Hz,1H),7.88(s,1H),7.53(s,1H),7.35(s,1H),7.13(d,J=11.6Hz,1H),4.65(d,J=4.4Hz,1H),4.30(t,J=4.3Hz,2H),4.18-4.00(m,2H),3.48(td,J=10.2,9.6,4.4Hz,1H),3.39(d,J=12.7Hz,2H),1.95(dt,J=25.3,7.8Hz,4H),1.75(td,J=14.3,13.7,7.0Hz,2H),1.40-1.25(m,2H),1.18(d,J=6.5Hz,6H)。

[0898] 实例61:合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺(化合物453)



[0900] 步骤1:合成4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向5-溴-2-硝基吡啶(1500mg,7.4mmol,1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (1532mg,11.1mmol,1当量)、水(5mL)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2072mg,11.1mmol,1当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(100mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1800mg,79%)。LCMS:309[M+H]⁺

[0901] 步骤2:合成4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.6mmol,1当量)于乙醇(8mL)、水(2mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(269mg,4.8mmol,3当量)和氯化铵(173mg,3.2mmol,2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,67%)。LCMS:279[M+H]⁺

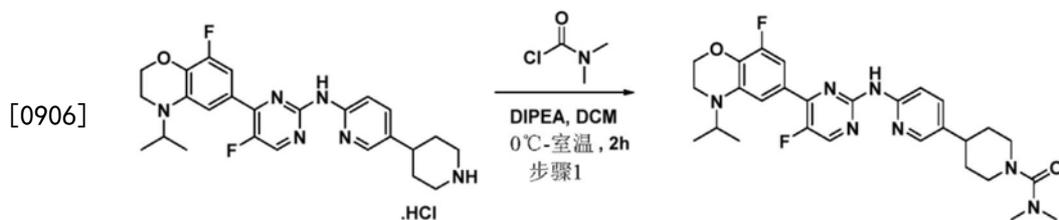
[0902] 步骤3:合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(97mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,57%)。LCMS:568[M+H]⁺

[0903] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:将4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.17mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈棕色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-

(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (80mg, 90%)。LCMS: 468 [M+H]⁺

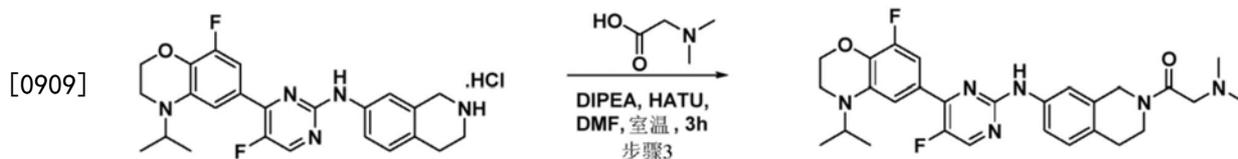
[0904] 步骤5: 合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺: 向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (60mg, 0.11mmol, 1当量) 于DCM (3mL) 中的搅拌溶液中添加DIPEA (0.05mL, 0.33mmol, 3当量)。将温度冷却到0℃, 接着添加二甲基氨基甲酰氯 (0.01mL, 0.17mmol, 1.5当量)。将温度升高到室温, 并将反应混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用DCM (30mL) 稀释并用水 (30mL) 洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗化合物, 通过逆相HPLC纯化, 获得呈黄色固体化合物的4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (12mg, 19%)。LCMS: 539 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.56 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (dd, J=9.2, 3.0Hz, 1H), 7.17 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.30 (t, J=4.5Hz, 2H), 4.14 (p, J=6.7Hz, 1H), 3.27 (q, J=6.6, 5.1Hz, 6H), 3.11 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.78 (s, 6H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0905] 实例62: 合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (化合物454)



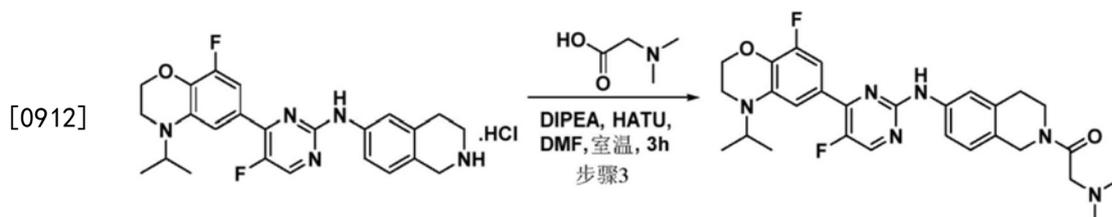
[0907] 步骤1: 合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺: 向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (60mg, 0.11mmol, 1当量) 于DCM (3mL) 中的搅拌溶液中添加DIPEA (0.05mL, 0.33mmol, 3当量)。将温度冷却到0℃, 接着添加二甲基氨基甲酰氯 (0.01mL, 0.17mmol, 1.5当量)。将温度升高到室温, 并将反应混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用DCM (30mL) 稀释并用水 (30mL) 洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗化合物, 通过逆相HPLC纯化, 获得呈黄色固体化合物的4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N,N-二甲基哌嗪-1-甲酰胺 (35mg, 55%)。LCMS: 538 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.61 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.30 (t, J=4.2Hz, 2H), 4.16 (p, J=6.7Hz, 1H), 3.66 (d, J=12.7Hz, 2H), 3.30 (d, J=4.8Hz, 2H), 2.85-2.67 (m, 9H), 1.77 (dd, J=13.0, 4.0Hz, 2H), 1.60 (qd, J=12.5, 3.9Hz, 2H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0908] 实例63: 合成2-(二甲基氨基)-1-(7-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮 (化合物455)



[0910] 步骤1:合成2-(二甲基氨基)-1-(7-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪唑-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮:向N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-胺(80mg,0.16mmol,1当量)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加二甲基甘氨酸(21mg,0.2mmol,1当量)、 Et_3N (0.02mL,0.2mmol,1.2当量)、HOBt(27mg,0.2mmol,1.2当量)和EDC.HCl(38mg,0.2mmol,1.2当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL \times 2)萃取。用水(50mL)、盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的2-(二甲基氨基)-1-(7-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪唑-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮(15mg,17%)。LCMS:523[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.64(d,J=2.9Hz,1H),8.56(d,J=4.0Hz,1H),7.62-7.53(m,2H),7.41(s,1H),7.20-7.04(m,2H),4.62(d,J=59.5Hz,2H),4.30(t,J=4.3Hz,2H),4.14(p,J=7.0Hz,1H),3.70(dt,J=34.7,5.8Hz,2H),3.30(d,J=4.8Hz,2H),3.15(s,2H),2.78(dt,J=39.7,5.5Hz,2H),2.20(s,6H),1.19(d,J=6.5Hz,6H)。

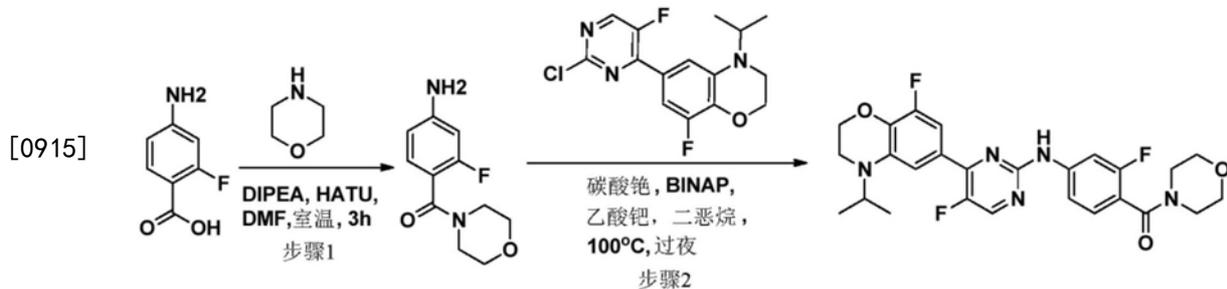
[0911] 实例64:合成2-(二甲基氨基)-1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪唑-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮(化合物456)



[0913] 向N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪唑-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺(80mg,0.16mmol,1当量)于DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加二甲基甘氨酸(21mg,0.2mmol,1当量)、 Et_3N (0.02mL,0.2mmol,1.2当量)、HOBt(27mg,0.2mmol,1.2当量)和EDC.HCl(38mg,0.2mmol,1.2当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL \times 2)萃取。用水(50mL)、盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的2-(二甲基氨基)-1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪唑-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮(20mg,23%)。LCMS:523[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.63(s,1H),8.56(d,J=3.9Hz,1H),7.64-7.46(m,2H),7.40(s,1H),7.21-7.12(m,1H),7.07(d,J=8.2Hz,1H),4.65(d,J=64.5Hz,2H),4.30(t,J=4.3Hz,2H),4.12(dt,J=11.3,6.3Hz,1H),3.70(dt,J=32.6,5.8Hz,2H),3.30(d,J=4.8Hz,2H),3.16(s,2H),2.75(dt,J

=39.4, 5.5Hz, 2H), 2.19 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 6H)。

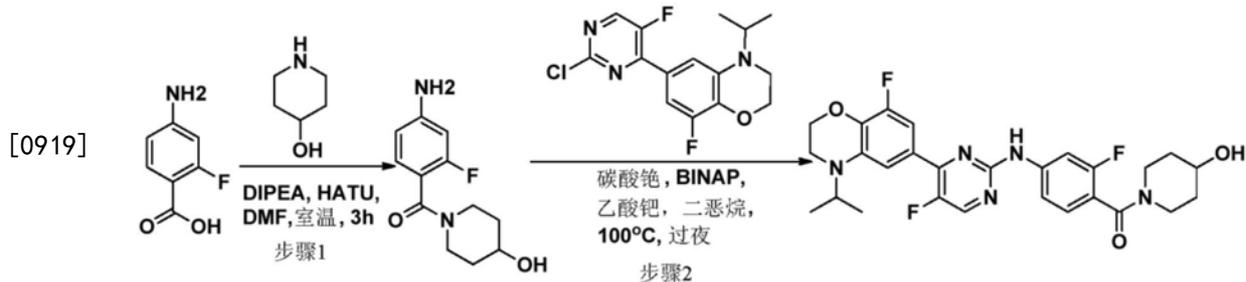
[0914] 实例65:合成(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)(吗啉代)甲酮(化合物457)



[0916] 步骤1:合成(4-氨基-2-氟苯基)(吗啉代)甲酮:向4-氨基-2-氟苯甲酸(1000mg, 6.45mmol, 1当量)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加吗啉(0.8mL, 9.67mmol, 1.5当量)、DIPEA(4.5mL, 25.8mmol, 4当量)和HATU(4408mg, 11.6mmol, 1.8当量)。将反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。用水(100mL)、盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色粘稠化合物的(4-氨基-2-氟苯基)(吗啉代)甲酮(1200mg, 83%)。LCMS:225[M+H]⁺

[0917] 步骤2:合成(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)(吗啉代)甲酮:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加(4-氨基-2-氟苯基)(吗啉代)甲酮(74mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钾(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相Combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)(吗啉代)甲酮(50mg, 32%)。LCMS:514[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.18(s, 1H), 8.65(d, J=3.8Hz, 1H), 7.96(dd, J=13.2, 2.0Hz, 1H), 7.49(dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.32(t, J=8.2Hz, 1H), 7.17(d, J=11.5Hz, 1H), 4.30(t, J=4.3Hz, 2H), 4.16(h, J=6.6Hz, 1H), 3.58-3.52(m, 8H), 3.29(d, J=7.8Hz, 2H), 1.18(d, J=6.5Hz, 6H)。

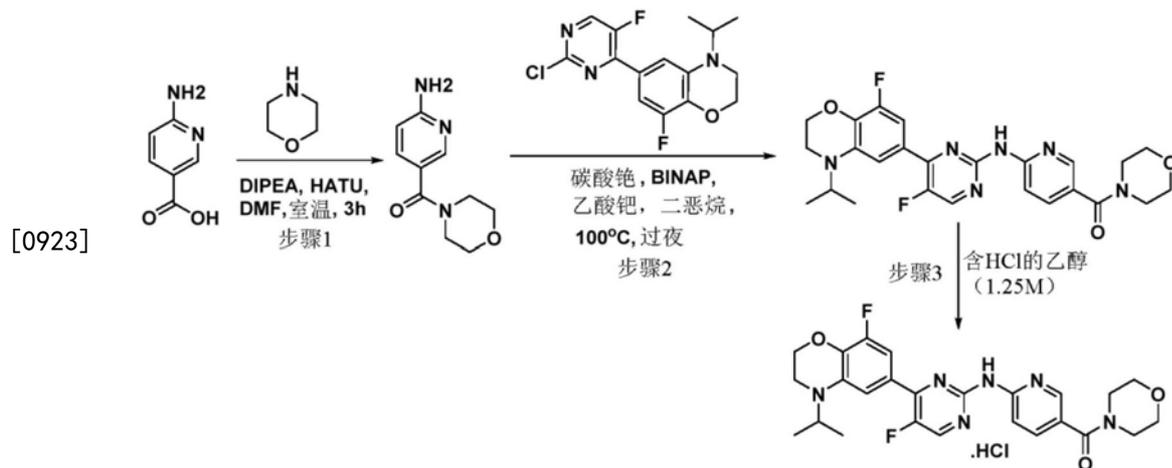
[0918] 实例66:合成(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮(化合物458)



[0920] 步骤1:合成(4-氨基-2-氟苯基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮:向4-氨基-2-氟苯甲酸(1000mg,6.45mmol,1当量)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加哌啶-4-醇(967mg,9.67mmol,1.5当量)、DIPEA(4.5mL,25.8mmol,4当量)和HATU(4408mg,11.6mmol,1.8当量)。将反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。用水(100mL)、盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色粘稠化合物的(4-氨基-2-氟苯基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮(1200mg,78%)。LCMS:239[M+H]⁺

[0921] 步骤2:合成(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加(4-氨基-2-氟苯基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮(79mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相Combi flash纯化,获得呈淡黄色固体化合物的(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮(40mg,25%)。LCMS:528[M+H]⁺;¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.15(s,1H),8.65(d,J=3.9Hz,1H),7.94(dd,J=13.1,2.0Hz,1H),7.51-7.41(m,2H),7.28(t,J=8.2Hz,1H),7.17(d,J=11.6Hz,1H),4.30(t,J=4.3Hz,2H),4.16(h,J=6.6Hz,1H),4.03(d,J=12.9Hz,1H),3.73(dp,J=8.6,4.2,3.7Hz,2H),3.32(t,J=4.3Hz,2H),3.21(t,J=11.3Hz,1H),3.09(t,J=11.6Hz,1H),1.77(s,1H),1.68(d,J=7.3Hz,1H),1.35(dt,J=24.5,10.6Hz,2H),1.18(d,J=6.5Hz,6H)。

[0922] 实例67:合成(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮(化合物459)



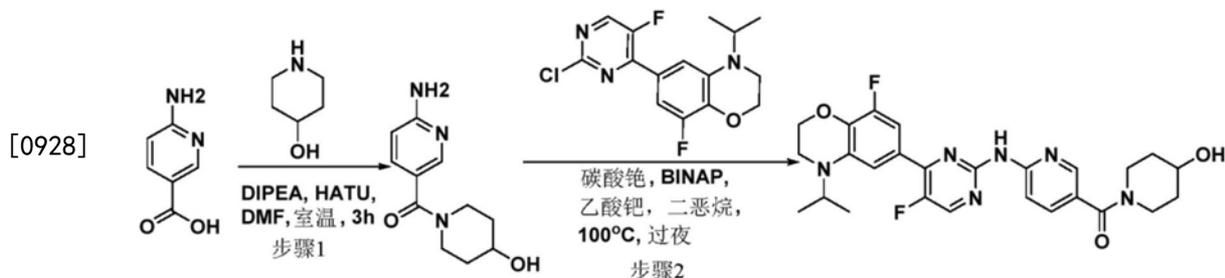
[0924] 步骤1:合成(6-氨基吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮:向6-氨基烟酸(1000mg,7.24mmol,1当量)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加吗啉(0.8mL,9.65mmol,1.5当量)、DIPEA(5mL,29mmol,4当量)和HATU(4940mg,13mmol,1.8当量)。将反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×

3) 萃取。用水 (100mL)、盐水溶液 (100mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得呈棕色粘稠化合物的 (6-氨基吡啶-3-基) (吗啉代) 甲酮 (1200mg, 80%)。LCMS: 208 [M+H]⁺

[0925] 步骤2: 合成 (6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) (吗啉代) 甲酮: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (100mg, 0.3mmol, 1当量) 于二恶烷 (10mL) 中的溶液中添加 (6-氨基吡啶-3-基) (吗啉代) 甲酮 (68mg, 0.33mmol, 1.1当量) 和碳酸铯 (147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min, 接着添加乙酸钾 (2mg, 0.006mmol, 0.02当量) 和BINAP (8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。用水 (50mL) 和盐水溶液 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过正相combi flash纯化, 获得呈灰白色固体化合物的 (6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) (吗啉代) 甲酮 (40mg, 26%)。LCMS: 497 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.67 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.31 (t, J=4.3Hz, 2H), 4.17 (p, J=8.2, 7.5Hz, 1H), 3.62 (d, J=4.7Hz, 4H), 3.54 (s, 4H), 3.30 (d, J=4.8Hz, 2H) 1.23 (s, 6H)。

[0926] 步骤3: 合成 (6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) (吗啉代) 甲酮: 将 (6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) (吗啉代) 甲酮 (10mg, 0.02mmol, 1当量) 溶解于含1.25M HCl的乙醇 (5mL) 中, 并将所得反应混合物在室温下搅拌1h。减压去除溶剂, 并在冻干器中干燥残余物, 获得呈黄色固体化合物的 (6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) (吗啉代) (5mg, 45%)。LCMS: 497 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.72 (d, J=3.8Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 4.31 (t, J=4.2Hz, 2H), 4.17 (p, J=6.4Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.54 (s, 4H), 3.31 (t, J=4.2Hz, 2H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[0927] 实例68: 合成 (6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮 (化合物460)

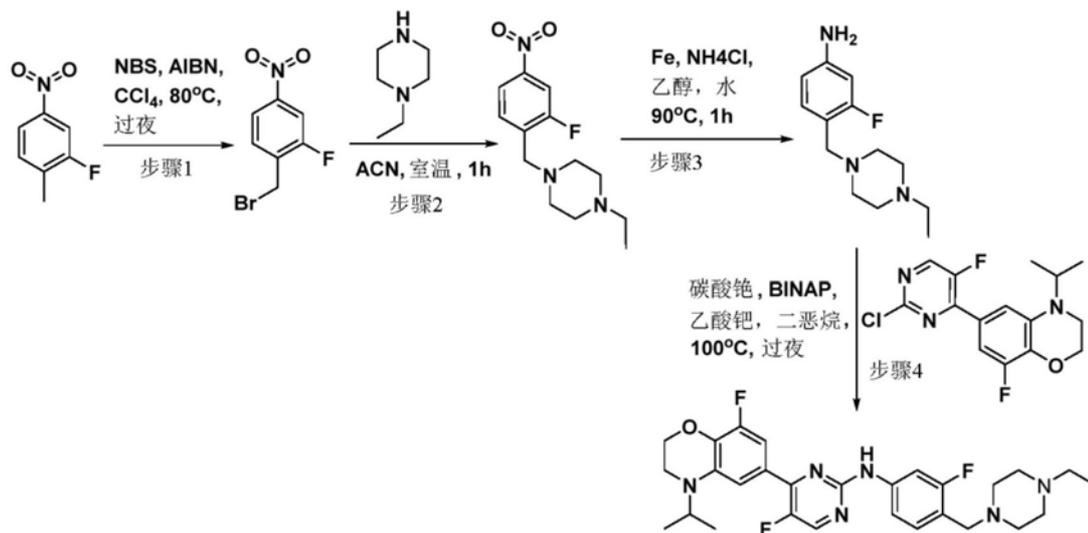


[0929] 步骤1: 合成 (6-氨基吡啶-3-基) (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮: 向6-氨基烟酸 (1000mg, 7.24mmol, 1当量) 于DMF (5mL) 中的搅拌溶液中添加哌啶-4-醇 (975mg, 9.65mmol, 1.5当量)、DIPEA (5mL, 29mmol, 4当量) 和HATU (4940mg, 13mmol, 1.8当量)。将反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (50mL) 稀释并用乙酸乙

酯(100mL×3)萃取。用水(100mL)、盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色粘稠化合物的(6-氨基吡啶-3-基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮(1200mg,75%)。LCMS:222[M+H]⁺

[0930] 步骤2:合成(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加(6-氨基吡啶-3-基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮(73mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相Combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮(50mg,32%)。LCMS:511[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.31(s,1H),8.64(d,J=3.8Hz,1H),8.33(d,J=2.4Hz,1H),8.25(d,J=8.7Hz,1H),7.76(dd,J=8.4,2.5Hz,1H),7.46(s,1H),7.19(d,J=11.5Hz,1H),4.80(d,J=3.9Hz,1H),4.29(t,J=4.2Hz,2H),4.15(p,J=7.1Hz,1H),3.74(dt,J=9.9,5.3Hz,2H),3.30(t,J=4.2Hz,2H),3.21(td,J=10.2,9.4,5.3Hz,3H),1.76(d,J=11.9Hz,2H),1.45-1.30(m,2H),1.18(d,J=6.5Hz,6H)。

[0931] 实例69:合成N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物461)



[0932]

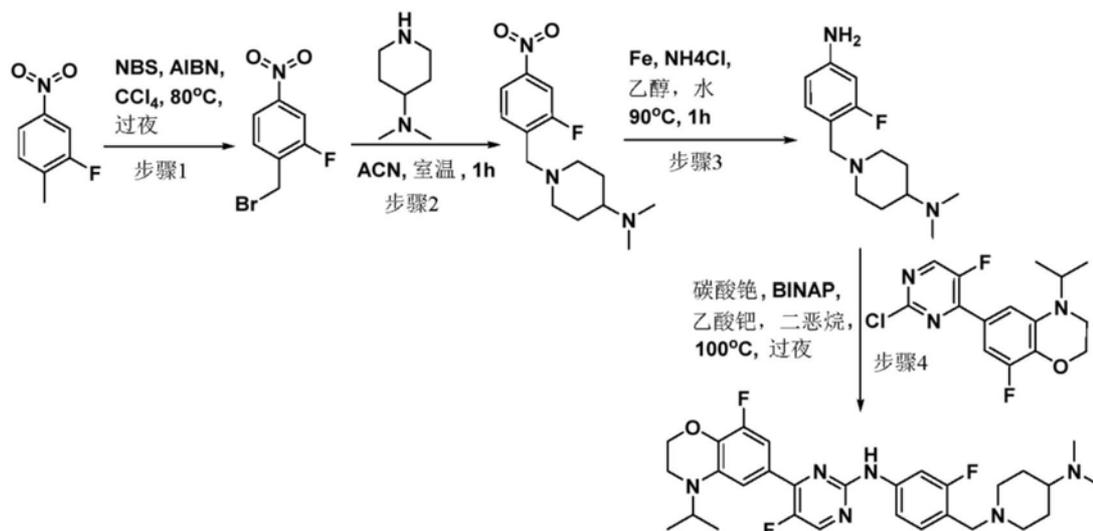
[0933] 步骤1:合成1-(溴甲基)-2-氟-4-硝基苯:向2-氟-1-甲基-4-硝基苯(1000mg,6.4mmol,1当量)于CCl₄(15mL)中的搅拌溶液中添加NBS(1139mg,6.4mmol,1当量)和AIBN(210mg,1.28mmol,0.2当量)。将所得反应混合物在80℃下搅拌过夜。通过LCMS和TLC监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(150mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈灰白色固体化合物的1-(溴甲基)-2-氟-4-硝基苯(400mg,27%)。

[0934] 步骤2:合成1-乙基-4-(2-氟-4-硝基苯甲基)哌嗪:向1-(溴甲基)-2-氟-4-硝基苯(300mg,1.29mmol,1当量)于ACN(5mL)中的搅拌溶液中添加1-乙基哌嗪(442mg,3.87mmol,3当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS和NMR监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈黄色油状化合物的1-乙基-4-(2-氟-4-硝基苯甲基)哌嗪(300mg,87%)。LCMS:268[M+H]⁺

[0935] 步骤3:合成4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-氟苯胺:向1-乙基-4-(2-氟-4-硝基苯甲基)哌嗪(300mg,1.12mmol,1当量)于乙醇(5mL)、水(1mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(189mg,3.37mmol,3当量)和氯化铵(121mg,2.24mmol,2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-氟苯胺(200mg,75%)。LCMS:238[M+H]⁺

[0936] 步骤4:合成N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-氟苯胺(78mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(40mg,25%)。LCMS:527[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.93(s,1H),8.61(d,J=4.0Hz,1H),7.82-7.73(m,1H),7.49-7.39(m,2H),7.30-7.13(m,2H),4.30(t,J=4.2Hz,2H),4.16(h,J=7.9,7.3Hz,1H),3.45(s,2H),3.31(d,J=4.6Hz,2H),2.38(s,8H),2.31(q,J=6.9Hz,2H),1.18(d,J=6.4Hz,6H),0.97(t,J=7.1Hz,3H)。

[0937] 实例70:合成N-(4-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物462)



[0938]

[0939] 步骤1:合成1-(溴甲基)-2-氟-4-硝基苯:向2-氟-1-甲基-4-硝基苯(1000mg, 6.4mmol, 1当量)于 CCl_4 (15mL)中的搅拌溶液中添加NBS(1139mg, 6.4mmol, 1当量)和AIBN(210mg, 1.28mmol, 0.2当量)。将所得反应混合物在 80°C 下搅拌过夜。通过LCMS和TLC监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(150mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈灰白色固体化合物的1-(溴甲基)-2-氟-4-硝基苯(400mg, 27%)。LCMS: 234[M+H]⁺

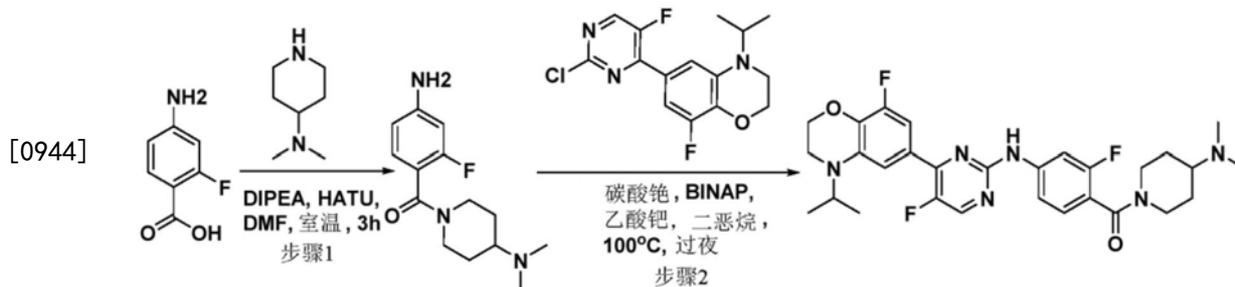
[0940] 步骤2:合成1-(2-氟-4-硝基苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺:向1-(溴甲基)-2-氟-4-硝基苯(300mg, 1.29mmol, 1当量)于ACN(5mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二甲基哌啶-4-胺(495mg, 3.87mmol, 3当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS和NMR监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈黄色油状化合物的1-(2-氟-4-硝基苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(300mg, 83%)。LCMS: 282[M+H]⁺

[0941] 步骤3:合成1-(4-氨基-2-氟苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺:向1-(2-氟-4-硝基苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(300mg, 1.06mmol, 1当量)于乙醇(5mL)、水(1mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(179mg, 3.2mmol, 3当量)和氯化铵(114mg, 2.12mmol, 2当量)。将所得反应混合物在 90°C 下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的1-(4-氨基-2-氟苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(250mg, 93%)。LCMS: 252[M+H]⁺

[0942] 步骤3:合成N-(4-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加1-(4-氨基-2-氟苯甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(83mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钾(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干

燥且减压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的N-(4-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(50mg,30%)。LCMS:541[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.92(s,1H),8.61(d,J=3.5Hz,1H),8.23(s,1H),7.77(d,J=13.2Hz,1H),7.36-7.50(m,2H),7.25(s,1H),7.17(d,J=11.8Hz,1H),4.30(br.s.,2H),4.17(br.s.,1H),3.44(s,3H),3.31(br.s.,2H),2.84(d,J=11.0Hz,2H),2.11-2.28(m,6H),1.94(t,J=11.2Hz,2H),1.72(d,J=11.8Hz,2H),1.38(d,J=9.2Hz,2H),1.18ppm(d,J=6.6Hz,6H)。

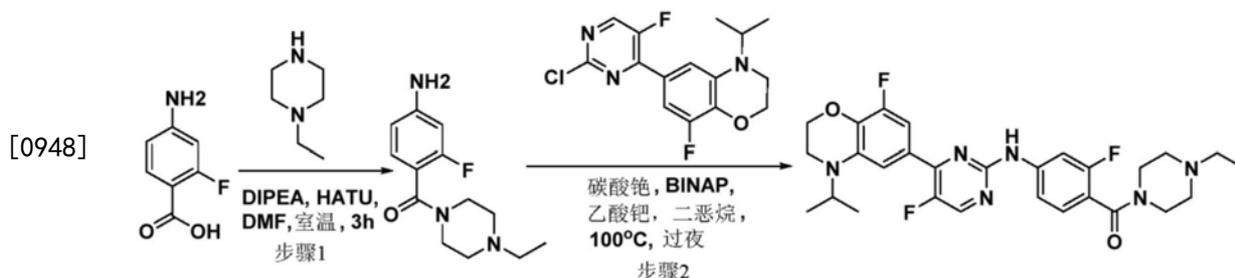
[0943] 实例71:合成(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)甲酮(化合物463)



[0945] 步骤1:合成(4-氨基-2-氟苯基)(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮:向4-氨基-2-氟苯甲酸(500mg,3.22mmol,1当量)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二甲基哌啶-4-胺(619mg,4.83mmol,1.5当量)、DIPEA(2.2mL,13mmol,4当量)和HATU(2203mg,6mmol,1.8当量)。将反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。用水(100mL)、盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色粘稠化合物的(4-氨基-2-氟苯基)(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲酮(700mg,82%)。LCMS:266[M+H]⁺

[0946] 步骤2:合成(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)甲酮:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加(4-氨基-2-氟苯基)(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)(88mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钾(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相Combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)甲酮(35mg,21%)。LCMS:555[M+H]⁺ ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.16(s,1H),8.65(d,J=3.5Hz,1H),8.18(s,1H),7.95(d,J=13.2Hz,1H),7.37-7.55(m,2H),7.30(d,J=8.3Hz,1H),7.17(d,J=11.8Hz,1H),4.44(br.s.,1H),4.30(br.s.,2H),4.06-4.20(m,1H),3.50(br.s.,2H),3.31(br.s.,2H),3.03(br.s.,1H),2.79(d,J=11.4Hz,1H),2.20(s,6H),1.83(br.s.,1H),1.73(d,J=11.4Hz,1H),1.31(br.s.,2H),1.18ppm(d,J=6.6Hz,6H)。

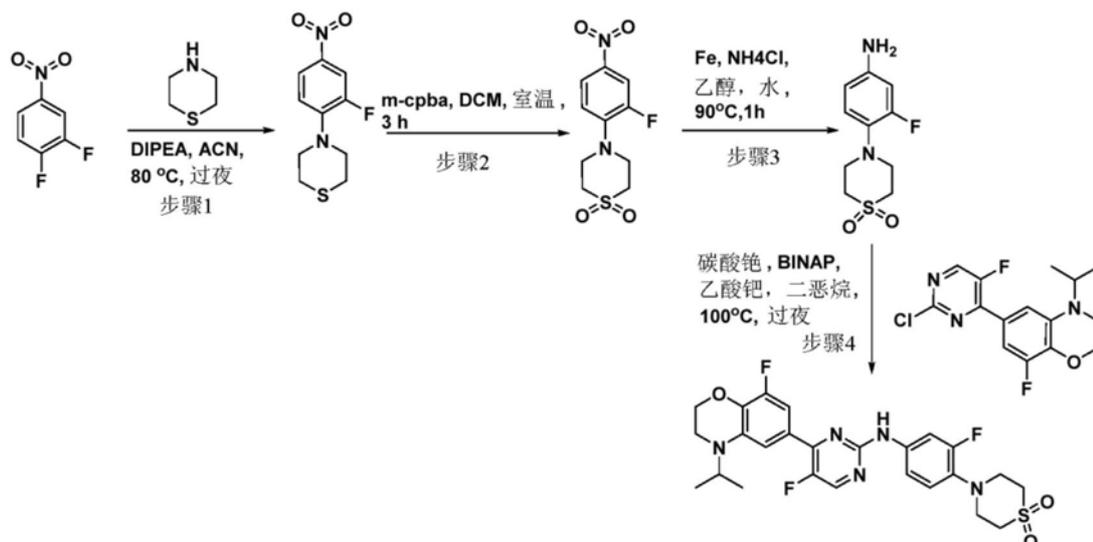
[0947] 实例72:合成(4-乙基哌嗪-1-基)(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)甲酮(化合物464)



[0949] 步骤1:合成(4-氨基-2-氟苯基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮:向4-氨基-2-氟苯甲酸(500mg, 3.22mmol, 1当量)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加1-乙基哌嗪(551mg, 4.83mmol, 1.5当量)、DIPEA(2.2mL, 13mmol, 4当量)和HATU(2203mg, 6mmol, 1.8当量)。将反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。用水(100mL)、盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色粘稠化合物的(4-氨基-2-氟苯基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(700mg, 86%)。LCMS: 252[M+H]⁺

[0950] 步骤2:合成(4-乙基哌嗪-1-基)(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)甲酮:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加(4-氨基-2-氟苯基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(83mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相Combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的(4-乙基哌嗪-1-基)(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)甲酮(50mg, 30%)。LCMS: 541[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.65 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.95 (d, J=12.7Hz, 1H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.29 (t, J=8.3Hz, 1H), 7.17 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.30 (br. s., 2H), 4.04-4.20 (m, 1H), 3.62 (br. s., 2H), 3.31 (br. s., 4H), 2.15-2.43 (m, 6H), 1.18 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.00ppm (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0951] 实例73:合成4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(化合物465)



[0952]

[0953] 步骤1:合成4-(2-氟-4-硝基苯基)硫代吗啉:向1,2-二氟-4-硝基苯(500mg, 3.14mmol, 1当量)于ACN(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.8mL, 4.71mmol, 1.5当量)和硫代吗啉(388mg, 3.76mmol, 1.2当量)。将所得反应混合物在80°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用冰水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色油状化合物的4-(2-氟-4-硝基苯基)硫代吗啉(700mg, 92%)。LCMS:243 [M+H]⁺

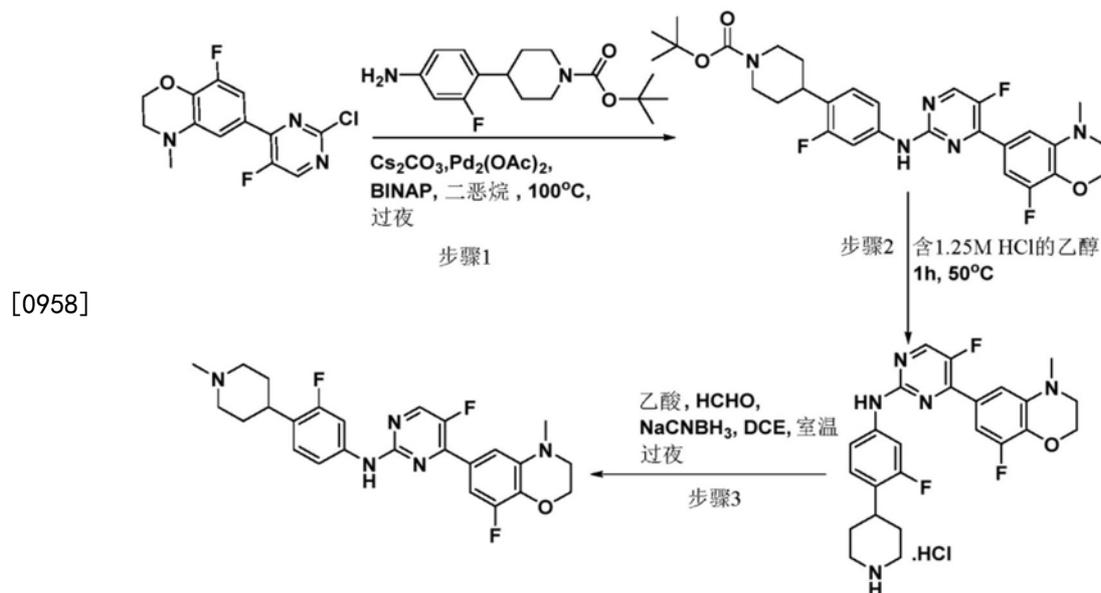
[0954] 步骤2:合成4-(2-氟-4-硝基苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物:向4-(2-氟-4-硝基苯基)硫代吗啉(500mg, 2.06mmol, 1当量)于甲醇:水(1:1=10mL)中的搅拌溶液中添加过硫酸氢钾(1586mg, 5.16mmol, 2.5当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,在减压下完全去除溶剂,并且将残余混合物用冰水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈黄色固体化合物的4-(2-氟-4-硝基苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(400mg, 71%)。LCMS:251 [M+H]⁺

[0955] 步骤3:合成4-(4-氨基-2-氟苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物:向4-(2-氟-4-硝基苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(200mg, 0.72mmol, 1当量)于乙醇(6mL)、水(2mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(123mg, 2.1mmol, 3当量)和氯化铵(78mg, 1.44mmol, 2当量)。将所得反应混合物在90°C下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈灰白色固体化合物的4-(4-氨基-2-氟苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(150mg, 84%)。LCMS:245 [M+H]⁺

[0956] 步骤4:合成4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氟苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(81mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.45mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减

压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(45mg,27%)。LCMS:534[M+H]⁺;¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.82(s,1H),8.58(d,J=3.5Hz,1H),7.81(dd,J=15.1,2.4Hz,1H),7.28-7.47(m,2H),6.99-7.21(m,2H),4.30(d,J=4.4Hz,2H),4.15(d,J=6.6Hz,1H),3.37-3.52(m,4H),3.26(br.s.,6H),1.06-1.26ppm(m,6H)。

[0957] 实例74:合成5-氟-N-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物466)

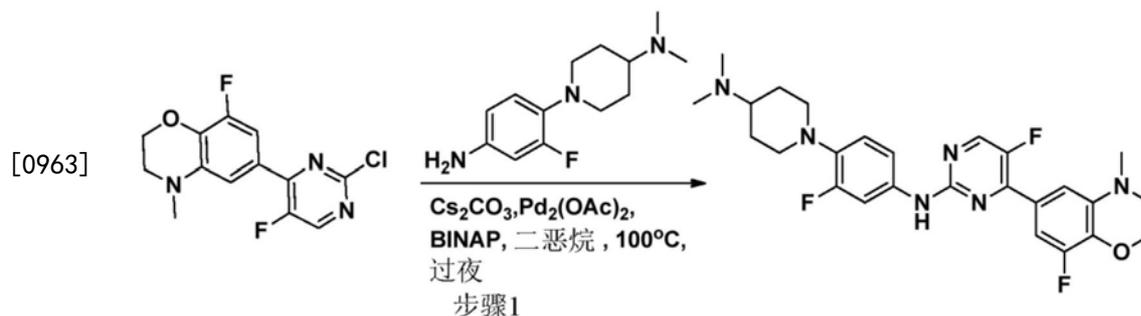


[0959] 步骤1:合成4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.33mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(109mg,0.37mmol,1.1当量)和碳酸铯(161mg,0.49mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钾(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.013mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,80%)。LCMS:556[M+H]⁺

[0960] 步骤2:合成5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:将4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.27mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50°C下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈砖红色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(100mg,75%)。LCMS:456[M+H]⁺

[0961] 步骤3:合成5-氟-N-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(100mg,0.2mmol,1当量)于DCE(5mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.02mL,0.61mmol,3当量)、乙酸(0.05mL,1.0mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(38mg,0.61mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(40mg,42%)。LCMS:470[M+H]⁺;¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.90(s,1H),8.60(d,J=3.9Hz,1H),8.16(s,1H),7.83(d,J=13.6Hz,1H),7.39(d,J=6.6Hz,1H),7.32(s,1H),7.15-7.28(m,2H),4.28-4.43(m,2H),3.30-3.44(m,2H),3.11(d,J=11.4Hz,2H),2.96(s,3H),2.80(br.s.,1H),2.43(s,5H),1.78ppm(br.s.,4H)。

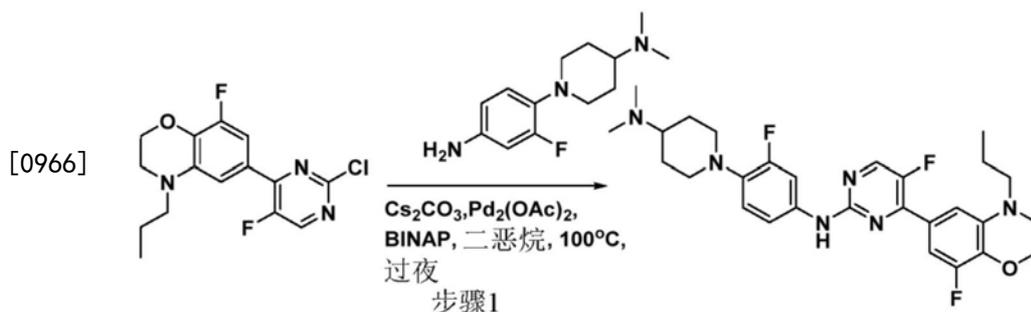
[0962] 实例75:合成N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物467)



[0964] 步骤1:合成N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.33mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加1-(4-氨基-2-氟苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(88mg,0.37mmol,1.1当量)和碳酸铯(161mg,0.49mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.013mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(30mg,18%)。LCMS:499[M+H]⁺;¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.73(s,1H),8.57(d,J=3.9Hz,1H),8.23(br.s.,1H),7.79(d,J=14.5Hz,1H),7.30-7.38(m,2H),7.22(d,J=11.8Hz,1H),6.99(t,J=9.4Hz,1H),4.38(br.s.,2H),3.37(br.s.,2H),3.30(d,J=11.0Hz,2H),2.96(s,3H),2.54-2.69(m,3H),2.24(s,6H),1.85(d,J=10.5Hz,2H),1.55ppm(d,J=9.2Hz,2H)

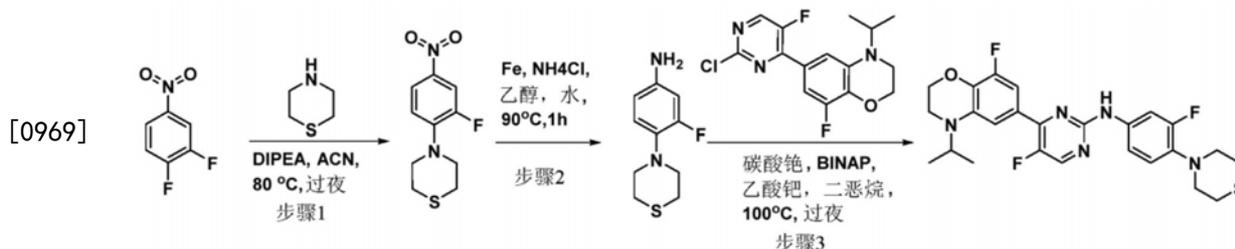
[0965] 实例76:合成N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-丙

基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物468)



[0967] 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.32mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加1-(4-氨基-2-氟苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(78mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钯(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.013mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(30mg,19%)。LCMS: 527[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.72(s,1H),8.56(d,J=3.5Hz,1H),8.26(br.s.,1H),7.71(d,J=15.3Hz,1H),7.38(d,J=8.3Hz,1H),7.28(br.s.,1H),7.14(d,J=11.4Hz,1H),6.98(t,J=9.4Hz,1H),4.30(br.s.,2H),3.43(br.s.,2H),3.31(br.s.,4H),2.56-2.71(m,3H),2.23(s,6H),1.84(d,J=11.4Hz,2H),1.42-1.70(m,4H),0.89ppm(t,J=7.2Hz,3H)。

[0968] 实例77:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-氟-4-thiomorpholinophenyl)嘧啶-2-胺(化合物469)



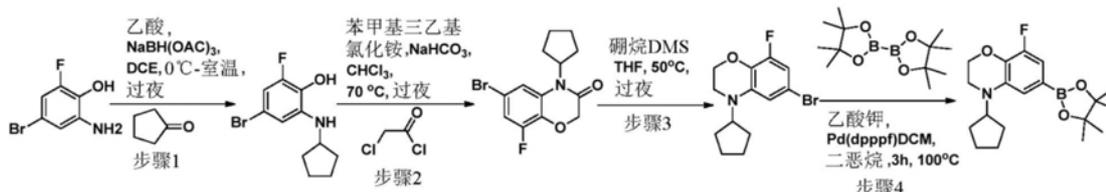
[0970] 步骤1:合成4-(2-氟-4-硝基苯基)硫代吗啉:向1,2-二氟-4-硝基苯(500mg,3.14mmol,1当量)于ACN(10mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.8mL,4.71mmol,1.5当量)和硫代吗啉(388mg,3.76mmol,1.2当量)。将所得反应混合物在80℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用冰水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色油状化合物的4-(2-氟-4-硝基苯基)硫代吗啉(700mg,92%)。LCMS:243[M+H]⁺

[0971] 步骤2:合成3-氟-4-硫代吗啉基苯胺:向4-(2-氟-4-硝基苯基)硫代吗啉(300mg,1.23mmol,1当量)于乙醇(6mL)、水(2mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(208mg,3.7mmol,3当量)和氯化铵(133mg,2.45mmol,2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈黄色固体化合物

的3-氟-4-硫代吗啉基苯胺(200mg,76%)。LCMS:213[M+H]⁺

[0972] 步骤3:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-氟-4-硫代吗啉基苯基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加3-氟-4-硫代吗啉基苯胺(70mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.45mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钼(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-氟-4-硫代吗啉基苯基)嘧啶-2-胺(10mg,6%)。LCMS:502[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.69(br.s.,1H),8.52(d,J=3.9Hz,1H),7.70(s,1H),7.74(s,1H),7.41(br.s.,1H),7.34(d,J=8.3Hz,1H),7.14(d,J=11.8Hz,1H),7.00(t,J=9.2Hz,2H),4.28(br.s.,2H),4.06-4.17(m,1H),3.29(br.s.,2H),3.09-3.20(m,4H),2.73(br.s.,4H),1.16ppm(d,J=6.6Hz,6H)。

[0973] 实例78:合成4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-氟嘧啶-2-胺(化合物470)



[0974]



[0975] 步骤1:合成4-溴-2-(环戊基氨基)-6-氟苯酚:向2-氨基-4-溴-6-氟苯酚(3000mg,14.63mmol,1当量)于DCE(30mL)中的搅拌溶液中添加环戊酮(3687mg,43.89mmol,3当量)、乙酸(4.2mL,1.0mmol,73.15当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaBH(OAc)₃(9305mg,43.89mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(150mL×3)萃取。用水(150mL)和盐水溶液(150mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,得到呈深棕色粘稠化合物的4-溴-2-(环戊基氨基)-6-氟苯酚(3600mg,90%)。LCMS:274[M+H]⁺

[0976] 步骤2:合成6-溴-4-环戊基-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮:向4-溴-2-(环戊基氨基)-6-氟苯酚(3000mg,10.9mmol,1当量)于氯仿(30mL)中的搅拌溶液中添加NaHCO₃(4578mg,54.5mmol,5当量)和苯甲基三乙基氯化铵(2485mg,10.9mmol,1当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。使反应混合物冷却到0℃,接着添加氯乙酰氯(0.9mL,10.9mmol,

1当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。使温度升高到70℃,并将反应混合物搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(150mL×3)萃取。用水(150mL)和盐水溶液(150mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过柱色谱纯化,得到呈棕色固体化合物的6-溴-4-环戊基-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(1000mg,29%)。LCMS:314[M+H]⁺

[0977] 步骤3:合成6-溴-4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:在0℃下向6-溴-4-环戊基-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(1000mg,3.19mmol,1当量)于THF(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BH₃.DMS(2M于THF中)(6.3mL,12.7mmol,4当量)。将反应混合物在50℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将有机层用水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈透明油状化合物的6-溴-4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(900mg,94%)。LCMS:300[M+H]⁺

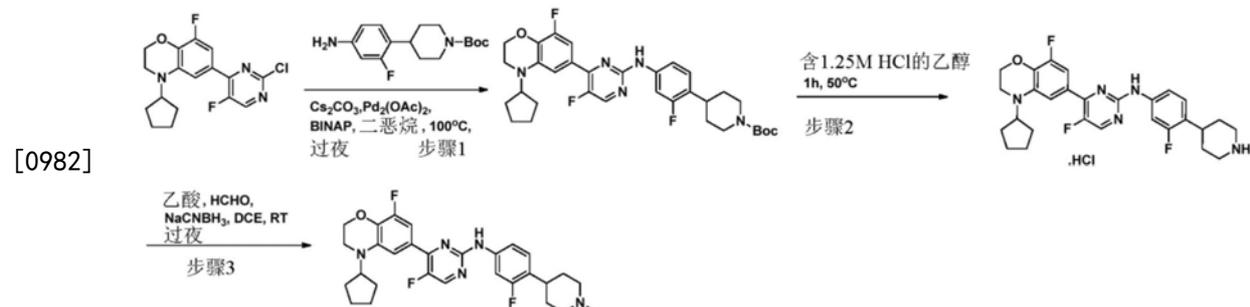
[0978] 步骤4:合成4-环戊基-8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:将6-溴-4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(900mg,3.01mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1147mg,4.51mmol,1.5当量)、乙酸钾(735mg,7.5mmol,2.5当量)和二恶烷(10mL)装入25mL玻璃瓶中。用氮气吹扫反应混合物15min,将Pd(dppf)Cl₂.DCM(123mg,0.15mmol,0.05当量)添加到以上混合物中,并且将反应混合物在100℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用盐水(100mL)和水(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈深棕色粘稠化合物的4-环戊基-8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1000mg,96%)。LCMS:348[M+H]⁺

[0979] 步骤5:合成6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向2,4-二氯-5-氟嘧啶(450mg,2.7mmol,1当量)于THF:水(1:1=10mL)中的搅拌溶液中添加4-环戊基-8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(941mg,2.7mmol,1当量)、碳酸钾(745mg,5.4mmol,2当量)和Pd(PPh₃)₄(156mg,0.13mmol,0.05当量)。将反应混合物在80℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(150mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(300mg,32%)。LCMS:352[M+H]⁺

[0980] 步骤6:合成4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-氟嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.28mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加1-(4-氨基-2-氟苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(74mg,0.31mmol,1.1当量)和碳酸铯(137mg,0.42mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钡(1.3mg,0.005mmol,0.02当量)和BINAP(7mg,0.01mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀

释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相HPLC纯化,获得呈砖红色固体化合物的4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-氟嘧啶-2-胺(20mg,13%)。LCMS:553[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.76(s,1H),8.57(s,1H),7.73(dd,J=15.1,2.4Hz,1H),7.34-7.48(m,2H),7.16(d,J=11.8Hz,1H),7.02(d,J=9.6Hz,1H),4.31(br.s.,2H),4.27(br.s.,1H),3.34-3.48(m,4H),3.33(br.s.,1H),2.78(d,J=4.8Hz,6H),2.53-2.69(m,2H),2.09(d,J=11.0Hz,2H),1.89(d,J=8.3Hz,2H),1.78(d,J=8.3Hz,2H),1.45-1.74ppm(m,6H)。

[0981] 实例79:合成4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)嘧啶-2-胺(化合物471)



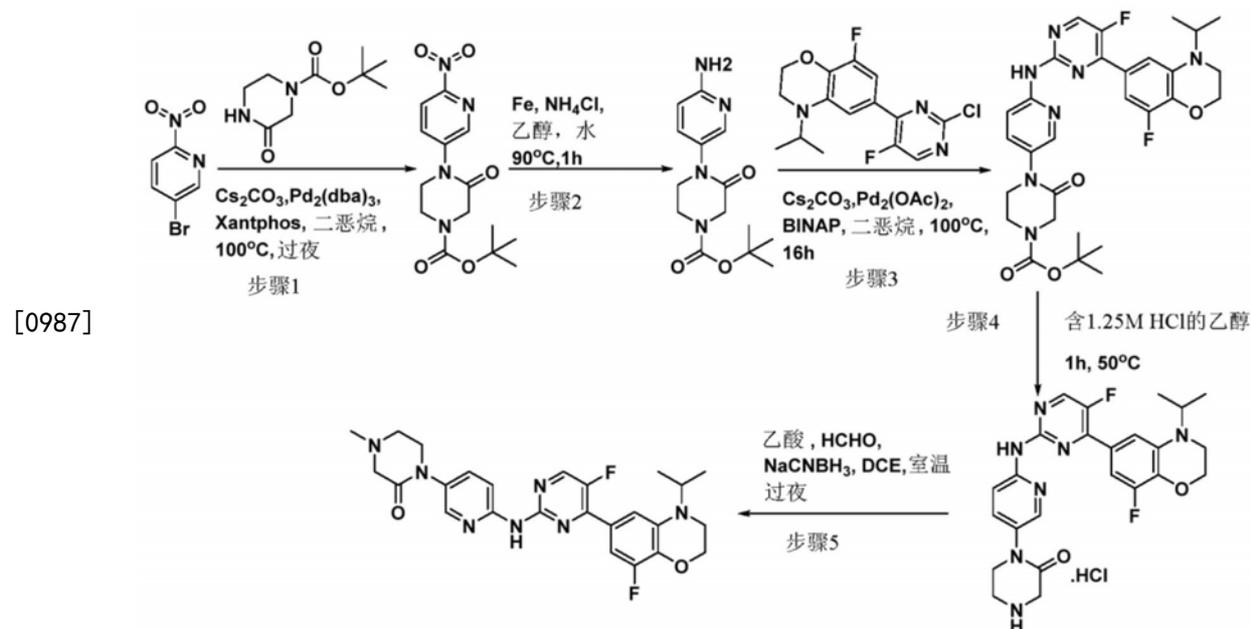
[0983] 步骤1:合成4-(4-((4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(200mg,0.56mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(184mg,0.62mmol,1.1当量)和碳酸铯(274mg,0.84mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钡(3mg,0.011mmol,0.02当量)和BINAP(14mg,0.022mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过柱色谱纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(4-((4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(170mg,49%)。LCMS:610[M+H]⁺

[0984] 步骤2:合成4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-2-胺:将4-(4-((4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(170mg,0.27mmol,1当量)溶解于含1.25MHCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50°C下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈砖红色固体化合物的4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-2-胺(130mg,86%)。LCMS:510[M+H]⁺

[0985] 步骤3:合成4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)嘧啶-2-胺:向4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-2-胺(70mg,0.12mmol,1当量)于DCE(5mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.01mL,0.38mmol,3当量)、乙酸

(0.03mL, 0.6mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃ (23mg, 0.38mmol, 3当量) 添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (25mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取。用水 (50mL) 和盐水溶液 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过逆相HPLC纯化, 得到呈浅橙色固体化合物的4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)嘧啶-2-胺 (7mg, 10%)。LCMS: 524 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.61 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.36-7.54 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.32 (br. s., 3H), 3.51 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.34 (br. s., 2H), 3.12 (d, J=11.0Hz, 2H), 3.00 (br. s., 1H), 2.81 (s, J=4.8Hz, 3H), 1.80-2.04 (m, 6H), 1.69-1.60ppm (m, 6H)。

[0986] 实例80: 合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌嗪-2-酮 (化合物472)



[0988] 步骤1: 合成4-(6-硝基吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 向5-溴-2-硝基吡啶 (1000mg, 4.95mmol, 1当量) 于二恶烷 (10mL) 中的溶液中添加3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (990mg, 4.95mmol, 1当量) 和碳酸铯 (4034mg, 12.3mmol, 2.5当量)。用氮气吹扫反应混合物 30min, 添加 Pd₂(dba)₃ (227mg, 0.24mmol, 0.05当量) 和 Xantphos (230mg, 0.39mmol, 0.08当量)。将所得反应混合物在 100℃ 下搅拌过夜。通过 TLC 和 LCMS 监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (150mL×2) 萃取。用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗化合物, 通过正相 combi flash 纯化, 获得呈黄色固体化合物的 4-(6-硝基吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (500mg, 37%)。LCMS: 323 [M+H]⁺

[0989] 步骤2: 合成4-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 向4-(6-硝基吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (500mg, 1.55mmol, 1当量) 于乙醇 (8mL)、水 (2mL) 中的搅拌溶液中添加铁粉 (261mg, 4.65mmol, 3当量) 和氯化铵 (167mg, 3.1mmol, 2当量)。将所得反应混合物在 90℃ 下搅拌 1h。通过 TLC 和 LCMS 监测反应进展。反应完成后, 使混合物流经硅

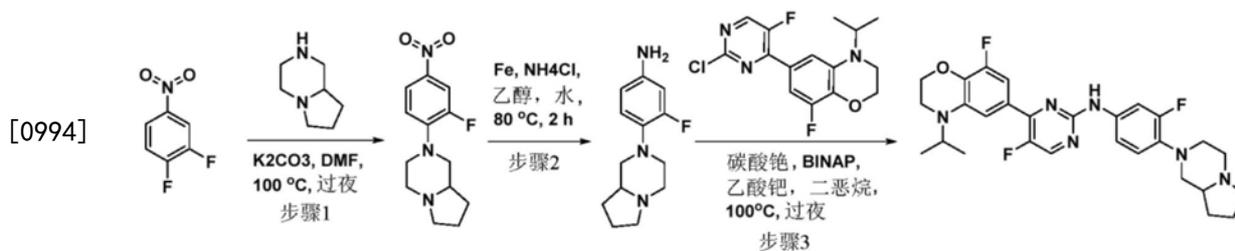
藻土床并减压浓缩滤液,获得呈棕色固体化合物的4-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,77%)。LCMS:293[M+H]⁺

[0990] 步骤3:合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.33mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯(96mg,0.37mmol,1.1当量)和碳酸铯(161mg,0.49mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.013mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯(140mg,79%)。LCMS:582[M+H]⁺

[0991] 步骤4:合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-2-酮盐酸盐:将4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.24mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈砖红色固体化合物的1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-2-酮盐酸盐(120mg,96%)。LCMS:482[M+H]⁺

[0992] 步骤5:合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌嗪-2-酮:向1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-2-酮(60mg,0.11mmol,1当量)于DCE(3mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.01mL,0.33mmol,3当量)、乙酸(0.03mL,0.55mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(21mg,0.33mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(15mL)稀释并用DCM(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌嗪-2-酮(5mg,9%)。LCMS:496[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.21(s,1H),8.65(d,J=3.9Hz,1H),8.18-8.34(m,2H),7.73(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.48(br.s.,1H),7.20(d,J=11.4Hz,1H),4.30(br.s.,2H),4.15(d,J=6.6Hz,1H),3.93(br.s.,3H),3.78(m,3H),3.30(t,J=4.2Hz,2H),2.86(br.s.,3H),1.01-1.30ppm(m,6H)。

[0993] 实例81:合成5-氟-N-(3-氟-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物473)

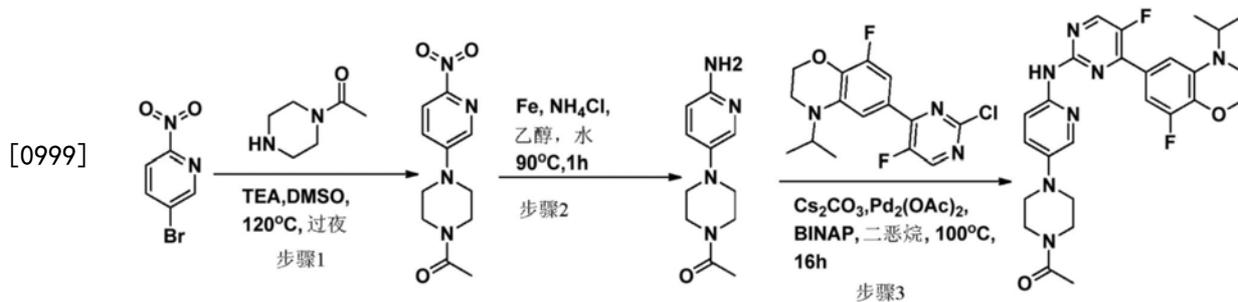


[0995] 步骤1:合成2-(2-氟-4-硝基苯基)八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪:向1,2-二氟-4-硝基苯(1000mg,6.28mmol,1当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪(950mg,7.54mmol,1.2当量),接着添加K₂CO₃(1300mg,9.42mmol,1.5当量)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(25mL)萃取。将有机层用水(20mL×6)和盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,用己烷湿磨,得到呈无色油状物的2-(2-氟-4-硝基苯基)八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪(1000mg)。LCMS:267[M+H]⁺

[0996] 步骤2:合成3-氟-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯胺:向2-(2-氟-4-硝基苯基)八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪(1000mg,3.77mmol,1当量)于乙醇(8mL)、水(3mL)中的搅拌溶液中添加铁屑(2000mg,37.7mmol,10当量)和氯化铵(2000mg,37.7mmol,10当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物真空浓缩,用水(20mL)稀释并用EtOAc(20mL)萃取。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈深棕色固体化合物的3-氟-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯胺(800mg,82%)。LCMS:236[M+H]⁺

[0997] 步骤3:合成5-氟-N-(3-氟-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(60mg,0.18mmol,1当量)于二恶烷(4mL)中的溶液中添加3-氟-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯胺(51mg,0.24mmol,1.2当量)和碳酸铯(90mg,0.27mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气10min,接着添加乙酸钡(6mg,0.018mmol,0.1当量)和BINAP(24mg,0.036mmol,0.2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL)萃取。用水(5mL)和盐水溶液(5mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(15mg,11%)。LCMS:525[M+H]⁺; ¹HNMR:(400MHz,DMSO-d₆) δ10.16(s,1H),9.83(d,J=3.1Hz,1H),9.74(s,1H),8.59(d,J=3.9Hz,1H),7.83(dd,J=15.1,2.4Hz,1H),7.40(d,J=10.7Hz,2H),7.16(d,J=11.5Hz,1H),7.13-7.04(m,1H),4.30(t,J=4.2Hz,2H),4.16(p,J=6.6Hz,1H),3.90-3.83(m,1H),3.66(dd,J=19.4,12.3Hz,2H),3.45(dd,J=26.2,11.2Hz,2H),3.34(s,14H),3.17(t,J=3.8Hz,1H),3.12-2.91(m,2H),2.23-1.95(m,4H),1.63(t,J=10.2Hz,0H),1.19(d,J=6.5Hz,7H)。

[0998] 实例82:合成1-(4-(6-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(化合物474)

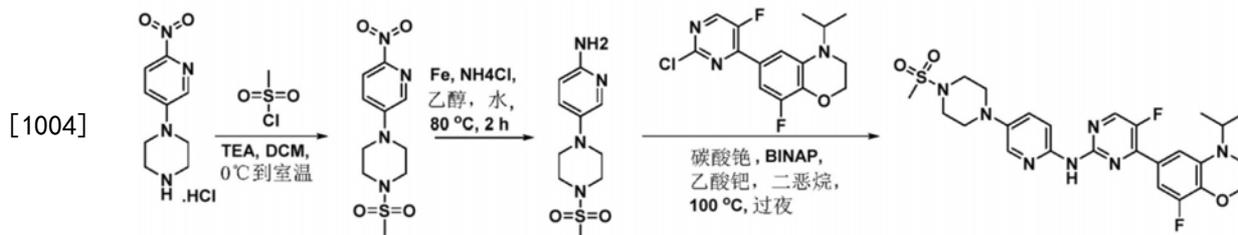


[1000] 步骤1:合成1-(4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮:向5-溴-2-硝基吡啶(500mg, 2.47mmol, 1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.7mL, 4.9mmol, 1.5当量)和1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮(474mg, 3.7mmol, 1.2当量)。将所得反应混合物在120℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用冰水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色固体化合物的1-(4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(250mg, 40%)。LCMS: 251 [M+H]⁺

[1001] 步骤2:合成1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮:向1-(4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(250mg, 1mmol, 1当量)于乙醇(6mL)、水(2mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(168mg, 3mmol, 3当量)和氯化铵(108mg, 2mmol, 2当量)。将所得反应混合物在90℃下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(200mg, 91%)。LCMS: 221 [M+H]⁺

[1002] 步骤3:合成1-(4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加1-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(73mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.45mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钯(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈灰白色固体化合物的1-(4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(10mg, 6%)。LCMS: 510 [M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.57 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.98-8.11 (m, 2H), 7.36-7.50 (m, 2H), 7.17 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.30 (br. s., 2H), 4.15 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 4H), 3.31 (d, J=4.6Hz, 2H), 3.13 (br. s., 2H), 3.07 (br. s., 2H), 2.05 (s, 3H), 1.19ppm (d, J=6.6Hz, 6H)。

[1003] 实例83:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物475)

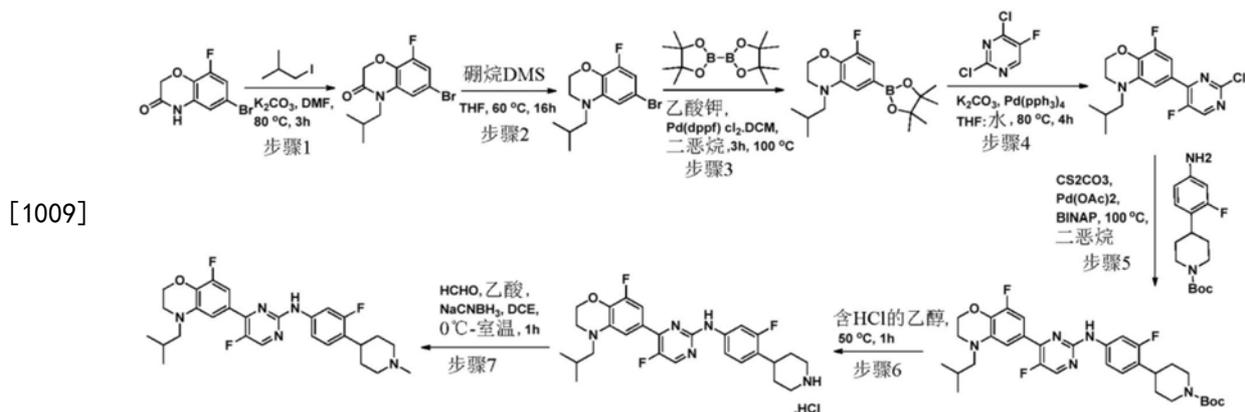


[1005] 步骤1:合成1-(甲磺酰基)-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪:在0℃下向1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪(1600mg,6.55mmol,1当量)于DCM(30mL)中的冷却悬浮液中添加TEA(3.5mL,19.65mmol,3当量),接着在0℃下添加甲磺酰氯(905mg,7.85mmol,1.2当量)。将所得混合物在室温下搅拌16h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用DCM(30mL)萃取。将有机层用水(20mL×3)和盐水(5mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈油状物的1-(甲磺酰基)-4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪(1600mg)。LCMS:588[M+H]⁺

[1006] 步骤2:合成5-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-胺:向1-(甲磺酰基)-4-(6-硝基吡啶-3-基)(1000mg,3.5mmol,1当量)于乙醇(8mL)、水(3mL)中的搅拌溶液中添加铁屑(1900mg,35mmol,10当量)和氯化铵(1960mg,35mmol,10当量)。将所得反应混合物在80℃下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物真空浓缩,用水(20mL)稀释并用EtOAc(20mL)萃取。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈深棕色固体化合物的5-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(800mg,82%)。LCMS:257[M+H]⁺

[1007] 步骤3:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(37mg,0.11mmol,1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加5-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-胺(32mg,0.13mmol,1.2当量)和碳酸铯(71mg,0.22mmol,2当量)。将反应混合物用氮气脱气10min,接着添加乙酸铯(2.4mg,0.011mmol,0.1当量)和BINAP(14mg,0.022mmol,0.2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL)萃取。用水(5mL)和盐水溶液(5mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(5mg,8%)。LCMS:546[M+H]⁺;¹HNMR:(400MHz,CHLOROFORM-d)δ8.24(t,J=7.3Hz,1H),7.90(s,1H),7.35(s,1H),7.31(s,0H),7.22(d,J=12.6Hz,1H),4.30(t,J=4.4Hz,1H),4.12(s,0H),3.32(d,J=10.8Hz,53H),3.21(s,2H),2.80(s,1H),1.18(d,J=6.4Hz,4H)。

[1008] 实例84:合成5-氟-N-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物476)



[1010] 步骤1:合成6-溴-8-氟-4-异丁基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮:向6-溴-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(2500mg,10.1mmol,1当量)于DMF(20mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (2801mg,20.3mmol,2当量)和1-碘-2-甲基丙烷(2.3mL,20.3mmol,2当量)。将反应混合物在80℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(150mL×2)萃取。将有机层用水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色固体化合物的6-溴-8-氟-4-异丁基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(2300mg,75%)。LCMS:302[M+H]⁺

[1011] 步骤2:合成6-溴-8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:在0℃下向6-溴-8-氟-4-异丁基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(2000mg,6.6mmol,1当量)于THF(20mL)中的搅拌溶液中逐滴添加 $BH_3 \cdot DMS$ (2M于THF中)(13mL,26.6mmol,4当量)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用饱和 $NaHCO_3$ 溶液(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将有机层用水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈透明油状化合物的6-溴-8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1800mg,94%)。LCMS:288[M+H]⁺

[1012] 步骤3:合成8-氟-4-异丁基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向6-溴-8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1800mg,6.27mmol,1当量)于二恶烷(20mL)中的搅拌溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(2390mg,9.4mmol,1.5当量)和乙酸钾(1536mg,15.6mmol,2.5当量)。用氮气吹扫反应混合物15min,将Pd(dppf)Cl₂.DCM(256mg,0.78mmol,0.05当量)添加到以上混合物中,并且将反应混合物在100℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(150mL×2)萃取。用盐水(150mL)和水(150mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈深棕色粘稠化合物的8-氟-4-异丁基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(2000mg,95%)。LCMS:336[M+H]⁺

[1013] 步骤4:合成6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向2,4-二氯-5-氟嘧啶(1000mg,6.02mmol,1当量)于THF:水(1:1=20mL)中的搅拌溶液中添加8-氟-4-异丁基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(2018mg,6.02mmol,1当量)、碳酸钾(1662mg,12.04mmol,2当量)和Pd(PPh₃)₄(347mg,0.3mmol,0.05当量)。将反应混合物在80℃下搅拌4h。通过TLC和LCMS监

测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(150mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1300mg,64%)。LCMS:340[M+H]⁺

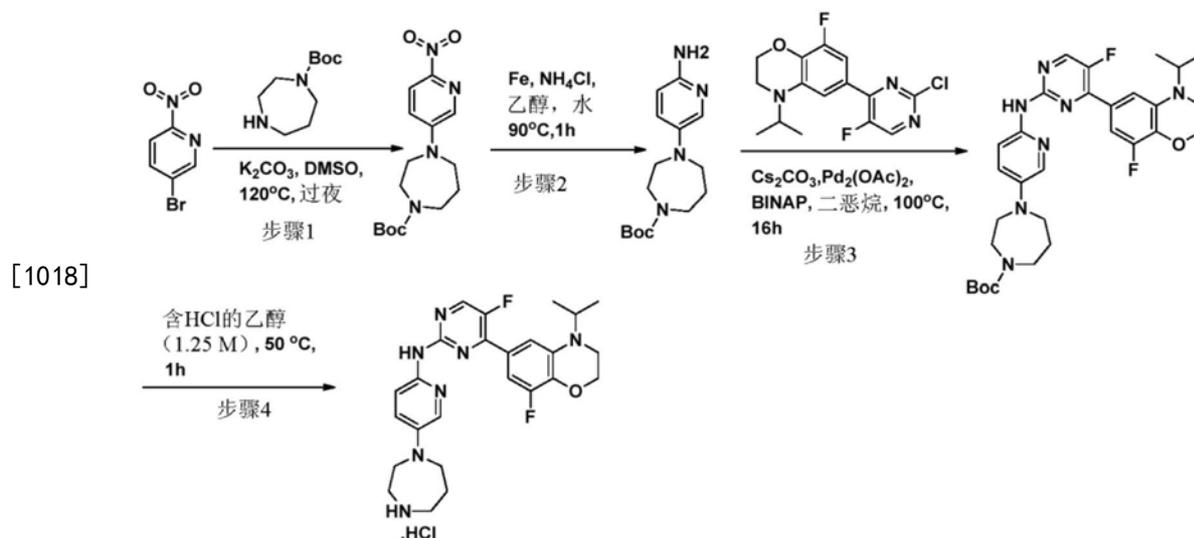
[1014] 步骤5:合成4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(70mg,0.2mmol,1当量)于二恶烷(5mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-2-氟苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(63mg,0.22mmol,1.1当量)和碳酸铯(98mg,0.3mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钡(1mg,0.008mmol,0.02当量)和BINAP(5mg,0.004mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,83%)。LCMS:598[M+H]⁺

[1015] 步骤6:合成5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:将4-(2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.16mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得粗化合物,通过制备HCl盐纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(90mg,83%)。LCMS:498[M+H]⁺

[1016] 步骤7:合成5-氟-N-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-N-(3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(70mg,0.14mmol,1当量)于DCE(5mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.02mL,0.42mmol,3当量)、乙酸(0.04mL,0.72mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(27mg,0.43mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(5mg,7%)。LCMS:512[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.93(s,1H),8.61(d,J=3.9Hz,1H),7.78(d,J=13.6Hz,1H),7.46(d,J=7.5Hz,1H),7.21-7.32(m,2H),7.01-7.21(m,1H),4.30(br.s.,2H),3.47(br.s.,2H),3.33(br.s.,2H),3.13(d,J=6.6Hz,2H),2.85(br.s.,2H),2.67(br.s.,3H),2.08(d,J=6.1Hz,2H),1.86(br.s.,4H),0.90ppm(d,J=6.6Hz,6H)。

[1017] 实例85:合成N-(5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙

基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物477)



[1019] 步骤1:合成4-(6-硝基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:向1,2-二氟-4-硝基苯(500mg, 2.47mmol, 1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (682mg, 4.9mmol, 2当量)和1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(743mg, 3.76mmol, 1.5当量)。将所得反应混合物在 $100^\circ C$ 下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用冰水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(150mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色油状化合物的4-(6-硝基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(550mg, 69%)。

[1020] LCMS: 323 [M+H]⁺

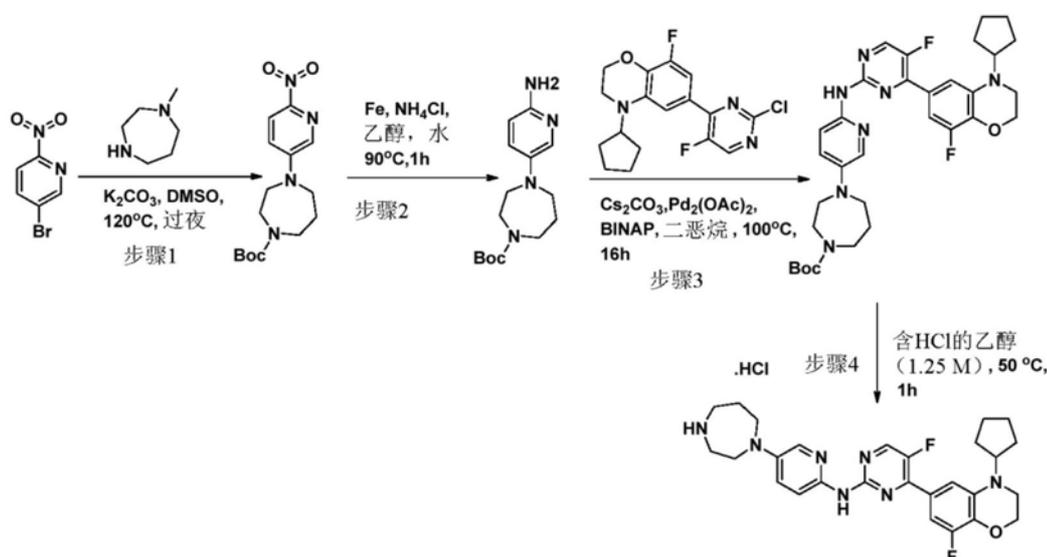
[1021] 步骤2:合成4-(6-氨基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:向4-(6-硝基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(550mg, 1.7mmol, 1当量)于乙醇(6mL)、水(2mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(287mg, 5.12mmol, 3当量)和氯化铵(184mg, 3.4mmol, 2当量)。将所得反应混合物在 $90^\circ C$ 下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色粘稠化合物的4-(6-氨基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(400mg, 80%)。LCMS: 293 [M+H]⁺

[1022] 步骤3:合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(6-氨基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(96mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.45mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在 $100^\circ C$ 下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(50mg, 28%)。LCMS: 582 [M+H]⁺

[1023] 步骤4:合成N-(5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙

基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)吡啶-2-胺:将4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(35mg,0.06mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在室温下搅拌1h。减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈黄色固体化合物的N-(5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)吡啶-2-胺(30mg,97%)。LCMS:482[M+H]⁺;¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.26(br.s.,1H),8.72(d,J=3.1Hz,1H),7.86(br.s.,1H),7.68-7.84(m,2H),7.39(s,1H),7.19(d,J=11.4Hz,1H),4.31(d,J=3.5Hz,2H),4.06-4.21(m,1H),3.77(br.s.,2H),3.53(br.s.,2H),3.28-3.37(m,4H),3.16(br.s.,2H),2.11(br.s.,2H),1.06-1.26ppm(m,6H)。

[1024] 实例86:合成N-(5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-2-基)-4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟吡啶-2-胺(化合物478)



[1025]

[1026] 步骤1:合成4-(6-硝基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:向1,2-二氟-4-硝基苯(500mg,2.47mmol,1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(682mg,4.9mmol,2当量)和1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(743mg,3.76mmol,1.5当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用冰水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(150mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色油状化合物的4-(6-硝基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(550mg,69%)。LCMS:323[M+H]⁺

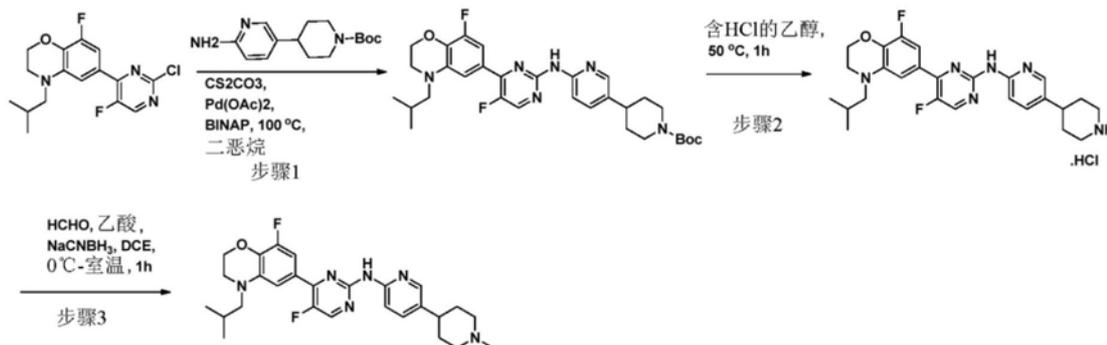
[1027] 步骤2:合成4-(6-氨基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:向4-(6-硝基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(550mg,1.7mmol,1当量)于乙醇(6mL)、水(2mL)中的搅拌溶液中添加铁粉(287mg,5.12mmol,3当量)和氯化铵(184mg,3.4mmol,2当量)。将所得反应混合物在90°C下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混合物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色粘稠化合物的4-(6-氨基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,80%)。LCMS:293[M+H]⁺

[1028] 步骤3:合成4-(6-((4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟噻

啉-4-基)-4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(6-氨基吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(92mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.45mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(6-((4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(20mg,12%)。LCMS:608[M+H]⁺

[1029] 步骤4:合成N-(5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-2-基)-4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟吡啶-2-胺:将4-(6-((4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(mg,mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在室温下搅拌1h。减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈黄色固体化合物的N-(5-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)吡啶-2-基)-4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟吡啶-2-胺(HCl盐)(7mg,78%)。LCMS:508[M+H]⁺;¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.12(br.s.,1H),8.69(br.s.,1H),7.84(br.s.,3H),7.43(br.s.,1H),7.20(d,J=10.1Hz,1H),4.33(br.s.,2H),4.26(br.s.,1H),3.76(br.s.,2H),3.52(d,J=5.3Hz,1H),3.35(br.s.,3H),3.26(br.s.,2H),3.17(br.s.,3H),2.10(br.s.,2H),1.88(br.s.,1H),1.71(br.s.,2H),1.62ppm(br.s.,4H)。

[1030] 实例87:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物479)



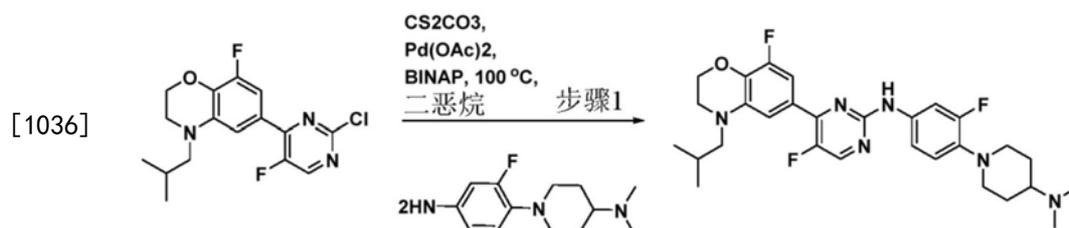
[1032] 步骤1:合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(70mg,0.2mmol,1当量)于二恶烷(5mL)中的溶液中添加4-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(63mg,0.22mmol,1.1当量)和碳酸铯(98mg,0.3mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钡(1mg,0.008mmol,0.02当量)和BINAP(5mg,0.004mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(6-

(5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-基)氨基吡啉-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,83%)。LCMS:581[M+H]⁺

[1033] 步骤2:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)吡啉-2-基)咪啉-2-胺:将4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-基)氨基)吡啉-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.17mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得粗化合物,通过制备HCl盐纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)吡啉-2-基)咪啉-2-胺(70mg,84%)。LCMS:481[M+H]⁺

[1034] 步骤3:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啉-2-基)咪啉-2-胺:向5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)吡啉-2-基)咪啉-2-胺(70mg,0.14mmol,1当量)于DCE(3mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.02mL,0.42mmol,3当量)、乙酸(0.04mL,0.72mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(27mg,0.42mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啉-2-基)咪啉-2-胺(3mg,4%)。LCMS:495M+H⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.88(s,1H),8.61(d,J=3.5Hz,1H),8.32(br.s.,1H),8.05-8.21(m,1H),7.63(d,J=8.8Hz,1H),7.29(br.s.,1H),7.16(d,J=11.4Hz,1H),4.30(br.s.,2H),3.46(br.s.,2H),3.13(d,J=7.5Hz,2H),2.96(br.s.,1H),2.85(br.s.,1H),2.19(s,3H),2.05(d,J=14.5Hz,1H),1.96(t,J=10.1Hz,1H),1.54-1.77(m,4H),1.45(br.s.,2H),0.91ppm(d,J=6.6Hz,6H)。

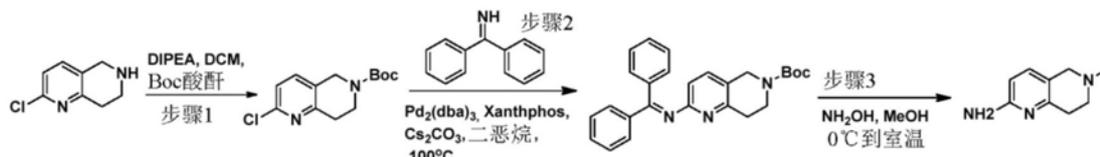
[1035] 实例88:合成N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪啉-2-胺(化合物480)



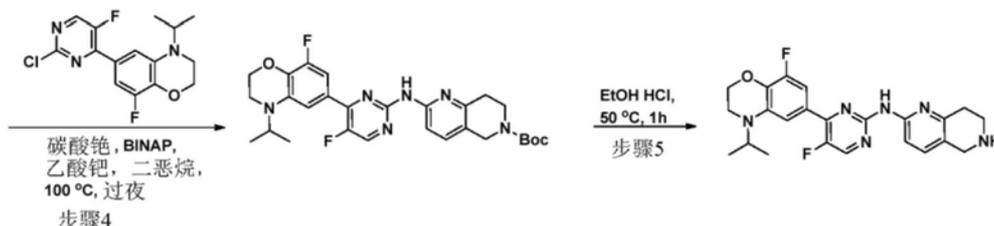
[1037] 向6-(2-氯-5-氟咪啉-4-基)-8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.29mmol,1当量)于二恶烷(5mL)中的溶液中添加1-(4-氨基-2-氟苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺(76mg,0.32mmol,1.1当量)和碳酸铯(141mg,0.43mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钡(1.3mg,0.005mmol,0.02当量)和BINAP(7mg,0.01mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过逆相

HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(12mg,8%)。LCMS: 541[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.72(s,1H),8.56(d,J=3.9Hz,1H),7.68(s,1H),7.71(s,1H),7.39(d,J=7.5Hz,1H),7.12(d,J=11.4Hz,1H),6.86-7.01(m,1H),4.29(br.s.,2H),3.46-3.33(br.s.,4H),3.13(d,J=6.6Hz,2H),2.52-2.76(m,3H),2.21(s,6H),2.05(d,J=6.6Hz,1H),1.83(d,J=11.0Hz,2H),1.53(d,J=12.3Hz,2H),0.90ppm(d,J=6.6Hz,6H)。

[1038] 实例89:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺(化合物481)



[1039]



[1040] 步骤1:合成2-氯-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶(2000mg,11.9mol,1当量)溶解于DCM(30mL)中的溶液中添加DIPEA(1.84g,14.28mmol,1.2当量),随后在0℃下添加Boc酸酐(2.850mg,18.08mmol,1.1当量),将所得反应混合物在室温下搅拌2h。通过LCMS/TLC监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用DCM(200mL)萃取。将有机层用水(30mL)和盐水溶液(40mL)洗涤,将所得有机层用无水硫酸钠干燥并通过combi-flash柱纯化呈黄色固体的2-氯-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(2.2g,x%)。LCMS:269[M+H]⁺

[1041] 步骤2:合成2-((二苯基亚甲基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯:向2-氯-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(1g,3.73mmol,1当量)溶解于二恶烷(20mL)中的溶液中添加二苯基甲亚胺(0.74g,4.13mmol,1.1当量)、碳酸铯(2.42g,7.46mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气5min,接着添加Pd₂dba₃(340mg,0.37mmol,0.1当量)和xantphos(740mg,0.74mmol,0.2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(200mL)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的2-((二苯基亚甲基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(1.1g)。LCMS:414[M+H]⁺

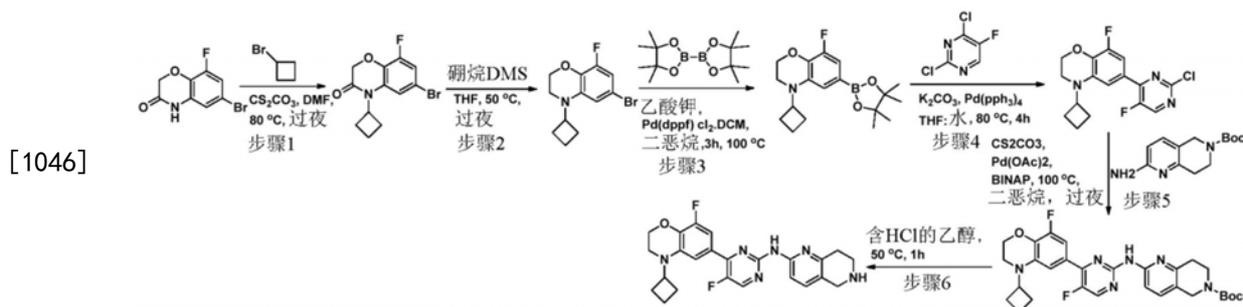
[1042] 步骤3:合成2-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯:向2-((二苯基亚甲基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(1469mg,3.5mmol,1当量)溶解于甲醇(25mL)中的溶液中添加羟胺盐酸盐(476mg,7mmol,2当量),将所得反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃

取。用水 (20mL) 和盐水溶液 (30mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过正相combi flash纯化, 获得呈黄色固体化合物的2-((二苯基亚甲基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯 (0.57g, 95.83%)。LCMS: 250[M+H]⁺

[1043] 步骤4: 合成2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (100mg, 0.31mmol, 1当量) 于二恶烷 (4mL) 中的溶液中添加2-((二苯基亚甲基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯 (84mg, 0.33mmol, 1.2当量) 和碳酸铯 (151mg, 0.46mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气10min, 接着添加乙酸钡 (7mg, 0.031mmol, 0.1当量) 和BINAP (39mg, 0.062mmol, 0.2当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 用水 (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10mL) 萃取。用水 (5mL) 和盐水溶液 (5mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯 (135mg粗物质)。直接用于下一步骤。LCMS: 539[M+H]⁺

[1044] 步骤5: 合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺: 将2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯 (135mg粗物质) 于含1.25M HCl的乙醇 (5mL) 中的溶液在50°C下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 减压去除溶剂, 获得粗物质, 通过逆相HPLC纯化, 得到呈淡黄色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺 (20mg)。LCMS: 439[M+H]⁺; ¹HNMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.59 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 8.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.19 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.30 (t, J=4.3Hz, 2H), 4.17 (p, J=6.5Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.34-3.20 (m, 4H), 3.07 (s, 2H), 2.74 (t, J=5.8Hz, 2H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 7H)。

[1045] 实例90: 合成N-(4-(4-环丁基-8-氟-3,4-二氢2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺 (化合物482)



[1047] 步骤1: 合成6-溴-4-环丁基-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮: 向6-溴-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮 (2500mg, 10.1mmol, 1当量) 于DMF (20mL) 中的搅拌溶液中添加CS₂CO₃ (6618mg, 20.3mmol, 2当量) 和碘环丁烷 (1.9mL, 20.3mmol, 2当量)。将反应混合物在80°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (150mL×2) 萃取。将有机层用水 (100mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干

燥且减压浓缩,获得呈棕色粘稠化合物的6-溴-4-环丁基-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(2500mg,82%)。LCMS:300[M+H]⁺

[1048] 步骤2:合成6-溴-4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:在0℃下向6-溴-4-环丁基-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(2000mg,6.6mmol,1当量)于THF(20mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BH₃.DMS(2M于THF中)(13mL,26.8mmol,4当量)。将反应混合物在50℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将有机层用水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈透明油状化合物的6-溴-4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1100mg,58%)。LCMS:286[M+H]⁺

[1049] 步骤3:合成4-环丁基-8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:将6-溴-4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1100mg,3.8mmol,1equiv),4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1471mg,5.7mmol,1.5当量)、乙酸钾(931mg,9.5mmol,2.5当量)和二恶烷(15mL)装入25mL玻璃瓶中。用氮气吹扫反应混合物15min,将Pd(dppf)Cl₂.DCM(155mg,0.19mmol,0.05当量)添加到以上混合物中,并且将反应混合物在100℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用盐水(50mL)和水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈深棕色粘稠化合物的4-环丁基-8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1200mg,93%)。LCMS:334[M+H]⁺

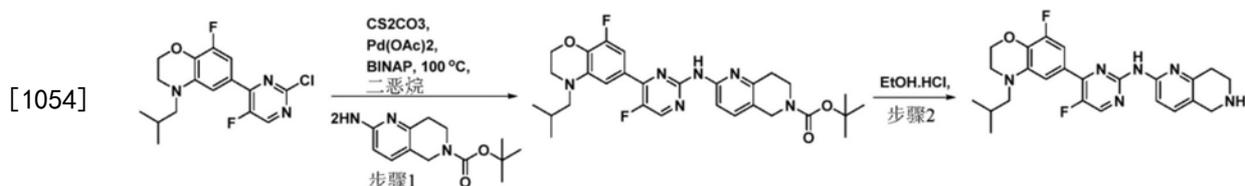
[1050] 步骤4:合成6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪:向2,4-二氯-5-氟嘧啶(600mg,3.16mmol,1当量)于THF:水(1:1=16mL)中的搅拌溶液中添加4-环丁基-8-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(1200mg,3.6mmol,1当量)、碳酸钾(998mg,7.22mmol,2当量)和Pd(PPh₃)₄(208mg,0.18mmol,0.05当量)。将反应混合物在80℃下搅拌4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相Combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(500mg,41%)。LCMS:338[M+H]⁺

[1051] 步骤5:合成1-(2-((4-(4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.29mmol,1当量)于二恶烷(5mL)中的溶液中添加2-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(81mg,0.32mmol,1.1当量)和碳酸铯(142mg,0.43mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钯(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(7mg,0.013mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的1-(2-((4-(4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-

5-氟嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(100mg, 61%)。LCMS:551[M+H]⁺

[1052] 步骤6:合成N-(4-(4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺:将1-(2-((4-(4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2,2-二甲基丙-1-酮(100mg,0.18mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得残余物,通过逆相HPLC纯化,获得呈浅橙色固体化合物的N-(4-(4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺(20mg,24%)。LCMS:451[M+H]⁺;¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.12(s,1H),9.04(br.s.,1H),8.64(d,J=3.9Hz,1H),8.15(d,J=8.3Hz,1H),7.64(d,J=8.8Hz,1H),7.36(s,1H),7.27(s,1H),4.37(d,J=3-9Hz,2H),4.27(br.s.,2H),3.89-4.09(m,1H),3.51(br.s.,2H),3.31(br.s.,2H),3.01(t,J=5.7Hz,2H),2.27(br.s.,2H),2.14(d,J=11.0Hz,2H),1.73ppm(dt,J=9.4,4.9Hz,2H)。

[1053] 实例91:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺(化合物483)

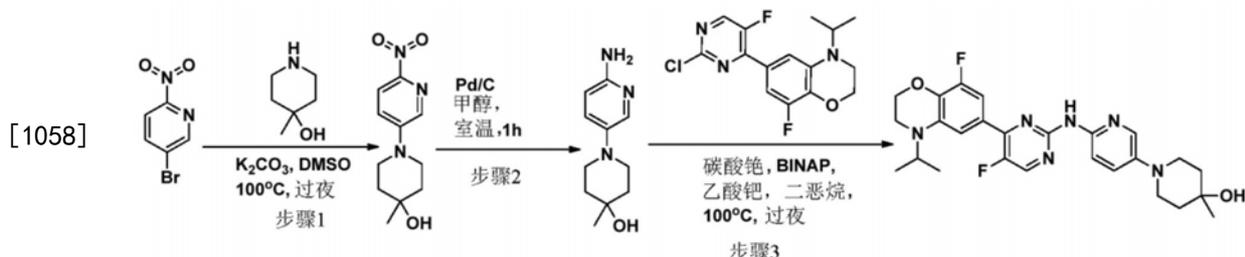


[1055] 步骤1:合成2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.31mmol,1当量)于二恶烷(4mL)中的溶液中添加2-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(81mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(188mg,0.58mmol,2当量)。将反应混合物用氮气脱气10min,接着添加乙酸钯(7mg,0.03mmol,0.1当量)和BINAP(36mg,0.06mmol,0.2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL)萃取。用水(5mL)和盐水溶液(5mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(135mg粗物质)。直接用于下一步骤。LCMS:553[M+H]⁺

[1056] 步骤2:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺:将2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(135mg粗物质)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈淡黄色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺(10mg)。LCMS:453[M+H]⁺;¹HNMR:(400MHz,DMSO-d₆)δ9.74(s,1H),8.57(d,J=4.0Hz,1H),8.29(s,1H),7.72(dd,J=15.3,2.5Hz,1H),7.44(s,1H),7.36

(dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 6.97 (t, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 4.30 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 4.16 (p, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.30 (dd, $J=9.6, 5.2\text{Hz}$, 4H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.22 (s, 7H), 1.84 (dd, $J=12.7, 3.6\text{Hz}$, 2H), 1.54 (tt, $J=13.3, 6.7\text{Hz}$, 2H), 1.18 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H)。

[1057] 实例92:合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-醇(化合物484)

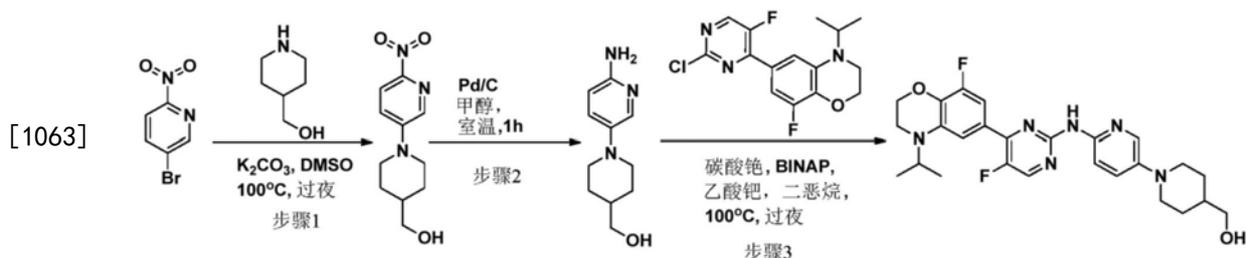


[1059] 步骤1:合成4-甲基-1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇:向5-溴-2-硝基吡啶(500mg, 2.47mmol, 1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (683mg, 4.95mmol, 2当量)和4-甲基哌啶-4-醇(427mg, 3.7mmol, 1.5当量)。将所得反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的4-甲基-1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(500mg, 85%)。LCMS: 238[M+H]⁺

[1060] 步骤2:合成1-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-醇:向4-甲基-1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(200mg, 0.84mmol, 1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈白色固体化合物的1-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-醇(150mg, 86%)。LCMS: 208[M+H]⁺

[1061] 步骤3:合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-醇:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加1-(6-氨基吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-醇(68mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-4-醇(120mg, 78%)。LCMS: 497[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.55 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 7.90-8.08 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=9.0, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.23-4.32 (m, 2H), 4.05-4.17 (m, 1H), 3.24 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 4H), 2.97-3.12 (m, 2H), 1.57 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 1.05-1.30ppm (m, 9H)。

[1062] 实例93:合成(1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲醇(化合物485)

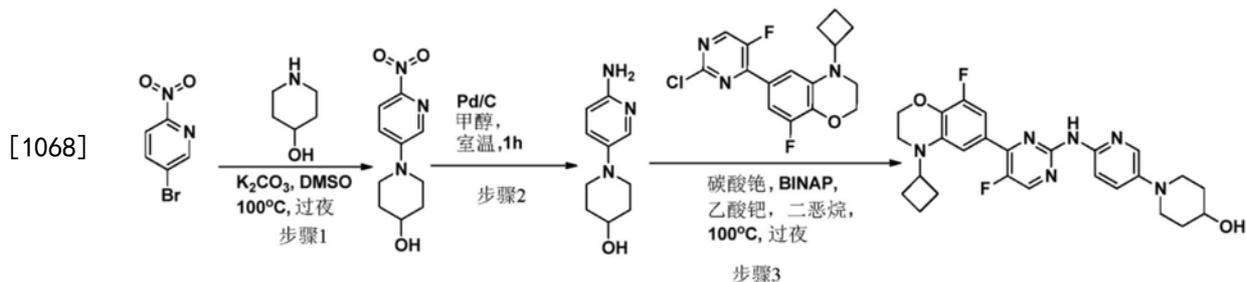


[1064] 步骤1: 合成(1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲醇: 向5-溴-2-硝基吡啶(500mg, 2.47mmol, 1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (683mg, 4.95mmol, 2当量)和哌啶-4-基甲醇(427mg, 3.71mmol, 1.5当量)。将所得反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的(1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲醇(330mg, 56%)。LCMS: 238[M+H]⁺

[1065] 步骤2: 合成(1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲醇: 向(1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲醇(200mg, 0.84mmol, 1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈白色固体化合物的(1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲醇(150mg, 86%)。LCMS: 208[M+H]⁺

[1066] 步骤3: 合成(1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲醇: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(50mg, 0.15mmol, 1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加(1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲醇(35mg, 0.16mmol, 1.1当量)和碳酸铯(73mg, 0.23mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(1mg, 0.003mmol, 0.02当量)和BINAP(4mg, 0.006mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的(1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲醇(8mg, 11%)。LCMS: 497[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.64(s, 1H), 8.55(d, J=4.0Hz, 1H), 8.03-7.95(m, 2H), 7.46(s, 1H), 7.37(dd, J=9.1, 3.2Hz, 1H), 7.17(d, J=11.7Hz, 1H), 4.49(t, J=5.4Hz, 1H), 4.33-4.26(m, 2H), 4.15(p, J=6.6Hz, 1H), 3.63(d, J=11.9Hz, 2H), 3.30(s, 3H), 2.68-2.57(m, 2H), 1.81-1.72(m, 2H), 1.48(d, J=11.2Hz, 2H), 1.27(dt, J=12.2, 6.4Hz, 2H), 1.18(d, J=6.5Hz, 6H)。

[1067] 实例94: 合成1-(6-((4-(4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇(化合物486)

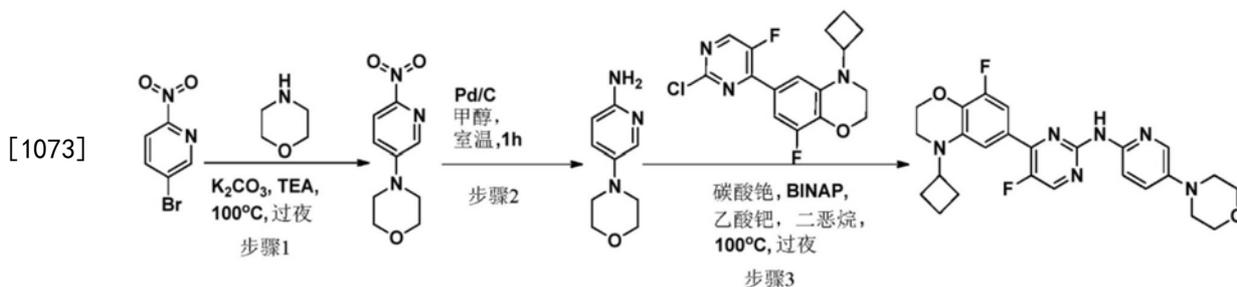


[1069] 步骤1:合成1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇:向5-溴-2-硝基吡啶(500mg, 2.47mmol, 1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (683mg, 4.95mmol, 2当量)和哌啶-4-醇(500mg, 4.95mmol, 2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(400mg, 73%)。LCMS:224[M+H]⁺

[1070] 步骤2:合成1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇:向1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(400mg, 1.79mmol, 1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(80mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈白色固体化合物的1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(300mg, 87%)。LCMS:194[M+H]⁺

[1071] 步骤3:合成1-(6-((4-(4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(70mg, 0.2mmol, 1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(44mg, 0.22mmol, 1.1当量)和碳酸铯(98mg, 0.3mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(1mg, 0.004mmol, 0.02当量)和BINAP(5mg, 0.008mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的1-(6-((4-(4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇(30mg, 30%)。LCMS:495[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.65(s, 1H), 8.56(d, J=3.9Hz, 1H), 7.90-8.08(m, 2H), 7.41(dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.25(d, J=12.7Hz, 1H), 4.69(d, J=3.9Hz, 1H), 4.36(d, J=3.9Hz, 2H), 3.87-4.09(m, 1H), 3.62(d, J=3.9Hz, 1H), 3.47(d, J=11.8Hz, 2H), 3.34(s, 2H), 2.82(t, J=9.6Hz, 2H), 2.25(br. s., 2H), 2.13(d, J=9.2Hz, 2H), 1.83(d, J=10.1Hz, 2H), 1.61-1.75(m, 2H), 1.50ppm(d, J=9.2Hz, 2H)。

[1072] 实例95:合成4-(4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物487)



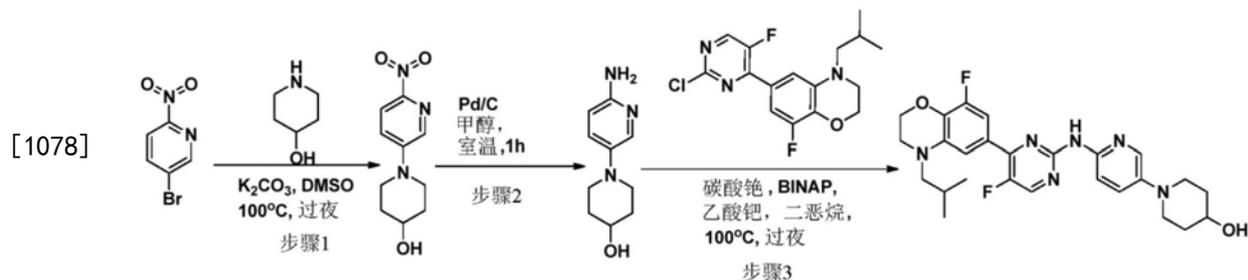
[1074] 步骤1:合成4-(6-硝基吡啶-3-基)吗啉:向5-溴-2-硝基吡啶(500mg, 2.47mmol, 1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.7mL, 4.94mmol, 2当量)和吗啉(323mg, 3.7mmol, 1.5当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的4-(6-硝基吡啶-3-基)吗啉(400mg, 77%)。LCMS:210[M+H]⁺

[1075] 步骤2:合成5-吗啉基吡啶-2-胺:向4-(6-硝基吡啶-3-基)吗啉(400mg, 1.9mmol, 1

当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(80mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈白色固体化合物的5-吗啉基吡啶-2-胺(300mg,88%)。LCMS:180[M+H]⁺

[1076] 步骤3:合成4-(4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(70mg,0.2mmol,1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(39mg,0.22mmol,1.1当量)和碳酸铯(98mg,0.3mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(1mg,0.004mmol,0.02当量)和BINAP(5mg,0.008mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(4-环丁基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(30mg,30%)。LCMS:481[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.71(s,1H),8.56(d,J=3.5Hz,1H),7.93-8.12(m,2H),7.43(d,J=8.8Hz,1H),7.35(s,1H),7.26(d,J=11.8Hz,1H),4.37(br.s.,2H),3.92-4.09(m,1H),3.61-3.77(m,4H),3.35(s.,2H),2.98-3.18(m,4H),2.25(br.s.,2H),1.99-2.20(m,2H),1.58-1.81ppm(m,2H)。

[1077] 实例96:合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇(化合物488)



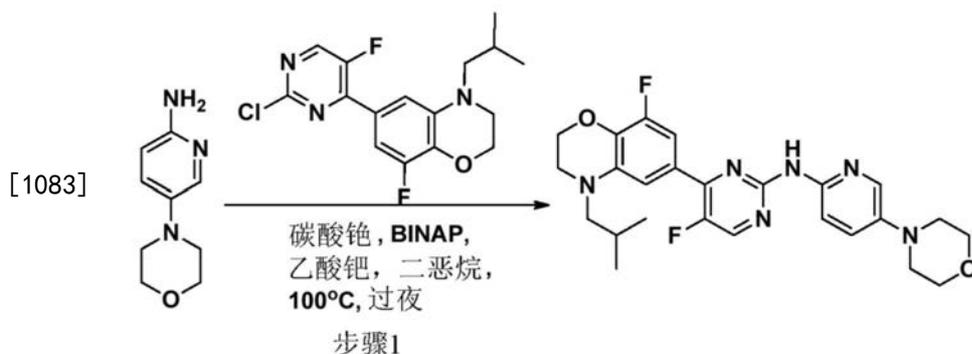
[1079] 步骤1:合成1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇:向5-溴-2-硝基吡啶(500mg,2.47mmol,1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(683mg,4.95mmol,2当量)和哌啶-4-醇(500mg,4.95mmol,2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(400mg,73%)。LCMS:224[M+H]⁺

[1080] 步骤2:合成1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇:向1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(400mg,1.79mmol,1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(80mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈白色固体化合物的1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(300mg,87%)。LCMS:194[M+H]⁺

[1081] 步骤3:合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(80mg,0.23mmol,1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(50mg,0.25mmol,1.1当量)和碳酸铯(113mg,0.35mmol,

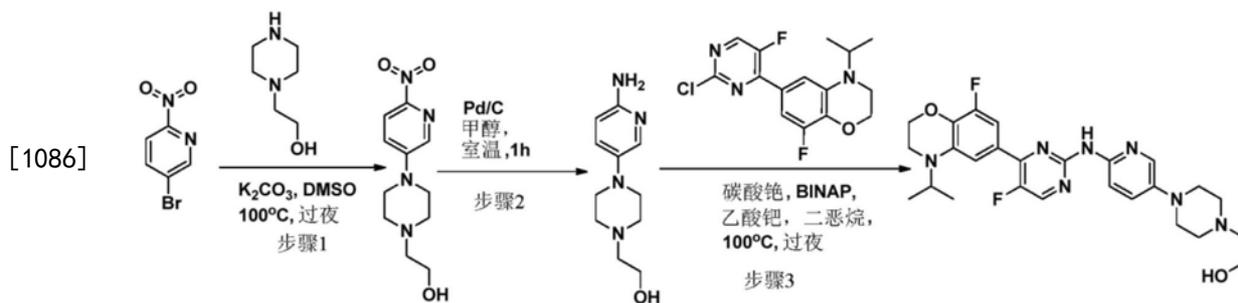
1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钪(1mg,0.005mmol,0.02当量)和BINAP(6mg,0.009mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇(50mg,43%)。LCMS: 497[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.64(s, 1H), 8.56(d, J=3.9Hz, 1H), 7.93-8.08(m, 2H), 7.38(dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.14(d, J=11.8Hz, 1H), 4.69(d, J=3.9Hz, 1H), 4.29(br. s., 2H), 3.52-3.69(m, 1H), 3.45(br. s., 4H), 3.12(d, J=7.0Hz, 2H), 2.82(t, J=9.6Hz, 2H), 1.98-2.14(m, 1H), 1.83(d, J=9.2Hz, 2H), 1.33-1.58(m, 2H), 0.91ppm(d, J=6.6Hz, 6H)。

[1082] 实例97:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物489)



[1084] 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(80mg,0.23mmol,1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(45mg,0.25mmol,1.1当量)和碳酸钪(113mg,0.35mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钪(1mg,0.005mmol,0.02当量)和BINAP(6mg,0.009mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丁基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(60mg,53%)。LCMS: 483[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.69(s, 1H), 8.57(d, J=3.9Hz, 1H), 7.89-8.11(m, 2H), 7.63(br. s., 1H), 7.27(s, 1H), 7.15(d, J=11.0Hz, 1H), 4.29(br. s., 2H), 3.66-3.91(m, 4H), 3.45(br. s., 2H), 2.87-3.16(m, 6H), 1.89-2.13(m, 1H), 0.91ppm(d, J=6.6Hz, 6H)。

[1085] 实例98:合成2-(4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙-1-醇(化合物490)

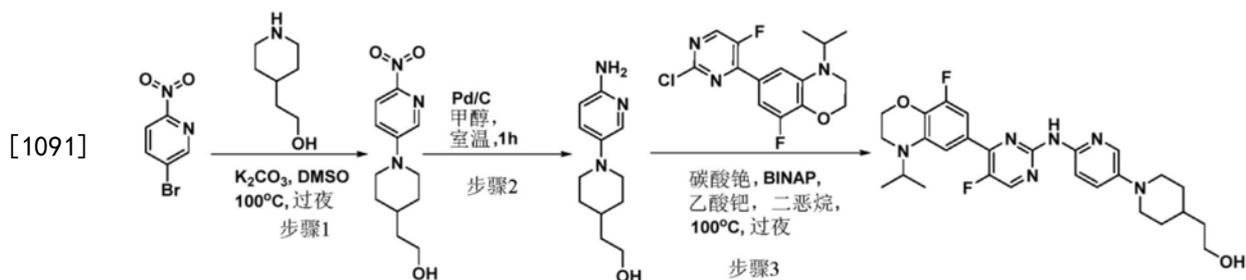


[1087] 步骤1: 合成2-(4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇: 向5-溴-2-硝基吡啶(500mg, 2.47mmol, 1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (683mg, 4.95mmol, 2当量)和2-(哌嗪-1-基)乙-1-醇(482mg, 3.71mmol, 1.5当量)。将所得反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的2-(4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(300mg, 48%)。LCMS: 253[M+H]⁺

[1088] 步骤2: 合成2-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇: 向2-(4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(200mg, 0.79mmol, 1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈白色固体化合物的2-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(150mg, 85%)。LCMS: 223[M+H]⁺

[1089] 步骤3: 合成2-(4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加2-(4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(73mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的2-(4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙-1-醇(30mg, 19%)。LCMS: 512[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.69(s, 1H), 8.56(d, J=3.9Hz, 1H), 7.93-8.09(m, 2H), 7.46(br. s., 1H), 7.36(d, J=2.6Hz, 1H), 7.17(d, J=11.8Hz, 1H), 4.44(t, J=5.0Hz, 1H), 4.30(br. s., 2H), 4.05-4.20(m, 1H), 3.47-3.61(m, 2H), 3.30(s, 2H), 3.11(br. s., 4H), 2.57(br. s., 4H), 2.29-2.46ppm(m, 2H), 1.18(d, J=6.5Hz, 6H)。

[1090] 实例99: 合成2-(1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(化合物491)

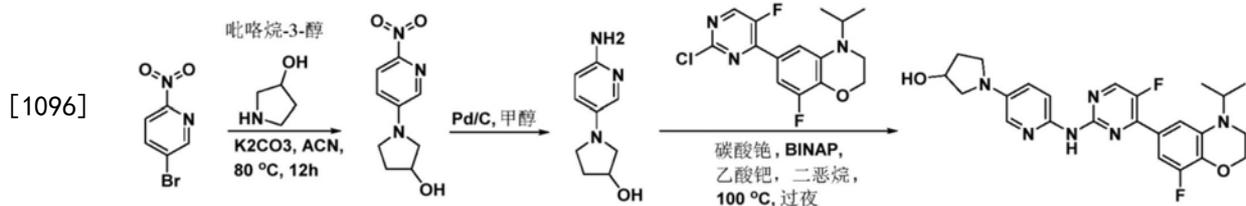


[1092] 步骤1: 合成2-(1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙-1-醇: 向5-溴-2-硝基吡啶(500mg, 2.47mmol, 1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (683mg, 4.95mmol, 2当量)和2-(哌啶-4-基)乙-1-醇(449mg, 3.71mmol, 1.5当量)。将所得反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的2-(1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(500mg, 81%)。LCMS: 252[M+H]⁺

[1093] 步骤2: 合成2-(1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙-1-醇: 向2-(1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(200mg, 0.79mmol, 1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈白色固体化合物的2-(1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(150mg, 85%)。LCMS: 222[M+H]⁺

[1094] 步骤3: 合成2-(1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙-1-醇: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加2-(1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(73mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的2-(1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)乙-1-醇(40mg, 25%)。LCMS: 511[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.64(s, 1H), 8.55(d, J=3.9Hz, 1H), 7.90-8.04(m, 2H), 7.47(s, 1H), 7.37(dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.17(d, J=11.4Hz, 1H), 4.37(br. s., 1H), 4.30(br. s., 2H), 3.95-4.21(m, 1H), 3.60(d, J=12.3Hz, 2H), 3.48(br. s., 2H), 3.30(s, 2H), 2.56-2.71(m, 2H), 1.75(d, J=11.8Hz, 2H), 1.51(br. s., 1H), 1.31-1.42(m, 2H), 1.20-1.31(m, 2H), 1.18ppm(s, 6H)。

[1095] 实例100: 合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇(化合物492)

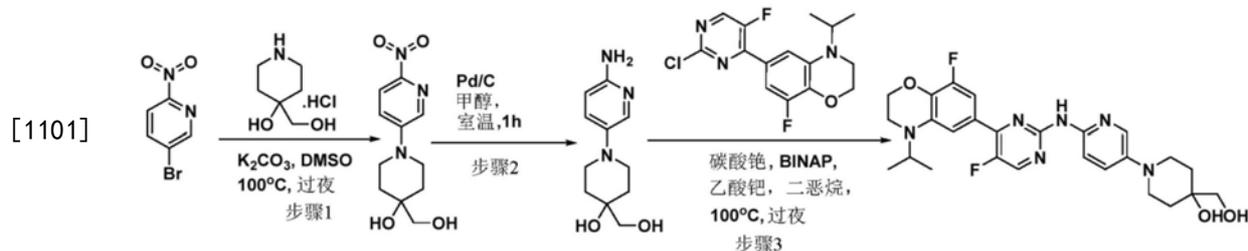


[1097] 步骤1:合成1-(6-硝基吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇:向5-溴-2-硝基吡啶(1000mg, 4.9mmol, 1当量)于ACN(10mL)中的搅拌溶液中添加吡咯烷-3-醇(640mg, 7.4mmol, 1.5当量),接着添加K₂CO₃(1010mg, 7.4mmol, 1.5当量)。将所得混合物在80℃下搅拌12h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用水(15mL)稀释并用EtOAc(25mL)萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,用己烷湿磨,得到呈黄色固体化合物的1-(6-硝基吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇(1000mg)。LCMS:588[M+H]⁺

[1098] 步骤2:合成1-(6-氨基吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇:向1-(6-硝基吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇(100mg, 0.47mmol, 1当量)于甲醇(8mL)中的搅拌溶液中添加10wt.%Pd/C(20mg)。在反应物上方使2L氢气球加压。将所得反应混合物在室温下搅拌4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,通过硅藻土床谨慎地过滤混合物。减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的1-(6-氨基吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇(85mg, 82%)。LCMS:180[M+H]⁺

[1099] 步骤3:合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(120mg, 0.37mmol, 1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加1-(6-氨基吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇(72mg, 0.4mmol, 1.2当量)和碳酸铯(240mg, 0.74mmol, 2当量)。将反应混合物用氮气脱气10min,接着添加乙酸铯(8mg, 0.037mmol, 0.1当量)和BINAP(46mg, 0.074mmol, 0.2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL)萃取。用水(5mL)和盐水溶液(5mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈灰白色固体化合物的1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇(25mg, 19%)。LCMS:469[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.19(d, J=6.58Hz, 4H) 1.91(br. s., 2H) 2.06(br. s., 2H) 3.08(d, J=9.65Hz, 2H) 3.43(br. s., 2H) 4.15(br. s., 2H) 4.30(br. s., 1H) 4.41(br. s., 1H) 4.97(d, J=3.51Hz, 1H) 6.96(d, J=11.84Hz, 1H) 7.48(br. s., 1H) 7.65(br. s., 1H) 7.93(d, J=8.77Hz, 1H) 8.52(d, J=3.95Hz, 1H) 9.46(s, 1H)

[1100] 实例101:合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-4-(羟甲基)哌啶-4-醇(化合物493)



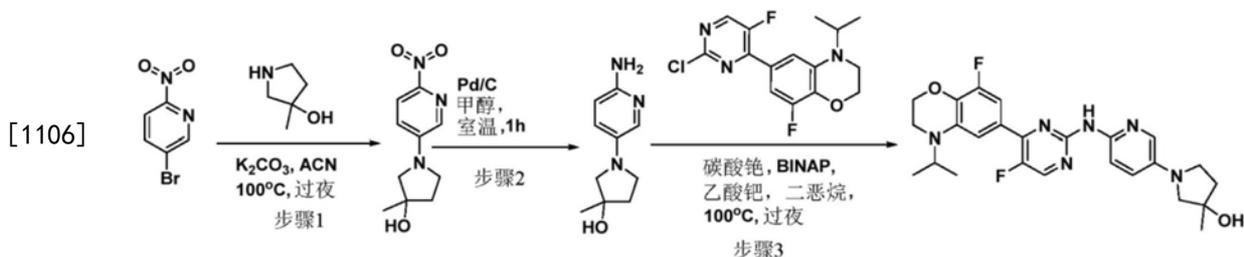
[1102] 步骤1:合成4-(羟甲基)-1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇:向5-溴-2-硝基吡啶(400mg, 1.98mmol, 1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(820mg, 5.95mmol, 2当量)和4-(羟甲基)哌啶-4-醇(661mg, 3.96mmol, 2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈黄色固体化合物的4-(羟甲基)-1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(200mg, 40%)。LCMS:254

[M+H]⁺

[1103] 步骤2:合成1-(6-氨基吡啶-3-基)-4-(羟甲基)哌啶-4-醇:向4-(羟甲基)-1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(200mg,0.79mmol,1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色粘稠化合物的1-(6-氨基吡啶-3-基)-4-(羟甲基)哌啶-4-醇(120mg,68%)。LCMS:224[M+H]⁺

[1104] 步骤3:合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-4-(羟甲基)哌啶-4-醇:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加1-(6-氨基吡啶-3-基)-4-(羟甲基)哌啶-4-醇(74mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钯(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-4-(羟甲基)哌啶-4-醇(8mg,5%)。LCMS:513[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.62(s,1H),8.55(d,J=3.9Hz,1H),7.83-8.04(m,2H),7.46(s,1H),7.26-7.39(m,1H),7.17(d,J=11.4Hz,1H),4.29(d,J=3.9Hz,2H),4.05-4.21(m,1H),3.30(s,2H),3.22(br.s.,4H),2.91-3.12(m,2H),1.59-1.76(m,2H),1.44(d,J=13.2Hz,2H),1.18ppm(d,J=6.6Hz,6H)。

[1105] 实例102:合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-甲基吡咯烷-3-醇(化合物494)



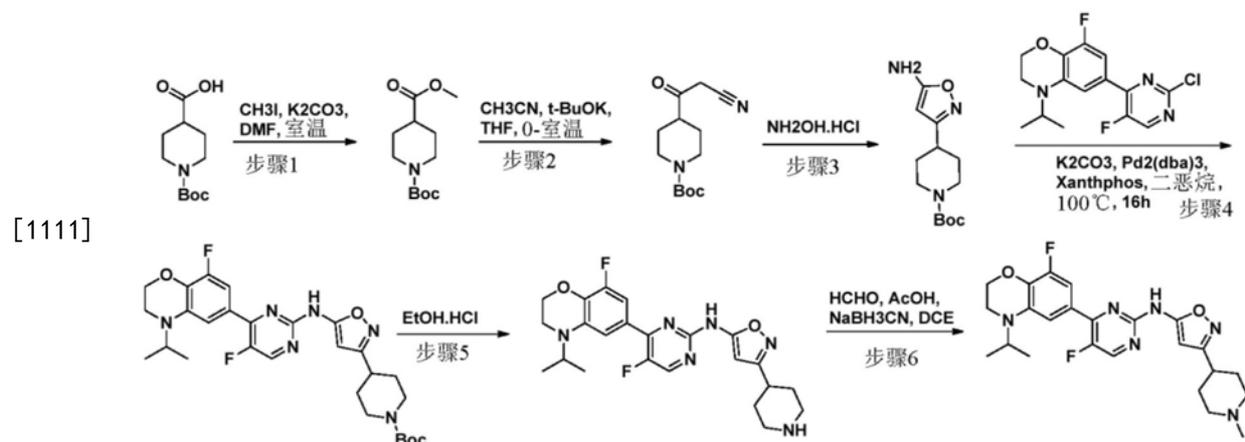
[1107] 步骤1:合成3-甲基-1-(6-硝基吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇:向5-溴-2-硝基吡啶(500mg,2.47mmol,1当量)于ACN(10mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(1023mg,7.41mmol,3当量)和3-甲基吡咯烷-3-醇(500mg,4.95mmol,2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色粘稠化合物的3-甲基-1-(6-硝基吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇(500mg,91%)。LCMS:224[M+H]⁺

[1108] 步骤2:合成1-(6-氨基吡啶-3-基)-3-甲基吡咯烷-3-醇:向3-甲基-1-(6-硝基吡啶-3-基)吡咯烷-3-醇(200mg,0.89mmol,1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的1-(6-氨基吡

啉-3-基)-3-甲基吡咯烷-3-醇 (150mg, 87%)。LCMS: 194 [M+H]⁺

[1109] 步骤3: 合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-甲基吡咯烷-3-醇: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (100mg, 0.3mmol, 1当量) 于二恶烷 (3mL) 中的溶液中添加1-(6-氨基吡啶-3-基)-3-甲基吡咯烷-3-醇 (64mg, 0.33mmol, 1.1当量) 和碳酸铯 (147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min, 接着添加乙酸钡 (2mg, 0.006mmol, 0.02当量) 和BINAP (8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。用水 (50mL) 和盐水溶液 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过逆相HPLC纯化, 获得呈黄色固体化合物的1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-甲基吡咯烷-3-醇 (25mg, 17%)。LCMS: 483 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.52 (d, J = 3.9Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (d, J = 12.3Hz, 1H), 6.75-7.00 (m, 1H), 4.30 (br. s., 2H), 4.03-4.21 (m, 1H), 3.38 (d, J = 7.9Hz, 2H), 3.24-3.37 (m, 2H), 3.09-3.23 (m, 2H), 1.79-2.04 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.19ppm (d, J = 6.6Hz, 6H)。

[1110] 实例103: 合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)异恶唑-5-胺 (化合物495)



[1112] 步骤1: 合成哌啶-1,4-二甲酸1-(叔丁基)4-甲酯: 在氮气下向1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸 (2000mg, 8.69mmol, 1当量) 于DMF (25mL) 中的溶液中逐滴添加碘甲烷 (0.694ml, 10.25mmol, 1.2当量) 和碳酸钾 (1200mg, 8.69mmol, 1当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌3h。通过NMR和TLC监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (100mL × 2) 萃取。用水 (100mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得呈黄色油状化合物的所需产物哌啶-1,4-二甲酸1-(叔丁基)4-甲酯 (1760mg)。LCMS: ELSD244 [M+H]⁺

[1113] 步骤2: 合成4-(2-氰基乙酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 向哌啶-1,4-二甲酸1-(叔丁基)4-甲酯 (500mg, 2.04mmol, 1当量) 于THF (10mL) 中的搅拌溶液中添加甲基氰 (0.56mg, 5当量) 和叔丁醇钾 (689mg, 3当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过¹H NMR监测反应进展。反应完成后, 向混合物添加氯化铵水溶液 (60mL), 将所得溶液用水 (20mL) 稀释并用乙

酸乙酯(100mL)萃取。用盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈淡黄色油状化合物的4-(2-氰基乙酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。LCMS:ELSD 253[M+H]⁺

[1114] 步骤3:合成4-(5-氨基异恶唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向密封试管中的4-(2-氰基乙酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.98mmol,1当量)于甲醇(10mL)中的溶液中添加羟胺盐酸盐(275mg,3.96mmol,2当量)、乙酸钠(324mg,3.96mmol,2当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌20到24h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(20mL)和盐水溶液(30mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(5-氨基异恶唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80mg,73%)。LCMS:267[M+H]⁺

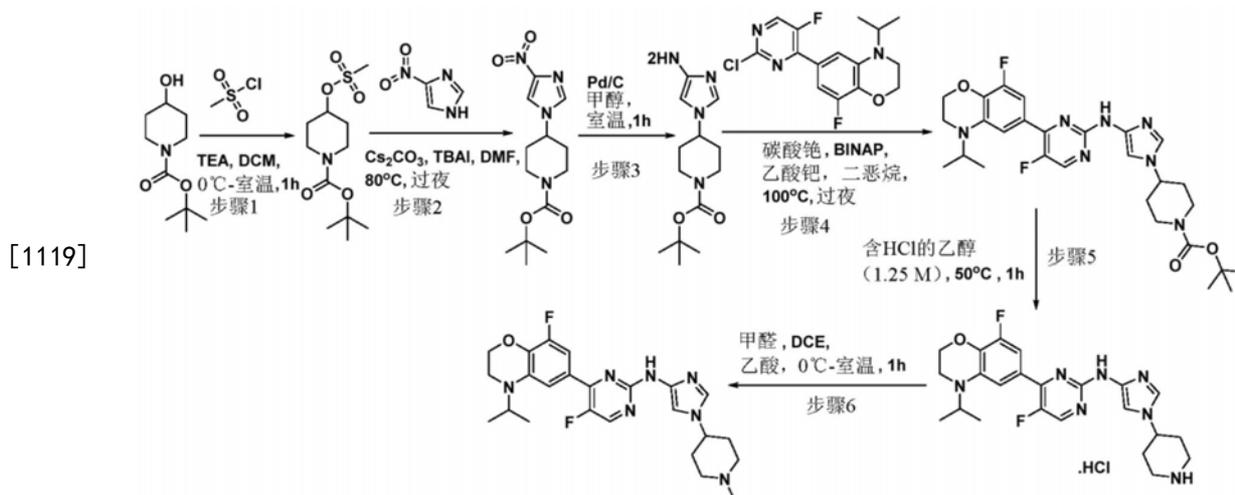
[1115] 步骤4:合成4-(5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)异恶唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)的溶液中添加二恶烷(6ml)和4-(5-氨基异恶唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(90mg,0.33mmol,1.1当量)、碳酸铯(149mg,0.45mmol,1.5当量),将所得反应混合物用氮气脱气5min,之后添加Pd(Oac)₂(8mg,0.03mmol,0.1当量)、BINAP(38mg,0.06mmol,0.2mmol),将所得反应混合物在100℃下搅拌15h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(20mL)和盐水溶液(25mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)异恶唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(180mg,22%)。LCMS:556[M+H]⁺

[1116] 步骤5:N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-3-(哌啶-4-基)异恶唑-5-胺:将4-(5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)异恶唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.179mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈砖红色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)异恶唑-5-胺(150mg,81%)。LCMS:456[M+H]⁺

[1117] 步骤6:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)异恶唑-5-胺:向N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)异恶唑-5-胺(50mg,0.109mmol,1当量)于DCE(3mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.01mL,0.29mmol,3当量)、乙酸(0.02mL,0.45mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(18mg,0.29mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)异恶唑-5-胺(7mg,61%)。LCMS:471[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ

8.48 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 6.36 (d, J=3.4Hz, 1H), 4.33 (t, J=4.3Hz, 2H), 4.22 (p, J=6.7Hz, 1H), 3.35 (d, J=4.0Hz, 5H), 3.15 (d, J=12.4Hz, 3H), 2.83 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.54-2.46 (m, 5H), 2.08 (t, J=16.7Hz, 3H), 1.90 (q, J=12.4Hz, 2H), 1.29 (s, 1H), 1.26 (dd, J=6.6, 3.3Hz, 6H)。

[1118] 实例104:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-胺(化合物496)



[1120] 步骤1:合成4-((甲磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(5000mg, 24.87mmol, 1当量)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加TEA(5mL, 34.8mmol, 1.4当量)。将反应混合物冷却到0℃,接着添加甲磺酰氯(2.5mL, 34.8mmol, 1.4当量)。将温度升高到室温,并将所得反应混合物搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(100mL)稀释并用DCM(150mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈灰白色固体化合物的4-((甲磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5000mg, 72%)。LCMS:ELSD 280[M+H]⁺

[1121] 步骤2:合成4-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向4-((甲磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4000mg, 14.3mmol, 1当量)于DMF(30mL)中的搅拌溶液中添加Cs₂CO₃(9324mg, 28.6mmol, 2当量)、TBAI(1055mg, 2.86mmol, 0.2当量)和4-硝基-1H-咪唑(810mg, 7.16mmol, 0.5当量)。将所得反应混合物在80℃下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(100mL)稀释并用EtOAc(150mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈灰白色固体化合物的4-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(550mg, 13%)。LCMS:297[M+H]⁺

[1122] 步骤3:合成4-(4-氨基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向4-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(550mg, 1.85mmol, 1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(110mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈棕色粘稠化合物的4-(4-氨基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(450mg, 91%)。LCMS:267[M+H]⁺

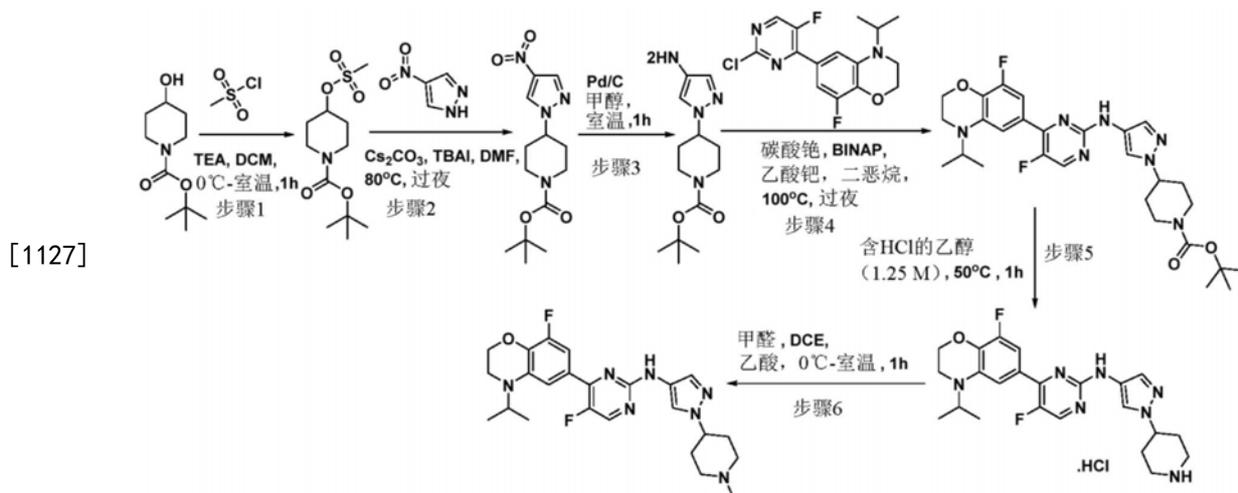
[1123] 步骤4:合成4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-

8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(500mg,1.53mmol,1当量)于二恶烷(5mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(450mg,1.69mmol,1.1当量)和碳酸铯(748mg,2.29mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(7mg,0.03mmol,0.02当量)和BINAP(38mg,0.06mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈棕色粘稠化合物的4-(4-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪唑-2-基)氨基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(600mg,70%)。LCMS:556[M+H]⁺

[1124] 步骤5:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)咪唑-2-胺:将4-(4-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)咪唑-2-基)氨基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(600mg,1.08mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(10mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得粗化合物,通过制备HCl盐来纯化,得到呈橙色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)咪唑-2-胺(400mg,81%)。LCMS:456[M+H]⁺

[1125] 步骤6:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)咪唑-2-胺:向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)咪唑-2-胺(50mg,0.1mmol,1当量)于DCE(5mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.01mL,0.3mmol,3当量)、乙酸(0.03mL,0.5mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(19mg,0.3mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)咪唑-2-胺(6mg,13%)。LCMS:470[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.68(br.s.,1H),8.50(br.s.,1H),7.56(br.s.,1H),7.39(br.s.,1H),7.32(br.s.,1H),7.17(s,1H),4.30(br.s.,2H),4.13(d,J=7.8Hz,1H),3.31(br.s.,2H),3.08(br.s.,2H),2.90(d,J=7.3Hz,2H),2.08(br.s.,3H),2.00(br.s.,2H),1.97(br.s.,2H),1.01-1.29ppm(m,7H)。

[1126] 实例105:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)咪唑-2-胺(化合物497)



[1128] 步骤1:合成4-((甲磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1000mg,4.97mmol,1当量)于DCM(15mL)中的搅拌溶液中添加TEA(1mL,6.96mmol,1.4当量)。将反应混合物冷却到0℃,接着添加甲磺酰氯(0.5mL,6.96mmol,1.4当量)。将温度升高到室温,并将所得反应混合物搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释并用DCM(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈灰白色固体化合物的4-((甲磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1200mg,86%)。

[1129] 步骤2:合成4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.79mmol,1当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加Cs₂CO₃(1167mg,3.58mmol,2当量)、TBAI(133mg,0.36mmol,0.2当量)和4-硝基-1H-咪唑(101mg,0.89mmol,0.5当量)。将所得反应混合物在80℃下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释并用EtOAc(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈棕色粘稠化合物的4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(400mg,75%)。LCMS:297[M+H]⁺

[1130] 步骤3:合成4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.67mmol,1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈棕色粘稠化合物的4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,83%)。LCMS:267[M+H]⁺

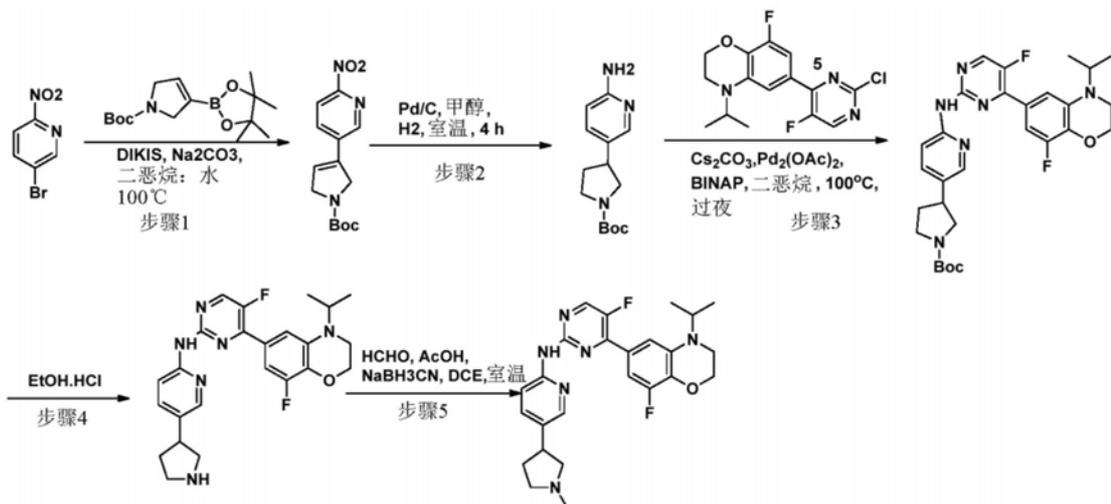
[1131] 步骤4:合成4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(5mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(90mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减

压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,88%)。LCMS:556[M+H]⁺

[1132] 步骤5:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺:将4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.27mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50°C下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得粗化合物,通过制备HCl盐纯化,得到呈橙色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(100mg,81%)。LCMS:456[M+H]⁺

[1133] 步骤6:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(100mg,0.2mmol,1当量)于DCE(5mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.03mL,0.6mmol,3当量)、乙酸(0.05mL,1.0mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0°C。将NaCNBH₃(38mg,0.6mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(10mg,10%)。LCMS:470[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.48(s,1H),8.48(d,J=3.9Hz,1H),7.90(s,1H),7.56(br.s.,1H),7.35(s,1H),7.13(d,J=11.8Hz,1H),4.29(br.s.,2H),3.98-4.17(m,2H),3.30(br.s.,2H),2.85(d,J=11.4Hz,2H),2.20(s,3H),1.98-2.11(m,2H),1.69-1.98(m,4H),1.18ppm(d,J=6.6Hz,6H)。

[1134] 实例106:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物498)



[1136] 步骤1:合成3-(6-硝基吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯:向6-溴-8-

氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(700mg, 2.85mmol, 1当量)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(789mg, 5.71mmol, 2当量)和碘乙烷(0.5mL, 5.71mmol, 2当量)。将反应混合物在80℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释反应混合物,过滤观测到的固体,真空干燥,获得呈灰白色固体化合物的6-溴-4-乙基-8-氟-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(700mg, 90%)。LCMS: 274[M+H]⁺

[1137] 步骤2: 合成3-(6-氨基吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯: 向3-(6-硝基吡啶-3-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.3mmol, 当量)于乙醇(3mL)中的搅拌溶液中添加PdC(20mg, 0.2mmol, 1当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈棕色固体化合物的3-(6-氨基吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(90mg, 91%)。LCMS: 264[M+H]⁺

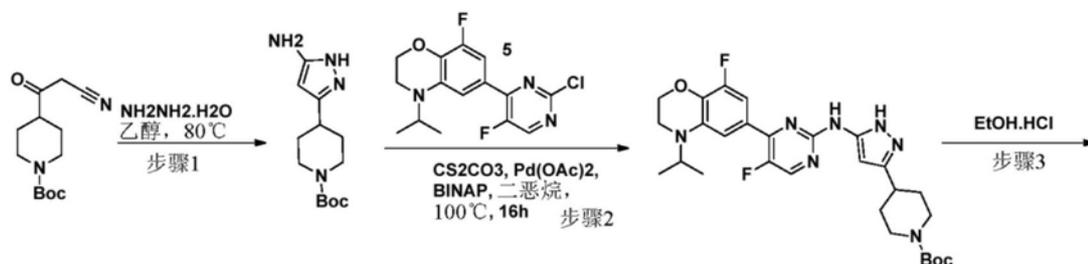
[1138] 步骤3: 合成3-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(150mg, 0.46mmol, 1当量)的溶液中添加二恶烷(5ml)和3-(6-氨基吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(145mg, 0.50mmol, 1.1当量)、碳酸铯(224mg, 0.69mmol, 1.5当量),将所得反应混合物用氮气脱气5min,之后添加Pd(OAc)₂(11mg, 0.046mmol, 0.1当量)、BINAP(57mg, 0.09mmol, 0.2mmol),将所得反应混合物在100℃下搅拌15h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(40mL×2)萃取。用水(35mL)和盐水溶液(25mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过combi-flash纯化,获得呈黄色固体化合物的3-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(190mg, 16%)。LCMS: 553[M+H]⁺

[1139] 步骤4: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺: 将3-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(190mg, 0.44mmol, 1当量)的溶液溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌3h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈砖红色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(99mg, 39%)。LCMS: 453[M+H]⁺

[1140] 步骤5: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺: 向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(吡咯烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(99mg, 0.44mmol, 1当量)于DCE(5mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.66mL, 0.19mmol, 3当量)、乙酸(0.2mL, 1.1mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(41mg, 0.66mmol, 3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(25mL×2)萃取。用水(15mL)和盐水溶液(20mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基吡咯烷-3-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(18mg, 99%)。LCMS: 471[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.44(d,

$J=4.1\text{Hz}, 1\text{H}$), $8.30\text{ (d, } J=8.8\text{Hz, } 1\text{H)}$, $8.18\text{ (s, } 1\text{H)}$, $7.79\text{--}7.71\text{ (m, } 1\text{H)}$, $7.52\text{ (s, } 1\text{H)}$, $7.29\text{--}7.21\text{ (m, } 1\text{H)}$, $4.33\text{ (t, } J=4.3\text{Hz, } 2\text{H)}$, $4.22\text{ (p, } J=6.6\text{Hz, } 1\text{H)}$, $3.57\text{--}3.44\text{ (m, } 1\text{H)}$, $3.35\text{ (t, } J=4.4\text{Hz, } 4\text{H)}$, $3.14\text{--}3.03\text{ (m, } 1\text{H)}$, $3.03\text{--}2.93\text{ (m, } 1\text{H)}$, $2.77\text{ (t, } J=9.5\text{Hz, } 1\text{H)}$, $2.61\text{ (s, } 3\text{H)}$, $2.43\text{ (dq, } J=14.3, 8.2\text{Hz, } 1\text{H)}$, $2.02\text{ (dt, } J=13.3, 7.6\text{Hz, } 1\text{H)}$, $1.26\text{ (d, } J=6.6\text{Hz, } 7\text{H})$ 。

[1141] 实例107:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(化合物499)



[1142]



[1143] 步骤1:合成4-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向密封试管中的4-(2-氰基乙酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.4mmol, 1当量)于乙醇(4mL)中的溶液中添加水合肼(0.12mL, 2.4mmol, 6当量)。将所得反应混合物在80°C下搅拌4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(20mL)和盐水溶液(30mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80mg, 73%)。LCMS:267[M+H]⁺

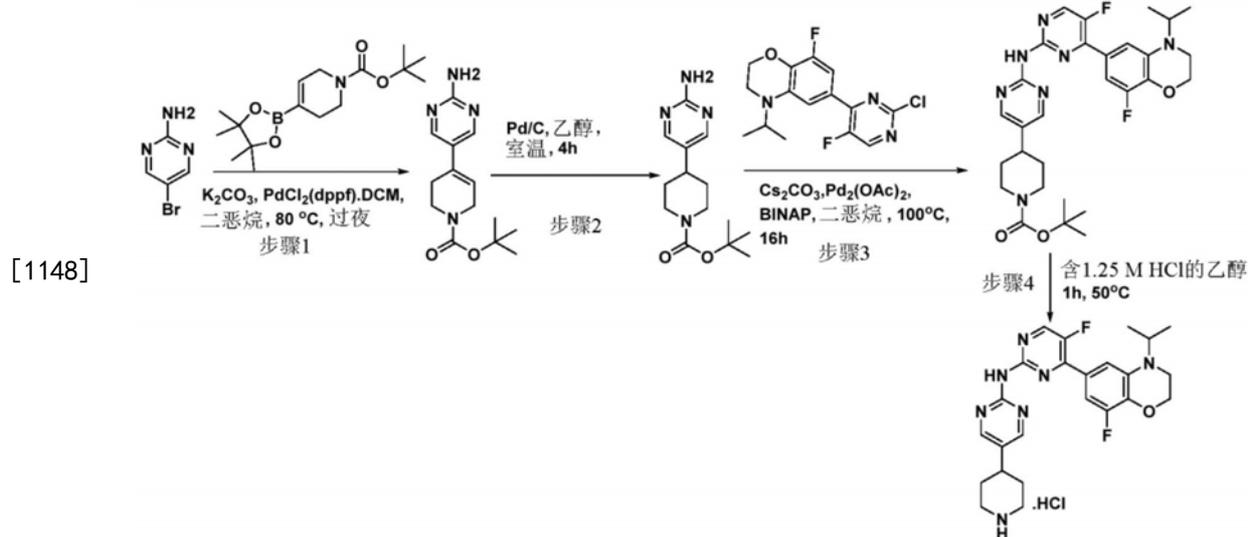
[1144] 步骤2:合成4-(5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(150mg, 0.46mmol, 1当量)的溶液中添加二恶烷(5mL)和4-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(145mg, 0.50mmol, 1.1当量)、碳酸铯(223mg, 0.69mmol, 1.5当量),将所得反应混合物用氮气脱气5min,之后添加Pd(OAc)₂(10mg, 0.046mmol, 0.1当量)、BINAP(57mg, 0.09mmol, 0.2mmol),将所得反应混合物在100°C下搅拌15h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(30mL)和盐水溶液(20mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过combi-flash纯化,得到呈黄色固体化合物的4-(5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(180mg, 46%)。LCMS:556[M+H]⁺

[1145] 步骤3:5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺:将4-(5-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(250mg, 0.44mmol, 1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50°C

下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈砖红色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(200mg,44%)。LCMS:456[M+H]⁺

[1146] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(200mg,0.44mmol,1当量)于DCE(35mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.3mL,0.19mmol,3当量)、乙酸(0.013mL,2.1mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(79mg,1.29mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(40mL×2)萃取。用水(30mL)和盐水溶液(30mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(14mg,93%)。LCMS:470[M+H]⁺;¹HNMR(400MHz,甲醇-d₄)δ 8.48(d,J=3.9Hz,1H),7.48(s,1H),7.29-7.21(m,1H),6.36(d,J=3.4Hz,1H),4.33(t,J=4.3Hz,2H),4.22(p,J=6.7Hz,1H),3.35(d,J=4.0Hz,5H),3.15(d,J=12.4Hz,3H),2.83(t,J=12.0Hz,1H),2.54-2.46(m,5H),2.08(t,J=16.7Hz,3H),1.90(q,J=12.4Hz,2H),1.29(s,1H),1.26(dd,J=6.6,3.3Hz,6H)。

[1147] 实例108:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物500)



[1149] 步骤1:合成4-(2-氨基嘧啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯:向5-溴嘧啶-2-胺(1000mg,5.7mmol,1当量)于二恶烷(12mL)、水(2mL)中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(2143mg,6.93mmol,1.2当量)和碳酸钾(2360mg,17.1mmol,3当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加Pd(dppf)Cl₂.DCM(233mg,0.28mmol,0.05当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫

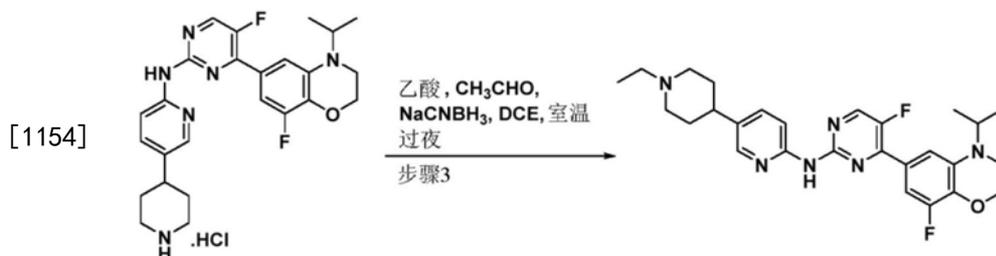
酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈棕色固体化合物的4-(2-氨基嘧啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1000mg,63%)。LCMS:277[M+H]⁺

[1150] 步骤2:合成4-(2-氨基嘧啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在H₂气氛下向4-(2-氨基嘧啶-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(400mg,0.72mmol,1当量)于乙醇(5mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(85mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,使混合物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈灰白色固体化合物的4-(2-氨基嘧啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(360mg,90%)。LCMS:279[M+H]⁺

[1151] 步骤3:合成4-(2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)嘧啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(200mg,0.61mmol,1当量)于二恶烷(5mL)中的溶液中添加4-(2-氨基嘧啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(188mg,0.67mmol,1.1当量)和碳酸铯(298mg,0.91mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(3mg,0.01mmol,0.02当量)和BINAP(15mg,0.02mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)嘧啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,43%)。LCMS:568[M+H]⁺

[1152] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺:将4-(2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)嘧啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.26mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)嘧啶-2-基)嘧啶-2-胺(25mg,20%)。LCMS:468[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.35(s,1H),8.63(d,J=3.9Hz,1H),8.48(s,2H),7.57(s,1H),7.21(d,J=11.7Hz,1H),4.29(br.s.,2H),3.99-4.16(m,1H),3.30(br.s.,2H),3.18(d,J=9.3Hz,2H),2.56-2.84(m,3H),1.84(d,J=12.2Hz,2H),1.66(d,J=12.7Hz,2H),1.19ppm(d,J=6.8Hz,6H)。

[1153] 实例109:合成N-(5-(1-乙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物501)



[1155] 步骤1:合成N-(5-(1-乙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(80mg,0.16mmol,1当

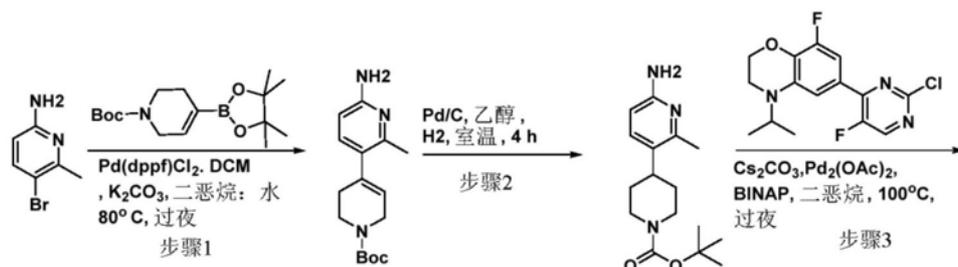
量)于DCE (5mL)中的搅拌溶液中添加乙醛 (0.01mL, 0.48mmol, 3当量)、乙酸 (0.04mL, 0.8mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃ (18mg, 0.48mmol, 3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水 (25mL)稀释并用乙酸乙酯 (50mL×2)萃取。用水 (50mL)和盐水溶液 (50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过用甲醇再结晶来纯化,得到呈黄色固体化合物的N-(5-(1-乙基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺 (70mg, 82%)。LCMS: 495 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (s, 1H), 8.60 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.18 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.30 (br. s., 2H), 4.02-4.21 (m, 1H), 3.30 (br. s., 2H), 2.98 (d, J=10.1Hz, 2H), 2.35 (br. s., 2H), 1.97 (br. s., 3H), 1.76 (d, J=10.5Hz, 2H), 1.65 (d, J=9.2Hz, 2H), 1.19 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.02ppm (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1156] 实例110:合成7-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(化合物502)

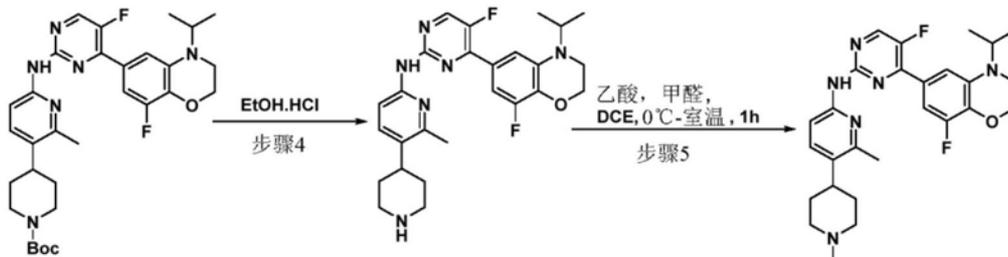


[1158] 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷 (5mL)中的溶液中添加7-氨基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (54mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯 (147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡 (2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP (8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水 (30mL)稀释并用乙酸乙酯 (100mL)萃取。用水 (50mL)和盐水溶液 (50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的7-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (5mg, 4%)。LCMS: 452 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.57 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.81 (dd, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.12-7.25 (m, 1H), 4.23-4.32 (m, 2H), 4.05-4.21 (m, 1H), 3.30-3.39 (br. s., 4H), 2.85 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.16 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[1159] 实例111:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-甲基-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (化合物503)



[1160]



[1161] 步骤1:合成6-氨基-2-甲基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯:向5-溴嘧啶-2-胺(1000mg,5.37mmol,1当量)于二恶烷(12mL)、水(2mL)中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1994mg,6.45mmol,1.2当量)和碳酸钾(1482mg,17.1mmol,2当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(219mg,0.26mmol,0.05当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈灰白色固体化合物的6-氨基-2-甲基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(1300mg,84%)。LCMS:277[M+H]⁺

[1162] 步骤2:合成4-(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在H₂气氛下向6-氨基-2-甲基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(400mg,1.38mmol,1当量)于乙醇(5mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈灰白色固体化合物的4-(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(380mg,94%)。LCMS:292[M+H]⁺

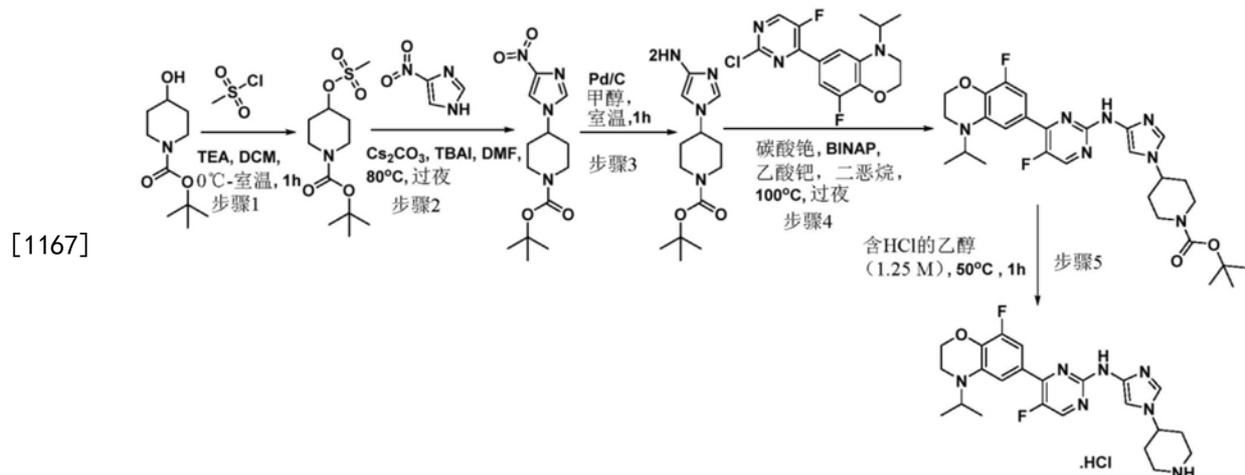
[1163] 步骤3:合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(96mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(380mg,94%)。LCMS:292[M+H]⁺

啉-2-基)氨基)-2-甲基吡啉-3-基)哌啉-1-甲酸叔丁酯 (120mg, 67%)。LCMS: 581 [M+H]⁺

[1164] 步骤4: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-甲基-5-(哌啉-4-基)吡啉-2-基)嘧啉-2-胺: 将4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啉-2-基)氨基)-2-甲基吡啉-3-基)哌啉-1-甲酸叔丁酯 (120mg, 0.22mmol, 1当量) 于含1.25M HCl的乙醇 (5mL) 中的溶液在50°C下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 减压去除溶剂, 获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-甲基-5-(哌啉-4-基)吡啉-2-基)嘧啉-2-胺 (100mg, 定量产率)。LCMS: 481 [M+H]⁺

[1165] 步骤5: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-甲基-5-(1-甲基哌啉-4-基)吡啉-2-基)嘧啉-2-胺: 向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-甲基-5-(哌啉-4-基)吡啉-2-基)嘧啉-2-胺 (60mg, 0.12mmol, 1当量) 于DCE (5mL) 中的搅拌溶液中添加甲醛 (40%于水中) (0.01mL, 0.37mmol, 3当量)、乙酸 (0.03mL, 0.6mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0°C。将NaCNBH₃ (23mg, 0.37mmol, 3当量) 添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (25mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50mL × 2) 萃取。用水 (50mL) 和盐水溶液 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过用甲醇再结晶来纯化, 得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-甲基-5-(1-甲基哌啉-4-基)吡啉-2-基)嘧啉-2-胺 (20mg, 32%)。LCMS: 495 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.9Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.41-7.61 (m, 1H), 7.19 (d, J = 11.7Hz, 1H), 4.30 (br. s., 2H), 4.02-4.22 (m, 1H), 3.31 (br. s., 2H), 2.88 (d, J = 11.2Hz, 2H), 2.59 (d, J = 11.2Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.99 (t, J = 10.3Hz, 2H), 1.46-1.75 (m, 3H), 1.19ppm (d, J = 6.4Hz, 6H)。

[1166] 实例112: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(哌啉-4-基)-1H-咪唑-4-基)嘧啉-2-胺 (化合物504)



[1168] 步骤1: 合成4-((甲磺酰基)氧基)哌啉-1-甲酸叔丁酯: 向4-羟基环己-1-酮 (5000mg, 24.87mmol, 1当量) 于DCM (50mL) 中的搅拌溶液中添加TEA (5mL, 34.8mmol, 1.4当量)。将反应混合物冷却到0°C, 接着添加甲磺酰氯 (2.5mL, 34.8mmol, 1.4当量)。将温度升高

到室温,并将所得反应混合物搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(100mL)稀释并用DCM(150mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈灰白色固体化合物的4-((甲磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5000mg,72%)。

[1169] 步骤2:合成4-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向4-((甲磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4000mg,14.3mmol,1当量)于DMF(30mL)中的搅拌溶液中添加Cs₂CO₃(9324mg,28.6mmol,2当量)、TBAI(1055mg,2.86mmol,0.2当量)和4-硝基-1H-咪唑(810mg,7.16mmol,0.5当量)。将所得反应混合物在80℃下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(100mL)稀释并用EtOAc(150mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈灰白色固体化合物的4-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(550mg,13%)。LCMS:297[M+H]⁺

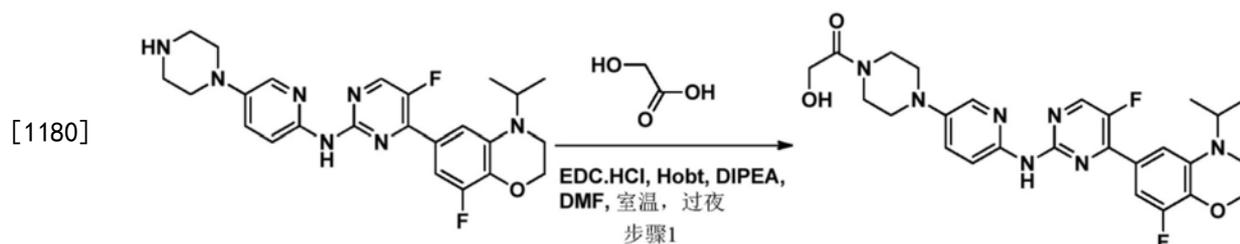
[1170] 步骤3:合成4-(4-氨基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向4-(4-硝基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(550mg,1.85mmol,1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(110mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈棕色粘稠化合物的4-(4-氨基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(450mg,91%)。LCMS:267[M+H]⁺

[1171] 步骤4:合成4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(500mg,1.53mmol,1当量)于二恶烷(5mL)中的溶液中添加4-(4-氨基-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(450mg,1.69mmol,1.1当量)和碳酸铯(748mg,2.29mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(7mg,0.03mmol,0.02当量)和BINAP(38mg,0.06mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈棕色粘稠化合物的4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(600mg,70%)。LCMS:556[M+H]⁺

[1172] 步骤5:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-胺:将4-(4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.18mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(10mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得粗化合物,通过制备HCl盐纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)嘧啶-2-胺(15mg,18%)。LCMS:456[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.65(br.s.,1H),8.50(br.s.,1H),7.53(br.s.,1H),7.39(br.s.,1H),7.31(br.s.,1H),7.15(d,J=11.2Hz,1H),4.30(br.s.,2H),3.92-4.19(m,1H),3.31(br.s.,2H),3.10(d,J=10.3Hz,2H),2.65(d,J=11.7Hz,2H),1.97(br.s.,2H),1.76(d,J=10.3Hz,2H),1.18ppm(d,J=6.4Hz,6H)。

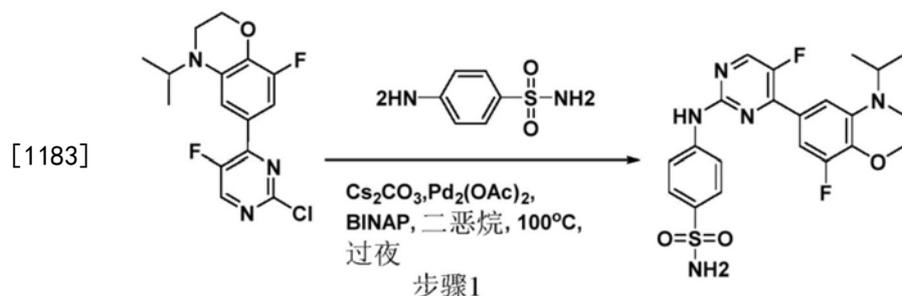
苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡嗪-2-基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (250mg, 0.44mmol, 1当量) 于含1.25M HCl的乙醇 (5mL) 中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 减压去除溶剂, 获得粗物质, 通过逆相HPLC纯化, 获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基) 吡嗪-2-基) 嘧啶-2-胺 (2mg, 1%)。LCMS: 468 [M+H]⁺; ¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.31 (br. s., 1H), 9.38 (br. s., 1H), 8.65 (d, J=3.4Hz, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.20 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.31 (br. s., 2H), 4.15 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.31 (br. s., 7H), 3.17 (br. s., 2H), 2.86 (br. s., 2H), 1.02-1.30ppm (m, 6H)。

[1179] 实例114: 合成1-(4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) 哌嗪-1-基)-2-羟基乙-1-酮 (化合物506)



[1181] 向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 嘧啶-2-胺 (50mg, 0.1mmol, 1当量) 于DMF (5mL) 中的搅拌溶液中添加2-羟基乙酸 (12mg, 0.16mmol, 1.2当量)、DIPEA (0.05mL, 0.3mmol, 3当量)、HOBt (22mg, 0.16mmol, 1.5当量) 和EDC.HCl (31mg, 0.16mmol, 1.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 过滤反应混合物中观测到的固体, 用水 (10mL) 洗涤, 且真空干燥, 获得呈黄色固体化合物的1-(4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) 哌嗪-1-基)-2-羟基乙-1-酮 (20mg, 36%)。LCMS: 525 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.57 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.92-8.15 (m, 2H), 7.29-7.55 (m, 2H), 7.17 (d, J=12.2Hz, 1H), 4.64 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.30 (br. s., 2H), 4.14 (d, J=5.9Hz, 3H), 3.63 (br. s., 2H), 3.51 (br. s., 2H), 3.31 (br. s., 2H), 3.11 (br. s., 4H), 1.19ppm (d, J=6.4Hz, 6H)。

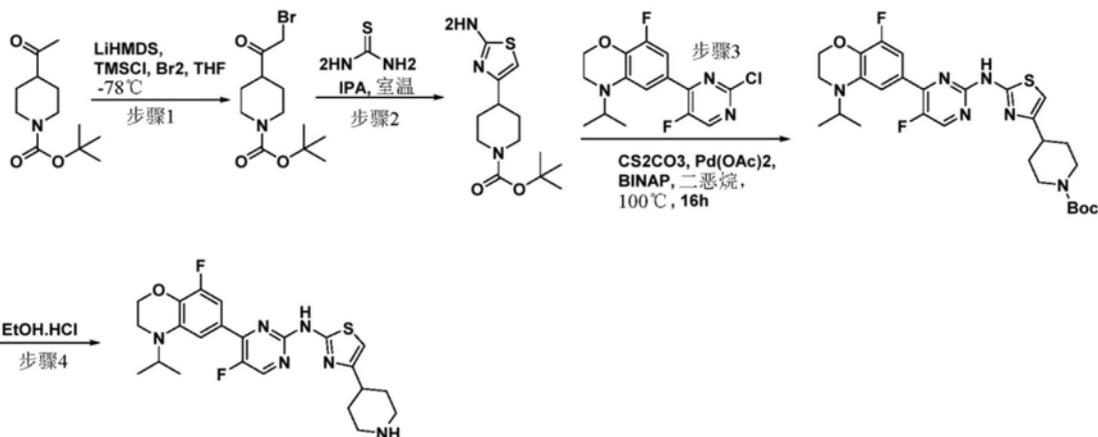
[1182] 实例115: 合成4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯磺酰胺 (化合物507)



[1184] 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (100mg, 0.3mmol, 1当量) 于二恶烷 (5mL) 中的溶液中添加4-氨基苯磺酰胺 (57mg, 0.33mmol, 1.1当量) 和碳酸铯 (147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min, 接着添加乙酸钾 (2mg, 0.006mmol, 0.02当量) 和BINAP (8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合

物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯磺酰胺(25mg, 18%)。LCMS: 462 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.14 (s, 1H), 8.65 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.81-7.98 (m, J=8.8Hz, 2H), 7.63-7.81 (m, J=8.8Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.06-7.24 (m, 3H), 4.31 (br. s., 2H), 4.15 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.31 (br. s., 2H), 1.21ppm (d, J=6.4Hz, 6H)。

[1185] 实例116:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-4-(哌啶-4-基)噻唑-2-胺(化合物508)



[1186]

[1187] 步骤1:合成4-(2-溴乙酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在15min内在-78℃下向4-乙酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg, 2.21mmol, 1当量)于无水THF(5mL)中的溶液中逐滴添加LiHMDS(4mL, 2.42mmol, 1.1当量),在-78℃下搅拌所得混合物1h。在-78℃下向其逐滴添加TMSCl(0.5mL, 2.42mmol, 1.1当量)。使反应混合物升温到0℃,保持10min,随后在室温下保持20min。再次冷却到-78℃。在-78℃下向其逐滴添加溴(0.06mL, 2.21mmol, 1当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌15min。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用Na₂S₂O₃溶液(10mL)和NH₄Cl溶液(10mL)稀释。用乙酸乙酯(15mL)萃取反应物质。用水(5mL)和盐水溶液(5mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈粗物质的4-(2-溴乙酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,通过使用100-200目硅胶柱借助combiFlash进行纯化。产量: 350mg。LCMS: ELSD 306 [M+H]⁺

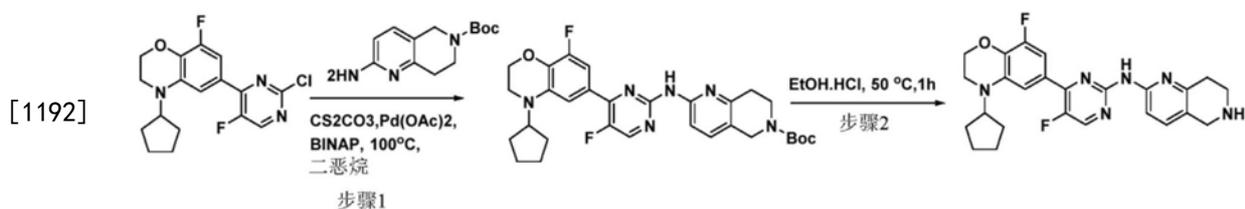
[1188] 步骤2:合成4-(2-氨基噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向4-(2-溴乙酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.65mmol, 1当量)于IPA(5mL)中的搅拌溶液中添加硫脲(99mg, 1.3mmol, 2当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物浓缩,用水(10mL)稀释并用EtOAc(15mL)萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,用己烷湿磨,得到呈油状化合物的4-(2-氨基噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg)。LCMS: 284 [M+H]⁺

[1189] 步骤3:合成4-(2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(4mL)中的溶液中添加4-(2-氨基噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(94mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸

钾(62mg, 0.45mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气10min,接着添加Pd2(dba)3(27mg, 0.03mmol, 0.1当量)和Xphos(28mg, 0.06mmol, 0.2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL)萃取。用水(5mL)和盐水溶液(5mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得作为油状粗残余物的4-(2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg),其直接用于下一步骤。
LCMS:573[M+H]⁺

[1190] 步骤4:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-4-(哌啶-4-基)噻唑-2-胺:将4-(2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg粗物质)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈灰白色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-4-(哌啶-4-基)噻唑-2-胺(18mg)。LCMS:473[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.61-8.55(m, 2H), 8.50(s, 0H), 8.63-8.55(m, 2H), 8.59-8.53(m, 2H), 8.51(s, 0H), 8.65-8.52(m, 3H), 7.71(s, 1H), 7.36(d, J=11.7Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 4.38-4.32(m, 2H), 2.73-2.63(m, 4H), 2.61-2.59(m, 1H), 4.32-4.24(m, 1H), 3.40-3.32(m, 3H), 2.82(d, J=9.4Hz, 1H), 2.61(s, 4H), 8.62-8.53(m, 2H), 2.22-2.13(m, 2H), 1.91(t, J=12.7Hz, 2H), 8.63-8.52(m, 3H), 1.28(d, J=6.6Hz, 7H)。

[1191] 实例117:合成N-(4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺(化合物509)

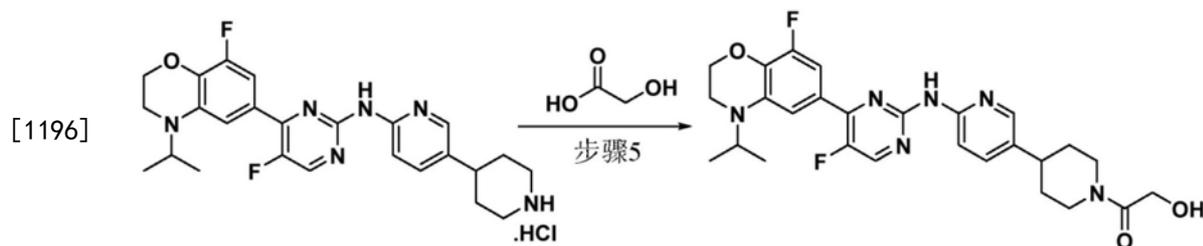


[1193] 步骤1:合成2-((4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(40mg, 0.11mmol, 1当量)于二恶烷(5mL)中的溶液中添加2-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(31mg, 0.12mmol, 1.1当量)和碳酸铯(54mg, 0.16mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(1mg, 0.002mmol, 0.02当量)和BINAP(3mg, 0.004mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相Combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的2-((4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(50mg, 78%)。LCMS:565[M+H]⁺

[1194] 步骤2:合成N-(4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺:将2-((4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯

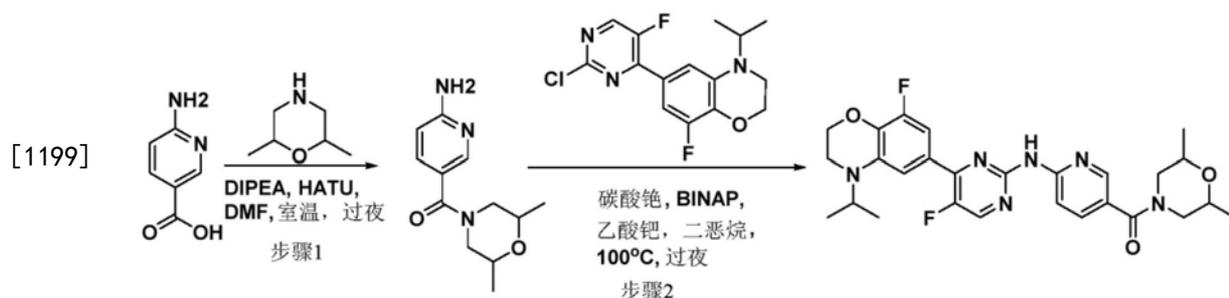
(50mg, 0.08mmol, 1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的N-(4-(4-环戊基-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺(8mg, 20%)。LCMS: 465 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.53 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.33 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.13 (d, J=12.2Hz, 1H), 4.30 (br. s., 2H), 4.02-4.22 (m, 1H), 3.81 (br. s., 2H), 3.31 (br. s., 2H), 3.00 (br. s., 2H), 2.67 (br. s., 2H), 1.83 (br. s., 2H), 1.64 (br. s., 2H), 1.54ppm (br. s., 4H)。

[1195] 实例118:合成1-(4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-羟基乙-1-酮(化合物510)



[1197] 步骤1:合成1-(4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-羟基乙-1-酮:向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐(80mg, 0.17mmol, 1当量)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加EDC/HCl(49mg, 0.256mmol, 1.5当量)、HOBt(35mg, 0.256mmol, 1.5当量)、DIPEA(0.2mL, 0.513mmol, 3当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,过滤反应混合物并用水洗涤,获得呈黄色固体化合物的黄色固体1-(4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)-2-羟基乙-1-酮(05mg, 94.60%)。LCMS: 525 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.61 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.34-4.27 (m, 2H), 4.14 (dt, J=13.2, 6.5Hz, 3H), 3.79 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.31 (d, J=4.6Hz, 2H), 3.07 (t, J=12.8Hz, 1H), 2.81 (tt, J=12.3, 3.5Hz, 1H), 2.68 (d, J=11.2Hz, 1H), 1.81 (d, J=13.0Hz, 2H), 1.68-1.43 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[1198] 实例119:合成(2,6-二甲基吗啉基)(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮(化合物511)

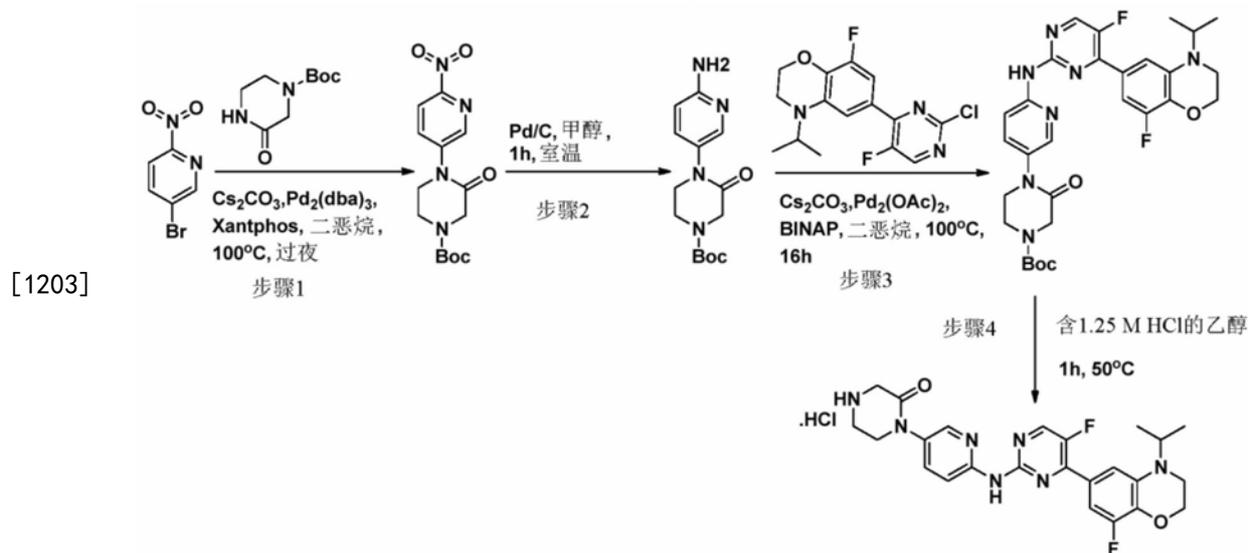


[1200] 步骤1:合成(6-氨基吡啶-3-基)(2,6-二甲基吗啉基)甲酮:向6-氨基烟酸

(1000mg, 7.24mmol, 1当量)于DMF (10mL)中的搅拌溶液中添加2,6-二甲基吗啉 (1250mg, 10.8mmol, 1.5当量)、DIPEA (5mL, 29mmol, 4当量)和HATU (4952mg, 13mmol, 1.8当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水 (50mL) 稀释,过滤观测到固体,且真空干燥,获得呈灰白色固体化合物的(6-氨基吡啶-3-基)(2,6-二甲基吗啉基)甲酮 (800mg, 69%)。LCMS: 236 [M+H]⁺

[1201] 步骤2: 合成(2,6-二甲基吗啉基)(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷 (10mL)中的溶液中添加(6-氨基吡啶-3-基)(2,6-二甲基吗啉基)甲酮 (78mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯 (147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钼 (2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP (8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。用水 (50mL) 和盐水溶液 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相Combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的(2,6-二甲基吗啉基)(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮 (20mg, 12%)。LCMS: 525 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.67 (d, J=3.4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.20 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.31 (br. s., 2H), 4.05-4.21 (m, 1H), 3.55 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.31 (br. s., 4H), 2.51 (br. s., 2H), 1.19 (d, J=6.4Hz, 6H), 0.91-1.16ppm (m, 6H)。

[1202] 实例120: 合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-2-酮 (化合物512)



[1204] 步骤1: 合成4-(6-硝基吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 向5-溴-2-硝基吡啶 (500mg, 4.95mmol, 1当量)于二恶烷 (10mL)中的溶液中添加3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (990mg, 4.95mmol, 1当量)和碳酸铯 (4034mg, 12.3mmol, 2.5当量)。用氮气吹扫反应混合物30min,添加Pd₂(dba)₃ (227mg, 0.24mmol, 0.05当量)和XATPHOS (230mg, 0.39mmol, 0.08当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将

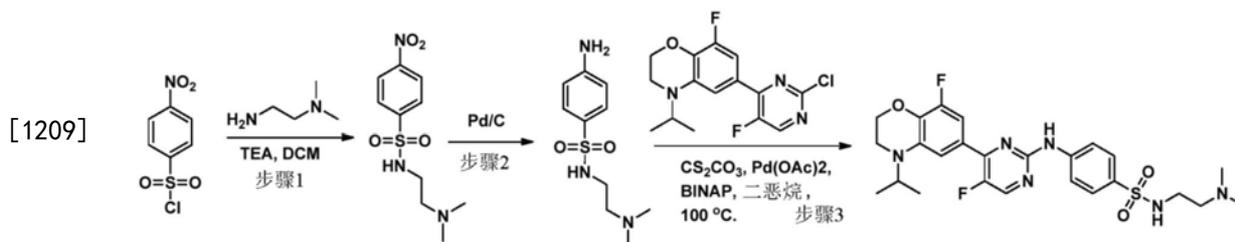
反应混合物用水 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (150mL×2) 萃取。用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗化合物, 通过正相combi flash 纯化, 获得呈黄色固体化合物的4-(6-硝基吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (250mg, 37%)。LCMS: 323 [M+H]⁺

[1205] 步骤2: 合成4-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 在H₂气氛下向4-(6-硝基吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (250mg, 0.77mmol, 1当量) 于甲醇 (5mL) 中的搅拌溶液中添加Pd/C (20% w/w) (50mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液, 获得呈灰白色固体化合物的4-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (200mg, 88%)。LCMS: 293 [M+H]⁺

[1206] 步骤3: 合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (200mg, 0.6mmol, 1当量) 于二恶烷 (10mL) 中的溶液中添加4-(6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (198mg, 0.66mmol, 1.1当量) 和碳酸铯 (293mg, 0.9mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min, 接着添加乙酸钯 (3mg, 0.012mmol, 0.02当量) 和BINAP (15mg, 0.024mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗化合物, 通过正相combi flash 纯化, 获得呈黄色固体化合物的4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (100mg, 28%)。LCMS: 582 [M+H]⁺

[1207] 步骤4: 合成1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) 哌嗪-2-酮: 将4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.17mmol, 1当量) 溶解于含1.25M HCl的乙醇 (5mL) 中, 并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 减压去除溶剂, 获得粗物质, 通过逆相HPLC 纯化, 获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-4-基) 吡啶-2-基) 嘧啶-2-胺 (40mg, 48%)。LCMS: 482 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.64 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.72 (dd, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.19 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.30 (br. s., 2H), 4.16 (br. s., 1H), 3.62 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.40 (br. s., 2H), 3.35 (m, 2H), 3.03 (t, J=5.1Hz, 2H), 1.19ppm (d, J=6.4Hz, 6H)。

[1208] 实例121: 合成N-(2-(二甲基氨基) 乙基)-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯磺酰胺 (化合物513)

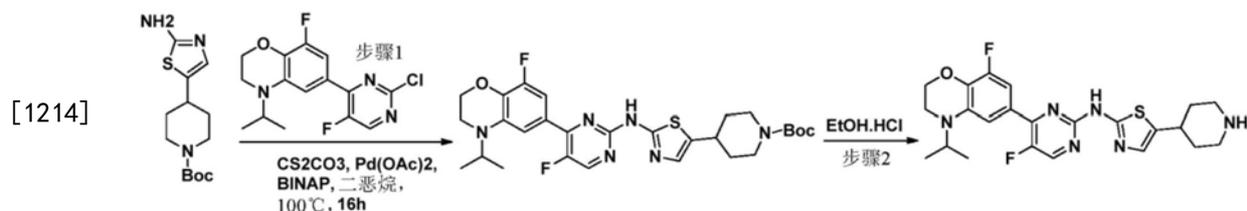


[1210] 步骤1:合成N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-硝基苯磺酰胺:向4-硝基苯磺酰氯(500mg, 2.26mmol, 1当量)于DCM(06mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(.4ml, 4.52mmol, 2当量)和N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(.4ml, 4.52mmol, 2当量)。使反应混合物在室温下搅拌5h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释、用乙酸乙酯(25mL×2)萃取。用水(15mL)和盐水溶液(20mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-硝基苯磺酰胺。LCMS:274[M+H]⁺

[1211] 步骤2:合成4-氨基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)苯磺酰胺:在室温下向N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-硝基苯磺酰胺(470mg, 1.74mmol, 1当量)于乙醇(08mL)中的搅拌溶液中添加PdC(100mg, 0.087mmol, 0.05当量)。将反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使反应混物流经硅藻土过滤器。将有机层用水(20)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色化合物的4-氨基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)苯磺酰胺(277mg, 99%)。LCMS:244[M+H]⁺

[1212] 步骤3:合成N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯磺酰胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)的溶液中添加二恶烷(5ml)和4-氨基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)苯磺酰胺(82mg, 0.033mmol, 1.1当量)、碳酸铯(146mg, 0.46mmol, 1.5当量),将所得反应混合物用氮气脱气5min,之后添加Pd(Oac)₂(07mg, 0.031mmol, 0.1当量)、BINAP(38mg, 0.056mmol, 0.2mmol),将所得反应混合物在100℃下搅拌15h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(40mL×2)萃取。用水(35mL)和盐水溶液(25mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过combi-flash纯化,得到呈黄色固体化合物的N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯磺酰胺(35mg, 99.90%)。LCMS:533[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.44(d, J=4.1Hz, 1H), 8.30(d, J=8.8Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.79-7.71(m, 1H), 7.52(s, 1H), 7.29-7.21(m, 1H), 4.33(t, J=4.3Hz, 2H), 4.22(p, J=6.6Hz, 1H), 3.57-3.44(m, 1H), 3.35(t, J=4.4Hz, 4H), 3.14-3.03(m, 1H), 3.03-2.93(m, 1H), 2.77(t, J=9.5Hz, 1H), 2.61(s, 3H), 2.43(dq, J=14.3, 8.2Hz, 1H), 2.02(dt, J=13.3, 7.6Hz, 1H), 1.26(d, J=6.6Hz, 7H)。

[1213] 实例122:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑-2-胺(化合物514)

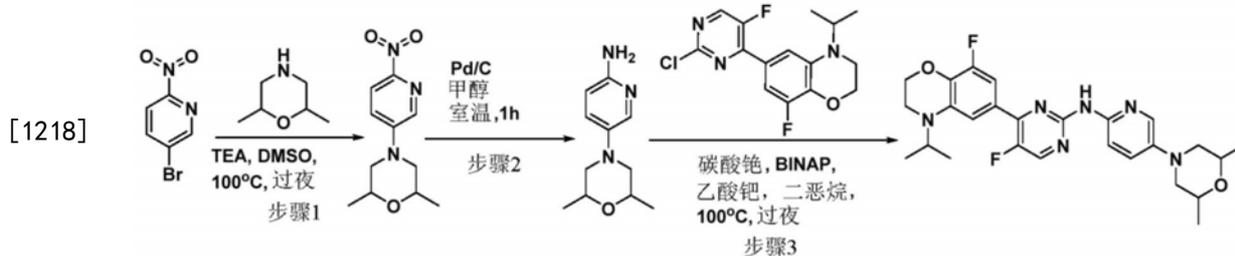


[1215] 步骤1:合成4-(2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(4mL)中的溶液中添加4-(2-氨基噻唑-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(94mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸

钾(62mg, 0.45mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气10min,接着添加Pd2(dba)3(27mg, 0.03mmol, 0.1当量)和Xphos(28mg, 0.06mmol, 0.2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL)萃取。用水(5mL)和盐水溶液(5mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈粘稠粗残余物的4-(2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(135mg),其直接用于下一步骤。LCMS: 573[M+H]⁺

[1216] 步骤2:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑-2-胺:将4-(2-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)噻唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(135mg粗物质)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈灰白色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-5-(哌啶-4-基)噻唑-2-胺(10mg)。LCMS: 473[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.74(s, 1H), 8.57(d, J=4.0Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 7.72(dd, J=15.3, 2.5Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.36(dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.16(d, J=11.4Hz, 1H), 6.97(t, J=9.4Hz, 1H), 4.30(t, J=4.4Hz, 2H), 4.16(p, J=6.6Hz, 1H), 3.30(dd, J=9.6, 5.2Hz, 4H), 2.63-2.54(m, 2H), 2.22(s, 7H), 1.84(dd, J=12.7, 3.6Hz, 2H), 1.54(tt, J=13.3, 6.7Hz, 2H), 1.18(d, J=6.5Hz, 6H)。

[1217] 实例123:合成N-(5-(2,6-二甲基吗啉基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物515)



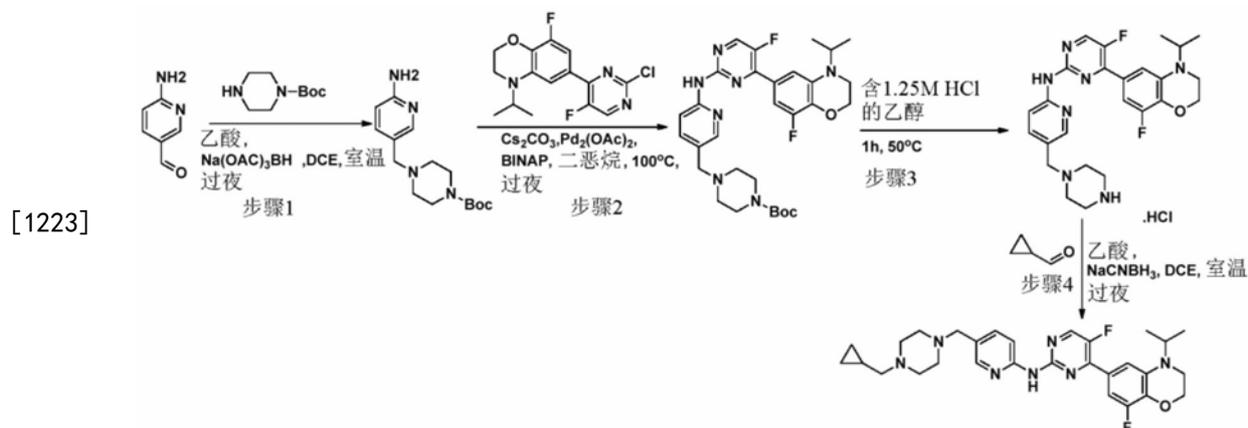
[1219] 步骤1:合成2,6-二甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)吗啉:向5-溴-2-硝基吡啶(500mg, 2.47mmol, 1当量)于DMSO(10mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.7mL, 4.94mmol, 2当量)和2,6-二甲基吗啉(426mg, 3.7mmol, 1.5当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(100mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的2,6-二甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)吗啉(500mg, 85%)。LCMS: 238[M+H]⁺

[1220] 步骤2:合成5-(2,6-二甲基吗啉基)吡啶-2-胺:在H₂气氛下向2,6-二甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基)吗啉(200mg, 0.84mmol, 1当量)于甲醇(5mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(50mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈灰白色固体化合物的5-(2,6-二甲基吗啉基)吡啶-2-胺(150mg, 86%)。LCMS: 208[M+H]⁺

[1221] 步骤3:合成N-(5-(2,6-二甲基吗啉基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(5mL)中的溶液中

添加5-(2,6-二甲基吗啉基)吡啶-2-胺(68mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的N-(5-(2,6-二甲基吗啉基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(80mg, 52%)。LCMS: 497 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1H), 8.56 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.92-8.06 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.17 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.18-4.39 (m, 2H), 3.99-4.15 (m, 1H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.54 (d, J=10.8Hz, 2H), 3.16 (d, J=8.3Hz, 1H), 2.82 (dd, J=11.5, 5.6Hz, 1H), 2.26 (t, J=11.0Hz, 2H), 1.09-1.30ppm (m, 12H)。

[1222] 实例124:合成N-(5-((4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物516)



[1224] 步骤1:合成4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-氨基烟醛(500mg, 8.19mmol, 1当量)于DCE(15mL)中的搅拌溶液中添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1830mg, 9.8mmol, 1.2当量)、乙酸(2.3mL, 41mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃,接着将Na(OAc)₃BH(2604mg, 12.2mmol, 1.5当量)添加到以上混合物中,并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色粘稠化合物的4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg, 21%)。LCMS: 293 [M+H]⁺

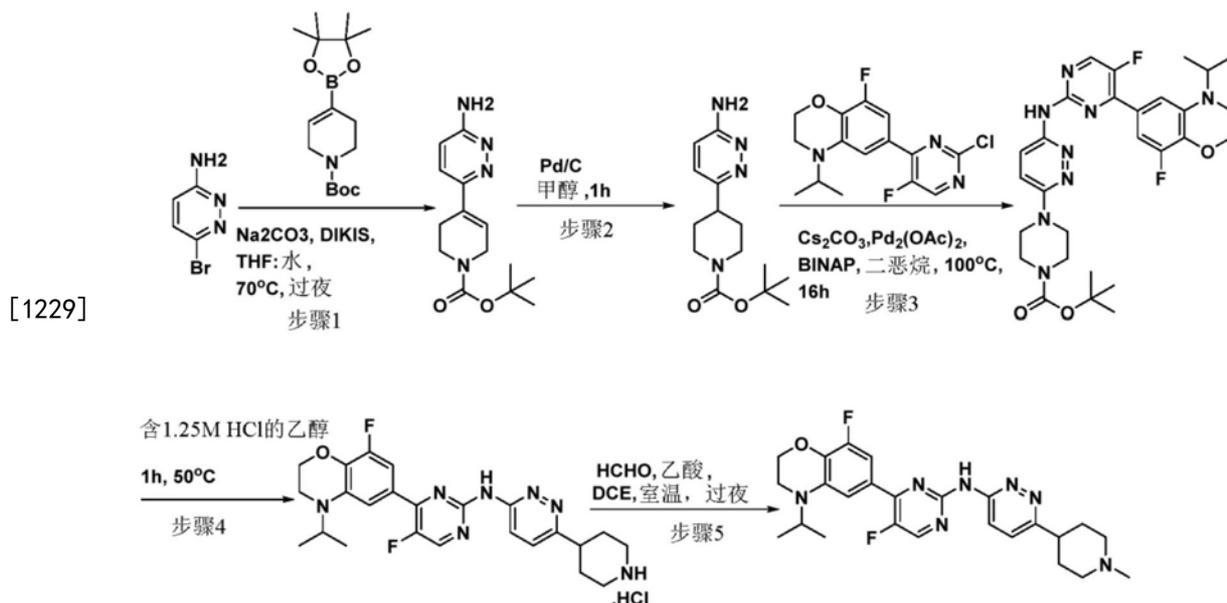
[1225] 步骤2:合成4-((6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(500mg, 1.53mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(494mg, 1.69mmol, 1.1当量)和碳酸铯(748mg, 2.29mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(7mg, 0.03mmol, 0.02当量)和BINAP(38mg, 0.06mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将

有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色固体化合物的4-((6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(700mg,78%)。LCMS:582[M+H]⁺

[1226] 步骤3:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:将4-((6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(700mg,1.2mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(10mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得粗化合物,通过制备HCl盐纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(500mg,86%)。LCMS:482[M+H]⁺

[1227] 步骤4:合成N-(5-((4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(100mg,0.2mmol,1当量)于DCE(3mL)中的搅拌溶液中添加环丙烷甲醛(52mg,0.61mmol,3当量)、乙酸(0.06mL,1.0mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(38mg,0.61mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的N-(5-((4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(45mg,41%)。LCMS:536[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.01(s,1H),8.62(d,J=3.8Hz,1H),8.17(d,J=8.4Hz,2H),7.64(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.51(s,1H),7.19(d,J=11.5Hz,1H),4.30(t,J=4.3Hz,2H),4.17(p,J=6.6Hz,1H),3.43(s,2H),3.31(t,J=4.4Hz,2H),2.40(s,8H),2.14(d,J=6.5Hz,2H),1.19(d,J=6.5Hz,6H),0.79(p,J=6.2Hz,1H),0.43(d,J=7.6Hz,2H),0.04(d,J=4.9Hz,2H)。

[1228] 实例125:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)哒嗪-3-胺(化合物517)



[1230] 步骤1: 合成4-(6-氨基吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯: 向6-溴吡啶-3-胺(668mg, 3.34mmol, 1当量)于二恶烷:水(8+2mL)中的搅拌溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(1200mg, 3.34mmol, 1当量)、Na₂CO₃(1062mg, 10.02mmol, 3当量)和Pd(PPh₃)Cl₂(120mg, 0.167mmol, 0.05当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtoAc(50mL×2)萃取。用水(30mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色固体化合物的4-(6-氨基吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(10mg, 96.17%)。LCMS: 277[M+H]⁺

[1231] 步骤2: 合成4-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 在室温下向4-(6-氨基吡啶-3-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(200mg, 0.72mmol, 1当量)于乙醇(04mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(100mg, 0.087mmol, 0.05当量)。将反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使反应混物流经硅藻土过滤器。将有机层用水(20)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色化合物的4-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(140mg, 97.10%)。LCMS: 279[M+H]⁺

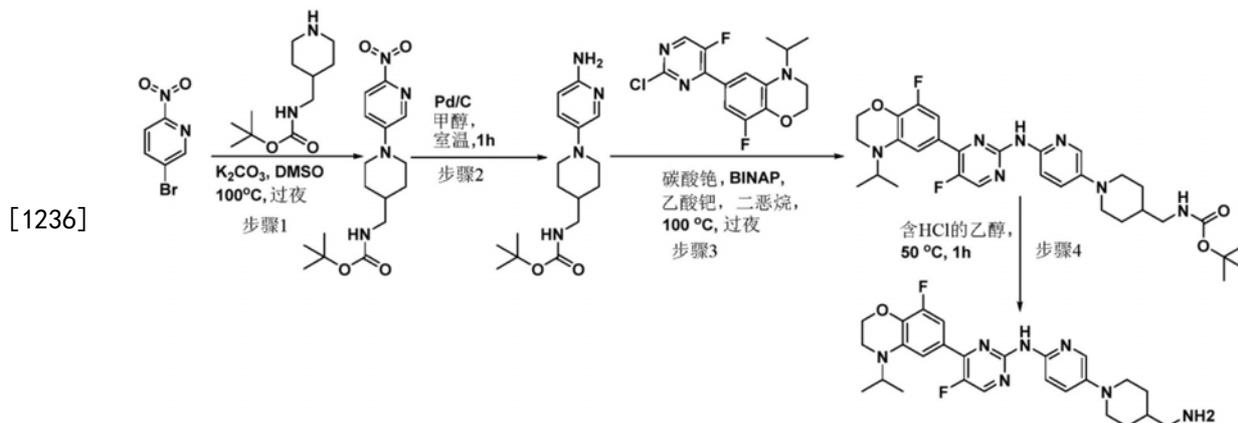
[1232] 步骤3: 合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(200mg, 0.6mmol, 1当量)的溶液中添加二恶烷(5ml)和4-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(185mg, 0.67mmol, 1.1当量)、碳酸铯(297mg, 0.91mmol, 1.5当量),将所得反应混合物用氮气脱气5min,之后添加Pd(OAc)₂(14mg, 0.061mmol, 0.1当量)、BINAP(76mg, 0.122mmol, 0.2mmol),将所得反应混合物在100°C下搅拌15h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。用水(35mL)和盐水溶液(15mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗化合物,通过combi-flash纯化,获得呈浅棕色固体化合物的4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(360mg, 33.41%)。LCMS: 568[M+H]⁺

[1233] 步骤4: 合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)

嘧啶-2-基)-6-(哌啶-4-基)哒嗪-3-胺盐酸盐:将4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(360mg, 0.81mmol, 1当量)的溶液溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50°C下搅拌3h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈砖红色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)哒嗪-3-胺。LCMS:468[M+H]⁺

[1234] 步骤5:合成N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)哒嗪-3-胺:向N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)哒嗪-3-胺(150mg, 0.32mmol, 1当量)于DCE(6mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.33mL, 0.96mmol, 3当量)、乙酸(0.2mL, 1.1mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0°C。将NaCNBH₃(60mg, 0.91mmol, 3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(25mL×2)萃取。用水(15mL)和盐水溶液(20mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的N-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)哒嗪-3-胺(8mg, 98.22%)。LCMS:482[M+H]⁺; ¹HNMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.58(s, 1H), 8.64(d, J=3.7Hz, 1H), 8.32(d, J=9.2Hz, 1H), 7.56(d, J=9.3Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.18(d, J=11.5Hz, 1H), 4.30(t, J=4.3Hz, 2H), 4.14(p, J=6.6Hz, 1H), 2.89(d, J=11.3Hz, 2H), 2.79(t, J=11.8Hz, 1H), 2.20(s, 3H), 2.00(dd, J=12.7, 9.8Hz, 2H), 1.87-1.73(m, 5H), 1.18(d, J=6.5Hz, 6H)。

[1235] 实例126:合成N-(5-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物518)



[1237] 步骤1:合成((1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。向5-溴-2-硝基吡啶(200mg, 0.99mmol, 1当量)于DMSO(5mL)中的搅拌溶液中添加K₂CO₃(273mg, 1.98mmol, 2当量)和(哌啶-4-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(424mg, 1.98mmol, 2当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的((1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 59%)。LCMS:337[M+H]⁺

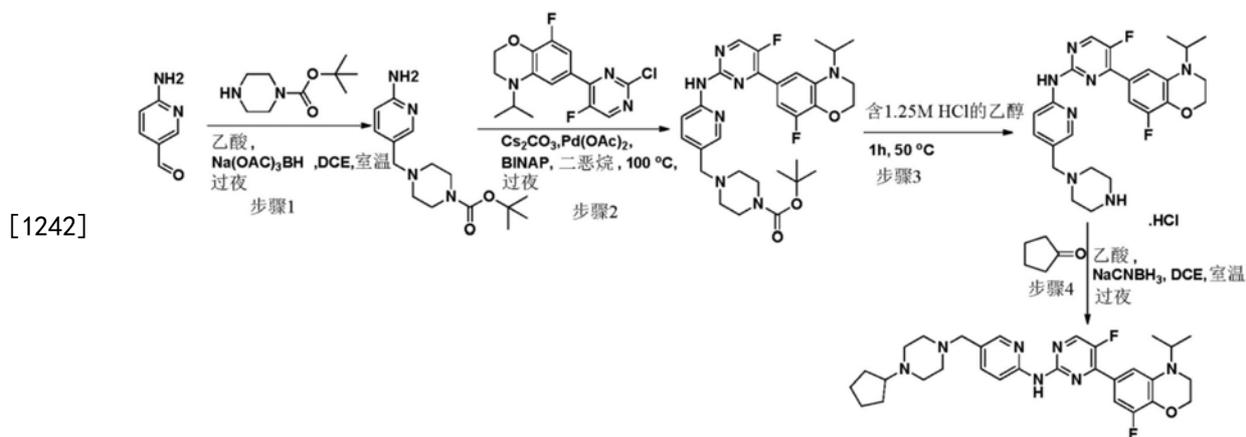
[1238] 步骤2:合成((1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:向((1-

(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.59mmol,1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈棕色粘稠化合物的((1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,82%)。LCMS:307[M+H]⁺

[1239] 步骤3:合成((1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(5mL)中的溶液中添加((1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(101 mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色粘稠化合物的((1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(160mg,87%)。LCMS:596[M+H]⁺

[1240] 步骤4:合成N-(5-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:将((1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(160mg,0.26mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的N-(5-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(80mg,60%)。LCMS:496[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.66(s,1H),8.55(d,J=4.0Hz,1H),8.05-7.96(m,2H),7.46(s,1H),7.39(dd,J=9.1,3.0Hz,1H),7.21-7.13(m,1H),4.30(t,J=4.3Hz,2H),4.14(hept,J=7.0Hz,1H),3.64(d,J=12.0Hz,2H),3.30(t,J=4.2Hz,2H),2.75-2.57(m,4H),1.82(d,J=12.6Hz,2H),1.62(s,1H),1.37-1.20(m,2H),1.18(d,J=6.5Hz,6H)。

[1241] 实例127:合成N-(5-((4-环戊基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物519)



[1243] 步骤1:合成4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-氨基烟醛(500mg, 8.19mmol, 1当量)于DCE(15mL)中的搅拌溶液中添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1830mg, 9.8mmol, 1.2当量)、乙酸(2.3mL, 41mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃,接着将Na(OAc)₃BH(2604mg, 12.2mmol, 1.5当量)添加到以上混合物中,并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色粘稠化合物的4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg, 21%)。LCMS: 293[M+H]⁺

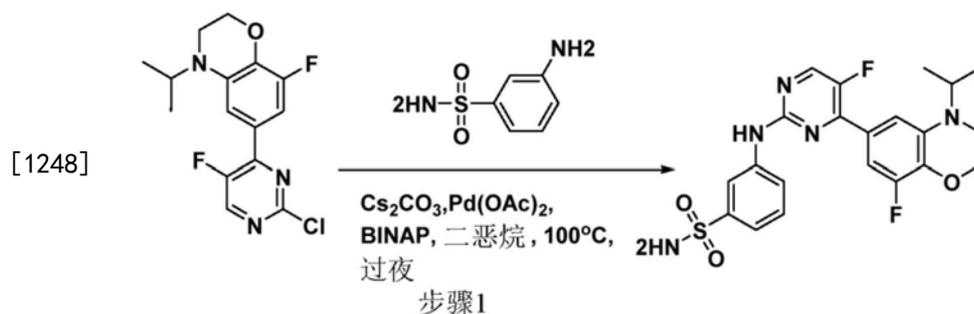
[1244] 步骤2:合成4-((6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(500mg, 1.53mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(494mg, 1.69mmol, 1.1当量)和碳酸铯(748mg, 2.29mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钯(7mg, 0.03mmol, 0.02当量)和BINAP(38mg, 0.06mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色固体化合物的4-((6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(700mg, 78%)。LCMS: 582[M+H]⁺

[1245] 步骤3:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺将4-((6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(700mg, 1.2mmol, 1当量)于含1.25M HCl的乙醇(10mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得粗化合物,通过制备HCl盐纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(500mg, 86%)。LCMS: 482[M+H]⁺

[1246] 步骤4:合成N-(5-((4-环戊基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(100mg,

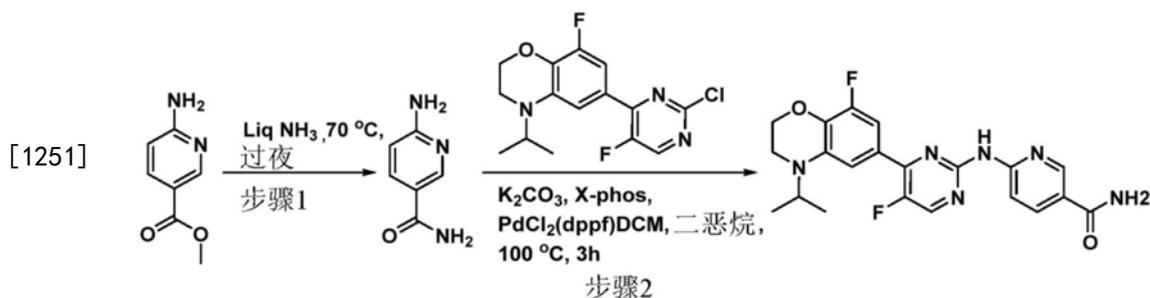
0.2mmol, 1当量)于DCE (3mL)中的搅拌溶液中添加环戊酮 (52mg, 0.61mmol, 3当量)、乙酸 (0.06mL, 1.0mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃ (38mg, 0.61mmol, 3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水 (25mL)稀释并用乙酸乙酯 (50mL×2)萃取。用水 (50mL)和盐水溶液 (50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈灰白色固体化合物的N-(5-((4-环戊基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺 (25mg, 15%)。LCMS: 550 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.62 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.31 (t, J=4.2Hz, 2H), 4.17 (p, J=6.8Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.40 (dt, J=17.1, 7.8Hz, 8H), 1.74 (dq, J=11.1, 6.1Hz, 2H), 1.58 (dq, J=12.0, 6.2, 4.8Hz, 2H), 1.48 (q, J=7.3, 5.3Hz, 2H), 1.28 (dq, J=14.5, 8.1Hz, 2H), 1.20 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[1247] 实例128:合成4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯磺酰胺(化合物520)



[1249] 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷 (5mL)中的溶液中添加3-氨基苯磺酰胺 (57mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯 (147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钯 (2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP (8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水 (30mL)稀释并用乙酸乙酯 (100mL)萃取。用水 (50mL)和盐水溶液 (50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯磺酰胺 (50mg, 35%)。LCMS: 462 [M+H]⁺; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.62 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.27 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.52-7.37 (m, 3H), 7.31 (s, 2H), 7.20 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.30 (t, J=4.3Hz, 2H), 4.15 (h, J=6.5Hz, 1H), 3.30 (d, J=4.5Hz, 2H), 1.18 (d, J=6.5Hz, 6H)。

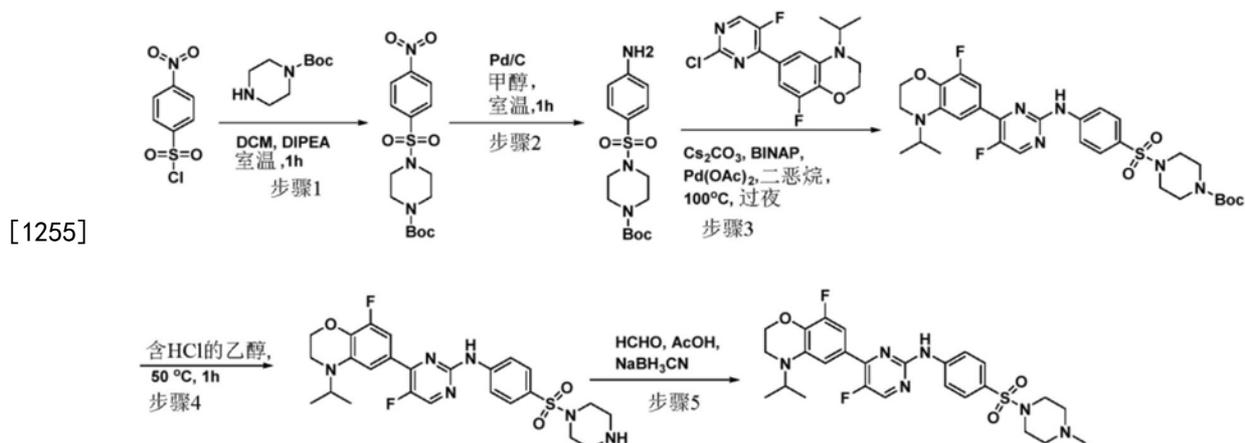
[1250] 实例129:合成6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)烟酰胺(化合物521)



[1252] 步骤1:合成6-氨基烟酰胺:将6-氨基烟酸甲酯(300mg,1.97mmol,1当量)于液氨(5mL)中的搅拌溶液在70℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,在减压下完全去除溶剂,获得呈淡黄色固体化合物的6-氨基烟酰胺(250mg,93%)。LCMS:138[M+H]⁺

[1253] 步骤2:合成6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)烟酰胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加6-氨基烟酰胺(45mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸钾(104mg,0.75mmol,2.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(12mg,0.015mmol,0.05当量)和X-Phos(14mg,0.03mmol,0.1当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)烟酰胺(5mg,4%)。LCMS:427[M+H]⁺;¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.39(s,1H),8.80(d,J=2.4Hz,1H),8.68(d,J=3.8Hz,1H),8.28(d,J=8.8Hz,1H),8.18(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),8.00(s,1H),7.49(s,1H),7.37(s,1H),7.20(d,J=11.5Hz,1H),4.31(t,J=4.3Hz,2H),4.17(h,J=6.8Hz,1H),3.35(s,2H),1.20(d,J=6.5Hz,6H)。

[1254] 实例130:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺(化合物522)



[1256] 步骤1:合成4-((4-硝基苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向4-硝基苯磺酰氯(129mg,0.58mmol,1.3当量)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.1mL,0.59mmol,1.1当量)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.54mmol,1当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌

1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用水(50mL)稀释并用DCM(50mL×2)萃取。用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈微黄固体化合物的哌嗪-1-甲酸叔丁酯(70mg,88.75%)。LCMS:272[M+H]⁺

[1257] 步骤2:合成4-((4-氨基苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向4-((4-硝基苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.53mmol,1当量)于乙醇:水(8+2ml)中的搅拌溶液中添加Fe(碎屑)、NH₄Cl(300mg,5.39mmol,10当量)。使所得反应混合物在80℃下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使反应混物流经硅藻土过滤器。将有机层用水(20)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色化合物的4-((4-氨基苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(120mg,99.10%)。LCMS:242[M+H]⁺

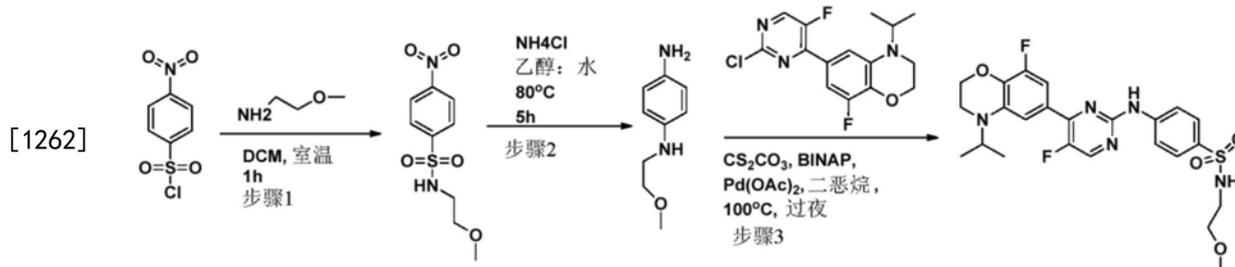
[1258] 步骤3:合成4-((4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(130mg,0.539mmol,1当量)的溶液中添加二恶烷(5ml)和4-((4-氨基苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(175mg,0.539mmol,1当量)、碳酸铯(258mg,0.791mmol,1.5当量),将所得反应混合物用氮气脱气5min,之后添加Pd(OAc)₂(20mg,0.053mmol,0.1当量)、BINAP(80mg,0.122mmol,0.2mmol),将所得反应混合物在100℃下搅拌15h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。用水(35mL)和盐水溶液(15mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过combi-flash纯化,获得呈浅棕色固体化合物的4-((4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(160mg,43.13%)。LCMS:531[M+H]⁺

[1259] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(哌嗪-1-基磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺:将4-((4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯溶液(150mg,0.52mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌3h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈砖红色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(哌嗪-1-基磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺(50mg,41.46%)。LCMS:531[M+H]⁺

[1260] 步骤5:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺:向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-(哌嗪-1-基磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺(300mg,0.63mmol,1当量)于DCE(6mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.33mL,0.96mmol,3当量)、乙酸(0.2mL,1.1mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(60mg,0.91mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(25mL×2)萃取。用水(15mL)和盐水溶液(20mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)嘧啶-2-胺(10mg,98.22%)。LCMS:545[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.30(s,1H),8.67(d,J=3.8Hz,1H),8.44(s,1H),8.02(d,J=8.5Hz,2H),7.64(d,J=

8.5Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.31 (t, J=4.2Hz, 2H), 4.16 (p, J=6.6Hz, 1H), 3.32 (t, J=4.5Hz, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.94-2.83 (m, 4H), 2.35 (t, J=4.6Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.19 (d, J=6.5Hz, 6H)。

[1261] 实例131:合成4-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-甲氧基乙基)苯磺酰胺(化合物523)



[1263] 步骤1:合成N-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-苯磺酰胺:向4-硝基苯磺酰氯(100mg, 0.45mmol, 1当量)于DCM(5ml)中的搅拌溶液中添加DIPEA(0.2mL, 0.59mmol, 1.1当量)和2-甲氧基乙胺(100mg, 0.54mmol, 1当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用水(20mL)稀释并用DCM(15mL×2)萃取。用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈微黄固体化合物的N-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-苯磺酰胺(70mg, 88.75%)。LCMS:260[M+H]⁺

[1264] 步骤2:合成4-氨基-N-(2-甲氧基乙基)苯磺酰胺:向N-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-苯磺酰胺(200mg, 0.76mmol, 1当量)于乙醇:水(8+2ml)中的搅拌溶液中添加Fe(碎屑)、NH₄Cl(407mg, 7.6mmol, 10当量)。使所得反应混合物在80°C下搅拌5h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使反应混物流经硅藻土过滤器。将有机层用水(30)洗涤,用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色化合物的4-氨基-N-(2-甲氧基乙基)苯磺酰胺(129mg, 99.10%)。LCMS:242[M+H]⁺

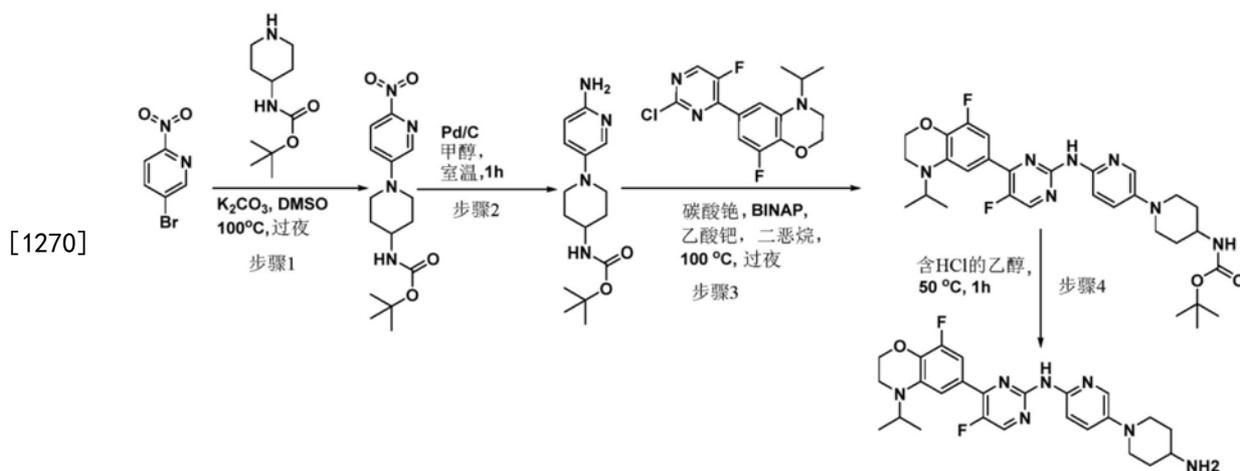
[1265] 步骤3:合成4-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-甲氧基乙基)苯磺酰胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(130mg, 0.53mmol, 1当量)的溶液中添加二恶烷(5ml)、(2Z)-N4-(2-甲氧基乙基)戊-2,4-二烯-1,4-二胺(175mg, 0.539mmol, 1当量)、碳酸铯(258mg, 0.791mmol, 1.5当量),将所得反应混合物用氮气脱气5min,之后添加Pd(OAc)₂(20mg, 0.053mmol, 0.1当量)、BINAP(80mg, 0.122mmol, 0.2mmol),将所得反应混合物在100°C下搅拌15h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。用水(35mL)和盐水溶液(15mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的4-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基氨基)-N-(2-甲氧基乙基)苯磺酰胺(75mg, 98.13%)。LCMS:520[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.19(s, 1H), 8.65(d, J=3.9Hz, 1H), 7.94(d, J=8.7Hz, 2H), 7.70(d, J=8.6Hz, 2H), 7.54(t, J=6.0Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.22-7.14(m, 1H), 4.31(t, J=4.3Hz, 2H), 4.15(p, J=6.6Hz, 1H), 3.29(d, J=6.0Hz, 2H), 3.17(s, 3H), 2.88(q, J=5.9Hz, 2H), 1.20(d, J=6.5Hz, 7H)。

[1266] 实例132:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-((4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物524)



[1268] 向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(500mg, 1.03mmol, 1当量)于DMF(8mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (200mg, 1.98mmol, 2当量)和1-溴-2-甲氧基乙烷(1000mg, 1.58mmol, 2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释,用乙酸乙酯(30mL×3):水(30mL)萃取。得到有机层,并真空干燥,之后通过逆相色谱纯化有机层,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(0.05mg, 93.83%)。LCMS:540[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.98(s, 1H), 8.62(d, J=4.0Hz, 1H), 8.17(d, J=8.6Hz, 2H), 7.64(dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.19(d, J=11.7Hz, 1H), 4.30(t, J=4.3Hz, 2H), 4.17(p, J=6.6Hz, 1H), 3.42(dd, J=11.7, 5.9Hz, 4H), 3.22(s, 3H), 2.45-2.35(m, 8H), 1.20(d, J=6.5Hz, 6H)。

[1269] 实例133:合成N-(5-(4-氨基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物788)



[1271] 步骤1:合成(1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-4-基)氨基甲酸叔丁酯:向5-溴-2-硝基吡啶(300mg, 1.48mmol, 1当量)于DMSO(5mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (410mg, 2.97mmol, 2当量)和哌嗪-4-基氨基甲酸叔丁酯(594mg, 2.97mmol, 2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(50mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的(1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-4-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 83%)。LCMS:323[M+H]⁺

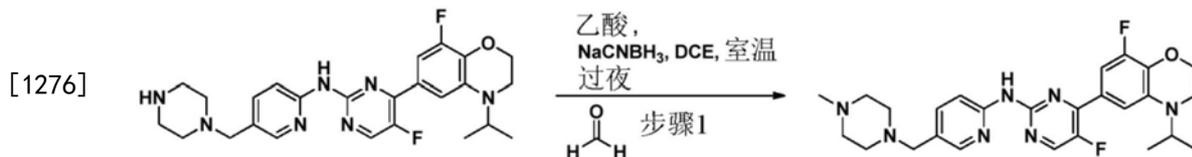
[1272] 步骤2:合成(1-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-4-基)氨基甲酸叔丁酯:向(1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-4-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.62mmol, 1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈紫色固体化合物的(1-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-4-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 82%)。LCMS:293[M+H]⁺

[1273] 步骤3:合成(1-(6-(5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-

6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(5mL)中的溶液中添加(1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(96mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色粘稠化合物的(1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 84%)。LCMS: 582[M+H]⁺

[1274] 步骤4: 合成N-(5-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺: 将(1-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg, 0.26mmol, 1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的N-(5-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(60mg, 48%)。LCMS: 482[M+H]⁺; ¹HNMR: (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.68 (s, 1H), 8.56 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.84-8.05 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.17 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.30 (br. s., 2H), 4.02-4.18 (m, 1H), 3.63 (d, J=12.3Hz, 2H), 3.30 (br. s., 2H), 2.98 (br. s., 1 H), 2.74 (t, J=11.6Hz, 2H), 1.90 (d, J=11.4Hz, 2H), 1.53 (d, J=9.6Hz, 2H), 1.19ppm (d, J=6.1Hz, 6H)。

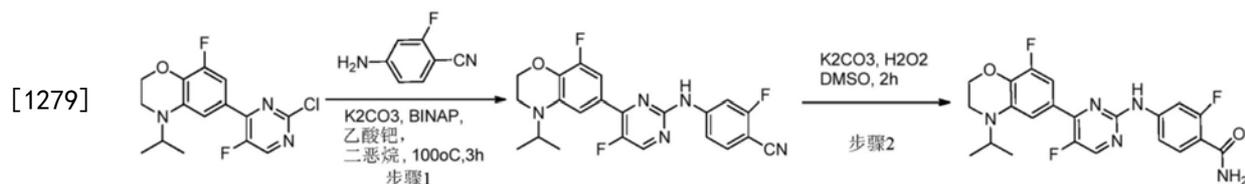
[1275] 实例134: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物789)



[1277] 步骤1: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺: 向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(100mg, 0.2mmol, 1当量)于DCE(3mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.03mL, 0.61mmol, 3当量)、乙酸(0.06mL, 1.0mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(38mg, 0.61mmol, 3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈灰白色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(10mg, 10%)。LCMS: 496[M+H]⁺; ¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.97 (s, 1H), 8.62 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.06-8.23 (m, 1H), 7.64 (d, J=10.5Hz, 1H), 7.51 (s,

1H), 7.19 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.31 (br. s., 2H), 4.04-4.21 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.30 (t, J=4.2Hz, 2H), 2.35 (d, J=18.9Hz, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.20ppm (d, J=6.1Hz, 6H)。

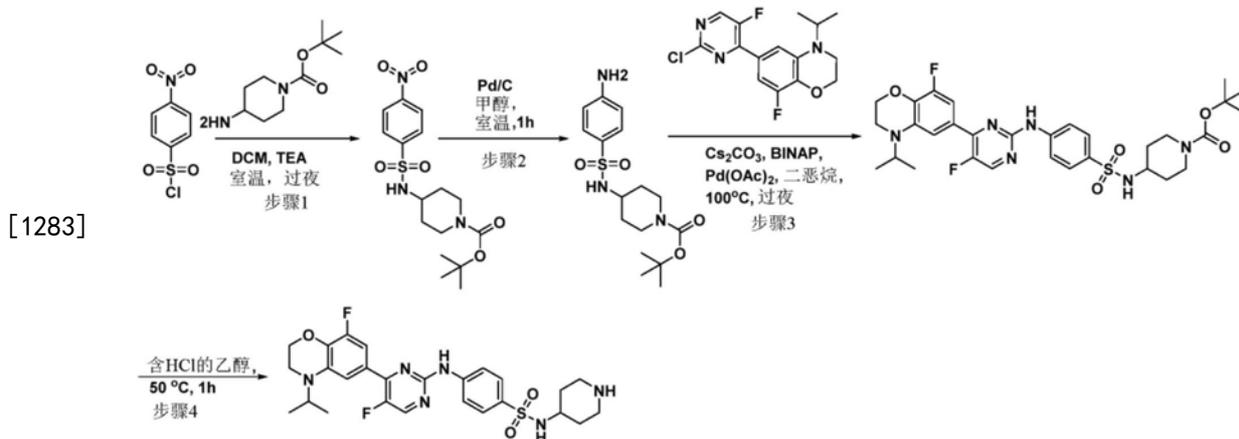
[1278] 实例135:合成2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲酰胺(化合物790)



[1280] 步骤1:合成2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲腈:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(500mg, 1.53mmol, 1当量)于二恶烷(5mL)中的溶液中添加4-氨基-2-氟苯甲腈(280mg, 1.69mmol, 1.1当量)和碳酸铯(745mg, 2.29mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(35mg, 0.153mmol, 0.02当量)和BINAP(191mg, 0.36mmol, 0.2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色粘稠化合物的2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲腈(400mg, 84%)。LCMS: 426[M+H]⁺

[1281] 步骤2:合成2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲酰胺:向2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲腈(200mg, 0.46mmol, 1当量)于DMSO(5mL)中的溶液中添加K₂CO₃(126mg, 0.93mmol, 2当量)和H₂O₂(80mg, 1.84mmol, 4当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,通过逆向色谱纯化,获得呈淡黄色固体化合物的2-氟-4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲酰胺(5mg, 99.48%)。LCMS: 444[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.26 (d, J=7.91, 8.25Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.20Hz, 1H) 7.81 (t, J=8.20Hz, 1H) 7.5 (s, 1H) 7.42 (d, 1H) 8.20 (dd, 1H), 4.32 (d, 3H), 3.45 (s, 1H) 1.23 (s, 6H)。

[1282] 实例136:合成4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-N-(哌啶-4-基)苯磺酰胺(化合物791)



[1284] 步骤1: 合成4-((4-硝基苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。向4-硝基苯磺酰氯(500mg, 2.26mmol, 1当量)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.5mL, 3.39mmol, 1.5当量)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(407mg, 4.07mmol, 1.8当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将混合物用水(50mL)稀释并用DCM(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈浅棕色固体化合物的哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg, 57%)。LCMS: 386 [M+H]⁺

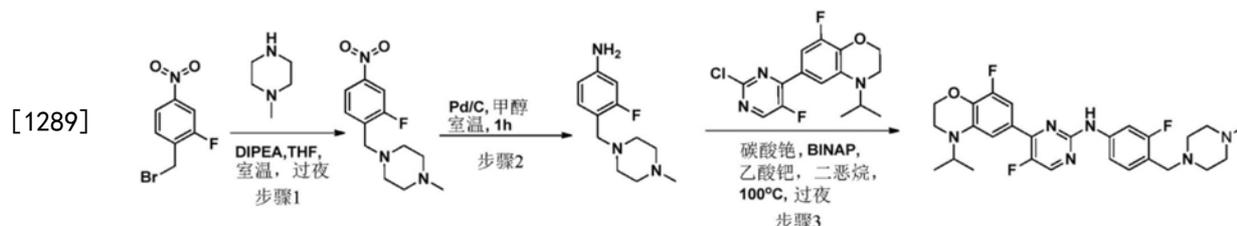
[1285] 步骤2: 合成4-((4-氨基苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 在H₂气氛下向4-((4-硝基苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.51mmol, 1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20% w/w)(40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈灰白色固体化合物的4-((6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯(160mg, 86%)。LCMS: 356 [M+H]⁺

[1286] 步骤3: 合成4-((6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)磺酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-((6-氨基吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯(117mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气吹扫30min,接着添加乙酸钯(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈棕色粘稠化合物的4-((6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg, 76%)。LCMS: 645 [M+H]⁺

[1287] 步骤4: 合成4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-N-(哌嗪-4-基)苯磺酰胺: 将4-((6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg, 0.23mmol, 1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在50°C下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的4-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-N-(哌嗪-4-基)苯磺酰胺(2mg, 2%)。LCMS: 545 [M+H]⁺;

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.21 (br. s., 1H), 8.65 (br. s., 1H), 7.94 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.60 (br. s., 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.18 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 4.31 (br. s., 2H), 4.16 (br. s., 1H), 3.39 (m, 2H), 3.17 (br. s., 1H), 2.99 (br. s., 2H), 2.92 (br. s., 2H), 2.09 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 2H), 1.36 (br. s., 2H), 1.20 ppm (d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H)。

[1288] 实例137:合成5-氟-N-(3-氟-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物792)

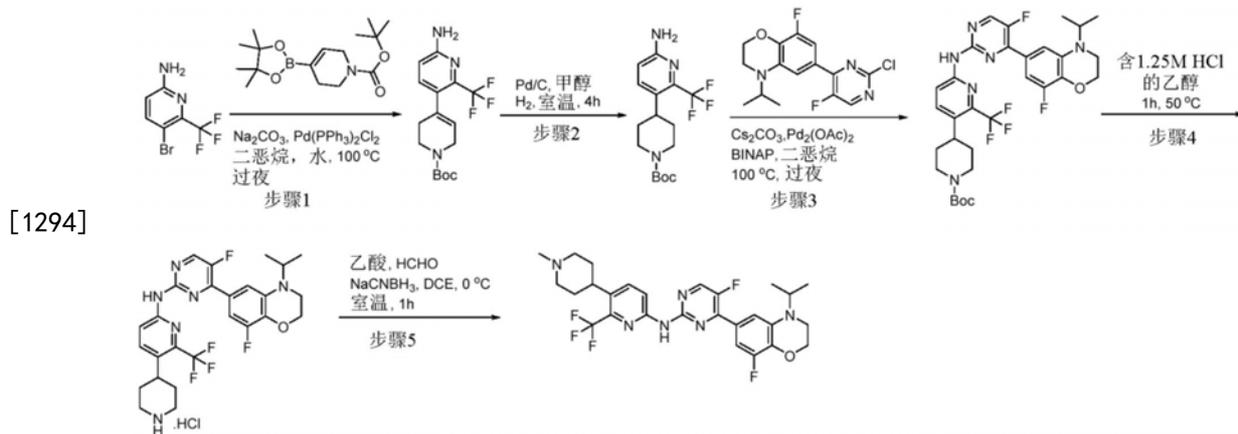


[1290] 步骤1:合成1-(2-氟-4-硝基苯甲基)-4-甲基哌嗪:向1-(溴甲基)-2-氟-4-硝基苯(300mg, 1.29mmol, 1当量)于THF (10mL)中的搅拌溶液中添加1-甲基哌嗪(386mg, 3.87mmol, 3当量)和DIPEA (0.7mL, 3.87mmol, 3当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS和NMR监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得呈黄色粘稠化合物的1-(2-氟-4-硝基苯甲基)-4-甲基哌嗪(300mg, 92%)。LCMS: 254 [M+H]⁺

[1291] 步骤2:合成3-氟-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺:在 H_2 气氛下向1-(2-氟-4-硝基苯甲基)-4-甲基哌嗪(300mg, 1.18mmol, 1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C (20% w/w) (60mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈灰白色固体化合物的3-氟-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺(200mg, 75%)。LCMS: 224 [M+H]⁺

[1292] 步骤3:合成5-氟-N-(3-氟-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg, 0.3mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加3-氟-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺(74mg, 0.33mmol, 1.1当量)和碳酸铯(147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钾(2mg, 0.006mmol, 0.02当量)和BINAP(8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的5-氟-N-(3-氟-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(50mg, 32%)。LCMS: 513 [M+H]⁺; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 9.93 (s, 1H), 8.61 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J=12.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.52 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.17 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 4.30 (t, $J=3.9\text{Hz}$, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.13-3.39 (m, 2H), 2.38 (br. s., 4H), 2.33 (br. s., 4H), 2.15 (s, 3H), 1.18 ppm (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

[1293] 实例138:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物841)



[1295] 步骤1:合成6-氨基-2-(三氟甲基)-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯:向5-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(500mg,2.07mmol,1当量)于二恶烷:水(10mL:3mL)中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(705mg,2.28mmol,1.1当量)和碳酸钠(329mg,3.11mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加Pd(PPh₃)₂Cl₂(72mg,0.1mmol,0.05当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌6h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(25mL×2)萃取。用水(30mL)和盐水溶液(30mL)洗涤合并的有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过使用100-200目硅胶柱借助正相combi flash纯化,得到呈灰白色固体化合物的6-氨基-2-(三氟甲基)-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(450mg,63%)。LCMS:343[M+H]⁺

[1296] 步骤2:合成4-(6-氨基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在H₂气氛下向6-氨基-2-(三氟甲基)-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(200mg,0.58mmol,1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(10wt%) (40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌6h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,得到呈灰白色固体化合物的4-(6-氨基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(180mg,90%)。LCMS:345[M+H]⁺

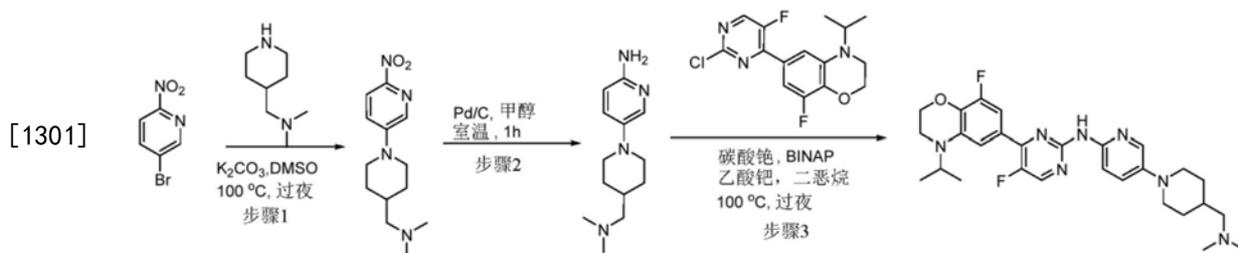
[1297] 步骤3:合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(150mg,0.45mmol,1当量)于二恶烷(6mL)中的溶液中添加4-(6-氨基-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(175mg,0.5mmol,1.1当量)和碳酸铯(224mg,0.69mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气10min,接着添加乙酸铯(10mg,0.046mmol,0.1当量)和BINAP(57mg,0.092mmol,0.2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(15mL)萃取。用水(10mL)和盐水溶液(10mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过使用100-200目硅胶柱借助正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg,41%)。LCMS:635[M+H]⁺

[1298] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-

(5-(哌啶-4-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐:将4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.2mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(4mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐(90mg,84%)。LCMS:535[M+H]⁺

[1299] 步骤5:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(100mg,0.19mmol,1当量)于DCE(5mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(30%于水中)(84mg,0.93mmol,5当量)、乙酸(57mg,0.93mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(23mg,0.38mmol,2当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×2)萃取。用水(20mL)和盐水溶液(20mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(15mg,14%)。LCMS:549[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz,甲醇-d₄)δ8.61(d,J=8.8Hz,1H),8.47(d,J=4.0Hz,1H),7.94(d,J=8.9Hz,1H),7.53(s,1H),7.30-7.22(m,1H),4.33(t,J=4.4Hz,1H),4.24(p,J=6.5Hz,1H),3.23(d,J=12.0Hz,3H),3.04(s,2H),2.52(d,J=19.5Hz,5H),2.16(s,0H),1.96-1.86(m,4H),1.32-1.21(m,6H)。

[1300] 实例139:合成N-(5-(4-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(化合物842)



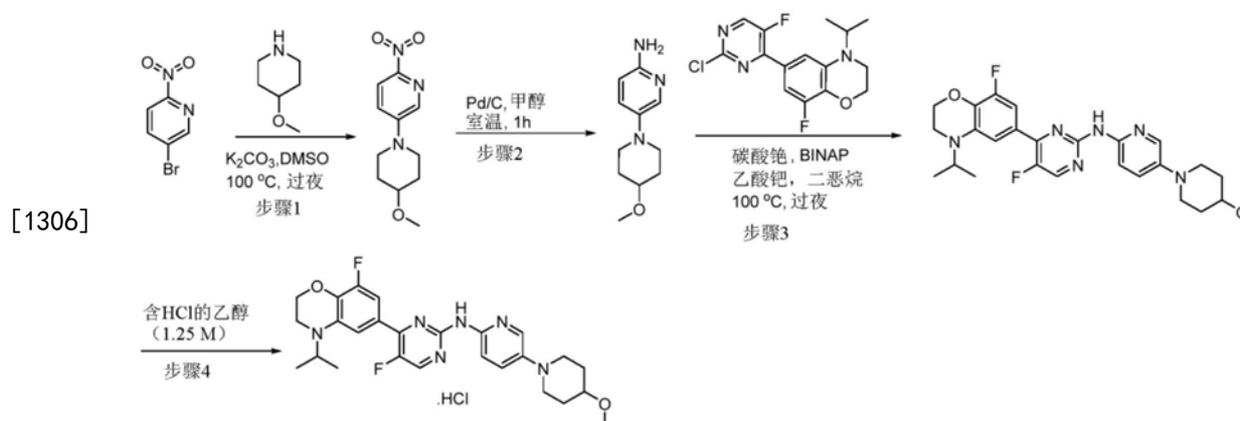
[1302] 步骤1:合成N,N-二甲基-1-(1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲胺:向5-溴-2-硝基吡啶(500mg,2.46mmol,1当量)于DMSO(8mL)中的搅拌溶液中添加N,N-二甲基-1-(哌啶-4-基)甲胺(635mg,2.95mmol,1.2当量)和K₂CO₃(679mg,4.92mmol,2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过LCMS和NMR监测反应进展。反应完成后,用冰水(30mL)稀释,过滤观测到的固体并真空干燥,获得呈黄色固体化合物的N,N-二甲基-1-(1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲胺(500mg,77%)。LCMS:265[M+H]⁺

[1303] 步骤2:合成5-(4-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-胺:在H₂气氛下向N,N-二甲基-1-(1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-基)甲胺(200mg,0.75mmol,1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈灰白色固体化

合物的5-(4-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-胺 (150mg, 85%)。LCMS: 235 [M+H]⁺

[1304] 步骤3: 合成N-(5-(4-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪 (100mg, 0.3mmol, 1当量) 于二恶烷 (10mL) 中的溶液中添加5-(4-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-胺 (77mg, 0.33mmol, 1.1当量) 和碳酸铯 (147mg, 0.47mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min, 接着添加乙酸铯 (2mg, 0.006mmol, 0.02当量) 和BINAP (8mg, 0.012mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。用水 (50mL) 和盐水溶液 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过逆相HPLC纯化, 获得呈黄色固体化合物的N-(5-(4-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺 (20mg, 12%)。LCMS: 524 [M+H]⁺; ¹HNMR: (DMSO-d₆, 400MHz): δ9.66 (s, 1H), 8.56 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.82-8.09 (m, 2H), 7.47 (br. s., 1H), 7.28-7.43 (m, 1H), 7.17 (d, J=12.3Hz, 1H), 4.30 (br. s., 2H), 4.16 (d, J=6.6Hz, 1H), 3.61 (d, J=12.3Hz, 2H), 3.25 (br. s., 2H), 2.52-2.73 (m, 3H), 2.12 (s, 6H), 2.08 (d, J=7.9Hz, 2H), 1.79 (d, J=10.5Hz, 2H), 1.58 (br. s., 2H), 1.10-1.29ppm (m, 6H)。

[1305] 实例140: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐 (化合物843)



[1307] 步骤1: 合成5-(4-甲氧基哌啶-1-基)-2-硝基吡啶: 向5-溴-2-硝基吡啶 (500mg, 2.46mmol, 1当量) 于DMSO (8mL) 中的搅拌溶液中添加1-4-甲氧基哌啶 (567mg, 4.92mmol, 2当量) 和K₂CO₃ (679mg, 4.92mmol, 2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过LCMS和NMR监测反应进展。反应完成后, 用水 (30mL) 稀释, 过滤观测到的固体并真空干燥, 获得呈黄色固体化合物的5-(4-甲氧基哌啶-1-基)-2-硝基吡啶 (500mg, 86%)。LCMS: 238 [M+H]⁺

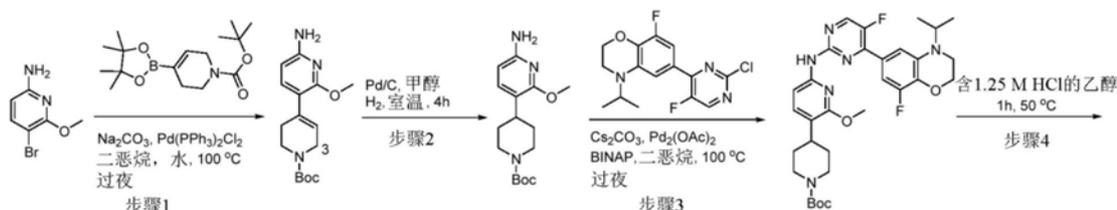
[1308] 步骤2: 合成5-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-胺: 在H₂气氛下向5-(4-甲氧基哌啶-1-基)-2-硝基吡啶 (200mg, 0.84mmol, 1当量) 于甲醇 (10mL) 中的搅拌溶液中添加Pd/C (20% w/w) (40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液, 获得呈灰白色固体化合物的5-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-胺 (150mg, 86%)。LCMS: 208 [M+H]⁺

[1309] 步骤3: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺: 向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异

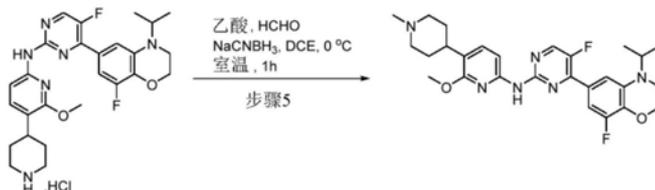
丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.3mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加5-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-胺(69mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(147mg,0.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.006mmol,0.02当量)和BINAP(8mg,0.012mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(110mg,72%)。LCMS:497[M+H]⁺

[1310] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐:将5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(30mg,0.06mmol,1当量)溶解于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中,并将所得反应混合物在室温下搅拌1h。减压去除溶剂,并在冻干器中干燥残余物,获得呈砖红色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐(20mg,67%)。LCMS:497[M+H]⁺;¹HNMR:(DMSO-d₆,400MHz,HCl salt): δ 11.66(br.s.,1H),8.77(d,J=3.5Hz,1H),8.11-8.30(m,1H),7.94(br.s.,1H),7.72(br.s.,1H),7.39(s,1H),7.20(d,J=11.0Hz,1H),4.24-4.38(m,2H),4.14(dt,J=13.2,6.6Hz,1H),3.50(br.s.,3H),3.32(br.s.,2H),3.28(s,3H),3.07(br.s.,2H),1.97(br.s.,2H),1.60(br.s.,2H),1.18ppm(d,J=6.6Hz,6H)。

[1311] 实例141:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-甲氧基-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物844)



[1312]



[1313] 步骤1:合成6-氨基-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯:向5-溴-6-甲氧基吡啶-2-胺(200mg,0.98mmol,1当量)于二恶烷:水(10mL:3mL)中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(334mg,1.08mmol,1.1当量)和碳酸钠(158mg,1.47mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加Pd(PPh₃)₂Cl₂(34mg,0.049mmol,0.05当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌6h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(25mL×2)萃取。用水(30mL)和盐水溶液(30mL)洗涤合并的有机层。将有机

层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过使用100-200目硅胶柱借助正相combi flash纯化,得到呈灰白色固体化合物的6-氨基-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(210mg,70%)。LCMS:306[M+H]⁺

[1314] 步骤2:合成4-(6-氨基-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在H₂气氛下向6-氨基-2-甲氧基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(300mg,0.98mmol,1当量)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(10wt%) (50mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌6h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,得到呈透明油状化合物的4-(6-氨基-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(270mg,88%)。LCMS:308[M+H]⁺

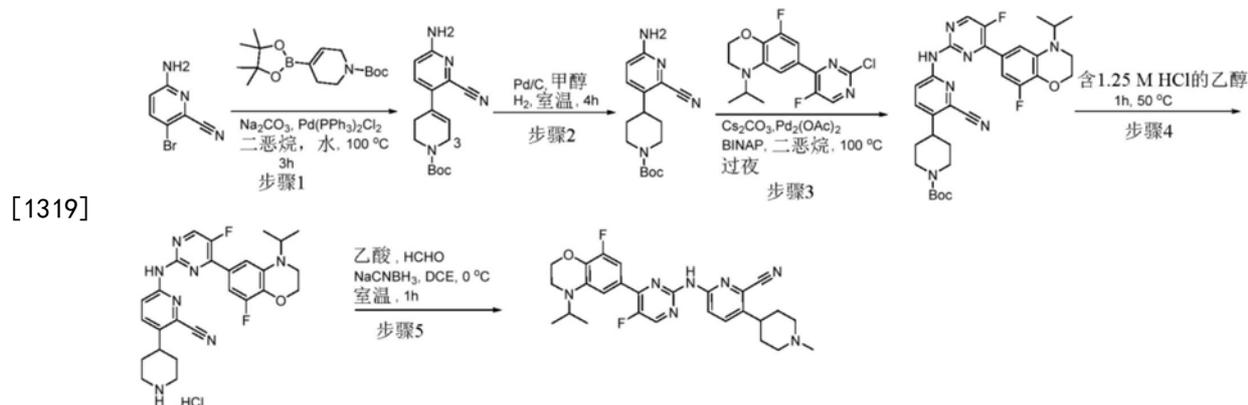
[1315] 步骤3:合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(100mg,0.31mmol,1当量)于二恶烷(3mL)中的溶液中添加4-(5-氨基吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(104mg,0.33mmol,1.1当量)和碳酸铯(151mg,0.46mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气10min,接着添加乙酸钡(7mg,0.03mmol,0.1当量)和BINAP(39mg,0.06mmol,0.2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(15mL)萃取。用水(10mL)和盐水溶液(10mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(90mg,49%)。LCMS:597[M+H]⁺

[1316] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐:将4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-methoxy-pyridin-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.2mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(4mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐(90mg,90%)。LCMS:497[M+H]⁺

[1317] 步骤5:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-甲氧基-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-甲氧基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐(200mg,0.4mmol,1当量)于DCE(5mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(30%于水中)(180mg,2mmol,5当量)、乙酸(120mg,2mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(49mg,0.8mmol,2当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×2)萃取。用水(20mL)和盐水溶液(20mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-甲氧基-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(6mg,15%)。LCMS:511[M+H]⁺; ¹HNMR:(400MHz,甲醇-d₄) δ8.43(d,J=4.1Hz,1H),7.92(d,J=8.1Hz,1H),7.53(s,1H),7.50(d,J=8.2Hz,

1H), 7.26 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.33 (t, J=4.3Hz, 2H), 4.24 (p, J=6.6Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.58 (d, J=12.2Hz, 2H), 3.36 (d, J=4.9Hz, 2H), 3.20-3.02 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.11 (d, J=14.3Hz, 2H), 2.00 (dd, J=17.6, 7.3Hz, 2H), 1.27 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[1318] 实例142:合成6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)-2-氰基吡啶(化合物845)



[1319]

[1320] 步骤1:合成6-氨基-2-氰基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯:向6-氨基-3-溴-2-氰基吡啶(200mg, 1.01mmol, 1当量)于二恶烷(4mL)中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(376mg, 1.2mmol, 1当量)和碳酸钠溶液(318mg, 3.03mmol, 3当量)。将反应混合物用氮气脱气15min,接着添加Pd(PPh₃)₂Cl₂(36mg, 0.05mmol, 0.05当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌3h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈灰白色固体化合物的6-氨基-2-氰基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(200mg, 66%)。LCMS: 301 [M+H]⁺

[1321] 步骤2:合成4-(6-氨基-2-氰基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在H₂气氛下向6-氨基-2-氰基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(200mg, 3.2mmol, 1当量)于乙醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(40mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈深棕色固体化合物的4-(6-氨基-2-氰基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(180mg, 90%)。LCMS: 303 [M+H]⁺

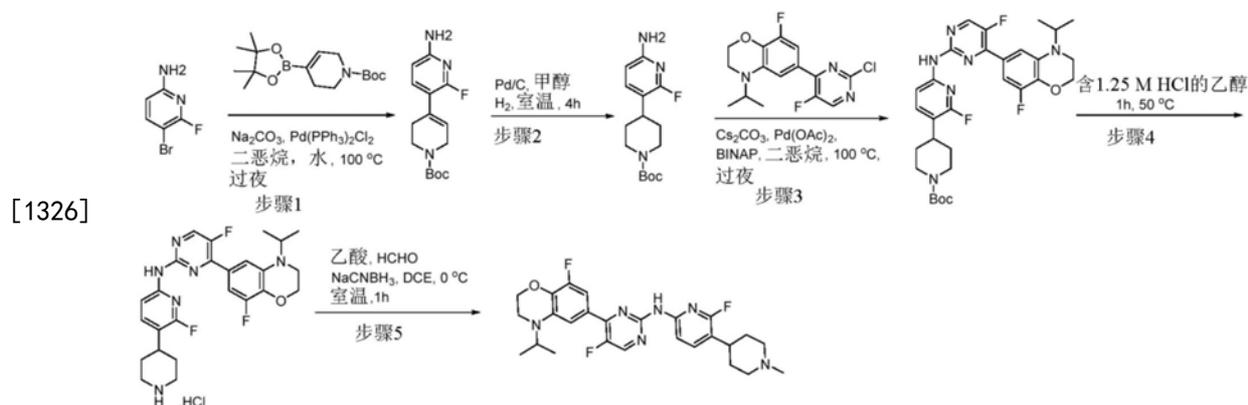
[1322] 步骤3:合成4-(2-氰基-6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(150mg, 0.46mmol, 1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(6-氨基-2-氰基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(151mg, 0.50mmol, 1.1当量)和碳酸铯(225mg, 0.69mmol, 1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸铯(2mg, 0.009mmol, 0.02当量)和BINAP(12mg, 0.018mmol, 0.04当量)。将所得反应混合物在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈棕色粘

稠化合物的4-(2-氰基-6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,74%)。LCMS:592[M+H]⁺

[1323] 步骤4:合成6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-(哌啶-4-基)2-氰基吡啶盐酸盐:将4-(2-氰基-6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,3.38mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈黄色固体化合物的6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-(哌啶-4-基)2-氰基吡啶盐酸盐(150mg,90%)。LCMS:492[M+H]⁺

[1324] 步骤5:合成6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)2-氰基吡啶:向6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-(哌啶-4-基)2-氰基吡啶盐酸盐(100mg,0.2mmol,1当量)于DCE(3mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.02mL,0.6mmol,3当量)、乙酸(0.06mL,1.0mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(39mg,0.6mmol,3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈黄色固体化合物的6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)2-氰基吡啶(5mg,5%)。LCMS:506[M+H]⁺; ¹HNMR:(DMSO-d₆,400MHz):δ10.54(s,1H),8.66(d,J=3.9Hz,1H),8.43(d,J=8.8Hz,1H),7.94(d,J=9.2Hz,1H),7.47(s,1H),7.19(d,J=11.4Hz,1H),4.30(d,J=3.9Hz,2H),4.09-4.20(m,1H),3.25(br.s.,2H),2.91(d,J=11.0Hz,2H),2.76(br.s.,1H),2.21(s,3H),1.98(d,J=11.4Hz,2H),1.75(br.s.,4H),1.00-1.24ppm(m,6H)。

[1325] 实例143:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-氟-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(化合物846)



[1327] 步骤1:合成6-氨基-2-氟-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯:向5-溴-6-氟吡啶-2-胺(500mg,2.1mmol,1当量)于二恶烷:水(10mL:3mL)中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(714mg,2.31mmol,1.1当量)和碳酸钠(333mg,3.15mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱

气30min,接着添加Pd(PPh₃)₂Cl₂(74mg,0.11mmol,0.05当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌6h。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(25mL×2)萃取。用水(30mL)和盐水溶液(30mL)洗涤合并的有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过使用100-200目硅胶柱借助正相combi flash纯化,得到呈灰白色固体化合物的6-氨基-2-氟-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(400mg,55%)。LCMS:294[M+H]⁺

[1328] 步骤2:合成4-(6-氨基-2-氟吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在H₂气氛下向6-氨基-2-氟-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(400mg,1.53mmol,1当量)于甲醇(15mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(10wt%) (80mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌6h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,得到呈灰白色固体化合物的4-(6-氨基-2-氟吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(370mg,80%)。LCMS:296[M+H]⁺

[1329] 步骤3:合成4-(2-氟-6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪(150mg,0.45mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(6-氨基-2-氟吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(147mg,0.5mmol,1.1当量)和碳酸铯(224mg,0.69mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气10min,接着添加乙酸钡(10mg,0.046mmol,0.1当量)和BINAP(57mg,0.092mmol,0.2当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(15mL)萃取。用水(10mL)和盐水溶液(10mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过使用100-200目硅胶柱借助正相combi flash纯化,获得呈黄色固体化合物的4-(2-氟-6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg,44%)。LCMS:585[M+H]⁺

[1330] 步骤4:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-氟-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐:将4-(2-氟-6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(120mg,0.2mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(4mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈黄色固体化合物的5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-氟-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐(90mg,84%)。LCMS:485[M+H]⁺

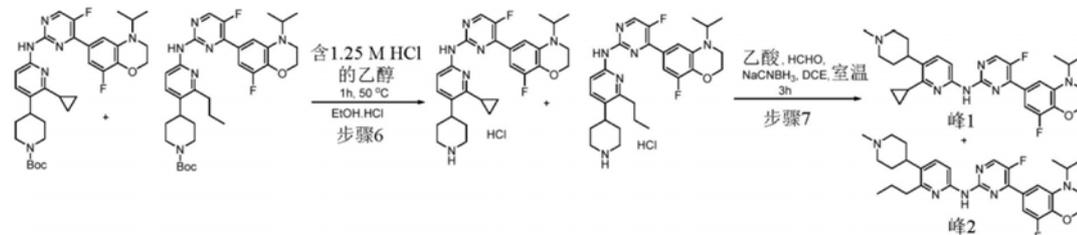
[1331] 步骤5:合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-氟-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺:向5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-氟-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(105mg,0.22mmol,1当量)于DCE(5mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(30%于水中)(97mg,1.08mmol,5当量)、乙酸(65mg,1.08mmol,5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃(27mg,0.44mmol,2当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×2)萃取。用水(20mL)和盐水溶液(20mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过逆相HPLC纯化,得到呈固体化合物的5-氟-4-

(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(6-氟-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (21mg, 20%)。LCMS: 499 [M+H]⁺; ¹HNMR: (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.45 (d, J = 3.9Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.2, 1.6Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 10.0, 8.2Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (d, J = 11.9Hz, 1H), 4.33 (t, J = 4.3Hz, 2H), 4.22 (p, J = 6.7Hz, 1H), 3.53 (d, J = 12.4Hz, 2H), 3.35 (t, J = 4.4Hz, 2H), 3.12-2.99 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.15-1.97 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.5Hz, 6H)。

[1332] 实例144: 合成N-(6-环丙基-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺 (化合物847) 和实例145: 合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-6-丙基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (化合物848)



[1333]



[1334] 步骤1: 合成6-环丙基吡啶-2-胺: 向6-溴吡啶-2-胺 (2000mg, 11.6mmol, 1当量) 于甲苯 (20mL) 中的溶液中添加环丙基硼酸 (1996mg, 23.2mmol, 1当量) 和磷酸钾 (4930mg, 23.2mmol, 3当量) 于水 (10mL) 中的溶液。将反应混合物用氮气脱气15min, 接着添加Pd(OAc)₂ (262mg, 1.16mmol, 0.1当量) 和三环己基膦 (488mg, 1.74mmol, 0.15当量)。将所得反应混合物在密封试管中在100°C下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水 (100mL) 稀释并用乙酸乙酯 (150mL × 2) 萃取。用水 (100mL) 和盐水溶液 (100mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过正相combi flash纯化, 获得呈黄色油状化合物的6-环丙基吡啶-2-胺 (1000mg, 64%)。LCMS: 135 [M+H]⁺

[1335] 步骤2: 合成5-溴-6-环丙基吡啶-2-胺: 向6-环丙基吡啶-2-胺 (900mg, 6.7mmol, 1当量) 于DMF (10mL) 中的搅拌溶液中添加NBS (1196mg, 6.7mmol, 1当量)。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS和TLC监测反应进展。反应完成后, 用水 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (150mL) 萃取。用水 (50mL) 和盐水溶液 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过正相combi flash纯化, 获得呈灰白色固体化合物的5-溴-6-环丙基吡啶-2-胺 (900mg, 63%)。LCMS: 213 [M+H]⁺

[1336] 步骤3: 合成6-氨基-2-环丙基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯: 向5-溴-6-环丙基吡啶-2-胺 (800mg, 3.77mmol, 1当量) 于二恶烷 (8mL) 中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (1399mg, 4.5mmol, 1.2当量) 和碳酸钠 (1188mg, 11.3mmol, 3当量) 于水 (2mL) 中的溶液。将反应混合物用氮气脱气15min, 接着添加Pd(PPh₃)₂Cl₂ (132mg, 0.18mmol, 0.05当量)。将所得反

应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。用水(100mL)和盐水溶液(100mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈灰白色固体化合物的6-氨基-2-环丙基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(800mg,67%)。LCMS:316[M+H]⁺

[1337] 步骤4:合成4-(6-氨基-2-环丙基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和合成4-(6-氨基-2-丙基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:在H₂气氛下向6-氨基-2-环丙基-3',6'-二氢-[3,4'-二吡啶]-1'(2'H)-甲酸叔丁酯(300mg,0.95mmol,1当量)于乙醇(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(20%w/w)(60mg)。将所得反应混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,使混物流经硅藻土床并减压浓缩滤液,获得呈灰白色固体化合物的4-(6-氨基-2-环丙基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和4-(6-氨基-2-丙基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的混合物(250mg,83%)。LCMS:318[M+H]⁺,320[M+H]⁺

[1338] 步骤5:合成4-(2-环丙基-6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和合成4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-丙基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯:向4-(6-氨基-2-环丙基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和4-(6-氨基-2-丙基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的混合物(150mg,0.46mmol,1当量)于二恶烷(10mL)中的溶液中添加4-(6-氨基-2-环丙基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和4-(6-氨基-2-丙基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的混合物(160mg,0.50mmol,1.1当量)以及碳酸铯(225mg,0.69mmol,1.5当量)。将反应混合物用氮气脱气30min,接着添加乙酸钡(2mg,0.009mmol,0.02当量)和BINAP(12mg,0.018mmol,0.04当量)。将所得反应混合物在100℃下搅拌过夜。通过TLC和LCMS监测反应进展。反应完成后,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩,获得粗物质,通过正相combi flash纯化,获得呈棕色粘稠化合物的4-(2-环丙基-6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-丙基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的混合物(200mg,71%)。LCMS:607[M+H]⁺,609[M+H]⁺

[1339] 步骤6:合成N-(6-环丙基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺盐酸盐和合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)-6-丙基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐:将4-(2-环丙基-6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和4-(6-((5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-丙基吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的混合物(200mg,0.33mmol,1当量)于含1.25M HCl的乙醇(5mL)中的溶液在50℃下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后,减压去除溶剂,获得呈黄色固体化合物的N-(6-环丙基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺盐酸盐和5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)-6-丙基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐的混合物

(140mg, 84%)。LCMS: 507 [M+H]⁺, 509 [M+H]⁺

[1340] 步骤7: 合成N-(6-环丙基-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺和合成5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-6-丙基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺: 向N-(6-环丙基-5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺和5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(哌啶-4-基)-6-丙基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(盐酸盐)的混合物(100mg, 0.197mmol, 1当量)于DCE (3mL)中的搅拌溶液中添加甲醛(40%于水中)(0.02mL, 0.59mmol, 3当量)、乙酸(0.06mL, 1.0mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物冷却到0℃。将NaCNBH₃ (37mg, 0.59mmol, 3当量)添加到以上混合物中并使温度升高到室温。将反应混合物在室温下搅拌1h。通过LCMS监测反应进展。反应完成后, 将反应混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤有机层。将有机层用无水硫酸钠干燥且减压浓缩, 获得粗物质, 通过逆相HPLC纯化, 得到呈黄色固体化合物的峰1: N-(6-环丙基-5-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)嘧啶-2-胺(15mg, 14.5%)和呈黄色固体化合物的峰2: 5-氟-4-(8-氟-4-异丙基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-6-丙基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(15mg, 14.5%)。峰1: LCMS: 521 [M+H]⁺; ¹HNMR: (DMSO-d₆, 400MHz): δ9.56 (br. s., 1H), 8.61 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.30-7.54 (m, 2H), 7.22 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.31 (br. s., 2H), 4.06-4.18 (m, 1H), 3.53 (d, J=12.3Hz, 2H), 3.30 (br. s., 2H), 3.15 (d, J=12.3Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.25 (br. s., 2H), 1.99-2.15 (m, 2H), 1.84-1.89 (m, 2H), 1.11-1.30 (m, 6H), 1.04 (br. s., 2H), 0.90ppm (br. s., 2H)。

[1341] 峰2: LCMS: 523 [M+H]⁺; ¹HNMR: (DMSO-d₆, 400MHz): δ9.73 (s, 1H), 8.60 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.02 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.41-7.61 (m, 2H), 7.20 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.30 (br. s., 2H), 4.03-4.27 (m, 1H), 3.30 (br. s., 2H), 3.13 (m, 3H), 2.55-2.73 (m, 5H), 1.74 (br. s., 4H), 1.45-1.69 (m, 4H), 1.08-1.29 (m, 6H), 0.97ppm (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1342] 化合物40至46、48至51、53至177、179至205、207至435、525至787和791至840可通过通用合成流程1至7或根据实例1至145中举例的实验细节使用适当的起始物质和试剂来合成。

[1343] 生物实例

[1344] 实例B1. 体外激酶抑制IC₅₀确定

[1345] 使用成视网膜细胞瘤作为底物通过荧光来确定化合物针对CDK4和CDK6的IC₅₀值。在96孔半区白色培养板(#3693, 科斯塔(Costar))在激酶缓冲液(#PV6135, 纽约格兰德岛英杰生命技术公司(Invitrogen, Life Technologies Grand Island, NY))中执行激酶测定, 其中总反应体积为30μL/孔。将特定浓度(例如, 最终浓度范围: 0.1nM至-200nM)的一微升25×测试化合物与10μL 2.5×激酶(5nM, CDK4#PR8064A和CDK6#PR8422B, 英杰公司)溶液和14μL含成视网膜细胞瘤(1μM, #12-439, 加利福尼亚州海伍德市默克密理博公司(EMD Millipore, Haywood, CA))和ATP(25μM, #V7038, 威斯康星州麦迪逊普洛麦格公司(Promega, Madison, WI))的4×混合溶液混合。覆盖培养板并在室温下培育2h。在培育结束时, 添加25μ

L终止溶液ADP Glo试剂(#V7002, 普洛麦格)。在室温下培育45min后,添加50 μ L检测试剂(##V7002, 普洛麦格)。在分别在340nm的单次激发下和495nm和520nm的双重发射下将检测试剂添加到Synergy Neo酶标仪(伯腾(BioTek), 威努斯基(Winooski))之后,在培育15min和45min时进行读取。以下方程式用于CDK4和CDK6测定数据分析。在XLfit中使抑制百分比(100-活性%)与“四参数logistic模型”拟合以确定IC₅₀值。

[1346] 方程式1:酶的转化百分比 = $100 - \{ (RLU_{\text{无药物-无酶}} * 100) / RLU_{\text{无药物+酶}} \}$

[1347] 方程式2:各数据点的转化百分比 = $100 - \{ (RLU_{\text{平均(药物+酶)}} * 100) / RLU_{\text{无药物+酶}} \}$

[1348] 方程式3:抑制百分比 = $100 * (\text{转化}\%_{\text{各数据点}} / \text{转化}\%_{\text{酶}})$

[1349] 通过Z'-LYTE™确定化合物针对CDK1(周期蛋白B)的IC₅₀值。在英杰生命技术公司(纽约格兰德岛)在低体积NBS黑色384孔培养板(#4514, 康宁公司(Corning))上进行这些筛选测定。将0.1 μ L含100 \times 测试化合物的100%DMSO(以特定溶液)与2.4 μ L激酶缓冲液(50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA)、5 μ L 2 \times 激酶(3.5至46.4ng CDK1/周期蛋白B)/肽(2 μ M Ser/Thr 18)和2.5 μ L 4 \times ATP溶液(34 μ M)混合。将培养板振荡30秒,并在室温下培育60分钟。将显影剂溶液(5 μ L 1:1024稀释)添加到培养板中,接着再将培养板振荡30秒,并在室温下进一步培育培养板一小时。使用445nm和520nm的双重发射在荧光酶标仪上读取培养板。

[1350] 通过Z'-LYTE™确定化合物针对CDK2(周期蛋白A)的IC₅₀值。在英杰生命技术公司(纽约格兰德岛)在低体积NBS黑色384孔培养板(#4514, 康宁公司)上进行这些筛选测定。将0.1 μ L含100 \times 测试化合物的100%DMSO(以特定溶液)与2.4 μ L激酶缓冲液(50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA)、5 μ L 2 \times 激酶(1.22至10.3ng CDK2/周期蛋白A)/肽(2 μ M Ser/Thr 12)和2.5 μ L 4 \times ATP溶液(31 μ M)混合。将培养板振荡30秒,并在室温下培育60分钟。将显影剂溶液(5 μ L 1:1024稀释)添加到培养板中,接着再将培养板振荡30秒,并在室温下进一步培育培养板一小时。使用445nm和520nm的双重发射在荧光酶标仪上读取培养板。

[1351] 通过Z'-LYTE™确定化合物针对CDK5(p25)的IC₅₀值。在英杰生命技术公司(纽约格兰德岛)在低体积NBS黑色384孔培养板(#4514, 康宁公司)上进行这些筛选测定。将0.1 μ L含100 \times 测试化合物的100%DMSO(以特定溶液)与2.4 μ L激酶缓冲液(50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA)、5 μ L 2 \times 激酶(0.18至2ng CDK5/p25)/肽(2 μ M Ser/Thr 12)和2.5 μ L 4 \times ATP溶液(17 μ M)混合。将培养板振荡30秒,并在室温下培育60分钟。将显影剂溶液(5 μ L 1:4096稀释)添加到培养板中,接着再将培养板振荡30秒,并在室温下进一步培育培养板一小时。使用445nm和520nm的双重发射在荧光酶标仪上读取培养板。

[1352] 以下方程式用于Z'-LYTE™筛选测定数据分析。在XLfit中使抑制百分比(100-活性%)与“四参数logistic模型”拟合以确定IC₅₀值。

| | 方程式 |
|---|---|
| 针对背景荧光的校正 | $FI_{\text{样本}} - FI_{\text{TCFI Ctl}}$ |
| 发射比(使用针对背景荧光校正的值) | $\frac{\text{香豆素发射 (445 nm)}}{\text{荧光素发射 (520 nm)}}$ |
| %磷酸化 (%Phos) | $\left\{ 1 - \frac{(\text{发射比} \times F_{100\%}) - C_{100\%}}{(C_{0\%} - C_{100\%}) + [\text{发射比} \times (F_{100\%} - F_{0\%})]} \right\} \times 100$ |
| [1353] %抑制 | $\left\{ 1 - \frac{\% \text{ Phos}_{\text{样本}}}{\% \text{ Phos}_{0\% \text{ 抑制 Ctl}}} \right\} \times 100$ |
| Z' (使用发射比值) | $1 - \frac{3 \times \text{Stdev}_{0\% \text{ Phos Ctl}} + 3 \times \text{Stdev}_{0\% \text{ 抑制}}}{\text{平均值}_{0\% \text{ Phos Ctl}} - \text{平均值}_{0\% \text{ 抑制}}}$ |
| 数据点(仅单点)之间的差值 | $ \% \text{抑制}_{\text{点1}} - \% \text{抑制}_{\text{点2}} $ |
| 显影反应干扰(DRI)(无ATP控制) | $\frac{\text{发射比}_{\text{DRI Ctl}}}{\text{发射比}_{0\% \text{ Phos Ctl}}}$ |
| [1354] 测试化合物荧光干扰(TCFI) (检查香豆素和荧光素发射) | $\frac{FI_{\text{TCFI Ctl}}}{FI_{0\% \text{ 抑制 Ctl}}}$ |

[1355] FI = 荧光强度

[1356] $C_{100\%} = 100\% \text{ Phos}$. 控制的平均香豆素发射信号

[1357] $C_{0\%} = 0\% \text{ Phos}$. 控制的平均香豆素发射信号

[1358] $F_{100\%} = 100\% \text{ Phos}$. 控制的平均荧光素发射信号

[1359] $F_{0\%} = 0\% \text{ Phos}$. 控制的平均荧光素发射信号

[1360] DRI = 显影反应干扰

[1361] TCFI = 测试化合物荧光干扰

[1362] 在英杰生命技术公司(纽约格兰德岛)通过Adapta™测定确定化合物针对CDK7(周期蛋白H)的 IC_{50} 值,其中总反应体积在低体积白色384孔培养板(#4512,康宁)中为 $10\mu\text{L}$ /孔。将 $0.100\mu\text{L}$ 含 $100 \times$ 测试化合物的 $100\% \text{ DMSO}$ (以特定溶液)与 $2.4\mu\text{L}$ HEPES (30mM)、 $2.5\mu\text{L}$ $4 \times$ ATP溶液($153\mu\text{M}$)和 $5\mu\text{L}$ $2 \times$ 底物/激酶混合物(于50mM HEPES pH 7.5、 $0.01\% \text{ BRIJ-35}$ 、 10mM MgCl_2 、 1mM EGTA中制备 $2 \times$ CDK7/周期蛋白H/MNAT1/CDK7/9tide混合物)混合。最终 $10\mu\text{L}$ 激酶反应物由5至 38.75ng CDK7/周期蛋白H/MNAT1和含 $200\mu\text{M}$ CDK7/9tide的 32.5mM HEPES pH 7.5、 $0.005\% \text{ BRIJ-35}$ 、 5mM MgCl_2 、 0.5mM EGTA组成。将培养板振荡30秒,在 $1000 \times g$ 下离心1min,并在室温下培育60分钟。将 $5\mu\text{L}$ 检测混合物(于TR-FRET稀释缓冲液中制备;检测混合物由EDTA (30mM)、Eu-anti-ADP抗体(6nM)和ADP示踪剂组成,并且含有 EC_{60} 浓度的用于5至 $150\mu\text{M}$ ATP的示踪剂)添加到培养板中,接着再振荡培养板30秒并在 $1000 \times g$ 下离心1min,并在室温下进一步培育培养板一小时。使用615nm和665nm的双重发射在荧光酶标仪上读取培养板。

[1363] 以下方程式用于Adapta™测定数据分析。在XLfit中使ATP/ADP标准曲线与模型号205(反曲剂量反应模型)拟合。还使剂量反应曲线与模型号205进行曲线拟合。

| | 方程式 |
|------------------------|---|
| 发射比 | $\frac{\text{AF647 发射 (665 nm)}}{\text{钬发射 (615 nm)}}$ |
| [1364] %转化 | $\left\{ \frac{\text{EC}_{50 \text{ SC}}}{\left(\frac{\text{顶部}_{\text{SC}} - \text{底部}_{\text{SC}}}{\text{发射比}_{\text{样本}} - \text{底部}_{\text{SC}}} \right) - 1} \wedge \left(\frac{1}{\text{山坡}_{\text{SC}}} \right)} \right\} * 100$ |
| %抑制 | $\left\{ 1 - \frac{\% \text{转化}_{\text{样本}}}{\% \text{转化}_{\% \text{抑制 Ctrl}}} \right\} * 100$ |
| [1365] 数据点 (仅单点) 之间的差值 | $ \% \text{抑制}_{\text{点1}} - \% \text{抑制}_{\text{点2}} $ |
| 测试化合物干扰 | 对于各发射波长, 对于在控制范围外超出 20% 的化合物孔进行荧光干扰标记。 |
| Z' (使用发射比值) | $1 - \frac{3 * \text{Stdev}_{\% \text{Conv Ctrl}} + 3 * \text{Stdev}_{\% \text{抑制}}}{ \text{平均值}_{\% \text{Conv Ctrl}} - \text{平均值}_{\% \text{抑制}} }$ |

[1366] *SC=标准曲线

[1367] 在英杰生命技术公司(纽约格兰德岛)通过LanthaScreen™ Eu激酶结合测定来确定化合物针对CDK2(周期蛋白E1)的IC₅₀值,其中总反应体积在低体积白色384孔培养板(#784207,葛莱纳公司(Greiner))中为16μL/孔。将0.16μL含100×测试化合物的100%DMSO(以特定溶液)与3.84μL激酶缓冲液(50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA)、8.0μL2×激酶(2.5nM)/抗体(Eu-anti-GST,2nM)混合物和4.0μL 4×示踪剂(示踪剂236,100nM)混合。将培养板振荡30秒,并在室温下培育60分钟。使用615nm和665nm的双重发射在荧光酶标仪上读取培养板。

[1368] 在英杰生命技术公司(纽约格兰德岛)通过LanthaScreen™ Eu激酶结合测定来确定化合物针对CDK9(周期蛋白K)的IC₅₀值,其中总反应体积在低体积白色384孔培养板(#784207,葛莱纳公司)中为16μL/孔。将0.16μL含100×测试化合物的100%DMSO(以特定溶液)与3.84μL激酶缓冲液(50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA)、8.0μL 2×激酶(5nM)/抗体(Eu-anti-His,2nM)混合物和4.0μL 4×示踪剂(示踪剂236,100nM)混合。将培养板振荡30秒,并在室温下培育60分钟。使用615nm和665nm的双重发射在荧光酶标仪上读取培养板。

[1369] 在英杰生命技术公司(纽约格兰德岛)通过LanthaScreen™ Eu激酶结合测定来确定化合物针对FMS激酶的IC₅₀值,其中总反应体积在低体积384孔培养板(#4511,康宁)中为10μL/孔。将连续稀释的化合物(3倍)与激酶(1.25nM)一起培育10min,接着添加ATP(10μM)(#A1852,密苏里州圣路易斯西格马公司(Sigma,St-Louis,MO))和荧光-PolyGT底物(200nM)(#PV3610,纽约格兰德岛英杰生命技术公司)的混合物并在暗处在室温下培育1h。1h后,添加在TR-FRET稀释缓冲液(#PV3574,纽约格兰德岛英杰生命技术公司)中含有铽标记抗体(4nM)(#PV3529,纽约格兰德岛英杰生命技术公司)和EDTA(#E5134,密苏里州圣路易斯西格马公司)(20mM)的10μL终止溶液。分别在340nm的单次激发以及495nm和520nm的双重发射下在Synergy Neo酶标仪(威努斯基伯腾公司)中进行读取。

[1370] 以下方程式用于LanthaScreen Eu激酶结合测定数据分析。在XLfit中使抑制百分比(100-活性%)与“四参数logistic模型”拟合以确定IC₅₀值。

| | 方程式 |
|-----------------|---|
| 发射比 (ER) | $\frac{\text{AF647 发射 (665 nm)}}{\text{钨发射 (615 nm)}}$ |
| %位移 | $\left\{ \frac{\text{ER}_{0\% \text{ Disp Ctrl}} - \text{ER}_{\text{样本}}}{\text{ER}_{0\% \text{ Disp Ctrl}} - \text{ER}_{100\% \text{ Disp Ctrl}}} \right\} * 100$ |
| 数据点 (仅单点) 之间的差值 | $ \% \text{位移}_{\text{点1}} - \% \text{位移}_{\text{点2}} $ |
| 测试化合物干扰 | 对于各发射波长, 对于在控制范围外超出 20%的化合物孔进行荧光干扰标记。 |
| Z' (使用发射比值) | $1 - \frac{3 * \text{Stdev}_{0\% \text{ Disp Ctrl}} + 3 * \text{Stdev}_{100\% \text{ Disp Ctrl}}}{ \text{Mean}_{0\% \text{ Disp Ctrl}} - \text{Mean}_{100\% \text{ Disp Ctrl}} }$ |

[1372] 由反应生物学公司(Reaction Biology Corporation)进行化合物针对PI3K δ 激酶的IC₅₀值。简单来说,这个测定在缓冲液(Tris-HCl 40mM(pH 7.5)、原钒酸盐3mM、MgCl₂20mM、DTT 2mM、CHAPS 0.05%、DMSO 1%)中进行。将PI3K δ 激酶添加到反应溶液中并轻轻混合。将含测试化合物的100%DMSO(以特定溶液)与激酶反应混合物混合,从而以由声学科技公司(Acoustic technology)(Echo550;纳升范围)预定义的浓度(例如,范围0.5nM至100 μ M)获得最终化合物。在室温下培育10min后,将ATP添加到反应混合物中以引发反应,接着在30 $^{\circ}$ C下培育30min。用ADP-Glo试剂淬灭反应后,培育培养板40min。添加检测混合物,并且再培育培养板30min。在培育结束时,测量荧光。为了数据分析,基于ADP标准曲线将荧光转化成 μ M ADP产量。使用Graphpad Prism软件(加利福尼亚州拉荷亚市(La Jolla,CA))进行非线性回归以获得标准曲线和IC₅₀值。

[1373] 下表2给出本文所公开的化合物针对上文所列的激酶的IC₅₀值。

[1374] 表2

| 化合物编号 | CDK4 IC ₅₀ (nM) | CDK6 IC ₅₀ (nM) | CDK1/B IC ₅₀ (nM) | CDK2/A IC ₅₀ (nM) | CDK2/E IC ₅₀ (nM) | CDK5/p25 IC ₅₀ (nM) | CDK7/H IC ₅₀ (nM) | CDK9/K IC ₅₀ (nM) | FMS IC ₅₀ (nM) | PI3K δ IC ₅₀ (nM) |
|-------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---|
| 1 | 0.2 | 0.2 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 1330 | 3360 |
| 2 | 6 | 6.9 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | >5000 | ND |
| 3 | 3 | 5.7 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | >5000 | ND |
| 4 | 0.7 | 0.1 | 130 | 12 | ND | ND | ND | ND | 566 | >5000 |
| 5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | >3630 | ND |
| 6 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 82 | ND |

[1376]

| | | | | | | | | | | |
|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|--------|-----|-------|--------|
| 8 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | >5000 | ND |
| 9 | >183 | 173 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | >5000 | ND |
| 10 | 4.5 | 2.5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 570 | ND |
| 11 | 6 | 8 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 250 | ND |
| 12 | 12 | 2 | 3.9 | 0.7 | 7.2 | ND | ND | ND | 29 | 674 |
| 13 | 2 | 1.5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 2 | ND |
| 14 | 3.5 | 2 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 49 | ND |
| 15 | 37 | 30 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 22 | ND |
| 16 | 1 | 1 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 2.5 | ND |
| 17 | 8 | 3.5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 21 | ND |
| 18 | 10 | 15 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 19 | ND |
| 19 | 1 | 1 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 3 | ND |
| 20 | 95 | 187 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 17 | ND |
| 21 | 6 | 8 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 163 | ND |
| 22 | 2 | 2 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 6.5 | ND |
| 23 | 2 | 2 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 25 | 4885 |
| 24 | 9 | 5 | 5.8 | 4.6 | ND | 3.5 | 96 | 4 | 14 | >10000 |
| 25 | 6 | 4 | 6.7 | 3.4 | ND | 3.6 | 145 | 5 | 5 | 6100 |
| 26 | 10 | 134 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 61 | ND |
| 27 | 1 | 5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 7.5 | ND |
| 28 | 1 | 11 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 123 | ND |
| 29 | 1 | 13 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 2.5 | ND |
| 30 | 1 | 13 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 79 | ND |
| 31 | 2.5 | 32 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 49 | ND |
| 32 | 12 | 21 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 177 | ND |
| 33 | 1.5 | 1.5 | 3 | 2 | ND | 1 | 54 | 2 | 48 | ND |
| 34 | 3 | 6 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 42 | ND |
| 35 | 2.5 | 3 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 58 | ND |
| 36 | 4 | 5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 102 | ND |
| 37 | 6.5 | 3.5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 18 | ND |
| 38 | 1.5 | 2 | 3 | 2 | ND | 2 | 163 | 2 | 40 | ND |
| 39 | 4 | 7.5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 33 | ND |
| 47 | 3.5 | 4 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 2.5 | ND |
| 52 | 89 | 200 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 14 | ND |
| 178 | 48 | 98 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 5 | ND |
| 206 | 56 | 100 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 2.5 | ND |
| 436 | 1.5 | 2 | 82 | 8 | ND | 38 | 2360 | 73 | >5000 | ND |
| 437 | 4 | 5 | 9 | 3 | ND | 7.7 | 85 | 4 | 3 | ND |
| 438 | 41 | 74 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 5 | ND |
| 439 | 7.5 | 20 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 6 | ND |
| 440 | 2 | 2 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 24 | 34994 |
| 441 | 1 | 0.6 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 526 | >50000 |
| 442 | 2 | 1 | 73 | 7 | ND | 27 | 1160 | 41 | 353 | >50000 |
| 443 | 3 | 3 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 950 | >50000 |
| 444 | 1.6 | 3.4 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 67 | >50000 |
| 445 | 31 | 69 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 69 | >50000 |
| 446 | 3.9 | 8.8 | 679 | 68 | ND | ND | >10000 | 280 | 1115 | 21768 |
| 447 | 1.1 | 1.6 | 238 | 36 | ND | ND | >10000 | 243 | 1678 | >50000 |
| 448 | 3.2 | 8.8 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 8 | 8015 |
| 449 | 1.1 | 0.9 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 9.5 | 4485 |
| 450 | 0.5 | 0.3 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 214 | >50000 |
| 451 | 28 | 27 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 28 | >50000 |
| 452 | 20 | 45 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 8 | 589 |
| 453 | 12 | 30 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | >5000 | >50000 |

[1377]

| | | | | | | | | | | |
|-----|-------|-------|-----|-----|----|----|----|----|-------|--------|
| 454 | 18 | 83 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | >5000 | >50000 |
| 455 | 4.5 | 3 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 1.5 | 13136 |
| 456 | 4 | 3.5 | < 1 | < 1 | ND | ND | ND | ND | 4 | 19499 |
| 457 | 3.5 | 7.5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 68 | ND |
| 458 | 0.5 | 10 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 29 | ND |
| 460 | 13 | 18 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | >5000 | ND |
| 461 | 3.5 | 9 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 17 | ND |
| 462 | 5.5 | 9 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 25 | ND |
| 463 | 1.5 | 3.5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 17 | ND |
| 464 | 8.5 | 22 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 42 | ND |
| 465 | 37 | 123 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 66 | 397 |
| 466 | 4 | 10 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 35 | 1114 |
| 467 | 4 | 5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 14 | 2427 |
| 468 | 8 | 8 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 36 | 3785 |
| 469 | > 196 | 200 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 46 | >30000 |
| 470 | 2 | 19 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 142 | 3672 |
| 471 | 10 | 53 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 454 | 1994 |
| 472 | 2.5 | 5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 29072 |
| 473 | 54 | 105 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 7 | 3167 |
| 474 | 0.5 | 4.5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 776 | 1164 |
| 476 | 4 | 25 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 174 | 703 |
| 477 | 3.5 | 4.5 | 158 | 25 | ND | ND | ND | ND | 752 | >50000 |
| 478 | 9 | 27 | 453 | 97 | ND | ND | ND | ND | 2215 | 33705 |
| 479 | 2.5 | 5 | 213 | 44 | ND | ND | ND | ND | 2597 | ND |
| 480 | 5.5 | 14 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 82 | 1159 |
| 481 | 1 | 4 | 69 | 24 | ND | ND | ND | ND | 426 | >20000 |
| 482 | 3 | 16 | 155 | 29 | ND | ND | ND | ND | 1751 | >50000 |
| 483 | 25 | 20 | 181 | 44 | ND | ND | ND | ND | >5000 | >50000 |
| 484 | 20 | 93 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | >5000 | >50000 |
| 485 | 7.5 | 22 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 3248 | >50000 |
| 486 | 16 | 41 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | >5000 | >50000 |
| 487 | 55 | 111.5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | >5000 | >50000 |
| 488 | 101 | 200 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | >5000 | >50000 |
| 489 | 90 | 159 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | >5000 | >50000 |
| 490 | 2 | 9.5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 2117 | >50000 |
| 491 | 21 | 31 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 4586 | >50000 |
| 495 | 14 | 39 | 5 | 2 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 496 | >161 | >200 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 497 | 6 | 14 | 85 | 14 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 498 | 1 | 3 | 223 | 155 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 499 | 15 | 26 | 69 | 19 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 500 | 16 | 34 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 501 | 2 | 5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 502 | 12 | 28 | 69 | 74 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 503 | 5 | 18 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 504 | 141 | >200 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 505 | 23 | 60 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 506 | 2 | 2 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 507 | 6 | 13 | 1.3 | 3.2 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 509 | 5 | 10 | 78 | 33 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 510 | 3 | 4 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 511 | ND | 16 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 512 | 1 | 2 | 2 | < 1 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 513 | 2 | 8 | < 1 | 3 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |

| | | | | | | | | | | | |
|--------|-----|-----|------|------|-----|----|----|----|----|----|----|
| [1378] | 515 | 145 | >200 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 516 | 1 | 4 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 517 | 1.5 | 4 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 518 | 4 | 28 | 1187 | 560 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 520 | 9 | 77 | <1 | <1 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 521 | 5.5 | 19.8 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 522 | 36 | 105 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 523 | 20 | 51 | 21 | 74 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 524 | 3.5 | 7.5 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 788 | 2 | 4 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 790 | ND | 3 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 791 | 9 | 41 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 792 | 4 | 4 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 843 | 65 | 24 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 844 | 31 | 35 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 845 | 23 | 29 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 846 | 3 | 4 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 847 | 44 | 107 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | 848 | 44 | 110 | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |

[1379] ND:未确定

[1380] 实例B2. 确定化合物作为单个药剂在癌细胞增生测定中的效力。

[1381] 在七种细胞系中使用各种组织型研究测试化合物的作用。在对数生长周期期间采集癌细胞(表3)并计数。用相应的培养基将细胞浓度调节到适当数值,并且将90 μ L细胞悬浮液添加到96孔培养板。接种细胞后,在第1天轻缓振荡培养板以均匀分布细胞,并在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下培育。

[1382] 表3:细胞培养条件

| No. | 细胞系 | 组织病理学 | Rb状态 | 培养基 |
|-----|----------|-------|------|-------------------|
| 1 | A549 | 肺腺癌 | 阳性 | DMEM+10%FBS |
| 2 | HCT-116 | 结肠直肠癌 | 阳性 | McCoy's 5a+10%FBS |
| 3 | MCF-7 | 乳腺癌 | 阳性 | MEM+10%FBS |
| 4 | ZR-75-30 | 乳腺导管癌 | 阳性 | RPMI-1640+10%FBS |
| 5 | Hs-578T | 乳腺上皮癌 | 阳性 | RPMI-1640+10%FBS |
| 6 | BT-549 | 乳腺导管癌 | 阴性 | RPMI1640+10%FBS |
| 7 | DU4475 | 乳房癌 | 阴性 | RPMI1640+10%FBS |

[1384] 在第2天通过用培养基连续稀释测试化合物储备溶液(10mM于DMSO中)来以在所需浓度范围(例如1.1nM至10 μ M)内的7至9个浓度的测试化合物处理细胞。取决于细胞类型,处理持续时间在24至168小时的范围内。处理后,通过由普洛麦格推荐的Cell Titer-Glo®(目录号:G7572)或通过由西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich)推荐的Brdu ELISA测定或刃天青测定(目录号分别为:11647229001和R7017)评定细胞活力。

[1385] 使用GraphPad Prism(版本5,加利福尼亚州圣地亚哥市格拉夫帕德软件公司)绘制细胞活力数据。另外,使用GraphPad Prism内的具有反曲剂量反应和可变斜率的非线性回归模型计算个别测试化合物的IC₅₀值。在表4中给出IC₅₀值。在表5中展示处理了24至168小时的其它化合物。

[1386] 表4

| 化合物编号 | IC ₅₀ (nM) | | | | | | |
|-------------------|-----------------------|--------|-------|----------|---------|--------|--------|
| | A549 | HCT116 | MCF-7 | ZR-75-30 | Hs-578T | BT-549 | DU4475 |
| [1387] 处理持续时间 (h) | 72 | 72 | 72 | 24 | 24 | 24 | 168 |
| 1 | 65 | 515 | 68 | 49 | 60 | 3200 | 575 |
| 12 | <13 | <13 | <10 | ND | ND | 230 | 40 |

[1388] ND: 未确定

[1389] 表5

| 化合物编号 | IC ₅₀ (nM) | | | |
|-----------|-----------------------|-------|--------|--------|
| | A549 | MCF-7 | BT-549 | DU4475 |
| 4 | ND | 110 | ND | ND |
| 6 | ND | 30 | ND | ND |
| 9 | ND | 3255 | ND | ND |
| 10 | ND | 280 | ND | ND |
| 11 | ND | 225 | ND | ND |
| 13 | ND | 3.8 | ND | ND |
| 14 | ND | 11 | ND | ND |
| 15 | ND | 114 | ND | ND |
| 16 | ND | 3.8 | ND | ND |
| 17 | ND | 15 | ND | ND |
| 18 | ND | < 10 | ND | ND |
| 19 | ND | < 10 | ND | ND |
| 20 | ND | 145 | ND | ND |
| [1390] 21 | ND | < 10 | ND | ND |
| 22 | ND | < 10 | ND | ND |
| 23 | ND | < 10 | ND | ND |
| 24 | ND | < 10 | < 370 | 10 |
| 25 | ND | 25 | < 1110 | 46 |
| 26 | ND | 163 | ND | ND |
| 27 | ND | 40 | ND | ND |
| 28 | ND | 150 | ND | ND |
| 29 | ND | 48 | ND | ND |
| 30 | ND | 233 | ND | ND |
| 31 | ND | 193 | ND | ND |
| 32 | ND | 130 | ND | ND |
| 33 | ND | < 14 | ND | 40 |
| 34 | ND | 50 | ND | ND |
| 35 | ND | 20 | ND | ND |
| 36 | ND | 40 | ND | ND |

[1391]

| | | | | |
|-----|-----|------|----|------|
| 37 | ND | < 14 | ND | ND |
| 38 | ND | 20 | ND | 45 |
| 39 | ND | 45 | ND | ND |
| 47 | ND | 20 | ND | ND |
| 52 | ND | 695 | ND | ND |
| 178 | ND | 210 | ND | ND |
| 206 | ND | 670 | ND | ND |
| 436 | 390 | 165 | ND | 383 |
| 437 | ND | 45 | ND | ND |
| 438 | ND | 200 | ND | ND |
| 439 | ND | 90 | ND | ND |
| 440 | ND | 30 | ND | ND |
| 441 | ND | 95 | ND | ND |
| 442 | 465 | 125 | ND | 503 |
| 443 | ND | 285 | ND | ND |
| 444 | ND | 1250 | ND | ND |
| 445 | ND | 120 | ND | ND |
| 446 | ND | 850 | ND | 385 |
| 447 | ND | 300 | ND | 230 |
| 448 | ND | 50 | ND | ND |
| 449 | ND | 50 | ND | ND |
| 450 | ND | 240 | ND | ND |
| 451 | ND | 30 | ND | ND |
| 452 | ND | 50 | ND | ND |
| 453 | ND | 695 | ND | ND |
| 454 | ND | 920 | ND | ND |
| 455 | ND | <4 | ND | ND |
| 456 | ND | <4 | ND | ND |
| 457 | ND | 55 | ND | 30 |
| 458 | ND | 30 | ND | 35 |
| 460 | ND | 595 | ND | ND |
| 461 | ND | 30 | ND | 50 |
| 462 | ND | 40 | ND | 65 |
| 463 | ND | 20 | ND | 25 |
| 464 | ND | 85 | ND | 80 |
| 465 | ND | 80 | ND | ND |
| 466 | ND | 105 | ND | ND |
| 467 | ND | 185 | ND | ND |
| 468 | ND | 95 | ND | ND |
| 469 | ND | 495 | ND | ND |
| 470 | ND | 100 | ND | 75 |
| 471 | ND | 45 | ND | 110 |
| 472 | ND | 30 | ND | 570 |
| 473 | ND | 30 | ND | 55 |
| 474 | ND | 300 | ND | 940 |
| 476 | ND | 65 | ND | 135 |
| 477 | ND | 280 | ND | 1100 |
| 478 | ND | 665 | ND | 1685 |

[1392]

| | | | | |
|-----|----|------|----|---------|
| 479 | ND | 240 | ND | ND |
| 480 | ND | 190 | ND | 435 |
| 481 | ND | 85 | ND | 345 |
| 482 | ND | 230 | ND | 540 |
| 483 | ND | 460 | ND | 665 |
| 484 | ND | 1345 | ND | 2485 |
| 485 | ND | 470 | ND | 555 |
| 486 | ND | 325 | ND | 1450 |
| 487 | ND | 615 | ND | 2170 |
| 488 | ND | 830 | ND | 2565 |
| 489 | ND | 1820 | ND | 4505 |
| 490 | ND | 80 | ND | 420 |
| 491 | ND | 465 | ND | 450 |
| 495 | ND | 110 | ND | 310 |
| 496 | ND | 1450 | ND | 3420 |
| 497 | ND | 40 | ND | 95 |
| 498 | ND | 170 | ND | 465 |
| 499 | ND | 175 | ND | 345 |
| 500 | ND | 625 | ND | 2495 |
| 501 | ND | 140 | ND | 1015 |
| 502 | ND | 435 | ND | 405 |
| 503 | ND | 240 | ND | 1260 |
| 504 | ND | 1940 | ND | 4150 |
| 505 | ND | 1037 | ND | 3440 |
| 506 | ND | 354 | ND | 1495 |
| 507 | ND | < 5 | ND | 20 |
| 509 | ND | 1086 | ND | 1475 |
| 510 | ND | 293 | ND | 1970 |
| 511 | ND | 648 | ND | 3790 |
| 512 | ND | 6 | ND | 465 |
| 513 | ND | 17 | ND | 50 |
| 515 | ND | 2501 | ND | > 10000 |
| 516 | ND | 155 | ND | 995 |
| 517 | ND | 108 | ND | 275 |
| 518 | ND | 1020 | ND | 1330 |
| 520 | ND | 13 | ND | < 7 |
| 521 | ND | 3670 | ND | 7705 |
| 522 | ND | 345 | ND | 395 |
| 523 | ND | 55 | ND | 75 |
| 524 | ND | 332 | ND | ND |
| 788 | ND | 130 | ND | 920 |
| 790 | ND | 17 | ND | 20 |
| 791 | ND | 90 | ND | 205 |
| 792 | ND | 32 | ND | 75 |

[1393] ND:未确定

[1394] 研究化合物24对其它细胞系中的细胞增殖的作用(表6)。在对数生长周期期间采集癌细胞并计数。用相应培养基将细胞浓度调节到适当浓度,并且将90 μ l细胞悬浮液添加到96孔培养板。添加细胞时,轻缓地振荡培养板以均匀分布细胞。在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下培育细胞。次日,用测试化合物处理细胞。用相应溶剂制备化合物储备溶液的3 \times 连续稀释液。用培养基稀释储备溶液以制备10 \times 工作溶液。将10 μ l (10 \times) 药物溶液分配到各孔(针对每一种浓度一式三份)。在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下,在含湿气培育箱中培育培养板72小时。为了培养板读取,将CTG溶液解冻并平衡到室温。每孔添加50 μ l CTG,在培养板振荡器上将内容物混合

2min,并且培育10min,之后使用Envision酶标仪(珀金埃尔默公司(PerkinElmer))记录荧光信号。

[1395] 表6. 化合物24对癌细胞增殖的抑制.

| | | | | | | |
|---------------------------------|---------|----------|----------|-------|----------|-----------|
| | MOLM-13 | OCI-AML3 | SU-DHL-4 | U2932 | NCI-H929 | RPMI-8226 |
| [1396] 接种密度(细胞/孔) | 6000 | 8000 | 10000 | 8000 | 10000 | 6000 |
| 化合物 24 IC ₅₀ (nM) | 20 | 36 | 42 | 29 | 44 | 65 |

[1397] 将使用具有可能变量(例如细胞接种密度和/或培育持续时间)的类似增殖方法在相同和/或其它癌细胞系中研究其它测试化合物。将使用流式细胞仪使用DAPI染色来研究测试化合物处理后的细胞周期相位分布。将在连续处理细胞较长时间(例如,14天),接着针对衰老相关β-半乳糖苷酶(SABGAL)对细胞系进行染色后评估细胞衰老。

[1398] 实例B3. 确定pRb水平

[1399] 通过周期蛋白D:Cdk4/6复合物过度磷酸化成视网膜细胞瘤蛋白(pRb),产生活性pRb,其为与CDK4或CDK6抑制相关的临床相关生物标记。作为CDK4/6的功能活性的验证性度量,评定RB1的Ser780磷酸化状态。将MCF-7细胞以 2.5×10^5 至 3.0×10^6 个细胞/孔平板接种在6孔细胞培养板中,并在37°C下在补充有10%FBS的MEM培养基中培育24h。用含有各种浓度(例如,0.01、0.1、1μM)的测试化合物的培养基或用DMSO(≤1%)一式两份地处理细胞24h。培育期后,去除培养基,用冰冷PBS冲洗细胞一次,并用含有1mM PMSF和蛋白酶抑制剂的0.2mL细胞溶解缓冲液进行溶解。遵循考马斯亮蓝法(Bradford method)估计蛋白质浓度。遵循制造商的ELISA试剂盒方案和缓冲液(细胞信号传导技术公司(Cell Signaling Technology),目录号:13016C)进行溶解和pRB量测。以媒介对照百分比的形式计算测试化合物的pRb抑制。在表7中给出值。

[1400] 表7

| | | | | |
|--------------|------|---------|---------|--|
| | | pRb 抑制% | | |
| [1401] 化合物编号 | 1 μM | 0.1 μM | 0.01 μM | |
| 1 | 89 | 80 | 77 | |
| 12 | 81 | 81 | -5 | |

[1402] 使用ELISA或蛋白质印迹法利用选择性抗体评定在其它癌细胞系中,选定测试化合物对与CDK4或CDK6抑制相关的临床相关生物标记(例如,pRB和胸苷激酶(TK))的作用。

[1403] 实例B4. 确定使用组合疗法的癌细胞增殖测定中的化合物的效力和组合作用。

[1404] 使用CTG、刃天青和/或BrdU测定在其它癌细胞系(例如雌激素受体过表达癌细胞)中与另一抗癌疗法(例如,芳香酶抑制剂和/或用于乳癌的选择性雌激素受体降解剂)组合来研究测试化合物对细胞增殖的作用。用单个药剂处理接种在96孔培养板中的细胞,以获得各药剂的剂量反应曲线。还基于通过以剂量反应曲线中使用的剂量的所有不同组合来组合两种药物而产生的基质,用所述药物的组合处理细胞。代替组合基质法,还可使用其中药物以5或更高稀释度的固定比组合的固定药物比稀释法。使用中效原理(Chou TC. 癌症研究(Cancer Res) 2010; 70: 440-6.) 确定组合治疗作用,例如累加、协同或拮抗作用,其中组合指数(CI)值指示药物组合中的累加作用(CI=1)、协同作用(CI<1)或拮抗作用(CI>1)。

[1405] 实例B5. 异种移植或同基因模型中的体内药理学研究

[1406] 在小鼠中(例如在乳癌肿瘤模型中)研究测试化合物针对各种人类肿瘤异种移植

或同基因模型的抗肿瘤活性。对于乳腺癌模型,通过评估处理组对比媒介对照组之间的肿瘤体积差来确定测试化合物作为单个药剂或与另一抗癌疗法组合而对Rb阳性或Rb阴性肿瘤的作用。评估肿瘤组织中Rb上丝氨酸-780的磷酸化状态并与Rb阳性异种移植模型中的抗肿瘤反应进行比较。在处理后的各个时间点收集的肿瘤组织中研究其它药效评估指标(例如,FoxM1、E2F1、c-Myc和周期蛋白D1)。通过量测SABGAL在来自各个处理组的肿瘤样本中评估衰老的诱导。

[1407] 实例B6.MC-38小鼠模型中的体内药理学研究

[1408] 与抗mPD-1抗体组合评估化合物24在MC-38鼠类结肠直肠癌模型的处理中的疗效。采集培养过的MC-38细胞,并以 1×10^7 个细胞/毫升的密度和大于90%的活力再悬浮于基础培养基中。在右侧腹用含 1×10^6 个细胞的0.1mL用于肿瘤发展的基础培养基对雌性C57BL/6小鼠进行皮下接种。在肿瘤接种后第5天,当肿瘤大小达到45至72mm³(平均肿瘤大小56mm³)时开始处理。根据预定方案如实验设计表(表8)中所示向小鼠施用测试制品。如下表9中制备制剂。

[1409] 表8.用于功效研究的各组和处理

| 组 | n | 处理 | 剂量 (mg/kg) | 给药体积 (mL/kg) | 给药途径 | 时程 |
|----------|----|--------------------|---------------|-----------------|------------|-------------------|
| [1410] 1 | 10 | 媒介对照* | - | 10 | PO | QD×21天 |
| 2 | 10 | 抗 mPD-1 | 10 | 10 | IP | BIW×2周 |
| 3 | 5 | 抗 mPD-1+ 化合物 24 | 10 + 10 | 10 + 10 | IP + PO | BIW×2周+ BIW×2周 |
| 4 | 5 | 化合物 24 | 10 | 10 | PO | BIW×2周 |

[1411] 媒介为0.5%HPMC Methocel K100 LV+0.1%聚山梨醇酯80(两种化合物的pH用柠檬酸调节到3.8)

[1412] 表9.制剂制备

| 化合物 | 包装 | 制备 | 浓度 mg/mL | 存储 |
|-----------|----------------|--|-------------|-----|
| [1413] 媒介 | -- | 1、将 199.8 mL 水添加到玻璃瓶中。 2、将 1 g HPMC Methocel K100 LV 添加到玻璃瓶并搅拌。 3、将 0.2 mL 聚山梨醇酯 80 添加到玻璃瓶中并充分混合直到获得均匀溶液为止。 4、用柠檬酸将 PH 调节到 3.8, 将溶液保持在 4°C 下。 | -- | 4°C |
| 化合物 24 | 30.43 mg/小瓶 | 1、称量 8.85 mg 化合物 24 放入透明硼硅玻璃小瓶中; 2、将化合物 24 溶解于 8 mL 媒介溶液中; 剧烈涡旋; 3、用柠檬酸将 pH 调节到 3.8, 将悬浮液保持在 4°C 下并在 7 天内使用 | 1 | 4°C |
| 抗 mPD-1 | 6.27 mg/mL | 1、将 6.27 mL PBS 添加到 10 mL 试管中。 2、将 1.19 mL 储备溶液添加到试管, 并充分混合。 | 1 | 4°C |

[1414] 注意:确保制剂在即将使用前通过声波处理和剧烈涡流变得均匀。

[1415] 体重变化

[1416] 所有处理组耐受良好。在图1和图2展示平均(±SEM)体重变化和携带MC-38肿瘤的雌性C57BL/6小鼠中的相关变化(%)。在图1中,数据点表示组平均体重。误差棒表示平均值的标准误差(SEM)。在图2中,数据点表示体重的组平均变化百分比。误差棒表示平均值的标准误差(SEM)。

[1417] 肿瘤测量和评估指标

[1418] 使用测径规在两个维度一周测量肿瘤大小三次,并且使用下式以 mm^3 表示体积: $V = 0.5a \times b^2$,其中a和b分别为肿瘤的长直径和短直径。随后使用肿瘤大小计算肿瘤生长抑制(TGI)和T/C值。

[1419] 使用下列公式计算各组的TGI:

[1420] $TGI(\%) = [1 - (TV_{\text{处理}_N\text{天}} - TV_{\text{处理}_0\text{天}}) / (TV_{\text{媒介}_N\text{天}} - TV_{\text{媒介}_0\text{天}})] \times 100\%$

[1421] $TV_{\text{处理}_N\text{天}}$ 为处理组在给定天数的平均肿瘤体积, $TV_{\text{处理}_0\text{天}}$ 为处理组在处理第一天的平均肿瘤体积, $TV_{\text{媒介}_N\text{天}}$ 为媒介对照组在给定天数的平均肿瘤体积,并且 $TV_{\text{媒介}_0\text{天}}$ 为媒介组在处理第一天的平均肿瘤体积。

[1422] T/C值(以百分比计)指示抗肿瘤有效性并且如下计算:

[1423] $T/C(\%) = RTV_{\text{处理}} / RTV_{\text{对照}} \times 100\%$

[1424] ($RTV_{\text{处理}}$:处理组的平均RTV; $RTV_{\text{对照}}$:媒介处理组的平均RTV)。

[1425] $RTV(\text{相对肿瘤体积}) = TV_{N\text{天}} / TV_{0\text{天}}$ 。

[1426] $TV_{N\text{天}}$ 和 $TV_{0\text{天}}$ 分别为第N天和第0天的肿瘤体积。根据国家癌症研究所准则,T/C(%) $\leq 42\%$ 视为抗肿瘤活性相当大,并且 $< 10\%$ 视为抗肿瘤活性极大。

[1427] 表10展示用媒介、抗mPD-1、化合物24和抗mPD-1+化合物24给药的携带MC-38肿瘤的雌性C57BL/6小鼠中肿瘤体积随时间推移的平均值±SEM。表11中展示计算的肿瘤生长抑制。

[1428] 表10. 随时间推移的肿瘤体积

| 天数 | 肿瘤体积 (mm^3) ^a | | | |
|----------|-------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------|
| | 媒介 | 抗 mPD-1 10mg/kg | 抗 mPD-1 10mg/kg 化合物 24 10mg/kg | 化合物 24 10mg/kg |
| 0 | 57 ±3 | 56 ±3 | 56 ±4 | 58 ±4 |
| 2 | 94 ±8 | 89 ±12 | 88 ±5 | 89 ±13 |
| [1429] 5 | 213 ±30 | 164 ±20 | 127 ±20 | 165 ±20 |
| 7 | 400 ±56 | 228 ±35 | 152 ±37 | 280 ±47 |
| 9 | 754 ±128 | 343 ±70 | 164 ±86 | 462 ±62 |
| 12 | 1342 ±187 | 659 ±177 | 246 ±126 | 929 ±197 |
| 14 | | | 453 ±208 | 1493 ±267 |
| 16 | | | 597 ±278 | 1892 ±353 |
| 19 | | | 1094 ±434 | |

[1430] 注意:a. 平均值±SEM;对于第1组和第2组,n=10;对于第3组和第4组,n=5

[1431] 表11. 第12天基于TV测量的平均值±SEM肿瘤生长抑制计算

| 处理 | 第 12 天的肿瘤 大小 (mm^3) ^a | 第 12 天的 RTV | T/C (%) | TGI (%) | P 值 ^b | P 值 ^c |
|-----------|--|----------------|------------|------------|------------------|------------------|
| [1432] 媒介 | 1342 ±187 | 23.62 ± 3.31 | -- | -- | -- | -- |

| | | | | | | | |
|--------|--|----------|--------------|-------|-------|--------|--------|
| | 抗 mPD-1 (10 mg/kg) | 659 ±177 | 11.99 ± 3.44 | 50.76 | 53.06 | <0.001 | |
| [1433] | 抗 mPD-1 (10 mg/kg) +化合物 24 10 mg/kg | 246 ±126 | 4.74 ± 2.71 | 20.07 | 85.16 | <0.001 | <0.001 |
| | 化合物 24 10 mg/kg | 929±197 | 15.59 ± 2.41 | 66.00 | 32.19 | <0.01 | |

[1434] 注意：

[1435] a. 平均值 ± SEM。

[1436] b. 与第1组比较的所有组

[1437] c. 与第2组比较的组合组

[1438] 图3A和图3B中展示肿瘤生长曲线。数据点表示组平均值，误差棒表示平均值的标准误差 (SEM)。图4A至4D展示个别肿瘤生长曲线。图5展示肿瘤生长抑制曲线。

[1439] 存活率曲线

[1440] 使用Graphpad绘制并在图6中呈现时间至评估指标卡普兰-迈耶存活率曲线。评估指标被定义为肿瘤体积达到2000mm³。

[1441] 尽管已经为了理解清楚的目的而通过图示和实例的方式详细地描述了前述发明，但是对于本领域技术人员显而易见的是，可以根据以上教示实行某些轻微改变和修改。因此，不应将描述和实例理解为限制本发明的范围。

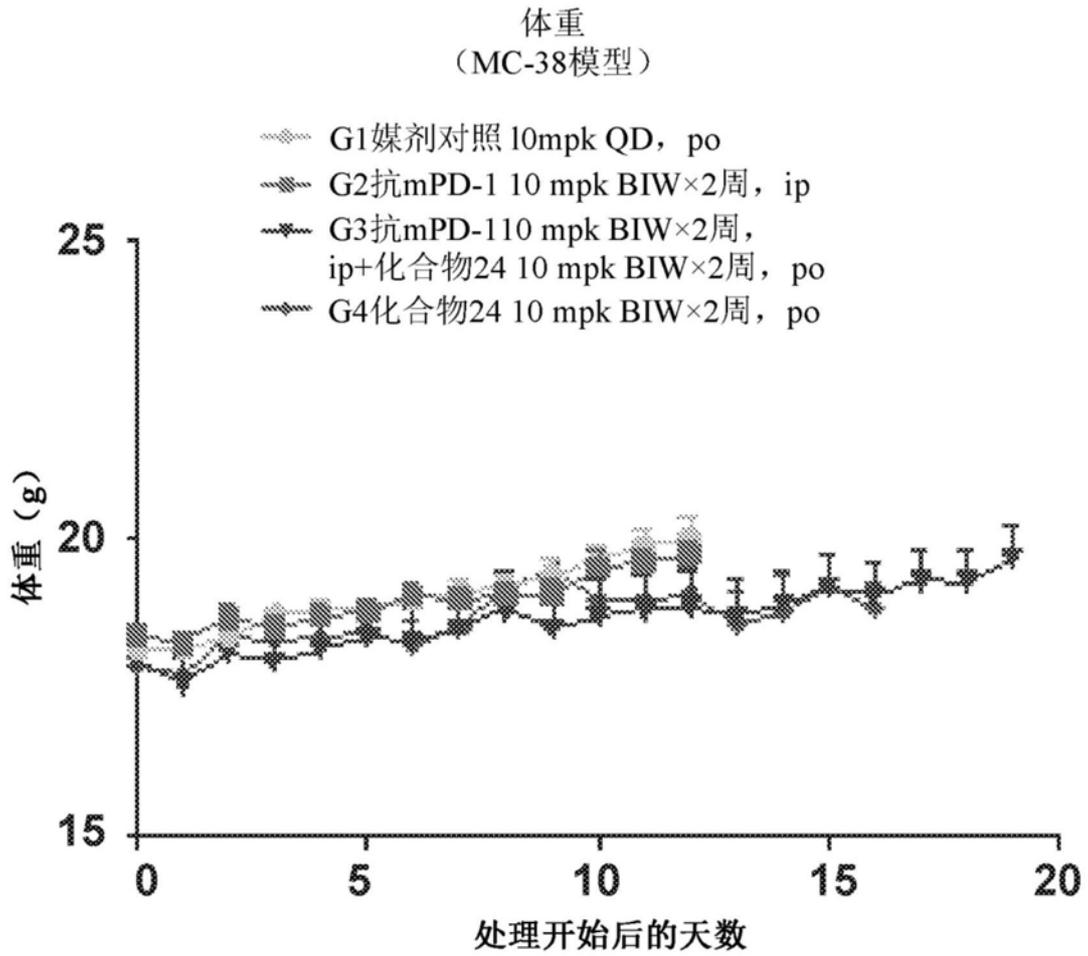


图1

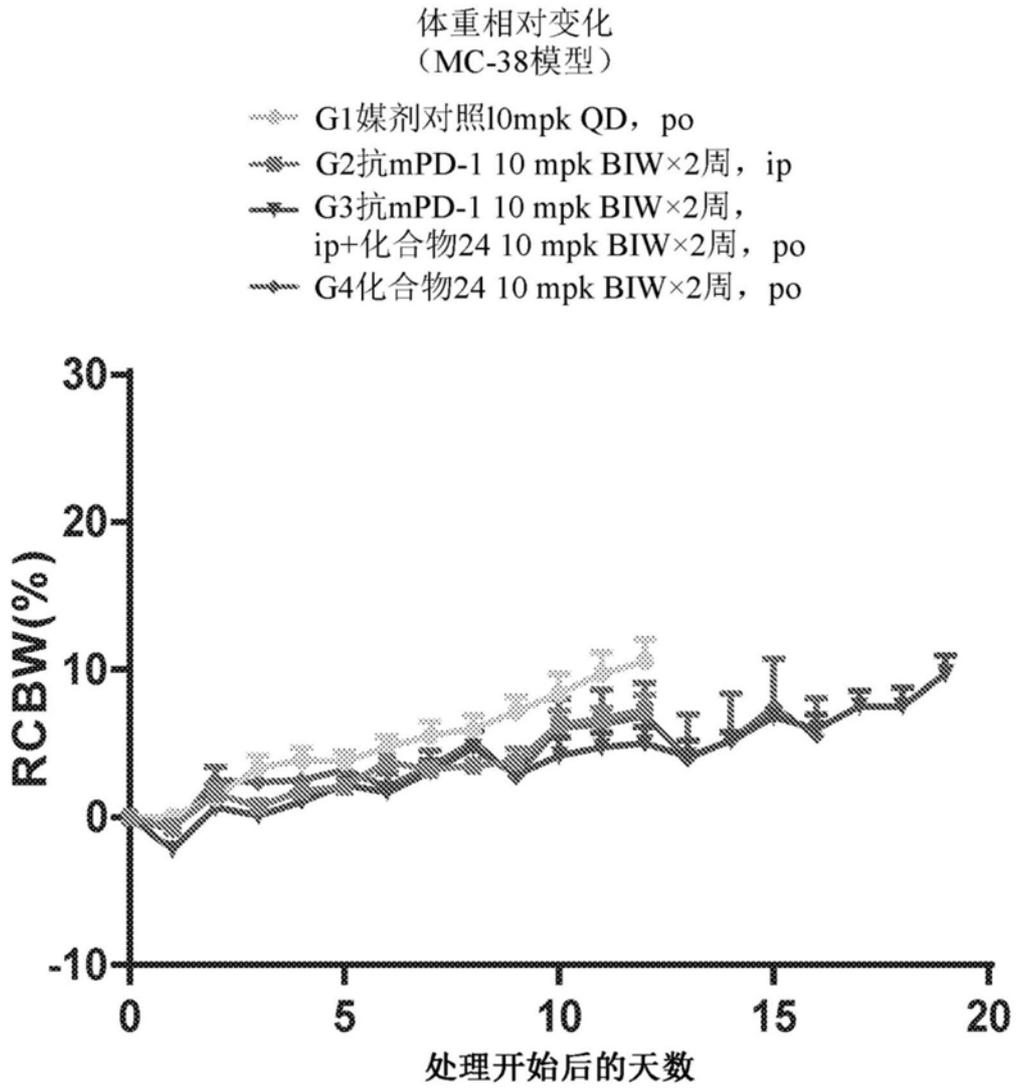


图2

肿瘤生长
(MC-38模型)

- ◆ G1 媒介剂对照 10mpk QD, po
- ◆ G2 抗mPD-1 10 mpk BIW×2周, ip***
- ◆ G3 抗mPD-1 10 mpk BIW×2周, ip+化合物24 10 mpk BIW×2周, po***
- ◆ G4 化合物24 10 mpk BIW×2周, po**

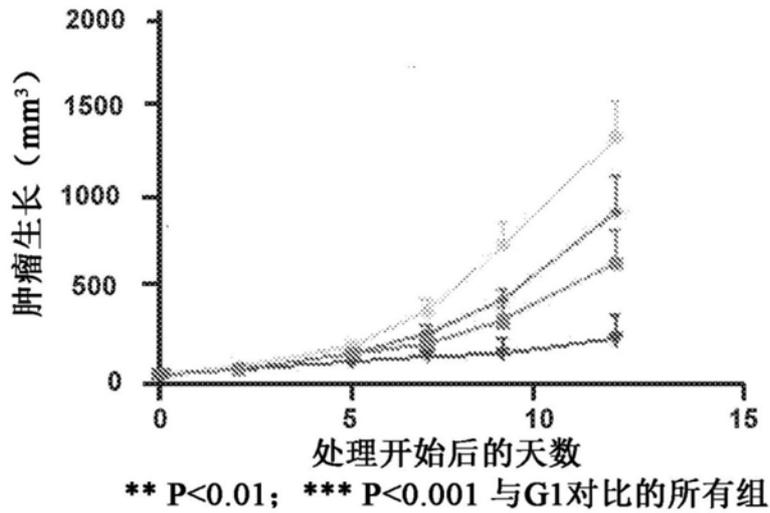


图3A

肿瘤生长
(MC-38模型)

- ◆ G2 抗mPD-1 10 mpk BIW×2周, ip
- ◆ G3 抗mPD-1 10mpk BIW×2周, ip+化合物24 10 mpk BIW×2周, po***

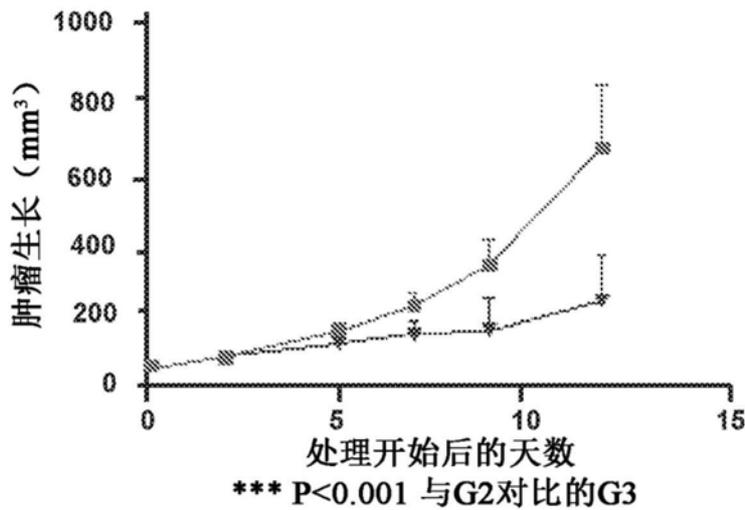


图3B

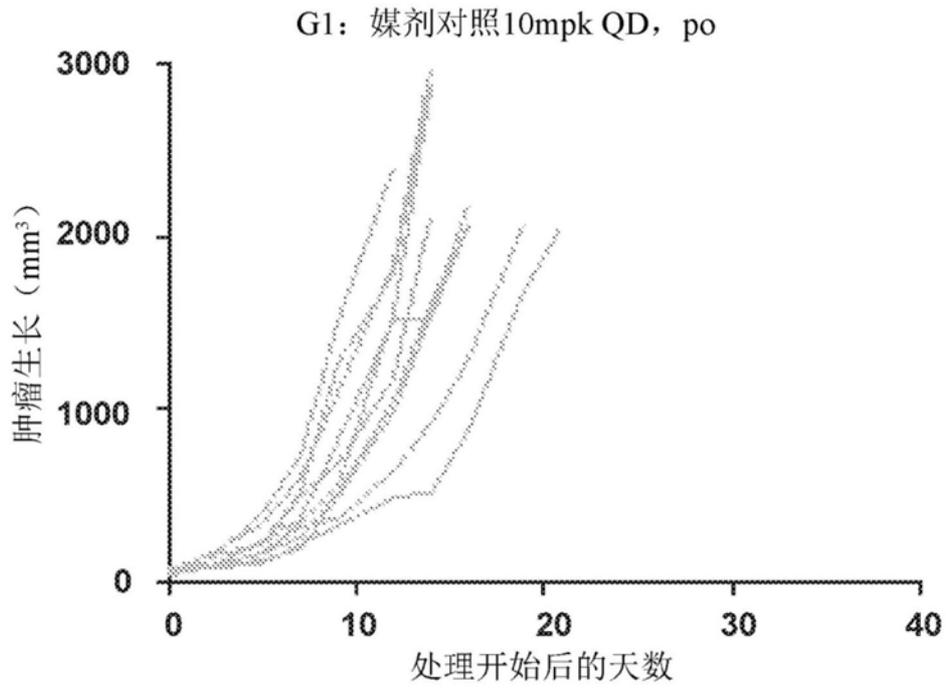


图4A

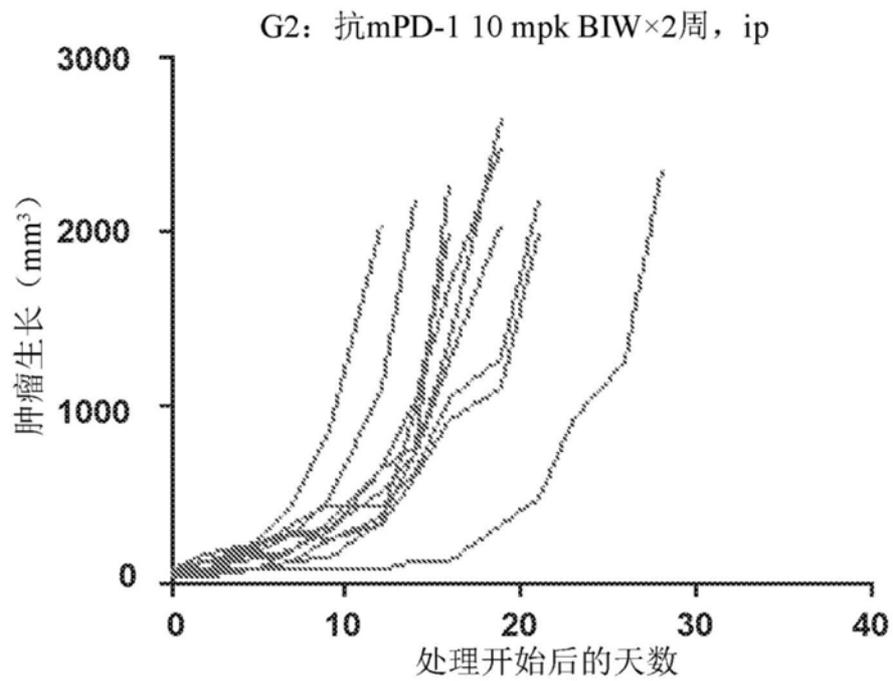


图4B

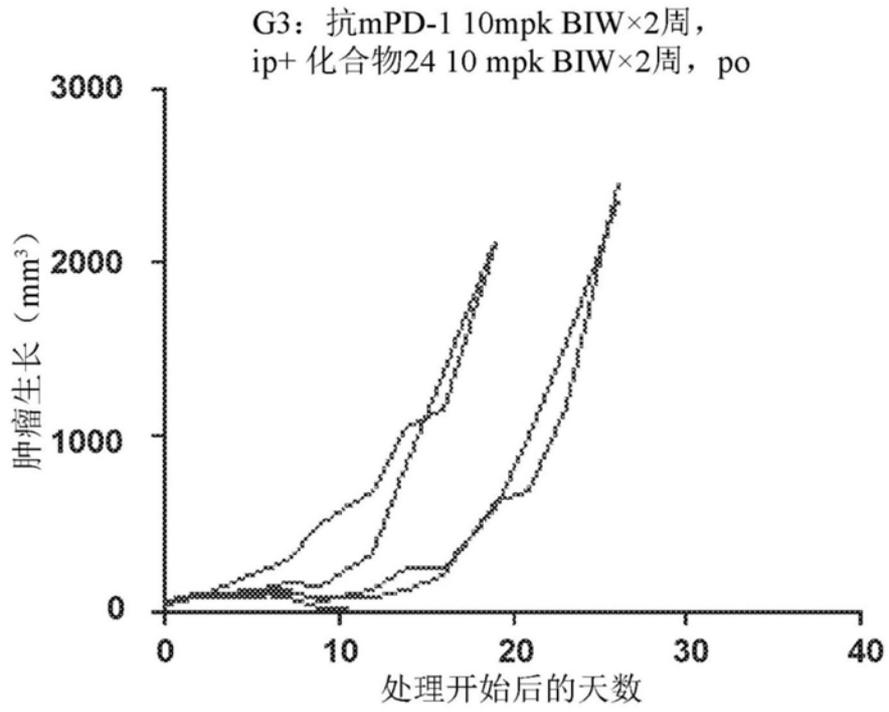


图4C

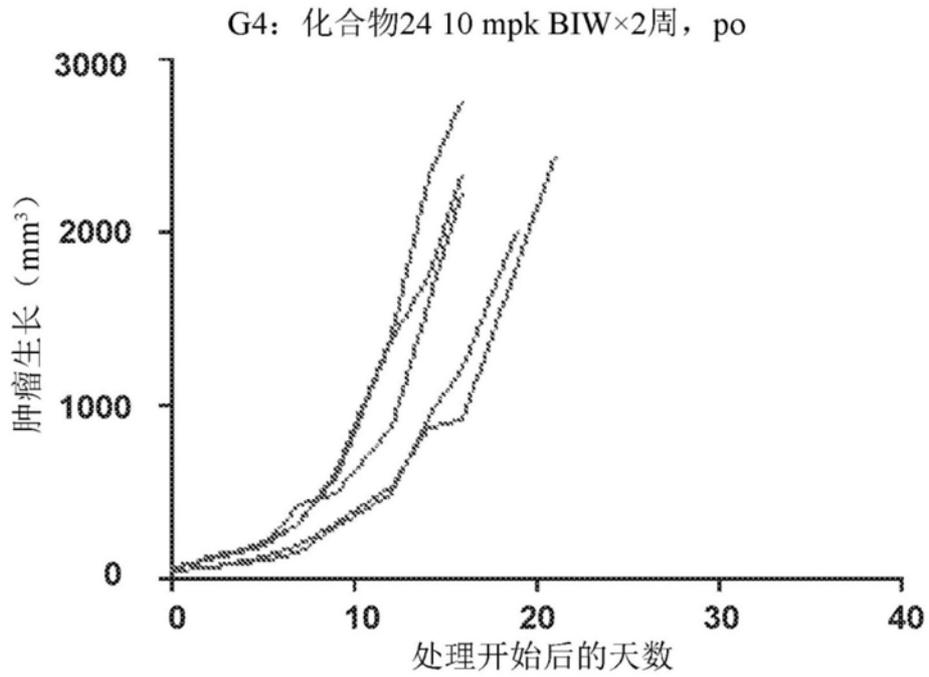


图4D

肿瘤生长抑制
(MC-38模型)

- ◆ G2抗mPD-110 mpk BIW×2周, ip
- ◆ G3抗mPD-1 10 mpk BIW×2周, ip+化合物24 10 mpk BIW×2周, po
- ◆ G4化合物24 10 mpk BIW×2周, po

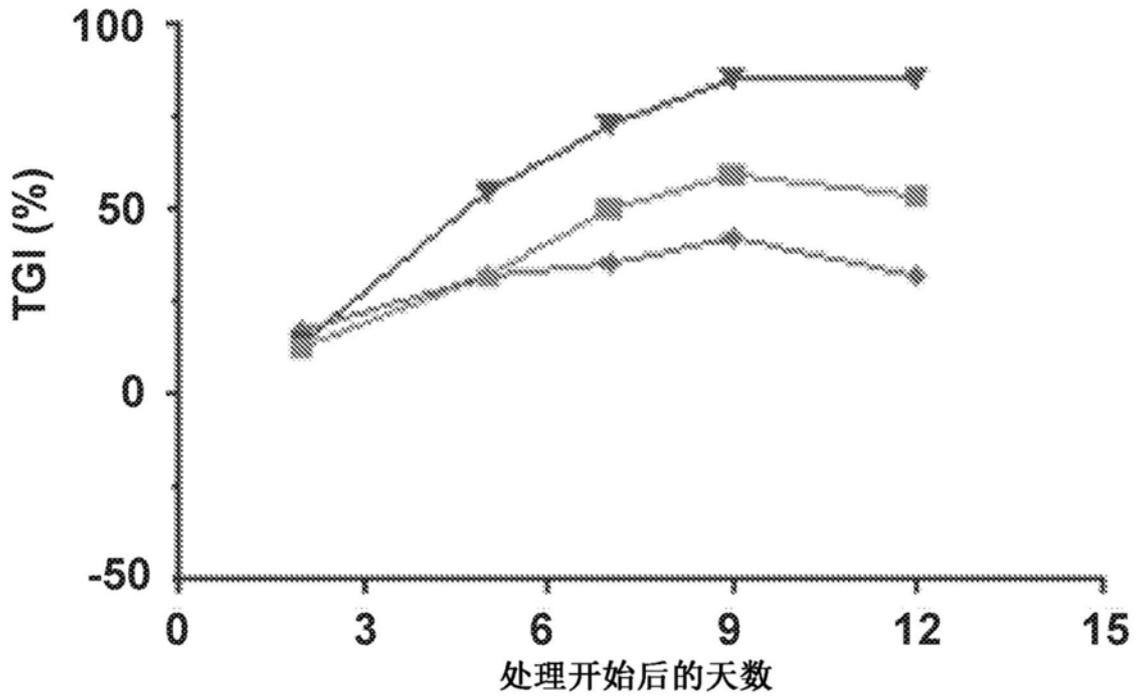


图5

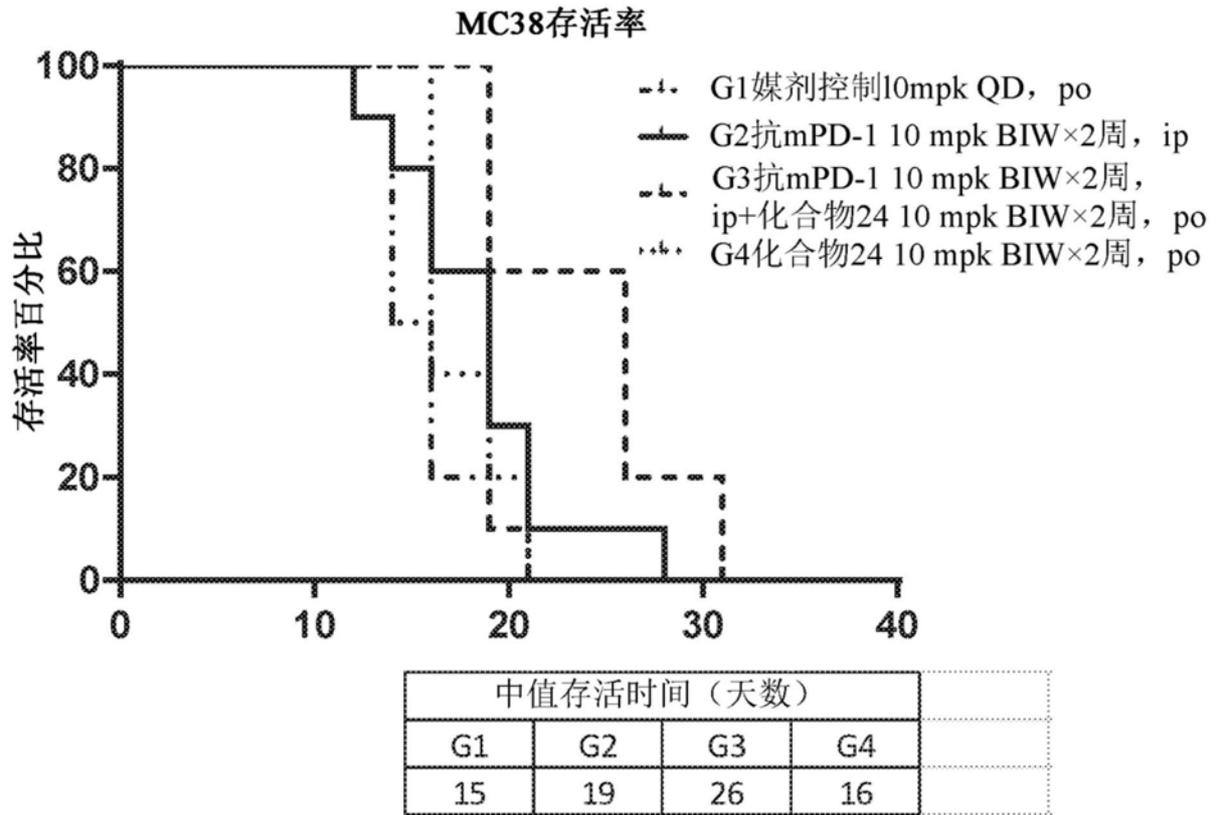


图6