

苯胺类 WDR5 蛋白-蛋白相互作用抑制剂及其制法和用途

技术领域

本发明涉及药物化学的一种苯胺类化合物及其制法和用途，该化合物作为 WDR5 蛋白-蛋白相互作用抑制剂，在细胞水平抑制组蛋白的甲基转移酶的水平 and 下游造血基因的表达，在动物水平上抑制裸鼠移植瘤的生长，可应用于治疗急性白血病等疾病。

背景技术

WDR5 蛋白由 334 个氨基酸组成，包含 7 个 WD40 重复的结构域。结构学研究表明 WD40 重复结构形成 7 叶螺旋桨结构，每一叶桨又含有 4 个反向平行的链，这样的结构特征使 WDR5 与许多其他蛋白相互作用 WDR5-MLL1, WDR5-MYC, WDR5-MOF/HAT。WDR5 还可以与 H3K4me2 相结合。研究表明 WDR5 可以稳定或组装病毒诱导的信号调节(VISA)相关复合物，在 I 型干扰素和抗病毒先天免疫应答中起着重要作用。WDR5 蛋白在膀胱癌中也高表达，通过激活 H3K4me3 的表达，促进膀胱癌细胞的增殖，自我更新和化疗。WDR5 作为重要的辅因子参与 N-Myc-调节的转录激活和肿瘤生成。抑制 WDR5 蛋白作为治疗 MYCN-放大的神经母细胞瘤的新型靶点。

组蛋白甲基化修饰在许多生物学过程中起到了关键作用，是表观遗传调控领域的重要研究内容。MLL1 是一种组蛋白 H3 的 4 位赖氨酸(H3K4)甲基转移酶。*MLL1* 基因易位重排形成融合基因进而表达具有致癌作用的 MLL 融合蛋白，从而诱发混合系白血病(mixed lineage leukemia, MLL1, 急性骨髓性白血病和急性淋巴性白血病)。MLL 异常引起的白血病的治疗常规化疗不理想，预后不良，目前尚无靶向药物，所以迫切需要针对该疾病的生物学性质开发新的治疗药物。

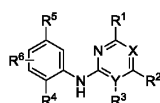
MLL1 的染色体易位只发生在单等位基因上，还存在着一个野生型的 MLL1。野生型的 MLL1 和其融合蛋白共同参与混合系白血病的发生与发展，其中野生型 MLL1 的酶催化活性对 MLL1 融合蛋白诱发白血病生成是至关重要的。因此特异性地抑制野生型 MLL1 的酶催化活性能达到治疗白血病的作用。

单独存在的 MLL1 的催化活性很差，并且仅能催化 H3K4 单甲基化；当 MLL1 与形成 WDR5、RbBP5、Ash2L 和 DPY30，形成核心复合物后酶催化活性大大提升，尤其是对 H3K4me2 的催化活性。其中 WDR5 作为连接 MLL1C-端 WIN motif 部分与其他蛋白的连接桥梁，对复合物的形成起着至关重要的作用。因此，利用小分子抑制剂干扰 WDR5 的蛋白-蛋白相互作用是抑制 MLL1 的酶催化活性、从而抑制下游 *Hox* 和 *Meis-1* 基因表达、进而阻断白血病进展的一种有效手段。

发明内容

发明目的：本发明的目的在于提供一种 WDR5 蛋白-蛋白相互作用抑制剂，在细胞水平抑制组蛋白的甲基转移酶的水平 and 下游造血基因的表达，在动物水平上抑制裸鼠移植瘤的生长，在治疗与 MLL 酶功能有关适应症药物中的应用，可应用于治疗急性白血病等疾病。

技术方案：本发明公开了一种可以干扰 WDR5 蛋白-蛋白相互作用的小分子化合物，其通过干扰 WDR5 蛋白-蛋白相互作用，抑制 MLL1 的甲基转移催化活性，下调 *Hox* 和 *Meis-1* 基因表达水平，从而诱导白血病细胞的凋亡，用于治疗急性白血病。本发明化合物结构如下：



其中 X 代表 CH 或 N；

Y 代表 C 或 N；

R^1 、 R^2 和 R^3 彼此相同或不同，各自独立选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基取代的 C_1 - C_6 烷基、硝基、卤素、氰基、醛基、羟基、 $-NR^7R^8$ ，或者 R^2 、 R^3 连接形成的 ，其中 R^7 、 R^8 彼此相同或不同，各自独立代表氢或 C_1 - C_4 烷基或者 R^7 、 R^8 连接形成的 3-7 元含氮杂环；

R^4 代表吗啉基、哌嗪基、4-取代哌嗪基，4-取代高哌嗪基，3-取代哌嗪基或 2-取代哌嗪基，取代基为 C_1 - C_4 烷基，3-7 元环烷基，羟烷基，苯基；

R^5 代表硝基、氨基、苯基、取代苯基、含氧或氮的 5-6 元芳杂环、取代的含氧或氮的 5-6 元芳杂环、 $-NHCOR^9$ ；其中 R^9 代表羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、苯基、取代苯基、含氧或氮的 5-6 元芳杂环、取代的含氧或氮的 5-6 元芳杂环，取代基是 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、氰基、 $-NHCOR^{10}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 或 $-COOR^{10}$ ，其中 R^{10} 代表氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氨基取代烷基、3-7 元环烷基、含氮或含氧的 3-7 元杂环、苯基； R^{11} 、 R^{12} 独立代表氢、 C_1 - C_6 烷基、苯基或取代苯基、取代的或未取代的含氮或含氧 3-7 元杂环或 R^{11} 、 R^{12} 连接形成含氮或含氧的 3-7 元杂环；

R^6 代表氢、卤素、甲基、三氟甲基、氨基、取代氨基，取代基是 C_1 - C_4 烷基、烯丙基；

R^1 、 R^2 和 R^3 彼此相同或不同，各自独立优选自氢、卤素、甲基、硝基、氰基、醛基、甲氧基、 $-NR^7R^8$ ，或者 R^2 、 R^3 连接形成的 ，其中 R^7 、 R^8 彼此相同或不同，各自独立代表氢或 C_1 - C_4 烷基或者 R^7 、 R^8 连接形成的 3-5 元含氮杂环；

R^4 优选吗啉基、哌嗪基、4-取代哌嗪基、取代基是甲基、乙基、环丙基、羟乙基、苯基；

R^5 优选硝基、氨基、 $-NHCO R^9$ 、呋喃基、嘧啶基、吡啶基、取代三氮唑、取代苯基，取代基为单或双取代的卤素、 $-NHCOR^{10}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 或 $-COOR^{10}$ ； R^9 代表苯基； R^{10} 代表氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氨基取代烷基、3~7 元环烷基、含氮或含氧的 3~7 元杂环、苯基； R^{11} 、 R^{12} 独立代表氢、 C_1-C_6 烷基、苯基或取代苯基、取代的或未取代的含氮或含氧 3~7 元杂环或 R^{11} 、 R^{12} 连接形成含氮或含氧的 3~7 元杂环。

本发明同时包括化合物(I)的药学上可接受的盐，及其溶剂化物，都与化合物(I)有同样的药理功效。

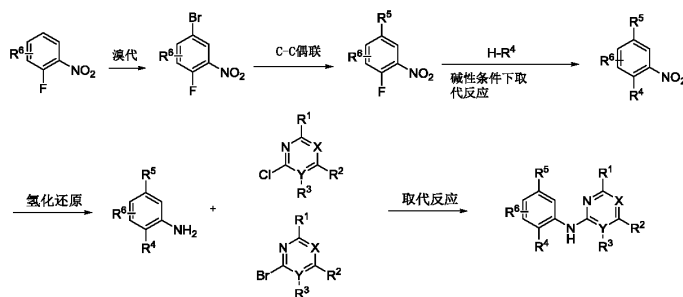
本发明公开了一种药物组合物，其包含化合物(I)或其可药用盐，或溶剂合物，以及一种或多种可药用载体、稀释剂和赋形剂。

本发明还提供式(I)化合物或其可药用盐或溶剂合物在制备用于通过抑制 WDR5 蛋白-蛋白相互作用来治疗该酶介导的疾病的药物中的用途，所述疾病如 *MLL* 基因融合型白血病，其可通过抑制 *MLL1* 的酶活性来治疗。

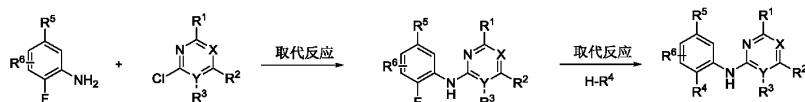
本发明的化合物临床所用剂量为 0.01mg~1000mg/天，也可以根据病情的轻重或剂型的不同偏离此范围。

在某些实施方案中，根据式(I)的化合物可含有足以形成盐的碱性官能团。代表性的盐包括药用无机酸盐，有盐酸盐、氢溴酸盐和硫酸盐；药用有机酸盐，优选乙酸盐、三氟乙酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、对苯甲酸盐和对苯甲磺酸盐。

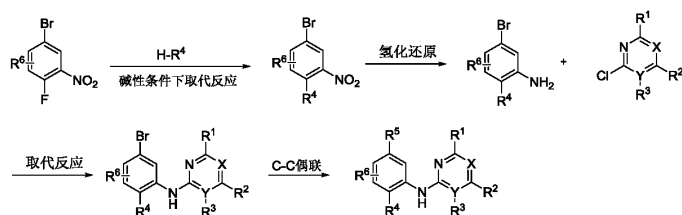
同时本发明还公开了式(I)相关化合物的制备方法，所述制备方法包括如下方法：



或：



或：



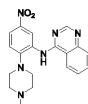
有益效果: 本发明的苯胺类化合物具有较强的 WDR5 蛋白-蛋白相互作用抑制活性, 可以在细胞水平降低 MLL1 酶催化活性、下调 *Hox* 和 *Meis-1* 基因表达, 治疗与 WDR5 酶功能有关适应症, 有关适应症指血液性肿瘤, 包括急性白血病等疾病。

附图说明

- 图 1 是 Western-blot 实验检测实施例 72 在细胞内对 MLL1 酶催化活性的影响;
图 2 是 RT-PCR 实验检测实施例 72 在细胞内对下调 *Hoxa9* 和 *Meis-1* 基因表达;
图 3 是 MV4-11 裸鼠移植瘤模型检测实施例 72 在动物水平对肿瘤的抑制水平。

具体实施方式

实施例 1



N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)喹唑啉-4-胺

步骤 1: 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯胺的制备

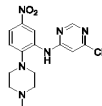
将 2-氟-5-硝基苯胺(2 g, 12.8 mmol)溶于 DMF (20 mL)中, 加入 DIPEA (3.3 g, 25.6 mmol)和 1-甲基哌嗪 (25.6 mmol), 100 °C 下搅拌反应 8 h。在反应液中加入 100 mL 水, 乙酸乙酯萃取(3 × 50 mL), 合并有机层, 并用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸馏后得到粗品, 用 CH₃CN 洗涤得到黄色固体, 收率 53.0%; m.p. 200 °C-202 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 2.24 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₁₁H₁₇N₄O₂, [M+H]⁺ 237.1316, found 237.1342.

步骤 2: 标题化合物 *N*-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)喹唑啉-4-胺的制备

将 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯胺 (0.2 g, 0.846 mmol) 溶于异丙醇(10 mL)中, 加入 1 mL 浓 HCl 和 4-氯喹唑啉(0.27 g, 1.69 mmol)回流 18 h, 减压蒸馏至有固体析出, 冷却, 抽滤, 滤饼用异丙醇(5 mL × 3)洗涤, 干燥得到黄色固体, 收率 63.5%; m.p. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.30 (s, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.32 (s, 4H), 2.13 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₁₉H₂₀N₆O₂, [M+H]⁺ 365.1720, found 365.1722. HPLC (100%

MeOH): $t_R = 7.772$ min, 99.16 %.

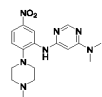
实施例 2



6-氯-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-4-胺

按实施例 1 步骤 2 的方法, 用 4, 6-二氯嘧啶(1.69 mmol)替换 4-氯喹啉得黄色固体, 收率 65.8%; m.p. 169 °C-171 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.04 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.35 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.16 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.1174, found 349.1177. HPLC (100% MeOH): $t_R = 6.097$ min, 96.84%.

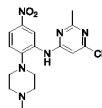
实施例 3



N^4, N^6 -二甲基- N'' -(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-4,6-二胺

将实施例 2 (0.35 mmol)溶解在 DMF (5 mL)中, 加入 DIPEA (1.5 mmol) 和二甲基胺 (1 mmol), 在 120 °C 条件下反应 4 h, 反应液用乙酸乙酯(20 mL) 稀释, 水洗(10 mL $\times$ 3), 饱和氯化钠洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 旋干, 粗品用硅胶柱层析(二氯甲烷 : 甲醇 = 50:1)得到黄色固体。收率 49.5%; m.p. 152 °C-154 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.94 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.65-2.48 (m, 4H), 2.30 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358.1986, found 358.1992. HPLC (100% MeOH): $t_R = 4.709$ min, 99.20%.

实施例 4

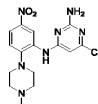


6-氯-2-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-4-胺

按照实施例 1 步骤 2 的方法, 用 4,6-二氯-2-甲基嘧啶替换 4-氯喹啉得黄色固体, 收率 44.8%; m.p. 196 °C-198 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.02 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.65-2.61 (m, 7H), 2.40 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$

363.1331, found 363.1335. HPLC (100% MeOH): t_R = 8.574 min, 97.99%.

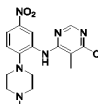
实施例 5



6-氯-N¹-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-2,4-二胺

按照实施例 1 步骤 2 的制备方法, 用 4,6-二氯-2-氨基嘧啶替换 4-氯喹啉得黄色固体, 收率 77.6%; m.p. 248 °C-251 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.00 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.64 (s, 4H), 2.41 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.1283, found 364.1289. HPLC (100% MeOH): t_R = 5.850 min, 97.14%.

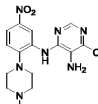
实施例 6



6-氯-5-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-4-胺

按照实施例 1 步骤 2 的制备方法, 用 4, 6-二氯-5-甲基嘧啶替换 4-氯喹啉得黄色固体, 收率 60.5%; m.p. 259 °C-261 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.02 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.66 (s, 4H), 2.42 (s, 6H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.1331, found 363.1349. HPLC (100% MeOH): t_R = 7.673 min, 97.05%.

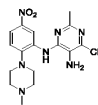
实施例 7



6-氯-N¹-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-4,5-二胺

按照实施例 1 步骤 2 的制备方法, 用 4,6-二氯-5-氨基嘧啶替换 4-氯喹啉得黄色固体, 收率 84.7%; m.p. 185 °C-187 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.65 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.91 (br s, 4H), 2.47 (br s, 4H), 2.20 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.1283, found 364.1286. HPLC (100% MeOH): t_R = 6.581 min, 98.22%.

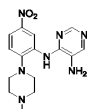
实施例 8



6-氯-2-甲基-*N*⁴-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-4,5-二胺

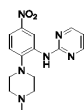
按照实施例 1 步骤 2 的制备方法, 用 4,6-二氯 2-甲基-5-氨基嘧啶替换 4-氯喹啉得黄色固体, 收率 67.8%; m.p. 248 °C-250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.98 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.46 (s, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₁₆H₂₀ClN₇O₂, [M+H]⁺ 378.1440, found 378.1440. HPLC (100% MeOH): t_R = 6.251 min, 97.99%.

实施例 9

*N*⁴-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-4,5-二胺

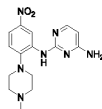
按照实施例 1 步骤 2 的制备方法, 用 4-氯-5-氨基嘧啶替换 4-氯喹啉得黄色固体, 收率 43.7%; m.p. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.20 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.98 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.60 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₁₅H₁₉N₇O₂, [M+H]⁺ 330.1673, found 330.1675. HPLC (100% MeOH): t_R = 7.673 min, 97.05%

实施例 10

*N*-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺

按照实施例 1 步骤 2 的制备方法, 用 2-溴嘧啶替换 4-氯喹啉得黄色固体, 收率 57.5%; m.p. 195 °C-197 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.47 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.70 (br s, 4H), 2.42 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₁₅H₁₈ClN₇O₂, [M+H]⁺ 315.1564, found 315.1566. HPLC (100% MeOH): t_R = 16.340 min, 96.09%.

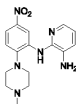
实施例 11

*N*²-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-2,4-二胺

按照实施例 1 步骤 2 的制备方法, 用 2-氯嘧啶-4-胺替换 4-氯喹啉得黄色固体, 收率 45.7%; m.p. 210 °C-212 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.30 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 6.0

Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.81 (br s, 2H), 6.03 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.54 (br s, 4H), 2.26 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{15}H_{19}N_7O_2$, $[M+H]^+$ 330.1673, found 330.1679. HPLC (100% MeOH): $t_R = 6.354$ min, 96.85%.

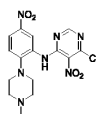
实施例 12



N^2 -(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)吡啶-2,3-二胺

按照实施例 1 步骤 2, 用 2-氯吡啶-3-胺替换 4-氯喹啉得黄色固体, 收率 36.6%; m.p. 210 °C-212 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8$, 2.8 Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.6$, 1.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 7.6$, 1.7 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.90 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.25 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{15}H_{20}N_6O_2$, $[M+H]^+$ 329.1720, found 329.1722. HPLC (100% MeOH): $t_R = 4.151$ min, 95.29%.

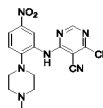
实施例 13



6-氯- N^2 -(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)-5-硝基嘧啶-4-胺

按照实施例 1 步骤 2 的制备方法, 用 4,6-二氯-5-硝基嘧啶替换 4-氯喹啉得黄色固体, 收率 53.2%; m.p. > 250 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.52 (br s, 4H), 2.42 (br s, 4H), 2.22 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{15}H_{16}ClN_7O_4$, $[M+H]^+$ 394.0671, found 394.0674. HPLC (100% MeOH): $t_R = 6.083$ min, 97.01%.

实施例 14

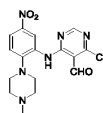


4-氯-6-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈

按照实施例 1 步骤 2 的制备方法, 用 4,6-二氯嘧啶-5-甲腈替换 4-氯喹啉得黄色固体, 收率 82.7%; m.p. > 250 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (dt, $J = 9.0$, 3.1 Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.21 (br s, 4H), 2.84 (br s,

4H), 2.47 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{16}H_{16}ClN_7O_2$, $[M+H]^+$ 374.1133, found 374.1135. HPLC (100% MeOH): t_R = 5.679 min, 98.83%.

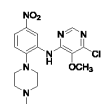
实施例 15



4-氯-6-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲醛

按照实施例 1 步骤 2 的制备方法, 用 4,6-二氯嘧啶-5-甲醛替换 4-氯喹啉得黄色固体, 收率: 75.9%; m.p. > 250 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.93 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 3.04-2.87 (m, 4H), 2.56 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{16}H_{17}ClN_6O_3$, $[M+H]^+$ 377.1130, found 377.1132. HPLC (100% MeOH): t_R = 6.472 min, 98.17%.

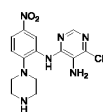
实施例 16



6-氯-5-甲氧基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-4-胺

按照实施例 1 步骤 2 的制备方法, 用 4,6-二氯嘧啶-5-甲醛替换 4-氯喹啉得黄色固体, 收率 88.9%; m.p. > 250 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.06-2.97 (m, 4H), 2.67 (br s, 4H), 2.42 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{16}H_{19}ClN_6O_3$, $[M+H]^+$ 379.1280, found 379.1286. HPLC (100% MeOH): t_R = 6.614 min, 95.68%.

实施例 17



6-氯-N⁴-(5-硝基-2-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4,5-二胺

步骤 1: 6-氯-N⁴-(2-氟-5-硝基苯基)嘧啶-4,5-二胺的制备

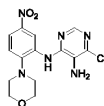
将 2-氟-5-硝基苯胺(2 g, 12.8 mmol)溶于异丙醇(50 mL)中, 加入 2 mL 的浓硫酸和 4,6-二氯-5-氨基嘧啶(25.6 mmol), 回流 18 h, 将反应液旋至有固体析出, 冷却析出固体, 抽滤, 滤饼用异丙醇(5 mL×3)洗涤, 干燥得黄色固体。收率 59.5%; m.p. 209 °C-211 °C; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.65-8.62 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.86 (s,

1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 5.54 (s, 2H). m/z (EI-MS): 284.1 $[M]^+$.

步骤 2: 目标产物 6-氯- N^4 -(5-硝基-2-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4,5-二胺的制备

将 6-氯- N^4 -(2-氟-5-硝基苯基)嘧啶-4,5-二胺(0.35 mmol)溶于 5 mL DMF 中, 加入 DIPEA (1.5 mmol)和叔丁基哌嗪-1-羧酸酯(1.0 mmol), 在 50 °C 下反应 5 h, 反应液用乙酸乙酯(20 mL)稀释, 水洗(10 mL $\times$ 3), 饱和氯化钠洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到的粗品溶于二氯甲烷中(20 mL), 滴加三氟醋酸(2 mL), 在室温下反应 2 h, 反应液用饱和碳酸氢钠中和至不在有气泡产生, 乙酸乙酯萃取, 旋干得黄色固体, 用 CH_3CN 洗涤, 干燥, 收率 65.6%; m.p. > 250 °C; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.09 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.21 (s, 4H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 4H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{14}H_{17}ClN_7O_2$, $[M+H]^+$ 350.1127, found 350.1131. HPLC (100% MeOH): t_R = 4.069 min, 96.17%.

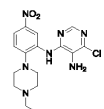
实施例 18



6-氯- N^4 -(2-吗啉代-5-硝基苯基)嘧啶-4,5-二胺

将 6-氯- N^4 -(2-氟-5-硝基苯基)嘧啶-4,5-二胺(0.35 mmol)溶于 5 mL DMF 中, 加入 DIPEA (1.5 mmol)和吗啉(1.0 mmol), 在 50 °C 下反应 5 h, 反应液用乙酸乙酯(20 mL)稀释, 水洗(10 mL $\times$ 3), 饱和氯化钠洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到的粗品, 用 CH_3CN 洗涤, 干燥, 收率 71.4%; m.p. > 250 °C; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08-7.86 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 2.99 (s, 4H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{14}H_{16}ClN_6O_3$, $[M+H]^+$ 351.0967, found 351.0967. HPLC (100% MeOH): t_R = 7.041 min, 98.84%.

实施例 19

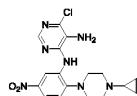


6-氯- N^4 -(2-(4-乙基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-4,5-二胺

按照实施例 18 步骤 2 的制备方法, 用 1-乙基哌嗪替换吗啉的黄色固体, 收率 46.7%; m.p. 185 °C - 187 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (dt, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.08-2.93 (m, 4H), 2.70 (s, 4H), 2.53 (qd, J = 7.2, 2.7 Hz, 2H), 1.16 (td, J = 7.3, 2.7 Hz, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z

$C_{16}H_{21}ClN_7O_2$, $[M+H]^+$ 378.1440, found 348.1449. HPLC (100% MeOH): t_R = 4.542 min, 97.65%.

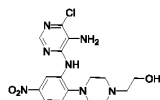
实施例 20



6-氯- N^4 -(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-4,5-二胺

按照实施例 18 步骤 2 的制备方法, 用 1-环丙基哌嗪替换吗啉的黄色固体, 收率 58.9%; m.p. 223 °C - 225 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.96 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.87 (s, 4H), 1.78-1.71 (m, 1H), 0.56-0.51 (m, 2H), 0.49-0.44 (m, 2H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{17}H_{21}ClN_7O_2$, $[M+H]^+$ 390.1440, found 390.1446. HPLC (100% MeOH): t_R = 4.811 min, 99.31%.

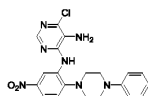
实施例 21



2-(4-(2-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇

按照实施例 18 步骤 2 的制备方法, 用 2-(哌嗪-1-基)乙-1-醇替换吗啉的黄色固体, 收率 76.4%; m.p. 202 °C - 204 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.64-2.46 (m, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.78 (s, 4H), 2.68 (s, 2H), 2.57 (s, 1H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{16}H_{20}ClN_7O_3$, $[M+H]^+$ 394.1389, found 394.1387. HPLC (100% MeOH): t_R = 7.347 min, 96.12%.

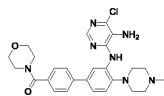
实施例 22



6-氯- N^4 -(5-硝基-2-(4-苯基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4,5-二胺

按照实施例 18 步骤 2 的制备方法, 用 1-苯基哌嗪替换吗啉的黄色固体, 收率 76.4%; m.p. > 250 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.39 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 3H), 7.06-6.90 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.44 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.16 (t, J = 4.9 Hz, 4H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{20}H_{20}ClN_7O_2$, $[M+H]^+$ 426.1440, found 426.1449. HPLC (100% MeOH): t_R = 4.905 min, 95.52%.

实施例 23



(3''-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)(吗啉代)甲酮

步骤 1: 4'-氟-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯的制备

将 4-溴-1-氟-2-硝基苯 (5.0 g, 22.8 mmol) 溶在 1,4-二氧六环(100 mL)中, 加入(4-甲氧基羰基)苯基)硼酸 (27.3 mmol)中, 加入碳酸铯 (14.8 g, 45.6 mmol)和催化量的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, N_2 保护下回流 20 h, 过滤除掉催化剂和碳酸铯, 旋干后的粗品柱层析(二氯甲烷: 甲醇 = 50:1)得白色固体, 收率 69.9%; m.p. 145°C -147 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.13 (m, 3H), 7.88-7.59 (m, 1H), 8.28 (m, 3H), 7.42-7.36 (m, 1H), 3.94 (s, 3H). m/z (EI-MS): 276.2 $[\text{M}]^+$.

步骤 2: 4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯的制备

按照实施例 1 步骤 1 的制备方法, 将 2-F-5-硝基苯胺替换成 4'-氟-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯得黄色固体, 收率 93.8%; m.p. 130°C-132 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (dd, $J = 6.8, 1.9$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.16 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.61 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.38 (s, 3H). m/z (EI-MS): 356.2 $[\text{M}]^+$.

步骤 3: 3'-氨基-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯的制备

将 4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯(12.9 mmol)溶于甲醇中, 加入催化量的 Pd/C , H_2 保护下室温搅拌 2 h, 过滤旋干得灰白色固体。收率 90.4 %; m.p. 229°C -231 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 ((dd, $J = 6.7, 1.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.01 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.61 (s, 4H), 2.38 (s, 3H). m/z (EI-MS): 326.2 $[\text{M}]^+$.

步骤 4: 3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯的制备

将 4,6-二氯-5-硝基嘧啶(7.40 g, 38.11 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)中, 加入三乙胺(3.17 mL, 22.86 mmol), 0 °C 下滴加 3'-氨基-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯的四氢呋喃溶液, 升至室温搅拌 6 h, 旋干, 粗品硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇 = 100:1)分离得黄色固体, 继续溶于乙酸乙酯中, 加入 SnCl_2 (3 倍当量)回流 4 h, 用饱和碳酸氢钠调节至不再有气泡产生, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤(4 × 20 mL), 滤液用乙酸乙酯萃取(4 × 50 mL), 合并有机层, 干燥, 旋干得到米白色固体, 收率 45.7%; m.p. 209°C-210 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53-8.42 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96-7.90

(m, 3H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.87 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.24 (s, 3H). m/z (EI-MS): 453.2 $[M]^+$.

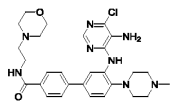
步骤 5: 3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-羧酸的制备

将 3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯基] -4-羧酸甲酯溶于甲醇(50 mL)中, 加入氢氧化锂(1 M, 10 mL), 室温搅拌 2 h, 用 1M HCl 调节至有大量固体析出, 抽滤, 干燥得白色固体, 收率 80.0%; m p. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33-8.28 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.35 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H). *m/z* (EI-MS): 439.3 [M]⁺

步骤 6: 目标产物:(3"-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4"- (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯]-4-基)(吗啉代)甲酮的制备

将 3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯基] -4-羧酸甲酯(0.1 g, 0.26 mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 加入缩合剂 BOP (0.22g, 0.49mmol)和三乙胺 (0.12 mL, 0.88 mmol), 室温搅拌 30 min 后加入吗啉(0.39 mmol), 室温搅拌 12 h 后, 将反应液倒入水中(50 mL), 乙酸乙酯萃取(3 × 50 mL), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 50:1)得白色固体, 收率 67.8%; m.p. 225 °C - 227 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.35 (s, 4H), 2.98-2.90 (s, 4H), 2.64 (s, 4H), 2.34 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₂₆H₃₀ClN₇O₂, [M+H]⁺ 508.2222, found 508.2223. HPLC (80% methanol in water): t_R = 3.507 min, 98.81%.

实施例 24

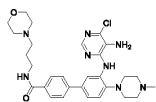


3" - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4" - (4-甲基哌嗪-1-基)-N-(2-吗啉代乙基) - [1,1'-联苯] - 唑-4-甲酰胺

按照实施例 23 步骤 6 的制备方法, 用 2-吗啉乙基-1-胺替换吗啉得白色固体, 收率 55.8%; m.p. 230 °C-232 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.27-8.22 (m, 2H), 7.92-7.90 (m, 3H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.40-3.34 (m, 4H), 2.90 (s, 4H), 2.61 (s, 4H), 2.44 (s, 4H), 2.31 (s,

3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{28}H_{35}ClN_8O_2$, $[M+H]^+$ 551.2644, found 551.2639. HPLC (80% methanol in water): t_R = 3.196 min, 98.91%.

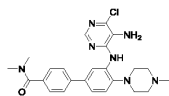
实施例 25



3'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-吗啉代丙基) - [1,1'-联苯] - 唑-4-甲酰胺

按照实施例 23 步骤 6 的制备方法, 用 3-吗啉丙基-1-胺替换吗啉得白色固体, 收率 48.9%; m.p. 210 °C-212 °C; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.53-8.42 (m, 1H), 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.87 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.51-2.49 (m, 4H), 2.37-2.32 (m, 6H), 2.24 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{29}H_{31}ClN_8O_2$, $[M+H]^+$ 565.2801, found 565.2801. HPLC (80% methanol in water): t_R = 3.974 min, 96.00%.

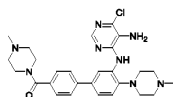
实施例 26



3'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-N, N-二甲基-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] - 4-甲酰胺

按照实施例 23 步骤 6 的制备方法, 用二甲基胺替换吗啉得白色固体, 收率 78.9%; m.p. 142 °C-145 °C; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.24 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.56-7.41 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.19-3.97 (m, 10H), 2.75 (s, 4H), 2.43 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{24}H_{28}ClN_7O$, $[M+H]^+$ 466.2117, found 466.2121. HPLC (80% methanol in water): t_R = 2.489 min, 95.56%.

实施例 27

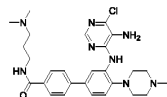


(3'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] - 4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

按照实施例 23 步骤 6 的制备方法, 用 1-甲基哌嗪替换吗啉得白色固体, 收率 56.9%; m.p. > 250 °C; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.54 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 7.90 (s,

1H), 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.35 (s, 4H), 2.98-2.90 (s, 4H), 2.64 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{27}H_{33}ClN_8O$, $[M+H]^+$ 521.2937, found 521.2937. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 4.094$ min, 98.10%.

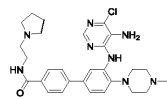
实施例 28



3" - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-*N*-(3-(二甲基氨基)丙基)-4" - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-甲酰胺

按照实施例 23 步骤 6 的制备方法, 用 N^l , N^l -二甲基-1,3-二胺替换吗啉得白色固体, 收率 38.9%; m.p. 232 °C - 234 °C; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.66 (s, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.73 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.08-2.90 (m, 8H), 2.77 (s, 6H), 2.50 (s, 4H), 1.90 (s, 4H), 1.28-1.23 (m, 2H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{27}H_{36}ClN_8O$, $[M+H]^+$ 523.2695, found 523.2695. HPLC (90% methanol in water): $t_R = 3.409$ min, 98.88%.

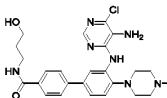
实施例 29



3" - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4"- (4-甲基哌嗪-1-基)-*N*-(2-(吡咯烷-1-基)乙基) - [1,1'-联苯基] -4-甲酰胺

按照实施例 23 步骤 6 的制备方法, 用 2-(吡咯烷-1-基)乙-1-胺替换吗啉得白色固体, 收率 37.8%; m.p. 241 °C-243 °C; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.67 (s, 1H), 8.25-8.22 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.73 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 6H), 3.12 (s, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.93 (s, 4H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{28}H_{35}ClN_8O$, $[M+H]^+$ 535.2695, found 535.2690. HPLC (100% methanol): $t_R = 7.516$ min, 98.64%.

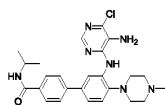
实施例 30



3" - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-*N*-(3-羟基丙基)-4" - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] - 唑-4-甲酰胺

按照实施例 23 步骤 6 的制备方法, 用 3-氨基丙-1-醇替换吗啉得白色固体, 收率 50.7%; m.p. 189 °C-192 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.30-8.19 (m, 2H), 7.93-7.90 (m, 3H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.49-4.47 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 4H), 2.88 (s, 4H), 2.52-2.50 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.74-1.64 (m, 2H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.2222, found 496.2217. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 2.384$ min, 96.63%

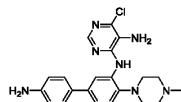
实施例 31



3''-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-*N*-异丙基-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

按照实施例 23 步骤 6 的制备方法, 用丙-2-胺替换吗啉得白色固体, 收率 63.8%; m.p. 184 °C-186 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27-8.22 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.82 (s, 3H), 1.18 (s, 6H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.2279, found 480.2276. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 3.601$ min, 96.77%.

实施例 32



步骤 1: 1-(4-溴-2-硝基苯基)-4-甲基哌嗪的制备

将 2-氟-5-溴硝基苯(10.0 g, 45.4 mmol) 溶在 DMF (20 mL) 中, 加入 DIPEA (9.5 mL, 54.6 mmol) 和 1-甲基哌嗪(6.6 mL, 54.6 mmol), 80 °C 搅拌 8 h 后, 将反应液倒入 100 mL 水中, 乙酸乙酯萃取(3 × 100 mL), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得黄色固体, 收率 95.0 %; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.58 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.37 (s, 3H). m/z (EI-MS): 300.0 $[\text{M}]^+$.

步骤 2: 5-溴-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺的制备

将 1-(4-溴-2-硝基苯基)-4-甲基哌嗪(12.9 g, 43.14 mmol)溶于甲醇(100 mL)中, 加入催化量的 Pd/C, 氢气保护下, 室温反应 2 h, 过滤, 旋干得黄色固体, 收率 89 %; m.p. 165-167 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.4-6.79 (m, 3H), 4.01 (s, 2H), 2.89 (s, 4H), 2.45 (s, 4H), 2.35 (s, 3H). m/z (EI-MS): 270.0 $[\text{M}]^+$.

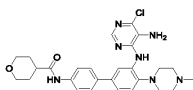
步骤 3: N^4 - (5-溴-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氯嘧啶-4,5-二胺的制备

按照实施例 23 步骤 4 的制备方法, 将 3'-氨基-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯基] -4-羧酸甲酯替换成 5-溴-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺, 得白色固体。收率 72.5%; m.p. 196-198 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 6.84-6.79 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.89 (s, 4H), 2.45 (s, 4H), 2.34 (s, 3H). m/z (EI-MS): 397.1 $[\text{M}]^+$.

步骤 4: 目标产物 N^4 -(4'-氨基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -3-基)-6-氯嘧啶-4,5-二胺的制备

将 N^4 - (5-溴-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氯嘧啶-4,5-二胺 (1.0 g, 2.5 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 加入 4-氨基苯硼酸 (2.9 mmol) 和碳酸铯 (1.6 g, 5 mmol) 和催化量的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 氮气保护下回流 20 h, 过滤除去催化剂和碳酸铯, 旋干滤液, 柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 50:1) 得到淡黄色固体, 收率 67.3%; m.p. 212 °C-214 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.17 (s, 4H), 3.06 (s, 4H), 2.75 (s, 3H). m/z (EI-MS): 410.2 $[\text{M}]^+$. HPLC (100% methanol): $t_R = 7.489$ min, 95.67%.

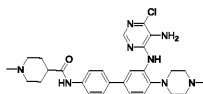
实施例 33



N -(3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4''-(4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

将四氢-2H-吡喃-4-羧酸 (0.35 mmol) 溶于 DMF (8 mL) 中, 加入 BOP (0.26 g, 0.59 mmol) 和三乙胺 (0.1 mL, 0.88 mmol), 室温搅拌 30 min 后加入实施例 32 (0.12 g, 0.29 mmol) 室温搅拌 12 h, 将反应液倒入 50 mL 水中, 用乙酸乙酯 (3 × 50 mL) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 50:1) 得白色固体, 收率 78.5%; m.p. 207 °C-209 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.99 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.4, 5.9$ Hz, 3H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.94-3.90 (m, 3H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.92 (s, 4H), 2.76 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.72-1.69 (m, 4H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522.2379, found 522.2377. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 4.280$ min, 95.50%.

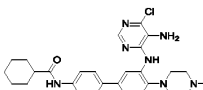
实施例 34



N-(3''-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺

按照实施例 33, 将四氢-2H-吡喃-4-羧酸替换成 1-甲基哌啶-4-羧酸, 得到白色固体, 收率 63.6%; m.p. 157 °C-160 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.19 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.99-2.90 (m, 5H), 2.85 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.53 (s, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 4H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClN}_8\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 535.2695, found 535.2710. HPLC (80% methanol in water): t_R = 4.518 min, 98.25%.

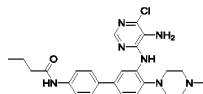
实施例 35



N-(3''-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)环己烷甲酰胺

按照实施例 33, 将四氢-2H-吡喃-4-羧酸替换成环己烷羧酸, 得到白色固体, 收率 80.1%; m.p. 256 °C-258 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.17 (s, 4H), 3.06 (s, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.34-2.30 (m, 1H), 1.76 (t, J = 12.5 Hz, 4H), 1.42 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.33-1.09 (m, 4H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520.2586, found 520.2584. HPLC (90% methanol in water): t_R = 4.003 min, 97.87%.

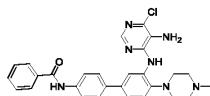
实施例 36



N-(3''-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)丁酰胺

按照实施例 33, 将四氢-2H-吡喃-4-羧酸替换成正丁酸, 得到白色固体, 收率 79.7%; m.p. 196 °C-198 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 2H), 7.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.51-3.46 (m, 4H), 3.27-3.16 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 0.96-0.89 (m, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClN}_7\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.2273, found 480.2274. HPLC (80% methanol in water): t_R = 4.696 min, 96.97%.

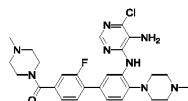
实施例 37



N-(3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-基)苯甲酰胺

按照实施例 33, 将四氢-2*H*-吡喃-4-羧酸替换成苯甲酸, 得到白色固体, 收率 77.9%; m.p. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.51-3.46 (m, 4H), 3.27-3.16 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 0.96-0.89 (m, 3H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₂₈H₂₈ClN₇O, [M+H]⁺ 514.2117, found 514.2115. HPLC (90% methanol in water): t_R = 3.889 min, 95.09%.

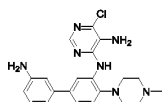
实施例 38



(3''- ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-氟-4''- (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

按照实施例 32 步骤 4 的制备方法, 将 4-氨基苯硼酸替换成 2-F-4-羧基苯硼酸, 得白色中间体, 按照实施例 23 步骤 6 的制备方法, 将吗啉替换成 1-甲基哌嗪得白色固体, 收率 43.1%; m.p. 182 °C-184 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 -7.65 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.30 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.85 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₂₇H₃₂ClFN₈O, [M+H]⁺ 539.2444, found 539.2443. HPLC (80% methanol in water): t_R = 4.156 min, 95.21%.

实施例 39

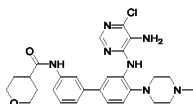


N''-(3'-氨基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -3-基)-6-氯嘧啶电子-4,5-二胺

按照实施例 32 步骤 4 的制备方法, 将 4-氨基苯硼酸替换成 3-氨基苯硼酸, 制备得到白色固体, 收率 69.4%; m.p. 215 °C-217 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73

(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.85 (s, 4H), 2.61 (s, 4H), 2.25 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{21}H_{24}ClN_7$, $[M+H]^+$ 410.1854, found 410.1852. HPLC (100% methanol): $t_R = 7.491$ min, 95.66%.

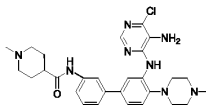
实施例 40



N-(3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

按照实施例 33 的制备方法, 将实施例 32 替换成实施例 39, 得到白色固体, 收率 65.0%; m.p. 212 °C-214 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44-7.19 (m, 4H), 5.38 (s, 2H), 3.91 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.47-3.35 (m, 3H), 2.86 (s, 4H), 2.54 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.70 (s, 4H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{27}H_{32}ClN_7O_2$, $[M+H]^+$ 522.2379, found 522.2368. HPLC (100% methanol): $t_R = 7.105$ min, 98.72%.

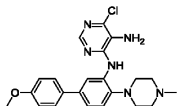
实施例 41



N-(3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-1-甲基哌啶-4-甲酰胺

按照实施例 34 的制备方法, 将实施例 32 替换成实施例 39, 得到白色固体, 收率 56.9%; m.p. 158 °C-160 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.39-7.19 (m, 4H), 5.38 (s, 2H), 2.86-2.83 (m, 4H), 2.80 (s, 1H), 2.57-2.51 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.79-1.58 (m, 4H), 1.22 (s, 2H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{28}H_{36}ClN_8O$, $[M+H]^+$ 535.2695, found 535.2702. HPLC (100% methanol): $t_R = 7.252$ min, 95.45%.

实施例 42

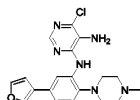


6-氯- N^4 -(4'-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)嘧啶-4,5-二胺

按照实施例 32 步骤 4 的制备方法, 将 4-氨基苯硼酸替换成 4-甲氧基苯硼酸, 得到白色固体, 收率 59.9%; m.p. 211 °C-213 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 2H),

7.90 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.85 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.24 (s, 3H). m/z (EI-MS): 425.2 $[M]^+$. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 4.590$ min, 99.44%.

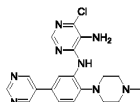
实施例 43



6-氯- N^4 -(5-(呋喃-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-4,5-二胺

按照实施例 32 步骤 4 的制备方法, 将 4-氨基苯硼酸替换成 3-呋喃苯硼酸, 得到白色固体, 收率 70.1%; m.p. 164 °C-166 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.85 (s, 4H), 2.61 (s, 4H), 2.25 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{19}H_{22}ClN_6O$, $[M+H]^+$ 385.1538, found 385.1538. HPLC (90% methanol in water): $t_R = 6.859$ min, 96.26%.

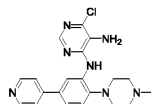
实施例 44



6-氯- N^4 -(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(吡啶-5-基)苯基)嘧啶-4,5-二胺

按照实施例 32 步骤 4 的制备方法, 将 4-氨基苯硼酸替换成 4-吡啶苯硼酸, 得到白色固体, 收率 45.8%; m.p. 189 °C-191 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.85 (s, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.34 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{19}H_{22}ClN_8$, $[M+H]^+$ 397.1651, found 397.1653. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 3.973$ min, 97.50%.

实施例 45

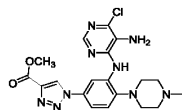


6-氯- N^4 -(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(吡啶-4-基)苯基)嘧啶-4,5-二胺

按照实施例 32 步骤 4 的制备方法, 将 4-氨基苯硼酸替换成 4-吡啶苯硼酸, 得到白色固体, 收率 44.2%; m.p. 202 °C-204 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.10 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.30 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.85 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.54 (s,

4H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). m/z (EI-MS): 411.1 $[M]^+$. HPLC (100% methanol): t_R = 7.074 min, 96.00%.

实施例 46



1-(3-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯
步骤 1: 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-硝基苯胺的制备

将 4-F-3-硝基苯胺(5 g, 32 mmol)溶解在乙腈(50 mL)中, 加入 DIPEA (7.9 mL, 47.8 mmol)和 1-甲基哌嗪(5.3 mL, 67.8 mmol), 回流 12 h, 将反应液旋干得红色固体粗品, 用乙腈洗涤, 抽滤, 烘干, 收率 95.5%; m.p. > 250 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.70 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.27 (s, 4H), 2.09 (s, 3H). m/z (EI-MS): 237.1 $[M]^+$.

步骤 2: 1-(4-叠氮基-2-硝基苯基)-4-甲基哌嗪的制备

将 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-硝基苯胺(5.0 g, 21.25 mmol)溶在 2M 的 HCl 中, 冰浴条件下滴加 $NaNO_2$ (2.2 g, 31.8mmol)的水溶液(12 mL), 在冰浴条件下搅拌 30 min, 加入叠氮化钠(2.8 g, 42.5 mmol), 升至室温搅拌 2 h, 反应液用 2M 的 NaOH 调节至 pH = 9~10 至红棕色固体析出, 过滤干燥, 收率 87.7%; m.p. 88-91 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 2H), 2.85 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.31 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.11 (s, 3H). m/z (EI-MS): 262.1 $[M]^+$.

步骤 3: 1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯的制备

将 1-(4-叠氮基-2-硝基苯基)-4-甲基哌嗪 (2.0 g, 7.6 mmol)溶解在甲醇(50 mL)加入丙炔酸甲酯(1.8 g, 22.8 mmol), 随后加入 CuI (0.14 g, 0.76 mmol) 和 DIPEA (1.2 mL, 7.6 mmol)回流 48 h. 过滤除去 CuI, 滤液旋干得粗品, 用乙酸乙酯洗涤得红棕色固体。收率 61.7%; m.p. 159-161 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.11-8.01 (m, 1H), 7.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.99 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.35 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.13 (s, 3H). m/z (EI-MS): 369.2 $[M + Na]^+$.

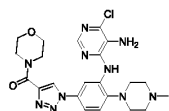
步骤 4: 1-(3-氨基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯的制备

将 1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-硝基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯 (1.7 g, 4.9 mmol)溶在甲醇(50 mL)中, 加入催化量的 Pd/C, 氢气保护下室温搅拌 6 h, 过滤除去 Pd/C, 滤液旋干得粉色固体。收率 85.3%; m.p. 194-197 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (s, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.87 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.53 (br s, 4H), 2.26 (s, 3H). m/z (EI-MS): 317.2 $[M]^+$.

步骤 5: 目标产物 1-(3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-1, 2, 3-三唑-4-羧酸甲酯的制备

按照实施例 23 的步骤 4 的制备方法, 将 3'-氨基-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯基] -4-羧酸甲酯替换成 1-(3-氨基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯, 得米白色固体, 收率 65.9%; m.p. 231 °C - 233 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.88 (s, 4H), 2.51 (s, 4H), 2.23 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₁₉H₂₂ClFN₉O₂, [M+H]⁺ 444.1657, found 444.1660. HPLC (90% methanol in water): t_R = 3.775 min, 97.63%.

实施例 47



(1-(3- ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)(吗啉代)甲酮

步骤 1: 1-(3- ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧酸的制备

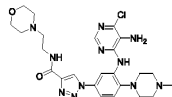
按照实施例 23 步骤 5 的制备方法, 将 3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯基] -4-羧酸甲酯替换成 1-(3 - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯, 得米白色固体, 收率 87.6%; m.p. 232 °C-234 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.20 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.90 (s, 4H), 2.53 (s, 4H), 2.34 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₁₈H₂₀ClFN₉O₂, [M+H]⁺ 430.1488, found 430.1492. HPLC (90% methanol in water): t_R = 3.548 min, 99.16%.

步骤 2: 目标产物(1-(3- ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)(吗啉代)甲酮的制备

按照实施例 23 步骤 6 的制备方法, 将 3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯基] -4-羧酸替换成 1-(3 - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧酸, 得到米白色固体。收率 68.3%; m.p. 200 °C-202 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.58 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.45-3.36 (m, 4H), 2.91 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.60 (s, 4H), 2.44 (s, 4H), 2.30 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₂₄H₃₂ClFN₁₁O₂, [M+H]⁺ 542.2502, found

542.2500. HPLC (80% methanol in water): t_R = 4.612 min, 99.65%.

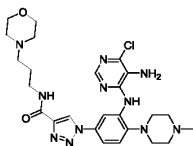
实施例 48



1-(3-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-(3-吗啉代丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

按照实施例 24 的制备方法, 将 3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸替换成 1-(3-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸, 得到米白色固体。收率 65.9%; m.p. 203 °C-205 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H) 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.36-3.33 (m, 4H), 2.90 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 2.40 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.73-1.68 (m, 2H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClFN}_{11}\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 556.2660, found 556.2662. HPLC (80% methanol in water): t_R = 4.457 min, 98.27%.

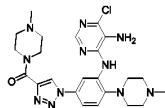
实施例 49



(1-(3-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

按照实施例 25 的制备方法, 将 3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸替换成 1-(3-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸, 得到米白色固体。收率 46.2%; m.p. 225 °C-228 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H) 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.39 (s, 4H), 2.93 (s, 4H), 2.68 (s, 4H) 2.22 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClFN}_{11}\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 512.2396, found 512.2397. HPLC (90% methanol in water): t_R = 3.707 min, 98.00%.

实施例 50

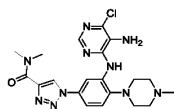


1-(3-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-N,N-二甲基-1H-1,2,3-三唑

-4-甲酰胺

按照实施例 27 的制备方法, 将 3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯基] -4-羧酸替换成 1-(3 - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧酸, 得到米白色固体。收率 66.6%; m.p. 215 °C-217 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (s, 1H) 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.30 (s, 6H), 3.04 (s, 4H), 2.88 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₂₀H₂₅ClFN₁₀O, [M+H]⁺ 457.1974, found 457.1966. HPLC (80% methanol in water): t_R = 4.203 min, 98.52%.

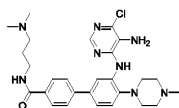
实施例 51



1-(3 - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*N,N*-二甲基-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

按照实施例 26 的制备方法, 将 3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯基] -4-羧酸替换成 1-(3 - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧酸, 得到米白色固体。收率 66.6%; m.p. 215 °C-217 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (s, 1H) 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.30 (s, 6H), 3.04 (s, 4H), 2.88 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₂₀H₂₅ClFN₁₀O, [M+H]⁺ 457.1974, found 457.1966. HPLC (80% methanol in water): t_R = 4.203 min, 98.52%.

实施例 52

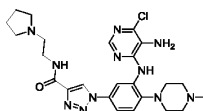


1-(3 - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-*N*-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

按照实施例 28 的制备方法, 将 3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯基] -4-羧酸替换成 1-(3-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-羧酸, 得到米白色固体。收率 39.9%; m.p. 149 °C-152 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.08-2.90 (m, 6H), 2.77 (s, 6H), 2.50 (s, 4H), 1.90 (s, 4H), 1.28-1.23 (m, 2H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z*

$C_{22}H_{30}ClFN_{11}O$, $[M+H]^+$ 500.2402, found 500.2404. HPLC (80% methanol in water): t_R = 4.157 min, 98.88%.

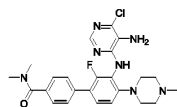
实施例 53



1-(3-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

按照实施例 29 的制备方法, 将 3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸替换成 1-(3-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸, 得到米白色固体。收率 40.7%; m.p. 172 °C-175 °C; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.19 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 6H), 3.12 (s, 4H), 2.54 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.93 (s, 4H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{24}H_{32}ClFN_{11}O$, $[M+H]^+$ 526.2553, found 526.2543. HPLC (80% methanol in water): t_R = 4.211 min, 99.19%.

实施例 54



3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-N,N-二甲基-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

步骤 1: 1-溴-2,4-二氟-3-硝基苯的制备:

在冰浴条件下制备硫酸(10 mL)与三氟醋酸 (50 mL)的混合溶液, 加入 2,6-二氟硝基苯(5.0 g, 31.4 mmol), 分批缓慢加入 N-溴代丁二酰亚胺(6.15 g, 34.5 mmol), 反应液在室温下搅拌 18 h, 将反应液倒入冰水(100 mL), 乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 有机层用 2 M 氢氧化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得红色油状物(6.6 g), 产率 90.0%; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (m, 1H), 7.28-7.16 (m, 1H). m/z (EI-MS): 237.9 $[M]^+$

步骤 2: 2', 4'-二氟-3'-硝基 - [1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯的制备:

按照实施例 23 步骤 1 的制备方法将 4-溴 1-F 硝基苯替换为 1-溴-2,4-二氟-3-硝基苯。收率 65.0%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98-7.96 (m, 2H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 3.95 (s, 3H). m/z (EI-MS): 294.1 $[M]^+$.

步骤 3: 2'-氟-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基 - [1,1'-联苯]-4-羧基甲酸甲酯的制备:

按照实施例 23 步骤 2 的制备方法将 4'-氟-3'-硝基 - [1,1'-联苯基] -4-羧酸甲酯替换为 2', 4'-二氟-3'-硝基 - [1,1'-联苯] -4-羧酸甲酯。收率 88.2%; m.p. 112 °C -115 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 -7.99 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.39 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.54 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H). *m/z* (EI-MS): 374.1 [M]⁺.

步骤 4: 3'-氨基-2'-氟-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-羧酸甲酯的制备:

按照实施例 23 步骤 3 的制备方法将 4' - (4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基 - [1,1'-联苯] -4-羧酸甲酯替换为 2'-氟-4' - (4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基 - [1,1'-联苯基] -4-羧基甲酯。收率 73.5%; m.p. 162 °C-165 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 -7.99 (m, 2H), 7.68 -7.66 (m, 2H), 6.75 (dd, *J* = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.39 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.54 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H). *m/z* (EI-MS): 344.2 [M]⁺.

步骤 5: 3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-羧酸甲酯的制备:

按照实施例 23 步骤 4 的制备方法将 3'-氨基-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-羧酸甲酯替换为 3'-氨基-2'-氟-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-羧酸甲酯。收率 55.7%; m.p. 222 °C-225 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 8.01 -7.99 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.62 -7.60 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H). 5.35 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.34 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.57(t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₂₃H₂₄ClFN₆O₂, [M+H]⁺ 471.1706, found 471.1707. HPLC (80% methanol in water): t_R = 2.744 min, 99.52%.

步骤 6: 3'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-羧酸的制备:

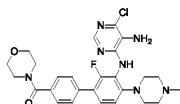
按照实施例 23 步骤 5 的制备方法将 3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯基] -4-羧酸甲酯替换为 3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-羧酸甲酯。两步收率 80.4%; m.p. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (dd, *J* = 5.3, 2.2 Hz, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.69 -7.67 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.34 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.57 (s, 4H), 2.32 (s, 3H). *m/z* (EI-MS): 457.2 [M]⁺.

步骤 7: 目标产物 3'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-N, N-二甲基-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-甲酰胺的制备:

按照实施例 23 步骤 6 类似的制备方法。收率 77.5%; m.p. 158 °C-160 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60-7.46 (m, 4H), 7.40 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H),

7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.99-2.98 (m, 6H), 2.87 (s, 4H), 2.38 (s, 4H), 2.18 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{24}H_{27}ClFN_7O$, $[M+H]^+$ 484.2202, found 484.2203. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 3.448$ min, 95.30%.

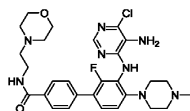
实施例 55:



(3''-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)(吗啉代)甲酮

按照实施例 54 的制备方法将二甲基胺替换为吗啉, 收率 84.7%; m.p. 145 °C - 148 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 4H), 7.41 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.34 (s, 4H), 2.98 (s, 4H), 2.65 (s, 4H), 2.38 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{26}H_{29}ClFN_7O_2$, $[M+H]^+$ 526.2128, found 526.2122. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 3.560$ min, 98.66%

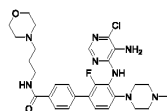
实施例 56



3'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基)-N-(2-吗啉代乙基) - [1,11,1'-联苯基]-4-甲酰胺

按照实施例 54 的制备方法将二甲基胺替换为 2-吗啉乙基-1-胺, 收率 74.9%; m.p. 199 °C-202 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.91 (s, 4H), 2.49 (s, 4H), 2.42 (s, 6H), 2.21 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{28}H_{34}ClFN_8O_2$, $[M+H]^+$ 569.2550, found 569.2548. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 3.634$ min, 98.88%.

实施例 57

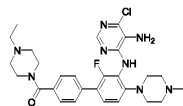


3'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-吗啉代丙基) - [1,11,1'-联苯基]-4-甲酰胺

按照实施例 54 的制备方法将二甲基胺替换为 3-吗啉丙基-1-胺, 收率 65.2%; m.p. 202 °C-205 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81

(d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.47 (t, $J = 5.4$ Hz, 4H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.28-2.22 (m, 10H), 2.09 (s, 3H), 1.60 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{29}H_{37}ClFN_8O_2$, $[M+H]^+$ 583.2706, found 583.2707. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 3.601$ min, 97.46%.

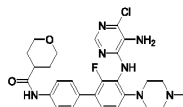
实施例 58



(3'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮

按照实施例 54 的制备方法将二甲基胺替换为 1-乙基哌嗪, 收率 64.8%; m.p. 229 °C-232 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.91 (s, 4H), 2.38-2.34 (m, 10H), 2.20 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{28}H_{34}ClFN_8O$, $[M+H]^+$ 553.2587, found 553.2596. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 3.794$ min, 97.08%.

实施例 59



N-(3'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

步骤 1: 2', 4'-二氟-3'-硝基[1,1'-联苯] -4-胺的制备

按照实施例 23 步骤 1 的制备方法将 4-溴 1-F 硝基苯替换为 1-溴-2,4-二氟-3-硝基苯, 收率 69.0%; m.p. 136 °C-138 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87-7.83 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz, 1H), 6.72-6.70 (m, 2H), 5.24 (s, 2H). m/z (EI-MS): 251.1 $[M]^+$.

步骤 2: 2'-氟-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基[1,1'-联苯] -4-胺的制备

按照实施例 23 步骤 2 的制备方法将 4'-氟-3'-硝基 - [1,1'-联苯基] -4-羧酸甲酯替换为 2',4'-二氟-3'-硝基[1,1'-联苯] -4-胺, 收率 88.2%; m.p. 145 °C-147 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (dd, $J = 7.4, 5.8$ Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.20 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.54 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.34 (s, 3H). m/z (EI-MS): 331.2 $[M]^+$.

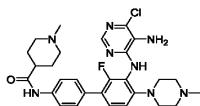
步骤 3: N-(2'-氟-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基[1,1'-联苯]-4-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺的制备:

按照实施例 33 类似的制备方法, 将 N^d -(4'-氨基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-6-氯嘧啶-e-4,5-二胺替换为 2'-氟-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基[1,1'-联苯]-4-胺, 收率 88.2%; m.p. 166 °C-168 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 4H), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.20 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.54 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H). m/z (EI-MS): 443.2 $[\text{M}]^+$.

步骤 4: 目标产物 N-(3''-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺的制备

按照实施例 23 步骤 3 和步骤 4 类似的制备方法, 得到化合物 59, 三步收率 36.6%; m.p. >250 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 3H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.52-3.49 (m, 4H), 3.34 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.44 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H).. HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClFN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 540.2285, found 540.2276. HPLC (90% methanol in water): t_R = 3.656 min, 98.94%.

实施例 60



N-(3''-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-1-甲基哌嗪-4-甲酰胺

步骤 1: N-(2'-氟-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基[1,1'-联苯]-4-基)-1-甲基哌嗪-4-甲酰胺的制备

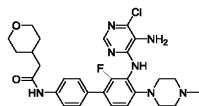
按照实施例 59 步骤 3 的制备方法, 将四氢吡喃-4-甲酸替换成 1-甲基哌嗪-4-甲酸, 收率 75.3%; m.p. 170 °C-172 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 4H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.22 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.99-2.93 (m, 6H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H). m/z (EI-MS): 455.2 $[\text{M}]^+$.

步骤 2: 目标产物 N-(3''-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-1-甲基哌嗪-4-甲酰胺的制备:

按照实施例 23 步骤 3 和步骤 4 类似的制备方法, 得到化合物 60, 三步收率 35.3%; m.p. >250 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63

(d, $J = 7.5$, 2H), 7.40 (d, $J = 7.6$, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.20 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.01-2.96 (m, 6H), 2.63-2.60 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.21-2.18 (m, 4H), 2.07-2.02 (m, 4H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{28}H_{34}ClFN_8O$, $[M+H]^+$ 553.2607, found 553.2606. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 3.168$ min, 97.33%.

实施例 61



N-(3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

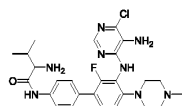
步骤 1: *N*-(2'-氟-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基[1,1'-联苯]-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺的制备

按照实施例 59 步骤 3, 四氢吡喃-4-甲酸替换成四氢吡喃-4-乙酸, 收率 68.9%; m.p. 148 °C-150 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80-7.77 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.24 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), , 2.60 (s, 3H), 2.38 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.20-1.17 (m, 4H). m/z (EI-MS): 457.2 $[M]^+$.

步骤 2: 目标产物 *N*-(3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺的制备

按照实施例 23 步骤 3 和步骤 4 类似的制备方法, 得到化合物 61, 三步收率 38.6%; m.p. >250 °C; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.55-3.50 (m, 4H), 3.53 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.48 (s, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 4H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{28}H_{33}ClFN_7O_2$, $[M+H]^+$ 554.2441, found 554.2440. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 3.524$ min, 99.10%.

实施例 62



2-氨基-*N*-(3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-3-甲基丁酰胺

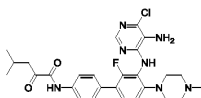
步骤 1: (1-((2'-氟-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-3-甲基叔丁基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸的制备

按照实施例 59 步骤 3, 将四氢吡喃-4-甲酸替换成(叔丁氧羰基)缬氨酸, 收率 69.0%; m.p. 108 °C-110 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 3H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.39 (s, 3H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13-4.12 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.63-2.61 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.24-2.22 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.94-0.88 (m, 6H). m/z (EI-MS): 530.3 $[\text{M}]^+$.

步骤 2: 目标产物 2-氨基-*N*-(3'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'联苯基] -4-基)-3-甲基丁酰胺的制备

按照实施例 23 步骤 3 和步骤 4 类似的制备方法, 得到化合物 62, 三步收率 46.9%, m.p. 189 °C-192 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 3H), 7.45 (s, 2H), 7.33 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.86 (s, 4H), 2.36 (s, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (s, 2H), 1.17 (s, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClFN}_8\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527.2444, found 527.2449. HPLC (80% methanol in water): t_R = 3.858 min, 99.62%.

实施例 63



2-氨基-*N*-(3'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'联苯基] -4-基)-4-甲基戊酰胺

步骤 1: (1 - ((2'-氟-4' - (4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基 - [1,1'-联苯] -4-基)氨基)-4-甲基叔丁基-1-氧代戊-2-基)氨基甲酸的制备

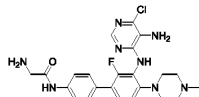
按照实施例 59 步骤 3, 将四氢吡喃-4-甲酸替换成(叔丁氧羰基)亮氨酸, 收率 67.2%; m.p. 114 °C-116 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 4H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 4H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.96-0.90 (m, 6H). m/z (EI-MS): 544.3 $[\text{M}]^+$.

步骤 2: 目标产物 2-氨基-*N*-(3'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'联苯基] -4-基)-4-甲基戊酰胺的制备

按照实施例 23 步骤 3 和步骤 4 类似的制备方法, 得到化合物 63, 三步收率 47.6%; m.p. 182 °C-185 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.87 (s, 4H), 2.36 (s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.19-1.17 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 6H). m/z (EI-MS): 541.3 $[\text{M}]^+$. HPLC (80% methanol

in water): $t_R = 3.680$ min, 98.32%.

实施例 64



2-氨基-*N*-(3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺

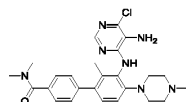
步骤 1: (2'-((2'-氟-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-2-氧代乙基叔丁基)氨基甲酸酯的制备

按照实施例 59 步骤 3, 将四氢吡喃-4-甲酸替换成(叔丁氧羰基)甘氨酸, 收率 70.0%; m.p. 112°C - 114°C ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.5, 5.7$ Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.30 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.44 (s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). m/z (EI-MS): 486.2 $[\text{M}]^+$.

步骤 2: 目标产物 2-氨基-*N*-(3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺的制备

按照实施例 23 步骤 3 和步骤 4 类似的制备方法, 得到化合物 64, 三步收率 50.9%; m.p. 177°C - 179°C ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.77 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.27 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.07 (s, 3H). m/z (EI-MS): 485.3 $[\text{M}]^+$. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 3.595$ min, 99.76%.

实施例 65



3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-*N, N, 2'*-三甲基-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

步骤 1: 1-溴-4-氟-2-甲基-3-硝基苯的制备

按照实施例 54 步骤 1 的制备方法将 2,6-二氟硝基苯替换为 1-溴-2,4-二氟-3-硝基苯, 收率 86.7%; m.p. 74°C - 77°C ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). m/z (EI-MS): 233.9 $[\text{M}]^+$

步骤 2: 4'-氟-*N, N, 2'*-三甲基-3'-硝基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的制备

按照实施例 54 步骤 2 的制备方法, 将(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸替换为(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)硼酸, 收率 76.9%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89-7.86 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.03 (s, 6H), 2.30 (s, 3H). m/z

(EI-MS): 303.1 [M]⁺.

步骤 3: *N, N, 2'*-三甲基-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的制备

按照实施例 54 步骤 3 的制备方法将 4'-氟-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯替换为 4'-氟-*N, N, 2'*-三甲基-3'-硝基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺。收率 85.5%; m.p. 110 °C-112 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.60-7.57 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.39 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.03 (s, 6H), 2.54 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). *m/z* (EI-MS): 383.2 [M]⁺.

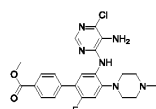
步骤 4: 3'-氨基-*N, N, 2'*-三甲基-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的制备:

按照实施例 54 步骤 4 的制备方法将 4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯替换为 *N, N, 2'*-三甲基-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基[1,1'-联苯]-4-甲酰胺。收率 80.5%; m.p. 158 °C-160 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91-7.89 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 6.68-6.64 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.39 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.03 (s, 6H), 2.54 (s, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). *m/z* (EI-MS): 353.2 [M]⁺.

步骤 5: 目标产物 3'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-*N, N, 2'*-三甲基-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺的制备

按照实施例 54 步骤 5 的制备方法, 得到化合物 65. 收率 44.5%; m.p. 165 °C - 167 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.01-2.98 (m, 6H), 2.87 (s, 4H), 2.38 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). *m/z* (EI-MS): 480.2 [M]⁺. HPLC (80% methanol in water): *t*_R = 3.543 min, 96.37%.

实施例 66



5'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯

步骤 1: 2', 4'-二氟-5'-硝基-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯的制备

按照实施例 23 步骤 1 的制备方法将 4-溴-1-氟硝基苯替换为 1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯, 收率 67.8%; m.p. 134 °C -136 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H). *m/z* (EI-MS): 294.1 [M]⁺.

步骤 2: 2'-氟-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-5'-硝基-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯的制备

按照实施例 23 步骤 2 的制备方法将 4'-氟-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯替换为 2', 4'-二氟-5'-硝基-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯。收率 84.3%; m.p. 137 °C -140 °C; ¹H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 -7.99 (m, 3H), 7.68-7.65 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.39 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.54 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.14 (s, 3H). m/z (EI-MS): 374.1 [M]⁺.

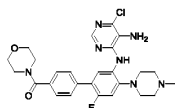
步骤 3: 5'-氨基-2'-氟-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-羧酸甲酯的制备

按照实施例 23 步骤 3 的制备方法将 4' - (4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基 - [1,1'-联苯] -4-羧酸甲酯替换为 2'-氟-4' - (4-甲基哌嗪-1-基)-5'-硝基 - [1,1'-联苯] -4-羧酸甲酯. 收率 80.6%; m.p. 162 °C-165 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.39 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.54 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.17 (s, 3H). m/z (EI-MS): 344.2 [M]⁺.

步骤 4: 目标产物 5' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-羧酸甲酯的制备:

按照实施例 23 步骤 4 类似的制备方法, 得到化合物 66, 收率 57.4%; m.p. 220 °C-223 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.66 -7.64 (m, 2H), 6.80 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.34 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z C₂₃H₂₄ClFN₆O₂, [M+H]⁺ 471.1706, found 471.1706. HPLC (80% methanol in water): t_R = 4.248 min, 98.83%.

实施例 67



(5' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-基)(吗啉代)甲酮

步骤 1: 5' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-羧酸的制备

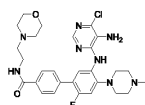
按照实施例 23 步骤 5 制备方法将 3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯基] -4-羧酸甲酯替换为 5' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-羧酸甲酯. 收率 82.7%; m.p. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 -8.10 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 6.80 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.34 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.57 (s, 4H), 2.12 (s, 3H). m/z (EI-MS): 457.2 [M]⁺.

步骤 2: 目标产物(5' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-

联苯]-4-基)(吗啉代)甲酮的制备

按照实施例 23 步骤 6 类似的制备方法, 得到目标化合物 67. 收率 78.4%; m.p. 136 °C-138 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 2.97 (s, 4H), 2.72 (s, 4H), 2.54 – 2.51 (m, 4H), 2.41 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClFN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 526.2128, found 526.2130. HPLC (80% methanol in water): t_R = 4.046 min, 96.85%.

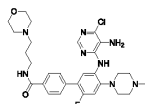
实施例 68



5''-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(2-吗啉代乙基)-[1,11,1'-联苯基]-4-甲酰胺

按照实施例 67 类似的制备方法, 将吗啉替换为 1-乙基吗啉, 得到目标化合物 68. 收率 78.4%; m.p. 199 °C-202 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.58 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.41-3.40 (m, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.45 (s, 4H), 2.29 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClFN}_8\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 569.2550, found 569.2548. HPLC (80% methanol in water): t_R = 4.049 min, 98.64%.

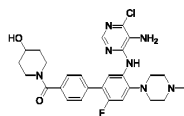
实施例 69



5''-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4''-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-吗啉代丙基)-[1,11,1'-联苯基]-4-甲酰胺

按照实施例 67 类似的制备方法, 将吗啉替换为 1-丙基吗啉, 得到目标化合物 69. 收率 78.4%; m.p. 204 °C-206 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.11 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.32 (s, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 2.41 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.72 (s, 2H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClFN}_8\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 583.2693, found 583.2699. HPLC (80% methanol in water): t_R = 3.885 min, 99.38%.

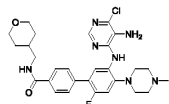
实施例 70



5''- ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-N-(4-羟基环己基)-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,11,1'-联苯基]-4-甲酰胺

按照实施例 67 类似的制备方法, 将吗啉替换为哌啶-4-醇, 得到目标化合物 70. 收率 65.2%; m.p. 200 °C-203 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.16 (s, 8H), 2.78 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.36 (s, 2H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClFN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 554.2441, found 554.2442. HPLC (80% methanol in water): $t_R = 4.057$ min, 98.48%.

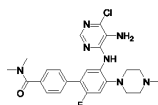
实施例 71:



5'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-4''- (4-甲基哌嗪-1-基)-N - ((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基) - [1,1'-联苯基] -4-甲酰胺

按照实施例 67 类似的制备方法, 将吗啉替换为(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺, 得到目标化合物 71. 收率 75.2%; m.p. 189 °C-191 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 3H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.57 (s, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.23 (s, 4H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClFN}_7\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 540.2285, found 540.2284. HPLC (100% methanol): $t_R = 7.989$ min, 99.16%.

实施例 72

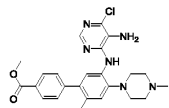


5'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-氟-N, N-二甲基-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-甲酰胺

按照实施例 67 类似的制备方法, 将吗啉替换为二甲基胺, 得到目标化合物 72. 收率 75.2%; m.p. 157 °C-159 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.7, 3.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.27-2.87 (m, 14H), 2.40 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for m/z

$C_{24}H_{27}ClFN_7O$, $[M+H]^+$ 484.2022, found 484.2022. HPLC (80% methanol in water): t_R = 4.751 min, 95.34%.

实施例 73



5'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-甲基-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯

步骤 1: 4'-氟-2'-甲基-5'-硝基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯的制备

按照实施例 23 步骤 1 的制备方法将 4-溴-1-氟硝基苯替换为 1-溴-4-氟-2-甲基-5-硝基苯。收率 68.9%; m.p. 133 °C-134 °C; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.06 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). m/z (EI-MS): 290.1 $[M]^+$.

步骤 2: 2'-甲基-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-5'-硝基-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯的制备

按照实施例 23 步骤 2 的制备方法将 4'-氟-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯替换为 4'-氟-2'-甲基-5'-硝基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯。收率 84.3%; m.p. 153 °C-155 °C; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.02-7.99 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.39 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.54 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.32 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H). m/z (EI-MS): 370.1 $[M]^+$.

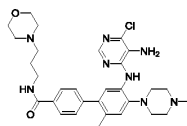
步骤 3: 5'-氨基-2'-甲基-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯的制备

按照实施例 23 步骤 3 的制备方法将 4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-硝基-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯替换为 2'-甲基-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-5'-硝基-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯。收率 78.5%; m.p. 158 °C-160 °C; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.39 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.54 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.17 (s, 3H). m/z (EI-MS): 340.2 $[M]^+$.

步骤 4: 目标化合物 5'-((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-甲基-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯的制备

按照实施例 23 步骤 4 的制备方法将 3'-氨基-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯替换为 5'-氨基-2'-甲基-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸甲酯, 收率 45.9%; m.p. 225 °C-228 °C; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.14 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.86 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.22 (d, J = 8.0 Hz, 6H). HRMS (ESI): calcd. for m/z $C_{24}H_{27}ClN_6O_2$, $[M+H]^+$ 467.1957, found 467.1953. HPLC (80% methanol in water): t_R = 3.844 min, 97.34%.

实施例 74



5'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-甲基-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-吗啉代丙基) - [1,11,1'-联苯基]-4-甲酰胺

步骤 1: 5'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-甲基-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-羧酸的制备

按照实施例 23 步骤 5 的制备方法将 3' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-4' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯基] -4-羧酸甲酯替换为 5'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-甲基-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基) - [1,1'-联苯] -4-羧酸甲酯。收率 79.4%; m.p. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13-8.10 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.98 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H). *m/z* (EI-MS): 453.2 [M]⁺.

步骤 2: 目标化合物 5'' - ((5-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氨基)-2'-甲基-4'' - (4-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-吗啉代丙基) - [1,11,1'-联苯基]-4-甲酰胺的制备

按照实施例 67 类似的制备方法, 得到化合物 74。收率 78.4%; m.p. 204 °C - 206 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.32 (s, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 2.41 (s, 4H), 2.31 (s, 6H), 1.72 (s, 2H). HRMS (ESI): calcd. for *m/z* C₂₀H₃₉ClN₈O₂, [M+H]⁺ 579.2944, found 579.2950. HPLC (80% methanol in water): t_R = 3.830 min, 98.82%.

测试实施例 1: 部分药效学试验及结果:

本发明基于与 WDR5 结合的一段 MLL1 肽段构造荧光分子探针, 作为研究苯胺类化合物干扰 WDR5 蛋白-蛋白相互作用的方法, 测定苯胺类化合物在不同浓度条件下的抑制率, 进而计算 IC₅₀ 值。具体实验步骤: 在 384 孔板中分别加入 20μL WDR5 蛋白、20μL 荧光探针、20μL 不同浓度梯度的化合物, 孵育 0.5 小时后, 利用多功能酶标仪在激发波长 485nm 发射波长为 535nm 的条件下读取荧光, 计算 mP 值, 利用以下公式计算抑制率后, 再利用 GraphPad 软件计算 IC₅₀ 值, 结果见表 1。

$$\text{抑制率} = \frac{\text{化合物组 mP 值} - \text{空白组 mP 值}}{\text{阴性对照组 mP 值} - \text{空白组 mP 值}} \times 100\%$$

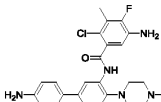
干扰 WDR5 的蛋白-蛋白相互作用将会影响 MLL1 的 H3K4 甲基转移酶活性, 进而

调节 *Hox* 和 *Meis-1* 基因表达下调, 抑制白血病细胞的增殖。

联苯类化合物 DDO-2084 是已经报道的能够抑制 WDR5 蛋白-蛋白相互作用、小分子抑制剂(Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489.), 本发明中 DDO-2084 作为阳性对照化合物。

表 1. 本发明化合物 WDR5 蛋白-蛋白相互作用抑制活性及甲基转移酶活性

实施例化 合物编号 ^a	MLL1-WDR5 PPI 抑 制活性 IC ₅₀ (μM)	是否抑制 H3K4 甲基化 水平	实施例化 合物编号 ^a	MLL1-WDR5 PPI 抑制活性 IC ₅₀ (μM)	是否抑制 H3K4 甲基化 水平
2	10.3	ND ^c	49	1.25	ND ^c
7	2.66	ND ^c	50	0.164	是
23	0.186	是	51	0.86	是
24	0.183	是	52	1.56	ND ^c
25	0.165	是	53	1.61	ND ^c
26	0.36	是	54	0.24	是
27	0.217	是	55	0.117	是
28	0.270	是	56	0.102	是
29	0.370	是	57	0.069	是
30	0.310	是	58	0.112	是
31	0.46	是	59	0.176	是
32	0.691	是	60	0.105	是
33	0.489	是	61	0.085	是
34	0.287	是	62	0.034	是
35	0.372	是	63	0.025	是
36	0.261	是	64	0.033	是
37	5.55	是	65	0.671	ND ^c
38	0.652	是	66	0.040	是
39	0.675	是	67	0.036	是
40	0.328	是	68	0.074	是
41	0.329	是	69	0.021	是
42	1.56	ND ^c	70	0.033	是
43	11.43	ND ^c	71	0.036	是
44	5.707	ND ^c	72	0.029	是
45	0.56	是	73	0.316	是
46	0.865	是	74	0.465	是
47	0.24	是	DDO-208 4 ^b	338.2	是
48	1.09	ND ^c			

^a 化合物的结构见具体实施例; ^bDDO-2084 的结构:  ND 未进行测试。

由表 1 可见, 本发明的化合物具有较强的 WDR5 蛋白-蛋白相互作用抑制活性。表 1 中为本发明部分化合物是否具有抑制 H3K4 的甲基化水平作用的实验结果。实验结果表明本发明中对 WDR5 蛋白-蛋白相互作用具有抑制作用的化合物均能下调 H3K4 的甲基化水平。

本发明的部分化合物也进行了白血病细胞的抗增殖活性实验。表2为本发明的部分化合物评价抑制急性白血病细胞增殖活性的结果, 其中MV4-11为人急性单核白血病细胞, Molm-13为人急性髓性白血病细胞。表2表明本发明的化合物具有明显抑制各种白血病细胞增殖的作用。

表2.本发明部分化合物对白血病细胞的抗增殖活性

实施例化合物编号 ^a	GI ₅₀ / μM (MV-411)	GI ₅₀ / μM (Molm-13)	实施例化合物编号 ^a	GI ₅₀ / μM (MV-411)	GI ₅₀ / μM (Molm-13)
23	16.67	23.41	50	29.61	35.48
24	11.00	17.64	51	37.95	38.95
25	24.90	20.83	54	17.48	16.16
26	48.62	30.73	55	22.49	28.87
27	39.24	33.96	56	9.037	8.43
28	29.67	24.31	57	22.28	17.62
29	16.56	18.17	58	19.47	20.30
30	27.29	32.64	59	26.43	31.23
31	10.50	18.78	60	22.73	22.60
32	40.01	27.19	61	21.05	20.53
33	25.86	22.72	62	17.40	21.98
34	23.20	20.76	63	19.65	19.36
35	2.07	6.164	64	20.45	28.64
36	9.32	12.49	66	14.39	ND
38	20.84	26.01	67	19.56	16.50
39	32.20	28.62	68	27.70	23.10
40	28.39	26.25	69	25.64	17.27
41	25.80	24.40	70	20.17	13.16
45	27.27	23.17	71	15.73	12.29
46	22.35	11.68	72	12.57	13.09
47	10.61	14.70	DDO-2084	17.7 ± 2.3	ND ^b

^a化合物的结构见具体实施例; ^bND为未进行测试;

同时部分化合物也进行了蛋白免疫印迹试验(Western-blot)在细胞水平对 MLL1 的甲基转移酶功能的抑制作用结果见图 1。通过图 1 可知, 实施例 72 能够剂量依赖性的抑制 MLL1 的催化活性而降低 H3K4me1/2/3 的表达含量。

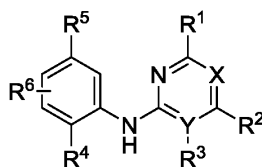
同时, 本发明的部分化合物也进行了细胞水平的 RT-PCR 实验, 部分化合物的细胞水平的对下游 *Hox* 和 *Meis-1* 基因表达水平抑制结果见图 2, 通过图 2 可知, 实施例 72 能

够剂量依赖性的下调 *Hox* 和 *Meis-1* 基因表达水平。

另外本发明的部分化合物也进行了动物水平的抗肿瘤活性实验，选取白血病细胞 MV4-11 裸鼠移植瘤模型，进行口服给药，部分化合物对 MV4-11 肿瘤的抑制结果见图 3，通过图 3 可知，实施例 72 能够在动物水平剂量依赖性抑制肿瘤的生长。

权 利 要 求 书

1、一种苯胺类 WDR5 蛋白-蛋白相互作用抑制剂，其特征在于包含如通式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐、其前药及其水合物或溶剂合物：



(I)

其中，X 代表 CH 或 N；

Y 代表 C 或 N；

R^1 、 R^2 和 R^3 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基取代的 C_1 - C_6 烷基、硝基、卤素、氰基、醛基、羟基、 $-NR^7R^8$ ，或者 R^2 、 R^3 连接形成的 ，其中 R^7 、 R^8 代表氢或 C_1 - C_4 烷基或者 R^7 、 R^8 连接形成的 3-7 元含氮杂环；

R^4 代表吗啉基、哌嗪基、4-取代哌嗪基，4-取代高哌嗪基，3-取代哌嗪基或 2-取代哌嗪基，取代基为 C_1 - C_4 烷基，3-7 元环烷基，羟烷基，苯基；

R^5 代表硝基、氨基、苯基、取代苯基、含氧或氮的 5-6 元芳杂环、取代的含氧或氮的 5-6 元芳杂环、 $-NHCOR^9$ ；其中 R^9 代表羟基、 C_1 ~ C_6 烷氧基、苯基、取代苯基、含氧或氮的 5-6 元芳杂环、取代的含氧或氮的 5-6 元芳杂环，取代基是 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、氰基、 $-NHCOR^{10}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 或 $-COOR^{10}$ ，其中 R^{10} 代表氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氨基取代烷基、3~7 元环烷基、含氮或含氧的 3~7 元杂环、苯基； R^{11} 、 R^{12} 代表氢、 C_1 - C_6 烷基、苯基或取代苯基、取代的或未取代的含氮或含氧 3~7 元杂环或 R^{11} 、 R^{12} 连接形成含氮或含氧的 3~7 元杂环；

R^6 代表氢、卤素、甲基、三氟甲基、氨基、取代氨基，取代基是 C_1 - C_4 烷基、烯丙基；

2、根据权利要求 1 所述的苯胺类 WDR5 蛋白-蛋白相互作用抑制剂，其特征在于 X 代表 CH 或 N，Y 代表 C 或 N；其 R^1 、 R^2 和 R^3 选自氢、甲基、甲氧基、硝基、卤素、氰基、醛基、 $-NR^7R^8$ ，或者 R^2 、 R^3 连接形成的 ，其中 R^7 、 R^8 代表氢或 C_1 - C_4 烷基或者 R^7 、 R^8 连接形成的 3-5 元含氮杂环；

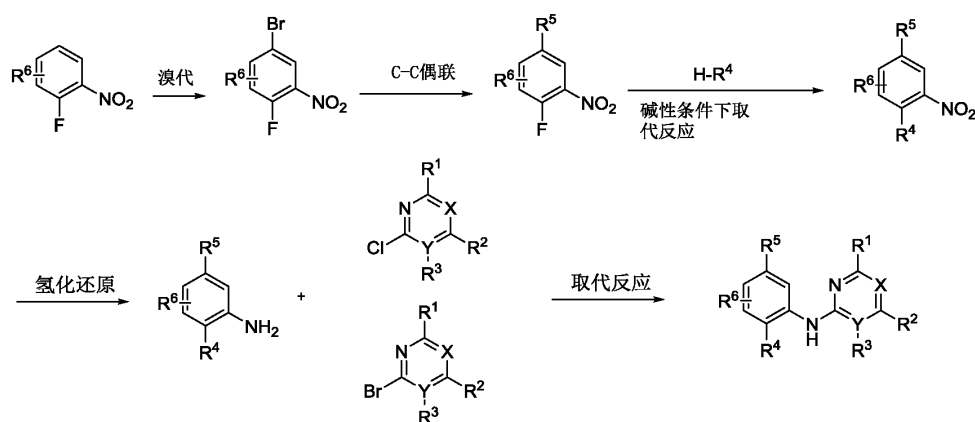
3、根据权利要求 1 所述的苯胺类 WDR5 蛋白-蛋白相互作用抑制剂，其特征在于 R^4 代表吗啉基、哌嗪基、4-取代哌嗪基，取代基是甲基、乙基、环丙基、羟乙基、苯基；

4、根据权利要求 1 所述的苯胺类 WDR5 蛋白-蛋白相互作用抑制剂，其特征在于 R^5 代表硝基、氨基、 $-NHCOR^9$ 、呋喃基、噻啉基、吡啉基、取代三氮唑、取代苯基，取代基为单或双取代的卤素、 $-NHCOR^{10}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 或 $-COOR^{10}$ ； R^9 代表苯基， R^{10}

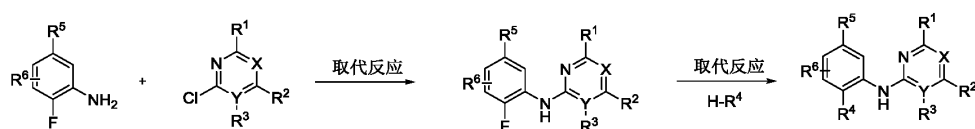
代表氢、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 氨基取代烷基、3~7 元环烷基、含氮或含氧的 3~7 元杂环、苯基；R¹¹、R¹² 代表氢、C₁-C₆ 烷基、苯基或取代苯基、取代的或未取代的含氮或含氧 3~7 元杂环或 R¹¹、R¹² 连接形成含氮或含氧的 3~7 元杂环；

5、根据权利要求 1 所述的苯胺类 WDR5 蛋白-蛋白相互作用抑制剂，其特征在于所述药学上可接受的盐是通式(I)的无机酸盐和有机酸盐；无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐；有机酸盐为乙酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐或对苯甲磺酸盐。

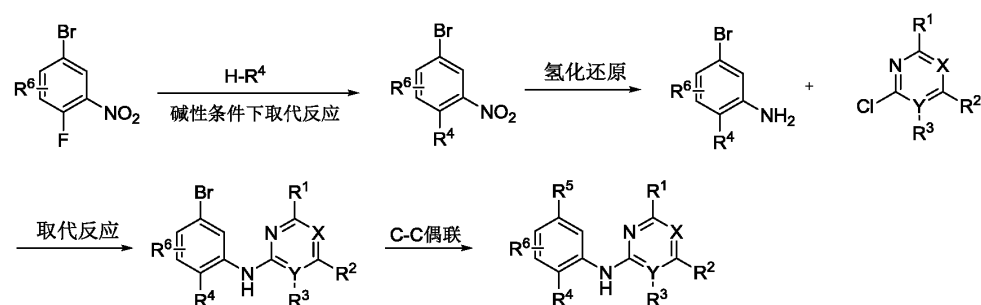
6、一种权利要求 1 中通式(I)的制备方法，其特征在于包括如下反应步骤：



或：



或：



7、一种药物组合物，其特征在于包含权利要求 1 所述的苯胺类 WDR5 蛋白-蛋白相互作用抑制剂。

8、一种权利要求 1 所述的苯胺类 WDR5 蛋白-蛋白相互作用抑制剂在制备治疗与

WDR5 酶功能有关适应症药物中的应用。

9、根据权利要求 8 所述的 WDR5 酶功能有关适应症，其特征在于有关适应症为血液性肿瘤。

10、根据权利要求 9 所述的 WDR5 酶功能有关适应症，其特征在于血液性肿瘤为急性白血病。