



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119080779 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 06

(21) 申请号 202411055491.X

(22) 申请日 2019.08.12

(30) 优先权数据

62/717,400 2018.08.10 US

(62) 分案原申请数据

201980066579.2 2019.08.12

(71) 申请人 阿克拉瑞斯治疗股份有限公司

地址 美国

(72) 发明人 E·雅各布森 D·安德森

J·布林 S·霍克曼 R·海尔

P·玛克赫吉

(74) 专利代理机构 北京嘉和天工知识产权代理

事务所(普通合伙) 11269

专利代理师 缪策 甘玲

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

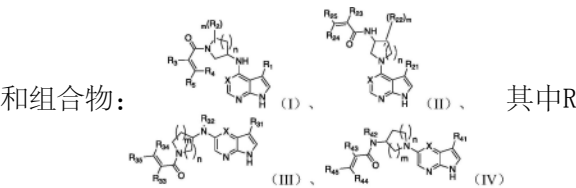
权利要求书9页 说明书223页

(54) 发明名称

吡咯并嘧啶ITK抑制剂

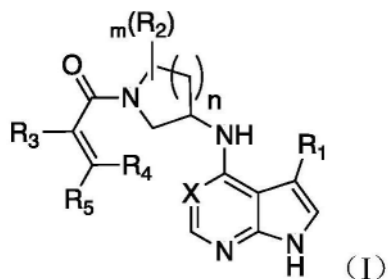
(57) 摘要

本发明涉及吡咯并嘧啶ITK抑制剂。本发明公开了在ITK介导的疾病(如炎症)的治疗中有用的具有式(I)-(IV)的结构的芳基吡啶酮化合物



基团、m、n和X如详细说明中所定义。本发明还提供在人受试者或动物受试者中抑制ITK活性的方法。

1. 治疗有效量的式 (I) 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐在制造用于在有需要的受试者中治疗ITK介导的或JAK3介导的紊乱的药物中的应用:



其中:

X是N;

n是1或2;

m是0、1或2;

R₁选自COOR₆、C₁-C₅烷基-COOR₆、双环烷基、C₁-C₅-烷基-杂环基、C₁-烷基-C₃-C₆-环烷基、C₃-C₆环烷基、C(O)C₁-C₅烷基、C(O)C₃-C₆环烷基,其中环烷基、双环烷基、杂环基和烷基可选地被选自C₂-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基-C₁-C₅烷氧基、CN和卤族元素的一个或更多个基团取代,并且其中当R₁是C₃环烷基时,R₁被选自C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基-C₁-C₅烷氧基、CN或卤族元素的一个或更多个基团取代;

R₂选自H和C₁烷基;

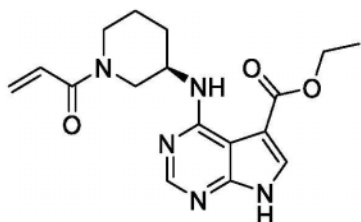
R₃是H;

R₄选自H和C₁-C₆烷基;

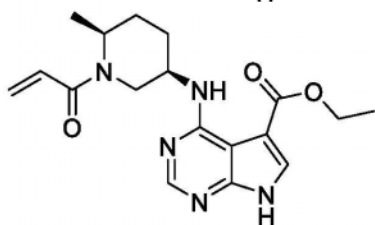
R₅选自H和C₁-C₆烷基-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基);

R₆选自H、C₁-C₅烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₅-烷基-C₃-C₆-环烷基、C₁-C₅烷基-C₁-C₅烷氧基和C₁-C₅烷基-OH。

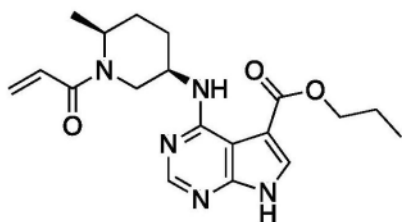
2. 如权利要求1所述的应用,其中所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐选自:



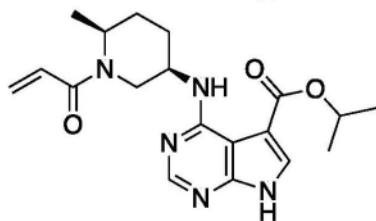
(R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯



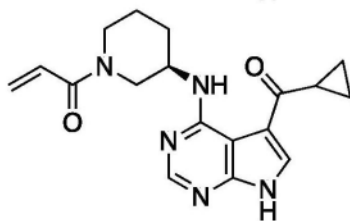
4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯



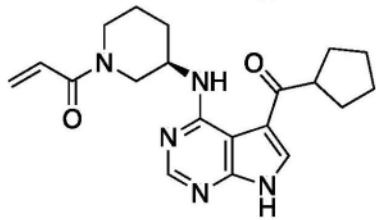
4-(((3*R*,6*S*)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-羧酸丙酯



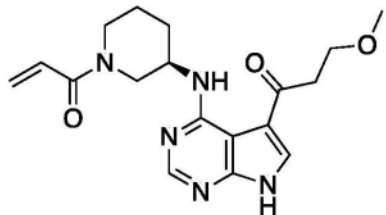
4-(((3*R*,6*S*)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-羧酸异丙酯



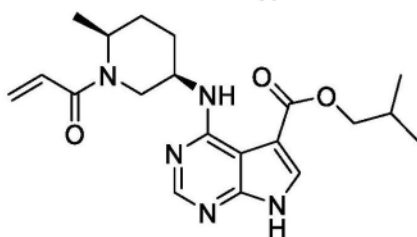
(*R*)-1-(3-((5-(环丙烷羰基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



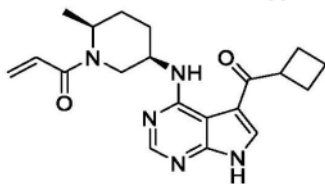
(*R*)-1-(3-((5-(环戊烷羰基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



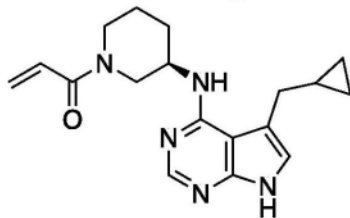
(*R*)-1-(3-((3-(3-甲氧基丙酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



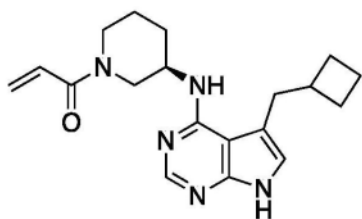
4-(((3*R*,6*S*)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-羧酸异丁酯



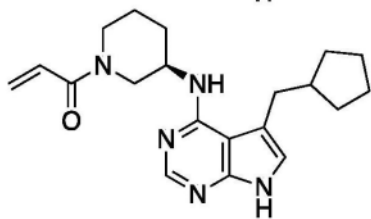
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(环丁烷羰基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



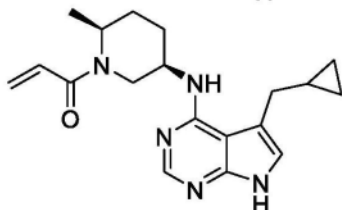
(*R*)-1-(3-((5-(环丙基甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



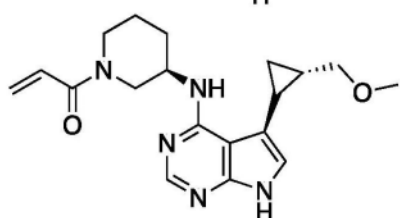
(*R*)-1-(3-((5-(环丁基甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



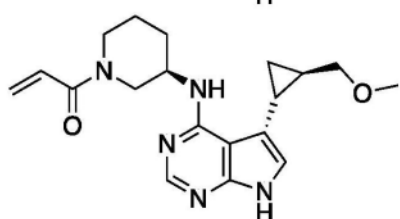
(*R*)-1-(3-((5-(环戊基甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



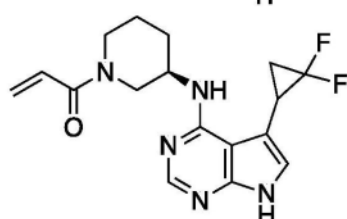
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(环丙基甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



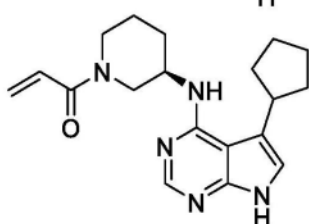
1-((*R*)-3-((5-((1*S*,2*S*)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



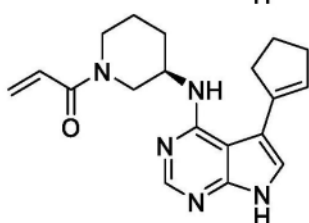
1-((*R*)-3-((5-((1*R*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



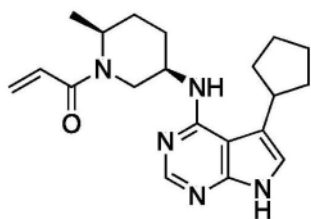
1-((3*R*)-3-((5-(2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



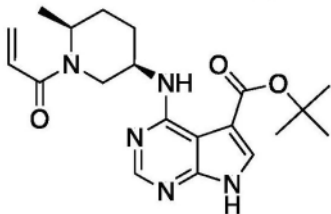
(*R*)-1-(3-((5-环戊基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



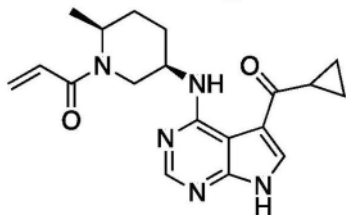
(*R*)-1-(3-((5-(环戊-1-烯-1-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



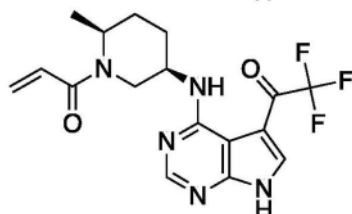
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-环戊基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



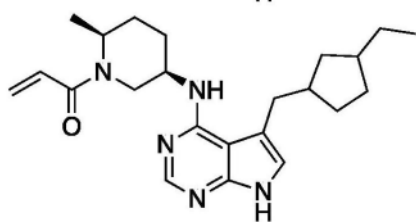
4-(((3*R*,6*S*)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-羧酸叔丁酯



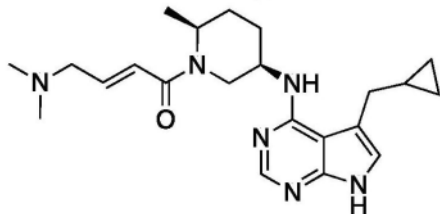
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(环丙烷羰基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



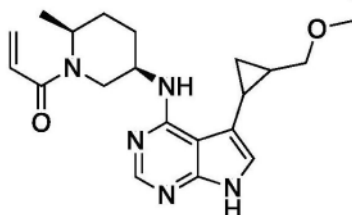
1-((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-((5-(2,2,2-三氟乙酰基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



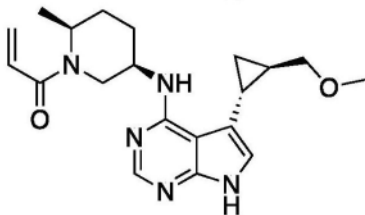
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((3-乙基环戊基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



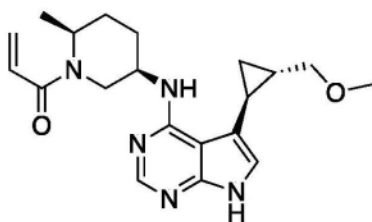
(*E*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(环丙基甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮



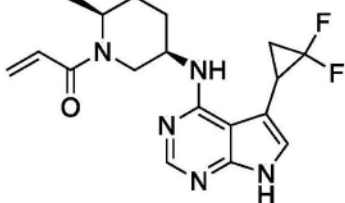
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



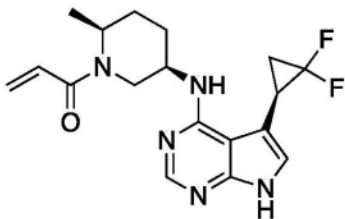
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((1*R*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



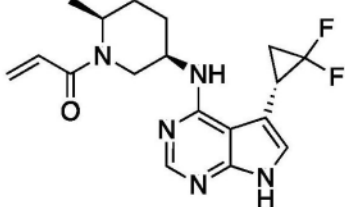
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((1*S*,2*S*)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



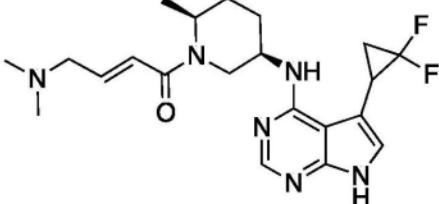
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



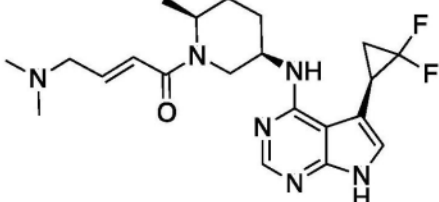
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



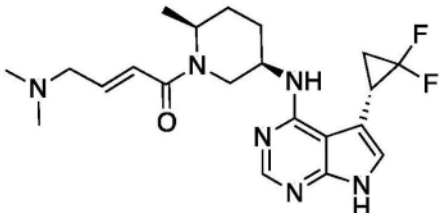
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*S*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



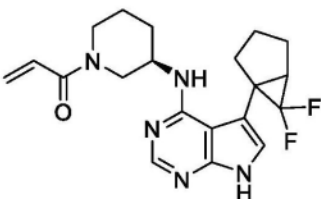
(*E*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮



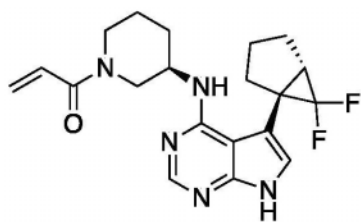
(*E*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮



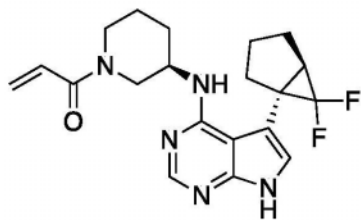
(*E*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*S*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮



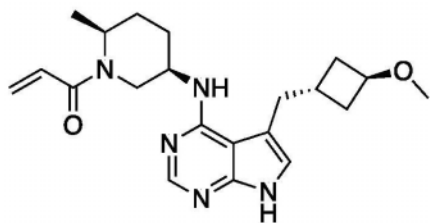
1-((3*R*)-3-((5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



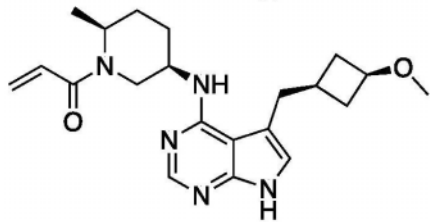
1-((*R*)-3-((5-((1*R*,5*S*)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



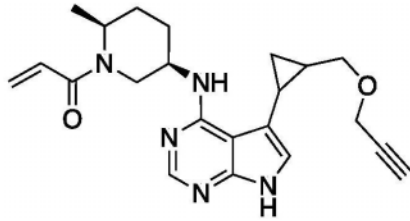
1-((*R*)-3-((5-((1*S*,5*R*)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



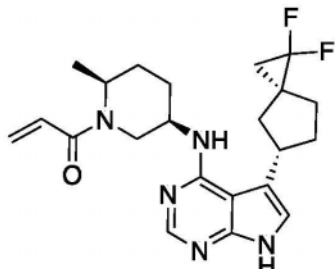
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(((1*r*,3*S*)-3-甲氧基环丁基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



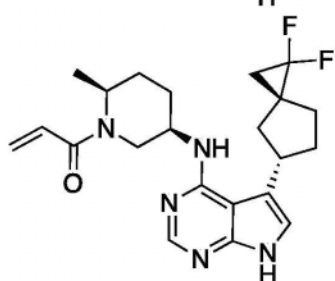
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(((1*s*,3*R*)-3-甲氧基环丁基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



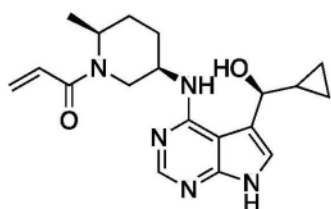
1-((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-((5-(2-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



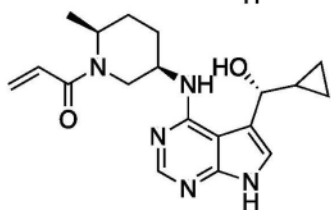
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((3*S*,5*S*)-1,1-二氟螺[2.4]庚烷-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



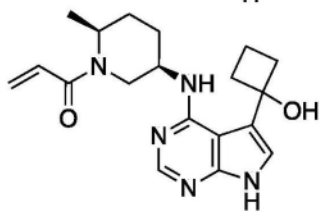
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((3*R*,5*S*)-1,1-二氟螺[2.4]庚烷-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



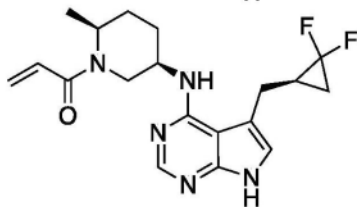
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*S*)-环丙基(羟基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



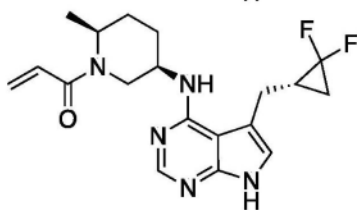
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*R*)-环丙基(羟基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



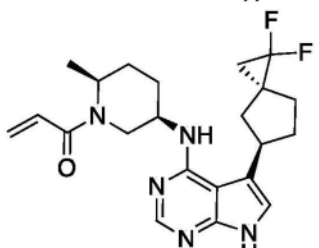
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(1-羟基环丁基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



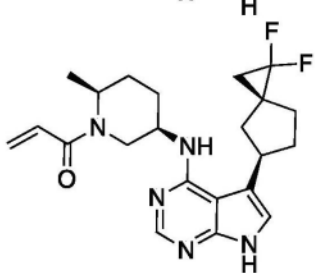
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(((*R*)-2,2-二氟环丙基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(((*S*)-2,2-二氟环丙基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

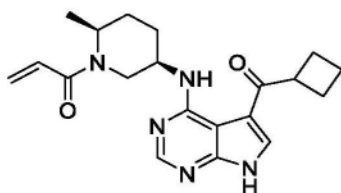


1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(((3*S*,5*R*)-1,1-二氟螺[2.4]庚烷-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、以及



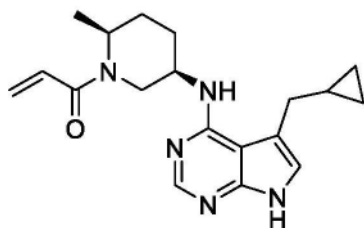
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(((3*R*,5*R*)-1,1-二氟螺[2.4]庚烷-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

3. 如权利要求2所述的应用,其中所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐是:



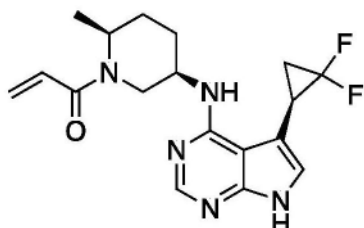
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(环丁烷羰基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

4. 如权利要求2所述的应用,其中所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐是:



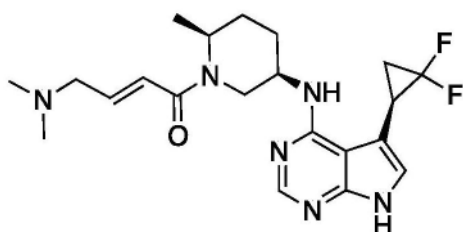
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(环丙基甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

5. 如权利要求2所述的应用,其中所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐是:



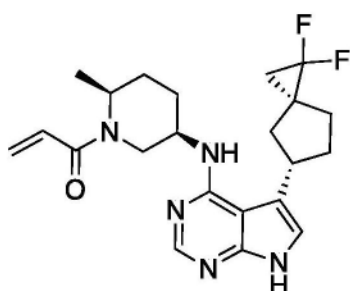
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

6. 如权利要求2所述的应用,其中所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐是:



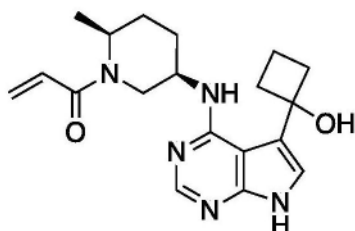
(*E*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮。

7. 如权利要求2所述的应用,其中所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐是:



1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((3*S*,5*S*)-1,1-二氟螺[2.4]庚烷-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

8. 如权利要求2所述的应用,其中所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐是:



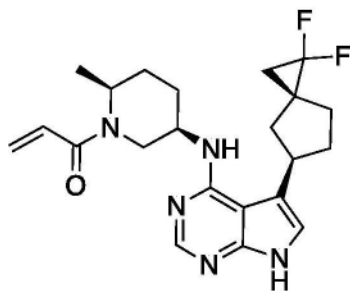
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(1-羟基环丁基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

9. 如权利要求2所述的应用,其中所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐是:



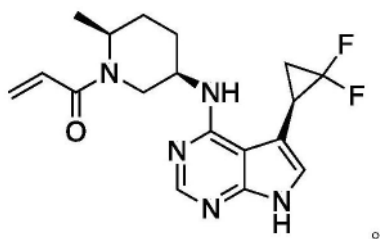
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(((*R*)-2,2-二氟环丙基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

10. 如权利要求2所述的应用,其中所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐是:



1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((3*R*,5*R*)-1,1-二氟螺[2.4]庚烷-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

11. 治疗有效量的下列结构的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐在制造用于在有需要的受试者中治疗ITK介导的或JAK3介导的紊乱的药物中的应用:



12. 如权利要求1或11所述的应用,其中所述ITK介导的或JAK3介导的紊乱选自关节炎、皮肤紊乱、皮炎、来自器官移植的并发症、炎性肠病及其组合。

13. 如权利要求12所述的应用,其中所述关节炎是类风湿性关节炎。

14. 如权利要求12所述的应用,其中所述皮肤紊乱选自银屑病、脱发、白癜风及其组合。

15. 如权利要求14所述的应用,其中所述皮肤紊乱是银屑病。

16. 如权利要求14所述的应用,其中所述皮肤紊乱是脱发。

17. 如权利要求14所述的应用,其中所述皮肤紊乱是白癜风。

18. 如权利要求12所述的应用,其中所述皮炎是特应性皮炎。

19. 如权利要求12所述的应用,其中所述来自器官移植的并发症是移植物抗宿主病。

20. 如权利要求1或11所述的应用,所述治疗还包括药物药剂的顺序施用或共同施用。

21. 根据权利要求20所述的应用,其中所述药物药剂选自紫杉烷类、bcr-abl的抑制剂、EGFR的抑制剂、DNA破坏剂、抗代谢物、紫杉酚、伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、厄洛替尼、吉非替尼、顺铂、奥沙利铂、卡铂、蒽环类药物、AraC、5-FU、喜树碱、阿霉素、伊达比星、紫杉酚、多西他赛、长春新碱、MEK抑制剂、U0126、KSP抑制剂、伏立诺他、派姆单抗、纳武单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、替西木单抗、以及德瓦鲁单抗。

吡咯并嘧啶ITK抑制剂

[0001] 本申请是2019年08月12日递交的PCT国际申请PCT/US2019/046182于2021年04月08日进入中国国家阶段的中国专利申请号为201980066579.2、发明名称为“吡咯并嘧啶ITK抑制剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2018年8月10日提交的美国临时申请号62/717,400 (其出于全部目的特此通过引用被全部并入本文) 的权益。

技术领域

[0004] 本申请涉及吡咯并嘧啶ITK抑制剂的制备和应用。

背景技术

[0005] 酪氨酸激酶(TFTK)的Tec(在肝细胞癌中表达的酪氨酸激酶)家族由五个家族成员组成: Tec、BTK(布鲁顿酪氨酸激酶)、BMX(X染色体上的骨髓激酶,也称为ETK)、RLK(静止淋巴细胞激酶,也称为TXK)和ITK(白介素-2诱导型T细胞激酶,也称为EMT和TSK)。这些激酶对于造血细胞生物学的调控以及更具体的淋巴细胞和髓样细胞的发育和活性是首要的。TFTK与其他非受体酪氨酸激酶具有结构相似性,同时展现出一些家族特异性基序,从而造成多种多样的与复杂的定位、支架和激活机制相关的域结构。通常, TFTK含有参与脂质相互作用和膜靶向的氨基末端plekstrin同源域(PH域), 然后是结合通常参与脯氨酸富集域结合的 Zn^{2+} 域和SH3域的BTK同源域(BH)。磷酸酪氨酸结合SH2域和羧基末端ATP结合激酶域形成TFTK结构。除了分别在肝细胞和内皮细胞中表达的ETK和TEC之外, TFTK表达通常限于造血谱系细胞。BMX在单核细胞、粒细胞和心脏内皮细胞中表达, 而BTK在B细胞和肥大细胞中表达, 但不在浆细胞和T细胞中表达。TEC、RLK和ITK均在T细胞中表达。迄今为止, 在T细胞中具有最明显生物学作用的TFTK是ITK。

[0006] 已经证明T细胞受体(TCR)的抗原/MHC依赖性激活通过ITK转导其信号。TCR刺激造成激酶LCK的激活以及CD3上基于免疫受体酪氨酸的激活基序(ITAM)的随后磷酸化, 从而诱导激酶ZAP70的结合和激活。ZAP70转而使衔接蛋白LAT和SLP-76磷酸化, SLP-76与LCK和其他蛋白质一起形成异源多聚体信号传导复合物, 该复合物激活PI3K并且在质膜上生成 PIP_3 。ITK经由SH2域和SH3域与该信号传导复合物结合, 并且通过其PH域与 PIP_3 结合, 从而造成ITK Y511的LCK依赖性磷酸化和随后的Y180的ITK自磷酸化。激活的ITK使PLC γ 1磷酸化, PLC γ 1一旦被激活就将 PIP_2 水解成第二信使IP3和DAG。这些事件结果的细胞后果包含钙动员和钙通量、PKC和MEK/ERK途径激活、以及经由AP1、NF κ B激活的NFAT的转录激活。作为TCR激活途径中的关键酶, ITK以多种方式(包含阳性选择和阴性选择、细胞分化、以及细胞因子产生和释放)影响T细胞功能。

[0007] 已经通过啮齿动物中ITK基因的基因敲低/激酶失活以及通过表征人ITK突变个体来描述ITK在T细胞功能中的作用。具有itk基因的无效突变的小鼠表达减少的成熟T细胞数量和胸腺细胞发育的阻滞、以及减少的TCR驱动的T细胞增殖响应。有趣的是, IL2和CD28信

号传导以及PMA/离子霉素驱动的反应保持不变,从而表明ITK反应是膜近端和刺激特异性的。似乎ITK负责TCR信号传导的扩增而不是‘开/关’转换,因为与单独的ITK基因缺失相比,小鼠中表达TFTK、ITK和RLK的T细胞的双重敲除产生了更完整的TCR失活表型。与ITK似乎对初始T细胞激活(naïve T cell activation)具有的调节作用形成对照,其在T辅助细胞分化中起着更显著的作用。ITK缺陷型小鼠中的几项研究已经证明,对寄生虫感染的Th2保护性反应的降低。这种降低的Th2反应与Th2细胞因子IL4、IL5、IL13和IL10的浓度减小以及RLK表达的降低有关。与安装Th2驱动的反应的ITK要求形成对照,其对Th1反应的影响不大。例如,ITK敲除细胞中的IFN γ 产生被部分地抑制,而双重ITK/RLK敲除具有更严重的表型。ITK敲除体内研究和体外研究中Th17 T辅助细胞的评价证明了,IL17A mRNA和蛋白质的降低,而对IL17F具有小的影响。使用ITK敲除小鼠研究ITK在细胞毒性CD8⁺T细胞中的作用。ITK缺陷型CD8⁺T细胞的刺激造成PLC γ 1、ERK和p38 MAPK的激活降低以及Ca²⁺反应的丧失,从而造成减少的增殖反应和效应细胞因子产生(IL2、IL4和IFN γ),而不影响这些细胞的溶细胞能力。除了在CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞中观察到的缺陷之外,自然杀伤T细胞发育和TCR刺激的反应在ITK敲除细胞和动物中降低。

[0008] 啮齿动物基因敲除研究反映了酶表达(未必是其催化活性)对生物学反应的影响。由于除了其催化作用之外,ITK还通过其多域结构在支架中发挥作用。重要的是描述阻滞这些功能中的每种对细胞生物学的影响。不依赖激酶活性的ITK活性包含将鸟嘌呤核苷酸交换因子VAV募集到与肌动蛋白聚合相关的细胞膜上(PH和SH2域依赖性)、抗原受体刺激、以及SRF的受体激活。然而,表达ITK激酶域缺失的转基因的ITK基因敲除小鼠证明了该激酶域对于正常Th2反应的诱导至关重要。

[0009] ITK表达和活性与人类疾病之间的关系最近已经在表征个体的研究中得到记录,所述个体展现出编码该蛋白质的基因中的突变和/或表达与疾病之间的相关性。发现来自患有中度至重度特应性皮炎(一种Th2驱动的慢性炎症性皮肤病)的患者的外周血T细胞中ITK基因升高。对季节性变应性鼻炎中疾病相关性单核苷酸多态性(SNP)的调查研究将ITK鉴别为显著的风险因素。在由于免疫失调而死亡的同胞中未发现人类原发性免疫缺陷,该免疫失调造成爱泼斯坦巴尔病毒(EBV)感染后的淋巴细胞增殖。该紊乱与造成酶的结构不稳定性和降低的稳态水平的ITK的SH2域的错义(R335W)突变有关。该发现在研究中被证实并且被扩展,该研究鉴别了携带造成过早的终止密码子和降低的蛋白质表达和/或活性的ITK中的C1764G无义突变的三个患者。这些患者呈现有EBV阳性霍奇金淋巴瘤。这两篇报告表明,人中ITK基因的突变破坏造成常染色体隐性淋巴组织增生性紊乱,并且将该激酶鉴别为T细胞生物学中的关键调节剂。

[0010] 除了上文总结的人类遗传数据之外,动物模型还支持ITK作为自身免疫疾病和炎症性疾病的治疗靶标。ITK敲除小鼠在变应性哮喘模型中显示出降低的气道超敏反应和炎症。在特应性皮炎的小鼠模型中,ITK缺陷型小鼠未发展炎症,而ITK抑制降低野生型小鼠的反应。TCR依赖性Ca²⁺动员和转录因子诱导的ITK依赖性调节使其成为免受甲型流感和HIV感染以及病毒复制的关键因素。ITK抑制剂已经被证明在多个阶段改变HIV复制,并且具有作为有效HIV治疗剂的潜力。

[0011] 从肿瘤学的角度来看,研究已经证明了ITK抑制剂选择性地靶向杀死急性淋巴细胞T细胞白血病和皮肤T细胞淋巴瘤,并且最低程度地影响正常T细胞。相对于正常T细胞和

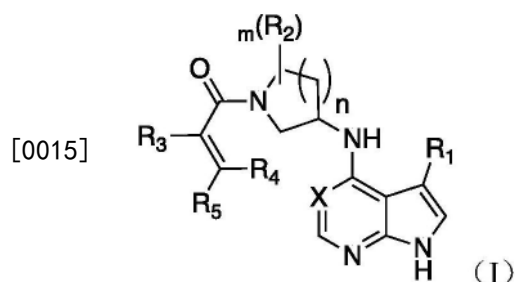
其他癌细胞系,ITK在转化的T细胞系中高度表达。在小鼠异种移植模型中证实了ITK抑制对T细胞肿瘤的影响。起因于肿瘤抗原耐受诱导(相对于引发)的免疫系统的癌症逃避对于肿瘤存活是关键性的。发展诱导T细胞无反应性的微环境的肿瘤证明了改变的T细胞基因表达,表明与Th2表型的偏差。ITK抑制将有利于Th1分化,并且可以用于增强癌症免疫疗法。

[0012] 通过器官移植领域(Halloran)最好地例证了同时抑制T细胞受体和细胞因子受体两者下游的信号的有效用。即刻移植后设置的护理标准是通过以在不同点处影响淋巴细胞激活的抑制剂混合物给药来预防免疫移植排斥。在初始移植后时间段以及出院设置两者中使用的最常见药物是阻滞TCR信号传导的钙调磷酸酶抑制剂(如Prograf或Neoral)和阻滞增殖诱导的细胞因子(如IL-2或IL-15)下游的抗代谢药(如霉酚酸酯或雷帕霉素)。这些药物不能用作单一疗法,因为其将需要造成药物特异性毒性的较高剂量。通过以次最佳剂量同时使用这些药物,可以以降低的毒性实现协同免疫抑制。ITK在TCR的下游,而JAK3在细胞因子受体的共同 γ 链的下游。通过在两种激酶的催化域中共价修饰半胱氨酸,可以用单一药物抑制两种酶,从而协同地抑制T细胞的激活。

发明内容

[0013] 如本文所描述的,实施方案针对本文公开的化合物、这样的化合物的药物组合物、这样的化合物的制造方法和使用方法。

[0014] 本文公开的一些实施方案针对式(I)的化合物:



[0016] 其中:

[0017] X是N或CR₃;

[0018] n是0、1或2;

[0019] m是0、1或2;

[0020] R₁选自COOR₆、C₁-C₅烷基-COOR₆、双环烷基、C₁-C₅-烷基-杂环基、C₁-C₅-烷基-C₃-C₆-环烷基、C₃-C₆-环烷基、C(O)C₁-C₅烷基、C(O)C₃-C₆-环烷基、C(O)C₃-C₆-杂环基,其中环烷基、双环烷基、杂环基和烷基可选地被选自C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基-C₁-C₅烷氧基、CN、卤族元素、COOR₆、或C₁-C₅-烷基-COOR₆的一个或多个基团取代;

[0021] R₂选自H、C₁-C₅烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₅-烷基-C₃-C₆-环烷基、CN、OH、C₁-C₅烷氧基和卤族元素,其中相同碳上的两个R₂基团可以与杂原子连接或者不与杂原子连接以形成螺环环系;

[0022] R₃选自H、CN、C₁-C₆烷基、C₃-C₆-环烷基;

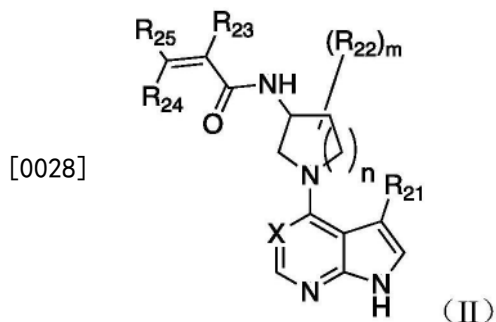
[0023] R₄选自H、C₁-C₆烷基;

[0024] R₅选自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₆-烷基-NH₂、C₁-C₆烷基NH(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)、C₁-C₅烷基-C₁-C₅烷氧基或C₁-C₆烷基-杂环基;

[0025] R_6 选自H、 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_5 -烷基- C_3 - C_6 -环烷基、 C_1 - C_5 烷基- C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 烷基-OH、 C_1 - C_5 烷基- NH_2 、 C_1 - C_5 烷基-NH- C_1 - C_5 烷基、和 C_1 - C_5 烷基-N- (C_1 - C_5 烷基) (C_1 - C_5 烷基)；

[0026] 以及式(I)的化合物的衍生物。

[0027] 本文公开的一些实施方案针对式(II)的化合物：



[0029] 其中：

[0030] X是N或 CR_{23} ；

[0031] n是0、1或2；

[0032] m是0、1或2；

[0033] R_{21} 选自 $COOR_{26}$ 、 C_1 - C_5 烷基- $COOR_{26}$ 、双环烷基、 C_1 - C_5 -烷基-杂环基、 C_1 - C_5 -烷基- C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $C(O)C_1$ - C_5 烷基、 $C(O)C_3$ - C_6 环烷基、 $C(O)C_3$ - C_6 杂环基，其中环烷基、双环烷基、杂环基和烷基可选地被选自 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 烷基- C_1 - C_5 烷氧基、CN、卤族元素、 $COOR_{26}$ 、或 C_1 - C_5 -烷基- $COOR_{26}$ 的一个或更多个基团取代；

[0034] R_{22} 选自H、 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_5 -烷基- C_3 - C_6 -环烷基、CN、OH、 C_1 - C_5 烷氧基、卤族元素，并且其中相同碳上的两个 R_2 基团可以与杂原子连接或者不与杂原子连接以形成螺环环系；

[0035] R_{23} 选自H、CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基；

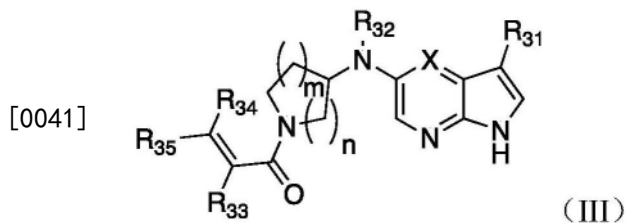
[0036] R_{24} 选自H、 C_1 - C_6 烷基；

[0037] R_{25} 选自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 -烷基- NH_2 、 C_1 - C_6 烷基NH(C_1 - C_6 烷基)、 C_1 - C_6 烷基-N(C_1 - C_6 烷基) (C_1 - C_6 烷基)、 C_1 - C_5 烷基- C_1 - C_5 烷氧基或 C_1 - C_6 烷基-杂环基；

[0038] R_{26} 选自H、 C_1 - C_5 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_5 -烷基- C_3 - C_6 -环烷基、 C_1 - C_5 烷基- C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 烷基-OH、 C_1 - C_5 烷基- NH_2 、 C_1 - C_5 烷基-NH- C_1 - C_5 烷基、和 C_1 - C_5 烷基-N- (C_1 - C_5 烷基) (C_1 - C_5 烷基)；

[0039] 以及式(II)的化合物的衍生物。

[0040] 本文公开的一些实施方案针对式(III)的化合物：



[0042] 其中：

[0043] X是 CR_{33} 或N；

[0044] n是1或2;

[0045] 当n是1时,m是0、1或2,当n是2时,m是1;

[0046] R_{31} 选自 $COOR_{36}$ 、 C_1-C_5 烷基- $COOR_{36}$ 、双环烷基、 C_1-C_5 -烷基-杂环基、 C_1-C_5 -烷基- C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 $C(O)C_1-C_5$ 烷基、 $C(O)C_3-C_6$ 环烷基、 $C(O)C_3-C_6$ 杂环基,其中环烷基、双环烷基、杂环基和烷基可选地被选自 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_1-C_5 烷基- C_1-C_5 烷氧基、CN、卤族元素、 $COOR_{36}$ 、或 C_1-C_5 -烷基- $COOR_{36}$ 的一个或多个基团取代;

[0047] R_{32} 选自H、 C_1-C_5 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_5 -烷基- C_3-C_6 -环烷基;

[0048] R_{33} 选自H、CN、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基;

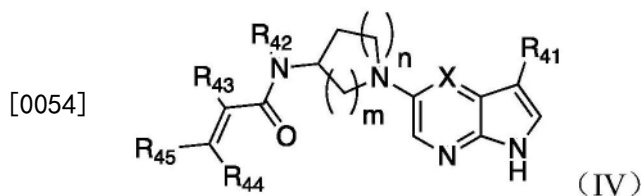
[0049] R_{34} 选自H、 C_1-C_6 烷基;

[0050] R_{35} 选自H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 -烷基- NH_2 、 C_1-C_6 烷基 $NH(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1-C_6 烷基- $N(C_1-C_6$ 烷基)(C_1-C_6 烷基)、 C_1-C_5 烷基- C_1-C_5 烷氧基;

[0051] R_{36} 选自H、 C_1-C_5 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_5 -烷基- C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_5 烷基- C_1-C_5 烷氧基、 C_1-C_5 烷基- OH 、 C_1-C_5 烷基- NH_2 、 C_1-C_5 烷基- $NH-C_1-C_5$ 烷基、和 C_1-C_5 烷基- $N-(C_1-C_5$ 烷基)(C_1-C_5 烷基);

[0052] 以及式(III)的化合物的衍生物。

[0053] 本文公开的一些实施方案针对式(IV)的化合物:



[0055] 其中:

[0056] X是 CR_{43} 或N;

[0057] n是1或2;

[0058] 当n是1时,m是0、1或2,当n是2时,m是1;

[0059] R_{41} 选自 $COOR_{46}$ 、 C_1-C_5 烷基- $COOR_{46}$ 、双环烷基、 C_1-C_5 -烷基-杂环基、 C_1-C_5 -烷基- C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 $C(O)C_1-C_5$ 烷基、 $C(O)C_3-C_6$ 环烷基、 $C(O)C_3-C_6$ 杂环基,其中环烷基、双环烷基、杂环基和烷基可选地被选自 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_1-C_5 烷基- C_1-C_5 烷氧基、CN、卤族元素、 $COOR_{46}$ 、或 C_1-C_5 -烷基- $COOR_{46}$ 的一个或多个基团取代;

[0060] R_{42} 选自H、 C_1-C_5 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_5 -烷基- C_3-C_6 -环烷基;

[0061] R_{43} 选自H、CN、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基;

[0062] R_{44} 选自H、 C_1-C_6 烷基;

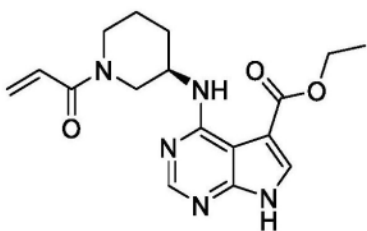
[0063] R_{45} 选自H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 -烷基- NH_2 、 C_1-C_6 烷基 $NH(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1-C_6 烷基- $N(C_1-C_6$ 烷基)(C_1-C_6 烷基)、 C_1-C_5 烷基- C_1-C_5 烷氧基;

[0064] R_{46} 选自H、 C_1-C_5 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_5 -烷基- C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_5 烷基- C_1-C_5 烷氧基、 C_1-C_5 烷基- OH 、 C_1-C_5 烷基- NH_2 、 C_1-C_5 烷基- $NH-C_1-C_5$ 烷基、和 C_1-C_5 烷基- $N-(C_1-C_5$ 烷基)(C_1-C_5 烷基);

[0065] 以及式(IV)的化合物的衍生物。

[0066] 在一些实施方案中,式(I)化合物或式(I)化合物的衍生物选自:

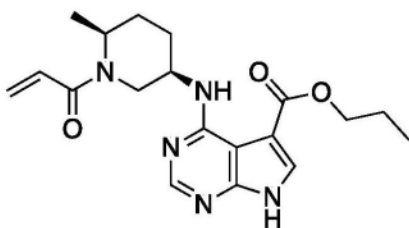
[0067]



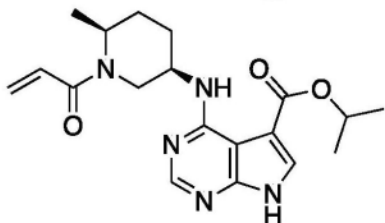
(*R*)-4-((1-(丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-羧酸乙酯



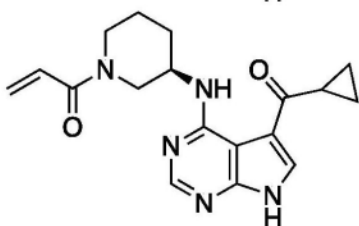
4-(((3*R*,6*S*)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-羧酸乙酯



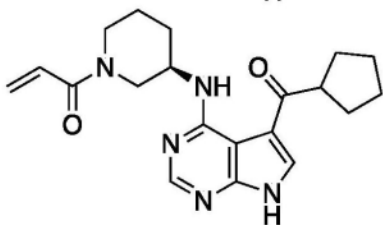
4-(((3*R*,6*S*)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-羧酸丙酯



4-(((3*R*,6*S*)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-羧酸异丙酯

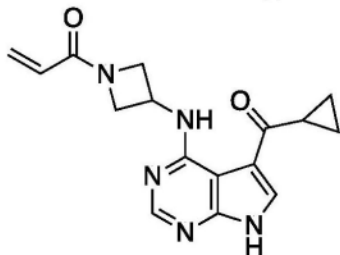


(*R*)-1-(3-((5-(环丙烷羰基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

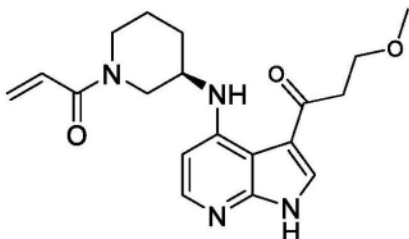


(*R*)-1-(3-((5-(环戊烷羰基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

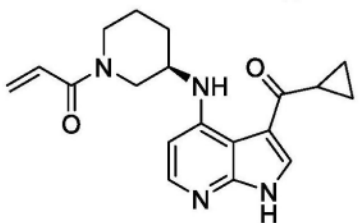
[0068]



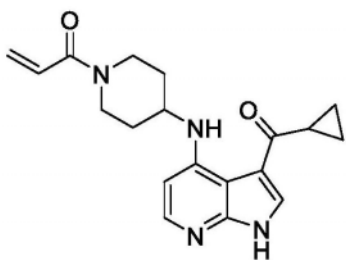
1-(3-((5-(环丙烷羰基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



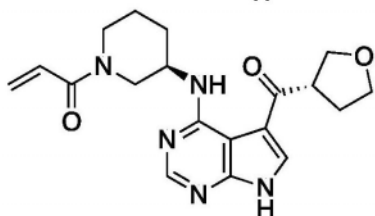
(*R*)-1-(3-((3-(3-甲氧基丙酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



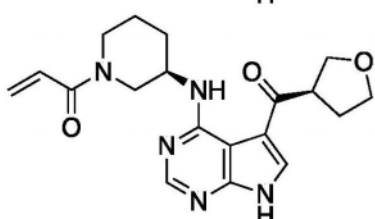
(*R*)-1-(3-((3-(环丙烷羰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



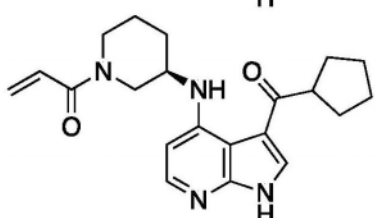
1-(4-((3-(环丙烷羰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



1-((*R*)-3-((*S*)-四氢呋喃-3-羰基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

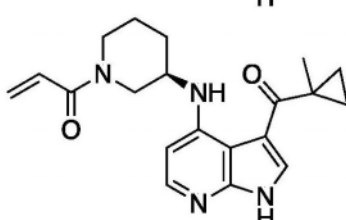


1-((*R*)-3-((*R*)-四氢呋喃-3-羰基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

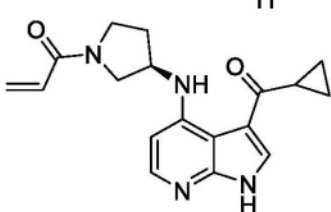


(*R*)-1-(3-((3-(环戊烷羰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

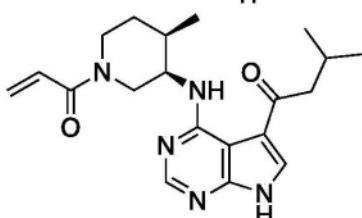
[0069]



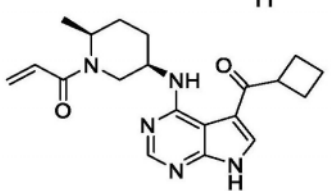
(*R*)-1-(3-((3-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



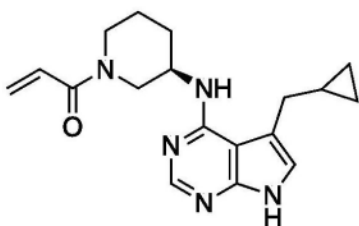
(*R*)-1-(3-((3-(环丙烷羰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



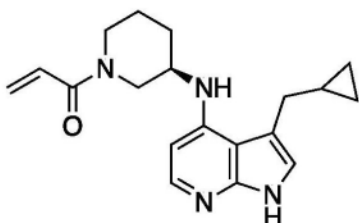
1-(4-(((3*R*,6*S*)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-3-甲基丁烷-1-酮



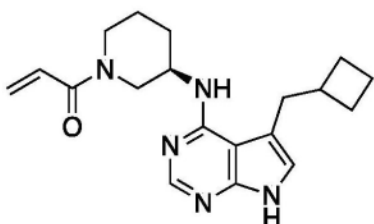
1-((*2S*,5*R*)-5-((5-(环丁烷羰基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



(*R*)-1-(3-((5-(环丙基甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

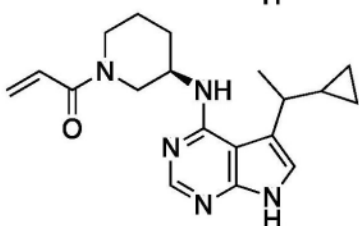


(*R*)-1-(3-((3-(环丙基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

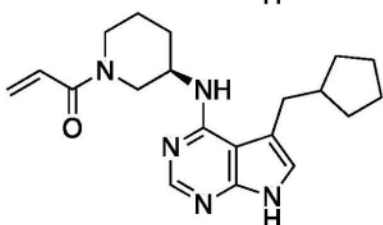


(*R*)-1-(3-((5-(环丁基甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

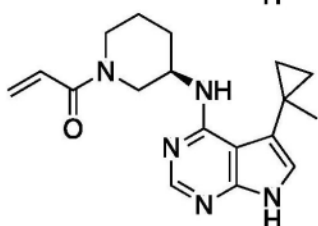
[0070]



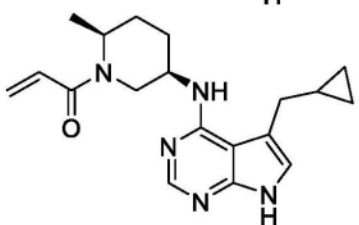
1-((3*R*)-3-((5-(1-环丙基乙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



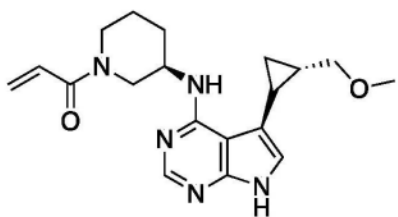
(*R*)-1-(3-((5-(环戊基甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



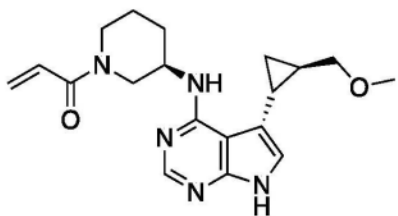
(*R*)-1-(3-((5-(1-甲基环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



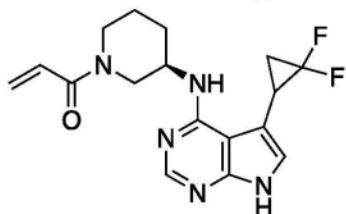
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(环丙基甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



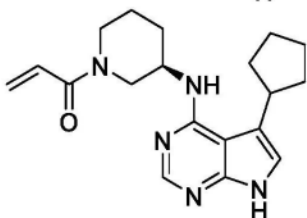
1-((*R*)-3-((5-((1*S*,2*S*)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



1-((*R*)-3-((5-((1*R*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

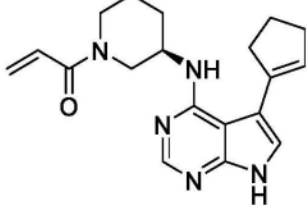


1-((3*R*)-3-((5-(2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

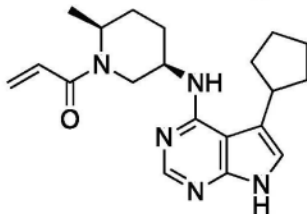


(*R*)-1-(3-((5-环戊基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

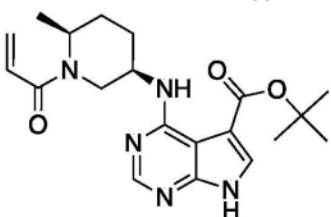
[0071]



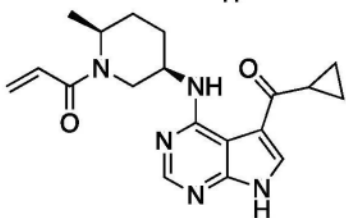
(*R*)-1-(3-((5-(环戊-1-烯-1-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



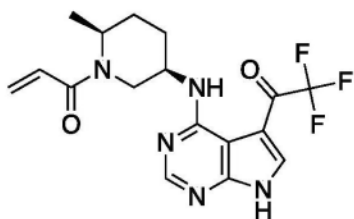
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-环戊基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



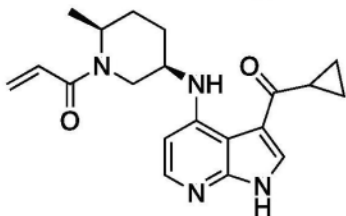
4-(((3*R*,6*S*)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-羧酸叔丁酯



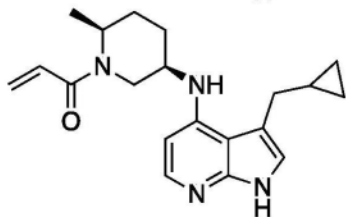
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(环丙烷羰基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



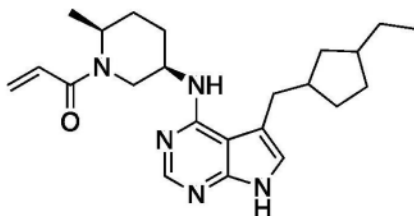
1-((2*S*,5*R*)-2-甲基-5-((5-(2,2,2-三氟乙酰基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



1-((2*S*,5*R*)-5-((3-(环丙烷羰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

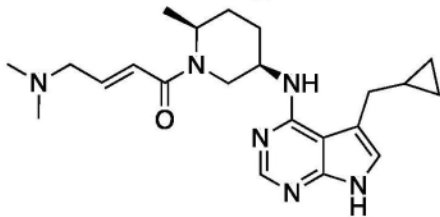


1-((2*S*,5*R*)-5-((3-(环丙基甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

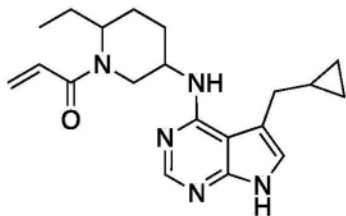


1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((3-乙基环戊基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

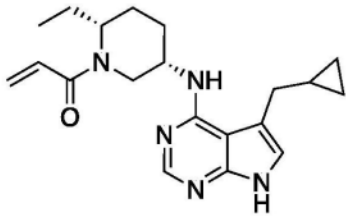
[0072]



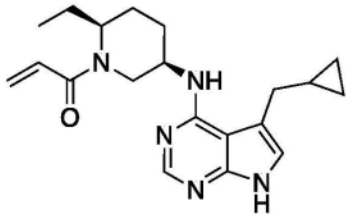
(*E*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(环丙基甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮



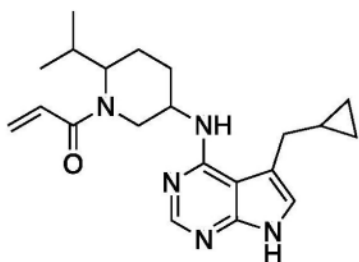
1-(5-((5-(环丙基甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



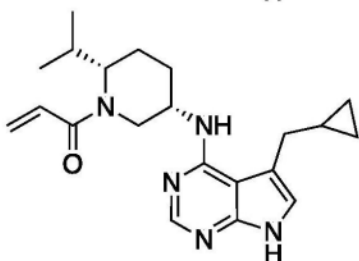
1-((2*R*,5*S*)-5-((5-(环丙基甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



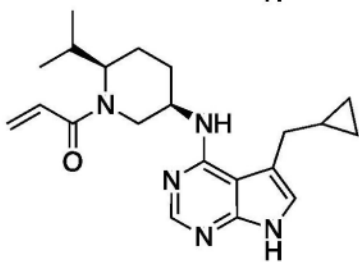
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(环丙基甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



1-(5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

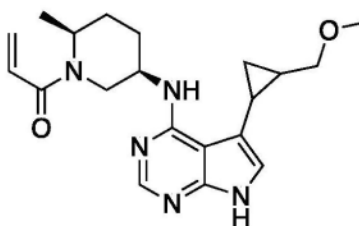


1-((2*S*,5*S*)-5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

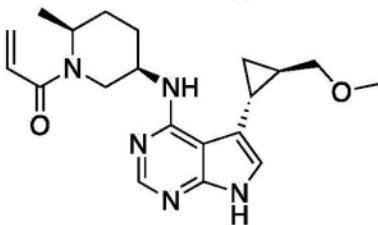


1-((2*R*,5*R*)-5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

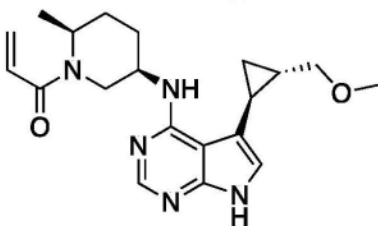
[0073]



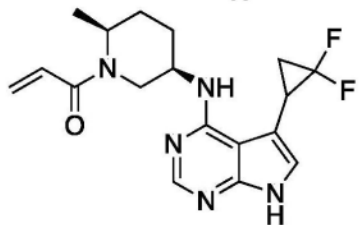
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



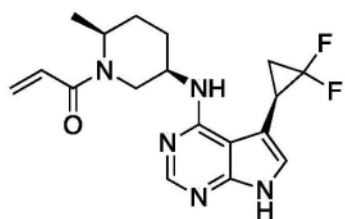
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((1*R*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



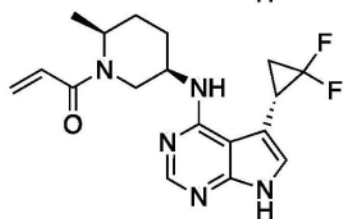
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((1*S*,2*S*)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



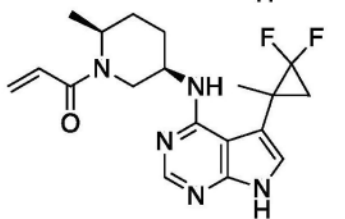
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



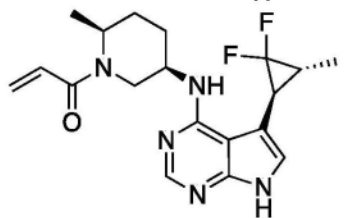
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*S*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

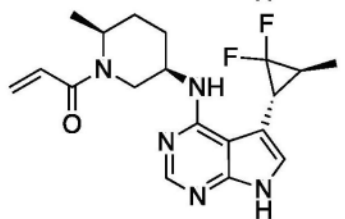


1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

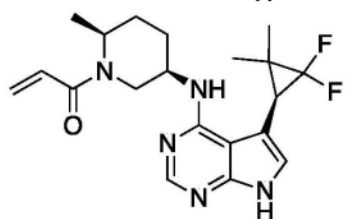


1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((1*S*,3*R*)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

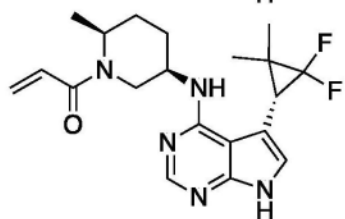
[0074]



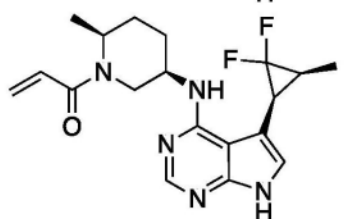
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((1*R*,3*S*)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



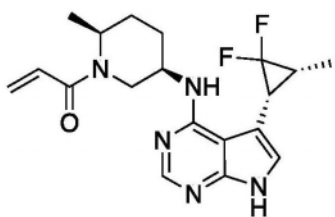
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*S*)-2,2-二氟-3,3-二甲基环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



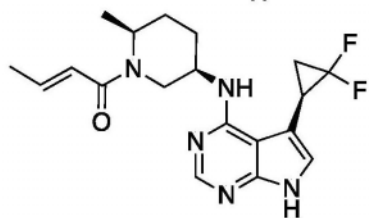
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*R*)-2,2-二氟-3,3-二甲基环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



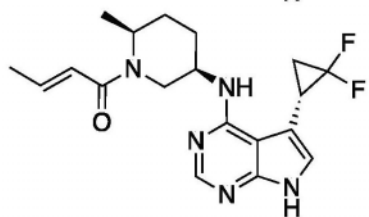
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((1*S*,3*S*)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



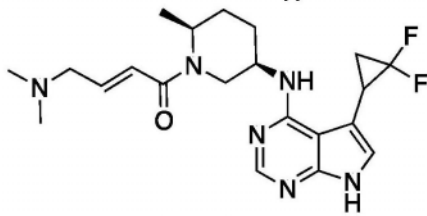
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((1*R*,3*R*)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



(*E*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

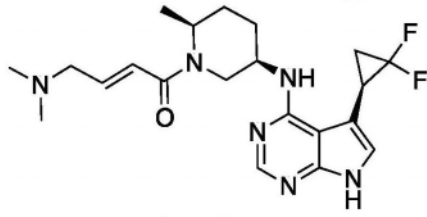


(*E*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*S*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮

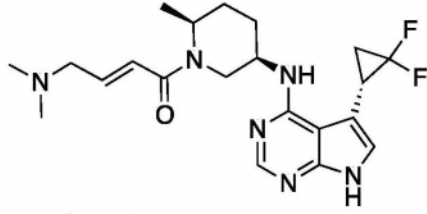


(*E*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮

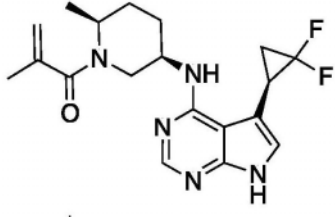
[0075]



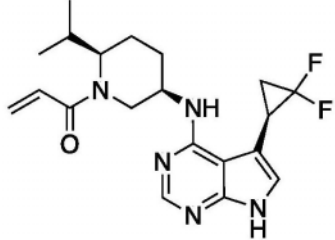
(*E*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮



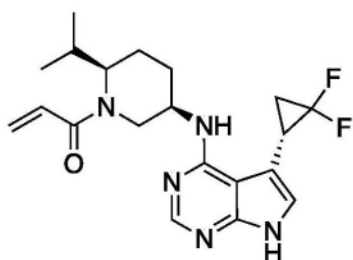
(*E*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*S*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮



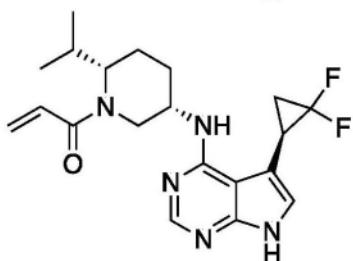
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮



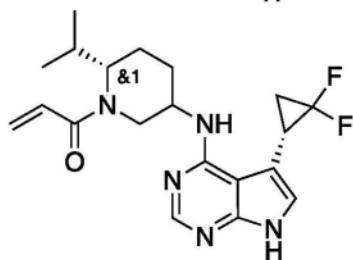
1-((2*R*,5*R*)-5-((5-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



1-((2*R*,5*R*)-5-((5-((*S*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]咪啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

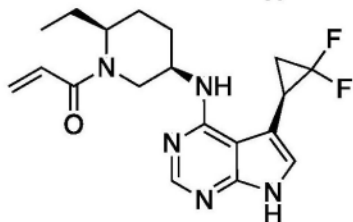


1-((2*S*,5*S*)-5-((5-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]咪啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

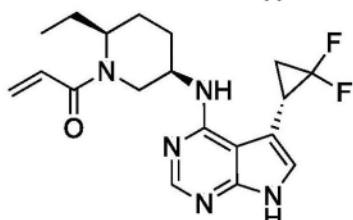


1-((2*S*)-5-((5-((*S*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]咪啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

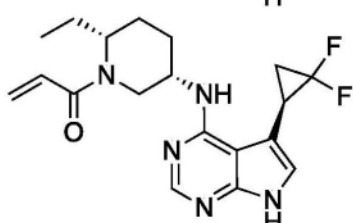
[0076]



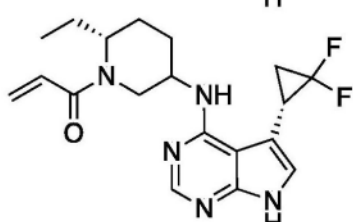
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]咪啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



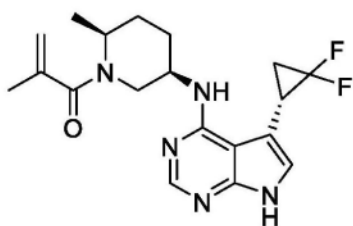
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*S*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]咪啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



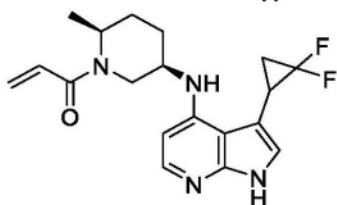
1-((2*R*,5*S*)-5-((5-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]咪啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



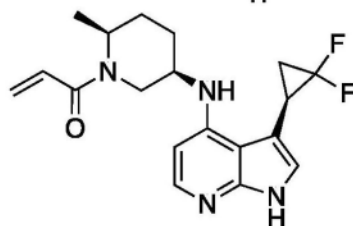
1-((2*R*)-5-((5-((*S*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]咪啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



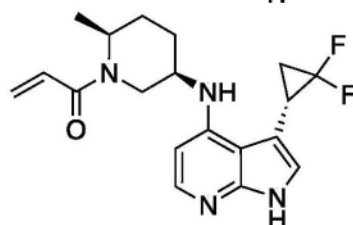
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*S*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮



1-((2*S*,5*R*)-5-((3-(2,2-二氟环丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮

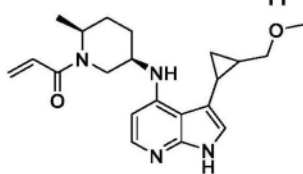


1-((2*S*,5*R*)-5-((3-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮

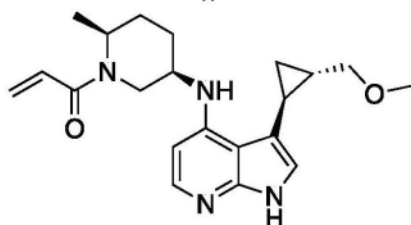


1-((2*S*,5*R*)-5-((3-((*S*)-2,2-二氟环丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮

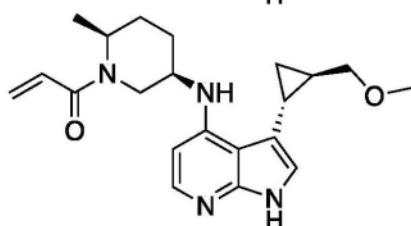
[0077]



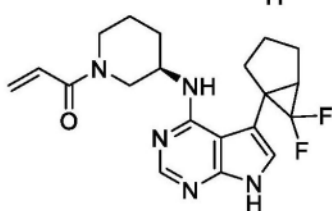
1-((2*S*,5*R*)-5-((3-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮



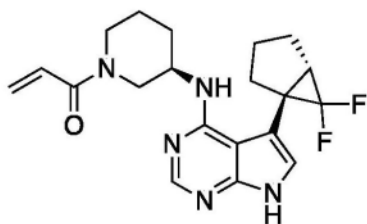
1-((2*S*,5*R*)-5-((3-((1*S*,2*S*)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮



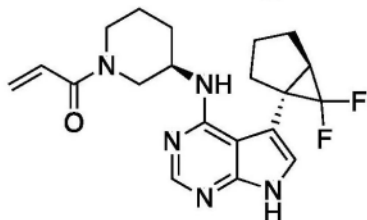
1-((2*S*,5*R*)-5-((3-((1*R*,2*R*)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮



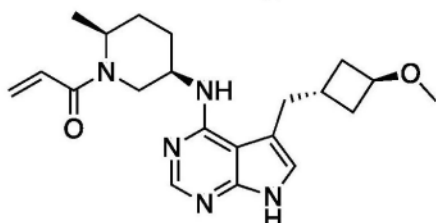
1-((3*R*)-3-((5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮



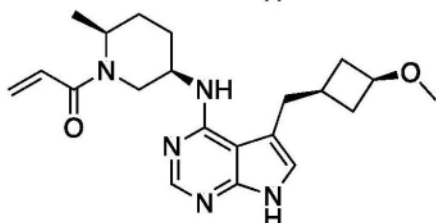
1-((*R*)-3-((5-((1*R*,5*S*)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



1-((*R*)-3-((5-((1*S*,5*R*)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

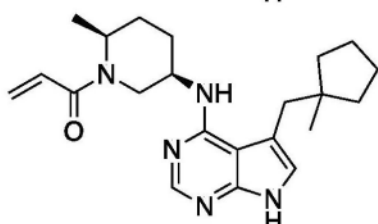


1-((*2S*,5*R*)-5-((5-(((1*r*,3*S*)-3-甲氧基环丁基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

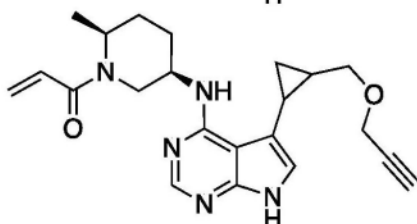


1-((*2S*,5*R*)-5-((5-(((1*s*,3*R*)-3-甲氧基环丁基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

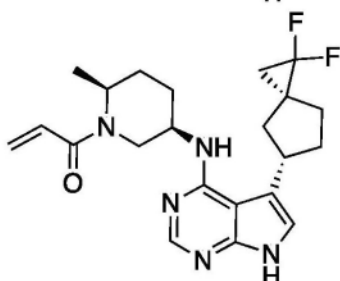
[0078]



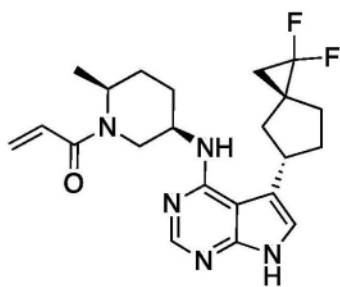
1-((*2S*,5*R*)-2-甲基-5-((5-((1-甲基环戊基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



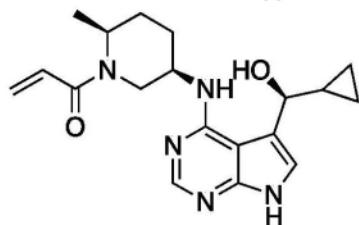
1-((*2S*,5*R*)-2-甲基-5-((5-(2-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



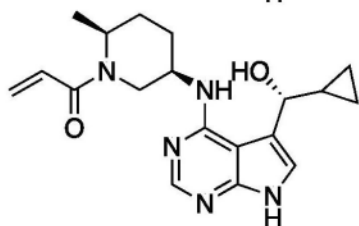
1-((*2S*,5*R*)-5-((5-((3*S*,5*S*)-1,1-二氟螺[2.4]庚烷-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



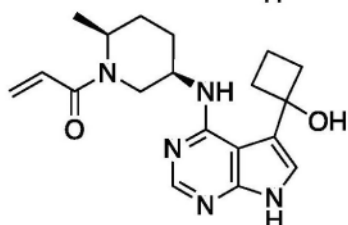
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((3*R*,5*S*)-1,1-二氟螺[2.4]庚烷-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*S*)-环丙基(羟基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

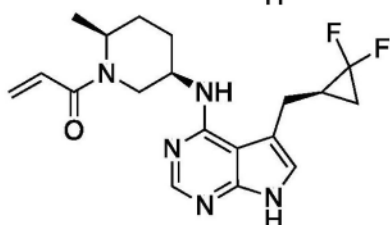


1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*R*)-环丙基(羟基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

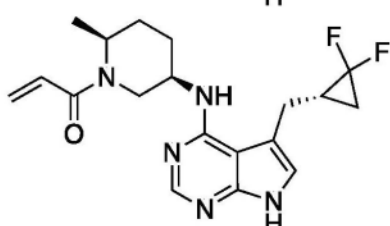


[0079]

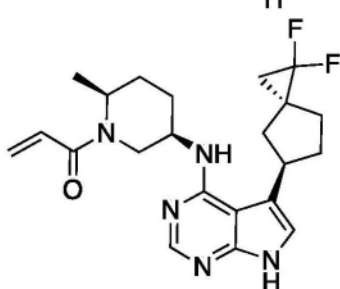
1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(1-羟基环丁基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(((*R*)-2,2-二氟环丙基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

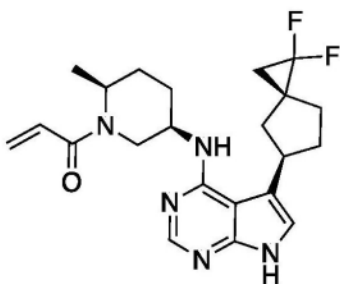


1-((2*S*,5*R*)-5-((5-(((*S*)-2,2-二氟环丙基)甲基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

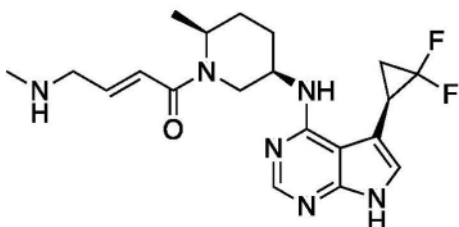


1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((3*S*,5*R*)-1,1-二氟螺[2.4]庚烷-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0080]

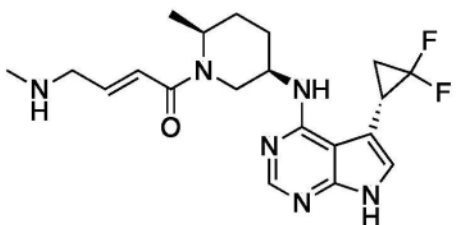


1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((3*R*,5*R*)-1,1-二氟螺[2.4]庚烷-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



(*E*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(甲基氨基)丁-2-烯-1-酮

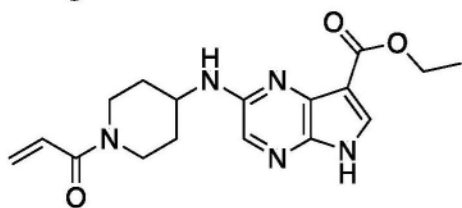
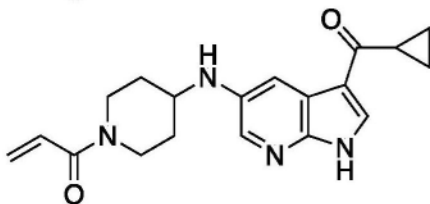
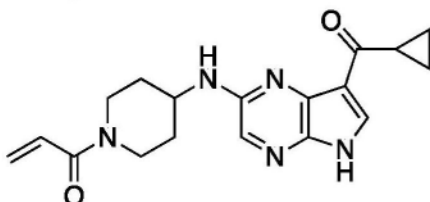
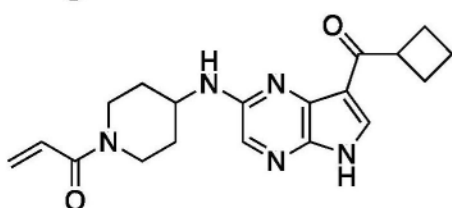
以及



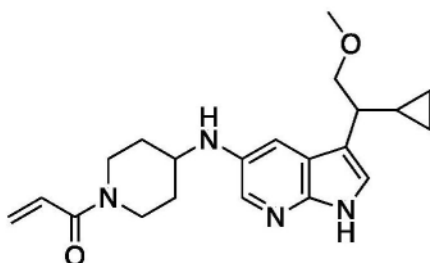
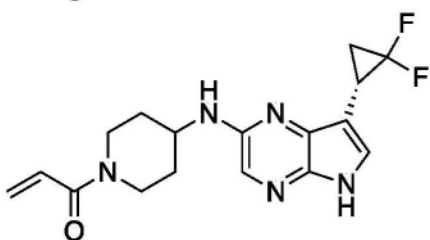
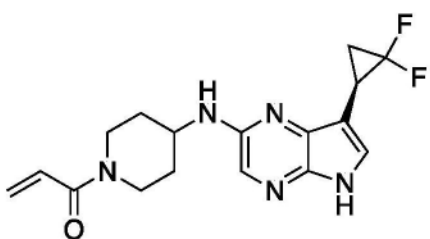
(*E*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((5-((*S*)-2,2-二氟环丙基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(甲基氨基)丁-2-烯-1-酮。

[0081] 在一些实施方案中,式(III)化合物或式(III)化合物的衍生物选自:

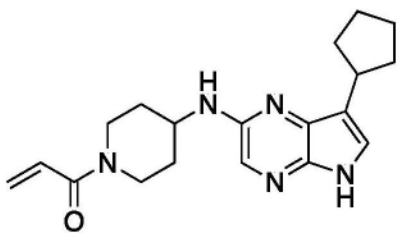
[0082]

5-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-羧酸乙酯2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-7-羧酸乙酯1-(4-((3-(环丙烷羰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮1-(4-((7-(环丙烷羰基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮1-(4-((7-(环丁烷羰基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0083]

1-(4-((3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮*(S)*-1-(4-((7-(2,2-二氟环丙基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮*(R)*-1-(4-((7-(2,2-二氟环丙基)-5*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

以及



1-(4-((7-环戊基-5H-吡咯并[2,3-*b*]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0084] 本文公开的一些实施方案针对一种药物组合物, 药物组合物包括: 一种或更多种化合物以及药学上可接受的载体、佐剂或溶媒, 一种或更多种化合物选自式 (I) 的化合物、式 (II) 的化合物、式 (III) 的化合物、式 (IV) 的化合物、以及式 (I) 的化合物、式 (II) 的化合物、式 (III) 的化合物、式 (IV) 的化合物的衍生物。

[0085] 本文公开的一些实施方案针对一种抑制细胞群体中的ITK活性或JAK3活性的方法, 方法包括: 以对于抑制细胞群体中的ITK活性或JAK3活性有效的量向细胞群体施用一种或更多种化合物, 一种或更多种化合物选自式 (I) 的化合物、式 (II) 的化合物、式 (III) 的化合物、式 (IV) 的化合物、以及式 (I) 的化合物、式 (II) 的化合物、式 (III) 的化合物、式 (IV) 的化合物的衍生物。

[0086] 在一些实施方案中, 细胞群体是人类细胞群体。

[0087] 本文公开的一些实施方案针对一种在有需要的受试者中治疗ITK介导的或JAK3介导的紊乱的方法, 方法包括: 以对于治疗ITK介导的或JAK3介导的紊乱有效的量向受试者施用一种或更多种化合物以及化合物的衍生物, 一种或更多种化合物选自式 (I) 的化合物、式 (II) 的化合物、式 (III) 的化合物、式 (IV) 的化合物。

[0088] 在一些实施方案中, 受试者是人受试者。

[0089] 在一些实施方案中, ITK介导的或JAK3介导的紊乱选自自身免疫紊乱、慢性和/或急性炎性紊乱、自身炎性紊乱、关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、全身起病型幼年类风湿性关节炎、全身起病型幼年特发性关节炎、斯蒂尔病、成年起病型斯蒂尔病、血清阴性脊柱关节病、骨关节炎、起止点炎、末端病、感染性关节炎、莱姆病、炎症性关节炎、炎性肠病相关性关节炎、肌炎、自身免疫性肌炎、心脏炎、心肌炎、皮炎、幼年型皮炎、特发性关节炎、幼年型特发性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、强直性脊椎炎、痛风、硬皮病、幼年型硬皮病、赖特综合征、脊椎炎、脊椎关节炎、脊椎关节病、狼疮、系统性红斑狼疮 (SLE)、儿童系统性红斑狼疮、皮肤狼疮、亚急性皮肤狼疮、慢性皮肤狼疮、盘状狼疮、银屑病性关节炎、反应性关节炎、斯耶格伦综合征、多肌炎、风湿性多肌痛、混合型结缔组织病、血管炎、大血管血管炎、小血管血管炎、包含大动脉炎、韦格纳肉芽肿、巨细胞动脉炎、结节性多动脉炎的血管炎综合征、结节病、家族性地中海热、冷吡啶相关周期性综合征、默-韦综合征、家族性寒冷性自身炎性综合征、新生儿起病多系统炎性疾病、TNF受体相关周期性综合征、胃肠道紊乱、炎性肠病、肠易激综合征、痉挛性结肠、克罗恩病、溃疡性结肠炎、急性和慢性胰腺炎、乳糜泻、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、牙周炎、龈炎、食管炎、胃炎、嗜酸细胞性胃炎、胃溃疡和十二指肠溃疡、腹膜炎、牙周炎、肠炎、结肠炎、肺呼吸性紊乱、肺部炎症、鼻窦炎、肺炎、支气管炎、肺纤维化、特发性肺纤维化、哮喘、支气管哮喘、变应性哮喘、嗜酸细胞性哮喘、丘-施综合征、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、间质性肺疾病、内分泌紊乱、糖尿病、I型糖尿病、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、艾迪生病、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓

炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻病、自身免疫性血小板减少、交感性眼炎、神经紊乱/神经肌肉紊乱、神经退行性紊乱、多发性硬化、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、家族性ALS、阿尔茨海默病、重症肌无力(兰-伊肌无力综合征(LEMS))、格林-巴利综合征、脑膜炎、脑炎、创伤性脑损伤、肾病、免疫介导的肾小球性肾病、自身免疫性肾病、膜性肾小球病、慢性进行性肾病、糖尿病性肾病、肾纤维化、缺血/再灌注损伤相关性肾病、HIV相关性肾病、输尿管梗阻性肾病、肾小球硬化症、蛋白尿、肾病综合征、多囊性肾脏疾病、常染色体显性多囊性肾脏疾病、糖尿病性肾脏疾病、眼部紊乱、干眼、葡萄膜炎、干燥性角膜结膜炎、巩膜炎、巩膜外层炎、角膜炎、角膜病、声带炎、视网膜血管炎、视神经炎、视网膜病变、糖尿病性视网膜病变、免疫介导的视网膜病变、黄斑变性、湿性黄斑变性、干性(老年性)黄斑变性、眼部恶性肿瘤、包含超敏反应、I型超敏反应、过敏症、II型超敏反应、古德帕斯彻病、自身免疫性溶血性贫血、III型超敏反应疾病、阿图斯反应、血清病、IV型超敏反应、接触性皮炎、同种异体移植排斥的过敏反应和变态反应、纤维化和瘢痕形成的紊乱、肝脏纤维化、肺纤维化、特发性肺纤维化、低度瘢痕形成、硬皮病、纤维化增加、疤痕疙瘩、术后瘢痕、皮肤病、银屑病、特应症、特应性皮炎、痤疮、寻常型痤疮、粉刺型痤疮、炎性痤疮、结节囊肿性痤疮、瘢痕性痤疮、颈项部瘢痕性痤疮、化脓性汗腺炎、嗜中性皮肤病、坏疽性脓皮病、急性发热性嗜中性皮肤病(斯威特综合征)、持久隆起性红斑(EED)、嗜中性外分泌性汗腺炎、组织细胞样嗜中性皮肤病、肠旁路综合征皮肤病、白塞病、栅栏状嗜中性肉芽肿性皮炎、嗜中性荨麻疹性皮肤病、脱发、非瘢痕性脱发、斑秃(AA)、斑块型AA、全秃(AT)、普秃(AU)、雄激素源性脱发(AGA)、男性及女性型AGA、蛇形斑秃、马蹄形斑秃、静止期脱发、头癣、稀毛症、单纯性遗传性稀毛症、瘢痕性脱发、毛发扁平苔藓、中央离心性疤痕性脱发、前额纤维化性脱发、眉毛脱落、鼻内毛发脱落、白癜风、节段型白癜风、单节段型白癜风、双节段型白癜风、多节段型白癜风、非节段型白癜风、肢端型白癜风、面部型白癜风、肢端面部型白癜风、面部中央型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、泛发型白癜风、普发型白癜风、混合型白癜风(非节段型白癜风伴发节段型白癜风)、局限型白癜、孤立性粘膜型白癜风、伴有白发的白癜风、不伴有白发的白癜风、免疫性大疱性疾病、大疱性类天疱疮、疤痕性类天疱疮、寻常型天疱疮、线性IgA疾病、皮肤病药物反应、瘙痒(痒病)、特应性瘙痒、干燥性瘙痒、与银屑病相关的瘙痒(银屑病性痒病)、急性瘙痒、慢性瘙痒、特发性瘙痒、慢性特发性痒病、肝胆相关性痒病、肾相关性痒病、慢性单纯性苔藓相关性瘙痒、结节性痒疹、II型糖尿病、垂体炎、特发性血小板减少性紫癜、金属诱导的自身免疫、自身免疫性聋、梅尼埃病、间质性膀胱炎、小肠结肠炎、眼部炎症、非小细胞肺癌、皮肤癌、器官移植排斥、骨髓移植排斥、移植物抗宿主反应、移植物抗宿主病、同种异体移植排斥、急性同种异体移植排斥、慢性同种异体移植排斥、早期移植、糖尿病、骨髓增生性紊乱、排斥反应、骨吸收疾病、哮喘、支气管哮喘、特应症、自身免疫性甲状腺紊乱、慢性非典型中性粒细胞与脂肪代谢障碍性皮肤病和高温综合征(CANDLE综合征)、SAVI(干扰素基因刺激蛋白(STING)相关的婴儿期起病型血管病变)、肾病、心肌炎、自身免疫性疾病的继发血液学表现、贫血、自身免疫性溶血综合征、自身免疫性肝炎和炎性肝炎、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性血小板减少、硅酮植入相关的自身免疫性疾病、药物诱导的自身免疫、HIV相关的自身免疫性综合征;急性感染和慢性感染、脓毒症综合征、脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、外毒素诱导的中毒性休克、革兰氏阴性脓毒

症、革兰氏阳性脓毒症、真菌性脓毒症、中毒性休克综合征；氧过多诱导的炎症、再灌注损伤、术后创伤、组织损伤、疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、或纤维肌痛、自身免疫紊乱、慢性炎性紊乱、急性炎性紊乱、自身炎性紊乱、纤维化紊乱、代谢紊乱、瘤形成、或心血管紊乱或脑血管紊乱、皮肤紊乱、瘙痒、毛发缺损紊乱、癌症、赘生物、炎性病况、结缔组织病和自身免疫病况、赘生物、恶性肿瘤、骨髓增生性紊乱、造血组织赘生物、脊髓赘生物、包含骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多、原发性血小板增多、急性白血病和慢性白血病、淋巴瘤、包含蕈样肉芽肿病的皮肤淋巴瘤、其他骨髓性恶性肿瘤和骨髓增生异常综合征的淋巴组织赘生物、特应性皮炎、银屑病、寻常型银屑病、皮肤致敏、皮肤刺激、皮疹、接触性皮炎、变应性接触致敏、变应性皮炎、炎性皮肤病、嗜中性皮肤病、瘙痒、特应性痒病、特应性皮炎相关性痒病、自身免疫应答、自身免疫性结缔组织病、细菌感染、胆汁性痒病、免疫应答的广泛激活、体虱、大疱性疾病、肱桡肌瘙痒、脑肿瘤、慢性特发性瘙痒、接触性皮炎、胆汁郁积、皮肤幼虫移行症、皮肤T细胞淋巴瘤、神经系统损害、头皮屑、寄生虫妄想症、皮炎、妊娠皮肤病、糖尿病、药疹、神经元过程和感觉知觉的调节异常、湿疹、嗜酸性毛囊炎、皮肤上的异物或装置、真菌感染、妊娠性类天疱疮、头虱、疱疹、化脓性汗腺炎、坏疽性脓皮病、荨麻疹、霍奇金病、甲状旁腺功能亢进、特发性慢性痒病、炎症、昆虫感染、昆虫咬伤、昆虫刺伤、妊娠期肝内胆汁郁积、缺铁性贫血、外源性阿片类药物或合成阿片类物质的增加的累积、内部癌症、黄疸、扁平苔癣、硬化性萎缩性苔藓、红斑狼疮、淋巴瘤、淋巴瘤相关性痒病、白血病相关性痒病、恶性肿瘤、肥大细胞增生病、绝经期、多发性硬化、赘生物、神经刺激、神经源性痒病、神经性痒病、感觉异常性背痛、背痛强迫性障碍、寄生虫感染、丘疹性荨麻疹、荨麻疹、虱病、外周神经病变、光照性皮炎、真性红细胞增多、精神疾病、精神性痒病、HIV相关性瘙痒性丘疹、妊娠瘙痒性荨麻疹性丘疹及斑块病(PUPP)、银屑病相关性痒病、银屑病性痒病、阴虱、点状掌跖角皮病、肾痒病、类风湿性关节炎、疥疮、瘢痕生长、修面、脂溢性皮炎、瘀滞性皮炎、晒斑、游泳者痒病、系统性免疫衰老、触幻觉、Th17相关性炎症、甲状腺疾病、尿毒症、尿毒症性痒病、荨麻疹、荨麻疹性痒病、水痘、病毒感染、伤口或痂愈合、干燥病、冻疮样红斑狼疮、多软骨炎、复发性多软骨炎、免疫介导的肾病、前列腺癌、肾癌、肝癌、乳腺癌、甲状腺癌、卡波西肉瘤、卡斯尔门病、胰腺癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、真性红细胞增多(PV)、原发性血小板增多(ET)、骨髓纤维化伴髓样化生(MMM)、原发性骨髓纤维化(PMF)、慢性髓细胞白血病(CML)、慢性粒-单核细胞型白血病(CMML)、嗜酸细胞增多综合征(HES)、特发性骨髓纤维化(IMF)、系统性肥大细胞病(SMCD)、系统性硬化/硬皮病、狼疮性肾炎、伤口愈合、手术瘢痕形成、脊髓损伤、中枢神经系统瘢痕形成、急性肺损伤、囊性纤维化、成人呼吸窘迫综合征、急性肺损伤、药物诱导的肺损伤、肾小球肾炎、慢性肾脏疾病、糖尿病性肾病、高血压诱导的肾病、消化道或胃肠道纤维化、肝脏纤维化或胆管纤维化、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎、丙型肝炎、或肝细胞癌、肝硬化、原发性胆汁性肝硬化或归因于脂肪性肝病的肝硬化、酒精性脂肪变性、非酒精性脂肪变性、辐射诱导的纤维化、头颈部纤维化、胃肠道纤维化、肺纤维化、原发性硬化性胆管炎、再狭窄、心脏纤维化、心内膜心肌纤维化、心房纤维化、眼部瘢痕形成、纤维硬化、纤维化癌症、纤维瘤、纤维瘤、纤维腺瘤、纤维肉瘤、移植性动脉病、纵隔纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化、进行性大块纤维化、肾源性系统性纤维化、肥胖症、类固醇耐药性、葡萄糖耐受不良、代谢综合征、血管生成紊乱、多发性骨髓瘤、白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病和慢性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血

病、急性淋巴细胞性白血病、前髓细胞白血病、淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、肥大细胞瘤、霍奇金病、非霍奇金病、骨髓增生异常综合征、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤；星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡状癌、卡波西肉瘤、黑色素瘤、畸胎瘤、横纹肌肉瘤、转移性紊乱和骨紊乱、以及骨癌、口腔癌/咽癌、食管癌、喉癌、胃癌、肠癌、结肠癌、直肠癌、肝癌、神经癌、脑癌、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、头颈癌、咽喉癌、卵巢癌、子宫癌、睾丸癌、膀胱癌、肾癌、胆囊癌、宫颈癌、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化性冠状动脉再狭窄、急性冠状动脉综合征、心肌梗死、心脏移植血管病变、中风、脊髓损伤、神经元缺血、外周神经病变、及其组合。

[0090] 在一些实施方案中,方法还包括药物药剂的顺序施用或共同施用。

[0091] 在一些实施方案中,药物药剂选自紫杉烷类、bcr-abl的抑制剂、EGFR的抑制剂、DNA破坏剂、抗代谢物、紫杉酚、伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、厄洛替尼、吉非替尼、顺铂、奥沙利铂、卡铂、蒽环类药物、AraC、5-FU、喜树碱、阿霉素、伊达比星、紫杉酚、多西他赛、长春新碱、MEK抑制剂、U0126、KSP抑制剂、伏立诺他、派姆单抗、纳武单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、替西木单抗、以及德瓦鲁单抗。

[0092] 本文公开的一些实施方案针对化合物以及化合物的衍生物用于制造治疗ITK介导的或JAK3介导的疾病的药物的应用,化合物选自式(I)的化合物、式(II)的化合物、式(III)的化合物、式(IV)的化合物。

[0093] 在一些实施方案中,本文公开的化合物可以具有有用的ITK抑制活性。本文一些实施方案针对使用本文公开的化合物治疗或预防其中ITK起活性作用的疾病或病况。在一些实施方案中,在受试者中治疗ITK介导的疾病或紊乱的方法包括向受试者施用本文实施方案的化合物。

[0094] 一些实施方案提供用于在需要这样的治疗的受试者中治疗ITK介导的紊乱的方法,方法包括向受试者施用治疗有效量的根据本公开的化合物或组合物。还提供本文公开的化合物在制造用于治疗通过ITK的抑制而改善的疾病或病况的药物中的应用。

[0095] 定义

[0096] 在描述本发明的组合物和方法之前,应当理解的是,本发明不限于所描述的特定过程、组合物、或方法,因为这些可以变化。还应当理解的是,说明书中使用的术语仅出于描述特定型式或实施方案的目的,而非旨在限制本文实施方案的范围,本文实施方案的范围将仅由所附权利要求限定。除非另外定义,否则本文中使用的全部技术术语和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。尽管与本文描述的那些方法和材料相似或等同的任何方法和材料都可以用于本文实施方案的实施方案的实践或测试中,但现在描述优选的方法、装置、和材料。本文提及的全部出版物都通过引用被整体并入。本文中的任何内容均不应解释为承认本文的实施方案无权借助在先发明而早于这样的公开。

[0097] 还必须注意的是,除非上下文另外明确指出,否则如本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述(the)”包含复数提及。因此,例如,对“ITK抑制剂”的提及是对本领域技术人员已知的一种或更多种ITK抑制剂及其等同物等的提及。

[0098] 如本文所使用的,术语“约”旨在限定其修饰的数值,从而将这样的值表示为在误差范围内的变量。在没有列举特定的误差范围(如图表或数据表中给出的平均值的标准偏

差)时,术语“约”应当被理解为与其一起使用的数字的数值的平均值加或减10%。因此,约50%意为在45%-55%的范围内。

[0099] 在术语“包括”用作过渡短语的实施方案或权利要求中,这样的实施方案也可以被预期为用术语“由……组成”或“基本上由……组成”代替术语“包括”。

[0100] 如本文所使用的,术语“由……组成(consists of)”或“由……组成(consisting of)”意为药物组合物、组合物或方法仅包含在特定要求保护的实施方案或权利要求中具体列举的要素、步骤、或成分。

[0101] 如本文所使用的,术语“基本上由……组成(consisting essentially of)”或“基本上由……组成(consists essentially of)”意为药物组合物或方法仅包含在特定要求保护的实施方案或权利要求中具体列举的要素、步骤或成分,并且可以可选地包含实质上不影响特定实施方案或权利要求的基本特性和新颖特性的附加要素、步骤或成分。例如,治疗特定病况(例如,营养耗竭)的组合物或方法中的一种或多种唯一的活性成分是特定实施方案或权利要求中具体列举的一种或多种治疗剂。

[0102] 如本文所使用的,当一个实施方案被定义为与另一实施方案不同时,两个实施方案是“互斥的”。例如,其中两个基团结合形成环烷基的实施方案与其中一个基团为乙基而另一个基团为氢的实施方案互斥。类似地,其中一个基团为CH₂的实施方案与其中相同基团为NH的实施方案互斥。

[0103] 术语“抑制”意为限制、预防或阻滞靶标酶的作用或功能和/或预防、减轻或消除与疾病、病况或紊乱相关的一种或更多种症状的起病,或者预防、减轻或消除疾病、病况或紊乱。

[0104] 除非另有说明,否则术语“皮肤”意为身体的外部体被或覆盖物,其由真皮和表皮组成并且位于皮下组织上。

[0105] 当公开数值范围,并且使用标记法“从n1…至n2”或“在n1…与n2之间”(其中n1和n2是数字)时,则除非另有规定,否则该标记法旨在包含数字本身及其之间的范围。该范围在端值之间(包含端值)可以是整数的或者连续的。例如,范围“从2个至6个碳原子”旨在包含两个、三个、四个、五个、和六个碳原子,因为碳原子以整数单位出现。相对比的,例如,范围“从1μM(微摩尔)至3μM”旨在包含1μM、3μM、以及其之间的一切任何有效数字(例如,1.255μM、2.1μM、2.9999μM等)。

[0106] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“酰基”指与烯基、烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环、或任何其他部分(其中与羰基连接的原子是碳)连接的羰基。“乙酰基”基团指-C(=O)CH₃基团。“烷基羰基”基团或“烷酰基”基团指通过羰基基团与母体分子部分连接的烷基基团。这样的基团的实例包含甲基羰基和乙基羰基。酰基基团的实例包含甲酰基、烷酰基和芳酰基。

[0107] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“烯基”指具有一个或更多个双键且含有从2个至20个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施方案中,所述烯基将包括从2个至6个碳原子。术语“亚烯基”指在两个或更多个位置处连接的碳-碳双键系统,如亚乙烯基[(-CH=CH-)、(-C::C-)]。适合的烯基基团的实例包含乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基等。除非另有规定,否则术语“烯基”可以包含“亚烯基”基团。

[0108] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“烷氧基”指烷基醚基团,其中术语烷基如

下文所定义。适合的烷基醚基团的实例包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0109] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“烷基”指含有从1个至20个碳原子的直链或支链烷基基团。在某些实施方案中,所述烷基将包括从1个至10个碳原子。在另外的实施方案中,所述烷基将包括从1个至8个碳原子。烷基基团可以如本文所定义的被可选地取代。

[0110] 烷基基团的实例包含甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、壬基等。如本文所单独地或组合地使用的,术语“亚烷基”指在两个或更多个位置处连接的来源于直链或支链饱和烃的饱和脂肪族基团,如亚甲基($-\text{CH}_2-$)。除非另有规定,否则术语“烷基”可以包含“亚烷基”基团。

[0111] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“烷基氨基”指通过氨基基团与母体分子部分连接的烷基基团。适合的烷基氨基基团可以是单烷基化的或二烷基化的形成的基团,如例如N-甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-乙基甲基氨基等。

[0112] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“次烷基”指烯基基团,其中碳-碳双键的一个碳原子属于烯基基团所连接的部分。

[0113] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“烷基硫代”指烷基硫醚($\text{R}-\text{S}-$)基团,其中术语烷基如上文所定义,并且其中硫可以是单氧化的或双氧化的。适合的烷基硫醚基团的实例包含甲基硫代、乙基硫代、正丙基硫代、异丙基硫代、正丁基硫代、异丁基硫代、仲丁基硫代、叔丁基硫代、甲烷亚磺酰基、乙烷亚磺酰基等。

[0114] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“炔基”指具有一个或更多个三键且含有从2个至20个碳原子的直链或支链炔基。在某些实施方案中,所述炔基包括从2个至6个碳原子。在另外的实施方案中,所述炔基包括从2个至4个碳原子。术语“亚炔基”指在两个位置处连接的碳-碳三键,如亚乙炔基($-\text{C}::\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$)。

[0115] 炔基基团的实例包含乙炔基、丙炔基、羟基丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔-2-基等。除非另有规定,否则术语“炔基”可以包含“亚炔基”基团。

[0116] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“酰胺基”和“氨基甲酰基”指如下文所描述的通过羰基基团与母体分子部分连接的氨基基团,反之亦然。如本文所单独地或组合地使用的,术语“C-酰胺基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{RR}')$ 基团,其中R和R'如本文所定义或者如通过所指定的具体列举的“R”基团所定义。如本文所单独地或组合地使用的,术语“N-酰胺基”指 $\text{RC}(\text{O})\text{NH}(\text{R}')$ -基团,其中R和R'如本文所定义或者如通过所指定的具体列举的“R”基团所定义。如本文所单独地或组合地使用的,术语“酰氨基”包含通过氨基基团与母体部分连接的酰基基团。“酰氨基”基团的实例是乙酰氨基($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$)。

[0117] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“氨基”指 $-\text{NRR}'$,其中R和R'独立地选自氢、烷基、酰基、杂烷基、芳基、环烷基、杂芳基、和杂环烷基,其中的任何一者可以本身可选地被取代。此外,R和R'可以结合以形成杂环烷基,其中的任一者可以可选地被取代。

[0118] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“芳基”意为含有一个、两个或三个环的碳环芳族系统,其中这样的多环体系被稠合在一起。术语“芳基”包含芳族基团,如苯基、萘基、蒽基、和菲基。

[0119] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“芳基烯基”或“芳烯基”指通过烯基基团与

母体分子部分连接的芳基基团。

[0120] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“芳基烷氧基”或“芳烷氧基”指通过烷氧基基团与母体分子部分连接的芳基基团。

[0121] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“芳基烷基”或“芳烷基”指通过烷基基团与母体分子部分连接的芳基基团。

[0122] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“芳基炔基”或“芳炔基”指通过炔基基团与母体分子部分连接的芳基基团。

[0123] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“芳基烷酰基”或“芳烷酰基”或“芳酰基”指来源于芳基取代的烷烃羧酸的酰基基团(如苯甲酰基、萘甲酰基、苯基乙酰基、3-苯基丙酰基(氢化肉桂酰基)、4-苯基丁酰基、(2-萘基)乙酰基、4-氯氢化肉桂酰基等)。

[0124] 如本文所单独地或组合地使用的,术语芳氧基指通过氧基与母体分子部分连接的芳基基团。

[0125] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“苯并(benzo)”和“苯并(benz)”指来源于苯的二价基 $C_6H_4=$ 。实例包含苯并噻吩和苯并咪唑。

[0126] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“氨基甲酸酯”指氨基甲酸的酯(-NHC(=O)-),其可以从氮端或酸端与母体分子部分连接,并且其可以如本文所定义的被可选地取代。

[0127] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“O-氨甲酰基”指-OC(=O)NRR'基团,其中R和R'如本文所定义。

[0128] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“N-氨甲酰基”指ROC(=O)NR'-基团,其中R和R'如本文所定义。

[0129] 如本文所使用的,当单独地使用时,术语“羰基”包含甲酰基[-C(=O)H],并且当组合地使用时,术语“羰基”是-C(=O)-基团。

[0130] 如本文所使用的,术语“羧基(carboxyl)”或“羧基(carboxy)”指-C(=O)OH或相应的“羧化物”阴离子(如在羧酸盐中)。“O-羧基”基团指RC(=O)O-基团,其中R如本文所定义。“C-羧基”基团指-C(=O)OR基团,其中R如本文所定义。

[0131] 如本文所使用的,术语“化合物”意在包含所描述的结构的全部立体异构体、几何异构体、互变异构体、同位素(例如,氘、氚)。

[0132] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“氰基”指-CN。

[0133] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“环烷基”或可替代地“碳环”指饱和的或部分饱和的单环的、双环的或三环的烷基基团,其中每个环部分含有从3个至12个碳原子环成员,并且可以可选地为如本文所定义的可选地被取代的苯并稠合环系。在某些实施方案中,所述环烷基将包括从5个至7个碳原子。这样的环烷基基团的实例包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、四氢萘基、茚满基、八氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基、金刚烷基等。如本文所使用的,“双环的”和“三环的”旨在包含稠合环系,如十氢化萘、八氢化萘、以及多环的(多中心的)饱和类型或部分不饱和类型。通常通过双环[1,1,1]戊烷、樟脑、金刚烷和双环[3,2,1]辛烷来例示异构体的后者类型。

[0134] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“酯”指对在碳原子处连接的两个部分进行桥接的羧基基团。

[0135] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“醚”指对在碳原子处连接的两个部分进行

桥接的氧基基团。

[0136] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“卤素”或“卤族元素”指氟、氯、溴、或碘。

[0137] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“卤代烷基基团”指通过氧原子与母体分子部分连接的卤代烷基基团。

[0138] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“卤代烷基”指具有如上文所定义的含氧的烷基基团,其中一个或多个氢被卤族元素代替。具体地包含单卤代烷基基团、双卤代烷基基团和多卤代烷基基团。例如,单卤代烷基基团可以在基团内具有碘原子、溴原子、氯原子或氟原子。双卤代烷基基团和多卤代烷基基团可以具有两个或多个相同卤素原子、或者不同卤素基团的组合。卤代烷基基团的实例包含氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“卤代亚烷基”指在两个或多个位置处连接的卤代烷基基团。实例包含氟亚甲基(-CFH-)、二氟亚甲基(-CF₂-)、氯亚甲基(-CHCl-)等。

[0139] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“卤代环烷基”指具有如上文定义的含氧的环烷基基团,其中一个或多个氢被卤族元素代替。具体包含单卤代环烷基基团、双卤代环烷基基团和多卤代环烷基基团。例如,单卤代环烷基基团可以在基团内具有碘原子、溴原子、氯原子或氟原子。双卤代环烷基基团和多卤代环烷基基团可以具有两个或多个相同卤素原子、或者不同卤素基团的组合。卤代环烷基基团的实例包含氟环丙基、二氟环丙基、氟环丁基、氯环丁基、和氯环戊基。

[0140] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“杂烷基”指稳定的直链或支链、或其组合,完全饱和的或含有从1个至3个不饱和度,由规定数量的碳原子和选自N、O、和S的一个至三个杂原子组成,并且其中N原子和S原子可以可选地被氧化,并且N杂原子可以可选地被季铵化。一个或多个杂原子可以位于杂烷基基团的任何内部位置处。多达两个杂原子可以是连续的(如例如, -CH₂-NH-OCH₃)。

[0141] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“杂芳基”指5元至15元不饱和的杂单环、或者稠合的单环环系、双环环系、或三环环系,其中稠环中的至少一个是芳族的,含有选自N、O、和S的至少一个原子。在某些实施方案中,所述杂芳基将包括从1个至4个杂原子作为环成员。在另外的实施方案中,所述杂芳基将包括从1个至2个杂原子作为环成员。在某些实施方案中,所述杂芳基将包括从5个至7个原子。术语还包含稠合的多环基团,其中杂环与芳基环稠合,其中杂芳基环与其他杂芳基环稠合,其中杂芳基环与杂环烷基环稠合,或者其中杂芳基环与环烷基环稠合。杂芳基基团的实例包含吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、吡喃基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、吡啶基、苯并三唑基、苯并二氧戊环基、苯并吡喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色酮基(chromonyl)、香豆素基(coumarinyl)、苯并吡喃基、四氢喹啉基、四唑并哒嗪基、四氢异喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基等。示例性三环杂环基团包含呋唑基、苯并吡啶基、菲咯啉基、二苯并呋喃基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0142] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“杂环烷基”和可互换的“杂环”各自指含有至少一个杂原子作为环成员的饱和的、部分不饱和的、或完全不饱和的(但非芳族的)单环

的、双环的、或三环的杂环基团,其中每个所述杂原子可以独立地选自氮、氧、和硫。在某些实施方案中,杂环烷基将包括从1个至4个杂原子作为环成员。在另外的实施方案中,所述杂环烷基将包括从1个至2个杂原子作为环成员。在某些实施方案中,所述杂环烷基在每个环中将包括从3个至8个环成员。在另外的实施方案中,所述杂环烷基在每个环中将包括从3个至7个环成员。在又另外的实施方案中,所述杂环烷基在每个环中将包括从5个至6个环成员。“杂环烷基”和“杂环”旨在包含砷、亚砷、具有叔氮环成员的N-氧化物、以及碳环稠合的环系和苯并稠合的环系;此外,两个术语都还包含杂环与如本文所定义的芳基基团或附加的杂环基团稠合的系统。杂环基团的实例包含吡丙啶基、氮杂环丁烷基、1,3-苯并二氧戊环基、二氢异吡啶基、二氢异喹啉基、二氢喹啉基、二氢苯并二噁英基、二氢[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、苯并噻唑基、二氢吡啶基、二氢吡啶基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、异吡啶基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、四氢吡啶基、哌啶基、硫代吗啉基等。除非明确禁止,否则杂环基团可以可选地被取代。

[0143] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“胍基”指由单键连接的两个氨基基团(即,-N-N-)。

[0144] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“羟基”指-OH。

[0145] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“羟基烷基”指通过烷基基团与母体分子部分连接的羟基基团。

[0146] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“亚氨基”指=N-。

[0147] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“亚氨基羟基”指=N(OH)和=N-O-。

[0148] 短语“在主链中”指起始于基团与具有本文公开的式中的任何一种的化合物的连接点处的碳原子的最长连续链或相邻链。

[0149] 术语“异氰酸基”指-NCO基团。

[0150] 术语“异硫氰基”指-NCS基团。

[0151] 短语“原子的线性链”指独立地选自碳、氮、氧和硫的原子的最长直链。

[0152] 如本文所单独地或组合地使用的,在没有另外明确定义的情况下,术语“低级烷基”意为含有从1个至6个碳原子(包含6个碳原子)(即,C₁-C₆烷基)。

[0153] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“低级芳基”意为苯基或萘基,其中任一者可以如所规定的可选地被取代。

[0154] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“低级杂芳基”意为:1) 包括五个或六个环成员的单环杂芳基,所述环成员中的一个成员与四个成员之间可以是选自N、O、和S的杂原子;或者2) 双环杂芳基,其中稠环中的每个包括五个或六个环成员,环成员在其之间包括选自N、O、和S的一个至四个杂原子。

[0155] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“低级环烷基”意为具有三个环成员与六个环成员之间的单环环烷基(即,C₃-C₆环烷基)。低级环烷基可以是不饱和的。低级环烷基的实例包含环丙基、环丁基、环戊基、和环己基。

[0156] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“低级杂环烷基”意为具有四个环成员与六个环成员之间的单环杂环烷基,环成员中的一个与四个之间可以是选自N、O、和S的杂原子(即,C₃-C₆杂环烷基)。低级杂环烷基的实例包含氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基。低级杂环烷基可以是不饱和的。

- [0157] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“低级氨基”指-NRR',其中R和R'独立地选自氢和低级烷基,其中的任一者可以可选地被取代。
- [0158] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“巯基”指RS-基团,其中R如本文所定义。
- [0159] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“硝基”指-NO₂。
- [0160] 如本文所使用的,“N-氧化物”是使用方便的氧化剂由分子中存在的叔碱性胺或亚胺形成的。
- [0161] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“氧基”或“氧杂”指-O-。
- [0162] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“氧代”指=O。
- [0163] 术语“全卤代烷氧基”指烷氧基基团,其中全部氢原子都被卤族元素原子代替。
- [0164] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“全卤代烷基”指烷基基团,其中全部氢原子都被卤族元素原子代替。
- [0165] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“基本上不含”指在通过任何手段(包含核磁共振(NMR)、气相色谱/质谱(GC/MS)、或液相色谱/质谱(LC/MS))测量的检测限内不含全部其他化合物的化合物。
- [0166] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“磺酸基(sulfonate)”、“磺酸”和“磺基(sulfonic)”指-SO₃H基团,并且以盐形式使用其作为磺酸的阴离子。
- [0167] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“硫烷基”指-S-。
- [0168] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“亚磺酰基”指-S(O)-。
- [0169] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“磺酰基”指-S(O)₂-。
- [0170] 术语“N-磺酰胺基”指RS(=O)₂NR'-基团,其中R和R'如本文所定义。
- [0171] 术语“S-磺酰胺基”指-S(=O)₂NRR'-基团,其中R和R'如本文所定义。
- [0172] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“硫杂”和“硫代”指-S-基团或其中氧被硫代替的醚。硫代基团的被氧化的衍生物(即,亚磺酰基和磺酰基)包含在硫杂和硫代的定义中。
- [0173] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“硫醇基”指-SH基团。
- [0174] 如本文所使用的,当单独地使用时,术语“硫代羰基”包含硫代甲酰基-C(S)H,并且当组合地使用时,术语“硫代羰基”是-C(S)-基团。
- [0175] 术语“N-硫代氨甲酰基”指ROC(S)NR'-基团,其中R和R'如本文所定义。
- [0176] 术语“O-硫代氨甲酰基”指-OC(S)NRR'-基团,其中R和R'如本文所定义。
- [0177] 术语“氰硫基”指-CNS基团。
- [0178] 术语“三卤代甲烷磺酰胺基”指X₃CS(O)₂NR-基团,其中X是卤族元素,并且R如本文所定义。
- [0179] 术语“三卤代甲烷亚磺酰基”指X₃CS(O)-基团,其中X是卤族元素。
- [0180] 术语“三卤代甲氧基”指X₃CO-基团,其中X是卤族元素。
- [0181] 如本文所单独地或组合地使用的,术语“三取代的甲硅烷基”指硅酮基团,硅酮基团在其三个自由价处被如本文在氨基的定义下列出的基团取代。实例包含三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基等。
- [0182] 本文的任何定义可以与任何其他定义组合地使用以描述复合结构基团。按照惯例,任何这样的定义的尾随要素是与母体部分连接的要素。例如,复合基团烷基酰胺基表示

通过酰胺基基团与母体分子连接的烷基基团,并且术语烷氧基烷基表示通过烷基基团与母体分子连接的烷氧基基团。

[0183] 当基团被定义为“无(null)”时,意为所述基团不存在。

[0184] 术语“可选地被取代”意为在先的基团可以被取代或不被取代。当被取代时,“可选地被取代”基团的取代基可以包含(不限于)独立地选自下列基团或特别指定基团组的一个或多个取代基(单独地或组合地):低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级烷酰基、低级杂烷基、低级杂环烷基、低级卤代烷基、低级卤代烯基、低级卤代炔基、低级全卤代烷基、低级全卤代烷氧基、低级环烷基、苯基、芳基、芳氧基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氧代、低级酰氧基、羰基、羧基、低级烷基羰基、低级羧酸酯、低级甲酰胺基、氰基、氢、卤族元素、羟基、氨基、低级烷基氨基、芳基氨基、酰胺基、硝基、硫醇、低级烷基硫代、低级卤代烷基硫代、低级全卤代烷基硫代、芳基硫代、磺酸基、磺酸、三取代的甲硅烷基、 N_3 、SH、SCH₃、C(O)CH₃、CO₂CH₃、CO₂H、吡啶基、噻吩、呋喃基、低级氨基甲酸酯、和低级脲。在结构上可行的情况下,可以将两个取代基连接在一起以形成稠合的五元、六元、或七元的由零个至三个杂原子组成的碳环或杂环,例如形成亚甲基二氧基或亚乙基二氧基。可选地被取代的基团可以未被取代(例如, -CH₂CH₃)、完全被取代(例如, -CF₂CF₃)、被单取代(例如, -CH₂CH₂F)、或者以完全被取代与单取代之间的任何水平被取代(例如, -CH₂CF₃)。在列举取代基而未定性为取代的情况下,包含取代形式和未取代形式两者。在取代基被定性为“取代的”情况下,特别地意指取代形式。此外,可以根据需要定义特定部分的不同组的可选取代基;在这些情况下,可选的取代将通常紧接在短语之后被定义为“可选地被...取代”。

[0185] 除非另有定义,否则术语R或术语R' 在独自出现且没有数字标号的情况下指选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基(其中的任何一者可以可选地被取代)的部分。这样的R和R' 基团应当被理解为如本文所定义的可选地被取代。无论R基团是否具有数字标号,都应当理解的是,每个R基团(包含R、R' 和R_n(其中n = (1、2、3、...n))、每个取代基和每个术语就从组的选择而言彼此独立。如果任何变量、取代基、或术语(例如,芳基、杂环、R等)在式或族性结构中出现超过一次,则其在每次出现时的定义都独立于其他每次出现时的定义。本领域技术人员还将认识到,某些基团可以与母体分子连接、或者可以从如所编写的任一端占据元素的链中的位置。例如,不对称的基团(如-C(O)N(R)-)可以在碳或氮处与母体部分连接。

[0186] 立体异构源中心存在于本文公开的化合物中。根据立体异构源中心周围的取代基的构型,这些中心由符号“R”或“S”指定。应当理解的是,本发明包含全部立体异构形式(包含非对映异构体形式、对映异构体形式和差向异构体形式,以及d-异构体和l-异构体,及其混合物)。化合物的单独立体异构体可以由可商业获得的含有限定的立体化学构型的起始材料以合成方式制备,或者通过经由转化成非对映异构体的混合物随后分离或重结晶、色谱技术、经由手性色谱柱的立体异构体的直接分离而分离立体异构产物的混合物、或本领域中已知的任何其他适当的方法制备。特定构型的起始化合物是可商业获得的、或者可以通过本领域中已知的技术制造并拆分。此外,本文公开的化合物可以作为几何异构体存在。本发明包含全部的顺式异构体、反式异构体、同式异构体、逆式异构体、内型异构体、外型异构体、同侧(E)异构体、和异侧(Z)异构体、及其适当的混合物。此外,化合物可以作为互变异构体存在;本发明提供全部互变异构的异构体。此外,本文公开的化合物可以以非溶剂化形

式、以及用药学上可接受的溶剂(如水、乙醇等)溶剂化的形式存在。通常,认为溶剂化形式等同于非溶剂化形式。

[0187] 本文所描述的化合物可以含有一个或更多个立体异构源中心,并且因此可以作为立体异构体存在。本文的实施方案包含作为基本上纯的经拆分的立体异构体、其外消旋混合物、以及非对映异构体的混合物的全部这样的可能的立体异构体。在一些实施方案中,示出的式在某些位置处没有确定的立体化学。在其他实施方案中,将化合物分离成单一的立体异构体,但立体异构源中心的绝对构型是未知的,或者仅相对的立体化学构型(即,顺式异构或反式异构)是已知的。在这样的实施方案中,式被以临时分配的绝对指定示出,以表示它们是单一的立体异构体,并且同样描述了相对立体化学构型。本文的实施方案包含这样的式的全部立体异构体及其药学上可接受的盐。可以通过例如分级结晶来从适合的溶剂中分离立体异构体的非对映异构体对,并且可以通过常规手段(例如,通过使用旋光性酸或旋光性碱作为拆分剂或者在手性HPLC柱上)来将由此获得的对映异构体对分离成单独的立体异构体。此外,可以使用光学纯的或对映异构体富集的起始材料或者已知构型的试剂通过立体定向合成或立体选择性合成来获得通式化合物的任何立体异构体。本文所描述和所要求保护的实施方案的范围涵盖化合物的外消旋形式以及单独的对映异构体、非对映异构体、立体异构体和立体异构体富集的混合物。

[0188] 用于单独对映异构体的制备/分离的常规技术包含从适合的对映异构体富集的或光学纯的前体进行手性合成或者使用例如手性高压液相色谱(HPLC)拆分外消旋体。可替代地,外消旋体(或外消旋前体)可以与适合的旋光化合物(例如,醇、或者酸或碱(如酒石酸或1-苯乙胺)(在化合物含有酸性部分或碱性部分的情况下))反应。可以通过色谱和/或分级结晶分离所得到的非对映异构体混合物,并且通过本领域技术人员公知的手段将非对映异构体中的一者或两者转化成相应的一种或多种纯的对映异构体。可以使用色谱(通常为HPLC)(其中流动相由烃(通常为庚烷或己烷)组成、含有从0至50%(通常从2至20%)的异丙醇和从0至5%的烷基胺(通常0.1%二乙胺))在不对称树脂上以对映异构体富集的形式获得本文实施方案的手性化合物(及其手性前体)。洗脱液的浓缩提供富集的混合物。可以通过本领域技术人员已知的常规技术分离立体异构体聚集物。参见,例如,“Stereochemistry of Organic Compounds”by Ernest L. Eliel(Wiley, New York, 1994)。

[0189] 阻转异构体是由于绕单键的受阻旋转而产生的立体异构体,其中旋转的立体应变屏障足够高以允许构象异构体的分离。Oki(Oki, M; Topics in Stereochemistry 1983, 1)将阻转异构体定义为在给定温度以超过1000秒的半衰期互变的构象异构体。本文所描述和所要求保护的实施方案的范围涵盖化合物的外消旋形式以及单独阻转异构体(“基本上不含”其相应对映异构体的阻转异构体)和立体异构体富集的混合物(即,阻转异构体的混合物)。

[0190] 可能通过手性拆分方法(如选择性结晶)进行阻转异构体的分离。在阻转异构-对映选择性合成或阻转异构选择性合成中,一种阻转异构体以另一种阻转异构体为代价而被形成。当相较于另一种阻转异构体,异构化反应有利于一种阻转异构体时,可以通过在火把莲酮(knipholone)的全合成中使用手性助剂(如科里-巴克什-柴田(Corey-Bakshi-Shibata)(CBS)催化剂(来源于脯氨酸的不对称催化剂))、或者通过基于热力学平衡的方法来进行阻转异构选择性合成。

[0191] 如本文所使用的,术语“其衍生物”指其盐、其药学上可接受的盐、其酯、其游离酸形式、其游离碱形式、其溶剂合物、其共晶、其氘化衍生物、其水合物、其N-氧化物、其笼合物、其前体药物、其多晶型物、其立体异构体、其几何异构体、其互变异构体、其互变异构体的混合物、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其立体异构体的混合物、其同位素(例如,氘、氘)、或其组合。

[0192] “药学上可接受的”意为载体、稀释剂或赋形剂必须与药物组合物的其他成分相容并且对其接受者无害。

[0193] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的盐”指由碱或酸制备的对于向患者(如哺乳动物)的施用是可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”包含通常用于形成碱金属盐和形成游离酸或游离碱的加成盐的盐。盐的性质不是关键的,条件是其是药学上可接受的。这样的盐可以来源于药学上可接受的无机碱或有机碱以及来源于药学上可接受的无机酸或有机酸。

[0194] 可以由无机酸或有机酸制备本文实施方案的化合物的适合的药学上可接受的酸加成盐。可以通过常规手段由本文实施方案的相应化合物通过例如用适当的酸或碱处理化合物来制备全部这些盐。

[0195] 药学上可接受的酸包含无机酸(例如,盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸、磷酸和焦磷酸)和有机酸(例如,甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、恩波酸(扑酸)、甲磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、泛酸、苯磺酸、甲苯磺酸、磺胺酸、甲磺酸(mesylic acid)、环己基氨基磺酸、硬脂酸、藻酸(algenic acid)、 β -羟丁酸、丙二酸、半乳酸(galactic acid)、半乳糖醛酸、柠檬酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乳酸(lactic acid)、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘酸、抗坏血酸、草酸、泛酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、昔萘酸(xinafoic acid)(1-羟基-2-萘甲酸)、萘二磺酸(napadisilic acid)(1,5-萘二磺酸(1,5-naphthalenedisulfonic acid))等)两者。

[0196] 来源于药学上可接受的无机碱的盐包含铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰(manganic)、锰(manganous)、钾、钠、锌等。来源于药学上可接受的有机碱的盐包含伯胺、仲胺和叔胺的盐,伯胺、仲胺和叔胺包含烷基胺、芳烷基胺、杂环基胺、环胺、天然存在的胺等,如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、氯普鲁卡因、二乙醇胺、N-甲葡萄糖胺、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

[0197] 根据本文实施方案的其他优选的盐是季铵化合物,其中阴离子(X⁻)的当量与N原子的正电荷有关。X⁻可以是各种无机酸的阴离子(如,例如,氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根)、或者有机酸的阴离子(如,例如,乙酸根、马来酸根、延胡索酸根、柠檬酸根、草酸根、琥珀酸根、酒石酸根、苹果酸根、扁桃酸根、三氟乙酸根、甲磺酸根和对甲苯磺酸根)。X⁻优选为选自氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、乙酸根、马来酸根、草酸根、琥珀酸根或三氟乙酸根的阴离子。更优选地,X⁻为氯离子、溴离子、三氟乙酸盐或甲磺酸根。

[0198] 在一些实施方案中,盐是盐酸盐。在一些实施方案中,盐是苯磺酸盐。在一些实施方案中,盐是三氟乙酸盐。

[0199] 本文实施方案的化合物可以以未溶剂化形式和溶剂化形式存在。术语溶剂合物在

本文中用于描述包括本文实施方案的化合物与一定量的一种或更多种药学上可接受的溶剂分子的分子复合物。当所述溶剂是水时,采用术语水合物。溶剂合物形式的实例包含(但不限于)与水、丙酮、二氯甲烷、2-丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜(DMSO)、乙酸乙酯、乙酸、乙醇胺、或其混合物缔合的本文实施方案的化合物。特别预期的是,在本文实施方案中,一个溶剂分子可以与本文实施方案的化合物的一个分子缔合,如水合物。

[0200] 此外,特别预期的是,在本文实施方案中,超过一个溶剂分子可以与本文实施方案的化合物的一个分子缔合,如二水合物。此外,特别预期的是,在本文实施方案中,少于一个溶剂分子可以与本文实施方案的化合物的一分子缔合,如半水合物。此外,本文实施方案的溶剂合物被预期为保留化合物的非溶剂合物形式的生物有效性的本文实施方案的化合物的溶剂合物。

[0201] 本文的实施方案还包含本文实施方案的经同位素标记的化合物,其中一个或更多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子代替。适合于包含在本文实施方案的化合物中的同位素的实例包含氢的同位素(如 ^2H 和 ^3H)、碳的同位素(如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C)、氯的同位素(如 ^{31}Cl)、氟的同位素(如 ^{18}F)、碘的同位素(如 ^{123}I 和 ^{125}I)、氮的同位素(如 ^{13}N 和 ^{15}N)、氧的同位素(如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O)、磷的同位素(如 ^{32}P)、以及硫的同位素(如 ^{35}S)。本文实施方案的某些经同位素标记的化合物(例如,并入放射性同位素的那些化合物)在药物和/或底物组织分布研究中是有用的。鉴于放射性同位素氚(^3H)和碳-14(^{14}C)的易于并入和现成的检测手段,其对于该目的特别有用。用较重的同位素(如氘(^2H))取代可以提供由较大的代谢稳定性造成的某些治疗优势(例如,增加的体内半衰期或降低的剂量要求),并且因此在一些情况下可以是优选的。用正电子发射同位素(如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N)取代可以在用于检查底物受体占有率的正电子发射断层摄影(PET)研究中是有用的。

[0202] 通常可以使用适当的经同位素标记的试剂代替以其他方式采用的未经标记的试剂通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过与本文所描述的那些方法类似的方法来制备本文实施方案的经同位素标记的化合物。

[0203] 优选的经同位素标记的化合物包含本文实施方案的化合物的氘化衍生物。如本文所使用的,术语氘化衍生物包含其中特定位置处的至少一个氢原子被氘代替的本文实施方案的化合物。氘(D或 ^2H)是氢的稳定同位素,其以0.015摩尔%的天然丰度存在。

[0204] 氢氘交换(氘并入)是其中共价键合的氢原子被氘原子代替的化学反应。所述交换(并入)反应可以是全部的或部分的。

[0205] 通常,本文实施方案的化合物的氘化衍生物对于在化合物上被指定为潜在氘化位点的位点处存在的每个氘具有至少3500(52.5%氘并入)的同位素富集因子(同位素丰度与该同位素的天然丰度之间的比率,即,氘在分子中给定位置处代替氢的并入百分比)。

[0206] 在一些实施方案中,同位素富集因子为至少5000(75%氘)。在一些实施方案中,同位素富集因子为至少6333.3(95%氘并入)。在一些实施方案中,同位素富集因子为至少6633.3(99.5%氘并入)。应当理解的是,在被指定为氘化位点的位点处存在的每个氘的同位素富集因子与其他氘化位点无关。

[0207] 可以使用本领域普通技术人员已知的常规分析方法(包含质谱(MS)和核磁共振(NMR))来测定同位素富集因子。

[0208] 术语“前体药物”指在体内具有更高活性的化合物。本文所描述的化合物的前体药物也在本文实施方案的范围内。因此,本文实施方案的化合物的某些衍生物(所述衍生物本身可能具有很少的药理活性或者不具有药理活性)在被施用至身体内或身体上时可以例如通过水解切割而被转化成具有期望活性的本文实施方案的化合物。这样的衍生物被称为‘前体药物’。可以在Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14, ACS Symposium Series (T.Higuchi and W.Stella)和Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed.E.B.Roche, American Pharmaceutical Association)或者Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry and Enzymology (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M.Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003)中找到关于前体药物的应用的进一步信息。

[0209] 本文所描述的化合物的前体药物是在生理条件下容易经受化学改变而提供化合物的化合物的经结构上修饰的形式。此外,前体药物可以在离体环境下通过化学方法或生物化学方法转化成化合物。例如,当前体药物与适合的酶或化学试剂放置于经皮贴剂贮器中时,前体药物可以缓慢地转化成化合物。前体药物通常是有用的,因为在一些情况下,前体药物可以比化合物或母体药物更易于施用。例如,前体药物可以通过口服施用生物可利用的,而母体药物则不然。与母体药物相比,前体药物还可以在药物组合物中具有改进的溶解度。多种前体药物衍生物是本领域中已知的,如依赖于前体药物的水解裂解或氧化激活的那些。前体药物的实例(不限于)是作为酯(“前体药物”)施用但然后被代谢水解成羧酸、活性实体的化合物。另外的实例包含化合物的肽基衍生物。可以例如通过用本领域技术人员已知作为‘前体部分(pro-moiety)’的某些部分代替本文实施方案的化合物中存在的适当官能团来制备根据本文实施方案的前体药物,如例如Design of Prodrugs by H.Bundgaard (Elsevier, 1985)中所描述的。

[0210] 如本文所使用的,术语“赋形剂”和“药学上可接受的赋形剂”旨在大体上同义,并且与术语“载体”、“药学上可接受的载体”、“稀释剂”、“药学上可接受的稀释剂”可互换地使用。

[0211] 在本文实施方案的化合物为固体的情况下,本领域技术人员应当理解的是,本发明的化合物和盐可以以不同的结晶形式或多晶型形式或者以无定形形式存在,其中的全部旨在在本文实施方案的范围内。

[0212] 本文公开的化合物可以作为全部立体异构体、构象异构体、及其全部比例的混合物、以及同位素形式(如氘化化合物)存在,并且因此包含全部立体异构体、构象异构体、及其全部比例的混合物、以及同位素形式(如氘化化合物)。

[0213] 当通过键连接的原子被认为是较大子结构的部分时,术语“键”指在两个原子、或两个部分之间的共价键。除非另有规定,否则键可以是单键、双键、或三键。分子图中两个原子之间的虚线表示附加的键在该位置处可以存在或不存在。

[0214] 如本文所使用的,术语“疾病”旨在与术语“紊乱”、“病征”、和“病况”(如在医学状况下)大体上同义并且可互换地使用,因为全部都反映人体或动物体或其部分之一的异常状况,该异常状况损害正常功能,通常表现为有区别的病征和症状,并且使人或动物具有降低的寿命或生活品质。

[0215] 术语“组合疗法”意为施用两种或更多种治疗剂以治疗本公开中描述的治疗性病

况或紊乱。这样的施用包含以基本上同时的方式共同施用这些治疗剂,如在具有固定比例的活性成分的单个胶囊中、或者在每种活性成分的多个单独的胶囊中。此外,这样的施用还包含以连续方式使用每种类型的治疗剂。在任一情况下,治疗方案将在治疗本文中描述的病况或紊乱中提供药物组合的有益作用。

[0216] 术语“ITK抑制剂”在本文中用于指展现出不超过约100 μ M并且更典型地不超过约50 μ M的针对ITK活性的IC₅₀(如在本文大致描述的ITK酶测定中所测量的)的化合物。IC₅₀是将酶(例如,ITK)的活性降低至半最大水平的抑制剂的浓度。已经发现本文公开的某些化合物展现出针对ITK的抑制。在某些实施方案中,化合物将展现出不超过约10 μ M的针对ITK的IC₅₀;在进一步的实施方案中,化合物将展现出不超过约5 μ M的针对ITK的IC₅₀;在又进一步的实施方案中,化合物将展现出不超过约1 μ M的针对ITK的IC₅₀;在又进一步的实施方案中,化合物将展现出不超过约200nM的针对ITK的IC₅₀(如在本文所描述的ITK结合测定中所测量的)。

[0217] 术语“免疫检查点抑制剂”意为抑制免疫检查点分子的化合物或药物组合物。

[0218] 当与治疗手段结合使用时,“施用”意为将治疗剂直接施用到靶标组织内或靶标组织上、或者向患者施用治疗剂,由此治疗剂正向地影响其所靶向的组织。因此,如本文所使用的,当与本文实施方案的化合物结合使用时,术语“施用”可以包含(但不限于):将化合物提供到靶标组织内或靶标组织上;通过例如静脉内注射向患者全身性地提供化合物,由此使治疗剂到达靶标组织;向靶标组织提供编码其序列的形式的化合物(例如,通过所谓的基因疗法技术)。可以通过注射、局部、口服、或者通过这些方法中的任何一种与其他已知技术的组合来实现“施用”组合物。

[0219] 术语“患者”与术语“受试者”大体上同义,并且包含全部哺乳动物(包含人)。患者的实例包含人、牲畜(如牛、山羊、绵羊、猪、和兔)、和伴侣动物(如狗、猫、兔、和马)。优选地,患者是人。

[0220] 短语“治疗有效的”旨在限定用于疾病或紊乱的治疗或者临床终点的影响的活性成分的量。

[0221] 如本文所使用的,术语“治疗剂(therapeutic)”或“治疗剂(therapeutic agent)”或“药物活性剂”意为用于治疗、对抗、改良、预防或改善患者的不希望的情况或疾病的药剂。在某种程度上,本发明的实施方案针对ITK介导的疾病的治疗。

[0222] 组合物的“治疗有效的量”或“有效的量”是达到期望的效果(例如,抑制、阻滞、逆转细胞的激活、迁移、或增殖)计算的预定量。本方法预期的活性包含(视情况而定)医学治疗性治疗和/或预防疾病的治疗两者。根据本发明施用以获得治疗性效果和/或预防性效果的化合物的具体剂量当然将通过围绕病例的特定情况来确定,包含例如所施用的化合物、施用途和正在被治疗的病况。化合物在宽的剂量范围内是有效的,并且例如,每天的剂量通常将在0.001mg/kg至10mg/kg的范围内,更通常在0.01mg/kg至1mg/kg的范围内。然而,将理解的是,施用的有效的量将由医师根据相关情况(包含待治疗的病况、待施用的化合物的选择、以及所选择的施用途)来确定,并且因此,以上剂量范围并非旨在以任何方式限制本发明的范围。本发明的化合物的治疗有效的量通常是使得当所述化合物在生理学上可耐受的赋形剂组合物中被施用时,足以在组织中达到有效系统性浓度或局部浓度的量。

[0223] 术语“治疗上可接受的”指适用于与患者的组织接触而没有过度毒性、刺激和过敏

反应,与合理的利益/风险比相称,并且可有效用于其预期用途的那些化合物或其衍生物。

[0224] 如本文所使用的,术语“治疗(treat)”、“治疗(treated)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”指治疗性治疗和/或预防疾病的措施或预防性措施两者,其中目的是预防或减缓(减轻)不期望的生理病况、紊乱或疾病,或者是获得有益的或期望的临床结果。为了本发明的目的,有益的或期望的临床结果包含(但不限于)症状的缓和;病况、紊乱或疾病的程度的减弱;病况、紊乱或疾病的状态的稳定(即,不恶化);病况、紊乱或疾病的发作的延迟或病况、紊乱或疾病的进展的减缓;病况、紊乱或疾病状态的减轻;和病况、紊乱或疾病的缓解(无论是部分或全部的,无论是诱导或维持),无论是可检测的还是不可检测的,或病况、紊乱或疾病的改进(enhancement)或改善。治疗包含引起临床上显著的响应,而无过度水平的副作用。与未接受治疗的预期存活相比,治疗还包含延长存活。治疗也可以在本质上是先发制人的,即,其可以包含疾病的预防。疾病的预防可以涉及完全免于疾病(例如,如在预防病原体感染的情况下),或者可以涉及疾病进展的预防。例如,疾病的预防可能不意味着在任何水平上与疾病有关的任何影响的完全消除,而是可能意味着将疾病的症状预防到临床上显著的或可检测的水平。疾病的预防也可以意味着预防疾病进展到疾病晚期,并且与未接受治疗的无疾病存活相比延长无疾病存活,并且与未接受治疗的无疾病存活相比延长无疾病存活。

[0225] 还提供选自本文公开的实施例的化合物。本文实施方案的化合物也可以指其盐、其酯、其游离酸形式、其游离碱形式、其溶剂合物、其共晶、其氘化衍生物、其水合物、其N-氧化物、其笼合物、其前体药物、其多晶型物、其立体异构体、其几何异构体、其互变异构体、其互变异构体的混合物、其对映异构体、其非对映异构体、其外消旋体、其立体异构体的混合物、其同位素(例如,氘、氚)、或本文实施方案的化合物的前述的组合。

[0226] 本公开涉及新型吡咯并嘧啶化合物和组合物及其作为用于治疗疾病的药物的应用。还提供在人受试者或动物受试者中抑制ITK活性的方法,以用于治疗疾病(如炎症引起的那些疾病)。

[0227] 酪氨酸激酶(TFTK)的Tec(在肝细胞癌中表达的酪氨酸激酶)家族由五个家族成员组成:Tec、BTK(布鲁顿酪氨酸激酶)、BMX(X染色体上的骨髓激酶,也称为ETK)、RLK(静止淋巴细胞激酶,也称为TXK)和ITK(白介素-2诱导型T细胞激酶,也称为EMT和TSK)。这些激酶对于造血细胞生物学的调控以及更具体的淋巴细胞和髓样细胞的发育和活性是首要的。TFTK与其他非受体酪氨酸激酶具有结构相似性,同时展现出一些家族特异性基序,从而造成多种多样的与复杂的定位、支架和激活机制相关的域结构。通常,TFTK含有参与脂质相互作用和膜靶向的氨基末端plekstrin同源域(PH域),然后是结合通常参与脯氨酸富集域结合的 Zn^{2+} 域和SH3域的BTK同源域(BH)。磷酸酪氨酸结合SH2域和羧基末端ATP结合激酶域形成TFTK结构。除了分别在肝细胞和内皮细胞中表达的ETK和TEC之外,TFTK表达通常限于造血谱系细胞。BMX在单核细胞、粒细胞和心脏内皮细胞中表达,而BTK在B细胞和肥大细胞中表达,但不在浆细胞和T细胞中表达。TEC、RLK和ITK均在T细胞中表达。迄今为止,在T细胞中具有最明显生物学作用的TFTK是ITK。

[0228] 已经证明T细胞受体(TCR)的抗原/MHC依赖性激活通过ITK转导其信号。TCR刺激造成激酶LCK的激活以及CD3上基于免疫受体酪氨酸的激活基序(ITAM)的随后磷酸化,从而诱导激酶ZAP70的结合和激活。ZAP70转而使衔接蛋白LAT和SLP-76磷酸化,SLP-76与LCK和其

他蛋白质一起形成异源多聚体信号传导复合物,该复合物激活PI3K并且在质膜上生成 PIP_3 。ITK经由SH2域和SH3域与该信号传导复合物结合,并且通过其PH域与 PIP_3 结合,从而造成ITK Y511的LCK依赖性磷酸化和随后的Y180的ITK自磷酸化。激活的ITK使PLC γ 1磷酸化,PLC γ 1一旦被激活就将 PIP_2 水解成第二信使IP3和DAG。这些事件结果的细胞后果包含钙动员和钙通量、PKC和MEK/ERK途径激活、以及经由AP1、NF κ B激活的NFAT的转录激活。作为TCR激活途径中的关键酶,ITK以多种方式(包含阳性选择和阴性选择、细胞分化、以及细胞因子产生和释放)影响T细胞功能。

[0229] 已经通过啮齿动物中ITK基因的基因敲低/激酶失活以及通过表征人ITK突变个体来描述ITK在T细胞功能中的作用。具有itk基因的无效突变的小鼠表达减少的成熟T细胞数量和胸腺细胞发育的阻滞、以及减少的TCR驱动的T细胞增殖响应。有趣的是,IL2和CD28信号传导以及PMA/离子霉素驱动的反应保持不变,从而表明ITK响应是膜近端和刺激特异性的。似乎ITK负责TCR信号传导的扩增而不是‘开/关’转换,因为与单独的ITK基因缺失相比,小鼠中表达TFTK、ITK和RLK的T细胞的双重敲除产生了更完整的TCR失活表型。与ITK似乎对初始T细胞激活(naïve T cell activation)具有的调节作用形成对照,其在T辅助细胞分化中起着更显著的作用。ITK缺陷型小鼠中的几项研究已经证明,对寄生虫感染的Th2保护性响应的降低。这种降低的Th2响应与Th2细胞因子IL4、IL5、IL13和IL10的浓度减小以及RLK表达的降低有关。与安装Th2驱动的反应的ITK要求形成对照,其对Th1响应的影响不大。例如,ITK敲除细胞中的IFN γ 产生被部分地抑制,而双重ITK/RLK敲除具有更严重的表型。ITK敲除体内研究和体外研究中Th17 T辅助细胞的评价证明了,IL17A mRNA和蛋白质的降低,而对IL17F具有小的影响。使用ITK敲除小鼠研究ITK在细胞毒性CD8⁺T细胞中的作用。ITK缺陷型CD8⁺T细胞的刺激造成PLC γ 1、ERK和p38 MAPK的激活降低以及Ca²⁺反应的丧失,从而造成减少的增殖响应和效应细胞因子产生(IL2、IL4和IFN γ),而不影响这些细胞的溶细胞能力。除了在CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞中观察到的缺陷之外,自然杀伤T细胞发育和TCR刺激的反应在ITK敲除细胞和动物中降低。

[0230] 啮齿动物基因敲除研究反映了酶表达(未必是其催化活性)对生物学响应的影响。由于除了其催化作用之外,ITK还通过其多域结构在支架中发挥作用。重要的是描述阻滞这些功能中的每种对细胞生物学的影响。不依赖激酶活性的ITK活性包含将鸟嘌呤核苷酸交换因子VAV募集到与肌动蛋白聚合相关的细胞膜上(PH和SH2域依赖性)、抗原受体刺激、以及SRF的受体激活。然而,表达ITK激酶域缺失的转基因的ITK基因敲除小鼠证明了该激酶域对于正常Th2响应的诱导至关重要。

[0231] ITK表达和活性与人类疾病之间的关系最近已经在表征个体的研究中得到记录,所述个体展现出编码该蛋白质的基因中的突变和/或表达与疾病之间的相关性。发现来自患有中度至重度特应性皮炎(一种Th2驱动的慢性炎症性皮肤病)的患者的外周血T细胞中ITK基因升高。对季节性变应性鼻炎中疾病相关性单核苷酸多态性(SNP)的调查研究将ITK鉴别为显著的风险因素。在由于免疫失调而死亡的同胞中未发现人类原发性免疫缺陷,该免疫失调造成爱泼斯坦巴尔病毒(EBV)感染后的淋巴细胞增殖。该紊乱与造成酶的结构不稳定性和降低的稳态水平的ITK的SH2域的错义(R335W)突变有关。该发现在研究中被证实并且被扩展,该研究鉴别了携带造成过早的终止密码子和降低的蛋白质表达和/或活性的ITK中的C1764G无义突变的三个患者。这些患者呈现有EBV阳性霍奇金淋巴瘤。这两篇报

告表明,人中ITK基因的突变破坏造成常染色体隐性淋巴组织增生性紊乱,并且将该激酶鉴别为T细胞生物学中的关键调节剂。

[0232] 除了上文总结的人类遗传数据之外,动物模型还支持ITK作为自身免疫疾病和炎症性疾病的治疗靶标。ITK敲除小鼠在变应性哮喘模型中显示出降低的气道超敏反应和炎症。在特应性皮炎的小鼠模型中,ITK缺陷型小鼠未发展炎症,而ITK抑制降低野生型小鼠的响应。TCR依赖性 Ca^{2+} 动员和转录因子诱导的ITK依赖性调节使其成为免受甲型流感和HIV感染以及病毒复制的关键因素。ITK抑制剂已经被证明在多个阶段改变HIV复制,并且具有作为有效HIV治疗剂的潜力。

[0233] 从肿瘤学的角度来看,研究已经证明了ITK抑制剂选择性地靶向杀死急性淋巴细胞T细胞白血病和皮肤T细胞淋巴瘤,并且最低程度地影响正常T细胞。相对于正常T细胞和其他癌细胞系,ITK在转化的T细胞系中高度表达。在小鼠异种移植模型中证实了ITK抑制对T细胞肿瘤的影响。起因于肿瘤抗原耐受诱导(相对于引发)的免疫系统的癌症逃避对于肿瘤存活是关键性的。发展诱导T细胞无反应性的微环境的肿瘤证明了改变的T细胞基因表达,表明与Th2表型的偏差。ITK抑制将有利于Th1分化,并且可以用于增强癌症免疫疗法。

[0234] 通过器官移植领域(Halloran)最好地例证了同时抑制T细胞受体和细胞因子受体两者下游的信号的功效。即刻移植后设置的护理标准是通过以在不同点处影响淋巴细胞激活的抑制剂混合物给药来预防免疫移植排斥。在初始移植后时间段以及出院设置两者中使用的最常见药物是阻滞TCR信号传导的钙调磷酸酶抑制剂(如Prograf或Neoral)和阻滞增殖诱导的细胞因子(如IL-2或IL-15)下游的抗代谢药(如霉酚酸酯或雷帕霉素)。这些药物不能用作单一疗法,因为其将需要造成药物特异性毒性的较高剂量。通过以次最佳剂量同时使用这些药物,可以以降低的毒性实现协同免疫抑制。ITK在TCR的下游,而JAK3在细胞因子受体的共同 γ 链的下游。通过在两种激酶的催化域中共价修饰半胱氨酸,可以用单一药物抑制两种酶,从而协同地抑制T细胞的激活。

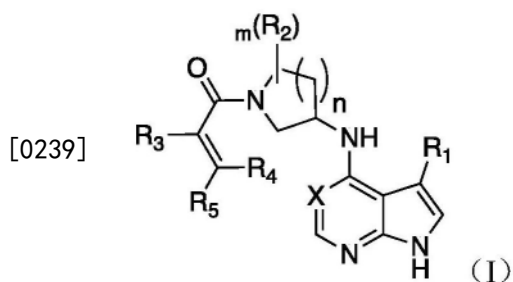
[0235] 本文提出的详细说明被提供以帮助本领域技术人员实践本公开。然而,本文所描述和所要求保护的公开内容的范围不受本文公开的具体实施方案的限制,因为这些实施方案旨在作为本公开的几个方面的说明。任何等同的实施方案都旨在在本公开的范围内。事实上,除了本文中示出和描述的那些之外,本公开的各种修改对于本领域技术人员而言将由前述说明而变得显而易见,所述修改不脱离本发明发现的精神或范围。这样的修改也旨在落入所附权利要求的范围内。

[0236] 本说明书中引用的全部参考文献均通过引用被特此并入。本文中参考文献的讨论仅旨在总结其作者作出的主张,而不承认任何参考文献构成与可专利性相关的现有技术。申请人保留质疑所引用的参考文献的准确性和相关性的权利。

具体实施方案

[0237] 化合物

[0238] 在一些实施方案中,所述化合物具有结构式(I):



[0240] 其中：

[0241] X是N或CR₃；

[0242] n是0、1或2；

[0243] m是0、1或2；

[0244] R₁选自COOR₆、C₁-C₅烷基-COOR₆、双环烷基、C₁-C₅-烷基-杂环基、C₁-C₅-烷基-C₃-C₆-环烷基、C₃-C₆-环烷基、C(O)C₁-C₅烷基、C(O)C₃-C₆-环烷基、C(O)C₃-C₆-杂环基，其中环烷基、双环烷基、杂环基和烷基可选地被选自C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基-C₁-C₅烷氧基、CN、卤族元素、COOR₆、或C₁-C₅-烷基-COOR₆的一个或更多个基团取代；

[0245] R₂选自H、C₁-C₅烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₅-烷基-C₃-C₆-环烷基、CN、OH、C₁-C₅烷氧基、和卤族元素，其中相同碳上的两个R₂基团可以与杂原子连接或者不与杂原子连接以形成螺环环系；

[0246] R₃选自H、CN、C₁-C₆烷基、C₃-C₆-环烷基；

[0247] R₄选自H、C₁-C₆烷基；

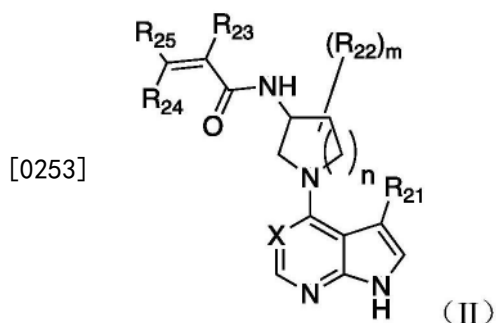
[0248] R₅选自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₆-烷基-NH₂、C₁-C₆烷基NH(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)、C₁-C₅烷基-C₁-C₅烷氧基或C₁-C₆烷基-杂环基；

[0249] R₆选自H、C₁-C₅烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₅-烷基-C₃-C₆-环烷基、C₁-C₅烷基-C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基-OH、C₁-C₅烷基-NH₂、C₁-C₅烷基-NH-C₁-C₅烷基、和C₁-C₅烷基-N-(C₁-C₅烷基)(C₁-C₅烷基)；

[0250] 以及式(I)的化合物的衍生物。

[0251] 在所述具有结构式(I)的化合物的实施方案中，本公开的化合物与药学上可接受的载体(carrier)、佐剂、或溶媒(vehicle)被施用。

[0252] 本公开的实施方案针对具有结构式(II)的化合物：



[0254] 其中：

[0255] X是N或CR₂₃；

[0256] n是0、1或2；

[0257] m是0、1或2；

[0258] R_{21} 选自 COOR_{26} 、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基- COOR_{26} 、双环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基-杂环基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基- $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_6$ -杂环基,其中环烷基、双环烷基、杂环基和烷基可选地被选自 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷氧基、CN、卤族元素、 COOR_{26} 、或 $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基- COOR_{26} 的一个或更多个基团取代;

[0259] R_{22} 选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基- $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、CN、OH、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷氧基、卤族元素,并且其中相同碳上的两个 R_2 基团可以与杂原子连接或者不与杂原子连接以形成螺环环系;

[0260] R_{23} 选自H、CN、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基;

[0261] R_{24} 选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

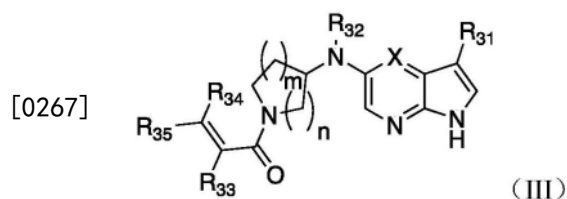
[0262] R_{25} 选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基- NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基- $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷氧基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基-杂环基;

[0263] R_{26} 选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基- $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基-OH、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基- NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基- $\text{NH-C}_1\text{-C}_5$ 烷基、和 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基- $\text{N-(C}_1\text{-C}_5$ 烷基)($\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基);

[0264] 以及式(II)的化合物的衍生物。

[0265] 在所述具有结构式(II)的化合物的实施方案中,本公开的化合物与药学上可接受的载体、佐剂、或溶媒被施用。

[0266] 本公开的实施方案针对具有结构式(III)的化合物:



[0268] 其中:

[0269] X是 CR_{33} 或N;

[0270] n是1或2;

[0271] 当n是1时,m是0、1或2,当n是2时,m是1;

[0272] R_{31} 选自 COOR_{36} 、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基- COOR_{36} 、双环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基-杂环基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基- $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_3\text{-C}_6$ -杂环基,其中环烷基、双环烷基、杂环基和烷基可选地被选自 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷氧基、CN、卤族元素、 COOR_{36} 、或 $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基- COOR_{36} 的一个或更多个基团取代;

[0273] R_{32} 选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基- $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基;

[0274] R_{33} 选自H、CN、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基;

[0275] R_{34} 选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

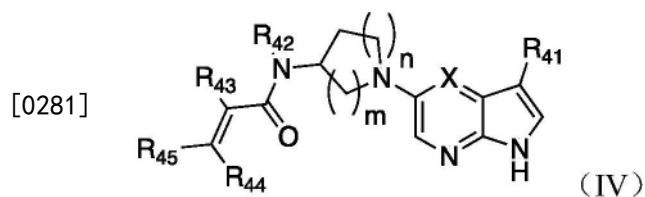
[0276] R_{35} 选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基- NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基- $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷氧基;

[0277] R_{36} 选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ -烷基- $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基- $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基-OH、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基- NH_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基- $\text{NH-C}_1\text{-C}_5$ 烷基、和 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基- $\text{N-(C}_1\text{-C}_5$ 烷基)($\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基);

[0278] 以及式(III)的化合物的衍生物。

[0279] 在所述具有结构式 (III) 的化合物的实施方案中, 本公开的化合物与药学上可接受的载体、佐剂、或溶媒被施用。

[0280] 本公开的实施方案针对具有结构式 (IV) 的化合物:



[0282] 其中:

[0283] X是CR₄₃或N;

[0284] n是1或2;

[0285] 当n是1时,m是0、1或2, 当n是2时,m是1;

[0286] R₄₁选自COOR₄₆、C₁-C₅烷基-COOR₄₆、双环烷基、C₁-C₅烷基-杂环基、C₁-C₅烷基-C₃-C₆-环烷基、C₃-C₆环烷基、C(O)C₁-C₅烷基、C(O)C₃-C₆环烷基、C(O)C₃-C₆杂环基, 其中环烷基、双环烷基、杂环基和烷基可选地被选自C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基-C₁-C₅烷氧基、CN、卤族元素、COOR₄₆、或C₁-C₅烷基-COOR₄₆的一个或多个基团取代;

[0287] R₄₂选自H、C₁-C₅烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₅烷基-C₃-C₆-环烷基;

[0288] R₄₃选自H、CN、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基;

[0289] R₄₄选自H、C₁-C₆烷基;

[0290] R₄₅选自H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷基-NH₂、C₁-C₆烷基NH(C₁-C₆烷基)、C₁-C₆烷基-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)、C₁-C₅烷基-C₁-C₅烷氧基;

[0291] R₄₆选自H、C₁-C₅烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₅烷基-C₃-C₆-环烷基、C₁-C₅烷基-C₁-C₅烷氧基、C₁-C₅烷基-OH、C₁-C₅烷基-NH₂、C₁-C₅烷基-NH-C₁-C₅烷基、和C₁-C₅烷基-N-(C₁-C₅烷基)(C₁-C₅烷基);

[0292] 以及式 (IV) 的化合物的衍生物。

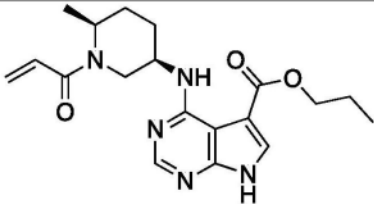
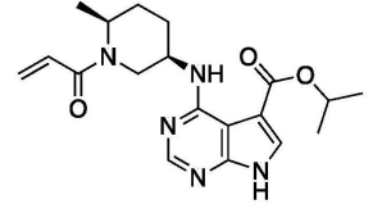
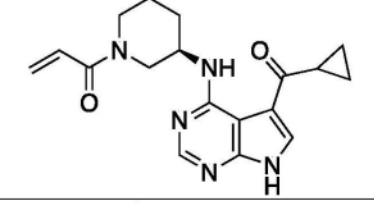
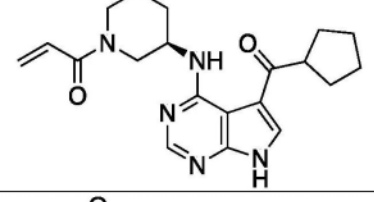
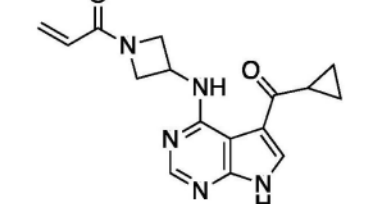
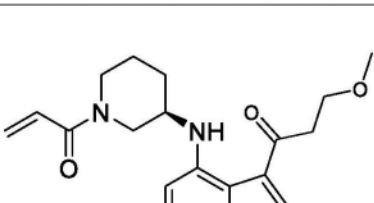
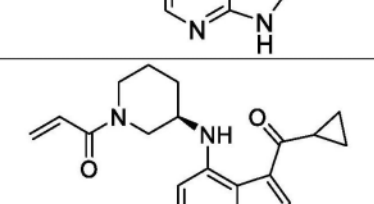
[0293] 在所述具有结构式 (IV) 的化合物的实施方案中, 本公开的化合物与药学上可接受的载体、佐剂、或溶媒被施用。

[0294] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物或式 (I) 的化合物的衍生物可以选自:

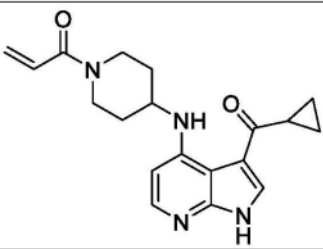
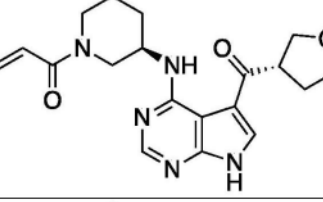
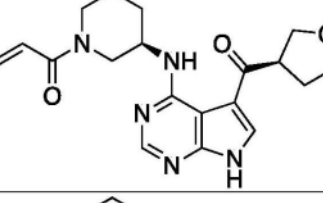
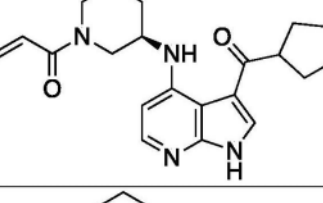
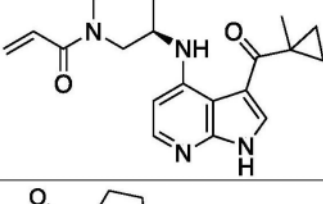
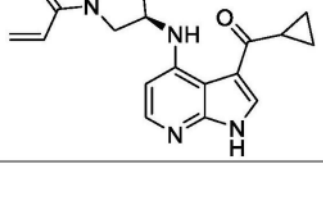
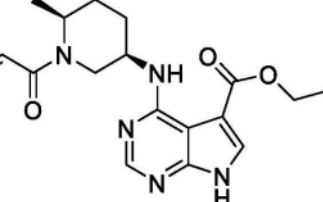
[0295]

实例#	结构	名称
1		(R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯
2		4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯

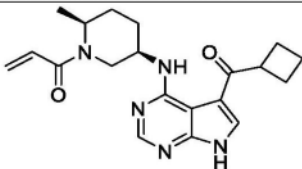
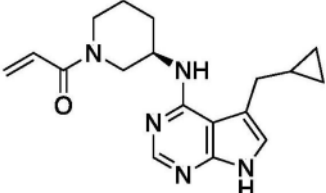
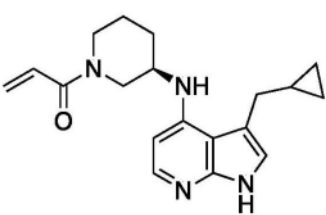
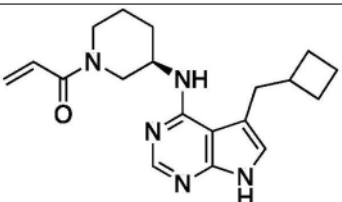
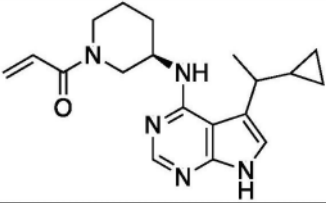
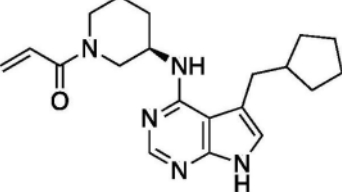
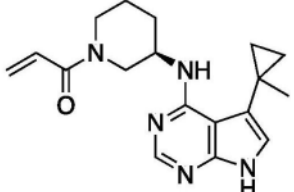
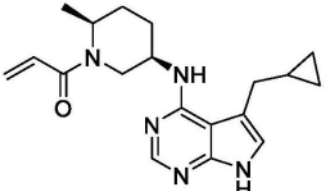
[0296]

3		4-(((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-5-羧酸丙酯
4		4-(((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-5-羧酸异丙酯
5		(<i>R</i>)-1-(3-((5-(环丙烷羰基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
6		(<i>R</i>)-1-(3-((5-(环戊烷羰基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
7		1-(3-((5-(环丙烷羰基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮
8		(<i>R</i>)-1-(3-((3-(3-甲氧基丙酰基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
9		(<i>R</i>)-1-(3-((3-(环丙烷羰基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0297]

10		1-(4-((3-(环丙烷羰基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
11		1-((<i>R</i>)-3-((5-((<i>S</i>)-四氢呋喃-3-羰基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
12		1-((<i>R</i>)-3-((5-((<i>R</i>)-四氢呋喃-3-羰基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
13		(<i>R</i>)-1-(3-((3-(环戊烷羰基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
14		(<i>R</i>)-1-(3-((3-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
15		(<i>R</i>)-1-(3-((3-(环丙烷羰基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮
16		4-(((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-5-羧酸异丁酯
17		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(环丁烷羰基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0298]

		
18		(R)-1-(3-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
19		(R)-1-(3-((3-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
20		(R)-1-(3-((5-(环丁基甲基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
21		1-((3 <i>R</i>)-3-((5-(1-环丙基乙基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
22		(R)-1-(3-((5-(环戊基甲基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
23		(R)-1-(3-((5-(1-甲基环丙基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
24		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0299]

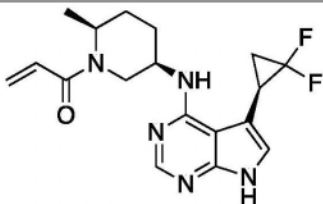
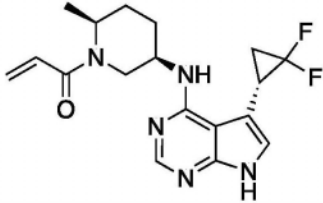
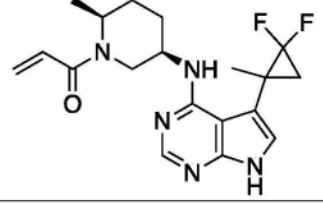
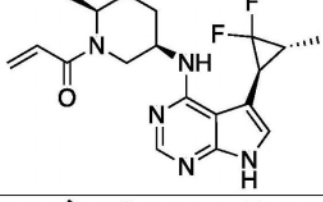
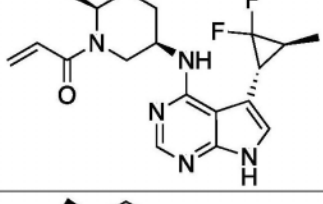
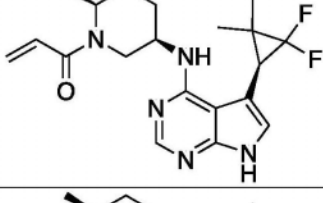
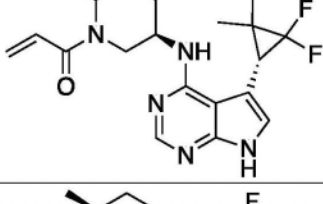
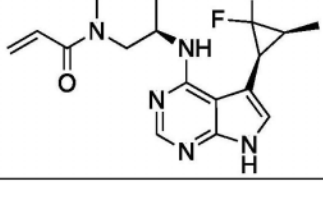
25		1-((<i>R</i>)-3-((5-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
26		1-((<i>R</i>)-3-((5-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
27		1-((3 <i>R</i>)-3-((5-(2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
28		(<i>R</i>)-1-(3-((5-环戊基-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
29		(<i>R</i>)-1-(3-((5-(环戊-1-烯-1-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
30		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-环戊基-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
31		4-(((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-5-羧酸叔丁酯
32		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(环丙烷羰基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0300]

33		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-甲基-5-((5-(2,2,2-三氟乙酰基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
34		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((3-(环丙烷羰基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
35		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((3-(环丙基甲基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
36		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((3-乙基环戊基)甲基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
37		(<i>E</i>)-1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(环丙基甲基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮
38		1-(5-((5-(环丙基甲基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
39		1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-((5-(环丙基甲基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
40		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(环丙基甲基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0301]

41		1-(5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
42		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
43		1-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
44		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
45		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
46		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
47		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

48		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
49		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
50		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
51		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
52		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
53		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟-3,3-二甲基环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
54		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟-3,3-二甲基环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
55		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0302]

[0303]

56		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
57		(<i>E</i>)-1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮
58		(<i>E</i>)-1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮
59		(<i>E</i>)-1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮
60		(<i>E</i>)-1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮
61		(<i>E</i>)-1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮
62		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮

[0304]

63		1-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
64		1-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
65		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
66		1-((2 <i>S</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
67		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
68		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
69		1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0305]

70		1-((2 <i>R</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
71		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮
72		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((3-(2,2-二氟环丙基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
73		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((3-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
74		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((3-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
75		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((3-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
76		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((3-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
77		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((3-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0306]

78		1-((3 <i>R</i>)-3-((5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
79		1-((<i>R</i>)-3-((5-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
80		1-((<i>R</i>)-3-((5-((1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
81		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(((1 <i>r</i> ,3 <i>S</i>)-3-甲氧基环丁基)甲基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
82		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(((1 <i>s</i> ,3 <i>R</i>)-3-甲氧基环丁基)甲基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
83		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-甲基-5-((5-((1-甲基环戊基)甲基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
84		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-甲基-5-((5-(2-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0307]

85		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1,1-二氟螺[2.4]庚烷-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
86		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,1-二氟螺[2.4]庚烷-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
87		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-环丙基(羟基)甲基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
88		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-环丙基(羟基)甲基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
89		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(1-羟基环丁基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
90		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)甲基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
91		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)甲基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0308]

92		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1,1-二氟螺[2.4]庚烷-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
93		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1,1-二氟螺[2.4]庚烷-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
94		(<i>E</i>)-1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(甲基氨基)丁-2-烯-1-酮
95		(<i>E</i>)-1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(甲基氨基)丁-2-烯-1-酮。

[0309] 在一些实施方案中,式(III)的化合物或式(III)的化合物的衍生物可以选自:

[0310]

实例 #	结构	名称
96		5-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸乙酯
97		2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-5 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-7-羧酸乙酯
98		1-(4-((3-(环丙烷羰基)-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0311]

99		1-(4-((7-(环丙烷羰基)-5H-吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
100		1-(4-((7-(环丁烷羰基)-5H-吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
101		1-(4-((3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
102		(<i>S</i>)-1-(4-((7-(2,2-二氟环丙基)-5H-吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
103		(<i>R</i>)-1-(4-((7-(2,2-二氟环丙基)-5H-吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
104		1-(4-((7-环戊基-5H-吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0312] 药物组合物

[0313] 还提供药物组合物, 药物组合物包括本文公开的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0314] 在某些实施方案中, 药物组合物可以包括约0.01%至约50%的本文公开的一种或更多种化合物。在一些实施方案中, 一种或更多种化合物的含量为约0.01%至约50%、约0.01%至约45%、约0.01%至约40%、约0.01%至约30%、约0.01%至约20%、约0.01%至约10%、约0.01%至约5%、约0.05%至约50%、约0.05%至约45%、约0.05%至约40%、约0.05%至约30%、约0.05%至约20%、约0.05%至约10%、约0.1%至约50%、约0.1%至约45%、约0.1%至约40%、约0.1%至约30%、约0.1%至约20%、约0.1%至约10%、约0.1%至约5%、约0.5%至约50%、约0.5%至约45%、约0.5%至约40%、约0.5%至约30%、约0.5%至约20%、约0.5%至约10%、约0.5%至约5%、约1%至约50%、约1%至约45%、约1%至约40%、约1%至约35%、约1%至约30%、约1%至约25%、约1%至约20%、约1%至约

15%、约1%至约10%、约1%至约5%、约5%至约45%、约5%至约40%、约5%至约35%、约5%至约30%、约5%至约25%、约5%至约20%、约5%至约15%、约5%至约10%、约10%至约45%、约10%至约40%、约10%至约35%、约10%至约30%、约10%至约25%、约10%至约20%、约10%至约15%、或者这些范围之一内的值。具体的实例可以包含约0.01%、约0.05%、约0.1%、约0.25%、约0.5%、约0.75%、约1%、约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、或者这些值中任何两个之间的范围。前述全部代表药物组合物的重量百分比。

[0315] 在一些实施方案中,化合物为治疗有效的量。在一些实施方案中,治疗有效的量可以为约1mg至约1000mg、约1mg至约900mg、约1mg至约800mg、约1mg至约700mg、约1mg至约600mg、约1mg至约500mg、约1mg至约400mg、约1mg至约300mg、约1mg至约200mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg、约50mg至约1000mg、约100mg至约1000mg、约200mg至约1000mg、约300mg至约1000mg、约400mg至约1000mg、约500mg至约1000mg、约10mg至约500mg、约50mg至约500mg、约100mg至约500mg、约10mg至约300mg、约50mg至约300mg、从约100mg至约300mg、约10mg至约150mg、约50mg至约150mg、约60mg至约120mg、约50mg至约120mg、或者这些值中任何两个之间的范围。具体的实例包含例如约1000mg、约900mg、约800mg、约700mg、约750mg、约600mg、约500mg、约400mg、约450mg、约300mg、约250mg、约200mg、约175mg、约150mg、约125mg、约120mg、约110mg、约100mg、约90mg、约80mg、约70mg、约60mg、约50mg、约30mg、约20mg、或者上文公开的范围之间的任何值。

[0316] 虽然本文所描述的化合物可能以原始材料的形式施用,但还可能的是将其呈现为药物组合物。因此,本文提供药物组合物,药物组合物包括本文公开的某些化合物中的一种或更多种、或其衍生物、以及一种或更多种其药学上可接受的赋形剂和可选的一种或更多种其他治疗成分。一种或多种赋形剂必须与制剂的其他成分相容且对于其接受者无害的意义上是“可接受的”。药物组合物的适当的制剂取决于所选择的施用途径。可以如本领域中适合且理解的那样使用公知的技术和赋形剂中的任何一种。可以以本领域中已知的任何方式制造本文公开的药物组合物,例如,通过常规的混合过程、溶解过程、造粒过程、糖衣丸制造过程、研磨过程、乳化过程、包封(encapsulating)过程、包埋(entrapping)过程或压缩过程。

[0317] 在一些实施方案中,可以使用一种或更多种生理学上可接受的赋形剂以常规方式配制用于根据本文实施方案使用的药物组合物。

[0318] 当用作药物时,可以以药物组合物的形式施用化合物。这些组合物可以以药学领域公知的方式制备,并且可以根据是否期望局部治疗或全身性治疗和待治疗的区域通过多种途径施用。公开的化合物或组合物的施用可以是口服施用、肠胃外(包含皮下、皮内、肌肉内、静脉内、关节内和髓内)施用、肺部(例如,通过粉剂或气雾剂的吸入或吹入(包含通过喷雾器);气管内或鼻内)施用、腹膜内施用、鞘内施用、硬膜内施用、经粘膜施用、经皮施用、直肠施用、局部(包含皮肤、颊、舌下和眼内)施用、或阴道内施用。肠胃外施用包含静脉内施用、动脉内施用、皮下施用、腹膜内施用、肌肉内施用或者注射施用或输注施用;或颅内(例如,鞘内或脑室内)施用。肠胃外施用可以为单次剂量的形式,或者可以例如通过持续灌注泵进行。用于局部施用的药物组合物可以包含泡沫剂、经皮贴剂、软膏剂、洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂、液体乳剂、液体混悬液、半固体、糊剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉剂。常规的药物

载体、含水粉剂或油性基质、增稠剂等可以是必需的或期望的。经涂覆的避孕套、手套等也可以是有用的。在一些实施方案中,化合物可以与药学上可接受的稀释剂、填充剂、崩解剂、粘结剂、润滑剂、表面活性剂、疏水性运载体、水溶性运载体、乳化剂、缓冲剂、湿润剂、保湿剂、增溶剂、防腐剂等一起含有在这样的制剂药物组合物中。技术人员可以参考各种药学参考文献作为指导。例如,可以查阅Modern Pharmaceuticals, 5th Edition, Banker&Rhodes, CRC Press (2009); 和Goodman&Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 13th Edition, McGraw Hill, New York (2018)。

[0319] 在一些实施方案中,治疗ITK介导的疾病的方法包括施用本文公开的实施方案的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,化合物为治疗有效的量。在一些实施方案中,治疗有效的量为本文公开的量。

[0320] 本文公开的一些实施方案还包含药物组合物,药物组合物含有作为活性成分的本文公开的化合物中的一种或更多种与一种或更多种药学上可接受的载体(赋形剂)的组合。

[0321] 在一些实施方案中,制造药物组合物的方法包括将活性成分与赋形剂混合,使用赋形剂稀释活性成分,或者将活性成分以例如胶囊、囊袋、纸或其他容器的形式封闭在载体内。当赋形剂充当稀释剂时,其可以是固体材料、半固体材料、或液体材料,其用作活性成分的溶媒、载体或介质。因此,药物组合物可以是下列形式:片剂、丸剂、粉剂、锭剂、囊袋剂、扁囊剂、酏剂、混悬液、乳剂、溶液剂、糖浆、气雾剂(作为固体或者在液体介质中)、软膏剂(含有例如多达10重量%的活性化合物)、软明胶胶囊剂和硬明胶胶囊剂、栓剂、无菌注射液、以及无菌包装粉剂。

[0322] 适合的赋形剂的一些实例包含含有低共熔溶剂、低共熔型离子液体、或离子液体的下列:乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。药物组合物可以附加地包含:润滑剂,如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;以及矫味剂。通过采用本领域已知的程序,药物组合物可以被配制成使得在施用至患者之后提供活性成分的快速释放、持续释放或延迟释放。

[0323] 可以将药物组合物配制成单位剂型。术语“单位剂型”指适合作为用于人受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理上不相关连的单元,每个单元含有经计算产生期望的治疗效果的预定量的活性材料、联同适合的药物赋形剂。尽管最合适的途径可以取决于例如接受者的病况和紊乱,但组合物包含适合于口服施用、肠胃外(包含皮下、皮内、肌内、静脉内、关节内和髓内)施用、腹膜内施用、鞘内施用、硬膜内施用、经粘膜施用、经皮施用、直肠施用、鼻内施用、局部(包含例如皮肤、颊、舌下和眼内)施用、玻璃体内施用、或阴道内施用的那些组合物。组合物可以包含适合于通过储库注射或通过植入施用的那些组合物。组合物可以包含适合于通过吸入(如,例如,气体、蒸汽、或粉末)施用的那些组合物。组合物可以包含适合于例如经由喷雾器、增湿器、吸入器和汽化器等以气雾剂形式施用的那些组合物。组合物可以方便地以单位剂型呈现,并且可以通过药学领域中公知的任何方法制备。通常,这些方法包含使本文公开的化合物或其衍生物(“活性成分”)与构成一种或更多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,通过使活性成分与液体载体或精细粉碎的固体载体或者液体载体和精细粉碎的固体载体两者均匀地且密切地结合,并且然后使产品成形为期望的组合物。

(如果需要的话)来制备组合物。

[0324] 适合于口服施用的本文公开的化合物的组合物可以以下列形式呈现:离散单元,如各自含有预定量的活性成分的胶囊剂、扁囊剂或片剂;粉剂或颗粒剂;水性液体或非水性液体中的溶液或混悬剂;或者水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。活性成分还可以以大丸剂、药糖剂或糊剂的形式呈现。

[0325] 可以口服使用的药物制剂包含片剂、由明胶制成的推入配合式胶囊剂(push-fit capsule)、以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨糖醇)制成的密封式软胶囊剂。可以通过可选地与一种或更多种辅助成分压制或模制来制造片剂。可以通过在适合的机器中压缩处于自由流动形式的活性成分(如粉末或颗粒)(可选地与粘合剂、惰性稀释剂、或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合)来制备压制片剂。可以通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制造模印片剂。片剂可以可选地被包衣或刻划,并且可以被配制以便提供其中的活性成分的缓慢释放或控制释放。用于口服施用的全部组合物应当处于适合于这样的施用的剂量。推入配合式胶囊剂可以含有与填充剂(如乳糖)、粘合剂(如淀粉)、和/或润滑剂(如滑石或硬脂酸镁)、以及可选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊剂中,活性化合物可以溶解于或悬浮于适合的液体(如脂肪油、液体石蜡、或液体聚乙二醇)中。此外,可以添加稳定剂。糖衣丸芯提供有适合的包衣。为此,可以使用浓缩的糖溶液,浓缩的糖溶液可以可选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇、和/或二氧化钛、漆溶液、和适合的有机溶剂或溶剂混合物。可以将着色剂或色素添加到片剂或糖衣丸包衣中,以鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0326] 为了制备固体组合物(如片剂),可以将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本发明化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当将这些预制剂组合物称为均匀的时,活性成分通常均匀地分散在整个药物组合物中,使得药物组合物可以容易地再平均分成治疗有效的单位剂型(如片剂、丸剂和胶囊剂)。然后,将该固体预制剂再分成含有例如从约0.1mg至约1000mg的活性成分的上述类型的单位剂型。

[0327] 本发明的片剂或丸剂可以被包衣或以其他方式复合以提供给予延长作用的优势的剂型。例如,片剂或丸剂可以包括内部剂量组分和外部剂量组分,后者为前者上的包裹物的形式。这两种组分可以由肠溶层隔开,肠溶层用于抵抗在胃中的崩解,并且容许内部组分完整地进入十二指肠或者被延迟释放。各种材料可以用于这样的肠溶层或包衣,这样的材料包含许多聚合酸以及聚合酸与材料(如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素)的混合物。

[0328] 用于口服施用或者通过注射施用的可以并入本发明的化合物和组合物的液体形式包含水溶液、经适当矫味的糖浆、水性混悬液或油性混悬液、以及具有可食用油(如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)的经矫味的乳剂、以及酞剂和类似的药物运载体。

[0329] 化合物可以被配制用于通过注射(例如,通过团注法(bolus injection)或持续输注(continuous infusion))进行肠胃外施用。用于注射的组合物可以与添加的防腐剂以单位剂型存在于例如安瓿或多剂量容器中。药物组合物可以采用这样的形式(如油性或水性溶媒(vehicle)中的混悬剂、溶液或乳剂),并且可以含有配制剂(formulatory agent)(如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂)。组合物可以存在于单位剂量容器或多剂量容器(例如,密封式安瓿和小瓶)中,并且可以以粉剂形式储存或者储存于仅需要在使用之前添加无菌液体载体(例如,盐水或无菌无热原水)的冷冻干燥(冻干)条件下。可以由前述种类的无菌粉剂、

颗粒剂和片剂制备临时的注射液和混悬剂。

[0330] 用于肠胃外施用的药物组合物包含活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射液(其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使组合物与预期接受者的血液等渗的溶质);以及水性和非水性无菌混悬剂(其可以包含悬浮剂和增稠剂)。适合的亲脂性溶剂或运载体包含脂肪油(如芝麻油)、或合成的脂肪酸酯(如油酸乙酯或甘油三酯)、或脂质体。水性注射混悬剂可以含有增加混悬剂的粘度的物质(如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖)。可选地,混悬剂还可以含有适合的稳定剂或增加化合物的溶解度的剂,以允许制备高度浓缩的溶液。

[0331] 除了先前描述的药物组合物之外,化合物还可以被配制成贮库制剂。可以通过植入(例如,皮下地或肌内地)或通过肌内注射施用这样的长效组合物。因此,例如,化合物可以与适合的聚合物材料或疏水性材料(例如,作为可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂一起被配制,或者被配制成微溶性衍生物(例如,被配制成微溶性盐)。

[0332] 对于颊施用或舌下施用,药物组合物可以采用以常规方式配制的片剂、锭剂、软锭剂、或凝胶剂的形式。这样的组合物可以在矫味的基料(flavored basis)(如蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中包括活性成分。

[0333] 化合物还可以被配制成例如含有常规的栓剂基质(如可可脂、聚乙二醇、或其他甘油酯)的直肠用组合物(如栓剂或保留灌肠剂)。

[0334] 可以局部地施用(即,通过非全身性施用)本文公开的某些化合物。这包含将本文公开的化合物外部地施加至表皮或颊腔、以及将这样的化合物滴入耳、眼和鼻内,使化合物不大幅度地进入血流。相比之下,全身性施用指口服施用、静脉内施用、腹膜内施用和肌内施用。

[0335] 在一些实施方案中,药物组合物适合于局部施用。在一些实施方案中,药物组合物适合于口服施用。在一些实施方案中,组合物适合于口服施用、肠胃外(包含皮下、皮内、肌内、静脉内、关节内和髓内)施用、腹膜内施用、鞘内施用、硬膜内施用、经粘膜施用、经皮施用、直肠施用、鼻内施用、局部(包含例如皮肤、颊、舌下和眼内)施用、玻璃体内施用、或阴道内施用。

[0336] 在一些实施方案中,本文公开的化合物可以眼部施用。在一些实施方案中,本文公开的化合物可以以眼用组合物的形式施用。本文实施方案的化合物可以以例如液体制剂(包含用于局部施用的眼用洗剂、喷雾剂或眼用滴剂)的形式施用。在一些实施方案中,本文公开的化合物可以以半固体制剂(如乳膏剂、洗剂、凝胶剂、软膏剂或糊剂)的形式施用(例如,施加至眼睑)。在一些实施方案中,本文公开的化合物可以以固体剂型(如粉剂)的形式施用(例如,施加至眼表面)以产生改善的释放。在一些实施方案中,通过用于外科手术植入的装置、肠胃外产品(例如,角膜内产品或玻璃体内产品)、用于冲洗的液体等施用本文实施方案的化合物。在一些实施方案中,包括本文公开的化合物的药物组合物是无菌的,并且不含颗粒物质。在一些实施方案中,可以通过眼内注射、眶内注射、或玻璃体内注射施用本文公开的化合物。在一些实施方案中,眼内注射可以是针对眼的前房、眼的后房、或其组合。例如,可以向眼的后部眶内区域施用本文公开的化合物。

[0337] 在一些实施方案中,适合于局部施用的药物组合物包含适合于渗透通过皮肤到达炎症位点的液体制剂或半液体制剂(如溶液、粉剂、液体乳剂、液体混悬剂、半固体、凝胶剂、

搽剂、洗剂、乳膏剂、软膏剂、糊剂、胶状物、泡沫剂、和适合于向眼、耳或鼻施用的滴剂)。用于局部施用的活性成分可以占组合物的例如从0.001%w/w至10%w/w(按重量计)。在某些实施方案中,活性成分可以占多达10%w/w。在其他实施方案中,其可以占少于5%w/w。在某些实施方案中,活性成分可以占从2%w/w至5%w/w。在其他实施方案中,其可以占组合物的从0.1%w/w至1%w/w。

[0338] 用于局部施用或经皮施用的凝胶剂通常可以包括挥发性溶剂、非挥发性溶剂、和水的混合物。在某些实施方案中,缓冲溶剂系统的挥发性溶剂组分可以包含低级(C₁-C₆)烷基醇、低级烷基二醇和低级二醇聚合物。在另外的实施方案中,挥发性溶剂是乙醇。挥发性溶剂组分被认为充当渗透促进剂,同时在蒸发时也对皮肤产生冷却作用。缓冲溶剂系统的非挥发性溶剂部分选自低级亚烷基二醇和低级二醇聚合物。在某些实施方案中,使用丙二醇。非挥发性溶剂减缓挥发性溶剂的蒸发并且降低缓冲溶剂系统的蒸汽压力。与挥发性溶剂一样,通过所使用的药物化合物或药物来确定这种非挥发性溶剂组分的量。当系统中的非挥发性溶剂太少时,药物化合物可能由于挥发性溶剂的蒸发而结晶,而过量可能由于从溶剂混合物中释放药物不良而造成生物利用度的缺乏。缓冲溶剂系统的缓冲剂组分可以选自本领域中通常使用的任何缓冲剂;在某些实施方案中,使用水。成分的常见比例为约20%的非挥发性溶剂、约40%的挥发性溶剂、和约40%的水。存在可以添加至局部组合物中的几种可选成分。这些包含(但不限于)螯合剂和胶凝剂。适当的胶凝剂可以包含(但不限于)半合成纤维素衍生物(如羟丙基甲基纤维素)和合成的聚合物以及美容剂。

[0339] 洗剂包含适合于向皮肤或眼施加的那些洗剂。眼用洗剂可以包括可选地含有杀细菌剂的无菌水性溶液,并且可以通过与制备滴剂的那些方法类似的方法来制备。用于向皮肤施加的洗剂或搽剂还可以包含加速干燥和使皮肤冷却的剂(如醇或丙酮)、和/或保湿剂(如甘油)或油(如蓖麻油或花生油)。

[0340] 乳膏剂、软膏剂或糊剂是用于外用的活性成分的半固体药物组合物。其可以通过将精细粉碎或粉状形式的活性成分(单独地或在水性或非水性流体中的溶液或混悬剂中)借助于适合的机械与油脂性基质或非油脂性基质混合来制造。基质可以包括烃类,如硬石蜡、软石蜡或液体石蜡、甘油、蜂蜡、金属皂;胶浆;天然来源的油,如杏仁油、玉米油、花生油、蓖麻油或橄榄油;羊毛脂或其衍生物或脂肪酸(如硬脂或油酸)和醇(如丙二醇)或大粒凝胶。药物组合物可以并入任何适合的表面活性剂,如阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂或非离子型表面活性剂(如失水山梨糖醇酯或其聚氧化乙烯衍生物)。还可以包含悬浮剂(如天然树胶)、纤维素衍生物或无机材料(如硅质二氧化硅)、以及其他成分(如羊毛脂)。

[0341] 滴剂可以包括无菌的水性或油性溶液或混悬剂,并且可以通过将活性成分溶解在杀细菌剂和/或杀真菌剂和/或任何其他适合的防腐剂(并且在某些实施方案中包含表面活性剂)的适合的水溶液中来制备。然后,可以通过过滤澄清所得到的溶液,转移至适合的之后密封的容器中,并且通过高压灭菌或在98°C-100°C保持半小时来无菌化。可替代地,溶液可以通过过滤来无菌化,并且通过无菌技术转移到容器中。适合于包含在滴剂中的杀细菌剂和杀真菌剂的实例为硝酸苯汞或乙酸盐(0.002%)、苯扎氯铵(0.01%)和醋酸氯己定(0.01%)。用于制备油性溶液的适合的溶剂包含甘油、经稀释的醇和丙二醇。

[0342] 用于在口中局部施用(例如颊施用或舌下施用)的药物组合物包含锭剂(在矫味的

基料(如蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中包括活性成分)和软锭剂(在基料(如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)中包括活性成分)。

[0343] 对于通过吸入施用,可以从吹入器、喷雾器加压包装或其他递送气雾剂喷雾的方便的手段来方便地递送化合物。加压包装可以包括适合的喷射剂,如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适合的气体。在加压气雾剂的情况下,可以通过提供阀来递送经计量的量而确定剂量单位。可替代地,对于通过吸入或吹入施用,根据本发明的化合物可以采用干粉组合物的形式(例如,化合物与适合的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物)。粉末组合物可以以单位剂型存在于例如胶囊剂、灌流器(cartridge)、明胶包装或泡罩包装中,可以借助于吸入器或吹入器从其中施用粉末。

[0344] 用于吸入或吹入的组合物包含药学上可接受的水性溶剂或有机溶剂、或其混合物中的溶液和混悬液、以及粉末。液体组合物或固体组合物可以含有如上所述的适合的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,通过口服途径或鼻部呼吸途径施用药物组合物以产生局部作用或全身性作用。可以通过使用惰性气体雾化其中的组合物。可以直接从雾化装置中呼吸经雾化的溶液,或者可以将雾化装置与面罩帐(face mask tent)或间歇性正压呼吸机连接。可以从以适当方式递送组合物的装置口服施用或鼻施用溶液组合物、混悬液组合物或粉末组合物。

[0345] 在一些实施方案中,向患者施用的药物组合物可以是上述药物组合物的形式。在一些实施方案中,这些组合物可以通过常规灭菌技术被灭菌,或者可以被无菌过滤。水性溶液可以被包装以原样使用或被冻干(经冻干的制剂在施用之前与无菌水性载体组合)。在一些实施方案中,化合物制剂的pH为约3至约11、约5至约9、约5.5至约6.5、或约5.5至约7.5。将理解的是,前述赋形剂、载体、或稳定剂中某些的使用将造成药物盐的形成。

[0346] 优选的单位剂量药物组合物是含有如本文中下文列举的有效剂量的活性成分或其适当部分的那些制剂。

[0347] 应当理解的是,除了上文特别提及的成分之外,考虑到所讨论的药物组合物类型,上文所描述的药物组合物还可以包含其他本领域中常规的剂,例如适合于口服施用的那些制剂可以包含矫味剂。

[0348] 在一些实施方案中,治疗有效的量可以根据例如进行治疗的特定应用、化合物的施用方式、患者的健康和病况、以及处方医师的判断而变化。化合物在药物组合物中的比例或浓度可以根据许多因素(包含剂量、化学特性(例如,疏水性)、和施用途径)而变化。例如,可以在用于肠胃外施用的含有约0.1%w/v至约10%w/v的化合物的生理缓冲水溶液中提供化合物。化合物的一些典型剂量范围为从每天约1 μ g/kg体重至每天约1g/kg体重。在一些实施方案中,剂量范围为从每天约0.01mg/kg体重至每天约100mg/kg体重。剂量可能取决于变量,如疾病或紊乱的类型和进展程度、特定患者的整体健康状况、所选择的化合物的相对生物学功效、赋形剂的组成、及其施用途径。可以从来源于体外或动物模型测试系统的剂量响应曲线中推断有效剂量。

[0349] 向患者施用的化合物或组合物的量将根据所施用的内容、施用目的(如预防或治疗)、患者的状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,可以以足以治愈或至少部分地阻止疾病及其并发症的症状的量向已经患有疾病的患者施用组合物。

[0350] 活性化合物可以在宽剂量范围内有效,并且通常可以以治疗有效的量被施用。然

而,将理解的是,将通常由医师根据相关情况(包含待治疗的病况,选择的施用途径,实际施用的化合物,个体患者的年龄、体重和反应,患者症状的严重程度等)决定实际施用的化合物的量。

[0351] 可以以从每天0.1mg/kg至500mg/kg的剂量口服地或者经由注射施用化合物。成人的剂量范围通常为从5mg/天至2g/天。离散单元中提供的片剂或其他呈现形式可以方便地含有在这样的剂量或作为相等剂量的多倍有效的量的一种或更多种化合物,例如含有5mg至500mg(通常大约10mg至200mg)的单元。

[0352] 可以与载体材料组合以产生单剂型的活性成分的量将根据治疗的宿主和特定的施用方式而改变。

[0353] 可以以各种方式施用化合物,例如,口服地、局部地、或通过注射。向患者施用的化合物的精确量将由巡诊医师负责。任何特定患者的特定剂量水平将取决于多种因素,所述因素包含所采用的特定化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、施用途径、排泄率、药物组合、正在治疗的确切紊乱、以及正在治疗的适应症或病况的严重程度。此外,施用途径可以根据病况及其严重程度而变化。

[0354] 组合物还可以包含一种或更多种附加的药物药剂(如化学治疗剂、类固醇、抗炎化合物、或免疫抑制剂)。

[0355] 治疗方法

[0356] 本文一些实施方案针对在受试者中调节ITK介导的功能的方法,方法包括治疗有效量的本文所公开的化合物的施用。在一些实施方案中,在受试者中抑制ITK的方法包括向受试者施用本文实施方案的化合物。

[0357] 本发明还涉及抑制至少一种ITK功能的方法,方法包括使ITK与本文所描述的化合物接触的步骤。可以监测细胞表型、细胞增殖、ITK的活性、活性ITK产生的生物化学输出的变化、ITK的表达、或者ITK与天然结合伴侣(binding partner)的结合。这样的方法可以是疾病的治疗方式、生物学测定、细胞测定、生物化学测定等。

[0358] 本发明的化合物可以用作JAK3激酶抑制剂以及ITK的抑制剂。单一化合物单独地抑制ITK途径或JAK3途径或者同时抑制两种途径的该双重用途可以导致有益的效果。因此,本发明的化合物可以用于治疗由ITK活性、JAK3活性或两者介导的多种疾病或病况。因此,本文一些实施方案针对使用本文公开的化合物治疗或预防其中JAK(特别是JAK3)起积极作用的疾病或病况。在一些实施方案中,在受试者中治疗JAK3介导的疾病或紊乱的方法包括向受试者施用本文实施方案的化合物。一些实施方案提供用于在需要这样的治疗的受试者中治疗JAK3介导的疾病的方法,方法包括向受试者施用治疗有效量的根据本公开的化合物或组合物。还提供本文公开的化合物在制备用于治疗通过抑制JAK3、ITK或其组合而减轻的疾病或病况的药物中的应用。本文讨论的针对ITK介导的病况或疾病的治疗方法的实施方案也可以应用于JAK3介导的病况或疾病的治疗方法。

[0359] 本文还提供治疗ITK介导的或JAK3介导的疾病的方法,方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所公开的化合物、本文所公开的化合物的衍生物、或其组合。在某些实施方案中,治疗有效量的本文所公开的化合物、本文所公开的化合物的衍生物、或其组合可以是药物组合物的形式。在实施方案中,药物组合物可以包含药学上可接受的赋形剂。

[0360] 本文还提供抑制细胞群体中的ITK活性或JAK3活性的方法,所述方法包括:以对于

抑制细胞群体中的ITK活性或JAK3活性有效的量向细胞群体施用一种或更多种本文公开的化合物、其衍生物、或者其组合。在一些实施方案中,细胞群体是人类细胞群体。

[0361] 在一些实施方案中,本发明提供用于在有需要的患者中治疗ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱的方法,其中所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的本文实施方案的化合物、或其组合物。这样的ITK介导的疾病或紊乱包含(但不限于)本文所描述的那些ITK介导的疾病或紊乱。

[0362] 在一些实施方案中,通过本发明的化合物治疗的与ITK激酶或JAK3激酶相关的疾病或紊乱包含自身免疫性紊乱、慢性炎性紊乱、急性炎性紊乱、自身炎性紊乱、纤维化紊乱、代谢紊乱、瘤形成、心血管紊乱或脑血管紊乱、呼吸疾病、过敏反应和变应性疾病和变应性超敏性紊乱、免疫紊乱、增生性紊乱、移植排斥、移植物抗宿主病、HIV、再生障碍性贫血、疼痛(包含炎症性疼痛)、以及与ITK相关的其他疾病和紊乱。

[0363] 在一些实施方案中,所述ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱选自皮肤紊乱、瘙痒、毛发缺损紊乱、癌症、赘生物、阿尔茨海默病、炎性病况、结缔组织病、自身免疫病况、哮喘、类风湿性关节炎、幼年型特发性关节炎、银屑病性关节炎、关节强直性脊椎炎、接触性超敏反应和炎性肠病。

[0364] 在一些实施方案中,本公开的化合物和药物组合物可以以治疗有效的量施用以预防或治疗HIV。

[0365] 在某些实施方案中,所述ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱是赘生物、恶性肿瘤、骨髓增生性紊乱、造血组织赘生物、脊髓赘生物、淋巴组织赘生物(包含骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多、原发性血小板增多、白血病、儿童期白血病、急性白血病、急性淋巴细胞性T细胞白血病、急性白血病和慢性白血病、淋巴瘤(包含全身性淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤淋巴瘤(包含但不限于皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)、蕈样真菌病和皮肤B细胞淋巴瘤))、其他骨髓性恶性肿瘤、以及骨髓增生异常综合征)。在某些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱抵抗在先疗法(例如,抵抗化学疗法或者具有失败的化学疗法的癌症)。

[0366] 在一些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱是自身免疫紊乱、慢性和/或急性炎性紊乱、和/或自身炎性紊乱。示例性自身免疫紊乱和/或炎性紊乱和/或自身炎性紊乱包含:关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、全身起病型幼年类风湿性关节炎、全身起病型幼年特发性关节炎、斯蒂尔病、成年起病型斯蒂尔病、血清阴性脊柱关节病、骨关节炎、起止点炎、末端病、感染性关节炎、莱姆病、炎症性关节炎、炎性肠病相关性关节炎、肌炎、自身免疫性肌炎、心脏炎、心肌炎、皮肌炎、幼年型皮肌炎、特发性关节炎、幼年型特发性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、强直性脊椎炎、痛风、硬皮病、幼年型硬皮病、赖特综合征、脊椎炎、脊椎关节炎、脊椎关节病、狼疮、系统性红斑狼疮(SLE)、儿童系统性红斑狼疮、皮肤狼疮、亚急性皮肤狼疮、慢性皮肤狼疮、盘状狼疮、银屑病性关节炎、反应性关节炎、斯耶格伦综合征、多肌炎、风湿性多肌痛、混合型结缔组织病、血管炎、大血管血管炎、小血管血管炎、包含大动脉炎、韦格纳肉芽肿、巨细胞动脉炎、结节性多动脉炎的血管炎综合征、结节病、家族性地中海热、冷吡啉相关周期性综合征(例如),默-韦综合征、家族性寒冷性自身炎性综合征、新生儿起病多系统炎性疾病、TNF受体相关周期性综合征;胃肠道紊乱,例如、炎性肠病、肠易激综合征、痉挛性结肠、克罗恩病、溃疡性结肠炎、急性和慢性

胰腺炎、乳糜泻、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、牙周炎、龋炎、食管炎、胃炎、嗜酸细胞性胃炎、胃溃疡和十二指肠溃疡、腹膜炎、牙周炎、肠炎、结肠炎；肺呼吸性紊乱（例如），肺部炎症、窦炎、鼻炎、肺炎、支气管炎、肺纤维化、特发性肺纤维化、哮喘、支气管哮喘、变应性哮喘、嗜酸细胞性哮喘、丘-施综合征、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性阻塞性肺病（COPD）、间质性肺疾病；内分泌紊乱（例如），糖尿病、I型糖尿病、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、艾迪生病；自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻病、自身免疫性血小板减少、交感性眼炎；神经紊乱/神经肌肉紊乱（例如），神经退行性紊乱、多发性硬化、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化（ALS）、家族性ALS、阿尔茨海默病、重症肌无力（兰-伊肌无力综合征（LEMS））、格林-巴利综合征、脑膜炎、脑炎、创伤性脑损伤；肾病，所述肾病包含（例如）免疫介导的肾小球性肾病、自身免疫性肾病、膜性肾小球病、慢性进行性肾病、糖尿病性肾病、肾纤维化、缺血/再灌注损伤相关性肾病、HIV相关性肾病、输尿管梗阻性肾病、肾小球硬化症、蛋白尿、肾病综合征、多囊性肾脏疾病、常染色体显性多囊性肾脏疾病、糖尿病性肾脏疾病；眼部紊乱，所述眼部紊乱包含（例如）干眼、葡萄膜炎、干燥性角膜结膜炎、巩膜炎、巩膜外层炎、角膜炎、角膜病、声带炎、视网膜血管炎、视神经炎、视网膜病变、糖尿病性视网膜病变、免疫介导的视网膜病变、黄斑变性、湿性黄斑变性、干性（老年性）黄斑变性、以及眼部恶性肿瘤；过敏反应和变态反应，所述过敏反应和变态反应包含超敏反应（如I型超敏反应（例如，包含过敏症）、II型超敏反应（例如，古德帕斯彻病、自身免疫性溶血性贫血）、III型超敏反应疾病（例如，阿图斯反应、血清病）、和IV型超敏反应（例如，接触性皮炎、同种异体移植排斥）；纤维化和瘢痕形成的紊乱（例如），肝脏纤维化、肺纤维化、特发性肺纤维化、低度瘢痕形成（如硬皮病、纤维化增加、疤痕疙瘩、术后瘢痕）；皮肤病（例如），银屑病、特应症、特应性皮炎、痤疮、寻常型痤疮、粉刺型痤疮、炎性痤疮、结节囊肿性痤疮、瘢痕性痤疮、颈项部瘢痕性痤疮、化脓性汗腺炎、嗜中性皮肤病、坏疽性脓皮病、急性发热性嗜中性皮肤病（斯威特综合征）、持久隆起性红斑（EED）、嗜中性外分泌性汗腺炎、组织细胞样嗜中性皮肤病、肠旁路综合征皮肤病、白塞病、栅栏状嗜中性肉芽肿性皮炎、嗜中性荨麻疹性皮肤病、脱发、非瘢痕性脱发、斑秃（AA）（包含斑块型AA、全秃（AT）、普秃（AU）、雄激素源性脱发（AGA）、男性及女性型AGA、蛇形斑秃、马蹄形斑秃）、静止期脱发、头癣、稀毛症、单纯性遗传性稀毛症、瘢痕性脱发、毛发扁平苔藓、中央离心性疤痕性脱发、前额纤维化性脱发、眉毛脱落、鼻内毛发脱落；白癜风，所述白癜风包含节段型白癜风、单节段型白癜风、双节段型白癜风、或多节段型白癜风、非节段型白癜风（包含肢端型白癜风、面部型白癜风、或肢端面部型白癜风、面部中央型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、泛发型白癜风、普发型白癜风）、混合型白癜风（非节段型白癜风伴发节段型白癜风）、局限型白癜、孤立性粘膜型白癜风、或者伴有或不伴有白发（身体毛发受累）的白癜风；免疫性大疱性疾病，如（例如），大疱性类天疱疮、疤痕性类天疱疮、寻常型天疱疮、线性IgA疾病；皮肤病药物反应、以及瘙痒（痒病），包含（例如），特应性瘙痒、干燥性瘙痒、与银屑病相关的瘙痒（“银屑病性痒病”）、急性瘙痒、慢性瘙痒、特发性瘙痒、慢性特发性痒病、肝胆相关性痒病、肾相关性痒病、慢性单纯性苔藓相关性瘙痒、结节性痒疹、II型糖尿病、垂体炎、特发性血小板减少性紫癜、金属诱导的自身免疫、自身免疫性聋（包含，例如，梅尼埃病）、间质性膀胱炎、小肠结肠炎、眼部炎症、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、皮肤

癌、器官移植排斥、骨髓移植排斥、移植物抗宿主反应(例如,移植物抗宿主病)、同种异体移植排斥(例如,急性同种异体移植排斥或慢性同种异体移植排斥)、早期移植、糖尿病、骨髓增生性紊乱、排斥反应(例如,同种异体移植排斥)、骨吸收疾病、哮喘(例如,支气管哮喘)、特应症、自身免疫性甲状腺紊乱、慢性非典型中性粒细胞与脂肪代谢障碍性皮肤病和高温综合征(CANDLE综合征)、SAVI(干扰素基因刺激蛋白(STING)相关的婴儿期起病型血管病变)、肾病、心肌炎、自身免疫性疾病的继发血液学表现(例如,贫血)、自身免疫性溶血综合征、自身免疫性肝炎和炎性肝炎、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性血小板减少、硅酮植入相关的自身免疫性疾病、药物诱导的自身免疫、HIV相关的自身免疫性综合征;急性感染和慢性感染、脓毒症综合征(例如)脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、外毒素诱导的中毒性休克、革兰氏阴性脓毒症、革兰氏阳性脓毒症、真菌性脓毒症、中毒性休克综合征;氧过多诱导的炎症、再灌注损伤、术后创伤、组织损伤、疼痛(例如)急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、或纤维肌痛、自身免疫紊乱、慢性炎性紊乱、急性炎性紊乱、自身炎性紊乱、纤维化紊乱、代谢紊乱、瘤形成、或心血管紊乱或脑血管紊乱、皮肤紊乱、瘙痒、毛发缺损紊乱、癌症、赘生物、炎性病况、结缔组织病和自身免疫病况、赘生物、恶性肿瘤、骨髓增生性紊乱、造血组织赘生物、脊髓赘生物、包含骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多、原发性血小板增多、急性白血病和慢性白血病、淋巴瘤、包含蕈样肉芽肿病的皮肤淋巴瘤、其他骨髓性恶性肿瘤和骨髓增生异常综合征的淋巴组织赘生物、特应性皮炎、银屑病、寻常型银屑病、皮肤致敏、皮肤刺激、皮疹、接触性皮炎、变应性接触致敏、变应性皮炎、炎性皮肤病、嗜中性皮肤病、瘙痒、特应性痒病、特应性皮炎相关性痒病、自身免疫应答、自身免疫性结缔组织病、细菌感染、胆汁性痒病、免疫应答的广泛激活、体虱、大疱性疾病、肱桡肌瘙痒、脑肿瘤、慢性特发性瘙痒、接触性皮炎、胆汁郁积、皮肤幼虫移行症、皮肤T细胞淋巴瘤、神经系统损害、头皮屑、寄生虫妄想症、皮肌炎、妊娠皮肤病、糖尿病、药疹、神经元过程和感觉知觉的调节异常、湿疹、嗜酸性毛囊炎、皮肤上的异物或装置、真菌感染、妊娠性类天疱疮、头虱、疱疹、化脓性汗腺炎、坏疽性脓皮病、荨麻疹、霍奇金病、甲状旁腺功能亢进、特发性慢性痒病、炎症、昆虫感染、昆虫咬伤、昆虫刺伤、妊娠期肝内胆汁郁积、缺铁性贫血、外源性阿片类药物或合成阿片类物质的增加的累积、内部癌症、黄疸、扁平苔癣、硬化性萎缩性苔癣、红斑狼疮、淋巴瘤、淋巴瘤相关性痒病、白血病相关性痒病、恶性肿瘤、肥大细胞增生病、绝经期、多发性硬化、赘生物、神经刺激、神经原性痒病、神经性痒病、感觉异常性背痛、背痛、强迫性障碍、寄生虫感染、丘疹性荨麻疹荨麻疹、虱病、外周神经病变、光照性皮炎、真性红细胞增多、精神疾病、精神性痒病、HIV相关性瘙痒性丘疹、妊娠瘙痒性荨麻疹性丘疹及斑块病(PUPP)、银屑病相关性痒病、银屑病性痒病、阴虱、点状掌跖角皮病、肾痒病、类风湿性关节炎、疥疮、瘢痕生长、修面、脂溢性皮炎、瘀滞性皮炎、晒斑、游泳者痒病、系统性免疫衰老、触幻觉、Th17相关性炎症、甲状腺疾病、尿毒症、尿毒症性痒病、荨麻疹、荨麻疹性痒病、水痘、病毒感染、伤口或痂愈合、干燥病、冻疮样红斑狼疮、多软骨炎、复发性多软骨炎、免疫介导的肾病、前列腺癌、肾癌、肝癌、乳腺癌、甲状腺癌、卡波西肉瘤、卡斯尔门病、胰腺癌、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、真性红细胞增多(PV)、原发性血小板增多(ET)、骨髓纤维化骨髓样化生(MMM)、原发性骨髓纤维化(PMF)、慢性髓细胞白血病(CML)、慢性粒-单核细胞型白血病(CMML)、嗜酸细胞增多综合征(HES)、特发性骨髓纤维化(IMF)、系统性肥大细胞病(SMCD)、系统性硬化/硬皮病、狼疮性肾炎、伤口愈合、手术瘢痕形成、脊髓损伤、中枢神

经系统瘢痕形成、急性肺损伤、囊性纤维化、成人呼吸窘迫综合征、急性肺损伤、药物诱导的肺损伤、肾小球肾炎、慢性肾脏疾病(例如,糖尿病性肾病)、高血压诱导的肾病、消化道或胃肠道纤维化、肝脏纤维化或胆管纤维化、肝纤维化(例如,非酒精性脂肪性肝炎、丙型肝炎、或肝细胞癌)、肝硬化(例如,原发性胆汁性肝硬化或归因于脂肪性肝病的肝硬化(例如,酒精性脂肪变性和非酒精性脂肪变性))、辐射诱导的纤维化(例如,头颈部纤维化、胃肠道纤维化或肺纤维化)、原发性硬化性胆管炎、再狭窄、心脏纤维化(例如,心内膜心肌纤维化或心房纤维化)、眼部瘢痕形成、纤维硬化、纤维化癌症、纤维瘤(fibroids)、纤维瘤(fibroma)、纤维腺瘤、纤维肉瘤、移植性动脉病、纵隔纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化、进行性大块纤维化、肾源性系统性纤维化、肥胖症、类固醇耐药性、葡萄糖耐受不良、代谢综合征、血管生成紊乱、多发性骨髓瘤、白血病(例如,急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病和慢性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病、或前髓细胞白血病)、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、肥大细胞瘤、霍奇金病或非霍奇金病)、骨髓增生异常综合征、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤;星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤;黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡状癌、卡波西肉瘤、黑素瘤、畸胎瘤、横纹肌肉瘤、转移性紊乱和骨紊乱、以及骨癌、口腔癌/咽癌、食管癌、喉癌、胃癌、肠癌、结肠癌、直肠癌、肝癌、神经癌、脑癌(例如,神经胶质瘤或多形性成胶质细胞瘤)、头颈癌、咽喉癌、卵巢癌、子宫癌、睾丸癌、膀胱癌、肾癌、胆囊癌、宫颈癌、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化性冠状动脉再狭窄、急性冠状动脉综合征、心肌梗死、心脏移植血管病变、中风、脊髓损伤、神经元缺血、以及外周神经病变。

[0367] 在一些实施方案中,附加的示例性紊乱包含(但不限于):来自器官移植(包含异种移植)的并发症,如移植物抗宿主反应(例如,移植物抗宿主病)、同种异体移植排斥(例如,急性同种异体移植排斥或慢性同种异体移植排斥)、早期移植、糖尿病、骨髓增生性紊乱、排斥反应(例如,急性同种异体移植排斥);骨吸收疾病、哮喘(例如,支气管哮喘)、特应性、自身免疫性甲状腺紊乱、慢性非典型中性粒细胞与脂肪代谢障碍性皮肤病和高温综合征(CANDLE综合征)、SAVI(干扰素基因刺激蛋白(STING)相关的婴儿期起病血管病变)、溃疡性结肠炎、炎性肠病、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、白塞病、重症肌无力、肾病、和心肌炎、自身免疫性疾病的继发血液学表现(例如,贫血)、自身免疫性溶血综合征、自身免疫性肝炎和炎性肝炎、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性血小板减少、硅酮植入相关的自身免疫性疾病、药物诱导的自身免疫、HIV相关的自身免疫性综合征;急性感染和慢性感染、脓毒症综合征(例如,脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、外毒素诱导的中毒性休克、革兰氏阴性脓毒症、革兰氏阳性脓毒症、真菌性脓毒症、中毒性休克综合征);氧过多诱导的炎症、再灌注损伤、术后创伤、组织损伤、疼痛(例如,急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、或纤维肌痛)。

[0368] 在一些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱是哮喘。在实施方案中,所述哮喘是变应性哮喘、非变应性哮喘、变应性支气管肺真菌病、阿斯匹林诱导的哮喘、成年起病型哮喘、固定气流阻塞型哮喘、运动诱导的哮喘、咳嗽变异性哮喘、工作相关性哮喘、夜间哮喘、哮喘并发肥胖症、嗜酸细胞性哮喘、激素抵抗型哮喘(steroid-resistant asthma)/重度哮喘、外源性哮喘、或内源性哮喘/隐源性哮喘(cryptogenic asthma)。

[0369] 在一些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱是白癜风。在实施方案中,所述白癜风是节段型白癜风(包含单节段型白癜风、双节段型白癜风或多节段型白癜风)、非节段型白癜风(包含肢端型白癜风、面部型白癜风、或肢端面部型白癜风、面部中央型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、泛发型白癜风、普发型白癜风)、混合型白癜风(非节段型白癜风伴发节段型白癜风)、局限型白癜风、孤立性粘膜型白癜风、或者伴有或不伴有白发(身体毛发受累)的白癜风、或者下文表1中示出的任何类型的白癜风:

[0370] 表1白癜风的分类

名称	亚类	注释
[0371]	非节段型白癜风	肢端面部型
		通常限于面部、头部、手部、和脚部
		泛发型
		对称性斑,主要位于手部、手指、面部和创伤暴露的区域
		粘膜型(至少涉及两个位点)
		口腔粘膜和/或生殖器粘膜的受累,伴随其他皮肤位点受累
		普发型
		色素脱失影响 80%-90%的身体表面
	节段型白癜风	单节段型
		分布在身体一侧的一个或更多个色素脱失斑
		双节段型
		分布于单侧或双侧的双节段病变
		多节段型
		分布于单侧或双侧的多节段病变
	混合型白癜风	SV 和 NSV 的出现
		SV, 然后是 NSV (至少 6 个月的延迟)。至少 20%的皮肤节段受到 SV 的影响。
	未分类的白癜风	局限型白癜风
		不具有节段型分布的单独的斑。至少两年之后不会演变成 NSV
		粘膜型白癜风(仅涉及一个位点)
		口腔粘膜或生殖器粘膜的唯一受累

[0372] 在一些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱是皮肤紊乱。在实施方案中,所述皮肤紊乱是特应性皮炎、银屑病、寻常型银屑病、皮肤致敏、皮肤刺激、皮疹、接触性皮炎、变应性接触致敏、变应性皮炎、炎性皮肤病、或嗜中性皮肤病。

[0373] 在一些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱是瘙痒。如本文所使用的,“瘙痒”与“痒病”是可互换的。在一些实施方案中,瘙痒包含慢性特发性瘙痒、以及其他瘙痒紊乱的瘙痒成分。在一些实施方案中,瘙痒可以是选自由下列组成的组的疾病或病况的症状:变态反应、节肢动物咬伤、脚癣、特应性皮炎(AD)、特应性痒病、特应性皮炎相关性痒病、自身免疫应答、自身免疫性结缔组织病、细菌感染、胆汁性痒病、免疫应答的广泛激活、体虱、大疱性疾病、肱桡肌瘙痒、脑肿瘤、慢性特发性瘙痒、接触性皮炎、胆汁郁积、皮肤幼虫移行症、皮肤T细胞淋巴瘤、神经系统损害、头皮屑、寄生虫妄想症、皮炎、妊娠皮肤病、糖尿病、药疹、神经元过程和感觉知觉的调节异常、湿疹、嗜酸性毛囊炎、皮肤上的异物或装置、真菌感染、妊娠性类天疱疮、头虱、疱疹、化脓性汗腺炎、荨麻疹、霍奇金病、甲状旁腺功能亢进、特发性慢性痒病、炎症、昆虫感染、昆虫咬伤、昆虫刺伤、妊娠期肝内胆汁郁积、缺铁性贫血、外源性阿片类药物或合成阿片类物质的增加的累积、内部癌症、黄疸、扁平苔藓、硬化性萎缩性苔藓、红斑狼疮、淋巴瘤、淋巴瘤相关性痒病、白血病相关性痒病、恶性肿瘤、肥大细胞增生病、绝经期、多发性硬化、赘生物、神经刺激、神经原性痒病、神经性痒病、

感觉异常性背痛、感觉异常性背痛、强迫性障碍、寄生虫感染、丘疹性荨麻疹、虱病、外周神经病变、光照性皮炎、真性红细胞增多、精神疾病、精神性痒病、HIV相关性瘙痒性丘疹、妊娠瘙痒性荨麻疹性丘疹及斑块病(PUPPP)、银屑病、银屑病相关性痒病、银屑病性痒病、阴虱、点状掌跖角皮病、肾痒病、类风湿性关节炎、疥疮、瘢痕生长、修面、脂溢性皮炎、瘀滞性皮炎、晒斑、游泳者痒病、系统性免疫衰老、触幻觉、Th17相关性炎症、甲状腺疾病、尿毒症、瘙痒或尿毒症性痒病、荨麻疹、荨麻疹性痒病、水痘、病毒感染、伤口或痂愈合、以及干燥病。

[0374] 在一些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱是毛发缺损紊乱。在实施方案中,毛发缺损紊乱选自脱发、斑秃、斑块型斑秃、全秃、普秃、蛇形斑秃、马蹄形斑秃、雄激素源性脱发(男性及女性型毛发缺损)、静止期脱发、头癣、稀毛症、单纯性遗传性稀毛症、瘢痕性脱发、毛发扁平苔藓、中央离心性疤痕性脱发、前额纤维化性脱发、眉毛脱落、脱发性毛囊炎、或鼻内毛发脱落。

[0375] 在一些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱是结缔组织病。在实施方案中,结缔组织病选自SLE(系统性红斑狼疮)、皮肤狼疮(例如,SCLE、盘状狼疮)、冻疮样红斑狼疮、肌炎、多肌炎、皮肌炎、硬皮病、斯耶格伦综合征、多软骨炎(复发性多软骨炎)、血管炎、或大血管血管炎。

[0376] 在一些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱是肾病。在实施方案中,肾病选自免疫介导的肾病、自身免疫性肾病、慢性进行性肾病、糖尿病性肾病、肾纤维化、缺血/再灌注损伤相关性肾病、HIV相关性肾病、输尿管梗阻性肾病、肾小球硬化症、蛋白尿、肾病综合征、多囊性肾脏疾病、常染色体显性多囊性肾脏疾病或糖尿病性肾脏疾病。

[0377] 在一些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱是癌症。在实施方案中,所述癌症是实体瘤。

[0378] 在实施方案中,所述癌症是前列腺癌、泌尿生殖器癌、肾癌(renal cancer)、肝癌(hepatic cancer)、乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、卡波西肉瘤、卡斯尔门病、胰腺癌(pancreatic cancer)、皮肤癌、骨癌、卵巢癌、肝癌(liver cancer)、非小细胞肺癌、脑癌、喉癌、胆囊癌、胰腺癌(cancer of pancreas)、直肠癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、神经组织癌、头颈癌、结肠癌、胃癌、支气管癌、肾癌(kidney cancer)、基底细胞癌、鳞状细胞癌、转移性皮肤癌、骨肉瘤、尤因肉瘤、骨髓瘤、巨细胞瘤、小细胞肺肿瘤、胰岛细胞瘤、原发性脑肿瘤、淋巴细胞肿瘤和粒细胞肿瘤、毛细细胞瘤、腺瘤、增生、髓样癌、嗜铬细胞瘤、粘膜神经瘤、肠神经节瘤、卵巢肿瘤、宫颈非典型增生、神经母细胞瘤、成视网膜细胞瘤、软组织肉瘤、恶性类癌瘤、局部皮肤病变、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、骨肉瘤、恶性高钙血症、腺癌、多形性成胶质细胞瘤(glioblastoma multiforma)、白血病、淋巴瘤、恶性黑素瘤、以及表皮样癌。

[0379] 在实施方案中,所述癌症是淋巴瘤、白血病、或多发性骨髓瘤。

[0380] 在一些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱是骨髓增生性紊乱(MPD)。在实施方案中,所述MPD是真性红细胞增多(PV)、原发性血小板增多(ET)、骨髓纤维化伴髓样化生(MMM)、原发性骨髓纤维化(PMF)、慢性髓细胞白血病(CML)、慢性粒-单核细胞型白血病(CMML)、嗜酸细胞增多综合征(HES)、特发性骨髓纤维化(IMF)、或系统性肥大细胞病(SMCD)。

[0381] 在实施方案中,所述骨髓增生性紊乱是骨髓纤维化。

[0382] 在实施方案中,所述骨髓增生性紊乱是原发性骨髓纤维化(PMF)。

[0383] 在一些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱是骨吸收疾病。在实施方案中,所述骨吸收疾病是骨质疏松症、骨关节炎、与激素失衡相关的骨吸收、与激素疗法相关的骨吸收、与自身免疫性疾病相关的骨吸收、或与癌症相关的骨吸收。

[0384] 在一些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱是纤维化紊乱。示例性纤维化紊乱包含系统性硬化/硬皮病、狼疮性肾炎、结缔组织病、伤口愈合、手术瘢痕形成、脊髓损伤、中枢神经系统瘢痕形成、急性肺损伤、肺纤维化(例如,特发性肺纤维化或囊性纤维化)、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫综合征、急性肺损伤、药物诱导的肺损伤、肾小球肾炎、慢性肾脏疾病(例如,糖尿病性肾病)、高血压诱导的肾病、消化道或胃肠道纤维化、肾纤维化、肝脏纤维化或胆管纤维化、肝纤维化(例如,非酒精性脂肪性肝炎、丙型肝炎、或肝细胞癌)、肝硬化(例如,原发性胆汁性肝硬化或归因于脂肪性肝病的肝硬化(例如,酒精性脂肪变性和非酒精性脂肪变性))、辐射诱导的纤维化(例如,头颈部、胃肠道或肺部)、原发性硬化性胆管炎、再狭窄、心脏纤维化(例如,心内膜心肌纤维化或心房纤维化)、眼部瘢痕形成、纤维硬化、纤维化癌症、纤维瘤(fibroids)、纤维瘤(fibroma)、纤维腺瘤、纤维肉瘤、移植性动脉病、疤痕疙瘩、纵隔纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化、进行性大块纤维化、和肾源性系统性纤维化。

[0385] 在一些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病或紊乱是代谢紊乱。示例性代谢紊乱包含肥胖症、类固醇耐药性、葡萄糖耐受不良和代谢综合征。在一些实施方案中,ITK介导的疾病或紊乱是瘤形成。示例性瘤形成包含癌症。在一些实施方案中,示例性瘤形成包含血管生成紊乱、多发性骨髓瘤、白血病(例如,急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病和慢性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病、或前髓细胞白血病)、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、肥大细胞瘤、霍奇金病或非霍奇金病)、骨髓增生异常综合征、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤;星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤;黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡状癌、卡波西肉瘤、黑素瘤、畸胎瘤、横纹肌肉瘤、转移性紊乱和骨紊乱、以及骨癌、口腔癌/咽癌、食管癌、喉癌、胃癌、肠癌、结肠癌、直肠癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌或小细胞肺癌)、肝癌、胰腺癌、神经癌、脑癌(例如,神经胶质瘤或多形性成胶质细胞瘤)、头颈癌、咽喉癌、卵巢癌、子宫癌、前列腺癌、睾丸癌、膀胱癌、肾癌、乳腺癌、胆囊癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、和皮肤癌。

[0386] 在一些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的紊乱是心血管紊乱和脑血管紊乱。示例性心血管紊乱包含动脉粥样硬化、动脉粥样硬化性冠状动脉再狭窄、急性冠状动脉综合征、心肌梗死、心脏移植物血管病变和中风。示例性脑血管疾病包含具有炎性成分或细胞凋亡成分的中枢神经系统紊乱、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、脊髓损伤、神经元缺血和外周神经病变。

[0387] 本文还提供用作药物的本文公开的化合物。本文还提供用作用于治疗ITK介导的或JAK3介导的疾病的药物的本文公开的化合物。还提供本文公开的化合物作为药物的应用。还提供本文公开的化合物作为用于治疗ITK介导的或JAK3介导的疾病的药物的应用。还提供用于制造用于治疗ITK介导的或JAK3介导的疾病的药物的本文公开的化合物。还提供本文公开的化合物用于治疗ITK介导的或JAK3介导的疾病的的应用。本文还提供抑制ITK的方法,方法包括使ITK与本文公开的化合物接触。本文还提供抑制JAK3的方法,方法包括使

JAK3与本文公开的化合物接触。

[0388] 本文还提供用于在患者中实现效果的方法,方法包括向患者施用治疗有效量的本文公开的化合物,其中效果选自认知增强。

[0389] 在某些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病选自瘙痒、脱发、斑秃、白癜风、男性型雄激素源性脱发、女性型雄激素源性脱发、特应性皮炎、和银屑病。

[0390] 在某些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病选自关节炎、银屑病性关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、成年型斯蒂尔病、以及血清阴性脊椎关节病。

[0391] 在某些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病选自炎症肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、乳糜泻、肠炎、结肠炎、胃炎、以及嗜酸细胞性胃炎。

[0392] 在某些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病选自哮喘、变应性哮喘、嗜酸细胞性哮喘、鼻炎、以及鼻炎。

[0393] 在某些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病选自淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、以及白血病。

[0394] 在某些实施方案中,ITK介导的或JAK3介导的疾病选自器官移植排斥或骨髓移植排斥、以及移植物抗宿主病(GVHD)。

[0395] 一些实施方案针对在生物样品中抑制ITK活性或JAK3活性的方法,方法包括使生物样品与本文所描述的化合物或药物组合物接触。

[0396] 除了对于人治疗有用之外,本文公开的化合物和组合物对于伴侣动物、外来动物和农场动物(包含哺乳动物、啮齿动物等)的兽医治疗也可以是有用的。更优选的动物包含马、狗、和猫。

[0397] 组合疗法

[0398] 本发明的化合物可以(单独或于另外的药物活性成分组合)使用,以治疗病况(如上文先前所描述的那些病况)。本发明的一种或多种化合物和其他的一种或多种药物活性化合物同时施用(以相同的剂型或者以单独的剂型)或者顺序施用。因此,在一实施方式中,本发明包括通过向受试者施用治疗有效量的一种或更多种本发明的化合物以及一种或更多在另外的药物活性化合物来治疗病况的方法。

[0399] 在实施方案中,所述组合物还包括附加的药物药剂,附加的药物药剂选自化学治疗剂或抗增殖剂、抗病毒剂、抗生素、抗组胺剂、润滑剂、全身性光线疗法、补骨脂素光化学疗法、激光疗法、激素替代疗法、抗炎药剂、免疫调节剂或免疫抑制剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的药剂、用于治疗糖尿病的药剂、用于治疗免疫缺陷紊乱的药剂、以及免疫检查点抑制剂。本公开的化合物和药学上可接受的组合物可以用于组合疗法中,即,化合物和药学上可接受的组合物可以具有与其他疗法组合用于治疗免疫紊乱、炎性紊乱、增生性紊乱和变应性紊乱的潜在效用。实例包含(但不限于)与类固醇、白三烯拮抗剂、抗组胺药、抗癌药剂、蛋白激酶抑制剂、环孢霉素、雷帕霉素、或免疫检查点抑制剂共同施用。

[0400] 癌细胞往往使用免疫检查点分子来逃避或阻抑免疫系统的攻击。因此,免疫检查点分子在癌细胞表面上的表达防止免疫细胞(如T细胞)将其识别为“异物”或“异常”。因此,免疫检查点抑制剂是阻滞抑制性免疫检查点分子从而导致经由T细胞识别的免疫系统激活的化合物。

[0401] 由于最初被指示用于晚期黑素瘤的两种检查点抑制剂药物-伊匹单抗(例如,

YERVOY[™];一种通过靶向CTLA-4起作用以激活免疫系统的单克隆抗体)和派姆单抗(例如,KEYTRUDA[™];一种靶向程序性细胞死亡1(PD-1)受体的人源化抗体)的效果,抑制性检查点分子已经被越来越多地视为用于癌症免疫疗法的新靶标。被称为纳武单抗的另一种检查点抑制剂(例如,OPDIVO[™])阻滞PD-1与程序性细胞死亡配体1(PD-L1)之间的相互作用,从而阻止免疫抑制。

[0402] 能够抑制一种或更多种免疫检查点分子的任何分子可以在本文公开的方法中作为附加的药物药剂使用。这样的免疫检查点抑制剂包含(但不限于)抗体或抗体的功能片段、抑制性多肽、小分子化学化合物、和/或抑制性核酸(如(但不限于)反义寡核苷酸、小抑制性RNA(siRNA)、小发夹RNA(shRNA)、和/或催化性核酸(如核酶))。适合于用于本文公开的方法中任何一种被检查点抑制剂靶向的免疫检查点分子包含(但不限于)下列中的一种或更多种:腺苷A_{2A}受体(A2AR)、B7-H3(亦称CD276;例如,MGA271)、细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4;亦称CD152;例如,伊匹单抗;AGEN-1884(Agenus)、程序性细胞死亡配体1(PD-L1;亦称CD274;例如,MDX-1105(Bristol Myers Squibb)、WBP-3155(C-stone)、LY3300054(Eli Lilly))、程序性细胞死亡蛋白1(PD-1;亦称CD279;例如,派姆单抗、SHR-1210(Incyte)、STI-A1110(Sorrento)、REGN2810(Regeneron)、CT-011(匹地利珠单抗;Curetech)、PDR-001(Novartis)、BGB-A317(BeiGene)、TSR-042(Tesaro)、ENUMC-8(Enumeral)、MGD-013(MacroGenics;针对PD1和Lag3的双特异性抗体)、B7-H4(亦称VTCN1)、含T细胞免疫球蛋白粘蛋白域3(TIM3;亦称HAVCR2)、B和T淋巴细胞弱化子(BTLA;亦称CD272)、吡咯啉-2,3-双加氧酶(IDO)、杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR;例如,利瑞鲁单抗(lirilumab))、淋巴细胞激活基因3(LAG-3;例如,BMS-986016)、具有Ig域和ITIM域的T细胞免疫受体(TIGIT;亦称WUCAM和Vstm3)、ILT-3、ILT-4、和/或T细胞激活的V域Ig抑制因子(VISTA)。

[0403] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是拮抗抗体,如(但不限于)伊匹单抗(Bristol-Myers Squibb)、纳武单抗(Bristol-Myers Squibb)、派姆单抗(Merck)、德瓦鲁单抗(Medimmune)、阿特珠单抗(Genentech/Roche)、替西木单抗(Medimmune)、和/或阿维鲁单抗(Pfizer)中的一种或更多种。

[0404] 本公开的化合物和药物组合物可以通过另外的药物药剂的顺序施用或共同施用于预防或治疗ITK介导的紊乱。

[0405] 在某些情况下,将本文所描述的化合物中的至少一种或所述化合物的衍生物与另外的药物药剂组合施用可以是适当的。仅作为示例,如果患者在接受本文化合物之一时经历的副作用之一是高血压,则将抗高血压药剂与初始药物药剂组合施用可以是适当的。或者,仅作为示例,可以通过佐剂的施用来增强本文所描述的化合物之一的治疗效果(即,佐剂本身仅可以具有最小的治疗益处,但在与另外的药物药剂组合时,增强了对患者的整体治疗益处)。或者,仅作为示例,可以通过将本文所描述的化合物之一与也具有治疗益处的另外的药物药剂(其也包含治疗方案)一起施用来增加患者所经历的益处。仅作为示例,在涉及本文所描述的化合物之一的施用的针对糖尿病的治疗中,也可以通过向患者提供针对糖尿病的另外的药物药剂来产生增加的治疗益处。在任何情况下,无论正在治疗的疾病、紊乱或病况,患者所经历的整体益处可以仅是两种药物药剂的累加,或者患者可以经历协同益处。

[0406] 可能的组合疗法的具体非限制性实例包含本文实施方案的化合物与下列物质的使用:化疗治疗剂或抗增殖剂、抗炎药剂、免疫调节剂或免疫抑制剂、神经营养因子、用于治疗心血管疾病的药剂、用于治疗糖尿病的药剂、或者用于治疗免疫缺陷紊乱的药剂。

[0407] 用于炎症的可能的组合疗法的具体非限制性实例包含本公开的某些化合物与下列物质的使用:(1)皮质类固醇,包括但不限于可的松、地塞米松、和甲泼尼龙;(2)非甾体类抗炎药(NSAID),包括但不限于布洛芬、萘普生、对乙酰氨基酚、阿司匹林、非诺洛芬(NALFONTM)、氟比洛芬(ANSAIDTM)、酮洛芬、奥沙普秦(DAYPROTM)、双氯芬酸钠(VOLTARENTM)、双氯芬酸钾(CATAFLAMTM)、依托度酸(etodolac)(LODINETM)、吲哚美辛(INDOCINTM)、酮咯酸(TORADOLTM)、舒林酸(CLINORILTM)、托美汀(TOLECTINTM)、甲氯芬那酸(MECLOMENTM)、甲芬那酸(PONSTELTM)、萘丁美酮(RELAFENTM)和吡罗昔康(FELDENETM);(3)免疫抑制剂,包括但不限于甲氨蝶呤(RHEUMATREXTM)、来氟米特(ARAVATM)、硫唑嘌呤(IMURANTM)、环孢菌素(NEORALTM)、SANDIMMUNETM、他克莫司和环磷酰胺(CYTOXANTM);(4)CD20阻滞剂,包括但不限于利妥昔单抗(RITUXANTM);(5)肿瘤坏死因子(TNF)阻滞剂,包括但不限于依那西普(ENBRELTM)、英利昔单抗(infliximab)(REMICADETM)和阿达木单抗(HUMIRATM);(6)白介素-1受体拮抗剂,包括但不限于阿那白滞素(KINERETTM);(7)白介素-6抑制剂,包括但不限于托珠单抗(ACTEMRATM);(8)白介素-17抑制剂,包括但不限于AIN457;(9)詹纳斯激酶抑制剂,包括但不限于他索西替尼(tasocitinib);以及(10)syk抑制剂,包括但不限于福坦替尼(fostamatinib)。

[0408] 用于癌症的治疗的可能的组合疗法的具体非限制性实例包含本公开的某些化合物与下列物质的使用:(1)烷化剂,包括但不限于顺铂(PLATINTM)、卡铂(PARAPLATINTM)、奥沙利铂(ELOXATINTM)、链佐星(ZANOSARTM)、白消安(MYLERANTM)和环磷酰胺(ENDOXAN);(2)抗代谢物,包括但不限于巯基嘌呤(PURINETHOLTM)、硫鸟嘌呤、喷司他丁(NIPENTTM)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(ARA-CTM)、吉西他滨(GEMZARTM)、氟尿嘧啶(CARACTM)、亚叶酸(FUSILEVTM)和甲氨蝶呤(RHEUMATREXTM);(3)植物类碱和萜类化合物,包括但不限于长春新碱(ONCOVINTM)、长春碱和紫杉酚(TAXOLTM);(4)拓扑异构酶抑制剂,包括但不限于伊立替康(CAMPTOSARTM)、拓扑替康(HYCANTINTM)和依托泊苷(EPOSINTM);(5)细胞毒性抗生素,包括但不限于放线菌素D(COSMEGENTM)、阿霉素(ADRIAMYCINTM)、博来霉素(BLENOXANETM)和丝裂霉素(MITOSOLTM);(6)血管生成抑制剂,包括但不限于舒尼替尼(SUTENTTM)和贝伐单抗(AVASTINTM);(7)酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于伊马替尼(GLEEVECTM)、埃罗替尼(TARCEVATM)、拉帕替尼(lapatinib)(TYKERBTM)和阿昔替尼(INLYTATM);以及(8)免疫检查点抑制剂,包括但不限于阿特珠单抗(atezolizumab)(TECENTRIQTM)、阿维鲁单抗(avelumab)(BAVENCIOTM)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(IMFINZITM)、伊匹单抗(ipilimumab)(YERVOYTM)、派姆单抗(pembrolizumab)(KEYTRUDATM)、纳武单抗(nivolumab)(OPDIVOTM)、和替西木单抗(tremelimumab)。

[0409] 在一些实施方案中,本文实施方案中公开的化合物也可以与多种其他药物药剂或治疗(例如,全身性(如口服或肠胃外)施用的药物药剂或治疗)共同施用(同时地或顺序地)。这样的全身性治疗的实例包含局部用或全身性皮质类固醇(如泼尼松)、抗生素(如红霉素、四环素和双氯西林)、抗真菌剂(如以商标名称DiflucanTM出售的酮康唑和氟康唑)、抗病毒剂(如以商标名称ValtrexTM出售的伐昔洛韦(valacyclovir)、阿昔洛韦(acyclovir)和

以商标名称FamvirTM出售的泛昔洛韦(famciclovir))、皮质类固醇、免疫抑制剂(如以商标名称CytosanTM出售的环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯(mycophenolate))、生物制剂(如以商标名称RituxanTM出售的利妥昔单抗、以商标名称EnbrelTM出售的依那西普、以商标名称HumiraTM出售的阿达木单抗、以商标名称RemicadeTM出售的英利昔单抗、以商标名称StelaraTM出售的优特克单抗(ustekinumab)、以及以商标名称AmeviveTM出售的阿法西普(alefacept))、和/或甲状腺激素代替物。

[0410] 在一些实施方案中,可以与本文公开的化合物组合使用的其他疗法包含例如巯基嘌呤、局部用或全身性皮质类固醇(如泼尼松、甲泼尼龙和泼尼松龙)、烷化剂(如环磷酰胺)、钙调磷酸酶抑制剂(如环孢菌素、西罗莫司和他克莫司)、肌苷—磷酸脱氢酶(IMPDH)的抑制剂(如麦考酚酯、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil)、硫唑嘌呤)、各种抗体(例如,抗淋巴细胞球蛋白(ALG)、抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、单克隆抗T细胞抗体(OKT3))、和辐射。这些各种药剂可以根据其标准剂量或常用剂量(如附随可商业获得的药物表格的处方信息中所规定的(另外参见The Physician's Desk Reference(2006版)中的处方信息))被使用。在一些实施方案中,当与本文实施方案的化合物组合使用时,可以降低这些药剂的标准剂量。在不限制本公开的范围的情况下,据信这样的组合可以产生具有更好的功效、更少的毒性、更长的作用持续时间、或更快的对疗法的响应的协同结果。在一些实施方案中,本文实施方案中的组合疗法可以以亚治疗量的本文实施方案的化合物、或附加的药物药剂、或本文实施方案的化合物与附加的药物药剂两者的形式施用。硫唑嘌呤目前可以品牌名称AzasanTM从Salix Pharmaceuticals, Inc. 获得;巯基嘌呤目前可以品牌名称PurinetholTM从Gate Pharmaceuticals, Inc. 获得;泼尼松和泼尼松龙目前可从Roxane Laboratories, Inc. 获得;甲泼尼龙目前可从Pfizer获得;西罗莫司(雷帕霉素)目前可以品牌名称RapamuneTM从Wyeth-Ayerst获得;他克莫司目前可以品牌名称PrografTM从Fujisawa获得;环孢菌素目前可以品牌名称SandimmuneTM从Novartis获得以及以品牌GengrafTM从Abbott获得;IMPDH抑制剂(如吗替麦考酚酯和麦考酚酸)目前可以品牌名称CellceptTM从Roche获得以及以品牌名称MyforticTM从Novartis获得;硫唑嘌呤目前可以品牌名称ImuranTM从Glaxo Smith Kline获得;并且抗体目前可以品牌名称OrthocloneTM从Ortho Biotech获得,以品牌名称SimulectTM(巴利昔单抗(basiliximab))从Novartis获得,以及以品牌名称ZenapaxTM(达利珠单抗(daclizumab))从Roche获得。

[0411] 在一些实施方案中,本文实施方案的化合物与以上药物药剂或疗法和/或与针对另外的疾病的药物药剂或疗法联合施用、附随施用或辅助施用。例如,本文实施方案的化合物可以与甲状腺激素替代疗法或与抗炎疗法或免疫调节疗法组合。

[0412] 在任何情况下,可以以任何顺序或者甚至同时地施用多种药物药剂(其中至少一种为本文公开的化合物)。如果同时施用,则可以以单一统一的形式或者以多种形式(仅作为示例,作为单个丸剂或作为两个单独的丸剂)提供多种药物药剂。可以以多剂量给予药物药剂之一,或者可以以多剂量给予两种药物药剂。如果不同时施用,则多剂量之间的时间可以从几分钟至八周的任何持续时间,或者在适合于维持期望的治疗功效的任何间隔。在一些实施方案中,多剂量之间的时间可以是一分钟、一小时、六小时、一天、两天、三天、四天、五天、六天、一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周或八周。

[0413] 因此,在另一方面,某些实施方案提供用于在需要这样的治疗的人受试者或动物

受试者中治疗ITK介导的紊乱的方法,方法包括向所述受试者施用有效降低或预防受试者中的所述紊乱的一定量的本文公开的化合物与本领域已知的用于治疗所述紊乱的至少一种附加药剂的组合。在相关方面,某些实施方案提供治疗组合物,治疗组合物包括至少一种本文公开的化合物与用于治疗ITK介导的紊乱的一种或更多种附加药剂的组合。

[0414] 在另外的实施方案中,提供药物组合物,该药物组合物包括一种或更多种本发明的化合物、一种或更多种附加的药物活性化合物、以及药学上可接受的载体。

[0415] 在另外的实施方案中,一种或更多种附加的药物活性化合物选自由下列组成的组:抗炎药、抗动脉粥样硬化药、免疫抑制药、免疫调节药、细胞生长抑制药物、抗增殖剂、血管生成抑制剂、激酶抑制剂、细胞因子阻滞剂、以及细胞粘附分子的抑制剂。

[0416] 在另外的实施方案中,药物组合物还可以包含一种或更多种附加的药物药剂(如化学治疗剂、类固醇、抗炎化合物、或免疫抑制剂)。

[0417] 本文所描述的ITK抑制剂组合物还可选地与其他治疗试剂组合使用,根据对待治疗的病况的治疗价值来选择其他治疗试剂。通常,在采用组合疗法的实施方案中,本文所描述的药物组合物和其他药剂不必在同一药物组合物中施用,并且由于不同的物理特性和化学特性而可选地通过不同途径施用。通常根据已确立的方案进行初始施用,并且然后基于观察到的效果来改变剂量、施用模式和施用时间。在某些情况下,将本文所描述的ITK抑制剂组合物与另外的治疗剂组合施用是适当的。仅作为示例,如果患者在接受本文所描述的ITK抑制剂组合物时经历的副作用之一是皮疹,则将抗组胺药剂与初始治疗剂组合施用是适当的。或者,仅作为示例,通过也具有治疗益处的另外的药物药剂(其也包含治疗方案)的施用来增强ITK抑制剂的治疗效果。在任何情况下,无论正在治疗的疾病、紊乱或病况,患者所经历的整体益处仅是两种治疗剂的累加,或者患者经历协同益处。

[0418] 当药物用于治疗组合时,治疗有效的剂量不同。用于用实验方法确定在组合治疗方案中使用的药物和其他药剂的治疗有效的剂量的方法是备有证明文件的方法学。组合治疗还包含在各种时间开始和停止的周期治疗,以协助患者的临床管理。在任何情况下,以任何顺序或者甚至同时地施用多种治疗剂(其中一种为本文所描述的ITK抑制剂)。如果同时施用,则以单一统一的形式或者以多种形式(仅作为示例,作为单个丸剂或作为两个单独的丸剂)可选地提供多种治疗剂。

[0419] 在一些实施方案中,以多剂量给予治疗剂之一,或者以多剂量给予两种治疗剂。如果不同时施用,则多剂量之间的时间可选地从超过零周至小于十二周变化。

[0420] 此外,组合方法和组合物不限于仅使用两种药剂,还预期多种治疗组合的使用。应当理解的是,根据多种因素可选地改变用于治疗、预防或改善寻求缓解的一种或多种病况的剂量方案。这些因素包含受试者患有的紊乱、以及受试者的年龄、体重、性别、饮食和身体状况。因此,在一些实施方案中,实际采用的剂量方案在很大范围内变化,并且因此与本文阐述的剂量方案不同。

[0421] 组成本文公开的组合疗法的药物药剂可选地为旨在基本上同时施用的组合剂型或单独剂型。组成组合疗法的药物药剂也可选地被顺序施用,其中任一种药剂都通过需要两步施用方案被施用。两步施用方案可选地要求活性药剂的顺序施用或单独活性药剂的间隔施用。根据每种药物药剂的性质(如药物药剂的效能、溶解度、生物利用度、血浆半衰期和动力学特性),多个施用步骤之间的时间段的范围为从几分钟至几小时。目标分子浓度的昼

夜节律变化可选地用于确定最优剂量间隔。

[0422] 在另外的实施方案中,ITK抑制剂可选地与向患者提供附加益处或协同益处的程序结合使用。在疾病或病况的发生之前、在疾病或病况的发生期间或者在疾病或病况的发生之后,可选地施用ITK抑制剂和一种或多种附加的疗法,并且在一些实施方案中,施用含有ITK抑制剂的药物组合物的时间不同。因此,例如,将ITK抑制剂用作预防剂,并且连续地向具有发展病况或疾病倾向的受试者施用,以预防该疾病或病况的发生。在症状发作期间或者在症状发作之后立即可选地向受试者施用ITK抑制剂和组合物。虽然已经在本文中示出和描述了本发明的实施方案,但对于本领域技术人员将显而易见的是,这样的实施方案仅以示例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员继而将想到许多变化、改变和替换。应当理解的是,在本发明的一些实施方案中,在实践本发明中采用本文所描述的实施方案的各种替代方案。

[0423] ITK抑制剂可以与来自下列类别的药物组合施用:NSAID、免疫抑制药、免疫调节药、细胞生长抑制药物、抗增殖剂、血管生成抑制剂、生物制剂、类固醇、维生素D3类似物、类维生素A、其他激酶抑制剂、细胞因子阻滞剂、皮质类固醇和细胞粘附分子的抑制剂。在受试者患有动脉粥样硬化或与动脉粥样硬化相关的病况或者受试者处于患有动脉粥样硬化或与动脉粥样硬化相关的病况的风险的情况下,本文所描述的ITK抑制剂组合物可选地以任何组合与用于治疗动脉粥样硬化或与动脉粥样硬化相关的病况的一种或更多种药剂或方法一起使用。用于治疗动脉粥样硬化或与动脉粥样硬化相关的病况的治疗剂/治疗的实例包含(但不限于)下列中的任何一种:托彻普(torcetrapib)、阿斯匹林、烟酸、HMG CoA还原酶抑制剂(例如,阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、罗苏伐他汀(rosuvastatin)和辛伐他汀(simvastatin))、考来维纶(colesevelam)、消胆胺、考来替泊(colestipol)、吉非贝齐(gemfibrozil)、普罗布考(probucol)和氯贝特(clofibrate)。

[0424] 在受试者患有炎性病况或处于患有炎性病况的风险的情况下,本文所描述的ITK抑制剂组合物可选地以任何组合与用于治疗炎性病况的一种或更多种药剂或方法一起使用。

[0425] 一种或更多种附加的药物药剂(如,例如,抗炎药剂、类固醇、免疫抑制剂、以及一种或更多种其他ITK激酶抑制剂和/或其他激酶抑制剂(如JAK3激酶抑制剂、JAK1激酶抑制剂、JAK1/2激酶抑制剂、或JAK2激酶抑制剂(如例如WO 99/65909、WO 00/00202和/或WO/2004/099205中所描述的那些))或其他药剂)可以与用于治疗ITK相关的疾病、紊乱或病况的本发明的化合物组合使用。

[0426] 在某些实施方案中,附加的药物药剂选自紫杉烷类、bcr-abl的抑制剂、EGFR的抑制剂、DNA破坏剂、抗代谢物、紫杉酚、伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、厄洛替尼、吉非替尼、顺铂、奥沙利铂、卡铂、蒽环类药物、AraC、5-FU、喜树碱、阿霉素、伊达比星、紫杉酚、多西他赛、长春新碱、MEK抑制剂、U0126、KSP抑制剂、伏立诺他、派姆单抗、纳武单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、替西木单抗、和德瓦鲁单抗。

[0427] 在一些实施方案中,所述组合物还包括附加的药物药剂,附加的药物药剂选自化学治疗剂或抗增殖剂、抗病毒剂、抗生素、抗组胺剂、润滑剂、全身性光线疗法、补骨脂素光化学疗法、激光疗法、激素替代疗法、抗炎药剂、免疫调节剂或免疫抑制剂、神经营养因子、

用于治疗心血管疾病的药剂、用于治疗糖尿病的药剂、以及用于治疗免疫缺陷紊乱的药剂。

[0428] 在一些实施方案中,本文实施方案的一种或更多种化合物可以与ITK介导的紊乱的治疗中使用的一种或更多种其他治疗剂组合使用,并且与对单独的其他治疗剂的响应相比,可以改进治疗响应,而不会加剧其毒性作用。在一些实施方案中,本文实施方案的化合物可以与一种或更多种其他ITK抑制剂、和/或JAK1和/或JAK2和/或JAK3抑制剂、和/或TYK2抑制剂组合使用用于ITK介导的紊乱的治疗。累加效应或协同效应是这样的组合的期望的结果。附加的药剂可以与本发明化合物以单一剂型或连续剂型组合,或者药剂可以作为单独的剂型同时施用或顺序施用。在一些实施方案中,一种或更多种附加的药剂可以与本文所描述的至少一种ITK抑制剂组合地向患者施用,其中附加的药剂被间歇地(而非连续地)施用。

[0429] 例如,在某些实施方案中,局部施用或口服施用的本文所描述的ITK抑制剂/拮抗剂可以单独地用于斑秃(例如,斑块型斑秃、全秃、普秃)的治疗,或者与局部用或病灶内用皮质类固醇、局部用米诺地尔、口服用非那雄胺、口服用度他雄胺、接触致敏疗法(如用方酸二丁酯、二硝基氯苯、二苯环丙烯酮)、局部用或口服用甲氧沙林(methoxalen)和紫外线A(PUVA)、局部用蒽林、毛发移植术、或者已知对病况具有有益效果的其他疗法组合地用于斑秃(例如,斑块型斑秃、全秃、普秃)的治疗。

[0430] 例如,在某些实施方案中,局部施用或口服施用的本文所描述的ITK抑制剂/拮抗剂可以单独地用于男性型秃发或女性型秃发(雄激素源性脱发)的治疗,或者与局部用米诺地尔、口服用非那雄胺(在男性中)、口服用度他雄胺(在男性中)、局部用抗雄激素物质、毛发移植术、或者已知对病况具有有益效果的其他疗法组合地用于男性型秃发或女性型秃发(雄激素源性脱发)的治疗。

[0431] 例如,在某些实施方案中,化合物可以单独地用于白癜风(例如,局限型白癜风(localized vitiligo)、局限型白癜风(focal vitiligo)、泛发型白癜风、节段型白癜风、肢端型白癜风、面部型白癜风、肢端面部型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、混合型肢端面部型和寻常型白癜风、或普发型白癜风)的治疗,或者与局部用皮质类固醇、局部用他克莫司、局部用吡美莫司(pimecrolimus)、光线疗法(如用UVB、窄带UVB的紫外线疗法、口服用或局部用补骨脂素加上紫外线A(PUVA)、卡泊三醇(calcipotriene)或其他局部用维生素D类似物、准分子激光光线疗法)、全身性免疫抑制剂、手术治疗(如皮肤微型移植、自体表皮悬液的移植、遮盖剂(如用化妆品或二羟基丙酮等)、或者已知对病况具有有益效果的其他疗法组合地用于白癜风(例如,局限型白癜风(localized vitiligo)、局限型白癜风(focal vitiligo)、泛发型白癜风、节段型白癜风、肢端型白癜风、面部型白癜风、肢端面部型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、混合型肢端面部型和寻常型白癜风、或普发型白癜风)的治疗。

[0432] 在某些实施方案中,本公开的化合物可以与通过相同机制或通过不同机制起作用以实现胃肠道紊乱的治疗的一种或更多种药剂组合使用。可以顺序地或同时地(以单独的组合物或以同一组合物)施用不同的药剂。用于组合疗法的有用的药剂类别包含(但不限于)氨基水杨酸酯、类固醇、全身性免疫抑制剂、抗TNF α 抗体、TNF α 配体抑制剂、TNF结合剂、

抗VLA-4抗体、抗整合素Cv37抗体、抗菌剂、糖皮质激素激动剂、核因子 κ B抑制剂、5-脂氧合酶抑制剂、整合素 α -4/ β -7拮抗剂、环氧合酶抑制剂、IL-23拮抗剂、白三烯BLT受体拮抗剂、IL-6拮抗剂、IL-8拮抗剂、整合素拮抗剂、烟碱型乙酰胆碱受体激动剂、PPAR γ 激动剂、鞘氨醇-1-磷酸受体-1调节剂、B淋巴细胞抗原CD20抑制剂、钙调磷酸酶抑制剂、CD3拮抗剂、细胞粘附分子抑制剂、嗜酸粒细胞过氧化物酶抑制剂、肝素激动剂、ICAM1基因抑制剂、IL-13拮抗剂、IL-2受体 α 亚基抑制剂、胰岛素增敏剂、干扰素 β 配体、干扰素 γ 受体拮抗剂、白介素-1 β 配体调节剂、MAdCAM抑制剂、PDE 4抑制剂、鞘氨醇-1-磷酸受体1激动剂、TLR-9激动剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、ACTH受体激动剂、激活素受体拮抗剂、CCR5趋化因子拮抗剂、CCR9趋化因子拮抗剂、以及止泻药。

[0433] 可以与本公开的化合物组合使用的氨基水杨酸酯包含(但不限于)氨基水杨酸、奥沙拉嗪(osalazine)和柳氮磺胺吡啶。类固醇的实例包含(但不限于)泼尼松、泼尼松龙、氢化可的松、布地奈德(budesonide)、倍氯米松(beclomethasone)、以及氟替卡松(fluticasone)。对于炎症紊乱的治疗有用的全身性免疫抑制剂包含(但不限于)环孢菌素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、以及他克莫司(tacrolimus)。此外,包含(但不限于)英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、戈利木单抗(golimumab)和赛妥珠单抗(certolizumab)的抗TNF α 抗体可以用于组合疗法。通过其他机制起作用的有用的化合物包含抗VLA-4抗体(如那他珠单抗(natalizumab))、抗整合素 $\alpha_4\beta_7$ 抗体(如维多珠单抗(vedolizumab))、抗菌剂(如利福昔明(rifaximin))和止泻药(如洛哌丁胺(loperamide))。(Mozaffari et al. Expert Opin. Biol. Ther. 2014, 14, 583-600; Danese, Gut, 2012, 61, 918-932; Lam et al., Immunotherapy, 2014, 6, 963-971)。

[0434] 可以与本公开的化合物组合使用的其他化合物包含(但不限于)奥帕加尼(opaganib)、阿巴西普(abatacept)、蒙格森(mongersen)、非戈替尼(filgotinib)、LYC-30937、BI-655130、米吉珠单抗(mirikizumab)、阿达木单抗(adalimumab)、他克莫司、利妥昔单抗(rituximab)、GSK-2982772、安德西昔单抗(andecaliximab)、纳曲酮(naltrexone)、瑞莎珠单抗(risankizumab)、QBEC0、阿里卡福森(alicaforsen)、依曲利珠单抗(etrolizumab)、福雷芦单抗(foralumab)、奥克雷珠单抗(crelizumab)、维多珠单抗(edolizumab)、阿米莫德(amiselimod)、奥扎莫德(ozanimod)、朵堪那替(olcanatide)、卡曲得考(catridecacog)、布地奈德(budesonide)、STNM-01、大麻二酚、特罗司他依替拉(telotristat etiprate)、SHP-647、甲基卡特格拉斯特(carotegrast methyl)、peg-伊洛白介素(ilodecakin)、TOP-1288、伊伯加斯特(iberogast) N、PF-06480605、培非替尼(peficitinib)、倍氯米松、重组干扰素 β -1a、英夫利昔单抗、戈利木单抗、曲洛单抗(tralokinumab)、乌司奴单抗(ustekinumab)、塞妥珠单抗聚乙二醇(certolizumab pegol)、沙利度胺(thalidomide)、乌帕替尼(upadacitinib)、阿普斯特(apremilast)、那他珠单抗、干扰素 β -1a、利福昔明、RBX-2660、艾曲莫德(etrasimod)、齐留通(zileuton)、芬戈莫德(fingolimod)、可比托莫德(cobitolimod)、罗哌卡因(ropivacaine)、ABX-464、PF-06700841、泼尼松龙、GLPG-0974、缬更昔洛韦(valganciclovir)、环孢素(ciclosporin)、VB-201、妥仑西普(tulinercept)、MDGN-002、PTG-100、地塞米松(dexamethasone)、GED-0507-34-Levo、柏替木单抗(bertilimumab)、布拉兹库单抗(brazikumab)、KHK-4083、罗格列酮(rosiglitazone)、莫拉维莫德(mocravimod)、司曲吐瑞(sotrastaurin)、KAG-308、

PUR-0110、E-6007、巴柳氮(balsalazide)、巴利昔单抗(basiliximab)、LP-02、ASP-3291、猪鞭虫卵(*Trichuris suis ova*)、K(D)PT、米地玛(midismase)、DNVX-078、维特立珠单抗(vatelizumab)、艾奎尔(alequel)、低分子量肝素、甲基脑啡肽(metenkefalin)、曲卡克肽(tridecactide)、HMPL-004、SB-012、奥沙拉秦(olsalazine)、巴柳氮、丙酰-L-肉毒碱、丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)、倍氯米松和乙酰吗喃(acemannan)。

[0435] 用于制备化合物的通用合成方法

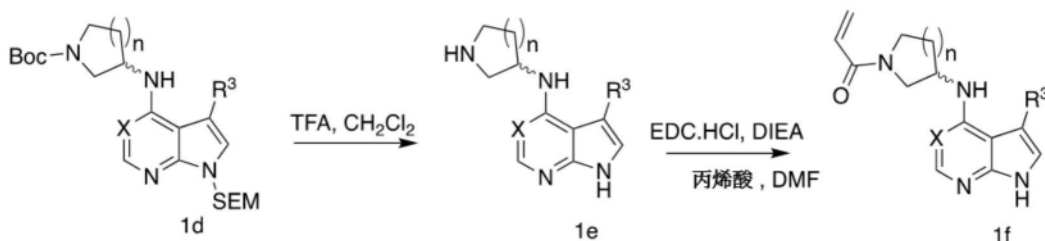
[0436] 可以使用下文详述的通用合成方案和实验程序中说明的方法来制备本发明的化合物。通用合成方案和实验程序是出于说明的目的而被呈现,而不旨在成为限制性的。用于制备本发明的化合物的起始材料是可商业获得的,或者可以使用本领域已知的常规方法制备。下文方案1和方案2中概述了用于制备本发明的化合物的代表性程序。可以在Sigma-Aldrich或Fisher Scientific购买合成制备未在下文描述的溶剂和试剂。

[0437] 方案1强调了3,4-二取代的吡咯并嘧啶和吡咯并吡啶的一般合成。用SEM氯化物和强碱(如氢化钠)在溶剂(如DMF或THF)中进行使1a成为2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)胺的保护,这提供1b。在作为溶剂混合物的二噁烷/水中存在弱碱(如碳酸钾)的情况下使用过渡金属催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (Pd(dppf)Cl₂)的1b与作为硼酸酯或其他偶联伴侣的期望的R³基团的铃木偶联或相关的过渡金属介导的偶联提供1c。在一些情况下,可以在偶联反应之后通过本领域技术人员已知的方法进一步修饰R³基团。方案6-8中示出了将期望的R³基团并入杂环核中的进一步说明。可以在二噁烷/水中存在氢氧化钾的情况下在热条件下经由亲核芳族取代将氨基-杂环添加到1c中,以产生1d。可以通过在二氯甲烷中用酸(如三氟乙酸(TFA))处理1d来实现氨基甲酸酯和SEM醚的脱保护,以产生1e。在DMF中在存在弱碱(如二异丙基乙胺(DIEA))的情况下用丙烯酸和肽偶联剂(如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC))处理1e或者在溶剂(如四氢呋喃)中在存在叔胺碱(如三乙胺)的情况下与丙烯酰氯反应提供丙烯酰胺1f。

[0438] 方案1.3,4-二取代的吡咯并嘧啶和吡咯烷的制备



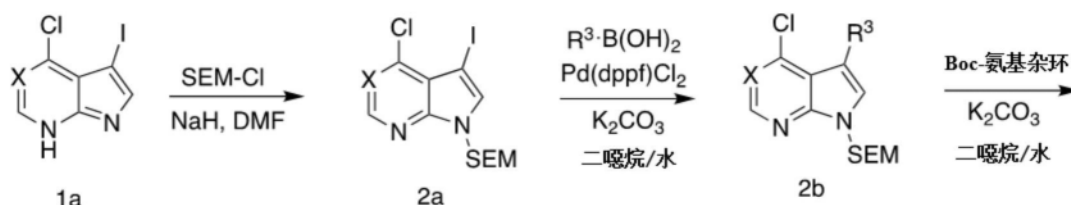
[0439]



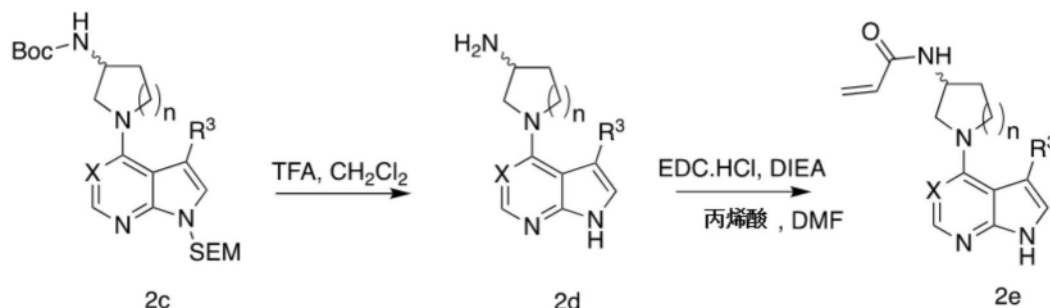
[0440] 方案2强调了3,4-二取代的吡咯并嘧啶和吡咯并吡啶的一般合成。在溶剂(如DMF或THF)中用SEM氯化物和强碱(如氢化钠)进行使1a成为2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)胺的保护,这提供2a。在作为溶剂混合物的二噁烷/水中存在弱碱(如碳酸钾)的情况下使用钯催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (Pd(dppf)Cl₂)的1b与作为硼酸酯的期望的R³基团的铃木偶联或相关偶联提供1c。在一些情况下,可以在偶联反

应之后通过本领域技术人员已知的方法进一步修饰 R^3 基团。在二噁烷/水中存在氢氧化钾的情况下经由热条件通过亲核芳族取代将氨基-杂环添加到2b中,以产生2c。通过在二氯甲烷中用酸(如三氟乙酸(TFA))处理2c来实现氨基甲酸酯和SEM醚的脱保护,以产生2d。在DMF中在存在弱碱(如二异丙基乙胺(DIEA))的情况下用丙烯酸和肽偶联剂(如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC))处理2d或者在溶剂(如四氢呋喃)中在存在叔胺碱(如三乙胺)的情况下与丙烯酰氯反应提供丙烯酰胺2e。

[0441] 方案2.3,4-二取代的吡咯并嘧啶和吡咯烷的制备

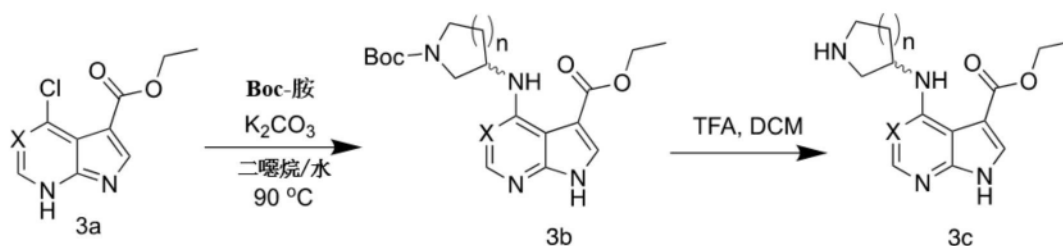


[0442]

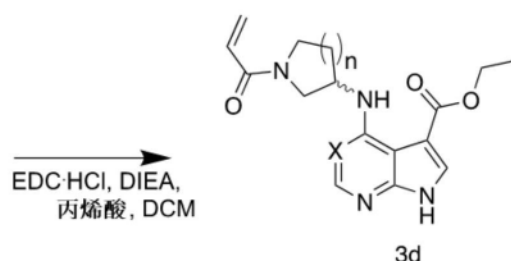


[0443] 方案3强调了3-酯4-取代的吡咯并嘧啶和吡咯并吡啶的一般合成。在二噁烷/水中存在碳酸钾的情况下使用热条件将氨基-杂环添加到3a中,以产生3b。通过在二氯甲烷中用酸(如三氟乙酸(TFA))处理3b来实现氨基甲酸酯的脱保护,以产生3c。在DMF中在存在弱碱(如二异丙基乙胺(DIEA))的情况下用丙烯酸和肽偶联剂(如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC))处理3c提供丙烯酰胺3d。可替代地,可以在二氯甲烷中在存在弱碱(如三乙胺)的情况下使用丙烯酰氯使3c酰化,以产生3d。

[0444] 方案3.3-酯4-取代的吡咯并嘧啶和吡咯并吡啶的制备。

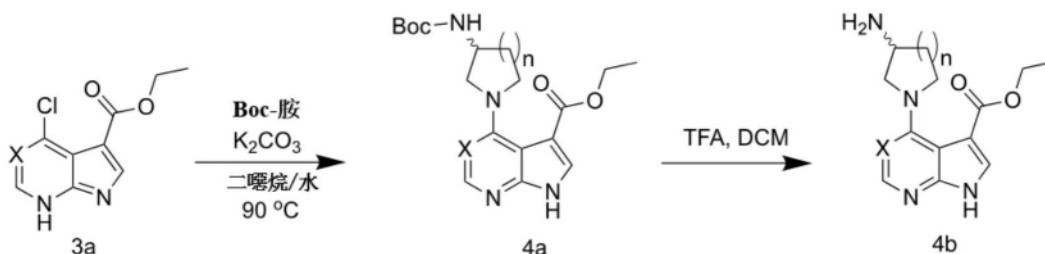


[0445]

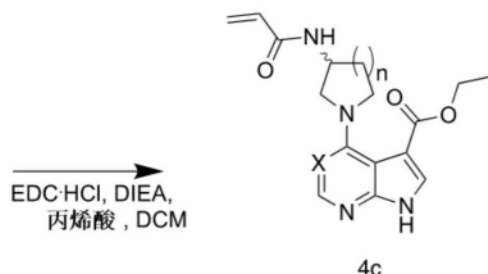


[0446] 方案4强调了3-酯4-取代的吡咯并嘧啶和吡咯并吡啶的一般合成。在二噁烷/水中在存在碳酸钾的情况下在热条件下经由亲核芳族取代将氨基-杂环添加到3a中,以产生4a。通过在二氯甲烷中用酸(如三氟乙酸(TFA))处理4a来实现氨基甲酸酯的脱保护,以产生4b。在DMF中在存在弱碱(如二异丙基乙胺(DIEA))的情况下用丙烯酸和肽偶联剂(如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC))处理4b提供丙烯酰胺4c。可替代地,可以在二氯甲烷中在存在弱碱(如三乙胺)的情况下使用丙烯酰氯使4b酰化,以产生4c。

[0447] 方案4.3-酯4-取代的吡咯并嘧啶和吡咯并吡啶的制备。

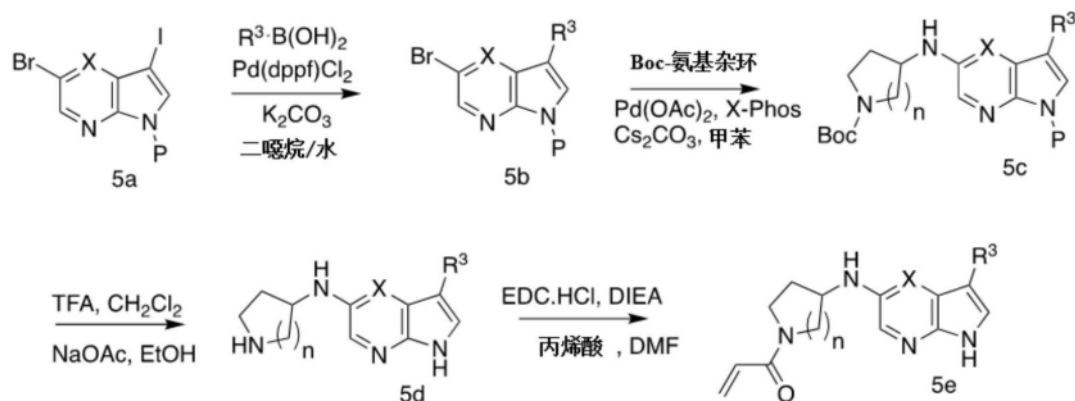


[0448]

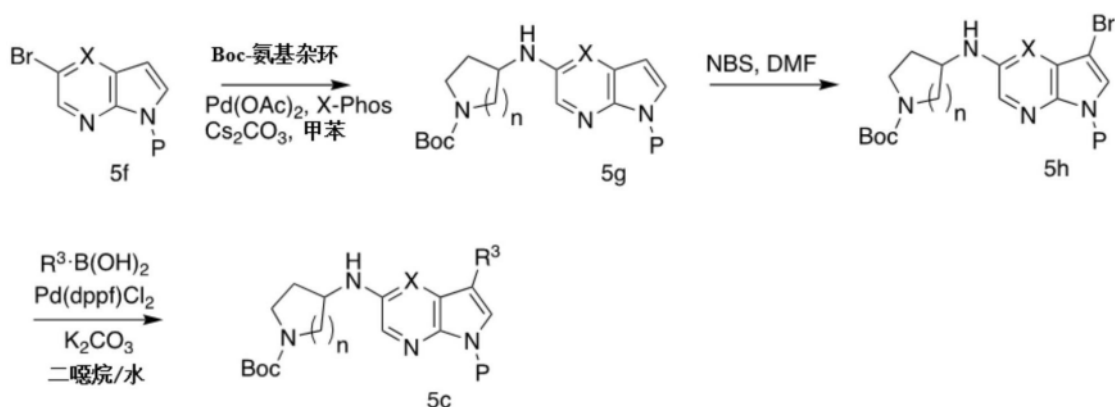


[0449] 方案5强调了3,5-二取代的吡咯并嘧啶和吡咯并吡啶的一般合成。按照方案1合成经保护的5a。在作为溶剂混合物的二噁烷/水中在存在弱碱(如碳酸钾)的情况下使用钯催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (Pd(dppf)Cl₂)的5a与作为硼酸酯的期望的R³基团的铃木偶联或相关偶联提供5b。在一些情况下,可以在偶联反应之后通过本领域技术人员已知的方法进一步修饰R³基团。在甲苯中在存在作为催化剂的乙酸钯、配体(如Xantphos)、碱(如碳酸铯)的情况下使用布赫瓦尔德条件或哈特维希条件将氨基-杂环添加到5b中,以产生5c。通过在二氯甲烷中用酸(如三氟乙酸(TFA))、然后在乙醇中用乙酸钠处理5c来实现氨基甲酸酯和SEM保护基团的脱保护,以产生5d。在DMF中在存在弱碱(如二异丙基乙胺(DIEA))的情况下用丙烯酸和肽偶联剂(如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC))处理5d提供丙烯酰胺5e。添加R³取代基和R⁵取代基的顺序可以颠倒。在这种情况下,在甲苯中在存在作为催化剂的乙酸钯、配体(如Xantphos)、碱(如碳酸铯)的情况下使用布赫瓦尔德条件或哈特维希条件将氨基-杂环添加到5f中,以产生5g。在DMF中用NBS卤化5g提供溴5h。在作为溶剂混合物的二噁烷/水中在存在弱碱(如碳酸钾)的情况下使用钯催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (Pd(dppf)Cl₂)的5h与作为硼酸酯的期望的R³基团的铃木偶联或相关偶联提供5c。

[0450] 方案5:3,5-二取代的吡咯并嘧啶和吡咯并吡啶的制备。

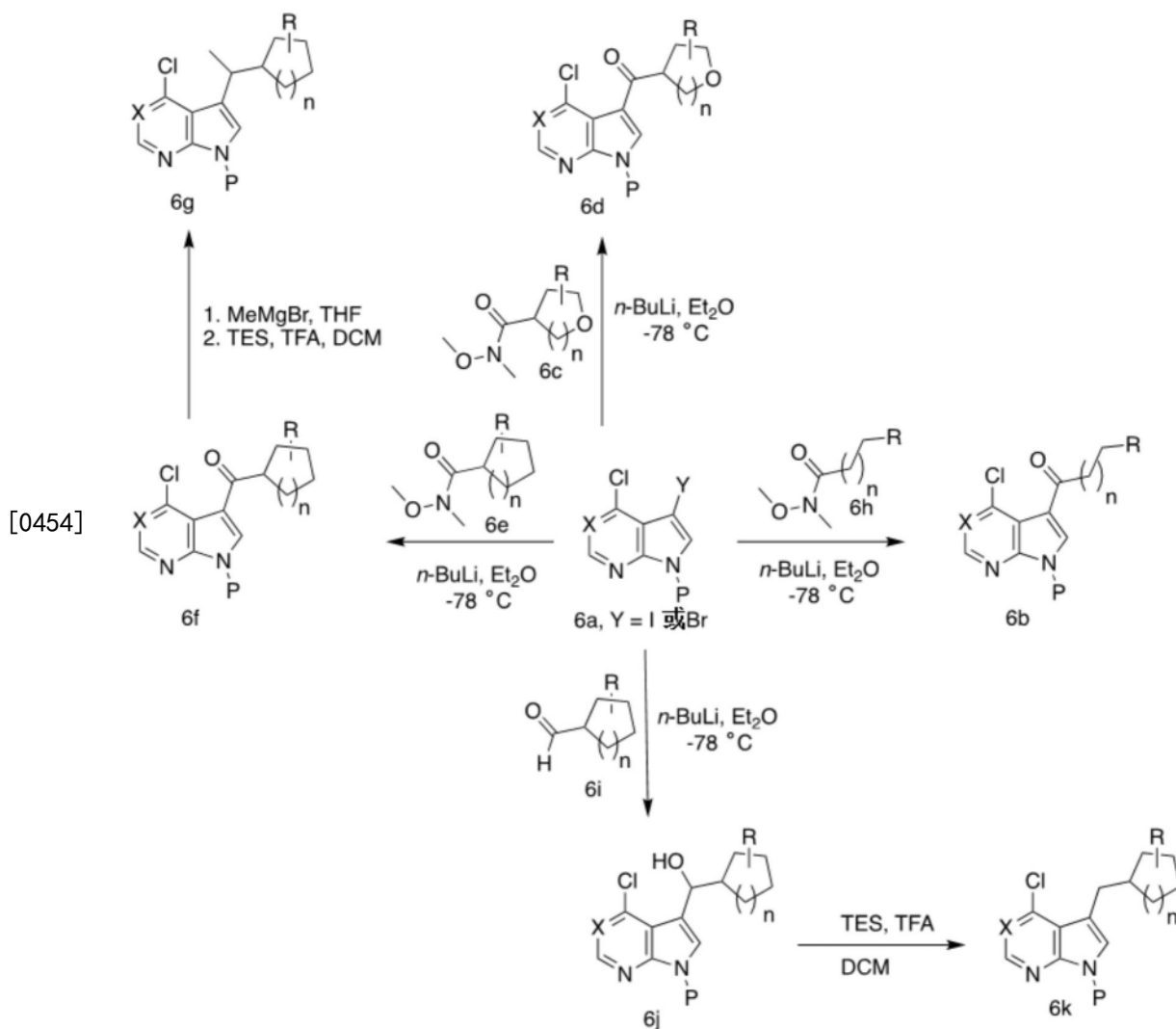


[0451]



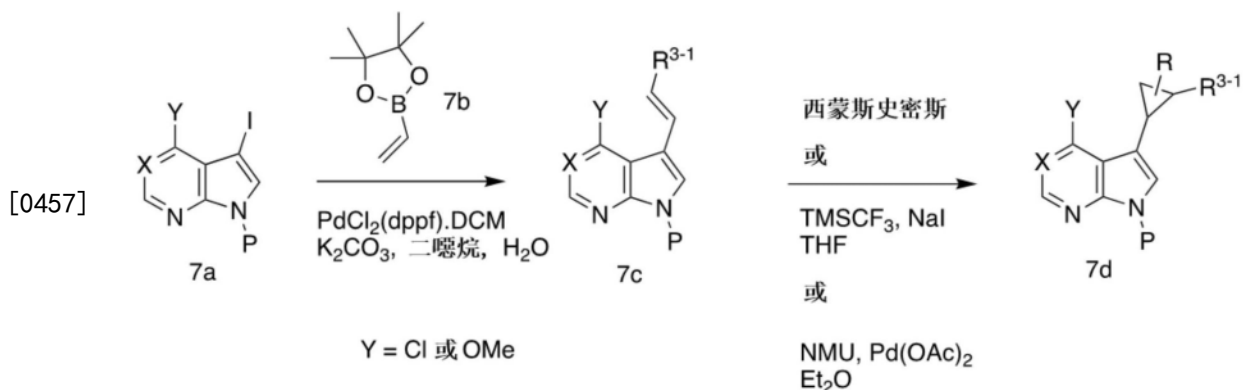
[0452] 方案6强调了连接至杂芳族核的选择的 R^3 酮基基团和烷基基团的合成。按该顺序, 进行碘取代的5a (或Br) 的金属卤素交换, 并且用期望的 R^3 取代基的温勒伯 (Weinreb) 酰胺处理中间阴离子。按照该一般程序, 在 -78°C 在醚中用正丁基锂、然后用适当的温勒伯酰胺处理6a, 以产生酮6b、酮基-环烷基6f或酮基-杂环6d。如果需要, 可以进一步处理这些酮产物。例如, 可以在THF中用甲基溴化镁处理酮6f以产生中间体醇, 在TFA/DCM的混合物中使用三乙基硅烷进一步还原中间体醇以产生烷基6g。可替代地, 6a的阴离子可以与醛 (而非温勒伯酰胺) 反应, 以直接产生醇。在这种情况下, 6a的阴离子可以与各种醛 (如6i) 反应以产生醇6j。如果需要, 可以在TFA/DCM的混合物中使用三乙基硅烷去除醇, 以产生6k。在全部的情况下, 本领域技术人员可以根据需要选择6a的保护基团。通常优选 (SEM) 或苯磺酸酯保护基团。方案6中概述的化学过程意在表示本领域技术人员可用更多选择。

[0453] 方案6. 杂芳族核中的 R^3 位置的详细阐述。



[0455] 方案7强调了其中 R^3 是连接到杂环核的被取代的环丙基基团的合成。在作为溶剂混合物的二噁烷/水中在存在弱碱(如碳酸钾)的情况下使用钯催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$)的7a ($X=\text{Cl}$ 或 OMe)与作为硼酸酯的期望的 R^3 基团(7b)的铃木偶联或相关偶联提供7c。可以经由多种方法(包含 CH_2I_2 和 Et_2Zn 、 TMSCF_3 与 NaI 、以及 NMU 、 KOH 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$)实现7c的环丙烷化,以产生期望的被取代的环丙基7d。在许多情况下,可以通过本领域已知的常规程序修饰 R 取代基或 R^{3-1} 取代基。

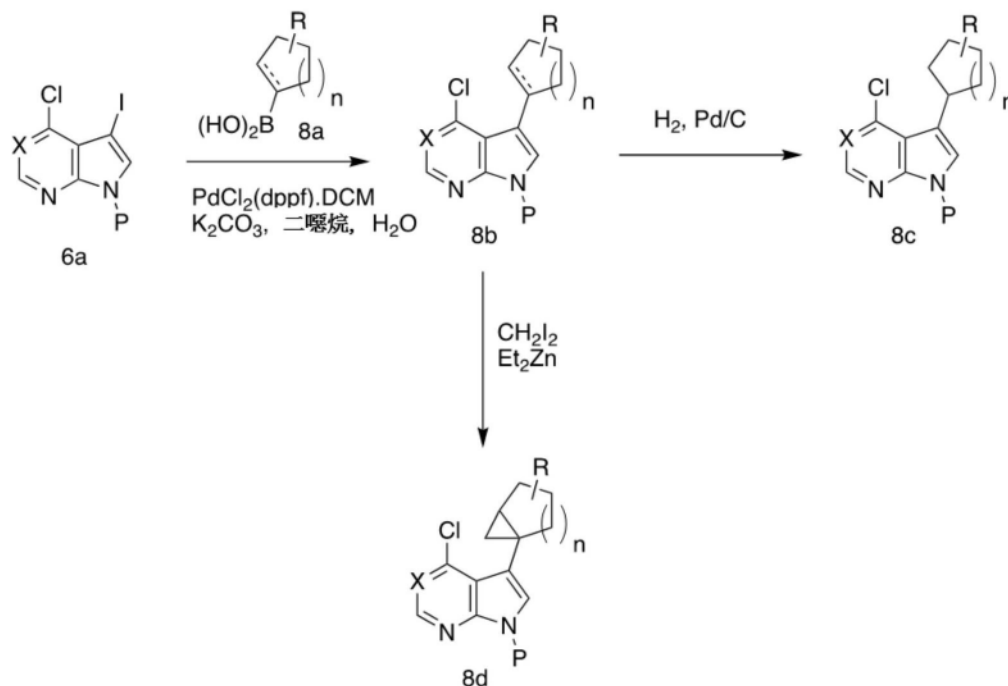
[0456] 方案7. R^3 位置成为被取代的环丙基类似物的详细阐述。



[0458] 方案8强调了其中 R^3 是杂芳族核外的被取代的环烷基基团的合成。在作为溶剂混

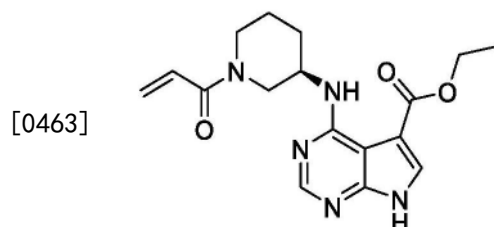
合物的二噁烷/水中在存在弱碱(如碳酸钾)的情况下使用钯催化剂(如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$)的6a与作为硼酸酯的期望的 R^3 基团(8a)的铃木偶联或相关偶联提供8b。在溶剂(如乙醇)中使用氢气、Pd/C氢化8b提供8c。可替代地,可以在西蒙斯-史密斯(Simmons-Smith)条件下用 CH_2I_2 和 Et_2Zn 处理8b,以形成双环类似物8d。

[0459] 方案8. R^3 位置成为被取代的环烷基类似物的详细阐述。

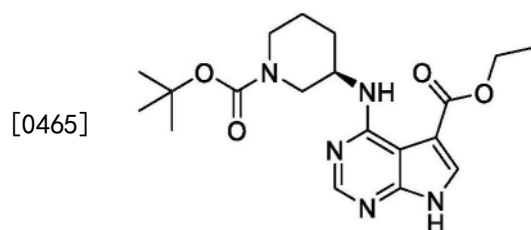


[0460] 通过下列实施例进一步说明本公开。

[0462] 实施例1: (R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯的制备



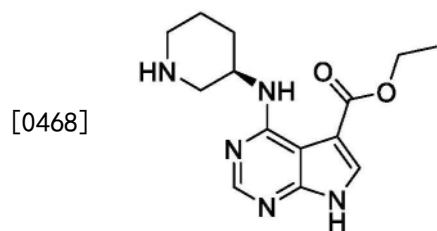
[0464] 步骤1: (R)-4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶羧酸乙酯的制备



[0466] 将4-氯-7-H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(0.150g, 0.665mmol)、(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.146g, 0.731mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.346mL, 1.99mmol)在正丁醇(2mL)中的混合物在密封容器中在135℃加热1小时。此时,冷却反应,并且在乙酸乙酯与水之间分配。用盐水洗涤乙酸乙酯层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。在硅胶上

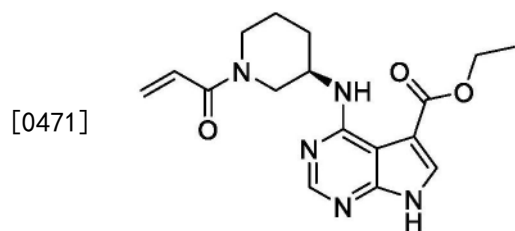
对所得到的油状物进行色谱分离(用甲醇和乙酸乙酯洗脱)。合并纯级分,并且浓缩,以产生为透明油状物的(R)-4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶羧酸乙酯(0.256g,99%产率):MS(ES)m/z 390.3(M+H)。

[0467] 步骤2:(R)-4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯的制备



[0469] 向在0℃的(R)-4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶羧酸乙酯(0.256g,0.657mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液添加三氟乙酸(1mL,13.1mmol)。将溶液在环境温度搅拌1小时。在真空中浓缩反应,以定量产率产生为油状物的(R)-4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯。材料继续进行而无需进一步纯化:MS(ES)m/z 290.2(M+H)。

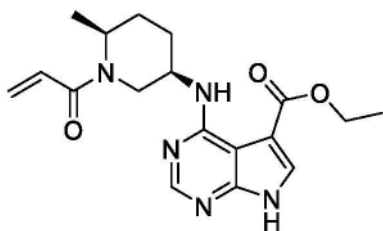
[0470] 步骤3:(R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯的制备



[0472] 向(R)-4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(0.190g,0.657mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙胺(0.340mL,1.96mmol)。分别用1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.190g,0.985mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.340mL,1.96mmol)处理丙-2-烯酸(0.066mg,0.919mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液。在环境温度15分钟之后,向胺溶液中添加活化酸的溶液,并且将混合物在环境温度搅拌1.5小时。然后,将反应吸收在乙酸乙酯中,并且先后用水和盐水洗涤。然后,在硫酸钠上干燥乙酸乙酯层,过滤并且在真空中浓缩。在硅胶上对所得到的材料进行色谱分离(用甲醇和乙酸乙酯洗脱)。合并纯级分并且浓缩,以产生(R)-4-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(90mg,40%产率):¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.48(br s,1H),8.58(br d,J=7.04Hz,1H),8.21(br d,J=11.35Hz,1H),7.92(s,1H),6.49-6.89(m,1H),5.91-6.12(m,1H),5.42-5.72(m,1H),4.11-4.35(m,3H),3.83-4.08(m,1H),3.38-3.72(m,3H),1.87-2.10(m,1H),1.63-1.86(m,2H),1.47-1.62(m,1H),1.30(t,J=7.04Hz,3H);MS(ES)m/z 344.3(M+H)。

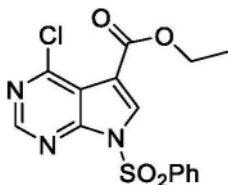
[0473] 实施例2:4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯的制备

[0474]



[0475] 步骤1:4-氯-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯的制备

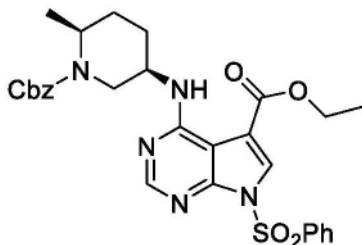
[0476]



[0477] 在室温向4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(4.00g,17.7mmol)在DCM(40mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(7.48mL,53.3mmol)和N,N-二甲基氨基吡啶(0.210g,1.77mmol)。然后,在10min内逐滴添加苯磺酰氯(4.00g,22.9mmol)。将所得到的反应混合物在室温搅拌另外的30min。在反应完成之后,用DCM(50mL)稀释反应混合物,并且用水洗涤。然后,用盐水洗涤有机层,并且在无水硫酸钠上干燥。过滤有机层,并且在真空下浓缩以提供粗材料,然后通过Combi-flash纯化器用作为洗脱剂的己烷中20%乙酸乙酯纯化粗材料,以产生为浅黄色固体的4-氯-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯:(5.3g,82%产率):MS(ES)m/z 366.3(M+H)⁺。

[0478] 步骤2:4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯的制备

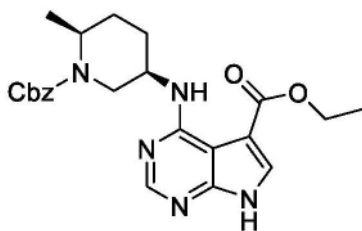
[0479]



[0480] 向4-氯-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯(5.30g,14.5mmol)在正丁醇(50mL)中的经搅拌的溶液添加(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(4.53g,15.9mmol)和N,N-二异丙基乙胺。将反应混合物在密封管中加热至130℃、16h。在反应完成之后,反应混合物被允许冷却并且在减压下浓缩。然后,将粗剩余物溶解在乙酸乙酯中,并且用水和盐水溶液洗涤。在无水硫酸钠上干燥有机层,并且在真空下浓缩。通过Combi-flash纯化器用作为洗脱剂的己烷中50%乙酸乙酯纯化粗材料,以产生为浅棕色固体的4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸苄基乙酯(6.5g,78%产率):MS(ES)m/z 578.1(M+H)⁺。

[0481] 步骤3:4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯的制备

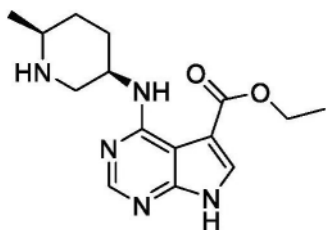
[0482]



[0483] 在室温向4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸苄基乙酯(6.50g,11.7mmol)在四氢呋喃(100mL)中的经搅拌的溶液添加叔丁醇钾(3.9g,35mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。在反应完成之后,用水淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水溶液洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤,并且在减压下浓缩以获得为浅黄色固体的4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(3.4g,69%产率):MS (ES) m/z 438.1(M+H) $^{+1}$ 。

[0484] 步骤4:4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯的制备

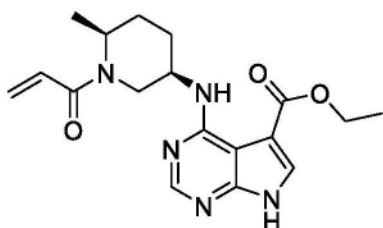
[0485]



[0486] 向4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(3.4g,7.8mmol)在四氢呋喃(100mL)中的经氮气吹扫的溶液添加10% Pd/C(3g)。将反应混合物在氢气气氛下在室温搅拌16h。在反应完成之后,通过硅藻土过滤混合物,并且在减压下浓缩滤液,以产生期望的粗化合物。所获得的粗产物用于下一步骤而无需任何纯化(2.35g,100%产率):MS (ES) m/z 304.1(M+H) $^{+1}$ 。

[0487] 步骤5:4-((3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

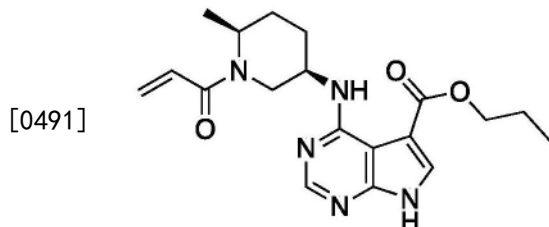
[0488]



[0489] 向0℃的4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(2.4g,7.92mmol)在THF/水(60/40mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(3.3mL,23.7mmol)。然后,在0℃缓慢添加丙烯酰氯(0.76mL,9.5mmol)。将所得到的反应混合物在相同温度搅拌20min。在反应完成之后,用饱和NaHCO₃溶液淬灭混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,并且在无水硫酸钠上干燥。在真空下浓缩有机层以提供粗材料,通过硅胶色谱法(DCM中20% MeOH)纯化粗材料以产生纯的为白色固体的标题化合物(1.14g,40%产率): ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.43(s,1H),8.42(d,J=6.8Hz,1H),8.19(s,1H),

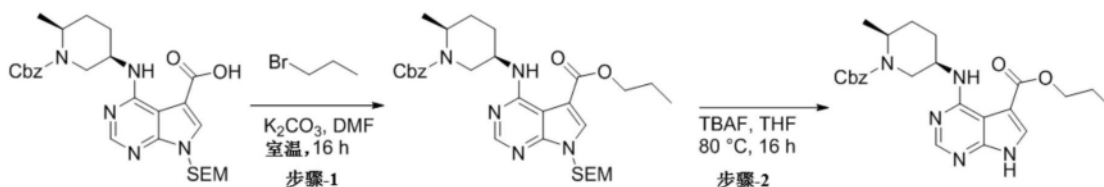
7.9 (s, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.1-6.05 (dd, $J_1=2\text{Hz}$, $J_2=16.8\text{Hz}$, 1H), 5.67-5.64 (m, 1H), 4.51 (bs, 2H), 4.29 (q, $J_1=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.93 (bs, 1H), 2.64 (bs, 1H), 1.92 (bs, 1H), 1.71-1.64 (m, 3H), 1.30 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.17 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); MS (ES) m/z 358.0 (M+H)。

[0490] 实施例3:4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯的制备

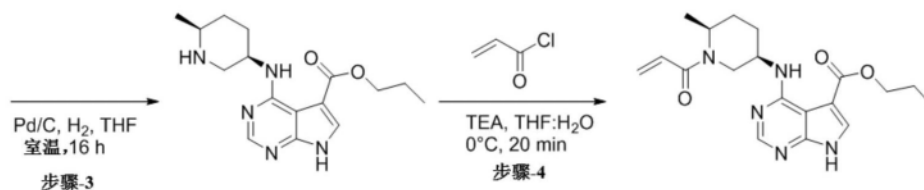


[0492] 通过方案9中描述的方法制备标题化合物。

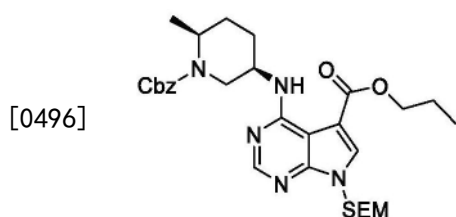
[0493] 方案9.4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯的制备



[0494]

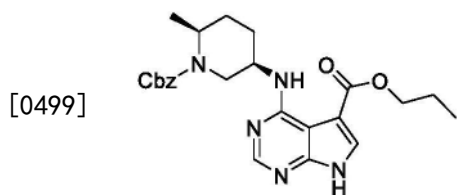


[0495] 步骤1:4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸丙酯的制备



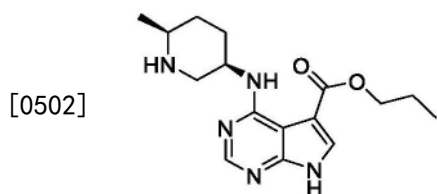
[0497] 向碳酸钾(0.153g, 1.1mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的悬浮液添加苄基乙基-4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸(通过实施例4步骤5中描述的方法制备, 0.2g, 0.37mmol)、正丙基溴(0.22g, 1.85mmol), 并且将混合物在环境温度搅拌16小时。将反应混合物倒入冰水中, 并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(30%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为黄色固体的4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸丙酯(0.2g, 93%产率); MS (ES) m/z 582.5 (M+H)。

[0498] 步骤2: 4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸丙酯的制备



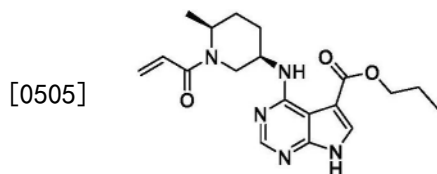
[0500] 向4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸丙酯(0.2g, 0.34mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液添加四丁基氟化铵(5mL, 四氢呋喃中1M), 并且将溶液加热16小时至80℃。将反应倒入冰水中, 并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(70%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为白色固体的4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸丙酯(0.09g, 产率58%): MS (ES) m/z 452.4 (M+H)。

[0501] 步骤3: 4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸丙酯的制备



[0503] 在氮气气氛下向4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯(0.09g, 0.2mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液添加钨/碳(0.05g, 10w(湿)/w)。将反应混合物在氢气气氛下在室温搅拌16小时。通过硅藻土过滤反应混合物, 并且在真空中浓缩滤液以提供为白色固体的4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸丙酯(0.06g, 粗品): MS (ES) m/z 318.1 (M+H)。

[0504] 步骤4: 4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸丙酯的制备



[0506] 向0℃的4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸丙酯(0.06g, 0.188mmol)在四氢呋喃:水(3:2mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.08mL, 0.56mmol), 然后添加丙烯酰氯(0.02mL, 0.22mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液, 并且搅拌20分钟。用碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物, 并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(20%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料, 以提供为白色固体的4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸丙酯(0.02g, 20%产率): ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.44(s, 1H), 8.42(d, J=6.8Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.91(s, 1H), 6.74-6.81(m, 1H), 6.07(d, J=16.8Hz, 1H),

5.65 (d, J=10Hz, 1H), 4.5 (br s, 3H), 4.2 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.93 (bs, 1H), 1.91 (br s, 1H), 1.67-1.78 (m, 4H), 1.14-1.46 (m, J=7.2Hz, 5H), 0.95 (t, J=7.2Hz, 2H); MS (ES) m/z 371.1.0 (M+H)。

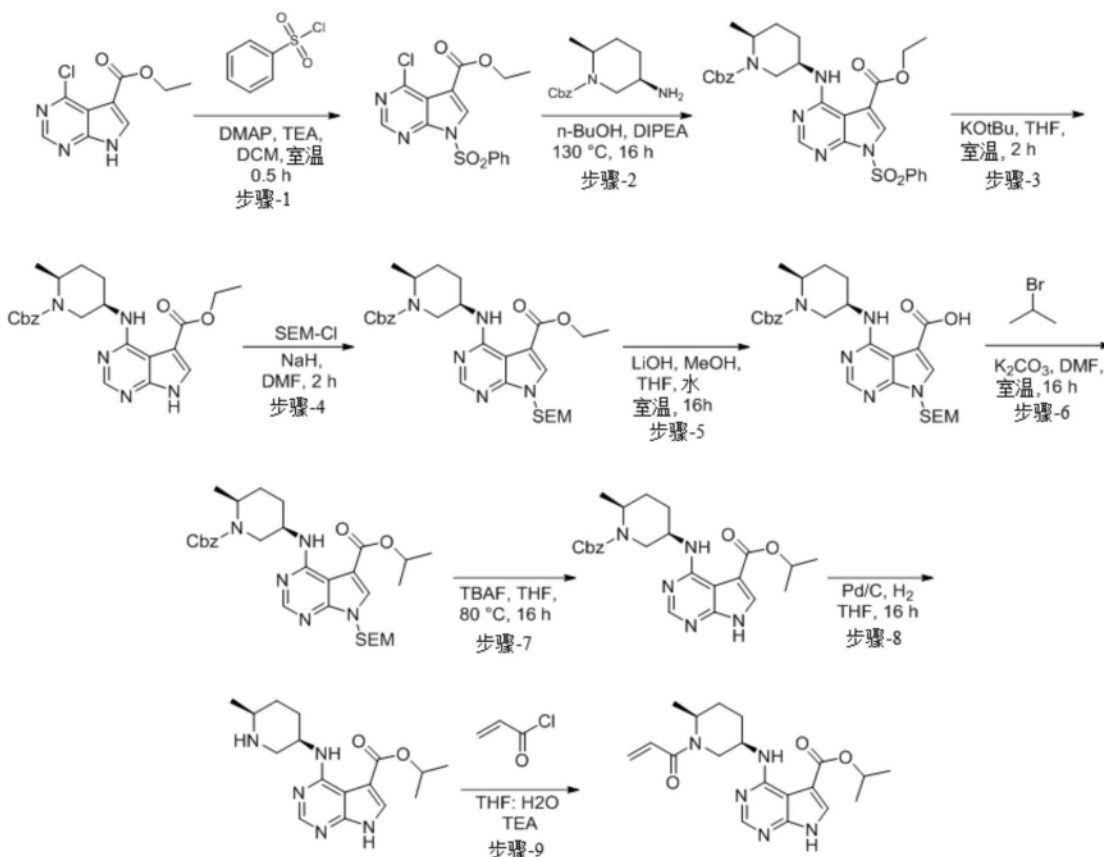
[0507] 实施例4:4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯的制备

[0508]



[0509] 通过方案10中描述的方法制备标题化合物。

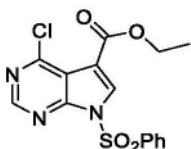
[0510] 方案10.4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯的制备



[0511]

[0512] 步骤1:4-氯-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯的制备

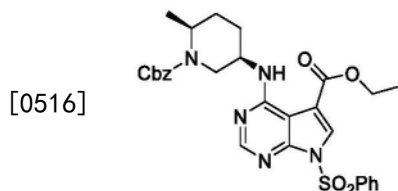
[0513]



[0514] 在10分钟的时间段内向4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(4.0g, 17.7mmol)在二氯甲烷(40mL)中的经搅拌的溶液逐滴添加三乙胺(7.48mL, 53.28mmol)、N,N-二甲基氨基吡啶(0.21g, 1.77mmol),然后逐滴添加苯磺酰氯(4g, 22.88mmol),并且将混

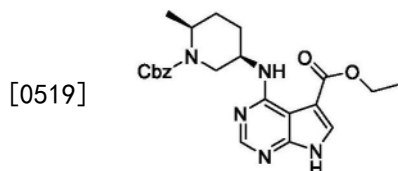
合物在环境温度搅拌0.5小时。将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(20%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为浅黄色固体的4-氯-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(5.3g,82%产率):MS(ES)m/z 366.3(M+H)。

[0515] 步骤2:4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯的制备



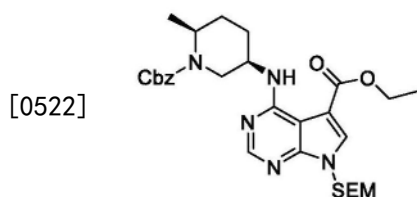
[0517] 向4-氯-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(5.3g,14.5mmol)在正丁醇(50mL)中的经搅拌的溶液添加(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(4.53g,15.9mmol)、N,N-二异丙基乙胺(10.1mL,58mmol),并且将混合物在密封管中在130℃加热16小时。将混合物冷却至环境温度,倒入水中并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(50%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为浅棕色固体的4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸苄基乙酯(6.5g,77.6%产率):MS(ES)m/z 578.1(M+H)。

[0518] 步骤3:4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯的制备



[0520] 向4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸苄基乙酯(6.5g,11.69mmol)在四氢呋喃(100mL)中的经搅拌的溶液添加叔丁醇钾(3.9g,35mmol),并且将混合物在环境温度搅拌2小时。将反应混合物倒入水中,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为浅黄色固体的4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(3.4g,69%产率):MS(ES)m/z 438.1(M+H)。

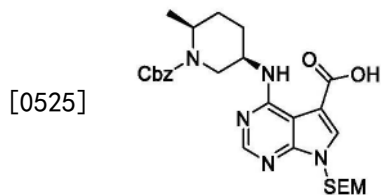
[0521] 步骤4:4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯的制备



[0523] 在0℃向氢化钠(0.12g,3.29mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的悬浮液添加4-

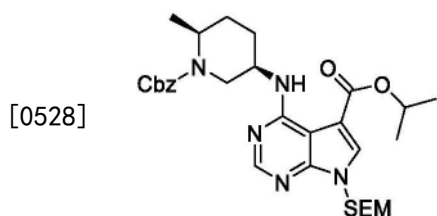
(((3R,6S) -1- ((苄氧基) 羰基) -6-甲基哌啶-3-基) 氨基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯 (1.2g, 2.74mmol)。将悬浮液搅拌15分钟,并且然后在0℃添加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯 (0.55g, 3.29mmol)。将反应混合物加温至环境温度并且搅拌2小时。将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (20%乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料,以提供为白色固体的4-(((3R,6S) -1- ((苄氧基) 羰基) -6-甲基哌啶-3-基) 氨基) -7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基) 甲基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯 (0.9g, 58%产率); MS (ES) m/z 568.2 (M+H)。

[0524] 步骤5: 4-(((3R,6S) -1- ((苄氧基) 羰基) -6-甲基哌啶-3-基) 氨基) -7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基) 甲基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸的制备



[0526] 向4-(((3R,6S) -1- ((苄氧基) 羰基) -6-甲基哌啶-3-基) 氨基) -7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基) 甲基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯 (0.85g, 1.49mmol) 在四氢呋喃:甲醇 (10:10mL) 中的经搅拌的溶液添加单水氢氧化锂 (0.63g, 14.9mmol), 并且将混合物在环境温度搅拌16小时。在真空中去除挥发物,将剩余物用水稀释并且用1N盐酸 (pH= ~4) 酸化。用乙酸乙酯提取水层,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为白色固体的4-(((3R,6S) -1- ((苄氧基) 羰基) -6-甲基哌啶-3-基) 氨基) -7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基) 甲基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸 (0.75g, 93.7%产率); MS (ES) m/z 540.2 (M+H)。

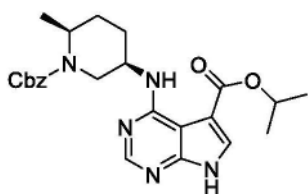
[0527] 步骤6: 4-(((3R,6S) -1- ((苄氧基) 羰基) -6-甲基哌啶-3-基) 氨基) -7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基) 甲基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯的制备



[0529] 向碳酸钾 (0.19g, 1.39mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的悬浮液添加4-(((3R,6S) -1- ((苄氧基) 羰基) -6-甲基哌啶-3-基) 氨基) -7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基) 甲基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸 (0.25g, 0.46mmol) 和异丙基溴 (0.13mL, 1.39mmol), 并且将混合物在环境温度搅拌16小时。将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (30%乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料,以提供为浅黄色固体的4-(((3R,6S) -1- ((苄氧基) 羰基) -6-甲基哌啶-3-基) 氨基) -7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基) 甲基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯 (0.2g, 74.3%产率); MS (ES) m/z 582.5 (M+H)。

[0530] 步骤7: 4-(((3R,6S) -1- ((苄氧基) 羰基) -6-甲基哌啶-3-基) 氨基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯的制备

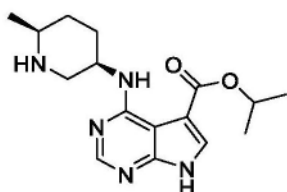
[0531]



[0532] 向4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯(0.2g,0.34mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液添加四丁基氟化铵(5mL,四氢呋喃中1M),并且将溶液加热16小时至80℃。将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(70%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为白色固体的4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯(0.1g,64%产率):MS(ES)m/z 452.2(M+H)。

[0533] 步骤8:4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯的制备

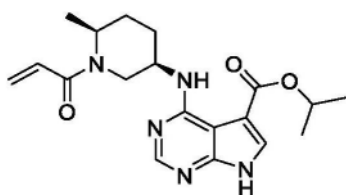
[0534]



[0535] 在氮气气氛下向4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯(0.1g,0.22mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液添加钯/碳(0.05g,10w(湿)/w)。将反应混合物在氢气气氛下在室温搅拌16小时。通过硅藻土过滤反应混合物,并且在真空中浓缩滤液,以提供为白色固体的4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯(0.08g,粗品):MS(ES)m/z 318.3(M+H)。

[0536] 步骤9:4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯的制备

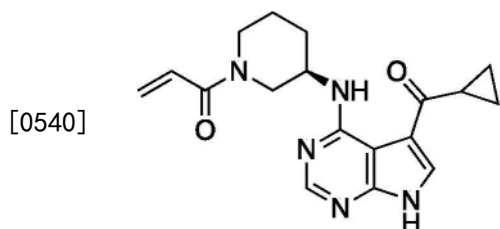
[0537]



[0538] 在0℃向4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯(0.08g,0.25mmol)在四氢呋喃:水(3:2mL)中的溶液添加三乙胺(0.1mL,0.75mmol),然后添加丙烯酰氯(0.018mL,0.22mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液,并且搅拌20分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(20%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为白色固体的4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丙酯(0.02g,19%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ12.41(s,1H),8.43(d,J=7.2Hz,1H),8.18(s,1H),7.85(s,1H),6.74-6.81(dd,J₁=10.8Hz,J₂=16.8Hz,1H),6.05-6.09(dd,J₁=2Hz,J₂=16.8Hz,1H),5.66(d,J=10.4Hz,1H),5.10-5.16(m,1H),4.5(br s,3H),3.93(br s,1H),1.92(br s,1H),1.71-1.68(m,3H),1.31(d,J=6Hz,6H),1.16-1.21

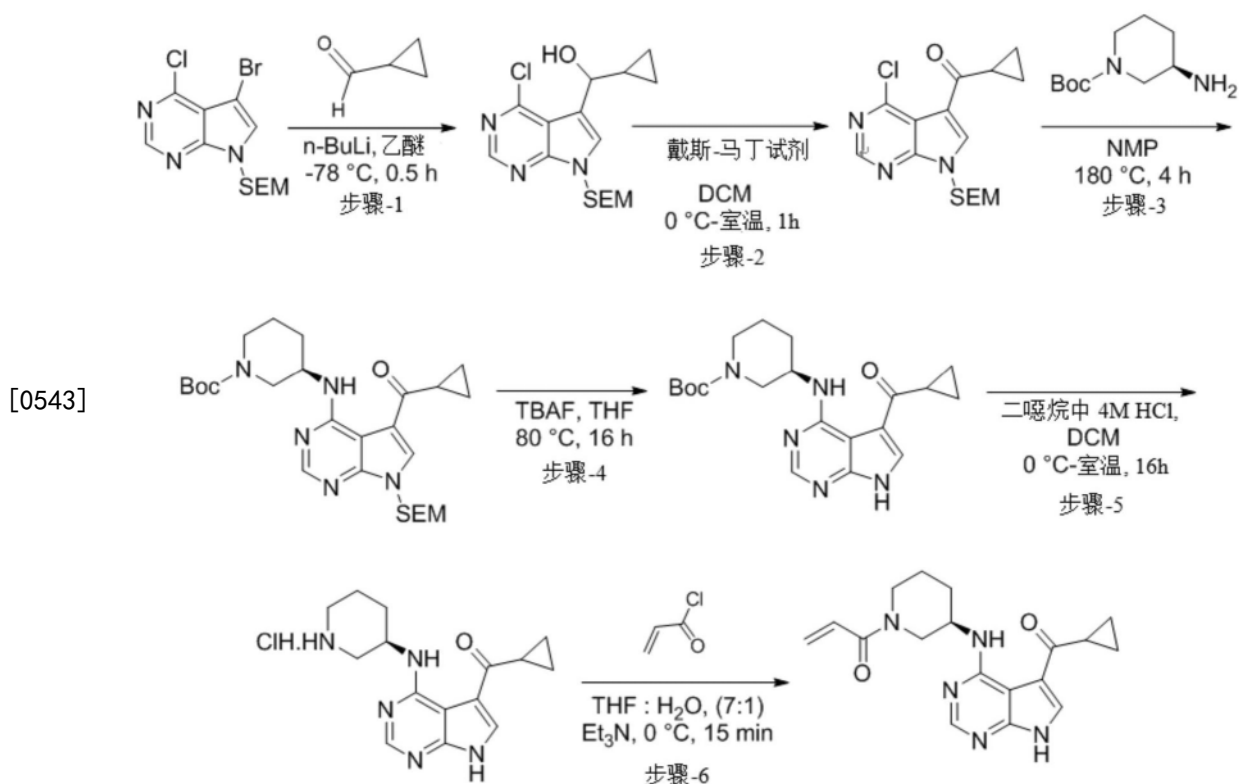
(m, 3H); MS (ES) m/z 372.3 (M+H)。

[0539] 实施例5: (R)-1-(3-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

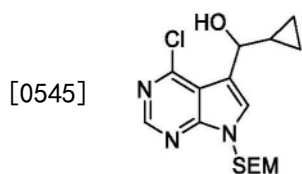


[0541] 通过方案34中描述的方法制备标题化合物。

[0542] 方案34



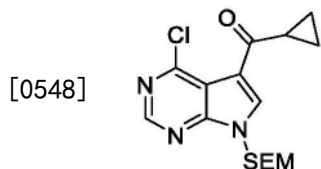
[0544] 步骤1: (4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丙基)甲醇的制备



[0546] 在-78 °C向5-溴-4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(通过实施例7中描述的方法制备, 2g, 5.52mmol)在二乙醚(30mL)中的经搅拌的溶液添加正丁基锂(5.17mL, 8.28mmol, 己烷中1M), 并且搅拌0.5小时。然后, 在-78 °C添加环丙烷甲醛(0.64mL, 8.28mmol)在二乙醚(3mL)中的溶液, 并且将混合物搅拌30分钟。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物, 并且用二乙醚(2 × 100mL)提取。用水、盐水洗涤合并的有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(40%乙酸乙酯/己烷)纯化粗

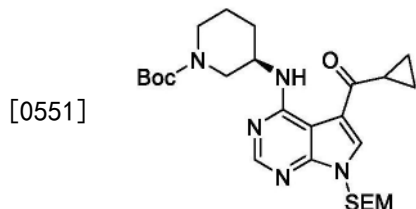
材料,以提供为棕色液体的(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-(环丙基)甲醇(1.2g,53%产率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 8.61(s,1H),7.76(s,1H),5.61(s,2H),5.11(s,1H),4.76(s,1H),3.50(t, $J=7.6\text{Hz}$,2H),1.31-1.32(m,1H),0.82(t, $J=8\text{Hz}$,2H),0.34-0.44(m,4H),0.03(s,9H);MS(ES) m/z 354.0(M+H)。

[0547] 步骤2:(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-(环丙基)甲酮的制备



[0549] 在0℃向(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-(环丙基)-甲醇(1.2g,3.39mmol)在二氯甲烷(20mL)中的经搅拌的溶液添加戴斯-马丁试剂(2.1g,5.09mmol),并且将混合物在环境温度搅拌1小时。用饱和碳酸氢钠和硫代硫酸钠水溶液淬灭反应混合物,并且用二氯甲烷($2\times 100\text{mL}$)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(20%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色液体的(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-(环丙基)甲酮(0.5g,45%产率): ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.66(s,1H),8.02(s,1H),5.62(s,2H),3.52(t, $J=8\text{Hz}$,2H),1.50-1.54(m,1H),0.80(t, $J=8\text{Hz}$,2H),0.48-0.59(m,4H),0.08(s,9H);MS(ES) m/z 352.1(M+H)。

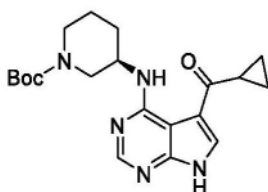
[0550] 步骤3:(R)-3-((5-(环丙烷羰基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0552] 向(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-(环丙基)甲酮(0.5g,1.42mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(30mL)中的经搅拌的溶液添加(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.34g,1.70mmol),并且将混合物在密封管中在180℃加热4小时。将反应混合物冷却至环境温度,倒入水中,并且用乙酸乙酯($2\times 100\text{mL}$)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(27%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色液体的(R)-3-((5-(环丙烷羰基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.6g,粗品);MS(ES) m/z 516.2(M+H)。

[0553] 步骤4:(R)-3-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

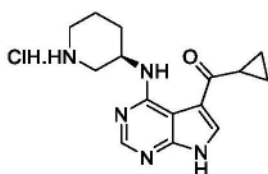
[0554]



[0555] 向(R)-3-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.6g,1.16mmol)在四氢呋喃(4mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(10mL,四氢呋喃中1M),并且将溶液加热16小时至80℃。将反应混合物冷却至环境温度,倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(4%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为黄色液体的(R)-3-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.17g,39%产率):MS(ES)m/z 386.2(M+H)。

[0556] 步骤5:(R)-环丙基(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲酮盐酸盐的制备

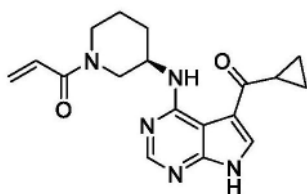
[0557]



[0558] 在0℃向(R)-3-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.17g,0.44mmol)在二氯甲烷(2mL)中的经搅拌的溶液添加氯化氢(1.1mL,4.41mmol,二噁烷中4M),并且将混合物在环境温度搅拌16小时。在真空中浓缩反应,并且用乙醚洗涤剩余物,以提供为灰白色固体的(R)-环丙基(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲酮盐酸盐(0.17g,粗品):MS(ES)m/z 286.1(M+H)。

[0559] 步骤6:(R)-1-(3-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

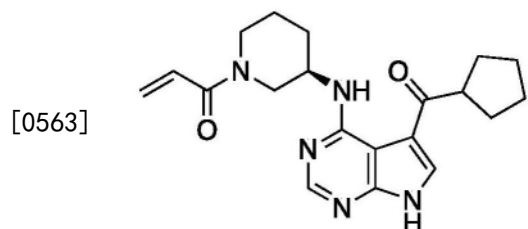
[0560]



[0561] 在0℃向(R)-环丙基(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲酮盐酸盐(0.17g,0.52mmol)在四氢呋喃:水(10:6mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.22mL,1.58mmol),然后添加丙烯酰氯(0.04g,0.42mmol),并且搅拌15分钟。用碳酸氢钠淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯(2×100mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(3%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为白色固体的(R)-1-(3-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.03g,18%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,在90℃):δ12.2(s,1H),9.07-9.09(m,1H),8.34(s,1H),8.17(s,1H),6.59(br s,1H),5.93-5.97(m,1H),5.50-5.53(m,1H),4.15(b,1H),3.91-3.95(m,1H),3.60-3.64(m,1H),3.37-3.47(m,2H),2.75-2.76(m,1H),1.98-2.01(m,1H),1.78-1.79(m,1H),1.66-1.68(m,1H),1.51-1.57(m,1H),1.01-1.02(m,

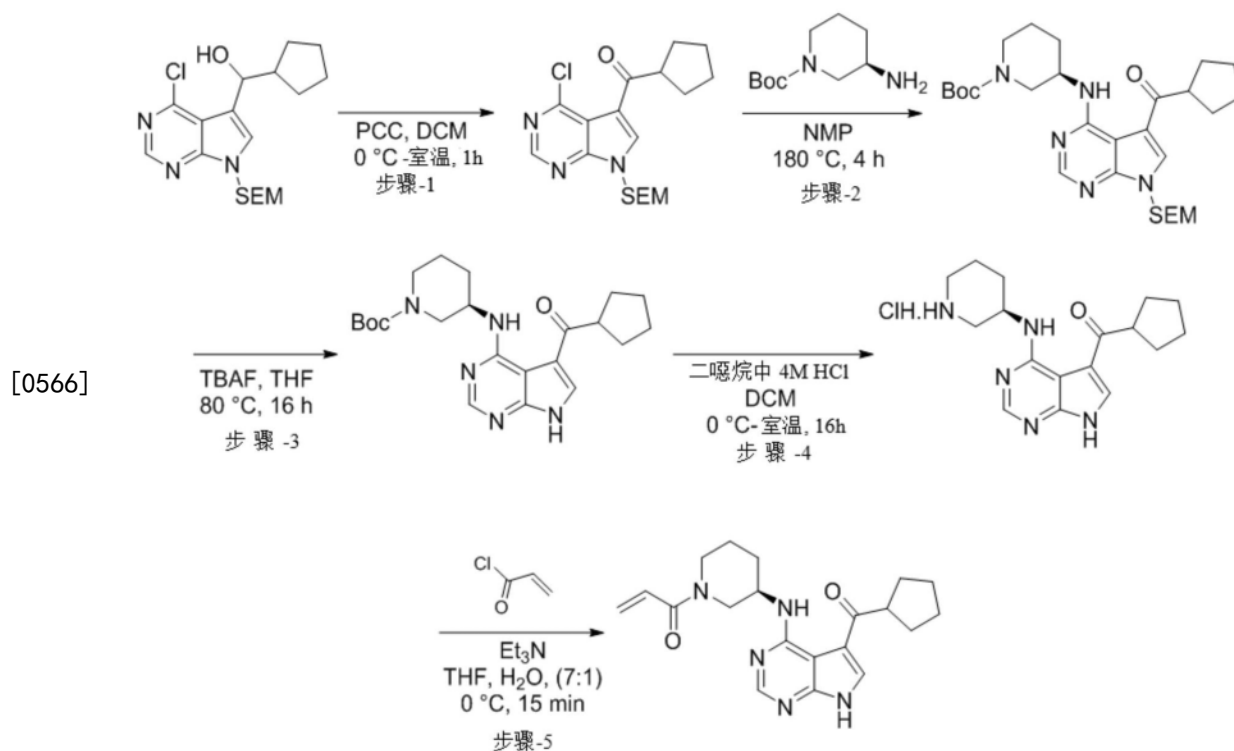
2H), 0.92-0.95 (m, 2H); MS (ES) m/z 340.0 (M+H)。

[0562] 实施例6: (R)-1-(3-((5-(环戊烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

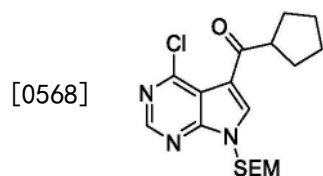


[0564] 通过方案11中描述的方法制备标题化合物。

[0565] 方案11. (R)-1-(3-((5-(环戊烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



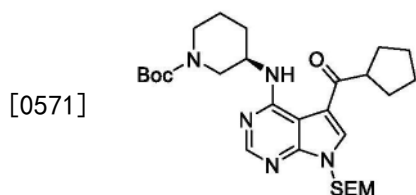
[0567] 步骤1: (4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环戊基)甲酮的制备



[0569] 向冷却至0°C的(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环戊基)甲酮(通过实施例13中描述的方法制备, 1.5g, 3.93mmol)在二氯甲烷(20mL)中的经搅拌的溶液添加氯铬酸吡啶盐(1.48g, 5.90mmol), 并且将混合物在环境温度搅拌1小时。用饱和碳酸氢钠和饱和硫代硫酸钠淬灭反应混合物, 并且用二氯甲烷(2×100mL)提取。用水、盐水洗涤合并的有机层, 并且在硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(22%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为棕色液体的(4-氯-7-((2-(三甲基

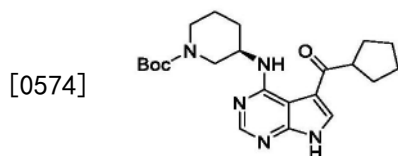
基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环戊基)甲酮(1g,72%产率):MS(ES)m/z 380(M+H)。

[0570] 步骤2: (R)-3-((5-(环戊烷羰基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



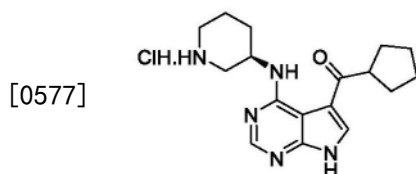
[0572] 向(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环戊基)甲酮(1g,2.63mmol)在乙醇(30mL)中的溶液添加(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.789g,3.94mmol),并且将混合物在密封管中加热4小时至180℃。反应混合物被允许冷却至环境温度,倒入水中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(25%乙酸乙酯/己烷)将粗材料纯化成为棕色液体的(R)-3-((5-(环戊烷羰基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.5g,38.46%产率):MS(ES)m/z 530(M+H)。

[0573] 步骤3: (R)-3-((5-(环戊烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0575] 向(R)-3-((5-(环戊烷羰基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.5g,0.94mmol)在四氢呋喃(6mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(8mL,四氢呋喃中1M),并且将溶液加热16小时至80℃。反应混合物被允许冷却至环境温度,倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(4%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为黄色液体的(R)-3-((5-(环戊烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.25g,63%产率):MS(ES)m/z 414(M+H)。

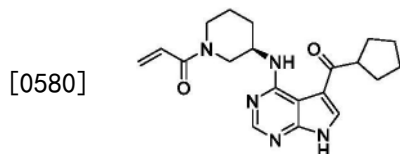
[0576] 步骤4: (R)-环戊基(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲酮盐酸盐的制备



[0578] 在0℃向(R)-3-((5-(环戊烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.25g,0.60mmol)在二氯甲烷(2mL)中的经搅拌的溶液添加氯化氢(2.5mL,6.05mmol,二噁烷中4M),并且将混合物在环境温度搅拌16小时。在真空中浓缩反应混合物,并且用二乙醚洗涤剩余物,以提供为灰白色固体的(R)-环戊基(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡

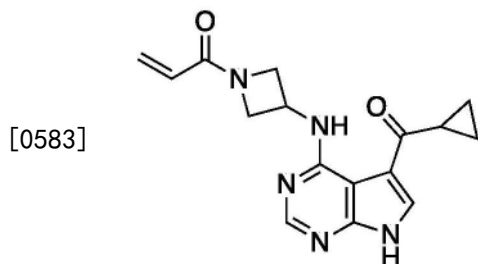
咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲酮盐酸盐(0.15g,粗品):MS(ES)m/z 314(M+H)。

[0579] 步骤5: (R)-1-(3-((5-(环戊烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



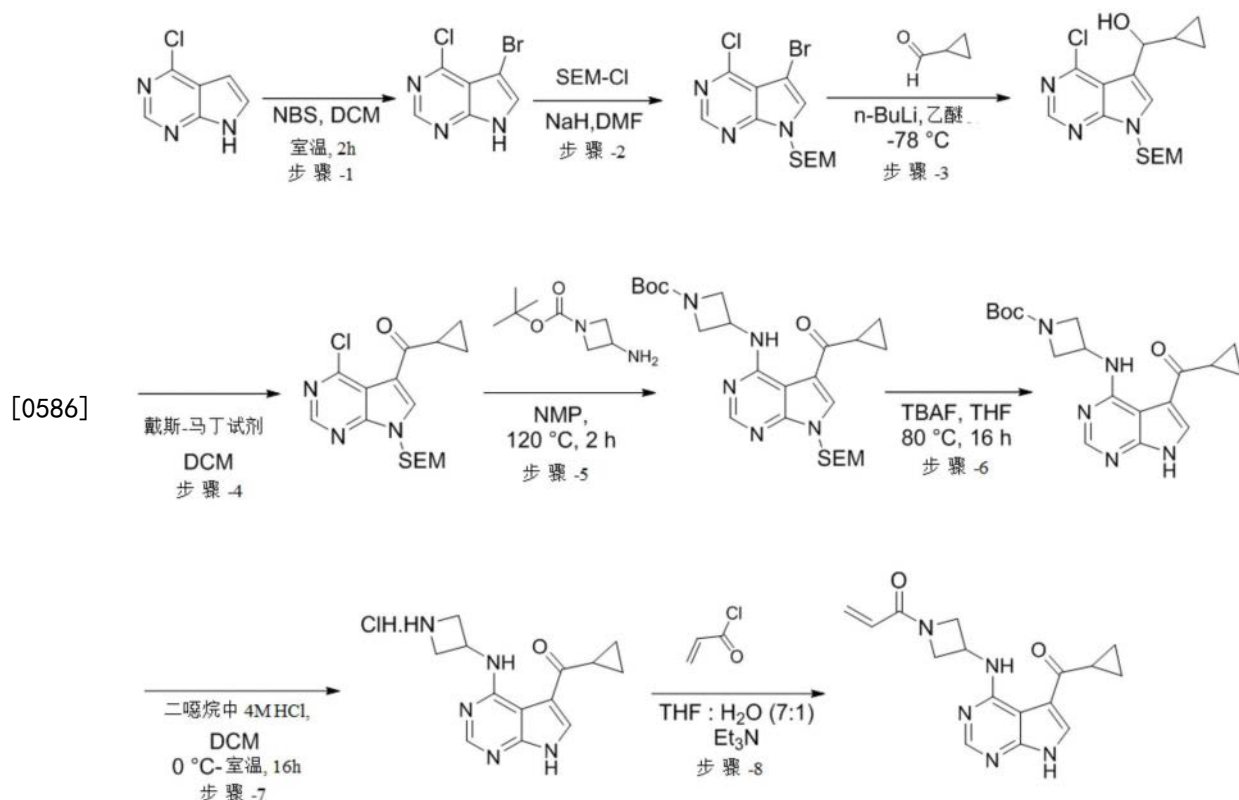
[0581] 在0℃向冷却至0℃的(R)-环戊基(4-(哌啶-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲酮盐酸盐(0.15g,0.47mmol)在四氢呋喃:水(10:6mL)中的溶液添加三乙胺(0.1mL,0.96mmol)、丙烯酰氯(0.07mL,0.86mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液,并且搅拌15分钟。用碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(5%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为白色固体的(R)-1-(3-((5-(环戊烷-羰基)-7H-吡咯并[2,3-2015]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.04g,23%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,在90℃)δ12.2(s,1H),9.07(d,J=7.2Hz,1H),8.16(d,J=3.2Hz,2H),6.62(t,J=15.2Hz,1H),5.93-5.98(m,1H),5.51(d,J=10Hz,1H),4.16(s,1H),3.94(d,J=13.2Hz,1H),3.61-3.72(m,2H),3.03-3.49(m,2H),2.00-2.05(m,1H),1.81-1.85(m,3H),1.53-1.79(m,8H);MS(ES)m/z368.4(M+H)。

[0582] 实施例7:1-(3-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

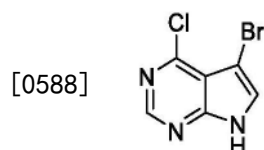


[0584] 通过方案12中描述的方法制备标题化合物。

[0585] 方案12.1-(3-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

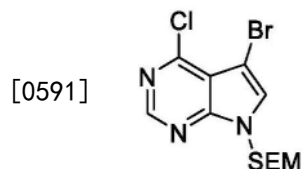


[0587] 步骤1:5-溴-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



[0589] 向4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (5g, 32.67mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的经搅拌的溶液添加N-溴代琥珀酰亚胺 (6.9g, 39.21mmol), 并且将混合物在环境温度搅拌2小时。在真空中浓缩反应。过滤所得到的固体, 用水洗涤并且干燥, 以提供为棕色固体的5-溴-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (7.7g, 粗品): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.93 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.92 (s, 1H); MS (ES) m/z 231.9 (M+2H)。

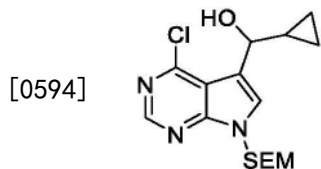
[0590] 步骤2:5-溴-4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



[0592] 在0℃向氢化钠 (5g, 21.55mmol) 在二甲基甲酰胺 (20mL) 中的悬浮液添加5-溴-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (5g, 21.55mmol), 并且在环境温度搅拌30分钟, 然后在冷却至0℃之后添加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯 (4.58mL, 25.86mmol)。将反应混合物加热至环境温度并且搅拌1小时。用冰水淬灭反应混合物, 并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (15% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料, 以提供为灰白色固体的5-溴-4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-

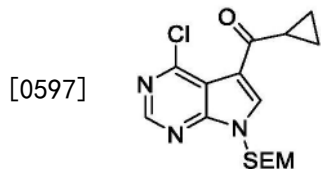
7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (4.5g, 58% 产率) : ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.51 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 0.81 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 0.08 (s, 9H); MS (ES) m/z 362.0 (M+H)。

[0593] 步骤3: (4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丙基)甲醇的制备



[0595] 在 -78°C 向5-溴-4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (2g, 5.52mmol) 在二乙醚 (30mL) 中的经搅拌的溶液添加正丁基锂 (5.17mL, 8.28mmol, 己烷中1.6M), 并且搅拌10分钟。然后, 在 -78°C 添加环丙烷甲醛 (0.64mL, 8.28mmol) 在二乙醚 (3mL) 中的溶液, 并且将所得到的混合物搅拌0.5小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物, 并且用二乙醚 ($2 \times 100\text{mL}$) 提取。用盐水洗涤合并的有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (32% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料, 以提供为棕色液体的 (4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丙基)甲醇 (1.2g, 61% 产率) : ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.50 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.31-1.32 (m, 1H), 0.82 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 0.34-0.44 (m, 4H), 0.03 (s, 9H); MS (ES) m/z 354.1 (M+H)。

[0596] 步骤4: (4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丙基)甲酮的制备



[0598] 在 0°C 向 (4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丙基)甲醇 (1.2g, 3.39mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的经搅拌的溶液添加戴斯-马丁试剂 (2.1g, 5.09mmol), 并且将混合物在环境温度搅拌1小时。用饱和碳酸氢钠、硫代硫酸钠水溶液淬灭反应混合物, 并且用二氯甲烷 ($2 \times 100\text{mL}$) 提取。用盐水洗涤合并的有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (20% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料, 以提供为棕色液体的 (4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丙基)甲酮 (0.5g, 45% 产率) : ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.52 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 1.50-1.54 (m, 1H), 0.80 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 0.48-0.59 (m, 4H), 0.08 (s, 9H); MS (ES) m/z 352.1 (M+H)。

[0599] 步骤5: 3-((5-(环丙烷羰基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备

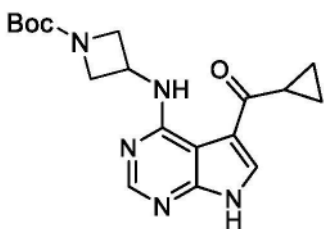
[0600]



[0601] 向(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丙基)甲酮(0.45g,1.28mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(30mL)中的经搅拌的溶液添加3-氨基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.33g,1.92mmol),并且将混合物在密封管中在120℃加热2小时。将反应混合物冷却至环境温度,然后倒入水中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(50%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色液体的3-((5-(环丙烷羰基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.4g,65%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.46(s,1H),8.74(s,1H),8.25(s,1H),5.56(s,2H),4.72-4.76(m,1H),4.22-4.24(m,2H),3.70-3.71(m,2H),3.56(t,J=7.2Hz,2H),2.78-2.82(m,1H),1.44(s,9H),1.14-1.17(m,2H),1.01-1.09(m,2H),0.83(t,J=7.6Hz,2H),0.08(s,9H);MS(ES)m/z 488.2(M+H)。

[0602] 步骤6:3-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备

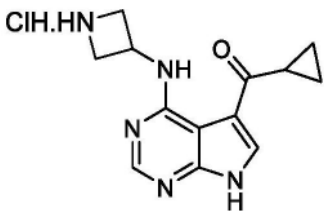
[0603]



[0604] 向3-((5-(环丙烷羰基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.4g,0.82mmol)在四氢呋喃(2mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(8mL,四氢呋喃中1M溶液),并且将溶液加热16小时至80℃。将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(4%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的3-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.2g,69%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.60(s,1H),9.47(s,1H),8.52(s,1H),8.17(s,1H),4.70(br s,1H),4.21-4.22(m,2H),3.68-3.70(m,2H),1.56-1.57(m,1H),1.37(s,9H),1.06-1.08(m,2H),0.90-0.96(m,2H);MS(ES)m/z 358.1(M+H)。

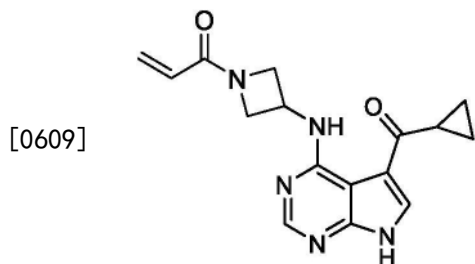
[0605] 步骤7:(4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丙基)甲酮盐酸盐的制备

[0606]



[0607] 在0℃向3-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.2g,0.56mmol)在二氯甲烷(2mL)中的经搅拌的溶液添加氯化氢(1.4mL,56.02mmol,二噁烷中4M),并且将混合物在环境温度搅拌16小时。在真空中浓缩反应混合物,并且用乙醚洗涤剩余物,以提供为灰白色固体的(4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丙基)甲酮盐酸盐(0.15g,94%产率):MS(ES)m/z 258.1(M+H)。

[0608] 步骤8:1-(3-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[0610] 在0℃向(4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丙基)甲酮盐酸盐(0.15g,0.51mmol)在四氢呋喃:水(10:6mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.22mL,1.53mmol),然后添加丙烯酰氯(0.04g,0.40mmol),并且搅拌15分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯(2×100mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(3%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,并且通过使用制备型HPLC进一步纯化,以提供为白色固体的1-(3-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.04g,27%):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.60(s,1H),9.51(d,J=5.6Hz,1H),8.52(s,1H),8.18(s,1H),6.33-6.36(m,1H),6.29-6.31(m,1H),5.64-5.66(m,1H),4.76-4.83(m,1H),4.59(t,J=8.4Hz,1H),4.31(t,J=10Hz,1H),4.04-4.07(m,1H),3.74-3.78(m,1H),2.81-2.86(m,1H),1.01-1.06(m,2H),0.94-0.97(m,2H);MS(ES)m/z 312.1(M+H)。

[0611] 制备型HPLC方法:

[0612] 柱:ZORBAX XDB C-18(150mm×4.6mm×5μm)

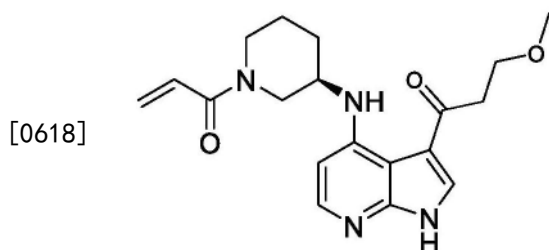
[0613] 流动相(A):水中0.1%氨

[0614] 流动相(B):ACN

[0615] 流速:1.0mL/min

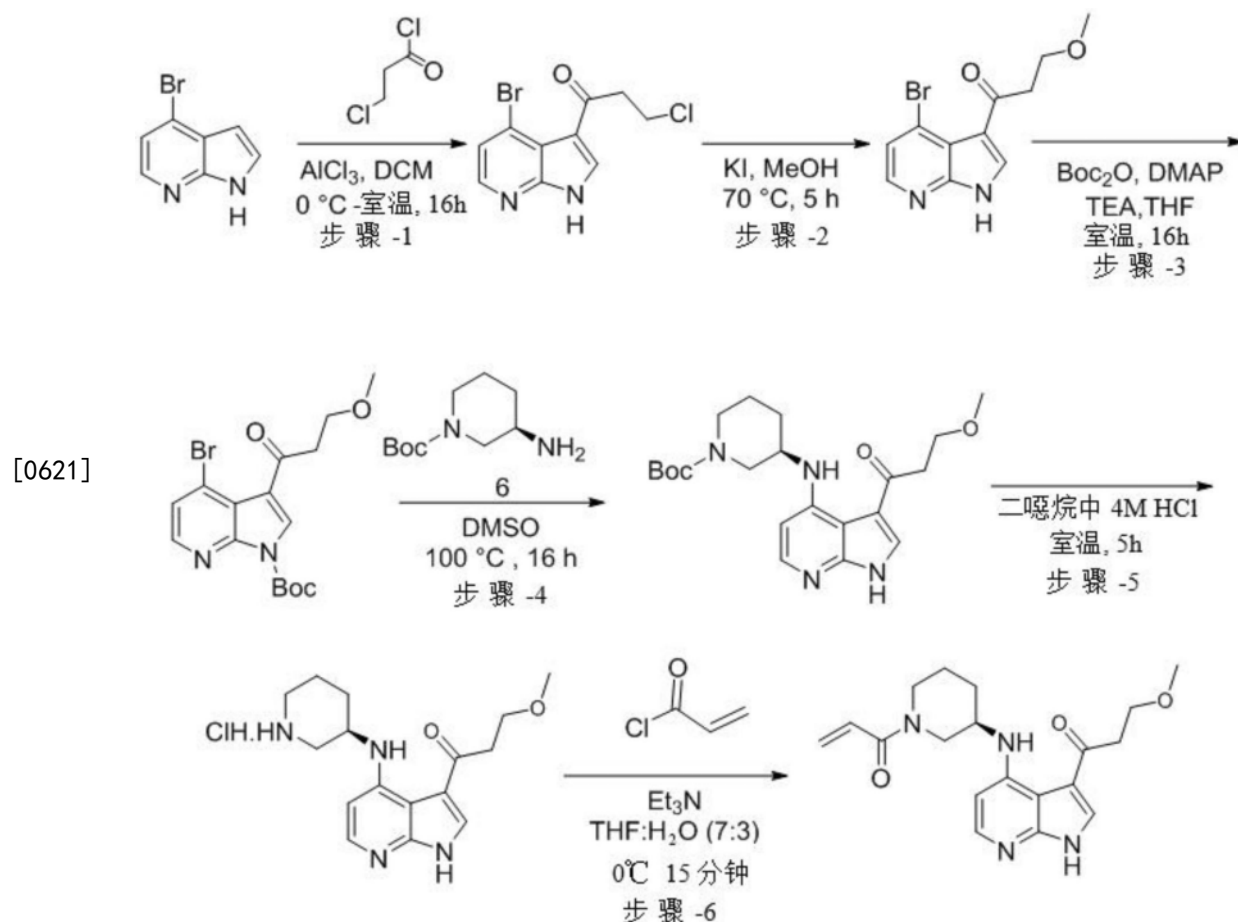
[0616] 保留时间:3.129分钟。

[0617] 实施例8:(R)-1-(3-((3-(3-甲氧基丙酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[0619] 通过方案13中描述的方法制备标题化合物。

[0620] 方案13. (R)-1-(3-((3-(3-甲氧基丙酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



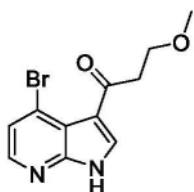
[0622] 步骤1: 1-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-氯丙烷-1-酮的制备



[0624] 在0°C向4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5.0g, 25.37mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液分批添加氯化铝(10.12g, 50.74mmol)(在50分钟内在相同的温度下)。然后,在0°C逐滴添加3-氯丙酰氯(4.8mL, 76.11mmol),加温至环境温度,并且将混合物搅拌16小时。用冰水淬灭反应混合物,并且用二氯甲烷提取。用盐水洗涤有机层,并且在无水硫酸钠上干燥。过滤溶液,并且在真空中浓缩。将获得的固体溶解在甲醇中,并且添加三乙胺(30mL),并且将溶液在65°C搅拌16小时。在真空中浓缩反应,用饱和碳酸氢钠水溶液、水洗涤白色固体,并且干燥,以提供为棕色固体的1-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-氯丙烷-1-酮(4.5g, 61.8%):MS(ES) m/z 286.9(M+H)。

[0625] 步骤2: 1-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮的制备

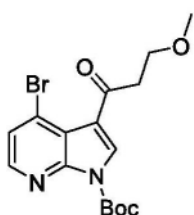
[0626]



[0627] 向1-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-氯丙烷-1-酮(3.0g, 10.43mmol)在甲醇(50mL)中的悬浮液添加碘化钾(2.6g, 15.64mmol), 并且在70℃搅拌5小时。在真空中浓缩反应混合物, 并且将剩余物溶解在二氯甲烷中的10%甲醇中。用盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。用二乙醚和正戊烷洗涤粗产物, 以提供为黄色固体的1-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮(1.4g, 47%产率): MS (ES) m/z 285.0 (M+H)。

[0628] 步骤3: 4-溴-3-(3-甲氧基丙酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

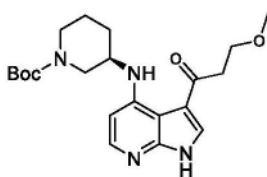
[0629]



[0630] 在0℃向1-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-甲氧基丙烷-1-酮(1.4g, 4.94mmol)在四氢呋喃(30mL)中的悬浮液添加三乙胺(2.0mL, 14.83mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.06g, 0.49mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.7mL, 7.41mmol), 并且将混合物在环境温度搅拌16小时。用冰淬灭反应混合物, 并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(20%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为棕色粘性油状物的4-溴-3-(3-甲氧基丙酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.8g, 42%产率): MS (ES) m/z 385.0 (M+H)。

[0631] 步骤4: (R)-4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氨基)-3-(3-甲氧基丙酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

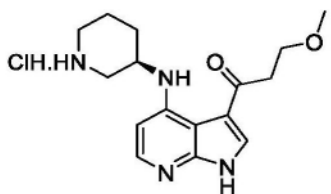
[0632]



[0633] 向4-溴-3-(3-甲氧基丙酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.3g, 0.78mmol)在N,N-二甲基亚砜(3mL)中的经搅拌的溶液添加(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.62g, 3.14mmol), 并且将混合物在密封管中在100℃加热16小时。将反应混合物倒入水中, 并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤合并的有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(5%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料, 以提供为浅棕色粘性物质的(R)-4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氨基)-3-(3-甲氧基丙酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.2g, 50%产率): MS (ES) m/z 403.2 (M+H)。

[0634] 步骤5: (R)-3-甲氧基-1-(4-((哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)丙烷-1-酮)盐酸盐的制备

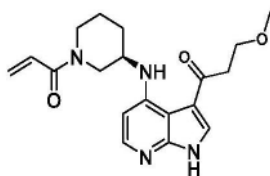
[0635]



[0636] 在0℃向(R)-4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)氨基)-3-(3-甲氧基丙酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.4g,0.795mmol)在二氯甲烷(5mL)中的经搅拌的溶液添加氯化氢(10mL,二噁烷中4M),并且将混合物加温至环境温度,并且搅拌5小时。在真空中浓缩反应混合物,并且用二乙醚洗涤剩余物,以提供(R)-3-甲氧基-1-(4-(哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)丙烷-1-酮盐酸盐(0.35g,粗品):MS(ES)m/z 303.1(M+H)。

[0637] 步骤6:(R)-1-(3-((3-(3-甲氧基丙酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0638]



[0639] 在0℃向(R)-3-甲氧基-1-(4-(哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)丙烷-1-酮盐酸盐(0.12g,0.32mmol)在四氢呋喃:水(7:3mL)中的溶液添加三乙胺(0.13mL,0.96mmol),然后添加丙烯酰氯(0.02mL,0.24mmol)在四氢呋喃(0.4mL)中的溶液,并且搅拌15分钟。然后,用碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(5%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,并且通过使用制备型HPLC进一步纯化,以提供为白色固体的(R)-1-(3-((3-(3-甲氧基丙酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.06g,5.5%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,在80℃)δ12.0(br s,1H),8.73(d,J=7.6Hz,1H),8.18(s,1H),7.87(d,J=5.6Hz,1H),6.55-6.75(m,1H),6.28(d,J=5.6Hz,1H),5.99(d,J=16.4Hz,1H),5.48-5.62(m,1H),3.95-4.15(m,1H),3.65-3.80(m,4H),3.50-3.62(m,2H),3.36-3.45(m,2H),3.34(s,3H),2.00-2.10(m,1H),1.79-1.90(m,1H),1.62-1.73(m,1H),1.50-1.69(m,1H);MS(ES)m/z 357.4(M+H)。

[0640] 制备型HPLC方法:

[0641] 柱:Inertsil ODS 3V(250mm×4.6mm×5mic)

[0642] 流动相(A):水中0.1%氨

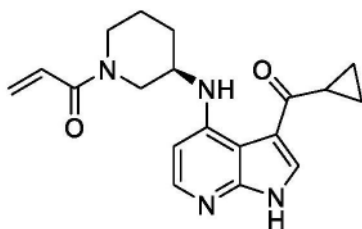
[0643] 流动相(B):甲醇

[0644] 流速:1.0mL/min(45:55)

[0645] 保留时间:3.186分钟。

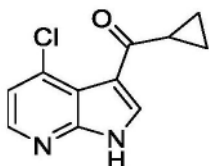
[0646] 实施例9:(R)-1-(3-((3-(环丙烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0647]



[0648] 步骤1: 4-氯-3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备

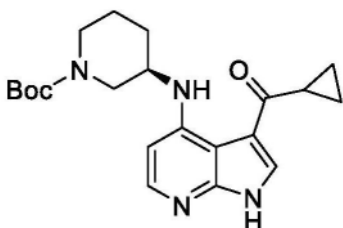
[0649]



[0650] 向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(400mg, 2.62mmol)在1.5mL二氯甲烷中的溶液添加氯化铝(2.43g, 18.3mmol)。在环境温度搅拌一小时之后,添加环丙烷甲酰氯(236μL, 2.62mmol)。将反应在环境温度搅拌过夜。用罗谢尔盐的饱和溶液淬灭反应。将溶液快速搅拌1小时。通过真空过滤收集所得到的黄色固体,以提供4-氯-3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(580mg, 2.62mmol): MS (ES) m/z 221 (M+H)。

[0651] 步骤2: (3R)-3-({3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

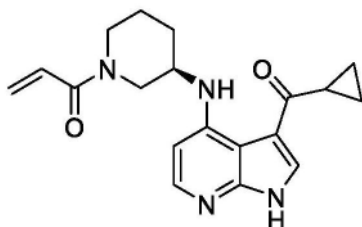
[0652]



[0653] 向来自步骤1的4-氯-3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(95mg, 0.430mmol)在N-甲基吡咯烷(2mL)中的溶液添加(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(258mg, 1.29mmol)和三乙胺(59.9μL, 0.431mmol)。将溶液在130℃用微波辐射处理总计13小时。在冷却之后,在乙酸乙酯与水之间分配溶液。浓缩有机层,并且使用正相色谱(乙酸乙酯/庚烷)纯化剩余物。收集期望的物质,并且浓缩以提供为浅黄色油状物的(3R)-3-({3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(20.0mg, 0.052mmol): MS (ES) m/z 385 (M+H)。

[0654] 步骤3: 1-[(3R)-3-({3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮的制备

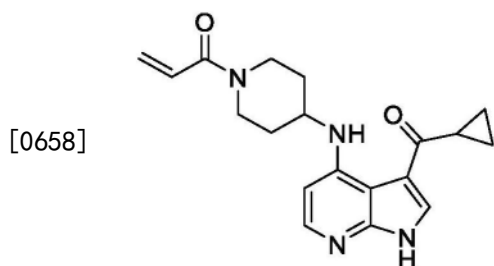
[0655]



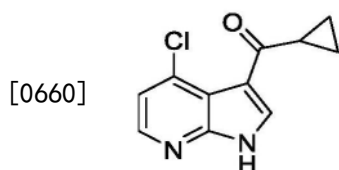
[0656] 向来自步骤2的(3R)-3-({3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(20mg, 0.0520mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加三氟乙酸(1mL),并且将溶液搅拌两小时,并且在真空中浓缩。将剩余物溶解在四氢呋喃(1mL)中,并且添加三乙

胺 (18.0 μ L, 0.130mmol)。向该溶液添加N-[3-(二甲基氨基)丙基]丙脒盐酸盐 (12.0mg, 0.0624mmol)、丙-2-烯酸 (3.55 μ L, 0.0520mmol) 和三乙胺 (18.0 μ L, 0.130mmol) 在四氢呋喃 (0.5mL) 中的溶液。将混合物在环境温度搅拌4小时。在乙酸乙酯与水之间分配溶液。分离有机层, 并且浓缩。使用正相色谱 (二氯甲烷/甲醇) 纯化粗材料, 以提供1-[(3R)-3-({3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮 (4.5mg, 0.013mmol): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (br s, 1H), 8.85-9.02 (m, 1H), 8.43-8.52 (m, 1H), 7.84-7.93 (m, 1H), 6.48-6.89 (m, 1H), 5.86-6.16 (m, 1H), 5.40-5.72 (m, 1H), 4.38-4.64 (m, 1H), 4.08-4.34 (m, 1H), 3.52-3.91 (m, 2H), 3.38-3.51 (m, 1H), 2.96-3.12 (m, 1H), 1.91-2.10 (m, 1H), 1.36-1.91 (m, 3H), 0.86-1.05 (m, 4H); MS (ES) m/z 339 (M+H)。

[0657] 实施例10: 1-(4-((3-(环丙烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

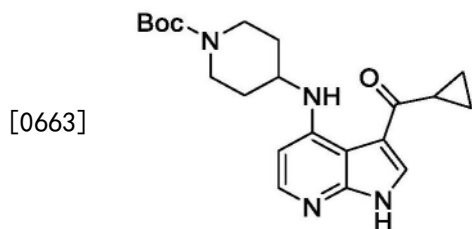


[0659] 步骤1: 4-氯-3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0661] 向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (400mg, 2.62mmol) 在1.5mL二氯甲烷中的溶液添加氯化铝 (2.43g, 18.3mmol)。在环境温度搅拌一小时之后, 添加环丙烷羰基氯 (236 μ L, 2.62mmol)。将反应在环境温度搅拌过夜。用罗谢尔盐的饱和溶液淬灭反应。将溶液快速搅拌1小时。通过真空过滤收集所得到的黄色固体, 以提供4-氯-3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (580mg, 2.62mmol): MS (ES) m/z 221 (M+H)。

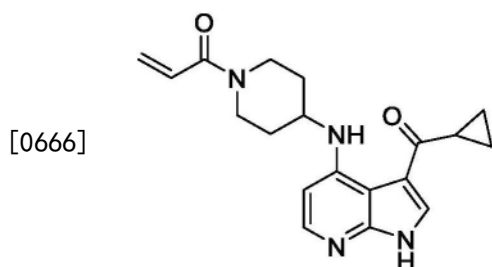
[0662] 步骤2: 4-({3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0664] 向来自步骤1的4-氯-3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (50mg, 0.2265mmol) 在N-甲基吡咯烷 (2mL) 中的溶液添加4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (136mg, 0.680mmol) 和三乙胺 (31.5 μ L, 0.227mmol)。将溶液在130 $^{\circ}\text{C}$ 用微波辐射处理19小时。在冷却之后, 在乙酸乙酯与水之间分配所得到的溶液。用盐水洗涤有机层, 在硫酸镁上干燥, 过滤并且浓缩。使用正相色谱 (二氯甲烷/甲醇) 纯化粗材料。收集期望的材料, 并且浓缩, 以提供为浅黄色油状物

的4-({3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(36.0mg, 0.0936mmol);MS(ES)m/z 385(M+H)。

[0665] 步骤3:1-[4-({3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮的制备

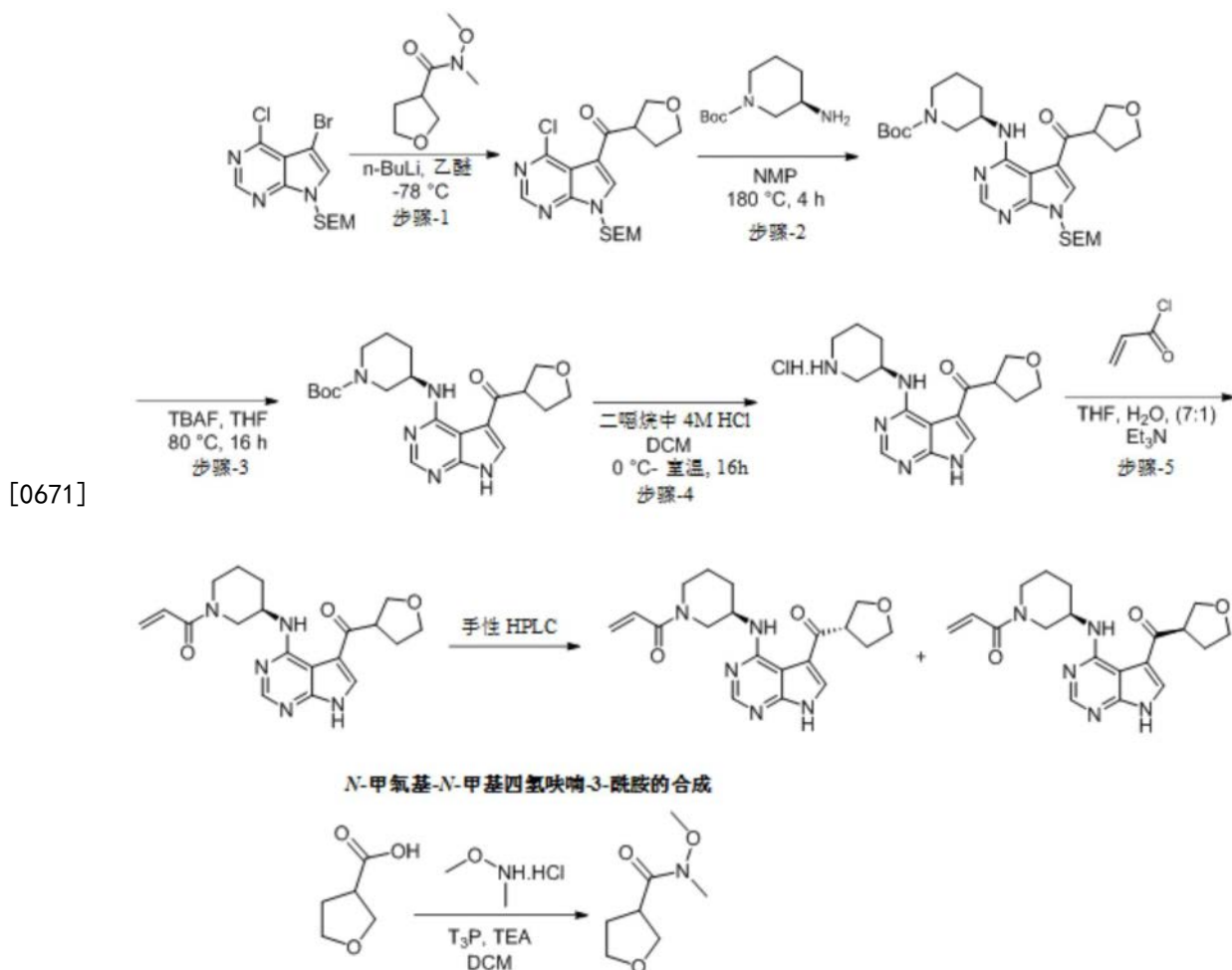


[0667] 向来自步骤2的4-({3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(36mg, 0.0936mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加三氟乙酸(1mL),并且将溶液搅拌两小时,并且在真空中浓缩。将剩余物溶解在四氢呋喃(1mL)中,并且添加三乙胺(32.5μL, 0.234mmol)。向该溶液添加N-[3-(二甲基氨基)丙基]丙脒盐酸盐(21.7mg, 0.112mmol)、丙-2-烯酸(6.41μL, 0.0936mmol)和三乙胺(32.5μL, 0.234mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液。将混合物在环境温度搅拌4小时。在乙酸乙酯与水之间分配溶液。分离有机层,并且浓缩。使用正相色谱(二氯甲烷/甲醇)纯化粗材料,以提供1-[4-({3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮(7.50mg, 0.0222mmol): ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.16-12.33(m, 1H), 8.88-8.99(m, 1H), 8.48(s, 1H), 8.24-8.32(m, 1H), 7.82-7.90(m, 1H), 6.78-6.89(m, 1H), 6.04-6.17(m, 1H), 5.59-5.73(m, 1H), 4.40-4.64(m, 1H), 4.07-4.22(m, 1H), 3.64-4.01(m, 2H), 3.35-3.42(m, 1H), 2.93-3.16(m, 1H), 2.70-2.88(m, 1H), 1.91-2.07(m, 1H), 1.23-1.49(m, 2H), 0.78-1.05(m, 4H);MS(ES)m/z 339(M+H)。

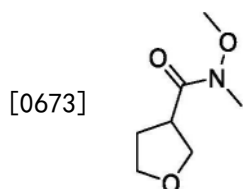
[0668] 实施例11和实施例12:1-((R)-3-((5-((S)-四氢呋喃-3-羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0669] 通过方案14中描述的方法制备标题化合物。

[0670] 方案14.1-((R)-3-((5-((S)-四氢呋喃-3-羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

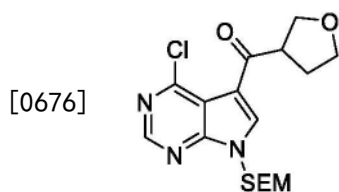


[0672] N-甲氧基-N-甲基四氢吡喃-3-酰胺的制备



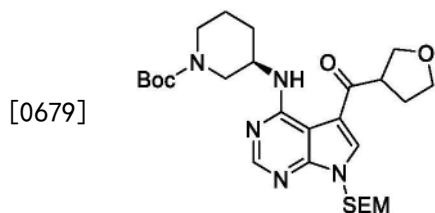
[0674] 在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 向四氢吡喃-3-羧酸(1g , 8.61mmol)在二氯甲烷(10mL)中的经搅拌的溶液添加N,0-二甲基羟胺盐酸盐(2g , 21.52mmol)和三乙胺(3mL , 30.14mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,并且然后添加丙基膦酸酐溶液(乙酸乙酯中50%)(10mL , 34.44mmol),并且在环境温度搅拌12小时。将反应混合物倒入水中,并且用二氯甲烷($2\times 50\text{mL}$)提取。用盐水洗涤合并的有机提取物,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为棕色液体的N-甲氧基-N-甲基四氢吡喃-3-酰胺(1.2g , 92%产率):MS(ES) m/z 160(M+H)。

[0675] 步骤1: (4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(四氢吡喃-3-基)甲酮的制备



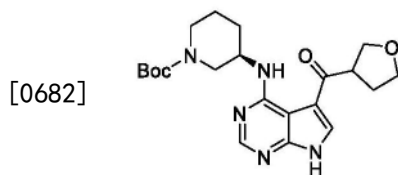
[0677] 在-78℃向5-溴-4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(通过实施例7中描述的方法制备,1.4g,3.86mmol)在二乙醚(20mL)中的经搅拌的溶液添加正丁基锂(3.6mL,5.80mmol,己烷中1.6M)。将混合物搅拌0.5小时,并且然后添加N-甲氧基-N-甲基-四氢呋喃-3-酰胺(0.84mL,5.80mmol)在二乙醚(2mL)中的溶液。将混合物在该温度搅拌1小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯(2×40mL)提取。用盐水洗涤合并的有机提取物,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(40%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色液体的(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(四氢呋喃-3-基)甲酮(1.0g,68%产率);MS(ES)m/z 381.0(M+H)。

[0678] 步骤2: (3R)-3-((5-(四氢呋喃-3-羰基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0680] 向(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(四氢呋喃-3-基)甲酮(0.85g,2.23mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮中的经搅拌的溶液添加(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.67g,3.34mmol),并且将混合物在密封管中在180℃加热4小时。将反应混合物倒入水中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(15%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色液体的(3R)-3-((5-(四氢呋喃-3-羰基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.75g,62%产率);MS(ES)m/z 546(M+H)。

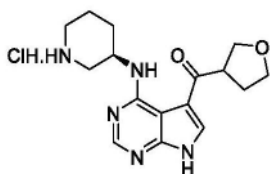
[0681] 步骤3: (3R)-3-((5-(四氢呋喃-3-羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0683] 向(3R)-3-((5-(四氢呋喃-3-羰基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.75g,1.37mmol)在四氢呋喃(6mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(8mL,四氢呋喃中1M),并且将溶液加热16小时至80℃。反应被允许冷却至环境温度,倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(4%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为黄色液体的(3R)-3-((5-(四氢呋喃-3-羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.6g,79%产率);MS(ES)m/z 416(M+H)。

[0684] 步骤4: (4-(((R)-哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(四氢呋喃-3-基)甲酮盐酸盐的制备

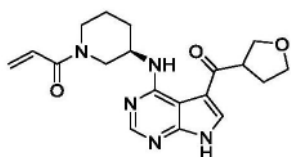
[0685]



[0686] 在0℃向(3R)-3-((5-(四氢呋喃-3-羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.60g, 1.44mmol)在二氯甲烷(2mL)中的经搅拌的溶液添加氯化氢(2.5mL, 6.05mmol, 二噁烷中4M), 并且将混合物在环境温度搅拌16小时。在真空中浓缩反应, 并且用二乙醚洗涤剩余物, 以提供为灰白色固体的(4-(((R)-哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(四氢呋喃-3-基)甲酮盐酸盐(1.0g, 粗品): MS(ES)m/z 316(M+H)。将粗产物用于下一步骤。

[0687] 步骤5: 1-((3R)-3-((5-(四氢呋喃-3-羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0688]



[0689] 在0℃向(4-(((R)-哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(四氢呋喃-3-基)甲酮盐酸盐(0.5g, 1.58mmol)在四氢呋喃:水(7.0:3.0mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.48mL, 0.4.75mmol), 然后添加丙烯酰氯(0.25mL, 2.85mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液, 并且将混合物搅拌15分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物, 并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(5%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料, 并且通过使用制备型HPLC进一步纯化, 以提供为灰白色固体的1-((3R)-3-((5-(四氢呋喃-3-羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.1g, 23%产率)。

[0690] 制备型HPLC方法:

[0691] 柱: X-Bridge C18(100mm×4.6mm×3.5mic)

[0692] 流动相(A): 水中0.1%氨

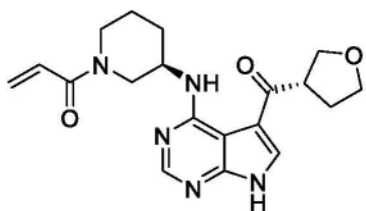
[0693] 流动相(B): 甲醇

[0694] 流速: 1.0mL/min

[0695] T/%B: 0/20, 8/50, 12/80, 14/20, 15/20

[0696] 实施例11: 1-((R)-3-((5-(四氢呋喃-3-羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0697]

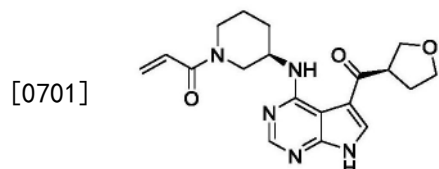


[0698] 四氢呋喃立体异构源中心的绝对构型未知, 但与实施例12相反。

[0699] 标题化合物被分离为灰白色固体(0.02g, 3.4%): ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.6

(br s, 1H), 9.02 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 5.94 (t, J=14.8Hz, 1H), 5.47-5.60 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 4.0-4.07 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.64-3.87 (m, 3H), 3.45-3.27 (br s, 2H), 2.14-1.99 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.52-1.54 (m, 1H), 1.21 (br s, 1H); MS (ES) m/z 370.0 (M+H)。保留时间: 9.46 分钟。

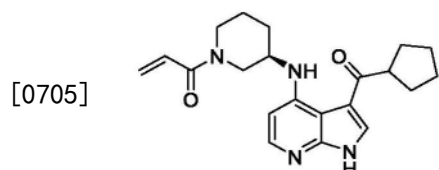
[0700] 实施例12: 1-((R)-3-((5-(四氢呋喃-3-羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[0702] 四氢呋喃立体异构源中心的绝对构型未知, 但与实施例11相反。

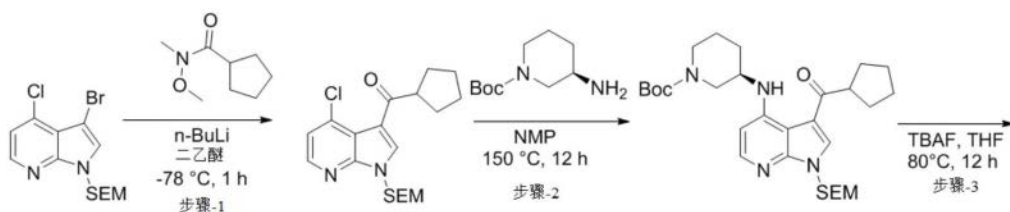
[0703] 标题化合物被分离为灰白色固体 (0.01g, 2% 产率): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 在 90 °C) δ 8.95 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.95 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.51-5.52 (m, 1H), 4.16-4.18 (m, 1H), 3.93-4.04 (m, 3H), 3.63-3.80 (m, 4H), 3.05-3.48 (m, 2H), 2.10-2.14 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.56-1.81 (m, 3H); MS (ES) m/z 370.0 (M+H)。保留时间: 9.905 分钟。

[0704] 实施例13: (R)-1-(3-((3-(环戊烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

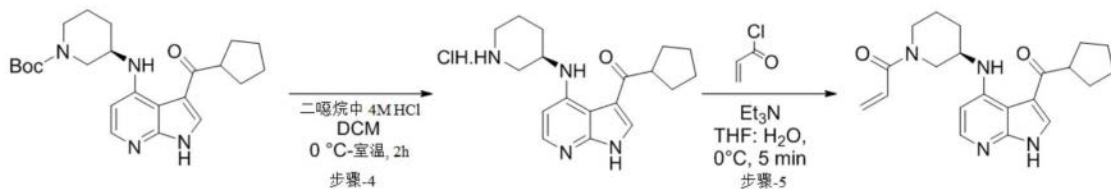


[0706] 通过方案15中描述的方法制备标题化合物。

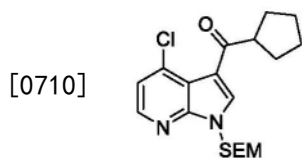
[0707] 方案15. (R)-1-(3-((3-(环戊烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[0708]

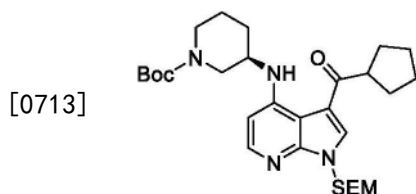


[0709] 步骤1: (4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(环戊基)甲酮的制备



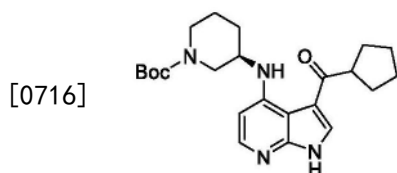
[0711] 在-78℃向3-溴-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(通过实施例7中描述的方法制备, 4g, 8.28mmol)在二乙醚(50mL)中的经搅拌的溶液添加正丁基锂(8.28mL, 66.5mmol, 己烷中1.6M), 然后添加N-甲氧基-N-甲基环戊烷酰胺(2.59g, 16.56mmol)在二乙醚(4mL)中的溶液, 并且在相同的温度搅拌1小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物, 并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(15%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为黄色液体的(4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(环戊基)甲酮(2.3g, 55%产率): MS (ES) m/z 379.1 (M+H)。

[0712] 步骤2: (R)-3-((3-(环戊烷羰基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0714] 向(4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(环戊基)甲酮(1.5g, 3.96mmol)在N-甲基吡咯烷酮(10mL)中的溶液添加(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.95g, 4.76mmol), 将混合物在密封管中在150℃加热12小时。在冷却至环境温度之后, 将反应混合物倒入冰水中, 并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(10%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为浅黄色固体的(R)-3-((3-(环戊烷羰基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.2g, 粗品): MS (ES) m/z 543.3 (M+H)。

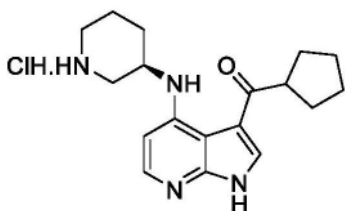
[0715] 步骤3: (R)-3-((3-(环戊烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0717] 向(R)-3-((3-(环戊烷羰基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.7g, 1.29mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液添加四丁基氟化铵(13mL, 四氢呋喃中1M), 并且将溶液加热12小时至80℃。在冷却至环境温度之后, 将反应混合物倒入冰水中, 并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(50%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为棕色固体的(R)-3-((3-(环戊烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.28g, 粗产率): MS (ES) m/z 413.2 [M+H]。

[0718] 步骤4: (R)-环戊基(4-(哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮盐酸盐的制备

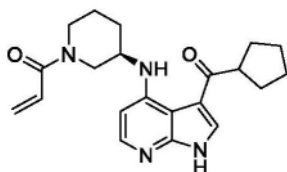
[0719]



[0720] 在0℃向(R)-3-((3-(环戊烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.28g)在二氯甲烷(4mL)中的溶液添加氯化氢(4mL,二噁烷中4M),并且将混合物在环境温度搅拌2小时。在真空中浓缩反应混合物,并且用二乙醚洗涤剩余物,以提供为浅黄色固体的(R)-环戊基(4-(哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮盐酸盐(0.26g,粗品):MS(ES)m/z 313.1[M+H]。

[0721] 步骤5: (R)-(4-((1-(丁-1,3-二烯基)哌啶-3-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)环戊基)甲酮的制备

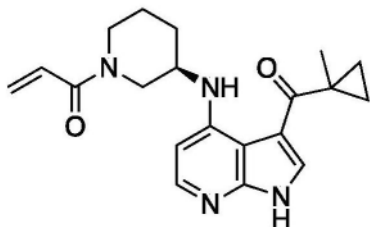
[0722]



[0723] 在0℃向(R)-(4-((1-(丁-1,3-二烯基)哌啶-3-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)环戊基)甲酮(0.1g,0.28mmol)在四氢呋喃:水(8:2mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.08mL,0.57mmol),然后添加丙烯酰氯(0.01g,0.14mmol)在四氢呋喃(0.2mL)中的溶液,并且搅拌5分钟。用碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(5%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为白色固体的(R)-(4-((1-(丁-1,3-二烯基)哌啶-3-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)环戊基)甲酮(0.02g,17%):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.16(s,1H), 8.92(d,J=7.6Hz,1H), 8.26(s,1H), 7.85(d,J=6.0Hz,1H), 6.72-6.82(m,1H), 6.48-6.60(m,1H), 6.24-6.29(m,1H), 5.90-6.09(m,2H), 5.63-5.66(m,1H), 5.49-5.50(m,1H), 4.21-4.32(m,1H), 3.68-3.79(m,2H), 3.46-3.60(m,2H), 2.86-2.99(s,1H), 1.96-2.09(m,1H), 1.59-1.83(m,8H);MS(ES)m/z 367.1(M+H)。

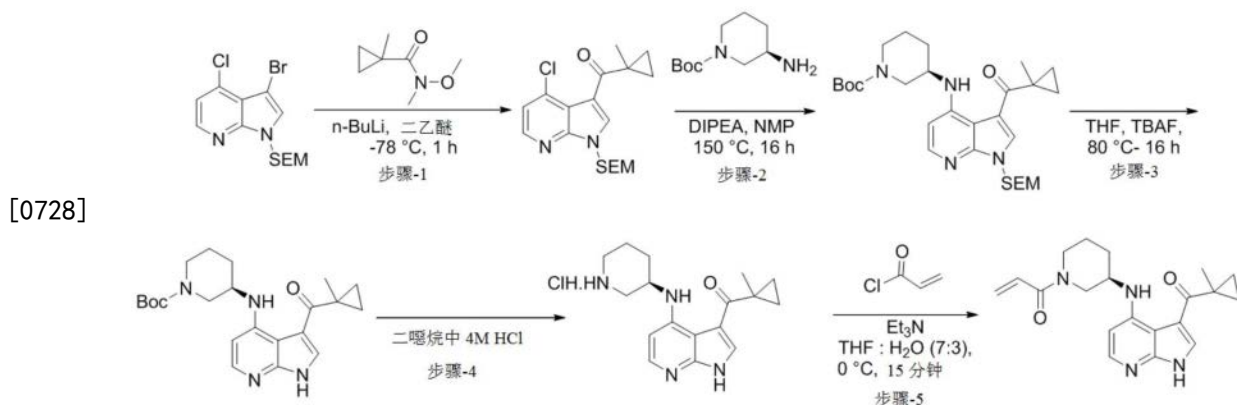
[0724] 实施例14: (R)-1-(3-((3-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0725]



[0726] 通过方案16中描述的方法制备标题化合物。

[0727] 方案16. (R)-1-(3-((3-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

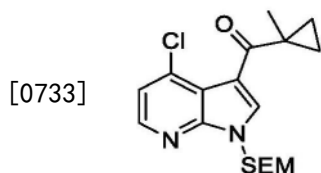


[0729] N-甲氧基-N,1-二甲基环丙烷-1-酰胺的制备



[0731] 将1-甲基环丙烷-1-羧酸 (2.0g, 19.99mmol) 和羰基二咪唑 (3.55g, 21.92mmol) 在二氯甲烷 (70mL) 中的溶液在环境温度搅拌1小时, 然后添加N,0-二甲基羟胺 (2.14g, 21.99mmol), 并且在环境温度搅拌16小时。将反应混合物倒入水中, 并且用二氯甲烷 (2×50mL) 提取。用盐水洗涤合并的有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (21% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料, 以提供为无色液体的N-甲氧基-N,1-二甲基环丙烷-1-酰胺 (1.55g, 52% 产率): MS (ES) m/z 144.1 (M+H)。

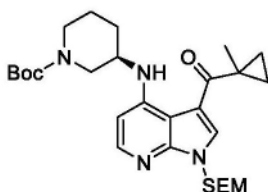
[0732] 步骤1: (4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(1-甲基环丙基)甲酮的制备



[0734] 在-78℃向3-溴-4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(通过实施例7中描述的方法制备, 1.5g, 4.16mmol) 在二乙醚 (40mL) 中的溶液添加正丁基锂 (3.87mL, 6.24mmol, 己烷中1.6M), 并且搅拌0.5小时。然后, 在-78℃添加N-甲氧基-N,0-二甲基环丙烷-1-酰胺 (0.89g, 6.24mmol) 在二乙醚 (40mL) 中的溶液, 并且搅拌1小时。用饱和氯化铵溶液淬灭反应混合物, 并且用乙酸乙酯 (2×40mL) 提取。用盐水洗涤合并的有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (25% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料, 以提供为黄色粘性固体的(4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(1-甲基环丙基)甲酮 (1.0g, 66% 产率): MS (ES) m/z 365.1 (M+H)。

[0735] 步骤2: (R)-3-((3-(1-甲基环丙烷-1-羧基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

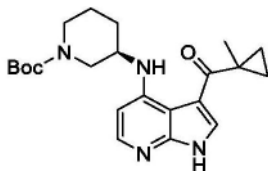
[0736]



[0737] 向(4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(1-甲基环-丙基)甲酮(1.1g, 3.02mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(20mL)中的经搅拌的溶液添加(R)-3-氨基吡啶-1-羧酸叔丁酯(1.5g, 7.55mmol)、N,N-二异丙基乙胺(1.57mL, 9.06mmol),并且将混合物在密封管中在150℃加热16小时。用水稀释反应混合物,并且用乙酸乙酯(2×50mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(20%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为黄色粘性固体的(R)-3-((3-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.52g, 33%产率):MS(ES)m/z 529.3(M+H)。

[0738] 步骤3: (R)-3-((3-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)吡啶-1-羧酸叔丁酯的制备

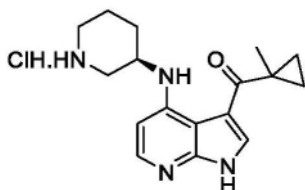
[0739]



[0740] 向(R)-3-((3-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.52g, 0.98mmol)在四氢呋喃(8mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(8mL, 四氢呋喃中1M),并且将溶液加热16小时至80℃。将混合物冷却至环境温度,倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(50%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为黄色固体的(R)-3-((3-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.26g, 67%产率):MS(ES)m/z 399.2(M+H)。

[0741] 步骤4: (R)-(1-甲基环丙基)(4-(吡啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮的制备

[0742]

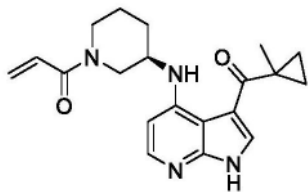


[0743] 在0℃向(R)-3-((3-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)吡啶-1-羧酸叔丁酯(0.26g, 0.65mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液添加氯化氢(6.0mL, 二噁烷中4M),并且将混合物在环境温度搅拌16小时。在真空中浓缩反应混合物,并且用二乙醚洗涤剩余物,以提供为浅棕色固体的(R)-(1-甲基环丙基)(4-(吡啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮盐酸盐(0.22g, 粗品)。粗产物用于下一阶段而无需进一步纯化。

[0744] 步骤5: (R)-1-(3-((3-(1-甲基环丙烷-1-羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基

基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0745]



[0746] 在0℃向(R)-(1-甲基环丙基)(4-(哌啶-3-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮盐酸盐(0.11g,0.29mmol)在四氢呋喃:水(7.0:3.0mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.11mL,0.87mmol),然后添加丙烯酰氯(0.02mL,0.22mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液,并且搅拌15分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(5%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,然后通过制备型HPLC纯化粗材料,以提供为白色固体的(R)-1-(3-((3-(1-甲基环丙基)-1-氧-2-烯)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.02g,6%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,在80℃)δ11.99(s,1H),8.49(d,J=7.2Hz,1H),8.13(s,1H),7.87(d,J=5.6Hz,1H),6.61(br s,1H),6.28(d,J=5.6Hz,1H),5.98(d,J=15.2Hz,1H),5.53(br s,1H),3.7(s,1H),3.55(s,1H),3.38(s,1H),2.04(s,1H),1.81(s,1H),1.65(d,J=9.2Hz,1H),1.52-1.58(m,3H),1.48(s,2H),1.2(s,1H),1.0(s,2H),0.71(s,2H);MS(ES)m/z 353.1(M+H)。

[0747] 制备型HPLC方法:

[0748] 柱:Inertsil ODS 3V(250mm×4.6mm×5mic)

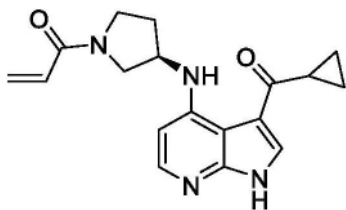
[0749] 流动相(A):水中0.1%氨

[0750] 流动相(B):ACN

[0751] 流速:1.0mL/min

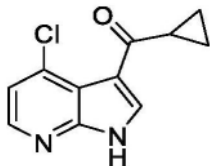
[0752] 实施例15.(R)-1-(3-((3-(环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0753]



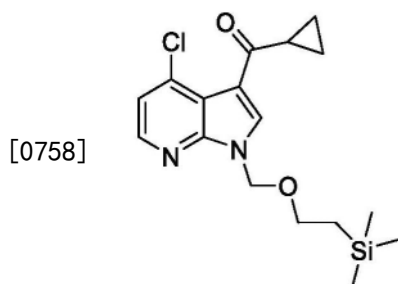
[0754] 步骤1:4-氯-3-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备

[0755]



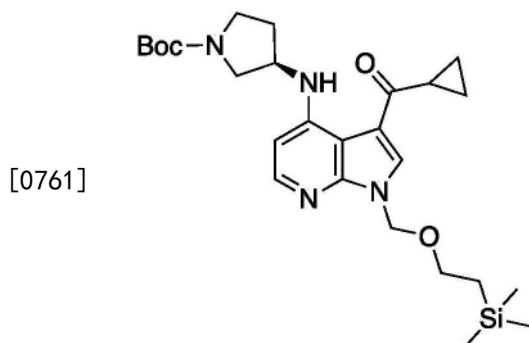
[0756] 向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(400mg,2.62mmol)在1.5mL二氯甲烷中的溶液添加氯化铝(2.43g,18.3mmol)。在环境温度搅拌一小时之后,添加环丙基甲酰氯(236μL,2.62mmol)。将反应在环境温度搅拌过夜。用罗谢尔盐的饱和溶液淬灭反应。将溶液快速搅拌1小时。通过真空过滤收集所得到的黄色固体,以提供4-氯-3-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(580mg,2.62mmol):MS(ES)m/z 221(M+H)。

[0757] 步骤2: 4-氯-3-环丙烷羰基-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



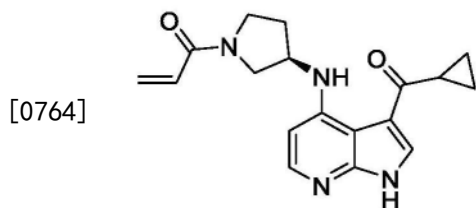
[0759] 向来自步骤1的4-氯-3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (238mg, 1.07mmol) 在四氢呋喃 (2mL) 中的溶液添加氢化钠 (60% 矿物油分散体, 25.6mg, 1.07mmol)。在15min之后, 添加[2-(氯甲氧基)乙基]三甲基硅烷 (207μL, 1.17mmol)。在2小时内完成反应。用水的添加淬灭溶液。用乙酸乙酯提取溶液, 并且浓缩。使用正相色谱 (乙酸乙酯/庚烷) 纯化粗材料, 以提供为黄色油状物的4-氯-3-环丙烷羰基-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (195mg, 0.556mmol): MS (ES) m/z 351 (M+H)。

[0760] 步骤3: (3R)-3-[(3-环丙烷羰基-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备



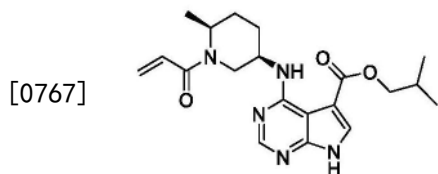
[0762] 将来自步骤2的4-氯-3-环丙烷羰基-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (45mg, 0.13mmol)、(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (23.8mg, 0.128mmol)、碳酸铯 (125mg, 0.385mmol)、双(二亚苄基丙酮)钯 (3.68mg, 0.00641mmol) 和 Xantphos (7.41mg, 0.0128mmol) 在1,4-二噁烷 (1mL) 中的混合物在120℃用微波辐射处理4小时。在冷却之后, 在乙酸乙酯与水之间分配溶液, 并且浓缩有机层。使用正相色谱 (乙酸乙酯/庚烷) 纯化粗材料, 以提供 (3R)-3-[(3-环丙烷羰基-1-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (66.0mg, 0.132mmol): MS (ES) m/z 500 (M+H)。

[0763] 步骤4: 1-[(3R)-3-({3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}氨基)吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮的制备



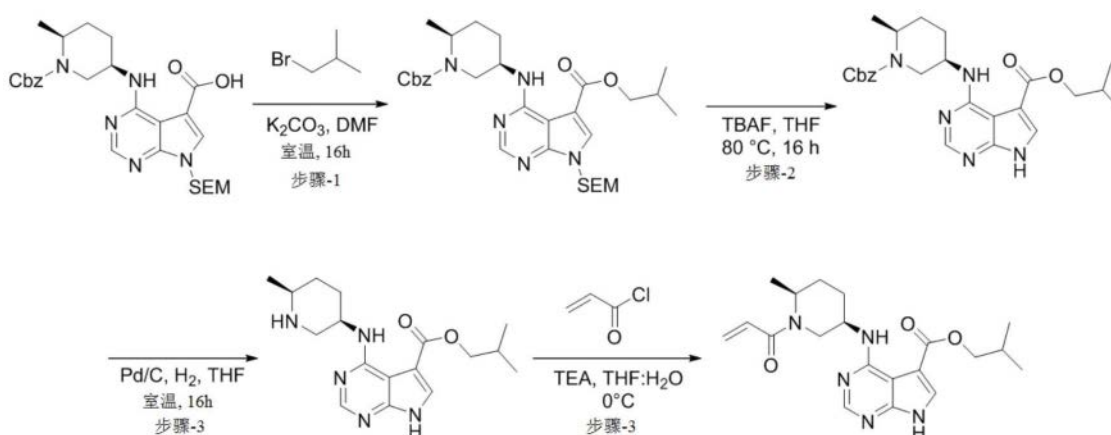
[0765] 向来自步骤3的(3R)-3-[(3-环丙烷羰基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(66mg, 0.132mmol)在2mL二氯甲烷中的溶液添加1mL三氟乙酸。将溶液在环境温度搅拌3小时。在真空中浓缩溶液。将剩余物溶解在二氯甲烷(1mL)中,并且添加三乙胺(36.6 μ L, 0.2636mmol)。向该溶液添加丙-2-烯酸(9.49mg, 0.1318mmol)、N-[3-(二甲基氨基)丙基]丙脒盐酸盐(76.5mg, 0.395mmol)和三乙胺(36.6 μ L, 0.264mmol)的溶液,并且将混合物在环境温度搅拌2小时。在乙酸乙酯与水之间分配溶液,并且浓缩有机层。使用正相色谱(二氯甲烷/甲醇)纯化粗材料,以提供为黄色油状物的1-[(3R)-3-[(3-环丙烷羰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基]吡咯烷-1-基]丙-2-烯-1-酮(6.00mg, 0.0185mmol): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.23-12.36 (m, 1H), 8.97-9.13 (m, 1H), 8.47-8.52 (m, 1H), 8.25-8.34 (m, 1H), 7.83-7.98 (m, 1H), 6.45-6.69 (m, 1H), 6.03-6.17 (m, 1H), 5.52-5.74 (m, 1H), 4.36-4.68 (m, 1H), 3.91-4.33 (m, 2H), 3.60-3.83 (m, 1H), 3.42-3.60 (m, 1H), 2.77-3.09 (m, 1H), 2.18-2.40 (m, 1H), 1.78-2.07 (m, 1H), 0.75-1.06 (m, 4H); MS (ES) m/z 325 (M+H)。

[0766] 实施例16: 4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丁酯的制备



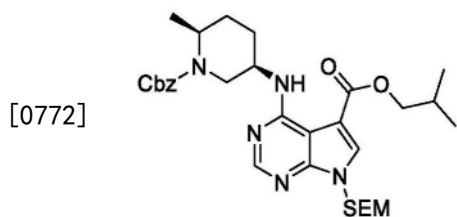
[0768] 通过方案17中描述的方法制备标题化合物。

[0769] 方案17. 4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丁酯的制备



[0770]

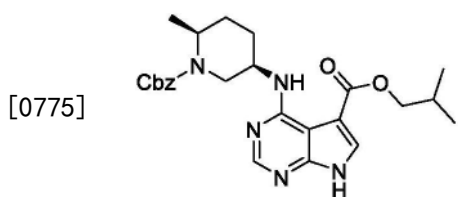
[0771] 步骤1: 4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丁酯的制备



[0773] 向碳酸钾(0.15g, 1.1mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的经搅拌的溶液添加苄

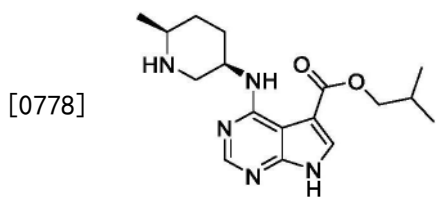
基乙基-4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]-嘧啶-5-羧酸(通过实施例4中描述的方法制备, 0.2g, 0.37mmol)和异丁基溴(0.25g, 1.85mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌16小时, 并且将反应混合物倒入冰水中, 并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(30%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为黄色固体的4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丁酯(0.18g, 82%产率): MS (ES)m/z 596.5 (M+H)。

[0774] 步骤2: 4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丁酯的制备



[0776] 向4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丁酯(0.18g, 0.3mmol)在四氢呋喃(5mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(5mL, 四氢呋喃中1M), 并且将溶液加热16小时至80°C。在允许反应混合物冷却至环境温度之后, 将反应混合物倒入冰水中, 并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(70%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为白色固体的4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丁酯(0.1g, 71%产率): MS (ES)m/z 466.4 (M+H)。

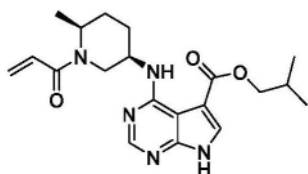
[0777] 步骤3: 4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丁酯的制备



[0779] 在氮气气氛下向4-(((3R,6S)-1-((苄氧基)羰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丁酯(0.1g, 0.21mmol)在四氢呋喃(10mL)中的经搅拌的溶液添加钯/碳(0.05g, 10w(湿)/w)。将混合物在氢气气氛下在室温搅拌16小时。通过硅藻土过滤反应混合物, 并且在真空中浓缩滤液, 以提供为白色固体的4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丁酯(0.06g, 粗品): MS (ES)m/z 332.2 (M+H)。

[0780] 步骤4: 4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丁酯的制备

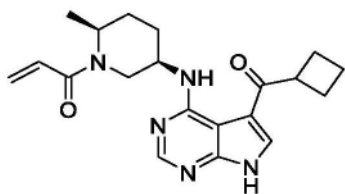
[0781]



[0782] 在0℃向4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丁酯(0.06g,0.18mmol)在四氢呋喃:水(3:2mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.12mL,0.9mmol),然后添加丙烯酰氯(0.019mL,0.21mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液,并且搅拌20分钟。用碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(20%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为白色固体的4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸异丁酯(0.013g,18.6%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.45(s,1H),8.42(d,J=6.8Hz,1H),8.19(s,1H),7.92(s,1H),6.77(dd,J₁=10.4,J₂=16.8Hz,1H),6.07(dd,J₁=1.6,J₂=16.8Hz,1H),5.66(dd,J₁=2.4Hz,J₂=10.8Hz,1H),4.50(br s,2H),4.03(d,J=6.4Hz,2H),3.93(br s,1H),2.03-1.91(m,2H),1.73-1.63(m,3H),1.31-1.12(m,4H),0.95(d,J=6.8Hz,6H);MS(ES)m/z 386.2(M+H)。

[0783] 实施例17:1-((2S,5R)-5-((5-(环丁烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0784]

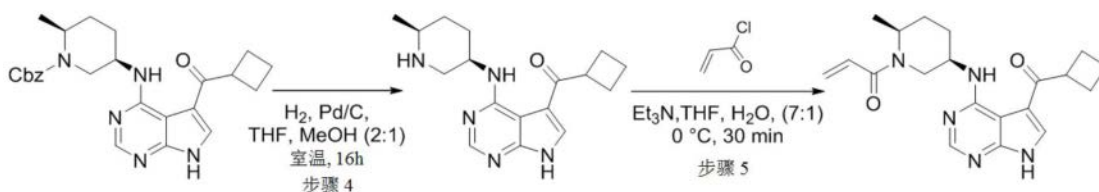


[0785] 通过方案18中描述的方法制备标题化合物。

[0786] 方案18.1-((2S,5R)-5-((5-(环丁烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

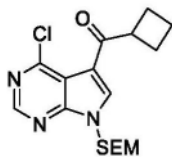


[0787]



[0788] 步骤1: (4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丁基)甲酮的制备

[0789]



[0790] 在-78℃向5-溴-4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(通过实施例7中描述的方法制备,2g,5.52mmol)在二乙醚(30mL)中的经搅拌的溶液添加正丁基锂(6.9mL,11.04mmol,己烷中1.6M),并且搅拌10分钟。然后添加乙醚(5mL)中的N-甲氧基-N-甲基-环丁烷酰胺(1.58g,11.04mmol),并且将混合物在相同的温度搅拌1小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物,并且用二乙醚(2×100mL)提取。用水、盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(15%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色液体的(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丁基)甲酮(1.2g,60%产率):MS(ES)m/z366.1(M+H)。

[0791] 步骤2:(2S,5R)-5-((5-(环丁烷羰基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯的制备

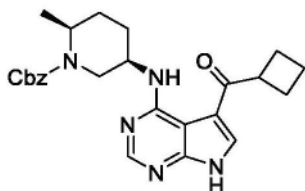
[0792]



[0793] 向(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丁基)甲酮(0.8g,2.19mmol)在正丁醇(50mL)中的经搅拌的溶液添加二异丙基乙胺(1.2mL,6.57mmol),然后添加(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(0.65g,2.63mmol),并且将混合物在密封管中在130℃加热16小时。将反应混合物冷却至环境温度,在真空中浓缩,并且将剩余物倒入水中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(25%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色液体的(2S,5R)-5-((5-(环丁烷羰基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(1.2g,95%产率):MS(ES)m/z578.3(M+H)。

[0794] 步骤3:(2S,5R)-5-((5-(环丁烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯的制备

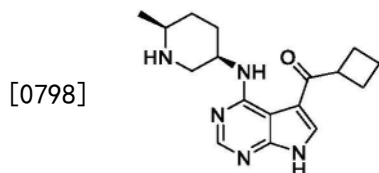
[0795]



[0796] 向(2S,5R)-5-((5-(环丁烷羰基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(1.2g,2.07mmol)在四氢呋喃(10mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(21mL,四氢呋喃中1M),并且将混合物加热48小时至80℃。将反应混合物冷却至环境温度,并且然后在真空中浓缩。用水稀释所得到的剩

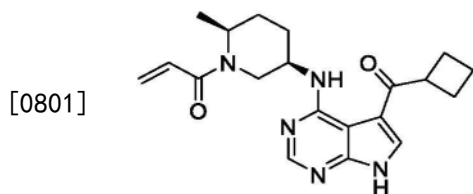
余物,并且用乙酸乙酯(2×100mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。通过快速柱色谱(4%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为黄色液体的(2S,5R)-5-((5-(环丁烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(0.4g,43%产率):MS(ES)m/z 448.2(M+H)。

[0797] 步骤4:环丁基(4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲酮的制备



[0799] 在氮气气氛下向(2S,5R)-5-((5-(环丁烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(0.35g,0.78mmol)在四氢呋喃:甲醇(10:5mL)中的经搅拌的溶液添加钨/碳(0.3g,10%w(湿)/w)。将混合物在氢气气氛下在环境温度搅拌16小时。通过硅藻土过滤反应,并且在真空中浓缩滤液,以提供为粉红色液体的环丁基(4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲酮(0.18g,75%产率):MS(ES)m/z 314.2(M+H)。

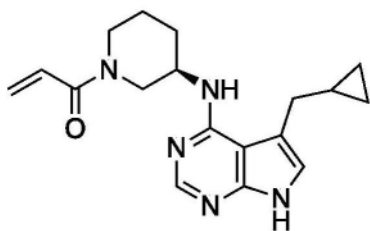
[0800] 步骤5:1-((2S,5R)-5-((5-(环丁烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[0802] 向冷却至0℃的环丁基(4-(((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲酮(0.18g,0.57mmol)在四氢呋喃:水(10:4mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.24mL,1.72mmol),然后添加丙烯酰氯(0.05g,0.57mmol),并且在0℃搅拌30分钟。用碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯(2×100mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(3%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为粉红色固体的1-((2S,5R)-5-((5-(环丁烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.07g,33%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.47(s,1H),9.05(d,J=6.8Hz,1H),8.13-8.17(m,2H),6.75-6.81(m,1H),6.05-6.09(m,1H),5.64-5.67(m,1H),4.51(br s,1H),4.02-4.10(m,1H),3.87-3.90(m,1H),2.98-3.03(m,1H),2.17-2.27(m,4H),1.93-2.05(m,2H),1.67-1.79(m,4H),1.52-1.59(m,1H),1.19(d,J=6.4Hz,3H);MS(ES)m/z 368.3(M+H)。

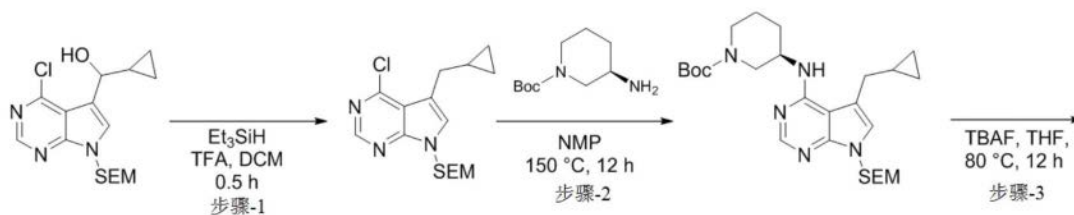
[0803] 实施例18:(R)-1-(3-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0804]

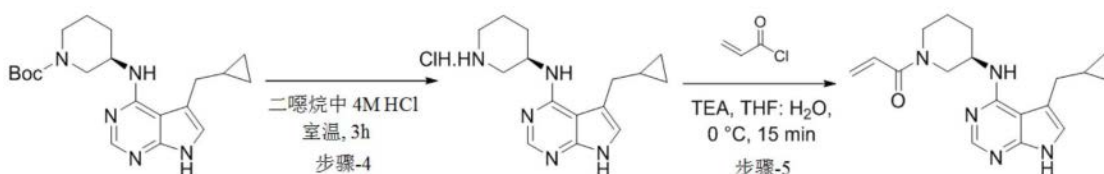


[0805] 通过方案19中描述的方法制备标题化合物。

[0806] 方案19. (R)-1-(3-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

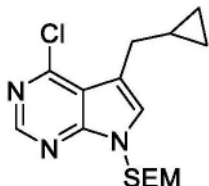


[0807]



[0808] 步骤1: 4-氯-5-(环丙基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备

[0809]



[0810] 在0℃向4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基(环丙基)甲醇(通过实施例7中描述的方法制备, 3.1g, 8.80mmol)在二氯甲烷(30mL)中的经搅拌的溶液添加三氟乙酸(3.39mL, 44.04mmol)和三乙基硅烷(4.22mL, 26.42mmol)。将混合物在环境温度搅拌0.5小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物, 并且用二氯甲烷提取。用盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(9%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为浅黄色液体的4-氯-5-(环丙基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.89g, 88%产率): MS (ES) m/z 338.1 (M+H)。

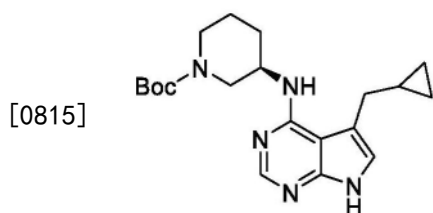
[0811] 步骤2: (R)-3-((5-(环丙基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

[0812]



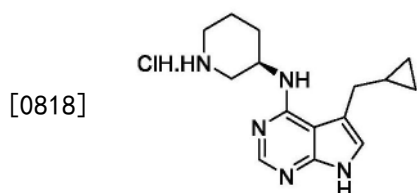
[0813] 向4-氯-5-(环丙基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.89g,8.57mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(10mL)中的经搅拌的溶液添加(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.43g,1.71mmol),并且将混合物在密封管中在150℃加热12小时。将反应混合物冷却至室温,倒入水中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(30%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为浅黄色液体的(R)-3-((5-(环丙基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g,62%产率):MS(ES)m/z 502.3(M+H)。

[0814] 步骤3:(R)-3-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



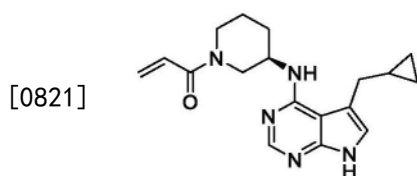
[0816] 向(R)-3-((5-(环丙基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g,3.99mmol)在四氢呋喃(5mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(25mL,四氢呋喃中1M),并且将溶液加热12小时至80℃。将反应混合物冷却至环境温度,倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(66%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为浅黄色液体的(R)-3-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.02g,68%产率):MS(ES)m/z 372.2(M+H)。

[0817] 步骤4:(R)-5-(环丙基甲基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐的制备



[0819] 在0℃向(R)-3-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1g,2.69mmol)在二氯甲烷(10mL)中的经搅拌的溶液添加氯化氢(5mL,二噁烷中4M),并且将混合物在环境温度搅拌3小时。在真空中浓缩反应混合物,并且用二乙醚洗涤剩余物,以提供为白色固体的(R)-5-(环丙基甲基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(1g,粗品):MS(ES)m/z 272.4(M+H)。

[0820] 步骤5:(R)-1-(3-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[0822] 在0℃向((R)-5-(环丙基甲基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺盐酸盐(0.35g,1.15mmol)在四氢呋喃:水(7:3mL)中的溶液添加三乙胺(0.485mL,3.45mmol),然后添加丙烯酰氯(0.114g,1.26mmol),并且将溶液保持15分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯(2×100mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(6%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,并且通过使用制备型HPLC进一步纯化,以提供为无色半固体的(R)-1-(3-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.030g,8%产率):¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆,在80℃)δ11.07(br s,1H),8.07(s,1H),6.87(s,1H),6.60-6.80(m,1H),6.38(d,J=16.3Hz,1H),5.62(d,J=11.18Hz,1H),5.45-5.55(m,1H),4.17-4.32(m,1H),3.40-3.94(m,1H),3.15-3.82(m,1H),3.40-3.47(m,1H),3.28-3.38(m,1H),2.71(d,J=5.99Hz,2H),1.92-2.05(m,1H),1.82-1.90(m,1H),1.67-1.80(m,1H),1.48-1.60(m,1H),0.95-1.05(m,1H),0.46(d,J=7.59Hz,2H),0.13(d,J=3.99Hz,2H);MS(ES)m/z 326.1(M+H)。

[0823] 制备型HPLC方法:

[0824] 柱:Inertsil ODS 3V(250mm×4.6mm×5mic)

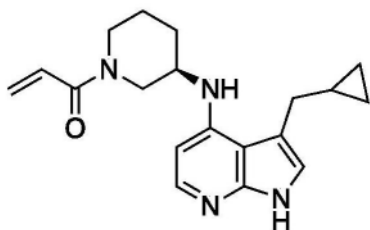
[0825] 流动相(A):水中0.1%氨

[0826] 流动相(B):ACN

[0827] 流速:1.0mL/min

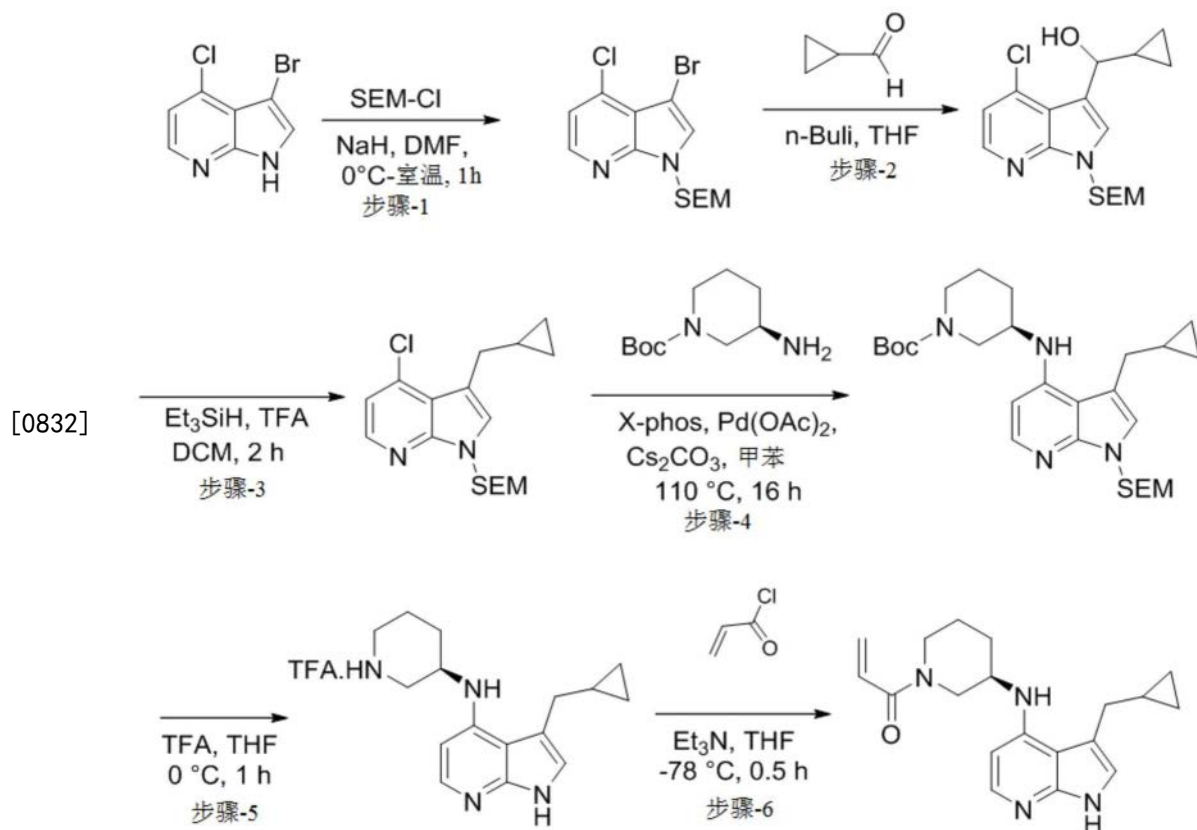
[0828] 实施例19:(R)-1-(3-((3-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0829]

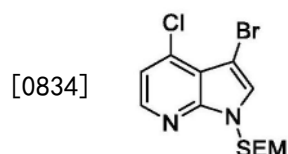


[0830] 通过方案20中描述的方法制备标题化合物。

[0831] 方案20.(R)-1-(3-((3-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

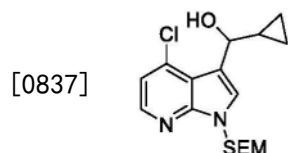


[0833] 步骤1: 3-溴-4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0835] 在0℃向氢化钠(0.22g, 5.19mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的悬浮液添加3-溴-4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.0g, 4.32mmol), 并且将悬浮液在环境温度搅拌0.5小时。将混合物冷却至0℃, 并且添加(2-氯甲氧基乙基)三甲硅烷(0.92mL, 5.19mmol)。反应混合物被允许加温至环境温度并且搅拌1小时。用冰淬灭反应混合物, 并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(5%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为粘性油状物的3-溴-4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.5g, 95%产率): MS (ES) m/z 362.0 (M+H)。

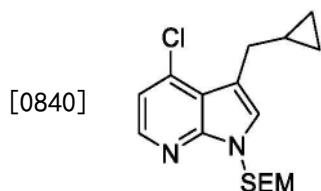
[0836] 步骤2: (4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(环丙基)甲醇的制备



[0838] 在-78℃向3-溴-4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(通过实施例5中描述的方法制备, 1.6g, 4.4mmol)在四氢呋喃(50mL)中的经搅拌的溶液添加正丁基锂(0.37g, 5.2mmol, 己烷中1.6M), 并且搅拌30分钟。然后, 在-78℃添加环

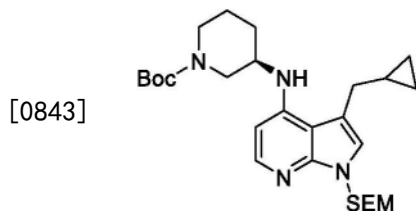
丙烷甲醛 (0.34g, 5.3mmol) 在四氢呋喃 (3mL) 中的溶液, 并且搅拌2小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物, 并且用二乙醚 (2×100mL) 提取。用水、盐水洗涤合并的有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (20% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料, 以提供为无色液体的 (4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基) 甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) (环丙基)-甲醇 (0.35g, 23% 产率): MS (ES) m/z 353.1 (M+H)。

[0839] 步骤3: 4-氯-3-(环丙基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[0841] 向 (4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基) (环丙基) 甲醇 (0.3g, 0.85mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 中的经搅拌的溶液添加三氟乙酸 (0.6mL, 5.6mmol), 然后添加三乙基硅烷 (0.4mL, 3.4mmol), 并且将混合物在环境温度搅拌2小时。用冰冷的水淬灭反应混合物, 并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料, 以提供为无色液体的 4-氯-3-(环丙基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.21g, 75% 产率): MS (ES) m/z 337 (M+H)。

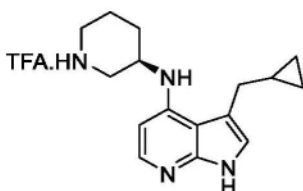
[0842] 步骤4: (R)-3-((3-(环丙基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0844] 在氩气气氛下向 4-氯-3-(环丙基甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.2g, 0.59mmol) 在甲苯 (5mL) 中的经搅拌的溶液添加 (R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.178g, 0.89mmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (0.028g, 0.89mmol)、碳酸铯 (0.582g, 1.78mmol) 和乙酸钯 (II) (0.013g, 0.057mmol), 并且将所得到的混合物加热16小时至110℃。将反应混合物冷却至环境温度, 通过硅藻土过滤, 并且在真空中浓缩滤液。使用快速色谱 (40% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料, 以提供为无色液体的 (R)-3-((5-(环丙基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.2g, 90% 产率): MS (ES) m/z 501.3 (M+H)。

[0845] 步骤5: (R)-3-((3-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 氨基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

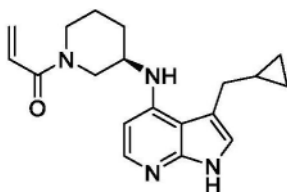
[0846]



[0847] 在0℃向(R)-3-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.2g,0.4mmol)在四氢呋喃(5mL)中的经搅拌的溶液添加三氟乙酸(0.3mL),并且将混合物在环境温度搅拌1小时。在真空中浓缩反应混合物,将剩余物溶解在水中,并且用饱和碳酸氢钠碱化,然后分离用乙酸乙酯提取的油状物。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。通过快速色谱(40%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为无色液体的(R)-3-(环丙基甲基)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.16g,68%产率);MS(ES)m/z 271.2(M+H)。

[0848] 步骤6: (R)-1-(3-((3-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

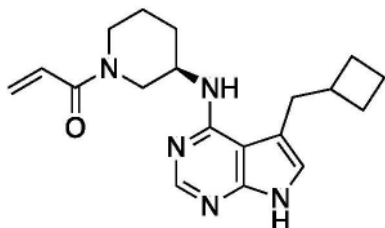
[0849]



[0850] 在0℃向(R)-3-(环丙基甲基)-N-(哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.1g,0.37mmol)在四氢呋喃:水(8:2mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.1mL,0.33mmol),然后添加丙烯酰氯(0.03mL,0.33mmol)在四氢呋喃(0.2mL)中的溶液,并且搅拌0.5小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(50%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为白色固体的(R)-1-(3-((3-(环丙基-甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.03g,22%产率);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,在90℃) δ10.67(br s,1H),7.72-7.74(d,J=8Hz,1H),6.68-6.72(m,1H),6.29(s,1H),6.16-6.17(m,1H),6.03-6.16(m,2H),5.79-5.81(m,1H),5.59-5.62(d,J=12Hz,1H),4.01(br s,1H),3.49-3.56(m,1H),2.56-2.65(m,1H),2.53-2.56(m,3H),2.05(m,1H),1.64-1.78(m,1H),1.55-1.59(m,2H),1.50(s,1H),1.25(s,1H),1.07-1.08(d,1H),0.47-0.49(d,J=8Hz,1H),0.20-0.21(d,J=4Hz,1H);MS(ES)m/z 325.1(M+H)。

[0851] 实施例20: (R)-1-(3-((5-(环丁基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

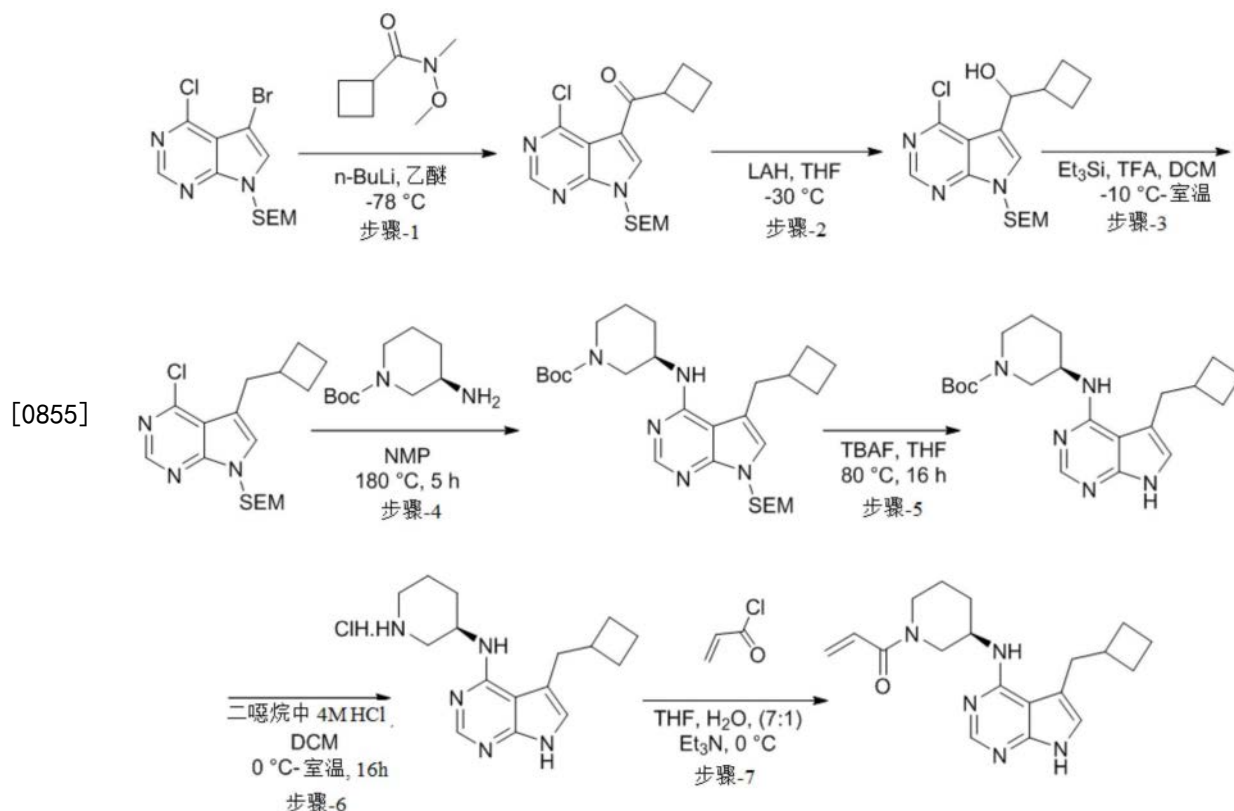
[0852]



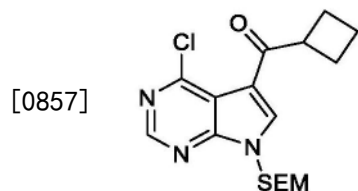
[0853] 通过方案21中描述的方法制备标题化合物。

[0854] 方案21. (R)-1-(3-((5-(环丁基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-

1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



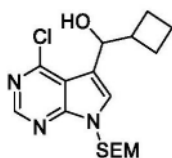
[0856] 步骤1: (4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丁基)甲酮的制备



[0858] 在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 向5-溴-4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(通过实施例7中描述的方法制备, 2g, 5.52mmol)在二乙醚(30mL)中的经搅拌的溶液添加正丁基锂(6.9mL, 11.04mmol, 己烷中1.6M), 并且搅拌10分钟。然后, 添加N-甲氧基-N-甲基环丁烷酰胺(1.58g, 11.04mmol, 通过实施例101中描述的方法制备)在二乙醚(5mL)中的溶液, 并且将反应混合物在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 搅拌1小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 并且用二乙醚($2 \times 100\text{ mL}$)提取。用水、盐水洗涤合并的有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(15%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为棕色液体的(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丁基)甲酮(1.2g, 产率60%); MS(ES) m/z 366.1(M+H)。

[0859] 步骤2: (4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丁基)甲醇的制备

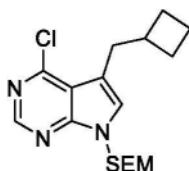
[0860]



[0861] 在-30℃向(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丁基)甲酮(1.1g,3.00mmol)在四氢呋喃(30mL)中的经搅拌的溶液添加氢化锂铝(3.97mL,3.90mmol,四氢呋喃中1M),并且将混合物搅拌1小时。用冰冷的水淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(25%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色液体的(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丁基)甲醇(0.9g,82%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.60(s,1H),7.65(s,1H),5.55-5.67(m,2H),5.13-5.14(m,1H),5.02-5.05(m,1H),3.48(t,J=7.6Hz,2H),2.71-2.78(m,1H),1.95-2.01(m,1H),1.71-1.82(m,5H),0.76-0.83(m,2H),0.10(s,9H);MS(ES)m/z 368.1(M+H)。

[0862] 步骤3:4-氯-5-(环丁基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备

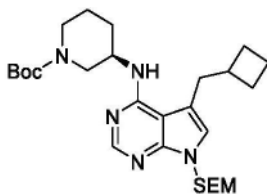
[0863]



[0864] 在-30℃向(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丁基)甲醇(0.85g,2.31mmol)在二氯甲烷(10mL)中的经搅拌的溶液添加三乙基硅烷(1.5mL,9.26mmol),然后添加三氟乙酸(1.4mL,18.52mmol),并且将混合物在-10℃搅拌1小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用二氯甲烷(3×100mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(12%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色液体的4-氯-5-(环丁基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.7g,86%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.58(s,1H),7.56(s,1H),5.57(s,2H),3.47(t,J=8Hz,2H),2.61-2.68(m,1H),1.99-2.05(m,2H),1.76-1.88(m,2H),1.64-1.72(m,2H),0.87(t,J=8Hz,2H),0.77(t,J=8Hz,2H),0.10(s,9H);MS(ES)m/z 352.1(M+H)。

[0865] 步骤4:(R)-3-((5-(环丁基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

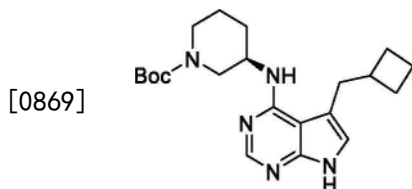
[0866]



[0867] 向4-氯-5-(环丁基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.7g,1.99mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(8mL)中的经搅拌的溶液添加(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.47g,2.39mmol),并且将混合物在密封管中在180℃加热5小时。将反应混合物冷却至室温,倒入水中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)提取。用盐水洗涤合并的有机

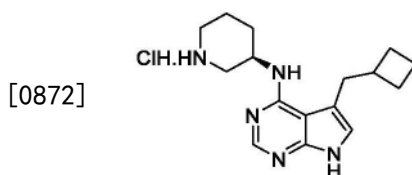
层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(20%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为黄色液体的(R)-3-((5-(环丁基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.6g,60%产率):MS(ES)m/z 516.3(M+H)。

[0868] 步骤5:(R)-3-((5-(环丁基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



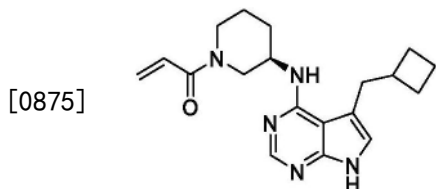
[0870] 向(R)-3-((5-(环丁基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.6g,0.82mmol)在四氢呋喃(2mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(11.6mL,四氢呋喃中1M),并且将溶液加热16小时至80℃。将反应倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(4%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为黄色液体的(R)-3-((5-(环丁基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.32g,73%产率):MS(ES)m/z 386.2(M+H)。

[0871] 步骤6:(R)-5-(环丁基甲基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐的制备



[0873] 在0℃向(R)-3-((5-(环丁基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.32g,0.83mmol)在二氯甲烷(3mL)中的经搅拌的溶液添加氯化氢溶液(2mL,8.31mmol,二噁烷中4M),并且将混合物在环境温度搅拌16小时。将反应在真空中浓缩至干,以提供为黄色固体的(R)-5-(环丁基甲基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(0.2g,77%产率):MS(ES)m/z 286.2(M+H)。

[0874] 步骤7:(R)-1-(3-((5-(环丁基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[0876] 在0℃向(R)-5-(环丁基甲基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(0.2g,0.62mmol)在四氢呋喃:水(7:3mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.26mL,1.86mmol),然后添加丙烯酰氯(0.05g,0.49mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液,并且将混合物搅拌15分钟。用碳酸氢钠淬灭反应,并且用乙酸乙酯(2×100mL)提取。用盐水洗涤合并

的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(3%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,然后使用制备型HPLC纯化,以提供为白色固体的(R)-1-(3-((5-(环丁基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.02g,7%产率):¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆,在90℃)δ11.06(s,1H),8.07(s,1H),6.68-6.74(m,2H),6.04-6.08(m,1H),5.59-5.61(m,1H),5.44(br s,1H),4.24(br s,1H),3.89-3.93(m,1H),3.67-3.69(m,1H),3.40-3.48(m,1H),3.49-3.51(m,1H),2.80-2.84(m,2H),2.52-2.59(m,1H),1.95-2.05(m,3H),1.78-1.86(m,3H),1.63-1.71(m,3H),1.51-1.57(m,1H);MS(ES)m/z 340.1(M+H)。

[0877] 制备型HPLC方法:

[0878] 柱:Inertsil ODS 3V(250mm×4.6mm×5mic)

[0879] 流动相(A):水中0.1%氨

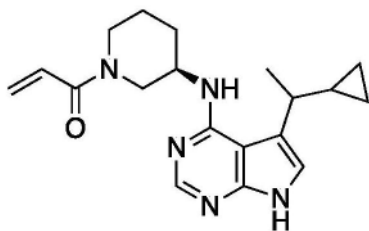
[0880] 流动相(B):甲醇

[0881] 流速:1.0mL/min(30:70)

[0882] 保留时间:3.22min。

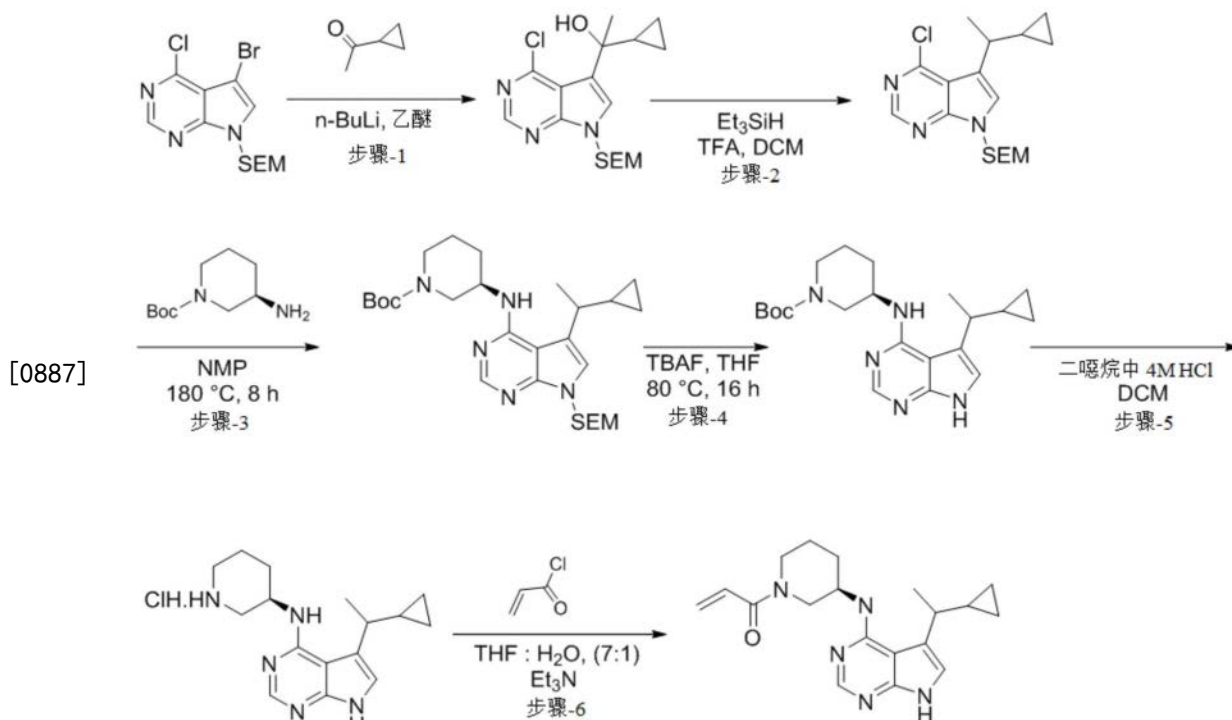
[0883] 实施例21:1-((3R)-3-((5-(1-环丙基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0884]

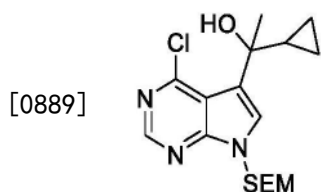


[0885] 通过方案22中描述的方法制备标题化合物。

[0886] 方案21.1-((3R)-3-((5-(1-环丙基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

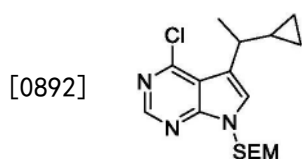


[0888] 步骤1: 1-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-环丙基乙烷-1-醇的制备



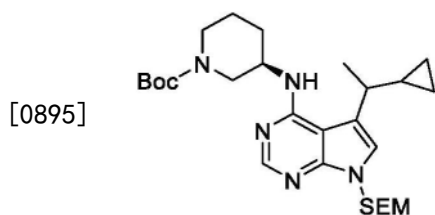
[0890] 在-78℃向5-溴-4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(通过实施例7中描述的方法制备, 3g, 8.287mmol)在二乙醚(100mL)中的经搅拌的溶液添加正丁基锂(10.3mL, 16.57mmol, 己烷中1.6M), 并且将溶液搅拌10分钟。然后, 添加1-环丙基乙烷-1-酮(1.3g, 16.57mmol)在二乙醚(10mL)中的溶液, 并且将所得到的混合物在-78℃搅拌1小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物, 并且用二乙醚(2×100mL)提取。用水、盐水洗涤合并的有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(18%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为黄色液体的1-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-环丙基乙烷-1-醇(2.2g, 73%产率): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.50 (t, J=8Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.58-1.62 (m, 1H), 0.79 (t, J=7.68Hz, 2H), 0.23-0.49 (m, 4H), 0.11 (s, 9H); MS (ES) m/z 368.1 (M+H)。

[0891] 步骤2: 4-氯-5-(1-环丙基乙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



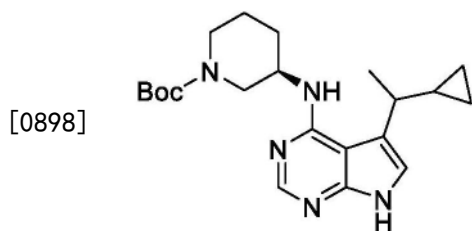
[0893] 在-30℃向1-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-1-环丙基乙烷-1-醇(2.2g,5.99mmol)在二氯甲烷(50mL)中的经搅拌的溶液添加三乙基硅烷(3.8mL,2.97mmol),然后添加三氟乙酸(3.6mL,47.95mmol),并且将所得的混合物在-20℃搅拌1小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用二氯甲烷(3×100mL)提取。用水、盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(8%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为无色液体的4-氯-5-(1-环丙基乙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2g,95%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.59(s,1H),7.72(s,1H),5.60(s,2H),3.50(t,J=8Hz,2H),2.74-2.79(m,1H),1.32(d,J=6.4Hz,3H),1.01-1.14(m,1H),0.87(t,J=8Hz,2H),0.37-0.58(m,4H),0.10(s,9H);MS(ES)m/z 352.1(M+H)。

[0894] 步骤3: (3R)-3-((5-(1-环丙基乙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0896] 向4-氯-5-(1-环丙基乙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2g,5.69mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(30mL)中的经搅拌的溶液添加(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.36g,6.83mmol),然后将混合物在密封管中在180℃加热8小时。将反应混合物冷却至室温,然后倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(30%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为黄色液体的(3R)-3-((5-(1-环丙基乙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2g,69%产率):MS(ES)m/z 516.2(M+H)。

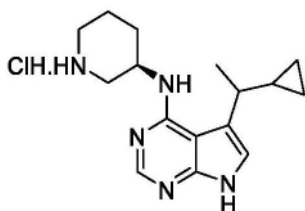
[0897] 步骤4: (3R)-3-((5-(1-环丙基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0899] 向(3R)-3-((5-(1-环丙基乙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2g,3.88mmol)在四氢呋喃(10mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(38mL,四氢呋喃中1M溶液),并且将混合物加热16小时至80℃。在冷却之后,将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(3%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为黄色液体的(3R)-3-((5-(1-环丙基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.95g,64%产率):MS(ES)m/z 386.2(M+H)。

[0900] 步骤5: 5-(1-环丙基乙基)-N-((R)-哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐的制备

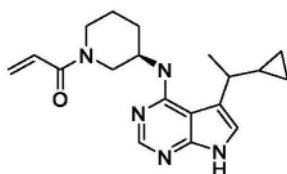
[0901]



[0902] 向0℃的(3R)-3-((5-(1-环丙基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.95g, 2.46mmol)在二氯甲烷(10mL)中的经搅拌的溶液添加氯化氢溶液(6.1mL, 24.67mmol, 1,4-二噁烷中4M),并且将混合物在环境温度搅拌16小时。在真空中浓缩反应,并且用乙醚洗涤剩余物,以提供为黄色液体的5-(1-环丙基乙基)-N-((R)-哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(0.65g, 82%产率): MS(ES) m/z 286.2 (M+H)。

[0903] 步骤6: 1-((3R)-3-((5-(1-环丙基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0904]



[0905] 在0℃向5-(1-环丙基乙基)-N-((R)-哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(0.65g, 2.02mmol)在四氢呋喃溶液:水(10mL:3mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.87mL, 6.07mmol),然后添加丙烯酰氯(0.14g, 1.61mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液,并且搅拌15分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(4%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,并且通过使用制备型HPLC进一步纯化,以提供为白色固体的1-((3R)-3-((5-(1-环丙基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.02g, 3%产率): ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6 , 在90℃) δ 11.62(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.03-8.09(m, 1H), 7.19(s, 1H), 6.15-6.23(m, 1H), 6.03-6.08(m, 1H), 5.54-5.57(m, 1H), 3.84-3.92(m, 1H), 3.72-3.75(m, 1H), 3.60-3.67(m, 1H), 2.71-2.78(m, 1H), 2.59-2.68(m, 1H), 2.30-2.40(m, 1H), 1.93-1.98(m, 1H), 1.78-1.90(m, 1H), 1.53-1.65(m, 1H), 1.31-1.41(m, 1H), 1.28(d, J=7.6Hz, 3H), 0.83-0.93(m, 1H), 0.35-0.45(m, 2H), 0.16-0.28(m, 2H); MS(ES) m/z 340.4 (M+H)。

[0906] 制备型HPLC方法:

[0907] 柱: Inertsil ODS 3V(250mm×4.6mm×5mic)

[0908] 流动相(A): 水中0.1%氨

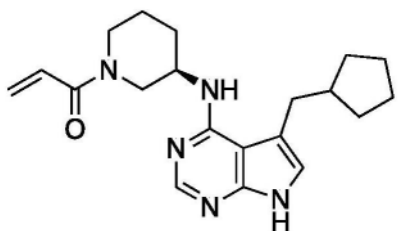
[0909] 流动相(B): ACN

[0910] 流速: 1.0mL/min

[0911] 等度(A:B): (55:45)

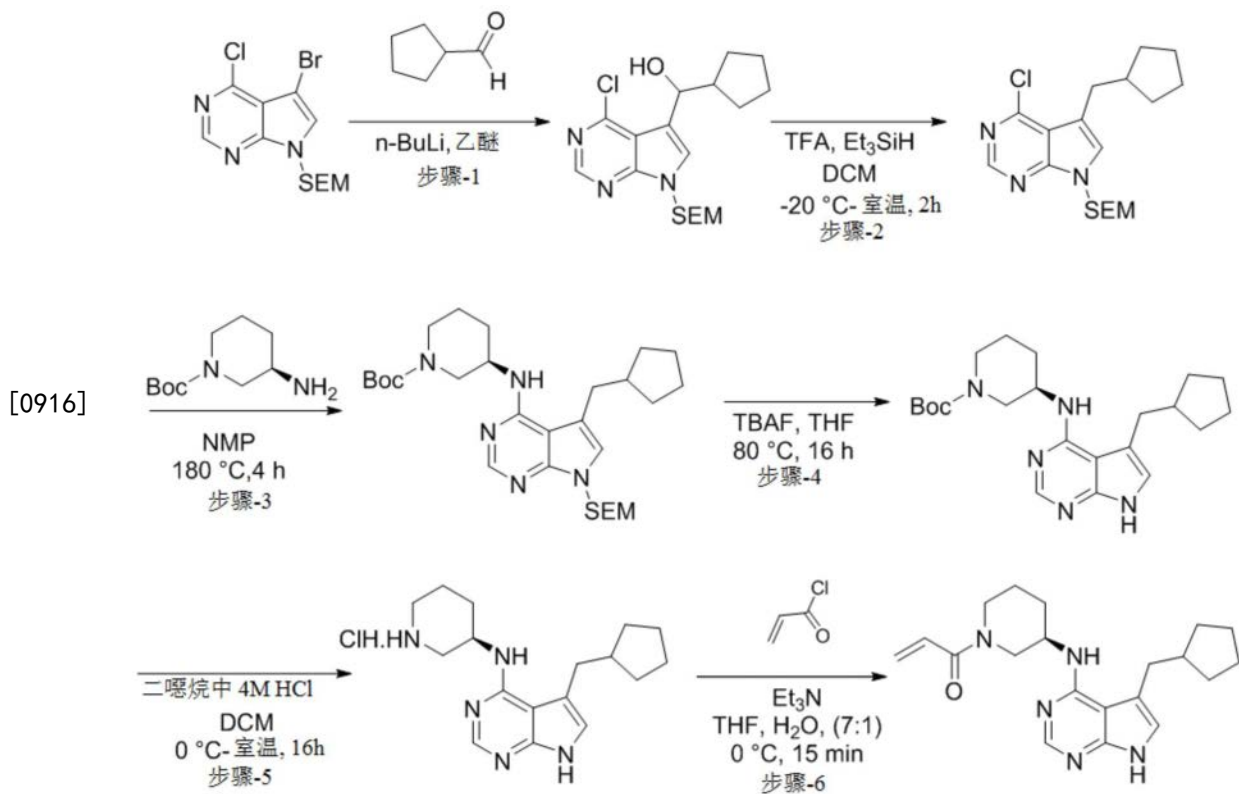
[0912] 实施例22: (R)-1-(3-((5-(环戊基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0913]

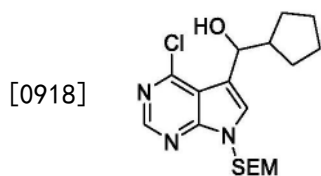


[0914] 采用方案23中描述的方法制备标题化合物。

[0915] 方案23. (R)-1-(3-((5-(环戊基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)丙-2-烯-1-酮)吡咯啉-1-基)的制备



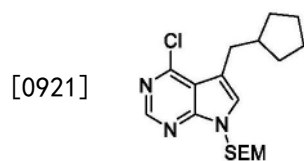
[0917] 步骤1: (4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环戊基)甲醇的制备



[0918]

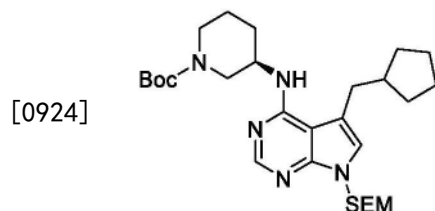
[0919] 在-78℃向5-溴-4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(通过实施例7中描述的方法制备, 2.3g, 6.35mmol)在二乙醚(30mL)中的经搅拌的溶液添加正丁基锂(6mL, 9.53mmol, 己烷中1.6M)。将溶液搅拌0.5小时, 然后在相同的温度添加环戊烷甲醛(0.93mL, 9.53mmol)。将混合物搅拌0.5小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物, 并且用二乙醚(3×50mL)提取。用盐水洗涤合并的有机提取物, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(40%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为棕色液体的(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环戊基)甲醇(1.2g, 50%产率): MS (ES) m/z 382.0 (M+H)。

[0920] 步骤2: 4-氯-5-(环戊基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



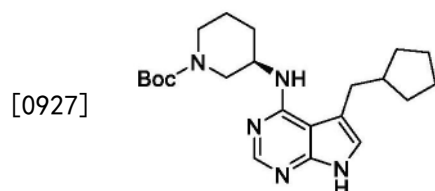
[0922] 向-20℃的(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环戊基)甲醇(1.2g, 3.32mmol)在二氯甲烷(20mL)中的经搅拌的溶液添加三氟乙酸(1.3g, 16.62mmol)和三乙基硅烷(1.5mL, 9.97mmol)。将混合物在环境温度搅拌2小时。用饱和碳酸氢钠淬灭反应混合物,并且用二氯甲烷(3×100mL)提取。用水、盐水洗涤合并的有机提取物,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(22%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色液体的4-氯-5-(环戊基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.1g, 66%产率): MS (ES) m/z 367 (M+H)。

[0923] 步骤3: (R)-3-((5-(环戊基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯的制备



[0925] 向4-氯-5-(环戊基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.1g, 3.0mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮(20mL)中的经搅拌的溶液添加(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.90g, 4.51mmol),并且将混合物在密封管中在180℃加热4小时。在冷却至环境温度之后,将反应混合物倒入水中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)提取。用盐水洗涤合并的有机提取物,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(25%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色液体的(R)-3-((5-(环戊基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.65g, 40%产率): MS (ES) m/z 530 (M+H)。

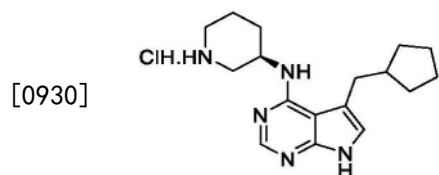
[0926] 步骤4: (R)-3-((5-(环戊基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯的制备



[0928] 向(R)-3-((5-(环戊基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.65g, 1.22mmol)在四氢呋喃(10mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(8mL, 四氢呋喃中1M),并且将溶液加热16小时至80℃。在冷却至环境温度之后,将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(4%甲醇/二氯甲烷)纯化

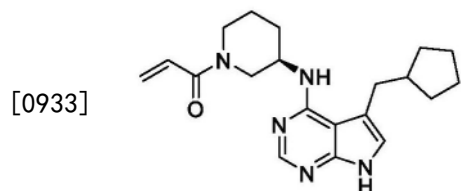
粗材料,以提供为黄色液体的(R)-3-((5-(环戊基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.25g,51%产率):MS(ES)m/z 400(M+H)。

[0929] 步骤5:(R)-5-(环戊基甲基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐的制备



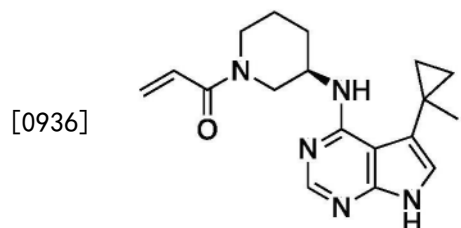
[0931] 在0℃向(R)-3-((5-(环戊基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.25g,0.62mmol)在二氯甲烷(2mL)中的经搅拌的溶液添加氯化氢溶液(5mL,6.26mmol,二噁烷中4M)。将混合物在环境温度搅拌16小时。在真空中浓缩反应混合物,并且用二乙醚洗涤剩余物,以提供为灰白色固体的(R)-5-(环戊基甲基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(0.15g,粗品):MS(ES)m/z 300(M+H)。

[0932] 步骤6:(R)-1-(3-((5-(环戊基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



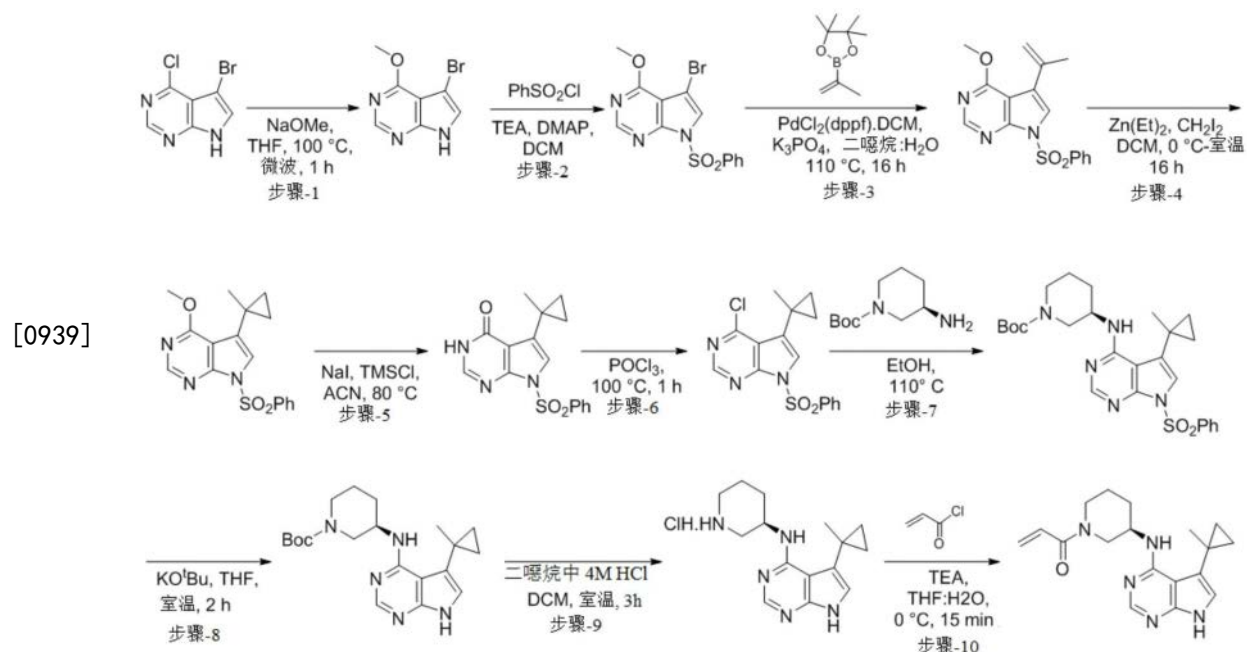
[0934] 在0℃向(R)-5-(环戊基甲基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(0.15g,0.50mmol)在四氢呋喃:水(10:6mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.15mL,1.50mmol),然后添加丙烯酰氯(0.08mL,0.90mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液。在搅拌15分钟之后,用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(5%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为白色固体的(R)-1-(3-((5-(环戊基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.07g,40%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,在90℃)δ 11.07(s,1H),8.07(s,1H),6.80(s,1H),6.66(br s,1H),6.04(d,J=16.4Hz,1H),5.59(br s,1H),5.43(d,J=5.6Hz,1H),4.24(s,1H),3.21-3.88(m,1H),3.54-3.62(m,1H),3.44-3.52(m,2H),2.65-2.72(m,2H),2.05-2.12(m,1H),1.95(br s,1H),1.68-1.84(m,3H),1.37-1.63(m,8H);MS(ES)m/z 354.0(M+H)。

[0935] 实施例23:(R)-1-(3-((5-(1-甲基环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

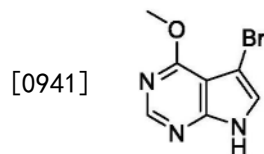


[0937] 通过方案24中描述的方法制备标题化合物。

[0938] 方案24. (R)-1-(3-((5-(1-甲基环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

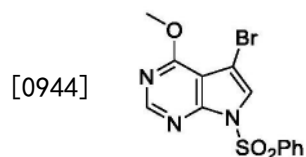


[0940] 步骤1: 5-溴-4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



[0942] 向5-溴-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (1g, 4.31mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液添加甲醇钠 (5mL, 甲醇中25%), 并且使混合物在100℃经受微波辐射1小时。在冷却至环境温度之后, 将反应混合物倒入水中, 并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将粗产物与己烷研磨, 以提供为灰白色固体的5-溴-4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (0.6g, 60%产率): MS (ES) m/z 230.0 (M+H)。

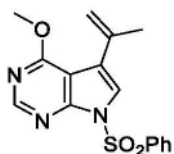
[0943] 步骤2: 5-溴-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



[0945] 在5分钟内向5-溴-4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (0.6g, 2.63mmol) 在二氯甲烷 (40mL) 中的溶液逐滴添加三乙胺 (0.73mL, 5.2mmol)、N,N-(二甲基氨基)吡啶 (0.03g, 0.02mmol), 然后逐滴添加苯磺酰氯 (0.69g, 3.9mmol)。将混合物在环境温度搅拌2小时。将反应混合物倒入冰水中, 并且用二氯甲烷提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (15% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料, 以提供为灰白色固体的5-溴-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (0.54g, 56%产率): MS (ES) m/z 367.9 (M+H)。

[0946] 步骤3: 4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-5-(丙-1-烯-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备

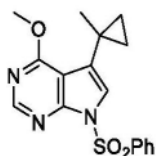
[0947]



[0948] 在氩气气氛下向5-溴-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.0g, 5.46mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二噁硼烷(1.83g, 10.9mmol)、碳酸钾(2.26g, 16.3mmol)在甲苯:水(16:4mL)中的溶液添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.44g, 0.05mmol),然后加热16小时至110℃。在冷却至环境温度之后,通过硅藻土过滤反应混合物,并且用乙酸乙酯洗涤。用水、盐水洗涤滤液,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(12%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-5-(丙-1-烯-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.2g, 67%产率):MS(ES)m/z 330.0(M+H)。

[0949] 步骤4:4-甲氧基-5-(1-甲基环丙基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备

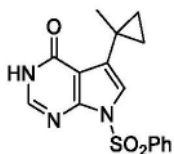
[0950]



[0951] 在0℃在10分钟的时间段内向4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-5-(丙-1-烯-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.2g, 3.64mmol)在二氯甲烷(25mL)中的溶液添加二乙基锌(18.29mL, 18.2mmol, 四氢呋喃中1M)的溶液,然后在0℃添加二碘甲烷(2.94mL, 36.4mmol)。将所得到的混合物在环境温度搅拌16小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物,并且用二氯甲烷提取。用水、饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(10%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的4-甲氧基-5-(1-甲基环丙基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.78g, 62%):MS(ES)m/z 344.1(M+H)。

[0952] 步骤5:5-(1-甲基环丙基)-7-(苯基磺酰基)-3,7-二氢-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮的制备

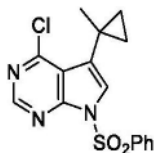
[0953]



[0954] 在密封管中向4-甲氧基-5-(1-甲基环丙基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.55g, 1.6mmol)在乙腈(8mL)中的溶液添加碘化钠(0.24g, 1.6mmol)和三甲基氯硅烷(0.2mL, 1.6mmol),并且将混合物在80℃加热1小时。在冷却之后,将反应混合物倒入水中,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。将粗产物与己烷研磨,以提供为浅黄色固体的5-(1-甲基环丙基)-7-(苯基磺酰基)-3,7-二氢-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(0.54g, 粗品):MS(ES)m/z 330.0(M+H)。粗产物用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0955] 步骤6:4-氯-5-(1-甲基环丙基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备

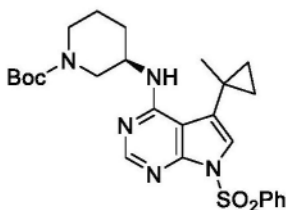
[0956]



[0957] 将5-(1-甲基环丙基)-7-(苯基磺酰基)-3,7-二氢-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(0.54g, 1.64mmol)在磷酰氯(4mL)中的溶液在100℃搅拌1小时。在冷却至环境温度之后,在真空中浓缩反应混合物以去除过量的磷酰氯,并且将剩余物溶解在乙酸乙酯中。用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层。过滤溶液,并且在真空中浓缩。将粗产物与己烷研磨,以提供为灰白色固体的4-氯-5-(1-甲基环丙基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.45g, 粗品):MS(ES)m/z 348.0(M+H)。粗产物用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0958] 步骤7: (R)-3-((5-(1-甲基环丙基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

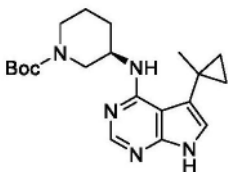
[0959]



[0960] 向4-氯-5-(1-甲基环丙基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.45g, 1.29mmol)在正丁醇(5mL)中的溶液添加(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.38g, 1.94mmol),然后添加N,N-二异丙基乙胺(0.44mL, 2.59mmol),并且将混合物在密封管中在110℃加热24小时。在冷却至环境温度之后,在真空中浓缩反应混合物,并且将剩余物溶解在乙酸乙酯中。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(20%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的(R)-3-((5-(1-甲基环丙基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.4g, 60%产率):MS(ES)m/z 512.5(M+H)。

[0961] 步骤8: (R)-3-((5-(1-甲基环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

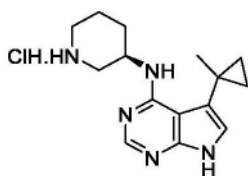
[0962]



[0963] 在环境温度向(R)-3-((5-(1-甲基环丙基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯在四氢呋喃(5mL)中的溶液添加叔丁醇钾(0.26g, 2.34mmol),并且将混合物搅拌2小时。将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为粘性液体的(R)-3-((5-(1-甲基环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.2g, 粗品):MS(ES)m/z 372.2(M+H)。粗产物用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0964] 步骤9: (R)-5-(1-甲基环丙基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(11)的制备

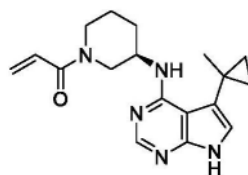
[0965]



[0966] 在0℃向(R)-3-((5-(1-甲基环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.2g,0.53mmol)在二氯甲烷(3mL)中的经搅拌的溶液添加氯化氢溶液(3mL,二噁烷中4M),并且将混合物在环境温度搅拌3小时。在真空中浓缩反应混合物,并且用二乙醚洗涤剩余物,以提供为灰白色固体的(R)-5-(1-甲基环丙基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺HCl(0.22g,粗品):MS(ES)m/z 272.1(M+H)。

[0967] 步骤10:(R)-1-(3-((5-(1-甲基环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

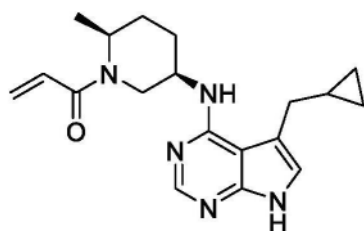
[0968]



[0969] 在0℃向(R)-5-(1-甲基环丙基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(0.22g,0.81mmol)在四氢呋喃:水(8.0:2.0mL)中的溶液添加三乙胺(0.16mL,2.43mmol),然后添加丙烯酰氯(0.058g,0.64mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液,并且搅拌15分钟。用碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(6%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,然后使用制备型HPLC进一步纯化,以提供为白色固体的(R)-1-(3-((5-(1-甲基环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.06g,26%):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.06(s,1H),8.10(s,1H),6.85(d,J=1.6Hz,1H),6.45(bs,1H),6.01(d,J=16.4Hz,1H),5.72(d,J=7.2Hz,1H),5.56(br s,1H),4.34(br s,1H),3.72-3.75(m,3H),3.40-3.44(m,1H),1.95-1.98(m,1H),1.83-1.85(m,1H),1.59-1.75(m,2H),1.34(s,3H),0.75-0.78(m,2H),0.66-0.69(m,2H);MS(ES)m/z 326.1(M+H)。

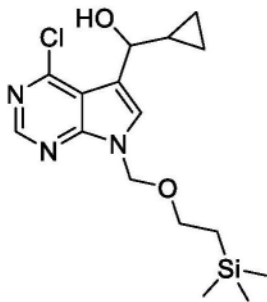
[0970] 实施例24:1-((2S,5R)-5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0971]



[0972] 步骤1:(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丙基)甲醇的制备

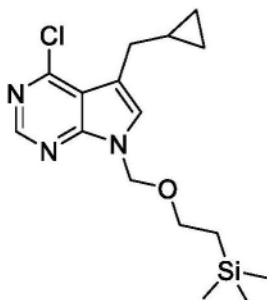
[0973]



[0974] 在-78℃向4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.00g,4.88mmol)在二乙醚(60mL)中的溶液缓慢地添加正丁基锂溶液(2.3mL的环己烷中2M溶液,4.63mmol)。然后,添加环丙烷甲醛(0.911mL,12.2mmol),并且将反应在-78℃搅拌1小时。反应被允许加温至环境温度,用饱和氯化铵(40mL)淬灭,并且在乙酸乙酯与水之间分配。用盐水洗涤乙酸乙酯层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。在硅胶上对所得到的油状物进行色谱分离(用乙酸乙酯和庚烷洗脱)。合并纯级分,并且浓缩,以产生为深色油状物的(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丙基)甲醇(1.1g,64%产率):MS(ES)m/z 354.2(M+H)。

[0975] 步骤2:4-氯-5-(环丙基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备

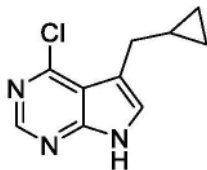
[0976]



[0977] 在0℃向(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)(环丙基)甲醇(1.10g,3.11mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液添加三乙基硅烷(3.95mL,24.8mmol)和三氟乙酸(0.711mL,9.30mmol)。在0℃15分钟之后,反应被允许升温至环境温度,并且搅拌3小时。此时,将反应冷却至0℃,并且添加过量的饱和碳酸氢钠。用二氯甲烷提取反应。用盐水洗涤二氯甲烷层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。在硅胶上对所得到的油状物进行色谱分离(用乙酸乙酯和庚烷洗脱)。合并纯级分,并且浓缩,以产生为白色固体的产物4-氯-5-(环丙基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.952g,91%产率):MS(ES)m/z 338.2(M+H)。

[0978] 步骤3:4-氯-5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备

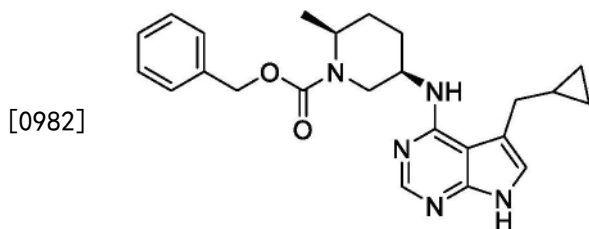
[0979]



[0980] 将4-氯-5-(环丙基甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.848g,2.50mmol)和四丁基氟化铵(25mL的四氢呋喃中1M溶液,25mmol)的溶液

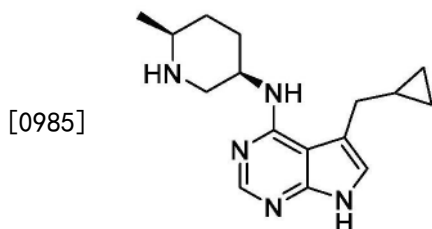
在60℃加热5小时。将反应冷却至环境温度,并且在乙酸乙酯与水之间分配。用盐水洗涤乙酸乙酯层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。在硅胶上对所得到的油状物进行色谱分离(用乙酸乙酯和庚烷洗脱)。合并纯级分,并且浓缩,以产生为灰白色固体的4-氯-5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.245g,47%产率):MS (ES) m/z 208.1 (M+H)。

[0981] 步骤4: (2S,5R)-5-((-5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯的制备



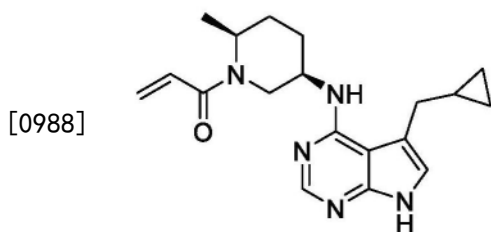
[0983] 在密封容器中在180℃使用微波对4-氯-5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.245g,1.17mmol)、(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(0.347g,1.40mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.6mL,3.5mmol)在N-甲基吡咯烷酮(4mL)中的混合物辐照4小时。此时,冷却反应,并且在乙酸乙酯与水之间分配。用盐水洗涤乙酸乙酯层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。在硅胶上对所得到的油状物进行色谱分离(用乙酸乙酯和庚烷洗脱)。合并纯级分,并且浓缩,以产生为油状物的期望的产物(2S,5R)-5-((-5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(0.341g,69%产率):MS (ES) m/z 420.2 (M+H)。

[0984] 步骤5: 5-(环丙基甲基)-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺的制备



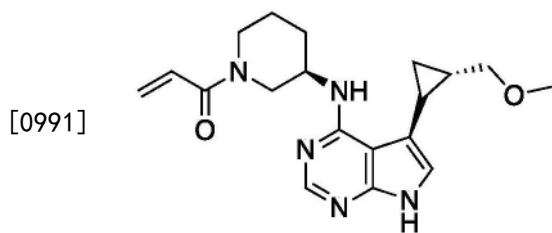
[0986] 将(2S,5R)-5-((-5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(0.341g,0.813mmol)和5%钯/碳(0.086g,0.040mmol)在甲醇(5mL)中的混合物在环境温度在氢气气氛下搅拌过夜。通过Celite®过滤反应,并且在真空中浓缩,以产生为油状物的5-(环丙基甲基)-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.223g,96%产率):MS (ES) m/z 286.2 (M+H)。

[0987] 步骤6: 1-((2S,5R)-5-((-5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[0989] 用1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.239g,1.25mmol)和三乙胺(0.325mL,2.34mmol)处理丙-2-烯酸(0.079mg,1.09mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液。在环境温度15分钟之后,向5-(环丙基甲基)-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.223g,0.781mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加活化酸溶液,并且在环境温度搅拌2小时。然后,将反应吸收在乙酸乙酯中,并且先后用水和盐水洗涤。在硫酸钠上干燥乙酸乙酯层,过滤并且在真空中浓缩。在C18柱上对所得到的材料进行色谱分离(用乙腈和水(具有0.05%甲酸改性剂)洗脱)。合并纯级分,并且浓缩,以产生期望的产物1-((2S,5R)-5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(28mg,10%产率):¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.31(br s,1H),8.08(s,1H),6.93(s,1H),6.60-6.88(m,1H),6.08(dd,J=16.63,2.15Hz,1H),5.89(br d,J=8.22Hz,1H),5.67(dd,J=10.56,1.96Hz,1H),4.78(br s,1H),4.46(br s,1H),4.35(br s,1H),4.12(br s,1H),2.66-2.92(m,2H),1.94(br d,J=11.74Hz,1H),1.78(br d,J=12.13Hz,1H),1.66(br s,2H),1.22(br s,3H),0.89-1.16(m,1H),0.51(br d,J=7.83Hz,2H),0.02-0.25(m,2H);MS(ES)m/z 340.2(M+H)。

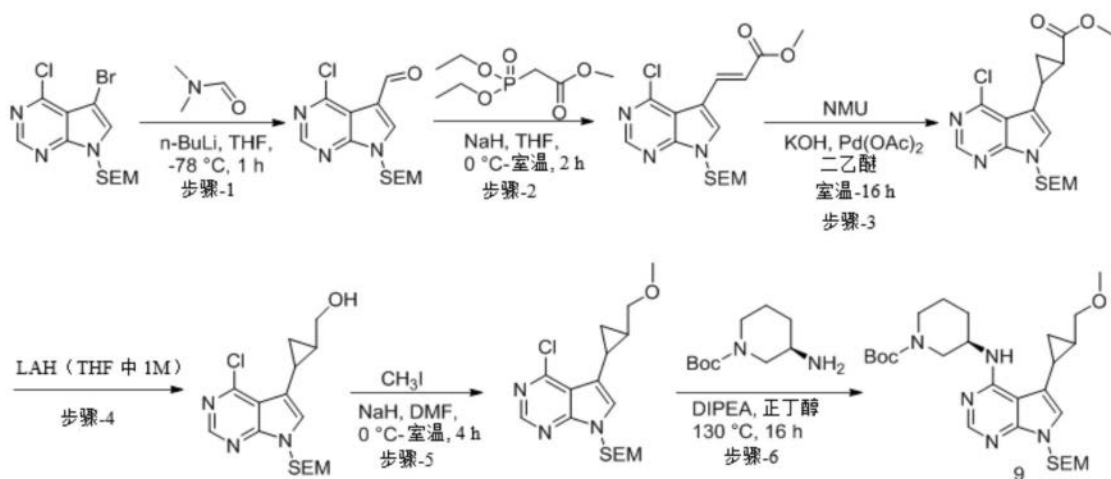
[0990] 实施例25和实施例26:1-((R)-3-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



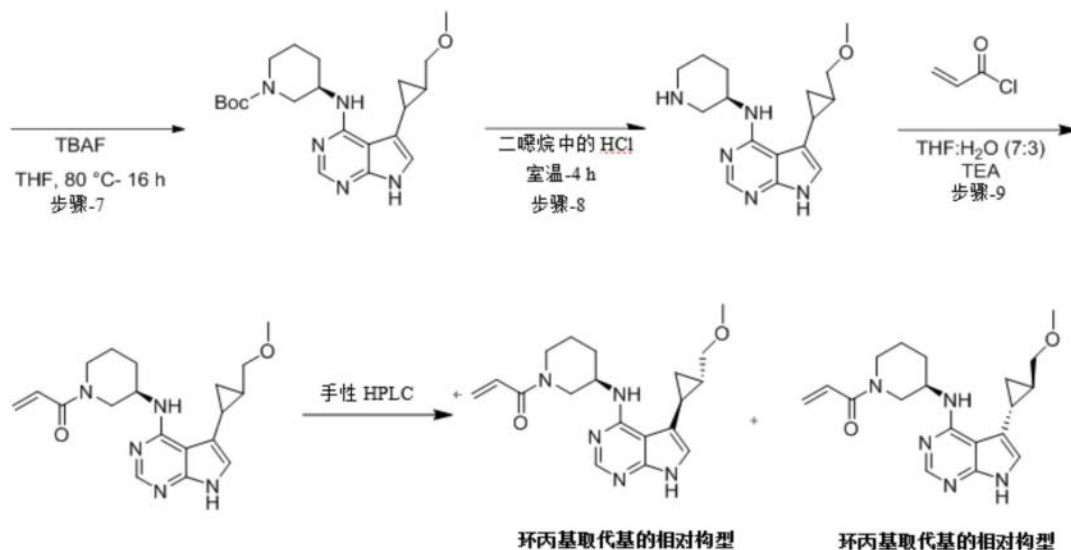
[0992] 环丙基取代基的相对构型

[0993] 通过方案25中描述的方法制备标题化合物。

[0994] 方案25.1-((R)-3-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

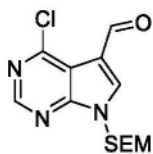


[0995]



[0996] 步骤1: 4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醛的制备

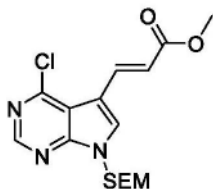
[0997]



[0998] 在-78℃向5-溴-4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(通过实施例7中描述的方法制备, 5.0g, 13.85mmol)在二乙醚(70mL)中的经搅拌的溶液添加正丁基锂(12.93mL, 20.77mmol, 己烷中1.6M), 并且搅拌0.5小时。然后, 在-78℃添加N,N-二甲基甲酰胺(2.69mL, 34.62mmol), 并且将溶液搅拌1小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物, 并且用乙酸乙酯(2×40mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(20%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料, 以提供为浅棕色固体的4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醛(2.8g, 60%产率): MS(ES) m/z 312.1(M+H)。

[0999] 步骤2: (E)-3-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙烯酸甲酯的制备

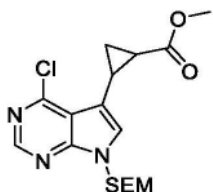
[1000]



[1001] 在0℃向氢化钠(0.29g,12.04mmol)在四氢呋喃(70mL)中的悬浮液添加2-(二乙氧基磷酰基)乙酸甲酯(2.28mL,12.04mmol)。将所得到的悬浮液搅拌2小时,并且然后在0℃添加4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醛(2.5g,8.02mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌2小时。然后,用冰水淬灭反应混合物,并且提取到乙酸乙酯(2×50mL)中。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(15%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为黄色固体的(E)-3-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙烯酸甲酯(2.4g,82%产率):MS(ES)m/z 368.1(M+H)。

[1002] 步骤3:2-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)环丙烷-1-羧酸甲酯的制备

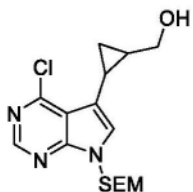
[1003]



[1004] 在0℃向(E)-3-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)丙烯酸甲酯(2.2g,5.99mmol)在二乙醚(200mL)中的经搅拌的溶液添加乙酸钡(II)(0.26g,1.19mmol),并且搅拌0.5小时。在0℃添加新鲜制备的二乙醚中的重氮甲烷(15.44g,149.75mmol),并且将混合物在环境温度搅拌16小时。通过硅藻土过滤反应,用水、盐水洗涤滤液,并且在无水硫酸钠上干燥。过滤溶液并且在真空中浓缩。使用快速色谱(12%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为黄色粘性固体的2-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)环丙烷-1-羧酸甲酯(1.8g,79%产率):MS(ES)m/z382.1(M+H)。

[1005] 步骤4:2-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)环丙基)甲醇的制备

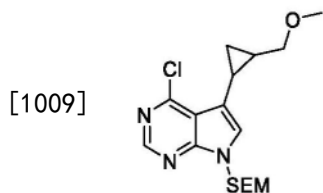
[1006]



[1007] 向0℃的2-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)环丙烷-1-羧酸甲酯(1.0g,2.62mmol)在四氢呋喃(60mL)中的经搅拌的溶液逐滴添加氢化锂铝溶液(5.2mL,5.24mmol,四氢呋喃中1M)。将混合物在0℃搅拌45分钟,用冰水淬灭反应,并且用乙酸乙酯(2×50mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(20%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为黄色固体的(2-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-

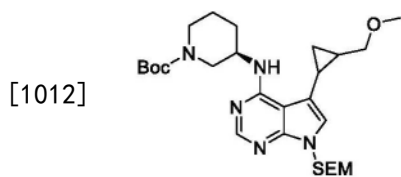
基)环丙基)甲醇(0.9g,98%产率):MS(ES)m/z 354.1(M+H)。

[1008] 步骤5:4-氯-5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



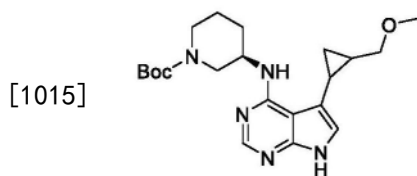
[1010] 将氢化钠(0.12g,4.81mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的悬浮液冷却至0℃,并且添加(2-(4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)环丙基)甲醇(0.85g,2.40mmol)。将悬浮液搅拌15分钟,然后在0℃添加碘甲烷(0.75mL,12.01mmol),并且将混合物在环境温度搅拌4小时。用冰水淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯(2×50mL)提取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(20%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为黄色液体的4-氯-5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.45g,51%产率):MS(ES)m/z 368.1(M+H)。

[1011] 步骤6:(3R)-3-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[1013] 向4-氯-5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.45g,1.22mmol)在正丁醇(5mL)中的经搅拌的溶液添加(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.36g,1.83mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.41mL,2.41mmol),并且将混合物在密封管中在130℃加热16小时。反应混合物被允许冷却至环境温度,浓缩以去除正丁醇,并且使用快速色谱(25%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色液体的(3R)-3-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.4g,62.50%产率):MS(ES)m/z 532.3(M+H)。

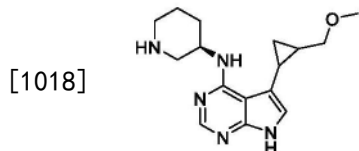
[1014] 步骤7:(3R)-3-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[1016] 向(3R)-3-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.4g,0.75mmol)在四氢呋喃(6mL)中的溶液添加四丁基氟化铵(6mL,四氢呋喃中1M),并且将溶液加热16小时至80℃。将反应混合物冷却至环境温度,然后倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机

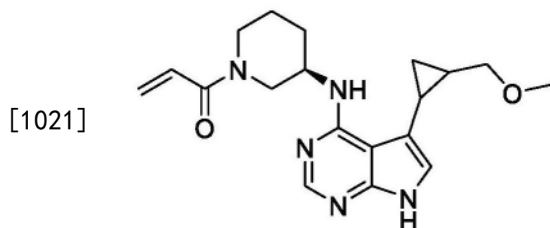
层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(40%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为黄色液体的(3R)-3-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.22g,73%产率):MS(ES)m/z 402.2(M+H)。

[1017] 步骤8:5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-N-((R)-哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺的制备



[1019] 在0℃向(3R)-3-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.22g,0.54mmol)在二氯甲烷(6mL)中的溶液添加氯化氢溶液(6.0mL,1,4-二噁烷中4M),并且将所得到的混合物在环境温度搅拌4小时。在真空中浓缩反应混合物,并且用二乙醚洗涤剩余物,以提供为浅棕色固体的5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-N-((R)-哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.22g,粗品)。粗产物用于下一阶段而无需进一步纯化。

[1020] 步骤9:1-((R)-3-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[1022] 在0℃向5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-N-((R)-哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.22g,0.58mmol)在四氢呋喃:水(7.0:3.0mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.23mL,1.76mmol),然后添加丙烯酰氯(0.05mL,0.44mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液,并且搅拌15分钟。用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(5%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,并且通过使用制备型HPLC进一步纯化,以提供为灰白色固体的1-((3R)-3-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.07g,33%产率):MS(ES)m/z 356.2(M+H)。

[1023] 制备型HPLC方法:

[1024] 柱:Inertsil ODS 3V(250mm×4.6mm×5mic)

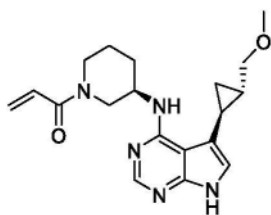
[1025] 流动相(A):水中0.1%氨

[1026] 流动相(B):甲醇

[1027] 流速:1.0mL/min(45:55)。

[1028] 实施例25:1-((R)-3-((5-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[1029]

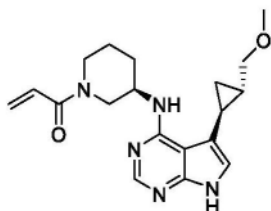


[1030] 关于环丙基取代基的反式相对构型环丙基立体异构源中心的绝对构型是未知的。

[1031] 灰白色固体 (0.02g, 10% 产率) : ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ 在 80°C) δ 11.08 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.67-6.76 (m, 2H), 6.02 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 5.57 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.87 (br s, 1H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.03-3.17 (m, 2H), 2.02-2.03 (m, 1H), 1.84-1.86 (m, 1H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.52-1.54 (m, 1H), 1.18-1.24 (m, 2H), 0.91-0.95 (m, 1H), 0.75-0.77 (m, 1H); MS (ES) m/z 356.2 (M+H)。保留时间 15.165 分钟。

[1032] 实施例 26: 1-((R)-3-((5-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[1033]

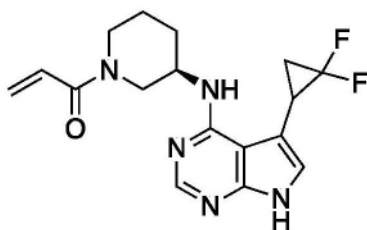


[1034] 关于反式环丙基取代基, 与实施例 26 相反的构型

[1035] 灰白色固体 (0.02g, 10% 产率) : ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ 在 80°C) δ 11.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.71-6.77 (m, 2H), 6.09 (t, $J=14.4\text{Hz}$, 2H), 5.63 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 4.23 (br s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.01-2.03 (m, 1H), 1.67-1.85 (m, 3H), 1.51-1.54 (m, 1H), 1.23 (s, 2H), 0.89-0.93 (m, 1H), 0.74-0.75 (m, 1H); MS (ES) m/z 356.2 (M+H)。保留时间: 18.162 分钟。

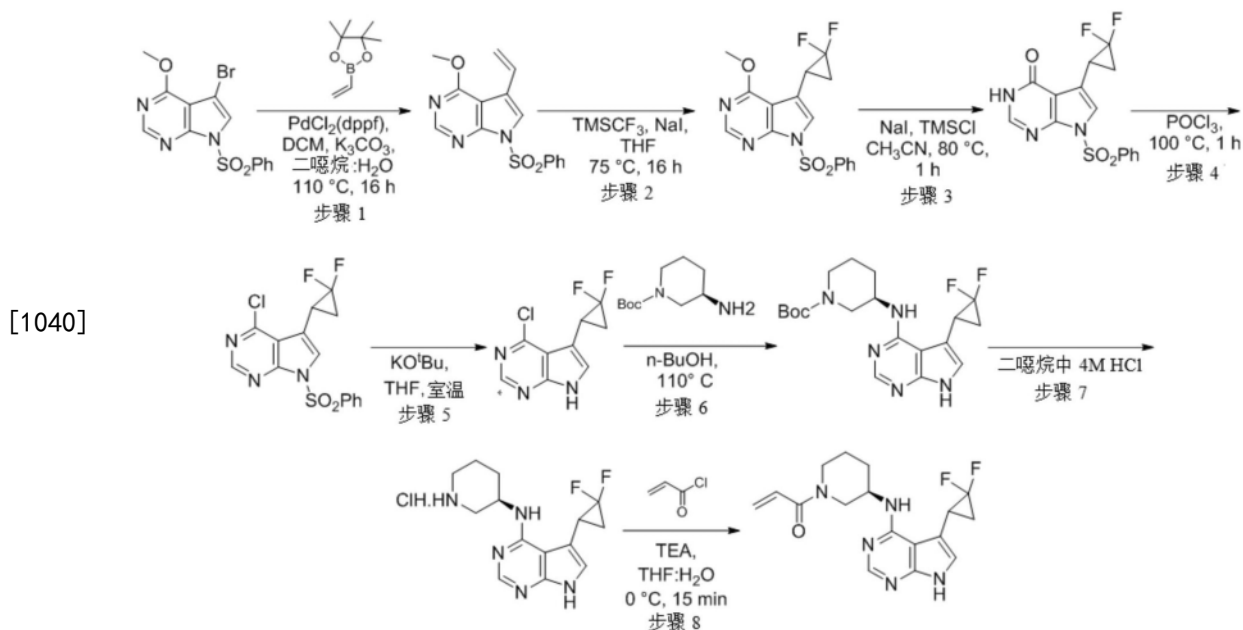
[1036] 实施例 27: 1-((3R)-3-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[1037]

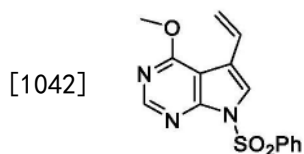


[1038] 通过方案 26 中描述的方法制备标题化合物。

[1039] 方案 26.1-((3R)-3-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

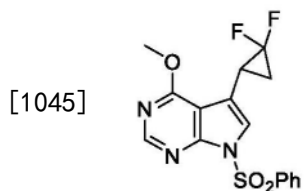


[1041] 步骤1:4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-5-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



[1043] 在氩气气氛下向5-溴-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(通过实施例24中描述的方法制备,5.0g,13.66mmol)在甲苯:水(50:10mL)中的溶液添加4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二噁硼烷(4.18g,27.32mmol)、碳酸钾(5.62g,40.98mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(1.1g,1.36mmol),并且然后加热16小时至110℃。在冷却之后,通过硅藻土过滤反应混合物,并且用乙酸乙酯洗涤硅藻土。用水、盐水洗涤滤液,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(12%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-5-乙炔基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.82g,42%产率):MS(ES)m/z 316.3(M+H)。

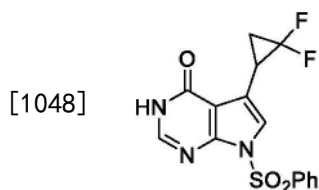
[1044] 步骤2:5-(2,2-二氟环丙基)-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



[1046] 向4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-5-乙炔基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.0g,3.17mmol)和碘化钠(0.19g,1.26mmol)在四氢呋喃(10mL)中的悬浮液添加三甲基(三氟甲基)硅烷(2.34mL,15.87mmol),并且将混合物在密封管中在75℃加热16小时。在冷却至环境温度之后,将反应混合物倒入水中,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。将粗产物与己烷研磨,以提供为灰白色固体的5-(2,2-二氟环丙基)-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.1g,粗品):MS(ES)m/z

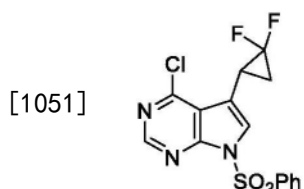
366.0 (M+H)。

[1047] 步骤3: 5-(2,2-二氟环丙基)-7-(苯基磺酰基)-3,7-二氢-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮的制备



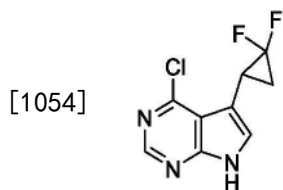
[1049] 向5-(2,2-二氟环丙基)-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.5g, 6.84mmol)在乙腈(25mL)中的溶液添加碘化钠(1.05g, 6.84mmol)和三甲基氯硅烷(0.9mL, 6.84mmol),并且将混合物在密封管中在80℃加热1小时。在冷却之后,将反应混合物倒入水中,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。将粗产物与己烷研磨,以提供为浅黄色固体的5-(2,2-二氟环丙基)-7-(苯基磺酰基)-3,7-二氢-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(2.4g, 粗品): MS (ES) m/z 352.0 (M+H)。

[1050] 步骤4: 4-氯-5-(2,2-二氟环丙基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



[1052] 将5-(2,2-二氟环丙基)-7-(苯基磺酰基)-3,7-二氢-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(2.4g, 6.8mmol)在磷酰氯(10mL)中的溶液在100℃搅拌1小时。在冷却之后,在真空中浓缩反应混合物以去除过量的磷酰氯,并且将剩余物溶解在乙酸乙酯中。用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤有机层。过滤溶液,并且在真空中浓缩。将粗产物与己烷研磨,以提供为灰白色固体的4-氯-5-(2,2-二氟环丙基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.7g, 粗品): MS (ES) m/z 370.0 (M+H)。

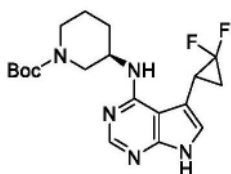
[1053] 步骤5: 4-氯-5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



[1055] 在环境温度向4-氯-5-(2,2-二氟环丙基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.4g, 0.10mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液添加叔丁醇钾(0.24g, 2.16mmol),并且将混合物搅拌2小时。将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为粘性液体的4-氯-5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.2g, 粗品): MS (ES) m/z 230.0 (M+H)。

[1056] 步骤6: (3R)-3-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

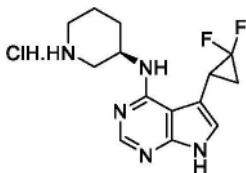
[1057]



[1058] 向4-氯-5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.20g,0.87mmol)在正丁醇(4mL)中的溶液中添加(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.34g,1.70mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.40mL,2.62mmol)。将混合物在密封管中在110℃加热24小时。在冷却至环境温度之后,在真空中浓缩反应混合物,并且将剩余物溶解在乙酸乙酯中。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(2%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为粘性液体的(3R)-3-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.2g,60%产率):MS(ES)m/z 394.1(M+H)。

[1059] 步骤7:5-(2,2-二氟环丙基)-N-((R)-哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐的制备

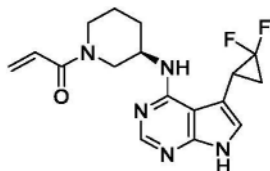
[1060]



[1061] 在0℃向(3R)-3-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.2g,0.50mmol)在二氯甲烷(3mL)中的经搅拌的溶液添加氯化氢溶液(3mL,二噁烷中4M),并且将混合物在环境温度搅拌4个小时。在真空中浓缩反应混合物,并且用二乙醚洗涤剩余物,以提供为灰白色固体的5-(2,2-二氟环丙基)-N-((R)-哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(0.23g,粗品):MS(ES)m/z:294.1(M+H)。

[1062] 步骤8:1-((3R)-3-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[1063]

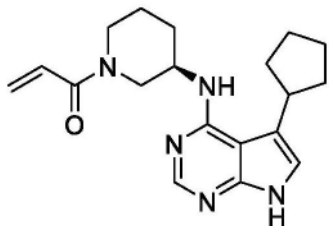


[1064] 在0℃向5-(2,2-二氟环丙基)-N-((R)-哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(0.23g,0.69mmol)在四氢呋喃:水(8.0:2.0mL)中的溶液添加三乙胺(0.38mL,2.79mmol),然后添加丙烯酰氯(0.05g,0.55mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液,并且搅拌15分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(20%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为白色固体的1-((3R)-3-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.07g,29%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆在80℃)δ 11.34(s,1H),8.12(s,1H),6.96(s,1H),6.66-6.68(m,1H),6.01-6.05(m,1H),5.58-5.64(m,2H),4.21(br s,1H),3.99-4.09(m,1H),3.78(br s,1H),3.37-3.43(m,2H),3.12-3.18(m,1H),1.88-2.01(m,2H),1.73-1.76(m,2H),1.51-1.65(m,2H);MS(ES)m/z:348.1(M+H)。

[1065] 实施例28:(R)-1-(3-((5-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-

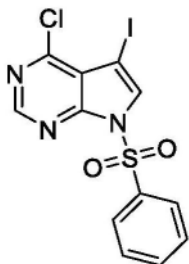
基)丙-2-烯-1-酮的制备

[1066]



[1067] 步骤1:4-氯-5-碘-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备

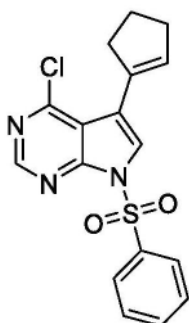
[1068]



[1069] 向4-氯-5-碘-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.00g,7.15mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的溶液添加氢化钠在矿物油中的60%分散液(0.341g,8.57mmol)。添加苯磺酰氯(1.38g,7.50mmol),并且将反应在环境温度搅拌1小时。在真空中去除N,N-二甲基甲酰胺,并且在乙酸乙酯与水之间分配剩余的固体。用盐水洗涤乙酸乙酯层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩,以产生为白色固体的4-氯-5-碘-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3.35g,定量产率):MS(ES)m/z 420.0(M+H)。

[1070] 步骤2:4-氯-5-(环戊-1-烯-1-基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备

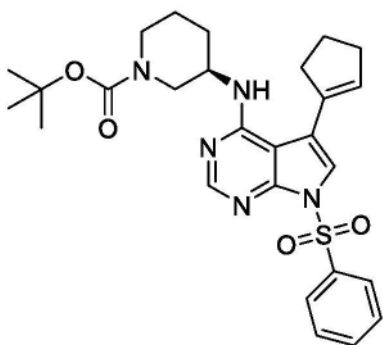
[1071]



[1072] 将4-氯-5-碘-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3.35g,7.98mmol)、2-(环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(1.70g,8.77mmol)、碳酸钾(3.30g,23.9mmol)、双钯(环戊-1,3-二烯-1-基二苯基膦)二氯甲烷二氯化铁($\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$,0.325g,0.399mmol)、二噁烷(50mL)和水(15mL)的混合物用氮气吹扫10分钟,并且然后在100℃加热5小时。将反应冷却至环境温度,并且在乙酸乙酯与水之间分配。用盐水洗涤乙酸乙酯层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。在硅胶(40g)上对所得到的油状物进行色谱分离(用乙酸乙酯和庚烷洗脱)。合并纯级分,并且浓缩,以产生为灰白色固体的期望的产物4-氯-5-(环戊-1-烯-1-基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.04g,71%产率):MS(ES)m/z 360.1(M+H)。

[1073] 步骤3:(R)-3-((5-(环戊-1-烯-1-基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

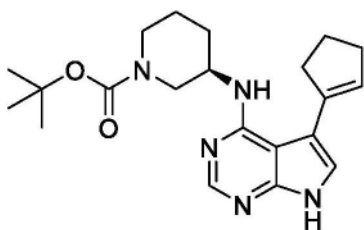
[1074]



[1075] 将4-氯-5-(环戊-1-烯-1-基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.94g, 5.39mmol)、(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.18g, 5.92mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.8mL, 16mmol)在正丁醇(35mL)中的混合物在密封容器中在140℃加热过夜。冷却反应,并且在乙酸乙酯与水之间分配。用盐水洗涤乙酸乙酯层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。在硅胶上对所得到的油状物进行色谱分离(用乙酸乙酯和庚烷洗脱)。合并纯级分,并且浓缩,以产生为白色泡沫状物的产物(R)-3-((5-(环戊-1-烯-1-基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.14g, 76%产率):MS (ES) m/z 524.3 (M+H)。

[1076] 步骤4: (R)-3-((5-(环戊-1-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

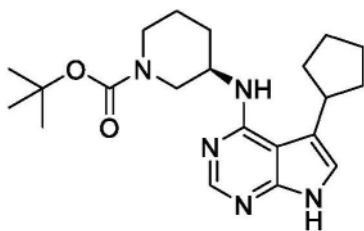
[1077]



[1078] 将(R)-3-((5-(环戊-1-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.0g, 1.9mmol)在四丁基氟化铵溶液(13.2mL的四氢呋喃中1M溶液, 13.2mmol)中的溶液在密封管中在40℃加热过夜。此时,冷却反应混合物,并且在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠之间分配。用盐水洗涤乙酸乙酯层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。在硅胶上对所得到的油状物进行色谱分离(用乙酸乙酯和庚烷洗脱)。合并纯级分,并且浓缩,以产生为黄色油状物的(R)-3-((5-(环戊-1-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.66g, 91%产率):MS (ES) m/z 384.3 (M+H)。

[1079] 步骤5: (R)-3-((5-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

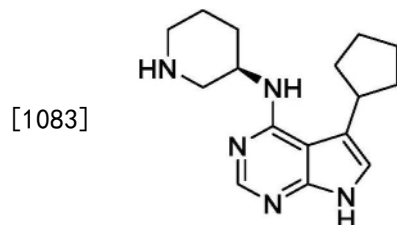
[1080]



[1081] 将(R)-3-((5-(环戊-1-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.311g, 0.811mmol)和氢氧化钡(0.028g, 0.04mmol)在甲醇(5mL)中的混合物在

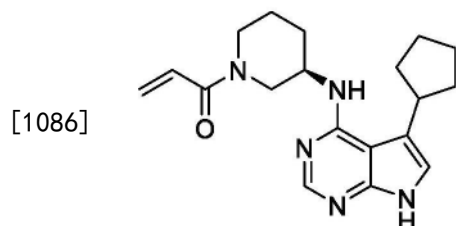
环境温度在氢气气氛下搅拌过夜。通过 Celite® 的塞过滤反应,并且在真空中浓缩。在硅胶上对所得到的油状物进行色谱分离(用乙酸乙酯和庚烷洗脱)。合并纯级分,并且浓缩,以产生为透明油状物的产物(R)-3-((5-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.198g,63%产率):MS(ES)m/z 386.3(M+H)。

[1082] 步骤6:(R)-5-环戊基-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺的制备



[1084] 在0℃向(R)-3-((5-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.198g,0.514mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液添加三氟乙酸(0.97mL,12.8mmol),并且在室温搅拌过夜。在真空中浓缩反应,以产生为油状物的(R)-5-环戊基-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.146g,定量产率)。材料继续进行而无需进一步纯化:MS(ES)m/z 286.3(M+H)。

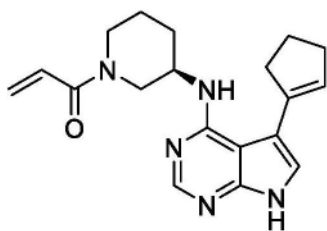
[1085] 步骤7:(R)-1-(3-((5-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[1087] 向(R)-5-环戊基-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.146g,0.512mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液添加三乙胺(0.212mL,1.53mmol)。分别用1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.156g,0.818mmol)和三乙胺(0.212mL,1.53mmol)处理丙-2-烯酸(0.052mg,0.716mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液。在环境温度15分钟之后,向在环境温度搅拌4小时的胺溶液添加活化酸溶液。然后,将反应混合物吸收在乙酸乙酯中,并且先后用水和盐水洗涤。然后,在硫酸钠上干燥乙酸乙酯层,过滤并且在真空中浓缩。在硅胶上对所得到的材料进行色谱分离(用甲醇和乙酸乙酯洗脱)。合并纯级分,并且浓缩,以产生为灰白色泡沫状物的期望的产物(R)-1-(3-((5-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(43.6mg,25%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 11.29(br s,1H),8.09(br d,J=11.74Hz,1H),6.87(br s,1H),6.56-6.79(m,1H),6.01-6.22(m,1H),5.53-5.76(m,2H),4.13-4.41(m,1H),3.81-4.07(m,1H),3.45-3.67(m,2H),3.26-3.38(m,2H),1.97(br s,2H),1.90(br d,J=5.48Hz,2H),1.68(br s,4H),1.42-1.64(m,4H);MS(ES)m/z 340.3(M+H)。

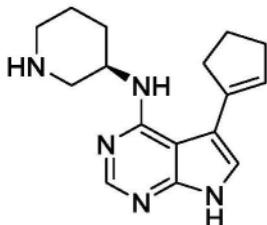
[1088] 实施例29:(R)-1-(3-((5-(环戊-1-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[1089]



[1090] 步骤1: (R)-5-(环戊-1-烯-1-基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺的制备

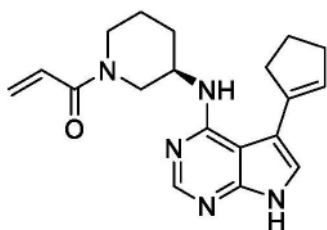
[1091]



[1092] 在0℃向(R)-3-((5-(环戊-1-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(实施例28步骤4,0.311g,0.811mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液添加三氟乙酸(1.23mL,16.2mmol),并且将混合物在室温搅拌过夜。在真空中浓缩反应,以产生为油状物的(R)-5-(环戊-1-烯-1-基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.229g,定量产率)。材料继续进行而无需进一步纯化:MS(ES)m/z 284.3(M+H)。

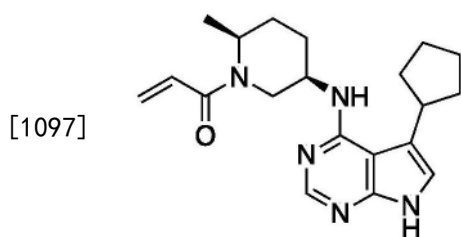
[1093] 步骤2: (R)-1-(3-((5-(环戊-1-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[1094]



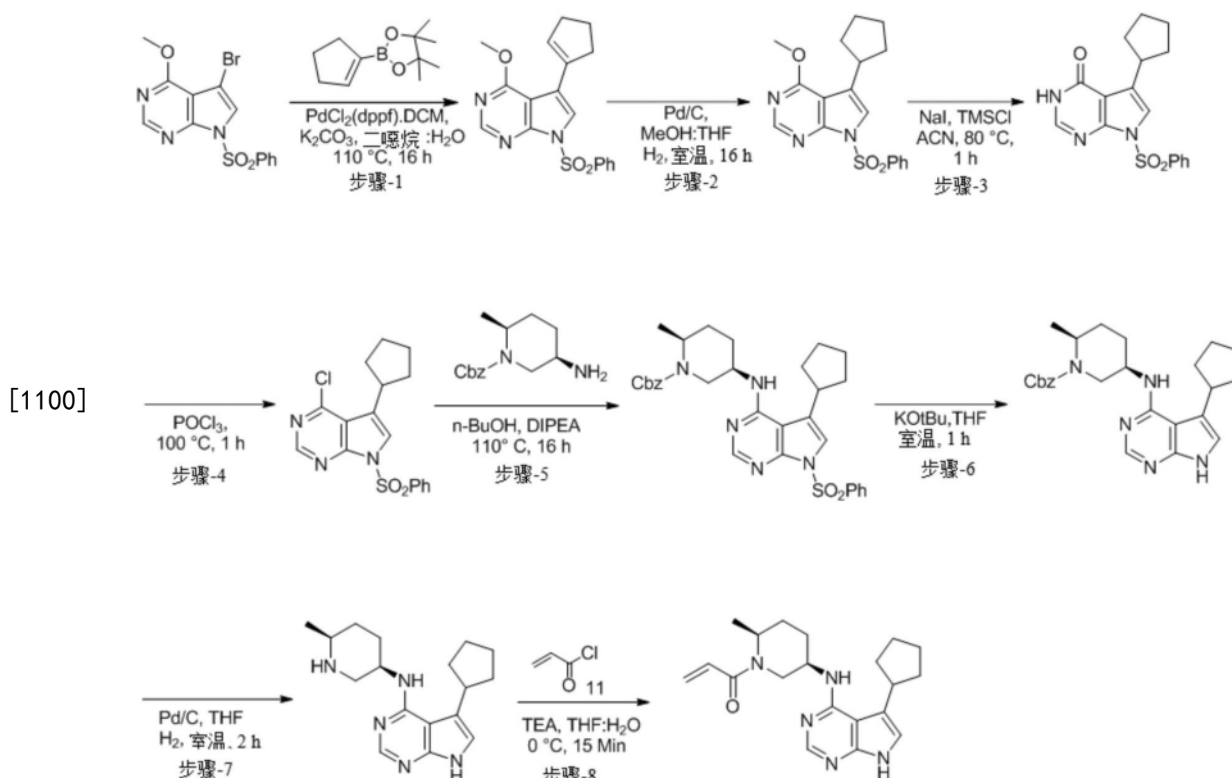
[1095] 向(R)-5-(环戊-1-烯-1-基)-N-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.229g,0.808mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液添加三乙胺(0.336mL,2.42mmol)。分别用1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.247g,1.29mmol)和三乙胺(0.336mL,2.42mmol)处理丙-2-烯酸(0.082mg,1.13mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液。在环境温度15分钟之后,向胺溶液添加活化酸溶液,并且在环境温度搅拌4小时。然后,将反应吸收在乙酸乙酯中,并且先后用水和盐水洗涤。然后,在硫酸钠上干燥乙酸乙酯层,过滤并且在真空中浓缩。在硅胶上对所得到的材料进行色谱分离(用甲醇和乙酸乙酯洗脱)。合并纯级分,并且浓缩,以产生为浅黄色泡沫状物的期望的产物(R)-1-(3-((5-(环戊-1-烯-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(48mg,18%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.69(br s,1H),8.17(br d,J=6.26Hz,1H),7.16(s,1H),6.85(br dd,J=15.85,10.37Hz,1H),6.60(br dd,J=16.63,10.37Hz,1H),5.89-6.14(m,1H),5.76(br d,J=7.43Hz,1H),5.60-5.73(m,1H),5.51(br d,J=10.56Hz,1H),4.22-4.44(m,1H),3.43-3.82(m,4H),3.32(m,1H),2.54-2.74(m,2H),1.83-2.10(m,3H),1.77(br s,1H),1.58(br s,2H);MS(ES)m/z 338.3(M+H)。

[1096] 实施例30:1-((2S,5R)-5-((5-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

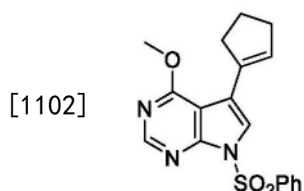


[1098] 通过方案27中描述的方法制备标题化合物。

[1099] 方案27.1-((2S,5R)-5-((5-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



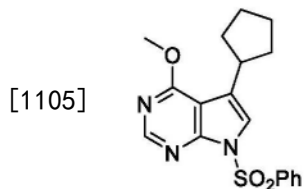
[1101] 步骤1:5-(环戊-1-烯-1-基)-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



[1103] 在氩气氛下向5-溴-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(通过实施例28中描述的方法制备,1.5g,4.07mmol)、2-(环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(1.18g,6.10mmol)和碳酸钾(1.12g,8.14mmol)在二噁烷:水(16:4mL)中的经搅拌的溶液添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)·DCM(1:1)(0.33g,0.40mmol)。将反应混合物加热16小时至110°C,并且在冷却至环境温度之后,通过硅藻土过

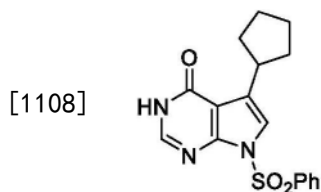
滤反应混合物,并且用乙酸乙酯洗涤。用水和盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(15%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的5-(环戊-1-烯-1-基)-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.02g,69%产率):MS(ES)m/z 356.1(M+H)。

[1104] 步骤2:5-环戊基-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



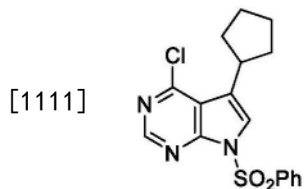
[1106] 在氮气气氛下向5-(环戊-1-烯-1-基)-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.0g,2.81mmol)在甲醇:四氢呋喃(10:10mL)中的经搅拌的溶液添加钯/碳(0.5g,10w(湿)/w)。将混合物在氢气气氛下在环境温度搅拌16小时。通过硅藻土过滤反应混合物,并且在真空中浓缩滤液,以提供为白色固体的5-环戊基-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.0g,100%产率):MS(ES)m/z 358.1(M+H)。

[1107] 步骤3:5-环戊基-7-(苯基磺酰基)-3,7-二氢-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮的制备



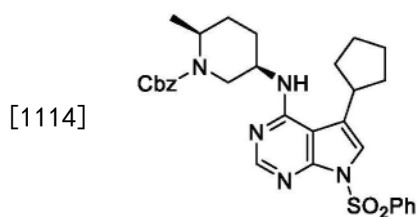
[1109] 向5-环戊基-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.0g,2.80mmol)在乙腈(15mL)中的经搅拌的溶液添加碘化钠(0.42g,2.80mmol)和三甲基氯硅烷(0.35g,2.80mmol)。将反应混合物在密封管中加热1小时至80℃。在冷却至环境温度之后,将反应混合物倒入水中,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。将粗产物与己烷研磨,以提供为浅黄色固体的5-环戊基-7-(苯基磺酰基)-3,7-二氢-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(0.94g,97%产率):MS(ES)m/z 344.1(M+H)。

[1110] 步骤4:4-氯-5-环戊基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



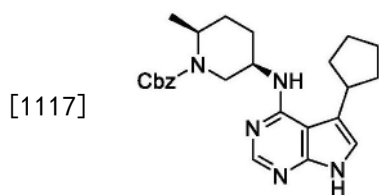
[1112] 将5-环戊基-7-(苯基磺酰基)-3,7-二氢-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(0.94g,2.73mmol)在磷酰氯(15mL)中的溶液在100℃搅拌1小时。在真空中浓缩反应混合物以去除过量的磷酰氯,并且将剩余物溶解在乙酸乙酯中。用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层。在无水硫酸钠上干燥溶液,过滤并且在真空中浓缩。将粗产物与己烷研磨,以提供为棕色固体的4-氯-5-环戊基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.85g,85%产率):MS(ES)m/z 362.0(M+H)。

[1113] 步骤5: (2S,5R)-5-((5-环戊基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯的制备



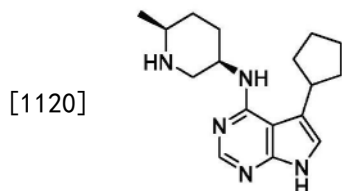
[1115] 向4-氯-5-环戊基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (0.48g, 1.33mmol) 在正丁醇 (15mL) 中的经搅拌的溶液添加 (2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (0.3g, 1.20mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.62mL, 3.63mmol)。将反应混合物在密封管中在110℃加热16小时。在冷却至环境温度之后,在真空中浓缩反应混合物,并且将剩余物溶解在乙酸乙酯中。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (35% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料,以提供为粘性液体的 (2S,5R)-5-((5-环戊基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (0.39g, 57% 产率): MS (ES) m/z 574.2 (M+H)。

[1116] 步骤6: (2S,5R)-5-((5-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯的制备



[1118] 在环境温度向 (2S,5R)-5-((5-环戊基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (0.39g, 0.69mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液添加叔丁醇钾 (0.15g, 1.39mmol), 并且将混合物搅拌1小时。将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (3% 甲醇/二氯甲烷) 纯化粗材料,以提供为粘性液体的 (2S,5R)-5-((5-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (0.16g, 67% 产率): MS (ES) m/z 434.2 (M+H)。

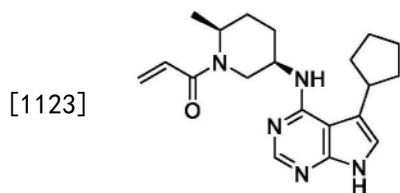
[1119] 步骤7: 5-环戊基-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺的制备



[1121] 在氮气气氛下向 (2S,5R)-5-((5-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (0.16g, 0.369mmol) 在四氢呋喃 (25mL) 中的经搅拌的溶液添加钯/碳 (0.1g, 10w (湿)/w)。将混合物在氢气气氛下在环境温度搅拌2小时。通过硅藻土过滤反应混合物,并且在真空中浓缩滤液,以提供为粘性液体的5-环戊基-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-

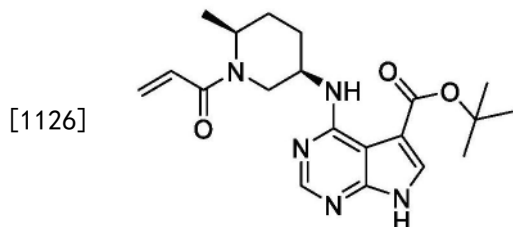
3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.09g,81%产率):MS(ES) m/z 300.2(M+H)。

[1122] 步骤8:1-((2S,5R)-5-((5-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



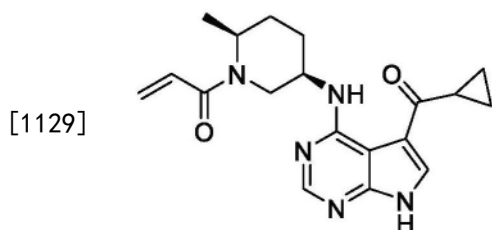
[1124] 在0℃向5-环戊基-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.09g,0.30mmol)在四氢呋喃:水(8:2mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.04mL,0.45mmol),然后添加丙烯酰氯(0.03g,0.27mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液,并且将混合物搅拌15分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(4%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为白色固体的1-((2S,5R)-5-((5-环戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.03g,29%产率): ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6 ,在80℃) δ 11.22(s,1H),8.05(s,1H),6.85(s,1H),6.73-6.79(m,1H),6.06(dd, $J_1=2.0\text{Hz}$, $J_2=15.2\text{Hz}$,1H),5.78(d, $J=8.0\text{Hz}$,1H),5.64(dd, $J_1=1.6\text{Hz}$, $J_2=10.4\text{Hz}$,1H),4.71(br s,1H),4.42(br s,1H),4.01-4.09(m,1H),3.43-3.49(m,1H),2.95(br s,2H),1.90-2.00(m,3H),1.66-1.88(m,7H),1.50-1.48(m,1H),1.13-1.21(m,3H);MS(ES) m/z :354.2(M+H)。

[1125] 实施例31:4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸叔丁酯的制备



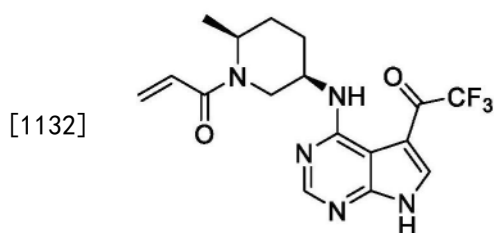
[1127] 按照实施例2,在步骤1中用4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸叔丁酯为起始制备标题化合物,以产生为白色固体的4-(((3R,6S)-1-丙烯酰基-6-甲基哌啶-3-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸叔丁酯: ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.34(s,1H),8.42(s,1H),8.17(s,1H),7.76(s,1H),6.74-6.81(m,1H),6.05-6.09(m,1H),5.66(d, $J=10.0\text{Hz}$,1H),4.52(br s,2H),3.90(s,1H),2.64-2.71(m,1H),1.92(br s,1H),1.68-1.71(m,3H),1.39(s,9H),1.16-1.18(m,3H);MS(ES) m/z 386.2(M+H)。

[1128] 实施例32:1-((2S,5R)-5-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



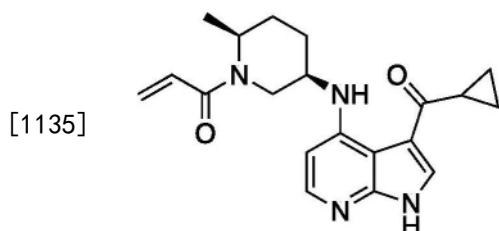
[1130] 按照实施例5,在步骤3中使用(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯并且在步骤5中使用氢化条件去除苄基以保护基团来制备标题化合物,以产生为白色固体的1-((2S,5R)-5-((5-(环丙烷羰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.47(s,1H),9.08(d,J=6.8Hz,1H),8.50(s,1H),8.17(s,1H),6.74-6.81(m,1H),6.07(d,J=16.8Hz,1H),5.66(d,J=10.8Hz,1H),4.41-4.64(m,3H),3.88(br s,1H),2.83(br s,1H),1.89(br s,1H),1.66-1.69(m,3H),1.15-1.30(m,4H),0.99-1.03(m,2H),0.94-0.96(m,1H);MS(ES)m/z 354.4[M+H]⁺。280nm处HPLC纯度98.60%。264nm处手性HPLC纯度99.79%。

[1131] 实施例33:1-((2S,5R)-2-甲基-5-((5-(2,2,2-三氟乙酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[1133] 按照实施例5,在步骤3中使用(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯并且在步骤5中使用氢化条件以去除苄基保护基团来制备标题化合物,以产生为灰白色固体的1-((2S,5R)-2-甲基-5-((5-(2,2,2-三氟乙酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.41(br s,1H),8.42(s,1H),8.02-8.28(m,2H),6.74-6.81(m,1H),6.07(d,J=16.8Hz,1H),5.66(d,J=10.68Hz,1H),4.5(br s,2H),3.94(s,1H),1.66-1.96(m,5H),1.17-1.21(m,3H);MS(ES)m/z 381.9(M+H)。

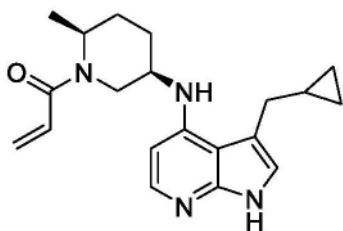
[1134] 实施例34:1-((2S,5R)-5-((3-(环丙烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[1136] 按照实施例15,在步骤3中使用(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯并且在步骤4中使用氢化条件以去除苄基保护基团来制备标题化合物,以产生为白色固体的1-((2S,5R)-5-((3-(环丙烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.27(s,1H),8.12(d,J=6.65Hz,1H),8.50(s,1H),7.89(d,J=5.48Hz,1H),6.84-6.74(m,1H),6.29(d,J=5.09Hz,1H),6.10(d,J=14.47Hz,1H),5.69(d,J=11.34Hz,1H),4.81-4.32(m,3H),3.26-3.07(m,1H),2.89-2.80(m,1H),1.99-1.91(m,1H),1.81-1.52(m,3H),1.23-1.12(m,3H),1.06-0.98(m,2H),0.97-0.90(m,2H);MS(ES)m/z 353(M+H)。

[1137] 实施例35:1-((2S,5R)-5-((3-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

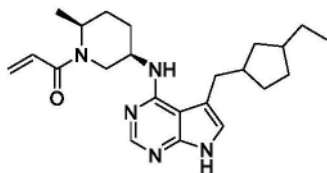
[1138]



[1139] 按照实施例19,在步骤4中使用(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯并且在步骤5中使用氢化条件以去除苄基保护基团来制备标题化合物,以产生为白色固体的1-((2S,5R)-5-((3-(环丙基甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.88(s,1H),7.76(d,J=4.0Hz,1H),6.87(s,1H),6.75-6.80(m,1H),6.16(s,1H),6.08(d,J=16.0Hz,1H),5.64(d,J=12Hz,1H),5.11(d,J=8Hz,1H),4.36-4.55(m,2H),2.77-2.81(m,2H),1.95(s,2H),1.63-1.70(m,2H),1.18-1.20(m,4H),1.03-1.08(m,1H),0.7(s,1H),0.46-0.48(d,J=8.0Hz,2H),0.14-0.16(m,2H);MS(ES)m/z 339.2(M+H)。

[1140] 实施例36:1-((2S,5R)-5-((5-((3-乙基环戊基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体的混合物)的制备

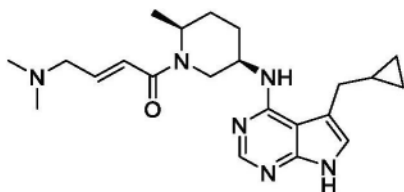
[1141]



[1142] 按照实施例22,在步骤1中使用3-乙基环戊烷甲醛制备标题化合物,以产生为白色固体的1-((2S,5R)-5-((5-((3-乙基环戊基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,在70℃) δ10.72(s,1H),7.61(s,1H),6.27-6.37(m,2H),5.62(d,J=16.8Hz,1H),5.25-5.35(m,1H),5.20(d,J=10.4Hz,1H),3.85-4.15(m,2H),3.55-3.70(m,1H),2.30-2.55(m,4H),1.65-1.79(m,2H),1.15-1.40(m,8H),0.99-1.10(m,1H),0.75-.0.95(m,8H);MS(ES)m/z 396.2(M+H)。

[1143] 实施例37:(E)-1-((2S,5R)-5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮的制备

[1144]

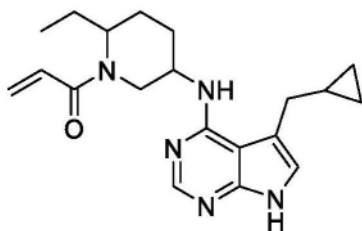


[1145] 按照实施例24,在步骤6中使用4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸制备标题化合物,以产生为灰白色固体的(E)-1-((2S,5R)-5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,在60℃) δ11.15(s,1H),8.05(s,1H),6.89(s,1H),6.54(s,2H),5.73(s,1H),4.27-4.56(m,2H),4.08(br s,1H),2.90-3.01(m,7H),2.14(s,3H),1.64-1.89(m,5H),1.10-1.40(m,3H),1.02(br s,1H),0.49-0.60(m,2H),0.17(s,2H);MS(ES)m/z 397.2(M+H)。

[1146] 实施例38:1-(5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基

哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体的混合物)的制备

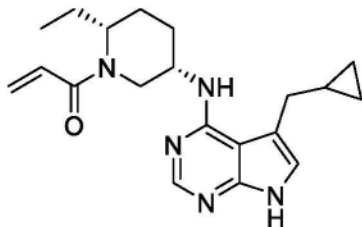
[1147]



[1148] 按照实施例24,在步骤4中使用5-氨基-2-乙基哌啶-1-羧酸苄酯制备标题化合物,以产生为白色固体的1-(5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.29(s,1H),8.04(d,J=11.6Hz,1H),6.90(s,1H),6.80(t,J=8.2Hz,1H),6.07(dd,J=2.4Hz,J=2.0Hz,1H),5.87(d,J=8.0Hz,1H),5.64(s,1H),4.47-4.55(m,1H),4.03-4.14(m,2H),2.65-3.02(m,3H),1.85-1.88(m,1H),1.68-1.76(m,3H),1.51-1.59(m,2H),0.99-1.01(m,1H),0.78(t,J=7.2Hz,3H),0.47(d,J=8.0Hz,2H),0.15(s,2H);MS(ES)m/z:354.4(M+H)。

[1149] 实施例39:1-((2R,5S)-5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体1,临时指定的绝对构型)的制备

[1150]



[1151] 通过手性HPLC纯化的(立体异构体1)被分离为白色固体(0.046g,23%产率):¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.29(s,1H),8.04(d,J=10.4Hz,1H),6.90(s,1H),6.77-6.79(m,1H),6.07(dd,J=2.0Hz,J=2.0Hz,1H),5.87(d,J=8.4Hz,1H),5.64(s,1H),4.47-4.54(m,1H),4.03-4.13(m,2H),3.05(t,J=10.8Hz,1H),2.65-2.75(m,2H),1.68-1.88(m,4H),1.51-1.59(m,2H),0.99-1.02(m,1H),0.77(t,J=7.2Hz,3H),0.47(d,J=8.0Hz,2H),0.15(s,2H);MS(ES)m/z 354.3(M+H)。

[1152] HPLC条件:

[1153] 柱:CHIRALPAK IC(100mm×4.6mm×3mic)

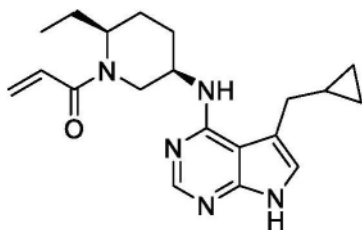
[1154] 流动相:正己烷:具有0.1% DEA的IPA(50:50)

[1155] 流速:1.0mL/min

[1156] 保留时间9.627min。

[1157] 实施例40:1-((2S,5R)-5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体2,临时指定的绝对构型)的制备

[1158]



[1159] 通过手性HPLC纯化的(立体异构体2)被分离为白色固体(0.045g, 22%产率): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.04 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.06 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 5.86 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.46-4.54 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 3.05 (t, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 2.65-2.73 (m, 2H), 1.52-1.87 (m, 6H), 0.99-1.02 (m, 1H), 0.77 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.47 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 0.15 (s, 2H); MS (ES) m/z 354.3 (M+H)。

[1160] HPLC条件:

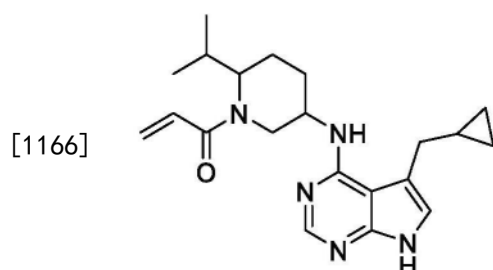
[1161] 柱: CHIRALPAK IC (100mm $\times$ 4.6mm $\times$ 3mic)

[1162] 流动相: 正己烷: 具有0.1% DEA的IPA (50:50)

[1163] 流速: 1.0mL/min

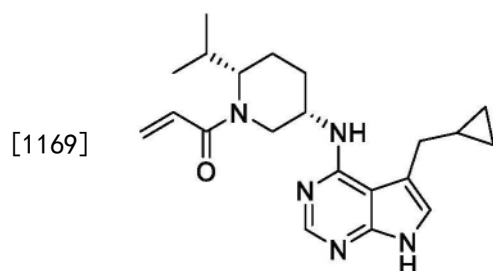
[1164] 保留时间3.89min。

[1165] 实施例41: 1-(5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体的混合物)的制备



[1167] 按照实施例24, 在步骤4中使用5-氨基-2-异丙基哌啶-1-羧酸苄酯制备标题化合物, 以产生为白色固体的1-(5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.04 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.76-6.82 (m, 1H), 6.07 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 5.88 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.64-5.67 (m, 1H), 4.40-4.62 (m, 1H), 4.12-4.30 (m, 1H), 3.89-4.01 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 1H), 2.90-3.09 (m, 2H), 2.73 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 1.88 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.21 (s, 1H), 0.94 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 0.73 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 0.47 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 0.15 (s, 2H); MS (ES) m/z 368.3 (M+H)。

[1168] 实施例42: 1-((2S, 5S)-5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体1, 临时指定的绝对构型)的制备



[1170] 通过手性HPLC纯化的(立体异构体1)被分离为白色固体(0.031g, 12%产率): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.05 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.76-6.85 (m, 1H), 6.07 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.88 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.61-5.67 (m, 1H), 4.50 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.03 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.75 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.81-1.94 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.40-1.60 (m, 2H), 0.93-1.00 (m, 3H),

0.73 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 0.47 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 0.15 (s, 2H); MS (ES) m/z 368.01 (M+H)。

[1171] HPLC条件:

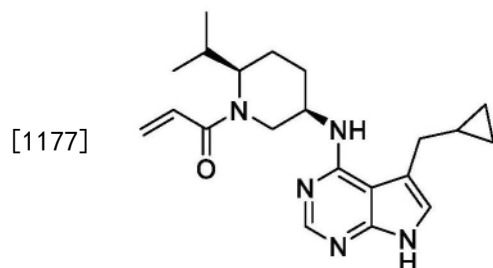
[1172] 柱: CHIRALPAK IA (100mm×4.6mm×3mic)

[1173] 流动相: 正己烷: 具有0.1% DEA的IPA (80:20)

[1174] 流速: 1.0mL/min

[1175] 保留时间3.86min。

[1176] 实施例43: 1-((2R, 5R)-5-((5-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体2, 临时指定的绝对构型)的制备



[1178] 通过手性HPLC纯化的(立体异构体2)被分离为白色固体(0.032g, 13%产率): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.05 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.76-6.85 (m, 1H), 6.07 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 5.88 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.61-5.67 (m, 1H), 4.50 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.03 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.75 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.2 (s, 1H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.50 (d, $J=12\text{Hz}$, 2H), 1.21 (s, 1H), 1.00-1.12 (m, 1H), 0.94 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 0.73 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 0.47 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 0.15 (s, 1H); MS (ES) m/z 368.01 (M+H)。

[1179] HPLC条件:

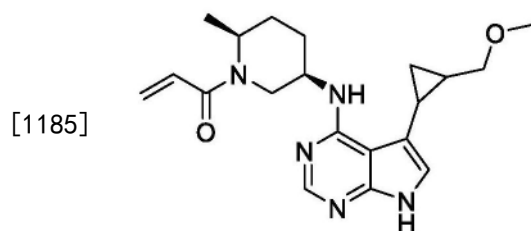
[1180] 柱: CHIRALPAK IA (100mm×4.6mm×3mic)

[1181] 流动相: 正己烷: 具有0.1% DEA的IPA (80:20)

[1182] 流速: 1.0mL/min

[1183] 保留时间2.89min。

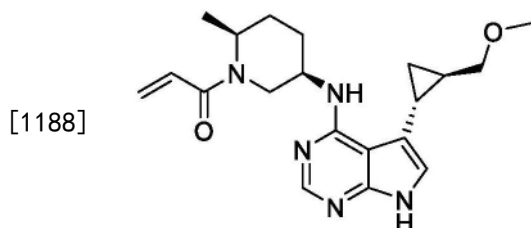
[1184] 实施例44: 1-((2S, 5R)-5-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体的混合物)的制备



[1186] 按照实施例25, 在步骤6中使用(2S, 5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯并且在步骤8中使用氢化条件以去除苄基保护基团来制备标题化合物, 以产生为灰白色固体的1-((2S, 5R)-5-((5-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.75-6.80 (m, 2H), 6.18 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.07 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 5.65 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.11 (br s, 2H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.33 (d, $J=$

11.2Hz, 3H), 2.97-3.05 (m, 2H), 1.67-1.91 (m, 4H), 1.20 (d, J=9.6Hz, 3H), 0.98 (br s, 1H), 0.75 (s, 1H); MS (ES) m/z 370.4 (M+H)。

[1187] 实施例45: 1-((2S,5R)-5-((5-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体1,临时指定的环丙基基团的绝对构型)的制备



[1189] 通过手性HPLC纯化的(立体异构体1)被分离为白色固体(0.028g, 13%产率): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.07 (d, J=12.8Hz, 1H), 5.65 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.10 (br s, 2H), 3.35-3.73 (m, 1H), 3.30 (d, J=10.8Hz, 3H), 2.92-3.05 (m, 1H), 1.67-1.96 (m, 5H), 1.17-1.27 (m, 3H), 0.83-1.00 (m, 1H), 0.72-0.77 (m, 1H); MS (ES) m/z 370.1 (M+H)。

[1190] HPLC条件:

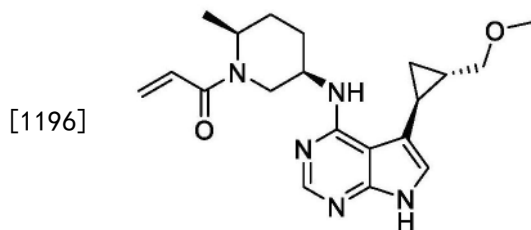
[1191] 柱: CHIRALPAK IC (100mm $\times$ 4.6mm $\times$ 3mic)

[1192] 流动相: 正己烷: 具有0.1% DEA的IPA (50:50)

[1193] 流速: 1.0mL/min

[1194] 保留时间: 2.27min。

[1195] 实施例46: 1-((2S,5R)-5-((5-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体2,临时指定的环丙基基团的绝对构型)的制备



[1197] 通过手性HPLC纯化的(立体异构体2)被分离为白色固体(0.029g, 13%产率): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.26 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.77-6.90 (m, 2H), 6.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.07 (d, J=14.4Hz, 1H), 5.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.10 (br s, 2H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.32 (d, J=11.2Hz, 3H), 3.00-3.05 (m, 2H), 1.67-1.95 (m, 4H), 1.18 (d, J=9.6Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.4Hz, 1H), 0.74-0.76 (s, 1H); MS (ES) m/z 370.2 (M+H)。

[1198] HPLC条件:

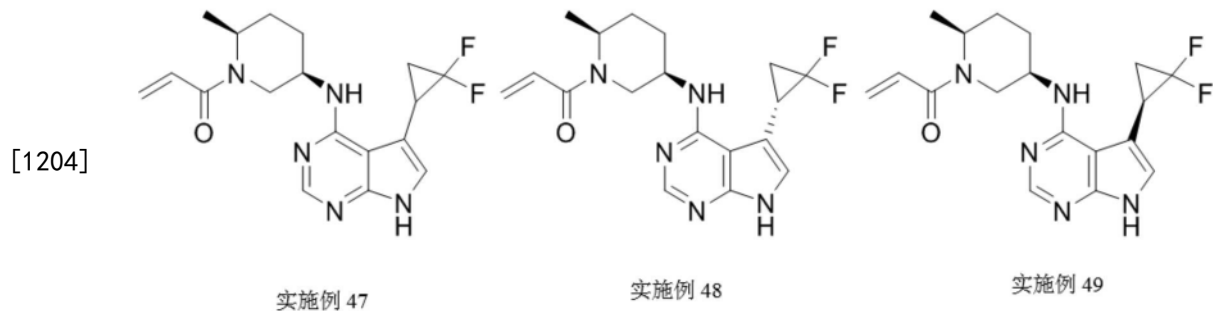
[1199] 柱: CHIRALPAK IC (100mm $\times$ 4.6mm $\times$ 3mic)

[1200] 流动相: 正己烷: 具有0.1% DEA的IPA (50:50)

[1201] 流速: 1.0mL/min

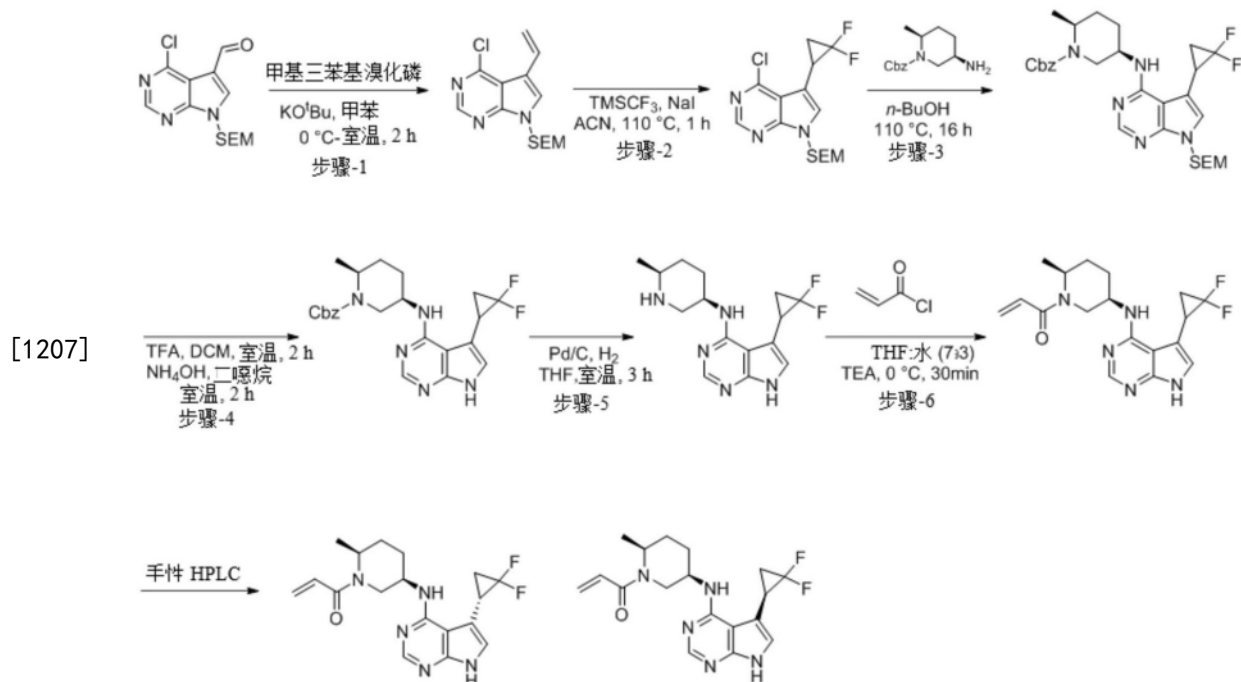
[1202] 保留时间:2.01min。

[1203] 实施例47、实施例48和实施例49:1-((2S,5R)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、1-((2S,5R)-5-((5-(S)-2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、1-((2S,5R)-5-((5-(R)-2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

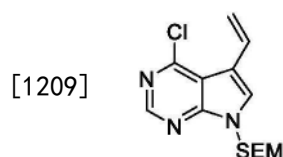


[1205] 通过方案28中描述的方法制备标题化合物。

[1206] 方案28.1-((2S,5R)-5-((5-(S)-2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮和1-((2S,5R)-5-((5-(R)-2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成



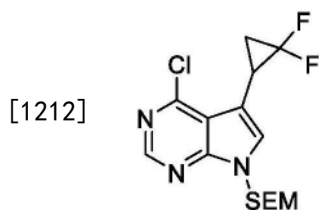
[1208] 步骤1:4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



[1210] 在氮气气氛下在0℃向甲基三苯基溴化磷(22.97g,64.3mmol)在甲苯(30mL)中的经搅拌的悬浮液添加叔丁醇钾(7.2g,64.3mmol),并且将所得到的混合物在0℃搅拌30分

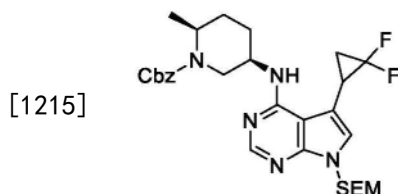
钟。在10分钟的时间段内在0℃缓慢地添加4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醛(10g,32.15mmol)在甲苯(25mL)中的溶液。完成添加之后,将所得到的混合物在环境温度搅拌2小时。用水淬灭反应混合物,用乙酸乙酯提取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。通过快速柱色谱(8%乙酸乙酯:己烷)纯化粗材料,以提供为黄色固体的4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5.7g,57%产率):MS(ES)m/z:310.1(M+H)。

[1211] 步骤2:4-氯-5-(2,2-二氟环丙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



[1213] 在密封容器中用三甲基(三氟甲基)硅烷(13.42mL,90.61mmol)处理4-氯-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5.6g,18.12mmol)和碘化物(0.19g,7.24mmol)在乙腈(60mL)中的悬浮液,并且将混合物在110℃加热2小时。在冷却至环境温度之后,用水淬灭反应混合物,用乙酸乙酯提取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。将粗产物与己烷研磨,以提供为灰白色固体的4-氯-5-(2,2-二氟环丙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5.7g,粗品):MS(ES)m/z 360.1(M+H)。

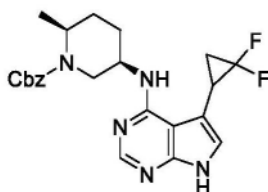
[1214] 步骤3:(2S,5R)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯的制备



[1216] 向4-氯-5-(2,2-二氟环丙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5.7g,15.87mmol)和三乙胺(4.41mL,31.75mmol)在NMP(25mL)中的经搅拌的溶液添加(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(3.97g,16.03mmol),并且将混合物加热16小时至130℃。在冷却之后,在真空中浓缩反应混合物,并且将剩余物溶解在乙酸乙酯中。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。通过快速柱色谱(25%乙酸乙酯:己烷)纯化粗材料,以提供为粘性液体的(2S,5R)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(7.3g,80%产率):MS(ES)m/z 572.3(M+H)。

[1217] 步骤4:(2S,5R)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯的制备

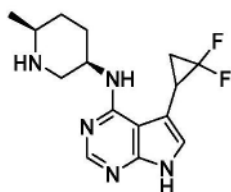
[1218]



[1219] 在环境温度搅拌 (2S,5R)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (7.3g, 12.78mmol) 在二氯甲烷:三氟乙酸 (40mL:40mL) 中的溶液。在2小时之后,在真空中蒸发反应混合物。将剩余物溶解在1,4-二噁烷:氨水溶液 (5mL:25mL) 中,并且将混合物在环境温度搅拌2小时。将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。通过快速柱色谱 (45%乙酸乙酯:己烷) 纯化粗材料,以提供为粘性液体的 (2S,5R)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (4.4g, 78% 产率): MS (ES) m/z 442.1 (M+H)。

[1220] 步骤5: 5-(2,2-二氟环丙基)-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺的制备

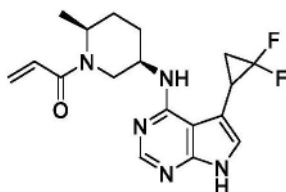
[1221]



[1222] 在氮气气氛下向 (2S,5R)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (4.4g, 9.97mmol) 在四氢呋喃 (100mL) 中的悬浮液添加钯/碳 (2.5g, 10w (湿)/w)。将混合物在氢气气氛下在室温搅拌4小时。通过硅藻土过滤反应混合物,并且在真空中浓缩滤液,以提供为粘性液体的 5-(2,2-二氟环丙基)-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (3.2g, 粗品): MS (ES) m/z 308.2 (M+H)。

[1223] 实施例47步骤6: 1-((2S,5R)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[1224]

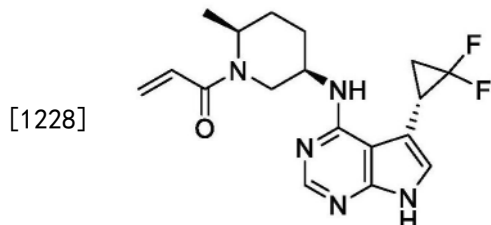


[1225] 在0℃向 5-(2,2-二氟环丙基)-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (3.05g, 9.93mmol) 在四氢呋喃:水 (75:25mL) 中的经搅拌的溶液添加三乙胺 (5.52mL, 39.73mmol) 和丙烯酰氯 (0.87mL, 10.92mmol), 并且将混合物搅拌30分钟。用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速柱色谱 (7%的20%甲醇/二氯甲烷:二氯甲烷) 纯化粗材料,以提供为灰白色固体的 1-((2S,5R)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (1.3g, 36% 产率): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 在80℃) δ 11.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.70-6.77 (m, 1H), 6.05 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.72-5.80 (m, 1H), 5.63 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.39 (br s, 1H),

4.08 (br s, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.87 (br s, 1H), 1.85-1.98 (m, 3H), 1.63-1.73 (m, 3H), 1.21 (d, J=6.8Hz, 3H); MS (ES) m/z: 362.0 (M+H)。

[1226] 通过手性制备型HPLC分离1-((2S,5R)-5-((5-(2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的立体异构体。

[1227] 实施例48.1-((2S,5R)-5-((5-((S)-2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体1,临时指定的环丙基基团的绝对构型)的制备



[1229] 通过手性HPLC纯化的(立体异构体1)被分离为白色固体(0.42g,12%产率): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.07 (d, J=16.8Hz, 1H), 5.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.65 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.36 (br s, 1H), 3.02 (br s, 1H), 1.92-2.13 (m, 1H), 1.65-1.98 (m, 4H), 1.19 (br s, 3H); MS (ES) m/z: 362.0 (M+H)。保留时间: 3.351。

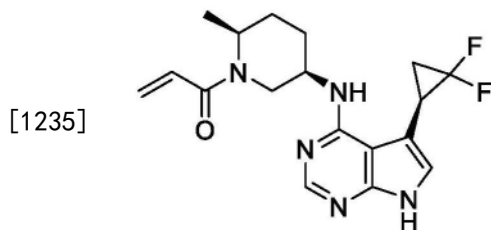
[1230] HPLC条件:

[1231] 柱: CHIRALPAK IA (100mm $\times$ 4.6mm $\times$ 3mic)

[1232] 流动相: 正己烷: 具有0.1% DEA的IPA (50:50)

[1233] 流速: 1.0mL/min。

[1234] 实施例49.1-((2S,5R)-5-((5-((R)-2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体2,临时指定的环丙基的绝对构型)的制备



[1236] 通过手性HPLC纯化的(立体异构体2)被分离为白色固体(0.1g,8%产率): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.06 (d, J=17.2Hz, 1H), 5.96 (br s, 1H), 5.65 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.05 (br s, 2H), 1.64-1.96 (m, 5H), 1.21 (br s, 3H), 1.02 (br s, 1H); MS (ES) m/z: 362.0 (M+H)。保留时间: 5.406。

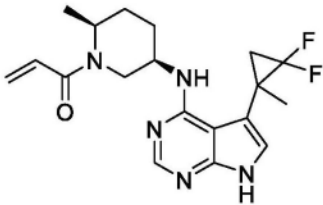
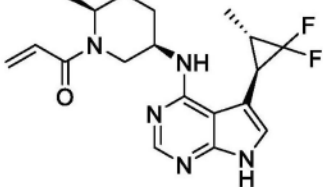
[1237] HPLC条件:

[1238] 柱: CHIRALPAK IA (100mm $\times$ 4.6mm $\times$ 3mic) 流动相: 正己烷: 具有0.1% DEA的IPA (50:50) 流速: 1.0mL/min。

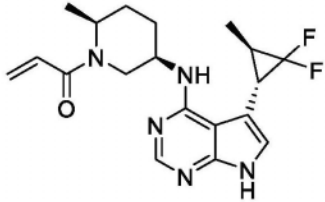
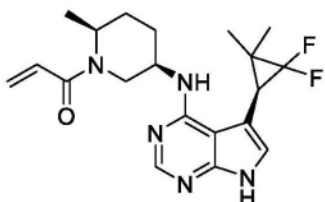
[1239] 如实施例45中描述的制备表3的化合物。

[1240] 表3

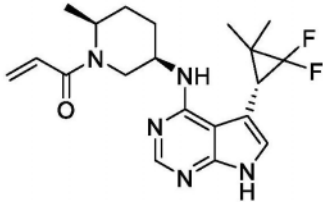
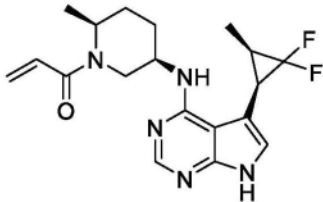
[1241]

实施例编号	结构	化合物名称	光谱数据
实施例 50		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-(2,2-二氟-1-甲基环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	白色固体 (0.01 g): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.75-6.82 (m, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.49 (br s, 3H), 4.03 (br s, 1H), 2.83 (br s, 1H), 1.67-1.91(m, 5H), 1.50 (s, 3H), 1.20-1.18 (m, 3H); MS (ES) <i>m/z</i> 376.0 (M+H)。
实施例 51		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 4, 临时指定的绝对构型)	白色固体 (0.02 g): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.52 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 14.8 Hz, 1H), 5.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.62-4.79 (m, 2H), 4.01-4.35 (m, 4H), 2.97-3.01 (m, 1H), 1.66-1.98 (m, 4H), 1.19-1.33 (m, 5H), 0.83 (br s, 1H); MS (ES) <i>m/z</i> : 376.0 (M+H)。HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (50:50) 流速: 1.0 mL/min

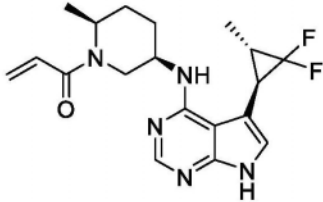
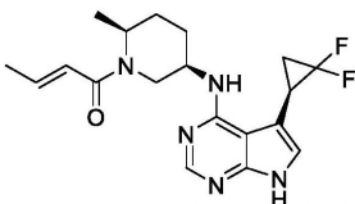
[1242]

实 施 例 52	 1-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-((5-((1<i>S</i>,3<i>R</i>)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 3, 临时指定的绝对 构型)	保留时间: 11.165 min。 白色固体 (0.02 g): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.51 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 5.89 (br s, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H) 4.6-4.79 (m, 2H), 4.14-4.36 (m, 2H), 4.0 (br s, 1H), 2.96-3.02 (m, 2H), 1.66-1.87 (m, 5H), 1.18-1.32 (m, 5H); MS (ES) <i>m/z</i>: 376.0 (M+H)。 HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (50:50) 流速: 1.0 mL/min 保留时间: 16.759 min。	保留时间: 11.165 min。 白色固体 (0.02 g): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.51 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 5.89 (br s, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H) 4.6-4.79 (m, 2H), 4.14-4.36 (m, 2H), 4.0 (br s, 1H), 2.96-3.02 (m, 2H), 1.66-1.87 (m, 5H), 1.18-1.32 (m, 5H); MS (ES) <i>m/z</i>: 376.0 (M+H)。 HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (50:50) 流速: 1.0 mL/min 保留时间: 16.759 min。
实 施 例 53	 1-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-((5-((1<i>S</i>)-2,2-二氟-3,3-二甲基环丙基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 2, 临时指定的二氟- 环丙基的绝对构 型)	1-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-((5-((1<i>S</i>)-2,2-二氟-3,3-二甲基环丙基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 2, 临时指定的二氟- 环丙基的绝对构 型)	白色固体 (0.01 g): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.55 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.75-6.82 (m, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.64-5.67 (m, 2H), 4.36-4.57 (m, 2H), 4.19-4.25 (m, 2H), 3.99 (br s, 1H), 3.05 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 2H), 1.96 (br s, 1H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.79 (m, 3H); MS (ES) <i>m/z</i>: 389.9。 HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (50:50) 流速: 1.0 mL/min 保留时间: 2.47 min。

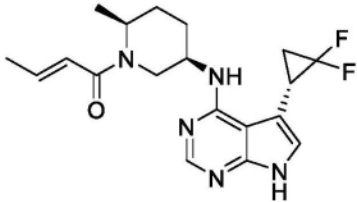
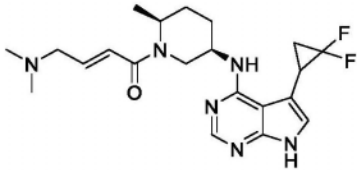
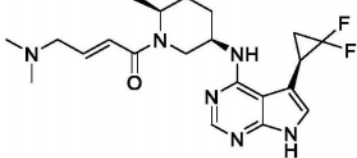
[1243]

实 施 例 54		1-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-((5-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 1, 临时指定的二氟- 环丙基基团的绝 对构型)	白色固体 (0.01 g): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.53 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 5.49-5.72 (m, 2H), 4.67-4.79 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 2H), 3.99 (br s, 2H), 2.95-3.07 (m, 2H), 1.67-1.96 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.18-1.21 (m, 3H), 0.83 (s, 3H); MS (ES) <i>m/z</i>: 390.1 (M+H). HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (50:50) 流速: 1.0 mL/min 保留时间: 3.32 min。
实 施 例 55		1-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-((5-((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 2, 临时指定的二氟- 环丙基基团的绝 对构型)	白色固体 (0.021 g): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.90 (br s, 1H), 5.65 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.34-4.45 (m, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.15-3.22 (m, 2H), 2.77 (br s, 1H), 2.20 (br s, 1H), 1.84 (br s, 1H), 1.65 (br s, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.83 (br s, 3H); MS (ES) <i>m/z</i>: 376.0 (M+H). HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IC (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (50:50) 流速: 1.0 mL/min 保留时间: 7.158 min。

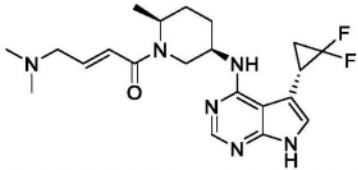
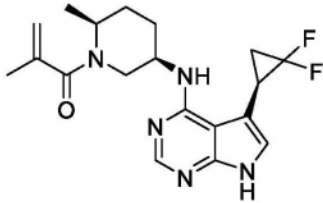
[1244]

实施例 56	 1-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-((5-((1<i>R</i>,3<i>S</i>)-2,2-二氟-3-甲基环丙基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 1, 临时指定的二氟- 环丙基基团的绝 对构型)		白色固体 (0.03 g): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.07 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.96 (br s, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.15-2.17 (m, 1H), 1.95-1.96 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.73 (br s, 3H); MS (ES) <i>m/z</i>: 376.0 (M+H). HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IC (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (50:50) 流速: 1.0 mL/min 保留时间: 9.369 min。
实施例 57	 (<i>E</i>)-1-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮 (立体异构体 2, 临时指定的二氟- 环丙基基团的绝 对构型)		白色固体 (0.01 g): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.61-6.67 (m, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.03-4.80 (m, 5H), 3.31-3.33 (m, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.63-1.82 (m, 5H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H); MS (ES) <i>m/z</i>: 376.1 (M+H)⁺. HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IC (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (60:40) 流速: 1.0 mL/min 保留时间 9.73 min。

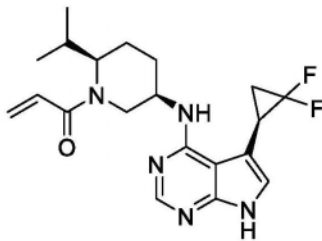
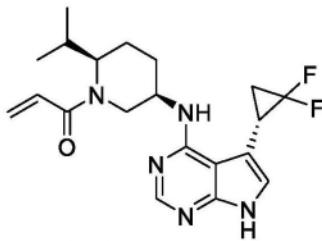
[1245]

实施例 58		(<i>E</i>)-1-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮 (立体异构体 1, 临时指定的二氟-环丙基基团的绝对构型)	白色固体 (0.01 g): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.61-6.67 (m, 1H), 6.47 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.03-4.80 (m, 3H), 3.31-3.33 (m, 2H), 1.96-2.01 (m, 1H), 1.81-1.82 (m, 6H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.17 (br s, 3H); MS (ES) m/z: 376.1 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$. HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IC (100 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 3 μm) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (60:40) 流速: 1.0 mL/min 保留时间 15.25 min。
实施例 59		(<i>E</i>)-1-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (立体异构体的混合物)	灰白色固体 (0.09 g): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.98-7.00 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.03-4.90 (m, 2H), 2.99 (d, $J = 3.2$ Hz, 4H), 2.12 (s, 6H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.64-1.84 (m, 6H), 1.18-1.21 (m, 3H); MS (ES) m/z: 419.4 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
实施例 60		(<i>E</i>)-1-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (立体异构体 2, 临时指定的二氟-环丙基基团的绝对构型)	灰白色固体 (0.03 g): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.55-6.63 (m, 2H), 5.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.32-4.80 (m, 4H), 4.03 (br s, 1H), 3.30-3.32 (m, 3H), 3.06-3.31 (m, 2H), 2.17 (s, 4H), 1.65-1.98 (m, 5H), 1.18-1.21 (m, 3H); MS (ES) m/z: 419.2 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$. HPLC 条件:

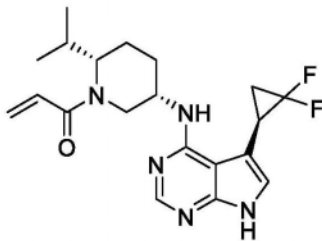
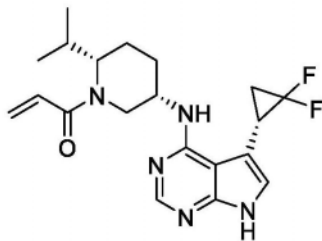
[1246]

			柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (70:30) 流速: 1.0 mL/min 保留时间: 2.10 min。
实施例 61		(E)-1-((2S,5R)-5-((5-((S)-2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (立体异构体 1, 临时指定的二氟环丙基基团的绝对构型)	灰白色固体 (0.04 g): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.52-6.62 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.04-4.80 (m, 5H), 3.25-3.27 (m, 3H), 3.04 (br s, 2H), 2.16 (s, 4H), 1.96-1.99 (m, 1H), 1.64-1.84 (m, 4H), 1.20-1.31 (m, 3H); MS (ES) m/z: 419.2 (M+H) ⁺ . HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (70:30) 流速: 1.0 mL/min 保留时间 2.65 min。
实施例 62		1-((2S,5R)-5-((5-((R)-2,2-二氟环丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 1, 临时指定的二氟环丙基基团的绝对构型)	白色固体 (0.04 g): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.94 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.06-4.09 (m, 1H), 3.25-3.33 (m, 3H), 2.83 (br s, 2H), 1.85-1.97 (m, 4H), 1.61-1.85 (m, 4H) 1.19 (d, J= 6.4 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 376.2 (M+H) ⁺ . HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (70:30)

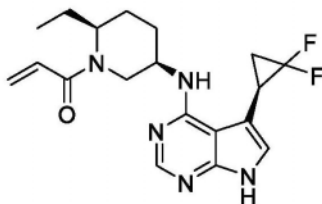
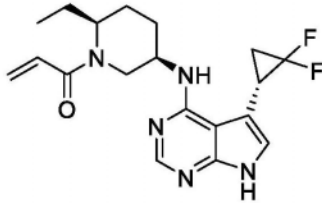
[1247]

			流速: 1.0 mL/min 保留时间: 2.56 min。
实施例 63		1-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 4, 临时指定的绝对构型)	白色固体 (0.034 g): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.53 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.77-6.86 (m, 1H), 5.97-6.09 (m, 2H), 5.62-5.68 (m, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 4.08-4.25 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 1H), 2.91-2.97 (m, 1H), 2.55-2.58 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 4H), 1.50-1.63 (m, 1H), 0.94 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 3H), 0.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H); MS (ES) <i>m/z</i> 390.2 (M+H)。 HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (90:10) 流速: 1.0 mL/min 保留时间 3.66 min。
实施例 64		1-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 3, 临时指定的绝对构型)	白色固体 (0.042 g): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.53 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77-6.88 (m, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 5.94-5.97 (m, 1H), 5.62-5.70 (m, 1H), 4.59-4.63 (m, 1H), 4.04-4.21 (m, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 3H), 0.73 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 3H); MS (ES) <i>m/z</i> 390.2 (M+H)。HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100

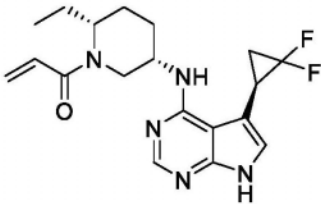
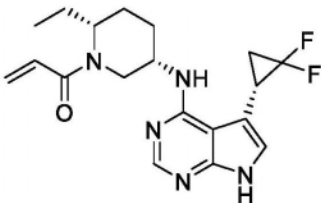
[1248]

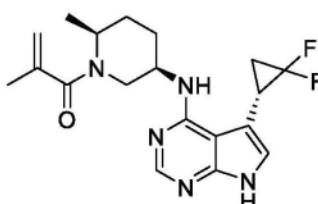
			mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (90:10) 流速: 1.0 mL/min 保留时间 5.36 min。
实 施 例 65		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 2, 临时指定的绝对构型)	白色固体 (0.044 g): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.53 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77-6.86 (m, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 5.94-5.96 (m, 1H), 5.62-5.70 (m, 1H), 4.62-4.68 (m, 1H), 4.05-4.25 (m, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 3H), 0.73 (d, <i>J</i> = 8Hz, 3H); MS (ES) <i>m/z</i> 390.3 (M+H)。 HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (90:10) 流速: 1.0 mL/min 保留时间 5.80 min。
实 施 例 66		1-((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-异丙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 1, 临时指定的绝对构型)	白色固体 (0.032 g): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.53 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 6.77-6.99 (m, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1H), 5.94-6.06 (m, 1H), 5.62-5.70 (m, 1H), 4.53-4.70 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 2H), 4.04-4.21 (m, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.78-1.89

[1249]

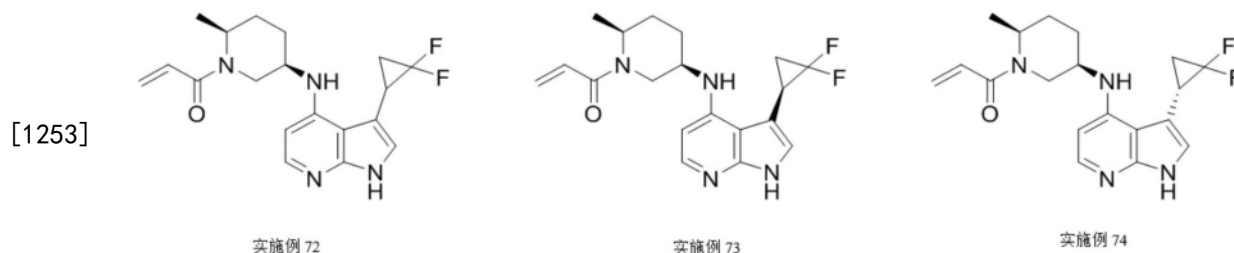
			(m, 2H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.21 (s, 1H), 0.95 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 0.73 (d, $J = 8$ Hz, 3H); MS (ES) m/z 390.2(M+H)。 HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (90:10) 流速: 1.0 mL/min 保留时间 7.674 min。
实施例 67		1-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 4, 临时指定的绝对构型)	白色固体 (0.03 g): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.65 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.31 (br s, 1H), 2.58-2.95 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 5H), 1.51-1.56 (m, 1H), 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); MS (ES) m/z: 376.4 (M+H)。 HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (90:10) 流速: 1.0 mL/min 保留时间: 5.540 min。
实施例 68		1-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 3, 临时指定的绝对构型)	白色固体 (0.04 g): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.65 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.26 (br s, 1H),

[1250]

		构型)	2.58-2.95 (m, 1H), 1.95-1.98 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 5H), 1.51-1.56 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 376.4 (M+H)。 HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (90:10) 流速: 1.0 mL/min 保留时间: 3.54 min。
实施例 69		1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-((5-((<i>R</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 2, 临时指定的绝对构型)	白色固体 (0.04 g): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.65 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.06 (br s, 2H), 3.31 (br s, 1H), 2.60-2.95 (m, 1H), 1.95-1.98 (m, 1H), 1.58-1.79 (m, 5H), 1.51-1.56 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 376.1 (M+H)。 HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (90:10) 流速: 1.0 mL/min 保留时间: 4.72 min
实施例 70		1-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-乙基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 1,	白色固体 (0.03 g): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.65 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.07

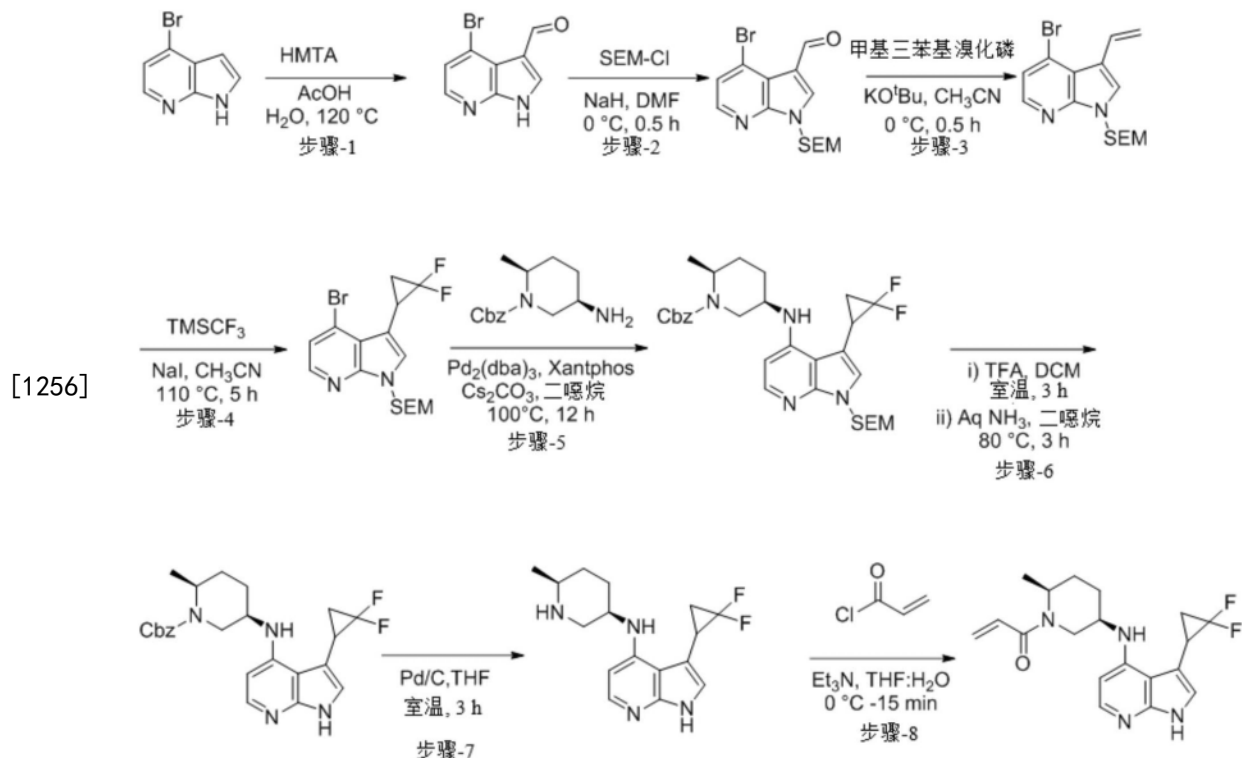
		临时指定的绝对构型)	(br s, 2H), 3.31 (br s, 1H), 2.61-2.95 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 6H), 1.51-1.56 (m, 1H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 376.4 (M+H)。 HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (90:10) 流速: 1.0 mL/min 保留时间: 5.54 min。
[1251]	实施例 71 	1-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-((<i>S</i>)-2,2-二氟环丙基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮 (立体异构体 2, 临时指定的二氟-环丙基基团的绝对构型)	白色固体 (0.04 g): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.97 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.06 (br s, 2H), 3.46-3.49 (m, 3H), 2.85 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 5H), 1.63-1.82 (m, 3H), 1.19-1.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 376.2 (M+H)。 HPLC 条件: 柱: CHIRALPAK IA (100 mm×4.6 mm×3 mic) 流动相: 正己烷:具有 0.1% DEA 的 IPA (70:30) 流速: 1.0 mL/min 保留时间: 4.007 min。

[1252] 实施例72、实施例73和实施例74. 1-((2*S*,5*R*)-5-((3-(2,2-二氟环丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、1-((2*S*,5*R*)-5-((3-((*R*)-2,2-二氟环丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、以及1-((2*S*,5*R*)-5-((3-((*S*)-2,2-二氟环丙基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

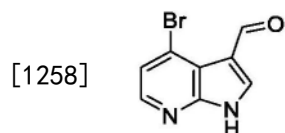


[1254] 通过方案29中描述的方法制备标题化合物。

[1255] 方案29.1-((2S,5R)-5-((3-((R)-2,2-二氟环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮和1-((2S,5R)-5-((3-((S)-2,2-二氟环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成

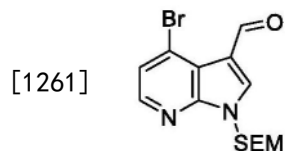


[1257] 步骤1:4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛的制备



[1259] 向4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (10g, 15.02mmol) 在水 (80mL) 中的经搅拌的溶液添加六亚甲基四胺 (10.7g, 76.53mmol) 和乙酸 (20mL)。将反应混合物在100 °C加热16小时。将反应混合物冷却至环境温度,并且倒入水中。过滤沉淀的固体,用水洗涤,并且在真空中干燥,以提供为浅黄色固体的4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛 (9.8g, 86% 产率): MS (ES) m/z 225.0 (M+H)。

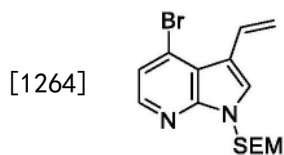
[1260] 步骤2:4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛的制备



[1262] 在0 °C用4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛 (8g, 22.59mmol) 处理氢化钠 (2.16g, 45.19mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (80mL) 中的悬浮液。将悬浮液在环境温度搅拌0.5小时,并且然后在0 °C添加(2-氯甲氧基乙基)三甲基硅烷 (6mL, 33.88mmol)。将混合物在环境温度搅拌另外的2小时。用冰淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (5% 乙酸乙酯/己烷) 纯化

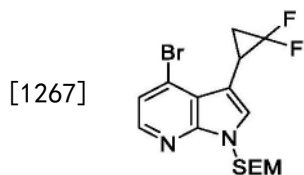
粗材料,以提供为粘性油状物的4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(7g,55%产率):MS(ES)m/z 355.0(M+H)。

[1263] 步骤3:4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



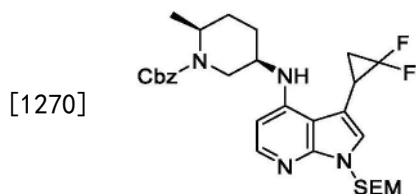
[1265] 在0℃向甲基三苯基溴化磷(6g,16.94mmol)在甲苯(10mL)中的经搅拌的悬浮液添加叔丁醇钾(1.89g,16.94mmol),并且将所得到的混合物在0℃搅拌0.5小时。然后,在0℃添加4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(2g,5.64mmol),并且将所得到的混合物在0℃搅拌0.5小时。用冰淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(10%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为粘性油状物的4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.68g,34%产率):MS(ES)m/z 353.1(M+H)。

[1266] 步骤4:4-溴-3-(2,2-二氟环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



[1268] 向5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3-乙烯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.68g,1.93mmol)和碘化钠(0.14g,0.96mmol)在乙腈(10mL)中的经搅拌的悬浮液添加三甲基(三氟甲基)硅烷(1.47mL,9.65mmol),并且将混合物在密封管中在110℃加热4小时。将反应混合物冷却至环境温度,倒入水中,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(15%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为粘性油状物的4-溴-3-(2,2-二氟环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.07g,80%产率):MS(ES)m/z 403.1(M+H)。

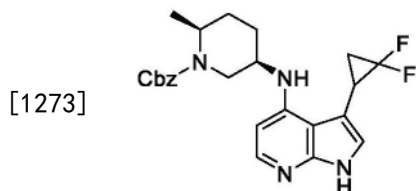
[1269] 步骤5:(2S,5R)-5-((3-(2,2-二氟环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯的制备



[1271] 将4-溴-3-(2,2-二氟环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.07g,2.66mmol)、(2S,5R)-5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(0.65g,2.66mmol)、碳酸铯(1.7g,5.32mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0.24g,0.26mmol)和xantphos(0.3g,0.532mmol)在二噁烷(20mL)中的经搅拌的悬浮液在100℃加热12小时。在

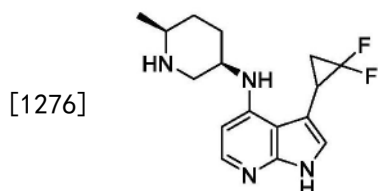
冷却至环境温度之后,通过硅藻土过滤反应混合物,将用水、盐水洗涤滤液,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(50%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为无色油状物的(2S,5R)-5-((3-(2,2-二氟环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(0.88g,56%产率):MS (ES)m/z 571.3(M+H)。

[1272] 步骤6:(2S,5R)-5-((3-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯的制备



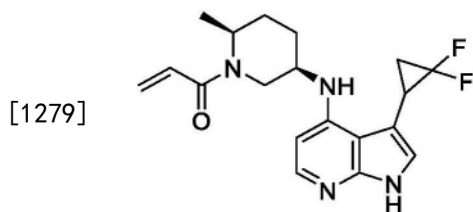
[1274] 将(2S,5R)-5-((3-(2,2-二氟环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(0.88g,1.54mmol)在二氯甲烷:三氟乙酸(5mL:2mL)中的溶液在环境温度搅拌3小时。将反应混合物浓缩至干以提供胶状化合物,将胶状化合物溶解在二噁烷:氢氧化铵(5mL:10mL)中,并且在环境温度搅拌3小时。将反应混合物倒入水中,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(75%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为无色油状物的(2S,5R)-5-((3-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(0.61g,91%产率):MS (ES)m/z 441.2(M+H)。

[1275] 步骤7:3-(2,2-二氟环丙基)-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[1277] 向(2S,5R)-5-((3-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯(0.61g,1.38mmol)在四氢呋喃(20mL)中的经搅拌的溶液添加钯/碳(1g,10%w(湿)/w),并且将悬浮液在氢气气氛下在环境温度搅拌3小时。通过硅藻土过滤反应混合物,并且在真空中浓缩滤液,以提供为无色油状物的3-(2,2-二氟环丙基)-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.35g,粗品):MS (ES)m/z 307.2(M+H)。

[1278] 实施例72步骤8:1-((2S,5R)-5-((3-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[1280] 在0℃向3-(2,2-二氟环丙基)-N-((3R,6S)-6-甲基哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺(0.35g,1.14mmol)在四氢呋喃:水(8.0:2.0mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.47mL,3.43mmol),然后添加丙烯酰氯(0.15g,1.71mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液。将溶液搅拌15分钟。用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(4%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为白色固体的1-((2S,5R)-5-((3-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.08g,20%产率)。

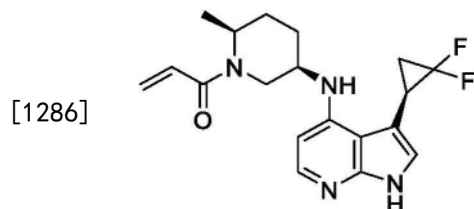
[1281] 通过手性制备型HPLC分离1-((2S,5R)-5-((3-(2,2-二氟环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的立体异构体。

[1282] 柱:CHIRALPAK IA(100mm×4.6mm×3mic)

[1283] 流动相:正己烷:具有0.1% DEA的IPA(50:50)

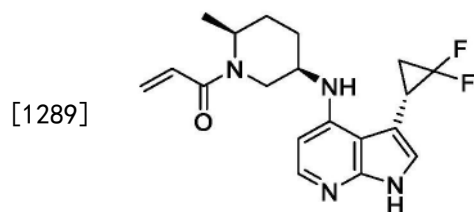
[1284] 流速:1.0mL/min。

[1285] 实施例73.1-((2S,5R)-5-((3-((R)-2,2-二氟环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体1,临时指定的二氟环丙基基团的绝对构型)



[1287] 通过手性HPLC纯化的(立体异构体1)被分离为白色固体(0.03g,7%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.15(s,1H),7.83(s,1H),6.98(s,1H),6.77(br s,1H),6.24(s,1H),6.08(d,J=16.0Hz,1H),5.67(d,J=10.0Hz,1H),5.23(br s,1H),4.50-4.65(m,2H),4.36(br s,1H),4.01(br s,1H),1.65-1.94(m,6H),1.21(br s,4H);MS(ES)m/z 361.1(M+H)⁺。保留时间:2.659min。

[1288] 实施例74.1-((2S,5R)-5-((3-((S)-2,2-二氟环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体2,临时指定的二氟-环丙基基团的绝对构型)



[1290] 通过手性HPLC纯化的(立体异构体2)被分离为白色固体(0.01g,3.0%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.16(s,1H),7.82(d,J=6.0Hz,1H),6.97(s,1H),6.77(br s,1H),6.24(d,J=5.6Hz,1H),6.09(br s,1H),5.66(d,J=10.4Hz,1H),5.26(d,J=8.4Hz,1H),4.50-4.65(m,3H),4.36(br s,2H),1.93-1.96(m,2H),1.64-1.74(m,4H),1.21(br s,4H);MS(ES)m/z 361.1(M+H)⁺。保留时间:4.054min。

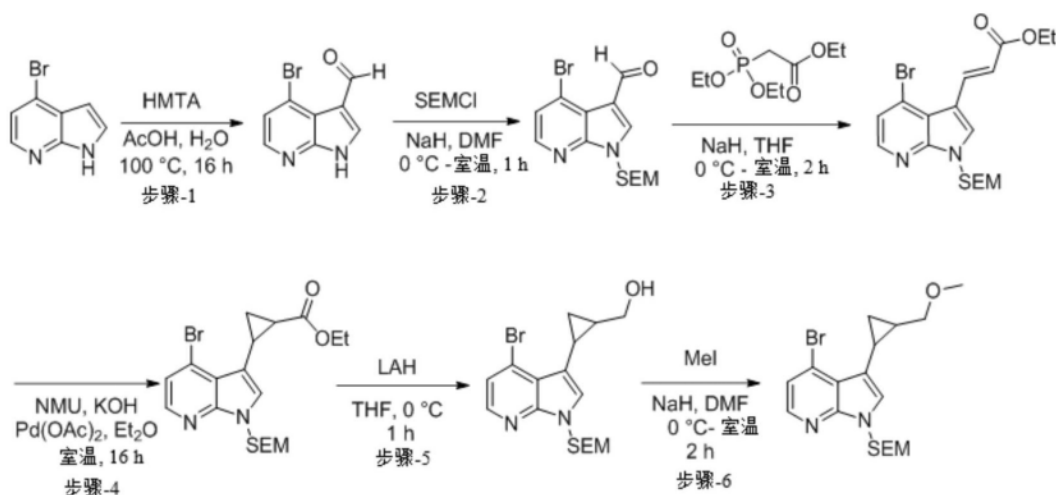
[1291] 实施例75、实施例76和实施例77.1-((2S,5R)-5-((3-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、1-((2S,5R)-5-((3-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、以及1-((2S,5R)-5-((3-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

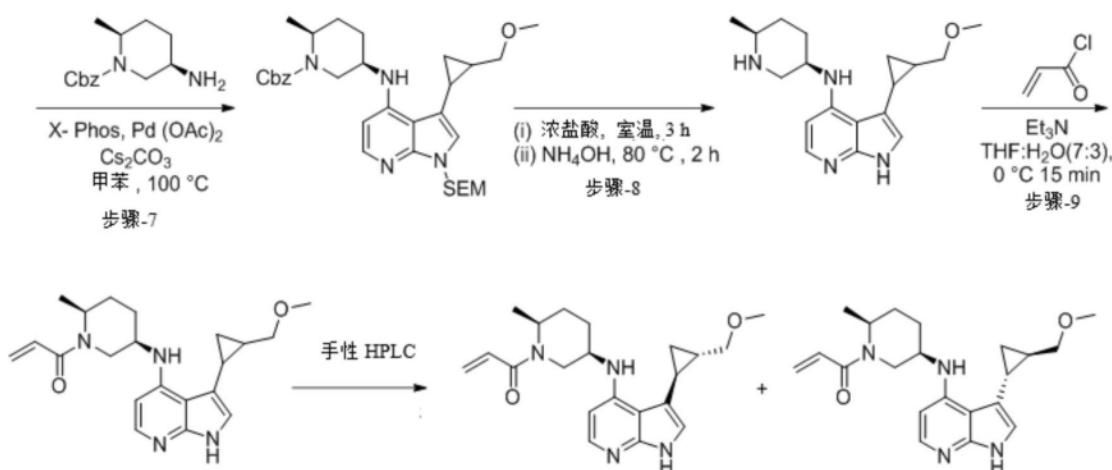


[1293] 通过方案30中描述的方法制备标题化合物。

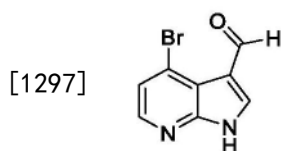
[1294] 方案30.1-((2S,5R)-5-((3-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮和1-((2S,5R)-5-((3-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成



[1295]

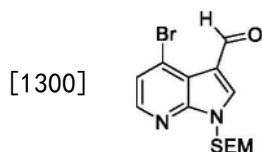


[1296] 步骤1:4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛的制备



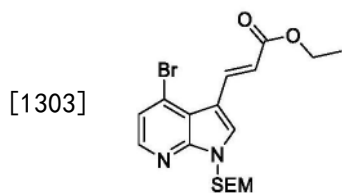
[1298] 在0℃用六亚甲基四胺(10.6g, 76.12mmol)处理4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(10g, 50.75mmol)在乙酸:水(25mL:50mL)中的溶液,并且然后将反应混合物在100℃加热16小时。将反应冷却至环境温度,并且倒入冰水中。过滤所得到的固体,用水、正己烷、二乙醚洗涤,并且在真空中干燥,以提供为灰白色固体的4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(7.5g, 65%产率):MS(ES)m/z 226.9(M+H)。

[1299] 步骤2:4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛的制备



[1301] 在0℃向氢化钠(60%, 1.62g, 40.43mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(35.0mL)中的经搅拌的悬浮液中逐滴添加4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(7.0g, 31.10mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(70mL)中的溶液。在将混合物搅拌0.5小时之后,在0℃添加(2-氯甲氧基乙基)三甲基硅烷(7.2mL, 40.43mmol),并且将所得到的混合物在环境温度搅拌1小时。用冰淬灭反应混合物,并且然后提取到乙酸乙酯中。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。用正戊烷洗涤粗材料,以提供为灰白色固体的4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(8.0g, 73%产率):MS(ES)m/z 355.0(M+H)。

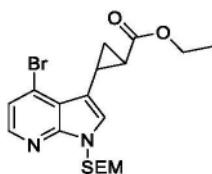
[1302] 步骤3:(E)-3-(4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)丙烯酸乙酯的制备



[1304] 在0℃向氢化钠(0.76g, 18.99mmol)在四氢呋喃(20mL)中的经搅拌的悬浮液添加2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(3.76mL, 18.99mmol),并且将混合物在该温度搅拌1小时。然后,在0℃添加4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-甲醛(4.5g, 12.66mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液,并且将混合物在环境温度搅拌2小时。用冰水淬灭反应,并且提取到乙酸乙酯中。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(15%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为白色固体的(E)-3-(4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)丙烯酸乙酯(4.6g, 85%产率):MS(ES)m/z 425.0(M+H)。

[1305] 步骤4:2-(4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)环丙烷-1-羧酸乙酯的制备

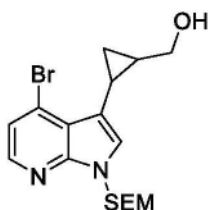
[1306]



[1307] 在0℃用乙酸钨(II) (1.0g, 4.69mmol)处理(E)-3-(4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)丙烯酸乙酯(10.0g, 23.47mmol)在二氯甲烷(150mL)中的溶液,并且将混合物搅拌0.5小时。在0℃添加新鲜制备的二乙醚中的重氮甲烷(24.6g, 586.7mmol),并且将混合物在环境温度搅拌16小时。通过硅藻土过滤反应,并且用水和盐水洗涤滤液。在无水硫酸钠上干燥溶液,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(5%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为浅黄色油状物的2-(4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)环丙烷-1-羧酸乙酯(5.2g, 50%产率): MS(ES)m/z 439.0(M+H)。

[1308] 步骤5: 2-(4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)环丙基)甲醇的制备

[1309]



[1310] 在0℃向2-(4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)环丙烷-1-羧酸乙酯(3.0g, 6.82mmol)在四氢呋喃(170mL)中的经搅拌的溶液添加氢化铝锂(17.0mL, 17.06mmol, 四氢呋喃中1M)。在1小时之后,用饱和氯化铵淬灭反应,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(15%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为粘稠黄色物质的(2-(4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)环丙基)甲醇(1.5g, 55%产率): MS(ES)m/z 443.1(M+HCO₂H)。

[1311] 步骤6: 4-溴-3-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备

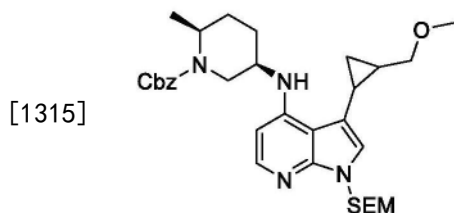
[1312]



[1313] 在0℃用(2-(4-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)环丙基)甲醇(1.5g, 3.77mmol)处理氢化钠(0.23g, 5.66mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的悬浮液,并且将混合物搅拌30分钟。在0℃添加碘甲烷(1.17mL, 18.87mmol),并且将混合物在环境温度搅拌2小时。用冰水淬灭反应,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为粘稠黄色浆状物的4-溴-3-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]

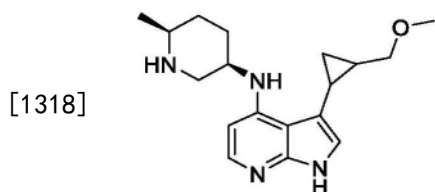
吡啶 (1.4g, 90% 产率) : MS (ES) m/z 411.1 (M+H)。

[1314] 步骤7: (2S, 5R) - 5 - ((3 - (2 - (甲氧基甲基) 环丙基) - 1 - ((2 - (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) - 1H - 吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 氨基) - 2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯的制备



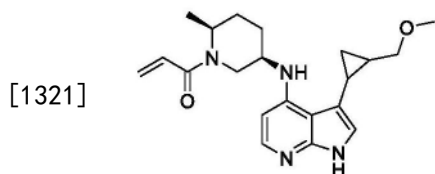
[1316] 向4-溴-3-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.50g, 1.21mmol) 在甲苯 (15mL) 中的混合物添加 (2S, 5R) - 5-氨基-2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (0.45g, 1.82mmol) 和碳酸铯 (1.18g, 3.64mmol), 并且将混合物通过鼓泡氩气脱气5分钟。然后, 添加4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.11g, 0.24mmol) 和乙酸钯 (II) (0.054g, 0.24mmol), 并且将混合物在密封管中在110℃加热16小时。在冷却至环境温度之后, 通过硅藻土过滤反应混合物, 并且用乙酸乙酯洗涤。用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (20% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料, 以提供为粘稠黄色浆状物的 (2S, 5R) - 5 - ((3 - (2 - (甲氧基甲基) 环丙基) - 1 - ((2 - (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) - 1H - 吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 氨基) - 2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (0.32g, 45% 产率) : MS (ES) m/z 579.5 (M+H)。

[1317] 步骤8: 3-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-N-((3R, 6S) - 6-甲基哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺的制备



[1319] 将 (2S, 5R) - 5 - ((3 - (2 - (甲氧基甲基) 环丙基) - 1 - ((2 - (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) - 1H - 吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 氨基) - 2-甲基哌啶-1-羧酸苄酯 (0.5g, 0.86mmol) 在浓盐酸 (5mL) 中的溶液在室温搅拌3小时。在真空中浓缩反应混合物, 并且用氨水 (10mL) 处理剩余物。然后, 将混合物在80℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至环境温度, 并且通过过滤分离所得到的固体。用水、二乙醚和正戊烷洗涤固体, 以获得为棕色固体的3-(2-(甲氧基甲基)-环丙基)-N-((3R, 6S) - 6-甲基哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (0.17g, 62% 产率) : MS (ES) m/z 315.2 (M+H)。

[1320] 实施例75步骤9: 1-((2S, 5R) - 5 - ((3 - (2 - (甲氧基甲基) 环丙基) - 1H - 吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基) 氨基) - 2-甲基哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮的制备



[1322] 在0℃向3-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-N-((3R, 6S) - 6-甲基哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-胺 (0.10g, 0.31mmol) 在四氢呋喃:水 (7mL:3mL) 的混合物中的经搅拌的溶

液添加三乙胺 (0.13mL, 0.95mmol) 和丙烯酰氯 (0.82mL, 0.41mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液, 并且将所得到的混合物在相同的温度搅拌15分钟。用饱和碳酸氢钠淬灭反应混合物, 用水稀释, 用乙酸乙酯提取, 并且用盐水洗涤。在无水硫酸钠上干燥有机层, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (4% 甲醇/二氯甲烷) 纯化粗材料, 然后使用制备型HPLC纯化, 以提供为白色固体的1-((2S,5R)-5-((3-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (0.03g, 21% 产率); MS (ES) m/z 369.3 (M+H)。

[1323] 通过手性色谱分离1-((2S,5R)-5-((3-(2-(甲氧基甲基)环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的立体异构体。

[1324] HPLC条件:

[1325] 柱: Inertsil ODS 3V (250mm×4.6mm×5mic)

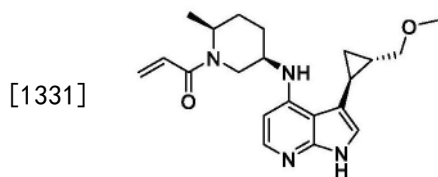
[1326] 流动相(A): 水中0.1%氨

[1327] 流动相(B): ACN

[1328] 流速: 1.0mL/min

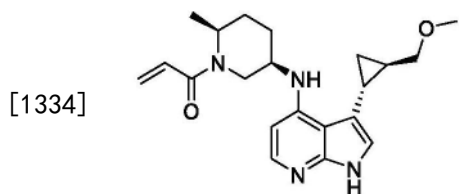
[1329] T/%B: 0/10, 12/80, 25/90, 27/10, 30/10

[1330] 实施例76.1-((2S,5R)-5-((3-((1S,2S)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体1, 临时指定的环丙基基团的绝对构型)



[1332] 通过手性HPLC纯化的 (立体异构体1) 被分离为白色固体 (0.002g, 4% 产率): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 在80°C) δ 10.66 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.58-6.82 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.00-6.15 (m, 1H), 5.60-5.71 (m, 1H), 5.45-5.58 (m, 1H), 5.25-5.41 (s, 1H), 4.32-4.62 (m, 2H), 3.80-3.92 (m, 1H), 3.39-3.65 (m, 3H), 1.95-2.10 (m, 3H), 1.65-1.90 (m, 3H), 1.18-1.35 (m, 6H), 0.95-1.05 (m, 1H), 0.75-0.90 (m, 1H); MS (ES) m/z 369.2 (M+H)。保留时间: 3.482min。

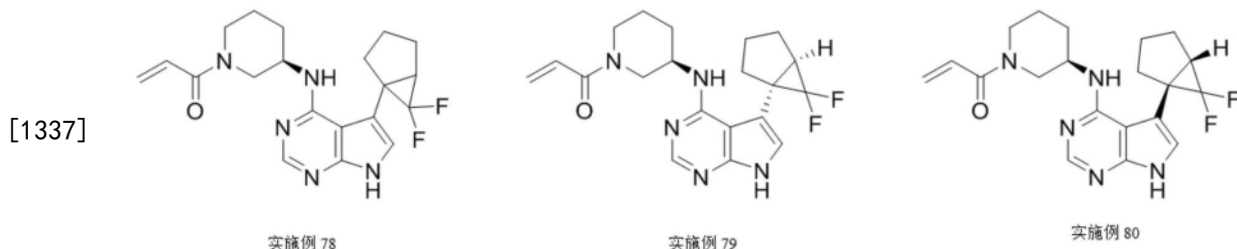
[1333] 实施例77.1-((2S,5R)-5-((3-((1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)氨基)-2-甲基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (立体异构体2, 临时指定的环丙基基团的绝对构型)



[1335] 通过手性HPLC纯化的 (立体异构体2) 被分离为白色固体 (0.008g, 7% 产率): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 在80°C) δ 10.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.15-6.25 (m, 1H), 6.00-6.15 (m, 1H), 5.60-5.75 (m, 1H), 5.50-5.60 (s, 1H), 4.32-4.62 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.31-3.45 (m, 3H), 1.95-2.10 (m, 3H), 1.62-1.85 (m, 3H), 1.15-1.35 (m, 6H), 0.95-1.05

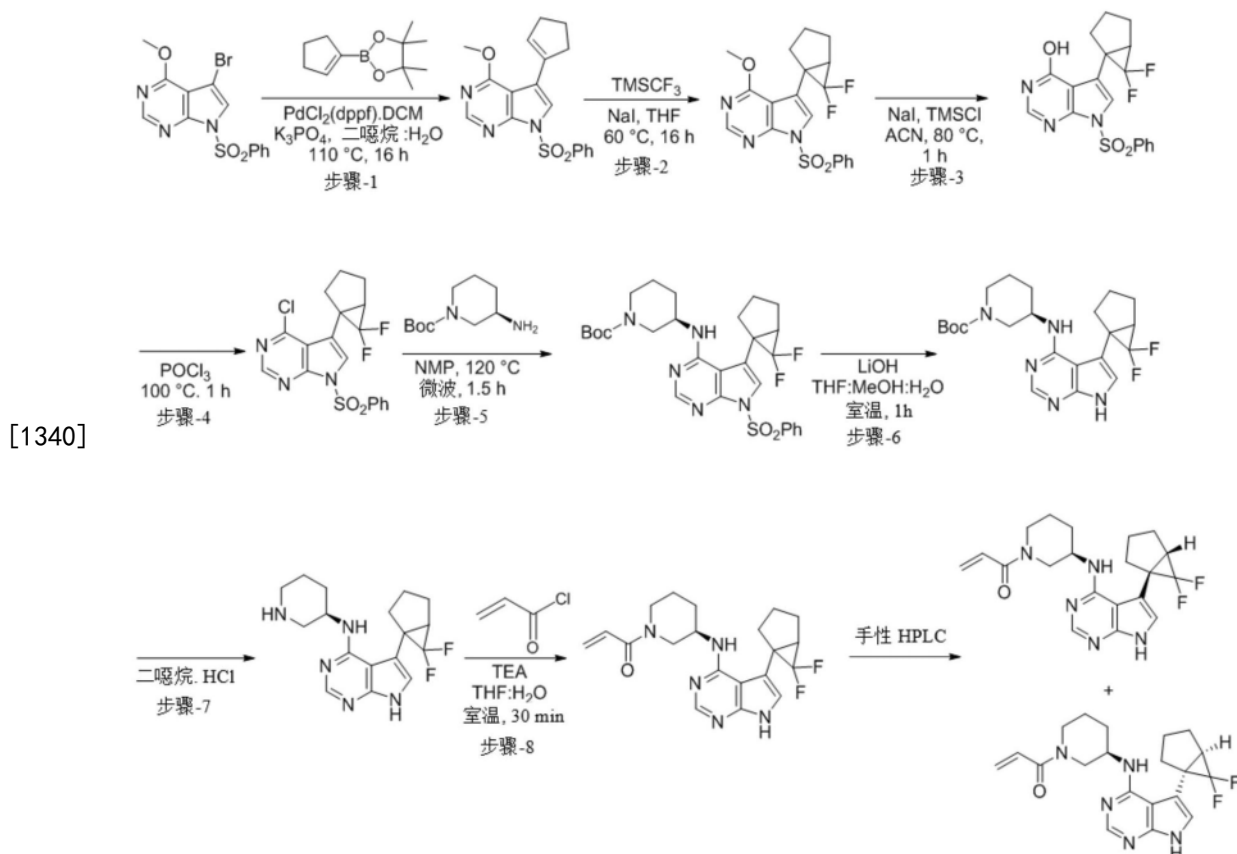
(m, 1H), 0.60-0.75 (m, 1H); MS (ES) m/z 369.2 (M+H)。保留时间3.969min。

[1336] 实施例78、实施例79和实施例80. 1-((3R)-3-((5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、1-((R)-3-((5-((1R,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、以及1-((R)-3-((5-((1S,5R)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



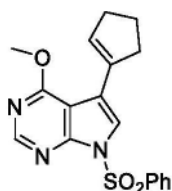
[1338] 通过方案31中描述的方法制备标题化合物。

[1339] 方案31. 1-((R)-3-((5-((1R,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮和1-((R)-3-((5-((1S,5R)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成



[1341] 步骤1: 5-(环戊-1-烯-1-基)-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备

[1342]



[1343] 将5-溴-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.0g, 5.47mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二噁硼烷(2.12g, 10.92mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)·二氯甲烷络合物(0.44g, 0.05mmol)和碳酸钾(1.5g, 16.39mmol)在二噁烷:水(20mL:5mL)中的混合物在110℃加热16小时。将反应混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯稀释,并且用水洗涤。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。通过快速色谱(12%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的5-(环戊-1-烯-1-基)-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.54g, 46.8%产率):MS(ES)m/z 356.0(M+H)。

[1344] 步骤2:5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备

[1345]



[1346] 向5-(环戊-1-烯-1-基)-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.0g, 2.81mmol)和碘化钠(0.28g, 1.40mmol)在四氢呋喃(10mL)中的经搅拌的悬浮液添加三甲基(三氟甲基)硅烷(2mL, 14.05mmol),并且将混合物在密封管中在80℃加热6小时。将反应混合物冷却至环境温度,将反应混合物倒入水中,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(18%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.05g, 92%):MS(ES)m/z 406.0(M+H)。

[1347] 步骤3:5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇的制备

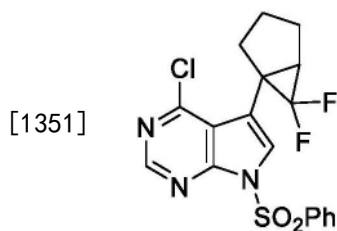
[1348]



[1349] 向5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-4-甲氧基-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.05g, 2.58mmol)在乙腈(14mL)中的溶液添加碘化钠(0.39g, 2.58mmol)和三甲基氯硅烷(0.33mL, 2.58mmol),并且将混合物在密封管中在80℃加热1小时。将反应混合物冷却至环境温度,然后倒入水中,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。将粗产物与正己烷研磨,以提供为灰白色固体的5-(6,

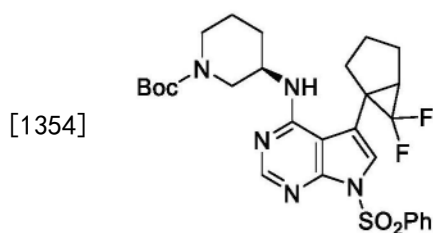
6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇(1g,粗品):MS(ES)m/z 392.0(M+H)。

[1350] 步骤4:4-氯-5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的制备



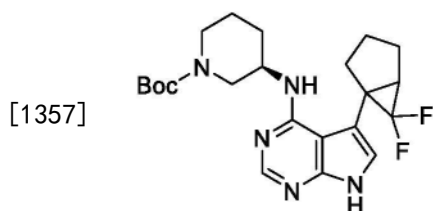
[1352] 将5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-醇(1.0g,2.55mmol)在磷酰氯(8mL)中的溶液在100℃搅拌1小时。在冷却之后,在真空中浓缩反应混合物以去除过量的磷酰氯,并且将剩余物溶解在乙酸乙酯中。用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤有机层。过滤溶液,并且在真空中浓缩。将粗产物与正己烷研磨,以提供为浅棕色固体的4-氯-5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.93g,粗品):MS(ES)m/z 410.0(M+H)。

[1353] 步骤5:(3R)-3-((5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[1355] 用(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.03g,0.15mmol)处理4-氯-5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.05g,0.12mmol)在NMP(1mL)中的溶液,并且使混合物在120℃经受微波辐射1小时。将反应混合物冷却至环境温度,在真空中浓缩,并且将剩余物溶解在乙酸乙酯中。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为粘性液体的(3R)-3-((5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.07g,粗品):MS(ES)m/z 574.2(M+H)。

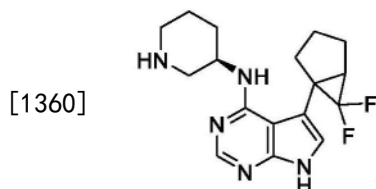
[1356] 步骤6:(3R)-3-((5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[1358] 向(3R)-3-((5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7-(苯基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.2g,2.54mmol)在四氢呋喃:甲醇:水(3:1:1mL)中的溶液添加单水氢氧化锂(0.12g,5.08mmol),并且将混合物在环境温度搅拌1小时。

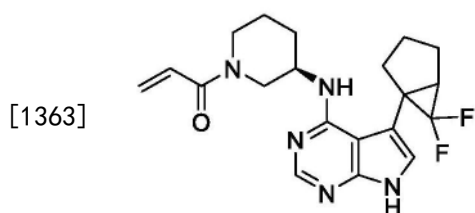
将反应倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为粘性液体的(3R)-3-((5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.1g,粗品):MS(ES)m/z 434.2(M+H)。

[1359] 步骤7:5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-N-((R)-哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺的制备



[1361] 向(3R)-3-((5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.1g,0.23mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液添加氯化氢溶液(1mL,二噁烷中4M),并且将混合物在环境温度搅拌2小时。在真空中浓缩反应混合物,并且将剩余物与二乙醚研磨,以提供为灰白色固体的5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-N-((R)-哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.12g,粗品):MS(ES)m/z 334.1(M+H)。

[1362] 实施例78步骤8:1-((3R)-3-((5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[1364] 在0℃向5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-N-((R)-哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.14g,0.42mmol)在四氢呋喃溶液:水(4mL:4mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.23mL,1.60mmol)和丙烯酰氯(0.03g,0.33mmol),并且将混合物搅拌30分钟。用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速柱色谱(4%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的1-((3R)-3-((5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.025g,15%产率)。

[1365] 通过手性制备型HPLC分离1-((3R)-3-((5-(6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的立体异构体。

[1366] HPLC条件:

[1367] 柱:CHIRALPAK IA(100mm×4.6mm×3mic)

[1368] 流动相:正己烷:具有0.1%DEA的IPA(50:50)

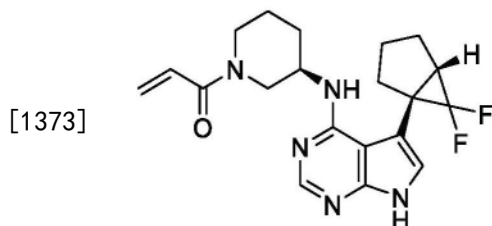
[1369] 流速:1.0mL/min

[1370] 峰-1:RT 2.103

[1371] 峰-2:RT 4.832

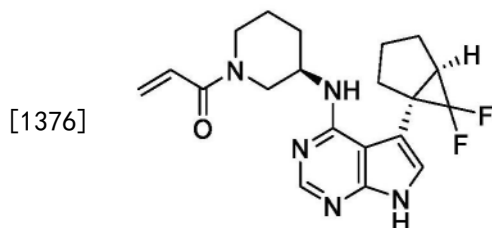
[1372] 实施例79.1-((R)-3-((5-((1R,5S)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体1,临时指定的环丙基基

团的绝对构型)



[1374] 通过手性HPLC纯化的(立体异构体1)被分离为白色固体(0.01g,5%产率):¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ11.58(s,1H),8.14(d,J=10.0Hz,1H),7.09(s,1H),6.76-6.83(m,1H),6.54-6.61(m,1H),5.96-6.08(m,1H),5.45-5.66(m,1H),5.00-5.08(m,1H),4.23-4.42(m,2H),3.67-3.80(m,3H),3.42(br s,1H),2.25-2.40(m,2H),1.87-2.05(m,4H),1.58-1.69(m,3H);MS(ES)m/z 388.3(M+H)。保留时间2.10min。

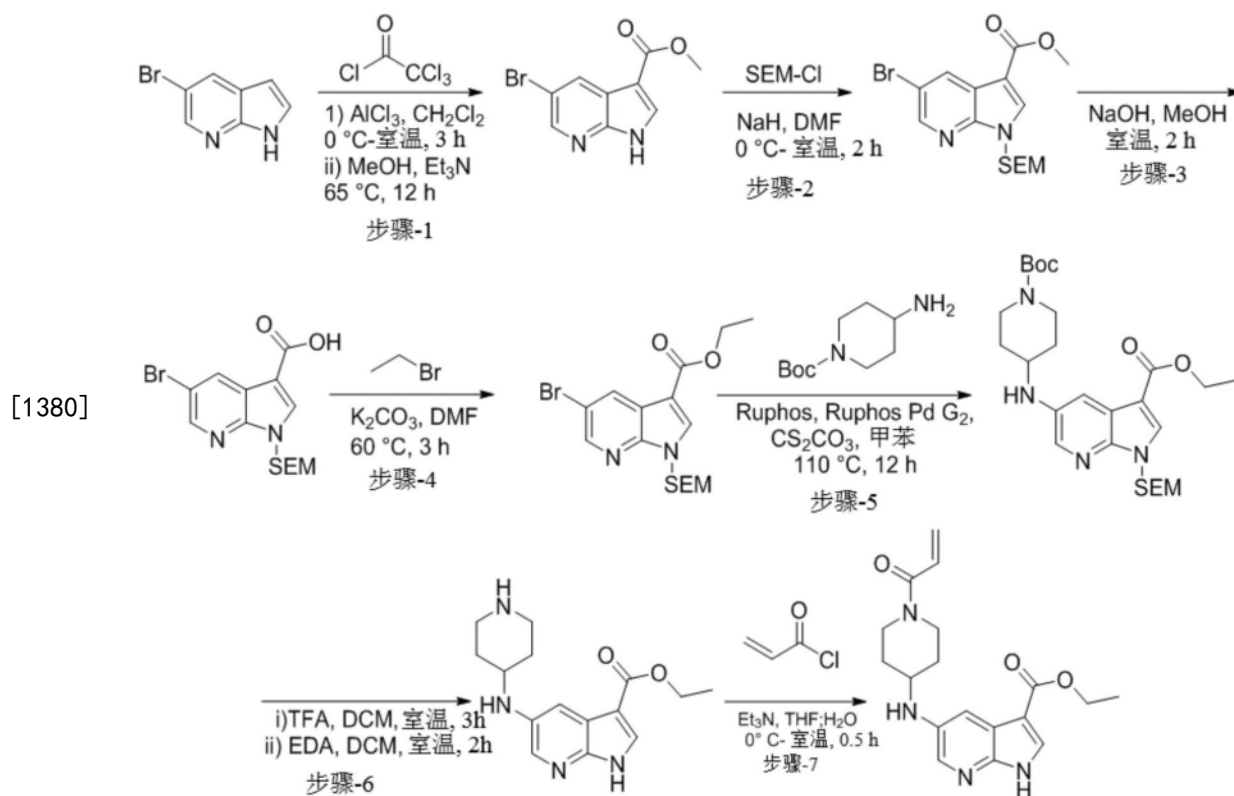
[1375] 实施例80.1-((R)-3-((5-((1S,5R)-6,6-二氟双环[3.1.0]己烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(立体异构体2,临时指定的环丙基基团的绝对构型)



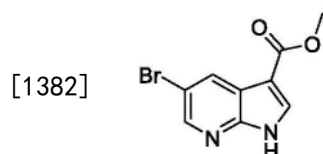
[1377] 通过手性HPLC纯化的(立体异构体2)被分离为白色固体(0.01g,6%产率):¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ11.60(s,1H),8.16(br s,1H),7.09(s,1H),6.72-6.78(m,1H),6.55-6.60(m,1H),6.01(t,J=17.2Hz,1H),5.51-5.64(m,1H),4.90-4.92(m,1H),3.97-4.22(m,3H),3.61-3.66(m,1H),3.31-3.39(m,2H),2.37-2.42(m,1H),2.06-2.30(m,4H),1.89-1.98(m,1H),1.56-1.66(m,3H);MS(ES)m/z 388.0(M+H)。保留时间4.83min。

[1378] 实施例96:5-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸乙酯的制备通过方案32中描述的方法制备标题化合物。

[1379] 方案32.5-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸乙酯的制备

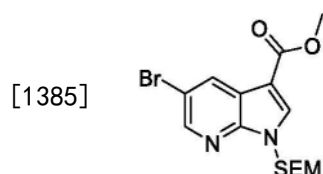


[1381] 步骤1: 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯的制备



[1383] 在0℃向5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (5.0g, 25.51mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的经搅拌的溶液分批添加氯化铝 (10.19g, 76.54mmol), 然后在相同温度逐滴添加2,2,2-三氯乙酰氯 (4.21mL, 38.27mmol)。将混合物在环境温度搅拌3小时。用冰水淬灭反应混合物, 并且用二氯甲烷中的5%甲醇提取。用盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将所获得的固体溶解在甲醇 (100mL) 中, 并且添加三乙胺 (30mL), 并且将混合物在65℃搅拌12小时。在真空中浓缩反应混合物以获得白色固体, 用饱和碳酸氢钠水溶液、水洗白色固体并且干燥, 以提供为灰白色固体的5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯 (4.51g, 69.2%): MS (ES) m/z 351.2 (M+H)。

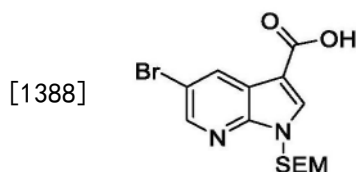
[1384] 步骤2: 5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯的制备



[1386] 在0℃向氢化钠 (0.63g, 26.56mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的悬浮液缓慢地添加5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯 (4.5g, 17.70mmol), 然后在相同的温度添加(2-氯甲氧基乙基)三甲基硅烷 (4.71mL, 26.56mmol), 并且将混合物搅拌30分钟。将反应

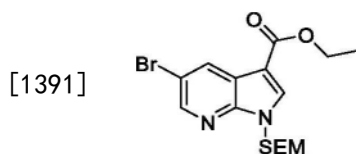
混合物加温至环境温度,并且搅拌2小时。将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(8%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯(4.01g,59%产率):MS(ES)m/z351.2(M+H)。

[1387] 步骤3:5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸的制备



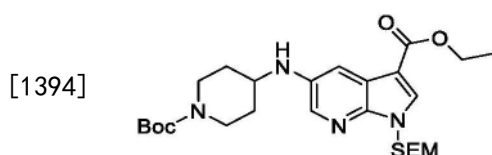
[1389] 向5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯(4.01g,10.44mmol)在甲醇:水(16:4mL)中的溶液添加氢氧化钠(1.67g,41.76mmol),并且将混合物在环境温度搅拌2小时。浓缩反应,以在真空中去除挥发物。将所获得的剩余物溶解在水中,并且使用(3M)盐酸酸化,接着分离油状物,用乙酸乙酯提取油状物。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为白色固体的5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(3.71g,97%):MS(ES)m/z 351.2(M+H)。

[1390] 步骤4:5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸乙酯的制备



[1392] 向5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(1.0g,2.70mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加碳酸钾(1.12g,8.10mmol),然后添加碘乙烷(0.43mL,5.40mmol),并且将混合物在60℃搅拌3小时。在冷却之后,用冰水淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。通过快速色谱(10%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸乙酯(0.9g,84%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.49(s,1H),8.48(s,1H),8.43(s,1H),5.65(s,2H),4.31(q,J=7.2Hz,2H),3.53(t,J=8.0Hz,2H),1.33(t,J=7.2Hz,3H),0.80(t,J=8.0Hz,2H),0.09(s,9H)。

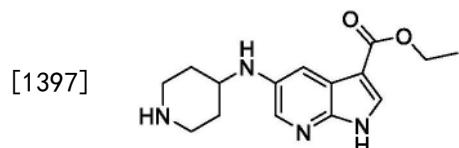
[1393] 步骤5:5-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸乙酯的制备



[1395] 在氩气氛下向5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸乙酯(0.5g,1.25mmol)在甲苯(10mL)中的溶液添加4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁

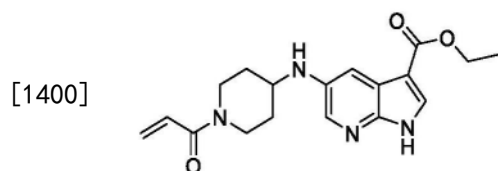
酯 (0.50g, 2.51mmol)、叔丁醇钠 (0.24g, 2.51mmol)、RuPhos (0.03g, 0.06mmol), 然后添加 RuPhos PdG2 (0.02g, 0.02mmol), 并且将所得到的混合物在 110℃ 搅拌 12 小时。通过硅藻土过滤反应混合物, 并且在真空中浓缩滤液。通过快速色谱 (30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料, 以提供为棕色油状物的 5-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸乙酯 (0.18g, 28% 产率): MS (ES) m/z 519.2 (M+H)。

[1396] 步骤6: 5-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸乙酯的制备



[1398] 向 5-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸乙酯 (0.18g, 0.35mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液添加三氟乙酸 (6mL), 并且将混合物在环境温度搅拌 3 小时。在真空中浓缩反应混合物, 以提供胶状固体, 将胶状固体溶解在二氯甲烷 (2mL) 中。添加乙二胺 (12mL), 并且将混合物在环境温度搅拌 2 小时。用水淬灭反应混合物, 并且用二氯甲烷提取。用水、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (5% 甲醇/二氯甲烷) 纯化粗材料, 以提供为灰白色固体的 5-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸乙酯 (0.12g, 粗品): MS (ES) m/z 289.1 (M+H)。

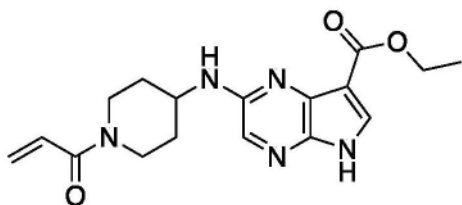
[1399] 步骤7: 5-((1-(丙烯酰基)哌啶-4-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸乙酯的制备



[1401] 在 0℃ 向 5-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸乙酯 (0.06g, 0.20mmol) 在四氢呋喃: 水 (8:2mL) 中的经搅拌的溶液添加向三乙胺 (0.06mL, 0.42mmol), 然后添加丙烯酰氯 (0.02mL, 0.21mmol) 在四氢呋喃 (0.3mL) 中的溶液, 并且将混合物搅拌 0.5 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物, 并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (5% 甲醇/二氯甲烷) 纯化粗材料, 以提供为白色固体的 5-((1-(丙烯酰基)哌啶-4-基)氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸乙酯 (0.03g, 22.8%): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.78-6.85 (m, 1H), 6.08 (d, J=15.6Hz, 1H), 5.64 (d, J=10Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.22-4.23 (m, 3H), 4.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.24-3.29 (m, 3H), 2.91-2.92 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.28-1.31 (m, 3H); MS (ES) m/z 343.1 (M+H)。

[1402] 实施例97: 2-((1-(丙烯酰基)哌啶-4-基)氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-羧酸乙酯的制备

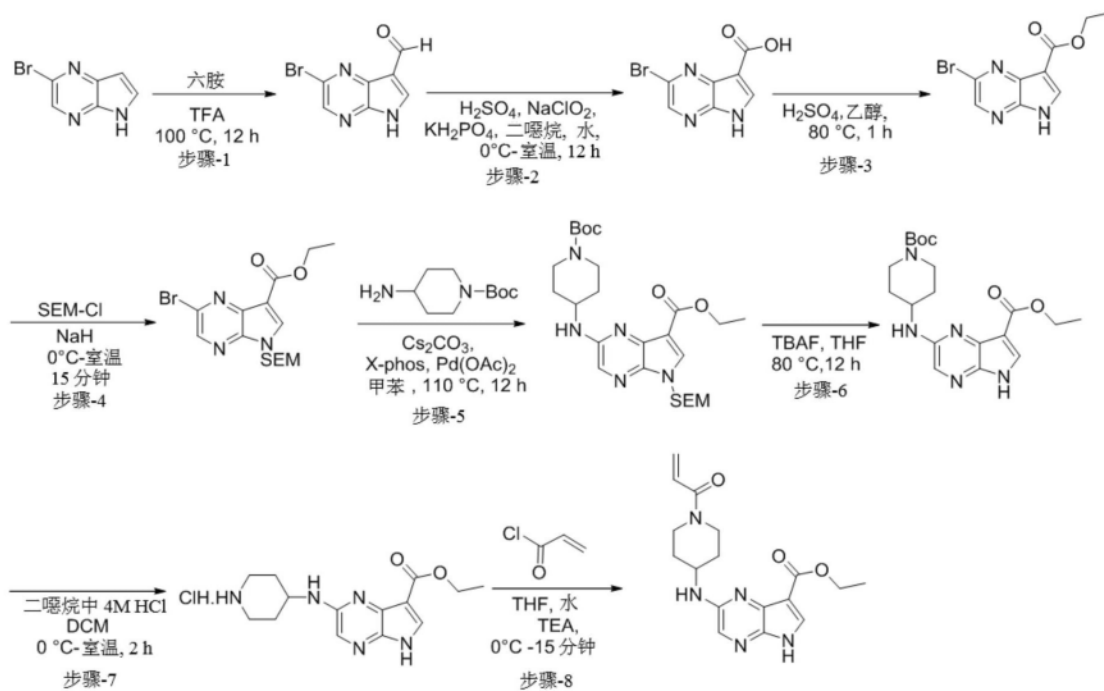
[1403]



[1404] 通过方案33中描述的方法制备标题化合物。

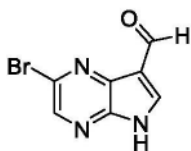
[1405] 方案33.2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯的制备

[1406]



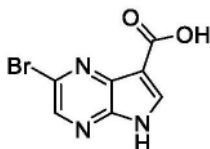
[1407] 步骤1:2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲醛的制备

[1408]

[1409] 在0℃向2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪 (5g, 25.2mmol) 在三氟乙酸 (50mL) 中的溶液添加六胺 (5.34g, 37.8mmol), 并且将反应混合物在110℃搅拌12小时。在真空中浓缩反应混合物以去除过量的三氟乙酸, 用碳酸氢钠水溶液淬灭剩余物, 并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱 (10% 乙酸乙酯/己烷) 纯化粗材料, 以提供为浅棕色固体的2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲醛 (2.7g, 40% 产率): MS (ES) m/z 227.9 (M+H)。

[1410] 步骤2:2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸的制备

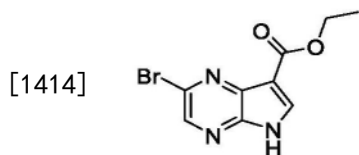
[1411]



[1412] 在0℃向2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲醛 (2.7g, 11.94mmol) 在二噁烷:水

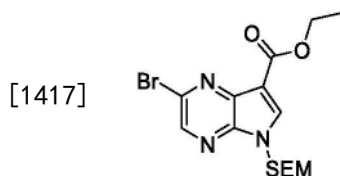
(90:18mL)中的溶液添加硫酸(6.95g,71.68mmol)、亚氯酸钠(1.4g,15.53mmol),然后逐滴添加磷酸二氢钾(19.4g,143.3mmol)在水(20mL)中的溶液。将反应混合物在环境温度搅拌12小时,用冰淬灭混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(6%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸(1.5g,60%产率):MS(ES)m/z 241.9(M+H)。

[1413] 步骤3:2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯的制备



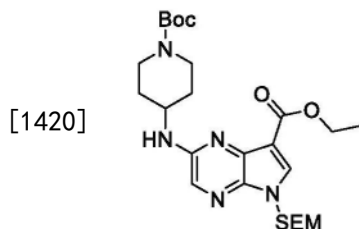
[1415] 在0℃向2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸(1.4g,5.22mmol)在乙醇(20mL)中的溶液添加硫酸(0.5mL),并且将混合物在80℃搅拌1小时。在冷却之后,用冰淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(10%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色液体的2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯(1.4g,80%产率):MS(ES)m/z 272(M+H)。

[1416] 步骤4:2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯的制备



[1418] 在0℃向氢化钠(0.31g,7.77mmol,60%矿物油分散液)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的悬浮液添加2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸酯(1.4g,5.18mmol),然后在相同的温度添加(2-氯甲氧基乙基)三甲基硅烷(1.1mL,6.22mmol)。将所得到的混合物在环境温度搅拌15分钟。用冰淬灭反应混合物,并且用乙酸酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(10%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为浅黄色液体的2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯(1.4g,60%产率):MS(ES)m/z 400.0(M+H)。

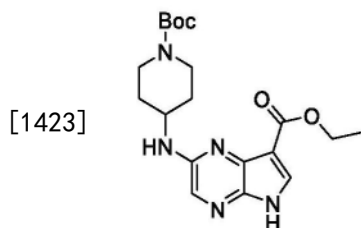
[1419] 步骤5:2-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯的制备



[1421] 在氩气氛下向2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯(1.2g,3mmol)在甲苯(20mL)中的溶液添加4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.9g,4.5mmol)、碳酸铯(2.94g,9mmol)、X-phos(0.29g,0.6mmol)和乙酸铯(II)(0.068g,0.3mmol),并且将所得到的混合物加热12小时至110℃。在冷却之后,通过硅藻土过滤反应

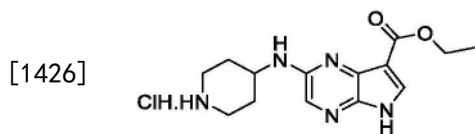
混合物,并且在真空中浓缩滤液。使用快速色谱(40%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为浅棕色固体的2-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯(1g,60%产率):MS(ES)m/z 520.2(M+H)。

[1422] 步骤6:2-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯的制备



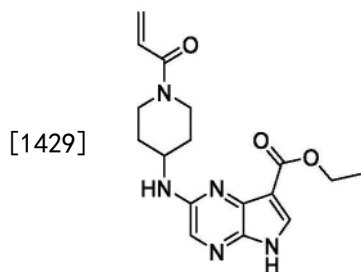
[1424] 向2-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯(0.6g,0.96mmol)在四氢呋喃(6mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(4.8mL,四氢呋喃中1M),并且将溶液加热12小时至80℃。在冷却之后,用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物,并且提取到乙酸乙酯中。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(3%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为浅棕色固体的2-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯(0.4g,70%产率):MS(ES)m/z 390.1(M+H)。

[1425] 步骤7:2-(哌啶-4-基氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯的制备



[1427] 在0℃向2-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯(0.4g,1.1mmol)在二氯甲烷(5mL)中的经搅拌的溶液添加氯化氢溶液(10mL,二噁烷中4M),并且将混合物加温至环境温度并且搅拌2小时。在真空中浓缩反应混合物,并且用二乙醚洗涤剩余物,以提供为浅黄色固体的2-(哌啶-4-基氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯(0.25g,粗品):MS(ES)m/z 290.1(M+H)。将粗产物用于下一步骤。

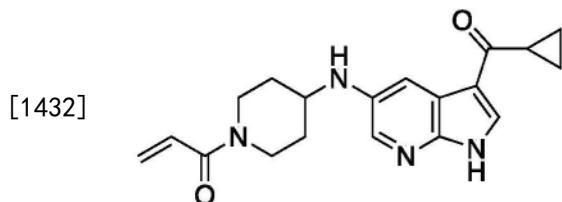
[1428] 步骤8:2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯的制备



[1430] 在0℃向2-(哌啶-4-基氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-羧酸乙酯(0.2g,0.6mmol)在四氢呋喃:水(4:1mL)中的溶液添加三乙胺(0.48mL,3.44mmol),然后添加丙烯酰氯(0.05mL,0.6mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液,并且将混合物搅拌15分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸

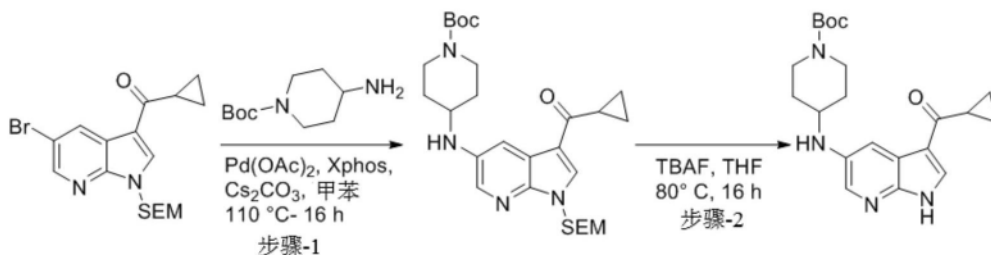
钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(4%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,并且通过使用制备型HPLC进一步纯化,以提供为白色固体的2-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-7-羧酸乙酯(0.03g,13%产率): ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.18(s,1H),8.00(s,1H),7.64(s,1H),6.79-6.85(m,2H),6.69(d, $J=6.4\text{Hz}$,1H),6.05-6.10(m,1H),5.63-5.66(m,1H),4.30(m,1H),4.17-4.26(m,2H),3.99(m,2H),3.22(m,1H),2.88-2.94(m,1H),2.05(m,2H),1.35(m,2H),1.25-1.30(m,2H);MS(ES) m/z 344.2(M+H)。

[1431] 实施例98:1-(4-((3-(环丙烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

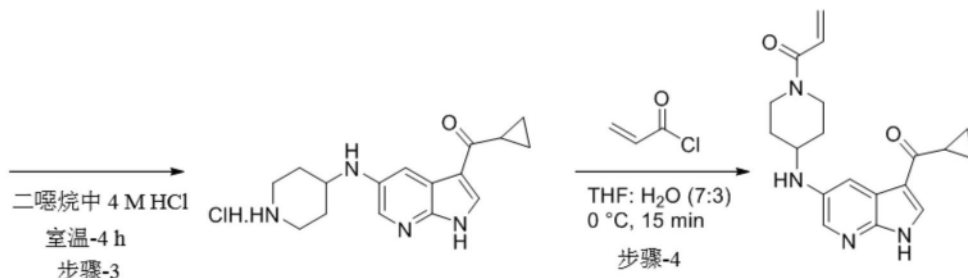


[1433] 通过方案34中描述的方法制备标题化合物。

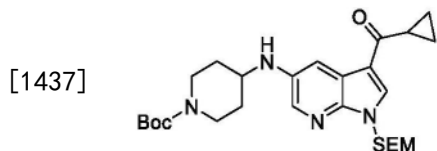
[1434] 方案34.1-(4-((3-(环丙烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[1435]



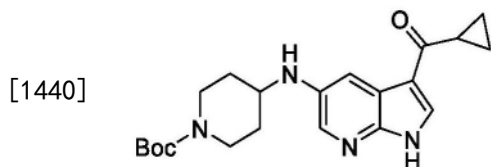
[1436] 步骤1:4-((3-(环丙烷羰基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[1438] 在氩气气氛下向(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(环丙基)甲酮(1.0g,2.53mmol)在甲苯(25mL)中的溶液添加4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.76g,3.80mmol)、碳酸铯(1.24g,3.80mmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(0.12g,0.12mmol)和乙酸钯(II)(0.02g,0.12mmol),并且将所得到的混合物加热16小时至110°C。在冷却至环境温度之后,通过硅藻土过滤反应,并且在真空中浓缩滤液。使

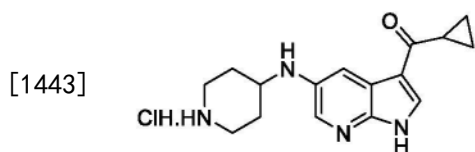
用快速色谱(45%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为黄色胶状固体的4-((3-(环丙烷羰基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.9g,69%产率):MS(ES)m/z 515.2(M+H)。

[1439] 步骤2:4-((3-(环丙烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



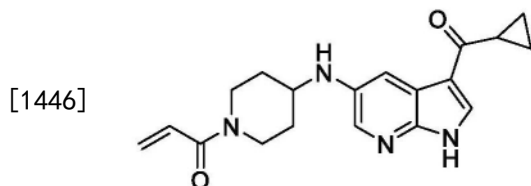
[1441] 向4-((3-(环丙烷羰基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.9g,1.75mmol)在四氢呋喃(10mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(10mL,四氢呋喃中1M),并且将溶液加热16小时至80℃。在冷却之后,用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物,并且提取到乙酸乙酯中。用水、盐水洗涤有机层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(50%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为黄色胶状固体4-((3-(环丙烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.52g,77%产率):MS(ES)m/z 385.2(M+H)。

[1442] 步骤3:环丙基(5-(哌啶-4-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮盐酸盐的制备



[1444] 在0℃向4-((3-(环丙烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.52g,4.97mmol)在二氯甲烷(5mL)中的经搅拌的溶液添加氯化氢溶液(10mL,二噁烷中4M),并且将混合物加温至环境温度,并且搅拌4小时。在真空中浓缩反应混合物,并且用二乙醚洗涤剩余物,以提供环丙基(5-(哌啶-4-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮盐酸盐(0.36g,粗品):MS(ES)m/z 285.1(M+H)。将粗产物用于下一步骤。

[1445] 步骤4:1-(4-((3-(环丙烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[1447] 在0℃向环丙基(5-(哌啶-4-基氨基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮盐酸盐(0.2g,0.31mmol)在四氢呋喃:水(14:6mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.16mL,0.93mmol),然后添加丙烯酰氯(0.02mL,0.25mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液,并且将混合物在0℃搅拌15分钟。用饱和碳酸氢钠淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(4%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,并且通过使用制备型HPLC进一步纯化,以提供为白色固体的1-(4-((3-(环

丙烷羰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.01g,6%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.03(s,1H),8.41(d,J=2.4Hz,1H),7.82(d,J=2.4Hz,1H),7.67(d,J=2.8Hz,1H),6.77-6.84(m,1H),6.05-6.10(m,1H),5.62-5.66(m,1H),5.42(d,J=7.6Hz,1H),4.25(d,J=10Hz,1H),4.0(d,J=13.2Hz,1H),3.48-3.51(m,1H),3.28-3.33(m,1H),2.92(d,J=12.0Hz,1H),2.65-2.68(m,1H),1.93(br s,2H),1.21-1.26(m,2H),0.61-0.82(m,2H),0.83-0.92(m,2H);MS(ES)m/z 339.1(M+H)。

[1448] 制备型HPLC方法:

[1449] 柱:Inertsil ODS 3V(250mm×4.6mm×5mic)

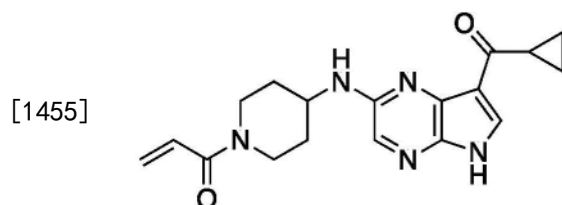
[1450] 流动相(A):水中0.1%氨

[1451] 流动相(B):ACN

[1452] 流速:1.0mL/min

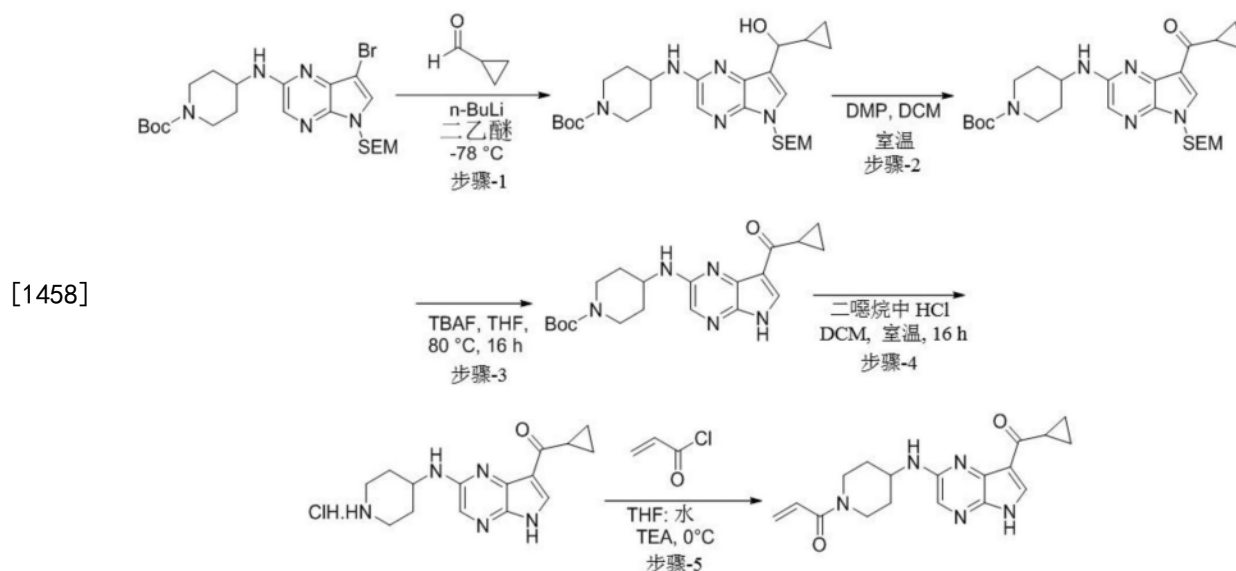
[1453] 保留时间:15.935分钟。

[1454] 实施例99:1-(4-((7-(环丙烷羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



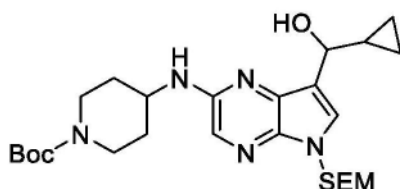
[1456] 通过方案35中描述的方法制备标题化合物。

[1457] 方案35.1-(4-((7-(环丙烷羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[1459] 步骤1:4-((7-(环丙基(羟基)甲基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

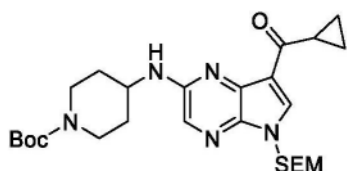
[1460]



[1461] 在-78℃向4-((7-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(通过实施例101中描述的方法制备,7g,13.3mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液添加正丁基锂(41.58mL,66.5mmol),并且将溶液搅拌15分钟。在-78℃添加环丙烷甲醛(4.96mL,66.5mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液,并且搅拌15分钟。用饱和氯化铵溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(30%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为粘性固体的4-((7-(环丙基(羟基)甲基)-5-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4g,58%产率):MS(ES)m/z 500.2(M-18)。

[1462] 步骤2:4-((7-(环丙烷羰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

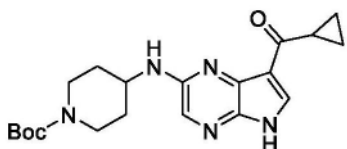
[1463]



[1464] 在环境温度向4-((7-(环丙基(羟基)甲基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(6g,11.6mmol)在二氯甲烷(60mL)中的溶液添加戴斯-马丁试剂(4.92g,11.6mmol),并且将混合物搅拌1小时。用水淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(30%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供4-((7-(环丙烷羰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.7g,62%产率):MS(ES)m/z 516.2(M+H)。

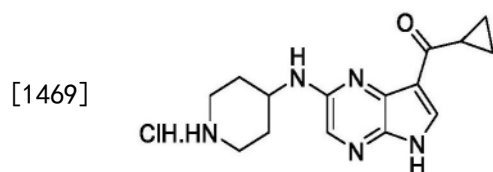
[1465] 步骤3:4-((7-(环丙烷羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

[1466]



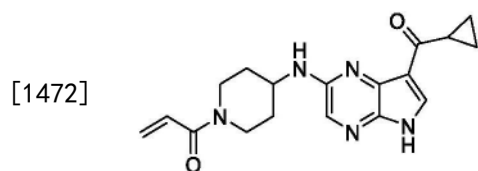
[1467] 向4-((7-(环丙烷羰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4g,7.76mmol)在四氢呋喃(40mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(80mL,四氢呋喃中1M),并且将溶液加热16小时至80℃。在冷却之后,用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(30%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为浅黄色固体的4-((7-(环丙烷羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.8g,60%产率):MS(ES)m/z 386.2(M+H)。

[1468] 步骤4:环丙基(2-(哌啶-4-基氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基)甲酮盐酸盐的制备



[1470] 在0℃向4-((7-(环丙烷羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.8g,4.97mmol)在二氯甲烷(18mL)中的经搅拌的溶液添加氯化氢溶液(18mL,二噁烷中4M),并且将混合物加温至环境温度,并且搅拌16小时。在真空中浓缩反应,并且将剩余物与二乙醚研磨,以提供环丙基(2-(哌啶-4-基氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基)甲酮盐酸盐(1.8g,粗品):MS(ES)m/z 286.1(M+H)。

[1471] 步骤5:1-(4-((7-(环丙烷羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



[1473] 在0℃向环丙基(2-(哌啶-4-基氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基)甲酮盐酸盐(1.8g,5.6mmol)在四氢呋喃:水(30:30mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(2.35mL,16.8mmol),然后添加丙烯酰氯(0.40g,4.48mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液,并且搅拌15分钟。用饱和碳酸氢钠淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(4%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,然后使用制备型HPLC纯化,以提供为白色固体的1-(4-((7-(环丙烷羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.52g,29%产率):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,在90℃)δ12.32(s,1H),7.98(s,1H),7.68(s,1H),6.77-6.84(m,2H),6.04-6.09(m,1H),5.62-5.65(m,1H),4.22-4.25(m,1H),3.90-3.99(m,2H),3.54-3.61(m,1H),3.18-3.27(m,1H),2.92-3.02(m,1H),2.01-2.04(m,2H),1.37-1.40(m,2H),0.83-0.98(m,4H);MS(ES)m/z340.1(M+H)。

[1474] 制备型HPLC方法:

[1475] 柱:Inertsil ODS 3V(250mm×4.6mm×5mic)

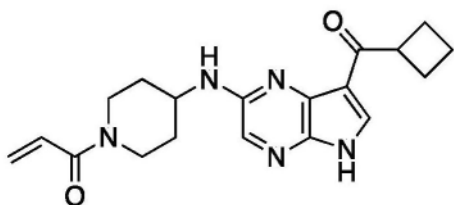
[1476] 流动相(A):水中0.1%氨

[1477] 流动相(B):ACN

[1478] 流速:1.0mL/min。

[1479] 实施例100:1-(4-((7-(环丁烷羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

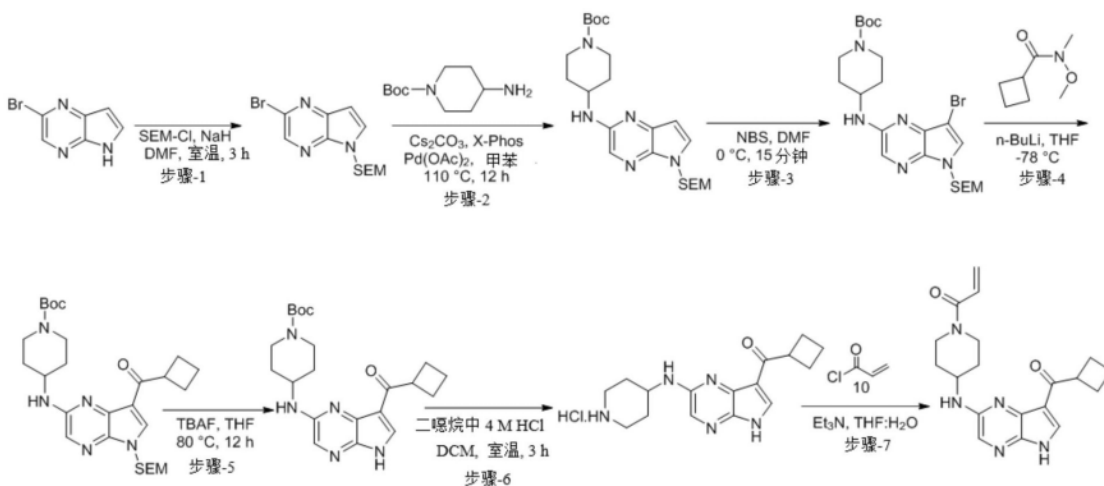
[1480]



[1481] 通过方案36中描述的方法制备标题化合物。

[1482] 方案36.1- (4-((7-(环丁烷羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[1483]

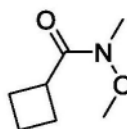


N-甲氧基-N-甲基环丁烷酰胺



[1484] N-甲氧基-N-甲基环丁烷酰胺的制备

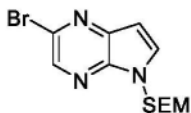
[1485]



[1486] 在0℃向环丁烷羰基氯(2.5g,21.18mmol)在四氢呋喃(25mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(3.2mL,31.7mmol)和N,0-二甲基羟胺(2.28g,23.30mmol)。反应混合物被允许升温至环境温度并且搅拌12小时。用冰淬灭反应,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(12%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为粘性液体的N-甲氧基-N-甲基环丁烷酰胺(1.5g,50%产率):MS(ES)m/z 144.1(M+H)。

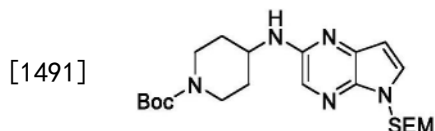
[1487] 步骤1:2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪的制备

[1488]



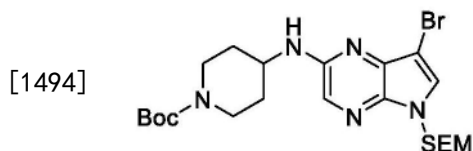
[1489] 在0℃向氢化钠(1.25g, 30.6mmol, 60%矿物油分散液)在N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的悬浮液添加2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(5.0g, 25.5mmol)。将悬浮液搅拌0.5小时,并且在0℃缓慢地添加(2-氯甲氧基乙基)三甲基硅烷(5.5mL, 30.65mmol)。混合物被允许加温至环境温度并且搅拌另外的3小时。将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(5%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(7.5g, 90%产率):MS(ES)m/z 328.0(M+2H)。

[1490] 步骤2:4-((5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



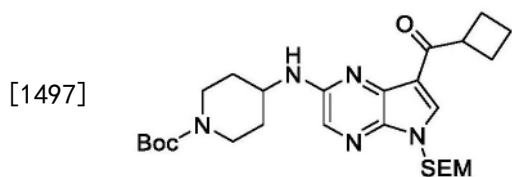
[1492] 在氩气气氛下向2-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(7.0g, 21.47mmol)在甲苯(80mL)中的溶液添加4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(6.5g, 32.20mmol)、碳酸铯(10.56g, 32.20mmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(1.02g, 2.14mmol)和乙酸钨(II)(0.49g, 2.14mmol)。将混合物在110℃加热12小时。在冷却之后,通过硅藻土过滤反应混合物,并且用乙酸乙酯洗涤。用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(50%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为黄色油状物的4-((5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.6g, 48%产率):MS(ES)m/z 448.1(M+H)。

[1493] 步骤3:4-((7-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



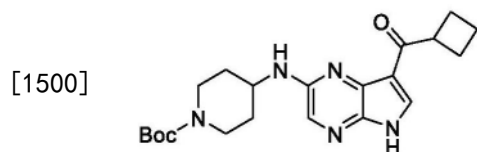
[1495] 向4-((5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.5g, 10.06mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的经搅拌的溶液分批添加N-溴琥珀酰胺(1.6g, 9.06mmol),并且将混合物在0℃搅拌15分钟。将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤有机层,在硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(30%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色固体的4-((7-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.8g, 52%产率):MS(ES)m/z 526.1(M+H)。

[1496] 步骤4:4-((7-(环丁烷羰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



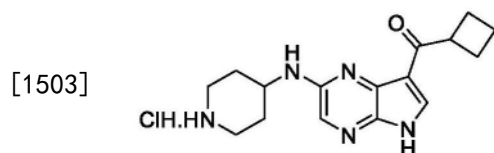
[1498] 在-78℃向4-((7-溴-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.5g,2.84mmol)在四氢呋喃(40mL)中的经搅拌的溶液添加正丁基锂(7.1mL,14.28mmol,己烷中1.6M)。将反应混合物搅拌20分钟,并且然后在-78℃添加N-甲氧基-N-甲基环丁烷酰胺(2.03mL,14.28mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液,并且搅拌2小时。用饱和氯化铵溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(30%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色固体的4-((7-(环丁烷羰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.75g,粗品):MS(ES)m/z 530.2(M+H)。

[1499] 步骤5:4-((7-(环丁烷羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



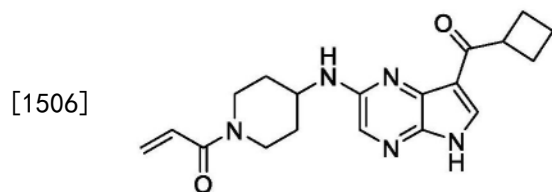
[1501] 向4-((7-(环丁烷羰基)-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.8g,1.51mmol)在四氢呋喃(10mL)中的经搅拌的溶液添加四丁基氟化铵(20mL,四氢呋喃中1M溶液),并且将混合物加热12小时至80℃。在冷却之后,用饱和氯化铵溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,并且在无水硫酸钠上干燥。过滤溶液,并且在真空中浓缩。使用快速色谱(30%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为粘性液体的4-((7-(环丁烷羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.28g,49%产率):MS(ES)m/z 400.2(M+H)。

[1502] 步骤6:环丁基(2-(哌啶-4-基氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基)甲酮盐酸盐的制备



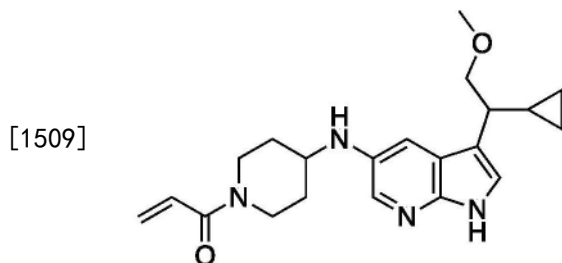
[1504] 在0℃向4-((7-(环丁烷羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.28g,0.70mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液添加氯化氢溶液(5.0mL,二噁烷中4M),并且将混合物加温至环境温度,并且搅拌3小时。在真空中浓缩反应,以提供为粘性液体的环丁基(2-(哌啶-4-基氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基)甲酮盐酸盐(0.16g,粗品):MS(ES)m/z 300.1(M+H)。

[1505] 步骤7:1-(4-((7-(环丁烷羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



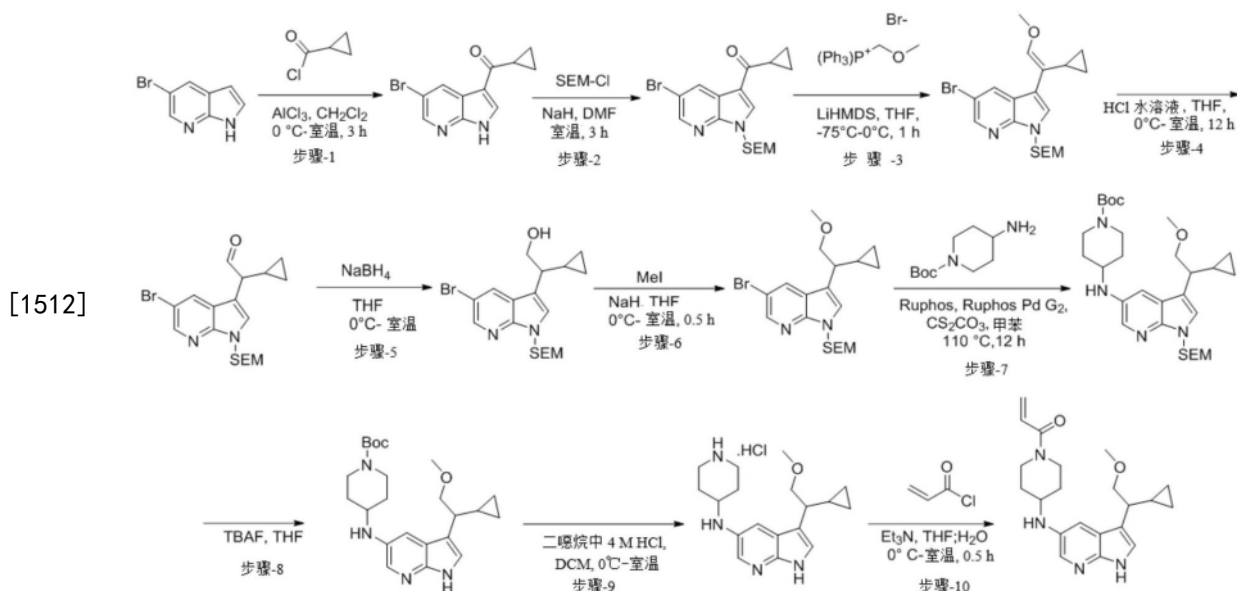
[1507] 在0℃向环丁基(2-(哌啶-4-基氨基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基)甲酮盐酸盐(0.16g, 0.47mmol)在四氢呋喃:水(8:2mL)中的经搅拌的溶液添加三乙胺(0.07mL, 0.71mmol)和丙烯酰氯(0.03mL, 0.36mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液,并且将混合物搅拌10分钟。用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物,并且提取到乙酸乙酯中。用水、饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤有机层,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(10%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的1-(4-((7-(环丁烷羰基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.04g, 25%产率): ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 12.72(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 7.99(s, 1H), 7.65(s, 1H), 6.80-6.87(m, 2H), 6.09(dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 5.65(dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.42(m, 2H), 4.02-4.03(m, 2H), 2.95-3.01(m, 1H), 2.46-2.48(m, 2H), 2.20(q, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.00-2.08(m, 3H), 1.91-1.98(m, 1H), 1.74-1.79(m, 1H), 1.38-1.40(m, 2H); MS(ES) m/z 354.1 (M+H)。

[1508] 实施例101:1-(4-((3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

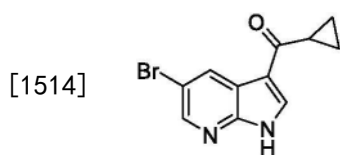


[1510] 通过方案37中描述的方法制备标题化合物。

[1511] 方案37.1-(4-((3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

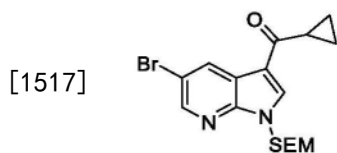


[1513] 步骤1: (5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(环丙基)甲酮的制备



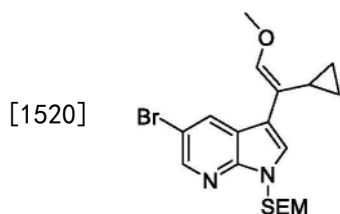
[1515] 在0℃向5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(5.0g, 25.51mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液分批添加氯化铝(10.20g, 76.53mmol),然后在相同的温度逐滴添加环丙烷碳酰氯(5.02mL, 76.53mmol)。将反应混合物加温至环境温度,并且搅拌3小时。用冰水淬灭反应混合物,并且用二氯甲烷中的5%甲醇提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为灰棕色固体的5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基(环丙基)甲酮(4.2g, 62%);MS(ES)m/z 265.1(M+H)。

[1516] 步骤2: (5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基(环丙基)甲酮的制备



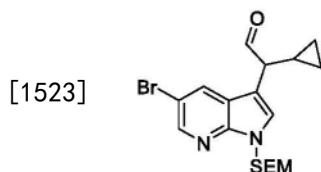
[1518] 在0℃向氢化钠(0.90g, 22.71mmol, 60%矿物油分散液)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的悬浮液添加(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(环丙基)甲酮(5g, 18.93mmol),然后添加2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基甲基氯(4.09mL, 22.71mmol)。将反应混合物加温至环境温度,并且搅拌3小时。在冰水中淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(7%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为灰白色固体的(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(环丙基)甲酮(5g, 67%产率);MS(ES)m/z 395.1(M+H)。

[1519] 步骤3: (E)-5-溴-3-(1-环丙基-2-甲氧基乙烯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备



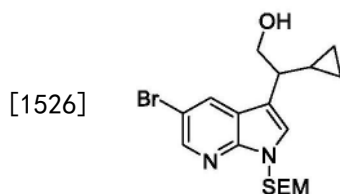
[1521] 在-78℃向(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)(环丙基)甲酮(15.0g, 3.04mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液添加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(9.13mL, 9.91mmol, 四氢呋喃中1M),并且将混合物搅拌1小时。在相同的温度添加(甲氧基甲基)三苯基溴化磷((3.53g, 9.13mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液,并且将混合物在环境温度搅拌12小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,并且在真空中浓缩。通过快速色谱(8%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为浅黄色油状物的(E)-5-溴-3-(1-环丙基-2-甲氧基乙烯基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.2g, 75%产率);MS(ES)m/z 423.1(M+H)。

[1522] 步骤4: 2-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-环丙基乙醛的制备



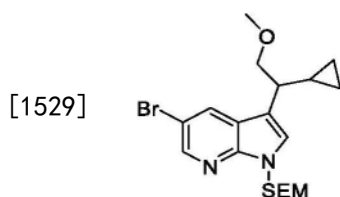
[1524] 在0℃向(E)-5-溴-3-(1-环丙基-2-甲氧基vinyl)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.2g, 2.84mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液添加盐酸(10mL),并且将混合物在环境温度搅拌12小时。用冰淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。通过快速色谱(10%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为浅棕色油状物的2-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-环丙基乙醛(0.51g, 44%产率):MS(ES)m/z 411.1(M+3H)。

[1525] 步骤5:2-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-环丙基乙烷-1-醇的制备



[1527] 在0℃向2-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并-[2,3-b]吡啶-3-基)-2-环丙基乙醛(0.52g, 1.27mmol)在四氢呋喃:甲醇(8:0.5mL)中的溶液添加硼氢化钠(0.1g, 2.54mmol),并且将混合物在环境温度搅拌2小时。用冰水淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩,以提供为无色油状物的2-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-环丙基乙烷-1-醇(0.37g, 71%产率):MS(ES)m/z 413.1(M+3H)。

[1528] 步骤6:5-溴-3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的制备

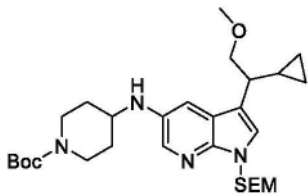


[1530] 将氢化钠(0.04g, 1.80mmol, 60%矿物油分散液)在四氢呋喃(10mL)中的悬浮液冷却至0℃,并且添加2-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-环丙基乙烷-1-醇(0.37g, 0.9mmol),然后添加碘甲烷(0.11mL, 1.80mmol)。将所得到的混合物在0℃搅拌0.5小时。将反应混合物加温至环境温度,并且搅拌另外的2小时。用冰水淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。通过快速色谱(10%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为无色油状物的5-溴-3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.3g, 79%产率):MS(ES)m/z 425.1(M+H)。

[1531] 步骤7:4-((3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲

基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

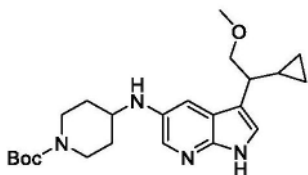
[1532]



[1533] 在氩气氛下向5-溴-3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.25g,0.59mmol)在甲苯(10mL)中的溶液添加4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.23g,1.17mmol)、碳酸铯(0.38g,1.17mmol)、Ruphos(0.01g,0.03mmol),然后添加Ruphos PdG₂(0.01g,0.001mmol),并且将所得到的混合物在密封管中加热12小时至110℃。在冷却之后,通过硅藻土过滤反应混合物,并且在真空中浓缩滤液。通过快速色谱(30%乙酸乙酯/己烷)纯化粗材料,以提供为棕色油状物的4-((3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.19g,59%产率):MS(ES)m/z 545.3(M+H)。

[1534] 步骤8:4-((3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

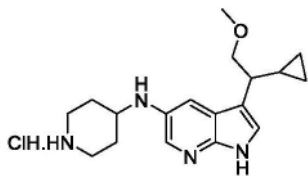
[1535]



[1536] 向4-((3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.19g,0.35mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液添加四丁基氟化铵(1.7mL,1.74mmol,四氢呋喃中1M),并且将溶液加热16小时至80℃。在冷却之后,将反应混合物倒入冰水中,并且用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(5%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为浅棕色油状物的4-((3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.09g,66%产率):MS(ES)m/z 415.2(M+H)。

[1537] 步骤9:3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺盐酸盐的制备

[1538]

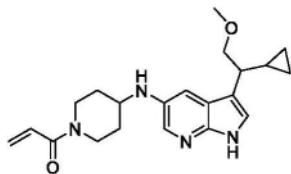


[1539] 在0℃向4-((3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.09g,0.23mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液添加氯化氢溶液(2mL,二噁烷中4M),并且将混合物在环境温度搅拌3小时。在真空中浓缩反应混合物,用二乙醚洗涤剩余物,以提供为灰白色固体的3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺盐酸盐(0.06g,粗品)。将粗产物用于下一步骤。

[1540] 步骤10:1-(4-((3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基

基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[1541]



[1542] 向3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-N-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺盐酸盐(0.06g, 0.19mmol)在四氢呋喃:水(10:2mL)中的溶液添加三乙胺(0.05mL, 0.38mmol)和丙烯酰氯(0.02mL, 0.19mmol)在四氢呋喃(0.3mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌0.5小时,然后用碳酸氢钠水溶液淬灭,并且用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且在真空中浓缩。使用快速色谱(5%甲醇/二氯甲烷)纯化粗材料,以提供为白色固体的1-(4-((3-(1-环丙基-2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.01g, 13%产率) ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.79(s, 1H), 7.71(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.12(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.04(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.84(m, 1H), 6.06(dd, $J=16.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.63(dd, $J=10.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.95(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.25(d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.98(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.61(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.44-3.55(m, 1H), 3.21(s, 4H), 2.89-2.97(m, 1H), 1.95-2.01(m, 3H), 1.03-1.12(m, 1H), 0.84-0.89(m, 2H), 0.29-0.49(m, 2H), 0.06-0.20(m, 2H); MS(ES) m/z 369.2(M+H)。

[1543] 生物学活性测定

[1544] ITK抑制剂结合效能

[1545] 使用Life Technologies开发的LanthaScreen技术通过竞争性结合测定来定量候选化合物与ITK相互作用的能力。该测定基于在存在锚缀合的抗体的情况下所有物Alexa Fluor®647标记的ATP竞争性激酶抑制剂(激酶示踪剂236)与ITK表达构建体的结合(造成FRET(荧光共振能量转移)信号)。化合物对激酶示踪剂的置换造成在锚缀合物的激发时较低的发射率。候选化合物被设计成ITK的潜在的不可逆抑制剂,该抑制剂能够与活性位点半胱氨酸残基连接,从而造成时间依赖性共价结合。通过在具有或不具有化合物和ITK的预孵育的情况下进行结合测定来研究不可逆抑制的时间依赖性性质。预孵育测定中效能的增加表明候选化合物能够不可逆地修饰ITK或者具有缓慢可逆的机制。使用384孔板形式在存在10nM ITK、2nM Eu-抗-GST抗体和50nM激酶示踪剂236的情况下在20mM HEPES pH 7.5、10mM MgCl_2 、0.01% BSA、0.0005%吐温20和2% DMSO中测量候选化合物的抑制效能。在不存在ITK的情况下限定背景信号,并且在仅存在溶媒(2% DMSO)的情况下限定未被抑制的信号。以范围为20 μM 至0.34nM的11点剂量反应评估化合物。在两种预孵育条件下执行结合测定以评估抑制的时间依赖性。对于预孵育测定,在添加激酶示踪剂之前,将ITK和Eu-抗-GST抗体与化合物或溶媒预孵育2小时。在向化合物和激酶示踪剂的混合物添加ITK和Eu-抗-GST抗体的条件下运行非预孵育测定。使用发射率的4参数逻辑拟合作为化合物浓度的函数来确定化合物的 IC_{50} 值。

[1546] ITK抑制剂结合动力学

[1547] 为了更好地理解抑制剂化合物与ITK的结合动力学,执行缔合实验和解离实验。使用与上述相同的TR-FRET缓冲液和条件,初步确定KT-236与ITK结合的动力学速率常数。一旦知晓KT-236结合的缔合(kon)和解离(koff)速率,就可以进一步阐明这些候选化合物的

结合动力学。通过将ITK与各种浓度的候选化合物预孵育两小时来确定解离速率。在该时间段之后,向培养基添加过量的(200nM终浓度)KT-236,并且所得到荧光增加继而发生达大约4小时。对于缔合速率,将ITK与KT-236(50nM)预孵育90-120分钟,并且然后添加各种浓度的候选化合物。然后,在接下来的两小时评估所得到的信号减小。然后,使用Dynafit软件分析两组时程实验的数据,以利用多种反应模型获得动力学速率常数(k_{on} 、 k_{off} 、 k_{inact} 、 K_i)。

[1548] ITK靶标调节测定

[1549] 靶标调节基于化合物在Y783处抑制其底物PLC γ 1的ITK磷酸化的能力。将人Jurkat T细胞(ATCC TIB-152)以400000个细胞/孔铺在V型底96孔板中的80 μ L培养基(具有10%热灭活血清和55 μ M 2-巯基乙醇并且补充有谷氨酰胺/青霉素/链霉素的RPMI1640)中。在具有1% DMSO的培养基(或者作为对照的具有1% DMSO的培养基)中添加为10L的10 $\times$ 工作储备溶液的化合物,并且放置在37 $^{\circ}$ C孵育器中(同时轻微摇动)1小时。使用抗CD3 Dynabeads(Invitrogen目录#11151D)进行刺激,以激活T细胞受体并且模拟抗原呈递细胞。洗涤珠,并且以 1.84×10^8 个珠/mL重悬于培养基中。将珠以10 μ L/孔快速地添加到含有化合物且仅刺激的全部孔中(珠:细胞=2:1),其中在每次添加之间轻微混合珠源。指定为“未经刺激的”的孔仅接收10 μ L培养基。立即用板密封件密封板,并且以400 $\times$ g使细胞沉淀4分钟。使用多通道抽吸器去除培养基,并且每孔添加25 μ L冷的低渗裂解缓冲液(VWR M334-100ml)外加1 $\times$ HALT蛋白酶抑制剂混合物(ThermoFisher#78437)、1 $\times$ 磷酸酶抑制剂混合物2(Sigma Aldrich#P5726)、1 $\times$ 磷酸酶抑制剂混合物3(Sigma Aldrich#P0044)和2mM PMSF。将细胞在冰上孵育30分钟以使细胞溶胀,然后通过使用多通道移液器移液20次使细胞裂解。然后,重新密封板,并且以400 $\times$ g离心5分钟以使细胞碎片沉淀。将每个样品的2 μ L可溶组分点到硝酸纤维素上,并且允许干燥30分钟。在1 $\times$ Tris缓冲盐水(20mM Tris pH 7.5、150mM NaCl)中润湿硝酸纤维素,然后在室温在LiCOR Odyssey封闭缓冲液(TBS)(LiCOR#927-50000)中封闭1小时(同时摇晃)。在封闭后,将硝酸纤维素在LiCOR Odyssey封闭缓冲液(TBS)外加0.2%吐温20外加抗-磷酸-PLC γ 1(Y783)抗体(CST#2821S)(以1:1000)和抗PLC γ 1(Abcam#41433)(以1:5000)中在4 $^{\circ}$ C孵育过夜(同时轻微摇晃)。然后,将硝酸纤维素用TBS外加0.1%吐温20(TBST)洗涤4次(每次5分钟),然后在室温在黑暗在LiCOR Odyssey封闭缓冲液(TBS)外加0.2%吐温20外加二抗IRDye 800CW(LiCOR 926-32211)和IRDye680RD(LiCOR 926-68070)(两者均以1:15000)中孵育1小时(同时轻微摇晃)。然后,将硝酸纤维素在黑暗在室温用TBST洗涤4次(每次5分钟)。在分别使用LiCOR Odyssey成像器和软件进行成像和定量之前,用TBS进行最终冲洗。

[1550] JAK3酶活性测定

[1551] 使用Caliper Life Sciences开发的LC3000仪器通过迁移率变动测定来定量候选化合物与JAK3相互作用的能力。该测定基于迁移率变动电泳,其中荧光标记的产物峰和荧光标记的底物峰被分离并且独立地检测。通过以下仪器设置获得JAK3产物/底物分离:压力=-1.4psi,下游电压=-2550V,以及上游电压=-800V。使用384孔板形式在存在2.5nM JAK3(Life Technologies目录#PV3855)、1mM SRCtide(Anaspec目录#AS-64106)和16mM ATP(Km水平)的情况下在20mM HEPES pH 7.5、10mM MgCl₂、0.01% BSA、0.0005%吐温20和2% DMSO中测量JAK3的候选化合物的抑制效能。在不存在酶的情况下限定背景信号,并且在仅存在溶媒(2% DMSO)的情况下限定未被抑制的信号。以范围为20 μ M至0.34nM的11点剂

量反应评估化合物。使用发射率的4参数逻辑拟合作为化合物浓度的函数来确定化合物的 IC_{50} 值。表2中示出结果。

[1552] JAK1/3靶标调节测定

[1553] 靶标调节基于化合物在Y694处抑制其底物STAT5的JAK1/3磷酸化的能力。将原代人外周血单核细胞以200000个细胞/孔铺在V型底96孔板中的120 μ L培养基(具有10%胎牛血清、10mM HEPES缓冲液、12.2mM 2-巯基乙醇并且补充有谷氨酰胺/青霉素/链霉素的RPMI-1640)中。在具有1% DMSO的培养基(或者作为对照的具有1% DMSO的培养基)中添加为15 μ L的10 $\times$ 工作储备溶液的化合物,并且放置在37 $^{\circ}$ C孵育器中(同时轻微摇动)1小时。使用重组人IL-2(R&D Systems#202-IL-050)进行刺激,以激活JAK1/3。将IL-2储备溶液在培养基中稀释至250ng/mL,并且以15 μ L/孔(最终浓度=25ng/mL)快速地添加到含有化合物且仅刺激的全部孔中。指定为“未经刺激的”的孔仅接收15 μ L培养基。将板放置回37 $^{\circ}$ C孵育器中(同时轻微摇动)5分钟。在刺激之后,立即用板密封件密封板,并且以400 $\times$ g使细胞沉淀5分钟。使用多通道抽吸器去除培养基,并且每孔添加75 μ L冷的Tris裂解缓冲液(MSD#R60TX-3)外加1 $\times$ 蛋白酶抑制剂溶液(MSD#R70AA-1)、1 $\times$ 磷酸酶抑制剂I(MSD#R70AA-1)和1 $\times$ 磷酸酶抑制剂II(MSD#R70AA-1)。将细胞在4 $^{\circ}$ C孵育(同时轻微摇动)至少30分钟,以允许完全裂解。将板从4 $^{\circ}$ C移除,并且将来自每个孔的25 μ L裂解物添加到MSD板上对应的孔中。通过用于Phospho-STAT5a,b/Total-STAT5a,b的MSD多重试剂盒(MSD#K15163D)或用于Phospho-STAT5a,b的MSD单重试剂盒(MSD#K150IGD)分析样品。遵循各个试剂盒的规程,并且在MSD SECTOR S 600上读取板。

[1554] 双重刺激IFN γ 释放测定

[1555] 该测定基于T细胞受体(ITK依赖性)和IL-15受体(JAK3依赖性)的下游信号传导协同地诱导IFN γ 基因的转录和IFN γ 蛋白从人外周血单核细胞(PBMC)的释放的能力。将 2×10^5 个PBMC铺在96孔板中,该96孔板具有最终体积为200 μ L/孔的化合物稀释物(最终DMSO-0.1%)、可溶性 α CD3抗体(BioLegend#300432)(最终浓度0.01 μ g/mL)和人IL-15(R&D Systems#247-ILB-005)(最终浓度100ng/mL)。将细胞在37 $^{\circ}$ C孵育过夜,收获150 μ L上清液,并且使用V-PLEX人IFN γ 试剂盒(MSD, #K151QOD-2)分析IFN γ 水平。对于剩余的50 μ L细胞,将白板中的50 μ L CTG(CellTiterGlo®发光细胞活力测定,Promega#G7572)和发光信号读数作为细胞数量的量度。

[1556] BTK靶标调节测定

[1557] 靶标调节基于化合物在Y1217处抑制其底物PLC γ 2的BTK磷酸化的能力。将人Ramos B细胞(ATCC CRL-1596)以250000个细胞/孔铺在V型底96孔板中的80 μ L培养基(具有55 μ M 2-巯基乙醇的RPMI1640)中。在具有1% DMSO的培养基(或者作为对照的具有1% DMSO的培养基)中添加为10 μ L的10 $\times$ 工作储备溶液的化合物,并且放置在37 $^{\circ}$ C孵育器中(同时轻微摇动)1小时。使用 α IgM(Jackson ImmunoResearch目录#109-006-129)进行刺激,以激活B细胞受体并且模拟抗原呈递细胞。将 α IgM以10 μ L/孔快速地添加到含有化合物且仅刺激的全部孔中。指定为“未经刺激的”的孔仅接收10 μ L培养基。立即用板密封件密封板,并且以400 $\times$ g使细胞沉淀4分钟。使用多通道抽吸器去除培养基,并且每孔添加25 μ L冷的低渗裂解缓冲液(VWR M334-100ml)外加1 $\times$ HALT蛋白酶抑制剂混合物(ThermoFisher#78437)、1 $\times$ 磷酸酶抑制剂混合物2(Sigma Aldrich#P5726)、1 $\times$ 磷酸酶抑制剂混合物3(Sigma

Aldrich#P0044) 和2mM PMSF。将细胞在冰上孵育30分钟以使细胞溶胀,然后通过使用多通道移液器移液20次使细胞裂解。然后,重新密封板,并且以 $400 \times g$ 离心5分钟以使细胞碎片沉淀。将每个样品的2 μ L可溶组分点到硝酸纤维素上,并且允许干燥30分钟。在 $1 \times$ Tris缓冲盐水(20mM Tris pH 7.5、150mM NaCl)中润湿硝酸纤维素,然后在室温在LiCOR Odyssey封闭缓冲液(TBS) (LiCOR#927-50000) 中封闭1小时(同时摇晃)。在封闭后,将硝酸纤维素在LiCOR Odyssey封闭缓冲液(TBS) 外加0.2%吐温20外加抗-磷酸-PLC γ 2(Y1217) 抗体(CST#3871) (以1:1000) 和抗PLC γ 2(B-10SC-5283) (以1:1000) 中在4℃孵育过夜(同时轻微摇晃)。然后,将硝酸纤维素用TBS外加0.1%吐温20(TBST) 洗涤4次(每次5分钟),然后在室温在黑暗中的LiCOR Odyssey封闭缓冲液(TBS) 外加0.2%吐温20外加二抗IRDye 800CW (LiCOR 926-32211) 和IRDye 680RD(LiCOR 926-68070) (两者均以1:15000) 中孵育1小时(同时轻微摇晃)。然后,将硝酸纤维素在黑暗中的室温用TBST洗涤4次(每次5分钟)。在分别使用LiCOR Odyssey成像器和软件进行成像和定量之前,用TBS进行最终冲洗。

[1558] 表2:生物学活性

[1559]

实施例#	ITK 抑制 IC ₅₀ μ M ++ $\leq 0.01 \mu$ M + $\leq 0.1 \mu$ M - $> 0.1 \mu$ M	JAK3 抑制 IC ₅₀ μ M ++ $\leq 0.01 \mu$ M + $\leq 0.1 \mu$ M - $> 0.1 \mu$ M	PLC- γ 抑制 IC ₅₀ μ M ++ $\leq 0.1 \mu$ M + $\leq 0.1-1 \mu$ M - $> 1 \mu$ M	IL2-STAT5 抑制 IC ₅₀ μ M ++ $\leq 0.1 \mu$ M + $\leq 0.1-1 \mu$ M - $> 1 \mu$ M
1	++	++	-	+
2	++	++	+	+
3	++	++	++	+
4	++	++	+	+
5	++	+	+	-
6	++	+	+	-
7	+	-	-	-
8	+	+	-	-
9	++	++	+	+
10	-	-	-	-
11	+	-	-	-
12	++	+	-	-
13	++	+	+	+
14	++	++	+	+
15	++	+	+	-

[1560]

16	+	++	-	+
17	++	++	++	+
18	++	++	++	+
19	++	++	++	+
20	++	++	+	+
21	-	-	-	-
22	++	++	+	+
23	++	++	+	+
24	++	++	++	+
25	++	+	+	-
26	++	++	++	+
27	++	++	++	+
28	++	++	++	+
29	++	++	+	+
30	++	++	++	++
31	++	++	+	+
32	++	++	+	+
33	++	+	+	ND
34	++	++	++	+
35	++	++	+	+
36	++	++	+	+
37	++	+	+	-
38	++	++	+	+
39	++	++	+	+
40	-	-	-	-
41	+	+	+	-
42	++	++	+	+
43	-	-	-	-
44	++	++	++	+
45	++	++	++	++
46	++	++	+	+
47	++	++	++	++
48	++	++	++	++
49	++	++	+	+
50	++	++	++	+
51	++	++	++	++
52	++	++	+	+
53	++	ND	+	++

[1561]

54	++	++	+	+
55	++	++	+	++
56	++	++	+	+
57	-	-	-	-
58	-	-	+	-
59	++	+	++	ND
60	++	++	++	+
61	++	+	+	-
62	-	-	+	-
63	-	-	-	-
64	-	-	-	-
65	++	++	++	+
66	+	+	+	-
67	-	-	-	-
68	++	++	++	++
69	+	+	+	-
70	++	++	+	+
71	-	-	-	-
72	ND	ND	ND	ND
73	++	++	++	++
74	++	++	+	+
75	ND	ND	ND	ND
76	-	+	-	-
77	++	++	+	+
78	ND	ND	ND	ND
79	++	++	+	+
80	+	++	-	-
96	-	++	-	+
97	-	++	-	+
98	-	+	-	-
99	+	++	-	++
100	+	++	+	++
101	-	-	-	-

[1562] 其他抗炎测定

[1563] 抗炎功效-大鼠角叉菜胶足垫水肿:将在炎症模型中评估本公开的化合物的体内功效。US5,760,068中描述了确定在大鼠角叉菜胶足垫浮肿中的功效的方法。

[1564] 选择每组平均体重等同的雄性Sprague Dawley大鼠。在禁食之后(其中在测试之

前十六小时自由用水),用含有0.5%甲基纤维素和0.025%表面活性剂的溶媒中的测试化合物向动物口服给药(1mL)。仅用溶媒向对照组给药。

[1565] 在给药之后一小时,向全部动物在一个足中施用0.1mL 1%角叉菜胶/0.9%无菌生理盐水溶液的足底注射剂。使用器官移位充满度测量器(displacement plethysmomet)测量经注射的足的体积。在角叉菜胶注射之后三小时再次测量足体积。在治疗组与对照组之间比较三个小时足体积测量值;计算水肿的百分比抑制。

[1566] 抗炎功效-大鼠角叉菜胶诱导的痛觉缺失测试:将在炎症性痛觉缺失模型中评估本公开的化合物的体内功效。US5,760,068中描述了确定在大鼠角叉菜胶诱导的痛觉缺失测试中的功效的方法。

[1567] 选择每组平均体重等同的雄性Sprague Dawley大鼠。在禁食之后(其中在测试之前十六小时自由用水),用含有0.5%甲基纤维素和0.025%表面活性剂的溶媒中的测试化合物向动物口服给药(1mL)。仅用溶媒向对照组给药。

[1568] 在给药之后一小时,向全部动物在一个足中施用0.1mL 1%角叉菜胶/0.9%无菌生理盐水溶液的足底注射剂。在角叉菜胶注射之后三小时,将大鼠放置于在底板下具有高强度照射器的树脂玻璃容器中。在二十分钟之后,在经注射的足或未经注射的足上开始热刺激。通过光电池确定足的缩回。测量直至足缩回的时间,并且在治疗组与对照组之间进行比较。计算痛觉过敏性足缩回的百分比抑制。

[1569] 在胶原诱导的关节炎中的功效:将在类风湿性关节炎的小鼠自身免疫模型中评估本公开的化合物。Grimstein,et al.(2011)J.Translational Med.9,1-13描述了确定在小鼠中胶原诱导的关节炎中的功效的方法。

[1570] 从美国杰克逊实验室(The Jackson Laboratory)获得六周大的雄性DBA/1J小鼠。在八周大时,每天向小鼠口服施用测试化合物。在十二周龄时,通过皮内注射用0.1mL含有100 μ g牛II型胶原(bCII)的乳剂使小鼠免疫。在免疫后21天,用在等体积的弗氏不完全佐剂(IFA)(Difco,Detroit,MI)中乳化的0.1mL bCII(100 μ g)使小鼠加强免疫。对全部小鼠的关节炎发生率监控三次,并且使用范围为0-4的临床评分评估(0:无肿胀或发红;1:可检测的红斑性关节炎;2:显著的肿胀和发红;3:从关节至指趾的重度肿胀和发红;4:关节僵硬或强直性畸形)。由全部四个爪的平均累积值计算评分。重度关节炎被定义为评分>3。

[1571] 对于关节炎的终末评估,在初次免疫之后28天使小鼠安乐死。移除两个后肢,固定在福尔马林中,根据组织尺寸在RDO溶液(Apex Engineering,Aurora,IL)中脱钙10-20min,并且检查柔韧性。切割切片(4 μ m厚),并且用苏木精和曙红染色。使用根据病理变化的严重程度范围为0-3的量表(0:正常,1:轻度,2:中度,3:重度)通过检查每个爪的免疫细胞浸润、增生、血管翳形成和骨变形来执行组织学评估。