



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103012428 A

(43) 申请公布日 2013. 04. 03

(21) 申请号 201310005258. 6

A61P 35/00(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 01. 08

A61P 35/02(2006. 01)

(71) 申请人 中国药科大学

地址 211198 江苏省南京市江宁区龙眠大道
639 号

(72) 发明人 陆涛 王越 陈亚东 王占伟
杨涛涛 林国武 郭青龙 赵丽
陆旖 金乔梅

(51) Int. Cl.

C07D 495/04(2006. 01)

C07D 487/04(2006. 01)

C07D 491/048(2006. 01)

C07D 471/04(2006. 01)

A61K 31/519(2006. 01)

A61K 31/5377(2006. 01)

A61K 31/496(2006. 01)

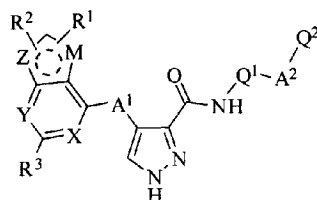
权利要求书 7 页 说明书 28 页

(54) 发明名称

4-(五元杂环并嘧啶/吡啶取代)氨基-1H-3-吡唑甲酰胺类 CDK/Aurora 双重抑制剂及其用途

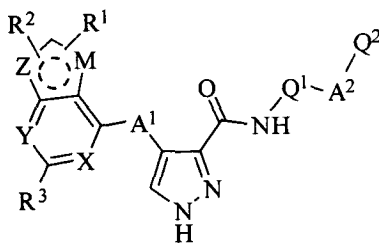
(57) 摘要

本发明涉及药物化学领域,具体涉及 4-(五元杂环并嘧啶/吡啶取代)氨基-1H-3-吡唑甲酰胺类衍生物、它们的制备方法、含有这些化合物的药用组合物以及它们的医疗用途,特别是作为 CDK/Aurora 双重抑制剂的抗肿瘤用途。



I

1. 通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：



I

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地表示氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het；

X、Y 各自独立地表示 N 原子或 CH 原子团；其中 CH 原子团可任选被 R^4 取代， R^4 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het；

Z、M 各自独立地表示 NH、O、S 或 CH 原子团，且 Z、M 必需有一个为 NH、O 或 S；其中 CH 或 NH 原子团各自独立地可任选被 R^5 取代， R^5 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het；

A^1 各自独立地表示 NH、O、S 或亚烷基原子团；其中 NH 原子团或亚烷基原子团各自独立地可任选被 R^6 取代， R^6 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het；

A^2 各自独立地表示亚烷基、C(O)NH、C(O)、NHC(O)、亚烷基 -C(O)、C(O)- 亚烷基、亚烷基 -C(O)- 亚烷基或 NHC(O)NH；上述基团各自独立地可任选被 R^7 取代， R^7 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het；

Q^1 是选自芳基或 Het，其中芳基或 Het 各自独立地可任选被一个或多个 R^8 取代， R^8 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het；

Q^2 是选自芳基或 Het，其中芳基或 Het 各自独立地可任选被一个或多个 R^9 取代， R^9 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het；

烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；

亚烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基失去一个氢原子形成的基团；

烷氧基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基；其中各碳原子任选被氧取代；

烷硫基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有 3-6 个碳原子的环状饱

和烷基；或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烷基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烷基；其中各碳原子任选被硫取代；

烷氧基烷基为如上定义的烷氧基与烷基连接；

芳基为选自苯基、萘基、蒽基或四氢萘基的碳环，其各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各取代基独立地选自氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het；

芳烷基、二芳基烷基为如上定义的芳基与烷基连接；

Het 为选自哌啶基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基的单环杂环；或选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环；各单环或双环杂环任选被 1、2 或 3 个取代基取代，各取代基独立选自卤素、卤代烷基、羟基、烷基或烷氧基；

卤素为选自氟、氯、溴或碘的取代基；

卤代烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烷基，或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烷基，或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烷基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烷基；其中一个或多个碳原子被一个或多个卤原子取代。

2. 权利要求 1 的化合物，其特征在于：

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地表示氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基或芳基；

X、Y 各自独立地表示 N 原子或 CH 原子团；其中 CH 原子团可任选被 R^4 取代， R^4 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基或芳基；

Z、M 各自独立地表示 NH、O、S 或 CH 原子团，且 Z、M 必需有一个为 NH、O 或 S；其中 CH 或 NH 原子团各自独立地可任选被 R^5 取代， R^5 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基或芳基；

A^1 各自独立地表示 NH、O、S 或亚烷基原子团；其中 NH 原子团或亚烷基原子团各自独立地可任选被 R^6 取代， R^6 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基或芳基；

A^2 各自独立地表示亚烷基、C(O)NH、C(O)、NHC(O)、亚烷基-C(O)、C(O)-亚烷基、亚烷基-C(O)-亚烷基或 NHC(O)NH；上述基团各自独立地可任选被 R^7 取代， R^7 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基或芳基；

Q^1 是选自芳基或 Het，其中芳基或 Het 各自独立地可任选被一个或多个 R^8 取代， R^8 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基或芳基；

Q^2 是选自芳基或 Het，其中芳基或 Het 各自独立地可任选被一个或多个 R^9 取代， R^9 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基或芳基。

3. 权利要求 2 的化合物，其特征在于：

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地表示氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

X、Y各自独立地表示N原子或CH原子团；其中CH原子团可任选被R⁴取代，R⁴可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

Z、M各自独立地表示NH、O、S或CH原子团，且Z、M必需有一个为NH、O或S；其中CH或NH原子团各自独立地可任选被R⁵取代，R⁵可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

A¹各自独立地表示NH、O、S或亚烷基原子团；其中NH原子团或亚烷基原子团各自独立地可任选被R⁶取代，R⁶可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

A²各自独立地表示亚烷基、C(O)NH、C(O)、NHC(O)、亚烷基-C(O)、C(O)-亚烷基、亚烷基-C(O)-亚烷基或NHC(O)NH；上述基团各自独立地可任选被R⁷取代，R⁷可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

Q¹是选自芳基或Het，其中芳基或Het各自独立地可任选被一个或多个R⁸取代，R⁸可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

Q²是选自芳基或Het，其中芳基或Het各自独立地可任选被一个或多个R⁹取代，R⁹可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基。

4. 权利要求3的化合物，其特征在于：

其中R¹、R²、R³各自独立地表示氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

X、Y各自独立地表示N原子或CH原子团；其中CH原子团可任选被R⁴取代，R⁴可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

Z、M各自独立地表示NH、O、S或CH原子团，且Z、M必需有一个为NH、O或S；其中CH或NH原子团各自独立地可任选被R⁵取代，R⁵可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

A¹各自独立地表示NH、O、S或亚烷基原子团；其中NH原子团或亚烷基原子团各自独立地可任选被R⁶取代，R⁶可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

A²各自独立地表示亚烷基、C(O)NH、C(O)、NHC(O)、亚烷基-C(O)、C(O)-亚烷基、亚烷基-C(O)-亚烷基或NHC(O)NH；上述基团各自独立地可任选被R⁷取代，R⁷可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

Q¹是选自下列的芳香环或取代的芳香环：苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，上述基团各自独立地可任选被一个或多个R⁸取代，R⁸可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

Q²是选自下列的芳香环：苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，或C₃-C₈的脂肪族碳环，或下列的脂肪族杂环：四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基、甲基哌嗪基；上述基团各自独立地可任选被一个或多个R⁸取代，R⁸可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基。

5. 权利要求4的化合物，其特征在于：

其中R¹、R²、R³各自独立地表示氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

X、Y 各自独立地表示 N 原子或 CH 原子团；其中 CH 原子团可任选被 R⁴ 取代，R⁴ 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

Z、M 各自独立地表示 NH、O、S 或 CH 原子团，且 Z、M 必需有一个为 NH、O 或 S；其中 CH 或 NH 原子团各自独立地可任选被 R⁵ 取代，R⁵ 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

A¹ 各自独立地表示 NH、O、S 或亚烷基原子团；其中 NH 原子团或亚烷基原子团各自独立地可任选被 R⁶ 取代，R⁶ 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

A² 各自独立地表示亚烷基、C(O)NH、C(O)、NHC(O)、亚烷基-C(O)、C(O)-亚烷基、亚烷基-C(O)-亚烷基或 NHC(O)NH；上述基团各自独立地可任选被 R⁷ 取代，R⁷ 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

Q¹ 是选自下列的芳香环或取代的芳香环：苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，取代基可以是 1～2 个卤素或三氟甲基；

Q² 是选自下列的芳香环：苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，或 C₃-C₈ 的脂肪族碳环，或下列的脂肪族杂环：四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基、甲基哌嗪基。

6. 权利要求 5 的化合物，其特征在于：

其中 R¹、R²、R³ 各自独立地表示氢、C₁-C₄ 烷基；

X、Y 各自独立地表示 N 原子或 CH 原子团；

Z、M 各自独立地表示 NH、O、S 或 CH 原子团，且 Z、M 必需有一个为 NH、O 或 S；

A¹ 各自独立地表示 NH、O、S 或 CH₂ 原子团；

A² 各自独立地表示链状 C₁-C₄ 亚烷基、C(O)NH、C(O)、NHC(O)；

Q¹ 是选自下列的芳香环或取代的芳香环：苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，取代基可以是 1～2 个卤素或三氟甲基；

Q² 是选自下列的芳香环：苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，或 C₃-C₈ 的脂肪族碳环，或下列的脂肪族杂环：四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基、甲基哌嗪基。

7. 权利要求 6 的化合物，其特征在于：

其中 R¹、R²、R³ 各自独立地表示氢、甲基；

A¹ 表示 NH；

A² 表示 CH₂；

Q¹ 表示苯基；

Q² 表示吗啉基、甲基哌嗪基。

8. 权利要求 1 的化合物，其特征在于是如下化合物：

4-(4-噻吩并[2,3-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-1)

4-(4-噻吩并[2,3-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-2)

4-(4-(6-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-3)

4-(4-(6-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-4)

基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-4)

4-(4-(5-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯

基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-5)

4-(4-(5-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯

基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-6)

4-(4-(5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲

基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-7)

4-(4-(5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯

基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-8)

4-(4-噻吩并[3,2-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯

基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-9)

4-(4-噻吩并[3,2-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-10)

4-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-11)

4-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-12)

4-(4-(6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-13)

4-(4-(6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-14)

4-(4-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-15)

4-(4-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-16)

4-(4-(5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-17)

4-(4-(5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-18)

4-(4-(6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-19)

4-(4-(6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-20)

4-(4-呋喃并[2,3-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-21)

4-(4-呋喃并[2,3-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-22)

4-(4-呋喃并[3,2-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-23)

4-(4-呋喃并[3,2-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-24)

4-(4-噁吩并[3,2-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-25)

4-(4-噁吩并[3,2-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-26)

4-(4-(2-甲基噁吩并[3,2-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-27)

4-(4-(2-甲基噁吩并[3,2-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-28)

4-(7-噁吩并[2,3-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-29)

4-(7-噁吩并[2,3-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-30)

4-(7-(3-甲基噁吩并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-31)

4-(7-(3-甲基噁吩并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-32)

4-(4-呋喃并[3,2-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-33)

4-(4-呋喃并[3,2-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-34)

4-(4-(2-甲基呋喃并[3,2-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-35)

4-(4-(2-甲基呋喃并[3,2-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-36)

4-(7-呋喃并[2,3-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-37)

4-(7-呋喃并[2,3-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-38)

4-(7-呋喃并[3,2-b]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-39)

4-(7-呋喃并[3,2-b]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-40)

4-(4-呋喃并[2,3-b]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-41)

4-(4-呋喃并[2,3-b]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺(I-42)

4-(7-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)

基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-43)

4-(7-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-44)

4-(7-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-45)

4-(7-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-46)

4-(4-(2-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶)基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-47)

4-(4-(2-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶)基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-48)。

9. 权利要求 1-8 任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中药学上可接受的盐包括通式 (I) 化合物与下列酸形成的酸加成盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸或琥珀酸、富马酸、水杨酸、苯基乙酸、杏仁酸。此外还包括无机碱的酸式盐,如:含有碱性金属阳离子、碱土金属阳离子、铵阳离子盐。

10. 一种药物组合物,其中含有权利要求 1-9 任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

11. 权利要求 1-9 任一项所述的化合物在制备用于预防或治疗与 CDK2、Aurora A 有关的临床病症的药物中的用途。

12. 权利要求 11 的用途,其中与 CDK2、AuroraA 有关的疾病可以是黑色素瘤、肝癌、肾癌、急性白血病、非小细胞肺癌、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、骨髓增生异常综合症、食管癌、胃肠道癌或间皮瘤。

4-(五元杂环并嘧啶/吡啶取代)氨基-1H-3-吡唑甲酰胺 类 CDK/Aurora 双重抑制剂及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体涉及 4-(五元杂环并嘧啶/吡啶取代)氨基-1H-3-吡唑甲酰胺类衍生物、它们的制备方法、含有这些化合物的药用组合物以及它们的医疗用途,特别是作为 CDK/Aurora 双重抑制剂的抗肿瘤用途。

背景技术

[0002] 细胞周期在正常条件下,由一群相关蛋白酶负责进行调控,它们担负着不同的生物功能,包括抑制或促进细胞周期的功能,其中促进细胞周期进行的大多数蛋白都属于激酶,激酶对调控蛋白质进行重要生理功能起着重要的作用,它在生物体内的主要功能是将高能分子三磷酸腺苷(ATP)的磷酸根转移到受体分子上,以调控蛋白质受体的活化或者去活化,蛋白质的活化或者去活化会调控细胞周期,而许多癌细胞中发现这些控制着正常细胞周期的激酶会突然不受调控,所以若是能够抑制这些不受调控的激酶,相信就能抑制癌细胞的不断增生。近年来陆续发现细胞周期依赖性激酶(CDK)、Aurora kinase、Polo-like kinase(PLK)、驱动蛋白(Kinesins spindle protein;KSP)和 Checkpoint kinase(CHK)等新型靶标都和细胞周期有着密切的关系。

[0003] 其中,中心体上 Aurora 激酶和 CDK 的共激活是启动细胞有丝分裂必不可少的条件之一,它们在调节整个细胞周期和细胞有丝分裂的过程中彼此关联、互相促进。二者的相关抑制剂研究也较为深入,且多个化合物已进入临床阶段,表现出良好的抗肿瘤药物研发前景。

[0004] 研究发现,几乎所有的肿瘤都与细胞周期调控机制紊乱所导致的细胞生长失控、分化受阻、凋亡异常有关,而细胞周期蛋白依赖激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)的过度活化是其中的一个重要原因。CDKs 是一类重要的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其本身并不具有活性,必须与细胞周期蛋白(cyclins)结合后才能产生活性,可催化底物磷酸化,驱动细胞周期各时相进程,依序完成 DNA 合成和有丝分裂,引起细胞的生长和增殖。同时,CDKs 也能与 CDKs 抑制因子(CDI)结合发挥负调节作用,抑制细胞周期进程,阻止细胞分裂。由于 CDKs 在调节肿瘤细胞的增殖与凋亡中起关键作用,通过选择性地抑制肿瘤组织中 CDKs 的活性,可以对肿瘤等恶性增生性疾病的治疗起到积极的作用,所以对 CDKs 小分子抑制剂的筛选与研究已成为肿瘤治疗和开发新型化疗药物的热点领域之一。

[0005] 在 CDKs 调控整个细胞周期的运行中,以 CDK1、CDK2、CDK4 和 CDK6 较为重要。由于细胞周期失控是癌变的重要原因,如果能够阻止细胞周期进入 S 期, DNA 的异常复制就不会发生,而 G1 期进入 S 期主要是由 CDK2/cyclin E 调控,因此 CDK2 抑制剂可以阻止细胞周期进入 S 期进行 DNA 复制。此外,在整个细胞周期中,除了掌控 G1 期进入 S 期, CDK2/cyclinA 还控制了 S、G2 期的进行,由此可见,CDK2 在细胞周期中扮演着相当重要的角色,所以如果能有效抑制 CDK2 的活性,就可以控制细胞周期的进行,进而达到抑制肿瘤细胞增殖失控的功效。

[0006] 近年来,一些 CDKs 小分子抑制剂已陆续公开发表,这些抑制剂大都对 CDK2 具有良好的抑制作用,主要是通过竞争性地结合于 CDKs 中 ATP 活性位点,从而起到抑制 CDKs 的作用。

[0007] Aurora 家族也是一种丝 / 苏氨酸蛋白激酶,目前已知人类细胞中存在 3 种结构和功能高度相关的 Aurora 激酶亚型 :AuroraA、B 和 C。它参与调节细胞的有丝分裂过程,包括中心体复制、两极纺锤体的形成以及染色体在纺锤体上的重排等,并可对纺锤体检测点 (checkpoint) 进行精确监测,中止错误的细胞周期进程并完成修复过程。在整个细胞周期的运行中,Aurora 激酶主要作用于 M 期,它与 CDKs 共同启动有丝分裂的一系列生化事件。

[0008] 其中,AuroraA 和 AuroraB 与肿瘤密切相关。首先,AuroraA 定位在 20q13.2,AuroraB 定位在 17p13,都在易位、缺失或扩增活跃的染色体区段,意味着它们具有天然的不稳定性,这些研究表明当 AuroraA 过度表达时,它是一种潜在的致癌基因;而且这两个染色体区在乳腺癌和结直肠癌肿瘤组织中以及乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌、神经母细胞瘤和宫颈癌细胞株中普遍存在扩增。目前人们对 Aurora C 的致癌作用研究较少。

[0009] Aurora A、B 和 C 在催化区具有很高的同源性,仅有调节区和催化区末端的一小段氨基酸序列存在差异,与抑制剂结合的活性位点则位于铰链区。ATP 结构中的嘌呤环可结合于 Aurora 激酶结构的疏水口袋,并与铰链区的氨基酸残基形成氢键,Aurora 激酶抑制剂则可竞争性结合 ATP 与 Aurora 激酶的结合位点,也属于 ATP 竞争性抑制剂。

[0010] 有文献报道,在 G2 末期显微注射 Aurora 激酶抗体可致有丝分裂启动显著延迟,现在认为其机制是 Aurora A 激酶作为活化的细胞周期蛋白依赖激酶 (CDKs)/cyclin 复合物的下游效应物,参与完成了启动有丝分裂的一系列生化事件;它与 CDKs/cyclin 复合物形成正反馈交互活化环,即 CDKs/cyclin 复合物先激活 Aurora 激酶,反过来 Aurora 激酶又促进 CDKs 的完全活化及该复合物的细胞核内定位,而这两个事件对于启动有丝分裂来说极为重要。总之,在整个细胞周期的运行中,中心体上 Aurora 激酶和 CDKs 的共激活是启动细胞有丝分裂必不可少的条件之一,它们在调节细胞周期和细胞有丝分裂的过程中彼此关联,因此若能同时抑制 Aurora 激酶和 CDKs 的活性,就能双重抑制肿瘤细胞的过度繁殖,由此可见,开发新型 CDKs/Aurora 多靶点抑制剂极具价值。

[0011] 在整个细胞周期中,CDK2 除了掌控 G1 期进入 S 期,CDK2 还控制了 S、G2 期的细胞运行,因此抑制 CDK2 就可以阻止细胞周期中 DNA 的正常复制。而在 M 期,调节细胞的有丝分裂主要是依靠 Aurora A,它在中心体复制、两极纺锤体的形成以及染色体的重排等方面起着不可替代的作用,抑制 AuroraA 就可以阻止细胞有丝分裂。因此,寻找对 CDK 和 Aurora 激酶能同时作用的小分子多靶点抑制剂,多方式影响癌细胞的细胞周期,更好的达到治疗肿瘤的目的。

[0012] 到目前为止,有大量的 CDK2 和 Aurora A 的晶体复合物结构已被解析,抑制剂与靶标的作用模式已非常清晰,为基于结构的多靶点药物设计奠定了基础。通过对比发现,CDK2 和 Aurora A 激酶抑制剂都竞争性的结合于 ATP 结合口袋中,主要是通过氢键和疏水作用和酶结合。它们与小分子抑制剂的作用模式具有一些共同的特点,其共同的药效作用区域表现如下:即 CDK2 和 Aurora A 激酶的三维结构和理化性质如氢键、疏水性以及亲水性的空间分布很相似:1) 铰链区 (hinger):铰链区为所有 ATP 竞争性抑制剂的重要作用区域,在此区域往往存在有 2-3 个关键性的氢键,这两个激酶中参与氢键形成的残基分别为 Glu81 和

Leu83(CDK2);Glu211 和 Ala213(Aurora A)。另外该区域存在的往往为一些疏水性的平面结构片段,以保证在铰链区还存在有一定的疏水作用。2) 疏水区 A:指在铰链区与天冬氨酸(CDK2 为 Asp145, AuroraA 为 Asp274)之间形成的一个疏水空腔,该区域位置靠近激酶的 DFG 基序,由于该环区具有一定的柔性,使得该处的疏水性结构片段的的选择表现出一定的多样性。3) 亲水区:两者的活性位点中都存在有一个亲水性的区域,在这一区域的亲水性基团的引入对化合物的理化性质的调节有着重要的意义。CDK2 的亲水区在 Gln85 附近;Aurora A 的亲水区在 Leu215 附近。这些药效作用区域在空间上有着高度的重叠性,从而使我们设计出 CDK/Aurora 多靶点的抑制剂成为可能,通过重叠配体方式所产生多靶点药物分子往往具有分子量小,理化性质好,耐药性大为改善的特点。

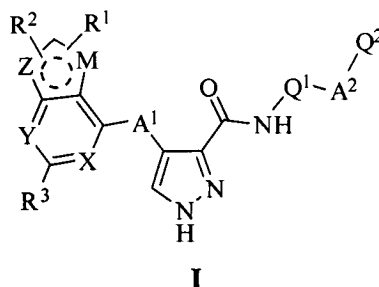
发明内容

[0013] 本发明在研究了大量具有选择性的 CDK2、Aurora A 小分子抑制剂的基础上,根据 CDK2、Aurora A 的晶体结构模型,利用计算机辅助药物设计手段分别搭建了 CDK2、Aurora A 抑制剂的构效关系模型和药物虚拟筛选模型,在此基础上采用碎片增长的计算机辅助药物设计方法构建相关化合物库,通过虚拟筛选,确定并合成了一系列以 4-(五元杂环并嘧啶/吡啶取代)氨基-1H-3-吡唑甲酰胺为母核的全新结构的化合物,药理试验显示,本发明的化合物均具有优良的 CDK2、AuroraA 双重抑制活性。对多种肿瘤细胞株具有强的抑制活性,部分化合物优于目前已报道的 CDK2 抑制剂 AT-7519 和 AuroraA 抑制剂 AT-9283。

[0014] 本发明的技术方案如下:

[0015] 通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:

[0016]



I

[0017] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地表示氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het;

[0018] X、Y 各自独立地表示 N 原子或 CH 原子团;其中 CH 原子团可任选被 R^4 取代, R^4 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het;

[0019] Z、M 各自独立地表示 NH、O、S 或 CH 原子团,且 Z、M 必需有一个为 NH、O 或 S;其中 CH 或 NH 原子团各自独立地可任选被 R^5 取代, R^5 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het;

[0020] A^1 各自独立地表示 NH、O、S 或亚烷基原子团;其中 NH 原子团或亚烷基原子团各自独立地可任选被 R^6 取代, R^6 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het;

[0021] A^2 各自独立地表示亚烷基、C(O)NH、C(O)、NHC(O)、亚烷基-C(O)、C(O)-亚烷基、

亚烷基 -C(O)- 亚烷基或 NHC(O)NH; 上述基团各自独立地可任选被 R^7 取代, R^7 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het;

[0022] Q^1 是选自芳基或 Het, 其中芳基或 Het 各自独立地可任选被一个或多个 R^8 取代, R^8 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het;

[0023] Q^2 是选自芳基或 Het, 其中芳基或 Het 各自独立地可任选被一个或多个 R^9 取代, R^9 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het;

[0024] 烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基; 或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基;

[0025] 亚烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基; 或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基失去一个氢原子形成的基团;

[0026] 烷氧基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基; 或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 其中各碳原子任选被氧取代;

[0027] 烷硫基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基; 或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 其中各碳原子任选被硫取代;

[0028] 烷氧基烷基为如上定义的烷氧基与烷基连接;

[0029] 芳基为选自苯基、萘基、茚基或四氢萘基的碳环, 其各自任选被 1、2 或 3 个取代基取代, 各取代基独立地选自氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或 Het;

[0030] 芳烷基、二芳基烷基为如上定义的芳基与烷基连接;

[0031] Het 为选自哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基的单环杂环; 或选自喹啉基、喹喔啉基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噁吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环; 各单环或双环杂环任选被 1、2 或 3 个取代基取代, 各取代基独立选自卤素、卤代烷基、羟基、烷基或烷氧基;

[0032] 卤素为选自氟、氯、溴或碘的取代基;

[0033] 卤代烷基为具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基, 或为具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基, 或为连接具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有 3-6 个碳原子的环状饱和烃基; 其中一个或多个碳原子被一个或多个卤原子取代。

[0034] 本发明的优选方案在于:

[0035] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地表示氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基或芳基;

[0036] X、Y各自独立地表示N原子或CH原子团；其中CH原子团可任选被 R^4 取代， R^4 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基或芳基；

[0037] Z、M各自独立地表示NH、O、S或CH原子团，且Z、M必需有一个为NH、O或S；其中CH或NH原子团各自独立地可任选被 R^5 取代， R^5 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基或芳基；

[0038] A^1 各自独立地表示NH、O、S或亚烷基原子团；其中NH原子团或亚烷基原子团各自独立地可任选被 R^6 取代， R^6 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基或芳基；

[0039] A^2 各自独立地表示亚烷基、 $C(O)NH$ 、 $C(O)$ 、 $NHC(O)$ 、亚烷基 $-C(O)$ 、 $C(O)-$ 亚烷基、亚烷基 $-C(O)-$ 亚烷基或 $NHC(O)NH$ ；上述基团各自独立地可任选被 R^7 取代， R^7 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基或芳基；

[0040] Q^1 是选自芳基或Het，其中芳基或Het各自独立地可任选被一个或多个 R^8 取代， R^8 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基或芳基；

[0041] Q^2 是选自芳基或Het，其中芳基或Het各自独立地可任选被一个或多个 R^9 取代， R^9 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基或芳基。

[0042] 本发明的另一优选方案在于：

[0043] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地表示氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0044] X、Y各自独立地表示N原子或CH原子团；其中CH原子团可任选被 R^4 取代， R^4 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0045] Z、M各自独立地表示NH、O、S或CH原子团，且Z、M必需有一个为NH、O或S；其中CH或NH原子团各自独立地可任选被 R^5 取代， R^5 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0046] A^1 各自独立地表示NH、O、S或亚烷基原子团；其中NH原子团或亚烷基原子团各自独立地可任选被 R^6 取代， R^6 可以氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0047] A^2 各自独立地表示亚烷基、 $C(O)NH$ 、 $C(O)$ 、 $NHC(O)$ 、亚烷基 $-C(O)$ 、 $C(O)-$ 亚烷基、亚烷基 $-C(O)-$ 亚烷基或 $NHC(O)NH$ ；上述基团各自独立地可任选被 R^7 取代， R^7 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0048] Q^1 是选自芳基或Het，其中芳基或Het各自独立地可任选被一个或多个 R^8 取代， R^8 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0049] Q^2 是选自芳基或Het，其中芳基或Het各自独立地可任选被一个或多个 R^9 取代， R^9 可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基。

[0050] 本发明的另一优选方案在于：

[0051] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地表示氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0052] X、Y各自独立地表示N原子或CH原子团；其中CH原子团可任选被R⁴取代，R⁴可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0053] Z、M各自独立地表示NH、O、S或CH原子团，且Z、M必需有一个为NH、O或S；其中CH或NH原子团各自独立地可任选被R⁵取代，R⁵可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0054] A¹各自独立地表示NH、O、S或亚烷基原子团；其中NH原子团或亚烷基原子团各自独立地可任选被R⁶取代，R⁶可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0055] A²各自独立地表示亚烷基、C(O)NH、C(O)、NHC(O)、亚烷基-C(O)、C(O)-亚烷基、亚烷基-C(O)-亚烷基或NHC(O)NH；上述基团各自独立地可任选被R⁷取代，R⁷可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0056] Q¹是选自下列的芳香环或取代的芳香环：苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，上述基团各自独立地可任选被一个或多个R⁸取代，R⁸可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0057] Q²是选自下列的芳香环：苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，或C₃-C₈的脂肪族碳环，或下列的脂肪族杂环：四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基、甲基哌啶基；上述基团各自独立地可任选被一个或多个R⁸取代，R⁸可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基。

[0058] 本发明的另一优选方案在于：

[0059] 其中R¹、R²、R³各自独立地表示氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0060] X、Y各自独立地表示N原子或CH原子团；其中CH原子团可任选被R⁴取代，R⁴可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0061] Z、M各自独立地表示NH、O、S或CH原子团，且Z、M必需有一个为NH、O或S；其中CH或NH原子团各自独立地可任选被R⁵取代，R⁵可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0062] A¹各自独立地表示NH、O、S或亚烷基原子团；其中NH原子团或亚烷基原子团各自独立地可任选被R⁶取代，R⁶可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0063] A²各自独立地表示亚烷基、C(O)NH、C(O)、NHC(O)、亚烷基-C(O)、C(O)-亚烷基、亚烷基-C(O)-亚烷基或NHC(O)NH；上述基团各自独立地可任选被R⁷取代，R⁷可以是氢、烷基、氰基、卤素、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基或烷氧基烷基；

[0064] Q¹是选自下列的芳香环或取代的芳香环：苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，取代基可以是1~2个卤素或三氟甲基；

[0065] Q²是选自下列的芳香环：苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，或C₃-C₈的脂肪族碳环，或下列的脂肪族杂环：四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基、甲基哌啶基。

[0066] 本发明的另一优选方案在于：

[0067] 其中R¹、R²、R³各自独立地表示氢、C₁-C₄烷基；

- [0068] X、Y 各自独立地表示 N 原子或 CH 原子团；
- [0069] Z、M 各自独立地表示 NH、O、S 或 CH 原子团，且 Z、M 必需有一个为 NH、O 或 S；
- [0070] A¹ 各自独立地表示 NH、O、S 或 CH₂ 原子团；
- [0071] A² 各自独立地表示链状 C₁-C₄ 亚烷基、C(O)NH、C(O)、NHC(O)；
- [0072] Q¹ 是选自下列的芳香环或取代的芳香环：苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，取代基可以是 1 ~ 2 个卤素或三氟甲基；
- [0073] Q² 是选自下列的芳香环：苯基、萘基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，或 C₃-C₈ 的脂肪族碳环，或下列的脂肪族杂环：四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基、甲基哌啶基。
- [0074] 本发明的另一优选方案在于：
- [0075] 其中 R¹、R²、R³ 各自独立地表示氢、甲基；
- [0076] A¹ 表示 NH；
- [0077] A² 表示 CH₂；
- [0078] Q¹ 表示苯基；
- [0079] Q² 表示吗啉基、甲基哌啶基。
- [0080] 根据本发明，药学上可接受的盐包括通式 I 化合物与下列酸形成的酸加成盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸或琥珀酸、富马酸、水杨酸、苯基乙酸、杏仁酸。此外还包括无机碱的酸式盐，如：含有碱性金属阳离子、碱土金属阳离子、铵阳离子盐。
- [0081] 通式 I 的化合物优选以下结构化合物：
- [0082] 4-(4-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-1)
- [0083] 4-(4-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-2)
- [0084] 4-(4-(6-甲基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-3)
- [0085] 4-(4-(6-甲基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-4)
- [0086] 4-(4-(5-甲基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-5)
- [0087] 4-(4-(5-甲基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-6)
- [0088] 4-(4-(5,6-二甲基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-7)
- [0089] 4-(4-(5,6-二甲基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-8)
- [0090] 4-(4-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-9)
- [0091] 4-(4-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡

唑甲酰胺 (I-10)

[0092] 4-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-11)

[0093] 4-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-12)

[0094] 4-(4-(6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-13)

[0095] 4-(4-(6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-14)

[0096] 4-(4-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-15)

[0097] 4-(4-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-16)

[0098] 4-(4-(5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-17)

[0099] 4-(4-(5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-18)

[0100] 4-(4-(6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-19)

[0101] 4-(4-(6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-20)

[0102] 4-(4-呋喃并[2,3-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-21)

[0103] 4-(4-呋喃并[2,3-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-22)

[0104] 4-(4-呋喃并[3,2-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-23)

[0105] 4-(4-呋喃并[3,2-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-24)

[0106] 4-(4-噁吩并[3,2-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-25)

[0107] 4-(4-噁吩并[3,2-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-26)

[0108] 4-(4-(2-甲基噁吩并[3,2-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-27)

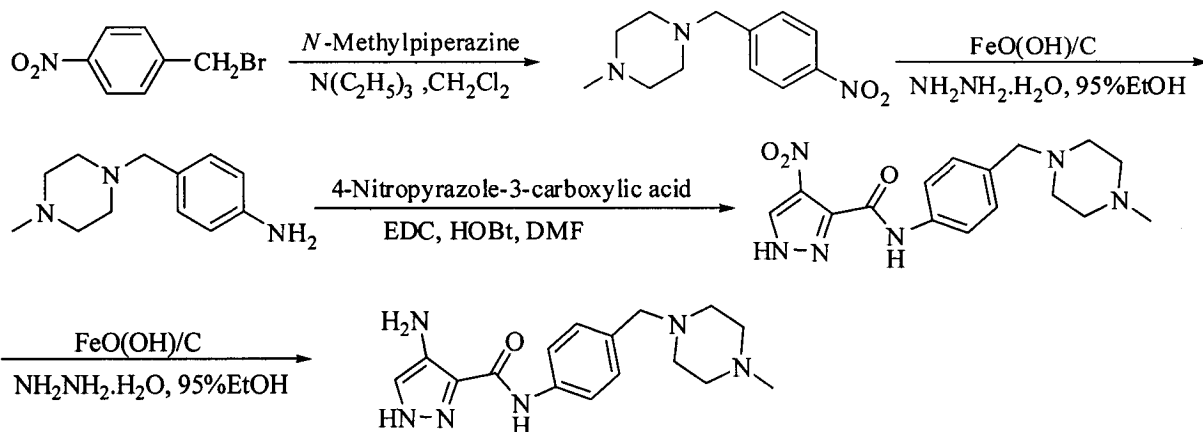
[0109] 4-(4-(2-甲基噁吩并[3,2-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-28)

[0110] 4-(7-噁吩并[2,3-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-29)

- [0111] 4-(7-噻吩并[2,3-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-30)
- [0112] 4-(7-(3-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-31)
- [0113] 4-(7-(3-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-32)
- [0114] 4-(4-呋喃并[3,2-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-33)
- [0115] 4-(4-呋喃并[3,2-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-34)
- [0116] 4-(4-(2-甲基呋喃并[3,2-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-35)
- [0117] 4-(4-(2-甲基呋喃并[3,2-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-36)
- [0118] 4-(7-呋喃并[2,3-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-37)
- [0119] 4-(7-呋喃并[2,3-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-38)
- [0120] 4-(7-呋喃并[3,2-b]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-39)
- [0121] 4-(7-呋喃并[3,2-b]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-40)
- [0122] 4-(4-呋喃并[2,3-b]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-41)
- [0123] 4-(4-呋喃并[2,3-b]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-42)
- [0124] 4-(7-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-43)
- [0125] 4-(7-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-44)
- [0126] 4-(7-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-45)
- [0127] 4-(7-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-46)
- [0128] 4-(4-(2-甲基噻吩并[3,2-d]噻啶)基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-47)
- [0129] 4-(4-(2-甲基噻吩并[3,2-d]噻啶)基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-48)
- [0130] 本发明的部分化合物制备方法如下：

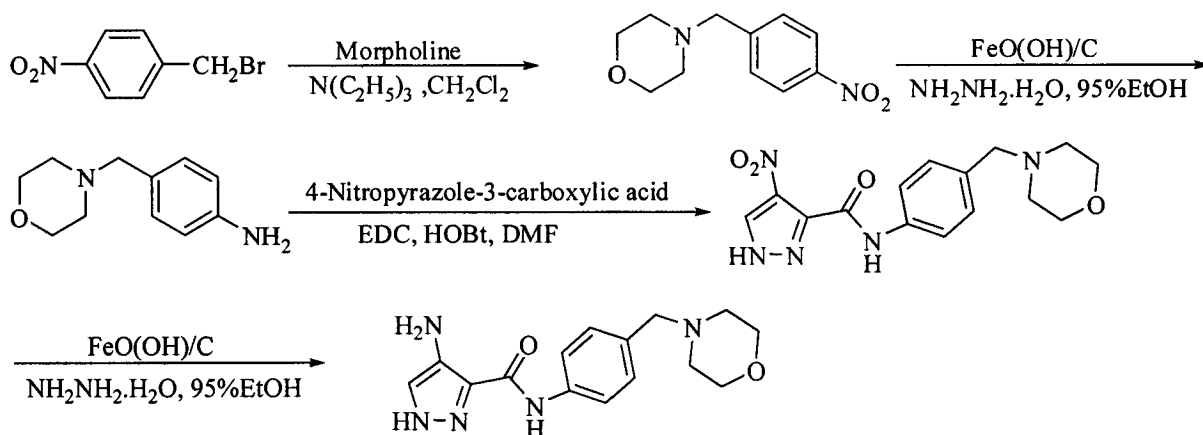
[0131] 方法一：

[0132]



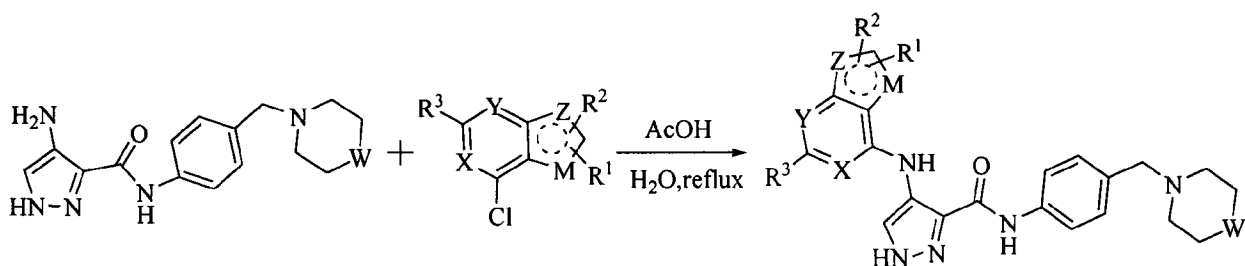
[0133] 方法二：

[0134]



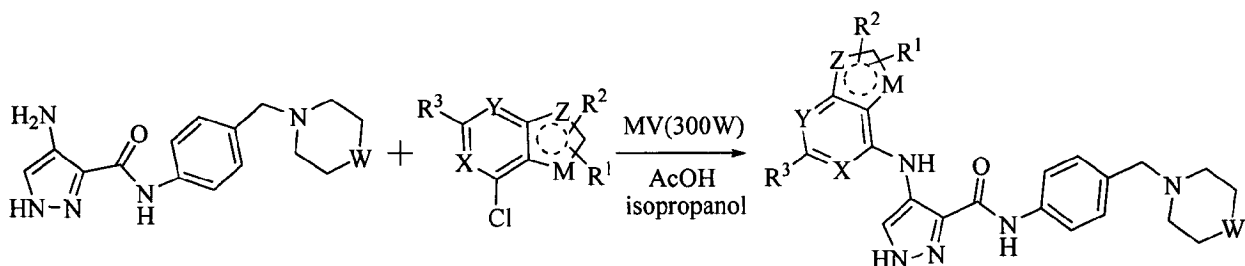
[0135] 方法三：

[0136]



[0137] 方法四：

[0138]



[0139] 本发明化合物都可以用上述或类似上述的制备方法制备得到, 根据取代基的不同

和取代基位置的不同选用相应的原料即可。

[0140] 药理测试结果表明,通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐对 CDK2、Aurora A 具有优良的抑制活性,因此,通式 I 化合物及其药学上可接受的盐可以用于治疗与 CDK2、AuroraA 有关的临床病症。所述与 CDK2、Aurora A 有关的疾病可以是黑色素瘤、肝癌、肾癌、急性白血病、非小细胞肺癌、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、骨髓增生异常综合症、食管癌、胃肠道癌或间皮瘤。

[0141] 下面是部分药理学试验及结果:

[0142] (1) 目标化合物的 CDK2 抑制活性测定

[0143] 所合成的化合物用荧光共振能量转移 (FRET) 法测定对 CDK2/A 的抑制活性,并与阳性对照药比较,筛选出活性较好的化合物。CDK2/A 通过纯化或直接购买试剂盒获得。

[0144] 具体方法:CDK2/A 用激酶稀释液稀释至合适浓度后使用。激酶反应混合物中含 CDK2/A、peptide substrate、HEPES (pH7.5)、BRIJ-35、MgCl₂ 和 EDTA。CDK2phospho-peptide substrate 用作 100% 磷酸化对照,不加 ATP 用作 0% 磷酸化对照。室温下反应 1h 后,向反应体系中加入适度稀释的 Development Reagent A。室温下继续反应 1h,加入 Stop Reagent 中止反应。激发波长 400nm,同时检测波长为 445nm(coumarin) 和 520nm(fluorescein) 的荧光强度。按公式计算受试化合物抑制率。

[0145] (2) 目标化合物的 AuroraA 抑制活性测定

[0146] 所合成的化合物用荧光共振能量转移 (FRET) 法测定对 AuroraA 的抑制活性,并与阳性对照药比较,筛选出活性较好的化合物。AuroraA 通过纯化或直接购买试剂盒获得。

[0147] 具体方法:Aurora A 用激酶稀释液稀释至合适浓度后使用。激酶反应混合物中含 Aurora A、peptide substrate、HEPES (pH7.5)、BRIJ-35、MgCl₂ 和 EDTA。Aurora A phospho-peptidesubstrate 用作 100% 磷酸化对照,不加 ATP 用作 0% 磷酸化对照。室温下反应 1h 后,向反应体系中加入适度稀释的 Development Reagent A。室温下继续反应 1h,加入 Stop Reagent 中止反应。激发波长 400nm,同时检测波长为 445nm(coumarin) 和 520nm(fluorescein) 的荧光强度。按公式计算受试化合物抑制率。

[0148] (3) CDK2、Aurora A 抑制活性结果

[0149]

化合物代号	CDK2 抑制率 % (1×10^{-6} mol/L)	Aurora A 抑制率 % (1×10^{-6} mol/L)	化合物代号	CDK2 抑制率 % (1×10^{-6} mol/L)	Aurora A 抑制率 % (1×10^{-6} mol/L)
I-1	70.91	67.88	I-25	59.48	59.70
I-2	46.60	52.17	I-26	73.14	61.07
I-3	62.47	75.19	I-27	72.62	67.82
I-4	52.73	64.46	I-28	76.91	67.63
I-5	51.24	58.62	I-29	76.17	64.39
I-6	60.68	54.80	I-30	73.13	55.09
I-7	65.12	54.93	I-31	45.34	70.27
I-8	54.65	48.49	I-32	38.28	67.45
I-9	65.03	67.63	I-33	44.93	45.08
I-10	56.23	54.89	I-34	65.75	50.52
I-11	67.90	64.26	I-35	73.23	55.99
I-12	66.39	49.44	I-36	64.51	56.23
I-13	67.00	60.82	I-37	72.22	59.65
I-14	65.78	66.26	I-38	64.85	50.95
I-15	73.16	57.43	I-39	37.58	42.11
I-16	50.49	56.18	I-40	20.24	40.70
I-17	65.96	62.17	I-41	56.16	42.64
I-18	64.99	53.66	I-42	54.20	51.83
I-19	65.01	70.28	I-43	76.09	55.02
I-20	62.25	60.72	I-44	75.91	54.94
I-21	66.01	60.80	I-45	60.11	63.21
I-22	66.33	48.54	I-46	68.57	60.73
I-23	60.65	59.67	AT-7519	74.96	38.02
I-24	67.10	49.16	AT-9283	39.68	77.36

[0150]

[0151] (4) 目标化合物的体外抗肿瘤活性测定

[0152] 用MTT法测定对乳腺癌细胞株MDA231、胃癌细胞株MGC803、胃癌细胞株BSG823、白血病细胞株K562、乳腺癌细胞株MCF7、耐药乳腺癌细胞株MCF7、白血病细胞株NB4、肝癌细胞株HEPG2、脐静脉血管内皮细胞株HUVEC、肺癌细胞株A549、结肠癌细胞株HCT116、大细胞肺癌细胞株H460、肝癌细胞7721、肺癌细胞H1299等肿瘤细胞株的抑制作用。

[0153] MTT法利用活细胞线粒体中存在与NADP相关的脱氢酶能使外源性的MTT还原成

难溶性的蓝紫色结晶物 (Formazan), 并沉积在细胞中, 而死细胞无此功能。再用二甲基亚砷 (DMSO) 或三联液 (10% SDS-5% 异丁醇 -0.01mol/L HCL) 溶解细胞中的紫色结晶物, 用酶联免疫检测仪在 570nm 波长处测定其 OD 值间接反应其活细胞量。

[0154] 具体方法: 将处于细胞对数生长期的要进行实验的肿瘤细胞按一定的细胞量接种于 96 孔培养板内, 培养 24h 后加入所筛的样品 (悬浮细胞接板后可直接加), 细胞在 37°C、5% CO₂ 条件下继续培养 48 小时后, 加入 MTT 继续培养 4 小时, 用 DMSO 溶解结晶, 在酶标仪下进行检测。

[0155] 部分目标化合物对结肠癌细胞 HCT116、肝癌细胞 7721、肺癌细胞 H1299 的体外抗肿瘤活性结果如下:

[0156]

化合物代号	HCT-116 (IC ₅₀ /μM)	7721 (IC ₅₀ /μM)	H1299 (IC ₅₀ /μM)
I-1	0.13	6.232	3.30
I-3	0.89	5.09	6.17
I-16	32.27	54.19	88.97
I-21	9.58	17.39	7.66
I-22	8.63	18.09	10.31
I-29	0.26	4.95	3.84
I-39	> 200	> 200	> 200
AT-7519	21.18	> 200	9.32
AT-9283	21.25	61.18	10.76

[0157] 目标化合物 I-1 对乳腺癌细胞株 MDA231、胃癌细胞株 MGC803、胃癌细胞株 BSG823、白血病细胞株 K562、乳腺癌细胞株 MCF7、耐药乳腺癌细胞株 MCF7、白血病细胞株 NB4、肝癌细胞株 HEPG2、脐静脉血管内皮细胞株 HUVEC、肺癌细胞株 A549、结肠癌细胞株 HCT116、大细胞肺癌细胞株 H460 的体外抗肿瘤活性结果如下:

[0158]

细胞株	I-1 (IC ₅₀ /μM)	AT-7519 (IC ₅₀ /μM)
MDA231	5.45	2.58
MGC803	2.27	1.93
BSG823	20.73	16.72
K562	3.20	3.24
MCF7	0.42	2.04
耐药 MCF7	3.73	22.10
NB4	0.74	0.62
HEPG2	25.24	53.58
HUVEC	2.54	5.67
A549	50.26	53.52
HCT116	0.25	2.63
H460	2.72	5.63

[0159] 药理测试结果表明, 本发明化合物具有 CDK2、Aurora A 双重抑制活性, 可用于预防或治疗与细胞周期蛋白依赖性激酶 2 抑制剂有关的临床疾病, 这些疾病可以是: 黑色素瘤、肝癌、肾癌、急性白血病、非小细胞肺癌、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、骨髓增生异常综合症、食管癌、胃肠道癌或间皮瘤等。

具体实施方式

[0160] 熔点用 b 形熔点管测定, 介质为甲基硅油, 温度计未校正; IR 谱用 Nicolet

Impact 410 型红外光谱仪测定, KBr 压片; $^1\text{H-NMR}$ 用 JEOL FX90Q 型傅立叶变换核磁共振仪、BRUKERACF-300 型核磁共振仪和 BRUKER AM-500 型核磁共振仪完成 (TMS 内标); MS 用 Nicolet2000 型傅立叶变换质谱仪和 MAT-212 型质谱仪测定; 微波反应用 CEM Discover 单模微波仪。

[0161] 实施例 1

[0162] 4-甲基-1-(4-硝基苄基)哌嗪 (I-a)

[0163] 在 500mL 单颈瓶中加入对硝基溴苄 10g (46.3mmol) 和二氯甲烷 100mL, 在冰水浴下 (0-5°C) 缓慢滴加 N-甲基哌嗪 4.7g (47.0mmol) 和三乙胺 7.1g (70.3mmol) 的二氯甲烷 20mL 混合液, 加毕加热回流 1hr, TLC 检测原料消失 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2)。将氯仿 150mL 和饱和碳酸氢钠溶液 100mL 加入反应液中, 于室温剧烈搅拌 30min。反应液用氯仿萃取 (100mL×3), 合并有机层, 分别用水和饱和氯化钠各洗一次 (100mL×1)。无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得淡黄色固体 8.5g, 收率 78.1%, 产品无需进一步纯化, 直接投入下一步反应。

[0164] $^1\text{H-NMR}$ [300MHz, DMSO- d_6]: δ 2.15 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.3-2.5 (8H, m, $-\text{CH}_2-\times 4$), 3.5 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7.5 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 8.1 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH)。

[0165] 实施例 2

[0166] 4-(4-硝基苄基)吗啉 (I-b)

[0167] 在 500mL 单颈瓶中加入对硝基溴苄 10g (46.5mmol) 和二氯甲烷 100mL, 在冰水浴下 (0-5°C) 缓慢滴加吗啉 4.1g (47.1mmol) 和三乙胺 7.1g (70.3mmol) 的二氯甲烷 20mL 混合液, 加毕加热回流 1hr, TLC 检测原料消失 (乙酸乙酯: 石油醚 = 1 : 2)。将氯仿 150mL 和饱和碳酸氢钠溶液 100mL 加入反应液中, 于室温剧烈搅拌 30min。反应液用氯仿萃取 (100mL×3), 合并有机层, 分别用水和饱和氯化钠各洗一次 (100mL×1)。无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得淡黄色固体 (I-b) 8.7g, 收率 84.5%, 产品无需进一步纯化, 直接投入下一步反应。

[0168] $^1\text{H-NMR}$ [300MHz, DMSO- d_6]: δ 2.3 (4H, m, $-\text{NCH}_2-\times 2$), 3.3-3.5 (6H, m, $-\text{OCH}_2-\times 2$, $-\text{CH}_2-$), 6.9 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 7.6 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH)。

[0169] 实施例 3

[0170] 4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯胺 (I-c)

[0171] 在 500mL 单颈瓶中加入 I-a 粗品 8.5g (36.2mmol)、FeO(OH)/C 催化剂 2.0g 和 95% 乙醇 100mL, 加热回流, 缓慢滴加水合肼 25mL 和 95% 乙醇 20mL 的混合液, TLC 检测原料消失 (甲醇: 氯仿 = 1 : 15)。趁热抽滤, 滤饼用热的乙醇洗两次 (30mL×2), 减压蒸除溶剂得白色固体, 真空干燥得 (I-c) 6.7g, 收率 90.3%。产品无需进一步纯化, 直接投入下一步反应。

[0172] $^1\text{H-NMR}$ [300MHz, DMSO- d_6]: δ 2.1 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.3-2.5 (8H, m, $-\text{CH}_2-\times 4$), 3.5 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 4.0 (2H, s, $-\text{NH}_2$), 7.5 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH), 8.1 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, ArH)。

[0173] 实施例 4

[0174] 4-((4-吗啉基)甲基)苯胺 (I-d)

[0175] 在 500mL 单颈瓶中加入 I-b 粗品 8.5g (38.3mmol)、FeO(OH)/C 催化剂 2.0g 和 95% 乙醇 100mL, 加热回流, 缓慢滴加水合肼 25mL 和 95% 乙醇 20mL 的混合液, TLC 检测原料消

失（甲醇：氯仿 = 1 : 20）。趁热抽滤，滤饼用热的乙醇洗两次（30mL×2），减压蒸除溶剂得白色固体，真空干燥得（I-d）6.6g，收率 89.7%。产品无需进一步纯化，直接投入下一步反应。

[0176] $^1\text{H-NMR}$ [300MHz, DMSO- d_6] : δ 2.3 (4H, m, $-\text{NCH}_2-\times 2$), 3.2 (4H, m, $-\text{OCH}_2-\times 2$), 3.5 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 4.9 (2H, s, $-\text{NH}_2$), 6.5 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 6.9 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH).

[0177] 实施例 5

[0178] N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-硝基-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-e)

[0179] 在 250mL 圆底烧瓶中加入 I-c 粗品 7.5g (36.6mmol)、4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸 6.3g (40.1mmol)、EDC HCl 8.4g (44.0mmol)、HOBt 6.0g (44.4mmol) 和无水 DMF 100mL，室温搅拌 24hr。TLC 检测原料消失（甲醇：氯仿 = 1 : 10）。将反应液到入冰水 200mL 中，析出大量淡黄色固体，静置，抽滤得黄色固体，所得粗品用乙酸乙酯和甲醇混合溶剂重结晶得（I-e）11.1g，收率 88.2%。mp : 194-196°C, MS[M+H]⁺345.3。

[0180] $^1\text{H-NMR}$ [300MHz, DMSO- d_6] : δ 2.2 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.3-2.4 (8H, m, $-\text{CH}_2-\times 4$), 3.4 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7.3 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.6 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.8 (1H, s, ArH), 10.6 (1H, s, $-\text{NHCO}-$), 14.2 (1H, s, $-\text{NH}-$, Pyrazole).

[0181] 实施例 6

[0182] N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-硝基-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-f)

[0183] 在 250mL 圆底烧瓶中加入 I-d 粗品 7.5g (39.0mmol)、4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸 6.3g (40.1mmol)、EDCHCl 8.4g (44.0mmol)、HOBt 6.0g (44.4mmol) 和无水 DMF 100mL，室温搅拌 24hr。TLC 检测原料消失（甲醇：氯仿 = 1 : 20）。将反应液到入冰水 200mL 中，析出大量淡黄色固体，静置，抽滤得黄色固体，所得粗品用乙酸乙酯和甲醇混合溶剂重结晶得（I-f）11.6g，收率 89.7%。mp : 208-210°C, MS[M+H]⁺332.4。

[0184] $^1\text{H-NMR}$ [300MHz, DMSO- d_6] : δ 2.4 (4H, t, $J = 4.1\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2-\times 2$), 3.4 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 3.6 (4H, t, $J = 4.1\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-\times 2$), 7.3 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.6 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.9 (1H, s, ArH), 10.7 (1H, s, $-\text{NHCO}-$), 14.2 (1H, s, Pyrazole).

[0185] 实施例 7

[0186] N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-g)

[0187] 在 250mL 单颈瓶中加入 I-e 6.0g (17.4mmol)、FeO(OH)/C 催化剂 2g 和 95% 乙醇 100mL，加热回流，缓慢滴加水合肼 25mL 和 95% 乙醇 20mL 的混合液，TLC 检测原料消失（甲醇：氯仿 = 1 : 10）。趁热抽滤，滤饼用热的乙醇洗两次（30mL×2），减压蒸除溶剂得类白色固体，所得粗品用乙酸乙酯和甲醇混合溶剂重结晶得（I-g）3.5g，产率 63.9%。mp : 199-201°C, MS[M+H]⁺315.8。

[0188] $^1\text{H-NMR}$ [300MHz, DMSO- d_6] : δ 2.1 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.3-2.5 (8H, m, $-\text{CH}_2-\times 4$), 3.3 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 4.7 (2H, s, $-\text{NH}_2$), 7.1-7.2 (3H, m, ArH), 7.7 (2H, d, ArH), 9.7 (1H, s, $-\text{NHCO}-$), 12.7 (1H, s, Pyrazole).

[0189] 实施例 8

[0190] N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-h)

[0191] 在 250mL 单颈瓶中加入 I-f 6.0g (18.1mmol)、FeO(OH)/C 催化剂 2g 和 95% 乙醇

100mL, 加热回流, 缓慢滴加水合肼 25mL 和 95% 乙醇 20mL 的混合液, TLC 检测原料消失 (甲醇:氯仿 = 1:10)。趁热抽滤, 滤饼用热的乙醇洗两次 (30mL×2), 减压蒸除溶剂得类白色固体, 所得粗品用乙酸乙酯和甲醇混合溶剂重结晶得 (I-h) 3.2g, 产率 58.6%。mp: 216-218°C, MS[M+H]⁺302.0。

[0192] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.5(4H, m, -NCH₂-×2), 3.3(2H, s, -CH₂-), 3.6(4H, m, -OCH₂-×2), 4.7(2H, s, -NH₂), 7.2(3H, m, ArH), 7.7(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 9.7(1H, s, -NHCO-), 12.7(1H, s, Pyrazole)。

[0193] 实施例 9

[0194] 4-(4-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-1)

[0195] 在 50mL 单颈瓶中加入 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 129mg (0.41mmol)、4-氯噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 70mg (0.41mmol) 和 50% 乙酸水溶液 25mL, 加热回流, TLC 检测原料消失 (甲醇:氯仿 = 1:10), 反应液冷却至室温, 用饱和氢氧化钠水溶液调节 pH 到 8-9, 乙酸乙酯萃取 3 次 (50ml×3), 合并萃取液, 无水硫酸镁干燥, 抽滤后减压蒸除溶剂得淡黄色固体, 粗品经柱层析 (流动相:甲醇:氯仿 = 1:15), 得 (I-1) 70mg, 收率 37.8%。mp: 285-287°C, [M+H]⁺449.3。

[0196] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.1(3H, s, -CH₃), 2.2-2.4(8H, m, -CH₂-×4), 3.4(2H, s, -CH₂-), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.5(1H, d, J = 5.4Hz, ArH), 7.7-7.8(3H, m, ArH), 8.5(1H, s, ArH), 8.6(1H, s, ArH), 10.0(1H, s, -NHCO-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s, Pyrazole)。

[0197] 实施例 10

[0198] 4-(4-噻吩并 [2,3-d] 嘧啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-2)

[0199] 制备方法类似于 (I-1), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 124mg (0.41mmol) 和 4-氯噻吩 [2,3-d] 并嘧啶 70mg (0.41mmol) 为原料, 得 (I-2) 78mg, 收率 43.6%。mp: 262-265°C, MS[M+H]⁺436.2。

[0200] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.3(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 3.4(2H, s, -CH₂-), 3.5(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 7.3(2H, d, J = 8.4, ArH), 7.5(1H, d, J = 6.0Hz, ArH), 7.7-7.8(3H, m, ArH), 8.5(1H, s, ArH), 8.6(1H, s, ArH), 9.9(1H, s, -NHCO-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s, Pyrazole)。

[0201] 实施例 11

[0202] 4-(4-(6-甲基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-3)

[0203] 制备方法类似于 (I-1), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 120mg (0.38mmol) 和 4-氯-6-甲基噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 70mg (0.38mmol) 为原料, 得 (I-3) 75mg, 收率 42.9%。mp: 235-238°C, MS[M+H]⁺463.3。

[0204] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.1(3H, s, -CH₃), 2.2-2.4(8H, m, -CH₂-×4), 2.6(3H, s, -CH₃), 3.4(2H, s, -CH₂-), 7.2(1H, s, ArH), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.8(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.5(2H, s, ArH), 9.8(1H, s, -NHCO-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s,

Pyrazole).

[0205] 实施例 12

[0206] 4-(4-(6-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺(I-4)

[0207] 制备方法类似于(I-1),以N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺118mg(0.38mmol)和4-氯-6-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶70mg(0.38mmol)为原料,得(I-4)80mg,收率47%。mp:>280°C,MS[M+H]⁺450.3。

[0208] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.4(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 2.6(3H, s, -CH₃), 3.4(2H, s, -CH₂-), 3.6(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 7.2(1H, s, ArH), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.8(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.5(2H, s, ArH), 9.8(1H, s, -NHCO-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s, Pyrazole)。

[0209] 实施例 13

[0210] 4-(4-(5-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺(I-5)

[0211] 制备方法类似于(I-5),以N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺120mg(0.38mmol)和4-氯-5-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶70mg(0.38mmol)为原料,得(I-5)72mg,收率41.1%。mp:245-247°C,MS[M+H]⁺463.3。

[0212] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.1(3H, s, -CH₃), 2.2-2.4(8H, m, -CH₂-×4), 2.8(3H, s, -CH₃), 3.4(2H, s, -CH₂-), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.4(1H, s, ArH), 7.8(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.6(1H, s, ArH), 8.7(1H, s, ArH), 10.2(1H, s, -NHCO-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s, Pyrazole)。

[0213] 实施例 14

[0214] 4-(4-(5-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺(I-6)

[0215] 制备方法类似于(I-1),以N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺118mg(0.38mmol)和4-氯-5-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶70mg(0.38mmol)为原料,得(I-6)64mg,收率37.6%。mp:>280°C,MS[M+H]⁺450.3。

[0216] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.4(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 2.8(3H, s, -CH₃), 3.4(2H, s, -CH₂-), 3.6(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.4(1H, s, ArH), 7.8(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.6(1H, s, ArH), 8.7(1H, s, ArH), 10.2(1H, s, -NHCO-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s, Pyrazole)。

[0217] 实施例 15

[0218] 4-(4-(5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺(I-7)

[0219] 制备方法类似于(I-1),以N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺111mg(0.35mmol)和4-氯-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶70mg(0.35mmol)为原料,得(I-7)66mg,收率39.3%。mp:264-267°C,MS[M+H]⁺477.3。

[0220] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.1(3H, s, -CH₃), 2.2-2.4(8H, m, -CH₂-×4), 2.6(3H, s, -CH₃), 2.8(3H, s, -CH₃), 3.4(2H, s, -CH₂-), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.8(2H, d, J =

8.4Hz, ArH), 8.6(1H, s, ArH), 8.7(1H, s, ArH), 10.2(1H, s, -NHCO-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s, Pyrazole)

[0221] 实施例 16

[0222] 4-(4-(5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺(I-8)

[0223] 制备方法类似于(I-1),以N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺110mg(0.35mmol)和4-氯-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶70mg(0.35mmol)为原料,得(I-8)73mg,收率44.5%。mp:254-256°C, MS[M+H]⁺464.3。

[0224] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.4(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 2.6(3H, s, -CH₃), 2.8(3H, s, -CH₃), 3.4(2H, s, -CH₂-), 3.6(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.8(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.6(1H, s, ArH), 8.7(1H, s, ArH), 10.2(1H, s, -NHCO-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s, Pyrazole).

[0225] 实施例 17

[0226] 4-(4-噻吩并[3,2-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺(I-9)

[0227] 制备方法类似于(I-1),以N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺129mg(0.41mmol)和4-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶70mg(0.41mmol)为原料,得(I-9)88mg,收率47.8%。mp:>280°C, MS[M+H]⁺449.3。

[0228] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.2(3H, s, -CH₃), δ 2.3-2.5(8H, m, -CH₂-×4), 3.4(2H, s, -CH₂-), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.5(1H, d, J = 5.3Hz, ArH), 7.8(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.2(1H, d, J = 5.3Hz, ArH), 8.5(1H, s, ArH), 8.7(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHCO-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s, Pyrazole).

[0229] 实施例 18

[0230] 4-(4-噻吩并[3,2-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺(I-10)

[0231] 制备方法类似于(I-1),以N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺128mg(0.41mmol)和4-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶70mg(0.41mmol)为原料,得(I-10)93mg,收率52.0%。mp:275-277°C, MS[M+H]⁺436.3。

[0232] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.4(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 3.4(2H, s, -CH₂-), 3.6(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.5(1H, d, J = 5.2Hz, ArH), 7.8(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.3(1H, d, J = 5.2Hz, ArH), 8.5(1H, s, ArH), 8.7(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHCO-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s, Pyrazole).

[0233] 实施例 19

[0234] 4-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺(I-11)

[0235] 制备方法类似于(I-1),以N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺144mg(0.46mmol)和4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶70mg(0.46mmol)为原料,得(I-11)63mg,收率32.0%。mp:229-230°C, MS[M+H]⁺432.3。

[0236] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.1(3H, s, -CH₃), 2.2-2.4(8H, m, -CH₂-×4), 3.4(2H,

s, -CH₂-), 6.5 (1H, s, ArH), 7.3 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.6 (1H, s, ArH), 7.8 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH), 8.4 (1H, s, ArH), 8.6 (1H, s, ArH), 9.2 (1H, s, -NHCO-), 10.2 (1H, s, -NH-), 12.0 (1H, s, Pyrrole), 13.4 (1H, s, Pyrazole).

[0237] 实施例 20

[0238] 4-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-12)

[0239] 制备方法类似于 (I-1), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 142mg (0.46mmol) 和 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 70mg (0.46mmol) 为原料, 得 (I-12) 70mg, 收率 36.6%。mp : 213-214°C, MS[M+H]⁺419.3。

[0240] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.3 (4H, t, J = 4.4 Hz, -CH₂-×2), 2.4 (2H, s, -CH₂-), 3.6 (4H, t, J = 4.4 Hz, -CH₂-×2), 6.5 (1H, s, ArH), 7.3 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.6 (1H, s, ArH), 7.8 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH), 8.4 (1H, s, ArH), 8.6 (1H, s, ArH), 9.2 (1H, s, -NHCO-), 10.2 (1H, s, -NH-), 12.0 (1H, s, Pyrrole), 13.4 (1H, s, Pyrazole).

[0241] 实施例 21

[0242] 4-(4-(6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-13)

[0243] 制备方法类似于 (I-1), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 132mg (0.42mmol) 和 4-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 70mg (0.42mmol) 为原料, 得 (I-13) 56mg, 收率 23.0%。mp : 268-270°C, MS[M+H]⁺446.3。

[0244] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.1 (3H, s, -CH₃), 2.2-2.4 (11H, m, -CH₂-×4, -CH₃), 3.4 (2H, s, -CH₂-), 6.5 (1H, s, ArH), 7.3 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.8 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH), 8.4 (1H, s, ArH), 8.6 (1H, s, ArH), 9.2 (1H, s, -NHCO-), 10.2 (1H, s, -NH-), 12.0 (1H, s, Pyrrole), 13.4 (1H, s, Pyrazole).

[0245] 实施例 22

[0246] 4-(4-(6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-14)

[0247] 制备方法类似于 (I-1), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 130mg (0.42mmol) 和 4-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 70mg (0.42mmol) 为原料, 得 (I-14) 61mg, 收率 33.7%。mp : 271-273°C, MS[M+H]⁺433.3。

[0248] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.3 (7H, m, -CH₂-×2, -CH₃), 2.4 (2H, s, -CH₂-), 3.6 (4H, t, J = 4.4 Hz, -CH₂-×2), 6.5 (1H, s, ArH), 7.3 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.8 (2H, d, J = 8.4 Hz, ArH), 8.4 (1H, s, ArH), 8.6 (1H, s, ArH), 9.2 (1H, s, -NHCO-), 10.2 (1H, s, -NH-), 12.0 (1H, s, Pyrrole), 13.4 (1H, s, Pyrazole).

[0249] 实施例 23

[0250] 4-(4-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-15)

[0251] 制备方法类似于 (I-1), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 132mg (0.45mmol) 和 4-氯-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 70mg (0.45mmol) 为原料, 得 (I-15) 53mg, 收率 28.3%。mp : 258-261°C, MS[M+H]⁺446.3。

[0252] $^1\text{H-NMR}$ [300MHz, DMSO- d_6] : δ 2.1 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.2-2.4 (8H, m, $-\text{CH}_2-\times 4$), 2.6 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.4 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7.3 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.6 (1H, s, ArH), 7.8 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.4 (1H, s, ArH), 8.6 (1H, s, ArH), 9.2 (1H, s, $-\text{NHCO}-$), 10.2 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.0 (1H, s, Pyrrole), 13.4 (1H, s, Pyrazole).

[0253] 实施例 24

[0254] 4-(4-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-16)

[0255] 制备方法类似于 (I-1), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 130mg (0.45mmol) 和 4-氯-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 70mg (0.45mmol) 为原料, 得 (I-16) 62mg, 收率 34.3%。mp: 267-269°C, MS[M+H] $^+$ 433.3。

[0256] $^1\text{H-NMR}$ [300MHz, DMSO- d_6] : δ 2.3 (4H, t, $J = 4.4\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\times 2$), 2.4 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 2.6 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.6 (4H, t, $J = 4.4\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\times 2$), 7.3 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.6 (1H, s, ArH), 7.8 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.4 (1H, s, ArH), 8.6 (1H, s, ArH), 9.2 (1H, s, $-\text{NHCO}-$), 10.2 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.0 (1H, s, Pyrrole), 13.4 (1H, s, Pyrazole).

[0257] 实施例 25

[0258] 4-(4-(5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-17)

[0259] 制备方法类似于 (I-1), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 144mg (0.46mmol) 和 4-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 70mg (0.46mmol) 为原料, 得 (I-17) 50mg, 收率 25.4%。mp: 261-263°C, MS[M+H] $^+$ 432.3。

[0260] $^1\text{H-NMR}$ [300MHz, DMSO- d_6] : δ 2.1 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.2-2.4 (8H, m, $-\text{CH}_2-\times 4$), 3.4 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7.3 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.6 (1H, s, ArH), 7.8 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.2 (1H, s, ArH), 8.4 (1H, s, ArH), 8.6 (1H, s, ArH), 9.2 (1H, s, $-\text{NHCO}-$), 10.2 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.0 (1H, s, Pyrrole), 13.4 (1H, s, Pyrazole).

[0261] 实施例 26

[0262] 4-(4-(5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-18)

[0263] 制备方法类似于 (I-1), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 142mg (0.46mmol) 和 4-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 70mg (0.46mmol) 为原料, 得 (I-18) 67mg, 收率 35.1%。mp: 258-260°C, MS[M+H] $^+$ 419.3。

[0264] $^1\text{H-NMR}$ [300MHz, DMSO- d_6] : δ 2.3 (4H, t, $J = 4.4\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\times 2$), 2.4 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 3.6 (4H, t, $J = 4.4\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\times 2$), 7.3 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.6 (1H, s, ArH), 7.8 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 8.2 (1H, s, ArH), 8.4 (1H, s, ArH), 8.6 (1H, s, ArH), 9.2 (1H, s, $-\text{NHCO}-$), 10.2 (1H, s, $-\text{NH}-$), 12.0 (1H, s, Pyrrole), 13.4 (1H, s, Pyrazole).

[0265] 实施例 27

[0266] 4-(4-(6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-19)

[0267] 制备方法类似于 (I-1), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 132mg (0.42mmol) 和 4-氯-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶

70mg(0.42mmol) 为原料,得 (I-19)55mg,收率 29.4%。mp :265-267°C, MS[M+H]⁺446.3。

[0268] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.1(3H, s, -CH₃), 2.2-2.4(8H, m, -CH₂-×4), 2.6(3H, s, -CH₃), 3.4(2H, s, -CH₂-), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.6(1H, s, ArH), 7.8(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 8.6(1H, s, ArH), 9.2(1H, s, -NHCO-), 10.2(1H, s, -NH-), 12.0(1H, s, Pyrrole), 13.4(1H, s, Pyrazole)。

[0269] 实施例 28

[0270] 4-(4-(6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-20)

[0271] 制备方法类似于 (I-1),以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺 130mg(0.42mmol) 和 4-氯-6-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 70mg(0.42mmol) 为原料,得 (I-20)69mg,收率 38.1%。mp :268-270°C, MS[M+H]⁺433.3。

[0272] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.3(4H, t, J = 4.4Hz, -CH₂-×2), 2.4(2H, s, -CH₂-), 2.6(3H, s, -CH₃), 3.6(4H, t, J = 4.4Hz, -CH₂-×2), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.6(1H, s, ArH), 7.8(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 8.6(1H, s, ArH), 9.2(1H, s, -NHCO-), 10.2(1H, s, -NH-), 12.0(1H, s, Pyrrole), 13.4(1H, s, Pyrazole)。

[0273] 实施例 29

[0274] 4-(4-咪喃并[2,3-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-21)

[0275] 制备方法类似于 (I-1),以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺 143mg(0.45mmol) 和 4-氯咪喃并[2,3-d]嘧啶 70mg(0.45mmol) 为原料,得 (I-21)45mg,收率 23.0%。mp :255-257°C, MS[M+H]⁺433.3。

[0276] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.1(3H, s, -CH₃), 2.2-2.4(8H, m, -CH₂-×4), 3.4(2H, s, -CH₂-), 7.1(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 7.2(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.7(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.0(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 8.5(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHCO-), 10.2(1H, s, -NH-), 13.4(1H, s, Pyrazole)。

[0277] 实施例 30

[0278] 4-(4-咪喃并[2,3-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-22)

[0279] 制备方法类似于 (I-1),以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺 141mg(0.45mmol) 和 4-氯咪喃并[2,3-d]嘧啶 70mg(0.45mmol) 为原料,得 (I-22)53mg,收率 27.9%。mp :> 280°C, MS[M+H]⁺420.3。

[0280] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.3(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 3.4(2H, s, -CH₂-), 3.6(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 7.1(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 7.3(2H, d, J = 8.2Hz, ArH), 7.8(2H, d, J = 8.2Hz, ArH), 8.0(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 8.5(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHCO-), 10.2(1H, s, -NH-), 13.4(1H, s, Pyrazole)。

[0281] 实施例 31

[0282] 4-(4-咪喃并[3,2-d]嘧啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-23)

[0283] 制备方法类似于 (I-1),以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨

基-1H-3-吡唑甲酰胺 143mg(0.45mmol) 和 4-氯呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 70mg(0.45mmol) 为原料,得 (I-23)71mg,收率 36.2%。mp :277-279°C, MS[M+H]⁺433.3。

[0284] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.1(3H, s, -CH₃), 2.2-2.4(8H, m, -CH₂-×4), 3.4(2H, s, -CH₂-), 7.2(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.7(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.8(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 8.2(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 8.5(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHCO-), 10.2(1H, s, -NH-), 13.4(1H, s, Pyrazole)。

[0285] 实施例 32

[0286] 4-(4-呋喃并 [3,2-d] 嘧啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-24)

[0287] 制备方法类似于 (I-1),以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺 141mg(0.45mmol) 和 4-氯呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 70mg(0.45mmol) 为原料,得 (I-24)80mg,收率 42.1%。mp :271-273°C, MS[M+H]⁺420.3。

[0288] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.3(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 3.4(2H, s, -CH₂-), 3.6(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 7.3(2H, d, J = 8.2Hz, ArH), 7.7(2H, d, J = 8.2Hz, ArH), 7.8(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 8.2(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 8.5(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHCO-), 10.2(1H, s, -NH-), 13.4(1H, s, Pyrazole)。

[0289] 实施例 33

[0290] 4-(4-噻吩并 [3,2-c] 吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-25)

[0291] 将 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺 129mg(0.41mmol)、4-氯噻吩并 [3,2-c] 吡啶 70mg(0.41mmol) 和冰醋酸 1mL 溶解在 8mL 异丙醇中,在 190°C 下,微波反应 (300W)30 分钟,减压蒸出异丙醇,蒸馏水将所得固体溶解,用饱和氢氧化钠水溶液调节 pH 到 8-9,用乙酸乙酯萃取 3 次 (50mL×3),合并萃取液,无水硫酸镁干燥,抽滤后减压蒸除溶剂得到淡黄色固体,粗品经柱层析 (流动相:甲醇:氯仿=1:15),得 (I-25)67mg,收率 36.4%。mp :268-270°C, MS[M+H]⁺448.3。

[0292] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.1(3H, s, -CH₃), 2.2-2.4(8H, m, -CH₂-×4), 3.4(2H, s, -CH₂-), 6.7(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.5(1H, d, J = 5.4Hz, ArH), 7.7-7.8(3H, m, ArH), 7.9(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 8.5(1H, s, ArH), 10.0(1H, s, -NHCO-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s, Pyrazole)。

[0293] 实施例 34

[0294] 4-(4-噻吩并 [3,2-c] 吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-26)

[0295] 制备方法类似于 (I-25),以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺 128mg(0.41mmol) 和 4-氯噻吩并 [3,2-c] 吡啶 70mg(0.41mmol) 为原料,得 (I-26)71mg,收率 39.7%。mp :269-271°C, MS[M+H]⁺435.3。

[0296] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.3(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 3.4(2H, s, -CH₂-), 3.5(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 6.7(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.5(1H, d, J = 5.4Hz, ArH), 7.7-7.8(3H, m, ArH), 7.9(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 8.5(1H, s, ArH), 9.9(1H, s, -NHCO-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s, Pyrazole)。

[0297] 实施例 35

[0298] 4-(4-(2-甲基噻吩并[3,2-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-27)

[0299] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 121mg (0.38mmol) 和 4-氯-2-甲基噻吩并[3,2-c]吡啶 70mg (0.38mmol) 为原料, 得 (I-27) 68mg, 收率 38.6%。mp: 267-269°C, MS[M+H]⁺462.3。

[0300] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.1 (3H, s, -CH₃), 2.6 (3H, s, -CH₃), 2.2-2.4 (8H, m, -CH₂-×4), 3.4 (2H, s, -CH₂-), 6.7 (1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.2 (1H, s, ArH), 7.3 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.8 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.9 (1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 8.5 (1H, s, ArH), 10.0 (1H, s, -NHCO-), 10.3 (1H, s, -NH-), 13.5 (1H, s, Pyrazole)。

[0301] 实施例 36

[0302] 4-(4-(2-甲基噻吩并[3,2-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-28)

[0303] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 119mg (0.38mmol) 和 4-氯-2-甲基噻吩并[3,2-c]吡啶 70mg (0.38mmol) 为原料, 得 (I-28) 59mg, 收率 34.5%。mp: 265-267°C, MS[M+H]⁺449.3。

[0304] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.3 (4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 2.6 (3H, s, -CH₃), 3.4 (2H, s, -CH₂-), 3.5 (4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 6.7 (1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.2 (1H, s, ArH), 7.3 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.8 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.9 (1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 8.5 (1H, s, ArH), 9.9 (1H, s, -NHCO-), 10.3 (1H, s, -NH-), 13.5 (1H, s, Pyrazole)。

[0305] 实施例 37

[0306] 4-(7-噻吩并[2,3-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-29)

[0307] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 129mg (0.41mmol) 和 7-氯噻吩并[2,3-c]吡啶 70mg (0.41mmol) 为原料, 得 (I-29) 56mg, 收率 30.4%。mp: 274-276°C, MS[M+H]⁺448.3。

[0308] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.2 (3H, s, -CH₃), δ 2.3-2.5 (8H, m, -CH₂-×4), 3.4 (2H, s, -CH₂-), 6.7 (1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.3 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.5 (1H, d, J = 5.3Hz, ArH), 7.8 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.9 (1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 8.2 (1H, d, J = 5.3Hz, ArH), 8.5 (1H, s, ArH), 9.7 (1H, s, -NHCO-), 10.3 (1H, s, -NH-), 13.5 (1H, s, Pyrazole)。

[0309] 实施例 38

[0310] 4-(7-噻吩并[2,3-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-30)

[0311] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 128mg (0.41mmol) 和 7-氯噻吩并[2,3-c]吡啶 70mg (0.41mmol) 为原料, 得 (I-30) 81mg, 收率 45.3%。mp: 271-273°C, MS[M+H]⁺435.3。

[0312] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.4 (4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 3.4 (2H, s, -CH₂-), 3.6 (4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 6.7 (1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.3 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.5 (1H, d, J = 5.2Hz, ArH), 7.8 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.9 (1H, d, J = 8.0Hz,

ArH), 8.3(1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$, ArH), 8.5(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHC(O)-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s, Pyrazole).

[0313] 实施例 39

[0314] 4-(7-(3-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-31)

[0315] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 121mg(0.38mmol) 和 7-氯-3-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶 70mg(0.38mmol) 为原料, 得 (I-31) 71mg, 收率 40.3%。mp: 258-260°C, MS[M+H]⁺462.3。

[0316] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.2(3H, s, -CH₃), δ 2.3-2.5(8H, m, -CH₂- \times 4), 2.6(3H, s, -CH₃), 3.4(2H, s, -CH₂-), 6.7(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 7.3(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.8(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.9(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 8.2(1H, s, ArH), 8.5(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHC(O)-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s, Pyrazole).

[0317] 实施例 40

[0318] 4-(7-(3-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-32)

[0319] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 119mg(0.38mmol) 和 7-氯-3-甲基噻吩并[2,3-c]吡啶 70mg(0.38mmol) 为原料, 得 (I-32) 73mg, 收率 42.7%。mp: 275-277°C, MS[M+H]⁺449.3。

[0320] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.4(4H, t, $J = 4.2\text{Hz}$, -CH₂- \times 2), 2.6(3H, s, -CH₃), 3.4(2H, s, -CH₂-), 3.6(4H, t, $J = 4.2\text{Hz}$, -CH₂- \times 2), 6.7(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 7.3(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.8(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.9(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 8.3(1H, s, ArH), 8.5(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHC(O)-), 10.3(1H, s, -NH-), 13.5(1H, s, Pyrazole).

[0321] 实施例 41

[0322] 4-(4-呋喃并[3,2-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-33)

[0323] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 120mg(0.46mmol) 和 4-氯呋喃并[3,2-c]吡啶 70mg(0.46mmol) 为原料, 得 (I-33) 75mg, 收率 38.1%。mp: 268-270°C, MS[M+H]⁺432.3。

[0324] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.1(3H, s, -CH₃), 2.2-2.4(8H, m, -CH₂- \times 4), 3.4(2H, s, -CH₂-), 6.7(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 7.1(1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$, ArH), 7.2(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.7(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.9(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 8.0(1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHC(O)-), 10.2(1H, s, -NH-), 13.4(1H, s, Pyrazole).

[0325] 实施例 42

[0326] 4-(4-呋喃并[3,2-c]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-34)

[0327] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 119mg(0.46mmol) 和 4-氯呋喃并[3,2-c]吡啶 70mg(0.46mmol) 为原料, 得 (I-34) 68mg, 收率 35.6%。mp: 268-271°C, MS[M+H]⁺419.3。

[0328] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.3(4H, t, $J = 4.2\text{Hz}$, -CH₂- \times 2), 3.4(2H, s, -CH₂-),

3.6(4H, t, $J = 4.2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\times 2$), 6.7(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 7.1(1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$, ArH), 7.3(2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$, ArH), 7.8(2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$, ArH), 7.9(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 8.0(1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, $-\text{NHCO}-$), 10.2(1H, s, $-\text{NH}-$), 13.4(1H, s, Pyrazole).

[0329] 实施例 43

[0330] 4-(4-(2-甲基咪喃并 [3,2-c] 吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-35)

[0331] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 144mg(0.42mmol) 和 4-氯-2-甲基咪喃并 [3,2-c] 吡啶 70mg(0.42mmol) 为原料, 得 (I-35) 47mg, 收率 25.1%。mp: 274-276°C, MS[M+H]⁺446.3。

[0332] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.1(3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.2-2.4(8H, m, $-\text{CH}_2-\times 4$), 2.6(3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.4(2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6.7(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 7.1(1H, s, ArH), 7.2(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.7(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.9(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, $-\text{NHCO}-$), 10.2(1H, s, $-\text{NH}-$), 13.4(1H, s, Pyrazole).

[0333] 实施例 44

[0334] 4-(4-(2-甲基咪喃并 [3,2-c] 吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-36)

[0335] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 142mg(0.42mmol) 和 4-氯-2-甲基咪喃并 [3,2-c] 吡啶 70mg(0.42mmol) 为原料, 得 (I-36) 63mg, 收率 34.8%。mp: 275-277°C, MS[M+H]⁺433.3。

[0336] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.3(4H, t, $J = 4.2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\times 2$), 2.6(3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.4(2H, s, $-\text{CH}_2-$), 3.6(4H, t, $J = 4.2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\times 2$), 6.7(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 7.1(1H, s, ArH), 7.3(2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$, ArH), 7.8(2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$, ArH), 7.9(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, $-\text{NHCO}-$), 10.2(1H, s, $-\text{NH}-$), 13.4(1H, s, Pyrazole).

[0337] 实施例 45

[0338] 4-(7-咪喃并 [2,3-c] 吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-37)

[0339] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 132mg(0.46mmol) 和 7-氯咪喃并 [2,3-c] 吡啶 70mg(0.46mmol) 为原料, 得 (I-37) 45mg, 收率 22.8%。mp: 258-261°C, MS[M+H]⁺432.3。

[0340] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.1(3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.2-2.4(8H, m, $-\text{CH}_2-\times 4$), 3.4(2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6.7(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 7.2(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.7(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.8(1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$, ArH), 7.9(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$, ArH), 8.3(1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, $-\text{NHCO}-$), 10.2(1H, s, $-\text{NH}-$), 13.4(1H, s, Pyrazole).

[0341] 实施例 46

[0342] 4-(7-咪喃并 [2,3-c] 吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-38)

[0343] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 130mg(0.46mmol) 和 7-氯咪喃并 [2,3-c] 吡啶 70mg(0.46mmol) 为原料, 得

(I-38) 47mg, 收率 24.6%。mp :268-272°C, MS[M+H]⁺419.3。

[0344] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.3(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 3.4(2H, s, -CH₂-), 3.6(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 6.7(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.3(2H, d, J = 8.2Hz, ArH), 7.7(2H, d, J = 8.2Hz, ArH), 7.8(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 7.9(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 8.3(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHCO-), 10.2(1H, s, -NH-), 13.4(1H, s, Pyrazole)。

[0345] 实施例 47

[0346] 4-(7-咪喃并[3,2-b]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-39)

[0347] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺 144mg(0.46mmol) 和 7-氯咪喃并[3,2-b]吡啶 70mg(0.46mmol) 为原料, 得 (I-39) 48mg, 收率 24.4%。mp :268-270°C, MS[M+H]⁺432.3。

[0348] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.1(3H, s, -CH₃), 2.2-2.4(8H, m, -CH₂-×4), 3.4(2H, s, -CH₂-), 6.7(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.2(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.4(1H, s, ArH), 7.7(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.8(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 8.2(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 8.3(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHCO-), 10.2(1H, s, -NH-), 13.4(1H, s, Pyrazole)。

[0349] 实施例 48

[0350] 4-(7-咪喃并[3,2-b]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-40)

[0351] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺 142mg(0.46mmol) 和 7-氯咪喃并[3,2-b]吡啶为 70mg(0.46mmol) 原料, 得 (I-40) 53mg, 收率 27.7%。mp :275-278°C, MS[M+H]⁺419.3。

[0352] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.3(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 3.4(2H, s, -CH₂-), 3.6(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 6.7(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.3(2H, d, J = 8.2Hz, ArH), 7.7(2H, d, J = 8.2Hz, ArH), 7.8(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 8.2(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 8.3(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHCO-), 10.2(1H, s, -NH-), 13.4(1H, s, Pyrazole)。

[0353] 实施例 49

[0354] 4-(4-咪喃并[2,3-b]吡啶基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡唑甲酰胺 (I-41)

[0355] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡唑甲酰胺 144mg(0.46mmol) 和 4-氯咪喃并[2,3-b]吡啶为 70mg(0.46mmol) 原料, 得 (I-41) 64mg, 收率 32.5%。mp :273-276°C, MS[M+H]⁺432.3。

[0356] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆] : δ 2.1(3H, s, -CH₃), 2.2-2.4(8H, m, -CH₂-×4), 3.4(2H, s, -CH₂-), 6.7(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.1(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 7.2(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.7(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.0(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 8.2(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHCO-), 10.2(1H, s, -NH-), 13.4(1H, s, Pyrazole)。

[0357] 实施例 50

[0358] 4-(4-呋喃并[2,3-b]吡啶基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-42)

[0359] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 142mg (0.46mmol) 和 4-氯呋喃并[2,3-b]吡啶为 70mg (0.46mmol) 原料, 得 (I-42) 56mg, 收率 29.3%。mp: 269-271°C, MS[M+H]⁺419.3。

[0360] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.3(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 3.4(2H, s, -CH₂-), 3.6(4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂×2), 6.7(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.1(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 7.3(2H, d, J = 8.2Hz, ArH), 7.8(2H, d, J = 8.2Hz, ArH), 8.0(1H, d, J = 2.5Hz, ArH), 8.2(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 9.7(1H, s, -NHCO-), 10.2(1H, s, -NH-), 13.4(1H, s, Pyrazole)。

[0361] 实施例 51

[0362] 4-(7-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-43)

[0363] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 145mg (0.46mmol) 和 7-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 70mg (0.46mmol) 为原料, 得 (I-43) 64mg, 收率 32.3%。mp: 279-282°C, MS[M+H]⁺431.3。

[0364] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.1(3H, s, -CH₃), 2.2-2.4(8H, m, -CH₂-×4), 3.4(2H, s, -CH₂-), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.4(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.6(1H, s, ArH), 7.8(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.0(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 8.2(1H, s, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 9.2(1H, s, -NHCO-), 10.2(1H, s, -NH-), 12.0(1H, s, Pyrrole), 13.4(1H, s, Pyrazole)。

[0365] 实施例 52

[0366] 4-(7-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-44)

[0367] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 143mg (0.46mmol) 和 7-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 70mg (0.46mmol) 为原料, 得 (I-44) 52mg, 收率 27.1%。mp: 265-267°C, MS[M+H]⁺420.3。

[0368] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.3(4H, t, J = 4.4Hz, -CH₂-×2), 2.4(2H, s, -CH₂-), 3.6(4H, t, J = 4.4Hz, -CH₂-×2), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.4(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.6(1H, s, ArH), 7.8(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.0(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 8.2(1H, s, ArH), 8.4(1H, s, ArH), 9.2(1H, s, -NHCO-), 10.2(1H, s, -NH-), 12.0(1H, s, Pyrrole), 13.4(1H, s, Pyrazole)。

[0369] 实施例 53

[0370] 4-(7-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-45)

[0371] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 132mg (0.42mmol) 和 7-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 70mg (0.42mmol) 为原料, 得 (I-45) 49mg, 收率 26.2%。mp: 276-278°C, MS[M+H]⁺445.3。

[0372] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.1(3H, s, -CH₃), 2.2-2.4(8H, m, -CH₂-×4), 2.6(3H, s, -CH₃), 3.4(2H, s, -CH₂-), 7.3(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.4(1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.6(1H,

s, ArH), 7.8 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.0 (1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 8.4 (1H, s, ArH), 9.2 (1H, s, -NHCO-), 10.2 (1H, s, -NH-), 12.0 (1H, s, Pyrrole), 13.4 (1H, s, Pyrazole).

[0373] 实施例 54

[0374] 4-(7-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基)氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-46)

[0375] 制备方法类似于 (I-25), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 131mg (0.42mmol) 和 7-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 70mg (0.42mmol) 为原料, 得 (I-46) 73mg, 收率 40.1%。mp: 254-258°C, MS[M+H]⁺432.3。

[0376] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.3 (4H, t, J = 4.4Hz, -CH₂-×2), 2.4 (2H, s, -CH₂-), 2.6 (3H, s, -CH₃), 3.6 (4H, t, J = 4.4Hz, -CH₂-×2), 7.3 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.4 (1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 7.6 (1H, s, ArH), 7.8 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.0 (1H, d, J = 8.0Hz, ArH), 8.4 (1H, s, ArH), 9.2 (1H, s, -NHCO-), 10.2 (1H, s, -NH-), 12.0 (1H, s, Pyrrole), 13.4 (1H, s, Pyrazole).

[0377] 实施例 55

[0378] 4-(4-(2-甲基噁吩并[3,2-d]嘧啶)基氨基)-N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-47)

[0379] 制备方法类似于 (I-1), 以 N-(4-((4-甲基-1-哌嗪基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 120mg (0.38mmol) 和 4-氯-2-甲基噁吩并[3,2-d]嘧啶 70mg (0.38mmol) 为原料, 得 (I-47) 85mg, 收率 49.7%。mp: > 280°C, MS[M+H]⁺463.3。

[0380] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.1 (3H, s, -CH₃), 2.2-2.5 (8H, m, -CH₂-×4), 2.6 (3H, s, -CH₃), 3.4 (2H, s, -CH₂-), 7.3 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.4 (1H, d, J = 4.1Hz, ArH), 7.8 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.2 (1H, d, J = 4.1Hz, ArH), 8.6 (1H, s, ArH), 9.6 (1H, s, -NHCO-), 10.3 (1H, s, -NH-), 13.5 (1H, s, Pyrazole).

[0381] 实施例 56

[0382] 4-(4-(2-甲基噁吩并[3,2-d]嘧啶)基氨基)-N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-1H-3-吡啶甲酰胺 (I-48)

[0383] 制备方法类似于 (I-1), 以 N-(4-((4-吗啡啉基)甲基)苯基)-4-氨基-1H-3-吡啶甲酰胺 119mg (0.38mmol) 和 4-氯-2-甲基噁吩并[3,2-d]嘧啶 70mg (0.38mmol) 为原料, 得 (I-48) 93mg, 收率 54.4%。mp: 259-262°C, MS[M+H]⁺450.2。

[0384] ¹H-NMR[300MHz, DMSO-d₆]: δ 2.3 (4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂-×2), 2.6 (3H, s, -CH₃), 3.4 (2H, s, -CH₂-), 3.6 (4H, t, J = 4.2Hz, -CH₂×2), 7.3 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.4 (1H, d, J = 4.1Hz, ArH), 7.8 (2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 8.2 (1H, d, J = 4.1Hz, ArH), 8.5 (1H, s, ArH), 9.7 (1H, s, -NHCO-), 10.4 (1H, s, -NH-), 13.5 (1H, s, Pyrazole)。