



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106459045 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580031633.1

R.亨特利 J.M.赫罗尔德

(22)申请日 2015.04.16

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(66)本国优先权数据

代理人 权陆军 周齐宏

PCT/CN2014/075560 2014.04.17 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2016.12.13

C07D 471/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07D 487/04(2006.01)

PCT/CN2015/076766 2015.04.16

A61K 31/5025(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61P 19/02(2006.01)

W02015/158283 EN 2015.10.22

A61P 29/00(2006.01)

(71)申请人 艾伯维公司

地址 美国伊利诺伊州

(72)发明人 M.M.弗里曼 P.科克斯

K.E.弗兰克 M.Z.赫曼 A.奥苏马

N.S.威尔逊 X.徐 K.库萨克

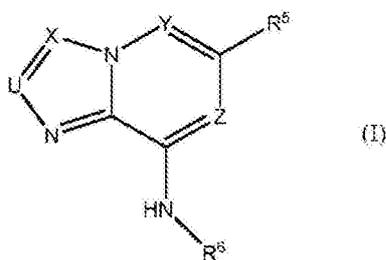
权利要求书8页 说明书134页

(54)发明名称

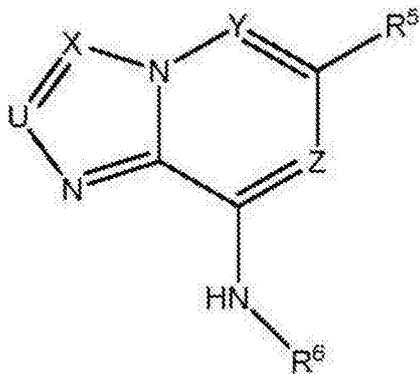
杂环激酶抑制剂

(57)摘要

本发明提供了具有化学式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、前药、生物活性代谢物、立体异构体及异构体,其中这些变量是本文中所定义的。本发明的这些化合物对于治疗免疫性和癌症性病征是有用的。



1. 一种具有化学式(I)的化合物



化学式(I)

其中

U是CR¹或N;

X是CR²或N;

Y是CR³或N;

Z是CR⁴或N;

R¹独立地是H或氘;

R²是H、氘、任选地取代的(C₁-C₃)烷基、或CF₃;

R³是H、氘或任选地取代的(C₁-C₃)烷基;

R⁴是H或氘;

R⁵是-R⁵⁰¹-L-R⁵⁰²其中

R⁵⁰¹是键、-O-、-OCH₂-、或任选地取代的(C₁-C₃)亚烷基,

L是-C(=O)-、-CH₂N(H)C(=O)-、-N(H)C(=O)-、或-N(H)S(O)₂;或

L是键并且R⁵⁰²是-CN;或

L是-L¹-L²,其中L¹衔接至R⁵⁰¹,其中

L¹是任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的饱和的或部分饱和的杂环基、或任选地取代的饱和的或部分饱和的(C₃-C₇)环烷基并且L²是键、-CH₂N(R^a)-、-CH₂N(R^a)C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-N(R^a)S(O)₂-或-N(R^a)-;或

L¹是饱和的或部分饱和的杂环基,该杂环基包含一个或多个杂原子,其中至少一个杂原子是氮并且L²是键、C(O)或-S(O)₂;

R⁵⁰²是H、CF₃、OH、任选地取代的(C₁-C₆)烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、CN、或任选地取代的(C₃-C₆)环烯基;

R⁶是任选地取代的(C₁-C₆)烷基、任选地取代的(C₃-C₁₂)环烷基、任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、或任选地取代的杂环基;或

R⁶是-R⁶⁰¹-R⁶⁰²,其中R⁶⁰¹衔接至-N(H)-并且

R⁶⁰¹是任选地取代的杂芳基;

R⁶⁰²是N(R^a)₂、任选地取代的(C₁-C₆)烷基、任选地取代的(C₃-C₆)环烷基、或任选地取代的杂环基;并且

R^a独立地是H或任选地取代的(C₁-C₆)烷基;

其条件是该化合物不是2-(3-{8-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-咪唑[1,2-a]吡啶-6-基}-苯基)-N-(5,5,5-三氟-4-羟基-4-甲基-戊-2-炔基)-乙酰胺。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中

U是CR¹或N;

X是CR²或N;

Y是CR³或N;

Z是CR⁴或N;

R¹独立地是H或氘;

R²是H、氘、任选地取代的(C₁-C₃)烷基、或CF₃;

R³是H、氘或任选地取代的(C₁-C₃)烷基;

R⁴是H或氘;

R⁵是-R⁵⁰¹-L-R⁵⁰²,其中

R⁵⁰¹是键、-O-、-OCH₂-、或任选地取代的(C₁-C₃)亚烷基,

L是-C(=O)-、-CH₂N(H)C(=O)-、-N(H)C(=O)-、或-N(H)S(O)₂;或

L是键并且R⁵⁰²是-CN;或

L是-L¹-L²,其中L¹衔接至R⁵⁰¹,其中

L¹是任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的饱和的或部分饱和的杂环基、或任选地取代的饱和的或部分饱和的(C₃-C₆)环烷基并且L²是键、-CH₂N(R^a)-、-CH₂N(R^a)C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-N(R^a)S(O)₂-或-N(R^a)-;或

L¹是饱和的或部分饱和的杂环基,该杂环基包含一个或多个杂原子,其中至少一个杂原子是氮并且L²是键、C(O)或-S(O)₂-;

R⁵⁰²是H、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、CN、或任选地取代的(C₃-C₆)环烯基;

R⁶是任选地取代的(C₁-C₆)烷基、任选地取代的(C₃-C₁₂)环烷基、任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、或任选地取代的杂环基;并且

R^a独立地是H或任选地取代的(C₁-C₆)烷基。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中

L是-C(=O)-、-CH₂N(H)C(=O)-、-N(H)C(=O)-、或-S(O)₂;并且R⁵⁰²是H、-CH=CH₂或-C≡CH;或

L是键并且R⁵⁰²是-CN;或

L是-L¹-L²,其中L¹衔接至R⁵⁰¹,其中

L¹是任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基或任选地取代的饱和的或部分饱和的(C₃-C₆)环烷基并且L²是-CH₂N(R^a)-、-CH₂N(R^a)C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-N(R^a)S(O)₂-或-N(R^a)-;或

L¹是任选地取代的杂芳基、任选地取代的氮杂环庚烷基、任选地取代的氮杂环丁烷基、任选地取代的哌啶基、任选地取代的氧杂氮杂环庚烷基、任选地取代的哌啶基、任选地取代的吡咯烷基、任选地取代的四氢呋喃基、或任选地取代的四氢吡喃基,并且L²是键、C(O)或-S(O)₂-。

4. 如权利要求2所述的化合物,其中R⁶是任选地取代的(C₁-C₆)烷基、任选地取代的苯基、任选地取代的二环[1.1.1]戊炔基、任选地取代的1,2,4-噁二唑基、任选地取代的吡唑

基、任选地取代的哒嗪基、任选地取代的吡啶基、4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮、3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮、或6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪基。

5. 如权利要求3所述的化合物,其中R⁶任选地被一个或多个取代基取代,这个或这些取代基独立地选自(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基、任选地取代的咪唑啉酮、或吗啉基。

6. 如权利要求4所述的化合物,其中-L-R⁵⁰²形成-CN、-CH₂N(H)C(=O)CH=CH₂、-C(=O)CH=CH₂、-N(H)C(=O)CH=CH₂、-N(H)CN、或-S(O)₂CH=CH₂。

7. 如权利要求1所述的化合物,其中该化合物是

N-(3-(8-((4-吗啉代苯基)氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-5-基)苄基)丙烯酸酯;

N-(3-(8-(二环[1.1.1]戊-1-基氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-5-基)苄基)丙烯酸酯;

N-(3-(8-(二环[1.1.1]戊-1-基氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-5-基)苄基)丙烯酸酯;

1-(3-(8-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

8-((5-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮;

1-(3-(8-((4-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(8-((5-甲氧基哒嗪-3-基)氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

N-(2-(8-(二环[1.1.1]戊-1-基氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-5-基)苄基)丙烯酸酯;

1-((3R)-3-(8-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-((3S)-3-(8-((3,4-二甲氧基苄基)氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

8-((6-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮;

N-(3-(8-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-8-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)苄基)丙烯酸酯;

N-(3-(8-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-8-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)苄基)丙烯酸酯;

1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

7-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

6-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-2H-苯并[b]

[1,4]噁嗪-3(4H)-酮;

8-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮;

(S)-8-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮;

(R)-8-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮;

(S)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(乙基磺酰基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(8-((6-吗啉代吡嗪-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(8-(甲基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(8-((2-甲氧基乙基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(8-((6-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(S)-1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(8-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(8-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(8-((3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

N-((1R,3S)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环己基)丙烯酰胺;

N-((1S,3S)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)

环己基) 丙烯酰胺;

1-(3-(8-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

N-((1S,3S)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环己基)氰胺;

3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-甲腈;

3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲腈;

1-(4-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)苯基)-3-甲基咪唑啉-2-酮;

3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲腈;

N-((1R,3S)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺;

N-((1S)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺;

3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-甲腈;

(S)-1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(S)-1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(R)-1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

(S)-1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;或

(R)-1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R^5 是 $-R^{501}-L-R^{502}$,其中

R^{501} 是键;

L是 $-L^1-L^2$,其中 L^1 附接至 R^{501} ,其中

L^1 是任选地取代的饱和的或部分饱和的(C_3-C_7)环烷基并且 L^2 是键 $-\text{CH}_2\text{N}(R^a)\text{C}(O)-$ 、或-

N(R^a)C(O)-; 并且

R⁵⁰²是H、CF₃、OH、任选地取代的(C₁-C₆)烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、CN、或任选地取代的(C₃-C₆)环烯基。

9. 根据权利要求8所述的化合物, 其中

R⁶是任选地取代的(C₁-C₆)烷基、任选地取代的(C₃-C₁₂)环烷基、任选地取代的苯基、任选地取代的吡唑基、任选地取代的6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪基、任选地取代的4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪基; 或

R⁶是-R⁶⁰¹-R⁶⁰², 其中R⁶⁰¹衔接至-N(H)-并且

R⁶⁰¹是任选地取代的吡唑基、或任选地取代的吡啶基;

R⁶⁰²是N(R^a)₂、任选地取代的(C₁-C₆)烷基、任选地取代的(C₃-C₆)环烷基、任选地取代的氮杂环丁烷基、任选地取代的吗啉基、任选地取代的哌啶基、或任选地取代的四氢吡喃基。

10. 根据权利要求9所述的化合物, 其中R¹是H。

11. 根据权利要求10所述的化合物, 其中X是N或CR², 其中R²是H、任选地取代的(C₁-C₃)烷基、或CF₃。

12. 根据权利要求11所述的化合物, 其中R³是H、氘或任选地取代的(C₁-C₃)烷基。

13. 根据权利要求12所述的化合物, 其中U是CH。

14. 根据权利要求13所述的化合物, 其中X是N。

15. 如权利要求1所述的化合物, 其中该化合物是

4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇;

6-环己基-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

6-环己基-N-(1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

6-环己基-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

(1R,4R)-4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己醇;

(1S,4S)-4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己醇;

6-环己基-N-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

(6-环己基-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

6-环戊基-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

6-环己基-N-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

6-(4,4-二甲基环己基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((1R,4R)-4-甲基环己基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((1S,4S)-4-甲基环己基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((1r,4r)-4-(三氟甲基)环己基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

N-(6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺;

6-环己基-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺;

6-环戊基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

6-环戊基-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺;

1-(4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮;

4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺;

(1S,3S)-3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己醇;

(1R,3R)-3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己醇;

(1R,3S)-3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己醇;

(1S,3R)-3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己醇;

(1R,3R)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)环己醇;

1-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙烷-2-醇;

N-(6-环戊基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺;

1-(6-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇;

6-环己基-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

(1S,4S)-乙基4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己烷甲酸酯;

6-环戊基-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

6-环己基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

顺式-4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己烷羧酸;或

3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇。

16. 一种治疗疾病的方法,该方法包括向对其有需要的患者给予治疗有效量的如权利要求1所述的化合物。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中该疾病是类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、炎性肠病、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、银屑病性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎、间质性膀胱炎、哮喘、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、B细胞慢性淋巴细胞性淋巴瘤、多发性硬化症、慢性淋巴细胞性白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B细胞非霍奇金淋巴瘤、活化的B细胞样弥漫性大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病或淋巴母细胞性淋巴瘤。

18. 一种包含包装的产品的试剂盒,该包装的产品包含多种组分,将这些组分和如权利要求1所述的化合物一起给予,用于治疗自体免疫紊乱。

19. 根据权利要求18所述的试剂盒,其中该包装的产品包含如权利要求1所述的化合物和使用说明书。

20. 一种药物组合物,包括根据权利要求1所述的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

杂环激酶抑制剂

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请要求2014年4月17日提交的国际申请第PCT/CN2014/075560号的申请日的优先权和权益,将其全部内容通过引用结合在此。

[0003] 本发明的背景

[0004] 这些蛋白质激酶代表一个大的蛋白质家族,这些蛋白质在多种多样的细胞过程的调节和细胞功能的维持上起着中心作用。这些激酶的部分的非限制性的列表包括:非受体酪氨酸激酶,例如Tec家族(BTK、ITK、Tec、ETK/BMX&RLK/TXK)、Janus激酶家族(Jak1、Jak2、Jak3和Tyk2);融合激酶,例如BCR-Ab1、黏着斑激酶(FAK)、Fes、Lck和Syk;受体酪氨酸激酶,例如集落刺激因子1受体(CSF-1R)、表皮生长因子受体(EGFR)、血小板衍生的生长因子受体激酶(PDGF-R)、干细胞因子的受体激酶、c-kit、肝细胞生长因子受体、c-Met和成纤维细胞生长因子受体,FGFR3;和丝氨酸/苏氨酸激酶,例如b-RAF、有丝分裂原激活蛋白激酶(例如, MKK6)和SAPK2 β 。在许多疾病状态中观察到异常激酶活性,所述疾病状态包括良性和恶性增生性紊乱以及由于免疫系统和神经系统的异常活化导致的疾病。本发明的新颖化合物抑制一种或多种蛋白激酶的活性,并且因此有望在治疗激酶介导的疾病中有用的。

[0005] 布鲁顿氏(Bruton's)酪氨酸激酶(BTK)是非受体酪氨酸激酶,其在许多造血细胞(包括B细胞、血小板、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞和中性粒细胞以及参与骨破坏的破骨细胞)中的免疫受体信号(BCR、Fc ϵ R、Fc γ R、DAP12、Dectin-1、GPVI等)中具有关键作用(参见布鲁纳(Brunner)等人,2005组织学与组织病理学(Histol.Histopathol.),20:945,默罕穆德(Mohamed)等人,2009免疫学综述,228:58)。已知在BTK中的突变导致人类X连锁无丙种球蛋白血症(XLA)以及小鼠X连锁免疫缺陷(Xid),这两种疾病的特点是有限的B-细胞增殖和下降的抗体滴度(琳德沃(Lindvall)等人,2005免疫学综述,203:200)。在多个细胞类型中的BTK的组合作用使其成为针对自体免疫疾病的有吸引力靶标。BTK与同其他Tec家族激酶(ITK、Tec、ETK/BMX&RLK/TXK)的序列同源性相关。

[0006] 在B淋巴细胞中,BTK是B细胞发育以及B细胞受体(BCR)接合之后的Ca²⁺动员所必需的(汗(Khan)等人,1995免疫力(Immunity)3:283;詹妮伟(Genevier)等人,1997临床实验免疫(Clin.Exp.Immun.),110:286),其中认为BTK位于Src家族激酶(例如Lyn)、Syk&PI3K的下游。BTK已经被显示出对于胸腺依赖性和胸腺非依赖性2型抗原反应都是重要的(汗(Khan)等人,免疫力(Immunity)1995;3:283)。在肥大细胞中,使用BTK小鼠敲除进行的研究(哈他(Hata)等人,1998实验医学杂志(J.Exp.Med.),187:1235;施密特(Schmidt)等人,2009欧洲免疫学杂志(Eur.J.Immun.),39:3228)指出了BTK在Fc ϵ RI诱导的信号转导、组胺释放和细胞因子(例如TNF、IL-2、和IL-4)的产生中的作用。在血小板中,BTK对于通过对胶原做出反应的糖蛋白VI(GPVI)受体进行的信号转导是重要的并显示出促进血小板聚集和促进从纤维细胞样滑膜细胞产生细胞因子(舒(Hsu)等人,2013免疫学通讯(Immun.Letters),150:97)。在单细胞和巨噬细胞中,BTK的作用在Fc γ RI诱导的信号转导中被调用并且也可以在To11样受体诱导的细胞因子反应(包括TLR2,TLR4,TLR8&TLR9)中发挥作用(霍伍德(Horwood)等人,2003实验医学杂志(J.Exp.Med.),197:1603;霍伍德(Horwood)等人,2006

免疫学杂志 (J. Immunol.), 176:3635;佩雷斯德迭戈 (PerezdeDiego) 等人, 2006 过敏性临床免疫学 (Allerg. Clin. Imm.), 117:1462;多伊尔 (Doyle) 等人, 2007 生物化学杂志 (J. Biol. Chem.), 282:36959;哈桑 (Hasan) 等人, 2007 免疫学 (Immunology), 123:239;索克热瓦 (Sochorava) 等人, 2007 血液 (Blood), 109:2553;李 (Lee) 等人, 2008, 生物化学杂志 (J. Biol. Chem.), 283:11189)。

[0007] 因此, BTK的抑制有望介入炎症反应的几个重要的节点, 这些节点产生自体免疫反应的有效抑制。由于涉及B-细胞受体活化、抗体-Fc受体相互作用和GPVI受体信号转导的此类疾病可以通过用BTK抑制剂治疗进行调节。BTK抑制有可能同时作用于自体免疫疾病的起始(通过阻断BCR信号转导)和效应期(通过撤销FcR对巨噬细胞、嗜中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、和肥大细胞的信号转导)。此外, 通过抑制破骨细胞成熟阻断BTK将提供另外的益处并且因此减轻与类风湿性关节炎相关的骨侵蚀和整体的关节破坏。抑制BTK在治疗以下大量的炎性和过敏性疾病中是有用的-例如(但不限于), 类风湿性关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、多发性硬化症(MS)和I型超敏反应(例如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、特异性皮炎、过敏性哮喘和全身性过敏反应)。关于靶向BTK作为炎性疾病和自体免疫紊乱以及白血病和淋巴瘤的治疗的综述, 参见坤和卡其(Uckun&Qazi), 2010 治疗术专利专家评论 (Expert Opin. Ther. Pat.), 20:1457。因为BTK在造血系统癌症中高度表达并且BTK依赖的信号转导被认为在这些癌症中失调, 所以BTK抑制剂有望成为对于B细胞淋巴瘤/白血病和其他肿瘤性疾病(例如(但不限于)急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、非霍奇金(non-Hodgkin's)淋巴瘤(NHL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、和急性髓样白血病(关于综述, 参见巴吉和伊莱亚斯(Buggy&Elias) 2012 国际免疫学综述 (Int Rev Immunol.) 31:119))的有用的治疗。总的来说, BTK抑制剂提供了治疗大量的炎性疾病和免疫学紊乱以及血液性癌症的强有力的方法。

[0008] 集落刺激因子1受体(CSF-1R)是同源二聚体, FMS原癌基因编码的III级受体酪氨酸激酶。它是972个氨基酸跨膜蛋白, 其特点为胞外配体结合域、单一跨膜域(TM)、近膜域(JM)、两个胞内激酶域(TK1和TK2), 被激酶插入结构域(KI)、和c末端结构域分开, UniProt 条目 (Entry) P07333 (帕特尔 (Patel) 等人 2009 当前药物化学主题 (Current Topics in Medicinal Chemistry) 9:599)。将CSF-1结合到CSF-1R的胞外域上稳定受体二聚化、诱导胞内域的反式自磷酸化、并激活下游细胞质的信号转导。CSF-1R活性位点的小分子抑制剂阻断受体自磷酸化并随后阻断控制巨噬细胞存活、表达、增殖和分化的信号。

[0009] CSF-1R调节单细胞存活、增殖和分化以及巨噬细胞迁移(皮克斯利 (Pixley) 等人 2004 细胞生物学现观 (TRENDS in Cell Biology), 14:628)。CSF-1R的天然配体已经被鉴定为CSF-1和IL-34。CSF-1R在骨髓单细胞性谱系细胞(包括造血祖细胞、组织巨噬细胞、未成熟B细胞)中表达, 这一点已经牵涉于RA致病机制中(汉密尔顿 (Hamilton) 2008 免疫学自然综述 (Nature Reviews Immunology) 8:533)。已知CSF-1R的活化在大量的疾病(包括, 但不限于, RA、克罗恩病 (Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎和癌症)中发挥作用(托 (Toh) 等人 2014 关节炎和风湿病学 (Arthritis & Rheumatology) 66:2989; 休谟 (Hume) 等人 2012 血液 (Blood) 119:1810 和坎贝尔 (Campbell) 等人 2000 白细胞生物学杂志 (Journal of Leukocyte Biology) 68:144)。天然配体、CSF-1和IL-34在RA患者的滑膜中高度表达, 并且在RA患者的血清和滑液中的CSF-1水平升高, 并且CSF-1水平与疾病活性相关(法尔斯坦

(Firestein)等人1988实验医学杂志(Journal of Experimental Medicine)168:1573;川治(Kawaji)等人1995Nippon Ika Daigaku Zasshi 62:260;Ritchlin等人1994斯堪的纳维亚免疫学杂志(Scand.J.Immunol.)40:292;竹井(Takei)等人2000免疫学杂志(J.Rheumatol.)27:894;黄(Hwang)等人2012关节炎研究和治疗(Arthritis Research&Therapy)14:R14和赫梅尔(Chemel)等人2012风湿病年鉴(Ann.Rheum.Dis.)71:150)。

[0010] 衍生自RA患者的单细胞表达升高水平的Fc γ RI、IIa和IIIa,增加CD14和氧自由基,并降低HLA-DR(筱原(Shinohara)等人1992风湿学杂志(J.Rheumatol.)19:211)。可以在体外和体内用重组的CSF-1产生这种单细胞表型(维纳(Weiner)等人1994癌症研究(Cancer Res.)54:4084)。因此,CSF-1可以驱动RA滑膜巨噬细胞的募集、分化和存活,和髓样祖细胞的局部增生。另外地,CSF-1使巨噬细胞准备好为TNF和其他细胞因子更好地表达(花心兰(Hanamura)1997免疫药理学(Immunopharmacology)37:15)。已经有人提出CSF-1R参与慢性炎症的正反馈循环,其中巨噬细胞分泌诱导CSF-1的基质细胞表达的TNF和IL-1,导致巨噬细胞进一步扩增以及TNF和IL-1的另外的表达(哈密尔顿(Hamilton)1993柳叶刀(Lancet)342:536)。

[0011] 据报道CSF-1缺陷小鼠对胶原诱导的关节炎有抵抗力,并且在CIA的鼠模型中,显示CSF-1使疾病加重,然而中和的抗-CSF-1抗体使疾病改善(坎贝尔(Campbell)等人2000白细胞生物学杂志(Journal of Leukocyte Biology)68:144)。抗-CSF-1R单克隆抗体被显示出在RA的2个不同的动物模型中是有效的(托等人2014关节炎和风湿病学(Arthritis&Rheumatology)66:2989)。小分子抑制剂GW2580显示出抑制小鼠中LPS诱导的TNF的产生(康威(Conway)等人2005PNAS 102:16078)。另外地,有几篇关于非选择性小分子CSF-1R抑制剂显示出在关节炎的临床前疾病模型中的有效性的报道(帕尼瓜(Paniagua)等人2006临床研究杂志(J.Clin.Invest.)116:2633;康威(Conway)等人2008药理学与实验治疗学杂志(J.Pharmacol.Exp.Ther.)326:41;大野(Ohno)等人2008欧洲免疫学杂志(Eur.J.Immunol.)38:283;帕尼瓜(Paniagua)等人2010关节炎研究治疗学(Arthritis Res.Ther.)12:R32和马丹(Madan)等人2012免疫学杂志(J.Immunol.)189:4123)。

[0012] 肿瘤相关的巨噬细胞与在各种癌症中的不良预后相关并参与血管生成的促进、侵入和转移(宾格(Bingle)等人2002病理学杂志(J.Pathol.)196:254;波拉德(Pollard)2004癌症自然综述(Nat.Rev.Cancer)4:71和路易斯(Lewis)等人2006癌症研究(Cancer Res.)66:605)。具有MMTV-PyMT转基因肿瘤的CSF-1缺陷小鼠展示出巨噬细胞募集减少以及肿瘤进展至转移的速率下降(路易斯(Lewis)等人2006癌症研究(Cancer Res.)66:605)。已显示CSF-1的乳腺上皮表达修复巨噬细胞浸润并且转移性肿瘤脉管系统被表征,并已显示脉管系统的诱导是通过肿瘤相关的巨噬细胞调节的(林(Lin)等人2001实验医学杂志(J.Exp.Med.)193:727)。人类乳腺肿瘤异种移植物在具有CSF-1反义寡核苷酸(ODN-196)或小干扰RNA CSF-1siRNA和FMS siRNA)的小鼠中下调目标蛋白质并抑制乳腺肿瘤生长(比斯瓦斯(Biswas)等人2008免疫学杂志(J.Immunol.)180:2011)。在乳腺癌中FMS的表达与不良的生存性和肿瘤大小的增加相关(克鲁格(Kluger)等人2004临床癌症研究(Clin.CancerRes.)10:173;林(Lin)等人2001实验医学杂志(J.Exp.Med.)193:727;怡(Yee)等人2000抗癌研究(Anticancer Res.)20:4379)。

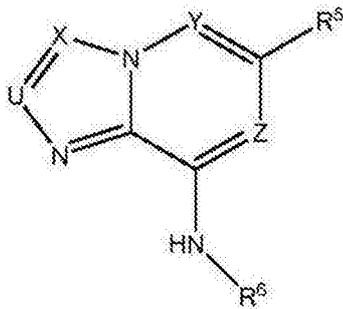
[0013] CSF-1抗体在治疗实体瘤上已显示出治疗潜力。用在MCF-7乳腺异种移植小鼠模型

中的抗-CSF1Fab抗体进行的治疗抑制肿瘤生长(保罗斯(Paulus)等人2006癌症研究(Cancer Res.) 66:4349)。CSF-1R的小分子抑制剂Ki20227,抑制转移模型中的溶骨破坏(大野(Ohno)2006分子癌症治疗法(Mol.Cancer Ther.) 5:2634)。在单独的研究中,也已显示CSF-1产生可以促进TAM的破骨细胞生成并促进肿瘤相关的骨溶解(杨(Yang)2002骨和关节外科杂志英国卷(J.Bone Joint Surg.Br.) 84:452)。

[0014] 因此CSF-1的抑制在治疗自体免疫疾病和癌症上可能具有治疗价值。

[0015] 本发明的概述

[0016] 在第一实施例中,本发明提供了具有化学式(I)的化合物



[0017]

化学式(I)

[0018] 其中

[0019] U是CR¹或N;

[0020] X是CR²或N;

[0021] Y是CR³或N;

[0022] Z是CR⁴或N;

[0023] R¹独立地是H或氘;

[0024] R²是H、氘、任选地取代的(C₁-C₃)烷基,或CF₃;

[0025] R³是H、氘或任选地取代的(C₁-C₃)烷基;

[0026] R⁴是H或氘;

[0027] R⁵是-R⁵⁰¹-L-R⁵⁰²其中

[0028] R⁵⁰¹是键、-O-、-OCH₂-、或任选地取代的(C₁-C₃)亚烷基,

[0029] L是-C(=O)-、-CH₂N(H)C(=O)-、-N(H)C(=O)-、或-N(H)S(O)₂;或

[0030] L是键并且R⁵⁰²是-CN;或

[0031] L是-L¹-L²,其中L¹是衔接至R⁵⁰¹,其中

[0032] L¹是任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的饱和的或部分饱和的杂环基、或任选地取代的饱和的或部分饱和的(C₃-C₇)环烷基并且L²是键、-CH₂N(R^a)-、-CH₂N(R^a)C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-N(R^a)S(O)₂-或-N(R^a)-;或

[0033] L¹是饱和的或部分饱和的杂环基,该杂环基包含一个或多个杂原子,其中至少一个杂原子是氮并且L²是键、C(O)或-S(O)₂;

[0034] R⁵⁰²是H、CF₃、OH、任选地取代的(C₁-C₆)烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、CN、或任选地取代的(C₃-C₆)环烯基;

[0035] R⁶是任选地取代的(C₁-C₆)烷基、任选地取代的(C₃-C₁₂)环烷基、任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、或任选地取代的杂环基;或

- [0036] R^6 是 $-R^{601}-R^{602}$,其中 R^{601} 是衔接至 $-N(H)-$ 并且
- [0037] R^{601} 是任选地取代的杂芳基;
- [0038] R^{602} 是 $N(R^a)_2$ 、任选地取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地取代的 (C_3-C_6) 环烷基、或任选地取代的杂环基;并且
- [0039] R^a 独立地是H或任选地取代的 (C_1-C_6) 烷基;
- [0040] 其条件是该化合物不是2-(3-{8-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-基氨基]-咪唑[1,2-a]吡啶-6-基}-苯基)-N-(5,5,5-三氟-4-羟基-4-甲基-戊-2-炔基)-乙酰胺。
- [0041] 在第二实施例中,本发明提供根据该第一实施例所述的化合物,其中
- [0042] U是 CR^1 或N;
- [0043] X是 CR^2 或N;
- [0044] Y是 CR^3 或N;
- [0045] Z是 CR^4 或N;
- [0046] R^1 独立地是H或氘;
- [0047] R^2 是H、氘、任选地取代的 (C_1-C_3) 烷基、或 CF_3 ;
- [0048] R^3 是H、氘或任选地取代的 (C_1-C_3) 烷基;
- [0049] R^4 是H或氘;
- [0050] R^5 是 $-R^{501}-L-R^{502}$ 其中
- [0051] R^{501} 是键、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、或任选地取代的 (C_1-C_3) 亚烷基,
- [0052] L是 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2N(H)C(=O)-$ 、 $-N(H)C(=O)-$ 、或 $-N(H)S(O)_2$;或
- [0053] L是键并且 R^{502} 是 $-CN$;或
- [0054] L是 $-L^1-L^2$,其中 L^1 是衔接至 R^{501} ,其中
- [0055] L^1 是任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的饱和的或部分饱和的杂环基、或任选地取代的饱和的或部分饱和的 (C_3-C_6) 环烷基并且 L^2 是键、 $-CH_2N(R^a)-$ 、 $-CH_2N(R^a)C(O)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2$ 或 $-N(R^a)-$;或
- [0056] L^1 是饱和的或部分饱和的杂环基,该杂环基包含一个或多个杂原子,其中至少一个杂原子是氮并且 L^2 是键、 $C(O)$ 或 $-S(O)_2-$;
- [0057] R^{502} 是H、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、 CN 、或任选地取代的 (C_3-C_6) 环烯基;
- [0058] R^6 是任选地取代的 (C_1-C_6) 烷基、任选地取代的 (C_3-C_{12}) 环烷基、任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、或任选地取代的杂环基;并且
- [0059] R^a 独立地是H或任选地取代的 (C_1-C_6) 烷基。
- [0060] 在第三实施例中,本发明提供根据前述实施例任一项中所述的化合物,其中
- [0061] L是 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2N(H)C(=O)-$ 、 $-N(H)C(=O)-$ 、或 $-S(O)_2$;并且 R^{502} 是H、 $-CH=CH_2$ 或 $-C\equiv CH$;或
- [0062] L是键并且 R^{502} 是 $-CN$;或
- [0063] L是 $-L^1-L^2$,其中 L^1 是衔接至 R^{501} ,其中
- [0064] L^1 是任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基或任选地取代的饱和的或部分饱和的 (C_3-C_6) 环烷基并且 L^2 是 $-CH_2N(R^a)-$ 、 $-CH_2N(R^a)C(O)-$ 、 $-N(R^a)C(O)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2$ 或 $-N(R^a)-$;或

[0065] L^1 是任选地取代的杂芳基、任选地取代的氮杂环庚烷基、任选地取代的氮杂环丁烷基、任选地取代的吗啉基、任选地取代的氧杂氮杂环庚烷基、任选地取代的哌啶基、任选地取代的吡咯烷基、任选地取代的四氢呋喃基、或任选地取代的四氢吡喃基,并且 L^2 是键、C(O)或-S(O)₂。

[0066] 在第四实施例中,本发明提供根据前述实施例任一项中所述的化合物,其中 R^6 是任选地取代的(C₁-C₆)烷基、任选地取代的苯基、任选地取代的二环[1.1.1]戊酯、任选地取代的1,2,4-噁二唑基、任选地取代的吡唑基、任选地取代的哒嗪基、任选地取代的吡啶基、4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮、3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮、或6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪基。

[0067] 在第五实施例中,本发明提供根据前述实施例任一项中所述的化合物,其中 R^6 任选地被一个或多个取代基取代,这个或这些取代基独立地选自(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基、任选地取代的咪唑啉酮、或吗啉基。

[0068] 在第六实施例中,本发明提供根据前述实施例任一项中所述的化合物,其中-L-R⁵⁰²形成-CN、-CH₂N(H)C(=O)CH=CH₂、-C(=O)CH=CH₂、-N(H)C(=O)CH=CH₂、-N(H)CN、或-S(O)₂CH=CH₂。

[0069] 在第七实施例中,本发明提供根据前述实施例任一项中所述的化合物,其中该化合物是

[0070] N-(3-(8-((4-吗啉代苯基)氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-5-基)苄基)丙烯酰胺;

[0071] N-(3-(8-(二环[1.1.1]戊-1-基氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-5-基)苄基)丙烯酰胺;

[0072] N-(3-(8-(二环[1.1.1]戊-1-基氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-5-基)苄基)丙烯酰胺;

[0073] 1-(3-(8-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0074] 8-((5-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮;

[0075] 1-(3-(8-((4-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0076] 1-(3-(8-((5-甲氧基哒嗪-3-基)氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0077] N-(2-(8-(二环[1.1.1]戊-1-基氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-5-基)苄基)丙烯酰胺;

[0078] 1-((3R)-3-(8-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0079] 1-((3S)-3-(8-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1,8a-二氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0080] 8-((6-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮;

- [0081] N-(3-(8-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-8-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)苄基)丙烯酰胺;
- [0082] N-(3-(8-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-8-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)苄基)丙烯酰胺;
- [0083] 1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0084] 7-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;
- [0085] 6-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;
- [0086] 8-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮;
- [0087] (S)-8-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮;
- [0088] (R)-8-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮;
- [0089] (S)-N-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-(乙磺酰基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;
- [0090] 1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0091] 1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0092] 1-(3-(8-((6-吗啉代吡嗪-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0093] 1-(3-(8-(甲基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0094] 1-(3-(8-((2-甲氧基乙基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0095] 1-(3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0096] 1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0097] 1-(3-(8-((6-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0098] 1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0099] (S)-1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;
- [0100] (R)-1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)

吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0101] 1-(3-(8-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0102] 1-(3-(8-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0103] 1-(3-(8-((3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0104] N-((1R,3S)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环己基)丙烯酰胺;

[0105] N-((1S,3S)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环己基)丙烯酰胺;

[0106] 1-(3-(8-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0107] N-((1S,3S)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环己基)氨基脒;

[0108] 3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-甲脒;

[0109] 3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲脒;

[0110] 1-(4-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)苯基)-3-甲基咪唑啉-2-酮;

[0111] 3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲脒;

[0112] N-((1R,3S)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺;

[0113] N-((1S)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺;

[0114] 3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-甲脒;

[0115] (S)-1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0116] (R)-1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0117] 1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0118] (S)-1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0119] (R)-1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0120] (S)-1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮;

[0121] 1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮;或

[0122] (R)-1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0123] 在第八实施例中,本发明提供根据前述实施例任一项中所述的化合物,其中

[0124] R^5 是 $-R^{501}-L-R^{502}$ 其中

[0125] R^{501} 是键;

[0126] L是 $-L^1-L^2$,其中 L^1 是附接至 R^{501} ,其中

[0127] L^1 是任选地取代的饱和的或部分饱和的(C_3-C_7)环烷基并且 L^2 是键 $-CH_2N(R^a)C(O)-$ 、或 $-N(R^a)C(O)-$;并且

[0128] R^{502} 是H、 CF_3 、OH、任选地取代的(C_1-C_6)烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、CN、或任选地取代的(C_3-C_6)环烯基。

[0129] 在第九实施例中,本发明提供根据前述实施例任一项中所述的化合物,其中

[0130] R^6 是任选地取代的(C_1-C_6)烷基、任选地取代的(C_3-C_{12})环烷基、任选地取代的苯基、任选地取代的吡唑基、任选地取代的6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪基、任选地取代的4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪基;或

[0131] R^6 是 $-R^{601}-R^{602}$,其中 R^{601} 是附接至 $-N(H)-$ 并且

[0132] R^{601} 是任选地取代的吡唑基、或任选地取代的吡啶基;

[0133] R^{602} 是 $N(R^a)_2$,任选地取代的(C_1-C_6)烷基、任选地取代的(C_3-C_6)环烷基、任选地取代的氮杂环丁烷基、任选地取代的吗啉基、任选地取代的哌啶基、或任选地取代的四氢吡喃基。

[0134] 在第十实施例中,本发明提供根据权利要求9所述的化合物,其中 R^1 是H。

[0135] 在第十一实施例中,本发明提供根据前述实施例任一项中所述的化合物,其中X是N或 CR^2 ,其中 R^2 是H、任选地取代的(C_1-C_3)烷基、或 CF_3 。

[0136] 在第十二实施例中,本发明提供根据前述实施例任一项中所述的化合物,其中 R^3 是H、氘或任选地取代的(C_1-C_3)烷基。

[0137] 在第十三实施例中,本发明提供根据前述实施例任一项中所述的化合物,其中U是CH。

[0138] 在第十四实施例中,本发明提供根据前述实施例任一项中所述的化合物,其中X是N。

[0139] 在第十五实施例中,本发明提供根据前述实施例任一项中所述的化合物,其中该化合物是

[0140] 4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇;

[0141] 6-环己基-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺;

[0142] 6-环己基-N-(1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]

三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-胺;

[0143] 6-环己基-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-胺;

[0144] (1R,4R)-4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)环己醇;

[0145] (1s,4s)-4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)环己醇;

[0146] 6-环己基-N-(1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-胺;

[0147] (6-环己基-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-胺;

[0148] 6-环戊基-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-胺;

[0149] 6-环己基-N-(1-异丙基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-胺;

[0150] 6-(4,4-二甲基环己基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-胺;

[0151] N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((1R,4R)-4-甲基环己基)-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-胺;

[0152] N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((1S,4S)-4-甲基环己基)-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-胺;

[0153] N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-((1R,4R)-4-(三氟甲基)环己基)-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-胺;

[0154] N-(6-环己基-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡啶 [5,1-c] [1,4] 噁嗪-2-胺;

[0155] 6-环己基-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢吡啶 [1,5-a] 吡嗪-2-基)-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡啶-8-胺;

[0156] 6-环戊基-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-胺;

[0157] 6-环戊基-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢吡啶 [1,5-a] 吡嗪-2-基)-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡啶-8-胺;

[0158] 1-(4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酮;

[0159] 4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺;

[0160] (1S,3S)-3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)环己醇;

[0161] (1R,3R)-3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)环己醇;

[0162] (1R,3S)-3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)环己醇;

[0163] (1S,3R)-3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)环己醇;

[0164] (1R,3R)-3-(8-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑 [1,5-a] 吡嗪-6-基)

环己醇；

[0165] 1-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇；

[0166] N-(6-环戊基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺；

[0167] 1-(6-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇；

[0168] 6-环己基-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺；

[0169] (1S,4S)-乙基4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己烷甲酸酯；

[0170] 6-环戊基-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺；
或

[0171] 6-环己基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺。

[0172] 在第十六实施例中，本发明提供治疗疾病的方法，该方法包括向其有需要的患者施用根据前述实施例任一项中所述的治疗有效量的化合物。

[0173] 在第十七实施例中，本发明提供根据第十六实施例所述的方法，其中该疾病是类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病 (Crohn's disease)、炎性肠病、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、银屑病性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎、间质性膀胱炎、哮喘、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、B细胞慢性淋巴细胞性淋巴瘤、多发性硬化症、慢性淋巴细胞性白血病、小淋巴细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、B细胞非霍奇金淋巴瘤、活化的B细胞样弥漫性大B细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、毛细胞白血病或淋巴母细胞性淋巴瘤。

[0174] 在第十八实施例中，本发明提供包含包装的产品的试剂盒，该包装的产品包含多种组分，将这些组分和根据第一到第十五实施例任一项中所述的化合物一起给予用于治疗自体免疫紊乱。

[0175] 在第十九实施例中，本发明提供根据第十八实施例中所述的试剂盒，其中该包装的产品包含第一到第十五实施例中所述的化合物和使用说明书。

[0176] 在第二十实施例中，本发明提供一种药物组合物，该药物组合物包含根据第一到第十五实施例任一项中所述的化合物，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0177] 发明详细描述

[0178] 蛋白质激酶是具有超过500种酶的广泛而多样的类别，其包括肿瘤基因、生长因子受体、信号转导中间体、细胞凋亡相关的激酶和周期蛋白依赖性激酶。他们负责将磷酸基团转移至特异性酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸氨基酸残基，并作为他们底物性的结果被宽泛地分类为酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸激酶。

[0179] 这些蛋白质激酶代表一个大的蛋白质家族，这些蛋白质在多种多样的细胞过程的调节和细胞功能的维持上起着中心作用。这些激酶的部分的非限制性的列表包括：非受体酪氨酸激酶，例如Tec家族 (BTK、ITK、Tec、ETK/BMX&RLK/TXK)、Janus激酶家族 (Jak1、Jak2、Jak3和Tyk2)；融合激酶，例如BCR-Ab1、黏着斑激酶 (FAK)、Fes、Lck和Syk；受体酪氨酸激酶，例如、表皮生长因子受体 (EGFR)、血小板衍生的生长因子受体激酶 (PDGF-R)、干细胞因子的

受体激酶、c-kit、肝细胞生长因子受体、c-Met和成纤维细胞生长因子受体,FGFR3;和丝氨酸/苏氨酸激酶,例如b-RAF、有丝分裂原激活蛋白激酶(例如,MKK6)和SAPK2B。在许多疾病状态中观察到异常激酶活性,所述疾病状态包括良性和恶性增生性紊乱以及由于免疫系统和神经系统的不当活化导致的疾病。本发明的新颖化合物抑制一种或多种蛋白激酶的活性,并且因此有望用于治疗激酶介导的疾病。

[0180] 布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)是非受体酪氨酸激酶,其在许多造血细胞(包括B细胞、血小板、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞和中性粒细胞以及参与骨破坏的破骨细胞)中的免疫受体信号(BCR、FcεR、FcγR、DAPI2、Dectin-1、GPVI等)中具有关键作用(参见布鲁纳(Brunner)等人,2005组织学与组织病理学(Histol.Histopathol.),20:945,默罕穆德(Mohamed)等人,2009免疫学综述,228:58)。已知在BTK中的突变导致人类X连锁无丙种球蛋白血症(XLA)以及小鼠X连锁免疫缺陷(Xid),这两种疾病的特点是有限的B-细胞增殖和下降的抗体滴度(琳德沃(Lindvall)等人,2005免疫学综述,203:200)。在多个细胞类型中的BTK的组合作用使其成为针对自体免疫疾病的有吸引力靶标。BTK与其他Tec家族激酶(ITK、Tec、ETK/BMX&RLK/TXK)具有的序列同源性相关。

[0181] 在B淋巴细胞中,BTK是B细胞发育以及B细胞受体(BCR)接合之后的Ca²⁺动员所必需的(汗(Khan)等人,1995免疫力(Immunity)3:283;詹妮伟(Genevier)等人,1997临床实验免疫(Clin.Exp.Immun.),110:286),其中认为BTK位于Src家族激酶(例如Lyn)、Syk&PI3K的下游。BTK已经被显示出对于胸腺依赖性和胸腺非依赖性2型抗原反应都是重要的(汗(Khan)等人,免疫力(Immunity)1995;3:283)。在肥大细胞中,使用BTK小鼠敲除进行的研究(哈他(Hata)等人,1998实验医学杂志(J.Exp.Med.),187:1235;施密特(Schmidt)等人,2009欧洲免疫学杂志(Eur.J.Immun.),39:3228)指出了BTK在FcεRI诱导的信号转导、组胺释放和细胞因子(例如TNF、IL-2、和IL-4)的产生中的作用。在血小板中,BTK对于通过对胶原做出反应的糖蛋白VI(GPVI)受体进行的信号转导是重要的并显示出促进血小板聚集和促进成纤维细胞样滑膜细胞产生细胞因子(舒(Hsu)等人,2013免疫学通讯(Immun.Letters),150:97)。在单细胞和巨噬细胞中,BTK的作用在FcγRI诱导的信号转导中被调用并且也可以在To11样受体诱导的细胞因子反应(包括TLR2,TLR4,TLR8&TLR9)中发挥作用(霍伍德(Horwood)等人,2003实验医学杂志(J.Exp.Med.),197:1603;霍伍德(Horwood)等人,2006免疫学杂志(J.Immunol.),176:3635;佩雷斯德迭戈(PerezdeDiego)等人,2006过敏性临床免疫学(Allerg.Clin.Imm.),117:1462;多伊尔(Doyle)等人,2007生物化学杂志(J.Biol.Chem.),282:36959;哈桑(Hasan)等人,2007免疫学(Immunology),123:239;索克热瓦(Sochorava)等人,2007血液(Blood),109:2553;李(Lee)等人,2008,生物化学杂志(J.Biol.Chem.),283:11189)。

[0182] 因此,BTK的抑制有望介入炎症反应的几个重要的节点,这些节点产生自体免疫反应的有效抑制。由于涉及B-细胞受体活化、抗体-Fc受体相互作用和GPVI受体信号转导的此类疾病可以通过用BTK抑制剂治疗进行调节。BTK抑制有可能同时作用于自体免疫疾病的起始(通过阻断BCR信号转导)和效应期(通过撤销FcεR对巨噬细胞、嗜中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、和肥大细胞的信号转导)。此外,通过抑制破骨细胞成熟阻断BTK将提供另外的益处并且因此减轻与类风湿性关节炎相关的骨侵蚀和整体的关节破坏。抑制BTK在治疗以下大量的炎性和过敏性疾病中是有用的-例如(但不限于),类风湿性关节炎(RA)、系统性红斑狼疮

(SLE)、多发性硬化症 (MS) 和 I 型超敏反应 (例如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、特异性皮炎、过敏性哮喘和全身性过敏反应)。关于靶向 BTK 作为炎性疾病和自体免疫紊乱以及白血病和淋巴瘤的治疗的综述, 参见坤和卡其 (Uckun & Qazi), 2010 治疗术专利专家评论 (Expert Opin. Ther. Pat.), 20:1457。因为 BTK 在造血系统癌症中高度表达并且 BTK 依赖的信号转导被认为在这些癌症中失调, 所以 BTK 抑制剂有望成为对于 B 细胞淋巴瘤/白血病和其他肿瘤性疾病 (例如 (但不限于) 急性淋巴母细胞性白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、非霍奇金 (non-Hodgkin's) 淋巴瘤 (NHL)、小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL)、和急性骨髓样白血病 (关于综述, 参见巴吉和伊莱亚斯 (Buggy & Elias) 2012 国际免疫学综述 (Int Rev Immunol.) 31:119)) 的有用的治疗。总的来说, BTK 抑制剂提供了治疗大量的炎性疾病和免疫学紊乱以及血液性癌症的强有力的方法。

[0183] 所有激酶结合一个共同的分子, ATP, 并且因此具有结构上相似的结合口袋 (binding pocket)。因此, 对于任何激酶抑制剂的挑战之一是, 由于结合口袋的同源性, 这些激酶倾向于抑制不止一种激酶。例如, 星形孢菌素, 一种很好地表征的混杂的激酶抑制剂已显示出抑制至少 253 种人类蛋白激酶组中具有 $<3M$ 的 k_d 的激酶 (参见自然生物技术 (Nature Biotechnology), 2008, 26, p.127)。另外地, 已知几种投放市场的激酶抑制剂抑制超过一种目的激酶, 例如伊马替尼 (格列卫 (Gleevec®)) 靶向 ABL、ARG、PDGFR- α/β 和 c-KIT 激酶, 索拉非尼 (多吉美 (Nexavar®)) 靶向 B-RAF、VEGFR、PDGFR- α/β , FLT3 和 c-KIT 并且舒尼替尼 (索坦 (Sutent®)) 靶向 VEGFR、PDGFR、CSF-1R、FLT3 和 c-KIT (自然·评论·药物发现 (Nature Reviews Drug Discovery) 2011, 10, 111)。

[0184] 已知用作药物治疗时, 抑制在人类蛋白激酶组中的某些激酶具有不理想的效果。例如, 大量激酶靶向已经牵涉于在目前市场上的激酶抑制剂的心脏毒性谱中发挥作用。这些激酶包括但不限于 VEGFR2、PI3K、AKT、PDGFR- α/β 、AMPK、GSK3、ERKs、CDK2、Aurora、PLK、JNK、CAMKII $<$ PDK1、mTOR、LKB1、CAMKK、MEK1/2、PKA、PKC α 、RAF1、B-RAF、EGFR、ERBB2、c-Kit、ABL、ARG、JAK2、FAK、DMPK、LTK、ROCK、LKB1、LDB3、PIM、GRK2、GRK5、ASK1、和 PTEN (参见自然综述药物发现 (Nature Reviews Drug Discovery) 2011, 10:111)。来自投放市场的激酶抑制剂的一个实例是, 在用舒尼替尼的临床试验中, 发现患者患高血压的风险增加 (参见柳叶刀 (The Lancet) 2006, 368:1329; 以及临床肿瘤学杂志 (J. Clin. Oncol.) 2009, 27:3584)。随后的关于针对升高的高血压的机制的研究表明, 虽然 PDGFR 和 VEGFR 可能发挥作用, 但脱靶激酶抑制, 例如 AMPK, 也可能会有助于舒尼替尼的患高血压风险增加 (最新高血压报告 (Curr. Hypertens. Rep.) 2011, 13:436)。另外地, 有已经提交的专利申请 US 2011/0212461, 是关于预测心脏毒性的一种方法, 该方法基于相对于一系列激酶的活性, 这些激酶包括: KIT、FYN、PDGFR β 、FGR、LCK、Ephrin 受体 B2、FRK、ABL1、PDGFR1 α 、HCK、ABL2、LYN、ZAK、YES1、MAP4K4、PKN1、BRAF、DDR2、MAP4K5 和 STK24。因此, 具有选择性谱的激酶抑制剂 (Btk 或 CSF-1R 激酶) 的鉴定是希望的。本发明的化合物对于 Btk 或 CSF-1R 超过其他激酶的抑制是选择性的。

[0185] 许多激酶, 无论是受体或非受体酪氨酸激酶还是 S/T 激酶已被发现参与涉及无数病理状况 (包括免疫调节、炎症、或增生性紊乱例如癌症) 的细胞信号转导通道。

[0186] 许多自体免疫性疾病和与慢性炎症相关的疾病、以及急性反应均与一种或多种细胞因子的过度的或失调的产生或活性相关联。

[0187] 本发明的这些化合物在治疗以下疾病上是有用的：类风湿性关节炎、哮喘、过敏性哮喘、骨关节炎、幼年型关节炎、强直性脊柱炎、眼部病症、间质性膀胱炎、癌症、实体瘤、肉瘤、纤维肉瘤、骨瘤、黑素瘤、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、畸胎瘤、超敏反应、运动过度性运动障碍、超敏肺炎、高血压、运动功能减退性运动障碍、主动脉和外周动脉瘤、下丘脑-垂体-肾上腺轴评估、主动脉夹层、动脉高血压、动脉硬化、动静脉瘘、共济失调、脊髓小脑退化、链球菌肌炎、小脑结构损伤、亚急性硬化性全脑炎、晕厥、心血管系统梅毒、全身性过敏反应、全身炎症反应综合征、全身发病型幼年类风湿性关节炎、T细胞或FABALL、毛细血管扩张、血栓闭塞性脉管炎、移植、创伤/出血、III型超敏反应、IV型超敏、不稳定性心绞痛、尿毒症、尿脓毒血症、荨麻疹、心脏瓣膜病、静脉曲张、血管炎、静脉疾病、静脉血栓、室颤、病毒性和真菌性炎症、病毒性脑炎/无菌性脑膜炎、生命攸关的嗜血细胞综合征(vital-associated hemaphagocytic syndrome)、韦尼克-科尔萨科夫综合征、威尔逊氏病、任何器官或组织的异种移植排斥反应、心脏移植排斥反应、血色病、血液透析、溶血性尿毒症综合征/血栓性血小板减少性紫癜、出血、特发性肺纤维化、抗体介导的细胞毒性、虚弱、婴儿型脊肌萎缩症、主动脉炎症、A型流感、电离辐射暴露、虹膜睫状体炎/葡萄膜炎/视神经炎、幼年型脊髓性肌萎缩、淋巴瘤、脊髓瘤、白血病、恶性腹水、造血系统癌症、糖尿病性的病症(例如胰岛素依赖型糖尿病型青光眼、糖尿病性视网膜病或微血管病)、镰状细胞贫血、慢性炎症、肾小球肾炎、移植排斥反应、莱姆病、希佩尔林道(vonHippel-Lindau)病、天疱疮、佩吉特病(Paget's disease)、纤维化、结节病、肝硬化、甲状腺炎、高粘度综合征、奥斯勒-韦伯-朗迪病、慢性闭塞性肺病、(烧伤、创伤、辐射、中风、缺氧、缺血、卵巢过度刺激综合征、灌流后综合征、泵后综合征、心肌梗死后心切开术综合征、子痫、月经过多、子宫内膜异位、肺动脉高压、婴幼儿血管瘤、或(单纯性疱疹、带状疱疹、人类免疫缺陷病毒、副痘病毒、原生动物或弓形虫引起的)炎症之后出现的)哮喘或水肿、进行性核上性麻痹、原发性肺动脉高压、放射疗法、雷诺氏现象、雷诺氏病、雷弗素姆病、常规窄QRS心动过速、肾血管性高血压、限制性心肌病、肉瘤、老年性舞蹈病、路易体型老年痴呆、休克、皮肤移植、皮肤改变综合征、眼部或黄斑水肿、新生血管性眼病、巩膜炎、放射状角膜切开术、葡萄膜炎、玻璃体炎、近视、视盘先天性小凹、慢性视网膜脱落、激光治疗后综合征、结膜炎、斯特格氏病、伊尔斯氏病(Eales disease)、视网膜病、黄斑性退化、再狭窄、缺血/再灌注损伤、缺血性中风、血管闭塞、颈动脉阻塞性疾病、溃疡性结肠炎、炎性肠病、肠易激综合征、多尿症(diabetes)、糖尿病(diabetes mellitus)、胰岛素依赖性糖尿病、过敏性疾病、皮炎硬皮病、移植物抗宿主疾病、器官移植排斥反应(包括但不限于骨髓和实体器官排斥反应)、与器官移植相关的急性或慢性免疫紊乱、结节病、弥漫性血管内凝血、川崎病、肾病综合征、慢性疲劳综合征、韦格纳氏肉芽肿病、过敏性紫癜、肾显微镜血管炎(microscopic vasculitis of the kidneys)、慢性活动性肝炎、炎症性休克、毒性休克综合征、脓毒症综合征、恶病质、炎症性疾病、寄生虫病、获得性免疫缺陷综合征、急性横贯性脊髓炎、亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's chorea)、中风、原发性胆硬化、溶血性贫血、恶性肿瘤、爱迪生氏病(Addison's disease)、特发性阿狄森氏病、散发的多腺体缺陷I型和多腺体缺陷II型、施密特氏综合征(Schmidt's syndrome)、成人(急性)呼吸窘迫综合征、脱发、斑秃、血清阴性关节病、关节病、莱特尔病(Reiter's disease)、银屑病关节病、溃疡性结肠炎性关节病、肠病性滑膜炎、衣原体、耶尔森氏菌和沙门氏菌相关的关节病、动脉粥样硬化性疾病/动脉粥样

硬化、特异反应性过敏、自身免疫性大疱性疾病、寻常天疱疮、落叶型天疱疮、类天疱疮、线状IgA病、自体免疫性溶血性贫血、库姆斯(Coombs)阳性溶血性贫血、获得性恶性贫血、幼年型恶性贫血、外周血管疾病、腹膜炎、恶性贫血、肌痛性脑炎/肌痛性脑脊髓炎、慢性皮肤粘膜念珠菌病、巨细胞动脉炎、原发性硬化性肝炎、隐源性自身免疫性肝炎、获得性免疫缺陷疾病综合征、获得性免疫缺陷相关疾病、甲肝、乙肝、丙肝、希氏束心律失常、HIV炎症/HIV神经病、常见多变型免疫缺陷病(常见多变型低伽玛球蛋白血症)、扩张型心肌病、女性不育症、卵巢功能衰竭、卵巢功能早衰、纤维化肺疾病、慢性伤口愈合、隐源性纤维化肺肺炎、炎症后间质性肺病、间质性肺炎、卡氏肺孢子虫肺炎、肺炎、结缔组织疾病相关的间质性肺病、混合性结缔组织疾病、相关肺病、全身性硬化相关的间质性肺病、类风湿性关节炎相关的间质性肺病、系统性红斑狼疮相关的肺病、皮炎/多肌炎相关的肺病、干燥综合征相关的肺病、强直性脊柱炎相关的肺病、血管炎肺弥漫性疾病、含铁血黄素沉着病相关的肺病、药物诱发的间质性肺病、放射性纤维病、闭塞性细支气管炎、慢性嗜酸性粒细胞肺炎、淋巴细胞浸润性肺病、炎症后间质性肺病、痛风性关节炎、自体免疫性肝炎、1型自体免疫性肝炎(经典自体免疫或狼疮样肝炎)、2型自体免疫肝炎(抗-LKM抗体肝炎)、自体免疫介导的低血糖症、B型胰岛素抵抗伴有黑棘皮病、甲状腺旁腺功能减退症、与器官移植相关的急性免疫紊乱、与器官移植相关的慢性免疫紊乱、骨关节炎、原发性硬化性胆管炎、1型银屑病、2型银屑病、特发性白细胞减少症、自体免疫性嗜中性白血球减少症、肾病NOS、肾小球性肾炎、肾显微镜下血管炎(microscopic vasculitis of the kidneys)、莱姆病、盘状红斑性狼疮、特发性男性不育症或NOS、精子自体免疫、多发性硬化症(所有亚型)、交感性眼炎、继发于结缔组织疾病的肺动脉高压、急性和慢性疼痛(不同形式的疼痛)、古德帕斯彻氏综合征(Goodpasture's syndrome)、结节性多动脉炎的肺部表现、急性风湿热、类风湿性脊柱炎、斯提耳氏病、全身性硬化、干燥综合征、高安氏病/动脉炎、自体免疫性血小板减少、毒性、移植、和涉及不当血管生成的疾病(例如糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病变、由于年龄-相关的黄斑变性导致的脉络膜新生血管、以及人类中婴幼儿血管瘤)。另外,这些化合物在以下紊乱治疗中是有用的:例如腹水、积液和渗出物,包括例如黄斑水肿、脑水肿、急性肺损伤、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、增生性病变(如再狭窄)、纤维化病变(如肝硬化和动脉粥样硬化)、系膜细胞增生性病变(如糖尿病性肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、和肾小球病)、心肌血管生成、冠状动脉和大脑侧支、缺血性肢体血管生成、缺血/再灌注损伤、消化性溃疡螺旋杆菌相关疾病、病毒诱发的血管生成紊乱、子痫、月经过多、猫爪热、发红、新生血管性青光眼和视网膜病变(如与糖尿病性视网膜病、新生儿视网膜病、或年龄相关的黄斑变性相关的那些)。另外,这些化合物能用做活性剂来对抗过度增生性紊乱例如甲状腺增生(特别是格雷夫斯病(Grave's disease))和囊肿(例如卵巢间质血管强化,其特征是多囊性卵巢综合征(Stein-Leventhal syndrome)和多囊性肾病,因为这些疾病需要血管细胞的增生用于生长和/或转移)。

[0188] 在又其他实施例中,在此描述的这些化合物能用于治疗癌症,例如,B细胞增生性紊乱,这些紊乱包括但不限于弥漫性大B细胞淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤,慢性淋巴细胞性淋巴瘤,慢性淋巴细胞性白血病,B细胞幼淋巴细胞性白血病,淋巴浆性淋巴瘤/瓦尔登斯特伦(Waldenström)巨球蛋白血症,脾边缘区淋巴瘤,浆细胞骨髓瘤,浆细胞瘤,结外边缘区B细胞淋巴瘤,结节边缘区B细胞淋巴瘤,套细胞淋巴瘤,纵膈(胸腺的)大B细胞淋巴瘤,血

管内大B细胞淋巴瘤,原发性积液性淋巴瘤,伯基特(Burkitt)淋巴瘤/白血病,淋巴瘤样肉芽肿病,胰腺癌,实体或血液肿瘤,良性或恶性肿瘤,脑癌,肾癌(如肾细胞癌(RCC)),鳞状细胞癌,唾液腺癌,肝、肾上腺、膀胱、乳房、胃、胃肿瘤、卵巢、结肠、直肠、前列腺、胰腺、肺、阴道、子宫内膜、宫颈、睾丸、生殖泌尿道、食管、喉、皮肤、骨或甲状腺肉瘤,成胶质细胞瘤,成神经细胞瘤,多发性骨髓瘤或胃肠癌(特别地结肠癌或结肠直肠癌或颈部和头部肿瘤),表皮增生,银屑病,前列腺增生,肿瘤,上皮特征的瘤形成(neoplasia of epithelial character),腺瘤,腺癌,角化棘皮瘤,表皮样癌,大细胞癌,非小细胞肺癌,淋巴瘤(包括,例如,非霍奇金淋巴瘤(NHL)和霍奇金淋巴瘤(也称作霍奇金(Hodgkin's)或霍奇金病(Hodgkin's disease))),乳腺癌,滤泡性癌,未分化性癌,乳头癌,精原细胞瘤,黑素瘤,或白血病。

[0189] 在又其他实施例中,在此描述的这些化合物能用于治疗白塞氏病(Behcet's disease)、骨质疏松、骨癌、和骨转移、全身性硬化、接触性皮炎和其他湿疹样皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔藓、大疱性表皮松解症、血管性水肿、血管炎、皮肤性嗜酸粒细胞增多、或春季结膜炎。

[0190] 在又其他实施例中,在此描述的这些化合物能用于治疗特征为鼻粘膜炎症的那些病症,包括急性鼻炎,过敏性、萎缩性鼻炎,以及慢性鼻炎(包括干酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、脓性鼻炎、干性鼻炎和药物性鼻炎);膜性鼻炎(包括格鲁布性、纤维性和假膜性鼻炎以及淋巴结核性鼻炎)、季节性鼻炎(包括神经性鼻炎(枯草热)和血管运动性鼻炎)、肉瘤样病、农民肺及相关疾病、纤维样肺、和特发性间质性肺炎。

[0191] 本发明中具有化学式(I)的化合物可以单独使用或与另外的试剂(例如,治疗剂)组合使用,所述另外的试剂是由技术人员出于预期目标选择的。例如,该另外的试剂可以是治疗剂,该治疗剂在本领域公认为对于治疗用本发明的化合物治疗的疾病或症状是有用的。另外的试剂也可以是赋予治疗组合物有利属性的试剂,例如影响组合物粘度的试剂。

[0192] 应该进一步被理解的是,将要被包括在本发明中的这些组合是对其预期目标有用的组合物。下述的试剂只是为了进行说明,不起任何限定作用。作为本发明一部分的所述组合可以是本发明的化合物和至少一种选自下述的试剂。该组合也可以包括一种以上其他药物,例如两种或三种其他药物,只要这样的组合形成的组合物能够实现其预定作用。

[0193] 优选的组合是一种或多种非类固醇类抗炎药,也称作NSAID,NSAID包括如布洛芬等药物。其他优选的组合是皮质类固醇,包括泼尼松龙;当结合本发明的化合物治疗患者时,通过逐渐减少所需的类固醇剂量降低或甚至消除类固醇使用的熟知的副作用。可以与本发明具有化学式(I)的化合物组合的针对类风湿性关节炎的治疗剂的非限制性实例包括以下各项:一种或多种细胞因子抑制性抗炎药(CSAID);其他人类细胞因子或生长因子的抗体或拮抗剂,例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、干扰素、EMAP-II、GM-CSF、FGF、MMP-13和PDGF。本发明的化合物可以与细胞表面分子(例如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80(B7.1)、CD86(B7.2)、CD90、CTLA或它们的包括CD154(gp39或CD40L)的配体的抗体组合。

[0194] 治疗剂的优选的组合可以在自体免疫和随后的炎症级联中的不同的点介入;优选的实例包括TNF拮抗剂如嵌合的、人源化的或人类TNF抗体、D2E7(美国专利6,090,382,HUMIRATM)、CA2(REMICADETM)、SIMPONITM(戈利木单抗)、CIMZIATM、ACTEMRATM、CDP571、和可溶

的p55或p75TNF受体、其衍生物(p75TNFR1gG (ENBREL™) 或p55TNFR1gG (Lenercept)、并且还有TNF α 转化酶(TACE)抑制剂;出于相同的原因,类似地,IL-1抑制剂(白细胞介素-1-转换酶抑制剂,IL-1RA等)可以是有效的。其他优选的组合包括白细胞介素11。又其他优选的组合是自体免疫反应的其他的因素,其中这些组合与IL-18功能并行起作用、依赖于IL-18功能起作用或与IL-18功能合作起作用;尤其优选的是IL-12拮抗剂,包括IL-12抗体和可溶的IL-12受体,或IL-12结合蛋白。已显示IL-12和IL-18具有重叠但是独特的功能,并且这两者的拮抗剂的组合是最有效的。又另一个优选的组合是非消耗性抗-CD4抑制剂。又其他优选的组合包括共刺激通道CD80 (B7.1) 或CD86 (B7.2) 的拮抗剂,这些拮抗剂包括抗体、可溶性受体或拮抗剂性配体。

[0195] 本发明中具有化学式(I)的化合物也可以与以下试剂组合,例如:氨甲喋呤、6-巯基嘌呤、咪唑硫嘌呤、柳氮磺胺吡啶、美沙拉秦、奥沙拉秦、羟化氯喹、青霉胺、金硫苹果酸根(肌内和口服的)、咪唑硫嘌呤、秋水仙素、皮质类固醇(口服的、吸入的和局部注射)、 β -2肾上腺素能受体激动剂(沙丁胺醇、特布他林、沙美特罗)、黄嘌呤类(茶碱、氨茶碱)、色甘酸钠、奈多罗米、酮替芬、异丙托胺和氧托溴铵、环孢菌素、FK506、帕雷霉素、霉酚酸酯、来氟米特、NSAID(例如,布洛芬)、皮质类固醇(例如,泼尼松龙)、磷酸二酯酶抑制剂、腺苷激动剂、抗血栓形成剂、补体抑制剂、肾上腺素剂、通过促炎性细胞因子(例如TNF α 或IL-1(例如,NIK、IKK、JAK1、JAK2、JAK3、p38或MAP激酶抑制剂))介入信号转导的试剂、IL-1 β 转换酶抑制剂、T-细胞信号转导抑制剂(例如激酶抑制剂)、金属蛋白酶抑制剂、柳氮磺吡啶、6-巯基嘌呤、血管紧张素转换酶抑制剂、可溶的细胞因子受体及其衍生物(例如可溶的p55或p75TNF受体和衍生物p75TNFR1gG (Enbrel™) 和p55TNFR1gG (Lenercept), sIL-1RI, IL-1RII, sIL-6R)、抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13和TGF β)、塞来昔布、叶酸、硫酸羟化氯喹、罗非考昔、依那西普、英夫利昔、萘普生、伐地考昔、柳氮磺吡啶、甲基泼尼松龙、美洛昔康、甲基泼尼松龙乙酸盐、酸金钠、阿司匹林、曲安奈德、萘磺酸丙氧芬/对乙酰氨基酚、叶酸、萘丁美酮、双氯芬酸钠、吡咯西康、依托度酸、双氯芬酸钠、奥沙普秦、羟考酮HCl、酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚、双氯芬酸钠/米索前列醇、芬太尼、阿那白芷素(anakinra)、曲马多HCl、双水杨酯、苏林酸、氰钴胺/fa/吡哆醇、对乙酰氨基酚、阿仑膦酸钠、泼尼松龙、硫酸吗啡、盐酸利多卡因、吡啶美辛、氨基葡萄糖sulf/软骨素、阿米替林HCl、磺胺嘧啶、羟考酮HCl/对乙酰氨基酚、奥洛他定HCl米索前列醇、萘普生钠、奥美拉唑、环磷酰胺、利妥昔单抗、托法替尼、IL-1TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18BP、抗-IL-12、抗-IL15、BIRB-796、SCI0-469、VX-702、AMG-548、VX-740、罗氟司特、IC-485、CDC-801、S1P1激动剂(例如FTY720)、PKC家族抑制剂(例如鲁伯斯塔或AEB-071)和美索不达名。优选的组合包括氨甲喋呤或来氟米特,并且在中度或重度类风湿性关节炎的病例中,如以上提到的,包括环孢菌素和抗-TNF抗体。

[0196] 可以与本发明具有化学式(I)的化合物组合的针对炎性肠病的治疗剂的非限制性实例包括以下各项:布地奈德;表皮生长因子;皮质类固醇;环孢菌素,柳氮磺吡啶;氨基水杨酸盐;6-巯基嘌呤;咪唑硫嘌呤;甲硝唑;脂加氧酶抑制剂;美沙拉秦;奥沙拉秦;巴柳氮;抗氧剂;凝血恶烷抑制剂;IL-1受体拮抗剂;抗-IL-1 β 单克隆抗体;抗-IL-6单克隆抗体;生长因子;弹性蛋白酶抑制剂;吡啶基-咪唑化合物;其他人类细胞因子或生长因子抗体或拮抗剂,例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGF、和PDGF;细胞表面分子,例如CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、

CD69、CD90或它们的配体；氨甲喋呤；环孢菌素；FK506；帕雷霉素；霉酚酸酯；来氟米特；NSAID，例如布洛芬；皮质类固醇，例如泼尼松龙；磷酸二酯酶抑制剂；腺苷激动剂；抗血栓形成剂；补体抑制剂；肾上腺素剂；通过促炎性细胞因子（例如TNF α 或IL-1（例如，NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制剂））介入信号转导的试剂；IL-1 β 转换酶抑制剂；TNF α 转换酶抑制剂；T-细胞信号转导抑制剂，例如激酶抑制剂；金属蛋白酶抑制剂；柳氮磺吡啶；咪唑硫嘌呤；6-巯基嘌呤；血管紧张素转换酶抑制剂；可溶的细胞因子受体及其衍生物（例如可溶的p55或p75TNF受体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R）和抗炎细胞因子（例如IL-4、IL-10、IL-11、IL-13和TGF β ）。可以与具有化学式(I)的化合物组合的针对克罗恩病的治疗剂的优选实例包括以下各项：TNF拮抗剂（例如抗-TNF抗体）、D2E7（美国专利6,090,382,HUMIRATM）、CA2（REMICADETM）、CDP571、TNFR-Ig构建体、(p75TNFRIgG（ENBRELTM）和p55TNFRIgG（LENERCEPTTM）抑制剂以及PDE4抑制剂。具有化学式(I)的化合物可以与以下各项组合：皮质类固醇，例如布地奈德和地塞米松；柳氮磺吡啶、5-对氨基水杨酸；奥沙拉秦；和干扰促炎性细胞因子合成或作用的试剂，例如IL-1，例如IL-1 β 转换酶抑制剂和IL-1ra；T细胞信号转导抑制剂，例如酪氨酸激酶抑制剂；6-巯基嘌呤；IL-11；美沙拉嗪；泼尼松；咪唑硫嘌呤；巯基嘌呤；英夫利昔；甲基泼尼松琥珀酸钠；地芬诺酯/硫酸阿托品；盐酸洛哌丁胺；甲氨蝶呤；奥美拉唑；叶酸；环丙沙星/右旋糖-水；酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚；盐酸四环素；醋酸氟轻松；甲硝唑；硫柳汞/硼酸；考来烯胺/蔗糖；环丙沙星盐酸盐；硫酸萘苄碱；哌替啶盐酸盐；咪达唑仑盐酸盐；羟考酮HCl/对乙酰氨基酚；异丙嗪盐酸盐；磷酸钠；磺胺甲恶唑/甲氧苄啶；塞来昔布；聚卡波非；萘磺酸丙氧芬；氢化可的松；多种维生素；巴柳氮二钠；磷酸可待因/对乙酰氨基酚；考来维仑HCl；氰钴胺；叶酸；左氟氧沙星；甲基泼尼松龙；那他珠单抗和干扰素- γ 。

[0197] 可以与具有化学式(I)的化合物组合的针对多发性硬化症的治疗剂的非限制性实例包括以下各项：皮质类固醇；泼尼松龙；甲基泼尼松龙；咪唑硫嘌呤；环磷酰胺；环孢菌素；甲氨蝶呤；4-氨基吡啶；替扎尼定；干扰素- β 1a（阿沃纳斯（AVONEX[®]））；拜耳基因（Biogen）；干扰素- β 1b（倍泰龙（BETASERON[®]））；奇隆（Chiron）/伯莱克斯（Berlex）；干扰素 α -n3（干扰素科学（Sciences）/藤本（Fujimoto））、干扰素- α （阿尔法韦士曼（Alfa Wassermann）/J&J）、干扰素 β 1A-IF（雪兰诺（Serono）/吸入疗法（Inhale Therapeutics））、Peg干扰素 α 2b（由恩综（Enzon）/先灵葆雅（Schering-Plough））、共聚物1（Cop-1；克帕松（克帕松[®]））；梯瓦制药产业公司（Teva Pharmaceutical Industries, Inc.）；高压氧；静脉内免疫球蛋白；克拉屈滨；其他人类细胞因子或生长因子的抗体或拮抗剂以及他们的受体，例如TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGF、和PDGF。具有化学式(I)的化合物可以与细胞表面分子（例如CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90或它们的配体）的抗体相组合。具有化学式(I)的化合物也可以与以下各项试剂组合：例如氨甲喋呤、环孢菌素、FK506、帕雷霉素、霉酚酸酯、来氟米特、S1P1激动剂、NSAID（例如布洛芬）、皮质类固醇（例如泼尼松龙）、磷酸二酯酶抑制剂、腺苷激动剂、抗血栓形成剂、补体抑制剂、肾上腺素剂、通过促炎性细胞因子（例如TNF α 或IL-1（例如，NIK、IKK、p38或MAP激酶抑制剂））介入信号转导的试剂、IL-1 β 转换酶抑制剂、TACE抑制剂、T-细胞信号转导抑制剂例如激酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂、柳氮磺吡啶、咪唑硫嘌呤、6-巯基嘌呤、血管紧张素转换酶抑制剂、可溶的细胞因子受体及其衍生物（例如可溶的p55或p75TNF受体、sIL-1RI、sIL-

IRII、sIL-6R)和抗炎细胞因子(例如IL-4、IL-10、IL-13和TGF β)。

[0198] 可以与具有化学式(I)的化合物组合的针对多发性硬化症的治疗剂的优选的实例包括以下各项:干扰素- β ,例如IFN β 1a和IFN β 1b;克帕松、皮质类固醇、半胱氨酸蛋白酶抑制剂(例如半胱氨酸蛋白酶-1抑制剂)、IL-1抑制剂、TNF抑制剂、以及CD40配体和CD80的抗体。

[0199] 具有化学式(I)的化合物也可以与以下各项试剂组合,例如:阿仑单抗、屈大麻酚、赛尼哌、米托蒽醌、扎利罗登盐酸盐、氨吡啶、格拉替雷乙酸盐、那他珠单抗、sinnabidol、 α -immunokine NNS03、ABR-215062、AnergiX、MS、趋化因子受体拮抗剂、BBR-2778、卡拉古阿林(calagualine)、CPI-1189、LEM(米托蒽醌脂质体)、THC、CBD(大麻素激动剂)、MBP-8298、美索不达名(PDE4抑制剂)、MNA-715、抗-IL-6受体抗体、怒若瓦卡斯疫苗(neurovax)、吡非尼酮同素异形体1258(RDP-1258)、sTNF-R1、他仑帕奈、特立氟胺、TGF- β 2、替他莫泰、VLA-4拮抗剂(例如TR-14035、VLA4Ultrahaler、Antegran-ELAN/拜耳基因(Biogen))、干扰素 γ 拮抗剂和IL-4激动剂。

[0200] 可以与具有化学式(I)的化合物组合的针对强直性脊柱炎的治疗剂的非限制性实例包括以下各项:布洛芬、双氯芬酸钠、米索前列醇、萘普生、美洛昔康、吡罗昔康、双氯芬酸钠、塞来昔布、罗非考昔、柳氮磺吡啶、氨甲喋呤、咪唑硫嘌呤、盐酸米诺环素、强的松、和抗-TNF抗体、D2E7(美国专利6,090,382;HUMIRATM)、CA2(REMICADETM)、CDP571、TNFR-Ig构建体、(p75TNFR1gG(ENBRELTM)和p55TNFR1gG(LENERCEPTTM))。

[0201] 可以与具有化学式(I)的化合物组合的针对哮喘的治疗剂的非限制性实例包括以下各项:沙丁胺醇、沙美特罗/氟替卡松、孟鲁司特钠、氟替卡松丙酸盐、布地奈德、强的松、沙美特罗昔萘酸盐、左旋沙丁胺醇HCl、沙丁胺醇硫酸盐/异丙托胺、泼尼松龙磷酸钠、曲安奈德、倍氯米松二丙酸盐、异丙托胺溴化物、阿奇霉素、皮丁醇乙酸盐、泼尼松龙、无水茶碱、甲基泼尼松钠琥珀酸酯、克拉霉素、扎鲁司特、富马酸福莫特罗、流感病毒疫苗、阿莫西林三水酸、氟尼缩松、变态反应注射剂、色甘酸钠、非索非那定盐酸盐、氟尼缩松/薄荷醇、阿莫西林/克拉维酸、左氟氧沙星、吸入器辅助装置、愈创甘油醚、地塞米松磷酸钠、莫西沙星HCl、盐酸多西环素、愈创甘油醚/右美沙芬、p-麻黄素/cod/氯苯那敏、加替沙星、西替利嗪盐酸盐、糠酸莫米松、沙美特罗昔萘酸盐、苯佐那酯、头孢素苄、pe/氢可酮/氯苯那敏、西替利嗪HCl/伪麻黄碱、苯肾上腺素/cod/异丙嗪、可待因/异丙嗪、头孢丙烯、地塞米松、愈创甘油醚/伪麻黄碱、氯苯那敏胺/氢可酮、奈多罗米钠、特布他林硫酸盐、肾上腺素、甲基泼尼松龙、抗-IL-13抗体、和奥西那林硫酸盐。

[0202] 可以与具有化学式(I)的化合物组合的针对COPD的治疗剂的非限制性实例包括以下各项:沙丁胺醇硫酸盐/异丙托胺、异丙托胺溴化物、沙美特罗/氟替卡松、沙丁胺醇、沙美特罗昔萘酸盐、氟替卡松丙酸盐、强的松、无水茶碱、甲基泼尼松钠琥珀酸酯、孟鲁司特钠、布地奈德、富马酸福莫特罗、曲安奈德、左氟氧沙星、愈创甘油醚、阿奇霉素、倍氯米松二丙酸盐、左旋沙丁胺醇HCl、氟尼缩松、头孢曲松钠、阿莫西林三水酸、加替沙星、扎鲁司特、阿莫西林/克拉维酸、氟尼缩松/薄荷醇、氯苯那敏胺/氢可酮、奥西那林硫酸盐、甲基泼尼松龙、糠酸莫米松、p-麻黄素/cod/氯苯那敏、皮丁醇乙酸盐、p-麻黄素/氯雷他定、特布他林硫酸盐、噻托溴铵溴化物、(R,R)-福莫特罗、TgAAT、西洛司特和罗氟司特。

[0203] 可以与具有化学式(I)的化合物组合的针对HCV的治疗剂的非限制性实例包括以下各项:干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α con1、干扰素- α -n1、聚乙二醇化干扰素- α -2

α 、聚乙二醇化干扰素- α -2 β 、病毒唑、聚乙二醇干扰素-2b病毒唑、熊去氧胆酸、甘草酸、胸腺法新、二盐酸组胺、VX-497和通过干扰以下各项来治疗HCV的任何试剂：HCV多聚酶、HCV蛋白酶、HCV解旋酶、和HCV IRES内部核糖体进入位点。

[0204] 可以与具有化学式(I)的化合物组合的针对特异性肺纤维病的治疗剂的非限制性实例包括以下各项：强的松、咪唑硫嘌呤、沙丁胺醇、秋水仙碱、沙丁胺醇硫酸盐、地高辛、 γ 干扰素、甲基泼尼松钠琥珀酸酯、劳拉西洋、呋塞米、赖诺普利、硝酸甘油、螺旋内酯甾酮、环磷酰胺、异丙托胺溴化物、放线菌素d、阿替普酶、氟替卡松丙酸盐、左氟氧沙星、奥西那林硫酸盐、硫酸吗啡、羟考酮HCl、氯化钾、曲安奈德、无水他克莫司、钙、干扰素- α 、氨甲喋呤、霉酚酸酯和干扰素- γ -1 β 。

[0205] 可以与具有化学式(I)的化合物组合的针对心肌梗塞的治疗剂的非限制性实例包括以下各项：阿司匹林、硝酸甘油、酒石酸美托洛尔、依诺肝素钠、肝素钠、氯吡格雷二硫酸盐、卡维地洛、阿替洛尔、硫酸吗啡、美托洛尔琥珀酸酯、华法令钠、赖诺普利、单硝酸异山梨酯、地高辛、呋塞米、辛伐他汀、雷米普利、替奈普酶、嗯那普利、托拉塞米、瑞替普酶、氯沙坦钾、喹那普利盐酸盐/碳酸镁、布美他尼、阿替普酶、依那普利拉、胺碘酮盐酸盐、替罗非班HCl m-水合物、地尔硫卓盐酸盐、卡托普利、厄贝沙坦、缬沙坦、普萘洛尔盐酸盐、福辛普利钠、盐酸利多卡因、依替巴肽、头孢唑林钠、阿托品硫酸盐、氨基己酸、螺旋内酯甾酮、干扰素、索他洛尔盐酸盐、氯化钾、多库酯钠、多巴酚丁胺HCl、阿普唑仑、普伐他汀钠、阿托伐他汀钙、咪达唑仑盐酸盐、哌替啶盐酸盐、硝酸异山梨酯、肾上腺素、多巴胺盐酸盐、比伐卢定、罗索伐他汀、依泽替被/辛伐他汀、阿伐麦布、和卡里博来的。

[0206] 可以与具有化学式(I)的化合物组合的针对银屑病的非限制性实例包括以下各项：钙泊三醇、氯倍他索丙酸盐、曲安奈德、乌倍他索丙酸盐、他扎罗汀、氨甲喋呤、醋酸氟轻松、倍他米松正庚烷增强、醋酸氟轻松、阿曲汀、焦油洗发水、倍他米松戊酸酯、糠酸莫米松、酮康唑、普莫卡因/氟轻松、氢化可的松、氟氢缩松、尿素、倍他米松、氯倍他索丙酸盐/润肤剂、氟替卡松丙酸盐、阿奇霉素、氢化可的松、保湿配方、叶酸、地奈德、匹美莫司、煤焦油、二氟拉松二乙酸盐、依那西普叶酸、乳酸、甲氧沙林、hc/铋副镓/锌氧化物/雷锁辛、甲基泼尼松龙乙酸盐、强的松、防晒剂、氯氟舒松、水杨酸、地蒾酚、氯可托龙、煤萃取物、煤焦油/水杨酸、煤焦油/水杨酸/硫磺、去羟米松、安定、润肤剂、醋酸氟轻松/润肤剂、矿物油/蓖麻油/那乳孢素、矿物油/花生油、石油/肉豆蔻酸异丙酯、补骨脂素、水杨酸、肥皂/三溴沙仑、硫柳汞/硼酸、塞来昔布、英夫利昔、环孢菌素、阿法赛特、依法珠单抗、他克莫司、匹美莫司、PUVA、UVB、柳氮磺吡啶、ABT-874和羽斯特科纳单抗(ustekinumab)。

[0207] 可以与具有化学式(I)的化合物组合的针对银屑病性关节炎的治疗剂的非限制性实例包括以下各项：氨甲喋呤、依那西普、罗非考昔、塞来昔布、叶酸、柳氮磺吡啶、萘普生、来氟米特、甲基泼尼松龙乙酸盐、吡罗美辛、羟化氯喹硫酸盐、强的松、苏林酸、倍他米松正庚烷增强、英夫利昔、氨甲喋呤、叶酸、曲安奈德、双氯芬酸钠、二甲基亚砷、吡咯西康、双氯芬酸钠、酪洛酚、美洛昔康、甲基泼尼松龙、萘丁美酮、甲苯酰吡啶乙酸、钙泊三醇、环孢菌素、双氯芬酸钠/米索前列醇、醋酸氟轻松、氨基葡萄糖硫酸盐、酸金钠、酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚、布洛芬、利塞膦酸钠、磺胺嘧啶、硫鸟嘌呤、伐地考昔、阿法赛特、D2E7(美国专利6,090,382,HUMIRATM)、和依法珠单抗。

[0208] 可以与具有化学式(I)的化合物组合的针对再狭窄的治疗剂的非限制性实例包括

以下各项：帕雷霉素、紫杉醇、依维莫司、他克莫司、ABT-578、和对乙酰氨基酚。

[0209] 可以与具有化学式(I)的化合物组合的针对坐骨神经痛的治疗剂的非限制性实例包括以下各项：酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚、罗非考昔、环苯扎林HCl、甲基泼尼松龙、萘普生、布洛芬、羟考酮HCl/对乙酰氨基酚、塞来昔布、伐地考昔、甲基泼尼松龙乙酸盐、强的松、磷酸可待因/对乙酰氨基酚、曲马多HCl/对乙酰氨基酚、美他沙酮、美洛昔康、美索巴莫、盐酸利多卡因、双氯芬酸钠、加巴芬定、地塞米松、卡立普多、酮咯酸氨丁三醇、吲哚美辛、对乙酰氨基酚、安定、萘丁美酮、羟考酮HCl、替扎尼定HCl、双氯芬酸钠/米索前列醇、丙氧酚n-pap、asa/羟考/羟考酮ter、布洛芬/氢可酮bit、曲马多HCl、依托度酸、丙氧酚HCl、阿米替林HCl、卡立普多/磷酸可待因/asa、硫酸吗啡、多种维生素、萘普生钠、枸橼酸奥芬那君、和羟基安定。

[0210] 可以与具有化学式(I)的化合物组合的针对SLE(狼疮)的治疗剂的优选的实例包括以下各项：NSAID，例如双氯芬酸钠、萘普生、布洛芬、吡咯西康、吲哚美辛；COX2抑制剂，例如塞来昔布、罗非考昔、伐地考昔；抗-疟疾药物，例如羟化氯喹；类固醇，例如强的松、泼尼松龙、布地奈德、地塞米松；细胞毒素，例如咪唑硫嘌呤、环磷酰胺、霉酚酸酯、氨甲喋呤；PDE4抑制剂或嘌呤合成抑制剂，例如Cellcept®。具有化学式(I)的化合物也可以与以下各项试剂组合，例如：柳氮磺吡啶、5-对氨基水杨酸、奥沙拉秦、Imuran®和干预促炎性细胞因子(例如IL-1，例如半胱氨酸蛋白酶抑制剂如IL-1B转换酶抑制剂和IL-1ra)的合成、产生或作用的试剂。具有化学式(I)的化合物也可以与T细胞信号转导抑制剂一起使用，例如酪氨酸激酶抑制剂；或靶向T细胞活化分子的分子，例如CTLA-4-IgG或抗-B7家族抗体、抗-PD-1家族抗体。具有化学式(I)的化合物可以与IL-11或抗-细胞因子抗体组合，例如佛诺妥珠单抗(fonotolizumab)(抗-IFN γ 抗体)，或抗-受体抗体，例如抗-IL-6受体抗体和B-细胞表面分子抗体。具有化学式(I)的化合物也可以与LJP394(阿贝莫斯)(消耗或钝化B-细胞的试剂)一起使用，例如利妥昔单抗(抗-CD20抗体)、贝利单抗-B(抗-B1yS抗体)、TNF拮抗剂(例如抗-TNF抗体)、D2E7(美国专利6,090,382; HUMIRA™)、CA2(REMICADE™)、CDP571、TNFR-Ig构建体、(p75TNFR1IgG(ENBREL™)和p55TNFR1IgG(LENERCEPT™)。

[0211] 在本发明中，以下定义是可适用的：

[0212] “治疗有效量”是具有化学式(I)的化合物或两种或更多种此类化合物的组合的量，该量完全或部分抑制病症的进展或至少部分改善该病症的一种或多种症状。治疗有效量也可以是预防上有效的量。该量将取决于患者的体格大小和性别、有待治疗的病症、病症的严重程度和所寻求的结果。对于给定的患者，治疗有效量可以通过本领域技术人员已知的方法进行确定。

[0213] “药学上可接受的盐”指的是那些保持游离碱的生物学有效性和特性的盐以及通过与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、和磷酸)或有机酸(例如磺酸、羧酸、有机磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、反丁烯二酸、马来酸、琥珀酸、苯甲酸、水杨酸、乳酸、酒石酸(例如(+))或(-)-酒石酸或其混合物)、氨基酸(例如(+))或(-)-氨基酸或其混合物、和类似物)的反应获得的那些盐。可以通过本领域技术人员已知的方法制备这些盐。

[0214] 具有酸性取代基的某些具有化学式(I)的化合物可以作为与药学上可接受的碱的盐存在。本发明包括这些盐。这些盐的实例包括钠盐、钾盐、赖氨酸盐和精氨酸盐。可以通过本领域技术人员已知的方法制备这些盐。

[0215] 某些具有化学式(I)的化合物和它们的盐能以超过一种晶体的形式存在并且本发明包含每种晶体形式及其混合物。

[0216] 某些具有化学式(I)的化合物和它们的盐能以溶剂化物的形式存在,例如水合物,并且本发明包含每种溶剂合物及其混合物。

[0217] 某些具有化学式(I)的化合物可以包含一个或多个手性中心,并以不同的光学活性的形式存在。当具有化学式(I)的化合物包含一个手性中心,该化合物以两种对映体形式存在并且本发明包含这两种对映体及其混合物,例如外消旋混合物。使用本领域内的普通技术人员已知的方法可以拆分对映体,例如通过形成非对映异构的盐类(这些盐可以例如通过结晶而被分离);通过形成非对映异构的衍生物或复合物(这些衍生物或复合物可以例如通过结晶、气液相色谱或液相色谱而被分离);将一种对映体与一种对映体特异的试剂进行选择性的反应(例如,酶促酯化作用);或在一个手性环境中气液相色谱或液相色谱(例如,在例如具有一种结合的手性配体的二氧化硅的手性支持物上或在一种手性溶剂的存在下)。应当理解,其中所希望的对映体通过如以上所说明的分离操作之一被转变为另一种化学实体,要求进一步的步骤来释放所希望的对映体形式。可替代地,特异性的对映体可以通过使用多种旋光试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成、或通过一种对映体转变成为另一种(通过不对称的转化)来进行合成。

[0218] 当具有化学式(I)的化合物包含超过一个手性中心,该化合物能以非对映异构的形式存在。可以通过本领域技术人员已知的方法分离这些非对映异构的化合物,例如色谱法或结晶法并且单个对映体可以如以上描述地进行分离。本发明包括具有化学式(I)的化合物的每个非对映异构体及其混合物。

[0219] 某些具有化学式(I)的化合物能以不同的互变异构的形式存在或作为不同的几何异构体存在,并且本发明包括具有化学式(I)的化合物的每个互变异构体和/或几何异构体及其混合物。

[0220] 某些具有化学式(I)的化合物能以不同的可以是可分离的稳定的构象形式存在。由于围绕非对称性单一键的受限旋转的扭转不对称,例如因为位阻现象或环张力,可以允许不同的构象异构体的分离。本发明包括具有化学式(I)的化合物的每个构象异构体及其混合物。

[0221] 某些具有化学式(I)的化合物能以两性离子的形式存在并且本发明包括具有化学式(I)的化合物的每个两性离子的形式及其混合物。

[0222] 如在此使用的术语“前药”指的是通过某些生理化学过程在体内被转化成原药的试剂(例如,生理学pH的前药被转化成想要的药物形式)。前药经常是有用的因为在某些情况下,它们比原药更易于给予。例如,它们可以通过口服给予而生物可利用的,而这种母体药物却不行。该前药相较于原药在药理学组合物中也具有改良的溶解性。前药的一个实例(没有限制)将是本发明的一种化合物,其中该化合物是作为酯(该“前药”)进行给予的以促进跨细胞膜的传输(其中水溶性是有害的),但是一旦处于该细胞中(其中水溶性是有益的)它接着被代谢性水解成羧酸。

[0223] 前药具有很多有用的特性。例如前药可以比最终的药物更具水溶性,从而促进该药的静脉内给予。前药也可以比最终的药物具有更高水平的口服生物利用度。给予之后,该前药被酶裂解或被化学裂解以在血液或组织中递送最终的药物。

[0224] 示例性前药在裂解时释放对应的游离酸,并且本发明的这些化合物的此种可水解的形成酯的残余物包括但不限于羧酸取代基,其中该游离氢被以下各项替代:(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₁₂)烷酰氧基甲基、(C₄-C₉)1-(烷酰氧基)乙基、具有从5到10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基、具有从3到6个碳原子的烷氧基烷酰氧基甲基、具有从4到7个碳原子的1-(烷氧基羰氧基)乙基、具有从5到8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰氧基)乙基、具有从3到9个碳原子的N-(烷氧基羰基)氨基甲基、具有从4到10个碳原子的1-(N-(烷氧基羰基)氨基)乙基、3-酞基、4-呋喃酮基、 γ -丁内酯-4-基、双-N,N-(C₁-C₂)烷基氨基(C₂-C₃)烷基(例如 β -二甲基氨基乙基)、氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)-烷基氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基和哌啶-、吡咯烷基-或吗啉代(C₂-C₃)烷基。

[0225] 其他示例性前药释放具有化学式(I)的醇,其中羟基取代基的游离氢(如R¹包含羟基)被以下各项替代:(C₁-C₆)烷酰基氧基甲基、1-((C₁-C₆)烷酰基氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₆)烷酰基氧基)乙基、(C₁-C₁₂)烷氧基羰氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基氨基-甲基、琥珀一酰基、(C₁-C₆)烷酰基、 α -氨基(C₁-C₄)烷酰基、芳基酰基和 α -氨基酰基、或 α -氨基酰基- α -氨基酰基,其中所述 α -氨基酰基部分独立地是发现于蛋白质、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(该基团产生于碳水化合物的半缩醛的羟基的脱离)中的天然L-氨基酸的任何部分。

[0226] 如在此使用的该术语“杂环的”、“杂环基”或“亚杂环基”包括非芳香族环系统(包括但不限于单环、二环、三环和螺环),该非芳香族环系统可以是完全饱和的或包含一个或多个不饱和单位,为免生疑,该不饱和的程度不产生芳香族环系统;并且具有5到12个碳原子(包括至少一个杂原子,例如氮、氧、或硫)。出于示例性目的(不应该被解释为限制本发明范围),以下为杂环的实例:氮杂基、氮杂环丁烷基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、奎宁环基、硫代吗啉基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡啶基、硫代吗啉基和托烷基。

[0227] 如在此使用的该术语“杂芳基”或“亚杂芳基”包括芳香族环系统,包括但不限于,单环、二环和三环;并且具有5到12个碳原子(包括至少一个杂原子,例如氮、氧、或硫)。出于示例性目的(不应该被解释为限制本发明范围):吡啶基、苯并(b)噻吩基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、呋喃基、咪唑基、咪唑并吡啶基、吡啶基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑[3,4-d]嘧啶基、喹啉基、喹唑啉基、三唑基、噻唑基、硫代苯基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三唑[4,3-a]吡嗪基、6H-咪唑并[1,5-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪基、1,6-二氢吡唑[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶、3H-3,4,6,8a-四氮杂卓-辛二烯、3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪基、吡唑[3,4-d]吡咯并[2,3-b]吡啶基、1,6-二氢-1,2,5,6-四氮杂卓-辛-二烯、3H-3,4,8a-三氮杂卓-辛-二烯、6H-3-氧杂-2,5,6-三氮杂卓-辛-二烯、3,6-二氢-2,3,6-四氮杂卓-辛-二烯、1,6-二氢-二吡咯并[2,3-b;2'3'-d]吡啶基、6H-3-噻-2,5,6-三氮杂卓-辛-二烯、4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮、3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮、或6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪基或1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶。

[0228] 如在此使用的,“烷基”、“亚烷基”或符号例如“(C₁-C₈)”包括直链或支链的完全饱

和的烃。烷基的实例是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基及其异构体。如在此使用的，“烯基”、“亚烯基”、“亚炔基”和“炔基”意指C₂-C₈并且包括直链或支链的烃，这些烃包含一个或多个不饱和单位、一个或多个用于烯基的双键和一个或多个用于炔基的三键。

[0229] 如在此使用的，“芳香族”基团(或“芳基”或“亚芳基”基团)包括芳香族碳环系统(如苯基)和稠合的多环芳香族环系统(如萘基、联苯基和1,2,3,4-四氢萘基)。

[0230] 如在此使用的，“环烷基”或“亚环烷基”意指C₃-C₁₂单环或多环(例如，二环、三环、螺环等)的完全饱和的烃。环烷基基团的实例是环丙基、环丁基、环戊基、二环[1.1.1]戊基、和环己基。

[0231] 如在此使用的，“环烯基”意指C₃-C₁₂单环或多环(例如，二环、三环、螺环等)烃，该烃具有一个或多个不饱和键但不等于芳香族基团。环烯基基团的实例是环戊烯基和环己烯基。

[0232] 如在此使用的，许多部分或取代基被称为“取代的”或“任选地取代的”。当一个部分被这些术语中的一个改性，除非另外指出，它表示本领域普通技术人员已知的可用于取代的该部分的任何部分是能够被取代的，该部分包括一个或多个取代基，其中当超过一个取代基时，那么每个取代基是独立地选择的。这些用于取代的方式是本领域熟知的和/或本披露教导的。出于示例性目的(不应该被解释为限制本发明范围)，为取代基的基团的实例是：(C₁-C₈)烷基基团、(C₂-C₈)烯基基团、(C₂-C₈)炔基基团、(C₃-C₁₀)环烷基基团、卤素(F、Cl、Br或I)、卤化(C₁-C₈)烷基基团(例如但不限于-CF₃)、-O-(C₁-C₈)烷基基团、=O、=CH₂、-OH、-CH₂OH、-CH₂NH₂、(C₁-C₄)烷基-OH、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-S-(C₁-C₈)烷基基团、-SH、-NH(C₁-C₈)烷基基团、-N((C₁-C₈)烷基)₂基团、-NH₂、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)(C₁-C₄)烷基、-CH₂NHC(O)CH₂Cl、-CH₂NHC(O)CH₂CN、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)C(=CH₂)CH₃、-CH₂NHC(O)(C₂-C₄)炔基、-CH₂NHC(O)CH₂CH₂-哌啶基、-(C₁-C₄)烷基-吗啉基、-CH₂NHC(O)CH₂O-苯基(其中该苯基任选地被以下各项取代：卤素、(C₁-C₄)烷氧基、-C(O)(C₁-C₄)烷基、-C(O)(C₁-C₄)烷氧基、-C(O)N(H)₂、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)(C₁-C₆)杂芳基、-N(CH₃)₂、-NHC(O)(C₁-C₄)烷基、-NHC(O)(C₂-C₄)烯基、-NHC(O)CH₂CN、-S(O)₂(C₁-C₄)烷基、-S(O)₂(C₁-C₆)杂芳基、-S(O)₂(C₁-C₆)(C₁-C₆)杂环基、4-甲基哌嗪羰基、-(C₁-C₄)烷基C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₈)烷基基团、-C(O)N((C₁-C₈)烷基)₂、-C(O)N(H)(C₃-C₈)环烷基基团、-C(O)(C₁-C₄)烷氧基、-NHC(O)H、-NHC(O)(C₁-C₈)烷基基团、-NHC(O)(C₃-C₈)环烷基基团、-N((C₁-C₈)烷基)C(O)H、-N((C₁-C₈)烷基)C(O)(C₁-C₈)烷基基团、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH(C₁-C₈)烷基基团、-N((C₁-C₈)烷基)C(O)NH₂基团、-NHC(O)N((C₁-C₈)烷基)₂基团、-N((C₁-C₈)烷基)C(O)N((C₁-C₈)烷基)₂基团、-N((C₁-C₈)烷基)C(O)NH((C₁-C₈)烷基)、-NHCH₂-杂芳基、苄基、-OCH₂-杂芳基、-C(O)H、-C(O)(C₁-C₈)烷基基团、-CN、-NO₂、-S(O)(C₁-C₈)烷基基团、-S(O)₂(C₁-C₈)烷基基团、-S(O)₂N((C₁-C₈)烷基)₂基团、-S(O)₂NH(C₁-C₈)烷基基团、-S(O)₂NH(C₃-C₈)环烷基基团、-S(O)₂NH₂基团、-NHS(O)₂(C₁-C₈)烷基基团、-N((C₁-C₈)烷基)S(O)₂(C₁-C₈)烷基基团、-(C₁-C₈)烷基-O-(C₁-C₈)烷基基团、-O-(C₁-C₈)烷基-O-(C₁-C₈)烷基基团、-C(O)OH、-C(O)O(C₁-C₈)烷基基团、NHOH、NHO(C₁-C₈)烷基基团s、-O-卤化(C₁-C₈)烷基基团(例如但不限于-OCF₃)、-S(O)₂-卤化(C₁-C₈)烷基基团(例如但不限于-S(O)₂CF₃)、-S-卤化(C₁-C₈)烷基基团(例如但不限于-SCF₃)、-(C₁-C₆)杂环基(例如但不限于吡咯烷、四氢呋喃、吡喃或吗啉)、-(C₁-C₆)杂芳基(例如但不限于四唑、咪唑、呋喃、吡啶或吡唑)、-苯基、任选地取代的苄基、-NHC(O)O-(C₁-C₆)烷基基团、-N((C₁-C₆)烷基)C(O)O-

(C₁-C₆) 烷基基团、-C(=NH)-(C₁-C₆) 烷基基团、-C(=NOH)-(C₁-C₆) 烷基基团、或-C(=N-O-(C₁-C₆) 烷基)-(C₁-C₆) 烷基基团。

[0233] 如在此使用的术语“试剂盒(kit)”指的是包装的产品,该包装的产品包含多种组分,可以用这些组分和本发明的具有化学式(I)的化合物一起施用,用于治疗自体免疫紊乱。该试剂盒优选地包含容纳该试剂盒的组分的盒子或容器。该盒子或容器粘贴着标记或食品与药品管理局批准的方案。该盒子或容器容纳本发明的组分,这些组分优选地含于塑料、聚乙烯、聚丙烯、乙烯、或丙烯器皿中。这些器皿可能是带盖的管子或瓶子。该试剂盒还可以包含具有化学式(I)的化合物的给予说明书。

[0234] 本发明的一种或多种化合物可以通过它们自身给予给人类患者或者以药物组合物的形式被给予,其中在药物组合物中,这些化合物以治疗或改善如在此描述的疾病或病症的剂量与生物学上合适的载体或一种或多种赋形剂混合。这些化合物的混合物也能以单一的混合物或以合适的按配方制造的药物组合物的形式被给予给患者。治疗有效剂量指的是足以产生如在此描述的疾病或病症的预防或减轻的该化合物或这些化合物的量。可以在本领域普通技术人员熟知的参考里发现该即时应用的化合物的配制和给予技术,例如“雷明顿的医药科学”(“Remington's Pharmaceutical Sciences”),马克出版有限公司(Mack Publishing Co.),伊斯顿(Easton),PA,最新版本。

[0235] 合适的给予途径可以是例如包括:口服、滴眼、直肠、经粘膜、局部、或肠内给予;肠胃外递送,包括:肌内、皮下、髓内注射、连同鞘内、直接心室内、腹膜内、鼻内、或眼内注射。

[0236] 可替代地,能以局部而不是系统性的方式对该化合物进行给予,例如,通过将该化合物直接注射入水肿部位,经常以处于长效或缓释制品中的形式。

[0237] 另外,能以靶向药物递送系统进行该药物的给予,例如,在用内皮细胞特异性抗体包衣的脂质体中。

[0238] 本发明的药物组合物可以按照用本身已知的方式(例如,通过常规的混合、溶解、造粒、造糖衣片、研细、乳化、胶囊化、包埋、或冻干等方法)进行制备。

[0239] 根据本发明所使用的药物组合物可使用一种或多种生理学上可接受的载体(包括赋形剂和助剂,它们促进了将这些活性化合物加工成药学上可使用的多种制剂)以常规方式进行配制。适当的配制品取决于所选择的给予途径。

[0240] 对于注射,本发明的试剂可以在水性溶液中进行配制,优选地在生理相容性缓冲液中,例如汉克斯(Hanks')溶液、格林斯(Ringer's)溶液、或生理盐水缓冲液。对于穿粘膜给予,在该配制品中使用适合有待渗透的障碍的渗透剂。这些渗透剂是本领域公知的。

[0241] 对于口服给予,可以很容易地通过将这些活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的载体组合来配制这些化合物。这些载体使得本发明的这些化合物能以片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、胶体、糖浆剂、药浆、悬浮液和类似的形式进行配制,以便将被治疗的患者口服摄取。用于口服使用的药物制剂可以通过以下步骤获得:将活性化合物与固体赋形剂相混合,任选地研磨得到的混合物,并在添加合适的助剂后加工颗粒状的混合物,需要的话,可以得到片剂或糖衣片核心。具体地,合适的赋形剂是填充剂,例如糖类,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂,例如,例如,玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、钠碳氧基甲基纤维素和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,可添加崩解剂类,如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或海藻酸或它的一种盐

如海藻酸钠。

[0242] 糖衣片核心提供有合适的包衣。为了这个目的,可以使用浓缩的糖溶液,其中这些糖溶液可以任选地包含阿拉伯树胶、云母、聚乙烯吡咯烷酮、卡博波凝胶、聚乙二醇、和/或二氧化钛、漆溶液、和合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或着色剂可加至所述片剂或糖衣丸包衣中,用于鉴别或表示活性化合物剂量的不同组合。

[0243] 可口服使用的药物制剂包括由明胶制成的插接式胶囊(push-fit capsule)以及由明胶与一种增塑剂(如甘油或山梨醇)制成的密封式软胶囊。插接式胶囊类可含有与填充剂(如乳糖)、粘合剂类(如淀粉类),和/或润滑剂类(如滑石粉或硬脂酸镁)以及,可任选地稳定剂类相混合的多种活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解或悬浮于合适的液体中,例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,还可加入稳定剂。所有用于口服给予的制品应该在适合此类给予的剂量。

[0244] 对于口腔含化给予,这些组合物可以采取以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0245] 对于通过吸入进行给予而言,用于根据本发明的用途的这些化合物,使用一种适宜的推进剂(如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适宜的气体)方便地将处于从增压式包装或喷雾器中展现的喷雾剂的形式进行递送。就增压气雾剂而言,剂量单元可通过提供阀以递送计量的量来确定。可以配制例如用于在吸入器或吹入器中使用的明胶胶囊或药筒,这些胶囊或药筒包含该化合物和一种适宜的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0246] 这些化合物可配制为用于通过注射(例如,通过单次快速静脉注射或连续输注)进行肠胃外给予。用于注射的制品可以以单位剂型而存在,例如在添加有防腐剂的安瓿中或在多剂量容器中。这些组合物可以采用如处于油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以含有配制用试剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0247] 用于肠胃外给予的药物制剂包括在水溶形式中的活性化合物的含水溶液剂。另外,所述活性化合物的悬浮液可制备为合适的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油例如芝麻油或合成的脂肪酸酯例如油酸乙酯或甘油三酯,或者为脂质体。水性注射悬浮液可包含增加该悬浮液的粘度的物质例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地,该悬浮液还可包含适合的稳定剂或增加化合物的溶解度以允许制备高度浓缩溶液的试剂。

[0248] 可替代地,该活性成分在使用前可处于粉末形式以与合适的媒介物(例如无菌无热原质水)组构。

[0249] 这些化合物还可被配制或保留灌肠剂,例如包含多种常规的栓剂基质(如可可脂或其他甘油酯类)。

[0250] 除了以上说明的制品之外,这些化合物还可被配制或保留灌肠剂,例如包含多种常规的栓剂基质(如可可脂或其他甘油酯类)。

[0250] 除了以上说明的制品之外,这些化合物还可被配制或保留灌肠剂,例如包含多种常规的栓剂基质(如可可脂或其他甘油酯类)。

[0250] 除了以上说明的制品之外,这些化合物还可被配制或保留灌肠剂,例如包含多种常规的栓剂基质(如可可脂或其他甘油酯类)。

[0251] 用于本发明疏水性化合物的药物载体的实例是助溶剂系统,该系统包括苯甲醇、非极性表面活性剂、可与水混合的有机高分子、和水相。该助溶剂系统可以是VPD助溶剂系统。VPD是3%w/v苯甲醇、8%w/v非极性表面活性剂聚山梨醇酯80、和65%w/v聚乙二醇300

的溶液,用无水乙醇补足体积。该VPD助溶剂系统(VPD:5W)由用在水溶液中的5%右旋糖1:1稀释的VPD组成。这种助溶剂系统能很好地溶解疏水性化合物,并且本身在全身给予时产生低毒性。自然地,助溶剂系统的比例可发生相当大的变化,而不破坏其溶解度和毒性特点。另外,该助溶剂组分的身份可以是不同的:例如,可以使用其他低毒性非极性的表面活性剂而不是聚山梨醇酯80;聚乙二醇的分次剂量可以是不同的;其他生物相容的聚合物可以替代聚乙二醇,例如聚乙烯吡咯烷酮;并且其他的糖类或多糖可以取代右旋糖。

[0252] 可替代地,可以采用其他用于疏水性药物化合物的递送系统。脂质体和乳剂是用于疏水性药物的递送运载体或载体的熟知的实例。某些有机溶剂,例如也可以采用二甲基亚砜,虽然通常代价是具有更大的毒性。另外地,可以使用缓释系统输送这些化合物,例如包含治疗剂的固体疏水性聚合物的半渗透性基质。已经建立多种多样的缓释材料,这些缓释材料是本领域技术人员熟知的。取决于它们的化学性质,缓释胶囊可以释放这些化合物几个星期至多达超过100天。取决于该治疗剂的化学性质和生物稳定性,针对蛋白质稳定可以采用另外的策略。

[0253] 这些药物组合物也可以包含合适的固体或凝胶相载体或赋形剂。这些载体或赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖类、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物(例如聚乙二醇)。

[0254] 本发明化合物中的许多可以作为具有药学上相容的平衡离子的盐被提供。可以用许多酸形成药学上相容的盐,包括但不限于盐酸盐、硫酸盐、乙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐等。这些盐比相应的游离碱形式更易溶于水或其他质子的溶剂中。

[0255] 本发明中适合使用的药物组合物包括如下组合物,其中该组合物包含有效量的活性成分以实现它的预期目标。更具体地说,治疗有效量是指有效防治正在被治疗的受试者的现有症状的发展或减轻该症状的量。确定有效量完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0256] 对于在本发明方法中使用的任何化合物,最初从细胞测定可以估计治疗有效剂量。例如,可以在细胞和动物模型中配制剂量以实现循环浓度范围,该范围包括如在细胞测定中确定的 IC_{50} (例如,实现给定蛋白激酶活性的半数最大抑制的测试化合物的浓度)。在一些情况下,在存在3%至5%血清白蛋白时适合确定 IC_{50} ,因为这种确定接近血浆蛋白质对该化合物的结合效果。可以使用此类信息以更准确地确定在人类中的有用剂量。另外,用于全身给予的最优选的化合物有效抑制在完整的细胞中的在血浆中可以安全地实现的水平上的蛋白激酶信号转导。

[0257] 治疗有效剂量指的是导致患者症状改善的化合物的量。这些化合物的毒性和疗效通过在细胞培养或实验动物中的标准药物程序进行确定,例如,用于确定最大耐受剂量(MTD)和 ED_{50} (50%最大反应的有效剂量)。毒性效应和疗效之间的剂量比是治疗指数并被表达为MTD和 ED_{50} 之间的比。优选显示高治疗指数的化合物。在配制在人类中使用的剂量范围时,可以使用从这些细胞培养测定和动物研究获得的数据。这些化合物的剂量优选地位于包括具有很少或无毒性的 ED_{50} 的循环浓度范围内。该剂量会在这个范围内变化,取决于采用的剂型和利用的给予途径。可以通过个体医师根据患者的情况选择确切的配制品、给予途径和剂量(参见,例如,芬格尔(Fingl)等人,1975,在治疗学的药理学基础(The Pharmacological Basis of Therapeutics)中,Ch.1,p.1)。在危险期的治疗中,可能需要接近MTD的急性推注或灌注给予以获得快速反应。

[0258] 可以个体地调节剂量和间隔以提供如下活性部分的血浆水平,该水平足以维持激酶调节作用,或最低有效浓度(MEC)。对于每种化合物,该MEC会有所不同但可以从体外数据进行估计;例如使用在此描述的测定实现50%-90%蛋白激酶抑制所需的浓度。实现该MEC所必需的剂量将取决于个体的特征和给予途径。然而,可以使用HPLC测定或生物测定来确定血浆浓度。

[0259] 可以使用MEC值确定剂量间隔。使用如下方案对化合物进行给予,该方案维持血浆水平高于MEC达10%-90%的时间,优选地在30%-90%之间,并且最优选地在50%-90%之间,直到实现症状的理想的改善。在局部给予或选择性吸收的情况下,该药的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。

[0260] 给予的组合物的量将当然取决于被治疗的受试者、受试者的体重、病痛的严重程度、给予方式和开药的医师的判断。

[0261] 如果需要,这些组合物可能呈现于包装或分配器装置中,该包装或分配器装置可能包括含有活性成分的一个或多个单位剂型。该包装可能,例如包含金属或塑料薄膜(例如泡罩包装)。该包装或分配器装置可能附有给予说明。可以对在相容的药物载体中配制的包含本发明的化合物的组合物进行制备、放置在合适容器中、并贴上用于治疗所指明病症的标签。

[0262] 在某些配制品中,以非常小尺寸的颗粒的形式使用本发明的化合物是有益的,例如通过气流粉碎获得的。

[0263] 在药物组合物的制造中,本发明的化合物的使用通过以下描述进行说明。在这个描述中,术语“活性化合物”指示本发明的任何化合物但具体地是以下实例中之一的终产物的任何化合物。

[0264] a) 胶囊

[0265] 在胶囊的制备中,可以将10重量份的活性化合物和240重量份的乳糖解聚并共混。该混合物可以被填充到硬明胶胶囊中,每个胶囊包含活性化合物的单位剂量或单位剂量的部分。

[0266] b) 片剂

[0267] 例如可以从以下成分制备片剂。

[0268] 重量份

活性化合物	10
乳糖	190
[0269] 玉米淀粉	22
聚乙烯吡咯烷酮	10
硬脂酸镁	3

[0270] 可以将该活性化合物、该乳糖和一些淀粉进行解聚、共混,并将得到的混合物与在乙醇中的聚乙烯吡咯烷酮的溶液一起制成颗粒。可以将干燥的颗粒与硬脂酸镁和剩余的淀粉共混。然后将该混合物在压片机里压缩以给出片剂,每个片剂包含活性化合物的单位剂量或单位剂量的部分。

[0271] c) 肠溶包衣片剂

[0272] 可以通过上述在(b)中的方法制备片剂。可以将这些片剂通过使用20%邻苯二甲

酸乙纤维素和3%邻苯二甲酸二乙酯在乙醇:二氯甲烷(1:1)中的溶液以常规的方式进行肠溶包衣。

[0273] d) 栓剂

[0274] 在栓剂的制备中,例如,可以将100重量份的活性化合物并入1300重量份的甘油三酸酯栓剂基质中并将该混合物形成栓剂,每个栓剂包含活性成分的治疗有效量。

[0275] 在本发明的组合物中,如果需要,该活性化合物可以与其他相容的药学上有活性的成分缔合。例如,可以将本发明的化合物与另一种已知是用来治疗在此描述的疾病或病症的治疗剂组合进行给予。例如,与一种或多种另外的治疗剂组合,该试剂抑制或预防VEGF或血管生成素的产生、削弱VEGF或血管生成素的细胞内反应、阻断细胞内信号传导、抑制血管通透性过高、减少炎症、或者抑制或预防水肿或新生血管的形成。本发明的化合物可以在另外的治疗剂之前、之后、或与之同时给予,无论哪种给予的过程都是适当的。另外的治疗剂包括但不限于,消水肿性类固醇、NSAID、ras抑制剂、抗-TNF剂、抗-IL1剂、抗组胺、PAF拮抗剂、COX-1抑制剂、COX-2抑制剂、NO合酶抑制剂、Akt/PTB抑制剂、IGF-1R抑制剂、PKC抑制剂、PI3激酶抑制剂、钙调磷酸酶抑制剂和免疫抑制剂。本发明的化合物和另外的治疗剂加性地或协同地作用。因此,与任一物质单独给予相比,抑制血管生成、血管通透性过高、和/或抑制水肿形成的物质的此类组合的给予可以更大程度地减轻过度增生性紊乱、血管生成、血管通透性过高或水肿的有害作用的痛苦。在恶性紊乱的治疗中,与抗增生性或细胞毒性化疗或辐射的组合包含在本发明的范围内。

[0276] 本发明也包含具有化学式(I)的化合物作为药剂的用途。

[0277] 本发明的另一方面提供了在用于治疗血管通透性过高、血管生成依赖性疾病、增生性疾病和/或在哺乳动物(具体地,人类)中的免疫系统紊乱的药剂的制造中,具有化学式(I)的化合物及其盐的用途。

[0278] 本发明也提供了治疗血管通透性过高、不恰当新血管形成、增生性疾病和/或免疫系统紊乱,该方法包括将具有化学式(I)的化合物的有效治疗量向有需要的哺乳动物(具体地,人类)进行给予。

[0279] 缩写

[0280]	AcOH	冰乙酸	Me	甲基
	Boc ₂ O	二-叔-丁基-二碳酸酯	MeCN	乙腈
	br	宽	MeOH	甲醇
	BuOH	丁醇	2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
	<i>n</i> -BuOH	1-丁醇	min	分钟
	<i>t</i> -BuOH	2-甲基-2-丙醇	mL	毫升

[0281]

叔-丁基 XPhos	2-二-叔-丁基膦基-2',4',6'- 三异丙基联苯	mmol	毫摩尔
d	二重峰	MS	质谱法
dd	双二重峰	N	正
dba	二亚苄基丙酮	MTBE	甲基叔丁基醚
DCE	1,2-二氯乙烷	NaOt-Bu	叔-丁醇钠
DCM	二氯甲烷(亚甲基氯)	NH ₄ OAc	乙酸铵
DEA	二乙胺	NMP	1-甲基-2-吡咯烷酮
DIAD	二异丙基偶氮羧酸酯	NMR	核磁共振
DIEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺	or	旋光度
DMA	二甲基乙酰胺	Pd(OAc) ₂	乙酸钯 (II)
DMAP	4-(二甲基氨基)吡啶	PE	石油醚
DME	1,2-二甲氧基乙烷	pH	$-\log[H^+]$
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	PPh ₃	三苯基膦
DMSO	二甲亚砜	ppm	百万分率
dppf	1,1'-双(联苯膦基)二茂铁	prep	制备型
equiv	当量	psi	磅每平方英寸
Et	乙基	R _t	保留时间
EtOAc	乙酸乙酯	rt	室温
Et ₂ O	二乙醚	q	四重峰
EtOH	乙醇	S	单峰
g	克	SFC	超临界液相色谱法
h	小时	t	三重峰
HPLC	高压液相色谱法	tq	三四重峰
Hz	赫兹	<i>t</i> -	叔
<i>i</i> -PrOH	异丙醇	TEA	三乙胺
<i>n</i> -PrOH	1-丙醇	TFA	三氟乙酸
KOAc	乙酸钾	THF	四氢呋喃
KOt-Bu	叔-丁醇钾	TLC	薄层色谱法
LC	液相色谱法	USP	美国药典 (United States Pharmacopeia)
LDA	二异丙基酰胺锂	UV	紫外线
m	多重峰	wt%	重量比
M	摩尔	Xantphos	4,5-双(联苯膦基)-9,9-二 甲基咕吨
[0282]		XPhos	2-二环己基膦基-2',4',6'- 三异丙基联苯

[0283] 在体外通过时间分辨荧光共振能量转移 (trFRET) 测量BTK激酶活性

[0284] 内部BTK对应于重组人催化域 (aa393-659), 该催化域具有N-末端his标记地在SF9细胞中表达并通过固定化金属亲和色谱进行纯化。在不同的抑制剂浓度下将BTK与肽底物 (生物素-TYR1, 序列: 生物素 (Biotin) - (Ahx) -GAEEEIYAAFFA-COOH, 最终浓度0.4 μ M) 在以下反应缓冲液中混合: 50mM MOPSO pH6.5、10mM MgCl₂、2mM MnCl₂、2.5mM DTT、0.01% BSA、0.1mM Na₃VO₄和0.01mM ATP。在室温下孵育约60min后, 通过添加EDTA (最终浓度: 100mM) 将该反应物淬灭并添加检测试剂 (最终近似浓度: 30mM HEPES pH 7.0, 0.06% BSA, 0.006% 吐温 (Tween) -20, 0.24M KF, 80ng/mL PT66K (钨标记的抗磷酸酪氨酸抗体cat#61T66KLB顺式生物公司 (Cisbio), 贝德福德 (Bedford), MA) 和0.6 μ g/mL SAXL (藻类链 (Phycolink) 链霉亲和素-别藻蓝蛋白受体, cat#PJ25S, 普洛美公司 (Prozyme), 圣利安卓 (San Leandro), CA) 进行显色反应。在黑暗中在室温下孵育该显色反应约60min, 然后通过使用用于激发的337nm激光并监测在665nm处的发射波长经由时间分辨荧光检测器 (星彩宝石 (Rubystar), BMG) 进行读数。在该测定的线性范围内, 在665nm处观察到的信号与磷酸化产物直接相关并且能够用于计算IC₅₀值。

[0285] 在体外通过时间分辨荧光共振能量转移 (trFRET) 测量CSF-1R激酶活性

[0286] CSF-1R构建体对应于重组人类催化域 (aa538-910), 该构建体是从英杰公司 (Invitrogen) (cat#PV4092) 购买的。在不同的抑制剂浓度下将CSF-1R与肽底物 (生物素-TYR1, 序列: 生物素 (Biotin) - (Ahx) -GAEEEIYAAFFA-COOH, 最终浓度0.4 μ M) 在以下反应缓冲液中混合: 50mM MOPSO pH 6.5、10mM MgCl₂、2mM MnCl₂、2.5mM DTT、0.01% BSA、0.1mM Na₃VO₄和0.01mM ATP。在室温下孵育约60min后, 通过添加EDTA (最终浓度: 100mM) 将该反应物淬灭并添加检测试剂 (最终近似浓度: 30mM HEPES pH 7.0, 0.06% BSA, 0.006% 吐温 (Tween) -20, 0.24M KF, 80ng/mL PT66K (钨标记的抗磷酸酪氨酸抗体cat#61T66KLB顺式生物公司 (Cisbio), 贝德福德 (Bedford), MA) 和0.6 μ g/mL SAXL (藻类链 (Phycolink) 链霉亲和素-别藻蓝蛋白受体, cat#PJ25S, 普洛美公司 (Prozyme), 圣利安卓 (San Leandro), CA) 进行显色反应。在黑暗中在室温下孵育该显色反应约60min, 然后通过使用用于激发的337nm激光并监测在665nm处的发射波长经由时间分辨荧光检测器 (星彩宝石 (Rubystar), BMG) 进行读数。在该测定的线性范围内, 在665nm处观察到的信号与磷酸化产物直接相关并且能够用于计算IC₅₀值。

[0287] 出于以下表和实例的目的, 每种化合物的Btk或CSF-1R IC₅₀值表示如下: A = IC₅₀ 小于0.1 μ M的化合物、B = IC₅₀在0.1 μ M至1 μ M范围内的化合物、并且C = Btk IC₅₀在1 μ M至50 μ M范围内的化合物。NT = 未测试的

[0288] 所有参考文献, 包括杂志文章、专利和公开的专利申请的传授内容都通过引用以其全文进行结合。

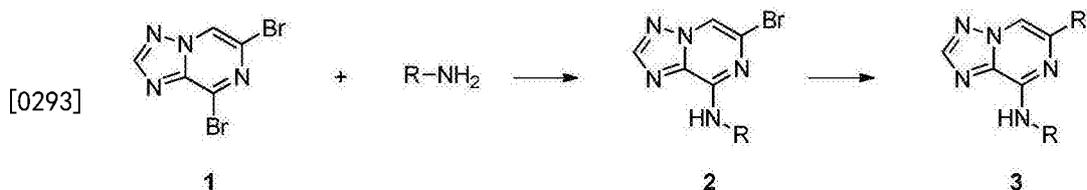
[0289] 以下实例是用于说明性目的并且不应当被解释为限制本发明的范围。

[0290] 通用合成方案

[0291] 可以通过使用合成转化 (如在方案I-IV中所示的那些) 制备本发明的化合物。起始材料是可商购的, 可以通过在此描述的程序、文献程序、或将会是有机化学领域普通技术人员所熟知的程序 (参见, 例如, 兰若客, R. C. (Larock, R. C.) “综合有机转换: 官能团准备指南, 第二版” (“Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group

Preparations, 2nd edition”), 1999, 威利-VCH (Wiley-VCH) 或格林, T.W. (Greene, T.W.) 和伍兹, P.G.M. (Wuts, P.G.M.) “有机合成中的保护基, 第三版” (“Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition”), 1999, 威利国际科学 (Wiley-Interscience) 进行制备。制备本发明的 [1, 2, 4] 三唑 [1, 5-a] 吡嗪-8-胺化合物的方法示于方案 I 中。6, 8-二溴-[1, 2, 4] 三唑 [1, 5-a] 吡嗪 1 是可商购的 (例如方舟制药公司 (Ark Pharm)) 并且可以通过使用本领域普通技术人员已知的条件 (如在通用程序 A 中描述的那些) 通过置换化学或通过如通用程序 B 中描述的钯介导化学与胺反应以给出化合物 2。可以从化合物 2 与可商购的硼酸或硼酸盐或者与从如在兰若客, R.C. (上面提到的) 中描述的卤化物制备的硼酸盐进行的铃木偶联反应 (例如通用程序 C) 来获得化合物 3。如果需要, 使用本领域普通技术人员已知的反应 (例如上面提到的兰若客, R.C. (Larock, R.C.)) 进行 [1, 2, 4] 三唑 [1, 5-a] 吡嗪-8-胺 3 的进一步官能化。例如, 可以通过使用氢化条件 (例如在通用程序 E 中描述的那些) 将包含一个双键的三唑吡嗪 3 还原成饱和系统。另外, 能从包含伯胺或仲胺的三唑吡嗪 3 制备酰胺 (例如通用程序 F)。还有, 通过使用如在上面提到的格林, T.W. (Greene, T.W.) 和伍兹, P.G.M. (Wuts, P.G.M.) 中或在通用程序 D 中描述的那些条件对包含受保护的伯胺或仲胺的三唑吡嗪 3 进行去保护。例如, 对于包含保护基团 (例如 Boc 基团) 的 R', 可以去除该保护基团以产生不受保护的胺 (例如通用程序 D) 并且然后该去保护的化合物 3 可以另外的如上描述地进行反应。

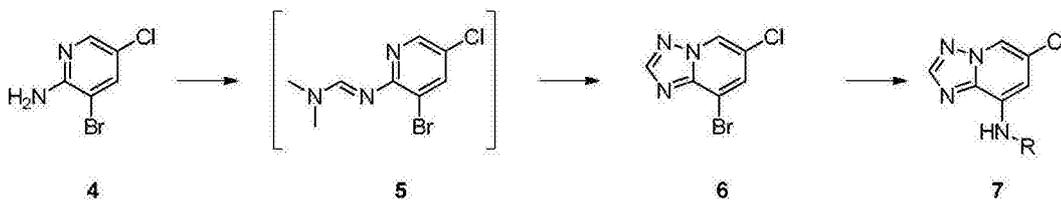
[0292] 方案 I



[0294] 制备本发明的 [1, 2, 4] 三唑 [1, 5-a] 吡啶-8-胺化合物的方法示于方案 II 中。使用例如在实例 #1、步骤 A 中描述的那些条件, 将可商购的 2-氨基-3-溴-5-氯吡啶 4 (例如方舟制药公司) 与 DMF-DMA 反应以给出中间体 5, 然后将该中间体进行环化以给出 8-溴-6-氯-[1, 2, 4] 三唑 [1, 5-a] 吡啶 6。通过本领域普通技术人员已知的钯介导的条件 (如在通用程序 B 中描述的那些条件) 将 8-溴-6-氯-[1, 2, 4] 三唑 [1, 5-a] 吡啶 6 与胺反应以给出化合物 7。可以从化合物 7 与可商购的硼酸或硼酸盐或者与从如在兰若客, R.C. (上面提到的) 或通用程序 H 中描述的卤化物制备的硼酸盐进行的铃木偶联反应 (例如通用程序 C) 获得化合物 8。可替代地, 可以通过使用不同的示于方案 IIa 中的途径合成化合物 8。使用例如在实例 #4、步骤 A 中描述的那些条件, 用如与实例 #1 的步骤 A 相似的方式将可商购的 5-溴-3-氯吡啶-2-胺 12 (例如方舟制药公司) 转化为 6-溴-8-氯-[1, 2, 4] 三唑 [1, 5-a] 吡啶 13。可以从化合物 13 与可商购的硼酸或硼酸盐或者与从如在兰若客, R.C. (上面提到的) 或通用程序 H 中描述的卤化物制备的硼酸盐进行的铃木偶联反应实现化合物 14 的合成。通过本领域普通技术人员已知的钯介导的条件 (如在通用程序 B 中描述的那些条件) 将化合物 14 与胺反应以给出化合物 8。如果需要, 使用本领域普通技术人员已知的反应 (例如上面提到的兰若客, R.C.) 进行 [1, 2, 4] 三唑 [1, 5-a] 吡啶-8-胺 8 的进一步官能化。例如, 可以通过使用氢化条件 (例如在通用程序 E 中描述的那些) 将包含一个双键的三唑吡啶 8 还原成饱和系统。另外, 可以从包含伯胺或仲胺的三唑吡啶 8 制备酰胺 (例如通用程序 F)。还有, 通过使用如在上面提到的格林, T.W. (Greene, T.W.) 和伍兹, P.G.M. (Wuts, P.G.M.) 中或在通用程序 D 中描述的那些条件对包含

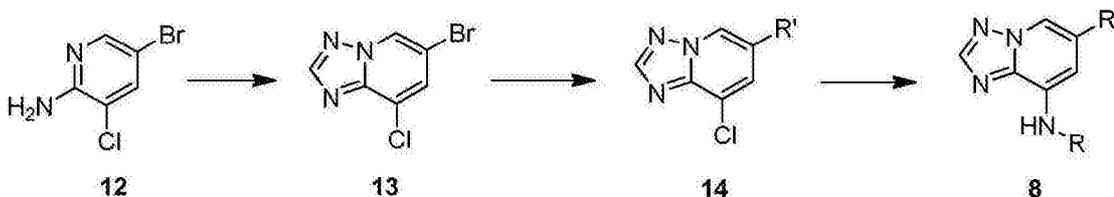
受保护的伯胺或仲胺的三唑吡啶8进行去保护。例如,对于包含保护基团(例如Boc基团)的R',可以去除该保护基团以产生不受保护的胺(例如通用程序D)并且然后该去保护的化合物8可以另外的如上描述地进行反应。

[0295] 方案II



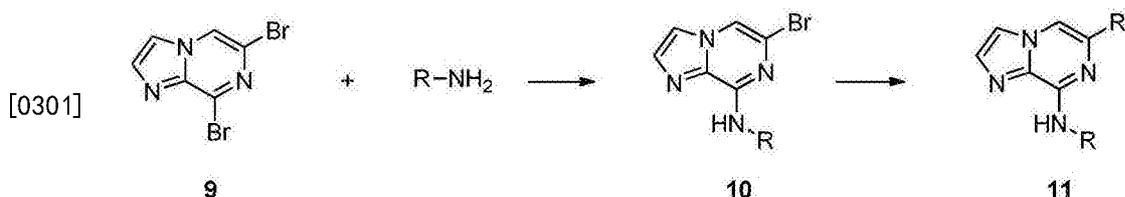
[0296]

[0297] 方案IIa



[0299] 制备本发明的[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺化化合物的方法示于方案III中。6,8-二溴咪唑并[1,2-a]吡嗪9是可商购的(例如方舟制药公司)并且可以通过使用本领域普通技术人员已知的条件(如在通用程序A中描述的那些)通过置换化学或通过如通用程序B中描述的钯介导化学与胺反应以给出化合物10。可以从化合物10与可商购的硼酸或硼酸盐或者与从如在兰若客,R.C.(上面提到的)中描述的卤化物制备的硼酸盐进行的铃木偶联反应(例如通用程序C)来获得化合物11。如果需要,使用本领域普通技术人员已知的反应(例如上面提到的兰若客,R.C.)进行咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺11的进一步官能化。例如,可以通过使用氢化条件(例如那些在通用程序E中描述的)将包含一个双键的咪唑并吡嗪11还原成饱和系统。另外,可以从包含伯胺或仲胺的咪唑并吡嗪11制备酰胺(例如通用程序F)。还有,通过使用如在上面提到的格林,T.W.(Greene,T.W.)和伍兹,P.G.M.(Wuts,P.G.M.)中或在通用程序D中描述的那些条件对包含受保护的伯胺或仲胺的咪唑并吡嗪11进行去保护。例如,对于包含保护基团(例如Boc基团)的R',可以去除该保护基团以产生不受保护的胺(例如通用程序D)并且然后该去保护的化合物11可以另外的如上描述地进行反应。

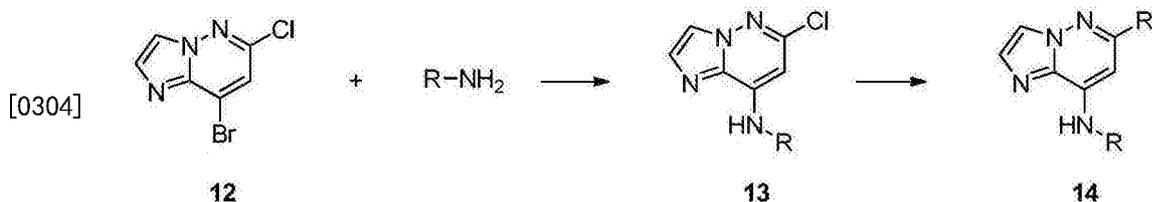
[0300] 方案III



[0302] 制备本发明的咪唑并[1,2-b]吡嗪化化合物的方法示于方案III中。8-溴-6-氯咪唑

并[1,2-b]咪嗪12是可商购的(例如爱思特公司(AstaTech))并且可以通过使用本领域普通技术人员已知的条件(如在通用程序A中描述的那些)通过置换化学或通过如通用程序B中描述的钯介导化学与胺反应以给出化合物13。可以从化合物13与可商购的硼酸或硼酸盐或者与从如在兰若客,R.C.(上面提到的)中描述的卤化物制备的硼酸盐进行的铃木偶联反应(例如通用程序C)来获得化合物14。如果需要,使用本领域普通技术人员已知的反应(例如上面提到的兰若客,R.C.)进行咪唑并[1,2-b]咪嗪-8-胺14的进一步官能化。例如,可以通过使用氢化条件(例如在通用程序E中描述的那些)将包含一个双键的咪唑并咪嗪14还原成饱和系统。另外,可以从包含伯胺或仲胺的咪唑并咪嗪14制备酰胺(例如通用程序F)。还有,通过使用如在上面提到的格林,T.W.(Greene,T.W.)和伍兹,P.G.M.(Wuts,P.G.M.)中或在通用程序D中描述的那些条件对包含受保护的伯胺或仲胺的咪唑并咪嗪14进行去保护。例如,对于包含保护基团(例如Boc基团)的R',可以去除该保护基团以产生不受保护的胺(例如通用程序D)并且然后该去保护的化合物14可以另外的如上描述地进行反应。

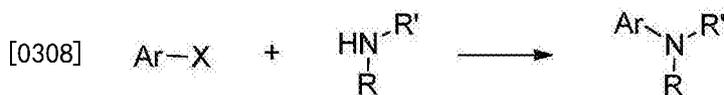
[0303] 方案IV



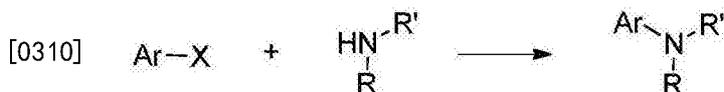
[0305] 通用程序和实例

[0306] 用来构建本申请书中披露的大部分化合物的通用合成方案在方案1-9中描述如下。这些方案仅出于说明性目的被提供并且不应该被解释为对本发明范围的限制。

[0307] 方案1:芳基或杂芳基卤化物与胺的亲核取代(通用程序A)



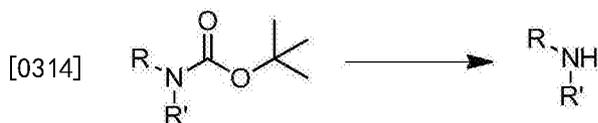
[0309] 方案2:芳基或杂芳基卤化物与胺的布赫瓦尔德-哈特维希(Buchwald-Hartwig)反应(通用程序B)



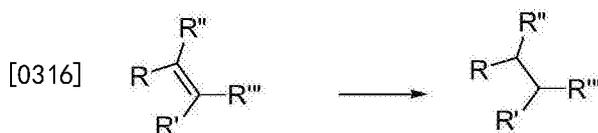
[0311] 方案3:芳基或杂芳基卤化物与硼酸或硼酸盐的反应(通用程序C)



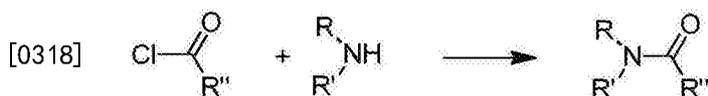
[0313] 方案4:受Boc保护的胺的酸裂解(通用程序D)



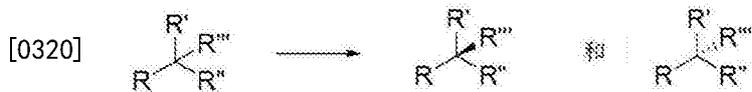
[0315] 方案5:双键的氢化(通用程序E)



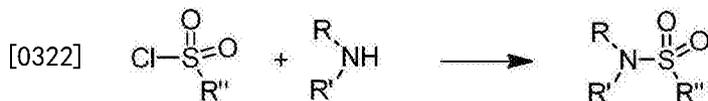
[0317] 方案6:从酰基氯和胺形成酰胺或从氯甲酸酯和胺形成氨基甲酸酯(通用程序F)



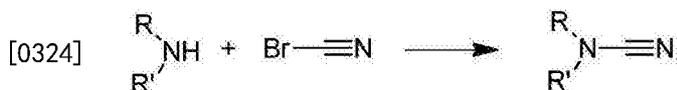
[0319] 方案7: 立体异构体的手性制备型HPLC分离(通用程序G)



[0321] 方案8: 从磺酰氯和胺形成磺酰胺(通用程序H)



[0323] 方案9: 从胺与溴化氰形成氰胺(通用程序I)



[0325] 通用程序列表

[0326] 通用程序A 芳基或杂芳基卤化物与胺的亲核取代

[0327] 通用程序B 芳基或杂芳基卤化物与胺的布赫瓦尔德-哈特维希反应

[0328] 通用程序C 芳基或杂芳基卤化物与硼酸或硼酸盐的反应

[0329] 通用程序D 受Boc保护的胺的酸裂解

[0330] 通用程序E 双键的氢化

[0331] 通用程序F 从酰基氯和胺形成酰胺或从氯甲酸酯和胺形成氨基甲酸酯

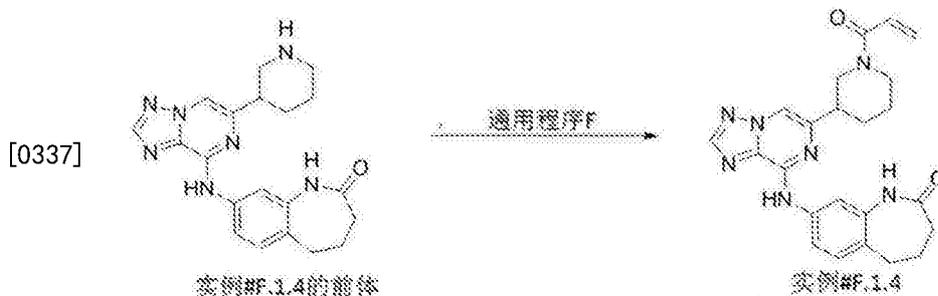
[0332] 通用程序G 立体异构体的手性制备型HPLC分离

[0333] 通用程序H 从磺酰氯和胺形成磺酰胺

[0334] 通用程序I 从胺与溴化氰形成氰胺

[0335] 以下实例根据在它们的制备中使用的最终通用程序进行排序。在适当情况下, 通过在它们的名称后的括号内有序地列出该通用程序(字母代码)及另外的反应剂或试剂来详细说明任何新颖中间体的合成途径。通过使用实例#F.1.4作为非限制性说明, 以下示出这种方案的样例。实例#F.1.4是8-((6-(1-丙烯酰哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮, 该化合物是通过使用如在方案A中表示的通用程序F从8-((6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮制备而来。

[0336] 方案A

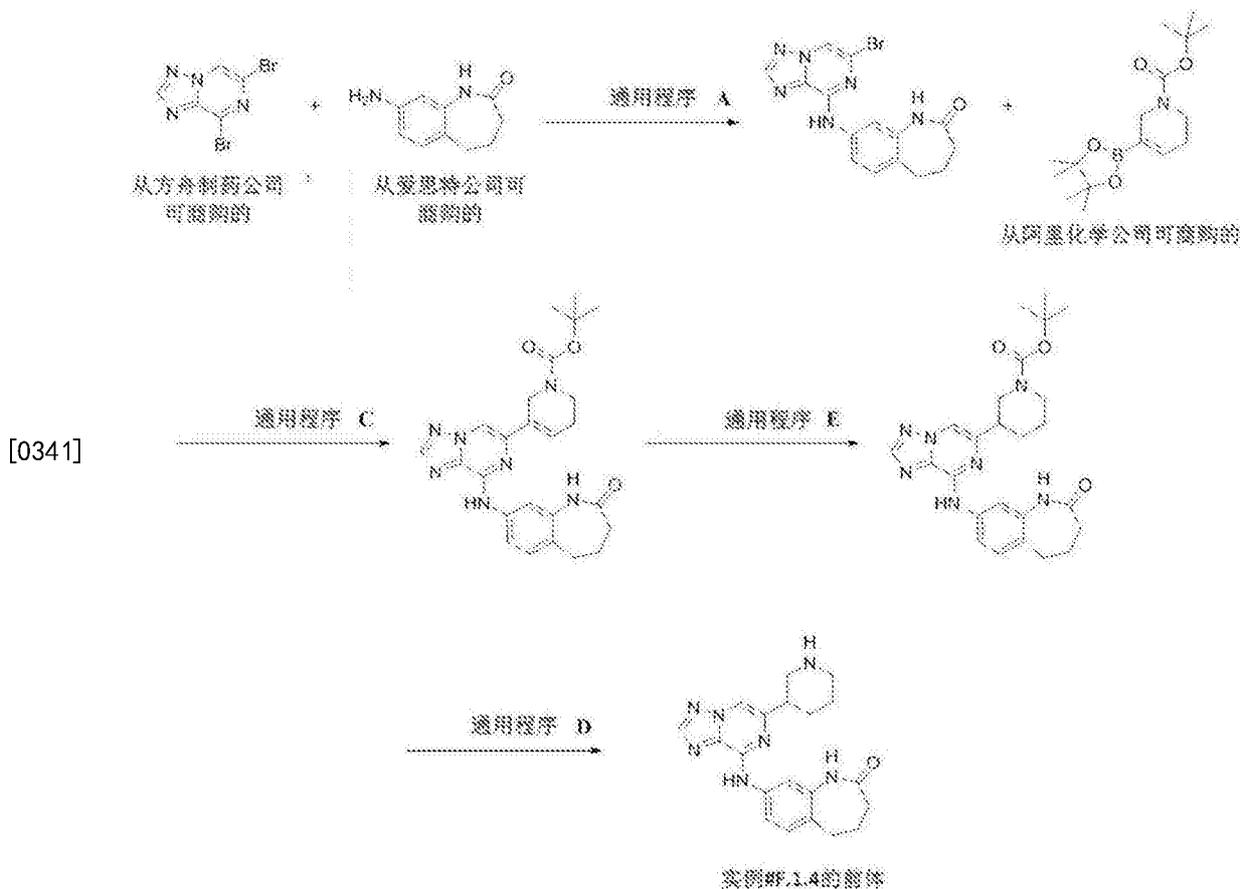


[0338] 如下制备实例#F.1.4, 8-((6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮的前体: 按照通用程序A中给出的条件, 通过最

初将6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪(从方舟制药公司可商购的)和8-氨基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮(从爱思特公司可商购的)进行反应(如在方案B中所示),以给出8-((6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮,随后通过使用在通用程序C中给出的条件,将得到的化合物与叔-丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(从阿里化学公司(Anichem)可商购的)进行反应,以给出叔-丁基3-(8-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-8-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯,随后通过使用在通用程序E中提供的条件,将得到的化合物与Pd/C进行反应,以给出叔-丁基3-(8-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-8-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)哌啶-1-甲酸酯,随后通过使用在通用程序D中给出的条件,将得到的化合物与TFA反应,以给出8-((6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮。因此合成实例#F.1.4,8-((6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮的前体的反应次序(上文详述的)在制备和实例部分中被转变为:8-((6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮(使用A从6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[方舟制药公司]和8-氨基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮[爱思特公司]、使用C从叔-丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯[阿里化学公司]、使用E用Pd/C、使用D用TFA进行制备)。

[0339] 因此该实例#F.1.4将被写为:实例#F.1.4制备自丙烯酰氯和8-((6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮(通过使用A从6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[方舟制药公司]和8-氨基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮[爱思特公司]、使用C从叔-丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯[阿里化学公司]、使用E用Pd/C、使用D用TFA进行制备)。在通用程序后面的表中,这是通过表的标题中有一个反应物和在与该产物位于同一行的一个单独的列中有一个反应物来表示。

[0340] 方案B



[0342] 分析方法

[0343] 分析方法包括在以下程序、通用程序的说明、或实例的表中。除非另有说明，在瓦里安 (Varian) 400Mhz 高分辨核磁共振谱仪 (Mercury Plus)、爱诺华 (Inova)、或 400-MR 仪器上收集所有的 ¹H NMR 数据，并且以百万分率 (ppm) 引用化学位移。将样品溶解于氯仿中，自动旋光仪在 λ = 589nm 处，用鲁道夫研究分析自动旋光仪 IV (Rudolph Research Analytical Autopol IV) 确定旋光性。使用表 1 中提供的小写字母代表的方法，LC/MS 和 HPLC 数据参照 LC/MS 和 HPLC 条件表。使用表 2 中提供的数字字母代表的方法，手性 SFC 和 HPLC 数据参照手性 SFC 和 HPLC 条件。

[0344] 表 1. LC/MS 和 HPLC 方法

[0345]

方法	条件
a	LC/MS: 该梯度是5% B持续0.1 min, 在5.1 min内是5%-100% B, 在100% B 时维持0.5 min, 然后在0.3 min内是100%-5% B (2.0 mL/min流速)。流动相A是在水中的0.1% TFA, 流动相B是HPLC级MeCN。在65°C温度下, 用于色谱法的柱是2.1 x 50 mm 菲罗门卢娜 (Phenomenex Luna) 康贝 (Combi) -HTS C8(2)柱 (5 μm颗粒)。检测方法是在正APCI离子化条件下的二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD)。
b	LC/MS: 该梯度是5% B持续0.1 min, 在2.5 min内是5%-100% B, 在100% B 时维持0.3 min, 然后在0.1 min内是100%-5%B (2.0 mL/min流速)。流动相A是在水中的0.1% TFA, 流动相B是HPLC级MeCN。在55°C温度下, 用于色谱法的柱是2.1 x 50 mm 菲罗门卢娜康贝-HTS C8(2)柱 (5 μm颗粒)。检测方法是在正APCI离子化条件下的二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD)。
c	LC/MS: 该梯度在1.15 min内是10%-90% B, 在90% B时维持0.40 min, 在0.01 min内是90%-10% B, 并且然后在10% B维持0.54min (1.0 mL/min流速)。流动相A是在水中的0.0375% TFA, 流动相B是在MeCN中的0.018% TFA。用于色谱法的柱是2.1 x 30 mm 光环 (Halo) C18柱 (2.7 μm颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和阳离子/阴离子电喷射离子化。
d	LC/MS: 该梯度在 3.4 min 内是 1%-90%B, 在 0.45 min 内是 90%-100%B, 在0.01 min内是100%-1% B, 并且然后在1% B维持0.65 min (0.8 mL/min流速)。流动相A是在水中的0.0375% TFA, 流动相B是在MeCN中的0.018% TFA。用于色谱法的柱是2.1 x 50 mm 韦努赛尔 (Venusil) XBP-C18柱 (5 μm颗粒)。检测方法是二极管阵列检测(DAD)和蒸发光散射检测 (ELSD) 以及阳离子/阴离子电喷射离子化。
e.	LC/MS: 该梯度是5% B持续0.1 min, 在5.1 min内是5%-100% B, 在100% B时维持0.5 min, 然后在0.3 min内是100%-5% B (2.0 mL/min流速)。流动相A是在水中的0.1%三氟乙酸, 流动相B是HPLC级MeCN。在55°C温度下, 用于色谱法的柱是2.1 mm x 50 mm 菲罗门卢娜康贝-HTSC8(2) 柱 (5 μm 颗粒)。检测方法是在正APCI离子化条件下的二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD)。

[0346]

[0347]

方法	条件
f	LC/MS: 该梯度在3.4 min内是5%-100% B, 在100% B时维持0.45 min, 在0.01 min内是100%-5% B, 并且然后在5% B维持0.65 min (0.8 mL/min 流速)。流动相A是10 mM NH ₄ HCO ₃ , 流动相B是HPLC级 MeCN。用于色谱法的柱是2.1 x 50 mm X桥盾 (Xbridge Shield) RPC18柱 (5 μm颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD) 以及阳离子/阴离子电喷射离子化。
g	LC/MS: 该梯度是5% B持续0.1 min, 在2.5 min内是5%-100% B, 在100% B时维持0.3 min, 然后在0.1 min内是100%-5%B (2.0 mL/min 流速)。流动相A是在水中的0.1% TFA, 流动相B是HPLC级MeCN。在65°C温度下, 用于色谱法的柱是2.1 x 50 mm菲罗门卢娜康贝-HTS C8(2)柱 (5 μm颗粒)。检测方法是在正APCI离子化条件下的二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD)。
h	LC/MS: 该梯度在1.5 min内是5%-60% B, 然后到2.5 min是60%-95% B, 在95% B时维持1.2 min (1.3 mL/min流速)。流动相A是0.1%在水中的甲酸, 流动相B是HPLC级MeCN。用于色谱法的柱是4.6 x 50 mm MAC-MOD光环 (Halo) C8柱 (2.7 μm颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD) 以及阳离子/阴离子电喷射离子化。
i	HPLC: 该梯度在12 min内是20%-50% B, 在50% B时维持2 min, 然后在0.2 min内是50%-100% B, 在100% B时维持2 min, 然后在0.2 min内是100%-20% B, 在20% B时维持1.6 min (1.0 mL/min流速)。(25.0 mL/min流速)。流动相A是在水中的0.75% TFA, 流动相B是 MeCN。用于色谱法的柱是25 x 200 mm菲罗门卢娜C18柱 (5 μm颗粒)。检测方法是在波长220 nm和254 nm处的UV。
j	制备型 HPLC: 该柱是菲罗门卢娜 C18(2) 10 um 100Å AXIA 柱 (250 mm x 21.2 mm)。在流速为 25 mL/min 下, 使用在水中的 MeCN(A) 和 0.1% TFA 的梯度。使用从约 5% A 到约 95% A 的线性梯度经过约 10 分钟。检测方法是在波长 220 nm 和 254 nm 处的 UV。

[0348]

方法	条件
k	HPLC: 该梯度在 11.5 min 内是 2%-60% B, 然后在 1 min 内是 60%-95% B, 在 95% B 时维持 2 min, 然后在 0.5 min 内是 95%-2% B (25.0 mL/min 流速)。 (25.0 mL/min 流速)。流动相 A 是 0.1% 在水中的甲酸, 流动相 B 是 MeCN。用于色谱法的柱是 50 x 100 mm 沃特斯 亚特兰蒂斯 (Waters Atlantis) T3 OBD 柱 (5 μ m 颗粒)。检测方法是波长范围从 210 nm 到 400 nm 处的 UV。
l	LC/MS (该梯度在 1.5 min 内是 5%-60% B, 然后是 60%-95% B 到 2.5 min, 在 95% B 时维持 1.2 min (1.3 mL/min 流速)。流动相 A 是 10 mM NH_4OAc , 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱法的柱是 4.6 x 50 mm MAC-MOD 光环 (Halo) C8 柱 (2.7 μ m 颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD) 以及阳离子/阴离子电喷射离子化。
m	LC/MS: 该梯度在 1.3 min 内是 5%-95% B, 然后在 95% B 时维持 1.5 min, 在 0.01 min 内回到 5% B (1.8 mL/min 流速)。流动相 A 是在水中的 0.1% NH_4OAc , 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱法的柱是 4.6 x 50 mm X 桥 (XBridge) C18 (3.5 μ m 颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD) 以及阳离子/阴离子电喷射离子化。
n	LC/MS: 该梯度在 1.4 min 内是 5%-95% B, 然后在 95% B 时维持 1.4 min, 在 0.01 min 内回到 5% B (1.8 mL/min 流速)。流动相 A 是在水中的 0.1% NH_4OAc , 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱法的柱是 4.6 x 50 mm X 桥 (XBridge) C18 (3.5 μ m 颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD) 以及阳离子/阴离子电喷射离子化。
o	LC/MS: 该梯度在 1.3 min 内是 5%-100% B (2.0 mL/min 流速)。流动相 A 是在水中的 0.1% TFA, 流动相 B 是包含 0.1% TFA 的 HPLC 级 MeCN。用于色谱法的柱是 4.6 x 50 mm 太阳火 (Sunfire) C18 (3.5 μ m 颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD) 以及阳离子/阴离子电喷射离子化。
p	LC/MS: 该梯度在 1.3 min 内是 5%-95% B (1.8 mL/min 流速)。流动相 A 是在水中的 0.1% NH_4OAc , 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱法的柱是 4.6 x 50 mm X 桥 (XBridge) C18 (3.5 μ m 颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD) 以及阳离子/阴离子电喷射离子化。

[0349]

方法	条件
q	LC/MS: 该梯度在 2.5 min 内是 5%-95% B (1.8 mL/min 流速)。流动相 A 是在水中的 0.1% NH ₄ OAc, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱法的柱是 4.6 x 50 mm 双子座 (Gemini) -NX C18 (3.0 μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD) 以及阳离子/阴离子电喷射离子化。
r	LC/MS: 该梯度在 1.4 min 内是 5%-95% B, 然后在 95% B 时维持 1.6 min, 在 0.01 min 内回到 5% B (1.8 mL/min 流速)。流动相 A 是在水中的 0.1% NH ₄ OAc, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN。用于色谱法的柱是 4.6 x 50 mm X 桥 (XBridge) C18 (3.5 μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD) 以及阳离子/阴离子电喷射离子化。
s	LC/MS: 该梯度在 1.2 min 内是 5%-95% B, 然后在 95% B 时维持 1.3 min, 在 0.01 min 内回到 5% B (1.8 mL/min 流速)。流动相 A 是在水中的 0.1% TFA, 流动相 B 是 HPLC 级 MeCN (具有 0.1% TFA)。用于色谱法的柱是 4.6 x 50 mm 太阳火 (Sunfire) C18 (3.5 μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD) 以及阳离子/阴离子电喷射离子化。
t	LC/MS: 该梯度在 3.4 min 内是 10%-100% B, 在 100% B 时维持 0.45 min, 在 0.01 min 内是 100%-10% B, 并且然后在 10% B 时维持 0.65 min (0.8 mL/min 流速)。流动相 A 是在水中的 0.0375% CF ₃ CO ₂ H, 流动相 B 是在 CH ₃ CN 中的 0.018% CF ₃ CO ₂ H。用于色谱法的柱是 2.0 x 50 mm 菲罗门卢娜-C18 柱 (5 μm 颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD) 以及阳离子电喷射离子化 (MS)。
u	制备型 HPLC: 该柱是卢娜 (Luna) C18 100 * 30 5 u 柱。使用在水 (A) 和 ACN (B) 中的 0.1% 甲酸梯度, 流速为 25 mL/min。使用从约 35% 的 B 到 100% 的 B 的线性梯度经过约 12 分钟。检测方法是在波长 220 nm 和 254 nm 处的 UV。

[0350]

方法	条件
v	LC/MS: 该梯度在3.4 min内是1%-90% B, 在0.45 min内是90%-100% B, 在0.01 min内是100%-1% B, 并且然后在1% B时维持0.65 min (0.8 mL/min流速)。流动相A是在水中的0.0375% CF ₃ CO ₂ H, 流动相B是在CH ₃ CN中的0.018%CF ₃ CO ₂ H。用于色谱法的柱是2.0 x 50 mm菲罗门卢娜-C18柱 (5 μm颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD) 以及阳离子电喷射离子化 (MS)。
w	LC/MS: 该梯度在1.15 min内是10%-90% B, 在90% B时维持0.4 min, 在0.01 min内是90%-10% B, 并且然后在10% B时维持0.54 min (1.0 mL/min流速)。流动相A是在水中的0.0375% 三氟乙酸, 流动相 B 是在CH ₃ CN中的0.018%三氟乙酸。用于色谱法的柱是2.1 x 30 mm 光环 (Halo) C18柱 (2.7 μm颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和阳离子电喷射离子化 (MS)。
x	LC/MS: 该梯度在3.4 min内是15%-90% B, 在0.45 min内是90%-100% B, 在0.01 min内是100%-15% B, 并且然后在15% B时维持0.65 min (0.8 mL/min流速)。流动相A是10 mM NH ₄ HCO ₃ , 流动相B是HPLC级ACN。用于色谱法的柱是2.1 x 50 mm X桥盾 (Xbridge Shield) RPC18柱 (5 μm颗粒)。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和蒸发光散射检测 (ELSD) 以及阳离子电喷射离子化 (MS)。
y	制备型 HPLC: 用于色谱法的柱是 19 x 50 mm 沃特斯 亚特兰蒂斯 (Waters Atlantis) T3 OBD (5 μm 颗粒)。流动相 A 是 50 mM 乙酸铵, 流动相 B 是 HPLC 级乙腈。该梯度在 16% B 时维持 3min, 16%-73%到 12.5 min, 并且然后是 73%-95.5% B 直到 13.5 min。检测方法是二极管阵列检测 (DAD) 和正离子/负离子 ESI 离子化。
z	制备型HPLC: 该柱是MAC-MOD: ACE C18制备型, 5 μm粒度21.2 X 150 mm。使用在水 (A) 和ACN (B) 中的0.1%甲酸梯度, 流速为25 mL/min。使用从约10%的B到95%的 B的线性梯度经过约14分钟。检测方法是在波长254 nM处的UV。
aa	制备型HPLC: 该柱是MAC-MOD: ACE C18制备型, 5 μm粒度21.2 X 150 mm。使用在水 (A) 和ACN (B) 中的0.1%甲酸梯度, 流速为25 mL/min。使用的梯度是10% B维持1.5 min, 经过12.5 min到85% B, 然后85%-95% B到13 min。检测方法是在波长254 nM处的UV。

方法	条件
[0351] ab	制备型HPLC: 该柱是MAC-MOD: ACE C18制备型, 5 μm 粒度21.2 X 150 mm。使用在水 (A) 和ACN (B) 中的0.1%甲酸梯度, 流速为25 mL/min。使用的梯度是5% B维持1.5 min, 经过12.5 min到5%-80% B, 然后是80%-95% B到13 min。检测方法是在波长254 nm处的UV。

[0352] 表2. 手性SFC和HPLC方法

方法	条件
[0353] 1	在超级克鲁姆 (SuperChrom) 软件控制下运行的 THAR/沃特斯 SFC 80 系统上进行制备型 SFC。该制备型 SFC 系统配备有 CO ₂ 泵、改性剂泵、自动背压调节器 (ABPR)、UV 检测器、注射器、和 6-位馏分收集器。在流速为 65 g/min 下, 用 MeOH 改性剂 (用 0.05% NH ₄ OH 对 MeOH 进行缓冲) 将由超临界 CO ₂ (该超临界 CO ₂ 由极干燥的未经认证的 CO ₂ 杜瓦瓶 (dewar) 供应) 构成的流动相加压至 800 psi。设置 UV 检测在波长 254 nm 处收集, 该柱在 40°C 下, 并且设置该背压调节器以维持 100 巴。该样品溶解于 MeOH 中。将该流动相在 25% MeOH (0.05% NH ₄ OH) : CO ₂ 中保持等度洗脱。该仪器配有具有维度 30 mm i.d. x 250 mm 长和 5 μm 颗粒尺寸的大赛璐化学工业株式会社 (ChiralCel) OJ-H 柱。
[0353] 2	在超级克鲁姆 (SuperChrom) 软件控制下运行的 THAR/沃特斯 SFC80 系统上进行制备型 SFC。该制备型 SFC 系统配备有 8-通制备型柱转换器、CO ₂ 泵、改性剂泵、自动背压调节器 (ABPR)、UV 检测器、和 6-位馏分收集器。在流速为 70 g/min 下, 用 MeOH 改性剂 (用 0.1% DEA 对 MeOH 进行缓冲) 将由超临界 CO ₂ (该超临界 CO ₂ 由极干燥的未经认证的 CO ₂ 杜瓦瓶供应) 构成的流动相加压至 350 psi。设置 UV 检测在波长 220 nm 处收集, 该柱在环境温度下, 并且设置该背压调节器以维持 100 巴。该样品溶解于浓度为 75 mg/mL 的 MeOH 中。将该样品以 0.2 mL (15 mg) 注射物的方式装载到该改性剂流。将该流动相在 20% MeOH (0.1% DEA) : CO ₂ 中保持等度洗脱。馏分收集是时间触发的。该仪器配有具有维度 21 mm i.d. x 250 mm 长和 5 μm 颗粒尺寸的瑞吉思威尔卡 (Regis Wheelk) -O (S,S) 柱。

[0354]

方法	条件
3	HPLC: 该梯度在 22.0 min 内是 25%-37% B, 然后在接下来 7 min 是 37%-50% A, 然后在 50% A 时再维持 1 min。1 min 之后, 将梯度平衡回至 25%持续 3 min (20 mL/min 流速)。流动相 B 是 EtOH (200 酒度), 流动相 A 是具有添加的 0.20% DEA 的 HPLC 级庚烷。用于色谱法的柱是大赛璐 (Daicel) IF, 20 x 250 mm 柱 (5 μm 颗粒)。检测方法是 UV ($\lambda = 298 \text{ nm}$) 和旋光度。
4	HPLC: 该梯度是 17% B 维持 19 min 然后升至 40% B 维持 5 min。5 min 后, 将梯度平衡回至 17%维持 3 min (20 mL/min 流速)。流动相 B 是 HPLC 级异丙醇, 流动相 A 是具有添加的 0.20% DEA 的 HPLC 级庚烷。用于色谱法的柱是大赛璐 (Daicel) IA, 20 x 250 mm 柱 (5 μm 颗粒)。检测方法是 UV ($\lambda = 322 \text{ nm}$) 和旋光度。
5	HPLC: 该梯度在 26 min 内是 15%-29% A, 然后变到 60% A 维持 4 min (20 mL/min 流速)。流动相 A 是 EtOH (200 酒度), 流动相 B 是没有改性剂的 HPLC 级庚烷。该色谱法使用大赛璐 (Daicel) IB, 20 x 250 mm 柱 (5 μm 颗粒)。
6	HPLC: 等度 17%A 维持 19 min 然后变至 40% A 维持 6 min (20 mL/min 流速)。流动相 A 是 EtOH (200 酒度), 流动相 B 是具有添加的 0.1% DEA 的 HPLC 级庚烷。该色谱法使用大赛璐 (Daicel) IA, 21 x 250 mm 柱 (5 μm 颗粒)。
7	HPLC: 该梯度在 22 min 内是 25%-37% A, 然后在 7 min 内是 37%-50% (20 mL/min 流速)。流动相 A 是 EtOH (200 酒度), 流动相 B 是具有添加的 0.1% DEA 的 HPLC 级庚烷。该色谱法使用大赛璐 (Daicel) IF, 20 x 250 mm 柱 (5 μm 颗粒)。
8	使用以下步骤梯度进行 HPLC: 该梯度在 16 min 内是 25%至 35% B, 然后在 .05 min 内变至 65% B, 然后在接下来的 6.95 min 内是 65%-80% B。将梯度平衡回至 25%维持 4 min (20 mL/min 流速)。流动相 B 是 EtOH (200 酒度), 流动相 A 是具有添加的 0.20% DEA 的 HPLC 级庚烷。该色谱法使用大赛璐 (Daicel) IC, 20 x 250 mm 柱 (5 m 颗粒)。
9	HPLC: 该梯度在 19.5 min 内是 36%-45% A, 然后在 5.4 min 内是 65%-80% A (20 mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级 EtOAc, 流动相 B 是具有添加的 0.2%DEA 的 HPLC 级庚烷。该色谱法使用大赛璐 (Daicel) ID, 21 x 250 mm 柱 (5 μm 颗粒)。

[0355]

方法	条件
10	HPLC: 等度 31% A 维持 32 min (20 mL/min 流速)。流动相 A 是 HPLC 级异丙醇, 流动相 B 是没有改性剂的 HPLC 级庚烷。该色谱法使用大赛璐 (Daicel) IB, 20 x 250 mm 柱 (5 μ m 颗粒)
11	HPLC: 等度 30% A (1 mL/min 流速)。流动相 A 是具有添加的 1% DEA 的 HPLC 级 EtOH, 流动相 B 是具有添加的 1%DEA 的 HPLC 级正己烷。用于色谱法的柱是 AD-H, 4.6 x 250 mm 柱 (5 μ m 颗粒)。检测方法是 UV ($\lambda = 214, 254$ nm)。
12	HPLC: 等度 30% A (3 mL/min 流速)。流动相 A 是具有添加的 0.1% DEA 的 HPLC 级 EtOH, 流动相 B 是具有添加的 1%DEA 的 HPLC 级正己烷。用于色谱法的柱是 OZ-H, 4.6 x 250 mm 柱 (5 μ m 颗粒)。
13	HPLC: 等度 20% A (3 mL/min 流速)。流动相 A 是具有添加的 0.1% DEA 的 HPLC 级 MeOH, 流动相 B 是具有添加的 0.1% DEA 的 HPLC 级正己烷。用于色谱法的柱是 AS-H, 4.6 x 250 mm 柱 (5 μ m 颗粒)。
14	HPLC: 等度 50% A (1 mL/min 流速)。流动相 A 是具有添加的 0.1% DEA 的 HPLC 级 EtOH, 流动相 B 是具有添加的 1% DEA 的 HPLC 级正己烷。用于色谱法的柱是 IA, 4.6 x 250 mm 柱 (5 μ m 颗粒)。检测方法是 UV ($\lambda = 214, 254$ nm)。
15	HPLC: 等度 15% A (3 mL/min 流速)。流动相 A 是具有添加的 0.1% DEA 的 HPLC 级 MeOH, 流动相 B 是具有添加的 0.1% DEA 的 HPLC 级正己烷。用于色谱法的柱是 OJ-H, 4.6 x 250 mm 柱 (5 μ m 颗粒)。
16	HPLC 2-维纯化: Dim 1 : 35% A 维持 20 min (20 mL/min 流速)。流动相 A 是 EtOH (200 酒度), 流动相 B 是具有添加的 0.2% 二乙胺的 HPLC 级庚烷。该色谱法使用大赛璐 (Daicel) IC 20 x 250 mm 柱 (5 μ m 颗粒)。 Dim2 : 30% A 维持 14 min (20 mL/min 流速)。流动相 A 是 EtOH (200 酒度), 流动相 B 是具有添加的 0.2% 二乙胺的 HPLC 级庚烷。该色谱法使用来自菲罗门 (Phenomenex) 的 Cel-4, 21 x 250 mm 柱 (5 μ m 颗粒)。

方法	条件
17	在超级克鲁姆 (SuperChrom) 软件控制下运行的THAR/沃特斯 SFC 80系统上进行制备型SFC。该制备型SFC系统配备有CO ₂ 泵、改性剂泵、自动背压调节器 (ABPR)、UV检测器、注射器、和6-位馏分收集器。在流速为60 g/min下,用MeOH改性剂(用在水中的0.1% NH ₃ 对MeOH进行缓冲)将由超临界CO ₂ (该超临界CO ₂ 由极干燥的未经认证的CO ₂ 杜瓦瓶供应) 构成的流动相加压至800 psi。设置UV检测在波长254 nm处收集,设置该背压调节器以维持100巴。该样品溶解于MeOH中。将该流动相在20% MeOH (在水中的0.1% NH ₃) : CO ₂ 中保持等度洗脱。该仪器配有具有维度3.0 cm i.d. x 50 cm长的大赛璐化学工业株式会社 (ChiralCel) OJ 10 mm柱。
18	在超级克鲁姆 (SuperChrom) 软件控制下运行的THAR/沃特斯SFC80系统上进行制备型SFC。该制备型SFC系统配备有CO ₂ 泵、改性剂泵、自动背压调节器 (ABPR)、UV检测器、注射器、和6-位馏分收集器。在流速为60 g/min下,用IPA改性剂 (用在H ₂ O中的0.1% NH ₃ 对IPA进行缓冲) 将由超临界CO ₂ (该超临界CO ₂ 由极干燥的未经认证的CO ₂ 杜瓦瓶供应) 构成的流动相加压至800 psi。设置UV检测在波长254 nm处收集,设置该背压调节器以维持100巴。该样品溶解于IPA中。将该流动相在20% IPA (在水中的0.1% NH ₃) : CO ₂ 中保持等度洗脱。该仪器配有具有维度3.0 cm i.d. x 50 cm长的大赛璐化学工业株式会社 (ChiralCel) OJ 10 mm柱。
19	在超级克鲁姆 (SuperChrom) 软件控制下运行的THAR/沃特斯SFC80系统上进行制备型SFC。该制备型SFC系统配备有CO ₂ 泵、改性剂泵、自动背压调节器 (ABPR)、UV检测器、注射器、和6-位馏分收集器。在流速为55 g/min下,用IPA改性剂 (用0.1%NH ₄ OH对IPA进行缓冲) 将由超临界CO ₂ (该超临界CO ₂ 由极干燥的未经认证的CO ₂ 杜瓦瓶供应) 构成的流动相加压至800 psi。设置UV检测在波长220 nm处收集,设置该背压调节器以维持100巴。该样品溶解于IPA中。将该流动相在70% IPA (在水中的0.1%NH ₃) : CO ₂ 中保持等度洗脱。该仪器配有大赛璐化学工业株式会社 (Chiralpak) AD-H 5m, 3.0 cm id x 25 cm长。

[0356]

[0357] 纯化方法

[0358] 对于没有详细的程序的实例,可以根据本领域普通技术人员已知的任何技术或技术的组合来进行这些化合物的纯化。一些非限制性实例包括洗脱所希望的化合物(例如,庚烷、EtOAc、DCM、MeOH、MeCN、水等)的、用固定相(例如,硅胶、氧化铝等)和溶剂(或溶剂组合)进行快速色谱法;洗脱所希望的化合物(例如,庚烷、EtOAc、DCM、MeOH、MeCN、水等)的、用固定相(例如,硅胶、氧化铝等)和溶剂(或溶剂组合)进行制备型TLC;反相HPLC(对于一些非限制性条件,参见表1);从适当的溶剂或溶剂(例如MeOH、EtOH、i-PrOH、EtOAc、甲苯等)的组合

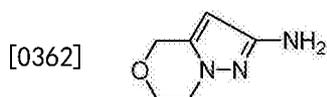
或溶剂组合(例如EtOAc/庚烷、EtOAc/MeOH等)重结晶;用固定相和适当溶剂(对于一些非限制性条件,参见表2)进行手性HPLC,以洗脱所希望的化合物;用具有适当改性剂(例如MeOH、EtOH、具有或没有另外的改性剂的*i*-PrOH例如DEA、TFA等)的固定相和CO₂进行手性SFC;从溶剂组合(例如DMF/水、DMSO/DCM、EtOAc/庚烷等)沉淀;用适当溶剂(例如EtOAc、DCM、MeCN、MeOH、EtOH、*i*-PrOH等)进行研磨;通过将化合物溶解在液体中并用适当地不混溶的液体(例如DCM/水、EtOAc/水、DCM/饱和的水性NaHCO₃、EtOAc/饱和的水性NaHCO₃、DCM/10%水性HCl、EtOAc/10%水性HCl等)洗涤进行萃取;蒸馏(例如粗蒸馏、分馏、球管(Kugelrohr)蒸馏等);使用适当的温度、载体气体和流速进行气体色谱法;在适当的温度和压力下的升华;通过具有溶剂(例如庚烷、己烷、EtOAc、DCM、MeOH等)或溶剂组合的介质(例如硅酸铝担体(Florosil®)、氧化铝、硅藻土(Celite®)、硅胶等)进行的过滤;具有或没有固体载体(树脂基的,例如离子交换)的盐形成。可以不使用特定的盐形成纯化方法对感兴趣化合物进行分离。例如,在用具有水性TFA缓冲液的反相HPLC完成纯化的情况下,可以分离该TFA盐。这些技术的一些描述可见于以下参考:戈登,A.J. (Gordon, A.J.)和福特,R.A. (Ford, R.A.)“化学家的同伴”(“The Chemist's Companion”),1972;帕勒斯,D.R. (Palleros, D.R.)“实验有机化学”(“Experimental Organic Chemistry”),2000;斯蒂尔,W.C. (Still, W.C.)、汗(Kahn)和M.密特拉,A. (M.Mitra, A.)有机化学期刊(J.Org.Chem.)1978,43,2923;燕,B. (Yan, B.)“组合化学分析和纯化方法”(“Analysis and Purification methods in Combinatorial Chemistry”),2003;哈伍德,L.M. (Harwood, L.M.)、穆迪,C.J. (Moody, C.J.)和珀西,J.M. (Percy, J.M.)“有机化学实验:标准和微尺度,第二版”(“Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale, 2nd Edition”),1999;斯第切尔迈尔,J.G. (Stichlmair, J.G.)和费尔,J.R. (Fair, J.R.)“蒸馏:原则和实践”(“Distillation: Principles and Practices”),1998;碧丝丽,T.E. (Beesley, T.E.)和斯科特,R.P.W. (Scott, R.P.W.)“手性色谱法”(“Chiral Chromatography”),1999;兰德格里博,J.A. (Landgrebe, J.A.)“理论和实践的有机实验室,第四版”(“Theory and Practice in the Organic Laboratory, 4thEd.”),1993;斯科格,D.A. (Skoog, D.A.)和利里,J.J. (Leary, J.J.)“仪器分析原理,第四版”(“Principles of Instrumental Analysis, 4thEd.”),1992;G.萨勃拉曼尼亚(G.Subramanian)“手性分离技术,第三版”(“Chiral Separation Techniques, 3rd Edition”),2007;Y.卡扎克维奇(Y.Kazakevich),R.勒布鲁托(R.Lobrutto)“针对制药科学家的高效液相色谱法”(“HPLC for Pharmaceutical Scientists”),2007。通过使用上述的一种或多种纯化方法可以任选地纯化通过以下列出的通用程序制备的中间体和最终化合物。

[0359] 制备和实例

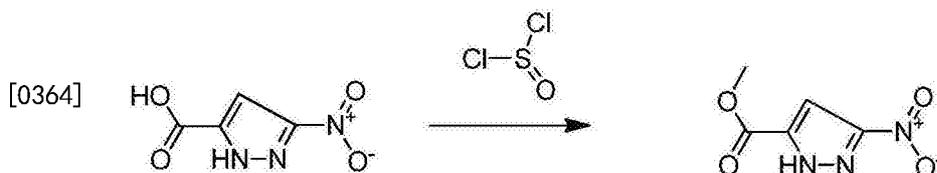
[0360] 除非在化学名称后另外指出,所有的起始材料是从西格玛-奥德里奇(Sigma-Aldrich)(包括福禄克(Fluka)、奥德里奇市场选择(Aldrich Market Select)、和发现CPR(Discovery CPR)公司可商购的。给出的试剂/反应剂名称是如在商业瓶上命名的或如IUPAC公司、剑桥软件®超级化学绘图12.0(CambridgeSoft® ChemDraw Ultra 12.0)、剑桥软件®化学电子笔记本11(CambridgeSoft® Chemistry E-Notebook 11)、或自动导向2000(AutoNom 2000)生成的。在每个通用程序中使用的通用合成方法遵循并包括使用指定

通用程序合成的化合物的说明。在此指出的具体条件和试剂中没有一种被解释为对本发明范围的限制并且提供这些条件和试剂仅用于说明性目的。指定为盐的化合物(例如盐酸盐、三氟乙酸盐)可以包含超过一个摩尔当量的该盐或可以包含作为赋形剂的酸。本发明的化合物,其中绝对立体化学已经通过使用可商购的对映体纯的起始材料或立体化学上定义的中间体或通过X-射线衍射确定,通过实例编号后的星号指示。否则该绝对立体化学是未知的并如图所示随机分配。

[0361] 制备#1:6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺

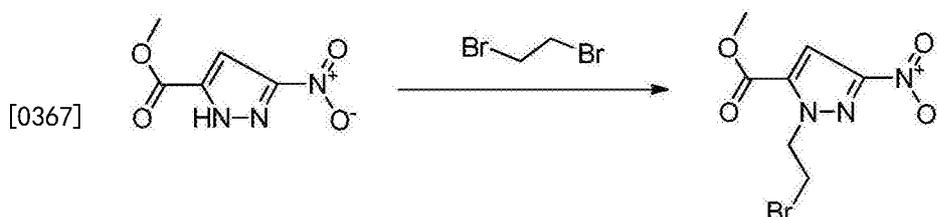


[0363] 步骤A. 甲基3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸酯



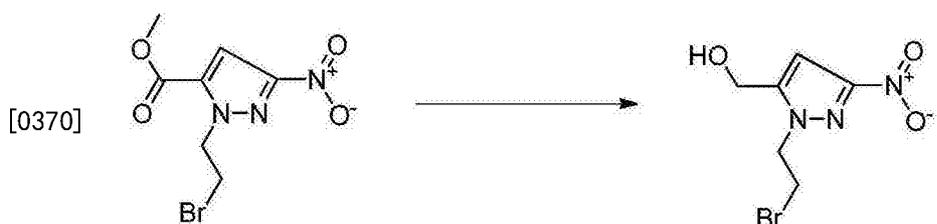
[0365] 在0℃下,向3-硝基-1H-吡唑-5-羧酸(69.75g,444mmol)(方舟制药公司)在MeOH(1L)的溶液中添加亚硫酸二氯(84mL,1154mmol)。在0℃下将该混合物搅拌约20min然后将其加热回流约2h。将得到的溶液在减压下浓缩以给出甲基3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸酯(61.25g,81%):LC/MS(表1,方法1) $R_t=1.42\text{min.}$;MS $m/z:169\text{(M+H)}^+$ 。

[0366] 步骤B. 甲基1-(2-溴乙基)-3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸酯



[0368] 将配有回流冷凝器和热电偶的3L 3颈烧瓶填充有甲基3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸酯(75.5g,441mmol)和DMF(735mL)。将碳酸铯(173g,529mmol)分批添加并将该反应加热至约98℃持续5min,然后冷却至环境温度约30min。在添加1,2-二溴乙烷(380mL,4412mmol)前将该反应在冰浴中冷却至约0℃。将该反应搅拌、加热至环境温度,持续大约5h。通过添加磷酸二氢钾的水性溶液(120g在1L中)对该反应混合物进行淬灭。用EtOAc(3x300mL)对得到的溶液进行萃取。将该合并的有机部分用MgSO₄干燥、过滤并且在减压下浓缩以提供甲基1-(2-溴乙基)-3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸酯(120g,92%):LC/MS表1,方法1) $R_t=2.10\text{min.}$;MS $m/z:278,280\text{(M+H)}^+$ 。

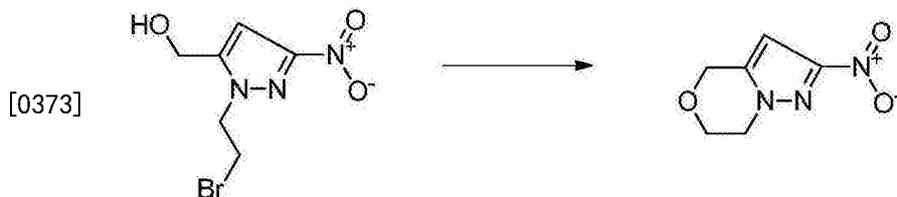
[0369] 步骤C. (1-(2-溴乙基)-3-硝基-1H-吡唑-5-基)甲醇



[0371] 将配备有加料漏斗并在冰浴下冷却的3L烧瓶填充有四氢化硼酸锂(259mL,

518mmol) (2N在THF中)和THF(252mL)。在滴加甲基1-(2-溴乙基)-3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸酯(72g,259mmol)在THF(126mL)中的溶液前,将该反应混合物冷却至约0°C。在环境温度下将该反应搅拌约2h。通过添加水性饱和NaCl(400mL)将该反应混合物进行淬灭。用EtOAc(3x400mL)对得到的混合物进行萃取。将该合并的有机部分用MgSO₄干燥、过滤并且在减压下浓缩以提供(1-(2-溴乙基)-3-硝基-1H-吡唑-5-基)甲醇(56.1g,87%):LC/MS(表1,方法1)R_t=1.52min.;MS m/z:250,252(M+H)⁺。

[0372] 步骤D.2-硝基-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪



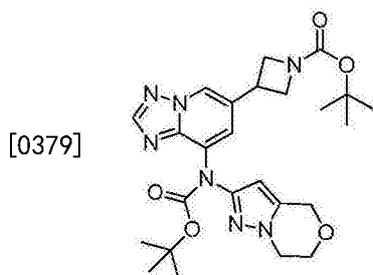
[0374] 将2L烧瓶填充有(1-(2-溴乙基)-3-硝基-1H-吡唑-5-基)甲醇(56g,190mmol)并溶解在DMA(747mL)中。将该反应加热至约140°C持续约5h。将该反应冷却至环境温度并将该溶剂在减压下浓缩。将得到的残余物在EtOAc(500mL)和水性饱和的NaHCO₃(150mL)之间分段。用EtOAc(3x400mL)萃取该水性部分。将该合并的有机部分用MgSO₄干燥、过滤并且在减压下浓缩。向该得到的残余物中添加200mL的Et₂O并通过过滤收集该固体以提供2-硝基-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪(14g,43.5%)。将得到的滤液在减压下浓缩并用硅胶色谱法进行纯化以提供2-硝基-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪(6.5g,38.4mmol,20.19%产率):LC/MS(表1,方法1)R_t=1.31min.;MS m/z:170(M+H)⁺。

[0375] 步骤E.6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺



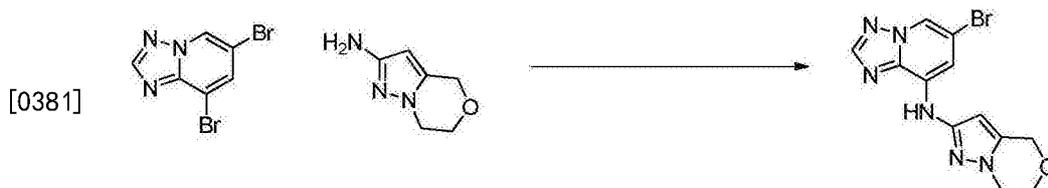
[0377] 将烧瓶填充有10%钯碳(2.64g,2.483mmol)。在添加在EtOAc(300mL)中的MeOH(100mL)和2-硝基-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪(14g,83mmol)之前,将该烧瓶抽真空并置于氮气气氛下。将该反应抽真空并用氢气净化三次。将该反应在环境温度下搅拌约16h。通过硅藻土(Celite®)垫滤除该催化剂并将该化合物用约300mL的EtOAc进行洗涤。将该溶剂在减压下浓缩以给出,6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺(10.9g,95%):LC/MS(表1,方法1)R_t=0.61min.;MS m/z:140(M+H)⁺。

[0378] 制备#2:叔-丁基3-(8-((叔-丁氧基羰基)(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯



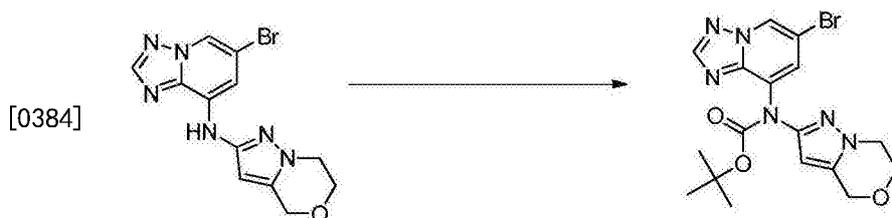
[0380] 步骤A:N-(6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,

4] 噁嗪-2-胺



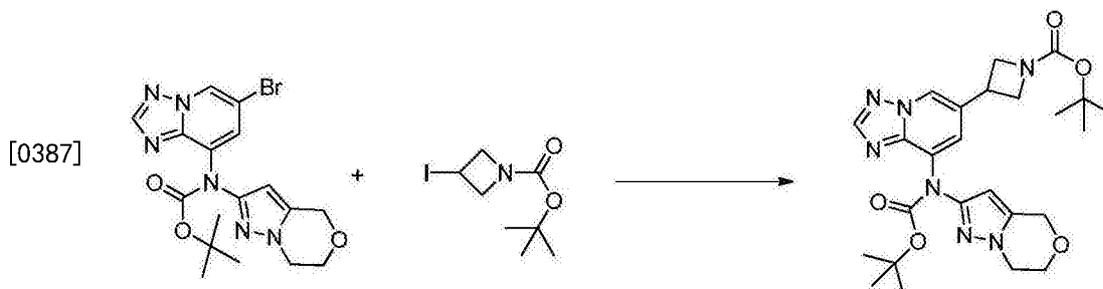
[0382] 向微波反应小瓶中添加叔-丁基6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶 (1.0g, 3.6mmol, 方舟制药公司)、6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺 (0.503g, 3.61mmol, 制备#1)、1,4-二噁烷 (12mL)、Cs₂CO₃ (2.353g, 7.22mmol)、Xantphos (0.104g, 0.181mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (0.165g, 0.181mmol), 将该反应小瓶用氮进行冲洗、加盖、搅拌并在Biotage微波反应器中加热至120℃持续约3h。用DCM (80mL) 和水 (50mL) 稀释该反应。分离该有机层并用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 并用Na₂SO₄干燥。过滤该有机层并在减压下浓缩。将该粗产物通过硅胶色谱法用在DCM中的5%MeOH洗脱进行纯化以提供呈黄色固体的N-(6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺 (0.80g, 43%): LC/MS (表1, 方法p) R_t=1.59min.; MS m/z: 335/337 (M+H)⁺。

[0383] 步骤B: (6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[0385] 将N-(6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺 (0.80g, 1.5mmol)、BOC₂O (1.08mL, 4.65mmol)、TEA (0.649mL, 4.65mmol) 和 DMAP (0.190g, 1.55mmol) 在DCM (60mL) 中的混合液在室温下搅拌过夜。将该有机层用饱和的NH₄Cl (3x50mL) 洗涤。将该有机层用Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。通过用EtOAc:石油醚 (2:1) 洗脱的硅胶色谱法对该产物进行纯化以提供白色固体的(6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.53g, 77%): LC/MS (表1, 方法n) R_t=1.73min.; MS m/z: 435/437 (M+H)⁺。

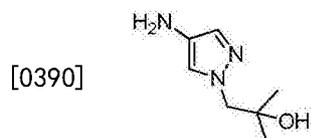
[0386] 步骤C: 叔-丁基3-(8-((叔-丁氧基羰基)-(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯



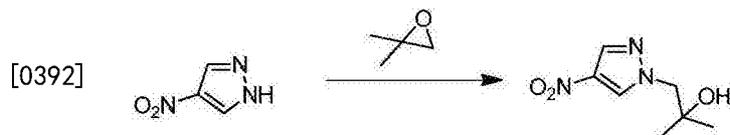
[0388] 向在氮下在除气的DMA (3mL) 中的锌 (0.16g, 2.5mmol) 的混合物中添加三甲基氯硅烷 (0.032mL, 0.25mmol) 和1,2-二溴乙烷 (0.032g, 0.17mmol)。将该混合物搅拌约15min, 并

通过注射器添加叔-丁基3-碘代氮杂环丁烷-1-甲酸酯(0.35g, 1.2mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌约1.5h以形成(1-(叔-丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)锌(II)碘化物。将(6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.11g, 0.25mmol)溶解于DMA(5mL)中,并除气约5min,随后添加PdCl₂(dppf)(0.013g, 0.017mmol)和铜(I)碘化物(0.056g, 0.30mmol)并且然后添加之前生成的(1-(叔-丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)锌(II)碘化物的溶液。将该反应加热至约80℃持续约2h。将该反应混合物用EtOAc(40mL)稀释并通过尼龙过滤器过滤。添加水(40mL),将层分离,将有机相用盐水(3x40mL)洗涤,并且然后用无水Na₂SO₄干燥。浓缩该溶液并将该残余物通过制备型-TLC使用DCM和MeOH(40:1)进行纯化,并得到呈棕色固体的叔-丁基3-(8-((叔-丁氧基羰基)(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(0.07g, 41.5%):LC/MS(表1,方法q)R_t=1.81min.;MS m/z:512(M+H)⁺。

[0389] 制备#3:1-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇



[0391] 步骤A:2-甲基-1-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇



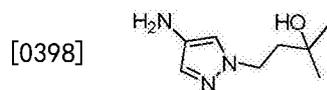
[0393] 将圆底烧瓶填充有4-硝基-1H-吡唑(4g, 35.4mmol)、2,2-二甲基环氧乙烷(5.1g, 70mmol)、和Cs₂CO₃(23g, 70mmol)。将该反应加热至约90℃持续约12h,冷却至环境温度,过滤,并将滤液在减压下浓缩。通过硅胶色谱法用EtOAc:石油醚(10:1至3:1)洗脱来纯化该粗材料以提供黄色油状的2-甲基-1-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇(4g, 61%产率)。LC/MS(表1,方法w)R_t=0.976min.;MS m/z:182(M+H)⁺。

[0394] 步骤B:1-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇



[0396] 将圆底烧瓶填充有2-甲基-1-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇(1g, 5.40mmol)和在THF(40mL)中的拉尼镍(Raney Nickel)(1g)。在氢气气氛下,将该反应混合物在20℃下搅拌约12h。将该反应混合物通过硅藻土(Celite®)垫过滤并在减压下浓缩以提供呈白色固体的1-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇(0.8g, 95%产率)。LC/MS(表1,方法w)R_t=0.155min.;MS m/z:156(M+H)⁺。

[0397] 制备#4:4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇

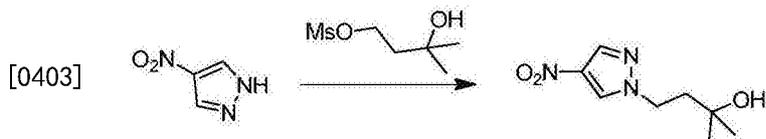


[0399] 步骤A:3-羟基-3-甲基丁基甲烷磺酸盐



[0401] 将圆底烧瓶填充有3-甲基丁-1,3-二醇(10g,96mmol)和在DCM(80mL)中的TEA(20mL,144mmol)。在约0℃下,将甲烷磺酰基氯化物(12g,106mmol)在DCM(50mL)中的溶液滴加至该反应混合物。将得到的混合物在0℃下搅拌4h。将该反应用饱和的水性碳酸氢钠(100mL)稀释。将该有机部分用无水Na₂SO₄干燥、过滤、并在减压下浓缩以给出黄色油状的3-羟基-3-甲基丁基甲烷磺酸盐(12g,66%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.40(t,J=7.1Hz,2H),3.01(s,3H),1.94(t,J=7.1Hz,2H),1.81(s,1H),1.27(s,6H)。

[0402] 步骤B:2-甲基-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇



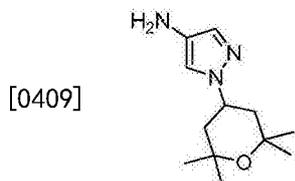
[0404] 将圆底烧瓶填充有3-羟基-3-甲基丁基甲烷磺酸盐(12g,66mmol)、K₂CO₃(7.3g,53.1mmol)和KI(4.4g,26.5mmol)ACN(250mL)。在约15℃下,将4-硝基-1H-吡唑(3g,26.5mmol)添加至该反应混合物。然后将该反应加热至约90℃持续约12h。将该反应混合物冷却至环境温度,用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x200mL)萃取。将该合并的有机部分用无水Na₂SO₄干燥、过滤并且在减压下浓缩。通过硅胶色谱法用石油醚:EtOAc(30:1至1:1)洗脱来纯化该粗材料以提供黄色油状的2-甲基-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇(4.7g,89%产率)。LC/MS(表1,方法w)R_t=0.807min.;MS m/z:200(M+H)⁺。

[0405] 步骤C:4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇

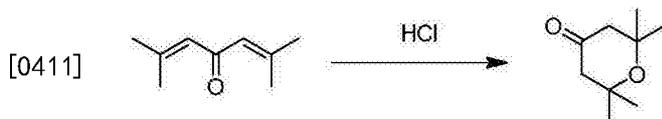


[0407] 在约15℃下,向2-甲基-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丁-2-醇(0.5g,2.5mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加拉尼镍(1g,17.04mmol)。在氢气气氛下,将该反应混合物在15℃下搅拌约12h。通过硅藻土(Celite®)垫过滤该反应混合物并在减压下浓缩以提供淡粉色固体的4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇(0.36g,80%产率)。LC/MS(表1,方法w)R_t=0.162min.;MS m/z:170(M+H)⁺。

[0408] 制备#5:1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺



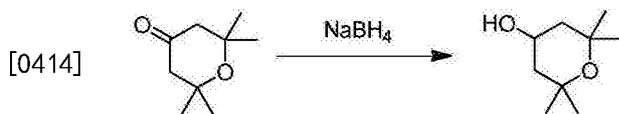
[0410] 步骤A:2,2,6,6-四甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮



[0412] 将圆底烧瓶填充有2,6-二甲基庚-2,5-二烯-4-酮(10g,72.4mmol)和1M HCl(100mL,100mmol)。将该反应在约40℃下搅拌约4天。用DCM(3x100mL)萃取该反应。将该有机部分用无水Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩以给出黄色油状的2,2,6,6-四甲基二氢-2H-

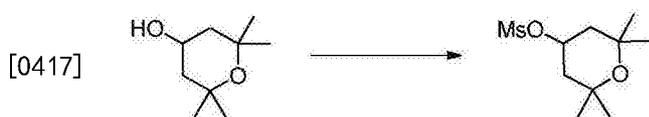
吡喃-4(3H)-酮(10g,62%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ =2.15-2.10(m,2H),1.91-1.87(m,2H),1.31(s,6H),1.27(s,6H)。

[0413] 步骤B:2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-醇



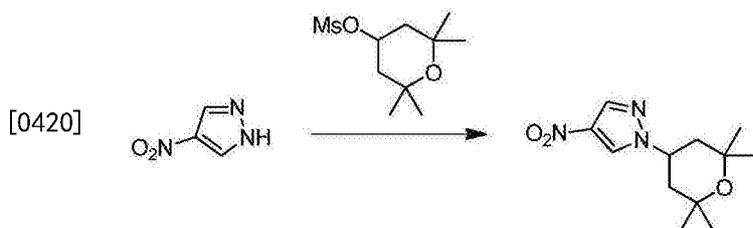
[0415] 在约0℃下,向2,2,6,6-四甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(2g,12.8mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中分批添加NaBH₄(0.97g,25.6mmol)。将该反应在约0℃下搅拌约2h。将该反应用饱和的水性NH₄Cl(50mL)稀释并用DCM(2x50mL)萃取。将该有机部分用无水Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩以给出白色蜡状的2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-醇(1.4g,48%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ =4.1-4.05(m,1H),1.92-1.87(m,2H),1.71-1.68(m,2H),1.25(s,6H),1.23(s,6H)。

[0416] 步骤C:2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基甲烷磺酸盐



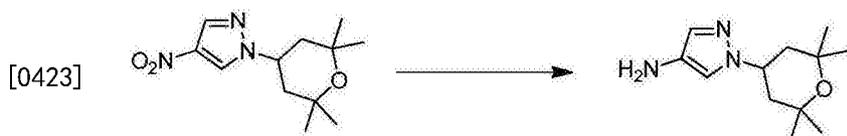
[0418] 将圆底烧瓶填充有2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-醇(5.5g,34.8mmol)和在DCM(110mL)中的TEA(7.0g,69mmol)。在约0℃下,经20min将甲烷磺酰基氯化物(5.9g,52.1mmol)缓慢地添加至反应混合物中。经30min将该反应加热至约20℃,并在约20℃下搅拌约2h。将该反应物用水(100mL)稀释并用DCM(3x100mL)萃取。将该有机部分用无水Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩以给出黄色油状的2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基甲烷磺酸盐(8g,粗制品)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ =5.1-5.09(m,1H),3.03(s,3H),2.1-2.07(d,2H),1.59-1.54(d,2H),1.30(s,6H),1.25(s,6H)。

[0419] 步骤D:4-硝基-1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑



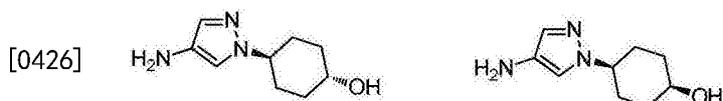
[0421] 将圆底烧瓶填充有4-硝基-1H-吡唑(1.2g,10.61mmol)、2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基甲烷磺酸盐(7.5g,31mmol)、和在DMF(30mL)中的Cs₂CO₃(6.9g,21.2mmol)。将该反应加热至约130℃持续约12h。将该反应冷却至环境温度,用水(100mL)稀释并用EtOAc(3x100mL)萃取。将该有机部分用无水Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法用石油醚/EtOAc(20:1至5:1)洗脱来纯化该粗材料以给出呈白色固体的4-硝基-1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑(0.6g,21%产率)。LC/MS(表1,方法w)R_t=1.37min.; MS m/z:254(M+H)⁺。

[0422] 步骤E:1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺



[0424] 向4-硝基-1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶(0.3g,1.18mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加拉尼镍(1g,17.04mmol)。在氢气气氛下,将该反应混合物在20℃下搅拌约12h。通过硅藻土(Celite®)垫过滤该反应混合物并在减压下浓缩以提供呈白色固体的1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-胺(0.25g,85%产率)。LC/MS(表1,方法w)R_t=0.729min.;MS m/z:224(M+H)⁺。

[0425] 制备#6:(反式)-4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)环己醇和(顺式)-4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)环己醇

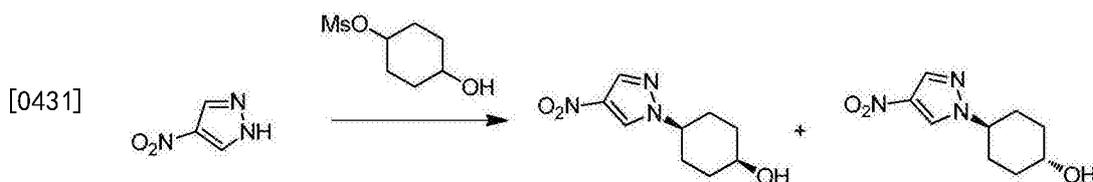


[0427] 步骤A:4-羟基环己基甲烷磺酸盐



[0429] 将圆底烧瓶填充有环己烷-1,4-二醇(10g,86mmol)和在THF(200mL)中的TEA(8.7g,86mmol)。在约0℃下,经20min将甲烷磺酰基氯化物(3.9g,34mmol)缓慢地添加至反应混合物中。将该反应加热至约20℃,搅拌约2h。将该反应用水(150mL)稀释并用EtOAc(3x150mL)萃取。将该有机部分用无水Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩以给出黄色油状的4-羟基环己基甲烷磺酸盐(6g,32%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ=4.8-4.71(m,1H),3.79-3.73(m,1H),3.02(s,3H),2.1-1.97(m,4H),1.6-1.46(m,4H)。

[0430] 步骤B:(反式)-4-(4-硝基-1H-吡啶-1-基)环己醇和(顺式)-4-(4-硝基-1H-吡啶-1-基)环己醇



[0432] 将圆底烧瓶填充有4-硝基-1H-吡啶(2g,17.6mmol)、4-羟基环己基甲烷磺酸盐(6g,30.9mmol)、和在DMF(60mL)中的Cs₂CO₃(11.5g,35.4mmol)。将该反应加热至约130℃持续约12h。将该反应物冷却至环境温度并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法用石油醚/EtOAc(10:1至1:1)洗脱来纯化该粗材料以给出(反式)-4-(4-硝基-1H-吡啶-1-基)环己醇(0.3g,8%产率),LC/MS(表1,方法w)R_t=1.08min.;MS m/z:211(M+H)⁺和(顺式)-4-(4-硝基-1H-吡啶-1-基)环己醇(0.3g,8%产率)。LC/MS(表1,方法w)R_t=1.09min.;MS m/z:211(M+H)⁺

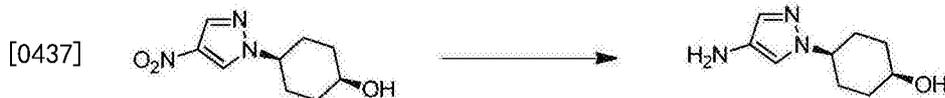
[0433] 步骤C:(反式)-4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)环己醇



[0435] 向(反式)-4-(4-硝基-1H-吡啶-1-基)环己醇(0.15g,0.71mmol)在THF(15mL)中的

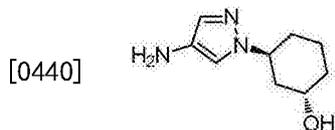
溶液中添加拉尼镍 (0.3g)。在氢气气氛下,将该反应混合物在20℃下搅拌约3h。通过硅藻土 (Celite®) 垫过滤该反应混合物并在减压下浓缩以提供呈白色固体的 (反式)-4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基) 环己醇 (0.13g, 91% 产率)。LC/MS (表1, 方法w) $R_t=0.162\text{min.}$; MS $m/z: 182 (M+H)^+$ 。

[0436] 步骤D: (顺式)-4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基) 环己醇



[0438] 向 (顺式)-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基) 环己醇 (0.15g, 0.71mmol) 在THF (15mL) 中的溶液中添加拉尼镍 (0.3g)。在氢气气氛下,将该反应混合物在20℃下搅拌约3h。通过硅藻土 (Celite®) 垫过滤该反应混合物并在减压下浓缩以提供白色固体的 (顺式)-4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基) 环己醇 (0.13g, 91% 产率)。LC/MS (表1, 方法w) $R_t=0.210\text{min.}$; MS $m/z: 182 (M+H)^+$ 。

[0439] 制备#7: (反式)-3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基) 环己醇

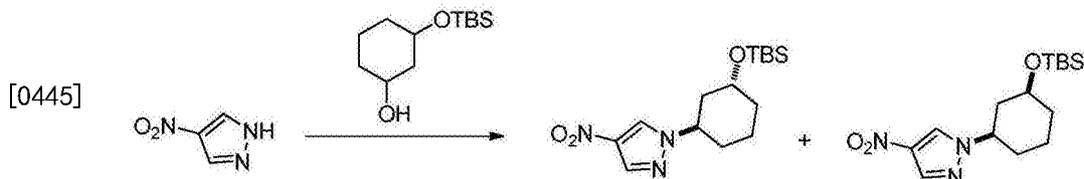


[0441] 步骤A: 3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基) 环己醇



[0443] 向环己烷-1,3-二醇 (10g, 86mmol) 和咪唑 (8.9g, 130mmol) 在THF (300mL) 中的溶液中添加叔-丁基氯二甲基硅烷 (5.2g, 34.4mmol)。将该反应混合物在约15℃下搅拌约12h。在减压下去除溶剂并用水 (100mL) 稀释该残余物。用EtOAc (2x200mL) 萃取该材料, 经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤、并在减压下浓缩以提供黄色油状的3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基) 环己醇 (7.8g, 37% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) $\delta=4.12-3.98 (m, 1H)$, $3.95-3.77 (m, 1H)$, $1.95-1.74 (m, 2H)$, $1.72-1.64 (m, 1H)$, $1.62-1.49 (m, 3H)$, $1.48-1.40 (m, 1H)$, $1.35-1.26 (m, 1H)$, $0.89-0.86 (m, 9H)$, $0.06 (d, J=3.1\text{Hz}, 3H)$, $0.04-0.01 (m, 3H)$

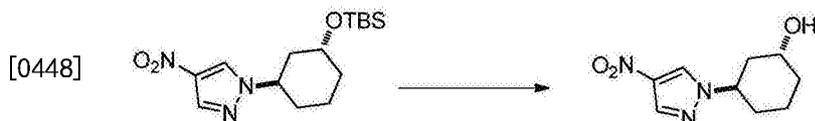
[0444] 步骤B: (反式)-3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基) 环己基)-4-硝基-1H-吡唑和 (顺式)-3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基) 环己基)-4-硝基-1H-吡唑



[0446] 在约0℃下,向4-硝基-1H-吡唑 (3.6g, 32.2mmol)、3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基) 环己醇 (7.8g, 32.2mmol) 和三苯基膦 (12.6g, 48.2mmol) 在THF (250mL) 中的溶液中添加DIAD (9.4mL, 48.2mmol) 在THF (50mL) 中的溶液。将该反应混合物加热至约15℃并搅拌约12h。在减压下去除溶剂并通过用石油醚/EtOAc (50:1至30:1) 洗脱的硅胶色谱法来纯化该得到的残余物以给出 (反式)-3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基) 环己基)-4-硝基-1H-

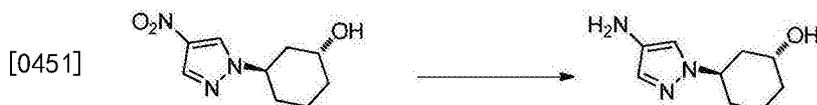
吡唑 (3.1g, 29% 产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.56 (tt, J = 3.7, 11.7Hz, 1H), 4.28 (br. s., 1H), 2.13 (dd, J = 1.5, 10.8Hz, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.10-0.04 (m, 6H) 和 (顺式)-3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-4-硝基-1H-吡唑 (1.84g, 17% 产率) ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ = 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.17 (tt, J = 3.9, 12.0Hz, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.15 (d, J = 12.3Hz, 1H), 1.94 (dt, J = 3.5, 6.6Hz, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.60 (dq, J = 3.1, 12.2Hz, 1H), 1.47-1.28 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.13-0.01 (m, 6H)。

[0447] 步骤C: (反式)-3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)环己醇



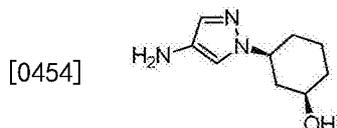
[0449] 向 (反式)-3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-4-硝基-1H-吡唑 (1g, 3.07mmol) 在 MeOH (30mL) 中的溶液中添加 HI (0.513mL, 3.07mmol) 在 MeOH (5mL) 中的溶液。将该反应混合物在 15°C 下搅拌约 12h。在减压下去除溶剂并将得到的残余物在饱和的水性 NaHCO₃ (30mL) 和 EtOAc (100mL) 之间分段。将该有机层用饱和的水性硫代硫酸钠 (2x30mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥、过滤并在减压下浓缩以给出黄色固体的 (反式)-3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)环己醇 (0.64g, 94% 产率)。LC/MS (表1, 方法w) R_t = 1.07min.; MS m/z: 212 (M+H)⁺。

[0450] 步骤D: (反式)-3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己醇

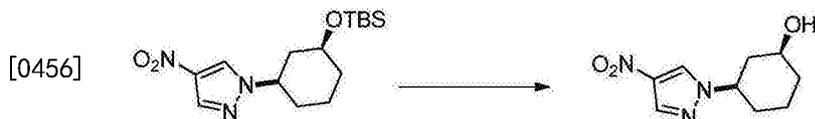


[0452] 向 (反式)-3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)环己醇 (0.3g, 1.42mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液中添加拉尼镍 (1g, 17.04mmol)。在氢气气氛下, 将该反应混合物在 15°C 下搅拌约 12h。将该反应混合物通过硅藻土 (Celite®) 垫过滤并在减压下浓缩以提供呈淡红色固体的 (反式)-3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己醇 (0.23g, 85% 产率)。LC/MS (表1, 方法w) R_t = 0.198min.; MS m/z: 182 (M+H)⁺。

[0453] 制备#8: (顺式)-3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己醇



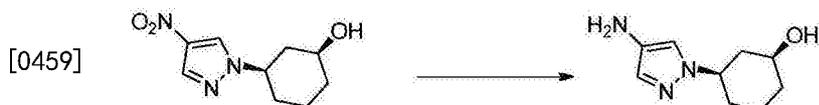
[0455] 步骤A: (顺式)-3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)环己醇



[0457] 向 (顺式)-3-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-4-硝基-1H-吡唑 (0.9g, 2.77mmol, 制备#7, 步骤B) 在 MeOH (30mL) 中的溶液中添加 HI (0.54mL, 3.32mmol) 在 MeOH (5mL) 中的溶液。将该反应混合物在约 15°C 下搅拌约 12h。在减压下去除溶剂并将得到的残余物在饱和的水性 NaHCO₃ (30mL) 和 EtOAc (100mL) 之间分段。将该有机层用饱和的水性硫代硫酸钠 (2x30mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥、过滤并在减压下浓缩以给出 (顺式)-3-(4-硝基-1H-吡

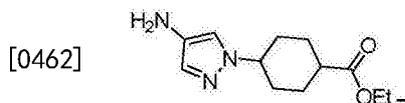
唑-1-基)环己醇(0.54g,88%产率)。LC/MS(表1,方法w) $R_t=1.07\text{min.}$;MS $m/z:212(M+H)^+$ 。

[0458] 步骤B:(顺式)-3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己醇

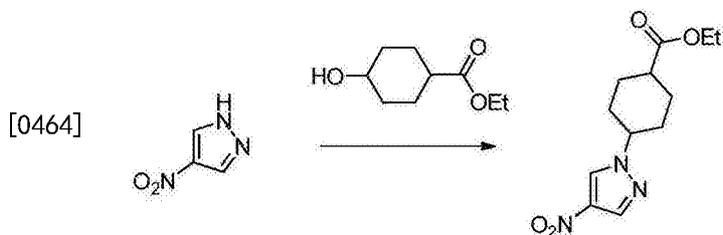


[0460] 向(反式)-3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)环己醇(0.54g,2.56mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加拉尼镍(1g,17.04mmol)。在氢气气氛下,将该反应混合物在15℃下搅拌约12h。将该反应混合物通过硅藻土(Celite®)垫过滤并在减压下浓缩以提供呈粉红色固体的(顺式)-3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己醇(0.41g,87%产率)。LC/MS(表1,方法w) $R_t=0.232\text{min.}$;MS $m/z:182(M+H)^+$ 。

[0461] 制备#9:乙基4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己烷甲酸酯

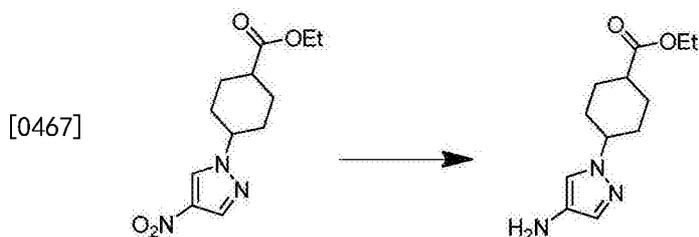


[0463] 步骤A:乙基4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)环己烷甲酸酯



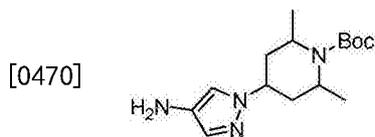
[0465] 将圆底烧瓶填充有乙基4-羟基环己烷甲酸酯(4.1g,23.8mmol)、4-硝基-1H-吡唑(2.2g,19.0mmol)、和在THF(95mL)中的 PPh_3 (6.2g,23.8mmol)。在添加DIAD(7.4ml,38.1mmol)之前,用氮给该反应除气约5min。将该反应混合物在约60℃下搅拌约16h。将该溶剂在减压下浓缩。通过用EtOAc/庚烷(0-100%)洗脱的硅胶色谱法对该粗材料进行纯化以提供乙基4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)环己烷甲酸酯(5.0g,定量产率)。LC/MS(表1,方法h) $R_t=2.22\text{min.}$;MS $m/z:268(M+H)^+$ 。

[0466] 步骤B:乙基4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己烷甲酸酯

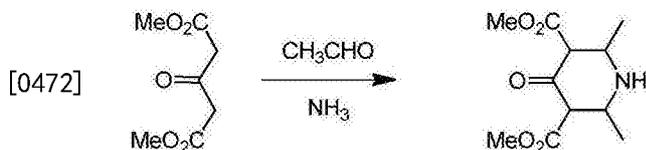


[0468] 在50℃下在10巴氢下,将乙基4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)环己烷甲酸酯(5.1g,18.9mmol)在EtOH(95mL)中的溶液通过带有10%Pd/C盒的H型管。将该反应溶液通过该反应器循环5h。将该溶剂在减压下浓缩以提供乙基4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己烷甲酸酯(4.5g,定量产率)。LC/MS(表1,方法h) $R_t=1.30\text{min.}$;MS $m/z:238(M+H)^+$ 。

[0469] 制备#10:叔-丁基4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯

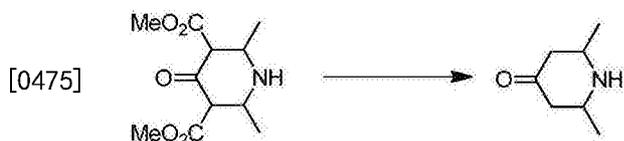


[0471] 步骤A: 二甲基2,6-二甲基-4-氧代哌啶-3,5-二甲酸酯



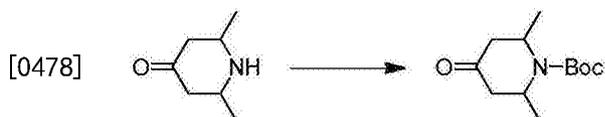
[0473] 在 -30°C 下,将二甲基3-氧代戊二酸酯(100g,574mmol)和乙醛(65.8g,1.5mol)混合物用氨气体鼓泡直到该液体达到饱和。将该溶液在冷冻机中贮存约20h。通过用(PE:EtOAc=10:1至PE:EtOAc=1:2)洗脱的硅胶色谱法对黄色残余物进行纯化以给出二甲基2,6-二甲基-4-氧代哌啶-3,5-二甲酸酯(120g,50%产率,60%纯度)。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) 3.73-3.70(m,9H),3.39-3.31(m,2H),3.04-2.98(m,2H),1.19(d, $J=6.2\text{Hz}$,6H)。

[0474] 步骤B: 2,6-二甲基哌啶-4-酮盐酸盐



[0476] 将二甲基2,6-二甲基-4-氧代哌啶-3,5-二甲酸酯(120g,286mmol)在10%水性HCl(900mL)中的溶液加热至约 110°C 持续24h。将该溶剂在减压下浓缩以给出2,6-二甲基哌啶-4-酮盐酸盐(50g,80%产率),将其直接用于下一步骤。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) 10.15-9.80(m,2H),3.82(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),3.59-3.45(m,1H),2.75-2.60(m,2H),2.47-2.34(m,2H),1.38-1.27(m,6H)

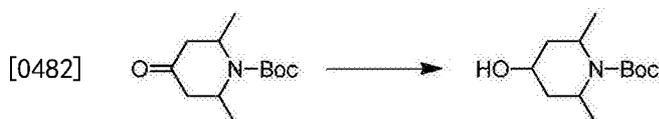
[0477] 步骤C: 叔-丁基2,6-二甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸酯



[0479] 向2,6-二甲基哌啶-4-酮盐酸盐(50g,281mmol)在1,4-二噁烷(350mL)和水(350mL)中的溶液中分批添加 Na_2CO_3 (59g,562mmol)。添加Boc酸酐(123g,562mmol)并将得到的反应混合物在约 15°C 下搅拌约24h。将该溶剂在减压下浓缩。将得到的残余物用MTBE($3 \times 400\text{mL}$)萃取并将该有机层用盐水(300mL)洗涤并用无水 Na_2SO_4 洗涤。蒸发后,通过用(PE至PE:EA=10:1)洗脱的硅胶柱色谱法对粗产物进行纯化以提供叔-丁基2,6-二甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸酯(25g,38%产率),该产物是反式/顺式=2:1的混合物。

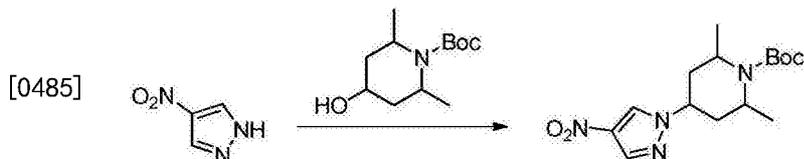
[0480] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) 4.66(dd, $J=4.9,6.8\text{Hz}$,2H),4.32(t, $J=6.3\text{Hz}$,1H),2.79(dd, $J=6.5,17.8\text{Hz}$,1H),2.66(dd, $J=7.6,14.7\text{Hz}$,2H),2.31(dd, $J=1.6,17.6\text{Hz}$,1H),2.24-2.17(m,2H),1.43(d, $J=2.3\text{Hz}$,15H),1.23-1.17(m,10H)。

[0481] 步骤D: 叔-丁基4-羟基-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯



[0483] 在约0℃下,向叔-丁基2,6-二甲基-4-氧代哌啶-1-甲酸酯(25g,110mmol)在EtOH(75mL)中的溶液中添加NaBH₄(6.24g,165mmol)。将得到的溶液加热至约15℃并搅拌约4h。在添加饱和水性NH₄Cl(80mL)之前,将该反应混合物冷却至约0℃。将该溶剂在减压下蒸发并将EtOAc(100mL)添加到该残余物中。将这两层分离并将该水性层用EtOAc(3×100mL)萃取。将该合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并蒸发以给出呈无色油状的叔-丁基4-羟基-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯(20g,79%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) 4.47-4.37(m,1H),4.31-4.13(m,2H),4.01(br.s.,1H),3.94-3.82(m,1H),2.25-2.14(m,1H),2.09-1.99(m,2H),1.98-1.79(m,2H),1.63-1.53(m,2H),1.45(s,13H),1.39-1.28(m,6H),1.23-1.12(m,2H)。

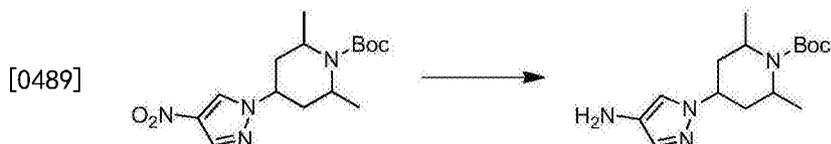
[0484] 步骤E:叔-丁基2,6-二甲基-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯



[0486] 向叔-丁基4-羟基-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯(8.9g,38.8mmol)、4-硝基-1H-吡唑(4.39g,38.8mmol)、和PPh₃(15.3g,58.2mmol)在THF(150mL)中的溶液中滴加DIAD(11.3mL,58.2mmol)。将该反应混合物在约0℃下搅拌约10min然后加热至约30℃并搅拌约16h。将该反应混合物在EtOAc和盐水之间分段。将该有机部分经无水Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。通过用EtOAc/石油醚(0-10%)洗脱的硅胶色谱法对粗材料进行纯化以提供呈白色固体的叔-丁基2,6-二甲基-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯(7g,56%产率)。

[0487] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) = 8.19(s,1H),8.10(d,J=1.6Hz,1H),4.77-4.46(m,3H),3.89-3.76(m,1H),2.43-2.24(m,1H),2.16-1.90(m,4H),1.49(d,J=1.6Hz,11H),1.46(d,J=6.7Hz,2H),1.38-1.27(m,6H)

[0488] 步骤F:叔-丁基4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯



[0490] 向叔-丁基2,6-二甲基-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯(2g,6.17mmol)在THF(50mL)和NH₄OH(0.5mL)中的溶液中添加拉尼镍(1.1g,18.1mmol)。在氢气气氛下,将该反应混合物在室温下搅拌约2h。将该反应混合物经过硅藻土(Celite®)垫过滤并在减压下浓缩以提供叔-丁基4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯(1.8g,99%产率)。LC/MS(表1,方法w)R_t=0.96min.;MS m/z:295(M+H)⁺。

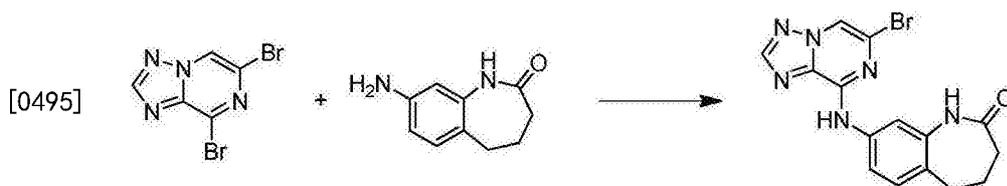
[0491] 通用程序A:芳基或杂芳基卤化物与胺的亲核取代

[0492] 向微波罐、小瓶、或圆底烧瓶中添加芳基或杂芳基卤化物(优选地1当量)、胺或胺盐(1-10当量,优选地1.1-2当量)、溶剂(例如1,4-二噁烷、MeCN、i-PrOH、n-PrOH、n-BuOH、甲苯、DMSO、DMF、DMA或EtOH,优选地1,4-二噁烷[微波]或i-PrOH[热力加热])、和碱(例如K₂CO₃、Na₂CO₃、TEA或DIEA,优选地TEA、DIEA、或K₂CO₃,1-5当量,优选地2-4当量)。任选地该芳基或杂芳基卤化物和胺或胺盐在组合之前每种单独地溶解在溶剂中。将该反应混合物在约40℃-220℃(优选地约80℃-100℃)下热力加热约0.5-36h(优选地约8-24h)或在约100℃-200℃(优选地约130℃-150℃)下经受微波加热约0.5-8h(优选地约0.5-2h)。在该反应如通

过TLC、LC/MS、或HPLC所监测的未完全完成的情况下,通过任选的添加更多胺或胺盐(1-10当量,优选地0.5-1.5当量)和/或碱(例如K₂CO₃、Na₂CO₃、TEA或DIEA,优选地TEA、DIEA或K₂CO₃,1-5当量,优选地2-4当量),该反应可以在约40℃-220℃(优选地约80℃-100℃)下重新经受热力加热约0.5-8h(优选地约1-2h)或在约120℃-200℃(优选地约130℃-150℃)下重新经受微波加热持续另外的约1-8h(优选地约0.5-2h)。重复该过程直到反应不再进一步进行。冷却至环境温度后,使用下列方法之一处理该反应:方法1:将该反应在减压下浓缩。方法2:当任选地用一种或多种机溶剂例如Et₂O、DCM和/或石油醚洗涤时,将包含沉淀的反应混合物过滤以收集目标化合物。方法3:将该反应混合物用有机溶剂例如MeOH稀释,添加硅胶,并将该混合物在减压下浓缩以备固体装载的色谱法进行分离。方法4:在添加有机溶剂例如EtOAc或DCM之前,将该反应混合物在减压下浓缩,并且然后任选地用水和/或盐水洗涤,经由无水Na₂SO₄或MgSO₄干燥,过滤或倾析,并在减压下浓缩。方法5:向有机溶剂例如EtOAc或DCM中任选的添加水或盐水并将这些层分离。然后用另外的有机溶剂例如EtOAc或DCM任选地萃取该水性层。用盐水或水任选地洗涤这些合并的有机层,经无水MgSO₄或Na₂SO₄干燥,过滤或倾析,并在减压下浓缩。

[0493] 通用程序A的说明

[0494] 制备#A.1:8-((6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮



[0496] 向6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪(0.200g,0.720mmol,方舟制药公司)和8-氨基-4,5-二氢-1H-苯并[b]-氮杂卓-2(3H)-酮(0.139g,0.792mmol,爱思特公司)在*i*-PrOH(8mL)中的溶液中添加DIEA(0.377mL,2.16mmol)。将该混合物加热至回流约24h。将得到的溶液冷却至室温并过滤以给出呈棕色固体的8-((6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮(0.15g,56%):¹H NMR(DMSO-d₆) δ9.62(s,1H),8.69(s,1H),8.59(s,1H),7.61-7.67(m,2H),7.23(d,J=8.4Hz,1H),2.65(t,J=6.4Hz,2H),2.07-2.15(m,3H),1.23(m,1H)。

[0497] 表A.1如在通用程序A中描述的从8-溴-6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[实例#11,步骤E]制备的实例。

	胺	产物	实例#	R _t min (表 1, 方法)	m/z ESI+(M +H) ⁺	CSF-1 R 酶 IC ₅₀
[0498]	4-(4-氨基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)-2-甲基丁-2-醇[制备#4]		A.1.1	3.15(w)	370	A
	1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-胺 [WO2011/71716A1]		A.1.2	3.26(w)	368	A
	1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-胺[制备#5]		A.1.3	3.42(v)	356	A
	1-(氧杂环丁烷-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-胺 [WO2014/194242A2]		A.1.4	3.14(w)	340	A
[0499]	(反式)-4-(4-氨基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)环己醇[制备#6]		A.1.5	3.07(v)	356	A
	(顺式)-4-(4-氨基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)环己醇[制备#6]		A.1.6	3.14(v)	356	A
	1 <i>H</i> -吡唑-4-胺[康贝博克斯公司 (CombiBlocks)]		A.1.7	1.96(h)	284	A
	乙基 4-(4-氨基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)环己烷甲酸酯[制备#9]		A.1.8	2.90(h)	438	A

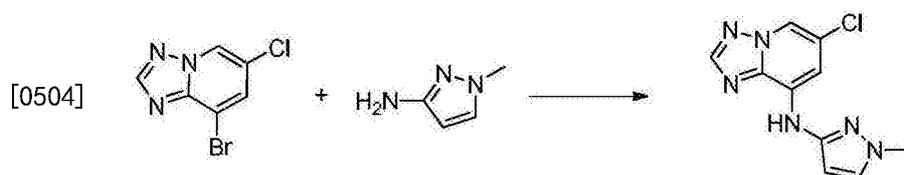
[0500] 通用程序B: 芳基或杂芳基卤化物与胺的布赫瓦尔德-哈特维希反应

[0501] 将芳基或杂芳基卤化物(1.0当量)、胺(1至2.2当量), 优选地1至1.2当量)、钯催化

剂(例如Pd₂dba₃、Pd(OAc)₂,优选地Pd(OAc)₂;0.01至1.0当量,优选地0.04至0.1当量)、配体(例如Xphos、Xantphos或叔-丁基-X-phos,优选地Xantphos或XPhos,0.01至2.0当量,优选地0.04至0.1当量)和碱(例如K₂CO₃、Na₂CO₃、Cs₂CO₃、K₃PO₄、NaOt-Bu、KOt-Bu、KOAc、KOH,优选地Cs₂CO₃或K₂CO₃;1至5当量,优选地1至3当量)的混合物添加至溶剂(例如1,4-二噁烷、t-BuOH,优选地t-BuOH)中。将该混合物在惰性气氛(例如氮或氩,优选地氮)下除气并在约80℃至150℃(优选地约85℃至95℃)下用常规的或微波加热方法加热约2至24h(优选地约16h)。将该混合物冷却至室温。将该混合物任选地通过介质(例如硅胶或硅藻土(Celite®))过滤,该过滤是用合适的溶剂(例如EtOAc、1,4-二噁烷、THF、MeCN、DCM、Et₂O、MeOH、EtOH、DMSO、1:1MeOH/DMSO或2:1MeOH/DMSO,优选地MeOH/DMSO)冲洗并且然后将该滤液任选地在减压下或在热氮气流下浓缩以给出残余物。

[0502] 通用程序B的说明

[0503] 制备#B.1:6-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺



[0505] 向微波小瓶中添加8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶(0.70g,3.0mmol,实例#1,步骤A)、1-甲基-1H-吡唑-3-胺(0.32g,3.3mmol,矩阵科技公司(Matrix Scientific))、Xantphos(0.37g,0.63mmol)、Pd(OAc)₂(0.068g,0.30mmol)、碳酸铯(2.453g,7.53mmol)和1,4-二噁烷(7mL)。然后在约120℃下将该混合物在微波中加热约1.5h。将该反应混合物冷却至室温,过滤,用DCM和MeOH洗涤。将硅胶(2g)添加至滤液中。将该混合物在减压下浓缩并通过用在DCM中的0-50%DCM/MeOH/NH₄OH(90:9:1)洗脱的硅胶色谱法进行纯化。合并包含产物的级分并在减压下浓缩并在约55℃下的真空下干燥以给出6-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺(0.55g,73%,通过NMR获得的75%纯度):LC/MS(表1,方法a)R_t=1.29min.;MS m/z:249(M+H)⁺。

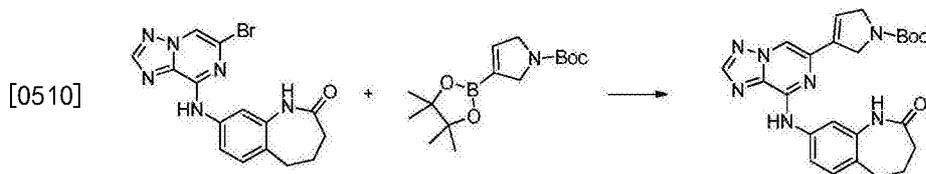
[0506] 通用程序C:芳基或杂芳基卤化物与硼酸或硼酸盐的反应

[0507] 向芳基卤化物(优选地1当量)、硼酸或硼酸盐(1-2.5当量,优选地1.3-2.0当量)、和无机碱(例如,氟化钾、碳酸钠或碳酸铯,优选地碳酸铯;1.1-16当量,优选地2-3当量)在溶剂(例如THF、DME、DMF、1,4-二噁烷、DME/水、1,4-二噁烷/水、甲苯/EtOH/水、THF/MeOH/水或1,4-二噁烷/EtOH/水;优选地THF/MeOH/水、1,4-二噁烷/EtOH/水或DME)中的混合物中添加钯催化剂(例如三(苄叉丙酮)二钯(0)、四(三苯基膦)钯(0)、双(乙酸)-三苯基膦钯(II)、聚合物键联FibreCatTM 1032、SiliaCat DPP-Pd[Silicycle]、(1,1'-双(二苯基-膦基)二茂铁)二氯钯(II)、或二氯双(三苯基-膦)钯(II);优选地三(苄叉丙酮)二钯(0)或四-(三苯基膦)钯(0),0.01-0.20当量,优选地0.1当量)并任选地添加配体(例如三环己基膦、XPhos、Xantphos、叔-丁基-XPhos、或三-叔-丁基-磷酸盐;优选地无配体、XPhos、或Xantphos;0.01-1.0当量,优选地0.1-0.2当量)。将该反应混合物在微波中在约40℃-120℃(优选地约80℃-90℃)热力加热约1-24h(优选地约2h),或在约100℃-200℃(优选地约120℃-150℃)热力加热约5min-3h(优选地约30min)。在该反应如通过TLC、HPLC、或LCMS所监测的未完全完成的情况下,任选地添加另外的试剂和反应剂并将该反应在微波中再经受加热持续另外

的约5min-3h (优选地约30min) 或在相同或更高的温度下通过相同或不同的加热方法热力加热1-24h (优选地约2h)。重复该过程直到反应不再进一步进行。允许该反应混合物冷却至环境温度并用以下方法中的一种进行处理。方法1. 对于包含水的反应, 可以对该反应混合物任选地过滤, 然后用有机溶剂 (例如DCM或EtOAc) 稀释。分离这些层, 将该有机溶液任选地用水和/或盐水洗涤, 经MgSO₄或Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下去除溶剂。方法2. 将该反应混合物在减压下浓缩。方法3. 通过过滤去除该催化剂并将该滤液在减压下浓缩或将该滤液用水和/或盐水洗涤, 分离这些层, 将该有机溶液经MgSO₄或Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下去除溶剂。方法4. 添加水和/或MeOH并将得到的沉淀通过过滤收集。

[0508] 通用程序C的说明

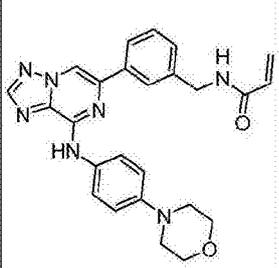
[0509] 制备#C.1: 叔-丁基3-(8-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-8-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯



[0511] 向8-((6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮 (0.500g, 1.34mmol, 制备#A.1) 在DME (12mL) 中的溶液中添加叔-丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯 (0.791g, 2.68mmol, 康贝博克斯公司)、XPhos (0.058mg, 0.134mmol)、三(苄叉丙酮)二-钯 (0.123g, 0.134mmol) 和Cs₂CO₃ (1.30g, 4.02mmol)。将该混合物在微波反应器中在约140°C下加热约30min。将得到的溶液过滤并将该固体用DCM洗涤, 然后用水和盐水洗涤。将该有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩以给出粗固体, 将该粗固体用MeOH洗涤以给出呈棕色固体的叔-丁基3-(8-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-8-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯 (0.25g, 40%) : ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H), 9.65 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50-8.38 (m, 1H), 7.82 (d, J=12.3Hz, 1H), 7.71 (t, J=9.5Hz, 1H), 7.20 (t, J=6.6Hz, 1H), 6.68 (d, J=11.9Hz, 1H), 4.44 (br s, 2H), 4.24 (br s, 2H), 2.64 (br s, 2H), 2.24-1.96 (m, 4H), 1.59-1.35 (s, 9H)。

[0512] 表C.1用通用程序C从6-溴-N-(4-吗啉代苯基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺 (使用B从6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪 [方舟制药公司] 和4-吗啡啉苯胺制备) 制备的实例

[0513]	硼酸或硼酸盐	产物	实例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺	Btk 酶 IC ₅₀

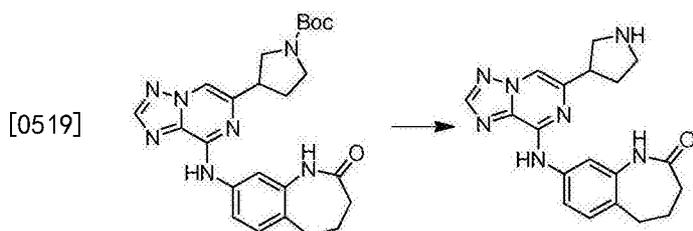
[0514]	<p><i>N</i>-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)丙烯酰胺 (使用 F 从 (3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)甲胺[化学生产者公司 (ChemMaker)]和丙烯酰氯制备)</p>		C.1.1	1.59(b)	546	C
--------	---	---	-------	---------	-----	---

[0515] 通用程序D:受Boc-保护的胺的酸裂解

[0516] 向*N*-Boc胺(1当量)在有机溶剂(例如DCM、DCE、EtOAc、1,4-二噁烷或MeOH,优选地DCM、EtOAc、MeOH或1,4-二噁烷)中的溶液中添加酸(例如TFA或HCl(HCl是可以商购的或用MeOH和乙酰氯原位生成),优选地HCl;2至100当量,优选地25至50当量)。将该混合物在约0℃至100℃(优选地约20℃至60℃)下搅拌约1至24h(优选地约1至12h)。任选地,可以添加另外的酸(2至35当量,优选地20至25当量)并将该混合物在约0至100℃(优选地约20℃至60℃)下搅拌约1至24h(优选地约1至6h)。如果混合物中出现固体,可以将该混合物任选地过滤并将该固体用有机溶剂例如1,4-二噁烷或Et₂O洗涤。然后将得到的固体任选地在减压下干燥以给出目标化合物。可替代地,可以将该混合物在真空下任选地浓缩以给出最终化合物。可替代地,可以任选地将该残余物或该溶液在水和有机溶剂(例如EtOAc、Et₂O或DCM)之间分段。分离该有机层并可以任选地以非特定顺序用水和/或包含碱(例如NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOH或NH₄OH)的水性溶液和/或包含无机盐(例如NaCl、Na₂SO₃或Na₂S₂O₃)的水性溶液进行洗涤。然后可以将该有机溶液任选地用干燥剂(例如无水MgSO₄或Na₂SO₄)干燥,过滤并在真空下浓缩以给出目标化合物。

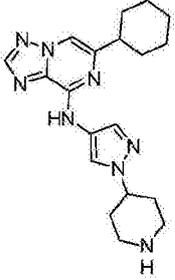
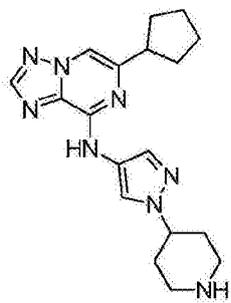
[0517] 通用程序D的说明

[0518] 制备#D.1:8-((6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮



[0520] 向3-[8-(2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-8-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基]-吡咯烷-1-羧酸甲基酰胺(1.60g,3.45mmol,制备#E.1)在EtOAc(20mL)中的溶液中添加HCl/EtOAc(20mL)。将该混合物在约25℃下搅拌约12h。将得到的溶液在减压下浓缩以给出呈棕色固体的8-((6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮(1.20g,96%):LC/MS(表1,方法d)R_t=2.12min;MS m/z:364(M+H)⁺。

[0521] 表D.1如在通用程序D中描述使用HCl制备的实例

氨基甲酸酯	产物	实例#	R _t min (表 1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	CSF-1 R 酶 IC ₅₀
[0522] 叔-丁基 4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪 [方舟制药公司]和叔-丁基 4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 C 用 2-(环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷[康贝博克斯公司]、并且使用 E 用 Pd(OH) ₂ /C 制备)		D.1.1	1.53(h)	367	A
叔-丁基 4-(4-((6-(环戊-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[方舟制药公司]和叔-丁基 4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 C 用 2-(环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 [方舟制药公司]、并且使用 E 用 Pd(OH) ₂ /C 制备。		D.1.2	1.42(h)	353	A

[0523] 通用程序E: 双键的氢化

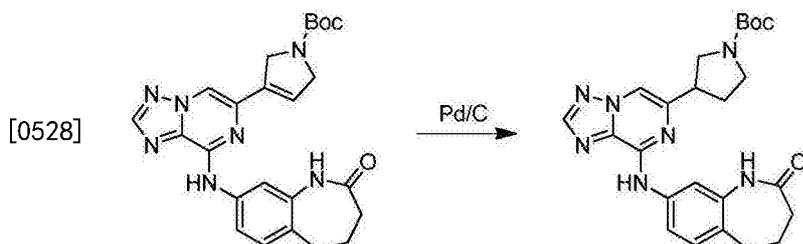
[0524] 将反应器填充有烯烃(1当量),可以是纯净的或作为在有机溶剂或溶剂(例如THF、EtOAc、MeOH、EtOH或MeOH/AcOH,优选地THF或MeOH)混合物中的溶液,随后添加Pd(OH)₂或Pd/C(0.005-3当量,优选地2当量),以固体形式或在有机溶剂或溶剂(例如AcOH,THF,EtOAc,MeOH,EtOH或MeOH/AcOH,优选地AcOH)混合物中。任选地将该烯烃添加至Pd混合物中。将该反应混合物用氢进行鼓泡。在氢下,在大气压约达到60psi(优选地约50psi),在约20°C-60°C(优选地环境温度)下,将该混合物搅拌或摇动(优选地当使用大气氢时搅拌或当

使用更高压力的氢时摇动)约0.5-5天(优选地约1-3天)。将该反应混合物通过硅藻土(Celite®)垫或尼龙膜过滤。将该滤饼用有机溶剂(例如THF、EtOAc、DCM、MeOH、或EtOH,优选地该反应溶剂)冲洗并将该滤液在减压下浓缩以给出目标化合物。

[0525] 用以上列出的相同的溶液选择,使用H型管,该反应也能以流体化学风格形式进行。在约20°C-80°C(优选地30°C-60°C)下,在从1巴至80巴(优选地约40-60巴)的氢下,将呈溶液的反应混合物穿过用Pd(OH)₂/C或Pd/C填充的卡瑟卡特(catcart®)持续约0.5-24h(优选地约8h)。然后将该混合物在减压下浓缩以给出目标化合物。

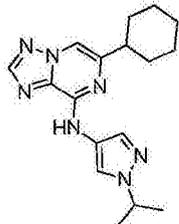
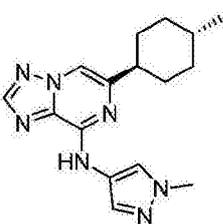
[0526] 通用程序E的说明

[0527] 制备#E.1:叔-丁基3-(8-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-8-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯



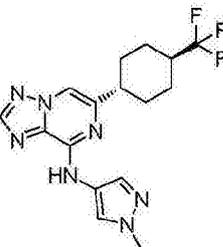
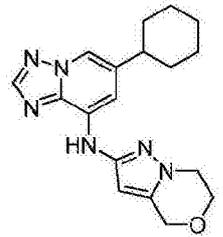
[0529] 向3-[8-(2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-8-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基]-2,5-二氢-吡咯-1-羧酸叔-丁基酯(2.0g,4.33mmol,制备#C.1)在MeOH(300mL)和THF(60mL)中的溶液中添加10%Pd/C(2g)和AcOH(30mL)。在H₂(50psi)气氛下,在约25°C下,将该悬浮液搅拌约72h。将得到的溶液通过硅藻土(Celite®)过滤并在减压下浓缩以给出叔-丁基3-(8-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂卓-8-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(1.8g,90%):LC/MS(表1,方法c)R_t=1.40min;MS m/z:464(M+H)⁺。

[0530] 表E.1如在通用程序E中描述的使用Pd/C或Pd(OH)₂/C制备的实例

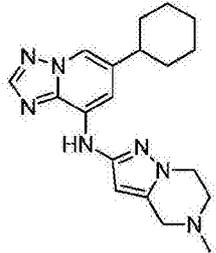
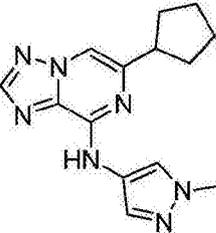
烯烃	产物	实例#	R _t min (表 1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	CSF-1 R 酶 IC ₅₀
6-(环己-1-烯-1-基)-N-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[方舟制药公司]和 1-异丙基-1H-吡唑-4-胺[康贝博克斯公司]、使用 C 用 2-(环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷[康贝博克斯公司]制备)		E.1.1	2.55 (h)	326	A
6-(4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[方舟制药公司]和 1-甲基-1H-吡唑-4-胺、使用 C 用 2-(4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备)		E.1.2	3.22 (t)	326	A
N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(4-甲基环己-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[方舟制药公司]和 1-甲基-1H-吡唑-4-胺、使用 C 用 4,4,5,5-四甲基-2-(4-甲基环己-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷[康贝博克斯公司]制备)		E.1.3	3.37(t)	312	A

[0531]

[0532]

<p><i>N</i>-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-6-(4-甲基环己-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和 1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-胺、使用 C 用 4,4,5,5-四甲基-2-(4-甲基环己-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷[康贝博克斯公司]制备)</p>		E.1.4	3.39 (t)	312	A
<p><i>N</i>-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-6-(4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和 1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-胺、使用 C 用 4,4,5,5-四甲基-2-[4-(三氟甲基)-1-环己烯-1-基]-1,3,2-二氧杂环戊硼烷[Acentix]制备)</p>		E.1.5	2.27 (h)	366	A
<p><i>N</i>-(6-(环己-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4<i>H</i>-吡唑[5,1-<i>c</i>][1,4]噁嗪-2-胺 (使用 B 从 8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶[实例#1, 步骤 A]和 6,7-二氢-4<i>H</i>-吡唑[5,1-<i>c</i>][1,4]噁嗪-2-胺[制备#1]、并且使用 C 用 1-环己烯基硼酸[康贝博克斯公司]制备)</p>		E.1.6	2.23 (h)	339	A

[0533]

<p>6-(环己-1-烯-1-基)-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺 (使用 B 从 8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶[实例#1, 步骤 A]和 5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-胺[爱思特公司]、并且使用 C 用 1-环己烯基硼酸[康贝博克斯公司]制备)</p>		E.1.7	2.09 (h)	352	A
<p>6-(环戊-1-烯-1-基)-N-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[方舟制药公司]和 1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-胺、并且使用 C 用 2-(环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷[康贝博克斯公司]制备)</p>		E.1.8	2.82(x)	284	A
<p>6-(环戊-1-烯-1-基)-N-(5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺 (使用 B 从 8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶[实例#1, 步骤 A]和 5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-胺 [爱思特公司]、并且使用 C 用 2-(环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷[康贝博克斯公司]制备)</p>		E.1.9	1.80(h)	338	A

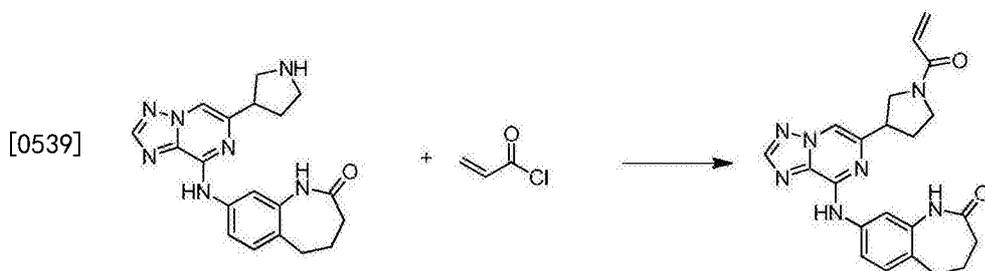
[0534]	6-(环己-1-烯-1-基)-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5- <i>a</i>]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5- <i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和 1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-胺[爱思特公司]、并且使用 C 用 2-(环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷[方舟制药公司]制备)		E.1.10	2.22(h)	298	A
--------	--	---	--------	---------	-----	---

[0535] 通用程序F:从酰基氯和胺形成酰胺或从氯甲酸酯和胺形成氨基甲酸酯

[0536] 在0℃至25℃(优选地室温)下,任选地作为盐酸盐、向在有机溶剂(例如DCM、DCE、DMF、DMA、NMP、THF、Et₂O或1,4-二噁烷,优选地DMA、DMF或DCM)中的胺(1当量)溶液中添加碱(例如TEA、DIEA或吡啶;1至50当量,优选地吡啶10至30当量或DIEA 2至3当量)和酰基氯或氯甲酸酯(1至3当量,优选地1.2当量)。允许该混合物在约0℃至60℃(优选地约25℃至50℃)下搅拌约5min至20h(优选地约1至12h)。将该混合物任选地用AcOH中和。将该混合物任选地在真空中浓缩以给出最终化合物。将该混合物任选地通过介质(例如硅胶或硅藻土(Celite®))过滤,该过滤是用合适的溶剂(例如EtOAc、1,4-二噁烷、THF、MeCN、DCM、Et₂O、MeOH、EtOH)冲洗并且然后将该滤液任选地在减压下或在热氮气流下浓缩以给出残余物。可以任选地将该残余物或该溶液在水和有机溶剂(例如EtOAc、Et₂O或DCM)之间分段。分离该有机层并可以任选地以非特定顺序用水和/或包含酸(例如HCl、AcOH或NH₄Cl)的水性溶液和/或包含碱(例如NaHCO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOH或NH₄OH)的水性溶液和/或包含无机盐(例如NaCl、Na₂SO₃或Na₂S₂O₃)的水性溶液进行洗涤。然后将该有机溶液任选地用干燥剂(例如无水MgSO₄或Na₂SO₄)干燥,过滤并在真空中浓缩以给出目标化合物。

[0537] 通用程序F的说明

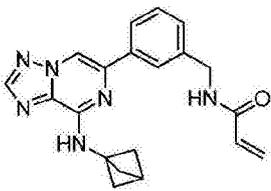
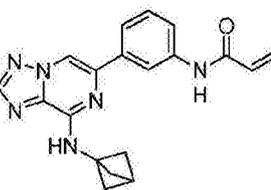
[0538] 实例#F.1:8-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1*H*-苯并[b]氮杂卓-2(3*H*)-酮



[0540] 向8-((6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1*H*-苯并[b]氮杂卓-2(3*H*)-酮(0.090g,0.25mmol,制备#D.1)在DCM(4mL)中的溶液中添加DIEA(0.130mL,0.743mmol),随后添加丙烯酰氯(0.045g,0.495mmol)。将该混合物在约25℃下搅拌约12h。将得到的溶液在减压下浓缩以给出粗产物,将该粗产物通过制备型-HPLC(表1,方法i)纯化以提供呈白色固体的8-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡嗪-

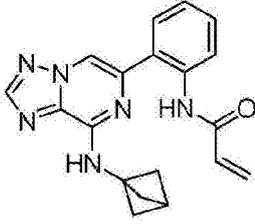
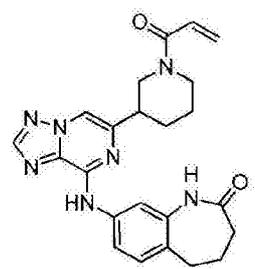
8-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂卓-2(3H)-酮(0.054g,52%)。LC/MS(表1,方法d) $R_t = 2.62\text{min}$; MS $m/z: 418 (M+H)^+$ 。BTK酶 $IC_{50} = A$ 。

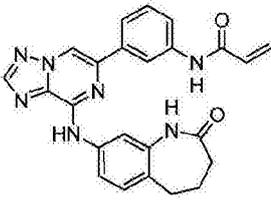
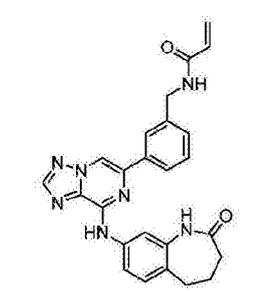
[0541] 表F.1如在通用程序F中描述的使用酰基氯制备的实例

胺	产物	实例#	R_t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) +	Btk 酶 IC_{50}	CSF-1 R 酶 IC_{50}
6-(3-(氨基甲基)苯基)-N-(二环[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺(使用A从6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[方舟制药公司]和二环[1.1.1]戊-1-胺盐酸盐[AKos]、并且使用C用(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲胺盐酸盐制备)		F.1.1	2.89 (e)	361	B	NT
6-(3-氨基苯基)-N-(二环[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺(使用A从6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[方舟制药公司]和二环[1.1.1]戊-1-胺盐酸盐[AKos]、并且使用C用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺制备)		F.1.2	3.01 (e)	347	B	NT

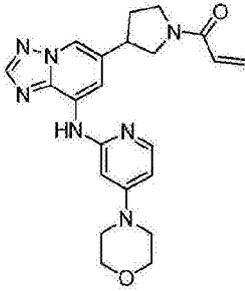
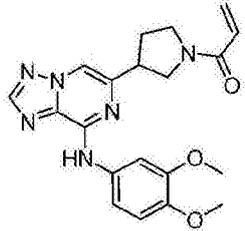
[0542]

[0543]

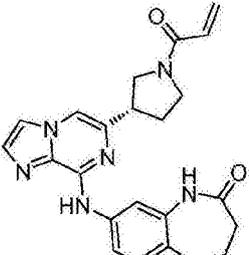
<p>6-(2-氨基苯基)-N-(二环[1.1.1]戊-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和二环[1.1.1]戊-1-胺盐酸盐[AKos]、并且使用 C 用 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺制备)</p>		F.1.3	3.08 (e)	347	C	NT
<p>8-((6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-2(3<i>H</i>)-酮 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和 8-氨基-4,5-二氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-2(3<i>H</i>)-酮[爱思特公司]、并且使用 C 用叔丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2<i>H</i>)-甲酸酯 [阿里化学公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 TFA 制备)</p>		F.1.4	2.60(f)	432	A	NT

	<p>7-((6-(3-氨基苯基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-2(3<i>H</i>)-酮 2,2,2-三氟乙酸盐 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和 8-氨基-4,5-二氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-2(3<i>H</i>)-酮[爱思特公司]、并且使用 C 用 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺制备)</p>		F.1.5	3.03(d)	440	A	NT
[0544]	<p>8-((6-(3-(氨基甲基)苯基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-2(3<i>H</i>)-酮 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和 8-氨基-4,5-二氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-2(3<i>H</i>)-酮[爱思特公司]、并且使用 C 从 (3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲胺盐酸盐制备)</p>		F.1.6	2.85(d)	454	B	NT

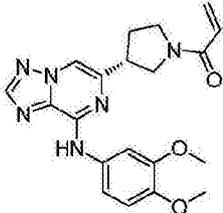
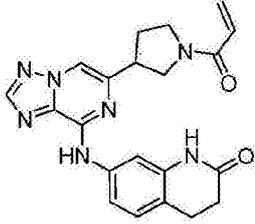
[0545]

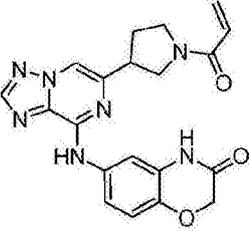
<p><i>N</i>-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-胺 (使用 B 从 8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶[实例#1, 步骤 A]和 4-吗啉代吡啶-2-胺[矩阵 (Matrix)], 并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 TFA 制备)</p>		F.1.7	0.62(d)	420	C	NT
<p><i>N</i>-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶[方舟制药公司]和 3,4-二甲氧基苯胺、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 HCl 制备)</p>		F.1.8	2.69 (d)	395	B	NT

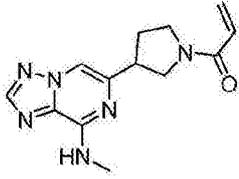
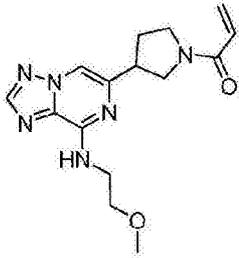
[0546]

<p>(<i>R</i>)-8-((6-(吡咯烷-3-基)咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-2(3<i>H</i>)-酮 (使用 A 从 6,8-二溴咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡嗪和 8-氨基-4,5-二氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-2(3<i>H</i>)-酮[爱思特公司]、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 G 表 2, 方法 1]、使用 D 用 TFA 制备)</p>		<p>F.1.9</p>	<p>2.45 (d)</p>	<p>417</p>	<p>A</p>	<p>NT</p>
<p>(<i>S</i>)-8-((6-(吡咯烷-3-基)咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡嗪-8-基)氨基)-4,5-二氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-2(3<i>H</i>)-酮 (使用 A 从 6,8-二溴咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡嗪和 8-氨基-4,5-二氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-2(3<i>H</i>)-酮[爱思特公司]、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 G 表 2, 方法 1]、使用 D 用 TFA 制备)</p>		<p>F.1.10</p>	<p>2.45 (d)</p>	<p>417</p>	<p>B</p>	<p>NT</p>

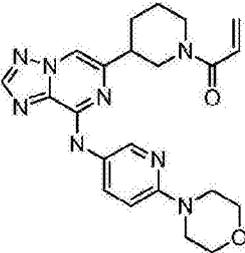
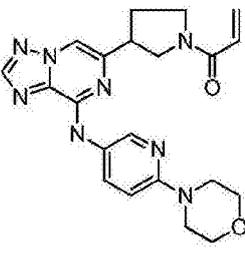
[0547]

<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-胺(使用 D 从实例#3、步骤 A、用 HCl 制备)</p>		F.1.11	2.40 (e)	395	B	NT
<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-胺(使用 D 从实例#3、步骤 A、用 HCl 制备)</p>		F.1.12	2.40(e)	395	C	NT
<p>7-((6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1<i>H</i>)-酮(使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药有限公司]和 7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1<i>H</i>)-酮[爱思特公司]、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 TFA 制备)</p>		F.1.13	2.59(d)	404	B	NT

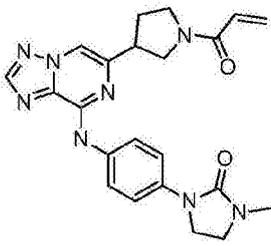
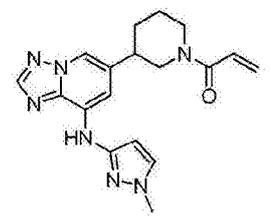
	<p>6-((6-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-基)氨基)-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-3(4<i>H</i>)-酮 (从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和 6-氨基-2<i>H</i>-苯并[<i>b</i>][1,4]噁嗪-3(4<i>H</i>)-酮[Bionet]、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 TFA 制备)</p>		F.1.14	2.60(d)	406	B	NT
[0548]	<p>8-((6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-基)氨基)-4,5-二氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-2(3<i>H</i>)-酮三氟乙酸盐 (使用 B 从 8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶[实例#1, 步骤 A]和 8-氨基-4,5-二氢-1<i>H</i>-苯并[<i>b</i>]氮杂卓-2(3<i>H</i>)-酮[爱思特公司]、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 TFA 制备)</p>		F.1.15	1.76 (e)	417	B	NT

	<p><i>N</i>-甲基-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和甲基胺、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 TFA 制备)</p>		F.1.16	1.04 (f)	273	C	NT
[0549]	<p><i>N</i>-(2-甲氧基乙基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和 2-甲氧基乙胺、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 TFA 制备)</p>		F.1.17	1.50(f)	317	C	NT

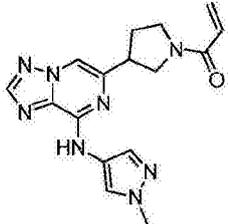
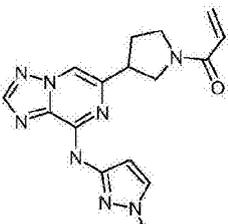
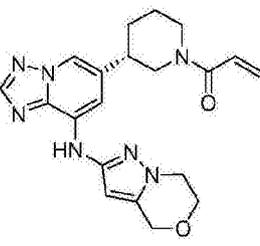
[0550]

<p><i>N</i>-(6-吗啉代吡啶-3-基)-6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和 6-吗啉代吡啶-3-胺、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶 <i>e</i>-1(2<i>H</i>)-甲酸酯[阿里化学公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 TFA 制备)</p>		F.1.18	1.23(f)	435	B	NT
<p><i>N</i>-(2-甲氧基乙基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和 6-吗啉代吡啶-3-胺、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 TFA 制备)</p>		F.1.19	1.16(f)	421	B	NT

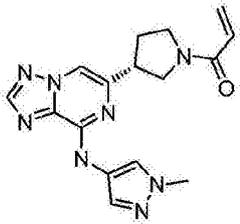
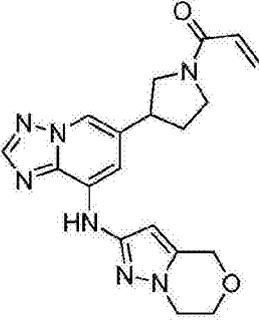
[0551]

<p><i>N</i>-(2-甲氧基乙基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药有限公司]和 1-(4-氨基苯基)-3-甲基咪唑啉-2-酮 [Chembridge]、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 HCl 制备)</p>		F.1.20	1.37 (f)	433	B	NT
<p><i>N</i>-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-胺 (使用 B 从 8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶[实例#1, 步骤 A]和 1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-胺、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2<i>H</i>)-甲酸酯[阿里化学公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 TFA 制备)</p>		F.1.21	2.56(d)	352	B	NT

[0552]

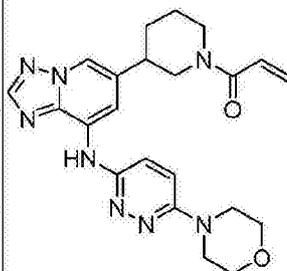
<p><i>N</i>-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和 1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-胺、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 TFA 制备)</p>		F.1.22	2.38(d)	339	A	NT
<p><i>N</i>-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-胺 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和 1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-胺、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯、使用 E 用 Pd(OH)₂/C、使用 D 用 HCl 制备)</p>		F.1.23	1.40 (h)	339	C	NT
<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4<i>H</i>-吡唑[5,1-<i>c</i>][1,4]噁嗪-2-胺 (从实例#5、步骤 C、使用 D 用 HCl 制备)</p>		F1.24	1.58(h)	394	C	NT

[0553]

<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-胺 (从实例#6、步骤 C、使用 D 用 HCl 制备)</p>		F1.25	1.42 (h)	339	C	NT
<p><i>N</i>-(6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4<i>H</i>-吡唑[5,1-<i>c</i>][1,4]噁嗪-2-胺胺 (使用 B 从叔-丁基 3-(8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯[使用 C 用 6-溴-8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶[实例#1, 步骤 A]和叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pt/C] 和 6,7-二氢-4<i>H</i>-吡唑[5,1-<i>c</i>][1,4]噁嗪-2-胺[制备#1]、使用 D 用 TFA 制备)</p>		F1.26	0.66 (a)	380	A	NT

[0554]

N-(6-吗啉代哒嗪-3-基)-6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶-8-胺(使用 **B** 从叔-丁基 3-(8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯[使用 **C** 用 6-溴-8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶[实例#1, 步骤 A]和叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-甲酸酯[阿里化学公司]、使用 **E** 用 Pt/C 制备]和 3-氨基-6-(吗啉-4-基)哒嗪(矩阵公司(Matrix))、使用 **D** 用 TFA 制备)



F1.27

1.13(e)

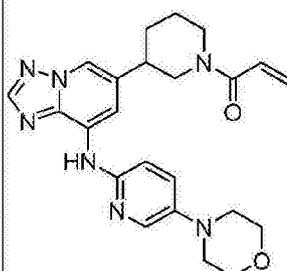
435

NT

NT

[0555]

N-(5-吗啉代吡啶-2-基)-6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶-8-胺(使用 **B** 从叔-丁基 3-(8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯[使用 **C** 用 6-溴-8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶[实例#1, 步骤 A]和叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-甲酸酯[阿里化学公司]、使用 **E** 用 Pt/C 制备]和 5-吗啉代吡啶-2-胺(奥克伍德公司(Oakwood))、使用 **D** 用 TFA 制备)



F1.28

1.10(a)

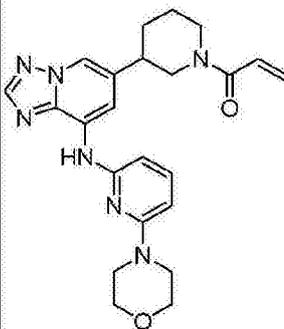
434

B

NT

[0556]

N-(6-吗啉代吡啶-2-基)-6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶-8-胺(使用 **B** 从叔-丁基 3-(8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯[使用 **C** 用 6-溴-8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶[实例#1 步骤 A]和叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-甲酸酯[阿里化学公司]、使用 **E** 用 Pt/C 制备]和 6-吗啉代吡啶-2-胺(康贝-无机磷公司(Combi-Phos))、使用 **D** 用 TFA 制备)



F1.29

2.02(e)

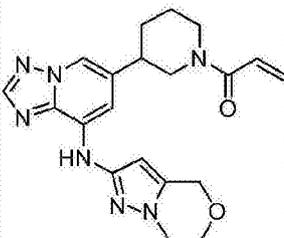
434

B

NT

[0557]

N-(6-哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4*H*-吡唑[5,1-*c*][1,4]噁嗪-2-胺 (使用 **B** 从叔-丁基 3-(8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯[使用 **C** 用 6-溴-8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶[实例#1, 步骤 A]和叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-甲酸酯[阿里化学公司]、使用 **E** 用 P/C 制备]和 6,7-二氢-4*H*-吡唑[5,1-*c*][1,4]噁嗪-2-胺 [制备#1]、使用 **D** 用 TFA 制备)



F1.30

1.75(e)

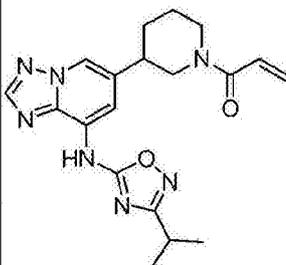
394

B

NT

[0558]

3-异丙基-*N*-(6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶-8-基)-1,2,4-噁二唑-5-胺 (使用 **B** 从叔丁基 3-(8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯[使用 **C** 用 6-溴-8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶[实例#1, 步骤 A]和叔丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-甲酸酯[阿里化学公司]、使用 **E** 用 Pt/C 制备]和 3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-胺 (方舟制药公司)、使用 **D** 用 TFA 制备)



F1.31

1.95 (e)

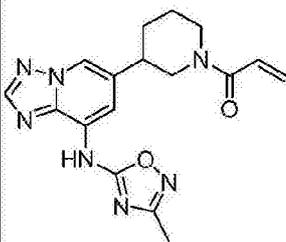
382

C

NT

[0559]

3-甲基-*N*-(6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶-8-基)-1,2,4-噁二唑-5-胺 (使用 **B** 从叔丁基 3-(8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯[使用 **C** 用 6-溴-8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶[实例#1, 步骤 A]和叔丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-甲酸酯[阿里化学公司]、使用 **E** 用 Pt/C 制备]和 3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-胺 (矩阵公司 (Matrix))、使用 **D** 用 TFA 制备)



F1.32

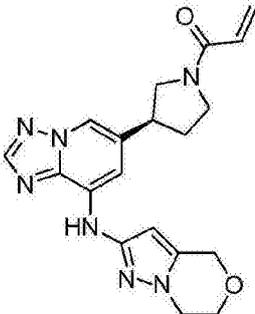
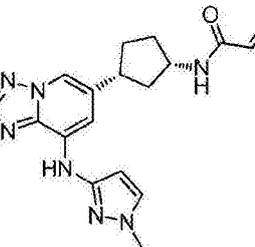
1.27 (e)

354

C

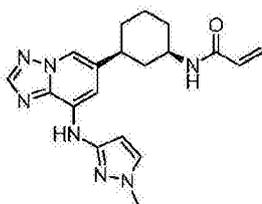
NT

[0560]

<p>(S)-N-(6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺 (使用 B 从-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶 [实例#1, 步骤 A] 和 6,7-二氢-4H-吡唑 [5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺 [制备#1]、使用 C 用叔丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯 [康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 G [表 2, 方法 7]、使用 D 用 HCl 制备)</p>		F1.33	1.42 (I)	380	C	NT
<p>6-((1R,3S)-3-氨基环戊基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺盐酸盐 (使用实例#7 步骤 E、使用(2S,5S)-5-苄基-3-甲基-2-(5-甲基咪唑-2-基)咪唑啉-4-酮、然后使用实例#7 步骤 F、使用 D 用 HCl 制备)</p>		F1.34	1.49 (a)	352	B	NT

[0561]

6-(顺式-3-氨基环己基)-N-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶-8-胺 (使用 **B** 从 8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶[实例#1, 步骤 A]和 1-甲基-1*H*-吡唑-3-胺、使用 **C** 用 [3-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-环己基-3-烯基]-氨基甲酸叔-丁基酯和 [3-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-环己基-2-烯基]-氨基甲酸叔-丁基酯[根据 U.S.2009/0197864 制备的]、使用 **E** 用 Pd/C、使用 **D** 用 HCl 制备)



F1.35

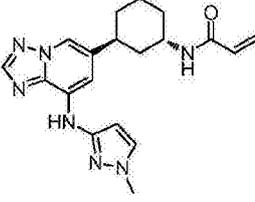
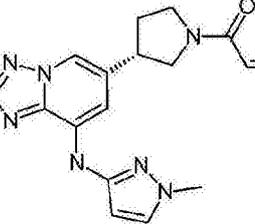
2.62(b)

366

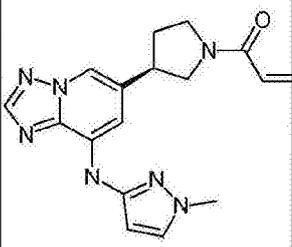
A

NT

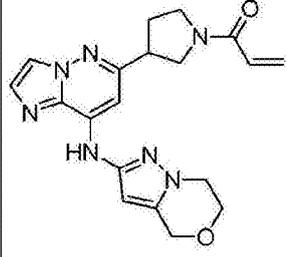
[0562]

<p>6-(<i>t</i>-3-氨基环己基)-<i>N</i>-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-胺 (使用 B 从 8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶[实例#1, 步骤 A]和 1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-胺、使用 C 用 [3-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-环己基-3-烯基]-氨基甲酸叔-丁基酯和 [3-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-环己基-2-烯基]-氨基甲酸叔-丁基酯[根据 U.S.2009/0197864 制备的]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 HCl 制备)</p>		F1.36	2.64 (d)	366	B	NT
<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-胺 (使用 C 从叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]和制备#B.1、使用 E 用 Pd/C、使用 G[表 2, 方法 10]、使用 D 用 HCl 制备)</p>		F1.37	1.43(h)	338	C	NT

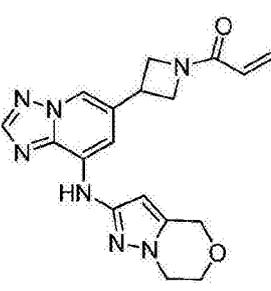
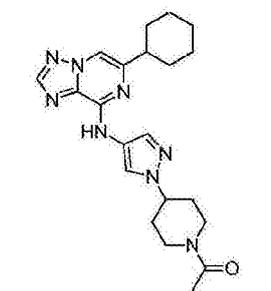
[0563]

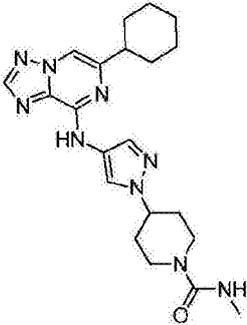
<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-胺(使用 C 从叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]和制备#B.1、使用 E 用 Pd/C、使用 G[表 2, 方法 10]、使用 D 用 HCl 制备)</p>		F.1.38	1.43 (h)	338	A	NT
<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-2-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-胺盐酸盐(使用 B 从实例#1, 步骤 A 和 5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-2-胺[爱思特公司]、使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 G[表 2, 方法 11]、使用 D 制备)</p>		F.1.39	1.37 (m)	393	A	NT

[0564]

<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-2-基)-6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-胺盐酸盐 (使用 B 从实例#1, 步骤 A 和 5-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-2-胺[爱思特公司]、使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2<i>H</i>)-甲酸酯[阿里化学公司]、使用 E 用 Pd(OH)₂、使用 G[表 2, 方法 12]、使用 D 制备)</p>		F.1.40	1.49(n)	407	A	NT
<p><i>N</i>-(6-(吡咯烷-3-基)咪唑并[1,2-<i>b</i>]嘧啶-8-基)-6,7-二氢-4<i>H</i>-吡唑[5,1-<i>c</i>][1,4]噁嗪-2-胺, 盐酸 (使用 B 从 8-溴-6-氯咪唑并[1,2-<i>b</i>]嘧啶, 盐酸[爱思特公司]和制备#1、使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd(OH)₂、使用 D 制备)</p>		F.1.41	1.47(a)	380	A	NT

[0565]

<p><i>N</i>-(6-(氮杂环丁烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4<i>H</i>-吡唑[5,1-<i>c</i>][1,4]噁嗪-2-胺盐酸盐 (使用 D 从制备#2 制备)</p>		F.1.42	1.34(o)	366	A	NT
<p>6-环己基-<i>N</i>-(1-(哌啶-4-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪-8-胺盐酸盐 (使用 A 从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡嗪[方舟制药公司]和叔-丁基 4-(4-氨基-1<i>H</i>-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用 C 用 2-(环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷[康贝博克斯公司]、使用 E 用 Pd(OH)₂/C、并且使用 D 用 HCl 制备。</p>		F.1.43	2.00(h)	409	NT	A

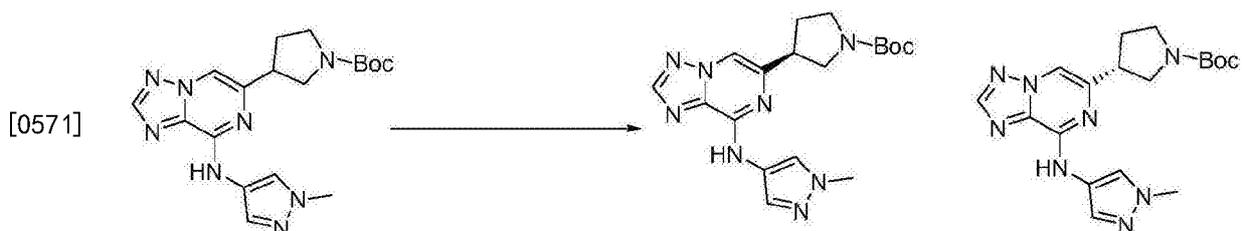
[0566]	<p>6-环己基-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺盐酸盐(使用A从6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[方舟制药有限公司]和叔-丁基4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]、使用C用2-(环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷[康贝博克斯公司]、使用E用Pd(OH)₂/C、并且使用D用HCl制备。</p>		F.1.44	1.99 (h)	424	NT	A
--------	---	---	--------	----------	-----	----	---

[0567] 通用程序G: 立体异构体的手性制备型HPLC分离

[0568] 将化合物的外消旋混合物经受使用制备型HPLC的手性纯化。在表2, 方法(1-6)中描述了使用流动相A和B的代表性梯度。当指出时, 针对外消旋混合物的手性分离分别采用来自表2的方法(1-6)。

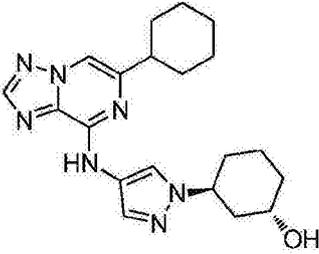
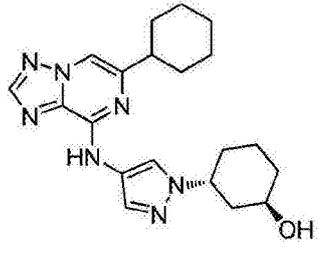
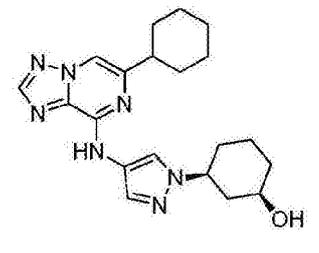
[0569] 通用程序G的说明

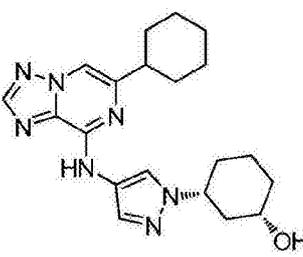
[0570] 制备#G.1和#G.2: (S)-叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯和(R)-叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯



[0572] 通过手性制备型(表2, 方法6)分离叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(实例#6, 步骤C)的外消旋混合物以给出(S)-叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.435g, 40.2%, OR=负)和(R)-叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.442g, 40.9%, OR=正)[立体化学是任意分配的]: LC/MS(表1, 方法1) $R_t=1.96\text{min.}$; MS $m/z: 385 (M+H)^+$.

[0573] 表G.1从通用程序G使用手性SFC(表2, 方法17或18)制备的实例

外消旋物	产物	实例 #	R _t min (表 1, 方法)	R _t min (表 2, 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺	CSF-1 R 酶 IC ₅₀
(反式)-3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己醇 (使用 A 从 8-溴-6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[实例#11, 步骤 E] 和(反式)-3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己醇 [制备#7]制备		G.1. 1	1.45(v)	1.86(17)	382	A
[0574] (反式)-3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己醇 (使用 A 从 8-溴-6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[实例#11, 步骤 D] 和(反式)-3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己醇 [制备#7]制备		G.1. 2	3.23 (v)	1.98 (17)	382	A
(顺式)-3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己醇 (使用 A 从 8-溴-6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[实例#11, 步骤 D] 和(顺式)-3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己醇 [制备#8]制备		G.1. 3	3.23 (v)	2.10 (18)	382	A

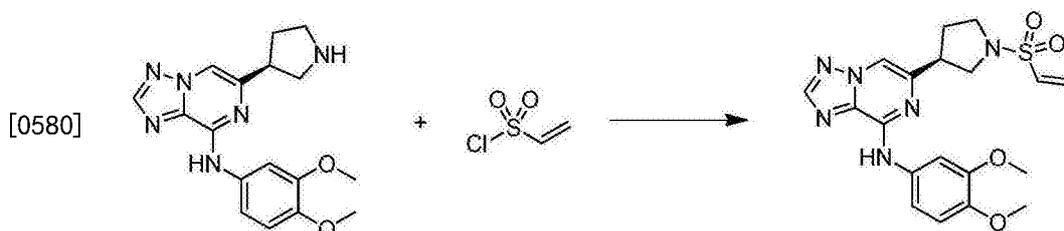
[0575]	(顺式)-3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己醇 (使用A从8-溴-6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪[实例#11, 步骤D]和(顺式)-3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己醇 [制备#8]制备		G.1. 4	3.13 (v)	2.29 (18)	382	A
--------	--	---	-----------	-------------	--------------	-----	---

[0576] 通用程序H:从磺酰氯和胺形成磺酰胺

[0577] 在约0°C下,向胺(优选地1当量)和碱(例如吡啶、DIEA或TEA;1.1-5当量,优选地2-3当量DIEA)在有机溶剂(例如,DMA、DMF或THF,优选地DMA)中的溶液中添加黄酰磺酰氯(1.0-1.2当量)。约5-120min(优选地10-30min)后,将该反应混合物缓慢地搅拌着添加到冰水中。如果冰完全融化后出现沉淀,通过真空过滤收集得到的固体以给出粗产物。可替代地,可以对该反应混合物在减压下进行萃取加工或浓缩。

[0578] 通用程序H的说明

[0579] 实例#H.1: (S)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(乙烯磺酰基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺



[0581] 在约0°C下,向(S)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺(0.073g,0.21mmol,实例#3,步骤B)和DIEA(0.093mL,0.54mmol)在DMA(1.5mL)中的溶液中添加乙烯磺酰氯(0.025mL,0.22mmol)。约20min后,将该反应混合物缓慢地搅拌着添加到冰水(约10mL)中。该冰完全融化后,通过真空过滤收集得到的固体并在55°C下在真空下干燥以给出不纯的产物。将该固体用MeOH(1mL)研磨。通过真空过滤收集得到的固体同时用另外的MeOH(1mL)洗涤并在55°C下在真空中干燥以通过LCMS给出具有很少纯度变化的固体。将该滤液和固体重新合并,在减压下浓缩并通过用在DCM中的0-5%MeOH洗脱的硅胶色谱法进行纯化。将包含产物的级分在减压下浓缩并在约55°C下在真空中干燥以给出呈白色固体的(S)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(乙烯磺酰基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺(0.024g,26%):LC/MS(表1,方法e) $R_t=2.00\text{min.}$;MS $m/z:431\text{(M+H)}^+$ 。BTK酶 $IC_{50}=A$

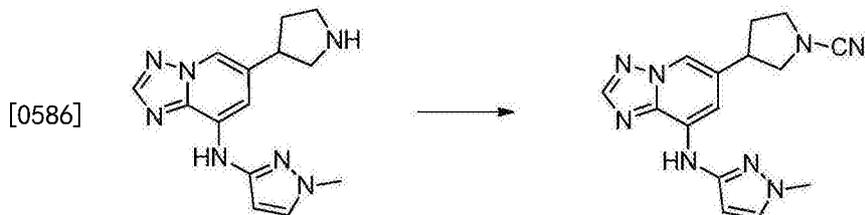
[0582] 通用程序I:从胺与溴化氰形成氰胺

[0583] 在约-5°C至25°C(优选地0°C)下,向胺(优选地1当量)和碱(例如碳酸铯或TEA;1-10当量,优选地1-5当量)在溶剂例如DCM、DMA、THF或DMF(优选地DMA或THF)中的混合物中添

加溴化氰(1-3当量,优选地1.1-2.2当量)。维持该反应温度或允许其加热。约5-120min后,将该反应混合物用水(10mL)稀释并萃取(例如用DCM)。将该合并的有机层任选地用盐水洗涤,经Na₂SO₄或MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。

[0584] 通用程序I的说明

[0585] 实例#I.1:3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲腈

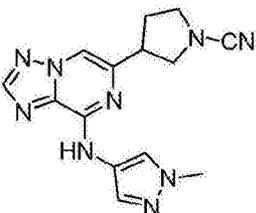


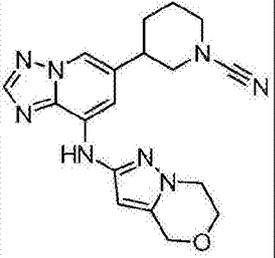
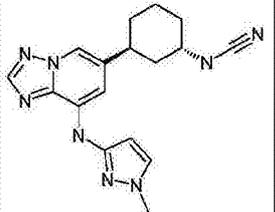
[0587] 在约0℃下,向N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺(0.10g,0.35mmol)和碳酸铯(0.460g,1.41mmol)在DMA(3.0mL)中的混合物中添加溴化氰(0.075g,0.71mmol)。允许该反应浴加热至约10℃。约30min后,用水(10mL)稀释并用DCM(3x15mL)萃取。将该合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。在约55℃下,在真空下干燥后,通过用在DCM中的0-50%DCM/MeOH/NH₄OH(90:9:1)洗脱的硅胶色谱法,将该残余物溶解于DCM中用于纯化,以给出呈浅黄色固体的3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲腈(0.076g,70%)LC/MS(表1,方法e)R_t=1.43min.;MS m/z:309(M+H)⁺。BTK酶IC₅₀=B

[0588] 表I.1使用通用程序I从溴化氰制备的实例

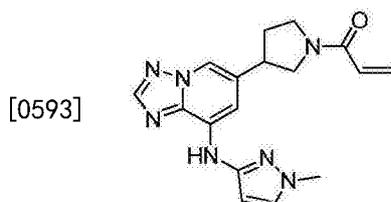
[0589]	胺	产物	实例#	R _t min (表1, 方法)	m/z ESI+ (M+H) +	BTK 酶 IC ₅₀

[0590]

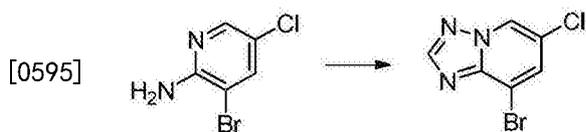
<p><i>N</i>-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-胺 (使用 B 从 8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶[实例#1, 步骤 A]和 1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-胺、并且使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2<i>H</i>)-甲酸酯[阿里化学公司]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 TFA 制备)</p>		I.1.1	1.63 (e)	323	B
<p><i>N</i>-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-胺(从 6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶[方舟制药公司]和 1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-胺、使用 C 用叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1<i>H</i>-吡咯-1-甲酸酯[康贝博克斯公司]的 C、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 TFA 制备)</p>		I.1.2	1.44 (e)	310	B

[0591]	<p><i>N</i>-(6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4<i>H</i>-吡唑[5,1-<i>c</i>][1,4]噁嗪-2-胺 (使用 B 从叔-丁基 3-(8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯[使用 C 用 6-溴-8-氯-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶[实例#1, 步骤 A]和叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2<i>H</i>)-甲酸酯[阿里化学公司]、使用 E 用 Pt/C 制备)和 6,7-二氢-4<i>H</i>-吡唑[5,1-<i>c</i>][1,4]噁嗪-2-胺[制备#1]、使用 D 用 TFA 制备)</p>		I.1.3	1.66 (e)	365	B
	<p>6-(反式-3-氨基环己基)-<i>N</i>-(1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶-8-胺 (使用 B 从 8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-<i>a</i>]吡啶[实例#1, 步骤 A]和 1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-胺、使用 C 用 [3-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-环己基-3-烯基]-氨基甲酸叔-丁基酯和 [3-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-环己基-2-烯基]-氨基甲酸叔-丁基酯[根据 U.S.2009/0197864 制备的]、使用 E 用 Pd/C、使用 D 用 HCl 制备)</p>		I.1.4	2.48 (f)	337	B

[0592] 实例#1.1-(3-(8-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

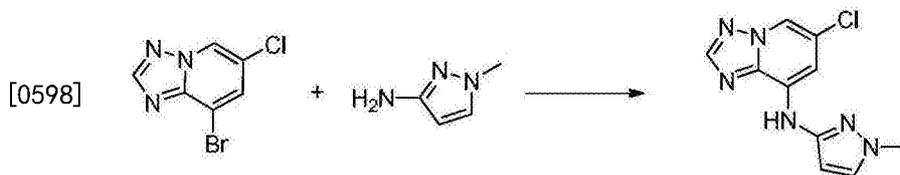


[0594] 步骤A: 8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-*a*]吡啶



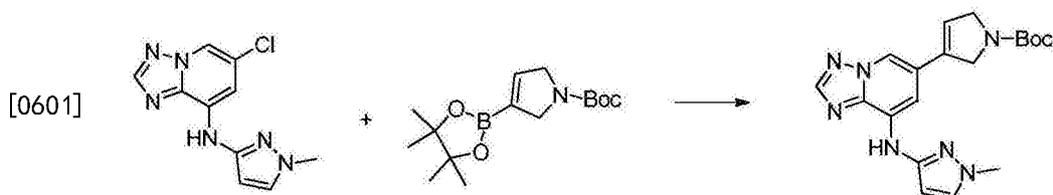
[0596] 向2-氨基-3-溴-5-氯吡啶 (10.0g, 48.2mmol, 方舟制药公司) 在N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液中添加DMF-DMA (17.2g, 145mmol) 并将该溶液在130℃下搅拌约18h。将该混合物冷却并蒸发至干燥。向在MeOH (80.0mL) 和吡啶 (7.80mL, 96mmol) 中的棕色固体的冰冷却的正在进行搅拌的溶液中添加羟基胺-o-磺酸 (7.63g, 67.5mmol)。允许该反应加热至约25℃并搅拌约18h。将该混合物蒸发并将该固体残余物溶解于DCM (150mL) 中并用饱和的碳酸氢钠 (200mL)、水 (200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤。将该有机混合物通过Biotage相分离器过滤以去除残余的水并蒸发至干燥以给出呈橙色固体的8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶, 该产物无需进行另外的纯化即可用于下一步骤。(6.1g, 64%粗); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.65 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.80 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H)。

[0597] 步骤B. 6-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺



[0599] 向微波小瓶中添加8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶 (1.59g, 6.84mmol, 实例#1, 步骤A)、1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (0.731g, 7.52mmol, 矩阵科学公司 (MatrixScientific))、Xantphos (0.831g, 1.44mmol)、乙酸钯 (II) (0.154g, 0.684mmol)、碳酸铯 (5.57g, 17.1mmol) 和1,4-二噁烷 (12mL)。然后在约120℃下将该混合物在微波中加热约1.5h。将该反应冷却至室温并在减压下浓缩。将该残余物与MeOH (10mL) 一起进行超声处理以给出均质悬浮液, 接着进行过滤。LC/MS指示在固体和滤液中都存在不纯产物。将该固体和滤液进行合并, 在减压下浓缩, 重新溶解于DCM/MeOH (3:1; 250mL) 中, 接着添加硅胶。将该悬浮液在减压下浓缩, 通过用在DCM中的0-60% DCM/MeOH/ NH_4OH (90:9:1) 洗脱的硅胶色谱法进行纯化。合并包含产物的级分并在减压下浓缩以给出6-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺 (1.63g, 约96%, 约86%通过NMR获得的纯度); LC/MS (表1, 方法e) $R_t=2.33\text{min.}$; MS m/z : 248 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

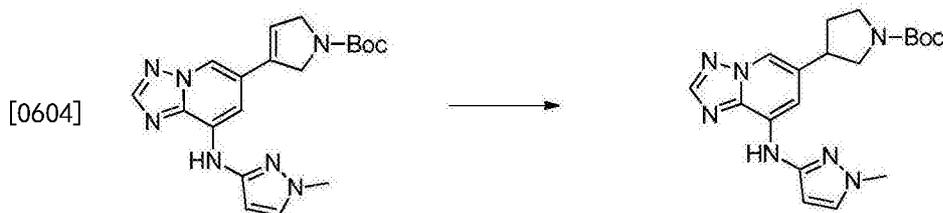
[0600] 步骤C. 叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯



[0602] 向10mL微波管中添加6-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺 (0.21g, 0.84mmol)、叔-丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯 (0.35g, 1.2mmol, 康贝博克斯公司)、THF (5mL)、MeOH (1mL) 和碳酸钠 (1.27mL, 2.53mmol)。将该混合物用氮进行鼓泡, 然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二

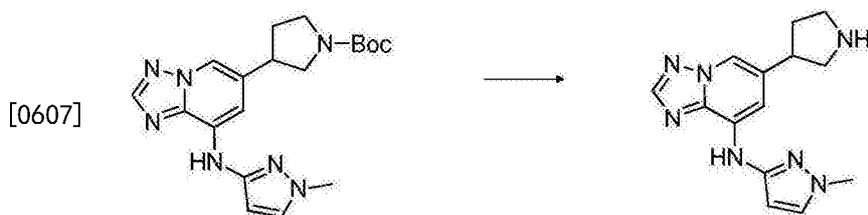
茂铁-二氯钨(II)二氯甲烷复合物(0.069g,0.084mmol)。将该小瓶进行密封。在约130℃下将该混合物在微波中加热约1h。将该反应混合物通过硅藻土(Celite®)过滤,用DCM和MeOH洗涤。在减压下浓缩滤液。通过用在DCM中的0-80%DCM/MeOH/NH₄OH(90:9:1)洗脱的硅胶色谱法对该粗产物进行纯化。合并包含产物的级分,在减压下浓缩,用MeOH(1mL)进行研磨。将得到的固体通过真空过滤收集,用另外的MeOH(5mL)洗涤并且然后在约55℃下在真空下干燥以给出叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯(0.17g,53%):LC/MS(表1,方法e)R_t=3.09min.;MS m/z:382(M+H)⁺。

[0603] 步骤D.叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯



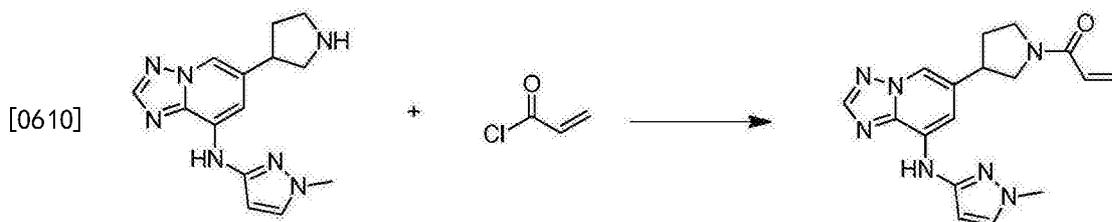
[0605] 将叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯(1.40g,3.67mmol)、MeOH(100mL)、THF(5mL)、AcOH(5mL)添加至在250mL不锈钢压力瓶中的干燥的10%Pd/C(0.450g,0.423mmol)中。用30psi的H₂,将该反应混合物在室温下搅拌约16h。分析性HPLC指示起始材料和产物的出现。添加干燥的10%Pd/C(0.450g,0.423mmol)并在室温下继续氢化约4天。将该混合物通过尼龙膜进行过滤并在减压下浓缩。通过用在DCM中的0-50%DCM/MeOH/NH₄OH(90:9:1)洗脱的硅胶色谱法对该残余物进行纯化。合并包含产物的级分并在减压下浓缩并在约55℃下在真空下干燥以给出叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.752g,52%):LC/MS(表1,方法e)R_t=2.21min.;MS m/z:384(M+H)⁺。

[0606] 步骤E.N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺



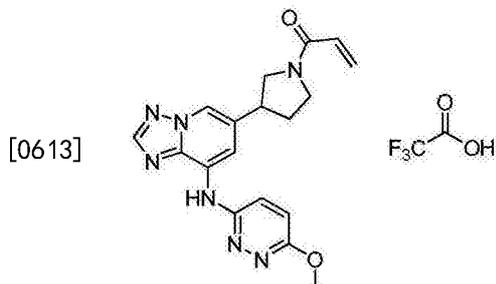
[0608] 向叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.076g,0.20mmol)在MeOH(0.75mL)中的溶液中添加HCl(4M在1,4-二噁烷中,0.75mL,3.00mmol)。将该反应在室温下搅拌约3.5h并且然后在减压下浓缩。通过用在DCM中的0-100%DCM/MeOH/NH₄OH(90:9:1)洗脱的硅胶色谱法对该残余物进行纯化。合并包含产物的级分并在减压下浓缩并在约55℃下在真空下干燥以给出N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺(0.061g,约109%,约91%,通过NMR获得),其无需进行另外的纯化即可用于下一步骤:LC/MS(表1,方法e)R_t=0.63min.;MS m/z:284(M+H)⁺。

[0609] 步骤F.1- (3- (8- ((1-甲基-1H-吡唑-3-基) 氨基) - [1,2,4] 三唑 [1,5-a] 吡啶-6-基) 吡咯烷-1-基) 丙-2-烯-1-酮

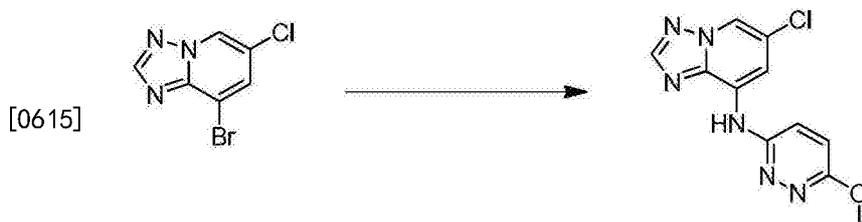


[0611] 在约0℃下,向N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺(0.143g,0.505mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.220mL,1.26mmol)在DMA(2.5mL)中的溶液中添加丙烯酰氯(0.043mL,0.530mmol)。约2min后,移除该冰浴并允许该反应在室温下搅拌。约25min后,添加该反应混合物,用水(10mL)稀释,用DCM(3x10mL)进行萃取。将该合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过用在DCM中的长时间维持在100%EtOAc的50%-100%EtOAc洗脱的硅胶色谱法对该粗产物进行纯化。合并包含产物的级分,并在减压下浓缩,并在约55℃下在真空下干燥以给出呈白色泡沫的1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.11g,65%);LC/MS(表1,方法e)R_t=1.56min.;MS m/z:338(M+H)⁺。BTK酶IC₅₀=A

[0612] 实例#2:1-(3-(8-(6-甲氧基哒嗪-3-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮三氟乙酸盐



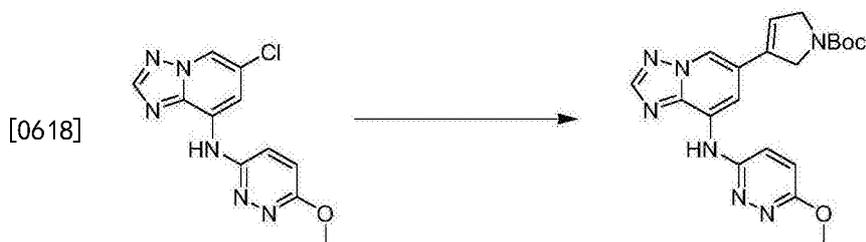
[0614] 步骤A:6-氯-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺



[0616] 向微波小管中添加8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶(1.00g,4.30mmol,实例#1,步骤A)、6-甲氧基哒嗪-3-胺(0.538g,4.30mmol)、Xantphos(0.523g,0.903mmol)、Pd(OAc)₂(0.097g,0.43mmol)、碳酸铯(2.80g,8.60mmol)和1,4-二噁烷(15mL)。将该反应用真空除气并回填上氮气。将该器皿密封并在微波炉中在约120℃下加热约1.5h。将该混合物冷却,通过硅藻土(Celite®)过滤并进行浓缩。通过用在乙烷中的梯度为20%-70%EtOAc洗脱的硅胶色谱法对得到的残余物进行纯化以给出6-氯-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺(0.500g,42%);¹H NMR(CDCl₃) δ8.84(d,J=1.7Hz,1H),8.30-8.20(m,

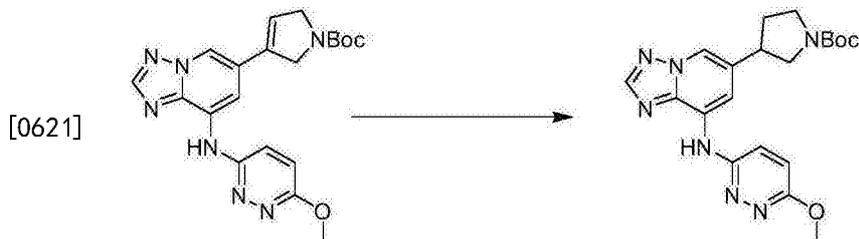
2H), 7.65 (s, 1H), 7.09 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.00 (dd, J=12.4, 6.7Hz, 1H), 4.12 (d, J=7.1Hz, 3H)。

[0617] 步骤B: 叔-丁基3-(8-(6-甲氧基哒嗪-3-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯



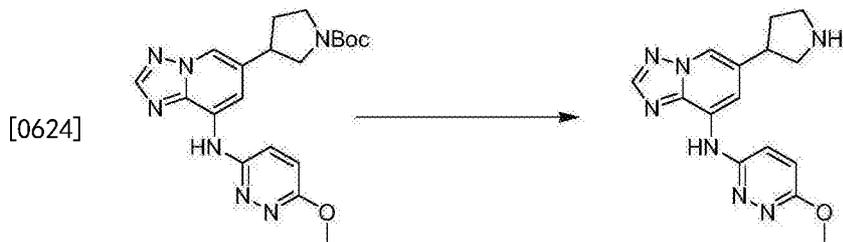
[0619] 在氮下,向6-氯-N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺(3.45g,12.47mmol)、叔-丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯(5.52g,18.7mmol,康贝博克斯公司)、碳酸钾(3.45g,24.9mmol)1,4-二噁烷(100mL)、和水(50mL)的混合物中添加Pd₂(dba)₃(1.14g,1.25mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-二苯基]-2-基)膦(0.594g,1.25mmol)。在约100℃下在氮下,将该混合物加热约16h。将该反应混合物在水和DCM之间分段。将该有机层进行浓缩并通过用在乙烷中的梯度为20%-80%EtOAc洗脱的硅胶色谱法进行纯化以给出呈白色固体的叔-丁基3-(8-(6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯(3.2g,62%)。LC/MS(表1,方法d)R_t=1.38min;MS m/z:410(M+H)⁺。

[0620] 步骤C: 叔-丁基3-(8-(6-甲氧基哒嗪-3-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯



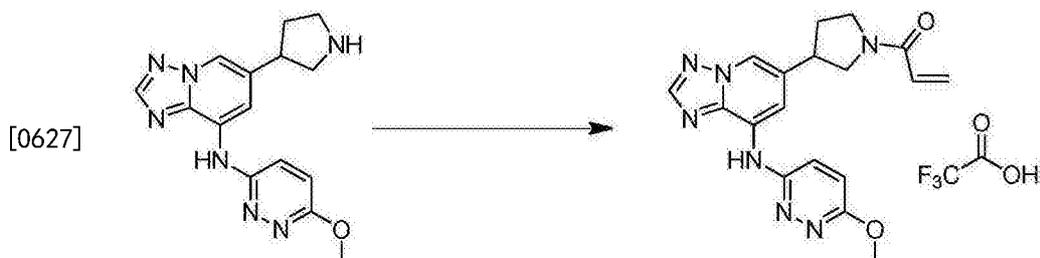
[0622] 向叔-丁基3-(8-(6-甲氧基哒嗪-3-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯(0.20g,0.49mmol)在THF(120mL)中的溶液中添加10%Pd/C(0.50g,0.47mmol)。在室温下,在约25psi的H₂下,将该混合物搅拌约24h。过滤该混合物并在减压下浓缩以给出叔-丁基3-(8-(6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.18g,90%)。LC/MS(表1,方法d)R_t=1.01min;MS m/z:412(M+H)⁺。

[0623] 步骤D: N-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺



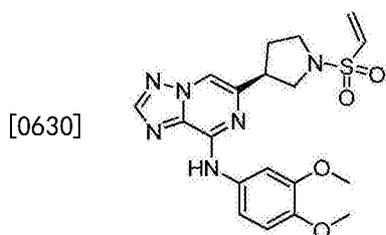
[0625] 向叔-丁基3-(8-((6-甲氧基吡嗪-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.600g, 1.46mmol)在DCM(360mL)中的溶液中添加TFA(12mL, 156mmol)。将该混合物在室温下搅拌约6h。浓缩该混合物以给出N-(6-甲氧基吡嗪-3-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺,其无需进行另外的纯化即可用于下一步骤。(0.50g, 100%粗制品);LC/MS(表1,方法d) $R_t=1.46\text{min}$;MS $m/z:312\text{(M+H)}^+$ 。

[0626] 步骤E:1-(3-(8-(6-甲氧基吡嗪-3-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮三氟乙酸盐

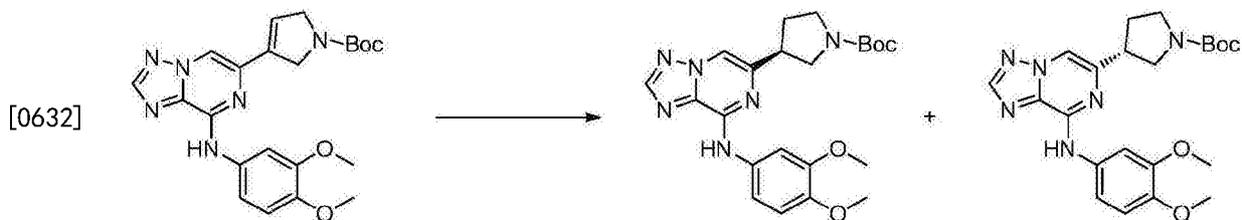


[0628] 在约0°C下,向N-(6-甲氧基吡嗪-3-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺(0.080g, 0.26mmol)和TEA(0.143mL, 1.03mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加丙烯酰氯(0.023g, 0.257mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。添加水以淬灭该反应。将该反应混合物在水和DCM之间分段。浓缩该有机层并通过制备型-HPLC(表1,方法z)进行纯化以给出1-(3-(8-(6-甲氧基吡嗪-3-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮三氟乙酸盐。(0.049g, 52%);LC/MS(表1,方法d) $R_t=2.29\text{min}$;MS $m/z:366\text{(M+H)}^+$ 。BTK酶 $IC_{50}=B$

[0629] 实例#3. (S)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(乙烯磺酰基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺



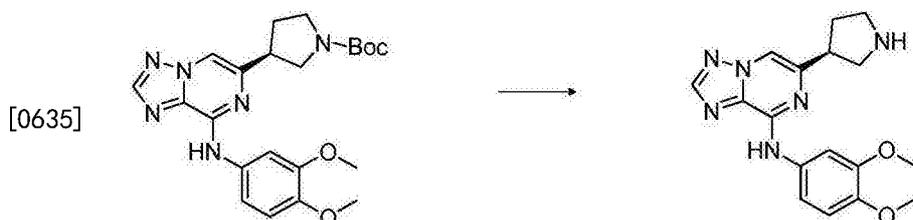
[0631] 步骤A. (S)-叔-丁基3-(8-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯和(R)-叔-丁基3-(8-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯



[0633] 向在250mL不锈钢压力瓶中的干燥的10%Pd/C(0.50g, 0.40mmol)中添加叔-丁基3-(8-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯(1.00g, 2.28mmol, 使用B用6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶[方舟制药公司]、使用C用叔-丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-

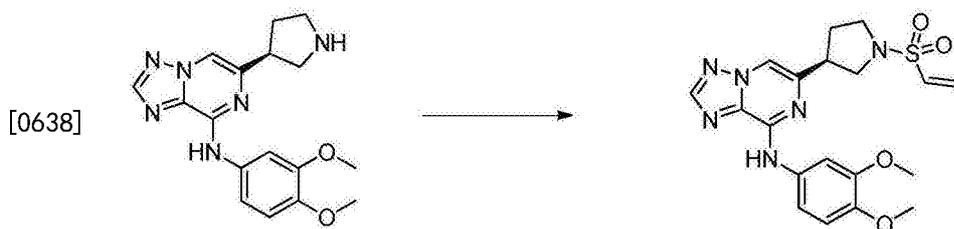
1-甲酸酯[康贝博克斯公司])、MeOH(100mL)和AcOH(4mL)制备。在50psi的H₂下,在室温下,搅拌该混合物。3天后,将该混合物通过尼龙膜过滤并在减压下浓缩。通过用在DCM中的0-100%DCM/MeOH/NH₄OH(950:45:5)洗脱的硅胶色谱法对该粗材料进行纯化。合并包含产物的级分,并在减压下浓缩,并在约70℃下在真空下干燥以给出产物的外消旋混合物(0.72g)。通过手性制备型-SFC(表2,方法2)分离该化合物以给出(S)-叔-丁基3-(8-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.26g,26%) and (R)-叔-丁基3-(8-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.32g,32%) [立体化学是任意分配的]。LC/MS(表1,方法e)R_t=1.45min.;MS m/z:441(M+H)⁺。

[0634] 步骤B. (S)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺



[0636] 向(S)-叔-丁基3-(8-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.25g,0.568mmol,立体化学是任意分配的)在MeOH(2.0mL)中的溶液中添加HCl(4M在1,4-二噁烷中,2.0mL,8.00mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌约4h,然后在减压下浓缩。将该残余物溶解在DCM/MeOH/NH₄OH中,并浓缩到硅胶(1g)上,通过用在DCM中的长时间维持在100%DCM/MeOH/NH₄OH(90:9:1)的0-100%DCM/MeOH/NH₄OH(90:9:1)洗脱的硅胶进行纯化。合并包含产物的级分,浓缩,并在约70℃下在真空下干燥以给出呈灰白色固体的(S)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺(0.15g,78%):LC/MS(表1,方法e)R_t=1.45min.;MS m/z:341(M+H)⁺。

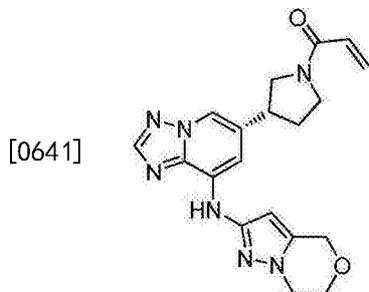
[0637] 步骤C. (S)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(乙烯磺酰基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺



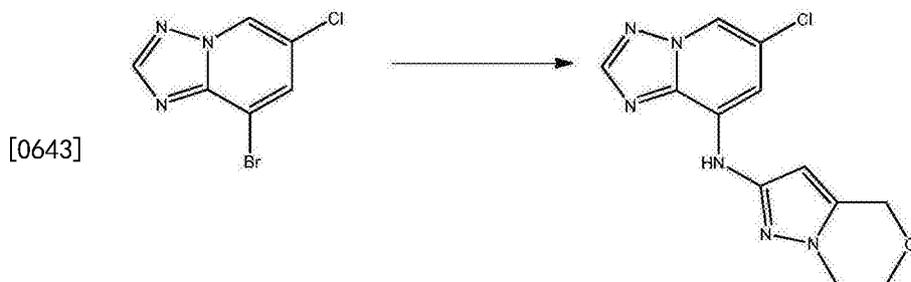
[0639] 在约0℃下,向(S)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺(0.073g,0.21mmol)和DIEA(0.093mL,0.54mmol)在DMA(1.5mL)中的溶液中添加乙烯磺酰氯(0.025mL,0.22mmol)。约20min后,将该反应混合物缓慢地搅拌着添加到冰水(约10mL)中。该冰完全融化后,通过真空过滤收集得到的固体并在55℃下在真空下干燥以给出不纯的产物。将该固体用MeOH(1mL)研磨。通过真空过滤收集得到的固体同时用另外的MeOH(1mL)洗涤并在55℃下在真空中干燥以通过LCMS给出具有很少纯度变化的固体。将该滤液和固体重新合并,在减压下浓缩并通过用在DCM中的0-5%MeOH洗脱的硅胶色谱法进行纯化。将包含产物的级分在减压下浓缩并在约55℃下在真空中干燥以给出呈白色固体的

(S)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-6-(1-(乙烯磺酰基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺(0.024g, 26%):LC/MS(表1, 方法e) $R_t=2.00\text{min.}$; MS $m/z:431(M+H)^+$ 。BTK酶 $IC_{50}=A$ 。

[0640] 实例#4:1-((R)-3-[8-(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基]-吡咯烷-1-基)-丙烯酸酯

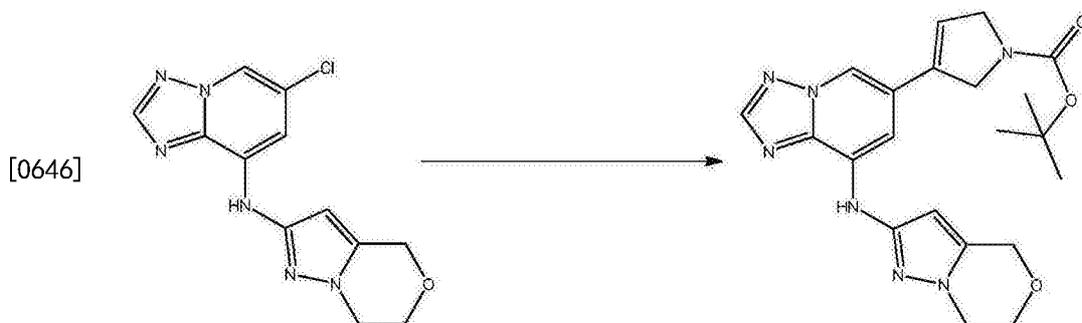


[0642] 步骤A:N-(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺



[0644] 在添加8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶(21.5g, 64.7mmol, 实例#1, 步骤A)、6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺(9.91g, 71.2mmol, 制备#1)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(6.74g, 11.65mmol)、二乙酰氧基钡(1.308g, 5.83mmol)和碳酸铯(63.3g, 194mmol)之前, 将烧瓶填充有1,4-二噁烷(129mL)并用氮除气10min。将该反应混合物用氮除气约10min, 并且然后加热至约120℃持续约1h。将该反应冷却至环境温度并缓慢地添加400mL水并剧烈搅拌。将得到的沉淀过滤并在真空烘箱中干燥过夜以提供N-(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺(23.8g, 102%, 85%纯度):LC/MS(表1, 方法1) $R_t=1.79\text{min.}$; MS $m/z:292, 294(M+H)^+$ 。

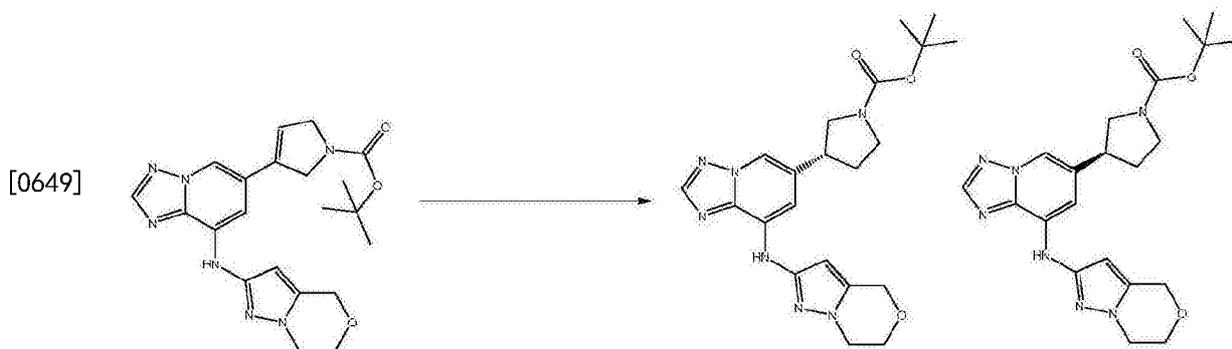
[0645] 步骤B:叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯



[0647] 将烘干的2L 3-颈烧瓶填充有N-(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺(23g, 79mmol)、叔-丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧

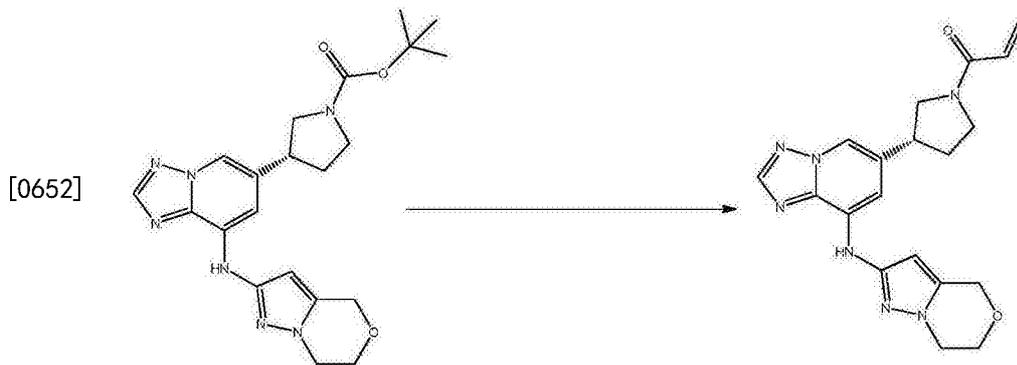
戊环-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯(40.0g,134mmol,康贝博克斯公司)、1,4-二噁烷(330mL)和磷酸钾在水(66.0mL)中的溶液(40.3g,190mmol)。将该反应用氩进行鼓泡25min,随后添加Xphos环钯G1(2.92g,3.96mmol)。将该反应混合物用氩进行鼓泡约30min,然后加热至约60℃持续约80min。将该反应冷却至环境温度并缓慢添加约400mL水到反应混合物中。通过过滤收集得到的沉淀并在真空烘箱中干燥。将滤饼吸收于DCM(1L)中并用盐水(350mL)洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。然后用约200mL二乙醚对该固体进行研磨。通过过滤收集得到的沉淀并在真空烘箱中干燥以提供叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯(31.3g,93%):LC/MS(表1,方法1) $R_t=2.10\text{min.}$;MS $m/z:424\text{(M+H)}^+$ 。

[0648] 步骤C: (R)-叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯和(S)-叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯



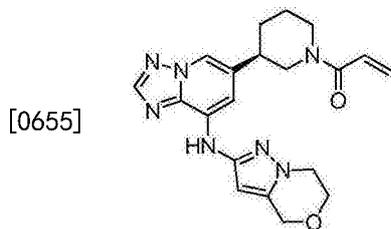
[0650] 将EtOH(0.50mL)添加到在4mL压力瓶中的叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯(5.24mg,0.012mmol)和20%wt.氢氧化钯碳(1.06mg,7.55 μmol)中。在约50℃下,将该混合物在60psi氢下搅拌约2h。通过硅藻土(Celite®)垫过滤掉该催化剂并将剩余的溶剂在减压下浓缩。通过用10%-60%EtOAc/DCM洗脱的硅胶色谱法对该粗反应混合物进行纯化以提供叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(14.5g,47%)。然后通过手性制备型HPLC(表2,方法9)对该外消旋混合物进行纯化以提供(R)-叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(3.79g,12%,OR=+)和(S)-叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(4.67,15%,OR=-):LC/MS(表1,方法1) $R_t=2.03\text{min.}$;MS $m/z:426\text{(M+H)}^+$ 。

[0651] 步骤D: (R)-1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

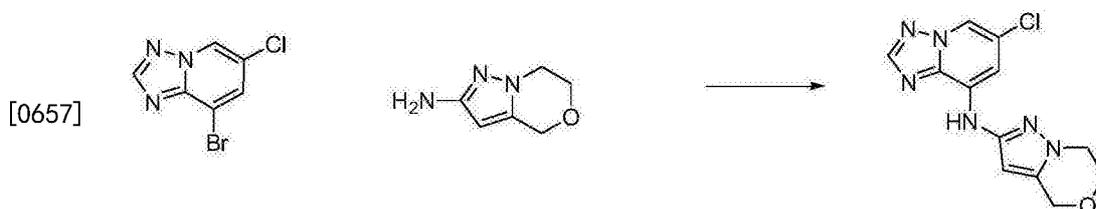


[0653] 将烧瓶用氯化氢(4N在1,4-二噁烷中,21mL,87mmol)一起填充有(R)-叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(3.7g,8.70mmol)和1,4-二噁烷(43mL)。将该反应加热至约35℃持续约90min。将该溶剂在减压下浓缩。将剩余的残余物吸收于DCM(43mL)中并冷却至约-40℃,接着添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(7.59mL,43.5mmol)和丙烯酰氯(0.918mL,11.30mmol)。将该反应在约-40℃下搅拌约10min。将该溶剂在减压下浓缩。通过用0-8%MeOH/DCM洗脱的硅胶色谱法对该粗残余物进行纯化。然后通过使用10:1体积比从MeCN对该化合物重新结晶以提供(R)-1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(2.4g,72.7%OR=+):LC/MS(表1,方法1) $R_t=1.41\text{min.}$;MS $m/z:380(M+H)^+$ 。BTK酶 $IC_{50}=A$

[0654] 实例#5. (R)-1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



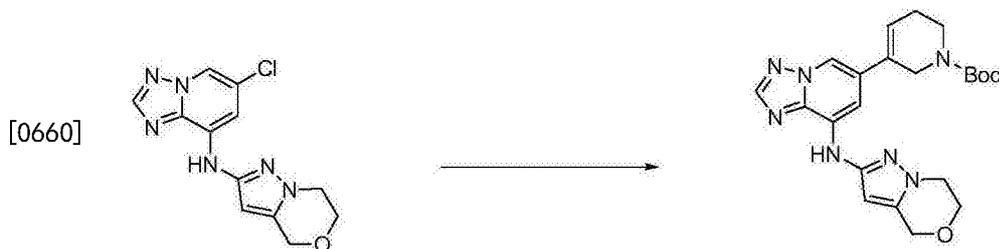
[0656] 步骤A. N-(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺



[0658] 将在1,4-二噁烷(5mL)中的8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶(0.500g,2.151mmol,实例#1,步骤A)、6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺(0.329g,2.366mmol,制备#1)、Xantphos(0.261g,0.452mmol)、Pd(OAc)₂(0.048g,0.215mmol)和Cs₂CO₃(1.752g,5.38mmol)用氮进行鼓泡。然后在约120℃下,将该溶液在微波中加热约1.5h。将该反应混合物冷却至室温,在DCM(3x20mL)和水(20mL)之间分段。合并这些有机层,浓缩,通过用在庚烷中的20%-60%EtOAc洗脱的硅胶进行纯化以给出N-(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺(0.348g,55.7%):LC/

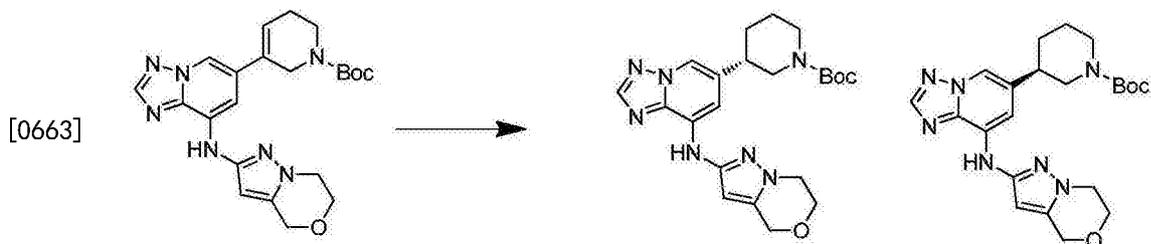
MS (表1, 方法1) $R_t = 1.82 \text{ min.}$; MS $m/z: 291 (M+H)^+$.

[0659] 步骤B. 叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯



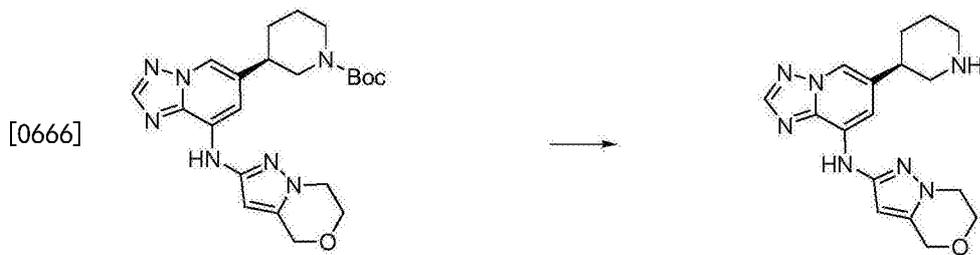
[0661] 向10mL微波管中添加N-(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺(0.576g, 1.981mmol)、叔-丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(0.858g, 2.77mmol, 阿里化学公司)、THF(3mL)、MeOH(0.600mL)和2M水性碳酸钠溶液(2.97mL, 5.94mmol)。将该混合物用氮进行鼓泡,接着添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯钯(II)二氯甲烷复合物(0.162g, 0.198mmol)。将该小瓶密封并再次用氮进行鼓泡。在约130℃下,将该反应混合物在微波中加热约1h。将该反应混合物通过硅藻土(Celite®)过滤,用DCM和MeOH洗涤,在减压下浓缩。通过用0-10%DCM/MeOH洗脱的硅胶色谱法对该得到的残余物进行纯化以给出呈浅棕色固体的叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(0.704g, 65.0%): LC/MS (表1, 方法1) $R_t = 2.19 \text{ min.}$; MS $m/z: 438 (M+H)^+$ 。

[0662] 步骤C. (S)-叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯和(R)-叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯



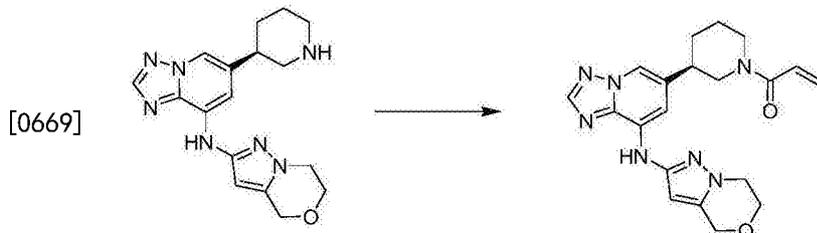
[0664] 在约45℃下,在约50巴的 H_2 下,将叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸酯(0.704g, 1.609mmol)在THF(15mL)、MeOH(15mL)和AcOH(10mL)中的溶液穿过具有Pearlman催化剂卡瑟卡特(catcart®)的H型管持续约16h。LC/MS显示完全转化。将该溶剂在减压下浓缩。然后将该外消旋混合物通过手性制备型HPLC(表2, 方法7)进行分离以给出(S)-叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯(0.050g, 7.07%) 和(R)-叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯(0.053g, 7.49%) [立体化学是任意分配的]。LC/MS (表1, 方法1) $R_t = 2.17 \text{ min.}$; MS $m/z: 440 (M+H)^+$ 。

[0665] 步骤D. (R)-N-(6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺



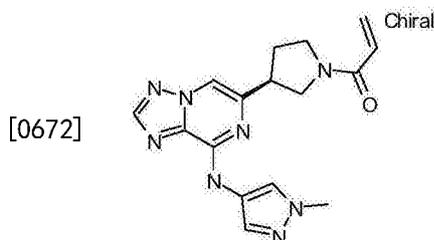
[0667] 将烧瓶填充有MeOH (3.0mL) 并冷却至约0℃。滴加乙酰氯 (0.364mL, 5.12mmol)。将该混合物在室温下搅拌约2h。然后将该溶液添加到 (R)-叔-丁基3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-甲酸酯 (0.050g, 0.114mmol) 中。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物进行浓缩以给出呈淡黄色固体的 (R)-N-(6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺。LC/MS (表1, 方法1) $R_t=1.12\text{min}$; MS $m/z: 340 (M+H)^+$ 。该粗材料不需进行另外的纯化即可用于下一步骤。

[0668] 步骤E. (R)-1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

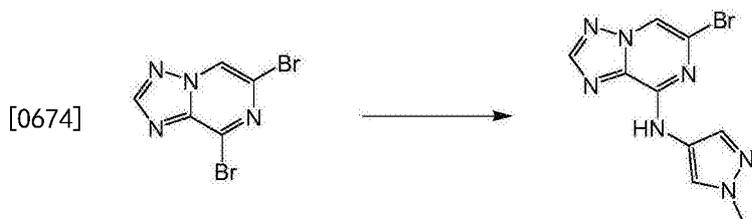


[0670] 将烧瓶填充有 (R)-N-(6-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺 (0.039g, 0.115mmol) 和在THF (1.1mL) 中的TEA (0.072mL, 0.517mmol)。在冰浴中将该反应混合物冷却至约0℃。添加丙烯酰氯 (0.01mL, 0.126mmol)。将该混合物搅拌约20min, 然后用水 (1.0mL) 进行稀释。将该反应混合物通过制备型-HPLC (表1, 方法k) 进行纯化以给出呈灰白色固体的 (R)-1-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (0.016g, 35%, OR=+) : LC/MS (表1, 方法h) $R_t=1.58\text{min}$; MS $m/z: 394 (M+H)^+$ 。BTK酶 $IC_{50}=A$ 。

[0671] 实例#6. (S)-1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

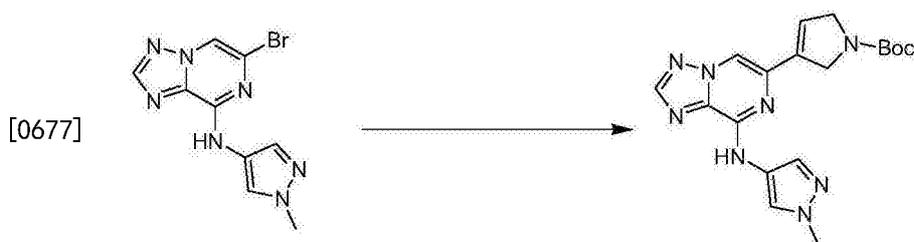


[0673] 步骤A. 6-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺



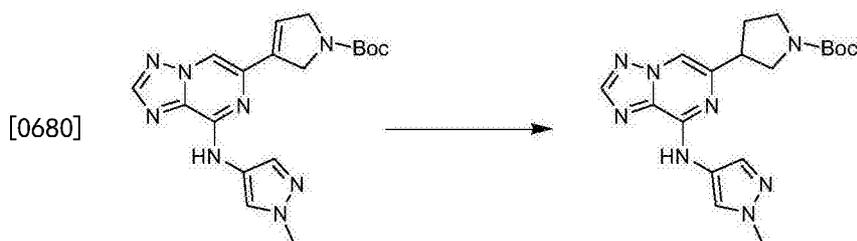
[0675] 向NaH(0.864g,60%,36mmol)在THF(50mL)中的混合物中添加1-甲基-1H-吡唑-4-胺(2.097g,21.59mmol)。将该混合物在约0℃下搅拌约0.5h。缓慢添加6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪(5g,17.99mmol,方舟制药公司)在THF(30mL)中的溶液并将该反应混合物在0℃下搅拌1h。添加水(5mL)。将该混合物浓缩至干燥。遵循上述方法建立另外的两个反应混合物。合并所有的三个批次,添加水(100mL)。用EtOAc(3×500mL)萃取该混合物。将该有机相经Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩,通过用25%-50%EtOAc/PE洗脱的硅胶色谱法进行纯化以给出呈白色固体的6-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺(12g,76%):¹H NMR(400MHz,DMSO-D₆) δppm δ10.71(s,1H),8.59-8.56(d,J=12,2H),8.07(s,1H),7.76(s,1H),3.86(s,3H)。

[0676] 步骤B.叔-丁基3-(8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯



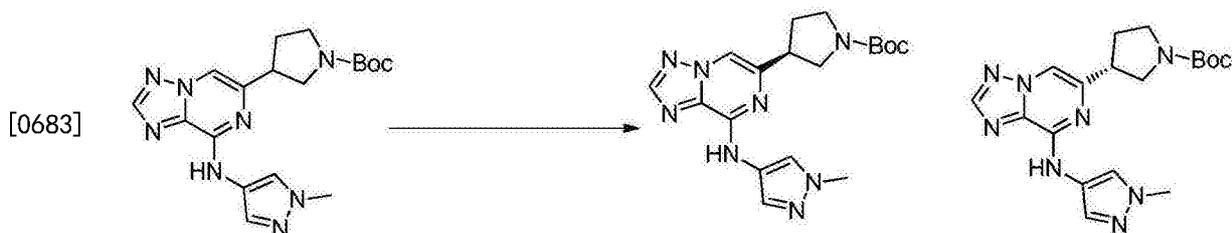
[0678] 向6-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺(5g,17mmol)在1,4-二噁烷(90mL)和水(30mL)中的溶液中添加叔-丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯(10.04g,34mmol,康贝博克斯公司)、Cs₂CO₃(16.62g,51mmol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.747g,1.7mmol)。在约120℃下,在N₂保护下,将该混合物搅拌约12h。将该反应混合物在减压下浓缩。通过用在PE中的25%-50%EtOAc洗脱的硅胶色谱法对该残余物进行纯化以给出呈白色固体的叔-丁基3-(8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯(4.5g,69%):¹H NMR(400MHz,DMSO-D₆) δppm 10.31-10.30(d,J=4,1H),8.55(s,1H),8.37-8.30(d,J=28,1H),8.13-8.10(d,J=12,1H),7.79-7.75(d,J=16,1H),6.67-6.64(d,J=12,1H),4.46-4.43(d,J=12,2H),4.25(s,2H),3.30(s,3H),1.46-1.44(d,J=8,9H)。

[0679] 步骤C叔-丁基3-(8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯



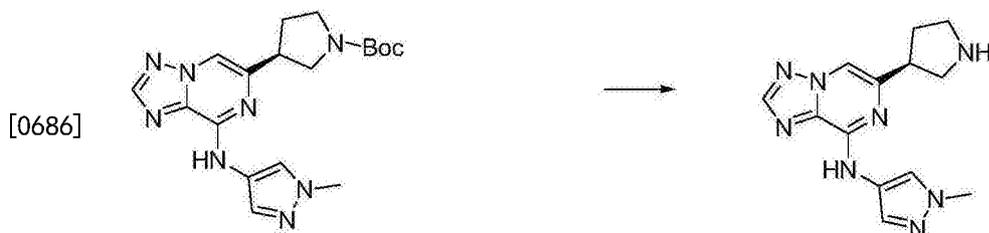
[0681] 在氩的保护下,向叔-丁基3-(8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯(4.5g,11.77mmol)在THF(500mL)中的溶液中添加Pd/C(4.5g,10%,4.23mmol)。在室温下,在H₂(约14psi)下,将该反应混合物搅拌约12h。将该反应混合物通过硅藻土(Celite®)垫进行过滤,并将该滤液在减压下浓缩以给出呈白色固体的叔-丁基3-(8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(4.16g,92%):LC/MS(表1,方法d)R_t=2.94min;MS m/z:385(M+H)⁺。

[0682] 步骤D. (S)-叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯和(R)-叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯



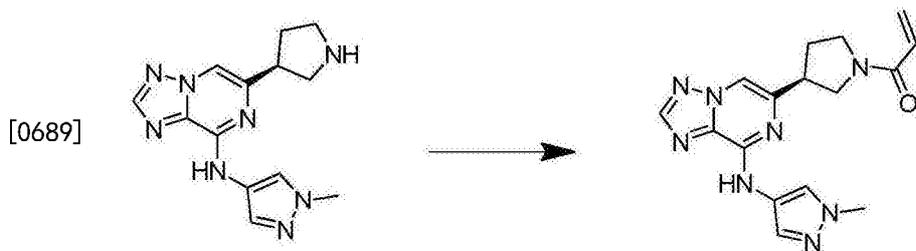
[0684] 将叔-丁基3-(8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯通过手性制备型HPLC(表2,方法6)进行分离以给出同时呈白色固体的(S)-叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.435g,40.2%,OR=+)和(R)-叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.442g,40.9%,OR=-)。[立体化学是任意分配的]。LC/MS(表1,方法1)R_t=1.96min.;MS m/z:385(M+H)⁺。

[0685] 步骤E. (S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺



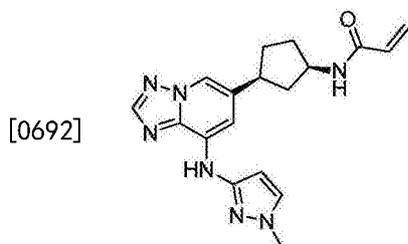
[0687] 将烧瓶填充有MeOH(30mL)并冷却至约0℃。滴加乙酰氯(3.60mL,50.9mmol)。将该混合物在室温下搅拌约2h。然后将该溶液添加到(S)-叔-丁基3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.435g,1.132mmol)中。将该反应混合物在室温下搅拌约3h。去除溶剂以给出呈灰白色固体的(S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺。LC/MS(表1,方法1)R_t=0.99min;MS m/z:285(M+H)⁺。该粗材料不需进行另外的纯化即可用于下一步骤。

[0688] 步骤F. (S)-1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

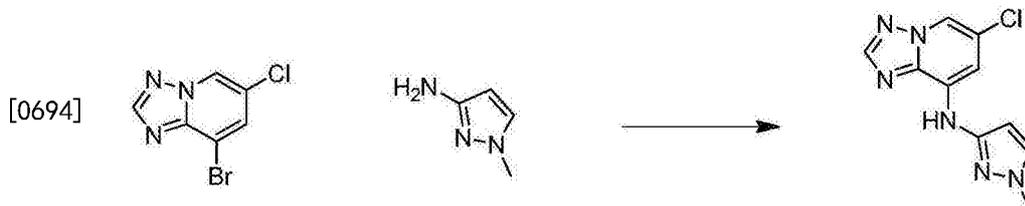


[0690] 向(S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺(0.200g, 0.703mmol)、TEA(0.49mL, 3.52mmol)在DMF(3.5mL)中的溶液中添加丙烯酰氯(0.057mL, 0.703mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌约30min。添加水(1.5mL)以淬灭该反应。将该混合物通过制备型-HPLC(表1, 方法k)进行纯化以给出呈白色固体的(S)-1-(3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(0.075g, 31%, OR=+):LC/MS(表1, 方法h) $R_t=1.42\text{min}$; MS $m/z: 339\text{ (M+H)}^+$ 。BTK酶 $IC_{50}=A$ 。

[0691] 实例#7: N-((1R,3S)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺



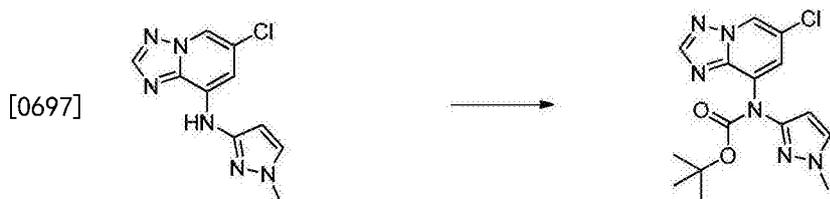
[0693] 步骤A: 6-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺



[0695] 将碳酸铯(42.0g, 129mmol)添加到1,4-二噁烷(238mL)中以给出白色悬浮液。将该混合物用氮进行除气,然后按顺序快速地分别将8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶(10g, 43.0mmol)(实例#1步骤A)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯基膦)(4.98g, 8.60mmol)和1-甲基-1H-吡唑-3-胺(3.66mL, 43.0mmol)(康贝博克斯公司)添加到该混合物中。将该混合物用氮进行除气,添加二乙酰氧基钡(0.966g, 4.30mmol)。将该混合物进一步用氮进行除气并在约120℃下加热约1h。允许该混合物冷却至室温并添加EtOAc(250mL)。搅拌该混合物并通过硅藻土(Celite®)过滤,用EtOAc(5x50mL)洗涤,并进行浓缩以给出黑糖浆,将该黑糖浆在DCM(250mL)和水(100mL)之间分段。排出该有机层,通过DCM(100mL)萃取该水性层,将这些合并的DCM层经硫酸钠干燥,进行过滤并浓缩以提供黑糖浆,将该黑糖浆沉积在硅胶(75g)上,通过用梯度为20%-55%EtOAc/庚烷洗脱的硅胶色谱法进行纯化以提供6-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺(6.9g, 64.5%):LC/MS(表1, 方法a) $R_t=1.81\text{min}$; MS $m/z: 249\text{ (M+H)}^+$ 。

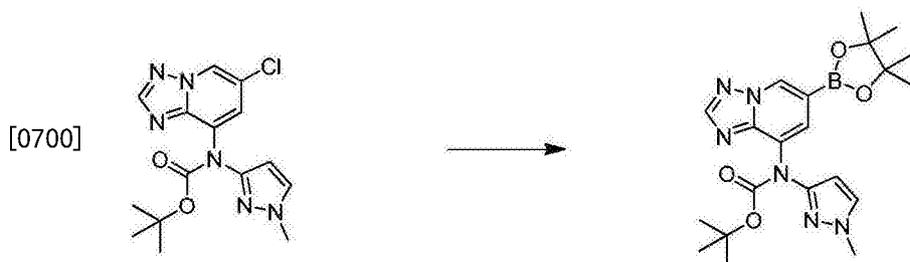
[0696] 步骤B: (6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基甲酸

叔丁酯



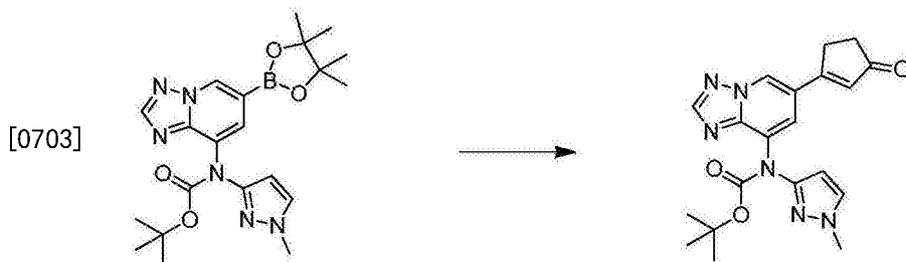
[0698] 将6-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺(5g, 20.11mmol)和二-叔-丁基二碳酸酯(8.78g, 40.2mmol)在DCM(101mL)中的混合物进行合并以给出淡黄色溶液。添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.123g, 1.005mmol)并将该反应混合物在室温下搅拌约18h。将该混合物进行浓缩以给出黄色固体,将该黄色固体与EtOAc(200mL)和2-MeTHF(50mL)混合,用柠檬酸(10%在水中, 2x75mL)、饱和的水性碳酸氢钠(4x60mL)和盐水(60mL)进行洗涤。向该有机层中添加DCM(100mL),并将该溶液经硫酸镁(13.7g)干燥,进行过滤和浓缩以提供(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(7.11g, 100%):LC/MS(表1, 方法a) $R_t=1.94\text{min}$; MS m/z 349 (M+H)⁺。

[0699] 步骤C: (1-甲基-1H-吡唑-3-基)(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯



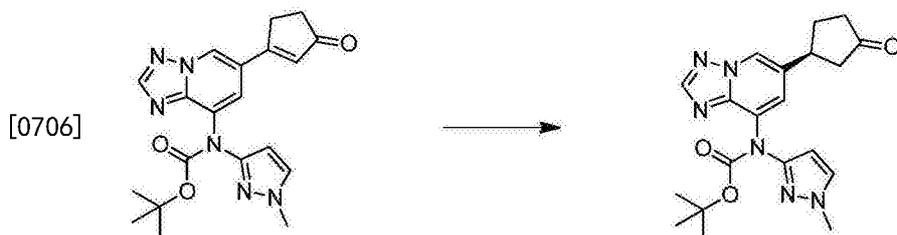
[0701] 将乙酸钾(5.99g, 61.1mmol)和(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(7.1g, 20.36mmol)添加到1,4-二噁烷(70.9mL)中以给出橙色悬浮液。将该混合物用氮除气然后将双(频哪醇)二硼(12.92g, 50.9mmol)和XPhos(0.776g, 1.628mmol)按顺序快速地添加到该混合物中。将该混合物用氮除气,添加Pd₂(dba)₃(0.373g, 0.407mmol),将该混合物用氮除气,然后在约110°C下加热约18h。允许该反应混合物冷却至室温并添加DCM(30mL)并进行搅拌,将该混合物用EtOAc(100mL)稀释,通过硅藻土(Celite®)过滤,并通过EtOAc(5x30mL)进行洗涤,并进行浓缩以提供红色固体。将该固体溶解于DCM(120mL)和庚烷(120mL)中,将该红色溶液在减压下浓缩以移除大部分DCM和一些庚烷。将得到的悬浮液进行过滤,用庚烷(3x10mL)进行洗涤,在真空烘箱在干燥以提供(1-甲基-1H-吡唑-3-基)(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(8.765g, 98%):LC/MS(表1, 方法a) $R_t=1.42\text{min}$; MS m/z 441 (M+H)⁺。

[0702] 步骤D: (1-甲基-1H-吡唑-3-基)(6-(3-氧代环戊-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯



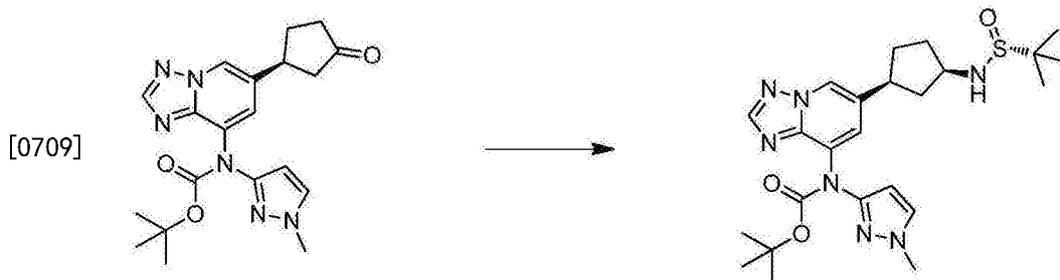
[0704] 将(1-甲基-1H-吡唑-3-基)(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(3.8g,8.63mmol)添加到1,4-二噁烷(28.8mL)中以给出浑浊的黄色溶液。将在水(9.59mL)中的磷酸钾(5.50g,25.9mmol)添加到该溶液中。将该反应混合物用氮除气,添加XPhos环钯(0.319g,0.432mmol)并用氮除气;然后快速地添加3-溴环戊-2-烯酮(2.62mL,23.91mmol)(顺德先达公司(SynTech))在1,4-二噁烷(3x6mL)中的溶液。将该混合物用氮除气,然后在约60°C下加热约18h。将该反应混合物冷却至室温并用DCM(100mL)进行稀释,通过硅藻土(Celite®)进行过滤,用DCM(5x30mL)进行洗涤,浓缩以给出棕色糖浆,将该棕色糖浆沉积在硅胶(20g)上,通过用梯度为2%至5% MeOH/DCM洗脱的硅胶色谱法进行纯化以提供(1-甲基-1H-吡唑-3-基)(6-(3-氧代环戊-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(2.54g,73%):LC/MS(表1,方法a) $R_t=1.63\text{min}$;MS m/z 395 (M+H)⁺。

[0705] 步骤E: (S)-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)(6-(3-氧代环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯



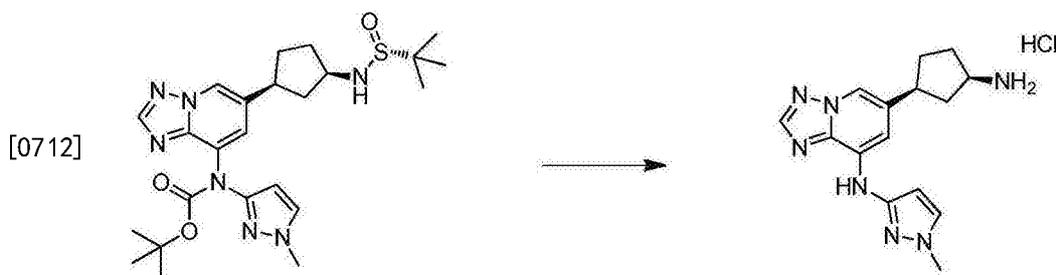
[0707] 将(2R,5R)-5-苄基-3-甲基-2-(5-甲基咪唑-2-基)咪唑啉-4-酮(0.014g,0.051mmol)和(1-甲基-1H-吡唑-3-基)(6-(3-氧代环戊-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.254mmol)添加到THF(0.507mL)中以给出黄色悬浮液。将该混合物在冰浴中冷却至约0°C。添加二乙基2,6-二甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二甲酸酯(0.077g,0.304mmol)和三氯乙酸(5.11μL,0.051mmol)。将该混合物搅拌约44h,通过环境空气加热冷却浴。然后通过用梯度为0至5% MeOH/DCM洗脱的硅胶色谱法对该粗进行纯化以提供(S)-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)(6-(3-氧代环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(0.088g,88%,OR=负)[立体化学是任意分配的]:LC/MS(表1,方法a) $R_t=1.65\text{min}$;MS m/z 397 (M+H)⁺。

[0708] 步骤F: (6-((1S,3R)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯



[0710] 将(S)-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)(6-(3-氧代环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(14g,35.3mmol)和(R)-2-甲基丙-2-磺胺(6.42g,53.0mmol)添加到THF(72.7mL)中以给出橙色溶液。将该混合物用氮除气,然后添加四乙氧基钛(24.17g,106mmol),将该溶液在约50℃下加热约18h。将该反应混合物冷却至室温,然后在干燥的冰/MeCN浴中将该溶液冷却至约-50℃,一次性添加硼氢化钠(1.924g,50.9mmol);搅拌该反应混合物并经过4h时间段逐渐加热冷却浴。将得到的红色溶液滴加到正在搅拌的水性氯化钠溶液(24%,400mL)中。添加THF(100mL)和2-MeTHF(200mL)并将该溶液搅拌约1h。将该上层有机层通过抽吸倾析,向该水性悬浮液中添加2-MeTHF(200mL)并搅拌约30min,然后通过硅藻土(Celite®)过滤,用2-MeTHF(4x50mL)洗涤,将该滤液分段,合并该有机层,用饱和的水性碳酸氢钠(2x100mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩以提供20g黄色固体,将该黄色固体通过用梯度为0至6.5%MeOH/DCM洗脱的硅胶色谱法进行纯化以提供14.6g黄色固体。将该混合物通过手性制备型(表2,方法8)分离以给出(6-((1S,3R)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(7.0g,39.5%,OR=负)[立体化学是任意分配的]:LC/MS(表1,方法a) $R_t=1.90\text{min}$;MS m/z 502 (M+H)⁺。

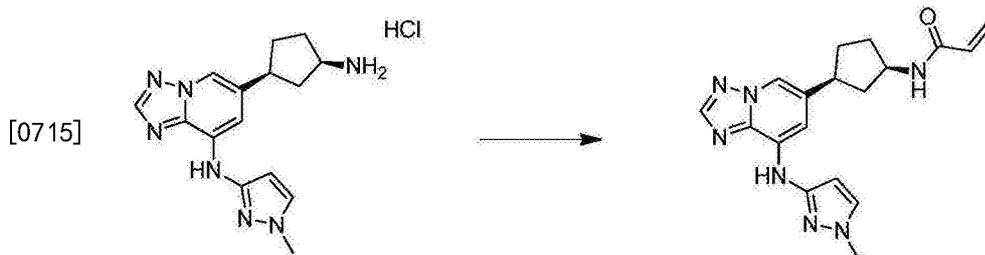
[0711] 步骤G:6-((1S,3R)-3-氨基环戊基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺盐酸盐



[0713] 将(6-((1S,3R)-3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(5.5g,10.96mmol)添加到MeOH(22.02mL)中以给出淡黄色溶液。在冰浴中将该溶液冷却至约0℃。经由加料漏斗滴加盐酸(3.0M在环戊基甲基醚中)(43.9mL,132mmol)。搅拌约1h后移除该冰浴,然后将该混合物在室温下搅拌约18h。添加醚(100mL)并将该溶液搅拌1h。向该悬浮液中添加醚(50mL)并将该混合物进行过滤。将收集到的固体用醚(5x20mL)冲洗,干燥1h以提供6-((1S,3R)-3-氨基环戊基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺盐酸盐:LC/MS(表1,方法a) $R_t=1.04\text{min}$;MS m/z 298 (M+H)⁺。将其原样用于下一步骤中。

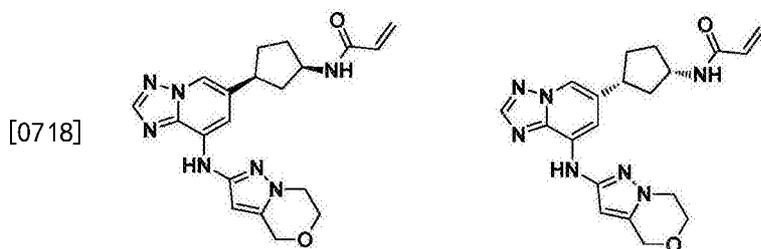
[0714] 步骤H:N-((1R,3S)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]

吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺

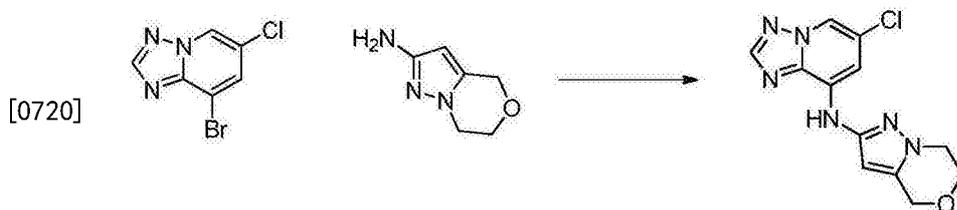


[0716] 将6-((1S,3R)-3-氨基环戊基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺盐酸盐(3.66g,10.96mmol)添加到2-MeTHF(60mL)中以给出白色悬浮液。将该混合物在冰浴中冷却至约0℃。通过滴液漏斗滴加磷酸二氢钾(22.91g,132mmol)在水(70mL)中的溶液并将该混合物搅拌约10min。通过注射器经过约15min滴加丙烯酰氯(0.890mL,10.96mmol)在2-MeTHF(10mL)中的溶液,将该反应混合物在约0℃下搅拌约30min。将该混合物分段,排出该水性层,将该有机层用饱和的水性碳酸氢钠(2x50mL)、盐水(50mL)进行洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以提供3.63g淡黄色固体。添加MeCN(40mL)并将该悬浮液搅拌约1h,然后将其过滤,将收集到的固体用冰冷的MeCN(4x10mL)、戊烷(7x20mL)进行冲洗以提供N-((1R,3S)-3-(8-((1-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺(2.5g,64.9%OR=正)[立体化学是任意分配的]:LC/MS(表1,方法a)R_t=1.48min;MS m/z 352(M+H)⁺。BTK酶IC₅₀=A

[0717] 实例#8:N-((1R,3S)-3-(8-((6,7-二氢-4H-吡啶[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺和N-((1S,3R)-3-(8-((6,7-二氢-4H-吡啶[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺



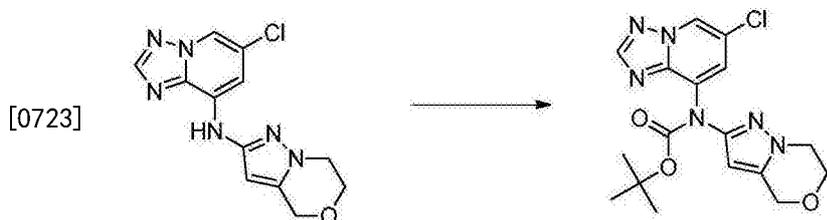
[0719] 步骤A:N-(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡啶[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺



[0721] 向微波反应小瓶中添加叔-丁基8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶(1.0g,4.3mmol,实例#1,步骤A)、6,7-二氢-4H-吡啶[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺(0.658g,4.73mmol,制备#1)、1,4-二噁烷(10mL)、Cs₂CO₃(2.80g,8.60mmol)、Xantphos(0.124g,0.215mmol)和Pd₂(dba)₃(0.197g,0.215mmol)。将该反应小瓶用氮冲洗,加盖,搅拌并在Biotage微波反应器中加热至约120℃持续约3h。将该反应混合物用DCM(80mL)和水(50mL)进行稀释。分离该有机层,用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,并经Na₂SO₄干燥。将该有机层进行过滤,在减压下浓

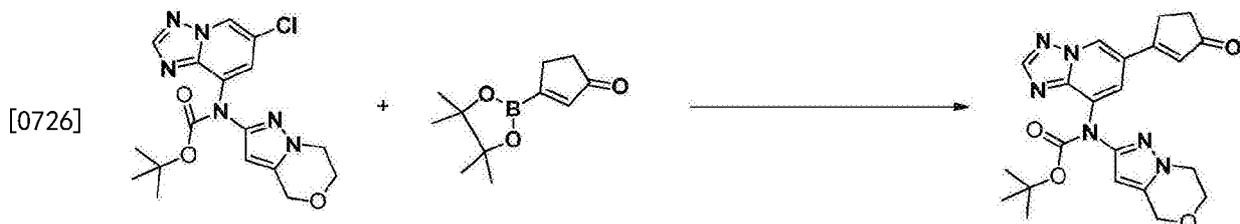
缩并通过使用在DCM中的5%MeOH洗脱的硅胶色谱法进行纯化以提供呈黄色固体的N-(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺(0.85g, 61.2%):LC/MS(表1,方法m) $R_t=1.56\text{min}$;MS m/z 291 (M+H)⁺。

[0722] 步骤B:(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯



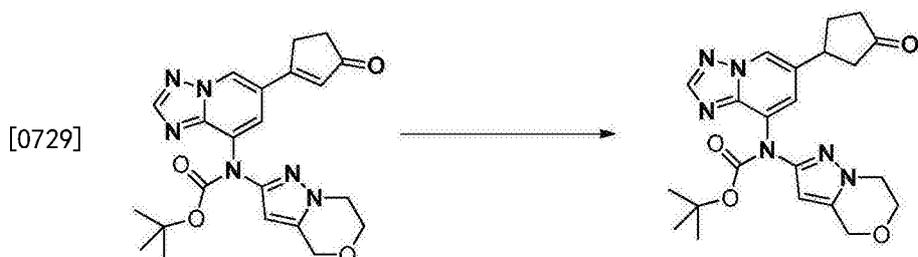
[0724] 将N-(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺(2.0g, 6.9mmol)、 BoC_2O (4.79mL, 20.6mmol)、TEA(2.88mL, 20.6mmol)和DMAP(0.840g, 6.88mmol)在DCM(100mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将该有机层用饱和的 NH_4Cl (3x50mL)进行洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥、过滤、并且在减压下进行浓缩。将该粗产物从石油醚(60°C至90°C)重结晶以给出呈黄色固体的(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.5g, 86%):LC/MS(表1,方法n) $R_t=1.72\text{min}$;MS m/z 391 (M+H)⁺。

[0725] 步骤C:(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)(6-(3-氧代环戊-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯



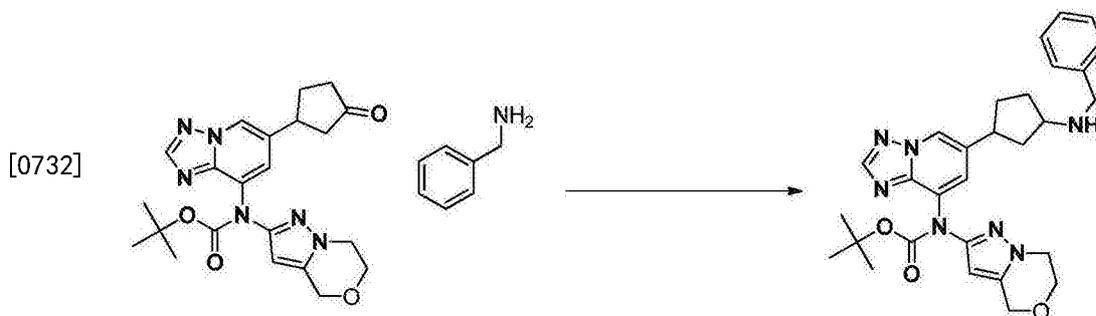
[0727] 将圆底烧瓶填充有(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g, 0.13mmol)、二环己基(2',6'-二甲氧基-[1,1'-二苯基]-2-基)膦(0.016g, 0.038mmol)、磷酸钾(0.081g, 0.38mmol)、水(0.4mL)和甲苯(4mL)。将该反应混合物用氮除气,随后添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环戊-2-烯酮(0.035g, 0.17mmol, US 20120077814)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.012g, 0.013mmol)。在Biotage微波中,在约100°C下,将该悬浮液加热约2h。将该混合物通过柱色谱法(DCM:MeOH=40:1)进行纯化以给出(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)(6-(3-氧代环戊-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g, 53.7%):LC/MS(表1,方法r) $R_t=1.57\text{min}$;MS m/z 437 (M+H)⁺。

[0728] 步骤D:(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)(6-(3-氧代环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯



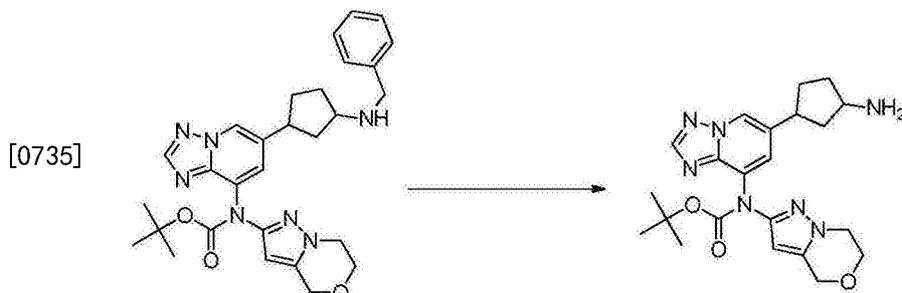
[0730] 将圆底烧瓶填充有在MeOH(15mL)中的(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)(6-(3-氧代环戊-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(0.04g,0.09mmol),随后添加10%Pd/C(0.010g,0.092mmol)。在室温下将该悬浮液在氢气气氛下搅拌1天。将该悬浮液过滤,并将滤液在减压下浓缩以给出(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)(6-(3-氧代环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g,75%):LC/MS(表1,方法r) $R_t=1.57\text{min}$;MS m/z 439 (M+H)⁺。

[0731] 步骤E:(6-(3-(苄基氨基)环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[0733] 将(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)(6-(3-氧代环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(0.080g,0.18mmol)在DCM(10mL)中的溶液用AcOH(0.01mL,0.182mmol)进行处理,随后用苯基甲胺(0.098g,0.91mmol)处理。在氮下在室温下搅拌约20min后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.193g,0.912mmol)并继续搅拌过夜。添加MeOH(2mL)、DCM(10mL)和饱和的NaCl(10mL)并分离这些层。将该水性层用DCM(10mL)萃取。将该产物用制备型-TLC纯化以给出(6-(3-(苄基氨基)环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g,27.9%):LC/MS(表1,方法m) $R_t=1.81,1.83\text{min}$;MS m/z 530 (M+H)⁺。

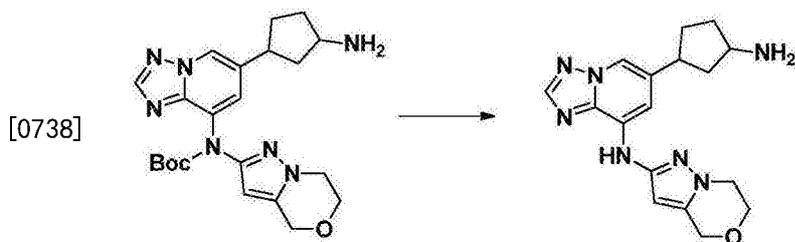
[0734] 步骤F:(6-(3-氨基环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[0736] 将(6-(3-(苄基氨基)环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.040g,0.076mmol)、10%Pd/C(0.10g,

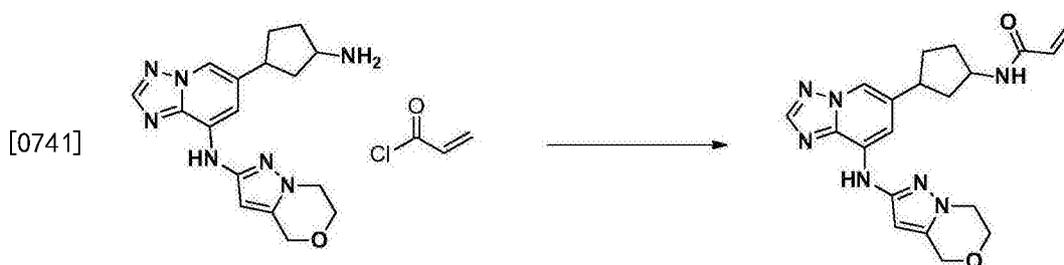
0.944mmol) 和甲酸铵 (0.30g, 4.8mmol) 在 MeOH (20mL) 中的混合物在氮下回流约 2h。将该反应混合物冷却, 通过硅藻土 (Celite®) 过滤, 并浓缩。将该残余物用饱和的 NaCl (30mL) 稀释并用 DCM (3x30mL) 萃取。将合并的有机层用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以给出粗 (6-(3-氨基环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.025g, 52.7%): LC/MS (表1, 方法 m) $R_t=1.39\text{min}$; MS m/z 440 (M+H)⁺。

[0737] 步骤G: N-(6-(3-氨基环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺



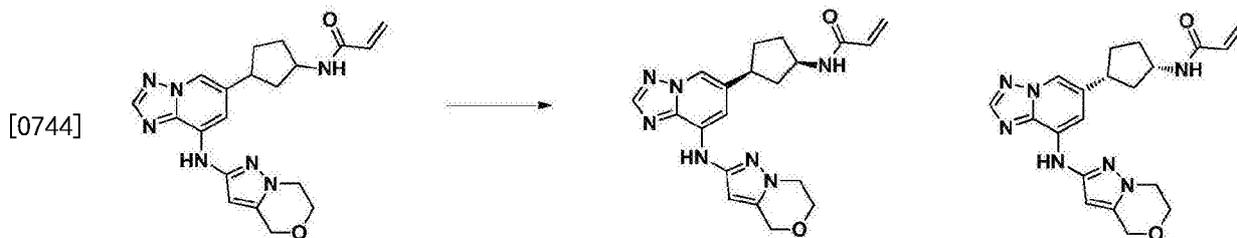
[0739] 将圆底烧瓶填充有 (6-(3-氨基环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)(6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.120g, 0.273mmol) 和 MeOH (6mL)。添加 4M HCl 在二噁烷 (0.010mL, 0.28mmol) 中的溶液并将该反应在室温下搅拌约 4h。将该溶液浓缩至干燥以给出 N-(6-(3-氨基环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺 (0.085g, 60%): LC/MS (表1, 方法 m) $R_t=1.24\text{min}$; MS m/z 340 (M+H)⁺。

[0740] 步骤H: N-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺



[0742] 将圆底烧瓶填充有 N-(6-(3-氨基环戊基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺盐酸盐 (0.102g, 0.271mmol) 和 DCM (6mL) 并将该溶液冷却至约 0°C。向该烧瓶中添加 TEA (0.378mL, 2.71mmol) 并将该溶液搅拌约 10min, 随后滴加丙烯酰氯 (0.032g, 0.353mmol) 在 DCM (0.1mL) 中的溶液。将该混合物搅拌约 20min。然后将该反应溶液在减压下浓缩以给出 N-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺 (0.05g, 46.8%): LC/MS (表1, 方法 m) $R_t=1.42\text{min}$; MS m/z 394 (M+H)⁺。

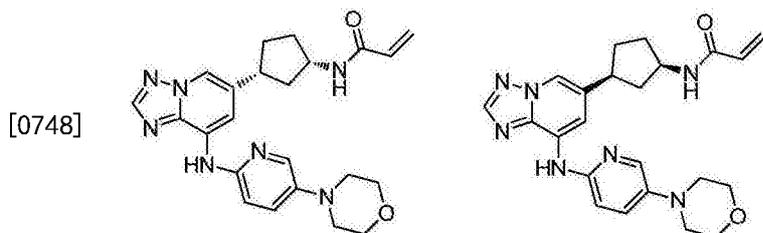
[0743] 步骤I: N-((1R,3S)-3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺和 N-((1S,3R)-3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺



[0745] 将N-(3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噻唑-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺(0.53g,1.4mmol)通过手性制备型HPLC(表2,方法13)分离以给出N-((1S,3R)-3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噻唑-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺(0.036g,7%,OR=负)。BTK酶 $IC_{50}=A$

[0746] 将剩余的混合物通过手性制备型HPLC(表2,方法14)重新纯化以给出N-((1R,3S)-3-(8-((6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噻唑-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺(0.033g,17%,OR=正):LC/MS(表1,方法m) $R_t=1.42min$;MS m/z 394 (M+H)⁺。BTK酶 $IC_{50}=A$

[0747] 实例#9:N-((1S,3R)-3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺和N-((1R,3S)-3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺



[0749] 步骤A:6-氯-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺



[0751] 将反应小瓶填充有8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶(0.500g,2.15mmol,实例#1,步骤A)、5-吗啉代吡啶-2-胺(0.385g,2.15mmol,方舟制药公司)、1,4-二噁烷(10mL)、 CS_2CO_3 (1.40g,4.30mmol)、Xantphos(0.0622g,0.108mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (0.098g,0.11mmol)。将该反应小瓶用氮冲洗,加盖,搅拌并加热至约120℃过夜。将该反应冷却至室温并且然后用DCM(100mL)和水(80mL)稀释。分离该有机层,用水(80mL)、盐水(100mL)洗涤,并经 Na_2SO_4 干燥。将萃取物浓缩至干燥后,通过用在石油醚中的梯度为20%-50%EtOAc洗脱的硅胶色谱法对该产物进行纯化以提供6-氯-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺(0.50g,70.3%):LC/MS(表1,方法r) $R_t=1.75min$;MS m/z 331 (M+H)⁺。

[0752] 步骤B:4-((叔-丁氧基羰基)氨基)环戊-1-烯-1-基三氟甲烷磺酸盐

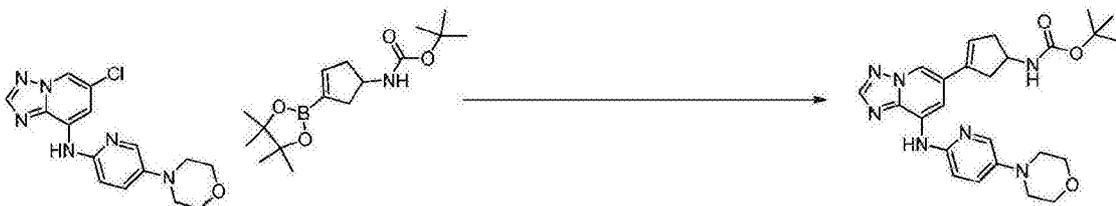
[0753]



[0754] 在约-78℃下,将LDA (37.6mL,75mmol,2M) 添加到(3-氧代环戊基)氨基甲酸叔丁酯(6g,30.1mmol,方舟制药公司)在THF(2mL)中的溶液中。约20min后,添加在THF(50mL)中的1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(11.83g,33.1mmol)并在移除冷却浴之前继续搅拌约另外的10min并允许该混合物达到室温。约2.5h后,将该混合物用Et₂O稀释并按顺序用1N水性氢氧化钠和1N水性盐酸进行洗涤。将该溶液经MgSO₄干燥,在减压下浓缩并通过快速色谱法纯化以给出中间体4-((叔-丁氧基羰基)氨基)环戊-1-烯-1-基三氟甲烷磺酸盐(1.4g,14%)并立即继续进行。将圆底烧瓶填充有4-((叔-丁氧基羰基)氨基)环戊-1-烯-1-基三氟甲烷磺酸盐(0.6g,1.811mmol)、DPPF(0.050g,0.091mmol)、和在1,4-二噁烷(10mL)中的PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.074g,0.091mmol)以给出棕色悬浮液。添加乙酸钾(0.53g,5.4mmol)和双(频哪醇)二硼(0.460g,1.81mmol)。将得到的混合物在约100℃下加热过夜。通过柱分离想要的产物以给出(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.36g,64%):LC/MS(表1,方法s)R_t=1.85min;MS m/z 310(M+H)⁺。

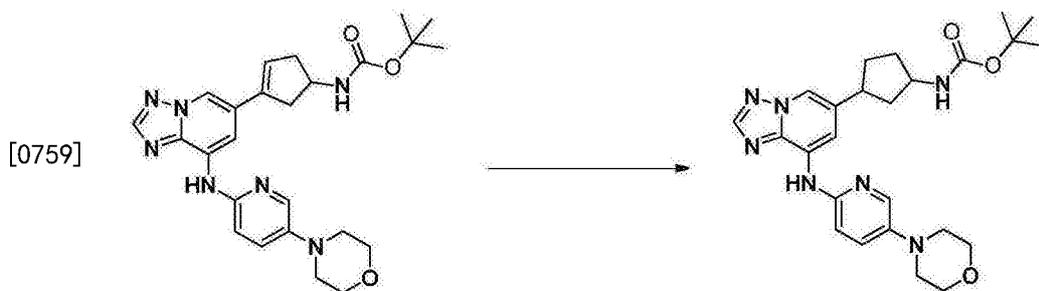
[0755] 步骤C: (3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0756]



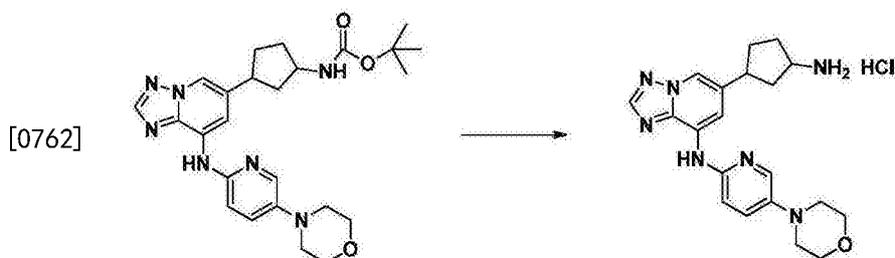
[0757] 在10mL微波反应小瓶中,将6-氯-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺(0.30g,0.91mmol)、(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.393g,1.27mmol)、PdCl₂(dppf)(0.066g,0.091mmol)和K₂CO₃(0.91mL,2.72mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的混合物加热至约130℃持续约3h。将该混合物冷却至室温并将DCM(150mL)添加到该溶液中。将该有机层用饱和的NaCl(3x50mL)洗涤。将该有机层经Na₂SO₄干燥、过滤并浓缩。将该粗产物通过制备型-TLC纯化以给出呈淡棕色固体的(3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.35g,66.3%):LC/MS(表1,方法m)R_t=1.77min;MS m/z 478(M+H)⁺。

[0758] 步骤D: (3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯



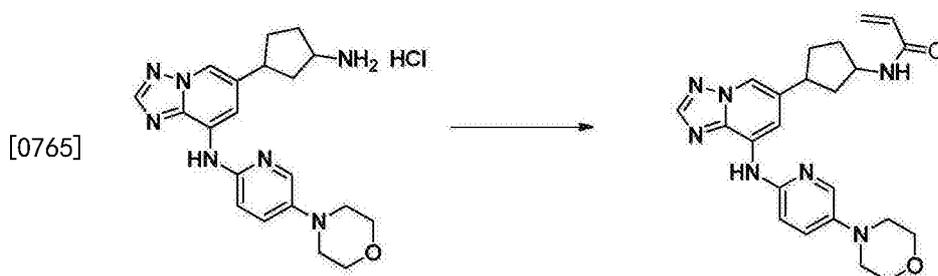
[0760] 将圆底烧瓶填充有(3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.350g,0.733mmol)在MeOH(100mL)中的溶液,随后添加10%Pd/C(0.050g,0.47mmol)。在室温下,将该悬浮液在氢气气氛下搅拌约1天。将该悬浮液过滤,并将该滤液在减压下浓缩以给出(3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(0.310g,88%):LC/MS(表1,方法m) $R_t=1.76\text{min}$;MS m/z 480 (M+H)⁺。

[0761] 步骤E:6-(3-氨基环戊基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺盐酸盐



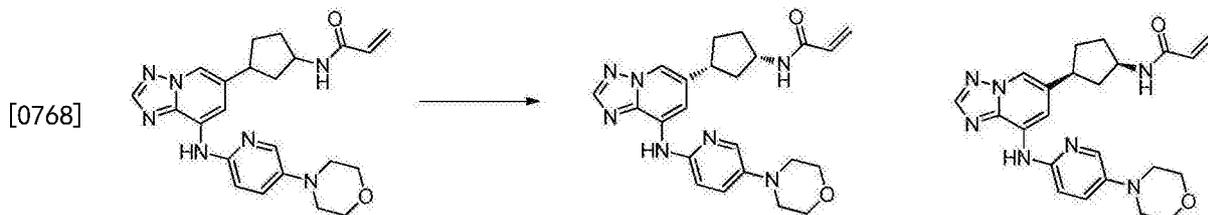
[0763] 将4M HCl(7mL,28.0mmol)在1,4-二噁烷中的溶液滴加到(3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(0.310g,0.646mmol)在THF(14mL)中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌约3h。在减压下去除溶剂以给出6-(3-氨基环戊基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺盐酸盐0.22g,81%):LC/MS(表1,方法n) $R_t=1.38\text{min}$;MS m/z 380 (M+H)⁺。

[0764] 步骤F:N-(3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺



[0766] 在约0℃下,将TEA(0.073mL,0.53mmol)滴加到6-(3-氨基环戊基)-N-(5-吗啉代吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺盐酸盐(0.219g,0.527mmol)在DCM(8mL)中的悬浮液中。将该溶液搅拌约10min。然后滴加丙烯酰氯(0.062g,0.68mmol)在DCM(1mL)中的溶液。将该混合物搅拌约20min并将这些溶剂在减压下去除。将该粗产物通过制备型-HPLC纯化以得到N-(3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺(0.17g,74%):LC/MS(表1,方法n) $R_t=1.56\text{min}$;MS m/z 434 (M+H)⁺。

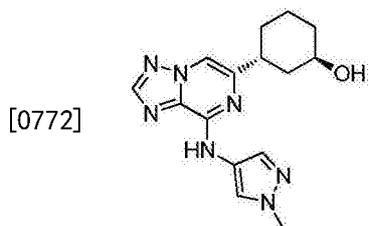
[0767] 步骤G: N-((1S,3R)-3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺和N-((1R,3S)-3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺



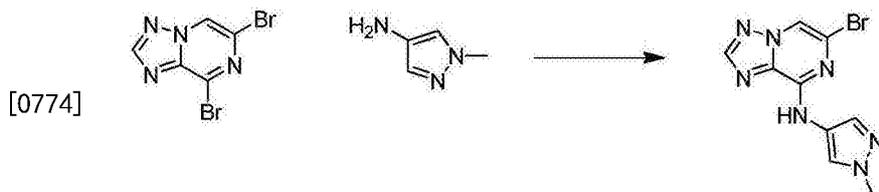
[0769] 将N-(3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺(0.160g,0.369mmol)通过手性制备型HPLC(表2,方法15)纯化以给出N-((1S,3R)-3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺(0.027g,17%,OR=负)。BTK酶 IC_{50} =B

[0770] 将剩余的混合物(0.035g,0.081mmol)通过手性制备型HPLC(表2,方法15)再纯化以给出N-((1R,3S)-3-(8-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环戊基)丙烯酰胺(0.024g,69%,OR=正):LC/MS(表1,方法m) R_t =1.49min;MS m/z 434(M+H)⁺。BTK酶 IC_{50} =A

[0771] 实例#10: (1R,3R)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环己醇

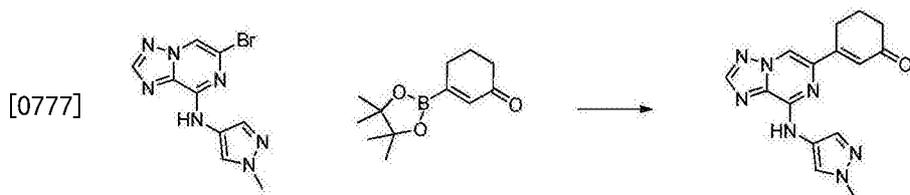


[0773] 步骤A: 6-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺



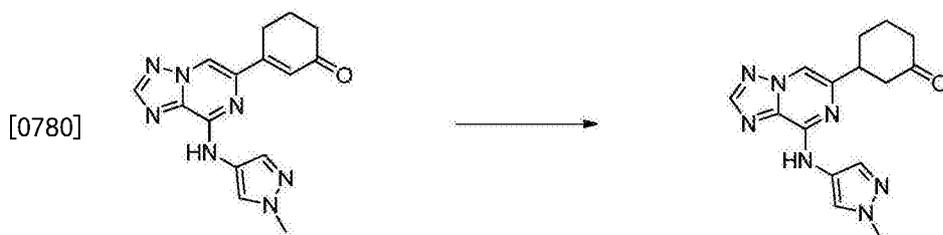
[0775] 将反应小瓶填充有6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶(10.38g,37.3mmol,方舟制药公司)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺(3.989g,41.1mmol,爱思特公司)、DMF(100mL)、和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(12.92mL,74.7mmol)。将该反应小瓶用氮冲洗,并加热至约100℃冲洗约90min。将该反应冷却至室温并且然后通过加料漏斗滴加至正在搅拌的水(200mL)中。将得到的悬浮液过滤,用THF洗涤,然后用1:1EtOAc/庚烷洗涤以提供6-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺(9.8g,87%):LC/MS(表1,方法b) R_t =1.66min;MS m/z 295(M+H)⁺。

[0776] 步骤B: 3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)环己基-2-烯酮



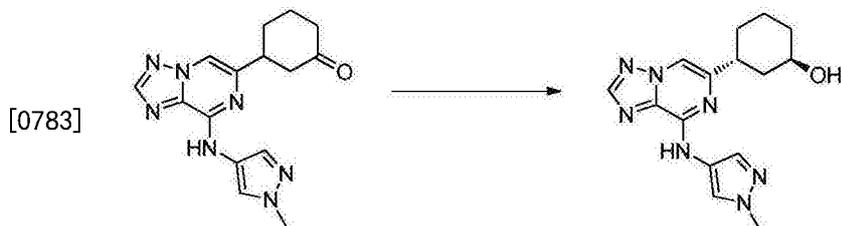
[0778] 将6-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺(1g, 3.40mmol)、叔-丁基3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环己基-2-烯酮(0.755g, 3.40mmol)、PdCl₂(dppf)(0.239g, 0.340mmol)和碳酸铯(3.32g, 10.20mmol)的混合物溶解于1,4-二噁烷(12mL)和水(4mL)中,并加热至约90℃持续约16h。将该混合物冷却至室温并添加水(5mL)至该溶液中。将该悬浮液过滤并用水(10mL)、庚烷(9mL)、和醚(6mL)洗涤。通过用0-10%MeOH/DCM洗脱的硅胶色谱法对剩余的固体进行纯化以提供呈淡黄色固体的3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)环己基-2-烯酮(0.9g, 2.91mmol, 86%产率):LC/MS(表1,方法h)R_t=1.47min;MS m/z 310(M+H)⁺。

[0779] 步骤C:3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)环己酮



[0781] 将圆底烧瓶填充有3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)环己基-2-烯酮(0.89g, 2.88mmol)在MeOH(2mL)中的溶液,随后添加10%Pd/C(0.612g, 0.575mmol)。在室温下,将该悬浮液在氢气气氛下搅拌约18h。将该悬浮液过滤,并将该滤液通过用0-8%MeOH/DCM洗脱的硅胶色谱法进行纯化以给出3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)环己酮(0.32g, 1.02mmol, 35%产率):LC/MS(表1,方法h)R_t=1.54min;MS m/z 312(M+H)⁺。

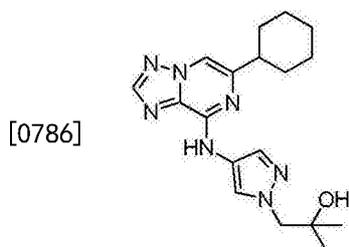
[0782] 步骤D:3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)环己酮



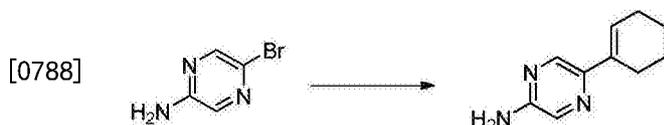
[0784] 将圆底烧瓶填充有3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)环己酮(0.32g, 1.028mmol)在THF(10.28mL)中的溶液并冷却至约-78℃。滴加L-Selectride(2.056ml, 2.056mmol)到该反应混合物中并在约-78℃下搅拌1h然后允许经4h加热至室温。通过添加水性饱和的氯化铵(5mL)淬灭该反应,然后用DCM(3x5mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。通过用0-10%MeOH/DCM洗脱的硅胶色谱法对该粗材料进行纯化以给出呈灰白色固体的3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-

基)环己醇(0.27g,84%产率):LC/MS(表1,方法h) $R_t=1.45\text{min}$;MS m/z 314 (M+H)⁺。将3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)环己醇(0.260g,0.369mmol)通过手性制备型HPLC(表2,方法16)进行纯化以给出(1R,3R)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)环己醇(0.08g,24%,OR=负)。CSF-1R酶 $IC_{50}=A$ 。

[0785] 实例#11:(1R,3R)-3-(8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-6-基)环己醇

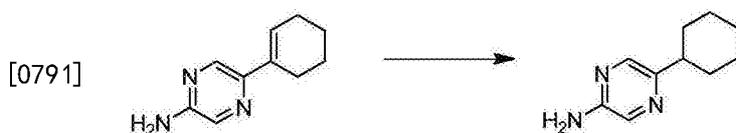


[0787] 步骤A:5-(环己-1-烯-1-基)吡嗪-2-胺



[0789] 将圆底烧瓶填充有5-溴吡嗪-2-胺(13.1g,75mmol,方舟制药公司)、2-(环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(15.7g,75mmol,康贝博克斯公司)和在1,4-二噁烷(229mL)和水(22.86mL)混合物中的三价磷酸钾(32g,151mmol)。将该反应混合物用氮除气约10min.同时加热至约50℃。添加Pd(PPh₃)₄(2.62g,2.26mmol)并将该反应混合物加热至约80℃持续约5h。将另外的Pd(PPh₃)₄(0.7mg)添加到该反应混合物中并在约80℃下搅拌过夜。将该反应物冷却至环境温度并在EtOAc和盐水(2x50mL)之间分段。将合并的有机部分经无水MgSO₄干燥,并通过硅胶塞过滤。将该溶剂在真空中浓缩。将该残余物吸收至约100mL的EtOAc和50mL庚烷中。收集沉淀的固体以给出5-(环己-1-烯-1-基)吡嗪-2-胺(8.6g,96%产率):LC/MS(表1,方法h) $R_t=1.78\text{min}$;MS m/z 176 (M+H)⁺。

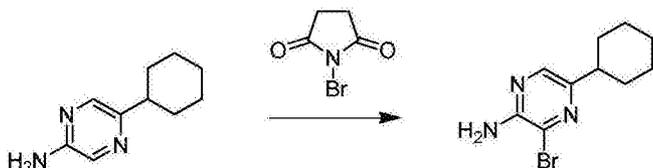
[0790] 步骤B:5-环己基吡嗪-2-胺



[0792] 将圆底烧瓶填充有10%Pd/C碳(3g,39.9mmol)和湿EtOAc(5mL)。将5-(环己-1-烯-1-基)吡嗪-2-胺(7g,39.9mmol)在EtOH(256mL)和乙酸(10.24mL)中的溶液添加到固定有氢气球的烧瓶中。将该反应用氢净化并在室温下搅拌约4h。将该反应混合物通过硅藻土(Celite®)垫过滤并在减压下去除这些溶剂。将得到的固体在EtOAc和饱和的水性NaHCO₃之间分段。将合并的有机部分经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过用0-80%EtOAc/庚烷洗脱的硅胶色谱法对该残余物进行纯化以提供5-环己基吡嗪-2-胺(1.4g,19%产率):LC/MS(表1,方法h) $R_t=1.78\text{min}$;MS m/z 178 (M+H)⁺。

[0793] 步骤C:3-溴-5-环己基吡嗪-2-胺

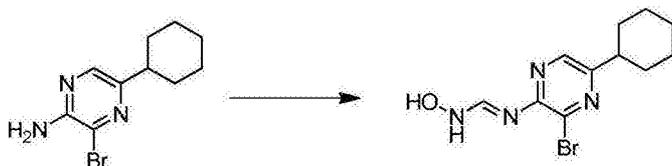
[0794]



[0795] 在圆底烧瓶中,将N-溴丁二酰亚胺(1.6g,9.08mmol)分批添加到5-环己基吡嗪-2-胺(1.4g,7.90mmol)在DMF(15mL)中的溶液中。将该反应在室温下搅拌约2h。通过添加冰冷的水(30mL)来淬灭该反应。将该反应在EtOAc和饱和的水性NaHCO₃之间分段,经无水MgSO₄干燥,通过硅胶垫过滤,并在减压下浓缩以给出3-溴-5-环己基吡嗪-2-胺(1.42g,49%产率):LC/MS(表1,方法h)R_t=2.35min;MS m/z 256,258(M+H)⁺。

[0796] 步骤D:(E)-N'-(3-溴-5-环己基吡嗪-2-基)-N-甲脒羟盐

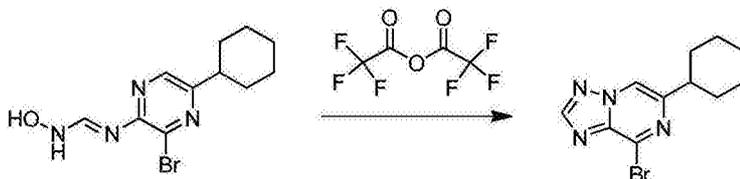
[0797]



[0798] 在圆底烧瓶中,将3-溴-5-环己基吡嗪-2-胺(1.2g,4.6mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(1.9mL,13.82mmol)中。将该混合物加热至约100℃持续约1h。将该溶剂在真空中浓缩以提供粗残余物。将该粗(E)-N'-(3-溴-5-环己基吡嗪-2-基)-N,N-二甲基甲脒盐(1.4g,4.61mmol)溶解于MeOH(12mL)中并用盐酸羟胺(0.45g,6.45mmol)处理。将该反应在室温下搅拌约4h。将该溶剂在减压下浓缩。将100mL水添加到剩余的残余物中,并通过添加1M水性NaOH将pH调整至9。将形成的固体过滤并收集以提供(E)-N'-(3-溴-5-环己基吡嗪-2-基)-N-甲脒羟盐(1.2g,78%产率):LC/MS(表1,方法h)R_t=2.42min;MS m/z=299,301(M+H)⁺。

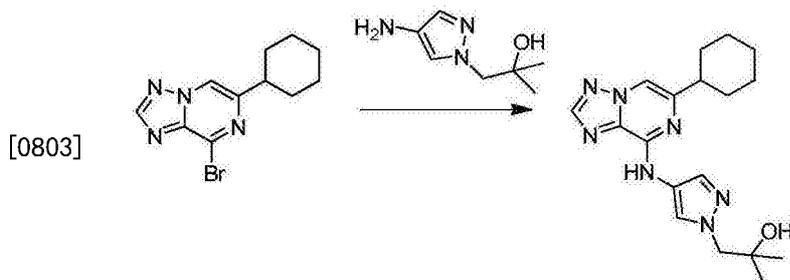
[0799] 步骤E:8-溴-6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪

[0800]



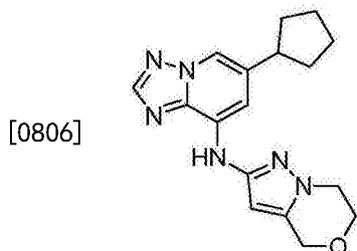
[0801] 向(E)-N'-(3-溴-5-环己基吡嗪-2-基)-N-甲脒羟盐(1.2g,4.03mmol)在MeCN(20mL)中的溶液中添加三氟乙酸酐(0.85mL,6.05mmol)并将该混合物在室温下搅拌约3h。将该反应混合物在1M NaOH和EtOAc之间分段。将合并的有机部分经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过用0-100%EtOAc/庚烷洗脱的硅胶色谱法对该残余材料进行纯化以提供8-溴-6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪(0.75g,61%产率):LC/MS(表1,方法h)R_t=2.31min;MS m/z=281,283(M+H)⁺。

[0802] 步骤F:1-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇

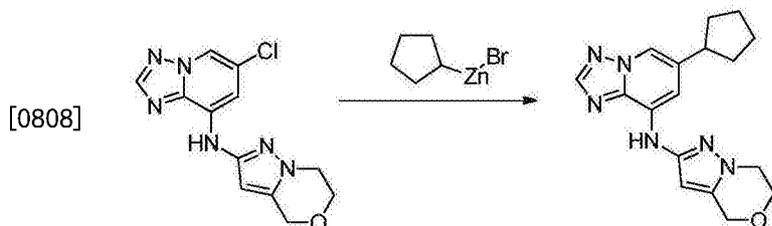


[0804] 将烧瓶填充有8-溴-6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶(0.05g,0.178mmol)、1-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(33.1mg,0.213mmol,制备#3)和在DMF(2mL)中的N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.046g,0.356mmol)。将该反应在100℃下搅拌12hr。将该反应物冷却至环境温度并通过制备型-HPLC(表1,方法u)纯化以给出呈白色固体的1-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(0.03g,48%产率):LC/MS(表1,方法v) $R_t=3.12\text{min}$;MS $m/z=356\text{ (M+H)}^+$ 。CSF-1R酶 $IC_{50}=A$

[0805] 实例#12:N-(6-环戊基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡啶[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺



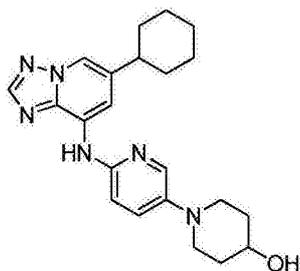
[0807] 步骤A:1-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇



[0809] 向N-(6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡啶[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺(0.07g,0.241mmol,实例4,步骤A)在1,4-二噁烷(2.4mL)中的溶液中通过注射器滴加0.5M环戊基溴化锌的THF溶液(2.9mL,1.45mmol,阿法埃莎(Alfa Aesar))。在添加Pd(dppf)Cl₂(0.019g,0.024mmol)之前,将该反应在氮下搅拌约5min。将该反应加热至85℃持续4h。将该反应物冷却至环境温度并在饱和的水性NaHCO₃和EtOAc(2x20mL)之间分段。将合并的有机部分经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过用0-100%EtOAc/庚烷洗脱的硅胶色谱法对该粗材料进行纯化以给出N-(6-环戊基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)-6,7-二氢-4H-吡啶[5,1-c][1,4]噁嗪-2-胺(0.036g,41%产率)。LC/MS(表1,方法h) $R_t=2.88\text{min}$;MS $m/z=325\text{ (M+H)}^+$ 。CSF-1R酶 $IC_{50}=A$

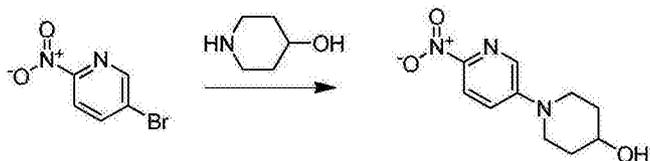
[0810] 实例#13:1-(6-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇

[0811]



[0812] 步骤A: 1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇

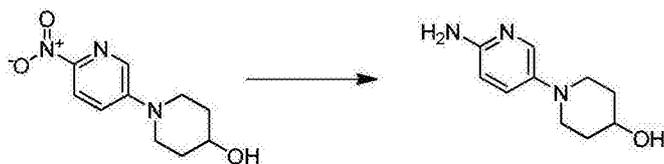
[0813]



[0814] 将圆底烧瓶填充有5-溴-2-硝基吡啶(4.0g, 19.7mmol)、4-羟基哌啶(2.4g, 23.6mmol)、和在DMSO(5mL)中的碳酸钾(5.5g, 39.4mmol)。将该反应在室温下搅拌约20h。过滤掉形成的固体并将剩余的滤液在减压下浓缩。将剩余的残余物用DCM研磨以提供1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(1.89g, 43%产率)。LC/MS(表1, 方法h) $R_t = 1.24\text{min}$; MS $m/z = 224$ (M+H)⁺。

[0815] 步骤B: 1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇

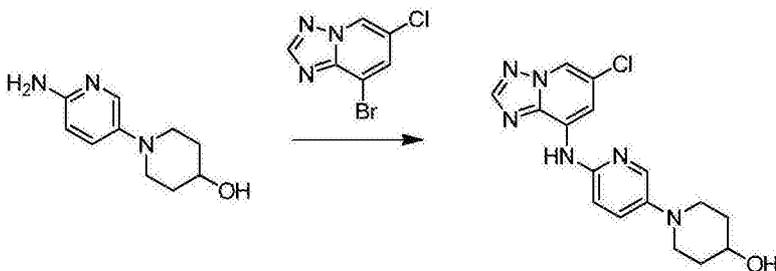
[0816]



[0817] 将不锈钢氢化器皿填充有1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(1.89g, 8.48mmol)和在MeOH(200mL)中的10%钯碳(0.541g, 0.509mmol)。在环境温度下, 将该混合物在用氢(约30psi)加压的Parr氢化器中摇动。约1h后, 将该反应混合物通过硅藻土(Celite®)垫过滤, 用过量MeOH洗涤。将该溶剂在真空中去除以提供1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(1.55g, 95%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.59 (dd, $J = 3.0, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.37 (dd, $J = 8.9, 0.7\text{Hz}$, 1H), 5.33 (bs, 2H), 4.62 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.54 (tq, $J = 8.3, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.62 (ddd, $J = 12.5, 10.0, 2.9\text{Hz}$, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H)。

[0818] 步骤C: 1-(6-((6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇

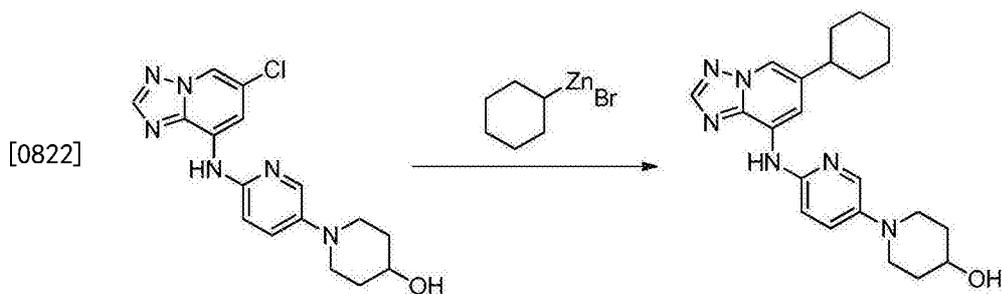
[0819]



[0820] 将圆底烧瓶填充有8-溴-6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶(1.1g, 4.70mmol, 实例1, 步骤A)、1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-4-醇(1.0g, 5.17mmol)、碳酸铯(3.1g, 9.41mmol)、和在

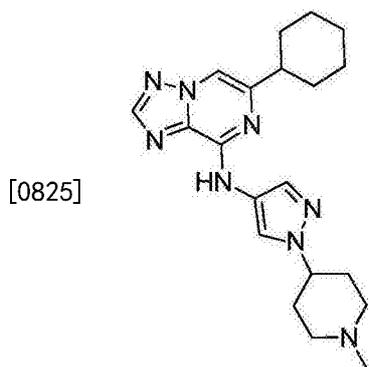
1,4-二噁烷 (50mL) 中的 Xantphos (0.16g, 0.282mmol, Strem)。在添加 Pd(OAc)₂ (0.03g, 0.14mmol) 之前, 将该反应混合物用氮进行鼓泡 15 分钟。将该反应加热至约 80°C 持续约 16h。将该反应物冷却至环境温度并将该溶剂在真空中去除。通过用 10-100% EtOAc/MeOH 洗脱的硅胶色谱法对该粗材料进行纯化以提供 1-(6-((6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇 1.1g, 64% 产率)。LC/MS (表1, 方法h) R_t = 1.75min; MS m/z = 345 (M+H)⁺。

[0821] 步骤D: 1-(6-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇

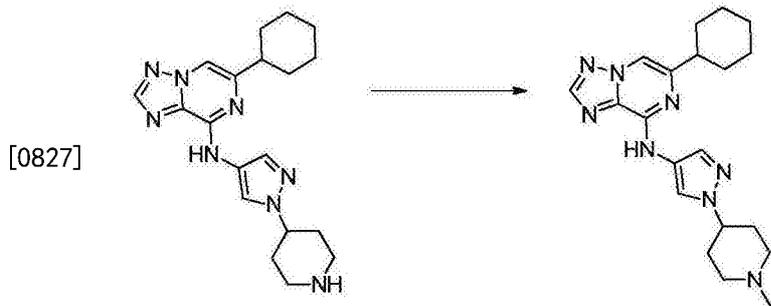


[0823] 将反应小瓶填充有在 1,4-二噁烷 (7.2mL) 中的 1-(6-((6-氯-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇 (0.25g, 0.73mmol)。在 THF (11.6mL, 5.80mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.05g, 0.07mmol) 中的环己基溴化锌溶液添加前, 将该小瓶用氮鼓泡。将该反应加热至约 85°C 持续约 1h。将该反应物冷却至环境温度并在 EtOAc 和水之间分段。将合并的有机部分用 1N 水性 NaOH 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将该粗材料经过制备型 HPLC (表1, 方法y) 纯化以给出 1-(6-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇 (0.01g, 11% 产率)。LC/MS (表1, 方法h) R_t = 2.21min; MS m/z = 393 (M+H)⁺。CSF-1R 酶 IC₅₀ = A

[0824] 实例#14: 6-环己基-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺

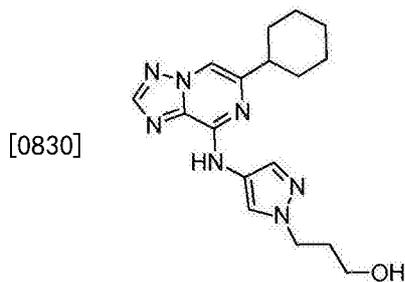


[0826] 步骤A: 6-环己基-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-8-胺

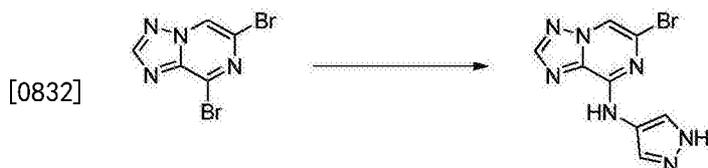


[0828] 将圆底烧瓶填充有6-环己基-N-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺、盐酸(0.40g,0.99mmol,表D1.1)、多聚甲醛(0.06g,1.98mmol)、乙酸(0.17mL,2.98mmol)、和在MeOH(9.93mL)中的三乙酰氧基硼氢化钠(0.21g,0.99mmol)。将该反应加热至约50℃持续约18h。将该反应物冷却至环境温度并将该溶剂在真空下去除。将该残余物在饱和的水性NaHCO₃(20mL)和DCM(2x20mL)之间分段。将合并的有机部分经MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该粗材料通过制备型HPLC(表2,方法20)纯化以给出6-环己基-N-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺(0.032g,9%产率)。LC/MS(表1,方法h)R_t=1.65min;MS m/z=381(M+H)⁺。CSF-1R酶IC₅₀=A

[0829] 实例#15:3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇

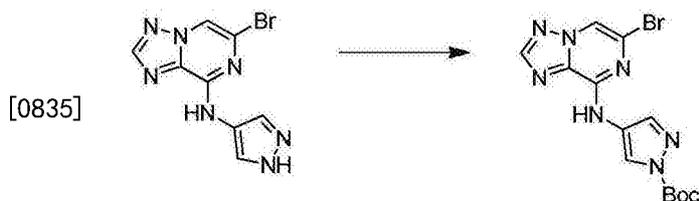


[0831] 步骤A:6-溴-N-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺



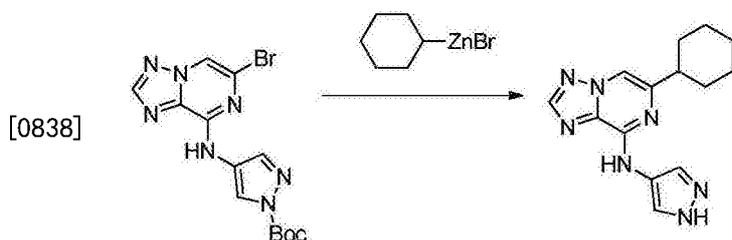
[0833] 向6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪(0.989g,3.56mmol,方舟制药公司)在DMF(18mL)中的溶液中添加DIEA(1.9ml,10.6mmol)和1H-吡唑-4-胺(0.44g,5.34mmol,康贝博克斯公司)。将该反应加热至约95℃持续约3h。将该反应物冷却至环境温度并将该溶剂在真空中去除。将剩余的残余物悬浮于H₂O(20mL)中并在室温下搅拌过夜。将得到的固体过滤,再次悬浮于EtOAc(20mL)中,并过滤以提供呈灰色固体的6-溴-N-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺(0.9g,90%产率)。LC/MS(表1,方法h)R_t=1.52min;MS m/z=280(M+H)⁺。

[0834] 步骤B:叔-丁基4-((6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-甲酸酯



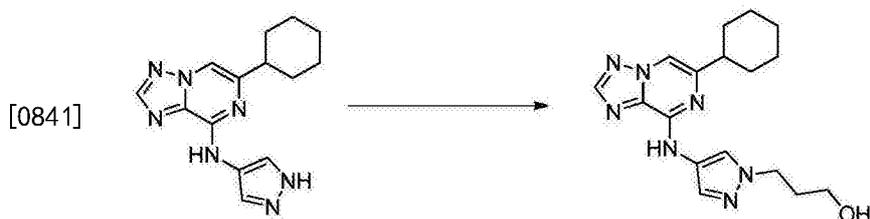
[0836] 向6-溴-N-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺(0.79g,2.8mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.03g,0.28mmol)、和TEA(0.59mL,4.26mmol)在DCM(19mL)中的溶液中添加Boc₂O(0.62g,2.84mmol)。将该混合物在室温下搅拌约4h。将该溶剂在真空中去除。通过用MeOH/DCM(0-3%)洗脱的硅胶色谱法对剩余的残余物进行纯化以提供呈白色固体的叔-丁基4-((6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-甲酸酯(0.72g,66%产率)。LC/MS(表1,方法h)R_t=2.23min;MS m/z=378(M-H)⁻。

[0837] 步骤C:6-环己基-N-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺



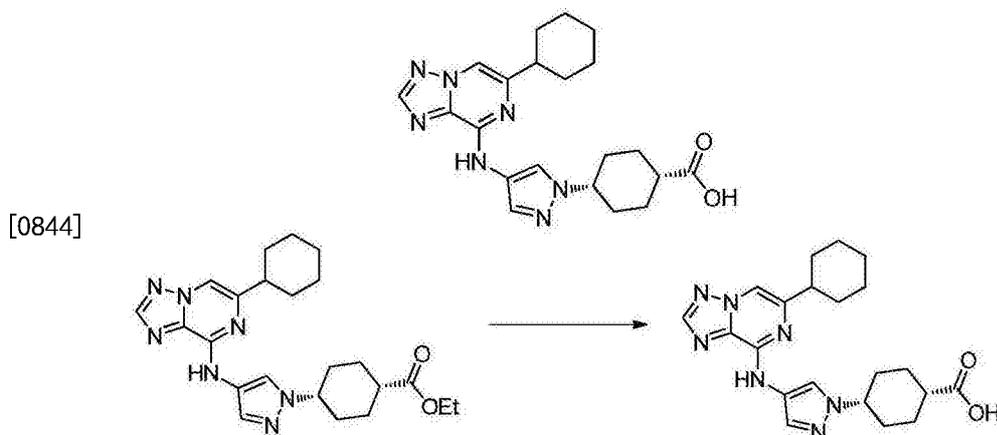
[0839] 将反应小瓶填充有在1,4-二噁烷(7.5mL)中的叔-丁基4-((6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-甲酸酯(0.72g,1.88mmol)。在THF(22mL,11.33mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.14g,0.19mmol)中的环己基溴化锌溶液添加前,将该小瓶用氮鼓泡约5min。将该反应加热至约75℃持续约30分钟。将该反应物冷却至环境温度并在DCM(3x40mL)和饱和的水性NaHCO₃(40mL)之间分段。将该合并的有机部分用MgSO₄干燥、过滤并且在减压下浓缩。通过用MeOH/DCM(0-10%)洗脱的硅胶色谱法对该粗材料进行纯化以给出6-环己基-N-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺(0.41g,77%产率)。LC/MS(表1,方法h)R_t=2.01min;MS m/z=284(M+H)⁺。

[0840] 步骤D:3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇



[0842] 将反应小瓶填充有6-环己基-N-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺(0.12g,0.43mmol)、K₂CO₃(0.08g,0.64mmol)、和在DMF(4.5mL)中的3-碘丙-1-醇(1mL,0.86mmol)。将该反应加热至90℃持续约16h。然后将另外的2当量的3-碘丙-1-醇(2mL,0.86mmol)添加到该反应中并持续在约90℃下搅拌约4h。将该反应物冷却至环境温度并通过制备型HPLC(表1,方法aa)纯化以给出呈灰白色固体的3-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇(0.04g,25%产率)。LC/MS(表1,方法h)R_t=1.97min;MS m/z=342(M+H)⁺。CSF-1R酶IC₅₀=A

[0843] 实例#16:顺式-4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己烷羧酸

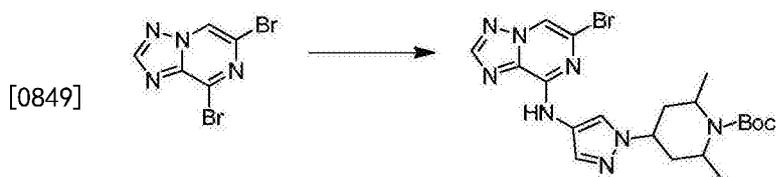


[0845] 向在MeOH(0.6mL)中的顺式-乙基4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己烷甲酸酯(0.05g,0.12mmol,表A.1.8)中的溶液中添加1N水性NaOH(0.25mL,0.25mmol)。将该反应在室温下搅拌约16h。将该溶剂在减压下浓缩,并将剩余的残余物通过制备型HPLC(表1,方法ab)纯化以提供呈灰白色固体的顺式-4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环己烷羧酸(0.018g,35%产率)。LC/MS(表1,方法h) $R_t=2.27\text{min}$;MS $m/z=410\text{ (M+H)}^+$ 。CSF-1R酶 $IC_{50}=A$

[0846] 实例#17:6-环己基-N-(1-((2R,4s,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺

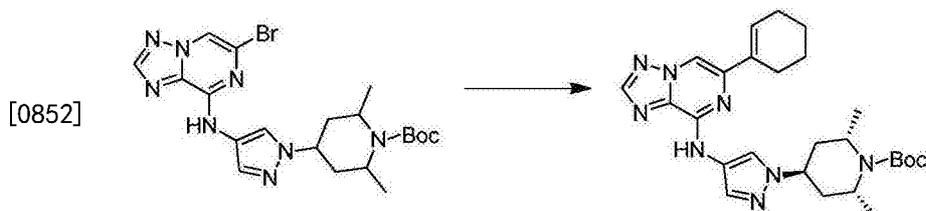


[0848] 步骤A:叔-丁基4-(4-((6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯



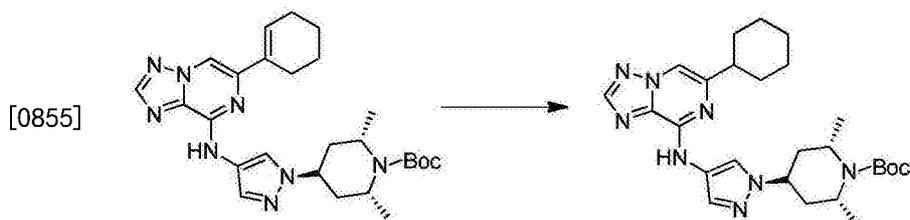
[0850] 向6,8-二溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪(1.54g,5.54mmol,方舟制药公司)在DMF(20mL)中的溶液中添加叔-丁基4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯(1.79g,6.10mmol,制备#10)、和DIEA(1.16mL,6.65mmol)。将该反应混合物加热至约100℃持续约14h。将该反应冷却至环境温度并在水(40mL)和EtOAc(3x40mL)之间分段。将合并的有机部分经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。将该残余物通过用EtOAc/石油醚(0-10%)洗脱的硅胶色谱法纯化以提供呈黄色固体的叔-丁基4-(4-((6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯(2.5g,92%产率)。LC/MS(表1,方法w) $R_t=1.50\text{min}$;MS $m/z=492\text{ (M+H)}^+$ 。

[0851] 步骤B: (2R,4s,6S)-叔-丁基4-(4-((6-(环己-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯



[0853] 将圆底烧瓶填充有在DMF (12mL) 和水 (9mL) 中的叔-丁基4-(4-((6-溴-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯 (2.4g, 4.88mmol)、2-(环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.220g, 5.86mmol, 方舟制药公司)、Na₂CO₃ (1.5g, 14.6mmol)、和Pd(Ph₃P)₄ (0.56g, 0.488mmol)。将该反应加热至约80℃持续约14h。将该反应冷却至环境温度并在水 (40mL) 和EtOAc (3x50mL) 之间分段。将合并的有机部分经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将该残余物通过用EtOAc/石油醚 (0-10%) 洗脱的硅胶色谱法进行纯化以提供外消旋产物。将该外消旋物经受制备型手性SFC (表2, 方法19) 以给出呈白色固体的 (2R,4s,6S)-叔-丁基4-(4-((6-(环己-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯 (0.71g, 29%产率)。LC/MS (表2, 方法19) R_t=3.12min; MS m/z=493 (M+H)⁺。

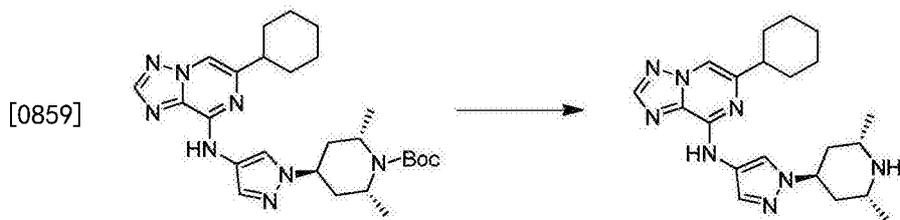
[0854] 步骤C: (2R,4r,6S)-叔-丁基4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯



[0856] 向 (2R,6S)-叔-丁基4-(4-((6-(环己-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯 (200mg, 0.41mmol) 在MeOH (5mL)、THF (5mL)、和AcOH (0.25mL) 的混合物中的溶液中添加10%Pd/C (216mg, 2.03mmol)。在室温下, 在氢气气氛下, 将该反应搅拌约16hr。将该反应混合物通过硅藻土 (Celite®) 垫进行过滤, 并在减压下浓缩以提供呈白色固体的 (2R,6S)-叔-丁基4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯 (170mg, 85%产率)。

[0857] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 8H), 1.91-1.95 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.37-1.29 (m, 2H)。

[0858] 步骤D: 6-环己基-N-(1-((2R,4s,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺



[0860] 向 (2R,4s,6S)-叔-丁基4-(4-((6-环己基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2,6-二甲基哌啶-1-甲酸酯 (170mg, 0.344mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液中添加TFA (5mL, 64.9mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌约2h。将该反应在室温下搅拌约16h。将该溶剂在减压下浓缩并将剩余的残余物在DCM和饱和的水性NaHCO₃之间分段。将该有机部分经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将得到的固体从EtOAc (2mL) 再结晶以提供呈白色固体的6-环己基-N-(1-((2R,4s,6S)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-8-胺 (52mg, 39%产率)。LC/MS (表1, 方法w) R_t=2.69min; MS m/z = 395 (M+H)⁺。CSF-1R酶IC₅₀=A。