(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115916770 B
(45)授权公告日 2025.02.28

(21)申请号 202180030226.4

(22)申请日 2021.04.22

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115916770 A

(43)申请公布日 2023.04.04

(30)优先权数据
2005858.2 2020.04.22 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.10.21

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2021/050971 2021.04.22

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/214469 EN 2021.10.28

(73)专利权人 奈克斯拉制药英国有限公司
地址 英国剑桥郡剑桥

(72)发明人 迈尔斯·斯图尔特·康格里夫
夏洛特·菲尔德豪斯
奈杰尔·艾伦·斯温
马克·皮克沃斯
邓肯·罗伯特·汉娜

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 凌翠 郑霞

(51)Int.Cl.
C07D 403/14(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 17/04(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)

(56)对比文件
CN 113272297 A,2021.08.17
WO 2005054239 A1,2005.06.16

审查员 李占成

权利要求书3页 说明书54页

(54)发明名称

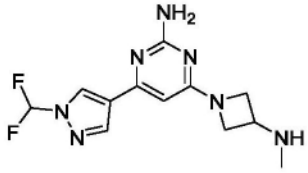
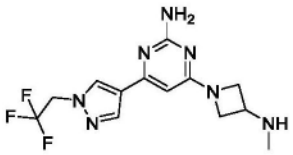
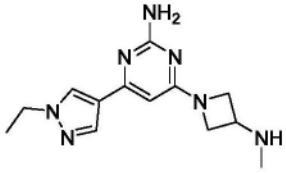
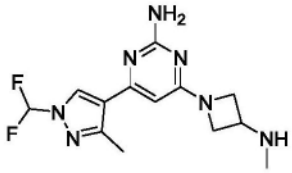
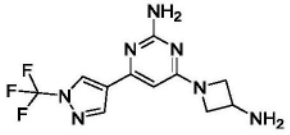
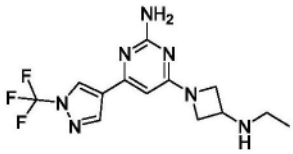
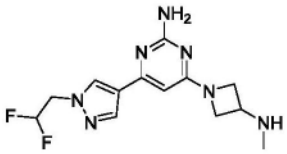
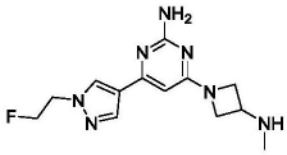
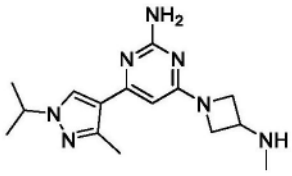
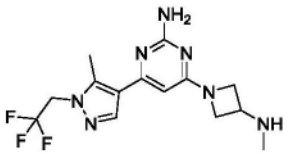
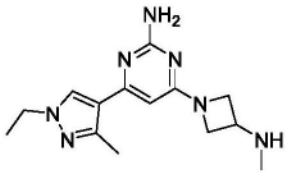
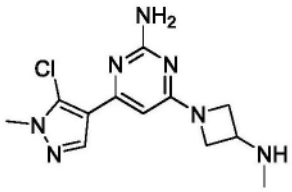
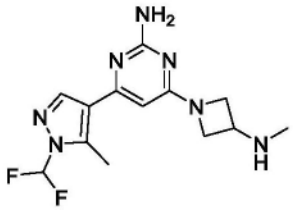
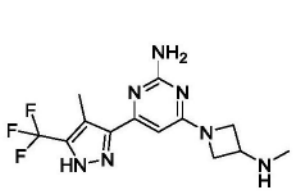
H4拮抗剂化合物

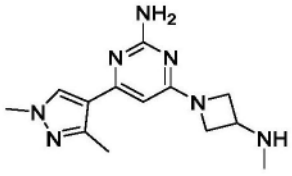
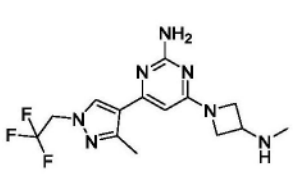
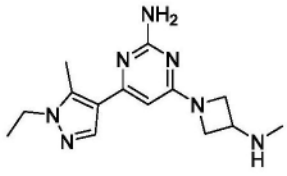
(57)摘要

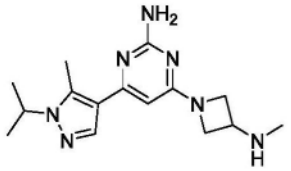
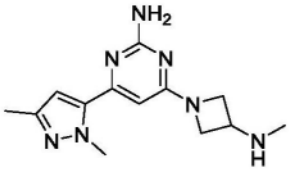
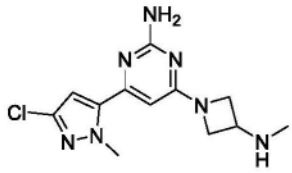
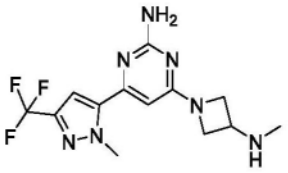
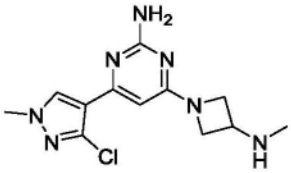
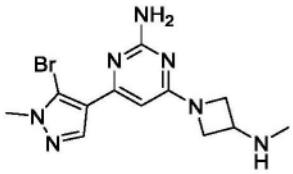
本文公开内容涉及氮杂环丁烷基嘧啶-2-胺衍生物,它们作为组胺H4受体拮抗剂的用途,以及它们在治疗、预防、改善、控制或降低与H4受体相关的紊乱的风险中的用途。

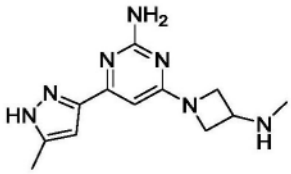
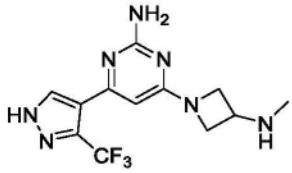
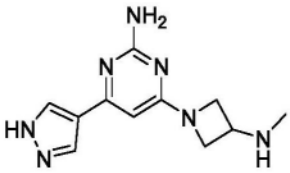
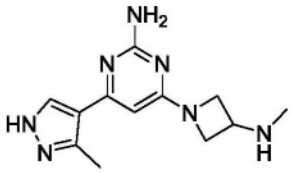
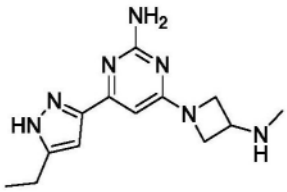
CN 115916770 B

1.一种化合物,所述化合物选自由以下组成的组:

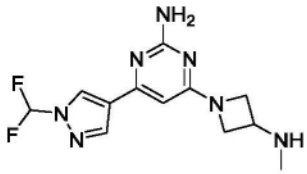
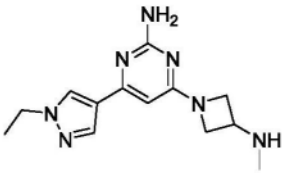
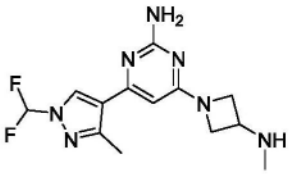
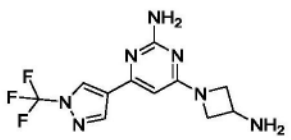
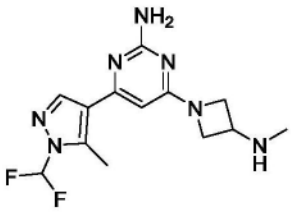
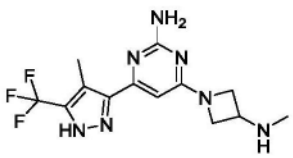




或其盐。

2.根据权利要求1所述的化合物或其盐,所述化合物或其盐选自由以下组成的组:

或其盐。

3.根据权利要求1或权利要求2所定义的化合物的药学上可接受的盐。

4.一种药物组合物,包含根据权利要求1或2所述的化合物或其盐或者根据权利要求3所述的药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

5.根据权利要求1或2所述的化合物或其盐或者根据权利要求3所述的药学上可接受的盐或者根据权利要求4所述的药物组合物,用于在药物中使用。

6.根据权利要求1所述的化合物或其盐,具有H4受体活性。

7.根据权利要求6所述的化合物或其盐,所述化合物或其盐表现出低的hERG活性。

8.根据权利要求1、2、6和7中任一项所述的化合物或其盐或者根据权利要求3所述的药学上可接受的盐或者根据权利要求4所述的药物组合物在制备用于治疗包括哮喘、慢性瘙痒、皮炎、类风湿性关节炎、胃溃疡发生或结肠炎的炎性紊乱的药物中的用途。

H4拮抗剂化合物

[0001] 本申请涉及新颖的化合物及其作为组胺H4受体拮抗剂的用途。本文描述的化合物可用于治疗或预防其中涉及H4受体的疾病。本申请还涉及包含这些化合物的药物组合物，以及这些化合物和组合物的制造和在预防或治疗其中涉及H4受体的这样的疾病中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 组胺是在肥大细胞中产生的短效生物胺，在肥大细胞中，组胺储存在胞浆颗粒中，并且响应于多种免疫刺激和非免疫刺激而释放。从肥大细胞的组胺释放传统上已经与轻度至严重的体征和症状相关，这些体征和症状的特征是过敏反应，包括红斑、荨麻疹、发痒、心动过速、低血压、心室颤动、支气管痉挛以及心跳和呼吸骤停。迄今为止，已经鉴定了许多另外的来源，包括嗜碱性粒细胞、神经元和癌细胞。除了调节广泛的生理过程之外，组胺还与病理状况有关，所述病理状况包括过敏和过敏反应、哮喘和慢性炎症、自身免疫紊乱、心血管紊乱、神经精神紊乱和内分泌紊乱以及癌症。

[0004] 组胺主要通过与四种类型的G蛋白偶联受体(GPCR)结合来发挥其多效性作用，GPCR被指定为H1-H4，H1-H4在不同的细胞类型中有差异地表达，并且在物种间表现出相当大的差异。H2受体负责胃酸分泌；H3受体控制CNS中组胺和其他神经调节剂的释放，并且H1受体与觉醒和炎性响应相关。

[0005] 在2000年被鉴定的高亲和力H4受体显示出组成性活性，并且主要但不唯一地表达于免疫系统的细胞，包括肥大细胞、单核细胞、树突状细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、中性粒细胞和T细胞。这一发现得到了在急性和慢性炎症、自身免疫疾病、宿主防御和神经病理性疼痛方面具有治疗潜力的新药物靶的有吸引力的前景。

[0006] H4R与其最近邻(nearest neighbour)H3R仅共享40％的同源性，并且H2拮抗剂和H1拮抗剂均未示出抑制组胺诱导的嗜酸性粒细胞趋化性。组胺已经被证明以百日咳毒素(PTx)敏感性方式抑制毛喉素(forskolin)诱导的cAMP响应，表明H4R信号是经由异三聚体Gαi/o蛋白传导的。H4R在异源细胞系统(例如HEK293细胞)中的短暂表达是一种广泛用于测量H4配体信号传导和结合，以分别产生对功能效能和受体亲和力的估计的方法。

[0007] 使用这些技术的H4R拮抗剂的发现及其在包括哮喘、慢性瘙痒、皮炎、类风湿性关节炎、胃溃疡发生和结肠炎的多种动物疾病模型中的研究已经证实了H4R拮抗作用导致深远的抗炎作用，并且已经验证了靶向该受体的治疗益处。已经在患有中度至重度特应性皮炎的患者中进行了首个H4R拮抗剂2a期临床试验，进一步证实H4作为患者中的可药性靶。

[0008] 尽管有许多被公布的H4R配体，但仍需要开发新的具有良好候选药物质量的H4R拮抗剂。这些拮抗剂应显示出优异的低nM效能和亲和力，具有对H1受体-H3受体充分的选择性。它们由于与促炎响应的诱导相关的风险应该不显示出激动剂活性，并且理想地，它们在物种间显示出类似的药理概况，以支持在多种疾病动物模型中的PK/PD。它们应是代谢稳定的，具有优异的PK，无毒，并且在广泛的安全小组剖析(panel profiling)中示出优异的H4特异性。

[0009] 人类ether-a-go-go相关基因(hERG)编码快速激活延迟整流钾通道(IKr)的孔形成亚基，该孔形成亚基在心室复极和确定心电图的QT间期中发挥重要作用，QT间期是心室

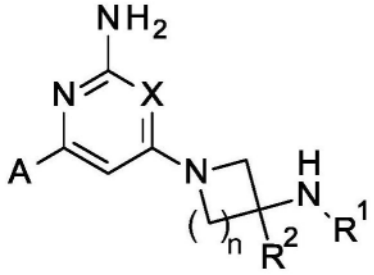
去极化和复极所花费的时间。广泛承认的是,hERG非常容易被大范围的结构多样的化合物所抑制。当通过细胞膜传导电流的通道能力被药物的应用抑制或损害时,可能导致潜在致命的紊乱,被称为QT综合征。市场上许多临床上成功的药物具有抑制hERG的倾向,并且作为副作用,产生猝死的伴随风险,这使得hERG抑制成为在药物开发期间必须避免的重要反靶点(anti-target)。

[0010] 本发明的化合物是H4受体的拮抗剂。某些化合物具有低的hERG抑制,使得这些化合物特别有益。

[0011] 发明

[0012] 本发明提供了具有作为H4受体拮抗剂的活性的化合物。更特别地,本发明提供了将H4受体拮抗作用与低hERG活性组合的化合物。

[0013] 因此,本发明提供了一种式(1)的化合物:

[0014]  (1);

[0015] 或其盐,其中;

[0016] X是CH或N;

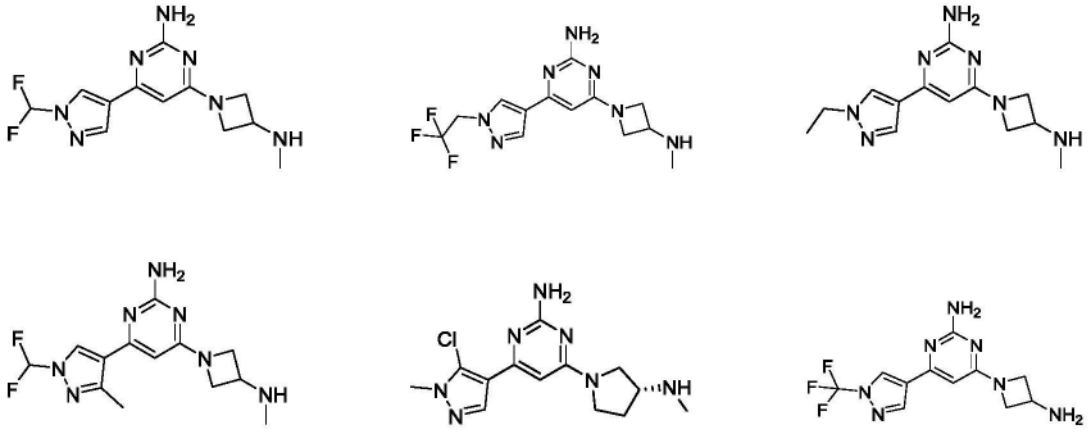
[0017] n是1或2;

[0018] R^1选自H或C_{1-3}烷基;

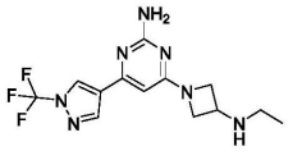
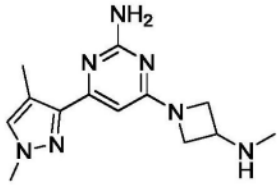
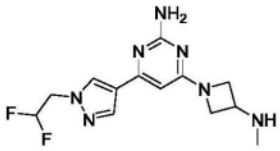
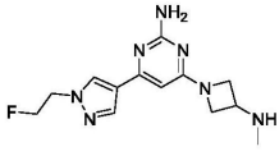
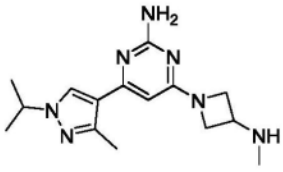
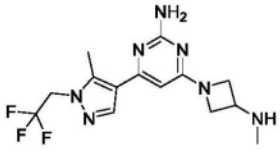
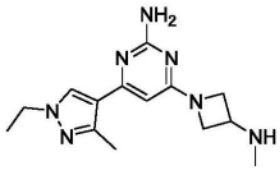
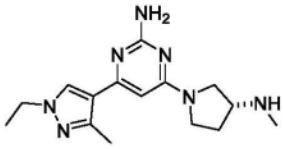
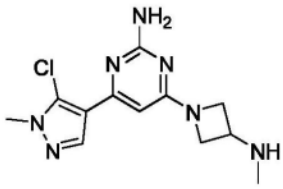
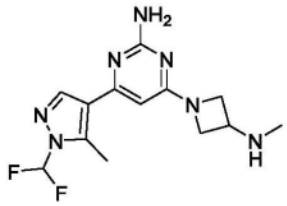
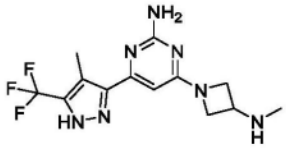
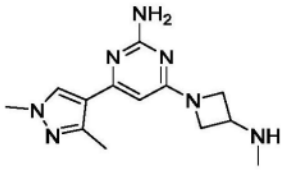
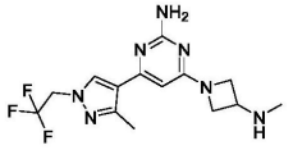
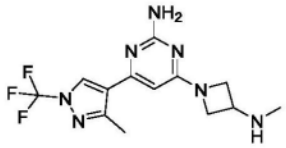
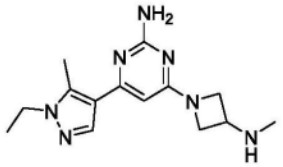
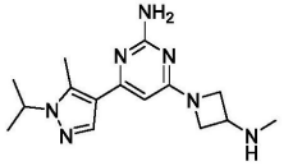
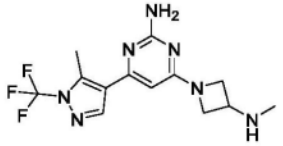
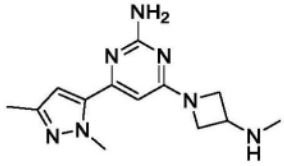
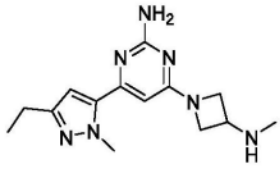
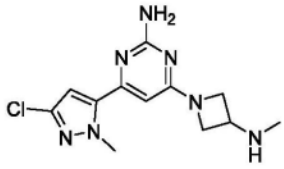
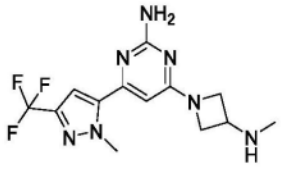
[0019] R^2是H;并且

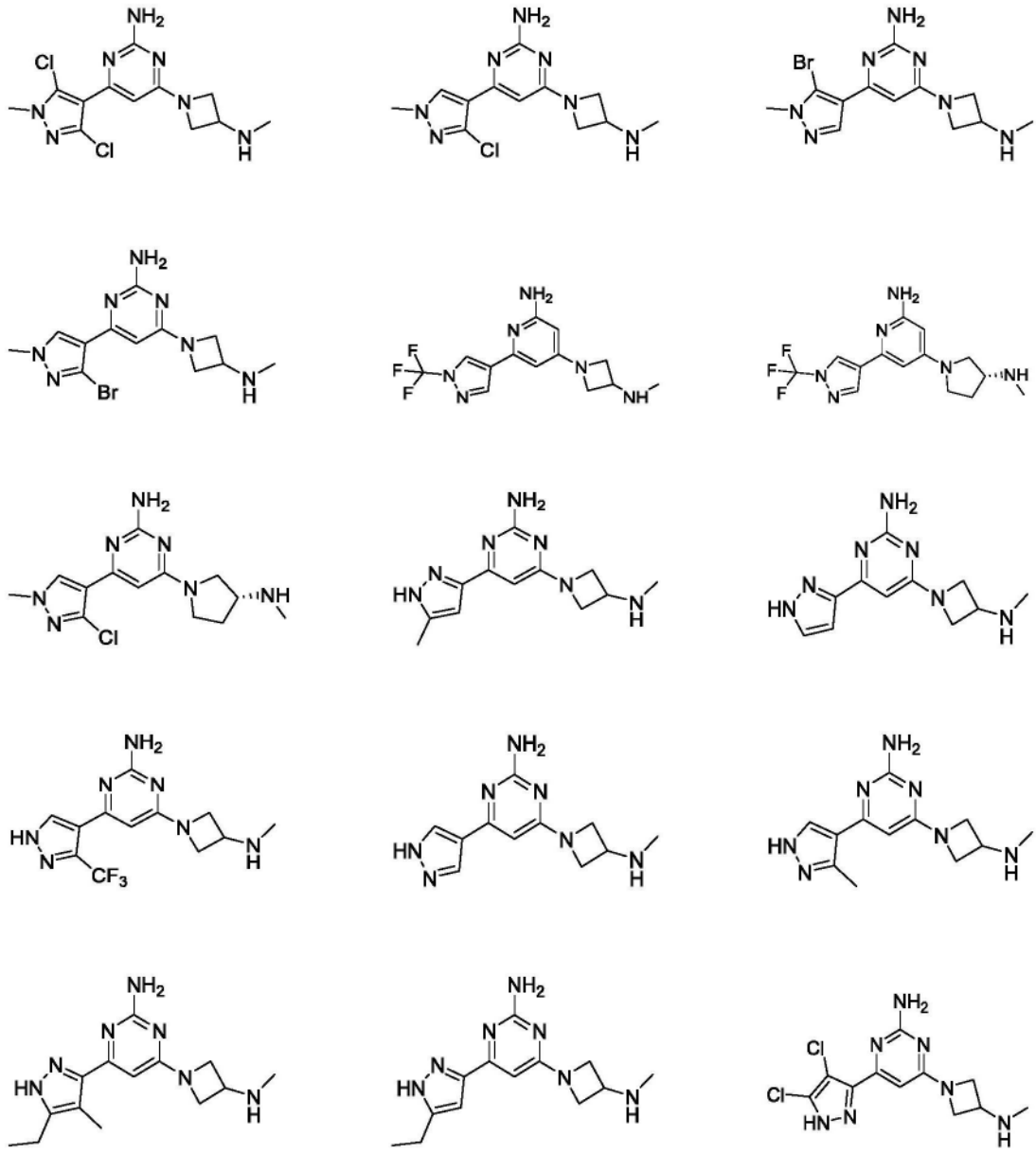
[0020] A代表任选地被取代的吡唑环;

[0021] 其中该化合物选自由以下组成的组:

[0022] 

[0023]

[0024] 

[0025] 或其盐。

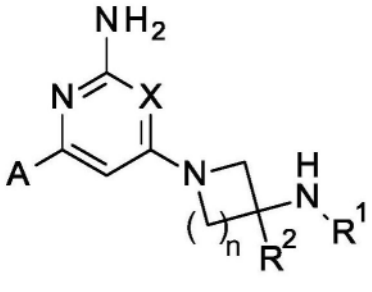
[0026] 所述化合物可以被用作H4受体拮抗剂。所述化合物可以用于制造药物。所述化合物或药物可以用于治疗、预防、改善、控制或降低炎性紊乱的风险，该炎性紊乱包括哮喘、慢性瘙痒、皮炎、类风湿性关节炎、胃溃疡发生和结肠炎。

[0027] 发明详述

[0028] 本发明涉及新颖的化合物。本发明还涉及新颖的化合物作为H4受体的拮抗剂的用途。本发明还涉及新颖的化合物在制造用作H4受体拮抗剂的药物中的用途，或者用于治疗H4系统功能障碍的用途。本发明还涉及作为选择性H4受体拮抗剂的化合物、组合物和药物。

[0029] 本发明还涉及可用于治疗急性和慢性炎症、自身免疫疾病、宿主防御紊乱和神经病理性疼痛的化合物、组合物和药物。本发明还涉及可用于治疗包括哮喘、慢性瘙痒、皮炎、类风湿性关节炎、胃溃疡发生和结肠炎的炎性紊乱的化合物、组合物和药物。

[0030] 本发明的化合物包括式(1)的化合物：

[0031] 
(1);

[0032] 或其盐,其中;

[0033] X是CH或N;

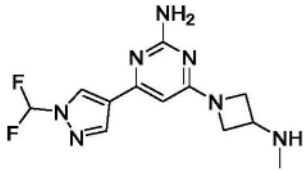
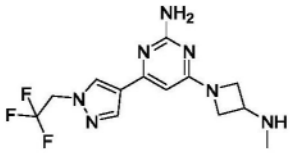
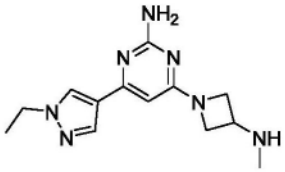
[0034] n是1或2;

[0035] R^1选自H或C_{1-3}烷基;

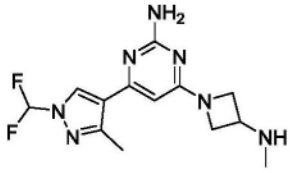
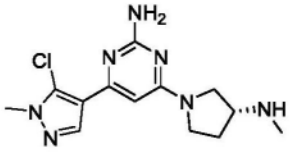
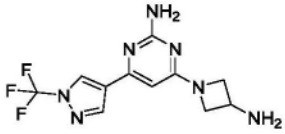
[0036] R^2是H;并且

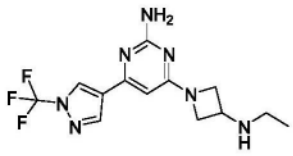
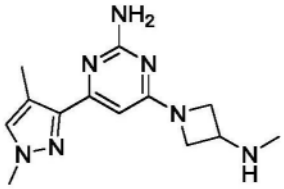
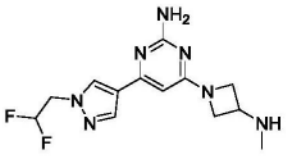
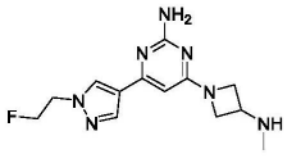
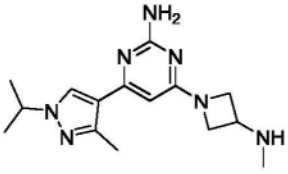
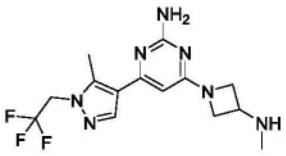
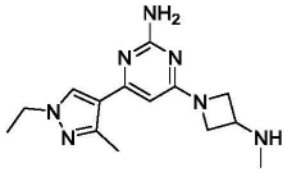
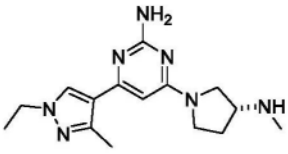
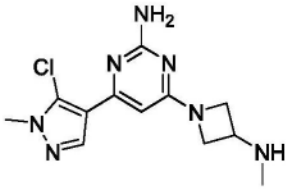
[0037] A代表任选地被取代的吡唑环;

[0038] 其中该化合物选自由以下组成的组:

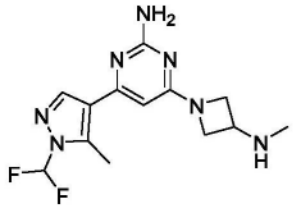
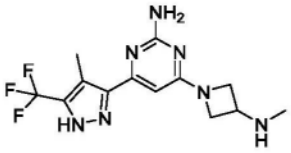
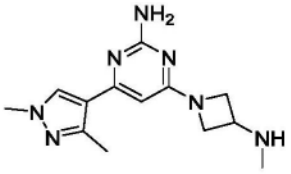
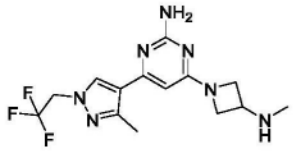
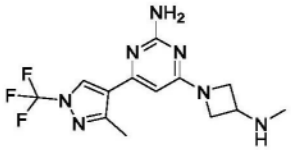
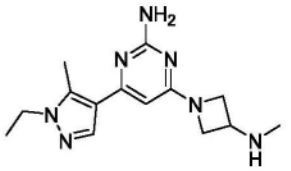
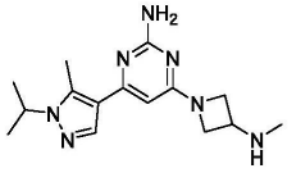
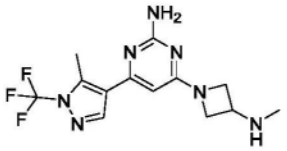
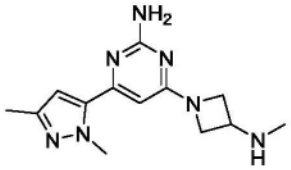




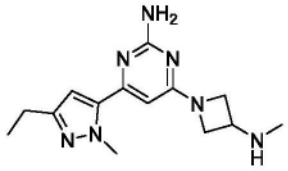
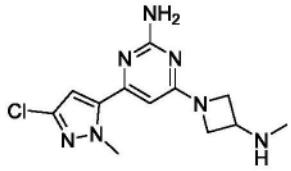
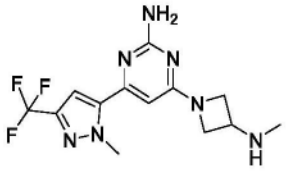
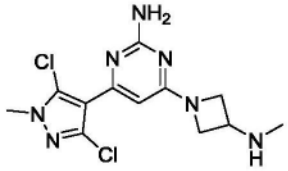
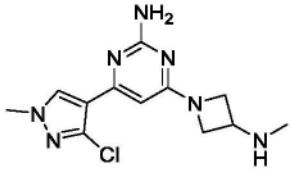
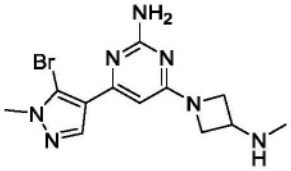
[0039]

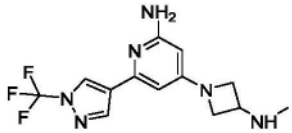
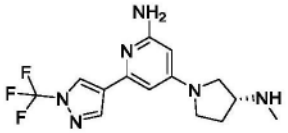




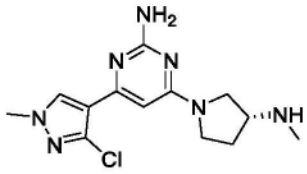
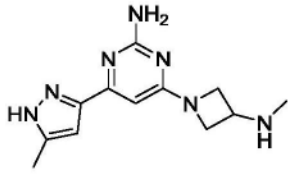
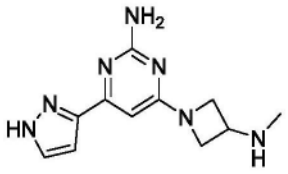
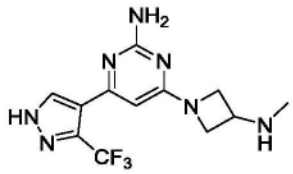
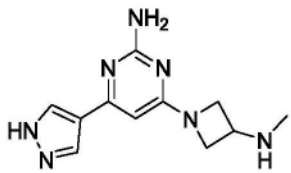
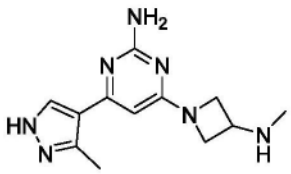
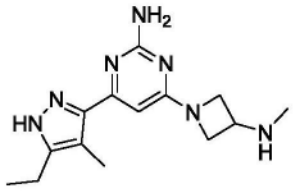
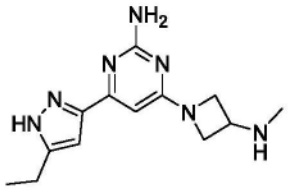
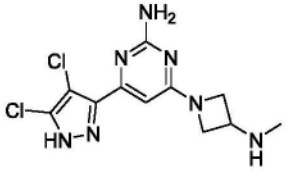
[0040]

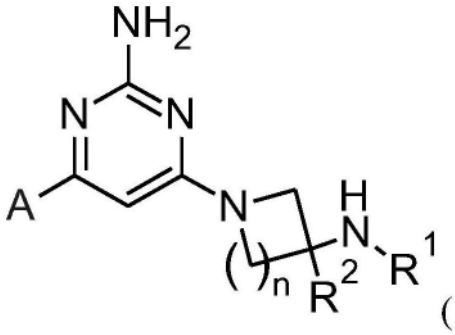



[0041]

[0042] 或其盐。

[0043] 本发明的化合物包括式(1a)的化合物：

[0044] 
(1a);

[0045] 或其盐,其中;

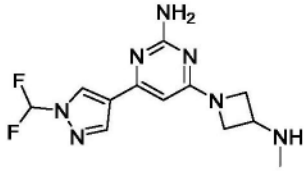
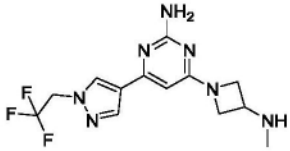
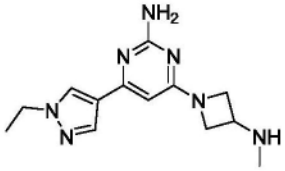
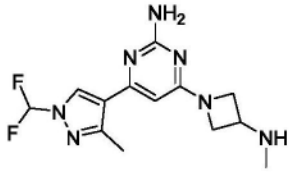
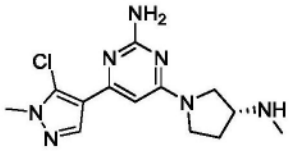
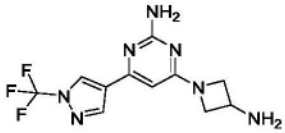
[0046] n是1或2;

[0047] R^1选自H或C_{1-3}烷基;

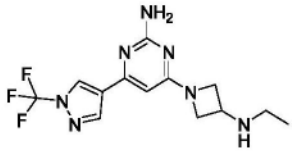
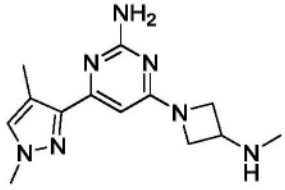
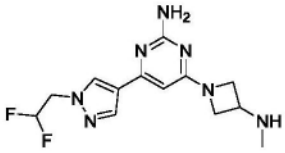
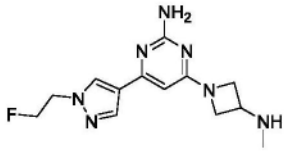
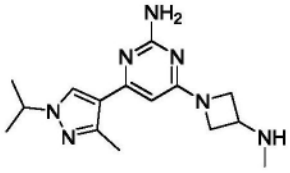
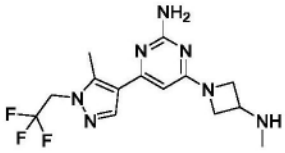
[0048] R^2是H;并且

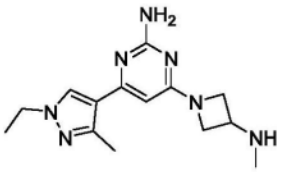
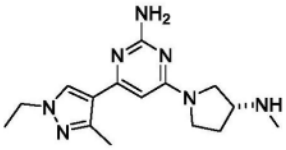
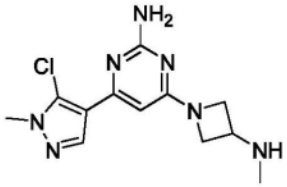
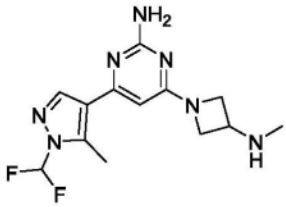
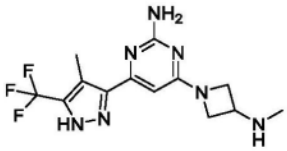
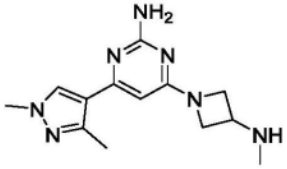
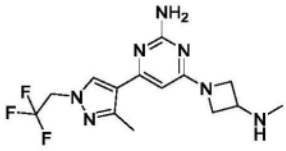
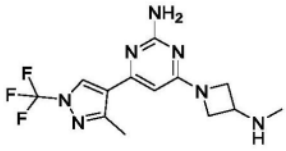
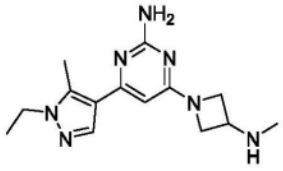
[0049] A代表任选地被取代的吡唑环;

[0050] 其中该化合物选自由以下组成的组:

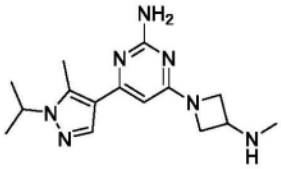
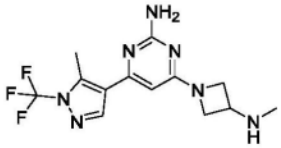
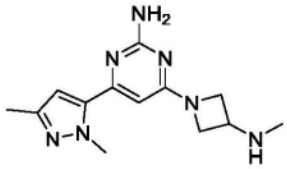
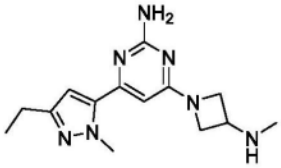
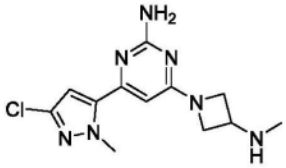
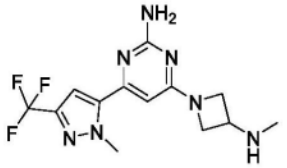
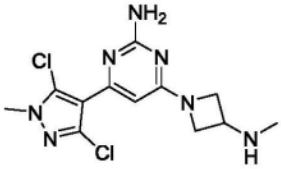
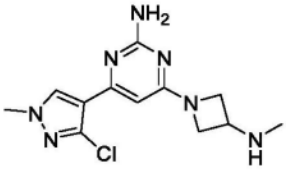
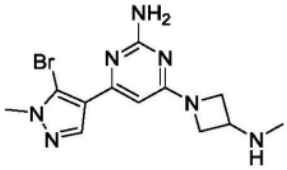
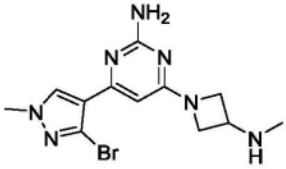
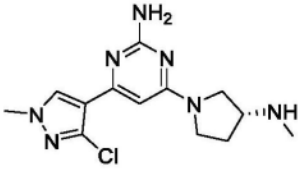
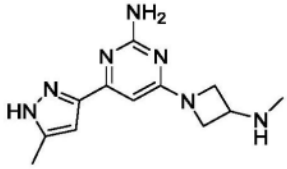







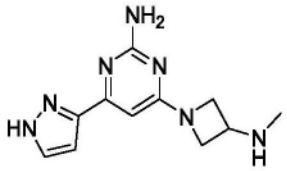
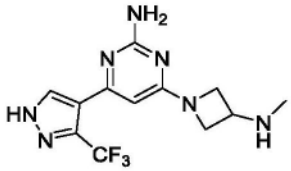
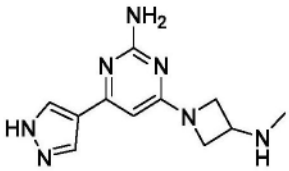
[0051]

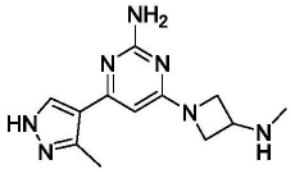
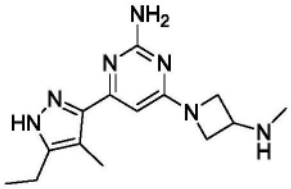
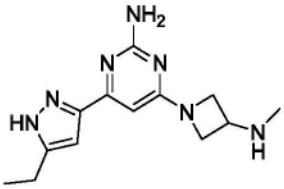







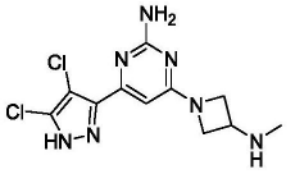










[0052]

[0053]   



[0054] 或其盐。

[0055] 化合物可以选自由以下组成的组：

[0056] 4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0057] 4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺；

[0058] 4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0059] 4-(1-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0060] (R)-4-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0061] 4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺；

[0062] 4-(3-(乙基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺；

[0063] 4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0064] 4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0065] 4-(1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0066] 4-(1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0067] 4-(5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0068] 4-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-

胺；

[0069] (R)-4-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0070] 4-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0071] 4-(1-(二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0072] 4-(4-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0073] 4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0074] 4-(3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0075] 4-(3-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0076] 4-(1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0077] 4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0078] 4-(5-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0079] 4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0080] 4-(3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0081] 4-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0082] 4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0083] 4-(3,5-二氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0084] 4-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0085] 4-(5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0086] 4-(3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0087] 4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

[0088] (R)-4-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺；

[0089] (R)-4-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0090] 4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0091] 4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺；

[0092] 4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺；

[0093] 4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺；

[0094] 4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

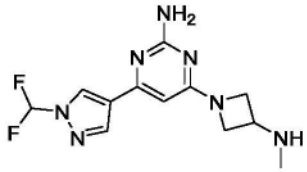
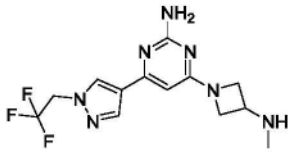
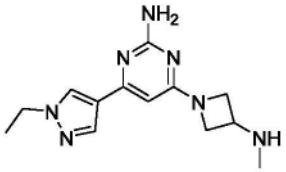
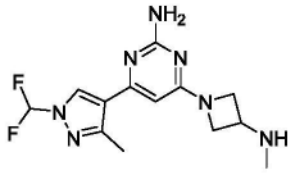
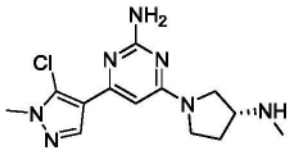
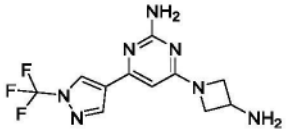
[0095] 4-(5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

[0096] 4-(5-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

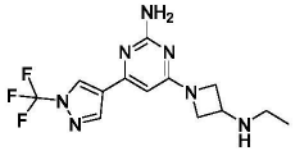
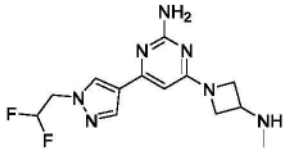
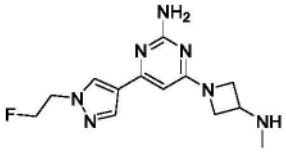
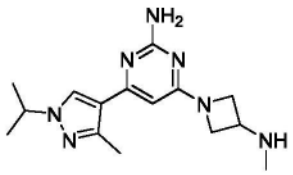
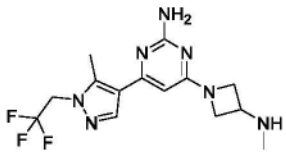
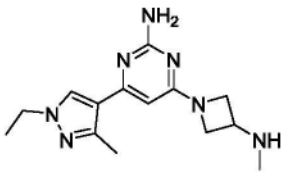
[0097] 4-(4,5-二氯-1H-吡唑-3-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺；

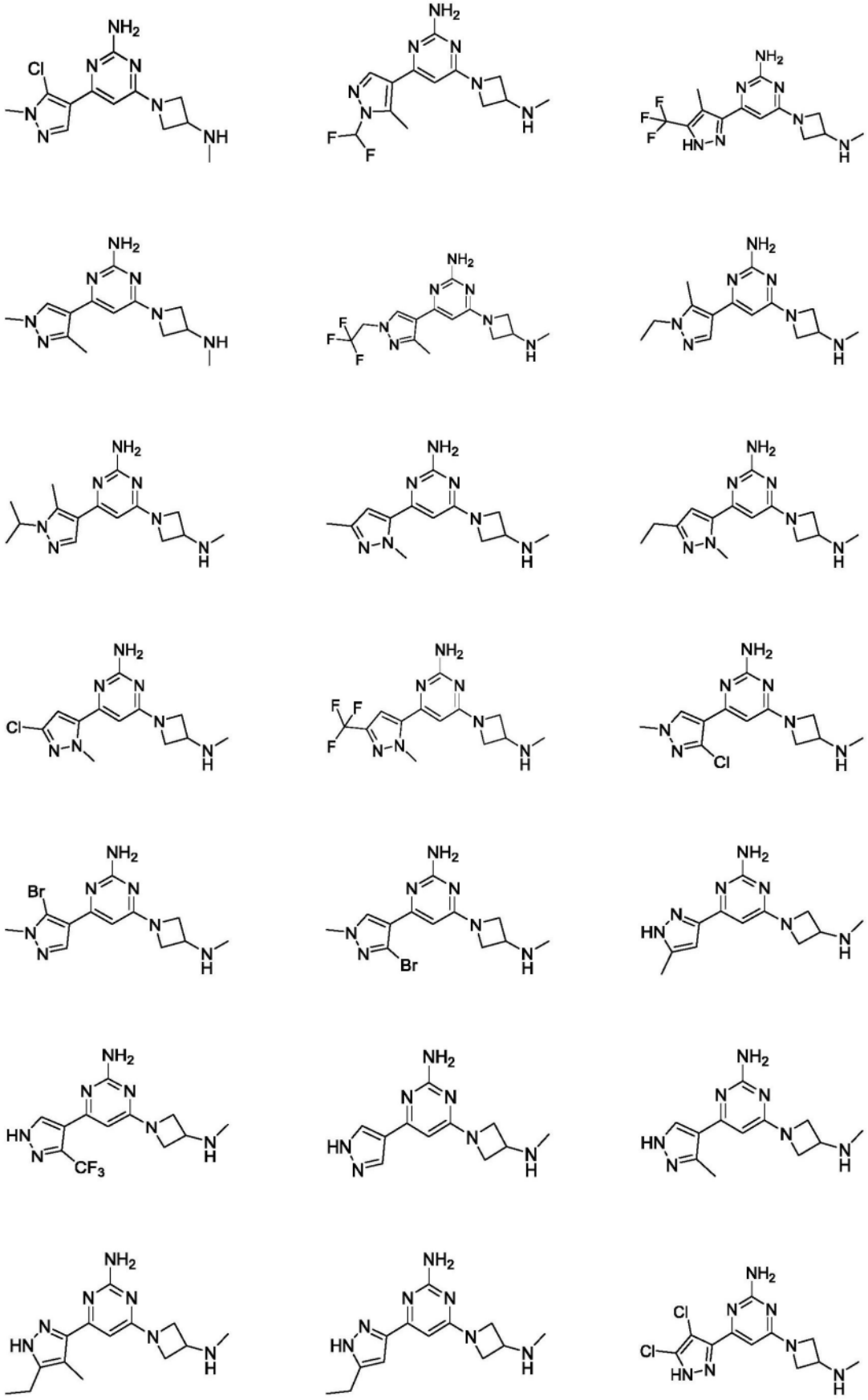
[0098] 或其盐。

[0099] 化合物可以是选自由以下组成的组的化合物：

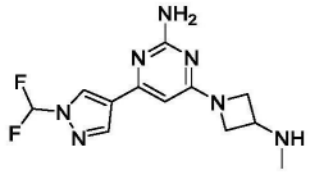
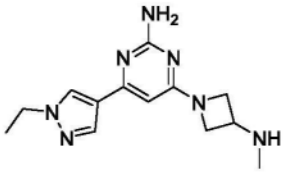
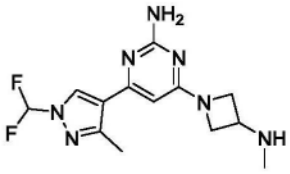
[0100]

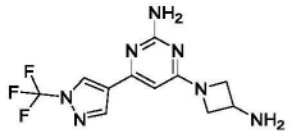
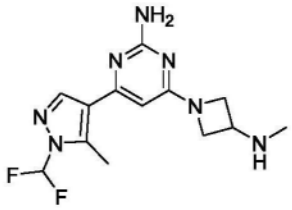
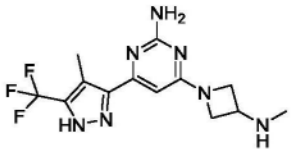
[0101] 

[0102] 或其盐。

[0103] 化合物可以是选自由以下组成的组的化合物：

[0104]

[0105] 或其盐。

[0106] 化合物的具体实例包括那些具有低hERG活性的化合物。本发明的化合物表现出低的hERG活性,由于上文背景部分中概述的原因,这是特别有益的。本文中表现出低hERG活性的化合物特别地是那些具有4.5或更低的hERG pIC_{50}的化合物。

[0107] 定义

[0108] 在本申请中,除非另外指示,否则适用以下定义。

[0109] 关于本文描述的任何化合物的用途,术语“治疗”被用于描述任何形式的干预,其中将化合物施用至患有所讨论的疾病或紊乱或处于患有所述疾病或紊乱的风险或潜在地处于患有所述疾病或紊乱的风险的受试者。因此,术语“治疗”涵盖预防性(防治性)治疗和其中展示疾病或紊乱的可测量或可检测的症状的治疗两者。

[0110] 如本文使用的术语“有效治疗量”(例如关于疾病或状况的治疗方法)指的是有效地产生期望的治疗效果的化合物的量。例如,如果状况是疼痛,则有效治疗量是足以提供期望水平的疼痛缓解的量。期望水平的疼痛缓解可以是例如完全去除疼痛或降低疼痛的严重程度。

[0111] 就所描述的任何化合物具有手性中心来说,本发明扩展到这样的化合物的所有光学异构体,不论是呈外消旋体还是拆分的对映异构体的形式。然而,本文描述的发明涉及如此制备的任何公开的化合物的所有晶体形式、溶剂化物和水合物。就本文公开的任何化合物具有酸性中心或碱性中心诸如羧酸基团或氨基基团来说,则所述化合物的所有盐形式都被包括在本文中。在制药用途的情况下,盐应当被看作是药学上可接受的盐。

[0112] 可以提及的盐或药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。这样的盐可以通过常规手段形成,例如通过化合物的游离酸形式或游离碱形式与一个或更多个当量的适合的酸或碱任选地在溶剂中或在盐不溶于其中的介质中反应,随后使用标准技术(例如在真空中,通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质。盐还可以例如使用合适的离子交换树脂,通过将呈盐形式的化合物的抗衡离子与另一种抗衡离子进行交换来制备。

[0113] 药学上可接受的盐的实例包括衍生自无机酸和有机酸的酸加成盐,以及衍生自金属诸如钠、镁、钾和钙的盐。

[0114] 酸加成盐的实例包括与以下形成的酸加成盐:乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、芳基磺酸(例如苯磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸和对甲苯磺酸)、抗坏血酸(例如L-抗坏血酸)、L-天冬氨酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、丁酸、(+)樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-

樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚酸、葡糖酸(例如D-葡糖酸)、葡糖醛酸(例如D-葡糖醛酸)、谷氨酸(例如L-谷氨酸)、α-氧代戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟乙磺酸、乳酸(例如(+)-L-乳酸和(±)-DL-乳酸)、乳糖醛酸、马来酸、苹果酸(例如(-)-L-苹果酸)、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、偏磷酸、甲磺酸、1-羟基-2-萘酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸、磷酸、丙酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、酒石酸(例如(+)-L-酒石酸)、硫氰酸、十一碳烯酸和戊酸。

[0115] 还涵盖的是化合物及其盐的任何溶剂化物。优选的溶剂化物是通过将非毒性药学上可接受的溶剂(在下文被称为溶剂化溶剂)的分子并入本发明的化合物的固态结构(例如,晶体结构)中而形成的溶剂化物。这样的溶剂的实例包括水、醇(诸如乙醇、异丙醇和丁醇)和二甲基亚砜。可以通过用溶剂或含有溶剂化溶剂的溶剂混合物将本发明的化合物重结晶来制备溶剂化物。在任何给定情况下是否已经形成溶剂化物可以通过使用熟知和标准的技术诸如热重分析(TGA)、差示扫描量热法(DSC)和X-射线晶体学使化合物的晶体经历分析来确定。

[0116] 溶剂化物可以是化学计量的或非化学计量的溶剂化物。特定的溶剂化物可以是水合物,并且水合物的实例包括半水合物、一水合物和二水合物。对于溶剂化物以及用于制备并表征它们的方法的更详细的讨论,参见Bryn等人,Solid-State Chemistry of Drugs,第二版,由SSCI,Inc of West Lafayette,IN,USA出版,1999,ISBN 0-967-06710-3。

[0117] 在本发明的上下文中,术语“药物组合物”意指包含活性剂并且另外包含一种或更多种药学上可接受的载体的组合物。取决于施用模式的性质和剂型,组合物还可以包含选自例如稀释剂、辅料(adjuvant)、赋形剂、媒介物、防腐剂、填充剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、增香剂(perfuming agent)、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂的成分。组合物可以采取例如以下的形式:片剂、糖衣丸、粉末、酏剂、糖浆、包括悬浮液的液体制品、喷雾剂、吸入剂、片剂、锭剂、乳液、溶液、扁囊剂、颗粒剂、胶囊和栓剂,以及注射用液体制品,包括脂质体制品。

[0118] 本发明的化合物可以含有一个或更多个同位素取代,并且提及特定的元素将该元素的所有同位素包括在其范围内。例如,提及氢将^{1}H、^{2}H(D)和^{3}H(T)包括在其范围内。类似地,提及碳和氧分别将^{12}C、^{13}C和^{14}C以及^{16}O和^{18}O包括在它们的范围内。以类似的方式,除非上下文另外指示,否则提及特定官能团也将同位素变型包括在其范围内。例如,提及烷基基团诸如乙基基团或烷氧基基团诸如甲氧基基团还包括其中基团中的一个或更多个氢原子呈氘或氚同位素形式的变型,例如,如在其中所有五个氢原子都呈氘同位素形式的乙基基团(全氘化乙基基团(perdeuteroethyl group)),或其中所有三个氢原子都呈氘同位素形式的甲氧基基团(三氘化甲氧基基团)中。同位素可以是放射性的或非放射性的。

[0119] 治疗剂量可以取决于患者的需要、被治疗的状况的严重程度和所采用的化合物而变化。对特定情况适合的剂量的确定在本领域的技术范围内。通常,以小于化合物的最佳剂量的较小的剂量开始治疗。此后,以小的增量增加剂量,直到达到在这种情况下的最佳效果。为方便起见,如果需要,可以将每日总剂量分开并且在一日期间分批施用。

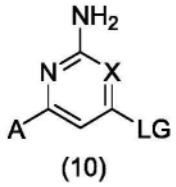
[0120] 当然,化合物的有效剂量的大小(magnitude)将随着待治疗的状况的严重程度的

性质并且随着特定化合物及其施用途径而变化。适合的剂量的选择在本领域普通技术人员的能力之内,而没有过度的负担。通常,每日剂量范围可以是每kg人类体重和非人类动物体重从约10μg至约30mg,优选地每kg人类体重和非人类动物体重从约50μg至约30mg,例如每kg人类体重和非人类动物体重从约50μg至约10mg,例如每kg人类体重和非人类动物体重从约100μg至约30mg,例如每kg人类体重和非人类动物体重从约100μg至约10mg,并且最优选地每kg人类体重和非人类动物体重从约100μg至约1mg。

[0121] 用于制备本发明的化合物的方法

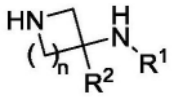
[0122] 提供了用于制备如上文定义的化合物的工艺,包括:

[0123] (A)式(10)的化合物:

[0124] 

(10)

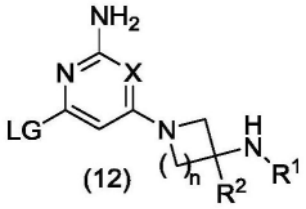
[0125] 与式(11)的化合物:

[0126] 

(11)

[0127] 在SNAr条件下或在过渡金属催化偶联条件下反应;其中A是任选地被取代的吡唑环;R^1是H、甲基或乙基;R^2是H;X是N或CH;n是1或2;并且LG代表合适的离去基团;或

[0128] (B)式(12)的化合物:

[0129] 

(12)

[0130] 与式(13)的化合物:

[0131] A-M

[0132] (13)

[0133] 在过渡金属催化偶联条件下或在SNAr条件下反应;其中A、R^1、R^2、X和n是如上文定义的,LG代表合适的离去基团,并且M(可以存在或不存在)代表被合适地取代的金属或非金属;或

[0134] 在工艺变型(A)中,式(10)的化合物可以在SNAr条件下与式(11)的化合物反应。SNAr反应通常按以下进行:使用过量的式(11)的化合物或化学计量量的式(11)的化合物,在碱存在的情况下,碱可以是叔胺碱诸如TEA或DIPEA或者无机碱诸如K_2CO_3、Cs_2CO_3或$NaHCO_3$,任选地在合适的溶剂诸如H_2O、MeCN、1,4-二氧六环、THF、MeOH、EtOH、IPA、BuOH、DMF、NMP或DMSO中或者在合适的溶剂的组合中,在约室温至约200℃之间的温度,使用常规加热或任选地通过微波辐照加热,在开放容器中或任选地在密封容器中,任选地在大于大气压的压力,任选地在添加剂诸如KF或银盐存在的情况下。任选地,式(11)的化合物可以任选地

在叔胺碱诸如TEA或DIPEA存在的情况下作为酸盐诸如HCl盐、HBr盐或TFA盐存在于反应中。式(10)的化合物中的离去基团LG可以是卤素诸如F、Cl或Br;烷氧基基团诸如OMe;芳氧基基团诸如五氟苯氧基;烃硫基(sulfenyl)基团诸如SMe;亚磺酰基基团诸如SOMe;磺酰基基团诸如SO_2Me,磺酰氧基基团诸如OTs、OMs、ONs或OTf;或由羟基基团与肽偶联试剂诸如BOP、PyBOP或HATU的反应生成的离去基团。

[0135] 可选择地,在工艺变型(A)中,式(10)的化合物可以在过渡金属催化偶联条件下与式(11)的化合物反应。过渡金属催化偶联反应通常按以下进行:使用式(11)的化合物,在无机碱诸如NaO^tBu、KO^tBu、K_3PO_4、K_2CO_3或Cs_2CO_3存在的情况下,在合适的溶剂诸如1,4-二氧六环、THF、DME或甲苯中或者在合适的溶剂的组合中,在亚化学计量量的过渡金属催化剂诸如$Pd(OAc)_2$、$Pd_2(dba)_3$、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$或$Pd(PPh_3)_4$存在的情况下,任选地在亚化学计量量的膦配体诸如PPh_3、PBu_3、P^tBu_3、XPhos、Xantphos或BINAP存在的情况下,在约室温至约200℃之间的温度,使用常规加热或任选地通过微波辐照加热,在开放容器中或任选地在密封容器中,任选地在大于大气压的压力。式(10)的化合物中的离去基团LG可以是卤素诸如Cl、Br或I,或磺酰氧基基团诸如OTs、OMs、ONs或OTf。

[0136] 可以通过下文方案1中示出的反应来制备式(10)的化合物:

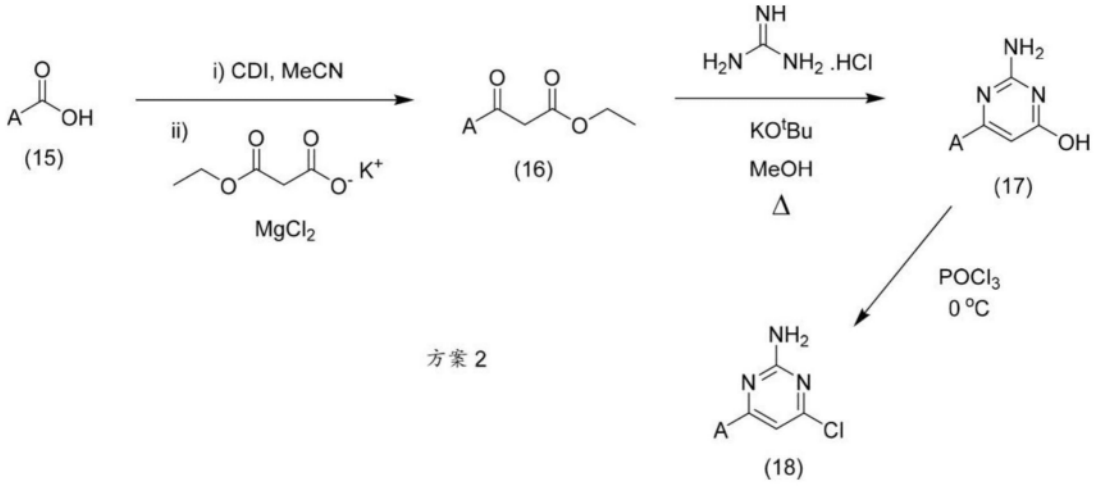
[0137] 

方案1

[0138] 因此,其中X如上文定义并且LG和LG^1可以相同或不同并且表示合适的离去基团的式(14)的化合物可以在过渡金属催化偶联条件下或在SNAr条件下与其中A如上文定义并且M(可以存在或不存在)代表被合适地取代的金属或非金属的式(13)的化合物反应,以形成式(10)的化合物。过渡金属催化偶联反应或SNAr反应通常如下文在工艺变型(B)中描述进行,并且式(13)和式(14)的化合物可以是商业可得的,或者可以通过公开文献中报导的标准方法由技术人员已知的简单起始材料容易地制备。有时,由于它们的不稳定性,可能有必要在低温例如在-78℃和室温之间原位生成其中M存在的式(13)的化合物,并且进一步在过渡金属催化偶联反应中使它们反应,而无需预先分离它们。这样的方法的细节在公开的文献中已知,例如如Oberli和Buchwald在Org.Lett.,2012,第14卷,第17期,第4606页中报导的。

[0139] 可选择地,其中X代表N并且LG代表Cl的式(10)的化合物通常可以通过下文方案2中示出的反应顺序制备:

[0140]



方案 2

[0141] 因此,式(15)的羧酸可以通过以下来确认为对应的β-酮酯(16):首先经由技术人员已知的许多标准方法使其活化,例如通过在合适的溶剂诸如MeCN中与CDI反应,并且然后在路易斯酸诸如$MgCl_2$存在的情况下与丙二酸衍生物诸如3-乙氧基-3-氧代丙酸钾反应。一旦形成,β-酮酯(16)可以通过在合适的碱诸如KO^tBu存在的情况下在合适的溶剂诸如MeOH中与胍或适当的胍盐反应来环化成氨基-羟基嘧啶类似物(17)。然后,如此形成的氨基-羟基嘧啶类似物(17)可以在合适的溶剂存在或不存在的情况下与$POCl_3$反应以形成式(18)的化合物。式(15)的化合物可以是商业可得的,或者可以通过公开文献中报导的标准方法由技术人员已知的简单起始材料容易地制备。

[0142] 式(11)的化合物可以是商业可得的,或者可以通过公开文献中报导的标准方法由技术人员已知的简单起始材料容易地制备。

[0143] 在工艺变型(B)中,式(12)的化合物可以在过渡金属催化偶联条件下与式(13)的化合物反应。过渡金属催化偶联反应通常使用其中M存在的式(13)的化合物进行。例如,当M代表硼酸-$B(OH)_2$,或硼酸酯诸如-$B(OMe)_2$、-$B(OiPr)_2$或Bpin,或三烷基硼酸锂诸如-$B(OiPr)_3Li$时,则过渡金属催化偶联反应通常按以下进行:在无机碱诸如$NaHCO_3$、Na_2CO_3、K_2CO_3、Cs_2CO_3或K_3PO_4存在的情况下,在合适的溶剂诸如H_2O、MeCN、1,4-二氧六环、THF、Et_2O、DME、EtOH、IPA、DMF、NMP或甲苯中或者在合适的溶剂的组合中,在亚化学计量量的过渡金属催化剂诸如$Pd(OAc)_2$、$Pd_2(dba)_3$、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、$Pd(PPh_3)_4$或过渡金属预催化剂诸如XPhos Pd G2存在的情况下,任选地在亚化学计量量的膦配体诸如PPh_3、P^tBu_3、PCy_3或XPhos存在的情况下,在约室温至约200℃之间的温度,使用常规加热或任选地通过微波辐照加热,在开放容器中或任选地在密封容器中,任选地在大于大气压的压力。式(12)的化合物中的离去基团LG可以是卤素诸如Cl、Br或I,或磺酰氧基基团诸如OTs、OMs或OTf。

[0144] 可选择地,当M代表三氟硼酸盐BF_3^-时,则过渡金属催化偶联反应通常按以下进行:在无机碱诸如Na_2CO_3、K_2CO_3、Cs_2CO_3或K_3PO_4存在的情况下,在合适的溶剂诸如H_2O、MeCN、1,4-二氧六环、THF、MeOH或EtOH中或者在合适的溶剂的组合中,在亚化学计量量的过渡金属催化剂诸如$Pd(OAc)_2$、$Pd_2(dba)_3$存在的情况下,任选地在亚化学计量量的膦配体诸如PPh_3、PCy_3或RuPhos存在的情况下,在约室温至约200℃之间的温度,使用常规加热或任选地通过微波辐照加热,在开放容器中或任选地在密封容器中,任选地在大于大气压的压力。式(12)的化合物中的离去基团LG可以是卤素诸如Cl、Br或I。

[0145] 可选择地,当M代表三烷基锡基团诸如$SnMe_3$或$SnBu_3$时,则过渡金属催化偶联反应通常按以下进行:在合适的溶剂诸如1,4-二氧六环、THF、DMF或甲苯中或者在合适的溶剂的组合中,在亚化学计量量的过渡金属催化剂诸如$Pd(OAc)_2$、$Pd_2(dba)_3$、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$或$Pd(PPh_3)_4$存在的情况下,任选地在无机碱诸如K_2CO_3或CsF存在的情况下,任选地在添加剂诸如LiCl、CuI、Bu_4NBr或Et_4NCl存在的情况下,在约室温至约200℃之间的温度,使用常规加热或任选地通过微波辐照加热,在开放容器中或任选地在密封容器中,任选地在大于大气压的压力。式(12)的化合物中的离去基团LG可以是卤素诸如Cl、Br或I。

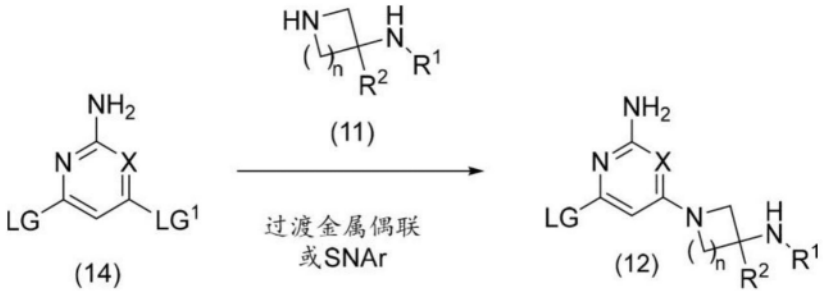
[0146] 可选择地,当M不存在时,则过渡金属催化偶联反应通常按以下进行:在无机碱诸如NaO^tBu、KO^tBu、K_3PO_4、K_2CO_3或Cs_2CO_3存在的情况下,在合适的溶剂诸如1,4-二氧六环、THF、DME或甲苯中或者在合适的溶剂的组合中,在亚化学计量量的过渡金属催化剂诸如$Pd(OAc)_2$、$Pd_2(dba)_3$、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$或$Pd(PPh_3)_4$存在的情况下,任选地在亚化学计量量的膦配体诸如PPh_3、PBu_3、P^tBu_3、XPhos、Xantphos或BINAP存在的情况下,在约室温至约200℃之间的温度,使用常规加热或任选地通过微波辐照加热,在开放容器中或任选地在密封容器中,任选地在大于大气压的压力。式(12)的化合物中的离去基团LG可以是卤素诸如Cl、Br或I,或磺酰氧基基团诸如OTs、OMs、ONs或OTf。

[0147] 可选择地,当M不存在时,则过渡金属催化偶联反应通常按以下进行:在无机碱诸如K_3PO_4、K_2CO_3或Cs_2CO_3存在的情况下,在合适的溶剂诸如1,4-二氧六环、DMF、DMSO或甲苯中或者在合适的溶剂的组合中,在亚化学计量量的过渡金属催化剂诸如CuI存在的情况下,任选地在亚化学计量量的胺诸如(S)-脯氨酸或反-N^1,N^2-二甲基环己烷-1,2-二胺存在的情况下,在约室温至约200℃之间的温度,使用常规加热或任选地通过微波辐照加热,在开放容器中或任选地在密封容器中,任选地在大于大气压的压力。式(12)的化合物中的离去基团LG可以是卤素诸如Cl、Br或I。

[0148] 可选择地,当M不存在时,则过渡金属催化偶联反应通常按以下进行:在有机碱诸如$^nBu_4OAc$存在的情况下,在合适的溶剂诸如1,4-二氧六环中,在亚化学计量量的过渡金属预催化剂诸如XPhos Pd G2存在的情况下,任选地在亚化学计量量的膦配体诸如XPhos存在的情况下,在约室温至约200℃之间的温度,使用常规加热或任选地通过微波辐照加热,在开放容器中或任选地在密封容器中,任选地在大于大气压的压力。式(12)的化合物中的离去基团LG可以是卤素诸如Cl。

[0149] 可选择地,在工艺变型(B)中,式(12)的化合物可以在SNAr条件下与式(13)的化合物反应。SNAr反应通常按以下进行:使用其中M不存在的式(13)的化合物,在叔胺碱诸如TEA或DIPEA或者无机碱诸如K_2CO_3、Cs_2CO_3、KO^tBu或NaH存在的情况下,在合适的溶剂诸如THF、DMF、H_2O、DMSO或NMP中或者在合适的溶剂的组合中,在约室温至约200℃之间的温度,使用常规加热或任选地通过微波辐照加热,在开放容器中或任选地在密封容器中,任选地在大于大气压的压力。式(12)的化合物中的离去基团LG可以是卤素诸如F、Cl或Br;烷氧基基团诸如OMe;芳氧基基团诸如五氟苯氧基;烃硫基基团诸如SMe;亚磺酰基基团诸如SOMe;磺酰基基团诸如SO_2Me,或者磺酰氧基基团诸如OTs、OMs、ONs或OTf。

[0150] 可以通过下文方案3中示出的反应顺序来制备式(12)的化合物:

[0151] 

方案3

[0152] 因此,其中X如上文定义并且LG和LG^1可以相同或不同并且表示合适的离去基团的式(14)的化合物可以在SNAr条件下或在过渡金属催化偶联条件下与其中R^1、R^2和n如上定义的式(11)的化合物反应,以形成式(12)的化合物。SNAr反应或过渡金属催化偶联反应通常如上文在工艺变型(A)中描述进行。

[0153] 在上文描述的许多反应中,可能有必要保护一个或更多个基团,以防止反应在分子上不合意的位置处发生。保护基团的实例,以及保护和脱保护官能团的方法,可以在Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,第五版,编辑:Peter G.M.Wuts,John Wiley,2014,(ISBN:9781118057483)中找到。特别地,用于操作式(10)或式(12)的化合物的有用的保护基团包括2,5-二甲基-1H-吡咯基团;用于操作式(11)或式(12)的化合物的有用的保护基团包括BOC和CBZ;并且用于操作式(13)的化合物的有用的保护基团包括SEM和THP。

[0154] 通过前述方法制备的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种方法中的任一种来分离和纯化,并且这样的方法的实例包括重结晶和色谱技术诸如柱色谱法(例如快速色谱法)、HPLC和SFC。

[0155] 药物制剂

[0156] 虽然单独施用活性化合物是可能的,但是优选的是将其提供为药物组合物(例如,制剂)。

[0157] 因此,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包含至少一种如上文定义的本发明的化合物连同至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0158] 该组合物可以是片剂组合物。

[0159] 该组合物可以是胶囊组合物。

[0160] 药学上可接受的赋形剂可以选自例如,载体(例如固体、液体或半固体的载体)、辅料、稀释剂(例如固体稀释剂,诸如填充剂或疏松剂(bulking agent);和液体稀释剂,诸如溶剂和共溶剂)、粒化剂、粘合剂(binder)、助流剂(flow aid)、包衣剂(coating agent)、释放控制剂(例如释放延缓或释放延迟的聚合物或蜡)、粘合剂(binding agent)、崩解剂、缓冲剂、润滑剂、防腐剂、抗真菌剂和抗细菌剂、抗氧化剂、缓冲剂、张力调节剂、增稠剂、调味剂、甜味剂、色素、增塑剂、掩味剂、稳定剂或常规用于药物组合物中的任何其他赋形剂。

[0161] 如本文使用的术语"药学上可接受的"意指在合理医学判断范围内适合用于与受试者(例如,人类受试者)的组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其他的问题或并发症,与合理的益处/风险比相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。每种赋形剂必须在与制

剂的其他成分相容的意义上也是“可接受的”。

[0162] 包含本发明的化合物的药物组合物可以根据已知技术来配制,参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,PA,USA。

[0163] 药物组合物可以呈适合于口服施用、肠胃外施用、局部施用、鼻内施用、支气管内施用、舌下施用、眼部施用、耳部施用、直肠施用、阴道内施用或经皮施用的任何形式。

[0164] 适合用于口服施用的药物剂型包括片剂(包衣的或未包衣的)、胶囊(硬壳或软壳)、囊片、丸剂、锭剂、糖浆、溶液、粉末、颗粒剂、酏剂和悬浮液、舌下片剂、糯米纸囊剂或贴剂诸如口腔贴剂。

[0165] 片剂组合物可以包含单位剂量的活性化合物连同惰性稀释剂或载体,诸如糖或糖醇,例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇或甘露糖醇;和/或非糖源性的稀释剂,诸如碳酸钠、磷酸钙、碳酸钙,或纤维素或其衍生物,诸如微晶纤维素(MCC)、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲基纤维素,以及淀粉诸如玉米淀粉。片剂还可以包含诸如以下的标准成分:粘合剂和粒化剂,诸如聚乙烯吡咯烷酮;崩解剂(例如,可溶胀的交联聚合物,诸如交联的羧甲基纤维素);润滑剂(例如硬脂酸酯/盐);防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯);抗氧化剂(例如BHT);缓冲剂(例如磷酸盐缓冲剂或柠檬酸盐缓冲剂);以及泡腾剂,诸如柠檬酸盐/碳酸氢盐混合物。这样的赋形剂是熟知的,并且不需要在此详细地讨论。

[0166] 片剂可以被设计成在与胃液接触时释放药物(立即释放片剂),或者在长时间段内或在GI道的特定区域内以受控方式释放(受控释放片剂)。

[0167] 该药物组合物通常包含从约1%(w/w)至约95%(w/w)的活性成分以及从99%(w/w)至5%(w/w)的药学上可接受的赋形剂(例如,如上文所定义的)或这样的赋形剂的组合。优选地,该组合物包含从约20%(w/w)至约90%(w/w)的活性成分以及从80%(w/w)至10%(w/w)的药学上可接受的赋形剂或赋形剂的组合。该药物组合物包含从约1%(w/w)至约95%(w/w),优选地从约20%(w/w)至约90%(w/w)的活性成分。根据本发明的药物组合物可以例如呈单位剂量形式,诸如呈安瓿、小瓶、栓剂、预填充注射器、糖衣丸、粉末、片剂或胶囊的形式。

[0168] 片剂和胶囊可以包含例如0%-20%(w/w)的崩解剂、0%-5%(w/w)的润滑剂、0%-5%(w/w)的助流剂和/或0%-99%(w/w)的填充剂或疏松剂(取决于药物剂量)。它们还可以包含0%-10%(w/w)的聚合物粘合剂、0%-5%(w/w)的抗氧化剂、0%-5%(w/w)的色素。此外,缓慢释放片剂通常还将包含0%-99%(w/w)的控制释放的(例如延迟释放的)聚合物(取决于剂量)。片剂或胶囊的膜包衣通常含有0%-10%(w/w)的聚合物、0%-3%(w/w)的色素和/或0%-2%(w/w)的增塑剂。

[0169] 肠胃外制剂通常包含0%-20%(w/w)的缓冲剂、0%-50%(w/w)的共溶剂和/或0%-99%(w/w)的注射用水(WFI)(取决于剂量和是否冷冻干燥)。用于肌肉内储库的制剂还可以包含0%-99%(w/w)的油。

[0170] 药物制剂可以以在单个包装(通常是泡罩包装)内包含整个疗程的“患者包(patient pack)”提供给患者。

[0171] 本发明的化合物通常将以单位剂型呈现,并且因此通常将包含足够的化合物以提供期望水平的生物活性。例如,制剂可以包含从1纳克至2克的活性成分,例如从1纳克至2毫克的活性成分。在这些范围内,化合物的特定子范围是0.1毫克至2克的活性成分(更通常从

10毫克至1克,例如50毫克至500毫克),或1微克至20毫克(例如1微克至10毫克,例如0.1毫克至2毫克的活性成分)。

[0172] 对于口服组合物,单位剂型可以包含从1毫克至2克,更通常10毫克至1克,例如50毫克至1克,例如100毫克至1克的活性化合物。

[0173] 活性化合物将以足以实现期望的治疗效果的量(有效量)施用至有相应需要的患者(例如人类患者或动物患者)。所施用的化合物的精确量可以由监督医师根据标准程序来确定。

实施例

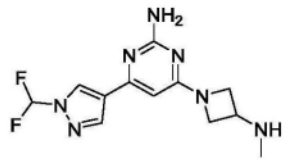
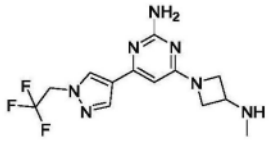
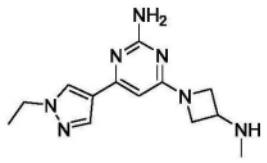
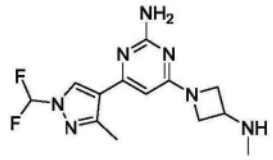
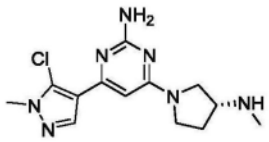
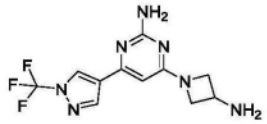
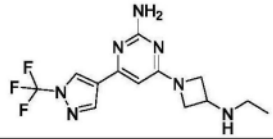
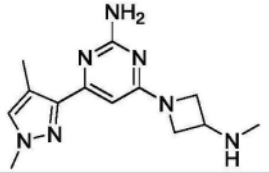
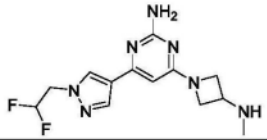
[0174] 现在将通过参考以下实施例来说明本发明,但不限制本发明。

[0175] 实施例1至实施例42

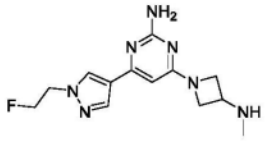
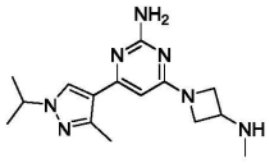
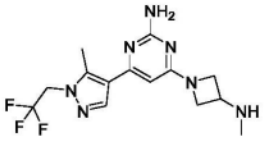
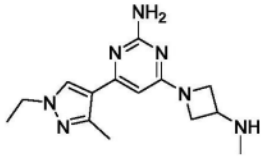
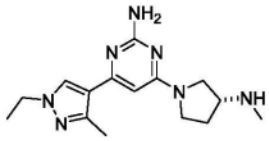
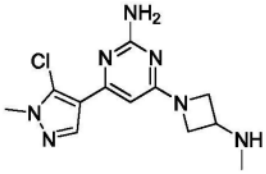
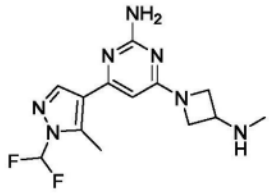
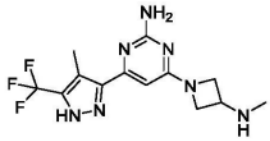
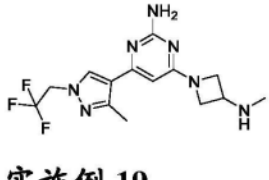
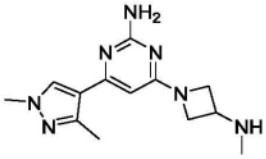
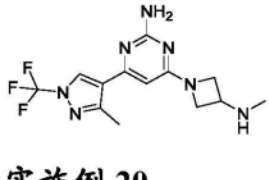
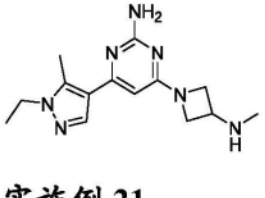
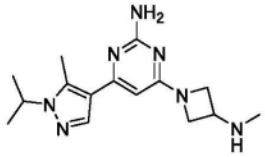
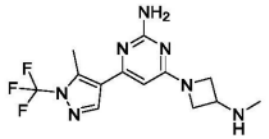
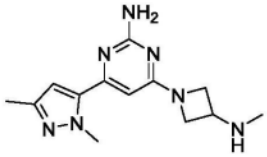
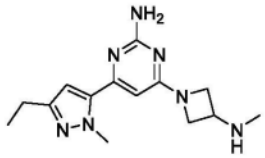
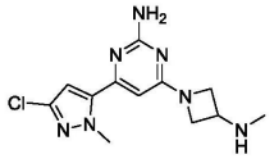
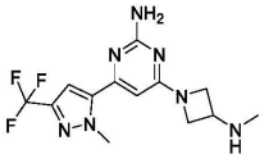
[0176] 已经制备了在下文表1中示出的实施例1至实施例42的化合物。所述化合物的NMR和LCMS性质以及用于制备它们的方法在表3中阐述。用于实施例中的每一个的起始材料在表2中列出。对于实施例20、实施例23、实施例32和实施例33,示出了建议的合成路线。

[0177] 表1-示例性化合物

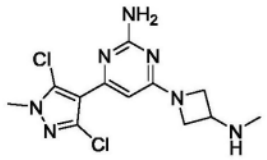
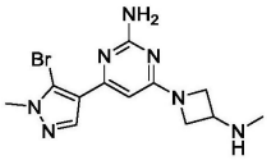
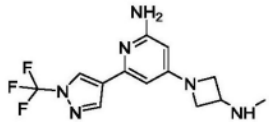
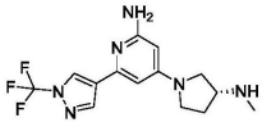
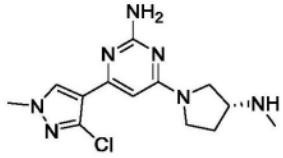
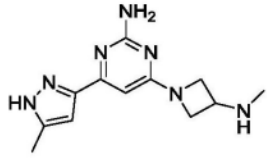
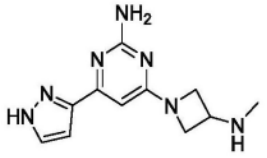
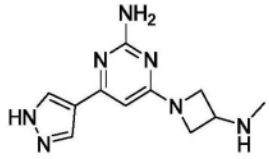
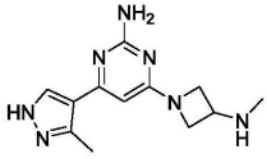
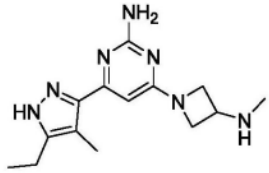
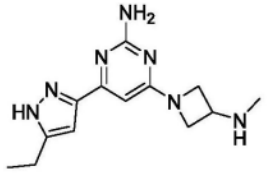
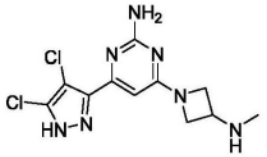
[0178]

 实施例 1	 实施例 2	 实施例 3
 实施例 4	 实施例 5	 实施例 6
		

[0179]

实施例 7	实施例 8	实施例 9
		
实施例 10	实施例 11	实施例 12
		
实施例 13	实施例 14	实施例 15
		
实施例 16	实施例 17	实施例 18
		
实施例 19	实施例 20	实施例 21
		
实施例 22	实施例 23	实施例 24
		
实施例 25	实施例 26	实施例 27
		

[0180]

 实施例 28	 实施例 29	 实施例 30
 实施例 31	 实施例 32	 实施例 33
 实施例 34	 实施例 35	 实施例 36
 实施例 37	 实施例 38	 实施例 39
 实施例 40	 实施例 41	 实施例 42

[0181] 一般程序

[0182] 在不包括制备路线的情况下,相关中间体是商业可得的。商业试剂在不进一步纯化的情况下使用。室温(rt)指的是约20℃-27℃。在Bruker或Jeol仪器上,在400MHz记录^{1}H NMR光谱。化学位移值以百万分率(ppm),即(δ)值表示。以下缩写用于NMR信号的多重性:s=单峰,br=宽峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,quint=五重峰,td=双重峰的三重峰,tt=三重峰的三重峰,qd=双重峰的四重峰,ddd=双重峰的双重峰的双重峰,ddt=三重峰的双重峰的双重峰,m=多重峰。偶合常数作为以Hz测量的J值列出。对NMR和质谱法结果进行了校正,以解释背景峰。色谱法指的是使用60目-120目硅胶进行的并且在氮气压力(快速色谱法)条件下执行的柱色谱法。使用‘碱性二氧化硅’进行的柱色谱法指的是使用Biotage® KP-NH硅胶。在反相条件下使用‘C18二氧化硅’进行的柱色谱法指的是使用Biotage® KP-C18硅胶。用于监测反应的TLC指的是使用指定流动相和来自Merck的作为固定相的硅胶F254运行的TLC。在Biotage Initiator或CEM Discover微波反应器中进行微波

介导的反应。

[0183] LCMS分析

[0184] 使用下文表中给出的仪器和方法在电喷雾条件下进行化合物的LCMS分析：

[0185]

系统	仪器名称	LC检测器	质量检测器
1	Shimadzu Nexera	光电二极管阵列	LCMS-2020
2	Agilent 1290RRLC	光电二极管阵列	Agilent 6120

[0186]

方法名称	溶剂体系	使用的柱	梯度	UV范围	质量范围	柱温度℃	流量mL/min
1	(A) 0.1% NH_3在水中 (B) 0.1% NH_3在乙腈中	X-Bridge C18 50×4.6 mm, 3.5 μm或等同物	在0.01 min 95:5，在5.0 min 10:90，并且在5.80 min 5:95直到7.20 min，在7.21 min 95:5直到10.0 min	200 nm-400 nm	60 amu-1000 amu	环境	1.00
2	(A) 5 mM碳酸氢铵在水中 (B) 100%乙腈	X-Bridge C18 50×4.6 mm, 3.5 μm或等同物	在0.01 min 95:5，在3.5 min 10:90，并且在4.5 min 5:95直到6.0 min，在6.01 min 95:5直到8.0 min	200 nm-400 nm	60 amu-1000 amu	环境	1.00

[0187] 实验部分以及表2和表3中的LCMS数据以以下格式给出：(仪器系统,方法)：质量离子,保留时间,UV检测波长。

[0188] 化合物纯化

[0189] 化合物的最终纯化通过制备型反相HPLC进行,使用下文详述的仪器和方法,其中数据以以下格式给出：纯化技术：[相(柱描述,柱长度×内径,粒度),溶剂流量,梯度-以流动相B在流动相A中的％(随时间变化)给出,流动相(A),流动相(B)]。

[0190] 制备型HPLC纯化：

[0191] 具有SPD-20A UV检测器的Shimadzu LC-20AP二元系统

[0192] 由Gilson Trilution软件控制的具有321泵、GX-271液体处理器和Gilson 171DAD的Gilson半制备型HPLC系统

[0193] 纯化方法A

[0194] 制备型HPLC：[反相(Sunfire C-18,250×19mm,5μm),12mL/min,梯度0％-30％(经17min),100％(经1min),100％-0％(经4min),流动相(A)：0.1％三氟乙酸在水中,(B)：100％乙腈]。

[0195] 纯化方法B

[0196] 制备型HPLC：[反相(Sunfire C-18,250×19mm,5μm),12mL/min,梯度0％-15％(经24min),15％-15％(经3min),100％(经2min),100％-0％(经6min),流动相(A)：0.1％三氟乙酸在水中,(B)：100％乙腈]。

[0197] 纯化方法C

[0198] 制备型HPLC:[反相(YMC-Actus Triart C-18,250×20mm,5μm),16mL/min,梯度5%-15%(经18min),15%-15%(经2min),100%(经2min),100%-0%(经5min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0199] 纯化方法D

[0200] 制备型HPLC:[反相(X-select CSH Phenyl Hexyl C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度3%-3%(经40min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0201] 纯化方法E

[0202] 制备型HPLC:[反相(Gemini-NX C-18,150×21.2mm,5μm),16mL/min,梯度5%-30%(经25min),100%(经3min),100%-5%(经4min),流动相(A):5mM碳酸氢铵+0.1%氨在水中,(B):100%乙腈]。

[0203] 纯化方法F

[0204] 制备型HPLC:[反相(YMC-Actus Triart C-18,250×20mm,5μm),13mL/min,梯度5%-20%(经22min),20%-20%(经3min),100%(经2min),100%-5%(经6min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0205] 纯化方法G

[0206] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×19mm,5μm),13mL/min,梯度0%-15%(经24min),15%-15%(经5min),100%(经2min),100%-0%(经5min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0207] 纯化方法H

[0208] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度0%-30%(经17min),100%(经1min),100%-0%(经4min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0209] 纯化方法I

[0210] 制备型HPLC:[反相(YMC-Actus Triart C-18,250×20mm,5μm),15mL/min,梯度0%-15%(经25min),15%-15%(经4min),100%(经2min),100%-5%(经5min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0211] 纯化方法J

[0212] 制备型HPLC:[反相(YMC-Actus Triart C-18,250×20mm,5μm),15mL/min,梯度5%-12%(经28min),100%(经2min),100%-5%(经6min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0213] 纯化方法K

[0214] 制备型HPLC:[反相(YMC-Actus Triart C-18,250×20mm,5μm),15mL/min,梯度0%-15%(经18min),15%-15%(经5min),100%(经2min),100%-0%(经3min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0215] 纯化方法L

[0216] 制备型HPLC:[反相(X-select CSH Phenyl Hexyl C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度0%-20%(经23min),100%(经2min),100%-0%(经3min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0217] 纯化方法M

[0218] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×18mm,5μm),14mL/min,梯度0%-20%(经22min),100%(经2min),100%-0%(经6min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0219] 纯化方法N

[0220] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×18mm,5μm),15mL/min,梯度0%-20%(经22min),100%(经2min),100%-0%(经2min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0221] 纯化方法O

[0222] 制备型HPLC:[反相(X-select CSH Phenyl Hexyl C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度0%-5%(经22min),5%-5%(经2min),100%(经2min),100%-0%(经5min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0223] 纯化方法P

[0224] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×19mm,5μm),13mL/min,梯度10%-15%(经24min),100%(经2min),100%-0%(经6min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0225] 纯化方法Q

[0226] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×20mm,5μm),15mL/min,梯度0%-30%(经17min),100%(经1min),100%-0%(经4min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0227] 纯化方法R

[0228] 制备型HPLC:[反相(X-Bridge C-18,250×19mm,5μm),14mL/min,梯度10%-30%(经20min),30%-30%(经2min),100%(经2min),100%-10%(经6min),流动相(A):5mM碳酸氢铵+0.1%氨在水中,(B):100%乙腈]。

[0229] 纯化方法S

[0230] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度0%-20%(经20min),100%(经2min),100%-0%(经6min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0231] 纯化方法T

[0232] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度5%-20%(经20min),100%(经2min),100%-0%(经5min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0233] 纯化方法U

[0234] 制备型HPLC:[反相(YMC-Actus Triart C-18,250×20mm,5μm),12mL/min,梯度0%-20%(经25min),100%(经2min),100%-0%(经5min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0235] 纯化方法V

[0236] 制备型HPLC:[反相(Gemini NX C-18,150×21.2mm,5μm),15mL/min,梯度0%-15%(经18min),100%(经2min),100%-0%(经5min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0237] 纯化方法W

[0238] 制备型HPLC:[反相(Gemini NX C-18,150×21.2mm,5μm),16mL/min,梯度0%-8%(经18min),100%(经2min),100%-0%(经5min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0239] 纯化方法X

[0240] 制备型HPLC:[反相(X-select CSH Phenyl Hexyl C-18,250×19mm,5μm),14mL/min,梯度0%-20%(经20min),100%(经3min),100%-0%(经5min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0241] 纯化方法Y

[0242] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×19mm,5μm),14mL/min,梯度0%-15%(经20min),15%-15%(经2min),100%(经2min),100%-0%(经6min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0243] 纯化方法Z

[0244] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×19mm,5μm),14mL/min,梯度0%-15%(经20min),100%(经2min),100%-0%(经6min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0245] 纯化方法AA

[0246] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度0%-10%(经25min),10%-10%(经2min),100%(经3min),100%-0%(经5min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0247] 纯化方法AB

[0248] 制备型HPLC:[反相(X-Bridge C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度5%-27%(经26min),100%(经3min),100%-5%(经5min),流动相(A):5mM碳酸氢铵+0.1%氨在水中,(B):100%乙腈]。

[0249] 纯化方法AC

[0250] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×20mm,5μm),15mL/min,梯度0%-30%(经17min),100%(经1min),100%-0%(经4min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0251] 纯化方法AD

[0252] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度0%-10%(经18min),10%-10%(经2min),100%(经2min),100%-0%(经6min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0253] 纯化方法AE

[0254] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,150×19mm,5μm),15mL/min,梯度0%-10%(经12min),100%(经2min),100%-0%(经2min),流动相(A):0.1%甲酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0255] 纯化方法AF

[0256] 制备型HPLC:[反相(X-Bridge C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度0%-12%(经25min),100%(经2min),100%-0%(经8min),流动相(A):5mM碳酸氢铵+0.1%氨在水

中,(B):100%乙腈]。

[0257] 纯化方法AG

[0258] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度0%-15%(经18min),100%(经3min),100%-0%(经6min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0259] 纯化方法AH

[0260] 制备型HPLC:[反相(X-Bridge C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度0%-12%(经20min),100%(经2min),100%-0%(经5min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0261] 纯化方法AI

[0262] 制备型HPLC:[反相(Sunfire C-18,250×19mm,5μm),17mL/min,梯度0%-20%(经17min),100%(经2min),100%-0%(经4min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0263] 纯化方法AJ

[0264] 制备型HPLC:[反相(X-Bridge C-18,250×19mm,5μm),15mL/min,梯度0%-10%(经28min),10%-10%(经6min),100%(经2min),100%-0%(经6min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0265] 纯化方法AK

[0266] 制备型HPLC:[反相(YMC-Actus Triart C-18,250×20mm,5μm),16mL/min,梯度5%-20%(经24min),100%(经2min),100%-5%(经6min),流动相(A):0.1%三氟乙酸在水中,(B):100%乙腈]。

[0267] 缩写

[0268] CDI=羰基二咪唑

[0269] DAST=二乙基氨基三氟化硫

[0270] DCM=二氯甲烷

[0271] DIPEA=N,N-二异丙基乙胺

[0272] ESI=电喷雾电离

[0273] EtOAc=乙酸乙酯

[0274] h=小时

[0275] H_2O=水

[0276] HCl=氯化氢,盐酸

[0277] HPLC=高效液相色谱法

[0278] IPA=丙-2-醇

[0279] LC=液相色谱法

[0280] MeCN=乙腈

[0281] MeOH=甲醇

[0282] min(s)=分钟

[0283] MS=质谱法

[0284] nm=纳米

[0285] NMR＝核磁共振

[0286] $POCl_3$＝三氯氧磷

[0287] RT＝室温

[0288] sat.＝饱和

[0289] SFC＝超临界流体色谱法

[0290] TEA＝三乙胺

[0291] TFA＝三氟乙酸

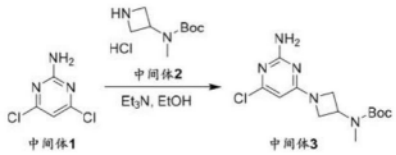
[0292] THF＝四氢呋喃

[0293] TLC＝薄层色谱法

[0294] 中间体的合成：

[0295] 路线1

[0296] 用于制备嘧啶的典型程序，如通过中间体3(1-(2-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备例示的

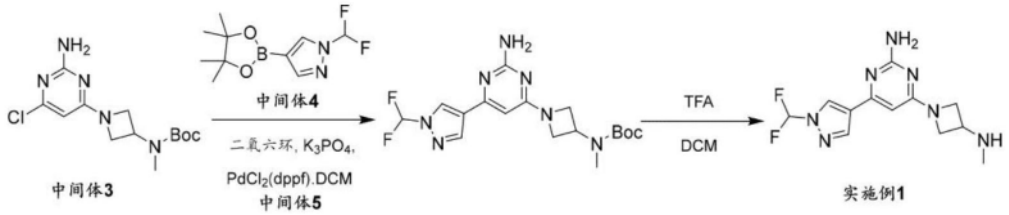
[0297] 

[0298] 在RT将4,6-二氯嘧啶-2-胺中间体1(2g,12.27mmol)分批添加至N-(氮杂环丁烷-3-基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐中间体2(3.0g,12.9mmol)在EtOH(50mL)中的搅拌的溶液中，随后添加Et_3N(8mL,30.6mmol)。将得到的悬浮液加热至回流并且保持持续2h。将混合物冷却，并且逐滴添加水(30mL)。将得到的固体分离，用水洗涤并且干燥，以给出作为白色固体的(1-(2-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯中间体3(3g,79％)。中间体3的数据在表2中。

[0299] 一般合成程序：

[0300] 路线A

[0301] 用于制备嘧啶的典型程序，如通过实施例14-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺的制备例示的

[0302] 

[0303] 将(1-(2-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯中间体3(0.350g,1.11mmol)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑中间体4(0.300g,1.23mmol)、K_3PO_4(0.711g,3.36mmol)溶解在1,4-二氧六环(4mL)和水(1mL)中，并且将RM脱气持续15min。添加Pd(dppf)Cl_2.DCM中间体5(0.090g,0.11mmol)，并且将RM在70℃搅拌持续16h。将反应物用水(10mL)稀释，用乙酸乙酯(3×20mL)萃取，将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)，过滤并且浓缩以给出粗制残余物，将粗制残余物通过柱色谱法(中性氧化铝，0％-35％EtOAc:己烷)纯化，以给出作为灰白色固体的(1-(2-

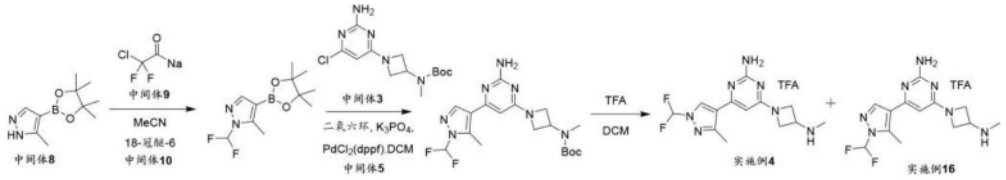
氨基-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.4g,90.7%)。

[0304] LCMS(系统1,方法1):m/z 395(M+H)+(ESI+ve),在2.88min,220nm。

[0305] 将(1-(2-氨基-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.400g,0.10mmol)溶解在DCM(4mL)中,在0℃逐滴添加TFA(2mL),并且将RM在室温搅拌持续3h。将溶剂在真空中蒸发并且与甲苯(3×10 mL)共沸以给出粗制残余物,将粗制残余物通过纯化方法A纯化,以给出作为白色固体的4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺实施例1的二TFA盐(245mg,82.0%)。实施例1的数据在表3中。

[0306] 路线B

[0307] 用于制备嘧啶的典型程序,如通过实施例44-(1-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺和实施例164-(1-(二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺的制备例示的

[0308] 

[0309] 将5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑中间体8(1.0g,4.81mmol)溶解在乙腈(10mL)中,添加18-冠醚-6中间体10(254mg,0.96mmol)和二氟氯乙酸钠中间体9(879mg,5.77mmol),并且将反应混合物在80℃加热持续24h。在冷却之后,通过过滤去除沉淀物,并且将滤液浓缩以给出粗制产物,将粗制产物通过柱色谱法(中性氧化铝,0%至35%乙酸乙酯在己烷中)纯化,以给出作为灰白色固体的1-(二氟甲基)-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑和1-(二氟甲基)-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑的混合物(合并1g,80.6%)。

[0310] LCMS(系统2,方法2):异构体1,UV仅在3.52min,202nm,以及异构体2,UV仅在3.63min,202nm。

[0311] 在RT将1-(二氟甲基)-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑和1-(二氟甲基)-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(合并1g,3.87mmol)以及(1-(2-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯中间体3(1.1g,3.50mmol)溶解在1,4-二氧六环(10mL)中。添加水(2mL)、K_3PO_4(2.23g,10.51mmol),并且将混合物脱气持续15min。添加$PdCl_2$(dppf).DCM中间体5(280mg,0.35mmol),并且将混合物在70℃搅拌持续16h。将反应混合物在H_2O(50mL)和乙酸乙酯(35mL)之间分配,将含水层进一步用乙酸乙酯(2×35mL)萃取,将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并且将溶剂浓缩以给出粗制残余物,将粗制残余物通过柱色谱法(中性氧化铝,0%至2%甲醇在DCM中)纯化,以给出作为黄色胶的(1-(2-氨基-6-(1-(二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯和(1-(2-氨基-6-(1-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的混合物(合并630mg,39.7%)。

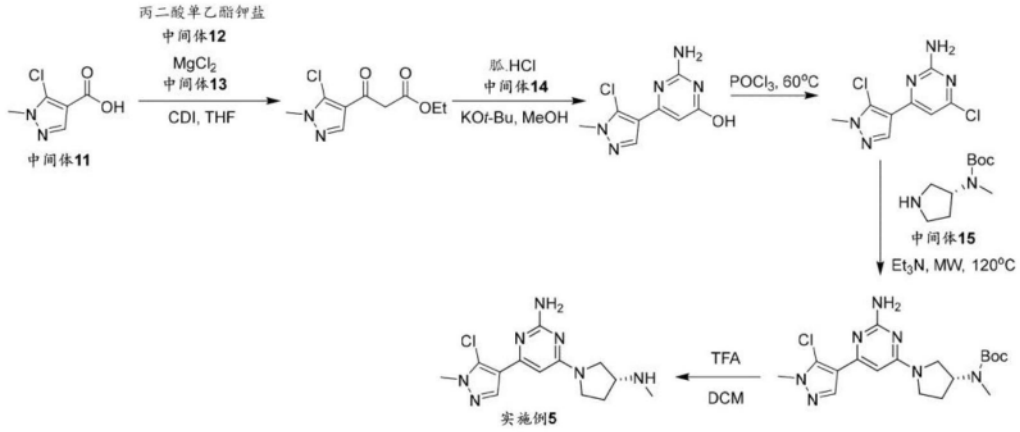
[0312] LCMS(系统2,方法2):异构体1,m/z 410.2(M+H)+(ES+),在3.35min,202nm,以及异构体2,m/z 410.2(M+H)+(ES+),在3.40min,202nm。

[0313] 在0℃将(1-(2-氨基-6-(1-(二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯和(1-(2-氨基-6-(1-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(合并800mg,1.95mmol)溶解在DCM(8mL)中,逐滴添加TFA(4mL),并且将混合物在室温搅拌持续3h。将反应混合物浓缩,并且将粗制残余物与甲苯(3×5mL)共沸以给出粗制产物,将粗制产物通过纯化方法D纯化,以给出作为白色固体的4-(1-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺TFA盐实施例4(362mg,43.8%)以及作为白色固体的4-(1-(二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺TFA盐实施例16(150mg,18.1%)。实施例4和实施例16的数据在表3中。

[0314] 路线C

[0315] 用于制备嘧啶的典型程序,如通过实施例5(R)-4-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-胺的制备例示的

[0316]



[0317] 将5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸中间体11(1.0g,6.25mmol)溶解在THF(50mL)中,并且冷却至0℃。在剧烈搅拌下添加羰基二咪唑(1.51g,9.37mol),并且将混合物在RT搅拌持续1h。将反应混合物冷却至0℃,添加丙二酸单乙酯钾盐中间体12(1.59g,9.37mol)和氯化镁中间体13(0.89g,9.37mol),并且将反应混合物在RT搅拌持续16h。将溶剂在减压下蒸发,将反应混合物用H_2O(50mL稀释,通过添加1M HCl溶液(10mL)酸化,用EtOAc(3×100mL)萃取,将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且浓缩,以给出作为灰白色固体的3-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代丙酸乙酯(1.01g,70%)。

[0318] LCMS(系统2,方法2):m/z 231.1(M+H)+(ES+),在2.63min,254nm。

[0319] 在0℃将3-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代丙酸乙酯(0.9g,3.9mmol)溶解在MeOH(15.0mL)中,添加叔丁醇钾(1.31g,11.7mmol)和胍盐酸盐中间体14(0.743g,7.82mmol),并且将反应混合物在70℃加热持续16h。在冷却至RT之后,将溶剂在减压下蒸发以给出黄色固体,将该黄色固体悬浮在水(50mL)中,通过添加1M HCl溶液(10mL)酸化,用DCM(3×50mL)萃取,将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,以给出作为灰白色固体的2-氨基-6-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-醇(0.8g,91%)。

[0320] LCMS(系统2,方法2):m/z 226.1(M+H)+(ES+),在1.81min,230nm。

[0321] 在0℃向容纳2-氨基-6-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-醇(0.8g,3.5mmol)的微波小瓶中添加三氯氧磷(3.0 mL),并且将得到的溶液在70℃加热持续16h。将反应混合物冷却至RT,倒入冰冷的水(20mL)中,将含水层通过添加固体$NaHCO_3$中和并且用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且浓缩,以给出作为白色固体的4-氯-6-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(0.38g,44%)。

[0322] LCMS(系统2,方法1):m/z 244.1(M+H)+(ES+),在2.54min,240nm。

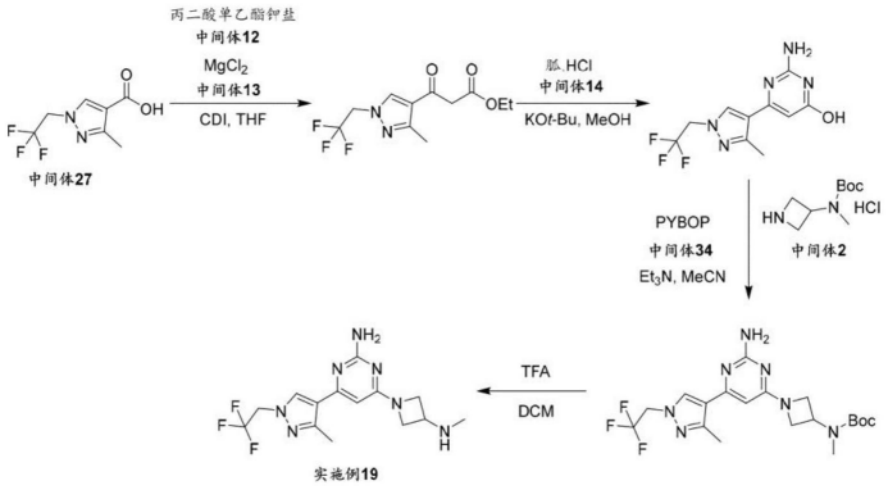
[0323] 将4-氯-6-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(0.18g,0.74mmol)和(R)-甲基(吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯中间体15(0.296g,1.48mol)溶解在35mL微波小瓶中的Et_3N(5.0mL)中,并且将得到的混合物在120℃加热持续16h。之后,将反应混合物冷却至RT,添加DCM(100mL),将有机层用H_2O(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤并且浓缩以得到粗制产物,将粗制产物通过柱色谱法(硅胶60-120,0%-5%MeOH在DCM中)纯化,以给出作为棕色粘性胶的(R)-(1-(2-氨基-6-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.230g,76%)。

[0324] LCMS(系统2,方法1):m/z 408.2(M+H)+(ES+),在3.19min,254nm。

[0325] 将(R)-(1-(2-氨基-6-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.23g,0.57mmol)溶解在DCM(1.0mL)中,在0℃添加TFA(1.0mL),并且将反应混合物在RT搅拌持续1h。将溶剂在减压下蒸发,并且将残余物通过纯化方法E纯化,以给出作为白色固体的(R)-4-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-胺实施例5(35mg,20%)。实施例5的数据在表3中。

[0326] 路线D

[0327] 用于制备嘧啶的典型程序,如通过实施例194-(3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺的制备例示的

[0328] 

[0329] 在N_2气体下将3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸中间体27(1.0g,4.8mmol)溶解在干燥THF(100mL)中,并且将溶液冷却至0℃。添加羰基二咪唑(1.6g,9.6mmol),并且将混合物在RT搅拌持续1h。将反应混合物冷却至0℃,添加丙二酸单乙酯钾盐中间体12(1.63g,9.6mmol)和氯化镁中间体13(0.9g,9.6mmol),并且将反应混合物在RT搅拌持续16h。之后,将溶剂蒸发,将残余物用H_2O(50mL)稀释,将含水层通过添加1N HCl溶液(20mL)酸化并且用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤,经

Na_2SO_4干燥并且浓缩以给出粗制产物,将粗制产物通过柱色谱法(硅胶;60目-120目;0%-40%EtOAc在己烷中)纯化,以得到作为灰白色固体的3-(3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氧代丙酸乙酯(0.52g,40%)。

[0330] LCMS(系统2,方法2):m/z 277.0(M+H)+(ES+),在2.84min,244nm。

[0331] 在0℃将3-(3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-3-氧代丙酸乙酯(0.5g,1.79mol)溶解在MeOH(15mL)中,添加叔丁醇钾(0.6g,0.00539mol)和胍盐酸盐中间体14(0.345g,3.59mmol),并且将反应混合物在70℃加热持续16h。之后,将溶剂蒸发以得到黄色固体,将该黄色固体悬浮在水(50mL)中,通过添加1M HCl溶液(10mL)酸化,用DCM(3×50mL)萃取,将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,以给出作为灰白色固体的2-氨基-6-(3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-醇(0.38g,77%)。

[0332] LCMS(系统2,方法2):m/z 274.2(M+H)+(ES+),在1.85min,240nm。

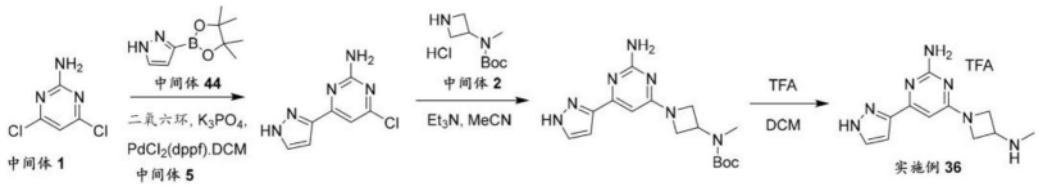
[0333] 在0℃将2-氨基-6-(3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-醇(0.38g,1.39mmol)和氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯中间体2(0.463g,2.08mmol)溶解在Et_3N(5.0mL)和MeCN(8.0mL)中。在0℃添加PYBOP中间体34(1.08g,2.08mmol),并且将反应混合物在80℃加热持续16h。之后,将反应混合物冷却至RT,添加DCM(100mL),将有机层用H_2O(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤,并且将溶剂浓缩以给出粗制产物,将粗制产物通过柱色谱法(硅胶60目-120目,0%-5%MeOH在DCM中)纯化,以给出作为棕色粘性胶的(1-(2-氨基-6-(3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.410g,66%)。

[0334] LCMS(系统2,方法1):m/z442.3(M+H)+(ES+),在3.03min,214nm。

[0335] 在0℃将(1-(2-氨基-6-(3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.41g,0.929mmol)溶解在DCM(2.0mL)中,添加TFA(2.0mL),并且将反应混合物在RT搅拌持续1h。将溶剂在减压下蒸发,并且将残余物通过纯化方法R纯化,以给出作为白色固体的4-(3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺实施例19(27mg,33%)。实施例19的数据在表3中。

[0336] 路线E

[0337] 用于制备嘧啶的典型程序,如通过实施例364-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1H.吡唑-3-基)嘧啶-2-胺的制备例示的

[0338] 

[0339] 在氮气下将4,6-二氯嘧啶-2-胺中间体1(1g,12.0mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)--1H-吡唑中间体44(1.40g,7.20mmol)和K_3PO_4(3.88g,18.9mmol)溶解在1,4--二-氧六环(20mL)和水(4mL)中,并且脱气持续20min。添加Pd(dppf)Cl_2.DCM中间体5(497mg,0.60mmol),并且将反应混合物在80℃搅拌持续16h。在冷却之后,将反应混合物用水(50mL)稀释,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,将合并的有机物干燥(Na_2SO_4),过滤并且浓缩以给出粗制残余物,将粗制残余物通过柱色谱法(硅胶;60目-120目,0%-

28％EtOAc在己烷中)纯化,以给出作为灰白色固体的4-氯-6-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(230mg,19.5％)。

[0340] LCMS(系统1,方法1):m/z 196(M+H)+(ES+),在2.62min,254nm。

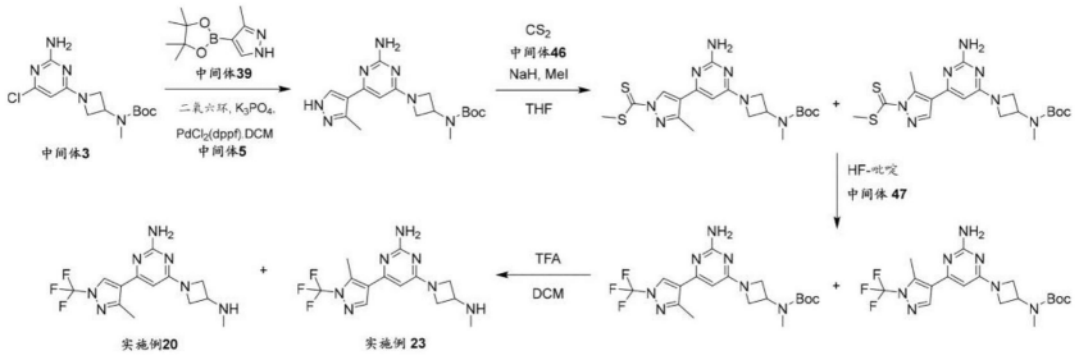
[0341] 将4-氯-6-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(210mg,1.0mmol)和氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐中间体2(401mg,2.1mmol)溶解在MeCN(10mL)中,添加Et_3N(4mL)并且将反应在90℃搅拌持续6h。将反应混合物冷却,用水(30mL)稀释,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,将合并的有机物干燥(Na_2SO_4),过滤并且浓缩给出作为灰白色固体的粗制(1-(2-氨基-6-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(假定为100％),其在不经纯化的情况下按粗品使用。

[0342] LCMS(系统1,方法1):m/z346(M+H)+(ES+),在2.98min,240nm。

[0343] 在0℃将(1-(2-氨基-6-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(570mg,1.6mmol)溶解在DCM(3mL)中,逐滴添加TFA(1.5mL),并且将反应混合物在室温搅拌持续3h。将溶剂浓缩,并且将残余物与甲苯(3×3mL)共沸以给出粗制产物,将粗制产物通过纯化方法AI纯化,以给出作为白色固体的4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺实施例36(151mg,37.3％)。实施例36的数据在表3中。

[0344] 路线F

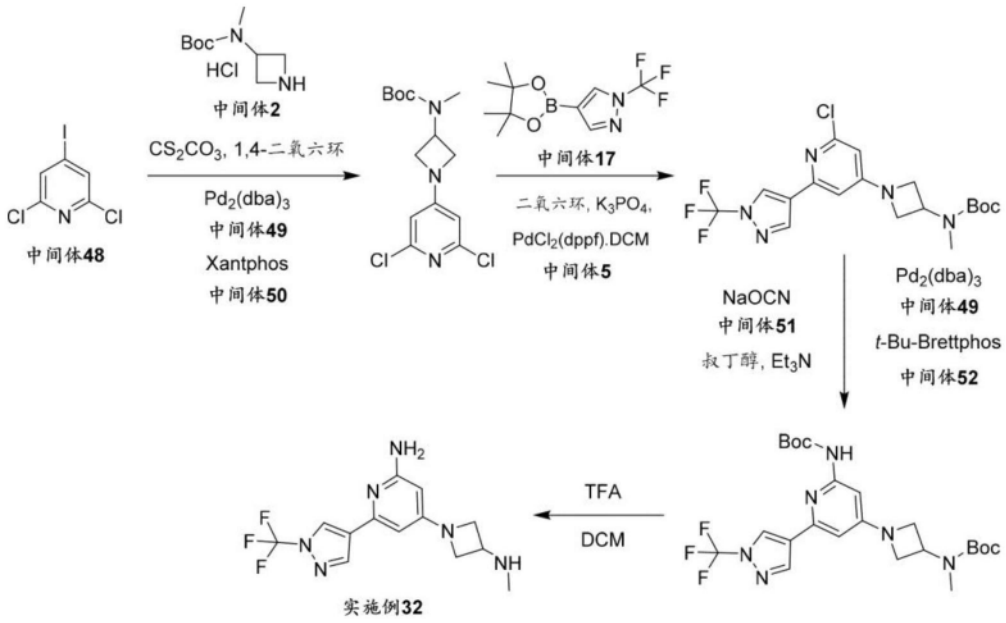
[0345] 用于制备实施例20 4-(3-甲在-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺和实施例234-(5-甲基-1-(三氟甲基)-IH-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺的程序

[0346] 

[0347] 路线G

[0348] 用于制备实施例324-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺和实施例33(R)-4-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺的程序

[0349]

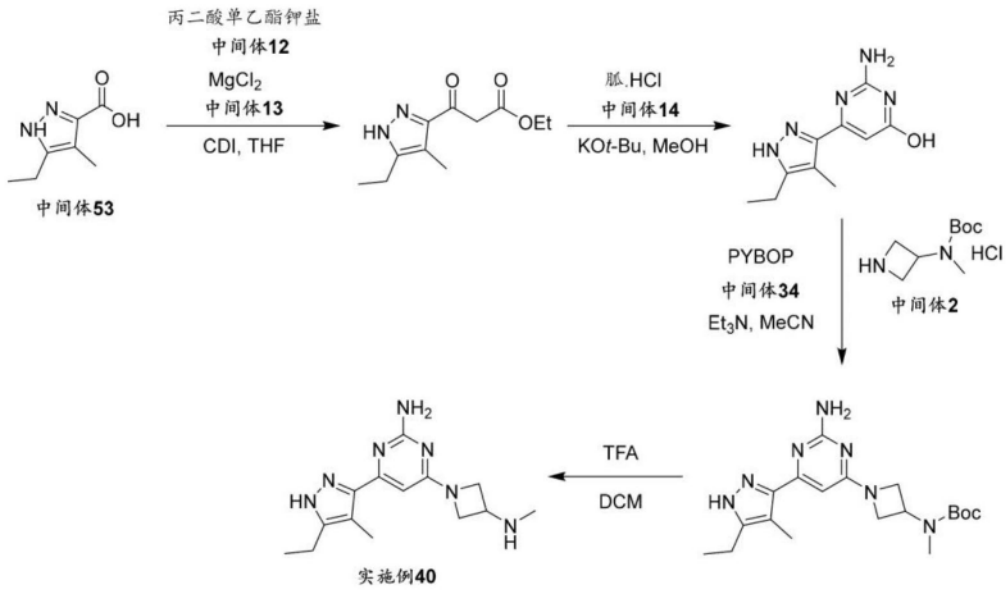


[0350] 用于实施例33的合成,用中间体17取代中间体2。

[0351] 路线H

[0352] 用于制备实施例404-(5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺的程序

[0353]



[0354] 将5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸中间体53(0.75g,4.87mmol)溶解在干燥THF(100mL)中,并且将溶液冷却至0℃。在剧烈搅拌下添加羰基二咪唑(1.57g,9.74mmol),并且将混合物在RT搅拌持续1h。将反应混合物冷却至0℃,随后添加丙二酸单乙酯钾盐中间体12(1.62g,9.74mmol)和氯化镁中间体13(0.935g,9.74mol),并且将反应混合物在RT搅拌过夜。在反应完成之后,将溶剂在减压下蒸发,将反应混合物用H_2O(50mL)稀释,将含水层通过添加1N HCl溶液(30mL)酸化,用EtOAc(3×100mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩以给出粗制产物,将粗制产物通过柱色谱法(硅胶;60目-120目;0%-40%EtOAc/己烷)纯化,以给出作为灰白色固体的3-(5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-氧代丙酸乙酯(0.71g,65%)。

[0355] LCMS(系统1,方法2):m/z 225.3(M+H)+(ES+),在2.80min,240nm。

[0356] 将3-(5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-氧代丙酸乙酯(0.7g,3.12mmol)溶解在MeOH(15mL)中,在0℃添加叔丁醇钾(1.05g,9.37mmol)和胍盐酸盐中间体14(0.6g,6.25mmol),将反应混合物加热至RT,并且然后在70℃加热过夜。在反应完成之后,将反应混合物冷却至RT,将溶剂在减压下蒸发以得到黄色固体,将黄色固体通过逐滴添加1N HCl(5mL)酸化,并且将含水层用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,以给出作为灰白色固体的2-氨基-6-(5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-醇(0.68g,99%)。

[0357] LCMS(系统1,方法2):m/z 220.3(M+H)+(ES+),在1.81min,202nm。

[0358] 在0℃将$POCl_3$(2.0mL)添加至2-氨基-6-(5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-醇(0.68g,3.1mmol)中,并且将反应混合物在70℃加热过夜。在反应完成之后,将反应混合物倒入冰浴中,通过添加固体$NaHCO_3$中和,将含水层用EtOAc(3×50mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水溶液(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩以给出粗制残余物,将粗制残余物通过柱色谱法(硅胶;60目-120目;0%-40%EtOAc/己烷)纯化,以给出作为黄色固体的4-氯-6-(5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(401mg,54%)。

[0359] LCMS(系统2,方法2):m/z 238.3(M+H)+(ES+),在2.75min,214nm。

[0360] 将4-氯-6-(5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(189mg,7.97mmol)和氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯中间体2(0.354g,1.59mmol)溶解在三乙胺(5.0 mL)中,并且将反应混合物在120℃加热过夜。在反应完成之后,将反应混合物冷却至RT,添加DCM(100mL),将有机层用H_2O(50mL)、盐水(50mL)洗涤,并且浓缩以给出粗制产物,将粗制产物通过柱色谱法(硅胶60目-120目,0%-5%MeOH:DCM)纯化,以给出作为棕色粘性胶的(1-(2-氨基-6-(5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(230mg,74%)。

[0361] LCMS(系统2,方法1):m/z 273.3(M+H)+(ES+),在3.03min,202nm。

[0362] 将(1-(2-氨基-6-(5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(230mg,5.94mmol)溶解在DCM(2.0mL)中,在0℃添加TFA(2.0mL)并且将反应混合物在RT搅拌持续1h。将溶剂在减压下蒸发,并且将获得的粗制产物通过制备型HPLC纯化,以给出作为白色固体的4-(5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺实施例40的二三氟乙酸盐(33mg,19%)。实施例40的数据在表3中。

[0363] 表2-中间体

[0364]

表 2

中间体编号	名称	合成路线	使用的中间体	数据

[0365]

1	4,6-二氯嘧啶-2-胺	-	-	商业可得，CAS: 56-05-3
2	氮杂环丁烷-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯盐酸盐	-	-	商业可得，CAS: 943060-59-1
3	(1-(2-氨基-6-氯嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯	**1**	**1 和 2**	**LCMS (系统 1，方法 1)**: m/z 314.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 3.53 min，262 nm
4	1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS: 1206640-82-5
5	$Pd(dppf)Cl_2.DCM$	-	-	商业可得，CAS: 95464-05-4
6	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS: 1049730-42-8
7	1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS: 847818-70-6
8	5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS: 936250-20-3
9	二氟氯乙酸钠	-	-	商业可得，CAS: 1895-39-2
10	18-冠醚-6	-	-	商业可得，CAS: 17455-13-9
11	5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸	-	-	商业可得，CAS: 54367-66-7
12	丙二酸单乙酯钾盐	-	-	商业可得，CAS: 6148-64-7
13	氯化镁	-	-	商业可得，CAS: 7786-30-3
14	胍盐酸盐	-	-	商业可得，CAS: 50-01-1
15	(*R*)-甲基(吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯	-	-	商业可得，CAS: 392338-15-7
16	氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐	-	-	商业可得，CAS: 217806-26-3
17	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(三氟甲基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS: 1046831-98-4

[0366]

18	氮杂环丁烷-3-基(乙基)氨基甲酸叔丁酯	-	-	商业可得，CAS：929716-69-8
19	1,4-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS：2223043-80-7
20	1-(2,2-二氟乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS：1049730-40-6
21	1-(2-氟乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS：1049730-39-3
22	1-异丙基-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS：2068065-34-7
23	5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸	-	-	商业可得，CAS：288251-53-6
24	1-乙基-3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS：2019997-43-2
25	4-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸	-	-	商业可得，CAS：1623156-88-6
26	1,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS：1046832-21-6
27	3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-甲酸	-	-	商业可得，CAS：113100-55-3
28	1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸	-	-	商业可得，CAS：887408-72-2
29	1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸	-	-	商业可得，CAS：1007541-94-7
30	1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS：847818-79-5
31	3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸	-	-	商业可得，CAS：26308-42-9
32	3-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸	-	-	商业可得，CAS：173841-02-6
33	(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)硼酸	-	-	商业可得，CAS：344591-91-9
34	PYBOP	-	-	商业可得，CAS：128625-52-5

[0367]

35	3,5-二氯-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸	-	-	商业可得，CAS：134589-53-0
36	3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸	-	-	商业可得，CAS：137343-52-3
37	5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸	-	-	商业可得，CAS：54367-67-8
38	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS：1218790-40-9
39	3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS：936250-20-3
40	4,5-二氯-1H-吡唑-3-甲酸	-	-	商业可得，CAS：115964-19-7
41	3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸	-	-	商业可得，CAS：1399653-86-1
42	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS：269410-08-4
43	5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸	-	-	商业可得，CAS：402-61-9
44	3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑	-	-	商业可得，CAS：844501-71-9
45	5-乙基-1H-吡唑-3-甲酸	-	-	商业可得，CAS：4027-59-2
46	二硫化碳	-	-	商业可得，CAS：75-15-0
47	HF-吡啶	-	-	商业可得，CAS：62778-11-4
48	2,6-二氯-4-碘吡啶	-	-	商业可得，CAS：98027-84-0
49	$Pd_2(dba)_3$	-	-	商业可得，CAS：51364-51-3
50	Xantphos	-	-	商业可得，CAS：161265-03-8
51	氰酸钠	-	-	商业可得，CAS：917-61-3
52	*t*-Bu-Brettphos	-	-	商业可得，CAS：1160861-53-9
53	5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸	-	-	商业可得，CAS：957129-38-3

[0368]

表 3 - 示例性化合物

表 3

实施例编号	名称	使用的合成方法和中间体	纯化方法或分离方法	^{1}H NMR	LCMS 系统和方法	LCMS 数据
1	4-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	A 3、4 和 5	RP HPLC 方法 A	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 2.80 (s, 3H), 4.25 – 4.35 (m, 1H), 4.35 – 4.45 (m, 2H), 4.58 – 4.72 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.66 (t, J = 60 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)。未观察到四个可交换的质子。	系统 1 方法 1	m/z 296.3 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.91 min, 202 nm
2	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	A 3、6 和 5	RP HPLC 方法 B	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 2.81 (s, 3H), 4.23 – 4.32 (m, 1H), 4.32 – 4.46 (m, 2H), 4.56 – 4.72 (m, 2H), 5.12 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.56 (s, 1H)。未观察到五个可交换的质子。	系统 1 方法 2	m/z 328.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 2.07 min, 240 nm
3	4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	A 3、7 和 5	RP HPLC 方法 C	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 1.51 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.11 – 4.45 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 2 方法 2	m/z 274.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.87 min, 254 nm
4	4-(1-(二氟甲基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	B 8、9、10、3 和 5	RP HPLC 方法 D	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 2.51 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 4.24 – 4.34 (m, 1H), 4.34 – 4.49 (m, 2H), 4.58 – 4.74 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.65 (t, J = 59.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 1 方法 2	m/z 310.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.97 min, 240 nm
5	(*R*)-4-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-胺	C 11、12、13、14 和 15	RP HPLC 方法 E	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.76 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.08 – 3.54 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 5.97 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H)。未观察到一个可交换的质子。	系统 2 方法 1	m/z 308.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.86 min, 242 nm

[0369]

6	4-(3-氨基氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	**1和A 1、16、17和5**	**RP HPLC 方法 F**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 4.17** – 4.45 (m, 3H), 4.52 – 4.77 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.02 (s, 1H)。未观察到六个可交换的质子。	系统 1 方法 2	m/z 300.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 2.04 min, 235 nm
7	4-(3-(乙基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	**1和A 1、18、17和5**	**RP HPLC 方法 G**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.14** (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.25 – 4.46 (m, 3H), 4.55 – 4.72 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.96 (s, 1H)。未观察到五个可交换的质子。	系统 1 方法 2	m/z 328.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 2.95 min, 235 nm
8	4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**A 3、19和5**	**RP HPLC 方法 H**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.27 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.65** – 3.78 (m, 1H), 3.78 – 3.95 (m, 5H), 4.22 – 4.36 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.44 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 2 方法 1	m/z 274.5 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.95 min, 202 nm
9	4-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**A 3、20和5**	**RP HPLC 方法 I**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.78 (s, 3H), 4.20** – 4.47 (m, 3H), 4.53 – 4.77 (m, 4H), 6.07 – 6.47 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H)。未观察到四个可交换的质子。	系统 2 方法 2	m/z 310.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.95 min, 230 nm
10	4-(1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**A 3、21和5**	**RP HPLC 方法 J**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.36 (s, 3H), 3.63** – 3.76 (m, 1H), 3.77 – 3.89 (m, 2H), 4.20 – 4.31 (m, 2H), 4.40 – 4.57 (m, 2H), 4.67 – 4.85 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.18 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 1 方法 1	m/z 292.4 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.68 min, 311 nm
11	4-(1-异丙基-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**A 3、22和5**	**RP HPLC 方法 K**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.45** (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.21 – 4.71 (m, 6H), 6.02 (s, 1H), 8.22 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 2 方法 2	m/z 302.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 2.07 min, 242 nm
12	4-(5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**C 23、12、13、14和2**	**RP HPLC 方法 L**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.56 (s, 3H), 2.78 (s, 3H),** 4.17 – 4.73 (m, 5H), 5.07 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 1 方法 1	m/z 342.4 $(M+H)^+$ (ES+)，在 2.06 min, 225 nm

[0370]

13	4-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**A** **3、24 和 5**	**RP HPLC** **方法 M**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 1.48 (t, J = 7.3** Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.19 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.21 – 4.31 (m, 1H), 4.49 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 8.17 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 2 方法 2	m/z 288.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.95 min, 254 nm
14	(*R*)-4-(1-乙基-3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-胺	**1 和 A** **1、15、24 和 5**	**RP HPLC** **方法 N**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 1.49 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.35** (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.53 – 2.65 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.69 – 4.09 (m, 5H), 4.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 2 方法 2	m/z 302.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.96 min, 254 nm
15	4-(5-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**C** **11、12、13、14 和 2**	**RP HPLC** **方法 O**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.78 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.32** – 4.18 (m, 1H), 4.43 – 4.32 (m, 2H), 4.54 – 4.73 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 2 方法 1	m/z 294.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 2.22 min, 245 nm
16	4-(1-(二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**B** **8、9、10、3 和 5**	**RP HPLC** **方法 D**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.66 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.23** – 4.31 (m, 1H), 4.33 – 4.46 (m, 2H), 4.54 – 4.71 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.65 (t, J = 57.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 1 方法 2	m/z 310.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 2.03 min, 240 nm
17	4-(4-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**C** **25、12、13、14 和 2**	**RP HPLC** **方法 P**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.40 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 4.12** – 4.77 (m, 5H), 6.23 (s, 1H)。未观察到四个可交换的质子。	系统 1 方法 1	m/z 328.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 2.39 min, 245 nm
18	4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**A** **3、26 和 5**	**RP HPLC** **方法 Q**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.43 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.91** (s, 3H), 4.13 – 4.77 (m, 5H), 6.03 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 2 方法 1	m/z 274.3 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.89 min, 202 nm
19	4-(3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**D** **27、12、13、14、2 和 34**	**RP HPLC** **方法 R**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.36 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.64** – 3.73 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 9.0, 4.9 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 2 方法 1	m/z 342.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 2.06 min, 240 nm

[0371]

20	4-(3-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺					
21	4-(1-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**C** **28、12、13、14和2**	**RP HPLC方法S**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.52** (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.31 – 4.49 (m, 3H), 4.55 – 4.76 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.84 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统1 方法2	m/z 288.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在1.82 min, 243 nm
22	4-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**C** **29、12、13、14和2**	**RP HPLC方法T**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.51** (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 4.21 – 4.30 (m, 1H), 4.31 – 4.45 (m, 2H), 4.54 – 4.65 (m, 2H), 4.65 – 4.75 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统1 方法2	m/z 302.3 $(M+H)^+$ (ES+)，在1.99 min, 243 nm
23	4-(5-甲基-1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺					
24	4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**A** **3、30和5**	**RP HPLC方法U**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.95** (s, 3H), 4.22 – 4.31 (m, 1H), 4.34 – 4.47 (m, 2H), 4.57 – 4.70 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.53 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统1 方法2	m/z 274.3 $(M+H)^+$ (ES+)，在1.83 min, 254 nm
25	4-(3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**C** **31、12、13、14和2**	**RP HPLC方法V**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.61** – 2.73 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.21 – 4.33 (m, 1H), 4.36 – 4.51 (m, 3H), 4.55 – 4.73 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.59 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统1 方法2	m/z 288.3 $(M+H)^+$ (ES+)，在1.99 min, 244 nm
26	4-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**C** **32、12、13、14和2**	**RP HPLC方法W**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.77 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.20** – 4.31 (m, 1H), 4.31 – 4.50 (m, 2H), 4.54 – 4.66 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.70 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统2 方法1	m/z 294.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在2.10 min, 214 nm

[0372]

27	4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**A** **3、33 和 5**	**RP HPLC** **方法 X**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.78 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 4.23** – 4.35 (m, 1H), 4.36 – 4.55 (m, 3H), 4.58 – 4.75 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.09 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 2 方法 2	m/z 328.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 2.57 min, 254 nm
28	4-(3,5-二氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**D** **35、12、13、14、2 和 34**	**RP HPLC** **方法 Y**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.80 (s, 3H), 3.94 (s,** 3H), 4.25 – 4.33 (m, 1H), 4.35 – 4.45 (m, 2H), 4.59 – 4.71 (m, 2H), 6.23 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 1 方法 1	m/z 328.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 2.02 min, 304 nm
29	4-(3-氟-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**C** **36、12、13、14 和 2**	**RP HPLC** **方法 Z**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.81** (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.24 – 4.32 (m, 1H), 4.34 – 4.48 (m, 2H), 4.58 – 4.72 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 1 方法 1	m/z 294.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.89 min, 310 nm
30	4-(5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**C** **37、12、13、14 和 2**	**RP HPLC** **方法 AA**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.78 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.21** – 4.33 (m, 1H), 4.33 – 4.48 (m, 2H), 4.55 – 4.73 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 2 方法 1	m/z 338.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.87 min, 243 nm
31	4-(3-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**D** **41、12、13、14、2 和 34**	**RP HPLC** **方法 AF**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.81 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.25** – 4.33 (m, 1H), 4.34 – 4.46 (m, 2H), 4.58 – 4.72 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 1 方法 2	m/z 338.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.91 min, 242 nm
32	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺					
33	(*R*)-4-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6-(1-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺					

[0373]

34	(*R*)-4-(3-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)嘧啶-2-胺	**C** **36、12、13、14和15**	**RP HPLC** **方法AB**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 1.83** – 2.01 (m, 1H), 2.20 – 2.32 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.33 – 3.37 (m, 2H), 3.45 – 3.57 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 1 方法 1	m/z 308.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.92 min, 241 nm
35	4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**D** **43、12、13、14、2和34**	**RP HPLC** **方法AH**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.39 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 4.21** – 4.49 (m, 3H), 4.53 – 4.75 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.73 (s, 1H)。未观察到四个可交换的质子。	系统 1 方法 2	m/z 260.3 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.67 min, 240 nm
36	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺	**E** **1、44、5和2**	**RP HPLC** **方法AI**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.39 (s, 3H), 3.67** – 3.77 (m, 1H), 3.81 – 3.91 (m, 2H), 4.24 – 4.34 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.47 – 6.53 (m, 1H), 7.73 – 7.78 (m, 1H), 7.81 (d, J = 2.68 Hz, 1H)。未观察到三个可交换的质子。	系统 1 方法 2	m/z 246.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.87 min, 242 nm
37	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	**A** **3、38和5**	**RP HPLC** **方法AC**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.79 (s, 3H), 4.24** – 4.42 (m, 3H), 4.58 – 4.68 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 8.31 (s, 1H)。未观察到五个可交换的质子。	系统 1 方法 1	m/z 314.3 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.93 min, 304 nm
38	4-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-6-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	**A** **3、42和5**	**RP HPLC** **方法AG**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.80 (s, 3H), 4.24** – 4.32 (m, 1H), 4.33 – 4.49 (m, 2H), 4.56 – 4.72 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)。未观察到四个可交换的质子。	系统 1 方法 2	m/z 314.3 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.43 min, 260 nm
39	4-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**A** **3、39和5**	**RP HPLC** **方法AD**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.54 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.23** – 4.32 (m, 1H), 4.32 – 4.48 (m, 2H), 4.56 – 4.72 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H)。未观察到四个可交换的质子。	系统 1 方法 2	m/z 260.3 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.53 min, 241 nm

[0374]

40	4-(5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**H 53、12、13、14、2 和 34**	**RP HPLC 方法 AK**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.26** (s, 3H), 2.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 4.22 - 4.52 (m, 3H), 4.52 – 4.76 (m, 2H), 6.18 (s, 1H)。未观察到四个可交换的质子。	系统 1 方法 1	m/z 288.4 $(M+H)^+$ (ES+)，在 2.04 min，304 nm
41	4-(5-乙基-1H-吡唑-3-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**D 45、12、13、14、2 和 34**	**RP HPLC 方法 AJ**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.78** (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.25 – 4.50 (m, 3H), 4.58 – 4.74 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.78 (s, 1H)。未观察到四个可交换的质子。	系统 1 方法 2	m/z 274.3 $(M+H)^+$ (ES+)，在 1.85 min，202 nm
42	4-(4,5-二氯-1H-吡唑-3-基)-6-(3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-2-胺	**C 40、12、13、14 和 2**	**RP HPLC 方法 AE**	1H NMR (400 MHz, 甲醇-**d4**) **δ 2.78 (s, 3H), 4.14** – 4.26 (m, 3H), 4.43 – 4.53 (m, 2H), 6.46 (s, 1H)。未观察到四个可交换的质子。	系统 2 方法 1	m/z 313.2 $(M+H)^+$ (ES+)，在 2.71 min，245 nm

[0375] 生物活性

[0376] 实施例A

[0377] H4拮抗剂功能性cAMP Gi测定

[0378] 使用表达人类H4受体的杆状病毒将HEKf细胞感染过夜,然后以1,200rpm离心持续5min,在细胞冷冻培养基(Sigma)中冷冻,并且在-150℃储存。在测定当天,将细胞解冻并且重悬在具有500nM IBMX的HBSS中,以达到1,500个细胞/孔的密度。在DMSO中制备H4配体,并且在低容量板中通过LabCyte ECHO声学分配以25nL冲压(stamp)。在1μM毛喉素存在的情况下平板接种10μL/孔的细胞,经受以1,200rpm的离心持续1min,并且孵育持续30min,然后添加Cisbio cAMP检测试剂到20μL/孔的总体积。对于拮抗剂测定,将细胞与H4拮抗剂配体预孵育持续30min,然后添加EC80浓度的组胺,并且再进行30min孵育。在添加检测试剂并且在室温摇动持续60min后,使用HTRF在PheraStar板读取器上测量cAMP积累。使用4参数逻辑拟合方程来量化激动剂效能以生成EC50值。使用Cheng-Prusoff方程生成功能性拮抗剂亲和力值,以使用拮抗剂测定数据来计算pKb值。

[0379] H4拮抗剂功能性动态质量再分布测定

[0380] 使用表达人类H4受体的杆状病毒感染HEKf细胞,以10,000个细胞/孔的密度平板接种到纤维结合蛋白涂覆的EPIC板中,并且在37℃孵育过夜。细胞上的培养基被改变为每孔30μL具有20mM HEPES的HBSS,并且通过LabCyte ECHO声学分配将每孔添加30nL DMSO。在室温平衡2h后,通过LabCyte ECHO声学分配将在DMSO中制备的30nL的H4配体冲压到接种的EPIC板中,并且使用Corning EPIC板读取器监测细胞动态质量再分布。在45min的测量后,添加30nL/孔的组胺EC80并且监测以获得拮抗剂测定数据。以pm计的最大基线校正响应被用于生成浓度响应曲线。使用4参数逻辑拟合方程来量化激动剂效能以生成EC50值。使用Cheng-Prusoff方程生成功能性拮抗剂亲和力值,以使用拮抗剂测定数据来计算pKb值。

[0381] hERG测定

[0382] hERG测定数据是由Metrion Biosciences,Cambridge,UK使用下文详述的实验方案确定的:

[0383] 使稳定表达人类ether-á-go-go相关基因的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系在标准培养条件下生长并且传代。使用设计为优化细胞健康、收率和密封以及测定质量的解离方案制备细胞用于测定。测试样品以在100%DMSO中的10mM储备溶液提供。所有样品处理和连续稀释都使用玻璃容器和玻璃衬里板进行。使用1:333倍稀释到外部记录溶液(0.3%DMSO v/v)中,由10mM样品储备溶液制备30μM的最高工作浓度。在单浓度测定中,测试样品在30μM针对至少三种单独的细胞进行筛选。在pIC_{50}测定中,测试样品在1μM、3μM、10μM和30μM针对至少三种单独的细胞进行筛选。每个四点浓度响应曲线是使用在相同细胞中累积两次添加每种浓度的样品来构建的。

[0384] 所有实验均在QPatch自动膜片钳平台上进行。QPatch实验的外部记录溶液和内部记录溶液的组成在下文表A中示出。所有溶液在每次实验前被过滤(0.2μm)。

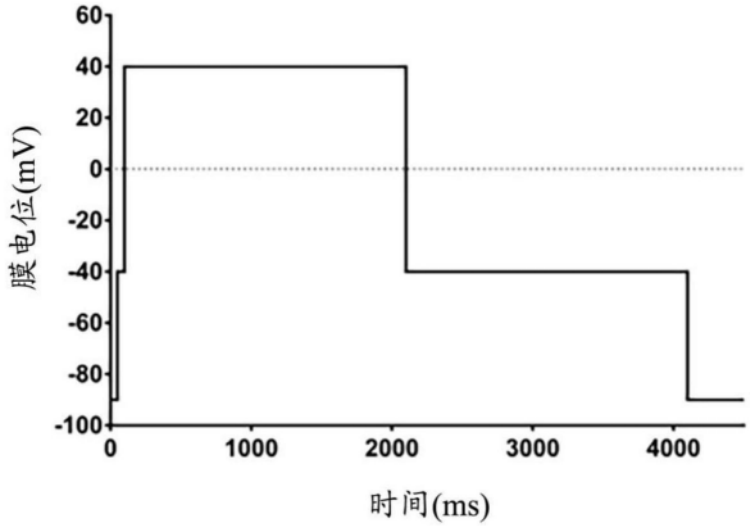
[0385] 表A:hERG研究中使用的外部溶液和内部溶液的组成(以mM计)

[0386]

成分	细胞内溶液 (mM)	细胞外溶液 (mM)
NaCl	-	140
KCl	70	2
KF	60	-
HEPES	10	10
$MgCl_2$	-	1
$CaCl_2$	-	2
葡萄糖	-	5
EGTA	5	-
MgATP	5	-
pH	7.2 (KOH)	7.4 (NaOH)

[0387] 所有的记录都是在常规的全细胞结构(whole-cell configuration)中进行的,并且在室温(~21℃)使用标准单孔芯片(Rchip 1.5-4MΩ)进行。串联电阻(4-15MΩ)被补偿>80%。电流是从-90mV的保持电位引出的,使用如下文示出的行业标准“+40/-40”电压协议;这是以0.1Hz的刺激频率施加的。

[0388]



[0389] 用于hERG测定的QPatch电压协议。

[0390] 关于实现全细胞结构,将媒介物(外部记录溶液中的0.3%DMSO v/v)以两剂添加(two bolus addition)施加至每个细胞,每次添加之间具有两分钟的记录期,以允许实现稳定的记录。在媒介物期后:

[0391] i)对于单浓度测定-单浓度的测试样品以30μM作为以两分钟间隔时间的每测试浓度五剂添加来施加;或

[0392] ii)对于pIC_{50}测定—四种浓度的测试样品从1μM至30μM作为以两分钟间隔时间的

每测试浓度两剂添加来施加;

[0393] 并且然后在四分钟的记录期期间测量对hERG尾电流幅值的影响。对于电压协议的每次扫描,通过QPatch测定软件记录单独的细胞的膜电流和无源性质。在测试脉冲至-40mV期间引出的峰值外向尾电流幅值相对于在初始预脉冲步进至-40mV期间测量的瞬时泄漏电流来测量。为了QC目的,该测定的最小电流幅值是在媒介物期结束时测量的>200pA的峰值外向电流。QPatch分析软件在每个浓度施加期结束时计算最后三次扫描的平均峰值电流,并且将数据导出到Excel中,并且使用在Pipeline Pilot(Biovia,USA)中运行的开发的生物信息学套件进行查询。模板计算每个测试浓度施加期作为相对于对照(即媒介物)期结束时测量的值的平均峰值电流或电荷的减少的抑制百分比。使用四参数逻辑拟合,其中分别在非常低的浓度和非常高的浓度固定0%抑制水平和100%抑制水平;以及使用自由的希尔斜率因子(Hill slope factor),将来自每个细胞的抑制百分比值用于构建浓度-响应曲线。然后确定IC_{50}(50%抑制浓度)和希尔系数,但仅包括希尔斜率在0.5>nH<2.0内的细胞的数据。下文报导的IC_{50}数据代表至少三种单独的细胞的平均值(N≥3)。按照惯例,在最高浓度未实现>40%阻断的测试样品将产生模糊不清的IC_{50}值,这是由于差的或不受约束的拟合而导致的。在这种情况下,任意IC_{50}值被返回,其比测试的最高浓度高0.5个对数单位。例如,如果样品在30μM的最高浓度未展示>40%阻断的平均抑制,则报导100μM的IC_{50}值,即pIC_{50}≤4.0。

[0394]

实施例编号	人类 H4 DMR fpK_b	hERG pIC_{50}
硫哌酰胺[1]	6.5	-
JNJ-77771202[2]	8.5	≤4.0
JNJ-39758979[3]	8.5	≤4.0
Toreforant[4]	7.9	5.5
PF-3893787[5]	9.1	5.1
化合物 61[6]	9.1	5.2
化合物 48[7]	9.0	-
1	8.9	<4.0
2	7.8	<4.0
3	8.4	<4.0
4	8.6	<4.0
5	8.4	<4.0
6	7.9	<4.0
7	8.1	4.37
8	8.1	4.63
9	7.9	<4.0
10	8.3	<4.0
11	8.0	<4.0
12	8.1	4.41

[0395]

13	8.0	<4.0
14	7.0	4.54
15	8.1	<4.0
16	8.7	<4.0
17	9.0	<4.0
18	8.1	<4.0
19	7.3	<4.5
20	-	-
21	8.6	<4.0
22	8.1	<4.0
23	-	-
24	6.9	<4.0
25	7.0	-
26	7.8	<4.0
27	7.8	4.35
28	-	-
29	8.8	<4.0
30	8.8	<4.0
31	8.1	<4.5
32	-	-
33	-	-
34	-	-
35	8.4	<4.5
36	-	-
37	7.5	<4.5
38	8.3	<4.5
39	8.4	<4.5
40	-	<4.5
41	8.1	<4.5
42	8.2	<4.0

[0396] [1]Changlu Liu等人,J Pharmacol Exp Ther.,299,(2001),121-130。

[0397] [2]Jennifer D.Venable等人,J.Med.Chem.,48,(2005),8289-8298。

[0398] [3]Brad M.Savall等人,J.Med.Chem.,57,(2014),2429-2439。

[0399] [4]Robin L Thurmond等人,Ann Pharmacol Pharm.,2,(2017),1-11。

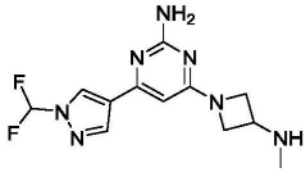
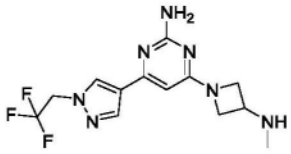
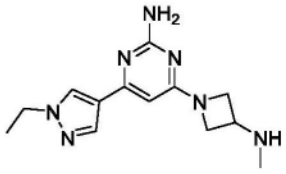
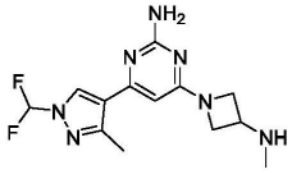
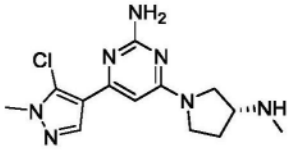
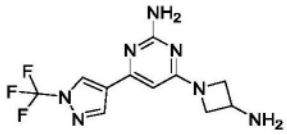
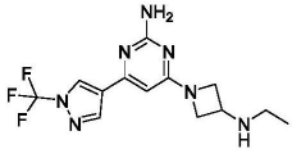
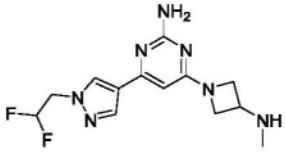
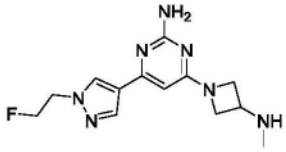
[0400] [5]Charles E.Mowbray等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.,21,(2011),6596-6602。

[0401] [6]Rogier A.Smits等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.,23,(2013),2663-2670。

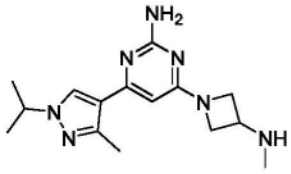
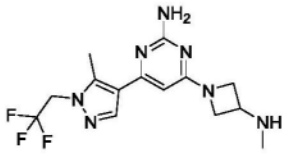
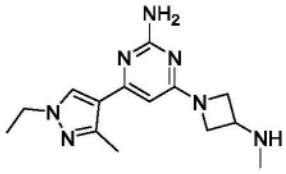
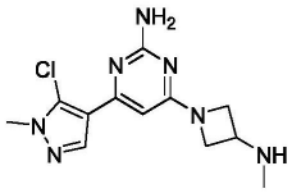
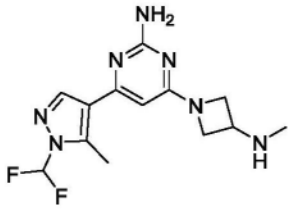
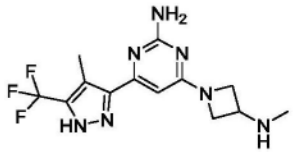
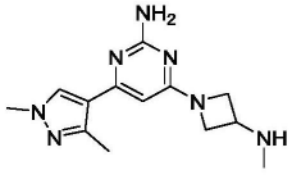
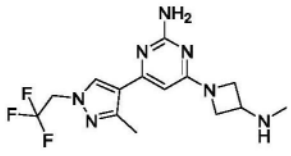
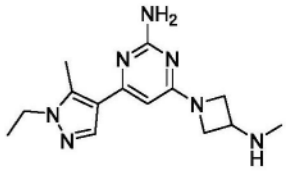
[0402] [7]Chan-Hee Park等人,J.Med.Chem.,61,(2018),2949-2961。

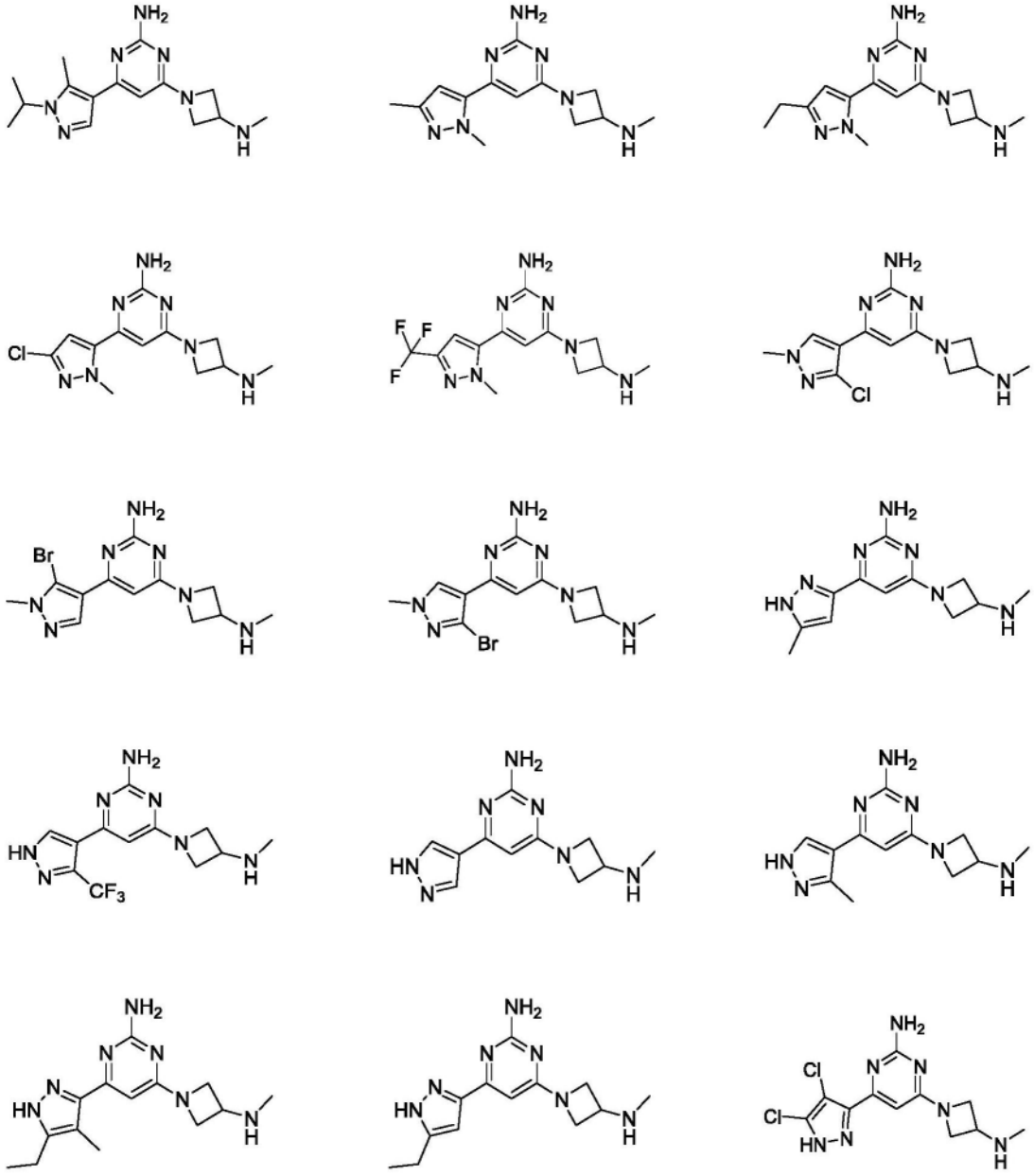
[0403] 本文还提供以下项目:

[0404] 1.一种化合物,所述化合物选自由以下组成的组:

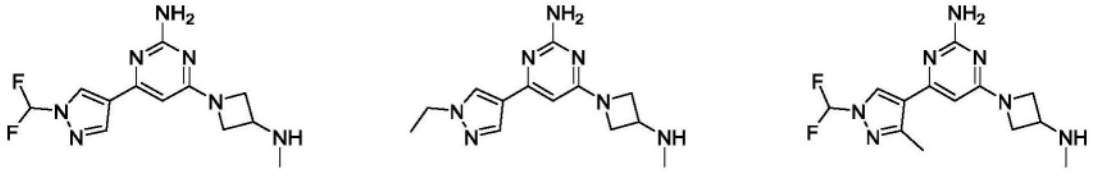
[0405]

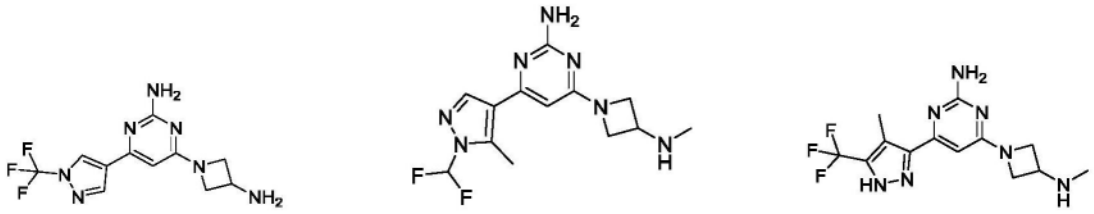










[0406] 

[0407] 或其盐。

[0408] 2.根据项目1所述的化合物,所述化合物选自由以下组成的组:

[0409] 

[0410] 

[0411] 或其盐。

[0412] 3.根据项目1或项目2所述的化合物的药学上可接受的盐。

[0413] 4.一种药物组合物,包含根据项目1至3中任一项所定义的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

[0414] 5.根据项目1至3中任一项所述的化合物或根据项目4所述的组合物,用于在药物中使用。

[0415] 6.根据项目1所述的化合物,具有H4受体活性。

[0416] 7.根据项目6所述的化合物,所述化合物表现出低的hERG活性。

[0417] 8.根据项目1至7中任一项所述的化合物或组合物,用于在治疗包括哮喘、慢性瘙痒、皮炎、类风湿性关节炎、胃溃疡发生和结肠炎的炎性紊乱中使用。