

一类具有激酶抑制活性的化合物

技术领域

本发明涉及药物化学和医药领域，具体涉及一类 FLT3 化合物、其制备方法以及治疗 FLT3 活性或表达量异常相关的疾病的作用，例如急性髓性白血病的用途。

背景技术

恶性肿瘤的发生、发展是一个复杂的过程，传统的治疗药物主要分烷化剂、抗代谢类药物、天然产物和抗生素等几类，这几类药物的缺点是疗效不明显，毒副作用大。目前小分子激酶抑制剂作为潜在的癌症疗法，是一个让人感兴趣的领域。蛋白激酶是一种催化剂，在细胞生物学和生物化学的几乎每个方面都发挥着关键作用。这些酶产生信号模块，调控细胞周期进展、增殖、程序性细胞死亡(凋亡)、细胞骨架功能、运动、分化、发育、转录和翻译。蛋白激酶的作用众多，对它们进行仔细的调控是至关重要的，因为异常的活动可能引发癌症、心血管疾病、炎症以及神经紊乱。蛋白激酶的失调、过表达和突变在人类疾病的发病机制中起着因果作用，因此这些酶是有吸引力的药物靶点。具有蛋白质酪氨酸激酶(PTKs)活性的生长因子受体被称为受体酪氨酸激酶。蛋白受体酪氨酸激酶是一类受到严格调控的酶，家族中不同成员的异常激活是癌症的标志之一。FLT3 与 KIT、FMS、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)等受体同属于受体酪氨酸激酶家族，这些受体在造血调节中发挥着重要作用。

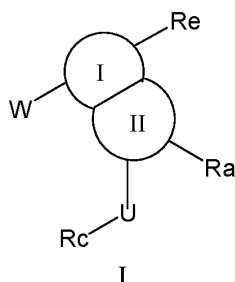
FLT3(FMS 样酪氨酸激酶 3(FMS-like tyrosine kinase-3))是表达在造血干细胞上的特异性细胞因子受体，具有调节造血干祖细胞生存及生长、树突状细胞成熟、维持调节性 T 细胞稳态等作用。大约 30% 的急性髓系白血病(AML)患者存在 FLT3 基因突变的现象，主要包括 FLT3 内部串联重复(FLT3-ITD)及 FLT3 酪氨酸激酶结构域点突变(FLT3-TKD)。FLT3-ITD 突变导致酪氨酸激酶功能的本构性、配体无关的激活，已知对患者生存预后不良，在 AML 患者中约占 25%，FLT3-TKD 约占 5%~10%。FLT3 可在配体结合上进行二聚并经历自磷酸化，从而启动多个细胞内信号程序。体外实验发现 FLT3 突变可通过 MAPK、PI3K/AKT/Mtor 及 STAT5 下游传导通路起促细胞增殖和抑制细胞凋亡的作用。FLT3 突变的高发生率及不良预后提示其可作为 AML 治疗的重要靶点。

综上所述，本领域迫切需要开发新型的 FLT3 激酶抑制剂。

发明内容

本发明的目的是提供一种新型的 FLT3 激酶抑制剂。

本发明的第一方面，提供了一种如下式 I 所示的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物：



其中,  环为氮杂 5-6 元杂芳环, 且  为 5-6 元芳环或杂芳环, 且所述的  环和  环共同形成 9-10 元杂芳环;

- 5 Ra 选自下组: H、卤素、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₂-C₆ 烯基、取代或未取代的 C₂-C₆ 炔基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环 (包括饱和或部分不饱和的情况)、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-9 元的杂芳环 (包括单环或稠合环)、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 3-8 元的杂环 (其为饱和或部分不饱和杂环, 优选为取代或未取代的 C₃-C₆ 环烷基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 3-6 元的杂环)、或取代或未取代的 -[L]_m-H 基团; 其中, 所述的各个 L 各自独立地选自下组: -CH₂-, -O-, -NH-或-S-;

m 选自下组: 1、2、3、4、5 或 6;

U 选自下组: 化学键, 或-O-, -CHR-, 羰基、S、-NH-, -NHC(O)-, -NHS(O)₂-, -NHC(O)NH-, -NHC(S)NH-, -COO-, -O-S(O)₂-;

- 15 R_c 选自下组: H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环 (包括饱和或部分不饱和的情况)、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 3-8 元的杂环 (饱和或部分不饱和环, 包括单环、稠合环、桥环或螺环)、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、或取代或未取代的-[L]_m-H 基团; 其中, 所述的各个 L 各自独立地选自下组:
- 20 -CH₂-, -O-, -NH-或-S-;

Re 选自下组: 卤素、-NHR、-OR、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基-NH-, 取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环 (包括饱和或部分不饱和的情况)、或取代或未取代的-[L]_m-H 基团; 其中, 所述的各个 L 各自独立地选自下组: -CH₂-, -O-, -NH-或-S-;

- 25 W 选自下组: H、-NHR、-OR、卤素、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₂-C₆ 烯基、取代或未取代的 C₂-C₆ 炔基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环 (包括饱和或部分不饱和的情况)、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-15 元的杂环 (饱和或部分不饱和环, 包括单环、稠合环、桥环或螺环)、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环 (包括单环或稠合环)、取代或未取代的-C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基 (包括单环、稠合环、桥环或螺环)、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基;
- 30

所述 W 基团被至少一个具有 -M-A 结构的基团取代, 且所述的 M 选自下组: 化学键, 或 -CHR-、羰基、S、O、-NH-、-NHC(O)-、-NHS(O)₂-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-COO-、-O-S(O)₂-;

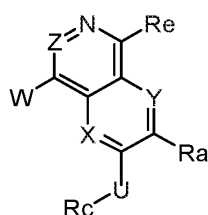
所述的 A 选自下组: H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环 (包括单环、稠合多环、桥环或螺环)、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环 (包括单环或稠合环)、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-SO-;

所述的 A 基团中, 所述的取代是指被一个或多个选自 B 组的基团取代, 且所述的 B 组包括: H、卤素、=O、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 3-12 元 (优选为 5-7 元) 的杂环、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-SO-; 且所述的 B 组中, 所述的取代是指被一个或多个 R 基团所取代;

R 为选自下组的基团: H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-SO-;

除非特别说明, 上述各式中, 所述的取代指对应基团上的氢原子被一个或多个选自下组的取代基所取代: 氘、氚、卤素、羟基、羧基、巯基、苄基、C₁-C₁₂ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 醛基、氨基、C₁-C₆ 酰胺基、硝基、氰基、未取代或卤代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或卤代的 C₃-C₈ 环烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基-胺基、C₆-C₁₀ 芳基、五元或六元杂芳基、五元或六元非芳香性杂环基、-O-(C₆-C₁₀ 芳基)、-O-(五元或六元杂芳基)、C₁-C₁₂ 烷氨基羰基、未取代或卤代的 C₂-C₁₀ 酰基、磺酰基 (-SO₂-OH)、磷酰基 (-PO₃-OH)、未取代或卤代的 C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、未取代或卤代 C₁-C₄ 烷基-SO-。

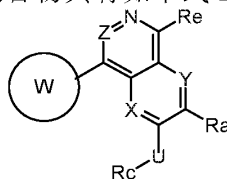
在另一优选例中, 所述的式 I 化合物具有如下式 II 所示的结构:



II

其中，X、Y和Z各自独立地选自下组：N或CR。

在另一优选例中，所述的式 I 化合物具有如下式 IIa 所示的结构：



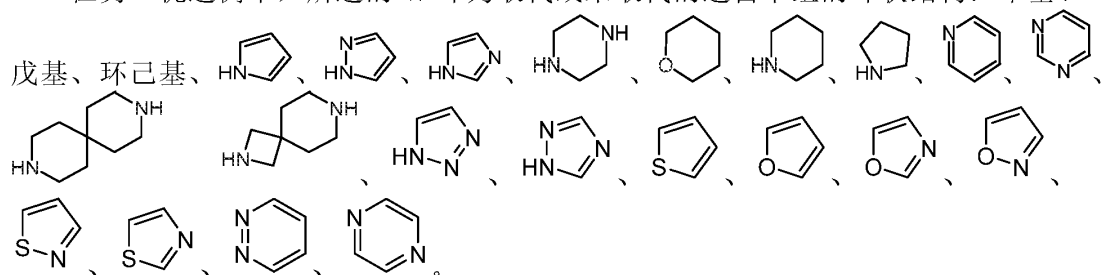
IIa

5

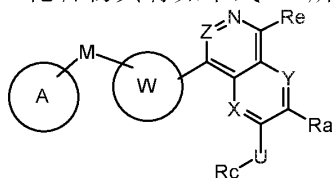
其中，所述的 W 环选自下组：取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的-C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基；其中，所述 W 基团中，所述的取代是指被一个或多个选自 A 组的基团取代。

在另一优选例中，所述的 W 环为选自下组的基团：取代或未取代的 4-7 元的杂环、取代或未取代的 5-6 元的杂芳环、取代或未取代的 9-10 元的稠合二环结构杂芳环、取代或未取代的苯基、取代或未取代的 C₃-C₆ 环烷基。

15 在另一优选例中，所述的 W 环为取代或未取代的选自下组的环状结构：苯基、环



在另一优选例中，所述的式 I 化合物具有如下式 III 所示的结构：



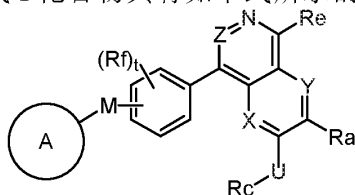
III

20

其中，所述的 A 环选自下组：取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的-C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的

C₃-C₁₂ 环烷基；M 选自下组：化学键，或 -O-、-CHR-、羰基、S、-NH-、-NHC(O)-、-NHS(O)₂-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-COO-、-O-S(O)₂-。

在另一优选例中，所述的式 I 化合物具有如下式所示的结构：



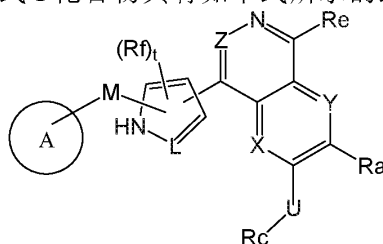
5 其中，

Rf 选自下组：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基；
t 为 0、1、2、3 或 4；

且所述的 A 环选自下组：取代或未取代的 5-12 元饱和环(包括螺环和桥环)、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基，且所述的环上至少具有一个选自 N 或 O 的杂原子。

在另一优选例中，所述的 Rf 中至少有一个位于苯环与母核连接位点的间位。

在另一优选例中，所述的式 I 化合物具有如下式所示的结构：



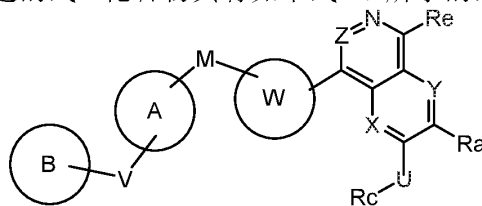
15 其中，

Rf 选自下组：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基；
t 为 0、1、2、3 或 4；
L 为 N 或 CH；

20 且所述的 A 环选自下组：取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基。

其中， 上的氮原子为连接位点时，所述的 NH 为 N（即，NH 上的氢原子失去从而形成连接位点）。

25 在另一优选例中，所述的式 I 化合物具有如下式 IV 所示的结构：



IV

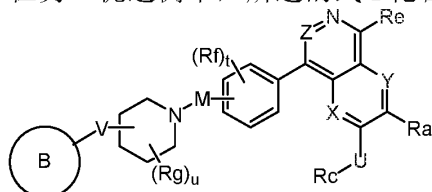
其中, 所述的 A 环选自下组: 取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-7 元的杂环、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基;

- 5 M 选自下组: 化学键, 或 -O-、-CHR-、羰基、S、-NH-、-NHC(O)-、-NHS(O)₂-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-COO-、-O-S(O)₂-;

- B 环选自下组: 取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环 (包括单环、稠合多环、桥环或螺环)、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环;

V 选自下组: 化学键, 或 -O-、-CHR-、羰基、S、-NH-、-NHC(O)-、-NHS(O)₂-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-COO-、-O-S(O)₂-。

在另一优选例中, 所述的式 I 化合物具有如下式所示的结构:

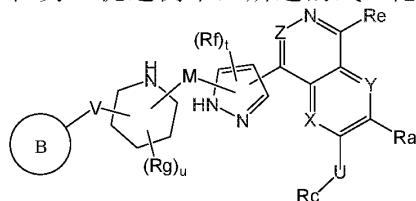


- 15 其中, R_g 选自下组: 卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基;

- 所述的 B 环选自下组: 取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环 (包括单环、稠合多环、桥环或螺环)、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环;

u 为 0、1、2、3 或 4。

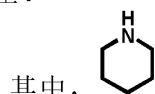
在另一优选例中, 所述的式 I 化合物具有如下式所示的结构:



- 25 其中, R_g 选自下组: 卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基;

u 为 0、1、2、3 或 4。

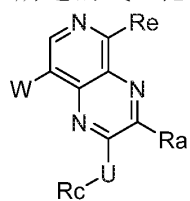
- 在另一优选例中, 所述的 A 环至少具有一个取代基 G, 且所述的 G 基团选自下组: 氨基、=O、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧和氮中的杂原子的 4-7 元的杂环、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基。



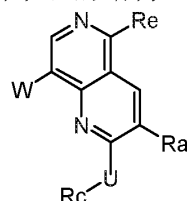
其中, 上的氮原子为连接位点时, 所述的 NH 为 N (即, NH 上的氢原子失去

从而形成连接位点)。

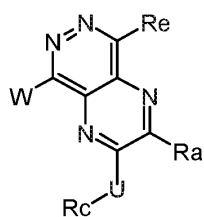
在另一优选例中, 所述的式 I 化合物具有选自下组的结构:



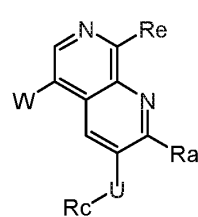
Ia



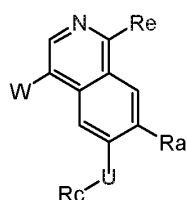
Ib



Ic

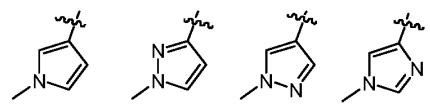


Id

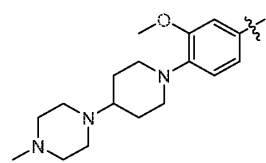


Ie

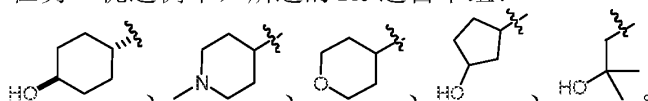
在另一优选例中, 所述的 W 选自下组:



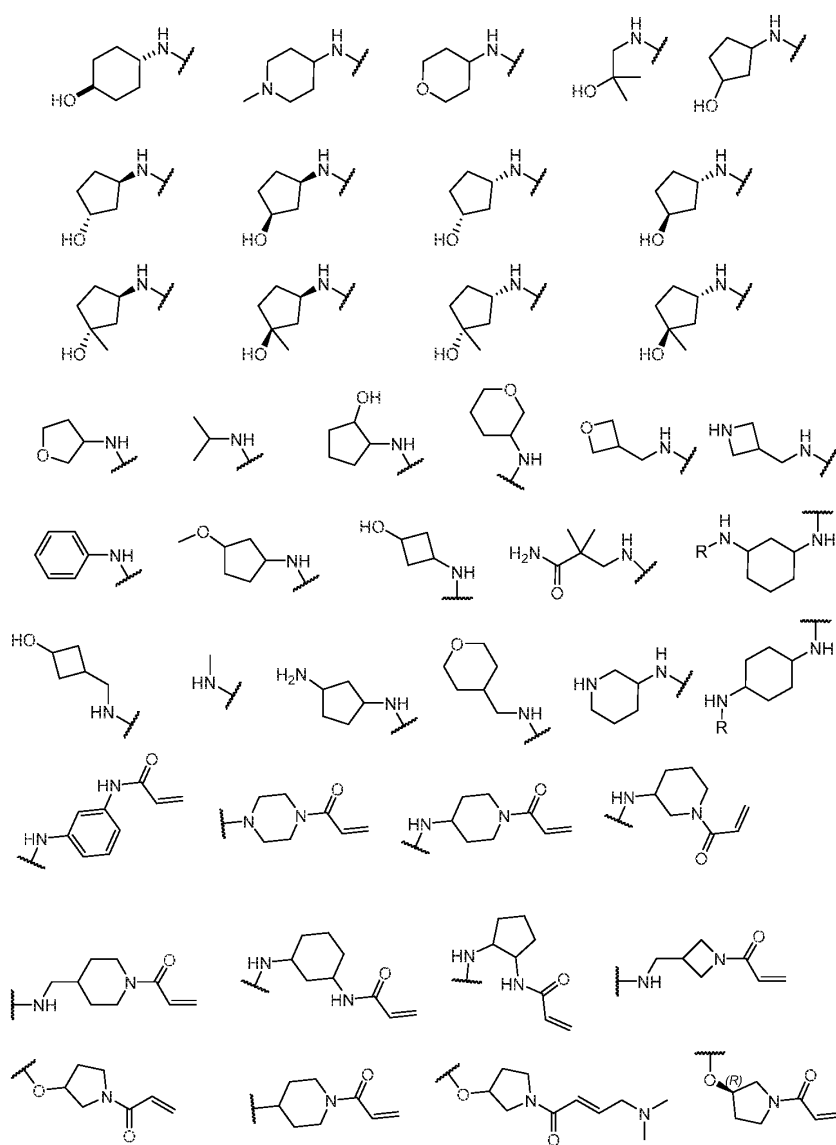
在另一优选例中, 所述的 W 选自下组:



在另一优选例中, 所述的 Rc 选自下组:



在另一优选例中, 所述的 URc 选自下组:



在另一优选例中，**Re** 选自下组：胺基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基-NH-。

- 5 本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，所述的药物组合物含有治疗有效量的如本发明第一方面所述的式 I 化合物、其可药用的盐、外消旋体、**R**-异构体和 **S**-异构体、立体异构体或互变异构体中的一种或多种，以及一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

- 10 本发明的第三方面，提供了一种如本发明第一方面所述的式 I 化合物、其外消旋体、**R**-异构体、**S**-异构体或可药用盐在制备治疗或预防与选自下组的激酶的基因水平异常或表达异常(如对应的核酸突变、缺失，或所述的激酶产生异位或融合或过高表达)相关的疾病的药物中的用途：**FLT3**、**ALK**、**RET**、**ROS**、**AXL**、**EGFR**。

- 15 在另一优选例中，所述的疾病选自下组：急性髓系白血病、I 型神经纤维瘤、多发性骨髓瘤、恶性胶质瘤、非小细胞肺癌、肝癌、肝细胞癌、宫颈癌、淋巴瘤、骨转移瘤、激素难治性前列腺癌、激素依赖性前列腺癌、甲状腺瘤、甲状腺髓样癌、间皮

瘤、胶质母细胞瘤、括骨转移瘤、梅克尔细胞瘤、泌尿生殖道肿瘤、默克尔细胞瘤、膀胱癌、乳头状甲状腺癌、乳腺癌、软组织肉瘤、神经胶质瘤、神经内分泌瘤、肾细胞癌、晚期实体瘤、未分化的星形细胞癌、胃肠道间质瘤、希佩尔-林道综合征、小细胞肺癌、胰腺癌、胰腺内分泌瘤、中枢神经系统肿瘤、转移性肾癌、子宫内膜样癌、
5 子宫内膜样腺癌、肺癌、结直肠癌、卵巢癌、横纹肌肉瘤、黑素瘤、视网膜母细胞瘤、中枢和外周神经系统肿瘤、急性白血病、慢性白血病、胆管癌、支气管癌、食管癌、睾丸癌、皮肤癌、口腔癌、成神经细胞瘤、间变性大细胞淋巴瘤。

在另一方面，本发明提供了一种缀合物，所述的缀合物是用如本发明所述的化合物和生物小分子或单抗通过化学键相连得到的。

10

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

15 具体实施方式

本发明人通过广泛而深入的研究，首次意外地发现一类具有激酶抑制活性(例如 FLT3、ALK、AXL、EGFR 等)的化合物。在此基础上完成了本发明。

术语

20 在本发明中，所述卤素为 F、Cl、Br 或 I。

在本发明中，除非特别指出，所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。本发明中，如果没有特别指明，所有化学式意在涵盖可能的任何光学或几何异构体(例如 R 型、S 型或外消旋体，或者烯烃的顺反异构体等)。

在本发明中，术语“C1-C6 烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，非
25 限制性地包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基等；优选乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

在本发明中，术语“C1-C6 烷氧基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。

在本发明中，术语“C2-C6 烯基”是指具有 2 至 6 个碳原子的含有一个双键的直链或
30 支链烯基，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基和己烯基等。

在本发明中，术语“C2-C6 炔基”是指具有 2 至 6 个碳原子的含有一个三键的直链或支链炔基，非限制性地包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基和己炔基等。

35 在本发明中，术语“C3-C10 环烷基”是指在环上具有 3 至 10 个碳原子的环状烷基，非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环癸基等。术语“C3-C8 环烷基”、“C3-C7 环烷基”、和“C3-C6 环烷基”具有类似的含义。

在本发明中，术语“C3-C10 环烯基”是指在环上具有 3 至 10 个碳原子的环状烯基，非限制性地包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基和

环癸基烯等。术语“C3-C7 环烯基”具有类似的含义。

在本发明中，术语“C1-C12 烷氧羰基”是指在烷基链上具有 1 至 12 个碳原子的烷氧羰基，非限制性地包括甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基等。

5 在本发明中，术语“C1-C12 烷氨基羰基”是指在烷基链上具有 1 至 12 个碳原子的烷氨基羰基，非限制性地包括甲氨基羰基、乙氨基羰基、丙氨基羰基、异丙氨基羰基、叔丁氨基羰基、苄氨基羰基、二甲氨基羰基等。

在本发明中，术语“C5-C9 呋喃糖基”是指在具有 5 至 9 个碳原子的呋喃糖基，其中糖基的 1 位与主链相连，非限制性地包括呋喃核糖基、呋喃脱氧核糖基、呋喃半乳糖基等。

10 在本发明中，术语“C5-C9 吡喃糖基”是指具有 5 至 9 个碳原子的吡喃糖基，其中糖基的 1 位与主链相连，非限制性地包括吡喃葡萄糖基、吡喃葡萄糖醛酸糖基、吡喃鼠李糖基、吡喃半乳糖基、吡喃甘露糖基、吡喃木糖基等。

在本发明中，术语“芳环”或“芳基”具有相同的含义，优选地“芳基”为“C6-C12 芳基”或“C6-C10 芳基”。术语“C6-C12 芳基”是指在环上不含杂原子的具有 6 至 12 个碳原子的芳香族环基，如苯基、萘基等。术语“C6-C10 芳基”具有类似的含义。

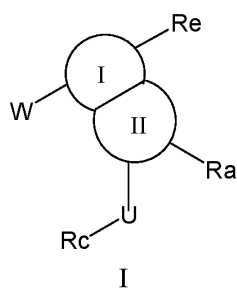
在本发明中，术语“芳香杂环”或“杂芳基”具有相同的含义，指包含一个到多个杂原子的杂芳族基团。这里所指的杂原子包括氧、硫和氮。例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、N-烷基吡咯基、咪唑基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代的或未取代的。

在本发明中，术语“3-12 元杂环基”是指在环上含有 1~3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的饱和或不饱和的 3-12 元环基，例如二氧杂环戊基等。术语“3-7 元杂环基”具有类似的含义。

25 在本发明中，术语“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。环状取代基，例如杂环烷基，可以与另一个环相连，例如环烷基，从而形成螺二环系，例如，两个环具有一个共用碳原子。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。所述取代基例如(但不限于)：C1-8 烷基、C2-8 烯基、C2-8 炔基、C3-8 环烷基、3-至 12-元杂环基，芳基、杂芳基、卤素、羟基、羧基(-COOH)、C1-8 醛基、C2-10 酰基、C2-10 酯基、C1-C12 烷氧羰基、氨基、烷氧基、C1-10 磺酰基等。

FLT3 抑制剂化合物

本发明中提供了一类具有 FLT3 抑制活性的化合物：



其中各基团具有如上文中所述的定义。

本申请中，优选的化合物是选自下表 1 的化合物：

5

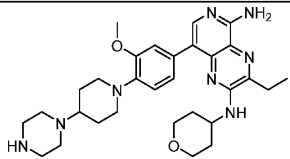
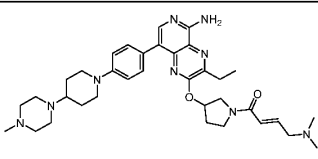
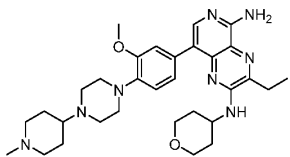
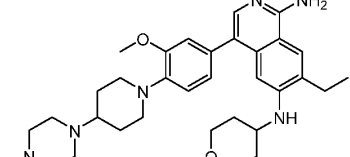
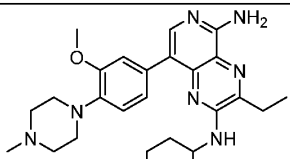
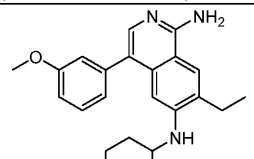
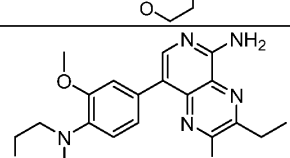
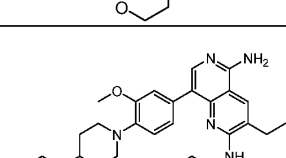
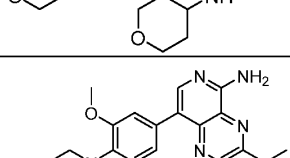
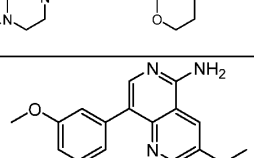
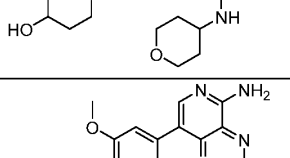
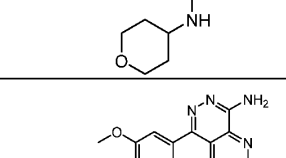
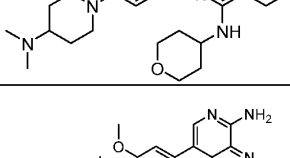
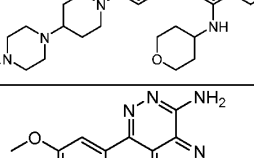
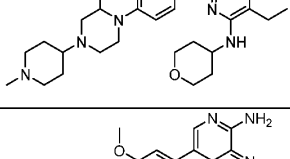
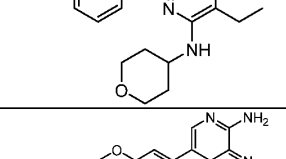
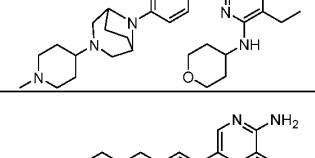
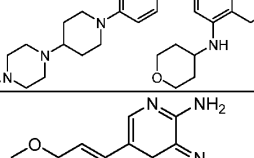
表 1

No	结构	No	结构
1		76	
2		77	
3		78	
4		79	
5		80	
6		81	

7		82	
8		83	
9		84	
10		85	
11		86	
12		87	
13		88	
14		89	
15		90	
16		91	

17		92	
18		93	
19		94	
20		95	
21		96	
22		97	
23		98	
24		99	
25		100	
26		101	

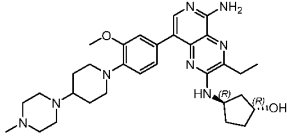
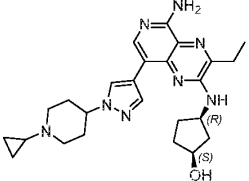
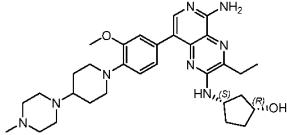
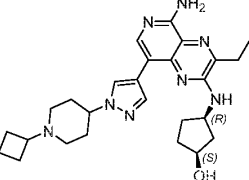
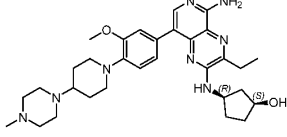
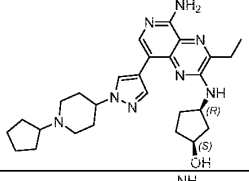
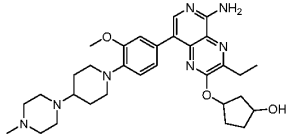
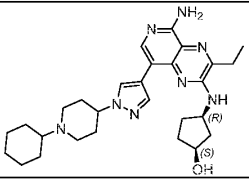
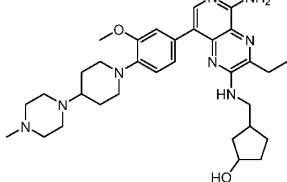
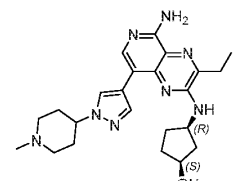
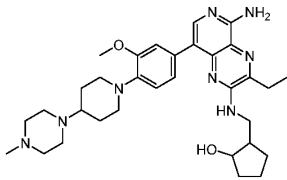
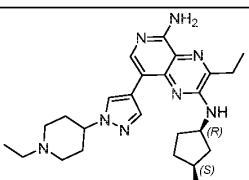
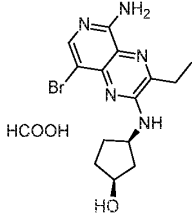
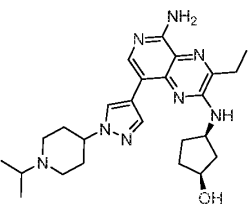
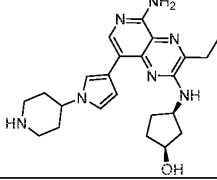
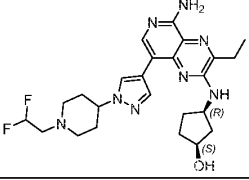
27		102	
28		103	
29		104	
30		105	
31		106	
32		107	
33		108	
34		109	

35		110	
36		111	
37		112	
38		113	
39		114	
40		115	
41		116	
42		117	
43		118	

44		121	
45		122	
46		128	
47		129	
48		130	
49		131	
50		132	
51		133	

52		134	
53		135	
54		136	
55		137	
56		138	
57		139	
58		140	
59		141	
60		142	

61		143	
62		144	
63		145	
64		146	
65		147	
66		148	
67		149	
68		150	
69		210	

70		211	
71		212	
72		213	
73		214	
74		215	
75		216	
151		217	
152		218	

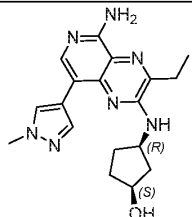
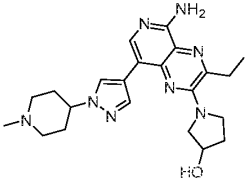
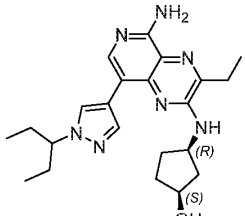
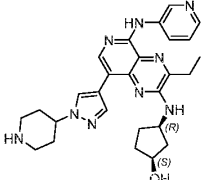
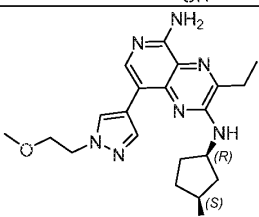
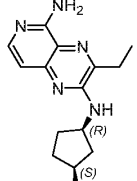
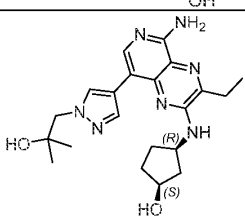
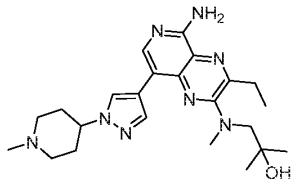
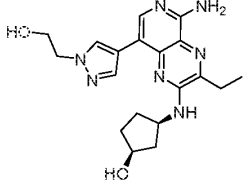
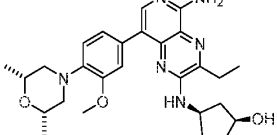
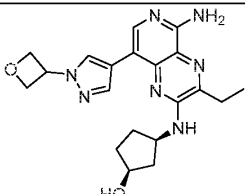
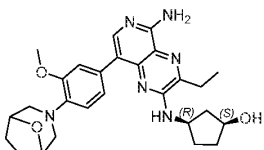
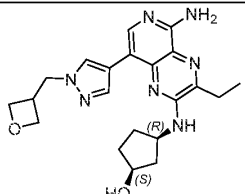
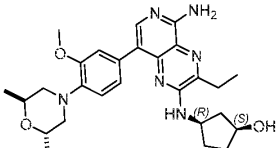
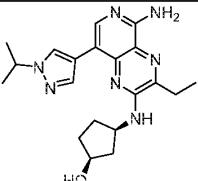
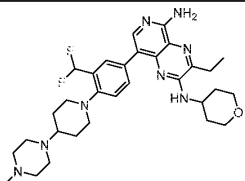
153		219	
154		220	
155		221	
156		222	
157		223	
158		224	
159		225	
160		226	
161		227	

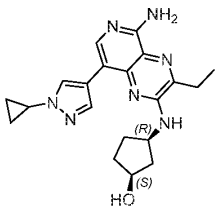
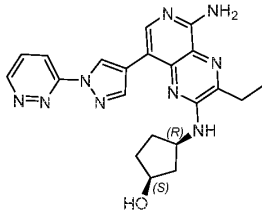
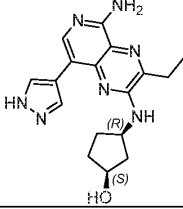
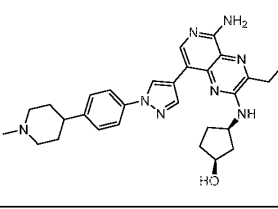
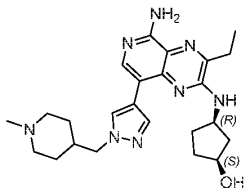
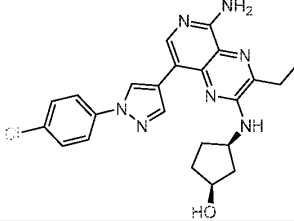
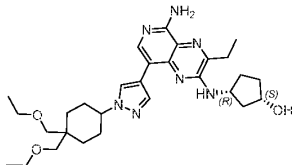
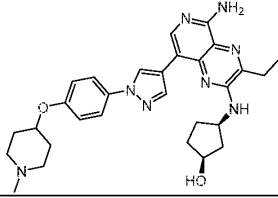
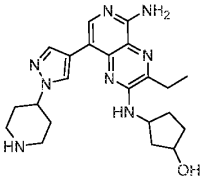
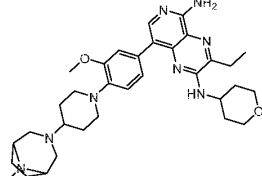
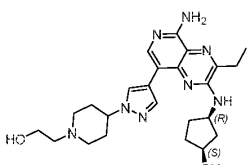
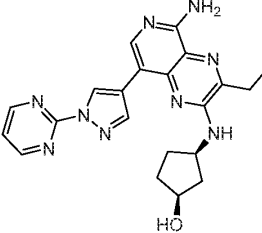
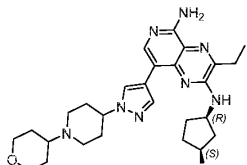
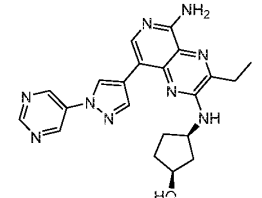
162		228	
163		229	
164		230	
165		231	
166		232	
167		233	
168		234	
169		235	

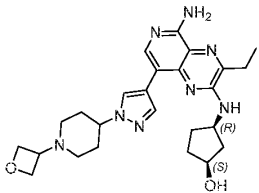
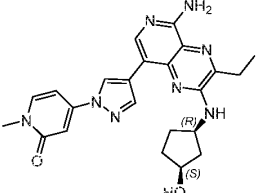
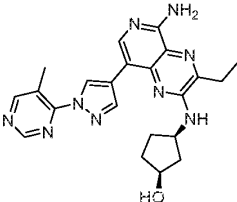
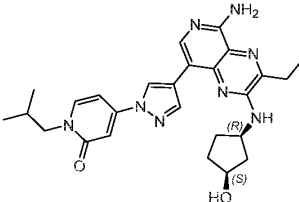
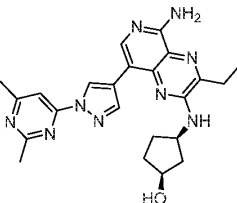
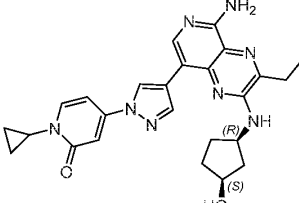
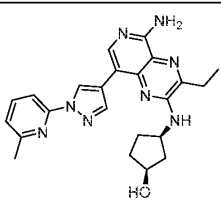
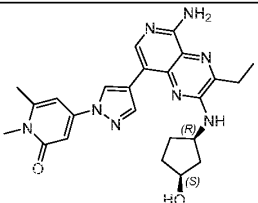
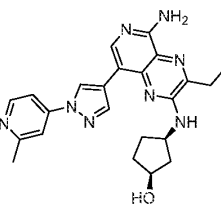
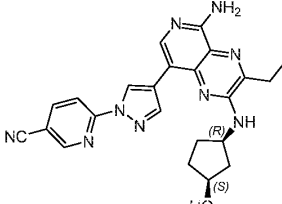
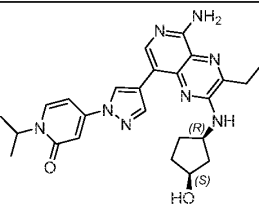
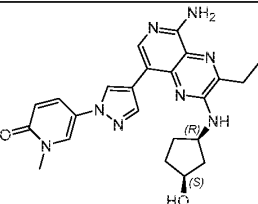
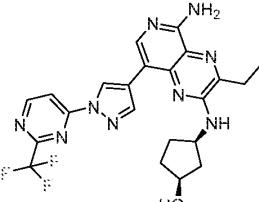
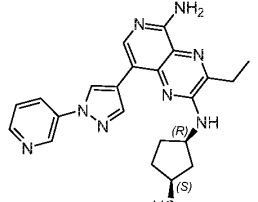
170		236	
171		237	
172		238	
173		239	
174		240	
175		241	
176		242	
177		243	

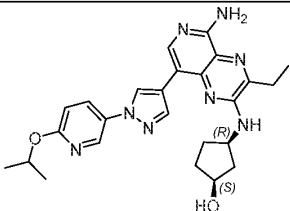
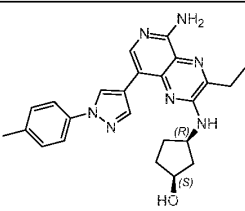
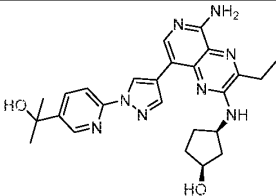
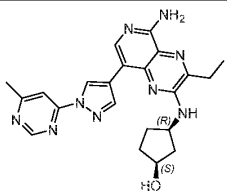
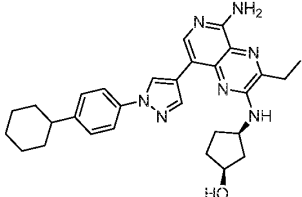
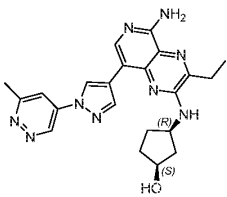
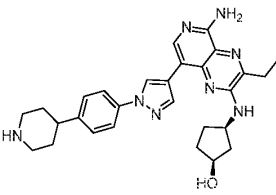
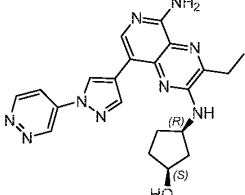
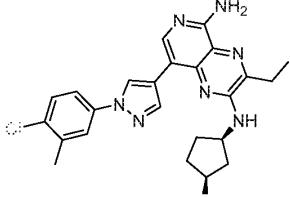
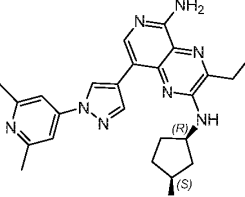
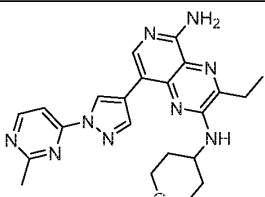
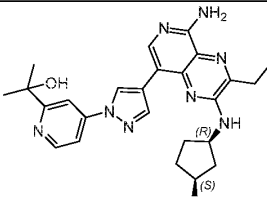
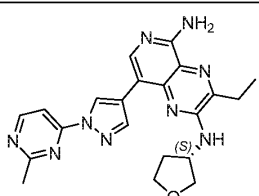
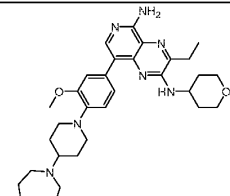
178		244	
179		245	
180		246	
181		247	
182		248	
183		249	
184		250	
185		251	

186		252	
187		253	
188		255	
189		256	
190		257	
191		258	
192		259	
193		260	

194		261	
195		262	
196		263	
197		264	
198		265	
199		266	
200		267	
201		268	

202		289	
203		290	
204		291	
205		292	
206		293	
207		294	
208		295	

209		296	
269		297	
270		298	
271		299	
272		300	
273		301	
274		302	

275		303	
276		304	
277		305	
278		306	
279		307	
280		308	
281		314	

282		315	
283		316	
284		317	
285		318	
286		319	
287		320	
288		321	

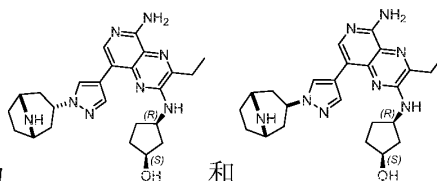
309		322	
310		323	
311		324	
312		325	
313		326	
327		343	
328		344	
329		345	

330		346	
331		347	
332		348	
333		349	
334		350	
335		351	
336		352	

337		353	
338		354	
339		355	
340		356	
341		357	
342		358	

o

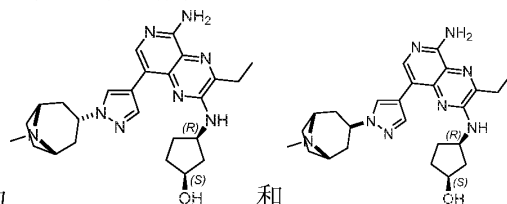
其中，162 与 163 分别为



和

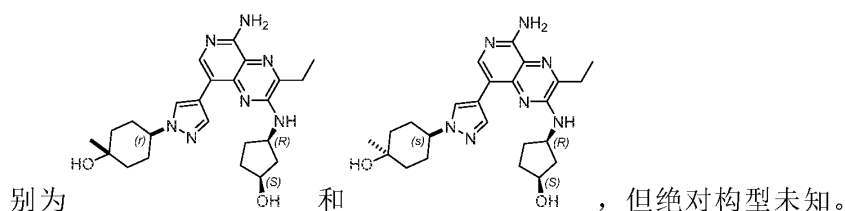
，但绝对构型未知，164

和 165 分别为



和

，但绝对构型未知。284 和 285 分



药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的激酶抑制的活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解由于激酶（例如 FLT3）的活性或表达量异常引起的相关疾病。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有 1-2000mg 本发明化合物/剂，更佳地，含有 5-200mg 本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物（如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等）、明胶、滑石、固体润滑剂（如硬脂酸、硬脂酸镁）、硫酸钙、植物油（如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等）、多元醇（如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等）、乳化剂（如吐温®）、润湿剂（如十二烷基硫酸钠）、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括（但不限于）：口服、瘤内、直肠、肠胃外（静脉内、肌肉内或皮下）、和局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂（或载体）混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：（a）填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；（b）粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；（c）保湿剂，例如，甘油；（d）崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；（e）缓溶剂，例如石蜡；（f）吸收加速剂，例如，季胺化合物；（g）润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；（h）吸附剂，例如，高岭土；和（i）润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形

成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例知，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、
5 1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙
10 烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入
15 剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。在一些优选的实施方式中，本发明的化合物可以与其他小分子化合物一同形成 PROTAC，或者与其他大分子化合物例如单抗共同形成 ADC 施用。

20 使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物（如人），其中施用时剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1~2000mg，优选 5~500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

25 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

各个缩写的定义如下所示：

Xantphos	4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
Pd(dppf)Cl ₂	1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯
Pd ₂ (dba) ₃	三二亚苄基丙酮二钯
Pd(dba) ₂	双(二亚苄基丙酮)钯
BINAP	1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦
X-Phos	2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯
tBuXPhos	2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯
tBuXPhos Pd G3	甲烷磺酸(2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)
EDCI	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
HOBt	1-羟基苯并三唑

LDA	二异丙基氨基锂
HATU	2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯

原料可以通过商业途径获得或者通过本领域已经已知或者公开的方法制备获得。

- 中间体和化合物的纯化采用正相或反向色谱法或者重结晶等常规的化学实验操作进行。正相色谱法为预装填硅胶色谱柱或者制备薄层色谱。硅胶色谱柱主要为玻璃柱或者快速制备色谱仪。正相色谱法的流动相从石油醚/乙酸乙酯，二氯甲烷/甲醇或者其它合适的溶剂中选择及配比进行洗脱。反相制备液相色谱采用 C18 柱，用制备型液相色谱仪或者快速制备色谱仪进行，214nm 和 254nm 或者制备型液相色谱-质谱联用仪器检测，以含 0.1% 盐酸的水/乙腈、水/乙腈、含 0.1% 碳酸氢铵的水/乙腈、含 0.1% 甲酸的水/乙腈、含 0.1% 氨水/乙腈、含 0.1% 三氟乙酸的水/乙腈或者其它合适的溶剂体系作为流动相进行梯度洗脱。
- 中间体和化合物结构表征采用核磁共振(NMR)和质谱(LCMS)的方法。核磁共振所用到的核磁共振波谱仪为 Bruker Ascend 400 或者 Varian 400 或者 ZKNJ BIXI-1 300 MHz 或者 Bruker Avance III 400 MHz 或者 Bruker AVANCE Neo 400 MHz。所用溶剂为氘代二甲亚砜、氘代氯仿、氘代甲醇或者其它标注的氘代溶剂。光谱数据以模式报告：化学位移 δ (峰裂数, 耦合常数 J(Hz), 氢数目)。四甲基硅烷作为化学位移的内标, 并把它化学位移定为零 (δ , 0 ppm)。一些缩写的含义为: s(单峰), d(双重峰), t(三重峰), q(四重峰), m(多重峰), br(宽峰)。

中间体和化合物结构表征中液相色谱-质谱联用(LCMS)代表性的方法如下:

方法一: 在偶联有 6120 单四级杆质谱仪的 Agilent LC1260 系统上进行

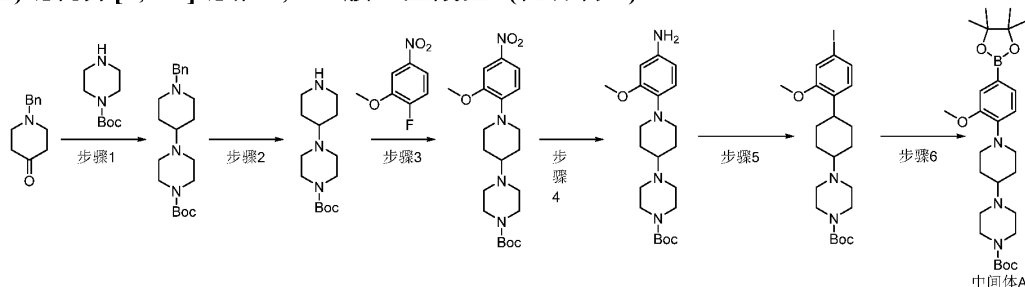
- 柱: Waters CORTECS C-18, 2.7 μ m, 4.6*30 mm。溶剂 A: 0.05% 甲酸水溶液, 溶剂 B: 0.05% 甲酸的乙腈溶液, 历时一分钟 5% 乙腈到 95% 乙腈, 保持一分钟, 共 2.5 分钟; 流速: 1.8 mL/min; 柱温 40 $^{\circ}$ C。

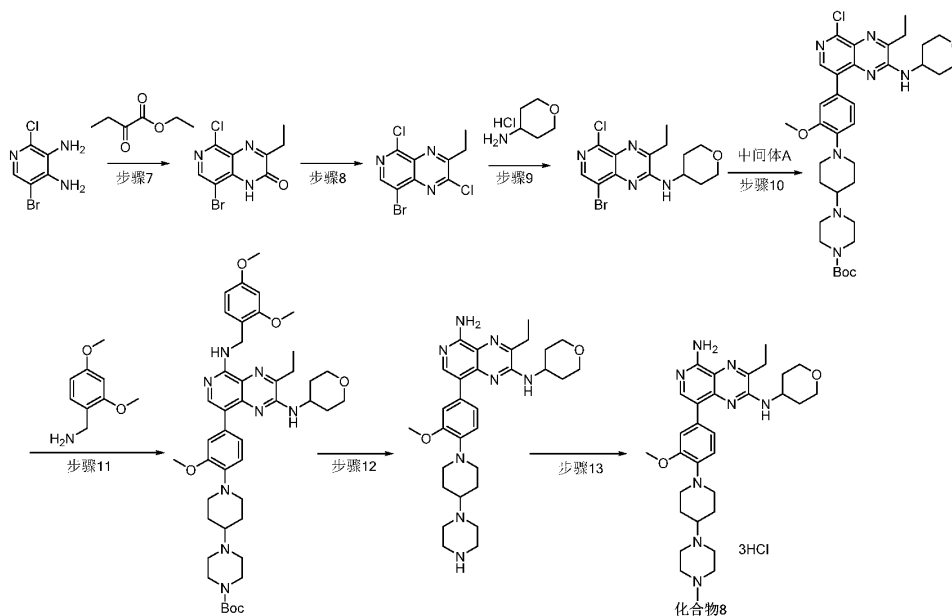
柱: XSelect CSH C18, 3.5 μ m, 4.6*50 mm。溶剂 A: 0.05% 氨水溶液, 溶剂 B: 0.05% 氨的乙腈溶液, 历时一分钟内 5% 乙腈到 95% 乙腈, 保持一分钟, 共 2.5 分钟; 流速: 1.8 mL/min; 柱温 40 $^{\circ}$ C。

- 方法二: 在偶联有四极杆质谱仪的 Agilent LC/MSD 1200 系统上进行。柱: ODS 2000 (50 $\times$ 4.6 mm, 5 μ m) (ES (+) 或 (-) 电离模式), 温度 30 $^{\circ}$ C; 流速 1.5 mL/min。

通用方法: 化合物 8 的合成

- 实施例 1: 3-乙基-8-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-N2-(四氢吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺三盐酸盐 (化合物 8)





步骤 1: 将 1-苄基-4-哌啶酮(5.00 g, 26.5 mmol)和 1-叔丁氧羰基哌嗪(5.41 g, 29.1 mmol)溶解于二氯甲烷 (100 mL), 加入醋酸(2.38 g, 39.7 mmol), 室温搅拌 5 小时。然后向此溶液中分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(22.4 g, 106 mmol), 室温搅拌过夜。反应液
5 浓缩, 向所得残余物中加入水(100 mL), 用 5%的氢氧化钠调 pH 值到 10。乙酸乙酯萃取三次(50 mL × 3), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得剩余物通过 C18 反相色谱柱(从含有 50%乙腈的水到含有 90%乙腈的水)纯化得到黄色固体 4-(1-苄基哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.80g, 收率 61%)。MS: 360.4 [M+H]⁺。

10 步骤 2: 将 4-(1-苄基哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.80 g, 16.1 mmol)溶解于甲醇(100 mL), 加入 10%的钯碳(1.5 g)。此混合物在氢气(50 psi)的条件下 50℃搅拌反应过夜。反应毕降至室温, 过滤, 滤液经减压浓缩得到白色固体 4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.15 g, 收率 96%)。¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.44-3.41 (m, 4H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 4H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.46
15 (s, 9H), 1.43-4.33 (m, 2H)。

步骤 3: 将 1-氟-2-甲氧基-4-硝基苯(2.00 g, 11.7 mmol)和 4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.46 g, 12.9 mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL), 加入碳酸钾(3.23 g, 23.4 mmol)。此混合物在 100℃搅拌反应 2 小时。反应毕降至室温, 加入水(100 mL), 乙酸乙酯萃取两次(30 mL × 2), 合并有机相。有机相用饱和食盐水(10 mL × 2)洗涤两
20 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到黄色固体 4-(1-(2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.90 g, 收率 99%)。421.0 [M+1]⁺。

步骤 4: 将 4-(1-(2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.90 g, 11.7 mmol)溶解于甲醇 (50 mL), 加入 10%的钯碳(0.5 g)。此混合物在氢气(氢气球)的条件下 50℃搅拌反应过夜。反应毕降至室温, 过滤, 滤液经减压浓缩得到紫色固体
25 4-(1-(4-氨基-2-甲氧基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.50 g, 收率 99%)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26-6.23 (m, 2H), 3.81 (s, 3H),

3.50-3.38 (m, 8H), 2.55-2.54 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

步骤 5: 将 4-(1-(4-氨基-2-甲氧基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.40 g, 8.72 mmol)和二碘甲烷(7.00 g, 26.1 mmol)溶解于乙腈 (100 mL), 加入亚硝酸异戊酯 (1.53 g, 13.1 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 80℃ 搅拌反应 4 小时。反应毕降至室温, 减压浓缩, 向所得残余物中加入二氯甲烷(30 mL), 水(20 mL), 饱和碳酸钠溶液 (10 mL)。混合液用二氯甲烷萃取三次(20 mL × 3)。合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶色谱柱(石油醚/乙酸乙酯=2:1 到乙酸乙酯)纯化得到棕色固体 4-(4-(4-碘-2-甲氧基苯基)环己基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.85g, 收率 42%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 4H), 2.56-2.47 (m, 6H), 2.42-2.38 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 4H), 1.46 (s, 9H). MS: 502.5 [M+H]⁺.

步骤 6: 将 4-(4-(4-碘-2-甲氧基苯基)环己基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.85 g, 3.69 mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL), 加入联硼酸频那醇酯(1.13 g, 4.43 mmol)、醋酸钾(1.09 g, 11.1 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(135 mg, 0.17 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 100℃ 搅拌反应 5 小时。反应毕降至室温, 倒入至水(100 mL)中, 加入饱和碳酸钠溶液(10 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(30 mL × 3)。合并有机相, 有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得残余物通过硅胶色谱柱(石油醚/乙酸乙酯=1:1 到乙酸乙酯)纯化得到黄色固体 4-(1-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)哌啶-4-基)-1-叔丁氧羰基哌嗪(中间体 A, 1.30g, 收率 70%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.46-3.43 (m, 4H), 2.62-2.55 (m, 6H), 2.50-2.41 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.33 (s, 12H). MS : 502.6 [M+H]⁺.

步骤 7: 将 5-溴-2-氯吡啶-3,4-二胺(5.00 g, 22.5 mmol)和 2-氧代丁酸乙酯(3.51 g, 27.0 mmol)溶解于乙醇 (100 mL), 加入醋酸(0.2 mL)。此混合物在氮气保护的条件下 90℃ 搅拌反应 36 小时。反应毕降至 50℃, 过滤, 滤饼用乙醇(10 mL × 3)洗涤。滤液减压浓缩得到残余物溶于乙醇 (20 mL), 加热回流 10 分钟, 然后降至 50℃, 过滤, 滤饼用乙醇 (10 mL × 2)洗涤, 干燥后得黄色固体 8-溴-5-氯-3-乙基吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮 (4.1g, 收率 63%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.32 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 2.86 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

步骤 8: 将 8-溴-5-氯-3-乙基吡啶并[3,4-b]吡嗪-2(1H)-酮(3.10 g, 10.7 mmol)混悬于二氯甲烷 (50 mL), 加入 5 滴 N,N-二甲基甲酰胺和草酰氯(5.46 g, 43.0 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 40℃ 搅拌反应过夜。反应毕降至室温, 减压浓缩, 向所得残余物中加入二氯甲烷(50 mL), 水(30 mL), 饱和碳酸钠溶液(10 mL)。混合液用二氯甲烷萃取五次(30 mL × 5)。合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到黄色固体 8-溴-2,5-二氯-3-乙基吡啶并[3,4-b]吡嗪(2.0g, 收率 61%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.91 (s, 1H), 3.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* =

7.2 Hz, 3H)。

步骤 9: 将四氢吡喃-4-胺(1.35g, 9.77 mmol)混悬于乙醇 (20 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(2.52 g, 19.5 mmol), 室温搅拌半小时。将 8-溴-2,5-二氯-3-乙基吡啶并[3,4-b]吡嗪(2.00g, 6.51 mmol)混悬于乙醇 (30 mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺(1.68 g, 13.0 mmol), 室温搅拌半小时。将上述两种溶液合并后于 70℃搅拌反应过夜, 反应毕降至室温, 减压浓缩, 向所得残余物中加入水(30 mL), 过滤。滤饼用二氯甲烷/甲醇=10/1 (5mL × 3)洗涤, 干燥后得黄色固体 8-溴-5-氯-3-乙基-N-(四氢吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-胺 (1.2g, 收率 50%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步骤 10: 向含有 8-溴-5-氯-3-乙基-N-(四氢吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-胺 (0.960 g, 2.59 mmol)和 4-(1-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)哌啶-4-基)-1-叔丁氧羰基哌嗪(中间体 A, 1.30 g, 2.59 mmol)的 N,N-二甲基乙酰胺 (50 mL)混合物中加入碳酸钠(824 mg, 7.78 mmol) 的水溶液(5 mL)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯(190 mg, 0.26 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 100℃搅拌反应 3 小时。反应毕降至室温, 倒入至水(150 mL)中。混合液用乙酸乙酯萃取三次(30 mL × 3)。合并有机相, 有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶色谱柱(乙酸乙酯到二氯甲烷/甲醇/25%的氨水=30: 1: 0.1)纯化得到粗产品。粗产品通过 C18 反相色谱柱(从含有 50%乙腈的水到含有 80%乙腈的水)纯化得到黄色固体叔丁基 4-(1-(4-(5-氯-3-乙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶基[3,4-b]吡嗪-8-基)-2-甲氧基苯基)哌啶-4-基哌嗪-1-甲酸酯 (0.60g, 收率 35%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.97-6.95 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.31-3.30 (m, 4H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.90 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 4H), 2.38-2.32 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 4H), 1.71-1.55 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS Found: 666.8 [M+H]⁺。

步骤 11: 向含有叔丁基 4-(1-(4-(5-氯-3-乙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶基[3,4-b]吡嗪-8-基)-2-甲氧基苯基)哌啶-4-基哌嗪-1-甲酸酯(0.30 g, 0.45 mmol)、(2,4-二甲氧基苯基)甲胺(113 mg, 0.680 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(26 mg, 0.045 mmol)和叔丁醇钠 (130 mg, 1.35 mmol)的甲苯(10 mL)混合物中加入三二亚苄基丙酮二钯(21 mg, 0.024 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 110℃搅拌反应 3 小时。反应毕降至室温, 减压浓缩, 向残余物加入乙酸乙酯(20 mL)和水(30 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(10 mL × 3)。合并有机相, 有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶色谱柱(二氯甲烷/甲醇=30: 1)纯化得到粗产品。粗产品通过 C18 反相色谱柱(从含有 40%乙腈的水到含有 90%乙腈的水)纯化得到黄色固体叔丁基 4-(1-(4-(5-(2,4-二甲氧基苯基)氨基)-3-乙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶基[3,4-b]吡嗪-8-基)-2-甲氧基苯基)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸(0.13g, 收率 36%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.96-6.94 (m, 2H), 6.50-6.49 (m,

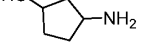
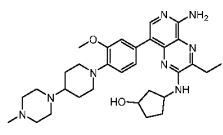
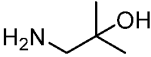
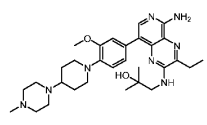
1H), 6.46-6.43 (m, 1H), 4.80-4.78 (m, 2H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.89-3.88 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 6H), 2.70 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.64-2.59 (m, 6H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 4H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS: 797.5 $[M+H]^+$.

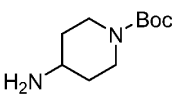
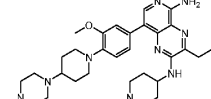
- 5 步骤 12: 向含有叔丁基 4-(1-(4-(5-(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-乙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶基[3,4-b]吡嗪-8-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸(0.13 g, 0.16 mmol)的于二氯甲烷 (2 mL)中加入三氟醋酸(1 mL), 30℃搅拌 1 小时。反应液浓缩, 向所得残余物中加入水(2 mL), 用 5%的氢氧化钠调 pH 值到 10。二氯甲烷/甲醇=10/1 萃取六次(10 mL × 6), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到黄色固体 3-乙基-8-(3-甲氧基-4-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苄基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(90 mg, 收率 100%)。MS: 547.6 $[M+H]^+$ 。

- 15 步骤 13: 向含有 3-乙基-8-(3-甲氧基-4-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苄基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(90 mg, 0.16 mmol)的二氯甲烷(2 mL)和甲醇(1 mL)混合物中加入 37%的甲醛水溶液(15 mg, 0.18 mmol)和 1 滴醋酸。室温搅拌 20 分钟后加入氰基硼氢化钠(31 mg, 0.49 mmol)。室温搅拌反应 30 分钟后, 加入水(2 mL), 用 5%的氢氧化钠调 pH 值到 10。混合物用二氯甲烷/甲醇=10/1 萃取六次(10 mL × 6), 合并有机相, 减压浓缩得粗产品。粗产品通过 C18 反相色谱柱(从含有 10%乙腈的水到含有 50%乙腈的水, 水相含有 0.1%的盐酸)纯化得到黄色固体 3-乙基-8-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苄基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺三盐酸盐 (65 mg, 收率 61%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.77 (s, 1H), 12.48-12.17 (m, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.79-3.60 (m, 12H), 3.35-3.27 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 5H), 2.35-2.25 (m, 4H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS: 561.4 $[M+H]^+$ 。

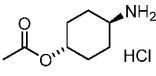
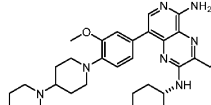
采用类似的方法, 换用其他反应起始原料, 制备得到表格中化合物。

参照化合物 8 的合成方法, 在步骤 9 中用下表中相应的起始原料替换四氢吡喃-4-胺制备得到如下表格中化合物

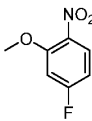
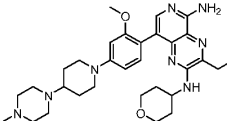
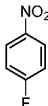
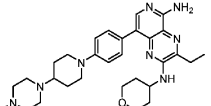
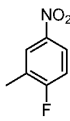
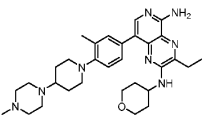
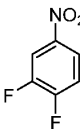
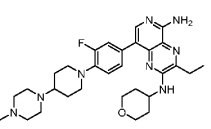
No	起始原料	结构	HNMR
67			¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.89-7.80 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.98-3.58 (m, 13H), 3.06-3.01 (m, 3H), 2.88 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.69-2.45 (m, 4H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 3H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 盐酸盐
68			¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.00 - 3.66 (m, 13H), 3.60 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.94 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.66 - 2.49 (m, 4H), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.15 (s, 6H). 盐酸盐

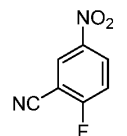
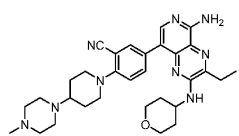
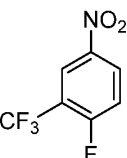
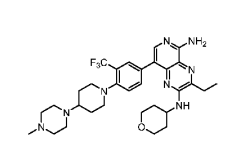
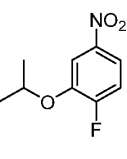
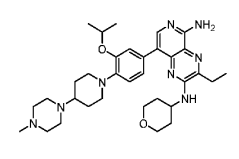
66			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (br s, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.47-3.44 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 6H), 2.36-2.25 (m, 5H), 2.14 (s, 6H), 1.84-1.80 (m, 6H), 1.65-1.53 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
----	---	---	--

参照化合物 8 的合成方法, 在步骤 9 中用下表中的相应的起始原料替换四氢吡喃-4-胺, 并且在步骤 11 对应的产物中碱法水解掉乙酰基保护基制备得到如下表格中化合物

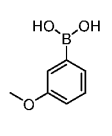
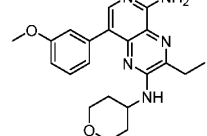
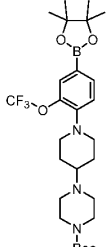
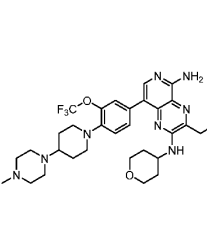
No	起始原料	结构	HNMR
65			^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90-3.45 (m, 15H), 2.96 (s, 3H), 2.78-2.77 (m, 2H), 2.58-2.41 (m, 4H), 1.90-1.62 (m, 4H), 1.46-1.30 (m, 5H), 1.19-1.07 (m, 2H). 盐酸盐

参照化合物 8 的合成方法, 在步骤 3 中用下表中的相应的起始原料替换 1-氟-2-甲氧基-4-硝基苯, 制备得到如下表格中化合物

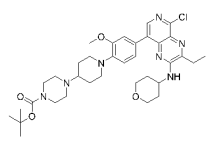
No	起始原料	结构	HNMR
4			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.27 (s, 1H), 12.48-11.95 (m, 2H), 8.43 (s, 2H), 7.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86-6.63 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 6H), 3.79-3.71 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.60-3.46 (m, 4H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 5H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 盐酸盐。
7			^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.09-2.69 (m, 12H), 2.65-2.62 (m, 4H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 盐酸盐。
13			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.31 (s, 1H), 12.32-12.05 (m, 2H), 8.42 (s, 2H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 6H), 3.69-3.43 (m, 5H), 3.29-3.24 (m, 4H), 2.90-2.85 (m, 5H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 盐酸盐。
14			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.82 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 4H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 4H), 1.69-1.55 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

15			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (br s, 2H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.41-3.25 (m, 4H), 2.86-2.79 (m, 4H), 2.67-2.55 (m, 6H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 盐酸盐。
16			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13.65 (brs, 1H), 12.45-12.20 (m, 2H), 8.56 (s, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 4H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.64-3.53 (m, 4H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 4H), 2.91-2.85 (m, 7H), 2.27-2.24 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). 盐酸盐。
22			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13.53 (s, 1H), 12.16 (br s, 2H), 8.49 (s, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.43-7.29 (m, 3H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.84-3.43 (m, 12H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.23-2.90 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 5H), 2.34-2.30 (m, 2H), 2.16 (br s, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 9H). 盐酸盐。

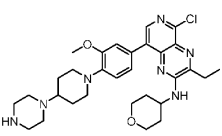
参照化合物 8 的合成方法, 用如下表格中的起始原料代替中间体 A 与 8-溴-5-氯-3-乙基-N-(四氢吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-胺反应制备得到如下表格中相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
3			HNMR (CDCl ₃ , 400 MHz): 8.12 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 6.89-6.86 (m, 1H), 5.64 (br s, 2H), 4.85 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.73 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H), 1.43 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
17			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13.40 (brs, 1H), 12.22-12.07 (m, 2H), 8.48 (s, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.93-3.73 (m, 6H), 3.59-3.40 (m, 7H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 7H), 2.30-2.27 (m, 2H), 1.92-1.65 (m, 6H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). 盐酸盐。

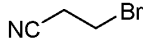
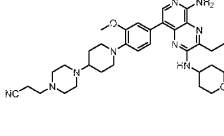
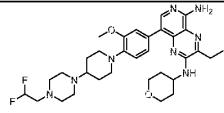
化合物 8 的合成方法中步骤 10 的产物为如下表格中的化合物 12

12		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.97-6.95 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.31-3.30 (m, 4H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.90 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.50-2.41 (m, 4H), 2.38-2.32 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 4H), 1.71-1.55 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
----	---	--

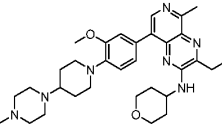
参照化合物 8 的合成方法中步骤 12 的脱保护方法, 用化合物 12 为起始原料制备得到如下表格中的化合物 11

11		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.05-3.04 (m, 4H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 4H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
----	---	--

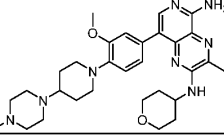
参照实施例 11 的方法用化合物 11 和如下表格起始原料反应得到如下表格化合物

No	起始原料	结构	HNMR
326			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.13 – 4.11 (m, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.46 – 3.44 (m, 4H), 3.26 – 3.24 (m, 3H), 2.81 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.68 – 2.65 (m, 2H), 2.58 – 2.54 (m, 4H), 2.46 – 2.40 (m, 4H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 4H), 1.66 – 1.57 (m, 4H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
321			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.27 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 0.25H), 6.13 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 0.5H), 5.99 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 0.25H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.46 – 3.43 (m, 2H), 3.27 – 3.24 (m, 2H), 2.81 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.75 – 2.66 (m, 3H), 2.54 – 2.51 (m, 8H), 2.47 – 2.44 (m, 1H), 2.32 – 2.30 (m, 1H), 1.85 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 4H), 1.65 – 1.52 (m, 4H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

参照化合物 8 的合成方法，在步骤 11 中用三甲基硼氧六环替换（2,4-二甲氧基苯基）甲胺利用 Suzuki 反应制备得到如下表格中化合物

No	结构	HNMR
9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.47-12.06 (br s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.94-3.38 (m, 16H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 2H), 1.99-1.68 (m, 6H), 1.34 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 盐酸盐。

参照化合物 8 的合成方法，在步骤 7 中用如下表格中的起始原料替换 2-氧代丁酸乙酯制备得到如下表格中化合物

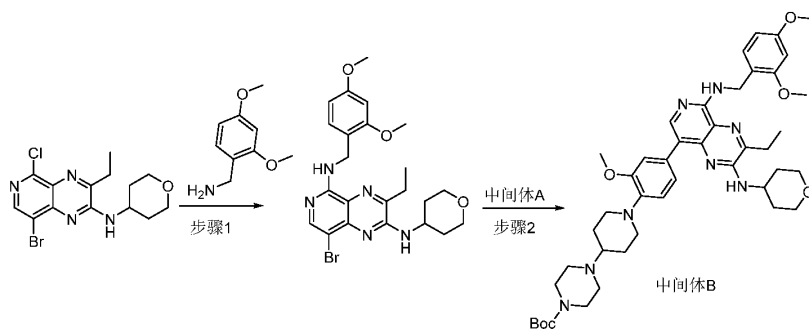
No	起始原料	结构	HNMR
26	丙酮酸乙酯		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.56 (s, 1H), 12.52-12.10 (m, 2H), 8.54 (s, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.28-7.15 (m, 3H), 4.15-4.03 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 5H), 3.83-3.73 (m, 4H), 3.73-3.55 (m, 7H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.10-2.78 (m,

			5H), 2.58 (s, 3H), 2.28-2.08 (m, 2H), 2.07-1.84 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H). 盐酸盐
27	3-甲基-2-氧代丁酸乙酯		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.72 (s, 1H), 12.81-12.29 (m, 2H), 8.53 (s, 2H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.59-7.21 (m, 3H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 5H), 3.80-3.50 (m, 13H), 3.45-3.21 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.34-2.19 (m, 4H), 1.82-1.59 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 2H). 盐酸盐
28	2-氧代戊酸乙酯		^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.90-3.48 (m, 15H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.49-2.43 (m, 4H), 1.86-1.77 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

参照化合物 8 的合成方法, 在步骤 3 中用如下表格中的起始原料替换 4-(哌啶-4-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯制备得到如下表格中化合物

No	起始原料	结构	HNMR
36			^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 5H), 3.66-3.55 (m, 7H), 3.39-3.24 (m, 5H), 3.13-3.03 (m, 3H), 2.83-2.76 (m, 5H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
37			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.58 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.57-3.47 (m, 4H), 3.26-3.19 (m, 4H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.88 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 盐酸盐
38			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76-3.74 (m, 4H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 4H), 2.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 2: 在实施例 1 中步骤 11 的产生的中间体叔丁基 4-(1-(4-(5-(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-乙基-2-((4-氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸还可通过下面的方法合成, 然后再经由实施例 1 中的步骤 12 和 13 得到化合物 8



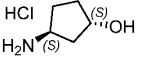
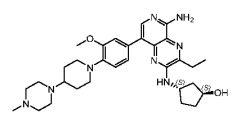
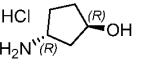
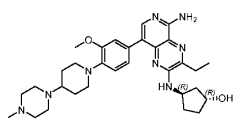
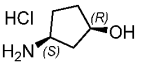
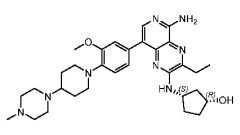
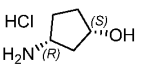
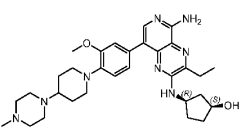
步骤 1: 8-溴-5-氯-3-乙基-N-(四氢吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(6.00 g, 16.1 mmol)和 2,4-二甲氧基苄胺(15 g, 90 mmol)的混合物在 145℃ 搅拌反应过夜。反应毕降至室温, 混合物通过硅胶层析柱(石油醚/乙酸乙酯=5:1 到 3:1)纯化得到黄色固体 8-溴-N5-(2,4-二甲氧基苄基)-3-乙基-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺 (5.5 g, 收率 68%)。MS Found: 502.5 [M+H]⁺。

步骤 2: 向含有 8-溴-N5-(2,4-二甲氧基苄基)-3-乙基-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(4.00 g, 7.97 mmol)和中间体 A (4.0 g, 7.97 mmol)的 1,4-二氧六环(100 mL)混合物中加入碳酸铯(5.20 g, 15.9 mmol) 的水溶液(15 mL)和 Pd(dppf)Cl₂ (583 mg, 0.80 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 110℃ 搅拌反应 3 小时。反应毕降至室温, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(50 mL) 和水(50 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(50 mL × 3)。合并有机相, 有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(石油醚/乙酸乙酯 = 1: 1 到 0: 1 再到乙酸乙酯/甲醇= 20: 1)纯化得到黄色固体中间体 B (3.1g, 收率 49%)。

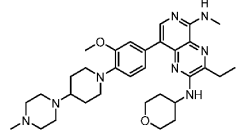
参照实施例 1 中步骤 9 的方法用下表中相应的起始原料替换四氢吡喃-4-胺进行反应, 再参照实施例 2 提示的化合物 8 的合成方法与中间体 M 进行反应制备得到如下表格中的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
92			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.24 (s, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (brs, 2H), 4.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.64 (d, <i>J</i> = 28.0 Hz, 1H), 2.55 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 4H), 2.40 (s, 4H), 2.32 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.94 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.69 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.64-1.54 (m, 4H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 3H). 甲酸盐
77			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.20 - 3.11 (m, 8H), 2.90 (s, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.67 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.99 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.71 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). 三氟乙酸盐

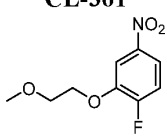
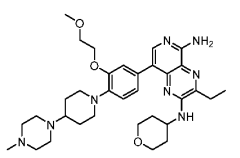
参照实施例 1 化合物 8 的合成方法, 在步骤 9 中用下表中相应的起始原料替换四氢吡喃-4-胺, 再参照实施例 2 的方法制备得到如下表格中的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
69			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.90 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.41 (br s, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.79 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.56-2.50 (m, 5H), 2.36-2.26 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 5H), 1.61-1.40 (m, 4H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
70			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.90 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.41 (br s, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.79 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.56-2.53 (m, 3H), 2.37-2.25 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 5H), 1.61-1.39 (m, 4H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
71			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.91 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.78-4.77 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.47-3.44 (m, 3H), 2.79 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.73-2.54 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 3H), 1.80-1.56 (m, 6H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
72			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.91 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.78-4.77 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.47-3.44 (m, 3H), 2.79 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.73-2.54 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 3H), 1.80-1.56 (m, 6H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

用甲胺代替 2,4-二甲氧基苯甲胺为起始原料, 参考实施例 2 的合成方法得到如下化合物 10。

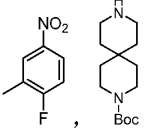
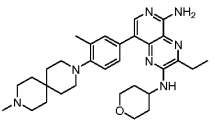
No	起始原料	结构	HNMR
10	甲胺		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.47-3.24 (m, 9H), 3.00 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 6H), 2.28(s, 3H), 1.87-1.84 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。

用下表中的起始原料代替 1-氟-2-甲氧基-4-硝基苯, 参考实施例 1 中的中间体 A 的合成方法和实施例 2 的合成方法得到如下化合物 23。

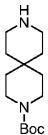
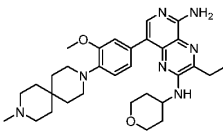
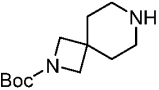
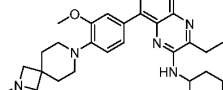
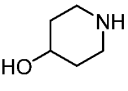
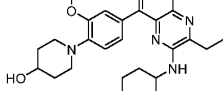
No	起始原料	结构	HNMR
23	CL-361 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.13-4.11 (m, 3H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 8H), 2.91-2.74 (m, 8H), 2.59-2.50 (m, 3H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 4H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

5 用下表中的 1-氟-2-甲基-4-硝基苯和 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯分别代

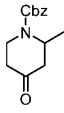
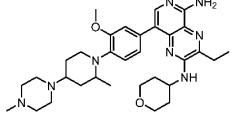
替 1-氟-2-甲氧基-4-硝基苯和 4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 参考实施例 1 中的中间体 A 的合成方法和实施例 2 的合成方法得到如下化合物 31。

No	起始原料	结构	HNMR
31			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.53 (br, 1H), 10.58 (br s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.45-7.26 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 8H), 3.29-3.24 (m, 5H), 3.13-3.04 (m, 3H), 2.88 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.73 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.71-1.65 (m, 5H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 盐酸盐

用下表中的起始原料代替 4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 参照实施例 1 中的中间体 A 的合成方法和实施例 2 的合成方法得到如下化合物。

No	起始原料	结构	HNMR
32			HNMR (CDCl ₃ , 400 MHz): 7.99 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.05 (br s, 2H), 4.96 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 4H), 3.04-2.99 (m, 4H), 2.75 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 4H), 1.80-1.78 (m, 4H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
33			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.50 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.91-6.78 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.26-3.23 (m, 5H), 2.97-2.89 (m, 3H), 2.84-2.80 (m, 5H), 1.95-1.89 (m, 4H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.55-1.33 (m, 2H), 1.42 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 盐酸盐
39			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.92 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 4H), 2.81 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 1.88-1.84 (m, 4H), 1.67-1.51 (m, 4H), 1.31 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).

5 用下表中的起始原料代替 1-苄基-4-哌啶酮, 参考实施例 1 中的中间体 A 的合成方法和实施例 2 的合成方法得到如下化合物。

No	起始原料	结构	HNMR
322			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95-7.92 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 1.9H), 6.85-6.83 (m, 0.1H), 6.47-6.43 (m, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.65-1.46 (m, 3H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).

参照实施例 1 的合成方法, 在步骤 7 中用如下表格中的起始原料替换 2-氧代丁酸乙

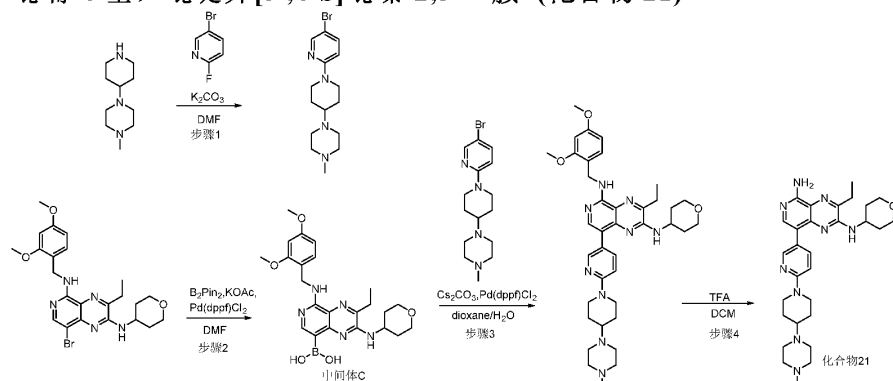
酯，再参照实施例 2 的合成方法得到如下表格中化合物

No	起始原料	结构	HNMR
25	乙醛酸乙酯(50%的甲苯溶液)		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.11-2.84 (m, 8H), 2.71-2.66 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 4H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H).

用下表中的起始原料代替 4- (4- (4-碘-2-甲氧基苯基) 环己基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯，参考实施例 1 中的中间体 A 的合成方法和实施例 2 的合成方法得到如下化合物。

No	起始原料	结构	HNMR
44			^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (brs, 2 H), 7.98 (s, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.13 – 4.09 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.27 – 3.21 (m, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 2H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 2.11 – 2.06 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 3H). LC-MS: (ESI) m/z . 575.3 $[\text{M}+1]^+$. 甲酸盐

实施例 3: 3-乙基-8- (6- (4- (4-甲基哌嗪-1-基) 哌啶-1-基) 吡啶-3-基) -N 2-四氢-2H-吡喃-4-基) 吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺 (化合物 21)



步骤 1: 将 5-溴-2-氟吡啶(500 mg, 2.84 mmol)和 1-甲基-4-(4-哌啶基)哌嗪 (520 mg, 2.84 mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)，加入碳酸钾(784 mg, 5.68 mmol)。此混合物在 110℃ 搅拌反应 6 小时。反应毕降至室温，加入水(40 mL)，乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3)，合并有机相。有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷:甲醇=20: 1 到 10: 1)纯化得到白色固体(800 mg, 收率 83%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.71-2.55 (m, 4H), 2.49-2.42 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H).

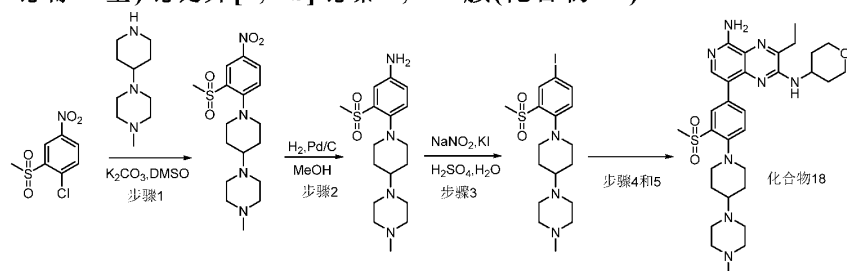
步骤 2: 向含有 8-溴-N5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并

[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(800 mg, 1.59 mmol)和双戊酰二硼(810 mg, 3.19 mmol)的 N, N-二甲
基甲酰胺 (5 mL)混合物中加入醋酸钾(364 mg, 3.19 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (117 mg, 0.16
mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 110℃搅拌反应 5 小时。反应毕降至室温, 加入
水(30 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(20 mL × 3)。合并有机相, 有机相用饱和食盐
水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱
(石油醚/乙酸乙酯 = 1: 1 到 0: 1 再到乙酸乙酯/甲醇= 10: 1)纯化得到棕色固体中间体 C
(230 mg, 收率 31%)。MS Found: 468.6 [M+H]⁺。

步骤 3: 参考实施例 2 的步骤 2 的方法将 1-(1-(5-溴吡啶-2-基)哌啶-4-基)-4-甲
基哌嗪(87 mg, 0.26 mmol)和中间体 C (100 mg, 0.21 mmol)反应得到黄色固体 N5-(2,4-二
甲氧基苄基)-3-乙基-8-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-N2-(四氢-2H)
吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(70 mg, 收率 49%)。MS Found: 682.6 [M+H]⁺。

步骤 4: 参考实施例 1 的步骤 12 的方法将 N5-(2,4-二甲氧基苄基)-3-乙基-8-(6-(4-(4-
甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-N2-(四氢-2H) 吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-
二胺(70 mg, 0.1 mmol)反应得到黄色固体化合物 21 (70 mg, 0.1 mmol)。¹H NMR (400
MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H),
6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.35-4.31 (m, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.93-3.91 (m,
2H), 3.40-3.28 (m, 4H), 2.83-2.78 (m, 4H), 2.42-2.30 (m, 7H), 2.14 (s, 3H), 1.89-1.80 (m
4H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS Found:
532.3[M+H]⁺。

实施例 4: 3-乙基-8-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-(甲氧基)苄基)-N2-(四氢-
2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(化合物 18)



步骤 1: 将可商业化得到的 1-氯-2-(甲氧基)-4-硝基苯(1.20 g, 5.08 mmol)和 1-甲基-4-
(4-哌啶基)哌嗪 (931 mg, 5.08 mmol)溶解于二甲亚砜 (20 mL), 加入碳酸钾(1.40 g, 10.2
mmol)。此混合物在 100℃搅拌反应 2 小时。反应毕降至室温, 加入到水中(100 mL),
乙酸乙酯萃取(20 mL × 5), 合并有机相。有机相用饱和食盐水(10 mL × 2)洗涤, 减压浓
缩。加入二氯甲烷(20 mL), 倒入到浓盐酸(3 mL)水溶液中(30 mL), 二氯甲烷洗涤(20
mL)。水相用 5%氢氧化钠溶液碱化 pH 值, 二氯甲烷(20 mL × 4)萃取。合并有机相, 有
机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到棕色固体
(1.70 g, 收率 87%)。[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.42
(dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.87-2.81
(m, 2H), 2.73-2.65 (m, 4H), 2.58-2.50 (m, 4H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.08-2.05
(m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H)。MS Found: 383.2。

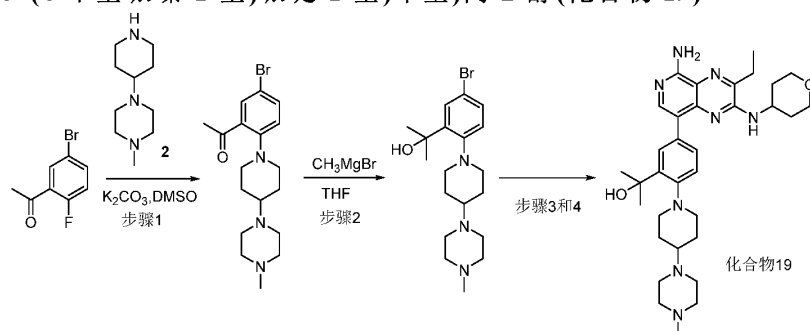
步骤 2: 参照实施例 1 步骤 4 的方法, 以 1-甲基-4-(1-(2-(甲氧基)-4-硝基苄基)哌啶
-4-基)哌嗪为起始原料得到白色固体 4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-(甲
氧基)苄胺(1.50 g, 收率 96%)。MS Found: 353.5 [M+H]⁺。

步骤 3: 4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-(甲氧基)苄胺(600 mg, 1.70
mmol)溶于浓硫酸(834 mg, 8.51 mmol)的水溶液(5 mL)。降至 0℃, 滴加入亚硝酸钠(117
mg, 8.51 mmol)的水溶液(0.5 mL), 0-5℃ 摄氏度条件下搅拌 10 分钟。随后滴加入碘化
钾 (565 mg, 3.40 mmol) 的水溶液(2 mL), 5℃ 摄氏度条件下搅拌 30 分钟。倒入到水中(5

mL), 用 5% 氢氧化钠溶液碱化 pH 值到 10, 二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇= 10: 1)纯化再通过 C18 柱(40-80% 乙腈的水溶液)纯化得到黄色固体(250 mg, 收率 32%)。MS Found: 464.1 [M+H]⁺。

- 5 步骤 4 和 5: 参考实施例 3 的步骤 3 和步骤 4 的方法将 1-(1-(4-碘-2-(甲基哌嗪基)苯基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪(87 mg, 0.26 mmol)和中间体 C (200 mg, 0.43 mmol) 反应得到黄色固体化合物 18 (60 mg, 两步收率 46%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 4H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.84-2.77 (m, 5H), 2.73-2.59 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS Found: 609.4 [M+H]⁺。

实施例 5: 2-(5-(5-氨基-3-乙基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-8-基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙-2-醇(化合物 19)

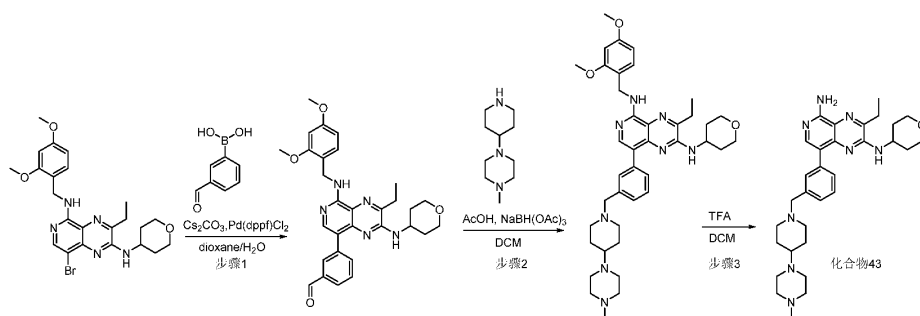


- 15 步骤 1: 参考实施例 4 的步骤 1 的方法用 1-(5-溴-2-氟苯基)乙酮(1.20 g, 5.53 mmol) 和 1-甲基-4-(4-哌啶基)哌嗪 (1.01 g, 5.53 mmol)反应得到黄色固体(1.40 g, 收率 67%)。MS Found: 380.1 [M+H]⁺。

- 20 步骤 2: 在 0℃ 和氮气保护的条件下向 1-(5-溴-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)乙-1-酮(400 mg, 1.05 mmol)的四氢呋喃溶液(10 mL)中滴加入甲基溴化镁溶液的四氢呋喃溶液(3.0 M, 1.05 mL, 3.16 mmol)。0-5℃ 摄氏度条件下搅拌 1 小时, 倒入到水中(10 mL), 二氯甲烷/甲醇萃取(10/1, 10 mL×3)萃取, 合并有机相, 减压浓缩。所得剩余物通过 C18 柱(10-60% 乙腈的水溶液)纯化得到白色固体(170 mg, 收率 41%)。

- 25 步骤 3 和 4: 参考实施例 3 的步骤 3 和步骤 4 的方法将 2-(5-溴-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)丙-2-醇(102 mg, 0.26 mmol)和中间体 C (120 mg, 0.26 mmol) 反应得到白色固体化合物 19 (60 mg, 两步收率 30%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.92 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.54 (br, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 4H), 2.97-2.88 (m, 4H), 2.81 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.74-2.59 (m, 7H), 2.37 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 8H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS Found: 589.4 [M+H]⁺。

实施例 6: 3-乙基-8-(3-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-2,5-二胺(化合物 43)

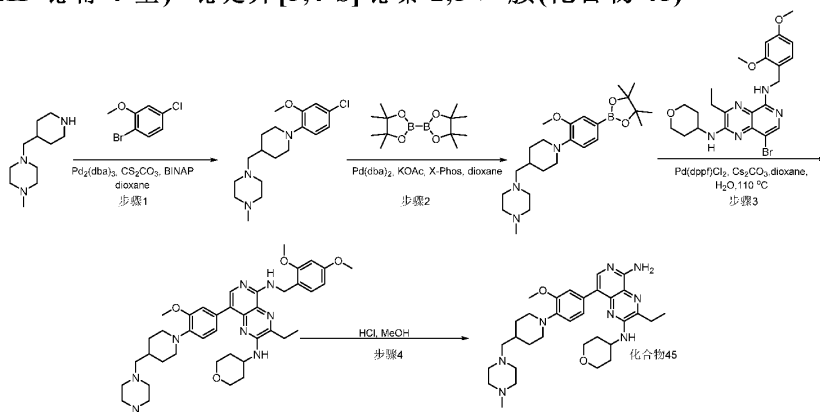


步骤 1: 参照实施例 2 步骤 2 的方法, 用 8-溴-N5-(2,4-二甲氧基苄基)-3-乙基-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(150 mg, 0.3 mmol)和 3-甲酰基苯硼酸(54 mg, 0.36 mmol)反应得到黄色固体中间体 B(110 mg, 收率 69%)。

- 5 步骤 2: 向含有 3-(5-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)-3-乙基-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)苯甲醛(110 mg, 0.21 mmol)和 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪(57 mg, 0.31 mmol)的二氯甲烷(5 mL)混合物中加入 1 滴醋酸。室温搅拌 5 小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠(133 mg, 0.63 mmol)。室温搅拌反应过夜后, 加入水(5 mL)。混合物用二氯甲烷萃取 (15 mL $\times$ 4), 合并有机相, 有机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇=30: 1 到 15: 1)纯化得到黄色固体(100 mg, 收率 69%)。MS Found: 695.7 [M+H]⁺。

- 10 步骤 3: 参照化合物 8 的合成方法中步骤 12 的脱保护方法, 用 N5-(2,4-二甲氧基苄基)-3-乙基-8-(3-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)苯基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(80 mg, 0.12 mmol)为起始原料制备得到白色固体化合物 43(40 mg, 收率 61%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 3H), 3.32-3.26 (m, 5H), 3.15-3.06 (m, 3H), 2.93-2.72 (m, 10H), 2.54 (s, 3H), 1.86-1.84 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MS Found: 545.3 [M+H]⁺。

- 20 实施例 7: 3-乙基-8-(3-甲氧基-4-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(化合物 45)



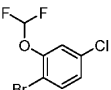
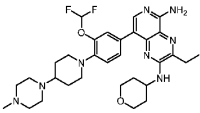
- 25 步骤 1: 向含有 1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪(1.0 g, 5.1 mmol)和 1-溴-4-氯-2-甲氧基苯(1.1 g, 5.1 mmol)的 1,4-二氧六环(15 mL)混合物中加入醋酸铯(5.0 g, 15 mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (0.50 g, 0.50 mmol), BINAP(0.60 g, 1.0 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 110°C 搅拌反应 3 小时。反应毕降至室温, 加入水(30 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(20 mL $\times$ 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇= 4: 1)纯化得到黄色油状物(620 mg, 收率 35%)。(ESI) *m/z* 338.1. [M+H]⁺。

步骤2: 向含有 1-((1-(4-氯-2-甲氧基苄基)哌啶-4-基)甲基)-4-甲基哌嗪(400 mg, 1.2 mmol)和双戊酰二硼(601 mg, 2.4 mmol)的 1,4-二氧六环(10 mL)混合物中加入醋酸钾(291 mg, 3.6 mmol), Pd(dba)₂ (14 mg, 0.020 mmol)和 X-Phos (11 mg, 0.020 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 110℃ 搅拌反应 16 小时。反应毕降至室温, 过滤, 减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇= 4: 1)纯化得到黄色油状物(400 mg, 收率 75%)。(ESI) *m/z* 430.2. [M+H]⁺。

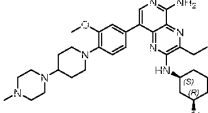
步骤3: 参照实施例2步骤2的方法, 由 1-((1-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苄基)哌啶-4-基)甲基)-4-甲基哌嗪(137 mg, 0.31 mmol)和 8-溴-N5-(2,4-二甲氧基苄基)-3-乙基-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(100 mg, 0.21 mmol)反应得到黄色油状物 (112 mg, 收率 79%)。(ESI) *m/z* 725.3. [M+H]⁺。

步骤4: 将 N5-(2,4-二甲氧基苄基)-3-乙基-8-(3-甲氧基-4-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苄基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(112 mg, 0.16 mmol)溶于盐酸的甲醇溶液(4M, 5 mL), 25 °C 搅拌反应 16 小时。反应毕降至室温, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭(10 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(10 mL × 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过制备液相色谱纯化得到黄色固体化合物 45 的甲酸盐(19 mg, 收率 20%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.24 (s, 6H), 2.83–2.78 (m, 2H), 2.54 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 2.43 – 2.22 (m, 5H), 2.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.86 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 3H), 1.33 – 1.22 (m, 5H)。(ESI) *m/z* 575.3. [M+H]⁺。

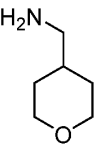
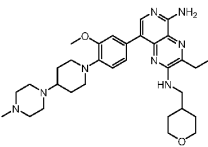
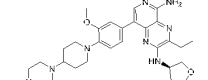
参照实施例7中步骤1的方法用下表起始原料代替 1-溴-4-氯-2-甲氧基苄基制备得到相应的中间体, 然后用 1-甲基-4-(4-哌啶基)哌嗪代替 1-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪, 参照实施例7的方法得到如下表格化合物

No	起始原料	结构	HNMR
139			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 1H), 7.25 – 6.87 (m, 3H), 6.51 (s, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.90 – 3.87 (m, 2H), 2.83 – 2.81 (m, 2H), 2.67 – 2.65 (m, 2H), 2.64 – 2.61 (m, 3H), 2.51 – 2.50 (m, 4H), 2.48 – 2.46 (m, 1H), 2.32 – 2.25 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 1.88 – 1.83 (m, 4H), 1.66 – 1.54 (m, 4H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

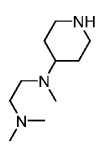
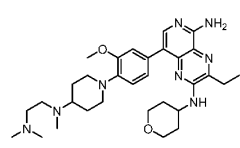
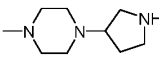
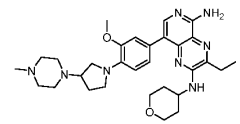
25 参照实施例1中步骤9的方法和实施例2中的步骤1的方法用下表起始原料代替四氢吡喃-4-胺制备得到相应的中间体, 然后参照实施例7的方法, 用 1-甲基-4-(4-哌啶基)哌嗪代替 1-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪制备得到如下表格化合物

No	起始原料	结构	HNMR
255			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.03 – 4.01 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.44 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 5H), 2.81 – 2.75 (m, 2H), 2.57 – 2.54 (m, 4H), 2.52 – 2.50 (m, 3H), 2.46 – 2.44 (m, 3H), 2.33 – 2.32 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 1.85 – 1.80 (m, 4H), 1.73 – 1.70 (m, 1H), 1.63 – 1.54 (m, 2H), 1.46 – 1.34 (m, 1H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.17 – 1.13 (m, 2H).甲酸盐

76	甲胺		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.44 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.95 – 2.88 (m, 3H), 2.81 – 2.72 (m, 2H), 2.55 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 6H), 2.36 – 2.30 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 3H).
78	2-氨基环戊醇		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (brs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.17 – 1.13 (m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.14 – 4.09 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.85 – 2.80 (m, 3H), 2.67 (s, 6H), 2.56 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.92 – 1.80 (m, 3H), 1.63 – 1.57 (m, 4H), 1.54 – 1.45 (m, 1H), 1.45 – 1.36 (m, 1H), 1.31 (m, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H). 甲酸盐
79	3-氨基四氢呋喃		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (brs, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.17 – 7.15 (m, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.51 – 4.47 (m, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 – 3.67 (m, 2H), 3.61 – 3.58 (m, 2H), 3.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.60 – 2.50 (m, 4H), 2.47 – 2.40 (m, 2H), 2.37 – 2.31 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 2.04 – 2.00 (m, 1H), 1.85 – 1.82 (m, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
80	3-氨基环己醇		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (brs, 2H), 4.41 – 4.29 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51 – 3.40 (m, 9H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.62 – 2.49 (m, 4H), 2.40 – 2.30 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.99 – 1.80 (m, 5H), 1.76 – 1.26 (m, 6H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
257			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (brs, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.26 – 3.03 (m, 4H), 2.78 (s, 6H), 2.63 – 2.53 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.04 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 1.88 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 3H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.47 – 1.32 (m, 2H), 1.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (s, 2H). 甲酸盐
256			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (brs, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (brs, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 – 3.39 (m, 6H), 2.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.52 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.65 – 1.59 (m, 5H), 1.40 – 1.37 (m, 2H), 1.31 – 1.28 (m, 3H), 1.15 (s, 2H). 甲酸盐
82			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (brs, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.49 (s, 2H), 3.97 – 3.90 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 – 3.70 (m, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.82 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 4H), 2.53 (s, 1H), 2.46 – 2.44 (m, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 4H), 1.73 – 1.55 (m, 6H), 1.46 – 1.35 (m, 2H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
83			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (brs, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.11 – 7.09 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (brs, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 4H), 3.46 (s, 4H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.33 (d, <i>J</i> =

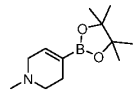
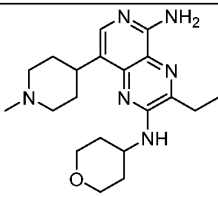
			1.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.714 - 1.68 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 2H), 1.32 - 1.28 (m, 3H). 甲酸盐
85			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 5H), 7.90 (s, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 6.55 (brs, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.36 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.28 - 3.25 (m, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.53 (s, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.37 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.95 (s, 1H), 1.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 4H), 1.32 - 1.28 (m, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 2H). 甲酸盐
251			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (brs, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.61 - 3.58 (m, 2H), 3.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐

用下表中的起始原料代替 1-甲基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪, 参照实施例 7 的方法得到如下化合物

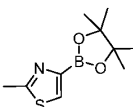
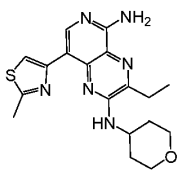
No	起始原料	结构	HNMR
48			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.24 (s, 6H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 2.54 (d, $J = 12.8$ Hz, 3H), 2.43 - 2.22 (m, 5H), 2.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.86 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 3H), 1.33 - 1.22 (m, 5H). 甲酸盐
46			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (brs, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.45 (brs, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.36 - 3.27 (m, 4H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 3H), 2.47 - 2.31 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 1.33 - 1.29 (m, 3H). 甲酸盐.

用下表中的起始原料代替 1-((1-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-4-甲基哌嗪, 参照实施例 7 的方法和实施例 1 步骤 4 的催化氢化的方法得到如下表中的化合物

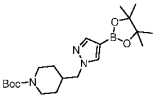
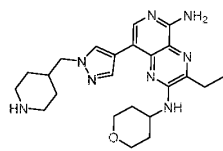
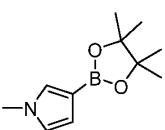
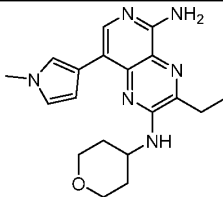
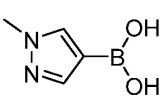
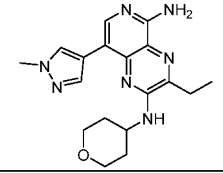
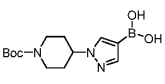
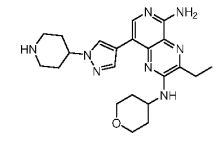
No	起始原料	结构	HNMR
----	------	----	------

52			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (brs, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.22 (brs, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 3.98 – 3.93 (m, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.08 – 2.97 (m, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.79 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.97 – 1.90 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 4H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
----	---	---	---

用下表中的起始原料代替 1-((1-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-4-甲基哌嗪，参照实施例 2 步骤 2 方法然后参照实施例 1 中步骤 12 的方法脱掉保护基得到如下表中的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
161			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (s, 2H), 8.30(brs,1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.34 – 4.22 (m, 2H), 4.02 – 3.98 (m, 6H), 3.47 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.19 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.88 – 2.70 (m, 4H), 2.10 – 2.08 (m, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 2H), 1.81 – 1.59 (m, 4H), 1.42 – 1.27 (m, 5H).甲酸盐

用下表中的起始原料代替 1-((1-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-4-甲基哌嗪，参照实施例 7 的方法得到如下表中的化合物

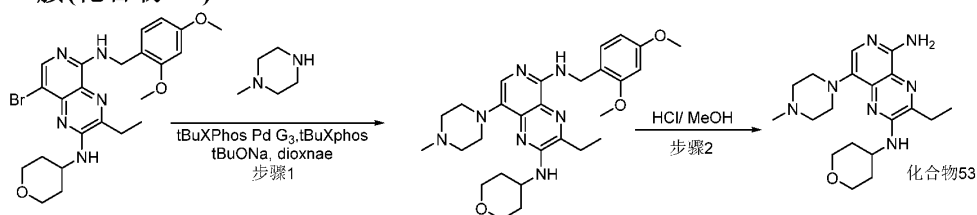
No	起始原料	结构	HNMR
154			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (s, 2H), 8.30(brs,1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.34 – 4.22 (m, 2H), 4.02 – 3.98 (m, 6H), 3.47 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.19 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.88 – 2.70 (m, 4H), 2.10 – 2.08 (m, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 2H), 1.81 – 1.59 (m, 4H), 1.42 – 1.27 (m, 5H).甲酸盐
56			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.73 – 6.69 (m, 1H), 6.54 – 6.50 (m, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.30 – 4.24 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.51 – 3.47 (m, 2H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.73 – 1.67 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).
57			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (brs, 2H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 4.01 – 3.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.52 – 3.45 (m, 2H), 2.82 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.74 – 1.66(m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
58			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.42 – 4.35 (m, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 4.01 – 3.95 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.32 – 3.25 (m, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 2H), 2.83 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.19 – 2.01 (m, 4H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

61			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (brs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (brs, 2H), 4.28 – 4.23 (m, 2H), 4.16 – 4.10 (m, 1H), 3.95 – 3.90 (m, 2H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 3.27 – 3.22 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
137			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.32 – 4.23 (m, 1H), 4.01 – 3.98 (m, 4H), 3.48 – 3.45 (m, 2H), 2.83 – 2.80 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.95 – 1.92 (m, 4H), 1.88 – 1.66 (m, 4H), 1.53 – 1.50 (m, 2H), 1.32 – 1.22 (m, 5H). 甲酸盐
138			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.48 (brs, 2H), 4.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.62 – 3.44 (m, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 1.97 – 1.94 (m, 2H), 1.69 – 1.65 (m, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 3H). 甲酸盐

参照实施例 1 中步骤 9 的方法用下表起始原料 2 代替四氢吡喃-4-胺制备得到相应的中间体, 然后用起始原料 1 代替 1-((1-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)-4-甲基哌嗪, 参照实施例 7 从步骤 3 开始的方法得到如下表格化合物

No	起始原料 1	起始原料 2	结构	HNMR
206				¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.28 (brs, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.52 – 4.45 (m, 1H), 4.40 – 4.36 (m, 1H), 4.25 – 4.20 (m, 1H), 3.32 – 3.22 (m, 2H), 2.95 – 2.88 (m, 2H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.53 – 2.52 (m, 1H), 2.30 – 2.26 (m, 1H), 2.19 – 2.13 (m, 2H), 2.10 – 1.94 (m, 4H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

5 实施例 8: 3-乙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(化合物 53)



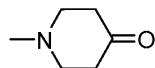
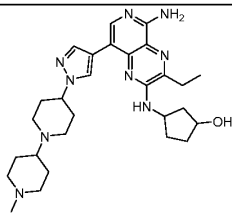
步骤 1: 向含有 8-溴-N5-(2,4-二甲氧基苄基)-3-乙基-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(75 mg, 0.15 mmol)和 1-甲基哌嗪(30 mg, 0.30 mmol)的 1,4-二氧六环(5 mL)混合物中加入叔丁醇钾(43 mg, 0.45 mmol)和 tBuXPhos Pd G3 (27 mg, 0.030 mol), tBuXPhos (28 mg, 0.060 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 110℃ 搅拌反应 14 小时。反应毕降至室温, 加入水(10 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(10 mL × 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二

氯甲烷/甲醇=10: 1)纯化得到棕色油状物(50 mg,收率 64%)。(ESI) m/z 522.2. $[M+1]^+$.

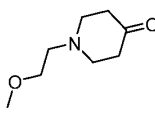
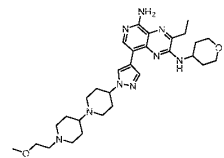
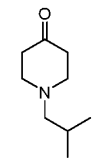
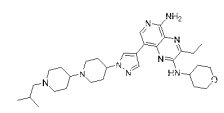
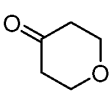
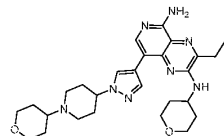
步骤 2: 参照实施例 7 步骤 4 的方法, 利用 N5-(2,4-二甲氧基苄基)-3-乙基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(50 mg, 0.096 mmol)制备得到黄色固体化合物 53 (15 mg, 42%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (brs, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.16 (brs, 2H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 3.98 – 3.94 (m, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 3.22 – 3.06 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.59 – 2.52 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.93 – 1.87 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H). (ESI) m/z 373.1. $[M+1]^+$.

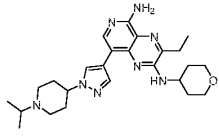
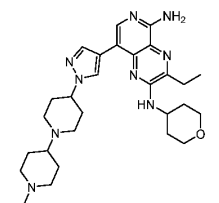
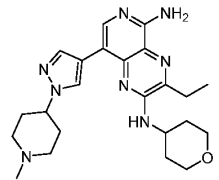
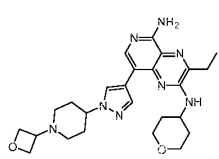
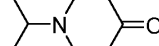
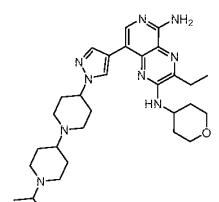
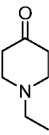
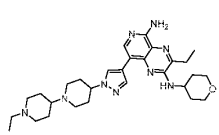
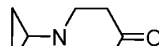
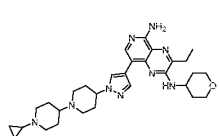
实施例 9: 3 - ((5-氨基-3-乙基-8- (1- (1'-甲基-[1,4'-联哌啶] -4-基) -1H-吡啶-4-基) 吡啶并[3,4 -b]吡嗪-2-基) 氨基) 环戊烷-1-醇(化合物 134)

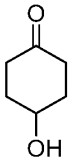
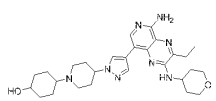
参照实施例 6 中步骤 2 的方法用下表起始原料与化合物 206 反应得到如下表格化合物

No	起始原料	结构	HNMR
134			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.20 (brs, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.41 (brs, 2H), 4.51 – 4.45 (m, 1H), 4.25 – 4.20 (m, 1H), 4.14 – 4.11 (m, 1H), 3.02 – 2.94 (m, 4H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.53 – 2.52 (m, 1H), 2.35 – 2.29 (m, 7H), 2.23 – 2.14 (m, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 3H), 1.91 – 1.75 (m, 6H), 1.70 – 1.50 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐

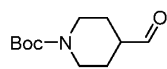
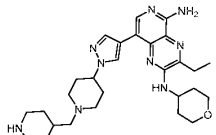
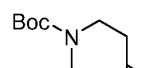
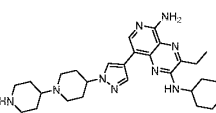
实施例 10: 参照实施例 6 中步骤 2 的方法用下表起始原料与化合物 58 反应得到如下表格化合物

No	起始原料	结构	HNMR
240			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.36 – 4.25 (m, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.50 – 3.45 (m, 2H), 3.42 – 3.39 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.00 – 2.90 (m, 4H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.32 – 2.26 (m, 3H), 2.07 – 2.04 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 5H), 1.76 – 1.69 (m, 4H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
241			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 4.13 – 4.10 (m, 1H), 3.98 – 3.95 (m, 2H), 3.47 – 3.44 (m, 2H), 3.01 – 2.98 (m, 2H), 2.84 – 2.78 (m, 4H), 2.38 – 2.26 (m, 4H), 2.15 – 2.01 (m, 4H), 1.99 – 1.83 (m, 6H), 1.80 – 1.66 (m, 4H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.91 – 0.79 (m, 6H). 甲酸盐
237			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.40 (brs, 2H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 4.16 – 4.13 (m, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 5H), 3.92 – 3.88 (m, 2H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 3.59 – 3.44 (m, 2H), 3.29 – 3.25 (m, 2H), 3.04 – 3.00 (m, 2H), 2.82 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.32 – 3.30 (m, 2H), 2.08 – 2.05 (m, 2H), 2.01 – 1.89

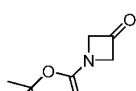
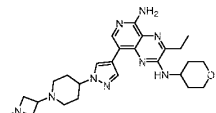
			(m, 4H), 1.77 – 1.65 (m, 3H), 1.47 – 1.44 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
234	丙酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.42 (brs, 2H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.16 (m, 1H), 3.99 – 3.94 (m, 2H), 3.52 – 3.43 (m, 2H), 3.02 – 2.97 (m, 2H), 2.91 – 2.86 (m, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.44 – 2.38 (m, 2H), 2.13 – 2.08 (m, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 4H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). 甲酸盐
135			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.33 – 4.32 (m, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 2H), 3.51 – 3.43 (m, 1H), 3.34 – 3.30 (m, 1H), 2.98 – 2.92 (m, 2H), 2.82 (dd, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 2H), 2.35 – 2.31 (m, 4H), 2.14 – 1.82 (m, 8H), 1.79 – 1.63 (m, 5H), 1.51 – 1.38 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.23 – 1.03 (m, 2H). 甲酸盐
136	多聚甲醛		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.27 (brs, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.69 (s, 5H), 2.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.82 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 4H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.71 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
238			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.22 (brs, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.40 (brs, 2H), 4.55 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.45 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.33 – 4.29 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 2H), 3.47 – 3.44 (m, 5H), 2.84 – 2.79 (m, 4H), 2.09 – 2.05 (m, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 4H), 1.78 – 1.65 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
236			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.23 (brs, 4H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.35 – 4.28 (m, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.48 – 3.44 (m, 2H), 2.97 – 2.91 (m, 4H), 2.86 – 2.79 (m, 3H), 2.36 – 2.26 (m, 5H), 2.07 – 2.04 (m, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 4H), 1.81 – 1.70 (m, 4H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). 甲酸盐
235			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.19 (brs, 4H), 8.01 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.36 – 4.25 (m, 2H), 4.16 – 4.14 (m, 2H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.48 – 3.45 (m, 2H), 3.07 – 2.97 (m, 4H), 2.82 – 2.79 (m, 2H), 2.39 – 2.29 (m, 3H), 2.17 – 2.04 (m, 4H), 1.99 – 1.89 (m, 4H), 1.82 – 1.67 (m, 4H), 1.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
243			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.49 – 6.42 (m, 2H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.97 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.99 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.52 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.46 – 2.44 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 4H), 2.03 – 1.91 (m, 4H), 1.79 – 1.68 (m, 4H), 1.61 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 2H),

			1.33 – 1.29 (m, 3H), 0.43 – 0.41 (m, 2H), 0.32 – 0.28 (m, 2H). 甲酸盐
159			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.33 – 4.32 (m, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 2H), 3.51 – 3.43 (m, 1H), 3.34 – 3.30 (m, 1H), 2.98 – 2.92 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 14.5, 7.2 Hz, 2H), 2.35 – 2.31 (m, 4H), 2.14 – 1.82 (m, 8H), 1.79 – 1.63 (m, 5H), 1.51 – 1.38 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 – 1.03 (m, 2H). 甲酸盐

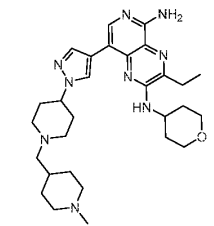
参照实施例 6 中步骤 2 的方法用下表起始原料与化合物 58 反应然后再参照实施例 7 步骤 4 的方法脱掉保护基得到如下表格化合物

No	register No# 起始原料	结构	HNMR
157			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.27 (brs, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (brs, 2H), 4.34 – 4.30 (m, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 2H), 3.76 – 3.60 (m, 4H), 3.50 – 3.44 (m, 2H), 3.23 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 4H), 2.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.13 – 2.01 (m, 4H), 1.98 (s, 1H), 1.97 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (dm, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 3H), 1.26 – 1.21 (m, 1H). 甲酸盐
160			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.35 – 4.28 (m, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 2H), 3.45 – 3.42 (m, 2H), 3.29 – 3.25 (m, 2H), 2.96 – 2.92 (m, 2H), 2.83 – 2.80 (m, 4H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 2.32 – 2.28 (m, 2H), 2.07 – 2.04 (m, 2H), 2.03 – 1.81 (m, 6H), 1.72 – 1.68 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

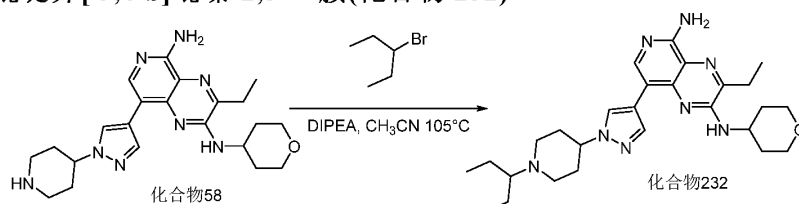
参照实施例 6 中步骤 2 的方法用下表起始原料与化合物 58 反应然后再参照实施例 1 步骤 12 的方法脱掉保护基, 最后参照化合物 6 步骤 2 的方法与甲醛反应得到如下表格化合物

No	起始原料	结构	HNMR
242			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.32 – 4.30 (m, 1H), 4.16 – 4.14 (m, 1H), 3.99 – 3.96 (m, 2H), 3.53 – 3.41 (m, 3H), 2.91 – 2.73 (m, 7H), 2.55 – 2.50 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.96 – 1.90 (m, 8H), 1.72 – 1.70 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

参照实施例 6 中步骤 2 的方法用多聚甲醛和化合物 157 反应得到如下化合物

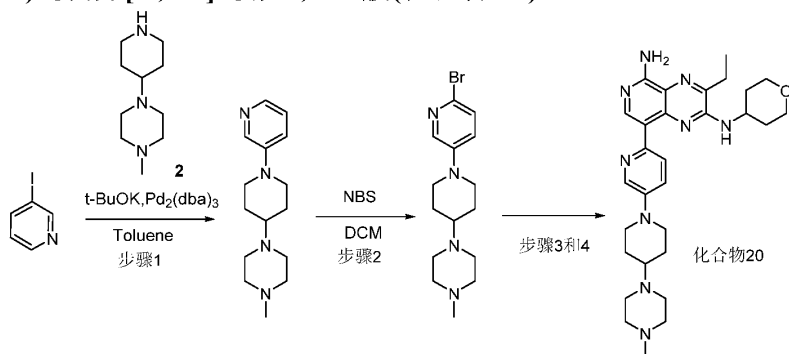
158		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.25 (brs, 4H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.43 (brs, 2H), 4.33 – 4.28 (m, 1H), 4.18 – 4.13 (m, 1H), 4.10 – 3.88 (m, 2H), 3.76 – 3.69 (m, 1H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 12.0, 10.4 Hz, 2H), 3.10 – 2.87 (m, 4H), 2.82 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.16 – 1.99 (m, 4H), 1.98 – 1.92 (m, 3H), 1.79 – 1.69 (m, 4H), 1.61 – 1.50 (m, 1H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.25 – 1.16 (m, 2H). 甲酸盐
-----	---	---

实施例 11: 3-乙基-8-(1-(1-(戊-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-2,5-二胺(化合物 232)



向化合物 58(100 mg, 0.20 mmol)的乙腈(3 mL)溶液中加入 3-溴戊烷(360 mg, 2.4 mmol) 和二异丙基乙胺(90 mg, 0.70 mmol). 此混合物在封管 105°C 搅拌反应 16 小时。反应毕降至室温, 加入水(10 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(10 mL × 3)。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过制备液相色谱纯化得到黄色固体化合物 232 的甲酸盐(30 mg, 收率 23%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.17 (brs, 4H), 8.01 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (brs, 2H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 4.01 – 3.94 (m, 2H), 3.49 – 3.43 (m, 2H), 2.83 – 2.82 (m, 4H), 2.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 4H), 1.74 – 1.70 (m, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.37 – 1.24 (m, 5H), 0.91 – 0.87 (m, 6H). (ESI) *m/z*. 493.2 [M+1]⁺.

实施例 12: 3-乙基-8-(5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-2,5-二胺(化合物 20)



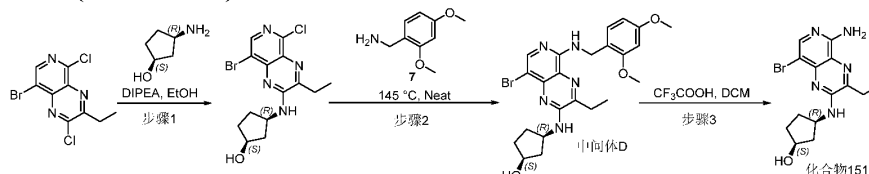
步骤 1: 向含有 3-碘吡啶(1.00 g, 4.88 mmol)、1-甲基-4-(4-哌啶基)哌嗪(893 mg, 4.88 mmol)、Xantphos (282 mg, 0.49 mmol)和叔丁醇钾(1.09 g, 9.76 mmol) 的甲苯混合物(20 mL)中加入三二亚苄基丙酮二钯(447 mg, 0.49 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 108°C 搅拌反应 4 小时。反应毕降至室温, 加入二氯甲烷(20 mL)和水(20 mL)。混合液用二氯甲烷萃取三次(20 mL × 3)。合并有机相, 有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇 = 10: 1 到二氯甲烷/甲醇/25%的氨水溶液 = 10: 1:0.1)纯化得到黄色固体(750 mg, 收率 59%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.51-

2.44 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H).

步骤 2: 在冰浴条件下向含有 1-甲基-4-(1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)哌嗪(750 mg, 2.88 mmol)的二氯甲烷混合物(30 mL)中分批加入 NBS(770 mg, 4.33 mmol)。5-20°C 条件下搅拌反应 2 小时, 然后倾倒入水(20 mL)中。混合液用二氯甲烷萃取(20 mL × 4)。合并有机相, 有机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇=20: 1 到 10: 1)纯化得到黄色固体(500 mg, 收率 51%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.63-2.36 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H). MS Found: 339.1 [M+H]⁺.

步骤 3 和 4: 参考实施例 3 的步骤 3 和步骤 4 的方法 1-(1-(6-溴吡啶-3-基)哌啶-4-基)-4-甲基哌嗪(145 mg, 0.43 mmol)和中间体 C (200 mg, 0.43 mmol)反应得到黄色固体化合物 20 (60 mg, 两步收率 26%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (s, 1H), 8.35-8.31 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 3H), 3.07-2.73 (m, 12H), 2.58 (s, 3H), 1.94-1.91 (m, 4H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS Found: 532.2 [M+H]⁺.

实施例 13: (1*S*, 3*R*)-3-(5-氨基-8-溴-3-乙基吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-2-基)氨基环戊烷-1-醇(化合物 151)



步骤 1 和 2, 中间体 D 的合成: 参考实施例 1 步骤 9 和实施例 2 步骤 1 的方法用 (1*S*,3*R*)-3-氨基环戊醇盐酸盐制备得到黄色固体中间体 D (两步收率 40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.31 – 7.17 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.44 – 6.38 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). (ESI) *m/z* 502.0 [M+H]⁺.

步骤 3: 参照实施例 1 步骤 12 的方法, 以中间体 D (100 mg, 0.20 mmol) 得到黄色固体化合物 151 (56 mg, 收率 79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (brs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.98 (brs, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.55 – 4.45 (m, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 2.81 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.87 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). (ESI) *m/z* 352.1 [M+H]⁺.

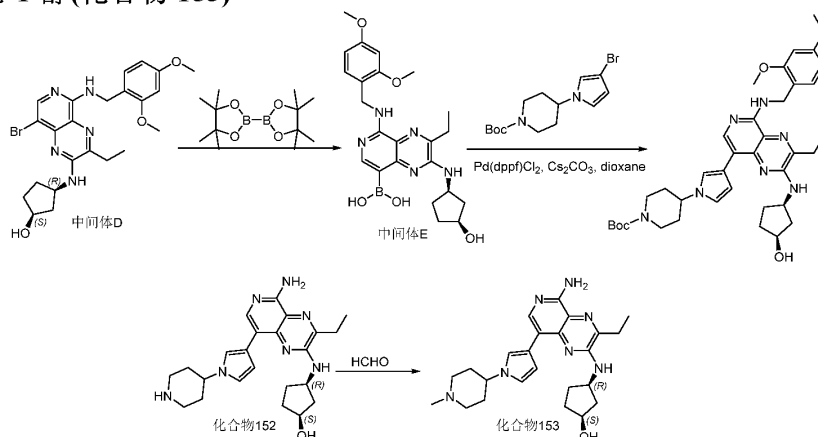
实施例 14: 参照实施例 2 步骤 2 的方法, 用如下表格的起始原料和化合物 151 反应得到相应的化合物

No	起始原料	结构	¹ H NMR
200			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.19 – 8.15 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (brs, 2H), 4.69 – 4.64 (m, 2H), 4.54 – 4.48 (m, 1H), 4.46 – 4.42 (m, 4H), 4.26 – 4.21 (m, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 2.79 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 2H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

202			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.37 (s, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 6.47 – 6.35 (m, 2H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 2.80 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.91 – 1.61 (m, 5H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.07 – 1.02 (m, 2H), 1.00 – 0.95 (m, 2H). 甲酸盐
196			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.35 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.52 – 4.46 (m, 1H), 4.28 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.25 – 4.20 (m, 1H), 3.70 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.55 – 2.53 (m, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
192			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.41 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.54 – 4.44 (m, 1H), 4.26 – 4.09 (m, 2H), 2.80 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33 – 2.28 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 3H), 1.87 – 1.62 (m, 10H), 1.49 – 1.37 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 – 1.18 (m, 1H). 甲酸盐
191			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.43 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (brs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.38 (brs, 2H), 4.51 – 4.37 (m, 2H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.54 – 3.45 (m, 3H), 2.80 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.32 – 2.26 (m, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 3H), 1.97 – 1.79 (m, 4H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
201			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.39 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.50 – 4.45 (m, 2H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 2.80 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.28 – 2.23 (m, 1H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.90 – 1.62 (m, 5H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
203			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.27 – 8.13 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.40 (brs, 2H), 4.50 – 4.45 (m, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 3H). 甲酸盐
199			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.56 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.16 (brs, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.42 (brs, 2H), 5.64 – 5.54 (m, 1H), 4.99 – 4.96 (m, 2H), 4.92 – 4.89 (m, 2H), 4.53 – 4.48 (m, 1H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 3H). 甲酸盐
198			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.38 (s, 1H), 8.16 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.48 (brs, 2H), 4.93 – 4.91 (m, 1H), 4.78 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.52 – 4.48 (m, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 3H), 3.78 – 3.74 (m, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 3H).

194			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.21 (brs, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (brs, 2H), 4.49 – 4.44 (m, 1H), 4.24 – 4.21 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.82 – 2.77 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.08 – 2.04 (m, 1H), 1.86 – 1.80 (m, 2H), 1.70 – 1.64 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
190			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 6.64 (brs, 2H), 4.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 4.12 – 3.98 (m, 2H), 3.02 – 2.88 (m, 2H), 2.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 3H), 1.90 – 1.57 (m, 7H), 1.42 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
176			^1H NMR (400 MHz, dmsO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (brs, 2H), 4.58 – 4.52 (m, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 2H), 1.34 – 1.30 (m, 3H). 甲酸盐

实施例 15: (1S, 3R) -3-((5-氨基-3-乙基-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯-3-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-基)氨基)环戊烷-1-醇(化合物 152)和 (1S, 3R) -3-((5-氨基-3-乙基-8-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡咯-3-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-基)氨基)环戊烷-1-醇(化合物 153)



5

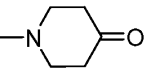
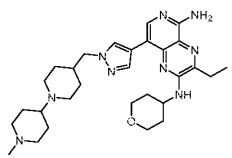
参照实施例 3 的方法, 由中间体 D 制备得到中间体 E, 所得到的产物再与 4-(3-溴-1H-吡咯-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯反应。所得到的产物参照实施例 1 步骤 12 的方法脱保护后得到黄色固体化合物 152。参照实施例 6 步骤 2 的方法化合物 152 与甲醛反应得到黄色固体化合物 153。

10 化合物 152: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (s, 1H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.07 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.92 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.77 – 2.72 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.81 – 1.47 (m, 11H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). (ESI) m/z . 422.2 $[\text{M}+1]^+$.

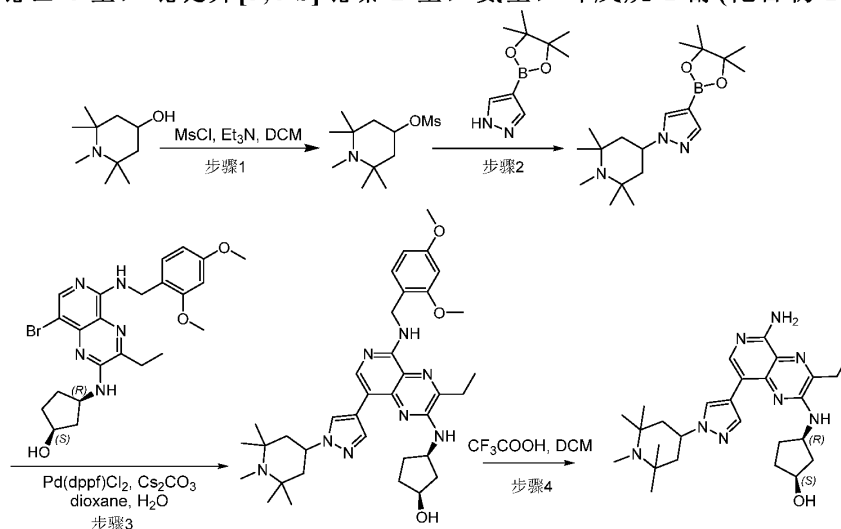
15 化合物 153: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.10 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.90–5.89 (m, 1H), 4.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.37 – 4.24 (m, 1H), 4.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.77 – 2.72 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.02 – 1.57 (m, 11H), 1.55 – 1.49 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). (ESI)

m/z . 436.2 $[M+1]^+$.

实施例 16: 参照实施例 6 中步骤 2 的方法用下表起始原料与化合物 154 反应得到如下表格化合物

No	register No# 起始原料	结构	HNMR
155			1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.33 – 4.28 (m, 2H), 4.00 – 3.95 (m, 5H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 2.92 – 2.76 (m, 7H), 2.25 – 2.08 (m, 6H), 1.97 – 1.94 (m, 4H), 1.90 – 1.88 (m, 1H), 1.81 – 1.64 (m, 4H), 1.76 – 1.65 (m, 4H), 1.56 – 1.37 (m, 5H), 1.49 – 1.39 (m, 2H). 甲酸盐

实施例 17: (1S, 3R) -3- ((5-氨基-3-乙基-8- (1- (1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基) -1H-吡唑-4-基) 吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-基) 氨基) 环戊烷-1-醇(化合物 169)

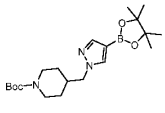
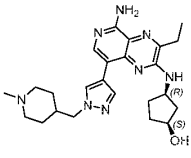


步骤 1: 在 0 °C 条件下向含有 4-羟基-1,2,2,6,6-五甲基哌啶(3 g, 18 mmol)的二氯甲烷溶液中(30 mL)中加入三乙胺(8.9 g, 88 mmol)和甲磺酰氯 (2.4 g, 21 mmol)。25 °C 搅拌反应 6 小时。反应毕用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。混合液用二氯甲烷萃取两次(30 mL $\times$ 2)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到黄色油状物(74.2 g, 收率 96%), 直接用于下步反应。(ESI) m/z 250.2. $[M+H]^+$.

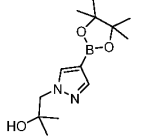
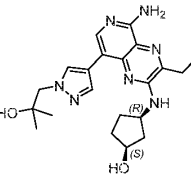
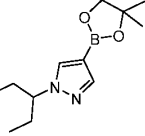
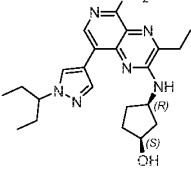
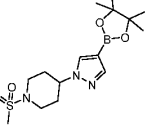
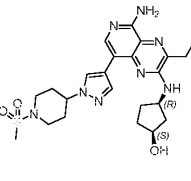
步骤 2: 向含有 4-吡啶硼酸频哪醇酯(2.3 g, 12 mmol)的 N, N-二甲基甲酰胺(20 mL)溶液中加入氢氧化钠(0.48 g, 12 mmol)。25 °C 搅拌反应 1 小时后加入步骤 1 的产物(1,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)甲磺酸酯(2.0 g, 8.0 mmol), 110 °C 搅拌反应 12 小时。降至室温后, 混合液用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3)。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过制备液相色谱纯化得到黄色油状物(23 mg, 1.3%) (ESI) m/z . 348.2 $[M+H]^+$.

步骤 3 和 4: 参照实施例 2 步骤 2 方法然后参照实施例 1 中步骤 12 脱掉保护基的方法, 中间体 D(15 mg, 0.03 mmol)与步骤 2 的产物(26 mg, 0.075 mmol)反应得到黄色固体化合物 169 (4.5 mg, 两步收率 28%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 8.02 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.54 – 4.49 (m, 2H), 4.25 – 4.20 (m, 1H), 2.81 – 2.78 (m, 2H), 2.33 – 2.29 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.09 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.97 (m, 2H), 1.89 – 1.80 (m, 5H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.32 – 1.29 (m, 3H), 1.16 (s, 6H), 1.11 (s, 6H). (ESI) m/z . 493.3 $[M+H]^+$.

参照实施例 17 中从步骤 3 开始的方法用下表起始原料与中间体 D 反应然后参照实施例 11 的方法和碘甲烷反应得到如下表格化合物

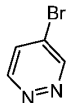
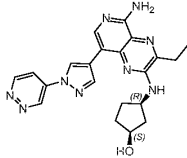
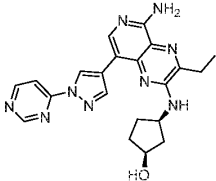
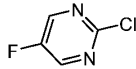
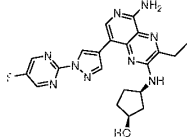
No	register No# 起始原料	结构	HNMR
204			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.51 – 4.46 (m, 1H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.85 – 2.77 (m, 4H), 2.51 (s, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 4H), 2.09 – 1.93 (m, 4H), 1.85 – 1.79 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 2H), 1.52 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.32 – 1.29 (m, 3H). 甲酸盐

参照实施例 17 从步骤 3 开始的方法, 用如下表格的起始原料进行反应得到相应的化合物

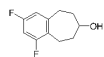
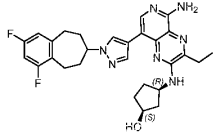
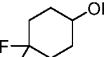
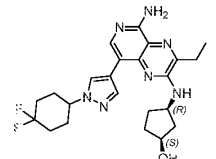
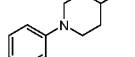
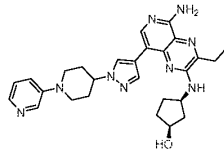
No	起始原料	结构	HNMR
197			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.54 – 4.49 (m, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.82 – 2.77 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 6H). 甲酸盐
195			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (brs, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.52 – 4.47 (m, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 2.31 – 2.24 (s, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 6H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.32 – 1.29 (m, 3H), 0.75 – 0.71 (m, 6H). 甲酸盐
186			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.50 (brs, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.51 – 4.46 (m, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 5H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 2.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.08 – 1.94 (m, 3H), 1.89 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.32 – 1.29 (m, 3H). 甲酸盐

5 参照实施例 17 从步骤 2 开始的方法, 用如下表格的起始原料进行反应得到相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR

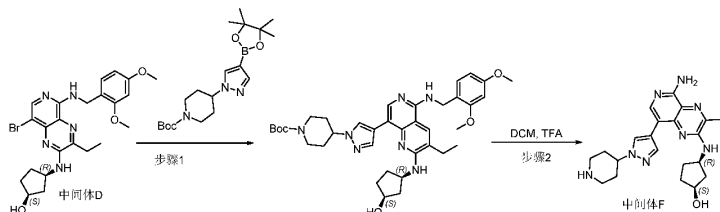
306			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.80 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.59 – 4.54 (m, 1H), 4.24 – 4.19 (m, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
179			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.97 – 7.95 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 4.81 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.57 – 4.52 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.89 – 2.83 (m, 2H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
341			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.48 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (brs, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.59 – 4.49 (m, 1H), 4.31 – 4.26 (m, 3H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.43 – 2.38 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

参照实施例 17 的方法, 用如下表格的起始原料代替 4-羟基-1,2,2,6,6-五甲基哌啶进行反应得到相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
283			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.17 (brs, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 3H), 6.38 (brs, 2H), 4.58 – 4.54 (m, 1H), 4.41 – 4.38 (m, 1H), 4.04 – 4.01 (m, 1H), 3.18 – 3.15 (m, 1H), 3.02 – 2.87 (m, 2H), 2.79 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.33 – 2.30 (m, 2H), 2.23 – 2.20 (m, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.88 – 1.51 (m, 7H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
193			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.99 – 4.43 (m, 2H), 4.24 – 4.19 (m, 1H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.52 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 2.21 – 1.92 (m, 9H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.30 – 1.29 (m, 3H). 甲酸盐
170			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.38 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.03 (s, 2H), 4.81 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 4.20 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.98 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.81 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.26 – 2.14 (m, 3H), 2.05 – 1.99 (m, 3H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H).

173			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.25 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.70 – 6.66 (m, 2H), 6.49 – 6.43 (m, 1H), 6.36 (brs, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 2H), 4.22 – 4.17 (m, 1H), 3.94 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.81 – 2.76 (m, 2H), 2.24 – 2.17 (m, 1H), 2.13 – 2.10 (m, 2H), 1.99 – 1.74 (m, 5H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
-----	--	--	--

实例 18:



步骤 1: 参照实施例 2 步骤 2 的方法, 以中间体 D(0.30 g, 0.60mmol)为起始原料与 4- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑-1-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.45 g, 1.2 mmol)反应得到黄色固体(180 mg, 收率 45%)。 (ESI) m/z 673.3. $[\text{M}+\text{H}]^+$.

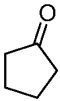
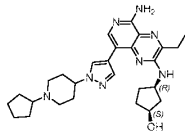
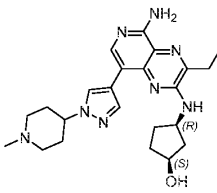
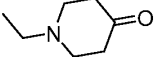
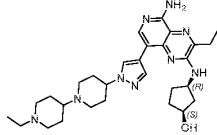
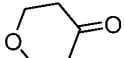
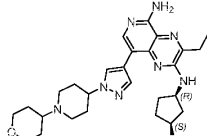
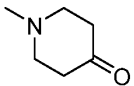
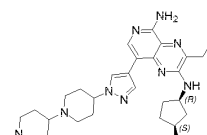
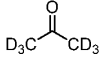
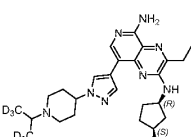
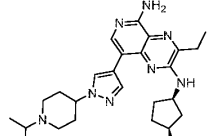
步骤 2: 参照实施例 1 中步骤 12 的方法, 以步骤 1 的产物(0.18 g, 0.27mmol)为起始原料得到黄色固体中间体 F(80 mg, 收率 71%)。 (ESI) m/z 423.3. $[\text{M}+\text{H}]^+$.

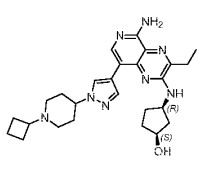
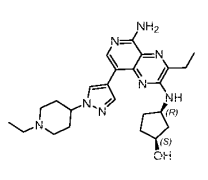
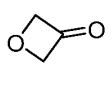
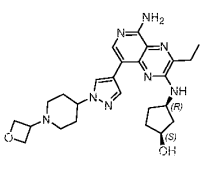
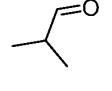
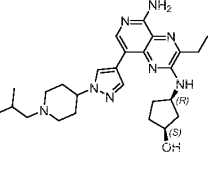
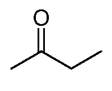
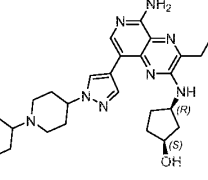
参照实施例 6 中步骤 2 的方法用下表起始原料与中间体 F 反应然后再参照实施例 1 步骤 12 的方法脱掉保护基最后参照实施例 6 中步骤 2 的方法和多聚甲醛反应得到如下表格化合物

No	起始原料	结构	^1H NMR
210			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.45 (brs, 2H), 4.48 – 4.45 (m, 1H), 4.20 – 4.17 (m, 2H), 3.98 – 3.88 (m, 1H), 3.60 – 3.58 (m, 1H), 3.17 – 3.14 (m, 2H), 2.82 – 2.78 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.31 – 2.28 (m, 2H), 1.93 – 1.75 (m, 10H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.33 – 1.25 (m, 3H). 甲酸盐

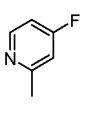
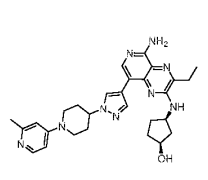
参照实施例 6 中步骤 2 的方法用下表起始原料与中间体 F 反应得到如下表格化合物

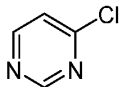
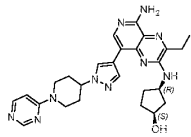
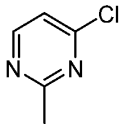
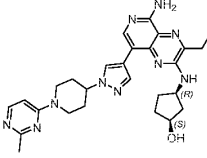
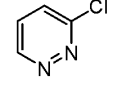
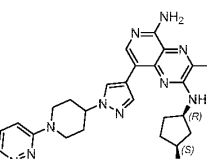
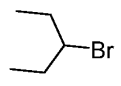
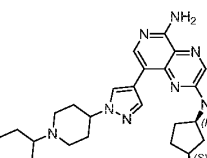
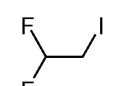
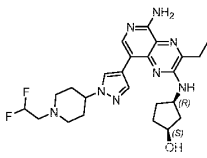
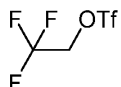
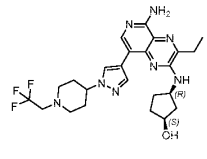
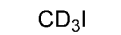
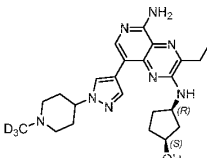
No	起始原料	结构	^1H NMR
211			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.19 – 8.16 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 6.40 (brs, 2H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 4.24 – 4.10 (m, 3H), 3.05 – 3.00 (m, 2H), 2.80 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.37 – 2.30 (m, 3H), 2.09 – 2.01 (m, 3H), 1.88 – 1.76 (m, 4H), 1.70 – 1.61 (m, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.46 – 0.41 (m, 2H), 0.34 – 0.31 (m, 2H). 甲酸盐
214			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.22 (brs, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.51 (brs, 2H), 4.51 – 4.46 (m, 2H), 4.25 – 4.16 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 2H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.14 – 1.95 (m, 5H), 1.88 – 1.57 (m, 10H), 1.33 – 1.17

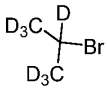
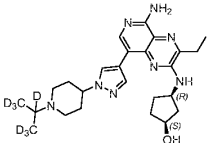
			(m, 7H), 1.13 – 1.04 (m, 1H). 甲酸盐
213			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.19 – 8.17 (m, 4H), 8.04 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (brs, 2H), 4.51 – 4.45 (m, 1H), 4.25 – 4.22 (m, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 3.09 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.53 – 2.52 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 2.15 – 1.88 (m, 6H), 1.87 – 1.79 (m, 4H), 1.71 – 1.60 (m, 4H), 1.55 – 1.47 (m, 2H), 1.45 – 1.36 (m, 2H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
215	多聚甲醛		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (brs, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.46 (brs, 2H), 4.55 – 4.45 (m, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 2H), 3.13 – 3.03 (m, 3H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.53 – 2.52 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 3H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
245			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (brs, 2H), 4.48 – 4.45 (m, 1H), 4.23 – 4.20 (m, 1H), 4.13 – 4.10 (m, 1H), 3.08 – 3.05 (m, 2H), 2.98 – 2.95 (m, 2H), 2.80 – 2.78 (m, 2H), 2.56 – 2.50 (m, 3H), 2.41 – 2.03 (m, 9H), 1.94 – 1.49 (m, 10H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.11 – 1.02 (m, 3H). 甲酸盐
208			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.25 (brs, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (brs, 2H), 4.52 – 4.45 (m, 1H), 4.24 – 4.21 (m, 1H), 4.14 – 4.11 (m, 1H), 3.94 – 3.90 (m, 2H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 3.35 – 3.25 (m, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 4H), 1.73 – 1.60 (m, 4H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
249			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 4H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.45 (brs, 2H), 4.48 – 4.45 (m, 1H), 4.23 – 4.20 (m, 2H), 4.13 – 4.10 (m, 2H), 3.07 – 2.95 (m, 4H), 2.92 – 2.88 (m, 2H), 2.80 – 2.75 (m, 7H), 2.13 – 2.02 (m, 3H), 1.95 – 1.60 (m, 7H), 1.59 – 1.38 (m, 6H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
221			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 3H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.52 – 4.42 (m, 2H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 3.07 – 2.97 (m, 2H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.32 – 2.24 (m, 3H), 2.20 – 1.97 (m, 5H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
217			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.18 (brs, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (brs, 2H), 4.51 – 4.45 (m, 1H), 4.24 – 4.21 (m, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 1H), 2.94 – 2.90 (m, 2H), 2.82 – 2.77 (m, 3H), 2.37 – 2.26 (m, 4H), 2.12 – 2.02 (m, 3H), 1.93 – 1.80 (m, 4H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H). 甲酸盐

212			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.18 (brs, 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (brs, 2H), 4.79 – 4.77 (m, 1H), 4.48 – 4.45 (m, 1H), 4.23 – 4.20 (m, 1H), 4.12 – 4.10 (m, 1H), 2.86 – 2.83 (m, 2H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.76 – 2.70 (m, 2H), 2.32 – 2.24 (m, 1H), 2.13 – 1.94 (m, 6H), 1.84 – 1.72 (m, 7H), 1.72 – 1.58 (m, 4H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
216	CH ₃ CHO		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.19 (s, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (brs, 2H), 4.48 – 4.45 (m, 1H), 4.25 – 4.11 (m, 3H), 3.00 – 2.96 (m, 2H), 2.80 – 2.76 (m, 2H), 2.42 – 2.40 (m, 2H), 2.33 – 2.28 (m, 1H), 2.08 – 2.05 (m, 5H), 2.00 – 1.78 (m, 4H), 1.74 – 1.60 (m, 2H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
209			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (brs, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.55 – 4.50 (m, 2H), 4.51 – 4.40 (m, 3H), 4.27 – 4.09 (m, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 1H), 2.80 – 2.76 (m, 4H), 2.33 – 2.31 (m, 1H), 2.09 – 2.01 (m, 4H), 2.00 – 1.91 (m, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 3H), 1.74 – 1.61 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
182			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (brs, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.71 (brs, 2H), 4.80 – 4.78 (m, 2H), 4.49 – 4.45 (m, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 2H), 3.13 – 3.10 (m, 2H), 2.81 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 2H), 2.21 – 1.99 (m, 6H), 1.94 – 1.76 (m, 4H), 1.69 – 1.65 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H). 甲酸盐
183			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (brs, 2H), 4.51 – 4.44 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 3.02 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 3H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.35 – 2.22 (m, 2H), 2.16 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.08 – 1.95 (m, 3H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.73 – 1.56 (m, 3H), 1.41 – 1.26 (m, 4H), 1.04 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 0.91-0.88 (m, 3H). 甲酸盐

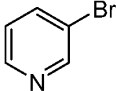
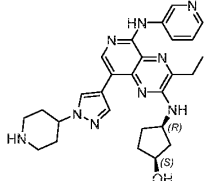
参照实施例 11 的方法, 用如下表格的起始原料和中间体 F 反应得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	结构	¹ H NMR
171			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (brs, 2H), 4.79 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 3H), 3.33 – 3.20 (m, 2H), 2.82 – 2.76 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.21 – 2.16 (m, 2H), 2.01 – 1.79 (m, 5H), 1.72 – 1.61 (m, 3H), 1.30 – 1.23 (m, 3H).

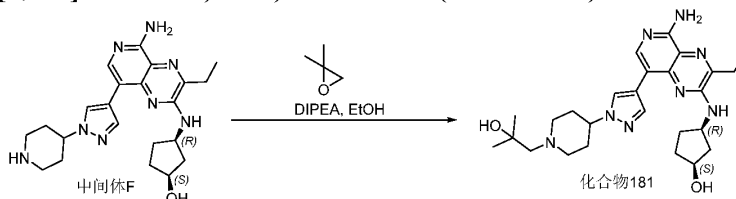
172			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.93–6.92 (m, 1H), 6.60 (brs, 2H), 4.77 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.58–4.53 (m, 2H), 4.47–4.42 (m, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.16–3.11 (m, 2H), 2.82–2.77 (m, 2H), 2.24–2.15 (m, 3H), 1.99–1.92 (m, 1H), 1.87–1.78 (m, 3H), 1.75–1.61 (m, 4H), 1.32–1.28 (m, 3H).
174			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.13–8.11 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.58–4.53 (m, 3H), 4.48–4.43 (m, 1H), 4.18–4.13 (m, 1H), 3.12 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25–2.15 (m, 3H), 2.01–1.93 (m, 1H), 1.89–1.80 (m, 3H), 1.70–1.62 (m, 3H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
175			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.93–6.92 (m, 1H), 6.60 (brs, 2H), 4.77 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.58–4.53 (m, 2H), 4.47–4.42 (m, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 3.16–3.11 (m, 2H), 2.82–2.77 (m, 2H), 2.24–2.15 (m, 3H), 1.99–1.91 (m, 1H), 1.83–1.78 (m, 3H), 1.75–1.61 (m, 4H), 1.32–1.28 (m, 3H).
184			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 4H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.42 (brs, 2H), 4.51–4.46 (m, 1H), 4.24–4.20 (m, 1H), 4.14–4.06 (m, 1H), 2.83–2.78 (m, 1H), 2.60–2.50 (m, 2H), 2.43 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.32–2.21 (m, 2H), 2.11–2.01 (m, 3H), 1.91–1.76 (m, 4H), 1.74–1.61 (m, 2H), 1.50–1.41 (m, 2H), 1.35–1.21 (m, 5H), 0.90–0.87 (m, 6H). 甲酸盐
218			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.16 (brs, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (brs, 2H), 6.30–6.00 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.53–4.46 (m, 1H), 4.27–4.12 (m, 2H), 3.01 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.85–2.75 (m, 4H), 2.41–2.27 (m, 3H), 2.08–2.01 (m, 3H), 1.97–1.79 (m, 4H), 1.73–1.60 (m, 2H), 1.32–1.29 (m, 3H). 甲酸盐
219			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.46 (brs, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.53–4.44 (m, 1H), 4.24–4.13 (m, 2H), 3.24 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 3.02 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.60–2.55 (m, 1H), 2.32–2.25 (m, 1H), 2.10–2.02 (m, 3H), 2.00–1.91 (m, 2H), 1.90–1.72 (m, 3H), 1.71–1.59 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
220			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.19 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.41 (brs, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.49–4.46 (m, 1H), 4.23–4.19 (m, 2H), 3.07–3.05 (m, 2H), 2.83–2.77 (m, 2H), 2.45–2.44 (m, 1H), 2.33–2.26 (m, 2H), 2.15–2.12 (m, 2H), 2.07–2.03 (m, 3H), 1.84–1.79 (m, 2H), 1.71–1.63 (m, 2H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

222			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (brs, 2H), 4.79 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.50 – 4.45 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.20 – 3.00 (m, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.62 – 2.40 (m, 2H), 2.33 – 1.96 (m, 6H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.32 – 1.29 (m, 3H).
-----	---	---	--

参照实施例 35 步骤 3 的方法, 用如下表格的起始原料和中间体 F 反应得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
262			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.10 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.52 – 8.47 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.17 – 8.16 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 4.54 – 4.49 (1, 1H), 4.31 – 4.16 (m, 2H), 3.09 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.94 – 2.89 (m, 2H), 2.71 – 2.52 (m, 2H), 2.36 – 2.32 (m, 2H), 2.06 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 3H), 1.91 – 1.76 (m, 5H), 1.73 – 1.66 (m, 2H), 1.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

实施例 19: (1S,3R)-3-((5-氨基-3-乙基-8-(1-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-基)氨基)环戊烷-1-醇(化合物 181)

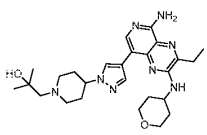


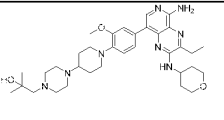
5

中间体 F(90 mg, 0.21 mmol)和 2,2-二甲基环氧乙烷(46 mg, 0.64 mmol)的乙醇(10 mL)溶液在 80℃搅拌反应 12 小时。反应毕降至室温, 减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇=70%: 30%)纯化得到黄色固体化合物 181(65 mg, 收率 59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (brs, 2H), 4.79 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.54 – 4.44 (m, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 2H), 3.11 – 2.99 (m, 2H), 2.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.38 – 2.21 (m, 5H), 2.12 – 1.77 (m, 7H), 1.75 – 1.60 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H). (ESI) *m/z*. 495.2 [M+1]⁺.

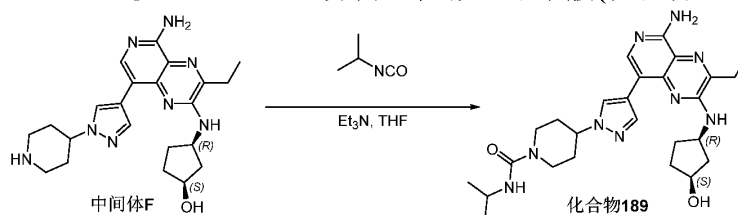
10

参照实施例 19 的方法, 用如下表格的起始原料反应得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
233	 和化合物 58		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.40 – 4.25 (m, 1H), 4.11 – 4.09 (m, 2H), 4.02 – 3.94 (m, 2H), 3.48 – 3.45 (m, 2H), 3.14 – 3.02 (m, 2H), 2.82 – 2.79 (m, 2H), 2.31 – 2.26 (m, 4H), 2.10 – 1.90 (m, 6H), 1.72 – 1.69 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 3H), 1.13 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 6H).

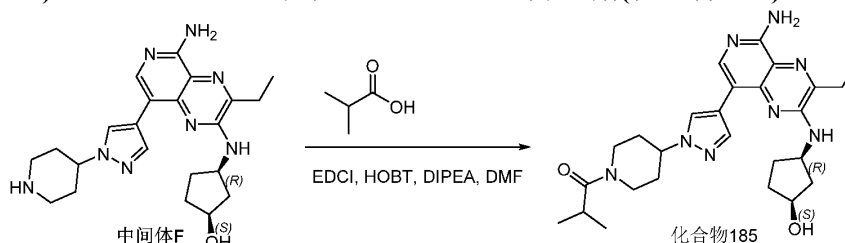
320	和化合物 11		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.50 – 3.47 (m, 3H), 3.29 – 3.24 (m, 6H), 2.83 – 2.78 (m, 3H), 2.59 – 2.53 (m, 6H), 2.29 – 2.23 (m, 2H), 1.88 – 1.84 (m, 4H), 1.67 – 1.57 (m, 4H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 6H).
-----	---------	---	---

实施例 20: 4-(4-(5-氨基-3-乙基-2-((1R, 3S)-3-羟基环戊基)氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)-1H-吡啶-1-基)-N-异丙基哌嗪-1-甲酰胺(化合物 189)



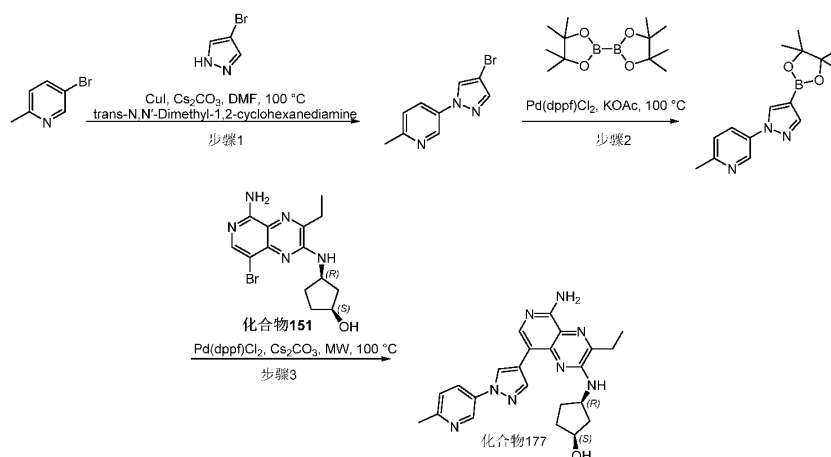
向中间体 F(80 mg, 0.19 mmol)和三乙胺(57 mg, 0.57 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中加入异氰酸异丙酯(19 mg, 0.23 mmol)。混合物在 25℃ 搅拌反应 2 小时, 减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇=70%: 30%)纯化得到黄色固体化合物 189(38 mg, 收率 37%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.47 (brs, 2H), 6.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.51 – 4.42 (m, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 2H), 3.77 (dd, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.89 – 2.73 (m, 4H), 2.27 (dd, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 3H), 1.89 – 1.61 (m, 7H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). (ESI) *m/z* 508.3. [M+1]⁺.

实施例 21: 1-(4-(4-(5-氨基-3-乙基-2-(((1R,3S)-3-羟基环戊基)氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-1-酮(化合物 185)



异丁酸(25 mg, 0.28 mmol), EDCI (109 mg, 0.57 mmol), HOBT (77 mg, 0.57 mmol)和二异丙基乙胺(147 mg, 1.1 mmol)的 N, N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液在 0℃ 条件下搅拌半小时, 然后加入中间体 F(80 mg, 0.19 mmol)。混合物在 25℃ 搅拌反应 2 小时, 反应完毕加入水(20 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(20 mL × 3)。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇=95%: 5%)纯化得到黄色固体化合物(50 mg, 收率 51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (brs, 2H), 4.79 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.56 – 4.40 (m, 3H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 4.12 – 4.02 (m, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.96 – 2.89 (m, 1H), 2.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.53 – 2.52 (m, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.17 – 2.00 (m, 3H), 1.88 – 1.63 (m, 6H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.06 – 0.99 (m, 6H). (ESI) *m/z* 493.3. [M+1]⁺.

实施例 22: (1S, 3R)-3-((5-氨基-3-乙基-8-(1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-基)氨基)环戊烷-1-醇(化合物 177)

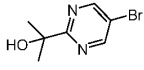
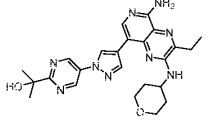


步骤 1: 向含有 2-甲基-5-溴吡啶(2.3 g, 14 mmol)的 N, N-二甲基甲酰胺(20 mL)溶液中加入 4-溴吡啶 (1.0 g, 6.8 mmol)、碳酸铯(6.6 g, 21 mmol)、碘化亚铜(0.13 g, 0.60 mmol)和反-N,N-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.19 g, 1.3 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 110℃ 搅拌反应 12 小时。反应毕降至室温, 加入水(50 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(50 mL × 3)。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(石油醚/乙酸乙酯=70%: 30%)纯化得到黄色油状物(900 mg, 收率 29%)。(ESI) m/z. 238.1 [M+H]⁺。

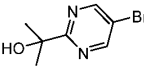
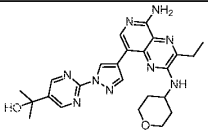
步骤 2 和 3: 分别参照实施例 1 步骤 6 的方法和实施例 2 步骤 2 的方法, 以 5-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-2-甲基吡啶为起始原料得到硼酸酯中间体后再和化合物 151 反应得到黄色固体化合物 177 (两步收率 11%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 – 8.09 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 4.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.59 – 4.51 (m, 1H), 4.24 – 4.18 (m, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.32 – 2.27 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。 LC-MS: Rt = 1.051 min, (ESI) m/z. 431.2 [M+1]⁺。

参照实施例 22 的合成方法, 以下表的起始原料用步骤 1 和 2 的方法得到硼酸酯中间体, 再参照步骤 3 与化合物 2 反应得到如下表格相应的化合物

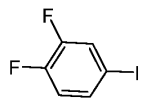
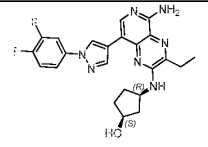
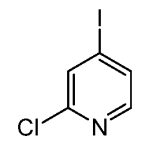
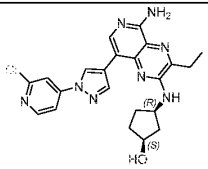
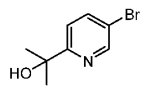
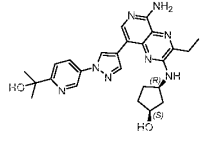
No	起始原料	结构	HNMR
350			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.41 – 4.27 (m, 1H), 3.93 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.40 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.89 – 2.83 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.78 – 1.67 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
347			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.03 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 – 8.22 (m, 1H), 8.17 (brs, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (brs, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 3.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.39 – 3.33 (m, 2H), 2.87 – 2.82 (m, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.34 – 1.30 (m, 3H)。甲酸盐

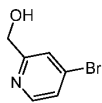
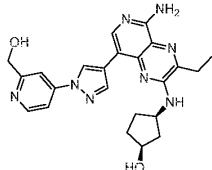
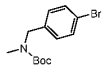
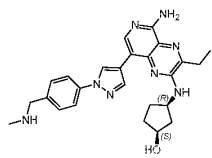
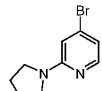
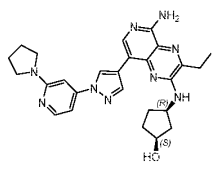
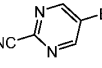
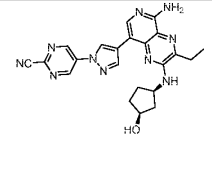
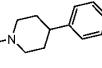
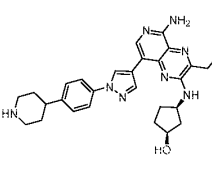
349			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (brs, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.40 – 3.38 (m, 2H), 2.85 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.98 – 1.94 (m, 2H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
-----	---	---	--

参照实施例 22 从步骤 1 和 2 的方法得到硼酸酯中间体, 再参照实施例 7 步骤 3 和 4 的方法得到如下表格相应的化合物

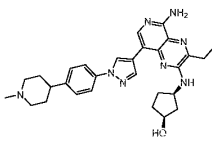
No	起始原料	结构	HNMR
348			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.54 – 4.42 (m, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 2.90 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.96 – 1.92 (m, 2H), 1.78 – 1.72 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

参照实施例 22 从步骤 1 和 2 的方法得到硼酸酯中间体, 再参照实施例 17 步骤 3 和 4 的方法得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
342			^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (brs, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.54 – 4.50 (m, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 1H), 2.82 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.07 – 2.04 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^1F NMR (400 MHz, DMSO) δ -136.16 (s, 1F), -142.40 (s, 1F). 甲酸盐
345			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.6, 1.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 4.90 – 4.71 (m, 1H), 4.56 – 4.50 (m, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 2.82 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
329			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 – 8.16 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.62 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

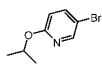
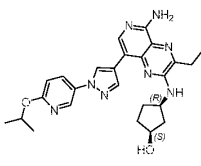
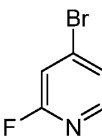
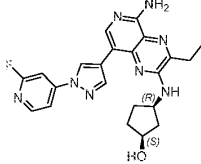
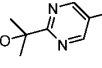
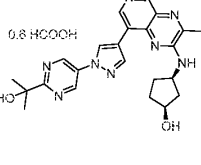
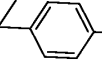
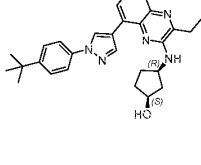
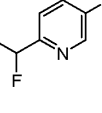
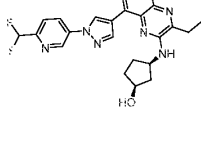
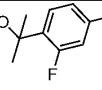
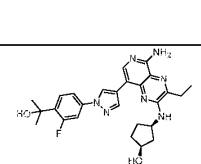
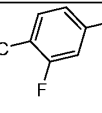
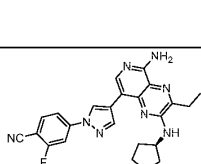
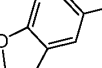
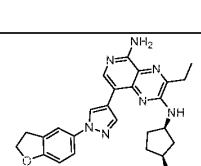
318			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (brs, 0.8H), 7.92 (s, 1H), 7.69 – 7.67 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.59 – 4.54 (m, 1H), 4.26 – 4.21 (m, 1H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.93 – 1.79 (m, 2H), 1.73 – 1.67 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
311			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.60 – 4.55 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.75 – 1.73 (m, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
310			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.01 – 6.99 (m, 1H), 6.82 – 6.81 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 4.20 – 4.18 (m, 1H), 3.46 – 3.43 (m, 4H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.95 (m, 4H), 1.89 – 1.67 (m, 4H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
338			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.58 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.56 – 4.48 (m, 1H), 4.33 – 4.28 (m, 1H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.43 – 2.40 (m, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
278			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 4H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.52 (brs, 2H), 4.61 – 4.49 (m, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 1H), 3.35 – 3.30 (m, 2H), 2.88 – 2.84 (m, 5H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.16 – 2.02 (m, 1H), 2.02 – 1.63 (m, 9H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

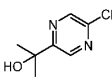
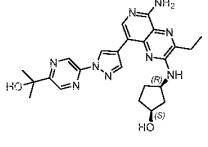
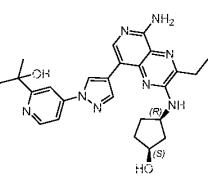
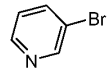
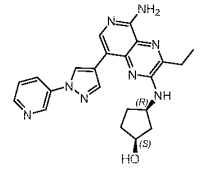
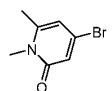
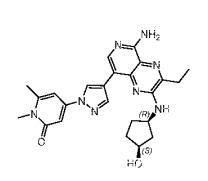
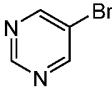
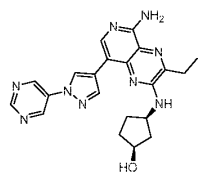
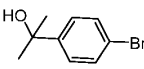
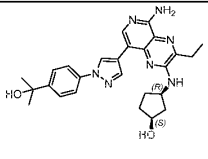
参照实施例 33 步骤 7 的方法, 使化合物 278 与下表中的起始原料反应得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
290	甲醛		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.54 – 4.50 (m, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.84 – 2.80 (m, 4H), 2.33 – 2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 2.04 – 1.62 (m, 10H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

参照实施例 22 的方法, 用如下表格的起始原料代替 2-甲基-5-溴吡啶得到如下表格相应的化合物

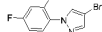
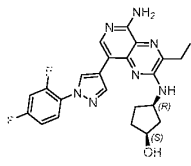
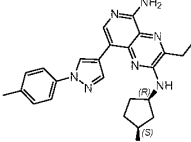
No	起始原料	结构	HNMR
----	------	----	------

275			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.62 – 8.60 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (brs, 1H), 8.14 – 8.10 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.92 – 6.89 (m, 1H), 6.47 (brs, 2H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 4.57 – 4.48 (m, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 1H), 2.81 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.53 – 2.52 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.34 – 1.29 (m, 9H). 甲酸盐
343			¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (brs, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 1H), 2.82 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.32 – 2.27 (m, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.67 – 1.64 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
331			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (brs, 0.3H), 7.42 – 7.35 (m, 1H), 7.17 – 7.00 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 4.23 – 4.17 (m, 1H), 2.84 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
351			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (brs, 2H), 4.82 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.58 – 4.53 (m, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 2.82 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 2.11 – 2.07 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 2H), 1.34 – 1.31 (m, 12H).
340			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.20 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.42 – 8.40 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 0.25H), 7.03 (s, 0.5H), 6.90 (s, 0.25H), 6.69 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.59 – 4.54 (m, 1H), 4.24 – 4.19 (m, 1H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 2H), 1.71 – 1.65 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
355			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (brs, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.63 – 4.50 (m, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 2.82 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.35 – 2.30 (m, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
353			¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (brs, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (brs, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.54 – 4.50 (m, 1H), 4.21 – 4.16 (m, 1H), 2.82 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
357			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.18 (brs, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 3H), 4.23 – 4.18 (m, 1H), 3.28 – 3.24

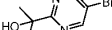
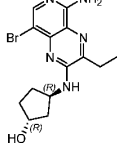
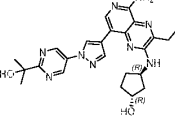
			(m, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
332			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (brs, 1H), 9.14 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (brs, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.57 – 4.52 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.83 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
308			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.57 – 8.53 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.67 – 7.65 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.60 (brs, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.60 – 4.55 (m, 1H), 4.27 – 4.22 (m, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.32 – 2.27 (m, 1H), 2.14 – 2.10 (m, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.34 – 1.30 (m, 3H).
302			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 1H), 9.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.53 – 8.50 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.26 – 8.21 (m, 2H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.51 (brs, 2H), 4.58 – 4.53 (m, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.72 (m, 2H), 1.69 – 1.64 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
299			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.54 (brs, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.55 – 4.49 (m, 1H), 4.25 – 4.21 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.08 – 2.03 (m, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 1.33 – 1.30 (m, 3H). 甲酸盐
295			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (brs, 1H), 7.16 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.55 (brs, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.59 – 4.54 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.30 – 2.26 (m, 1H), 2.09 – 2.05 (m, 1H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.69 – 1.64 (m, 2H), 1.34 – 1.30 (m, 3H). 甲酸盐
333			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.67 – 7.39 (m, 5H), 5.12 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 2.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐

参照实施例 22 从步骤 2 开始的方法, 用如下表格的起始原料得到如下表格相应的化合物

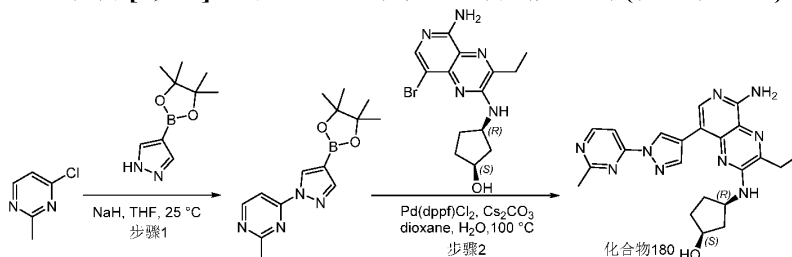
No	起始原料	结构	HNMR

178			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (brs, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (brs, 2H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 2.81 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.53 – 2.51 (m, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
303			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.57 – 4.50 (m, 1H), 4.24 – 4.20 (m, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.13–2.06 (m, 1H), 1.92 – 1.74 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

参照化合物 151 的合成方法, 在步骤 1 中以(1*R*,3*R*)-3-氨基环戊醇代替(1*S*,3*R*)-3-氨基环戊醇盐酸盐进行反应得到如下表中间体 356-A。然后参照实施例 22 的方法, 用如下表格的起始原料代替 2-甲基-5-溴吡啶进行反应并在步骤 3 中用中间体 356-A 代替化合物 151 得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	中间体 356-A	结构	HNMR
356				¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.53 (brs, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.78 – 4.75 (m, 1H), 4.58 – 4.55 (m, 1H), 4.28 – 4.25 (m, 1H), 2.83 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.06 – 1.82 (m, 4H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

5 实施例 23: (1*S*, 3*R*) -3-((5-氨基-3-乙基-8-(1-(2-甲基嘧啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-2-基)氨基)环戊烷-1-醇(化合物 180)

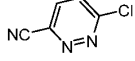
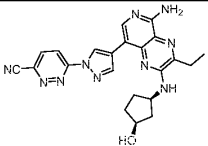
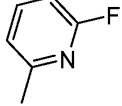
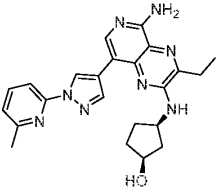
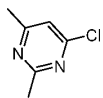
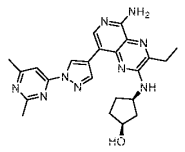


步骤 1: 向含有 4-吡唑硼酸频哪醇酯(498 mg, 2.6 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液中加入氢化钠(112 mg, 4.67 mmol)。然后加入 4-氯-2-甲基嘧啶(300 mg, 2.3 mmol), 25 °C 搅拌反应 3 小时。反应毕加入水(30 mL), 混合液用乙酸乙酯萃取(30 mL × 3)。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇=9:1)纯化得到白色固体(200 mg, 收率 28%)。 (ESI) *m/z*. 287.2. [M+H]⁺。

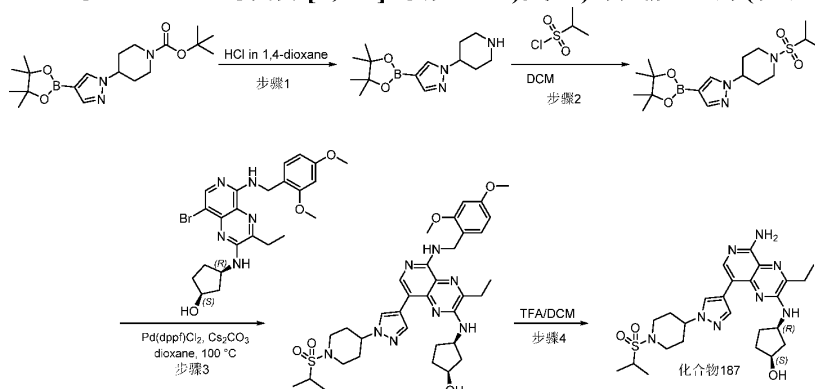
步骤 2: 参照实施例 2 步骤 2 的方法, 用步骤 1 的产物(81 mg, 0.11 mmol)和化合物 151(50 mg, 0.14 mmol)反应得到黄色固体化合物 180 (7 mg, 收率 12%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (brs, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.58 (brs, 2H), 4.62 – 4.57 (m,

1H), 4.31 – 4.27 (m, 1H), 2.84 – 2.80 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.40 – 2.35 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 1.99 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). (ESI) m/z . 432.2 $[M+1]^+$.

参照实施例 23 的方法, 用如下表格的起始原料代替 4-氯-2-甲基嘧啶得到如下表格 5 相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
337			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.49 – 8.37 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.62 (brs, 2H), 4.76 – 4.72 (m, 1H), 4.57 – 4.50 (m, 1H), 4.30 – 4.24 (m, 1H), 2.84 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.43 – 2.38 (m, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 2H), 1.69 – 1.65 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
271			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 8.18 (brs, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.51 (brs, 2H), 4.64 – 4.59 (m, 1H), 4.29 – 4.23 (m, 1H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.52 – 2.50 (m, 3H), 2.39 – 2.35 (m, 1H), 2.26 – 2.21 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 2H), 1.34 – 1.31 (m, 3H). 甲酸盐
270			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.58 (brs, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.61 – 4.55 (m, 1H), 4.34 – 4.21 (m, 1H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.39 – 2.34 (m, 1H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 1.97 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐

实施例 24: (1S, 3R) -3-((5-氨基-3-乙基-8-(1-(1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-基)氨基)环戊烷-1-醇(化合物 187)



步骤 1: 将 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-1-羧酸叔丁酯(1.0 g, 2.65 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL), 然后加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液(4M, 10 mL), 25 °C 搅拌反应 1 小时。反应完毕后减压浓缩得到白色固体化合物(650 mg, 88%)。 (ESI) m/z 278.2. $[M+H]^+$.

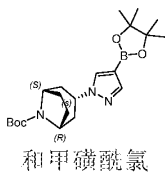
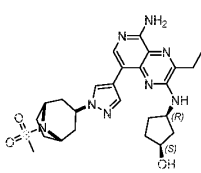
步骤 2: 向 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶(800 mg, 2.9 mmol)和三乙胺(876 mg, 8.7 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入 2-丙烷磺

酰氯(494 mg, 3.5 mmol)。此混合物在 25℃ 搅拌反应 16 小时。反应毕加入水(30 mL)，混合液用二氯甲烷萃取三次(20 mL × 3)。合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到黄色油状物(400 mg, 收率 95%)。(ESI) m/z : 384.3. $[M+H]^+$ 。

步骤 3 和 4: 参照实施例 17 步骤 3 开始的方法，用步骤 2 的产物(73 mg, 0.19

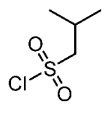
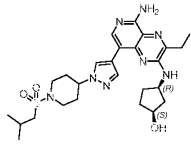
- 5 mmol)为起始原料与中间体 D(80 mg, 0.16 mmol)反应得到黄色固体化合物 187 的甲酸盐(30 mg, 两步收率 43%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 3.76 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.13 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.15 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 4H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). (ESI) m/z : 529.3 $[M+1]^+$ 。

参照实施例 24 的方法，用如下表格的起始原料进行反应得到相应的硼酸酯中间体再和化合物 151 反应得到如下表格化合物

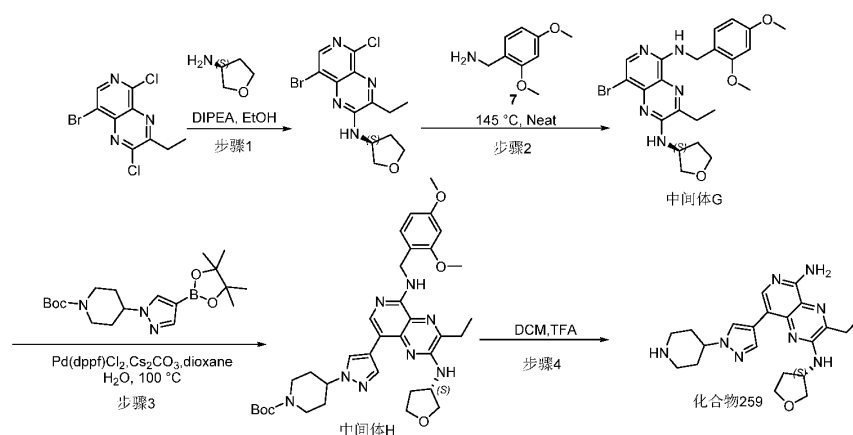
No	起始原料	结构	1H NMR
168	 和甲磺酰氯		1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.72 - 4.65 (m, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 7H), 1.93 - 1.79 (m, 4H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.32 - 1.29 (m, 3H). 甲酸盐

参照实施例 24 的方法，用如下表格的起始原料代替 2-丙烷磺酰氯得到如下表格化

- 15 合物

No	起始原料	结构	1H NMR
188			1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.42 (brs, 2H), 4.79 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 3.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 4H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 4H), 1.96 - 1.77 (m, 4H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.32 - 1.29 (m, 3H), 1.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 6H).

实施例 25: (S)-3-乙基-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-N2-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺 (化合物 259)



步骤 1 和 2: 参照中间体 D 的合成方法用(S)-四氢呋喃-3-胺制备得到黄色固体中间体 G (两步收率 28%)。 (ESI) m/z . 488.0. $[M+H]^+$.

步骤 3: 参照实施例 2 步骤 2 的方法, 以中间体 G(200 mg, 0.41 mmol)为起始原料与 4- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑-1-基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯(186 mg, 0.49 mmol)反应得到黄色油状物中间体 H(280 mg, 收率 94%)。 (ESI) m/z 659.3. $[M+H]^+$.

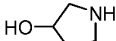
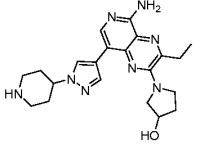
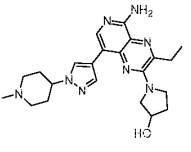
步骤 4: 参照实施例 1 中步骤 12 的方法, 以中间体 H (280 mg, 0.42mmol)为起始原料得到黄色固体化合物 259(88 mg, 收率 48%)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.71 – 4.67 (m, 1H), 4.21 – 4.01 (m, 1H), 4.04 – 4.00 (m, 1H), 3.94 – 3.90 (m, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.87 – 2.82 (m, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 2.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). (ESI) m/z . 409.2 $[M+1]^+$.

15 参照实施例 25 的方法, 用下表起始原料 1 代替(S)-四氢呋喃-3-胺制备得相关中间体然后再与起始原料 2 反应得到相应化合物

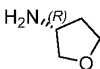
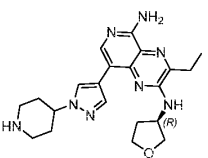
No	起始原料 1	起始原料 2	结构	HNMR
264				1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.35 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.54 (brs, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.02 – 2.97 (m, 4H), 2.49 – 2.48 (m, 3H), 2.34 – 2.32 (m, 2H), 2.17 – 1.93 (m, 4H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08 (s, 6H). 甲酸盐

参照实施例 25 的方法用下表起始原料代替(S)-四氢呋喃-3-胺制备得到如下表格中间体 261-A, 然后再参照实施例 11 的方法使中间体 261-A 与碘甲烷反应得到如下表格化合物 261

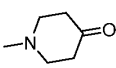
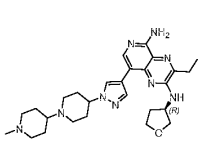
No	起始原料	中间体 261-A	结构	HNMR

261				^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.15 – 3.11 (m, 2H), 3.10 – 3.06 (m, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 5H), 2.18 – 1.95 (m, 6H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
-----	---	---	---	---

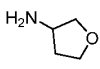
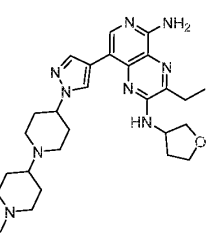
参照实施例 25 的方法用下表起始原料代替(S)-四氢呋喃-3-胺制备得到如下表格化合物

No	起始原料	结构	HNMR
258			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.20 (brs, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 3.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.88 – 2.83 (m, 2H), 2.37 – 1.98 (m, 7H), 1.33 – 1.29 (m, 3H).甲酸盐

参照实施例 6 中步骤 2 的方法用下表起始原料与化合物 258 反应得到如下表格化合物

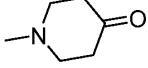
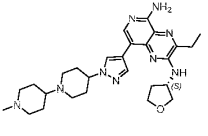
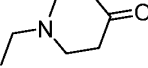
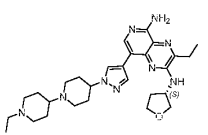
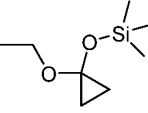
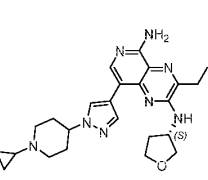
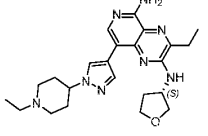
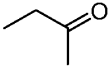
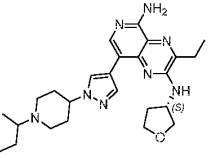
No	起始原料	结构	HNMR
250			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.28 (brs, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.81 (brs, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 1H), 3.24 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.88 – 2.83 (m, 2H), 2.71 – 2.63 (m, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.43 – 2.37 (m, 2H), 2.32 – 2.27 (m, 1H), 2.10 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.96 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.33 – 1.30 (m, 3H).甲酸盐

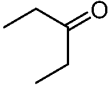
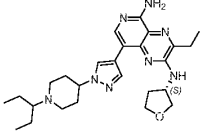
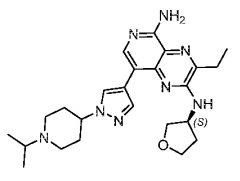
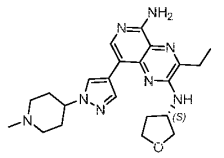
5 参照化合物 250 的合成方法用下表起始原料开始进行反应得到如下表格化合物

No	起始原料	结构	HNMR
247			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.42 (brs, 2H), 4.69 – 4.65 (m, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 2H), 4.01 – 3.99 (m, 1H), 3.93 – 3.91 (m, 1H), 3.78 – 3.75 (m, 1H), 3.71 – 3.68 (m, 1H), 2.95 – 2.92 (m, 4H), 2.85 – 2.82 (m, 2H), 2.40 – 2.24 (m, 4H), 2.09 – 2.06 (m, 6H), 1.96 – 1.86 (m, 2H), 1.75 – 1.72 (m, 2H), 1.52 – 1.50 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).甲酸盐

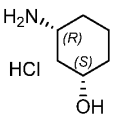
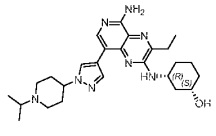
参照实施例 6 中步骤 2 的方法用下表起始原料与化合物 259 反应得到如下表格化合物

物

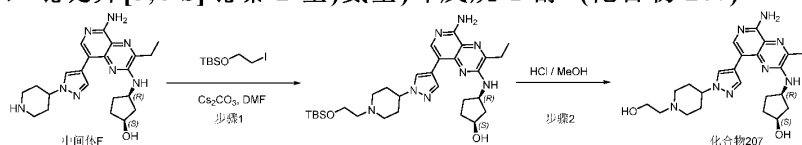
No	起始原料	结构	HNMR
248			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.73 – 4.66 (m, 1H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 1H), 3.81 – 3.76 (m, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 1H), 3.09 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 – 2.21 (m, 6H), 2.13 (s, 1H), 2.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 2H), 1.81 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 3H). 甲酸盐
244			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.27 (brs, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.61 (brs, 2H), 4.71 – 4.66 (m, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 4.04 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 1H), 3.81 – 3.76 (m, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 1H), 3.23 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.00 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 2.77–2.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 4H), 2.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 3H), 1.14 – 1.11 (m, 3H). 甲酸盐
228			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 4.74 – 4.70 (m, 2H), 4.56 – 4.52 (m, 2H), 4.00 – 3.90 (m, 3H), 3.80 – 3.76 (m, 2H), 3.68 – 3.64 (m, 2H), 3.38 – 3.35 (m, 2H), 2.91 – 2.88 (m, 2H), 2.32 – 2.10 (m, 4H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.98 – 0.96 (m, 2H), 0.86 – 0.84 (m, 2H). 三氟乙酸盐
224			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 8.18 (brs, 4H), 8.06 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.45 (brs, 1H), 4.70 – 4.66 (m, 2H), 4.20 – 4.16 (m, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 3.86 – 3.68 (m, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.85 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 5H), 2.16 – 1.93 (m, 5H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
227			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.57 (brs, 2H), 4.68 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.02 – 3.99 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.80 – 3.74 (m, 2H), 3.26 – 3.23 (m, 2H), 3.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.56 (s, 2H), 2.33 – 2.11 (m, 6H), 1.78 – 1.64 (m, 1H), 1.50 – 1.37 (m, 1H), 1.33 – 1.29 (m, 3H), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.94 – 0.90 (m, 3H). 甲酸盐

226			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.23 – 8.13 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (brs, 2H), 4.73 – 4.66 (m, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 4.04 – 3.99 (m, 1H), 3.97 – 3.91 (m, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 2H), 2.86 – 2.82 (m, 4H), 2.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.32 – 2.23 (m, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.34 – 1.22 (m, 5H), 0.90 – 0.87 (m, 6H). 甲酸盐
225			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (brs, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.44 (brs, 2H), 4.73 – 4.66 (m, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 3.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.81 – 3.77 (m, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 1H), 3.01 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.95 – 2.89 (m, 1H), 2.87 – 2.82 (m, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.29 – 2.25 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 3H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 3H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 6H). 甲酸盐
223	多聚甲醛		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.20 (brs, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.50 (brs, 2H), 4.71 – 4.65 (m, 2H), 4.12 – 4.15 (m, 1H), 4.01 – 3.98 (m, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.72 – 3.69 (m, 1H), 2.97 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.31 – 2.25 (m, 2H), 2.09 (s, 2H), 2.00 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

参照化合物 225 的合成方法用下表起始原料替代(S)-四氢呋喃-3-胺进行反应得到如下表格化合物

No	起始原料	结构	HNMR
260			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 3H), 2.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 3H), 2.6–2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.77 (m, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 6H). 甲酸盐

实施例 26: (1S, 3R)-3-((5-氨基-3-乙基-8-(1-(1-(2-羟乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-基)氨基)环戊烷-1-醇 (化合物 207)



5

步骤 1: 向中间体 F(50 mg, 0.10 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入叔丁基(2-碘乙氧基)二甲基硅烷(71 mg, 0.25 mmol)和碳酸铯(161 mg, 0.50 mmol)。此混合物在 45°C 搅拌反应 12 小时。反应毕降至室温, 加入水(1mL), 减压浓缩。所得剩余物通过所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷:甲醇=3: 1)纯化得到黄色固体化合物(40 mg, 收率 41%)。(ESI) m/z 581.3. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

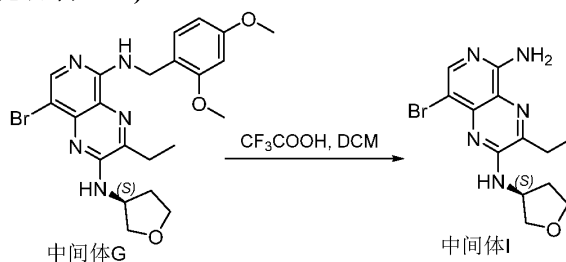
10

步骤 2: 以步骤 1 的产物(40 mg, 0.070 mmol)为起始原料参照实施例 7 步骤 4 的方法脱掉保护基得到黄色固体化合物 207 的甲酸盐(5 mg, 收率 31%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (brs, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (brs, 2H), 4.47 – 4.45 (m, 1H), 4.19 – 4.15 (m, 2H), 3.55 – 3.52 (m, 2H), 3.06 – 3.03 (m, 2H), 2.80 – 2.75 (m, 2H), 2.55 – 2.50 (m, 4H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 2.14 – 1.92 (m, 6H), 1.83 – 1.81 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). (ESI) *m/z* 467.2 [M+1]⁺.

参照实施例 26 的方法, 用如下表格的起始原料代替中间体 F 制备得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
156	化合物 58		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.21 (brs, 2H), 8.18(s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (brs, 2H), 4.30 – 4.28 (m, 2H), 4.21 – 4.10 (m, 2H), 3.98 – 3.95 (m, 2H), 3.54 – 3.35 (m, 2H), 3.01 – 2.98 (m, 2H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 2.46 – 2.42 (m, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 2.08 – 1.88 (m, 6H), 1.71 – 1.69 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).甲酸盐
229	化合物 259		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.23 (brs, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.58 (brs, 2H), 4.71 – 4.65 (m, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 1H), 3.59 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 2.63 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.46 – 2.40 (m, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 4H), 2.06 – 2.00 (m, 1H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).甲酸盐
239	化合物 160		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.21 (brs, 4H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.42 (brs, 2H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 3.98 – 3.95 (m, 2H), 3.51 – 3.48 (m, 4H), 3.03 – 2.99 (m, 4H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 2.55 – 2.50(m, 2H), 2.42 – 2.17 (m, 4H), 2.13 – 1.90 (m, 4H), 1.72 – 1.68 (m, 4H), 1.56 – 1.53 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).甲酸盐

10 实施例 27: (S)-3-乙基-8-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-N2-(四氢呋喃-3-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺 (化合物 230)



参照实施例 1 步骤 12 的方法, 以中间体 G (588 mg, 1.2 mmol) 制备得到黄色固体化合物中间体 I (350 mg, 收率 86%)。 (ESI) m/z 338.1. $[M+H]^+$ 。

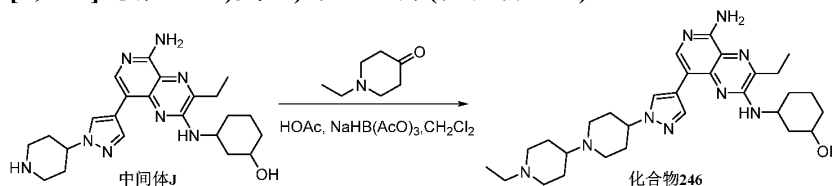
参照实施例 2 步骤 2 的方法, 用如下表格的起始原料和化合物中间体 I 反应得到相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
230			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.40 (brs, 2H), 4.73 – 4.67 (m, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.05 – 4.01 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.81 – 3.76 (m, 1H), 3.73 – 3.69 (m, 1H), 2.85 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
281			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.58 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (brs, 1H), 7.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.62 (brs, 2H), 4.78 (brs, 1H), 4.27 – 4.23 (m, 1H), 3.98–3.93 (m, 1H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 2.91 – 2.85 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.44 – 2.41 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐

5 参照实施例 17 从步骤 3 开始的方法, 用如下表格的起始原料与中间体 G 进行反应得到相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
231			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.57 (brs, 2H), 5.65 – 5.58 (m, 1H), 4.98 – 4.90 (m, 4H), 4.74 – 4.64 (m, 1H), 4.02 – 3.98 (m, 1H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 2H), 2.88 – 2.83 (m, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

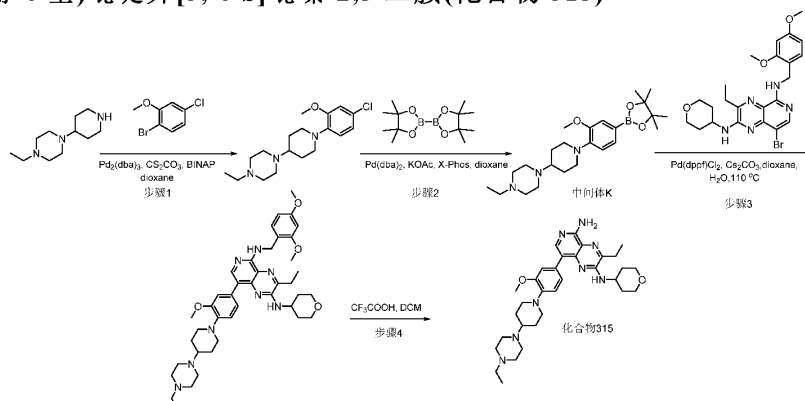
实施例 28: 3 - ((5-氨基-3-乙基-8- (1- (1'-乙基- [1,4'-联吡啶] -4-基) -1H-吡啶-4-基) 吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)氨基)环己-1-醇(化合物 246)



10 参照实施例 25 的方法用 3-氨基环己醇代替(S)-四氢呋喃-3-胺制备得到中间体 J, 然后再参照实施例 6 步骤 2 的方法得到化合物 246 的甲酸盐。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (s, 1H), 8.22 – 8.17 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.36 (brs, 2H), 4.63 – 4.56 (m, 1H), 4.16 – 4.13 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.12 – 2.93 (m, 6H), 2.80 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.35 – 2.27 (m, 4H), 2.11 – 1.41 (m, 18H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08 – 1.01 (m, 3H). (ESI) m/z 548.3. $[M+1]^+$ 。

15

实施例 29: 3-乙基-8-(4-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-甲氧基苯基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(化合物 315)



步骤 1: 向含有 1-乙基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪(8.0 g, 40 mmol)和 1-溴-4-氯-2-甲氧基苯(9.6 g, 43 mmol)的 1,4-二氧六环(200 mL)混合物中加入醋酸铯(28 g, 87 mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (4.0 g, 4.3 mmol), BINAP(5.4 g, 8.7 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 100℃搅拌反应 12 小时。反应毕降至室温, 加入水(100 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(200 mL × 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇= 4: 1)纯化得到黄色油状物(7.0 g, 收率 52%)。 (ESI) *m/z* 338.2 [M+H]⁺。

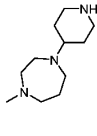
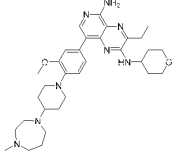
步骤 2: 向含有 1-(1-(4-氯-2-甲氧基苯基)哌啶-4-基)-4-乙基哌嗪(7.0 g, 21 mmol)和双戊酰二硼(7.9 g, 31 mmol)的 1,4-二氧六环(100 mL)混合物中加入醋酸钾((5.1 g, 62 mmol), Pd₂(dba)₃ (1.2 g, 2.1 mmol)和 X-Phos (2.0 g, 4.1 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 100℃搅拌反应 12 小时。反应毕降至室温, 加入水(100 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(300 mL × 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇= 4: 1)纯化得到黄色油状物中间体 K(7.0 g, 收率 79%)。 (ESI) *m/z* 430.3. [M+H]⁺。

步骤 3: 向含有 8-溴-N5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(1.4 g, 3.0 mmol)和中间体 K(4.0 g, 7.97 mmol)的 1,4-二氧六环/水(8 mL, 4/1)的混合物中加入碳酸铯(2.7 g, 8.0 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (0.20 g, 0.20 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下在微波 100℃反应 1 小时。反应毕降至室温, 加入水(50 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(30 mL × 3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇=10: 1)纯化得到黄色固体(900 mg, 收率 42%)。 (ESI) *m/z* 725.4. [M+H]⁺。

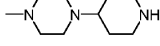
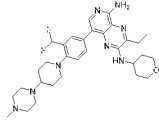
步骤 4: N5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-乙基-8-(4-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-3-甲氧基苯基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(900 mg, 1.2 mmol)的三氟醋酸/二氯甲烷 (5 mL, 3/1)溶液在 25℃搅拌 3 小时。反应完毕加入二异丙基乙胺(10 mL)淬灭反应, 减压浓缩。所得残余物通过制备液相色谱纯化得到黄色固体化合物 315 甲酸盐(255 mg, 收率 35%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (brs, 2H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 3.26 – 3.24 (m, 2H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 2.61 – 2.51 (m, 6H), 2.49 – 2.44 (m, 6H), 1.88 – 1.84 (m, 4H), 1.64 – 1.60 (m, 4H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). (ESI) *m/z*. 575.3 [M+1]⁺。

参照实施例 29 的方法用如下表格的起始原料代替 1-乙基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪进行反应得到相应中间体, 然后再参照步实施例 29 的骤 3 的方法与化合物 2 反应得到

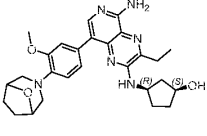
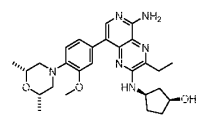
下面相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
314			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (brs, 1.5H), 7.92 (s, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (brs, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 3.92 – 3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 3H), 3.29 – 3.24 (m, 3H), 2.83 – 2.76 (m, 6H), 2.68 – 2.62 (m, 4H), 2.56 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.88 – 1.84 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 4H), 1.66 – 1.56 (m, 4H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

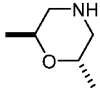
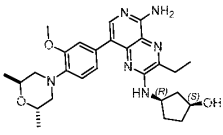
参照实施例 29 的方法, 用起始原料 1 代替 1-乙基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪, 用如下表格的起始原料 2 代替 1-溴-4-氯-2-甲氧基苯, 进行反应得到相应的化合物

No	起始原料 1	起始原料 2	结构	HNMR
268				¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (brs, 3H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 – 7.73 (m, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1.25H), 7.18 (s, 0.5H), 7.04 – 7.00 (m, 1.25H), 6.54 (brs, 2H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 3.88 – 3.84 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.08 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.80 – 2.74 (m, 4H), 2.55 – 2.54 (m, 3H), 2.41 – 2.35 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.87 – 1.78 (m, 4H), 1.70 – 1.57 (m, 4H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

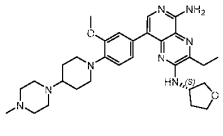
- 5 参照实施例 29 的步骤 1 和 2 的方法用如下表格的起始原料代替 1-乙基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪进行反应得到相应中间体, 然后再参照实施例 29 的步骤 3 和 4 的方法与中间体 D 反应得到下面相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
266			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.80 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.21 – 7.18 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 3H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.18 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 2.84 – 2.80 (m, 4H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 2.03 – 2.00 (m, 2H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.83 – 1.80 (m, 2H), 1.76 – 1.57 (m, 4H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
265			¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (brs, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.39 – 4.38 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 – 3.69 (m, 2H), 2.78 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.26 – 2.20 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.83 – 1.54 (m, 5H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). 甲酸盐

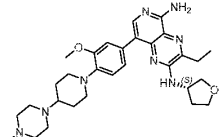
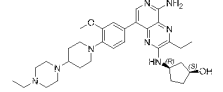
参照实施例 29 的步骤 1 和 2 的方法用如下表格的起始原料代替 1-乙基-4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪进行反应得到相应中间体, 然后再参照步实施例 29 的骤 3 的方法与化合物 151 反应得到下面相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
267			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (brs, 2H), 4.45 – 4.35 (m, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 1H), 4.07 – 4.01 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.98 – 2.92 (m, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 4H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 1H), 1.82 – 1.54 (m, 5H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). 甲酸盐

参照实施例 29 步骤 3 和步骤 4 的方法, 用如下表格的起始原料进行反应得到相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
252	中间体 G 和中间体 K		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.17–7.15(m, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.51-4.45 (m, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.59 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.57 (s, 4H), 2.43 (s, 4H), 2.33 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.84 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 3H). 甲酸盐

参照实施例 29 的方法, 用如下表格的起始原料与中间体 K 进行反应得到相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
325	中间体 G		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (brs, 0.8H), 7.91 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.52 – 4.45 (m, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 – 3.67 (m, 1H), 3.61 – 3.57 (m, 1H), 3.49 – 3.46 (m, 3H), 2.87 – 2.75 (m, 9H), 2.56 – 2.52 (m, 5H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.91 – 1.88 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
253	中间体 D		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (brs, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (brs, 2H), 4.76 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 2.82 – 2.77 (m, 2H), 2.68 – 2.66 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.56 – 2.54 (m, 1H), 2.52 – 2.51 (m, 5H), 2.46 – 2.45 (m,

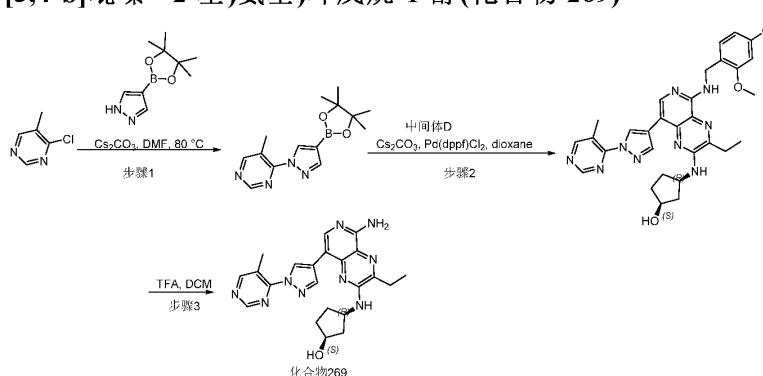
			3H), 2.34 – 2.32 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 1.94 – 1.90 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.71 – 1.55 (m, 5H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 12.0$ Hz, 3H). 甲酸盐
--	--	--	--

实施例 30: (1S, 3R) -3 - ((5-氨基-3- 乙基吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-基) 氨基) 环戊烷-1-醇(化合物 263)



参照实施例 1 步骤 4 的方法以化合物 151 (100 mg, 0.28 mmol) 为起始原料得到白色固体化合物 263 (20 mg, 25%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 (brs, 1H), 7.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.51 (brs, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.48 – 4.44 (m, 1H), 4.19 – 4.17 (m, 1H), 2.78 – 2.73 (m, 2H), 2.18 – 2.14 (m, 1H), 2.01 – 1.96 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). (ESI) m/z . 274.1 $[\text{M}+1]^+$.

实施例 31: (1S, 3R) -3- ((5-氨基-3-乙基-8- (1- (5-甲基嘧啶-4-基) -1H-吡唑-4-基) 吡啶并[3,4-b]吡嗪 -2-基) 氨基) 环戊烷-1-醇(化合物 269)



步骤 1: 向含有 4-氯-5-甲基嘧啶(300 mg, 2.3 mmol)的 N, N-二甲基甲酰胺(15 mL)溶液中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)吡唑(906 mg, 4.6 mmol)、碳酸铯(2.3 g, 7.0 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 80℃ 搅拌反应 12 小时。反应毕降至室温, 加入水(50 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(50 mL $\times$ 3)。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到产物(200 mg, 收率 30%), 直接用于下步反应。(ESI) m/z . 287.2 $[\text{M}+H]^+$.

步骤 2 和 3: 参照实施例 29 步骤 3 和步骤 4 的方法, 以步骤 1 产物与中间体 D 进行反应得到黄色固体化合物 269 甲酸盐(两步收率 46%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.61 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.57 – 4.53 (m, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 1H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). (ESI) m/z . 432.2 $[\text{M}+1]^+$.

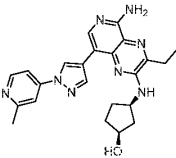
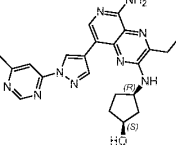
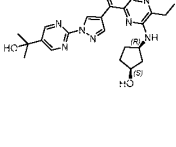
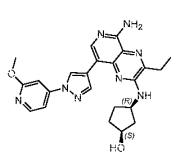
参照实施例 31 的方法, 用如下表格的起始原料代替 4-氯-5-甲基嘧啶进行反应并且在步骤 1 的产物中将两个异构体分离开后分别得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
162			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.83 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.52 – 4.50 (m, 1H), 4.38 – 4.35 (m, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.35 – 2.17 (m, 7H), 2.05 – 2.02 (, 1H), 1.77 – 1.70 (m, 5H), 1.61 – 1.45 (m, 4H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
163			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.34 (brs, 2H), 4.87 – 4.75 (m, 1H), 4.53 – 4.42 (m, 2H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 2H), 1.97 – 1.80 (m, 6H), 1.77 – 1.60 (m, 6H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

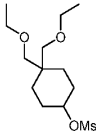
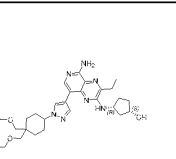
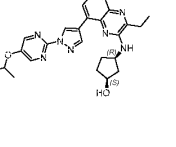
参照实施例 6 步骤 2 的方法, 用如下表格的起始原料进行反应得到如下表格相应的化合物

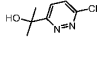
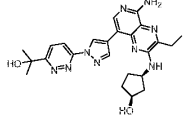
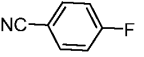
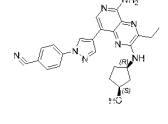
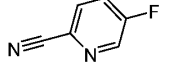
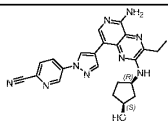
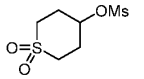
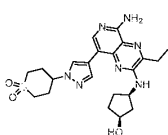
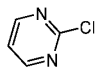
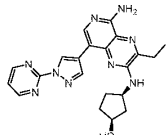
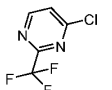
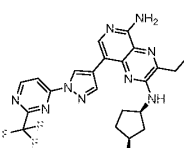
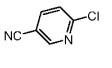
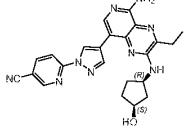
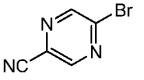
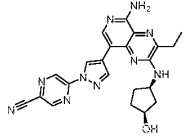
No	起始原料	结构	HNMR
164	化合物 162 和 甲醛		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 3H), 8.10 (s, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (brs, 2H), 4.51 – 4.48 (m, 1H), 4.41 – 4.38 (m, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.68 – 2.64 (m, 2H), 2.44 – 2.37 (m, 5H), 2.27 – 2.25 (m, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.63 (m, 7H), 1.57 – 1.52 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
165	化合物 163 和 甲醛		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.19 (brs, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (brs, 2H), 4.55 – 4.46 (m, 2H), 4.25 – 4.22 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.33 – 2.29 (m, 1H), 2.20 – 2.03 (m, 6H), 1.95 – 1.78 (m, 6H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
166	化合物 163 和 丙酮		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (brs, 2H), 4.67 – 4.57 (m, 1H), 4.48 – 4.45 (m, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.30 – 2.26 (m, 1H), 2.18 – 2.15 (m, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.99 – 1.75 (m, 7H), 1.68 – 1.65 (m, 2H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). 甲酸盐
167	化合物 163 和 异丁醛		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (brs, 2H), 4.49 – 4.46 (m, 2H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.20 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 4H), 1.97 – 1.78 (m, 7H), 1.75 – 1.61 (m, 5H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H). 甲酸盐

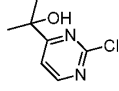
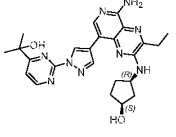
参照实施例 31 的方法, 用如下表格的起始原料代替 4-氯-5-甲基嘧啶进行反应得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
272			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.55 – 8.49 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.49 (m, 4H), 4.83 – 4.80 (m, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.86 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.07 – 2.04 (m, 1H), 1.95 – 1.62 (m, 4H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
304			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.92 – 4.70 (m, 1H), 4.60 – 4.50 (m, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 2.90 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
330			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (brs, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.55 (brs, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 1H), 4.33 – 4.27 (m, 1H), 2.83 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
309			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (brs, 1H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.56 – 4.52 (m, 1H), 4.23 – 4.20 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.85 – 2.82 (m, 2H), 2.32 – 2.29 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.85 – 1.79 (m, 2H), 1.70 – 1.65 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

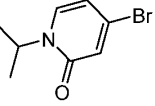
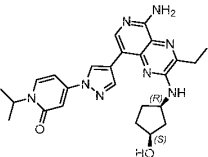
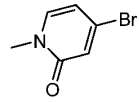
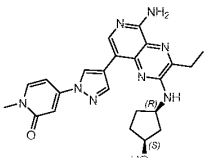
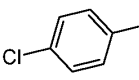
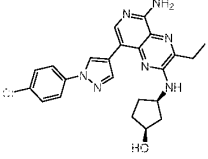
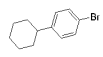
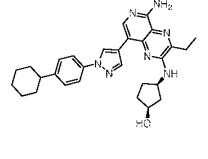
参照实施例 31 步骤 1 的方法, 用如下表格的起始原料代替 4-氯-5-甲基嘧啶得到硼酸酯中间体, 再参照实施例 2 步骤 2 的方法与化合物 151 反应得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
205			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.36 (brs, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.51 – 4.48 (m, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 6H), 3.17 (s, 2H), 2.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.10 – 1.61 (m, 11H), 1.47 – 1.37 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.12 (td, J = 7.2, 1.4 Hz, 6H). 甲酸盐
344			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (brs, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (brs, 2H), 4.86 – 4.80 (m, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 1H), 4.30 – 4.26 (m, 1H), 2.83 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 – 2.40 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.35 – 1.30 (m, 9H). 甲酸盐

354			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1.1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.42 – 2.37 (m, 1H), 2.18 – 2.12 (m, 1H), 2.03 – 1.82 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
336			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 4H), 7.16 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (brs, 2H), 4.80 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.58 – 4.48 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 2.82 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
334			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 – 8.43 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.80 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.58 – 4.53 (m, 1H), 4.23 – 4.18 (m, 1H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.32 – 2.26 (m, 1H), 2.08 – 2.04 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.70 – 1.65 (m, 2H), 1.34 – 1.30 (m, 3H).
282			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 8.11 (brs, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (brs, 2H), 4.69 – 4.56 (m, 1H), 4.47 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.34 – 4.16 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 3H), 3.22 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.41 – 2.36 (m, 4H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
294			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (brs, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.230-4.26 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.20 – 2.14 (m, 1H), 1.891-1.84 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
274			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.56 (s, 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (brs, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (brs, 2H), 4.65 – 4.58 (m, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 2.82 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.29 – 2.11 (m, 3H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 3H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
300			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.95 – 8.92 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 – 8.45 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.11 – 8.08 (m, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.62 – 7.40 (m, 2H), 4.85 – 4.81 (m, 1H), 4.58 – 4.50 (m, 1H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 2.86 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
339			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.53 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (brs, 2H), 4.79 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.48 (m, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 2.83 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.40 – 2.36 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.91 (m,

			2H), 1.70 – 1.66 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
352			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (brs, 1H), 7.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.57 (brs, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.95 – 4.70 (m, 1H), 4.63 – 4.53 (m, 1H), 4.29 – 4.22 (m, 1H), 2.82 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐

参照实施例 22 的方法, 用如下表格的起始原料代替 2-甲基-5-溴吡啶得到硼酸酯中间体, 再参照实施例 31 步骤 2 和 3 的方法与中间体 D 反应得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
273			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (brs, 1H), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.91 – 6.88 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.56 (brs, 2H), 5.09 – 5.04 (m, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 1H), 4.27 – 4.22 (m, 1H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 2.33 – 2.28 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 9H). 甲酸盐
296			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 – 6.84 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.56 (brs, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 1H), 4.25 – 4.21 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 2.32 – 2.28 (m, 1H), 2.08 – 2.04 (m, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 1.33 – 1.29 (m, 3H). 甲酸盐
291			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (brs, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.50 (brs, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.54 – 4.50 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 2.32 – 2.27 (m, 1H), 2.09 – 2.05 (m, 1H), 1.891 – 1.76 (m, 2H), 1.70 – 1.65 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
277			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 22.4$ Hz, 3H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.57 – 4.52 (m, 1H), 4.24 – 4.20 (m, 1H), 3.88 – 3.69 (m, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.12 – 2.06 (m, 1H), 1.83 – 1.78 (m, 4H), 1.74 – 1.65 (m, 3H), 1.49 – 1.37 (m, 4H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.27 – 1.23 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H). 甲酸盐

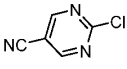
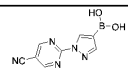
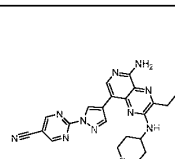
279			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (brs, 1H), 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.69 – 7.67 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.50 (brs, 2H), 4.57 – 4.52 (m, 1H), 4.23 – 4.17 (m, 1H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 – 2.28 (m, 1H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
276			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.50 (brs, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.79 – 4.77 (m, 1H), 4.57 – 4.52 (m, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 1H), 2.83 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.24 – 2.17 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).
301			$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 – 8.25 (m, 2H), 7.95 (dd, $J = 9.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.47 (brs, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.51 – 4.48 (m, 2H), 4.19 – 4.14 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.28 – 2.25 (m, 1H), 2.05 – 2.02 (m, 1H), 1.89 – 1.59 (m, 4H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

参照实施例 23 的步骤 1 的方法用如下表格的起始原料代替 4-氯-2-甲基嘧啶得到中间体 335-A, 然后参照实施例 31 步骤 2 和 3 的方法与中间体 D 反应得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	中间体 335-A	结构	HNMR
335				$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 – 9.57 (m, 1H), 9.33 – 9.28 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (brs, 1H), 7.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.62 (brs, 2H), 4.57 – 4.48 (m, 1H), 4.33 – 4.27 (m, 1H), 2.83 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

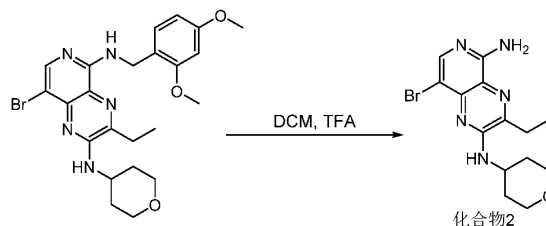
参照实施例 23 的步骤 1 的方法用如下表格的起始原料代替 4-氯-2-甲基嘧啶得到中间体 346-A, 然后参照实施例 7 步骤 3 和 4 的方法反应得到如下表格相应的化合物

No	register No# 起始原料	中间体 346-A	结构	HNMR

346	CTS2043 CL04-761 			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.43 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (brs, 0.8H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.43 – 4.33 (m, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 2H), 3.63 – 3.54 (m, 2H), 2.85 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
-----	--	---	---	--

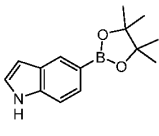
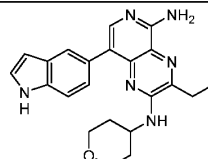
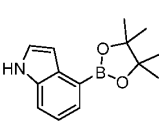
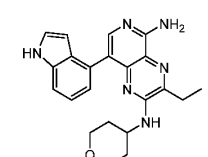
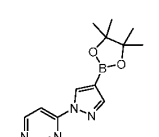
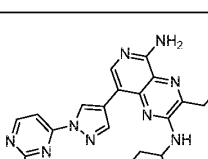
实施例 32: 8-溴-3-乙基-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(化合物

2)

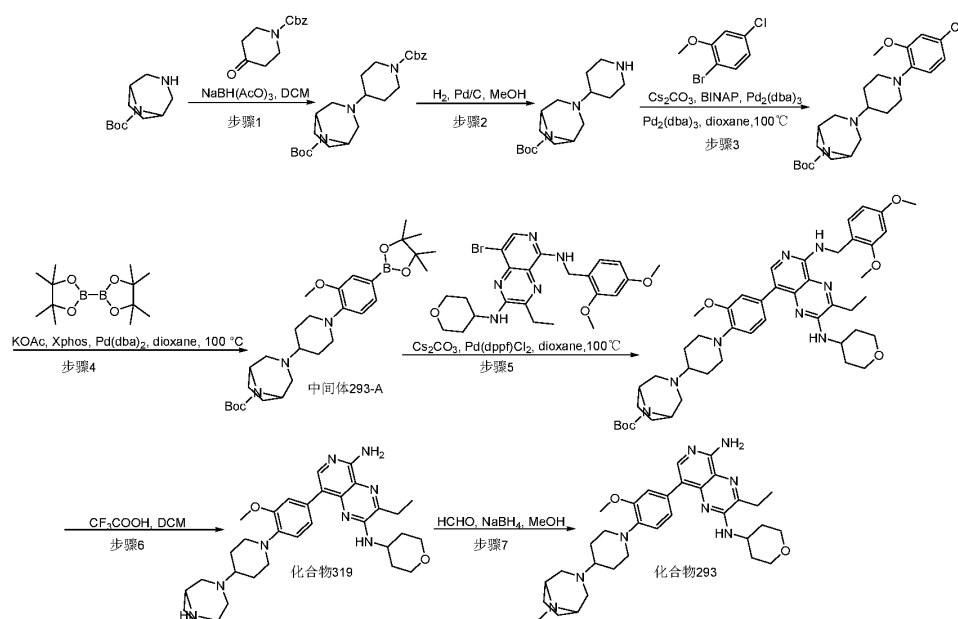


参照实施例 1 步骤 12 的方法, 以 8-溴-N5-(2,4-二甲氧基苄基)-3-乙基-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(1.0 g, 2.0 mmol)为起始原料得到黄色固体化合物 2 (650 mg, 收率 93%)。 (ESI) *m/z* 352.0. [M+H]⁺。

参照实施例 23 的方法, 用如下表格的起始原料与化合物 2 进行反应得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
59			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.34 – 7.32 (m, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.42 – 6.38 (m, 3H), 4.15 – 3.99 (m, 1H), 3.93 – 3.90 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 2.82 – 2.79 (m, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.34 – 1.30 (m, 3H).
60			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.45 (brs, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.82 – 3.78 (m, 2H), 3.04 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 1.74 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
280			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (brs, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (brs, 2H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.69 – 3.64 (m, 2H), 2.88 – 2.83 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.35 – 1.31 (m, 3H). 甲酸盐

实施例 33: 3-乙基-8-(3-甲氧基-4-(4-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)哌啶-1-基)苯基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(化合物 293)和 8-(4-(4-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哌啶-1-基)-3-甲氧基苯基)-3-乙基-N2-(四氢-2H-吡喃-吡啶-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺(化合物 319)



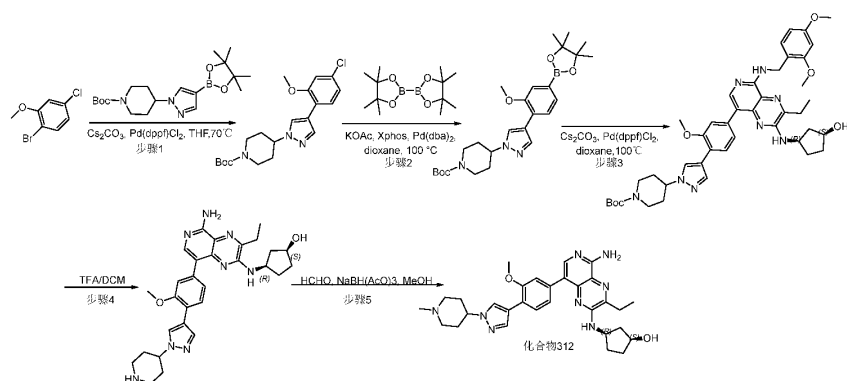
步骤 1 和 2: 参照实施例 1 步骤 1 和步骤 2 的方法, 以 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯(3.5 g, 0.016 mol)和 4-氧代吡啶-1-羧酸苄酯(5.7 g, 0.025 mol)为起始原料得到黄色油状物(3g, 两步收率 61%)。(ESI) m/z 296.3.[M+H]⁺。

5 步骤 3 和 4: 参照实施例 7 步骤 1 和步骤 2 的方法, 以 3-(吡啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸叔丁酯为起始原料得到棕色油状物中间体 293-A(两步收率 66%)。(ESI) m/z 528.3.[M+H]⁺。

步骤 5, 6: 参照实施例 2 提示的化合物 8 的合成方法, 以中间体 293-A 与 8-溴-N5-(2,4-二甲氧基苄基)-3-乙基-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2,5-二胺反应得到黄色固体化合物 319(两步收率 35%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 3.92 – 3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.41 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 3.27 (t, *J* = 11.2 Hz, 3H), 2.83 – 2.74 (m, 4H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.32 – 2.29 (m, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 8H), 1.66 – 1.54 (m, 4H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。(ESI) m/z. 573.3 [M+1]⁺。

15 步骤 7: 化合物 319 的(100 mg, 0.17 mmol)和甲醛(8.0 mg, 0.27 mmol)的甲醇(10 mL)溶液在 25℃ 搅拌 10 分钟, 然后加入硼氢化钠(20 mg, 0.52 mmol)。25℃ 搅拌 30 分钟后减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇=1: 1)纯化得到黄色固体化合物 293(40 mg, 收率 39%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.27 – 7.12 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (brs, 2H), 4.19 – 4.01 (m, 1H), 3.92 – 3.88 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 2.66 – 2.54 (m, 4H), 2.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.22 (d, *J* = 12.0 Hz, 4H), 1.87 – 1.77 (m, 6H), 1.70 – 1.50 (m, 6H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。(ESI) m/z. 587.3 [M+1]⁺。

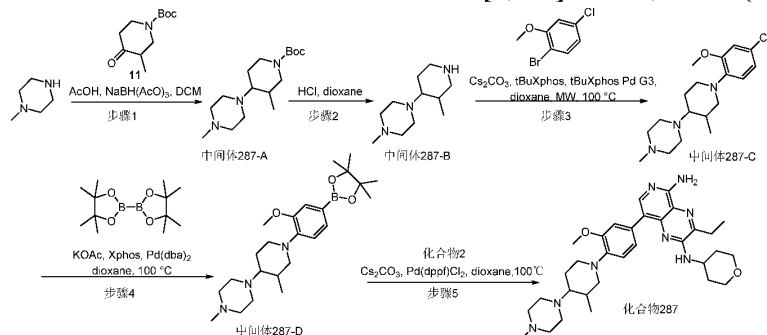
25 实施例 34: (1S,3R)-3-((5-氨基-3-乙基-8-(3-甲氧基-4-(1-(1-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-基)氨基)环戊烷-1-醇(化合物 312)



步骤 1: 向含有 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0 g, 5.0 mmol)和 1-溴-4-氯-2-甲氧基苯(1.8 g, 7.0 mmol)的四氢呋喃/水(50 mL)混合物中加入碳酸铯(5.18 g, 15.0 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (0.39 g, 0.50 mmol)。此混合物在氮气保护的条件下 70℃搅拌反应 1 小时。反应毕降至室温, 加入水(20 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(10 mL × 3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(石油醚/乙酸乙酯=70%/30%)纯化得到黄色油状物(1.8g, 收率 83%)。(ESI) *m/z*. 392.1 [M+H]⁺。

步骤 2 到步骤 5: 参照实施例 33 的步骤 4 到步骤 7 的方法, 以步骤 1 的产物进行反应得到黄色固体化合物 312 甲酸盐(四步收率 1.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.44 – 4.39 (m, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 – 1.98 (m, 7H), 1.96 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.54 (m, 5H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。(ESI) *m/z*. 543.3. [M+H]⁺。

实施例 35: 3-乙基-8-(3-甲氧基-4-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-N 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-2,5-二胺(化合物 287)



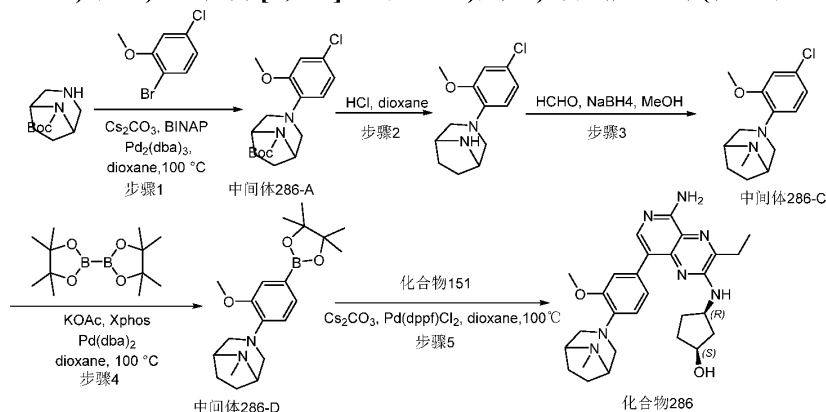
步骤 1: 参照实施例 6 步骤 2 的方法, 以 1-甲基哌嗪(1.5 g, 15 mmol)和 N-Boc-3-甲基-4-哌啶酮(3.2 g, 15 mmol)为起始原料得到白色固体中间体 287-A (2.5g, 收率 53%)。(ESI) *m/z*. 298.3 [M+1]⁺。

步骤 2: 参照实施例 7 步骤 4 的方法, 以中间体 287-A(2.5 g, 8.0 mmol)为起始原料得到白色固体中间体 287-B(1.7 g, 收率 87%)。(ESI) *m/z*. 198.3 [M+1]⁺。

步骤 3: 向含有中间体 287-B(300 mg, 1.5 mmol)和 1-溴-4-氯-2-甲氧基苯(336 mg, 1.5 mmol)的 1,4-二氧六环(10 mL)混合物中加入叔丁醇钾(438 mg, 4.6 mmol)和 tBuXPhos Pd G3 (120 mg, 0.15 mmol), tBuXPhos (129 mg, 0.30 mmol)。此混合物在氮气保护和微波的条件下 100℃搅拌反应 1 小时。反应毕降至室温, 加入水(30 mL)。混合液用乙酸乙酯萃取三次(30 mL × 3)。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷/甲醇=70%:30%)纯化得到黄色油状物中间体 287-C (280 mg, 收率 54%)。(ESI) *m/z* 338.2. [M+1]⁺。

步骤 4 和 5: 参照实施例 7 步骤 2 的方法以中间体 287-C 进行反应得到中间体 287-D, 然后再参照实施例 2 步骤 2 的方法使中间体 287-D 与化合物 2 进行反应得到黄色固体化合物 287 甲酸盐 (两步收率 37%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.88 – 6.85 (m, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.41 – 3.37 (m, 5H), 3.30 – 3.24 (m, 5H), 2.84 – 2.78 (m, 3H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.88 – 1.84 (m, 3H), 1.63 – 1.57 (m, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). (ESI) *m/z*. 575.3 [M+1]⁺.

10 实施例 36: (1*S*,3*R*)-3-((5-氨基-3-乙基-8-(3-甲氧基-4-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-3-基)苯基)吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-2-基)氨基)环戊烷-1-醇(化合物 286)



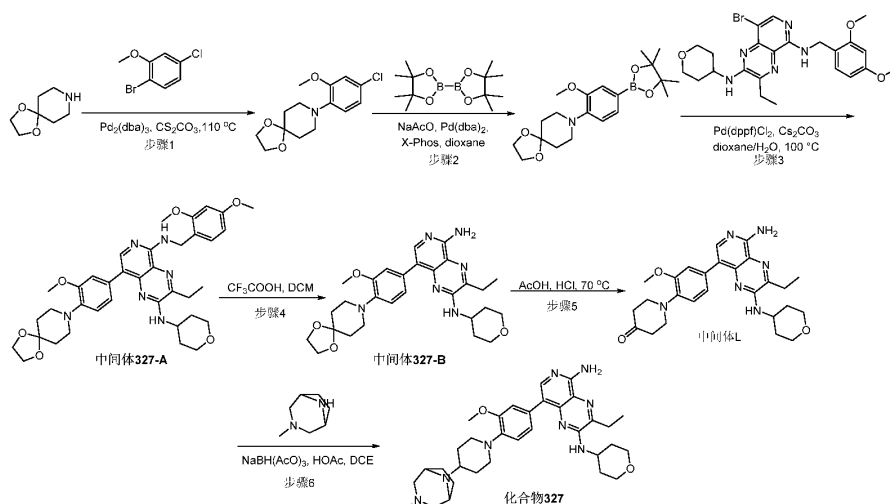
步骤 1: 参照实施例 7 步骤 1 的方法, 以叔-丁基 3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸基酯(1.1 g, 5.2 mmol)进行反应得到黄色油状物中间体 286-A (0.97g, 收率 50%)。 (ESI) *m/z*. 353.3 [M+1]⁺.

15 步骤 2: 参照实施例 7 步骤 4 的方法, 以中间体 286-A(970 mg, 2.7 mmol)为起始原料得到白色固体中间体 287-B(450 mg, 收率 65%)。 (ESI) *m/z*. 253.1 [M+1]⁺.

步骤 3: 参照实施例 33 步骤 7 的方法, 以中间体 286-B(450 mg, 1.8 mmol)为起始原料得到白色固体中间体 286-C(370 mg, 收率 74%)。 (ESI) *m/z* 267.1.[M+H]⁺.

20 步骤 4 和 5: 参照实施例 7 步骤 2 的方法以中间体 286-C 进行反应得到中间体 286-D, 然后再参照实施例 2 步骤 2 的方法使中间体 286-D 与化合物 151 进行反应得到黄色固体化合物 286 (两步收率 2.8%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.75 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.21 – 3.06 (m, 4H), 2.85 – 2.72 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.96 – 1.81 (m, 5H), 1.77 – 1.54 (m, 4H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). (ESI) *m/z*. 504.3. [M+H]⁺.

25 实施例 37: 3-乙基-8-(3-甲氧基-4-(4-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基-8-基)哌啶-1-基)苯基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶并[3,4-*b*]吡嗪-2,5-二胺(化合物 327)



步骤 1 到步骤 3: 参照实施例 7 步骤 1 到步骤 3 的方法, 以 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷进行反应得到黄色固体中间体 327-A (三步收率 20%)。 (ESI) m/z .671.3 $[\text{M}+1]^+$.

- 5 步骤 4: 中间体 327-A(1.0 g, 1.5 mmol)的三氟醋酸/二氯甲烷(1 mL/10 mL)溶液在 25°C 搅拌 1.5 小时。反应完毕减压浓缩, 所得剩余物通过硅胶层析柱(1%的氨水甲醇溶液/二氯甲烷=30%/70%)纯化得到黄色固体中间体 327-B(750 mg, 收率 92%)。 (ESI) m/z . $[\text{M}+H]^+$ 521.4.

- 10 步骤 5: 向中间体 327-B(600 mg, 1.2 mmol)的 6 N 盐酸(6 mL)溶液中加入醋酸(3 mL), 然后在 70°C 搅拌 3 小时。反应完毕减压浓缩, 加入氨的甲醇溶液碱化(20 mL), 再次减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(1%的氨水甲醇溶液/二氯甲烷=30%/70%)纯化得到黄色固体中间体 L (350 mg, 收率 32%)。 (ESI) m/z . $[\text{M}+H]^+$ 477.2.

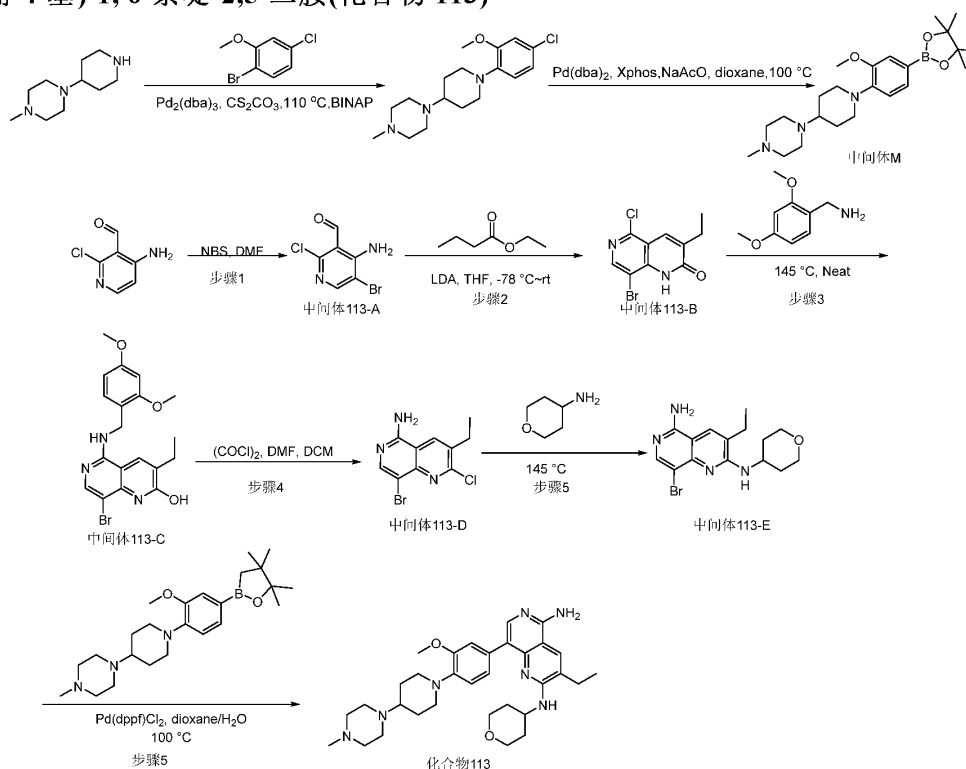
- 15 步骤 6: 向含有中间体 L(150 mg, 0.30 mmol)和 3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷(79 mg, 0.60 mmol)的 1,2-二氯乙烷(20 mL)混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(200 mg, 0.90 mmol)。 80°C 搅拌反应 16 小时, 反应毕降至室温然后减压浓缩。所得剩余物通过制备液相色谱纯化得到黄色固体化合物 327 甲酸盐(17 mg, 收率 9%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20 (brs, 1.8H), 7.92 (s, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.45 (brs, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (s, 4H), 3.25 – 3.20 (m, 2H), 2.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 4H), 2.48 – 2.41 (m, 4H), 2.22 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.96 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.75 – 1.57 (m, 6H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). (ESI) m/z . 587.4 $[\text{M}+H]^+$.

参照实施例 37 的步骤 6 还原胺化的方法, 用如下表格的起始原料与中间体 L 进行反应得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
328			^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.21 (brs, 2.5H), 7.92 (s, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.29 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 2.74 – 2.68 (m, 4H), 2.63 – 2.51 (m, 4H), 1.88 (t, $J = 12.4$ Hz, 4H), 1.75 – 1.58 (m, 4H), 1.55 (t, $J = 12.0$ Hz, 4H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.12 (s, 3H).甲酸盐

121			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (brs, 0.7H), 7.89 (s, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 3H), 6.92 – 6.86 (m, 3H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 3.91 – 3.89 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.48 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 3H), 3.28 – 3.23 (m, 7H), 2.84 – 2.79 (m, 3H), 2.60 – 2.54 (m, 4H), 1.90 – 1.83 (m, 4H), 1.66 – 1.57 (m, 4H), 1.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
323			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (brs, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.47 – 3.44 (m, 2H), 3.23 – 3.18 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.85 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 6H), 2.23 – 2.19 (m, 1H), 2.11 – 2.00 (m, 3H), 1.98 – 1.77 (m, 3H), 1.65 – 1.60 (m, 4H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐
324			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.25 (brs, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.21 – 4.07 (m, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.49 – 3.30 (m, 6H), 3.26 (m, 3H), 2.86 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 6H), 2.29 – 2.25 (m, 1H), 1.91 (m, 6H), 1.65 – 1.60 (m, 4H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). 甲酸盐

实施例 38: 3-乙基-8-(3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1, 6-萘啶-2,5-二胺(化合物 113)



5 中间体 M 的合成：参照实施例 7 步骤 1 和 2 的合成方法，以 1-甲基-4-(4-哌啶基)吡唑(5.0 g, 30 mmol)进行反应得到黄色固体中间体 M (两步收率 24%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.51 – 2.34 (m, 13H), 2.34 (s, 3H), 1.89 – 1.76 (m, 4H), 1.33 (s, 12H). (ESI) *m/z*. [M+1]⁺ 416.2.

步骤 1: 向 4-氨基-2-氯吡啶-3-甲醛(200 mg, 1.3 mmol)的 N, N-二甲基甲酰胺(5 mL)的溶液中加入 NBS(260 mg, 1.5 mmol)。25°C 条件下搅拌反应 5 小时, 然后倾倒入水(10 mL)中。析出固体, 过滤、干燥得到白色固体中间体 113-A (215 mg, 收率 72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.39 (brs, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 5.73 (s, 1H). (ESI) m/z 234.9 [M+H]⁺

步骤 2: 在-78°C 条件下向丁酸乙酯(440 mg, 3.8 mmol)的四氢呋喃(10 mL)的溶液中加入 LDA 溶液 (1.9 mL, 3.8 mmol, 2 mol/L)。-78°C 条件下搅拌反应 1 小时, 然后加入中间体 113-A(0.21 g, 0.90 mmol)。25°C 条件下搅拌反应 14 小时。加入饱和氯化铵溶液(10 mL)中。混合液用乙酸乙酯萃取三次(10 mL × 3)。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(石油醚/乙酸乙酯 = 10: 1)纯化得到白色固体中间体 113-B (88 mg, 收率 40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.51 (brs, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 2.59 (dd, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). (ESI) m/z 286.9 [M+H]⁺

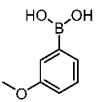
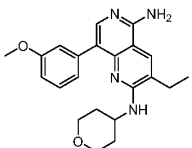
步骤 3: 参照实施例 2 步骤 1 的方法, 以中间体 113-B (88 mg, 0.31 mmol)为起始原料得到浅黄色固体中间体 113-C (80 mg, 收率 62%)。 (ESI) m/z 418.0 [M+H]⁺。

步骤 4: 参照实施例 1 步骤 8 的方法, 以中间体 113-C (80 mg, 0.19 mmol)为起始原料得到棕色固体中间体 113-D (90 mg, 粗产品直接用于下步反应)。

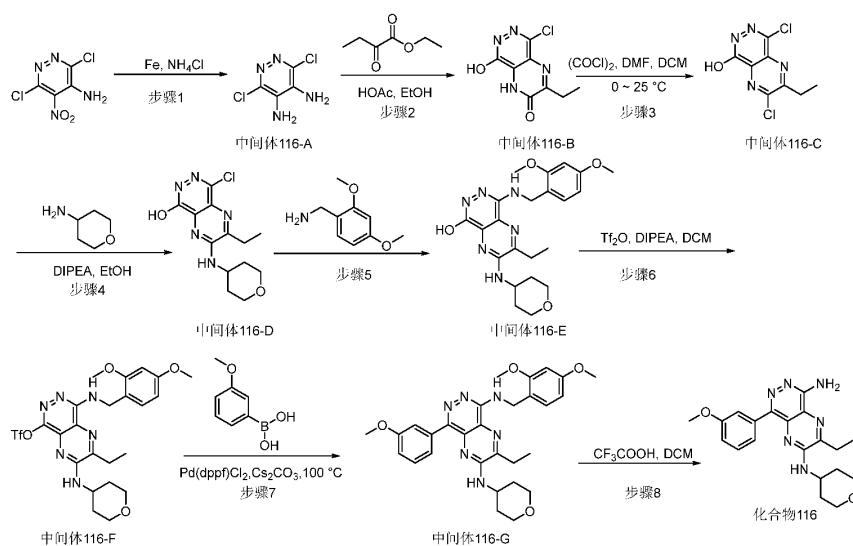
步骤 5: 中间体 113-D (90 mg)和四氢吡喃-4-胺(412 mg, 4.1 mmol)的混合物在 145°C 搅拌反应 1 小时。反应毕降至室温, 减压浓缩, 所得剩余物通过硅胶层析柱(石油醚/乙酸乙酯= 1: 1)纯化得到棕色固体中间体 113-E (60 mg, 收率 89%)。 (ESI) m/z 353.0 [M+H]⁺。

步骤 6: 参照实施例 2 步骤 2 的方法, 以中间体 113-E (60 mg, 0.17 mmol)和中间体 M(142 mg, 0.34 mmol)为起始原料进行反应得到黄色固体化合物 113 甲酸盐(23 mg, 收率 23%)¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (brs, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.45 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 3.92 – 3.84 (m, 2H), 3.84 – 3.77 (m, 3H), 3.45 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 6H), 2.53 – 2.51 (m, 1H), 2.48 – 2.20 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.90 – 1.76 (m, 4H), 1.65 – 1.48 (m, 4H), 1.25 (dd, *J* = 12.0, 4.8 Hz, 3H). (ESI) m/z. 560.3 [M+1]⁺。

参照实施例 38 步骤 6 的合成方法, 用如下表格中的起始原料与中间体 M 反应得到如下表格中相应的化合物

No	起始原料	结构	HNMR
114			¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.19 – 4.12 (m, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.29 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 2.58 – 2.54 (m, 2H), 1.82 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 1.57 (dt, <i>J</i> = 12.0, 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.2 Hzs, 3H).甲酸盐

实施例 39: 3-乙基-8-(3-甲氧基苯基)-N2-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡嗪并[2,3-*d*]哒嗪-2,5-二胺 (化合物 116)



步骤 1: 向 3,6-二氯-5-硝基哒嗪-4-胺(4.4 g, 21 mmol)的乙醇(40 mL)和饱和氯化铵(40 mL)的溶液中加入铁粉(12 g, 0.21 mol)。25℃条件下搅拌反应 18 小时, 过滤, 滤饼用乙醇(40 mL)洗涤。滤液蒸除乙醇, 剩余物用乙酸乙酯萃取三次(100 mL × 3)。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷:甲醇=20: 1)纯化得到黄色固体中间体 116-A (1.8 g, 收率 43%)。 (ESI) m/z 178.9 $[M+H]^+$

步骤 2 到步骤 4: 参照实施例 1 步骤 7 到步骤 9 的方法以中间体 116-A 进行反应得到白色固体中间体 116-D (三步收率 2.2%)。 (ESI) m/z 312.1 $[M+H]^+$

步骤 5: 参照实施例 8 步骤 1 的方法, 以中间体 116-D (66 mg, 0.21 mmol)进行反应得到黄色固体中间体 116-E (60 mg, 收率 61%)。 (ESI) m/z 441.1 $[M+H]^+$

步骤 6: 参照实施例 17 步骤 1 的方法, 以中间体 116-E (50 mg, 0.12 mmol)和三氟甲磺酸酐(40 mg, 0.14 mmol)进行反应得到黄色固体中间体 116-E (50 mg, 收率 65%)。 (ESI) m/z 573.0 $[M+H]^+$

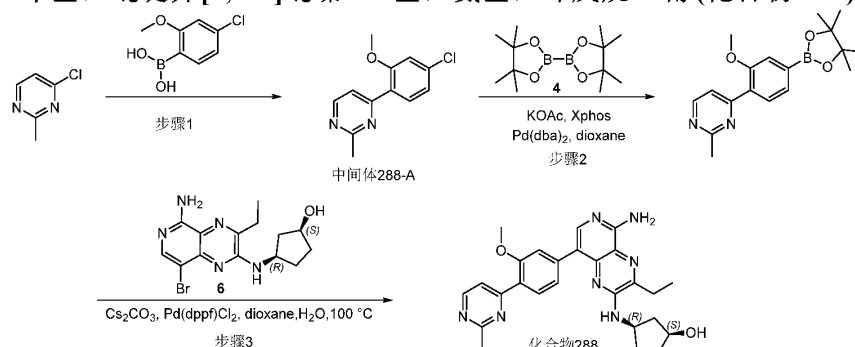
步骤 7 和步骤 8: 参照实施例 17 步骤 3 和步骤 4 的方法, 以中间体 116-E (70 mg, 0.12 mmol)和(3-甲氧基苯基)硼酸(37 mg, 0.24 mmol)进行反应得到白色固体化合物 116 甲酸盐 (5 mg, 两步收率 11%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.73 – 7.71 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.00 – 6.97 (m, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.16 – 4.12 (m, 1H), 3.96 – 3.92 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.90 – 2.84 (m, 2H), 1.89 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.67 – 1.61 (m, 2H), 1.35 – 1.31 (m, 3H)。 (ESI) m/z 381.1 $[M+1]^+$ 。

参照实施例 39 的合成方法, 在步骤 7 中用中间体 M 代替间甲氧基苯硼酸进行反应得到如下表格化合物

No	结构	HNMR
11 5		1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (brs, 2H), 7.77 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (brs, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 3.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.51 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 11.2 Hz, 3H), 2.89 – 2.83 (m, 2H), 2.62 – 2.54 (m, 6H), 2.43 – 2.31 (m, 4H),

		2.19 (s, 3H), 1.93 – 1.82 (m, 4H), 1.72 – 1.52 (m, 4H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). 甲酸盐
--	--	---

实施例 40: (1S, 3R) -3 - ((5-氨基-3-乙基-8- (3-甲氧基-4- (2-甲基嘧啶-4-基) 苯基) 吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-基) 氨基) 环戊烷-1-醇(化合物 288)



步骤 1: 参照实施例 2 步骤 2 的方法, 用 4-氯-2-甲基嘧啶(1.0 g, 7.8 mmol)和(4-氯-2-甲氧基苯基)硼酸(1.7 g, 9.3 mmol)反应得到棕色固体中间体 288-A (1.6 g, 收率 87%)。

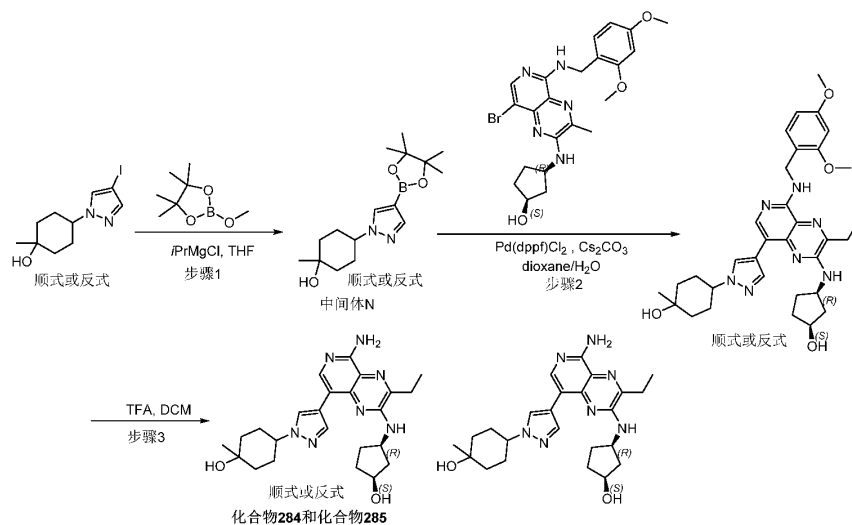
步骤 2 和 3: 参照实施例 7 步骤 2 的方法以中间体 288-A 进行反应得到中间体, 然后再参照实施例 2 步骤 2 的方法与化合物 151 进行反应得到黄色固体化合物 288 甲酸盐 (两步收率约 59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.81 (brs, 2H), 4.87 – 4.65 (m, 1H), 4.46 – 4.38 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.82 – 1.58 (m, 4H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). (ESI) m/z 472.2. $[M+1]^+$.

参照实施例 40 步骤 1 和步骤 2 的方法, 用如下表格的起始原料进行反应得到硼酸酯中间体, 然后再参照实施例从步骤 2 开始的化合物 8 的合成方法与中间体 D 进行反应得到如下表格相应的化合物

No	起始原料	结构	¹ H NMR
313			¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97 (s, 3H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 4H), 4.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.44 – 4.33 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.88 – 2.83 (m, 6H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.09 – 1.78 (m, 6H), 1.73 – 1.57 (m, 3H), 1.35 – 1.32 (m, 3H).

实施例 41: 顺式和反式 4- (4- (5-氨基-3-乙基-2- ((1R, 3S) -3-羟基环戊基) 氨基) 吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基) -1H-吡啶-1-基) -1-甲基环己-1-醇(化合物 284 和 285)

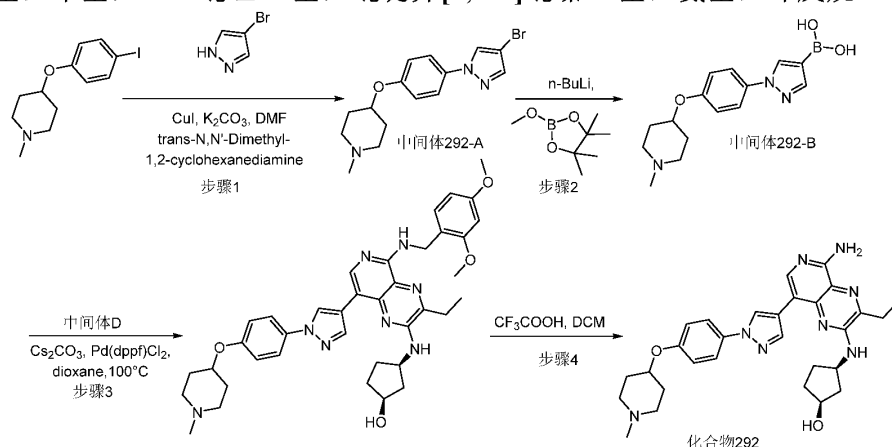
在下面路线中顺式和反式的起始原料分别进行反应得到化合物 284 和化合物 285



步骤 1: 在 0℃ 的条件下向顺式或者反式 4-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环己-1-醇的四氢呋喃溶液中滴加异丙基氯化镁(约 5 当量)。此混合物在氮气保护的条件下 0℃ 搅拌反应 1 小时, 然后加入 2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(约 5.5 当量)。此混合物在氮气保护的条件下 0℃ 搅拌反应 1 小时, 然后升温至 25℃ 搅拌反应 3 小时。反应毕减压浓缩, 所得剩余物通过硅胶层析柱(石油醚: 乙酸乙酯=3: 7 到乙酸乙酯)纯化得到无色油状物中间 N(收率约 72%)。(ESI) m/z . 307.2. $[M+H]^+$.

步骤 2 和 3: 参照实施例 31 步骤 2 和 3 的方法使中间 N 与中间 D 反应得到化合物 284(两步收率 30%)和化合物 285(两步收率 6.5%), 均为黄色固体。化合物 284: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.17 – 8.13 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.92 – 4.65 (m, 1H), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 4.26 – 4.07 (m, 3H), 2.82 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 3H), 1.88 – 1.80 (m, 4H), 1.71 – 1.63 (m, 4H), 1.53 – 1.46 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H).(ESI) m/z 452.3. $[M+1]^+$. 化合物 285: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.38 (brs, 2H), 4.50 – 4.47 (m, 1H), 4.28 – 4.11 (m, 2H), 2.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.05 – 2.00 (m, 3H), 2.00 – 1.52 (m, 11H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H).(ESI) m/z . 452.3 $[M+1]^+$.

实施例 42: (1S, 3R) -3-((5-氨基-3-乙基-8-(1-(4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-2-基)氨基)环戊烷-1-醇(化合物 292)



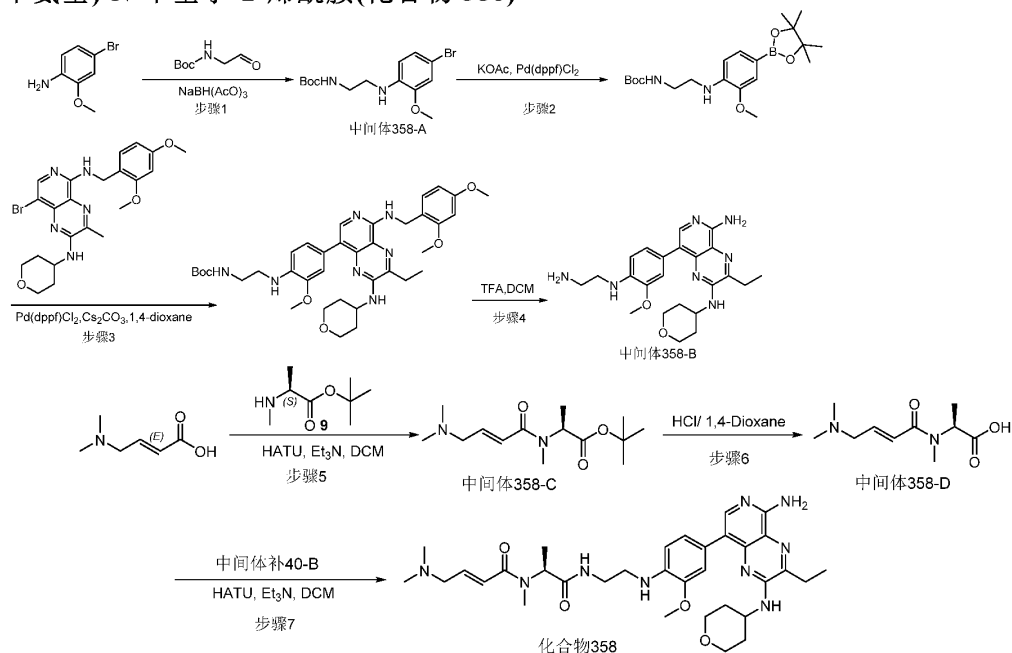
步骤 1: 参照实施例 22 步骤 1 的方法, 用 4-(4-碘苯氧基)-1-甲基哌啶(800 mg, 2.5 mmol)和 4-溴-1H-吡唑(389 mg, 2.6 mmol)反应得到黄色固体中间 292-A (410 mg, 48%)

(ESI) m/z 336.1 $[M+H]^+$.

步骤 2: 在 -78°C 和氮气保护的条件下, 向中间体 292-A (350 mg, 1.04 mmol) 的四氢呋喃(10mL)溶液中滴加正丁基溶液(0.5 ml, 2.4 N)然后搅拌反应 20 分钟, 加入 2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(328mg, 2.08 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液。此混合物在氮气保护的条件下 -78°C 搅拌反应 1 小时, 然后升温至 0°C 搅拌反应 1 小时。反应毕加入 2 mL 甲醇淬灭, 减压浓缩, 所得剩余物通过硅胶层析柱(二氯甲烷:甲醇=9: 1)纯化得到黄色油状物中间体 292-B (150 mg, 收率 86%)。 (ESI) m/z . 302.2. $[M+H]^+$.

步骤 3 和 4: 参照实施例 31 步骤 2 和 3 的方法使中间体 292-B (114 mg, 0.398 mmol) 与中间体 D (100 mg, 0.199 mmol) 反应得到黄色固体化合物 292 甲酸盐 (38 mg, 两步收率 3.9%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 4H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.72 – 4.68 (m, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 1H), 3.34 – 3.20 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.73 – 2.66 (m, 2H), 2.14 – 1.85 (m, 5H), 1.76 – 1.53 (m, 5H), 1.48 – 1.38 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). (ESI) m/z . 529.3. $[M+H]^+$.

15 实施例 43: (S, E)-N-(1-(2-(4-(5-氨基-3-乙基-2-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-8-基)-2-甲氧基苯基)氨基)乙基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-4-(二甲氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(化合物 358)



20 步骤 1: 参照实施例 6 步骤 2 的方法, 4-溴-2-甲氧基苯胺(8.0 g, 39 mmol) and (2-氧乙基)氨基甲酸叔丁酯(6.6 g, 41 mmol)反应得到黄色固体中间体 358-A (4.5 g, 30%)。 (ESI) m/z 346.1 $[M+H]^+$.

步骤 2 到 4: 参照实施例 7 步骤 2 到 4 的方法, 用中间体 358-A 进行反应得到黄色固体中间体 358-B (三步收率 23%)。 (ESI) m/z . 438.2. $[M+H]^+$.

25 步骤 5: 向(E)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酸(500 mg, 3.9 mmol)和(2S)-2-(甲氨基)丙酸叔丁酯(678 mg, 4.3 mmol)的二氯甲烷溶液 (10 mL) 中加入 HATU (1.9 g, 5.0 mmol) 和三乙胺 (0.77 g, 7.7 mmol)。混合物在 25°C 搅拌反应 4 小时, 反应完毕减压浓缩。所得剩余物通过硅胶层析柱(甲醇(含 1% 氨水)/二氯甲烷=20 分钟内从 0% 到 100%)纯化得到黄色固体中间体 358-C (980 mg, 收率 84%)。 (ESI) m/z . 271.1. $[M+H]^+$.

30 步骤 6: 参照实施例 24 步骤 1 的方法, 用中间体 358-C (500 mg, 1.9 mmol) 进行反应得到黄色固体中间体 358-D (350 mg, 收率 88%)。 (ESI) m/z . 215.1. $[M+H]^+$.

步骤 7: 参照本实施例步骤 1 的方法, 用中间体 358-D(62 mg, 0.29 mmol)和中间体 358-B (120 mg, 0.27 mmol)进行反应得到黄色固体化合物 358 (18.5 mg, 收率 11%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.67 – 6.59 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.04 – 5.00 (m, 2H), 4.22 – 4.11 (m, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.31 – 3.28 (m, 3H), 3.16 – 3.12 (m, 2H), 3.10 – 3.00 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.80 – 2.75 (m, 3H), 2.16 – 2.10 (m, 6H), 1.87 – 1.84 (m, 2H), 1.63 – 1.60 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H). (ESI) *m/z*. 634.3. [M+H]⁺.

10 生物测试例 1 FLT3 激酶体外抑制活性实验:

试剂和耗材

试剂名称	供货商	货号	批号
FLT3	Carna	08-145	10CBS-0917U
Kinase substrate 2	GL	112394	P191104-TL112394
384-well plate	Corning	3573	12619003

仪器

离心机 (生产厂家: Eppendorf, 型号: 5430), 酶标仪 (生产厂家: Perkin Elmer, 型号: Caliper EZ Reader II), Echo 550 (生产厂家: Labcyte, 型号: Echo 550)

实验方法

1. 激酶反应过程

- (1) 配制 1×Kinase buffer。
- (2) 化合物浓度梯度的配制: 受试化合物起始浓度 1 μM, 3 倍稀释, 10 个浓度, 单孔检测。在 384 孔板中梯度稀释成 100 倍终浓度的 10 个不同浓度的溶液。然后用 Echo550 转移 250 nl 到 384 反应板中备用。阴性对照孔和阳性对照孔中分别加 250 nl 的 100%DMSO。
- (3) 用 1×Kinase buffer 配制 2.5 倍终浓度的激酶溶液。
- (4) 在化合物孔和阳性对照孔分别加 10 μL 的 2.5 倍终浓度的激酶溶液; 在阴性对照孔中加 10 μL 的 1×Kinase buffer。
- (5) 1000rpm 离心 30 秒, 振荡混匀后室温孵育 10 分钟。
- (6) 用 1×Kinase buffer 配制 25/15 倍终浓度的 ATP 和 Kinase substrate 2 的混合溶液。
- (7) 加入 15 μL 的 25/15 倍终浓度的 ATP 和底物的混合溶液, 起始反应。
- (8) 将 384 孔板 1000rpm 离心 30 秒, 振荡混匀后室温孵育 30 分钟。
- (9) 加入 30 μL 终止检测液停止激酶反应, 1000rpm 离心 30 秒, 振荡混匀。
- (10) 用 Caliper EZ Reader II 读取转化率。

2. 数据分析

计算公式

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{\text{Conversion\%}_{\text{max}} - \text{Conversion\%}_{\text{sample}}}{\text{Conversion\%}_{\text{max}} - \text{Conversion\%}_{\text{min}}} \times 100$$

其中: Conversion%_{sample}是样品的转化率读数; Conversion%_{min}: 阴性对照孔。

生物测试例 2: MV4;11 体外抑制繁殖实验:

实验材料:

MV4; 11 细胞系购自中国科学院细胞库, IMDM 培养基 (Gibco, 目录号 12440),
 5 胎牛血清 (Gibco, 目录号 10099141C), 盘尼西林-链霉素双抗 (Gibco, 目录号 15140122), DMSO (Sigma, 目录号 D2650), Celltiter-Glo 检测试剂盒 (CTG) (Promega, 目录号 G7573), 384 孔透明平底黑壁细胞培养板 (Corning, 目录号 3764), D300e 点板仪 (Tecan, 目录号 D300e), SpectraMax i3x 酶标仪 (MOLECULAR DEVICES, 目录号 i3x)

10 实验方法:

细胞培养:

MV4;11 细胞培养条件是 IMDM, 10% 胎牛血清, 1%盘尼西林-链霉素双抗, 细胞密度不超过 1.0×10^6 细胞每毫升, 保证其始终处于对数生长期, 细胞活率大于 95%。

化合物制备:

15 待测化合物从 10uM 开始, 用 DMSO 进行 3 倍稀释, 共 9 个浓度。加 60nl 稀释好的化合物到细胞培养板中, 设置三复孔实验。

化合物处理细胞:

将制备好的 MV4;11 细胞悬液加入 384 孔板中, 每孔 20 微升细胞悬液, 即每孔含有 2000 个 MV4; 11 细胞, 使得 DMSO 的终浓度为 0.3%。将细胞培养板置于 37 摄氏
 20 度, 5%二氧化碳培养箱中培养 72 小时。

向细胞培养板中加入每孔 20 微升的 Promega CellTiter-Glo 试剂, 室温振荡孵育 10 分钟使发光信号稳定。使用 SpectraMax i3x 酶标仪读数。

数据分析:

25 将原始数据换算成抑制率, 通过非线性四参数曲线拟合得到化合物的 IC50 值 (半数抑制浓度)。

下表中记录了生物测试例 1 和生物测试例 2 中的测试结果。结果显示, 本发明示例化合物对 FLT3 激酶具有强烈的抑制作用, 对 MV4;11 细胞增殖有优异的抑制活性。

A: $IC_{50} \leq 10nM$;

30 B: $10nM < IC_{50} \leq 100nM$;

C: $100nM < IC_{50} \leq 500nM$;

D: $> 500nM$

部分化合物的活性测试结果如下表中所示。

编号	酶活 FLT3	细胞增殖抑制活性 MV4;11
1	D	D
2	C	D
3	B	D
7	A	B
8	A	B
11	B	D

13	A	B
14	A	B
15	A	B
16	A	B
17	A	B
18	B	
19	A	
21	B	C
22	A	B
23	A	B
25	B	
26	B	C
27	A	B
28	A	B
31	A	B
32	A	B
33	A	B
35	A	B
36	A	B
37	A	B
38	A	B
39	A	B
43	B	C
44	B	D
45	A	B
46	A	B
48	A	B
56	B	
57	B	
58	A	B
61	B	
65	A	B
66	A	B
67	A	B
68	A	B
69	A	C
70	A	A
71	A	B
72	A	A
76	B	
77	A	B
78	A	B
79	A	B
82	A	B
83	A	B
85	A	B
92	A	B
121	A	B

134	A	B
135	A	B
136	A	B
137	A	
138	C	D
139	A	B
151	C	
154	A	
155	A	B
156	A	B
157	A	B
158	A	B
159	A	B
160	A	B
162	A	C
163	A	B
164	A	B
165	A	A
166	A	A
167	A	A
168	A	A
169	A	A
170	A	A
171	A	A
172	A	A
173	A	
174	A	A
175	A	A
176	A	B
177	A	A
178	A	A
179	A	A
180	A	A
181	A	A
182	A	A
183	A	A
184	A	A
185	A	A
186	A	A
187	A	A
188	A	A
189	A	A
190	A	A
191	A	A
192	A	A
193	A	A
194	A	A
195	B	B

196	A	B
197	A	B
198	A	B
199	A	A
200	A	A
201	A	A
202	A	A
203	A	B
204	A	A
205	A	A
206	A	B
207	A	A
208	A	A
209	A	A
210	A	A
211	A	A
212	A	A
213	A	A
214	A	A
215	A	A
216	A	A
217	A	A
218	A	A
219	A	A
220	A	A
221	A	A
222	A	A
223	A	A
224	A	A
225	A	A
226	A	A
227	A	A
228	A	B
229	A	
230	A	
231	A	
232	A	A
233	A	A
234	A	A
235	A	A
236	A	B
237	A	B
238	A	B
239	A	B
240	A	B
241	A	B
242	A	B
243	A	A

244	A	B
245	A	A
246	A	A
247	A	B
248	A	B
249	A	A
250	A	
251	A	B
252	A	B
253	A	A
254	A	A
255	A	
256	A	
257	A	A
258	A	
259	A	
260	A	A
261	A	B
262	B	
263	D	
264	A	
265	A	B
266	A	B
267	A	B
268	A	B
269	A	A
270	A	B
271	A	B
272	A	A
273	A	A
274	A	B
275	A	B
276	A	A
277	B	C
278	A	A
279	B	B
280	A	A
281	B	B
282	A	B
283	A	B
284	A	A
285	A	A
286	A	A
287	A	B
288	A	B
290	A	A
291	A	B
292	D	C

293	A	B
294	A	A
295	A	A
296	A	A
299	A	B
300	A	A
301	A	A
302	A	A
303	A	B
304	A	A
306	A	A
308	A	A
309	A	A
310	A	B
311	A	A
312	A	B
313	A	B
314	B	B
315	A	B
318	A	A
319	A	B
320	A	B
321	A	B
322	A	B
323	A	B
324	A	B
325	A	B
326	B	B
327	A	B
328	A	B
329	A	A
330	A	B
331	A	A
332	A	A
333	A	A
334	A	A
335	A	A
336	A	A
337	A	B
338	A	A
339	A	B
340	A	B
341	A	A
342	A	B
343	A	A
344	A	A
345	A	A
346	A	B

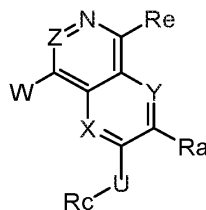
347	A	B
348	A	B
349	A	B
350	A	A
351	A	B
352	A	B
353	A	B
354	A	B
355	A	A
356	A	B
357	A	A
358	B	C

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

5

权 利 要 求

1、一种如下式 II 所示的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物：



II

其中，X、Y 和 Z 各自独立地选自下组：N 或 CR；

Ra 选自下组：H、卤素、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₂-C₆ 烯基、取代或未取代的 C₂-C₆ 炔基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环（包括饱和或部分不饱和的情况）、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-9 元的杂芳环（包括单环或稠合环）、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 3-8 元的杂环（其为饱和或部分不饱和杂环，优选为取代或未取代的 C₃-C₆ 环烷基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 3-6 元的杂环）、或取代或未取代的-[L]_m-H 基团；其中，所述的各个 L 各自独立地选自下组：-CH₂-、-O-、-NH-或-S-；

m 选自下组：1、2、3、4、5 或 6；

U 选自下组：化学键，或-O-、-CHR-、羰基、S、-NH-、-NHC(O)-、-NHS(O)₂-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-COO-、-O-S(O)₂-；

Rc 选自下组：H、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环（包括饱和或部分不饱和的情况）、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 3-8 元的杂环（饱和或部分不饱和环，包括单环、稠合环、桥环或螺环）、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、或取代或未取代的-[L]_m-H 基团；其中，所述的各个 L 各自独立地选自下组：-CH₂-、-O-、-NH-或-S-；

Re 选自下组：卤素、-NHR、-OR、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基-NH-、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环（包括饱和或部分不饱和的情况）、或取代或未取代的-[L]_m-H 基团；其中，所述的各个 L 各自独立地选自下组：-CH₂-、-O-、-NH-或-S-；

W 选自下组：H、-NHR、-OR、卤素、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₂-C₆ 烯基、取代或未取代的 C₂-C₆ 炔基、取代或未取代的 C₃-C₈ 碳环（包括饱和或部分不饱和的情况）、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-15 元的杂环（饱和或部分不饱和环，包括单环、稠合环、桥环或螺环）、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环（包括单环或稠合环）、取代或未取代的-C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基（包括单环、稠合环、桥环或螺环）、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基；

所述 W 基团被至少一个具有 -M-A 结构的基团取代, 且所述的 M 选自下组: 化学键, 或 -CHR-、羰基、S、O、-NH-、-NHC(O)-、-NHS(O)₂-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-COO-、-O-S(O)₂-;

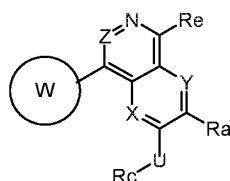
所述的 A 选自下组: H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环 (其为饱和或部分不饱和环, 包括单环、稠合多环、桥环或螺环)、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环 (包括单环或稠合环)、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-SO-;

所述 A 基团中, 所述的取代是指被一个或多个选自 B 组的基团取代, 且所述的 B 组包括: H、卤素、=O、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 3-12 元 (优选为 5-7 元) 的杂环、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-SO-; 且所述的 B 组中, 所述的取代是指被一个或多个 R 基团所取代;

R 为选自下组的基团: H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-7 元的杂环、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C₁-C₄ 烷基-SO-;

除非特别说明, 上述各式中, 所述的取代指对应基团上的氢原子被一个或多个选自下组的取代基所取代: 氘、氚、卤素、羟基、羧基、巯基、苄基、C₁-C₁₂ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 醛基、氨基、C₁-C₆ 酰胺基、硝基、氰基、未取代或卤代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或卤代的 C₃-C₈ 环烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基-胺基、C₆-C₁₀ 芳基、五元或六元杂芳基、五元或六元非芳香性杂环基、-O-(C₆-C₁₀ 芳基)、-O-(五元或六元杂芳基)、C₁-C₁₂ 烷氨基羰基、未取代或卤代的 C₂-C₁₀ 酰基、磺酰基 (-SO₂-OH)、磷酰基 (-PO₃-OH)、未取代或卤代的 C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、未取代或卤代 C₁-C₄ 烷基-SO-。

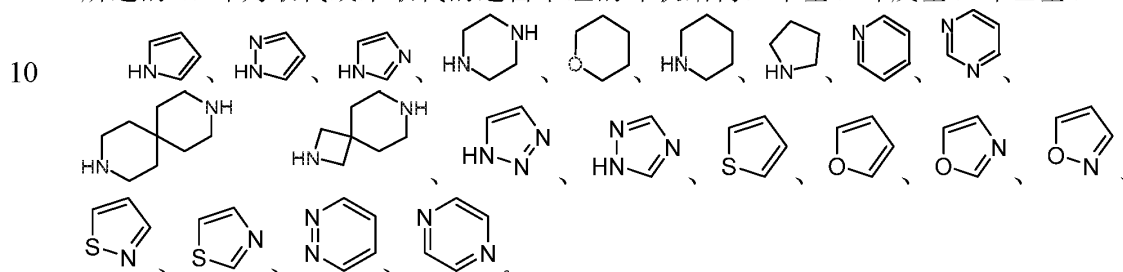
2、如权利要求 1 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐或氘代产物, 其特征在于, 所述的化合物具有如下式 IIa 所示的结构:



IIa

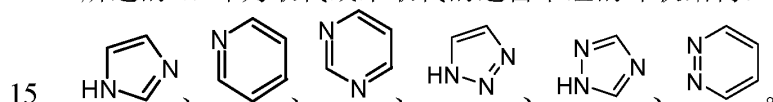
其中, 所述的 W 环选自下组: 取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-7 元的杂环、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基; 其中, 所述 W 基团中, 所述的取代是指被一个或多个选自 A 组的基团取代。

3、如权利要求 2 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐或氘代产物, 其特征在于, 所述的 W 环为取代或未取代的选自下组的环状结构: 苯基、环戊基、环己基、

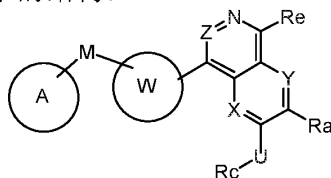


4、如权利要求 2 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐或氘代产物, 其特征在于,

所述的 W 环为取代或未取代的选自下组的环状结构: 苯基、



5、如权利要求 2 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐或氘代产物, 其特征在于, 所述的化合物具有如下式 III 所示的结构:

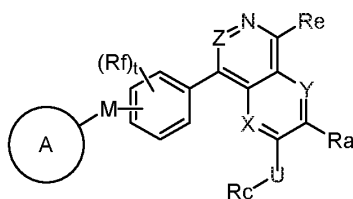


III

20 其中, 所述的 A 环选自下组: 取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 -C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基;

25 M 选自下组: 化学键, 或 -O-、-CHR-、羰基、S、-NH-、-NHC(O)-、-NHS(O)₂-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-COO-、-O-S(O)₂-。

6、如权利要求 5 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐或氘代产物, 其特征在于, 所述的化合物具有如下式所示的结构:



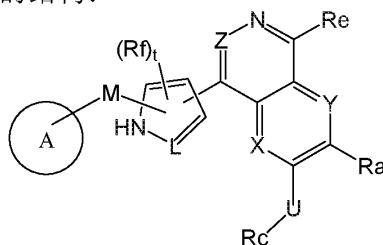
其中，

Rf 选自下组：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基；

5 t 为 0、1、2、3 或 4；

且所述的 A 环选自下组：取代或未取代的 5-12 元饱和环(包括螺环和桥环)、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基，且所述的 A 环上至少具有一个选自 N 或 O 的杂原子。

7、如权利要求 5 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，
10 所述的化合物具有如下式所示的结构：



其中，

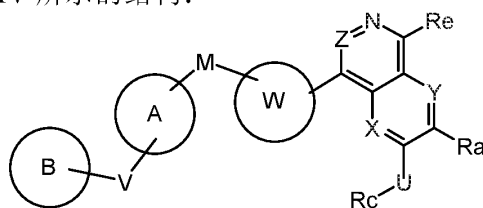
Rf 选自下组：H、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、巯基、醛基、羧基、磺酰基、C₁-C₄ 烷基-S(O)₂-、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷氧基；

15 t 为 0、1、2、3 或 4；

L 为 N 或 CH；

且所述的 A 环选自下组：取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基。

8、如权利要求 5 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，
20 所述的化合物具有如下式 IV 所示的结构：



IV

其中，所述的 A 环选自下组：取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的-C₁-C₆ 烷基-苯基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基；

M 选自下组：化学键，或-O-、-CHR-、羰基、S、-NH-、-NHC(O)-、-NHS(O)₂-、-

NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-COO-、-O-S(O)₂-;

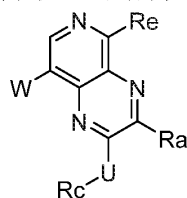
B 环选自下组：取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 4-12 元的杂环、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧、硫和氮中的杂原子的 5-12 元的杂芳环、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 碳环；

- 5 V 选自下组：化学键，或-O-、-CHR-、羰基、S、-NH-、-NHC(O)-、-NHS(O)₂-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-COO-、-O-S(O)₂-。

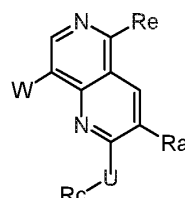
9、如权利要求 5 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，所述的 A 环至少具有一个取代基 G，且所述的 G 基团选自下组：氨基、=O、取代或未取代的含有 1-3 个选自氧和氮中的杂原子的 4-7 元的杂环、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基。

- 10 基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 酯基、取代或未取代的 C₁-C₆ 酰胺基。

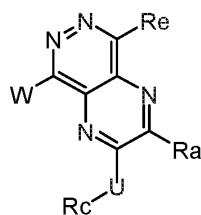
10、如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，所述的化合物具有选自下组的结构：



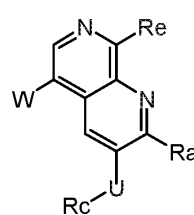
Ia



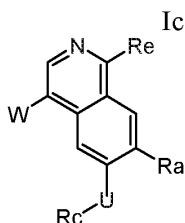
Ib



Ic



Id



Ie

- 20 11、如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，Re 选自下组：胺基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基-NH-。

12、如权利要求 1 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或氘代产物，其特征在于，所述的化合物选自说明书表 1 中所述的化合物。

- 25 13、一种药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物含有治疗有效量的如权利要求 1 所述的化合物、其可药用的盐、外消旋体、R-异构体和 S-异构体、立体异构体或互变异构体中的一种或多种，以及一种或多种可药用的载体、赋形剂、佐剂、辅料和/或稀释剂。

14、如权利要求 1 所述的化合物、其外消旋体、R-异构体、S-异构体或可药用盐

在制备治疗或预防与选自下组的激酶的基因水平异常或表达异常(如对应的核酸突变、缺失,或所述的激酶产生异位或融合或过高表达)相关的疾病的药物中的用途:FLT3、ALK、RET、ROS、AXL、EGFR。

- 15、如权利要求14所述的用途,其特征在于,所述的疾病选自下组:急性髓系白血病、I型神经纤维瘤、多发性骨髓瘤、恶性胶质瘤、非小细胞肺癌、肝癌、肝细胞癌、宫颈癌、淋巴瘤、骨转移瘤、激素难治性前列腺癌、激素依赖性前列腺癌、甲状腺瘤、甲状腺髓样癌、间皮瘤、胶质母细胞瘤、括骨转移瘤、梅克尔细胞癌、泌尿生殖道肿瘤、默克尔细胞癌、膀胱癌、乳头状甲状腺癌、乳腺癌、软组织肉瘤、神经胶质瘤、神经内分泌瘤、肾细胞癌、晚期实体瘤、未分化的星形细胞癌、胃肠道间质瘤、希佩尔-林道综合征、小细胞肺癌、胰腺癌、胰腺内分泌瘤、中枢神经系统肿瘤、转移性肾癌、子宫内膜样癌、子宫内膜样腺癌、肺癌、结直肠癌、卵巢癌、横纹肌肉瘤、黑素瘤、视网膜母细胞瘤、中枢和外周神经系统肿瘤、急性白血病、慢性白血病、胆管癌、支气管癌、食管癌、睾丸癌、皮肤癌、口腔癌、成神经细胞瘤、间变性大细胞淋巴瘤。

15