



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107108653 B

(45)授权公告日 2019.04.09

(21)申请号 201580058944.7

(22)申请日 2015.09.02

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107108653 A

(43)申请公布日 2017.08.29

(30)优先权数据

2014-177969 2014.09.02 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.04.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2015/074935 2015.09.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/035814 JA 2016.03.10

(73)专利权人 日本新药株式会社

地址 日本京都府

(72)发明人 柴佳伸 秋山聪志

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 张佳鑫 金明花

(51)Int.Cl.

C07D 513/04(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

A61P 17/14(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 37/06(2006.01)

A61P 37/08(2006.01)

A61P 43/00(2006.01)

审查员 李军勇

权利要求书14页 说明书88页

(54)发明名称

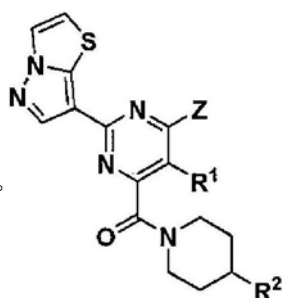
吡唑并噻唑化合物及医药

抑制作用等。

(57)摘要

本发明的目的在于提供一种具有优异的JAK1抑制作用的化合物。作为本发明,可例举例如以下述通式[1]表示的吡唑并噻唑化合物或其

药学上可接受的盐。

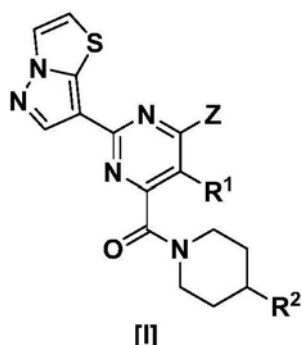


[1]

本发

明化合物具有JAK1抑制活性。此外,本发明化合物因为具有JAK1抑制活性,所以具有免疫抑制作用(例如类风湿性关节炎、炎性肠病、银屑病、血管炎)、抗炎症作用(例如支气管哮喘、慢性阻塞性肺病、嗜酸性粒细胞性鼻窦炎、鼻息肉)、增殖

1. 以下述通式[1]表示的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其水合物，
[化1]



式中，

R¹表示氢、C1～6烷基或C1～6烷氧基，

Z表示-OR³或-NR⁴R⁵，

所述R³表示C1～6烷基、被C3～6环烷基取代的C1～6烷基、C3～6环烷基、苯基或吡啶基，

所述R⁴表示氢或C1～6烷基，

所述R⁵表示C1～6烷基、C3～6环烷基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、哌啶基或吡咯烷基，

R⁵中所述的C1～6烷基可以被选自下组 (1)～(5) 的1个或2个基团取代：

(1) 羟基、

(2) C1～6烷氧基和二氟C1～6烷氧基、

(3) C3～6环烷基、被(二氟C1～6烷氧基)C1～6烷基取代的C3～6环烷基和被C1～6烷氧基C1～6烷基取代的C3～6环烷基、

(4) 可以被(二氟C1～6烷氧基)C1～6烷基取代的氮杂环丁烷基和四氢吡喃基、以及

(5) 被氟取代的苯基和被C1～6烷氧基取代的苯基，

R⁵中所述的C3～6环烷基可以被选自下组 (1)～(3) 的1个或2个基团取代：

(1) 羟基、

(2) C1～6烷氧基和二氟C1～6烷氧基、以及

(3) 腈基，

R⁵中所述的氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、哌啶基或吡咯烷基可以被选自下组 (1)～(3) 的任意1个基团取代：

(1) C1～6烷基、

(2) C1～6烷基羰基、以及

(3) C1～6烷氧基羰基，

R²表示羟基或-NHR⁸，

所述R⁸表示异噻唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、被氟原子取代的吡啶基、被C1～6烷基取代的异噻唑基、-COL¹、-COOL²或-SO₂L³，

所述L¹是选自下组 (1)～(5) 的任意1个基团：

(1) C1～6烷基、二氟C1～6烷基和被C1～6烷氧基取代的C1～6烷基、

(2) C3～6环烷基、

(3) 苯基、

(4) 吡啶基、噻吩基、以及

(5) 二C1~6烷基氨基和C3~6环烷基氨基，

所述L²是选自下组 (1) ~ (3) 的任意1个基团：

(1) C1~6烷基、一氟C1~6烷基、二氟C1~6烷基、三氟C1~6烷基和被C1~6烷氧基取代的C1~6烷基、

(2) C3~6环烷基、以及

(3) 二C1~6烷基氨基C1~6烷基，

所述L³表示C1~6烷基或C3~6环烷基。

2. 如权利要求1所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其水合物，其中，R¹是氢。

3. 如权利要求2所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其水合物，其中，Z是-NR⁴R⁵，

所述R⁴是氢，

所述R⁵是C1~6烷基或C3~6环烷基，

R⁵中所述的C1~6烷基可以被选自下组 (1) ~ (3) 的1个基团取代：

(1) 羟基、

(2) C1~6烷氧基、以及

(3) C3~6环烷基，

R⁵中所述的C3~6环烷基可以被选自下组 (1) ~ (2) 的1个基团取代：

(1) 羟基、以及

(2) C1~6烷氧基，

R²是羟基或-NHR⁸，

所述R⁸是异噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、被氟原子取代的吡啶基、被C1~6烷基取代的异噁唑基、-COL¹或-COOL²，

所述L¹是选自下组 (1) ~ (4) 的任意1个基团：

(1) C1~6烷基、二氟C1~6烷基和被C1~6烷氧基取代的C1~6烷基、

(2) C3~6环烷基、

(3) 苯基、以及

(4) 吡啶基、噻吩基，

所述L²是C1~6烷基、一氟C1~6烷基、二氟C1~6烷基、三氟C1~6烷基、被C1~6烷氧基取代的C1~6烷基或C3~6环烷基。

4. 如权利要求3所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其水合物，其中，

R⁵是C1~6烷基、被羟基取代的C1~6烷基、被环丙基取代的C1~6烷基或被C1~6烷氧基取代的C1~6烷基，

R²是-NHR⁸。

5. 如权利要求3所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其水合物，其中，

R⁵是碳数为2个~6个的烷基或被环丙基取代的C1~6烷基，

R²是-NHR⁸，

R⁸是-COL¹或-COOL²，

所述L¹是碳数为2个~6个的烷基或环丙基,

所述L²是C1~6烷基或环丙基。

6. 如权利要求1所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其水合物,其中,吡唑并噻唑化合物是下述(1)~(135)中任一项所述的化合物:

(1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(2) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙酰胺、

(3) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(4) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙酰胺、

(5) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(6) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙酰胺、

(7) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(8) N-[1-({6-[(1-{(二氟甲氧基)甲基}环丙基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(9) N-[1-({6-[(1-{(二氟甲氧基)甲基}环丁基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(10) N-[1-({6-[(1-{(二氟甲氧基)甲基}环戊基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(11) N-[1-({6-[(4-{(二氟甲氧基)甲基}四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(12) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(13) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙酰胺、

(14) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(15) N-[1-({6-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(16) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(17) N-(1-{[6-{[(2S)-1-(二氟甲氧基)丙烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(18) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-

7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基)-2,2-二氟乙酰胺、

(19) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-甲氧基环戊基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺、

(20) [6-{[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮、

(21) (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸1-氟-2-甲基丙烷-2-基酯、

(22) (1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(23) [6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮、

(24) (1-{[6-{[(2R)-3-甲基丁烷-2-基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(25) (1-{[6-{[(2S)-3-甲基丁烷-2-基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(26) (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(27) (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸乙酯、

(28) (1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙烷-2-基酯、

(29) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 苯甲酰胺、

(30) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 吡啶-3-羧酰胺、

(31) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 噻吩-2-羧酰胺、

(32) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基] (甲基) 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺、

(33) 1-环丙基-3-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 脲、

(34) [6-{[(1S)-1-环丙基乙基] (甲基) 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] [4-(嘧啶-2-基氨基) 哌啶-1-基] 甲酮、

(35) N-(1-{[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺、

(36) N-[1-([6-[(1-甲基环丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基] 环丙烷羧酰胺、

(37) N-[1-([6-[(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基] 环丙烷羧酰胺、

(38) (1-{{6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

(39) (1-{{6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸乙酯、

(40) (1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙烷-2-基酯、

(41) N-(1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基}(甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)苯甲酰胺、

(42) N-(1-{{6-(环丙基甲氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(43) N-[1-{{6-[(3,3-二甲基丁烷-2-基)氧基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺、

(44) N-(1-{{6-(环丁氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(45) N-(1-{{6-(环戊氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(46) N-(1-{{6-{{(1R)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(47) N-[1-{{6-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺、

(48) [6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-(1,2-噁唑-3-基氨基)哌啶-1-基]甲酮、

(49) [6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-(1,3-噁唑-2-基氨基)哌啶-1-基]甲酮、

(50) [6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)氨基]哌啶-1-基]甲酮、

(51) N-(1-{{6-{{(2S)-1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(52) [6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基](4-羟基哌啶-1-基)甲酮、

(53) (1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

(54) (1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙烷-2-基酯、

(55) [1-{{6-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

(56) [6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基](4-羟基哌啶-1-基)甲酮、

(57) (1-{{6-{{(2S)-1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]

噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(58) [1-({6-[(3,3-二甲基丁烷-2-基) 氧基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、

(59) (1-{{6-(环丁氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(60) N-(1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 甲磺酰胺、

(61) N-(1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 环丙磺酰胺、

(62) N-(1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 乙磺酰胺、

(63) N-(1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基)-2-甲基丙酰胺、

(64) N-(1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基)-2,2-二氟乙酰胺、

(65) (1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸乙酯、

(66) [6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基][4-(吡啶-2-基氨基) 哌啶-1-基] 甲酮、

(67) (1-{{6-{{(1R)-1-环丙基乙基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸乙酯、

(68) [6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基][4-(1,3-噻唑-2-基氨基) 哌啶-1-基] 甲酮、

(69) [6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基][4-(嘧啶-2-基氨基) 哌啶-1-基] 甲酮、

(70) [1-({6-[(2-甲基丁烷-2-基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、

(71) (4-羟基哌啶-1-基) [6-(戊烷-3-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 甲酮、

(72) (1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙酯、

(73) (1-{{6-{{(1R)-1-环丙基乙基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙酯、

(74) (1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙酯、

(75) (1-{{6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙酯、

(76) (1-{{6-{{(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙酯、

(77) [1-({6-[(2,2-二甲基丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、

(78) (1-{[6-[((1R)-1-环丙基乙基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2-甲氧基乙酯、

(79) (1-{[6-[((1S)-1-环丙基乙基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2-甲氧基乙酯、

(80) (1-{[6-[((2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2-甲氧基乙酯、

(81) (1-{[6-[((2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2-甲氧基乙酯、

(82) N-(1-{[6-[((1R)-1-环丙基乙基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺、

(83) N-(1-{[6-[((2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺、

(84) [1-({6-[[1-(甲氧基甲基) 环丙基] 甲基] (甲基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、

(85) (1-{[6-[((1R)-1-环丙基乙基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2,2-二氟乙酯、

(86) (1-{[6-[((2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2,2-二氟乙酯、

(87) (1-{[6-[((1S)-1-环丙基乙基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2,2-二氟乙酯、

(88) (1-{[6-[((2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2,2-二氟乙酯、

(89) (1-{[6-[((2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯、

(90) (1-{[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2-甲氧基乙酯、

(91) (1-{[6-[((2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2-(二甲基氨基) 乙酯、

(92) (1-{[6-[((1R)-1-环丙基乙基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯、

(93) (1-{[6-[((2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯、

(94) 2-甲氧基-N-(1-{[6-(戊烷-3-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 乙酰胺、

(95) N-(1-{[6-(2-乙基丁氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺、

(96) (1-{[6-(戊烷-3-基氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基}

哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(97) (1-([6-(戊烷-3-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(98) N-[1-([6-[(2-乙基丁基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基] 环丙烷羧酰胺、

(99) N-(1-([6-(戊烷-3-基氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺、

(100) [1-([6-[(甲基(戊烷-3-基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、

(101) (1-([6-([[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] (甲基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(102) N-(1-([6-(2-乙基丁氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基) 丙酰胺、

(103) N-(1-([6-([[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] (甲基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基) 丙酰胺、

(104) N-[1-([6-[(甲基(戊烷-3-基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基] 丙酰胺、

(105) [6-([[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] {4-[(3-氟吡啶-2-基) 氨基] 哌啶-1-基} 甲酮、

(106) N-[1-([6-[(2-甲氧基-2-甲基丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基] 丙酰胺、

(107) (4-羟基哌啶-1-基) {6-[(甲基(戊烷-3-基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 甲酮、

(108) N-(1-([6-([[(2R)-3-甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基) 丙酰胺、

(109) N-(1-([6-([[(2R)-3-甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺、

(110) N-(1-([6-([[(2S)-3-甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺、

(111) N-(1-([6-(戊烷-3-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺、

(112) [1-([6-[(2S)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、

(113) [1-([6-[(2R)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、

(114) N-[1-([6-[(1-甲基环丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] 羰基) 哌啶-4-基] 丙酰胺、

(115) [6-([[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 哌啶-4-基] {4-[(5-氟吡啶-2-基) 氨基] 哌啶-1-基} 甲酮、

(116) 2-甲基-N-[1-({6-[(2-甲基丁烷-2-基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 丙酰胺、

(117) N-[1-({6-[(2S)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 丙酰胺、

(118) [1-({6-[叔丁基(甲基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、

(119) (1-{{6-{{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸环丙酯、

(120) (1-{{6-((叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸环丙酯、

(121) 2,2-二氟-N-(1-{{6-{{[(2R)-3-甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 乙酰胺、

(122) 3-[1-({6-[(2,2-二甲基丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基]-1,1-二甲基脲、

(123) 3-(1-{{6-{{[(1R)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基)-1,1-二甲基脲、

(124) [1-({6-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸丙烷-2-基酯、

(125) [1-({6-[(二环丙基甲基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、

(126) (1-{{6-苯氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(127) 4-{{6-({4-[(甲氧基羰基) 氨基] 哌啶-1-基} 羰基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 氨基] 哌啶-1-羧酸叔丁酯、

(128) (1-{{6-((哌啶-4-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(129) [1-({6-[(1-氰基环丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、

(130) (1-{{6-{{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(131) (1-{{6-{{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(132) [1-({6-[(2S)-丁烷-2-基氨基]-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、

(133) (1-{{6-{{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-乙氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(134) (1-{{6-{{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-乙氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(135) (1-{{2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)-6-(吡啶-3-基氧基) 嘧啶-4-基} 羰基

基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯。

7. 如权利要求1所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其水合物,其中,吡唑并噻唑化合物是下述(1)~(58)中任一项所述的化合物:

(1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(2) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(3) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(4) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(5) N-[1-({6-[(1-{(二氟甲氧基)甲基}环丙基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(6) N-[1-({6-[(1-{(二氟甲氧基)甲基}环丁基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(7) N-[1-({6-[(1-{(二氟甲氧基)甲基}环戊基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(8) N-[1-({6-[(4-{(二氟甲氧基)甲基}四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(9) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(10) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(11) N-[1-({6-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(12) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(13) N-(1-{[6-{[(2S)-1-(二氟甲氧基)丙烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(14) (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

(15) (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸乙酯、

(16) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)苯甲酰胺、

(17) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(18) (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙烷-2-基酯、

(19) N-(1-{{6-(环丙基甲氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(20) N-[1-{{6-[(3,3-二甲基丁烷-2-基)氧基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺、

(21) N-(1-{{6-(环丁氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(22) N-[1-{{6-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺、

(23) [6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-(1,3-噻唑-2-基氨基)哌啶-1-基]甲酮、

(24) N-(1-{{6-{{(2S)-1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(25) (1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

(26) (1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙烷-2-基酯、

(27) [1-{{6-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

(28) [6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-羟基哌啶-1-基]甲酮、

(29) (1-{{6-{{(2S)-1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

(30) [1-{{6-[(3,3-二甲基丁烷-2-基)氧基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

(31) (1-{{6-(环丁氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

(32) N-(1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)环丙磺酰胺、

(33) N-(1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)乙磺酰胺、

(34) (1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸乙酯、

(35) [6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-(吡啶-2-基氨基)哌啶-1-基]甲酮、

(36) (1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙酯、

(37) N-(1-{{6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺、

(38) (1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-

4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2-二氟乙酯、

(39) (1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2-二氟乙酯、

(40) (1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯、

(41) (1-{[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2-甲氧基乙酯、

(42) (1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙酯、

(43) (1-{[6-{[(1R)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯、

(44) (1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯、

(45) (1-{[6-(戊烷-3-基氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

(46) N-[1-({6-[(2-乙基丁基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺、

(47) N-(1-{[6-(戊烷-3-基氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

(48) [1-({6-[(2S)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

(49) [1-({6-[(2R)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

(50) N-[1-({6-[(1-甲基环丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]丙酰胺、

(51) [1-({6-[叔丁基(甲基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

(52) (1-{[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸环丙酯、

(53) [1-({6-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸丙烷-2-基酯、

(54) [1-({6-[(1-氰基环丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

(55) [1-({6-[(2S)-丁烷-2-基氨基]-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

(56) (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-乙氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

(57) (1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-乙氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

(58) (1-([2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)-6-(吡啶-3-基氧基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯。

8. 如权利要求1所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其水合物, 其中, 吡唑并噻唑化合物是下述(1)~(8)中任一项所述的化合物:

(1) N-(1-([6-([(1S)-1-环丙基乙基] 氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺、

(2) N-(1-([6-([(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺、

(3) (1-([6-([(1S)-1-环丙基乙基] 氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(4) (1-([6-([(1S)-1-环丙基乙基] 氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸乙酯、

(5) N-(1-([6-([(1S)-1-环丙基乙基] (甲基) 氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺、

(6) (1-([6-([(1S)-1-环丙基乙基] 氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙烷-2-基酯、

(7) [1-([6-([(2S)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、

(8) [1-([6-([(2R)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯。

9. 医药组合物, 其含有权利要求1~8中任一项所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其水合物作为有效成分。

10. JAK1抑制剂, 其含有权利要求1~8中任一项所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其水合物作为有效成分。

11. 炎症性疾病的治疗剂, 其含有权利要求1~8中任一项所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其水合物作为有效成分。

12. 如权利要求11所述的治疗剂, 其中, 炎症性疾病是特应性皮炎、湿疹、支气管哮喘、嗜酸性粒细胞性肺炎、慢性阻塞性肺病、过敏性鼻炎、嗜酸性粒细胞性鼻窦炎、鼻息肉、强直性脊柱炎或嗜酸性粒细胞性食管炎。

13. 自身免疫性疾病的治疗剂, 其含有权利要求1~8中任一项所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其水合物作为有效成分。

14. 如权利要求13所述的治疗剂, 其中, 自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、幼年型关节炎、卡斯特曼病、全身性红斑狼疮、斯耶格伦综合征、炎性肠病、银屑病、硬皮病、干眼症、大动脉炎、巨细胞动脉炎、显微镜下多血管炎、肉芽肿性多血管炎、嗜酸性肉芽肿性多血管炎或视神经脊髓炎。

15. 增殖性疾病的治疗剂, 其含有权利要求1~8中任一项所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其水合物作为有效成分。

16. 如权利要求15所述的治疗剂, 其中, 增殖性疾病是实体癌、血液癌、淋巴系统恶性肿瘤、骨髓增殖性疾病、多发性骨髓瘤、肺纤维化或嗜酸性粒细胞增多症。

17. 糖尿病肾病、斑秃、骨髓移植排异或脏器移植排异的治疗剂,其含有权利要求1~8中任一项所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其水合物作为有效成分。

吡唑并噻唑化合物及医药

技术领域

[0001] 本发明涉及含有新型的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物作为有效成分的医药组合物。

背景技术

[0002] 酪氨酸激酶是将蛋白质的酪氨酸残基特异性地磷酸化的酶,在细胞内信号传导系统中起着重要的作用,参与细胞的生存、分化、增殖、分泌等广泛的生物学机能。作为与细胞因子信号传导相关的细胞内酪氨酸激酶,已知两面神激酶(Janus Kinase,也称为JAK)家族。JAK家族中存在JAK1、JAK2、JAK3、酪氨酸激酶2(Tyrosine Kinase 2,也称为Tyk2)4种酶。通过细胞因子与细胞因子受体结合,JAK被磷酸化,将受体的酪氨酸残基磷酸化。然后,细胞内存在的信号传导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription,也称为STAT)与被磷酸化的受体的酪氨酸残基缔合,STAT的酪氨酸残基通过JAK被磷酸化。认为被磷酸化的STAT形成二聚体,转移至核内,作为转录因子诱导目标基因的转录活化,引起细胞的活化。JAK/STAT系统是免疫活性细胞中的细胞因子的最主要的细胞内信号传导系统(非专利文献1),通过4种JAK与7种STAT的组合,能进行约40种细胞因子的信号传导,因此认为,细胞因子产生的异常和细胞因子信号传导的异常不仅与自身免疫性疾病、过敏等各种免疫疾病和炎症疾病有关,而且与癌症等具有多种不同病理的疾病有很大关联。这些抑制JAK/STAT系统活化的化学物质作为这些疾病的新的治疗药受到关注,事实上,JAK抑制剂作为骨髓纤维化、真性红细胞增多症和类风湿性关节炎的治疗药已经在美国和日本等被认可。此外,也期待对其它自身免疫性疾病(例如牛皮癣关节炎、幼年型关节炎、卡斯特曼病、全身性红斑狼疮、斯耶格伦综合征、多发性硬化症、炎性肠病、贝切特病、重症肌无力、I型糖尿病、免疫球蛋白肾病、自身免疫性甲状腺病、银屑病、硬皮病、狼疮性肾炎、干眼症、血管炎(例如大动脉炎、巨细胞动脉炎、显微镜下多血管炎、肉芽肿性多血管炎、嗜酸性肉芽肿性多血管炎)、皮肤肌炎、多肌炎、视神经脊髓炎)、炎症性疾病(例如特应性皮炎、接触性皮炎、湿疹、瘙痒症、食物过敏、支气管哮喘、嗜酸性粒细胞性肺炎、慢性阻塞性肺病、过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎、嗜酸性粒细胞性鼻窦炎、鼻息肉、过敏性结膜炎、骨关节炎、强直性脊柱炎、川崎病、伯格氏病、结节性多动脉炎、IgA血管炎)、增殖性疾病(例如实体癌、血液癌、淋巴系统恶性肿瘤、骨髓增殖性疾病、多发性骨髓瘤、肺纤维化、嗜酸性粒细胞增多症)、突发性聋、糖尿病肾病、斑秃、骨髓移植排异或脏器移植排异等的治疗效果,现在,上述疾病中的一些疾病首先在日本、并且也在美国和欧洲实施了临床试验。

[0003] 各种生物学研究表明,其中的JAK1具有与多种细胞因子的信号传导相关的重要作用(参照非专利文献2、3、4),这就表示JAK1抑制剂对于例如自身免疫性疾病:牛皮癣关节炎(例如参照非专利文献5)、幼年型关节炎(例如参照非专利文献6)、卡斯特曼病(例如参照非专利文献6)、全身性红斑狼疮(例如参照非专利文献7)、斯耶格伦综合征(例如参照非专利文献8)、多发性硬化症(例如参照非专利文献9)、炎性肠病(例如参照非专利文献10)、贝切特病(例如参照非专利文献11)、重症肌无力(例如参照非专利文献12)、I型糖尿病(例如参

照非专利文献9)、免疫球蛋白肾病(例如参照非专利文献13)、自身免疫性甲状腺病(例如参照非专利文献14)、银屑病(例如参照非专利文献15)、硬皮病(例如参照非专利文献16)、狼疮性肾炎(例如参照非专利文献17)、干眼症(例如参照非专利文献18)、血管炎(例如参照非专利文献19、20、21、22、23)、皮肤肌炎(例如参照非专利文献24)、多肌炎(例如参照非专利文献24)、视神经脊髓炎(例如参照非专利文献25)、炎症性疾病:特应性皮炎(例如参照非专利文献26)、接触性皮炎(例如参照非专利文献27)、湿疹(例如参照非专利文献28)、瘙痒症(例如参照非专利文献29)、食物过敏(例如参照非专利文献30)、支气管哮喘(例如参照非专利文献31)、嗜酸性粒细胞性肺炎(例如参照非专利文献32)、慢性阻塞性肺病(例如参照非专利文献33)、过敏性鼻炎(例如参照非专利文献31)、慢性鼻窦炎(例如参照非专利文献34)、嗜酸性粒细胞性鼻窦炎、鼻息肉(例如参照非专利文献35)、过敏性结膜炎(例如参照非专利文献36)、骨关节炎(例如参照非专利文献37)、强直性脊柱炎(例如参照非专利文献6)、川崎病(例如参照非专利文献38)、伯格氏病(例如参照非专利文献39)、结节性多动脉炎(例如参照非专利文献40)、IgA血管炎(例如参照非专利文献41)等、增殖性疾病:实体癌、血液癌、淋巴系统恶性肿瘤、骨髓增殖性疾病、多发性骨髓瘤(例如参照非专利文献42、43、44)、突发性聋(例如参照非专利文献45)、糖尿病肾病(例如参照非专利文献46)、斑秃(例如参照非专利文献47)、骨髓移植排异或脏器移植排异等疾病的治疗有用,例如实施了以下的临床试验。类风湿性关节炎(<https://clinicaltrials.gov/NCT01888874>、[NCT02049138](https://clinicaltrials.gov/NCT02049138))、克隆氏病(<https://clinicaltrials.gov/NCT02365649>)、非小细胞肺癌(<https://clinicaltrials.gov/NCT02257619>)、胰腺癌(<https://clinicaltrials.gov/NCT01858883>)、骨髓纤维化(<https://clinicaltrials.gov/NCT01633372>)、银屑病(<https://clinicaltrials.gov/NCT02201524>)。

[0004] 此外,JAK1相关的细胞因子信号传导中,以下的细胞因子抑制剂已经上市。

[0005] (1) IL-6(也称为白细胞介素-6):类风湿性关节炎、幼年型关节炎和卡斯特曼病治疗药(参照非专利文献48、49、50)。

[0006] (2) IL-2:肾移植后的急性排异反应的治疗药(参照非专利文献51)。

[0007] 现在还在实施以下细胞因子抑制剂临床试验。

[0008] (3) IL-4和IL-13:支气管哮喘、特应性皮炎、嗜酸性粒细胞性鼻窦炎、鼻息肉和嗜酸性粒细胞性食管炎治疗药(参照非专利文献31)。

[0009] (4) IL-13:肺纤维化治疗药(<https://clinicaltrials.gov/NCT02036580>)。

[0010] (5) IL-5:支气管哮喘、慢性阻塞性肺病、嗜酸性粒细胞增多症、嗜酸性肉芽肿性多血管炎、嗜酸性粒细胞性食管炎、嗜酸性粒细胞性鼻窦炎、鼻息肉和特应性皮炎治疗药(参照非专利文献31、非专利文献52)。

[0011] (6) IFN α (也称为干扰素- α):全身性红斑狼疮治疗药(参照非专利文献7)。

[0012] (7) IL-31:特应性皮炎治疗药(<https://clinicaltrials.gov/NCT01986933>)。

[0013] (8) TSLP(Thymic stromal lymphopoietin:也称为胸腺基质淋巴细胞生成素):支气管哮喘(<https://clinicaltrials.gov/NCT02054130>)、特应性皮炎治疗药(<https://clinicaltrials.gov/NCT00757042>)。

[0014] 因此,JAK1信号传导的抑制是预防或治疗自身免疫性疾病、炎症性疾病和增殖性疾病等由JAK1信号传导异常引起的疾病的理想方式。

[0015] 作为具有JAK抑制活性的化合物,报道了[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶化合物(例如参照专利文献1、2)、3环性吡嗪酮化合物(例如参照专利文献3)、吡咯并嘧啶化合物(例如参照专利文献4~7)、酞嗪化合物(例如参照专利文献8)、咪唑并吡咯并吡啶化合物(例如参照专利文献9、非专利文献53)、二氨基-1,2,4-三唑化合物(例如参照非专利文献54)、吡唑并[1,5-a]吡啶(例如参照专利文献10)、咪唑并[1,2-a]吡啶(例如参照专利文献11、12)、苯并咪唑化合物(例如参照专利文献13)、7-氮杂吲哚化合物(例如参照专利文献14)等,但其中均未公开本发明化合物这样的吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑化合物。

[0016] 现有技术文献

[0017] 非专利文献

[0018] 非专利文献1:O' Shea等,Immunity,2012,36,542-550.

[0019] 非专利文献2:O' Sullivan等,Mol.Immunol.,2007,44,2497-2506.

[0020] 非专利文献3:Quintás-Cardama等,Nat.Rev.Drug Discov.,2011,10,127-140.

[0021] 非专利文献4:Haan等,Chem.Biol.,2011,18,314-323.

[0022] 非专利文献5:Gan等,BioDrugs,2013,27,359-373.

[0023] 非专利文献6:Mihara等,Clin.Sci.(Lond.),2012,122,143-159.

[0024] 非专利文献7:Wallace等,71st Ann.Meet.Am.Coll.Rheumatol.,2007,Abs.1315.

[0025] 非专利文献8:Gliozzi等,J.Autoimmun.,2013,40,122-133.

[0026] 非专利文献9:Neurath等,Cytokine Growth Factor Rev.,2011,22,83-89.

[0027] 非专利文献10:Vuitton等,Curr.Drug Targets,2013,14,1385-1391.

[0028] 非专利文献11:Akdeniz等,Ann.Acad.Med.Singapore,2004,33,596-599.

[0029] 非专利文献12:Dalakas,Ann.N.Y.Acad.Sci.,2012,1274,1-8.

[0030] 非专利文献13:Goto等,Clin.Immunol.,2008,126,260-269.

[0031] 非专利文献14:Nanba等,Thyroid,2009,19,495-501.

[0032] 非专利文献15:Strober等,Br.J.Dermatol.,2013,169,992-999.

[0033] 非专利文献16:Christner等,Curr.Opin.Rheumatol.,2004,16,746-752.

[0034] 非专利文献17:Dong等,Lupus,2007,16,101-109.

[0035] 非专利文献18:Lim等,Cornea,2015,34,248-252.

[0036] 非专利文献19:Saadoun等,Arthritis Rheumatol.,2015,67,1353-1360.

[0037] 非专利文献20:Kieffer等,Rev.Med.Interne.,2014,35,56-59.

[0038] 非专利文献21:Takenaka等,Clin.Rheumatol.,2014,33,287-289.

[0039] 非专利文献22:Kobold等,Clin.Exp.Rheumatol.,1999,17,433-440.

[0040] 非专利文献23:Vaglio等,Allergy,2013,68,261-273.

[0041] 非专利文献24:Gono等,Rheumatology,2014,53,2196-2203.

[0042] 非专利文献25:Araki等,Neurology,2014,82,1302-1306.

[0043] 非专利文献26:Bao等,JAKSTAT,2013,2,e24137.

[0044] 非专利文献27:Takanami-Ohnishi等,J.Biol.Chem.,2002,277,37896-37903.

[0045] 非专利文献28:Antoniou,Curr.Opin.Investig.Drugs,2010,11,1286-1294.

[0046] 非专利文献29:Sokolowska-Wojdylo等,J.Eur.Acad.Dermatol.Vener eol.,2013,27,662-664.

- [0047] 非专利文献30:Brown等,Eur.Food Res.Technol.,2012,235,971-980.
- [0048] 非专利文献31:Legrand等,J.Allergy Clin.Immunol.Pract.,2015,3,167-174.
- [0049] 非专利文献32:Kita等,Am.J.Respir.Crit.Care Med.,1996,153,1437-1441.
- [0050] 非专利文献33:Southworth等,Br.J.Pharmacol.,2012,166,2070-2083.
- [0051] 非专利文献34:Van Zele等,Allergy,2006,61,1280-1289.
- [0052] 非专利文献35:Nabavi等,Allergol.Immunopathol.(Madr.),2014,42,465-471.
- [0053] 非专利文献36:Sakai等,Curr.Eye Res.,2013,38,825-834.
- [0054] 非专利文献37:Beekhuizen等,Eur.Cell Mater.,2013,26,80-90.
- [0055] 非专利文献38:Abe,Nihon Rinsho,2014,72,1548-1553.
- [0056] 非专利文献39:Slavov等,Clin.Exp.Rheumatol.,2005,23,219-226.
- [0057] 非专利文献40:Kawakami等,Acta.Derm.Venereol.2012,92,322-323.
- [0058] 非专利文献41:Gülhan等,Pediatr.Nephrol.,2015,30,1269-1277.
- [0059] 非专利文献42:Costa-Pereira等,Am.J.Cancer Res.,2011,1,806-816.
- [0060] 非专利文献43:Vainchenker等,Semin.Cell Dev.Biol.,2008,19,385-393.
- [0061] 非专利文献44:Li等,Neoplasia,2010,12,28-38.
- [0062] 非专利文献45:Masuda等,Otol.Neurotol.,2012,33,1142-1150.
- [0063] 非专利文献46:Donate-Correa等,J.Diabetes Res.,2015,948417.
- [0064] 非专利文献47:Zhang等,Arch.Dermatol.Res.,2015,307,319-331.
- [0065] 非专利文献48:Nishimoto等,J.Rheumatol.,2003,30,1426-1435.
- [0066] 非专利文献49:Yokota等,LANCET,2008,371,998-1006.
- [0067] 非专利文献50:Nishimoto等,Blood,2000,95,56-61.
- [0068] 非专利文献51:Nashan等,LANCET,1997,350,1193-1198.
- [0069] 非专利文献52:Kouro等,Int.Immunol.,2009,21,1303-1309.
- [0070] 非专利文献53:Kulagowski等,Journal of Medicinal Chemistry,2012,55,5901-5921.
- [0071] 非专利文献54:Malerich等,Bioorg.Med.Chem.Lett.,2010,20,7454-7457.
- [0072] 专利文献
- [0073] 专利文献1:W02010/149769号
- [0074] 专利文献2:W02010/010190号
- [0075] 专利文献3:W02012/085176号
- [0076] 专利文献4:W02009/114512号
- [0077] 专利文献5:W02011/075334号
- [0078] 专利文献6:W02012/022045号
- [0079] 专利文献7:W02012/054364号
- [0080] 专利文献8:W02012/037132号
- [0081] 专利文献9:W02011/086053号
- [0082] 专利文献10:W02011/101161号
- [0083] 专利文献11:W02011/076419号
- [0084] 专利文献12:JP2011/136925号

[0085] 专利文献13:W02005/066156号

[0086] 专利文献14:W02007/084557号

发明内容

[0087] 发明所要解决的技术问题

[0088] 本发明的目的在于提供一种具有优异的JAK1抑制作用的化合物。

[0089] 解决技术问题所采用的技术方案

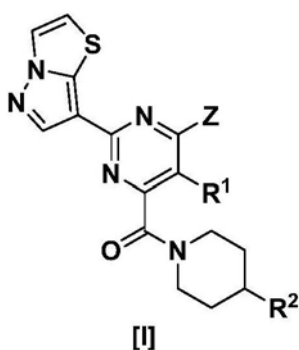
[0090] 本发明人经认真研究后发现,以下述通式(I)表示的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物(说明书中有时也称为本发明化合物)具有优异的JAK1抑制作用,从而完成了本发明。

[0091] 即,本发明可例举以下(I)~(XVII)的发明。

[0092] (I)以下述通式[1]表示的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物。

[0093] [化1]

[0094]



[0095] 式中,

[0096] R^1 表示氢、烷基或烷氧基,

[0097] Z 表示 $-OR^3$ 或 $-NR^4R^5$,

[0098] 所述 R^3 表示烷基、被环烷基取代的烷基、环烷基、芳基或杂芳基,

[0099] 所述 R^4 表示氢或烷基,

[0100] 所述 R^5 表示烷基、环烷基或饱和杂环基,

[0101] R^5 中所述的烷基、环烷基可以被选自下组(1)~(6)的1个或2个基团取代:

[0102] (1)羟基、

[0103] (2)烷氧基和二氟烷氧基、

[0104] (3)环烷基、被(二氟烷氧基)烷基取代的环烷基和被烷氧基烷基取代的环烷基、

[0105] (4)可以被(二氟烷氧基)烷基取代的饱和杂环基、

[0106] (5)芳基、被卤素取代的芳基和被烷氧基取代的芳基、以及

[0107] (6)腈基,

[0108] R^5 中所述的饱和杂环基可以被选自下组(1)~(3)的任意1个基团取代:

[0109] (1)烷基、

[0110] (2)烷基羰基、以及

[0111] (3)烷氧基羰基,

[0112] R^2 表示羟基或 $-NHR^8$,

- [0113] 所述 R^8 表示杂芳基、被卤素取代的杂芳基、被烷基取代的杂芳基、 $-COL^1$ 、 $-COOL^2$ 或 $-SO_2L^3$,
- [0114] 所述 L^1 是选自下组 (1) ~ (5) 的任意1个基团:
- [0115] (1) 烷基、一卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基和被烷氧基取代的烷基、
- [0116] (2) 环烷基、
- [0117] (3) 芳基、
- [0118] (4) 杂芳基、以及
- [0119] (5) 二烷基氨基和环烷基氨基,
- [0120] 所述 L^2 是选自下组 (1) ~ (3) 的任意1个基团:
- [0121] (1) 烷基、一卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基和被烷氧基取代的烷基、
- [0122] (2) 环烷基、以及
- [0123] (3) 二烷基氨基烷基,
- [0124] 所述 L^3 表示烷基或环烷基。
- [0125] (II)
- [0126] 如 (I) 所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物, 其中, R^1 是氢。
- [0127] (III)
- [0128] 如 (II) 所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物, 其中,
- [0129] Z 是 $-NR^4R^5$,
- [0130] 所述 R^4 是氢,
- [0131] 所述 R^5 是烷基或环烷基,
- [0132] R^5 中所述的烷基、环烷基可以被选自下组 (1) ~ (3) 的1个基团取代:
- [0133] (1) 羟基、
- [0134] (2) 烷氧基、以及
- [0135] (3) 环烷基,
- [0136] R^2 是羟基或 $-NHR^8$,
- [0137] 所述 R^8 是杂芳基、被卤素取代的杂芳基、被烷基取代的杂芳基、 $-COL^1$ 或 $-COOL^2$,
- [0138] 所述 L^1 是选自下组 (1) ~ (4) 的任意1个基团:
- [0139] (1) 烷基、一卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基和被烷氧基取代的烷基、
- [0140] (2) 环烷基、
- [0141] (3) 芳基、以及
- [0142] (4) 杂芳基,
- [0143] 所述 L^2 是烷基、一卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、被烷氧基取代的烷基或环烷基。
- [0144] (IV)
- [0145] 如 (III) 所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物, 其中,
- [0146] R^5 是烷基、被羟基取代的烷基、被环丙基取代的烷基或被烷氧基取代的烷基,
- [0147] R^2 是 $-NHR^8$ 。
- [0148] (V)

- [0149] 如(III)所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物,其中,
- [0150] R^5 是碳数为2个~6个的烷基或被环丙基取代的烷基,
- [0151] R^2 是-NHR⁸,
- [0152] R^8 是-COL¹或-COOL²,
- [0153] 所述L¹是碳数为2个~6个的烷基或环丙基,
- [0154] 所述L²是烷基或环丙基。
- [0155] (VI)
- [0156] 如(I)所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物,其中,吡唑并噻唑化合物是下述(1)~(135)中任一项所述的化合物:
- [0157] (1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0158] (2) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙酰胺、
- [0159] (3) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0160] (4) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙酰胺、
- [0161] (5) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基]甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0162] (6) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙酰胺、
- [0163] (7) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0164] (8) N-[1-({6-[(1-[(二氟甲氧基)甲基]环丙基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0165] (9) N-[1-({6-[(1-[(二氟甲氧基)甲基]环丁基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0166] (10) N-[1-({6-[(1-[(二氟甲氧基)甲基]环戊基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0167] (11) N-[1-({6-[(4-[(二氟甲氧基)甲基]四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0168] (12) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0169] (13) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙酰胺、
- [0170] (14) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0171] (15) N-[1-({6-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

- [0172] (16) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0173] (17) N-(1-{[6-{[(2S)-1-(二氟甲氧基)丙烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0174] (18) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-2,2-二氟乙酰胺、
- [0175] (19) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-甲氧基环戊基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0176] (20) [6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基] (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮、
- [0177] (21) (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基) 氨基甲酸1-氟-2-甲基丙烷-2-基酯、
- [0178] (22) (1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、
- [0179] (23) [6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基] (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮、
- [0180] (24) (1-{[6-{[(2R)-3-甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、
- [0181] (25) (1-{[6-{[(2S)-3-甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、
- [0182] (26) (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、
- [0183] (27) (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基) 氨基甲酸乙酯、
- [0184] (28) (1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基) 氨基甲酸丙烷-2-基酯、
- [0185] (29) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基) 苯甲酰胺、
- [0186] (30) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基) 吡啶-3-羧酰胺、
- [0187] (31) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基) 噻吩-2-羧酰胺、
- [0188] (32) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基] (甲基) 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺、
- [0189] (33) 1-环丙基-3-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基) 脲、
- [0190] (34) [6-{[(1S)-1-环丙基乙基] (甲基) 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基] [4-(嘧啶-2-基氨基)哌啶-1-基] 甲酮、
- [0191] (35) N-(1-{[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基

基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0192] (36) N-[1-({6-[(1-甲基环丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0193] (37) N-[1-({6-[(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0194] (38) (1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

[0195] (39) (1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸乙酯、

[0196] (40) (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙烷-2-基酯、

[0197] (41) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)苯甲酰胺、

[0198] (42) N-(1-{[6-(环丙基甲氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0199] (43) N-[1-({6-[(3,3-二甲基丁烷-2-基)氧基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺、

[0200] (44) N-(1-{[6-(环丁氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0201] (45) N-(1-{[6-(环戊氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0202] (46) N-(1-{[6-{[(1R)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0203] (47) N-[1-({6-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺、

[0204] (48) [6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-(1,2-噁唑-3-基氨基)哌啶-1-基]甲酮、

[0205] (49) [6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-(1,3-噁唑-2-基氨基)哌啶-1-基]甲酮、

[0206] (50) [6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]{4-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)氨基]哌啶-1-基}甲酮、

[0207] (51) N-(1-{[6-{[(2S)-1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0208] (52) [6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基](4-羟基哌啶-1-基)甲酮、

[0209] (53) (1-{[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

[0210] (54) (1-{[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙烷-2-基酯、

- [0211] (55) [1-({6-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、
- [0212] (56) [6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮、
- [0213] (57) (1-{{6-{{(2S)-1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、
- [0214] (58) [1-({6-[(3,3-二甲基丁烷-2-基) 氧基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、
- [0215] (59) (1-{{6-(环丁氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯、
- [0216] (60) N-(1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 甲磺酰胺、
- [0217] (61) N-(1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 环丙磺酰胺、
- [0218] (62) N-(1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 乙磺酰胺、
- [0219] (63) N-(1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基)-2-甲基丙酰胺、
- [0220] (64) N-(1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基)-2,2-二氟乙酰胺、
- [0221] (65) (1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸乙酯、
- [0222] (66) [6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基][4-(吡啶-2-基氨基) 哌啶-1-基] 甲酮、
- [0223] (67) (1-{{6-{{(1R)-1-环丙基乙基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸乙酯、
- [0224] (68) [6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基][4-(1,3-噻唑-2-基氨基) 哌啶-1-基] 甲酮、
- [0225] (69) [6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基][4-(嘧啶-2-基氨基) 哌啶-1-基] 甲酮、
- [0226] (70) [1-({6-[(2-甲基丁烷-2-基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、
- [0227] (71) (4-羟基哌啶-1-基) [6-(戊烷-3-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 甲酮、
- [0228] (72) (1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙酯、
- [0229] (73) (1-{{6-{{(1R)-1-环丙基乙基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙酯、
- [0230] (74) (1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)

嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙酯、

[0231] (75) (1-{{6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙酯、

[0232] (76) (1-{{6-{{(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙酯、

[0233] (77) (1-{{6-{{(2,2-二甲基丙基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

[0234] (78) (1-{{6-{{(1R)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2-甲氧基乙酯、

[0235] (79) (1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2-甲氧基乙酯、

[0236] (80) (1-{{6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2-甲氧基乙酯、

[0237] (81) (1-{{6-{{(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2-甲氧基乙酯、

[0238] (82) N-(1-{{6-{{(1R)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺、

[0239] (83) N-(1-{{6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺、

[0240] (84) (1-{{6-{{1-(甲氧基甲基)环丙基}甲基}(甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

[0241] (85) (1-{{6-{{(1R)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2-二氟乙酯、

[0242] (86) (1-{{6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2-二氟乙酯、

[0243] (87) (1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2-二氟乙酯、

[0244] (88) (1-{{6-{{(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2-二氟乙酯、

[0245] (89) (1-{{6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯、

[0246] (90) (1-{{6-{{叔丁基氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2-甲氧基乙酯、

[0247] (91) (1-{{6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙酯、

[0248] (92) (1-{{6-{{(1R)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯、

[0249] (93) (1-{{6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯、

- [0250] (94) 2-甲氧基-N-(1-{[6-(戊烷-3-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙酰胺、
- [0251] (95) N-(1-{[6-(2-乙基丁氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0252] (96) (1-{[6-(戊烷-3-基氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、
- [0253] (97) (1-{[6-(戊烷-3-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、
- [0254] (98) N-[1-({6-[(2-乙基丁基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0255] (99) N-(1-{[6-(戊烷-3-基氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0256] (100) [1-({6-[甲基(戊烷-3-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、
- [0257] (101) (1-{[6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}(甲基)氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、
- [0258] (102) N-(1-{[6-(2-乙基丁氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)丙酰胺、
- [0259] (103) N-(1-{[6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}(甲基)氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)丙酰胺、
- [0260] (104) N-[1-({6-[甲基(戊烷-3-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)丙酰胺、
- [0261] (105) [6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]{4-[(3-氟吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基}甲酮、
- [0262] (106) N-[1-({6-[(2-甲氧基-2-甲基丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)丙酰胺、
- [0263] (107) (4-羟基哌啶-1-基){6-[甲基(戊烷-3-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}甲酮、
- [0264] (108) N-(1-{[6-{{(2R)-3-甲基丁烷-2-基}氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)丙酰胺、
- [0265] (109) N-(1-{[6-{{(2R)-3-甲基丁烷-2-基}氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0266] (110) N-(1-{[6-{{(2S)-3-甲基丁烷-2-基}氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0267] (111) N-(1-{[6-(戊烷-3-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0268] (112) [1-({6-[(2S)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、
- [0269] (113) [1-({6-[(2R)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-

4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

[0270] (114) N-[1-({6-[(1-甲基环丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]丙酰胺、

[0271] (115) [6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]{4-[(5-氟吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基}甲酮、

[0272] (116) 2-甲基-N-[1-({6-[(2-甲基丁烷-2-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]丙酰胺、

[0273] (117) N-[1-({6-[(2S)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]丙酰胺、

[0274] (118) [1-({6-[(叔丁基(甲基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

[0275] (119) (1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基)氨基甲酸环丙酯、

[0276] (120) (1-{{6-[(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸环丙酯、

[0277] (121) 2,2-二氟-N-(1-{{6-{{(2R)-3-甲基丁烷-2-基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)乙酰胺、

[0278] (122) 3-[1-({6-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]-1,1-二甲基脒、

[0279] (123) 3-(1-{{6-{{(1R)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)-1,1-二甲基脒、

[0280] (124) [1-({6-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸丙烷-2-基酯、

[0281] (125) [1-({6-[(二环丙基甲基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

[0282] (126) (1-{{6-苯氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

[0283] (127) 4-{{6-({4-[(甲氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}羰基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯、

[0284] (128) (1-{{6-[(哌啶-4-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

[0285] (129) [1-({6-[(1-氰基环丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

[0286] (130) (1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

[0287] (131) (1-{{6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

[0288] (132) [1-({6-[(2S)-丁烷-2-基氨基]-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

[0289] (133) (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-乙氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

[0290] (134) (1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-乙氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

[0291] (135) (1-{[2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)-6-(吡啶-3-基氧基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯。

[0292] (VII)

[0293] 如(I)所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物,其中,吡唑并噻唑化合物是下述(1)~(58)中任一项所述的化合物:

[0294] (1) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0295] (2) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0296] (3) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0297] (4) N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0298] (5) N-[1-({6-[(1-{[(二氟甲氧基)甲基]环丙基}甲基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0299] (6) N-[1-({6-[(1-{[(二氟甲氧基)甲基]环丁基}甲基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0300] (7) N-[1-({6-[(1-{[(二氟甲氧基)甲基]环戊基}甲基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0301] (8) N-[1-({6-[(4-{[(二氟甲氧基)甲基]四氢-2H-吡喃-4-基}甲基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0302] (9) N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0303] (10) N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0304] (11) N-[1-({6-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0305] (12) N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0306] (13) N-(1-{[6-{[(2S)-1-(二氟甲氧基)丙烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、

[0307] (14) (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、

[0308] (15) (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸乙酯、

- [0309] (16) N-(1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)苯甲酰胺、
- [0310] (17) N-(1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基} (甲基)氨基}}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0311] (18) (1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙烷-2-基酯、
- [0312] (19) N-(1-{{6-(环丙基甲氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0313] (20) N-[1-({6-[(3,3-二甲基丁烷-2-基)氧基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺、
- [0314] (21) N-(1-{{6-(环丁氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0315] (22) N-[1-({6-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺、
- [0316] (23) [6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-(1,3-噻唑-2-基氨基)哌啶-1-基]甲酮、
- [0317] (24) N-(1-{{6-{{(2S)-1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、
- [0318] (25) (1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、
- [0319] (26) (1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙烷-2-基酯、
- [0320] (27) [1-({6-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、
- [0321] (28) [6-{{(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基](4-羟基哌啶-1-基)甲酮、
- [0322] (29) (1-{{6-{{(2S)-1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基}氨基}}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、
- [0323] (30) [1-({6-[(3,3-二甲基丁烷-2-基)氧基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、
- [0324] (31) (1-{{6-(环丁氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯、
- [0325] (32) N-(1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)环丙磺酰胺、
- [0326] (33) N-(1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)乙磺酰胺、
- [0327] (34) (1-{{6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸乙酯、
- [0328] (35) [6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-(吡

啉-2-基氨基)哌啶-1-基]甲酮、

[0329] (36) (1-{{6-[(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸丙酯、

[0330] (37) N-(1-{{6-{{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}-2-甲氧基乙酰胺、

[0331] (38) (1-{{6-{{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸2,2-二氟乙酯、

[0332] (39) (1-{{6-{{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸2,2-二氟乙酯、

[0333] (40) (1-{{6-{{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯、

[0334] (41) (1-{{6-[(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸2-甲氧基乙酯、

[0335] (42) (1-{{6-{{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙酯、

[0336] (43) (1-{{6-{{[(1R)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯、

[0337] (44) (1-{{6-{{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯、

[0338] (45) (1-{{6-[(戊烷-3-基氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸甲酯、

[0339] (46) N-[1-({6-[(2-乙基丁基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺、

[0340] (47) N-(1-{{6-[(戊烷-3-基氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}环丙烷羧酰胺、

[0341] (48) [1-({6-[(2S)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

[0342] (49) [1-({6-[(2R)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

[0343] (50) N-[1-({6-[(1-甲基环丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]丙酰胺、

[0344] (51) [1-({6-[(叔丁基(甲基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

[0345] (52) (1-{{6-[(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸环丙酯、

[0346] (53) [1-({6-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸丙烷-2-基酯、

[0347] (54) [1-({6-[(1-氰基环丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯、

[0348] (55) [1-({6-[(2S)-丁烷-2-基氨基]-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、

[0349] (56) (1-{{6-{{[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-5-乙氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基} 氨基甲酸甲酯、

[0350] (57) (1-{{6-{{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基}-5-乙氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基} 氨基甲酸甲酯、

[0351] (58) (1-{{2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)-6-(吡啶-3-基氧基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基} 氨基甲酸甲酯。

[0352] (VIII)

[0353] 如(I)所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物,其中,吡唑并噻唑化合物是下述(1)~(8)中任一项所述的化合物:

[0354] (1) N-(1-{{6-{{[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基} 环丙烷羧酰胺、

[0355] (2) N-(1-{{6-{{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基} 环丙烷羧酰胺、

[0356] (3) (1-{{6-{{[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基} 氨基甲酸甲酯、

[0357] (4) (1-{{6-{{[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基} 氨基甲酸乙酯、

[0358] (5) N-(1-{{6-{{[(1S)-1-环丙基乙基] (甲基) 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基} 环丙烷羧酰胺、

[0359] (6) (1-{{6-{{[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基} 氨基甲酸丙烷-2-基酯、

[0360] (7) [1-({6-[(2S)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯、

[0361] (8) [1-({6-[(2R)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯。

[0362] (IX)

[0363] 医药组合物,其含有(I)~(VIII)中任一项所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物作为有效成分。

[0364] (X)

[0365] JAK1抑制剂,其含有(I)~(VIII)中任一项所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物作为有效成分。

[0366] (XI)

[0367] 炎症性疾病的治疗剂,其含有(I)~(VIII)中任一项所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物作为有效成分。

[0368] (XII)

[0369] 如(XI)所述的治疗剂,其中,炎症性疾病是特应性皮炎、湿疹、支气管哮喘、嗜酸性粒细胞性肺炎、慢性阻塞性肺病、过敏性鼻炎、嗜酸性粒细胞性鼻窦炎、鼻息肉、强直性脊柱

炎或嗜酸性粒细胞性食管炎。

[0370] (XIII)

[0371] 自身免疫性疾病的治疗剂,其含有(I)~(VIII)中任一项所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物作为有效成分。

[0372] (XIV)

[0373] 如(XIII)所述的治疗剂,其中,自身免疫性疾病是类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、幼年型关节炎、卡斯特曼病、全身性红斑狼疮、斯耶格伦综合征、炎性肠病、银屑病、硬皮病、干眼症、大动脉炎、巨细胞动脉炎、显微镜下多血管炎、肉芽肿性多血管炎、嗜酸性肉芽肿性多血管炎或视神经脊髓炎。

[0374] (XV)

[0375] 增殖性疾病的治疗剂,其含有(I)~(VIII)中任一项所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物作为有效成分。

[0376] (XVI)

[0377] 如(XV)所述的治疗剂,其中,增殖性疾病是实体癌、血液癌、淋巴系统恶性肿瘤、骨髓增殖性疾病、多发性骨髓瘤、肺纤维化或嗜酸性粒细胞增多症。

[0378] (XVII)

[0379] 糖尿病肾病、斑秃、骨髓移植排异或脏器移植排异的治疗剂,其含有(I)~(VIII)中任一项所述的吡唑并噻唑化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物作为有效成分。

[0380] 以下,对本说明书中使用的各用语的定义进行详述。

[0381] “卤素”表示氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。特别优选氟原子。

[0382] 作为“烷基”,可例举例如直链或支链的具有1个~10个碳原子、优选1个~8个碳原子、更优选1个~6个碳原子的烷基。具体可例举例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、叔戊基、2-甲基丁基、异戊基、新戊基、正己基、仲己基、1-乙基丁基、异己基、新己基、1,1-二甲基丁基、1,1,2-三甲基丙基、2-乙基丁基、1,2,2-三甲基丙基、2,2-二甲基丁基、庚基、异庚基、辛基、异辛基等。

[0383] 作为“(二氟烷氧基)烷基”、“烷氧基烷基”、“二烷基氨基”、“二烷基氨基烷基”、“烷基羰基”、“一卤代烷基”、“二卤代烷基”、“三卤代烷基”的烷基部分,可例举与上述相同的“烷基”。

[0384] “一卤代烷基”表示上述“烷基”被1个上述“卤素”取代而得的基团。具体可例举例如一氟甲基、一氯甲基、一氟乙基等。

[0385] “二卤代烷基”表示上述“烷基”被2个上述“卤素”取代而得的基团。具体可例举例如二氟甲基、二氟乙基、1,2-二氟丙基等。

[0386] “三卤代烷基”表示上述“烷基”被3个上述“卤素”取代而得的基团。具体可例举例如三氟甲基、三氯甲基、三氟乙基。

[0387] 作为“烷氧基”,可例举例如直链或支链的具有1个~8个碳原子、优选1个~6个碳原子的烷氧基。具体可例举甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、正庚氧基、正辛氧基等。

[0388] 作为“(二氟烷氧基)烷基”、“烷氧基烷基”的烷氧基部分,可例举与上述相同的“烷氧基”。

[0389] 作为“环烷基”，可例举例如碳数为3个~10个的1~3环性的饱和烃基。优选碳数3个~6个的单环的环烷基。具体可例举环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、二环[2.1.0]戊基、二环[2.2.1]庚基和二环[2.2.2]辛基等。

[0390] L^1 中的“环烷基”更优选具有3个~6个碳原子的单环的环烷基，进一步优选环丙基。

[0391] 作为“环烷基氨基”的“环烷基”部分，优选环丙基。

[0392] 作为“芳基”，可例举例如1~3环性的、碳数为6~14个的芳香族烃基。具体可例举苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒽基、2-蒽基、9-蒽基、1-菲基、2-菲基、3-菲基、4-菲基、10-菲基等。其中，优选苯基。

[0393] 作为“杂芳基”，可例举例如环内具有1个~4个选自氮原子、硫原子、氧原子的杂原子、由5个~10个成环原子构成的1~2环性芳香族杂环基。具体可例举呋喃基(例如2-呋喃基、3-呋喃基)、噻吩基(例如2-噻吩基、3-噻吩基)、吡咯基(例如2-吡咯基、3-吡咯基)、咪唑基(例如2-咪唑基、4-咪唑基)、吡唑基(例如3-吡唑基、4-吡唑基)、三唑基(例如1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、1,2,3-三唑-4-基)、四唑基(例如5-四唑基)、噁唑基(例如2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、异噁唑基(例如3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基)、噁二唑基(例如1,3,4-噁二唑-2-基)、噻唑基(例如2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、噻二唑基、异噻唑基(例如3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基)、吡啶基(例如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、哒嗪基(例如3-哒嗪基、4-哒嗪基)、嘧啶基(例如2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、吡嗪基(例如2-吡嗪基)、苯并咪唑基(例如2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、7-苯并咪唑基)、吲唑基(例如3-吲唑基、4-吲唑基、5-吲唑基、6-吲唑基、7-吲唑基)、异喹啉基(例如1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基、8-异喹啉基)。优选呋喃基(例如2-呋喃基、3-呋喃基)、咪唑基(例如2-咪唑基、4-咪唑基)、噻唑基(例如2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、吡啶基(例如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、哒嗪基(例如3-哒嗪基、4-哒嗪基)、嘧啶基(例如2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、吡嗪基(例如2-吡嗪基)。

[0394] 作为 R^3 中的“杂芳基”，优选3-吡啶基。

[0395] 作为 R^8 中的“杂芳基”，优选异噁唑基(例如3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基)、噻唑基(例如2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、嘧啶基(例如2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基)、吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)，更优选3-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、2-嘧啶基、2-吡啶基。

[0396] 作为 L^1 中的“杂芳基”，更优选噻吩基(例如2-噻吩基、3-噻吩基)、吡啶基(例如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)。

[0397] 作为“饱和杂环基”，可例举例如具有选自氮原子、硫原子、氧原子的1~3个杂原子、由3个~8个成环原子构成的饱和杂环基。具体可例举氧杂环丁烷基(例如2-氧杂环丁烷基、3-氧杂环丁烷基)、氮杂环丁烷基(例如2-氮杂环丁烷基、3-氮杂环丁烷基)、四氢吡喃基(例如2-四氢吡喃基、3-四氢吡喃基、4-四氢吡喃基)、吡咯烷基(例如1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基)、哌啶基(例如2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基)、哌嗪基(例如2-哌嗪基、3-哌嗪基)、吗啉基(例如2-吗啉基、3-吗啉基)、硫代吗啉基(例如2-硫代吗啉基、3-硫代吗啉基)或四氢呋喃基(2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基)。更优选地可例举哌啶基(例如2-哌啶基、

3-哌啶基、4-哌啶基)、四氢呋喃基(2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基)、四氢吡喃基(2-四氢吡喃基、3-四氢吡喃基、4-四氢吡喃基)等。

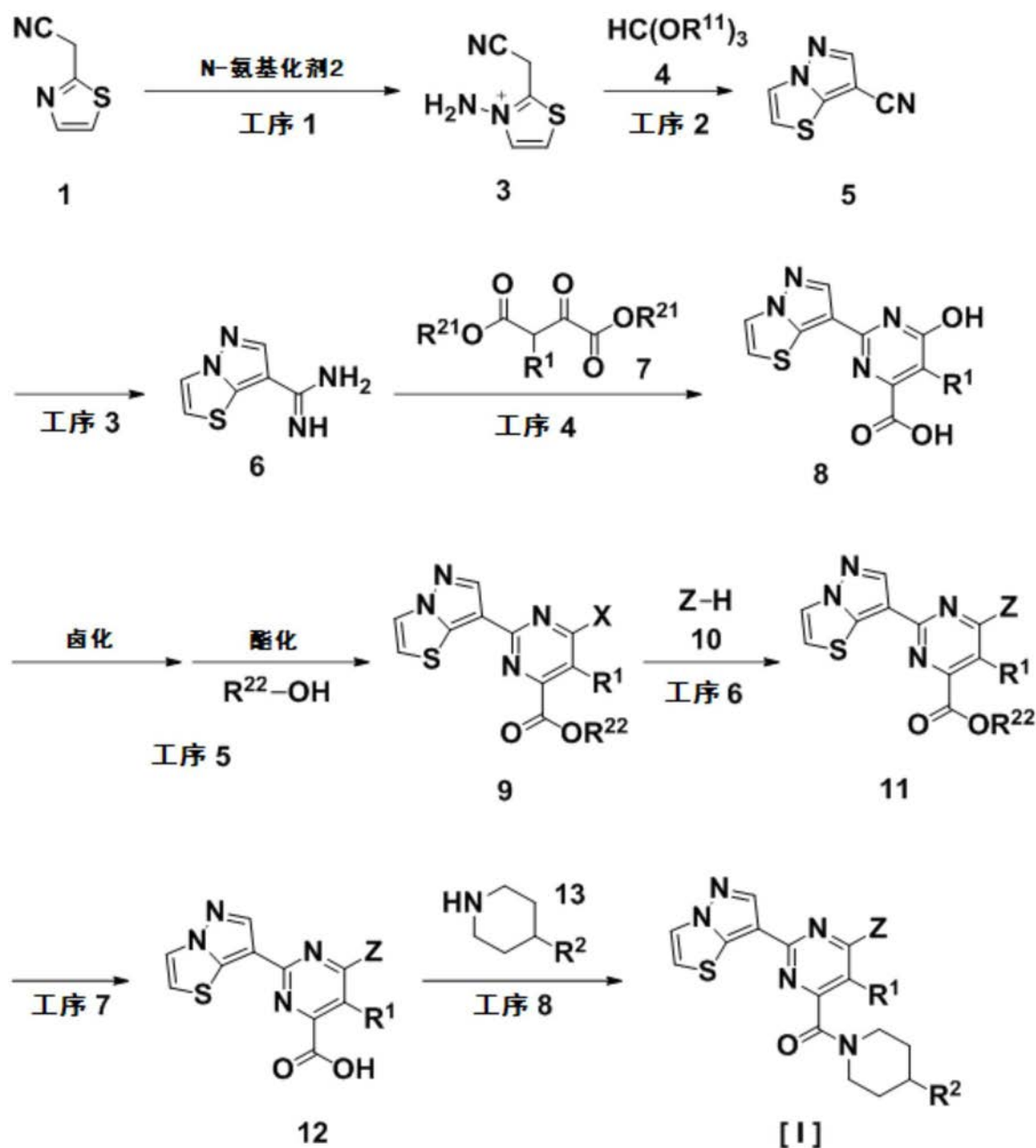
具体实施方式

[0398] 本发明化合物可以按照例如以下所述的方法、后述的实施例或公知的方法,从公知化合物或能容易合成的中间体来制造。本发明化合物的制造中,原料具有对反应有影响的取代基的情况下,通常是预先通过公知的方法用适当的保护基将原料保护后进行反应。保护基在反应后可通过公知的方法除去。

[0399] 制法1

[0400] [化2]

[0401]



[0402] (上述反应式中,Z、R¹、R²与上述的定义相同。R¹¹表示烷基,R²¹表示氢或烷基,R²²表

示烷基,X表示卤素等离去基团。)

[0403] 工序1

[0404] 本工序是用N-氨基化剂2将化合物1(例如可以按照Heterocycles,2008,75,2005-2012.中记载的方法来合成)N-氨基化、得到N-氨基噻唑𬀓盐3的工序。

[0405] N-氨基化剂根据所使用的溶剂有所不同,但没有特别限定,可使用例如0-(1,3,5-三甲基苯磺酰基)羟胺等。

[0406] N-氨基化剂优选以相对于化合物1为1~5倍摩尔当量的量使用。

[0407] 作为本反应中使用的溶剂,只要不参与反应就没有特别限定,可例举例如四氢呋喃(以下称为“THF”)、二乙醚、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷(以下称为“DME”)等醚类,乙腈、丙腈等腈类,丙酮等酮类,苯、甲苯等烃类,氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等卤代烃类,或者它们的混合溶剂。

[0408] 反应温度为-78℃~100℃、优选为-78℃~50℃。

[0409] 反应时间根据反应温度等而不同,通常为10分钟~24小时。

[0410] 工序2

[0411] 本工序是使N-氨基噻唑𬀓盐3与原酸酯化合物4在合适的溶剂中反应、从而得到化合物5的工序。

[0412] 作为本反应中使用的溶剂,只要不参与反应就没有特别限定,可例举例如THF、二乙醚、1,4-二噁烷、DME等醚类,乙腈、丙腈等腈类,丙酮等酮类,苯、甲苯等烃类,氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等卤代烃类,或者它们的混合溶剂。或者,本反应也可以使用原酸酯化合物4作为溶剂。

[0413] 反应温度为0℃~200℃、优选为0℃~150℃。

[0414] 反应时间根据反应温度等而不同,通常为10分钟~24小时。

[0415] 原酸酯化合物4优选以相对于N-氨基噻唑𬀓盐3为1~50倍摩尔当量的量使用。

[0416] 工序3

[0417] 本工序是将腈基转化成脒的工序,例如可以按照Slee等,J.Med.Chem.2008,51,1719-1729.中记载的方法来合成。即,是将化合物5在碱金属醇盐之类的碱的存在下、在合适的溶剂中搅拌,从而将其制成亚氨酸酯,使所得亚氨酸酯与氨或铵盐反应,从而成为脒化合物6的工序。

[0418] 作为本反应中使用的碱,可例举甲醇钠、乙醇钠等醇盐类。

[0419] 醇盐类优选以相对于化合物5为1~5倍摩尔当量的量使用。

[0420] 作为所使用的溶剂,只要不参与反应就没有特别限定,通常使用甲醇、乙醇等醇类。

[0421] 亚氨酸酯的制造中,反应温度为0℃~150℃,优选为0℃~100℃。

[0422] 亚氨酸酯的制造中,反应时间根据反应温度等而不同,通常为30分钟~24小时。

[0423] 脒化合物6的制造中,作为所使用的铵盐,可例举氯化铵、乙酸铵等。

[0424] 所使用的铵盐或氨优选以相对于亚氨酸酯为1~10倍摩尔当量的量使用。

[0425] 作为所使用的溶剂,只要不参与反应就没有特别限定,通常使用甲醇、乙醇等醇类。

[0426] 反应温度为-78℃~150℃、优选为0℃~150℃。

[0427] 反应时间根据反应温度等不同,通常为30分钟~24小时。

[0428] 本反应也可通过向制备亚氨酸酯的反应体系中直接加入铵盐来制造。

[0429] 工序4

[0430] 本工序是使脘化合物6与草酰乙酸化合物7或其盐在氢氧化钾等碱的存在下、在合适的溶剂中反应、从而得到嘧啶化合物8的工序,例如可以按照W02009/138712中记载的方法来合成。

[0431] 作为所使用的碱,可例举氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等无机碱,甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等醇盐类。

[0432] 所使用的碱优选以相对于脘化合物6为1~50倍摩尔当量的量使用。

[0433] 作为本反应中使用的溶剂,只要不参与反应就没有特别限定,可使用例如THF、1,4-二噁烷、DME等醚类,甲醇、乙醇等醇类,丙酮等酮类,水,或者它们的混合溶剂。

[0434] 本反应中,反应温度为0℃~200℃、优选为0℃~150℃。

[0435] 本反应中,反应时间根据反应温度等不同,通常为30分钟~24小时。

[0436] 工序5

[0437] 本工序是使嘧啶化合物8在卤化剂的存在下、在合适的溶剂中在0℃~180℃下反应、将其卤化后、将生成的酰卤化物酯化而得到化合物9的工序。

[0438] 本卤化反应中,作为所使用的卤化剂,可例举磷酰氯、磷酰溴、五氯化磷。本反应中,这些卤化剂可以单独或混合使用。

[0439] 本卤化反应中可以根据需要使用碱。作为所使用的碱,可例举二乙基苯胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、N,N-二异丙基乙胺(以下称为“DIPEA”)、三乙胺(以下称为“TEA”)。

[0440] 卤化剂和碱的用量合适的是相对于嘧啶化合物8为1~100倍摩尔量。

[0441] 作为所使用的溶剂,只要不参与反应就没有特别限定,可例举例如THF、二乙醚、1,4-二噁烷、DME等醚类,N,N-二甲基甲酰胺(以下称为“DMF”)、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮(以下称为“NMP”)等酰胺类,乙腈、丙腈等腈类,丙酮等酮类,苯、甲苯等烃类,氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等卤代烃类,二甲亚砜(以下称为“DMSO”)等亚砜类,或者它们的混合溶剂。

[0442] 反应温度为0℃~200℃、优选为0℃~150℃。

[0443] 反应时间根据反应温度等不同,通常为10分钟~48小时。

[0444] 本酯化反应可通过常规方法来进行,作为所使用的醇(R²²-OH),可例举甲醇、乙醇。

[0445] 本酯化反应中可以根据需要使用碱。作为所使用的碱,可例举二乙基苯胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、DIPEA、TEA等有机碱,碳酸氢钠等无机碱。

[0446] 醇和碱的用量合适的是相对于酰卤化物为1~100倍摩尔量。

[0447] 本酯化反应中,作为所使用的溶剂,只要不参与反应就没有特别限定,可例举例如THF、二乙醚、1,4-二噁烷、DME等醚类,DMF、N,N-二甲基乙酰胺、NMP等酰胺类,乙腈、丙腈等腈类,丙酮等酮类,苯、甲苯等烃类,氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等卤代烃类,DMSO等亚砜类,或者它们的混合溶剂。此外,进行反应的醇本身可以作为溶剂使用。

[0448] 反应温度为-78℃~200℃、优选为0℃~50℃。

[0449] 反应时间根据反应温度等不同,通常为10分钟~48小时。

[0450] 工序6

[0451] 本工序是使化合物9与化合物10(醇化合物 R^3OH 或胺化合物 NHR^4R^5)在合适的溶剂中反应、制成化合物11的工序。

[0452] 本反应中,化合物10的用量合适的是相对于化合物9为1~10倍摩尔量。

[0453] 本反应中可以根据需要在酸或碱的存在下进行反应。作为所使用的酸,可例举例如盐酸、硫酸等无机酸,作为所使用的碱,可例举例如TEA、DIPEA、N,N-二甲基苯胺、吡啶、DMAP、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯等有机碱,氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等无机碱,甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等醇盐类,以及氢化钠、氢化钾等氢化碱金属。

[0454] 作为所使用的溶剂,只要不参与反应就没有特别限定,可例举例如THF、二乙醚、1,4-二噁烷、DME等醚类,乙腈、丙腈等腈类,丙酮等酮类,氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等卤代烃类,甲苯、苯、环己烷等烃类,甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等醇类,DMF、N,N-二甲基乙酰胺、NMP等酰胺类,DMSO等亚砜类,或者它们的混合溶剂。

[0455] 本反应中,反应温度为 $0^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、优选为 $0^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 。可以根据需要利用微波或者在密封条件下进行。

[0456] 反应时间根据原料和碱的种类、反应温度等而不同,但通常合适的是在30分钟~48小时的范围内。

[0457] 工序7

[0458] 本工序是将酯化合物11在合适的酸或碱的存在下、在合适的溶剂中水解、从而得到羧酸12的工序。

[0459] 本反应中,作为所使用的酸,可例举盐酸、硫酸之类的无机酸,三氟乙酸(以下称为“TFA”)、甲磺酸、甲苯磺酸之类的有机酸。作为碱,可例举氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等无机碱。

[0460] 本反应中,酸或碱的用量合适的是相对于酯化合物11为1~10倍摩尔量。

[0461] 作为所使用的溶剂,只要不参与反应就没有特别限定,可例举例如水,甲醇、乙醇、异丙醇等醇类,THF、二乙醚、1,4-二噁烷、DME等醚类,乙腈、丙腈等腈类,丙酮等酮类,或者它们的混合溶剂。

[0462] 本反应中,反应温度为 $-78^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、优选为 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

[0463] 反应时间根据反应温度等而不同,通常为30分钟~48小时。

[0464] 工序8

[0465] 本工序是使羧酸12与化合物13在合适的溶剂中缩合得到化合物[I]的反应。通过使以羧酸12表示的羧酸或其反应性化合物与化合物13反应,可制造化合物[I]。

[0466] 作为羧酸12的反应性化合物,可例举例如酰卤(例如酰氯、酰溴)、混合酸酐、咪唑阴离子、活性酰胺等酰胺缩合形成反应中通常使用的物质。

[0467] 使用羧酸12的情况下,作为缩合剂,可使用例如1,1'-羰基二咪唑、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(以下称为“WSCD(水溶性碳二亚胺,Water Soluble Carbodiimide)”)、N,N'-二环己基碳二亚胺(以下称为“DCC”)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(以下称为“HATU”)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(以下称为“HBTU”)、氰基膦酸二乙酯、叠氮膦酸二苯酯、2-氯-1-甲基吡啶鎓、1H-苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷子基碘化磷六氟磷酸酯、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨

TEA、DIPEA、N,N-二甲基苯胺、吡啶、DMAP、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯等有机碱,碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等无机碱。

[0485] 作为所使用的溶剂,只要不参与反应就没有特别限定,可例举例如THF、二乙醚、1,4-二噁烷、DME等醚类,乙腈、丙腈等腈类,丙酮等酮类,氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等卤代烃类,甲苯、苯、环己烷等烃类,DMF、N,N-二甲基乙酰胺、NMP等酰胺类,DMSO等亚砜类,或者它们的混合溶剂。

[0486] 本反应中,反应温度为 $-50^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、优选为 $0^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 。

[0487] 反应时间根据原料和碱的种类、反应温度等而不同,但通常合适的是在5分钟~48小时的范围内。

[0488] 工序11

[0489] 本工序是使化合物15与化合物10(醇体 R^3OH 或胺体 $\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}$) 在合适的溶剂中反应、得到化合物[I]的工序,可以与上述工序6同样地进行。

[0490] 本发明的吡唑并噻唑化合物可以直接作为医药使用,也可以利用公知的方法制成药学上可接受的盐、溶剂合物、或盐的溶剂合物的形态来使用。作为药学上可接受的盐,可例举例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等无机酸的盐,乙酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸等有机酸的盐。

[0491] 溶剂合物包括与有机溶剂的溶剂合物、水合物。作为药学上可接受的溶剂合物,可例举例如醇合物(可例举例如乙醇合物)、水合物。作为水合物,可例举例如一水合物、二水合物。形成溶剂合物时,可以与任意种类和数量的溶剂配位,也可以由药学上可接受的盐形成溶剂合物。

[0492] 例如本发明化合物是盐酸盐的情况下,可通过将本发明的吡唑并噻唑化合物溶解于氯化氢的醇溶液、氯化氢的乙酸乙酯溶液、氯化氢的1,4-二噁烷溶液或氯化氢的二乙醚溶液而得到。

[0493] 本发明化合物中,具有不对称碳的化合物的各立体异构体及它们的混合物均包含在本发明中。立体异构体可以由例如外消旋体,利用其碱性,使用具旋光性的酸(酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、10-樟脑磺酸等),通过公知的方法进行光学离析,或者用预先制备的具旋光性的化合物为原料来制造。另外,还可以通过使用手性柱的光学离析或不对称合成来制造。此外,能形成互变异构体的化合物的各互变异构体及它们的混合物均包含在本发明中。

[0494] 本发明化合物如下述试验例所示,具有JAK1抑制活性。此外,本发明化合物因为具有JAK1抑制活性,所以具有抗炎症作用、免疫抑制作用、增殖抑制作用等。

[0495] 因此,本发明化合物可以用作例如JAK1相关的疾病、可通过抗炎症作用、免疫抑制作用、增殖抑制作用等而期待有效性的疾病的预防剂或治疗剂。

[0496] 作为可以应用本发明化合物的具体疾病,可例举自身免疫性疾病(例如类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、幼年型关节炎、卡斯特曼病、全身性红斑狼疮、斯耶格伦综合征、多发性硬化症、炎性肠病、贝切特病、重症肌无力、I型糖尿病、免疫球蛋白肾病、自身免疫性甲状腺病、银屑病、硬皮病、狼疮性肾炎、干眼症、血管炎(例如大动脉炎、巨细胞动脉炎、显微镜下多血管炎、肉芽肿性多血管炎、嗜酸性肉芽肿性多血管炎)、皮肤肌炎、多肌炎、视神经脊髓炎等)、炎症性疾病(例如特应性皮炎、接触性皮炎、湿疹、瘙痒症、食物过敏、支气管哮

喘、嗜酸性粒细胞性肺炎、慢性阻塞性肺病、过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎、嗜酸性粒细胞性鼻窦炎、鼻息肉、过敏性结膜炎、骨关节炎、强直性脊柱炎、川崎病、伯格氏病、结节性多动脉炎、IgA血管炎等)、增殖性疾病(例如实体癌、血液癌、淋巴系统恶性肿瘤、骨髓增殖性疾病、多发性骨髓瘤、肺纤维化、嗜酸性粒细胞增多症等)、突发性聋、糖尿病肾病、斑秃、骨髓移植排斥或脏器移植排斥等。

[0497] 将本发明化合物作为医药进行给药的情况下,可以将本发明化合物直接或作为在药理学上可接受的无毒性且惰性的载体中含有例如0.001%~99.5%、优选0.1%~90%的医药组合物,对包括人在内的哺乳动物给药。

[0498] 作为载体,可例举固体、半固体或液状的稀释剂、填充剂、及其它的处方用助剂的一种以上。本发明的医药组合物较好是以给药单位形态进行给药。医药组合物可以组织内给药、口服给药、静脉内给药、局部给药(经皮给药、滴眼、腹腔内、胸腔内等)或者以经过直肠的方式给药。当然,给药是以适合于这些给药方法的剂型来进行的。

[0499] 作为医药的用量较好是在考虑到年龄、体重、疾病的种类、程度等患者的状态、给药途径、本发明化合物的种类、是否是盐、盐的种类等的基础上进行调整,通常对于成人而言,以本发明化合物或其药理学上可接受的盐的有效成分量计,在口服给药的情况下,1天的用量合适的是在0.01mg~5g/成人的范围内,优选在1mg~500mg/成人的范围内。根据情况,有时该范围以下的量即可,有时反而需要该范围以上的用量。通常,1天给药1次或分数次给药,或在静脉内给药的情况下,可以进行急速给药或者在例如24小时以内进行持续给药。

[0500] 本发明化合物的一个以上的氢、碳和/或其它原子分别可以被氢、碳和/或其它原子的同位素取代。作为这种同位素的例子,分别包括²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²³I和³⁶Cl之类的氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯。被该同位素取代了的化合物作为医药品也有用,包括本发明化合物的所有放射性标记体。

[0501] 实施例

[0502] 以下,举出实施例、试验例及制剂例对本发明进行更详细的说明,但本发明并不限定于此。

[0503] 实施例中,使用以下的缩写。

[0504] DMF:二甲基甲酰胺

[0505] DMSO:二甲亚砜

[0506] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0507] TEA:三乙胺

[0508] THF:四氢呋喃

[0509] TFA:三氟乙酸

[0510] NMP:N-甲基吡咯烷酮

[0511] HATU:O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯

[0512] CDCl₃:氘代氯仿

[0513] DMSO-d₆:氘代二甲亚砜

[0514] MS:质谱

[0515] LCMS:高效液相色谱质谱

[0516] ESI:电喷雾电离法(Electron Spray Ionization)

- [0517] M:摩尔浓度
- [0518] MS通过LCMS测定。作为电离法,采用ESI法。观测到的质谱的值以m/z表示。
- [0519] LCMS的测定条件如下所述。
- [0520] 分析仪器:ACQUITY UPLC MS/PDA系统(沃特世公司(ウォーターズ社)制)
- [0521] 质谱仪:Waters 3100MS检测器
- [0522] 光二极管阵列检测器:ACQUITY PDA检测器(UV检测波长:210~400nm)
- [0523] 柱:Acquity BEH C₁₈,1.7μm,2.1×50mm
- [0524] 流速:0.5mL/分钟
- [0525] 柱温:40℃
- [0526] 溶剂;
- [0527] A液:0.1%甲酸/H₂O(v/v;下同)
- [0528] B液:0.1%甲酸/乙腈
- [0529] 微波实验用Biotage Initiator 60(注册商标)实施。可达到40-250℃的温度,可达到20帕的压力。
- [0530] 本说明书中,比旋光度([α]_D)是指用例如旋光度计(堀场制作所(堀場製作所)高速自动旋光计SEPA-200)等测定的比旋光度。
- [0531] 参考例1吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-甲腈
- [0532] [工序1]2-(噻唑-2-基)乙腈的制造
- [0533] 向氰基乙酸叔丁酯(28g)的DMF(100mL)溶液中在冰冷下少量逐次加入60%氢化钠(7.9g),搅拌10分钟。向其中加入2-溴噻唑(25g),在室温下搅拌15分钟,接着在120℃下搅拌2小时。向反应混合液中加入1M盐酸水溶液后,用乙酸乙酯萃取水层。用水洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。用己烷洗涤所得残渣,将所得固体物悬浮于甲苯(200mL),加入对甲苯磺酸一水合物(2.0g),在105℃下搅拌2小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液。进一步用乙酸乙酯萃取水层,将合并的有机层用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(7.0g)。
- [0534] MS(m/z):125[M+H]⁺
- [0535] [工序2]吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-甲腈的制造
- [0536] 向工序1中得到的2-(噻唑-2-基)乙腈(5g)的二氯甲烷(50mL)溶液中在冰冷下加入O-(菜基磺酰基)羟胺(例如按照Organic Process Research&Development,2009,13,263-267.中记载的方法合成)的二氯甲烷(20mL)溶液,在室温下搅拌2小时。在冰冷下向反应混合物中加入二乙醚,滤取析出的固体物。将所得固体物悬浮于原甲酸三乙酯(35mL),在120℃下搅拌1小时。将反应溶液减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(2.5g)。
- [0537] MS(m/z):150[M+H]⁺
- [0538] 参考例2 6-羟基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸
- [0539] 向参考例1中得到的吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-甲腈(6g)的甲醇(150mL)溶液中加入28%甲醇钠甲醇溶液(24.6mL),在室温下搅拌3小时。接着,加入氯化铵(12.9g),在90℃下搅拌1小时。将反应液减压浓缩,向所得残渣中加入草酰乙酸二乙酯钠(33.8g)的5M氢氧化钠水溶液(200mL),在100℃下搅拌过夜。向反应混合液中加入浓盐酸使其呈酸性,滤取

析出的固体物。将所得固体物溶解于5M氢氧化钾水溶液,用氯仿洗涤。向水层中加入浓盐酸使其呈酸性,滤取析出的固体物,干燥,得到标题化合物(10g)。

[0540] MS (m/z) : 263 [M+H]⁺

[0541] 参考例3 6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯

[0542] 将参考例2中得到的6-羟基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸(1.4g)悬浮于磷酸氯(20mL),加入二乙基苯胺(1.6g),在130℃下搅拌2小时。将反应溶液减压浓缩,在冰冷下向反应混合物中加入甲醇(100mL),搅拌10分钟。将反应液用氯仿稀释后,加水进行分液,进一步用氯仿萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(910mg)。

[0543] MS (m/z) : 297 [M+H]⁺

[0544] 参考例4 6-羟基-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸

[0545] 向参考例1中得到的吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-甲腈(300mg)的甲醇(6mL)溶液中加入28%甲醇钠甲醇溶液(0.41mL),在室温下搅拌1小时。接着,加入氯化铵(215mg),在70℃下搅拌2小时。将反应液减压浓缩,将所得残渣溶解于5M氢氧化钠水溶液(1.2mL)、水(7mL),加入甲基草酰乙酸二乙酯(611mg),在90℃下搅拌45分钟。向反应混合液中加入浓盐酸使其呈酸性,滤取析出的固体物,干燥,得到标题化合物(166mg)。

[0546] MS (m/z) : 277 [M+H]⁺

[0547] 参考例5 6-氯-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯

[0548] 按照参考例3的方法,使用参考例4中得到的6-羟基-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸来代替6-羟基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸进行合成,得到标题化合物。

[0549] MS (m/z) : 311 [M+H]⁺

[0550] 参考例6 (2S)-1-(二氟甲氧基)丙烷-2-胺盐酸盐

[0551] [工序1]N-[(2S)-1-(二氟甲氧基)丙烷-2-基]氨基甲酸苄酯的制造

[0552] 在氩气氛下向[(1S)-1-(羟基甲基)乙基]氨基甲酸苄酯(2g)的乙腈溶液(40mL)中加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(2.6g)和碘化铜(364mg),在50℃下搅拌1小时30分钟。将反应液用乙酸乙酯稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液,进一步用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(1.3g)。

[0553] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (3H, d), 3.75-3.90 (2H, m), 4.00 (1H, bs), 4.82 (1H, bs), 5.11 (2H, s), 6.22 (1H, t), 7.30-7.40 (5H, m)

[0554] [工序2] (2S)-1-(二氟甲氧基)丙烷-2-胺盐酸盐的制造

[0555] 向工序1中得到的N-[(2S)-1-(二氟甲氧基)丙烷-2-基]氨基甲酸苄酯(1.3g)的乙醇(40mL)溶液中加入20%氢氧化钡(承载于活性炭、300mg),进行中压催化还原。过滤反应液以除去钡后,向母液中加入4M氯化氢-乙酸乙酯溶液(2mL),将溶剂减压浓缩,得到标题化合物(668mg)。

[0556] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.19 (3H, d), 3.40-3.50 (1H, m), 3.86 (1H, dd), 3.97 (1H, dd), 6.77 (1H, t), 8.06 (3H, bs)

[0557] 参考例7 (1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊胺盐酸盐

[0558] [工序1]N-[(1S,2S)-2-羟基环戊基]氨基甲酸苄酯的制造

[0559] 向(1S,2S)-2-苄氧基环戊胺(5.0g)的乙醇(40mL)溶液中加入20%氢氧化钡(承载于活性炭、1.0g),进行中压催化还原。将钡过滤后,将溶剂减压浓缩。向所得残渣中加入水(100mL)和碳酸钠(7.0g),在冰冷下加入氯甲酸苄酯(6.7g),在室温下搅拌过夜。用氯仿萃取反应混合物,用饱和食盐水洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(5.9g)。

[0560] MS(m/z):236[M+H]⁺

[0561] [工序2]N-[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基]氨基甲酸苄酯的制造

[0562] 按照参考例6工序1的方法,使用工序1中得到的N-[(1S,2S)-2-羟基环戊基]氨基甲酸苄酯来代替[(1S)-1-(羟基甲基)乙基]氨基甲酸苄酯,得到标题化合物。

[0563] ¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.40—1.50(1H,m),1.62—1.88(3H,m),1.91—2.05(1H,m),2.10—2.25(1H,m),3.95—4.00(1H,m),4.40(1H,bs),4.72(1H,bs),5.10(2H,dd),6.33(1H,t),7.30—7.41(5H,m)

[0564] [工序3](1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊胺盐酸盐的制造

[0565] 按照参考例6工序2的方法,使用工序2中得到的N-[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基]氨基甲酸苄酯来代替N-[(2S)-1-(二氟甲氧基)丙烷-2-基]氨基甲酸苄酯进行合成,得到标题化合物。

[0566] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:1.50—1.78(4H,m),2.01—2.10(2H,m),3.48(1H,bs),4.55(1H,bs),6.78(1H,t),8.28(3H,bs)

[0567] 参考例8{1-[(二氟甲氧基)甲基]环丙基}甲胺

[0568] 向[1-(氨基甲基)环丙基]甲醇(720mg)的二氯甲烷(15mL)溶液中加入DIPEA(2.5mL),在冰冷下加入氯甲酸苄酯(1.46g),在室温下搅拌过夜。将反应溶液减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到油状物(348mg)。向该油状物(348mg)的乙腈(10mL)溶液中加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(395mg)和碘化铜(56mg),在50℃下搅拌1小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液,进一步用乙酸乙酯萃取水层。用饱和食盐水洗涤合并的有机层,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到油状物(129mg)。向该油状物(129mg)的甲醇(8.0mL)溶液中加入20%氢氧化钡(承载于活性炭、43mg),进行中压催化还原。过滤反应液以除去钡后,将母液减压浓缩,得到标题化合物(68mg)。

[0569] ¹H-NMR(CDCl₃) δ:0.51—0.52(4H,m),2.69(2H,s),3.79(2H,s),6.25(1H,t)

[0570] 参考例9{1-[(二氟甲氧基)甲基]环丁基}甲胺

[0571] 按照参考例8的方法,使用[1-(氨基甲基)环丁基]甲醇(例如按照Journal of Medicinal Chemistry,1972,15,1003-1006.中记载的方法合成)来代替[1-(氨基甲基)环丙基]甲醇进行合成,得到标题化合物。

[0572] ¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.78—1.91(6H,m),2.78(2H,s),3.86(2H,s),6.23(1H,t)

[0573] 参考例10{1-[(二氟甲氧基)甲基]环戊基}甲胺

[0574] 按照参考例8的方法,使用[1-(氨基甲基)环戊基]甲醇(例如按照Journal of Medicinal Chemistry,1972,15,1003-1006.中记载的方法合成)来代替[1-(氨基甲基)环丙基]甲醇进行合成,得到标题化合物。

[0575] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42–1.46 (4H, m), 1.58–1.64 (4H, m), 2.69 (2H, s), 3.72 (2H, s), 6.24 (1H, t)

[0576] 参考例11 {4-[(二氟甲氧基)甲基]四氢-2H-吡喃-4-基}甲胺

[0577] 向4-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基}四氢-2H-吡喃-4-羧酸乙酯(1.3g)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入TFA(5.0mL),在室温下搅拌4小时。将反应溶液减压浓缩,向所得残渣的二氯甲烷(10mL)溶液中加入DIPEA(3.1mL),在冰冷下加入氯甲酸苄酯(1.1g),在室温下搅拌过夜。将反应溶液减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到油状物(1.4g)。向该油状物(1.3g)的乙醇(20mL)溶液中在冰冷下加入硼氢化钠(382mg),在室温下搅拌2.5天。接着,加入硼氢化钠(382mg),在室温下搅拌4小时,在50℃下搅拌3小时,进一步在室温下搅拌过夜。向反应液中在冰水冷却下加入水,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到油状物(484mg)。向该油状物(484mg)的乙腈(10mL)溶液中加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(463mg)和碘化铜(66mg),在50℃下搅拌1小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到油状物(209mg)。向该油状物(200mg)的甲醇(8.0mL)溶液中加入20%氢氧化钡(承载于活性炭、80mg),进行中压催化还原。过滤反应液以除去钡后,将母液减压浓缩,得到标题化合物(108mg)。

[0578] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50–1.53 (4H, m), 2.76 (2H, s), 3.64–3.71 (4H, m), 3.84 (2H, s), 6.24 (1H, t)

[0579] 参考例12 (2R)-N,3,3-三甲基丁烷-2-胺盐酸盐

[0580] 向(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺(5.0g)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入TEA(15ml),在冰冷下滴加氯甲酸苄酯(9.3g),搅拌过夜。将反应混合物用氯仿稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液,进一步用氯仿萃取水层,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机层后,用无水硫酸钠干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到粗生成物(4.0g)。向所得粗生成物(4.0g)的DMF(15ml)溶液中加入碘甲烷(4.8g),在冰冷下加入60%氢化钠(748mg)。在室温下搅拌1小时后,加入冰水用乙酸乙酯萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到粗生成物(4.2g)。向所得粗生成物(4.2g)的乙醇(20mL)溶液中加入20%氢氧化钡(承载于活性炭、1.0g),进行中压催化还原。过滤反应液以除去钡后,向母液中加入2M氯化氢-乙醇溶液(9.0ml),减压浓缩得到标题化合物(2.0g)。

[0581] MS (m/z): 116 [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$

[0582] 参考例13 1-[1-(甲氧基甲基)环丙基]-N-甲基甲胺盐酸盐

[0583] [工序1] {1-(羟基甲基)环丙基}甲基}氨基甲酸苄酯的制造

[0584] 向[1-(氨基甲基)环丙基]甲醇(1.5g)(例如按照Journal of Medicinal Chemistry, 1972, 15, 1003–1006.中记载的方法合成)的二氯甲烷(30mL)溶液中加入DIPEA(3.7g),在冰冷下加入氯甲酸苄酯(3.5g),在室温下搅拌过夜。将反应溶液减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(3.0g)。

[0585] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.46 (4H, s), 2.78 (1H, t), 3.20 (2H, d), 3.40 (2H, d), 5.12 (2H, s), 5.23 (1H, s), 7.35–7.37 (5H, m)

[0586] [工序2] {[1-(甲氧基甲基)环丙基]甲基}甲基氨基甲酸苄酯的制造

[0587] 向工序1中得到的 {[1-(羟基甲基)环丙基]甲基}氨基甲酸苄酯 (350mg) 的DMF (3.0mL) 溶液中加入碘甲烷 (1.0g)、氧化银 (1.7g), 在室温下搅拌过夜。在冰冷下向反应混合液中加入饱和氯化铵水溶液, 用二乙醚萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (189mg)。

[0588] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.46–0.60 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.15–3.36 (7H, m), 5.13 (2H, s), 7.28–7.39 (5H, m)

[0589] [工序3] 1-[1-(甲氧基甲基)环丙基]-N-甲基甲胺盐酸盐的制造

[0590] 向工序2中得到的 {[1-(甲氧基甲基)环丙基]甲基}甲基氨基甲酸苄酯 (165mg) 的乙醇 (6.0mL) 溶液中加入氢氧化钡 (承载于活性炭、80mg), 进行中压催化还原。过滤反应液以除去钡后, 向母液中加入2M氯化氢-乙醇溶液 (27 μL), 将溶剂减压浓缩, 得到标题化合物 (95mg)。

[0591] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.53 (2H, t), 0.66 (2H, t), 2.51 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.26 (3H, s), 3.27 (2H, s), 8.52 (2H, br)

[0592] 参考例14 (1- {[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯

[0593] [工序1] 哌啶-4-基氨基甲酸甲酯的制造

[0594] 向1-苄基哌啶-4-胺 (5.0g) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液中加入TEA (9.2mL), 在冰冷下滴加氯甲酸甲酯 (2.6g), 搅拌1小时。将反应液用氯仿稀释后, 加水进行分液, 进一步用氯仿萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩, 得到油状物 (3.4g)。向所得油状物 (3.4g) 的乙醇 (50mL) 溶液中加入20%氢氧化钡 (承载于活性炭、1g), 进行中压催化还原。过滤反应液以除去钡后, 将母液减压浓缩, 得到标题化合物 (1.9g)。

[0595] MS (m/z): 159 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0596] [工序2] (1- {[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯的制造

[0597] 将参考例2中得到的6-羟基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸 (700mg) 悬浮于磷酸氯 (5.0mL), 加入二乙基苯胺 (0.4g), 在110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2小时。将反应溶液减压浓缩, 在冰冷下溶解于二氯甲烷 (40mL), 加入DIPEA (2.3mL) 和工序1中得到的哌啶-4-基氨基甲酸甲酯 (443mg), 在室温下搅拌30分钟。将反应液用氯仿稀释后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液, 进一步用氯仿萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (570mg)。

[0598] MS (m/z): 421、423 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0599] 参考例15N- (1- {[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺

[0600] 按照参考例14工序2的方法, 使用N-(哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺 (例如按照Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53, 6386–6397. 中记载的方法合成) 来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成, 得到标题化合物。

[0601] MS (m/z): 431、433 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0602] 参考例16N- (1- {[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌

啉-4-基)-2-甲基丙酰胺

[0603] 按照参考例14工序2的方法,使用2-甲基-N-(4-哌啶基)丙酰胺(例如按照Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,2012,22,3157-3162中记载的方法合成)来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0604] MS (m/z): 433、435 [M+H]⁺

[0605] 参考例17 (1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[0606] 按照参考例14工序2的方法,使用N-(4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0607] MS (m/z): 463、465 [M+H]⁺

[0608] 参考例18 [6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-基][4-(吡啶-2-基氨基)哌啶-1-基]甲酮

[0609] 在氩气氛下向1-苄基哌啶-4-胺(980mg)和2-氟吡啶(500mg)的THF(3.0mL)溶液中加入1M双(三甲基硅烷基)氨基锂(THF溶液、10.3mL)。在室温下搅拌1小时,接着在70℃下搅拌过夜。将反应混合物用氯仿稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液,进一步用氯仿萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到油状物(155mg)。向所得油状物(150mg)的乙醇(10mL)溶液中加入20%氢氧化钡(承载于活性炭、50mg)和TFA(1滴),在40℃下进行中压催化还原。过滤反应液以除去钡后,将母液减压浓缩,得到固体物(110mg)。将参考例2中得到的6-羟基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-羧酸(150mg)悬浮于磷酸氯(1.1mL),加入二乙基苯胺(85mg),在110℃下搅拌2小时。将反应溶液减压浓缩,在冰冷下溶解于二氯甲烷(10mL),加入DIPEA(0.5mL)和上述固体物(101mg),在室温下搅拌30分钟。将反应液用氯仿稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液,进一步用氯仿萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(36mg)。

[0610] MS (m/z): 400、402 [M+H]⁺

[0611] 参考例19 [6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-基][4-(1,3-噻唑-2-基氨基)哌啶-1-基]甲酮

[0612] 在氩气氛下向N-噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.9g)和4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.8g)的THF(20mL)溶液中加入偶氮二羧酸二乙酯(2.2M甲苯溶液、5.1mL),在室温下搅拌16小时。蒸除溶剂,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到固体物1(2.2g)。向所得固体物1(2.2g)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入TFA(5mL),在室温下搅拌1小时30分钟。将反应液减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到固体物2(796mg)。将参考例2中得到的6-羟基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-羧酸(100mg)悬浮于磷酸氯(1.1mL),加入二乙基苯胺(57mg),在110℃下搅拌2小时。将反应溶液减压浓缩后,在冰冷下溶解于二氯甲烷(10mL),加入DIPEA(0.33mL)和上述固体物2(136mg),在室温下搅拌30分钟。将反应液用氯仿稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液,进一步用氯仿萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(70mg)。

[0613] MS (m/z): 446、448 [M+H]⁺

[0614] 参考例20 [6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-基][4-(哌啶-2-基

氨基)哌啶-1-基]甲酮

[0615] 向4-(嘧啶-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(251mg)的二氯甲烷(3.0mL)溶液中加入TFA(1.0mL),在室温下搅拌30分钟。将溶剂减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到固体物(248mg)。将参考例2中得到的6-羟基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸(100mg)悬浮于磷酸氯(1.1mL),加入二乙基苯胺(57mg),在110℃下搅拌1小时。将反应溶液减压浓缩后,在冰冷下溶解于二氯甲烷(10mL),加入DIPEA(0.33mL)和上述固体物(134mg),在室温下搅拌30分钟。将反应液用氯仿稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液,进一步用氯仿萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(104mg)。

[0616] MS (m/z): 441、443 [M+H]⁺

[0617] 参考例21 (1-{{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸环丙酯

[0618] [工序1]4-(环丙烷羰基氨基)哌啶-1-羧酸苄酯的制造

[0619] 向1-苄氧基羰基哌啶-4-羧酸(400mg)的甲苯(3mL)溶液中加入TEA(0.85mL)和叠氮磷酸二苄酯(627mg),在90℃下搅拌3小时。接着,加入环丙醇(132mg)(例如按照US2012/0010183中记载的方法合成),在80℃下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液,进一步用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(190mg)。

[0620] MS (m/z): 319 [M+H]⁺

[0621] [工序2]哌啶-4-基氨基甲酸环丙酯的制造

[0622] 向工序1中得到的4-(环丙烷羰基氨基)哌啶-1-羧酸苄酯(190mg)的乙醇(10mL)溶液中加入20%氢氧化钡(承载于活性炭、50mg),进行中压催化还原。过滤反应液以除去钡后,将母液减压浓缩,得到标题化合物(110mg)。

[0623] MS (m/z): 185 [M+H]⁺

[0624] [工序3] (1-{{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸环丙酯的制造

[0625] 按照参考例14工序2的方法,使用参考例21工序2中得到的哌啶-4-基氨基甲酸环丙酯来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0626] MS (m/z): 447、449 [M+H]⁺

[0627] 参考例22 (1-{{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸丙烷-2-基酯

[0628] 按照参考例14工序2的方法,使用哌啶-4-基氨基甲酸丙烷-2-基酯(例如按照US5082847中记载的方法合成)来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0629] MS (m/z): 449、451 [M+H]⁺

[0630] 参考例23 (1-{{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸丙酯

[0631] 按照参考例14工序2的方法,使用哌啶-4-基氨基甲酸丙酯(例如按照US5082847中记载的方法合成)来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0632] MS (m/z): 449、451 [M+H]⁺

[0633] 参考例24 (1- {[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2-甲氧基乙酯

[0634] [工序1]哌啶-4-基氨基甲酸2-甲氧基乙酯的制造

[0635] 向1-苄氧基羰基哌啶-4-羧酸(300mg)的甲苯(2mL)溶液中加入TEA(556μL)、叠氮磷酸二苄酯(320μL)、2-甲氧基乙醇(2mL),在100℃下搅拌4小时。将反应液减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到油状物(189mg)。向所得油状物(189mg)的甲醇(10mL)溶液中加入5%钯(承载于活性炭、30mg),进行中压催化还原。过滤反应液以除去钯后,将母液减压浓缩,得到标题化合物(111mg)。

[0636] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32–1.37 (2H, m), 1.94–1.97 (2H, m), 2.60–2.74 (2H, t), 3.08 (2H, d), 3.40 (3H, s), 3.57–3.59 (3H, m), 4.20–4.22 (2H, m), 4.75–4.77 (1H, m)

[0637] [工序2] (1- {[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2-甲氧基乙酯的制造

[0638] 按照参考例14工序2的方法,使用工序1中得到的哌啶-4-基氨基甲酸2-甲氧基乙酯来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0639] MS (m/z): 465、467 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0640] 参考例25 (1- {[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2,2-二氟乙酯

[0641] [工序1]哌啶-4-基氨基甲酸2,2-二氟乙酯的制造

[0642] 向2,2-二氟乙醇(100mg)的二氯甲烷(1.0mL)溶液中加入TEA(255μL)、三光气(145mg)。搅拌30分钟后,加入4-氨基-1-苄基哌啶(497μL),进一步搅拌30分钟。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到油状物(185mg)。向所得油状物(185mg)的甲醇(10mL)溶液中加入5%钯(承载于活性炭、30mg),进行中压催化还原。过滤反应液以除去钯后,将母液减压浓缩,得到标题化合物(123mg)。

[0643] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25–1.34 (2H, m), 1.94–1.97 (2H, m), 2.60–2.71 (2H, m), 3.04–3.08 (2H, m), 3.55–3.68 (1H, m), 4.20–4.35 (2H, m), 4.77 (1H, br), 5.78–6.08 (1H, m)

[0644] [工序2] (1- {[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2,2-二氟乙酯的制造

[0645] 按照参考例14工序2的方法,使用工序1中得到的哌啶-4-基氨基甲酸2,2-二氟乙酯来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0646] MS (m/z): 471、473 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0647] 参考例26 (1- {[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯

[0648] 按照参考例25的方法,使用2,2,2-三氟乙醇来代替2,2-二氟乙醇进行合成,得到标题化合物。

[0649] MS (m/z): 489、491 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0650] 参考例27N- (1- {[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) -2-甲氧基乙酰胺

[0651] [工序1]2-甲氧基-N-(4-哌啶基)乙酰胺的制造

[0652] 向1-苄基哌啶-4-胺(10g)和TEA(15.9mL)的二氯甲烷(200mL)溶液中在冰冷下滴加甲氧基乙酰氯(6.3g),搅拌3小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥后,进行减压浓缩,得到油状物。所得油状物用硅胶柱色谱纯化,得到油状物(13.8g)。向所得油状物的乙醇(100mL)溶液中加入20%氢氧化钡(承载于活性炭、1.0g),进行中压催化还原。过滤反应液以除去钡后,将母液减压浓缩,得到标题化合物(8.0g)。

[0653] MS(m/z):173[M+H]⁺

[0654] [工序2]N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺的制造

[0655] 按照参考例14工序2的方法,使用工序1中得到的2-甲氧基-N-(4-哌啶基)乙酰胺来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0656] MS(m/z):435、437[M+H]⁺

[0657] 参考例28N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-2,2-二氟乙酰胺

[0658] [工序1]2,2-二氟-N-(4-哌啶基)乙酰胺的制造

[0659] 向二氟乙酸(2.3g)的二氯甲烷(100mL)溶液中加入DMF(0.1mL),在冰冷下滴加草酰氯(2.6g),搅拌1小时。接着,加入1-苄基哌啶-4-胺(3.0g),在冰冷下滴加TEA(6.1g),在室温下搅拌1小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥后,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到油状物(500mg)。向所得油状物的乙醇(5.0mL)溶液中加入20%氢氧化钡(承载于活性炭、300mg),进行中压催化还原。过滤反应液以除去钡后,将母液减压浓缩,得到标题化合物(200mg)。

[0660] MS(m/z):179[M+H]⁺

[0661] [工序2]N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-2,2-二氟乙酰胺的制造

[0662] 按照参考例14工序2的方法,使用工序1中得到的2,2-二氟-N-(4-哌啶基)乙酰胺来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0663] ¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.55-1.65(4H,m),2.04-2.15(2H,m),3.03-3.06(1H,m),3.28-3.30(1H,m),4.72-4.75(1H,m)5.91(1H,t),6.22-6.24(1H,m)7.09(1H,d),7.30(1H,s),7.90(1H,d),8.50(1H,s)

[0664] 参考例29[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基](4-羟基哌啶-1-基)甲酮

[0665] 按照参考例14工序2的方法,使用哌啶-4-醇来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0666] MS(m/z):364、366[M+H]⁺

[0667] 参考例30(4-{[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基}哌啶-1-基)[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]甲酮

[0668] 按照参考例14工序2的方法,使用4-{[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基}哌啶(例如按照W02004/006926中记载的方法合成)来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题

化合物。

[0669] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.07 (6H, d), 0.91 (9H, s), 1.56–1.75 (2H, m), 1.79–1.91 (2H, m), 3.40–3.50 (1H, m), 3.63–3.92 (3H, m), 4.02–4.11 (1H, m), 7.07 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.88 (1H, d), 8.51 (1H, s)

[0670] 参考例31N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)丙酰胺

[0671] 按照参考例14工序2的方法,使用N-(4-哌啶基)丙酰胺(例如按照Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13, 2303–2306. 中记载的方法合成)来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0672] MS (m/z): 419、421 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0673] 参考例32[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]{4-[(3-氟吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基}甲酮

[0674] [工序1]N-(1-苄基哌啶-4-基)-3-氟吡啶-2-胺的制造

[0675] 向1-苄基哌啶-4-胺(100mg)的DMSO(2.0mL)溶液中加入2,3-二氟吡啶(25 μL)、DIPEA(95 μL),用微波反应装置在130 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后,加水进行分液,进一步用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(74mg)。

[0676] MS (m/z): 286 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0677] [工序2]3-氟-N-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺的制造

[0678] 向工序1中得到的N-(1-苄基哌啶-4-基)-3-氟吡啶-2-胺(970mg)的乙醇(15mL)溶液中加入20%氢氧化钡(承载于活性炭、300mg),加入催化剂量的TFA,进行中压催化还原。过滤反应液以除去钡后,将母液减压浓缩,得到标题化合物(770mg)。

[0679] MS (m/z): 196 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0680] [工序3][6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]{4-[(3-氟吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基}甲酮的制造

[0681] 按照参考例14工序2的方法,使用工序2中得到的3-氟-N-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0682] MS (m/z): 458、460 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0683] 参考例33 3-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-1,1-二甲基脲

[0684] [工序1]3-(1-苄基哌啶-4-基)-1,1-二甲基脲的制造

[0685] 向1-苄基哌啶-4-胺(2.0g)的二氯甲烷(50mL)溶液中加入TEA(4.4mL),接着在冰冷下缓慢滴加N,N-二甲基氨基甲酰氯(1.2mL),在室温下搅拌过夜。向反应混合液中加入水后,用氯仿萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩,得到标题化合物(2.7g)。

[0686] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (2H, q), 1.94 (2H, d), 2.13 (2H, t), 2.80 (2H, d), 2.88 (6H, s), 3.50 (2H, s), 3.67 (1H, m), 4.17 (1H, d), 7.22–7.32 (5H, m)

[0687] [工序2]1,1-二甲基-3-哌啶-4-基脲的制造

[0688] 按照参考例21工序2的方法,使用工序1中得到的3-(1-苄基哌啶-4-基)-1,1-二甲基脲来代替4-(环丙烷羰基氨基)哌啶-1-羧酸苄酯进行合成,得到标题化合物。

[0689] MS (m/z) : 172 [M+H]⁺

[0690] [工序3] 3-(1-{{6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)-1,1-二甲基脲的制造

[0691] 按照参考例14工序2的方法,使用工序2中得到的1,1-二甲基-3-哌啶-4-基脲来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0692] MS (m/z) : 434、436 [M+H]⁺

[0693] 参考例34[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]{4-[(5-氟吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基}甲酮

[0694] [工序1] N-(1-苄基哌啶-4-基)-5-氟吡啶-2-胺的制造

[0695] 按照参考例32工序1的方法,使用2,5-二氟吡啶来代替2,3-二氟吡啶进行合成,得到标题化合物。

[0696] MS (m/z) : 286 [M+H]⁺

[0697] [工序2] 5-氟-N-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺的制造

[0698] 按照参考例32工序2的方法,使用工序1中得到的N-(1-苄基哌啶-4-基)-5-氟吡啶-2-胺来代替N-(1-苄基哌啶-4-基)-3-氟吡啶-2-胺进行合成,得到标题化合物。

[0699] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75 (2H, d), 2.24 (2H, d), 2.99 (2H, t), 3.40 (2H, d), 3.97 (1H, s), 4.28 (2H, d), 6.36 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.93 (1H, d)

[0700] [工序3] [6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]{4-[(5-氟吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基}甲酮的制造

[0701] 按照参考例14工序2的方法,使用工序2中得到的5-氟-N-(哌啶-4-基)吡啶-2-胺来代替哌啶-4-基氨基甲酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0702] MS (m/z) : 458、460 [M+H]⁺

[0703] 参考例35(1-{{6-氯-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯

[0704] [工序1] 6-羟基-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸乙酯的制造

[0705] 向甲氧基乙酸(1.0g)和草酸二乙酯(1.24g)的THF(10mL)溶液中加入60%氢化钠(372mg)和乙醇(1滴),在室温下搅拌6小时。将反应液减压浓缩,得到固体物。另一方面,向参考例1中得到的吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-甲腈(10g)的甲醇(300mL)溶液中加入28%甲醇钠甲醇溶液(41mL),在室温下搅拌1小时。接着,加入氯化铵(21.5g),在80℃下搅拌2小时。将反应液减压浓缩,将所得残渣溶解于乙醇(5mL),加入上述固体物的乙醇(5mL)溶液、乙醇钠(576mg),在80℃下搅拌过夜。向反应混合液中加入少量的乙酸进行减压浓缩,将所得残渣用乙酸乙酯稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液。进一步用乙酸乙酯萃取水层,将合并的有机层用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(119mg)。

[0706] MS (m/z) : 321 [M+H]⁺

[0707] [工序2] 6-羟基-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸的制造

[0708] 向工序1中得到的6-羟基-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-

羧酸乙酯 (115mg) 的 THF (2mL)、水 (1mL) 溶液中加入氢氧化锂一水合物 (60mg), 在 60℃ 下搅拌 6 小时。向反应混合液中加入 1M 盐酸水溶液进行中和后, 进行减压浓缩, 用水洗涤并滤取所得残渣, 在减压下加热干燥, 得到标题化合物 (73mg)。

[0709] MS (m/z) : 293 [M+H]⁺

[0710] [工序3] (1- {[6-氯-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯的制造

[0711] 按照参考例14工序2的方法, 使用工序2中得到的 6-羟基-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸来代替 6-羟基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸进行合成, 得到标题化合物。

[0712] MS (m/z) : 451、453 [M+H]⁺

[0713] 参考例36 (1- {[6-氯-5-乙氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯

[0714] [工序1] 6-羟基-5-乙氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸的制造

[0715] 向 2-乙氧基乙酸乙酯 (1g) 的 THF (10mL) 溶液中加入草酸二乙酯 (1.1g) 和 60% 氢化钠 (333mg), 接着加入催化剂量的乙醇, 在室温下搅拌过夜。将反应混合液减压浓缩, 将所得残渣悬浮于氢氧化钠 (762mg) 和水 (10mL)。

[0716] 向参考例1中得到的吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-甲腈 (406mg) 的甲醇 (10mL) 溶液中加入 28% 甲醇钠甲醇溶液 (1.7mL), 在室温下搅拌 1 小时。接着, 加入氯化铵 (873mg), 在 80℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩, 向所得残渣中加入上述悬浊液, 在 100℃ 下搅拌 10 小时。向反应混合物中加入浓盐酸使其呈酸性, 滤取析出的固体物, 干燥, 得到标题化合物 (217mg)。

[0717] MS (m/z) : 307 [M+H]⁺

[0718] [工序2] (1- {[6-氯-5-乙氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯的制造

[0719] 按照参考例14工序2的方法, 使用工序1中得到的 6-羟基-5-乙氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸来代替 6-羟基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸进行合成, 得到标题化合物。

[0720] MS (m/z) : 465、467 [M+H]⁺

[0721] 参考例37 6- {[(2S)-1-(二氟甲氧基) 丙烷-2-基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸

[0722] [工序1] 6- {[(2S)-1-(二氟甲氧基) 丙烷-2-基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸甲酯的制造

[0723] 向参考例3中得到的 6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸甲酯 (30mg) 的 DMF (0.5mL) 溶液中加入参考例6中得到的 (2S)-1-(二氟甲氧基) 丙烷-2-胺盐酸盐 (21mg) 和 DIPEA (0.1mL), 在 100℃ 下搅拌 3 小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物 (22mg)。

[0724] MS (m/z) : 384 [M+H]⁺

[0725] [工序2] 6- {[(2S)-1-(二氟甲氧基) 丙烷-2-基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻

唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸的制造

[0726] 向工序1中得到的6- {[(2S)-1-(二氟甲氧基) 丙烷-2-基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸甲酯(15mg) 的THF(3mL)、水(1mL) 溶液中加入氢氧化锂一水合物(5mg), 在50℃下搅拌2小时。向反应混合液中加入1M盐酸水溶液使其呈酸性后, 用氯仿和甲醇的混合溶剂萃取水层, 将有机层用无水硫酸镁干燥, 进行减压浓缩, 得到标题化合物(17mg)。

[0727] MS(m/z): 370[M+H]⁺

[0728] 参考例38 6- {[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸

[0729] [工序1] 6- {[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸甲酯的制造

[0730] 向参考例3中得到的6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸甲酯(50mg) 的DMF(2mL) 溶液中加入DIPEA(88μL)、(1S)-1-环丙基乙胺(16mg), 在80℃下搅拌3小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物(40mg)。

[0731] MS(m/z): 344[M+H]⁺

[0732] [工序2] 6- {[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸的制造

[0733] 向工序1中得到的6- {[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸甲酯(40mg) 的THF(9mL)、水(3mL) 溶液中加入氢氧化锂一水合物(10mg), 在室温下搅拌1小时。向反应混合液中加入1M盐酸水溶液使其呈酸性后, 减压蒸除THF, 用氯仿萃取水层。将有机层用无水硫酸钠干燥, 进行减压浓缩, 得到标题化合物(36mg)。

[0734] MS(m/z): 330[M+H]⁺

[0735] 参考例39 6- {[(1R)-1-环丙基乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸

[0736] 按照参考例38工序1、2的方法, 使用(1R)-1-环丙基乙胺来代替(1S)-1-环丙基乙胺进行合成, 得到标题化合物。

[0737] MS(m/z): 330[M+H]⁺

[0738] 参考例40 6- {[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸

[0739] 按照参考例38工序1、2的方法, 使用(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-胺来代替(1S)-1-环丙基乙胺进行合成, 得到标题化合物。

[0740] MS(m/z): 346[M+H]⁺

[0741] 参考例41 6- {[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸

[0742] 按照参考例38工序1、2的方法, 使用(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺来代替(1S)-1-环丙基乙胺进行合成, 得到标题化合物。

[0743] MS(m/z): 346[M+H]⁺

[0744] 参考例42 6- {[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基) 环戊基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸

[0745] 按照参考例38工序1、2的方法,使用参考例7中得到的(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊胺盐酸盐来代替(1S)-1-环丙基乙胺进行合成,得到标题化合物。

[0746] MS (m/z): 396 [M+H]⁺

[0747] 参考例43 6-{[(1S)-1-环丙基乙基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯

[0748] 向参考例38工序1中得到的6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯(820mg)的DMF(8.0mL)溶液中在室温下加入60%氢化钠(115mg),搅拌3分钟。接着,加入碘甲烷(1.4g),搅拌5分钟。然后,追加60%氢化钠(11mg),搅拌5分钟。将反应液用氯仿稀释后,加水进行分液,进一步用氯仿萃取水层,将合并的有机层用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(665mg)。

[0749] MS (m/z): 358 [M+H]⁺

[0750] 参考例44 6-{[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸

[0751] 按照参考例38工序1、2的方法,使用(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙胺来代替(1S)-1-环丙基乙胺进行合成,得到标题化合物。

[0752] MS (m/z): 396 [M+H]⁺

[0753] 参考例45 6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸

[0754] [工序1]6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯的制造

[0755] 向参考例7工序2中得到的[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基]氨基甲酸苄酯(710mg)的DMF(5mL)溶液中在室温下少量逐次加入60%氢化钠(149mg),搅拌10分钟。接着,加入碘甲烷(530mg),搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释后,加水进行分液,进一步用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到油状物(338mg)。向所得油状物(300mg)的乙醇(6mL)溶液中加入20%氢氧化钡(承载于活性炭、100mg),进行中压催化还原。加入4M氯化氢-乙酸乙酯溶液(2mL),过滤反应液以除去钡后,将母液减压浓缩,得到固体物(271mg)。向所得固体物(75mg)和参考例3中得到的6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯(50mg)的DMF(2mL)溶液中加入DIPEA(0.18mL),在100℃下搅拌3小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(102mg)。

[0756] MS (m/z): 424 [M+H]⁺

[0757] [工序2]6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸的制造

[0758] 按照参考例38工序2的方法,使用工序1中得到的6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯来代替6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0759] MS (m/z): 410 [M+H]⁺

[0760] 参考例46 6-{[(1S,2S)-2-甲氧基环戊基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸

[0761] [工序1]6-{[(1S,2S)-2-甲氧基环戊基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯的制造

[0762] 向N-[(1S,2S)-2-羟基环戊基]氨基甲酸叔丁酯(4.0g)的DMF(20mL)溶液中在冰冷下少量逐次加入60%氢化钠(870mg),在室温下搅拌10分钟。接着,在冰冷下加入碘甲烷(3.1g),在室温下搅拌。将反应混合物用乙酸乙酯稀释后,加水进行分液,进一步用乙酸乙酯萃取水层。用饱和食盐水洗涤合并的有机层后,用无水硫酸钠干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到固体物1(2.3g)。向所得固体物1的二氯甲烷(10mL)溶液中加入4M氯化氢-乙酸乙酯溶液(5.3mL),在室温下搅拌4小时。将溶剂减压浓缩,得到固体物2(1.5g)。向所得固体物2(93mg)和参考例3中得到的6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯(150mg)的DMF(2.0mL)溶液中加入DIPEA(0.26mL),在100℃下搅拌3小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(112mg)。

[0763] MS(m/z):374[M+H]⁺

[0764] [工序2]6-{[(1S,2S)-2-甲氧基环戊基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸的制造

[0765] 按照参考例38工序2的方法,使用工序1中得到的6-{[(1S,2S)-2-甲氧基环戊基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯来代替6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯进行合成,得到标题化合物。

[0766] MS(m/z):360[M+H]⁺

[0767] 参考例47 6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸

[0768] [工序1]6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯的制造

[0769] 向参考例5中得到的6-氯-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯(50mg)的NMP(1mL)溶液中加入(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-胺(33mg)和DIPEA(56μL),在110℃下搅拌2小时30分钟。用乙酸乙酯稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液,进一步用乙酸乙酯萃取水层,将合并的有机层用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(39mg)。

[0770] MS(m/z):374[M+H]⁺

[0771] [工序2]6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸的制造

[0772] 向工序1中得到的6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯(35mg)的THF(5.0mL)、水(2.0mL)溶液中加入氢氧化锂一水合物(12mg),在50℃下搅拌1小时。向反应混合液中加入1M盐酸水溶液使其呈酸性后,用氯仿和甲醇的混合溶剂萃取水层。将有机层用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩,得到标题化合物(35mg)。

[0773] MS(m/z):360[M+H]⁺

[0774] 参考例48 6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸

[0775] 按照参考例47工序1、工序2的方法,使用(1S)-1-环丙基乙胺来代替(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-胺进行合成,得到标题化合物。

[0776] MS (m/z): 344 [M+H]⁺

[0777] 参考例49 6-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸

[0778] 按照参考例38工序1、2的方法,使用2,2-二甲基丙烷-1-胺来代替(1S)-1-环丙基乙胺进行合成,得到标题化合物。

[0779] MS (m/z): 332 [M+H]⁺

[0780] 参考例50 1-环丙基-3-哌啶-4-基脲盐酸盐

[0781] 向环丙烷羧酸(300mg)的甲苯(3mL)溶液中加入TEA(0.5mL)和叠氮磷酸二苯酯(1.1g),在80℃下搅拌3小时。接着,在室温下加入4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(600mg),搅拌1小时。将反应溶液减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到固体物(234mg)。向所得固体物(230mg)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入4M氯化氢-乙酸乙酯溶液(0.6mL),在室温下搅拌过夜。将反应溶液减压浓缩,得到标题化合物(200mg)。

[0782] MS (m/z): 184 [M-C1]⁺

[0783] 参考例51哌啶-4-基氨基甲酸1-氟-2-甲基丙烷-2-基酯

[0784] 向1-苄基哌啶-4-胺(4.0g)和碘化1-{[(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)氧基]羰基}-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓(7.6g)(例如按照Bioorganic Medicinal Chemistry,2011,19,1580-1593.中记载的方法合成)的乙腈(20mL)溶液中加入TEA(5.9mL),在室温下搅拌1小时。向反应混合物中加入水,用氯仿萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到固体物(2.0g)。向所得固体物(2.0g)的乙醇(20mL)溶液中加入20%氢氧化钡(承载于活性炭、1.0g),进行中压催化还原。过滤反应液以除去钡后,将母液减压浓缩,所得残渣用乙酸乙酯洗涤,得到标题化合物(306mg)。

[0785] MS (m/z): 219 [M+H]⁺

[0786] 参考例52哌啶-4-基氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙酯

[0787] 按照参考例25工序1的方法,使用2-二甲基氨基乙醇来代替2,2-二氟乙醇进行合成,得到标题化合物。

[0788] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21-1.35 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.51-2.59 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.52-3.64 (1H, m), 4.14 (2H, t), 4.74 (1H, br)

[0789] 实施例1N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺盐酸盐

[0790] [工序1]N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺的制造

[0791] 向参考例38中得到的6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸(15mg)的DMF(1.0mL)溶液中加入N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(11mg)、DIPEA(24μL)、HATU(26mg),在室温下搅拌1小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得

到标题化合物(9mg)。

[0792] MS (m/z) : 480 [M+H]⁺

[0793] [工序2]N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺盐酸盐的制造

[0794] 向工序1中得到的N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(540mg)的二氯甲烷溶液中加入4M氯化氢-乙酸乙酯溶液(0.5mL)。将反应溶液减压浓缩,得到标题化合物(580mg)。

[0795] MS (m/z) : 480 [M-C1]⁺

[0796] 比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = -45.2$ (c=1.00、DMSO)

[0797] 实施例2N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙酰胺

[0798] 按照实施例1工序1的方法,使用N-(4-哌啶基)乙酰胺来代替N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[0799] MS (m/z) : 454 [M+H]⁺

[0800] 实施例3N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0801] 向参考例40中得到的6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸(15mg)的DMF(1.0mL)溶液中加入N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(11mg)、DIPEA(23μL)、HATU(25mg),在室温下搅拌1小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(7mg)。

[0802] MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

[0803] 实施例4N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙酰胺

[0804] 按照实施例3的方法,使用N-(4-哌啶基)乙酰胺来代替N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[0805] MS (m/z) : 470 [M+H]⁺

[0806] 实施例5N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0807] 向参考例45中得到的6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸(15mg)的DMF(1.0mL)溶液中加入N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(9.0mg)、DIPEA(19μL)、HATU(21mg),在室温下搅拌3小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(16mg)。

[0808] MS (m/z) : 560 [M+H]⁺

[0809] 实施例6N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙酰胺

[0810] 向参考例47中得到的6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸(15mg)和N-(4-哌啶基)乙酰胺(9.0mg)的DMF(1.0mL)溶液中加入DIPEA(14μL)、HATU(24mg),在室温下搅拌1小时30分钟。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(15mg)。

[0811] MS (m/z) : 484 [M+H]⁺

[0812] 实施例7N-(1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0813] 按照实施例6的方法,使用N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺来代替N-(4-哌啶基)乙酰胺,得到标题化合物。

[0814] MS (m/z) : 510 [M+H]⁺

[0815] 实施例8N-[1-({6-[(1-{(二氟甲氧基)甲基}环丙基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基)哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺

[0816] 向参考例3中得到的6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯(200mg)的DMF(1.5mL)溶液中加入参考例8中得到的{1-[(二氟甲氧基)甲基]环丙基}甲胺(113mg)和DIPEA(236μL),在80℃下搅拌1小时30分钟。向反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取,用饱和食盐水洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到固体物1(233mg)。向所得固体物1(210mg)的THF(4.0mL)、水(1.0mL)溶液中加入氢氧化锂一水合物(32mg),在40℃下搅拌20分钟。将反应溶液用1M盐酸水溶液中和,进行减压浓缩,得到固体物2(246mg)。向所得固体物2(40mg)的DMF(0.5mL)溶液中加入N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(26mg)、DIPEA(35μL)、HATU(58mg),在室温下搅拌过夜。向反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(25mg)。

[0817] MS (m/z) : 546 [M+H]⁺

[0818] 实施例9N-[1-({6-[(1-{二氟甲氧基甲基}环丁基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基)哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺

[0819] 按照实施例8的方法,使用参考例9中得到的{1-[(二氟甲氧基)甲基]环丁基}甲胺来代替{1-[(二氟甲氧基)甲基]环丙基}甲胺,得到标题化合物。

[0820] MS (m/z) : 560 [M+H]⁺

[0821] 实施例10N-[1-({6-[(1-{(二氟甲氧基)甲基}环戊基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基)哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺

[0822] 按照实施例8的方法,使用参考例10中得到的{1-[(二氟甲氧基)甲基]环戊基}甲胺来代替{1-[(二氟甲氧基)甲基]环丙基}甲胺,得到标题化合物。

[0823] MS (m/z) : 574 [M+H]⁺

[0824] 实施例11N-[1-({6-[(4-{(二氟甲氧基)甲基}四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基)哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺

[0825] 按照实施例8的方法,使用参考例11中得到的{4-[(二氟甲氧基)甲基]四氢-2H-吡喃-4-基}甲胺来代替{1-[(二氟甲氧基)甲基]环丙基}甲胺,得到标题化合物。

[0826] MS (m/z) : 590 [M+H]⁺

[0827] 实施例12N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0828] 向参考例48中得到的6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸(20mg)的DMF(1mL)溶液中加入N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(15mg)、DIPEA(20μL)、HATU(33mg),在室温下搅拌1小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得

到标题化合物(21mg)。

[0829] MS (m/z) : 494 [M+H]⁺

[0830] 实施例13N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙酰胺

[0831] 按照实施例12的方法,使用N-(4-哌啶基)乙酰胺来代替N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[0832] MS (m/z) : 468 [M+H]⁺

[0833] 实施例14N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0834] 向参考例42中得到的6-{[(1S,2S)-2-(二氟甲氧基)环戊基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸(20mg)的DMF(1mL)溶液中加入N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(13mg)、DIPEA(26μL)、HATU(29mg),在室温下搅拌1小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(7mg)。

[0835] MS (m/z) : 546 [M+H]⁺

[0836] 实施例15N-[1-({6-[(2,2-二甲基丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0837] 向参考例3中得到的6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯(30mg)的DMF(0.1mL)溶液中加入2,2-二甲基丙烷-1-胺(9.0mg)和DIPEA(50μL),在100℃下搅拌3小时。将反应溶液减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到固体物1(28mg)。向所得固体物1(28mg)的二噁烷(5.0mL)、水(1.0mL)溶液中加入氢氧化锂一水合物(7mg),在50℃下搅拌1小时。用2M盐酸水溶液中和,将反应溶液减压浓缩,得到固体物2。向所得固体物2的DMF(1.5mL)溶液中加入N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺、DIPEA(0.2mL)、HATU(62mg),在室温下搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(27mg)。

[0838] MS (m/z) : 482 [M+H]⁺

[0839] 实施例16N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0840] 在氩气氛下向参考例15中得到的N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(550mg)的叔丁醇(20mL)溶液中加入TEA(534μL)、(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺(258mg),在90℃下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(570mg)。

[0841] MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

[0842] 比旋光度[α]_D²⁵ = +14.0 (c=1.00、DMSO)

[0843] 实施例17N-(1-{[6-{[(2S)-1-(二氟甲氧基)丙烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0844] 向参考例37中得到的6-{[(2S)-1-(二氟甲氧基)丙烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸(20mg)的DMF(0.5mL)溶液中加入N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(11mg)、DIPEA(10μL)、HATU(40mg),在室温下搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(13mg)。

[0845] MS (m/z) : 520 [M+H]⁺

[0846] 实施例18N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-5-甲基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-2,2-二氟乙酰胺

[0847] 按照实施例12的方法,使用参考例28工序1中得到的2,2-二氟-N-(4-哌啶基)乙酰胺来代替N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[0848] MS (m/z) : 504 [M+H]⁺

[0849] 实施例19N-(1-{[6-{[(1S,2S)-2-甲氧基环戊基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0850] 向参考例46中得到的6-{[(1S,2S)-2-甲氧基环戊基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸(20mg)的DMF(1mL)溶液中加入N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(14mg)、DIPEA(29μL)、HATU(32mg),在室温下搅拌30分钟。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(13mg)。

[0851] MS (m/z) : 510 [M+H]⁺

[0852] 实施例20[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基](4-羟基哌啶-1-基)甲酮盐酸盐

[0853] 向参考例38中得到的6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸(420mg)的DMF(5mL)溶液中加入哌啶-4-醇(194mg)、DIPEA(662μL)、HATU(727mg),在室温下搅拌1小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到固体物(530mg)。向所得固体物的乙酸乙酯溶液中加入4M氯化氢-乙酸乙酯溶液(0.6mL)。将反应溶液减压浓缩,得到标题化合物(560mg)。

[0854] MS (m/z) : 413 [M-C1]⁺

[0855] 元素分析值(以C₁₉H₂₄N₆O₂S • HCl+0.3H₂O+0.2CH₃CO₂C₂H₅计)

[0856] 计算值(%)C:52.93,H:5.81,N17.81

[0857] 实测值(%)C:52.68,H:5.78,N17.78

[0858] 实施例21 1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸1-氟-2-甲基丙烷-2-基酯盐酸盐

[0859] 按照实施例20的方法,使用参考例51中得到的哌啶-4-基氨基甲酸1-氟-2-甲基丙烷-2-基酯来代替哌啶-4-醇,得到标题化合物。

[0860] MS (m/z) : 530 [M-C1]⁺

[0861] 实施例22 (1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯

[0862] 按照实施例3的方法,使用参考例14工序1中得到的哌啶-4-基氨基甲酸甲酯来代替N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[0863] MS (m/z) : 486 [M+H]⁺

[0864] 实施例23 [6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基](4-羟基哌啶-1-基)甲酮

[0865] 按照实施例3的方法,使用哌啶-4-醇来代替N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[0866] MS (m/z) : 429 [M+H]⁺

[0867] 实施例24 (1- {[6- {[(2R)-3-甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯盐酸盐

[0868] [工序1] (1- {[6- {[(2R)-3-甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯的制造

[0869] 在氩气氛下向参考例14中得到的 (1- {[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯 (20mg) 的DMF (1mL) 溶液中加入DIPEA (16μL)、(2R)-3-甲基丁烷-2-胺 (6mg), 在100℃下搅拌3小时30分钟。将反应液用乙酸乙酯稀释后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液, 进一步用乙酸乙酯萃取水层。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机层后, 用无水硫酸镁干燥, 进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (19mg)。

[0870] MS (m/z): 472 [M+H]⁺

[0871] [工序2] (1- {[6- {[(2R)-3-甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯盐酸盐的制造

[0872] 向工序1中得到的 (1- {[6- {[(2R)-3-甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯 (56mg) 的乙酸乙酯溶液中加入4M氯化氢-乙酸乙酯溶液 (0.1mL)。将反应溶液减压浓缩, 用二乙醚洗涤所得残渣后, 进行干燥, 得到标题化合物 (50mg)。

[0873] MS (m/z): 472 [M-Cl]⁺

[0874] 元素分析值 (以C₂₂H₂₉N₇O₃S • HCl+1.0H₂O计)

[0875] 计算值 (%) C: 50.23, H: 6.13, N: 18.64

[0876] 实测值 (%) C: 50.47, H: 6.08, N: 18.52

[0877] 实施例25 (1- {[6- {[(2S)-3-甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯盐酸盐

[0878] 按照实施例24工序1、2的方法, 使用(2S)-3-甲基丁烷-2-胺来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺, 得到标题化合物。

[0879] MS (m/z): 472 [M-Cl]⁺

[0880] 元素分析值 (以C₂₂H₂₉N₇O₃S • HCl+H₂O计)

[0881] 计算值 (%) C: 50.23, H: 6.13, N: 18.64

[0882] 实测值 (%) C: 50.50, H: 6.10, N: 18.27

[0883] 实施例26 (1- {[6- {[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯

[0884] 按照实施例24工序1的方法, 使用(1S)-1-环丙基乙胺来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺, 得到标题化合物。

[0885] MS (m/z): 470 [M+H]⁺

[0886] 比旋光度 [α]_D²⁵ = -53.0 (c=1.00、DMSO)

[0887] 实施例27 (1- {[6- {[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯盐酸盐

[0888] 向实施例26中得到的 (1- {[6- {[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯 (2.26g) 的乙酸乙酯 (100mL)

溶液中加入4M氯化氢-乙酸乙酯溶液(2.4mL)。将反应溶液减压浓缩,得到标题化合物(2.35g)。

[0889] MS (m/z): 470 [M-C1]⁺

[0890] 元素分析值(以C₂₂H₂₇N₇O₃S • HCl+H₂O计)

[0891] 计算值(%) C:50.42, H:5.77, N18.71

[0892] 实测值(%) C:50.53, H:5.66, N18.97

[0893] 实施例28 (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸乙酯

[0894] 按照实施例1工序1的方法,使用哌啶-4-基氨基甲酸乙酯(例如按照US1990/4918073中记载的方法合成)来代替N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[0895] MS (m/z): 484 [M+H]⁺

[0896] 比旋光度[α]_D²⁵ = -44.2 (c=1.00、DMSO)

[0897] 实施例29 (1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙烷-2-基酯

[0898] 向参考例22中得到的(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙烷-2-基酯(200mg)的DMF(3mL)溶液中加入DIPEA(0.3mL)、(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺(90mg),在封管中,在120℃下搅拌4小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后,用饱和碳酸氢钠水溶液进行分液,进一步用乙酸乙酯萃取水层。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(160mg)。

[0899] MS (m/z): 514 [M+H]⁺

[0900] 实施例30N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)苯甲酰胺

[0901] [工序1] (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯的制造

[0902] 按照实施例1工序1的方法,使用N-(4-哌啶基)氨基甲酸叔丁酯来代替N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[0903] MS (m/z): 512 [M+H]⁺

[0904] [工序2] (4-氨基哌啶-1-基)[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]甲酮的制造

[0905] 向工序1中得到的(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(75mg)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入TFA(0.5mL),在室温下搅拌1小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(65mg)。

[0906] MS (m/z): 412 [M+H]⁺

[0907] [工序3] N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)苯甲酰胺的制造

[0908] 向工序2中得到的(4-氨基哌啶-1-基)[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]甲酮(20mg)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入DIPEA(25

μL)、苯甲酰氯(10mg),在室温下搅拌30分钟。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(18mg)。

[0909] MS (m/z): 516 [M+H]⁺

[0910] 实施例31N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)吡啶-3-羧酰胺

[0911] 按照实施例30工序3的方法,使用吡啶-3-碳酰氯盐酸盐来代替苯甲酰氯,得到标题化合物。

[0912] MS (m/z): 517 [M+H]⁺

[0913] 实施例32N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)噻吩-2-羧酰胺

[0914] 按照实施例30工序3的方法,使用噻吩-2-碳酰氯来代替苯甲酰氯,得到标题化合物。

[0915] MS (m/z): 522 [M+H]⁺

[0916] 实施例33N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺盐酸盐

[0917] [工序1]N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺的制造

[0918] 向参考例43中得到的6-{[(1S)-1-环丙基乙基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯(25mg)的THF(3mL)、水(1mL)溶液中加入氢氧化锂一水合物(9mg),在室温下搅拌30分钟。将反应溶液减压浓缩,向所得固体物的DMF(2mL)溶液中加入N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(18mg)、DIPEA(74μL)、HATU(40mg),在室温下搅拌1小时。将反应液用氯仿稀释后,加水进行分液,进一步用氯仿萃取水层。将有机层用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(30mg)。

[0919] MS (m/z): 494 [M+H]⁺

[0920] [工序2]N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺盐酸盐的制造

[0921] 按照实施例27的方法,由工序1中得到的N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺得到标题化合物。

[0922] MS (m/z): 494 [M-C1]⁺

[0923] 比旋光度[α]_D²⁵ = -35.7 (c=0.42、DMSO)

[0924] 实施例34 1-环丙基-3-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)脒

[0925] 按照实施例1工序1的方法,使用参考例50中得到的1-环丙基-3-哌啶-4-基脒盐酸盐来代替N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[0926] MS (m/z): 495 [M+H]⁺

[0927] 实施例35[6-{[(1S)-1-环丙基乙基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-(嘧啶-2-基氨基)哌啶-1-基]甲酮

[0928] 向参考例43中得到的6-{[(1S)-1-环丙基乙基](甲基)氨基}-2-(吡唑并[5,1-b]

[1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸甲酯(665mg)的THF(10mL)、水(5mL)溶液中加入氢氧化锂一水合物(234mg),在室温下搅拌30分钟。将反应溶液减压浓缩,向所得残渣中加入1M盐酸水溶液使其呈酸性后,用氯仿和甲醇的混合溶剂萃取水层。将有机层用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩,得到固体物(600mg)。向所得固体物(15mg)的DMF(1mL)溶液中加入N-(4-哌啶基)嘧啶-2-胺(例如按照W02005/105779中记载的方法合成)(12mg)、DIPEA(15 μ L)、HATU(25mg),在室温下搅拌1小时30分钟。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(14mg)。

[0929] MS(m/z):504[M+H]⁺

[0930] 实施例36N-(1-{[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0931] [工序1]6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯的制造

[0932] 向参考例3中得到的6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯(30mg)的DMF(0.5mL)溶液中加入DIPEA(50 μ L)、叔丁胺(7mg),在100℃下搅拌3小时。将反应溶液减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(15mg)。

[0933] MS(m/z):332[M+H]⁺

[0934] [工序2]N-(1-{[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺的制造

[0935] 向工序1中得到的6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯(15mg)的THF(5mL)-水(1mL)溶液中加入氢氧化锂一水合物(6mg),在40℃下搅拌1小时。用2M盐酸水溶液中和,将反应溶液减压浓缩,得到固体物。向所得固体物的DMF(0.5mL)溶液中加入N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(11mg)、DIPEA(16 μ L)、HATU(26mg),在室温下搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(8mg)。

[0936] MS(m/z):468[M+H]⁺

[0937] 实施例37N-[1-({6-[(1-甲基环丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺

[0938] 按照实施例36工序1、2的方法,使用1-甲基环丙胺盐酸盐来代替叔丁胺,得到标题化合物。

[0939] MS(m/z):466[M+H]⁺

[0940] 实施例38N-[1-({6-[(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺

[0941] 按照实施例36工序1、2的方法,使用1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-胺盐酸盐(例如按照W02011/087837中记载的方法合成)来代替叔丁胺,得到标题化合物。

[0942] MS(m/z):498[M+H]⁺

[0943] 实施例39(1-{[6-[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯

[0944] 按照实施例24工序1的方法,使用(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[0945] MS (m/z) : 486 [M+H]⁺

[0946] 实施例40 (1- {[6- {[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基} -2- (吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸乙酯

[0947] 向参考例41中得到的6- {[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基} -2- (吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-羧酸 (30mg) 的DMF (1mL) 溶液中加入哌啶-4-基氨基甲酸乙酯 (例如按照US1990/4918073中记载的方法合成) (19mg)、DIPEA (34mg)、HATU (50mg), 在室温下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液, 进一步用乙酸乙酯萃取水层。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机层后, 用无水硫酸镁干燥, 进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (41mg)。

[0948] MS (m/z) : 500 [M+H]⁺

[0949] 实施例41 1- {[6- {[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基} -2- (吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙烷-2-基酯

[0950] 按照实施例29的方法, 使用 (1S)-1-环丙基乙胺来代替 (2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺, 得到标题化合物。

[0951] MS (m/z) : 498 [M+H]⁺

[0952] 比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = -35.4$ (c=0.74、DMSO)

[0953] 实施例42N- (1- {[6- {[(1S)-1-环丙基乙基] (甲基) 氨基} -2- (吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 苯甲酰胺

[0954] [工序1] (1- {[6- {[(1S)-1-环丙基乙基] (甲基) 氨基} -2- (吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯的制造

[0955] 按照实施例35的方法, 使用N- (4-哌啶基) 氨基甲酸叔丁酯来代替N- (4-哌啶基) 嘧啶-2-胺, 得到标题化合物。

[0956] MS (m/z) : 526 [M+H]⁺

[0957] [工序2] (4-氨基哌啶-1-基) [6- {[(1S)-1-环丙基乙基] (甲基) 氨基} -2- (吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 甲酮的制造

[0958] 向工序1中得到的 (1- {[6- {[(1S)-1-环丙基乙基] (甲基) 氨基} -2- (吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯 (150mg) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中加入TFA (1mL), 在室温下搅拌30分钟。用硅胶柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物 (117mg)。

[0959] MS (m/z) : 426 [M+H]⁺

[0960] [工序3] N- (1- {[6- {[(1S)-1-环丙基乙基] (甲基) 氨基} -2- (吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 苯甲酰胺的制造

[0961] 向工序2中得到的 (4-氨基哌啶-1-基) [6- {[(1S)-1-环丙基乙基] (甲基) 氨基} -2- (吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 甲酮 (20mg) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液中加入DIPEA (24μL)、苯甲酰氯 (10mg), 在室温下搅拌30分钟。用硅胶柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物 (13mg)。

[0962] MS (m/z) : 530 [M+H]⁺

[0963] 实施例43N- (1- {[6- (环丙基甲氧基) -2- (吡唑并[5,1-b][1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺

[0964] 向参考例15中得到的N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(20mg)和环丙基甲醇(33mg)的THF(3.0mL)溶液中在冰冷下加入60%氢化钠(2mg),在70℃下搅拌1小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后,加水进行分液,进一步用乙酸乙酯萃取水层。用饱和食盐水洗涤合并的有机层后,用无水硫酸钠干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(15mg)。

[0965] MS(m/z):467[M+H]⁺

[0966] 实施例44N-[1-({6-[(3,3-二甲基丁烷-2-基)氧基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0967] 按照实施例43的方法,使用3,3-二甲基丁烷-2-醇来代替环丙基甲醇,得到标题化合物。

[0968] MS(m/z):497[M+H]⁺

[0969] 实施例45N-(1-{[6-(环丁氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0970] 按照实施例43的方法,使用环丁醇来代替环丙基甲醇,得到标题化合物。

[0971] MS(m/z):467[M+H]⁺

[0972] 实施例46N-(1-{[6-{[(1R)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0973] 按照实施例16的方法,使用(1R)-1-环丙基乙胺来代替(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[0974] MS(m/z):480[M+H]⁺

[0975] 实施例47N-(1-{[6-{[(1R)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺盐酸盐

[0976] 向参考例15中得到的N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(50mg)的DMF(1mL)溶液中加入DIPEA(60μL)、(1R)-1-环丙基乙胺(12mg),在70℃下搅拌1小时40分钟。接着,加入(1R)-1-环丙基乙胺(11mg),在70℃下搅拌4小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后,加水进行分液,进一步用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到固体物(50mg)。向所得固体物的乙酸乙酯溶液中加入4M氯化氢-乙酸乙酯溶液(52μL)。将反应溶液减压浓缩,用二乙醚洗涤所得残渣,得到标题化合物(35mg)。

[0977] MS(m/z):481[M-C1]⁺

[0978] 实施例48N-[1-({6-[(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0979] 向参考例15中得到的N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(20mg)的NMP(1mL)溶液中加入DIPEA(16μL)、2-氨基-2-甲基丙烷-1-醇(6mg),在100℃下搅拌2小时。追加2-氨基-2-甲基丙烷-1-醇(6mg),在110℃下搅拌2小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(8mg)。

[0980] MS(m/z):484[M+H]⁺

[0981] 实施例49[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-(1,2-噻唑-3-基氨基)哌啶-1-基]甲酮

[0982] 在氩气氛下向4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(250mg)和异噻唑-3-胺(106mg)的甲醇(5mL)溶液中加入乙酸(75mg)和硼烷-2-甲基吡啶络合物(134mg),在室温下搅拌3小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到油状物(109mg)。将所得油状物溶解于2M氯化氢-甲醇溶液(5mL),在室温下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,用二乙醚洗涤所得残渣后,进行干燥,得到固体物(90mg)。向所得固体物(9mg)和参考例38中得到的6-[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸(10mg)的DMF(1mL)溶液中加入DIPEA(11μL)、HATU(17mg),在室温下搅拌1小时30分钟。将反应混合物减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(14mg)。

[0983] MS (m/z): 479 [M+H]⁺

[0984] 实施例50[6-[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-(1,3-噻唑-2-基氨基)哌啶-1-基]甲酮

[0985] 按照实施例49的方法,使用噻唑-2-胺来代替异噻唑-3-胺,得到标题化合物。

[0986] MS (m/z): 495 [M+H]⁺

[0987] 实施例51[6-[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-(3-甲基-1,2-噻唑-5-基)氨基]哌啶-1-基]甲酮

[0988] 按照实施例49的方法,使用3-甲基异噻唑-5-胺来代替异噻唑-3-胺,得到标题化合物。

[0989] MS (m/z): 493 [M+H]⁺

[0990] 实施例52N-(1-{[6-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[0991] 向参考例44中得到的6-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸(20mg)的DMF(1mL)溶液中加入N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(12mg)、DIPEA(26μL)、HATU(29mg),在室温下搅拌1小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(16mg)。

[0992] MS (m/z): 546 [M+H]⁺

[0993] 实施例53(1-{[6-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯

[0994] 按照实施例52的方法,使用参考例14工序1中得到的哌啶-4-基氨基甲酸甲酯来代替N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[0995] MS (m/z): 536 [M+H]⁺

[0996] 实施例54N-(1-{[6-[(1R)-1-(4-甲氧基苯基)乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)苯甲酰胺

[0997] 按照实施例52的方法,使用N-(4-哌啶基)苯甲酰胺来代替N-(哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[0998] MS (m/z): 582 [M+H]⁺

[0999] 实施例55N-(1-{[6-[(2S)-1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[1000] 按照实施例48的方法,使用(2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁烷-1-醇来代替2-氨基-2-

甲基丙烷-1-醇,得到标题化合物。

[1001] MS (m/z) : 512 [M+H]⁺

[1002] 实施例56 (4-羟基哌啶-1-基) [6- {[(1R) -1- (4-甲氧基苯基) 乙基] 氨基} -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 甲酮

[1003] 按照实施例52的方法,使用哌啶-4-醇来代替N- (哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[1004] MS (m/z) : 479 [M+H]⁺

[1005] 实施例57 (1- {[6- {[(1R) -1- (4-甲氧基苯基) 乙基] 氨基} -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸1-氟-2-甲基丙烷-2-基酯

[1006] 按照实施例52的方法,使用参考例51中得到的哌啶-4-基氨基甲酸1-氟-2-甲基丙烷-2-基酯来代替N- (哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[1007] MS (m/z) : 596 [M+H]⁺

[1008] 实施例58 [6- (叔丁基氨基) -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮

[1009] 向参考例29中得到的 [6-氯-2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮 (2.2g) 的叔丁醇 (10mL) 溶液中加入叔丁胺 (1.3g), 在封管中, 在130℃下搅拌10小时。将反应溶液减压浓缩, 所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (2.1g)。

[1010] MS (m/z) : 401 [M+H]⁺

[1011] 实施例59 (1- {[6- (叔丁基氨基) -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯

[1012] 按照实施例24工序1的方法,使用叔丁胺来代替 (2R) -3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1013] MS (m/z) : 458 [M+H]⁺

[1014] 实施例60 (1- {[6- (叔丁基氨基) -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙烷-2-基酯

[1015] 按照实施例29的方法,使用叔丁胺来代替 (2R) -3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1016] MS (m/z) : 486 [M+H]⁺

[1017] 实施例61 [1- ({6- [(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基) 氨基] -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯

[1018] 按照实施例24工序1的方法,使用2-氨基-2-甲基丙烷-1-醇来代替 (2R) -3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1019] MS (m/z) : 474 [M+H]⁺

[1020] 实施例62 [6- {[(2R) -3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基} -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮盐酸盐

[1021] [工序1] [6- {[(2R) -3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基} -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮的制造

[1022] 向参考例29中得到的 [6-氯-2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] (4-

羟基哌啶-1-基) 甲酮 (5g) 的2-丙醇 (50mL) 溶液中加入DIPEA (9.5mL)、(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺 (2.8g), 在100℃下搅拌过夜。将反应溶液减压浓缩, 所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (6.0g)。

[1023] MS (m/z) : 429 [M+H]⁺

[1024] [工序2] [6- {[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基} -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮盐酸盐的制造

[1025] 按照实施例27的方法, 由工序1中得到的 [6- {[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基} -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮得到标题化合物。

[1026] MS (m/z) : 429 [M-C1]⁺

[1027] 元素分析值 (以C₂₁H₂₈N₆O₂S • HCl+0.5H₂O计)

[1028] 计算值 (%) C: 52.22, H: 6.14, N: 18.27

[1029] 实测值 (%) C: 52.09, H: 6.06, N: 18.26

[1030] 实施例63 (1- {[6- {[(2S)-1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基} -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯

[1031] 按照实施例24工序1的方法, 使用 (2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁烷-1-醇来代替 (2R)-3-甲基丁烷-2-胺, 得到标题化合物。

[1032] MS (m/z) : 502 [M+H]⁺

[1033] 实施例64 (1- {[6- [(3,3-二甲基丁烷-2-基) 氧基] -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯

[1034] 向参考例14中得到的 (1- {[6-氯-2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯 (25mg) 和3,3-二甲基丁烷-2-醇 (61mg) 的THF (2mL) 溶液在冰冷下加入60%氢化钠 (4mg), 在室温下搅拌过夜。将反应液用乙酸乙酯稀释后, 加水进行分液, 进一步用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (6mg)。

[1035] MS (m/z) : 487 [M+H]⁺

[1036] 实施例65 (1- {[6- (环丁氧基) -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯

[1037] 按照实施例64的方法, 使用环丁醇来代替3,3-二甲基丁烷-2-醇, 得到标题化合物。

[1038] MS (m/z) : 457 [M+H]⁺

[1039] 实施例66N- (1- {[6- {[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基} -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 甲磺酰胺

[1040] 按照实施例30工序3的方法, 使用甲磺酰氯来代替苯甲酰氯, 得到标题化合物。

[1041] MS (m/z) : 490 [M+H]⁺

[1042] 实施例67N- (1- {[6- {[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基} -2- (吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 环丙磺酰胺

[1043] 按照实施例30工序3的方法, 使用环丙磺酰氯来代替苯甲酰氯, 得到标题化合物。

[1044] MS (m/z) : 516 [M+H]⁺

[1045] 实施例68N-(1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙磺酰胺

[1046] 按照实施例30工序3的方法,使用乙磺酰氯来代替苯甲酰氯,得到标题化合物。

[1047] MS (m/z): 504 [M+H]⁺

[1048] 实施例69N-(1-{[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-2-甲基丙酰胺

[1049] 向实施例36工序1中得到的6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸甲酯(280mg)的1,4-二噁烷(3mL)溶液中加入2M氢氧化钠水溶液(1.27mL),在50℃下搅拌1小时。用2M盐酸水溶液中和,将反应溶液减压浓缩,得到固形物(50mg)。向所得固体物的DMF(0.3mL)溶液中加入DIPEA(41mg)、2-甲基-N-(4-哌啶基)丙酰胺(例如按照Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,2012,22,3157-3162.中记载的方法合成)(52mg)、HATU(87mg),在室温下搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,用氯仿稀释后,用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(28mg)。

[1050] MS (m/z): 470 [M+H]⁺

[1051] 实施例70N-(1-{[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-2,2-二氟乙酰胺

[1052] 按照实施例69的方法,使用参考例28工序1中得到的2,2-二氟-N-(4-哌啶基)乙酰胺来代替2-甲基-N-(4-哌啶基)丙酰胺,得到标题化合物。

[1053] MS (m/z): 478 [M+H]⁺

[1054] 实施例71(1-{[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸乙酯

[1055] 按照实施例69的方法,使用哌啶-4-基氨基甲酸乙酯(例如按照US19904918073中记载的方法合成)来代替2-甲基-N-(4-哌啶基)丙酰胺进行合成,得到标题化合物。

[1056] MS (m/z): 472 [M+H]⁺

[1057] 实施例72[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-(吡啶-2-基氨基)哌啶-1-基]甲酮

[1058] 向参考例18中得到的[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基][4-(吡啶-2-基氨基)哌啶-1-基]甲酮(25mg)的NMP(0.5mL)溶液中加入DIPEA(20μL)、叔丁胺(8mg),在120℃下搅拌2小时。追加叔丁胺(8mg),在120℃下再搅拌1小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(8mg)。

[1059] MS (m/z): 477 [M+H]⁺

[1060] 实施例73(1-{[6-{[(1R)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸乙酯

[1061] 向参考例39中得到的6-{[(1R)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸(50mg)的DMF(0.3mL)溶液中加入哌啶-4-基氨基甲酸乙酯(例如按照US1990/4918073中记载的方法合成)(52mg)、DIPEA(59mg)、HATU(87mg),在室温下搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(30mg)。

[1062] MS (m/z): 484 [M+H]⁺

[1063] 实施例74(1-{[6-{[(1R)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-

基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸乙酯盐酸盐

[1064] 按照实施例27, 由实施例73中得到的(1-{{6-{{(1R)-1-环丙基乙基} 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸乙酯得到标题化合物。

[1065] MS (m/z) : 484 [M-C1]⁺

[1066] 元素分析值 (以C₂₃H₂₉N₇O₃S • HCl+1.1H₂O计)

[1067] 计算值 (%) C: 51.17, H: 6.01, N: 18.16

[1068] 实测值 (%) C: 50.92, H: 6.12, N: 17.95

[1069] 实施例75[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基][4-(1,3-噻唑-2-基氨基) 哌啶-1-基] 甲酮

[1070] 按照实施例72的方法, 使用参考例19中得到的[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基][4-(1,3-噻唑-2-基氨基) 哌啶-1-基] 甲酮来代替[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基][4-(吡啶-2-基氨基) 哌啶-1-基] 甲酮, 得到标题化合物。

[1071] MS (m/z) : 483 [M+H]⁺

[1072] 实施例76[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基][4-(嘧啶-2-基氨基) 哌啶-1-基] 甲酮

[1073] 按照实施例72的方法, 使用参考例20中得到的[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基][4-(嘧啶-2-基氨基) 哌啶-1-基] 甲酮来代替[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基][4-(吡啶-2-基氨基) 哌啶-1-基] 甲酮, 得到标题化合物。

[1074] MS (m/z) : 478 [M+H]⁺

[1075] 实施例77(1-{{6-{{[(1R)-1-(4-氟苯基) 乙基] 氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯

[1076] 在氩气氛下向参考例14中得到的(1-{{6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯 (20mg) 的DMF (1mL) 溶液中加入DIPEA (25μL)、(1R)-1-(4-氟苯基) 乙胺 (18μL), 在80℃下搅拌4小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液, 进一步用乙酸乙酯萃取水层。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机层后, 用无水硫酸镁干燥, 进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (24mg)。

[1077] MS (m/z) : 524 [M+H]⁺

[1078] 实施例78N-[1-({6-[(氮杂环丁烷-3-基甲基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 环丙烷羧酰胺

[1079] 向参考例15中得到的N-(1-{{6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺 (30mg) 的DMF (1mL) 溶液中加入DIPEA (48μL)、3-(氨基甲基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (19mg), 在120℃下搅拌2小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液, 进一步用乙酸乙酯萃取水层。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机层后, 用无水硫酸镁干燥, 进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到固体物 (40mg)。向所得固体物 (35mg) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液中加入TFA (1mL), 在室温下搅拌1小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物 (29mg)。

[1080] MS (m/z) : 481 [M+H]⁺

[1081] 实施例79N-(1-{[6-{[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-2-甲基丙酰胺

[1082] 按照实施例77的方法,使用参考例16中得到的N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-2-甲基丙酰胺来代替(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯,得到标题化合物。

[1083] MS (m/z) : 536 [M+H]⁺

[1084] 实施例80[1-({6-[(2-甲基丁烷-2-基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯

[1085] 按照实施例24工序1的方法,使用2-甲基丁烷-2-胺来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1086] MS (m/z) : 472 [M+H]⁺

[1087] 实施例81(4-羟基哌啶-1-基)[6-(戊烷-3-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]甲酮盐酸盐

[1088] [工序1] (4-羟基哌啶-1-基)[6-(戊烷-3-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]甲酮的制造

[1089] 向参考例30中得到的(4-{[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基}哌啶-1-基)[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]甲酮(840mg)的1-丁醇(10mL)溶液中加入DIPEA(1.2mL)、戊烷-3-胺(459mg),在80℃下搅拌4小时。将反应溶液减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到固体物(792mg)。向所得固体物(790mg)的THF(5mL)溶液中加入1M四丁基氟化铵(THF溶液、6.0mL),在室温下搅拌3小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液,用氯仿萃取,将有机层用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(474mg)。

[1090] MS (m/z) : 415 [M+H]⁺

[1091] [工序2] (4-羟基哌啶-1-基)[6-(戊烷-3-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]甲酮盐酸盐的制造

[1092] 向工序1中得到的(4-羟基哌啶-1-基)[6-(戊烷-3-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]甲酮(474mg)的乙酸乙酯(10mL)溶液中加入4M氯化氢-乙酸乙酯溶液(0.57mL)。将反应溶液减压浓缩,得到标题化合物(517mg)。

[1093] MS (m/z) : 415 [M-Cl]⁺

[1094] 元素分析值(以C₂₀H₂₆N₆O₂S • HCl+0.5H₂O计)

[1095] 计算值(%) C:52.22, H:6.14, N18.27

[1096] 实测值(%) C:52.09, H:6.06, N18.26

[1097] 实施例82(1-{[6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙酯

[1098] 将参考例23中得到的(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸丙酯(30mg)溶解于NMP(0.5mL),加入DIPEA(17mg)、叔丁胺(14mg),在封管中,在130℃下搅拌3小时。将反应溶液减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(25mg)。

- [1099] MS (m/z) : 486 [M+H]⁺
- [1100] 实施例83 (1-([6-([(1R)-1-环丙基乙基]氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙酯
- [1101] 按照实施例82的方法,使用(1R)-1-环丙基乙胺来代替叔丁胺,得到标题化合物。
- [1102] MS (m/z) : 498 [M+H]⁺
- [1103] 实施例84 (1-([6-([(1S)-1-环丙基乙基]氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙酯
- [1104] 按照实施例82的方法,使用(1S)-1-环丙基乙胺来代替叔丁胺,得到标题化合物。
- [1105] MS (m/z) : 498 [M+H]⁺
- [1106] 实施例85 (1-([6-([(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙酯
- [1107] 按照实施例82的方法,使用(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺来代替叔丁胺,得到标题化合物。
- [1108] MS (m/z) : 514 [M+H]⁺
- [1109] 实施例86 (1-([6-([(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸丙酯
- [1110] 按照实施例82的方法,使用(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-胺来代替叔丁胺,得到标题化合物。
- [1111] MS (m/z) : 514 [M+H]⁺
- [1112] 实施例87 [1-([6-([(2,2-二甲基丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯盐酸盐
- [1113] [工序1] [1-([6-([(2,2-二甲基丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯的制造
- [1114] 按照实施例24工序1的方法,使用2,2-二甲基丙烷-1-胺来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。
- [1115] MS (m/z) : 472 [M+H]⁺
- [1116] [工序2] [1-([6-([(2,2-二甲基丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯盐酸盐的制造
- [1117] 向工序1中得到的[1-([6-([(2,2-二甲基丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯(48mg)的乙酸乙酯(3mL)溶液中加入4M氯化氢-乙酸乙酯溶液(50μL)。将反应溶液减压浓缩,干燥,得到标题化合物(51mg)。
- [1118] MS (m/z) : 472 [M-C1]⁺
- [1119] 元素分析值(以C₂₂H₂₉N₇O₃S • HCl+1.6H₂O计)
- [1120] 计算值(%) C:49.22, H:6.23, N18.26
- [1121] 实测值(%) C:49.03, H:6.03, N18.35
- [1122] 实施例88 (1-([6-([(1R)-1-环丙基乙基]氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸2-甲氧基乙酯
- [1123] 向参考例24中得到的(1-([6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基) 哌啶-4-基) 氨基甲酸2-甲氧基乙酯(20mg)的乙醇(1mL)溶液中加入DIPEA(30μL)、

(1R)-1-环丙基乙胺 (14 μ L), 在80℃下搅拌过夜。用硅胶柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物 (15mg)。

[1124] MS (m/z) : 514 [M+H]⁺

[1125] 实施例89 (1-([6-([[(1S)-1-环丙基乙基]氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基)哌啶-4-基)氨基甲酸2-甲氧基乙酯

[1126] 按照实施例88的方法, 使用 (1S)-1-环丙基乙胺来代替 (1R)-1-环丙基乙胺, 得到标题化合物。

[1127] MS (m/z) : 514 [M+H]⁺

[1128] 实施例90 (1-([6-([[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基)哌啶-4-基)氨基甲酸2-甲氧基乙酯

[1129] 按照实施例88的方法, 使用 (2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺来代替 (1R)-1-环丙基乙胺, 得到标题化合物。

[1130] MS (m/z) : 530 [M+H]⁺

[1131] 实施例91 (1-([6-([[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基)哌啶-4-基)氨基甲酸2-甲氧基乙酯

[1132] 按照实施例88的方法, 使用 (2S)-3,3-二甲基丁烷-2-胺来代替 (1R)-1-环丙基乙胺, 得到标题化合物。

[1133] MS (m/z) : 530 [M+H]⁺

[1134] 实施例92N- (1-([6-([[(1R)-1-环丙基乙基]氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基)哌啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺

[1135] 向参考例27中得到的N- (1-([6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基)哌啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺 (50mg) 的2-丙醇 (1mL) 溶液中加入DIPEA (60 μ L)、(1R)-1-环丙基乙胺 (49mg), 在90℃下搅拌3小时。将反应溶液减压浓缩, 所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (42mg)。

[1136] MS (m/z) : 484 [M+H]⁺

[1137] 实施例93N- (1-([6-([[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基)哌啶-4-基)-2-甲氧基乙酰胺

[1138] 按照实施例92的方法, 使用 (2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺来代替 (1R)-1-环丙基乙胺, 得到标题化合物。

[1139] MS (m/z) : 500 [M+H]⁺

[1140] 实施例94 {6-[(2,2-二甲基丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基} (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮

[1141] 向参考例49中得到的6-[(2,2-二甲基丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羧酸 (27mg) 的DMF (0.5mL) 溶液中加入哌啶-4-醇 (16mg)、DIPEA (28 μ L)、HATU (62mg), 在室温下搅拌过夜。接着, 加入HATU (15mg), 在室温下搅拌3小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物 (16mg)。

[1142] MS (m/z) : 415 [M+H]⁺

[1143] 实施例95 [1-({6-[([1-(甲氧基甲基) 环丙基] 甲基) (甲基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯

[1144] 按照实施例24工序1的方法,使用参考例13中得到的1-(1-(甲氧基甲基)环丙基)-N-甲基甲胺盐酸盐来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1145] MS (m/z) : 514 [M+H]⁺

[1146] 实施例96 (1-{[6-{[(1R)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2-二氟乙酯盐酸盐

[1147] [工序1] (1-{[6-{[(1R)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2-二氟乙酯的制造

[1148] 向参考例25中得到的(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2-二氟乙酯(20mg)的乙醇(1mL)溶液中加入DIPEA(29μL)、(1R)-1-环丙基乙胺(14μL),在80℃下搅拌过夜。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(14mg)。

[1149] MS (m/z) : 520 [M+H]⁺

[1150] [工序2] (1-{[6-{[(1R)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2-二氟乙酯盐酸盐的制造

[1151] 向工序1中得到的(1-{[6-{[(1R)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2-二氟乙酯(490mg)的乙酸乙酯溶液中加入4M氯化氢-乙酸乙酯溶液(0.47mL)。将反应溶液减压浓缩,用二乙醚洗涤所得残渣后,进行干燥,得到标题化合物(455mg)。

[1152] MS (m/z) : 520 [M-C1]⁺

[1153] 元素分析值(以C₂₃H₂₇F₂N₇O₃S • HCl+2.5H₂O计)

[1154] 计算值(%) C:45.96, H:5.53, N16.31

[1155] 实测值(%) C:46.19, H:5.34, N16.08

[1156] 实施例97 (1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2-二氟乙酯盐酸盐

[1157] 按照实施例96工序1、2的方法,使用(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺来代替(1R)-1-环丙基乙胺,得到标题化合物。

[1158] MS (m/z) : 536 [M-C1]⁺

[1159] 元素分析值(以C₂₄H₃₁F₂N₇O₃S • HCl+1.1H₂O计)

[1160] 计算值(%) C:48.70, H:5.82, N16.56

[1161] 实测值(%) C:48.50, H:5.69, N16.49

[1162] 实施例98 (1-{[6-{[(1S)-1-环丙基乙基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2-二氟乙酯

[1163] 按照实施例96工序1的方法,使用(1S)-1-环丙基乙胺来代替(1R)-1-环丙基乙胺,得到标题化合物。

[1164] MS (m/z) : 520 [M+H]⁺

[1165] 实施例99 (1-{[6-{[(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸2,2-二氟乙酯

[1166] 按照实施例96工序1的方法,使用(2S)-3,3-二甲基丁烷-2-胺来代替(1R)-1-环丙基乙胺,得到标题化合物。

[1167] MS (m/z) : 536 [M+H]⁺

[1168] 实施例100 (1- {[6- {[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基} -2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1169] 向参考例17中得到的 (1- {[6-氯-2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸叔丁酯 (200mg) 的1-丁醇 (1mL) 溶液中加入 (2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺 (131mg)、DIPEA (0.3mL), 在80℃下搅拌4小时。将反应溶液减压浓缩, 所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (183mg)。

[1170] MS (m/z) : 528 [M+H]⁺

[1171] 实施例101 (1- {[6- (叔丁基氨基) -2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2-甲氧基乙酯

[1172] 向参考例24中得到的 (1- {[6-氯-2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2-甲氧基乙酯 (20mg) 的乙醇 (0.5mL) 溶液中加入DIPEA (45μL)、叔丁胺 (23μL), 在封管中, 在130℃下搅拌4小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物 (2.4mg)。

[1173] MS (m/z) : 502 [M+H]⁺

[1174] 实施例102 (1- {[6- {[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基} -2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2- (二甲基氨基) 乙酯

[1175] 按照实施例40的方法, 使用参考例52中得到的哌啶-4-基氨基甲酸2- (二甲基氨基) 乙酯来代替哌啶-4-基氨基甲酸乙酯, 得到标题化合物。

[1176] MS (m/z) : 543 [M+H]⁺

[1177] 实施例103 (1- {[6- {[(1R)-1-环丙基乙基]氨基} -2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯

[1178] 向参考例26中得到的 (1- {[6-氯-2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯 (15mg) 的DMF (1mL) 溶液中加入DIPEA (21μL)、(1R)-1-环丙基乙胺 (10μL), 在90℃下搅拌3小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物 (5mg)。

[1179] MS (m/z) : 538 [M+H]⁺

[1180] 实施例104 (1- {[6- {[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基} -2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸2,2,2-三氟乙酯

[1181] 按照实施例103的方法, 使用 (2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺来代替 (1R)-1-环丙基乙胺, 得到标题化合物。

[1182] MS (m/z) : 554 [M+H]⁺

[1183] 实施例105N- (1- {[6- (环戊氧基) -2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺

[1184] 按照实施例43的方法, 使用环戊醇来代替环丙基甲醇, 得到标题化合物。

[1185] MS (m/z) : 481 [M+H]⁺

[1186] 实施例106 2-甲氧基-N- (1- {[6- (戊烷-3-基氨基) -2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]羰基} 哌啶-4-基) 乙酰胺

[1187] 按照实施例92的方法, 使用戊烷-3-胺来代替 (1R)-1-环丙基乙胺, 得到标题化合

物。

[1188] MS (m/z) : 486 [M+H]⁺

[1189] 实施例107N-(1-{{[6-(2-乙基丁氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}环丙烷羧酰胺

[1190] 在氩气氛下向60%氢化钠(4mg)的THF(1.0mL)悬浊液中依次加入2-乙基丁烷-1-醇(29μL)、参考例15中得到的N-(1-{{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}环丙烷羧酰胺(20mg),在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(16mg)。

[1191] MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

[1192] 实施例108(1-{{[6-(戊烷-3-基氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸甲酯

[1193] 在氩气氛下向60%氢化钠(4mg)的THF(1mL)悬浊液中依次加入戊烷-3-醇(29μL)、参考例14中得到的(1-{{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸甲酯(20mg),在室温下搅拌3小时。追加60%氢化钠(4mg),进一步在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(15mg)。

[1194] MS (m/z) : 473 [M+H]⁺

[1195] 实施例109(1-{{[6-(戊烷-3-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}氨基甲酸甲酯

[1196] 按照实施例24工序1的方法,使用戊烷-3-胺来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1197] MS (m/z) : 472 [M+H]⁺

[1198] 实施例110N-[1-({6-[(2-乙基丁基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺

[1199] 按照实施例16的方法,使用2-乙基丁烷-1-胺来代替(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1200] MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

[1201] 实施例111N-(1-{{[6-(戊烷-3-基氧基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基}环丙烷羧酰胺

[1202] 按照实施例107的方法,使用戊烷-3-醇来代替2-乙基丁烷-1-醇,得到标题化合物。

[1203] MS (m/z) : 483 [M+H]⁺

[1204] 实施例112[1-({6-[甲基(戊烷-3-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯

[1205] 按照实施例24工序1的方法,使用N-甲基戊烷-3-胺盐酸盐来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1206] MS (m/z) : 486 [M+H]⁺

[1207] 实施例113 (1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基](甲基)氨基}] -2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯

[1208] 按照实施例24的方法,使用参考例12中得到的(2R)-N,3,3-三甲基丁烷-2-胺盐酸盐来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1209] MS (m/z) : 500 [M+H]⁺

[1210] 实施例114N-(1-{[6-(2-乙基丁氧基)] -2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基)丙酰胺

[1211] 在氩气氛下向60%氢化钠(8.0mg)的THF(1.0mL)悬浊液中加入2-乙基丁烷-1-醇(49mg),在室温下搅拌5分钟。接着,加入参考例31中得到的N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)丙酰胺(40mg),在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯分液。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(33mg)。

[1212] MS (m/z) : 485 [M+H]⁺

[1213] 实施例115N-(1-{[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基](甲基)氨基}] -2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基)丙酰胺

[1214] 向参考例31中得到的N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)丙酰胺(20mg)的1-丁醇(1mL)溶液中加入DIPEA(50μL)、参考例12中得到的(2R)-N,3,3-三甲基丁烷-2-胺盐酸盐(14mg),在80℃下搅拌7小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(9mg)。

[1215] MS (m/z) : 498 [M+H]⁺

[1216] 实施例116N-[1-({6-[甲基(戊烷-3-基)氨基]} -2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]丙酰胺

[1217] 按照实施例115的方法,使用N-甲基戊烷-3-胺盐酸盐来代替(2R)-N,3,3-三甲基丁烷-2-胺盐酸盐,得到标题化合物。

[1218] MS (m/z) : 484 [M+H]⁺

[1219] 实施例117 1-({6-[(4-羟基哌啶-1-基)羰基] -2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}氨基)环丙烷甲腈盐酸盐

[1220] 向参考例29中得到的[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基](4-羟基哌啶-1-基)甲酮(20mg)的乙醇(0.2mL)溶液中加入DIPEA(12μL)、1-氨基-环丙烷甲腈盐酸盐(65mg),用微波反应装置在130℃下反应1小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到固体物(16mg)。向所得固体物(16mg)的乙酸乙酯(0.5mL)溶液中加入4M氯化氢-乙酸乙酯溶液(16μL),减压蒸除溶剂。从乙酸乙酯和己烷中将残留物粉末化并滤取,进行干燥,得到标题化合物(12mg)。

[1221] MS (m/z) : 410 [M-C1]⁺

[1222] 实施例118[6-{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基} -2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]{4-[(3-氟吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基}甲酮

[1223] 向参考例32中得到的[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]{4-[(3-氟吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基}甲酮(10mg)的1-丁醇(1mL)溶液中加入DIPEA(15μL)、(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺(7mg),在80℃下搅拌5小时。将反应液减压浓缩,所得残渣用硅

胶柱色谱纯化,得到标题化合物(11mg)。

[1224] MS (m/z) : 523 [M+H]⁺

[1225] 实施例119N-(1-({6-[(2-甲氧基-2-甲基丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 丙酰胺

[1226] 按照实施例115的方法,使用2-甲氧基-2-甲基丙烷-1-胺来代替(2R)-N,3,3-三甲基丁烷-2-胺盐酸盐,得到标题化合物。

[1227] MS (m/z) : 486 [M+H]⁺

[1228] 实施例120 (4-羟基哌啶-1-基) {6-[甲基 (戊烷-3-基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 甲酮盐酸盐

[1229] 按照实施例117的方法,使用N-甲基戊烷-3-胺盐酸盐来代替1-氨基-环丙烷甲腈盐酸盐,得到标题化合物。

[1230] MS (m/z) : 429 [M-C1]⁺

[1231] 实施例121N-(1-{[6-[((2R)-3-甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 丙酰胺

[1232] 按照实施例115的方法,使用(2R)-3-甲基丁烷-2-胺来代替(2R)-N,3,3-三甲基丁烷-2-胺盐酸盐,得到标题化合物。

[1233] MS (m/z) : 470 [M+H]⁺

[1234] 实施例122N-(1-{[6-[((2R)-3-甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺

[1235] 按照实施例16的方法,使用(2R)-3-甲基丁烷-2-胺来代替(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1236] MS (m/z) : 482 [M+H]⁺

[1237] 实施例123N-(1-{[6-[((2S)-3-甲基丁烷-2-基] 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺

[1238] 按照实施例16的方法,使用(2S)-3-甲基丁烷-2-胺来代替(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1239] MS (m/z) : 482 [M+H]⁺

[1240] 实施例124N-(1-{[6-(戊烷-3-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺

[1241] 按照实施例16的方法,使用戊烷-3-胺来代替(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1242] MS (m/z) : 482 [M+H]⁺

[1243] 实施例125 [1-({6-[(2S)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯盐酸盐

[1244] 按照实施例24工序1、2的方法,使用(2S)-丁烷-2-胺来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1245] MS (m/z) : 458 [M-C1]⁺

[1246] 元素分析值(以C₂₁H₂₇N₇O₃S • HCl计)

[1247] 计算值(%) C: 51.06, H: 5.71, N: 19.85

[1248] 实测值(%) C:51.00, H:5.73, N19.74

[1249] 比旋光度 $[\alpha]_D^{25}=2.2$ (c=2.00、DMSO)

[1250] 实施例126 [1-({6-[(2R)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯

[1251] 按照实施例24工序1的方法,使用(2R)-丁烷-2-胺来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1252] MS (m/z): 458 [M+H]⁺

[1253] 实施例127 [1-({6-[(2R)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯盐酸盐

[1254] 按照实施例24工序2的方法,使用实施例126中得到的[1-({6-[(2R)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯来代替(1-{{6-[(2R)-3-甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯,得到标题化合物。

[1255] MS (m/z): 458 [M-C1]⁺

[1256] 元素分析值(以C₂₁H₂₇N₇O₃S • HCl+0.7H₂O计)

[1257] 计算值(%) C:49.79, H:5.85, N19.35

[1258] 实测值(%) C:49.73, H:5.75, N19.44

[1259] 比旋光度 $[\alpha]_D^{25}=-1.8$ (c=2.00、DMSO)

[1260] 实施例128N-[1-({6-[(1-甲基环丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]丙酰胺

[1261] 按照实施例115的方法,使用1-甲基环丙胺盐酸盐(例如按照Chemische Berichte, 1986, 119, 3672-3693.中记载的方法合成)来代替(2R)-N,3,3-三甲基丁烷-2-胺盐酸盐,得到标题化合物。

[1262] MS (m/z): 454 [M+H]⁺

[1263] 实施例129 [6-{{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}{4-[(5-氟吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基}甲酮

[1264] 按照实施例118的方法,使用参考例34中得到的[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]{4-[(5-氟吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基}甲酮来代替[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]{4-[(3-氟吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基}甲酮,得到标题化合物。

[1265] MS (m/z): 523 [M+H]⁺

[1266] 实施例130 2-甲基-N-[1-({6-[(2-甲基丁烷-2-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]丙酰胺

[1267] 向参考例16中得到的N-(1-{{6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基)-2-甲基丙酰胺(25mg)的DMF(1mL)溶液中加入DIPEA(50μL)、2-甲基丁烷-2-胺(25mg),在120℃下搅拌1小时。接着,追加2-甲基丁烷-2-胺(25mg),在120℃下搅拌1小时。向反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(12mg)。

[1268] MS (m/z): 484 [M+H]⁺

[1269] 实施例131N-[1-({6-[(2S)-丁烷-2-基氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 丙酰胺

[1270] 按照实施例115的方法,使用(2S)-丁烷-2-胺来代替(2R)-N,3,3-三甲基丁烷-2-胺盐酸盐,得到标题化合物。

[1271] MS (m/z): 456 [M+H]⁺

[1272] 实施例132[1-({6-[叔丁基(甲基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯盐酸盐

[1273] 向参考例14中得到的(1-{{6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯(50mg)的NMP(0.1mL)溶液中加入DIPEA(103μL)、N,2-二甲基丙烷-2-胺(31mg),在封管中,在150℃下搅拌2小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到固体物(20mg)。向所得固体物(20mg)的乙酸乙酯(2mL)溶液中加入4M氯化氢-乙酸乙酯溶液(15μL)。将反应混合物减压浓缩,得到标题化合物(18mg)。

[1274] MS (m/z): 472 [M-C1]⁺

[1275] 实施例133{6-[叔丁基(乙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮

[1276] [工序1] (4-{{叔丁基(二甲基)硅烷基}氧基} 哌啶-1-基) {6-[叔丁基(乙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 甲酮的制造

[1277] 向参考例30中得到的(4-{{叔丁基(二甲基)硅烷基}氧基} 哌啶-1-基) [6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 甲酮(150mg)的乙醇(1mL)溶液中加入DIPEA(706μL)、叔丁胺(333μL),用微波反应装置在150℃下搅拌1小时。追加叔丁胺(333μL),用微波反应装置在150℃下进一步搅拌1小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到固体物(111mg)。向所得固体物(30mg)的DMF(0.6mL)溶液中在冰冷下加入60%氢化钠(12mg),在室温下搅拌15分钟后,加入碘乙烷(28μL),在室温下搅拌过夜。向反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(28mg)。

[1278] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.06 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.22-1.26 (4H, m), 1.57-1.63 (1H, m), 1.68 (9H, s), 1.82-1.90 (2H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 3.63 (2H, q), 3.72-3.90 (3H, m), 4.01-4.09 (1H, m), 6.55 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.41 (1H, s)

[1279] [工序2] {6-[叔丁基(乙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} (4-羟基哌啶-1-基) 甲酮的制造

[1280] 向工序1中得到的(4-{{叔丁基(二甲基)硅烷基}氧基} 哌啶-1-基) {6-[叔丁基(乙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 甲酮(28mg)的THF(0.5mL)溶液中加入1M四丁基氟化铵(THF溶液、152μL),在室温下搅拌过夜。向反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取水层。用饱和食盐水洗涤有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(20mg)。

[1281] MS (m/z): 429 [M+H]⁺

[1282] 实施例134(1-{{6-{{(1S)-1-环丙基乙基}氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸环丙酯

[1283] 向参考例21中得到的(1-{{6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基}

羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸环丙酯(25mg)的DMF(1mL)溶液中加入DIPEA(19 μ L)、(1S)-1-环丙基乙胺(7mg),在100℃下搅拌1小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液,进一步用乙酸乙酯萃取水层,将合并的有机层用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(23mg)。

[1284] MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

[1285] 实施例135 (1-([6-(叔丁基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸环丙酯

[1286] 按照实施例134的方法,使用叔丁胺来代替(1S)-1-环丙基乙胺,得到标题化合物。

[1287] MS (m/z) : 484 [M+H]⁺

[1288] 实施例136 2,2-二氟-N-(1-([6-[(2R)-3-甲基丁烷-2-基]氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)乙酰胺

[1289] 向参考例28中得到的N-(1-([6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-2,2-二氟乙酰胺(30mg)的2-丙醇(2mL)溶液中加入DIPEA(47 μ L)、(2R)-3-甲基丁烷-2-胺(18mg),在80℃下搅拌3小时。将反应溶液减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(32mg)。

[1290] MS (m/z) : 492 [M+H]⁺

[1291] 实施例137 3-[1-([6-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-基]羰基}哌啶-4-基]-1,1-二甲基脲

[1292] 向参考例33中得到的3-(1-([6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-1,1-二甲基脲(20mg)的DMF(1mL)溶液中加入DIPEA(32 μ L)、2,2-二甲基丙烷-1-胺(12mg),在60℃下搅拌4小时。将反应混合物减压浓缩,所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(21mg)。

[1293] MS (m/z) : 485 [M+H]⁺

[1294] 实施例138 3-(1-([6-[(1R)-1-环丙基乙基]氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)-1,1-二甲基脲

[1295] 按照实施例137的方法,使用(1R)-1-环丙基乙胺来代替2,2-二甲基丙烷-1-胺,得到标题化合物。

[1296] MS (m/z) : 483 [M+H]⁺

[1297] 实施例139 [1-([6-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-基]羰基}哌啶-4-基]氨基甲酸丙烷-2-基酯

[1298] 按照实施例29的方法,使用3-甲基氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐来代替(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1299] MS (m/z) : 500 [M+H]⁺

[1300] 实施例140 [1-([6-[(二环丙基甲基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-基]羰基}哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯

[1301] 按照实施例24工序1的方法,使用二环丙基甲胺来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1302] MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

[1303] 实施例141 (1-([6-苯氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)哌啶-4-基]羰基}

哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯

[1304] 向苯酚 (34mg) 的 THF (3mL) 溶液中加入 60% 氢化钠 (6mg), 搅拌 5 分钟。接着, 加入参考例 14 中得到的 (1-{{6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯 (30mg), 在 70℃ 下搅拌过夜。向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层后, 用无水硫酸镁干燥, 进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (19mg)。

[1305] MS (m/z): 479 [M+H]⁺

[1306] 实施例 142 4-{{6-({4-[(甲氧基羰基) 氨基] 哌啶-1-基} 羰基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 氨基} 哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1307] 向参考例 14 中得到的 (1-{{6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯 (100mg) 的 2-丙醇 (2.0mL) 溶液中加入 DIPEA (144μL)、4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (143mg), 用微波反应装置在 150℃ 下反应 1 小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物 (105mg)。

[1308] MS (m/z): 585 [M+H]⁺

[1309] 实施例 143 (1-{{6-(哌啶-4-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯二盐酸盐

[1310] 向实施例 142 中得到的 4-{{6-({4-[(甲氧基羰基) 氨基] 哌啶-1-基} 羰基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 氨基} 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (98mg) 中加入 2M 氯化氢-甲醇溶液, 在室温下搅拌过夜。将反应液减压浓缩, 将所得残留物用乙酸乙酯粉末化并滤取, 进行干燥, 得到标题化合物 (91mg)。

[1311] MS (m/z): 485 [M-2Cl-H]⁺

[1312] 实施例 144 [1-({6-[(1-氰基环丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基) 哌啶-4-基] 氨基甲酸甲酯

[1313] 按照实施例 142 的方法, 使用 1-氨基环丙烷甲腈盐酸盐来代替 4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯, 得到标题化合物。

[1314] MS (m/z): 467 [M+H]⁺

[1315] 实施例 145 (1-{{6-{{[(1S)-1-环丙基乙基] 氨基}-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基} 氨基甲酸甲酯

[1316] 在氩气氛下向参考例 35 中得到的 (1-{{6-氯-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯 (15mg) 的 2-丙醇 (1mL) 溶液中加入 TEA (19μL)、(1S)-1-环丙基乙胺 (6mg), 在 100℃ 下搅拌过夜。将反应液减压浓缩, 所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (16mg)。

[1317] MS (m/z): 500 [M+H]⁺

[1318] 实施例 146 (1-{{6-{{[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基}-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基} 羰基} 哌啶-4-基} 氨基甲酸甲酯

[1319] 按照实施例 145 的方法, 使用 (2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺来代替 (1S)-1-环丙基乙胺, 得到标题化合物。

[1320] MS (m/z): 516 [M+H]⁺

[1321] 实施例 147 (3S)-3-{{6-({4-[(甲氧基羰基) 氨基] 哌啶-1-基} 羰基)-2-(吡唑并

[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]氨基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1322] 按照实施例142的方法,使用(S)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯来代替4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,得到标题化合物。

[1323] MS (m/z): 571 [M+H]⁺

[1324] 实施例148 (3R)-3-{{6-({4-[(甲氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}羰基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]氨基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1325] 按照实施例142的方法,使用(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯来代替4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯,得到标题化合物。

[1326] MS (m/z): 571 [M+H]⁺

[1327] 实施例149 [1-({2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)-6-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯二盐酸盐

[1328] 按照实施例143的方法,由实施例147中得到的(3S)-3-{{6-({4-[(甲氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}羰基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]氨基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯得到标题化合物。

[1329] MS (m/z): 471 [M-2Cl-H]⁺

[1330] 实施例150 [1-({2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)-6-[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯二盐酸盐

[1331] 按照实施例143的方法,由实施例145中得到的(3R)-3-{{6-({4-[(甲氧基羰基)氨基]哌啶-1-基}羰基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]氨基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯得到标题化合物。

[1332] MS (m/z): 471 [M-2Cl-H]⁺

[1333] 实施例151 (1-{{6-[(3R)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯

[1334] 向实施例150中得到的[1-({2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)-6-[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯二盐酸盐(20mg)的甲醇(0.2mL)溶液中加入2-甲基吡啶硼烷络合物(40mg)、37%甲醛水溶液(30μL)、乙酸(20μL),在室温下搅拌过夜。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(7mg)。

[1335] MS (m/z): 485 [M+H]⁺

[1336] 实施例152 (1-{{6-[(3R)-1-乙酰基吡咯烷-3-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯

[1337] 向实施例150中得到的[1-({2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)-6-[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯二盐酸盐(20mg)的THF(0.5mL)溶液中加入三乙胺(51μL)、乙酰氯(26μL),在室温下搅拌3小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(8mg)。

[1338] MS (m/z): 513 [M+H]⁺

[1339] 实施例153 [1-({6-[(2S)-丁烷-2-基氨基]-5-甲氧基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯

[1340] 按照实施例145的方法,使用(2S)-丁烷-2-胺来代替(1S)-1-环丙基乙胺,得到标题化合物。

[1341] MS (m/z) : 488 [M+H]⁺

[1342] 实施例154 (1- {[6- {[(1S) -1-环丙基乙基] 氨基} -5-乙氧基-2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯

[1343] 在氩气氛下向参考例36中得到的 (1- {[6- 氯-5-乙氧基-2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯 (10mg) 的2-丙醇 (1mL) 溶液中加入 TEA (12μL)、(1S) -1-环丙基乙胺 (4mg), 在100℃下搅拌过夜。将反应液减压浓缩, 所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (5mg)。

[1344] MS (m/z) : 514 [M+H]⁺

[1345] 实施例155 (1- {[6- {[(2R) -3,3-二甲基丁烷-2-基] 氨基} -5-乙氧基-2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯

[1346] 按照实施例154的方法, 使用 (2R) -3,3-二甲基丁烷-2-胺来代替 (1S) -1-环丙基乙胺, 得到标题化合物。

[1347] MS (m/z) : 530 [M+H]⁺

[1348] 实施例156 (1- {[2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) -6- (吡啶-3-基氧基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯

[1349] 向吡啶-3-醇 (34mg) 的DMF (1.5mL) 溶液中在冰冷下加入60%氢化钠 (9.0mg), 搅拌5分钟。接着, 加入参考例14中得到的 (1- {[6- 氯-2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯 (30mg), 在室温下搅拌30分钟。用硅胶柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物 (23mg)。

[1350] MS (m/z) : 480 [M+H]⁺

[1351] 实施例157N- (1- {[6- (2-乙基哌啶-1-基) -2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺

[1352] 向参考例15中得到的N- (1- {[6- 氯-2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基] 羰基} 哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺 (15mg) 的1-丁醇 (1mL) 溶液中加入DIEPA (151μL)、2-乙基哌啶 (79mg), 用微波反应装置在170℃下反应1小时。用硅胶柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物 (18mg)。

[1353] MS (m/z) : 508 [M+H]⁺

[1354] 实施例158 (1-2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) -6- [(2,2,2-三氟乙基) 氨基] 嘧啶-4-羰基哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯

[1355] 按照实施例24工序1的方法, 使用2,2,2-三氟乙胺盐酸盐来代替 (2R) -3-甲基丁烷-2-胺, 得到标题化合物。

[1356] MS (m/z) : 484 [M+H]⁺

[1357] 实施例159N-1-[2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) -6- [(噻吩-2-基) 甲基] 氨基嘧啶-4-羰基] 哌啶-4-基环丙烷羧酰胺

[1358] 按照实施例16的方法, 使用2-噻吩基甲胺来代替 (2R) -3,3-二甲基丁烷-2-胺, 得到标题化合物。

[1359] MS (m/z) : 508 [M+H]⁺

[1360] 实施例160N-1-[6- [(呋喃-2-基) 甲基] 氨基-2- (吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羰基] 哌啶-4-基环丙烷羧酰胺

[1361] 按照实施例16的方法,使用2-呋喃基甲胺来代替(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1362] MS (m/z) : 492 [M+H]⁺

[1363] 实施例161 1-[6-[(1R)-1-环己基乙基]氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基氨基甲酸甲酯

[1364] 按照实施例24工序1的方法,使用(1R)-1-环己基乙胺来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1365] MS (m/z) : 512 [M+H]⁺

[1366] 实施例162 1-[2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)-6-[1-(吡啶-4-基)乙基]氨基嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基氨基甲酸甲酯

[1367] 按照实施例24工序1的方法,使用1-(4-吡啶基)乙胺来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1368] MS (m/z) : 507 [M+H]⁺

[1369] 实施例163 (1-6-[(2-环丙基乙基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯

[1370] 按照实施例24工序1的方法,使用2-环丙基乙胺来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1371] MS (m/z) : 470 [M+H]⁺

[1372] 实施例164 3-([6-4-[(甲氧基羰基)氨基]哌啶-1-羰基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]氧基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[1373] 按照实施例64的方法,使用3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯来代替3,3-二甲基丁烷-2-醇,得到标题化合物。

[1374] MS (m/z) : 572 [M+H]⁺

[1375] 实施例165N-1-[6-[(1S)-1-环丙基乙基]氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基环丁烷羧酰胺

[1376] 按照实施例30工序3的方法,使用环丁烷碳酰氯来代替苯甲酰氯,得到标题化合物。

[1377] MS (m/z) : 494 [M+H]⁺

[1378] 实施例166N-1-[6-[(1S)-1-环丙基乙基]氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基环戊烷羧酰胺

[1379] 按照实施例30工序3的方法,使用环戊烷碳酰氯来代替苯甲酰氯,得到标题化合物。

[1380] MS (m/z) : 508 [M+H]⁺

[1381] 实施例167N-1-[6-[(1S)-1-环丙基乙基]氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基环己烷羧酰胺

[1382] 按照实施例30工序3的方法,使用环己烷碳酰氯来代替苯甲酰氯,得到标题化合物。

[1383] MS (m/z) : 522 [M+H]⁺

[1384] 实施例168N-(1-6-[(反-4-羟基环己基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-

基) 嘧啶-4-羰基哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺

[1385] 按照实施例16的方法,使用反-4-氨基环己醇来代替(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1386] MS (m/z) : 510 [M+H]⁺

[1387] 实施例169N-1-[6-[(1R)-1-环己基乙基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基环丙烷羧酰胺

[1388] 按照实施例16的方法,使用(1R)-1-环己基乙胺来代替(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1389] MS (m/z) : 522 [M+H]⁺

[1390] 实施例170N-1-[2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)-6-[1-(吡啶-4-基) 乙基]氨基嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基环丙烷羧酰胺

[1391] 按照实施例16的方法,使用1-(4-吡啶基) 乙胺来代替(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1392] MS (m/z) : 517 [M+H]⁺

[1393] 实施例171 4-[6-4-[(环丙烷羰基) 氨基]哌啶-1-羰基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1394] 按照实施例16的方法,使用4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯来代替(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1395] MS (m/z) : 595 [M+H]⁺

[1396] 实施例172N-(1-6-[(噁烷-4-基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羰基哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺

[1397] 按照实施例16的方法,使用四氢吡喃-4-胺来代替(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1398] MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

[1399] 实施例173N-(1-6-[(氧杂环丁烷-3-基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羰基哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺

[1400] 按照实施例16的方法,使用氧杂环丁烷-3-胺来代替(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1401] MS (m/z) : 468 [M+H]⁺

[1402] 实施例174 (1-6-[(3-环丙基-2,2-二甲基丙基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羰基哌啶-4-基) 氨基甲酸甲酯

[1403] 按照实施例24工序1的方法,使用3-环丙基-2,2-二甲基丙烷-1-胺盐酸盐来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1404] MS (m/z) : 512 [M+H]⁺

[1405] 实施例175 1-[6-([1-(甲磺酰基) 哌啶-4-基] 甲基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基氨基甲酸甲酯

[1406] [工序1] 4-([6-4-[(甲氧基羰基) 氨基]哌啶-1-羰基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-基]氨基甲基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯的制造

[1407] 按照实施例24工序1的方法,使用4-(氨基甲基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯来代替(2R)-

3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1408] MS (m/z) : 599 [M+H]⁺

[1409] [工序2] 1-[6-([1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]甲基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基氨基甲酸甲酯的制造

[1410] 向工序1中得到的4-([6-4-[(甲氧基羰基)氨基]哌啶-1-羰基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]氨基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(115mg)中加入2M氯化氢-甲醇溶液(2mL),在40℃下搅拌5小时。将反应液减压浓缩,将所得残留物用醚洗涤并滤取,进行干燥,得到固体物(105mg)。将所得固体物(25mg)悬浮于二氯甲烷,加入DIPEA(38μL)、甲磺酰氯(8mg),在冰冷下搅拌15分钟。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(17mg)。

[1411] MS (m/z) : 577 [M+H]⁺

[1412] 实施例176N-1-[6-[(1R)-双环[2.2.1]庚烷-2-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基环丙烷羧酰胺

[1413] 按照实施例16的方法,使用降冰片烷-2-胺盐酸盐来代替(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1414] MS (m/z) : 506 [M+H]⁺

[1415] 实施例177 1-6-[(顺-4-羟基环己基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基哌啶-4-基氨基甲酸甲酯

[1416] 按照实施例24工序1的方法,使用顺-4-氨基环己醇来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1417] MS (m/z) : 500 [M+H]⁺

[1418] 实施例178 1-6-[(反-4-羟基环己基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基哌啶-4-基氨基甲酸甲酯

[1419] 按照实施例24工序1的方法,使用反-4-氨基环己醇来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1420] MS (m/z) : 500 [M+H]⁺

[1421] 实施例179 1-[6-(环戊基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基氨基甲酸甲酯

[1422] 按照实施例24工序1的方法,使用环戊胺来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1423] MS (m/z) : 470 [M+H]⁺

[1424] 实施例180 1-[6-(环己基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基氨基甲酸甲酯

[1425] 按照实施例24工序1的方法,使用环己胺来代替(2R)-3-甲基丁烷-2-胺,得到标题化合物。

[1426] MS (m/z) : 584 [M+H]⁺

[1427] 实施例181N- (1-6-[(哌啶-4-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺二盐酸盐

[1428] 向实施例171中得到的4-[6-4-[(环丙烷羰基)氨基]哌啶-1-羰基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(55mg)中加入2M氯化氢-甲醇溶

液 (3mL), 在室温下搅拌2小时。将反应液减压浓缩, 将所得残留物用醚洗涤并滤取, 进行干燥, 得到标题化合物 (52mg)。

[1429] MS (m/z) : 495 [M-2Cl-H]⁺

[1430] 实施例182N-1-[6-[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基环己烷羧酰胺

[1431] 按照实施例40的方法, 使用N-(哌啶-4-基)环己烷羧酰胺盐酸盐来代替哌啶-4-基氨基甲酸乙酯, 得到标题化合物。

[1432] MS (m/z) : 538 [M+H]⁺

[1433] 实施例183N-1-[6-[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基苯甲酰胺

[1434] 按照实施例40的方法, 使用N-(4-哌啶基)苯甲酰胺来代替哌啶-4-基氨基甲酸乙酯, 得到标题化合物。

[1435] MS (m/z) : 532 [M+H]⁺

[1436] 实施例184N-1-[6-[(1S)-1-环丙基乙基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基-2-甲基苯甲酰胺

[1437] 按照实施例30工序3的方法, 使用2-甲基苯甲酰氯来代替苯甲酰氯, 得到标题化合物。

[1438] MS (m/z) : 530 [M+H]⁺

[1439] 实施例185N-1-[6-[(1S)-1-环丙基乙基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基吡啶-2-羧酰胺

[1440] 按照实施例30工序3的方法, 使用吡啶-2-碳酰氯盐酸盐来代替苯甲酰氯, 得到标题化合物。

[1441] MS (m/z) : 517 [M+H]⁺

[1442] 实施例186N-1-[6-[(1S)-1-环丙基乙基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基-2-甲氧基苯甲酰胺

[1443] 按照实施例30工序3的方法, 使用2-甲氧基苯甲酰氯来代替苯甲酰氯, 得到标题化合物。

[1444] MS (m/z) : 546 [M+H]⁺

[1445] 实施例187N-1-[6-[(1S)-1-环丙基乙基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基吡啶-4-羧酰胺

[1446] 按照实施例30工序3的方法, 使用吡啶-4-碳酰氯盐酸盐来代替苯甲酰氯, 得到标题化合物。

[1447] MS (m/z) : 517 [M+H]⁺

[1448] 实施例188N-(1-6-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺

[1449] 在氩气氛下向参考例15中得到的N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺 (30mg) 的2-丙醇 (2mL) 溶液中加入DIPEA (48 μL)、1-(4-氨基-1-哌啶基)乙酮 (15mg), 在90℃下搅拌1小时。接着, 加入NMP (0.5mL), 在120℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩, 所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物

(30mg)。

[1450] MS (m/z) : 537 [M+H]⁺

[1451] 实施例189N-1-[6-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基环丙烷羧酰胺

[1452] 将实施例181中得到的N-(1-6-[(哌啶-4-基) 氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基) 嘧啶-4-羰基哌啶-4-基) 环丙烷羧酰胺二盐酸盐(20mg) 悬浮于二氯甲烷(2mL), 加入DIPEA(30μL)、甲磺酰氯(6mg), 在冰冷下搅拌15分钟。用硅胶柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物(12mg)。

[1453] MS (m/z) : 573 [M+H]⁺

[1454] 实施例190N-1-[6-[(1S)-1-环丙基乙基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基戊酰胺

[1455] 按照实施例30工序3的方法, 使用戊酰氯来代替苯甲酰氯, 得到标题化合物。

[1456] MS (m/z) : 496 [M+H]⁺

[1457] 实施例191N-1-[6-[(3R)-1-(氰基乙酰基)吡咯烷-3-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基环丙烷羧酰胺

[1458] 在氩气氛下向N-[(3R)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(500mg)的THF(5mL)溶液中加入2-氰基乙酸乙酯(607mg)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯(204mg), 在40℃下搅拌2小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液, 用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。蒸除溶剂, 所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到固体物1(530mg)。将所得固体物1(530mg)溶解于2M氯化氢-甲醇溶液(8mL), 在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入二乙醚, 滤取析出的固体, 进行干燥, 得到固体物2(331mg)。向参考例15中得到的N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺(30mg)的NMP(1mL)溶液中加入DIEPA(48μL)、上述固体物2(26mg), 在120℃下搅拌3小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液, 用饱和食盐水洗涤后, 用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物(22mg)。

[1459] MS (m/z) : 548 [M+H]⁺

[1460] 实施例192 4-([6-4-[(甲氧基羰基) 氨基]哌啶-1-羰基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]氨基甲基)哌啶-1-羧酸甲酯

[1461] 按照实施例175工序2的方法, 使用氯甲酸甲酯来代替甲磺酰氯, 得到标题化合物。

[1462] MS (m/z) : 557 [M+H]⁺

[1463] 实施例193N-1-[6-[1-(丙烷-2-磺酰基)哌啶-4-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基环丙烷羧酰胺

[1464] 按照实施例189的方法, 使用丙烷-2-磺酰氯来代替甲磺酰氯, 得到标题化合物。

[1465] MS (m/z) : 601 [M+H]⁺

[1466] 实施例194 4-[6-4-[(环丙烷羰基) 氨基]哌啶-1-羰基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]氨基哌啶-1-羧酸甲酯

[1467] 按照实施例189的方法, 使用氯甲酸甲酯来代替甲磺酰氯, 得到标题化合物。

[1468] MS (m/z) : 553 [M+H]⁺

[1469] 实施例195N-1-[6-[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基庚酰胺

[1470] [工序1] (4-氨基哌啶-1-基) [6-[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]甲酮的制造

[1471] 向实施例100中得到的(1-{[6-[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(305mg)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入TFA(1mL),在室温下搅拌1小时。将反应液用氯仿稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液进行中和,用氯仿萃取水层。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机层后,用无水硫酸镁干燥,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(180mg)。

[1472] MS (m/z): 428 [M+H]⁺

[1473] [工序2] N-1-[6-[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基庚酰胺的制造

[1474] 向工序1中得到的(4-氨基哌啶-1-基) [6-[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]甲酮(10mg)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入DIPEA(16μL)、庚酰氯(4mg),在室温下搅拌15分钟。用硅胶柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物(18mg)。

[1475] MS (m/z): 540 [M+H]⁺

[1476] 实施例196 2-氯-N-1-[6-[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基苯甲酰胺

[1477] 按照实施例195工序2的方法,使用2-氯苯甲酰氯来代替庚酰氯,得到标题化合物。

[1478] MS (m/z): 566、568 [M+H]⁺

[1479] 实施例197N-1-[6-[(2R)-3,3-二甲基丁烷-2-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-羰基]哌啶-4-基-4-氟苯甲酰胺

[1480] 按照实施例195工序2的方法,使用4-氟苯甲酰氯来代替庚酰氯,得到标题化合物。

[1481] MS (m/z): 550 [M+H]⁺

[1482] 实施例198[1-({6-[(1-丙酰基哌啶-4-基)氨基]-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯

[1483] 向实施例143中得到的(1-{[6-(哌啶-4-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯二盐酸盐(15mg)的THF(0.5mL)溶液中加入TEA(38μL)、丙酰氯(17mg),在室温下搅拌2小时。将反应液用乙酸乙酯稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液,用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(9mg)。

[1484] MS (m/z): 541 [M+H]⁺

[1485] 实施例199(1-({6-([1-(氰基乙酰基)哌啶-4-基]氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基}羰基)哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯

[1486] 向实施例143中得到的(1-{[6-(哌啶-4-基氨基)-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯二盐酸盐(15mg)的THF(0.5mL)溶液中加入氰基乙酸(5mg)、DIPEA(14μL)、HATU(15mg),在室温下搅拌过夜。将反应液用乙酸乙酯稀释后,加入饱和碳酸氢钠水溶液进行分液,用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用无水硫

酸镁干燥后,进行减压浓缩。所得残渣用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(3mg)。

[1487] MS (m/z) : 552 [M+H]⁺

[1488] 实施例200 1-[6-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯

[1489] 按照实施例198的方法,使用甲磺酰氯来代替丙酰氯,得到标题化合物。

[1490] MS (m/z) : 563 [M+H]⁺

[1491] 实施例201 1-[6-[(3R)-1-(氰基乙酰基)吡咯烷-3-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯

[1492] 按照实施例191的方法,使用(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸甲酯来代替N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[1493] MS (m/z) : 538 [M+H]⁺

[1494] 实施例202N-1-[6-[(3R)-1-(氰基乙酰基)吡咯烷-3-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基]丙酰胺

[1495] 按照实施例191的方法,使用N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)丙酰胺来代替N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[1496] MS (m/z) : 536 [M+H]⁺

[1497] 实施例203 1-[6-[(3R)-1-(氰基乙酰基)吡咯烷-3-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基]氨基甲酸乙酯

[1498] 按照实施例191的方法,使用(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)氨基甲酸乙酯来代替N-(1-{[6-氯-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基)环丙烷羧酰胺,得到标题化合物。

[1499] MS (m/z) : 552 [M+H]⁺

[1500] 实施例204N-1-[6-[(3S)-1-(氰基乙酰基)吡咯烷-3-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基]环丙烷羧酰胺

[1501] 按照实施例191的方法,使用N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯来代替N-[(3R)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯,得到标题化合物。

[1502] MS (m/z) : 548 [M+H]⁺

[1503] 实施例205 1-[6-[(3R)-1-(环丙烷羰基)吡咯烷-3-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯

[1504] 按照实施例152的方法,使用环丙烷碳酰氯来代替乙酰氯,得到标题化合物。

[1505] MS (m/z) : 539 [M+H]⁺

[1506] 实施例206 1-[6-[(3R)-1-(环丁烷羰基)吡咯烷-3-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯

[1507] 按照实施例152的方法,使用环丁烷碳酰氯来代替乙酰氯,得到标题化合物。

[1508] MS (m/z) : 553 [M+H]⁺

[1509] 实施例207 1-[6-[(3R)-1-丁酰基吡咯烷-3-基]氨基-2-(吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-7-基)嘧啶-4-基]羰基}哌啶-4-基]氨基甲酸甲酯

[1510] 按照实施例152的方法,使用丁酰氯来代替乙酰氯,得到标题化合物。

[1511] MS (m/z) :541 [M+H]⁺

[1512] 试验例1JAK酪氨酸激酶抑制作用

[1513] 1. 受试物质的制备

[1514] 受试物质用二甲亚砜(DMSO)调配至10mM,进一步用DMSO分别稀释至1000、100、10、1、0.1、0.01μM的浓度。JAK1使用10mM、1000μM、100μM、10μM、1μM、0.1μM这6种浓度的DMSO溶液,JAK2和JAK3使用1000μM、100μM、10μM、1μM、0.1μM、0.01μM这6种浓度的DMSO溶液,用分析缓冲液稀释20倍,配制成受试物质溶液。作为阴性对照,使用用分析缓冲液将DMSO稀释20倍而得的溶液。作为分析缓冲液,使用15mM的Tris-HCl (pH7.5)、0.01 (v/v) %的吐温-20 (Tween-20)、1mM的二硫苏糖醇。

[1515] 2.1mM ATP下的JAK酪氨酸激酶抑制活性的测定

[1516] 活性的测定采用ELISA法。以每10μL的量(n=2)将受试物质溶液添加到涂有链霉亲和素的96孔板(DELTA条形板(DELTA Strip Plate) 8×12孔、珀金埃尔默公司(PerkinElmer社)),以每20μL的量添加底物溶液(生物素标记肽底物1250nM(JAK1)、625nM(JAK2、JAK3)、2.5mM的ATP(终浓度1mM)、25mM的MgCl₂、15mM的Tris-HCl (pH7.5)、0.01 (v/v) %的吐温-20、1mM的二硫苏糖醇),进行搅拌。最后,以每20μL的量添加JAK酪氨酸激酶(卡纳生物科学公司(カルナバイオサイエンス社))(已用分析缓冲液稀释至7.5nM(JAK1)、0.75nM(JAK2、JAK3)),进行搅拌,在30℃下进行1小时的反应。用清洗缓冲液(50mM的Tris-HCl (pH7.5)、150mM的NaCl、0.02 (v/v) %的吐温-20)将板清洗4次后,以每150μL的量添加封闭缓冲液(0.1%的牛血清蛋白(Bovine Serum Albumin)、50mM的Tris-HCl (pH7.5)、150mM的NaCl、0.02 (v/v) %的吐温-20),在30℃下进行1小时的封闭。除去封闭缓冲液,以每100μL的量添加辣根过氧化物酶(Horse radish Peroxidase)标记抗磷酸酪氨酸抗体(BD生物科学公司(BD Bioscience社))(已用封闭缓冲液稀释至10000倍),在30℃下孵育30分钟。用清洗缓冲液将板清洗4次,以每100μL的量添加3,3',5,5'-四甲基联苯胺溶液(半井泰斯科公司(ナカライテスク社)),显色10分钟。以每100μL的量添加0.1M硫酸,使反应停止。用酶标仪(BIO-RAD公司)测定450nm处的吸光度。

[1517] 3. 测定结果的分析

[1518] 对于测得的吸光度,利用SAS系统(赛仕软件研究所公司(SAS Institute Inc.))进行非线性回归分析,算出将各酪氨酸激酶活性抑制50%的受试物质的浓度(IC₅₀)。其结果示于以下的表1~6。

[1519] [表1]

[1520]

受试化合物 (实施例)	JAK1 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK2 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK3 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)
1	52	3400	3400
2	570	2100	2700
3	62	1400	3200
4	210	730	3000
5	130	2500	1400
6	240	1800	2800
7	69	>10000	2700
8	52	2400	3800
9	19	960	2000
11	21	2500	4800
12	120	2200	1800
13	400	2400	1600
14	69	1700	1500
15	110	2500	7200
16	53	2200	2200
17	230	5100	5800
18	310	2300	1700
19	710	4400	6500
20	1400	4700	4200
21	230	2200	>10000
22	130	800	3700
23	860	870	3300
24	290	1500	4200
25	200	800	2000
26	75	2100	2100
27	140	2500	4300
28	120	2100	>10000
29	140	1200	3000
30	110	1400	>10000

[1521] [表2]

[1522]

受试化合物 (实施例)	JAK1 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK2 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK3 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)
32	380	1800	>10000
33	130	1700	1700
34	350	1900	3000
35	270	2400	>10000
36	86	620	>10000
37	240	1600	>10000
38	260	1200	>10000
39	140	1300	2900
41	96	2700	>10000
43	130	>10000	>10000
44	66	1300	>10000
45	310	5700	>10000
46	170	1600	7200
48	150	>10000	>10000
50	150	2000	2500
52	180	9300	>10000
55	140	>10000	>10000
56	940	7300	>10000
58	400	2900	>10000
59	140	3900	5600
60	72	5400	6100
61	540	>10000	9400
62	10	1000	1100
63	180	7300	10000
64	260	3100	>10000
65	130	3100	10000
66	110	620	2400
67	25	680	1900
68	73	790	2100
69	810	3500	5700

[1523] [表3]

[1524]

受试化合物 (实施例)	JAK1 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK2 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK3 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)
71	200	3700	4000
72	310	6100	5900
73	73	3200	2200
74	95	3100	2600
75	150	930	4800
77	980	3200	>10000
78	4100	>10000	>10000
79	870	3300	>10000
80	110	820	2300
81	1600	2200	3300
82	58	9700	5800
85	330	2200	2300
87	250	1600	9500
88	190	1000	4100
90	620	1200	1800
93	40	1200	1000
94	1900	2200	5400
96	250	1000	2200
97	210	1300	2700
98	37	1400	1400
99	19	790	2600
100	140	3000	3400
101	98	1800	3100
102	24	1300	1700
103	140	2400	5900
104	200	3000	3400
106	600	1300	2800
107	200	3500	1600
108	200	2500	>10000
109	190	1800	2400

[1525] [表4]

[1526]

受试化合物 (实施例)	JAK1 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK2 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK3 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)
110	78	880	>10000
111	120	2400	>10000
112	350	3500	2900
114	360	1200	2700
116	210	1900	3800
117	1400	>10000	5700
119	670	4200	>10000
120	870	3000	3400
123	260	1400	1600
124	220	1700	2200
125	210	4700	>10000
126	820	>10000	>10000
127	590	>10000	>10000
128	760	8500	>10000
131	310	2200	4700
132	790	>10000	>10000
133	2900	>10000	>10000
135	68	2400	3700
136	490	1400	3500
137	640	1400	4200
138	650	2000	4300
139	43	2900	2100
140	280	770	340
141	1100	>10000	>10000
142	1200	>10000	>10000
143	1900	>10000	>10000
144	480	>10000	6600
145	270	1200	1400
146	270	1600	1400
147	2600	>10000	>10000

[1527] [表5]

[1528]

受试化合物 (实施例)	JAK1 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK2 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK3 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)
148	1600	>10000	>10000
149	1000	>10000	>10000
150	5200	>10000	>10000
151	2600	>10000	>10000
152	2300	>10000	>10000
153	210	7200	9000
154	180	5300	3100
155	24	4600	1400
156	820	>10000	10000
157	310	5100	>10000
158	1300	>10000	>10000
159	2600	>10000	>10000
160	980	>10000	>10000
161	47	>10000	>10000
162	1100	>10000	>10000
163	450	>10000	5600
164	2600	>10000	>10000
165	40	>10000	1200
166	280	10000	1300
167	230	9500	1100
168	1200	>10000	3200
169	160	6400	2100
170	1600	>10000	>10000
171	850	>10000	>10000
172	320	>10000	>10000
173	3400	>10000	>10000
174	300	>10000	5600
175	96	>10000	>10000
176	78	4400	4600
177	300	>10000	>10000

[1529] [表6]

[1530]

受试化合物 (实施例)	JAK1 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK2 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)	JAK3 抑制 活性 (IC ₅₀ :nM)
178	510	>10000	9500
179	320	>10000	>10000
180	560	>10000	>10000
181	860	>10000	>10000
182	88	5400	1700
183	87	>10000	1200
184	62	>10000	470
185	190	>10000	810
186	81	>10000	580
187	68	2100	1800
188	1300	>10000	>10000
189	1100	>10000	>10000
190	65	6600	1000
191	52	>10000	>10000
192	690	>10000	>10000
193	470	>10000	>10000
194	260	>10000	>10000
195	310	9000	4900
196	110	9100	7300
197	120	8200	3800
198	1500	>10000	>10000
199	2800	>10000	>10000
200	2400	>10000	>10000
201	120	>10000	>10000
202	300	>10000	>10000
203	70	>10000	>10000
204	2700	>10000	>10000
205	850	>10000	>10000
206	940	>10000	>10000
207	410	>10000	>10000

[1531] 试验例2曲霉诱发气道炎症模型中的抑制作用

[1532] 将烟曲霉 (*Aspergillus fumigatus*) 提取物 (格里尔实验室公司 (Greer laboratories社)) 用PBS溶液调配至400μg/mL。在第0天、第1天、第7天、第8天将调配的烟曲霉溶液50μL对小鼠滴鼻给药。滴鼻给药在早晨的受试物质给药的1小时后进行。受试物质给药从第0天进行至第9天, 每天进行早晚2次。使受试物质以10mg/mL的浓度悬浮于0.5%甲基纤维素, 以10mL/kg的用量口服给药。在第10天回收支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar

lavage fluid: BALF), 用Celltac (日本光电株式会社 (日本光电社)) 测定BALF中的总白细胞数。接着, 用ADVIA 120 (西门子医学诊断公司 (Siemens Healthcare Diagnostics社)) 算出总白细胞数中的嗜酸性粒细胞数的比例, 乘以总白细胞数, 从而算出BALF中的嗜酸性粒细胞数。将烟曲霉提取物处理+0.5%甲基纤维素给药组的嗜酸性粒细胞数设为抑制率0%, 将烟曲霉提取物未处理+0.5%甲基纤维素给药组的嗜酸性粒细胞数设为抑制率100%, 算出各受试物质的抑制率, 示于表7。

[1533] [表7]

受试化合物 (实施例)	对BALF中的侵袭性嗜酸性粒细胞数 的抑制率 (%)
1	43
16	33
20	61
21	47
22	57
23	31
24	35
25	30
26	58
27	62
28	52
33	37
41	51
58	37
62	36
73	64
74	34
81	43
87	24
96	51
97	43
125	35
126	57
127	38

[1534]

[1535] 由表7可知, 实施例的各本发明化合物对体内炎症模型具有显著的效果。

[1536] 将上述表7的实施例化合物作为受试物质, 进行以下的试验 (试验例3和试验例4)。

[1537] 试验例3由IL-4刺激导致的STAT6磷酸化的抑制作用

[1538] 1. 受试物质的制备

[1539] 将受试物质用二甲亚砜(DMSO)调配至10mM,进一步用DMSO稀释至300、100 μ M的浓度。再用RPMI1640培养基稀释100倍,将稀释后的溶液作为受试物质溶液。作为阴性对照,使用用RPMI1640将DMSO稀释100倍而得的溶液。

[1540] 2. 磷酸化STAT6活性的测定

[1541] 将50 μ L的受试物质溶液或阴性对照溶液与400 μ L的DND39细胞液(细胞数:10⁵个细胞)混合,在37℃下振荡30分钟。添加50 μ L的白细胞介素-4(10ng/mL)作为刺激物质,振荡15分钟。添加500 μ L的固定试剂Fixation buffer(BD生物科学公司),振荡10分钟,使反应停止。离心除去上清后,添加500 μ L的膜透化试剂Perm buffer III(BD生物科学公司),在4℃下孵育30分钟。用染色缓冲液(Stain buffer)(BD生物科学公司)进行2次清洗操作后,添加Alexa Fluor 647小鼠抗Stat6(pY641)(BD生物科学公司),在冷暗处孵育30分钟。将所得细胞溶液供至流式细胞仪。将白细胞介素-4刺激阴性对照组荧光强度的GEOMEAN值设为抑制率0%,将无刺激阴性对照组荧光强度的GEOMEAN值设为抑制率100%,算出各受试物质的抑制率,结果确认这些受试物质抑制IL-4的信号。

[1542] 试验例4由IL-7刺激导致的STAT5磷酸化的抑制作用

[1543] 1. 受试物质的制备

[1544] 将受试物质用二甲亚砜(DMSO)调配至10mM。再用RPMI1640培养基稀释100倍,将稀释后的溶液作为受试物质溶液。作为阴性对照,使用用RPMI1640将DMSO稀释100倍而得的溶液。

[1545] 2. 磷酸化STAT5活性的测定

[1546] 向人新鲜血100 μ L中加入10 μ L的受试物质溶液或阴性对照溶液,在37℃下振荡30分钟。以每10 μ L的量添加白细胞介素-7(100ng/mL)作为刺激物质,振荡15分钟。将裂解/固定缓冲液(Lyse/fix buffer)(BD生物科学公司)用蒸馏水稀释5倍,添加1.4mL。然后,振荡10分钟后,进行离心,将细胞分离。除去上清后,添加1mL的PBS。离心除去PBS后,添加500 μ L的Perm buffer III(BD生物科学公司),在4℃下孵育30分钟。用染色缓冲液Stain buffer(BD生物科学公司)进行2次清洗操作后,添加Alexa Fluor 647小鼠抗Stat5抗体(pY694)(BD生物科学公司),在冷暗处孵育30分钟。将所得细胞溶液供至流式细胞仪。将IL-7刺激阴性对照组荧光强度的GEOMEAN值设为抑制率0%,将无刺激阴性对照组荧光强度的GEOMEAN值设为抑制率100%,算出各受试物质的抑制率,结果确认这些受试物质抑制IL-7的信号。

[1547] 如试验例1~试验例4所述,本发明化合物显示出JAK1抑制活性,对体内炎症模型有效。

[1548] 产业上利用的可能性

[1549] 本发明化合物或其药学上可接受的盐显示出JAK1抑制活性,因此可以用作自身免疫性疾病(例如类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、幼年型关节炎、卡斯特曼病、全身性红斑狼疮、斯耶格伦综合征、多发性硬化症、炎性肠病、贝切特病、重症肌无力、I型糖尿病、免疫球蛋白肾病、自身免疫性甲状腺病、银屑病、硬皮病、狼疮性肾炎、干眼症、血管炎(例如大动脉炎、巨细胞动脉炎、显微镜下多血管炎、肉芽肿性多血管炎、嗜酸性肉芽肿性多血管炎)、皮肤肌炎、多肌炎、视神经脊髓炎等)、炎症性疾病(特应性皮炎、接触性皮炎、湿疹、瘙痒症、食物过敏、支气管哮喘、嗜酸性粒细胞性肺炎、慢性阻塞性肺病、过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎、嗜酸性粒细胞性鼻窦炎、鼻息肉、过敏性结膜炎、骨关节炎、强直性脊柱炎、川崎病、伯格氏病、

结节性多动脉炎、IgA血管炎等)、增殖性疾病(例如实体癌、血液癌、淋巴系统恶性肿瘤、骨髓增殖性疾病、多发性骨髓瘤、肺纤维化、嗜酸性粒细胞增多症等)、突发性聋、糖尿病肾病、斑秃、骨髓移植排异或脏器移植排异等的治疗剂。

[1550] 制剂例1

[1551] 片剂(内服片)

[1552] 处方1片80mg中

实施例1的本发明化合物	5.0mg
-------------	-------

玉米淀粉	46.6mg
------	--------

[1553] 结晶纤维素	24.0mg
--------------	--------

甲基纤维素	4.0mg
-------	-------

硬脂酸镁	0.4mg
------	-------

[1554] 用常规的方法将该比例的混合粉末压片成形以制成内服片。