

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014年5月22日 (22.05.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/075318 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 413/04 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/559 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2012/084846

(22) 国际申请日: 2012年11月19日 (19.11.2012)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 江苏先声药业有限公司 (JIANGSU SIMCERE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市玄武大道 699 号-18, Jiangsu 210042 (CN)。

(72) 发明人: 刘飞 (LIU, Fei); 中国江苏省南京市玄武大道 699 号-18, Jiangsu 210042 (CN)。沈晗 (SHEN, Han); 中国江苏省南京市玄武大道 699 号-18, Jiangsu 210042 (CN)。丛欣 (CONG, Xin); 中国江苏省南京市玄武大道 699 号-18, Jiangsu 210042 (CN)。朱新荣 (ZHU, Xinrong); 中国江苏省南京市玄武大道 699 号-18, Jiangsu 210042 (CN)。吴刚 (WU, Gang); 中国江苏省南京市玄武大道 699 号-18, Jiangsu 210042 (CN)。赵鑫鑫 (ZHAO, Xinxin); 中国江苏省南京市玄武大道 699 号-18, Jiangsu 210042 (CN)。陈盼 (CHEN, Pan); 中国江苏省南京市玄武大道 699 号-18, Jiangsu 210042 (CN)。王佳 (WANG, Jia);

中国江苏省南京市玄武大道 699 号-18, Jiangsu 210042 (CN)。

(74) 代理人: 南京天华专利代理有限公司 (NANJING TIANHUA PATENT AGENT CO., LTD.); 中国江苏省南京市山西路 67 号世贸中心大厦 A1 座 23 层, Jiangsu 210009 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

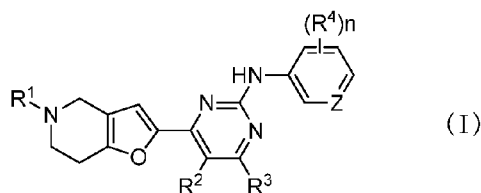
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PYRIMIDINE COMPOUNDS AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 嘧啶类化合物及其应用



(57) Abstract: Disclosed in the present invention are compounds of general formula (I) and pharmaceutically acceptable equivalents or salts thereof, and the use of the compounds as a Janus kinase inhibitor for application in a variety of medicinal uses.

(57) 摘要: 本发明公开了通式 (I) 化合物及其药学上可接受的等价物或盐, 以及化合物可以作为 Janus 激酶抑制剂应用于多种医药用途。



WO 2014/075318 A1

嘧啶类化合物及其应用

技术领域:

本发明涉及生物医药领域，具体涉及嘧啶类化合物和药学上可接受的等价物或盐，及其制备方法和作为 Janus 激酶抑制剂的用途。

背景技术:

蛋白激酶由一系列结构上相关的酶组成，主要负责细胞内信号转导过程的控制。通常，蛋白激酶通过影响从核苷三磷酸向参与信号传导途径的蛋白受体的磷酸基转移，而介导胞内信号。这些磷酸化事件起到调制或调节目标蛋白生物功能的分子开关作用。很多疾病都与通过上述蛋白激酶介导的事件所引发的异常细胞反应有关。

Janus 激酶(JAK)，包括 JAK1，JAK2，JAK3 和 TYK2 属于细胞质蛋白激酶，与 I 型和 II 型细胞因子受体作用，调节细胞因子信号转导。JAK1，JAK2 和 TYK2 可以抑制多种基因表达，然而 JAK3 仅在粒细胞中发挥作用。细胞因子受体的典型功能是作为异二聚体形式存在，因此通常不是一种 JAK 激酶与细胞因子受体作用。

JAK 家族的下游底物包括转录蛋白的信号转导剂和激活剂(STAT)。JAK/STAT 信号转导涉及很多异常免疫反应，如变态反应，哮喘，自身免疫病如移植排斥，类风湿性关节炎，肌肉缩性侧索硬化和多发性硬化以及实体和血液恶性肿瘤如白血病，淋巴瘤。

遗传生物学研究表明，JAK1 通过与 IFN α ，IFN γ ，IL-2，IL-6 等细胞因子受体作用而发挥作用，JAK1 敲除小鼠由于 LIF 受体信号缺失而死亡。观察 JAK1 敲除小鼠的特征组织，发现 JAK1 在 IFN，IL-10，IL-2/IL-4，和 IL-6 等细胞通路中起重要作用。

遗传生物学研究表明，JAK2 与单链，IL-3 和干扰素 γ 细胞因子受体家族之间存在联系。与此相对应，JAK2 敲除小鼠死于贫血。激酶介导的 JAK2 变异与人体骨髓增生紊乱相关，包括真性红细胞增多，自发性血小板增多，慢性特发性骨髓纤维化，伴有骨髓纤维化的骨髓性组织转化，慢性特骨髓性白血病，慢性骨髓单核细胞性白血病等。

JAK3 特异性的作用于 γ 细胞因子受体链，它在 IL-2，IL-4，IL-7，IL-9，IL-15，IL-21 等细胞因子受体中存在。JAK3 在淋巴细胞生长，增生，变异过程中起到重要作用，发生异常可以导致严重的免疫缺失。基于其调节淋巴细胞的作用，JAK3 以及 JAK3 介导的通

路用于调节免疫抑制的适应症。JAK3 在很多异常免疫应答的介导中有牵连，如变态反应，哮喘，自身免疫疾病如抑制移植排斥，类风湿性关节炎，肌肉缩性侧索硬化和多发性硬化以及实体和血液恶性肿瘤如白血病，淋巴瘤。

TYK2 作用于 I 型干扰素，IL-6，IL-10，IL-12，IL-23 等细胞因子受体复合物。与之相一致的是，衍生于 TYK2 缺失的人的初级细胞，在 I 型干扰素，IL-6，IL-10，IL-12，IL-23 的信号传导中存在障碍。

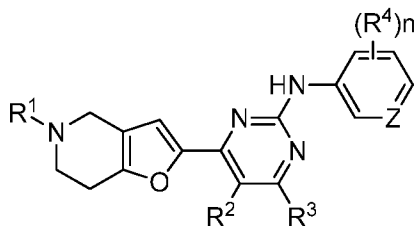
综上所述，迫切需要开发出可用于蛋白激酶抑制剂的化合物，确切的说，需要开发可用于 JAK 家族激酶抑制剂的化合物。本发明的新化合物可以抑制一种或多种 JAK 激酶，因此预期可用于治疗与之相关的疾病。

发明内容：

本发明的目的在于提供一类新的嘧啶类化合物。

本发明的目的可以通过以下措施达到：

一类嘧啶类化合物，如结构通式 (I) 化合物及其药学上可接受的等价物或盐：



式 (I)

其中：

R^1 为任意取代的烷基、环烷基、酰基、磺酰基；

R^2 为氢、卤素、C1-C6 直链或支链烷基、环烷基、卤代 C1-C6 直链或支链烷基；

R^3 为氢、卤素；

或者 R^2 与 R^3 以及与连接它们的碳原子一起形成一个 5 元的杂芳环；

Z 独立的选自 N、 CR^4 ；

n 为 0-3 整数；

R^4 独立地选自氢、卤素、 R^5 、 OR^5 、OH、 R^6 、CN、 CF_3 、 $(CH_2)_nN(R^5)_2$ 、 NO_2 、 R^5R^6 、 OR^5R^6 或者两个 R^4 取代基与它们连接的碳原子共同形成饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环基；

R^5 是氢、取代或未取代的 C1-C4 烷基、或者取代或未取代的 C1-C4 亚烷基、其中至多两个碳原子可以任选地被 CO、S、SO₂、或 O 替代；

R^6 是 NH₂、NHR⁵、N(R⁵)₂、N(R⁴)₂、取代或未取代的吗啉基、取代或未取代的硫代吗啉基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的咪唑基；

本发明的目的还在于提供新的嘧啶类化合物的用途，具体地说是作为 Janus 激酶抑制剂的用途。

发明详述

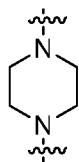
烷基表示具有所述数目之碳原子的未经取代或经取代的直链或支链饱和烃基。典型的烷基包括（但不限于）甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、3-甲基庚基、2,2-二甲基丁基和 2,3-二甲基丁基。

环烷基表示全部为碳的单环、稠合、螺环或桥环的环。典型地为环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、螺[3.4]辛烷、二环[3.1.1]己烷。

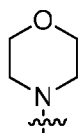
亚烷基表示本身或作为另一取代基的部分，系指具有两个终端单价基中心之直链饱和或不饱和烷二基，其从直链母烷、烯或炔的两个终端碳原子各移除一个氢原子而得。典型的亚烷基包括（但不局限于）亚甲基、亚乙基、亚乙烯基、亚乙炔基、亚丙基、亚丁基等。

饱和的杂环基即杂环烷基，表示含 1 个或多个 N、O 或 S 的杂原子的单环或稠合的环。典型地为含 1 个或多个 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂环基，例如哌嗪子基、吗啉代基、哌啶子基、吡咯烷基及其衍生物。

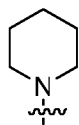
哌嗪子基指的是具有以下化学结构的基团。



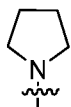
吗啉代基指的是具有以下化学结构的基团。



哌啶子基指的是具有以下化学结构的基团。



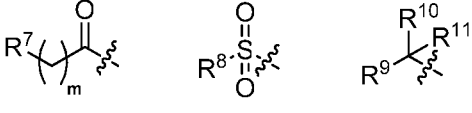
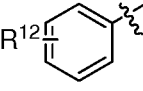
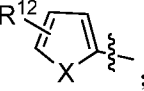
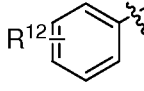
吡咯烷基指的是具有以下化学结构的基团。

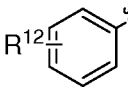
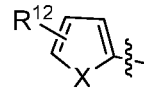




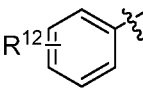
不饱和的杂环基即杂芳基，表示 5 至 12 个环原子的单环或稠合环基团，含有一个、两个、三个或四个选自 N、O 或 S 的环杂原子，其余环原子是 C，另外具有完全共轭的 π 电子系统。典型的杂芳基（但不局限于）吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、嘧啶、吡啶。

卤素或卤素基团为氟、氯、溴或碘。优选为氟、氯、溴。被卤素取代的 C₁₋₃ 烷基基团表示其中 1 个或多个氢被卤素置换的烷基，优选含一个、两个或三个卤素基团。

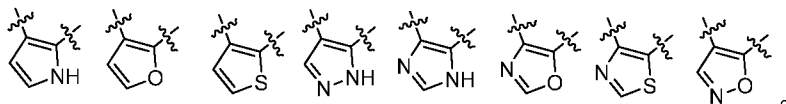
在一种优选方案中，R¹ 为：
，其中 R⁷ 为 C1-6 直链或支链烷基、-CN、-NHSO₂R¹²、-NHOH、-NHCOR¹²、-CON(R¹²)₂、-N(R¹²)₂、-OR¹²、-CF₃、 或 ；R⁸ 为 C1-6 直链或支链烷基、C3-C7 环烷基、 或 ；R⁹、R¹⁰ 或 R¹¹ 相同或不同，各自独立选自卤素、氢、C1-C6 直链或支链烷基、C3-C7 环烷基、 或 ；R¹² 选自氢、-CN、-NHSO₂R⁵、卤素、-N(R⁵)₂、-OR⁵、-CF₃ 或 C1-C3 直链或支链烷基；X 选自 S、NH 或 O；m 为 0-3 整数。

在另一种优选方案中，R¹ 为下列基团：
，其中 R⁷ 为 C1-C4 直链或支链烷基、-CN、 或 ；R⁸ 为 C1-C4 直链或支链烷基；R⁹、R¹⁰ 或 R¹¹ 相同或不同，各自独立选自卤素、氢或 ；R¹² 选自 -CN 或氢；X 为 S；m 为 0 或 1。

作为一种优选，在上述方案中，R⁷为-CN、、、 或 ;

R⁸为甲基；R⁹或R¹⁰为氢；R¹¹为 ；R¹²为-CN或氢；X为S；m为0或1。

在一种技术方案中，R²为氢、卤素、C1-C4直链或支链烷基或卤代C1-C4直链或支链烷基；R³为氢；或者R²、R³与连接它们的碳原子一起组成以下杂环：



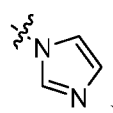
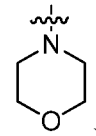
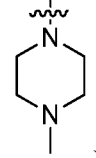
作为一种优选，本发明提供的结构如式(I)所示的化合物中，R²为氢、-F、-CH₃、

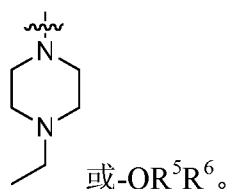
-CF₃、R³为氢；或者R²、R³与连接它们的碳原子一起组成以下杂环：

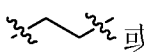
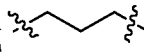
在一种优选的技术方案中，Z为CR⁴。

在一种优选的技术方案中，R⁴为氢、卤素、-NO₂、-OH、C1-C6直链或支链烷氧基、取代或非取代的饱和或不饱和的5或6元饱和或不饱和杂环基或-OR⁵R⁶；R⁵是取代或未取代的C1-C3亚烷基；R⁶是NH₂、C1-C6直链或支链烷基氨基、取代或未取代的吗啉基、取代或未取代的硫代吗啉基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的咪唑基；R⁴、R⁵和R⁶中的取代基分别独立地为卤素、羟基、C1-C6直链或支链烷基、羟基取代的C1-C6直链或支链烷基、C3-C7环烷基、C3-C7环烷甲酰基、二恶烷基或哌啶基。

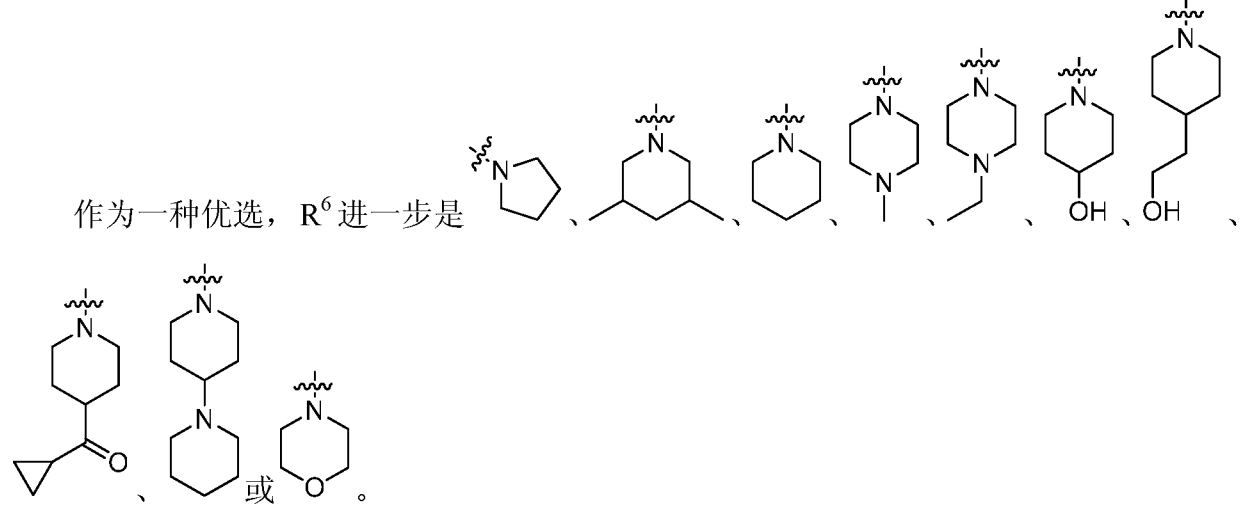
作为一种优选，R⁴为氢、-F、-NO₂、-OH、C1-C4直链或支链烷氧基、吡咯烷基、C1-C6烷基取代的吡咯烷基、哌啶基、C1-C6烷基取代的哌啶基、哌嗪基、C1-C6烷基取代的哌嗪基、吗啉基、C1-C6烷基取代的吗啉基、咪唑基、C1-C6烷基取代的咪唑基或-OR⁵R⁶。

作为一种优选，R⁴进一步为氢、-F、-NO₂、-OH、-OCH₃、、、、



在一种优选的技术方案中，R⁵为  或 .

在一种优选的技术方案中，R⁶ 是取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的硫代哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的哌啉基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的咪唑基；所述取代基为羟基、C1-C6 直链或支链烷基、羟基取代的 C1-C6 直链或支链烷基、C1-C6 烷基酰基、C3-C7 环烷甲酰基或哌啶基。



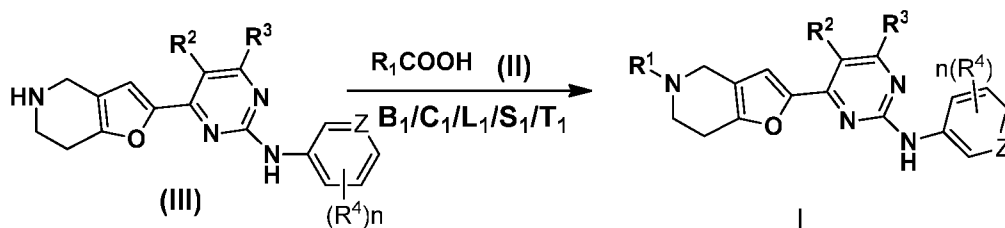
在一种优选的技术方案中，n 为 0、1 或 2。其中优选当 n 为 1 时，R⁴ 为苯环上氨基的对位取代基；当 n 为 2 时，R⁴ 为苯环上氨基的间位和对位取代基。

式 (I) 的嘧啶类化合物的具体实例包括下表所列的那些化合物：

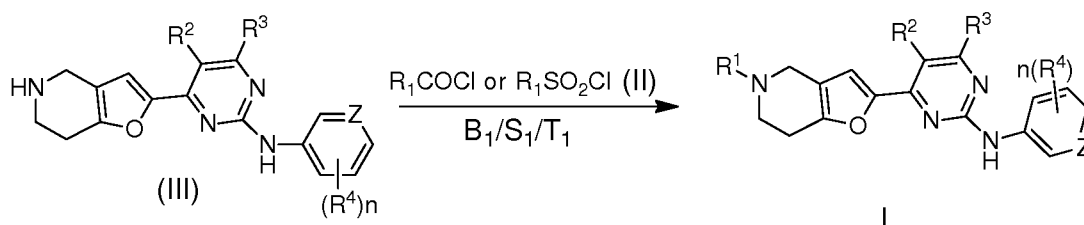
胶、植物油和聚乙二醇。

本发明还涉及具有通式 (I) 的制备方法, 其特征在于, 包括,

1. (a) 胺片段 (III) 与取代羧酸 (II) 在溶剂 S_1 中碱 B_1 、催化剂 C_1 、缩合剂 L_1 存在下在温度 T_1 条件下反应生成化合物 (I)。



(b) 胺片段 (III) 与取代酰氯 (II) 在溶剂 S_2 中碱 B_2 存在下在温度 T_2 条件下反应生成化合物 (I)。



为了制备本发明通式 (I) 中所述的化合物, 所述的制备方法, 其特征在于, 在制备过程中, 所述的溶剂 S_1 选自有机溶剂, 如二氯甲烷、乙酸乙酯, 优选为二氯甲烷; 所述的碱 B_1 选自有机碱, 如三乙胺、N-乙基二异丙胺, 优选为三乙胺; 所述的催化剂 C_1 可以对二甲氨基吡啶、4-吡咯烷基吡啶、1-羟基苯并三唑、三丁基磷, 优选为 1-羟基苯并三唑; 缩合剂 L_1 为碳酰二咪唑、二环己基碳二亚胺、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺, 优选为 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺; 温度 T_1 为 $-15-15^\circ\text{C}$, 优选为 0°C 。

本发明还提供了新的嘧啶类衍生物用途, 具体地说是作为 Janus 激酶抑制剂的用途。其中包括但不限于, 真性红细胞增多, 自发性血小板增多, 慢性特发性骨髓纤维化, 伴有骨髓纤维化的骨髓性组织转化, 慢性特发性骨髓性白血病, 慢性骨髓单核细胞性白血病, 变态反应, 哮喘, 自身免疫疾病如抑制移植排斥, 类风湿性关节炎, 肌肉缩性侧索硬化和多发性硬化以及实体和血液恶性肿瘤如白血病, 淋巴瘤等。

发明还提供了上述各化合物在制备治疗 JAK2、JAK3 介导的病症药物方面的应用, 包括向需要此类治疗的系统或个体施用有效量的本发明中任一所定义的化合物或其药物组合物, 从而治疗所述病症。

为了检验本发明提供的化合物对于 JAK 激酶的作用水平, 采用生化水平酶活性测试

来确定本发明的各种化合物对一种或多种 PK 的活性和作用水平。使用工艺中熟知的方法，对于任何激酶均可按照同样的方式设计类似的实验。

在生化水平酶活性测试中，利用 HTRF 技术检测酪氨酸激酶的活性，HTRF 是一种时间分辨荧光共振能量转移技术。HTRF(均相时间分辨荧光)是用来检测均相体系中待测物的一种最常用的方法，这种技术结合了荧光共振能量转移(FRET) 和时间分辨技术(TR)，已经被广泛应用于基于细胞实验和生化实验的药物研发的不同阶段。根据 HTRF 法的测定原理，将纯酶 JAK2 与生物素化的底物以及 ATP 一起孵育反应后，加入亲和素标记的 XL-665 和识别底物磷酸化的 Eu 标记的抗体，当底物被 JAK2 磷酸化后，Eu 标记的抗体即可以识别该磷酸化产物，与亲和素标记的 XL665 形成时间分辨的荧光共振能量转移 (FRET)，而未被磷酸化的底物由于不能被抗体识别而无法形成 FRET 信号，通过测定 665 nm 和 620 nm 的荧光信号差值测定待测物在不同浓度下对 JAK2、JAK3 激酶的抑制活性。因而，采用此法可测定本发明化合物对上述酪氨酸激酶的生化水平的活性作用，同时利用本领域熟知的方法，可以对其它蛋白激酶使用相似的测定方法。

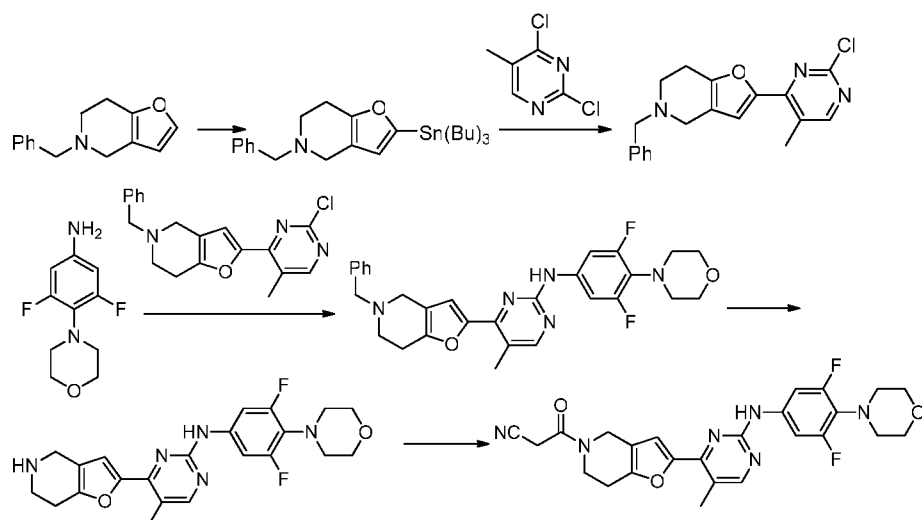
本发明制备的结构如式 I 所示的化合物对多种激酶活性具有很好的抑制作用，其对 JAK2、JAK3 激酶的半数抑制浓度 (IC₅₀) 普遍在 10⁻⁷ mol.L⁻¹ 以下。由此推知，本发明具有式 I 结构的化合物可应用于制备治疗有机体中 JAK 激酶相关疾病的药物。

具体实施方式：

本发明公开了一种化合物及其制备方法、该化合物的中间体及其制备方法，及其该化合物作为 JAK 激酶抑制剂的应用，本领域技术人员可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明。本发明的方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。

下面结合实施例，进一步阐述本发明：

实施例 1：化合物 1 的制备



1-苄基-4-三丁基锡-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

氮气保护下，向反应瓶中加入 1-苄基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (11.2mg, 1eq) 和干燥四氢呋喃 (150 μ L)，冰浴条件下滴加正丁基锂 (16.05 μ L, 1eq)，继续滴加三丁基氯化锡 (20.8mg, 1.6eq)，滴加完毕，继续反应 2.5 小时。停止反应，加水淬灭，乙酸乙酯 (10 mL*5) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩，粗品硅胶柱层析得到 1-苄基-4-三丁基锡-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (19.25mg)。

1-苄基-4-(3-氯-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

向反应瓶中加入 1-苄基-4-三丁基锡-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (3.2mg, 1eq)，2,4-二氯-5-甲基-嘧啶 (0.97mg, 1eq)， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.42mg, 0.1eq) 和 DMF (5mL)，80 度加热反应 5 小时。停止反应，加水 (5 mL)，二氯甲烷 (5 mL*5) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩，粗品硅胶柱层析得到 1-苄基-4-(3-氯-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (0.47mg)。

1-苄基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

向微波瓶中加入 3,5-二氟-4-吗啉基苯胺 (347.0mg, 1.1eq)，1-苄基-4-(3-氯-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (500.0mg, 1eq)，二氧六环的盐酸溶液 (6.6M) (668 μ L)，碘化钾 (97mg, 0.4eq) 和三氟乙醇 (5mL)，于微波下 145 $^{\circ}\text{C}$ 反应 1 小时。加水 (20 mL)，饱和 NaHCO_3 水溶液洗，二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩，粗品硅胶柱层析得到 1-苄基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (723.6mg)。

4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

向反应瓶中加入 1-苄基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c]

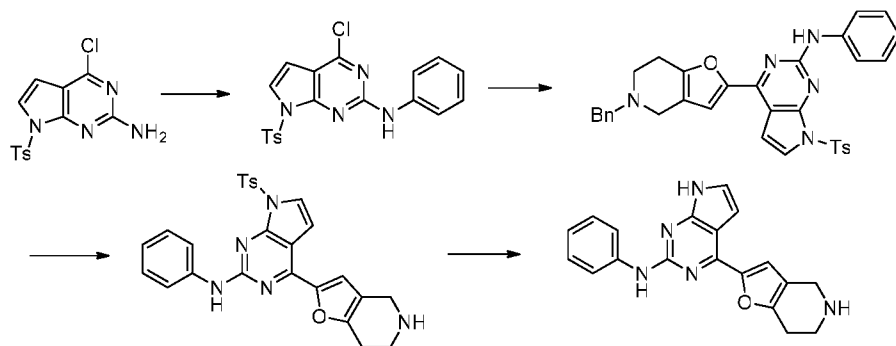
哌啶 (300.0mg, 1eq), 氯甲酸-1-氯乙酯 (125 μ L, 2eq), 三乙胺 (80.75 μ L) 和二氯甲烷 (9mL), 室温搅拌 7 小时, 浓缩反应液, 加入甲醇 (10mL), 60 度加热反应 2 小时, 冷至室温, 有固体析出, 抽滤, 用少量甲醇洗涤得 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (157.9mg)。

1-脞基酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶向反应瓶中加入 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (108mg, 1eq), 氰基乙酸 (42.84mg, 2eq), 1-羟基-苯并-三氮唑 (85.11mg, 2.5eq), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (120.77mg, 2.5eq), 催化量的 DIPEA 和二氯甲烷 (20mL), 室温反应 4 小时, 电磁搅拌。停止反应, 加水 (20 mL), 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗, 二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 1-脞基酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (66.0mg)。

MS: [M+H]⁺ = 495.0.

¹H-NMR (500 M, DMSO-*d*₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.59-7.62 (d, 2H), 7.18-7.27 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.18-4.23 (d, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.05 (s, 6H), 2.38 (s, 3H) ppm。

实施例 2: 化合物 2 的制备



4-氯-N-苯基-7-对甲苯磺酰基-7H-吡咯 [2,3-d] 嘧啶-2-胺

向反应瓶中加入 4-氯-7-对甲苯磺酰基 7H-吡咯 [2,3-d] 嘧啶-2-胺 (322.0mg, 1eq), 碘代苯 (204.1mg, 1eq), Pd(OAc)₂ (16.2mg, 0.1eq), Cs₂CO₃ (32.5mg, 0.1eq) 和二恶烷 (5mL), 110 度反应, 电磁搅拌。停止反应, 加水 (5 mL), 二氯甲烷 (5 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 4-氯-N-苯基-7-对甲苯磺酰基-7H-吡咯 [2,3-d] 嘧啶-2-胺 (367.0mg)。

1-苄基-4-(3-苯胺基-5-对甲苯磺酰基吡咯并 [4,3-b] 嘧啶基)-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

向反应瓶中加入 1-苄基-4-三丁基锡-咪唑并 [3,2-c] 哌啶 (502.0mg, 1eq), 4-氯-N-苯基-7-对甲苯磺酰基吡咯 [2,3-d] 嘧啶-2-胺 (398.8mg, 1eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (70.1mg, 0.1eq) 和 DMF (10mL), 95 度加热反应 2 小时。停止反应, 加水 (5 mL), 二氯甲烷 (5 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 1-苄基-4-(3-苯胺基-5-对甲苯磺酰基吡咯并 [4,3-b] 嘧啶基)-咪唑并 [3,2-c] 哌啶(532.7mg)。

4-(3-苯胺基-5-对甲苯磺酰基吡咯并 [4,3-b] 嘧啶基)-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

向反应瓶中加入 1-苄基-4-(3-苯胺基-5-对甲苯磺酰基吡咯并 [4,3-b] 嘧啶基)-咪唑并 [3,2-c] 哌啶 (120mg, 1eq), 氯乙酸-1-氯乙酯 (34 μ L, 1.5eq), 二氯甲烷 5mL, 室温反应 1 小时, 浓缩反应液, 加入甲醇 5mL, 升温至回流反应 2 小时, 电磁搅拌。停止反应, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 4-(3-苯胺基-5-对甲苯磺酰基吡咯并 [4,3-b] 嘧啶基)-咪唑并 [3,2-c] 哌啶 (43.0mg)。

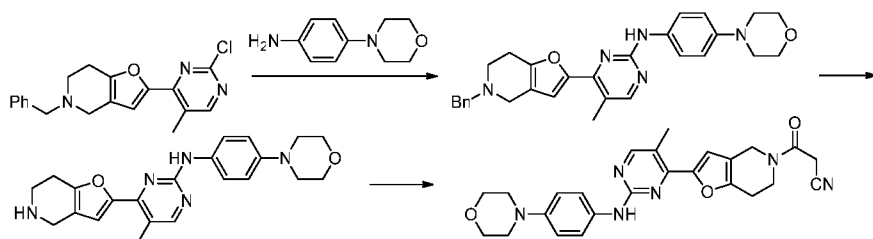
4-(3-苯胺基吡咯并 [4,3-b] 嘧啶基)-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

向反应瓶中加入 4-(3-苯胺基-5-对甲苯磺酰基吡咯并 [4,3-b] 嘧啶基)-咪唑并 [3,2-c] 哌啶 (20mg, 1eq), 甲醇 5mL, 二氯甲烷 2mL, 2MNaOH1mL, 升温至回流, 反应 1 小时, 电磁搅拌。停止搅拌, 浓缩反应液, 加水 (10 mL), 二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 4-(3-苯胺基吡咯并 [4,3-b] 嘧啶基)-咪唑并 [3,2-c] 哌啶 (6.1mg)。

MS: [M+H]⁺ = 332.1.

¹H-NMR (500 M, DMSO-*d*₆) δ 11.52 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.29-7.19 (m, 4H), 6.88 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.72(s, 2H) ppm。

实施例 3: 化合物 3 的制备



1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

向微波瓶中加入 1-苄基-4-(3-氯-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶 (2.85g, 1eq), 4-

吗啉苯胺 (1.5g, 1eq), 二氧六环的盐酸溶液 (6.6M) (2.8mL, 2.2eq), 碘化钾 (0.5g, 0.04eq) 和三氟乙醇 (10mL), 于微波下 165 °C 反应 2 小时。加水 (20 mL), 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗, 二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶 (3.4g)。

4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

向反应瓶中加入 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶 (3.35g, 1eq), 氯甲酸-1-氯乙酯 (1.8mL, 2.5eq), 三乙胺 (2.4mL) 和二氯甲烷 (80mL), 室温搅拌 7 小时, 浓缩反应液, 加入甲醇 (20mL), 60 度加热反应 2 小时, 冷至室温, 有固体析出, 抽滤, 用少量甲醇洗涤得 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶 (2.34g)。

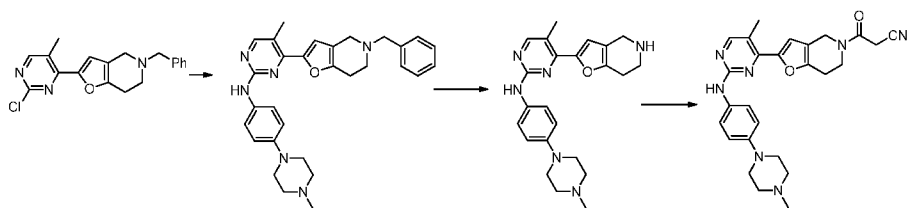
1-脞基乙酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 1 中 1-脞基酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶改为 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶。

MS: [M+H]⁺ = 459.2.

¹H-NMR (500 M, DMSO-*d*₆) δ 9.21-9.22 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64-7.66 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.88-6.90 (d, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.85-3.88 (t, 1H), 3.70-3.74 (m, 5H), 3.01-3.03 (t, 3H), 2.91-2.92 (m, 2H), 2.79-2.81 (m, 1H), 2.33(s, 3H)ppm。

实施例 4: 化合物 4 的制备



1-苄基-4-(3-(4-N-甲基哌啶基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 3 中 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 4-吗啉基苯胺改为 N-甲基哌啶基苯胺。

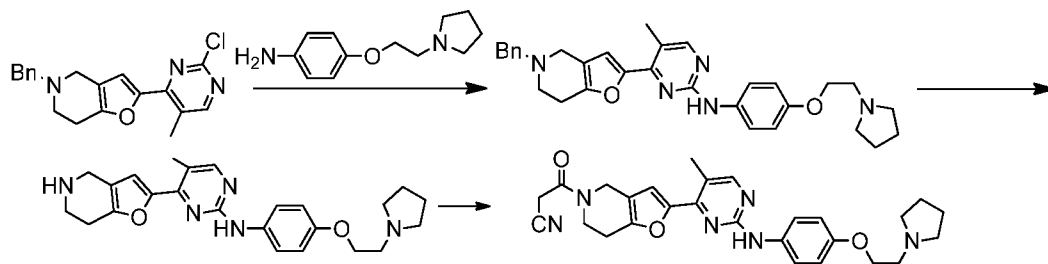
4-(3-(4-N-甲基哌啶基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 3 中 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶改为 1-苄基-4-(3-(4-N-甲基哌嗪基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶。
1-脞基乙酰基-4-(3-(4-N-甲基哌嗪基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶
制备方法同实施例 3 中 1-脞基乙酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶改为 4-(3-(4-N-甲基哌嗪基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 472.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.26-9.27 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64-7.67 (d, 2H), 7.16-7.20(d,1H),6.90-6.92(d,2H), 4.44-4.53 (d,2H), 4.17-4.22 (d, 2H),3.86-3.89(t,1H), 3.71-3.74 (t, 1H), 3.11 (s, 4H), 2.92 (s, 1H), 2.82 (s, 1H) , 2.64 (s, 4H), 2.34 (s, 6H)ppm。

实施例 5: 化合物 5 的制备



1-苄基-4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶
制备方法同实施例 3 中 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 4-吗啉基苯胺改为 2-吡咯烷-1-乙氧基苯胺。

4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶
制备方法同实施例 3 中 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶改为 1-苄基-4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶。

1-脞基乙酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

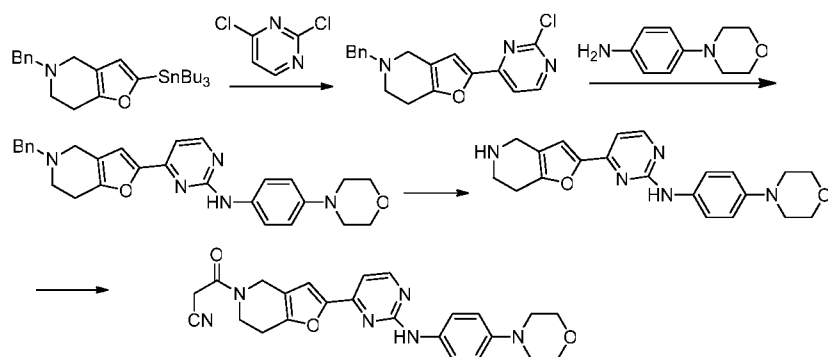
制备方法同实施例 1 中 1-脞基酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-

咪喃并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基) 嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶改为 4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基) 苯胺基)-6-甲基) 嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 487.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, CDCl_3) δ 8.23(s, 1H), 7.52-7.54(d, 2H), 7.01-7.06(t, 2H), 6.93-6.95(d, 2H), 4.51-4.64(d, 2H), 4.21-4.22(d, 2H), 3.81-3.84, 4.01-4.04(dt, 2H), 3.04(s, 2H), 2.82-2.91(d, 2H), 2.82(s, 4H), 2.40(s, 3H), 2.24-2.26(m, 2H), 1.90(s, 4H)ppm。

实施例 6: 化合物 6 的制备



1-苄基-4-(3-氯)嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶

向反应瓶中加入 1-苄基-4-三丁基锡-咪喃并 [3,2-c] 哌啶 (1.69g, 1eq), 2,4-二氯-嘧啶 (500.0mg, 1eq), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.24g, 0.1eq) 和 DMF (15mL), 80 度加热反应 2 小时。停止反应, 加水 (5 mL), 二氯甲烷 (5 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 1-苄基-4-(3-氯)嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶 (365.0mg)。

1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基))嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶

向微波瓶中加入 4-吗啉基苯胺 (65.0mg, 1.1eq), 1-苄基-4-(3-氯-)嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶 (120.0mg, 1eq), 二氧六环的盐酸溶液 (6.6M) (184 μL), 碘化钾 (20.6mg, 0.4eq) 和三氟乙醇 (5mL), 于微波下 160 $^\circ\text{C}$ 反应 2 小时。加水 (20 mL), 饱和 NaHCO_3 水溶液洗, 二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基))嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶 (127.5mg)。

4-(3-(4-吗啉基苯胺基))嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶

向反应瓶中加入 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基))嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶 (124.0mg, 1eq), 氯甲酸-1-氯乙酯 (105 μL , 2eq), 三乙胺 (80.75mg) 和二氯甲烷 (10mL), 室温搅拌 7 小时, 浓缩反应液, 加入甲醇 (10mL), 60 度加热反应 2 小时, 冷至室温, 有固

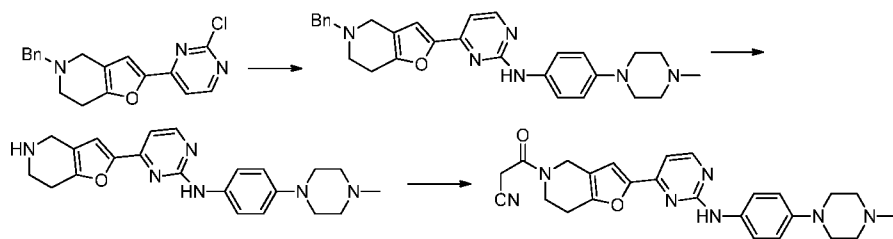
体析出，抽滤，用少量甲醇洗涤得 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (85.6mg)。

1-氰基乙酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 1 中 1-腈基酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶的合成，不同之处在于将 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶改为 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶。
MS: $[M+H]^+ = 445.1$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, CDCl_3) δ 8.38-8.40 (d, 1H), 7.54-7.56(d, 2H), 7.23(s, 1H), 7.08(s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.96-6.97(d, 2H), 4.37(s, 2H), 3.90-3.92(t, 4H), 3.72-3.75(t, 2H), 3.15-3.17(t, 4H), 2.95-2.98(t, 2H), 2.90 (s, 2H) ppm。

实施例 7: 化合物 7 的制备



1-苄基-4-(3-(4-N-甲基哌嗪基苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 6 中 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶的合成，不同之处在于将 4-吗啉基苯胺改为 N-甲基哌嗪基苯胺。

4-(3-(4-N-甲基哌嗪基苯胺基)-6-甲基) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 6 中 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶的合成，不同之处在于将 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶改为 1-苄基-4-(3-(4-N-甲基哌嗪基苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶。

1-腈基乙酰基-4-(3-(4-N-甲基哌嗪基苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

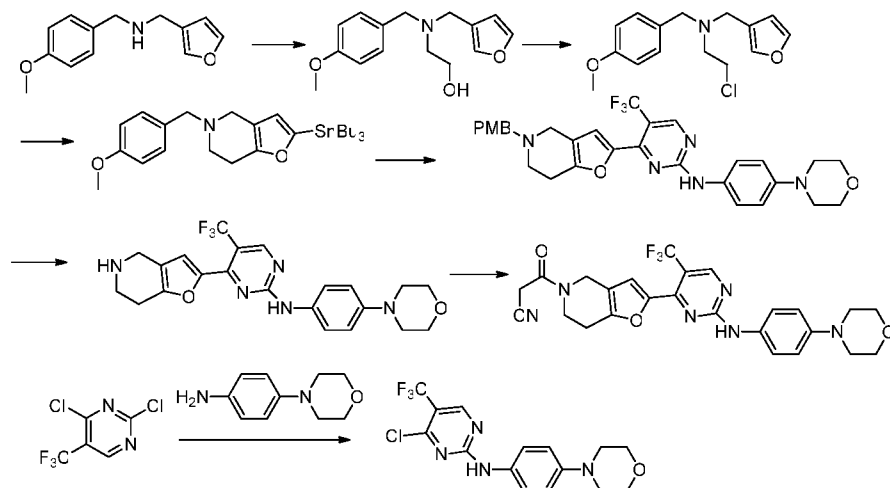
制备方法同实施例 1 中 1-腈基酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶的合成，不同之处在于将 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶改为 4-(3-(4-N-甲基哌嗪基苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 458.4$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, CDCl_3) δ 8.38-8.48(dd, 1H), 7.52-7.54 (d, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.95-6.98(q,

3H), 4.48-4.62 (d, 2H), 3.80-3.83,4.00-4.03 (dt, 2H), 3.61-3.62 (d, 2H),3.22-3.24 (t, 4H), 2.88-2.91,3.00-3.03 (dt, 2H), 2.65-2.67(t, 4H), 2.41(s, 3H)ppm。

实施例 8: 化合物 8 的制备



2-((呋喃-3-甲基)-(4-甲氧苯基)氨基)乙醇

向反应瓶中加入 1-(呋喃基-3-)-N-(4-甲氧苯基)甲胺 (65.0mg, 1eq), 溴乙醇 (74.27mg, 20eq), 碳酸钾 (122.21mg, 30eq) 和乙腈 (500 μ L), 加热回流 12 小时, 电磁搅拌。停止反应, 滤除固体, 饱和 NaHCO_3 水溶液洗, 二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩得 2-((呋喃-3-甲基)-(4-甲氧苯基)氨基)乙醇 (87.3mg)。

2-氯-N-(呋喃-3-甲基)-N-(4-甲氧苯基)乙胺

向反应瓶中加入 2-((呋喃-3-甲基)-(4-甲氧苯基)氨基)乙醇 (87.3mg, 1eq), 二氯亚砷 (68.38mg, 2eq) 和二氯甲烷 (500 μ L), 冰浴下反应 5 小时。停止反应, 饱和 NaHCO_3 水溶液洗, 二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩得 2-氯-N-(呋喃-3-甲基)-N-(4-甲氧苯基)乙胺 (63.53mg)。

5-(4-甲氧基苯基)-2-三正丁基锡-4,5,6,7-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

氮气保护下, 向反应瓶中加入 2-氯-N-(呋喃-3-甲基)-N-(4-甲氧苯基)乙胺 (63.0mg, 1eq) 和干燥四氢呋喃 (600 μ L), 冰浴条件下滴加正丁基锂 (108.2 μ L, 1.2eq), 继续滴加三丁基氯化锡 (146.77mg, 2eq), 滴加完毕, 继续反应 2.5 小时。停止反应, 加水淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 1-对甲氧苄基-4-三丁基锡-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (94.37mg)。

2-(4-吗啉基苯胺基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶

向反应瓶中加入乙醚 (50 μ L), 叔丁醇 (50 μ L), 二氯甲烷 (50 μ L) 和氯化锌 (9.99mg,

2.2eq), 冰浴条件下加入 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶 (7.24mg, 1eq), 4-吗啉苯胺 (9.66mg, 1.1eq) 和三乙胺 (6.54mg), 反应 2 小时, 电磁搅拌。停止反应, 乙酸乙酯 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 2-(4-吗啉基苯胺基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶 (12.4mg)。

1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶
向反应瓶中加入 2-(4-吗啉基苯胺基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶 (22.2mg, 1.5eq), 1-对甲氧基苄基-4-三丁基锡-咪唑并 [3,2-c] 哌啶 (10.0mg, 1eq), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.95mg, 0.06eq) 和 DMF (2mL), 90 度加热反应 6 小时, 电磁搅拌。停止反应, 乙酸乙酯 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶 (12.6mg)。

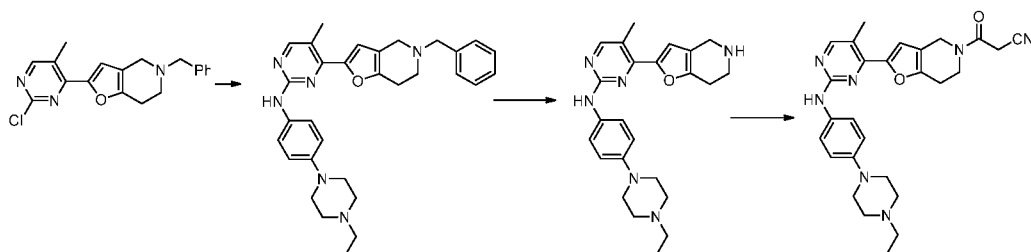
4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶
向微波瓶中加入 1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶 (5.5mg), 溴化氢 (6 μL) 和三氟乙醇 (2mL), 150 °C 反应 1 小时。停止反应, 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗, 二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品过柱得 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶 (0.8mg)。

1-氰基乙酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶
制备方法同实施例 1 中 1-腈基酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶改为 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶。

MS: [M+H]⁺ = 513.9.

¹H-NMR (400 M, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 7.53-7.55 (t, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.23-7.24(d, 1H), 7.01-7.02(t, 2H), 4.52-4.65 (d, 2H), 4.02-4.05, 3.82-3.85(dt, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.61-3.63(d, 2H), 3.02 (s, 4H), 3.04-3.07, 2.92-2.95(dt, 2H) ppm。

实施例 9: 化合物 9 的制备



1-苄基-4-(3-(4-N-乙基哌嗪基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啉

制备方法同实施例3中1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啉的合成,不同之处在于将4-吗啉基苯胺改为N-乙基哌嗪基苯胺。

4-(3-(4-N-乙基哌嗪基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啉

制备方法同实施例3中4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啉的合成,不同之处在于将1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啉改为1-苄基-4-(3-(4-N-乙基哌嗪基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啉。

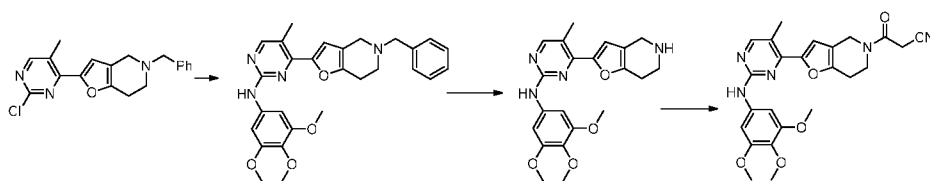
1-腈基乙酰基-4-(3-(4-N-乙基哌嗪基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啉

制备方法同实施例1中1-腈基乙酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啉的合成,不同之处在于将4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啉改为4-(3-(4-N-乙基哌嗪基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啉。

MS: $[M+H]^+ = 486.0$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.21-9.22(d, 1H), 8.28(s, 1H), 7.61-7.64(d, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.87-6.89(d, 2H), 5.75(s, 1H), 4.51(s, 2H), 4.20(d, 2H), 3.87(s, 2H), 3.69-3.72(m, 2H), 3.45(s, 2H), 3.04-3.06 (m, 4H), 2.89-2.92 (m, 2H), 2.81-2.82(m, 1H), 2.33-2.37(m, 3H), 1.03(s, 3H)ppm.

实施例10: 化合物10的制备



1-苄基-4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啉

制备方法同实施例3中1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啉的合成,不同之处在于将4-吗啉基苯胺改为3,4,5-三甲氧基苯胺。

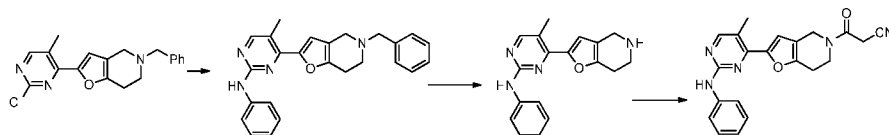
4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 3 中 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 1-苄基-4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶。
1-腈基乙酰基-4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶
制备方法同实施例 1 中 1-腈基乙酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 464.0$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.37(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.37-7.38(d, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.75(s, 1H), 4.51(s, 2H), 4.15-4.20(d, 2H), 3.80(s, 6H), 3.61(s, 3H), 2.89-2.92 (m, 2H), 2.81-2.82(m, 1H), 2.35(s, 3H)ppm。

实施例 11: 化合物 11 的制备



1-苄基-4-(3-苯胺基-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 3 中 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 4-吗啉基苯胺改为苯胺。

4-(3-苯胺基-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 3 中 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 1-苄基-4-(3-苯胺基-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶。

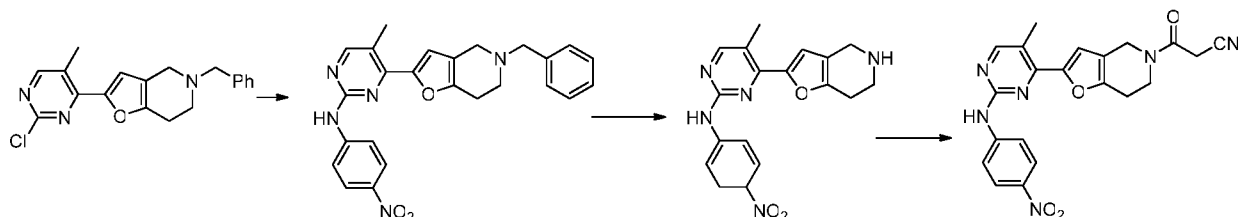
1-氰基乙酰基-4-(3-(苯胺基-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 1 中 1-腈基乙酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 4-(3-(苯胺基-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 374.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.46-9.47 (d, 1H), 8.34-8.35 (d, 1H), 7.80-7.82 (d, 2H), 7.25-7.29 (t, 2H), 7.17-7.21 (d, 1H), 6.90-6.93 (t, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.86-3.88 (t, 1H), 3.70-3.73 (t, 2H), 2.89-2.92 (m, 2H), 2.81-2.82 (m, 1H), 2.35(s, 3H)ppm。

实施例 12: 化合物 12 的制备



1-苄基-4-(3-(4-硝基-苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 3 中 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 4-吗啉基苯胺改为 4-硝基苯胺。

4-(3-(4-硝基-苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 3 中 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶改为 1-苄基-4-(3-(4-硝基-苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶。

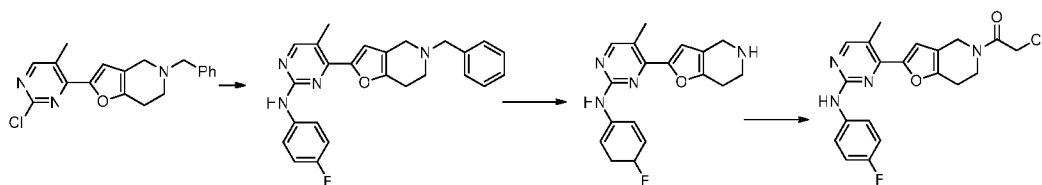
1-腈基酰基-4-(3-(4-硝基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 1 中 1-腈基酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶改为 4-(3-(4-硝基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418.9$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.39-10.40 (d, 1H), 8.47-8.48 (d, 1H), 8.20-8.23 (d, 2H), 8.06-8.09 (d, 2H), 7.26-7.33(m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.17-4.21(d, 2H), 3.87-3.89 (m, 2H), 2.83-2.94 (m, 2H), 2.40(s, 3H)ppm。

实施例 13: 化合物 13 的制备



1-苄基-4-(3-(4-氟-苯胺基)-6-甲基)咪啉基-咪喃并[3,2-c]哌啉

制备方法同实施例 3 中 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-咪喃并[3,2-c]哌啉的合成, 不同之处在于将 4-吗啉基苯胺改为 4-氟苯胺。

4-(3-(4-氟-苯胺基)-6-甲基)咪啉基-咪喃并[3,2-c]哌啉

制备方法同实施例 3 中 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-咪喃并[3,2-c]哌啉的合成, 不同之处在于将 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-咪喃并[3,2-c]哌啉改为 1-苄基-4-(3-(4-氟-苯胺基)-6-甲基)咪啉基-咪喃并[3,2-c]哌啉。

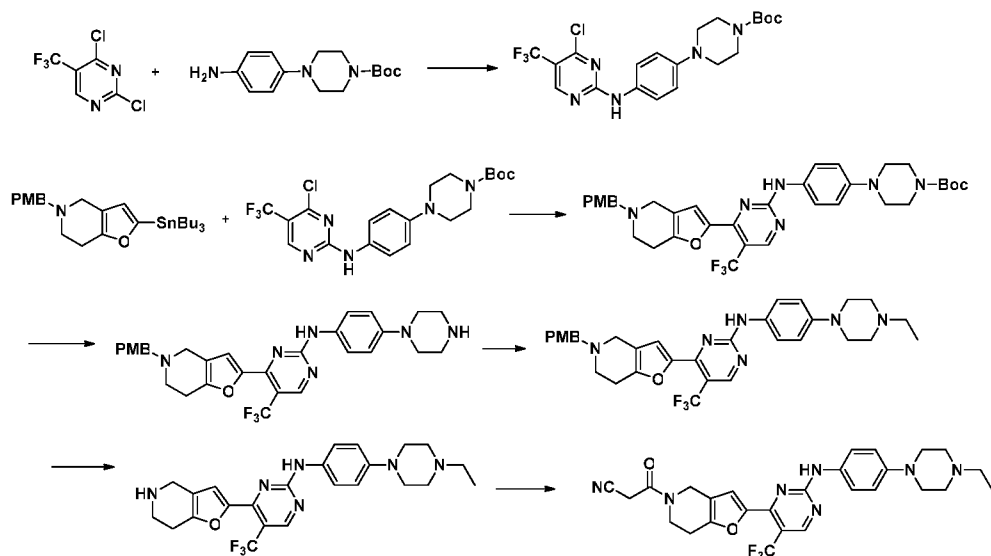
1-腈基酰基-4-(3-(4-氟苯胺基)-6-甲基)咪啉基-咪喃并[3,2-c]哌啉

制备方法同实施例 1 中 1-腈基酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-咪喃并[3,2-c]哌啉的合成, 不同之处在于将 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪啉基-咪喃并[3,2-c]哌啉改为 4-(3-(4-氟苯胺基)-6-甲基)咪啉基-咪喃并[3,2-c]哌啉。

MS: $[M+H]^+ = 392.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (500M, CDCl_3) δ 8.26(s, 1H), 7.58-7.62(m, 2H), 7.04-7.08(m, 4H), 4.52-4.66 (m, 2H), 4.02-4.05 (m, 1H), 3.82-3.85(m, 1H), 3.62-3.63(m, 2H), 3.04-3.07 (m, 1H), 2.91-2.94 (m, 1H), 2.42-2.43 (d, 3H)ppm。

实施例 14: 化合物 14 的制备



2-(4-N-Boc-哌嗪基苯胺基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶

制备方法同实施例 8 中 2-(4-吗啉基苯胺基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶，不同之处在于将 4-吗啉苯胺改为 N-Boc-哌嗪基苯胺。

1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-N-Boc-哌嗪基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 8 中 1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶，不同之处在于将 2-(4-吗啉基苯胺基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶改为 2-(4-N-Boc-哌嗪基苯胺基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶。

1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-哌嗪基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶
向反应瓶中加入 1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-N-Boc-哌嗪基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (190mg)，三氟乙酸 (2mL) 和二氯甲烷 (10mL)，室温反应 2 小时。停止反应，饱和 NaHCO₃ 水溶液洗，二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩得粗品 1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-哌嗪基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (410mg)。

1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-N-乙基哌嗪基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

向反应瓶中加入 1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-哌嗪基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (2.0mg)，溴乙烷 (0.5mL)，碳酸钾 (10mg) 和丙酮 (3mL)，加热至回流 0.5 小时。停止反应，饱和 NaHCO₃ 水溶液洗，二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，抽滤，浓缩得粗品 1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-N-乙基哌嗪基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶。

-6-三氟甲基) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶 (2.1mg)。

4-(3-(4-N-乙基哌嗪基苯胺基)-6-三氟甲基) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 8 中 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶, 不同之处在于将 1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶改为 1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-N-乙基哌嗪基苯胺基)-6-三氟甲基) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶。

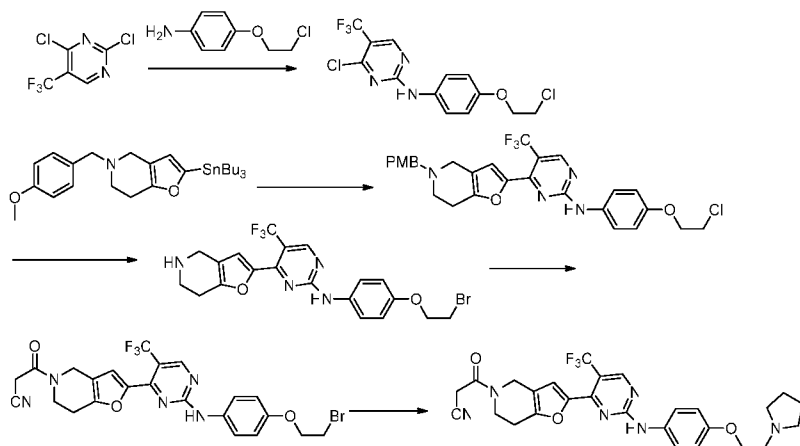
1-脞基乙酰基-4-(4-N-乙基哌嗪基苯胺基)-6-三氟甲基) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 1 中 1-脞基乙酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶改为 4-(4-N-乙基哌嗪基苯胺基)-6-三氟甲基) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

MS: $[M+H]^+ = 540.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, CDCl_3) δ 10.03 (s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.61(s, 2H), 7.35(s, 1H), 6.94-6.96 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.13(s, 6H), 2.92 (s, 2H), 2.80(s, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.05-1.08 (t, 3H)ppm。

实施例 15: 化合物 15 的制备



2-(4-(2-氯-1-乙氧基)苯胺基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶

制备方法同实施例 8 中 2-(4-吗啉基苯胺基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶的合成, 不同之处在于将 4-吗啉基苯胺改为 2-氯-1-乙氧基苯胺。

1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 8 中 1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 2-(4-吗啉基苯胺基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶改为 2-(4-(2-氯-1-乙氧基)苯胺基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶。

4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 8 中的 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶改为 1-对甲氧基苄基-4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶。

1-腈基乙酰基-4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 1 中 1-腈基乙酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶改为 4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶。

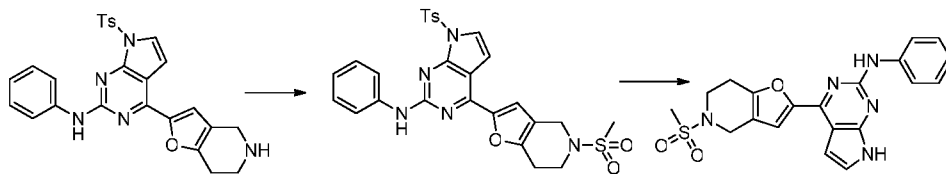
1-腈基乙酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶

向反应瓶中加入 1-腈基乙酰基-4-(3-(4-(2-溴-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (160mg, 1eq), 吡咯烷 (51.4mg, 3eq), 碘化钾 (9.6mg, 0.054eq) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 80 度加热反应 3 小时, 电磁搅拌。停止反应, 加水 (10 mL) 和二氯甲烷 (10 mL) 分液, 二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 1-腈基乙酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶 (62.3mg)。

MS: $[M+H]^+ = 541.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, CDCl_3) δ 8.60(s, 1H), 7.86-7.89(d, 1H), 7.46-7.48(d, 2H), 7.16(s, 1H), 6.91-6.93(t, 2H), 4.43-4.58(d, 2H), 4.13-4.16(t, 2H), 3.95-3.97, 3.74-3.76 (dt, 2H), 3.64-3.65(d, 2H), 2.95-2.97(t, 3H), 2.84(s, 1H), 2.70(s, 4H), 1.84(s, 4H)ppm。

实施例 16: 化合物 16 的制备



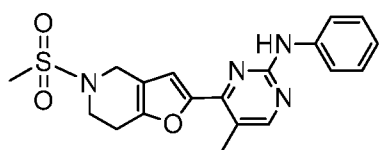
1-甲磺酰基-4-(3-苯胺基-5-对甲苯磺酰基吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶向反应瓶中加入 4-(3-苯胺基-5-对甲苯磺酰基吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶 (485.0mg, 1eq), 甲磺酰氯 (228.7mg, 2eq), 催化量的 DIPEA 和二氯甲烷 (30mL), 室温反应 2 小时, 电磁搅拌。停止反应, 加水 (20 mL), 饱和 NaHCO_3 水溶液洗, 二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 1-甲磺酰基-4-(3-苯胺基-5-对甲苯磺酰基吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶 (485.6mg)。

1-甲磺酰基-4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶向反应瓶中加入 1-甲磺酰基-4-(3-苯胺基-5-对甲苯磺酰基吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶 (243.0mg, 1eq), 饱和碳酸钠 (2M) (10mL), 甲醇 (10mL) 和四氢呋喃 (10mL), 升温至回流, 反应 15 分钟, 电磁搅拌。停止反应, 加水 (10 mL), 饱和 NaHCO_3 水溶液洗, 二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 1-甲磺酰基-4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶 (150mg)。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.58 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.89-7.91(dd, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.29-7.22(m, 3H), 6.92-6.84 (m, 1H), 6.75-6.77(dd, 1H), 4.31(s, 2H), 3.62-3.65 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.96-2.98 (t, 2H) ppm。

实施例 17: 化合物 17 的制备



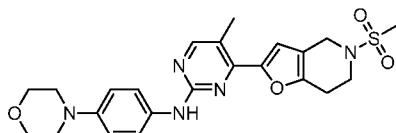
1-甲磺酰基-4-(3-(苯胺基-6-甲基)咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 16 中 1-甲磺酰基-4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶改为- (3-(苯胺基-6-甲基)咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 385.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.82-7.85(d, 2H), 7.28-7.31(t, 2H), 7.21(s, 1H), 6.92-6.95(t, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.59-3.62(t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.92-2.95(d, 2H), 2.36 (s, 3H) ppm.

实施例 18: 化合物 18 的制备



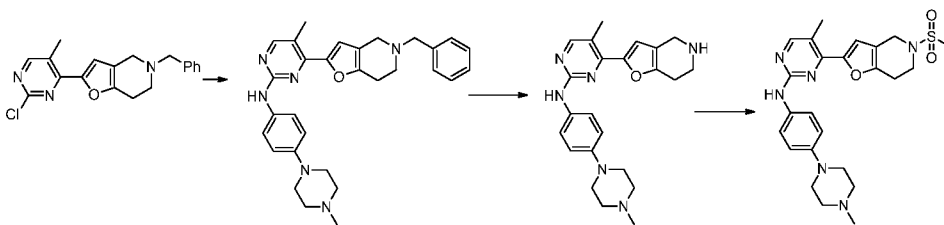
1-甲磺酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 16 中 1-甲磺酰基-4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]嘧啶基)-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]嘧啶基)-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 470.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.22 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65-7.66 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.90(s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.58-3.60 (t, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)ppm

实施例 19: 化合物 19 的制备



1-甲磺酰基-4-(3-(4-N-甲基哌嗪基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶

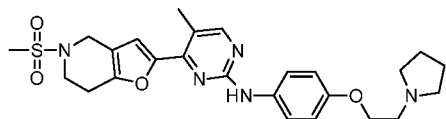
制备方法同实施例 16 中 1-甲磺酰基-4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]嘧啶基)-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]嘧啶基)-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 4-(3-(4-N-甲基哌嗪基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 483.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.26 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64-7.66 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.89-6.91(d, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.07 (s, 5H), 2.99 (s, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.35 (s,

3H), 2.25 (s, 3H)ppm。

实施例 20: 化合物 20 的制备



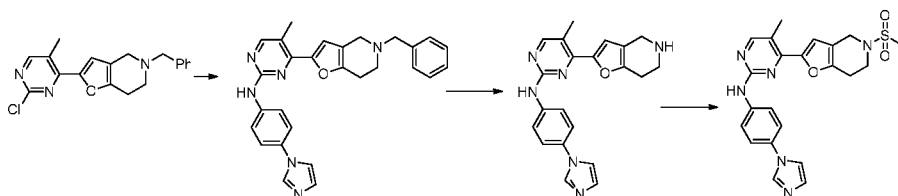
1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 16 中 1-甲磺酰基-4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]咪唑基)-咪唑并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]咪唑基)-咪唑并[3,2-c]哌啶改为 4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 498.2$.

$^1\text{H-NMR}(400\text{M}, \text{CDCl}_3)\delta$ 8.24(s, 1H), 7.52-7.54(d, 2H), 7.04(s, 1H), 6.93-6.95(t, 3H), 4.39(s, 2H), 4.20(s, 2H), 3.72-3.75(t, 2H), 2.97-3.00(t, 3H), 2.90-2.91(dt, 2H), 2.65-2.67(s, 3H), 2.78(s, 3H), 2.41(s, 3H), 1.90(s, 4H) ppm。

实施例 21: 化合物 21 的制备



1-苄基-4-(3-(4-咪唑苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 3 中 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 4-吗啉基苯胺改为 4-咪唑基苯胺。

4-(3-(4-咪唑苯胺基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 3 中 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶改为 1-苄基-4-(3-(4-咪唑苯胺基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶。

1-甲磺酰基-4-(3-(4-咪唑苯胺基)-6-甲基)咪唑基-咪唑并[3,2-c]哌啶

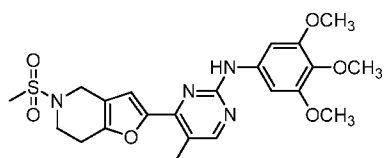
制备方法同实施例 19 中 1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-甲基)

嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶, 不同之处在于将 4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基) 苯胺基) -6-甲基) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶改为 4-(3-(4-咪唑苯胺基苯胺基) -6-甲基) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶。

MS: $[M-H]^- = 489.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96-7.99(m, 2H), 7.54-7.67(m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.28-4.30 (d, 2H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.92-2.96 (m, 2H), 2.38 (s, 3H) ppm。

实施例 22: 化合物 22 的制备

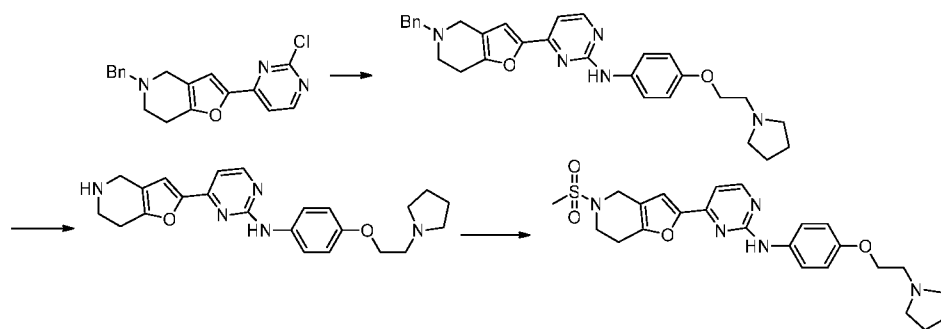


1-甲磺酰基-4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基) -6-甲基) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶
制备方法同实施例 10 中 1-脞基乙酰基-4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基) -6-甲基) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将脞基乙酸改为甲磺酸。

MS: $[M-H]^- = 475.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.20(s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.61-3.62 (t, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.86-2.89 (m, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm。

实施例 23: 化合物 23 的制备



1-苄基-4-(3-((4-(2-吡咯烷-1-乙氧基) 苯胺基)) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶
制备方法同实施例 6 中 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 4-吗啉基苯胺改为 4-(2-吡咯烷-1-乙氧基) 苯胺。

4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基) 苯胺基)) 嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

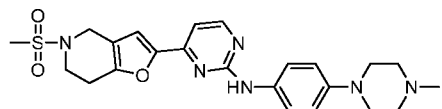
制备方法同实施例 6 中 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 1-苄基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶改为 1-苄基-4-(3-((4-(2-吡咯烷-1-乙氧基) 苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶。

1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基) 苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶
制备方法同实施例 19 中 1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基) 苯胺基) -6-甲基) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶, 不同之处在于将 4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基) 苯胺基) -6-甲基) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶改为 4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基) 苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 484.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, CDCl_3) δ 8.40-8.41 (d, 1H), 7.53-7.55 (dd, 2H), 7.05-7.06 (d, 2H), 6.94-6.98 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.167-4.18 (t, 2H), 3.12-3.13 (t, 2H), 2.95-3.00 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.74 (s, 4H), 1.86-1.89 (m, 4H)ppm

实施例 24: 化合物 24 的制备

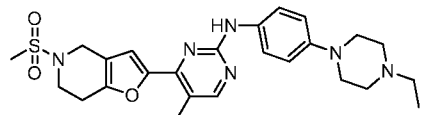


1-甲磺酰基-4-(3-(4-N-甲基哌嗪基苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶
制备方法同实施例 16 中 1-甲磺酰基-4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]嘧啶基)-呋喃并[3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 4-((3-苯胺基)吡咯并 [4,3-b] 嘧啶基) -呋喃并 [3,2-c] 哌啶改为 4-(3-(4-N-甲基哌嗪基苯胺基)) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 469.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, CDCl_3) δ 8.39-8.40 (d, 1H), 7.52-7.54 (d, 2H), 7.04-7.06(dd, 2H), 6.96-6.98 (q, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.71-3.74 (t, 2H), 3.21-3.24 (t, 4H), 2.95-2.98 (t, 2H), 2.89(s, 3H)2.64-2.66 (t, 4H), 2.41(s, 3H)ppm。

实施例 25: 化合物 25 的制备



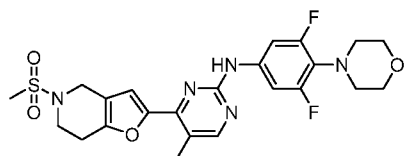
1-甲磺酰基-4-(3-(4-N-乙基哌嗪基苯胺基) -6-甲基) 嘧啶基-呋喃并 [3,2-c] 哌啶
制备方法同实施例 16 中 1-甲磺酰基-4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]嘧啶基)-呋喃并[3,2-c]

哌啶的合成，不同之处在于将 4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]嘧啶基)-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 4-(3-(4-N-乙基哌嗪基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 497.0$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20-8.23 (d, 2H), 8.07-8.09 (d, 2H), 7.33 (s, 1H), 5.75 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.59-3.61(t, 2H), 3.37-3.41(m, 2H), 2.95-2.99(m, 6H), 2.49-2.50(t, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.07-1.11(t, 3H) ppm。

实施例 26: 化合物 26 的制备

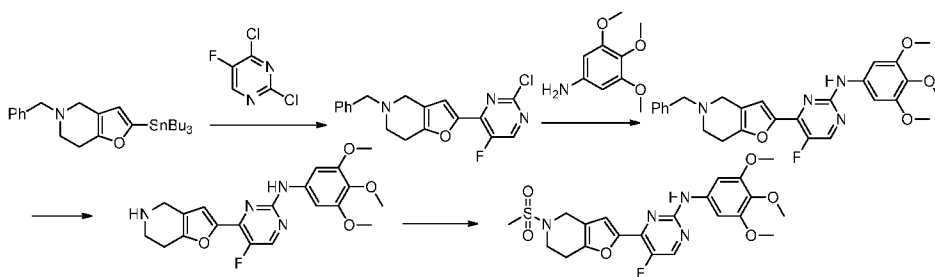


1-甲磺酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶
制备方法同实施例 16 中 1-甲磺酰基-4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]嘧啶基)-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成，不同之处在于将 4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]嘧啶基)-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 506.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, DMSO- d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.59-7.64 (q, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.78 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.01-3.05(m, 6H), 2.53(s, 2H), 2.39(s, 3H) ppm。

实施例 27: 化合物 27 的制备



1-苄基-4-(3-氯-6-氟)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 1 中 1-苄基-4-(3-氯-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成，不同之处在于将 2,4-二氯-5-甲基-嘧啶改为 2,4-二氯-5-氟-嘧啶。

1-苄基-4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)-6-氟)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 10 中 1-苄基-4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成，不同之处在于将 1-苄基-4-(3-氯-6-甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]

哌啶改为 1-苄基-4-(3-氯-6-氟)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶。

4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)-6-氟)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 10 中 4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 1-苄基-4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶改为 1-苄基-4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)-6-氟)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶。

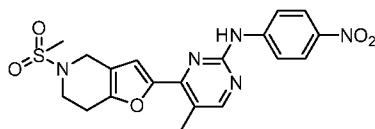
1-甲磺酰基-4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)-6-氟)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 19 中 1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶, 不同之处在于将 4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶改为 4-(3-(3,4,5-三甲氧基苯胺基)-6-氟)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 479.0$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.59-3.62 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 2.89 (s, 2H) ppm。

实施例 28: 化合物 28 的制备



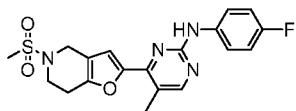
1-甲磺酰基-4-(3-(4-硝基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 16 中 1-甲磺酰基-4-((3-苯胺基)吡咯并 [4,3-b]嘧啶基)-咪唑并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 4-((3-苯胺基)吡咯并 [4,3-b]嘧啶基)-咪唑并 [3,2-c] 哌啶改为 4-(3-(4-硝基苯胺基)-6-甲基)嘧啶基-咪唑并 [3,2-c] 哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 429.9$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.41 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20-8.23 (d, 2H), 8.07-8.09 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.59-3.60 (m, 2H), 3.39-3.41 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm。

实施例 29: 化合物 29 的制备



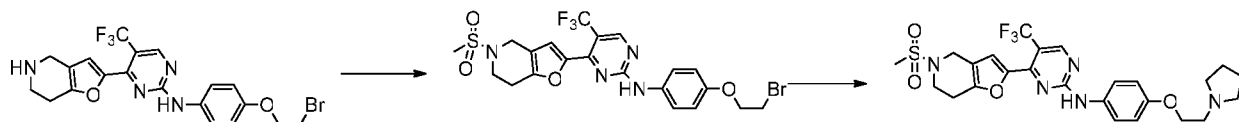
1-甲磺酰基-4-(3-(4-氟苯胺基)-6-甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 16 中 1-甲磺酰基-4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 4-(3-(4-氟苯胺基)-6-甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 402.9$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.07-7.29 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.91-3.00 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)ppm。

实施例 30: 化合物 30 的制备



1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 15 中 1-脞基乙酰基-4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将脞基乙酸改为甲磺酸。

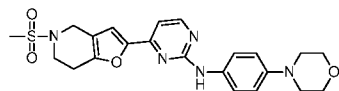
1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 15 中 1-脞基乙酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 1-脞基乙酰基-4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 552.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, CDCl_3) δ 8.64(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.48-7.50(d, 2H), 7.20(s, 1H), 6.93-6.96(d, 2H), 4.36(s, 2H), 4.13-4.16(t, 2H), 3.70-3.73(t, 2H), 2.93-2.96(t, 4H), 2.89(s, 3H), 2.68(s, 4H), 1.84(s, 4H)ppm。

实施例 31: 化合物 31 的制备



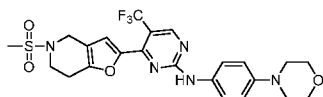
1-甲磺酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基))咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 16 中 1-甲磺酰基-4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 4-(3-(4-吗啉基苯胺基))咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 456.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (400M, CDCl_3) δ 8.38-8.40(d, 1H), 7.54-7.56(d, 2H), 7.23(s, 1H), 7.08(s, 1H), 6.96-6.99(t, 3H), 4.37(s, 2H), 3.90-3.92(t, 4H), 3.72-3.75(t, 2H), 3.15-3.17(t, 4H), 2.95-2.98 (t, 2H), 2.90(s, 3H)ppm。

实施例 32: 化合物 32 的制备



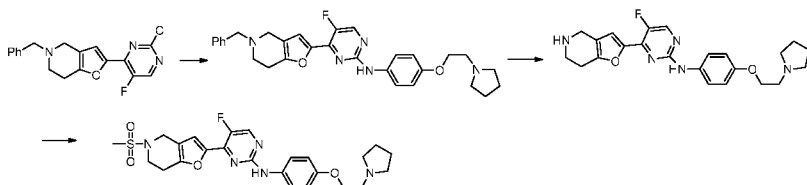
1-甲磺酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 16 中 1-甲磺酰基-4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 524.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, DMSO-d_6) δ 10.05(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.61-7.63(d, 2H), 7.33(s, 1H), 6.93-6.96(d, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.73-3.75 (t, 4H), 3.59(s, 2H), 3.05-3.08(t, 4H) , 2.97(s, 3H), 2.91-2.92(d, 2H) ppm。

实施例 33: 化合物 33 的制备



1-苄基-4-(3-((4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-氟-)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 23 中 1-苄基-4-(3-((4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基))咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啶)的合成,不同之处在于将 1-苄基-4-(3-((4-(2-氯)-咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啶)改为 1-苄基-4-(3-((4-(2-氯-6-氟)-咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啶)。

4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-氟)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 23 中 4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基))咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成,不同之处在于将 1-苄基-4-(3-((4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基))咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 1-苄基-4-(3-((4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-氟-)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啶。

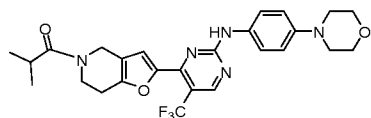
1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-氟基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 23 中 1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基))咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成,不同之处在于将 4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基))咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 4-(3-(4-(2-吡咯烷-1-乙氧基)苯胺基)-6-氟)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 502.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, CDCl_3) δ 8.28-8.29(d, 1H), 7.49-7.51(d, 2H), 7.15-7.15(d, 1H), 7.08(s, 1H), 6.93-6.95(d, 2H), 4.39-4.41(d, 2H), 4.17-4.19(t, 2H), 3.73-3.76(t, 2H), 3.00-3.04(m, 4H), 2.90(s, 3H), 2.76 (s, 4H), 1.88 (s, 4H) ppm。

实施例 34: 化合物 34 的制备



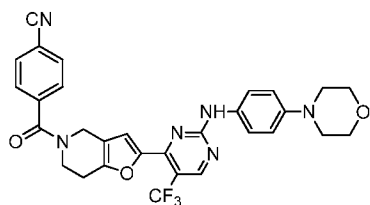
1-异丁酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 8 中 1-氰基乙酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)咪啉基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成,不同之处在于将腈基乙酸改为异丁酸。

MS: $[M+H]^+ = 516.2$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, CDCl_3) δ 10.04(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.63-7.63(d, 2H), 7.33(s, 1H), 6.96-6.97(d, 2H), 4.50-4.59(d, 2H), 3.81(s, 2H), 3.76(s, 4H), 3.08(s, 4H), 1.24-1.25(m, 3H), 1.03-1.06 (m, 6H) ppm。

实施例 35: 化合物 35 的制备



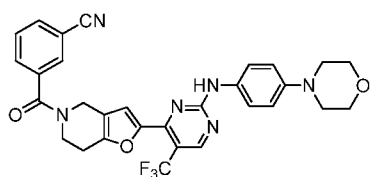
1-(4-腈基苯甲酰基)-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 8 中 1-氰基乙酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将腈基乙酸改为 4-腈基苯甲酸。

MS: $[M+H]^+ = 575.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, DMSO- d_6) δ 10.02-10.05 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.95-7.97 (d, 3H), 7.62-7.71(m, 3H), 6.95(s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.03-4.04 (m, 2H), 3.74-3.76 (m, 4H), 3.06-3.08 (m, 4H), 2.86-2.88 (m, 2H) ppm。

实施例 36: 化合物 36 的制备



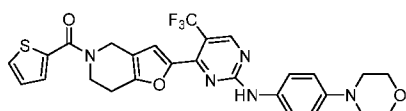
1-(3-腈基苯甲酰基)-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 8 中 1-氰基乙酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将腈基乙酸改为 3-腈基苯甲酸

MS: $[M+H]^+ = 575.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.23-8.28 (m, 2H), 8.07-8.09 (d, 2H), 7.97-7.99(d, 2H), 7.83(s, 1H), 6.96(s, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.75 (s, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.90 (s, 2H) ppm。

实施例 37: 化合物 37 的制备



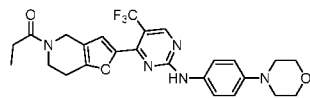
1-(噻吩-2-甲酰基)-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 8 中 1-氰基乙酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将腈基乙酸改为噻吩-2-甲酸

MS: $[M+H]^+ = 556.0$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, DMSO- d_6) δ 10.03(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.61-7.63(d, 2H), 7.30-7.32(d, 1H), 6.94-6.96(d, 2H), 4.49(s, 2H), 3.78-3.79, 3.83-3.85(dd, 2H), 3.73-3.77(q, 4H), 3.05-3.08(t, 4H), 2.86-2.75(dd, 2H), 2.49-2.52(t, 2H), 1.00-1.03(t, 3H)ppm。

实施例 38: 化合物 38 的制备



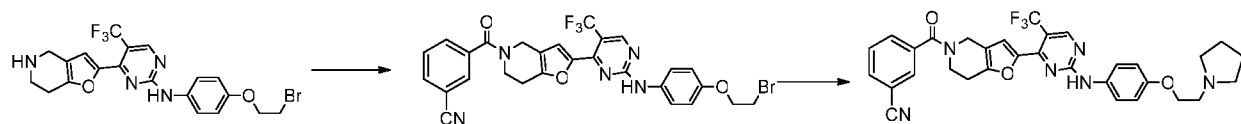
1-丙酰-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 32 中 1-甲磺酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将甲磺酰氯改为丙酰氯。

MS: $[M+H]^+ = 502.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, DMSO- d_6) δ 10.03(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.61-7.63(d, 2H), 7.30-7.32(d, 1H), 6.94-6.96(d, 2H), 4.49(s, 2H), 3.78-3.79, 3.83-3.85(dd, 2H), 3.73-3.77(q, 4H), 3.05-3.08(t, 4H), 2.86-2.75(dd, 2H), 2.49-2.51(t, 2H), 1.00-1.03(t, 3H)ppm。

实施例 39: 化合物 39 的制备



1-(3-腈基苯甲酰基)-4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 15 中 1-腈基乙酰基-4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将氰基乙酸改为 3-腈基苯甲酸。

1-(3-腈基苯甲酰基)-4-(3-(4-(2-吡咯烷基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基

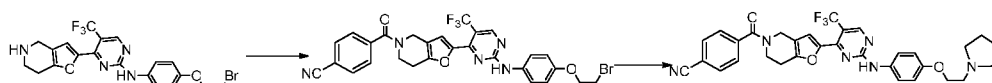
-咪喃并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 15 中 1-脞基乙酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷基 1-乙氧基) 苯胺基) -6-三氟甲基) 嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 1-脞基乙酰基-4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基) 苯胺基) -6-三氟甲基) 嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶改为 1-(3-脞基苯甲酰基) -4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基) 苯胺基) -6-三氟甲基) 嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 603.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.15 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.97-7.99 (d, 2H), 7.82 -7.84(d, 1H), 7.68-7.72(t, 3H), 7.03 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.42 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 2.90 (s, 4H), 1.95 (s, 4H), 1.24-1.27 (m, 4H) ppm。

实施例 40: 化合物 40 的制备



1-(4-脞基苯甲酰基) -4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基) 苯胺基) -6-三氟甲基) 嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 15 中 1-脞基乙酰基-4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基) 苯胺基) -6-三氟甲基) 嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将氰基乙酸改为 4-脞基苯甲酸。

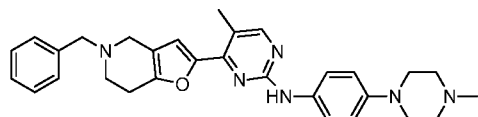
1-(4-脞基苯甲酰基) -4-(3-(4-(2-吡咯烷基-1-乙氧基) 苯胺基) -6-三氟甲基) 嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶

制备方法同实施例 15 中 1-脞基乙酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷基 1-乙氧基) 苯胺基) -6-三氟甲基) 嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶的合成, 不同之处在于将 1-脞基乙酰基-4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基) 苯胺基) -6-三氟甲基) 嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶改为 1-(4-脞基苯甲酰基) -4-(3-(4-(2-氯-1-乙氧基) 苯胺基) -6-三氟甲基) 嘧啶基-咪喃并 [3,2-c] 哌啶。

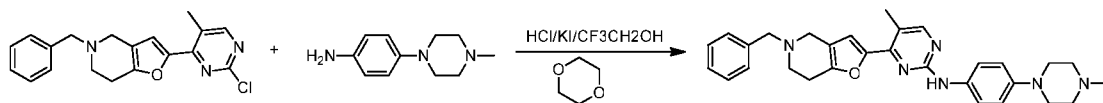
MS: $[M+H]^+ = 603.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.11 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.95-7.97 (d, 2H), 7.68(s, 4H), 6.96(s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.03-4.12 (m, 4H), 3.01-3.03 (m, 3H), 2.80-2.86 (m, 2H), 1.78(s, 4H), 1.23-1.25(m, 4H) ppm。

实施例 41: 化合物 41 的制备



1-苄基-4-(3-(4-N-甲基哌嗪基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

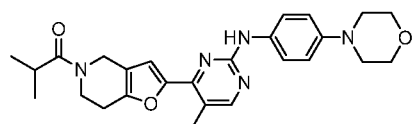


向反应瓶中加入 1-苄基-4-(3-氯-6-甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶 (2.5g, 1eq), 4-(4-N-甲基哌嗪基)苯胺 (1.4g, 1eq), 二氧六环的盐酸溶液 (6M) (2.8mL, 2.2eq), 碘化钾 (0.5g, 0.04eq), 三氟乙醇 10mL, 170℃微波反应 1 小时。停止反应, 加水 (10 mL), 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗, 二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 1-苄基-4-(3-(4-N-甲基哌嗪基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶 (1.63g)。

MS: [M+H]⁺ = 495.3.

¹H-NMR (400 M, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63-7.66 (d, 2H), 7.34 -7.39(m, 4H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87-6.89 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.03-3.06 (t, 4H), 2.82-2.84 (d, 2H), 2.79-2.80 (d, 2H), 2.45-2.47 (t, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)ppm.

实施例 42: 化合物 42 的制备



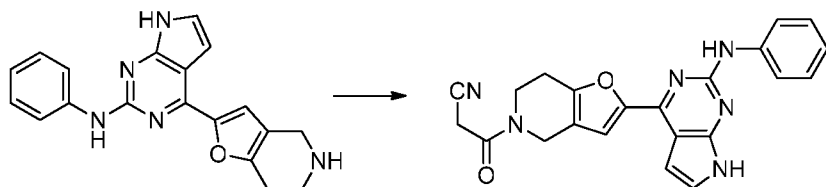
1-异丁酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

向反应瓶中加入 4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶 (70mg, 1eq), 异丁酸 (15.7mg, 1eq), 1-羟基-苯并-三氮唑 (60.3mg, 2.5eq), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐 (85.6mg, 2.5eq), 催化量的 DIPEA 和二氯甲烷 (15mL), 室温反应 4 小时, 电磁搅拌。停止反应, 加水 (20 mL), 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗, 二氯甲烷 (10 mL*5) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到 1-异丁酰基-4-(3-(4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶 (53.7mg)。

MS: [M+H]⁺ = 462.3.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.26 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66-7.68 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.89-6.92 (d, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.85-3.87 (t, 2H), 3.73-3.76 (t, 4H), 3.02-3.05 (t, 4H), 2.88-2.90 (m, 2H), 2.74-2.79 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.98-1.07 (m, 6H)ppm。

实施例 43: 化合物 43 的制备



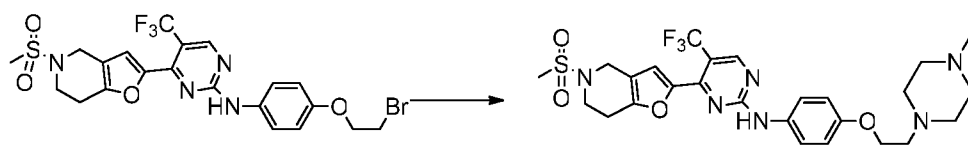
1-腈基乙酰基-4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 1 中 1-腈基酰基-4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将 4-(3-(3,5-二氟-4-吗啉基苯胺基)-6-甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶改为 4-((3-苯胺基)吡咯并[4,3-b]咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.59 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.90 -7.92(dd, 2H), 7.28-7.23 (m, 4H), 6.89-6.91 (t, 1H), 6.75-6.77 (dd, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.18-4.20(d, 2H), 3.92-3.70 (dt, 2H), 2.96 -2.82(dt, 2H) ppm。

实施例 44: 化合物 44 的制备



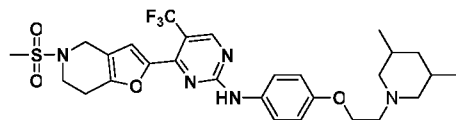
1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-(N-甲基-哌嗪基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基)-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 30 中 1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将吡咯烷改为 N-甲基哌嗪。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 581.3$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, CDCl_3) δ 8.65(s, 1H), 7.50-7.52(d, 2H), 7.31(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.94-6.96 (d, 2H), 4.39(s, 2H), 4.13-4.16(t, 2H), 3.72-3.75(t, 2H), 2.97-3.00(t, 2H), 2.91(s, 3H), 2.84-2.87(t, 2H), 2.59-2.69(m, 8H), 2.34(s, 3H)ppm。

实施例 45: 化合物 45 的制备



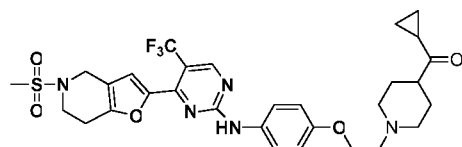
1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-(3,5-二甲基哌啶基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 30 中 1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将吡咯烷改为 3,5-二甲基哌啶基。

MS: $[M+H]^+ = 594.1$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, CDCl_3) δ 8.66(s, 1H), 7.50-7.52(d, 2H), 7.29(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.95-6.97 (d, 2H), 4.39(s, 2H), 4.12-4.15(t, 2H), 3.72-3.75(t, 2H), 3.01-3.03(t, 2H), 2.98-2.99(d, 2H), 2.91(s, 3H), 2.81-2.84(t, 2H), 1.88-1.91(d, 2H), 1.61-1.65(m, 4H), 0.88-0.90(d, 6H) ppm

实施例 46: 化合物 46 的制备



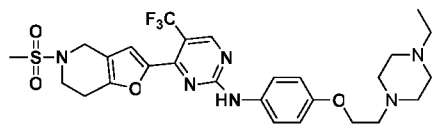
1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-(4-环丙基甲酰基哌啶基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 30 中 1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将吡咯烷改为 4-环丙基甲酰基哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 635.2$

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, CDCl_3) δ 8.66(s, 1H), 7.53-7.54(d, 2H), 7.29(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.94-6.97 (d, 2H), 4.38(s, 2H), 4.14-4.17(t, 2H), 3.64-3.75(m, 9H), 3.40-3.41(d, 2H), 2.98-3.01(t, 2H), 2.91(s, 3H), 2.86-2.89(t, 2H), 2.59-2.66(d, 4H)ppm

实施例 47: 化合物 47 的制备



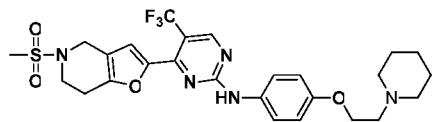
1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-(N-乙基-哌嗪基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 30 中 1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将吡咯烷改为 N-乙基哌嗪。

MS: $[M+H]^+ = 595.3$

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, CDCl_3) δ 8.66(s, 1H), 7.50-7.52(d, 2H), 7.28(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.94-6.96 (d, 2H), 4.39(s, 2H), 4.13-4.16(t, 2H), 3.72-3.75(t, 2H), 2.98-3.01(t, 2H), 2.91(s, 3H), 2.85-2.88(t, 2H), 2.70(bs, 4H), 2.66(bs, 3H), 2.46-2.51(q, 3H), 1.11-1.15(t, 3H)ppm

实施例 48: 化合物 48 的制备



1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-(哌啶基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

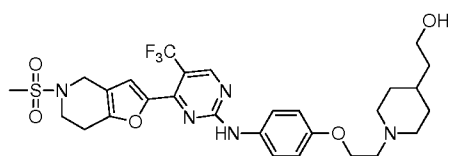
制备方法同实施例 30 中 1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将吡咯烷改为哌啶。

哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 566.3$

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, CDCl_3) δ 8.65(s, 1H), 7.49-7.52(d, 2H), 7.29(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.94-6.96(d, 2H), 4.39(s, 2H), 4.14-4.17(t, 2H), 3.72-3.75(t, 2H), 2.98-3.00(t, 2H), 2.91(s, 3H), 2.82-2.85(t, 2H), 2.57(s, 4H), 1.63-1.69(q, 4H), 1.48-1.51(t, 2H)ppm

实施例 49: 化合物 49 的制备



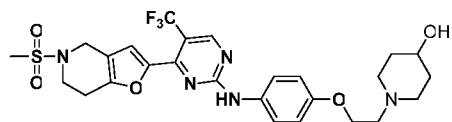
1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-(4-羟乙基哌啶基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)咪唑基-呋喃并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 30 中 1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-咪唑并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将吡咯烷改为 4-羟乙基哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 610.3$

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, CDCl_3) δ 8.66(s, 1H), 7.49-7.52(d, 2H), 7.28(s, 1H), 7.21(s, 1H), 6.94-6.96 (d, 2H), 4.39(s, 2H), 4.14-4.17(t, 2H), 3.71-3.75(m, 4H), 3.03-3.06(d, 2H), 2.98-3.00(t, 3H), 2.91(s, 3H), 2.82-2.85(t, 2H), 2.15(s, 2H), 1.73-1.76(d, 3H), 1.15-1.57(q, 4H)ppm

实施例 50: 化合物 50 的制备



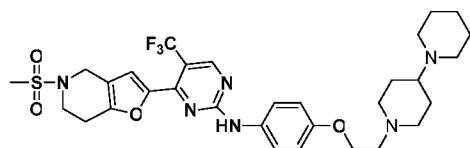
1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-(4-羟基哌啶基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-咪唑并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 30 中 1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-咪唑并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将吡咯烷改为 4-羟基哌啶。

MS: $[M+H]^+ = 582.2$

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, CDCl_3) δ 8.66(s, 1H), 7.50-7.52(d, 2H), 7.28(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.94-6.96 (d, 2H), 4.39(s, 2H), 4.13-4.16(t, 2H), 3.72-3.75(t, 2H), 2.98-3.00(t, 2H), 2.93(s, 2H), 2.91(s, 3H), 2.84-2.87(t, 2H), 2.36(s, 2H), 1.95-1.97(d, 2H), 1.61-1.70(m, 4H)ppm

实施例 51: 化合物 51 的制备



1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-(4-哌啶基-1-哌啶基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-咪唑并[3,2-c]哌啶

制备方法同实施例 30 中 1-甲磺酰基-4-(3-(4-(2-吡咯烷基-1-乙氧基)苯胺基)-6-三氟甲基)嘧啶基-咪唑并[3,2-c]哌啶的合成, 不同之处在于将吡咯烷改为 4-哌啶基-1-哌啶。

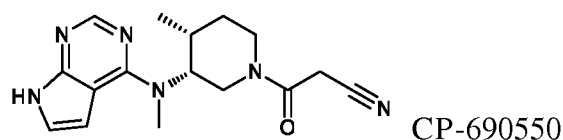
MS: $[M+H]^+ = 648.2$

$^1\text{H-NMR}$ (500 M, CDCl_3) δ 8.65(s, 1H), 7.50-7.52(d, 2H), 7.30(s, 1H), 7.21(s, 1H), 6.93-6.96 (d, 2H), 4.38(s, 2H), 4.11-4.14(t, 2H), 3.72-3.75(t, 2H), 3.10-3.12(d, 2H), 2.97-2.99(t, 2H), 2.91(s,

3H), 2.81-2.83(t, 2H), 2.63(s, 4H), 2.12-2.18(t, 2H), 1.88-1.91(d, 3H), 1.66-1.74(m, 6H), 1.49(m, 2H)ppm

实施例 52: 体外生化水平抑制 JAK 激酶 (PK) 活性实验

材料与amp;方法: JAK2, JAK3 激酶, 来源于 Invitrogen; 384 孔板 (Greiner 公司); HTRF KinEASE ; MgCl₂ (sigma) 公司; DTT (Sunshine); PHERAstar FS 多功能酶标仪 (BMG 公司); MH-1 型低速离心机 (Staitexiangyi 公司); TD25-W5 型恒温箱 (Binder 公司); YG020524/振荡器 (林贝尔公司); ATP (sigma 公司); 选取的阳性药为 CP-690550, 结构如下:



化合物溶解及保存: 用 DMSO 将受试化合物配置成 0.5-10 mmol/L 的母液, 分装后-20 °C 保存;

化合物工作液的配制: 除 CP-690550 外, 其余化合物均为 10uM 起 3 倍稀释 10 个浓度, 再加一个零浓度全 DMSO。

酶反应步骤: 向 384 微孔板的每个孔中加入 4μl 的激酶, 同时加入 4 μL 的 Enzymatic buffer 作为阴性对照 (Negative); 向孔加入 2 μl 的化合物工作液, 同时加入 2 μL 的不含化合物的缓冲液作为对照 (即阳性对照, Positive); 于 25 °C (或 30 °C) 孵育 5 -10 min; 向孔中加入 2 μL ATP 和 TK Substrate-biotin 混合液, 启动酶反应, 于 25°C (或 30°C) 振荡反应 15-60 min; 向孔中加入 4 uL TK-Ab-cryptate; 于 25 °C (或 30 °C) 孵育 5 -10 min; PHERAstar FS 仪器读取 HTRF 信号。

对于每孔读出的原始数据, 比值=665 nm/620 nm;

抑制率的计算:

$$\text{抑制率 \%} = \left(1 - \frac{\text{试验组比值} - \text{阴性对照组比值}}{\text{阳性对照组比值} - \text{阴性对照组比值}} \right) \times 100 \%$$

计算 IC₅₀:

以 log [给药浓度] 为横坐标, 抑制率为纵坐标, 在 Graphpad Prism 5 中拟合出一条剂量反应曲线, 得出其 50 % 抑制率时的药物浓度, 即为此化合物在酶水平的 IC₅₀ 值。

实验结果：JAK 激酶活性半数抑制浓度 (IC₅₀ nM)

本发明提供结构如式 I 所示化合物对 JAK 激酶活性的半数抑制浓度 (IC₅₀) 见表 1:

表 1 化合物对 JAK2 激酶活性的半数抑制浓度 (IC₅₀)

化合物	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
活性强度	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
化合物	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
活性强度	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
化合物	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
活性强度	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
化合物	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
活性强度	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
化合物	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
活性强度	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
化合物	51	CP-690550								
活性强度	+++	+++								

+++表示 IC₅₀ < 500nM; ++表示 IC₅₀ 范围为 500-5000nM; +表示 IC₅₀ 范围为 5000nM-50μM; -表示未测试

表 2 化合物对 JAK3 激酶活性的半数抑制浓度 (IC₅₀)

化合物	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
活性强度	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
化合物	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
活性强度	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
化合物	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
活性强度	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
化合物	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
活性强度	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
化合物	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50

活性强度	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
化合物	51	CP-690550								
活性强度	+++	+++								

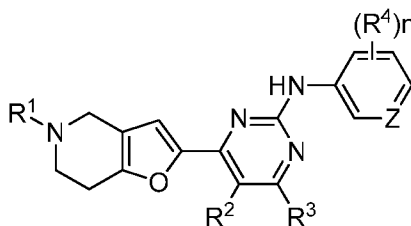
+++表示 $IC_{50} < 500nM$; ++表示 IC_{50} 范围为 500-5000nM; +表示 IC_{50} 范围为 5000nM-50 μ M; -表示未测试

实验结果: 本发明化合物对 JAK2, JAK3 激酶生化水平的抑制活性与阳性药 CP-690550 相当.

以上所述仅是本发明的优选实施方式, 应当指出, 对于本技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明原理的前提下, 还可以做出若干改进和润饰, 这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

权利要求书

1、结构如式 I 所示的化合物、其药学上可接受的等价物或盐：



其中：

R^1 为任意取代的烷基、环烷基、酰基、磺酰基；

R^2 为氢、卤素、C1-C6 直链或支链烷基、环烷基、卤代 C1-C6 直链或支链烷基；

R^3 为氢、卤素；

或者 R^2 与 R^3 以及与连接它们的碳原子一起形成一个 5 元的杂芳环；

Z 独立的选自 N 或 CR^4 ；

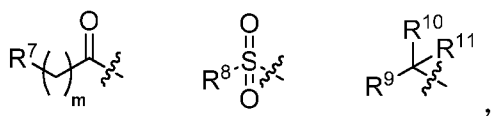
n 为 0-3 整数；

R^4 独立地选自氢、卤素、 R^5 、 $-OR^5$ 、 $-OH$ 、 R^6 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_nN(R^5)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^5R^6$ 、 $-OR^5R^6$ 或者两个 R^4 取代基与它们连接的碳原子共同形成饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环基；

R^5 是氢、取代或未取代的 C1-C4 烷基、或者取代或未取代的 C1-C4 亚烷基、其中至多两个碳原子可以任选地被 CO、S、 SO_2 、或 O 替代；

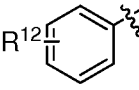
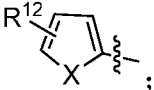
R^6 是 NH_2 、 NHR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 $N(R^4)_2$ 、取代或未取代的吗啉基、取代或未取代的硫代吗啉基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的咪唑基。

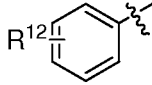
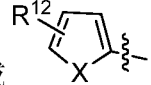
2、如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 为下列基团：



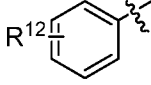
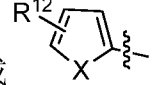
其中

R^7 为 C1-6 直链或支链烷基、 $-CN$ 、 $-NHSO_2R^{12}$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHCOR^{12}$ 、 $-CON(R^{12})_2$ 、

$-N(R^{12})_2$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-CF_3$ 、 或 ；

R⁸ 为 C1-6 直链或支链烷基、C3-C7 环烷基、 或  ;

R⁹、R¹⁰ 或 R¹¹ 相同或不同，各自独立选自卤素、氢、C1-C6 直链或支链烷基、C3-C7

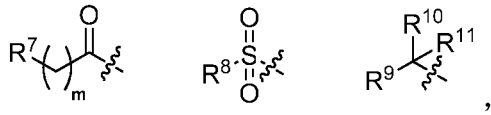
环烷基、 或  ;

R¹² 选自氢、-CN、-NHSO₂R⁵、卤素、-N(R⁵)₂、-OR⁵、-CF₃ 或 C1-C3 直链或支链烷基；

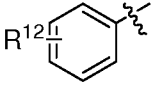
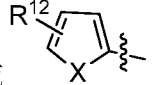
X 选自 S、NH 或 O；

m 为 0-3 整数。

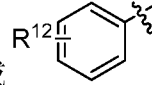
3、如权利要求 2 所述的化合物，其中 R¹ 为下列基团：



其中

R⁷ 为 C1-C4 直链或支链烷基、-CN、 或  ;

R⁸ 为 C1-C4 直链或支链烷基；

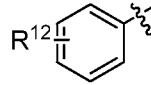
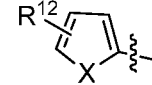


R⁹、R¹⁰ 或 R¹¹ 相同或不同，各自独立选自卤素、氢或  ;

R¹² 选自卤素、-CN 或氢；

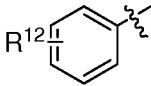
X 为 S；

m 为 0 或 1。

4、如权利要求 3 所述的化合物，其中

R⁷ 为 -CN、 、  、  或  ;

R⁸ 为甲基；R⁹ 或 R¹⁰ 为氢；

R¹¹ 为  ;

R¹² 为 -CN 或氢；

X 为 S；

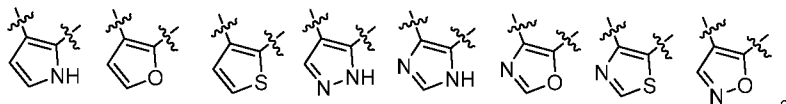
m 为 0 或 1。

5、如权利要求 1 所述的化合物，其中

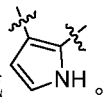
R² 为氢、卤素、C1-C4 直链或支链烷基或卤代 C1-C4 直链或支链烷基；

R³ 为氢；

或者 R²、R³ 与连接它们的碳原子一起组成以下杂环：



6、如权利要求 5 所述的化合物，其中

R² 为氢、-F、-CH₃ 或 -CF₃；R³ 为氢；或 R²、R³ 与连接它们的碳原子一起组成 。

7、如权利要求 1 所述的化合物，其中

Z 为 CR⁴。

8、如权利要求 1 或 7 所述的化合物，其中

R⁴ 为氢、卤素、-NO₂、-OH、C1-C6 直链或支链烷氧基、取代或非取代的饱和或不饱和的 5 或 6 元饱和或不饱和杂环基或 -OR⁵R⁶；

R⁵ 是取代或未取代的 C1-C3 亚烷基；

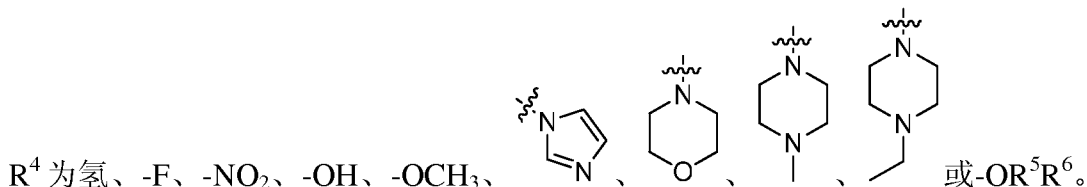
R⁶ 是 NH₂、C1-C6 直链或支链烷基氨基、取代或未取代的吗啉基、取代或未取代的硫代吗啉基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的咪唑基；

R⁴、R⁵ 和 R⁶ 中的取代基分别独立地为卤素、羟基、C1-C6 直链或支链烷基、羟基取代的 C1-C6 直链或支链烷基、C3-C7 环烷基、C3-C7 环烷甲酰基、二恶烷基或哌啶基。

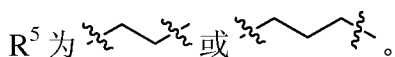
9、如权利要求 8 所述的化合物，其中

R⁴ 为氢、-F、-NO₂、-OH、C1-C4 直链或支链烷氧基、吡咯烷基、C1-C6 烷基取代的吡咯烷基、哌啶基、C1-C6 烷基取代的哌啶基、哌嗪基、C1-C6 烷基取代的哌嗪基、吗啉基、C1-C6 烷基取代的吗啉基、咪唑基、C1-C6 烷基取代的咪唑基或 -OR⁵R⁶。

10、如权利要求 9 所述的化合物，其中



11、如权利要求 8、9 或 10 所述的化合物，其中



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/084846

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 413/-; A61K 31/-; A61P 7/-; A61P 19/-; A61P 35/-; A61P 37/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS; REG; WPI; EPODOC; CNKI; CPRS: janus, jak, diazine, pyrimidine, piperidine, furan

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101861313 A (CYTOPIA RESEARCH PTY LTD) 13 October 2010 (13.10.2010) see the whole document	1-18
A	CN 101910152 A (INCYTE CORPORATION) 08 December 2010 (08.12.2010) see the whole document	1-18
A	CN 101516860 A (NOVARTIS AG) 26 August 2009 (26.08.2009) see the whole document	1-18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search

14 June 2013 (14.06.2013)

Date of mailing of the international search report

08 August 2013 (08.08.2013)

Name and mailing address of the ISA
 State Intellectual Property Office of the P. R. China
 No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
 Haidian District, Beijing 100088, China
 Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer

CHEN, Weiliang

Telephone No. (86-10) 62086307

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/084846

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101861313 A	13.10.2010	WO 2008109943 A1	18.09.2008
		AU 2008226327 A1	18.09.2008
		KR 20090128478 A	15.12.2009
		MXPA 09009792 A	09.30.2009
		EP 2152701 A1	17.02.2010
		INKOLNP 200903543 E	22.01.2010
		JP 2010520892 A	17.06.2010
		CA 2702650 A1	18.09.2008
		US 2010197671 A1	08.05.2010
		ZA 200906848 A	26.01.2011
		RU 2009137363 A	20.04.2011
		HK 1149749 A0	14.10.2011
		AU 2008226327 B2	06.12.2012
		CN 101910152 A	08.12.2010
US 2009318405 A1	24.12.2009		
AU 2008321046 A1	22.05.2009		
CA 2704599 A1	22.05.2009		
EP 2220068 A1	25.08.2010		
KR 20100095582 A	31.08.2010		
MXPA 10005300 A	30.06.2010		
INKOLNP 201001866 E	10.09.2010		
JP 2011503194 A	27.01.2011		
VN 24655 A	27.12.2011		
PH 12010501004 A	22.05.2009		
HK 1147476 A0	12.08.2011		
NZ 585139 A	25.05.2012		
ZA 201004055 A	36.09.2012		
US 8309718 B2	23.11.2012		
CN 101516860 A	26.08.2009	EP 1900729 A1	19.03.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/084846

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		WO 2008031594 A1	20.03.2008
		TW 200819444 A	01.05.2008
		NO 20091469 A	15.04.2009
		EP 2066647 A1	10.06.2009
		KR 20090064389 A	18.06.2009
		AU 2007296916 A1	20.03.2008
		MXPA 09002812 A	31.03.2009
		CA 2660987 A1	20.03.2008
		US 2010009978 A1	14.01.2010
		JP 2010503629 A	04.02.2010
		ZA 200900477 A	27.01.2010
		INDELNP 200900577 E	20.08.2010
		PH 12009500318 A	20.03.2008
		AU 2007296916 B2	06.10.2011
		MX 289462 B	18.08.2011
		EP 2066647 B1	09.11.2011
		CN 101516860 B	27.06.2012
		ES 2377148 T3	22.03.2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/084846

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 413/04 (2006.01) i

C07D 413/14 (2006.01) i

C07D 413/12 (2006.01) i

A61K 31/559 (2006.01) i

A61P 7/00 (2006.01) i

A61P 19/02 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

A61P 35/02 (2006.01) i

A61P 37/06 (2006.01) i

<p>A. 主题的分类</p> <p style="text-align: center;">参见附加页</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类</p>																
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p style="text-align: center;">IPC: C07D413/-, A61K31/-, A61P7/-, A61P19/-, A61P35/-, A61P37/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p style="text-align: center;">CAPLUS;REG;WPI;EPODOC;CNKI;CPRS:嘧啶, 呋喃, 哌啶, janus, jak, diazine, pyrimidine, piperidine, furan</p>																
<p>C. 相关文件</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">类 型*</th> <th style="width: 60%;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="width: 30%;">相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 101861313 A (西托匹亚研究有限公司) 13.10 月 2010 (13.10.2010) 参见全文</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101910152 A (因赛特公司) 08.12 月 2010 (08.12.2010) 参见全文</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101516860 A (诺瓦提斯公司) 26.8 月 2009 (26.08.2009) 参见全文</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 </td> <td style="width: 50%;"> “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件 </td> </tr> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 101861313 A (西托匹亚研究有限公司) 13.10 月 2010 (13.10.2010) 参见全文	1-18	A	CN 101910152 A (因赛特公司) 08.12 月 2010 (08.12.2010) 参见全文	1-18	A	CN 101516860 A (诺瓦提斯公司) 26.8 月 2009 (26.08.2009) 参见全文	1-18	“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求														
A	CN 101861313 A (西托匹亚研究有限公司) 13.10 月 2010 (13.10.2010) 参见全文	1-18														
A	CN 101910152 A (因赛特公司) 08.12 月 2010 (08.12.2010) 参见全文	1-18														
A	CN 101516860 A (诺瓦提斯公司) 26.8 月 2009 (26.08.2009) 参见全文	1-18														
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件															
国际检索实际完成的日期 14.6 月 2013 (14.06.2013)	国际检索报告邮寄日期 08.8 月 2013 (08.08.2013)															
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451	受权官员 <p style="text-align: center;">陈炜梁</p> 电话号码: (86-10) 62086307															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/084846

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 101861313 A	13.10.2010	WO 2008109943 A1	18.09.2008
		AU 2008226327 A1	18.09.2008
		KR 20090128478 A	15.12.2009
		MXPA 09009792 A	09.30.2009
		EP 2152701 A1	17.02.2010
		INKOLNP 200903543 E	22.01.2010
		JP 2010520892 A	17.06.2010
		CA 2702650 A1	09.18.2008
		US 2010197671 A1	08.05.2010
		ZA 200906848 A	26.01.2011
		RU 2009137363 A	20.04.2011
		HK 1149749 A0	14.10.2011
		AU 2008226327 B2	06.12.2012
		CN 101910152 A	08.12.2010
US 2009318405 A1	24.12.2009		
AU 2008321046 A1	22.05.2009		
CA 2704599 A1	22.05.2009		
EP 2220068 A1	25.08.2010		
KR 20100095582 A	31.08.2010		
MXPA 10005300 A	30.06.2010		
INKOLNP 201001866 E	10.09.2010		
JP 2011503194 A	27.01.2011		
VN 24655 A	27.12.2010		
PH 12010501004 A	22.05.2009		
HK 1147476A0	12.08.2011		
NZ 585139 A	25.05.2012		
ZA 201004055 A	26.09.2012		
CN 101516860 A	26.08.2009	US 8309718 B2	23.11.2012
		EP 1900729 A1	19.03.2008
		WO 2008031594 A1	20.03.2008
		TW 200819444 A	01.05.2008
		NO 20091469 A	15.04.2009
		EP 2066647 A1	10.06.2009
		KR 20090064389 A	18.06.2009
		AU 2007296916 A1	20.03.2008
		MXPA 09002812 A	31.03.2009
		CA 2660987 A1	20.03.2008
		US 2010009978 A1	14.01.2010

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/084846

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		JP 2010503629 A	04.02.2010
		ZA 200900477 A	27.01.2010
		INDELNP 200900577 E	20.08.2010
		PH 12009500318 A	20.03.2008
		AU 2007296916 B2	06.10.2011
		MX 289462 B	18.08.2011
		EP 2066647 B1	09.11.2011
		CN 101516860 B	27.06.2012
		ES 2377148 T3	22.03.2012

续主题的分类:

C07D413/04 (2006.01) i

C07D413/14 (2006.01) i

C07D413/12 (2006.01) i

A61K31/559 (2006.01) i

A61P7/00 (2006.01) i

A61P19/02 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i

A61P35/02 (2006.01) i

A61P37/06 (2006.01) i