



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103476776 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 25

---

(21) 申请号 201280004821. 1 (51) Int. Cl.  
(22) 申请日 2012. 01. 07 *C07D 487/04* (2006. 01)  
(30) 优先权数据 *A61K 31/505* (2006. 01)  
61/457, 217 2011. 02. 02 US *A61P 35/00* (2006. 01)  
(66) 本国优先权数据 *A61P 29/00* (2006. 01)  
201110002776. 3 2011. 01. 07 CN *A61P 31/00* (2006. 01)  
(85) PCT申请进入国家阶段日 *A61P 37/02* (2006. 01)  
2013. 07. 30  
(86) PCT申请的申请数据  
PCT/CN2012/070122 2012. 01. 07  
(87) PCT申请的公布数据  
W02012/092880 EN 2012. 07. 12  
(71) 申请人 北京赛林泰医药技术有限公司  
地址 100195 中国北京市海淀区闵庄路 3 号  
清华科技园玉泉慧谷 16 号楼  
(72) 发明人 校登明 程靛 刘希杰 胡远东  
许新合 刘志华 张立鹏 吴伟  
王树龙 沈宇 李根 王银 赵胜  
李春龙 唐佳 于洪灏

权利要求书4页 说明书186页

---

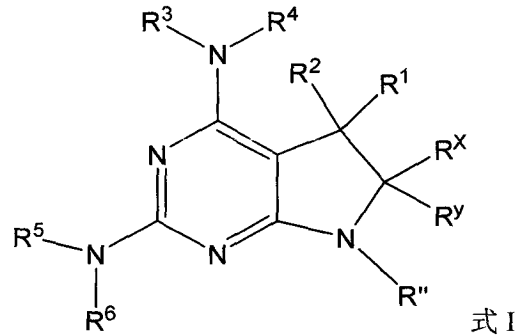
(54) 发明名称

作为 FAK/Pyk2 抑制剂的 2,4-二氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶衍生物

(57) 摘要

本发明与以下相关：一系列新的作为 FAK 和 / 或 Pyk2 抑制剂 2,4-二氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶衍生物、它们的制备、它们的药物组合物、以及它们在用于治疗 FAK 和 / 或 Pyk2 介导的疾病或病症中的应用。

1. 通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，



其中：

$R^1$  和  $R^2$  独立地选自以下基团构成的组：氢，卤素，氰基，硝基，羟基，任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基和任选取代的烷氧基，或者  $R^1$ 、 $R^2$  和与其相连的碳原子共同形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

$R^3$  和  $R^4$  独立地选自以下基团构成的组：氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$  和  $-\text{SOR}^9$ ；

$R^5$  和  $R^6$  独立地选自以下基团构成的组：氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$  和  $-\text{SOR}^{12}$ ；

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地选自以下基团构成的组：任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基；

$R^x$  和  $R^y$  独立地选自以下基团构成的组：氢、卤素、氰基、硝基、羟基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、和任选取代的烷氧基；并且

$R''$  选自以下基团构成的组：氢，任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基和任选取代的烷氧基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中， $R^x$  和  $R^y$  都是氢。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中，

$R^1$  和  $R^2$  独立地选自以下基团构成的组：氢，卤素，氰基，硝基，羟基，任选取代的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、任选取代的  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  环烷基、任选取代的  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  烯基、任选取代的  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  炔基和任选取代的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基；或者  $R^1$ 、 $R^2$  和与其相连的碳原子共同形成任选取代的  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  环烷基或任选取代的杂环烷基；

$R^3$  和  $R^4$  独立地选自以下基团构成的组：氢、任选取代的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、任选取代的  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  环烷基、任选取代的  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  芳基、任选取代的  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  芳基  $-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$  和  $-\text{SOR}^9$ ；

$R^5$  和  $R^6$  独立地选自以下基团构成的组：氢、任选取代的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、任选取代的  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  环烷基、任选取代的  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$  和  $-\text{SOR}^{12}$ ；

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地选自以下基团构成的组：任选取代的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基、任选取

代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、任选取代的 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、任选取代的杂芳基；

R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 独立地选自以下基团构成的组：氢、卤素、氰基、硝基、羟基、任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、任选取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、任选取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、任选取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、和任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基；并且

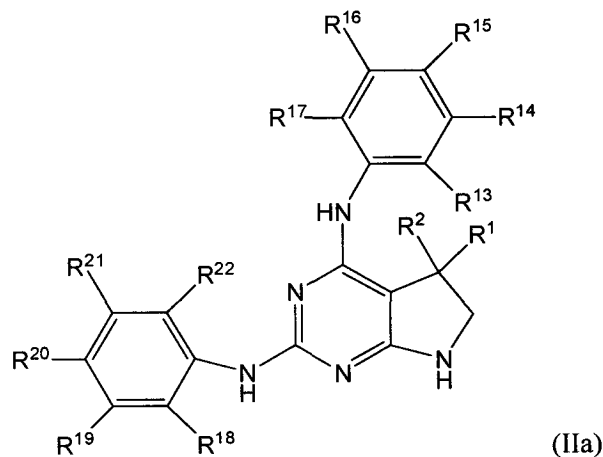
R<sup>z</sup> 选自以下基团构成的组：氢，任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、任选取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、任选取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、任选取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基和任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中，R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立地选自以下基团构成的组：氢，任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、任选取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、任选取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、任选取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基和任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基；或者 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和与其相连的碳原子共同形成任选取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基；

5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中，R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 独立地选自以下基团构成的组：氢、任选取代的 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、任选取代的包含 1-4 个 N、O 或 S 杂原子的 5-15 元杂环烷基、任选取代的包含 1-4 个 N、O 或 S 杂原子的 5-10 元杂芳基。

6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中，R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 独立地选自以下基团构成的组：氢、任选取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、任选取代的 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、任选取代的 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、任选取代的包含 1-4 个 N、O 或 S 杂原子的 5-15 元杂环烷基、任选取代的包含 1-4 个 N、O 或 S 杂原子的 5-10 元杂芳基。

7. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，所述化合物由以下通式 (IIa) 表示：



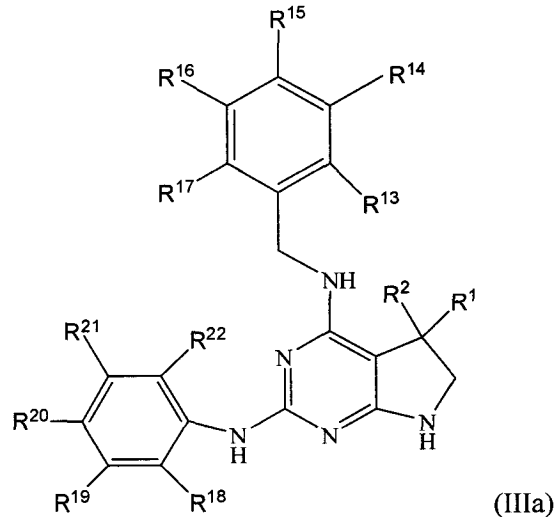
其中：

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立地选自以下基团构成的组：氢，卤素、氰基、硝基、羟基、任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、任选取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、任选取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、任选取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基和任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基；或者 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和与其相连的碳原子共同形成任选取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基；

R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup> 和 R<sup>22</sup> 独立地选自以下基团构成的组：氢、卤素、任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、任选取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、任选取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、任选取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、任选取代的 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、任选取代的包含 1-4 个 N、O 或 S 杂原子的 5-15 元杂环烷基、任选取代的包含 1-4 个 N、O 或 S 杂原子的 5-10 元杂芳基、任选取代

的单  $-C_1-C_6$  烷基氨基、任选取代的二  $-C_1-C_6$  烷基氨基、任选取代的单  $-C_1-C_6$  烷基氨基酰基、任选取代的二  $-C_1-C_6$  烷基氨基酰基、任选取代的包含 1-3 个 N、O 或 S 杂原子的 5-12 元杂环烷基-酰基、任选取代的  $C_1-C_6$  烷基酰胺基、氨基磺酰基、任选取代的单  $-C_1-C_6$  烷基氨基磺酰基、任选取代的二  $-C_1-C_6$  烷基氨基磺酰基、氨基亚磺酰基、任选取代的单  $-C_1-C_6$  烷基氨基亚磺酰基、任选取代的二  $-C_1-C_6$  烷基氨基亚磺酰基、任选取代的  $C_1-C_6$  烷基亚磺酰胺基。

8. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药,所述的化合物由以下通式 (IIIa) 表示:



其中:

$R^1$  和  $R^2$  独立地选自以下基团构成的组:氢、卤素、氰基、硝基、羟基、任选取代的  $C_1-C_6$  烷基、任选取代的  $C_3-C_8$  环烷基、任选取代的  $C_2-C_6$  烯基、任选取代的  $C_2-C_6$  炔基、任选取代的  $C_1-C_6$  烷氧基;或者  $R^1$ 、 $R^2$  和与其相连的碳原子共同形成任选取代的  $C_3-C_8$  环烷基;

$R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  独立地选自以下基团构成的组:氢、卤素、任选取代的  $C_1-C_6$  烷基、任选取代的  $C_3-C_8$  环烷基、任选取代的  $C_2-C_6$  烯基、任选取代的  $C_2-C_6$  炔基、任选取代的  $C_1-C_6$  烷氧基、任选取代的  $C_6-C_{10}$  芳基、任选取代的包含 1-4 个 N、O 或 S 杂原子的 5-15 元杂环烷基、任选取代的包含 1-4 个 N、O 或 S 杂原子的 5-10 元杂芳基、任选取代的单  $-C_1-C_6$  烷基氨基、任选取代的二  $-C_1-C_6$  烷基氨基、任选取代的单  $-C_1-C_6$  烷基氨基酰基、任选取代的二  $-C_1-C_6$  烷基氨基酰基、任选取代的包含 1-3 个 N、O 或 S 杂原子的 5-12 元杂环烷基-酰基、任选取代的  $C_1-C_6$  烷基酰胺基、氨基磺酰基、任选取代的单  $-C_1-C_6$  烷基氨基磺酰基、任选取代的二  $-C_1-C_6$  烷基氨基磺酰基、氨基亚磺酰基、任选取代的单  $-C_1-C_6$  烷基氨基亚磺酰基、任选取代的二  $-C_1-C_6$  烷基氨基亚磺酰基、任选取代的  $C_1-C_6$  烷基亚磺酰胺基。

9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药,其用作药物。

10. 如权利要求 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药,其中,所述药物具有抗增殖和 / 或凋亡活性。

11. 药物组合物,其包含 a) 权利要求 1-9 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药,和 b) 药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂和 / 或辅药。

12. 抑制 FAK 和 / 或 Pyk2 的方法,所述方法包括使权利要求 1-9 中任一项所述的化合

物与 FAK 和 / 或 Pyk2 接触。

13. 治疗或预防 FAK 和 / 或 Pyk2 介导的病症或疾病的方法, 所述方法包括向有此需要的患者施用治疗有效量的权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或权利要求 11 所述的组合物。

14. 如权利要求 13 所述的方法, 其中, 所述病症或疾病为增殖性疾病、感染性疾病或自身免疫性疾病。

15. 如权利要求 14 所述的方法, 其中, 所述增殖性疾病选自癌症和炎症性疾病。

16. 权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药在制备用于抑制 FAK 和 / 或 Pyk2 的药物组合物中的应用。

17. 权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药在制备用于治疗或预防 FAK 和 / 或 Pyk2 介导的病症或疾病的药物组合物中的应用。

18. 如权利要求 17 所述的应用, 其中, 所述病症或疾病为增殖性疾病、感染性疾病或自身免疫性疾病。

19. 如权利要求 18 所述的应用, 其中, 所述增殖性疾病选自癌症和炎症性疾病。

## 作为 FAK/Pyk2 抑制剂的 2,4-二氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及抑制粘着斑激酶 (FAK/Pyk2) 的新型 2,4-二氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶衍生物、其制备方法及其组合物,和所述化合物用于抑制 FAK 和 / 或 Pyk2 的应用和用于治疗 FAK 和 / 或 Pyk2 介导的病症或疾病的方法。

### 背景技术

[0002] FAK(粘着斑激酶)是转导来自多种刺激物(例如整合蛋白、细胞因子、趋化因子和生长因子)的信号从而控制多种细胞通路和过程(包括细胞增殖、细胞迁移、细胞形态和细胞存活)的非受体酪氨酸激酶。FAK 由 FAC(粘着斑复合物)相关的生长因子和整合蛋白激活。ECM(细胞外基质)与整合蛋白的结合导致了 FAK 的激活。ECM 相关的生长因子,例如 bFGF、EGF 或 PDGF 可以通过生长因子的共刺激进一步增强 FAK 的激活。粘着斑复合物的装配和分解对细胞粘着和运动至关重要。FAK 不会使其它蛋白磷酸化。然而,活化的 FAK 自磷酸化并与 Src 激酶结合,Src 激酶反过来磷酸化 FAK 的其它位点和其它 FAK 结合蛋白(例如 Cas 和桩蛋白(paxillin))。磷酸化的 FAK 提供了多个信号事件的介导子(mediator)的停泊位点,并随后通过 PI3K/Akt/mTOR 和 Grb2/SOS/RAS/Raf/MEK/ERK 通路的激活参与细胞生长和存活的调节。FAK 过表达与多种癌症的恶化有关。

[0003] 已经证明抑制 FAK 可抑制多种癌细胞的肿瘤生长(Beviglia et al 2003, BioChem J. 373 :201-210, Smith et al 2005, Melanoma Res. 15 :357-362, Haider et al 2005, Clin. Cancer Res. 11 :8829-8836, van Nimwegen et al 2005, Cancer Res. 65 :4698-4706, Mitra et al 2006, Oncogene 25 :4429-4440)。然而,正常人成纤维细胞或永生生化乳腺细胞中 FAK 的抑制并不引起粘附的丧失或凋亡(Xu et al 1996 Cell Growth and Diff. 7 : 413-418)。此外,FAK 活性的丧失(重建激酶-死亡 FAK 的 FAK<sup>-/-</sup>细胞(FAK<sup>-/-</sup>cells with kinase-dead FAK))降低了小鼠中 v-Src 肿瘤的生长并降低了血管生成。因此,抑制 FAK 可能是治疗过度增殖性疾病(例如癌症)的有效疗法。

[0004] Pyk2 是 FAK 家族的唯一有关成员,具有 48% 的氨基酸同一性。虽然 Pyk2 在肿瘤生成中的作用还不十分清楚,但一些证据已表明 Pyk2 在 FAK 敲除小鼠模型中发挥补偿性作用。因此,FAK 和 Pyk2 的双重抑制能够显著扩大抗-血管生成作用。

### [0005] 发明概述

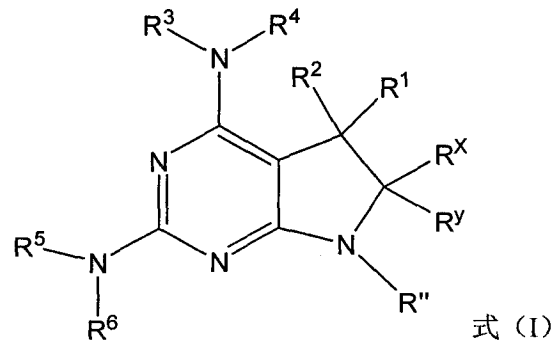
[0006] 本发明公开了一系列新型 2,4-二氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药,其具有 FAK/Pyk2 抑制活性,并可用于抗增殖和 / 或凋亡和 / 或抗侵染和 / 或抗细胞运动和 / 或抗血管生成,并且能够用于治疗哺乳动物(优选人)或者动物病症的方法中,例如用于抑制肿瘤生长和癌症转移。本发明还涉及所述 2,4-二氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药的制备方法,涉及包含所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药的药物组合物,以及所述 2,

4-二氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药在制备具有抗增殖和/或凋亡和/或抗侵袭和/或抗细胞运动和/或抗血管生成的药物中的应用。

[0007] 本发明还公开了利用 2,4-二氨基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3]嘧啶化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药治疗 FAK 和/或 Pyk2 介导的病症或疾病如癌症的方法。

[0008] 本发明提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，

[0009]



[0010] 其中：

[0011]  $R^1$  和  $R^2$  独立地选自以下基团构成的组：氢，卤素，氰基，硝基，羟基，任选取代的烷基，任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基和任选取代的烷氧基，或者  $R^1$ 、 $R^2$  和与其相连的碳原子共同形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

[0012]  $R^3$  和  $R^4$  独立地选自以下基团构成的组：氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{SOR}^9$ ；

[0013]  $R^5$  和  $R^6$  独立地选自以下基团构成的组：氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$  和  $-\text{SOR}^{12}$ ；

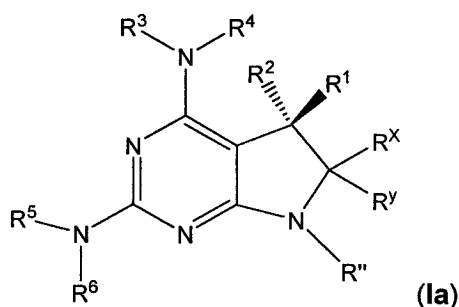
[0014]  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地选自以下基团构成的组：任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基；

[0015]  $R^x$  和  $R^y$  独立地选自以下基团构成的组：氢、卤素、氰基、硝基、羟基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、和任选取代的烷氧基；并且

[0016]  $R''$  选自以下基团构成的组：氢，任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基和任选取代的烷氧基。

[0017] 本发明化合物也可以用以下式 (Ia) 表示：

[0018]



[0019] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^X$ 、 $R^Y$  和  $R''$  与以上通式 I 的定义相同。本发明后面的描述中, 不管式 (I) 还是式 (Ia), 它们所代表的化合物都包括所有可能的立体异构体、区域异构体、非对映异构体、对映异构体或差向异构体以及它们的混合物。

[0020] 另一方面, 在式 (I) 或式 (Ia),  $R^1$  和  $R^2$  独立地选自以下基团构成的组: 氢, 卤素, 氰基, 硝基, 羟基, 任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、任选取代的  $C_3$ - $C_8$  环烷基、任选取代的  $C_2$ - $C_6$  烯基、任选取代的  $C_2$ - $C_6$  炔基和任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基; 或者  $R^1$ 、 $R^2$  和与其相连的碳原子共同形成任选取代的  $C_3$ - $C_8$  环烷基或任选取代的杂环烷基;

[0021]  $R^3$  和  $R^4$  独立地选自以下基团构成的组: 氢、任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、任选取代的  $C_3$ - $C_8$  环烷基、任选取代的  $C_6$ - $C_{10}$  芳基、任选取代的  $C_6$ - $C_{10}$  芳基- $C_1$ - $C_6$  烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、 $-\text{COR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$  和  $-\text{SOR}^9$ ;

[0022]  $R^5$  和  $R^6$  独立地选自以下基团构成的组: 氢、任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、任选取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基、任选取代的  $C_6$ - $C_{10}$  芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$  和  $-\text{SOR}^{12}$ ;

[0023]  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地选自以下基团构成的组: 任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、任选取代的  $C_3$ - $C_8$  环烷基、任选取代的  $C_6$ - $C_{10}$  芳基、任选取代的杂芳基;

[0024]  $R^X$  和  $R^Y$  独立地选自以下基团构成的组: 氢、卤素、氰基、硝基、羟基、任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、任选取代的  $C_3$ - $C_8$  环烷基、任选取代的  $C_2$ - $C_6$  烯基、任选取代的  $C_2$ - $C_6$  炔基、和任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基; 并且

[0025]  $R''$  选自以下基团构成的组: 氢, 任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、任选取代的  $C_3$ - $C_8$  环烷基、任选取代的  $C_2$ - $C_6$  烯基、任选取代的  $C_2$ - $C_6$  炔基和任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基。

[0026] 另一方面, 本发明提供了式 (I) 或式 (Ia) 的一些优选化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药, 其中,  $R^1$  和  $R^2$  独立地选自以下基团构成的组: 氢, 任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、任选取代的  $C_3$ - $C_8$  环烷基或  $C_3$ - $C_6$  环烷基、任选取代的  $C_2$ - $C_6$  烯基、任选取代的  $C_2$ - $C_6$  炔基和任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基; 或者  $R^1$ 、 $R^2$  和与其相连的碳原子共同形成任选取代的  $C_3$ - $C_8$  环烷基或  $C_3$ - $C_6$  环烷基;

[0027] 另一方面, 本发明提供了式 (I) 或式 (Ia) 的一些优选化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药, 其中,  $R^5$  和  $R^6$  独立地选自以下基团构成的组: 氢、任选取代的  $C_6$ - $C_{10}$  芳基、任选取代的包含 1-4 个 N、O 或 S 杂原子的 5-15 元杂环烷基、任选取代的包含 1-4 个 N、O 或 S 杂原子的 5-10 元杂芳基。

[0028] 另一方面, 本发明提供了式 (I) 或式 (Ia) 的一些优选化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药, 其中,  $R^5$  和  $R^6$  独立地选自以下基团构成的组: 氢、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基; 更优选地,  $R^5$  和  $R^6$  独立地选自以下基团构成





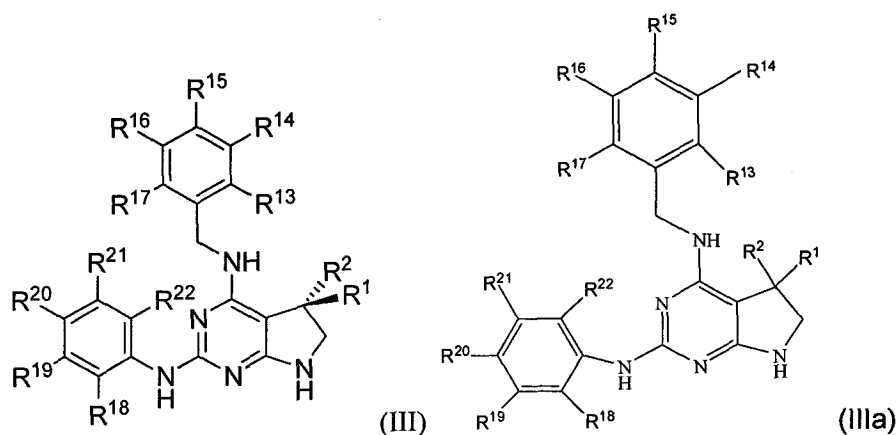
[0036]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  独立地选自氢、卤素、任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、任选取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基、任选取代的单烷基氨基、任选取代的二烷基氨基、任选取代的环氨基、任选取代的杂环氨基、任选取代的芳基氨基、任选取代的杂芳基氨基、 $-C(O)-R^{24}$ 、 $-NR^{23}C(O)R^{24}$ 、 $-NR^{23}SO_2R^{25}$ 、 $-NR^{23}SOR^{25}$ 、 $-CONR^{23}R^{26}$ 、 $-SO_2NR^{23}R^{26}$ 、 $-SONR^{23}R^{26}$  和  $-P(=O)-R^{25}$ ；；或者  $R^{13}R^{14}$ 、 $R^{14}R^{15}$ 、 $R^{15}R^{16}$ 、 $R^{16}R^{17}$ 、 $R^{18}R^{19}$ 、 $R^{19}R^{20}$ 、 $R^{20}R^{21}$  和  $R^{21}R^{22}$  独立地和与其相连的苯基上的碳原子共同形成取代的或未取代的 5-8 元环（包括芳环或杂芳环）或杂环；其中， $R^{23}$  和  $R^{26}$  独立地选自氢、取代的或未取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基和芳基（例如  $C_{6-10}$  芳基），或者  $R^{23}$ 、 $R^{26}$  和与其相连的氮原子共同形成取代的或未取代的 5-7 元杂环，或者  $R^{23}$  和  $R^{26}$  中的一个和与其相连的氮原子共同形成杂环（例如，5-8 元杂环）； $R^{24}$  和  $R^{25}$  独立地选自任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、任选取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。不管式 (I) 还是式 (Ia)，它们所代表的化合物都包括所有可能的立体异构体、区域异构体、非对映异构体、对映异构体或差向异构体以及它们的混合物。

[0037] 另一方面，本发明提供了式 (II) 或式 (IIa) 表示的式 (I) 的化合物的亚类或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中， $R^1$  和  $R^2$  独立地选自以下基团构成的组：氢，卤素，氰基，硝基，羟基，任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、任选取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基、任选取代的  $C_2$ - $C_6$  烯基、任选取代的  $C_2$ - $C_6$  炔基和任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基；或者  $R^1$ 、 $R^2$  和与其相连的碳原子共同形成任选取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基（或  $C_3$ - $C_6$  环烷基、 $C_3$ - $C_4$  环烷基）；

[0038]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  独立地选自以下基团构成的组：氢、卤素、任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、任选取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基、任选取代的  $C_2$ - $C_6$  烯基、任选取代的  $C_2$ - $C_6$  炔基、任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、任选取代的  $C_6$ - $C_{10}$  芳基、任选取代的包含 1-4 个 N、O 或 S 杂原子的 5-15 元杂环烷基、任选取代的包含 1-4 个 N、O 或 S 杂原子的 5-10 元杂芳基、任选取代的单  $-C_1$ - $C_6$  烷基氨基、任选取代的二  $-C_1$ - $C_6$  烷基氨基、任选取代的单  $-C_1$ - $C_6$  烷基氨基酰基、任选取代的二  $-C_1$ - $C_6$  烷基氨基酰基、任选取代的包含 1-3 个 N、O 或 S 杂原子的 5-12 元杂环烷基-酰基、任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基酰胺基、氨基磺酰基、任选取代的单  $-C_1$ - $C_6$  烷基氨基磺酰基、任选取代的二  $-C_1$ - $C_6$  烷基氨基磺酰基、氨基亚磺酰基、任选取代的单  $-C_1$ - $C_6$  烷基氨基亚磺酰基、任选取代的二  $-C_1$ - $C_6$  烷基氨基亚磺酰基、任选取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基亚磺酰胺基。

[0039] 另一方面，本发明提供了下式 (III) 或式 (IIIa) 表示的式 (I) 的化合物的亚类或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，

[0040]



[0041] 其中：

[0042]  $R^1$  和  $R^2$  独立地选自氢、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、羟基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、环氨基、杂环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、 $-NR^{23}C(O)R^{24}$ 、 $-NR^{23}SO_2R^{25}$ 、 $-CONR^{23}R^{26}$ 、 $-SO_2NR^{23}R^{26}$ ；

[0043]  $R^{23}$  和  $R^{26}$  独立地选自氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基；并且

[0044]  $R^{24}$  和  $R^{25}$  独立地选自  $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_3-C_6$  环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基；基团组合对  $R^{13}R^{14}$ 、 $R^{14}R^{15}$ 、 $R^{15}R^{16}$ 、 $R^{16}R^{17}$ 、 $R^{18}R^{19}$ 、 $R^{19}R^{20}$ 、 $R^{20}R^{21}$  和  $R^{21}R^{22}$  独立地和与其相连的苯基上的碳原子共同形成取代的或未取代的 5-8 元环（包括芳基或杂芳基）或杂环。

[0045] 本专利之后的描述中，不管式 (III) 还是式 (IIIa)，它们所代表的化合物都包括所有可能的立体异构体、区域异构体、非对映异构体、对映异构体或差向异构体以及它们的混合物。

[0046] 另一方面，本发明提供了下式 (III) 或式 (IIIa) 表示的式 (I) 的化合物的亚类或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中：

[0047]  $R^1$  和  $R^2$  独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、羟基、任选取代的  $C_1-C_6$  烷基、任选取代的  $C_3-C_8$  环烷基、任选取代的  $C_2-C_6$  烯基、任选取代的  $C_2-C_6$  炔基、任选取代的  $C_1-C_6$  烷氧基；或者  $R^1$ 、 $R^2$  和与其相连的碳原子共同形成任选取代的  $C_3-C_8$  环烷基；

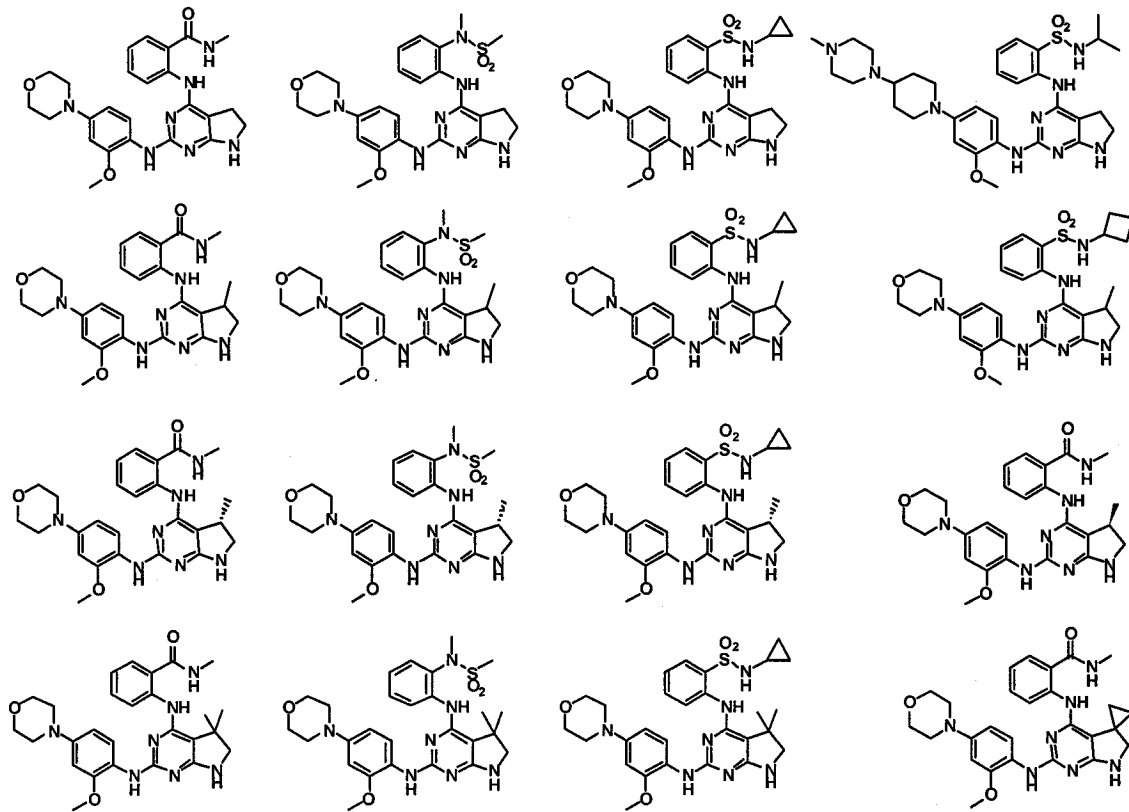
[0048]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  独立地选自氢、卤素、任选取代的  $C_1-C_6$  烷基、任选取代的  $C_3-C_8$  环烷基、任选取代的  $C_2-C_6$  烯基、任选取代的  $C_2-C_6$  炔基、任选取代的  $C_1-C_6$  烷氧基、任选取代的  $C_6-C_{10}$  芳基、任选取代的包含 1-4 个 N、O 或 S 杂原子的 5-15 元杂环烷基、任选取代的包含 1-4 个 N、O 或 S 杂原子的 5-10 元杂芳基、任选取代的单  $-C_1-C_6$  烷基氨基、任选取代的二  $-C_1-C_6$  烷基氨基、任选取代的单  $-C_1-C_6$  烷基氨基酰基、任选取代的二  $-C_1-C_6$  烷基氨基酰基、任选取代的包含 1-3 个 N、O 或 S 杂原子的 5-12 元杂环烷基-酰基、任选取代的  $C_1-C_6$  烷基酰胺基、氨基磺酰基、任选取代的单  $-C_1-C_6$  烷基氨基磺酰基、任选取代的二  $-C_1-C_6$  烷基氨基磺酰基、氨基亚磺酰基、任选取代的单  $-C_1-C_6$  烷基氨基亚磺酰基、任选取代的二  $-C_1-C_6$  烷基氨基亚磺酰基、任选取代的  $C_1-C_6$  烷基亚磺酰胺基。

[0049] 另一方面，本发明提供了式 (II)、(IIa)、(III) 和 (IIIa) 的一些优选化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中， $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$  和  $R^{17}$  独立地选自氢、 $-NR^{23}C(O)R^{24}$ 、 $-NR^{23}SO_2R^{25}$ 、 $-CONR^{23}R^{26}$  和  $-SO_2NR^{23}R^{26}$ 。 $R^{23}-R^{26}$  的定义与以上相同。

[0050] 另一方面，本发明提供了式 (II)、(IIa)、(III) 和 (IIIa) 的一些优选化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，其中， $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  独立地选自氢、任选取代的  $C_1-C_6$  烷氧基、任选取代的  $C_1-C_6$  烷基、任选取代的  $C_3-C_6$  环烷基、任选取代的具有一个或多个 N、O 或 S 杂原子的 5-7 元杂环烷基；或者  $R^{18}R^{19}$ 、 $R^{19}R^{20}$ 、 $R^{20}R^{21}$  和  $R^{21}R^{22}$  独立地与其相连的苯基上的碳原子共同形成任选取代的 5-15（或 5-10, 5-8）元环（包括芳环或杂芳环）或杂环，其中，所述取代的环或杂环被氧代 (oxo)、任选取代的  $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基或 5-7 元杂环  $-C_1-C_6$  烷基所取代。

[0051] 另一方面，本发明提供了选自以下化合物的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药，

[0052]



[0053] 另一方面,本发明提供了本发明的上述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药,其用作药物。优选地,所述药物具有抗增殖和/或凋亡活性。

[0054] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药。在一些实施方式中,本发明的药物组合物进一步包含药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂和/或辅药,例如防腐剂、吸收延迟剂、填料、粘合剂、吸附剂、缓冲剂、崩解剂、增溶剂、其它载体和其它惰性成分。组合物的配制方法是本领域熟知的技术。

[0055] 另一方面,本发明提供了抑制 FAK 和/或 Pyk2 的方法,所述方法包括使本发明的化合物与 FAK 和/或 Pyk2 接触。

[0056] 另一方面,本发明提供了治疗或预防 FAK 和/或 Pyk2 介导的病症或疾病的方法,所述方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的本发明的化合物或组合物。优选地,所述病症或疾病为癌症、感染性疾病、炎症性疾病或自身免疫性疾病。更优选地,所述病症或疾病为癌症。在一些实施方式中,所述个体为哺乳动物,更优选为人。

[0057] 另一方面,本发明提供了本发明的上述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药在制备用于抑制 FAK 和/或 Pyk2 的药物组合物中的应用。优选地,所述药物组合物用于治疗或预防 FAK 和/或 Pyk2 介导的病症或疾病。更优选地,所述病症或疾病为增殖性疾病。在一个实施方式中,所述增殖性疾病为癌症。在另一个实施方式中,所述增殖性疾病为炎症性疾病。

[0058] 另一方面,本发明涉及药学制备,所述制备包括通式 (I) 的化合物和不同于式 (I) 的至少一种另外的抑制细胞生长的或细胞毒素的活性物质,这些活性物质可选择性的为它们的互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、以及它们的混合物或药学上可接受的加酸的盐。

[0059] 在其它方面,本发明涉及本发明的上述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药的药物组合物。在一些实施方式中,所述药物组合物为口服剂型。在一些实施方式中,所述药物组合物的剂型为片剂、胶囊、丸剂、粉剂、缓释制剂、溶液和悬浮液,用于胃肠外注射的无菌溶液、悬浮液或乳液,用于局部给药的软膏或乳膏,或者用于直肠给药的栓剂。在其它实施方式中,所述药物组合物为适合单次施予精确剂量的单位剂型。在其它实施方式中,式 I 化合物的量在约 0.001mg/kg 体重/天 - 约 1000mg/kg 体重/天的范围内。在其它实施方式中,式 I 化合物的量的范围为约 0.5mg/kg 体重/天 - 约 50mg/kg 体重/天。在一些实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.001g/天 - 约 7g/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.002 - 约 6g/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.005g/天 - 约 5g/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.01 - 约 5g/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.02g/天 - 约 5g/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.05g/天 - 约 2.5g/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.1g/天 - 约 1g/天。在其它实施方式中,低于上述范围下限的剂量水平可能已经是足够的。在其它实施方式中,可能需要高于上述范围上限的剂量水平。在一些实施方式中,以单剂量施用式 I 的化合物,每天一次。在其它实施方式中,以多剂量施用式 I 的化合物,每天不止一次。在一些实施方式中,每天施用两次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用三次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用四次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用四次以上式 I 的化合物。在一些实施方式中,所述药物组合物施用于哺乳动物。在其它实施方式中,所述哺乳动物是人。在其它实施方式中,所述药物组合物还包含药物载体、赋形剂和 / 或助剂。在其它实施方式中,所述药物组合物还包含至少一种治疗剂。在其它实施方式中,所述治疗剂选自细胞毒物质、抗血管形成剂和抗肿瘤剂组成的组。在其它实施方式中,抗肿瘤剂选自由烷基化剂、抗代谢物、替尼泊苷 (epidophyllotoxin)、抗肿瘤酶类、拓扑异构酶抑制剂、甲基苄肼、米托蒽醌 (mitoxantrones)、铂配合物、生物应答调节剂和生长抑制剂、激素 / 抗激素治疗剂和造血生长因子组成的组。在其它实施方式中,所述治疗剂为紫杉醇 (taxol)、硼替佐米 (bortezomib) 或两者皆有。在其它实施方式中,所述药物组合物的施用与其它治疗联合进行。在其它实施方式中,所述其它治疗为放疗、化疗或二者的组合。在其它实施方式中,所述药物组合物包含式 I 化合物在药学上可接受的盐。

[0060] 在其它方面,本发明涉及抑制 FAK 和 / 或 Pyk2 的方法。所述方法包括使所述 FAK 和 / 或 Pyk2 接触足以抑制所述激酶的量的组合物,从而抑制 FAK 和 / 或 Pyk2 酶,其中所述组合物包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐、水合物、多晶型物、互变异构体或前药。在一些实施方式中,本发明涉及选择性抑制 FAK 和 / 或 Pyk2 的方法。

[0061] 在其它方面,本发明涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药在制备用于抑制 FAK 和 / 或 Pyk2 的药物组合物中的应用。

[0062] 在一些实施方式中,所述酶被抑制至少约 1%。在其它实施方式中,所述酶被抑制至少约 2%。在其它实施方式中,所述酶被抑制至少约 3%。在其它实施方式中,所述酶被抑制至少约 4%。在其它实施方式中,所述酶被抑制至少约 5%。在其它实施方式中,所述酶被抑制至少约 10%。在其它实施方式中,所述酶被抑制至少约 20%。在其它实施方式中,所述酶被抑制至少约 25%。在其它实施方式中,所述酶被抑制至少约 30%。在其它实施方式中,所述酶被抑制至少约 40%。在其它实施方式中,所述酶被抑制至少约 50%。在其它

实施方式中,所述酶被抑制至少约 60%。在其它实施方式中,所述酶被抑制至少约 70%。在其它实施方式中,所述酶被抑制至少约 75%。在其它实施方式中,所述酶被抑制至少约 80%。在其它实施方式中,所述酶被抑制至少约 90%。在其它实施方式中,所述酶基本完全被抑制。在一些实施方式中,所述接触在细胞内发生。在一些实施方式中,所述细胞为哺乳动物细胞。在一些实施方式中,所述哺乳动物细胞为人细胞。在一些实施方式中,利用包含式 I 的化合物的药学上可接受的盐的组合物抑制 FAK 和 / 或 Pyk2。在其它方面,本发明涉及治疗患有 FAK 和 / 或 Pyk2 介导的病症的个体的所述疾病的方法,所述方法包括向所述个体施用有效量的包含式 I 的化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药。在其它方面,本发明涉及包含式 I 的化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药在制备用于治疗 FAK 和 / 或 Pyk2 介导的病症的药物组合物中的应用。

[0063] 在一些实施方式中,通过口服、经十二指肠、肠胃外(包括静脉内、皮下、肌肉、血管内或通过输注方式)、局部施用(topical administration)或经直肠施用包含式 I 化合物的组合物。在一些实施方式中,所述药物组合物为口服剂型。在其它实施方式中,所述药物组合物的剂型为片剂、胶囊、丸剂、粉剂、缓释剂型、溶液和悬浮液,用于胃肠外注射的无菌溶液、悬浮液或乳液,用于局部给药的软膏或乳膏,或者用于直肠给药的栓剂。在其它实施方式中,所述药物组合物为适合施予单次精确剂量的单位剂型。在其它实施方式中,所述药物组合物还包含药物载体、赋形剂和 / 或助剂。在其它实施方式中,式 I 化合物的量在约 0.001mg/kg 体重 / 天 - 约 1000mg/kg 体重 / 天的范围内。在其它实施方式中,式 I 化合物的量的范围为约 0.5mg/kg 体重 / 天 - 约 50mg/kg 体重 / 天。在一些实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.001g / 天 - 约 7g / 天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.01g / 天 - 约 7g / 天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.02g / 天 - 约 5g / 天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.05g / 天 - 约 2.5g / 天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.1g / 天 - 约 1g / 天。在其它实施方式中,低于上述范围下限的剂量水平可能已经是足够的。在其它实施方式中,可能需要高于上述范围上限的剂量水平。在其它实施方式中,以单剂量施予式 I 的化合物,每天一次。在其它实施方式中,以多剂量施予式 I 的化合物,每天不止一次。在其它实施方式中,每天施用两次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用三次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用四次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用四次以上式 I 的化合物。在一些实施方式中,所述患有 FAK 和 / 或 Pyk2 介导的疾病的个体为哺乳动物。在其它实施方式中,所述个体是人。在一些实施方式中,包含式 I 化合物的组合物的施用与其它治疗联合进行。在其它实施方式中,所述其它治疗为放疗、化疗或二者的组合。在一些实施方式中,将包含式 I 化合物的组合物与至少一种治疗剂组合施用。在一些实施方式中,所述治疗剂选自细胞毒物质、抗血管形成剂和抗肿瘤剂的组。在其它实施方式中,抗肿瘤剂选自烷基化剂、抗代谢物、替尼泊苷、抗肿瘤酶类、拓扑异构酶抑制剂、甲基苄肼、米托蒽醌、铂配合物、生物应答调节剂和生长抑制剂、激素 / 抗激素治疗剂和造血生长因子组成的组。在其它实施方式中,所述治疗剂选自紫杉醇、硼替佐米或两者皆有。在一些实施方式中,所述由 FAK 和 / 或 Pyk2 介导的疾病选自以下组成的组:炎症性疾病、感染、自身免疫性疾病、中风、缺血、心脏病、神经系统疾病、纤维化疾病、增殖性疾病、过度增殖性疾病、非癌症的过度增殖性疾病、肿瘤(tumor)、白血病、赘生物(neoplasms)、

癌症 (cancer)、恶性肿瘤 (carcinoma)、代谢疾病、恶性疾病、血管再狭窄、银屑病、动脉硬化症、类风湿性关节炎、骨关节炎、心力衰竭、慢性疼痛、神经性疼痛、干眼病、闭角型青光眼和宽角型青光眼。在其它实施方式中,所述 FAK 和 / 或 Pyk2 介导的疾病为炎症性疾病。在其它实施方式中,所述 FAK 和 / 或 Pyk2 介导的疾病为增殖性疾病。在其它实施方式中,所述 FAK 和 / 或 Pyk2 介导的疾病选自肿瘤、白血病、赘生物、癌症、恶性肿瘤和恶性疾病组成的组。在其它实施方式中,所述癌症为脑癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、结直肠癌或白血病。在其它实施方式中,所述纤维化疾病为硬皮病、多发性肌炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、肝硬化、瘢痕形成、间质性肾炎或肺纤维化。在一些实施方式中,施用的是有效量的包含式 I 化合物在药学上可接受的盐的组合物。

[0064] 在其它方面,本发明涉及使癌细胞退化 (degrade)、抑制癌细胞生长或杀死癌细胞的方法,所述方法包括使所述细胞接触其量可有效使癌细胞退化、抑制癌细胞生长或杀死癌细胞的组合物,所述组合物包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药。

[0065] 在其它方面,本发明涉及包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药在制备用于使癌细胞退化、抑制癌细胞生长或杀死癌细胞的药物组合物上的应用。

[0066] 在一些实施方式中,所述癌细胞包括脑癌细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞、卵巢癌细胞、前列腺癌细胞、肾癌细胞或结直肠癌细胞。在一些实施方式中,所述组合物与至少一种治疗剂一起使用。在其它实施方式中,所述治疗剂为紫杉醇、硼替佐米或两者皆有。在其它实施方式中,所述治疗剂选自细胞毒物质、抗血管形成剂和抗肿瘤剂组成的组。在其它实施方式中,抗肿瘤剂选自烷基化剂、抗代谢物、替尼泊苷、抗肿瘤酶类、拓扑异构酶抑制剂、甲基苄肼、米托蒽醌、铂配合物、生物应答调节剂和生长抑制剂、激素 / 抗激素治疗剂和造血生长因子组成的组。在一些实施方式中,癌细胞被退化。在其它实施方式中,1%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,2%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,3%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,4%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,5%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,10%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,20%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,25%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,30%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,40%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,50%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,60%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,70%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,75%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,80%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,90%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,100%的癌细胞被退化。在其它实施方式中,基本所有的癌细胞都被退化。在一些实施方式中,癌细胞被杀死。在其它实施方式中,1%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,2%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,3%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,4%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,5%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,10%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,20%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,25%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,30%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,40%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,50%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,60%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,70%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,75%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,80%的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,90%

的癌细胞被杀死。在其它实施方式中,100%的癌细胞都被杀死。在其它实施方式中,基本所有的癌细胞都被杀死。在一些实施方式中,癌细胞的生长被抑制。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约1%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约2%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约3%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约4%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约5%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约10%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约20%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约25%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约30%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约40%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约50%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约60%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约70%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约75%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约80%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约90%。在其它实施方式中,癌细胞的生长被抑制约100%。在一些实施方式中,施用的是包含式 I 化合物在药学上可接受的盐的组合物。

[0067] 在其它方面,本发明涉及治疗或预防个体增殖性疾病的方法,所述方法包含向所述个体施用有效量的药物组合物,所述药物组合物包含式 I 化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药。

[0068] 在其它方面,本发明涉及式 I 化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药在制备用于治疗或预防增殖性疾病的药物组合物中的应用。

[0069] 在一些实施方式中,所述增殖性疾病为癌症、银屑病、再狭窄、自身免疫性疾病或动脉硬化症。在其它实施方式中,所述增殖性疾病为过度增殖性疾病。在其它实施方式中,所述增殖性疾病选自自由肿瘤、白血病、赘生物、癌、恶性肿瘤和恶性疾病组成的组。在其它实施方式中,所述癌症为脑癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、结直肠癌或白血病。在其它实施方式中,所述纤维化疾病为硬皮病、多发性肌炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、肝硬化、瘢痕形成、间质性肾炎或肺纤维化。在其它实施方式中,所述癌症为脑癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、结直肠癌或白血病。在其它实施方式中,所述癌症为脑癌或肾上腺皮质癌。在其它实施方式中,所述癌症为乳腺癌。在其它实施方式中,所述癌症为卵巢癌。在其它实施方式中,所述癌症为胰腺癌。在其它实施方式中,所述癌症为前列腺癌。在其它实施方式中,所述癌症为肾癌。在其它实施方式中,所述癌症为结直肠癌。在其它实施方式中,所述癌症为髓细胞性白血病。在其它实施方式中,所述癌症为胶质母细胞瘤。在其它实施方式中,所述癌症为滤泡性淋巴瘤。在其它实施方式中,所述癌症为前 B 细胞性急性白血病。在其它实施方式中,所述癌症为 B 型淋巴细胞性慢性白血病。在其它实施方式中,所述癌症为间皮瘤。在其它实施方式中,所述癌症为小细胞系癌。在一些实施方式中,将包含式 I 化合物的组合物的施用与其它治疗相联合。在其它实施方式中,所述其它治疗为放疗、化疗或二者的组合。在其它实施方式中,将包含式 I 化合物的组合物与至少一种治疗剂组合施用。在其它实施方式中,所述治疗剂选自细胞毒物质、抗血管形成剂和抗肿瘤剂的组。在其它实施方式中,抗肿瘤剂选自烷基化剂、抗代谢物、替尼泊苷、抗肿瘤酶类、拓扑异构酶抑制剂、甲基苄肼、米托蒽醌、铂配合物、生物应答调节剂和生长抑制剂、激素/抗激素治疗剂和造血生长因子组成的组。在其它实施方式中,所述治疗剂选自紫杉醇、硼替佐米或两者皆有。在一些实施方式中,通过口服、经十二指肠、肠胃外(包括静脉



内、皮下、肌内、血管内或通过输注)、局部施用或经直肠施用所述组合物。在其它实施方式中,式 I 化合物的量的范围为约 0.001mg/kg 体重/天 - 约 1000mg/kg 体重/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量的范围为约 0.5mg/kg 体重/天 - 约 50mg/kg 体重/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.001g/天 - 约 7g/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.01g/天 - 约 7g/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.02g/天 - 约 5g/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.05g/天 - 约 2.5g/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.1g/天 - 约 1g/天。在其它实施方式中,低于上述范围下限的剂量水平可能已经是足够的。在其它实施方式中,可能需要高于上述范围上限的剂量水平。在其它实施方式中,式 I 的化合物以单剂量给药,每天一次。在其它实施方式中,式 I 的化合物以多剂量给药,每天不止一次。在其它实施方式中,每天施用两次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用三次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用四次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用四次以上式 I 的化合物。在一些实施方式中,患有增殖性疾病的个体为哺乳动物。在其它实施方式中,所述个体是人。在一些实施方式中,施用的是有效量的包含式 I 化合物在药学上可接受的盐的组合物。

[0070] 在其它方面,本发明涉及治疗或预防个体炎症性疾病的方法,所述方法包含向所述个体施用有效量的药物组合物,所述药物组合物包含式 I 化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药。

[0071] 在其它方面,本发明涉及包含式 I 化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药在制备用于治疗或预防炎症性疾病的药物组合物中的应用。

[0072] 在其它实施方式中,炎症性疾病选自自由以下组成的组:慢性炎症性疾病、类风湿性关节炎、脊柱关节病、痛风性关节炎、骨关节炎、幼年性关节炎、急性风湿性关节炎、肠病性关节炎、神经性关节炎、银屑病关节炎、化脓性关节炎、动脉硬化症、系统性红斑狼疮、发炎性肠道疾病、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、反流性食管炎、局限性肠炎 (Crohn's disease)、胃炎、哮喘、过敏症、呼吸窘迫综合征、胰腺炎、慢性阻塞性肺病、肺纤维化、银屑病、湿疹或硬皮病。在一些实施方式中,将包含式 I 化合物的组合物的施用与其它治疗相联合。在其它实施方式中,将包含式 I 化合物的组合物与至少一种治疗剂组合施用。在一些实施方式中,通过口服、经十二指肠、肠胃外(包括静脉内、皮下、肌内、血管内或通过输注)、局部施用或经直肠施用所述组合物。在其它实施方式中,式 I 化合物的量的范围为约 0.001mg/kg 体重/天 - 约 1000mg/kg 体重/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量的范围为约 0.5mg/kg 体重/天 - 约 50mg/kg 体重/天。其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.001g/天 - 约 7g/天。在他实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.01g/天 - 约 7g/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.02g/天 - 约 5g/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.05g/天 - 约 2.5g/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.1g/天 - 约 1g/天。在其它实施方式中,低于上述范围下限的剂量水平可能已经是足够的。在其它实施方式中,可能需要高于上述范围上限的剂量水平。在其它实施方式中,式 I 的化合物以单剂量给药,每天一次。在其它实施方式中,式 I 的化合物以多剂量给药,每天不止一次。在其它实施方式中,每天施用两次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用三次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用四次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用四次以上式 I 的化合物。在一些实施方式中,患有炎症性疾病的个体为哺乳动物。在其

它实施方式中,所述个体是人。在一些实施方式中,施用的是有效量的包含式 I 化合物在药学上可接受的盐的组合物。

[0073] 在其它方面,本发明涉及治疗或预防个体癌症的方法,所述方法包含向所述个体施用有效量的药物组合物,所述药物组合物包含式 I 化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药。

[0074] 在其它方面,本发明涉及包含式 I 化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药在制备用于治疗或预防癌症的药物组合物中的应用。

[0075] 在其它实施方式中,所述癌症为脑癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、结直肠癌或白血病。在其它实施方式中,所述纤维化疾病为硬皮病、多发性肌炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、肝硬化、瘢痕形成、间质性肾炎或肺纤维化。在其它实施方式中,所述癌症为脑癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、结直肠癌或白血病。在其它实施方式中,所述癌症为脑癌或肾上腺皮质癌。在其它实施方式中,所述癌症为乳腺癌。在其它实施方式中,所述癌症为卵巢癌。在其它实施方式中,所述癌症为胰腺癌。在其它实施方式中,所述癌症为前列腺癌。在其它实施方式中,所述癌症为肾癌。在其它实施方式中,所述癌症为结直肠癌。在其它实施方式中,所述癌症为髓细胞性白血病。在其它实施方式中,所述癌症为胶质母细胞瘤。在其它实施方式中,所述癌症为滤泡性淋巴瘤。在其它实施方式中,所述癌症为前 B 细胞性急性白血病。在其它实施方式中,所述癌症为 B 型淋巴细胞性慢性白血病。在其它实施方式中,所述癌症为间皮瘤。在其它实施方式中,所述癌症为小细胞系癌。在一些实施方式中,将包含式 I 化合物的组合物的施用与其它治疗相联合。在其它实施方式中,所述其它治疗为放疗、化疗或二者的组合。在其它实施方式中,将包含式 I 化合物的组合物与至少一种治疗剂组合施用。在其它实施方式中,所述治疗剂选自细胞毒物质、抗血管形成剂和抗肿瘤剂的组。在其它实施方式中,抗肿瘤剂选自烷基化剂、抗代谢物、替尼泊苷、抗肿瘤酶类、拓扑异构酶抑制剂、甲基苄肼、米托蒽醌、铂配合物、生物应答调节剂和生长抑制剂、激素 / 抗激素治疗剂和造血生长因子组成的组。在其它实施方式中,所述治疗剂选自紫杉醇、硼替佐米或两者皆有。在一些实施方式中,通过口服、经十二指肠、肠胃外(包括静脉内、皮下、肌内、血管内或通过输注)、局部施用或经直肠施用所述组合物。在其它实施方式中,在其它实施方式中,式 I 化合物的量的范围为约 0.001mg/kg 体重 / 天 - 约 1000mg/kg 体重 / 天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量的范围为约 0.5mg/kg 体重 / 天 - 约 50mg/kg 体重 / 天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.001g / 天 - 约 7g / 天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.01g / 天 - 约 7g / 天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.02g / 天 - 约 5g / 天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.05g / 天 - 约 2.5g / 天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.1g / 天 - 约 1g / 天。在其它实施方式中,低于上述范围下限的剂量水平可能已经是足够的。在其它实施方式中,可能需要高于上述范围上限的剂量水平。在其它实施方式中,式 I 的化合物以单剂量给药,每天一次。在其它实施方式中,式 I 的化合物以多剂量给药,每天不止一次。在其它实施方式中,每天施用两次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用三次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用四次式 I 的化合物。在其它实施方式中,每天施用四次以上式 I 的化合物。在一些实施方式中,患有癌症的个体为哺乳动物。在其它实施方式中,所述个体是人。在一些实施方式中,施用的是有效量的包含式 I 化合物在药学上可接受的盐的组合物。

[0076] 在其它方面,本发明涉及减小个体体内肿瘤体积、抑制肿瘤体积增加、减少肿瘤增殖或抑制肿瘤增殖的方法,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含式 I 化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药。

[0077] 在其它方面,本发明涉及式 I 化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药在制备药物组合物中的应用,所述药物组合物用于减少肿瘤体积、抑制肿瘤体积增加、减少肿瘤增殖或抑制肿瘤增殖。

[0078] 在一些实施方式中,肿瘤体积减小。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 1%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 2%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 3%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 4%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 5%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 10%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 20%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 25%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 30%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 40%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 50%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 60%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 70%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 75%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 80%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 85%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 90%。在其它实施方式中,肿瘤体积减小至少 95%。在其它实施方式中,所述肿瘤被根除。在一些实施方式中,肿瘤体积不再增大。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 1%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 2%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 3%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 4%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 5%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 10%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 20%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 25%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 30%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 40%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 50%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 60%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 70%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 75%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 80%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 90%。在一些实施方式中,肿瘤增殖下降至少 95%。在一些实施方式中,肿瘤增殖被阻止。在一些实施方式中,将包含式 I 化合物的组合物的施用与其它治疗相联合。在其它实施方式中,所述其它治疗为放疗、化疗或二者的组合。在其它实施方式中,将包含式 I 化合物的组合物与至少一种治疗剂组合施用。在其它实施方式中,所述治疗剂选自细胞毒物质、抗血管形成剂和抗肿瘤剂的组。在其它实施方式中,抗肿瘤剂选自烷化剂、抗代谢物、替尼泊苷、抗肿瘤酶类、拓扑异构酶抑制剂、甲基苄肼、米托蒽醌、铂配合物、生物应答调节剂和生长抑制剂、激素/抗激素治疗剂和造血生长因子组成的组。在其它实施方式中,所述治疗剂选自紫杉醇、硼替佐米或两者皆有。在一些实施方式中,通过口服、经十二指肠、肠胃外(包括静脉内、皮下、肌内、血管内或通过输注)、局部施用或经直肠施用所述组合物。在其它实施方式中,在其它实施方式中,式 I 化合物的量的范围为约 0.001mg/kg 体重/天 - 约 1000mg/kg 体重/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量的范围为约 0.5mg/kg 体重/天 - 约 50mg/kg 体重/天。其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.001g/天 - 约 7g/天。在他实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.01g/天 - 约 7g/天。在其它实施方式中,式 I 化合物的量为约 0.02g/

天 - 约 5g/ 天。在其它实施方式中, 式 I 化合物的量为约 0.05g/ 天 - 约 2.5g/ 天。在其它实施方式中, 式 I 化合物的量在约 0.1g/ 天 - 约 1g/ 天。在其它实施方式中, 低于上述范围下限的剂量水平可能已经是足够的。在其它实施方式中, 可能需要高于上述范围上限的剂量水平。在其它实施方式中, 式 I 的化合物以单剂量给药, 每天一次。在其它实施方式中, 式 I 的化合物以多剂量给药, 每天不止一次。在其它实施方式中, 每天施用两次式 I 的化合物。在其它实施方式中, 每天施用三次式 I 的化合物。在其它实施方式中, 每天施用四次式 I 的化合物。在其它实施方式中, 每天施用四次以上式 I 的化合物。在一些实施方式中, 患有癌症的个体为哺乳动物。在其它实施方式中, 所述个体是人。在一些实施方式中, 施用的是有效量的包含式 I 化合物在药学上可接受的盐的组合物。

[0079] 在其它方面, 本发明涉及对患者产生疗效的方法, 其中所述疗效选自抑制多种癌症、抑制免疫性疾病和 / 或炎症性疾病, 所述方法包括向所述患者施用有效量的药物组合物, 所述药物组合物包含式 I 化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药。在一些实施方式中, 所述疗效为抑制多种癌症。在其它实施方式中, 所述疗效为抑制免疫性疾病。在其它实施方式中, 所述疗效为抑制炎症性疾病。

[0080] 在其它方面, 本发明涉及包含式 I 化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药在制备用于抑制多种癌症、免疫性疾病和 / 或炎症性疾病的药物组合物中的应用。

[0081] 在一些实施方式中, 将包含式 I 化合物的组合物的施用与其它治疗相联合。在其它实施方式中, 所述其它治疗为放疗、化疗或二者的组合。在其它实施方式中, 将包含式 I 化合物的组合物与至少一种治疗剂组合施用。在一些实施方式中, 通过口服、经十二指肠、肠胃外 (包括静脉内、皮下、肌内、血管内或通过输注)、局部施用或经直肠施用所述组合物。在其它实施方式中, 在其它实施方式中, 式 I 化合物的量的范围为约 0.001mg/kg 体重 / 天 - 约 1000mg/kg 体重 / 天。在其它实施方式中, 式 I 化合物的量的范围为约 0.5mg/kg 体重 / 天 - 约 50mg/kg 体重 / 天。在其它实施方式中, 式 I 化合物的量为约 0.001g/ 天 - 约 7g/ 天。在其它实施方式中, 式 I 化合物的量为约 0.01g/ 天 - 约 7g/ 天。在其它实施方式中, 式 I 化合物的量为约 0.02g/ 天 - 约 5g/ 天。在其它实施方式中, 式 I 化合物的量为约 0.05g/ 天 - 约 2.5g/ 天。在其它实施方式中, 式 I 化合物的量为约 0.1g/ 天 - 约 1g/ 天。在其它实施方式中, 低于上述范围下限的剂量水平可能已经是足够的。在其它实施方式中, 可能需要高于上述范围上限的剂量水平。在其它实施方式中, 式 I 的化合物以单剂量给药, 每天一次。在其它实施方式中, 式 I 的化合物以多剂量给药, 每天不止一次。在其它实施方式中, 每天施用两次式 I 的化合物。在其它实施方式中, 每天施用三次式 I 的化合物。在其它实施方式中, 每天施用四次式 I 的化合物。在其它实施方式中, 每天施用四次以上式 I 的化合物。在一些实施方式中, 患有癌症的个体为哺乳动物。在其它实施方式中, 所述个体是人。在一些实施方式中, 施用的是有效量的包含式 I 化合物在药学上可接受的盐的组合物。

[0082] 在其它方面, 本发明涉及式 I 化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶型物、互变异构体或前药的制备方法。

[0083] 发明详述

[0084] 本发明的权利要求书特别陈述了本发明的新特征。在下文的发明详述中陈述了利用本发明原理的示例性实施方式。通过参考以下发明内容可更好地理解本发明的特征和优

点。

[0085] 尽管本文描述了本发明的优选实施方式,但是这些实施方式仅作为示例提供。应理解本文所述的本发明实施方式的变体也可用于实施本发明。本领域普通技术人员应理解,可出现多种变体、变化和替换而不脱离本发明的范围。应理解本发明各个方面的保护范围由权利要求书决定,并且这些权利要求范围内的方法和结构以及其等价的方法和结构均在本权利要求书涵盖的范围之内。

[0086] 本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的,而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文,均通过引用方式整体并入本文。

[0087] 某些化学术语

[0088] 除非另有定义,否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明,本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。如果本文对术语有多个定义,以本章的定义为准。在引用 URL 或其它此类标识符或地址时,应理解此类标识符可进行转变并可与互联网上的具体信息进行交换,也可通过互联网检索或其它适合的参考资料渠道获得等价的信息。所获得的参考资料证明此类信息的可获得性和公众传播性。

[0089] 应理解,上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释,而不对本发明主题作任何限制。在本申请中,除非另有具体说明,否则使用单数时也包括复数。必须注意,除非文中另有清楚的说明,否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意,除非另有说明,否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外,所用术语“包括”以及其它形式,例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

[0090] 可在参考文献(包括 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>TH</sup> ED. " Vols. A(2000) and B(2001), Plenum Press, New York) 中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明,否则采用本领域技术范围内的常规方法,如质谱、NMR、IR 和 UV/Vis 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义,否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送,以及对患者的治疗中使用标准技术。例如,可利用厂商对试剂盒的使用说明,或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述,按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中,可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

[0091] 当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时,该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言,CH<sub>2</sub>O 等同于 OCH<sub>2</sub>。

[0092] 除非另有说明,否则所用的通用化学术语,例如但不限于,“烷基”、“胺”、“芳基”等同其任选取代的形式。例如,本文所用的“烷基”包括任选取代的烷基。

[0093] 本文所述化合物可具有一个或多个立体异构中心,且各个异构中心可以以 R 或 S 构型或其组合的形式存在。类似地,本文所述化合物可具有一个或多个双键,且各双键可以以 E(反式)或 Z(顺式)构型或其组合的形式存在。一个特定的立体异构体、结构异构体(regioisomer)、非对映异构体、对映异构体或差向异构体应被理解为包括所有可能的立

体异构体、结构异构体、非对映异构体、对映异构体或差向异构体及其混合物。因此,本文所述化合物包括所有构型上不同的立体异构体、结构异构体、非对映异构体、对映异构体或差向异构体形式以及其相应的混合物。用于转化特定立体异构体或使特定立体异构体保持原状的技术,以及拆分立体异构体混合物的技术是本领域熟知的,本领域技术人员能够就具体情况选择适合的方法。参见,例如 Fumiss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5. sup. TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; and Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128。

[0094] 本文所用术语“部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

[0095] 术语“键”或“单键”是指,通过键使两个原子或两个部分相连得到更大结构部分的化学键。

[0096] 术语“任选/任意”或“任选地/任意地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如,根据下文的定义,“任选取代的烷基”是指“未取代的烷基”(未被取代基取代的烷基)或“取代的烷基”(被取代基取代的烷基)。此外,任选取代的基团可以是未被取代(如  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、完全取代(如  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ )、单取代( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ )或完全取代和单取代之间的取代程度(如  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CFHCHF}_2$  等)。本领域技术人员可理解,对于包含一个或多个取代基的任何基团,不会被引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式(例如,取代烷基包括任选取代的环烷基,反之,环烷基被定义为包括任选取代的烷基,如此反复)。因此,所述取代基通常应被理解为最大分子量为约 1,000 道尔顿,更通常地,最大约 500 道尔顿(除显然需要大分子取代基的情况之外,例如多肽、多糖、聚乙二醇、DNA 和 RNA 等)。

[0097] 本文所用  $\text{C}_1\text{-C}_n$  包括  $\text{C}_1\text{-C}_2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 、…… $\text{C}_1\text{-C}_n$ 。举例而言,所述“ $\text{C}_1\text{-C}_4$ ”基团是指该部分中具有 1-4 个碳原子,即基团包含 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子或 4 个碳原子。范围  $\text{C}_1\text{-C}_2$  和  $\text{C}_1\text{-C}_3$  的定义与此类似。因此,举例而言“ $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基”是指在有 1-4 个碳原子的烷基,即所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。本文中的数字范围,例如“1-10”是指给定范围中的各个整数,例如“1-10 个碳原子”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子、6 个碳原子、7 个碳原子、8 个碳原子、9 个碳原子或 10 个碳原子。

[0098] 本文单独或组合使用的术语“杂原子”或“杂”是指除碳和氢之外的原子。杂原子独立地选自氧、氮、硫、磷、硅、硒和锡,但不限于这些原子。在出现两个或更多杂原子的实施方式中,所述两个或更多杂原子可彼此相同,或者所述两个或更多杂原子中的一些或全部彼此不同。

[0099] 本文单独或组合使用的术语“烷基”是指任选取代的直链或任选取代的支链的一价饱和烃,其具有 1-约 10 个碳原子,更优选 1-约 6 个碳原子。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基,以及更长的烷基基团,如庚基和辛基等。本文定义的基团,如“烷基”出现数字

范围时,例如“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基”或“C<sub>1-6</sub> 烷基”是指可由 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子构成的烷基,本文的烷基也包含未指定数字范围的情况。

[0100] 本文单独或组合使用的术语“亚烷基”是指由上述定义的一价烷基衍生的二价基团。实例包括但不限于亚甲基(-CH<sub>2</sub>)、亚乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)、亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)和异亚丙基(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>)等。

[0101] 本文单独或组合使用的术语“烯基”是指任选取代的直链或任选取代的支链的一价烃基,其具有一个或多个 C=C 双键并具有 2- 约 10 个碳原子,更优选 2- 约 6 个碳原子。这些基团中的双键可以为顺式或反式构象,并应被理解为包含所述两种异构体。实例包括但不限于乙烯基(CH=CH<sub>2</sub>)、1- 丙烯基(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)、异丙烯基(C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>)、丁烯基和 1,3- 丁二烯基等。本文定义的烯基出现数字范围时,例如“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基”或“C<sub>2-6</sub> 烯基”是指可由 2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子构成的烯基,本文的烯基也涵盖未指定数字范围的情况。

[0102] 本文单独或组合使用的术语“亚烯基”是指由上述定义的一价烯基衍生的二价基团。实例包括但不限于亚乙烯基(CH=CH)和亚丙烯基异构体(如 CH<sub>2</sub>CH=CH 和 C(CH<sub>3</sub>)=CH)等。

[0103] 本文单独或组合使用的术语“炔基”是指任选取代的直链或支链的一价烃基,其具有一个或多个 C≡C 三键并具有 2- 约 10 个碳原子,更优选 2- 约 6 个碳原子。实例包括但不限于乙炔基、2- 丙炔基、2- 丁炔基和 1,3- 丁二炔基等。本文定义的炔基出现数字范围时,例如“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基”或“C<sub>2-6</sub> 炔基”是指可由 2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子构成的炔基基团,本文的炔基也涵盖未指定数字范围的情况。

[0104] 本文单独或组合使用的术语“杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”分别指任选取代的烷基、烯基和炔基结构,如上文所述,其中一个或多个骨架链碳原子(在适当的情况下也包括相连的氢原子)分别独立地被替换成杂原子(即,除碳之外的其它原子,例如但不限于氧、氮、硫、硅、磷、锡或其组合)。

[0105] 本文单独或组合使用的术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”分别指任选取代的烷基、烯基和炔基结构,如上文所述,其中一个或多个氢原子被替换成氟、氯、溴、碘原子或其组合。在一些实施方式中,使用彼此相同的卤素原子替换两个或多个氢原子(例如二氟甲基);在其它实施方式中使用彼此并不完全相同的卤素原子替换两个或多个氢原子(例如 1- 氯 -1- 氟 -1- 碘乙基)。卤代烷基的非限定性实例为氟甲基和溴乙基。卤代烯基的非限定性实例为溴乙烯基。卤代炔基的非限定性实例为氯乙炔基。

[0106] 本文单独或组合使用的术语“环”、“环状”、“环”、以及“元环”是指如本文所述的任意共价闭合的结构,其包括脂环、杂环、芳环、杂芳环和多环稠合环系或多环非稠合环系。环可被任意取代。环可形成稠合环系部分。术语“元”是指组成环的骨架原子的数目。因此,举例而言,环己烷、吡啶、吡喃和嘧啶为六元环,而环戊烷、吡咯、四氢呋喃和噻吩为五元环。

[0107] 本文单独或组合使用的术语“稠合”是指其两个或多个环共同具有一个或多个键的环结构。

[0108] 本文单独或组合使用的术语“环烷基”是指任选取代的一价饱和烃环,其包含 3- 约 15 个成环碳原子或 3- 约 10 个成环碳原子,也可包括作为取代基的其它非成环碳原子(例如,甲基环丙基)。

[0109] 本文单独或组合使用的术语“芳香基”是指平面的一个环或多个环的环部分,其具有含  $4n+2n$  个电子的离域化电子共扼体系,其中  $n$  为整数。芳环可由 5、6、7、8、9 或 9 个以上的原子形成。芳族化合物可被任选地取代,并可为单环或稠合环的多环。术语芳族化合物包括所有含碳环(如苯环)和含一个或多个杂原子的环(如吡啶)。

[0110] 本文单独或组合使用的术语“芳基”是指任选取代的芳香烃基,其具有 6- 约 20 个成环碳原子或 6-10 个成环碳原子,并包括稠合环和非稠合芳环。稠合芳基包含 2-4 个芳环稠合的环,其它独立环可以为脂环、杂环、芳环、芳香杂环或其任意组合。此外,术语芳基还包括含 6 至约 12 个成环碳原子的稠合环和非稠合环,以及含 6 至约 10 个成环碳原子的稠合环和非稠合环。单环芳基的非限定性实例包括苯基;稠合环芳基包括萘基、菲基、蒽基、薹基;非稠合的双芳基包括联苯基。

[0111] 本文单独或组合使用的术语“杂芳基”是指任意取代的一价芳基,其包含约 5 至约 20 个或 5 至 10 个骨架成环原子,其中一个或多个成环原子为杂原子,所述杂原子独立地选自氧、氮、硫、磷、硅、硒和锡中的杂原子,但不限于此;其前提是所述基团的环不包含两个相邻的 O 或 S 原子。在环中出现两个或更多杂原子的实施方式中,所述两个或更多杂原子可彼此相同,或者所述两个或更多杂原子中的一些或全部彼此不同。术语杂芳基包括任选取代的具有至少一个杂原子的一价稠合的或非稠合的杂芳基。此外,术语杂芳基还包括含 5 至约 12 个骨架成环原子的稠合的和非稠合的杂芳基,以及含 5 至约 10 个骨架成环原子的稠合的和非稠合的杂芳基,如苯环与呋喃环稠合。可通过碳原子或杂原子与杂芳基结合。因此,举例而言,咪唑可通过其任意的碳原子(咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基)或其氮原子(咪唑-1-基或咪唑-3-基)与母体分子相连。类似地,可通过其任意或全部碳原子和/或任意或全部杂原子进一步取代杂芳基基团。稠合的杂芳基可包含 2-4 个芳香杂环相稠合的稠合环,其它独立环可以为脂环、杂环、芳环、芳香杂环或其任意组合。单环杂芳基的非限定性实例包括吡啶基;稠合环杂芳基包括苯并咪唑基(benzimidazolyl)、喹啉基(quinolinyl)、吡啶基(acridinyl),非稠合的双杂芳基包括二吡啶基(bipyridinyl)。杂芳基的其它实例包括但不限于:呋喃基(furanyl)、噻吩基(thienyl)、噁唑基(oxazolyl)、吡啶基(acridinyl)、吩嗪基(phenazinyl)、苯并咪唑基(benzimidazolyl)、苯并呋喃基(benzofuranyl)、苯并噁唑基(benzoxazolyl)、苯并噻唑基(benzothiazolyl)、苯并噻二唑基(benzothiadiazolyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噁二唑基(benzoxadiazolyl)、苯并三唑基(benzotriazolyl)、咪唑基(imidazolyl)、吡啶基(indolyl)、异噁唑基(isoxazolyl)、异喹啉基(isoquinolinyl)、氮茛基(indolizinylyl)、异噻唑基(isothiazolyl)、异氮杂茛基(isoindolyl)、噁二唑基(oxadiazolyl)、吡啶基(indazolyl)、吡啶基(pyridyl)、哒嗪基(pyridazyl)、嘧啶基(pyrimidyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、吡咯基(pyrrolyl)、吡唑基(pyrazolyl)、嘌呤基(purinylyl)、酞嗪基(phthalazinyl)、蝶啶基(pteridinyl)、喹啉基(quinolinyl)、喹唑啉基(quinazolinylyl)、喹噁啉基(quinoxalinylyl)、三唑基(triazolyl)、四唑基(tetrazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、三嗪基(triazinyl)和噻二唑基(thiadiazolyl)等,及其氧化物,例如吡啶基 N-氧化物(pyridyl-N-oxide)。

[0112] 本文单独或组合使用的术语“杂环基/杂环”是指脂肪杂环。本文中指出杂环的碳原子数目时(例如  $C_3-C_6$  杂环),所述环中必然存在至少一个非碳原子(杂原子)。例如



“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 杂环”的命名仅涉及环中碳原子的数目,而不涉及环中原子的总数。如“4-6 元杂环”的命名是指环中所含的原子总数(即四、五或六元环,其中至少一个原子为碳原子,至少一个原子为杂原子,且剩余的 2-4 个原子为碳原子或杂原子)。对于具有两个或更多杂原子的杂环而言,所述两个或更多杂原子可以彼此相同或不同。杂环可被任意取代。本文中的“杂环基/杂环”优选包含约 5 至约 20 个或 5 至 10 个或 5-8 个或 5-6 个骨架成环原子。

[0113] “杂环基”的非限制性实例包括吡嗪基 (azinylyl)、氮杂环丁烷基 (azetidinylyl)、氧杂环丁基 (oxetanylyl)、硫杂环丁基 (thietanylyl)、高哌啶基 (homopiperidinylyl)、oxepanylyl、thiepanylyl、oxazepinylyl、diazepinylyl、thiazepinylyl、1,2,3,6-四氢吡啶基 (1,2,3,6-tetrahydropyridinylyl)、2-吡咯啉基 (2-pyrrolinylyl)、3-吡咯啉基 (3-pyrrolinylyl)、吲哚基 (indolylyl)、2H-吡喃基 (2H-pyranylyl)、4H-吡喃基 (4H-pyranylyl)、二氧杂环己基 (dioxanylyl)、1,3-二氧戊环基 (1,3-dioxolanylyl)、吡唑啉基 (pyrazolylyl)、二硫环己基 (dithianylyl)、二硫环戊基 (dithiolanylyl)、二氢吡喃基 (dihydropyranylyl)、二氢噻吩基 (dihydrothienylyl)、二氢呋喃基 (dihydrofurylylyl)、吡唑烷基 (pyrazolidinylyl)、咪唑啉基 (imidazolylyl)、咪唑啉基 (imidazolidinylyl)、3-氮杂双环 [3.1.0] 己基 (3-azabicyclo[3.1.0]hexylyl)、3-氮杂双环 [4.1.0] 庚基 (3-azabicyclo[4.1.0]heptylyl)、3H-吲哚基 (3H-indolylyl) 和喹啉基 (quinolizinylyl) 等。该术语还包括糖类的所有环状形式,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。

[0114] 本文单独或组合使用的术语“碳环基、碳环”是脂环基,也就是所有由碳共价闭环的结构,其可以为饱和(即环烷基)、部分不饱和(即环烯基)。可由 3、4、5、6、7、8、9 或 9 个以上的原子形成碳环。碳环可被任意取代。本文中的“碳环基、碳环”优选包含约 5 至约 20 个或 5 至 10 个或 5-8 个或 5-6 个骨架成环原子。术语碳环与杂环之间的区别在于杂环的环骨架包含至少一个与碳不同的原子。

[0115] 本文单独或组合使用的术语“卤素”、“卤代”或“卤化物”是指氟、氯、溴和碘。

[0116] 本文单独或组合使用的术语“烷氧基”是指烷基醚基 O-烷基,其包括 O-脂基和 O-碳环基,其中烷基、脂基和碳环基团可被任选地取代,并且其中的术语烷基、脂基和碳环基如上文的定义。烷氧基的非限定性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基等。

[0117] 本文单独或组合使用的术语“亚磺酰”是指二价基团 -S(-O)。

[0118] 本文单独或组合使用的术语“磺酰”是指二价基团 -S(-O)<sub>2</sub>。

[0119] 本文单独或组合使用的术语“磺酰胺”和“磺酰氨基”是指二价基团 -S(-O)<sub>2</sub>-NH- 和 -NH-S(=O)<sub>2</sub>。

[0120] 除非另有说明,本文中用于取代单独或其组合使用的术语“取代的烷基”、“取代的环烷基”、“取代的烯基”、“取代的炔基”、“取代的烷氧基”、“取代的芳基”、“取代的烷基芳基”、“取代的杂芳基”、“取代的磺酰基”和“取代的氨基”中的取代基独立地为氢、卤素、氰基、硝基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、单环或二环芳基和 5-7 元杂芳基中的一个或多个取代基。

[0121] 某些药物术语

[0122] 本文所用术语“FAK 和 / 或 Pyk2 抑制剂”是指根据本文所述 FAK 和 / 或 Pyk21 激酶试验的测量,对 FAK 和 / 或 Pyk2 活性的 IC<sub>50</sub> 不大于约 100 μM 或不大于约 50 μM 的化合

物。“IC<sub>50</sub>”是指将酶（如 FAK 和 / 或 Pyk2）的活性降低至最大水平的一半的抑制剂浓度。现已发现本文所述化合物对 FAK 和 / 或 Pyk2 的抑制作用。根据本文所述 FAK 和 / 或 Pyk2 激酶试验的测量,本发明的化合物优选显示对 FAK 和 / 或 Pyk2 活性的 IC<sub>50</sub> 不大于约 10 μ M, 不大于约 5 μ M, 更优选不大于约 1 μ M, 且最优选不大于约 200nM。

[0123] 本文所用术语“选择”、“选择地”、“选择性”是指与其它酶相比,本发明的化合物对 FAK 和 / 或 Pyk2 酶的 IC<sub>50</sub> 值更低（例如,至少低 2、5、10 或更多倍）。

[0124] 本文所用的有关术语“受试者”、“患者”或“个体”是指患有疾病、病症或病况等的个体,包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员:人,非人的灵长类动物（例如黑猩猩和其它猿类和猴）;家畜,例如牛、马、绵羊、山羊、猪;家养动物,例如兔、狗和猫;实验室动物,包括啮齿类动物,例如大鼠、小鼠和豚鼠等。非人哺乳动物的实例包括但不限于鸟类和鱼类等。在本文提供的一个有关方法和组合物的实施方式中,所述哺乳动物为人。

[0125] 本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括缓解、减轻或改善疾病或病症症状,预防其它症状,改善或预防导致症状的潜在代谢原因,抑制疾病或病症,例如阻止疾病或病症的发展,缓解疾病或病症,使疾病或病症好转,缓解由疾病或病症导致的症状,或者中止疾病或病症的症状,此外,该术语包含预防的目的。该术语还包括获得治疗效果和 / 或预防效果。所述治疗效果是指治愈或改善所治疗的潜在疾病。此外,对与潜在疾病相关的一种或多种生理症状的治愈或改善也是治疗效果,例如尽管患者可能仍然受到潜在疾病的影响,但观察到患者情况改善。就预防效果而言,可向具有患特定疾病风险的患者施用所述组合物,或者即便尚未做出疾病诊断,但向出现该疾病的一个或多个生理症状的患者施用所述组合物。

[0126] 本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和 / 或缓解,或生物系统的任何其它所需变化。例如,用于治疗的“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

[0127] 本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射（包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注）、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术,例如在 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed. ;Pergamon ;and Remington's, *Pharmaceutical Sciences*(current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方式中,本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

[0128] 本文针对制剂、组合物或成分所用术语“可接受的”是指对接受治疗的受试者的一般健康情况没有长期的有害影响。

[0129] 本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质（如载体或稀释剂）,并且相对无毒,即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

[0130] 本文所用术语“药物组合物”是指任选地混合有至少一种药学上可接受的化学成

分的生物活性化合物,所述药学上可接受的化学成分包括但不限于载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和 / 或赋形剂。

[0131] 本文所用术语“载体”是指相对无毒的化学化合物或试剂,其有助于将化合物引入到细胞或组织中。

[0132] 本文所用术语“激动剂”是指增强其它分子的活性或受体位点的活性的分子,例如化合物、药物、酶激活剂或激素调控剂。

[0133] 本文所用术语“拮抗剂”是指消除或抑制其它分子的活性或受体位点的活性的分子,例如化合物、药物、酶抑制剂或激素调控剂。

[0134] 本文所用术语“调控”是指与靶标直接或间接相互作用从而改变靶标的活性,举例而言,其包括增强靶标活性、抑制靶标活性、限制靶标活性或延长靶标活性。

[0135] 本文所用术语“调控剂”是指与靶标直接或间接相互作用的分子。所述相互作用包括但不限于激动剂和拮抗剂的相互作用。

[0136] 本文所用术语“药学上可接受的盐”是指保留了指定化合物的游离酸和游离碱的生物效力,并且在生物学或其它方面上没有不良作用的盐。本文所述的化合物可具有酸性或碱性基团,因此可与任意的多种无机碱或有机碱以及无机酸和有机酸反应,从而形成药学上可接受的盐。这些盐可以通过以下方法制备:在本发明化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者通过本发明化合物的游离碱形式与适合的有机酸或无机酸单独反应,并分离由此形成的盐。药学上可接受的盐的实例包括通过本文所述化合物与无机酸或有机酸或无机碱或有机碱之间的反应而制备的盐。这些盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、重亚硫酸盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯代苯甲酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己炔-1,6-二酸盐(hexyne-1,6-dioate)、羟基苯甲酸盐、 $\gamma$ -羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟乙磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、果冻酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、苯丁酸盐、丙磺酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐(undeconate)和二甲苯磺酸盐。其它酸(如草酸),尽管其本身在药学上是不可接受的,但可作为中间物在盐的制备过程中使用,以获得本发明的化合物及其在药学上可接受的酸加成盐(参见Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19中的实施例)。此外,本文所述的可包括游离酸基团的化合物可与合适的碱反应(例如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐),与氨反应,或与药学上可接受的有机伯胺、仲胺或叔胺反应。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铝盐等。碱的说明性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化羟乙基三甲胺、碳酸钠和IV' ( $C_{1-4}$ 烷基)<sub>4</sub>等。用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺和哌嗪等。应理解,本文所述化合物还包括其可能包含的任意碱性含氮基团的季铵化物。可通过季铵化反应获得水溶性或油溶性或可分散的产物。参见,例如上文Berge等人的文献。

[0137] 本文所用术语“溶剂化物”是指通过溶剂化作用形成的本发明化合物与溶剂分子的组合。在某些情况下,溶剂化物指水合物,即溶剂分子为水分子,本发明化合物与水的组合形成水合物。

[0138] 本文所用术语“多晶型物”或“多晶形”是指以不同的晶格形式存在的本发明化合物。

[0139] 本文所用术语“互变异构体”是指通过如氢原子迁移或质子迁移而易于由本发明化合物互变得到的异构体。

[0140] 本文所使用术语“药学上可接受的衍生物或前药”是指本发明化合物的任何药学上可接受的盐、酯、酯的盐或其它衍生物,其在向受体施用后能够直接或间接地提供本发明的化合物或其具有药学活性的代谢物或残基。特别优选的衍生物或前药是在施用于患者时可以提高本发明化合物生物利用度的那些化合物(例如,可以使口服的化合物更易于被吸收到血液中),或者促进母体化合物向生物器官或作用位点(例如脑部或淋巴系统)递送的那些化合物。

[0141] 本文所述化合物的药学上可接受的前药包括但不限于酯、碳酸盐、硫代碳酸盐、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的季铵化衍生物、N-曼尼奇碱(N-Mannich bases)、锡夫氏碱(Schiff base)、氨基酸结合物、磷酸酯、金属盐和磺酸酯。各种前药形式是本领域熟知的。参见,例如 Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, 第五章, 113-191 页;以及 Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, 以上文献通过引用并入本文。本文所述前药包括但不限于以下组中的物质和这些物质的组合:胺衍生的前药;羟基前药包括但不限于酰氧基烷基酯、烷氧羰基氧烷基酯、烷基酯、芳基酯和含有二硫化键的酯。

[0142] 本文所使用术语“增强/提高”等类似词汇是指增大所需效果的效力或延长所需效果的持续时间。因此,在表示增强治疗剂效果时,术语“增强”是指增大或延长其它治疗剂对系统作用的效力或持续时间的能力。

[0143] 本文所使用术语“增强效果的量(可有效增强作用的量)”是指足以增强其它治疗剂在所需系统中的效果的量。

[0144] 本文所使用术语“药物组合”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗,其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂,其中此类施用 在患者体内提供有效水平的两种或多种化合物。这些也应用到鸡尾酒疗法中,例如施用三种或更多种活性成分。

[0145] 本文所用术语“联合施用”、“与……组合施用”和其同义词等是指向同一患者施用所选的治疗剂,并旨在涵盖通过相同或不同的给药途径或相同或不同的给药次数来施用药剂的治疗策略。在一些实施方式中,将本文所述的化合物与其它药剂联合施用。这些术语

涵盖向动物施用两种或更多药剂以使动物体内同时存在所述药剂和 / 或其代谢物。这些术语包括同时施用不同的组合物, 不同时间施用不同的组合物和 / 或施用含有不同活性成分的一种组合物。因此, 在一些实施方式中, 将本发明的化合物和其它药剂混合在一种组合物中施用。

[0146] 本文所用术语“代谢物”是指在化合物代谢时形成的该化合物的衍生物。

[0147] 本文所用术语“活性代谢物”是指在化合物代谢时形成的该化合物的具有活性的衍生物。

[0148] 本文所用术语“代谢的”是指生物体转化特定物质的所有过程(包括但不限于水解反应和酶催化反应)。因此, 酶可使化合物产生特异的结构变化。例如, 细胞色素 P450 催化多种氧化还原反应, 而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子向芳香醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离巯基基团的转移。关于代谢的更多信息可参见 The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill(1996)。

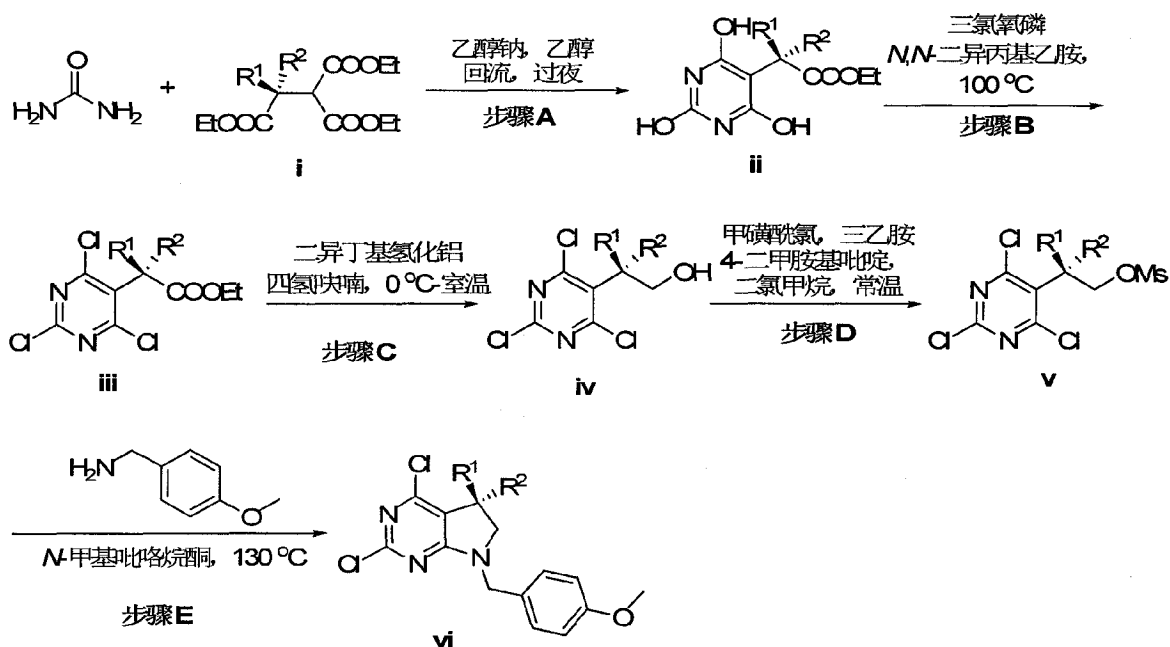
[0149] 合成方法和实施例

[0150] 本发明提供了上述化合物的合成方法。在一些实施方式中, 可通过下述方法制备本文所述的化合物。以下方法和实施例是为了说明这些方法。这些流程和实施例不应以任何方式被解释为对本发明的限制。也可使用本领域技术人员已知的标准合成技术合成本文所述的化合物, 或者组合使用本领域已知方法和本文所述方法。

[0151] 式 (I) 化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  中的一个为氢,  $R^5$  和  $R^6$  中的一个为氢, 并且  $R^3$  为氢, 如以下通式所示, 作为例子用来说明式 (I) 化合物的制备。

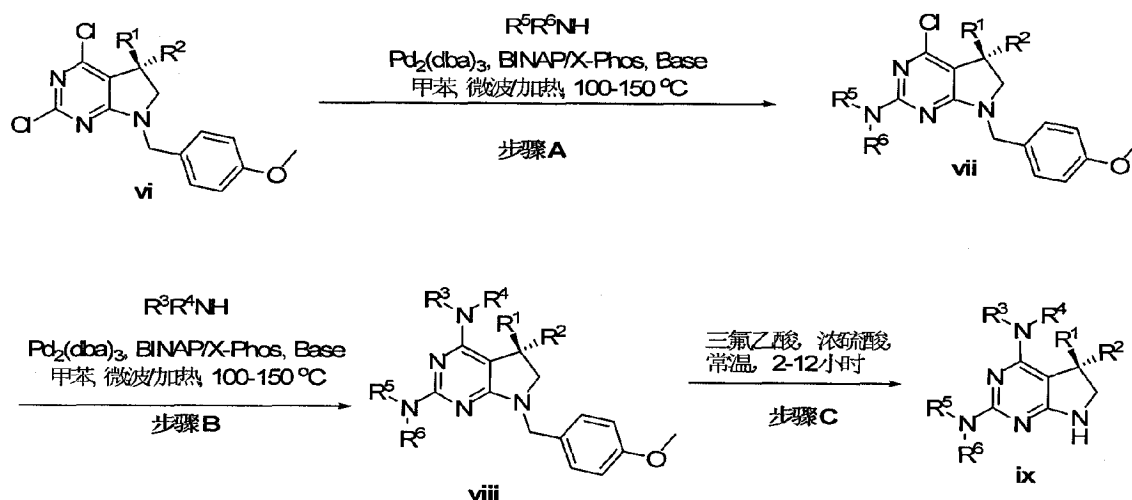
[0152] 通用合成方法 I : 2,4-二氯-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的合成

[0153]



[0154] 通用合成方法 II : 6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺的通用合成步骤

[0155]



[0156] 步骤 A:向无水乙醇中分批加入金属钠 (1.5 当量)。金属钠完全反应消失以后,向所得乙醇钠溶液中分别加入 1,1,2-三羧酸酯(中间体 i,1.0 当量)和尿素(1.0 当量)。反应液回流过夜后冷却到室温,旋转蒸发掉乙醇。残留物溶于水中,用稀盐酸(2N)调节 pH 值为酸性。旋转蒸发去掉溶剂后通过硅胶快速层析纯化残留物得中间体 ii。

[0157] 步骤 B:向中间体 ii(1.0 当量)的三氯氧磷溶液中缓慢滴加 N,N'-二异丙基乙胺(2.0 当量)。滴加完成后,反应液加热到 100 度继续反应 1-12 小时。减压蒸发掉大部分三氯氧磷,水相用碳酸氢钠调节 pH 值为碱性,用乙酸乙酯萃取,合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。旋转蒸发去掉溶剂后通过硅胶快速层析纯化残留物得中间体 iii。

[0158] 步骤 C:0 度下,向中间体 iii(1.0 当量)的四氢呋喃溶液中滴加二异丁基氢化铝(3.0-4.0 当量)。滴加完毕后,反应液缓慢升到室温并且继续反应 2-12 小时。反应用稀盐酸(1N)淬灭后,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。旋转蒸发去掉溶剂后得粗产物 iv,未经纯化直接用于下步反应。

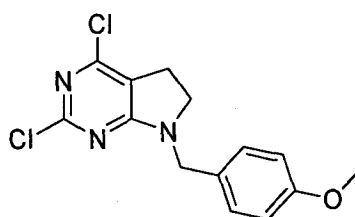
[0159] 步骤 D:向中间体 iv(1.0 当量)的二氯甲烷溶液中加入甲磺酰氯(2.0 当量),三乙胺(2.0 当量)和催化量的 4-二甲胺基吡啶。反应液室温搅拌 1-12 小时后,旋转蒸发去掉溶剂后通过硅胶快速层析纯化残留物得中间体 v。

[0160] 步骤 E:向中间体 v(1.0 当量)的 N-甲基吡咯烷酮的溶液中加入 4-甲氧基苄胺(1.5 当量)和三乙胺(10.0 当量)。反应液加热到 130 度反应 1-3 小时。冷却到室温后,把反应液倒入水中。用乙酸乙酯萃取水相,合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。旋转蒸发去掉溶剂后通过硅胶快速层析纯化残留物得中间体 vi(中间体 A1-A3)。

[0161] 中间体 A1

[0162] 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]吡啶

[0163]



[0164] 步骤 A :2-(2,4,6-三羟基嘧啶-5-基)乙酸乙酯

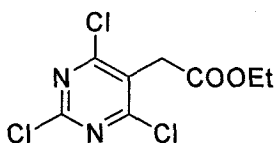
[0165]



[0166] 按照通用合成方法 I, 以 1,1,2-三乙酸酯基乙烷 (10 克, 41mmol) 和尿素 (2.44 克, 41mmol) 为原料制得 2-(2,4,6-三羟基嘧啶-5-基)乙酸乙酯 (浅黄色固体, 4.6 克, 产率 35.0%)。

[0167] 步骤 B :2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)乙酸乙酯

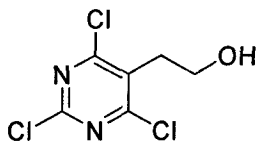
[0168]



[0169] 按照通用合成方法 I, 以 2-(2,4,6-三羟基嘧啶-5-基)乙酸乙酯 (2.5 克, 12mmol), 三氯氧磷 (20 毫升) 和 N,N-二异丙基乙胺 (4 毫升) 为原料制得 2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)乙酸乙酯 (浅黄色油状物, 860 毫克, 产率 27%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.20-4.25 (q, 2H, J = 7.2Hz), 3.94 (s, 2H), 1.27-1.30 (t, 3H, J = 7.2Hz)。

[0170] 步骤 C :2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)乙醇

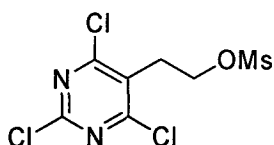
[0171]



[0172] 按照通用合成方法 I, 以 2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)乙酸乙酯 (860 毫克, 3.2mmol) 和二异丁基氢化铝 (1.0M 的正己烷溶液, 10 毫升, 10mmol) 为原料制得 2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)乙醇 (无色油状物, 720 毫克, 产率 99%)。

[0173] 步骤 D :2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)甲磺酸乙酯

[0174]



[0175] 按照通用合成方法 I, 以 2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)乙醇 (720 毫克, 3.2mmol), 甲基磺酰氯 (814 毫克, 7.1mmol) 和三乙胺 (1 毫升) 为原料制得 2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)甲磺酸乙酯 (浅黄色油状物, 66 毫克, 产率 68%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.39-4.44 (m, 2H), 3.29-3.36 (m, 2H), 3.08 (s, 3H)。

[0176] 步骤 E/ 中间体 A1 :

[0177] 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

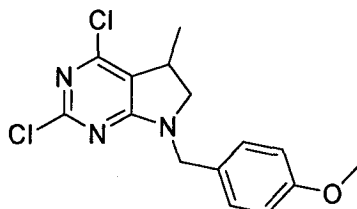
[0178] 按照通用合成方法 I, 以 2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)甲磺酸乙酯 (480 毫克, 1.57mmol) 和 4-甲氧基苄胺 (325 毫克, 2.37mmol) 为原料制得 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (黄色固体, 660 毫克, 产率 68%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.18-7.20 (dd, 2H,  $J = 2.0\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$ ), 6.86-6.88 (dd, 2H,  $J = 2.0\text{Hz}, 6.4\text{Hz}$ ), 4.53 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.54-3.58 (t, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 2.95-3.00 (t, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ )。

[0179] 中间体 A2

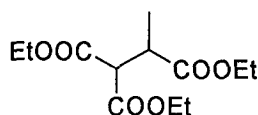
[0180] (±)-2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0181]



[0182] 步骤 A:(±)-1,1,2-三乙酸乙酯基丙烷

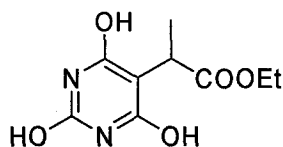
[0183]



[0184] 向 500 毫升无水乙醇中分批加入金属钠 (9 克, 0.39mol), 金属钠反应完全后, 0 度下, 向所得乙醇钠溶液中滴加丙二酸二乙酯 (50 克, 0.31mol), 滴加完毕并且反应液继续 0 度下搅拌反应 30 分钟后, 向其滴加 (±)-2-溴丙酸乙酯 (56.5 克, 0.31mol)。反应液升到室温后加热回流 12 小时。反应液冷却到室温后旋转蒸发掉溶剂, 残余物倒入碎冰中。用乙酸乙酯萃取水相三次, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。旋转蒸发去掉溶剂后得粗产物 (±)-1,1,2-三乙酸乙酯基丙烷 (67.8 克, 产率 83.4%), 未经纯化直接用于下步反应。

[0185] 步骤 B:(±)-2-(2,4,6-三羟基嘧啶-5-基)丙酸乙酯

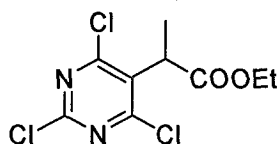
[0186]



[0187] 按照通用合成方法 I, 以 (±)-1,1,2-三乙酸乙酯基丙烷 (14.2 克, 55mmol), 金属钠 (1.9 克, 83mmol) 和尿素 (3.3 克, 55mmol) 为原料制得 (±)-2-(2,4,6-三羟基嘧啶-5-基)丙酸乙酯 (红黄色油状物, 6 克, 产率 48%), 未经纯化直接用于下步反应。

[0188] 步骤 C:(±)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙酸乙酯

[0189]

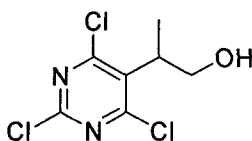


[0190] 按照通用合成方法 I, 以 (±)-2-(2,4,6-三羟基嘧啶-5-基)丙酸乙酯 (6 克, 12mmol), 三氯氧磷 (30 毫升) 和  $N,N'$ -二异丙基乙胺 (7.5 毫升) 为原料制得 (±)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙酸乙酯 (黄色油状液体, 2.3 克, 产率 31%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4.31-4.37 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 1.55-1.57 (m, 3H), 1.22-1.26 (m, 3H)。



[0191] 步骤 D : (±)-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙醇

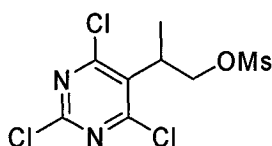
[0192]



[0193] 按照通用合成方法 I, 以 (±)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙酸乙酯 (2.3 克, 8mmol) 和二异丁基氢化铝 (1.0M 的正己烷溶液, 10 毫升, 10mmol) 为原料制得 (±)-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙醇 (浅黄色油状物, 260 毫克, 产率 13%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.17-4.11(m, 1H), 3.97-3.93(m, 1H), 3.89-3.83(m, 1H), 1.54(s, 1H), 1.40-1.38(d, 3H, J = 7.2Hz)。

[0194] 步骤 E : (±)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)甲磺酸丙酯

[0195]



[0196] 按照通用合成方法 I, 以 2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙醇 (260 毫克, 1.1mmol), 甲基磺酰氯 (247 毫克, 2.1mmol) 和三乙胺 (0.2 毫升) 为原料制得 2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)甲磺酸丙酯 (浅黄色油状物, 300 毫克, 产率 87%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.73-4.68(t, 1H, J = 9.2Hz), 4.53-4.49(dd, 1H, J = 6.8Hz, 10.4Hz), 4.13-4.06(m, 1H), 3.00(s, 3H), 1.48-1.46(d, 3H, J = 7.2Hz)。

[0197] 步骤 F/ 中间体 A2 :

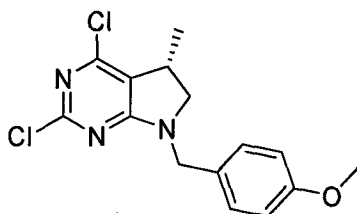
[0198] (±)-2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0199] 按照通用合成方法 I, 以 2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)甲磺酸丙酯 (300 毫克, 0.94mmol), 4-甲氧基苄胺 (192 毫克, 1.4mmol) 和三乙胺 (2 毫升) 为原料制得 (±)-2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (黄色固体, 190 毫克, 产率 63%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.18-7.16(d, 2H, J = 8.4Hz), 6.88-6.86(dd, 2H, J = 2.0Hz, 6.4Hz), 4.53(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.70-3.65(t, 1H, J = 10.0Hz), 3.35-3.34(m, 1H), 3.11-3.07(q, 1H, J = 4.8Hz), 1.31-1.29(m, 3H)。

[0200] 中间体 A3

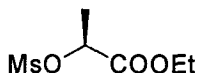
[0201] (S)-2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0202]



[0203] 步骤 A : (S)-2-(甲磺酰氧基)丙酸乙酯

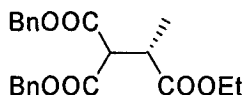
[0204]



[0205] 10-15℃下,向L-乳酸乙酯(124克,1.05mol)和三乙胺(126克,1.25mol)的四氢呋喃溶液中滴加甲基磺酰氯(124克,1.08mol),大约2小时滴加完毕。反应液升到室温后,过滤,固体用四氢呋喃洗涤。滤液经水洗后干燥,浓缩得(S)-2-(甲基磺酰氧基)丙酸乙酯(199克,产率96.7%)。

[0206] 步骤B:(S)-1,1-二苄基二乙基丙烷-1,1,2-三羧酸酯

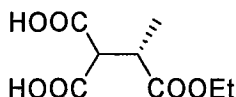
[0207]



[0208] 往(S)-乙基-2-(甲基磺酰基)丙酸酯(28.4克,0.1mol)的N,N'-二甲基甲酰胺(400毫升)溶液中加入丙二酸二苄酯(23.5克,0.12mol)和氟化铯(15.2克,0.1mol),将反应化合物在50度下搅拌2天,冷却至室温后,将反应液倒入水中,用乙酸乙酯萃取。合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,硅胶柱分离得到产品(S)-1,1-二甲酸苄酯基-2-甲基-丙酸乙酯(23克,产率60%)。

[0209] 步骤C:(S)-2-(1-乙氧基-1-氧代丙-2基)丙二酸

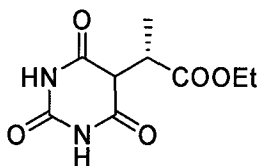
[0210]



[0211] 往(S)-1,1-二甲酸苄酯基-2-甲基-丙酸乙酯(23克,60mmol)的甲醇溶液(500毫升)中加入钨碳(10%,2克),反应混合物在氢气下搅拌12小时,过滤除去催化剂,旋干滤液得到粗产品(S)-2-(1-乙氧基-1-氧代丙-2基)丙二酸(10克,产率83%)。

[0212] 步骤D:(S)-2-(2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)丙酸乙酯

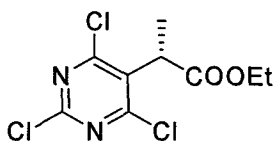
[0213]



[0214] 将(S)-2-(1-乙氧基-1-氧代丙-2基)丙二酸(5克,25mmol)和尿素(1.8克,29.4mmol)在乙酸酐(15毫升)里的悬浮液在微波下加热至60度搅拌30分钟,冷却至室温后,用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应,用乙酸乙酯萃取。合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,硅胶柱分离得到产品(S)-2-(2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)丙酸乙酯(2.85克,产率50%)。

[0215] 步骤E:(S)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙酸乙酯

[0216]

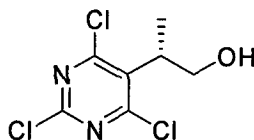


[0217] 根据通用合成方法I,用(S)-2-(2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)丙酸乙酯(5.6

克, 25 mmol), 三氯氧磷 (20 毫升), N, N'-二异丙基乙胺 (5 毫升) 进行氯代反应, 经分离纯化后得到产品 (S)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙酸乙酯 (黄色油状物, 2.8 克, 产率 40%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.30-4.36 (q, 1H, J = 7.2Hz), 4.16-4.25 (m, 2H), 1.54-1.56 (d, 3H, J = 7.6Hz), 1.22-1.25 (m, 3H)。

[0218] 步骤 F: (S)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)-1-丙醇

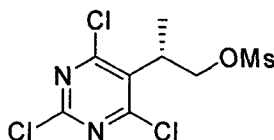
[0219]



[0220] 根据通用合成方法 I, 用 (S)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙酸乙酯 (1.0 克, 3.55 mmol) 和二异丁基氢化铝 (1.0M 的正己烷溶液, 10.6 毫升, 10.6 mmol) 进行还原反应, 经分离纯化后得到产品 (S)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)-1-丙醇 (浅黄色油状液体, 200 毫克, 产率 25%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.13-4.17 (m, 1H), 3.83-3.96 (m, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.38-1.40 (d, 3H, J = 7.2Hz)。

[0221] 步骤 G: (S)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙基甲磺酸酯

[0222]



[0223] 根据通用合成方法 I, 用 (S)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)-1-丙醇 (200 毫克, 0.83 mmol), 甲磺酰氯 (191 毫克, 1.66 mmol) 和三乙胺 (166 毫克, 1.66 mmol) 进行酯化反应, 经分离纯化得到产品 (S)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙基甲磺酸酯 (浅黄色油状液体, 185 毫克, 产率 70%)。

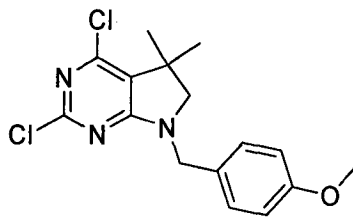
[0224] 步骤 H/ 中间体 A3: (S)-2,4-二氯-7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶

[0225] 根据通用合成方法 I, 用 (S)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙基甲磺酸酯 (185 毫克, 0.578 mmol), 对甲氧基苄胺 (120 毫克, 0.867 mmol) 和三乙胺 (117 毫克, 1.156 mmol) 进行环化反应, 经分离纯化得到产品 (S)-2,4-二氯-7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (黄色油状液体, 120 毫克, 产率 64%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.16-7.19 (d, 2H, J = 8.8Hz), 6.86-6.88 (d, 2H, J = 8.4Hz), 4.54 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66-3.71 (t, 1H, J = 6.0Hz), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.08-3.12 (dd, 1H, J = 4.4Hz, 10.0Hz), 1.29-1.31 (d, 3H, J = 6.8Hz)。

[0226] 中间体 A4

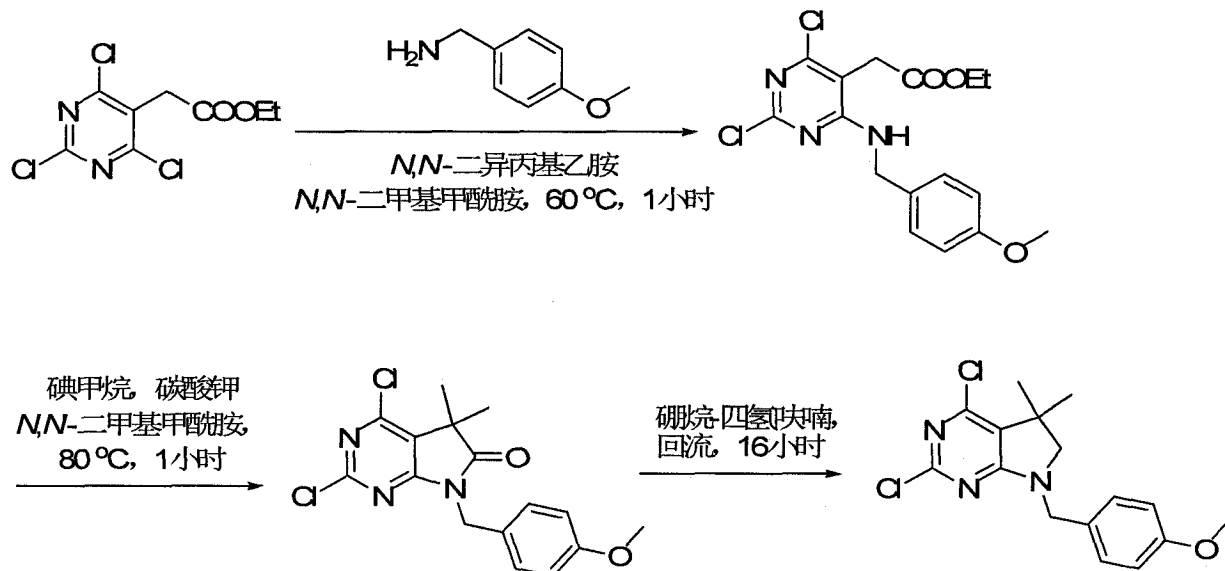
[0227] 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶

[0228]



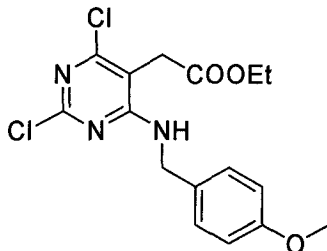
[0229] 中间体 A4 按照如下方法合成：

[0230]



[0231] 步骤 A :2-(2,4-二氯-6-(4-甲氧基苯基氨基)吡啶-5-基)乙酸乙酯

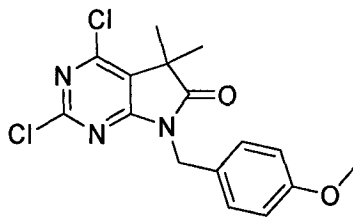
[0232]



[0233] 往 2-(2,4,6-三氯吡啶-5-基)乙酸乙酯 (200 毫克, 0.74mmol) 在 N, N'-二甲基甲酰胺 (5 毫升) 的溶液中加入对甲氧基苄胺 (112 毫克, 0.82mmol) 和 N, N'-二异丙基乙胺 (115 毫克, 0.89mmol)。将反应混合物加热到 60 度, 搅拌 1 小时后, 用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 分别用稀盐酸 (1N)、水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 2-(2,4-二氯-6-(4-甲氧基苯基氨基)吡啶-5-基)乙酸乙酯。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.26-7.28 (m, 2H), 6.88-6.90 (dd, 2H, J = 2.0Hz, 6.4Hz), 6.15 (s, 1H), 4.60-4.62 (d, 2H, J = 5.2Hz), 4.11-4.16 (q, 2H, J = 7.2Hz), 3.81 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 1.21-1.26 (t, 3H, J = 6.4Hz)。

[0234] 步骤 B :2,4-二氯-7-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-d]吡啶-6(7H)-酮

[0235]



[0236] 将 2-(2,4-二氯-6-(4-甲氧基苯基胺基)嘧啶-5-基)乙酸乙酯 (370 毫克, 1.0mmol), 碘甲烷 (284 毫克, 2.0mmol), 碳酸钾 (690 毫克, 5.0mmol) 的 N,N'-二甲基甲酰胺 (10 毫升) 溶液加到封管内, 充入氮气, 加热到 80 度, 1 小时后冷却至室温, 倒入水中 (100 毫升), 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6(7H)-酮 (270 毫克, 产率 77%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.37-7.39(d, 2H, J = 8.8Hz), 6.84-6.86(d, 2H, J = 8.8Hz), 4.86(s, 2H), 3.78(s, 3H), 1.48(s, 6H)。

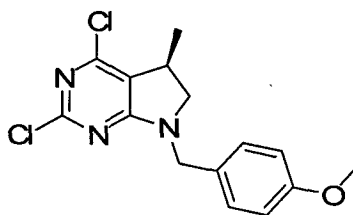
[0237] 步骤 C/ 中间体 A4 : 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶

[0238] 氮气保护下, 往 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6(7H)-酮 (270 毫克, 0.77mol) 的四氢呋喃 (10 毫升) 的溶液中逐滴加入硼烷 (1M 的四氢呋喃溶液, 3.85 毫升, 3.85mmol), 加完后加热回流过夜, 冷却至室温后逐滴加入甲醇 (2 毫升) 进行淬灭。旋去大部分溶剂, 残余物用硅胶柱进行分离, 得到产品 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (156 毫克, 产率 60%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.16-7.18(d, 2H, J = 8.4Hz), 6.86-6.88(d, 2H, J = 8.0Hz), 4.56(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.23(s, 2H), 1.37(s, 6H)。

[0239] 中间体 A5

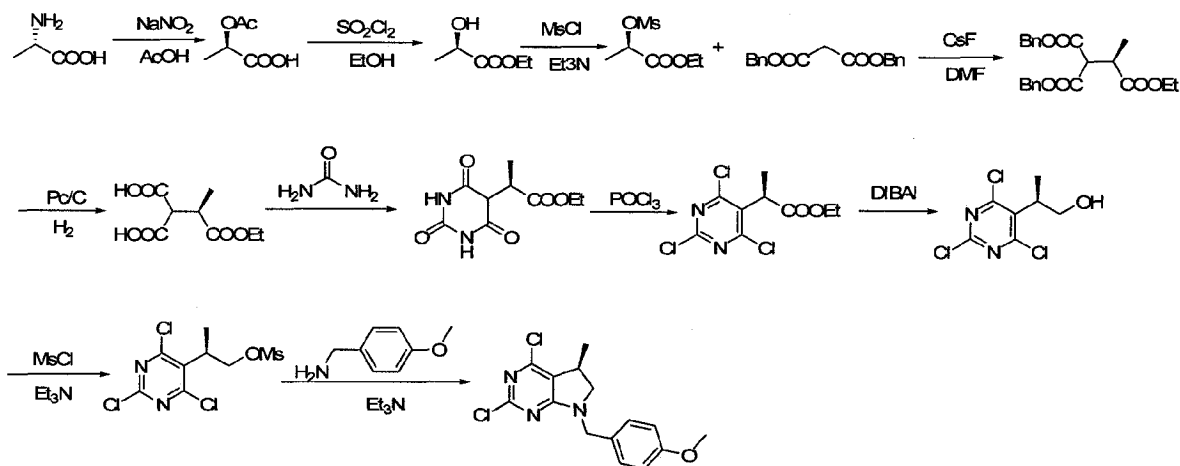
[0240] (R)-2,4-二氯-7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶

[0241]



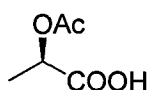
[0242] 中间体 A5 按照如下方法合成:

[0243]



[0244] 步骤 A : (R)-2-乙酰氧基丙酸

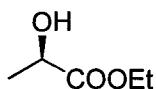
[0245]



[0246] 0℃下,向(S)-2-氨基丙酸(60克,0.67摩尔)的醋酸溶液(400毫升)中分批加入亚硝酸钠(93克,1.34摩尔)。反应液升到室温后,反应混合物在室温下搅拌12个小时。将剩余醋酸旋干,加水,用乙酸乙酯萃取。合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,硅胶柱分离得到产品(R)-2-乙酰氧基丙酸(30克,产率35%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 11.70(s, 2H), 5.02-5.07(q, 1H), 2.07(s, 3H), 1.46-1.52(d, 3H)。

[0247] 步骤 B : (R)-2-羟基丙酸乙酯

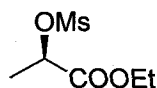
[0248]



[0249] 在-40℃下,向(R)-2-乙酰氧基丙酸(30克,0.23摩尔)的乙醇溶液(500毫升)中慢慢滴加二氯亚砷(54克,0.45摩尔)。反应液升到室温后,反应混合物在室温下搅拌24个小时。将混合物中溶剂旋干,加水,用乙酸乙酯萃取。合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,硅胶柱分离得到产品(R)-2-羟基丙酸乙酯(15克,产率58%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 4.22-4.27(m, 3H), 2.87-2.87(q, 1H), 1.41-1.43(d, 3H, J = 7.6Hz), 1.30-1.32(m, 3H)。

[0250] 步骤 C : (R)-2-(甲基磺酰氧基)丙酸乙酯

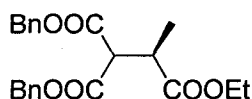
[0251]



[0252] 10-15℃下,向(R)-2-羟基丙酸乙酯(15克,0.13摩尔)和三乙胺(15.4克,0.15摩尔)的四氢呋喃溶液(300毫升)中滴加甲基磺酰氯(15克,0.13摩尔),大约30分钟滴加完毕。反应液升到室温后,过滤,固体用四氢呋喃洗涤。滤液经水洗后干燥,浓缩得到(R)-2-(甲基磺酰氧基)丙酸乙酯(15克,产率60%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 5.11-5.14(q, 1H), 4.24-4.29(m, 2H), 2.81-3.17(q, 3H, J = 7.2Hz), 1.61-1.43(d, 3H, J = 7.6Hz), 1.30-1.32(m, 3H)。

[0253] 步骤 D : (R)-1,1-双甲酸苄酯-2-甲基-丙酸乙酯

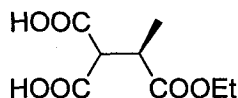
[0254]



[0255] 往 (R)-2-(甲基磺酰氧基)丙酸乙酯 (15 克, 0.076 摩尔) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (300 毫升) 溶液中加入丙二酸二苄酯 (21.5 克, 0.076 摩尔) 和氟化铯 (11.5 克, 0.076 摩尔)。将反应化合物在 50 度下搅拌两天, 冷却到室温后, 将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 (R)-1,1-双甲酸苄酯-2-甲基-丙酸乙酯 (11 克, 产率 40%)。

[0256] 步骤 E : (R)-2-(1-乙氧基-1-氧代丙-2-基)丙二酸

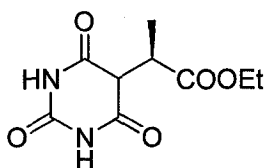
[0257]



[0258] 往 (R)-1,1-双甲酸苄酯-2-甲基-丙酸乙酯 (11 克, 0.029 摩尔) 的甲醇 (200 毫升) 溶液中加入钨碳 (2 克), 反应液在氢气下搅拌 12 小时, 过滤除去催化剂, 旋干滤液得到粗产品 (R)-2-(1-乙氧基-1-氧代丙-2-基)丙二酸 (3.5 克, 产率 60%)。

[0259] 步骤 F : (R)-2-(2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)丙酸乙酯

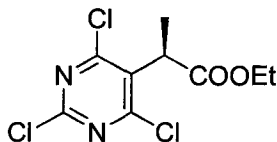
[0260]



[0261] 将 (R)-2-(1-乙氧基-1-氧代丙-2-基)丙二酸 (3.5 克, 0.017 摩尔) 和尿素 (1.03 克, 0.017 摩尔) 在乙酸酐 (20 毫升) 里的悬浮液在微波下加热至 60 度搅拌 30 分钟, 冷却到室温, 用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 (R)-2-(2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)丙酸乙酯 (2.0 克, 产率 52%)

[0262] 步骤 G : (R)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙酸乙酯

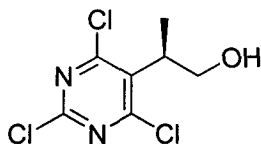
[0263]



[0264] 根据通用合成方法 I, 用 (R)-2-(2,4,6-三氧代六氢嘧啶-5-基)丙酸乙酯 (2.0 克, 8.87 毫摩尔), 三氯氧磷 (50 毫升), N,N-二异丙基乙胺 (5 毫升) 进行氯代反应, 经分离纯化得到产品 (R)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙酸乙酯 (1.0 克, 40%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.30-4.36 (q, 1H, J = 7.2Hz), 4.17-4.24 (m, 2H), 1.54-1.56 (d, 3H, J = 7.6Hz), 1.22-1.25 (m, 3H)。

[0265] 步骤 H : (R)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)-1-丙醇

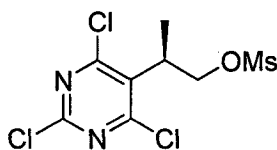
[0266]



[0267] 根据通用合成方法 I, 用 (R)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)丙酸乙酯 (1.0 克, 3.55 毫摩尔) 和二异丁基氢化铝 (1.0M 的正己烷溶液, 10.6 毫升, 10.6 毫摩尔) 进行还原反应, 经分离纯化得到产品 (R)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)-1-丙醇 (70 毫克, 10%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.14-4.17(m, 1H), 3.85-3.97(m, 2H), 1.56(s, 1H), 1.38-1.40(d, 3H, J = 7.2Hz)。

[0268] 步骤 I : (R)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)甲磺酸丙酯

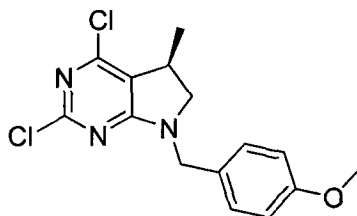
[0269]



[0270] 根据通用合成方法 I, 用 (R)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)-1-丙醇 (70 毫克, 0.58 毫摩尔), 甲基磺酰氯 (67 毫克, 0.58 毫摩尔) 和三乙胺 (60 毫克, 1.66 毫摩尔) 为原料制得 (R)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)甲磺酸丙酯 (60 毫克, 65%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.69-4.74(t, 1H, J = 9.2Hz), 4.49-4.54(dd, 1H, J = 6.8Hz, 10.4Hz), 4.06-4.49(m, 1H), 3.92(s, 1H), 1.46-1.48(d, 3H, J = 7.2Hz)。

[0271] 步骤 J/ 中间体 A5 : (R)-2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0272]



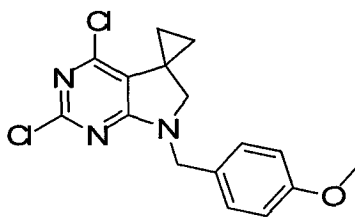
[0273] 根据通用合成方法 I, 用 (R)-2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-基)甲磺酸丙酯 (60 毫克, 0.188 毫摩尔), 4-甲氧基苄胺 (39 毫克, 0.28 毫摩尔) 和三乙胺 (38 毫克, 0.375 毫摩尔) 为原料制得 (R)-2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (45 毫克, 74%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.16-7.19(d, 2H, J = 8.8Hz), 6.86-6.88(d, 2H, J = 8.4Hz), 4.54(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.66-3.71(t, 1H, J = 6.0Hz), 3.33-3.36(m, 1H), 3.08-3.12(dd, 1H, J = 4.4Hz, 10.0Hz), 1.29-1.31(d, 3H, J = 6.8Hz)。

[0274] 中间体 A6

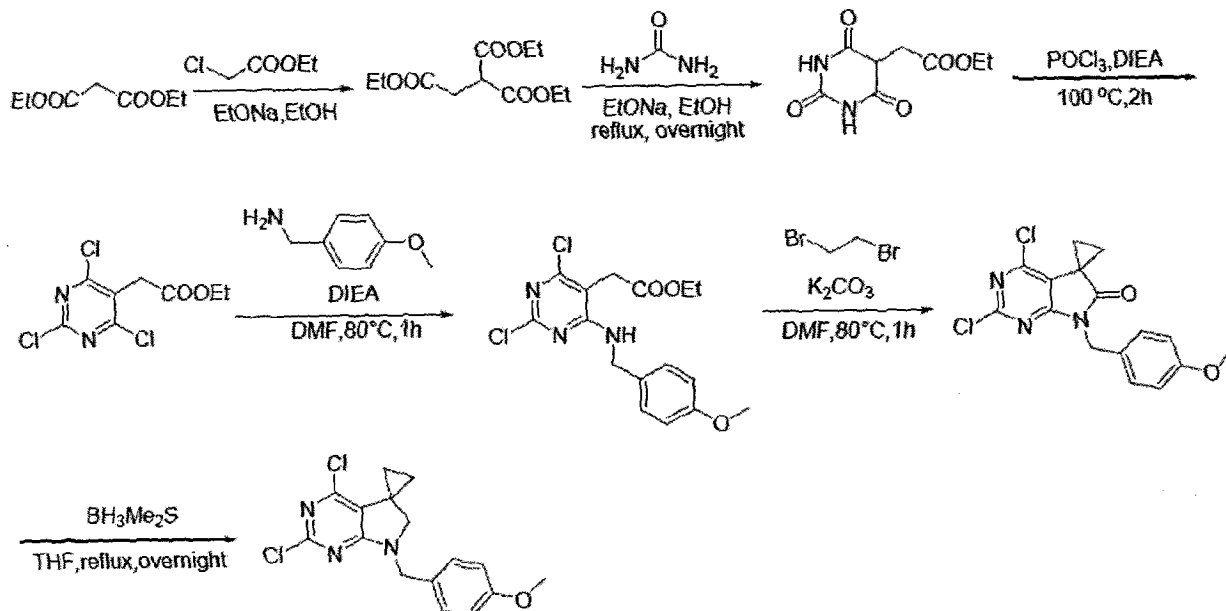
[0275] 2',4'-二氯-7'-(4-甲氧基苄基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯[2,3-d]嘧啶]

[0276]



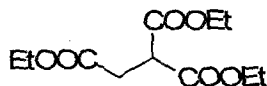


[0277]



[0278] 步骤 A :1,1,2- 乙烷三羧酸三乙酯

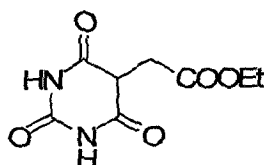
[0279]



[0280] 向无水乙醇 (1000 毫升) 中分批加入金属钠 (23.0 克, 1 摩尔)。金属钠完全反应消失后, 反应液用冰浴降温到 0°C, 滴加丙二酸二乙酯 (160.2 克, 1 摩尔), 继续搅拌 0.5 小时后升到室温, 加入氯乙酸乙酯 (122.6 克, 1 摩尔) 并继续搅拌 1 小时, 升温回流 3 小时后降到室温。旋转蒸发掉乙醇后倒入冰水中。用乙酸乙酯萃取水相三次, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发掉溶剂后得产品 1,1,2- 乙烷三羧酸三乙酯 (浅黄色油状物, 180.0 克, 产率 73.1%) 不经纯化直接投入下一步反应。

[0281] 步骤 B :2-(2,4,6- 三羟基嘧啶 -5- 取代) 乙酸乙酯

[0282]

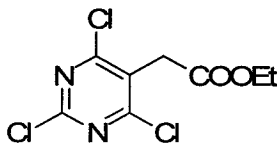


[0283] 向无水乙醇 (1500 毫升) 中分批加入金属钠 (25.2 克, 1.1 摩尔)。金属钠完全反应消失后, 向所得乙醇钠溶液中分别加入 1,1,2- 乙烷三羧酸三乙酯 (180.0 克, 0.73 摩尔) 和尿素 (43.9 克, 0.73 摩尔)。反应液回流过夜后冷却到室温, 旋转蒸发掉乙醇, 残留物溶

于到水中,用稀盐酸调节 pH 为酸性,旋转蒸发去掉溶剂后,通过硅胶快速层析纯化残留物得产品 2-(2,4,6-三羟基嘧啶-5-取代)乙酸乙酯(浅黄色固体,82.8 克,产率 35.0%)。

[0284] 步骤 C:2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-取代)乙酸乙酯

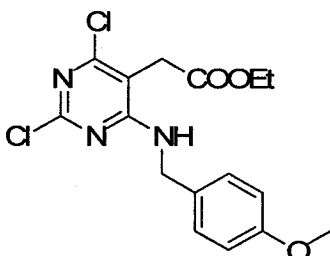
[0285]



[0286] 向中间体 2-(2,4,6-三羟基嘧啶-5-取代)乙酸乙酯(50.0 克,0.24 摩尔)的三氯氧磷(400.0 毫升)溶液中缓慢滴加 N,N-二异丙基乙胺(80.0 毫升)。滴加完毕后,反应液加热到 100℃继续反应 2 小时。反应液冷却到室温后旋转蒸发过量的三氯氧磷,残余物倒入碎冰中。用碳酸氢钠调节 pH 值为弱碱性。用乙酸乙酯萃取水相三次,合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。旋转蒸发掉溶剂后,通过硅胶快速层析纯化残留物得产品 2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-取代)乙酸乙酯(浅黄色固体,34.4 克,产率 54.6%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.24(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.95(s, 2H), 1.29(t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0287] 步骤 D:2-(2,4-二氯-6-(4-甲氧基苄胺)嘧啶-5-取代)乙酸乙酯

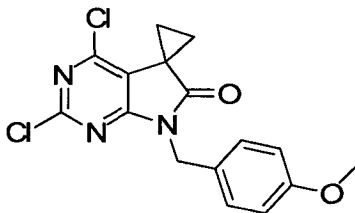
[0288]



[0289] 向中间体 2-(2,4,6-三氯嘧啶-5-取代)乙酸乙酯(43.3 克,0.16 摩尔)的 N,N-二甲基甲酰胺(500.0 毫升)溶液中加入 4-甲氧基苄胺(24.2 克,0.17 摩尔)和 N,N-二异丙基乙胺(24.9 克,0.19 摩尔),反应液加热到 60℃反应 1 小时。加水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取水相三次,合并有机相,有机相依次用稀盐酸和饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。旋转蒸发掉溶剂后,通过硅胶快速层析纯化残留物得产品 2-(2,4-二氯-6-(4-甲氧基苄胺)嘧啶-5-取代)乙酸乙酯(浅黄色固体,27.1 克,产率 45.6%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.29(dd, J = 6.0, 3.9Hz, 1H), 6.93-6.85(m, 1H), 6.14(s, 1H), 4.63(d, J = 5.3Hz, 2H), 4.15(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 3.62(s, 2H), 1.23(t, J = 7.1Hz, 2H)。

[0290] 步骤 E:2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-5-螺[1,3]环丙基-5H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0291]

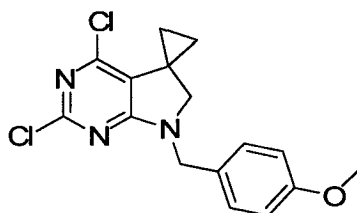


[0292] 氮气保护下向中间体 2-(2,4-二氯-6-(4-甲氧基苄胺)嘧啶-5-取代)乙酸乙酯(27.1 克,73.2 毫摩尔)和研磨碳酸钾(101.1 克,732.4 摩尔)的 N,N-二甲基甲酰胺

(800.0 毫升) 溶液中于 40℃ 滴加 1,2-二溴乙烷 (27.5 克, 146.4 毫摩尔)。滴加完毕后, 反应液加热到 80 反应 1 小时。加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取水相三次, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。旋转蒸发掉溶剂后, 通过硅胶快速层析纯化残留物得产品 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苯基)-5-螺[1,3]环丙基-5H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-酮 (白色固体, 21.2 克, 产率 82.7%)。<sup>1</sup>H MR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.53-7.38(m, 2H), 6.86(dd, J = 8.4, 1.3Hz, 2H), 4.94(d, J = 0.8Hz, 2H), 3.79(d, J = 1.6Hz, 3H), 2.14(qd, J = 4.3, 1.6Hz, 2H), 1.79(qd, J = 4.3, 1.6Hz, 2H)。

[0293] 步骤 F 中间体 A6: 2',4'-二氯-7'-(4-甲氧基苯基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯[2,3-d]嘧啶]

[0294]

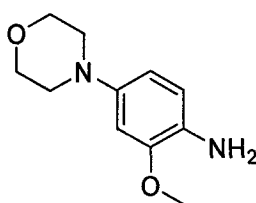


[0295] 氮气保护下向中间体 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苯基)-5-螺[1,3]环丙基-5H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-酮 (14.0 克, 40.0 毫摩尔) 的四氢呋喃 (200.0 毫升) 溶液中滴加 94% 硼烷二甲硫醚络合物 (8.2 毫升, 80.0 毫摩尔)。滴加完毕后, 反应液加热到 60℃ 反应过夜。反应完全后, 于 0℃ 滴加甲醇淬灭反应, 减压浓缩后, 残留物通过硅胶快速层析纯化得产品 2',4'-二氯-7'-(4-甲氧基苯基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯[2,3-d]嘧啶] (白色固体, 8.4 克, 产率 62.4%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.20(d, J = 8.6Hz, 2H), 6.91-6.86(m, 2H), 4.59(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.48(s, 2H), 1.71(q, J = 4.9Hz, 2H), 0.82(q, J = 4.9Hz, 2H)。

[0296] 中间体 B1

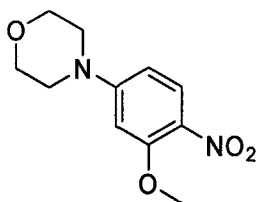
[0297] 2-甲氧基-4-吗啡啉苯胺

[0298]



[0299] 步骤 A: 4-(3-甲氧基-4-硝基苯基)吗啡啉

[0300]



[0301] 往 4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯 (100 克, 0.584mol) 和吗啡啉 (60 克, 0.689mol) 的二甲亚砜 (60 毫升) 溶液里加入碳酸钾 (120 克, 0.870mol), 混合物在 70 度下反应 6 小时后倒入冰水中, 过滤, 用水洗涤滤饼, 干燥得到产品 4-(3-甲氧基-4-硝基苯基)吗啡啉

(100 克, 产率 72%)。

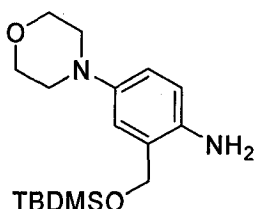
[0302] 步骤 B/ 中间体 B1 :2- 甲氧基 -4- 吗啡啉苯胺

[0303] 往 4-(3- 甲氧基 -4- 硝基苯基) 吗啡啉 (100 克, 0.42mol) 的四氢呋喃 (2 升) 溶液里加入钨碳 (10%, 10 克), 在氢气氛围下搅拌 12 小时后, 过滤除去催化剂, 旋干滤液, 得产品 2- 甲氧基 -4- 吗啡啉苯胺 (87 克, 产率 100%)。

[0304] 中间体 B2

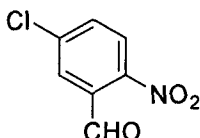
[0305] 2-((叔丁基二甲基硅烷氧基) 甲基)-4- 吗啡啉苯胺

[0306]



[0307] 步骤 A :5- 氯 -2- 硝基苯甲醛

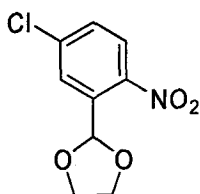
[0308]



[0309] 将浓硫酸 (150 毫升) 冷却到 -20 度, 小心加入 3- 氯苯甲醛 (15 克, 107mmol) 和硝酸钾 (11.9 克, 117mmol), 保持温度在 -10 度以下。加完后, 继续搅拌 30 分钟, 再倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 5- 氯 -2- 硝基苯甲醛 (12.0 克, 产率 60.6%)。

[0310] 步骤 B :2-(5- 氯 -2- 硝基苯基)-1,3- 二氧戊环

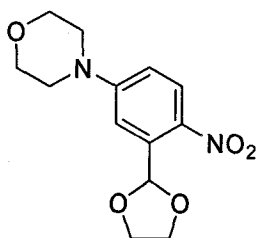
[0311]



[0312] 在装有 Dean-Stark 装置的圆底烧瓶中加入 5- 氯 -2- 硝基苯甲醛 (12.0 克, 64.7mmol), 乙二醇 (8.0 克, 129.3mmol), 对甲苯磺酸 (0.2 克) 和甲苯 (150 毫升), 加热回流 8 小时后加入二氯甲烷稀释, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 2-(5- 氯 -2- 硝基苯基)-1,3- 二氧戊环 (13.4 克, 产率 90.0%)。

[0313] 步骤 C :4-(3-(1,3- 二氧戊环 -2- 基)-4- 硝基苯基) 吗啡啉

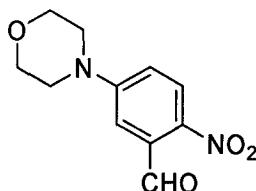
[0314]



[0315] 将 2-(5-氯-2-硝基苯基)-1,3-二氧戊环 (13.4 克, 58.4mmol) 溶解在吗啡啉 (150 毫升) 中的溶液加热回流 16 个小时, 冷却至室温, 加入二氯甲烷稀释, 有机相用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 4-(3-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-硝基苯基) 吗啡啉 (15.9 克, 产率 97.1%)。

[0316] 步骤 D : 5-吗啡啉-2-硝基苯甲醛

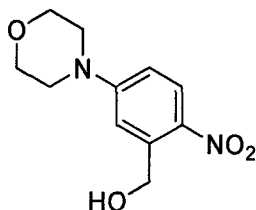
[0317]



[0318] 在丙酮和水的混合溶剂 (100 毫升 / 100 毫升) 中加入 4-(3-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-硝基苯基) 吗啡啉 (15.9 克, 56.7mmol) 和对甲苯磺酸 (2.0 克), 然后加热回流 4 小时, 加乙酸乙酯稀释。有机相分别用饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得到产品 5-吗啡啉-2-硝基苯甲醛, 不经纯化直接用于下一步反应。

[0319] 步骤 E : (5-吗啡啉-2-硝基苯基) 甲醇

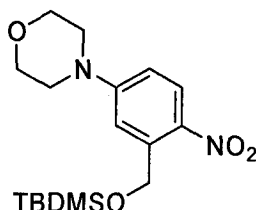
[0320]



[0321] 将 5-吗啡啉-2-硝基苯甲醛分散在四氢呋喃和乙醇的混合溶剂中 (100 毫升 / 100 毫升), 慢慢加入硼氢化钠 (4.0 克), 在常温下搅拌 1 小时, 加入乙醚和饱和氯化铵的水溶液, 再用乙醚萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 (5-吗啡啉-2-硝基苯基) 甲醇 (8.5 克, 两步产率 62.3%)

[0322] 步骤 F : 4-(3-((叔丁基二甲基硅烷氧基)甲基)-4-硝基苯基) 吗啡啉

[0323]



[0324] 往 (5-吗啡啉-2-硝基苯基) 甲醇 (3.0 克, 12.6mmol), 三乙胺 (2.54 克, 25.2mmol) 和 4-N,N'-二甲基吡啶 (0.2 克) 的二氯甲烷 (100 毫升) 溶液中加入叔丁基二甲基氯硅烷 (2.83g, 18.9mmol), 加完后在室温下搅拌 2 小时, 用乙酸乙酯稀释。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 4-(3-((叔丁基二甲基硅烷氧基)甲基)-4-硝基苯基) 吗啡啉 (4.0 克, 产率 90.9%)。

[0325] 步骤 G / 中间体 B2 : 2-((叔丁基二甲基硅烷氧基)甲基)-4-吗啡啉苯胺

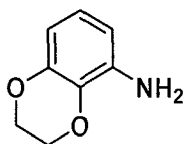
[0326] 往 4-(3-((叔丁基二甲基硅烷氧基)甲基)-4-硝基苯基) 吗啡啉 (4.0 克,

0.11mol) 的甲醇溶液 (250 毫升) 中加入 Raney 镍 (1.0 克), 在氢气氛围下搅拌 1 小时, 过滤除去催化剂, 旋干滤液, 得产品 2-((叔丁基二甲基硅烷氧基) 甲基)-4-吗啡啉苯胺 (3.48 克, 产率 95.1%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.72-6.76(m, 2H), 6.62-6.64(d, 1H, J = 8.0Hz), 4.66(s, 2H), 3.92(s, 2H), 3.84-3.86(t, 4H, J = 4.4Hz), 3.00-3.03(t, 4H, J = 4.8Hz), 0.90-0.91(m, 9H), 0.08-0.09(m, 6H)。

[0327] 中间体 B3

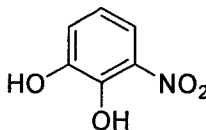
[0328] 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-胺

[0329]



[0330] 步骤 A :3-硝基-1,2-邻苯二酚

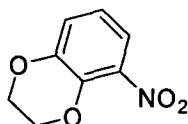
[0331]



[0332] 将邻苯二酚 (60 克, 0.54mol) 溶解在乙醚 (2 升) 中, 0 度下滴加发烟硝酸 (24 毫升), 加完后, 缓慢升至室温, 放置 20 分钟, 倒入冰水中, 用乙醚萃取。合并有机相, 用稀碳酸钠水溶液 (10%) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 3-硝基-1,2-邻苯二酚 (25 克, 产率 30%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.62(s, 1H), 7.64-7.67(dd, 1H, J = 1.6Hz, 8.8Hz), 7.23-7.26(m, 1H), 6.89-6.93(t, 1H, J = 8.4Hz), 5.79(br, 1H)。

[0333] 步骤 B :5-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英

[0334]



[0335] 往 3-硝基-1,2-邻苯二酚 (11 克, 0.071mol) 的 N,N'-二甲基甲酰胺 (500 毫升) 溶液中依次加入碳酸钾 (29 克, 0.213mol) 和 1,2-二溴乙烷 (14.7 克, 0.078mol), 然后加热到 110 度, 搅拌 2 个小时后冷却至室温, 倒入水中, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 5-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英 (8 克, 产率 62%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.48-7.50(dd, 1H, J = 1.6Hz, 8.4Hz), 7.09-7.12(dd, 1H, J = 1.6Hz, 8.4Hz), 6.88-6.92(t, 1H, J = 8.4Hz), 4.40-4.42(m, 2H), 4.34-4.36(m, 2H)。

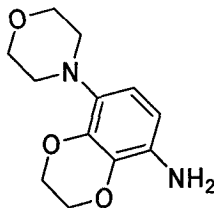
[0336] 步骤 C/ 中间体 B3 :2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-胺

[0337] 往 5-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英 (8 克, 0.044mol) 的甲醇溶液 (250 毫升) 中加入钨碳 (10%, 2 克), 在氢气氛围下搅拌过夜, 过滤除去催化剂, 旋干滤液, 用硅胶柱纯化, 得目标产物 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-胺 (6.5 克, 产率 97%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.61-6.65(t, 1H, J = 8.0Hz), 6.30-6.33(dt, 2H, J = 1.2Hz, 2.4Hz), 4.22-4.27(m, 4H), 3.75(s, 2H)。

[0338] 中间体 B4

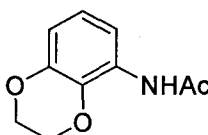
[0339] 8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-胺

[0340]



[0341] 步骤 A :N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-基)乙酰胺

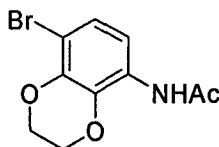
[0342]



[0343] 室温下,往 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-胺(中间体 B3,4.5 克,30mmol)的乙醇溶液(50 毫升)中缓慢滴加乙酸酐(3.0 克,30mmol),加完后在常温下搅拌 5 分钟,旋干溶剂,用硅胶柱分离,得产品 N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-基)乙酰胺(5.5 克,产率 95%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.12(s, 1H), 7.44-7.46(d, 1H, J = 8.0Hz), 6.71-6.75(t, 1H, J = 8.0Hz), 6.59-6.61(d, 1H, J = 7.6Hz), 4.23-4.30(m, 4H), 2.06(s, 3H)。

[0344] 步骤 B :N-(8-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-基)乙酰胺

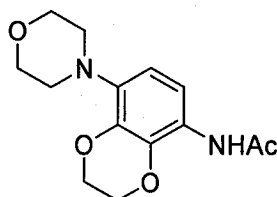
[0345]



[0346] 将 N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-基)乙酰胺(5.5 克,28.5mmol)的氯仿溶液(20 毫升)冷却到 -20 度,缓慢滴加液溴(1.6 毫升,30mmol)的氯仿溶液(5 毫升),保持反应液温度在 -10 度以下,加完后在 0 度下搅拌 10 分钟那个,迅速用水淬灭,用二氯甲烷萃取。合并有机相,分别用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,硅胶柱分离得到产品 N-(8-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-基)乙酰胺(5 克,产率 64%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.23(s, 1H), 7.46-7.48(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.04-7.06(d, 1H, J = 9.2Hz), 4.32-4.40(m, 4H), 2.07(s, 3H)。

[0347] 步骤 C :N-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-基)乙酰胺

[0348]



[0349] 往 N-(8-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-基)乙酰胺(5 克,18.4mmol)的甲苯溶液(50 毫升)中加入吗啡啉(1.9 克,22mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(1.68 克,1.84mmol),

X-Phos (1.75 克, 3.68mmol) 和叔丁醇钾 (4.1 克, 36.8mmol), 将混合物置于封管中在 130 度下反应过夜, 冷却至室温, 过滤, 旋干滤液, 用硅胶柱进行分离得产品 N-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二噁-5-基) 乙酰胺 (2 克, 产率 40%)。

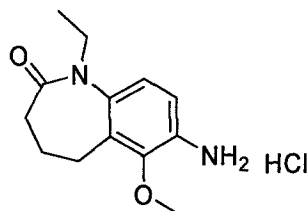
[0350] 步骤 D/ 中间体 B4 :8-吗啡啉-2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二噁-5-胺

[0351] 往 N-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二噁-5-基) 乙酰胺 (2 克, 7.19mmol) 的甲醇溶液 (100 毫升) 中加入浓盐酸 (5 毫升), 然后再室温下搅拌过夜, 旋去大部分溶剂, 用碳酸氢钠水溶液调节 pH 值到 7-8, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 8-吗啡啉-2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二噁-5-胺 (1 克, 产率 60%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.38-6.41 (d, 1H, J = 8.4Hz), 6.27-6.29 (d, 1H, J = 8.4Hz), 4.28-4.32 (m, 4H), 3.85-3.88 (t, 4H, J = 4.8Hz), 3.55 (s, 2H), 2.95-2.97 (t, 4H, J = 4.8Hz)。

[0352] 中间体 B5

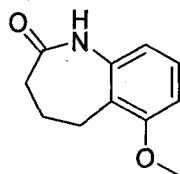
[0353] 7-氨基-1-乙基-6-甲氧基-4,5-二氢-1H-苯并 [b] 氮杂卓-2(3H)-酮盐酸盐

[0354]



[0355] 步骤 A :6-甲氧基-4,5-二氢-1H-苯并 [b] 氮杂卓-2(3H)-酮

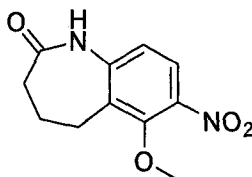
[0356]



[0357] 0 度下, 往 5-甲氧基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (8.3 克, 47.15mmol) 的多聚磷酸溶液中 (100 毫升) 分批缓慢加入叠氮化钠 (3.6 克, 55.4mmol), 30 分钟内加完, 然后缓慢升至室温, 继续搅拌 16 个小时, 倒入冰水中, 过滤收集析出物, 干燥得到产品 6-甲氧基-4,5-二氢-1H-苯并 [b] 氮杂卓-2(3H)-酮 (6.8 克, 产率 75.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.48 (s, 1H), 7.13-7.17 (t, 1H, J = 8.0Hz), 6.77-6.79 (d, 1H, J = 7.6Hz), 6.58-6.60 (d, 1H, J = 7.6Hz), 3.78 (s, 3H), 2.68-2.72 (t, 2H, J = 6.8Hz), 2.11-2.14 (t, 2H, J = 7.2Hz), 1.99-2.05 (m, 2H)。

[0358] 步骤 B :6-甲氧基-7-硝基-4,5-二氢-1H-苯并 [b] 氮杂卓-2(3H)-酮

[0359]

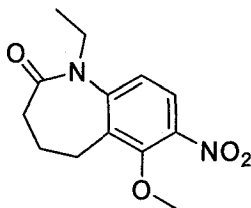


[0360] 将 6-甲氧基-4,5-二氢-1H-苯并 [b] 氮杂卓-2(3H)-酮 (6.8 克, 35.6mmol) 的乙腈溶液 (50 毫升) 冷却至 -10 度, 缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (15.0 毫升, 106.8mmol), 搅拌 20



分钟后,分批加入硝酸钾(3.94克,39.0mmol),缓慢升至室温,继续搅拌5个小时,倒入碳酸氢钠和冰水的溶液中(100毫升),调节pH值到9,用乙酸乙酯萃取。合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,硅胶柱分离得到产品6-甲氧基-7-硝基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮(黄色固体,4.68克,产率55.7%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.01(s,1H),7.80-7.83(d,1H, J = 8.8Hz),6.88-6.90(d,1H, J = 8.8Hz),3.85(s,3H),2.73-2.77(t,2H, J = 7.2Hz),2.25-2.27(t,2H, J = 6.8Hz),2.15-2.20(m,2H)。

[0361] 步骤C:1-乙基-6-甲氧基-7-硝基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮  
[0362]



[0363] 将6-甲氧基-7-硝基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮(4.5克,19.0mmol)的N,N'-二甲基甲酰胺溶液(30毫升)冷却至0度,缓慢分批加入氢化钠(60%的矿物油混合物,1.15克,28.5mmol),搅拌30分钟后,缓慢滴加碘乙烷(1.84毫升,22.9mmol),再缓慢升至常温,继续搅拌2小时。反应结束后,倒入冰水中,过滤得产品1-乙基-6-甲氧基-7-硝基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮,为灰白色固体(3.77克,产率78.5%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.81-7.84(dd,1H, J = 1.6Hz,8.8Hz),7.08-7.10(dd,1H, J = 1.2Hz,8.8Hz),3.76-3.94(s+m,5H),2.89-2.96(m,2H),2.22-2.32(m,4H),1.16-1.26(m,3H)。

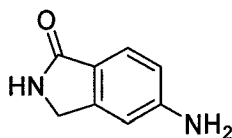
[0364] 步骤D/中间体B5:7-氨基-1-乙基-6-甲氧基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮盐酸盐

[0365] 往1-乙基-6-甲氧基-7-硝基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮(4.6克,18.0mmol)的乙醇(45毫升)溶液中加入钯碳(10%,0.45克)和水合肼(85%,8.78毫升,0.18mol),加热到90度,6小时后冷却至室温,旋去大部分溶剂,残余物用丙酮稀释(40毫升),冷却到0度后加入浓盐酸,旋去溶剂,得到目标产物7-氨基-1-乙基-6-甲氧基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮盐酸盐(4.3克,产率87.7%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.65(br,2H),7.64-7.67(d,1H, J = 8.4Hz),7.07-7.09(d,1H, J = 8.4Hz),4.03(s,3H),3.50-3.82(m,2H),2.71-2.92(m,2H),2.24-2.30(m,2H),2.17-2.22(m,2H),1.12-1.15(t,3H, J = 7.2Hz)。

[0366] 中间体B6

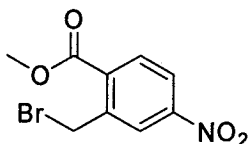
[0367] 5-氨基异吲哚-1-酮

[0368]



[0369] 步骤A:2-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯

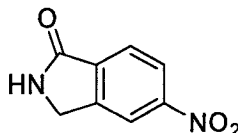
[0370]



[0371] 将 2-甲基-4-硝基苯甲酸甲酯 (696 毫克, 3.57mmol), 偶氮二异丁腈 (58.6 毫克, 0.357mmol) 和 N-溴代琥珀酰亚胺 (785 毫克, 4.46mmol) 置于封管中, 加入四氯化碳 (35 毫升), 冲入氮气后加热到 80 度, 搅拌 22 小时后冷却至室温, 过滤除去固体, 旋干滤液, 得粗产品 2-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯, 为浅棕色固体, 不经纯化, 直接用于下一步反应。

[0372] 步骤 B : 5-硝基异吲哚-1-酮

[0373]



[0374] 将 2-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯溶解在氨气的甲醇溶液中 (7N, 5 毫升), 常温下搅拌 2 小时后旋干, 得黄色固体, 用乙酸乙酯 (15 毫升) 打浆, 冷却到 -20 度, 过滤得产品 5-硝基异吲哚-1-酮, 为黄色固体,  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.04 (br s, 1H), 8.48 (d, 1H,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 8.25 (dd, 1H,  $J = 2.0\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$ ), 7.91 (d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 4.51 (s, 2H)。

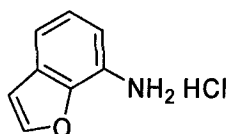
[0375] 步骤 C / 中间体 B6 : 5-胺基异吲哚-1-酮

[0376] 将 5-硝基异吲哚-1-酮 (60 毫克, 0.337mmol) 溶解在甲醇 (20 毫升) 中, 加入钨碳 (10%, 50 毫克), 氢气氛围下搅拌 1 小时, 过滤除去催化剂, 旋干滤液得目标产物 5-胺基异吲哚-1-酮 (38 毫克, 产率 76.2%)。

[0377] 中间体 B7

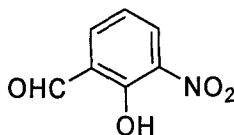
[0378] 苯并呋喃-7-胺盐酸盐

[0379]



[0380] 步骤 A : 2-羟基-3-硝基苯甲醛

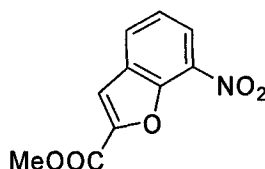
[0381]



[0382] 0 度下, 将浓硝酸 (65%, 4 克) 缓慢滴加到 2-羟基苯甲醛 (5.0 克, 41mmol) 的醋酸 (50 毫升) 溶液中, 再缓慢升至室温, 搅拌 2 小时后加热至 40 度, 继续搅拌 5 个小时, 倒入冰 (75 克) 和水 (500 克) 的混合物中, 过滤收集析出物, 经硅胶柱分离后得到产品 2-羟基-3-硝基苯甲醛 (1.8 克, 产率 26%)。  $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 11.44 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.34-8.37 (dd, 1H,  $J = 2.0\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$ ), 8.10-8.13 (dd, 1H,  $J = 2.0\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$ ), 7.12-7.16 (t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ )。

[0383] 步骤 B : 7-硝基苯并呋喃-2-羧酸甲酯

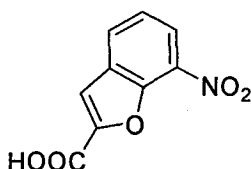
[0384]



[0385] 在一个带有 Dean-Stark 装置的圆底烧瓶中加入 2-羟基-3-硝基苯甲醛 (4.3 克, 25.7mmol), 2-溴丙二酸二甲酯 (5.95 克, 28.3mmol), 碳酸钾 (5.32 克, 38.6mmol) 和四丁基溴化铵 (0.8 克, 2.5mmol) 的甲苯溶液 (100 毫升), 加热回流 5 个小时, 冷却至室温后旋干溶剂, 经硅胶柱分离纯化得到产品 7-硝基苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (4.6 克, 产率 81%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.31-8.33 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 8.02-8.04 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 7.66 (s, 1H), 7.46-7.50 (t, 1H, J = 8.0Hz), 4.03 (s, 3H)。

[0386] 步骤 C: 7-硝基苯并呋喃-2-羧酸

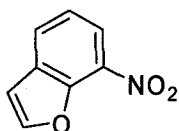
[0387]



[0388] 将 7-硝基苯并呋喃-2-甲酸甲酯 (4.12 克, 18.6mmol) 溶解在乙醇中 (100 毫升), 加入氢氧化钾 (2.08 克, 37.1mmol), 加热回流 1 个小时, 冷却至室温, 旋干溶剂。残余物用水稀释, 用浓盐酸调节 pH 值, 有不溶物析出, 搅拌 30 分钟后过滤, 收集析出物, 用水洗涤, 干燥后得产物 7-硝基苯并呋喃-2-羧酸 (3.54 克, 产率 92%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.28-8.30 (dd, 1H, J = 0.8Hz, 8.0Hz), 8.06-8.08 (dd, 1H, J = 0.8Hz, 7.6Hz), 7.641-7.642 (d, 1H, J = 0.4Hz), 7.47-7.51 (m, 2H)。

[0389] 步骤 D: 7-硝基苯并呋喃

[0390]



[0391] 将 7-硝基苯并呋喃-2-羧酸 (3.54 克, 17.1mmol) 和氧化铜 (0.16 克, 2mmol) 悬浮于喹啉 (30 毫升) 中, 加热到 170 度, 1 个小时后冷却至室温, 用水稀释, 乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 7-硝基苯并呋喃 (2.56 克, 产率 92%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.27-8.28 (d, 1H, J = 2.0Hz), 8.12-8.17 (m, 2H), 7.46-7.50 (t, 1H, J = 8.0Hz), 7.215-7.220 (d, 1H, J = 2.0Hz)。

[0392] 步骤 E/ 中间体 B7: 苯并呋喃-7-胺盐酸盐

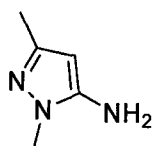
[0393] 往 7-硝基苯并呋喃 (2.56 克, 15.7mmol) 的甲醇溶液 (100 毫升) 中加入 Raney 镍 (约 200 毫克) 和水合肼 (2.5 克, 50mmol), 有明显放热现象。将此混合物加热至 50 度, 1 小时后冷却至室温, 过滤除去催化剂, 旋干滤液。残余物用乙酸乙酯稀释, 加入氯化氢的甲醇溶液 (1N), 有不溶物析出, 过滤收集析出物, 干燥后得到目标产物苯并呋喃-7-胺盐酸盐 (2.025 克, 产率 76%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.12-8.13 (d, 1H, J = 2.0Hz), 7.57-7.59 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.24-7.28 (t, 1H, J = 8.0Hz),

7.047-7.053(d, 1H, J = 2.4Hz)。

[0394] 中间体 B8

[0395] 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺

[0396]

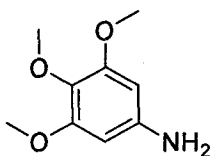


[0397] 往2-氨基巴豆腈(16.5克, 0.2mol)的正戊醇(40毫升)溶液中加入甲基胍(12.9克, 0.28mol), 加热回流3个小时, 旋去多余的正戊醇和甲基胍。将所得残余物用庚烷(150毫升)打浆, 过滤收集析出物, 40度下真空干燥, 得目标产物1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺(13.5克, 产率60.4%)。

[0398] 中间体 B9

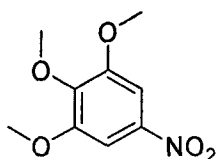
[0399] 3,4,5-三甲氧基苯胺

[0400]



[0401] 步骤A: 1,2,3-三甲氧基-5-硝基苯

[0402]



[0403] 10度下, 将3,4,5-三甲氧基苯甲酸(10克, 47mmol)分批加到硝酸(20毫升)和醋酸(40毫升)的混合溶剂中, 在常温下搅拌30分钟后倒入冰水中, 过滤收集析出物, 用水洗涤, 在乙醇中重结晶, 得产品1,2,3-三甲氧基-5-硝基苯(6.64克, 产率66.1%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.51(s, 2H), 3.87(s, 6H), 3.77(s, 3H)。

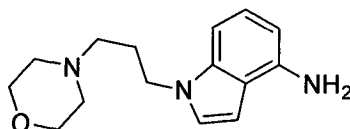
[0404] 步骤B/ 中间体 B9: 3,4,5-三甲氧基苯胺

[0405] 往1,2,3-三甲氧基-5-硝基苯(6.64克, 31.2mmol)的乙醇溶液(250毫升)加入钯碳(10%, 300毫克)和水合肼(85%, 5.7毫升), 有大量气体释放, 然后将混合物加热回流1个小时, 冷却至室温, 过滤, 旋去溶剂得到产品3,4,5-三甲氧基苯胺(白色固体, 5.5克, 产率96.4%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 5.86(s, 2H), 4.82(br, 2H), 3.64(s, 6H), 3.50(s, 3H)。

[0406] 中间体 B10

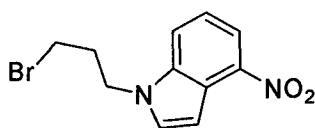
[0407] 1-(3-吗啡啉丙基)-1H-吡唑-4-胺

[0408]



[0409] 步骤 A :1-(3- 溴丙基)-4- 硝基 -1H- 吡啶

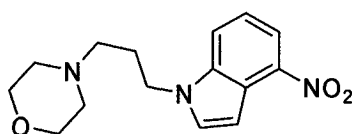
[0410]



[0411] 将 4- 硝基吡啶 (5 克, 31mmol) 溶解于无水 N, N' - 二甲基甲酰胺 (200 毫升) 中, 分批加入研磨的氢氧化钾 (1.74 克, 31mmol), 然后滴加 1, 3- 二溴丙烷 (18 克, 89mmol) 的 N, N' - 二甲基甲酰胺溶液, 在常温下搅拌 12 小时后加水稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 1-(3- 溴丙基)-4- 硝基 -1H- 吡啶 (8.18 克, 产率 94%)。

[0412] 步骤 B :4-(3-(4- 硝基 -1H- 吡啶 -1- 基) 丙基) 吗啡啉

[0413]



[0414] 将 1-(3- 溴丙基)-4- 硝基 -1H- 吡啶 (8.18 克, 28.9mmol) 溶解于无水 N, N' - 二甲基甲酰胺 (200 毫升) 中, 分批加入研磨的碳酸钾 (12 克, 87mmol), 然后滴加吗啡啉 (12.6 克, 144.8mmol) 的 N, N' - 二甲基甲酰胺溶液, 加热到 80 度, 搅拌 12 个小时后加水稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得到产品 4-(3-(4- 硝基 -1H- 吡啶 -1- 基) 丙基) 吗啡啉, 不经纯化直接用于下一步反应。

[0415] 步骤 C/ 中间体 B10 :1-(3- 吗啡啉丙基)-1H- 吡啶 -4- 胺

[0416] 往 4-(3-(4- 硝基 -1H- 吡啶 -1- 基) 丙基) 吗啡啉的甲醇溶液 (100 毫升) 中加入钯碳 (10%), 在氢气氛围下搅拌 12 个小时, 过滤除去催化剂, 旋干滤液, 得到目标产物 1-(3- 吗啡啉丙基)-1H- 吡啶 -4- 胺, 为棕色固体 (5 克, 两步产率 67%)。

[0417] 中间体 C1

[0418] 2- 胺基 -N- 甲基苯甲酰胺

[0419]

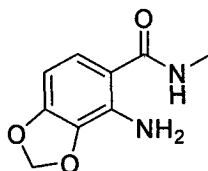


[0420] 往靛红酸酐 (10 克, 61.3mmol) 的四氢呋喃 (200 毫升) 悬浮液中滴加甲胺的甲醇溶液 (40%, 10 毫升), 室温下搅拌 16 个小时后旋干溶剂, 得产品 2- 胺基 -N- 甲基苯甲酰胺 (9 克, 产率 97.8%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.14-7.32 (m, 2H), 6.60-6.72 (m, 2H), 6.05 (br s, 1H), 2.97 (d, 3H, J = 5.0Hz)。

[0421] 中间体 C2

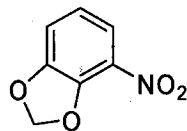
[0422] 4- 胺基 -N- 甲基苯并 [d][1,3]- 间二氧杂 -5- 甲酰胺

[0423]



[0424] 步骤 A :4-硝基苯并[d][1,3]-间二氧杂环戊烯

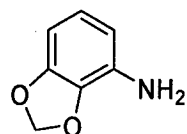
[0425]



[0426] 往六甲基三磷酰胺 (100 毫升) 中加入氢化钠 (60% 的矿物油混合物, 1.0 克, 25mmol), 然后缓慢滴加 3-硝基-1,2-邻苯二酚 (从中间体 B3 的合成得来, 1.55 克, 10mmol) 的六甲基三磷酰胺溶液 (20 毫升), 10 分钟内加完, 加完后, 加入二碘甲烷 (0.94 毫升, 11.6mmol), 继续搅拌 30 分钟, 用冰水淬灭, 用乙醚萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 4-硝基苯并[d][1,3]-间二氧杂环戊烯 (1.32 克, 产率 79%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.59-7.62 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.8Hz), 7.06-7.09 (dd, 1H, J = 0.8Hz, 8.0Hz), 6.91-6.96 (dt, 1H, J = 0.8Hz, 8.4Hz), 6.219-6.221 (d, 2H, J = 0.8Hz)。

[0427] 步骤 B :苯并[d][1,3]间二氧杂-4-胺

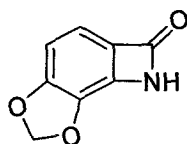
[0428]



[0429] 往 4-硝基苯并[d][1,3]-间二氧杂环戊烯 (2.0 克, 12mmol) 的乙醇溶液 (80 毫升) 中加入 Raney 镍 (约 0.5 克), 在氢气氛围下搅拌 4 小时后过滤除去催化剂, 旋干滤液, 用硅胶柱分离, 得产品苯并[d][1,3]间二氧杂-4-胺 (1.04 克, 产率 63%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.64-6.68 (t, 1H, J = 8.0Hz), 6.29-6.35 (dt, 2H, J = 0.8Hz, 6.4Hz), 5.90 (s, 2H), 3.52 (br, 2H)。

[0430] 步骤 C : [1,3] 间二氧杂 [4', 5' : 5,6] 苯并 [1,2-b] azet-6(7H)-酮

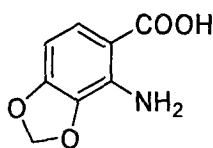
[0431]



[0432] 往水合氯醛 (1.39 克, 8.4mmol) 和硫酸钠 (6.91 克, 48.7mmol) 的水溶液 (23.1 毫升) 中加入苯并[d][1,3]间二氧杂-4-胺 (1.0 克, 7.3mmol), 硫酸羟胺 (6.24 克, 38mmol) 和稀盐酸 (1.2N, 7.7 毫升), 在 60 度下搅拌 1.5 小时, 然后在 25 度下放置过夜, 过滤收集棕色固体, 用水洗涤, 真空干燥。再将其溶解在甲磺酸里, 加热到 45 度, 30 分钟后冷却至 0 度, 倒入冰中 (200 克), 有深红色固体析出, 过滤收集, 干燥后得产品 [1,3] 间二氧杂 [4', 5' : 5,6] 苯并 [1,2-b] azet-6(7H)-酮 (635 毫克, 产率 53%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.68 (br s, 1H), 7.35-7.37 (d, 1H, J = 8.0Hz), 6.59-6.61 (d, 1H, J = 8.0Hz), 6.13 (s, 2H)。

[0433] 步骤 D :4- 氨基苯并 [d] [1,3] 间二氧杂 -5- 羧酸

[0434]



[0435] 往氢氧化钠 (4.6 克, 115mmol) 的水溶液 (35 毫升) 中加入 [1,3] 间二氧杂 [4', 5' :5,6] 苯并 [1,2-b]azet-6(7H)-酮 (2.35 克, 14.4mmol), 30 分钟内缓慢滴加完过氧化氢溶液 (30%, 21 毫升), 再用稀盐酸调节 pH 值到 7, 过滤收集析出物, 干燥得到产品 4- 氨基苯并 [d] [1,3] 间二氧杂 -5- 羧酸 (1.68 克, 产率 64%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.40-7.42(d, 1H, J = 8.4Hz), 6.25-6.27(d, 1H, J = 8.4Hz), 6.04(s, 2H)。

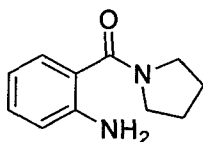
[0436] 步骤 E/ 中间体 C2 :4- 氨基 -N- 甲基苯并 [d] [1,3] 间二氧杂 -5- 甲酰胺

[0437] 在甲胺 (0.43 克, 13.9mmol) 的乙腈溶液 (20 毫升) 中加入 4- 氨基苯并 [d] [1,3] 间二氧杂 -5- 羧酸 (1.68 克, 9.3mmol), 2-(7- 氮杂 -1H- 苯并三氮唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU, 4.28 克, 11.2mmol)。混合物在常温下搅拌 12 小时后旋干, 加二氯甲烷稀释, 用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱分离得到产品 4- 氨基 -N- 甲基苯并 [d] [1,3] 间二氧杂 -5- 甲酰胺 (1.48 克, 产率 82%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.95-6.98(d, 1H, J = 8.4Hz), 6.24-6.26(d, 1H, J = 8.0Hz), 5.97(s, 2H), 2.94-2.95(m, 3H)。

[0438] 中间体 C3

[0439] (2- 氨基苯基)(吡咯烷 -1- 基) 甲基酮

[0440]



[0441] 往 2- 氨基苯甲酸 (5.0 克, 36.5mol) 的四氢呋喃溶液 (50 毫升) 中加入 N,N'- 羰基二咪唑 (6.5 克, 40.1mol), 常温下搅拌 1 小时, 然后加入吡咯烷 (3.5 克, 40.1mmol), 继续搅拌过夜, 旋去溶剂, 加水稀释, 用二氯甲烷萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到产品 (2- 氨基苯基)(吡咯烷 -1- 基) 甲基酮 (5.4 克, 产率 66%), 未经纯化, 直接用于下一步反应。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.12-7.21(m, 2H), 6.66-6.71(m, 2H), 4.62(br s, 2H), 3.63(br s, 2H), 3.47(br s, 2H), 1.87-1.94(m, 4H)。

[0442] 中间体 C4

[0443] 2- 氨基 -N- 甲基苯磺酰胺

[0444]



[0445] 步骤 A :N- 甲基 -2- 硝基苯磺酰胺

[0446]



[0447] 往 2-硝基-1-苯磺酰氯 (30 克, 0.14mol) 的二氯甲烷溶液 (500 毫升) 中缓慢滴加甲胺的水溶液 (30%, 15.3 克) 和三乙胺 (38 毫升, 0.27mol), 在常温下搅拌 1 小时后旋干溶剂, 残余物用硅胶柱进行分离纯化得到产品 N-甲基-2-硝基苯磺酰胺 (26 克, 产率 90%)。

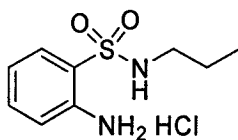
[0448] 步骤 B/ 中间体 C4 :2-氨基-N-甲基苯磺酰胺

[0449] 往 N-甲基-2-硝基苯磺酰胺 (26 克, 0.12mol) 的甲醇溶液 (500 毫升) 中加入钨碳 (10%, 2 克), 在氢气氛围下搅拌 3 小时后过滤除去催化剂, 旋干滤液得到目标产物 2-氨基-N-甲基苯磺酰胺 (22 克, 产率 98%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.45-7.48 (dd, 1H, J = 1.6Hz, 8.0Hz), 7.24-7.31 (m, 2H), 6.81-6.83 (dd, 1H, J = 0.6Hz, 8.0Hz), 6.60-6.65 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 2.370-2.374 (d, 3H, J = 1.6Hz)。

[0450] 中间体 C5

[0451] 2-氨基-N-丙基苯磺酰胺盐酸盐

[0452]



[0453] 步骤 A :2-硝基-N-丙基苯磺酰胺

[0454]



[0455] 0 度下, 往正丙胺 (2.36 克, 0.04mol) 的四氢呋喃溶液 (100 毫升) 中缓慢加入 2-硝基-1-苯磺酰氯 (8.88 克, 0.04mol) 和三乙胺 (4.05 克, 0.04mol), 在常温下搅拌 4 小时后旋干溶剂得粗产品 2-硝基-N-丙基苯磺酰胺 (9.18 克, 产率 93.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.11-8.16 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 3.05-3.10 (t, 2H, J = 6.4Hz), 1.51-1.60 (m, 2H), 0.89-0.92 (t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0456] 步骤 B/ 中间体 C5 :2-氨基-N-丙基苯磺酰胺盐酸盐

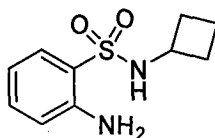
[0457] 往 2-硝基-N-丙基苯磺酰胺 (8.64 克, 0.035mol) 的甲醇溶液 (100 毫升) 中加入钨碳 (10%, 3.5 克), 在氢气氛围下搅拌 12 小时后过滤除去催化剂, 旋干滤液, 将残余物溶解在乙醚里, 鼓入氯化氢气体, 得产品 2-氨基-N-丙基苯磺酰胺盐酸盐 (8.61 克, 产率 98.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.14 (br s, 3H), 7.50-7.62 (m, 2H), 7.26-7.30 (dt, 1H, J = 1.6Hz, 7.6Hz), 6.88-6.90 (d, 1H, J = 8.0Hz), 6.67-6.71 (m, 1H), 2.61-2.65 (t, 2H, J = 7.2Hz), 1.28-1.37 (sext, 2H, J = 7.2Hz), 0.72-0.76 (t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0458] 中间体 C6

[0459] 2-氨基-N-环丁基苯磺酰胺

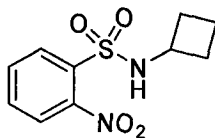


[0460]



[0461] 步骤 A :N-环丁基-2-硝基苯磺酰胺

[0462]



[0463] 0 度下, 往 2-硝基-1-苯磺酰氯 (6.8 克, 30.8mmol) 的二氯甲烷溶液 (100 毫升) 中缓慢加入环丁胺 (2.2 克, 31mmol) 和三乙胺 (14 克, 138.6mmol), 在常温下搅拌 4 小时后旋干溶剂, 残余物用硅胶柱进行分离纯化得到产品 N-环丁基-2-硝基苯磺酰胺 (7 克, 产率 88.9%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.14-8.16(m, 1H), 7.84-7.87(m, 1H), 7.72-7.74(m, 2H), 5.45-5.47(d, 1H, J = 8.8Hz), 3.93-3.99(m, 1H), 2.11-2.18(m, 2H), 1.84-1.90(m, 2H), 1.59-1.69(m, 2H)。

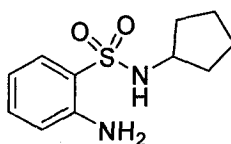
[0464] 步骤 B/ 中间体 C6 :2-氨基-N-环丁基苯磺酰胺

[0465] 往 N-环丁基-2-硝基苯磺酰胺 (7 克, 27.3mmol) 的甲醇溶液 (100 毫升) 中加入钯碳 (10%), 在氢气氛围下搅拌 12 小时后过滤除去催化剂, 旋干滤液, 残余物用硅胶柱进行分离纯化得到产品 2-氨基-N-环丁基苯磺酰胺 (6 克, 产率 97.1%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.68-7.71(dd, 1H, J = 1.6Hz, 8.0Hz), 7.27-7.33(m, 1H), 6.74-6.82(m, 2H), 5.30(s, 1H), 5.08(s, 2H), 3.70-3.73(m, 1H), 1.96-2.04(m, 2H), 1.67-1.75(m, 2H), 1.48-1.62(m, 2H)。

[0466] 中间体 C7

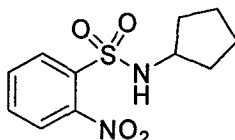
[0467] 2-氨基-N-环戊基苯磺酰胺

[0468]



[0469] 步骤 A :N-环戊基-2-硝基苯磺酰胺

[0470]



[0471] 0 度下, 往 2-硝基-1-苯磺酰氯 (22.1 克, 100mmol) 的二氯甲烷溶液 (500 毫升) 中缓慢加入环戊胺 (9 克, 105.9mmol) 和三乙胺 (14 克, 138.6mmol), 在常温下搅拌 4 小时后旋干溶剂, 残余物用硅胶柱进行分离纯化得到产品 N-环戊基-2-硝基苯磺酰胺 (23 克, 产率 85.2%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.16-8.18(m, 1H), 7.84-7.87(m, 1H), 7.40-7.78(m, 2H), 5.25-5.27(d, 1H, J = 7.6Hz), 3.76-3.81(m, 1H), 1.79-1.87(m, 2H), 1.62-1.70(m, 2H), 1.39-1.58(m, 4H)。

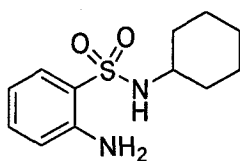
[0472] 步骤 B/ 中间体 C7 :2- 氨基 -N- 环戊基苯磺酰胺

[0473] 往 N- 环戊基 -2- 硝基苯磺酰胺 (23 克, 85.2mmol) 的甲醇溶液 (500 毫升) 中加入钯碳 (10%), 在氢气氛围下搅拌 12 小时后过滤除去催化剂, 旋干滤液, 残余物用硅胶柱进行分离纯化得到产品 2- 氨基 -N- 环戊基苯磺酰胺 (20 克, 产率 97.8%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.71-7.74(dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 7.30-7.34(m, 1H), 6.75-6.82(m, 2H), 4.86(br s, 3H), 3.50-3.53(m, 1H), 1.67-1.69(m, 2H), 1.55-1.62(m, 2H), 1.42-1.50(m, 2H), 1.22-1.36(m, 2H)。

[0474] 中间体 C8

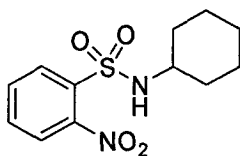
[0475] 2- 氨基 -N- 环己基苯磺酰胺

[0476]



[0477] 步骤 A :N- 环己基 -2- 硝基苯磺酰胺

[0478]



[0479] 0 度下, 往 2- 硝基 -1- 苯磺酰氯 (22.1 克, 100mmol) 的二氯甲烷溶液 (500 毫升) 中缓慢加入环己胺 (11.9 克, 120.2mmol) 和三乙胺 (14 克, 138.6mmol), 在常温下搅拌 1 小时后旋干溶剂, 残余物用硅胶柱进行分离纯化得到产品 N- 环己基 -2- 硝基苯磺酰胺 (25.7 克, 产率 90.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.16-8.19(m, 1H), 7.85-7.87(m, 1H), 7.72-7.78(m, 2H), 5.24-5.26(d, 1H, J = 7.6Hz), 3.34-3.36(m, 1H), 1.77-1.81(m, 2H), 1.63-1.69(m, 2H), 1.52-1.56(m, 1H), 1.17-1.30(m, 5H)。

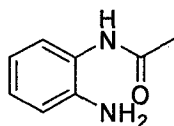
[0480] 步骤 B/ 中间体 C8 :2- 氨基 -N- 环己基苯磺酰胺

[0481] 往 N- 环己基 -2- 硝基苯磺酰胺 (25.7 克, 90.5mmol) 的甲醇溶液 (500 毫升) 中加入钯碳 (10%), 在氢气氛围下搅拌 12 小时后过滤除去催化剂, 旋干滤液, 残余物用硅胶柱进行分离纯化得到产品 2- 氨基 -N- 环己基苯磺酰胺 (22 克, 产率 95.7%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.72-7.74(dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 7.27-7.33(m, 1H), 6.75-6.82(m, 2H), 4.84(s, 3H), 3.05-3.07(m, 1H), 1.59-1.70(m, 4H), 1.46-1.50(m, 1H), 1.08-1.22(m, 5H)。

[0482] 中间体 C9

[0483] N-(2- 氨基苯基) 乙酰胺

[0484]



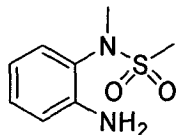
[0485] 0 度下, 往 1,2- 邻苯二胺 (100 克, 0.93mol) 的二氯甲烷 (1L) 下滴加乙酸酐 (87 毫升, 0.92mol), 在 0 度下搅拌 2 小时后, 静置 12 小时, 过滤收集固体, 用二氯甲烷和乙醚洗涤, 干燥后得到产品 N-(2- 氨基苯基) 乙酰胺 (25 克, 产率 18%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  ppm 7.14-7.26 (m, 2H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 2H), 3.86 (br s, 2H), 2.20 (s, 3H)。

[0486] 中间体 C10

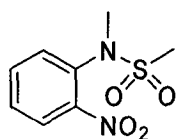
[0487] N-(2-氨基苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[0488]



[0489] 步骤 A :N-甲基-N-(2-硝基苯基)甲磺酰胺

[0490]



[0491] 往碳酸铯 (20.2 克, 0.065mol) 的乙腈溶液 (500 毫升) 中加入 N-甲基甲磺酰胺 (5.33 克, 0.049mol) 和 1-氟-2-硝基苯 (4.59 克, 0.033mol), 在常温下搅拌 12 小时后过滤, 旋干滤液, 残余物经硅胶柱分离纯化, 得到产品 N-甲基-N-(2-硝基苯基)甲磺酰胺 (4.2 克, 产率 56.1%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.92-7.94 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 7.74-7.81 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.03 (s, 3H)。

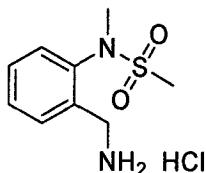
[0492] 步骤 B/ 中间体 C10 :N-(2-氨基苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[0493] 往 N-甲基-N-(2-硝基苯基)甲磺酰胺 (3.90 克, 0.017mol) 的甲醇/二氯甲烷溶液 (100 毫升) 中加入钨碳 (10%, 1.5 克), 在氢气氛围下搅拌 8 小时后过滤除去催化剂, 旋干滤液, 残余物用乙醚洗涤得到产品 N-(2-氨基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (3.3 克, 产率 97.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.16-7.18 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 7.6Hz), 6.99-7.04 (m, 1H), 6.72-6.75 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 6.53-6.57 (m, 1H), 5.09 (br, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.02 (s, 3H)。

[0494] 中间体 C11

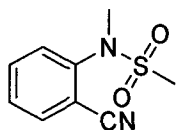
[0495] N-(2-(氨基甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺盐酸盐

[0496]



[0497] 步骤 A :N-(2-氰基苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[0498]



[0499] 往碳酸铯 (55.78 克, 171mmol) 的乙腈溶液 (500 毫升) 中加入 N-甲基甲磺酰胺 (14.0 克, 0.128mol) 和 2-氟苯乙腈 (10.37 克, 86mmol), 在常温下搅拌 12 小时后过滤, 旋

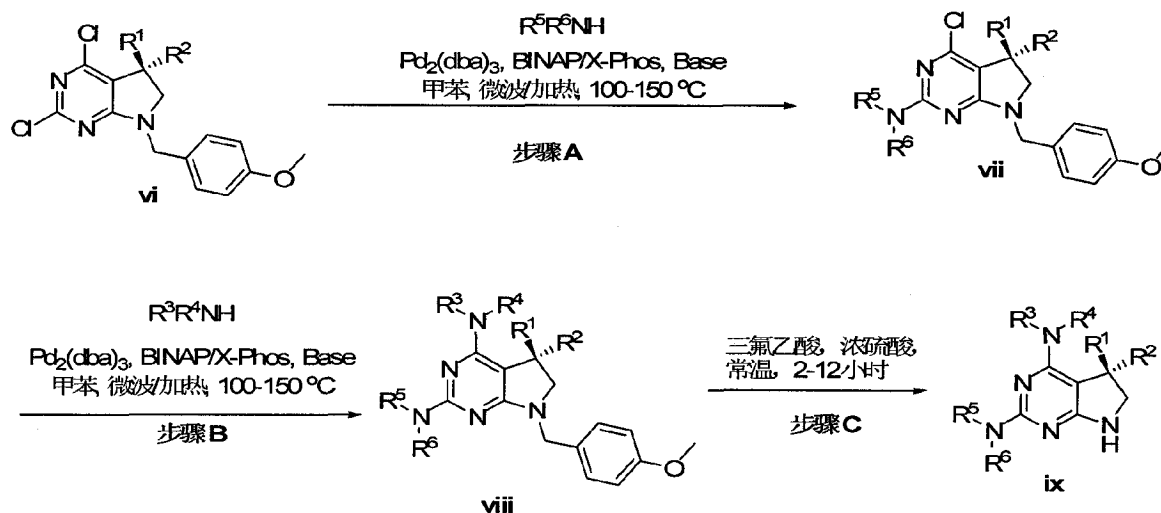
干滤液,残余物加水稀释,用二氯甲烷萃取。合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,硅胶柱分离得到产品 N-(2-氰基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (16.0 克,产率 88.9%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.62-7.73(m, 2H), 7.54-7.56(m, 1H), 7.45-7.50(m, 1H), 3.40(s, 3H), 3.14(s, 3H)。

[0500] 步骤 B/ 中间体 C11 :N-(2-(胺基甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺盐酸盐

[0501] 往 N-(2-氰基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (16.0 克, 76mmol) 的氨气甲醇溶液 (500 毫升, 4mol · L<sup>-1</sup>) 中加入钯碳 (10%, 4 克), 在氢气氛围下搅拌 24 小时后过滤除去催化剂, 旋干滤液, 将残余物溶于乙醚后鼓入氯化氢气体, 得到产品 N-(2-(胺基甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺盐酸盐 (15.0 克, 产率 90.4%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.54-7.55(m, 1H), 7.35-7.40(m, 1H), 7.28-7.33(m, 1H), 7.24-7.26(m, 1H), 3.99(br s, 2H), 3.25(s, 3H), 2.98(s, 3H)。

[0502] 通用合成方法 II :6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺的通用合成步骤

[0503]



[0504] 步骤 A :向含 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(vi, 中间体 A1-A4, 1.0 当量) 的无水甲苯溶液中分别加入胺 R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NH( 中间体 B1-B10, 1.0-1.2 当量), 三(二亚苄基丙酮)二钯(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 5-20mol%), (±)-BINAP 或 X-Phos(10-20mol%) 和碳酸铯或叔丁醇钾或叔丁醇钠或碳酸钾(1.5-4.0 当量)。将混合物在微波下或封管内加热至 100-150 度数小时后冷却至室温, 旋转蒸发除去大部分溶剂, 残余物用乙酸乙酯溶解, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤, 旋转蒸发除去溶剂, 硅胶柱分离得到 4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(vii)。

[0505] 步骤 B :向含 4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(vii, 1.0 当量) 的无水甲苯溶液中分别加入胺 R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>NH( 中间体 C1-C11, 1.0-1.2 当量), 三(二亚苄基丙酮)二钯(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 5-20mol%), (±)-BINAP 或 X-Phos(10-20mol%) 和碳酸铯或叔丁醇钾或叔丁醇钠或碳酸钾(1.5-4.0 当量)。将混合物在微波下或封管内加热至 100-150 度数小时后冷却至室温, 旋转蒸发除去大部分溶剂, 残余物用乙酸乙酯溶解, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤, 旋转蒸发除去溶剂, 硅胶柱分离得到 7-(4-甲氧

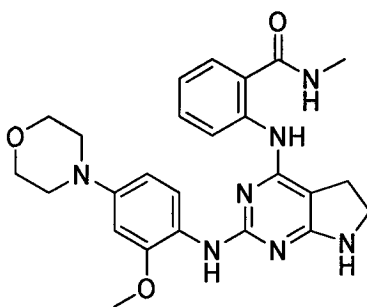
基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺(viii)。

[0506] 步骤C:向含7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺(viii)的无水三氟乙酸溶液中小心加入若干滴浓硫酸。混合物在室温下搅拌2-12小时后,用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤旋干后用硅胶柱分离得到6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺(ix,实施例1-37)。

[0507] 实施例1

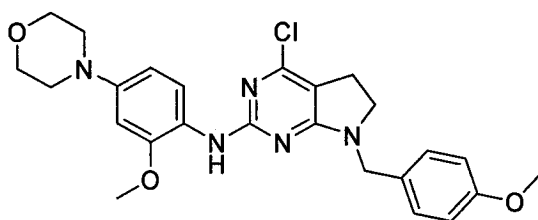
[0508] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉基苄基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0509]



[0510] 步骤A:4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉基苄基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

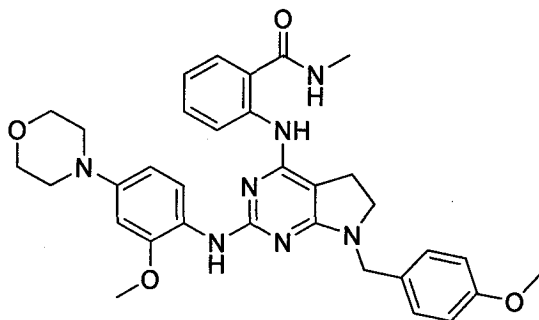
[0511]



[0512] 根据通用合成方法II,用2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(中间体A1,200毫克,0.65mmol),2-甲氧基-4-吗啡啉苯胺(中间体B1,160毫克,0.77mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30毫克,0.033mmol), $(\pm)$ -BINAP(40毫克,0.064mmol)和碳酸铯(315毫克,0.97mmol)进行偶联反应,分离得到产品4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉基苄基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(黄色固体,100毫克,产率32%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.37-8.39(d,1H,  $J = 9.6\text{Hz}$ ),7.38(s,1H),7.21-7.26(m,2H),6.86-6.88(dd,2H,  $J = 2.0\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$ ),6.50-6.52(m,2H),4.54(s,2H),3.85-3.87(m,7H),3.80(s,3H),3.45-3.49(t,2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ),3.08-3.11(t,4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ),2.90-2.94(t,2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ )。

[0513] 步骤B:2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉基苄基胺基))-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0514]



[0515] 根据通用合成方法 II, 用 4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉基苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(100 毫克, 0.21mmol), 2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(中间体 C1, 40 毫克, 0.27mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 毫克, 0.011mmol), (±)-BINAP(15 毫克, 0.024mmol) 和碳酸铯(105 毫克, 0.322mmol) 进行偶联反应, 分离得到产品 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉基苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺(黄色固体, 60 毫克, 产率 48%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10.00(s, 1H), 8.63-8.65(d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 8.39-8.41(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.38-7.40(m, 2H), 7.24-7.26(m, 1H), 7.19(s, 1H), 6.85-6.90(m, 3H), 6.526-6.532(d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.47-6.49(dd, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ ), 6.22(s, 1H), 4.52(s, 2H), 3.86-3.88(t+s, 7H), 3.80(s, 3H), 3.40-3.45(t, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 3.09-3.11(t, 4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 2.96-2.98(d, 3H,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 2.89-2.93(t, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ )。

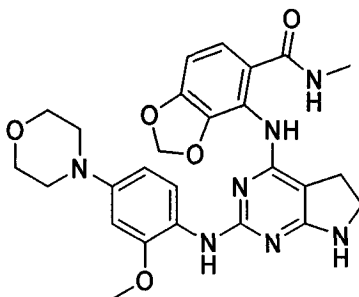
[0516] 步骤 C: 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0517] 根据通用合成方法 II, 将两滴浓硫酸加到 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉基苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺(20 毫克, 0.034mmol) 的三氟乙酸溶液中(1 毫升), 搅拌若干小时后分离得到目标产品 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺(黄色固体, 14 毫克, 产率 88%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 10.64(s, 1H), 8.61-8.63(d, 1H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 8.55-8.57(d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.83-7.85(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.65-7.67(dd, 1H,  $J = 1.2\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$ ), 7.31-7.35(dt, 1H,  $J = 1.2\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$ ), 7.14(s, 1H), 6.88-6.92(dt, 1H,  $J = 0.8\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$ ), 6.605-6.611(d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.56(s, 1H), 6.42-6.45(dd, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ ), 3.80(s, 3H), 3.72-3.74(t, 4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 3.48-3.53(t, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 3.05-3.07(t, 4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 2.76-2.81(s+t, 5H)。

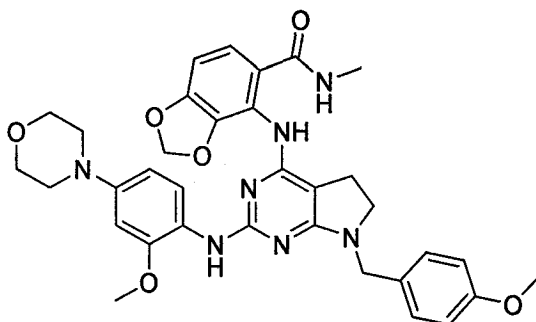
[0518] 实施例 2

[0519] 4-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯并[d][1,3]间二氧杂-5-甲酰胺

[0520]



[0521] 步骤 A: 4-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯并[d][1,3]间二氧杂-5-甲酰胺  
[0522]



[0523] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (80 毫克, 0.166mmol), 4-氨基-N-甲基苯并[d][1,3]间二氧杂-5-甲酰胺 (中间体 C2, 39 毫克, 0.201mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (30 毫克, 0.033mmol), X-Phos (16 毫克, 0.034mmol) 和碳酸铯 (108 毫克, 0.331mmol) 的甲苯溶液在封管里加热到 130 度搅拌 12 小时进行偶联反应, 分离得到产品 4-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯并[d][1,3]间二氧杂-5-甲酰胺 (黄色固体, 20 毫克, 产率 19%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.27-8.29 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.09-7.11 (d, 1H, J = 8.4Hz), 6.84-6.87 (m, 2H), 6.65-6.67 (d, 1H, J = 8.4Hz), 6.48 (s, 1H), 6.34-6.36 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.81-3.87 (m, 7H), 3.78-3.80 (m, 3H), 3.37-3.41 (t, 2H, J = 8.0Hz), 3.07-3.08 (m, 4H), 2.888-2.891 (d, 3H, J = 1.2Hz), 2.79-2.83 (t, 3H, J = 8.0Hz)。

[0524] 步骤 B: 4-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯并[d][1,3]间二氧杂-5-甲酰胺

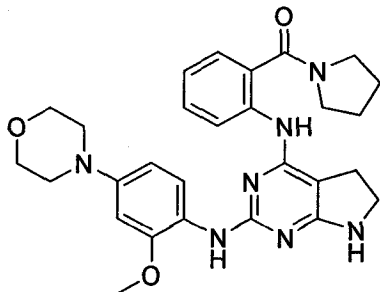
[0525] 根据通用合成方法 II, 往 4-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯并[d][1,3]间二氧杂-5-甲酰胺 (20 毫克, 0.031mmol) 的三氟乙酸溶液 (5 毫升) 中滴加四滴浓硫酸, 反应结束后分离得到目标产物 4-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯并[d][1,3]间二氧杂-5-甲酰胺 (白色固体, 6.3 毫克, 产率 39%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.29 (s, 1H), 8.15-8.17 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.12 (s, 1H), 7.07-7.09 (d, 1H, J = 8.0Hz), 6.67-6.69 (d, 1H, J = 8.0Hz), 6.46-6.47 (d, 1H, J = 2.4Hz), 6.30-6.33 (dd, 1H, J = 1.6Hz, 8.4Hz), 6.21-6.22 (d, 1H, J = 4.4Hz), 5.87 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.85-3.87 (t, 4H, J = 4.8Hz), 3.82 (s, 3H), 3.61-3.65 (t, 2H, J = 8.4Hz),

3.04-3.07 (t, 4H, J = 4.8Hz), 2.90-2.97 (m, 5H)。

[0526] 实施例 3

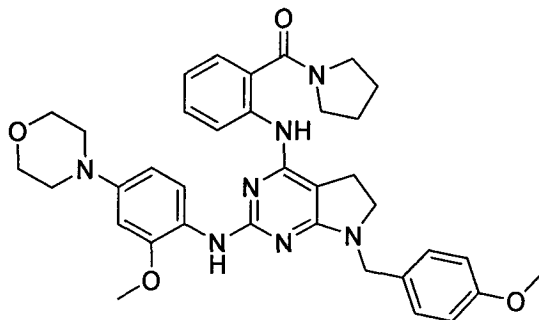
[0527] (2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮

[0528]



[0529] 步骤 A:(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮

[0530]



[0531] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (120 毫克, 0.25mmol), (2-氨基苯基)(吡咯烷-1-基)甲基酮盐酸盐 (中间体 C3, 68 毫克, 0.30mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (92 毫克, 0.101mmol), (±)-BINAP (62 毫克, 0.10mmol) 和碳酸铯 (325 毫克, 1.0mmol) 的甲苯溶液在封管内加热到 130 度搅拌 12 个小时, 经分离得到产品 (黄色固体, 60 毫克, 产率 38%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.45-8.47 (d, 1H, J = 8.4Hz), 8.37-8.39 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.23-7.24 (m, 2H), 6.92-6.95 (t, 1H, J = 7.2Hz), 6.85-6.87 (d, 2H, J = 8.4Hz), 6.525-6.531 (d, 1H, J = 2.4Hz), 6.46-6.49 (dd, 1H, J = 2.4Hz, 8.4Hz), 4.52 (s, 2H), 3.86-3.88 (s+m, 7H), 3.80 (s, 3H), 3.61-3.64 (t, 2H, J = 7.2Hz), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.39-3.43 (t, 2H, J = 7.6Hz), 3.09-3.11 (t, 4H, J = 4.8Hz), 2.80-2.84 (t, 2H, J = 8.4Hz), 1.94-1.96 (m, 2H), 1.85-1.86 (m, 2H)。

[0532] 步骤 B:(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲基酮

[0533] 根据通用合成方法 II, 往 (2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮 (80 毫克, 0.126mmol) 的三氟乙酸溶液 (6 毫升) 中加入五滴浓硫酸, 常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离得到目标产物, (2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲基酮 (白色固体, 56 毫克, 产率 86%)。<sup>1</sup>H

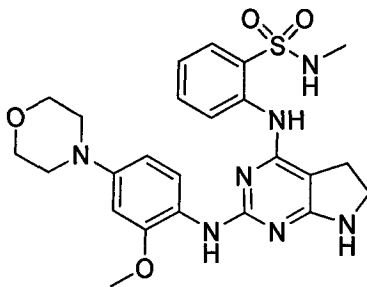


NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.58(s, 1H), 8.08-8.10(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.89-7.91(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.39-7.41(d, 1H, J = 7.6Hz), 7.30-7.32(m, 1H), 7.06(s, 1H), 6.96-6.99(t, 1H, J = 7.6Hz), 6.59-6.60(d, 1H, J = 2.0Hz), 6.55(s, 1H), 6.37-6.40(dd, 1H, J = 2.4Hz, 8.8Hz), 3.79(s, 3H), 3.71-3.73(t, 4H, J = 4.4Hz), 3.44-3.49(m, 6H), 3.02-3.05(t, 4H, J = 4.4Hz), 2.67-2.71(t, 2H, J = 8.4Hz), 1.74-1.83(m, 4H)。

[0534] 实施例 4

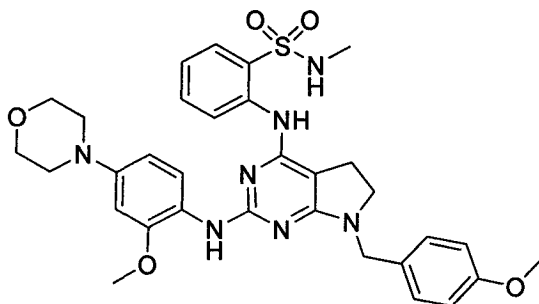
[0535] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯磺酰胺

[0536]



[0537] 步骤 A: 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯磺酰胺

[0538]



[0539] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (100 毫克, 0.208mmol), 2-氨基-N-甲基苯磺酰胺 (中间体 C4, 46 毫克, 0.25mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (38 毫克, 0.042mmol), (±)-BINAP (26 毫克, 0.042mmol) 和碳酸铯 (136 毫克, 0.416mmol) 的甲苯溶液在封管内加热到 130 度搅拌 24 个小时, 经分离得到产品 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯磺酰胺 (94 毫克, 产率 72%)。

[0540] 步骤 B: 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯磺酰胺

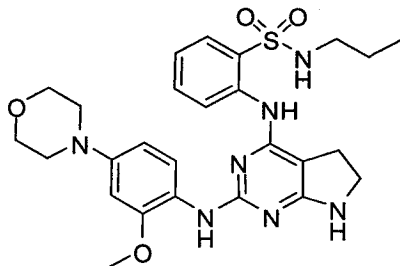
[0541] 根据通用合成方法 II, 往 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯磺酰胺 (94 毫克, 0.149mmol) 的三氟乙酸溶液 (10 毫升) 中加入 6 滴浓硫酸, 经后处理和分离纯化得到目标产物 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯磺酰胺 (白色固体, 65 毫克, 产率 70%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.49(m, 1H), 8.32(s, 1H), 7.75-7.78(m, 2H), 7.69-7.71(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.47-7.51(t, 1H, J = 7.6Hz), 7.27(s, 1H), 7.07(m, 1H), 6.75(s, 1H), 6.63-6.64(d, 1H, J = 2.8Hz),

6.43-6.46(dd, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ ), 3.81(s, 3H), 3.74-3.76(m, 4H), 3.51-3.55(t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.07-3.09(t, 4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 2.77-2.81(t, 2H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 2.42-2.43(d, 3H,  $J = 5.2\text{Hz}$ )。

[0542] 实施例 5

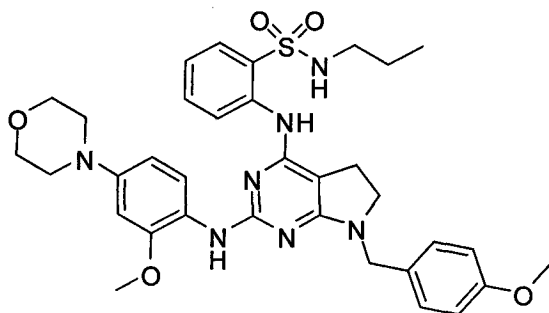
[0543] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-丙基苯磺酰胺

[0544]



[0545] 步骤 A: 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-丙基苯磺酰胺

[0546]



[0547] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (100 毫克, 0.207mmol), 2-氨基-N-丙基苯磺酰胺盐酸盐 (中间体 C6, 62 毫克, 0.247mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (38 毫克, 0.042mmol), ( $\pm$ )-BINAP (26 毫克, 0.042mmol) 和碳酸铯 (271 毫克, 0.831mmol) 的甲苯溶液在封管内加热到 130 度并搅拌 12 个小时, 经分离纯化得到产品 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-丙基苯磺酰胺 (黄色固体 40 毫克, 产率 29%)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.31-8.35(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.84-7.86(dd, 1H,  $J = 1.2\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$ ), 7.49-7.53(m, 1H), 7.23-7.26(m, 3H), 7.05-7.09(m, 1H), 6.85-6.88(m, 2H), 6.52-6.53(d, 1H,  $J = 2.8\text{Hz}$ ), 6.40-6.43(dd, 1H,  $J = 2.8\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ ), 4.60-4.63(t, 1H,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 4.52(s, 2H), 3.86-3.89(m, 7H), 3.80(s, 3H), 3.41-3.45(t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.08-3.11(m, 4H), 2.78-2.87(m, 4H), 1.37-1.43(m, 2H), 0.75-0.79(t, 3H,  $J = 7.2\text{Hz}$ )。

[0548] 步骤 B: 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-丙基苯磺酰胺

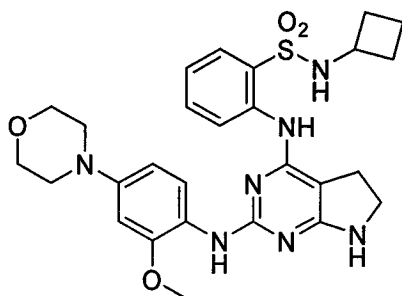
[0549] 根据通用合成方法 II, 往 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-丙基苯磺酰胺 (40 毫克, 0.061mmol) 的三氟乙酸溶液 (4 毫升) 中加入 3 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧

啉-4-胺基)-N-丙基苯磺酰胺(白色固体,16毫克,产率48%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.42-8.44(d,1H,J = 8.8Hz),8.28(s,1H),7.84-7.85(m,1H),7.77-7.79(d,1H,J = 8.8Hz),7.68-7.70(d,1H,J = 7.6Hz),7.43-7.45(m,1H),7.22(s,1H),7.02-7.06(t,1H,J = 7.6Hz),6.71(s,1H),6.60-6.61(d,1H,J = 2.4Hz),6.40-6.42(dd,1H,J = 2.4Hz,8.8Hz),3.79(s,3H),3.71-3.74(m,4H),3.49-3.53(m,2H),3.04-3.06(m,4H),2.76-2.80(t,2H,J = 8.4Hz),2.68-2.73(m,2H),1.30-1.35(m,2H),0.70-0.73(t,3H,J = 7.6Hz)。

[0550] 实施例 6

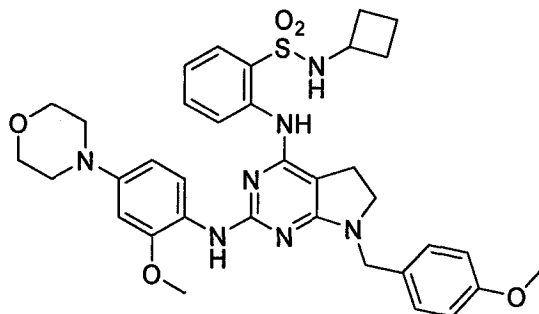
[0551] N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0552]



[0553] 步骤 A: N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0554]



[0555] 根据通用合成方法 II,将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(100毫克,0.208mmol),2-氨基-N-环丁基苯磺酰胺(中间体 C11,56毫克,0.248mmol),Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(38毫克,0.042mmol),X-Phos(20毫克,0.042mmol)和碳酸铯(136毫克,0.416mmol)的甲苯溶液在封管内加热到 130 度并搅拌 12 小时,经分离纯化得到产品 N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺(白色固体,100毫克,产率71%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.28-8.35(dd,2H,J = 8.8Hz,19.2Hz),7.83-7.89(m,2H),7.48-7.52(t,1H,J = 8.0Hz),7.25-7.27(m,3H),7.04-7.08(t,1H,J = 7.6Hz),6.86-6.88(m,2H),6.53(s,1H),6.38-6.40(d,1H,J = 8.8Hz),4.87-4.89(d,1H,J = 8.8Hz),4.54(s,2H),3.86-3.89(m,7H),3.80(s,3H),3.71-3.73(m,1H),3.43-3.47(t,2H,J = 8.4Hz),3.08-3.10(m,4H),2.80-2.84(t,2H,J = 8.0Hz),1.95-2.02(m,2H),1.69-1.76(m,2H),1.45-1.52(m,2H)。

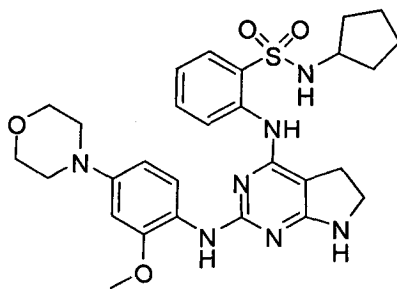
[0556] 步骤 B :N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0557] 根据通用合成方法 II, 往 N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺 (100 毫克, 0.181mmol) 的三氟乙酸溶液 (6 毫升) 加入 5 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺 (白色固体, 39.8 毫克, 产率 49%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.42-8.44 (d, 1H, J = 8.4Hz), 8.30 (s, 1H), 8.18-8.20 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.80-7.82 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.70-7.72 (dd, 1H, J = 1.6Hz, 8.0Hz), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.62-6.63 (d, 1H, J = 2.4Hz), 6.40-6.43 (dd, 1H, J = 2.4Hz, 9.2Hz), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.76 (t, 4H, J = 4.4Hz), 3.52-3.61 (m, 3H), 3.06-3.08 (t, 4H, J = 4.8Hz), 2.78-2.83 (t, 2H, J = 8.8Hz), 1.87-1.90 (m, 2H), 1.73-1.87 (m, 2H), 1.45-1.49 (m, 2H)。

[0558] 实施例 7

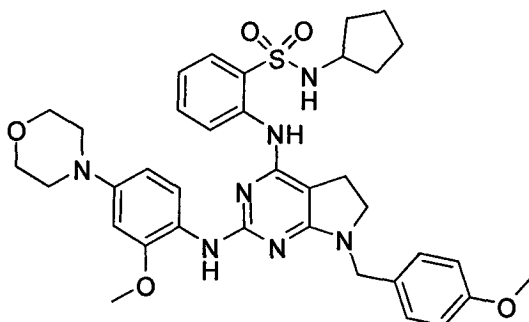
[0559] N-环戊基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0560]



[0561] 步骤 A :N-环戊基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0562]



[0563] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (80 毫克, 0.166mmol), 2-氨基-N-环戊基苯磺酰胺 (中间体 C12, 48 毫克, 0.20mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (30 毫克, 0.033mmol), X-Phos (16 毫克, 0.034mmol) 和碳酸铯 (108 毫克, 0.331mmol) 的甲苯溶液在封管内加热到 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 N-环戊基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺 (白色固体, 90 毫克, 产率 79%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.32-8.34(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.23-8.25(d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.87-7.89(dd, 1H,  $J = 1.2\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$ ), 7.82(s, 1H), 7.49-7.53(t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.25-7.26(m, 3H), 7.07-7.11(t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 6.86-6.88(m, 2H), 6.52(s, 1H), 6.38-6.40(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 4.53-4.57(m, 3H), 3.86-3.89(m, 7H), 3.80(s, 3H), 3.53-3.54(m, 1H), 3.42-3.46(t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.08-3.10(t, 4H,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 2.79-2.83(t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 1.65-1.71(m, 2H), 1.49-1.50(m, 2H), 1.36-1.40(m, 2H), 1.24-1.31(m, 2H)。

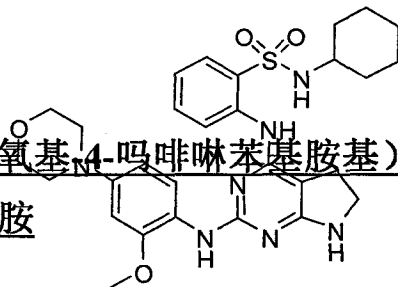
[0564] 步骤 B: N-环戊基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0565] 根据通用合成方法 II, 往 N-环戊基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺 (100 毫克, 0.146mmol) 的三氟乙酸溶液 (6 毫升) 中加入 5 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 N-环戊基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺 (白色固体 19.6 毫克, 产率 24%)。  
 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.39-8.41(d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 8.29(s, 1H), 7.87-7.89(d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.80-7.82(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.73-7.75(dd, 1H,  $J = 1.6\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$ ), 7.46-7.47(m, 1H), 7.24(s, 1H), 7.03-7.07(t, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.75(s, 1H), 6.62-6.63(d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.40-6.43(dd, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ ), 3.81(s, 3H), 3.73-3.76(t, 4H,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 3.51-3.55(t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.43-3.44(m, 1H), 3.05-3.08(t, 4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 2.77-2.81(t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 1.48-1.60(m, 4H), 1.24-1.35(m, 4H)。

[0566]

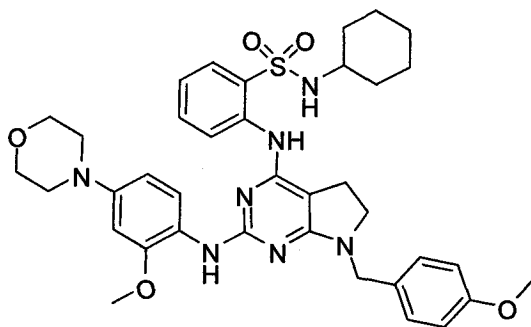
### 实施例 8

N-环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺



[0567] 步骤 A: N-环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0568]



[0569] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (80 毫克, 0.166mmol), 2-氨基-N-环己基苯磺酰胺 (中间体 C13, 51 毫克, 0.201mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (30 毫克, 0.033mmol), X-Phos (16 毫克, 0.034mmol) 和碳酸铯 (108

毫克, 0.331mmol) 的甲苯溶液在封管内加热到 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 N-环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺(白色固体, 100 毫克, 产率 86%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.31-8.33(d, 1H, J = 8.0Hz), 8.20-8.21(m, 1H), 7.87-7.89(dd, 1H, J = 1.6Hz, 8.0Hz), 7.81(s, 1H), 7.48-7.52(dt, 1H, J = 1.2Hz, 8.8Hz), 7.24-7.26(m, 3H), 7.06-7.10(m, 1H), 6.85-6.88(dd, 1H, J = 2.0Hz, 6.8Hz), 6.516-6.523(d, 1H, J = 2.8Hz), 6.36-6.39(dd, 1H, J = 2.8Hz, 8.8Hz), 4.58-4.60(d, 1H, J = 7.6Hz), 4.53(s, 2H), 3.85-3.88(m, 7H), 3.80(s, 3H), 3.41-3.45(t, 2H, J = 8.4Hz), 3.07-3.10(m, 5H), 2.79-2.83(t, 2H, J = 8.4Hz), 1.66-1.68(m, 2H), 1.50-1.53(m, 2H), 1.24-1.29(m, 1H), 1.00-1.14(m, 5H)。

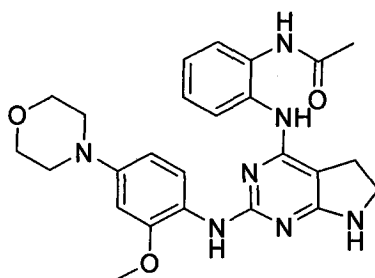
[0570] 步骤 B: N-环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0571] 根据通用合成方法 II, 往 N-环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺(90 毫克, 0.129mmol) 的三氟乙酸溶液(5 毫升)加入 4 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 N-环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺(白色固体, 20.1 毫克, 产率 27%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.32-8.34(d, 1H, J = 7.6Hz), 8.23(s, 1H), 7.82-7.88(m, 2H), 7.75-7.77(m, 1H), 7.46-7.48(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.05-7.09(t, 1H, J = 7.6Hz), 6.75(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.39-6.42(d, 1H, J = 8.8Hz), 3.81(s, 3H), 3.75-3.76(m, 4H), 3.51-3.55(t, 2H, J = 8.4Hz), 3.07-3.08(m, 4H), 2.95-2.96(m, 1H), 2.78-2.82(t, 2H, J = 8.0Hz), 1.52-1.54(m, 4H), 1.40-1.42(m, 1H), 0.99-1.08(m, 4H), 0.84-0.86(m, 1H)。

[0572] 实施例 9

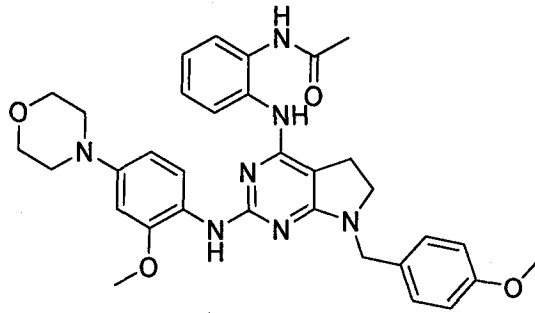
[0573] N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)乙酰胺

[0574]



[0575] 步骤 A: N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)乙酰胺

[0576]



[0577] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (120 毫克, 0.25mmol), N-(2-氨基苄基)乙酰胺 (中间体 C14, 41 毫克, 0.27mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (46 毫克, 0.05mmol), (±)-BINAP (31 毫克, 0.05mmol) 和碳酸铯 (163 毫克, 0.5mmol) 的甲苯溶液在封管内加热到 130 度并搅拌 24 小时, 经分离纯化得到产品 N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苄基)乙酰胺 (108 毫克, 产率 51%)。

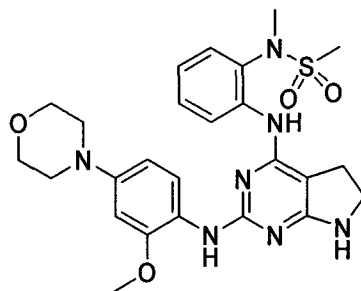
[0578] 步骤 B: N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苄基)乙酰胺

[0579] 根据通用合成方法 II, 往 N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苄基)乙酰胺 (60 毫克, 0.1mmol) 的三氟乙酸溶液 (10 毫升) 中加入 5 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 (白色固体, 10 毫克, 产率 21%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.75 (s, 1H), 7.72-7.76 (br, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.38 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.74 (m, 5H), 3.52 (s, 3H), 3.08 (m, 4H), 2.06 (s, 3H)。

#### [0580] 实施例 10

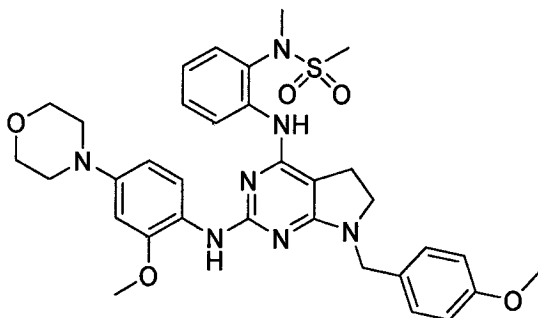
[0581] N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苄基)-N-甲基甲磺酰胺

[0582]



[0583] 步骤 A: N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苄基)-N-甲基甲磺酰胺

[0584]



[0585] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (100 毫克, 0.208mmol), N-(2-氨基苄基)-N-甲基甲磺酰胺 (中间体 C15, 50 毫克, 0.25mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (38 毫克, 0.042mmol), ( $\pm$ )-BINAP (26 毫克, 0.042mmol) 和碳酸铯 (271 毫克, 0.831mmol) 的甲苯溶液在封管内加热到 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺基) 苄基)-N-甲基甲磺酰胺 (白色固体, 70 毫克, 产率 52%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.36-8.41 (dd, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}, 13.2\text{Hz}$ ), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.27-7.28 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 6.86-6.88 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.45-6.47 (d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 4.52 (s, 2H), 3.87-3.88 (m, 7H), 3.79 (s, 3H), 3.40-3.45 (t, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 3.26-3.27 (d, 3H,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 3.09-3.11 (m, 4H), 2.969-2.973 (d, 3H,  $J = 1.6\text{Hz}$ ), 2.82-2.86 (t, 2H,  $J = 8.0\text{Hz}$ )。

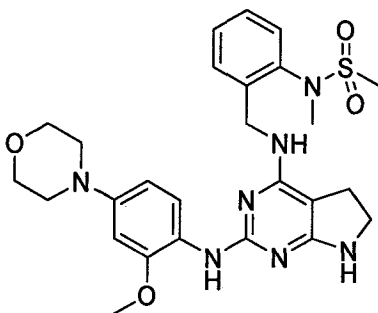
[0586] 步骤 B: N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺基) 苄基)-N-甲基甲磺酰胺

[0587] 根据通用合成方法 II, 往 N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺基) 苄基)-N-甲基甲磺酰胺 (70 毫克, 0.108mmol) 的三氟乙酸溶液 (6 毫升) 中加入 5 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺基) 苄基)-N-甲基甲磺酰胺 (白色固体, 36.4 毫克, 产率 64%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.13 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.04-7.29 (m, 4H), 6.61-6.63 (m, 2H), 6.22 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.76 (t, 4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 3.50-3.54 (t, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.17 (s, 3H), 3.07-3.08 (m, 7H), 2.71-2.72 (m, 3H)。

[0588] 实施例 11

[0589] N-(2-((2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺基) 甲基) 苄基)-N-甲基甲磺酰胺

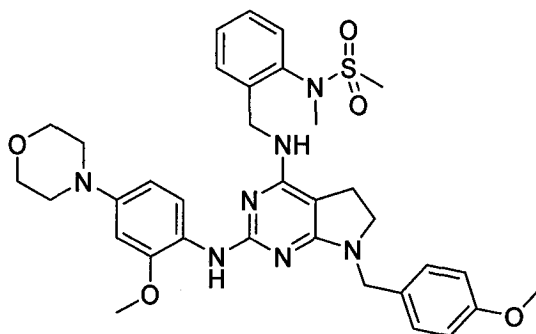
[0590]



[0591] 步骤 A: N-(2-((2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二



氢 -5H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺基) 甲基) 苄基) -N- 甲基甲磺酰胺  
[0592]



[0593] 根据通用合成方法 II, 将 2,4- 二氯 -7-(4- 甲氧基苄基) -6,7- 二氢 -5H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (120 毫克, 0.25mmol), N-(2-(氨基甲基)苄基)-N-甲基甲磺酰胺盐酸盐 (中间体 C16, 62 毫克, 0.25mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (23 毫克, 0.025mmol), X-Phos (31 毫克, 0.05mmol) 和碳酸铯 (325 毫克, 1.0mmol) 的甲苯溶液在封管内加热到 130 度并搅拌 24 小时, 经分离纯化得到产品 N-(2-((2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苄基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-胺基) 甲基) 苄基) -N- 甲基甲磺酰胺 (白色固体, 20 毫克, 产率 12%)。

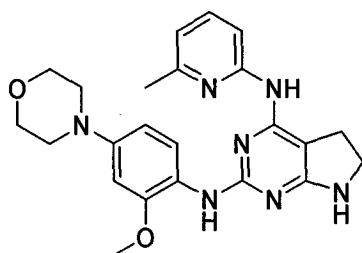
[0594] 步骤 B :N-(2-((2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苄基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-胺基) 甲基) 苄基) -N- 甲基甲磺酰胺

[0595] 根据通用合成方法 II, 往 N-(2-((2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苄基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-胺基) 甲基) 苄基) -N- 甲基甲磺酰胺 (20 毫克, 0.303mmol) 的三氟乙酸溶液 (4 毫升) 中加入 1 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 N-(2-((2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苄基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4-胺基) 甲基) 苄基) -N- 甲基甲磺酰胺 (白色固体, 0.63 毫克, 产率 4%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.92-7.94 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.78-7.81 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 2H), 6.58-6.60 (m, 1H), 6.35-6.37 (d, 1H, J = 8.8Hz), 4.56 (s, 1H), 3.81-3.85 (m, 7H), 3.56-3.63 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.04-3.05 (m, 7H), 2.80-2.84 (t, 2H, J = 8.4Hz)。

[0596] 实施例 12

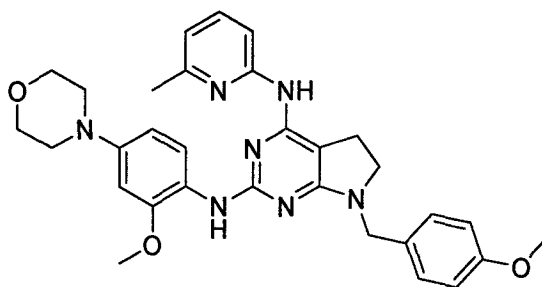
[0597] N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苄基)-N<sup>4</sup>-(6-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2,4-二胺

[0598]



[0599] 步骤 A :N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苄基)-7-(4-甲氧基苄基)-N<sup>4</sup>-(6-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2,4-二胺

[0600]



[0601] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (100 毫克, 0.208mmol), 6-甲基吡啶-2-胺 (29 毫克, 0.266mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (21 毫克, 0.022mmol), ( $\pm$ )-BINAP (28 毫克, 0.044mmol) 和碳酸铯 (144 毫克, 0.44mmol) 的甲苯溶液在封管中用微波加热到 125 度并搅拌 4 小时, 经分离纯化后得到产品  $\text{N}^2$ -(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)- $\text{N}^4$ -(6-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 (40 毫克, 产率 33%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.98-8.00 (d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.84 (br, 1H), 7.47-7.51 (t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.39-7.43 (t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.20-7.22 (m, 3H), 6.86-6.88 (m, 2H), 6.65-6.67 (m, 1H), 6.59-6.61 (m, 1H), 6.46-6.52 (m, 3H), 5.89 (br s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.86-3.89 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 3.48-3.53 (m, 3H), 3.14-3.16 (m, 6H), 2.07-2.11 (m, 3H)。

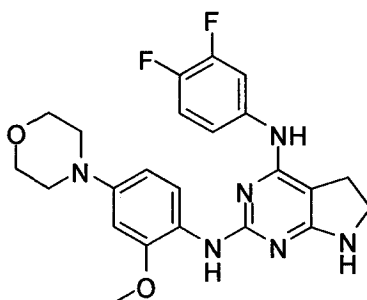
[0602] 步骤 B:  $\text{N}^2$ -(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)- $\text{N}^4$ -(6-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0603] 根据通用合成方法 II, 往  $\text{N}^2$ -(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)- $\text{N}^4$ -(6-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 (40 毫克, 72.3 $\mu\text{mol}$ ) 的三氟乙酸溶液 (5 毫升) 中加入 2 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物  $\text{N}^2$ -(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)- $\text{N}^4$ -(6-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 (白色固体, 3.6 毫克, 产率 11.5%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.02-8.04 (d, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.50-7.51 (m, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.71-6.73 (d, 1H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.48-6.51 (m, 2H), 3.84-3.88 (m, 7H), 3.64-3.68 (t, 2H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 3.05-3.12 (m, 6H), 2.31 (br, 3H)。

[0604] 实施例 13

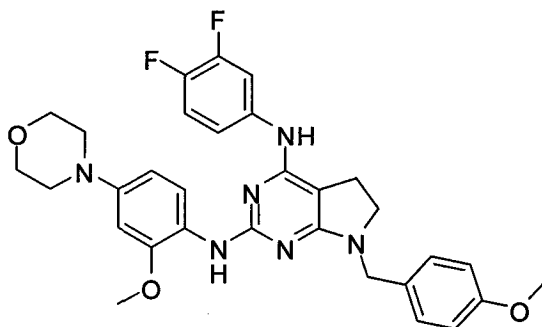
[0605]  $\text{N}^4$ -(3,4-二氟苄基)- $\text{N}^2$ -(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0606]



[0607] 步骤 A:  $\text{N}^4$ -(3,4-二氟苄基)- $\text{N}^2$ -(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0608]



[0609] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氟-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (90 毫克, 0.187mmol), 3,4-二氟苯胺 (29 毫克, 0.225mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (34 毫克, 0.037mmol), (±)-BINAP (23 毫克, 0.037mmol) 和碳酸铯 (122 毫克, 0.374mmol) 的甲苯溶液在封管内加热到 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品  $\text{N}^4$ -(3,4-二氟苯基)- $\text{N}^2$ -(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 (黄色固体, 46 毫克, 产率 43%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.29-8.31 (d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.57-7.58 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 6.92-6.94 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 2H), 6.49-6.53 (dt, 2H,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 8.4Hz), 5.82 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.86-3.89 (m, 7H), 3.80 (s, 3H), 3.37-3.42 (t, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 3.10-3.12 (t, 4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 2.66-2.71 (t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ )。

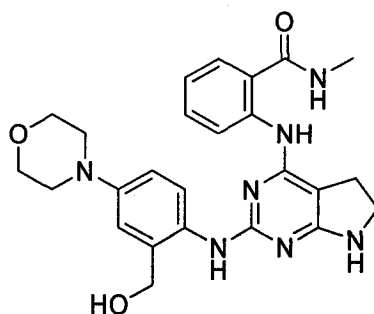
[0610] 步骤 B:  $\text{N}^4$ -(3,4-二氟苯基)- $\text{N}^2$ -(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0611] 根据通用合成方法 II, 往  $\text{N}^4$ -(3,4-二氟苯基)- $\text{N}^2$ -(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 (46 毫克, 0.080mmol) 的三氟乙酸溶液 (5 毫升) and three 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物  $\text{N}^4$ -(3,4-二氟苯基)- $\text{N}^2$ -(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 (白色固体, 2.9 毫克, 产率 8%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.27 (s, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.72-7.74 (d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.596-6.603 (d, 1H,  $J = 2.8\text{Hz}$ ), 6.40-6.41 (d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.38-6.41 (dd, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 8.8Hz), 3.78 (s, 3H), 3.71-3.74 (m, 4H), 3.43-3.47 (m, 2H), 3.03-3.05 (t, 4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 2.79-2.83 (t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ )。

[0612] 实施例 14

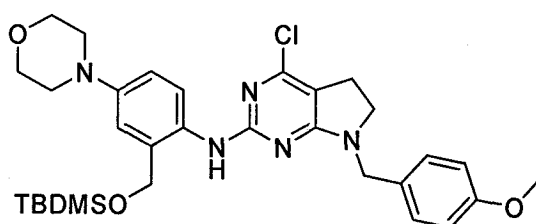
[0613] 2-(2-(2-(羟甲基)-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0614]



[0615] 步骤A: N-(2-((叔丁基二甲基硅烷氧基)甲基)-4-吗啡啉苯基)-4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

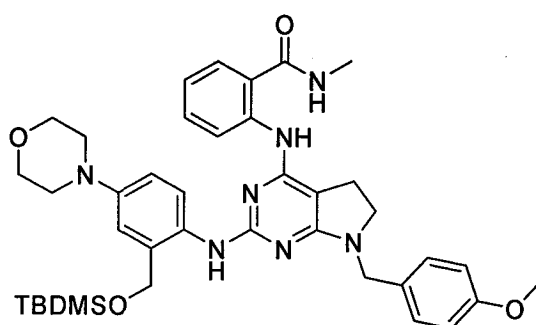
[0616]



[0617] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(中间体 A1, 1g, 3.2mmol), 2-((叔丁基二甲基硅烷氧基)甲基)-4-吗啡啉苯胺(中间体 B2, 1.14g, 3.5mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (146 毫克, 0.16mmol), (±)-BINAP(200 毫克, 0.32mmol) 和碳酸铯(2.08g, 6.2mmol) 的甲苯溶液在微波下加热至 110 度并搅拌 6 个小时, 经分离纯化得到产品 N-(2-((叔丁基二甲基硅烷氧基)甲基)-4-吗啡啉苯基)-4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(0.5g, 产率 26.3%)。

[0618] 步骤 B: 2-(2-(2-((叔丁基二甲基硅烷氧基)甲基)-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0619]



[0620] 根据通用合成方法 II, 将 N-(2-((叔丁基二甲基硅烷氧基)甲基)-4-吗啡啉苯基)-4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(500 毫克, 0.84mmol), 2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(中间体 C1, 151 毫克, 1mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (192 毫克, 0.21mmol), X-Phos(200 毫克, 0.42mmol) 和碳酸铯(546 毫克, 1.7mmol) 的甲苯溶液在微波下加热至 140 度并搅拌 4 个小时, 经分离纯化得到产品 2-(2-(2-((叔丁基二甲基硅烷氧基)甲基)-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺(417 毫克, 产率 68.8%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

$\delta$  ppm 10.79 (s, 1H), 8.57-8.61 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 7.21-7.23 (m, 3H), 6.96-6.97 (d, 1H,  $J = 2.8\text{Hz}$ ), 6.85-6.91 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.74-3.77 (s+m, 7H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.05-3.07 (t, 4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 2.75-2.79 (s+m, 5H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

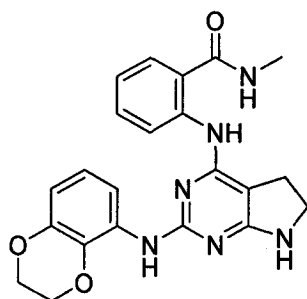
[0621] 步骤C: 2-(2-(2-(羟甲基)-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0622] 根据通用合成方法 II, 往 2-(2-(2-((叔丁基二甲基硅烷氧基)甲基)-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (200 毫克, 0.282mmol) 的三氟乙酸溶液 (2 毫升) 中加入 4 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 2-(2-(2-(羟甲基)-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (30 毫克, 产率 22.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10.69 (s, 1H), 8.56-8.58 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.61-7.63 (d, 1H,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 7.54-7.57 (d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.20-7.22 (m, 1H), 6.92-6.93 (d, 1H,  $J = 2.8\text{Hz}$ ), 6.80-6.88 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.21-5.23 (t, 1H,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 4.45-4.46 (d, 2H,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 3.73-3.75 (t, 4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.03-3.06 (t, 4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 2.76-2.80 (m, 5H)。

[0623] 实施例 15

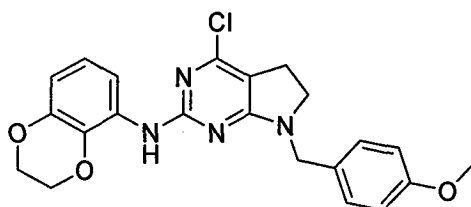
[0624] 2-(2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0625]



[0626] 步骤A: 4-氯-N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

[0627]

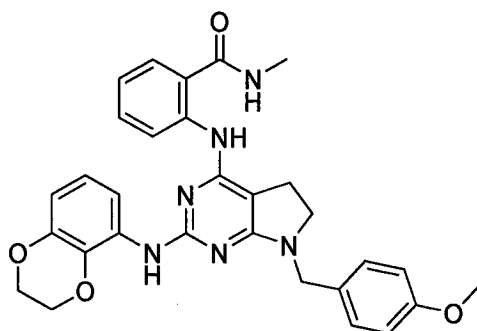


[0628] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (中间体 A1, 310 毫克, 1.0mmol), 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-胺 (中间体 B3, 151 毫克, 1.0mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (183 毫克, 0.2mmol), (±)-BINAP (124 毫克, 0.2mmol) 和叔丁醇钠 (192 毫克, 2.0mmol) 的甲苯溶液在微波下加热至 100 度并搅拌 10 分钟, 经分离纯化得到产品 4-氯-N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二

氢 -5H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (黄色固体, 100 毫克, 产率 24%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.10-8.12(dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.4Hz), 7.22-7.24(d, 2H, J = 8.8Hz), 6.86-6.88(dd, 2H, J = 2.0Hz, 6.8Hz), 6.78-6.83(t, 1H, J = 8.4Hz), 6.51-6.53(dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 6.31-6.33(d, 1H, J = 8.0Hz), 4.54(s, 2H), 4.25-4.32(m, 7H), 3.80(s, 3H), 3.47-3.51(t, 2H, J = 8.4Hz), 2.91-2.96(t, 2H, J = 8.4Hz)。

[0629] 步骤 B: 2-(2-(2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二噁 -5- 胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢 -5H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺基)-N- 甲基苯甲酰胺

[0630]



[0631] 根据通用合成方法 II, 将 4-氯 -N-(2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二噁 -5- 基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢 -5H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 胺 (100 毫克, 0.236mmol), 2-氨基 -N- 甲基苯甲酰胺 (中间体 C1, 42 毫克, 0.280mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (43 毫克, 0.047mmol), X-Phos (22 毫克, 0.046mmol) 和碳酸铯 (154 毫克, 0.472mmol) 的甲苯溶液在封管中加热至 130 度并搅拌 12 个小时, 经分离纯化得到产品 2-(2-(2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二噁 -5- 胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢 -5H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺基)-N- 甲基苯甲酰胺 (黄色固体, 50 毫克, 产率 39%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.03(s, 1H), 8.62-8.64(d, 1H, J = 8.4Hz), 8.12-8.14(dd, 1H, J = 0.8Hz, 8.0Hz), 7.39-7.42(m, 2H), 7.22-7.26(m, 2H), 6.85-6.91(m, 3H), 6.74-6.79(t, 1H, J = 8.4Hz), 6.48-6.50(dd, 1H, J = 1.6Hz, 8.4Hz), 6.21-6.22(m, 1H), 4.52(s, 2H), 4.33-4.35(m, 2H), 4.26-4.28(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.42-3.46(t, 2H, J = 8.4Hz), 2.971-2.974(d, 3H, J = 1.2Hz), 2.90-2.94(t, 2H, J = 8.4Hz)。

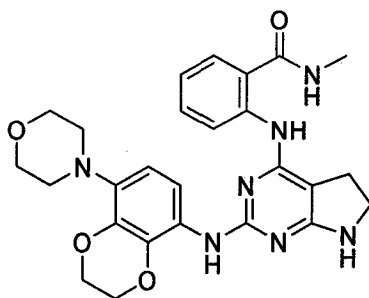
[0632] 步骤 C: 2-(2-(2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二噁 -5- 胺基)-6,7-二氢 -5H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺基)-N- 甲基苯甲酰胺

[0633] 根据通用合成方法 II, 往 2-(2-(2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二噁 -5- 胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢 -5H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺基)-N- 甲基苯甲酰胺 (60 毫克, 0.115mmol) 的三氟乙酸溶液 (6 毫升) 中加入 4 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 2-(2-(2,3-二氢苯并 [b][1,4] 二噁 -5- 胺基)-6,7-二氢 -5H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -4- 胺基)-N- 甲基苯甲酰胺 (27 毫克, 产率 69%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.18(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.68-7.70(d, 1H, J = 7.6Hz), 7.36-7.38(m, 2H), 7.15-7.16(m, 1H), 6.78-6.85(m, 2H), 6.74-6.76(m, 1H), 6.21-6.32(m, 4H), 2.78-2.79(d, 3H, J = 4.4Hz), 苯并 [b][1,4] 二噁环上的 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) 信号被氘代溶剂的残余峰覆盖。

[0634] 实施例 16

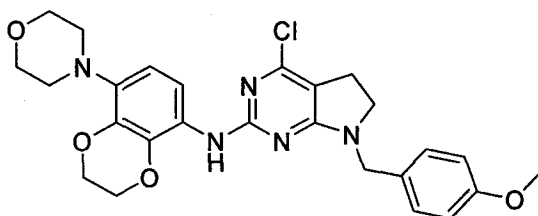
[0635] N-甲基-2-(2-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[0636]



[0637] 步骤 A:4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-N-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

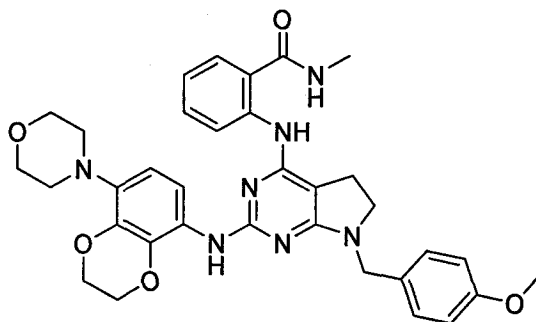
[0638]



[0639] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(中间体 A1, 200 毫克, 0.645mmol), 8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-胺(中间体 B4, 152 毫克, 0.644mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (118 毫克, 0.129mmol), (±)-BINAP(80 毫克, 0.129mmol) 和叔丁醇钠(124 毫克, 1.292mmol) 的甲苯溶液在微波下加热至 100 度并搅拌 10 分钟, 经分离纯化得到产品 4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-N-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(黄色固体, 200 毫克, 产率 61%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.01-8.03(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.21-7.24(d, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.86-6.88(d, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.51-6.54(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 4.54(s, 2H), 4.30-4.34(m, 4H), 3.86-3.89(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.46-3.50(m, 2H), 3.00-3.03(m, 4H), 2.91-2.95(m, 2H)。

[0640] 步骤 B:2-(7-(4-甲氧基苄基)-2-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0641]



[0642] 根据通用合成方法 II, 将 4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-N-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(200 毫克,

0.39mmol), 2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(中间体 C1, 71 毫克, 0.47mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(72 毫克, 0.079mmol), X-Phos(37 毫克, 0.078mmol) 和碳酸铯(274 毫克, 0.840mmol) 的甲苯溶液在微波下加热至 130 度并搅拌 2 小时, 经分离纯化得到产品 2-(7-(4-甲氧基苄基)-2-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺(白色固体, 75 毫克, 产率 31%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.03(s, 1H), 8.62-8.64(d, 1H, J = 8.4Hz), 8.02-8.04(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.38-7.42(m, 2H), 7.23-7.25(m, 2H), 7.09(s, 1H), 6.85-6.92(m, 3H), 6.47-6.50(d, 1H, J = 8.8Hz), 6.27-6.29(d, 1H, J = 8.4Hz), 4.52(s, 2H), 4.27-4.34(m, 4H), 3.85-3.90(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.41-3.45(t, 2H, J = 8.4Hz), 3.01-3.03(m, 3H), 2.95-2.97(m, 4H), 2.89-2.93(t, 2H, J = 8.4Hz)。

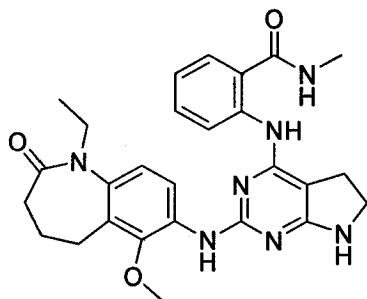
[0643] 步骤 C: N-甲基-2-(2-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[0644] 根据通用合成方法 II, 将 2-(7-(4-甲氧基苄基)-2-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺(75 毫克, 0.120mmol) 的三氟乙酸溶液(6 毫升) 中加入 5 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 N-甲基-2-(2-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺(60 毫克, 产率 99%)。<sup>1</sup>H MR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.98(s, 1H), 10.68(s, 1H), 8.63-8.64(m, 2H), 7.66-7.67(d, 1H, J = 7.6Hz), 7.47-7.49(d, 1H, J = 6.8Hz), 7.33-7.37(t, 1H, J = 8.0Hz), 6.93-6.97(t, 1H, J = 7.6Hz), 6.72(br s, 1H), 6.42-6.44(d, 1H, J = 8.8Hz), 4.25-4.28(m, 4H), 3.71-3.73(t, 4H, J = 4.4Hz), 3.53-3.57(t, 2H, J = 8.4Hz), 2.92-2.94(t, 4H, J = 4.4Hz), 2.78-2.81(m, 5H)。

[0645] 实施例 17

[0646] 2-(2-(1-乙基-6-甲氧基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-7-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

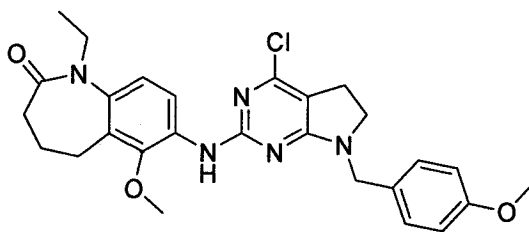
[0647]



[0648] 步骤 A: 7-(4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺基)-1-乙基-6-甲氧基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮

[0649]

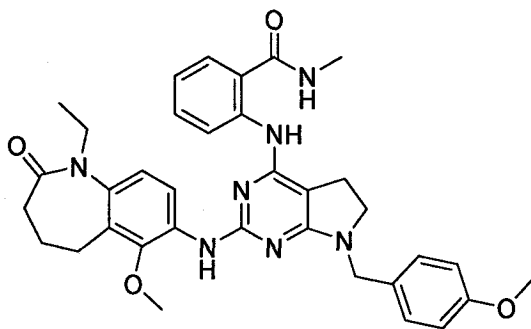




[0650] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(中间体 A1,310 毫克,1.0mmol),7-胺基-1-乙基-6-甲氧基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮盐酸盐(中间体 B5,271 毫克,1.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (183 毫克,0.2mmol), (±)-BINAP(124 毫克,0.2mmol) 和碳酸铯(1.304g,4.0mmol) 的甲苯溶液在微波下加热至 130 度并搅拌 2 小时,经分离纯化得到产品 7-(4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺基)-1-乙基-6-甲氧基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮(黄色固体,100 毫克,产率 20%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.45-8.48(dd,1H,  $J = 2.0\text{Hz}, 9.2\text{Hz}$ ), 7.48(s,1H), 7.23-7.27(m,2H), 6.96-6.99(d,1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.88-6.90(t,2H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 4.57(s,2H), 3.79-3.81(m,6H), 3.50-3.54(t,3H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 2.94-2.98(t,2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 2.29(s,3H), 1.11-1.17(m,4H), 苯并[b]氮杂卓环上的(- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -) 信号被溶剂的残余峰覆盖。

[0651] 步骤 B:2-(2-(1-乙基-6-甲氧基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-7-胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0652]



[0653] 根据通用合成方法 II, 将 7-(4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺基)-1-乙基-6-甲氧基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮(100 毫克,0.197mmol),2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(中间体 C1,35 毫克,0.233mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36 毫克,0.039mmol), (±)-BINAP(24 毫克,0.039mmol) 和碳酸铯(128 毫克,0.393mmol) 的的甲苯溶液在封管里加热至 130 度并搅拌 12 小时,经分离纯化得到产品 2-(2-(1-乙基-6-甲氧基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-7-胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺(白色固体,30 毫克,产率 25%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10.09(s,1H), 8.58-8.61(d,1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 8.48-8.51(d,1H,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 7.52-7.53(m,1H), 7.41-7.42(m,2H), 7.27-7.30(m,1H), 7.24-7.26(m,1H), 6.86-6.96(m,3H), 4.54(s,2H), 3.80-3.82(m,6H), 3.45-3.49(t,2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 2.92-3.00(m,5H), 2.29-2.30(m,2H), 1.59-1.61(m,2H), 1.11-1.15(t,3H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 0.94-0.98(t,2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ )。

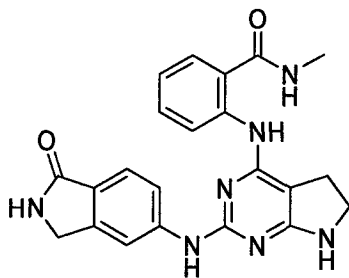
[0654] 步骤 C:2-(2-(1-乙基-6-甲氧基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-7-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0655] 根据通用合成方法 II, 往 2-(2-(1-乙基-6-甲氧基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-7-胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (30 毫克, 0.048mmol) 的三氟乙酸溶液 (6 毫升) 中加入 3 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 2-(2-(1-乙基-6-甲氧基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-7-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (4.7 毫克, 产率 20%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 8.37-8.39 (d, 1H, J = 8.4Hz), 8.27-8.29 (m, 1H), 7.60-7.62 (d, 1H, J = 7.6Hz), 7.37-7.39 (m, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 3.77-3.78 (m, 3H), 3.64-3.68 (t, 2H, J = 8.0Hz), 2.90-2.96 (m, 5H), 2.20-2.24 (m, 8H), 1.09-1.12 (m, 3H)。

[0656] 实施例 18

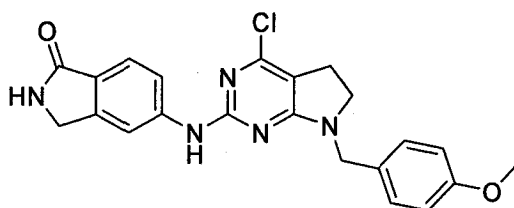
[0657] N-甲基-2-(2-(1-氧代异吲哚-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[0658]



[0659] 步骤 A:5-(4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺基)异吲哚-1-酮

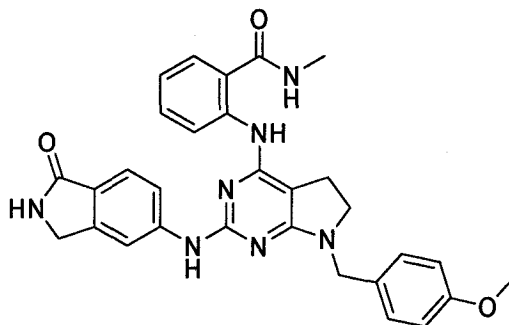
[0660]



[0661] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (中间体 A1, 310 毫克, 1.0mmol), 5-胺基异吲哚-1-酮 (中间体 B6, 148 毫克, 1.0mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (183 毫克, 0.2mmol), (±)-BINAP (124 毫克, 0.2mmol) 和碳酸铯 (654 毫克, 2.01mmol) 的甲苯溶液在微波下加热至 130 度并搅拌 3 小时, 经分离纯化得到产品 5-(4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺基)异吲哚-1-酮 (黄色固体, 80 毫克, 产率 19%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.05 (s, 1H), 7.72-7.73 (m, 1H), 7.46-7.48 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.22-7.24 (m, 2H), 6.87-6.89 (d, 2H, J = 6.8Hz), 6.09 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.805-3.809 (d, 3H, J = 1.6Hz), 3.54-3.55 (m, 2H), 2.96-2.97 (m, 2H)。

[0662] 步骤 B:2-(7-(4-甲氧基苄基)-2-(1-氧代异吲哚-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0663]



[0664] 根据通用合成方法 II, 将 5-(4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺基)isoindolin-1-one(80 毫克, 0.190mmol), 2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(中间体 C1, 34 毫克, 0.227mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35 毫克, 0.038mmol), X-Phos(18 毫克, 0.038mmol) 和碳酸铯(124 毫克, 0.380mmol) 的甲苯溶液在封管里加热至 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 2-(7-(4-甲氧基苄基)-2-(1-氧代异吲哚-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺(黄色固体, 10 毫克, 产率 10%)。

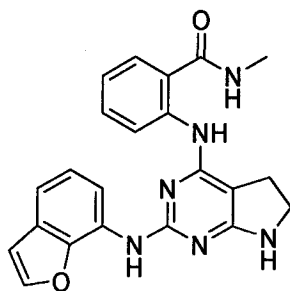
[0665] 步骤 C: N-甲基-2-(2-(1-氧代异吲哚-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[0666] 根据通用合成方法 II, 往 2-(7-(4-甲氧基苄基)-2-(1-氧代异吲哚-5-ylamino)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺(10 毫克, 0.019mmol) 的三氟乙酸溶液(3 毫升) 中加入 2 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 N-甲基-2-(2-(1-氧代异吲哚-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺(白色固体, 1.9 毫克, 产率 26%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.45-8.47(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.12(s, 1H), 7.55-7.63(m, 3H), 7.40-7.44(t, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.00-7.04(t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 4.34(s, 2H), 3.65-3.69(t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 2.94-2.98(t, 2H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 2.90(s, 3H)。

[0667] 实施例 19

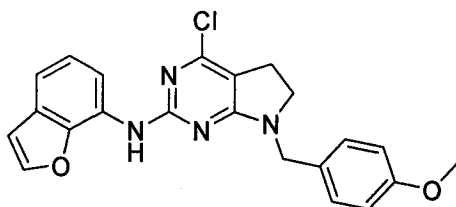
[0668] 2-(2-(苯并呋喃-7-基)-4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0669]



[0670] 步骤 A: N-(苯并呋喃-7-基)-4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

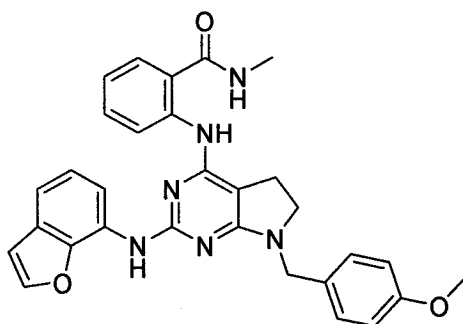
[0671]



[0672] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (中间体 A1, 310 毫克, 1.0mmol), 苯并咪喃-7-胺盐酸盐 (中间体 B7, 169.6 毫克, 1.0mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (183 毫克, 0.2mmol), ( $\pm$ )-BINAP (124 毫克, 0.2mmol) 和碳酸铯 (1.304g, 4.0mmol) 的甲苯溶液在封管里加热至 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 N-(苯并咪喃-7-基)-4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-胺 (200 毫克, 产率 49%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.35-8.37 (dd, 1H,  $J = 2.8\text{Hz}, 6.4\text{Hz}$ ), 7.596-7.601 (d, 1H,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 7.46 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 3H), 6.86-6.88 (dd, 2H,  $J = 2.0\text{Hz}, 6.4\text{Hz}$ ), 6.768-6.774 (d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 4.56 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.49-3.54 (t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 2.94-2.98 (t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ )。

[0673] 步骤 B: 2-(2-(苯并咪喃-7-胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0674]



[0675] 根据通用合成方法 II, 将 N-(苯并咪喃-7-基)-4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-胺 (100 毫克, 0.25mmol), 2-氨基-N-甲基苯甲酰胺 (中间体 C1, 44 毫克, 0.293mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10 毫克, 0.011mmol), ( $\pm$ )-BINAP (15 毫克, 0.049mmol) 和叔丁醇钾 (47 毫克, 0.489mmol) 的甲苯溶液在封管里加热至 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 2-(2-(苯并咪喃-7-胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (60 毫克, 产率 47%)。

[0676] 步骤 C: 2-(2-(苯并咪喃-7-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

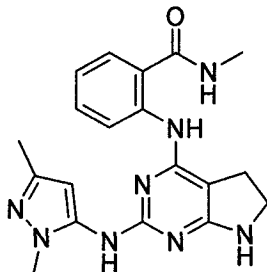
[0677] 根据通用合成方法 II, 往 2-(2-(苯并咪喃-7-胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (60 毫克, 0.115mmol) 的三氟乙酸溶液 (8 毫升) 中加入 4 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 2-(2-(苯并咪喃-7-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (10 毫克, 产率 22%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 10.73 (s, 1H), 8.58-8.59 (d, 1H,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 8.36-8.39 (m, 2H), 7.94-7.95 (d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.61-7.63 (t, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.32-7.34 (d, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.10-7.18 (m, 2H), 6.956-9.962 (d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.83-6.87 (t, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.65 (s, 1H), 3.52-3.57 (t, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 2.81-2.85 (t, 2H,

$J = 8.8\text{Hz}$ ), 2.77-2.78(d, 3H,  $J = 4.4\text{Hz}$ )。

[0678] 实施例 20

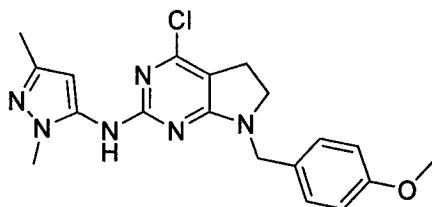
[0679] 2-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0680]



[0681] 步骤 A: 4-氯-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-yl)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

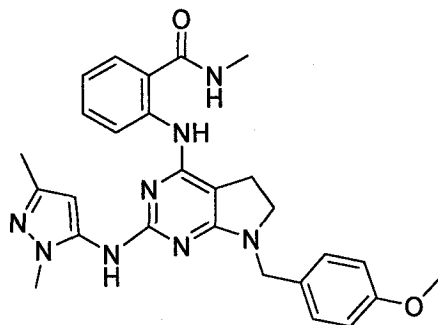
[0682]



[0683] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (中间体 A1, 130 毫克, 0.421mmol), 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺 (中间体 B8, 56 毫克, 0.505mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (20 毫克, 0.022mmol), (±)-BINAP (26 毫克, 0.042mmol) 和碳酸铯 (206 毫克, 0.632mmol) 的甲苯溶液在微波下加热至 130 度并搅拌 2.5 小时, 经分离纯化得到产品 4-氯-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-yl)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (20 毫克, 产率 9.8%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.16(s, 1H), 6.25-6.27(d, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.95-6.98(d, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.02(s, 1H), 4.50(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.53-3.57(t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 2.92-2.96(t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 2.14(s, 3H)。

[0684] 步骤 B: 2-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0685]



[0686] 根据通用合成方法 II, 将 4-氯-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (75 毫克, 0.155mmol), 2-氨基-N-甲基

苯甲酰胺 (中间体 C1, 28 毫克, 0.185mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (28 毫克, 0.031mmol), (±)-BINAP (19 毫克, 0.031mmol) 和碳酸铯 (76 毫克, 0.233mmol) 的甲苯溶液在微波下加热至 130 度并搅拌, 经分离纯化得到产品 2-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (50 毫克, 产率 65%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.23 (s, 1H), 8.47-8.49 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.36-7.38 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.30-7.34 (t, 1H, J = 8.0Hz), 7.19-7.21 (d, 2H, J = 8.4Hz), 6.85-6.89 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.20-6.21 (d, 1H, J = 3.2Hz), 6.08 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.801 (s, 3H), 3.799 (s, 3H), 3.43-3.47 (t, 2H, J = 8.4Hz), 2.97-2.98 (d, 3H, J = 4.8Hz), 2.89-2.93 (t, 2H, J = 8.4Hz)。

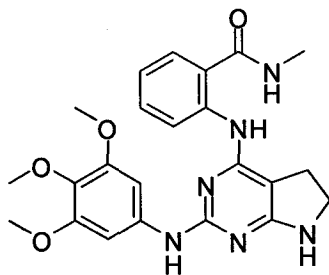
[0687] 步骤 C: 2-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0688] 根据通用合成方法 II, 往 2-(2-(1,3-di 甲基-1H-吡唑-5-ylamino)-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (50 毫克, 0.1mmol) 的三氟乙酸溶液 (5 毫升) 中加入 3 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 2-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (3.8 毫克, 产率 10%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.83 (s, 1H), 8.67-8.69 (d, 2H, J = 8.0Hz), 8.54 (s, 1H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.57-3.60 (m, 5H), 2.84-2.89 (m, 5H), 2.05 (s, 3H)。

[0689] 实施例 21

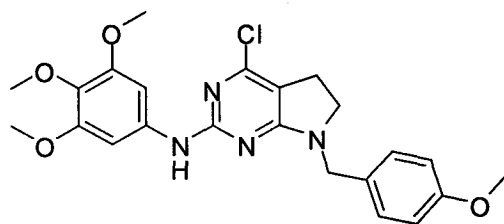
[0690] N-甲基-2-(2-(3,4,5-tri 甲氧基苄基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[0691]



[0692] 步骤 A: 4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-N-(3,4,5-三甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

[0693]

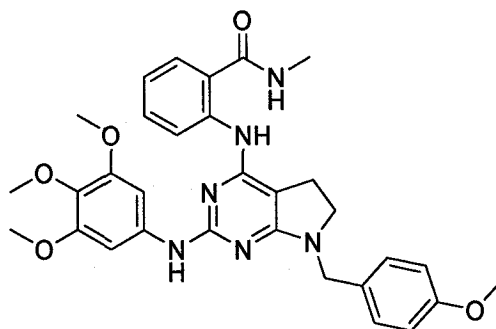


[0694] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (中间体 A1, 200 毫克, 0.645mmol), 3,4,5-三甲氧基苯胺 (中间体 B9,

118 毫克, 0.645mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (118 毫克, 0.129mmol), (±)-BINAP (80 毫克, 0.129mmol) 和碳酸铯 (421 毫克, 1.291mmol) 的甲苯溶液在微波下加热至 130 度并搅拌 2 小时, 经分离纯化得到产品 4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (白色固体, 100 毫克, 产率 68%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.19-7.21(d, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.97(s, 2H), 6.83-6.87(m, 3H), 4.54(s, 2H), 3.79-3.80(s+s, 12H), 3.39-3.53(t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 2.93-2.97(t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ )。

[0695] 步骤 B: 2-(7-(4-甲氧基苄基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0696]



[0697] 根据通用合成方法 II, 将 4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (100 毫克, 0.219mmol), 2-氨基-N-甲基苯甲酰胺 (中间体 C1, 39 毫克, 0.26mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (40 毫克, 0.044mmol), (±)-BINAP (27 毫克, 0.043mmol) 和碳酸铯 (143 毫克, 0.439mmol) 的甲苯溶液在封管里加热至 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 2-(7-(4-甲氧基苄基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (黄色固体, 30 毫克, 产率 24%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10.11(s, 1H), 8.63-8.65(d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.37-7.40(m, 1H), 7.17-7.30(m, 3H), 6.96(s, 2H), 6.85-6.88(m, 2H), 6.62-6.69(m, 2H), 6.19(s, 1H), 6.04(s, 1H), 4.53(s, 2H), 3.79-3.80(m, 6H), 3.72(s, 6H), 3.45-3.49(t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 2.92-2.98(m, 5H)。

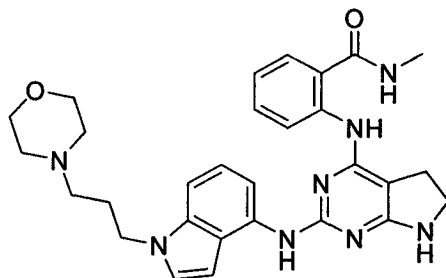
[0698] 步骤 C: N-甲基-2-(2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[0699] 根据通用合成方法 II, 往 2-(7-(4-甲氧基苄基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (30 毫克, 0.053mmol) 的三氟乙酸溶液 (6 毫升) 中加入 3 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 N-甲基-2-(2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺 (5.8 毫克, 产率 24%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 10.60(s, 1H), 8.60-8.69(m, 3H), 7.64-7.66(d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.30-7.34(t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.08(s, 2H), 6.89-6.93(t, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.65(s, 1H), 3.64(s, 6H), 3.58(s, 3H), 3.51-3.55(t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 2.77-2.84(m, 5H)。

[0700] 实施例 22

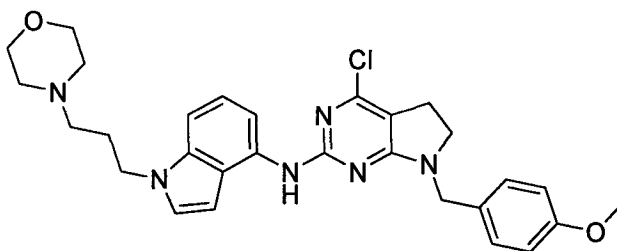
[0701] N-甲基-2-(2-(1-(3-吗啡啉丙基)-1H-吡啶-4-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[0702]



[0703] 步骤 A :4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-N-(1-(3-吗啡啉丙基)-1H-吲哚-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

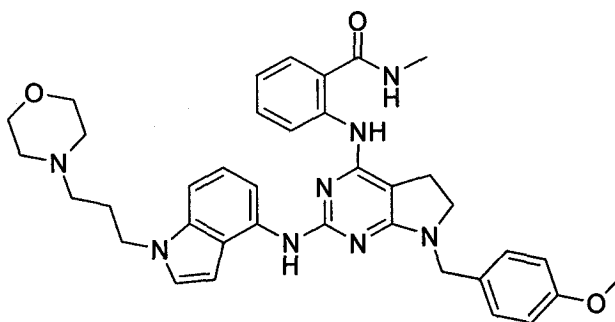
[0704]



[0705] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(中间体 A1, 309 毫克, 1.0mmol), 1-(3-吗啡啉丙基)-1H-吲哚-4-胺(中间体 B10, 259 毫克, 1.0mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(183 毫克, 0.2mmol), (±)-BINAP(124 毫克, 0.2mmol) 和碳酸铯(652 毫克, 2.0mmol) 的甲苯溶液在微波下加热至 140 度并搅拌 3 小时, 经分离纯化得到产品 4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-N-(1-(3-吗啡啉丙基)-1H-吲哚-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(135 毫克, 产率 25.4%)。

[0706] 步骤 B :2-(7-(4-甲氧基苄基)-2-(1-(3-吗啡啉丙基)-1H-吲哚-4-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0707]



[0708] 根据通用合成方法 II, 将 4-氯-7-(4-甲氧基苄基)-N-(1-(3-吗啡啉丙基)-1H-indol-4-yl)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(135 毫克, 0.254mmol), 2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(中间体 C1, 38 毫克, 0.253mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(46 毫克, 0.050mmol), X-Phos(24 毫克, 0.050mmol) 和碳酸铯(124 毫克, 0.380mmol) 的甲苯溶液在微波下加热至 140 度并搅拌 3.5 小时, 经分离纯化得到产品 2-(7-(4-甲氧基苄基)-2-(1-(3-吗啡啉丙基)-1H-吲哚-4-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺(100 毫克, 产率 61%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm



10.06(s, 1H), 8.68-8.70(d, 1H, J = 8.4Hz), 8.09-8.10(d, 1H, J = 6.8Hz), 7.40-7.42(m, 2H), 7.14-7.18(m, 1H), 7.02-7.06(m, 2H), 6.86-6.93(m, 3H), 6.58(s, 1H), 6.16(s, 1H), 4.55(s, 2H), 4.19-4.22(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.72-3.80(m, 5H), 3.44-3.49(m, 3H), 2.94-2.99(m, 5H), 2.40-2.42(m, 4H), 2.22-2.28(m, 2H), 1.99-2.04(m, 4H)。

[0709] 步骤 C:

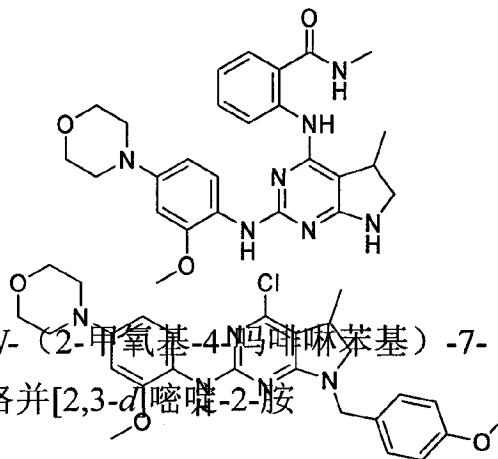
[0710] N-甲基-2-(2-(1-(3-吗啡啉丙基)-1H-吡啶-4-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[0711] 根据通用合成方法 II, 往 2-(7-(4-甲氧基苄基)-2-(1-(3-吗啡啉丙基)-1H-吡啶-4-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (100 毫克, 0.155mmol) 的三氟乙酸溶液 (5 毫升) 中加入 4 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 N-甲基-2-(2-(1-(3-吗啡啉丙基)-1H-吡啶-4-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺 (10 毫克, 产率 12%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.18(s, 1H), 8.69-8.72(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.95-7.97(d, 1H, J = 7.6Hz), 7.37-7.42(m, 2H), 7.13-7.17(m, 1H), 7.03-7.05(m, 2H), 6.82-6.94(m, 2H), 6.51-6.52(d, 1H, J = 2.8Hz), 6.19-6.20(d, 1H, J = 4.8Hz), 4.49(s, 1H), 4.18-4.21(t, 2H, J = 6.8Hz), 3.65-3.74(m, 7H), 2.99-3.07(m, 5H), 2.39-2.40(m, 4H), 2.17-2.19(m, 2H), 1.95-1.99(m, 3H)。

[0712] 实施例 23

[0713] (±)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0714]



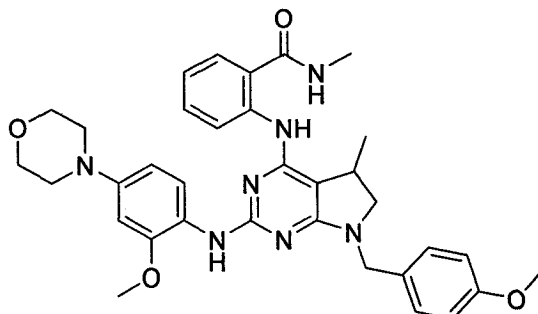
步骤 A: (±)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

[0715] 根据通用合成方法 II, 将 (±)-2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (中间体 A2, 190 毫克, 0.586mmol), 2-甲氧基-4-吗啡啉苯胺 (中间体 B1, 146 毫克, 0.702mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 毫克, 0.03mmol), (±)-BINAP (36 毫克, 0.058mmol) 和碳酸铯 (287 毫克, 0.88mmol) 的甲苯溶液在封管里加热搅拌, 经分离纯化得到产品 (±)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (黄色固体, 100 毫克, 产率 35%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.37-8.39(d, 1H, J = 9.2Hz), 7.39(s, 1H), 7.20-7.22(dd, 2H, J = 2.0Hz, 6.8Hz), 6.86-6.88(m, 2H), 6.49-6.52(m, 2H), 4.54(s, 2H), 3.85-3.87(t+s, 7H), 3.80(s,

3H), 3.57-3.62(t, 1H, J = 9.6Hz), 3.29-3.31(m, 1H), 3.08-3.11(m, 4H), 3.00-3.03(dd, 1H, J = 4.0Hz, 9.6Hz), 1.24-1.28(m, 3H)。

[0716] 步骤B:(±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-7-(4-甲氧基苄基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0717]



[0718] 根据通用合成方法 II, 将 (±)-4-氯-N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-7-(4-甲氧基苄基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (65 毫克, 0.131mmol), 2-氨基-N-甲基苯甲酰胺 (中间体 C1, 24 毫克, 0.16mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6 毫克, 0.007mmol), (±)-BINAP (9 毫克, 0.014mmol) 和碳酸铯 (64 毫克, 0.196mmol) 的甲苯溶液在封管里加热搅拌, 经分离纯化得到产品 (±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-7-(4-甲氧基苄基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (黄色固体, 55 毫克, 产率 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.98(s, 1H), 8.61-8.63(d, 1H, J = 8.4Hz), 8.38-8.40(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.38-7.42(m, 2H), 7.23-7.25(m, 2H), 7.18(s, 1H), 6.85-6.92(m, 3H), 6.52(s, 1H), 6.46-6.48(d, 1H, J = 8.8Hz), 6.15-6.16(d, 1H, J = 4.8Hz), 4.46-4.60(dd, 2H, J = 14.8Hz, 42.8Hz), 3.86-3.88(t+s, 7H), 3.798-3.802(d, 3H, J = 1.6Hz), 3.51-3.53(m, 1H), 3.35-3.38(m, 1H), 3.09-3.11(t, 4H), 2.97-3.00(s+m, 4H), 1.28-1.32(m, 3H)。

[0719] 步骤C:(±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0720] 根据通用合成方法 II, 往 (±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-7-(4-甲氧基苄基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (55 毫克, 0.09mmol) 的三氟乙酸溶液 (4 毫升) 中加入 4 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 (±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (黄色固体, 5 毫克, 产率 11%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.62(br s, 1H), 8.63-8.64(d, 1H, J = 4.8Hz), 8.40(br s, 1H), 7.71-7.73(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.62-7.65(dd, 2H, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 7.31-7.35(t, 1H, J = 7.6Hz), 6.94-6.97(t, 1H, J = 7.6Hz), 6.62-6.63(d, 1H, J = 2.4Hz), 6.43-6.45(dd, 1H, J = 2.4Hz, 8.8Hz), 3.80(s, 3H), 3.68-3.74(m, 5H), 3.31(m, 2H), 3.09-3.11(m, 5H), 2.76-2.77(d, 3H, J = 4.4Hz), 1.20-1.21(m, 3H)。

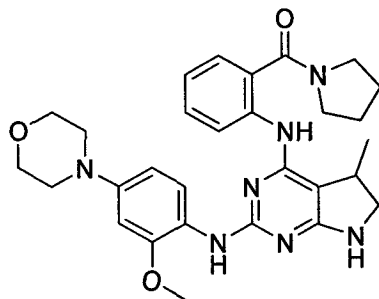
[0721] (±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺可以用 Chiralcel AD-H (4.6×150 毫米, 大赛璐公司) 柱子拆分, 流动相为 0.025% 的二乙胺的乙醇溶液 / 正己烷 (1/1)。两个对映异构体的

保留时间分别为 7.213 分钟和 10.835 分钟。

[0722] 实施例 24

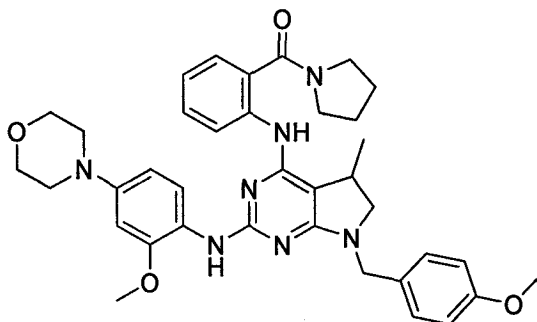
[0723] (±)-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲基酮

[0724]



[0725] 步骤 A : (±)-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲基酮

[0726]



[0727] 根据通用合成方法 II, 将 (±)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (70 毫克, 0.141mmol), (2-胺基苯基)(吡咯烷-1-基)甲基酮盐酸盐 (中间体 C3, 39 毫克, 0.172mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (13 毫克, 0.014mmol), (±)-BINAP (18 毫克, 0.029mmol) 和碳酸铯 (92 毫克, 0.282mmol) 的甲苯溶液在封管里加热至 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 (±)-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲基酮 (90 毫克, 产率 98%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.63(s, 1H), 8.40-8.44(t, 2H, J = 8.8Hz), 7.31-7.38(m, 2H), 7.19-7.24(m, 3H), 6.93-6.95(dd, 1H, J = 0.8Hz, 7.2Hz), 6.86-6.92(dd, 2H, J = 1.6Hz, 20.4Hz), 6.518-6.524(d, 1H, J = 2.4Hz), 6.45-6.47(dd, 1H, J = 2.0Hz, 8.8Hz), 4.47-4.58(dd, 2H, J = 14.8Hz, 23.6Hz), 3.86-3.88(m, 7H), 3.80(s, 3H), 3.62-3.63(m, 2H), 3.50-3.54(m, 3H), 3.27-3.28(m, 1H), 3.09-3.11(t, 4H, J = 4.8Hz), 2.94-2.98(dd, 1H, J = 4.4Hz, 9.6Hz), 1.84-1.95(m, 4H), 1.24-1.27(m, 3H)。

[0728] 步骤 B : (±)-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲基酮

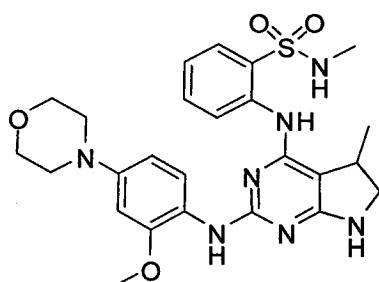
[0729] 根据通用合成方法 II, 往 (±)-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲基酮 (90 毫克, 0.138mmol) 的三氟乙酸溶液 (8 毫升) 中加入 4 滴浓硫酸, 在常温下搅拌

若干小时,经后处理和分离纯化得到目标产物(±)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲基酮(黄色固体,44.4毫克,产率60%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.67(s, 1H), 8.21-8.23(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.86-7.88(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.42-7.44(d, 1H, J = 7.6Hz), 7.31-7.35(t, 1H, J = 8.0Hz), 7.13(s, 1H), 6.97-7.01(t, 1H, J = 7.6Hz), 6.61-6.62(m, 2H), 6.39-6.42(dd, 1H, J = 2.0Hz, 8.4Hz), 3.81(s, 3H), 3.73-3.76(t, 4H, J = 4.4Hz), 3.62-3.67(t, 1H, J = 9.2Hz), 3.35-3.52(m, 5H), 3.01-3.05(m, 5H), 1.75-1.87(m, 4H), 1.16-1.18(d, 3H, J = 6.4Hz)。

[0730] 实施例 25

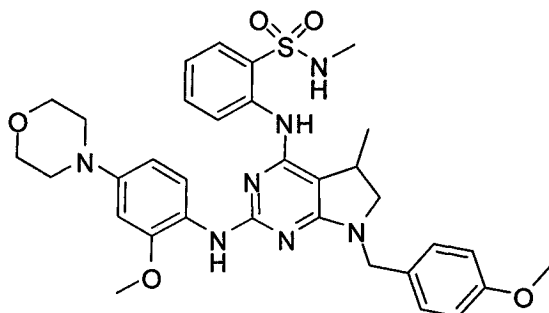
[0731] (±)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯磺酰胺

[0732]



[0733] 步骤 A:(±)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯磺酰胺

[0734]



[0735] 根据通用合成方法 II,将(±)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(80毫克,0.161mmol),2-氨基-N-甲基苯磺酰胺(中间体 C4,36毫克,0.194mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(15毫克,0.016mmol), (±)-BINAP(20毫克,0.032mmol)和碳酸铯(105毫克,0.322mmol)的甲苯溶液在封管内加热到130度并搅拌12小时,经分离纯化得到产品(±)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯磺酰胺(95毫克,产率91%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.32-8.38(dd, 2H, J = 8.4Hz, 15.2Hz), 8.00(s, 1H), 7.85-7.87(dd, 1H, J = 1.6Hz, 8.0Hz), 7.50-7.54(m, 1H), 7.22-7.27(m, 3H), 7.07-7.10(t, 1H, J = 8.0Hz), 6.86-6.88(m, 2H), 6.52-6.53(d, 1H, J = 2.4Hz), 6.40-6.43(dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.8Hz), 4.49-4.60(m, 2H), 4.44-4.46(m, 1H), 3.87-3.89(m, 7H), 3.81(s, 3H), 3.54-3.59(m, 1H), 3.27-3.28(m, 1H), 3.09-3.11(t, 4H, J =

4.4Hz), 2.99-3.02(dd, 1H, J = 4.0Hz, 9.6Hz), 2.59-2.61(d, 3H, J = 5.6Hz), 1.22-1.28(m, 3H)。

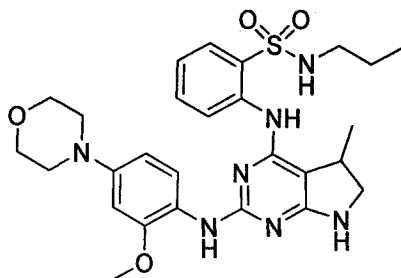
[0736] 步骤B:(±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯磺酰胺

[0737] 根据通用合成方法 II, 往(±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-7-(4-甲氧基苄基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯磺酰胺(95毫克, 0.147mmol)的三氟乙酸溶液(8毫升)中加入4滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物(±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯磺酰胺(54毫克, 产率70%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.48-8.50(d, 1H, J = 8.0Hz), 8.36(s, 1H), 7.74-7.79(m, 2H), 7.68-7.71(dd, 1H, J = 1.6Hz, 7.6Hz), 7.46-7.48(m, 1H), 7.26(s, 1H), 7.05-7.09(m, 1H), 6.74(s, 1H), 6.62-6.63(d, 1H, J = 2.8Hz), 6.42-6.45(dd, 1H, J = 2.4Hz, 8.8Hz), 3.81(s, 3H), 3.74-3.76(t, 4H, J = 4.8Hz), 3.66-3.67(t, 1H), 3.30-3.31(m, 1H), 3.05-3.09(m, 5H), 2.43-2.45(d, 3H, J = 5.2Hz), 1.16-1.18(d, 3H, J = 7.2Hz)。

[0738] 实施例 26

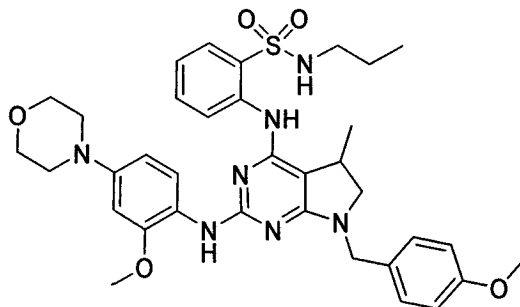
[0739] (±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-丙基苯磺酰胺

[0740]



[0741] 步骤A:(±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-7-(4-甲氧基苄基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-丙基苯磺酰胺

[0742]



[0743] 根据通用合成方法 II, 将(±)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(70毫克, 0.141mmol), 2-氨基-N-丙基苯磺酰胺盐酸盐(中间体 C5, 43毫克, 0.171mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(13毫克, 0.014mmol), (±)-BINAP(18毫克, 0.029mmol)和碳酸铯(138毫克, 0.423mmol)的甲苯溶液在封管内加热到130度并搅拌12小时, 经分离纯化得到产品(±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-7-(4-甲氧基苄基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,

3-d] 嘧啶 -4- 胺基 )-N- 丙基苯磺酰胺 (60 毫克, 产率 63%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.30-8.34(dd, 2H, J = 4.8Hz, 10.4Hz), 7.96(s, 1H), 7.85-7.88(dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 7.49-7.54(t, 1H, J = 7.6Hz), 7.23-7.25(m, 2H), 7.07-7.11(t, 1H, J = 7.6Hz), 6.86-6.88(d, 2H, J = 8.4Hz), 6.518-6.524(d, 1H, J = 2.4Hz), 6.38-6.41(dd, 1H, J = 2.4Hz, 8.8Hz), 4.45-4.60(m, 3H), 3.86-3.89(m, 7H), 3.81(s, 3H), 3.54-3.59(t, 1H, J = 9.2Hz), 3.26-3.29(m, 1H), 3.08-3.11(t, 4H, J = 4.8Hz), 2.99-3.02(dd, 1H, J = 4.0Hz, 9.6Hz), 2.82-2.90(m, 2H), 1.36-1.43(m, 2H), 1.23-1.26(m, 3H), 0.75-0.79(t, 3H, J = 7.2Hz)。

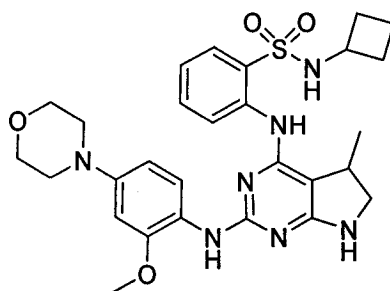
[0744] 步骤 B:(±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-丙基苯磺酰胺

[0745] 根据通用合成方法 II, 往(±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-7-(4-甲氧基苄基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-丙基苯磺酰胺(60 毫克, 0.089mmol) 的三氟乙酸溶液(5 毫升) 中加入 4 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物(±)-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-丙基苯磺酰胺(24.5 毫克, 产率 49.7%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.42-8.44(d, 1H, J = 8.4Hz), 8.35(s, 1H), 7.85-7.88(t, 1H, J = 6.0Hz), 7.76-7.78(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.68-7.70(dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 7.42-7.46(m, 1H), 7.24(s, 1H), 7.02-7.05(m, 1H), 6.73(s, 1H), 6.60-6.61(d, 1H, J = 2.4Hz), 6.38-6.41(dd, 1H, J = 2.4Hz, 8.8Hz), 3.79(s, 3H), 3.71-3.74(t, 4H, J = 4.8Hz), 3.63-3.68(t, 1H, J = 9.2Hz), 3.25-3.27(m, 1H), 3.04-3.06(m, 5H), 2.68-2.76(m, 2H), 1.32-1.37(q, 2H, J = 7.2Hz), 1.14-1.16(d, 3H, J = 6.4Hz), 0.71-0.74(t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0746] 实施例 27

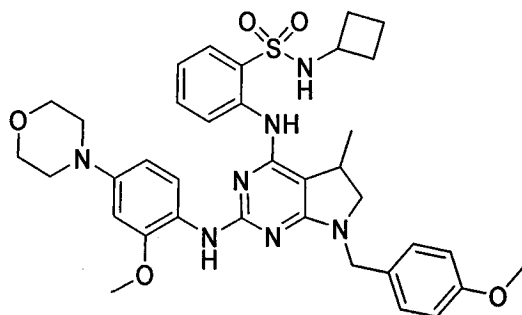
[0747] (±)-N-环丁基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0748]



[0749] 步骤 A:(±)-N-环丁基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-7-(4-甲氧基苄基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0750]



[0751] 根据通用合成方法 II, 将 (±)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(50 毫克, 0.101mmol), 2-氨基-N-环丁基苯磺酰胺(中间体 C6, 28 毫克, 0.124mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 毫克, 0.011mmol), (±)-BINAP(13 毫克, 0.021mmol) 和碳酸铯(66 毫克, 0.202mmol) 的甲苯溶液在封管里加热至 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 (±)-N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基) 苯磺酰胺(55 毫克, 产率 79.4%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.29-8.32(d, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.90(s, 1H), 7.84-7.86(d, 1H,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 7.48-7.52(t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.24-7.26(m, 2H), 7.05-7.09(t, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.87-6.90(m, 2H), 6.51-6.52(d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.33-6.36(dd, 1H,  $J = 2.8\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ ), 4.66-4.68(d, 1H,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 4.49-4.60(dd, 2H,  $J = 14.8\text{Hz}, 29.6\text{Hz}$ ), 3.86-3.89(m, 7H), 3.81(s, 3H), 3.71-3.73(m, 1H), 3.55-3.60(t, 1H,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 3.27-3.30(m, 1H), 3.07-3.10(t, 4H,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 2.99-3.03(dd, 1H,  $J = 4.0\text{Hz}, 9.6\text{Hz}$ ), 1.96-2.05(m, 2H), 1.66-1.75(m, 2H), 1.30-1.52(m, 2H), 1.25-1.27(m, 3H)。

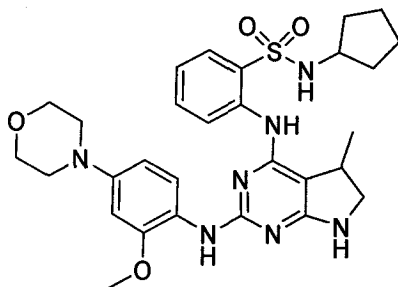
[0752] 步骤 B:(±)-N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基) 苯磺酰胺

[0753] 根据通用合成方法 II, 往 (±)-N-cyclobutyl-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基) 苯磺酰胺(55 毫克, 0.08mmol) 的三氟乙酸溶液(5 毫升) 中加入 4 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 (±)-N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基) 苯磺酰胺(黄色固体, 41.1 毫克, 产率 90.8%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.51-8.53(d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 8.42(s, 1H), 8.27-8.29(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.84-7.86(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.75-7.78(dd, 1H,  $J = 1.6\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$ ), 7.49-7.52(t, 1H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.32(s, 1H), 7.08-7.12(m, 1H), 6.83(s, 1H), 6.68-6.69(d, 1H,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 6.45-6.48(dd, 1H,  $J = 1.6\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ ), 3.87(s, 3H), 3.79-3.81(t, 4H,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 3.65-3.77(m, 2H), 3.33-3.35(m, 1H), 3.12-3.15(m, 5H), 2.02-2.06(m, 1H), 1.87-1.92(m, 2H), 1.77-1.81(m, 1H), 1.48-1.55(m, 2H), 1.23-1.25(d, 3H,  $J = 6.4\text{Hz}$ )。

[0754] 实施例 28

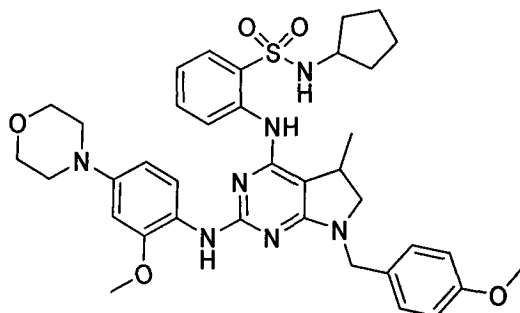
[0755] (±)-N-环戊基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基) 苯磺酰胺

[0756]



[0757] 步骤A:(±)-N-环戊基-2-(2-(2-(4-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0758]



[0759] 根据通用合成方法 II, 将 (±)-4-氯-N-(2-(4-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (50 毫克, 0.101mmol), 2-氨基-N-环戊基苯磺酰胺 (中间体 C7, 29 毫克, 0.121mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 毫克, 0.011mmol), (±)-BINAP (13 毫克, 0.021mmol) 和碳酸铯 (66 毫克, 0.202mmol) 的甲苯溶液在封管里加热至 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 (±)-N-环戊基-2-(2-(2-(4-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺 (55 毫克, 产率 77.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.27-8.30 (dd, 2H, J = 4.8Hz, 7.6Hz), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.50-7.53 (t, 1H, J = 7.6Hz), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.07-7.11 (t, 1H, J = 7.6Hz), 6.86-6.88 (dd, 2H, J = 2.0Hz, 6.4Hz), 6.51-6.52 (d, 1H, J = 2.4Hz), 6.34-6.37 (dd, 1H, J = 2.8Hz, 8.4Hz), 4.49-4.59 (dd, 2H, J = 14.8Hz, 26.8Hz), 4.41-4.43 (d, 1H, J = 7.6Hz), 3.86-3.89 (m, 7H), 3.81 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 2H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.07-3.10 (t, 4H, J = 4.8Hz), 2.99-3.02 (dd, 1H, J = 4.4Hz, 9.6Hz), 1.66-1.71 (m, 2H), 1.47-1.50 (m, 2H), 1.22-1.39 (7H)。

[0760] 步骤B:(±)-N-环戊基-2-(2-(2-(4-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0761] 根据通用合成方法 II, 往 (±)-N-cyclopentyl-2-(2-(2-(4-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺 (55 毫克, 0.079mmol) 的三氟乙酸溶液 (5 毫升) 中加入 4 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 (±)-N-环戊基-2-(2-(2-(4-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺 (47 毫克, 产率 100%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.43-8.45 (d, 1H, J = 8.8Hz), 8.38 (s, 1H), 7.89-7.91 (d, 1H, J = 7.6Hz), 7.78-7.81 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.72-7.75 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.03-7.07 (t, 1H, J = 7.6Hz),

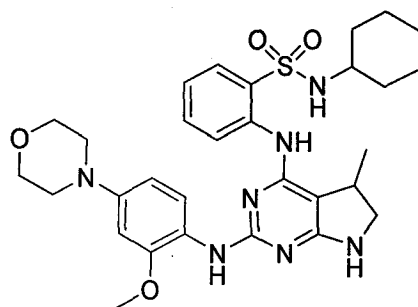


6.76 (s, 1H), 6.62-6.63 (d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.39-6.42 (dd, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ ), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.76 (t, 4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 3.65-3.69 (t, 1H,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 3.43-3.45 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.06-3.08 (m, 5H), 1.64-1.66 (m, 1H), 1.51-1.56 (m, 4H), 1.16-1.39 (m, 3H), 0.83-0.85 (d, 3H,  $J = 8.0\text{Hz}$ )。

[0762] 实施例 29

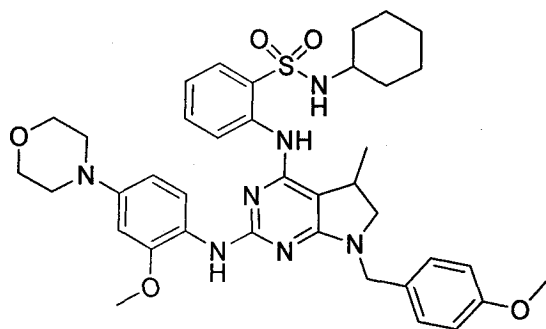
[0763] (±)-N-环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0764]



[0765] 步骤 A: (±)-N-环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0766]



[0767] 根据通用合成方法 II, 将 (±)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (50 毫克, 0.101mmol), 2-氨基-N-环己基苯磺酰胺 (中间体 C8, 31 毫克, 0.121mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10 毫克, 0.011mmol), (±)-BINAP (13 毫克, 0.021mmol) 和碳酸铯 (66 毫克, 0.202mmol) 的甲苯溶液在封管里加热至 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 (±)-N-环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺 (55 毫克, 产率 97.4%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.25-8.29 (t, 2H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.88-7.90 (dd, 1H,  $J = 1.6\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$ ), 7.85 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.08-7.12 (t, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.86-6.88 (m, 2H), 6.508-6.514 (d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.32-6.35 (dd, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ ), 4.49-4.59 (dd, 2H,  $J = 14.8\text{Hz}, 24.0\text{Hz}$ ), 4.37-4.39 (d, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.86-3.88 (m, 7H), 3.81 (s, 3H), 3.54-3.59 (t, 1H,  $J = 9.6\text{Hz}$ ), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.07-3.09 (m, 5H), 2.99-3.02 (dd, 1H,  $J = 4.0\text{Hz}, 9.2\text{Hz}$ ), 1.68-1.70 (m, 2H), 1.49-1.50 (m, 2H), 1.39-1.43 (m, 1H), 1.26-1.28 (m, 3H), 0.98-1.11 (m, 5H)。

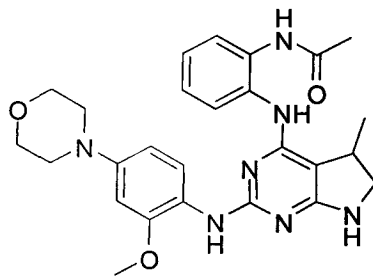
[0768] 步骤B:(±)-N-环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0769] 根据通用合成方法II,往(±)-N-cyclohexyl-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺(70毫克,0.098mmol)的三氟乙酸溶液(5毫升)中加入4滴浓硫酸,在常温下搅拌若干小时,经后处理和分离纯化得到目标产物(±)-N-环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺(38.3毫克,产率65.4%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.32-8.36(m, 2H), 7.83-7.85(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.78-7.80(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.72-7.74(m, 1H), 7.42-7.44(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.03-7.07(t, 1H, J = 8.0Hz), 6.73(s, 1H), 6.597-6.603(d, 1H, J = 2.4Hz), 6.35-6.37(dd, 1H, J = 2.0Hz, 8.8Hz), 3.79(s, 3H), 3.71-3.73(t, 4H, J = 4.8Hz), 3.63-3.68(t, 1H, J = 9.2Hz), 3.05-3.07(m, 5H), 3.03-3.04(m, 1H), 1.21-1.61(m, 4H), 0.94-1.18(m, 7H), 0.81-0.83(m, 2H)。

[0770] 实施例30

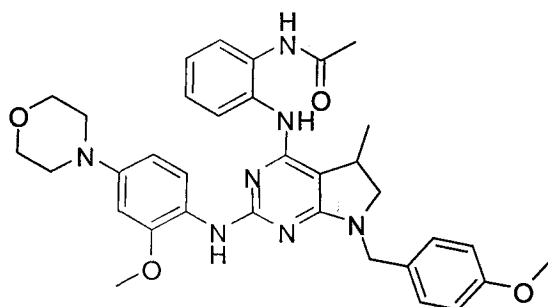
[0771] (±)-N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)乙酰胺

[0772]



[0773] 步骤A:(±)-N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)乙酰胺

[0774]



[0775] 根据通用合成方法II,将(±)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(70毫克,0.141mmol), N-(2-胺基苯基)乙酰胺(中间体C9,26毫克,0.173mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(15毫克,0.016mmol), (±)-BINAP(20毫克,0.032mmol)和碳酸铯(105毫克,0.322mmol)的甲苯溶液在封管里加热至130度并搅拌12小时,经分离纯化得到产品(±)-N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)乙酰胺(黄色固体,80毫克,产率93%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.75(s, 1H), 8.11-8.13(d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.74-7.76(d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.31-7.33(m, 1H), 7.13-7.26(m, 5H), 6.86-6.88(d, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.49-6.50(d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.37-6.39(dd, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ ), 4.48-4.58(dd, 2H,  $J = 15.2\text{Hz}, 28.4\text{Hz}$ ), 3.86-3.89(m, 7H), 3.80(s, 3H), 3.51-3.55(t, 1H,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 3.07-3.10(m, 5H), 2.95-2.98(dd, 1H,  $J = 4.0\text{Hz}, 9.6\text{Hz}$ ), 2.02(s, 3H), 0.86-0.89(m, 3H)。

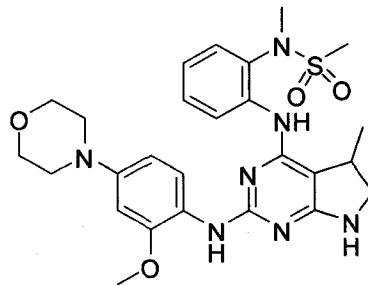
[0776] 步骤 B: (±)-N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)乙酰胺

[0777] 根据通用合成方法 II, 往 (±)-N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-7-(4-甲氧基苄基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)乙酰胺 (80 毫克, 0.131mmol) 的三氟乙酸溶液 (8 毫升) 中加入 3 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 (±)-N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)乙酰胺 (黄色固体, 45 毫克, 产率 70%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 10.00(s, 1H), 7.97-7.99(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.68-7.69(d, 1H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.59(s, 1H), 7.36-7.38(d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.24-7.27(t, 1H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.08-7.15(m, 2H), 6.65-6.66(d, 2H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.35-6.37(d, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.86(s, 3H), 3.78-3.81(t, 4H,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 3.67-3.71(t, 1H,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 3.23(m, 1H), 3.08-3.10(m, 5H), 2.12(s, 3H), 1.12-1.14(d, 3H,  $J = 6.4\text{Hz}$ )。

[0778] 实施例 31

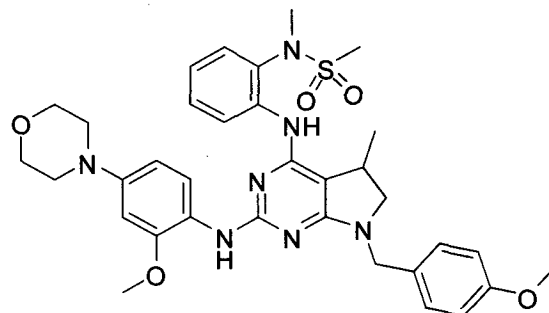
[0779] (±)-N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[0780]



[0781] 步骤 A: (±)-N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-7-(4-甲氧基苄基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[0782]



[0783] 根据通用合成方法 II, 将 (±)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (80 毫克, 0.161mmol),

N-(2-氨基苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (中间体 C10, 39 毫克, 0.195mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15 毫克, 0.016mmol), (±)-BINAP (20 毫克, 0.032mmol) 和碳酸铯 (105 毫克, 0.322mmol) 的甲苯溶液在封管内加热到 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 (±)-N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (80 毫克, 产率 75%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.38-8.40(d, 2H, J = 8.8Hz), 7.32-7.36(t, 1H, J = 8.4Hz), 7.20-7.26(m, 4H), 7.00-7.04(m, 1H), 6.86-6.88(d, 2H, J = 8.8Hz), 6.518-6.524(d, 1H, J = 2.4Hz), 6.44-6.46(dd, 1H, J = 2.8Hz, 8.8Hz), 4.46-4.60(dd, 2H, J = 14.8Hz, 41.6Hz), 3.86-3.89(m, 7H), 3.80(s, 3H), 3.52-3.56(t, 1H, J = 9.6Hz), 3.27-3.28(m, 1H), 3.27(s, 3H), 3.09-3.11(t, 4H, J = 4.4Hz), 2.97-3.00(m, 4H), 1.26-1.27(m, 3H)。

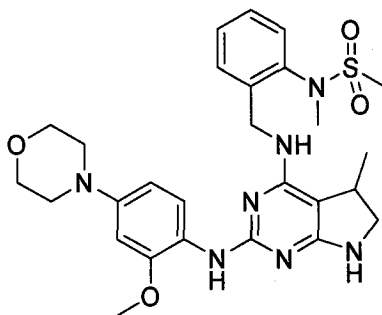
[0784] 步骤 B: (±)-N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[0785] 根据通用合成方法 II, 往 (±)-N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (80 毫克, 0.121mmol) 的三氟乙酸溶液 (8 毫升) 中加入 3 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 (±)-N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺 (28.4 毫克, 产率 43%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.26-8.28(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.80-7.82(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.51-7.53(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.25-7.26(m, 2H), 7.17(s, 1H), 7.03-7.04(m, 1H), 6.61-6.62(m, 2H), 6.41-6.43(d, 1H, J = 8.0Hz), 3.81(s, 3H), 3.74-3.75(m, 4H), 3.66-3.67(m, 1H), 3.16-3.17(m, 1H), 3.10(s, 3H), 3.03-3.07(m, 8H), 1.20-1.23(t, 3H, J = 6.4Hz)。

[0786] 实施例 32

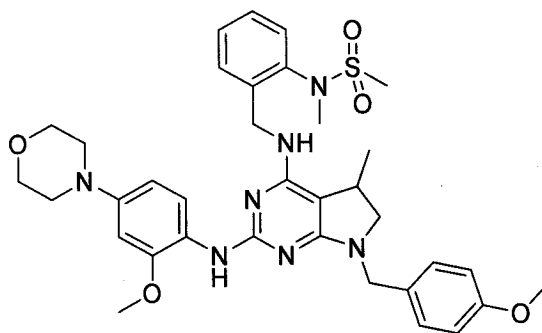
[0787] (±)-N-(2-((2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[0788]



[0789] 步骤 A: (±)-N-(2-((2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[0790]



[0791] 根据通用合成方法 II, 将 (±)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(60 毫克, 0.121mmol), N-(2-(氨基甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺盐酸盐(中间体 C11, 37 毫克, 0.147mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(13 毫克, 0.014mmol), (±)-BINAP(15 毫克, 0.024mmol) 和碳酸铯(118 毫克, 0.362mmol) 的甲苯溶液在封管内加热到 130 度并搅拌 24 小时, 经分离纯化得到产品 (±)-N-(2-((2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(50 毫克, 产率 60.8%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.49-8.51(m, 1H), 7.65-7.68(t, 1H, J = 4.4Hz), 7.32-7.34(m, 2H), 7.18-7.24(m, 3H), 6.84-6.86(m, 2H), 6.516-6.522(d, 1H, J = 1.6Hz), 6.44-6.46(d, 1H, J = 8.8Hz), 5.19(br, 1H), 4.87(br s, 1H), 4.41-4.54(dd, 2H, J = 14.4Hz, 40.0Hz), 3.85-3.88(m, 7H), 3.80(s, 3H), 3.40-3.41(m, 1H), 3.30(s, 2H), 3.06-3.09(m, 4H), 3.00(s, 3H), 2.86-2.89(dd, 1H, J = 4.0Hz, 8.8Hz), 1.26-1.28(m, 3H)。

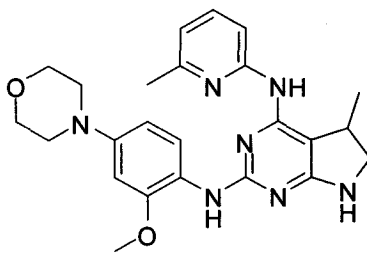
[0792] 步骤 B: (±)-N-(2-((2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[0793] 根据通用合成方法 II, 往 (±)-N-(2-((2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(50 毫克, 0.074mmol) 的三氟乙酸溶液(4 毫升) 中加入 1 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 (±)-N-(2-((2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)甲基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺(18.3 毫克, 产率 44.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.83(s, 1H), 7.48-7.50(m, 1H), 7.29-7.36(m, 3H), 6.89(br, 1H), 6.54-6.58(m, 2H), 6.22-6.23(m, 2H), 4.44-4.78(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.69-3.71(t, 4H, J = 4.8Hz), 3.55-3.59(t, 1H, J = 4.8Hz), 3.20-3.23(m, 4H), 3.09(s, 3H), 2.96-2.98(m, 5H), 1.12-1.14(d, 3H, J = 6.0Hz)。

[0794] 实施例 33

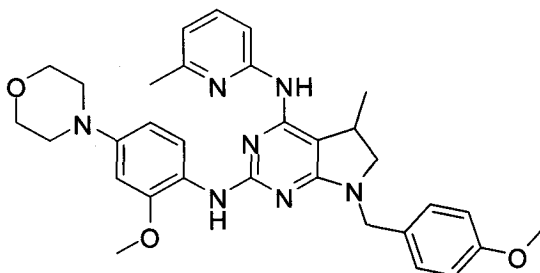
[0795] (±)-N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-5-甲基-N<sup>4</sup>-(6-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0796]



[0797] 步骤 A:(±)-N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-N<sup>4</sup>-(6-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0798]



[0799] 根据通用合成方法 II,将(±)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(70毫克,0.141mmol),6-甲基吡啶-2-胺(19毫克,0.176mmol),Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(13毫克,0.014mmol),(±)-BINAP(18毫克,0.029mmol)和碳酸铯(92毫克,0.282mmol)的甲苯溶液在封管内加热到130度并搅拌12小时,经分离纯化得到产品(±)-N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-N<sup>4</sup>-(6-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺(70毫克,产率87%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.08-8.10(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.48-7.52(t, 1H, J = 8.0Hz), 7.33-7.38(m, 2H), 7.22-7.25(m, 2H), 7.12(s, 1H), 6.86-6.88(d, 2H, J = 8.4Hz), 6.70-6.72(d, 1H, J = 7.2Hz), 6.50-6.54(m, 2H), 4.61(s, 1H), 4.46-4.61(dd, 2H, J = 14.8Hz, 4.4Hz), 3.87-3.88(m, 7H), 3.80(s, 3H), 3.54-3.59(t, 1H, J = 9.2Hz), 3.11-3.14(t, 4H, J = 4.4Hz), 2.99-3.02(dd, 1H, J = 2.0Hz, 9.2Hz), 2.33(m, 4H), 1.23-1.26(m, 3H)。

[0800] 步骤 B:(±)-N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-5-甲基-N<sup>4</sup>-(6-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

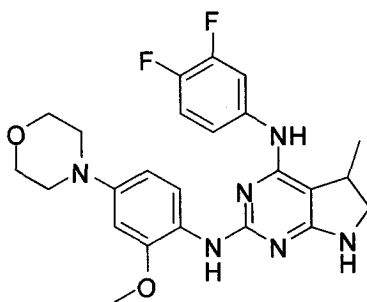
[0801] 根据通用合成方法 II,往(±)-N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-N<sup>4</sup>-(6-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺(70毫克,0.123mmol)的三氟乙酸溶液(5毫升)中加入4滴浓硫酸,在常温下搅拌若干小时,经后处理和分离纯化得到目标产物(±)-N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-5-甲基-N<sup>4</sup>-(6-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺(43.2毫克,产率78.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.46(s, 1H), 7.82-7.83(m, 1H), 7.70-7.71(m, 1H), 7.44-7.45(m, 1H), 7.10-7.11(m, 1H), 6.61-6.73(m, 2H), 6.40-6.41(m, 1H), 3.72-3.79(m, 7H), 3.49-3.51(m, 3H), 2.97-3.15(m, 7H), 2.20(m, 4H), 0.87-0.91(m, 3H)。

[0802] 实施例 34

[0803] (±)-N<sup>4</sup>-(3,4-二氟苄基)-N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-5-甲基-6,7-二

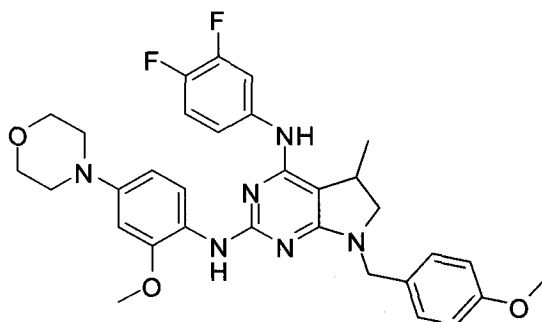
氢 -5H- 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2,4- 二胺

[0804]



[0805] 步骤 A : (±)-N<sup>4</sup>-(3,4-二氟苯基)-N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2,4- 二胺

[0806]



[0807] 根据通用合成方法 II, 将 (±)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2-胺 (90 毫克, 0.181mmol), 3,4-二氟苯胺 (28 毫克, 0.217mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17 毫克, 0.019mmol), (±)-BINAP (23 毫克, 0.037mmol) 和碳酸铯 (120 毫克, 0.368mmol) 的甲苯溶液在封管里加热至 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 (±)-N<sup>4</sup>-(3,4-二氟苯基)-N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2,4- 二胺 (70 毫克, 产率 66%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.27-8.29 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 6.93-6.94 (m, 1H), 6.86-6.88 (dd, 2H, J = 2.0Hz, 6.8Hz), 6.48-6.53 (dt, 2H, J = 2.8Hz, 8.8Hz), 5.84 (s, 1H), 4.52-4.58 (dd, 2H, J = 14.4Hz, 24.0Hz), 3.86-3.89 (m, 7H), 3.80 (s, 3H), 3.50-3.55 (t, 1H, J = 9.2Hz), 3.10-3.12 (m, 5H), 2.94-2.97 (dd, 1H, J = 4.0Hz, 9.6Hz), 1.13-1.15 (d, 3H, J = 6.8Hz)。

[0808] 步骤 B : (±)-N<sup>4</sup>-(3,4-二氟苯基)-N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2,4- 二胺

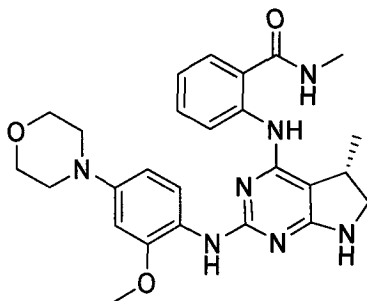
[0809] 根据通用合成方法 II, 往 (±)-N<sup>4</sup>-(3,4-二氟苯基)-N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2,4- 二胺 (70 毫克, 0.119mmol) 的三氟乙酸溶液 (5 毫升) 中加入 4 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 (±)-N<sup>4</sup>-(3,4-二氟苯基)-N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2,4- 二胺 (51.7 毫克, 产率 93%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.73-7.75 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.615-6.622 (d, 1H, J = 2.8Hz), 6.55 (s, 1H), 6.40-6.42 (dd, 1H, J = 2.0Hz, 8.8Hz), 3.80 (s, 3H), 3.73-3.76 (t, 4H, J = 4.4Hz),

3.57-3.62(t, 1H, J = 8.4Hz), 3.02-3.07(m, 5H), 1.10-1.12(d, 3H, J = 6.8Hz)。

[0810] 实施例 35

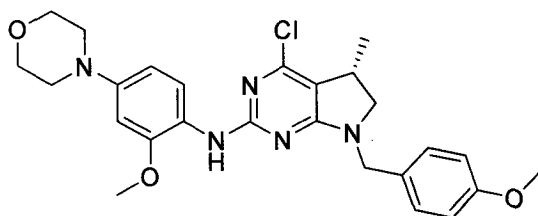
[0811] (S)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0812]



[0813] 步骤 A:(S)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

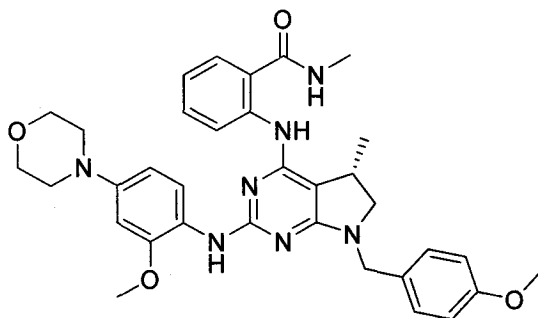
[0814]



[0815] 根据通用合成方法 II, 将 (S)-2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (中间体 A3, 120 毫克, 0.37mmol), 2-甲氧基-4-吗啡啉苯胺 (中间体 B1, 85 毫克, 0.41mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (34 毫克, 0.04mmol), (±)-BINAP (46 毫克, 0.074mmol) 和碳酸铯 (181 毫克, 0.56mmol) 的甲苯溶液在微波下加热搅拌, 经分离纯化得到产品 (S)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (88 毫克, 产率 48%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.37-8.40(d, 1H, J = 9.6Hz), 7.40(s, 1H), 7.20-7.25(m, 2H), 6.83-6.88(m, 2H), 6.49-6.52(dd, 2H, J = 2.8Hz, 6.0Hz), 4.55(s, 2H), 3.85-3.88(s+m, 7H), 3.80(s, 3H), 3.58-3.62(t, 1H, J = 9.6Hz), 3.28-3.30(m, 1H), 3.08-3.11(t, 4H, J = 4.8Hz), 3.00-3.03(dd, 1H, J = 4.0Hz, 9.6Hz), 1.24-1.27(m, 3H)。

[0816] 步骤 B:(S)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0817]





[0818] 根据通用合成方法 II, 将 (S)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (88 毫克, 0.18mmol), 2-氨基-N-甲基苯甲酰胺 (中间体 C1, 27 毫克, 0.18mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (16 毫克, 0.02mmol), (±)-BINAP (22 毫克, 0.04mmol) 和碳酸铯 (87 毫克, 0.27mmol) 的甲苯溶液在封管里加热至 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 (S)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (50 毫克, 产率 46%)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10.00 (s, 1H), 8.61-8.63 (d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 8.39-7.42 (d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 3H), 6.86-6.93 (m, 3H), 6.46-6.49 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.46-4.61 (dd, 2H,  $J = 10.8\text{Hz}$ , 43.2Hz), 3.87-3.88 (s+m, 7H), 3.81 (s, 3H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.10-3.12 (t, 4H,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 2.97-3.01 (m, 4H), 1.27-1.33 (m, 3H)。

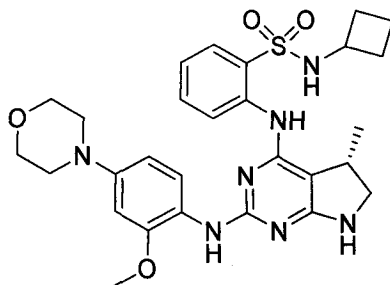
[0819] 步骤 C: (S)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0820] 根据通用合成方法 II, 往 (S)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (50 毫克, 0.082mmol) 的三氟乙酸溶液 (10 毫升) 中加入 4 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 (S)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺 (20 毫克, 产率 50%)。 $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 10.08 (s, 1H), 8.60-8.63 (dd, 1H,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 8.4Hz), 8.24-8.26 (d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 6.51-6.52 (d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.45-6.48 (dd, 1H,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 8.8Hz), 6.18-6.19 (d, 1H,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 4.49 (s, 1H), 3.85-3.89 (s+m, 7H), 3.76-3.81 (t, 1H,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 3.47-3.49 (m, 1H), 3.20-3.23 (dd, 1H,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 8.8Hz), 3.09-3.11 (t, 4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 2.98-2.99 (d, 3H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 1.38-1.40 (d, 3H,  $J = 6.4\text{Hz}$ )。e. e. 值测定: 92.70%。

[0821] 实施例 36

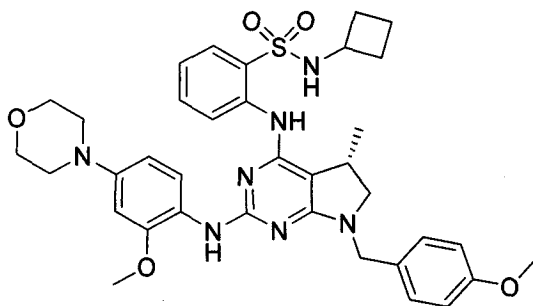
[0822] (S)-N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0823]



[0824] 步骤 A: (S)-N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0825]



[0826] 根据通用合成方法 II, 将 (S)-4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺 (32 毫克, 0.065mmol), 2-氨基-N-环丁基苯磺酰胺 (中间体 C6, 17 毫克, 0.077mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (12 毫克, 0.013mmol), X-Phos (6 毫克, 0.013mmol) 和碳酸铯 (42 毫克, 0.129mmol) 的甲苯溶液在封管里加热至 130 度并搅拌 12 小时, 经分离纯化得到产品 (S)-N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基) 苯磺酰胺 (20 毫克, 产率 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.30-8.32 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.90 (s, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.48-7.52 (t, 1H, J = 7.6Hz), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.05-7.09 (t, 1H, J = 7.6Hz), 6.87-6.89 (d, 2H, J = 8.4Hz), 6.51-6.52 (d, 1H, J = 2.4Hz), 6.34-6.36 (dd, 1H, J = 2.4Hz, 8.4Hz), 4.66-4.68 (d, 1H, J = 9.2Hz), 4.49-4.60 (dd, 2H, J = 14.8Hz, 29.2Hz), 3.86-3.89 (m, 7H), 3.81 (s, 3H), 3.71-3.74 (m, 1H), 3.55-3.60 (t, 1H, J = 9.6Hz), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.07-3.10 (t, 4H, J = 4.8Hz), 3.00-3.03 (dd, 1H, J = 4.0Hz, 9.2Hz), 1.96-2.02 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.45-1.52 (m, 2H), 1.22-1.24 (m, 3H)。

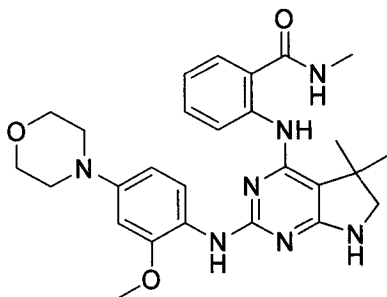
[0827] 步骤 B: (S)-N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基) 苯磺酰胺

[0828] 根据通用合成方法 II, 往 (S)-N-cyclobutyl-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基) 苯磺酰胺 (20 毫克, 0.029mmol) 的三氟乙酸溶液 (10 毫升) 中加入 3 滴浓硫酸, 在常温下搅拌若干小时, 经后处理和分离纯化得到目标产物 (S)-N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基) 苯磺酰胺 (14 毫克, 产率 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.29-8.31 (d, 1H, J = 8.4Hz), 8.15-8.17 (d, 1H, J = 8.8Hz), 8.02 (s, 1H), 7.86-7.88 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.48-7.52 (t, 1H, J = 8.0Hz), 7.18 (s, 1H), 7.08-7.12 (t, 1H, J = 7.6Hz), 6.496-6.501 (d, 1H, J = 2.0Hz), 6.32-6.35 (dd, 1H, J = 2.0Hz, 8.8Hz), 4.89-4.90 (d, 1H, J = 8.8Hz), 4.69 (s, 1H), 3.70-3.88 (m, 8H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.21-3.24 (dd, 1H, J = 4.0Hz, 8.8Hz), 3.07-3.09 (t, 4H, J = 4.4Hz), 1.97-2.01 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.26-1.33 (m, 3H)。

[0829] 实施例 37

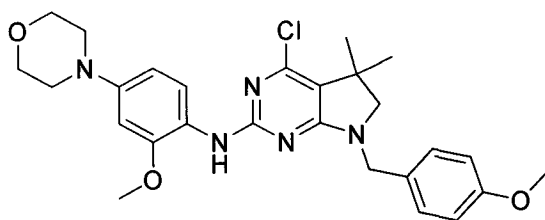
[0830] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0831]



[0832] 步骤 A:4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

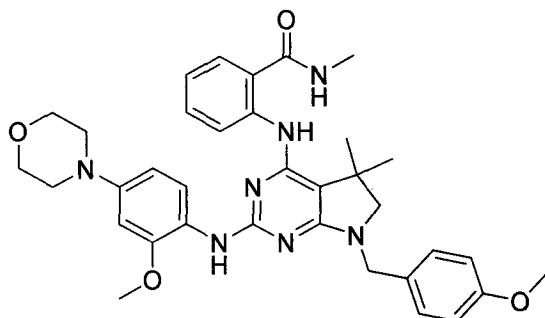
[0833]



[0834] 根据通用合成方法 II, 将 2,4-二氯-7-(4-甲氧基苄基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(中间体 A4, 156 毫克, 0.46mmol), 2-甲氧基-4-吗啡啉苯胺(中间体 B1, 115 毫克, 0.55mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (42 毫克, 0.046mmol), (±)-BINAP(57 毫克, 0.092mmol) 和碳酸钾(225 毫克, 0.69mmol) 的甲苯溶液在微波下加热至 130 度并搅拌 3 小时, 经分离纯化得到产品 4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(白色固体, 86 毫克, 产率 37%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.36-8.38(d, 1H,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 7.39(s, 1H), 7.20-7.22(d, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.86-6.88(d, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.50-6.51(m, 2H), 4.57(s, 2H), 3.85-3.87(m, 7H), 3.80(s, 3H), 3.16(s, 2H), 3.08-3.11(t, 4H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 1.35(s, 6H)。

[0835] 步骤 B:2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0836]



[0837] 根据通用合成方法 II, 将 4-氯-N-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(86 毫克, 0.169mol), 2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(中间体 C1, 51 毫克, 0.338mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 毫克, 0.017mmol), (±)-BINAP(22 毫克, 0.035mmol) 和碳酸钾(110 毫克, 0.338mmol) 的甲苯溶液在微波下加热至 150 度并搅拌 3 小时, 经分离纯化得到产品 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

基)-N-甲基苯甲酰胺(白色固体,70毫克,产率67%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.76(s, 1H), 8.52-8.54(d, 1H, J = 8.0Hz), 8.36-8.38(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.37-7.41(t, 2H, J = 7.6Hz), 7.23-7.25(m, 2H), 7.17(s, 1H), 6.90-6.94(t, 1H, J = 6.8Hz), 6.86-6.90(m, 2H), 6.51-6.52(d, 1H, J = 2.8Hz), 6.42-6.44(dd, 1H, J = 2.0Hz, 8.8Hz), 6.19(m, 1H), 4.54(s, 2H), 3.86-3.88(m, 7H), 3.80(s, 3H), 3.08-3.10(m, 6H), 2.97-2.98(d, 3H, J = 4.8Hz), 1.46(s, 6H)。

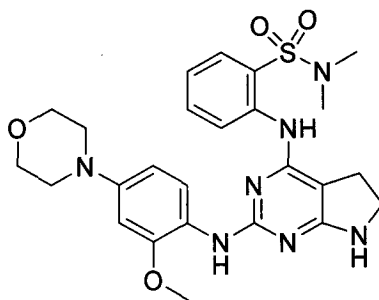
[0838] 步骤C:2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺

[0839] 根据通用合成方法II,往2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-7-(4-甲氧基苄基)-5,5-di甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺(70毫克,0.112mmol)的三氟乙酸溶液(3毫升)中加入5滴浓硫酸,在常温下搅拌若干小时,经后处理和分离纯化得到目标产物2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺(黄色固体,30毫克,产率53.3%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.84(s, 1H), 8.52-8.54(dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.8Hz), 8.23-8.25(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.37-7.41(m, 2H), 7.09(s, 1H), 6.96-7.00(m, 1H), 6.50-6.51(d, 1H, J = 2.8Hz), 6.41-6.44(dd, 1H, J = 2.8Hz, 8.8Hz), 6.11(s, 1H), 4.43(s, 1H), 3.85-3.89(m, 7H), 3.336-3.339(d, 3H, J = 1.2Hz), 3.08-3.11(t, 4H, J = 4.8Hz), 2.99-3.00(d, 3H, J = 4.8Hz), 1.52(s, 6H)。

[0840] 实施例38

[0841] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N,N-二甲基苯磺酰胺

[0842]

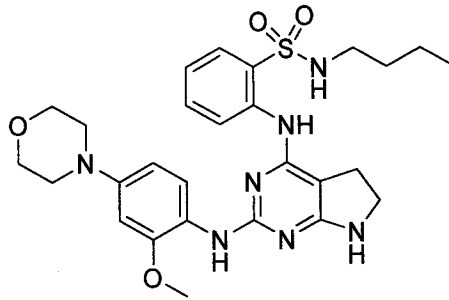


[0843] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.53-8.55(dd, 1H, J = 0.8Hz, 8.0Hz), 8.41(s, 1H), 7.74-7.76(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.66-7.68(m, 1H), 7.54-7.55(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.10-7.14(t, 1H, J = 7.2Hz), 6.79(s, 1H), 6.625-6.631(d, 1H, J = 2.4Hz), 6.43-6.46(dd, 1H, J = 6.4Hz, 8.8Hz), 3.82(s, 3H), 3.74-3.76(m, 4H), 3.47-3.55(m, 2H), 3.07-3.09(m, 4H), 2.78-2.82(t, 2H, J = 8.4Hz), 2.64(s, 6H)。

[0844] 实施例39

[0845] N-丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0846]

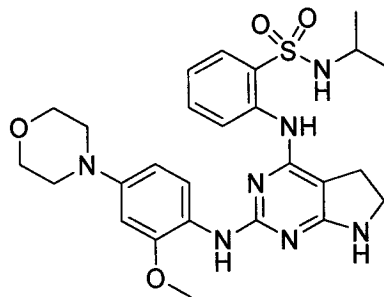


[0847]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.41-8.43(d, 1H, J = 8.0Hz), 8.27(s, 1H), 7.79-7.82(m, 2H), 7.69-7.71(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.45-7.46(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.04-7.06(m, 1H), 6.72(s, 1H), 6.61(s, 1H), 6.40-6.42(d, 1H, J = 8.8Hz), 3.79(s, 3H), 3.72-3.73(m, 4H), 3.49-3.53(t, 2H, J = 8.4Hz), 3.05-3.06(m, 4H), 2.72-2.80(m, 4H), 1.27-1.30(m, 2H), 1.11-1.17(m, 2H), 0.69-0.73(t, 3H, J = 6.8Hz)。

[0848] 实施例 40

[0849] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0850]

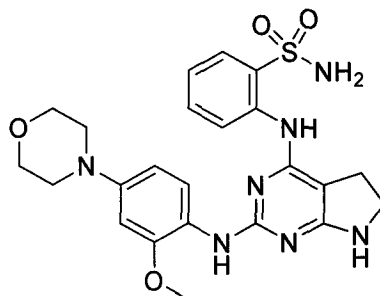


[0851]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.38-8.40(d, 1H, J = 8.4Hz), 8.23(s, 1H), 7.78-7.83(m, 2H), 7.72-7.74(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.43-7.47(t, 1H, J = 7.6Hz), 7.23(s, 1H), 7.01-7.05(t, 1H, J = 7.6Hz), 6.73(s, 1H), 6.61(s, 1H), 6.39-6.41(d, 1H, J = 8.8Hz), 3.788-3.791(d, 3H, J = 1.2Hz), 3.72-3.73(m, 4H), 3.49-3.53(t, 2H, J = 8.4Hz), 3.23-3.28(m, 1H), 3.05-3.06(m, 4H), 2.76-2.80(t, 2H, J = 8.0Hz), 0.91-0.93(m, 6H)。

[0852] 实施例 41

[0853] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0854]



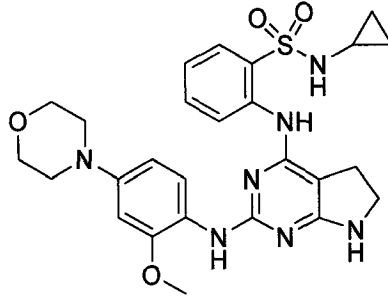
[0855]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.51-8.53(d, 1H, J = 8.4Hz), 8.39(s, 1H), 7.89-7.91(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.82-7.84(dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 7.68(s, 2H),

7.49-7.53(m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.09-7.13(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.69-6.70(d, 1H, J = 2.4Hz), 6.48-6.51(dd, 1H, J = 2.4Hz, 8.8Hz), 3.88(s, 3H), 3.80-3.82(t, 4H, J = 4.8Hz), 3.57-3.61(t, 2H, J = 8.4Hz), 3.13-3.15(t, 4H, J = 4.8Hz), 2.83-2.88(t, 2H, J = 8.4Hz)。

[0856] 实施例 42

[0857] N-环丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0858]

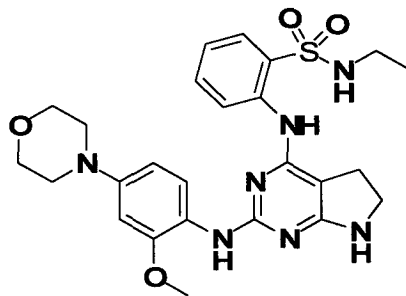


[0859]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.49-8.51(d, 1H, J = 8.0Hz), 8.19(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.79-7.81(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.73-7.76(dd, 1H, J = 1.6Hz, 8.0Hz), 7.47-7.50(t, 1H, J = 7.6Hz), 7.25(s, 1H), 7.05-7.09(t, 1H, J = 8.0Hz), 6.75(s, 1H), 6.627-6.634(d, 1H, J = 2.8Hz), 6.42-6.45(dd, 1H, J = 2.4Hz, 8.8Hz), 3.81(s, 3H), 3.74-3.76(t, 4H, J = 4.8Hz), 3.50-3.55(t, 2H, J = 8.4Hz), 3.07-3.09(t, 4H, J = 4.8Hz), 2.78-2.82(t, 2H, J = 8.4Hz), 2.07-2.11(m, 1H), 0.43-0.46(m, 2H), 0.38-0.39(m, 2H)。

[0860] 实施例 43

[0861] N-乙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0862]

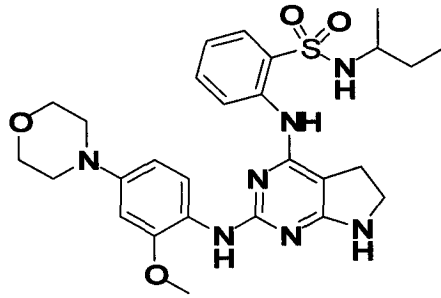


[0863]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.32(s, 1H), 8.18(d, J = 8.6Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.88(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.21-7.05(m, 2H), 6.51(d, J = 2.5Hz, 1H), 6.42(d, J = 9.0Hz, 1H), 4.63(s, 1H), 4.56(s, 1H), 3.92-3.82(m, 7H), 3.67(t, J = 8.2Hz, 2H), 3.15-3.06(m, 4H), 3.01-2.83(m, 4H), 1.04(t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0864] 实施例 44

[0865] N-仲丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0866]

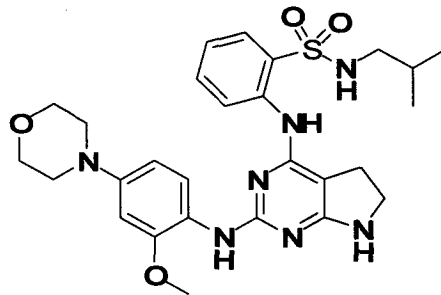


[0867]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.27(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.20(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.97(s, 1H), 7.90(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.11(t,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.51(s, 1H), 6.37(d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 4.52(s, 1H), 4.38(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 3.86(s, 7H), 3.68(t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 3.18(s, 1H), 3.09(s, 4H), 2.94(t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 1.35-1.30(m, 2H), 0.97(d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 3H), 0.71(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H)。

[0868] 实施例 45

[0869] N-异丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0870]

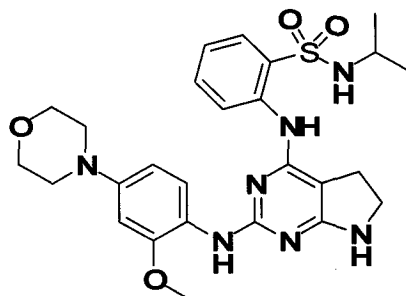


[0871]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.48(s, 1H), 7.86(t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.76(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.60(m, 2H), 7.14-7.47(m, 2H), 6.64(s, 1H), 6.49-6.51(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.72-3.74(m, 4H), 3.51-3.61(m, 2H), 3.24-3.31(m, 2H), 3.05-3.14(m, 2H), 2.53(t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 1.54-1.61(m, 1H), 0.75(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 6H)。

[0872] 实施例 46

[0873] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0874]



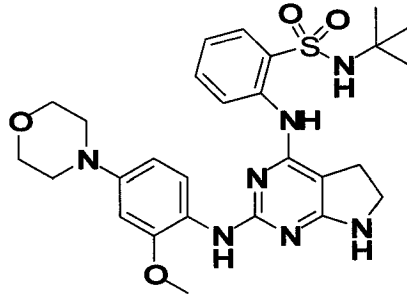
[0875]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.46(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.36(s, 1H), 7.84(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.79(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.74(dd,  $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.44(t,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.25(s, 1H), 7.04(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.75(s, 1H), 6.62(d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.40(dd,  $J$

= 8.7, 2.5Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.67 (t, J = 9.1Hz, 1H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.7Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

[0876] 实施例 47

[0877] N-叔丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0878]

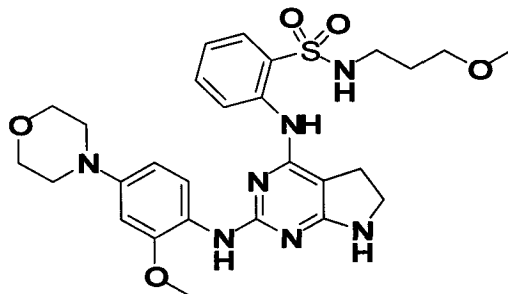


[0879]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.18 (dd, J = 13.6, 8.8Hz, 2H), 7.93 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 18.7, 11.1Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.37 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.56 (d, J = 13.0Hz, 2H), 3.92-3.79 (m, 7H), 3.68 (t, J = 8.4Hz, 2H), 3.10 (d, J = 4.8Hz, 4H), 2.92 (t, J = 8.2Hz, 2H), 1.16 (s, 9H)。

[0880] 实施例 48

[0881] N-(3-甲氧基)丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0882]



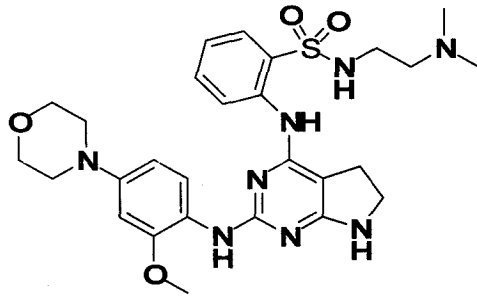
[0883]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.43 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (t, J = 5.8Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 1.3Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.61 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.7, 2.3Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 4H), 3.51 (t, J = 8.5Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.1Hz, 2H), 3.09-3.00 (m, 7H), 2.79 (dd, J = 13.2, 6.5Hz, 4H), 1.59-1.46 (m, 2H)。

[0884] 实施例 49

[0885] N-(2-二甲胺基)乙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0886]



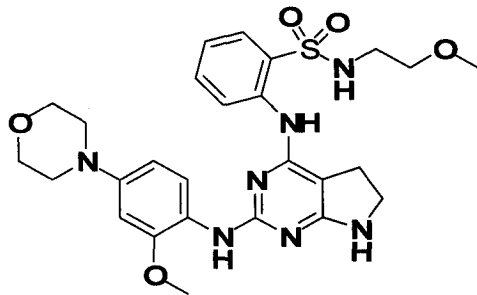


[0887]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.41(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.24(s, 1H), 7.79(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.72(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.47(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.22(s, 1H), 7.06(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.73(s, 1H), 6.61(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.40(dd,  $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 3.79(s, 3H), 3.76-3.66(m, 4H), 3.51(t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 3.12-3.00(m, 4H), 2.89(s, 2H), 2.78(t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 2.14(s, 6H)。

[0888] 实施例 50

[0889] N-(3-甲氧基)乙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0890]

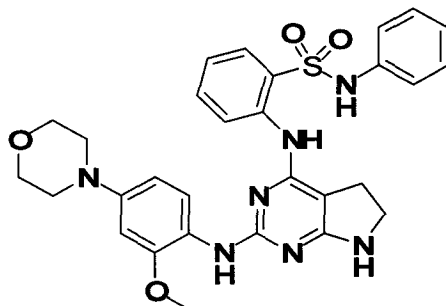


[0891]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.44(d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.26(s, 1H), 8.08(d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 7.80(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.71(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.46(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.05(d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.72(s, 1H), 6.62(s, 1H), 6.42(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 3.80(s, 3H), 3.74(m, 4H), 3.51(t,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 3.25(t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.10(s, 2H), 3.06(s, 3H), 2.96-2.87(m, 2H), 2.79(t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H)。

[0892] 实施例 51

[0893] N-苯基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0894]



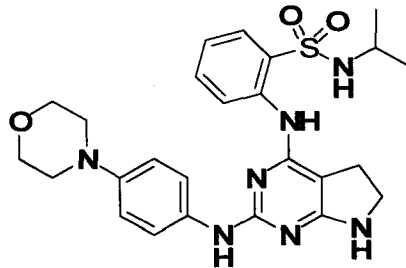
[0895]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.14(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.04(d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.80(s, 1H), 7.73(d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.47(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.23(s, 1H), 7.11-6.99(m,

5H), 6.51 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.34 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 4.57 (s, 1H), 3.91-3.83 (m, 7H), 3.61 (t,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 3.13-3.05 (m, 4H), 2.78 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H)。

[0896] 实施例 52

[0897] N-异丙基-2-(2-(4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0898]

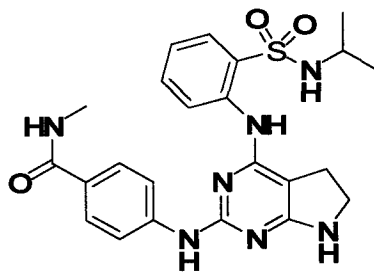


[0899]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.61 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (dd,  $J = 11.2, 8.1\text{Hz}$ , 3H), 7.03 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (d,  $J = 9.1\text{Hz}$ , 2H), 6.71 (s, 1H), 3.75-3.64 (m, 4H), 3.51 (t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 4H), 2.78 (t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 0.92 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H)。

[0900] 实施例 53

[0901] N-异丙基-2-(2-(4-(N-甲基)甲酰苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0902]

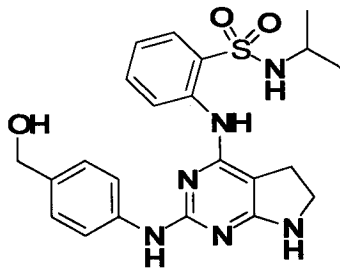


[0903]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.18 (s, 1H), 8.33 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.23-8.10 (m, 2H), 7.85 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.81-7.70 (m, 3H), 7.64 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.55 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (s, 1H), 3.55 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.82 (t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 2.74 (d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 3H), 1.98 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 0.92 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H)。

[0904] 实施例 54

[0905] N-异丙基-2-(2-(4-羟甲基苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0906]

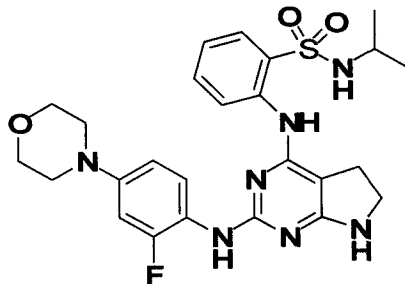


[0907]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.14(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.88(s, 1H), 7.81(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.42(t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H), 7.12(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.03(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.77(s, 1H), 4.52(s, 2H), 4.40(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.65(t, 2H), 3.34-3.21(m, 1H), 2.85(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.91(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H)。

[0908] 实施例 55

[0909] N-异丙基-2-(2-(2-(2-氟-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0910]

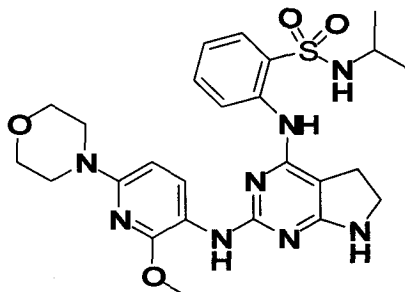


[0911]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.46(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.31(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.82(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.28(m, 2H), 6.98(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.80(dd,  $J = 14.0, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.72-6.61(m, 2H), 3.83-3.66(m, 4H), 3.50(t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 3.30-3.24(m, 1H), 3.16-3.00(m, 4H), 2.74(dd,  $J = 31.1, 22.6\text{Hz}$ , 2H), 0.87(dd,  $J = 38.0, 6.7\text{Hz}$ , 6H)。

[0912] 实施例 56

[0913] N-异丙基-2-(2-(2-(2-(4-甲氧基-6-吗啡啉吡啶-3-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0914]

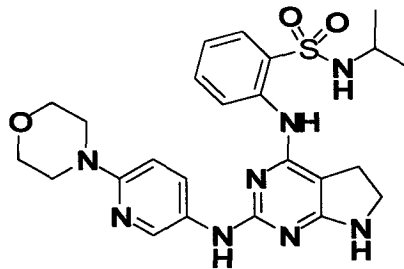


[0915]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.39(d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 8.25(s, 1H), 7.85(d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.82(d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.71(dd, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.40(t, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.33(s, 1H), 7.01(t, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.72(s, 1H), 6.27(d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.80(s, 1H), 3.69-3.71(m, 4H), 3.50(t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 3.33-3.36(m, 4H), 3.21-3.27(m, 1H), 2.77(t, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 0.94(d, 1H,  $J = 6.8\text{Hz}$ )。

[0916] 实施例 57

[0917] N-异丙基-2-(2-(6-吗啡啉吡啶-3-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0918]

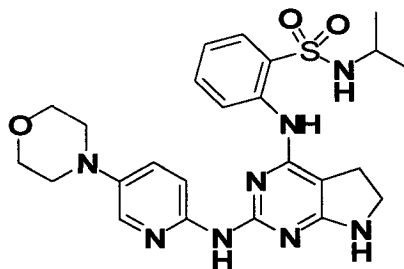


[0919]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.66 (s, 1H), 8.40 (d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 8.36 (d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 8.23 (s, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 7.33 (dd, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.46 (t, 1H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.03 (t, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 6.78 (s, 1H), 6.74 (d, 1H,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 3.67-3.70 (m, 4H), 3.52 (t, 2H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 3.26-3.31 (m, 5H), 2.78 (t, 2H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 0.92 (d, 1H,  $J = 6.4\text{Hz}$ ).

[0920] 实施例 58

[0921] N-异丙基-2-(2-(3-吗啡啉吡啶-2-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0922]

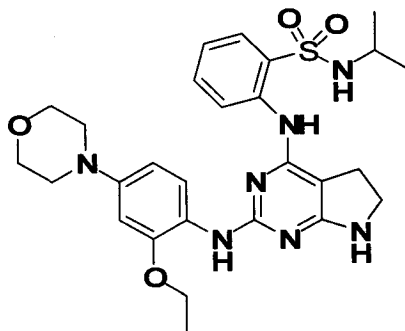


[0923]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.99 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.03-7.74 (m, 3H), 7.50 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 6.54 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.07-3.78 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.42 (d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 3.13-2.95 (m, 4H), 2.92 (s, 2H), 1.01 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H).

[0924] 实施例 59

[0925] N-异丙基-2-(2-(2-乙氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0926]

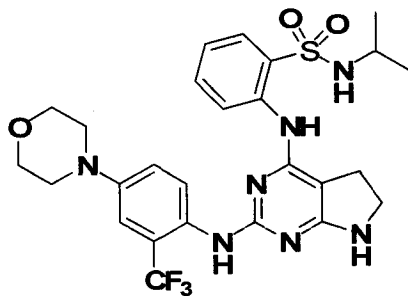


[0927]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.21(d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 2H), 7.91(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 7.52(t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.21(s, 1H), 7.13(d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.50(d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.37(d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 4.57(s, 1H), 4.40(s, 1H), 4.08(q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.91-3.83(m, 4H), 3.68(t,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 3.41(d,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.14-3.01(m, 4H), 2.93(s, 2H), 1.45(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.01(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H)。

[0928] 实施例 60

[0929] N-异丙基-2-(2-(2-三氟甲基-4-吗啡啉苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0930]

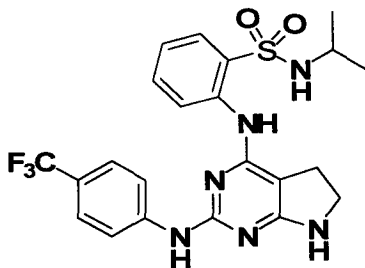


[0931]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.11(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.95(s, 1H), 7.88(d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.77(dd,  $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.30(td,  $J = 8.4, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.08-6.92(m, 2H), 6.89(dd,  $J = 9.1, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 6.61(s, 1H), 4.55(s, 1H), 4.38(d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 3.98-3.71(m, 4H), 3.57(t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.31(dq,  $J = 13.2, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 3.13-2.86(m, 4H), 2.82(t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 0.97-0.82(m, 6H)。

[0932] 实施例 61

[0933] N-异丙基-2-(2-(4-三氟甲基苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0934]

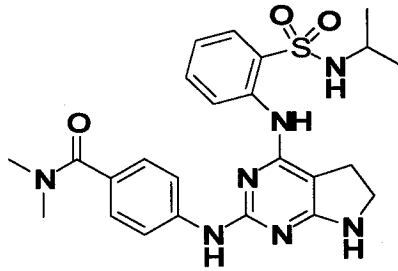


[0935]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.35(s, 1H), 8.29(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.19(s, 1H), 7.89(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.84(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.77(dd,  $J = 8.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.56(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.47(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.10(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.93(s, 1H), 3.56(t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.28-3.14(m, 1H), 2.83(t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 0.92(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H)。

[0936] 实施例 62

[0937] N-异丙基-2-(2-(4-(N-二甲基)甲酰苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0938]

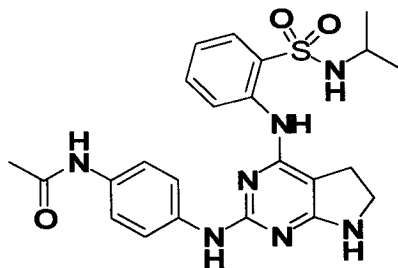


[0939]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.11 (dd,  $J = 8.3, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (dd,  $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.06 (dd,  $J = 11.2, 4.0\text{Hz}$ , 2H), 4.67 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.59 (s, 1H), 3.59 (t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.35 (dq,  $J = 13.2, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 2.99 (s, 6H), 2.86 (t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 0.91 (dd,  $J = 18.9, 6.6\text{Hz}$ , 6H)。

[0940] 实施例 63

[0941] N-异丙基-2-(2-(4-乙酰胺基苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0942]

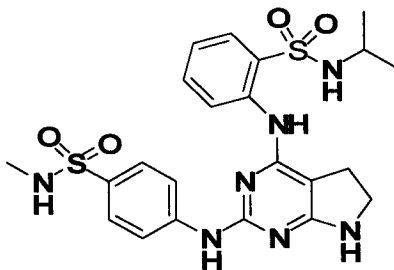


[0943]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.70 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.05 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (s, 1H), 3.52 (dd,  $J = 16.0, 7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.80 (t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 1.97 (d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 3H), 0.92 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H)。

[0944] 实施例 64

[0945] N-异丙基-2-(2-(4-(N-甲基)磺酰基苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0946]

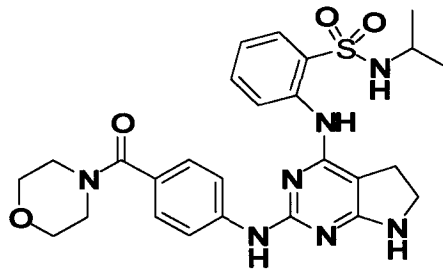


[0947]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.14 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.75-7.61 (m, 4H), 7.56 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (dd,  $J = 14.2, 6.3\text{Hz}$ , 2H), 4.71 (s, 1H), 4.65 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 4.37 (t,  $J = 17.6\text{Hz}$ , 1H), 3.71 (t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.45 (dd,  $J = 13.4, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 2.96 (t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 2.62 (t,  $J = 16.5\text{Hz}$ , 3H), 0.99 (dd,  $J = 24.1, 7.1\text{Hz}$ , 6H)。

[0948] 实施例 65

[0949] N-异丙基-2-(2-(4-吗啡啉甲酰基苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0950]

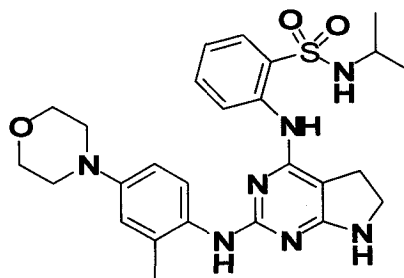


[0951]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.14(s, 1H), 8.33(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.20(s, 1H), 7.83(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.79-7.73(m, 3H), 7.57-7.49(m, 1H), 7.23(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.09(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.86(s, 1H), 3.62-3.52(m, 6H), 3.48(s, 4H), 3.24(dd,  $J = 13.8, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 2.82(t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 0.92(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H)。

[0952] 实施例 66

[0953] N-异丙基-2-(2-(2-甲基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0954]

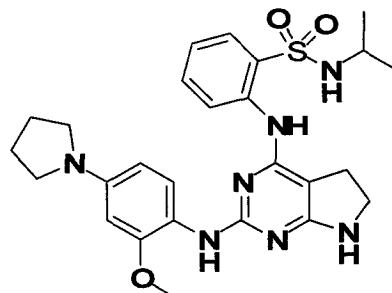


[0955]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.27(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.16(s, 1H), 7.85(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.66(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.37(t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.04(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.77(s, 1H), 6.72(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.38(s, 1H), 4.58(s, 1H), 4.44(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.87-3.89(m, 4H), 3.66(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.44-3.38(m, 1H), 3.11-3.13(m, 4H), 2.90(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.26(s, 3H), 1.02(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 6H)。

[0956] 实施例 67

[0957] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吡咯苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0958]

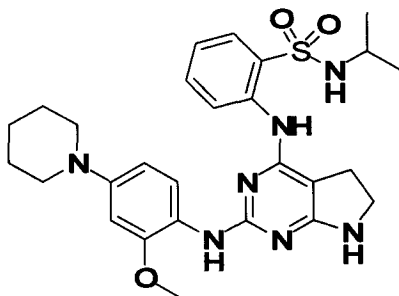


[0959]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.48(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.27(s, 1H), 7.83(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.73(dd,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1.6Hz, 1H), 7.58(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.41(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.17(s, 1H), 7.02(t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.66(s, 1H), 6.20(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.06(dd,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.51(t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 3.25-3.32(m, 1H), 3.21-3.24(m, 4H), 2.78(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 1.94-1.97(m, 4H), 0.94(d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 6H)。

[0960] 实施例 68

[0961] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-哌啶苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0962]

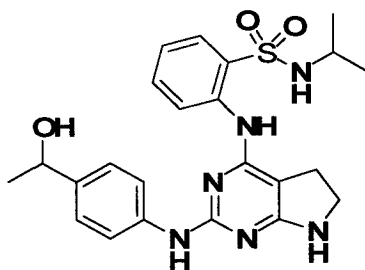


[0963]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.41(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.25(s, 1H), 7.83(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.77(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.74(dd,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1.6Hz, 1H), 7.46(t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.22(s, 1H), 7.05(t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.73(s, 1H), 6.59(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.41(dd,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.53(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.24-3.31(m, 1H), 3.05-3.08(m, 4H), 2.79(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 1.61-1.67(m, 4H), 1.51-1.54(m, 2H), 0.94(d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 6H)。

[0964] 实施例 69

[0965] N-异丙基-2-(2-(4-(1-羟基)乙基苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0966]



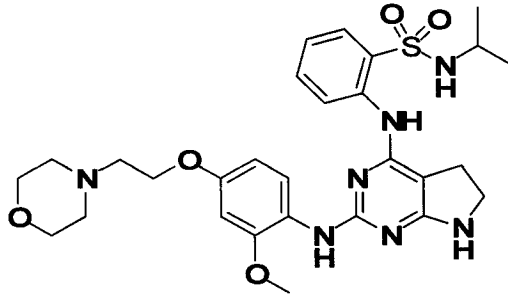
[0967]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.25(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.98(s, 1H), 7.90(dd,  $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.69-7.39(m, 3H), 7.31-7.22(m, 2H), 7.12(t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 6.77(s, 1H), 4.86(q,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.55(s, 1H), 4.45(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.69(t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.42(dd,  $J = 14.0, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 2.94(t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 1.47(t,  $J = 13.5\text{Hz}$ , 3H), 1.01(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H)。

[0968] 实施例 70

[0969] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(2-吗啡啉)乙氧基苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺



[0970]

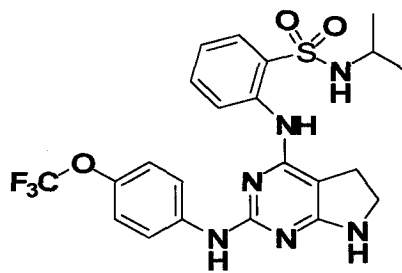


[0971]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.24(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.18(d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.96-7.74(m, 2H), 7.57-7.43(m, 1H), 7.08(dd,  $J = 29.7, 22.6\text{Hz}$ , 2H), 6.52(t,  $J = 10.3\text{Hz}$ , 1H), 6.34(dd,  $J = 8.9, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 4.55(s, 1H), 4.47(d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 4.08(t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 2H), 3.94-3.79(m, 3H), 3.79-3.70(m, 4H), 3.67(t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.41(dq,  $J = 13.2, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 2.93(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.80(t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 2H), 2.66-2.49(m, 4H), 0.99(t,  $J = 11.8\text{Hz}$ , 6H)。

[0972] 实施例 71

[0973] N-异丙基-2-(2-(4-三氟甲氧基苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-氨基)苯磺酰胺

[0974]

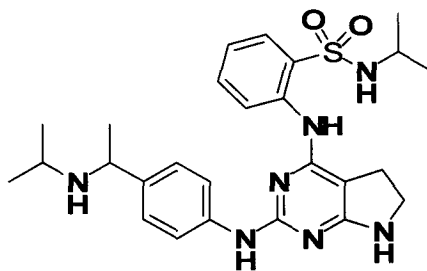


[0975]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.11(s, 1H), 8.33(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.22(s, 1H), 7.85(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.76-7.79(m, 3H), 7.54(t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.16(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.09(t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.87(s, 1H), 3.56(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.28-3.31(m, 1H), 2.83(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.94(d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 6H)。

[0976] 实施例 72

[0977] N-异丙基-2-(2-(4-(1-异丙基氨基)乙基苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-氨基)苯磺酰胺

[0978]



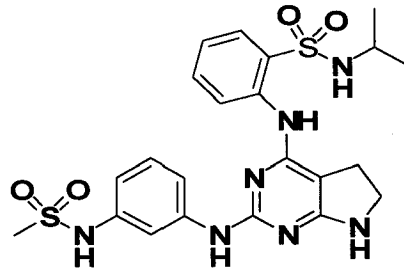
[0979]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.17-9.23(brs, 2H), 8.86-8.89(brs, 1H), 8.32-8.38(brs, 1H), 8.28(s, 1H), 7.86(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.78(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.73(d,

$J = 8.8\text{Hz}, 2\text{H}), 7.56(\text{t}, J = 7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.43(\text{d}, J = 8.8\text{Hz}, 2\text{H}), 7.12(\text{t}, J = 7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 4.36-4.40(\text{m}, 1\text{H}), 3.57(\text{t}, J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H}), 3.26-3.31(\text{m}, 1\text{H}), 2.87-2.92(\text{m}, 1\text{H}), 2.82(\text{t}, J = 8.0\text{Hz}, 2\text{H}), 1.55(\text{d}, J = 6.8\text{Hz}, 3\text{H}), 1.22(\text{d}, J = 6.8\text{Hz}, 6\text{H}), 0.94(\text{d}, J = 6.4\text{Hz}, 6\text{H})$ 。

[0980] 实施例 73

[0981] N-异丙基-2-(2-(3-甲磺酰胺苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0982]

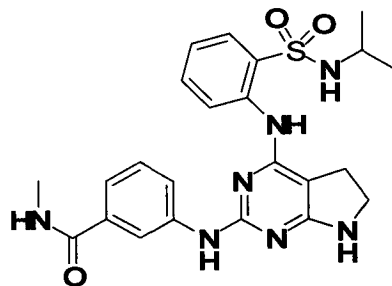


[0983]  $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta \text{ppm } 8.21(\text{d}, J = 8.3\text{Hz}, 1\text{H}), 8.01(\text{d}, J = 7.8\text{Hz}, 2\text{H}), 7.73(\text{s}, 1\text{H}), 7.64(\text{t}, J = 7.8\text{Hz}, 1\text{H}), 7.30-7.14(\text{m}, 3\text{H}), 6.91(\text{d}, J = 8.7\text{Hz}, 2\text{H}), 6.32(\text{s}, 1\text{H}), 4.73(\text{s}, 1\text{H}), 4.59(\text{d}, J = 7.8\text{Hz}, 1\text{H}), 3.77(\text{t}, J = 8.5\text{Hz}, 2\text{H}), 3.51(\text{dd}, J = 13.0, 6.6\text{Hz}, 1\text{H}), 3.06(\text{d}, J = 1.4\text{Hz}, 3\text{H}), 3.00(\text{d}, J = 9.1\text{Hz}, 2\text{H}), 1.09(\text{dd}, J = 6.5, 1.3\text{Hz}, 6\text{H})$ 。

[0984] 实施例 74

[0985] N-异丙基-2-(2-(3-(N-甲基)甲酰胺基苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0986]

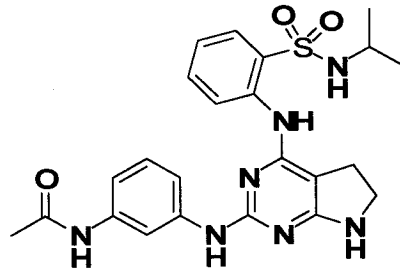


[0987]  $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) \delta \text{ppm } 8.99(\text{s}, 1\text{H}), 8.47(\text{d}, J = 8.4\text{Hz}, 1\text{H}), 8.31(\text{s}, 1\text{H}), 8.20(\text{q}, J = 4.8\text{Hz}, 1\text{H}), 7.99(\text{s}, 1\text{H}), 7.83-7.88(\text{m}, 2\text{H}), 7.75(\text{dd}, J = 8.4\text{Hz}, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.46(\text{t}, J = 8.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.23-7.29(\text{m}, 2\text{H}), 7.06(\text{t}, J = 8.4\text{Hz}, 1\text{H}), 6.82(\text{s}, 1\text{H}), 3.56(\text{t}, J = 8.4\text{Hz}, 2\text{H}), 3.25-3.31(\text{m}, 1\text{H}), 2.83(\text{t}, J = 8.0\text{Hz}, 2\text{H}), 2.74(\text{d}, J = 4.4\text{Hz}, 3\text{H}), 0.94(\text{d}, J = 6.4\text{Hz}, 6\text{H})$ 。

[0988] 实施例 75

[0989] N-异丙基-2-(2-(3-乙酰胺基苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0990]

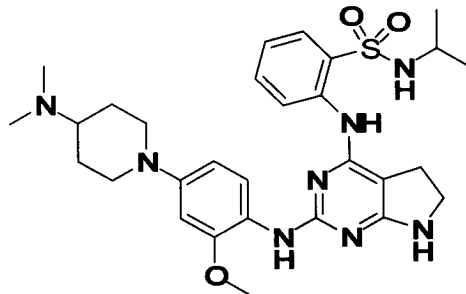


[0991]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 9.80 (s, 1H), 8.90-9.00 (brs, 1H), 8.41-8.50 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.00-7.19 (m, 3H), 6.84-6.89 (brs, 1H), 3.56 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.24-3.33 (m, 1H), 2.70-2.89 (brs, 1H), 2.02 (s, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 6H)。

[0992] 实施例 76

[0993] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(4-(N,N-二甲基)哌啶基)苯基)胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0994]

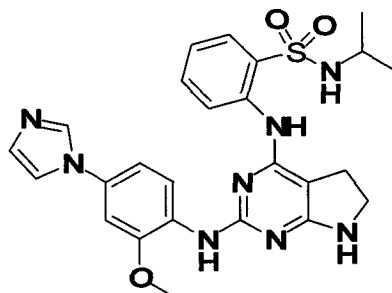


[0995]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.39 (d,  $J = 8.4\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (s, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.45 (dd,  $J = 8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (d,  $J = 12.8\text{Hz}$ , 2H), 3.53 (t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 3.23-3.31 (m, 1H), 3.05-3.19 (m, 1H), 2.79 (t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 2.62-2.75 (m, 8H), 2.03 (d,  $J = 12.8\text{Hz}$ , 2H), 1.64-1.72 (m, 2H), 0.94 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 6H)。

[0996] 实施例 77

[0997] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-1H-咪唑基)苯基)胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[0998]



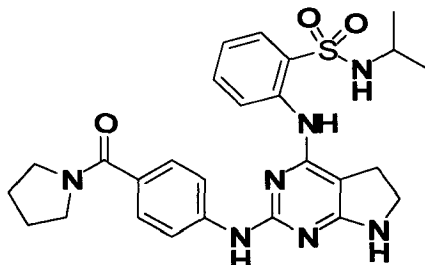
[0999]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.30 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.27 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 7.84 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04-7.09 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 3.93 (s,

3H), 3.55 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.21-3.31 (m, 1H), 2.81 (t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 0.92 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 6H)。

[1000] 实施例 78

[1001] N-异丙基-2-(2-(4-吡咯甲酰基苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1002]

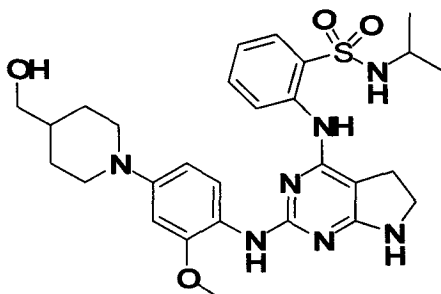


[1003]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.15 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62-7.50 (m, 3H), 7.42 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.14 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.79 (m, 2H), 3.67 (dd,  $J = 17.5, 8.4\text{Hz}$ , 4H), 3.53-3.35 (m, 3H), 2.91 (t,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 2.01-1.79 (m, 4H), 1.00 (t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 6H)。

[1004] 实施例 79

[1005] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(4-羟甲基)哌啶基苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1006]

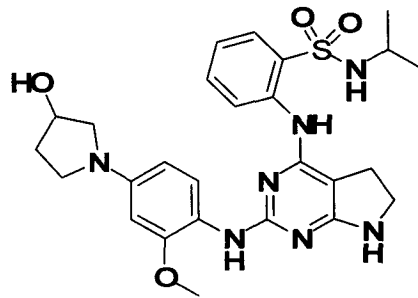


[1007]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.26 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.00-7.78 (m, 2H), 7.52 (t,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (dd,  $J = 15.7, 7.6\text{Hz}$ , 2H), 6.54 (d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.41 (dd,  $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 4.54 (s, 1H), 4.44 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 3H), 3.67 (t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.63-3.48 (m, 4H), 3.40 (dq,  $J = 13.0, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 2.92 (t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 2.67 (dd,  $J = 12.0, 9.7\text{Hz}$ , 2H), 1.86 (d,  $J = 11.6\text{Hz}$ , 2H), 1.56-1.38 (m, 2H), 1.02 (dd,  $J = 12.2, 6.6\text{Hz}$ , 6H)。

[1008] 实施例 80

[1009] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(3-羟基)吡咯基苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1010]

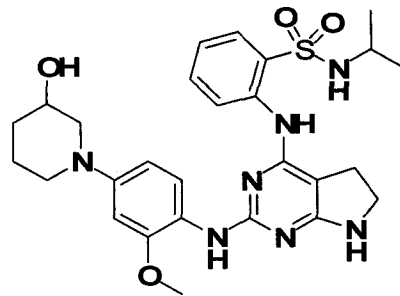


[1011]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.26 (s, 1H), 7.97-8.05 (m, 2H), 7.88 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.26 (s, 5H), 7.09 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.05 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 3.56-3.19 (m, 5H), 2.87 (s, 2H), 2.27-2.10 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 4H), 1.00 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H)。

[1012] 实施例 81

[1013] N-异丙基-2-(2-(2-(4-甲氧基-4-(3-羟基)哌啶基)苯基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1014]

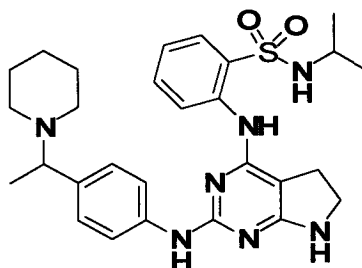


[1015]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.34 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.37-6.42 (m, 1H), 4.13-4.21 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.52 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 3.34-3.45 (m, 2H), 2.63-2.85 (m, 4H), 1.88-1.94 (m, 1H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.38-1.58 (m, 2H), 0.92 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 6H)。

[1016] 实施例 82

[1017] N-异丙基-2-(2-(4-(1-哌啶)乙基)苯基)氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1018]

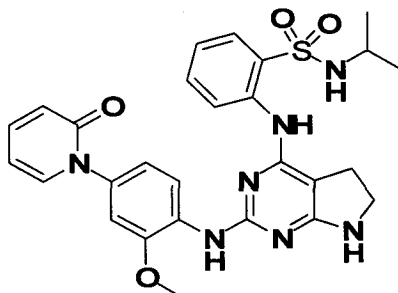


[1019]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.22 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (dd,  $J = 7.9, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (s, 1H), 4.59 (d,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.67 (t,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 3.52-3.30 (m, 1H), 2.91 (dd,  $J = 18.1, 9.7\text{Hz}$ , 2H), 2.65-2.19 (m, 3H), 1.91-1.53 (m, 10H), 1.08-0.94 (m, 6H)。

[1020] 实施例 83

[1021] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(2-氧)吡啶-1(2H)苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1022]

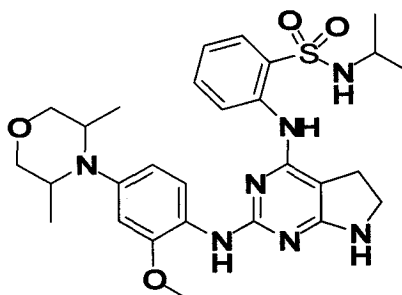


[1023]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.29(t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.21(s, 1H), 7.81(d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.76(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.61(d,  $J = 4.9\text{Hz}$ , 1H), 7.55(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51-7.36(m, 2H), 7.13-6.95(m, 2H), 6.90(s, 1H), 6.82(dd,  $J = 8.5, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.45(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.28(t,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 1H), 3.85(s, 3H), 3.55(t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 2.82(t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 0.90(t,  $J = 19.2\text{Hz}$ , 6H)。

[1024] 实施例 84

[1025] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(3,5-二甲基)吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1026]

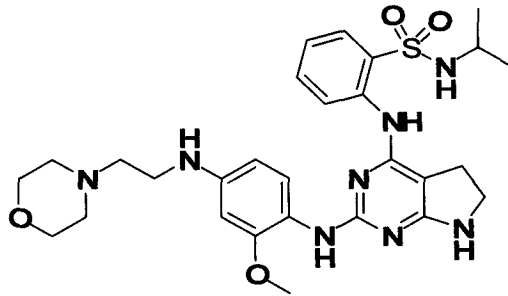


[1027]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.26(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.17(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.98-7.87(m, 2H), 7.51(dd,  $J = 12.0, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.12(dd,  $J = 15.4, 7.5\text{Hz}$ , 2H), 6.49(d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.36(dd,  $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 4.56(d,  $J = 11.7\text{Hz}$ , 2H), 3.90-3.78(m, 5H), 3.65(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.41(td,  $J = 13.4, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 3.32(d,  $J = 10.7\text{Hz}$ , 2H), 2.91(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.44-2.32(m, 2H), 1.25(t, 1.8Hz, 6H), 1.01(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H)。

[1028] 实施例 85

[1029] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(2-吗啡啉)乙基胺基)苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1030]

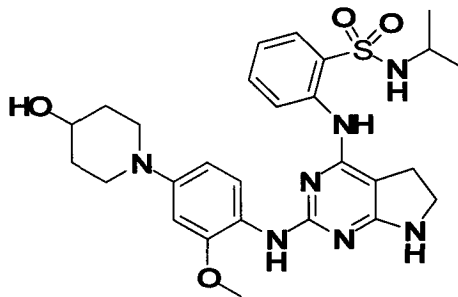


[1031]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.47(d, J = 8.7Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 7.82(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73(dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.51(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.41(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.02(t, J = 7.6Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.32(d, J = 2.3Hz, 1H), 6.12(dd, J = 8.5, 2.3Hz, 1H), 5.15(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.67-3.55(m, 4H), 3.51(t, J = 8.6Hz, 2H), 3.39-3.25(m, 1H), 3.13(d, J = 6.3Hz, 2H), 2.78(t, J = 8.5Hz, 2H), 2.43(s, 4H), 0.95(d, J = 6.5Hz, 6H)。

[1032] 实施例 86

[1033] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(4-羟基)哌啶基苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1034]

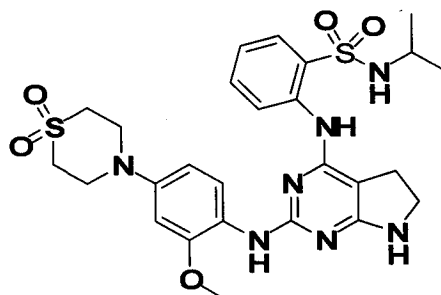


[1035]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.42(d, J = 8.3Hz, 2H), 8.26(s, 1H), 7.77(t, J = 8.4Hz, 3H), 7.47(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.22(s, 2H), 7.06(t, J = 7.6Hz, 1H), 6.74(s, 2H), 6.61(d, J = 2.5Hz, 1H), 6.43(d, J = 8.7Hz, 1H), 4.67(d, J = 4.2Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.543.30(m, 6H), 2.78(m, 4H), 2.01(d, J = 8.0Hz, 1H), 1.83(d, 2H), 1.51(d, J = 9.9Hz, 2H), 0.95(d, J = 6.5Hz, 6H)。

[1036] 实施例 87

[1037] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-磺代吗啡啉苯基胺基))-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1038]



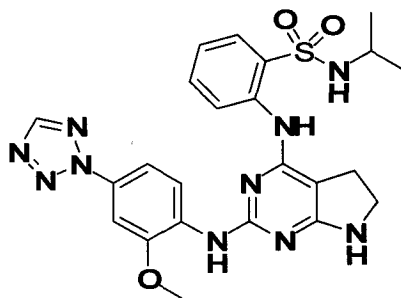
[1039]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.25(d, J = 8.7Hz, 2H), 8.04-7.76(m, 2H), 7.51(s,

1H), 7.20(s, 1H), 7.12(t, 1H), 6.50(s, 1H), 6.49(s, 1H), 6.42(d, J = 9.2Hz, 1H), 4.55(s, 1H), 4.39(d, J = 7.6Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.69(t, J = 9.3Hz, 7H), 3.69(t, J = 9.3Hz, 6H), 3.42(dd, J = 14.0, 6.6Hz, 1H), 3.18-3.04(m, 4H), 2.94(d, J = 8.3Hz, 2H), 1.01(d, J = 6.5Hz, 6H)。

[1040] 实施例 88

[1041] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-四唑-2-基苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1042]

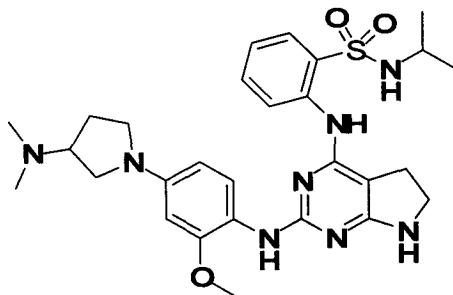


[1043]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.59(d, J = 9.2Hz, 2H), 8.18(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.97-7.91(m, 2H), 7.66-7.49(m, 4H), 7.18(t, J = 7.6Hz, 1H), 4.63(s, 1H), 4.43(d, J = 7.6Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 3.73(t, J = 8.5Hz, 2H), 3.47-3.39(m, 1H), 2.97(dd, J = 20.2, 11.9Hz, 2H), 1.01(d, J = 6.5Hz, 6H)。

[1044] 实施例 89

[1045] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(3-N,N-二甲基)吡咯苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1046]



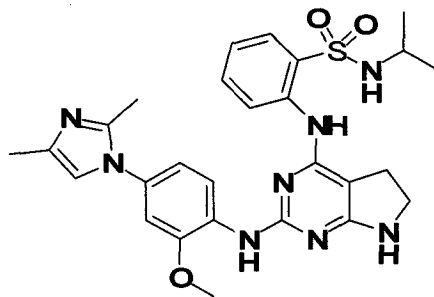
[1047]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.33(s, 1H), 8.13-7.94(m, 2H), 7.89(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.50(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.09(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.13(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.05(d, J = 8.6Hz, 1H), 4.51(d, J = 30.1Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 3.65(t, J = 8.4Hz, 2H), 3.55-3.37(m, 4H), 3.21(s, 1H), 2.37(s, 6H), 2.13(d, J = 67.2Hz, 2H), 2.11-1.78(m, 2H), 1.01(s, 6H)。

[1048] 实施例 90

[1049] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(2,4-二甲基)-1H-咪唑苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1050]



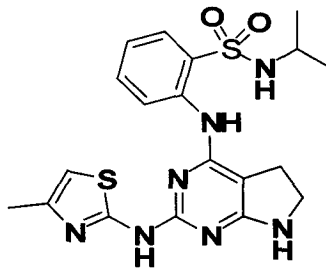


[1051]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.49 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.05-7.77 (m, 2H), 7.73-7.48 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (dd,  $J = 11.1, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 6.81-6.55 (m, 3H), 4.65 (s, 1H), 4.56 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.63-3.33 (m, 1H), 3.15-2.79 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29-2.15 (m, 3H), 1.01 (dd,  $J = 17.8, 6.5\text{Hz}$ , 6H)。

[1052] 实施例 91

[1053] N-异丙基-2-(2-(4-甲基)噁唑胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1054]

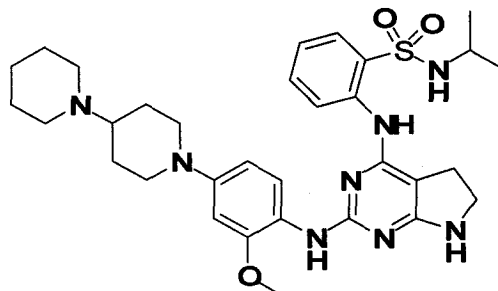


[1055]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 12.30 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.91 (dd,  $J = 13.7, 8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.21 (s, 1H), 4.46 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 3.80 (t,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 3.40 (dd,  $J = 12.8, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 2.96 (t,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 2.52-2.10 (m, 3H), 1.01 (dd,  $J = 6.5, 1.4\text{Hz}$ , 6H)。

[1056] 实施例 92

[1057] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-1,4-联哌啶苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1058]



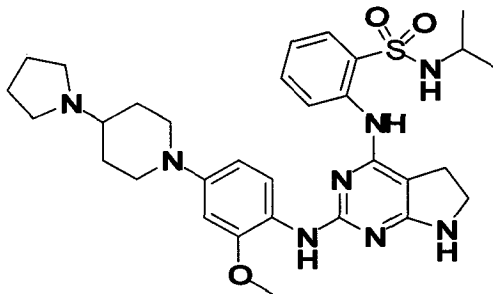
[1059]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.22 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.85-7.92 (m, 2H), 7.52 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (s,

1H), 6.38(d, J = 8.8Hz, 1H), 4.56(s, 1H), 4.43-4.49(brs, 1H), 3.85(s, 3H), 3.62-3.70(m, 4H), 3.39-3.44(m, 1H), 3.28-3.21(m, 7H), 2.72(t, J = 8.4Hz, 2H), 2.06-2.09(m, 2H), 1.81-1.95(m, 6H), 1.61-1.65(m, 2H)。

[1060] 实施例 93

[1061] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(4-吡咯基)哌啶苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1062]

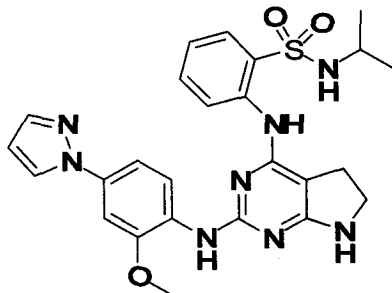


[1063]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 8.38(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.80(dd, J = 8.3, 4.2Hz, 2H), 7.73(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.45(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 7.03(t, J = 7.6Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 6.61(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.50-6.37(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.65(s, 2H), 3.51(t, J = 8.4Hz, 2H), 2.78(t, J = 8.5Hz, 2H), 2.64(t, J = 11.5Hz, 2H), 1.99(d, J = 15.1Hz, 2H), 1.82(m, 4H), 1.66(s, 2H), 0.93(d, J = 6.5Hz, 6H)。

[1064] 实施例 94

[1065] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-咪唑苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1066]

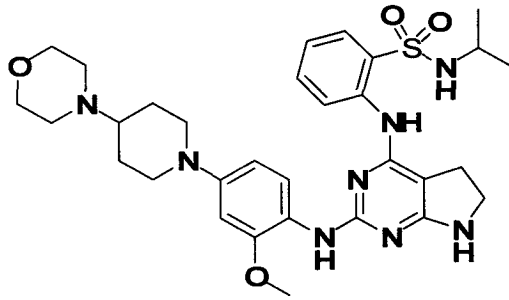


[1067]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.45(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.22(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.00-7.90(m, 2H), 7.87(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.71(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.57(t, J = 7.0Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.30(d, J = 2.3Hz, 1H), 7.16(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.01(dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 6.52-6.37(m, 1H), 4.61(s, 1H), 4.42(d, J = 8.0Hz, 1H), 3.95(d, J = 18.6Hz, 3H), 3.73(t, J = 8.5Hz, 2H), 3.43(dd, J = 13.2, 7.0Hz, 1H), 2.98(t, J = 8.4Hz, 2H), 1.00(dd, J = 13.0, 7.0Hz, 6H)。

[1068] 实施例 95

[1069] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(4-吗啡啉)哌啶苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1070]

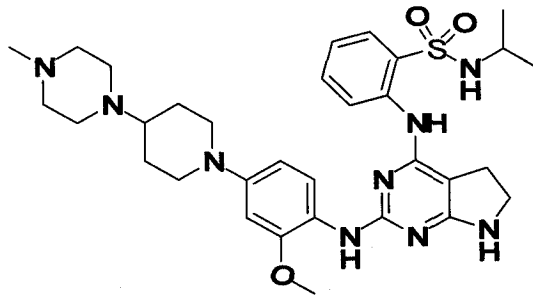


[1071]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.25(s, 1H), 8.15(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.93(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.54(t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.21(s, 1H), 7.14(t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.56(t,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 1H), 6.46-6.32(m, 1H), 4.65(s, 1H), 4.52(s, 1H), 3.98(s, 1H), 3.87-3.72(m, 7H), 3.71-3.49(m, 4H), 3.43(dd,  $J = 13.4, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 2.94(m, 2H), 2.81-2.56(m, 6H), 2.38(s, 2H), 1.98(d,  $J = 11.7\text{Hz}$ , 2H), 1.72(d,  $J = 11.8\text{Hz}$ , 2H), 1.03(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H)。

[1072] 实施例 96

[1073] N-异丙基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-(4-N-甲基哌嗪)哌啶苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1074]

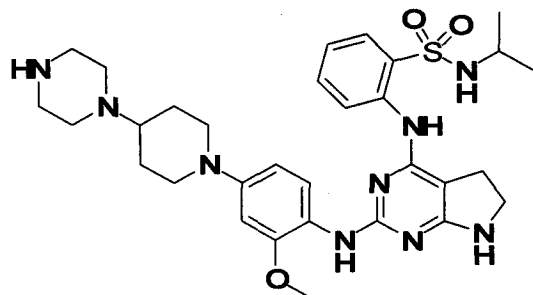


[1075]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.40(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.24(s, 1H), 7.83(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.78-7.65(m, 2H), 7.45(t,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.21(s, 1H), 7.04(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.72(s, 1H), 6.59(d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.46-6.31(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.65(d,  $J = 12.1\text{Hz}$ , 2H), 3.52(t,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 3.28-3.16(m, 3H), 2.78(t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 2.69-2.55(m, 8H), 2.27(m, 4H), 1.83(s, 2H), 1.52(d,  $J = 10.6\text{Hz}$ , 2H), 0.93(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H)。

[1076] 实施例 97

[1077] N-异丙基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-(4-哌嗪)哌啶苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1078]



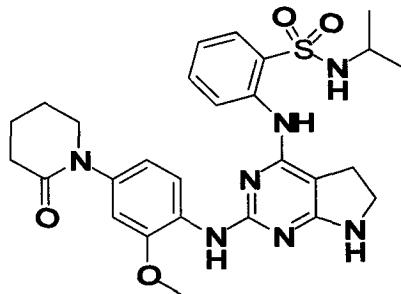
[1079]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.82-9.03(m, 2H), 7.79(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H),

7.43-7.58 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.51-6.56 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.21-3.67 (m, 12H), 2.74 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H), 1.61-1.71 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.4Hz, 6H)。

[1080] 实施例 98

[1081] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(2-羰基)哌啶苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1082]

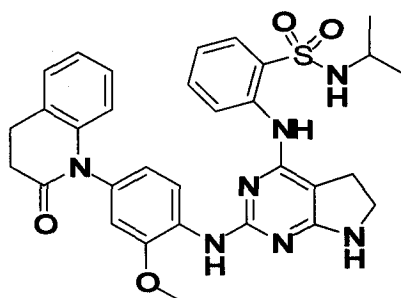


[1083]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.41 (d, J = 8.2Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7.1Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.62 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.2Hz, 1H), 3.82 (d, J = 9.3Hz, 3H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.53 (t, J = 8.2Hz, 2H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.18 (t, J = 5.6Hz, 2H), 2.80 (t, J = 8.5Hz, 2H), 2.69 (t, J = 11.2Hz, 2H), 2.25 (t, J = 6.4Hz, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.68 (d, J = 4.7Hz, 2H), 1.57 (d, J = 9.8Hz, 2H), 0.94 (d, J = 6.5Hz, 6H)。

[1084] 实施例 99

[1085] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(3,4-二氢-2H-喹啉酮苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1086]

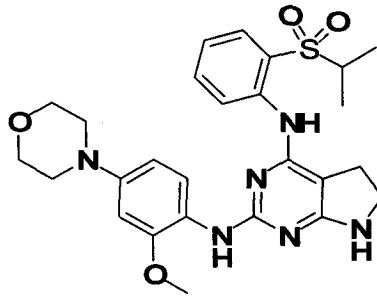


[1087]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.26 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0Hz, 1.2Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.16-7.25 (s, 1H), 7.12 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.8Hz, 2.0Hz, 1H), 4.54-4.61 (m, 2H), 4.43-4.50 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65-3.69 (m, 4H), 3.39-3.44 (m, 1H), 2.92 (t, J = 8.8Hz, 2H), 2.79-2.86 (m, 6H), 2.58-2.62 (m, 1H), 1.82-1.84 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.4Hz, 6H)。

[1088] 实施例 100

[1089] N<sup>4</sup>-(2-(异丙基磺酰)苯基)-N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[1090]

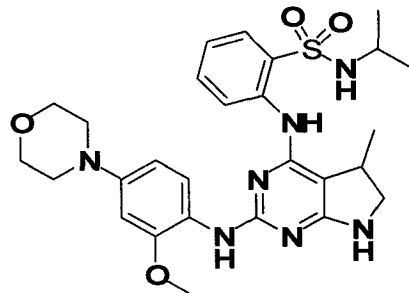


[1091]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.53(s, 1H), 8.50(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.75(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.71(dd,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1.6Hz, 1H), 7.58(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.27(s, 1H), 7.14(t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.76(s, 1H), 6.62(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.44(dd,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2.8Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.74-3.76(m, 4H), 3.51(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.38-3.42(m, 1H), 3.07-3.09(m, 4H), 2.78(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 1.17(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 6H)。

[1092] 实施例 101

[1093] (±)-N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1094]

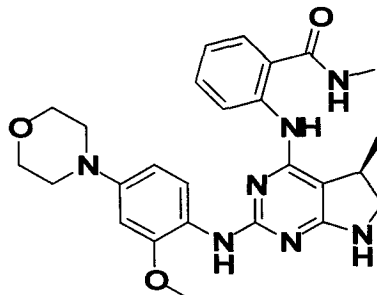


[1095]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.46(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.36(s, 1H), 7.77(ddd,  $J = 13.5, 9.5, 4.7\text{Hz}$ , 3H), 7.44(t,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.25(s, 1H), 7.04(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.75(s, 1H), 6.62(d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.40(dd,  $J = 8.7, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 3.80(s, 3H), 3.77-3.71(m, 4H), 3.67(t,  $J = 9.1\text{Hz}$ , 1H), 3.27(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 3.11-3.03(m, 5H), 1.17(d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 3H), 1.01(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 3H), 0.90(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 3H)。

[1096] 实施例 102

[1097] (R)-N-甲基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[1098]



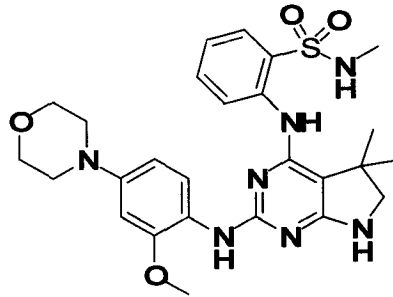
[1099]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10.08(s, 1H), 8.60-8.63(dd, 1H,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 8.4Hz), 8.24-8.26(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.39-7.42(m, 2H), 7.10(s, 1H), 6.91-6.95(m, 1H),

6.50-6.51(d, 1H, J = 2.4Hz), 6.45-6.48(dd, 1H, J = 3.2Hz, 8.8Hz), 6.18-6.19(d, 1H, J = 4.4Hz), 4.13(s, 1H), 3.85-3.89(s+m, 7H), 3.76-3.81(t, 1H, J = 9.2Hz), 3.47-3.49(m, 1H), 3.20-3.23(dd, 1H, J = 4.4Hz, 8.8Hz), 3.00-3.10(t, 4H, J = 4.8Hz), 2.90-3.00(d, 3H, J = 4.8Hz), 1.38-1.40(d, 3H, J = 6.4Hz)。

[1100] 实施例 103

[1101] N-甲基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1102]

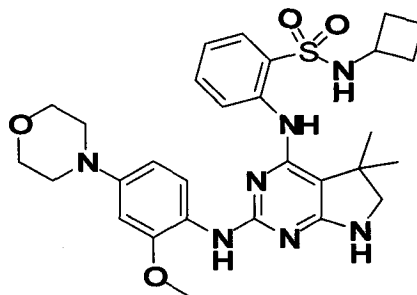


[1103]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.32(d, 1H, J = 8.4Hz), 8.13(d, 1H, J = 8.8Hz), 8.32(s, 1H), 7.88(dd, 1H, J = 8.0Hz, 1.6Hz), 7.52(t, 1H, J = 8.4Hz), 7.17(s, 1H), 7.11(t, 1H, J = 7.2Hz), 6.50(d, 1H, J = 2.8Hz), 6.33(dd, 1H, J = 8.8Hz, 2.4Hz), 4.71(s, 1H), 4.49(q, 1H, J = 4.8Hz), 3.85-3.88(m, 7H), 3.35(s, 2H), 3.07-3.10(m, 4H), 2.59(d, 3H, J = 5.2Hz), 1.47(s, 6H)。

[1104] 实施例 104

[1105] N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1106]

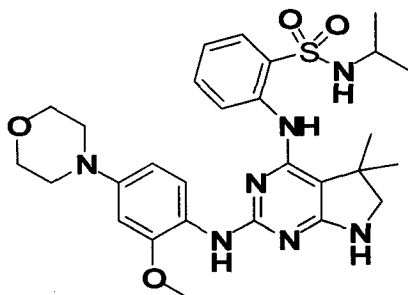


[1107]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.22(d, 1H, J = 8.4Hz), 8.13(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.88(dd, 1H, J = 8.8Hz, 1.2Hz), 7.87(s, 1H), 7.50(t, 1H, J = 7.2Hz), 7.17(s, 1H), 7.12(t, 1H, J = 7.2Hz), 6.49(d, 1H, J = 2.4Hz), 6.26(dd, 1H, J = 8.8Hz, 2.4Hz), 4.63(d, 1H, J = 9.6Hz), 4.57(s, 1H), 3.85-3.87(m, 7H), 3.70-3.76(m, 1H), 3.37(s, 2H), 3.05-3.08(m, 4H), 1.93-2.00(m, 2H), 1.62-1.70(m, 2H), 1.47(s, 6H), 1.41-1.49(m, 2H)。

[1108] 实施例 105

[1109] N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1110]

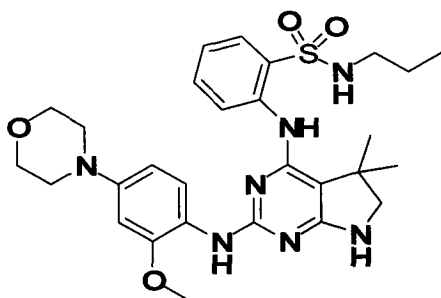


[1111]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.21(d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 8.13(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.92(dd, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.83(s, 1H), 7.51(t, 1H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.17(s, 1H), 7.14(t, 1H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.49(d, 1H,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 6.27(dd, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 4.58(s, 1H), 4.29(d, 1H,  $J = 4.0\text{Hz}$ ), 3.85-3.88(m, 7H), 3.36-3.40(m, 1H), 3.36(s, 2H), 3.06-3.07(m, 4H), 1.49(s, 6H), 0.97(d, 6H),  $J = 6.8\text{Hz}$ 。

[1112] 实施例 106

[1113] N-正丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1114]

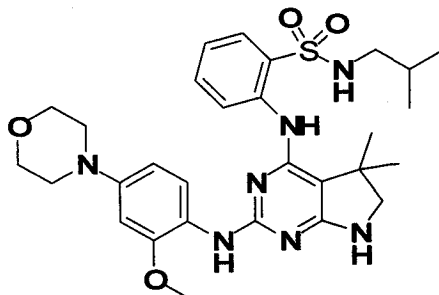


[1115]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.26(d, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 8.12(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.93(s, 1H), 7.89(dd, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ ), 7.52(t, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.17(s, 1H), 7.14(t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 6.49(d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.31(dd, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}, 2.8\text{Hz}$ ), 4.61(s, 1H), 4.46(t, 1H,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 3.85-3.88(m, 7H), 3.36(s, 1H), 3.07-3.09(m, 4H), 2.86(q, 2H,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 1.47(s, 6H), 1.28-1.39(m, 2H), 0.72(t, 3H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ).

[1116] 实施例 107

[1117] N-异丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1118]



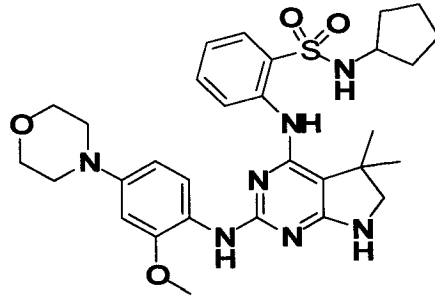
[1119]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.25(d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 8.11(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.88-7.90(m, 2H), 7.52(t, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.16(s, 1H), 7.14(t, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.49(d,

1H, J = 2.8Hz), 6.29(dd, 1H, J = 8.8Hz, 2.4Hz), 4.57(s, 1H), 4.44(t, 1H, J = 6.4Hz), 3.85-3.88(m, 7H), 3.36(s, 2H), 3.07-3.09(m, 4H), 2.70(t, 2H, J = 6.8Hz), 1.55-1.63(m, 1H), 1.48(s, 6H), 0.72(d, 6H, J = 6.8Hz)。

[1120] 实施例 108

[1121] N-环戊基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1122]

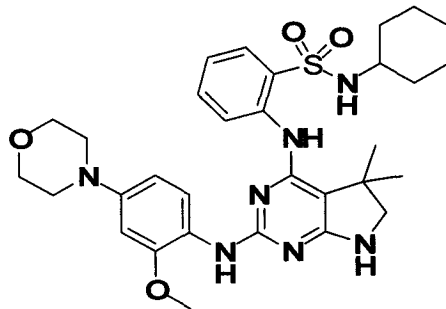


[1123]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.35(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.83(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.78(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.41(t, J = 8.4Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 7.05(t, J = 8.0Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.59(d, J = 2.8Hz, 1H), 6.32(dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.71-3.73(m, 4H), 3.43-3.47(m, 1H), 3.19(s, 2H), 3.02-3.05(m, 4H), 1.55-1.69(m, 2H), 1.41-1.53(m, 2H), 1.30-1.35(m, 10H)。

[1124] 实施例 109

[1125] N-环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1126]



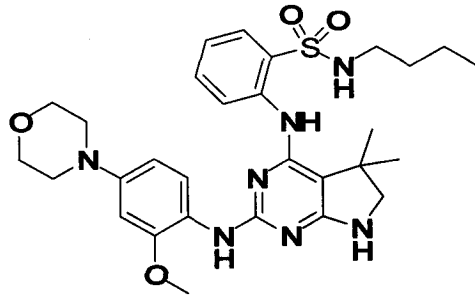
[1127]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.30(s, 1H), 8.25(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.79(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.72(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.42(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.07(t, J = 8.0Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.28(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.70-3.72(m, 4H), 3.20(s, 2H), 2.95-3.03(m, 5H), 1.55-1.61(m, 2H), 1.45-1.52(m, 2H), 1.35(s, 6H), 1.19-1.24(m, 2H), 1.05-1.12(m, 2H), 0.94-1.09(m, 2H)。

[1128] 实施例 110

[1129] N-正丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1130]



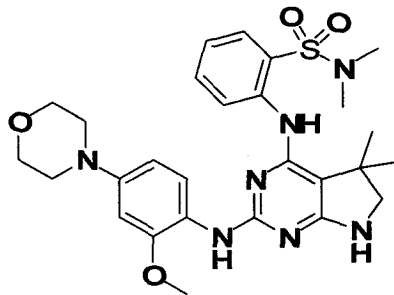


[1131]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.28(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.13(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.93-7.86(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.14(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 6.49(d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.31(dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.53(s, 1H), 4.36(s, 1H), 3.86(dd,  $J = 8.1, 3.2\text{Hz}$ , 7H), 3.36(s, 2H), 3.11-3.03(m, 4H), 2.90(dd,  $J = 13.6, 6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.47(s, 6H), 1.31(dd,  $J = 14.8, 7.3\text{Hz}$ , 4H), 1.13(dd,  $J = 15.0, 7.3\text{Hz}$ , 2H), 0.72(t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 3H)。

[1132] 实施例 111

[1133] N,N-二甲基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1134]

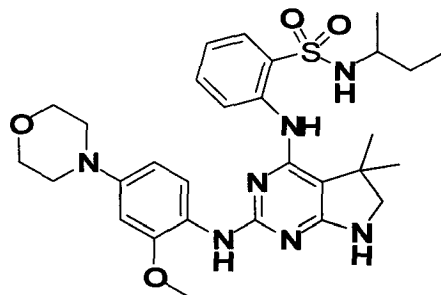


[1135]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.42(s, 1H), 8.35(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.20(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.77(dd, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ ), 7.50(t, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.16(s, 1H), 7.10(t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 6.50(d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.35(dd, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 4.54(s, 1H), 3.86-3.88(m, 7H), 3.35(s, 2H), 3.08-3.10(m, 4H), 2.72(s, 6H), 1.48(s, 2H)。

[1136] 实施例 112

[1137] N-仲丁基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1138]



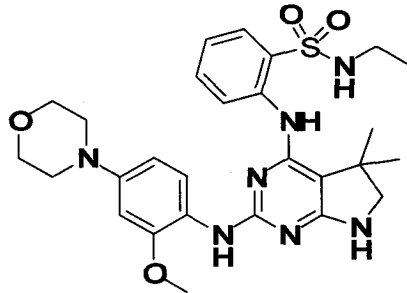
[1139]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.21(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.14(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.92(dd,  $J = 7.8, 1.6\text{Hz}$ , 2H), 7.53-7.46(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.15-7.09(m, 1H), 6.49(d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.26(dd,  $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 4.67(s, 1H), 4.32(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H),

3.91-3.81(m, 7H), 3.35(s, 2H), 3.17(dt,  $J = 14.6, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 3.10-3.03(m, 4H), 1.45(d,  $J = 12.4\text{Hz}$ , 6H), 1.38-1.19(m, 2H), 0.96(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H), 0.67(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[1140] 实施例 113

[1141] N-乙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1142]

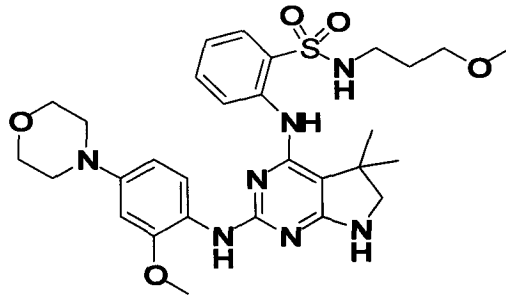


[1143]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.29(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.14(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.95(s, 1H), 7.89(dd,  $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.48(m, 1H), 7.17-7.09(m, 2H), 6.50(d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.32(dd,  $J = 8.9, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 4.54(s, 1H), 4.37(t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 1H), 3.89-3.83(m, 7H), 3.36(d,  $J = 0.9\text{Hz}$ , 2H), 3.11-3.05(m, 4H), 3.02-2.91(m, 2H), 1.47(s, 6H), 1.00(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H)。

[1144] 实施例 114

[1145] N-(3-甲氧基)丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1146]

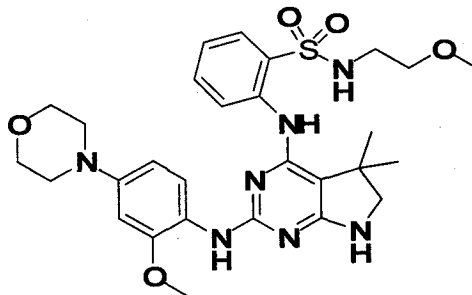


[1147]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.32(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.19(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.96(s, 1H), 7.90(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.21-7.08(m, 2H), 6.51(d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.33(dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.50(t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.51(s, 1H), 3.95-3.78(m, 7H), 3.36(s, 2H), 3.24(t,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.13-3.06(m, 4H), 3.04-2.97(m, 5H), 1.48(s, 6H)。

[1148] 实施例 115

[1149] N-(2-甲氧基)乙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基))-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1150]

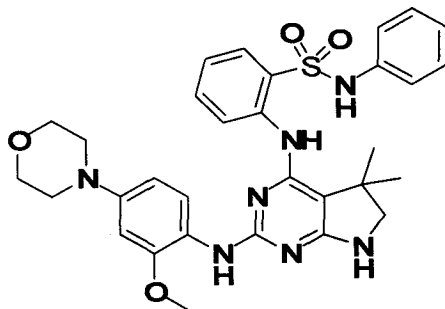


[1151]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.29(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.04(s, 2H), 7.90(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.51(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.15(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.49(s, 1H), 6.32(d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.93(s, 1H), 3.87(d,  $J = 9.9\text{Hz}$ , 7H), 3.41(s, 2H), 3.26(t,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 2H), 3.09(dd,  $J = 12.5, 7.7\text{Hz}$ , 9H), 1.48(s, 6H)。

[1152] 实施例 116

[1153] N-苯基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1154]

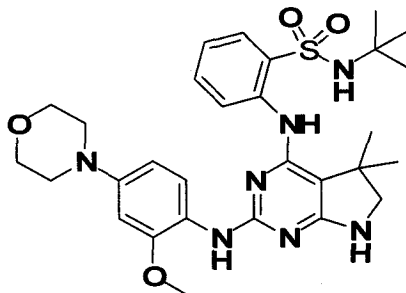


[1155]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.11(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.05(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.73(s, 1H), 7.63(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.46(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.23(s, 1H), 7.02(m,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 6H), 6.51(d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.43(s, 1H), 6.20(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.64(s, 1H), 3.88(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 7H), 3.38(s, 2H), 3.11-3.04(m, 4H), 1.49(s, 6H)。

[1156] 实施例 117

[1157] N-叔丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1158]



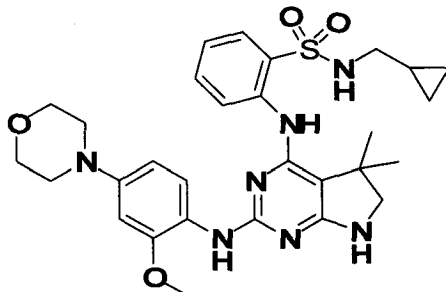
[1159]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.44(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.96(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.88(t,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 2H), 7.50(t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.31(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.88(s, 1H), 6.56(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 4.43(s, 1H), 4.04(s, 4H), 3.88(d,  $J = 19.0\text{Hz}$ , 3H), 3.60(s, 2H),

3.37(s,4H), 1.52(s,6H), 1.16(d, J = 17.1Hz, 9H)。

[1160] 实施例 118

[1161] N-环丙甲基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1162]

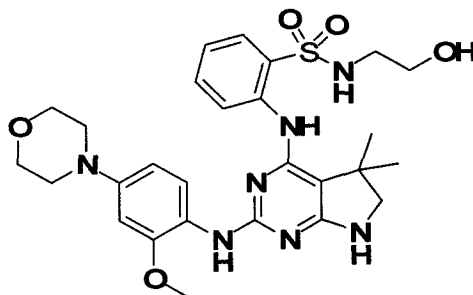


[1163]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.28(d, J = 8.3Hz, 1H), 8.13(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.95(d, J = 6.4Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.57(t, J = 7.1Hz, 1H), 7.23-7.15(m, 2H), 6.54(d, J = 2.5Hz, 1H), 6.32(d, J = 9.0Hz, 1H), 4.60-4.53(m, 2H), 3.98-3.85(m, 7H), 3.41(s, 2H), 3.14-3.07(m, 4H), 2.83-2.74(m, 2H), 1.53(s, 6H), 0.082-0.072(m, 1H), 0.35-0.25(m, 2H), -0.05--0.09(m, 2H)。

[1164] 实施例 119

[1165] N-羟乙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1166]

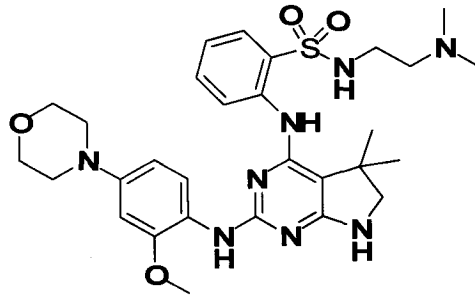


[1167]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.10(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.10(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.95(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.58(d, J = 5.5Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.04(s, 1H), 6.92(s, 1H), 4.17-4.07(m, 4H), 3.87(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.57-3.49(m, 6H), 3.11(s, 2H), 1.53(s, 6H)。

[1168] 实施例 120

[1169] N-(N,N-二甲基)乙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺

[1170]

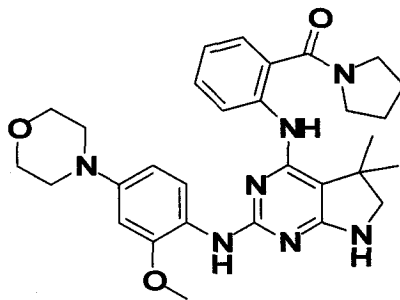


[1171]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.17(s, 1H), 8.03(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.01(s, 1H), 7.82(dd, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.53(t, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.16(t, 1H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.48(d, 1H,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.30(dd, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 4.99(brs, 1H), 3.85-3.88(m, 7H), 3.37(s, 2H), 3.20-3.25(m, 2H), 3.08-3.11(m, 4H), 2.71-2.75(m, 2H), 2.37(s, 6H), 1.48(s, 6H)。

[1172] 实施例 121

[1173] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰环戊胺

[1174]

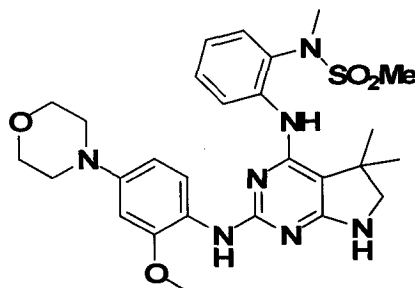


[1175]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.71(s, 1H), 8.42(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.28(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35(dd,  $J = 12.2, 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.13(s, 1H), 6.97(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.52(s, 1H), 6.45(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.45(s, 1H), 3.95-3.78(m, 7H), 3.64(t,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 2H), 3.54(t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.33(s, 2H), 3.11(d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 4H), 2.04-1.90(m, 2H), 1.89-1.79(m, 2H), 1.47(s, 6H)。

[1176] 实施例 122

[1177] N-甲基-N-甲磺酰基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯胺

[1178]



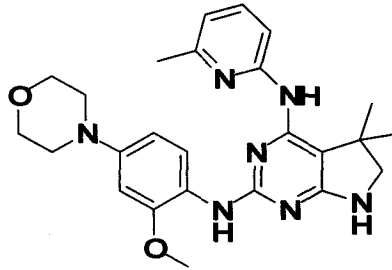
[1179]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.42(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.16(d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.30(m, 2H), 7.15-7.04(m, 2H), 6.51(s, 1H), 6.42(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 5.35(m, 2H),

3.88(m, 4H), 3.85(s, 3H), 3.35(s, 2H), 3.27(d, J = 2.4Hz, 3H), 3.10(m, 4H), 2.99(s, 3H)。

[1180] 实施例 123

[1181] N<sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啉苯基)-5,5-二甲基-N<sup>4</sup>-(6-甲基吡啶-2)-6,7-二氢-5H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基-1,4-二胺

[1182]

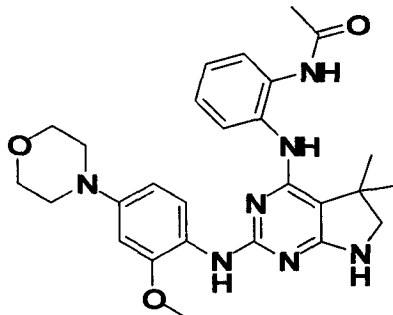


[1183] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.09(t, J = 8.2Hz, 2H), 7.48(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 6.75(d, J = 7.3Hz, 1H), 6.52(d, J = 2.5Hz, 1H), 6.47(dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 4.82(s, 1H), 3.94-3.80(m, 7H), 3.35(s, 2H), 3.15-3.09(m, 4H), 2.44(s, 3H), 1.49(s, 6H)。

[1184] 实施例 124

[1185] N-乙酰基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯胺

[1186]

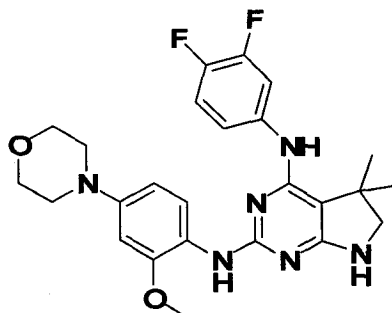


[1187] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.52(s, 1H), 7.87(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.47(t, J = 9.8Hz, 2H), 7.24-7.08(m, 3H), 6.53-6.40(m, 2H), 6.28(d, J = 8.7Hz, 1H), 4.74(s, 1H), 3.91-3.83(m, 4H), 3.81(s, 3H), 3.36(s, 2H), 3.12-3.00(m, 4H), 1.97(s, 3H), 1.45(s, 6H)。

[1188] 实施例 125

[1189] 3,4-二氟-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯

[1190]

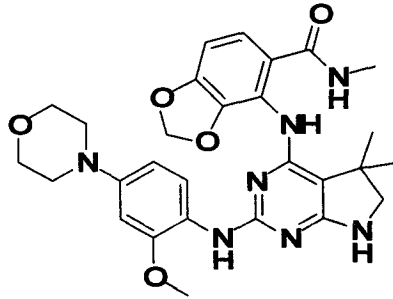


[1191]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.05(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.73(ddd,  $J = 12.8, 7.3, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.11-6.98(m, 2H), 6.95(d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.52-6.41(m, 2H), 5.94(s, 1H), 4.59(s, 1H), 3.91-3.81(m, 7H), 3.34(s, 2H), 3.15-3.06(m, 4H), 1.42(s, 6H)。

[1192] 实施例 126

[1193] N-甲基 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基) 苯并[d][3,4]间二氧杂环戊烯甲酰胺

[1194]

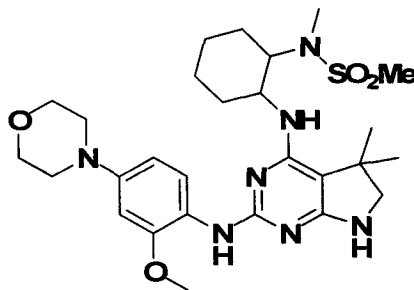


[1195]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.79(s, 1H), 8.09(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.22(s, 1H), 7.08(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.70(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.50(d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.32(dd,  $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.12(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 5.84(s, 2H), 4.80-4.60(s, 1H), 3.94-3.88(m, 4H), 3.86(s, 3H), 3.38(s, 2H), 3.14-3.06(m, 4H), 2.96(d,  $J = 4.9\text{Hz}$ , 3H), 1.54(s, 6H)。

[1196] 实施例 127

[1197] N-甲基-N-甲磺酰基 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基) 环己胺

[1198]

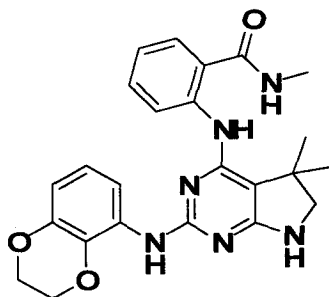


[1199]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.00(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.48(s, 1H), 6.43(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.96-3.78(m, 7H), 3.38(s, 2H), 3.18-3.05(m, 4H), 2.85(s, 3H), 2.75(m, 3H), 2.52(m, 1H), 2.38-2.28(t, 1H), 2.24-2.18(t, 2H), 2.08-1.96(m, 4H), 1.60(s, 6H), 1.40-1.30(m, 4H)。

[1200] 实施例 128

[1201] N-甲基-2-(2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]双氧杂己-5-胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基) 苯甲酰胺

[1202]

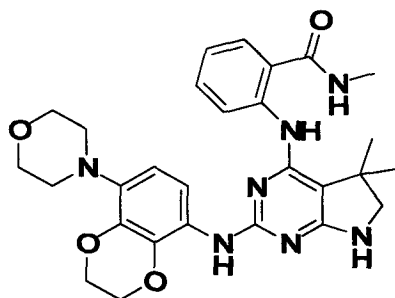


[1203]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.87 (s, 1H), 8.50 (d, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.99 (dd, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (t, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.72 (t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 6.48 (dd, 1H,  $J = 8.4\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ ), 6.12-6.14 (brs, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.25-4.31 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.99 (d, 3H,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 1.53 (s, 6H)。

[1204] 实施例 129

[1205] N-甲基-2-(2-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[b][1,4]双氧杂己烯-5-胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[1206]

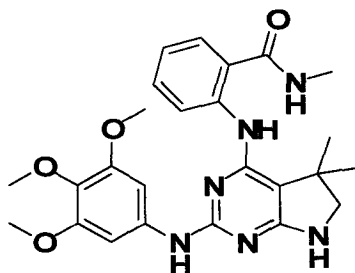


[1207]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 10.97-10.64 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (s, 4H), 3.80-3.73 (m, 4H), 3.40 (s, 4H), 2.99 (s, 4H), 2.82 (d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 3H), 1.47 (s, 6H)。

[1208] 实施例 130

[1209] N-甲基-2-(2-(3,4,5-三甲氧基苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[1210]



[1211]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10.14 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.41 (s, 2H), 3.04 (d,  $J = 4.9\text{Hz}$ , 3H), 1.55 (s, 6H)。

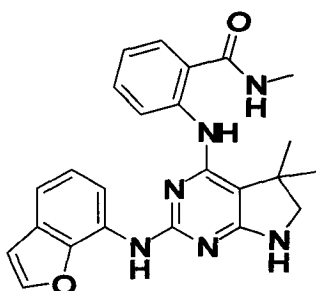
[1212] 实施例 131

[1213] N-甲基-2-(2-(苯并呋喃-7-胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,



3-d] 嘧啶-4-胺基) 苯甲酰胺

[1214]

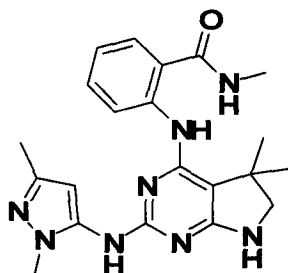


[1215]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.91(s, 1H), 8.50(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 8.23(d, 1H,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.59(d, 1H,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 7.39-7.42(m, 2H), 7.21(s, 1H), 7.18(dd, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.12(t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 6.96(t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 6.76(d, 1H,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 6.13-6.14(brs, 1H), 4.54(s, 1H), 3.37(s, 1H), 2.99(d, 3H,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 1.54(s, 6H)。

[1216] 实施例 132

[1217] N-甲基-2-(2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[1218]

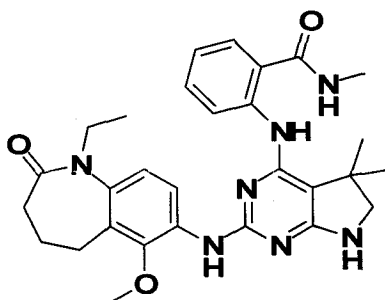


[1219]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10.09(s, 1H), 8.37(d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.36(dd, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ ), 7.30(t, 1H,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 6.91(t, 1H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 6.53(brs, 1H), 6.11-6.14(brs, 1H), 6.01(s, 1H), 4.63(s, 1H), 3.66(s, 3H), 3.56(s, 2H), 2.99(d, 3H,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 2.25(s, 3H), 1.52(s, 6H)。

[1220] 实施例 133

[1221] N-甲基-2-(2-(N-乙基-6-甲氧基-4,5-二氢-1H-苯并[B]环庚酰胺-2(3H)-7-胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[1222]



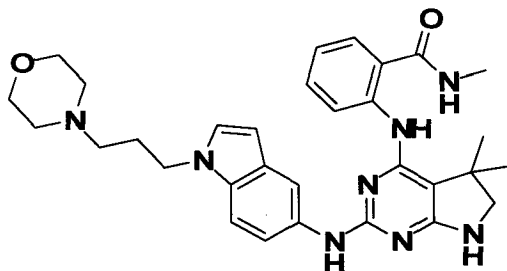
[1223]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 10.35(s, 1H), 8.64(d,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 1H), 8.48(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.07(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.60(d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.46(s, 1H), 7.33(t,  $J$

= 7.9Hz, 1H), 7.01(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.94(t, J = 7.5Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 3.70(s, 3H), 3.23(s, 2H), 2.78(d, J = 4.4Hz, 3H), 2.12(s, 3H), 1.98(s, 1H), 1.44(s, 6H), 0.99(t, J = 7.1Hz, 3H)。

[1224] 实施例 134

[1225] N-甲基-2-(2-(1-(3-吗啡啉丙基)-1H-吡啶-5-胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[1226]

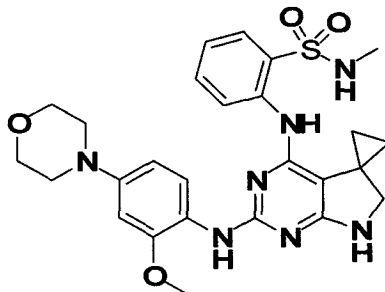


[1227]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10.04(s, 1H), 8.53(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.43-7.30(m, 2H), 7.09-7.12(m, 3H), 6.97(d, J = 7.4Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.12(s, 1H), 4.20(t, J = 6.6Hz, 2H), 3.73(s, 4H), 3.40(s, 2H), 2.99(s, J = 4.6Hz, 3H), 2.41(m, 4H), 2.28(s, 2H), 2.01(m, J = 6.3Hz, 2H), 1.55(s, 6H)。

[1228] 实施例 135

[1229] N-甲基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1230]

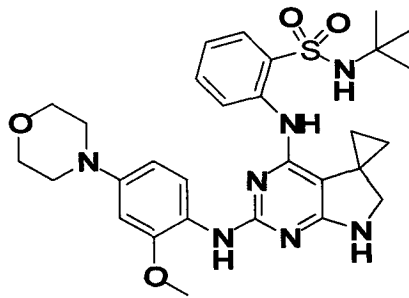


[1231]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.11(dd, J = 8.5, 5.3Hz, 2H), 7.87(dd, J = 8.0, 1.4Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.20-7.08(m, 2H), 6.55-6.44(m, 1H), 6.29(dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 4.76(brs, 2H), 3.96-3.77(m, 7H), 3.56(s, 2H), 3.17-3.00(m, 4H), 2.59(d, J = 5.0Hz, 3H), 1.52(t, J = 6.1Hz, 2H), 0.84(t, J = 6.1Hz, 2H)。

[1232] 实施例 136

[1233] N-叔丁基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1234]

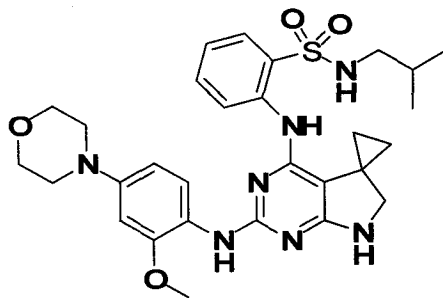


[1235]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.03 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (dd,  $J = 19.7, 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (dd,  $J = 15.0, 7.0\text{Hz}$ , 3H), 6.41 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.14 (dd,  $J = 8.9, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.60 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.87-3.71 (m, 7H), 3.52 (s, 2H), 3.13-2.86 (m, 5H), 1.60-1.30 (m, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.79 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H)。

[1236] 实施例 137

[1237] N-异丁基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1238]

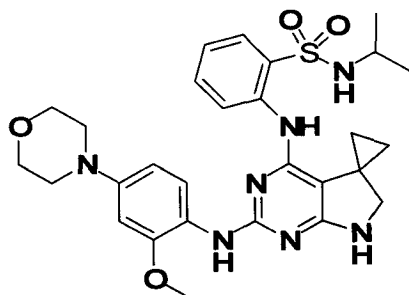


[1239]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.07 (t,  $J = 9.1\text{Hz}$ , 2H), 7.86 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.48 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.25 (d,  $J = 11.5\text{Hz}$ , 1H), 4.64 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.90-3.80 (m, 7H), 3.58 (s, 2H), 3.11-3.00 (m, 4H), 2.67 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 1.52 (d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 0.86 (d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 0.71 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 6H)。

[1240] 实施例 138

[1241] N-异丙基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1242]



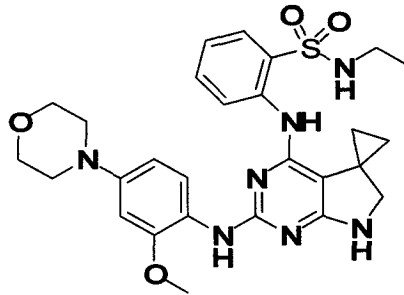
[1243]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.12 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (t,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (dd,  $J = 16.4, 9.0\text{Hz}$ , 2H), 6.50 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.24 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 4.68 (s, 1H), 4.33 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (d,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.52 (s, 2H), 3.13-2.86 (m, 5H), 1.60-1.30 (m, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.79 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H)。

= 8.6Hz, 7H), 3.60 (s, 2H), 3.37 (dd, J = 13.8, 6.7Hz, 1H), 3.14-3.01 (m, 4H), 1.53 (t, J = 6.2Hz, 2H), 0.93 (d, 6H), 0.84-0.87 (m, 2H)。

[1244] 实施例 139

[1245] N-乙基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1246]

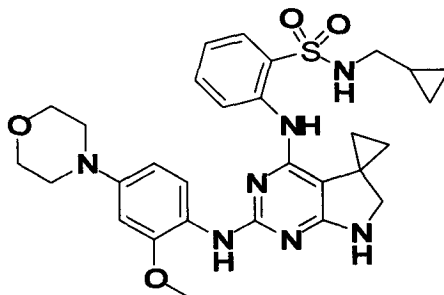


[1247]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.09 (dd, J = 8.5, 4.1Hz, 1H), 7.87 (d, J = 6.9Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.48 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.51 (t, J = 5.8Hz, 1H), 3.94-3.76 (m, 7H), 3.57 (s, 2H), 3.18-2.98 (m, 4H), 2.98-2.87 (m, 2H), 1.51 (d, J = 6.0Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.2Hz, 3H), 0.90-0.77 (m, 2H)。

[1248] 实施例 140

[1249] N-环丙甲基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1250]

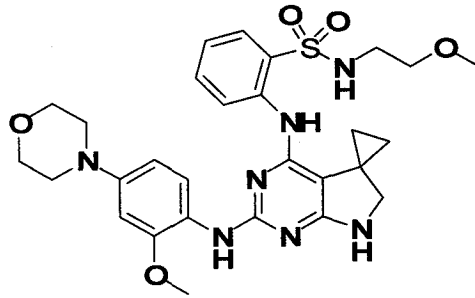


[1251]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.05 (d, J = 9.1Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.21-7.02 (m, 2H), 6.50 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.24 (d, J = 8.9Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.99-3.79 (m, 7H), 3.61 (s, 2H), 3.19-2.95 (m, 4H), 2.84-2.59 (m, 2H), 1.55 (dd, J = 12.9, 6.6Hz, 2H), 0.88 (t, J = 6.1Hz, 1H), 0.74 (m, 2H), 0.34-0.13 (m, 2H)。

[1252] 实施例 141

[1253] 2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)-N-(2-甲氧基乙基)-苯磺酰胺

[1254]

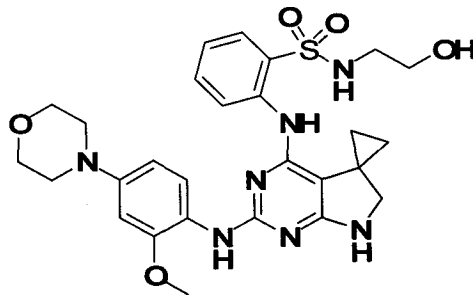


[1255]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.25-8.02(m, 2H), 7.86(dd,  $J = 8.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.46(m, 1H), 7.41(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.10(dd,  $J = 11.2, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 6.49(d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.29(dd,  $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 5.12(s, 1H), 4.69(s, 1H), 3.94-3.77(m, 7H), 3.55(s, 2H), 3.25(t,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 2H), 3.16-3.01(m, 9H), 1.51(t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 0.82(t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H)。

[1256] 实施例 142

[1257] N-(2-羟基乙基)-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1258]

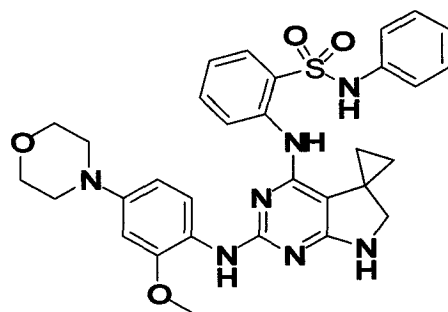


[1259]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.08(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.69(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.26(s, 9H), 6.77(s, 1H), 6.70(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.52(m, 2H), 5.65(brs, 1H), 4.79(s, 2H), 4.58(s, 1H), 4.25(s, 2H), 3.87(s, 7H), 3.52(d,  $J = 18.3\text{Hz}$ , 4H), 3.21(s, 2H), 3.11(s, 4H), 1.21(s, 2H), 0.67(s, 2H)。

[1260] 实施例 143

[1261] N-苯基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1262]



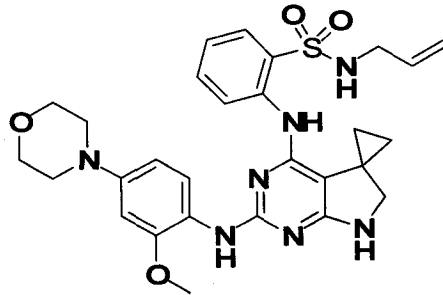
[1263]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.12(t,  $J = 25.8\text{Hz}$ , 1H), 7.89(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.59(t,  $J = 22.1\text{Hz}$ , 1H), 7.44(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.18(m, 2H), 6.99(t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 6H), 6.50(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.26-6.08(m, 1H), 4.66(s, 1H), 3.87(d,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 7H), 3.58(s,

2H), 3.24-2.96(m, 4H), 1.51(t, J = 6.2Hz, 2H), 0.86(t, J = 6.1Hz, 2H)。

[1264] 实施例 144

[1265] N-烯丙基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1266]

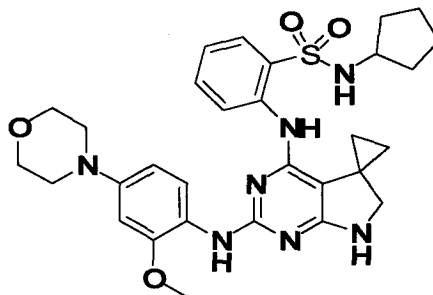


[1267]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.10(dd, J = 14.2, 8.6Hz, 2H), 7.88(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.2Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.15(dd, J = 15.0, 7.3Hz, 2H), 6.50(d, J = 2.4Hz, 1H), 6.28(dd, J = 8.9, 2.4Hz, 1H), 5.74-5.39(m, 1H), 4.99(dd, J = 34.0, 13.6Hz, 2H), 4.68-4.52(m, 2H), 4.02-3.77(m, 7H), 3.55(dd, J = 16.6, 10.6Hz, 4H), 3.25-2.93(m, 4H), 1.52(t, J = 6.1Hz, 2H), 0.86(t, J = 6.1Hz, 2H)。

[1268] 实施例 145

[1269] N-环戊基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1270]

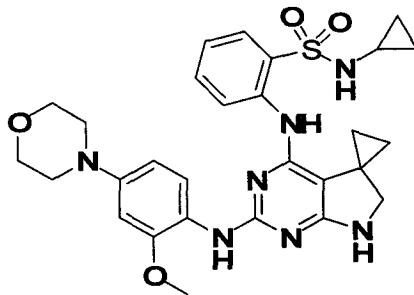


[1271]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.19(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.2Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.61(t, J = 7.3Hz, 1H), 7.36(d, J = 7.9Hz, 8H), 7.16(dd, J = 14.6, 6.8Hz, 2H), 6.59(d, J = 2.2Hz, 1H), 6.32(d, J = 8.8Hz, 1H), 4.80(s, 1H), 4.51(d, J = 7.8Hz, 1H), 3.97(d, J = 8.6Hz, 7H), 3.70(s, 2H), 3.83-3.53(m, 1H), 3.26-3.07(m, 4H), 1.62(m, 10H), 0.87(t, J = 6.2Hz, 2H)。

[1272] 实施例 146

[1273] N-环丙基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1274]

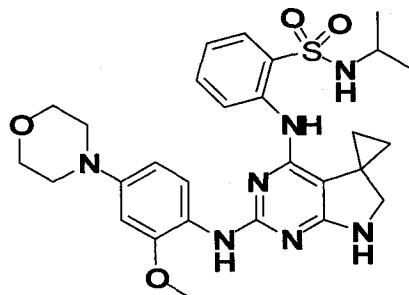


[1275]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (s, 1H), 6.77 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.54-6.36 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.96-4.80 (m, 2H), 3.87 (d,  $J = 10.6\text{Hz}$ , 7H), 3.56 (d,  $J = 13.8\text{Hz}$ , 2H), 3.05 (s, 4H), 2.48 (d,  $J = 22.6\text{Hz}$ , 2H), 2.20 (d,  $J = 20.0\text{Hz}$ , 2H), 1.29 (d,  $J = 26.4\text{Hz}$ , 5H), 0.89 (s, 4H)。

[1276] 实施例 147

[1277] N-仲丁基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1278]

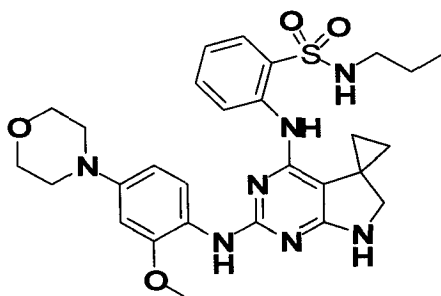


[1279]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.11 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (dd,  $J = 8.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.47 (d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.20 (dd,  $J = 8.9, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 4.64 (s, 1H), 4.31 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 3.91-3.79 (m, 7H), 3.57 (s, 2H), 3.18-2.95 (m, 5H), 1.62 (s, 1H), 1.50 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 0.93 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H), 0.83 (d,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 0.65 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[1280] 实施例 148

[1281] N-正丙基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1282]



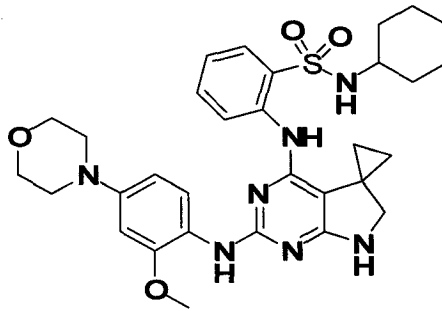
[1283]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.08 (t,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.87 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H),

7.51 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.48 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.26 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 4.64 (s, 1H), 4.44 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 3.93-3.79 (m, 7H), 3.58 (s, 2H), 3.13-3.01 (m, 4H), 2.84 (dd,  $J = 13.6, 6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.52 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 1.33 (dd,  $J = 14.5, 7.2\text{Hz}$ , 3H), 0.86 (dd,  $J = 11.9, 6.0\text{Hz}$ , 2H), 0.70 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[1284] 实施例 149

[1285] N-环己基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1286]

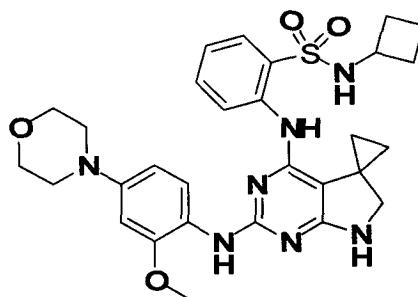


[1287]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.09 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.91 (dd,  $J = 7.9, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (dd,  $J = 13.8, 5.8\text{Hz}$ , 2H), 6.49 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.21 (dd,  $J = 8.9, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.69 (s, 1H), 4.44 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 3.94-3.77 (m, 7H), 3.60 (s, 2H), 3.13-2.98 (m, 5H), 1.64 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 3H), 1.53 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 1.45 (s, 2H), 1.36-1.22 (m, 7H), 1.12-0.94 (m, 5H), 0.88 (dd,  $J = 11.2, 5.1\text{Hz}$ , 3H)。

[1288] 实施例 150

[1289] N-环丁基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1290]



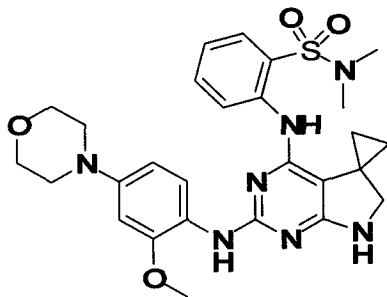
[1291]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.11 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.28-6.15 (m, 1H), 4.80 (d,  $J = 9.4\text{Hz}$ , 1H), 4.74 (s, 1H), 3.93-3.78 (m, 7H), 3.78-3.64 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.10-2.96 (m, 4H), 2.12-1.86 (m, 4H), 1.74-1.59 (m, 3H), 1.51 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 1.48-1.36 (m, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 6H), 0.92-0.78 (m, 3H)。

[1292] 实施例 151



[1293] N,N-二甲基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1294]

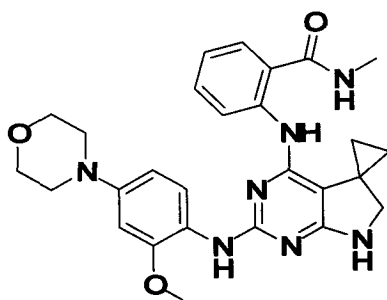


[1295]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.16 (dd,  $J = 11.7, 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (dd,  $J = 18.2, 9.9\text{Hz}$ , 2H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.32 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 4.67 (s, 1H), 3.87 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 7H), 3.58 (s, 2H), 3.14-3.02 (m, 4H), 2.70 (s, 6H), 1.58 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 0.84 (s, 2H)。

[1296] 实施例 152

[1297] 2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)-N-甲基-苯甲酰胺

[1298]

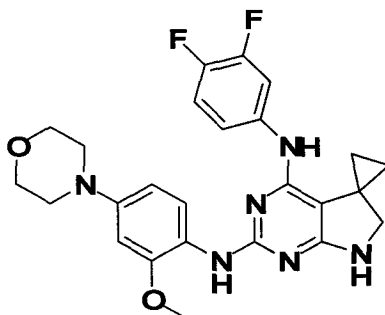


[1299]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 9.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.40 (dd,  $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.11 (s, 1H), 3.90-3.83 (m, 7H), 3.57 (s, 2H), 3.11-3.07 (m, 4H), 2.99 (d,  $J = 4.9\text{Hz}$ , 3H), 1.75 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 0.83 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H)。

[1300] 实施例 153

[1301]  $\text{N}^4$ -(3,4-二氟苯基)- $\text{N}^{2'}$ -(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2',4'-二胺

[1302]



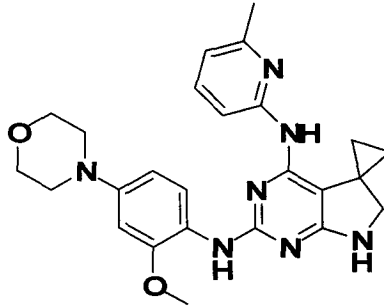
[1303]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.07 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.69-7.45 (m, 1H),

7.14-6.93(m, 2H), 6.87(s, 1H), 6.54-6.31(m, 2H), 5.35(s, 1H), 4.55(s, 1H), 3.87(dd, J = 10.3, 5.7Hz, 7H), 3.56(s, 2H), 3.21-2.91(m, 4H), 1.31(m, 2H), 0.89(m, 2H)。

[1304] 实施例 154

[1305] N<sup>2'</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-N<sup>4'</sup>-(6-甲基吡啶-2-基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2',4'-二胺

[1306]

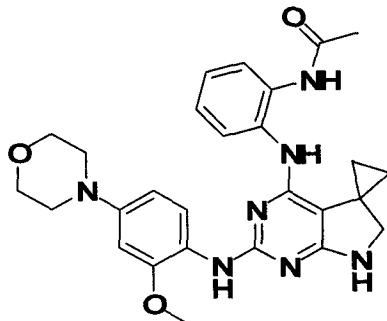


[1307] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.17(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.98(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.46(dd, J = 21.9, 14.2Hz, 1H), 7.02(d, J = 20.3Hz, 1H), 6.72(d, J = 7.3Hz, 1H), 6.58-6.35(m, 2H), 6.17(s, 1H), 4.60(s, 1H), 3.87(dd, J = 8.6, 3.6Hz, 7H), 3.67(s, 2H), 3.34-2.98(m, 4H), 2.40(s, 3H), 1.57-1.41(m, 2H), 0.87(t, J = 6.2Hz, 2H)。

[1308] 实施例 155

[1309] N-(2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯基)乙酰胺

[1310]

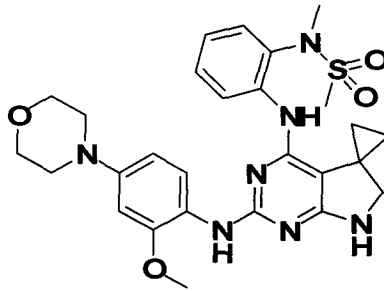


[1311] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.41(s, 1H), 7.86(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.36(d, J = 4.9Hz, 1H), 7.23-7.14(m, 2H), 7.05(s, 1H), 6.44(d, J = 15.2Hz, 1H), 6.26(d, J = 9.0Hz, 1H), 5.84(s, 1H), 4.60(s, 1H), 3.90-3.83(m, 4H), 3.81(s, 3H), 3.57(s, 2H), 3.13-3.01(m, 4H), 1.98(s, 3H), 1.42(s, 2H), 0.87(d, J = 7.0Hz, 2H)。

[1312] 实施例 156

[1313] N-(2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[1314]

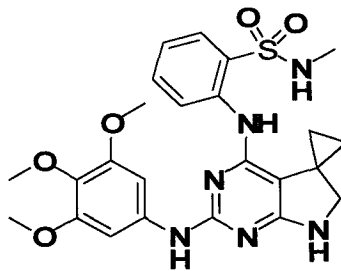


[1315]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.11(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.03(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.86(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.49(t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.31(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.11(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.70(s, 1H), 6.48(d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.28-6.15(m, 1H), 4.74(s, 1H), 3.93-3.78(m, 7H), 3.58(s, 2H), 3.25(s, 2H), 3.10-2.96(m, 4H), 1.74-1.59(m, 3H), 1.51(t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 1.26(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 0.92-0.78(m, 2H)。

[1316] 实施例 157

[1317] N-甲基-2-(2'-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺

[1318]

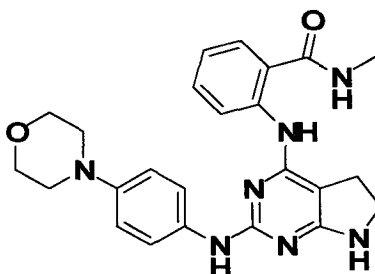


[1319]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.05(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.83(dd,  $J = 8.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.36(m, 2H), 7.04(dd,  $J = 19.5, 12.2\text{Hz}$ , 1H), 6.79(s, 2H), 6.74(s, 1H), 4.80-4.44(m, 2H), 3.85-3.74(s, 3H), 3.62(m, 7H), 2.58(d,  $J = 4.9\text{Hz}$ , 3H), 1.54-1.41(m, 2H), 0.84(t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H)。

[1320] 实施例 158

[1321] N-甲基-2-(2-(4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺

[1322]

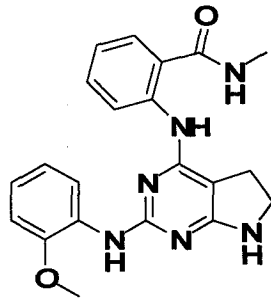


[1323]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 10.66(s, 1H), 8.62(dd,  $J = 22.0, 17.5\text{Hz}$ , 3H), 7.82-7.18(m, 4H), 6.94-6.68(m, 3H), 6.59(s, 1H), 3.72(s, 4H), 3.49(dd,  $J = 23.3, 14.7\text{Hz}$ , 2H), 3.00(s, 4H), 2.82-2.56(m, 5H)。

[1324] 实施例 159

[1325] N-甲基-2-(2-(2-甲氧基苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-氨基)苯甲酰胺

[1326]

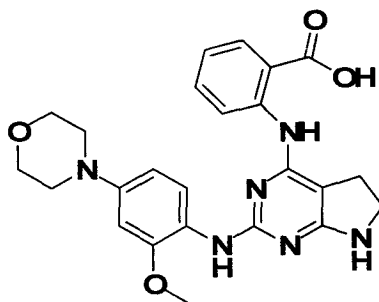


[1327]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10.67(d,  $J = 34.1\text{Hz}$ , 1H), 8.63(d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 1H), 8.52(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.22(dd,  $J = 7.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.65(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35(dd,  $J = 18.9, 11.7\text{Hz}$ , 2H), 7.05-6.77(m, 4H), 6.71(s, 1H), 4.01-3.72(m, 3H), 3.68-3.40(m, 2H), 2.89-2.59(m, 5H)。

[1328] 实施例 160

[1329] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-氨基)苯甲酸

[1330]

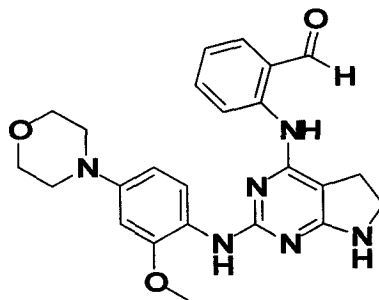


[1331]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11.54-10.76(m, 1H), 8.69(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.91(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.80(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.32(d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.19(s, 1H), 6.85(s, 2H), 6.61(d, 2H), 6.46(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.79(s, 3H), 3.76-3.62(m, 6H), 3.58-3.45(m, 2H), 3.13-2.97(m, 4H), 2.81(t, 2H)。

[1332] 实施例 161

[1333] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-氨基)苯甲醛

[1334]



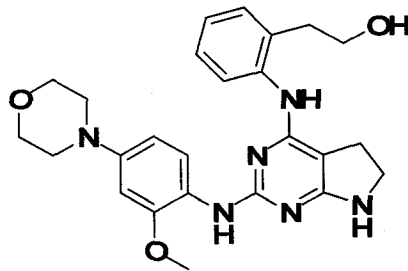
[1335]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10.31(s, 1H), 9.93(s, 1H), 8.70(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ,

1H), 7.78(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.46(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.05(t, J = 7.1Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.62(d, J = 2.5Hz, 1H), 6.46(dd, J = 8.7, 2.5Hz, 1H), 3.85-3.66(m, 7H), 3.53(dd, J = 18.5, 10.1Hz, 2H), 3.15-3.02(m, 4H), 2.86(t, J = 8.4Hz, 2H)。

[1336] 实施例 162

[1337] 2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯乙醇

[1338]

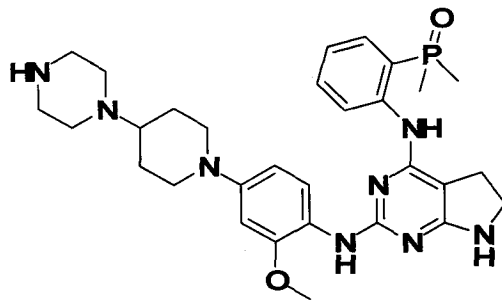


[1339]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.26(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.94(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.31-7.25(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.10(s, 1H), 6.54(d, J = 2.6Hz, 1H), 6.47(d, J = 8.8Hz, 1H), 4.79(s, 2H), 4.55(s, 1H), 3.90(dd, J = 9.7, 4.8Hz, 7H), 3.66(t, J = 8.5Hz, 2H), 3.19-3.06(m, 1H), 2.83(t, J = 8.4Hz, 2H)。

[1340] 实施例 163

[1341] 2-(2-(2-甲氧基-(4-哌嗪)吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基二甲基氧磷

[1342]



[1343]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10.08(s, 1H), 8.26(dd, J = 8.0Hz, 4.4Hz, 1H), 8.22(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.43(t, J = 8.4Hz, 1H), 8.26(ddd, J = 14.4Hz, 8.0Hz, 1.6Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 6.97(t, J = 8.8Hz, 1H), 6.54(d, J = 2.8Hz, 1H), 6.50(dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz, 1H), 4.43(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.61-3.65(m, 4H), 3.01(t, J = 8.0Hz, 2H), 2.64-2.71(m, 6H), 2.41-2.58(m, 4H), 2.34-2.40(m, 1H), 2.31(s, 3H), 1.94(d, J = 13.2Hz, 2H), 1.81(d, J = 13.2Hz, 6H), 1.70-1.74(m, 2H)。

[1344] FAK/Pyk2 活性的生化试验

[1345] 带有 GST 标签的 FAK 购自 Invitrogen(PV3832)。带有 GST 标签的 PYK2 购自 Invitrogen(PV4567)。通过监测在 ATP 存在下来自 Perkin Elmer(TRF0101) 的荧光团标记的 ULight-聚 Glu、Ala、Tyr(1 : 1 : 1) 肽底物的磷酸化,测定 FAK/PYK2 的活性。通

过来自 Perkin Elmer (AD0066) 的 LANCE 钨螯合标记的抗磷酸化酪氨酸抗体 (PY20) 识别磷酸化的酪氨酸残基。这使所述荧光团和钨螯合物紧密接近 ( $> 10\text{nm}$ ), 从而一旦通过 Envision (PerkinElmer) 在  $320\text{nm}$  激发时, 能量能够从供体钨螯合物转移至受体荧光团。这引起在  $665\text{nm}$  发射光, 并能够被 Envision 捕获。因此, 所述信号的强度与 FAK/PYK2 活性成正比。

[1346] 为了测定 FAK/PYK2 抑制剂的抑制活性, 首先制备含  $1\text{mM}$  的化合物的  $100\%$  DMSO 作为储备液, 并在 96 孔板 (Corning, 3897) 内作 3 倍系列稀释以获得 12 个不同浓度的 100X 储备液。将  $5\ \mu\text{l}$  各浓度的 100X 储备液加入到含  $95\ \mu\text{l}$  1X 反应缓冲液 ( $40\text{mM}$  Tris,  $\text{pH}7.5$ ,  $10\text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ ,  $1\text{mM}$  DTT 和  $1\text{mM}$  CHAPS) 的孔中, 从而得到 5X 储备液。然后将  $2\ \mu\text{l}$  各个浓度的 5X 储备液加入到 384 孔 OptiPlate (PerkinElmer, 6007299) 中。

[1347] FAK 的实验: 将在上述反应缓冲液中配制的  $4\ \mu\text{l}$   $2.5\text{nM}$  FAK、 $1\ \mu\text{l}$   $8\ \mu\text{g}/\mu\text{l}$  BSA 和  $1.5\ \mu\text{l}$   $666\text{nM}$  ULight- 聚 Glu、Ala、Tyr (1 : 1 : 1) 肽底物加入到每个孔中。通过加入  $1.5\ \mu\text{l}$   $33.3\ \mu\text{M}$  ATP 引发反应。使反应进行 120 分钟, 然后用配制在 1X LANCE 检测缓冲液 (PerkinElmer, CR97-100) 中的  $5\ \mu\text{l}$   $40\text{mM}$  EDTA 终止缓冲液淬灭反应。

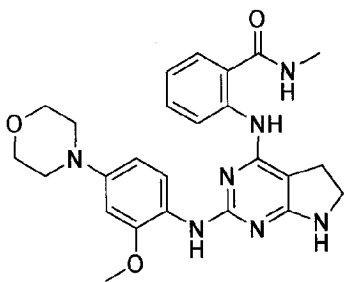
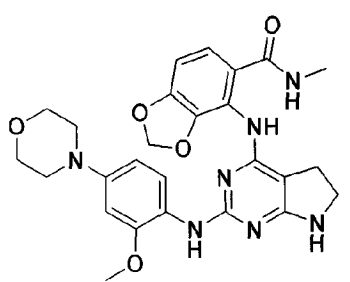
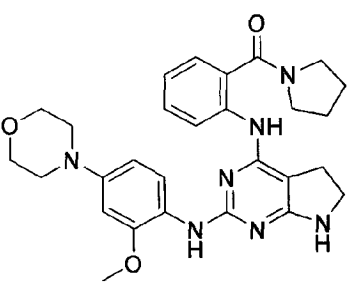
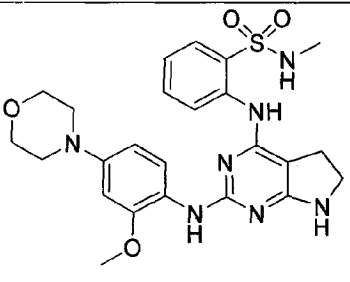
[1348] PYK2 的实验: 将在上述反应缓冲液中配置的  $5\ \mu\text{l}$   $2\text{nM}$  PYK2 和  $1.5\ \mu\text{l}$   $666\text{nM}$  ULight- 聚 Glu、Ala、Tyr (1 : 1 : 1) 肽底物加入到每个孔中。通过加入  $1.5\ \mu\text{l}$   $146.6\ \mu\text{M}$  ATP 引发反应。使反应进行 40 分钟, 然后用配制在 1X LANCE 检测缓冲液 (PerkinElmer, CR97-100) 中的  $5\ \mu\text{l}$   $40\text{mM}$  EDTA 终止缓冲液淬灭反应。

[1349] 反应淬灭后, 向每个孔中加入  $5\ \mu\text{l}$   $8\text{nM}$  抗磷酸化酪氨酸抗体, 并温育 60 分钟。根据上述原理利用 Envision (PerkinElmer) 检测平板。

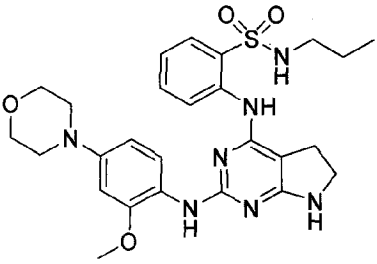
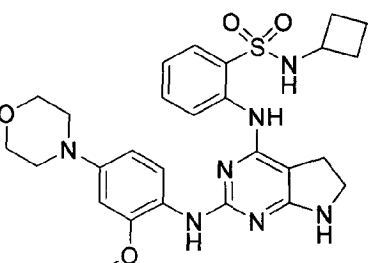
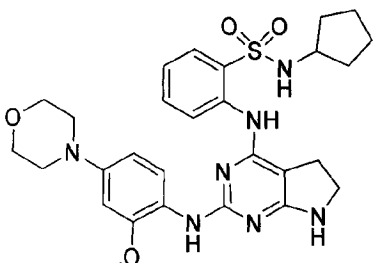
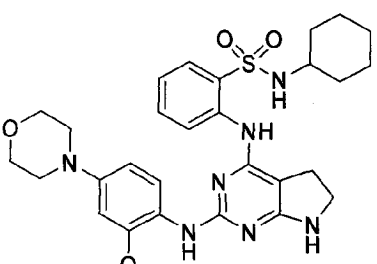
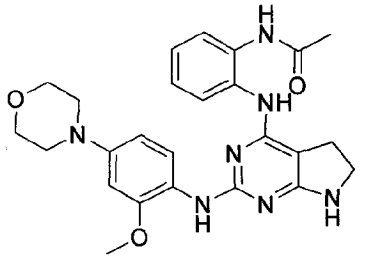
[1350] 表格 1: 一些具有结构式 (I) 的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶类化合物的生物活性数据  
[1351]

编号	化学结构	命名	分子量 [M+H] <sup>+</sup>	FAK IC <sub>50</sub>	PYK2 IC <sub>50</sub>
----	------	----	---------------------------	-------------------------	--------------------------

[1352]

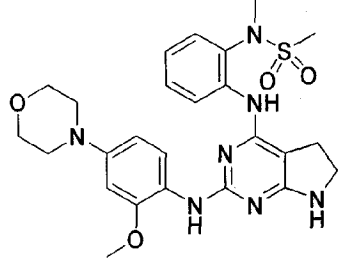
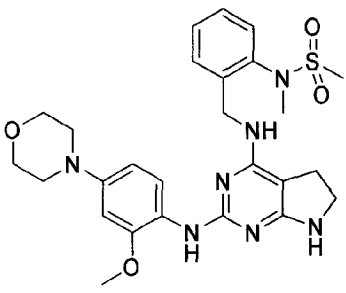
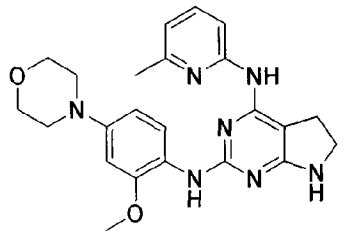
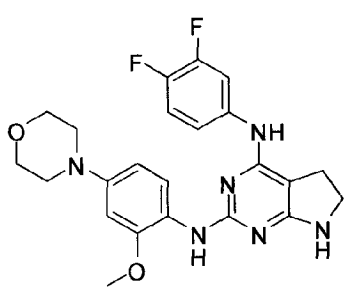
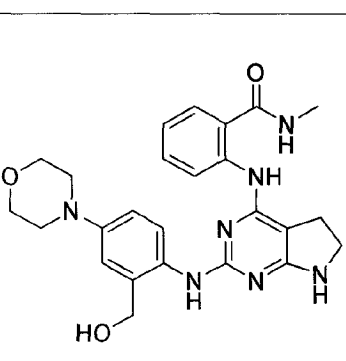
			(nM)	(nM)	
1		2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺	476	<100	<100
2		4-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯并[d][1,3]间二氧杂-5-甲酰胺	520	>1000	>1000
3		(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮	516	>1000	>1000
4		2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯磺酰胺	512	<20	<50

[1353]

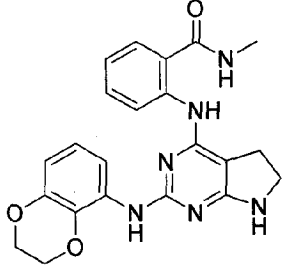
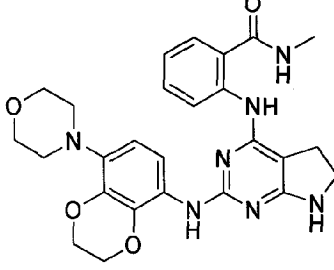
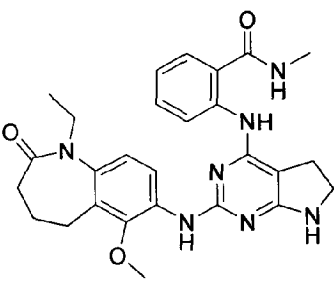
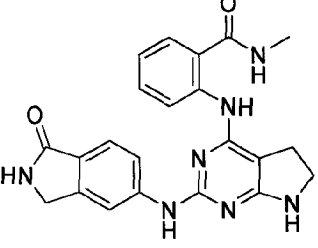
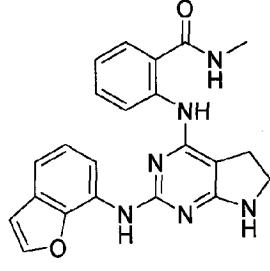
5		2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-丙基苯磺酰胺	540	<20	<20
6		N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	552	<20	<20
7		N-环戊基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	566	<50	<100
8		N-环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	580	<200	<500
9		N-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基)乙酰胺	476	<700	<800

[1354]



10		<i>N</i> -(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡琳苯基胺基))-6, 7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	526	<100	<100
11		<i>N</i> -(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡琳苯基胺基))-6, 7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)甲基)苯基)- <i>N</i> -甲基甲磺酰胺	540	<100	>2000
12		<i>N</i> <sup>2</sup> -(2-甲氧基-4-吗啡琳苯基)- <i>N</i> <sup>4</sup> -(6-甲基吡啶-2-基)-6, 7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-2, 4-二胺	434	<100	<100
13		<i>N</i> <sup>4</sup> -(3, 4-二氟苯基)- <i>N</i> <sup>2</sup> -(2-甲氧基-4-吗啡琳苯基)-6, 7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-2, 4-二胺	454	>1000	<1000
14		2-(2-(2-(羟甲基)-4-吗啡琳苯基胺基))-6, 7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺	476	>1000	>1000

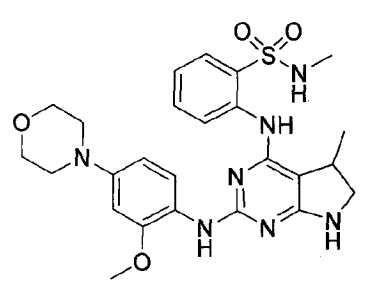
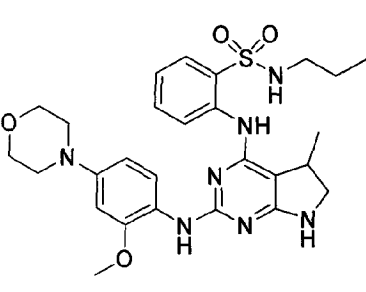
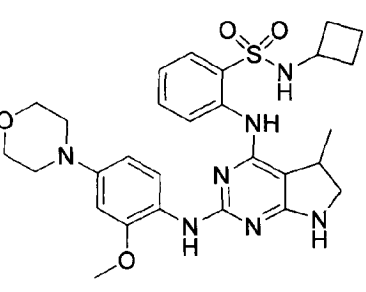
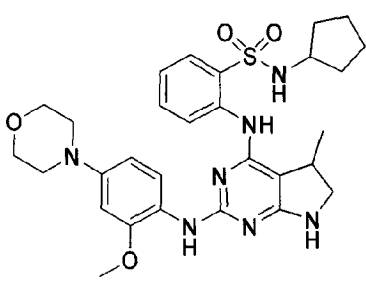
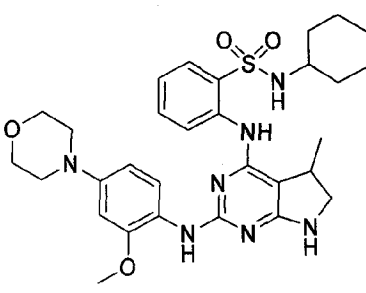
[1355]

15		2-(2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噻-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]噻啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺	419	<500	<500
16		N-甲基-2-(2-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噻-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]噻啶-4-胺基)苯甲酰胺	504	<500	<200
17		2-(2-(1-乙基-6-甲氧基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-7-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]噻啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺	502	<1000	<200
18		N-甲基-2-(2-(1-氧代异吡啶-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]噻啶-4-胺基)苯甲酰胺	416	<500	<500
19		2-(2-(苯并呋喃-7-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]噻啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺	401	<200	<100

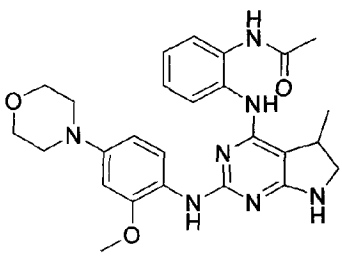
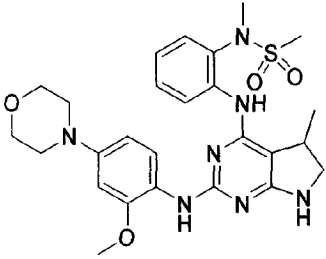
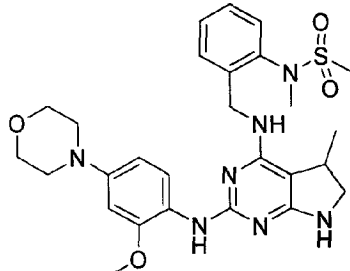
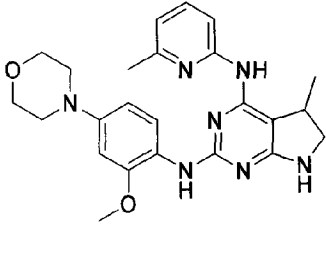
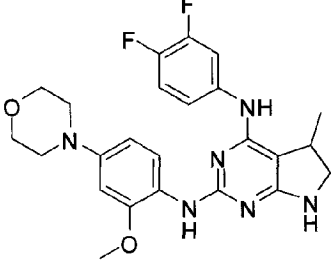
[1356]

20		2-(2-(1,3-二甲基-1H-吡啶-5-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺	379	<800	<500
21		N-甲基-2-(2-(3,4,5-三甲氧基苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺	451	<600	<300
22		N-甲基-2-(2-(1-(3-吗啡啉丙基)-1H-吡啶-4-胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺	527	<100	<200
23		(±)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺	490	<50	<50
24		(±)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯基(吡咯烷-1-基)甲基酮	530	<200	<500

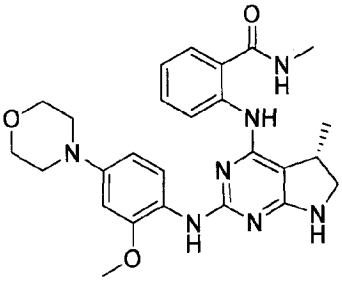
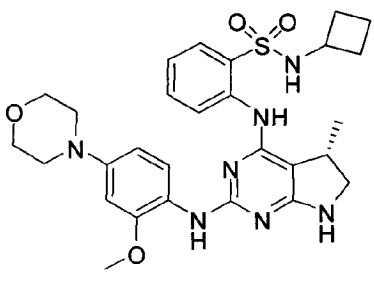
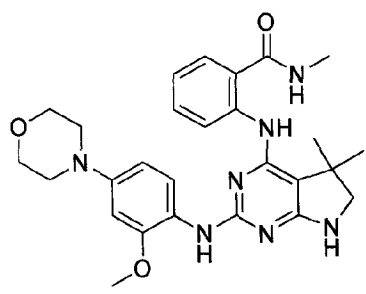
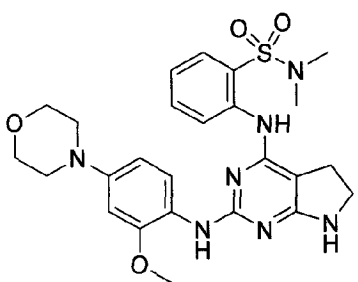
[1357]

25		(±)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-甲基苯磺酰胺	526	<50	<50
26		(±)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)-N-丙基苯磺酰胺	554	<20	<20
27		(±)-N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	566	<20	<20
28		(±)-N-环戊基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	580	<500	<50
29		(±)-N-环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	594	<50	<500

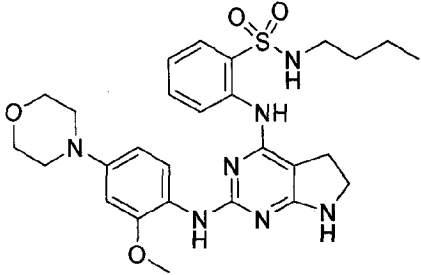
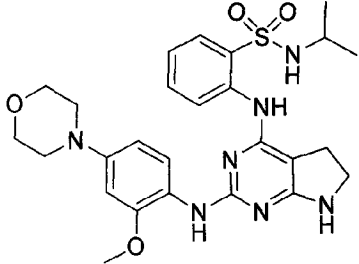
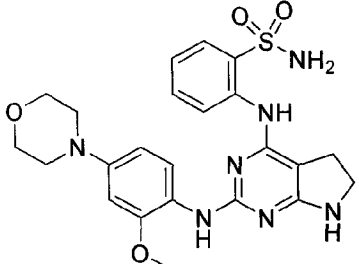
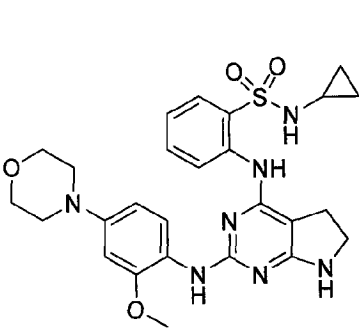
[1358]

30		<p>(±)-<i>N</i>-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺基)苯基)乙酰胺</p>	490	<200	<200
31		<p>(±)-<i>N</i>-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺基)苯基)-<i>N</i>-甲基甲磺酰胺</p>	540	<50	<20
32		<p>(±)-<i>N</i>-(2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺基)甲基)苯基)-<i>N</i>-甲基甲磺酰胺</p>	554	<20	>1000
33		<p>(±)-<i>N</i><sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-5-甲基-<i>N</i><sup>4</sup>-(6-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-2,4-二胺</p>	448	<500	<1000
34		<p>(±)-<i>N</i><sup>4</sup>-(3,4-二氟苯基)-<i>N</i><sup>2</sup>-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧</p>	469	>1000	<1000

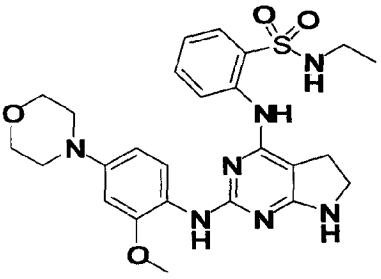
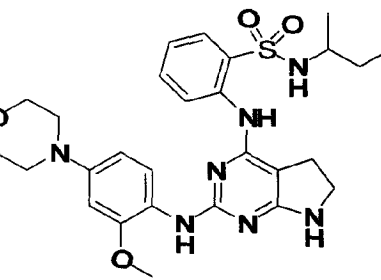
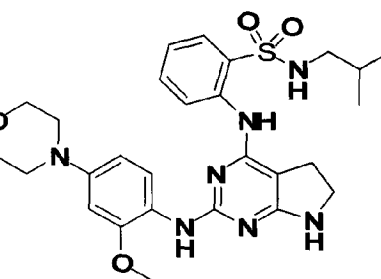
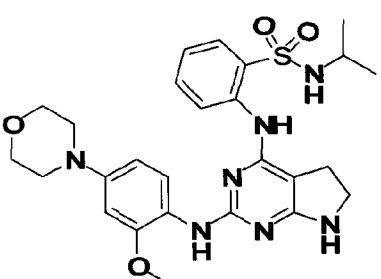
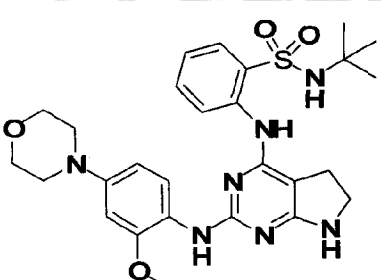
[1359]

		啉-2, 4-二胺			
35		(S)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5-甲基-6, 7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]啉-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺	490	<20	<20
36		(S)-N-环丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5-甲基-6, 7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]啉-4-胺基)苯磺酰胺	566	<20	<20
37		2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5, 5-二甲基-6, 7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]啉-4-胺基)-N-甲基苯甲酰胺	504	<20	<20
38		2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6, 7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]啉-4-胺基)-N,N-二甲基苯磺酰胺	526	<50	<200

[1360]

39		<p><i>N</i>-丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺</p>	554	<50	<100
40		<p><i>N</i>-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺</p>	540	<20	<20
41		<p>2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺</p>	498	<50	<200
42		<p><i>N</i>-环丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺</p>	538	<20	<50

[1361]

43		<p><i>N</i>-乙基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡琳苯基胺基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺</p>	526	<100	<20
44		<p><i>N</i>-仲丁基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡琳苯基胺基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺</p>	554	<20	<20
45		<p><i>N</i>-异丁基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡琳苯基胺基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺</p>	554	<100	<100
46		<p><i>N</i>-异丙基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡琳苯基胺基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺</p>	554	<20	<20
47		<p><i>N</i>-叔丁基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡琳苯基胺基)-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺</p>	554	<200	<100

[1362]



48		<i>N</i> -(3-甲氧基)丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]咪啉-4-胺基)苯磺酰胺	570	<100	<100
49		<i>N</i> -(2-二甲胺基)乙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]咪啉-4-胺基)苯磺酰胺	569	<500	<500
50		<i>N</i> -(3-甲氧基)乙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]咪啉-4-胺基)苯磺酰胺	556	<50	<50
51		<i>N</i> -苯基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]咪啉-4-胺基)苯磺酰胺	574	<200	<500
52		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]咪啉-4-胺基)苯磺酰胺	510	<20	<20

[1363]

53		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-(4-( <i>N</i> -甲基)氨基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	482	<20	<20
54		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(4-羟甲基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	455	<20	<20
55		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-(2-氟-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	528	<20	<20
56		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-(2-(4-吗啡啉吡啶-3-胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	541	<20	<50
57		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-(6-吗啡啉吡啶-3-胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	511	<20	<20
58		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-(3-吗啡啉吡啶-2-胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	511	<20	<50

[1364]

59		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-乙氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-氨基)苯磺酰胺	553	<50	<100
60		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-(三氟甲基)-4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-氨基)苯磺酰胺	578	<500	>1000
61		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(4-三氟甲基苯基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-氨基)苯磺酰胺	493	<1000	<500
62		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(4-( <i>N,N</i> -二甲基)甲酰胺苯基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-氨基)苯磺酰胺	496	<20	<20
63		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(4-乙酰胺基苯基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-氨基)苯磺酰胺	482	<20	<20
64		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(4-( <i>N</i> -甲基)磺酰基苯基氨基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-氨基)苯磺酰胺	518	<20	<20

[1365]

65		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(4-吗啡啉甲酰基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]咪啉-4-胺基)苯磺酰胺	538	<20	<20
66		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-甲基-4-吗啡啉苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]咪啉-4-胺基)苯磺酰胺	524	<20	<50
67		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吡咯苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]咪啉-4-胺基)苯磺酰胺	524	<50	<100
68		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-哌啉苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]咪啉-4-胺基)苯磺酰胺	538	<50	<200
69		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(4-(1-羟基)乙基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]咪啉-4-胺基)苯磺酰胺	469	<20	<20
70		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(2-吗啡啉)乙氧基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]咪啉-4-胺基)苯磺酰胺	584	<20	<20

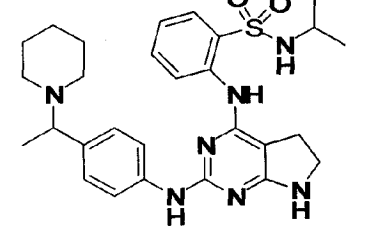
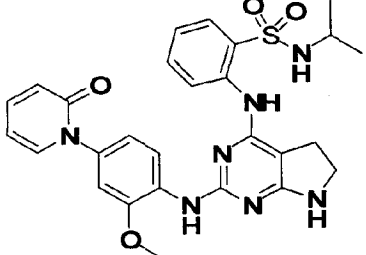
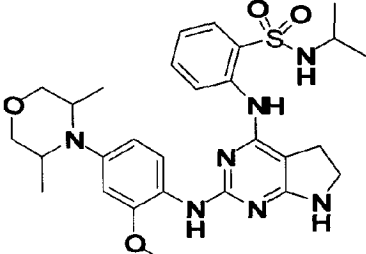
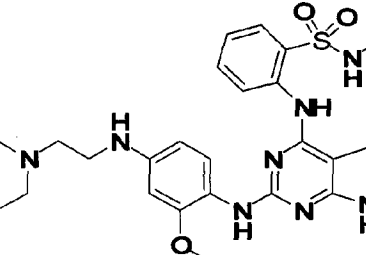
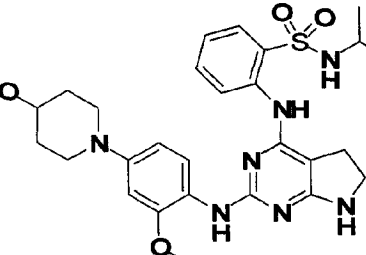
[1366]

71		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(4-三氟甲氧基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	509	<200	<100
72		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(4-(1-异丙基胺基)乙基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	510	<20	<20
73		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(3-甲磺酰胺苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	518	<20	<20
74		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(3-( <i>N</i> -甲基)甲酰胺基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	482	<20	<50
75		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(3-乙酰胺基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	482	<20	<20
76		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-(4-( <i>N,N</i> -二甲基))吡啶基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	581	<20	<20

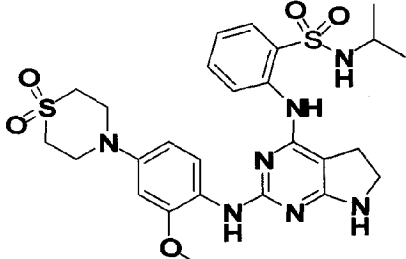
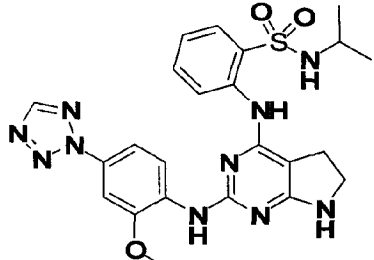
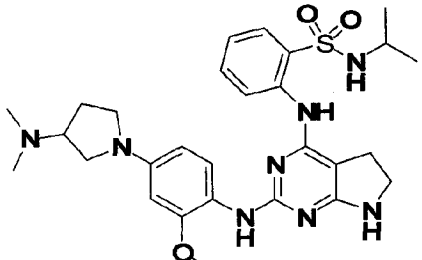
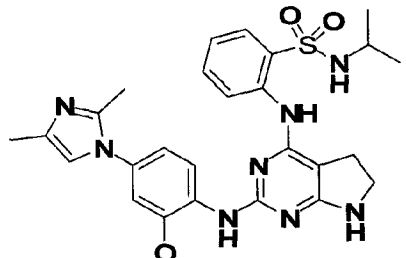
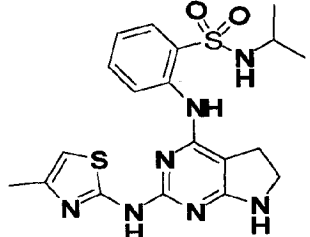
[1367]

77		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-1 <i>H</i> -咪唑基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	521	<500	<500
78		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(4-吡咯甲酰基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	522	<20	<20
79		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(4-羟甲基)哌啶基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	568	<20	<20
80		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(3-羟基)哌啶基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	540	<20	<100
81		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(3-羟基)哌啶基苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	554	<20	<50

[1368]

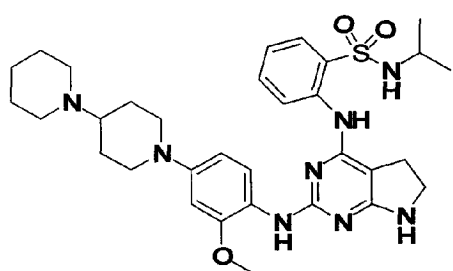
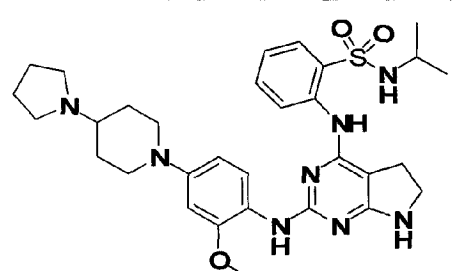
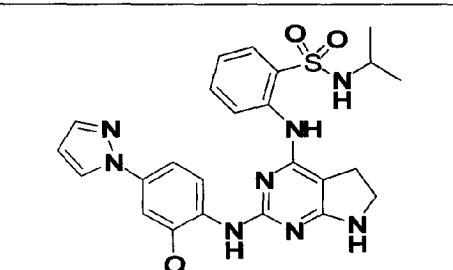
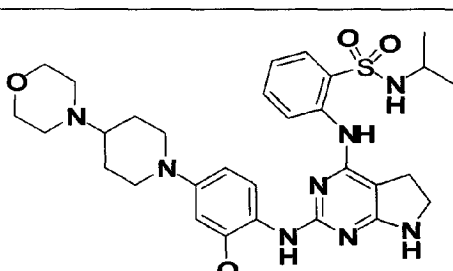
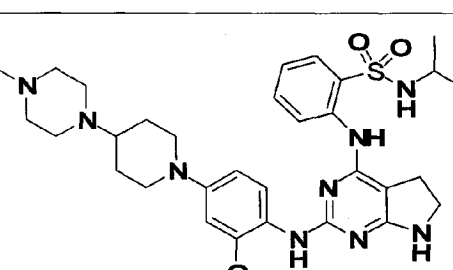
82		N-异丙基-2-(2-(4-(1-哌啶)乙基)苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	566	<20	<20
83		N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(2-氧)吡啶-1(2H)苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	548	<20	<20
84		N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(3,5-二甲基)吡啶-2-基)苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	568	<50	<100
85		N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(2-吗啡啉)乙基)苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	583	<20	<20
86		N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(4-羟基)吡啶-4-基)苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	554	<20	<20

[1369]

87		N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-哌代吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	588	<20	<20
88		N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-四唑-2-基苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	523	<50	<200
89		N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(3-N,N-二甲基)吡咯苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	567	<20	<20
90		N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(2,4-二甲基)-1H-咪唑苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	549	<20	<20
91		N-异丙基-2-(2-(4-甲基)噻唑胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	446	>1000	<1000

[1370]



92		N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(4,4-联哌啶苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	621	<20	<20
93		N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(4-吡咯基)哌啶苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	607	<20	<20
94		N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吡唑苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	521	<50	<200
95		N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(4-吗啡啉)哌啶苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	621	<20	<20
96		N-异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(4-N-甲基哌嗪)哌啶苯基胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	636	<20	<20

[1371]

97		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(4-哌嗪)哌啶苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	622	<100	<500
98		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(2-羰基)哌啶苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	635	<20	<20
99		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-(3,4-2(1 <i>H</i> ))-喹啉酮苯基胺基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	683	<500	<500
100		<i>N</i> <sup>1</sup> -(2-(异丙基磺酰)苯基)- <i>N</i> <sup>2</sup> -(2-甲氧基-4-吗啉基苯基)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>D</i> ]嘧啶-2,4-二胺	525	<20	<50
101		(±)- <i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	554	<20	<20

[1372]

102		( <i>R</i> )- <i>N</i> -甲基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5-甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺	490	<20	<50
103		<i>N</i> -甲基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	540	<20	<20
104		<i>N</i> -环丁基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	580	<20	<20
105		<i>N</i> -异丙基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	568	<20	<20
106		<i>N</i> -正丙基-2-(2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	568	<20	<20

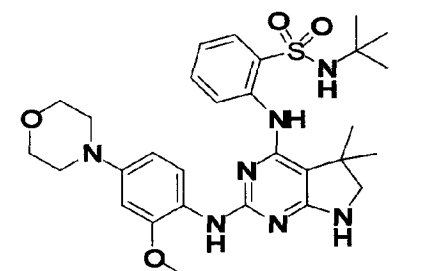
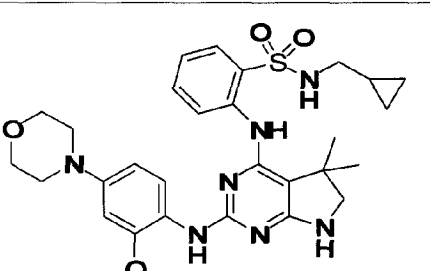
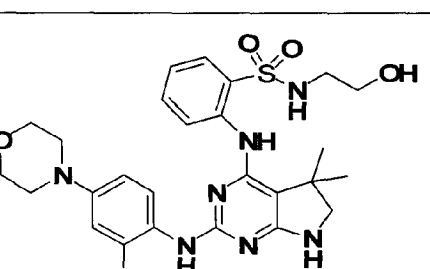
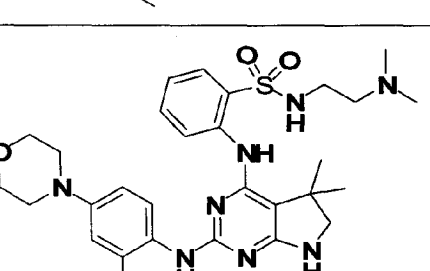
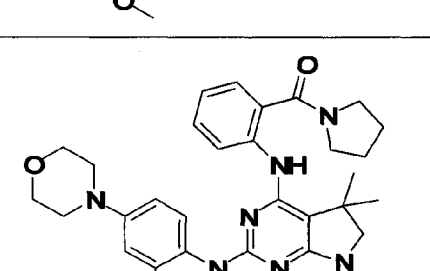
[1373]

107		<i>N</i> -异丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	582	<20	<20
108		<i>N</i> -环戊基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	594	<200	<500
109		<i>N</i> -环己基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	608	<200	<200
110		<i>N</i> -正丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	582	<20	<20
111		<i>N,N</i> -二甲基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	554	<20	<20

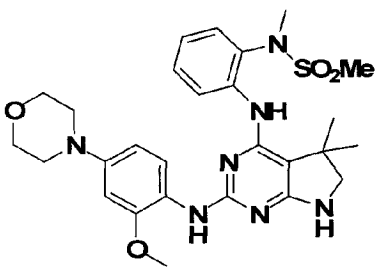
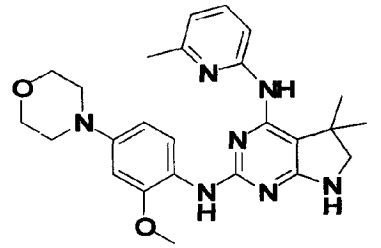
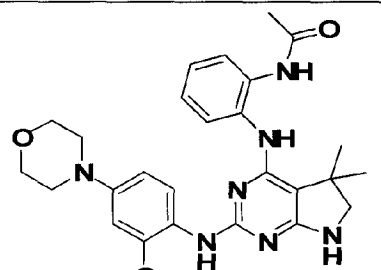
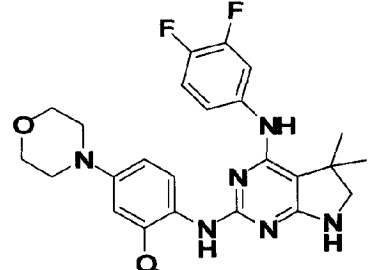
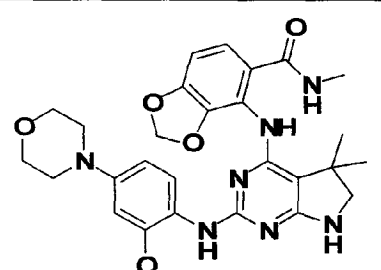
[1374]

112		<i>N</i> -仲丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5, 5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	582	<20	<20
113		<i>N</i> -乙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5, 5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	554	<20	<20
114		<i>N</i> -(3-甲氧基)丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5, 5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	598	<20	<20
115		<i>N</i> -(2-甲氧基)乙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5, 5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	584	<20	<20
116		<i>N</i> -苯基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5, 5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	602	<200	<500

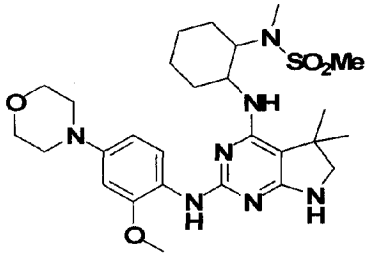
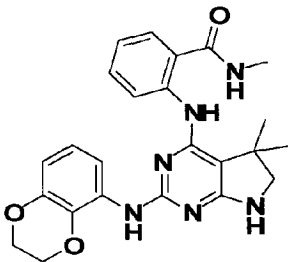
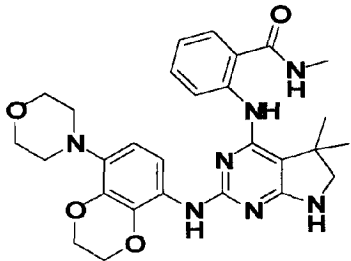
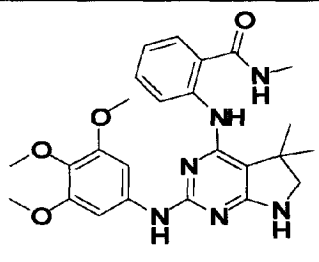
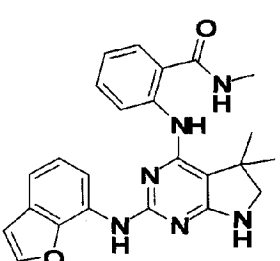
[1375]

117		<i>N</i> -叔丁基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5, 5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	582	<20	<20
118		<i>N</i> -环丙甲基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5, 5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	580	<50	<50
119		<i>N</i> -羟乙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5, 5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	570	<500	<200
120		<i>N</i> -( <i>N,N</i> -二甲基)乙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5, 5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯磺酰胺	597	<20	<50
121		2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5, 5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯甲酰环戊胺	544	<200	<200

[1376]

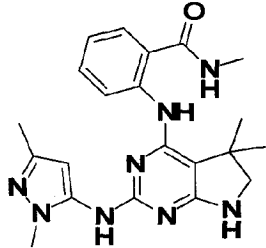
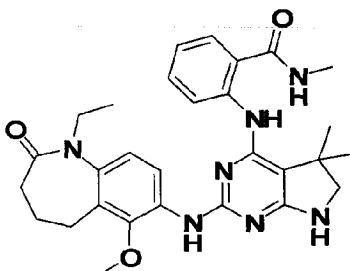
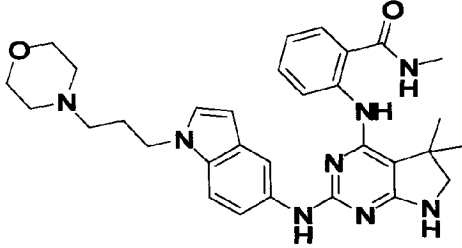
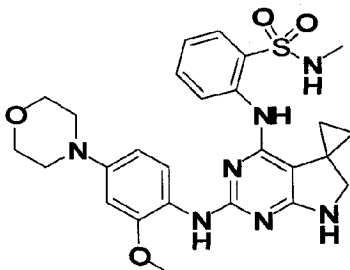
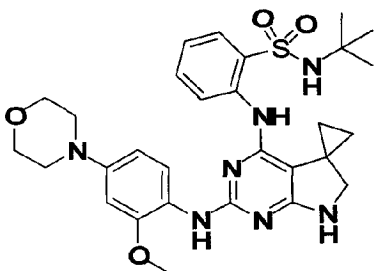
122		<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -甲磺酰基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯胺	554	<50	<100
123		<i>N</i> <sup>2</sup> -(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-5,5-二甲基- <i>N</i> <sup>4</sup> -(6-甲基吡啶-2)-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-2-基-1,4-二胺	462	<200	<500
124		<i>N</i> -乙酰基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯胺	504	<200	<200
125		3,4-二氟-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯	483	<1000	>1000
126		<i>N</i> -甲基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基氨基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯并[ <i>d</i> ][3,4]间二氧杂环戊烯甲酰胺	548	<1000	>1000

[1377]

127		<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -甲磺酰基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)环己胺	560	<100	<100
128		<i>N</i> -甲基-2-(2-(2,3-二氢苯并[ <i>b</i> ][1,4]双氧杂己-5-胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺	447	<20	<20
129		<i>N</i> -甲基-2-(2-(8-吗啡啉-2,3-二氢苯并[ <i>b</i> ][1,4]双氧杂己烯-5-胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺	532	<50	<100
130		<i>N</i> -甲基-2-(2-(3,4,5-三甲氧基苯基胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺	479	<200	<200
131		<i>N</i> -甲基-2-(2-(苯并呋喃-7-胺基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺基)苯甲酰胺	429	<20	<20

[1378]

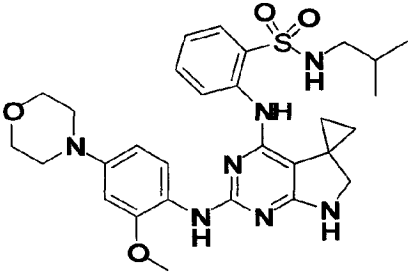
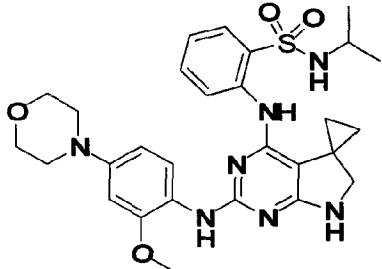
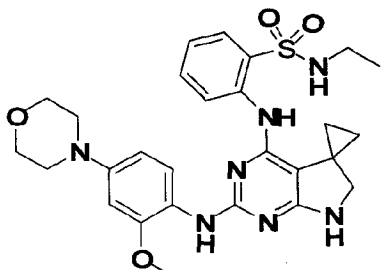
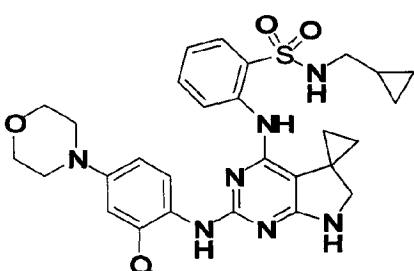
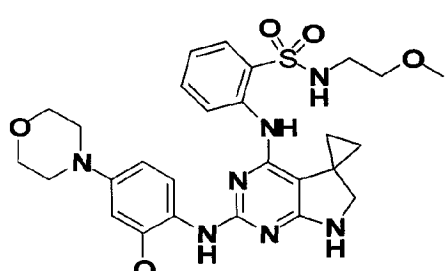


132		N-甲基-2-(2-(1,3- - 二甲基-1 <i>H</i> -吡唑 -5 - 氨基) -5, 5- 二甲基-6,7-二氢 -5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i> ] 嘧啶-4-胺基) 苯甲 酰胺	407	<20	<50
133		N-甲基-2-(2-( <i>N</i> - 乙基-6 - 甲氧基 -4,5 - 二氢- 1 <i>H</i> - 苯并[ <i>B</i> ] 环庚酰胺 -2 (3 <i>H</i> ) -7-胺基) -5, 5-二甲基-6,7- 二氢-5 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>d</i> ] 嘧啶 -4- 胺 基) 苯甲酰胺	530	<20	<50
134		N-甲基-2-(2-(1 - (3- 吗啡啉丙基) -1 <i>H</i> -吲哚-5 - 胺 基) -5, 5-二甲基 -6,7-二氢-5 <i>H</i> -吡咯 并[2,3- <i>d</i> ]嘧啶-4-胺 基) 苯甲酰胺	555	<200	<200
135		N-甲基-2-(2'(2- 甲氧基-4-吗啡啉 苯基胺基) - 6',7'- 二氢螺[环丙烷 -1,5'- 吡咯 并 [2,3- <i>d</i> ]嘧啶]-4'-胺 基) 苯磺酰胺	538	<50	<20
136		N-叔丁基-2-(2'(2- 甲氧基-4-吗啡啉 苯基胺基) - 6',7'- 二氢螺[环丙烷 -1,5'- 吡咯 并 [2,3- <i>d</i> ]嘧啶]-4'-胺 基) 苯磺酰胺	580	<20	<20

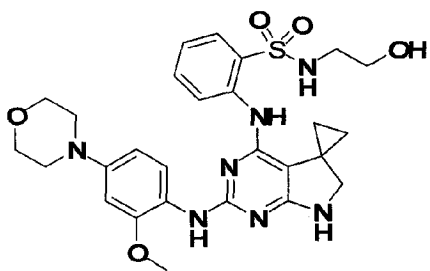
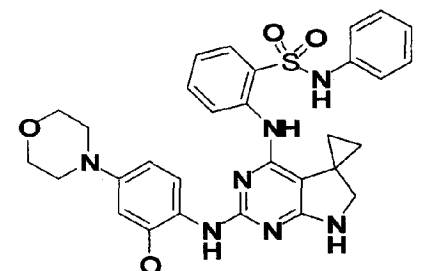
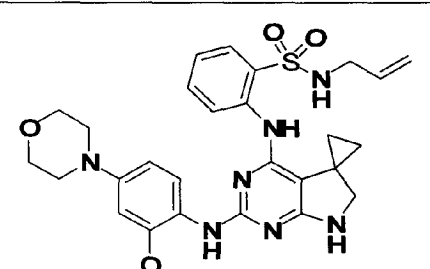
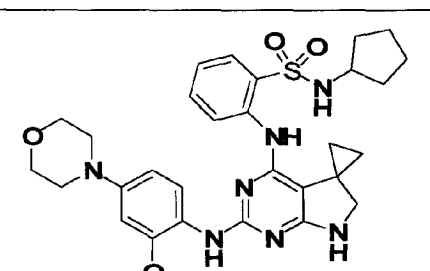
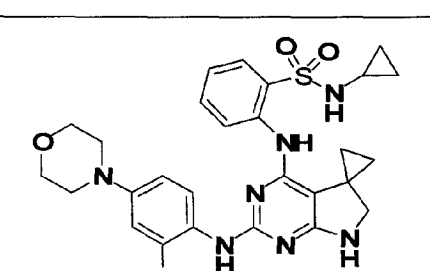
[1379]

147		N-仲丁基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺	580	<20	<20
148		N-正丙基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺	566	<20	<20
149		N-环己基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺	606	<500	<500
150		N-环丁基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺	578	<20	<20
151		N,N-二甲基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺	552	<20	<20

[1380]

137		N-异丁基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺	580	<20	<20
138		N-异丙基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺	566	<20	<20
139		N-乙基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺	552	<20	<20
140		N-环丙甲基-2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺	578	<20	<20
141		2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)-N-(2-甲氧基乙基)-苯磺酰胺	582	<20	<20

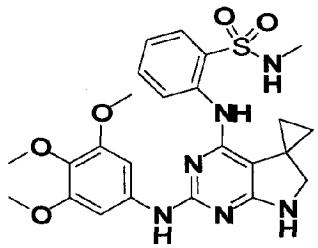
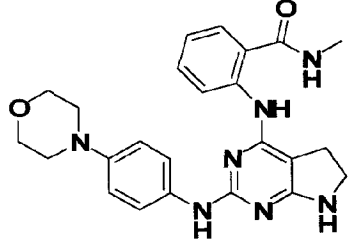
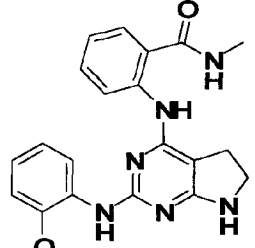
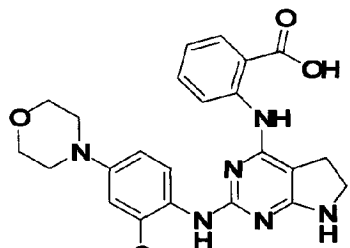
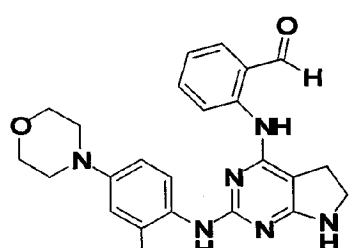
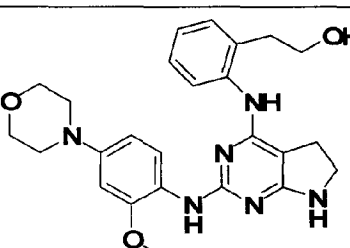
[1381]

142		N-(2-羟基乙基)-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺	568	>1000	>1000
143		N-苯基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺	600	<100	<200
144		N-烯丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺	564	<20	<20
145		N-环戊基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺	592	<100	<100
146		N-环丙基-2-(2-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯磺酰胺	564	>1000	>1000

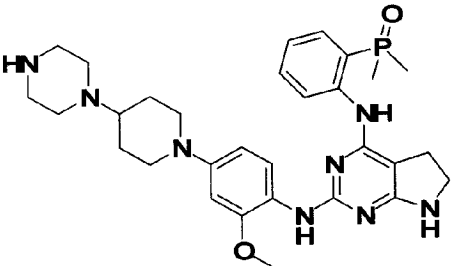
[1382]

152		2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)-N-甲基-苯甲酰胺	502	<50	<20
153		N4'-(3,4-二氟苯基)-N2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2',4'-二胺	481	<200	<500
154		N2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基)-N4'-(6-甲基吡啶-2-基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-2',4'-二胺	460	<50	<100
155		N-(2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯基)乙酰胺	502	<50	<50
156		N-(2-(2'-(2-甲氧基-4-吗啡啉苯基胺基)-6',7'-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-4'-胺基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺	552	<20	<20

[1383]

157		N-甲基-2-(2-(2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基)-6,7-二氢螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]咪唑]-4'-胺基)苯磺酰胺	513	<20	<20
158		N-甲基-2-(2-(2-(4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]咪唑-4-胺基)苯甲酰胺	446	<100	<100
159		N-甲基-2-(2-(2-(2-甲氧基苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]咪唑-4-胺基)苯甲酰胺	391	<200	<200
160		2-(2-(2-(2-甲氧基4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]咪唑-4-胺基)苯甲酸	463	<500	<1000
161		2-(2-(2-(2-甲氧基4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]咪唑-4-胺基)苯甲醛	447	<1000	<1000
162		2-(2-(2-(2-甲氧基4-吗啡啉苯基氨基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]咪唑-4-胺基)苯乙醇	449	<1000	<1000

[1384]

163		2-(2-(2-(2-甲氧基 -(4-哌嗪)吗啡啉苯 基氨基)-6,7-二氢 -5H-吡咯并[2,3-d] 咪啉-4-胺基)苯基 二甲基氧磷	577	<100	<50
-----	---	---	-----	------	-----