I866940

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I866940 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：108145807 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 12 月 13 日

(51)Int. Cl.： ***C07D405/14 (2006.01)*** ***A61K31/506 (2006.01)***
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/12/14 世界智慧財產權組織 PCT/CN2018/121165

(71)申請人：大陸商凌科藥業有限公司 (中國大陸) LYNK PHARMACEUTICALS CO. LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：萬 昭奎 WAN, ZHAOKUI (US)；巴斯克斯 邁克爾勞倫斯 VAZQUEZ, MICHAEL LAWRENCE (US)；李曉東 LI, XIAODONG (CN)

(74)代理人：李世章；彭國洋

(56)參考文獻：

CN 103298794A

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 524 頁

(54)名稱

吡唑基-氨基-嘧啶基衍生物的苯甲醯胺及其組合物和方法

(57)摘要

本發明提供了一類新的口服及/或局部可利用的選擇性強效 JAK 抑制劑，它們是針對各種不同疾病和障礙的安全有效的治療劑。本發明還提供了這些化合物的藥物組合物及其製備和使用方法。

The invention provides a novel class of orally and/or topically available, selective and potent JAK inhibitors as safe and effective therapeutics against various diseases and disorders. The invention also provides pharmaceutical composition of these compounds and methods of their preparation and use thereof.

I866940

【發明摘要】

【中文發明名稱】吡唑基-氨基-嘧啶基衍生物的苯甲醯胺及其組合物和方法

【英文發明名稱】BENZAMIDES OF PYRAZOLYL-AMINO-PYRIMIDINYL DERIVATIVES, AND COMPOSITIONS AND METHODS THEREOF

【中文】

本發明提供了一類新的口服及/或局部可利用的選擇性強效JAK抑制劑，它們是針對各種不同疾病和障礙的安全有效的治療劑。本發明還提供了這些化合物的藥物組合物及其製備和使用方法。

【英文】

The invention provides a novel class of orally and/or topically available, selective and potent JAK inhibitors as safe and effective therapeutics against various diseases and disorders. The invention also provides pharmaceutical composition of these compounds and methods of their preparation and use thereof.

【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

修正日期:113年09月27日

【發明說明書】

【中文發明名稱】吡唑基-氨基-嘧啶基衍生物的苯甲醯胺及其組合物和方法

【英文發明名稱】BENZAMIDES OF PYRAZOLYL-AMINO-PYRIMIDINYL DERIVATIVES, AND COMPOSITIONS AND METHODS THEREOF

【技術領域】

【0001】 本專利申請案請求2018年12月14日提出申請的PCT國際申請號PCT/CN2018/121165的優先權利益，其全部內容為所有目的通過引用併入本文。

【0002】 本發明總的來說涉及新的化合物及該化合物用於治療性用途的方法。更具體來說，本發明涉及一類新的治療劑，它們是安全有效的JAK抑制劑。本發明還涉及這些化合物的藥物組合物和它們的製備方法以及針對各種不同疾病和障礙的用途。

【先前技術】

【0003】 Janus激酶（JAK）是一類細胞內非受體型酪氨酸激酶，其通過Janus激酶-轉錄信號轉導啟動物（JAK-STAT）途徑轉導細胞因數介導的信號。在人類的JAK酶家族中存在4個成員，即JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。該家族由兩個相鄰的激酶結構域JH1和JH2的存在來定義，其中JH1執行參與途徑啟動的磷酸化，而JH2調控JH1的功能。（Thomas等，2015 *British Journal of Cancer* 113, 365–371）。

【0004】 這些細胞質酪氨酸激酶與膜細胞因數受體例如共同γ-鏈受體和糖蛋白130（gp130）跨膜蛋白結合。（Murray等，2007 *Immunol*. 178(5):2623-2629）。大約40種細胞因數受體通過這四種JAK與它們的7種下游底物即STAT家族成員的組合發出信號。（Ghoreschi等，2009 *Immunol Rev*. 228(1):273-287）。

【0005】 所述JAK-STAT信號傳導途徑通過細胞外部的化學信號與細胞核的通訊，通過轉錄引起基因的啟動，在許多基礎生物學程序例如凋亡和炎症中發揮重要作用。功能失調的JAK-STAT途徑可能引起大量疾病，例如癌症和影響免疫系統的疾病。

【0006】 對JAK抑制劑作為抑制JAK家族的一或多個成員的活性從而干擾JAK-STAT信號傳導途徑的藥物的興趣日益增長。已顯示，某些JAK抑制劑在治療癌症或炎性疾病如類風濕性關節炎中具有治療益處。（Kontzias等，2012 *Current Opinion in Pharmacology* 12 (4): 464–70；Pesu等，2008 *Immunological Reviews* 223: 132–42；Norman 2014 *Expert Opinion on Investigational Drugs* 23 (8): 1067–77；Forster等，2017 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 27 (18): 4229–4237）。

【0007】 用於治療癌症的不易產生耐藥性的JAK抑制劑的開發仍然具有挑戰性，但對提高此類藥物的長期有效性來說是必需的。在廣闊的治療領域內，對與現有治療劑相比

具有提高的效能和極小副作用並且還不易產生或可以克服耐藥性的JAK抑制劑，存在著迫切需求。

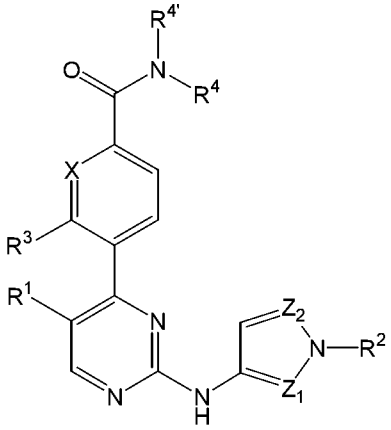
【發明內容】

【0008】 本發明提供了新的選擇性強效化合物，它們是口服及/或局部可利用的，及/或適合於胃腸（GI）道局限性及/或局部給藥。這些治療藥劑是安全有效的JAK抑制劑，並且可能表現出比目前可用的藥物更少及/或更小的副作用。本發明提供了這些化合物的藥物組合物和它們的製備和使用方法。

【0009】 本文揭示一系列新的JAK抑制劑，它們被特別設計以契合潛在地適用於（I）口服給藥或（II）GI及/或皮膚局部使用的情況。對於被設計用於口服給藥的化合物來說，它們對於JAK2來說是強效的並具有超過其他JAK激酶的選擇性以及良好的整體藥物特性。對於潛在適合於GI限制性或皮膚局部使用的化合物來說，它們被設計成顯示出強的泛JAK活性，包括JAK1及/或TYK2。具體來說，這些化合物被設計成顯示出極少的口服吸收以限制系統性暴露，但在作用位點處特別是胃腸中顯示出高暴露。

【0010】 這個新的抑制劑類別表現出非凡的效能曲線，在Km ATP濃度下具有低納摩爾範圍內的JAK2 IC_{50}值。這些化合物中的某些還顯示出對JAK1及/或TYK2的非凡效能。

【0011】 一方面，本發明總的來說涉及一種具有結構式(I)的化合物：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R’、鹵素、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是C1；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{16}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR’或NRR’取代；

R^3是R’、鹵素或CN；

$R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基；

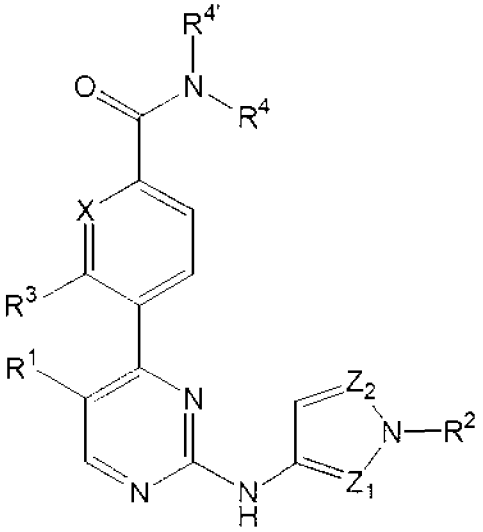
R^4是-CHR”-R^5，其中R”是H或C_1-C_6烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基

團任選地被鹵素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR’或NRR’取代；並且

R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基，

或其可藥用形式或同位素衍生物。

【0012】 另一方面，本發明總的來說涉及一種具有結構式(I)的化合物：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R’、鹵素、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是CH_3；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{16}脂族基團，其中所述脂族基團被CN、CONRR’或

NRCOR’中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR’或NRR’取代；

R^3是R’、鹵素或CN；

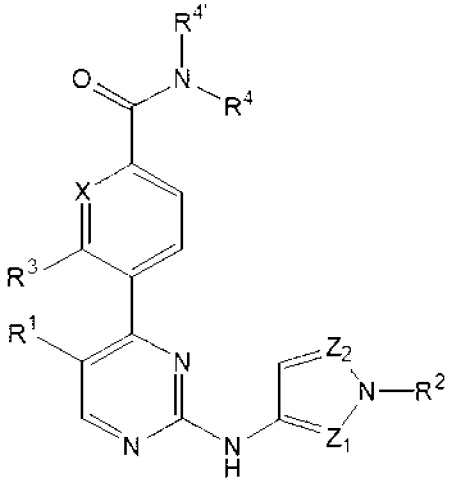
$R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基；

R^4是-CHR”-R^5，其中R”是H或C_1-C_6烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR’或NRR’取代；並且

R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基，

或其可藥用形式或同位素衍生物。

【0013】 另一方面，本發明總的來說涉及一種具有結構式(I)的化合物：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R’、鹵素、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是CH_3；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_3-C_{16}脂族基團，其中所述脂族基團被0-4個C_1-C_6烷基取代；

R^3是R’、鹵素或CN；

$R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基；

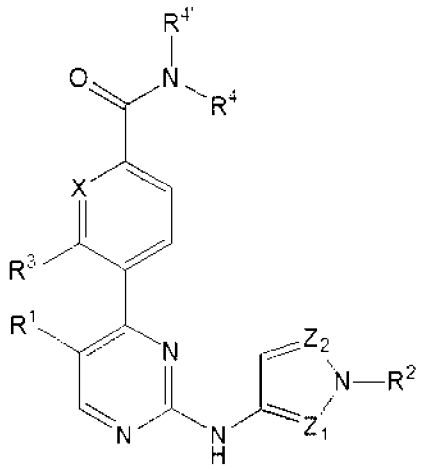
R^4是-CHR”-R^5，其中R”是H或C_1-C_6烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR’或NRR’取代；並且

R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基，

或其可藥用形式或同位素衍生物。

【0014】 另一方面，本發明總的來說涉及一種藥物組合物，其包含在哺乳動物包括人類中有效治療或減輕一或多個疾病或障礙的本文中公開的化合物和可藥用賦形劑、載體或稀釋劑。

【0015】 另一方面，本發明總的來說涉及一種藥物組合物，其包含在哺乳動物包括人類中有效治療或減輕一或多個疾病或障礙的量的具有(I)的結構式的化合物：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R’、鹵素、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是Cl；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{16}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR’或NRR’取代；

R^3是R’、鹵素或CN；

$R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基；

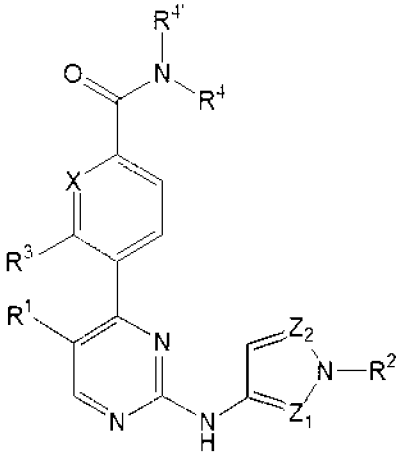
R^4是-CHR”-R^5，其中R”是H或C_1-C_6烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、

NRCOR’和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR’或NRR’取代；並且

R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基，

或其可藥用形式或同位素衍生物，以及可藥用賦形劑、載體或稀釋劑。

【0016】 另一方面，本發明總的來說涉及一種藥物組合物，其包含在哺乳動物包括人類中有效治療或減輕一或多個疾病或障礙的量的具有(I)的結構式的化合物：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R’、鹵素、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是CH_3；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{16}脂族基團，其中所述脂族基團被CN、CONRR’或

NRCOR'中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR'或NRR'取代；

R^3是R'、鹵素或CN；

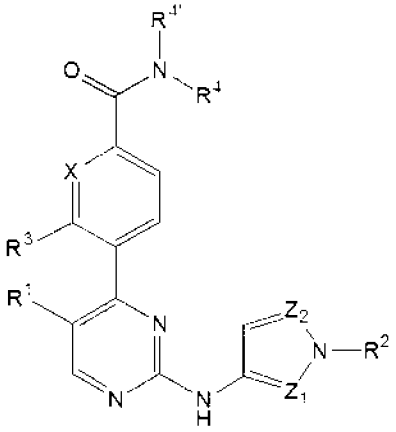
$R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基；

R^4是-CHR"-R^5，其中R"是H或C_1-C_6烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR'或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR'或NRR'取代；並且

R和R'之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基，

或其可藥用形式或同位素衍生物，以及可藥用賦形劑、載體或稀釋劑。

【0017】 另一方面，本發明總的來說涉及一種藥物組合物，其包含在哺乳動物包括人類中有效治療或減輕一或多個疾病或障礙的量的具有(I)的結構式的化合物：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R’、鹵素、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是CH_3；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_3-C_{16}脂族基團，其中所述脂族基團被0至4個C_1-C_6烷基取代；

R^3是R’、鹵素或CN；

$R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基；

R^4是-CHR”-R^5，其中R”是H或C_1-C_6烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR’或NRR’取代；並且

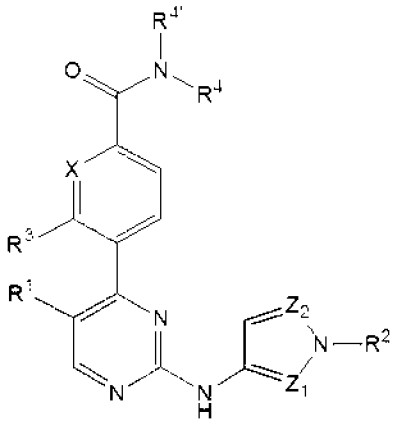
R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基，

或其可藥用形式或同位素衍生物，以及可藥用賦形劑、載體或稀釋劑。

【0018】 另一方面，本發明總的來說涉及一種單位劑型，其包含本文中公開的藥物組合物。

【0019】 另一方面，本發明總的來說涉及一種治療或減輕疾病或障礙的方法，所述方法包括：向需要的物件給藥一

種藥物組合物，所述藥物組合物包含在哺乳動物包括人類中有效治療、預防或減輕一或多個炎性疾病、免疫介導性疾病、癌症或其相關疾病或障礙的具有(I)的結構式的化合物：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R’、鹵素、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是Cl；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{16}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR’或NRR’取代；

R^3是R’、鹵素或CN；

$R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基；

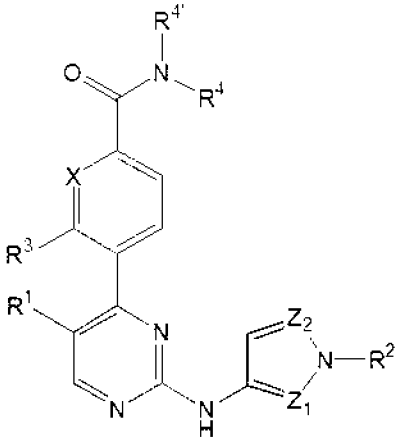
R^4是-CHR”-R^5，其中R”是H或C_1-C_6烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自

N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR'或NRR'取代；並且

R和R'之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基，

或其可藥用形式或同位素衍生物，以及可藥用賦形劑、載體或稀釋劑。

【0020】 另一方面，本發明總的來說涉及一種治療或減輕疾病或障礙的方法，所述方法包括：向需要的物件給藥一種藥物組合物，所述藥物組合物包含在哺乳動物包括人類中有效治療、預防或減輕一或多個炎性疾病、免疫介導性疾病、癌症或其相關疾病或障礙的具有(I)的結構式的化合物：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R'、鹵素、CN或OR'；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是CH_3；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{16}脂族基團，其中所述脂族基團被CN、CONRR’或NRCOR’中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR’或NRR’取代；

R^3是R’、鹵素或CN；

$R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基；

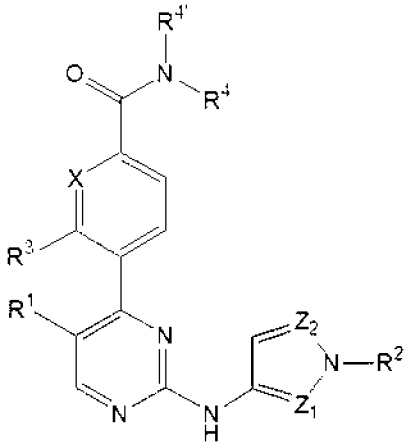
R^4是-CHR”-R^5，其中R”是H或C_1-C_6烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR’或NRR’取代；並且

R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基，

或其可藥用形式或同位素衍生物，以及可藥用賦形劑、載體或稀釋劑。

【0021】 另一方面，本發明總的來說涉及一種治療或減輕疾病或障礙的方法，所述方法包括：向需要的物件給藥一種藥物組合物，所述藥物組合物包含在哺乳動物包括人類中有效治療、預防或減輕一或多個炎性疾病、免疫介導性

疾病、癌症或其相關疾病或障礙的具有(I)的結構式的化合物：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R’、鹵素、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是CH_3；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_3-C_{16}脂族基團，其中所述脂族基團被0-4個C_1-C_6烷基取代；

R^3 is R’、鹵素或CN；

$R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基；

R^4是-CHR”-R^5，其中R”是H或C_1-C_6烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、

NRCOR'和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F、OR'或NRR'取代；並且

R和R'之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基，

或其可藥用形式或同位素衍生物，以及可藥用賦形劑、載體或稀釋劑。

【0022】 另一方面，本發明總的來說涉及本文中公開的化合物和可藥用賦形劑、載體或稀釋劑用於製備治療疾病或障礙的藥物的用途。

定義

【0023】 除非另有定義，否則本文中使用的所有技術和科學術語都具有與本發明所屬領域中的一般技藝人士通常理解的相同的含義。有機化學的一般原理以及特定的功能組成部分和反應性，描述在《有機化學》（Organic Chemistry，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006）中。

【0024】 本發明的某些化合物可以以特定的幾何或立體異構體形式存在。本發明設想了落於本發明的範圍之內的所有這些化合物，包括*順*-和*反*-異構體、阻轉異構體、*R*-和*S*-對映異構體、非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體、其消旋混合物及其其他混合物。其他不對稱碳原子可以存在於取代基例如烷基中。所有這些異構體及其混合物意在包括在本發明中。

【0025】 根據本發明，可以使用含有各種不同異構體比例中的任一者的異構體混合物。例如，在將僅僅兩種異構體結合的情況下，本發明涵蓋了含有50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0的異構體比例的混合物。本領域一般技藝人士將會容易地認識到，為更複雜的異構體混合物設想了類似的比例。

【0026】 如果例如需要本發明的化合物的特定對映異構體，它可以通過不對稱合成或通過用手性助劑衍生來製備，在後一種方法中將得到的非對映異構體混合物分離並切下輔助基團以提供純的所需對映異構體。可選地，在所述分子含有鹼性官能團例如氨基或酸性官能團例如羧基的情況下，用適合的光學活性酸或城形成非對映異構體鹽，然後通過本領域中公知的分步結晶或層析方法拆分由此形成的非對映異構體，隨後回收所述純的對映異構體。

【0027】 本文中還設想了本發明的化合物的溶劑化物和多晶體。本發明的化合物的溶劑化物包括例如水合物。

【0028】 特定官能團和化學術語的定義在下文中更詳細描述。當列出值的範圍時，它意在涵蓋所述範圍之內的每個值和子範圍。例如，「C_{1-6}烷基」打算涵蓋C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}和C_{5-6}烷基。

【0029】 在取代基用它們的從左至右書寫的一般化學式詳細說明的情況下，它們同等也涵蓋由從右至左書寫所述結構而得到的化學上一致的取代基，例如-C(=O)-O-等同於-O-C(=O)-。

【0030】 本發明的化合物的結構受到本領域技藝人士已知的化學鍵合原則的限制。因此，在基團可能被多種取代基中的一者或多者取代的情況下，這些取代被選擇成遵守化學鍵合的原則，並提供並非固有地不穩定及/或本領域一般技藝人士已知在環境條件（例如水性、中性和幾種已知的生理條件）下可能不穩定的化合物。

【0031】 當在本文中使用時，術語「烷基」是指僅由碳和氫原子構成的直鏈或支鏈烴鏈基團，不具有不飽和性並且具有1至10個碳原子（例如C_{1-10}烷基）。每當在本文中出現時，數值範圍例如「1至10」是指給定範圍內的每個整數；例如，「1至10個碳原子」意味著所述烷基可以由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等直至並包括10個碳原子構成，儘管本定義也覆蓋其中未指定數值範圍的術語「烷基」的情況。在某些實施方式中，「烷基」可以是C_{1-6}烷基。在某些實施方式中，烷基具有1至10、1至8、1至6或1至3個碳原子。代表性的飽和直鏈烷基包括但不限於-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基；而飽和支鏈烷基包括但不限於-異丙基、-仲丁基、-異丁基、-叔丁基、-異戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、

4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基等。烷基通過單鍵附連到母體分子。除非在本說明書中另有陳述，否則烷基任選地被一或多個取代基取代，所述取代基獨立地包括：醯基，烷基，烯基，炔基，烷氧基，烷芳基，環烷基，芳烷基，芳基，芳氧基，氨基，醯胺基，脒基，亞氨基，疊氮基，碳酸酯基，氨基甲酸酯基，羰基，雜烷基，雜芳基，雜芳基烷基，雜環烷基，羥基，氰基，鹵素，鹵代烷氧基，鹵代烷基，酯基，醚基，甾基，硫基，烷硫基，芳硫基，硫羰基，硝基，氧代，磷酸酯基，膦酸酯基，次膦酸酯，甲矽烷基，亞磺醯基，磺醯基，磺醯胺基，碸基，磺酸酯基，脲基，$-Si(R^a)_3$，$-OR^a$，$-SR^a$，$-OC(O)-R^a$，$-N(R^a)_2$，$-C(O)R_a$，$-C(O)OR^a$，$-OC(O)N(R^a)_2$，$-C(O)N(R^a)_2$，$-N(R^a)C(O)OR^a$，$-N(R^a)C(O)R^a$，$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$，$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$，$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$（其中t是1或2），$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$，其中每個R^a獨立地是氫、烷基、鹵代烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，並且每個這些組成部分可以任選地如本文中所定義的被取代。在非限制性實施方式中，取代烷基可以選自氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、羥基甲基、2-羥基乙基、3-羥基丙基、苯甲基和苯乙基。

【0032】 當在本文中使用時，術語「烷氧基」是指-O-烷基，包括通過氧附連到母體分子結構的1至10個碳原子

（C_{1-10}）的直鏈、支鏈、飽和環狀構型及其組合。實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、環丙氧基、環己氧基等。「短鏈烷氧基」是指含有1至6個碳的烷氧基。在某些實施方式中，C_{1-3}烷氧基是涵蓋1至3個碳原子的直鏈和支鏈烷基兩者的烷氧基。除非在本說明書中另有陳述，否則烷氧基可以任選地被一或多個取代基取代，所述取代基獨立地包括：醯基，烷基，烯基，炔基，烷氧基，烷芳基，環烷基，芳烷基，芳基，芳氧基，氨基，醯胺基，脒基，亞氨基，疊氮基，碳酸酯基，氨基甲酸酯基，羰基，雜烷基，雜芳基，雜芳基烷基，雜環烷基，羥基，氰基，鹵素，鹵代烷氧基，鹵代烷基，酯基，醚基，巰基，硫基，烷硫基，芳硫基，硫羰基，硝基，氧代，磷酸酯基，膦酸酯基，次膦酸酯基，甲矽烷基，亞磺醯基，磺醯基，磺醯胺基，碸基，磺酸酯基，脲基，$-Si(R^a)_3$，$-OR^a$，$-SR^a$，$-OC(O)-R^a$，$-N(R^a)_2$，$-C(O)R_a$，$-C(O)OR^a$，$-OC(O)N(R^a)_2$，$-C(O)N(R^a)_2$，$-N(R^a)C(O)OR^a$，$-N(R^a)C(O)R^a$，$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$，$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$，$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$（其中t是1或2），$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$，其中每個R^a獨立地是氫、烷基、鹵代烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，並且每個這些組成部分可以任選地如本文中所定義的被取代。

【0033】 當在本文中使用時，術語「芳香族」或「芳基」是指具有6至14個環原子的基團（例如C_{6-14}芳香族化合物或C_{6-14}芳基），其具有至少一個為碳環的具有共軛π電子體系的環（例如苯基、芴基和萘基）。在某些實施方式中，所述芳基是C_{6-10}芳基。例如，由取代的苯衍生物形成並在環原子處具有自由價的二價基團被命名為取代亞苯基基團。在其他實施方式中，通過從具有自由價的碳原子除去一個氫原子而從名稱以「-基」結尾的單價多環烴類基團衍生的二價基團，通過向相應的單價基團的名稱添加「亞」來命名，例如具有兩個附連點的萘基被稱為亞萘基。每當在本文中出現時，數值範圍例如「6至14芳基」是指給定範圍內的每個整數；例如，「6至14個環原子」意味著所述芳基可以由6個環原子、7個環原子等直至並包括14個環原子構成。所述術語包括單環或稠合環多環（即共有相鄰的成對環原子的環）基團。多環芳基包括二環、三環、四環等。在多環基團中，只需要有一個環是芳香族的，因此例如茚滿基的基團被芳基的定義所涵蓋。芳基的非限制性實例包括苯基、迫苯並萘基、萘基、四氫萘基、菲基、蒽基、芴基、吲哚基、茚滿基等。除非在本說明書中另有陳述，否則芳基組成部分可以任選地被一或多個取代基取代，所述取代基獨立地包括：醯基，烷基，烯基，炔基，烷氧基，烷芳基，環烷基，芳烷基，芳基，芳氧基，氨基，醯胺基，脒基，亞氨基，疊氮基，碳酸酯基，氨基甲酸酯基，羰基，雜烷基，雜芳基，雜芳基烷基，雜環烷基，羥

基，氰基，鹵素，鹵代烷氧基，鹵代烷基，酯基，醚基，甲醯基，硫基，烷硫基，芳硫基，硫羰基，硝基，氧代，磷酸酯基，膦酸酯基，次膦酸酯基，甲矽烷基，亞磺醯基，磺醯基，磺醯胺基，碸基，磺酸酯，脲，$-Si(R^a)_3$，$-OR^a$，$-SR^a$，$-OC(O)-R^a$，$-N(R^a)_2$，$-C(O)R_a$，$-C(O)OR^a$，$-OC(O)N(R^a)_2$，$-C(O)N(R^a)_2$，$-N(R^a)C(O)OR^a$，$-N(R^a)C(O)R^a$，$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$，$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$，$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$（其中t是1或2），$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$，其中每個R^a獨立地是氫、烷基、鹵代烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，並且每個這些組成部分可以任選地如本文中所定義被取代。

【0034】 當在本文中使用時，術語「環烷基」和「碳環基」各自是指只含有碳和氫，並且可以是飽和或部分不飽和的單環或多環基團。部分不飽和的環烷基，如果所述碳環含有至少一個雙鍵，可以被稱為「環烯基」，或者如果所述碳環含有至少一個三鍵，可以被稱為「環炔基」。環烷基包括具有3至13個環原子的基團（即C_{3-13}環烷基）。每當在本文中出現時，數值範圍例如「3至10」是指給定範圍內的每個整數；例如，「3至13個碳原子」意味著所述環烷基可以由3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子等直至並包括13個碳原子構成。術語「環烷基」還包括不含雜原子的橋接和螺接稠合的環狀結構。所述術語還包括單環或稠

合環多環（即共有相鄰的成對環原子的環）基團。多環芳基包括二環、三環、四環等。在某些實施方式中，「環烷基」可以是C_{3-8}環烷基基團。在某些實施方式中，「環烷基」可以是C_{3-5}環烷基基團。環烷基的說明性實例包括但不限於下述組成部分：C_{3-6}碳環基，包括但不限於環丙基（C_3）、環丁基（C_4）、環戊基（C_5）、環戊烯基（C_5）、環己基（C_6）、環己烯基（C_6）、環己二烯基（C_6）等。C_{3-7}碳環基的實例包括降莰基（C_7）。C_{3-8}碳環基的實例包括上述C_{3-7}碳環基以及環庚基（C_7）、環庚二烯基（C_7）、環庚三烯基（C_7）、環辛基（C_8）、雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[2.2.2]辛烷基等。C_{3-13}碳環基的實例包括上述C_{3-8}碳環基以及八氫-1H茚基、十氫萘基、螺[4.5]癸烷基等。除非在本說明書中另有陳述，否則環烷基可以任選地被一或多個取代基取代，所述取代基獨立地包括：醯基，烷基，烯基，炔基，烷氧基，烷芳基，環烷基，芳烷基，芳基，芳氧基，氨基，醯胺基，脒基，亞氨基，疊氮基，碳酸酯基，氨基甲酸酯基，羰基，雜烷基，雜芳基，雜芳基烷基，雜環烷基，羥基，氰基，鹵素，鹵代烷氧基，鹵代烷基，酯基，醚基，巰基，硫基，烷硫基，芳硫基，硫羰基，硝基，氧代，磷酸酯，膦酸酯，次膦酸酯，甲矽烷基，亞磺醯基，磺醯基，磺醯胺基，碸基，磺酸酯基，脲基，$-Si(R^a)_3$，$-OR^a$，$-SR^a$，$-OC(O)-R^a$，$-N(R^a)_2$，$-C(O)R_a$，$-C(O)OR^a$，$-OC(O)N(R^a)_2$，$-C(O)N(R^a)_2$，$-N(R^a)C(O)OR^a$，$-N(R^a)C(O)R^a$，

$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ， $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ，$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$（其中t是1或2），$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$，其中每個R^a獨立地是氫、烷基、鹵代烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，並且每個這些組成部分可以任選地如本文中所定義被取代。術語「環烯基」和「環炔基」反映出上述「環烷基」的描述，其中首碼「烷」分別被「烯」或「炔」代替，並且母體「烯基」或「炔基」術語如本文中所描述。例如，環烯基可以具有3至13個環原子，例如5至8個環原子。在某些實施方式中，環炔基可以具有5至13個環原子。

【0035】 當在本文中使用時，術語「鹵素」是指氟（F）、氯（Cl）、溴（Br）或碘（I）。當在本文中使用時，術語「鹵化物」或「鹵代」意味著氟、氯、溴或碘。術語「鹵代烷基」、「鹵代烯基」、「鹵代炔基」和「鹵代烷氧基」包括被一或多個鹵素基團或被其組合取代的烷基、烯基、炔基和烷氧基結構。例如，術語「氟代烷基」和「氟代烷氧基」分別包括其中鹵素是氟的鹵代烷基和鹵代烷氧基，例如但不限於三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。每個所述烷基、烯基、炔基和烷氧基如本文中所定義，並且可以任選地如本文中所定義被進一步取代。

【0036】 當在本文中使用時，術語「雜原子」是指氧（O）、氮（N）、硫（S）和磷（P）。

【0037】 當在本文中使用時，術語「雜烷基」是指具有選自碳之外的原子例如氧、氮、硫、磷或其組合的一或多個骨架鏈原子的烷基基團。可以提供數值範圍例如C_{1-4}雜烷基，其是指整體鏈長度，在這個實例中是4個原子長。例如，$-CH_2OCH_2CH_3$基團被稱為「C_4」雜烷基，其在原子鏈長描述中包括所述雜原子中心。與母體分子結構的連接可以通過所述雜烷基鏈中的雜原子或碳。例如，含N雜烷基組成部分是指其中至少一個骨架原子是氮原子的基團。所述雜烷基基團中的一或多個雜原子可以任選地被氧化。一或多個氮原子，如果存在的話，也可以任選被季銨化。例如，雜烷基也包括被一或多個氮氧化物（-O-）取代基取代的骨架鏈。示例性的雜烷基包括但不限於醚例如甲氧基乙烷基（$-CH_2CH_2OCH_3$）、乙氧基甲烷基（$-CH_2OCH_2CH_3$）、(甲氧基甲氧基)乙烷基（$-CH_2CH_2OCH_2OCH_3$）、(甲氧基甲氧基)甲烷基（$-CH_2OCH_2OCH_3$）和(甲氧基乙氧基)甲烷基（$-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$）等，胺例如（$-CH_2CH_2NHCH_3$、$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2NHCH_2CH_3$、$-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$）等。

【0038】 當在本文中使用時，術語「雜芳基」或可選地「雜芳族」是指5-18元單環或多環（例如二環、三環、四環等）芳環系統（例如具有在環狀排列中共用的6、10或14個π電子）的基團，其具有提供在所述芳環系統中的環碳原子和1-6個環雜原子，其中每個雜原子獨立地選自氮、氧、磷和硫（「5-18元雜芳基」）。雜芳基多環環系統可以在一

個或兩個環中包括一或多個雜原子。每當在本文中出現時，數值範圍例如「5至18」是指給定範圍內的每個整數；例如，「5至18個環原子」意味著所述雜芳基可以由5個環原子、6個環原子等直至並包括18個環原子構成。在某些情況下，雜芳基可以具有5至14個環原子。在某些實施方式中，所述雜芳基具有例如通過從具有自由價的原子除去一個氫原子而從名稱以「-基」結尾的單價雜芳基基團衍生的二價基團，其通過向相應的單價基團的名稱添加「亞」來命名，例如具有兩個附連點的吡啶基是亞吡啶基。

【0039】 例如，含N「雜芳族」或「雜芳基」組成部分是指其中環的至少一個骨架原子是氮原子的芳香族基團。所述雜芳基基團中的一或多個雜原子可以任選地被氧化。一或多個氮原子，如果存在的話，也可以任選地被季銨化。雜芳基也包括被一或多個氮氧化物（-O-）取代基取代的環系統，例如吡啶基N-氧化物。雜芳基通過環的任何原子附連到母體分子結構。

【0040】 「雜芳基」還包括其中如上所定義的雜芳基環與一或多個芳基稠合的環系統，其中與母體分子結構的附連點在所述芳基或所述雜芳基環上，或其中如上所定義的雜芳基環與一或多個環烷基或雜環基稠合的環系統，其中與母體分子結構的附連點在所述雜芳基環上。對於其中一個環不含雜原子的多環雜芳基（例如吲哚基、喹啉基、哌唑基等）來說，與母體分子結構的附連點可以在任一環上，即在帶有雜原子的環（例如2-吲哚基）或不含雜原子的環

（例如5-吲哚基）上。在某些實施方式中，雜芳基是具有環碳原子和提供在芳環系統中的1-4個環雜原子的5-10元芳環系統，其中每個雜原子獨立地選自氮、氧、磷和硫（「5-10元雜芳基」）。在某些實施方式中，雜芳基是具有環碳原子和提供在芳環系統中的1-4個環雜原子的5-8元芳環系統，其中每個雜原子獨立地選自氮、氧、磷和硫（「5-8元雜芳基」）。在某些實施方式中，雜芳基是具有環碳原子和提供在芳環系統中的1-4個環雜原子的5-6元芳環系統，其中每個雜原子獨立地選自氮、氧、磷和硫(「5-6元雜芳基」）。在某些實施方式中，所述5-6元雜芳基具有1-3個選自氮、氧、磷和硫的環雜原子。在某些實施方式中，所述5-6元雜芳基具有1-2個選自氮、氧、磷和硫的環雜原子。在某些實施方式中，所述5-6元雜芳基具有1個選自氮、氧、磷和硫的環雜原子。

【0041】 雜芳基的實例包括但不限於氮雜環庚三烯基、吖啶基、苯並咪唑基、苯並吲哚基、1,3-苯並間二氧雜環戊烯基、苯並呋喃基、苯並噁唑基、苯並[d]噻唑基、苯並噻二唑基、苯並[b][1,4]二氧雜環庚烯基、苯並[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯並二氧雜環己烷基、苯並萘並呋喃基、苯並噁唑基、苯並間二氧雜環戊烯基、苯並二噁烷基、苯並噁唑基、苯並吡喃基、苯並吡喃酮基、苯並呋喃基、苯並吡喃酮基、苯並呋呫基、苯並噻唑基、苯並噻吩基（苯並硫苯基）、苯並噻吩並[3,2-d]嘧啶基、苯並三唑基、苯並[4,6]咪唑並[1,2-a]吡啶基、哢唑基、噌啉基、環戊並

[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊並[4,5]噻吩並[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氫苯並[h]喹唑啉基、5,6-二氫苯並[h]噌啉基、6,7-二氫-5H-苯並[6,7]環庚並[1,2-c]噠嗪基、二苯並呋喃基、二苯並噻吩基、呋喃基、呋呫基、呋喃酮基、呋喃並[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛並[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛並[d]噠嗪基、5,6,7,8,9,10-六氫環辛並[d]吡啶基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異喹啉基、中氮茚基、異噁唑基、5,8-橋亞甲基-5,6,7,8-四氫喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧氮雜環庚三烯基、噁唑基、氧雜環丙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氫苯並[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑並[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶並[3,2-d]嘧啶基、吡啶並[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、5,6,7,8-四氫苯並[4,5]噻吩並[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氫-5H-環庚並[4,5]噻吩並[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氫吡啶並[4,5-c]噠嗪基、噻唑基、噻二唑基、噻喃基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩並[2,3-d]嘧啶基、噻吩並[3,2-d]嘧啶基、噻吩並[2,3-c]吡啶基和硫苯基（即噻吩基）。除非在本說明書中另有陳述，否則雜芳基組成部分可以任選地被一或多個取代基取代，所述

取代基獨立地包括：醯基，烷基，烯基，炔基，烷氧基，烷芳基，環烷基，芳烷基，芳基，芳氧基，氨基，醯胺基，脒基，亞氨基，疊氮基，碳酸酯基，氨基甲酸酯基，羰基，雜烷基，雜芳基，雜芳基烷基，雜環烷基，羥基，氰基，鹵素，鹵代烷氧基，鹵代烷基，酯基，醚基，甦基，硫基，烷硫基，芳硫基，硫羰基，硝基，氧代，磷酸酯基，膦酸酯基，次膦酸酯，甲矽烷基，亞磺醯基，磺醯基，磺醯胺基，碸基，磺酸酯，脲基，$-Si(R^a)_3$，$-OR^a$，$-SR^a$，$-OC(O)-R^a$，$-N(R^a)_2$，$-C(O)R_a$，$-C(O)OR^a$，$-OC(O)N(R^a)_2$，$-C(O)N(R^a)_2$，$-N(R^a)C(O)OR^a$，$-N(R^a)C(O)R^a$，$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$，$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$，$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$（其中t是1或2），$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$，其中每個R^a獨立地是氫、烷基、鹵代烷基、碳環基、碳環基烷基、芳基、芳烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、雜芳基或雜芳基烷基，並且每個這些組成部分可以任選地如上所定義被取代。

【0042】 當在本文中使用時，術語「給藥」是指向對象口服給藥、作為栓劑給藥、局部接觸、靜脈內、腸胃外、腹膜內、肌肉內、病灶內、鞘內、顱內、鼻內或皮下給藥，或緩釋裝置例如微型蠕動泵的植入。對特定患者適合的給藥途徑取決於待治療的疾病或病症的本質和嚴重性或所使用的療法的本質和活性化合物的本質。

【0043】 給藥可以通過任何適合的途徑，包括腸胃外和透粘膜（例如頰、舌下、上顎、牙齦、鼻、陰道、直腸或透皮）。腸胃外給藥包括例如靜脈內、肌肉內、小動脈內、真皮內、皮下、腹膜內、腦室內和顱內。其他遞送方式包括但不限於使用脂質體製劑、靜脈內輸注、透皮貼片等。

【0044】 「共同給藥」意味著本文描述的組合物在一或多個另外的療法給藥的同時、即將開始之前或剛剛結束之後給藥。

【0045】 本發明的化合物可以單獨給藥或者可以共同給藥到患者。共同給藥意味著包括所述化合物單個地或組合地（超過一種化合物或藥劑）同時或順序給藥。因此，所述製劑在需要時也可以與其他活性物質合併（以例如減少代謝降解）。

【0046】 本發明的組合物可以透皮、通過局部途徑、配製成敷藥棒、溶液、懸液、乳液、凝膠、霜劑、軟膏、糊劑、膠凍、塗料、粉劑和氣溶膠來遞送。口服製劑包括適合於被患者攝入的片劑、丸劑、粉劑、糖衣丸、膠囊、液體、含片、扁囊劑、凝膠、糖漿、漿液、懸液等。固體形式的製劑包括粉劑、片劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、栓劑和可分散顆粒劑。液體形式的製劑包括溶液、懸液和乳液、凝膠，例如水或水/丙二醇溶液。

【0047】 本發明的組合物可以另外包括提供持續釋放及/或舒適度的組分。這些組分包括高分子量陰離子型仿粘液聚合物、膠凝性多糖和細分藥物載體物質。這些組分更詳

細討論在美國專利號4,911,920、5,403,841、5,212,162和4,861,760中。這些專利的全部內容為所有目的整體通過引用併入本文。本發明的組合物也可以作為微球遞送，用於在體內緩慢釋放。例如，微球可以通過在皮下緩慢釋放的含藥物微球的真皮內注射（參見Rao, 1995 *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645）、作為生物可降解和可注射的凝膠製劑(參見例如Gao 1995 *Pharm. Res.* 12:857-863）或作為用於口服給藥的微球（參見例如Eyles 1997 *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674）來給藥。

【0048】 當在本文中使用時，術語「疾病」、「病症」和「障礙」在本文中可互換使用，並且是指患者或物件的能夠使用本文中提供的化合物、藥物組合物或方法治療的存在狀態或健康狀態。

【0049】 當在本文中使用時，術語活性藥劑的「有效量」是指足以引發所需生物回應的量。正如本領域一般技藝人士將會認識到的，本發明的化合物的有效量可以根據諸如所需生物學終點、所述化合物的藥代動力學、待治療的疾病、給藥方式和患者等因素而變。

【0050】 當在本文中使用時，對於生物靶（例如JAK）抑制劑相互作用來說，術語「抑制」是指相對於在不存在所述抑制劑的情況下蛋白質的活性或功能來說負面影響（例如降低）所述蛋白質的活性或功能。在實施方式中，抑制意味著相對於在不存在所述抑制劑的情況下蛋白質的濃度

或水平來說負面影響（例如降低）所述蛋白質的濃度或水平。在實施方式中，抑制是指疾病或疾病症狀的減輕。在實施方式中，抑制是指特定蛋白質靶的活性的降低。抑制至少部分包括蛋白質的信號轉導或酶活性或量的部分或完全的刺激阻斷、減少、阻止或活化的延遲或失活、脫敏或下調。在實施方式中，抑制是指由直接相互作用（例如抑制劑結合到靶蛋白）引起的靶蛋白的活性的降低。在實施方式中，抑制是指由間接相互作用（例如抑制劑結合到啟動靶蛋白的蛋白質，從而阻止靶蛋白啟動）引起的靶蛋白的活性的降低。

【0051】 當在本文中使用時，術語「分離的」或「純化的」是指實質上或基本上不含在本源狀態下通常與其相伴的組分的材料。純度和均質性通常使用分析化學技術例如聚丙烯醯胺凝膠電泳或高效液相色譜來決定。

【0052】 當在本文中使用時，所揭示的化合物的「可藥用形式」包括但不限於可藥用的鹽、酯、水合物、溶劑化物、異構體、前體藥物及其同位素標記的衍生物。在一個實施方式中，「可藥用形式」包括但不限於可藥用的鹽、酯、前體藥物及其同位素標記的衍生物。在某些實施方式中，「可藥用形式」包括但不限於可藥用的異構體和立體異構體、前體藥物及其同位素標記的衍生物。

【0053】 在某些實施方式中，所述可藥用形式是是可藥用鹽。當在本文中使用時，術語「可藥用鹽」是指那些在健全的醫學判斷的範圍內適合與物件的組織相接觸使用而沒

有過多毒性、刺激性、過敏性應答等，並與合理的利益/風險比相稱的鹽類。可藥用鹽在本領域中是公知的。例如，Berge等在*J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19中詳細描述了可藥用鹽。本文中提供的化合物的可藥用鹽包括源自於適合的無機和有機酸和城的鹽。可藥用的無毒性酸加成鹽的實例是與無機酸例如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或與有機酸例如乙酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸或通過使用本領域中使用的其他方法例如離子交換而形成的氨基的鹽。其他可藥用鹽包括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬氨酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、延胡索酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖醛酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽等。在某些實施方式中，可以從其衍生鹽的有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石

酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸等。

【0054】 所述鹽可以在所揭示的化合物的分離和純化期間原位製備，或分開地例如通過將母體化合物的遊離城或遊離酸分別與適合的城或酸反應來製備。源自於適合的城的可藥用鹽包括鹼金屬、鹼土金屬、銨和$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$鹽。代表性的鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁等。其他可藥用鹽在適當的時候包括使用平衡離子例如鹵素離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、短鏈烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的無毒性銨、季銨和胺陽離子。可以從其衍生鹽的有機城包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺包括天然存在的取代的胺、環狀胺、鹼性離子交換樹脂等，例如異丙胺、三甲胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在某些實施方式中，所述可藥用城加成鹽可以選自銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽和鎂鹽。

【0055】 在某些實施方式中，所述可藥用形式是「溶劑化物」（例如水合物）。當在本文中使用時，術語「溶劑化物」是指還包括通過非共價分子間力結合的化學計算量或非化學計算量的溶劑的化合物。所述溶劑化物可以是所揭示的化合物或其可藥用鹽的溶劑化物。當溶劑是水時，所述溶劑化物是「水合物」。可藥用的溶劑化物和水合物是絡合物，其例如可以包括1至約100、或1至約10、或1至約2、約3或約4個溶劑或水分子。應該理解，當在本文中

使用時，術語「化合物」涵蓋所述化合物和所述化合物的溶劑化物及其混合物。

【0056】 在某些實施方式中，所述可藥用形式是前體藥物。當在本文中使用時，術語「前體藥物」是指在體內轉化以產生所揭示的化合物或所述化合物的可藥用形式的化合物。前體藥物在給藥到物件時可以是無活性的，但在體內通過例如水解（例如在血液中水解）而轉變成有活性的化合物。在某些情況下，前體藥物與母體化合物相比具有改進的物理及/或遞送性質。前體藥物相對於母體化合物可以提高化合物在給藥到物件時的生物可利用性（例如通過允許在口服給藥後增強地吸收到血液中），或增強向感興趣的生物區室（例如腦或淋巴系統）的遞送。示例性的前體藥物包括相對於母體化合物來說具有增強的水溶性或通過腸道膜的主動運輸的所揭示的化合物的衍生物。

【0057】 所述前體藥物化合物通常在哺乳動物生物體中提供溶解性、組織相容性或延遲釋放的優點（參見例如Bundgard, H.，《前體藥物設計》（*Design of Prodrugs*）(1985), 第7-9, 21-24頁 (Elsevier, Amsterdam)）。前體藥物的討論提供在Higuchi, T.等，「作為新遞送系統的前體藥物」（Pro-drugs as Novel Delivery Systems），*A.C.S. Symposium Series*, 第14期，和《藥物設計中的生物可逆載體》(*Bioreversible Carriers in Drug Design*)，Edward B. Roche主編，American Pharmaceutical Association and

Pergamon Press, 1987中，兩者整體通過引用併入本文。

【0058】 前體藥物形式通常在哺乳動物生物體中提供溶解性、組織相容性或延遲釋放的優點。（參見Bundgard，《前體藥物設計》(Design of Prodrugs)，第7-9,21-24頁, Elsevier, Amsterdam 1985和Silverman，《藥物設計和藥物作用的有機化學》（The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action），第352-401頁, Academic Press, San Diego, Calif., 1992）。本領域中公知的前體藥物包括熟知的酸衍生物，例如通過母體酸與適合的醇的反應製備的酯類，通過母體酸化合物與胺的反應製備的醯胺類，鹼性基團反應以形成醯化的城衍生物等。其他前體藥物衍生物可以合併有本文中公開的其他特點以增強生物可利用性。因此，本領域技藝人士將會認識到，某些本案的具有遊離氨基、醯胺基、羥基或羧基的化合物可以被轉變成前體藥物。前體藥物包括具有共價鍵合到本文中公開的任何上述取代基的碳酸酯、氨基甲酸酯、醯胺或烷基酯組成部分的化合物。

【0059】 前體藥物的示例性優點包括但不限於它的物理性質例如與母體化合物相比增強的水溶性，用於在生理pH下的腸胃外給藥，或者它可以增強從消化道的吸收，或者它可以提高藥物穩定性以用於長期儲存。

【0060】 當在本文中使用時，術語「可藥用」賦形劑、載體或稀釋劑是指可藥用材料、組合物或媒體例如液體或固

體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包封材料，其參與將主題藥劑從一個器官或身體部分攜帶或運輸到另一個器官或身體部分。每種載體在與所述製劑的其他成分相容並且對患者無害的意義上必須是「可接受的」。可以充當可藥用載體的材料的一些實例包括：糖類，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；澱粉，例如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和纖維素乙酸酯；黃芪膠粉；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，例如可哥脂和栓劑用蠟；油類，例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；二醇類，例如丙二醇；多元醇，例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；酯類，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如氫氧化鎂和氫氧化鋁；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；及在藥物製劑中使用的其他無毒性相容物質。潤濕劑、乳化劑和潤滑劑例如月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂和聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物，以及著色劑、脫模劑、包衣劑、甜味劑、調味劑和增香劑、防腐劑和抗氧化劑，也可以存在於所述組合物中。

【0061】 當在本文中使用時，術語「物件」是指作為特定治療的接受者的任何動物（例如哺乳動物），包括但不限於人類、非人類靈長動物、齧齒動物等。設想了對其進行給藥的物件包括但不限於人類（例如任何年齡組的男性或女性，例如兒科對象（例如嬰兒、兒童、青少年）和成年對象（例如年輕成人、中年成人或老年成人））及/或其他

非人類動物例如非人類哺乳動物（例如靈長動物（例如食蟹猴、恒河猴）；商業上相關的哺乳動物例如牛、豬、馬、綿羊、山羊、貓及/或狗）、齧齒動物（例如大鼠及/或小鼠））等。在某些實施方式中，所述非人類動物是哺乳動物。所述非人類動物可以是處於任何發育階段的雄性或雌性。非人類動物可以轉基因動物。通常，術語「物件」和「患者」在本文中可互換用於指稱人類物件。

【0062】 當在本文中使用時，術語「治療」疾病或障礙是指在病症發生之前或之後減輕、延遲或改善這種病症的方法。治療可以針對疾病的一或多個效應或症狀及/或基礎病理。治療可以是任何減輕，並且可以是但不限於所述疾病或疾病症狀的完全消除。因此，治療是指在損傷、疾病、病理或病症的療法或改善中的任何成功跡象，包括任何客觀或主觀參數例如消除，緩解，症狀的減弱或使所述損傷、病理或病症更加可以被患者耐受，惡化或衰退的速率減緩，使變性的終點造成的衰弱減少，改善患者的身體或精神健康。症狀的治療或改善可以基於客觀或主觀參數，例如身體檢查、神經精神檢查及/或精神評估的結果。當通過任何標準技術測量時，與等同的未治療對照相比，這種減輕或改善的程度可以是至少5%、10%、20%、40%、50%、60%、80%、90%、95%或100%。

【0063】 治療方法包括向物件給藥治療有效量的本文描述的化合物。所述給藥步驟可以是單次給藥，或者可以包括一系列給藥。治療時間長度取決於各種不同因素，例如病

症的嚴重性、患者的年齡、化合物的濃度、在治療中使用的組合物的活性或其組合。還應該認識到，用於治療的藥劑的有效劑量在特定治療方式的程序中可能提高或降低。劑量的變化可能起作用，並通過本領域中已知的標準診斷測定法變得顯而易見。在某些情況下，可能需要長期給藥。例如，所述組合物可以以足以治療患者的量和持續時間給藥到所述對象。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0064】 本發明是基於出人意料地發現了新的選擇性強效化合物，它們是口服及/或局部可利用的及/或適合於胃腸（GI）道局限性給藥。本文中揭示一系列新的JAK抑制劑，它們已被設計成潛在地適合於（I）口服給藥或（II）GI及/或皮膚局部使用。對於被設計用於口服給藥的化合物來說，它們對於JAK2來說是強效的並具有超過其他JAK激酶的選擇性以及良好的整體藥物特性。對於潛在適合於GI限制性或皮膚局部使用的化合物來說，它們被設計成顯示出強的泛JAK活性，包括JAK1及/或TYK2。具體來說，這些化合物被設計成顯示出極少的口服吸收以限制系統性暴露，但在作用位點處特別是胃腸中顯示出高暴露。

【0065】 Janus激酶的抑制將不可避免地抑制免疫功能，並可能增加細菌和病毒兩種感染的風險。通過對於GI局限性化合物來說將JAK抑制限制到GI道或對於被設計用於在皮膚上外用的化合物來說限制到局部，可大大降低或消除所述化合物的系統性暴露，從而保留免疫功能。在其中JAK2是癌症的驅動者並且JAK2抑制是適合的治療方法的腫瘤學適應症中，JAK2選擇性抑制劑保留了不依賴於JAK2信號傳導的免疫功能。

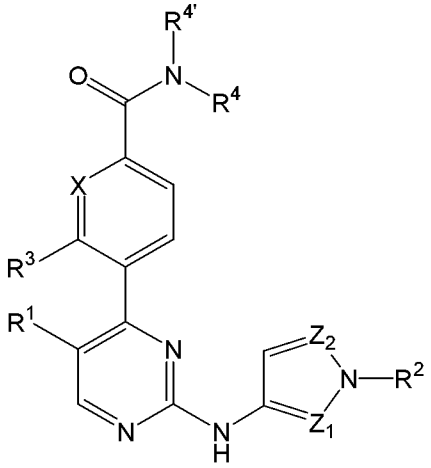
【0066】 本發明的精選化合物適合於口服給藥對抗癌症。這些化合物被設計成針對JAK2顯示出良好效能，並具有良好的口服吸收和良好的體內穩定性。此外，化合物可能對其他JAK激酶（例如JAK1）具有選擇性。

【0067】 本發明的精選化合物適用於治療GI疾病，在口服給藥後具有有限的系統性暴露。這些化合物對JAK激酶(例如JAK1、TYK2和JAK2）具有良好效能，並且通過受限的吸收在作用位元點處顯示出較高暴露。

【0068】 本發明的精選化合物適用於局部皮膚給藥。這些化合物對JAK激酶（例如JAK1、TYK2和JAK2）顯示出良好效能，具有受限的系統性暴露並且在真皮/表皮中以及因此在皮膚中的作用位點處具有較高暴露。

【0069】 本發明還提供了這些化合物的藥物組合物及其製備和使用方法。本文公開的JAK抑制劑表現出優異的效能特徵，同時享有適合於目標適應症的有利的藥代動力學特徵和藥物性質。

【0070】 一方面，本發明總的來說涉及一種具有結構式(I)的化合物或其可藥用形式或同位素衍生物：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R’、鹵素（例如Cl、F）、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是氫、鹵素（例如Cl、F）、CN、C_1-C_6（例如C_1-C_3）未取代或取代的烷基或OR’；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{16}（例如C_1-C_6、C_7-C_{16}）脂族基團（例如直鏈或環狀的），其中所述脂族基團任選地被鹵素（例如Cl、F）、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；

R^3是R’、鹵素（例如Cl、F）或CN；

R^4和$R^{4'}$之每一者獨立地選自氫和任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{12}（例如C_1-C_6、C_7-C_{12}）脂族基團，並且R^4和$R^{4'}$可以一起形成具有0至3個選自O、N和S的雜原子的3至7元（例如3或4元）環，並且其中R^4和$R^{4'}$之每一者任選地被CN、CF_3或OR'取代；前提是如果R^4和$R^{4'}$中的一者是氫，則另一者不是氫；並且

R和R'之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}（例如C_1-C_6、C_7-C_{12}）未取代或取代的烷基（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）。

【0071】 在某些實施方式中，

X是CR^x，其中R^x是R'、鹵素（例如Cl、F）、CN或OR'；

Z_1是CR'並且Z_2是N；

R^1是鹵素（例如Cl、F）、CN、C_1-C_6（例如C_1-C_3）未取代或取代的烷基或OR'；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{16}（例如C_1-C_6、C_7-C_{16}）脂族基團（例如直鏈或環狀的），其中所述脂族基團任選地被鹵素（例如Cl、F）、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基中的一者或多者取代，其中所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR'或NRR'取代；

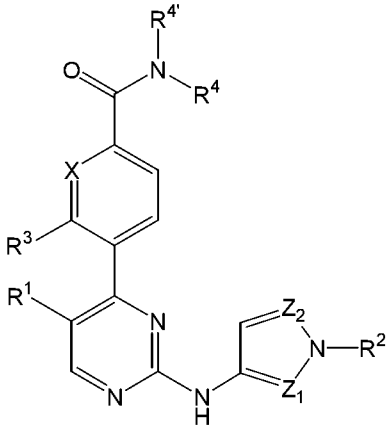
R^3是R'、鹵素（例如Cl、F）或CN；

R^4和$R^{4'}$之每一者獨立地選自氫和任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{12}（例如C_1-C_6、C_7-C_{12}）

脂族基團，並且R^4和$R^{4'}$可以一起形成具有0至3個選自O、N和S的雜原子的3至7元（例如3或4元）環，並且其中R^4和$R^{4'}$之每一者任選地被CN、CF_3或OR’取代；前提是如果R^4和$R^{4'}$中的一者是氫，則另一者不是氫；並且

R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}（例如C_1-C_6、C_7-C_{12}）未取代或取代的烷基（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）。

【0072】 另一方面，本發明總的來說涉及一種具有結構式(I)的化合物或其可藥用形式或同位素衍生物：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R’、鹵素（例如Cl、F）、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是Cl；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{16}（例如C_1-C_6、C_7-C_{16}）脂族基團（例如直鏈或

環狀的），其中所述脂族基團任選地被鹵素（例如Cl、F）、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；

R^3是R’、鹵素（例如Cl、F）或CN；

$R^{4'}$是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基；

R^4是-CHR”-R^5，其中R”是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素（例如Cl、F）、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；並且

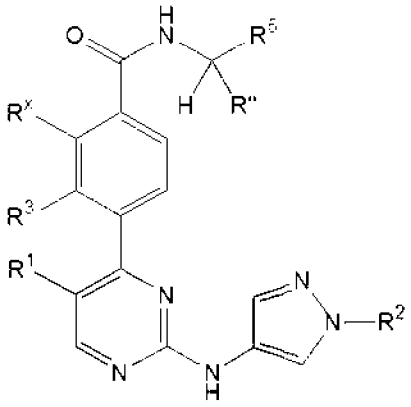
R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}（例如C_1-C_6、C_7-C_{12}）未取代或取代的烷基（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）。

【0073】 在某些實施方式中，X是CR^x。

【0074】 在某些實施方式中，X是N。

【0075】 在某些實施方式中，R^x是H。

【0076】 在某些實施方式中，$R^{4'}$是H，X是CR^x，Z_1是CH並且Z_2是N，所述化合物具有結構式(II)：



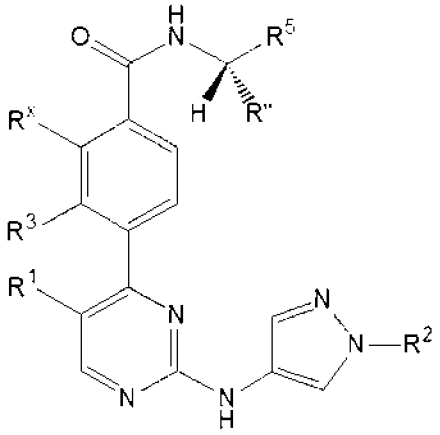
(II)

【0077】 在某些實施方式中，R^x是氫、鹵素(例如Cl、F)、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基或烷氧基。

【0078】 在某些實施方式中，R^3是H。

【0079】 在某些實施方式中，R^3是F、CH_3或Cl。

【0080】 在某些實施方式中，X是CR^x，$R^{4'}$是H，Z_1是CH並且Z_2是N，所述化合物具有結構式(III)：



(III)

【0081】 在某些實施方式中，R^x是H，$R^{''}$是CH_3，R^3是H並且R^5是CN。

【0082】 在某些實施方式中，R^2是其中0至2個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替並任選地被CN或CF_3

基團取代的C_1-C_6（例如C_1-C_3）脂族（例如直鏈或環狀的）基團。

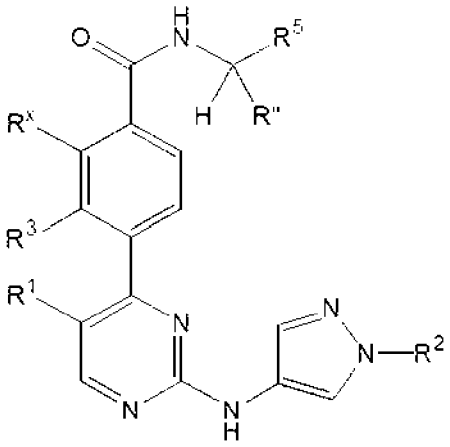
【0083】 在某些實施方式中，R^2是其中0至3個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替並任選地被CN或CF_3基團取代的C_7-C_{16}脂族基團（例如直鏈或環狀的）。

【0084】 在某些實施方式中，R^2包含其中0至8個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替並任選地被CN或CF_3基團取代的C_3-C_{16}環烷基。

【0085】 在某些實施方式中，R^2包含C_3-C_6環烷基。

【0086】 在某些實施方式中，R^2是環丙基。

【0087】 在某些實施方式中，所述化合物具有(II)的結構式：



(II)

其中

R^2是C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基；

R^3是R’；

R^5包含CN；

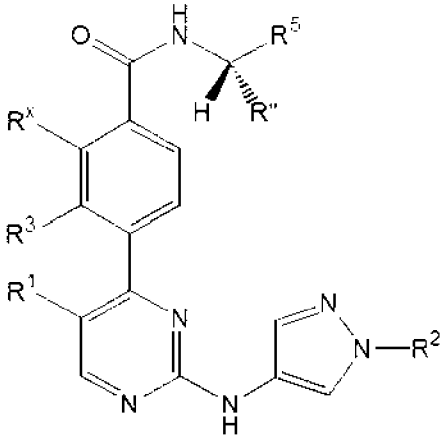
R^x是R’、鹵素（例如Cl、F）、CN或OR’；

R’是氫或C_1-C_{12}（例如C_1-C_6、C_7-C_{12}）未取代或取代的烷基（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）；並且

R”是H、C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基，

或其可藥用形式或同位素衍生物。

【0088】 在某些實施方式中，R”採取*S*-構型，並且所述化合物具有結構式(III)：



(III)

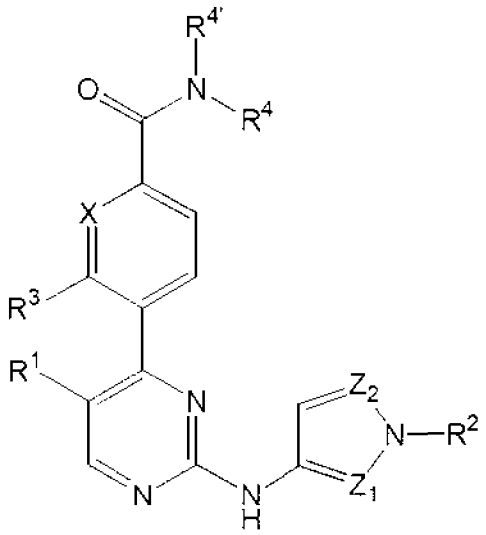
【0089】 在某些實施方式中，R”是甲基。

【0090】 在某些實施方式中，R^x是H，R^3是H並且R^5是CN。

【0091】 在某些實施方式中，R^2包含C_3-C_6環烷基。

【0092】 在某些實施方式中，R^2是環丙基。

【0093】 另一方面，本發明總的來說涉及一種具有結構式(I)的化合物或其可藥用形式或同位素衍生物：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R’、鹵素（例如Cl、F）、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是CH_3；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{16}（例如C_1-C_6、C_7-C_{16}）脂族基團（例如直鏈或環狀的），其中所述脂族基團被CN、CONRR”或NRCOR’中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；

R^3是R’、鹵素（例如Cl、F）或CN；

$R^{4'}$是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基；

R^4是-CHR”-R^5，其中R”是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，

其中所述脂族基團任選地被鹵素（例如Cl、F）、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；並且R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}（例如C_1-C_6、C_7-C_{12}）未取代或取代的烷基（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）。

【0094】 在某些實施方式中，X是N。

【0095】 在某些實施方式中，X是CR^x。

【0096】 在某些實施方式中，R^x是H。

【0097】 在某些實施方式中，R^2是被CN基團取代的C_1-C_6（例如C_1-C_3）脂族基團。

【0098】 在某些實施方式中，R^2是被CN基團取代的C_1-C_3烷基。

【0099】 在某些實施方式中，R^2是CH_2CN。

【0100】 在某些實施方式中，$R^{4'}$是H。

【0101】 在某些實施方式中，R^4是-CH_2R^5，其中R^5包含CN或CF_3。

【0102】 在某些實施方式中，R^5是CN。

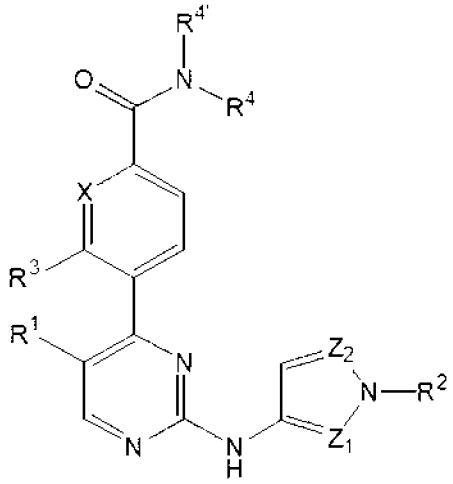
【0103】 在某些實施方式中，R^3是H。

【0104】 在某些實施方式中，Z_1是CH並且Z_2是N。

【0105】 在某些實施方式中，R^2是CH_2CN，R^3是H，$R^{4'}$是H，X是CR^x，其中R^x是H，Z_1是CH和Z_2是N。

【0106】 在某些實施方式中，R^4是-CH_2CN。

【0107】 另一方面，本發明總的來說涉及一種具有結構式(I)的化合物或其可藥用形式或同位素衍生物：



(I)

其中

X是N或CR^{x}，其中R^{x}是R’、鹵素（例如Cl、F）、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^{1}是CH_3；

R^{2}是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_3-C_{16}脂族基團（例如直鏈或環狀的），其中所述脂族基團被0-4個C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基取代；

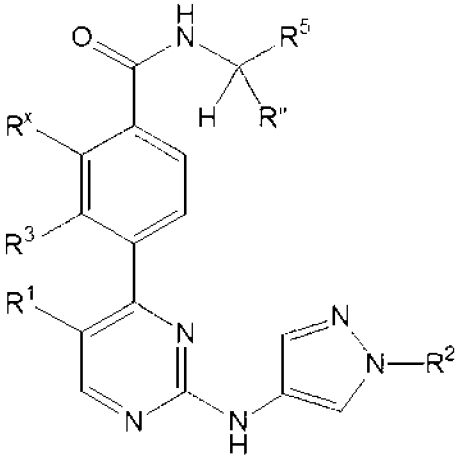
R^{3}是R’、鹵素（例如Cl、F）或CN；

R$^{4’}$是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基；

R^{4}是-CHR”-R^{5}，其中R”是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基，並且R^{5}是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素（例如Cl、F）、OR’、

NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；並且R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}（例如C_1-C_6、C_7-C_{12}）未取代或取代的烷基（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）。

【0108】 在某些實施方式中，$R^{4'}$是H，X是CR^x，Z_1是CH並且Z_2是N，並且所述化合物具有結構式(II)：



。

(II)

【0109】 在某些實施方式中，X是CR^x，其中R^x是氫、鹵素（例如Cl、F）、C_1-C_6（例如C_1-C_3）未取代或取代的烷基或烷氧基。

【0110】 在某些實施方式中，R^x是H。

【0111】 在某些實施方式中，X是N。

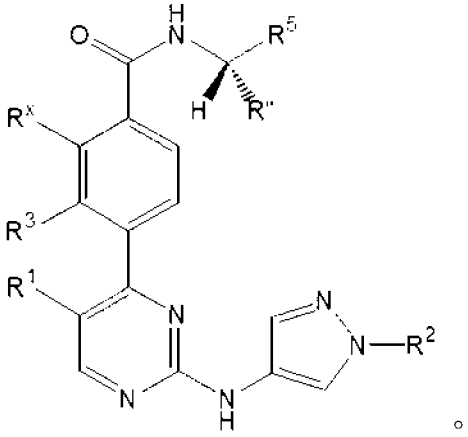
【0112】 在某些實施方式中，R^3是H。

【0113】 在某些實施方式中，R^3是F、CH_3或Cl。

【0114】 在某些實施方式中，Z_1是CH並且Z_2是N。

【0115】 在某些實施方式中，R”是H並且R^5是CN。

【0116】 在某些實施方式中，X是CR^x，R^3是H，$R^{4'}$是H，Z_1是CH並且Z_2是N，並且所述化合物具有結構式(III)：



。

(III)

【0117】 在某些實施方式中，R”是CH_3並且R^5是CN。

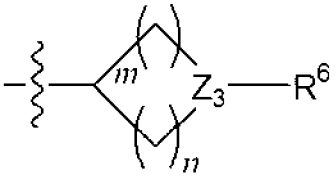
【0118】 在某些實施方式中，R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_5-C_7脂族基團（例如直鏈或環狀的），其中所述脂族基團被兩個或更多個C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基取代。

【0119】 在某些實施方式中，R^2是包含O的6元環狀脂族基團，其中所述脂族基團被兩個或更多個C_1-C_3烷基取代。

【0120】 在某些實施方式中，R^2是包含O的6元環狀脂族基團，其中所述脂族基團被兩個或更多個甲基取代。

【0121】 在某些實施方式中，R^2是包含O的6元環狀脂族基團，其中所述脂族基團被四個甲基取代。

【0122】 在某些實施方式中，R^2是：



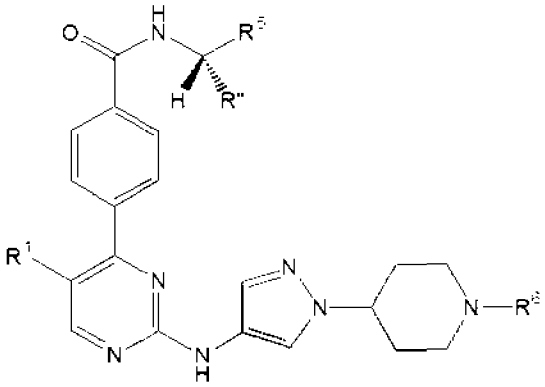
其中

Z_3是N、CH或O，其中當Z_3是O時，R^6不存在；

*m*和*n*之每一者獨立地是0、1、2、3或4；前提是*m*和*n*兩者不同時為0，並且

R^6是C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基、CN、鹵素（例如Cl、F）或C(O)R^7，其中R^7是C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基；前提是當Z_3是N時，R_6不是CN或鹵素。

【0123】 在某些實施方式中，所述化合物具有結構式(IV)：



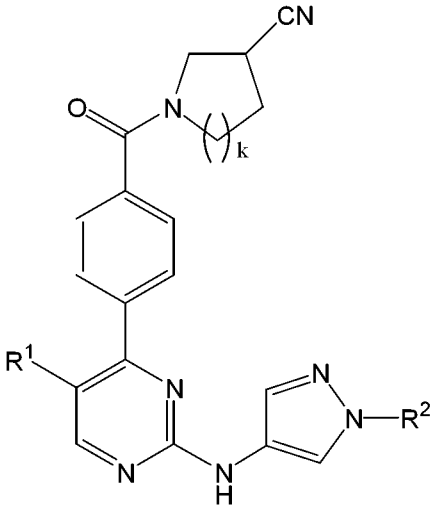
(IV)

其中R^x是H，R^3 = H，R”是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基，R^6是C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基或C(O)R^7，其中R^7是C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團（例如直鏈或環狀的），其中所述脂族基團任選地被鹵素（例如Cl、F）、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代。

【0124】 在某些實施方式中，R^2是R^8-CN，其中R^8是$(CH_2)_m$，其中*m*是1、2、3、4、5或6。

【0125】 在某些實施方式中，*m*是1。

【0126】 在其中R^4和$R^{4'}$一起形成3至7元（例如3或4元）環的(I)的某些實施方式中，所述化合物具有結構式(V)：



(V)

其中*k*是0、1、2或3。

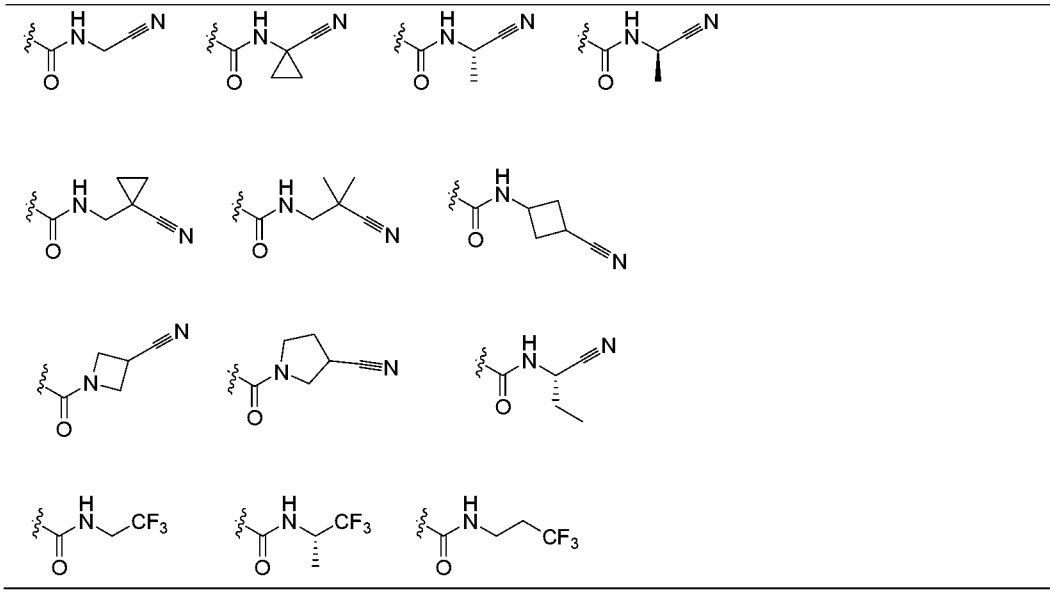
【0127】 在(V)的某些實施方式中，*k*是0或1。

【0128】 在(V)的某些實施方式中，R^1是H。

【0129】 在(V)的某些實施方式中，R^1是F、CH_3或Cl。

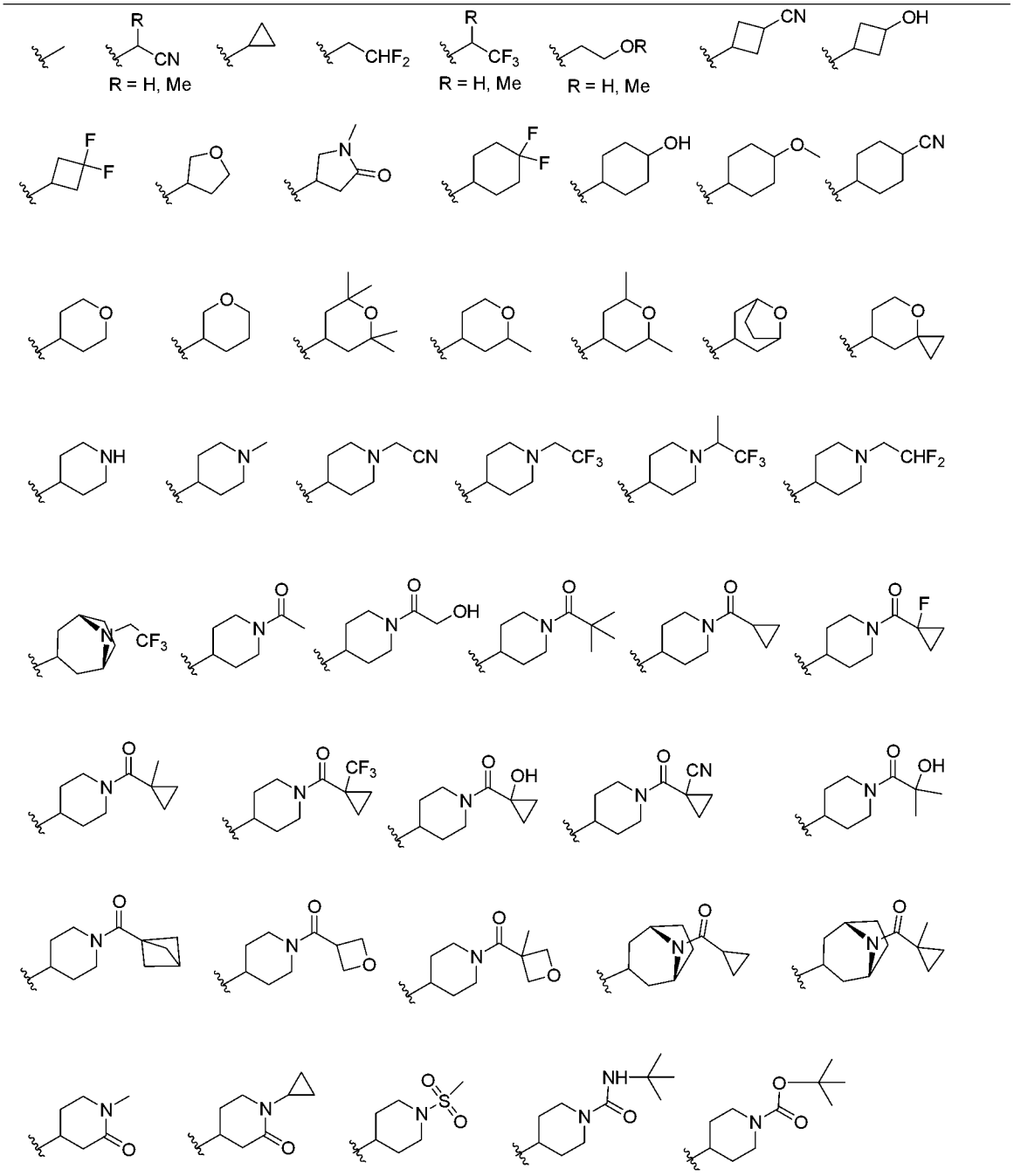
【0130】 化合物(I)的醯胺（即-C(=O)N$R^4R^{4'}$）組成部分的非限制性實例的名單提供在表1中。

表1



【0131】 化合物(I)的R^2的非限制性實例的名單提供在表2中。

表2



【0132】 根據本發明的化合物的非限制性實例包括：

(S)-4-(5-氯-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺

4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺

(S)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺

(S)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺-2,3,5,6-d4

(S)-4-(5-氯-2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺

(S)-4-(5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺4-甲基苯磺酸鹽

(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺

(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺

(S)-4-(5-氯-2-((1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺

4-(5-氯-2-((1-(1-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺

(S)-4-(5-氯-2-((1-(1-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺

4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺

(S)-4-(5-氯-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺

(S)-4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺

(S)-4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺

4-(5-氯-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺

(S)-4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺

(S)-4-(5-氯-2-((1-(呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺

(S)-4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺。

【0133】 根據本發明的化合物的非限制性實例包括：

(S)-N-(1-氰基丁基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(氰基(環丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(反-2,6-二甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-二甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-二甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(氰基(環丙基)甲基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基丁基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-((1-氰基環丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-(2-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-新戊醯基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-甲基環丙烷羰基)呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(2-羥基乙醯基)呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺

4-(2-((1-(反-4-氰基環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-((S)-1-氰基乙基)苯甲醯胺

N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-((S*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-((R*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

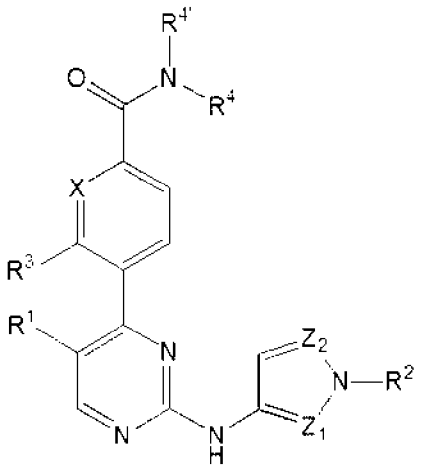
(S)-4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺

N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-((R*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺

N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-((S*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺。

【0134】 另一方面，本發明總的來說涉及一種藥物組合物，其包含在哺乳動物包括人類中有效治療或減輕一或多個疾病或障礙的本文中公開的化合物以及可藥用賦形劑、載體或稀釋劑。

【0135】 另一方面，本發明總的來說涉及一種藥物組合物，其包含在哺乳動物包括人類中有效治療或減輕一或多個疾病或障礙的量的具有(I)的結構式的化合物或其可藥用形式或同位素衍生物，以及可藥用賦形劑、載體或稀釋劑：



(I)

其中

X是N或CR^{x}，其中R^{x}是R’、鹵素（例如Cl、F）、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^{1}是Cl；

R^{2}是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{16}（例如C_1-C_6、C_7-C_{16}）脂族基團（例如直鏈或環狀的），其中所述脂族基團任選地被鹵素（例如Cl、F）、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；

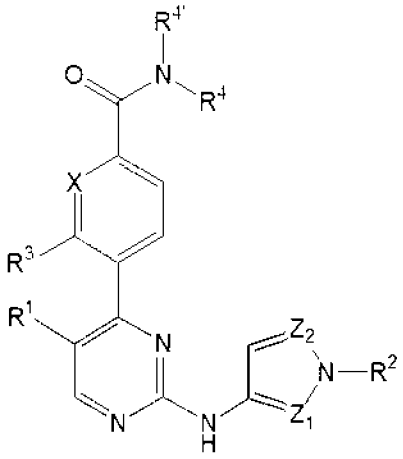
R^{3}是R’、鹵素（例如Cl、F）或CN；

R^{4}’是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基；

R^{4}是-CHR”-R^{5}，其中R”是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基，並且R^{5}是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被

一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素（例如Cl、F）、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；並且R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}（例如C_1-C_6、C_7-C_{12}）未取代或取代的烷基（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）。

【0136】 另一方面，本發明總的來說涉及一種藥物組合物，其包含在哺乳動物包括人類中有效治療或減輕一或多個疾病或障礙的量的具有(I)的結構式的化合物或其可藥用形式或同位素衍生物，以及可藥用賦形劑、載體或稀釋劑：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R’、鹵素（例如Cl、F）、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是CH_3；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{16}（例如C_1-C_6、C_7-C_{16}）脂族基團（例如直鏈或環狀的），其中所述脂族基團被CN、CONRR’或NRCOR’中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；

R^3是R’、鹵素（例如Cl、F）或CN；

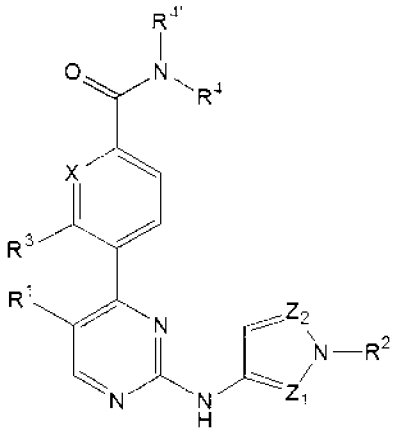
$R^{4'}$是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基；

R^4是-CHR”-R^5，其中R”是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素（例如Cl、F）、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；並且

R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}（例如C_1-C_6、C_7-C_{12}）未取代或取代的烷基（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）。

【0137】 另一方面，本發明總的來說涉及一種藥物組合物，其包含在哺乳動物包括人類中有效治療或減輕一或多個疾病或障礙的量的具有(I)的結構式的化合物或其可藥

用形式或同位素衍生物，以及可藥用賦形劑、載體或稀釋劑：



(I)

其中

X是N或CR^{x}，其中R^{x}是R’、鹵素（例如Cl、F）、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^{1}是CH_3；

R^{2}是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_3-C_{16}脂族基團（例如直鏈或環狀的），其中所述脂族基團被0至4個C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基取代；

R^{3}是R’、鹵素（例如Cl、F）或CN；

R$^{4'}$是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基；

R^{4}是-CHR”-R^{5}，其中R”是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基，並且R^{5}是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素（例如Cl、F）、OR’、

NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；並且R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}（例如C_1-C_6、C_7-C_{12}）未取代或取代的烷基（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）。

【0138】 在某些實施方式中，本發明的藥物組合物適合於口服給藥。

【0139】 在某些實施方式中，本發明的藥物組合物使用局部給藥。

【0140】 在某些實施方式中，本發明的藥物組合物適合於GI局限性給藥。

【0141】 在某些實施方式中，本發明的藥物組合物可用於治療或減輕一或多個炎性疾病、免疫介導性疾病和癌症或相關疾病或障礙。

【0142】 在某些實施方式中，所述適合於治療的疾病或障礙是炎性疾病。

【0143】 在某些實施方式中，所述適合於治療的疾病或障礙是免疫介導性疾病。

【0144】 在某些實施方式中，所述適合於治療的疾病或障礙是癌症。

【0145】 在某些實施方式中，所述適合於治療的疾病或障礙選自炎性腸病、銀屑病、白癜風、特應性皮炎、系統性紅斑狼瘡、哮喘、糖尿病性腎病、慢性髓性白血病（CML）、

原發性血小板增多症（ET）、真性紅細胞增多症（PV）、骨髓纖維化（MF）、乳腺癌和卵巢癌。

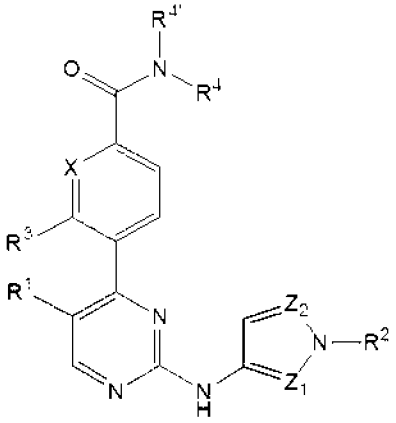
【0146】 另一方面，本發明總的來說涉及一種單位劑型，其包含本文中公開的藥物組合物。

【0147】 在某些實施方式中，所述單位劑型採取片劑的形式。

【0148】 在某些實施方式中，所述單位劑型採取膠囊的形式。

【0149】 在某些實施方式中，所述單位劑型採取外用劑型的形式。

【0150】 另一方面，本發明總的來說涉及一種治療或減輕疾病或障礙的方法，所述方法包括：向需要的物件給藥一種藥物組合物，所述藥物組合物包含在哺乳動物包括人類中有效治療、預防或減輕一或多個炎性疾病、免疫介導性疾病、癌症或其相關疾病或障礙的具有(I)的結構式的化合物或其可藥用形式或同位素衍生物，以及可藥用賦形劑、載體或稀釋劑：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R’、鹵素（例如Cl、F）、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是Cl；

R^2是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{16}（例如C_1-C_6、C_7-C_{16}）脂族基團（例如直鏈或環狀的），其中所述脂族基團任選地被鹵素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；

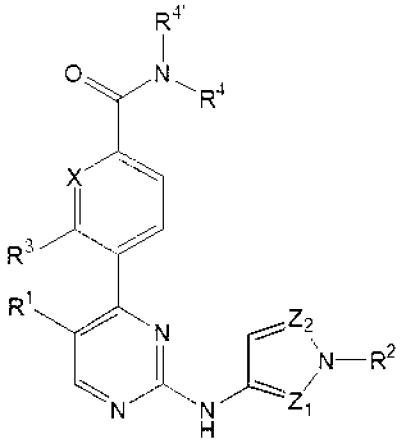
R^3是R’、鹵素（例如Cl、F）或CN；

$R^{4'}$是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基；

R^4是-CHR”-R^5，其中R”是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素（例如Cl、F）、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；並且

R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}（例如C_1-C_6、C_7-C_{12}）未取代或取代的烷基（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）。

【0151】 另一方面，本發明總的來說涉及一種治療或減輕疾病或障礙的方法，所述方法包括：向需要的物件給藥一種藥物組合物，所述藥物組合物包含在哺乳動物包括人類中有效治療、預防或減輕一或多個炎性疾病、免疫介導性疾病、癌症或其相關疾病或障礙的具有(I)的結構式的化合物或其可藥用形式或同位素衍生物，以及可藥用賦形劑、載體或稀釋劑：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^{x}是R’、鹵素（例如Cl、F）、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^{1}是CH_3；

R^{2}是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_1-C_{16}（例如C_1-C_6、C_7-C_{16}）脂族基團（例如直鏈或環狀的），其中所述脂族基團被CN、CONRR’或NRCOR’

中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；

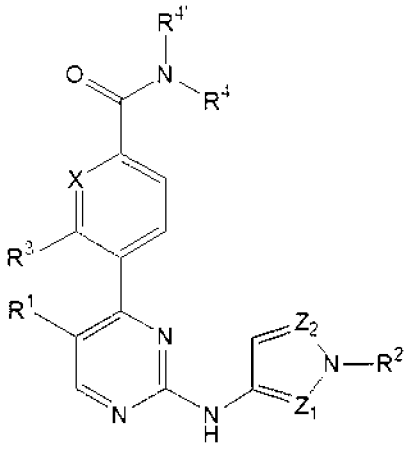
R^3是R’、鹵素（例如Cl、F）或CN；

$R^{4'}$是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基；

R^4是-CHR”-R^5，其中R”是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基，並且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素（例如Cl、F）、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；並且

R和R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_{12}（例如C_1-C_6、C_7-C_{12}）未取代或取代的烷基（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）。

【0152】 另一方面，本發明總的來說涉及一種治療或減輕疾病或障礙的方法，所述方法包括：向需要的物件給藥一種藥物組合物，所述藥物組合物包含在哺乳動物包括人類中有效治療、預防或減輕一或多個炎性疾病、免疫介導性疾病、癌症或其相關疾病或障礙的具有(I)的結構式的化合物或其可藥用形式或同位素衍生物，以及可藥用賦形劑、載體或稀釋劑：



(I)

其中

X是N或CR^{x}，其中R^{x}是R’、鹵素（例如Cl、F）、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^{1}是CH_3；

R^{2}是任選地包含一或多個選自N、O和S的雜原子的C_3-C_{16}脂族基團（例如直鏈或環狀的），其中所述脂族基團被0-4個C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基取代；

R^{3}是R’、鹵素（例如Cl、F）或CN；

R$^{4’}$是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基；

R^{4}是-CHR”-R^{5}，其中R”是H或C_1-C_6（例如C_1-C_3）烷基，並且R^{5}是CN、CF_3、OR’或其中0至4個碳原子被一或多個選自N、O和S的雜原子代替的C_1-C_{11}脂族基團，其中所述脂族基團任選地被鹵素（例如Cl、F）、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6（例如C_1-C_3）

烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者進而任選地被F（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）、OR’或NRR’取代；並且每個R和R’獨立地是氫或C_1-C_{12}（例如C_1-C_6、C_7-C_{12}）未取代或取代的烷基（例如CH_2F、CHF_2或CF_3）。

【0153】 在某些實施方式中，本發明總的來說涉及一種治療或減輕疾病或障礙的方法，所述方法包括向需要的物件給藥包含本文中公開的化合物的藥物組合物，其中所述疾病或障礙是一或多個炎性疾病、免疫介導性疾病和癌症或相關疾病或障礙。

【0154】 在某些實施方式中，所述疾病或障礙是炎性疾病。

【0155】 在某些實施方式中，所述疾病或障礙是免疫介導性疾病。

【0156】 在某些實施方式中，所述疾病或障礙是癌症。

【0157】 在某些實施方式中，所述疾病或障礙選自炎性腸病、銀屑病、白癜風、特應性皮炎、系統性紅斑狼瘡、哮喘、糖尿病性腎病、慢性髓性白血病（CML）、原發性血小板增多症（ET）、真性紅細胞增多症（PV）、骨髓纖維化（MF）、乳腺癌和卵巢癌。

【0158】 在某些實施方式中，給藥是通過口服給藥。

【0159】 在某些實施方式中，給藥是通過局部給藥。

【0160】 在某些實施方式中，給藥是通過GI局限性給藥。

【0161】 另一方面，本發明總的來說涉及本文中公開的化合物和可藥用賦形劑、載體或稀釋劑用於製備治療疾病或障礙的藥物的用途。

【0162】 在某些實施方式中，所述疾病或障礙是一或多個炎性疾病、免疫介導性疾病和癌症。

【0163】 在某些實施方式中，所述疾病或障礙是炎性疾病。

【0164】 在某些實施方式中，所述疾病或障礙是免疫介導性疾病。

【0165】 在某些實施方式中，所述疾病或障礙是癌症。

【0166】 在某些實施方式中，所述藥物用於口服給藥。

【0167】 在某些實施方式中，所述藥物用於局部給藥。

【0168】 在某些實施方式中，所述藥物用於GI局限性給藥。

【0169】 本發明的化合物的非限制性實例的名單提供在表3中。精選化合物的某些示例性資料提供在表4中。

【0170】 正如本文中討論的，本發明中設想了具有一或多個（例如1、2、4、5、6、7、8、9、10個等）被氘原子代替的氫原子的同位素衍生物化合物。

【0171】 術語「炎性疾病」是指以異常的炎性例如與對照例如未患疾病的健康人相比提高的炎性水平為特徵的疾病或病症。可以使用本文中描述的化合物、藥物組合物或方法治療的炎性疾病的實例包括自體免疫疾病、創傷性腦損傷、關節炎、類風濕性關節炎、銀屑病性關節炎、幼年特發性關節炎、多發性硬化症、系統性紅斑狼瘡（SLE）、重症肌無力、幼年起病型糖尿病、1型糖尿病、格林-巴厘綜合征、橋本氏腦炎、橋本氏甲狀腺炎、強直性脊柱炎、銀屑病、乾燥綜合征、血管炎、血管球性腎炎、自身抗擾

性甲狀腺炎、白塞氏病、克羅恩病、潰瘍性結腸炎、大皰性類天皰瘡、結節病、魚鱗癬、格雷夫斯眼病、炎性腸病、阿狄森氏病、白癜風、哮喘、過敏性哮喘、尋常痤瘡、乳糜瀉、慢性前列腺炎、炎性腸病、盆腔炎性疾病、再灌注損傷、缺血性再灌注損傷、中風、結節病、移植排斥、間質性膀胱炎、動脈粥樣硬化、硬皮病和特應性皮炎。這些病症常常與其他疾病、障礙和病症不可避免地交錯在一起。可以例如由炎性細胞因數引起的炎性相關疾病、障礙和病症的非限制性名單包括關節炎、腎衰竭、狼瘡、哮喘、銀屑病、結腸炎、胰腺炎、過敏症、纖維化、手術併發症（例如炎性細胞因數阻止癒合的情況）、貧血和纖維肌痛。可能與慢性炎症相關的其他疾病和障礙包括阿茲海默氏病、充血性心力衰竭、中風、主動脈瓣狹窄、動脈硬化症、骨質疏鬆症、帕金森氏病、感染、炎性腸病（IBD）、過敏性接觸性皮炎和其他濕疹、系統性硬化症、移植和多發性硬化症。本案的化合物可能對其特別有效（由於例如當前療法的限制）的某些上述疾病、障礙和病症在下文中更詳細描述。

【0172】 術語「自身抗擾性疾病」是指其中物件的免疫系統對在健康物件中正常情況下不引發免疫應答的物質具有異常的免疫應答的疾病或病症。可以使用本文中描述的化合物、藥物組合物或方法治療的自體免疫疾病的實例包括尋常痤瘡、急性彌漫性腦脊髓炎、急性壞死性出血性白質腦炎、阿狄森氏病、γ-球蛋白血症、Aicardi-Goutières

綜合征（AGS）、斑禿、全禿、澱粉樣變性、強直性脊柱炎、抗-GBM/抗-TBM腎炎、抗磷脂綜合征、自體抗擾性血管性水腫、自體抗擾性再生障礙性貧血、自體抗擾性自主神經異常、自體抗擾性肝炎、自體抗擾性高脂血症、自體抗擾性免疫缺陷、自體抗擾性內耳疾病、自體抗擾性心肌炎、自體抗擾性卵巢炎、自體抗擾性胰腺炎、自體抗擾性視網膜病、自體抗擾性血小板減少性紫癜、自體抗擾性甲狀腺疾病、自體抗擾性蕁麻疹、軸突或神經元神經病、巴婁病、白塞氏病、大皰性類天皰瘡、心肌病、Castleman病、乳糜瀉、查加斯病、伴有脂肪代謝障礙和體溫升高的慢性非典型嗜中性皮炎（CANDLE）、慢性活動性肝炎、慢性疲勞綜合征、慢性炎性脫髓鞘性多發性神經病、慢性復發性多灶性骨髓炎、Churg-Strauss綜合征、瘢痕性類天皰瘡/良性粘膜類天皰瘡、克羅恩病、Cogans綜合征、冷凝集素病、先天性心臟傳導阻滯、柯薩奇病毒性心肌炎、CREST病、庫欣氏症、脫髓鞘神經病、抑鬱症、皰疹樣皮炎、皮肌炎、Devic's病（視神經脊髓炎）、盤狀狼瘡、德雷斯勒綜合征、幹眼綜合征DES（乾燥性角膜結膜炎）、子宮內膜異位症、嗜酸細胞性食管炎、嗜酸細胞性筋膜炎、結節性紅斑、原發性混合性冷球蛋白血症、實驗性過敏性腦脊髓炎、伊文思綜合征、纖維肌痛、纖維化肺泡炎、巨細胞性動脈炎（顳動脈炎）、巨細胞性心肌炎、腎小球腎炎、肺出血腎炎綜合征、肉芽腫性多血管炎、移植物抗宿主病（GVDH）、格雷夫斯病、格林-巴厘綜合征、橋本氏

腦炎、橋本氏甲狀腺炎、溶血性貧血、亨-舍二氏紫癜、妊娠皰疹、化膿性汗腺炎、低血球蛋白血症、特發性血小板減少性紫癜、IgA腎病、IgG4相關性硬化症、炎性腸病（IBD）、免疫調節性脂蛋白、包涵體肌炎、間質性膀胱炎、幼年型關節炎、幼年型糖尿病（1型糖尿病）、幼年型皮肌炎（JDM）、幼年型肌炎、川崎綜合征、Lambert-Eaton綜合征、白細胞碎裂性血管炎、扁平苔蘚、硬化性苔癬、木樣結膜炎、線性IgA病、狼瘡、慢性萊姆病、美尼爾氏病、顯微鏡下型多血管炎、混合性結締組織病、蠶蝕性角膜潰瘍、Mucha-Habermann病、多發性硬化症（MS）、重症肌無力、肌炎、嗜睡症、視神經脊髓炎、嗜中性粒細胞減少症、眼部疤痕性類天皰瘡、視神經炎、回紋型風濕症、與鏈球菌相關的兒童自身抗擾性神經精神疾病、副腫瘤性小腦變性、陣發性睡眠性血紅蛋白尿症p、Parry Romberg綜合征、Parsonnage-Turner綜合征、睫狀體扁平部炎（周邊葡萄膜炎）、天皰瘡、周圍神經病、靜脈周腦脊髓炎、惡性貧血、POEMS綜合征、結節性多動脈炎、多囊卵巢綜合征（PCOS）、I、I和III型自體抗擾性多腺體綜合征、風濕性多肌痛、多肌炎、心肌梗塞綜合征、心包切開術後綜合征、孕酮性皮炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、銀屑病、銀屑病性關節炎、斑塊型銀屑病、特發性肺纖維化、壞疽性膿皮病、純紅細胞再生障礙、雷諾現象、反應性關節炎、反射性交感神經營養不良、萊特爾氏綜合征、復發性多軟骨炎、

不寧腿綜合征、腹膜後纖維化、風濕病、類風濕性關節炎、結節病、施密特綜合征、鞏膜炎、硬皮病、乾燥綜合征、精子和睾丸自身免疫、僵人綜合征、嬰兒期發作的干擾素基因刺激物（STING）相關的血管病變（SAVI）、亞急性細菌性心內膜炎、Susac綜合征、交感性眼炎、系統性紅斑狼瘡（SLE）、多發性大動脈炎、顳動脈炎/巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫癜、Tolosa-Hunt綜合征、移植排斥（同種異體移植物移植排斥）、橫貫性脊髓炎、1型糖尿病、潰瘍性結腸炎、未分化結締組織病、葡萄膜炎、血管炎、大小皰性皮膚病、白癜風或韋格納氏肉芽腫病。

【0173】 術語「免疫介導性疾病」是指由於抗體和細胞免疫而長存的慢性炎性疾病。免疫介導性疾病包括例如但不限於哮喘、過敏症、關節炎（例如類風濕性關節炎、銀屑病性關節炎和強直性脊柱炎）、幼年型關節炎、炎性腸病（例如潰瘍性結腸炎和克羅恩病）、內分泌病（例如1型糖尿病和格雷夫斯病）、神經退行性疾病（例如多發性硬化症（MS））、自閉症譜系障礙、抑鬱症、阿茲海默氏病、格林-巴厘綜合征、強迫症、視神經炎、視網膜變性、幹眼綜合征DES、乾燥綜合征、肌萎縮性脊髓側索硬化症（ALS）、帕金森氏病、亨廷頓氏舞蹈病、格林-巴厘綜合征、重症肌無力、慢性特發性脫髓鞘病（CID）、血管疾病（例如自體抗擾性耳聾、系統性血管炎和動脈粥樣硬化）、皮膚疾病（例如尋常痤瘡皮肌炎、天皰瘡、系統性紅斑狼瘡（SLE）、盤狀紅斑狼瘡、硬皮病、銀屑病、斑

塊型銀屑病、血管炎、白癜風和脫髮症）、橋本氏甲狀腺炎、惡性貧血、庫欣氏症、阿狄森氏病、慢性活動性肝炎、多囊卵巢綜合征（PCOS）、乳糜瀉、天皰瘡、移植排斥（同種異體移植物移植排斥）、移植物抗宿主病（GVDH）。

【0174】 當在本文中使用時，術語「癌症」是指在哺乳動物例如人類中存在的所有類型的癌症、腫瘤或惡性腫瘤，包括血液癌症白血病和淋巴瘤、T-ALL、大B細胞淋巴瘤、實體腫瘤例如上皮癌和肉瘤。示例性癌症包括血癌、腦癌、神經膠質瘤、成膠質細胞瘤、成神經細胞瘤、前列腺癌、結腸直腸癌、胰腺癌、宮頸癌、胃癌、卵巢癌、肺癌和頭部的癌症。示例性癌症包括甲狀腺癌、內分泌系統癌、腦癌、乳腺癌、宮頸癌、結腸癌、頭頸癌、肝癌、腎癌、肺癌、非小細胞肺癌、黑素瘤、間皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宮癌、成髓細胞瘤、結腸直腸癌、胰腺癌。其他實例包括陰莖、皮膚-非黑素瘤、肛門、肝膽、食管胃、子宮肉瘤、胃腸道間質瘤、唾液腺、周圍神經系統、軟組織肉瘤、骨、腎、骨髓增生性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、胰腺腺癌、皮膚黑素瘤、結腸腺癌、直腸腺癌、胃腺癌、食管癌、頭頸鱗狀細胞癌、乳腺浸潤癌、肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多發性骨髓瘤、成神經細胞瘤、神經膠質瘤、多形性成膠質細胞瘤、卵巢癌、橫紋肌肉瘤、原發性血小板增多症、原發性巨球蛋白血症、原發性腦腫瘤、癌症、惡性胰腺胰島瘤、惡性類癌瘤、膀胱癌、癌變前皮膚病變、睾丸癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、成

神經細胞瘤、食管癌、生殖泌尿道癌症、惡性高鈣血症、子宮內膜癌、腎上腺皮質癌、內分泌或外分泌胰腺的腫瘤、甲狀腺髓樣癌、甲狀腺髓樣上皮癌、黑素瘤、結腸直腸癌、乳頭狀甲狀腺癌、肝細胞癌、轉移性平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、未分化多形性肉瘤、圓形細胞脂肪肉瘤或前列腺癌。

【0175】 在所述用途的某些實施方式中，所述疾病或障礙選自炎性腸病、銀屑病、白癜風、特應性皮炎、系統性紅斑狼瘡、哮喘、糖尿病性腎病、慢性髓性白血病（CML）、原發性血小板增多症（ET）、真性紅細胞增多症（PV）、骨髓纖維化（MF）、乳腺癌和卵巢癌。

【0176】 同位素標記的化合物也在本案的範圍之內。當在本文中使用時，「同位素標記的化合物」是指各自如本文中所描述的本案的化合物，包括其藥用鹽和前體藥物，其中一或多個原子被原子量或品質數不同於在自然界中通常存在的原子量或品質數的原子代替。可以併入到本案的化合物中的同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，分別例如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。

【0177】 通過對本案的化合物進行同位素標記，所述化合物可用於藥物及/或物質的組織分佈測定法。氚化（^{3}H）和碳-14（^{14}C）標記的化合物是特別優選的，因為它們易於製備和檢測。此外，用較重的同位素例如氘（^{2}H）替換可以得到由更高的代謝穩定性例如體內半衰期的提高或劑量要求的降低所造成某些治療優勢，並因此在某些情況下可

能是優選的。本案的同位素標記的化合物，包括其藥用鹽、酯和前體藥物，可以通過本領域中已知的任何手段來製備。

【0178】 此外，將通常豐富的氫（^{1}H）用更重的同位素例如氘替換，可以得到由改進的吸收、分佈、代謝及/或排泄（ADME）性質造成的某些治療優勢，產生具有改進的效能、安全性及/或耐受性的藥物。從通常豐富的^{12}C被^{13}C的代替，也可獲得益處。（參見WO 2007/005643、WO 2007/005644、WO 2007/016361和WO 2007/016431）。

【0179】 本案的化合物的立體異構體（例如順式和反式異構體）和所有光學異構體（例如R和S對映異構體）以及這些異構體的消旋體、非對映異構體和其他混合物，均在本案的範圍之內。

【0180】 本發明的化合物在它們製備之後優選被分離並純化，以獲得以重量計含有等於或大於95%的量（「基本上純的」）的組合物，其然後如本文中所述使用或配製。在某些實施方式中，本發明的化合物純度超過99%。

本文中也設想了本發明的化合物的溶劑化物和多晶體。本發明的化合物的溶劑化物包括例如水合物。

【0181】 可以使用任何適合的給藥途徑，例如腸胃外、靜脈內、皮下、肌肉內、腦室內、體內、腹膜內、直腸或口服給藥。對於特定患者來說最適合的給藥手段將取決於所治療的疾病或病症的本性和嚴重程度或所使用療法的本質以及活性化合物的性質。

【0182】 用於口服給藥的固體劑型包括膠囊、片劑、丸劑、粉劑和顆粒劑。在這些固體劑型中，將本文描述的化合物或其衍生物與至少一種惰性慣用賦形劑（或載體）混合，所述賦形劑（或載體）例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，或（i）填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和矽酸，（ii）粘合劑，例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯樹膠，（iii）保濕劑，例如甘油，（iv）崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些複合矽酸鹽和碳酸鈉，（v）溶液緩凝劑，例如石蠟，（vi）吸收促進劑，例如季銨化合物，（vii）潤濕劑，例如鯨蠟醇和單硬脂酸甘油酯，（viii）吸附劑，例如高嶺土和膨潤土，以及（ix）潤滑劑，例如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉或其混合物。在膠囊、片劑和丸劑的情況下，所述劑型也可以包含緩衝劑。相似類型的固體組合物也可作為填充劑用於軟質和硬質填充明膠膠囊中，使用諸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的賦形劑。固體劑型例如片劑、糖衣丸、膠囊、丸劑和顆粒劑可以用包衣和殼例如腸溶包衣和本領域中已知的其他包衣來製備。

【0183】 用於口服給藥的液體劑型包括可藥用乳液、溶液、懸液、糖漿和酏劑。除了活性化合物之外，所述液體劑型可以含有本領域中常用的惰性稀釋劑例如水或其他溶劑、增溶劑和乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、

二甲基甲醯胺、油類特別是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄欖油、蓖麻油、芝麻油、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇和脫水山梨糖醇的脂肪酸酯，或這些物質的混合物等。除了這些惰性稀釋劑之外，所述組合物也可以包括其他試劑例如潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、甜味劑、調味劑或增香劑。

【0184】 本文中公開的材料、組合物和組分可用於所揭示的方法和組合物，可以與它們聯合使用，可用於它們的製備，或者是它們的產物。應該理解，當這些材料的組合、子集、相互作用、組等被公開時，儘管這些化合物的每個各種不同的單個和集合組合和排列的具體指稱可能未被明確公開，但每一者都在本文中被具體設想並描述了。例如，如果對一種方法進行了公開和討論，並且討論了可以對包括在所述方法中的大量分子做出的大量修改，則所述方法的每一種組合和排列以及可能的修改都被具體地設想，除非具體指明與此相反。同樣地，它們的任何子集或組合也被具體設想並公開。這個概念適用於本案的所有方面，包括但不限於使用本案的組合物的方法中的步驟。因此，如果存在各種不同的可以執行的另外步驟，則應該理解每個這些另外步驟可以與本案的方法的任何特定方法步驟或發步驟的組合一起執行，並且每個這些組合或組合的子集都被具體設想，並且應該被當作已被公開。

【0185】 本發明的某些化合物可以以特定幾何或立體異構形式存在。本發明設想了落於本發明的範圍之內的所有這些化合物，包括其順式和反式異構體、*R*-和*S*-對映異構體、

非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體、消旋混合物及其其他混合物。另外的不對稱碳原子可能存在於取代基例如烷基中。所有這些異構體及其混合物都打算被包括在本發明中。

【0186】 根據本發明，可以利用含有各種不同異構體比例中的任一者的異構體混合物。例如，當將僅僅兩種異構體合併時，本發明設想了含有50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0的異構體比例的混合物。本領域一般技藝人士將會容易地認識到，為更複雜的異構體混合物設想了類似的比例。

【0187】 如果例如需要本發明的化合物的特定對映異構體，它可以通過不對稱合成或通過用手性助劑衍生來製備，在後一者情況下將得到的非對映異構體混合物分離並將所述輔助基團切掉，以提供純的所需對映異構體。或者，在所述分子含有鹼性官能團例如氨基或酸性官能團例如羧基的情況下，與適合的光學活性酸或城形成非對映異構體鹽，然後通過本領域中公知的分步結晶或層析方法將由此形成的非對映異構體拆分，然後回收所述純的對映異構體。

實施例

【0188】 設計、合成並測試了一系列類似物。這些化合物的實例在下文提供。

縮寫

【0189】 下面列出了某些縮寫：

甲醇：MeOH

二氯甲烷：DCM

石油醚：PE

乙酸乙酯：EtOAc

乙腈：ACN

四氫呋喃：THF

三乙胺：TEA

4-二甲基氨基吡啶：DMAP

四(三苯基膦)鈀：Pd(PPh3)4

1,2-二氯乙烷：DCE

N,N-二異丙基乙胺：DIPEA

N,N-二甲基甲醯胺：DMF

二環己基(2’,4’,6’-三異丙基-[1,1‘-聯苯]-2-基)膦：X-Phos

O-(7-氮雜-1H-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽：HATU

三(二亞苯甲基丙酮)二鈀：$Pd_2(dba)_3$

[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈀(II)：$Pd(dppf)Cl_2$

室溫：RT

小時：hrs

製備型HPLC的代表性方法：（流速和梯度可以改變）

【0190】 下文提供了用於製備型HPLC的示例性方法。

方法A：NH_4HCO_3：

（柱：XBrige Prep C18 5 μm OBD 19*150 mm，PN 186002979；流動相：CH_3CN水溶液（0.1% NH_4HCO_3）從20%至60%，流速：15 mL/min）。

方法B：甲酸

（柱：XBridge Prep C18 5 μm OBD 19*150 mm，PN 186002979；流動相：CH_3CN水溶液（0.1%甲酸）從15%至40%，流速：15 mL/min）

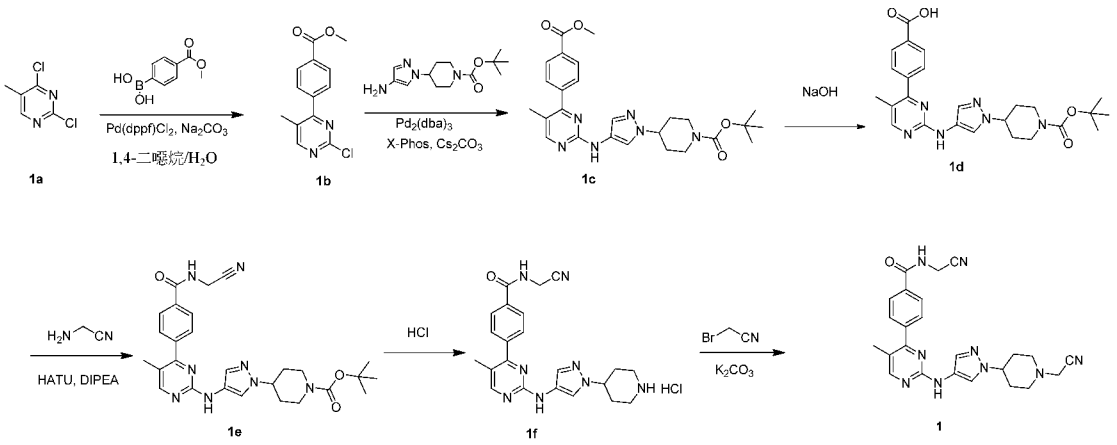
分析型HPLC的代表性方法

【0191】 *方法1*：分析在Agilent 1260系列HPLC-6120MS上進行。UHPLC長梯度等同於5%至95%乙腈水溶液（含有0.02% NH4OAc），執行時間為6.5分鐘，流速為1.5 mL/min。在40℃的溫度下使用XBridge C18柱(5μm，4.6*50 mm；PN 186003113)。

【0192】 *方法2*：分析在Agilent 1260系列HPLC-6120MS上進行。UHPLC長梯度等同於5%至95%乙腈水溶液（含有0.1%三氟乙酸），執行時間為6.5分鐘，流速為1.5 mL/min。在40℃的溫度下使用XBridge C18柱(5μm，4.6*50 mm；PN 186003113)。

【0193】 *方法3*：分析在Agilent 1260系列HPLC-6120MS上進行。UHPLC長梯度等同於5%至95%乙腈水溶液（含有0.02% NH4OAc），執行時間為6.5分鐘，流速為2 mL/min。在40℃的溫度下使用Diamonsil Plus C18柱（5μm，4.6*30 mm Cat# 99436）。

實施例1



步驟1. 4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (1b)

【0194】 向2,4-二氯-5-甲基嘧啶（12.86 g，78.9 mmol）在1,4-二噁烷（100 mL）和H_2O（20 mL）中的混合物順序添加(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸（14.2 g，78.9 mmol）、Na_2CO_3（6.73 g，157.8 mmol）和$Pd(dppf)Cl_2$（4.04 g，5.52 mmol）。在N_2氣氛下將所述混合物在60℃下攪拌7 hrs。在冷卻後，將所述混合物濃縮以除去揮發物，並用EtOAc（100 mL）萃取。將有機層用水（100 mL）洗滌，分離，然後濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：PE:EtOAc = 1:1），得到作為白色固體的標題產物（4.8 g，23%產率）。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

步驟2. 4-(4-((4-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1c)

【0195】 將化合物1b（2.96 g，11.28 mmol）、4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯（3.0 g，11.28 mmol）、Cs_2CO_3（7.3 g，22.56 mmol）、X-Phos（1.08 g，2.26 mmol）和Pd2(dba)$_3$（1.03 g，1.13 mmol）溶解在1,4-二噁烷（100 mL）中，並將得到的混合物在N_2氣氛下在110℃攪拌7 hrs。在冷卻後，將所述混合物過濾並將濾液濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：PE: EtOAc = 1:1），得到作為黃色固體的標題產物（5.5 g，99%產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.85 min，m/z (M+H) += 492.8。

步驟3. 4-(2-((1-(1-(叔丁氧基羰基)呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (1d)

【0196】 向化合物1c（1.0 g，2.03 mmol）、MeOH（10 mL）和H_2O（2 mL）的溶液一次性添加NaOH（406 mg，10.15 mmol）。將所述混合物在40℃攪拌7 hrs。用10% HCl水溶液將所述混合物調整到pH = 6~7。將所述混合物用DCM和MeOH的混合物（55 mL，V/V=10/1）萃取。分離有機層並真空濃縮，得到作為黃色固體的標題產物（980 mg，100%產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.25 min，m/z $(M+H)^+$= 478.8。

步驟4. 4-(4-((4-(4-((氰基甲基)氨甲醯基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯 (1e)

【0197】 將化合物1d（272 mg，0.57 mmol）、2-氨基乙腈（33 mg，0.57 mmol）、HATU（258 mg，0.68 mmol）和DIPEA（220 mg，1.71 mmol）溶解在5 mL DMF中，並將得到的混合物在RT攪拌3 hrs。將所述混合物濃縮至幹，並將殘留物通過製備型HPLC進行純化（方法A），得到作為黃色固體的標題產物（225 mg，77%產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.62 min，m/z (M+H)$^+$ = 517.3；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.14 - 2.12 (m, 2H), 1.90 - 1.86 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

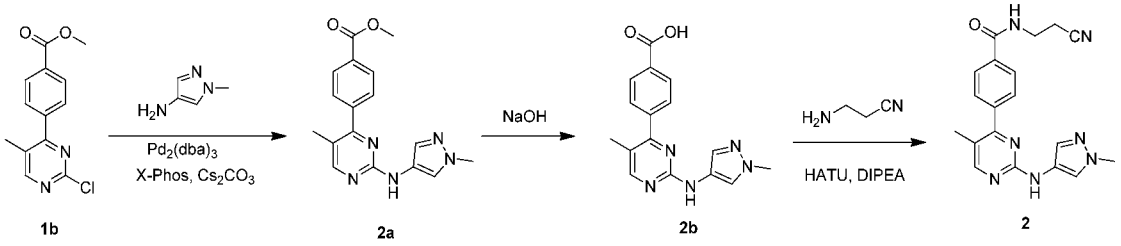
步驟5. 鹽酸鹽（1f）

【0198】 在0℃下向化合物1e（200 mg，0.39 mmol）和EtOAc（6 mL）的混合物逐滴添加HCl(g)在EtOAc中的溶液（2 N，2 mL）。將所述混合物在該溫度下攪拌3 hrs。將所述混合物過濾並將濾餅乾燥，得到作為黃色固體的標題產物（100 mg，63%產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.08 min，m/z (M+H)$^+$ = 416.8。

步驟6. N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(氰基甲基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺（1）

【0199】 將化合物1f（100 mg，0.24 mmol）、2-溴乙腈（29 mg 0.24 mmol）和K_2CO_3（133 mg 0.96 mmol）溶解在DMF（3 mL）中。將得到的混合物在30℃攪拌過夜。將所述混合物用EtOAc（30 mL）稀釋並用水（30 mL）洗滌。分離有機層並濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：DCM: MeOH = 20:1），得到作為黃色固體的標題產物（50 mg，46%產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.03 min，m/z $(M+H)^+$ = 456.2；^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 9.38（s, 1H), 9.32 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.09 - 4.13 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.87 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02 - 1.90 (m, 4H)。

實施例2



步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯（2a）

【0200】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用化合物1b（3.1 g，11.8 mmol）和1-甲基-1H-吡唑-4-胺（1.14 g，11.8 mmol）作為起始原料，以74%的產

率合成化合物2a(2.8 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.03-7.18 (br s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

步驟2. 4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (2b)

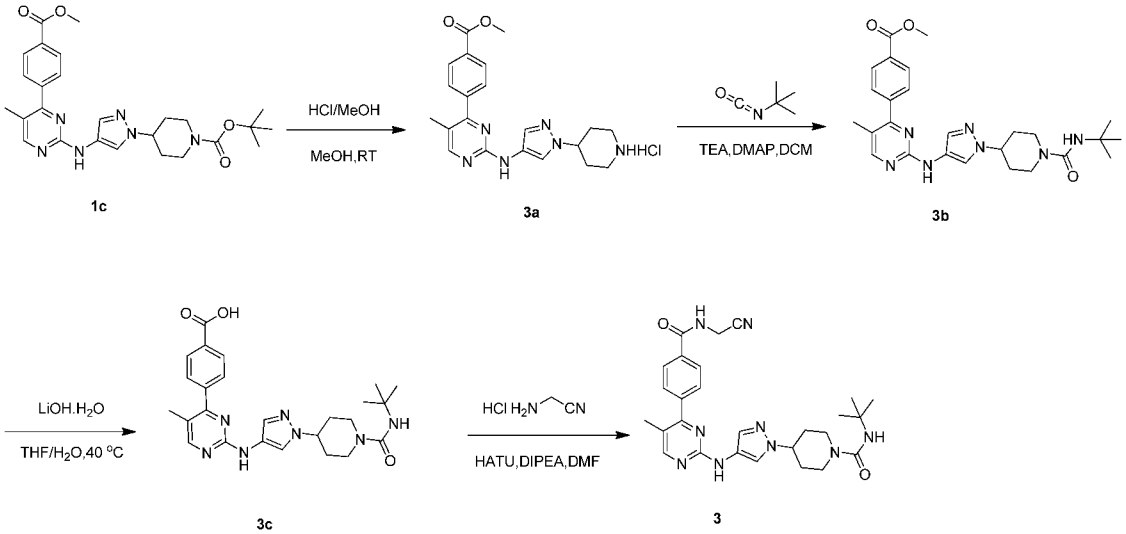
【0201】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式,使用化合物2a(2.8 g,8.72 mmol)作為起始原料,以100%的產率合成化合物2b(2.67 g)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

步驟3. N-(2-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (2)

【0202】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式,使用化合物2b(70 mg,0.23 mmol)和3-氨基丙腈(16.1 mg,0.23 mmol)作為起始原料,以43%的產率合成化合物2(36 mg)。LC-MS(方法1):t_R = 2.82 min,m/z $(M+H)^+$ = 362.0;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.95 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 3.78 (s, 3H),

3.53 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H)。

實施例3



步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-(呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (3a)

【0203】 在RT下向化合物1c (1.0 g, 2.0 mmol)和MeOH (10 mL)的溶液添加HCl(g)在MeOH中的溶液 (2 N, 15 mL)。將所述混合物在RT攪拌3 hrs, 然後濃縮至幹, 得到作為黃色固體的粗品標題產物 (1.1 g, 100%的產率)。LC-MS (方法3): t_R = 1.09 min, m/z $(M+H)^+$ =393.0。

步驟2. 4-(2-((1-(1-(叔丁基氨甲醯基)呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (3b)

【0204】 向化合物3a (300 mg, 0.77 mmol)、DMAP (18.7 mg, 0.15 mmol)、TEA (232 mg, 2.28 mmol)和DCM (15 mL)的充分攪拌的混合物逐滴添加2-異氰

酸基-2-甲基丙烷（91mg，0.92 mmol）。將所述混合物在RT攪拌2 hrs，然後添加DCM（30 mL）和水（30 mL）。分離有機層並濃縮至幹。將殘留物通過反相柱層析進行純化（梯度洗脫劑：水中5%至95%的乙腈），得到作為黃色固體的標題產物（239 mg，64%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.72 min，m/z $(M+H)^+$ =491.8。

步驟3. 4-(2-((1-(1-(叔丁基氨甲醯基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(3c)

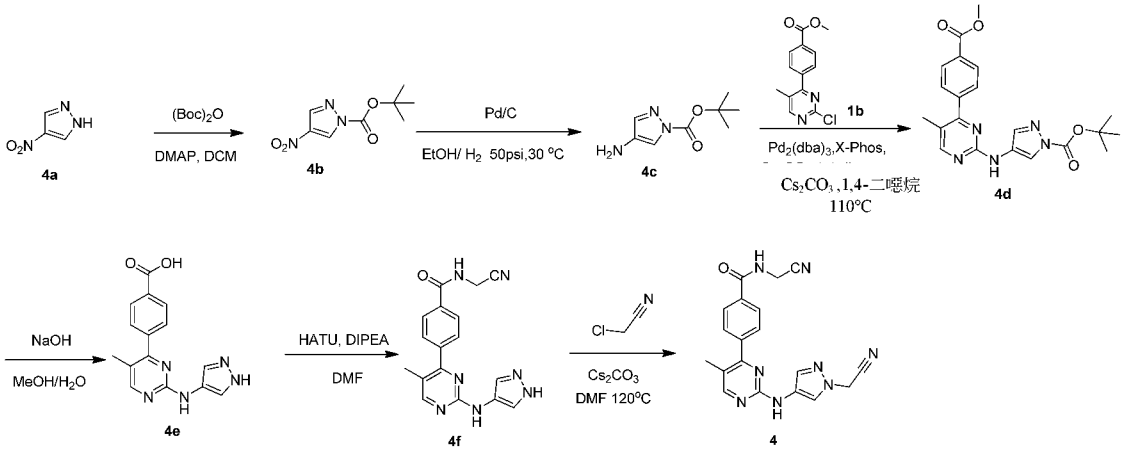
【0205】 向化合物3b（170 mg，0.35 mmol）、THF（4 mL）和H_2O（0.7 mL）的溶液一次性添加固體$LiOH.H_2O$（72.6 mg，1.73 mmol）。將所述混合物在40℃攪拌5 hrs，然後用10% HCl水溶液調整到pH 6~7。將所述混合物用DCM和MeOH的溶液（55 mL，V/V=10/1）萃取。分離有機層，然後在真空中濃縮至幹，得到作為黃色固體的標題產物（140 mg，85%的產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.73 min，m/z $(M+H)^+$ =478.2。

步驟4. N-(叔丁基)-4-(4-((4-(4-((氰基甲基)氨甲醯基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)吖啶-1-甲醯胺 (3)

【0206】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物3c（130 mg，0.27 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（25 mg，0.27 mmol）作為起始原料，以21%的產率合成化

合物3（30 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.42 min，m/z $(M+H)^+$ =516.2；^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 9.41（s，1H），9.34（s，1H），8.38（s，1H），8.00（d，*J* = 7.6 Hz ，2H），7.88（s，1H），7.80（d，*J* = 6.8 Hz，2H），7.54（s，1H），5.85（s，1H），4.36（d，*J* = 3.2 Hz，2H），4.24 - 4.22（m，1H），4.02（d，*J* = 13.6 Hz，2H），2.75（t，*J* = 12.4 Hz，2H），2.19（s，3H），1.91（d，*J* = 11.2 Hz，2H），1.76 - 1.70（m，2H），1.25（s，9H）。

實施例4



步驟1. 4-硝基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯（4b）

【0207】 向化合物4a（10.0 g，88.44 mmol）、二碳酸二叔丁酯（19.3 g，88.50 mmol）和DCM（100 mL）的溶液一次性添加DMAP（23.14 g，106.1 mmol）。在N_2氣氛下將所述混合物在30℃攪拌2 hrs。將所述混合物用水（300 mL）稀釋，然後用EtOAc（300 mL x 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（300 mL）洗滌，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並濃縮，得到作為白色固體的標題產物（18

g，96%的產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.60 min，m/z $(M+H)^+$ =214.1；^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 9.29（s，1H），8.52（s，1H），150（s，9H）。

步驟2. 4-氨基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯（4c）

【0208】 向化合物4b（18.0 g，84.5 mmol）和EtOH（200 mL）的充分攪拌的溶液一次性添加Pd/C（2 g，10%碳載鈀，用55%水潤濕）。在H_2（50 psi）下將所述混合物在30℃加氫18 hrs。將所述混合物通過Celite®過濾。將濾液濃縮至幹，得到作為棕色固體的標題產物（15 g，97%的產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.18 min，m/z $(M+H-56)^+$ =128.0；^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 7.34（s，1H），7.32（s，1H），4.40（br.s，2H），1.53（s，9H）。

步驟3. 4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯（4d）

【0209】 將化合物4c（3.49 g，19.08 mmol）、1b（5.0 g，19.08 mmol）、Cs_2CO_3（12.36 g，38.16 mmol）、X-Phos（1.82 g，3.82 mmol）和$Pd_2(dba)_3$（1.75 g，1.91 mmol）溶解在1,4-二噁烷（100 mL）中。在N_2氣氛下將得到的混合物在110℃攪拌3 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物過濾並將濾液濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：DCM:MeOH = 10:1），得到作為黃色固體的標題產物（3.5g，59%的產率）。

LC-MS（方法1）：t_R = 1.45 min，m/z (M+H-100)$^+$ =310.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

步驟4. 4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (4e)

【0210】 向4d（3.5 g，11.33 mmol）、MeOH（120 mL）和H_2O（24 mL）的溶液一次性添加固體NaOH（2.27g，56.75 mmol）。將所述混合物在40℃攪拌18 hrs，然後用10% HCl水溶液調整到pH 6~7。將所述反應用DCM和MeOH的混合物（110 mL，V/V=10:1）萃取。分離有機層，然後濃縮至幹，得到作為黃色固體的標題產物（3.1 g，93%的產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 0.92 min，m/z (M+H)$^+$ =296.0。

步驟5. 4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺 (4f)

【0211】 將化合物4e（3.1 g，10.51 mmol）、2-氨基乙腈（972 mg，10.51 mmol）、HATU（4.2 g，11.04 mmol）和DIPEA（5.4 g，42.04 mmol）溶解在DMF（50 mL）中。將得到的混合物在RT攪拌18 hrs。將所述混合物用水（100 mL）稀釋，然後用EtOAc（200 mL x 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（200 mL）洗滌，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹。將殘留物在矽膠

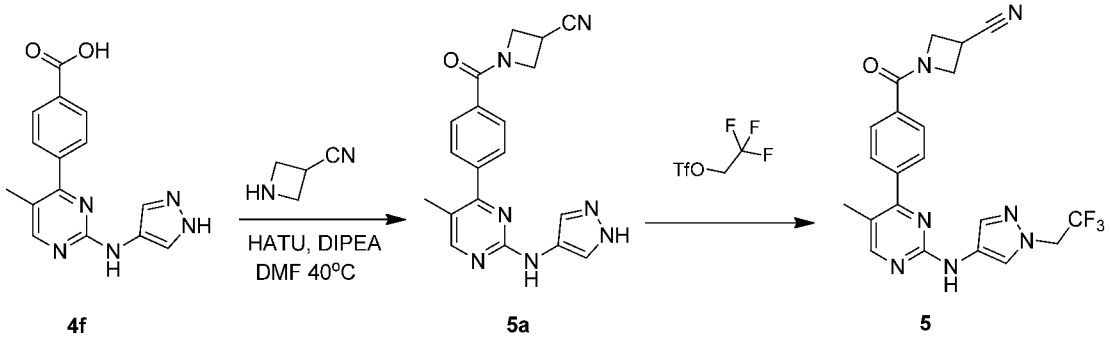
上通過層析進行純化（洗脫劑：DCM: MeOH = 10:1），得到作為黃色固體的標題產物（2.26 g，65%的產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.13 min，m/z $(M+H)^+$ =334.0；^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 12.39（s, 1H), 9.37（s, 1H), 9.32（br.s, 1H), 8.37（s, 1H), 8.00（d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.79（d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.75（br.s, 1H), 4.35（d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.19（s, 3H)。

步驟6. N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺（4）

【0212】 向化合物4f（100 mg，0.3 mmol）、2-氯乙腈（46 mg，0.6 mmol）和DMF（2 mL）的溶液一次性添加Cs_2CO_3（292 mg，0.9 mmol）。將所述混合物在微波輻射下在120℃攪拌4 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物用水（10 mL）稀釋，然後用EtOAc（20 mL x 2）萃取。將所述合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：DCM: MeOH = 10:1），得到作為黃色固體的標題產物（9.9 mg，9%的產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.20 min，m/z $(M+H)^+$ =373.1；^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 9.60（s, 1H), 9.36（t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.41（s, 1H), 8.04 - 8.00（m, 3H), 7.82（d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64

(s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H)。

實施例5



4f　　5a　　5

步驟1. 1-(4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈 (5a)

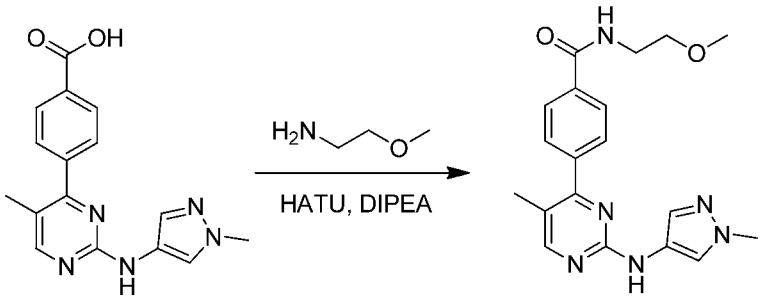
【0213】 利用與實施例4的第五步相似的製備程式，使用化合物4f（696 mg，2.36 mmol）和氮雜環丁烷-3-甲腈（420 mg，3.54 mmol）作為起始原料，以77%的產率合成化合物5a（648 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.12 min，m/z (M+H)$^+$ =360.0。

步驟2. 1-(4-(5-甲基-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈 (5)

【0214】 利用與實施例4的最後一步相似的製備程式，使用化合物5a（150 mg，0.42 mmol）和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯（194 mg，0.84 mmol）作為起始原料，以9%的產率合成化合物5（17.4 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.43 min，m/z (M+H)$^+$ =442.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H),

8.03 (s, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.65 (s, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 2H), 4.63 - 4.57 (m, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 2.21 (s, 3H)。

實施例6



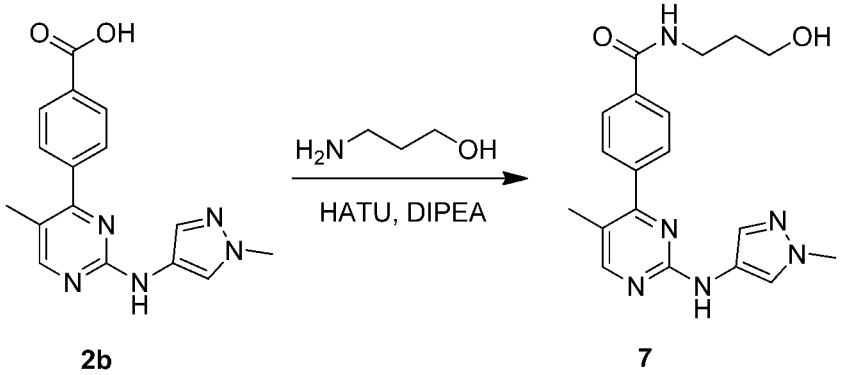
2b　　6

N-(2-甲氧基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (6)

【0215】 將化合物2b (65 mg，0.21 mmol)、2-甲氧基乙胺 (19 mg，0.25 mmol)、HATU (160 mg，0.42 mmol)和DIPEA (109 mg，0.84 mmol)溶解在DMF (1 mL)中，並將得到的混合物在30℃攪拌過夜。將所述混合物用水 (10 mL)稀釋，然後用EtOAc (20 mL)萃取。分離有機層，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹。將殘留物通過製備型HPLC (方法A)進行純化，得到作為黃色固體的標題產物 (22.5 mg，26%產率)。LC-MS (方法1)：t_R = 4.04 min，m/z $(M+H)^+$ = 367.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.64 - 8.62 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0

Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50 - 3.44 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

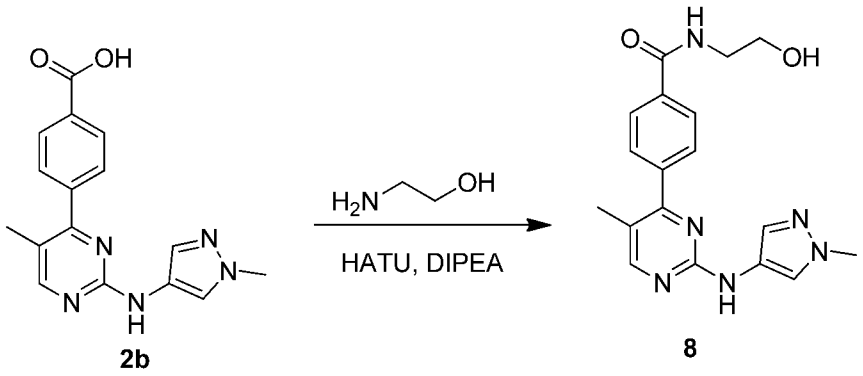
實施例7



N-(3-羥基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (7)

【0216】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物2b(65 mg，0.21 mmol)和3-氨基丙-1-醇(19 mg，0.25 mmol)作為起始原料，以29%的產率合成化合物7(19.9 mg)。LC-MS(方法1)：t_R = 2.48 min，m/z (M+H)$^+$ = 367.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.56 - 8.53 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.49 - 4.47 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 2H)。

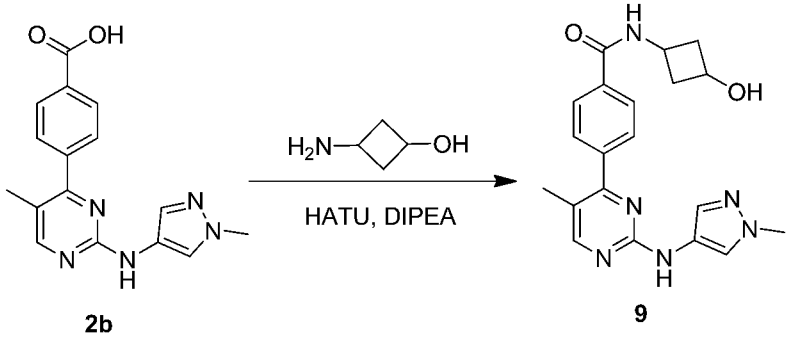
實施例8



N-(2-羥基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (8)

【0217】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物2b（70 mg，0.23 mmol）和2-氨基乙醇（14 mg，0.23 mmol）作為起始原料，以25%的產率合成化合物8（20 mg）。將所述混合物通過製備型HPLC（方法A）進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 2.89 min，m/z (M+H)$^+$ = 353.0；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.37 (s, 1H), 8.55-8.51 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.19 (s, 3H)。

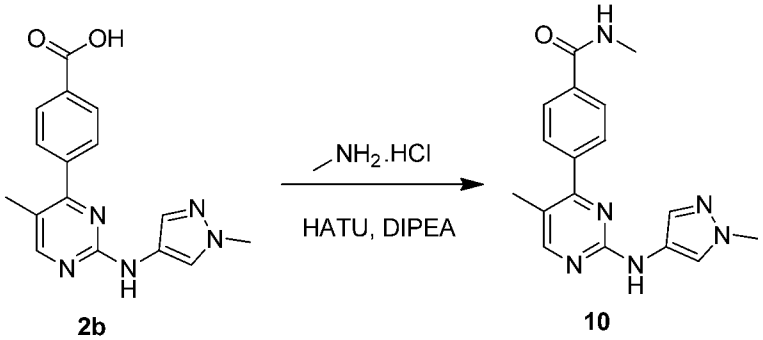
實施例9



N-(3-羥基環丁基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (9)

【0218】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物2b（70 mg，0.23 mmol）和3-氨基環丁醇（56 mg，0.28 mmol）作為起始原料，以49%的產率合成化合物9（43 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.97 min，m/z (M+H)$^+$ = 379.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.40 (s, 1H), 8.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.74 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 1H), 3.96 -3.84 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 - 2.14 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H)。

實施例10



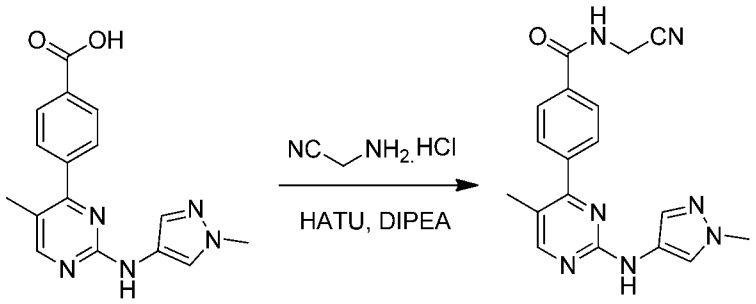
2b 10

N-甲基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (10)

【0219】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物2b（70 mg，0.23 mmol）和甲胺鹽酸鹽（16 mg，

0.23 mmol）作為起始原料，以69%的產率合成化合物10（51.5 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.08 min，m/z $(M+H)^+$ = 323.0；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.30 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H)。

實施例11

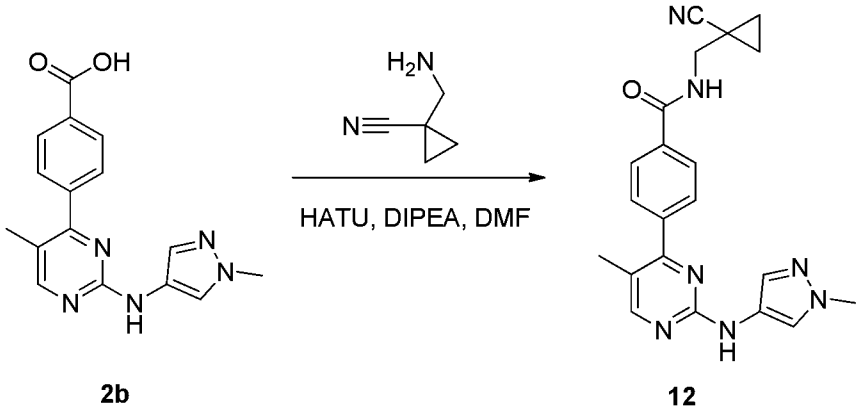


2b　　11

N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺（11）

【0220】　利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物2b（70 mg，0.23 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（21 mg，0.23 mmol）作為起始原料，以50%的產率合成化合物11（40 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.01 min，m/z $(M+H)^+$ = 348.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9.39 (s, 1H), 9.32 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

實施例12

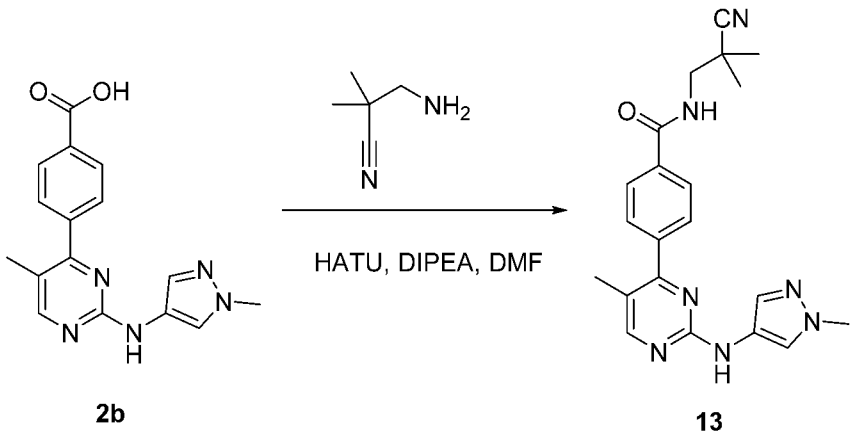


2b　　12

N-((1-氰基環丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺（12）

【0221】　利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物2b（90 mg，0.29 mmol）和1-(氨基甲基)環丙烷甲腈（56 mg，0.58 mmol）作為起始原料，以40%的產率合成化合物12（45 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.97 min，m/z $(M+H)^+$ = 388.2；^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 8.31 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.35 - 1.32 (m, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 2H)。

實施例13

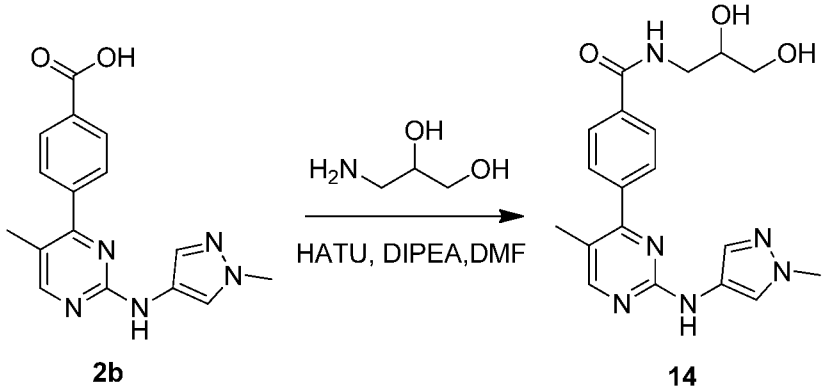


2b　　13

N-(2-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺（13）

【0222】　利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物2b（90 mg，0.29 mmol）和3-氨基-2,2-二甲基丙腈（57 mg，0.58 mmol）作為起始原料，以46%的產率合成化合物13（52 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.74 min，m/z $(M+H)^+$ = 390.2；^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 8.31（s, 1H), 7.92（d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.82（s, 1H), 7.71（d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46（s, 1H), 6.94（br s, 1H), 6.62（t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.88（s, 3H), 3.66（d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.23（s, 3H), 1.45（s, 6H)。

實施例14

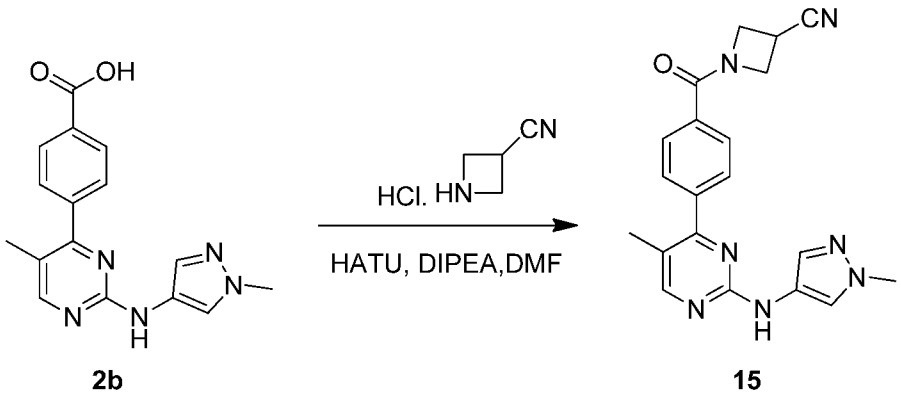


2b　　14

N-(2,3-二羥基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (14)

【0223】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物2b（90 mg，0.29 mmol）和3-氨基丙烷-1,2-二醇（535 mg，5.82 mmol）作為起始原料，以27%的產率合成化合物14（30 mg）。所述混合物通過製備型HPLC（方法B）進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 2.49 min，m/z (M+H)$^+$ = 383.0；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.39 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 2.19 (s, 3H)。

實施例15



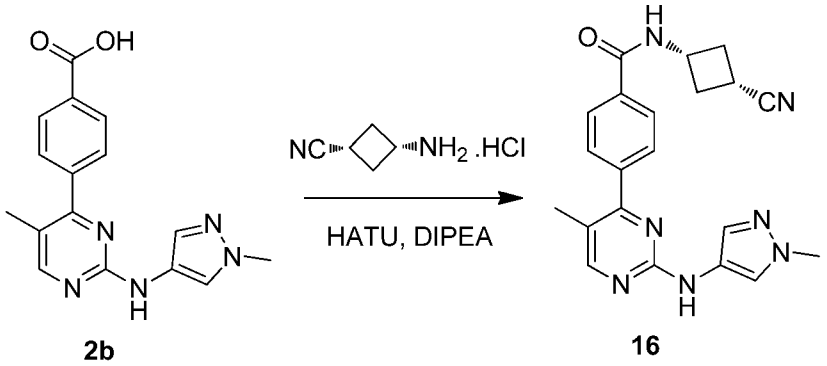
2b 15

1-(4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈 (15)

【0224】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物2b（70 mg，0.23 mmol）和氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽（27 mg，0.23 mmol）作為起始原料，以36%的

產率合成化合物15（30 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.78 min，m/z (M+H)$^+$ = 374.1；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 2H), 4.38 - 4.22 (m, 2H), 3.89 - 3.86 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

實施例16

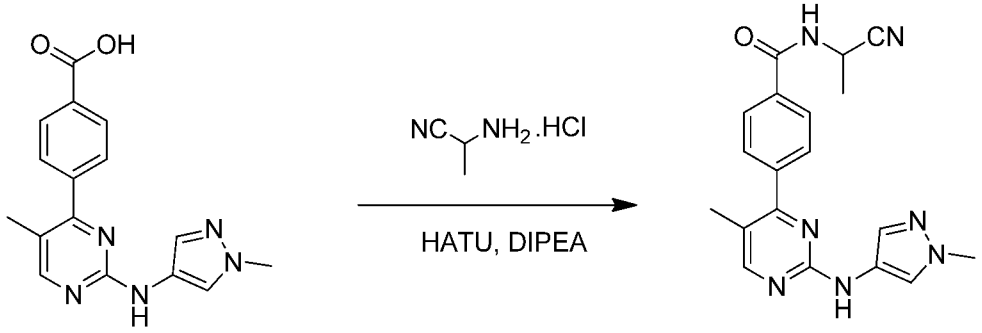


N-((*順*)-3-氰基環丁基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺（16）

【0225】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物2b（117 mg，0.38 mmol）和(*順*)-3-氨基環丁烷甲腈鹽酸鹽（50 mg粗品，0.38 mmol）作為起始原料，以14%的產率合成化合物16（20 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.19 min，m/z (M+H)$^+$ =388.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.15 -

3.06 (m, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.19 (s, 3H)。

實施例17

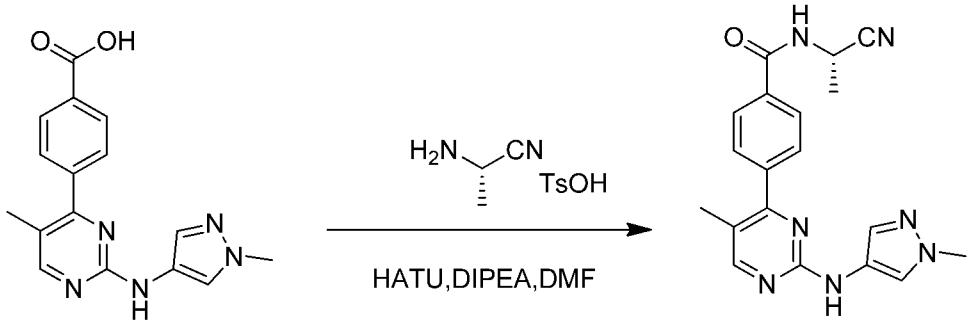


2b　　17

N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (17)

【0226】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物2b(200 mg，0.65 mmol)和2-氨基丙腈鹽酸鹽(69 mg，0.65 mmol；CAS：59981-03-2)作為起始原料，以77%的產率合成化合物17(180 mg)。LC-MS(方法1)：t_R = 2.69 min，m/z $(M+H)^+$ = 362.0；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.22 - 5.15 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例18

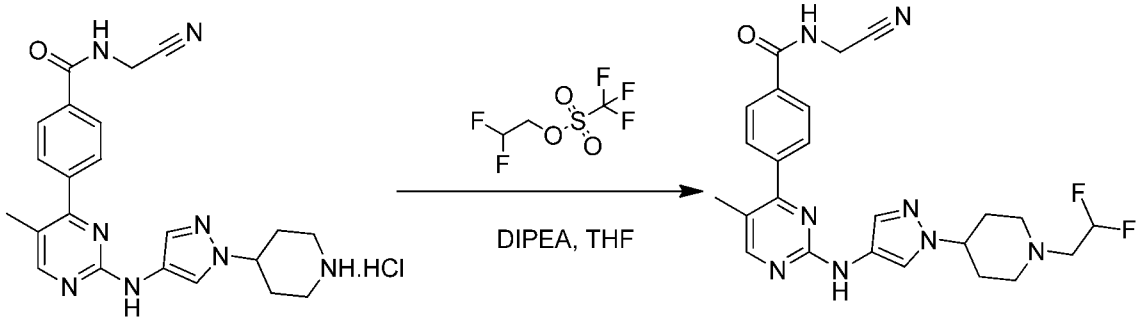


2b 18

(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (18)

【0227】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物2b（70 mg，0.23 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽(55 mg，0.23 mmol；CAS：2119588-41-7)作為起始原料，以49%的產率合成化合物18（40 mg）。將所述混合物通過製備型HPLC（方法A）進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 2.95 min，m/z (M+H)$^+$ =362.2；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.40 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 - 7.78 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 5.04 - 5.01 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz , 3H)。

實施例19

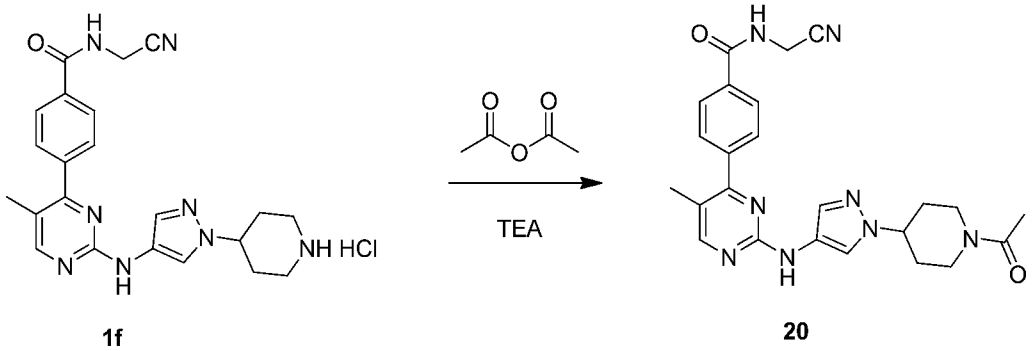


1f 19

N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2,2-二氟乙基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(19)

【0228】 將化合物1f(50 mg,0.11 mmol)、2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(117.7 mg,0.55 mmol)和DIPEA(42 mg,0.33 mmol)溶解在THF(5 mL)中。將得到的混合物在40℃攪拌4 hrs,然後濃縮至幹。將殘餘物通過製備型HPLC(方法A)進行純化,得到作為黃色固體的標題產物(12 mg,23%產率)。LC-MS(方法1):t_R = 3.29 min,m/z $(M+H)^+$ = 481.2;^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 3H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.04 - 5.76 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.12 - 4.07 (m, 1H), 3.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 4H)。

實施例20

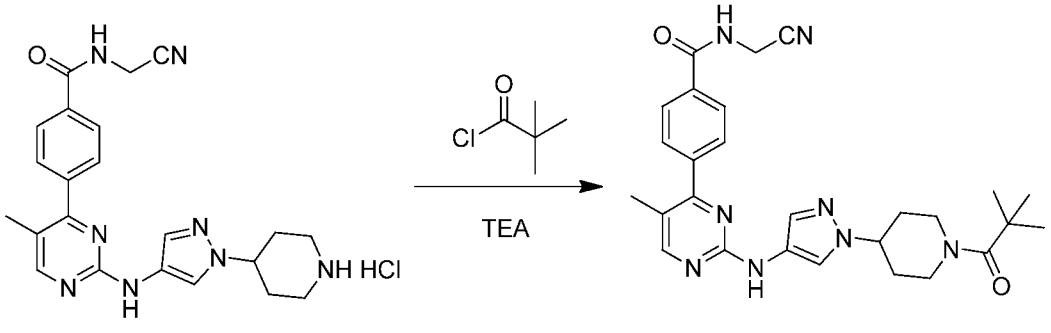


1f 20

4-(2-((1-(1-乙醯基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺（20）

【0229】 在0℃下向化合物1f（110 mg，0.24 mmol）、TEA（131 mg，1.30 mmol）和DCM（5 mL）的充分攪拌的溶液添加乙酸酐（29.8 mg，0.29 mmol）。將所述混合物在RT攪拌2 hrs，然後濃縮至幹以提供殘留物，將其通過製備型HPLC（方法A）進一步純化，得到作為黃色固體的標題產物（30 mg，21%產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.79 min，m/z $(M+H)^+$ = 459.0；^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.40 (s, 1H), 9.32 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 3H), 3.89 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 1H)。

實施例21

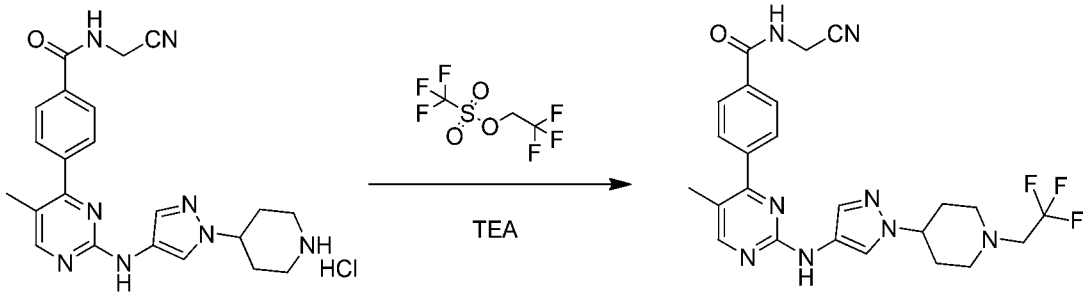


1f 21

N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-新戊醯基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (21)

【0230】 在0℃下向化合物1f(180 mg,0.43 mmol)、TEA(131 mg,1.30 mmol)和DCM(5 mL)的充分攪拌的溶液添加新戊醯氯(62.6 mg,0.52 mmol)。將所述混合物在RT攪拌2 hrs,然後濃縮至幹以提供殘留物,將其通過製備型HPLC(方法A)進行純化,得到作為黃色固體的標題產物(10 mg,5%產率)。LC-MS(方法1):t_R = 3.67 min,m/z $(M+H)^+$ = 501.0;^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz ,2H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 4.46 - 4.41 (m, 3H), 3.08 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.97 -1.90 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。

實施例22

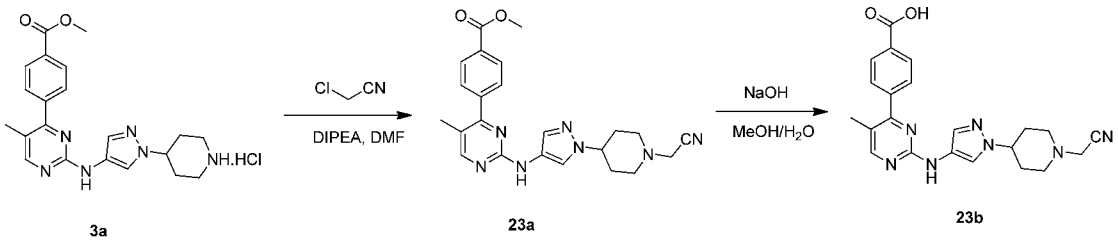


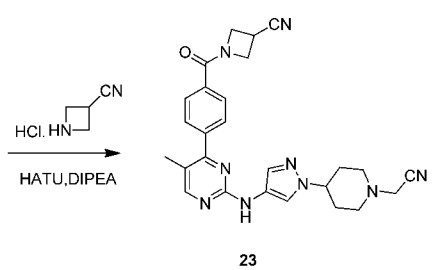
1f 22

N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(2,2,2-三氟乙基)呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (22)

【0231】 將化合物1f（100 mg，0.24 mmol）、2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯（56 mg，0.24 mmol）和TEA（97 mg，0.96 mmol）溶解在DMF（3 mL）中，並將得到的混合物在30℃攪拌過夜。將所述混合物用水（30 mL）稀釋並用EtOAc（30 mL x 2）萃取。將合併的有機層濃縮至幹，然後通過製備TLC進行純化（DCM:MeOH = 10:1），得到作為黃色固體的標題化合物（10.3 mg，9%的產率）。LC-MS (ESI)：R_T = 3.07 min，m/z (M+H)$^+$ =499.0。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 3H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.10 - 4.09 (m, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 4H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 4H)。

實施例23





步驟1. 4-(2-((1-(1-(氰基甲基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯（23a）

【0232】 將化合物3a（200 mg，0.47 mmol）、2-氯乙腈（39 mg，0.52 mmol）和DIPEA（182 mg，1.41 mmol）溶解在DMF（2 mL）中。將得到的混合物在40℃攪拌過夜，然後濃縮至幹，得到作為黃色固體的產物（400 mg，粗品）。LC-MS（方法1）：tR = 1.61 min，m/z (M+H)+ = 432.1。

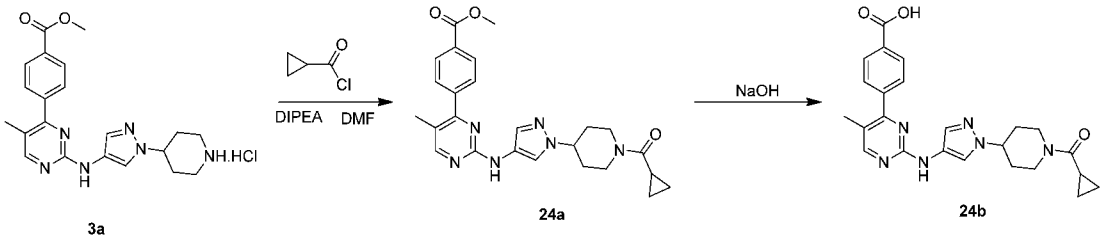
步驟2. 4-(2-((1-(1-(氰基甲基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (23b)

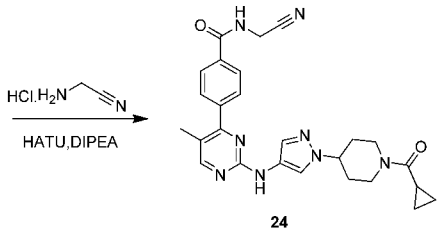
【0233】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式合成化合物23b（387 mg粗品）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.12 min，m/z (M+H)+ = 418.1。

步驟3. 1-(4-(2-((1-(1-(氰基甲基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈 (23)

【0234】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物23b和氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽作為起始原料，以25%的總產率合成化合物23（56 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.01 min，m/z $(M+H)^+$ =482.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.55 (s, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 2H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 4H)。

實施例24





步驟1. 4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (24a)

【0235】 向化合物3a(200 mg,0.684 mmol)、DIPEA(265 mg,2.050 mmol)和DMF(2 mL)的混合物逐滴添加環丙烷羰基氯(86 mg,0.823 mmol)。將反應混合物在RT攪拌4 hrs。將所述混合物濃縮至幹,將殘留物用H_2O(30 mL)稀釋並用EtOAc(30 mL x 2)萃取。將合併的有機層濃縮至幹,得到作為棕色固體的標題粗品化合物(220 mg,70%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.52 min,m/z $(M+H)^+$ = 461.2。

步驟2. 4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (24b)

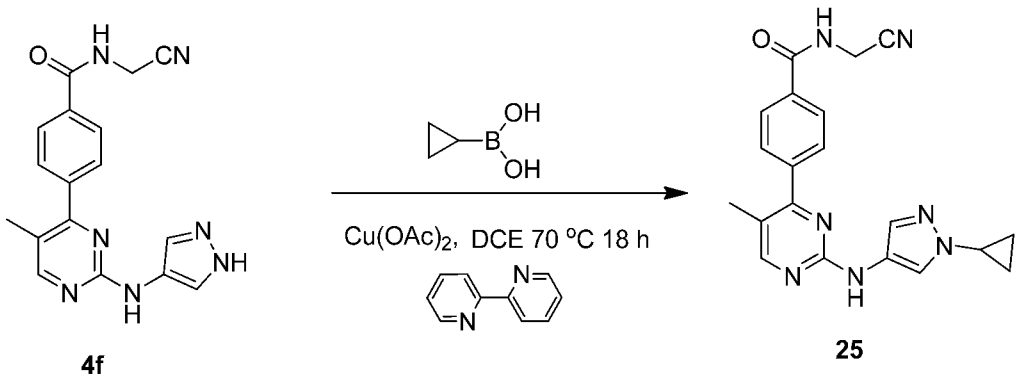
【0236】 向化合物24a(220 mg,0.478 mmol)和MeOH(2 mL)的混合物逐滴添加NaOH(96 mg,2.40 mmol)在H_2O(2 mL)中的溶液。將所述混合物在40℃攪拌2 hrs。用10% HCl水溶液將所述混合物調整到pH 6~7,

用DCM和MeOH的混合溶液（110 mL；V/V=10:1）萃取。分離有機層，在真空中濃縮，得到作為棕色固體的標題粗品化合物（210 mg，99%）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.37 min，m/z $(M+H)^+$ =447.0。

步驟3. N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺（24）

【0237】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物24b（100 mg，0.23 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（31 mg，0.33 mmol）作為起始原料，以14%的產率合成化合物24（14.6 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.22 min，m/z $(M+H)^+$ =485.2。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 9.41 - 9.35 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.39 - 4.37 (m, 5H), 3.26 - 3.24 (m, 1H), 2.76 - 2.74 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.06 - 1.85 (m, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 0.75 - 0.71 (m, 4H)。

實施例25

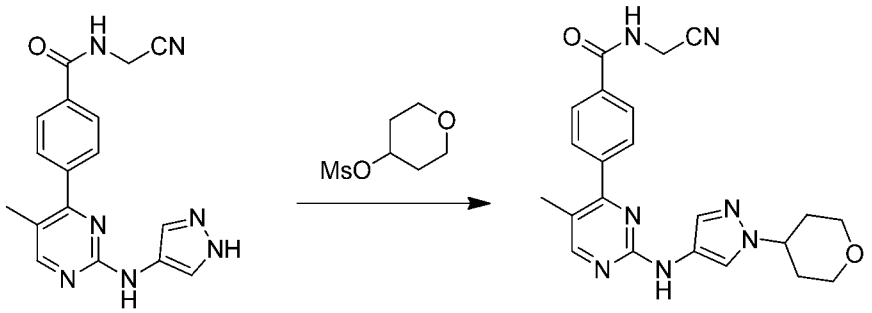


4f　　25

N-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (25)

【0238】 將化合物4f(100 mg,0.3 mmol)、環丙基硼酸(26 mg,0.6 mmol)、Na_2CO_3(64 mg,0.6 mmol)和乙酸銅(II)(55 mg,0.3 mmol)溶解在1,2-二氯乙烷(2 mL)中,然後添加2,2'-聯吡啶(47 mg,0.3 mmol)。在N_2氣氛下將所述混合物在70℃攪拌1 hr,然後用水(10 mL)稀釋。將所述混合物用EtOAc(20 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(20 mL)洗滌,在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹以提供殘留物,將其在矽膠上通過層析進行純化(洗脫劑:DCM: MeOH = 10:1),得到作為黃色固體的標題產物(19.9 mg,18%的產率)。LC-MS(方法1):t_R = 2.90 min,m/z $(M+H)^+$ = 374.0;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.00 - 0.89 (m, 4H)。

實施例26

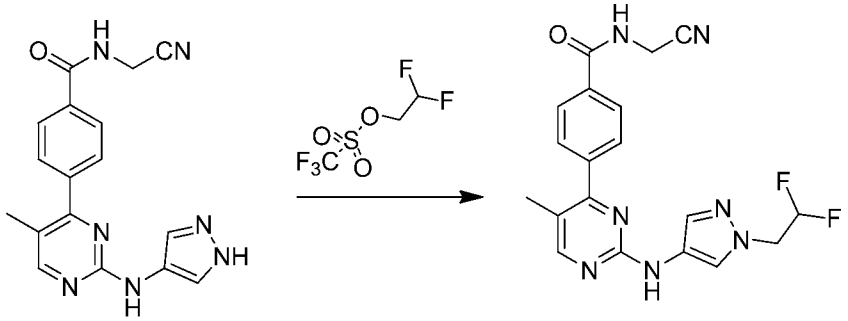


4f　　26

N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (26)

【0239】 利用與實施例4的最後一步相似的製備程式，使用化合物4f（200 mg，0.6 mmol）和四氫-2H-吡喃-4-基甲磺酸酯（217 mg，1.2 mmol）作為起始原料，以6%的產率合成化合物26（14.3 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.07 min，m/z $(M+H)^+$ = 418.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.37 - 4.34 (m, 3H), 3.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.92 - 1.88 (m, 4H)。

實施例27

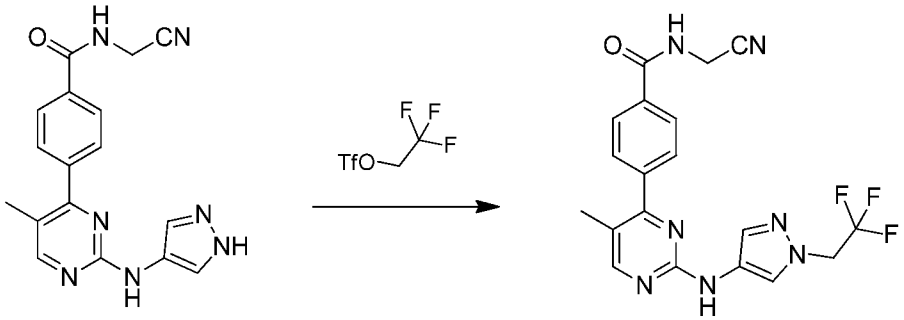


4f　　27

N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (27)

【0240】 利用與實施例4的最後一步相似的製備程式，使用化合物4f（48 mg，0.14 mmol）和2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯（23 mg，0.11 mmol）作為起始原料，以14%的產率合成化合物27（6 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.27 min，m/z $(M+H)^+$ = 398.1；^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 9.52（s, 1H), 9.37（t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.41（s, 1H), 8.02 - 7.99（m, 3H), 7.82（d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61（s, 1H), 6.46 - 6.19（m, 1H), 4.62 - 4.54（m, 2H), 4.37（d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.22（s, 3H）。

實施例28



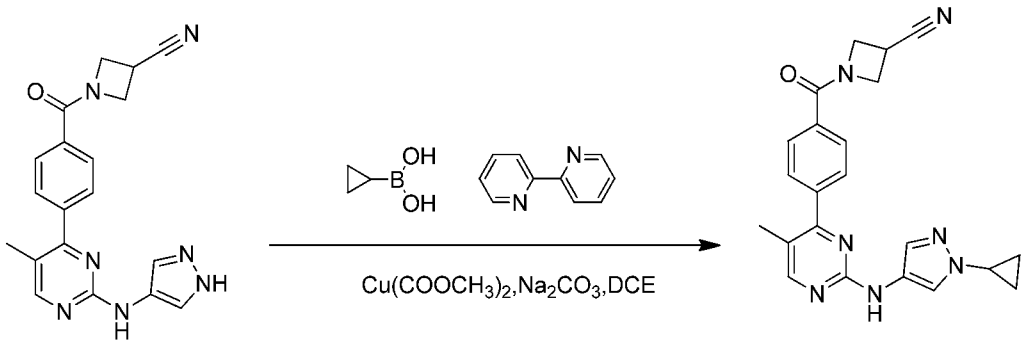
4f　　28

N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺（28）

【0241】 利用與實施例4的最後一步相似的製備程式，使用化合物4f（100 mg，0.28 mmol）和2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯（131 mg，0.56 mmol）作為起始原料，以12%的產率合成化合物28（14 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 4.20 min，m/z $(M+H)^+$ = 416.0；^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 9.54（s, 1H), 9.34（t, *J* = 5.6

Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 2H), 4.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H)。

實施例29



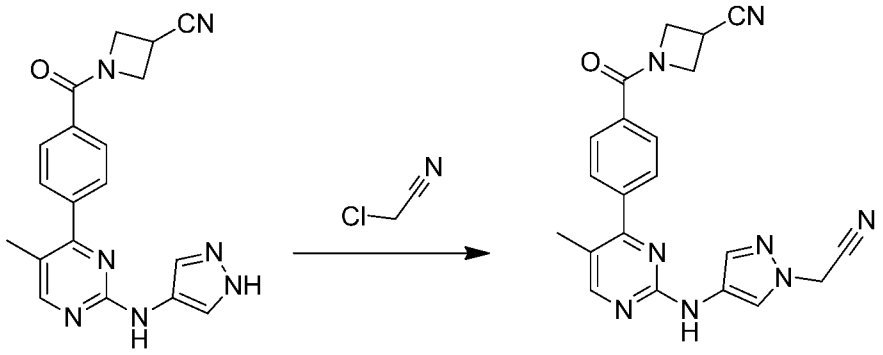
5a　　29

1-(4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈 (29)

【0242】 向化合物5a (150 mg，0.418 mmol) 和DCE (3 mL)的混合物順序添加環丙基硼酸(71.8 mg，0.836 mmol)、2,2'-聯吡啶 (65.3 mg，0.418 mmol)、乙酸銅 (75.9 mg，0.418 mmol) 和碳酸鈉 (88.6 mg，0.836 mmol)。將所述混合物在70℃攪拌3 hrs，然後濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化(洗脫劑：DCM: MeOH = 60: 1) 並通過製備型HPLC (方法A) 進一步純化，得到作為黃色固體的標題產物 (89 mg，53.6%產率)。LC-MS (方法1)：t_R = 2.58 min，m/z (M+H)$^+$ = 400.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), δ 8.42 (s, 1H), δ7.94 (s, 1H), δ7.81 (s, 4H), δ7.52 (s, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.42 - 4.41 (m, 1H), 4.28 - 4.26 (m, 1H),

3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.01 - 0.94 (m, 4H)。

實施例30

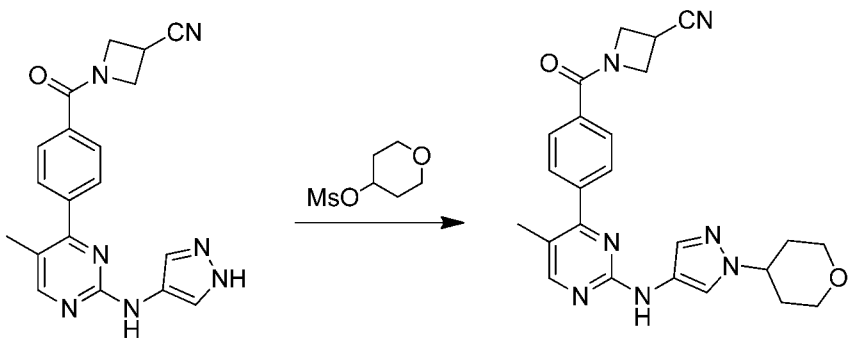


5a　　30

1-(4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈 (30)

【0243】 利用與實施例4的最後一步相似的製備程式，使用化合物5a（200 mg，0.56 mmol）和2-氯乙腈（28 mg，0.37 mmol）作為起始原料，以38%的產率合成化合物30（56 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.06 min，m/z $(M+H)^+$ =399.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.65 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.61 - 4.58 (m, 2H), 4.40 - 4.36 (m, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 2.21 (s, 3H)。

實施例31

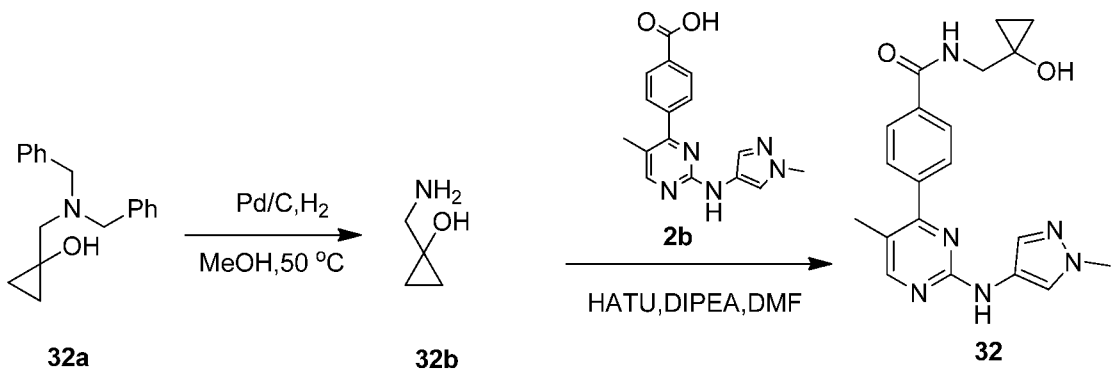


5a 31

1-(4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈(31)

【0244】 利用與實施例4的最後一步相似的製備程式，使用化合物5a（200 mg，0.56 mmol）和甲磺酸四氫-2H-吡喃-4-基酯（201 mg，1.12 mmol）作為起始原料，以16%的產率合成化合物31(40 mg)。LC-MS(方法1)：t_R = 2.90 min，m/z $(M+H)^+$ =444.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.55 (s, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 3H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 4H)。

實施例32



32a 32b 2b 32

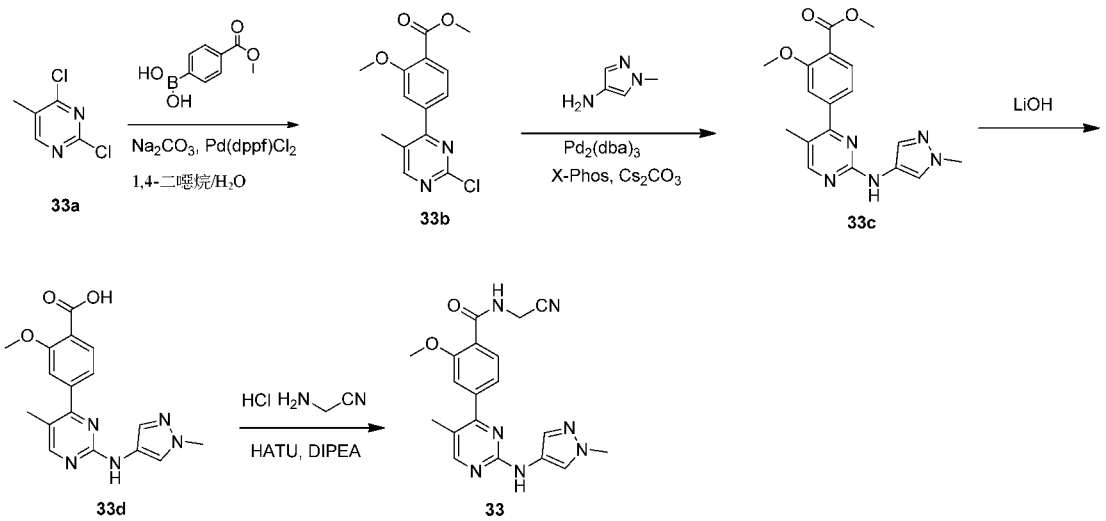
步驟1. 1-(氨基甲基)環丙醇 (32b)

【0245】 向化合物32a(300 mg,1.1mmol)、Pd/C(150 mg,10%碳載鈀,用55%水潤濕)和MeOH(5 mL)的混合物添加乙酸(1 mL)。在H_2(50 psi)下將所述混合物在50℃下加氫12 hrs。將所述混合物過濾並將濾液濃縮至幹,得到作為無色油狀物的粗品標題產物(97.6 mg,100%產率)。^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.84(s, 2H), 0.77 - 0.59(m, 2H), 0.55-0.54(m, 2H)。

步驟2. N-((1-羥基環丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (32)

【0246】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式,使用化合物2b(58 mg,0.19 mmol)和化合物32b(65 mg,0.74 mmol)作為起始原料,以18%的產率合成化合物32(15 mg)。將所述混合物通過製備型HPLC(方法A)進行純化。LC-MS(方法1):t_R = 2.75 min,m/z $(M+H)^+$ = 379.0;^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.38(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.00(d, *J* = 7.6 Hz ,2H), 7.84(s, 1H), 7.76(d, *J* = 7.6 Hz ,2H), 7.49(s, 1H), 5.45(s, 1H), 3.79(s,3H), 3.47(d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 0.58(s, 4H)。

實施例33



步驟1. 4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯 (33b)

【0247】 利用與實施例1的第一步相似的製備程式，使用化合物33a（388 mg，2.38 mmol）和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸（500 mg，2.38 mmol）作為起始原料，以72%的產率合成化合物33b（500 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

步驟2. 2-甲氧基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (33c)

【0248】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用化合物33b（500 mg，1.71 mmol）和1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺（166 mg，1.71 mmol）作為起始原料，以75%的產率合成化合物33c（450 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),

7.84 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

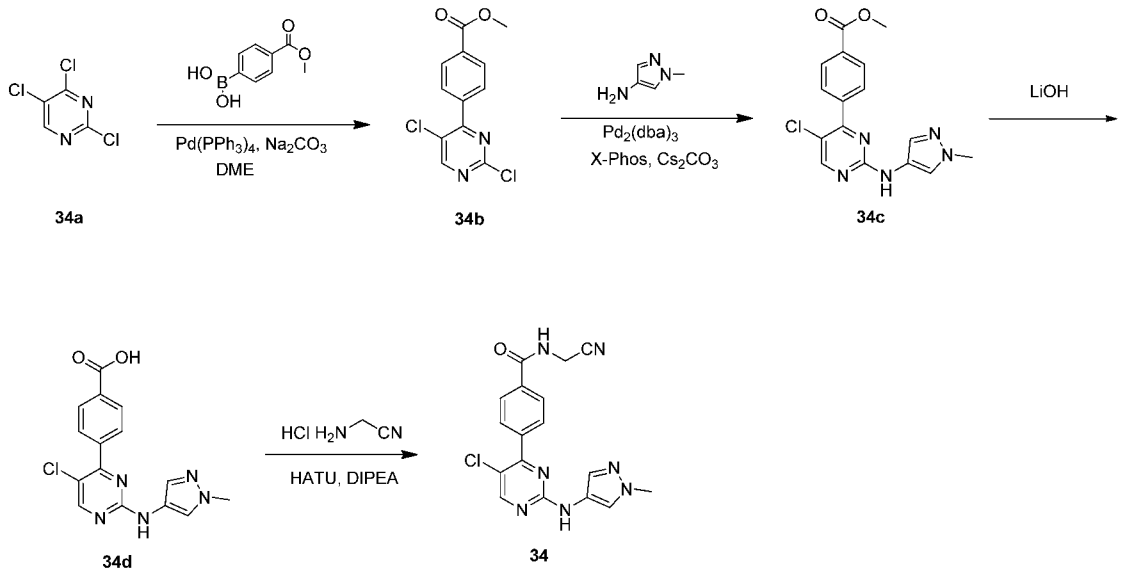
步驟3. 2-甲氧基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (33d)

【0249】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式，使用化合物33c(450 mg，1.27 mmol)作為起始原料，以100%的產率合成化合物33d(432 mg)。LC-MS(方法3)：t_R = 0.96 min，m/z $(M+H)^+$ =340.0。

步驟4. N-(氰基甲基)-2-甲氧基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (33)

【0250】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物33d(80 mg，0.23 mmol)和2-氨基乙腈鹽酸鹽(21 mg，0.23 mg)作為起始原料，以35%的產率合成化合物33(30 mg)。將最終的化合物通過製備型HPLC(方法B)進行純化，提供標題化合物。LC-MS(方法1)：t_R = 3.19 min，m/z $(M+H)^+$ =378.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.97-3.95 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

實施例34



步驟1. 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (34b)

【0251】 向化合物34a (2.80 g，15.3 mmol)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸 (2.76 g，15.3 mmol)、DME (30 mL)和H_2O (10 mL)的混合物順序添加Na_2CO_3 (3.26 g，30.7 mmol)和$Pd(PPh_3)_4$ (177 mg，1.53 mmol)。在N_2氣氛下將所述混合物在40℃攪拌4 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物濃縮至幹。添加EtOAc (100 mL)和水 (100 mL)。分離有機層，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹以提供殘留物，將其在矽膠上通過層析進行純化 (洗脫劑：PE: EtOAc = 5:1)，得到作為白色固體的標題化合物 (950 mg，22%的產率)。1H NMR (400 MHz, CDC13) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H)。

步驟2. 4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (34c)

【0252】 將化合物34b（950 mg，3.36 mmol）、1-甲基-1H-吡唑-4-胺（391 mg，4.03 mmol）、Cs_2CO_3（2.18 g，6.72 mmol）、X-Phos（320 mg，0.67 mmol）和Pd2(dba)3（308 mg，0.33 mmol）溶解在1,4-二噁烷（20 mL）中。在N_2氣氛下將得到的混合物在110℃攪拌3 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物過濾並將濾液濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：PE: EtOAc = 3:1），得到作為黃色固體的標題化合物（552 mg，48%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.58 min，m/z $(M+H)^+$ =344.1。

步驟3. 4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (34d)

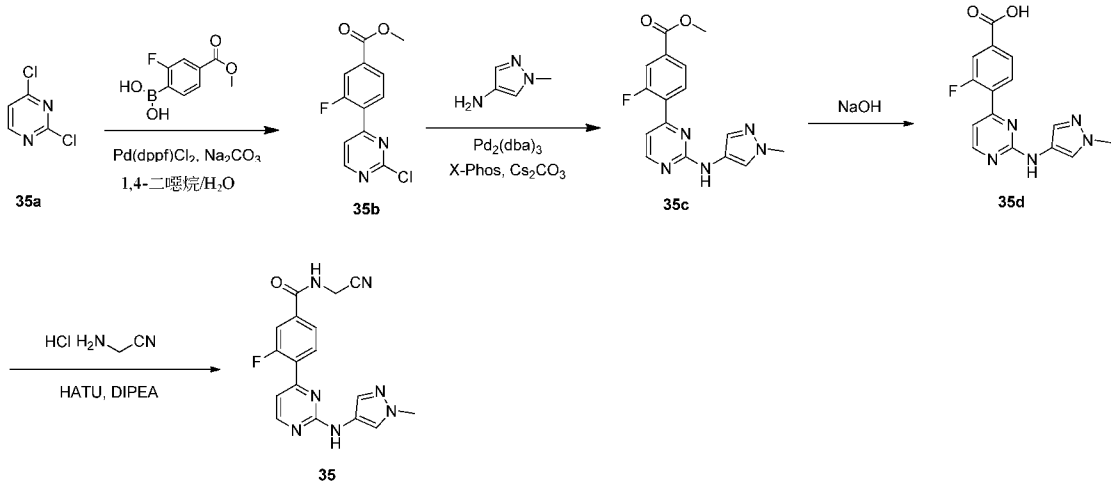
【0253】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式，使用化合物34c（150 mg，0.44 mmol）作為起始原料，以97%的產率合成化合物34d（140 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.09 min，m/z $(M+H)^+$ =330.1。

步驟4. 4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺 (34)

【0254】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物34d（140 mg，0.42 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（59 mg，0.64 mmol）作為起始原料，以11%的產率合成化合物34（17.4 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.15 min，m/z $(M+H)^+$ =367.9；^1H NMR（400 MHz,

CD$_3$OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (s, 4H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

實施例35



步驟1. 4-(2-氯嘧啶-4-基)-3-氟苯甲酸甲酯 (35b)

【0255】 將化合物35a (290 mg，1.95 mmol)、(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸 (386 mg，1.95 mmol)、Na_2CO_3 (413 mg，3.90 mmol)和Pd(dppf)Cl_2 (100 mg，0.1365 mmol)溶解在含有1,4-二噁烷 (4 mL)和H_2O (1 mL)的混合物中。在N_2氣氛下將得到的混合物在60℃攪拌過夜。在冷卻至RT後，將所述反應混合物濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過柱層析進行純化(洗脫劑：PE: EtOAc = 5:1)，提供作為白色固體的標題化合物 (440 mg，85%的產率)。LC-MS (方法3)：t_R = 1.52 min，m/z $(M+H)^+$ = 267.1。

步驟2. 3-氟-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (35c)

【0256】 將化合物35b (440 mg，1.65 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (176 mg，1.81 mmol)、$Pd_2(dba)_3$

（151 mg，0.165 mmol）、X-Phos（157 mg，0.33 mmol）和Cs_2CO_3（1.08 g，3.3 mmol）溶解在1,4-二噁烷（6 mL）中。在N_2下將得到的混合物在100℃攪拌8 hrs。在冷卻至RT後，將所述反應混合物濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過柱層析進行純化（洗脫劑：DCM:MeOH = 50:1），提供作為棕色固體的標題化合物（290 mg，54%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.49 min，m/z $(M+H)^+$ =328.2。

步驟3. 3-氟-4-(2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (35d)

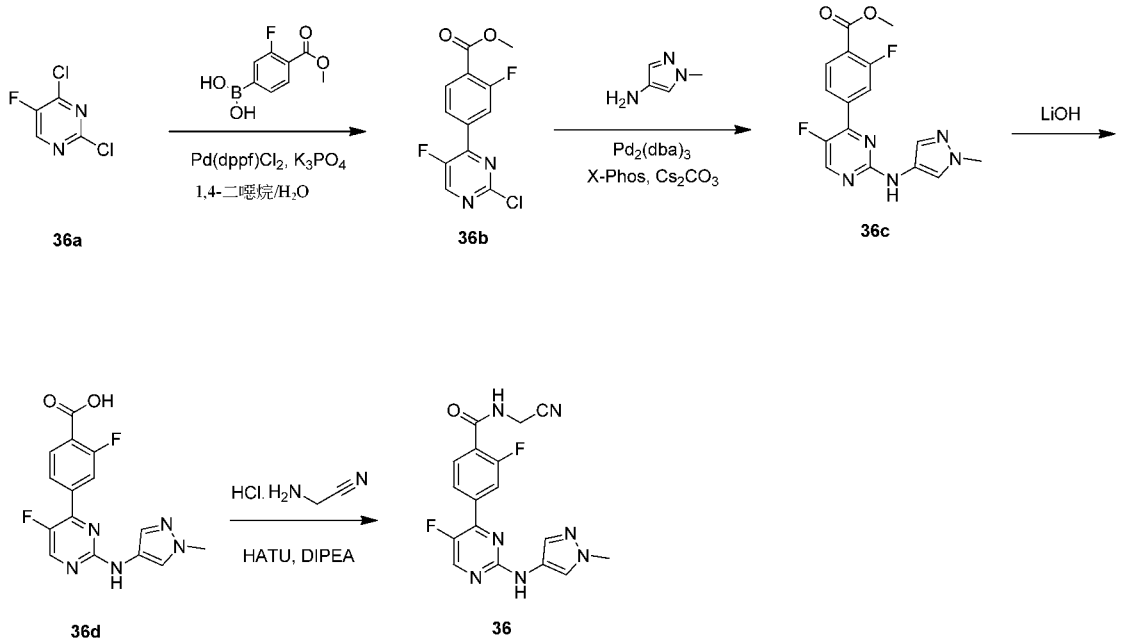
【0257】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式，使用化合物35c（290 mg，0.89 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物35d（277 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.10 min，m/z $(M+H)^+$ =314.2。

步驟4. N-(氰基甲基)-3-氟-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (35)

【0258】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物35d（120 mg，0.38 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（53 mg，0.56 mmol）作為起始原料，以37%的產率合成化合物35（49.6 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 9.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (dd,

J = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H)。

實施例36



步驟1. 4-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(36b)

【0259】 將化合物36a(5.0 g,29.95 mmol)溶解在1,4-二噁烷(75 mL)和H_2O(15 mL)的混合物中。將(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(5.93 g,29.95 mmol)、K_3PO_4(12.7 g,59.9 mmol)和$Pd(dppf)Cl_2$(2.44 g,2.99 mmol)順序添加到上述溶液。在N_2氣氛下將所述混合物在80℃攪拌3 hrs。在冷卻至RT後,將所述混合物濃縮至幹。添加EtOAc(100 mL)和水(100 mL)。分離有機層,在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹以提供殘留物,將其在矽膠上通過層析進行純化(洗脫劑:PE: EtOAc = 10:1),得到作為白色固體的標題化合物(7.2 g,85%的產率)。LC-MS(方法3):t_R =

1.60 min，m/z (M+H)$^+$ =285.0；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 3.98 (s, 3H)。

步驟2. 2-氟-4-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (36c)

【0260】 將化合物36b（700 mg，2.46 mmol）、1-甲基-1H-吡唑-4-胺（263 mg，2.71 mmol）、Cs_2CO_3（1.6 g，4.92 mmol）、X-Phos（234 mg，0.49 mmol）和$Pd_2(dba)_3$（225 mg，0.25 mmol）溶解在1,4-二噁烷（10 mL）中。在N_2氣氛下將所述混合物在110℃攪拌16 hrs。在冷卻至RT後，將反應混合物過濾並將濾液濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：PE: EtOAc = 3:1），得到作為黃色固體的標題化合物（540 mg，64%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.38 min，m/z (M+H)$^+$ =346.1；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.95 (br s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H)。

步驟3. 2-氟-4-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (36d)

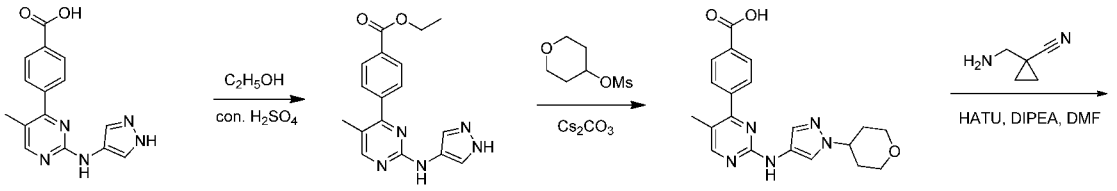
【0261】 向化合物36c（540 mg，1.57 mmol）、MeOH（3 mL）、THF（3 mL）和H_2O（2 mL）的溶液一次性添加LiOH（132 mg，3.14 mmol）。將反應混合物

在RT攪拌2 hrs。用10% HCl水溶液將所述混合物調整到pH 6~7，然後用DCM和MeOH的混合物（55 mL，V/V = 10:1）萃取。分離有機層並在真空中濃縮至幹，得到作為橙色固體的標題化合物(426 mg，82%的產率)。LC-MS（方法3）：t_R = 1.04 min，m/z (M+H)$^+$ =332.1。

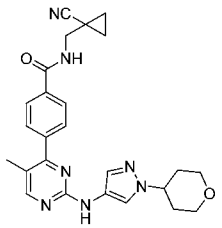
步驟4. N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (36)

【0262】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物36d(90 mg，0.27 mmol)和2-氨基乙腈鹽酸鹽(50 mg，0.54 mmol)作為起始原料，以62%的產率合成化合物36（62 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.98 min，m/z (M+H)$^+$ =370.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 9.19 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 3H), 7.53 (br s, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H)。

實施例37



4e　37a　37b



37

步驟1. 4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯 (37a)

【0263】 向化合物4e(1.5 g,粗品)在乙醇(20 mL)中的懸液添加濃硫酸(0.2 mL)。將所述混合物在90℃加熱24 hrs。在冷卻至RT後,將反應混合物濃縮以提供作為黃色固體的所需化合物(1.7 g,粗品),其被直接用於下一步驟中。LC-MS(方法3):t_R = 1.49 min,m/z $(M+H)^+$ =324.0;^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

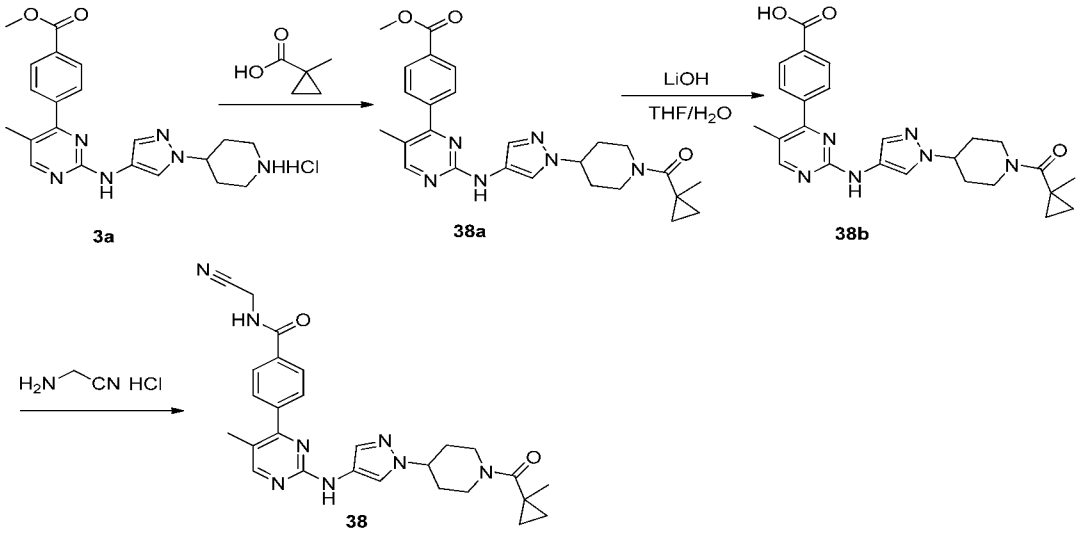
步驟2. 4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (37b)

【0264】 將化合物37a(1.7 g,5.08 mmol)、甲磺酸四氫-2H-吡喃-4-基酯(2.3 g,12.7 mmol)和碳酸銫(8.3 g,25.4 mmol)溶解在DMF(15 mL)中。將得到的混合物在100℃攪拌16 hrs。在冷卻至RT後,將所述混合物過濾並將濾液濃縮至幹。將殘留物通過製備型HPLC(方法A)進行純化,得到作為黃色固體的標題產物37b(620 mg,32%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.11 min,m/z $(M+H)^+$ =380.2。

步驟3. N-((1-氰基環丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (37)

【0265】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物37b（80 mg，0.21 mmol）和1-(氨基甲基)環丙烷甲腈（61 mg，0.63 mmol）作為起始原料，以21%的產率合成化合物37（20 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.49 min，m/z $(M+H)^+$ = 458.0；^{1}H NMR（400 MHz，MeOH-d_4）δ 8.32（s，1H），8.02 - 7.98（m，3H），7.78（d，*J* = 8.4 Hz，2H），7.61（s，1H），4.35 - 4.31（m，1H），4.07 - 4.03（m，2H），3.59 - 3.52（m，4H），2.24（s，3H），2.06 - 2.00（m，4H），1.31 - 1.28（m，2H），1.21 - 1.18（m，2H）。

實施例38



步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-甲基環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(38a)

【0266】 將化合物3a（380 mg，0.89 mmol）、1-甲基環丙烷甲酸（134 mg，1.34 mmol）、HOBT（600 mg，4.45 mmol）、EDCI（877 mg，4.45 mmol）和DIPEA

（574 mg，4.45 mmol）溶解在DMF（1 mL）中。將所述混合物在RT攪拌3 hrs。將混合物濃縮。將殘留物在矽膠上通過柱層析進行純化（洗脫劑：PE: EtOAc = 5:1），提供作為黃色固體的標題產物（380 mg，90%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.55 min，m/z $(M+H)^+$ = 475.2。

步驟2. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-甲基環丙烷羰基)呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (38b)

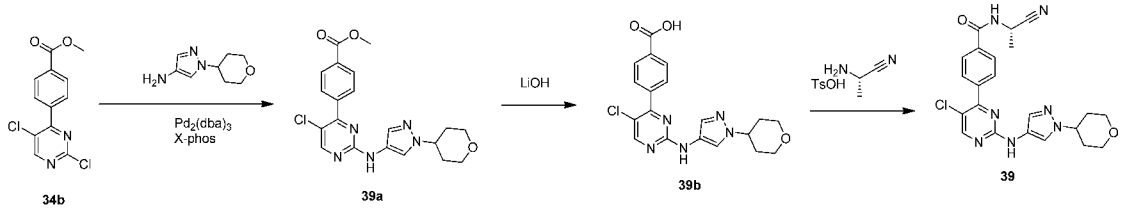
【0267】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式，使用化合物38a（380 mg，0.8mmol）作為起始原料，以98%的產率合成化合物38b（360 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.20 min，m/z $(M+H)^+$ = 461.2。

步驟3. N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-甲基環丙烷羰基)呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (38)

【0268】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物38b（80 mg，0.17mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（47 mg，0.51 mmol）作為起始原料，以65%的產率合成化合物38（55.2 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.288 min，m/z $(M+H)^+$ = 499.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 5H), 2.98 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 - 2.01 (m,

2H), 1.76 - 1.74 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.81 - 0.79 (m, 2H), 0.56 - 0.53 (m, 2H)。

實施例39



步驟1. 4-(5-氯-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸丁酯 (39a)

【0269】 利用與實施例1的第二步相似的程式,使用化合物34b (2.96 g, 11.1 mmol) 和1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺 (42.40 g, 13.3 mmol) 作為起始原料,以44%的產率合成化合物39a (2.0 g)。LC-MS (方法3): t_R = 1.85 min, m/z $(M+H)^+$ = 414.1;

步驟2. 4-(5-氯-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (39b)

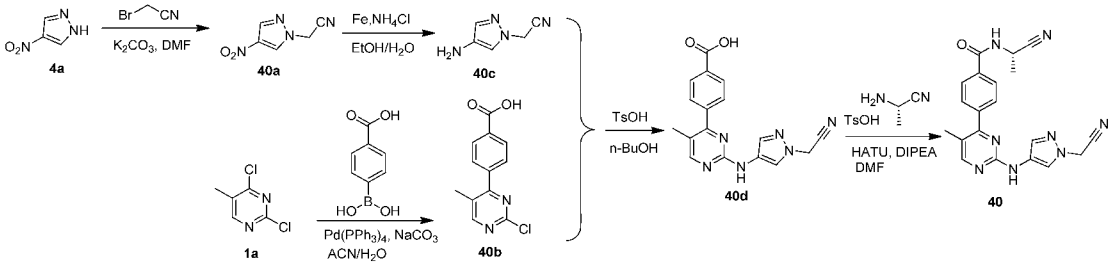
【0270】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式,使用化合物39a (250 mg, 0.55 mmol) 作為起始原料,以96%的產率合成化合物39b (210 mg)。LC-MS (方法3): t_R = 1.11 min, m/z $(M+H)^+$ = 400.1;

步驟3. (S)-4-(5-氯-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (39)

【0271】 利用與實施例1的第四步相似的程式,使用化合物39b (85 mg, 0.21 mmol) 和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基

苯磺酸鹽（62.9 mg，0.26 mmol）作為起始原料，以22%的產率合成化合物39（20.2 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.22 min，m/z $(M+H)^+$ = 452.2；^{1}H NMR（400 MHz, MeOH-d_4）δ 8.49 (s, 1H), 8.03 - 7.98 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 5.12 - 5.07 (m, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 2H), 3.34 - 3.32 (m, 2H), 2.08 - 2.04 (m, 4H), 1.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例40



步驟1. 2-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)乙腈（40a）

【0272】 將4-硝基-1H-吡唑（10.0 g，88.5 mmol）、2-溴乙腈（21.0 g，177 mmol）和K_2CO_3（37.0 g，266 mmol）在DMF（50 mL）中的混合物在50℃攪拌2 hrs。將反應混合物用水（50 mL）稀釋並用EtOAc（150 mL）萃取。將分離的有機層濃縮，得到作為棕色油狀物的40a（13.5 g，100%的產率）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 5.18 (s, 2H)。

步驟2. 2-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)乙腈（40c）

【0273】 在80℃下向由40a（13.5 g，88.5 mmol）、NH_4Cl（71 g，1327 mmol）、EtOH（50 mL）和H_2O（10 mL）構成的混合物添加Fe粉（17.4 g，310 mmol）。

將所述混合物在80℃攪拌4 hrs。將混合物過濾並將濾液濃縮。將殘留物在矽膠上通過柱層析進行純化（PE:EtOAc = 1:1），得到作為棕色固體的40c（4.0 g，40%的產率）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 7.14（s, 1H), 7.08（s, 1H), 5.29（s, 2H), 4.06（s, 2H)。

步驟3. 4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸（40b)

【0274】 將2,4-二氯-5-甲基嘧啶（14.7 g，90.2 mmol）、4-二羥硼基苯甲酸（15 g，90.2 mmol）、Na_2CO_3（19.2 g，181.1 mmol）和$Pd(PPh_3)_4$（5.3 g，4.6 mmol）溶解在ACN和H_2O的混合物（200 mL，V/V=1:1）中。在N_2下將得到的溶液在90℃攪拌過夜。將所述混合物用水（200 mL）稀釋並用EtOAc（200 mL * 3）萃取。將水相用1N HCl酸化到pH = 2，並將所述混合物過濾，得到作為黃色固體的標題產物（19.8 g，88%的產率）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 8.75（s, 1H), 8.08（d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80（d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.35（s, 3H)。

步驟4. 4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸（40d)

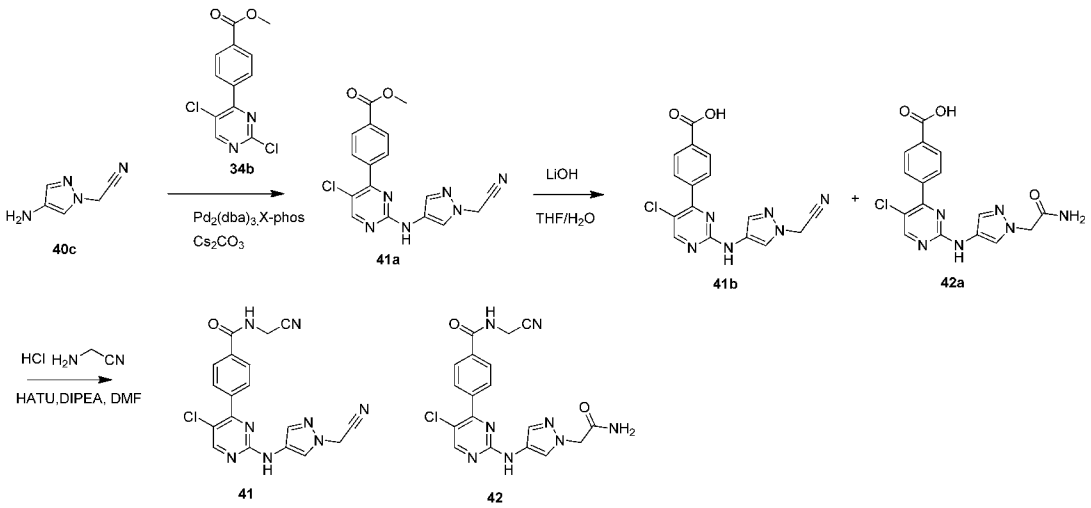
【0275】 將化合物40b（3 g，12.1 mmol）、40c（1.5 g，12.1 mmol）和TsOH（208 mg，1.21 mmol）溶解在n-BuOH（30 mL）中。將上述溶液在120℃攪拌過夜。將所述混合物用水（100 mL）和NaOH水溶液（0.5N，100 mL）稀釋並用EtOAc（100 mL * 3）萃取。將水

相用HCl（1N）酸化到pH = 2。將形成的固體過濾，得到作為暗綠色固體的標題化合物（2.8 g，70%的產率）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 9.56（s, 1H), 8.41（s, 1H), 8.08（d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05（s, 1H), 7.80（d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64（s, 1H), 5.44（s, 2H), 2.20（s, 3H)。

步驟5. (S)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(40)

【0276】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用40d（80 mg，0.24 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（174 mg，0.72 mmol）作為起始原料，以20%的產率合成化合物40（19 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.97 min，m/z (M+H)$^+$=387.2。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 9.56（s, 1H), 9.26（d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.41（s, 1H), 8.01（s, 1H), 8.03（d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80（d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64（s, 1H), 5.44（s, 2H), 5.04 - 4.99（m, 1H), 2.20（s, 3H), 1.56（d, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例41和實施例42



步驟1. 4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (41a)

【0277】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用34b(967 mg，3.42 mmol)和40c(500 mg，4.1 mmol)作為起始原料，以35%的產率合成化合物41a(440 mg)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.58 min，m/z $(M+H)^+$ = 369.1。

步驟2. 4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (41b)和4-(2-((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)苯甲酸(42a)

【0278】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用41a(440 mg，1.19 mmol)作為起始原料，合成化合物41b和42a(282 mg，比例=1:1)。LC-MS(方法3)：t_{R1} = 0.97 min，m/z $(M+H)^+$ = 373.1。LC-MS(方法3)：t_{R2} = 1.09 min，m/z $(M+H)^+$ = 355.1。

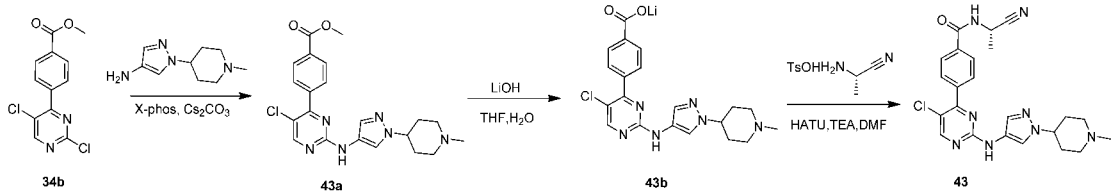
步驟3. 4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺 (41)和4-(2-((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺 (42)

【0279】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用41b和42a(70 mg)和2-氨基乙腈鹽酸鹽(37 mg，0.395 mmol)作為起始原料，合成化合物41(13.2 mg)和42(6.0 mg)。

【0280】 41：LC-MS(方法1)：t_1 = 3.43 min，m/z $(M+H)^+$ = 393.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.38-9.34 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.94 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H).

【0281】 42：LC-MS(方法1)：t_2 = 3.07 min，m/z $(M+H)^+$ = 411.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 9.36 - 9.34 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H).

實施例43



步驟1. 4-(5-氯-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (43a)

【0282】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用34b（300 mg，1.06 mmol）和1-(1-甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺（229 mg，1.27 mmol）作為起始原料，以11%的產率合成化合物43a（50 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.37 min，m/z (M+H)$^+$ = 427.0。

步驟2. 4-(5-氯-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸鋰 (43b)

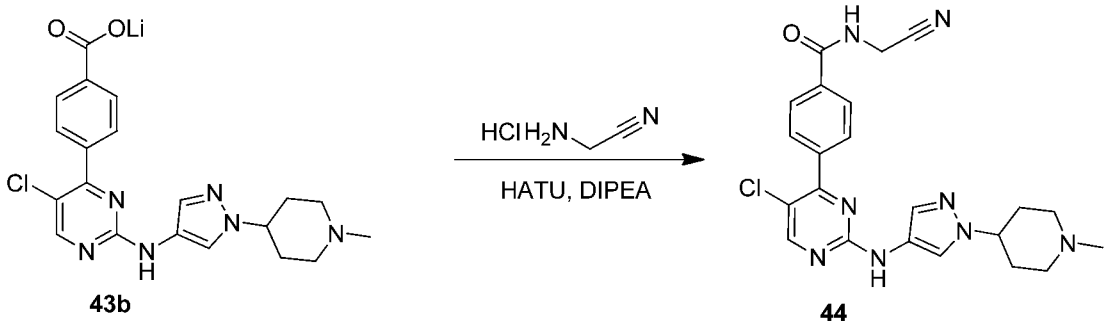
【0283】 將化合物43a（50 mg，0.12 mmol）和LiOH·H_2O（25 mg，0.60 mmol）溶解在THF和H_2O的混合物（1 mL，V/V = 1/1）中。將得到的混合物在50℃攪拌3 hrs。將所述混合物濃縮至幹，得到作為黃色固體的所需產物（48 mg，100%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.26 min，m/z (M+H)$^+$ = 413.0。

步驟3. (*S*)-4-(5-氯-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (43)

【0284】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用43b（48 mg，0.12 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（31 mg，0.13 mmol）作為起始原料，以19%的產率合成化合物43（10.1 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.96 min，m/z (M+H)$^+$ = 465.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 9.34 (d, *J* = 9.6

Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 7.95 - 7.87 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 2.86 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 4H), 1.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H)。

實施例44

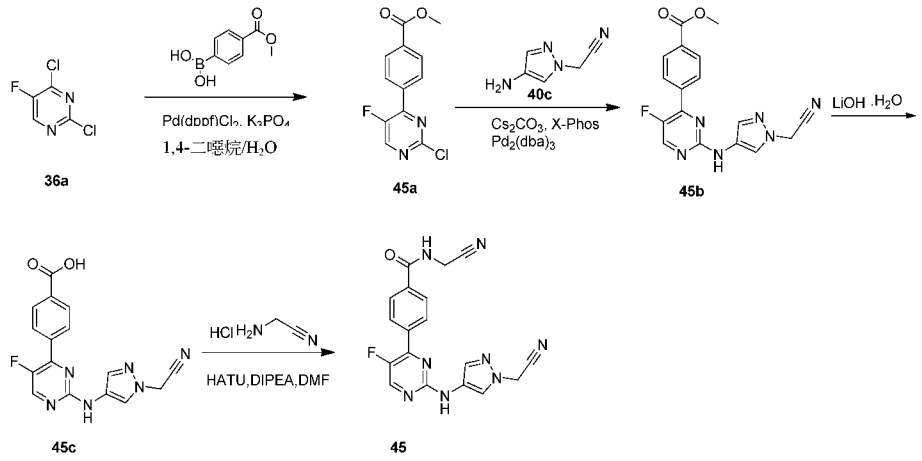


43b　　44

步驟1. 4-(5-氯-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(氰基甲基)苯甲醯胺 (44)

【0285】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用43b(85 mg，0.21 mmol)和2-氨基乙腈鹽酸鹽(23 mg，0.25 mmol)作為起始原料，以6%的產率合成化合物44(5.6 mg)。LC-MS(方法1)：t_R = 2.67 min，m/z $(M+H)^+$ = 451.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 9.37 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.98 - 7.88 (m, 3H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.08 - 4.04 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 4H)。

實施例45



步驟1. 4-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (45a)

【0286】 利用與實施例36的第一步相似的製備程式，使用化合物36a（1.34g, 8.04 mmol）和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸（1.45g, 8.04 mmol）作為起始原料，以70%的產率合成化合物45a（1.5 g）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.71 min，m/z (M+H)$^+$ =267.0。

步驟2. 4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (45b)

【0287】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用45a（500 mg，1.9 mmol）和40c（274 mg，2.2 mmol）作為起始原料，以72%的產率合成化合物45b（523 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.52 min，m/z (M+H)$^+$ =353.1。

步驟2. 4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)苯甲酸 (45c)

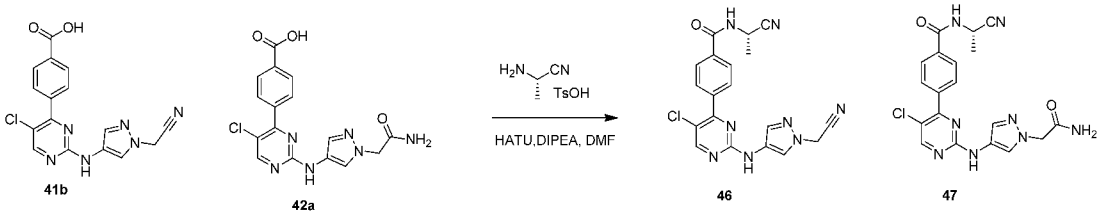
【0288】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用45a（471 mg，1.3 mmol）作為起始原料，以53%的產

率合成化合物45b（240 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.14 min，m/z $(M+H)^+$ = 339.1。

步驟3. *N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)苯甲醯胺（45）

【0289】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用45b（80 mg，0.24 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（44 mg，0.48 mmol）作為起始原料，以30%的產率合成化合物45（27.1 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.98 min，m/z $(M+H)^+$ = 377.1；^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 9.81（s, 1H），9.37（t, *J* = 5.6 Hz, 1H），8.64（d, *J* = 3.6 Hz, 1H），8.15 - 8.13（m, 2H），8.09 - 8.05（m, 3H），7.68（s, 1H），5.48（s, 2H），4.36（d, *J* = 5.2 Hz, 2H）。

實施例46和實施例47



(S)-4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺（46）和(S)-4-(2-((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺（47）

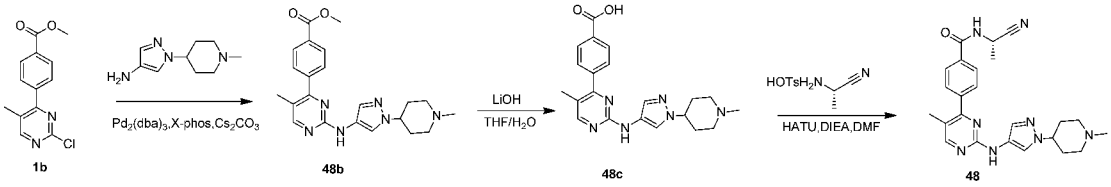
【0290】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用41b和42a（212 mg）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸

鹽（291 mg，1.20 mmol）作為起始原料，合成化合物46（21 mg）和47（31 mg）。

【0291】 46：LC-MS（方法1）：t_1 = 3.49 min，m/z $(M+H)^+$ = 407.1；^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 10.01 (s, 1H), 9.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.93 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0292】 47：LC-MS（方法1）：t_2 = 2.57 min，m/z $(M+H)^+$ = 425.1；^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 9.91 (s, 1H), 9.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.04 - 5.01 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 1.57 (d, J = 7.6 Hz, 3H)。

實施例48



步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯（48b）

【0293】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用1b（300 mg，1.15 mmol）和1-(1-甲基吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺（248 mg，1.37 mmol）作為起始原料，以

79%的產率合成化合物48b（300 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.54 min，m/z (M+H)$^+$ = 407.2。

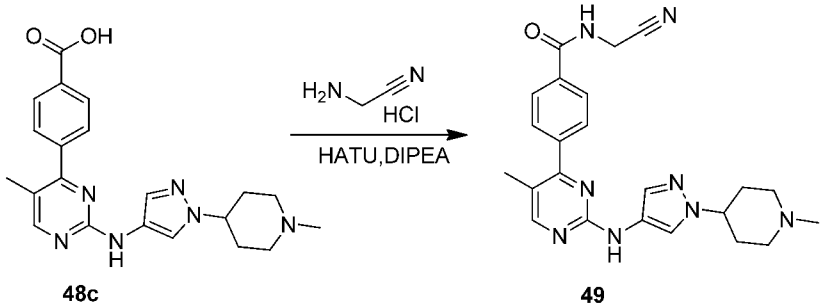
步驟2. 4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (48c)

【0294】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用48b（100 mg，0.25 mmol）和$LiOH \cdot H_2O$（52 mg，1.23 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物48c（96 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.33 min，m/z (M+H) += 393.2。

步驟3. (*S*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (48)

【0295】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用48c（96 mg，0.25 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（66 mg，0.27 mmol）作為起始原料，以31%的產率合成化合物48（33.7 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.34 min，m/z (M+H)$^+$ = 445.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 4H), 1.58 (t, *J* =7.6 Hz, 3H)。

實施例49

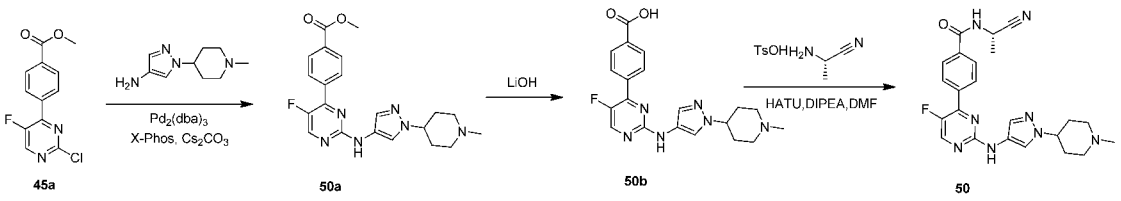


48c　　49

N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (49)

【0296】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用48c(80 mg，0.2 mmol)和2-氨基乙腈鹽酸鹽(37 mg，0.4 mmol)作為起始原料，以34%的產率合成化合物49(29.8 mg)。LC-MS(方法1)：t_R = 8.84 min，m/z (M+H)$^+$ = 431.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 9.33 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.06-3.99 (m, 1H), 2.82 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 4H)。

實施例50



45a　　50a　　50b　　50

步驟1. 4-(5-氟-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (50a)

【0297】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用化合物45a（2.96 g，11.1 mmol）和1-(1-甲基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺（2.40 g，13.3 mmol）作為起始原料，以44%的產率合成化合物50a（2.0 g）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.54 min，m/z (M+H)$^+$ = 411.2；

步驟2. 4-(5-氟-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (50b)

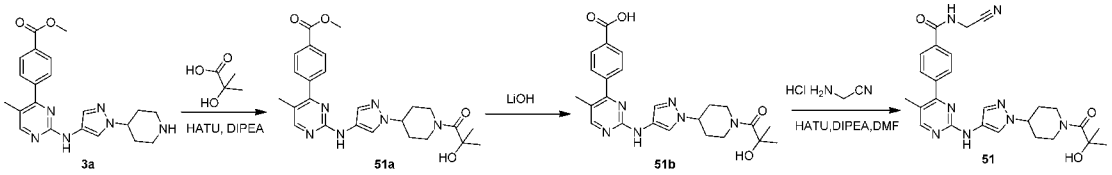
【0298】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用化合物50a（2.0 g，4.87 mmol）作為起始原料，以90%的產率合成化合物50b（1.73 g）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.012 min，m/z (M+H)$^+$ = 397.1；

步驟3. (*S*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (50)

【0299】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用50b（70 mg，0.177 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（47 mg，0.193 mmol）作為起始原料，以22%的產率合成化合物50（17 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.86 min，m/z (M+H)$^+$ = 449.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 9.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.19 (s,

3H), 2.07 - 2.00 (m, 2H), 1.95 - 1.90 (m, 4H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實施例51



步驟1. 4-(2-((1-(1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (51a)

【0300】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用3a(239 mg，0.6 mmol)和2-羥基-2-甲基丙酸(56 mg，0.6 mmol)作為起始原料，以66%的產率合成化合物51a (190 mg)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.51 min，m/z $(M+H)^+$ = 479.3。

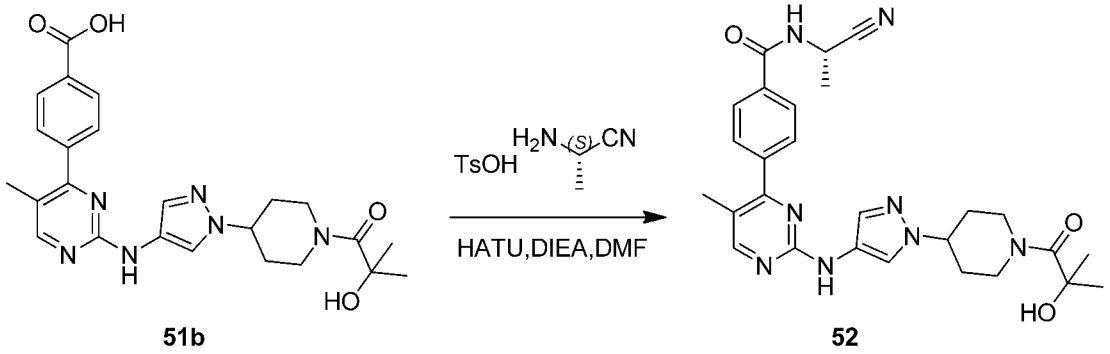
步驟2. 4-(2-((1-(1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(51b)

【0301】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用51a (190 mg，0.4 mmol)作為起始原料，以100%的產率合成化合物51b (186 mg)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.07 min，m/z $(M+H)^+$ = 465.2。

步驟3. *N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (51)

【0302】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用51b（90 mg，0.19 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（35 mg，0.38 mmol）作為起始原料，以32%的產率合成化合物51（30 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.14 min，m/z $(M+H)^+$ = 503.2。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 8.31（s, 1H), 8.10（s, 1H), 7.91（d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75（d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43（s, 1H), 7.02（s, 1H), 4.56 - 4.54（m, 2H), 4.42 - 4.37（m, 3H), 4.20（s, 1H), 3.15 - 3.03（m, 2H), 2.28 - 2.21（m, 5H), 1.96 - 1.89（m, 2H), 1.52（s, 6H)。

實施例52



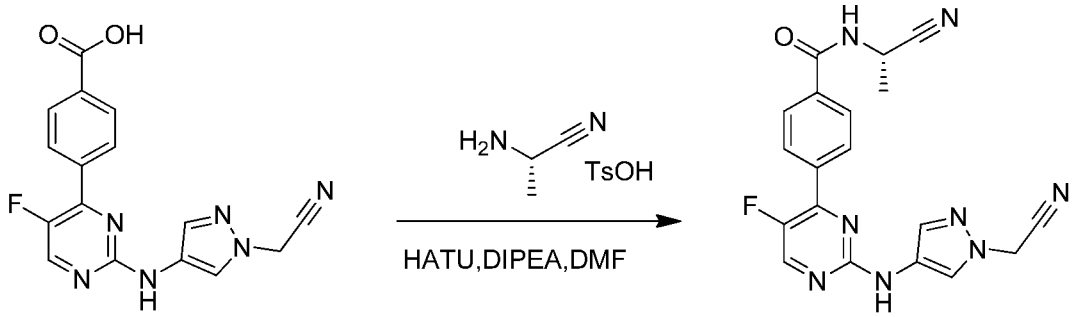
51b 52

步驟1.（*S*）-*N*-（1-氰基乙基）-4-（2-（（1-（1-（2-羥基-2-甲基丙醯基）呱啶-4-基）-1*H*-吡唑-4-基）氨基）-5-甲基嘧啶-4-基）苯甲醯胺（52）

【0303】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用51b（90 mg，0.19 mmol）和（*S*）-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（92 mg，0.38 mmol）作為起始原料，以44%的產率合成化合物52（43.5 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.34 min，m/z $(M+H)^+$ = 517.3。^{1}H NMR（400

MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.22 - 5.18 (m, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.27 - 2.21 (m, 5H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

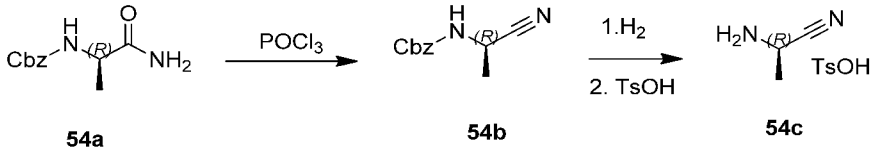
實施例53



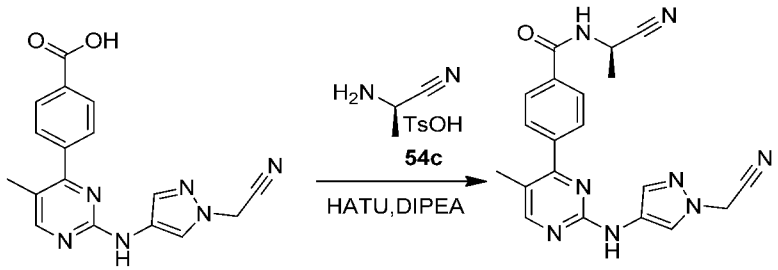
(S)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (53)

【0304】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用45c（80 mg，0.24 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（116 mg，0.48 mmol）作為起始原料，以26%的產率合成化合物53（24.3 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.28 min，m/z $(M+H)^+$ = 391.1；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.15 - 8.13 (m, 2H), 8.10 - 8.04 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例54



54a　　54b　　54c



40d　　54

步驟1. (*R*)-(1-氰基乙基)氨基甲酸苯甲酯 (54b)

【0305】 利用與實施例208的第二步相似的製備程式，使用(R)-(1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸苯甲酯54a (10 g，45 mmol)作為起始原料，以96%的產率合成化合物54b (8.8 g)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟2. (*R*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽 (54c)

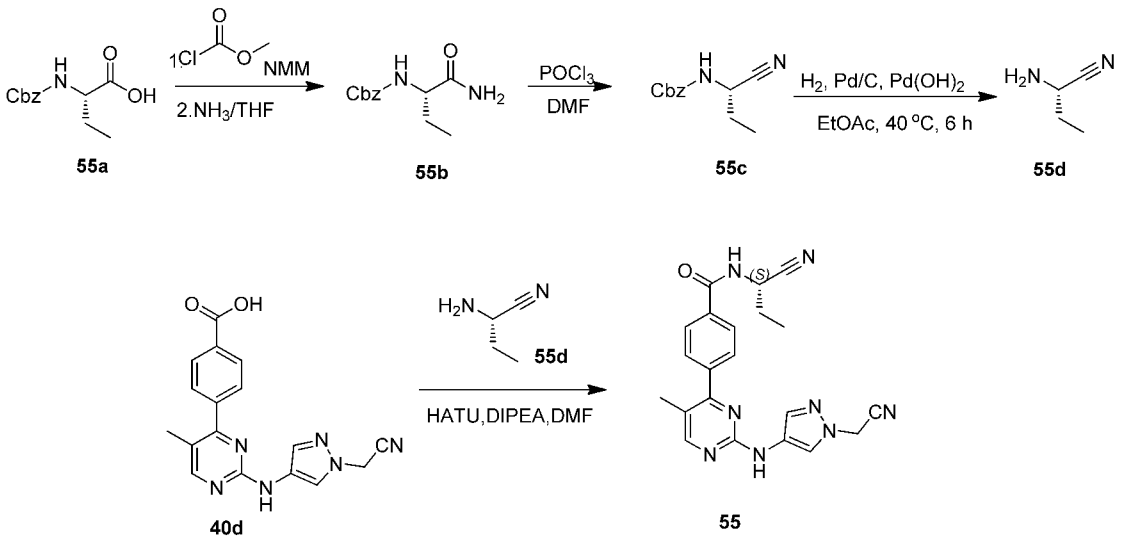
【0306】 在H_2 (50 psi)下將54b (4.0 g，20 mmol)、Pd/C (600 mg，10% wt，用約55%水潤濕)、$Pd(OH)_2$ (600 mg，20% wt，用約50%水潤濕)在EtOAc (30 mL)中的混合物在40℃攪拌7 hrs。過濾掉催化劑，並在攪拌下向濾液添加TsOH (3.7 g，20 mmol)。在RT下攪拌20分鐘後，通過過濾收集形成的固體並乾燥，得到作為黃色固體的標題產物 (2.8 g，59%的產率)。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 3H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.51 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟3. (R)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(54)

【0307】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用40d（50 mg，0.15 mmol）和(R)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽54c（72.6 mg，0.3 mmol）作為起始原料，以12%的產率合成化合物54（6.9 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.37, m/z $(M+H)^+$ = 387.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 9.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 3H), 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

實施例55



步驟1. (*S*)-(1-氨基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸苯甲酯(55b)

【0308】 將(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)氨基)丁酸55a(5.0 g，21.1 mmol)和NMM(6.4 g，63.2 mmol)溶解在THF(40 mL)中，然後在0℃下逐滴添加氯甲酸甲酯(4.0 g，42.2 mmol)1小時。過濾掉形成的固體。向上述濾液添加NH_3(g)在THF中的溶液(30 mL，4 M，在THF中)。將得到的混合物在0℃攪拌2 hrs。將所述混合物濃縮至幹，並將殘留物從EtOAc(20 mL)重結晶，得到作為白色固體的標題產物(4.5 g，90%的產率)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.23 min，m/z $(M+H)^+$ = 237.1。

步驟2. (S)-(1-氰基丙基)氨基甲酸苯甲酯 (55c)

【0309】 在0℃下向55b(4.5 g，19.0 mmol)在DMF(45 mL)中的溶液逐滴添加$POCl_3$(12.0 mL)1小時。將所述混合物傾倒在水(100 mL)中並用EtOAc(400 mL)萃取。將分離的有機層用鹽水(300 mL*3)洗滌。

將有機層濃縮，得到作為黃色油狀物的標題產物（3.3 g，80%的產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.48 (dd, J = 14.8 Hz, 7.2 Hz, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟3. (S)-2-氨基丁腈 (55d)

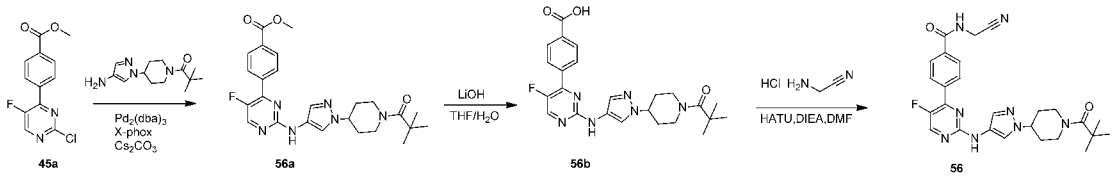
【0310】 在H_2（50 psi）下將55c（3.3 g，15.1 mmol）、Pd/C（330 mg，10% wt，用約55%水潤濕）、$Pd(OH)_2$（330 mg，20% wt，用約50%水潤濕）在EtOAc（30 mL）中的混合物在40℃攪拌6 hrs。將混合物過濾並將濾液濃縮，得到作為黃色油狀物的粗產物（720 mg，57%的產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.41 - 2.10 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步驟4. (S)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺 (55)

【0311】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用40d（70 mg，0.21 mmol）和(S)-2-氨基丁腈（88 mg，1.05 mmol）作為起始原料，以16%的產率合成化合物55（13.3 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 8.51 min，m/z $(M+H)^+$ = 401.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H),

5.45 (s, 2H), 4.93 - 4.91 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例56



步驟1. 4-(5-氟-2-((1-(1-新戊醯基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (56a)

【0312】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用45a (320 mg，1.2 mmol) 和1-(4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)呱啶-1-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮(300 mg，1.2 mmol) 作為起始原料，以92 %的產率合成化合物56a (420 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 2H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.05 (t, *J* =16.0 Hz, 2H), 2.28 - 2.24 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。

步驟2. 4-(5-氟-2-((1-(1-新戊醯基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (56b)

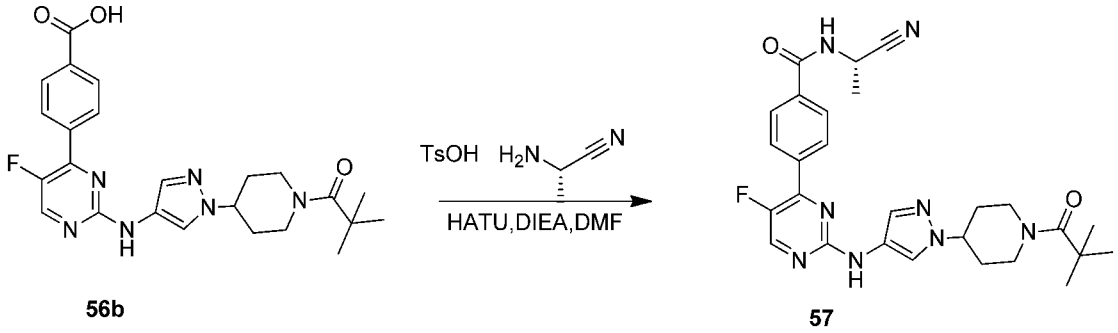
【0313】 向由56a (90 mg，0.237 mmol)、THF (2 mL) 和H_2O (1 mL) 構成的溶液一次性添加$LiOH \cdot H_2O$ (30 mg，0.711 mmol)。將所述混合物在RT攪拌2 hrs。將反應混合物用2N HCl水溶液稀釋並濃縮至幹，提供作

為黃色固體的粗產物（87 mg，100%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.23 min，m/z $(M+H)^+$ = 467.2。

步驟3. *N*-(氰基甲基)-4-(5-氟-2-((1-(1-新戊醯基吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺（56）

【0314】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用56b（87 mg，0.19 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（19 mg，0.21 mmol）作為起始原料，以73%的產率合成化合物56（68.5 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 6.41min, m/z $(M+H)^+$ = 505.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 9.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 5H), 2.96 (t, *J* =12.4 Hz, 2H), 2.04 (d, *J* =10.0 Hz, 2H), 1.77 - 1.74 (m, 2H), 1.22 (s, 9H)。

實施例57

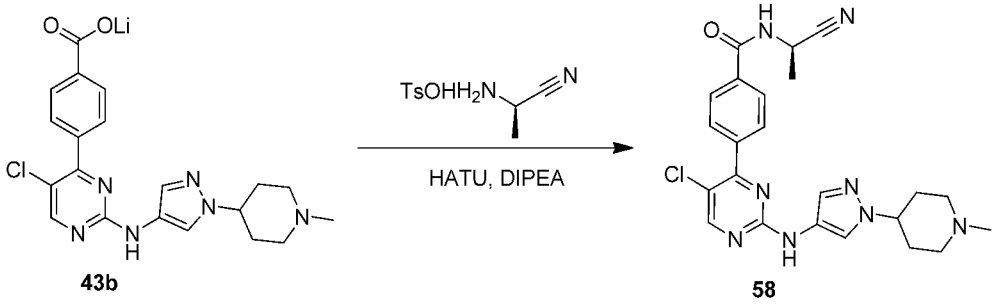


56b　　57

(S)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-新戊醯基吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺（57）

【0315】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用56b（97 mg，0.21 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（56 mg，0.23 mmol）作為起始原料，以46%的產率合成化合物57（49.3 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 8.33 min，m/z (M+H)$^+$ = 519.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 9.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 3H), 2.96 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.05 (d, *J* =16.8 Hz, 2H), 1.77 - 1.73 (m, 2H), 1.57 (d, *J* =7.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H)。

實施例58

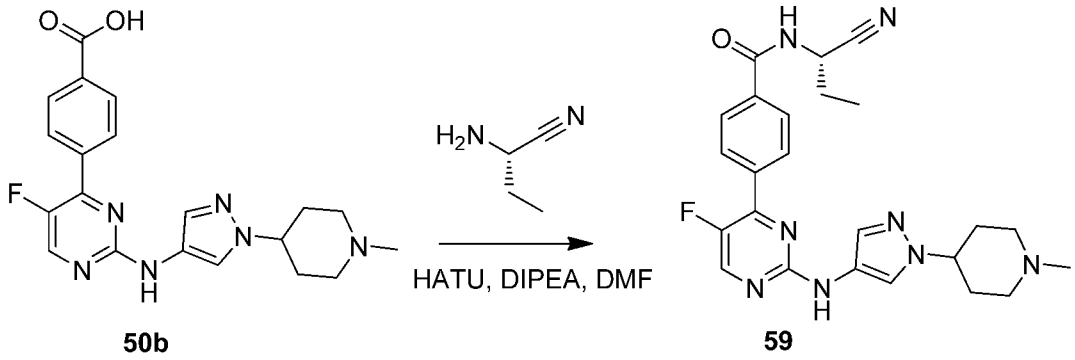


(*R*)-4-(5-氯-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (58)

【0316】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用43b（82.8 mg，0.20 mmol）和(*R*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（48.4 mg，0.20 mmol）作為起始原料，以6%的產率合成化合物58（5.5 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.97 min，m/z (M+H)$^+$ = 465.2。^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 5H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.22 - 5.15 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.18 - 2.13 (m, 4H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H)。

實施例59

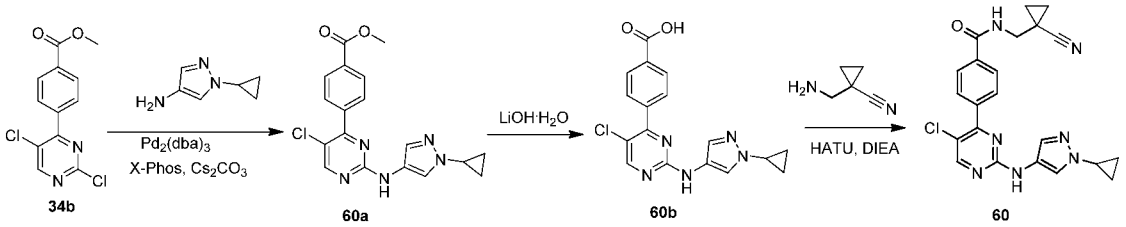


(S)-*N*-(1-氰基丙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (59)

【0317】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用(*S*)-2-氨基丁腈（25 mg，0.30 mmol）和50b（60 mg，0.15 mmol）作為起始原料，以3%的產率合成化合物59（2.5 mg）。

【0318】 LC-MS(方法1)：t_R = 10.71 min，m/z $(M+H)^+$ = 463.2；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.12 - 5.06 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 - 1.97 (m, 8H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

實施例60



步驟1. 4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (60a)

【0319】 利用與實施例34的第二步相似的製備程式，使用34b（3.0 g，10.5 mmol）和1-環丙基-1H-吡唑-4-胺（1.55 g，10.5 mmol）作為起始原料，以52%的產率合成化合物60a（2.0 g）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 1.15 - 1.11 (m, 2H), 1.03 - 0.96 (m, 2H)。

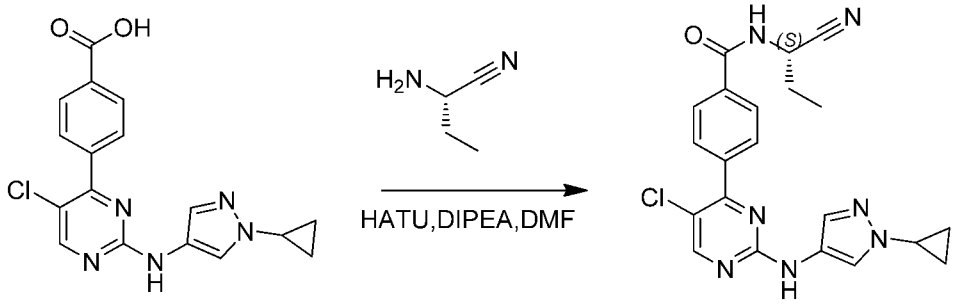
步驟2. 4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (60b)

【0320】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用60a（2.0 g，5.42 mmol）和$LiOH·H_2O$（683 mg，16.3 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物60b（1.93 g）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.166 min，m/z $(M+H)^+$ = 356.1。

步驟3. 4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-((1-氰基環丙基)甲基)苯甲醯胺 (60)

【0321】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用60b（80 mg，0.22 mmol）和1-(氨基甲基)環丙烷甲腈（26 mg，0.27 mmol）作為起始原料，以15%的產率合成化合物60（14.6 mg）。標題化合物通過製備型HPLC（方法A）進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 3.850 min，m/z (M+H)$^+$ = 434.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.78 - 7.90 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.26 - 1.23 (m, 2H), 1.16 - 1.13 (m, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 4H)。

實施例61



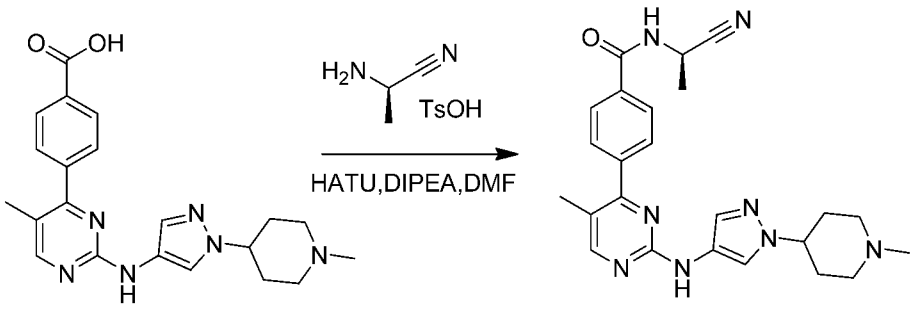
60b 61

(S)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺 (61)

【0322】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用60b（50 mg，0.14 mmol）和(S)-2-氨基丁腈（59 mg，0.70 mmol）作為起始原料，以21%的產率合成化合物61（12.5 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.08 min，

m/z (M+H)$^+$ = 422.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 9.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 10.0 Hz, 3H), 7.50 (s, 1H), 4.94 – 4.88 (m, 1H), 3.69 - 3.64 (m. 1H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.03 (t, J = 14.8 Hz, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 4H)。

實施例62



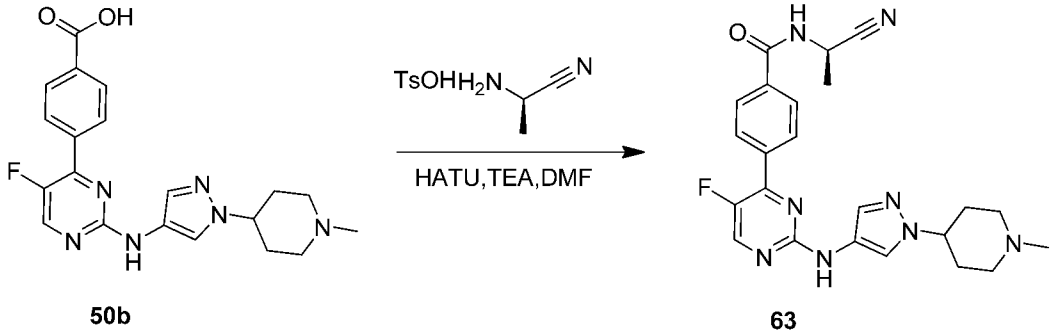
48c　　62

(R)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (62)

【0323】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用48c (80 mg，0.20 mmol) 和(R)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽 (99 mg，0.40 mmol) 作為起始原料，以15%的產率合成化合物62 (13.6 mg)。LC-MS (方法1)：t_R = 3.08 min，m/z (M+H)$^+$ = 445.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 9.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 2.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.05 -

1.99 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H)。

實施例63



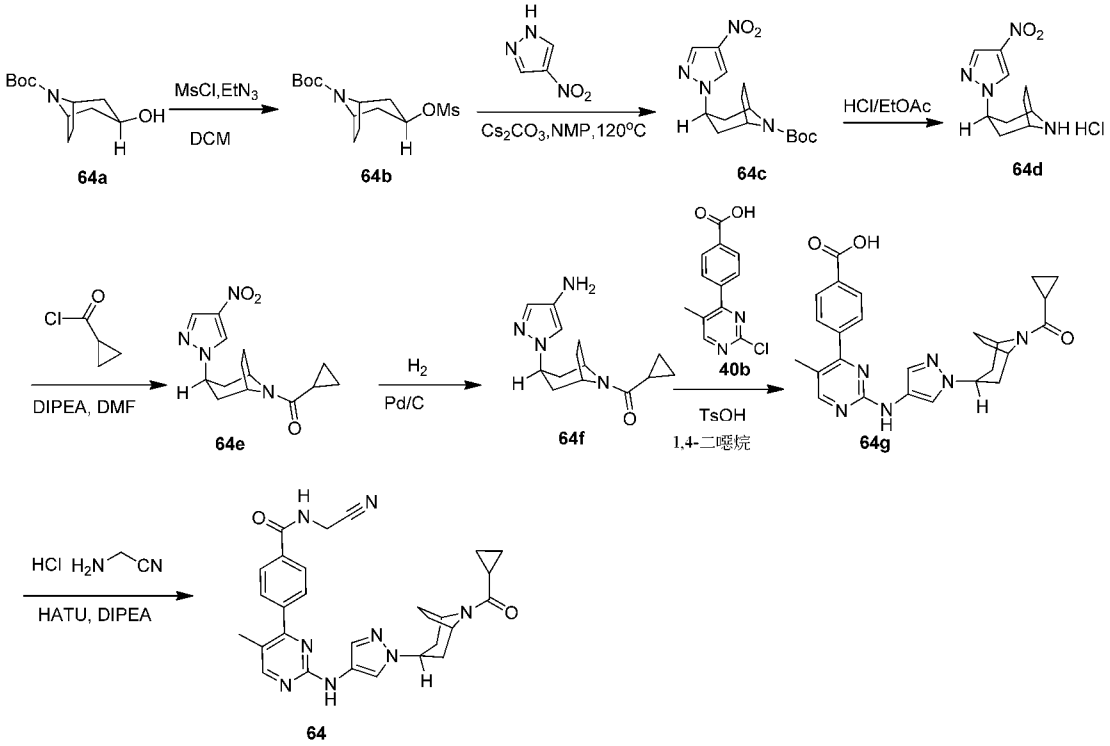
50b　　63

(*R*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (63)

【0324】 向由50b (70 mg，0.18 mmol)、(*R*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽 (51 mg，0.21 mmol) 和DMF (2 mL) 構成的混合物順序添加HATU (101 mg，0.27 mmol) 和TEA (54 mg，0.54 mmol)。將所述混合物在RT攪拌18 hrs。將所述混合物濃縮至幹。將殘留物用H_2O (30 mL) 稀釋並用EtOAc (30 mL * 2) 萃取。將合併的有機層濃縮，並將殘留物通過製備型HPLC進行純化(方法A)，得到作為黃色固體的標題產物(16.4 mg，21%的產率)。LC-MS (方法1)：t_R = 3.49 min，m/z $(M+H)^+$ = 449.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 9.31 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 2.84 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.07

- 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 4H), 1.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例64



64a 64b 64c 64d 64e 64f 64g 64

步驟1.(1*R*,3*s*,5*S*)-3-((甲基磺醯基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (64b)

【0325】 在0℃下向64a (2.5 g，11.0 mmol；CAS號194222-05-4)和TEA (3.3 g，33.0 mmol)在DCM (30 mL)中的溶液添加MsCl (2.5 g，22.0 mmol)。將所述混合物在RT攪拌2小時。將所述混合物用水 (100 mL)稀釋並用DCM (50 mL * 2)萃取。將合併的有機相在Na_2SO_4上乾燥，過濾並在真空中濃縮，提供作為黃色固體的所需產物76b (3.4 g，100%的產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.99 - 4.95 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.87

-1.86(m,2H),1.73-1.72(m,2H),1.62-1.60(m,2H),1.41(s,9H)。

步驟2.(1R,3r,5S)-3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(64c)

【0326】 向由64b(3.4 g,11.1 mmol)、4-硝基-1H-吡唑(630 mg,5.57 mmol)和NMP(40 mL)構成的充分攪拌的混合物一次性添加Cs_2CO_3(5.4 g,16.7 mmol)。將所述混合物在120℃攪拌過夜。將所述混合物濃縮至幹,提供作為棕色油狀物的所需粗產物(1.8 g,100%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.66 min,m/z $(M+H-56)^+$ = 267.1。

步驟3.(1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽(64d)

【0327】 利用與實施例1的第五步相似的製備程式,使用64c(1.3 g,4.03 mmol)作為起始原料以100%的產率合成化合物64d(620 mg)。LC-MS(方法3):t_R = 0.50 min,m/z $(M+H)^+$ = 223.1。

步驟4.環丙基((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)甲酮(64e)

【0328】 利用與實施例24的第一步相似的製備程式,使用64d(200 mg,0.90 mmol)和環丙烷羰基氯(141 mg,1.35 mmol)作為起始原料,以100%的產率合成化合物64e(260 mg)。LC-MS(方法3):t_R = 1.36 min,m/z $(M+H)^+$ = 291.1。

步驟5. ((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)(環丙基)甲酮 (64f)

【0329】 利用與實施例4的第二步相似的製備程式，使用64e（260 mg，0.90 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物64f（230 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.98 min，m/z (M+H)$^+$ = 261.1。

步驟6. 4-(2-((1-((1*R*,3*r*,5*S*)-8-(環丙烷羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (64g)

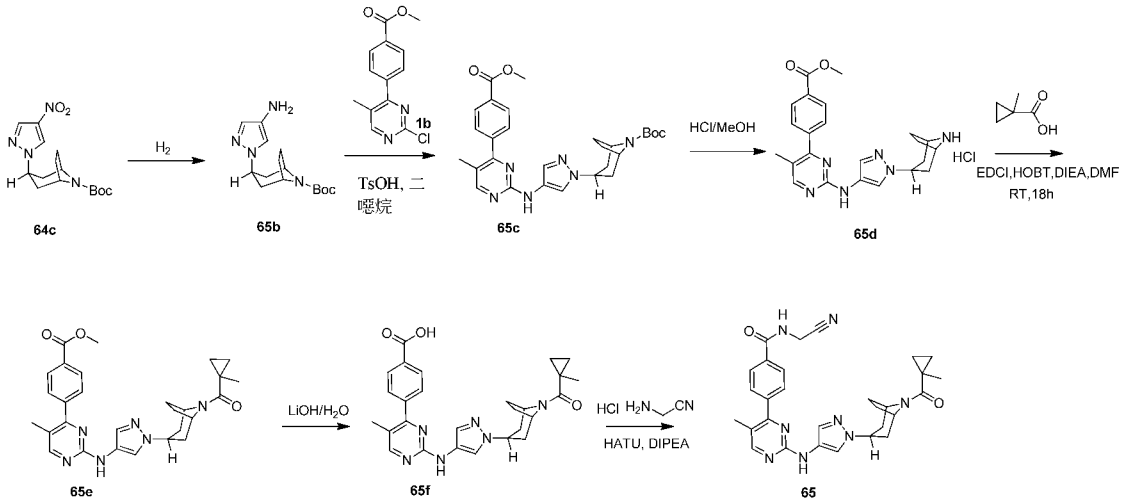
【0330】 將64f（250 mg，0.96 mmol）、40b（238 mg，0.96mmol）和4-甲基苯磺酸（17 mg，0.096 mmol）溶解在1,4-二噁烷（5 mL）中。將得到的混合物在密封管中在120℃攪拌3 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物濃縮至幹。將殘留物通過反相快速層析進行純化，得到作為黃色固體的標題產物（320 mg，71%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.14 min，m/z (M+H)$^+$ = 473.2。

步驟7. *N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-((1*R*,3*r*,5*S*)-8-(環丙烷羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (64)

【0331】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用64g（70 mg，0.15mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（70 mg，0.75 mmol）作為起始原料，以39%的產率合成化合物64（30 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.38 min，m/z (M+H)$^+$ = 511.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ 9.43 (s, 1H), 9.35 - 9.32 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.37 - 4.34 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.97 - 1.80 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 0.76 - 0.64 (m, 4H)。

實施例65



步驟1. (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (65b)

【0332】 利用與實施例4的第二步相似的製備程式，使用64c (500 mg，1.55 mmol)作為起始原料，以100%的產率合成化合物65b (450 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 4.15 - 4.13 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 1.95 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.72 - 1.68 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步驟2. (1R,3r,5S)-3-(4-((4-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (65c)

【0333】 利用與實施例64的第六步相似的製備程式，使用65b(400 mg，1.37 mmol)和1b(240 mg，0.91 mmol)作為起始原料，以100%的產率合成化合物65c(510 mg)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.83 min，m/z $(M+H)^+$ = 519.2。

步驟3. 4-(2-((1-((1*R*,3*r*,5*S*)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (65d)

【0334】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用65c(510 mg，0.98 mmol)作為起始原料，以97%的產率合成化合物65d(420 mg)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.46 min，m/z $(M+H)^+$ = 419.2。

步驟4. 4-(5-甲基-2-((1-((1*R*,3*r*,5*S*)-8-(1-甲基環丙烷羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (65e)

【0335】 利用與實施例38的第一步相似的製備程式，使用65d(370 mg，0.89 mmol)和1-甲基環丙烷甲酸(89 mg，0.89 mmol)作為起始原料，以36%的產率合成化合物65e(160 mg)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.65 min，m/z $(M+H)^+$ = 501.2。

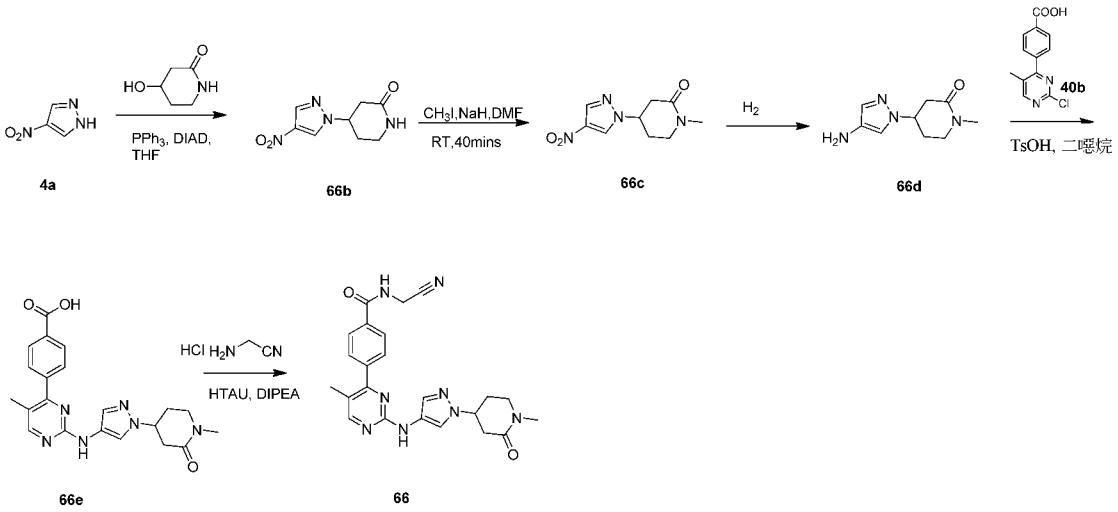
步驟5. 4-(5-甲基-2-((1-(((1*R*,3*r*,5*S*)-8-(1-甲基環丙烷羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (65f)

【0336】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用65e（160 mg，0.32 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物65f（155 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.20 min，m/z $(M+H)^+$ = 487.2。

步驟6. *N*-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(((1*R*,3*r*,5*S*)-8-(1-甲基環丙烷羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (65)

【0337】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用65f（70 mg，0.14 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（67 mg，0.72 mmol）作為起始原料，以20%的產率合成化合物65（15 mg）。所述標題化合物通過製備型HPLC（方法B）進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 10.25 min，m/z $(M+H)^+$ = 525.3；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.28 - 4.25 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 0.94 (s, 2H), 0.59 (s, 2H)。

實施例66



步驟1. 4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-2-酮 (66b)

【0338】 在0℃下向由4a(1.9 g,17.0 mmol)、4-羥基呱啶-2-酮(1.3 g,11.3 mmol)、PPh_3(4.5 g,17.0 mmol)和THF(20 mL)構成的懸液添加DIAD(3.4 g,17.0 mmol)。將所述混合物在RT攪拌18 hrs並濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過柱層析進行純化(PE:EtOAc = 2:1),得到作為黃色固體的66b(1.1 g,48%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.72 - 4.69 (m, 1H), 3.46 - 3.40 (m, 2H), 2.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.37 - 2.39 (m, 2H)。

步驟2. 1-甲基-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-2-酮(66c)

【0339】 在0℃下向由66b(200 mg,0.95 mmol)、CH_3I(176 mg,1.24 mmol)和DMF(2 mL)構成的懸液添加NaH(57.2 mg,1.43 mmol,60%,在礦物油中)。將所述混合物在RT攪拌40 mins。將所述混合

物用水（1 mL）稀釋並用EtOAc（6 mL）萃取。將分離的有機層用鹽水（2 mL）洗滌並濃縮至幹，得到作為黃色固體的66c（180 mg，85%產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.03 min，m/z (M+H)$^+$ = 225.1。

步驟3. 4-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)-1-甲基呱啶-2-酮(66d)

【0340】 利用與實施例4的第二步相似的製備程式，使用66c（180 mg，0.80 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物66d（200 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 2H), 2.40 - 2.37 (m, 2H)。

步驟4. 4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基-2-氧代呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (66e)

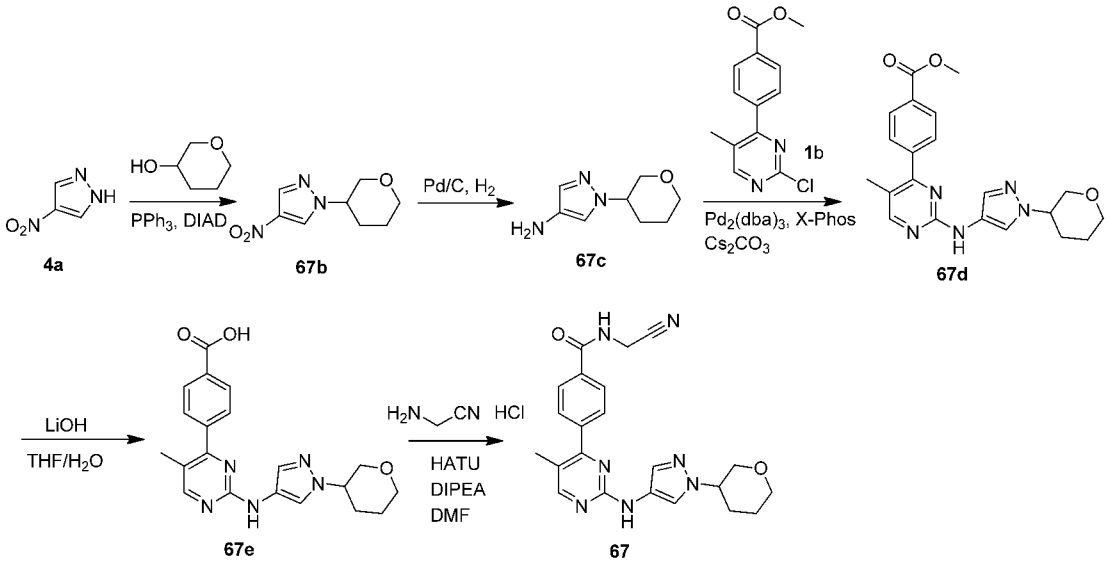
【0341】 利用與實施例64的第六步相似的製備程式，使用66d（130 mg）和40b（166 mg）作為起始原料，以51%的產率合成化合物66e（140 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.07 min，m/z (M+H)$^+$ = 407.1。

步驟5. *N*-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基-2-氧代呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (66)

【0342】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用66e（70 mg，0.17 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（79 mg，0.85 mmol）作為起始原料，以4%的產率合成化合物66

（2.7 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.63 min，m/z $(M+H)^+$ = 445.2；^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 8.24（s, 1H），7.99（s, 1H），7.89（d, *J* = 8.4 Hz, 2H），7.67（d, *J* = 8.4 Hz, 2H），7.41（s, 1H），6.83（s, 1H），4.59 - 4.57（m, 1H），4.42 - 4.27（m, 2H），3.26 - 3.17（m, 2H），2.88 - 2.78（m, 5H），2.27 - 2.19（m, 5H）。

實施例67



步驟1. 4-硝基-1-(四氫-2*H*-吡喃-3-基)-1*H*-吡唑（67b）

【0343】 在0℃下向由4a（1 g，8.8 mmol）、四氫-2*H*-吡喃-3-醇（1 g，9.8 mmol）、PPh_3（3.34 g，12.7 mmol）和THF（20 mL）構成的溶液添加DIAD（2.57 g，12.7 mmol）。將所述混合物在0℃ ~ RT攪拌5 hrs。將所述反應混合物濃縮至幹，並通過快速層析進行純化（PE:EtOAc = 4:1），提供作為無色油狀物的產物（1.5 g，78%的產率）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 8.38

(s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H)。

步驟2. 1-(四氫-2*H*-吡喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-胺 (67c)

【0344】 利用與實施例4的第二步相似的製備程式，使用67b（1.5 g，7.6 mmol）作為起始原料，以92%的產率合成化合物67c（1.2 g）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.60 min，m/z (M+H)$^+$ = 168.1。

步驟3. 4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (67d)

【0345】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用67c(230 mg，1.37 mmol)和1b(300 mg，1.15 mmol)作為起始原料，以20%的產率合成化合物67d（90 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.55 min，m/z (M+H)$^+$ = 394.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 - 3.90 (m, 1H), 3.69 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.22 - 2.20 (m, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H)。

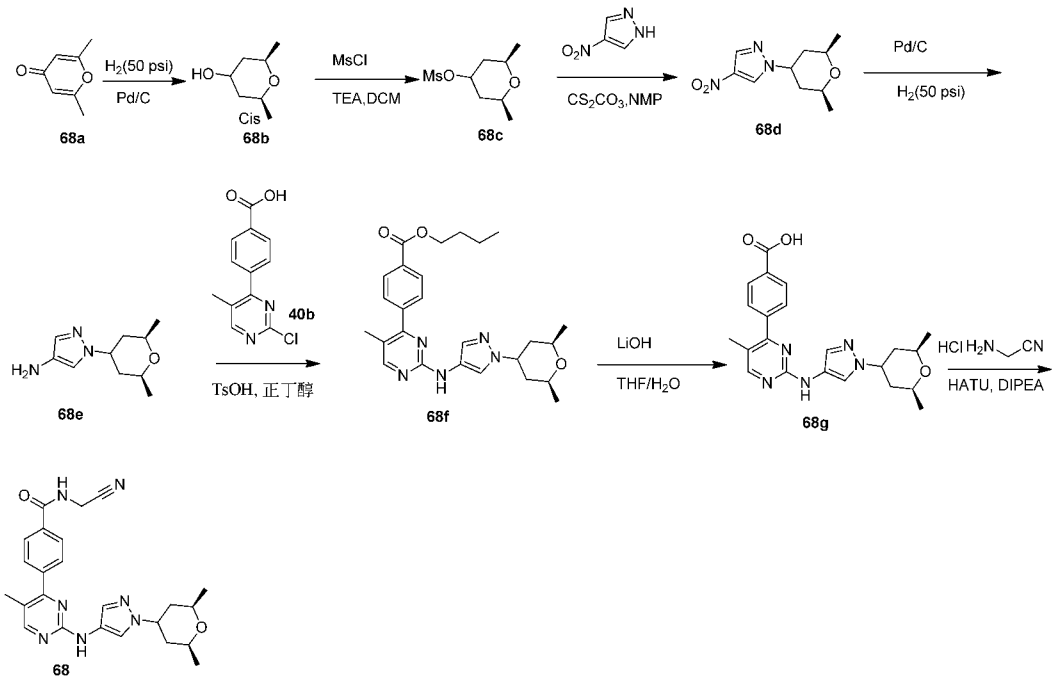
步驟4. 4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (67e)

【0346】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用67d（90 mg，0.23 mmol）作為起始原料，以99%的產率合成化合物67e（86 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.36 min，m/z (M+H)$^+$ = 380.0。

步驟5. *N*-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺(67)

【0347】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用67e(86 mg，0.23 mmol)和2-氨基乙腈鹽酸鹽(64 mg，0.69 mmol)作為起始原料，以34%的產率合成化合物67（33.1 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 4.93 min，m/z (M+H)$^+$ = 418.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.32 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.25 - 4.20 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.57 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H)。

實施例68



步驟1. *順*-2,6-二甲基四氫-2*H*-吡喃-4-醇 (68b)

【0348】 將化合物68a (4 g，32.2 mmol)和Pd/C (4 g，10%碳載鈀，用55%水潤濕)溶解在EtOH (40 mL)中，並將得到的懸液在H_2 (50 psi)下在RT攪拌18 hrs。將所述混合物過濾並將濾液濃縮至幹，得到作為黃色油狀物的所需產物(4g，粗品)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.15 - 1.09 (m, 2H)。

步驟2. *順*-2,6-二甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基甲磺酸酯 (68c)

【0349】 在0℃下向由68b (1.0 g，7.69 mmol)、Et_3N (2.3 g，23.07 mmol)和DCM (20 mL)構成的混合物添加MsCl (1.76 g，15.37 mmol)。將所述混合物在0℃攪拌2 hrs。將所述反應混合物在減壓下濃縮，並將

粗產物在矽膠上通過層析進行純化(洗脫劑:DCM:MeOH=100:1),得到作為無色油狀物的所需產物(1.35 g,84%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ: 4.84-4.76 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

步驟3. 1-(*順*-2,6-二甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-4-硝基-1*H*-吡唑 (68d)

【0350】 將68c(1.35 g,6.47 mmol)、4-硝基-1*H*-吡唑(366 mg,3.23 mmol)和Cs_2CO_3(3.2 g,9.69 mmol)在20 mL NMP中的溶液在N_2氣氛下,在140℃攪拌18 hrs。將所述混合物冷卻至RT,用水(50 mL)稀釋並用EtOAc(50 mL*2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌,在Na_2SO_4上乾燥,過濾並濃縮。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化(洗脫劑:PE:EtOAc=3:1),得到作為黃色固體的標題產物(655 mg,89%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.40 min,m/z $(M+H)^+$ = 226.1。

步驟4. 1-(*順*-2,6-二甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺 (68e)

【0351】 將68d(655 mg,2.89 mmol)和Pd/C(100 mg,10%碳載鈀,用55%水潤濕)在MeOH(20 mL)中的混合物在H_2(50 psi)下在50℃攪拌18 hrs。將所述混合物過濾並將濾液濃縮,得到作為棕色油狀物的所需

產物（523 mg，92%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.74 min，m/z $(M+H)^+$ = 196.2。

步驟5. 4-(2-((1-(*順*-2,6-二甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸丁酯 (68f)

【0352】 利用與實施例40的第四步相似的製備程式，使用40b(392mg，1.58 mmol)和68e(463 mg，2.37 mmol)作為起始原料，以64%的產率合成化合物68f(468 mg)。LC-MS（方法3）：t_R = 1.89 min，m/z $(M+H)^+$ = 464.3。

步驟6. 4-(2-((1-(*順*-2,6-二甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (68g)

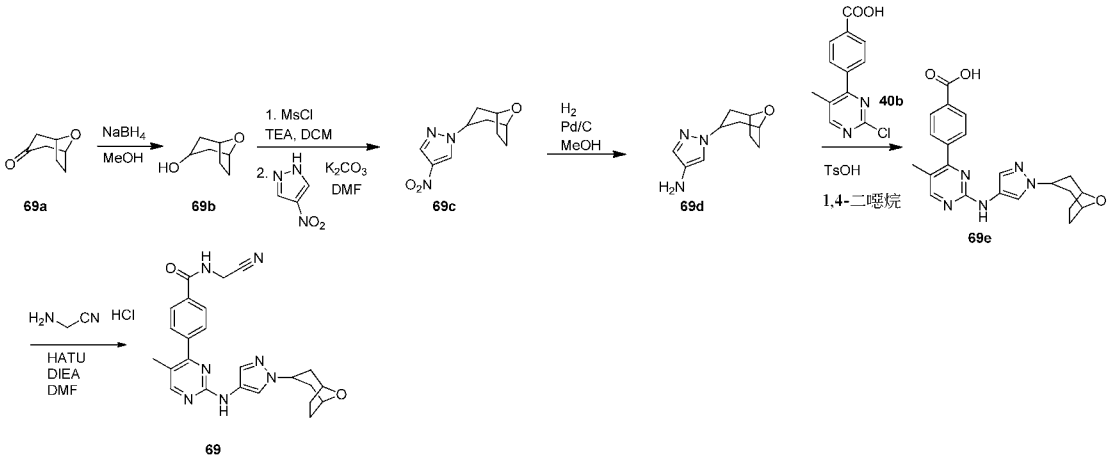
【0353】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用68f（468 mg，1.01 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物68g（411 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.11 min，m/z $(M+H)^+$ = 408.2。

步驟7. *N*-(氰基甲基)-4-(2-(1-*順*-2,6-二甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (68)

【0354】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用68g（60 mg，0.15 mmol）和氨基乙腈鹽酸鹽（68 mg，0.74 mmol）作為起始原料，以23%的產率合成化合物68（14.9 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.25 min，

m/z (M+H)$^+$=446.2；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 2H), 7.82 - 7.79 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 5H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

實施例69



步驟1. (1*R*,5*S*)-8-氧雜雙環[3.2.1]辛-3-醇 (69b)

【0355】 在0℃下向69a (2 g，15.9 mmol)在THF (20 mL)中的溶液添加$LiAlH_4$溶液 (13 mL，32 mmol，2.5 M，在THF中)。在RT攪拌1小時後，將所述混合物用THF (100 mL)稀釋並重新冷卻至0℃。將所述反應混合物用水 (1.2 mL)和10% NaOH水溶液 (1.2 mL)淬滅，然後添加水 (3.6 mL)。將得到的混合物用EtOAc (50 mL)稀釋，然後在RT攪拌10 hrs。過濾掉固體並將濾液濃縮，得到作為無色油狀物的所需化合物 (2.03 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.14 - 3.17 (m, 1H), 3.71 - 3.68 (m, 1H),

2.30 - 2.23 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 3H), 1.78 - 1.45 (m, 4H)。

步驟2. 1-((1R,5S)-8-氧雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-4-硝基-1H-吡唑 (69c)

【0356】 在0℃下向69b (1.61 g，12.5 mmol)、TEA (3.8 g，37.5 mmol)和DCM (20 mL)添加MsCl (2.1 g，18.7 mmol)。將所述混合物在RT攪拌2 hrs，然後用EtOAc (100 mL)稀釋並用水 (50 mL)洗滌。將分離的有機相濃縮至幹，提供作為黃色油狀物的粗品中間體(1R,5S)-8-氧雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲磺酸酯 (2.5 g，96%的產率)。將(1R,5S)-8-氧雜雙環[3.2.1]辛-3-基甲磺酸酯 (2.5 g，12.1 mmol)、4-硝基-1*H*-吡唑 (1.4 g，12.1 mmol)和K_2CO_3 (5 g，36.3 mmol)在40 mL DMF中的混合物在60℃攪拌過夜。在冷卻至RT後，將所述混合物用水 (200 mL)稀釋並用EtOAc (200 mL)萃取。將分離的有機相濃縮並通過矽膠柱進行純化 (PE:EtOAc = 2:1)，得到作為黃色油狀物的69c (2 g，76%的產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 4.70 - 4.40 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 4.05- 4.00 (m, 1H), 2.20 - 1.90 (m, 4H), 1.90 - 1.85 (m, 2H), 1.57 - 1.52 (m, 2H)。

步驟3. 1-((1*R*,5*S*)-8-氧雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-4-胺 (69d)

【0357】 將化合物69c（2 g，8.96 mmol）和10%碳載鈀（400 mg）懸浮在MeOH（40 mL）中。在H_2（50 psi）下將得到的混合物在RT攪拌2 hrs。將所述混合物過濾並將濾液濃縮至幹。將殘留物通過反相層析進行純化（水中5-95%的CH_3CN），得到作為黃色固體的標題產物（400 mg，粗產物，23%產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.42 min，m/z $(M+H)^+$ = 194.0。

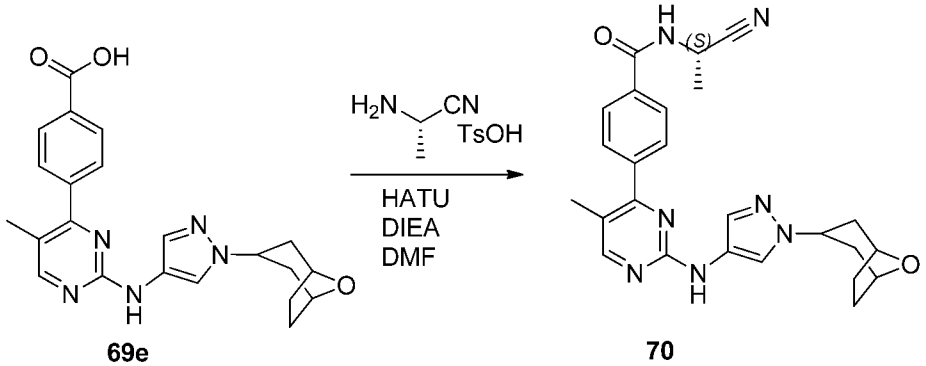
步驟4. 4-(2-((1-((1*R*,5*S*)-8-氧雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(69e)

【0358】 將69d（100 mg，0.52 mmol）、40b（194 mg，0.78 mmol）和TsOH（9 mg，0.052 mmol）在1,4-二噁烷（4 mL）中的混合物在120℃攪拌過夜。將所述混合物在減壓下濃縮至幹，並通過反相快速層析進行純化（水中5%至60%的ACN），得到作為黃色固體的所需產物（160 mg，76%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.09 min，m/z $(M+H)^+$ = 406.2。^1H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 9.42（s，1H），8.38（s，1H），8.06（d，*J* = 8.0 Hz，2H），7.84（s，1H），7.78（d，*J* = 8.0 Hz，2H），7.54（d，*J* = 8.0 Hz，1H），4.60 - 4.51（m，0.6H），4.41（br.s，2H），4.41 - 4.30（m，0.4H），2.19（s，3H），2.01 - 1.95（m，2H），1.86 - 1.82（m，5H），1.72 - 1.52（m，1H）。

步驟6. 4-(2-((1-((1*R*,5*S*)-8-氧雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(氰基甲基)苯甲醯胺 (69)

【0359】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用69e(50.0 mg，0.12 mmol)和2-氨基乙腈鹽酸鹽(34.0 mg，0.37 mmol)作為起始原料，以56%的產率合成化合物69(30.1 mg)。LC-MS(方法1)：t_R = 3.29 min，m/z (M+H)$^+$ = 444.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 - 9.38 (m, 1H), 9.32 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.39 - 8.37 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.54 (m, 1H), 4.58 - 4.53 (m, 0.6H), 4.41 (br.s, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.33 -4.31 (m, 0.4H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 4H), 1.66 - 1.56 (m, 1H)。

實施例70



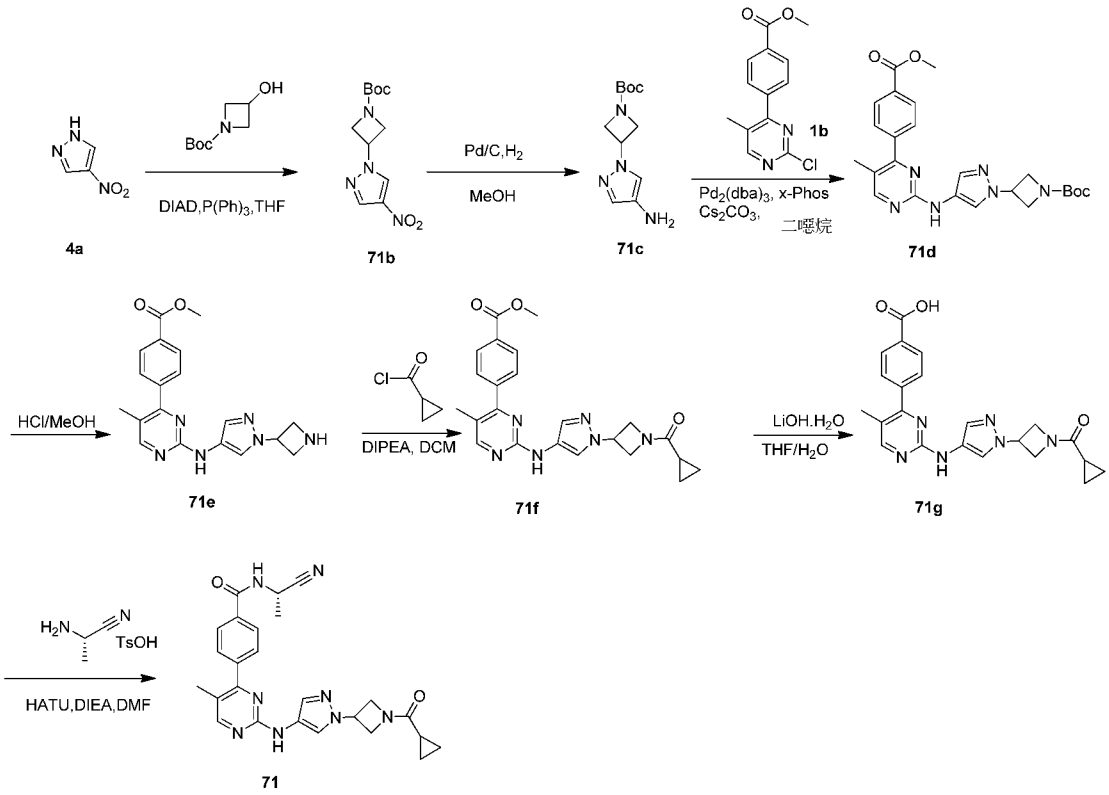
69e 70

4-(2-((1-((1*R*,5*S*)-8-氧雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-((*S*)-1-氰基乙基)苯甲醯胺(70)

【0360】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用69e(50.0 mg，0.12 mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽(89.0 mg，0.37 mmol)作為起始原料，以50%的產率合成化合物70(27.6 mg)。

【0361】 LC-MS(方法1)：t_R = 3.43 min，m/z $(M+H)^+$ = 458.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.50 - 2.49 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H)。

實施例71



步驟1. 3-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸叔丁酯 (71b)

【0362】 將4a (2.0 g，17.7 mmol)、3-羥基氮雜環丁烷-1-甲酸叔丁酯(3.1 g，17.7 mmol)和PPh_3(7.0 g，26.5 mmol)在THF (50 mL)中的混合物在0℃攪拌5 min。然後向反應混合物添加DIAD (5.4 g，26.5 mmol)。在RT攪拌16小時後，將反應混合物用水(200 mL)稀釋並用EtOAc (300 mL)萃取。將分離的有機層濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過柱層析進行純化(PE:EtOAc = 10:1)，得到作為白色固體的粗產物(4.7 g，100%的產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 5.09 - 5.06 (m, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 2H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步驟2. 3-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸叔丁酯 (71c)

【0363】 在H_2(50 psi)下將71b(4.0 g,14.9 mmol)和10%碳載鈀(400 mg)在MeOH(8 mL)中的混合物在RT攪拌12小時。將混合物過濾並將濾液濃縮。將殘留物通過快速柱層析進行純化(DCM: MeOH = 20:1),提供作為紅色固體的標題產物(1.3 g,35%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.160 min,m/z $(M+H-56)^+$ = 183.1。

步驟3. 3-(4-((4-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸叔丁酯(71d)

【0364】 將化合物71c(800 mg,3.36 mmol)、1b(880 mg,3.36 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(308 mg,0.34 mmol)、XantPhos(320 mg,0.67 mmol)和Cs_2CO_3(2.16 g,6.72 mmol)溶解在二噁烷(20 mL)中。將上述混合物在N_2氣氛下在110℃攪拌2 hrs。將反應混合物冷卻至RT,濃縮至幹並通過快速層析進行純化(PE: EtOAc = 1: 1),提供作為白色固體的標題產物(1.5 g,75%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.67 min,m/z $(M+H)^+$ = 465.2。

步驟4. 4-(2-((1-(氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (71e)

【0365】 將化合物71d(1.1 g,0.25 mmol)溶解在MeOH(20 mL)中,然後添加HCl(g)在甲醇中的溶液(2N,

8 mL）。將得到的混合物在RT攪拌4 hrs。將所述混合物濃縮並通過反相柱進行純化（水中5至50%的乙腈），提供作為黃色固體的標題產物（600 mg，70%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.33 min，m/z $(M+H)^+$ = 365.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 5.39 - 5.37(m, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (s, 3H)。

步驟5. 4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯（71f）

【0366】 將71e（200 mg，0.55 mmol）和DIPEA（213 mg，1.65 mmol）在DCM（3 mL）中的混合物在0℃攪拌5 min。然後向反應混合物添加環丙烷羰基氯（86 mg，0.82 mmol）。在RT攪拌2小時後，將反應混合物濃縮並在矽膠上通過柱層析進行純化（PE:EtOAc = 3:7），提供作為黃色固體的產物（160 mg，67%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.45 min，m/z (M+H) += 433.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.67 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.27

(t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 0.72 (m, 4H)。

步驟6. 4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(71g)

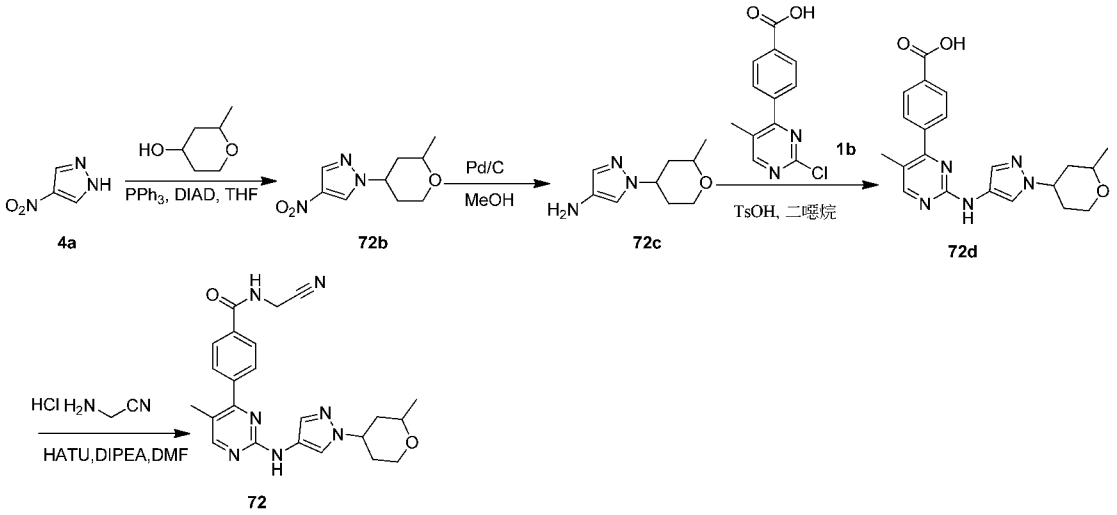
【0367】 將化合物71f(160 mg,0.37mmol)和LiOH·H_2O(62.0 mg,1.48 mmol)溶解在THF和H_2O的化合物(6 mL,V: V = 1: 1)中,將上述混合物在RT攪拌4 hrs。將所述反應混合物濃縮至幹,提供作為橙色固體的粗產物(150 mg,97%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.05 min,m/z $(M+H)^+$ = 419.1。

(S)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(71)

【0368】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式,使用71e(60 mg,0.14 mmol)和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽(35 mg,0.14 mmol)作為起始原料,以6%的產率合成化合物71(4 mg)。LC-MS(方法1):t_R = 2.81 min,m/z $(M+H)^+$ = 471.3。^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (s 1H), 5.27 - 5.21 (m, 1H), 5.12 - 5.06 (m, 1H), 4.79 - 4.77 (m, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 1H), 4.47

-4.43(m,1H),4.32-4.28(m,1H),2.26(s,3H),1.69-1.59(m,4H),0.90-0.83(m,4H)。

實施例72



步驟1. 1-(2-甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-4-硝基-1*H*-吡唑(72b)

【0369】 利用與實施例71的第一步相似的製備程式,使用4a(1.0 g,8.8 mmol)和2-甲基四氫-2*H*-吡喃-4-醇(1.0 g,8.8 mmol)作為起始原料,以97%的產率合成化合物72b(1.8 g)。LC-MS(方法3):t_R = 1.37 min,m/z $(M+H)^+$ = 212.1。

步驟2. 1-(2-甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺(72c)

【0370】 利用與實施例71的第二步相似的製備程式,使用72b(3.7 g,17.6 mmol)作為起始原料,以100%的產率合成化合物72c(3.4 g),LC-MS(方法3):t_R = 0.60 min,m/z $(M+H)^+$ = 182.1。

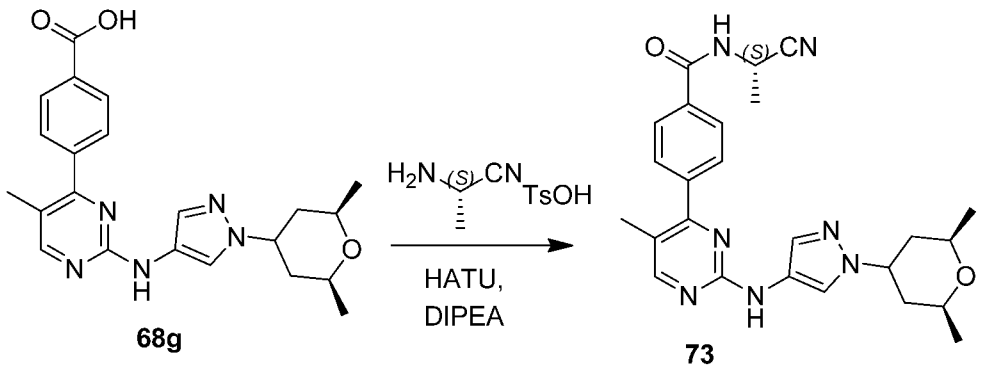
步驟3. 4-(5-甲基-2-((1-(2-甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (72d)

【0371】 利用與實施例69的第四步相似的製備程式，使用72c（217 mg，1.2 mmol）和1b（150 mg，0.6 mmol）作為起始原料，以47%的產率合成化合物72d（110 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.07 min，m/z (M+H)$^+$ = 394.2。

步驟4. *N*-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2-甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (72)

【0372】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用72d（110 mg，0.28 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（52 mg，0.56 mmol）作為起始原料，以27%的產率合成化合物72（32 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 7.79 min，m/z (M+H)$^+$ = 432.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 4.60 - 4.56 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.91 - 3.87 (m, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 2.37 - 2.10 (m, 6H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H)。

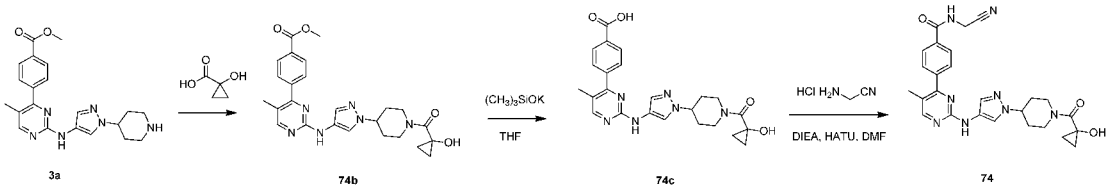
實施例73



N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(順-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (73)

【0373】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用68g（100 mg，0.25 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（65 mg，0.27 mmol）作為起始原料，以20%的產率合成化合物73（22 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.34 min，m/z (M+H)$^+$ = 460.3；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 5H), 1.76 - 1.67 (m, 5H), 1.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

實施例74



步驟1. 4-(2-((1-(1-(1-羥基環丙烷羰基)呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (74b)

【0374】 將化合物3a（800 mg，2.04 mmol）、1-羥基環丙烷甲酸（208 mg，2.04 mmol）、DIPEA（789 mg，6.12 mmol）、EDCI（482 mg，2.45 mmol）和HOBT（330.7 mg，2.45mmol）溶解在DMF（8 mL）中。將得到的混合物在RT攪拌過夜。向上述溶液添加H_2O（10 mL），然後用EtOAc（10 mL*3）萃取。將合併的有機相在真空中濃縮以提供殘留物，將其通過製備型HPLC進行純化，得到作為黃色固體的所需產物（500 mg，51%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.47 min，m/z $(M+H)^+$ = 477.2。

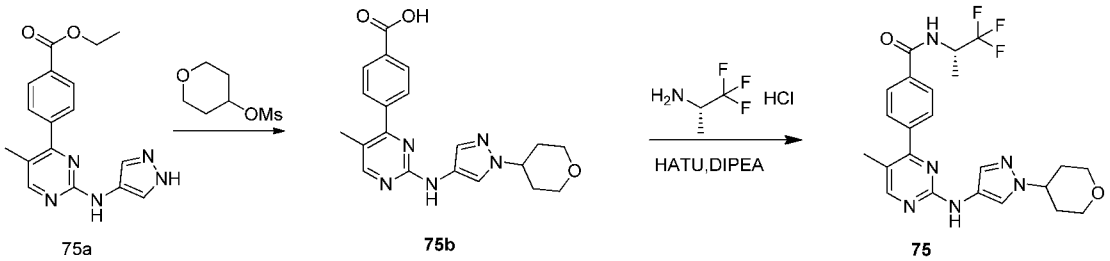
步驟2. 4-(2-((1-(1-(1-羥基環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(74c)

【0375】 將化合物74b（190 mg，0.4 mmol）和$(CH_3)_3SiOK$（154 mg，1.2 mmol）溶解在THF（無水，2 mL）中。將得到的溶液在RT攪拌1小時。使用HCl（水溶液，10%）將反應混合物調整到PH = 2~3並在真空中濃縮，得到作為黃色固體的所需產物（400 mg，粗品，100%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.84 min，m/z $(M+H)^+$ = 463.2。

步驟3. N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(1-羥基環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (74)

【0376】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用74c（400 mg，粗品，0.4 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（44 mg. 0.48 mmol）作為起始原料，以25%的產率合成化合物74（50 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.30 min，m/z (M+H)$^+$= 501.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 5H), 3.14 - 2.83 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 0.92 (dd, J_1 = 8.4, 4.0 Hz, 2H,),0.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H)。

實施例75



75a　75b　75

步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (75b)

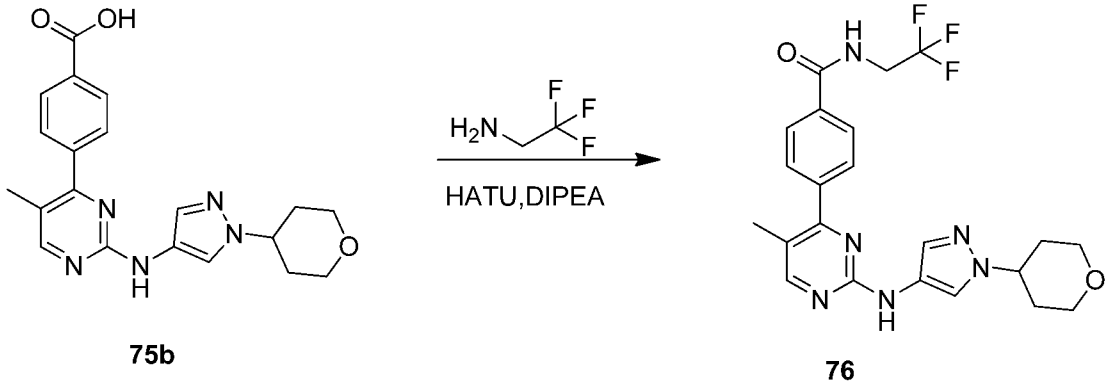
【0377】 將化合物75a（1.7 g，5.08 mmol）、四氫-2H-吡喃-4-基甲磺酸酯（2.3 g，12.7 mmol）和碳酸銫（8.3 g，25.4 mmol）溶解在*N*,*N*-二甲基甲醯胺（15 mL）中。將得到的混合物在100℃攪拌16 hrs。在冷卻至RT後，將混合物過濾並將濾液濃縮。將殘留物通過反相層析

進行純化（洗脫劑：水中5%至95%的乙腈），得到作為黃色固體的所需產物89b（620 mg，32%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.11 min，m/z $(M+H)^+$ =380.2。

步驟2. (*S*)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯甲醯胺（75）

【0378】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用75b（80 mg，0.21 mmol）和(*S*)-1,1,1-三氟丙烷-2-胺鹽酸鹽（63 mg，0.42 mmol）作為起始原料，以65%的產率合成化合物75（65 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.27 min，m/z $(M+H)^+$ = 475.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.47 - 3.41(m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例76

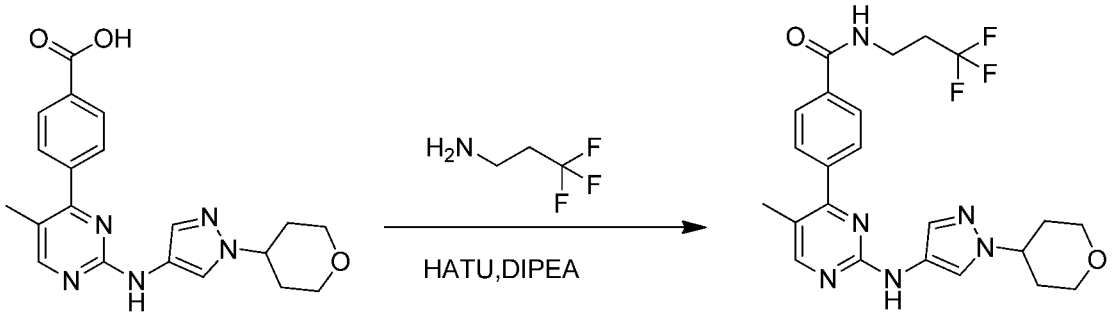


75b 76

4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺(76)

【0379】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用75b（80 mg，0.21 mmol）和2,2,2-三氟乙胺（42 mg，0.42 mmol）作為起始原料，以77%的產率合成化合物76（74.2 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.30 min，m/z (M+H)$^+$ = 461.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 9.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.48 - 3.41(m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.92 - 1.84 (m, 4H)。

實施例77

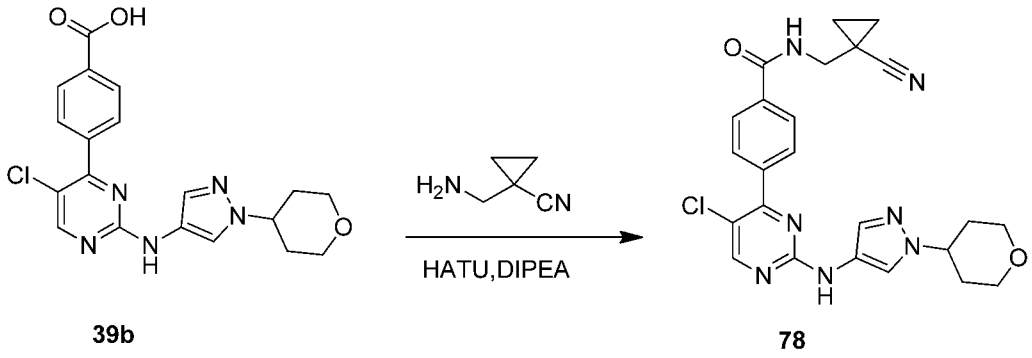


75b 77

4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(3,3,3-三氟丙基)苯甲醯胺(77)

【0380】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用75b（80 mg，0.21 mmol）和3,3,3-三氟丙烷-1-胺（63 mg，0.42 mmol）作為起始原料，以69%的產率合成化合物77（69 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.42 min，m/z $(M+H)^+$ = 475.2；^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 9.39（s, 1H），8.81（t, *J* = 5.6 Hz, 1H），8.37（s, 1H），7.96（d, *J* = 8.4 Hz, 2H），7.90（s, 1H），7.78（d, *J* = 8.0 Hz, 2H），7.55（s, 1H），4.35 - 4.30（m, 1H），3.94（d, *J* = 11.6 Hz, 2H），3.55 - 3.50（m, 2H），3.47 - 3.41（m, 2H），2.62 - 2.53（m, 2H），2.19（s, 3H），1.92 - 1.83（m, 4H）。

實施例78



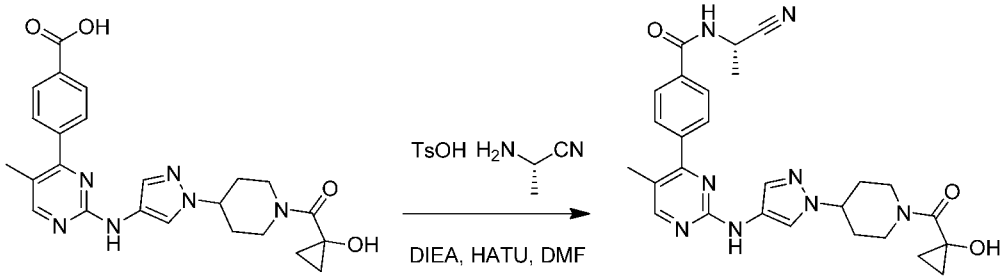
39b 78

4-(5-氯-2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-((1-氰基環丙基)甲基)苯甲醯胺（78）

【0381】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用39b（80 mg，0.2 mmol）和1-(氨基甲基)環丙烷甲腈（38 mg，0.4 mmol）作為起始原料，以77%的產率合成化合物78（73.6 mg）。所述標題化合物通過製備型HPLC（方

法B）進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 3.22 min，m/z (M+H)$^+$= 478.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.04 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (br s, 3H), 7.57 (s, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 4H), 1.93-1.87 (m, 4H), 1.25-1.22 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 2H)。

實施例79



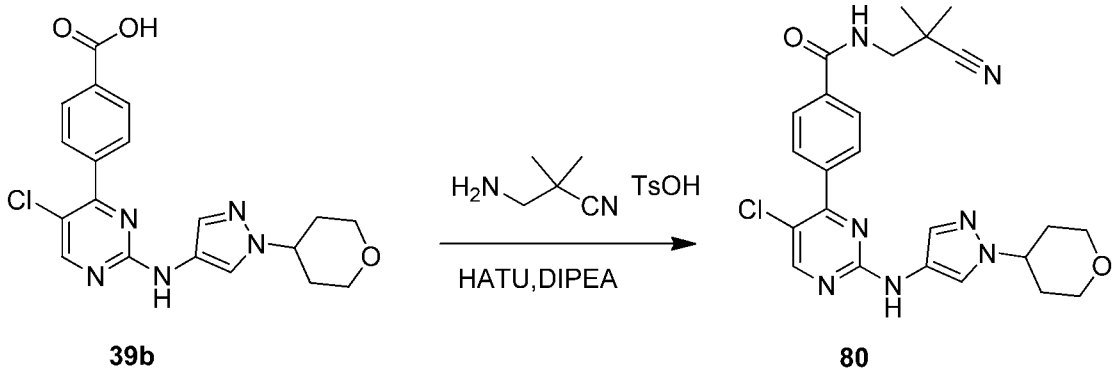
74c　　79

(*S*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(1-羥基環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺（79）

【0382】　利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用74c（250 mg，粗品，0.378 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（109.7 mg，0.454 mmol）作為起始原料，以29%的產率合成化合物79（56 mg）。所述標題化合物通過製備型HPLC（方法B）進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 3.03 min，m/z (M+H)$^+$= 515.3；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J =

8.4 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 5.10 (dd, J_1 = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 4.89 - 4.55 (m, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 3.21 - 2.86 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (s, 2H), 0.92 (d, J = 2.4 Hz, 2H)。

實施例80



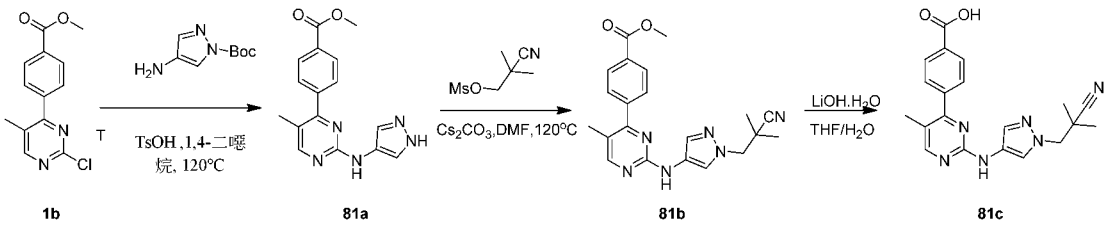
39b　　80

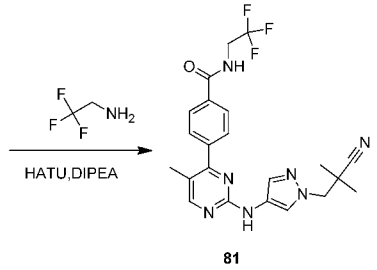
4-(5-氯-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2-氰基-2-甲基丙基)苯甲醯胺(80)

【0383】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用39b（50 mg，0.12 mmol）和3-氨基-2,2-二甲基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（68 mg，0.25 mmol）作為起始原料，以79%的產率合成化合物80（47.4 mg）。所述標題化合物通過製備型HPLC（方法B）進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 3.30 min，m/z $(M+H)^+$ = 480.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.90 (s, 3H), 7.58 (s, 1H), 4.37 - 4.31 (m,

1H), 3.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 1.93 - 1.92 (m, 4H), 1.36 (s, 6H)。

實施例81





步驟1. 4-(2-((1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (81a)

【0384】 將化合物1b (5.0 g，19.10 mmol)、4-氨基-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯(5.20 g，28.6 mmol)和TsOH (328 mg，1.91 mmol)溶解在1, 4-二噁烷 (5 mL)中。將得到的溶液在120℃攪拌過夜。將所述反應混合物冷卻，用水 (500 mL)稀釋並用EtOAc (300 mL*2)萃取)。將合併的有機層用鹽水 (200 mL*2)洗滌，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮以提供殘留物，將其在矽膠上通過柱層析進行純化 (洗脫劑：DCM: MeOH = 20:1)，提供作為綠色固體的所需產物 (1.6 g，27%的產率)。LC-MS (方法3)：t_R = 1.40 min，m/z $(M+H)^+$ = 310.1。

步驟2. 4-(2-((1-(2-氰基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (81b)

【0385】 將化合物81a(300 mg,0.97 mmol)、2-氰基-2-甲基丙基甲磺酸酯(344 mg,1.94 mmol)和Cs_2CO_3(629 mg,1.94 mmol)溶解在DMF(1.5 mL)中。將所述混合物在120℃攪拌過夜並冷卻至RT。向上述溶液添加水(30 mL)和EtOAc(60 mL)。分離有機層並在真空下濃縮以提供殘留物,將其在矽膠上通過柱層析進行純化(洗脫劑:DCM:MeOH = 10:1),提供作為黃色油狀物的標題產物(255 mg,67%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.55 min,m/z $(M+H)^+$ = 391.2。

步驟3. 4-(2-((1-(2-氰基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (81c)

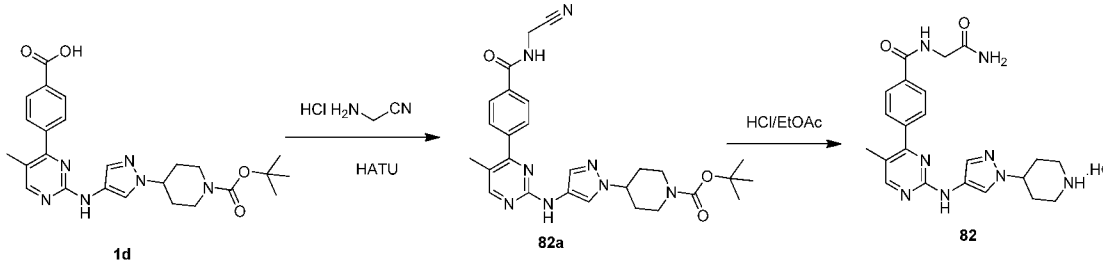
【0386】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式,使用81b(250 mg,0.64 mmol)作為起始原料,以83%的產率合成化合物81c(200 mg)。LC-MS(方法3):t_R = 1.10 min,m/z $(M+H)^+$ = 377.1。

步驟4. 4-(2-((1-(2-氰基-2-甲基丙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺 (81)

【0387】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式,使用81c(200 mg,0.53 mmol)和2,2,2-三氟乙胺(63 mg,0.64 mmol)作為起始原料,以33%的產率合成化合物81(80 mg)。LC-MS(方法1):t_R = 3.09 min,m/z

(M+H)$^+$ = 458.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.22 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 3H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.31 (s, 6H)。

實施例82



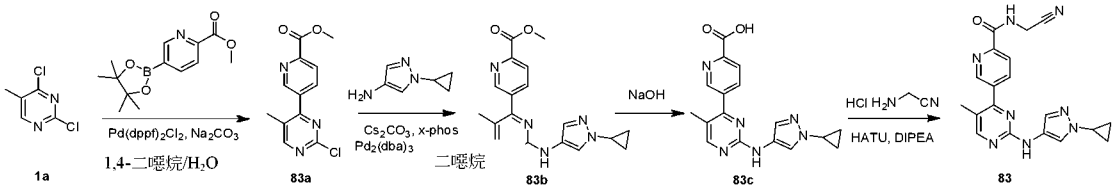
步驟1. 4-(4-((4-(4-((氰基甲基)氨甲醯基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯(82a)

【0388】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用1d（272 mg，0.57 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（32.8 mg，0.57 mmol）作為起始原料，以77%的產率合成化合物82a（22.5 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.63 min，m/z (M+H)$^+$ = 517.3；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.14 - 2.12 (m, 2H), 1.90 - 1.86 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

步驟2. N-(2-氨基-2-氧代乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺鹽酸鹽 (82)

【0389】 將化合物82a (50 mg，0.1 mmol) 溶解在HCl/EtOAc (2 N，2 mL) 中，並將得到的溶液在RT攪拌3 hrs。將所述反應混合物濃縮至幹。將殘留物通過製備型HPLC (方法A) 進行純化，得到作為黃色固體的標題化合物82 (10 mg，24%的產率)。LC-MS (方法1)：t_R = 2.38 min，m/z $(M+H)^+$ = 435.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.10 - 4.14 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.92 - 1.90 (m, 2H), 1.74 - 1.71 (m, 2H)。

實施例83



步驟1. 5-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯 (83a)

【0390】 將化合物1a (632 mg，3.88 mmol) 溶解在1,4-二噁烷與H_2O的混合物 (4.5 mL，V/V = 8:1) 中，然後順序添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊

-2-基)吡啶甲酸甲酯(510 mg,1.94 mmol)、Na_2CO_3(411 mg,3.88 mmol)和Pd(dppf)Cl_2(142 mg,0.19 mmol)。將所述混合物在N_2氣氛下在85℃攪拌16 hrs。在冷卻至室溫後,將所述混合物濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化(洗脫劑:PE:EtOAc = 1:1),得到作為白色固體的標題產物(290 mg,57%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.297 min,m/z $(M+H)^+$ = 264.0;^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (dd, *J* = 0.8, 2.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

步驟2. 5-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯 (83b)

【0391】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式,使用83a(200 mg,0.76 mmol)和1-環丙基-1H-吡唑-4-胺(112 mg,0.91 mmol)作為起始原料,以78%的產率合成化合物83b(210 mg)。LC-MS(方法3):t_R = 1.373 min,m/z $(M+H)^+$ = 351.1。

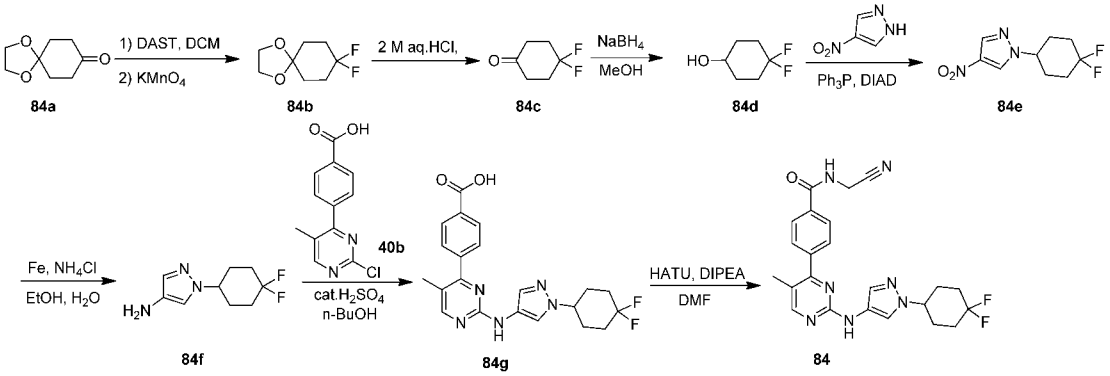
步驟3. 5-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸 (83c)

【0392】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式,使用83b(210 mg. 0.6 mmol)作為起始原料,以40%的產率合成化合物83c(80 mg)。LC-MS(方法3):t_R = 0.994 min,m/z $(M+H)^+$ = 337.1。

步驟3. *N*-(氰基甲基)-5-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲醯胺 (83)

【0393】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用83c（40 mg，0.12 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（13.3 mg）作為起始原料，以16%的產率合成化合物83（7 mg）。所述標題化合物通過製備型HPLC（方法B）進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 3.070 min，m/z $(M+H)^+$ = 375.2；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.0, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.0, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.14 - 1.10 (m, 2H), 1.03 - 0.98 (m, 2H)。

實施例84



步驟1. 8,8-二氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷 (84b)

【0394】 在0℃下向1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮（1 g，6.4 mmol）在DCM（5 mL）中的溶液添加DAST（1.3 g，8.2 mmol）。將所述混合物在35℃攪拌4 hrs。將所述混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液（20 mL）稀釋並用DCM

（20 mL*2）萃取。向合併的有機層添加$KMnO_4$溶液（1.3 g，8.2 mmol，在20 mL H_2O中）。將得到的混合物在RT攪拌過夜。分離有機層，在Na_2SO_4上乾燥並在真空下濃縮，得到作為無色油狀物的所需產物（1 g，91%產率）。^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 3.96（s, 4H), 2.11 - 2.00（m, 4H), 1.82 - 1.78（m, 4H). ^{19}F NMR（376 MHz, $CDCl_3$）δ -105.03。

步驟2. 4,4-二氟環己酮（84c）

【0395】 將化合物84b（1 g，5.6 mmol）溶解在HCl水溶液（aq. HCl，2 mL，2N）中。將得到的混合物在100℃攪拌12 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物用DCM（10 mL）稀釋並用飽和$NaHCO_3$水溶液調整到pH = 7~8。將分離的有機層用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹，得到作為無色油狀物的所需產物（700 mg，93%產率）。^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 2.56 - 2.53（m, 4H), 2.36 - 2.27（m, 4H). ^{19}F NMR（376 MHz, $CDCl_3$）δ -100.27。

步驟3. 4,4-二氟環己醇（84d）

【0396】 在0℃下向84c（700 mg，5.2 mmol）在MeOH（15 mL）中的溶液添加$NaBH_4$（395 mg，10.4 mmol）。將所述混合物在25℃攪拌2 hrs。將所述混合物用H_2O（20 mL）稀釋並用DCM（20 mL*2）萃取。將合併的有機層濃縮至幹，得到作為無色油狀物的所需產物（700 mg，99%產率）。^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）

δ 3.94 - 3.90 (m, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -99.68, -102.94。

步驟4. 1-(4,4-二氟環己基)-4-硝基-1*H*-吡唑 (84e)

【0397】 將4-硝基-1H-吡唑（576 mg，5.1 mmol）、84d（700 mg，5.1 mmol）、PPh_3（2 g，7.7 mmol）和DIAD（1.56 g，7.7 mmol）溶解在THF（10 mL）中，並將得到的混合物在RT攪拌過夜。將所述混合物濃縮至幹。將粗產物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：PE:EtOAc = 2:1），得到作為白色固體的所需產物（220 mg，19%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 4H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ - 95.32, -95.96, -100.89, -101.53。

步驟5. 1-(4,4-二氟環己基)-1*H*-吡唑-4-胺 (84f)

【0398】 將化合物84e（220 mg，0.95 mmol）、Fe粉（160 mg，2.86 mmol）和NH_4Cl（252 mg，4.75 mmol）懸浮在EtOH與H_2O的混合物（4.5mL, V:V=8:1）中，將其在85℃攪拌3 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物過濾並將濾液濃縮，得到作為黑色固體的所需產物（190 mg，99%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 2.23 - 2.05 (m, 6H), 1.97 - 1.82 (m, 2H). ^{19}F NMR

(376 MHz, $CDCl_3$) δ -94.80, -95.43, -100.63, -101.26。

步驟6. 4-(2-((1-(4,4-二氟環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (84g)

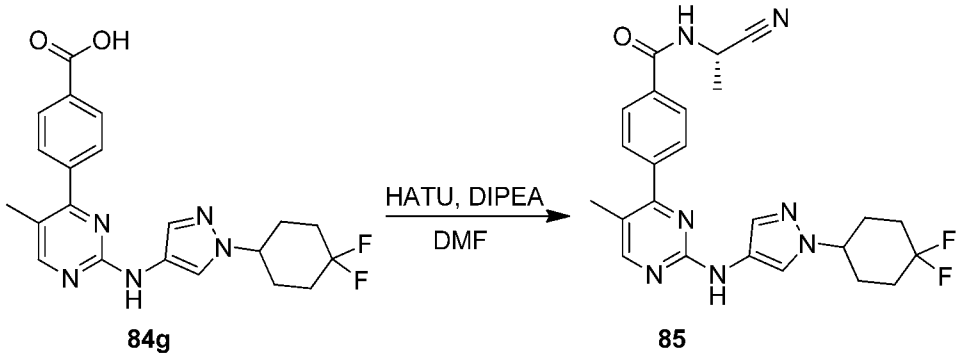
【0399】 向40b(233 mg,0.94 mmol)和84f(190 mg,0.94 mmol)在n-BuOH(4 mL)中的混合物添加催化H_2SO_4(*cat*. H_2SO_4,0.25 mL,1滴,在1 mL n-BuOH中)。將所述混合物在120℃攪拌過夜。在冷卻至RT後,將所述混合物濃縮至幹,並通過製備型HPLC(方法A)進行純化,得到作為黑色固體的所需產物(100 mg,26%產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.13 min,m/z $(M+H)^+$ = 414.1。

步驟7. *N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-(4,4-二氟環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(84)

【0400】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式,使用84g(50 mg,0.12 mmol)和2-氨基乙腈鹽酸鹽(55 mg,0.6 mmol)作為起始原料,以21%的產率合成化合物84(14 mg)。LC-MS(方法1):t_R = 3.42 min,m/z $(M+H)^+$ = 452.2。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 3H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.21 - 1.99 (m, 8H).

^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -95.69, -96.32, -102.62, -103.25。

實施例85

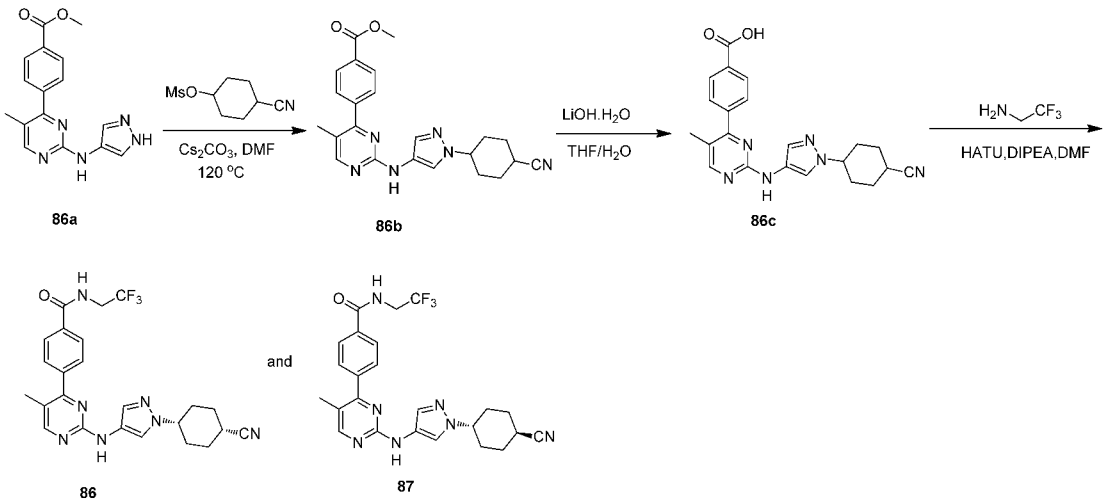


84g　　85

(*S*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(4,4-二氟環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(85)

【0401】　利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用84g（80 mg，0.19 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（94 mg，0.38 mmol）作為起始原料，以36%的產率合成化合物85（32 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.61 min，m/z $(M+H)^+$ = 466.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 - 8.31 (m, 1H), 8.00 - 7.99 (m, 3H), 7.78 - 7.76 (m, 2H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.28 - 4.27 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.23 - 1.96 (m, 8H), 1.67 - 1.63 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -91.65, -92.28, -98.76, -99.34 (m, CF_2)。

實施例86和實施例87



步驟1. 4-(2-((1-(4-氰基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (86b)

【0402】 利用與實施例81的第二步相似的製備程式，使用86a（250 mg，0.81 mmol）和4-氰基環己基甲磺酸酯（328 mg，1.6 mmol）作為起始原料，以16%的產率合成化合物86b（55 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.57 min，m/z (M+H)$^+$ = 417.1。

步驟2. 4-(2-((1-(4-氰基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (86c)

【0403】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用86b（55 mg，0.13 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物86c（53 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.11 min，m/z (M+H)$^+$ = 403.2。

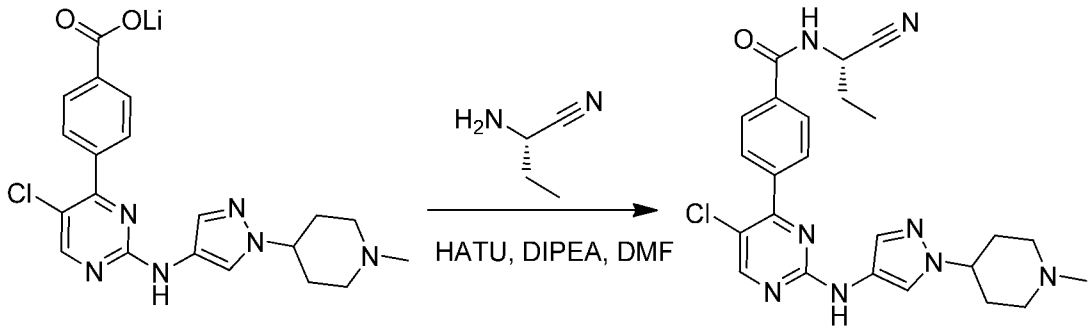
步驟3. 4-(2-((1-(*順*-4-氰基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺 (86)和4-(2-((1-(*反*-4-氰基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺 (87)

【0404】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用86c（50 mg，0.12 mmol）和2,2,2-三氟乙胺（15 mg，0.15 mmol）作為起始原料，以12%的產率合成化合物86（3.5 mg）和87（3.6 mg）。殘留物通過製備型TLC進行純化（DCM/MeOH = 10/1），得到標題化合物。

【0405】 86：LC-MS（方法1）：t_R = 3.77 min，m/z $(M+H)^+$ = 484.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 2 H), 7.72 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 4.04 - 4.02 (m, 3H), 3.04 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.17 - 2.01 (m, 6H), 1.82 - 1.75 (m, 2H).

【0406】 87：LC-MS（方法1）：t_R = 3.78 min，m/z $(M+H)^+$ = 484.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 3H), 7.69 - 7.67 (m, 2 H), 7.50 (s, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 4H), 1.20 (m, 2H).

實施例88

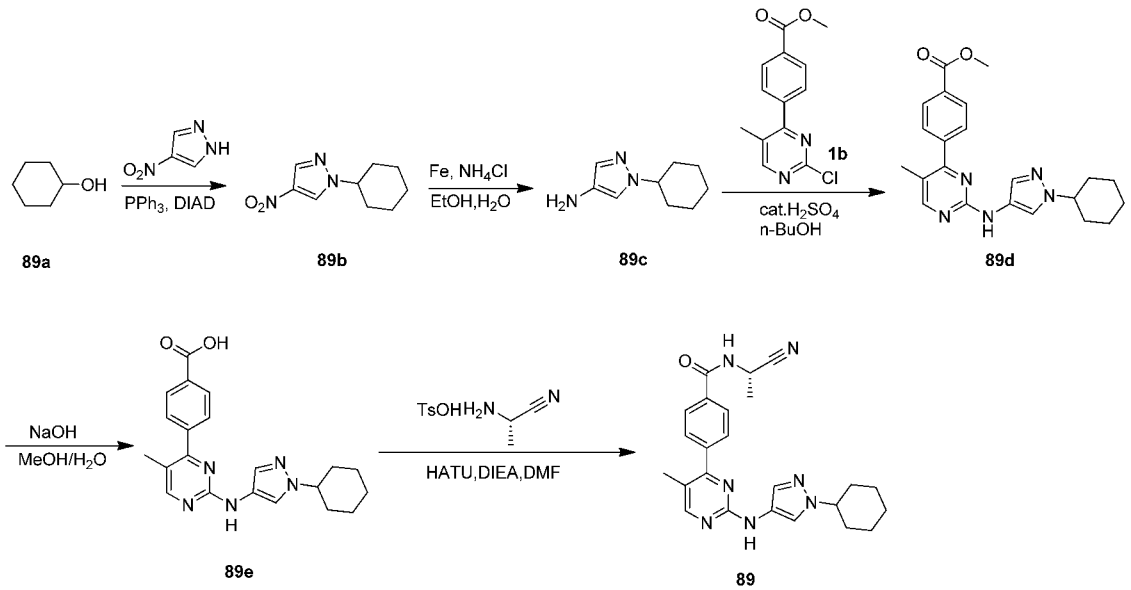


43b 88

(*S*)-4-(5-氯-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基丙基)苯甲醯胺 (88)

【0407】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用43b（400 mg，0.96 mmol）和(*S*)-2-氨基丁腈（122 mg，1.45 mmol）作為起始原料，以43%的產率合成化合物88（200.2 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.09 min，m/z (M+H)$^+$ = 479.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 9.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.92 - 7.88 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 4.91 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 6H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例89



步驟1. 1-環己基-4-硝基-1*H*-吡唑 (89b)

【0408】 將4-硝基-1*H*-吡唑（3.39 g，30 mmol）、化合物89a（3 g，30 mmol）、PPh_3（11.8 g，45 mmol）和DIAD（9.1 g，45 mmol）溶解在THF（40 mL）中。將得到的混合物在RT攪拌過夜。將所述混合物濃縮至幹。粗產物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：PE:EtOAc = 5:1），得到作為白色固體的所需產物（2 g，34%產率）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 8.89（s, 1H), 8.24（s, 1H), 4.27 - 4.19（m, 1H), 2.04 - 1.98（m, 2H), 1.83 - 1.63（m, 5H), 1.44 - 1.32（m, 2H), 1.25 - 1.20（m, 1H)。

步驟2. 1-環己基-1*H*-吡唑-4-胺（89c)

【0409】 將化合物89b（2 g，10 mmol）、Fe（1.68 g，30 mmol）和NH_4Cl（2.65 g，50 mmol）懸浮在EtOH和H_2O的混合物（45 mL，V:V = 8:1）中。將得到的混合物在85℃攪拌3 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物過濾t並將濾液濃縮至幹，得到作為黑色固體的粗產物（1.7 g，100%產率）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 7.18（s, 1H), 6.98（s, 1H), 3.96 - 3.90（m, 1H), 1.94 - 1.90（m, 2H), 1.79 - 1.74（m, 2H), 1.65 - 1.58（m, 3H), 1.39 - 1.29（m, 2H), 1.21 - 1.15（m, 1H)。

步驟3. 4-(2-((1-環己基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯（89d)

【0410】 將化合物1b（300 mg，1.14 mmol）、89c（376 mg，2.28 mmol）和濃H_2SO_4（一滴）溶解在n-BuOH（10 mL）中。將所述混合物在120℃攪拌過夜。在冷卻至RT後，將所述反應混合物濃縮至幹。將殘留物通過矽膠柱進行純化（PE: EtOAc = 2: 1），提供作為黃色固體的產物（250 mg，56%產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 3H), 0.98 - 0.94 (m, 1H)。

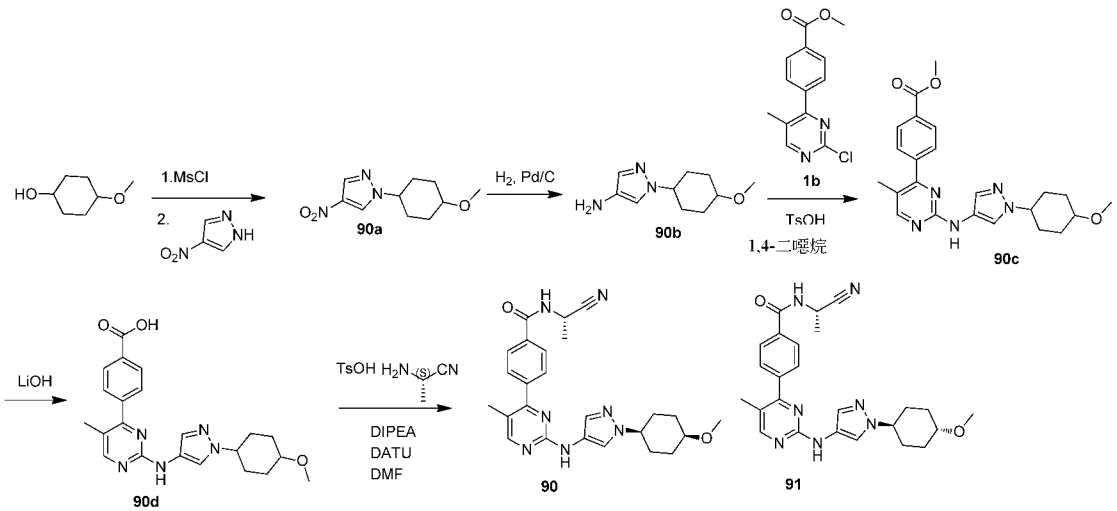
步驟4. 4-(2-((1-環己基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (89e)

【0411】 向89d（250 mg，0.64 mmol）在MeOH和H_2O（6 mL，V: V = 1: 1）中的溶液一次性添加NaOH（128 mg，3.20 mmol）。將所述混合物在50℃攪拌0.5小時。將反應混合物用H_2O（5 mL）稀釋並用EtOAc（10 mL*2）萃取。將水相用HCl水溶液（1 N）調整到pH = 3。將形成的固體過濾並乾燥，得到作為黃色固體的粗產物（200 mg，83%產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.18 min，m/z $(M+H)^+$ = 378.1。

步驟5. (*S*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-環己基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (89)

【0412】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用89e（80 mg，0.21 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（57 mg，0.24 mmol）作為起始原料，以56%的產率合成化合物89（51 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.73 min，m/z $(M+H)^+$ = 430.2。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 9.36（s，1H），9.25（d，*J* = 6.8 Hz，1H），8.37（s，1H），8.01（d，*J* = 8.4 Hz，2H），7.85（s，1H），7.79（d，*J* = 8.4 Hz，2H），7.52（s，1H），5.02（t，*J* = 7.6 Hz，1H），4.01 - 4.07（m，1H），2.19（s，3H），1.98（d，*J* = 10.8 Hz，2H），1.79（d，*J* = 13.2 Hz，2H），1.60 - 1.70（m，3H），1.57（d，*J* = 7.2 Hz，3），1.33 - 1.43（m，2H），1.17 - 1.24（m，1H）。

實施例90和實施例91



步驟1. 1-(4-甲氧基環己基)-4-硝基-1*H*-吡唑（90a）

【0413】 在0℃下向4-甲氧基環己醇（500 mg，3.85 mmol）和Et_3N（1.2 g，11.5 mmol）在DCM（5 mL）

中的混合物添加MsCl（664 mg，5.77 mmol）。將所述混合物在RT攪拌2 hrs。然後將反應混合物用水（5 mL）稀釋並用DCM（5 mL*3）萃取。將分離的有機層用鹽水（5 mL）洗滌，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮，得到4-甲氧基環己基甲磺酸酯（600 mg粗品，75%的產率）。

【0414】 將4-甲氧基環己基甲磺酸酯（167 mg，1.48 mmol）、4-硝基-1*H*-吡唑（400 mg，1.92 mmol）和K_2CO_3（612 mg，4.44 mmol）溶解在DMF（1 mL）中。將上述混合物在100℃攪拌1小時。在冷卻至RT後，將混合物用水（1 mL）稀釋並用EtOAc（5 mL*3）萃取。將分離的有機層用鹽水（5 mL）洗滌，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹。將殘留物通過FCC進行純化（石油醚: EtOAc = 5: 1），得到作為黃色固體的所需化合物（220 mg，62%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.44 min，m/z $(M+H)^+$ = 226.1。

步驟2. 1-(4-甲氧基環己基)-1*H*-吡唑-4-胺 (90b)

【0415】 將化合物90a（220 mg，0.97 mmol）和Pd/C（50 mg，鈀10%碳載鈀，用55%水潤濕）懸浮在MeOH（20 mL）中。將得到的混合物在H_2氣氛（50 psi）下在40℃攪拌12小時。將反應混合物過濾並將濾液濃縮至幹，提供作為紅色固體的粗產物（220 mg，100%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.00 min，m/z $(M+H)^+$ = 196.1。

步驟3. 4-(2-((1-(4-甲氧基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (90c)

【0416】 將化合物90b(120 mg，0.61 mmol)、1b(108 mg，0.41 mmol) 和TsOH (7 mg，0.04 mmol) 溶解在正丁醇 (3 mL) 中。將上述反應在120℃攪拌過夜。將反應混合物濃縮至幹並通過矽膠柱進行純化 (PE : EtOAc = 4 : 1)，提供作為黃色固體的粗產物 (90 mg，52%的產率)。LC-MS (方法3)：t_R = 1.67 min，m/z $(M+H)^+$ = 422.2。

步驟4. 4-(2-((1-(4-甲氧基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (90d)

【0417】 將化合物90c (90 mg，0.21 mmol) 和$LiOH \cdot H_2O$ (45 mg，1.06 mmol) 溶解在THF和H_2O的混合物 (6 mL，V:V = 1:1) 中。將得到的混合物在RT攪拌過夜。將反應混合物用EtOAc (10 mL) 萃取。將分離的水性層用HCl水溶液 (1N) 酸化到pH = 4.0。然後將所述混合物用EtOAc (10 mL*3) 萃取。將有機層用水 (10 mL) 洗滌。將分離的有機相濃縮至幹，提供作為黃色固體的粗產物 (65 mg，76%的產率)。LC-MS (方法3)：t_R = 1.24 min，m/z $(M+H)^+$ = 408.2。

步驟5. *N*-((*S*)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(*順*-4-甲氧基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (90) 和*N*-((*S*)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(*反*-4-甲

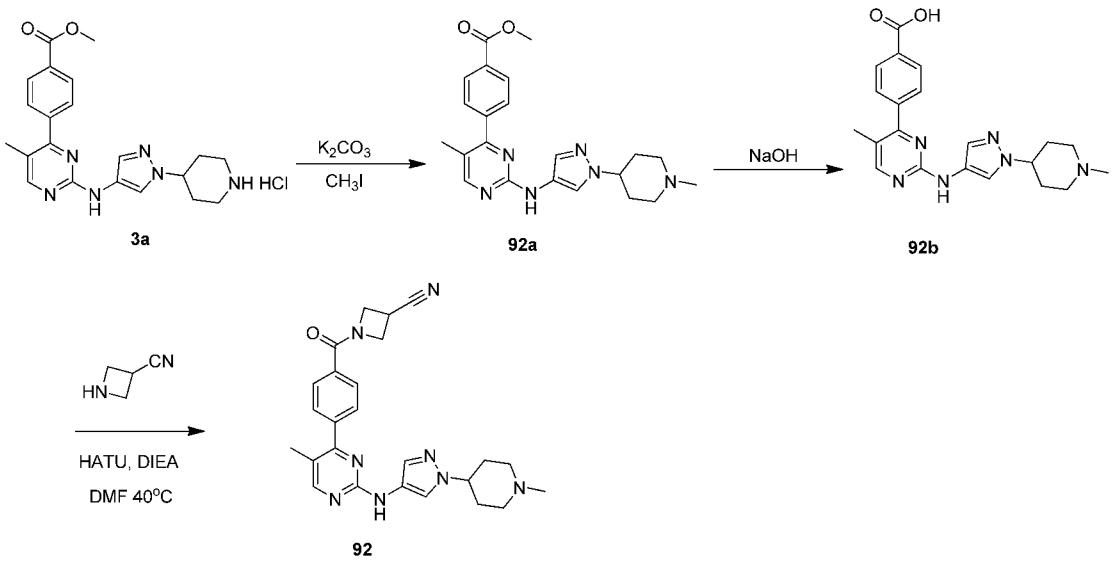
氧基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(91)

【0418】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用90d(65 mg，0.16 mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽(78 mg，0.32 mmol)作為起始原料，以5%和7%的產率合成化合物90(4 mg)和91(5.2 mg)。它們通過製備型HPLC(方法A)進行純化。

【0419】 90：LC-MS(方法1)：t_R = 3.61 min，m/z $(M+H)^+$ = 460.3. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.90 - 7.88 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 4.97 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.96 - 1.90 (m, 4H), 1.76 - 1.74 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.50 - 1.47 (m, 2H)。

【0420】 91：LC-MS(方法1)：t_R= 3.52 min，m/z $(M+H)^+$ = 460.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 5.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 4H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.44 - 1.35 (m, 2H)。

實施例92



步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (92a)

【0421】 向3a(500 mg，0.934 mmol)在DMF(5 mL)中的混合物順序添加碘甲烷(165.2 mg，1.214 mmol)和K_2CO_3(646 mg，4.68 mmol)。將所述混合物在60℃攪拌16 hrs。在冷卻後，將混合物冷卻並用EtOAc稀釋。將所述混合物用水洗滌並分離。將有機層濃縮。將殘留物通過製備型TLC進行純化(洗脫劑：DCM: MeOH = 10: 1)，得到作為黃色固體的所需產物(82 mg，22%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.52 - 3.49 (m, 2H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 - 2.06 (m, 4H)。

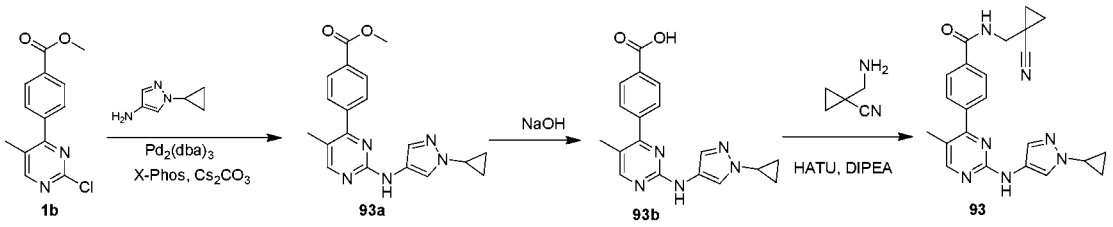
步驟2. 4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (92b)

【0422】 向92a（60 mg，0.148 mmol）在MeOH和H_2O（4 mL，V: V =3:1）中的溶液添加NaOH（8.9 mg，0.221 mmol）。將所述混合物在RT攪拌3 hrs。將所述混合物用10% HCl水溶液調整到pH = 6~7並過濾，得到作為黃色固體的標題產物(116 mg，100%產率)。LC-MS（方法3）：t_R = 1.049 min，m/z $(M+H)^+$= 393.2。

步驟3. 1-(4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈 (92)

【0423】 將化合物92b（116 mg，0.296 mmol）、氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽(35 mg，0.296 mmol)、HATU（169 mg，0.444 mmol）和DIEA（153 mg，1.184 mmol）溶解在DMF（4 mL）中。將上述混合物在30℃攪拌2 hrs。將所述混合物濃縮，並將殘留物通過製備型HPLC進行純化（方法A），得到作為黃色固體的標題產物（8.5 mg，6%產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 2.782 min，m/z $(M+H)^+$= 457.0；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.59 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 5H), 2.08 - 2.01 (m, 4H)。

實施例93



步驟1. 4-[2-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基]-苯甲酸甲酯 (93a)

【0424】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用1b(2.0 g，7.6 mmol)和1-環丙基-1H-吡唑-4-胺(935 mg，7.6 mmol)作為起始原料，以30%的產率合成化合物93a(784 mg)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.562 min，m/z $(M+H)^+$ = 350.1。

步驟2. 4-[2-(1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基]-苯甲酸 (93b)

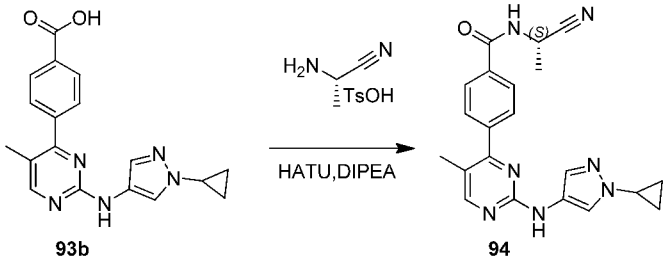
【0425】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式，使用93a(780 mg，2.23 mmol)作為起始原料，以100%的產率合成化合物93b(747 mg)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.05 - 0.91 (m, 4H)。

步驟3. *N*-((1-氰基環丙基)甲基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(93)

【0426】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用93b(70 mg，0.21 mmol)和1-氨基甲基-環丙烷甲腈

（68 mg，0.83 mmol）作為起始原料，以45%的產率合成化合物93（38.9 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.327 min，m/z $(M+H)^+$ = 414.0；^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 8.31（s, 1H), 7.92（d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88（s, 1H), 7.71（d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46（s, 1H), 7.04（s, 1H), 6.87（s, 1H), 3.62（d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.57 - 3.55（m, 1H), 2.24（s, 3H), 1.35 - 1.32（m, 2H), 1.24 - 1.23（m, 2H), 1.12 - 1.11（m, 2H), 1.00 - 0.98（m, 2H）。

實施例94

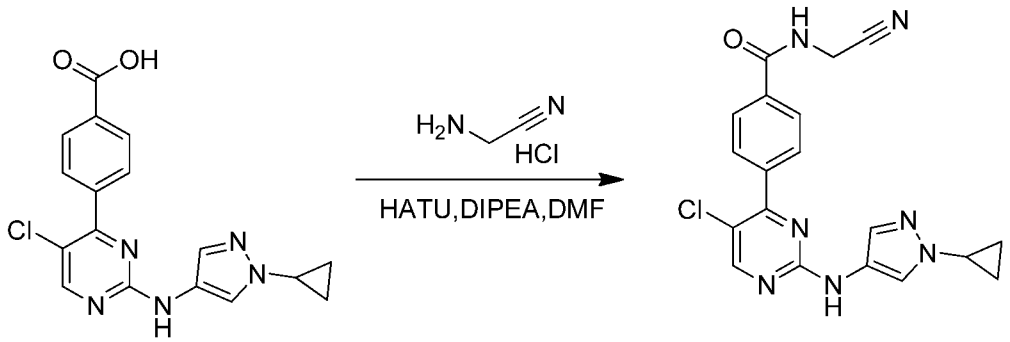


(S)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺（94）

【0427】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用93b（60 mg，0.18 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（87 mg，0.36 mmol）作為起始原料，以26%的產率合成化合物94（24.3 mg）。標題化合物通過製備型HPLC（方法A）進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 3.28 min，m/z $(M+H)^+$ = 388.2；^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 9.42（s, 1H), 9.27（d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.38（s, 1H), 8.01（d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.90

(s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97 - 0.90 (m, 4H)。

實施例95



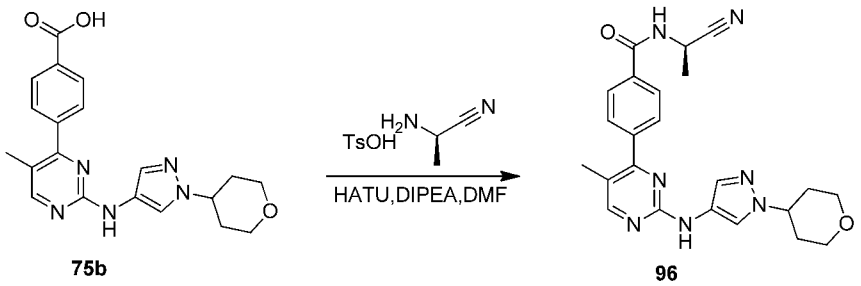
60b　　95

4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(氰基甲基)苯甲醯胺 (95)

【0428】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用60b(50 mg，0.14 mmol)和2-氨基乙腈鹽酸鹽(26 mg，0.28 mmol)作為起始原料，以42%的產率合成化合物95 (23.3 mg)。

【0429】 LC-MS(方法1)：t_R = 8.86 min，m/z $(M+H)^+$ = 394.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 9.35 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.98 - 7.90 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.67-3.66 (m, 1H), 0.98 - 0.91 (m, 4H)。

實施例96

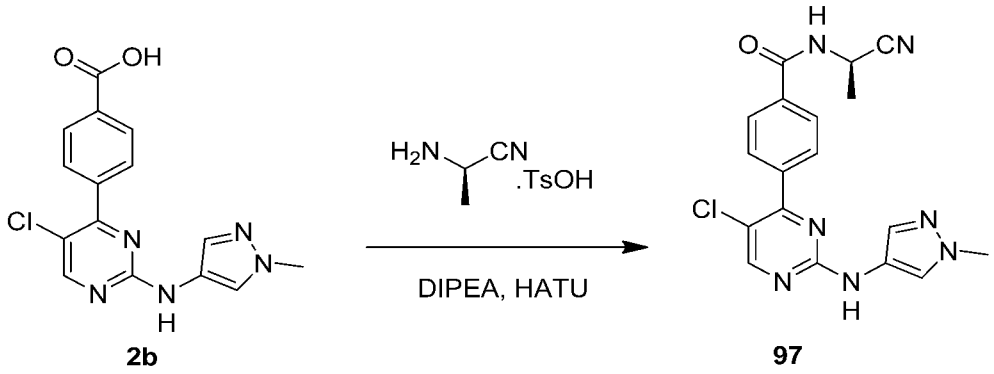


75b　　96

步驟1.（*R*）-*N*-（1-氰基乙基）-4-（5-甲基-2-（（1-（四氫-2H-吡喃-4-基）-1*H*-吡唑-4-基）氨基）嘧啶-4-基）苯甲醯胺（96）

【0430】　利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用75b（75 mg，0.20 mmol）和（*R*）-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（53 mg，0.218 mmol）作為起始原料，以15%的產率合成化合物96（12.5 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.38 min，m/z（M+H）$^+$ = 432.2。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 9.41（s, 1H）, 9.27（d, *J* = 7.2 Hz, 1H）, 8.38（s, 1H）, 8.01（d, *J* = 8.0 Hz, 2H）, 7.90（s, 1H）, 7.80（d, *J* = 8.0 Hz, 2H）, 7.55（s, 1H）, 5.02（t, *J* = 7.6 Hz, 1H）, 4.37 - 4.29（m, 1H）, 3.93（d, *J* = 11.2 Hz, 2H）, 3.47 - 3.41（m, 2H）, 2.19（s, 3H）, 1.92 - 1.87（m, 4H）, 1.57（d, *J* = 7.2 Hz, 3H ）。

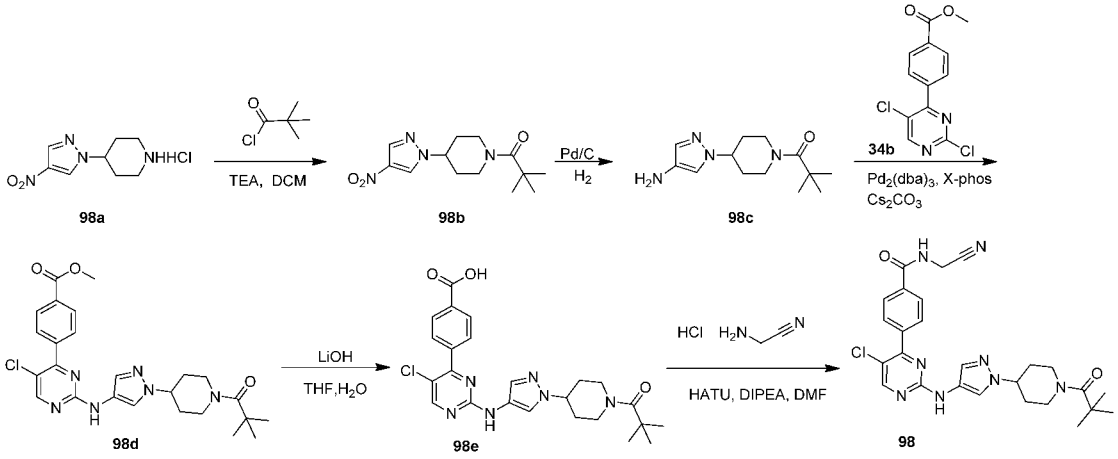
實施例97



(*R*)-4-(5-氯-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (97)

【0431】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用2b（70 mg，0.21 mmol）和(*R*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（103 mg，0.42 mmol）作為起始原料，以56%的產率合成化合物97（45 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.26 min，m/z (M+H)$^+$ = 382.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.99 - 7.83 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 5.04 - 5.01 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實施例98



步驟1. 2,2-二甲基-1-(4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-基)丙烷-1-酮 (98b)

【0432】 在0℃下向98a(3.0 g,12.9 mmol)和TEA(3.9 g,38.7 mmol)在DCM(30 mL)中的溶液添加新戊醯氯(2.33 g,19.35 mmol)。將所述混合物在RT攪拌過夜。將混合物用DCM(100 mL)和H_2O(30 mL)稀釋。將分離的有機相在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮,提供作為白色固體的標題化合物(4.0 g,100%的產率)。LC-MS(方法1):t_R = 1.48 min,m/z $(M+H)^+$ = 281.2。

步驟2. 1-(4-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮 (98c)

【0433】 將化合物98b(4.0 g,12.9 mmol)和Pd/C(600 mg,10%碳載鈀,用55%水潤濕)懸浮在MeOH(40 mL)中。將得到的混合物在H_2(50 psi)下在RT攪拌過夜。將混合物過濾並將濾液在真空中濃縮。將殘留物通過反相層析進行純化(水中5至95% ACN),提供作為紅色油狀物的標題化合物(1.4 g,44%的產率)。LC-MS(方法1):t_R = 1.15 min,m/z $(M+H)^+$ = 251.2。

步驟3. 4-(5-氯-2-((1-(1-新戊醯基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (98d)

【0434】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式,使用98c(300 mg,1.06 mmol)和34b(338 mg,1.06 mmol)作為起始原料,以11%的產率合成化合物98d(200

mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.72 min，m/z (M+H)$^+$ = 497.0。

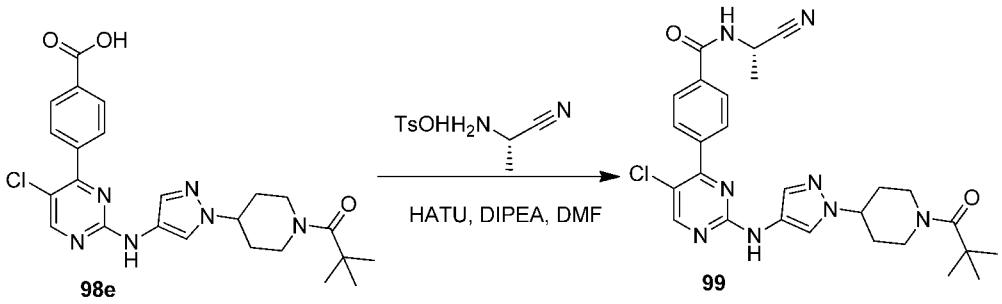
步驟4. 4-(5-氯-2-((1-(1-新戊醯基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (98e)

【0435】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用98d（180 mg，0.36 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成合物98e（171 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.15 min，m/z (M+H)$^+$ = 483.0。

步驟5. 4-(5-氯-2-((1-(1-新戊醯基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(氰基甲基)苯甲醯胺 (98)

【0436】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用98e(95 mg，0.20 mmol)和2-氨基乙腈鹽酸鹽(22 mg，0.24 mmol）作為起始原料，以16%的產率合成化合物98（16.1 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 4.93 min，m/z (M+H)$^+$ = 521.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.93 (s, 3H), 7.56 (s, 1H), 4.37 (s, 5H), 2.95 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.21 (s, 9H)。

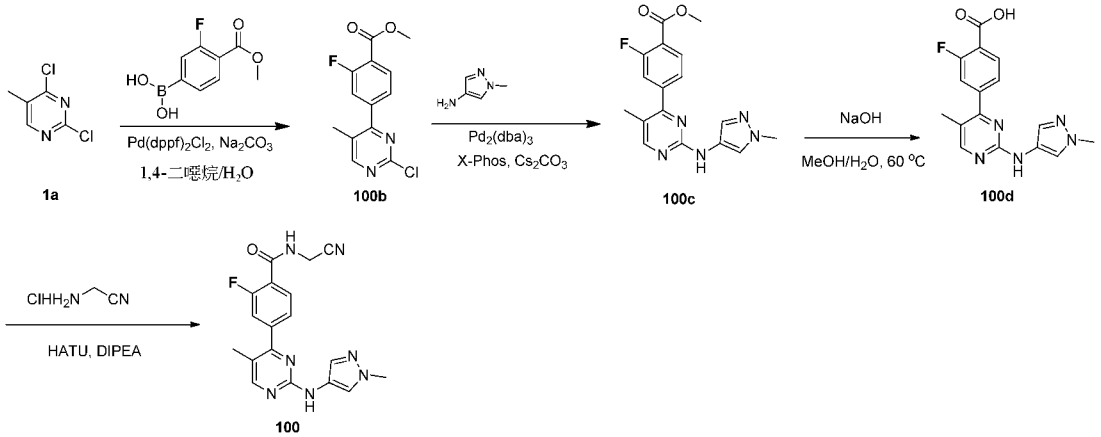
實施例99



(*S*)-4-(5-氯-2-((1-(1-新戊醯基吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺(99)

【0437】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用98e（95 mg，0.20 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（57 mg，0.24 mmol）作為起始原料，以19%的產率合成化合物99（21.3 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 4.42 min，m/z $(M+H)^+$ = 535.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 3H), 7.56 (s, 1H), 5.02 (t, *J* = 7.2 Hz 1H), 4.43 - 4.34 (m, 3H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.02 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H)。

實施例100



步驟1. 4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(100b)

【0438】 利用與實施例1的第一步相似的製備程式，使用1a和(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸作為起始原料，以85%的產率合成化合物100b。LC-MS(方法1):t_R = 1.55 min，m/z $(M+H)^+$ =281.1。

步驟2. 2-氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (100c)

【0439】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用100b和1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺作為起始原料，以60%的產率合成化合物100c。LC-MS(方法3):t_R = 1.46 min，m/z $(M+H)^+$ =342.2。

步驟3. 2-F氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (100d)

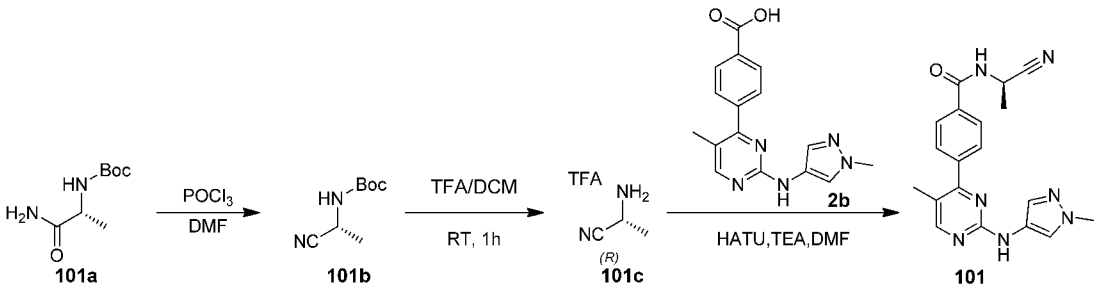
【0440】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式，使用100c和NaOH作為起始原料，以100%的產率合成化合物100d。LC-MS(方法1):t_R = 1.03 min，m/z $(M+H)^+$ =328.1。

步驟4. *N*-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (100)

【0441】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用100d和2-氨基乙腈鹽酸鹽作為起始原料，以38%的產率合成化合物100。LC-MS(方法1):t_R = 2.97 min，m/z $(M+H)^+$ =365.9。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ 9.42 (s, 1H), 9.12 - 9.10 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -113.31。

實施例101



步驟1. (R)-(1-氰基乙基)氨基甲酸叔丁酯 (101b)

【0442】 在0℃下向101a(5.0 g，26.56 mmol)在DMF(50 mL)中的混合物添加$POCl_3$(50 mL)。將反應混合物在0℃攪拌2小時，然後用H_2O(1500 mL)淬滅。將溶液用DCM(1000 mL * 2)萃取。將合併的有機層在真空中濃縮，並將殘留物在矽膠上通過柱層析進行純化(洗脫劑：PE:EtOAc = 5:1)，得到作為白色固體的所需產物(1.97 g，44%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.51 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟2. (R)-2-氨基丙腈 (101c)

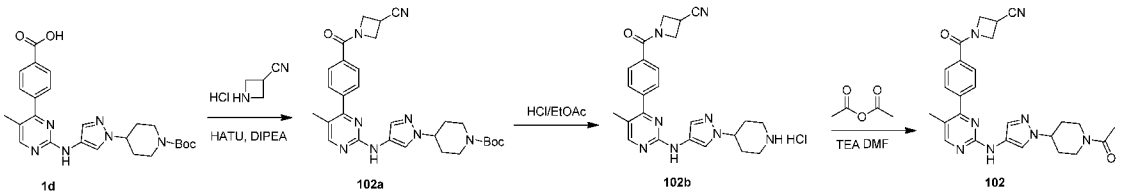
【0443】 向101c(66 mg，0.388 mmol)在DCM(2 mL)中的混合物添加TFA(0.5 mL，6.732 mmol)。將所述混合物在RT攪拌2 hrs，然後濃縮至幹，得到作為棕色

油狀物的粗產物（65 mg，100%），其不需純化直接用於下一步中。

步驟3. (R)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (101)

【0444】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用2b（80 mg，0.26 mmol）和101c（44 mg，0.26 mmol）作為起始原料，以29%的產率合成化合物101（27.1 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.038 min，m/z (M+H)$^+$ = 362.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.79 - 7384 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 5.01 - 5.05 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例102



步驟1. 4-(4-((4-(4-(3-氰基氮雜環丁烷-1-羰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯 (102a)

【0445】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用1d和氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽作為起始原料，以57%的產率合成化合物102a。LC-MS（方法1）：t_R = 3.706 min，m/z (M+H)$^+$ = 543.1；^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 4H), 7.54 (s, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 2H), 4.38 - 4.22 (m, 3H), 4.02 - 3.96 (m, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.96 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

步驟2. 1-(4-(5-甲基-2-((1-(呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽(102b)

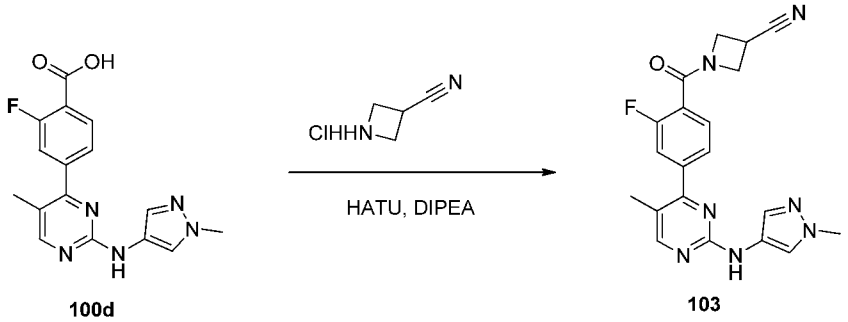
【0446】 在0℃下將102a(100 mg,0.18 mmol)在EtOAc(5 mL)中的混合物添加到HCl(g)在EtOAc中的溶液(4 N,3 mL)。將混合物在這個溫度下攪拌2 hrs。將所述混合物在0-5℃下真空濃縮,得到作為黃色固體的所需產物(150 mg,粗品)。LC-MS(方法1):t_R = 1.299 min,m/z (M+H)$^+$ = 443.1。

步驟3. 1-(4-(2-((1-(1-乙醯基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈 (102)

【0447】 將化合物102b(150 mg,粗品,0.18 mmol)、乙酸酐(18 mg,0.18 mmol)和TEA(91 mg,0.9 mmol)溶解在DMF(1 mL)中。將所述混合物在RT攪拌3 hrs。將所述混合物在真空中濃縮。將殘留物通過製備型HPLC(方法A)進行純化,提供作為黃色固體的標題產物(17 mg,20%的產率)。LC-MS(方法1):t_R = 3.450 min,

m/z (M+H)$^+$ = 485.0；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 4H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.23 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 2H)。

實施例103

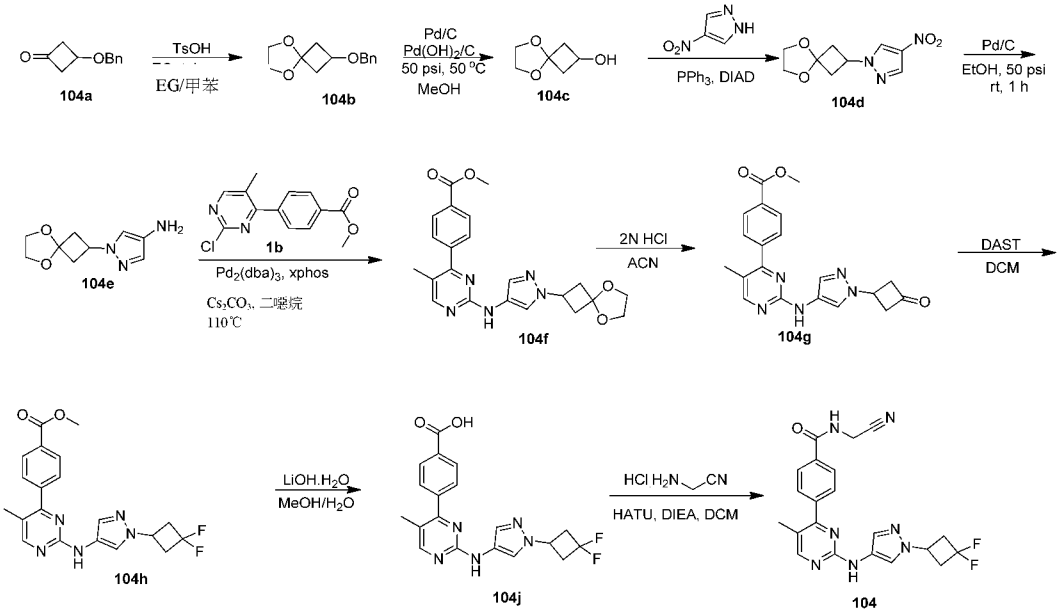


100d　　103

1-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈 (103)

【0448】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用100d和氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽作為起始原料，以35%的產率合成化合物103。LC-MS（方法1）：t_R = 8.81 min，m/z (M+H)$^+$ =392.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 4H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)；^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -114.27。

實施例104



步驟1. 2-(苯甲氧基)-5,8-二氧雜螺[3.4]辛烷 (104b)

【0449】 將104a(3.9 g,22.1 mmol)、乙二醇(1.65 g,26.52 mol)、對甲苯磺酸(42 mg,0.22 mmol)和甲苯(50 mL,無水)的混合物置於裝備有Dean-Stark裝置的250 mL圓底燒瓶中。將反應混合物加熱到140℃ 40小時並共沸除去水。在水的收集停止後,將混合物冷卻至RT,濃縮,並將殘留物通過矽膠層析進行純化(石油醚中的5%乙酸乙酯),得到作為淺棕色油狀物的產物(1.29 g,26%)。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.27 (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 4.02 - 2.94 (m, 1H), 3.87 (s, 4H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.42 - 2.34 (m, 2H)。

步驟2. 5,8-二氧雜螺[3.4]辛-2-醇 (104c)

【0450】 將104b(1.29 g,5.86 mmol)、炭載鈀(250 mg,10% wt.)和炭載氫氧化鈀(250 mg,20% wt.)在甲醇(20 mL)中的混合物在50 psi氫氣氣氛下在50

℃攪拌48小時。將所述混合物過濾並將濾液濃縮，得到作為無色油狀物的所需產物（760 mg，100%的產率）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 4.30 - 2.20（m, 1H), 3.88（s, 4H), 2.70 - 2.61（m, 2H), 234 - 2.27（m, 2H)。

步驟3. 4-硝基-1-(5,8-二氧雜螺[3.4]辛-2-基)-1*H*-吡唑（104d)

【0451】 在氮氣氣氛下，在0℃下將DIAD（1.33 g，6.57 mmol）緩慢添加到104c（570 mg，4.38 mmol）、4-硝基-1*H*-吡唑（496 mg，4.38 mmol）和PPh_3（1.73 g，6.57 mmol）在二氯甲烷（15 mL）中的溶液。將所述混合物緩慢升溫至室溫並攪拌16小時。將所述混合物濃縮至幹並通過矽膠柱層析進行純化（石油醚中的10%乙酸乙酯），得到作為白色固體的所需產物（600 mg，61%的產率)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.380 min，m/z $(M+H)^+$ = 226.1。

步驟4. 1-(5,8-二氧雜螺[3.4]辛-2-基)-1*H*-吡唑-4-胺(104e)

【0452】 將104d（600 mg，2.67 mmol）和炭載鈀（250 mg，10% wt.）在乙醇（16 mL）中的混合物在氫氣氣氛（50 psi）下在室溫攪拌1小時。將所述混合物過濾並將濾液濃縮至幹，得到作為黑色固體的所需產物（520 mg，100%的產率)。LC-MS(方法3)：t_R = 0.561 min，m/z $(M+H)^+$ = 196.1。

步驟5. 4-(2-((1-(5,8-二氧雜螺[3.4]辛-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (104f)

【0453】 將化合物104e(490 mg,2.51 mmol)、1b(550 mg,2.10 mmol)、三(二亞苯甲基丙酮)二鈀(192 mg,0.21 mmol)、xphos(200 mg,0.42 mmol)和碳酸銫(1.37 g,4.2 mmol)溶解在二噁烷(20 mL)中。將所述混合物在氮氣氣氛下在110℃攪拌4小時。將所述混合物濃縮並通過矽膠柱層析進行純化(二氯甲烷中的2%甲醇),得到作為黃棕色固體的所需產物(590 mg,66%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.444 min,m/z $(M+H)^+$ = 422.2。1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31(s, 1H), 8.15(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.97(s, 1H), 7.69(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 6.88(br s, 1H), 4.67 - 4.58(m, 1H), 4.00 - 3.91(m, 7H), 2.99 - 2.80(m, 4H), 2.23(s, 3H)。

步驟6. 4-(5-甲基-2-((1-(3-氧代環丁基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (104g)

【0454】 在室溫下將鹽酸(2N,6 mL)逐滴添加到104e(545 mg,1.29 mmol)在乙腈(6 mL)中的溶液。將混合物在室溫攪拌16小時。將反應混合物用飽和Na_2CO_3水溶液(30 mL)溶液淬滅。將所述混合物用二氯甲烷(30 mL * 3)萃取,用鹽水洗滌,在無水硫酸鈉上乾燥並過濾。將濾液濃縮。將殘留物通過矽膠柱層析進行純化(二氯甲烷中的2%甲醇),得到作為黃色固體的所

需產物（321 mg，66%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.392 min，m/z (M+H)$^+$ = 378.1。

步驟7. 4-(2-((1-(3,3-二氟環丁基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (104h)

【0455】 在0℃下將DAST（197 mg，1.22 mmol）緩慢添加到104g（230 mg，0.61 mmol）在二氯甲烷（5 mL）中的溶液。將所述混合物在室溫攪拌6小時。將反應混合物用飽和Na_2CO_3水溶液（30 mL）溶液淬滅。將所述混合物用二氯甲烷（30 mL * 3）萃取，用鹽水洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥並過濾。將濾液濃縮，將殘留物通過矽膠柱層析進行純化（二氯甲烷中的1%甲醇），得到作為黃色固體的所需產物（120 mg，49%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.682 min，m/z (M+H+H_2O)$^+$ = 418.1。

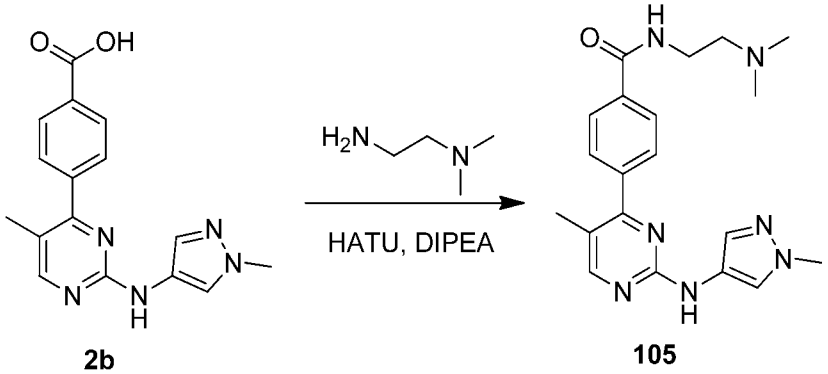
步驟8. 4-(2-((1-(3,3-二氟環丁基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (104j)

【0456】 將$LiOH.H_2O$（25 mg，0.30 mmol）添加到104h（120 mg，0.30 mmol）在甲醇（2 mL）和H_2O（0.5 mL）中的溶液。將所述混合物在室溫攪拌6小時。將混合物在室溫濃縮，然後添加H_2O（3 mL）。將所述混合物用HCl水溶液（0.5 N）調整到pH = 4。將固體過濾並乾燥，得到作為黃棕色固體的標題所需產物（92 mg，80%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.230 min，m/z (M+H+H_2O)$^+$ = 404.1。

步驟9. *N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-(3,3-二氟環丁基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(104)

【0457】 將化合物104j(30 mg,0.078 mmol)、2-氨基乙腈鹽酸鹽(14 mg,0.156 mmol)、HATU(59 mg,0.156 mmol)和*N*,*N*-二異丙基乙胺(40 mg,0.312 mmol)溶解在DCM(2 mL)中。將得到的混合物在室溫攪拌2小時。將所述混合物濃縮至幹,並將殘留物通過製備型HPLC進行純化(方法A),得到作為淺黃色固體的標題產物(4.6 mg,14%的產率)。LC-MS(方法1):t_R = 7.035 min,m/z $(M+H+H_2O)^+$ = 442.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.81 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.23 - 3.06 (m, 4H), 2.17 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -82.48 (d, *J* = 198 Hz, 1F), -97.10 (d, *J* = 195 Hz, 1F)。

實施例105

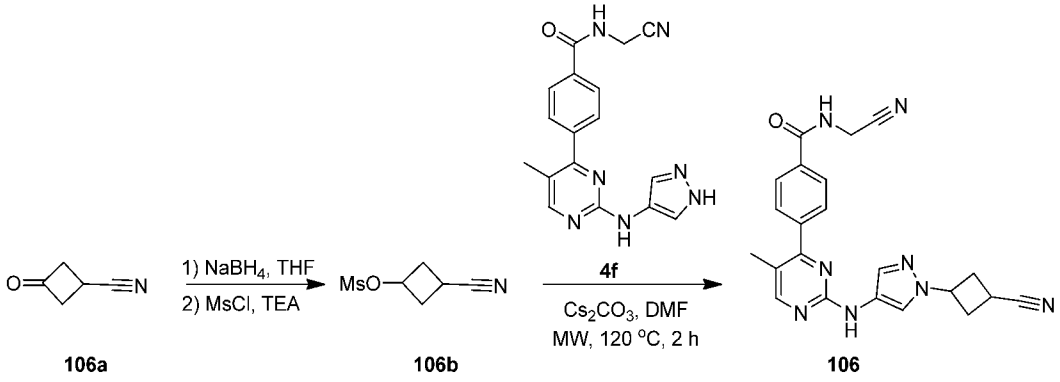


2b 105

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (105)

【0458】 利用與實施例2的最後一步相似的製備程式,使用2b和*N*,*N*-二甲基乙烷-1,2-二胺作為起始原料,以46%的產率合成化合物105。LC-MS(方法1):t_R = 2.94 min,m/z (M+H)$^+$ =380.2;^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.23 (s, 3H)。

實施例106



步驟1. 3-氰基環丁基甲磺酸酯 (106b)

【0459】 在0℃下將$NaBH_4$(600 mg,15.78 mmol)添加到106a(1 g,10.52 mmol)在四氫呋喃(50 mL)中的溶液。將所述混合物在室溫攪拌1小時。將混合物過濾。向濾液添加三乙胺(2.12 g,21.04 mmol)和MsCl(1.45 g,12.62 mmol)。將所述混合物在室溫攪拌4小時。然後將反應混合物用50 mL飽和氯化銨水溶液淬

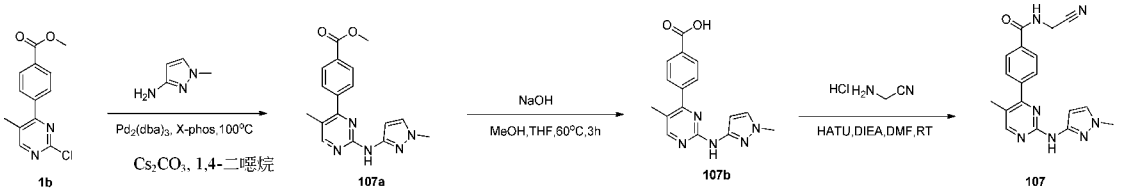
減。將得到的混合物用二氯甲烷（50 mL x 3）萃取。將合併的有機層用鹽水（50 mL）洗滌，在無水硫酸鈉上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹。將殘留物通過矽膠柱層析進行純化（PE:EtOAc = 20:1至10:1），得到作為淺黃色油狀物的所需產物（440 mg，24%產率）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 5.00 - 4.91（m, 0.9H), 4.80 - 4.72（m, 0.1H), 3.04（s, 3H), 2.95 -2.88（m, 2H), 2.84 - 2.76（m, 3H)。

步驟2. 4-(2-((1-(3-氰基環丁基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(氰基甲基)苯甲醯胺（106）

【0460】 將化合物4f（68 mg，0.20 mmol）、106b（105 mg，0.60 mmol）和碳酸銫（192 mg，0.60 mmol）溶解在DMF（1 mL）中。將得到的混合物在微波下在120℃輻射2小時。將混合物過濾。將濾液通過製備型HPLC（方法A）進行純化，得到作為黃色固體的產物（5.2 mg，6%的產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.488 min & 3.688 min，m/z $(M+H)^+$ = 413.2；^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 8.44 - 8.30（m, 1.4H), 8.00 - 7.80（m, 3.4H), 7.74 -7.67（m, 1.2H), 7.58 -7.49（m, 0.8H), 7.47 -7.33（m, 0.8H), 7.12（s, 0.4H), 7.08（s, 0.5H), 6.96（t, *J* = 5.6 Hz, 0.5H), 5.05 -4.95（m, 0.6H), 4.89 -4.79（m, 0.4H), 4.43（d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.34（d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 3.32 - 3.22

(m, 0.6H), 3.10 - 2.78 (m, 4.6H), 2.33 (s, 1H), 2.24 (s, 2H)。

實施例107



步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (107a)

【0461】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用1b和1-甲基-1*H*-吡唑-3-胺作為起始原料，以64%的產率合成化合物107a。LC-MS（方法1）：t_R = 3.41 min，m/z $(M+H)^+$ = 324.0。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

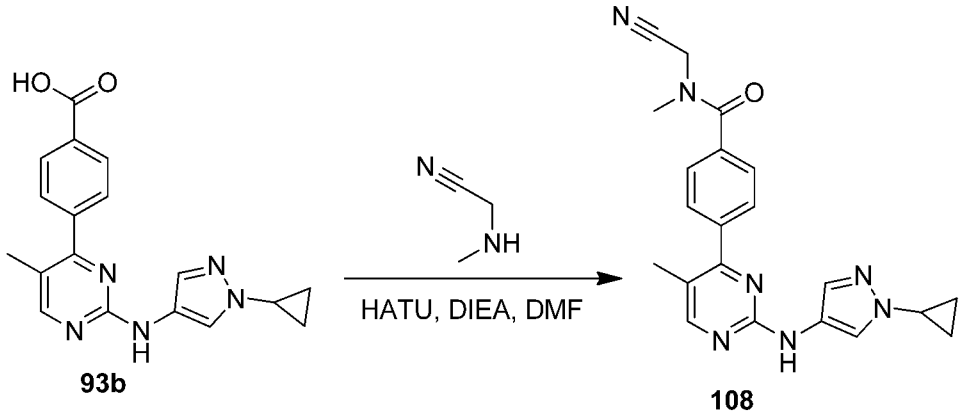
步驟2. 4-(5-甲基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (107b)

【0462】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式，使用107a和NaOH作為起始原料，以100%的產率合成化合物107b。LC-MS（方法1）：t_R = 2.28 min，m/z $(M-H)^-$ = 308.0。

步驟3. *N*-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (107)

【0463】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用107b和2-氨基乙腈鹽酸鹽作為起始原料，以27%的產率合成化合物107。LC-MS（方法1）：t_R = 2.90 min，m/z $(M+H)^+$ =348.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 9.31 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

實施例108

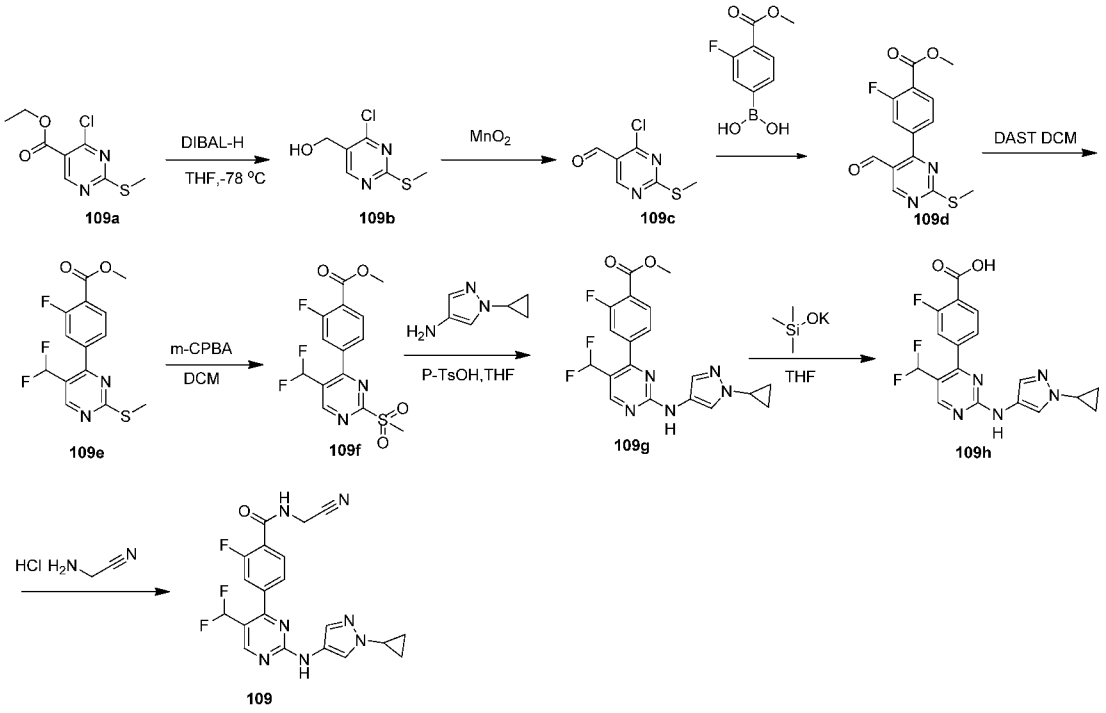


N-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-甲基苯甲醯胺（108）

【0464】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用93b（70 mg，0.2 mmol）和2-(甲基氨基)乙腈（82 mg，1.1 mmol）作為起始原料，以6%的產率合成化合物108（5 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 6.34 m/z $(M+H)^+$ = 388.0。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 4.58 (s, 2H),

3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.07 - 1.02 (m, 4H)。

實施例109



步驟1. (4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)甲醇 (109b)

【0465】 在-78℃下向109a (20 g，85.95 mmol) 在THF (300 mL) 中的溶液添加DIBAL-H (172 mL，257.8 mmol，1.5 M，在甲苯中)。在N_2氣氛下將所述混合物逐漸升溫至RT並攪拌18 hrs。將反應混合物用水 (500 mL) 稀釋並用EtOAc (500 mL x 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (500 mL) 洗滌，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液在真空下濃縮。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化 (洗脫劑：PE: EtOAc = 5:1)，得到作為黃色固體的所需產物 (11.6 g，71%的產率)。LC-MS (方法3)：t_R = 1.177 min，m/z $(M+H)^+$ = 191.0。

步驟2. 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛 (109c)

【0466】 在0℃下向109b（11.6 g，60.84 mmol）在氯仿（200 mL）中的混合物逐步添加MnO_2（53 g，608.4 mmol）。在N_2氣氛下在RT攪拌18 hrs後，將混合物過濾並在真空下濃縮。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：PE:EtOAc = 5:1），得到作為白色固體的所需標題產物（8.5 g，74%的產率）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 10.13（s，1H），8.93（s，1H），2.61（s，3H）。

步驟3. 2-氟-4-(5-甲醯基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯（109d）

【0467】 將化合物109c（4.0 g，21.2 mmol）溶解在DME和H_2O的混合物（120 mL，V: V= 5: 1）中，然後順序添加(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸（4.2 g，21.2 mmol）、Na_2CO_3（4.5 g，42.4 mmol）和$Pd(Pph_3)_4$（244 mg，0.21 mmol）。將所述混合物在N_2氣氛下在90℃攪拌18 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：PE:EtOAc = 5:1），得到作為黃色固體的所需產物（2.3 g，35%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.638 min，m/z $(M+H)^+$ = 307.0。

步驟4. 4-(5-(二氟甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯（109e）

【0468】 在0℃下向109d（2.3 g，7.5 mmol）在DCM（50 mL）中的溶液添加DAST（2.4 g，15.02 mmol）。

將所述混合物在30℃攪拌18 hrs。將混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc(50 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌,在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹,得到作為黃色固體的所需產物(2.3 g,粗品)。LC-MS(方法3):t_R = 1.751 min,m/z (M+H)$^+$= 329.0。

步驟5. 4-(5-(二氟甲基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯 (109f)

【0469】 在0℃下向109e(2.3 g,7.0 mmol)在DCM(30 mL)中的溶液添加m-CPBA(4.87 g,28.0 mmol)。在0℃攪拌2 hrs後,將所述混合物在真空下濃縮。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化(洗脫劑:PE:EtOAc = 5:1),得到作為黃色固體的所需產物(1.86 g,74%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.486 min,m/z (M+H)$^+$= 361.0。

步驟6. 4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯 (109g)

【0470】 向109f(1.86 g,5.1 mmol)、1-環丙基-1H-吡唑-4-胺(1.27 g,10.3 mmol)在30 mL THF中的溶液添加TsOH(89 mg,0.51 mmol)。將所述混合物在85℃攪拌18 hrs。將所述混合物在真空下濃縮。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化(洗脫劑:PE: EtOAc = 3:1),得到作為黃色固體的所需產物(1.5 g,72%的產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (s, 1H),

8.76(s, 1H), 8.05 - 7.85(m, 2H), 7.64 - 7.44(m, 3H), 6.99(d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.69(s, 1H), 1.00 - 0.85(m, 4H)。

步驟7. 4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸(109h)

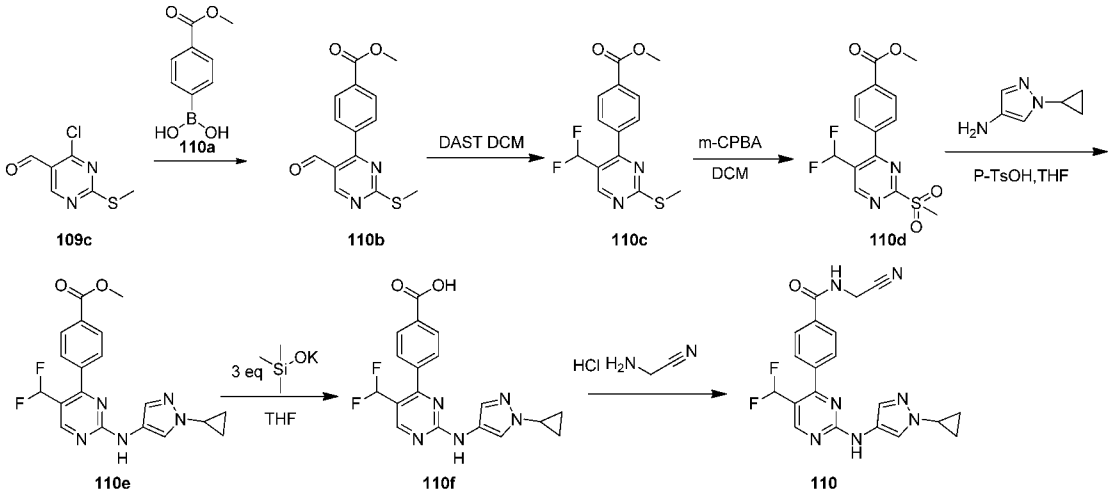
【0471】 向109g(200 mg,0.5 mmol)在THF(20 mL)中的溶液添加三甲基矽醇鉀(191 mg,1.5 mmol)。將所述混合物在30℃攪拌1 hr。將所述混合物用10% HCl水溶液調整到pH = 5~6。將有機層在真空下濃縮,得到作為黃色固體的所需產物(193 mg,粗品)。LC-MS(方法3):t_R = 1.19 min,m/z $(M+H)^+$ = 390.3。

步驟8. *N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺(109)

【0472】 將化合物109h(40 mg,0.10 mmol)、2-氨基乙腈鹽酸鹽(46 mg,0.5 mmol)、HATU(380 mg,1.0 mmol)和DIEA(129 mg,1 mmol)溶解在DMF(3 mL)中。將所述混合物在RT攪拌18 hrs。將混合物用水(10 mL)稀釋並用EtOAc(10 mL x 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 mL)洗滌,在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液在真空中濃縮。將殘留物通過製備型HPLC(方法A)進行純化,得到作為黃色固體的標題產物(7.5 mg,17%的產率)。LC-MS(方法1):t_R = 2.471 min,m/z $(M+H)^+$ = 428.0;^{1}H NMR(400 MHz,

CD_3OD.) δ 8.76 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.63 - 7.60 (m, 3H), 6.79 (t, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 3.63 (s, 1H), 1.06 (s, 4H)。

實施例110



步驟1. 4-(5-甲醯基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(110b)

【0473】 利用與實施例109的第三步相似的製備程式，使用109c（3.5 g，18.6 mmol）和110a（3.33 g，18.6 mmol）作為起始原料，以30%的產率合成化合物110b（1.6 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。

步驟2. 4-(5-(二氟甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (110c)

【0474】 利用與實施例109的第四步相似的製備程式，使用110b（1.5 g，5.2 mmol）作為起始原料，以93%的

產率合成化合物110c（1.5 g）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.75 min，m/z $(M+H)^+$ = 311.1。

步驟3. 4-(5-(二氟甲基)-2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯（110d）

【0475】 利用與實施例109的第五步相似的製備程式，使用110c（1.5 g，4.8 mmol）作為起始原料，以94%的產率合成化合物110d（1.5 g）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.44 min，m/z $(M+H)^+$ = 343.0。

步驟4. 4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯（110e）

【0476】 利用與實施例109的第六步相似的製備程式，使用110d（1.5 g，4.4 mmol）作為起始原料，以83%的產率合成化合物110e（1.4 g）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 10.12（s，1H），8.76（s，1H），8.12（s，2H），7.99 - 7.88（m，1H），7.80 - 7.74（m，2H），7.54（s，1H），7.07 - 6.80（m，1H），3.90（s，3H），3.69 - 3.67（m，1H），1.00 - 0.93（m，4H）。

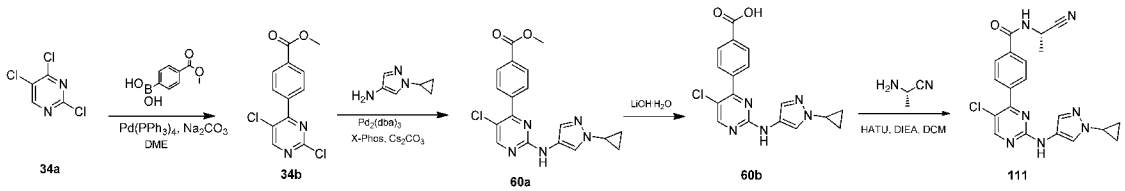
步驟5. 4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酸（110f）

【0477】 利用與實施例109的第七步相似的製備程式，使用110e（100 mg，0.26 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物110f（96 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.18 min，m/z $(M+H)^+$ = 372.1。

步驟6. *N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (110)

【0478】 利用與實施例109的第四步相似的製備程式，使用110f(96 mg，0.26 mmol)和2-氨基乙腈鹽酸鹽(48 mg，0.52 mmol)作為起始原料，以8.9%的產率合成化合物110(9.4 mg)。LC-MS(方法1)：t_R = 3.10 min，m/z $(M+H)^+$ = 410.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 3H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 6.95 (t, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 1H), 1.00-0.94 (m, 4H)。

實施例111



步驟1. 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (34b)

【0479】 向化合物34a(50.0 g，0.27 mol)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(44.3 g，0.25 mol)、DME(500 mL)和H_2O(50 mL)的混合物順序添加Na_2CO_3(57.8 g，0.55 mol)添加$Pd(PPh_3)_4$(3.16 g，2.73 mmol)。在N_2氣氛下將所述混合物在90℃攪拌9 hrs。在冷卻至RT後，將混合物過濾並將濾液濃縮。將殘留物用水(1500 mL)稀釋並用EtOAc(1500 mL&*2)萃取。將合併的有機

層濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：PE: EtOAc = 10:1），得到作為白色固體的標題化合物（37 g，52%的產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H)。

步驟2. 4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (60a)

【0480】 將化合物34b（3.0 g，10.5 mmol）、1-環丙基-1*H*-吡唑-4-胺（1.55 g，11.6 mmol）、Cs_2CO_3（6.9 g，21.1 mmol）、X-Phos（1.0 g，21.1 mmol）和$Pd_2(dba)_3$（961 mg，1.05 mmol）溶解在1,4-二噁烷（50 mL）中。將得到的混合物在N_2氣氛下在70℃攪拌2 hrs。在冷卻後，將所述混合物過濾並將濾液濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：PE: EtOAc = 1: 1），得到作為黃色固體的標題產物（2.0 g，52%的產率）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 1.15 - 1.11 (m, 2H), 1.03 - 0.96 (m, 2H)。

步驟3. 4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (60b)

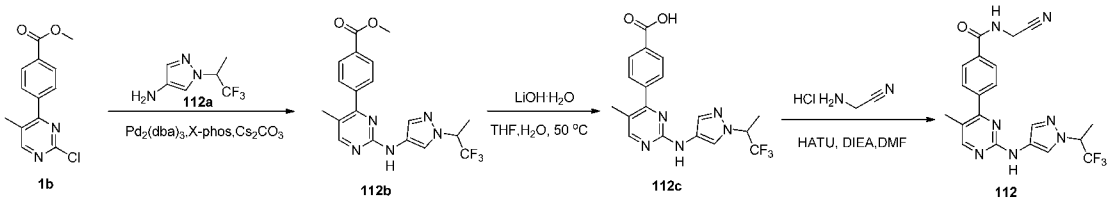
【0481】 向60a（2.0 g，5.42 mmol）在THF（10 mL）和H_2O（3 mL）的混合物中的溶液一次性添加$LiOH.H_2O$

（683 mg，16.26 mmol）。將所述混合物在40℃攪拌2 hrs。在冷卻到RT後，將所述混合物用10% HCl水溶液調整到pH = 6~7。將所述混合物用DCM（30 mL*2）萃取。將分離的有機層在真空中濃縮，得到作為黃色固體的標題產物（1.93 g，100%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.166 min，m/z (M+H)$^+$ = 356.1。

步驟4. (*S*)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (111)

【0482】 將化合物60b（80 mg，0.23 mmol）、(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（75 mg，0.31 mmol）、HATU（131 mg，0.34 mmol）和DIEA（148 mg，1.15 mmol）在DMF（2 mL）中混合。將所述反應在RT攪拌2 hrs。將所述混合物用DCM（50 mL）稀釋並用水（20 mL*3）洗滌。將分離的有機層濃縮至幹，並將殘留物通過製備型HPLC進行純化（方法A），得到作為黃色固體的標題產物（14 mg，15%的產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.678 min，m/z (M+H)$^+$ = 408.2；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.48 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 5H), 7.59 (s, 1H), 5.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.59 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.07 - 1.02 (m, 4H)。

實施例112



步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (112b)

利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用1b（200 mg，0.761 mmol）和112a（150 mg，0.837 mmol）作為起始原料，以47%的產率合成化合物112b（145 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.70 min，m/z (M+H)$^+$ = 406.1。

步驟2. 4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (112c)

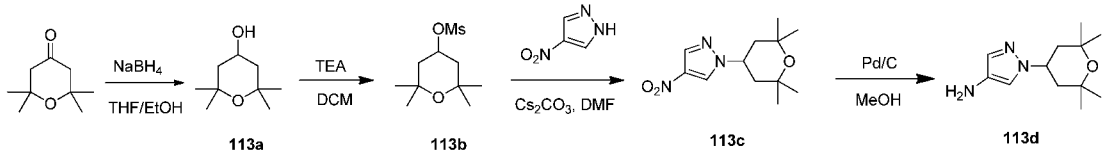
【0483】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用112b（145 mg，0.358 mmol）和$LiOH \cdot H_2O$（75 mg，1.790 mmol）作為起始原料，以71%的產率合成化合物112c（100 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.22 min，m/z (M+H)$^+$ = 392.1。

步驟3. *N*-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (112)

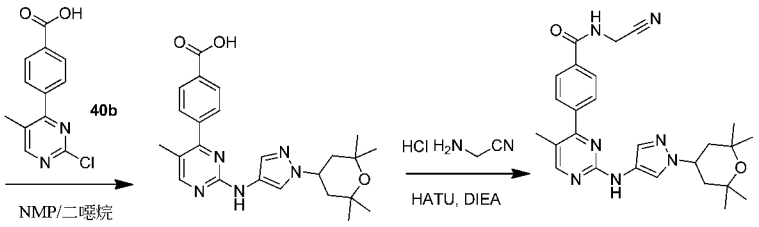
【0484】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用112c（60 mg，0.153 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（21 mg，0.230 mmol）作為起始原料，以45%的產率合成化合物112（29.7 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.35 min，

m/z (M+H)$^+$=430.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.32 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 3H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 5.38 - 5.35 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -74.81。

實施例113



113a 113b 113c 113d



113e 113

步驟1. 2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-醇 (113a)

【0485】 在0℃下向2,2,6,6-四甲基二氫-2*H*-吡喃-4(3*H*)-酮（25 g，160 mmol）在THF和EtOH（400 mL，V: V = 3: 1）中的溶液一次性添加$NaBH_4$（7.3 g，192 mmol）。在RT攪拌2 hrs後，將所述反應用2 N HCl（200 mL）淬滅。向上述溶液添加水（500 mL）。將混合物用EtOAc（500 mL*3）萃取。將合併的有機層用鹽水（700 mL）洗滌，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並濃縮，提供作為白色固體的標題化合物（25.3 g，產率100%）。^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.21 - 4.10 (m, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.30 - 1.28 (m, 14H)。

步驟2. 2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基甲磺酸酯(113b)

【0486】 在0℃下向113a(18 g,114.0 mmol)和TEA(34.5 g,342.0 mmol)在THF(200 mL)中的混合物緩慢添加MsCl(26 g,227 mmol)。將混合物在25℃攪拌2 hrs。將所述混合物用水(500 mL)稀釋並用EtOAc(300 mL*3)萃取。將分離的有機層用鹽水(400 mL*3)洗滌,在Na_2SO_4上乾燥並濃縮,提供作為黃色固體的標題化合物(27 g,產率100%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.15 - 5.07 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 12H)。

步驟3. 4-硝基-1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑 (113c)

【0487】 將113b(27 g,114 mmol)、4-硝基-1*H*-吡唑(8.6 g,76 mmol)和Cs_2CO_3(75 g,219 mmol)在DMF(90 mL)中的溶液在80℃攪拌過夜。在冷卻至RT後,將混合物用水(300 mL)稀釋並用EtOAc(200 mL*3)萃取。將分離的有機層用鹽水(300 mL)洗滌,在Na_2SO_4上乾燥,過濾並濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化(洗脫劑:PE: EtOAc = 10: 1),提

供作為黃色固體的標題化合物(6.6 g,產率34%)。LC-MS(方法3):t_R = 1.521 min,m/z (M+H)$^+$ = 254.1。

步驟4. 1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺 (113d)

【0488】 將化合物113c(6.6 g粗品,26 mmol)和NH_4Cl(7 g,130 mmol)溶解在EtOH和H_2O的混合物(77 mL,V: V = 10: 1)中,然後在60℃下逐步添加Fe粉(4.4 g,78 mmol)。將所述反應在80℃攪拌3 hrs並冷卻至RT。將懸液過濾並將濾液濃縮。將殘留物用水(200 mL)稀釋並用EtOAc(200 mL*3)萃取。將分離的有機層用鹽水(300 mL)洗滌,在Na_2SO_4上乾燥,過濾並濃縮。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化(洗脫劑:PE: EtOAc = 5: 1),提供作為紫色固體的標題化合物(4 g,產率69%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.08 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.85 (dd, *J* = 4.0, 12.8 Hz, 2H), 1.59 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H), 1.14 (s, 6H)。

步驟5. 4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(113e)

【0489】 將化合物113d(1.5 g,6.7 mmol)和40b(1.1 g,4.5 mmol)溶解在NMP和二噁烷的混合物(20 mL,V:V = 1: 1)中,然後逐滴添加催化量的H_2SO_4(44 mg,0.4 mmol)。將得到的混合物在130℃攪拌過夜。在冷卻

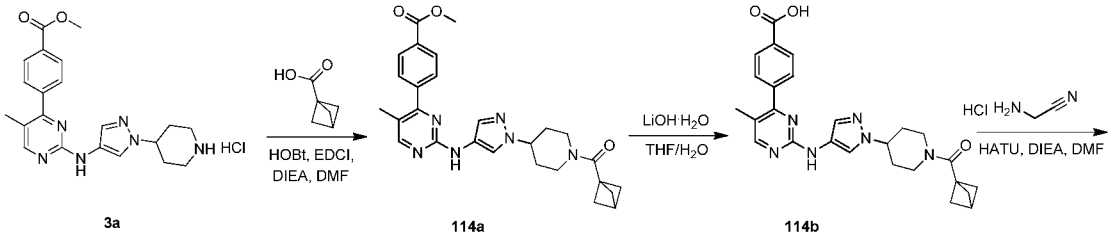
至RT後，添加EtOAc（100 mL）和MeOH（10 mL）。將混合物用水（50 mL*3）洗滌。將分離的有機層濃縮至幹。將殘留物懸浮在PE和EtOAc的混合物（30 mL，V:V = 2:1）中並攪拌30分鐘。將形成的固體過濾。將濾餅乾燥，提供作為黃色固體的標題化合物（1.08 g，產率56%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.94 (dd, *J* = 4.0, 12.8 Hz, 2H), 1.65 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.14 (s, 6H)。

步驟6. *N*-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺（113）

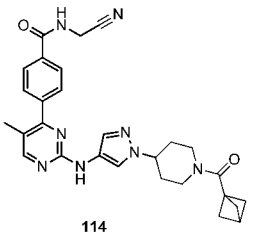
【0490】 將化合物113e（100 mg，0.23 mmol）、2-氨基乙腈鹽酸鹽（25 mg，0.27 mmol）、HATU（342 mg，0.90 mmol）和DIEA（116 mg，0.90 mmol）溶解在DMF（2 mL）中。將反應在RT攪拌2 hrs。將所述混合物濃縮至幹，並將殘留物通過製備型HPLC進行純化（方法A），得到作為黃色固體的標題產物（22 mg，20%的產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.183 min，m/z $(M+H)^+$ = 474.0；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.66

(t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.09 - 2.06 (m, 2H), 1.78 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.29 (s, 6H)。

實施例114



3a　114a　114b



114

步驟1. 4-(2-((1-(1-(雙環[1.1.1]戊烷-1-羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (114a)

【0491】 利用與實施例38的第一步相似的製備程式，使用3a（157 mg，0.36 mmol）和雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸（45 mg，0.4 mmol）作為起始原料，以106%的產率合成化合物114a（190 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.687 min，m/z $(M+H)^+$ = 487.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 2H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.18 - 3.15 (m,

1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 - 1.96 (m, 8H), 1.76 - 1.65 (m, 2H)。

步驟2. 4-(2-((1-(1-(雙環[1.1.1]戊烷-1-羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(114b)

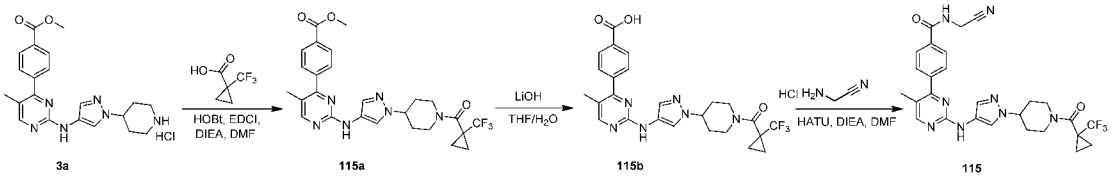
【0492】 將114a(190 mg,0.39 mmol)和$LiOH \cdot H_2O$(25 mg,0.59 mmol)在THF/H_2O(4 mL / 2 mL)中的混合物在RT攪拌過夜。將所述混合物濃縮。將殘留物通過製備型HPLC(方法A)進行純化,提供作為黃色固體的產物(150 mg,81%的產率)。LC-MS(方法1):t_R = 3.330 min,m/z $(M+H)^+$ = 473.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 3.18 - 3.15 (m, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 - 1.96 (m, 8H), 1.78 - 1.62 (m, 2H)。

步驟3. 4-(2-((1-(1-(雙環[1.1.1]戊烷-1-羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(氰基甲基)苯甲醯胺 (114)

【0493】 將114b(100 mg,0.21 mmol)、2-氨基乙腈(19 mg,0.21 mmol)、HATU(403 mg,1.06 mmol)和DIEA(137 mg,1.06 mmol)在DMF(2 mL)中的混合物在RT攪拌4 hrs。將所述混合物用H_2O(20 mL)

稀釋，用EA（30 mL）萃取。將有機層濃縮。將殘留物通過製備型HPLC（方法A）進行純化，提供作為黃色固體的產物（22 mg，21%的產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.267 min，m/z (M+H)$^+$ = 511.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 4.42 - 4.40 (m, 4H), 3.26 - 3.25 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.27-2.11 (m, 11H), 1.94 - 1.88 (m, 2H)

實施例115



步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-(三氟甲基)環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯（115a）

【0494】 利用與實施例38的第一步相似的製備程式，使用3a和1-(三氟甲基)環丙烷甲酸作為起始原料，以95%的產率合成化合物115a。LC-MS（方法1）：t_R = 3.702 min，m/z (M+H)$^+$ = 529.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.53 - 4.50 (m, 2H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 2.24 (s,

3H), 2.22 - 2.18 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.37 - 1.34 (m, 2H), 1.20 - 1.17 (m, 2H)。

步驟2. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-(三氟甲基)環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(115b)

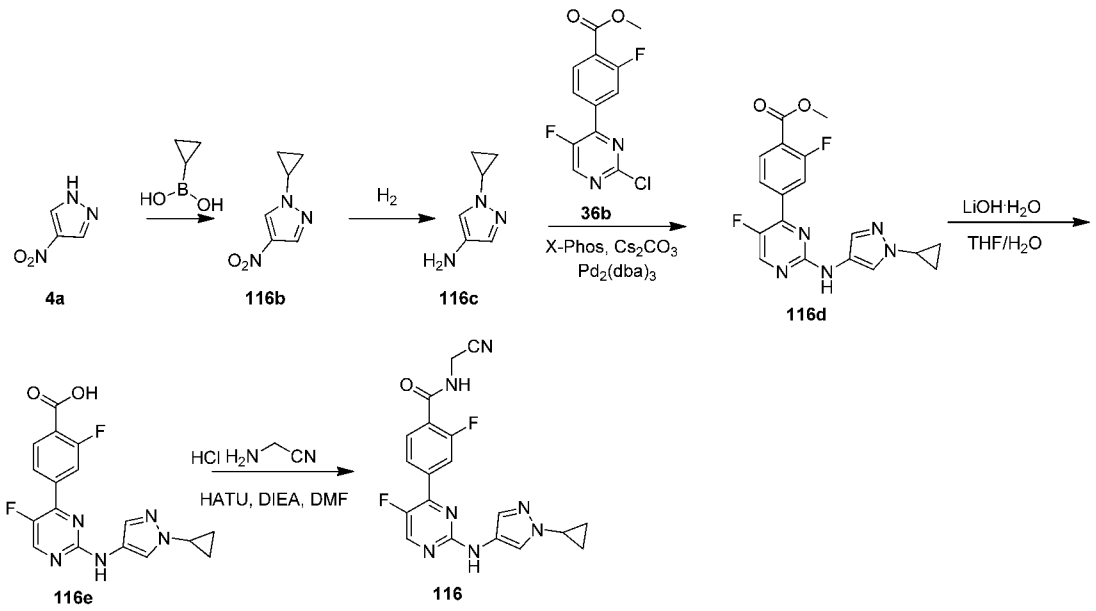
【0495】 利用與實施例114的第二步相似的製備程式，使用115a作為起始原料，以100%的產率合成化合物115b。LC-MS（方法1）：t_R = 2.508 min，m/z (M+H)$^+$= 515.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 3H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 4H)。

步驟3. *N*-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-(三氟甲基)環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (115)

【0496】 利用與實施例114的第三步相似的製備程式，使用115b和2-氨基乙腈鹽酸鹽作為起始原料，以28%的產率合成化合物115。LC-MS（方法1）：t_R = 3.367 min，m/z (M+H)$^+$= 553.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.33 - 9.30 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.41

-4.31(m,5H),3.14-3.01(m,2H),2.20(s,3H),2.07-2.03(m,2H),1.81-1.78(m,2H),1.33-1.22(m,4H)。

實施例116



步驟1. 1-環丙基-4-硝基-1*H*-吡唑(116b)

【0497】 向4a(50 g,0.44 mol)、環丙基硼酸(76 g,0.688 mol)、Na_2CO_3(94 g,0.88 mol)、乙酸銅(II)(80 g,0.88 mol)在1 L 1,2-二氯乙烷中的混合物添加2,2'-聯吡啶(69 g,0.44 mol)。將所述混合物在N_2氣氛下在70℃攪拌3小時。在冷卻至RT後,將混合物過濾並將濾液用DCM(3 L)稀釋。將混合物用2M HCl水溶液洗滌。將有機層乾燥並濃縮,得到作為黃色固體的所需產物(30 g,45%的產率)。^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$)δ 8.20(s,1H),8.03(s,1H),3.69-3.67(m,1H),1.21-1.12(m,4H)。

步驟2. 1-環丙基-1H-吡唑-4-胺(116c)

【0498】 將116b（15 g，98 mmol）和10% Pd/C（1.5 g，10%碳載鈀，用55%水潤濕）在300 mL EtOH中的混合物在H_2氣氛（50 psi）下在30℃攪拌1小時。將所述混合物過濾並將濾液濃縮，得到作為棕色固體的所需產物（11 g，93%的產率）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 7.12（s, 1H), 7.05（s, 1H), 3.48 - 3.45（m, 1H), 2.86（br s, 2H), 1.07 - 1.03（m, 2H), 0.96 - 0.91（m, 2H）。

步驟3. 4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯（116d）

【0499】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用36b（1.0 g，3.52 mmol）和116c（520 mg，4.22 mmol）作為起始原料，以77%的產率合成化合物116d（1.0 g）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.551 min，m/z $(M+H)^+$ = 372.1。

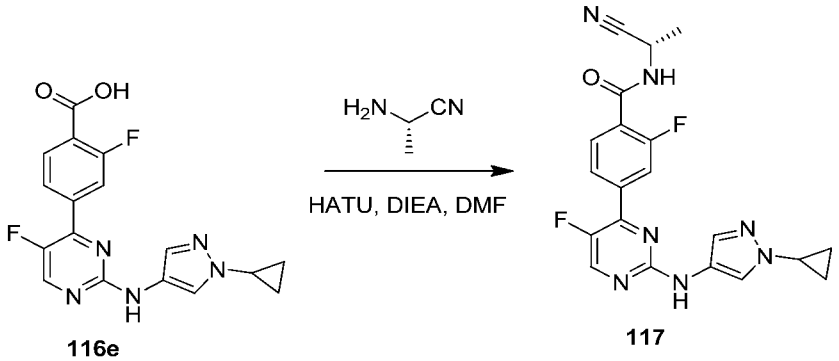
步驟4. 4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸（116e）

【0500】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式，使用116d（1.0 g，2.69 mmol）和LiOH（227 mg，5.40 mmol）作為起始原料，以65%的產率合成化合物116e（626 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.808 min，m/z $(M+H)^+$ = 358.1。

步驟5. *N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺（116）

【0501】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用116e（90 mg，0.25 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（46 mg，0.50 mmol）作為起始原料，以32%的產率合成化合物116（32 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.004 min，m/z (M+H)$^+$ = 396.1；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 1.09-1.01 (m, 4H)。

實施例117



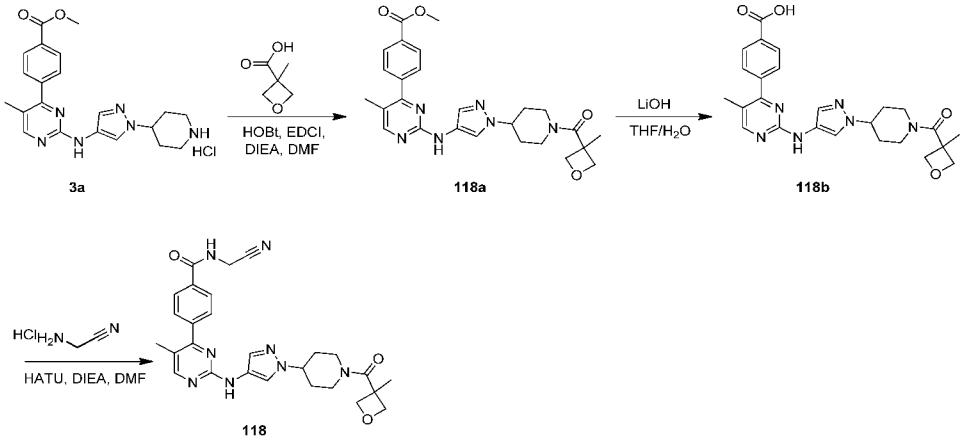
116e 117

(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺 (117)

【0502】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用116e（80 mg，0.22 mmol）和(S)-2-氨基丙腈（54 mg，0.22 mmol)作為起始原料，以33%的產率合成化合物117（30 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.178 min，m/z (M+H)$^+$ = 410.2；^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.45 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.63-3.59 (m,

1H), 1.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.09-1.03 (m, 4H)。

實施例118



步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (118a)

【0503】 利用與實施例38的第一步相似的製備程式，使用3a和3-甲基氧雜環丁烷-3-甲酸作為起始原料，以79%的產率合成化合物118a。LC-MS（方法1）：t_R = 3.238 min，m/z (M+H)$^+$ = 491.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 4.99 - 4.86 (m, 2H), 4.63 - 4.60 (m, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.26 - 3.24 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.16 - 2.13 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.70 (s, 3H)。

步驟2. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(118b)

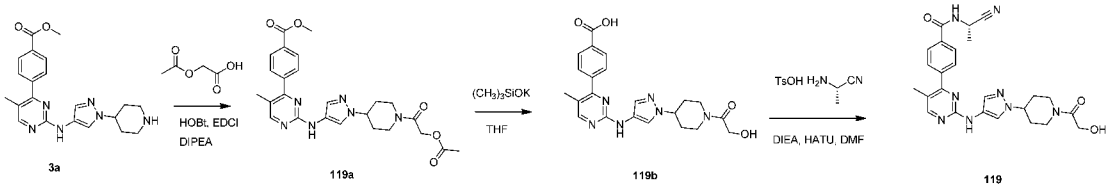
【0504】 利用與實施例114的第一步相似的製備程式，使用118a作為起始原料，以98%的產率合成化合物118b。LC-MS（方法1）：t_R = 2.528 min，m/z (M+H)$^+$= 477.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 4.27 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.03 - 2.00 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.56 (s, 3H)。

步驟3. *N*-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (118)

【0505】 利用與實施例114的最後一步相似的製備程式，使用118b和2-氨基乙腈鹽酸鹽作為起始原料，以13%的產率合成化合物118。LC-MS（方法1）：t_R = 2.957 min，m/z (M+H)$^+$= 515.0。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 5.01 - 4.97 (m, 2H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 5H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 1H),

2.26(s, 3H), 2.17 - 2.14(m, 2H), 1.98 - 1.91(m, 2H), 1.69(s, 3H)。

實施例119



步驟1. 4-(2-((1-(1-(2-乙醯氧基乙醯基)呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(119a)

【0506】 將化合物3a(800 mg,2.04 mmol)、2-乙醯氧基乙酸(240 mg,2.04 mmol)、DIPEA(789 mg,6.12 mmol)、EDCI(482 mg,2.45 mmol)和HOBT(330.7 mg,2.45mmol)溶解在DMF(8 mL)中。將得到的混合物在RT攪拌過夜。將混合物用EtOAc(30 mL)稀釋並用H_2O(5 mL * 2)洗滌。將分離的有機相在真空中濃縮。將殘留物通過製備型HPLC進行純化,得到作為黃色固體的所需產物(946 mg,94%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.47 min,m/z $(M+H)^+$ = 493.2。

步驟2. 4-(2-((1-(1-(2-羥基乙醯基)呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(119b)

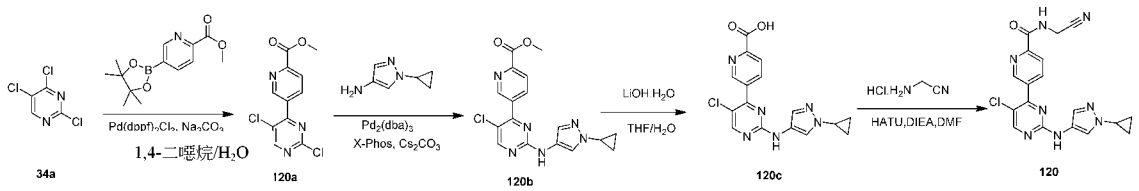
【0507】 將化合物119a(100 mg,0.2 mmol)和$(CH_3)_3SiOK$(77 mg,0.6 mmol)溶解在無水THF(1 mL)中。將得到的混合物在RT攪拌1小時。將所述混合物

用10% HCl水溶液調整到pH = 2~3並在真空中濃縮，得到作為黃色固體的所需產物（170 mg，粗品，100%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.92 min，m/z $(M+H)^+$ = 437.2。

步驟3. (*S*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(2-羥基乙醯基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (119)

【0508】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用119b（170 mg，粗品，0.2 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（73 mg. 0.3 mmol）作為起始原料，以51%的產率合成化合物119（50 mg）。標題化合物通過製備型HPLC（方法B）進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 3.29 min，m/z $(M+H)^+$ = 489.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 9.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.12 (dd, *J* = 14.4, 25.2 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.11 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例120



步驟1. 5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯 (120a)

【0509】 利用與實施例1的第一步相似的製備程式，使用34a(1.05 g，5.7 mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶甲酸甲酯(1.5 g，5.7 mmol)作為起始原料，以81%的產率合成化合物120a(1.3 g)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.398 min，m/z (M+H)$^+$= 284.0。

步驟1. 5-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯 (120b)

【0510】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用120a(200 mg，0.7 mmol)和1-環丙基-1H-吡唑-4-胺(172 mg，1.4 mmol)作為起始原料，以81%的產率合成化合物120b(210 mg)。所需化合物通過製備型HPLC(方法A)進行純化。LC-MS(方法3)：t_R = 1.47 min，m/z (M+H)$^+$= 371.1。

步驟2. 5-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶甲酸 (120c)

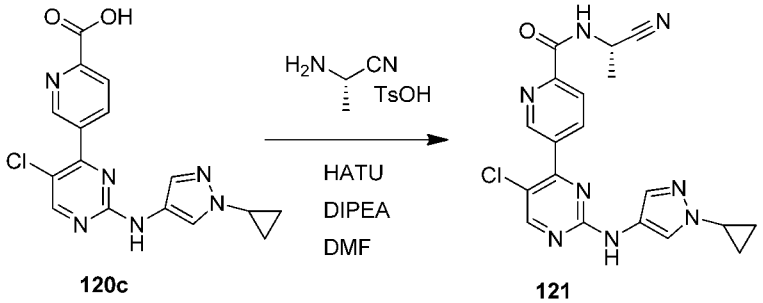
【0511】 將化合物120b(200 mg，0.54 mmol)和$LiOH·H_2O$(113 mg，2.70 mmol)溶解在THF和H_2O的混合物(4.5 mL，V:V = 8:1)中。將上述混合物在40℃攪拌1小時。將混合物用水(30 mL)稀釋並用EtOAc

（50 mL）萃取。然後將所述水性溶液用HCl水溶液（1N）酸化。將懸液過濾並將濾餅乾燥，得到作為棕色固體的所需粗產物（192 mg，100%產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.08 min，m/z (M+H)$^+$ = 357.1。

步驟3. 5-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(氰基甲基)吡啶甲醯胺 (120)

【0512】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用120c（75 mg，0.17 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（16 mg，0.17 mmol）作為起始原料，以15%的產率合成化合物120（12.0 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.23 min，m/z (M+H)$^+$ = 395.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 - 8.40 (m, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 4.35 - 4.34 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 0.99 - 0.64 (m, 4H)。

實施例121

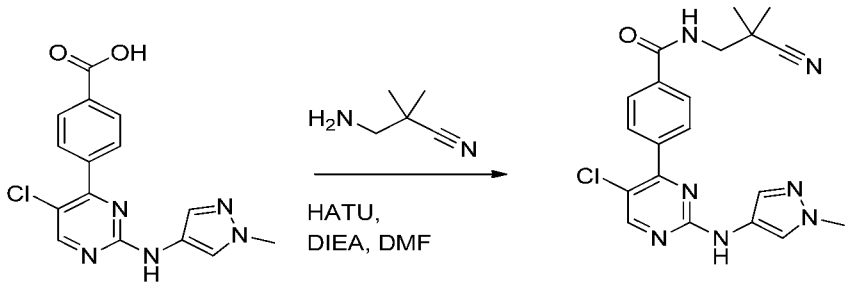


120c 121

(S)-5-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)吡啶甲醯胺 (121)

【0513】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用120c（100 mg，0.28 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈（181 mg，0.75 mmol）作為起始原料，以36%的產率合成化合物121（41.4 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.45 min，m/z (M+H)$^+$=409.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 9.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 3.71 - 3.65 (m,1H), 1.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.98 - 0.92 (m, 4H)。

實施例122



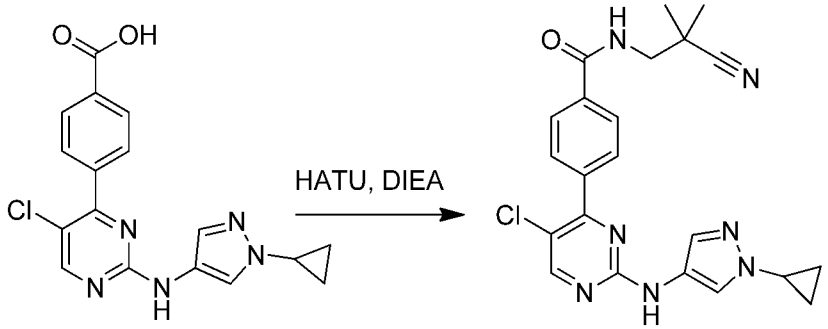
34d 122

4-(5-氯-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2-氰基-2-甲基丙基)苯甲醯胺（122）

【0514】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用34d和3-氨基-2,2-二甲基丙腈作為起始原料，以26%的產率合成化合物122。LC-MS（方法1）：t_R = 3.383 min，m/z (M+H)$^+$= 410.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.90

(br s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H)。

實施例123

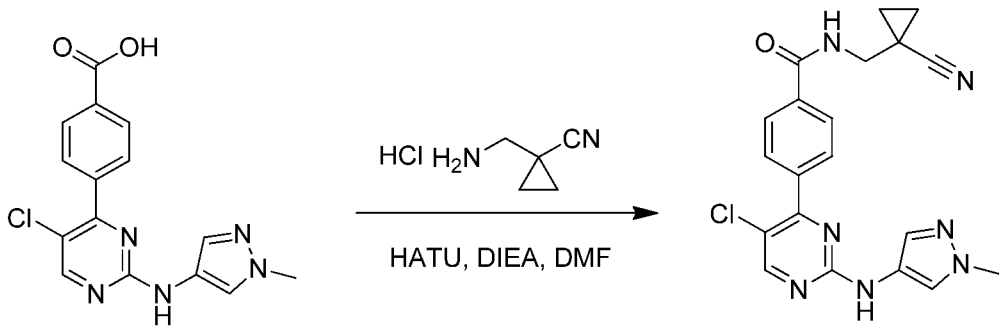


60b　　123

4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(2-氰基-2-甲基丙基)苯甲醯胺 (123)

【0515】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用60b（80 mg，0.22 mmol）和3-氨基-2,2-二甲基丙腈（26 mg，0.27 mmol）作為起始原料，以13%的產率合成化合物123(12.4 mg)。標題化合物通過製備型HPLC進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 3.959 min，m/z $(M+H)^+$ = 436.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.95 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.90 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H), 0.98 - 0.92 (m, 4H)。

實施例124

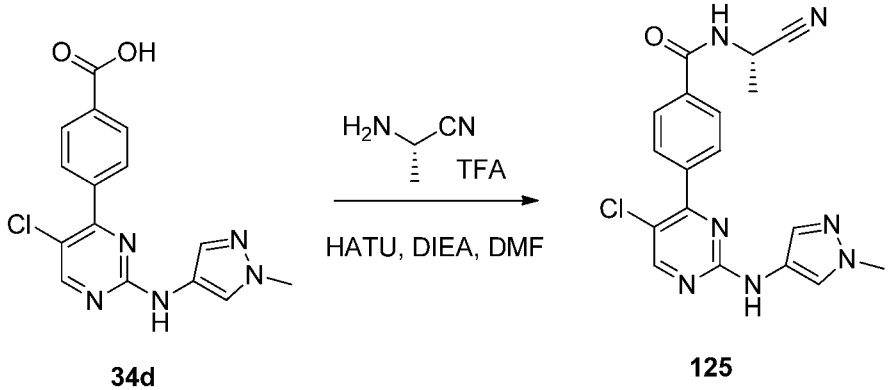


34d　　124

(*S*)-4-(5-氯-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (124)

【0516】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用34d（70 mg，0.212 mmol）和1-(氨基甲基)環丙烷甲腈鹽酸鹽（60 mg，0.45 mmol）作為起始原料，以40%的產率合成化合物124（35.0 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.437 min，m/z (M+H)$^+$ = 408.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 9.05 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.91 - 7.84 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.26 - 1.13 (m, 4H)。

實施例125

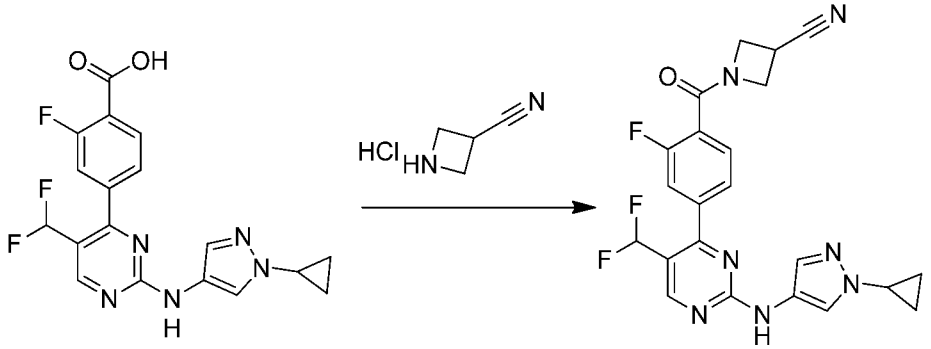


34d　　125

(S)-4-(5-氯-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (125)

【0517】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用34d（60 mg，0.18 mmol）和(S)-2-氨基丙腈2,2,2-三氟乙酸鹽（67.2 mg，0.40 mmol）作為起始原料，以16%的產率合成化合物125（11.2 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.104 min，m/z (M+H)$^+$ = 381.9。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 9.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.92 - 7.83 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.2Hz, 3H)。

實施例126



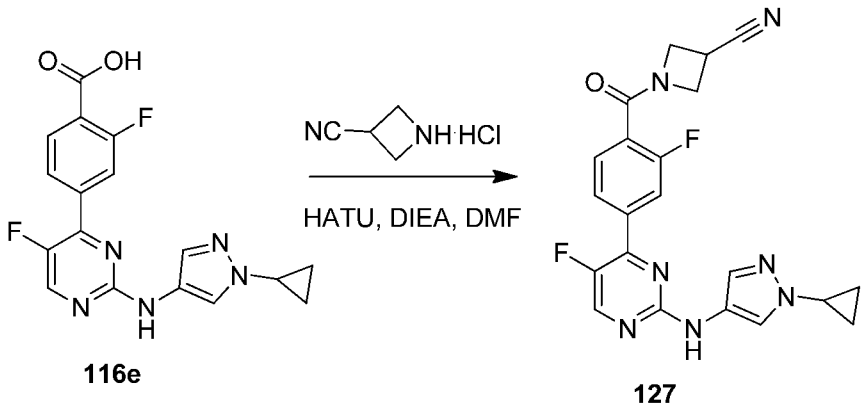
109h 126

1-(4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈(126)

【0518】 利用與實施例109的第四步相似的製備程式，使用109h（77 mg，0.20 mmol）和氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽（47 mg，0.40 mmol）作為起始原料，以9%的產率合成化合物126（8.4 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.548 min，m/z (M+H)$^+$ = 454.2；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H),

7.74 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 3H), 6.79 (t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.36 (m, 4H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.63 (s, 1H),1.05 (s, 4H)。

實施例127

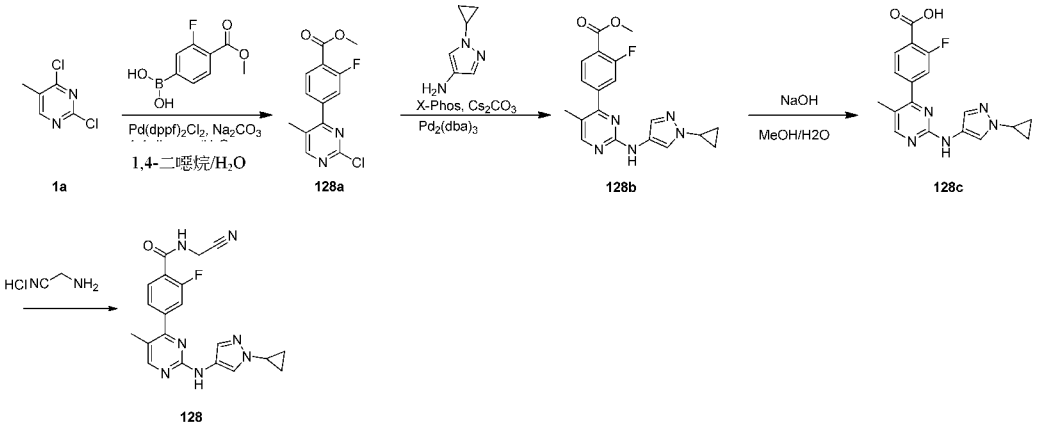


116e　　127

1-(4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈 (127)

【0519】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用116e和氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽作為起始原料，以19%的產率合成化合物127。LC-MS（方法1）：t_R = 3.444 min，m/z (M+H)$^+$ = 422.1；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.92 (m, 2H), 7.71 (s, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.53-4.34 (m, 4H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 4H)。

實施例128



步驟1. 4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(128a)

【0520】 向1a(805 mg，4.93 mmol)在1,4-二噁烷/H_2O(9 mL，V:V = 2:1)的混合物順序添加(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(1.0 g，5.10 mmol)、Na_2CO_3(1.05 g，9.88 mmol)和Pd(dppf)Cl_2(181 mg，0.25 mmol)。將所述混合物在N_2氣氛下在80℃攪拌2 hrs。在冷卻後，將所述混合物在真空中濃縮。向殘留物添加EtOAc(40 mL)和水(60 mL)。分離有機層並濃縮以提供殘留物，將其在矽膠上通過柱層析進行純化(洗脫劑：PE:EtOAc = 5:1)，得到作為白色固體的所需產物(1.16 g，84%產率)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.65 min，m/z $(M+H)^+$ = 281.0。

步驟2. 4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(128b)

【0521】 將化合物128a(860 mg，3.07 mmol)、1-環丙基-1H-吡唑-4-胺(378 mg，3.07 mmol)、$Pd_2(dba)_3$(281 mg，0.307 mmol)、X-Phos(292

mg，0.614 mmol）和Cs_2CO_3（2 g，6.14 mmol）溶解在1,4-二噁烷（20 mL）中。將所述混合物在110℃攪拌3 hrs。在冷卻後，將所述混合物濃縮並將殘留物在矽膠上通過柱層析進行純化（洗脫劑：PE: EtOAc = 2:1），得到作為黃色固體的標題產物（537 mg，49%產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.607 min，m/z (M+H)$^+$= 368.1。

步驟3. 4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸 (128c)

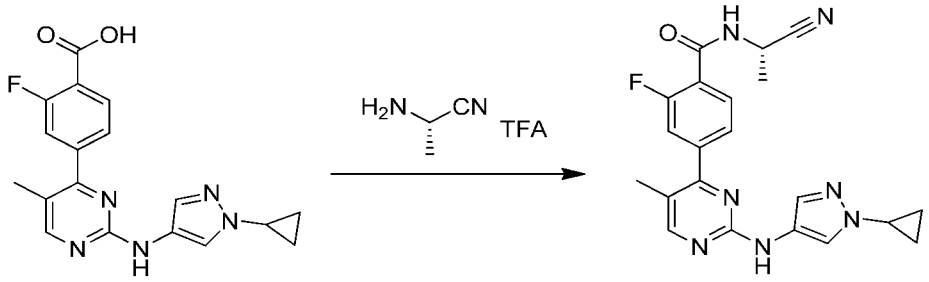
【0522】 向由128b（537 mg，1.46 mmol）、MeOH（15 mL）和H_2O（5 mL）構成的溶液添加NaOH（585 mg，14.6 mmol）。將所述混合物在40℃攪拌2 hrs。將所述混合物用10% HCl水溶液調整到pH = 6~7並過濾，得到作為黃色固體的標題產物(515 mg，100%產率)。LC-MS（方法3）：t_R = 1.043 min，m/z (M+H)$^+$= 354.1。

步驟4. N-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺 (128)

【0523】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用128c（60 mg，0.17 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（47 mg，0.51 mmol）作為起始原料，以32%的產率合成化合物128（21.3 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.117 min，m/z (M+H)$^+$= 392.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.40 (s,

1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.66 - 3.64 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 4H)。

實施例129

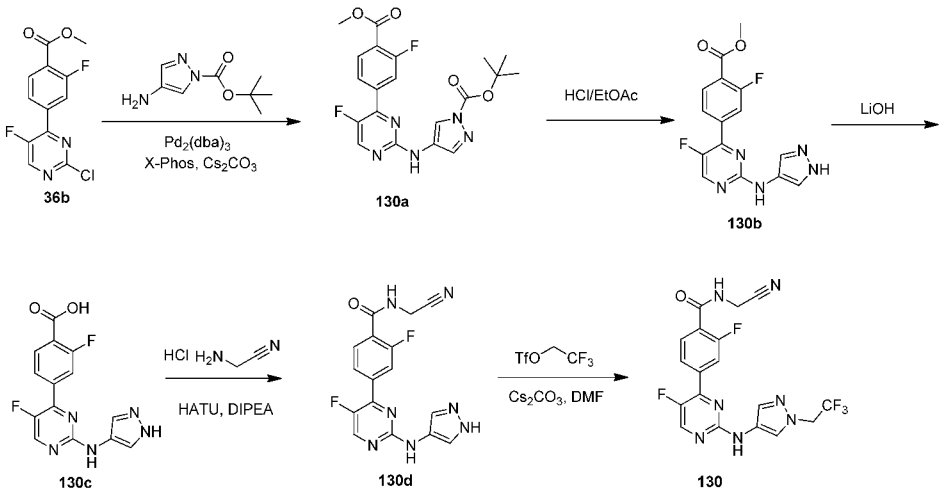


128c　　129

(S)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺 (129)

【0524】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用128c（63.5 mg，0.18 mmol）和(S)-2-氨基丙腈三氟乙酸鹽（67.2 mg，0.40 mmol）作為起始原料，以54%的產率合成化合物129（37.4 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.538 min，m/z (M+H)$^+$ = 406.2；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.08 - 1.00 (m, 4H)。

實施例130



步驟1. 4-((5-氟-4-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (130a)

【0525】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用36b和4-氨基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯作為起始原料，以63%的產率合成化合物130a。LC-MS（方法3）：t_R = 1.665 min，m/z (M+H-100)$^+$ = 332.1；

步驟2. 4-(2-((1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯 (130b)

【0526】 將化合物130a（1.9 g，4.4 mmol）溶解在HCl(g)在EtOAc中的溶液（4 N，15 mL）中。將所述混合物在0℃攪拌5 hrs。將所述混合物過濾並將濾餅乾燥，得到作為黃色固體的所需產物（1.27 g，87%產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.249 min，m/z (M+H)$^+$ = 332.1。

步驟3. 4-(2-((1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸 (130c)

【0527】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用130b作為起始原料，以100%的產率合成化合物130c。

LC-MS（方法3）：t_R = 0.983 min，m/z (M+H)$^+$= 318.0。

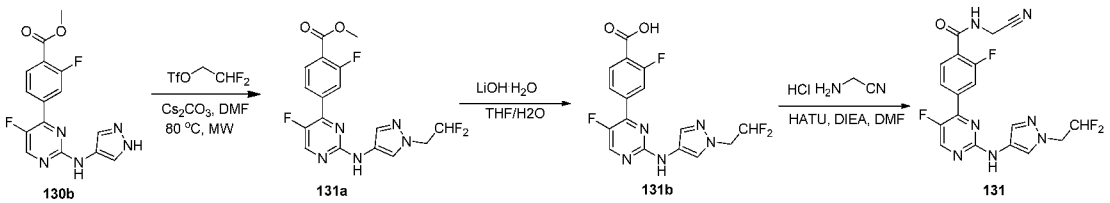
步驟4. 4-(2-((1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)-2-氟苯甲醯胺 (130d)

【0528】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用130c和3-氨基丙腈作為起始原料，以56%的產率合成化合物130d。LC-MS(方法3)：t_R = 1.126 min，m/z (M+H)$^+$= 356.1；

步驟5. *N*-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-氟-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺(130)

【0529】 向130d（100 mg，0.28 mmol）和2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯（131 mg，0.56 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液添加Cs_2CO_3(274 mg，0.84 mmol)。將所述混合物在微波下在120℃輻照4 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物濃縮至幹。殘留物通過製備型HPLC（方法A）進行純化，得到作為黃色固體的標題產物（14 mg，11%產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.008 min，m/z (M+H)$^+$= 438.1。^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.49 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 4.88 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H)。

實施例131



步驟1. 4-(2-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯 (131a)

【0530】 利用與實施例130的最後一步相似的製備程式，使用130b（200 mg，0.6 mmol）和2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯（259 mg，1.21 mmol）作為起始原料，以24%的產率合成化合物131a（58 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.450 min，m/z (M+H)$^+$ = 396.1；

步驟2. 4-(2-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸 (131b)

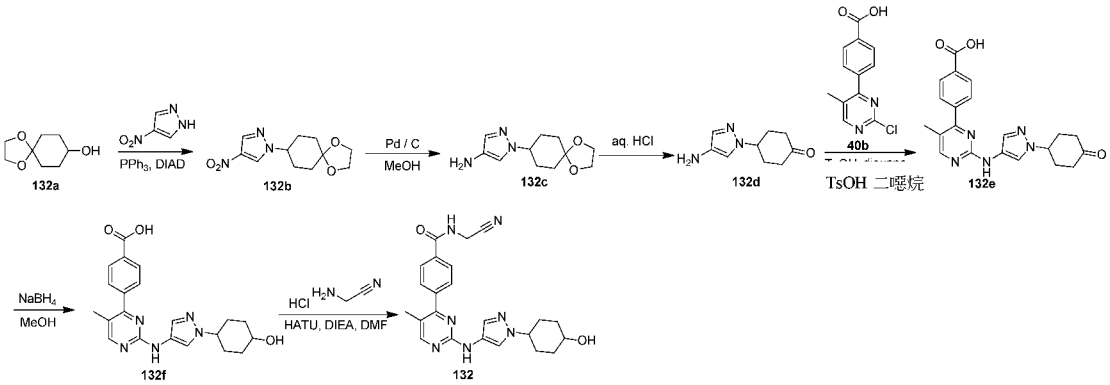
【0531】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用131a（58 mg，0.15 mmol）作為起始原料，以86%的產率合成化合物131b（48 mg粗品）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.555 min，m/z (M+H)$^+$ = 382.1。

步驟3. *N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺 (131)

【0532】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物131b（48 mg粗品，0.12 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（23 mg，0.25 mmol）作為起始原料，以12%的產率合成化合物131（6 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.236 min，m/z (M+H)$^+$ = 419.9；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.19 (t, *J* = 4.0

Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 6.34 (tt, *J* = 54.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.61 (td, *J* = 15.2 Hz, 3.2 Hz, 2H), 4.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

實施例132



步驟1. 4-硝基-1-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1*H*-吡唑 (132b)

【0533】 利用與實施例66的第一步相似的製備程式，使用1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇（2.8 g，19.6 mmol）和4-硝基-1*H*-吡唑（2 g，19.6 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物132b（5 g）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.34 min，m/z (M+H)$^+$ = 254.1。

步驟2. 1-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1*H*-吡唑-4-胺（132c）

【0534】 利用與實施例4的第二步相似的製備程式，使用132b（4 g，15.8 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物132c（3.5 g）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.99 min，m/z (M+H)$^+$ = 224.1。

步驟3. 4-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)環己酮 (132d)

【0535】 向132c (890 mg，4 mmol)在ACN (5 mL)中的溶液添加HCl水溶液 (5mL，2N)。將所述混合物在RT攪拌過夜。通過飽和$NaHCO_3$水溶液將所述混合物調整到pH = 7~8。將所述混合物在真空中濃縮。將殘留物通過快速層析進行純化 (DCM: MeOH = 20: 1)，提供作為白色固體的標題化合物 (716 mg，100%)。LC-MS (方法3)：t_R = 0.37 min，m/z $(M+H)^+$=180.1。

步驟4. 4-(5-甲基-2-((1-(4-氧代環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (132e)

【0536】 利用與實施例64的第六步相似的製備程式，使用132d(200 mg，1.1 mmol)和40b(273 mg，1.1 mmol)作為起始原料，以23%的產率合成化合物132e (100 mg)。LC-MS (方法3)：t_R = 1.01 min，m/z $(M+H)^+$ = 392.1。

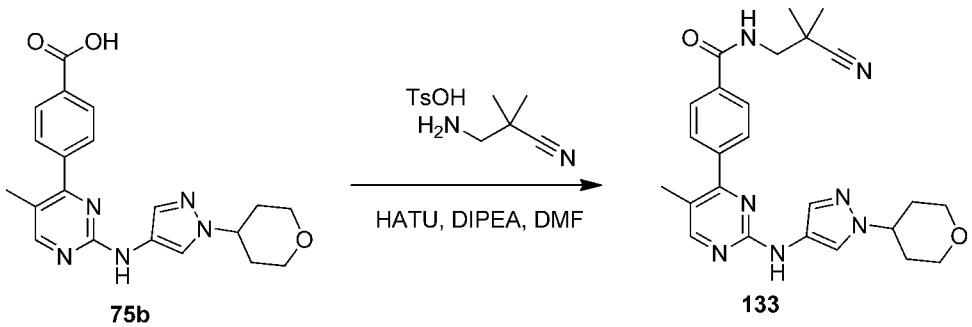
步驟5. 4-(2-((1-(4-羥基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (132f)

【0537】 將化合物132e (80 mg，0.2 mmol)溶解在MeOH和DCM的混合物 (3 mL，V:V =2: 1)中。添加$NaBH_4$ (16 mg，0.4 mmol)。將所述混合物在RT攪拌1小時。將所述混合物用丙酮 (3滴)淬滅並在減壓下濃縮，提供所需化合物 (79 mg，100%產率)。LC-MS (方法3)：t_R = 0.95 min，m/z $(M+H)^+$ = 394.2。

步驟6. *N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-(4-羥基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (132)

【0538】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用132f（60 mg，0.15 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（69 mg，0.75 mmol）作為起始原料，以18%的產率合成化合物132（12 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.44 min，m/z $(M+H)^+$ = 432.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 4H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H)。

實施例133



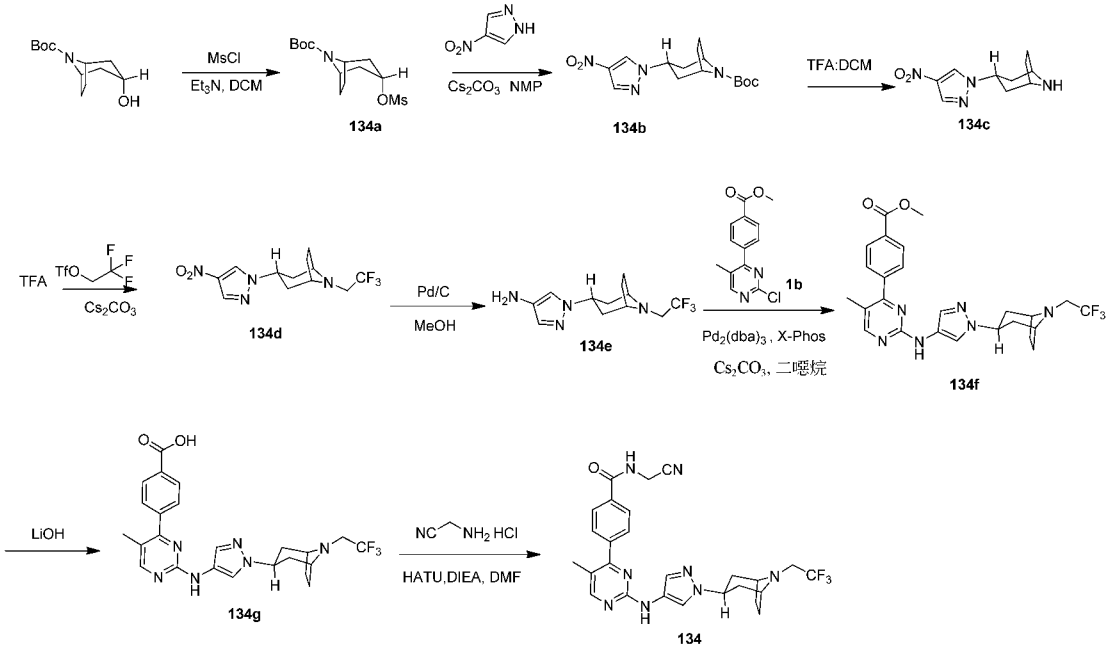
75b 133

N-(2-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (133)

【0539】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用75b（50 mg，0.13 mmol）和3-氨基-2,2-二甲基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（71 mg. 0.26 mmol）作為起始原料，以49%的產率合成化合物133（29.3 mg）。LC-MS（方

法1）：t_R = 3.20 min，m/z (M+H)$^+$ = 460.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 4H), 1.35(s, 6H)。

實施例134



步驟1.（1*R*,3*r*,5*S*)-3-((甲基磺醯基)氧基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯（134a）

【0540】 在0℃下向3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯（2 g，8.8 mmol；CAS編號：143557-91-9）和Et_3N（2.8 g，26.4 mmol）在DCM（40 mL）中的混合物添加MsCl（2 g，8.8 mmol）。將所述混合物在60℃攪拌18 hrs。將反應混合物冷卻至RT並在減壓下濃

縮，得到作為棕色油狀物的所需產物（2.4 g，90%產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.56 min，m/z (M+H-56)$^+$ = 250.1。

步驟2. (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯 (134b)

【0541】 將化合物134a（2.4 g，7.84 mmol）、4-硝基-1*H*-吡唑（443 mg，3.92 mmol）和Cs_2CO_3（3.8 g，11.76 mmol）溶解在NMP（30 mL）中。將所述混合物在N_2氣氛下在140℃攪拌18 hrs。將混合物冷卻至RT，用水（100 mL）稀釋並用EtOAc（100 mL * 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（100 mL）洗滌，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：PE: EtOAc = 3:1），得到作為黃色固體的所需產物（927 mg，74%的產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 6H), 1.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)。

步驟3. (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷 (134c)

【0542】 將化合物134b（500 mg，1.55 mmol）溶解在TFA和DCM的混合物（2 mL，V:V = 1:1）中。將上述溶液在N_2氣氛下在RT攪拌1 hr。將所述混合物濃縮至幹，得到作為黃色固體的所需產物（345 mg，100%的產

率）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.32 min，m/z (M+H)+ = 223.1。

步驟4. (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(134d)

【0543】 向由134c（414 mg，1.86 mmol）、2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯（864 mg，3.72 mmol）和DMF（15 mL）構成的溶液添加Cs_2CO_3（1.81 g，5.57 mmol）。將所述混合物在120℃攪拌8 hrs。將混合物冷卻至RT，用水（10 mL）稀釋並用EtOAc（10 mL * 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（10 mL）洗滌，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮以提供殘留物，將其在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：PE:EtOAc = 3:1），得到作為黃色固體的所需產物（160 mg，28%產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.60 min，m/z $(M+H)^+$ = 305.1。

步驟5. 1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-4-胺 (134e)

【0544】 利用與實施例4的第二步相似的製備程式，使用134d（160 mg，0.526 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物134e（170 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.38 min，m/z $(M+H)^+$ = 275.1。

步驟6. 4-(5-甲基-2-((1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (134f)

【0545】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用134e（140 mg，0.51 mmol）和1b（200 mg，0.77 mmol）作為起始原料，以43%的產率合成化合物134f（110 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.78 min，m/z $(M+H)^+$ = 501.2。

步驟7. 4-(5-甲基-2-((1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (134g)

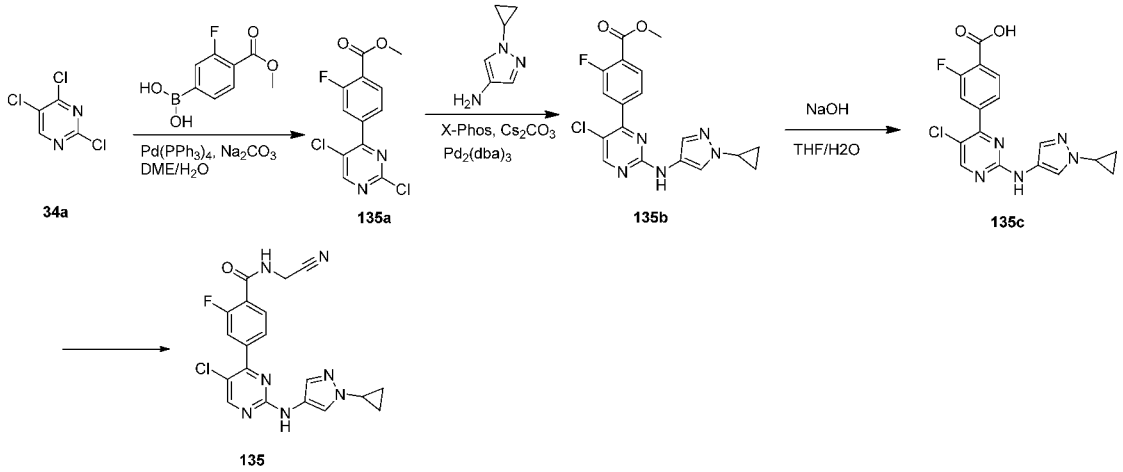
【0546】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用134f（110 mg，0.22 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物134g（110 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.29 min，m/z $(M+H)^+$ = 487.2。

步驟8. *N*-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-((1*R*,3*s*,5*S*)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (134)

【0547】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用134g（55 mg，0.113 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（42 mg，0.453 mmol）作為起始原料，以30%的產率合成化合物134（17.8 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.71 min，m/z $(M+H)^+$ = 525.3；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 8.33 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.01 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 4H), 1.79 - 1.74 (m, 2H)。

實施例135



步驟1. 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(135a)

【0548】 將化合物34a(1.03 g,5.61 mmol)溶解在DME和H_2O的混合物(13 mL,V: V = 10: 3)中。順序添加3-氟-4-甲氧基羰基苯基硼酸(1 g,5.05 mmol)、Na_2CO_3(1.19 g,11.22 mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(64.8 mg,0.056 mmol)。將所述混合物在N_2氣氛下在90℃攪拌3 hrs。在冷卻至RT後,將所述混合物濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過柱層析進行純化(洗脫劑:PE: EtOAc = 5:1),得到作為黃色固體的標題產物(1.01 g,

67%的產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.727 min，m/z (M+H)$^+$ = 301.0。

步驟2. 4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯 (135b)

【0549】 將化合物135a（1.01 g，3.36 mmol）、1-環丙基-1H-吡唑-4-基胺（414 mg，3.36 mmol）、Cs_2CO_3（2.18 g，6.72 mmol）、X-Phos（34 mg，0.67 mmol）和$Pd_2(dba)_3$（33 mg，0.33 mmol）溶解在1,4-二噁烷（20 mL）中。將上述混合物在N_2氣氛下在110℃攪拌18 hrs。在冷卻後，將所述混合物過濾並將濾液在真空中濃縮。將殘留物在矽膠上通過柱層析進行純化（洗脫劑：PE: EtOAc = 5:1），得到作為棕色固體的所需產物（433 mg，33%的產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.716 min，m/z (M+H)$^+$ = 388.1。

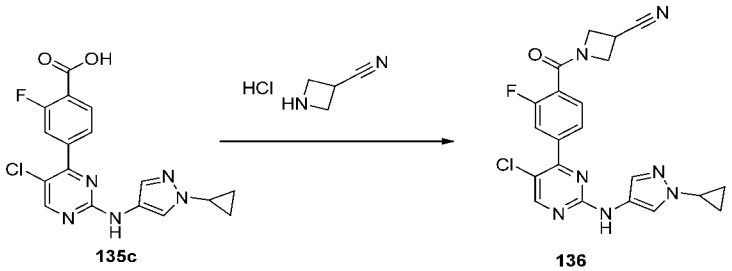
步驟3. 4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸 (135c)

【0550】 向135b（433 mg，1.12 mmol）在MeOH（10 mL）和H_2O（2 mL）中的混合物的溶液添加NaOH（224 mg，5.59 mmol）。將所述混合物在40℃攪拌18 hrs。將所述混合物用10% HCl水溶液調整到pH = 6~7。將所述混合物用DCM和MeOH的混合物（50 mL，V:V = 10:1）萃取。將有機層在真空中濃縮，得到作為黃色固體的所需產物（417 mg，100%的產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.117 min，m/z (M+H)$^+$ = 374.1。

步驟4. 4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)-2-氟苯甲醯胺 (135)

【0551】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用135c和2-氨基乙腈鹽酸鹽作為起始原料，以45%的產率合成化合物135。LC-MS（方法1）：t_R = 3.705 min，m/z (M+H)$^+$=412.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 9.22 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.89 - 7.46 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.69 - 3.66 (m, 1H), 1.01 - 0.90 (m, 4H)。

實施例136



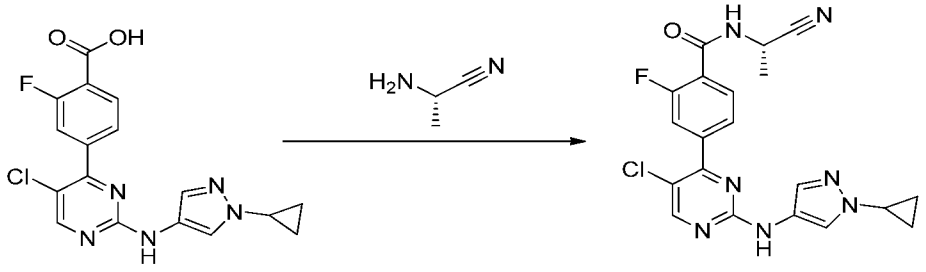
135c 136

1-(4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈 (136)

【0552】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用135c和氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽作為起始原料，以31%的產率合成化合物136。LC-MS（方法1）：t_R = 2.882 min，m/z (M+H)$^+$=438.1；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.57 (s, 1H),

4.53 - 4.34 (m, 4H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 1.05 - 1.00 (m, 4H)。

實施例137

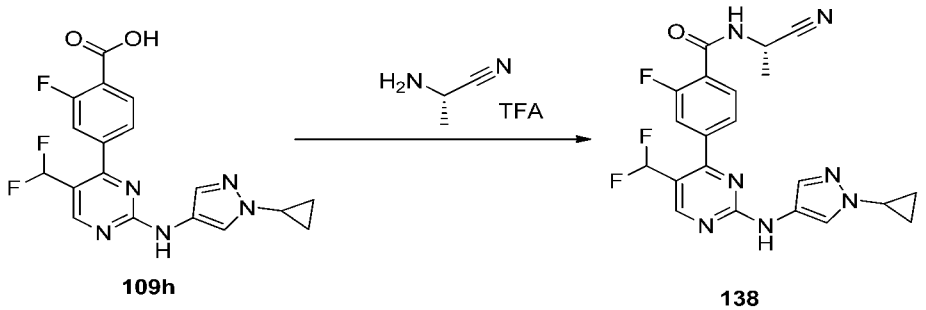


135c　　137

(S)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)-2-氟苯甲醯胺 (137)

【0553】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用135c（63.4 mg，0.17 mmol）和(S)-2-氨基丙腈（22 mg，0.33 mmol）作為起始原料，以19%的產率合成化合物137（13.4 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.361 min，m/z (M+H)$^+$=426.1；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 3.59 - 3.63 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.07 - 1.05(m, 4H)。

實施例138

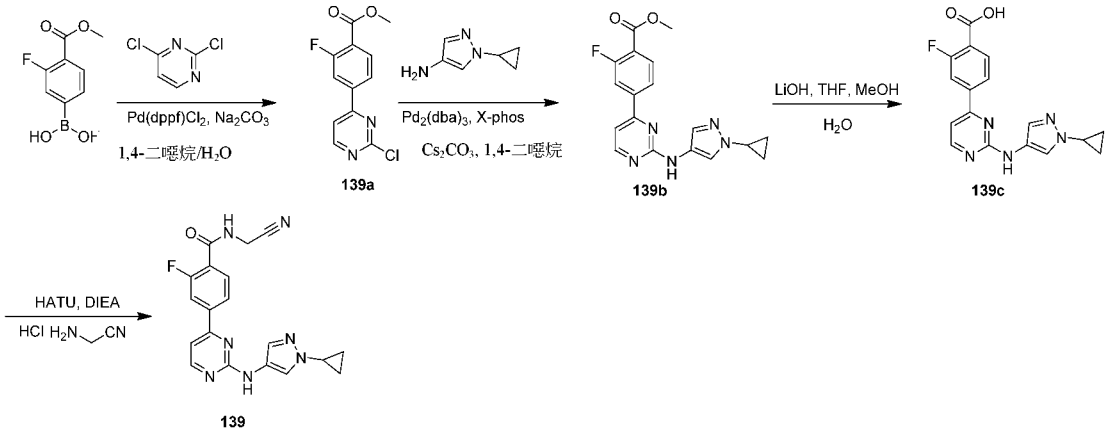


109h　　138

(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺(138)

【0554】 利用與實施例109的第四步相似的製備程式使用109h(113 mg,0.29 mmol)和(*S*)-2-氨基丙腈2,2,2-三氟乙酸鹽(97 mg,0.58 mmol)作為起始原料,以5%的產率合成化合物138(5.8 mg)。LC-MS(方法1):t_R = 3.712 min,m/z $(M+H)^+$ = 442.2.;^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.04 - 8.01 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 3H), 6.78 (t, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 1.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.05 (s, 4H)。

實施例139



步驟1. 4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(139a)

【0555】 將3-氟-4-甲氧基羰基苯基硼酸(1 g,5.1 mmol)、2,4-二氯嘧啶(0.9 g,6.1 mmol)、Pd(dppf)Cl_2(369 mg,0.51 mmol)和Na_2CO_3(1.07 g,10.1 mmol)溶解在1,4-二噁烷和H_2O的混合物

（10mL，V：V=8：2）中。將上述溶液在80℃攪拌3 hrs。在冷卻至RT後，將混合物用水（50 mL）稀釋並用EtOAc（100 mL）萃取。將有機相在Na_2SO_4上乾燥，過濾並濃縮至幹。將殘留物通過矽膠柱進行純化（PE：EtOAc = 4：1），得到作為白色固體的所需產物（1.0 g，75%產率）。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 8.73（d，*J* = 4.8 Hz，1H），8.11 - 8.07（m，1H），7.95 - 7.90（m，2H），7.68（d，*J* = 4.8 Hz，1H），3.98（s，3H）。

步驟2. 4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯（139b）

【0556】 將化合物139a（1.0 g，3.76 mmol）、1-環丙基-1H-吡唑-4-胺（555 mg，4.51 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（344 mg，0.38 mmol）、X-Phos（358 mg，0.75 mmol）和Cs_2CO_3（2.45 g，7.52 mmol）溶解在1,4-二噁烷（15 mL）中。將上述混合物在110℃攪拌4 hrs。在冷卻至RT後，將混合物在真空中濃縮，並將殘留物通過矽膠柱進行純化（PE：EtOAc = 2：3），得到作為白色固體的所需產物（1.0 g，75%產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.484 min，m/z（M+H）$^+$ = 354.1；^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 8.50（d，*J* = 4.8 Hz，1H），8.08 - 8.04（m，1H），7.94（s，1H），7.88 - 7.84（m，2H），7.56（s，1H），7.10 - 7.08（m，1H），6.96（s，1H），3.97（s，3H），3.64 - 3.59（m，1H），1.20 - 1.15（m，2H），1.06 - 1.02（m，2H）。

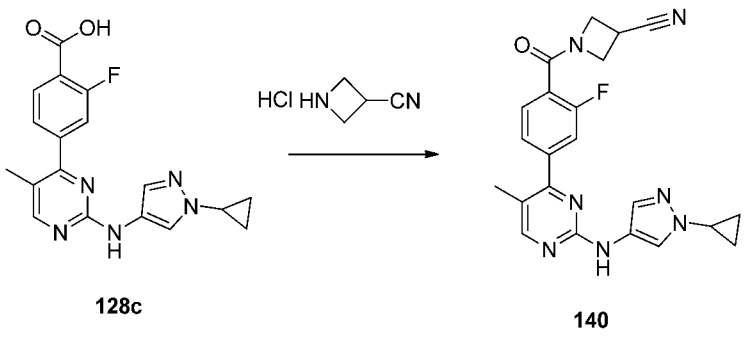
步驟3. 4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸 (139c)

【0557】 向化合物139b(1 g,2.83 mmol)在THF(10 mL)和MeOH(5 mL)中的溶液添加LiOH(357 mg,8.50 mmol)在H_2O(2 mL)中的溶液。將所述混合物在40℃攪拌1小時。將所述混合物用HCl(1 N)酸化到pH = ~ 5-6並用EtOAc(30 mL)萃取。將有機相(30 mL)在$NaSO_4$上乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮,得到作為黃色固體的所需產物(963 mg,100%產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.044 min,m/z $(M+H)^+$ = 340.1。

步驟4. N-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺 (139)

【0558】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式,使用139c和2-氨基乙腈鹽酸鹽作為起始原料,以30%的產率合成化合物139。標題化合物通過製備型HPLC(方法B)進行純化。LC-MS(方法1):t_R = 3.144 min,m/z $(M+H)^+$ = 378.2;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.73 - 3.32 (m, 1H), 1.05 - 0.94 (m, 4H)。

實施例140

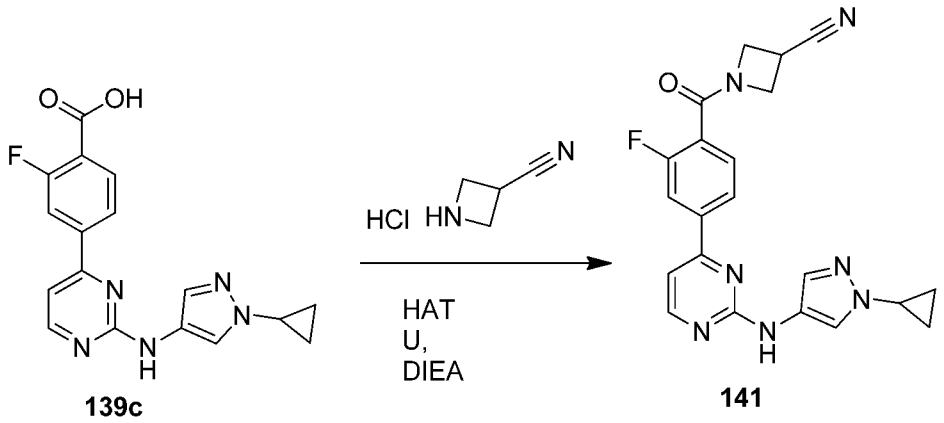


128c　　140

1-(4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈 (140)

【0559】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用128c和氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽作為起始原料，以32%的產率合成化合物140。LC-MS（方法1）：t_R = 3.093 min，m/z (M+H)$^+$ = 418.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 3H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.00 - 0.89 (m, 4H)。

實施例141

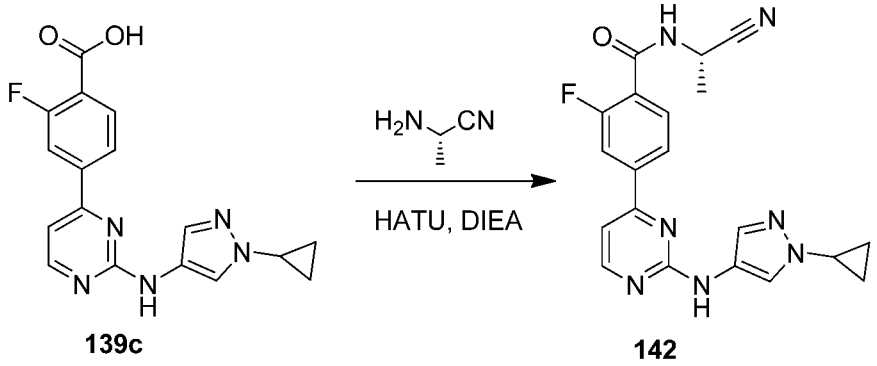


139c　　141

1-(4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈 (141)

【0560】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用139c和氮雜環丁烷-3-甲腈鹽酸鹽作為起始原料，以12%的產率合成化合物141。LC-MS（方法1）：t_R = 2.383 min，m/z (M+H)$^+$ = 404.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 4H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 1H), 1.05 - 0.93 (m, 4H)。

實施例142



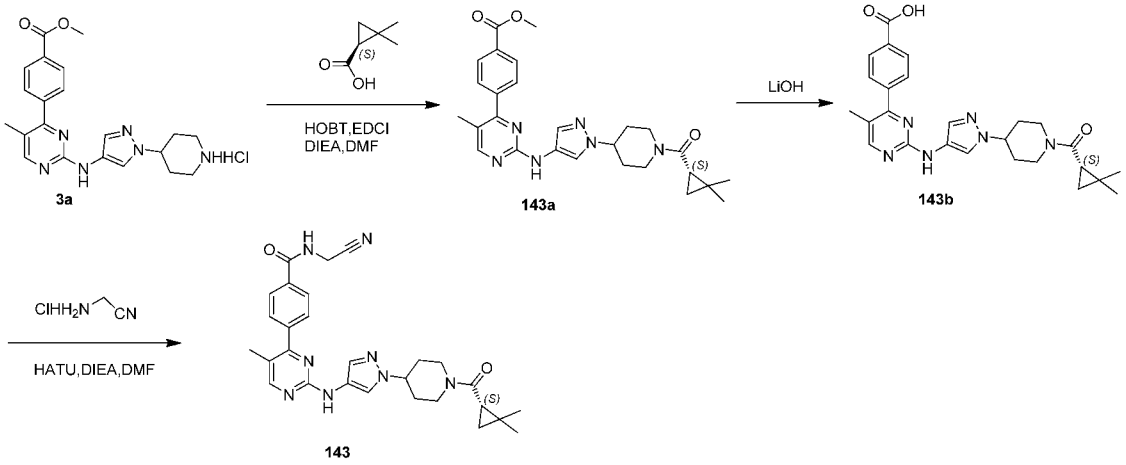
139c　　142

(S)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺 (142)

【0561】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用139c（67.8 mg，0.20 mmol）和(S)-2-氨基丙腈（28 mg，0.40 mmol）作為起始原料，以20%的產率合成化合物142（15.8 mg）。標題化合物通過製備型HPLC（方法B）進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 3.416 min，m/z (M+H)$^+$ = 392.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 9.23 (d, J = 7.2 Hz,

1H), 8.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (br, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.99 (m, 1H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05 - 0.93 (m, 4H)。

實施例143



步驟1. (*S*)-4-(2-((1-(1-(2,2-二甲基環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (143a)

【0562】 利用與實施例38的第一步相似的製備程式，使用3a (300 mg，0.765 mmol) 和(*R*)-2,2-二甲基環丙烷甲酸 (131 mg，1.148 mmol) 作為起始原料，以54%的產率合成化合物143a (200 mg)。LC-MS (方法3): t_R = 1.627 min，m/z $(M+H)^+$ = 489.2。

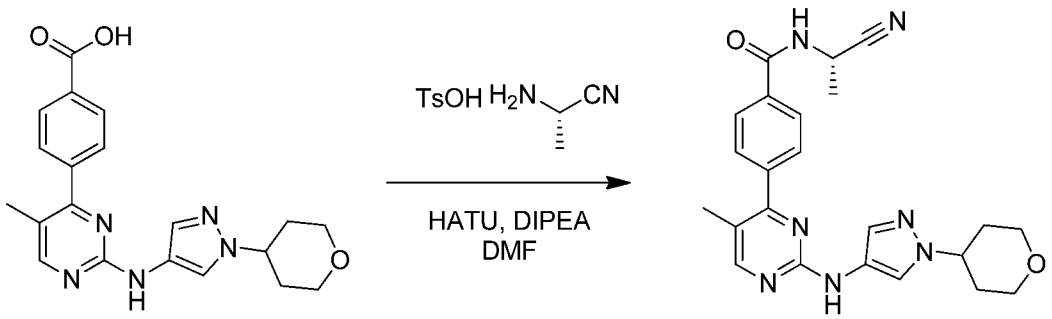
步驟2. (*S*)-4-(2-((1-(1-(2,2-二甲基環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (143b)

【0563】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用143a（200 mg，0.41 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物143b（194 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.179 min，m/z $(M+H)^+$ = 475.2。

步驟3. (*S*)-*N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2,2-二甲基環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (143)

【0564】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用143b（70 mg，0.148 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（55 mg，0.59 mmol）作為起始原料，以22%的產率合成化合物143（16.2 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.169 min，m/z $(M+H)^+$ = 513.2；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 3H), 4.12 (t, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.35 - 3.29 (m, 1H), 2.91 (q, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.56 - 1.51 (m, 1H), 1.22 (s, 2H), 1.13 (s, 2H), 1.08 (s, 2H), 0.81 - 0.71 (m, 2H)。

實施例144

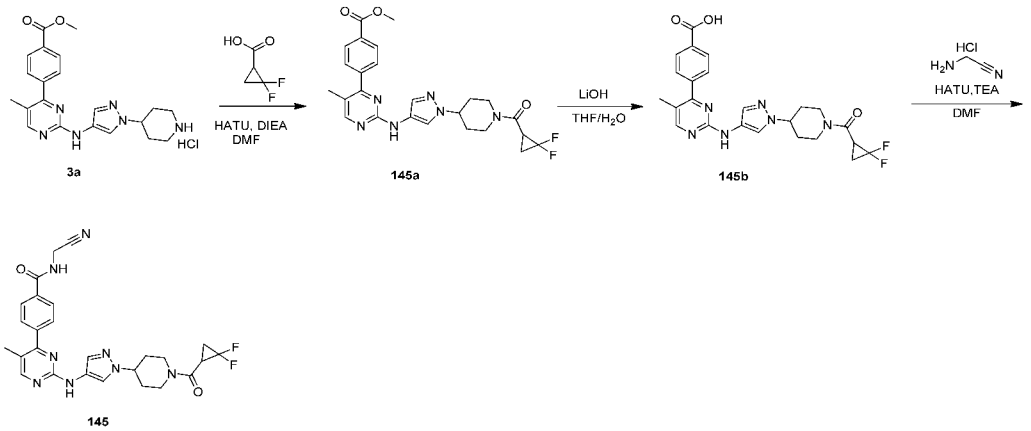


75b 144

(*S*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺(144)

【0565】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用75b（90 mg，0.19 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（56 mg，0.23 mmol）作為起始原料，以41%的產率合成化合物144（37 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.12 min，m/z (M+H)$^+$ = 432.3；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 4H), 1.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例145



步驟1. 4-(2-((1-(1-(2,2-二氟環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (145a)

【0566】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用3a（120 mg，0.31 mmol）和2,2-二氟環丙烷甲酸（45 mg，0.37 mmol）作為起始原料，以78%的產率合成化合物145a（120 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.449 min，m/z $(M+H)^+$ = 497.2；

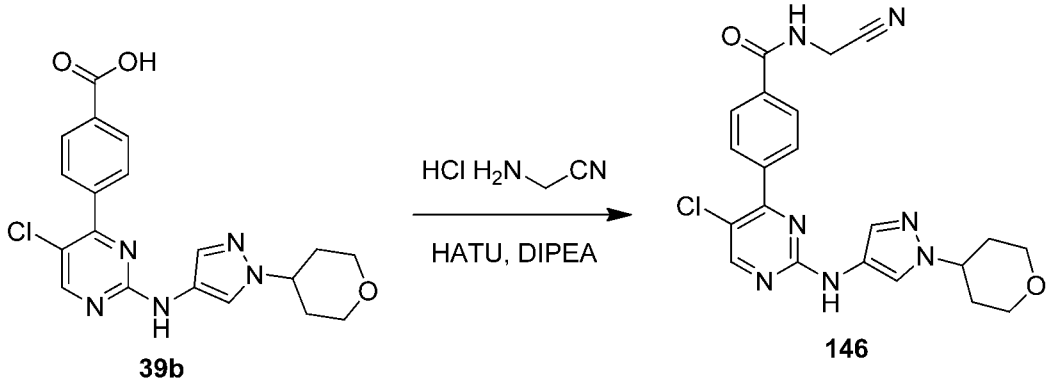
步驟2. 4-(2-((1-(1-(2,2-二氟環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (145b)

【0567】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用145a（120 mg，0.24 mmol）和$LiOH \cdot H_2O$（20 mg，0.48 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物145b（110 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.143 min，m/z $(M+H)^+$ = 483.2。

步驟3. *N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2,2-二氟環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (145)

【0568】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用145b（110 mg，0.23 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（42 mg，0.46 mmol）作為起始原料，以67%的產率合成化合物145（80 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.385 min，m/z $(M+H)^+$ = 521.0；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 0.6H), 8.11 (s, 0.4H), 8.03 - 7.91 (m, 2H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.50 (s, 0.4H), 7.41 (s, 0.6H), 7.31 (s, 1H), 4.69 - 4.36 (m, 4H), 4.20 - 4.16 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.09 - 2.90 (m, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 4H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.14 - 1.89 (m, 3H)。

實施例146

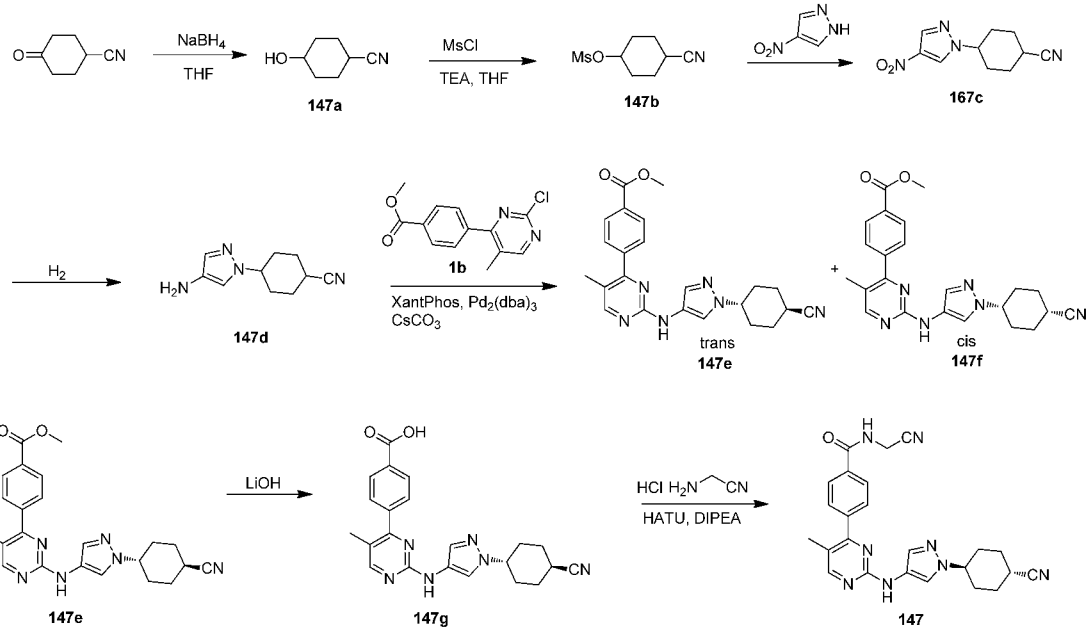


39b 146

4-(5-氯-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(氰基甲基)苯甲醯胺 (146)

【0569】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用39b(85 mg，0.21 mmol)和2-氨基乙腈鹽酸鹽(24 mg，0.26 mmol)作為起始原料，以22%的產率合成化合物146(20.2 mg)。標題化合物通過製備型HPLC(方法B)進行純化。LC-MS(方法1)：t_R = 3.65 min，m/z $(M+H)^+$ = 438.1；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 3H), 3.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 1.97 - 1.92 (m, 4H)。

實施例147



步驟1. 4-羥基環己烷甲腈 (147a)

【0570】 在0℃下向4-氰基環己酮(2.0 g，16.24 mmol)在THF(20 mL)中的溶液添加$NaBH_4$(1.23 g，32.48 mmol)。將所述混合物在RT攪拌2小時。將所述反應用丙酮(2 mL)淬滅。將混合物在減壓下濃縮，並將殘留物在矽膠上通過層析進行純化(洗脫劑：PE: EtOAc =

2:1），得到作為無色油狀物的所需產物（2 g，100%產率）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 3.74（brs, 1H), 2.75 - 2.72（m, 0.5H), 2.57 - 2.50（m, 0.5H), 2.15 - 2.09（m, 1H), 2.07 - 1.97（m, 2H), 1.84 - 1.60（m, 5H), 1.45 - 1.36（m, 1H)。

步驟2. 4-氰基環己基甲磺酸酯（147b）

【0571】 在0℃下向147a（2 g，16.1 mmol）和Et_3N（4.8 g，48.32 mmol）在DCM（40 mL）中的混合物添加MsCl（5.6 g，48.32 mmol）。將所述混合物在0℃攪拌2小時。將反應混合物在減壓下濃縮，並將粗產物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：DCM: MeOH = 100:1），得到作為無色油狀物的所需產物（1.3 g，88%產率）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 4.83 - 4.79（m, 1H), 3.04（d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.74 - 2.71（m, 1H), 2.12 - 2.01（m, 4H), 1.94 - 1.76（m, 4H)。

步驟3. 4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)環己烷甲腈（147c）

【0572】 將化合物147b（3.0 g，14.9 mmol）、4-硝基-1*H*-吡唑（840 mg，7.4 mmol）和Cs_2CO_3（7.2 g，22.2 mmol）溶解在NMP（100 mL）中。將得到的反應混合物在N_2氣氛下在140℃攪拌18 hrs。將所述混合物用水（100 mL）稀釋並用EtOAc（200 mL*2）萃取。將分離的有機層用鹽水（200 mL）洗滌，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：PE: EtOAc = 5:1），得到作為黃色

固體的所需產物（1.04 g，粗品）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.31min, m/z (M+H)$^+$= 221.1。

步驟4. 4-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)環己烷甲腈 (147d)

【0573】 將化合物147c（1.04 g，4.75 mmol）和Pd/C（100 mg，10%碳載鈀，用55%水潤濕）懸浮在MeOH（20 mL）中。將得到的混合物在H_2（50 psi）下在RT攪拌18 hrs。將混合物過濾並將濾液在減壓下濃縮，得到作為棕色固體的所需產物(897 mg，粗品，100%的產率)。LC-MS（方法3）：t_R = 0.48 min，m/z (M+H)$^+$= 191.1。

步驟5. 4-(2-((1-(*反*-4-氰基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (147e)和4-(2-((1-(*順*-4-氰基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (147f)

【0574】 將化合物147d（897 mg，4.74 mmol）、1b（1.1 g，4.31 mmol）、$Pd_2(dba)_3$（394 mg，0.43 mmol）、XantPhos（205 mg，0.43 mmol）和$CsCO_3$（1.82 g，5.60 mmol）溶解在二噁烷（30 mL）中。將得到的混合物在110℃攪拌6小時。將反應混合物在減壓下濃縮，並將殘留物通過快速層析進行純化（洗脫劑：PE:EtOAc = 5:1至1:1，以提供產物

【0575】 作為黃色固體的147e(218 mg，13%的產率)。LC-MS（方法3）：t_R = 1.57 min，m/z (M+H)$^+$= 417.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s,

1H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 4.16 - 4.13 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.79 - 2.75 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12 - 2.10 (m, 2H), 2.01 - 1.98 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 4H)

【0576】 作為黃色固體的147f(200 mg,12%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.55 min,m/z (M+H)$^+$= 417.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.17 - 4.14 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.18 - 3.16 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.02 - 1.95 (m, 4H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.76 - 1.71 (m, 2H)

步驟6. 4-(2-((1-(反-4-氰基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (147g)

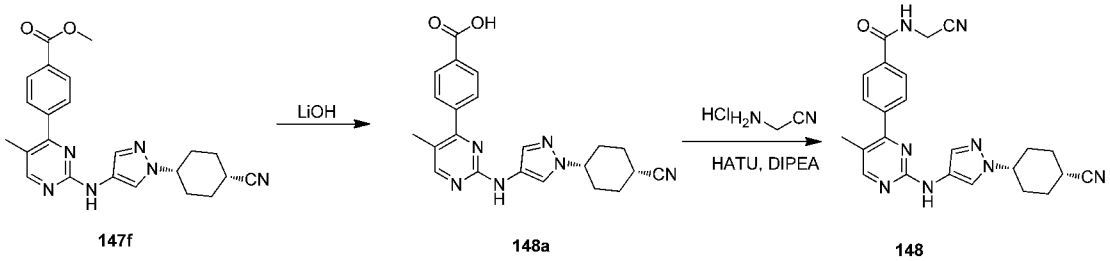
【0577】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式,使用147e(200 mg,0.48 mmol)作為起始原料,以100%的產率合成化合物147g(193 mg)。LC-MS(方法3):t_R = 1.18 min,m/z (M+H)$^+$= 403.2。

步驟7. 4-(2-((1-(反-4-氰基環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺 (147)

【0578】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式,使用147g (50 mg,0.12 mmol)和2-氨基乙腈鹽酸鹽(58 mg,0.62 mmol)作為起始原料,以60%的產率合成化

合物147（33.2 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.20 min，m/z $(M+H)^+$ = 441.2；^{1}H NMR（400 MHz, CD_3OD）δ 8.33（s, 1H), 8.00（d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98(s, 1H), 7.81（d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61（s, 1H), 4.39（s, 2H), 4.20 - 4.13（m, 1H), 2.75 - 2.69（m, 1H), 2.27 - 2.25（m, 5H), 2.18 - 2.16（m, 2H), 1.90 - 1.73（m, 4H)。

實施例148



147f　　148a　　148

步驟1. 4-(2-((1-(*順*-4-氰基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸（148a）

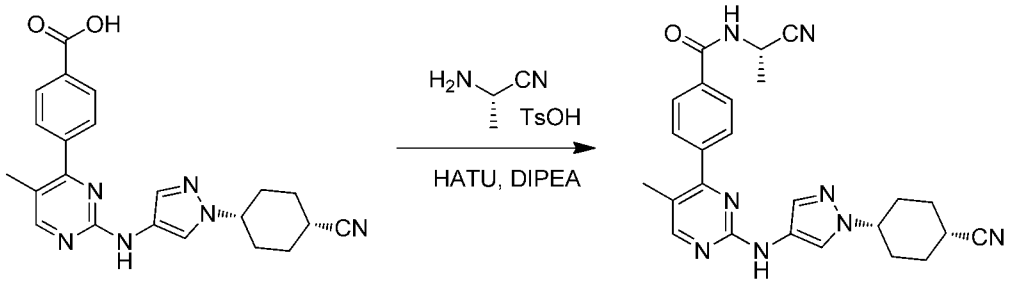
【0579】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用147f（200 mg，0.48 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物148a（193mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.17 min，m/z $(M+H)^+$ = 403.2。

步驟2. 4-(2-((1-(*順*-4-氰基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(氰基甲基)苯甲醯胺（148）

【0580】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用148a（50 mg，0.12 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（11 mg，0.12 mmol）作為起始原料，以18%的產率合成化合物148（9.6 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.04 min，

m/z (M+H)$^+$ = 441.2；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.95(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.10 - 4.08 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 6H), 1.83 - 1.75 (m, 2H)。

實施例149



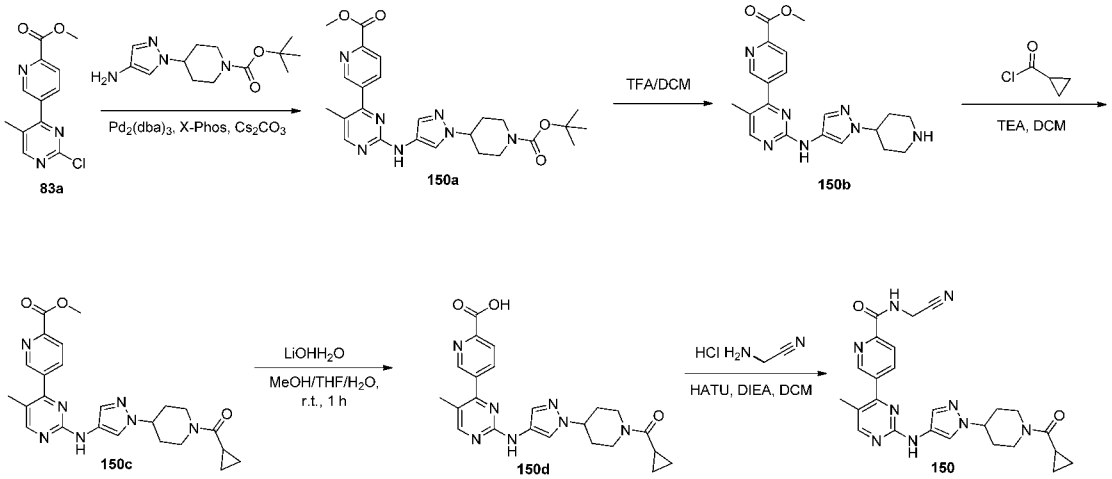
148a　　149

步驟1. 4-(2-((1-(*順*-4-氰基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-((*S*)-1-氰基乙基)苯甲醯胺 (149)

【0581】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用148a（120 mg，0.28 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（67 mg，0.28 mmol）作為起始原料，以11%的產率合成化合物149（14.1 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.19 min，m/z (M+H)$^+$ = 455.2；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 4.18 - 4.15 (m, 1H),3.16 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 - 2.03

(m, 6H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

實施例150



步驟1. 5-(2-((1-(1-(叔丁氧基羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯(150a)

【0582】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式,使用化合物83a(225 mg,0.86 mmol)和4-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)吖啶-1-甲酸叔丁酯(239 mg,0.90 mg)作為起始原料,以32%的產率合成化合物150a(135 mg)。LC-MS(方法3):t_R = 1.585 min,m/z (M+H)$^+$ = 494.2;^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 2.89 (br s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.12 - 2.09 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

步驟2. 5-(5-甲基-2-((1-(呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯 (150b)

【0583】 利用與實施例3的第一步相似的製備程式，使用化合物150a（135 mg，0.27 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物150b（106 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.104 min，m/z $(M+H)^+$ = 394.2。

步驟3. 5-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯 (150c)

【0584】 利用與實施例24的第一步相似的製備程式，使用化合物150b（150 mg，0.27 mmol）和環丙烷羰基氯（34 mg，0.33 mmol）作為起始原料，以60%的產率合成化合物150c(75 mg)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.372 min，m/z $(M+H)^+$ = 462.2；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 8.11 (dd, *J* = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.71 - 4.70 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.28 (br s, 1H), 2.80 (br s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.01 - 1.98 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.02 - 0.98 (m, 2H), 0.80-0.77 (m, 2H)。

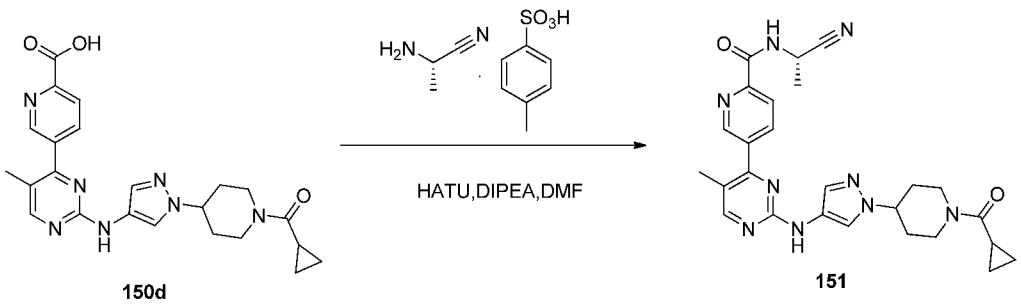
步驟4. 5-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸 (150d)

【0585】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用化合物150c（75 mg，0.16 mmol）和$LiOH \cdot H_2O$（14 mg，0.33 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物150d（72 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.041 min，m/z $(M+H)^+$ = 448.2。

步驟5. *N*-(氰基甲基)-5-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲醯胺（150）

【0586】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物150d（80 mg，0.16 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（74 mg，0.80 mmol）作為起始原料，以26%的產率合成化合物150（20 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.226 min，m/z $(M+H)^+$ = 486.3；^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.55 - 8.52 (m, 1H), 8.40 - 8.26 (m, 2H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 3.31 (br s, 1H), 2.83 (br s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 - 2.14 (m, 2H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.82 - 1.76 (m, 1H), 1.03 - 1.00 (m, 2H), 0.81 - 0.77 (m, 2H)。

實施例151

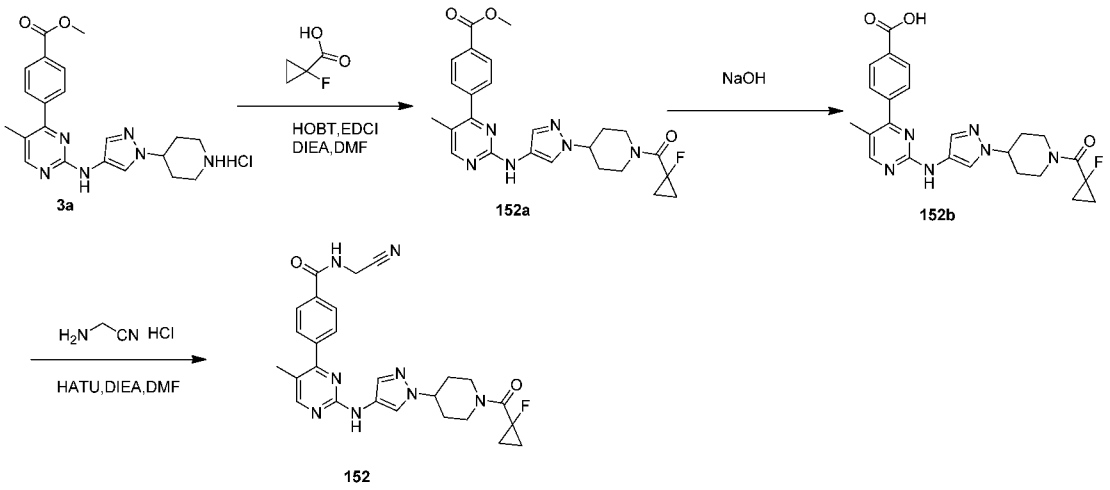


150d　　151

(S)-*N*-(1-氰基乙基)-5-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲醯胺 (151)

【0587】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用150d (50.0 mg，0.11 mmol) 和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽 (27.0 mg，0.11 mmol) 作為起始原料，以32%的產率合成化合物151 (18.0 mg)。LC-MS (方法1)：t_R = 3.173 min，m/z (M+H)$^+$ = 500.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 3H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.72 - 0.70 (m, 4H)。

實施例152



步驟1. 4-(2-((1-(1-(1-氟環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(152a)

【0588】 利用與實施例38的第一步相似的製備程式，使用3a(300 mg，0.765 mmol)和1-氟環丙烷甲酸(177 mg，1.148 mmol)作為起始原料，以55%的產率合成化合物152a(200 mg)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.616 min，m/z $(M+H)^+$ = 479.2。

步驟2. 4-(2-((1-(1-(1-氟環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(152b)

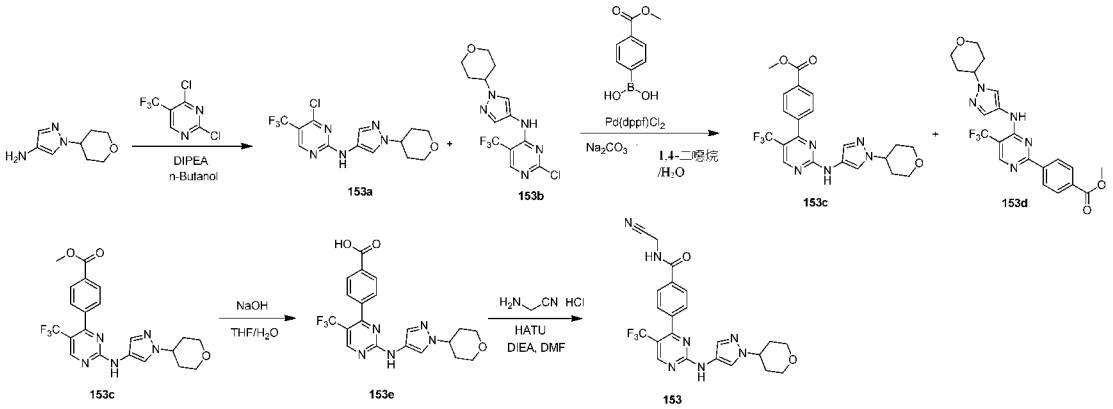
【0589】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式，使用152a(200 mg，0.418 mmol)作為起始原料，以100%的產率合成化合物152b(194 mg)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.05 - 1.98

(m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 0.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H)。

步驟3. *N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(1-氟環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (152)

【0590】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用152b (70 mg，0.15 mmol) 和2-氨基乙腈鹽酸鹽 (55 mg，0.6 mmol) 作為起始原料，以8%的產率合成化合物152 (5.9 mg)。LC-MS (方法1)：t_R = 2.977 min，m/z (M+H)$^+$ = 503.2；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 4.49 - 4.36 (m, 5H), 3.32 - 3.02 (m, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 5H), 1.98 (s, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 4H)。

實施例153



步驟1. 4-氯-*N*-(1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺 (153a) 和2-氯-*N*-(1-(四

氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺 (153b)

【0591】 將1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺(776 mg,4.65 mmol)、2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(1 g,4.65 mmol)和DIPEA(900 mg,6.97 mmol)溶解在丁-1-醇(20 mL)中。將所述混合物在RT攪拌過夜。將混合物用EtOAc(200 mL)稀釋並用水(200 mL)洗滌。將分離的有機相濃縮至幹。將殘留物通過矽膠柱進行純化(DCM: MeOH = 100:1),提供作為黃色油狀物的153a和153b的混合物(400 mg,25%的產率)。

【0592】 步驟2. 4-(2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(153c)和4-(4-((1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯(153d)

【0593】 將化合物153a和153b(400 mg,1.15 mmol)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(228 mg,1.26 mmol)、Pd(dppf)Cl_2(84 mg,0.11 mmol)和Na_2CO_3(243 mg,2.3 mmol)的混合物溶解在1,4-二噁烷和H_2O的混合物(15 mL,V: V=4:1)中。將得到的混合物在N_2氣氛下在80℃攪拌2小時。將混合物過濾。將濾液濃縮至幹。將殘留物通過製備型TLC進行純化(PE: EtOAc = 1:1),提供作為黃色固體的153c(60 mg,

10%的產率）和作為黃色固體的153d（81 mg，16%產率）。

【0594】 153c：LC-MS（方法3）：t_R = 1.61 min，m/z (M+H)$^+$= 448.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 8.01 (s, 0.5H), 7.84 (s, 0.5 H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.95 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 4H)。

【0595】 153d：LC-MS（方法3）：t_R = 1.67 min，m/z (M+H)$^+$=448.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 2.05 -1.91 (m, 4H)。

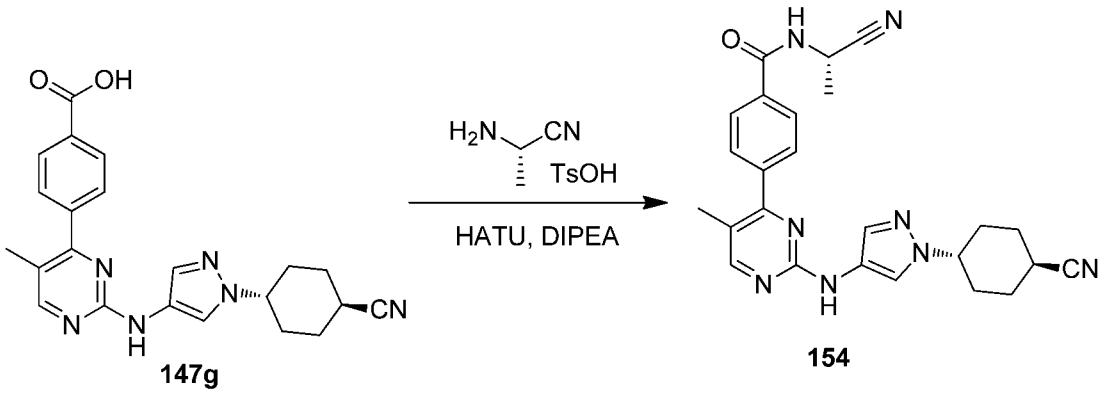
步驟3. 4-(2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (153e)

【0596】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式，使用153c（60 mg，0.12 mmol）作為起始原料，以99%的產率合成化合物153e（58 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.52 min，m/z (M+H)$^+$= 433.9。

步驟4. *N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (153)

【0597】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用153e（58 mg，0.13 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（36 mg，0.39 mmol）作為起始原料，以47 %的產率合成化合物153（28.8 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 8.99 min，m/z $(M+H)^+$ = 472.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 0.5H), 8.09 - 7.96 (m, 2.5H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 4.36 (s, 3H), 4.05 - 4.04 (m, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 4H)。

實施例154

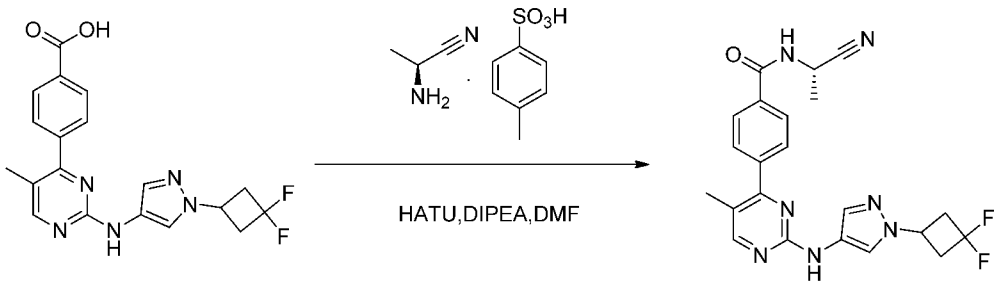


4-(2-((1-(反-4-氰基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-((*S*)-1-氰基乙基)苯甲醯胺 (154)

【0598】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用147g（120 mg，0.28 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（67 mg，0.28 mmol）作為起始原料，以

18%的產率合成化合物154（23.8 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.22 min，m/z (M+H)$^+$=455.2；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 1H), 2.72 - 2.69 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 7H), 1.90 - 1.74 (m, 4H), 1.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

實施例155



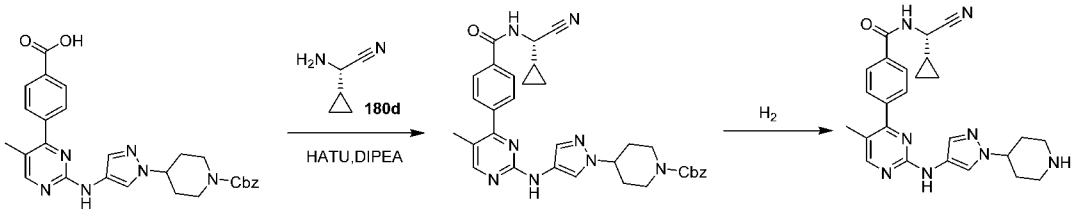
104j　　155

(*S*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(3,3-二氟環丁基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(155)

【0599】　利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用104j（40.0 mg，0.10 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（28.0 mg，0.11 mmol）作為起始原料，以20%的產率合成化合物155（9.0 mg）。標題化合物通過製備型HPLC（方法A）進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 3.60 min，m/z (M+H+18)$^+$= 456.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H),

8.87 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 5.03 - 4.50 (m, 1H), 4.89 - 4.84 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例156



170b　156b　156

步驟1. (S)-4-(4-((4-(4-((氰基(環丙基)甲基)氨甲醯基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸苯甲酯 (156b)

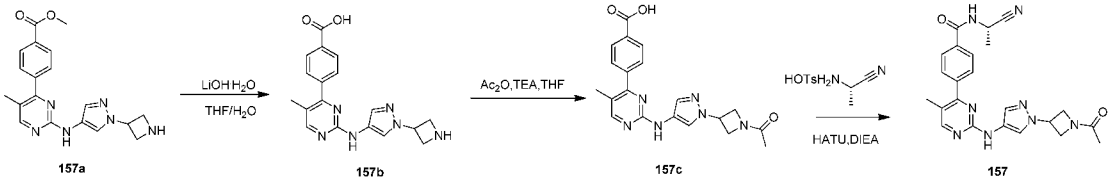
【0600】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用170b (150 mg，0.29 mmol)和180d (43 mg，0.44 mmol)作為起始原料，以88%的產率合成化合物156b (150 mg)。LC-MS (方法3)：tR = 1.42 min，m/z (M+H)+ = 591.3。

步驟2. (S)-N-(氰基(環丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (156)

【0601】 利用與實施例170的最後一步相似的製備程式，使用156 (150 mg，0.25 mmol)作為起始原料，以17%的產率合成化合物156 (19.8 mg)。LC-MS (方法1)：tR = 3.07 min，m/z (M+H)+ = 457.2。1HNMR (400

MHz, CD3OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 4.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 3.56 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.24 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 7H), 1.56 - 1.53 (m, 1H), 0.82 - 0.75 (m, 2H), 0.67 - 0.56 (m, 2H)。

實施例157



步驟1. 4-(2-((1-(氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (157b)

【0602】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用157a（208 mg，0.57 mmol）和LiOH·H_2O（125 mg，2.86 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物157b（373 mg，粗品）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.76 min，m/z $(M+H)^+$ = 351.1。

步驟2. 4-(2-((1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (157c)

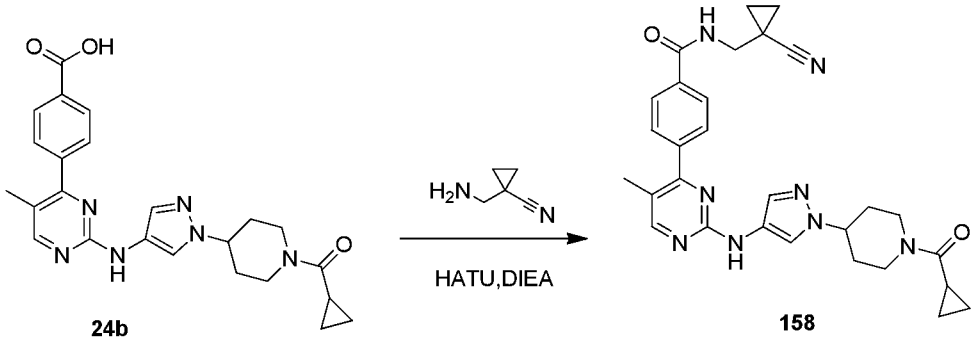
【0603】 將化合物157b（206 mg，0.571 mmol）和TEA（173 mg，1.713 mmol）溶解在THF（6 mL）中，然後添加Ac_2O（70 mg，0.685 mmol）。將所述混合物在RT攪拌5 hrs。將混合物用HCl（2N）稀釋並濃縮以提供殘留物。向所述殘留物添加H_2O（2 mL）並過濾。將濾

餅乾燥，提供作為黃色固體的所需產物（67 mg，30%）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.97 min，m/z $(M+H)^+$ = 393.1。

步驟3. (*S*)-4-(2-((1-(1-乙醯基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (157)

【0604】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用157c（60 mg，0.153 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（48 mg，0.199 mmol）作為起始原料，以25%的產率合成化合物157（17.1 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.82 min，m/z $(M+H)^+$ = 445.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (s 1H), 5.23 - 5.17 (m, 1H), 5.06 - 4.99 (m, 1H), 4.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 4.25 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

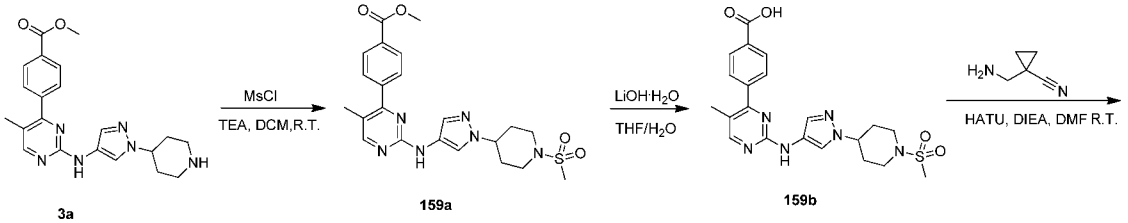
實施例158



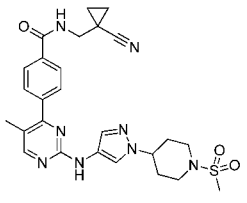
N-((1-氰基環丙基)甲基)-4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (158)

【0605】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用24b（80 mg，0.22 mmol）和1-(氨基甲基)環丙烷甲腈（26 mg，0.27 mmol）作為起始原料，以40%的產率合成化合物158（32 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.094 min，m/z (M+H)$^+$ = 525.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.04 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 3H), 3.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 3H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.24 - 1.15 (m, 4H), 0.72 (s, 4H)。

實施例159



3a　159a　159b



159

步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(甲基磺醯基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(159a)

【0606】 將化合物3a(100 mg,0.25 mmol)和TEA(76 mg,0.75 mmol)溶解在DCM(5 mL)中。將反應混合物在0℃攪拌5 min。然後添加MsCl(57 mg,0.5 mmol)。在RT攪拌30分鐘後,將反應混合物用DCM(10 mL)稀釋。將得到的混合物用水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌,在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹,提供作為淺黃色固體的粗產物(117 mg,99%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.537 min,m/z $(M+H)^+$ = 471.1。

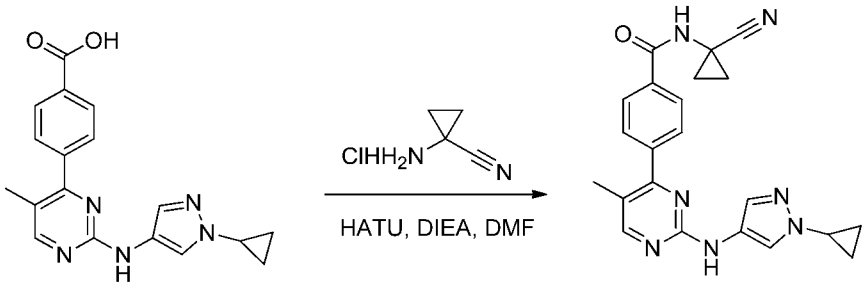
步驟2. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(甲基磺醯基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (159b)

【0607】 將化合物159a(117 mg,0.25mmol)和$LiOH·H_2O$(52.5 mg,1.25 mmol)溶解在THF和H_2O的混合物(8 mL,V:V=1:1)中。將所述混合物在RT攪拌1小時。將所述混合物濃縮至幹。將殘留物通過反相柱進行純化(5%至25%的乙腈水溶液),提供作為黃色固體的產物(110 mg,96%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.080 min,m/z $(M+H)^+$ = 457.1。

步驟3. *N*-((1-氰基環丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(甲基磺醯基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (159)

【0608】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用159b（110 mg，0.24 mmol）和1-(氨基甲基)環丙烷甲腈（456 mg，1.2 mmol）作為起始原料，以64%的產率合成化合物159（81.5 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.088 min，m/z (M+H)$^+$ = 535.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 9.02 - 9.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (br s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.68 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 1.96 - 1.89 (m, 4H), 1.26 - 1.23 (m, 2H), 1.20 - 1.13 (m, 2H)。

實施例160



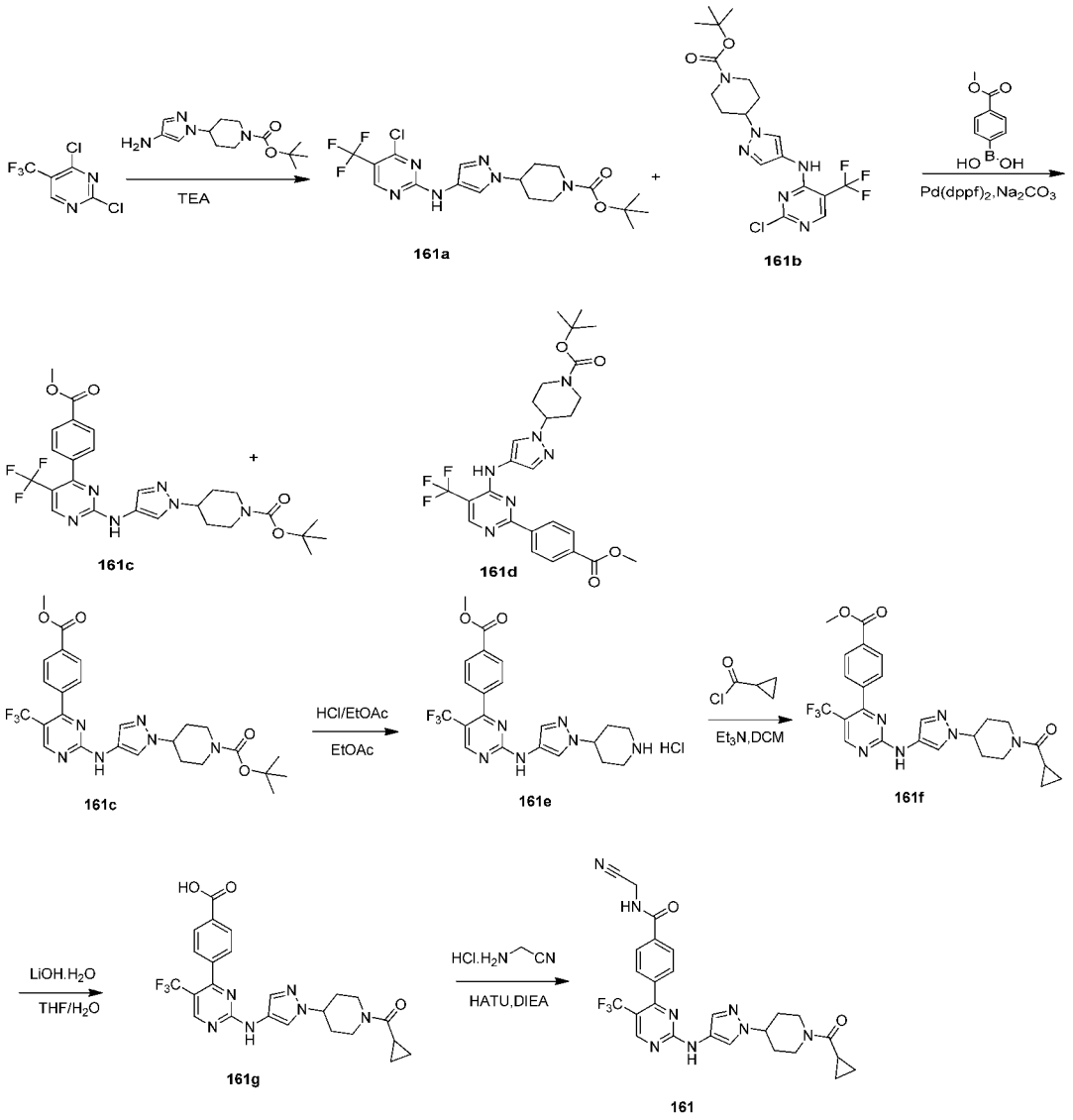
93b　　160

N-(1-氰基環丙基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺（160）

【0609】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用93b（70 mg，0.21 mmol）和1-氨基環丙烷甲腈鹽酸鹽（25 mg，0.21 mmol）作為起始原料，以10%的產率合成化合物160（8 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.127

min，m/z (M+H)$^+$ = 400.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 3.66 - 3.63 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.60 - 1.57 (m, 2H), 1.33 - 1.29 (m, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 4H)。

實施例161



步驟1. 4-(4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯 (161a)和

4-(4-((2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯 (161b)

【0610】 向2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶 ((500 mg，2.31 mmol) 和4-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯 (493 mg，1.85 mmol) 在n-BuOH (15 mL) 中的溶液添加DIPEA (596 mg，4.62 mmol)。在RT攪拌過夜後，將混合物濃縮，並將殘留物通過FCC進行純化 (PE: EtOAc = 3: 1)，得到作為混合物的標題化合物 (825 mg，100%的產率)。LC-MS (方法3)：t_R = 1.58 and 1.67, m/z $(M+H-56)^+$ = 391.1。

步驟2. 4-(4-((4-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯 (161c) 和4-(4-((2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯 (161d)

【0611】 將化合物161a和161b (450 mg，1.01 mmol)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸 (144 mg，1.11 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg，0.03 mmol) 和Na_2CO_3 (213 mg，2.01 mmol) 的混合物溶解在1,4-二噁烷和H_2O的混合物 (20 mL，V:V = 4:1) 中。將上述溶液在N_2下在80℃攪拌3 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物濃縮至幹，並將殘留物通過FCC進行純化 (PE: EtOAc = 5:1)，得到作為黃色固體的標題化合物161c (210 mg，38%) 和作為黃色固體的161d (140 mg，25%)。

【0612】 161c：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 6.8 Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.08 - 2.05 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

【0613】 161d：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 16.4Hz, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 2H), 8.01 (s, 0.5H), 7.76 (s, 0.5H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.91 - 2.87 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.42 - 1.36 (m, 9H)。

步驟3. 4-(2-((1-(呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽 (161e)

【0614】 利用與實施例3的第一步相似的製備程式，使用161c（207 mg，0.38 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物161e（169 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.51 min，m/z (M+H)$^+$ = 447.1。

步驟4. 4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (161f)

【0615】 利用與實施例21相似的製備程式，使用161e（169 mg，0.38 mmol）和環丙烷羰基氯（48 mg，0.45 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物161f（220 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.64 min，m/z $(M+H)^+$ = 515.1。

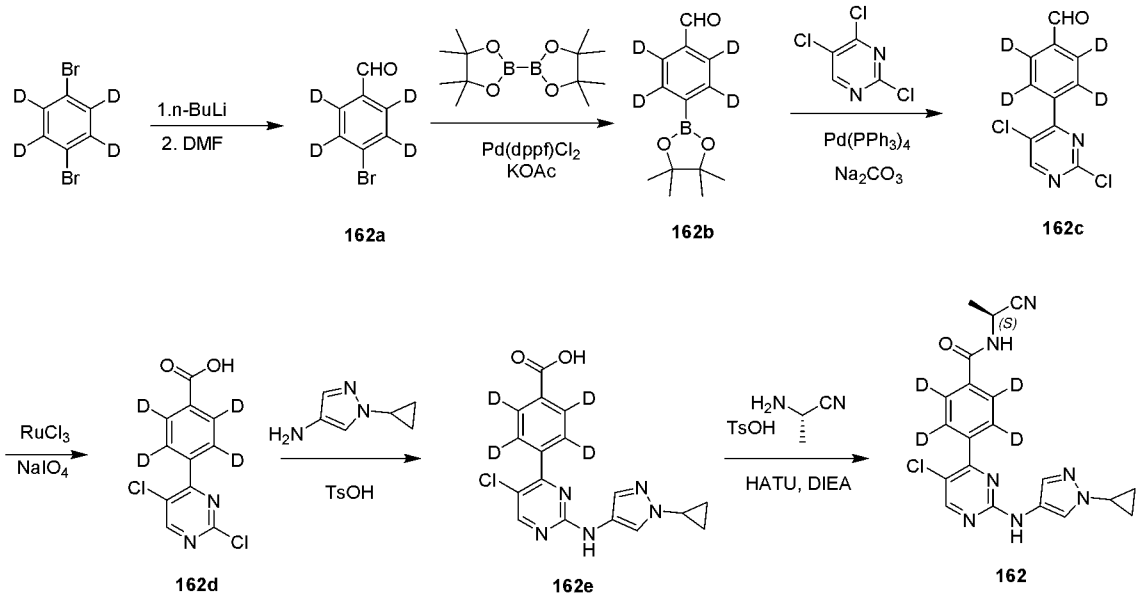
步驟5. 4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酸（161g）

【0616】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用161f（220 mg，0.43 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物161g（214 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.18 min，m/z $(M+H)^+$ = 501.1。

步驟6. *N*-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺（161）

【0617】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用161g（150 mg，0.18 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（18 mg，0.20 mmol）作為起始原料，以52%的產率合成化合物161（60 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 8.67 min，m/z $(M+H)^+$ = 539.3；^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 10.38（d，*J* = 6.0 Hz，1H），9.37（s，1H），8.84（d，*J* = 17.6 Hz，1H），8.03 - 8.00（m，3H），7.74 - 7.60（m，3H），4.46 - 4.37（m，5H），3.37 - 3.21（m，1H），2.75 - 2.74（m，1H），2.08 - 1.66（m，5H），0.72（s，4H）。

實施例162



步驟1. 4-溴苯甲醛-2,3,5,6-d_4 (162a)

【0618】 在-70℃下向1,4-二溴苯-2,3,5,6-d_4(4.0 g，16.7 mmol)在THF(40 mL)中的溶液添加n-BuLi(10 mL，2.5 M，在THF中)。在該溫度下攪拌2 hrs後，向所述反應混合物添加DMF(1.46 g，20 mmol)。將得到的混合物緩慢升溫至RT並攪拌30分鐘。添加水(500 mL)以淬滅反應。將混合物用EtOAc(500 mL)萃取。將分離的有機層用鹽水(200 mL*2)洗滌，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並濃縮，提供作為白色固體的標題化合物(3.0 g，95%的產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H)。

步驟2. 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯甲醛-2,3,5,6-d_4 (162b)

【0619】 將化合物162a(3.0 g，15.9 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧雜硼

雜環戊烷)(4.0 g，15.9 mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.17g，1.6 mmol)和KOAc(3.12 g，31.8 mmol)懸浮在二噁烷(30 mL)中。將得到的混合物在N_2氣氛下在80℃攪拌2 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物濃縮至幹，並將殘留物在矽膠上通過層析進行純化(洗脫劑：PE: EtOAc = 5: 1)，提供作為黃色固體的標題化合物(3.0 g，80%的產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 1.32 (s, 12H)。

步驟3. 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲醛-2,3,5,6-d_4 (162c)

【0620】 將化合物162b(3.0 g，12.7 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(3.5 g，19.1 mmol)、Pd(PPh_3)$_4$(733 mg，0.6 mmol)和Na_2CO_3(2.7 g，25.4 mmol)溶解在二噁烷和H_2O的混合物(30 mL，V: V = 2: 1)中。將所述混合物在N_2氣氛下在80℃攪拌2 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物濃縮至幹，並將殘留物在矽膠上通過層析進行純化(洗脫劑：PE: EtOAc = 5:1)，提供作為白色固體的標題化合物(1.5 g，47%的產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H)。

步驟4. 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸-2,3,5,6-d_4 (162d)

【0621】 將化合物162c(1.4 g，5.5 mmol)、$NaIO_4$(3.5 g，16.5 mmol)和$RuCl_3$(566 mg，2.7 mmol)

溶解在ACN（15 mL）和H_2O（8 mL）的混合物中。將所述混合物在RT攪拌過夜。將混合物用水（100 mL）稀釋並用EtOAc（100 mL）萃取。將分離的有機層用水（100 mL）洗滌，在Na_2SO_4上乾燥，過濾並濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：PE: EtOAc = 1: 5），提供作為白色固體的標題化合物（620 mg，41%的產率）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 13.31（s, 1H), 8.08（s, 1H)。

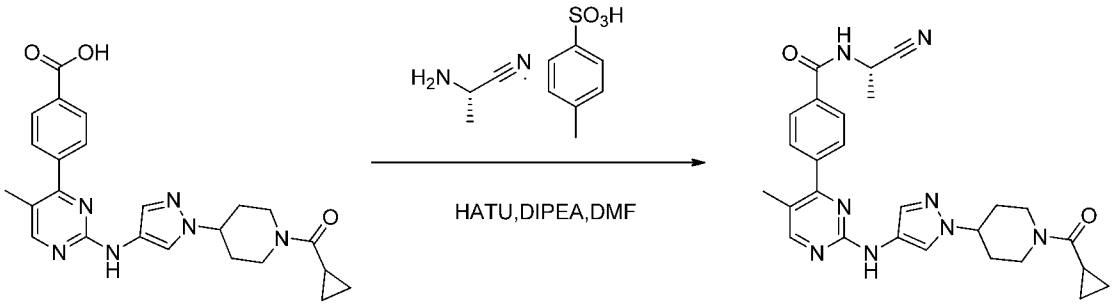
步驟5. 4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸-2,3,5,6-d_4（162e）

【0622】 將化合物162d（600 mg，2.2 mmol）、1-環丙基-1H-吡唑-4-胺（464 mg，2.9 mol）和$TsOH.H_2O$（42 mg，0.2 mmol）溶解在二噁烷（10 mL）中，並將得到的混合物在120℃下攪拌28 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物濃縮至幹，並將殘留物在矽膠上通過層析進行純化（洗脫劑：DCM: MeOH = 20: 1），提供作為黃色固體的標題化合物（300 mg，38%的產率）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 9.84（s, 1H), 8.59（s, 1H), 7.90（s, 1H), 7.49（s, 1H),3.69 - 3.66（m, 1H), 1.23 - 0.94（m, 2H), 0.93 - 0.89（m, 2H)。

步驟6. (*S*)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺-2,3,5,6-d_4（162）

【0623】 將162e（270 mg，0.75 mmol）、(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（363 mg，1.50 mmol）、HATU（855 mg，2.25 mmol)和DIEA(484 mg，3.75 mmol)在DMF（3 mL）中的混合物在RT攪拌過夜。將所述混合物濃縮至幹，並將殘留物通過製備型HPLC進行純化（方法A），得到作為黃色固體的標題產物（270 mg，88%產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.65 min，m/z $(M+H)^+$ = 412.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 9.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.06 - 4.99 (m, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 - 0.98 (m, 2H), 0.93 - 0.89 (m, 2H)。

實施例163



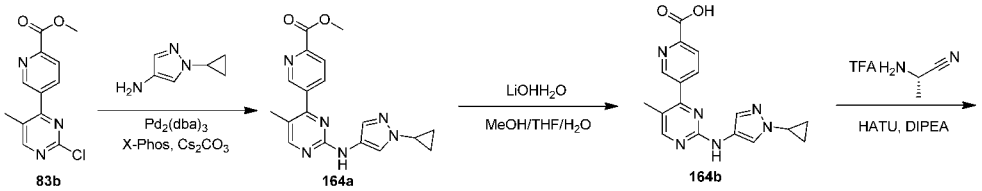
24b 163

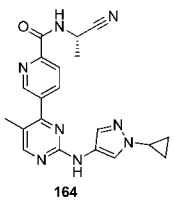
(*S*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺（163）

【0624】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用24b（60.0 mg，0.13 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（34.3 mg，0.14 mmol）作為起始原料，以

69%的產率合成化合物163（45.0 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.283 min，m/z (M+H)$^+$ = 499.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.04 - 5.02 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.74 - 2.73 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.72 - 0.70 (m, 4H)。

實施例164





步驟1. 5-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯（164a）

【0625】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用83b（264 mg，1.0 mmol）和1-環丙基-1H-吡唑-4-胺（135 mg，1.1 mmol）作為起始原料，以51%的產率合成化合物164a（180 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.308 min，m/z (M+H)$^+$ = 351.2；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (s,

1H), 8.27 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.58 - 3.55 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.15 - 1.11 (m, 2H), 1.02 - 0.97 (m, 2H)。

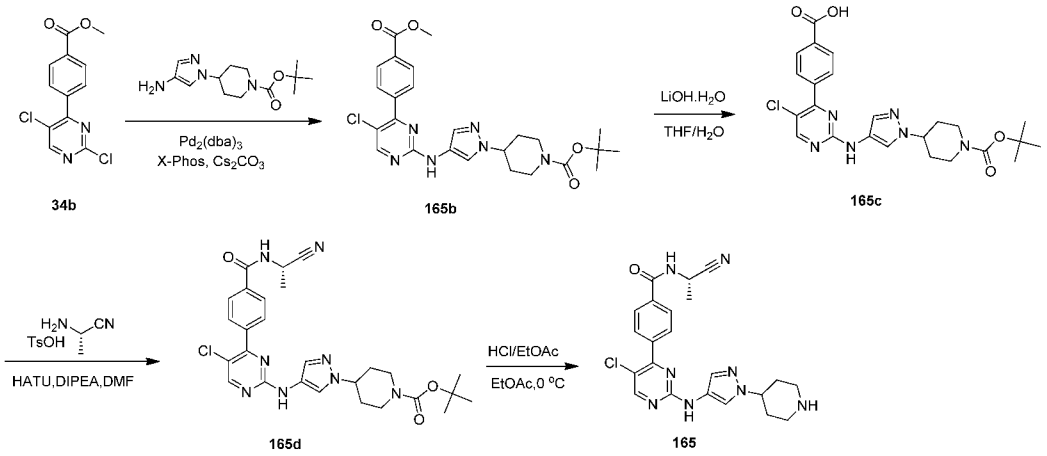
步驟2. 5-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸 (164b)

【0626】 利用與實施例83的第三步相似的製備程式，使用化合物164a（160 mg，0.46 mmol）和$LiOH \cdot H_2O$（38 mg，0.91 mmol）作為起始原料，以65%的產率合成化合物164b（100 mg）。LC-MS（方法2）：t_R = 3.282 min，m/z $(M+H)^+$ = 337.2。

步驟3. (*S*)-*N*-(1-氰基乙基)-5-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲醯胺 (164)

【0627】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用化合物164b（90 mg，0.27 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈三氟乙酸鹽（92 mg，0.54 mmol）作為起始原料，以3%的產率合成化合物164（3.5 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.382 min，m/z $(M+H)^+$ = 389.2；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.36 - 8.31 (m, 3H), 8.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.17 - 5.14 (m, 1H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.51 - 1.11 (m, 2H), 1.03 - 0.98 (m, 2H)。

實施例165



步驟1. 4-(4-((5-氯-4-(4-(甲氧基羰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯 (165b)

【0628】 利用與實施例50的第一步相似的製備程式，使用34b（2 g，7.0 mmol）和4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯（2.8 g，10.6 mol）作為起始原料，以9%的產率合成化合物165b（308 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.77 min，m/z (M+H)$^+$= 513.2。

步驟2. 4-(2-((1-(1-(叔丁氧基羰基)呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)苯甲酸 (165c)

【0629】 將化合物165b（300 mg，0.59 mmol）和$LiOH.H_2O$（123 mg，2.93 mmol）溶解在THF和H_2O的混合物（20 mL，V: V=19: 1）中。將得到的混合物在40℃攪拌過夜。將所述混合物濃縮至幹，得到作為黃色固體的粗品（290 mg，100%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.22 min，m/z (M+H)$^+$= 499.1。

步驟3. (*S*)-4-(4-((5-氯-4-(4-((1-氰基乙基)氨甲醯基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯 (165d)

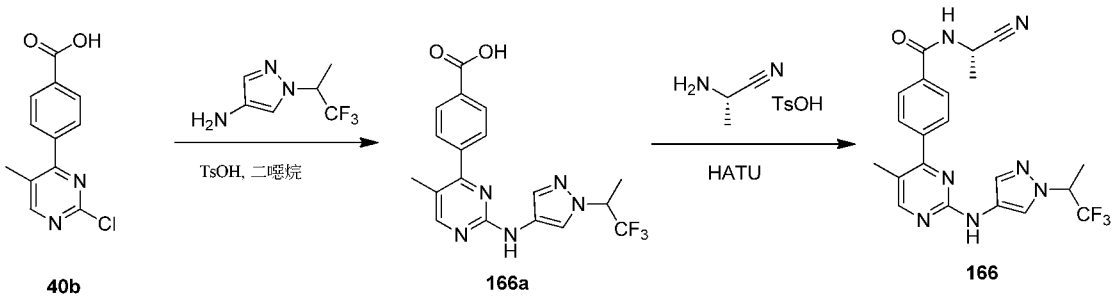
【0630】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用165c (290 mg，0.58 mmol) 和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽 (155 mg，0.64 mmol) 作為起始原料，以72%的產率合成化合物165d (230 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 - 8.02 (m, 2H), 7.98 - 7.85 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 5.06 - 4.99 (m, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.00 - 2.79 (m, 2H), 1.99 - 1.95 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H)。

步驟4. (*S*)-4-(5-氯-2-((1-(呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (165)

【0631】 在0℃下向165d (100 mg，0.18 mmol) 在EtOAc (10 mL) 中的溶液添加HCl(g)在EtOAc中的溶液 (2N，4 mL)。在0℃下攪拌7 hrs後，將所述混合物在低於10℃下真空濃縮。將殘留物溶解在MeOH (6 mL) 中。向所述混合物添加Amberlist 21$^{(R)}$樹脂，以將pH酯調整到高於7。將混合物在RT攪拌30 mins並過濾。將濾液濃縮至幹，並將殘留物通過製備型HPLC進行純化(方法A)，提供作為黃色固體的產物(9.0 mg，11%的產率)。LC-MS (方法1)：t_R = 3.10 min，m/z (M+H)$^+$=

451.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 5H), 7.50 (s, 1H), 5.00 - 4.95 (m, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例166



40b　166a　166

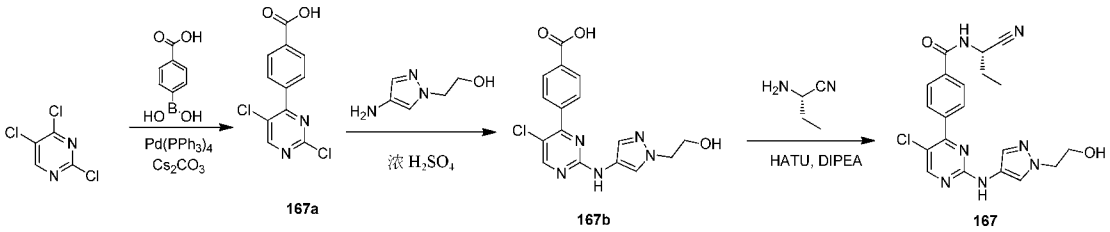
步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (166a)

【0632】 利用與實施例64的第六步相似的製備程式，使用40b（200 mg，0.81 mmol）和1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-胺（173 mg，0.97 mmol）作為起始原料，以24%的產率合成化合物166a（80 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.08 (br s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 5.41 - 5.33 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟2. *N*-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (166)

【0633】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用166a（40 mg，0.10 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（48 mg，0.20 mmol）作為起始原料，以11%的產率合成化合物166（4.9 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.20 min，m/z $(M+H)^+$ = 444.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 5.39 - 5.35 (m, 1H), 5.04 - 5.01 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例167



步驟1. 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸 (167a)

【0634】 將2,4,5-三氯嘧啶（81.5 g，450 mmol）和4-二羥硼基苯甲酸（50 g，300 mmol）溶解在1,4-二噁烷和H_2O的混合物（1350 mL，V: V= 2: 1）中，然後順序添加Na_2CO_3（63.6 g，600 mmol）和$Pd(PPh_3)_4$（17.3 g，15 mmol）。將所述混合物在N_2氣氛下在80

℃攪拌18 hrs。在冷卻至RT後，將混合物用水（1 L）稀釋並用EtOAc/MeOH（2 L）萃取。將分離的水性層用HCl水溶液（2 N）調整到pH = 4~5。將所述混合物用EtOAc/MeOH（1.1 L*2, V: V = 1: 1）萃取。將合併的有機層用鹽水（500 mL）洗滌，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹。將得到的固體懸浮在MeOH（1 L）中並在RT攪拌18 hrs。將國體過濾並乾燥，得到作為黃色固體的所需化合物（38.5 g，48%的產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H)。

步驟2. 4-(5-氯-2-((1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (167b)

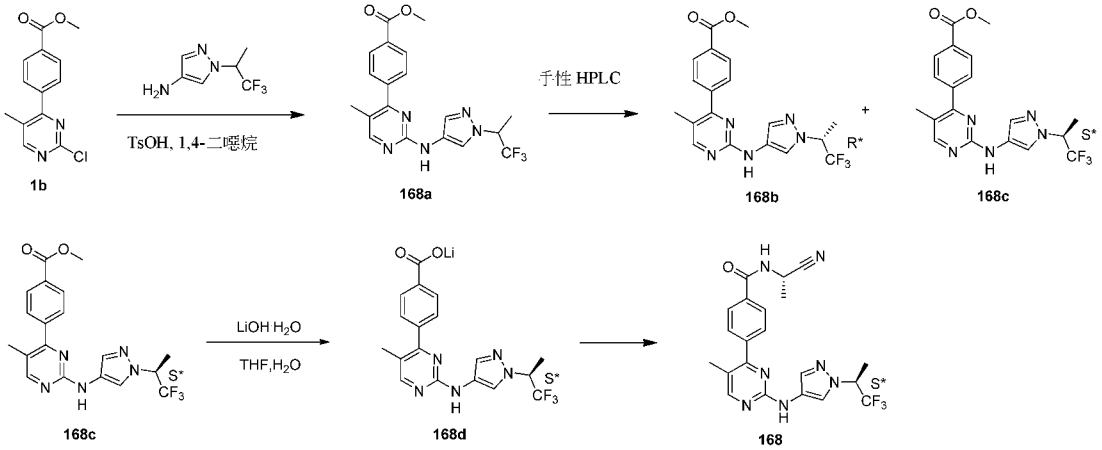
【0635】 將化合物167a（500 mg，1.87 mmol）和2-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)乙醇（478 mg，3.73 mmol）溶解在1,4-二噁烷和NMP的混合物（10 mL，V: V=1:1）中，然後添加濃H_2SO_4（1滴）。將得到的混合物在120℃攪拌過夜。將所述混合物用鹽水（50 mL）稀釋，並用EtOAc和MeOH的混合物（50 mL*3，V: V= 10: 1）萃取。將合併的有機層濃縮至幹。將殘留物通過FCC進行純化（洗脫劑：DCM: MeOH = 5: 1），提供作為黃色固體的所需產物（120 mg，18%的產率）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 - 7.94 (m, 3H),

7.53 (s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.08 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H)。

步驟3. (S)-4-(5-氯-2-((1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺 (167)

【0636】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用167b(60 mg，0.17 mmol)和(S)-2-氨基丁腈(21 mg，0.25 mmol)作為起始原料，以23%的產率合成化合物167 (16.5 mg)。LC-MS (方法1)：t_R = 5.87 min，m/z $(M+H)^+$ = 426.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 9.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 - 7.89 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 4.92 - 4.90 (m, 1H), 4.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.09 - 4.07 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 2H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

實施例168



步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (168a)

【0637】 利用與實施例69相似的製備程式，使用1b（1.3 g，7.26 mmol）和1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-胺（1.2 g，4.58 mmol）作為起始原料，以31%的產率合成化合物168a（600 mg）。^{1}HNMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 9.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 5.40 - 5.33 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

步驟2. (R*)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯異構體1（168b）和(S*)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯異構體2（168c）

【0638】 將化合物168a（600 mg）通過手性HPLC進行分離（方法，柱：CHIRALPAK IB，細微性5 um，4.6 mmm *250 mmL；Hex:EtOH = 70:30，30 mL/min，254 nm），得到兩種任意指派的異構體168b（257 mg，產率43%，t_R = 7.19 min）和168c（250 mg，產率42%，t_R = 5.79 min）。

步驟3. (S*)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸鋰（168d）

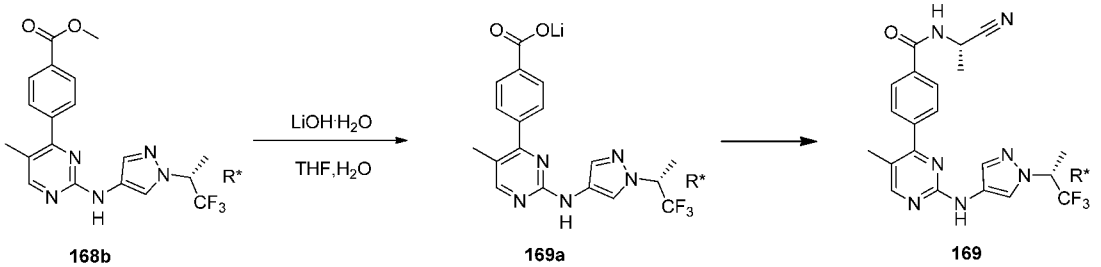
【0639】 將168c（250 mg，0.62 mmol）和LiOH.H_2O（52 mg，1.23 mmol）在THF（8 mL）和H_2O（2 mL）中的混合物在RT攪拌4 hrs。將所述混合物濃縮，得到作

為黃色固體的所需化合物(245 mg，產率100%)。LC-MS(方法1)：t_R= 1.00 min，m/z (M-Li+OH+H)$^+$= 392.1。

步驟4. N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-((S*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (168)

【0640】 利用與實施例1相似的製備程式，使用168d(98 mg，0.24 mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽(76 mg，0.31 mmol)作為起始原料，以40%的產率合成化合物168(43 mg)。LC-MS(方法1)：t_R= 3.60 min，m/z (M+H)$^+$= 444.2。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 5.38 - 5.34 (m, 1H), 5.04 - 5.01 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

實施例169



168b 169a 169

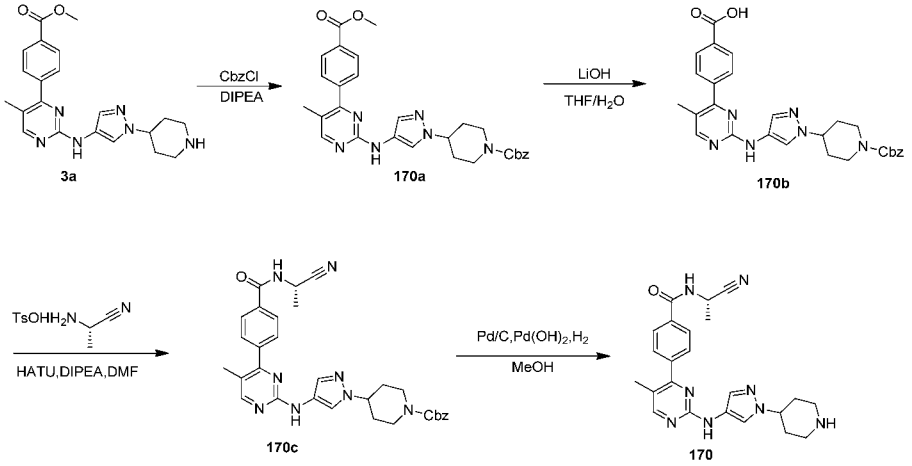
步驟1. (R*)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸鋰 (169a)

【0641】 利用與實施例168相似的製備程式，使用168b（230 mg，0.57 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物169a（225 mg）。LC-MS（方法3）：t_R= 1.21 min，m/z $(M-Li+OH+H)^+$= 392.4。

步驟2. N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-((R*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺（169）

【0642】 利用與實施例1相似的製備程式，使用169a（117 mg，0.29 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（93 mg，0.38 mmol）作為起始原料，以34%的產率合成化合物169（43 mg）。LC-MS（方法1）：t_R= 3.60 min，m/z $(M+H)^+$= 444.2。^{1}HNMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 9.53 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 5.38 - 5.34 (m, 1H), 5.04 - 5.01 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

實施例170



步驟1. 4-(4-((4-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸苯甲酯(170a)

【0643】 將化合物3a(600 mg,1.53 mmol)和DIPEA(987 mg,7.65 mmol)溶解在DCM(10 mL)中。在0℃下添加CbzCl(340 mg,1.99 mmol)。在RT攪拌1小時後,將所述反應混合物用水(60 mL)稀釋並用EAOAc(50 mL*2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL*3)洗滌,在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹,得到作為黃色固體的所需化合物(807 mg)。LC-MS(方法3):t_R = 1.72 min,m/z $(M+H)^+$ = 527.2。

步驟2. 4-(2-((1-(1-((苯甲氧基)羰基)呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(170b)

【0644】 將化合物170a(800 mg,1.52 mmol)和$LiOH·H_2O$(319 mg,7.60 mmol)溶解在THF和H_2O的化合物(9.5 mL,V: V =16: 3)中。將得到的混合物在40℃攪拌18 hrs。在冷卻至RT後,將反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc(50 mL)淬滅。將分離的水性層用HCl(1N)調整到pH = 2~3。通過過濾收集形成的固體並乾燥,得到作為黃色固體的所需化合物(600 mg,77%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.24 min,m/z $(M+H)^+$ = 513.2。

步驟3.（*S*）-4-(4-((4-(4-(((1-氰基乙基）氨甲醯基）苯基）-5-甲基嘧啶-2-基）氨基）-1*H*-吡唑-1-基）呱啶-1-甲酸苯甲酯（170c）

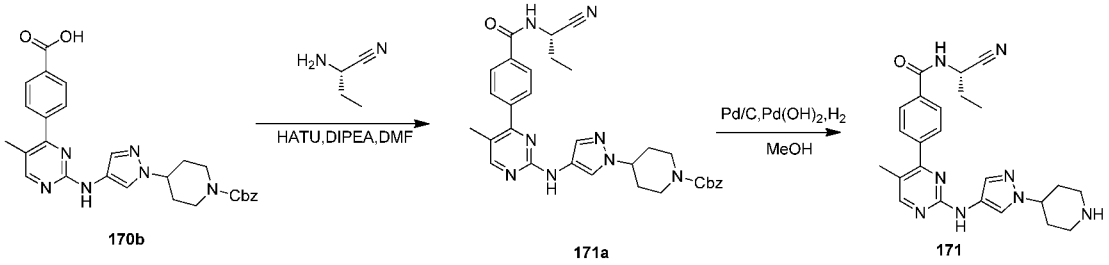
【0645】 將化合物170b（200 mg，0.390 mmol）、(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（104 mg，0.430 mmol）、HATU（741 mg，1.95 mmol）和DIPEA（252 mg，1.95 mmol）溶解在DMF（4 mL）中。將所述混合物在RT攪拌1小時。將反應混合物用水（40 mL）稀釋並用EtOAc（35 mL*2）萃取。將合併的有機層用鹽水（50 mL*2）洗滌，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮以提供殘留物，將其通過反相層析進行純化（5至95%的CH_3CN水溶液），得到作為黃色固體的標題化合物（170 mg，78%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 2.25 min，m/z $(M+H)^+$ = 565.0。

步驟4.（*S*）-*N*-(1-氰基乙基）-4-(5-甲基-2-((1-(呱啶-4-基）-1*H*-吡唑-4-基）氨基）嘧啶-4-基）苯甲醯胺（170）

【0646】 將化合物170c（170 mg，0.300 mmol）、Pd/C（60 mg，10%碳載鈀，用55%水潤濕）和$Pd(OH)_2/C$（60 mg，20% wt，用約50%水潤濕）懸浮在MeOH（5 mL）中。將得到的混合物在H_2（1 atm）下在40℃攪拌18 hrs。將所述反應混合物冷卻至RT並過濾。將濾液濃縮以得到殘留物，將其通過製備型HPLC（方法A）進行純化，得到作為黃色固體的所需化合物（35 mg，27%的產

率）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.23 min，m/z (M+H)$^+$ = 431.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 9.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.02 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.92 - 1.88 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.6 Hz, 3H)。

實施例171



170b　　171a　　171

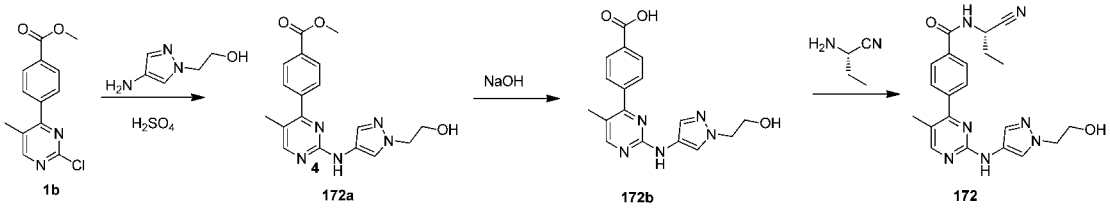
步驟1.（*S*）-4-(4-((4-(4-((1-氰基丙基)氨甲醯基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸苯甲酯（171a）

【0647】　利用與實施例170的第三步相似的製備程式，使用170b（300 mg，0.59 mmol）和(S)-2-氨基丁腈（98 mg，1.17 mmol）作為起始原料，以15%的產率合成化合物171a（50 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.64 min，m/z (M+H)$^+$ = 579.3。

步驟2. (*S*)-*N*-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺(171)

【0648】 利用與實施例170的第四步相似的製備程式，使用171a（170 mg，0.30 mmol）作為起始原料，以10%的產率合成化合物171（3.5 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.90 min，m/z $(M+H)^+$ = 445.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 4.92 - 4.90 (m, 1H), 4.14 - 4.11 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 4H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例172



步驟1. 4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (172a)

【0649】 利用與實施例167的第二步相似的製備程式，使用1b（500 mg，3.09 mmol）和2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙醇（589 mg，4.64 mmol）作為起始原料，以

100%的產率合成化合物172a（1.2 g，粗品）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.41 min，m/z $(M+H)^+$ = 354.2。

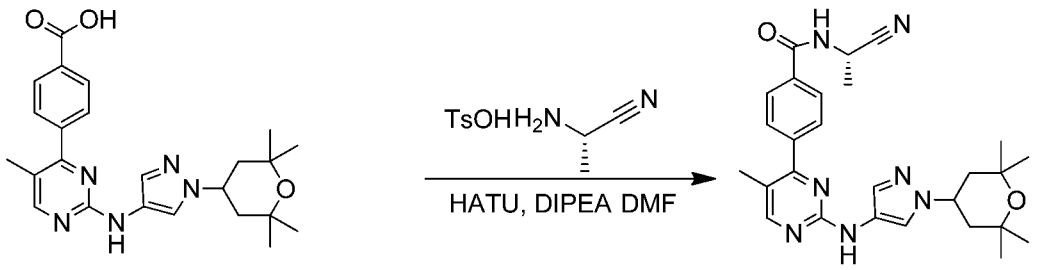
步驟2. 4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (172b)

【0650】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式，使用172a（1.2 g，3.09 mmol）作為起始原料，以38%的產率合成化合物172b（380 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.61 min，m/z $(M+H)^+$ = 340.2。

步驟3. (S)-*N*-(1-氰基丙基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (172)

【0651】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用172b（80 mg，0.24 mmol）和(S)-2-氨基丁腈（30 mg，0.35 mmol）作為起始原料，以21%的產率合成化合物172（20 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.20 min，m/z $(M+H)^+$ = 406.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 2H), 4.01 - 3.98 (m, 2H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例173

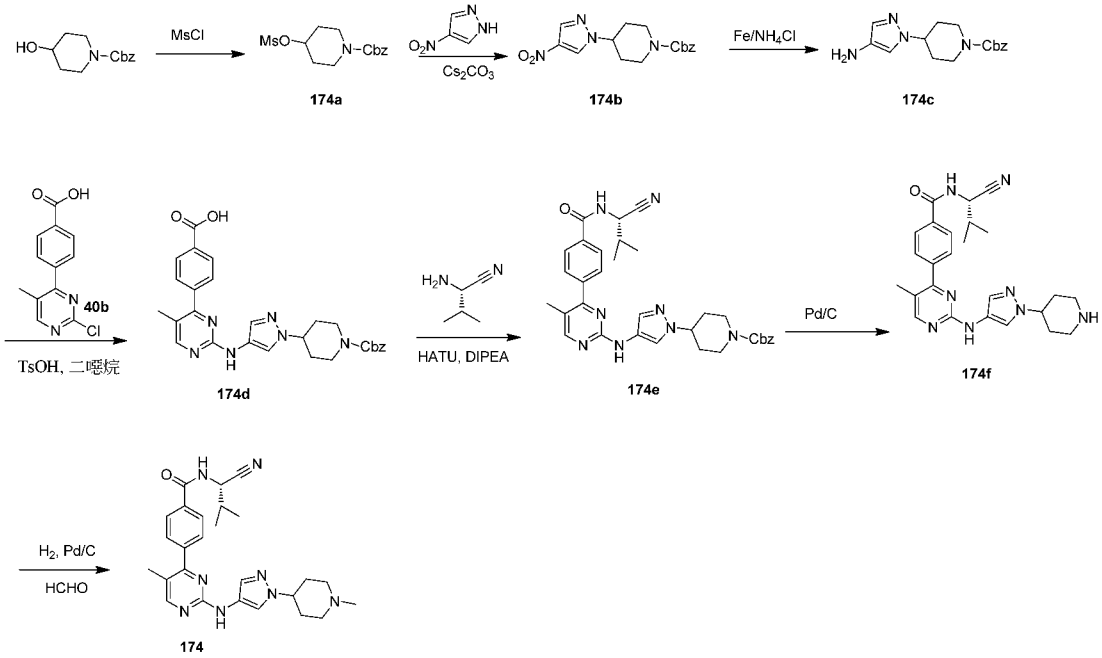


113e 173

(*S*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (173)

【0652】 將化合物113e(70 mg，0.16 mmol)、(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽(43 mg，0.18 mmol)、HATU(91 mg，0.24 mmol)和DIEA(62 mg，0.48 mmol)在DMF(1 mL)中混合。將所述反應在RT攪拌2 hrs。將混合物用EtOAc(30 mL)稀釋並用水(10 mL*3)洗滌。將分離的有機層濃縮至幹，並將殘留物通過製備型HPLC進行純化(方法A)，得到作為黃色固體的標題產物(9.3 mg，12%的產率)。LC-MS(方法1)：t_R = 3.30 min，m/z $(M+H)^+$ = 488.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 5.04 - 5.01 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.66 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.31 (s, 6H)。

實施例174



步驟1. 4-((甲基磺醯基)氧基)呱啶-1-甲酸苯甲酯(174a)

【0653】 利用與實施例147的第二步相似的製備程式，使用4-羥基呱啶-1-甲酸苯甲酯（10.0 g，42.50 mmol）和MsCl（5.4 g，47.16 mmol）作為起始原料，以99%的產率合成化合物174a(13.20 g)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.30 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.97 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H)。

步驟2. 4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸苯甲酯(174b)

【0654】 利用與實施例147的第三步相似的製備程式，使用174a（13.5 g，43.13 mmol）和4-硝基-1*H*-吡唑（4.14 g，36.64 mmol）作為起始原料，以58%的產率

合成化合物174b（7.11 g）。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 8.15（s, 1H）, 8.08（s, 1H）, 7.40 - 7.32（m, 5H）, 5.15（s, 2H）, 4.35 - 4.28（m, 3H）, 2.99 - 2.88（m, 2H）, 2.20 - 2.17（m, 2H）, 1.95 - 1.92（m, 2H）。

步驟3. 4-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸苯甲酯(174c)

【0655】 利用與實施例89的第二步相似的製備程式，使用174b（7.11 g，21.55 mmol）作為起始原料，以98%的產率合成化合物174c（6.4 g）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.20 min，m/z $(M+H)^+$ = 301.2。

步驟4. 4-(2-((1-(1-((苯甲氧基)羰基)呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(174d)

【0656】 利用與實施例64的第六步相似的製備程式，使用174c(2.35 g，7.83 mmol)和40b(1.5 g，6.02 mmol)作為起始原料，以71.4%的產率合成化合物174d（2.2 g）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.23 min，m/z $(M-H)^-$ = 511.1。

步驟5. (S)-4-(4-((4-(4-((1-氰基-2-甲基丙基)氨甲醯基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸苯甲酯 (174e)

【0657】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用174d（100 mg，0.20 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲

基苯磺酸鹽（106 mg，0.39 mmol）作為起始原料，以86%的產率合成化合物174e（100 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.64 min，m/z $(M+H)^+$ = 593.2。

步驟6. (S)-*N*-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (174f)

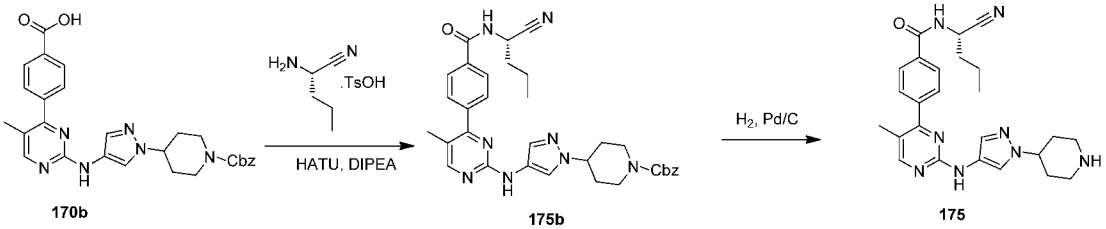
【0658】 利用與實施例170的最後一步相似的製備程式，使用174e（100 mg，0.17 mmol）作為起始原料，以68%的產率合成化合物174f（50 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.13 min，m/z $(M+H)^+$ = 459.3。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.93 (br s, 2H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.22 - 4.18 (s, 1H), 3.24 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 2.15 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.92 - 1.88 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟7. (S)-N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (174)

【0659】 將化合物174f（50 mg，0.11 mmol）、37%甲醛水溶液（1滴）和Pd/C（50 mg，10%碳載鈀，用55%水潤濕）懸浮在MeOH（3 mL）中。將所述反應在H_2（50

psi）氣氛下在40℃攪拌4 hrs。在冷卻至RT後，將所述混合物過濾並將濾液濃縮至幹。將殘留物通過製備型HPLC（方法A）進行純化，得到作為黃色固體的標題化合物（7.8 mg，15%產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.07 min，m/z (M+H)$^+$ = 473.3；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.07 - 5.04 (m, 1H),4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.23 - 2.09 (m, 4H), 2.06 - 2.03 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

實施例175



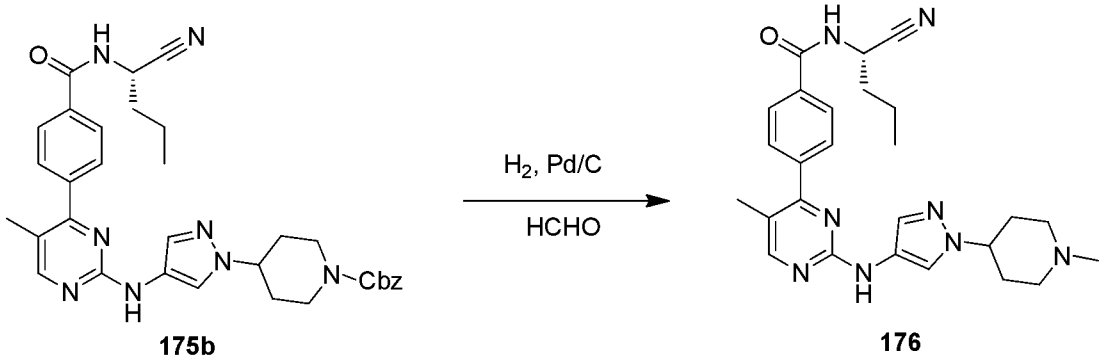
步驟1. (S)-4-(4-((4-(4-((1-氰基丁基)氨甲醯基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸苯甲酯（175b）

【0660】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用170b（150 mg，0.29 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（95 mg，0.35 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物175b（173 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.67 min，m/z (M+H)$^+$ = 593.3。

步驟2. (S)-*N*-(1-氰基丁基)-4-(5-甲基-2-((1-(吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺(175)

【0661】 利用與實施例4的第二步相似的製備程式，使用175b（170 mg，0.29 mmol）作為起始原料，以2%的產率合成化合物175（3 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.98 min，m/z $(M+H)^+$ = 459.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.02 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 4H), 1.50 - 1.45 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例176

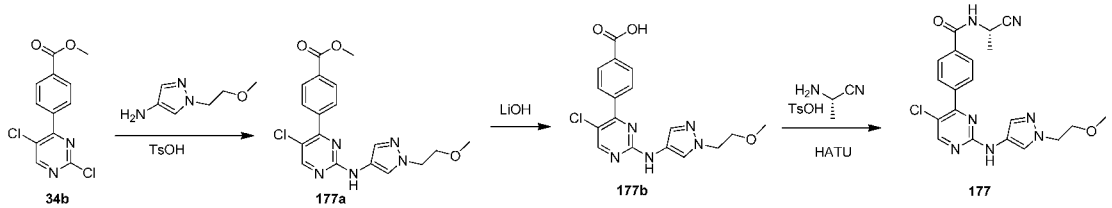


175b 176

(*S*)-*N*-(1-氰基丁基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺(176)

【0662】 利用與實施例174的最後一步相似的製備程式，使用175b（170 mg，0.29 mmol）和37%甲醛水溶液（1滴）作為起始原料，以8%的產率合成化合物176（10 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.17 min，m/z (M+H)$^+$ = 473.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.99 - 4.94 (m, 1H), 4.05 - 4.11 (m, 1H), 2.62 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.86 (m, 6H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例177



步驟1. 4-(5-氯-2-((1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯（177a）

【0663】 利用與實施例69的第四步相似的製備程式，使用34b（534 mg，1.89 mmol）和1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-胺（400 mg，2.84 mmol）作為起始原料，以42%的產率合成化合物177a（305 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H),

7.88 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.20 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H)。

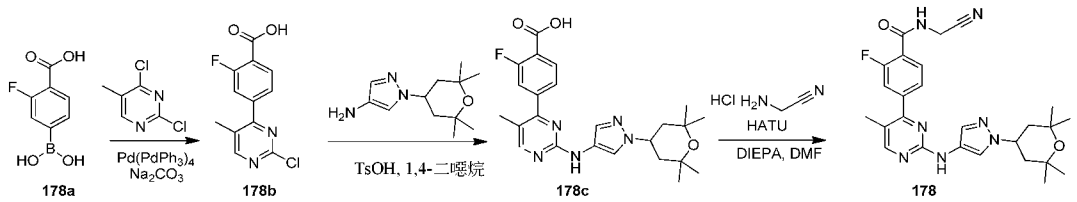
步驟2. 4-(5-氯-2-((1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (177b)

【0664】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用177a（154 mg，0.30 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物177b（149 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.42 min，m/z (M+H)$^+$ = 373.9；

步驟3. (*S*)-4-(5-氯-2-((1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (177)

【0665】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用177b（160 mg，0.43 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（208 mg，0.86 mmol）作為起始原料，以2%的產率合成化合物177（4 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.36 min，m/z (M+H)$^+$ = 426.1；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 5H), 7.51 (s, 1H), 5.00 - 4.96 (m, 1H), 4.14 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H)。

實施例178



步驟1. 4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸(178b)

【0666】 利用與實施例35相似的製備程式，使用4-二羥硼基-2-氟苯甲酸（1.0 g，5.43 mmol）和2,4-二氯-5-甲基嘧啶（1.3 g，8.07 mmol）作為起始原料，以83%的產率合成化合物178b（1.2 g）。^{1}HNMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 8.76（s, 1H), 7.91（t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.54（m, 2H), 2.35（s, 3H)。

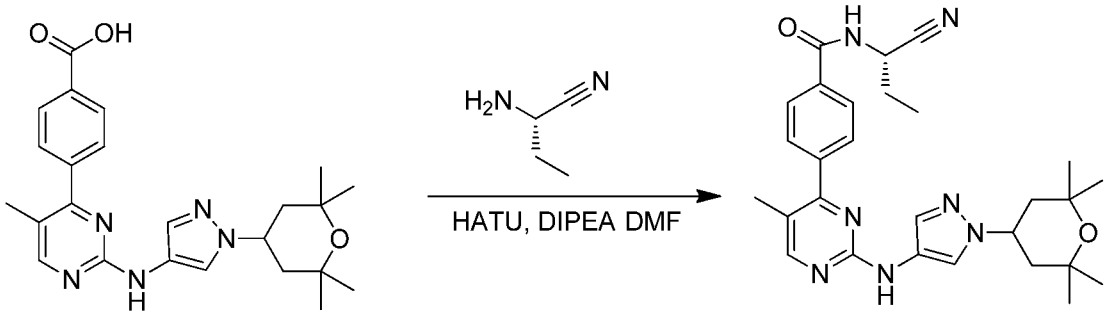
步驟2. 2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸（178c)

【0667】 利用實施例69與相似的製備程式使用178b((1.2 g，4.51 mmol）和1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺（76 mg，3.40 mmol）作為起始原料，以58%的產率合成化合物178c（900 mg）。^{1}HNMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 13.45（s, 1H), 9.46（s, 1H), 8.40（s, 1H), 8.00 - 7.97（m, 2H), 7.63- 7.61（m, 2H), 7.53（s, 1H), 4.70 - 4.67（m, 1H), 2.21（s, 3H), 1.95 - 1.92（m, 2H), 1.68 - 1.62（m, 2H), 1.31（s, 6H), 1.17（s, 6H)。

步驟3. *N*-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (178)

【0668】 利用與實施例1相似的製備程式，使用178c(450 mg，0.99 mmol)和2-氨基乙腈鹽酸鹽(117 mg，1.26 mmol)作為起始原料，以55%的產率合成化合物178(269.1 mg)。LC-MS(方法1)：t_R= 3.75 min，m/z $(M+H)^+$= 492.3。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 9.10 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.95 - 1.91 (m, 2H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (s, 6H)。

實施例179

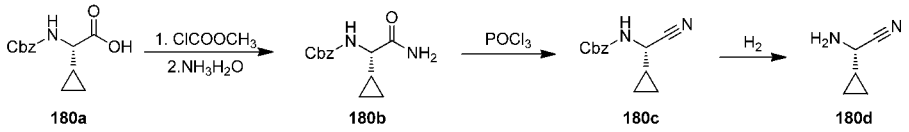


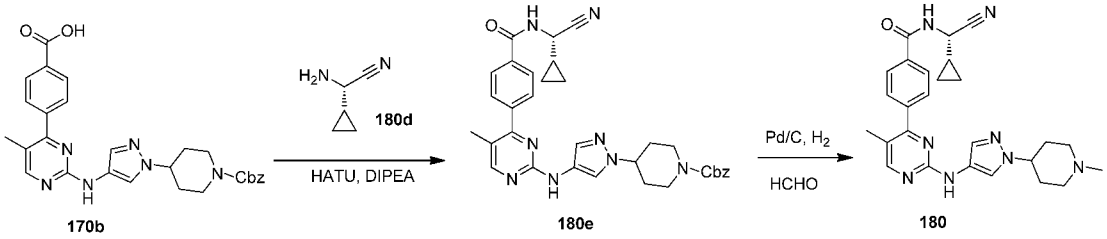
113e 179

(*S*)-*N*-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (179)

【0669】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用113e（70 mg，0.16 mmol）和(S)-2-氨基丁腈（20 mg，0.24 mmol)作為起始原料，以11%的產率合成化合物179（8.9 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 8.86 min，m/z (M+H)$^+$ = 502.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.73 - 4.67 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.95 - 1.89 (m, 4H), 1.65 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

實施例180





步驟1. (*S*)-(2-氨基-1-環丙基-2-氧代乙基)氨基甲酸苯甲酯 (180b)

【0670】 利用與實施例187的第一步相似的製備程式，使用(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-環丙基乙酸180a（1.4 g，5.62 mmol）作為起始原料，以83%的產率合成化合物180b（1.16 g）。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 7.39 - 7.30 (m, 7H), 6.98 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.02 - 0.99 (m, 1H), 0.47 - 0.39 (m, 3H), 0.22 - 0.27 (m, 1H)。

步驟2. (*S*)-(氰基(環丙基)甲基)氨基甲酸苯甲酯 (180c)

【0671】 利用與實施例187的第二步相似的製備程式，使用180b (1.16 g，4.68 mmol) 作為起始原料，以72%的產率合成化合物180c (0.78 g)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.32 (m, 5H), 5.20 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.44 (br.s, 1H), 1.28 - 1.22 (m, 1H), 0.72 - 0.67 (m, 2H), 0.57 - 0.52 (m, 2H)。

步驟3. (S)-2-氨基-2-環丙基乙腈 (180d)

【0672】 利用與實施例187的第三步相似的製備程式，使用180c (0.78 g，3.39 mmol) 作為起始原料，以91%的產率合成化合物180d (0.30 g)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.56 - 3.54 (m, 1H), 1.23 - 1.21 (m, 1H), 0.68 - 0.66 (m, 2H), 0.49 - 0.48 (m, 2H)。

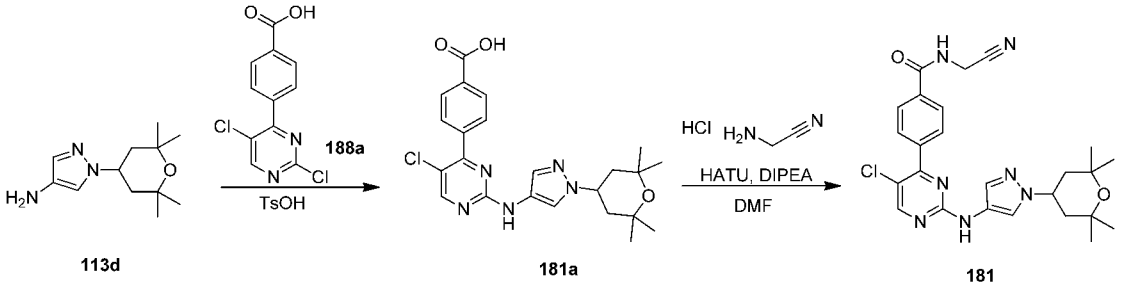
步驟4. (*S*)-4-(4-((4-(4-((氰基(環丙基)甲基)氨甲醯基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸苯甲酯 (180e)

【0673】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用191b (150 mg，0.29 mmol) 和(S)-2-氨基-2-環丙基乙腈 (43 mg，0.44 mmol) 作為起始原料，以100%的產率合成化合物180e (170 mg)。LC-MS (方法3)：t_R = 1.37 min，m/z $(M+H)^+$ = 591.4。

步驟5. (*S*)-*N*-(氰基(環丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (180)

【0674】 利用與實施例176的最後一步相似的製備程式，使用180e (170 mg，0.29 mmol)和甲醛 (44 mg，1.45 mmol)作為起始原料，以8%的產率合成化合物180 (11.9 mg)。LC-MS (方法1)：t_R = 3.07 min，m/z $(M+H)^+$ = 471.2。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.52 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.19 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 4H), 1.53 - 1.49 (m, 1H), 0.70 - 0.60 (m, 3H), 0.46 - 0.43 (m, 1H)。

實施例181



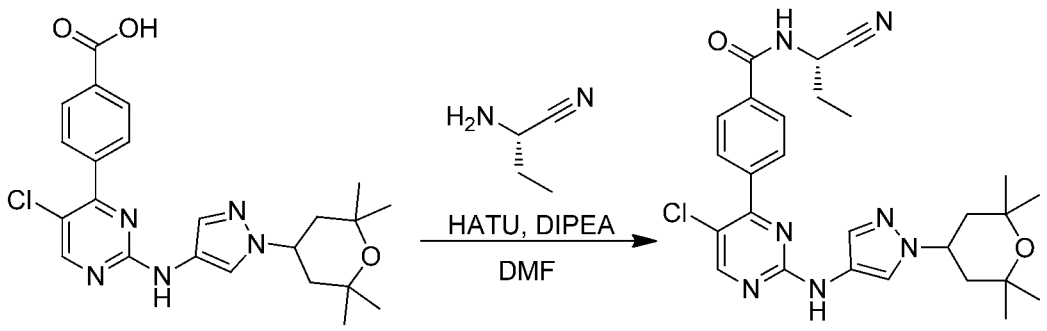
步驟1. 4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (181a)

【0675】 將113d（300 mg，1.3 mmol）、4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸（349 mg，1.3 mmol）和TsOH（22 mg，0.13 mmol）在1,4-二噁烷（5 mL）中的混合物在120℃攪拌過夜。將所述混合物冷卻至RT並濃縮。將殘留物通過反相層析進行純化（水中5至95%的ACN），提供作為黃色固體的標題產物（200 mg，34%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.16 min，m/z $(M+H)^+$ = 456.1。

步驟2. 4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(氰基甲基)苯甲醯胺（181）

【0676】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用181a（60 mg，0.13 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（36 mg，0.39 mmol）作為起始原料，以16%的產率合成化合物181（10 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 8.80 min，m/z $(M+H)^+$ = 494.2。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 8.46（s, 1H), 7.97（d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90（d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.86（s, 1H), 7.57（s, 1H), 6.95（s, 1H), 6.56 - 6.54（m, 1H), 4.66 - 4.59（m, 1H), 4.44（d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.08（dd, *J* = 2.8 Hz, 12.4 Hz, 2H), 1.78（t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.37（s, 6H), 1.29（s, 6H)。

實施例182

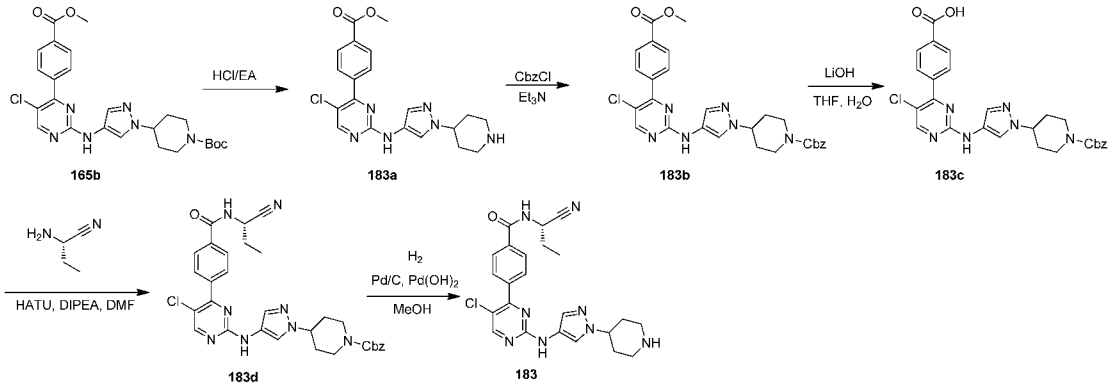


181a　　182

(*S*)-4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基丙基)苯甲醯胺 (182)

【0677】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用181a(70 mg，0.15 mmol)和(S)-2-氨基丁腈(18 mg，0.22 mmol)作為起始原料，以38%的產率合成化合物182(30 mg)。LC-MS(方法1)：t_R = 4.06 min，m/z $(M+H)^+$ = 522.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (s, 3H), 7.57 (s, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 4H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例183



165b　183a　183b　183c

183d　183

步驟1. 4-(5-氯-2-((1-(呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (183a)

【0678】 將化合物165b (300 mg，0.58 mmol) 溶解在EtOAc中的HCl(g) (4 mL，1N) 和EtOAc (2 mL) 的混合物中，並在30℃攪拌1小時。將所述反應混合物濃縮並通過製備型HPLC進行純化，提供作為白色固體的標題產物 (241 mg，100%的產率)。LC-MS (方法3)：t_R = 1.73 min，m/z $(M+H)^+$ = 413.1。

步驟2. 4-(4-((5-氯-4-(4-(甲氧基羰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸苯甲酯 (183b)

【0679】 向183a (241 mg，0.58 mmol) 和DIPEA (150 mg，1.16 mmol) 在DCM (5 mL) 中的混合物添加CbzCl (129 mg，0.75 mmol)。將所述混合物在RT攪拌4小時。然後將所述反應混合物用H_2O (10 mL) 稀釋並用DCM (10 mL*2) 萃取。將分離的有機層濃縮，並將殘留物通過快速層析進行純化 (PE: EtOAc = 3: 1)，提供作為黃色油狀物的標題產物 (320 mg，100%的產率)。LC-MS (方法3)：t_R = 1.73 min，m/z $(M+H)^+$ = 547.1。

步驟3. 4-(2-((1-(1-((苯甲氧基)羰基)呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)苯甲酸 (183c)

【0680】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用183b (320 mg，0.58 mmol) 和$LiOH \cdot H_2O$ (98 mg，2.34 mmol) 作為起始原料，以97%的產率合成化合物

183c（300 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.32 min，m/z $(M+H)^+$ = 533.1。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 9.88（s，1H），8.59（s，1H），8.09（d，J = 10.8 Hz，2H），7.94 - 7.83（m，3H），7.59（s，1H），7.41 - 7.33（m，5H），5.12（s，2H），4.41 - 4.34（m，1H），4.14 - 4.04（m，2H），3.11 - 2.94（m，2H），2.03 - 2.00（m，2H），1.87 - 1.75（m，2H）。

步驟4. (*S*)-4-(4-((5-氯-4-(4-((1-氰基丙基)氨甲醯基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸苯甲酯（183d）

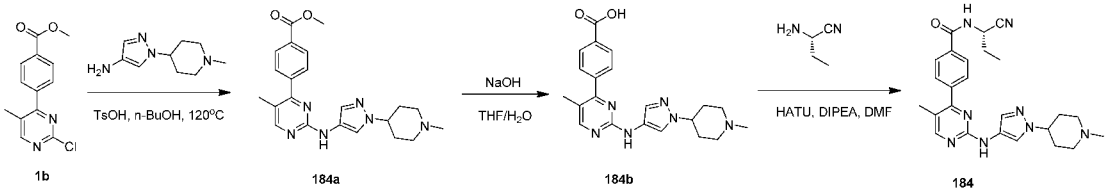
【0681】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用183c（150 mg，0.28 mmol）和(S)-2-氨基丁腈（47 mg，0.56 mmol）作為起始原料，以59%的產率合成化合物183d（100 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.70 min，m/z $(M+H)^+$ = 599.2。

步驟5. (*S*)-4-(5-氯-2-((1-(呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基丙基)苯甲醯胺（183）

【0682】 將化合物183d（100 mg，0.17 mmol）、Pd/C（30 mg，10%碳載鈀，用55%水潤濕）和$Pd(OH)_2$（30 mg，20% wt）溶解在MeOH（4 mL）中。將上述反應混合物在H_2（50 psi）下在40℃攪拌4小時。將混合物過濾並將濾液濃縮。將殘留物通過製備型HPLC（方法A）進行純化，提供作為黃色固體的標題產物（35 mg，44%的產率）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.28 min，m/z $(M+H)^+$

= 465.3。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 5H), 7.52 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.74 (br s, 1H), 5.12 - 5.07 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 2.15 - 2.13 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.19 (t, *J* =7.2 Hz, 3H)。

實施例184



1b　184a　184b　184

步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (184a)

【0683】 將化合物1b (1.0 g，3.81 mmol)、1-(1-甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺 (824 mg，4.58 mmol)和TsOH (66 mg，0.38 mmol)溶解在n-BuOH (10 mL)中。將得到的反應混合物在120℃攪拌過夜。將所述混合物濃縮至幹以提供殘留物，將其通過FCC進一步純化 (洗脫劑：DCM: MeOH從100: 1至10:1)，提供作為棕色油狀物的粗品所需產物 (700 mg，45%的產率)。LC-MS (方法3)：t_R = 1.46 min，m/z $(M+H)^+$ = 407.2。

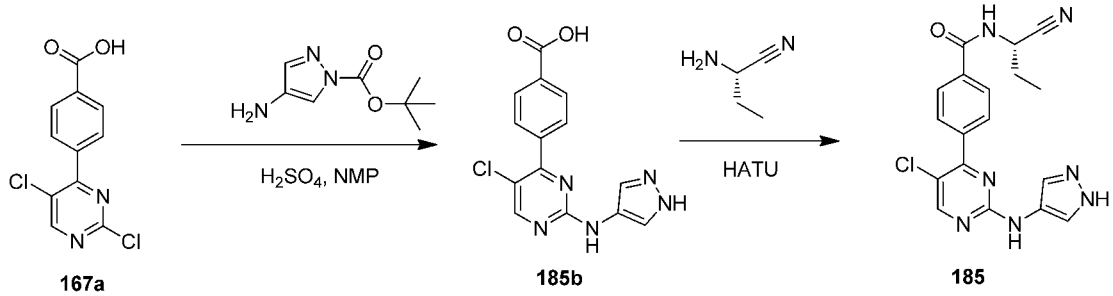
步驟2. 4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (184b)

【0684】 利用與實施例1的第三步相似的製備程式，使用184a（650 mg，1.60 mmol）作為起始原料，以40%的產率合成化合物184b（253 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.97 min，m/z $(M+H)^+$ = 393.2。

步驟3. (*S*)-*N*-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺（184）

【0685】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用184b（253 mg，0.645 mmol）和(S)-2-氨基丁腈（82 mg，0.968 mmol）作為起始原料，以48%的產率合成化合物184（141.5 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.95 min，m/z $(M+H)^+$ = 459.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 6H), 1.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

實施例185



167a　185b　185

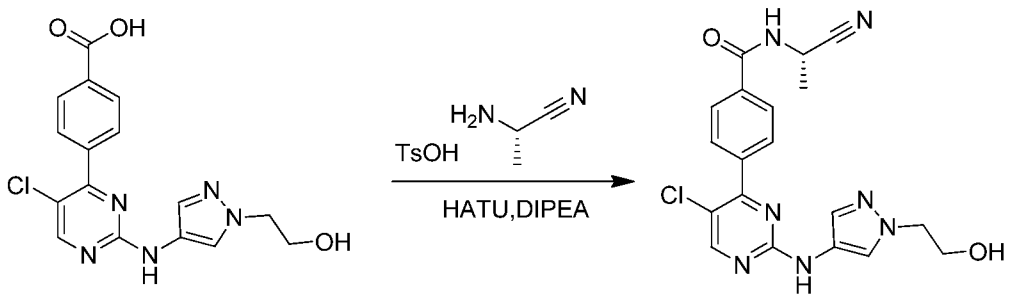
步驟1. 4-(2-((1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)苯甲酸 (185b)

【0686】 利用與實施例167的第二步相似的製備程式，使用167a（500 mg，1.86 mmol）和4-氨基-1*H*-吡唑-1-甲酸叔丁酯（340 mg，1.86 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物185b((3.6 g，粗品)。LC-MS（方法3）：t_R = 0.94 min，m/z $(M-H)^+$ = 314.1。

步驟2. (S)-4-(2-((1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺 (185)

【0687】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用185b(80 mg，0.25 mmol)和(*S*)-2-氨基丁腈(43 mg，0.50 mmol)作為起始原料，以7%的產率合成化合物185（7.3 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 10.05 min，m/z $(M+H)^+$ = 382.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 44.91 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例186

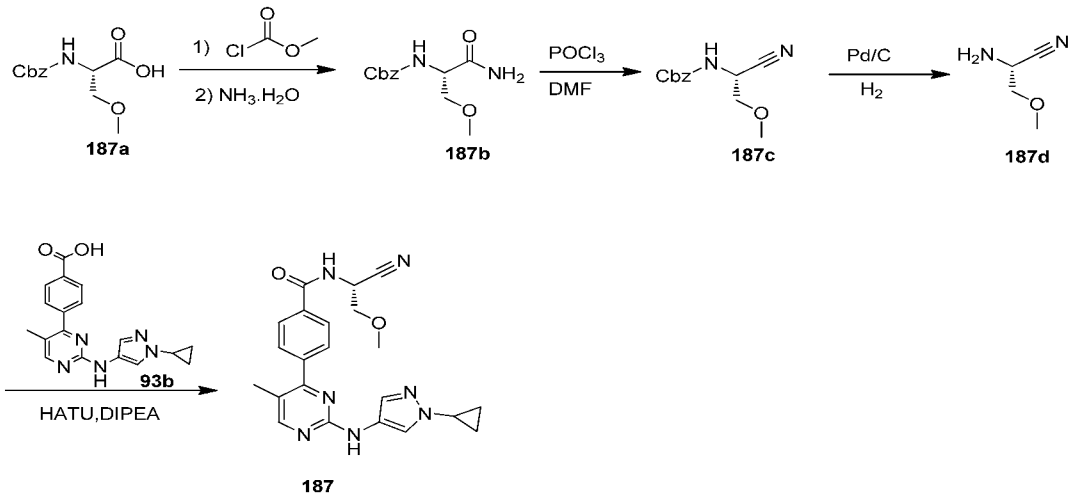


167b　　186

(*S*)-4-(5-氯-2-((1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (186)

【0688】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用167b（60 mg，0.17 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（63 mg，0.26 mmol）作為起始原料，以23%的產率合成化合物186（16.4 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.46 min，m/z $(M+H)^+$ = 412.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.93 - 7.89 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例187



步驟1.（*S*）-（1-氨基-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基）氨基甲酸苯甲酯（187b）

【0689】 將化合物187a（400 mg，1.58 mmol）和N-甲基嗎啉（6.40 g，63.2 mmol）溶解在THF（10 mL）中，然後逐滴添加氯甲酸甲酯（558 mg，5.53 mmol）。將反應在RT攪拌3 hrs。過濾掉形成的固體。將濾液冷卻至-20℃。然後在-20℃下向所述濾液添加氫氧化銨（28% NH_3在H_2O中）。在該溫度下攪拌2 hrs後，將反應混合物濃縮以提供殘留物，將其用5 mL EtOAc研磨並攪拌20分鐘。過濾出固體並乾燥，得到作為白色固體的標題化合物（208 mg，52%的產率）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 7.40 - 7.29（m，7H），7.12（s，1H），5.02（s，2H），4.18 - 4.13（m，1H），3.51 - 3.43（m，2H），3.21（s，3H）。

步驟2.（*R*）-（1-氰基-2-甲氧基乙基）氨基甲酸苯甲酯（187c）

【0690】 在0℃下向化合物187b（200 mg，0.790 mmol）在DMF（4 mL）中的溶液逐滴添加$POCl_3$（1 mL）1小

時。將所述反應混合物攪拌2小時，然後用溫水（100 mL）淬滅。將所述反應溶液用EtOAc（50 mL*2）萃取。將合併的有機層用鹽水（100 mL*4）洗滌，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹，得到作為黃色固體的所需化合物（165 mg，89%的產率）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 8.27（d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.30（m, 5H), 5.08（s, 2H), 4.81 - 4.76（m, 1H), 3.57（d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.31（s, 3H)。

步驟3. (R)-2-氨基-3-甲氧基丙腈 (187d)

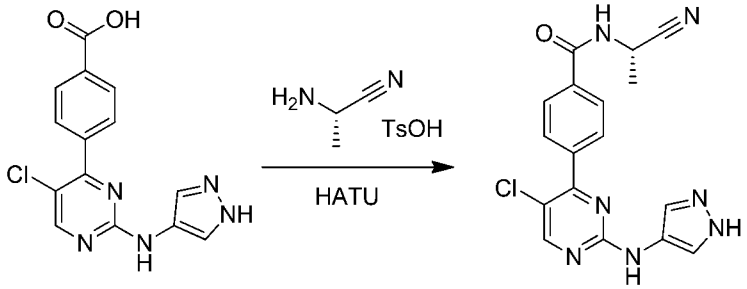
【0691】 將化合物187c（165 mg，0.700 mmol）、Pd/C（25 mg，10%碳載鈀，用55%水潤濕）和$Pd(OH)_2$（25 mg，20% wt，用約50%水潤濕）懸浮在EtOAc（4 mL）中。將得到的混合物在H_2（50 psi）下在40℃攪拌7小時，然後冷卻至RT。將所述反應混合物通過矽藻土墊過濾。將濾液濃縮至幹，得到作為黃色油狀物的所需化合物（65 mg，93%的產率）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 3.89（t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.45 - 3.38（m, 2H), 3.31（s, 3H), 2.30（s, 2H)。

步驟4. (*R*)-*N*-(1-氰基-2-甲氧基乙基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (187)

【0692】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用93b（40 mg，0.12 mmol）和187d（14 mg，0.14 mmol）作為起始原料，以11%的產率合成化合物187（2.3 mg）。

LC-MS（方法1）：t_R = 3.14 min，m/z $(M+H)^+$ = 418.2。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57(s, 1H), 5.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.07 - 1.01 (m, 4H)。

實施例188

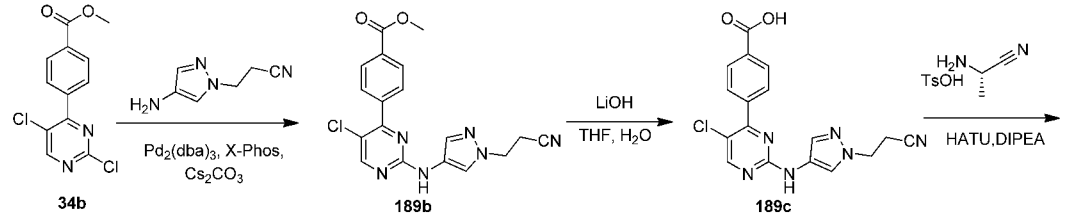


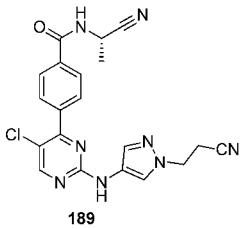
185b　　188

步驟1.（S）-4-(2-((1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺（188）

【0693】　利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用185b（65 mg，0.21 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（102 mg，0.42 mmol）作為起始原料，以11%的產率合成化合物188（8.7 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.56 min，m/z $(M+H)^+$ = 368.0。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.57 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.99 - 7.93 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

實施例189





步驟1. 4-(5-氯-2-((1-(2-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (189b)

【0694】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)丙腈(360 mg，2.65 mmol)和3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)丙腈(500 mg，1.77 mmol)作為起始原料，以44%的產率合成化合物189b(300 mg)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.53 min，m/z $(M+H)^+$ = 383.1。

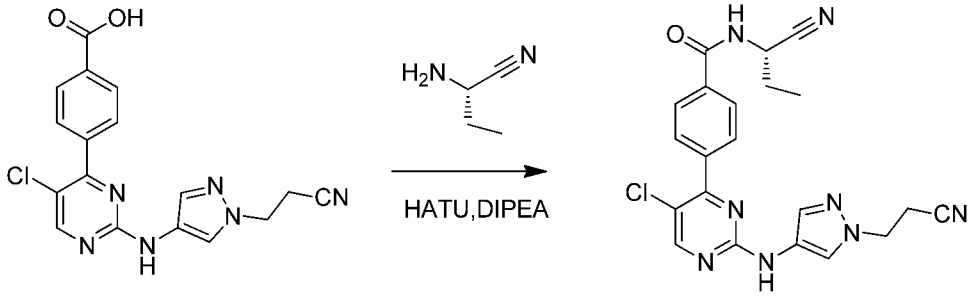
步驟2. 4-(5-氯-2-((1-(2-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (189c)

【0695】 利用與實施例3的第三步相似的製備程式，使用189b(300 mg，0.78 mmol)作為起始原料，以100%的產率合成化合物189c(288 mg)。LC-MS(方法3)：t_R = 1.30 min，m/z $(M+H)^+$ = 369.1。

步驟3. (*S*)-4-(5-氯-2-((1-(2-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (189)

【0696】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用189c（80 mg，0.22 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（63 mg，0.26 mmol）作為起始原料，以14%的產率合成化合物189（12.9 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.09 min，m/z $(M+H)^+$ = 421.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.97 - 7.85 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.35 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例190

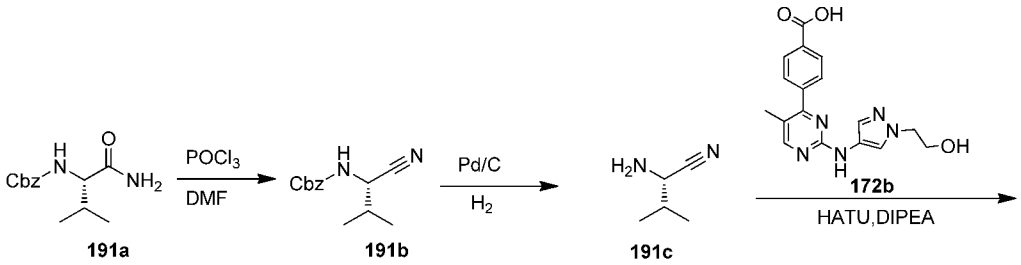


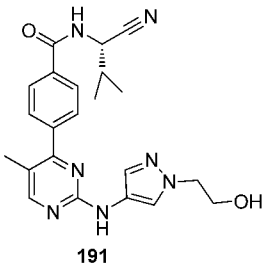
(*S*)-4-(5-氯-2-((1-(2-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基丙基)苯甲醯胺（190）

【0697】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用189c（80 mg，0.22 mmol）和(S)-2-氨基丁腈（22 mg，0.26 mmol）作為起始原料，以21%的產率合成化合物190（19.8 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 8.73 min，m/z $(M+H)^+$ = 435.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 9.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.97

- 7.86 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 4.91 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例191





191

步驟1. (*S*)-(1-氰基-2-甲基丙基)氨基甲酸苯甲酯(191b)

【0698】 利用與實施例187的第二步相似的製備程式，使用191a（5 g，20 mmol）作為起始原料，以89%的產率合成化合物191b（4.11 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

步驟2. (*S*)-2-氨基-3-甲基丁腈 (191c)

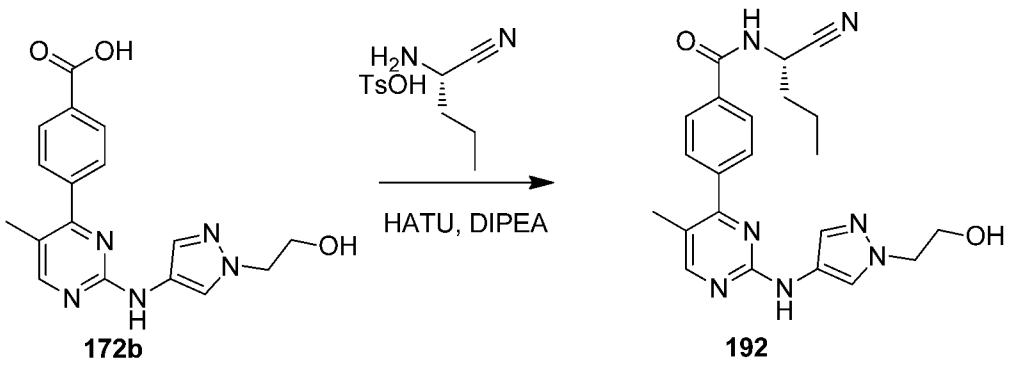
【0699】 利用與實施例187的第三步相似的製備程式，使用191b（2 g，8.6 mmol）作為起始原料，以83%的產

率合成化合物191c（700 mg）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 3.53（d, J = 5.6 Hz, 1H）, 2.50（s, 2H）, 1.81 - 1.73（m, 1H）, 0.95（d, J = 5.2 Hz, 3H）, 0.94（d, J = 5.2 Hz, 3H）。

步驟3. (*S*)-*N*-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺（191）

【0700】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用172b（60 mg，0.18 mmol）和191b（73 mg，0.27 mmol）作為起始原料，以53%的產率合成化合物191（50 mg）。標題化合物通過製備型HPLC（方法B）進行純化。LC-MS（方法1）：t_R = 2.78 min，m/z $(M+H)^+$ = 420.2。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 9.40（s, 1H）, 9.28（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 8.38（s, 1H）, 8.01（d, J = 8.4 Hz, 2H）, 7.89（s, 1H）, 7.80（d, J = 7.6 Hz, 2H）, 7.52（s, 1H）, 4.82（t, J = 8.0 Hz, 1H）, 4.07（t, J = 5.6 Hz, 2H）, 3.69（t, J = 5.6 Hz, 2H）, 2.22 - 2.17（m, 4H）, 1.11（d, J = 6.8 Hz, 3H）, 1.01（d, J = 6.4 Hz, 3H）。

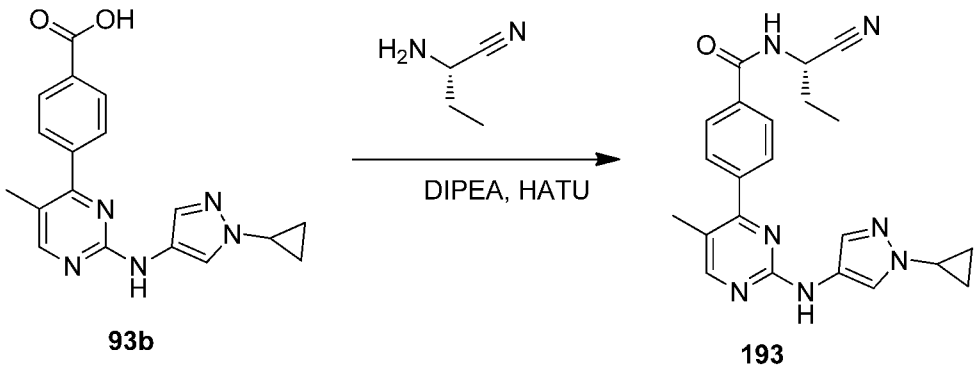
實施例192



(*S*)-*N*-(1-氰基丁基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (192)

【0701】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用172b（60 mg，0.18 mmol）和(*S*)-2-氨基戊腈4-甲基苯磺酸鹽（57 mg，0.21 mmol）作為起始原料，以24.6%的產率合成化合物192（18.2 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 7.34 min，m/z $(M+H)^+$ = 420.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 4.97 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.84 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

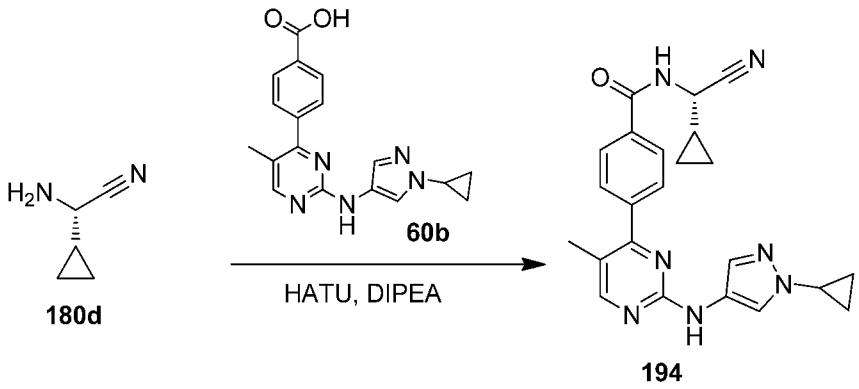
實施例193



(*S*)-*N*-(1-氰基丙基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (193)

【0702】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用93b(70.0 mg，0.21 mmol)和(*S*)-2-氨基丁腈(35.0 mg，0.42 mmol)作為起始原料，以17%的產率合成化合物193(14.0 mg)。LC-MS(方法1)：t_R = 2.70 min，m/z $(M+H)^+$ = 402.2；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.00 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 4.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.06 - 0.99 (m, 4H)。

實施例194

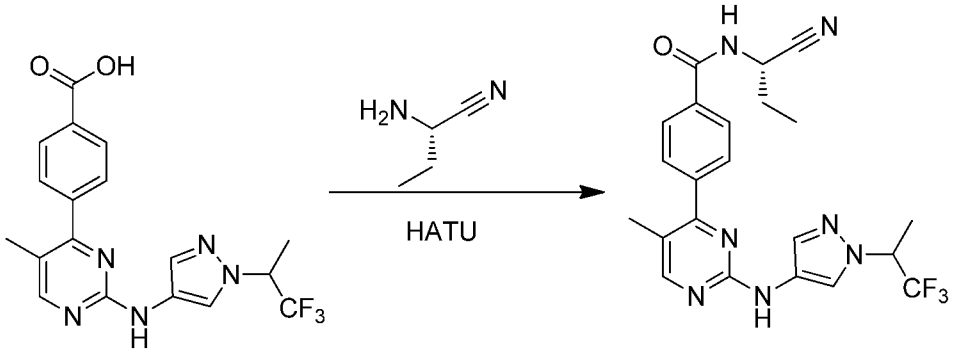


(S)-*N*-(氰基(環丙基)甲基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (194)

【0703】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用180d(26 mg，0.27 mmol)和60b(60 mg，0.18 mmol)作為起始原料，以7.5%的產率合成化合物194 (5.6 mg)。LC-MS(方法1)：t_R = 3.47 min，m/z $(M+H)^+$ =

414.2。^{1}HNMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.34(s, 1H), 8.02(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98(s, 1H), 7.80(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 4.61(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.57(m, 1H), 2.25(s, 3H), 1.55 - 1.49(m, 1H), 1.06 - 0.99(m, 4H), 0.85 - 0.72(m, 2H), 0.68 - 0.60(m, 2H)。

實施例195

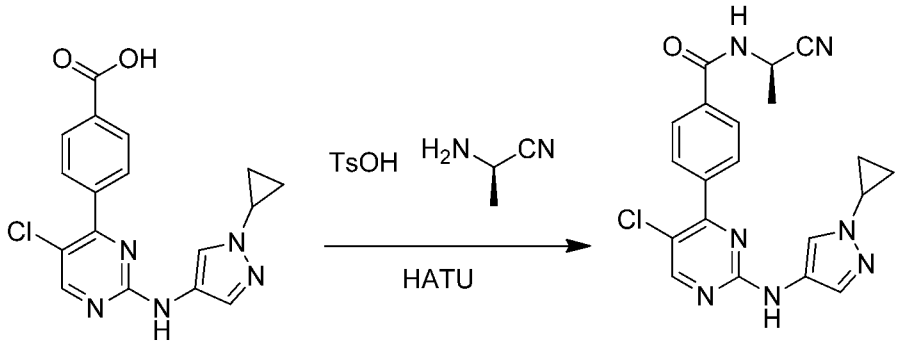


N-((*S*)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺(195)

【0704】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用166a(40 mg，0.10 mmol)和(S)-2-氨基丁腈(13 mg，0.15 mmol)作為起始原料，以4.5%的產率合成化合物195(2.1 mg)。LC-MS(方法1)：t_R = 3.49 min，m/z $(M+H)^+$ = 458.2。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52(s, 1H), 9.24(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 8.03(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.00(s, 1H), 7.80(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.66(s, 1H), 5.39 - 5.35(m, 1H), 4.90 - 4.92(m, 1H), 2.21

(s, 3H), 1.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例196

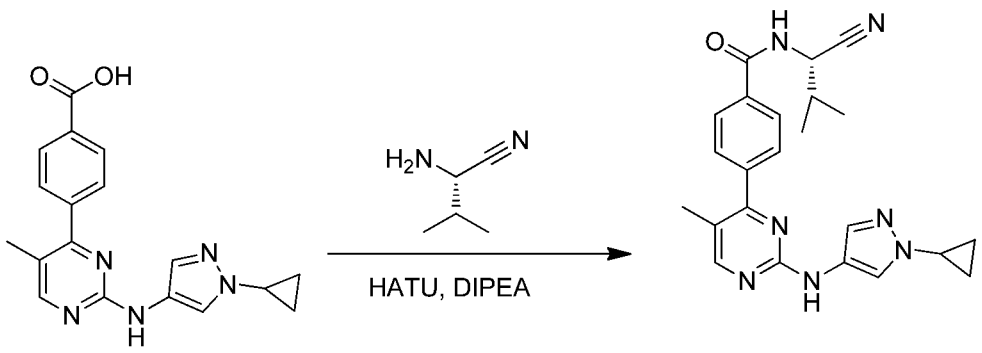


60b　　196

(*R*)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (196)

【0705】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用60b（588 mg，1.63 mmol）和(R)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（791 mg，3.27 mmol）作為起始原料，以58%的產率合成化合物196（380 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.40 min，m/z $(M+H)^+$ = 408.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (s, 3H), 7.50 (s, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 4H)。

實施例197

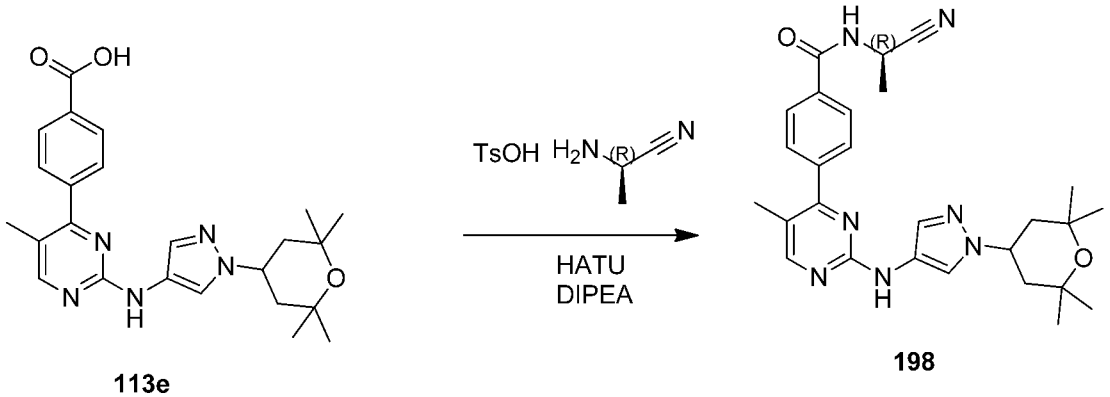


93b　　197

(*S*)-*N*-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2-((1-環丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (197)

【0706】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用93b（50 mg，0.15 mmol）和(S)-2-氨基-3-甲基丁腈（29 mg，0.30 mmol）作為起始原料，以15%的產率合成化合物197（9 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.59 min，m/z $(M+H)^+$ = 416.2。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 - 2.22 (m, 1H), 1.25 - 1.20 (m, 6H), 1.16 - 1.15 (m, 2H), 1.07 - 1.03 (m, 2H)。

實施例198

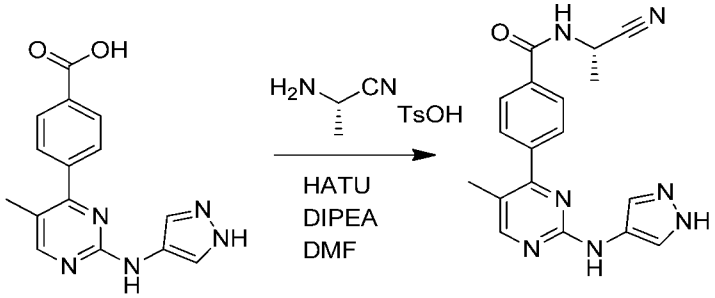


113e　　198

(*R*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (198)

【0707】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用113e（100 mg，0.23 mmol）和(*R*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（72 mg，0.29 mmol）作為起始原料，以32%的產率合成化合物198（36 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.33 min，m/z $(M+H)^+$ = 488.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.93 (dd, *J* = 3.6, 12.8 Hz, 2H), 1.66 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (s, 6H)。

實施例199

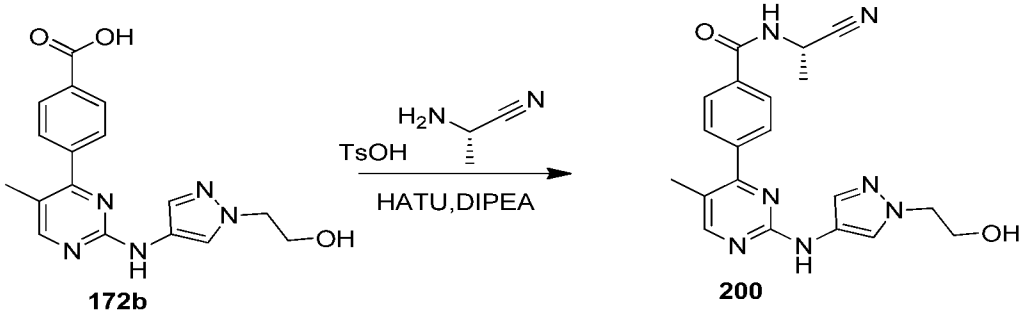


4e 199

(*S*)-4-(2-((1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (199)

【0708】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用4e（80 mg，0.27 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（131 mg，0.54 mmol）作為起始原料，以11%的產率合成化合物199（10 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 4.44 min，m/z $(M+H)^+$ = 348.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.74 - 7.56 (m, 2H), 5.05 - 4.98 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.57 (d, *J* =7.2 Hz, 3H)。

實施例200

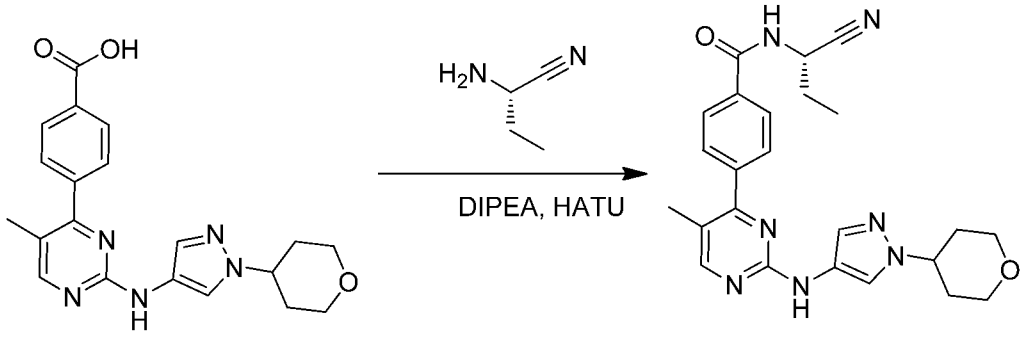


(*S*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺（200）

【0709】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用172b（50 mg，0.15 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（53 mg，0.22 mmol）作為起始原料，以42%的產率合成化合物200（24.4 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.04 min，m/z $(M+H)^+$ = 392.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H),

7.89 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例201

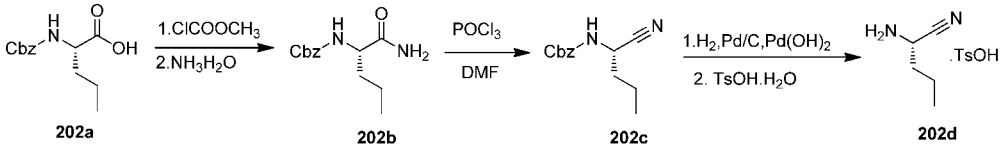


75b　　201

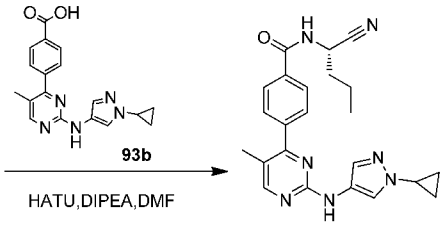
(*S*)-*N*-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺(201)

【0710】　利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用75b（70.0 mg，0.18 mmol）和(*S*)-2-氨基丁腈（46.2 mg，0.55 mmol）作為起始原料，以18%的產率合成化合物201（15.0 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.50 min，m/z (M+H)$^+$ = 446.2；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.40 (s, 1H), 9.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.93 - 4.91 (m, 1H), 4.35 - 4.32 (m, 1H), 3.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m. 6H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例202



202a　202b　202c　202d



202

步驟1.(S)-(1-氨基-1-氧代戊烷-2-基)氨基甲酸苯甲酯(202b)

【0711】　利用與實施例187的第一步相似的製備程式，使用(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)氨基)戊酸（5.0 g，19.9 mmol）作為起始原料，以56%的產率合成化合物202b（2.8 g）。LC-MS(方法3)：t_R = 1.32 min，m/z $(M+H)^+$ = 251.1。

步驟2.(S)-(1-氰基丁基)氨基甲酸苯甲酯（202c）

【0712】　利用與實施例187的第二步相似的製備程式，使用202b（2.8 g，11.1 mmol）作為起始原料，以80%的產率合成化合物202c（2.0 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.52 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

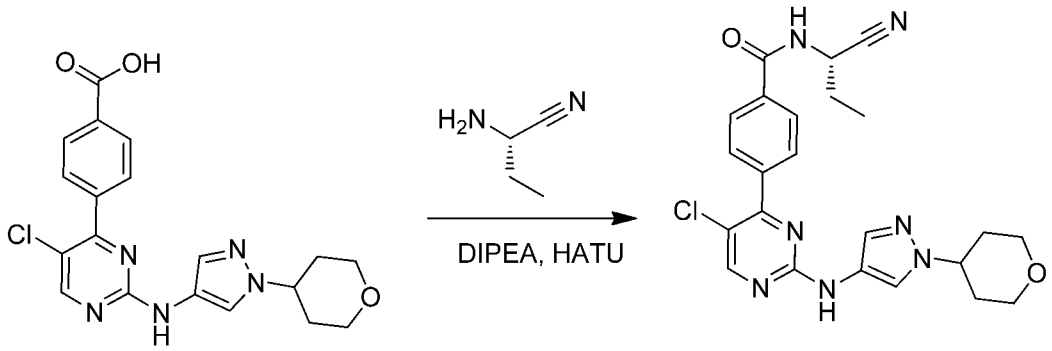
步驟3.(S)-2-氨基戊腈4-甲基苯磺酸鹽（202d）

【0713】 利用與實施例187的第三步相似的製備程式，使用202c（2.0 g，8.62 mmol）作為起始原料，以41%的產率合成化合物202d（940 mg）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 8.82（s，3H），7.5（d，J = 8.0 Hz，2H），7.13（d，J = 8.0 Hz，2H），4.55（q，J = 7.6 Hz，1H），2.29（s，3H），1.83 - 1.77（m，2H），1.50 - 1.38（m，2H），0.91（t，J = 7.2 Hz，3H）。

步驟4.（S）-N-（1-氰基丁基）-4-（2-（（1-環丙基-1H-吡唑-4-基）氨基）-5-甲基嘧啶-4-基）苯甲醯胺（202）

【0714】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用202d（58 mg，0.21 mmol）和93b（60 mg，0.18 mmol）作為起始原料，以11%的產率合成化合物202（8.0 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.33 min，m/z（M+H）$^+$ = 416.2；^{1}H NMR（400 MHz，CD_3OD）δ 8.31（s，1H），7.98（d，J = 8.0 Hz，2H），7.96（s，1H），7.77（d，J = 8.0 Hz，2H），7.55（s，1H），5.02（q，J = 7.6 Hz，1H），3.57（s，1H），2.23（s，3H），1.95（t，J = 6.8 Hz，2H），1.59 - 1.54（m，2H），1.03 - 1.01（m，7H）。

實施例203

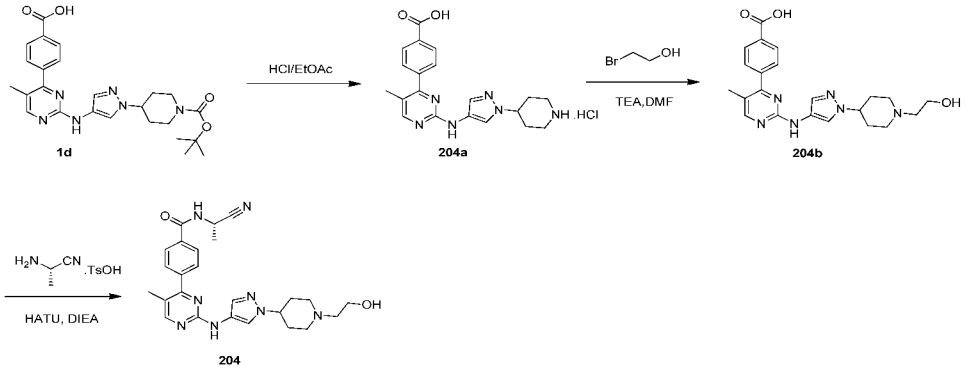


39b　　203

(*S*)-4-(5-氯-2-((1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基丙基)苯甲醯胺(203)

【0715】　利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用39b(60.0 mg，0.15 mmol)和(*S*)-2-氨基丁腈(38 mg，0.45 mmol)作為起始原料，以19%的產率合成化合物203(13.0 mg)。LC-MS(方法1)：t_R = 3.02 min，m/z $(M+H)^+$ = 466.2；^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 5H), 7.52 (s, 1H), 4.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m. 6H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例204



1d　204a　204b　204

步驟1. 4-(5-甲基-2-((1-(呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (204a)

【0716】 向化合物1d(600 mg,1.25 mmol)在EtOAc(5 mL)中的溶液添加HCl(g)在EtOAc中的溶液(2 N,3 mL),並在RT攪拌2 hrs。將反應混合物濃縮至幹,提供作為棕色固體的所需化合物(467 mg,90%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.08 min,m/z (M+H)$^+$= 379.4。

步驟2. 4-(2-((1-(1-(2-羥基乙基)呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (204b)

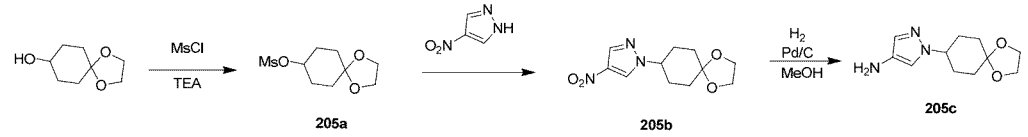
【0717】 將化合物204a(467 mg,1.13 mmol)、2-溴乙醇(231 mg,1.85 mmol)和TEA(623 mg,6.18 mmol)溶解在DMF(3 mL)中。將得到的混合物在50℃攪拌48 hrs。在冷卻至RT後,將反應混合物濃縮至幹,並將殘留物通過反相層析進行純化(水中5至95%的CH_3CN),得到作為棕色固體的所需化合物(470 mg,98%的產率)。LC-MS(方法3):t_R = 1.81 min,m/z (M+H)$^+$= 423.5。

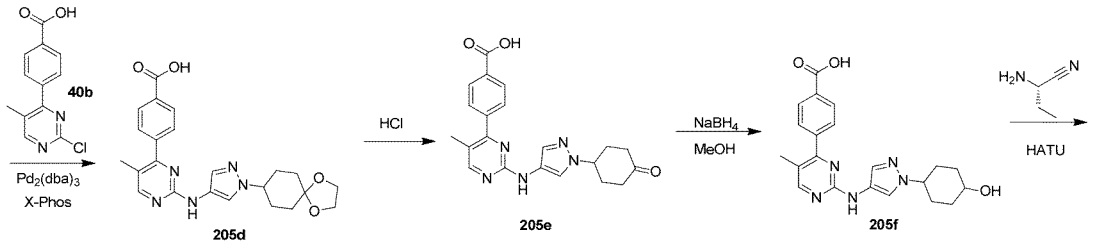
步驟3. (S)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(2-羥基乙基)呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (204)

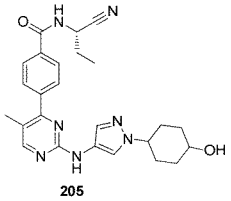
【0718】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式,使用204b(100 mg,0.24 mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽(87 mg,0.36 mmol)作為起始原料,以

9%的產率合成化合物204（10 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.52 min，m/z (M+H)$^+$ = 475.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 9.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.95 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 6.8, 3H)。

實施例205







步驟1. 1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基甲磺酸酯（205a）

【0719】 將1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-醇（11.0 g，69.6 mmol）和三乙胺（10.5 g，103.9 mmol）溶解在DCM（50 mL）中。將反應在冰水浴中冷卻並在氮氣氣氛下使

用滴加甲磺醯氯（9.52 g，83.5 mmol）進行處理。將所述混合物在25℃攪拌過夜。將混合物用飽和$NaHCO_3$水溶液處理（200 mL）並用DCM（100 mL*2）萃取。將合併的有機層用鹽水（50 mL）洗滌，在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹。將殘留物從己烷（50 mL）重結晶，提供作為白色固體的標題化合物（15.9 g，產率97%）。所述化合物不需純化直接使用。

步驟2. 4-硝基-1-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1*H*-吡唑（205b）

【0720】 利用與實施例68的第三步相似的製備程式，使用205a（7.8 g，33 mmol）和4-硝基-1H-吡唑（7.5 g，66 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物205b（8.34 g）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.25 min，m/z $(M+H)^+$ = 254.2。

步驟3. 1-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1*H*-吡唑-4-胺（205c）

【0721】 利用與實施例68的第四步相似的製備程式，使用205b（4.2 g，16.6 mmol）作為起始原料，以56%的產率合成化合物205c（2.1 g）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 7.14（s，1H），7.06（s，1H），4.12 - 4.06（m，1H），3.93（s，4H），2.86（s，2H），2.11 - 1.86（m，4H），1.87 - 1.84（m，2H），1.74 - 1.68（m，2H）。

步驟4. 4-(2-((1-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (205d)

【0722】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用205c（1.1 g，4.9 mmol）和40b（1.0 g，4.1 mmol）作為起始原料，以42%的產率合成化合物205d（750 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.89 (s, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.01 - 1.86 (m, 4H), 1.78 - 1.65 (m, 4H)。

步驟5. 4-(5-甲基-2-((1-(4-氧代環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (205e)

【0723】 將化合物205e（300 mg，0.69 mmol）和HCl水溶液（6N，0.2 mL）溶解在CH_3CN（2 mL）中。將得到的混合物在RT攪拌過夜。所述混合物通過反相層析進行純化（水中5%至95%的CH_3CN），提供作為黃色固體的所需化合物（240 mg，89%的產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.30 min，m/z $(M+H)^+$ = 392.2。

步驟6. 4-(2-((1-(4-羥基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (205f)

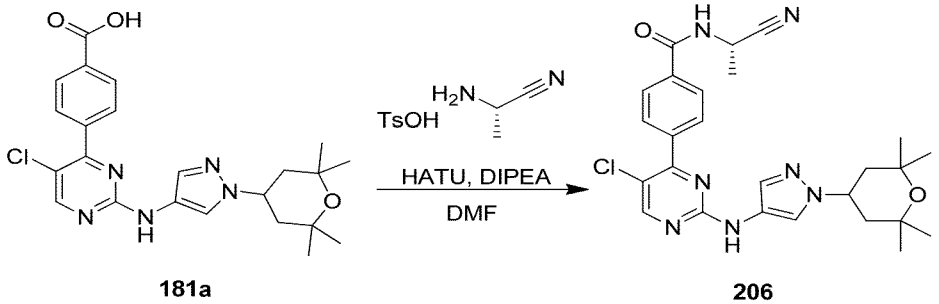
【0724】 在0℃下向205e（240 mg，0.61 mmol）在MeOH和DCM（9 mL，V: V =2: 1）中的溶液添加$NaBH_4$（47 mg，1.22 mmol）。在該溫度下攪拌1小時後，將所述反應用丙酮淬滅並蒸發至幹，提供所需化合物（240

mg，100%產率）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.47 min，m/z $(M+H)^+$ = 394.0。

步驟6. (*S*)-*N*-(1-氰基丙基)-4-(2-((1-(4-羥基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(205)

【0725】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用205f（100 mg，0.25 mmol）和(S)-2-氨基丁腈（25 mg，0.30 mmol）作為起始原料，以4%的產率合成化合物205（4.0 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.89 min，m/z $(M+H)^+$ = 460.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 4.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 6H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.49 - 1.45 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

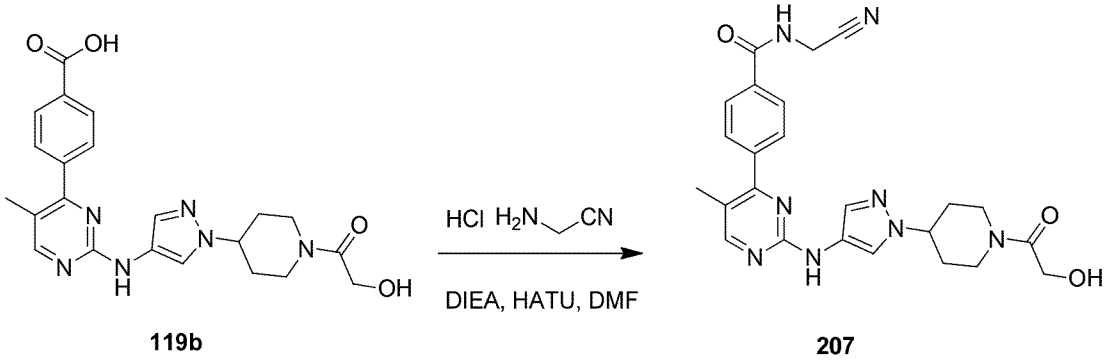
實施例206



(*S*)-4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺（206）

【0726】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用181a（70 mg，0.15 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（53 mg，0.22 mmol）作為起始原料，以39%的產率合成化合物206（30 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.90 min，m/z $(M+H)^+$ = 508.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 9.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (s, 3H), 7.58 (s, 1H), 5.05 - 4.98 (m, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 1.93 (dd, *J* = 3.2 Hz, 12.4 Hz, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (s, 6H)。

實施例207



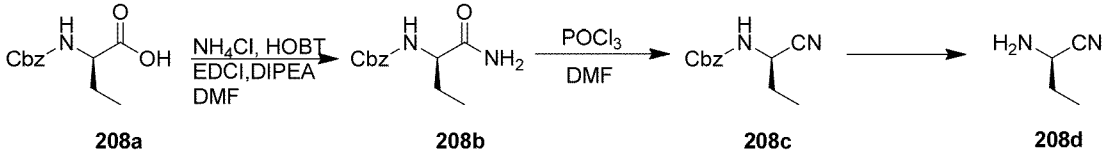
119b　　207

N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2-羥基乙醯基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(207)

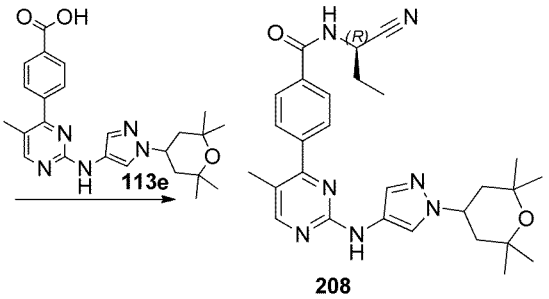
【0727】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用119b（100 mg，0.23 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（21 mg，0.23 mmol）作為起始原料，以13%的產率合成化合物207（13.7 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 7.44 min，

m/z (M+H)$^+$ = 475.2。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 4H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 3.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.01 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 1H)。

實施例208



208a 208b 208c 208d



208

步驟1. (*R*)-(1-氨基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸苯甲酯(208b)

【0728】 將化合物208a (5.0 g，21 mmol)、NH_4Cl (1.7 g，3.1 mmol)、HOBT (8.5 g，63 mmol)、EDCI (12.1 g，63 mmol)和DIPEA (8.1 g，63 mmol)溶解在DMF (50 mL)中。將得到的混合物在RT攪拌18 hrs。將所述混合物用水(400 mL)稀釋並用EtOAc (400

mL）萃取。將分離的有機層用鹽水（200 mL*2）洗滌並濃縮，得到作為白色固體的標題化合物（4.8 g，產率96%）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.98 min，m/z (M+H)$^+$ = 237.1。

步驟2. (*R*)-(1-氰基丙基)氨基甲酸苯甲酯 (208c)

【0729】 利用與實施例187的第二步相似的製備程式，使用208b（500 mg，2.1 mmol）作為起始原料，以87%的產率合成化合物208c（400 mg）。t_R = 1.30 min，m/z (M+H)$^+$ = 219.1。

步驟3. (*R*)-2-氨基丁腈 (208d)

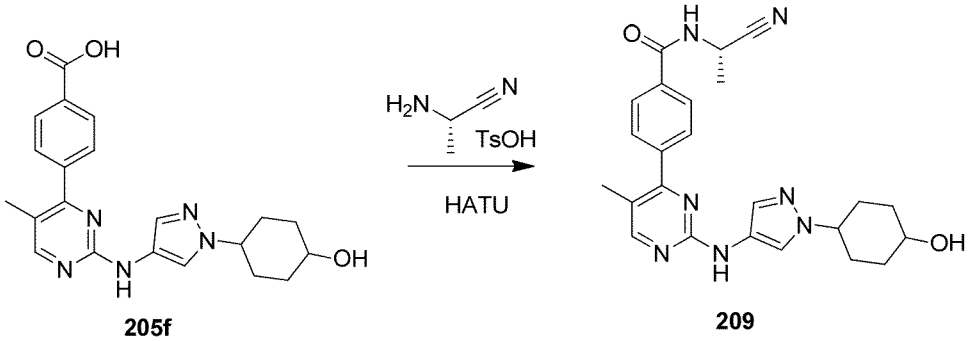
【0730】 利用與實施例187的第三步相似的製備程式，使用208c（400 mg，1.7 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物208d(144 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.63 - 3.60 (m, 1H), 1.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟4. (*R*)-*N*-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (208)

【0731】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用113e（100 mg，0.23 mmol）和208d（25 mg，0.30 mmol）作為起始原料，以40%的產率合成化合物208（46 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.71 min，m/z (M+H)$^+$ = 502.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H),

8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.96 - 1.89 (m, 4H), 1.65 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

實施例209

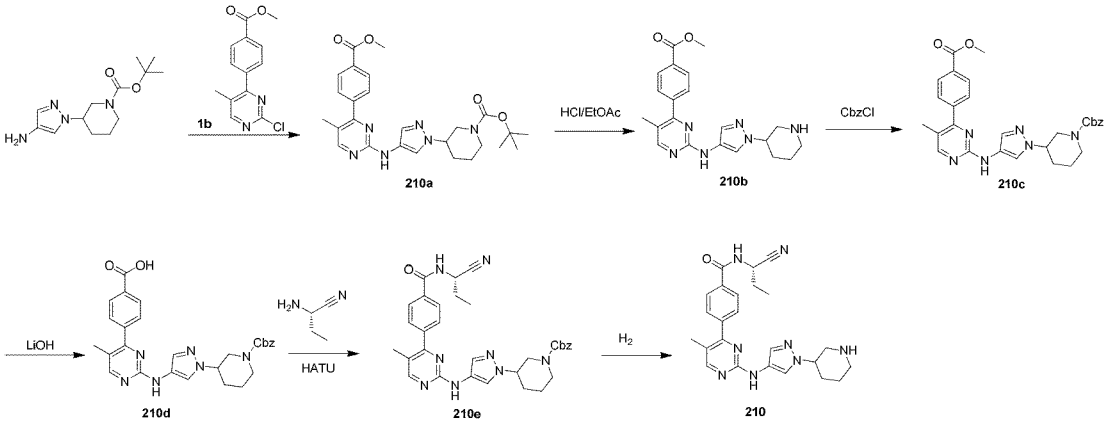


(*S*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(4-羥基環己基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (209)

【0732】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用205f（50 mg，0.13 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（37 mg，0.15 mmol）作為起始原料，以7%的產率合成化合物209（4.3 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.23 min，m/z $(M+H)^+$ = 446.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 4H), 1.77 - 1.66 (m,

2H), 1.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.52 - 1.23 (m, 2H)。

實施例210



步驟1. 3-(4-((4-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯(210a)

【0733】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸叔丁酯（1.2 g，3.82 mmol）和1b（1.2 g，4.58 mmol）作為起始原料，以36%的產率合成化合物210a（680 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.70 min，m/z (M+H)$^+$ = 493.5。

步驟2. 4-(5-甲基-2-((1-(呱啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (210b)

【0734】 利用與實施例3的第一步相似的製備程式，使用210a（860 mg，1.38 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物210b（542 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.36 min，m/z (M+H)$^+$ = 393.4。

步驟3. 3-(4-((4-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸苯甲酯(210c)

【0735】 利用與實施例170的第一步相似的製備程式，使用210b（300 mg，0.77 mmol）和氯甲酸苯甲酯（196 mg，1.15 mmol）作為起始原料，以45%的產率合成化合物210c（180 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.69 min，m/z $(M+H)^+$ = 527.5。

步驟4. 4-(2-((1-(1-((苯甲氧基)羰基)呱啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(210d)

【0736】 利用與實施例170的第二步相似的製備程式，使用210c（180 mg，0.34 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物210d（175 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.28 min，m/z $(M+H)^+$ = 513.5。

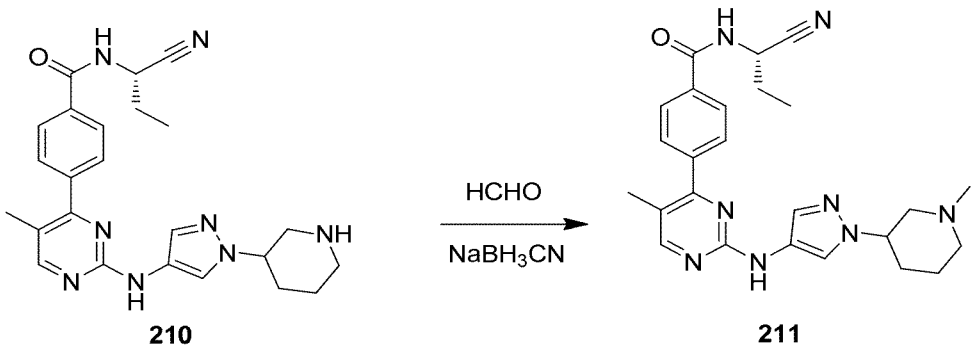
步驟5. 3-(4-((4-(4-(((*S*)-1-氰基丙基)氨甲醯基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸苯甲酯 (210e)

【0737】 利用與實施例170的第三步相似的製備程式，使用210d（170 mg，0.33 mmol）和(S)-2-氨基丁腈（84 mg，1.0 mmol）作為起始原料，以60%的產率合成化合物210e（115 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 1.59 min，m/z $(M+H)^+$ = 579.6。

步驟6. *N*-((*S*)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺(210)

【0738】 將化合物210e(115 mg,0.2 mmol)、Pd/C(57 mg,10%碳載鈀,用55%水潤濕)和$Pd(OH)_2$(57 mg)溶解在MeOH(3 mL)中。將上述混合物在H_2(1 atm)氣氛下在40℃下攪拌過夜。將所述混合物過濾並將濾液濃縮至幹。將殘留物通過製備型HPLC(方法A)進行純化,提供作為黃色固體的標題化合物(40 mg,產率:45%)。LC-MS(方法1):t_R = 3.14 min,m/z $(M+H)^+$ = 445.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 9.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 3.27 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.97-1.79 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例211

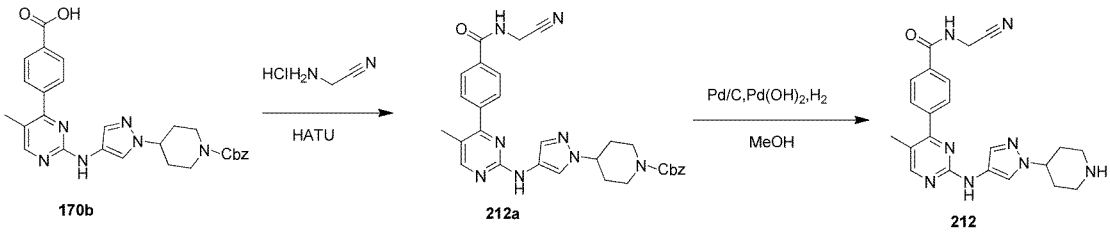


210 211

N-((*S*)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吖啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺(211)

【0739】 將化合物210(30 mg,0.07 mmol)、37%甲醛水溶液(1滴)和$NaBH_3CN$(17 mg,0.27 mmol)溶解在MeOH(2 mL)中。將得到的混合物在RT攪拌4 hrs。將反應混合物濃縮至幹,並將殘留物通過製備型HPLC進行純化(方法A),得到作為黃色固體的標題化合物(10 mg,32%的產率)。LC-MS(方法1):t_R = 3.13 min,m/z $(M+H)^+$ = 459.2;^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 2.97 - 2.98 (m, 1H), 2.70 - 2.67 (m, 1H), 2.41 - 2.22 (m, 7H), 1.98 - 1.88 (m, 4H), 1.88 - 1.56 (m, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例212



170b　212a　212

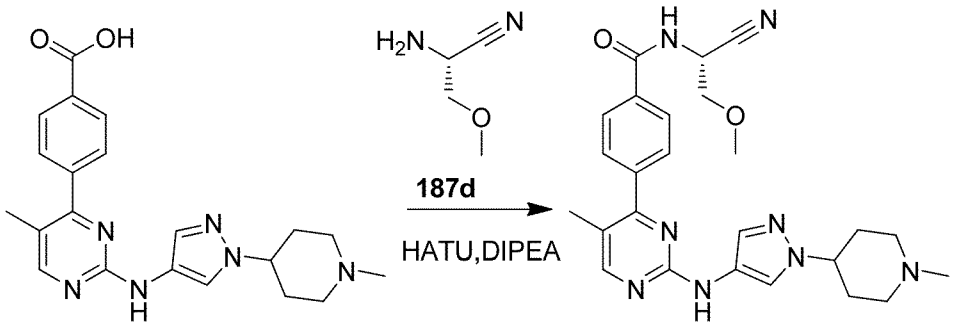
步驟1. 4-(4-((4-(4-((氰基甲基)氨甲醯基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-1-基)呱啶-1-甲酸苯甲酯(212a)

【0740】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用170b（160 mg，0.31 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（35 mg，0.38 mmol）作為起始原料，以71%的產率合成化合物212a（120 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.53 min，m/z $(M+H)^+$ = 551.2。

步驟2. *N*-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (212)

【0741】 利用與實施例170的最後一步相似的製備程式，使用212a（120 mg，0.22 mmol）作為起始原料，以6%的產率合成化合物212（5.9 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.46 min，m/z $(M+H)^+$ = 417.2。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 9.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 1H), 3.02 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.90 (*d*, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H)。

實施例213

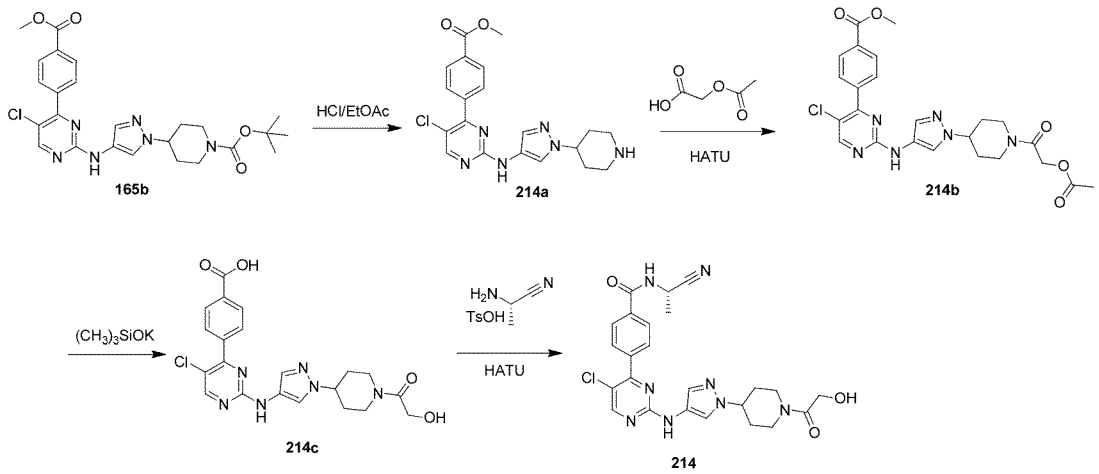


48c　　213

(*R*)-*N*-(1-氰基-2-甲氧基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (213)

【0742】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用48c（40 mg，0.10 mmol）和(R)-2-氨基-3-甲氧基丙腈（12 mg，0.10 mmol）作為起始原料，以16%的產率合成化合物213（7.7 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.86 min，m/z $(M+H)^+$ = 475.3。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 5.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 - 2.12 (m, 5H), 2.02 - 1.91 (m, 4H)。

實施例214



165b　214a　214b　214c　214

步驟1. 4-(5-氯-2-((1-(吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (214a)

【0743】 利用與實施例71的第四步相似的製備程式，使用165b (1.5 g，2.9 mmol) 作為起始原料，以100%的產率合成化合物214a (1.2 g)。LC-MS (方法3)：t_R = 1.70 min，m/z $(M+H)^+$ = 413.1。

步驟2. 4-(2-((1-(1-(2-乙醯氧基乙醯基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯 (214b)

【0744】 利用與實施例119的第一步相似的製備程式，使用214a (1.2 g，2.9 mmol) 和2-乙醯氧基乙酸 (682 mg，5.8 mmol) 作為起始原料，以67%的產率合成化合物214b (1.0 g)。^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.66 - 4.59 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 3.23 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.88 (m, 1H),

2.25 - 2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.04 - 1.97 (m, 2H)。

步驟3. 4-(5-氯-2-((1-(1-(2-羥基乙醯基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (214c)

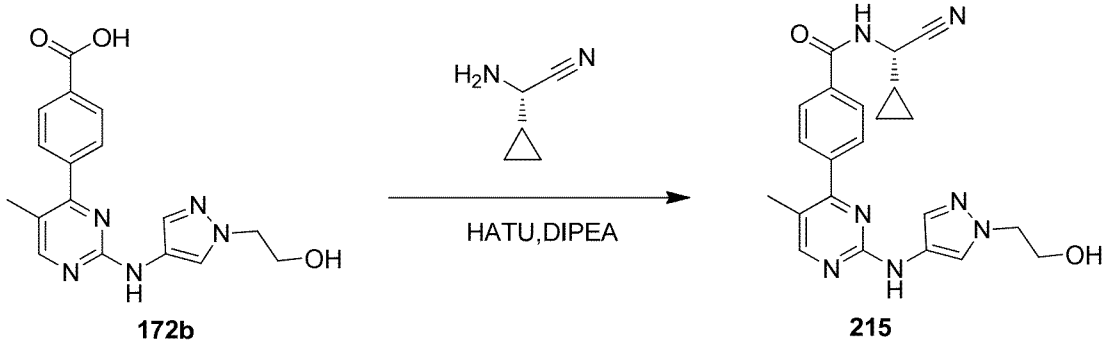
【0745】 利用與實施例119的第二步相似的製備程式，使用214b（1.0 g，1.9 mmol）三甲基矽醇鉀（749 mg，5.85 mmol）作為起始原料，以94%的產率合成化合物214c（860 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.00 min，m/z $(M+H)^+$ = 457.1。

步驟4. (*S*)-4-(5-氯-2-((1-(1-(2-羥基乙醯基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (214)

【0746】 利用與實施例119的最後一步相似的製備程式，使用214c（120 mg，0.26 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（64 mg，0.26 mmol）作為起始原料，以10%的產率合成化合物214（12.9 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 8.61 min，m/z $(M+H)^+$ = 509.2。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 9.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.89 - 7.85 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 5.08 - 4.99 (m, 1H), 4.54 (4, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 3.77 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.11 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.01 - 1.98 (m, 2H), 1.90 - 1.84

(m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

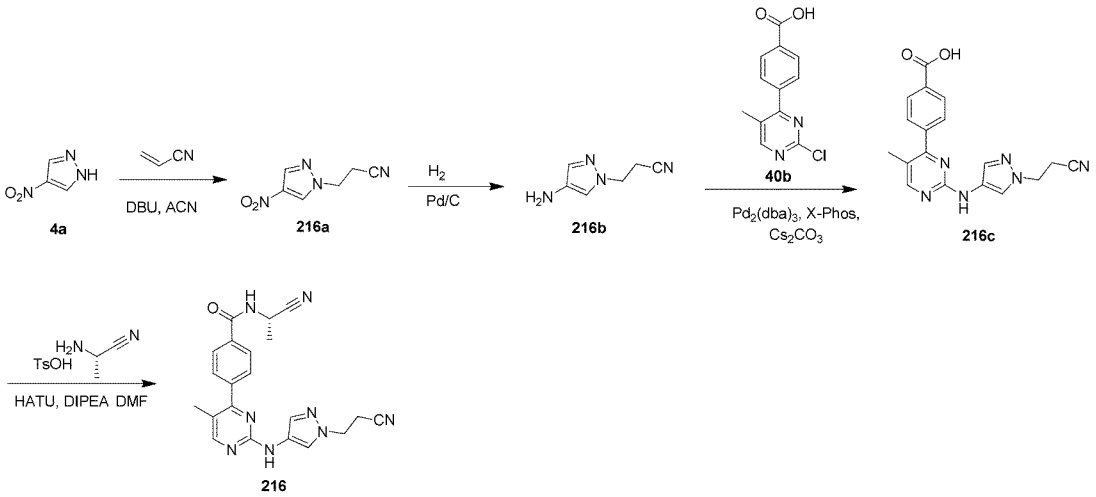
實施例215



(*S*)-*N*-(氰基(環丙基)甲基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(215)

【0747】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用172b（80 mg，0.22 mmol）和(S)-2-氨基-2-環丙基乙腈（25 mg，0.26 mmol）作為起始原料，以33%的產率合成化合物215（30 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.10 min，m/z $(M+H)^+$ = 418.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.52 - 1.48 (m, 1H), 0.70 - 0.60 (m, 3H), 0.47 - 0.42 (m, 1H)。

實施例216



步驟1. 3-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)丙腈 (216a)

【0748】 將4-硝基-1*H*-吡唑(10 g，88.5 mmol)、丙烯腈(9.85 g，185.8 mmol)和DBU(53.8 g，354.0 mmol)溶解在CH_3CN(50 mL)中。將上述反應混合物在80℃攪拌24小時。在冷卻至RT後，將所述混合物濃縮至幹。將殘留物用H_2O(100 mL)稀釋並用EtOAc(100 mL*2)萃取。將合併的有機層在Na_2SO_4上乾燥並過濾。將濾液濃縮至幹。將殘留物在矽膠上通過層析進行純化(洗脫劑：PE: EtOAc = 5: 1)，得到作為黃色固體的所需產物(1.8 g，12%的產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.44 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)。

步驟2. 3-(4-氨基-1*H*-吡唑-1-基)丙腈 (216b)

【0749】 利用與實施例116的第二步相似的製備程式，使用216a(1.8 g，10.8 mmol)作為起始原料，以82%的產率合成化合物216b(1.2 g)。LC-MS(方法3)：t_R = 0.25 min，m/z $(M+H)^+$ = 137.1。

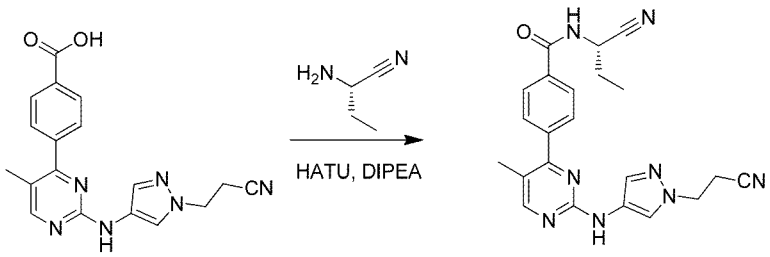
步驟3. 4-(2-((1-(2-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (216c)

【0750】 利用與實施例1的第二步相似的製備程式，使用216b（525 mg，3.86 mmol）和40b（480 mg，1.93 mmol）作為起始原料，以30%的產率合成化合物216c（200 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.95 min，m/z $(M+H)^+$ = 349.1。

步驟4. (*S*)-*N*-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(2-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (216)

【0751】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用216c（60 mg，0.17 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（50 mg，0.21 mmol）作為起始原料，以31%的產率合成化合物216（21.4 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 8.53 min，m/z $(M+H)^+$ = 401.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 5.06 - 4.98 (m, 1H), 4.33 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例217

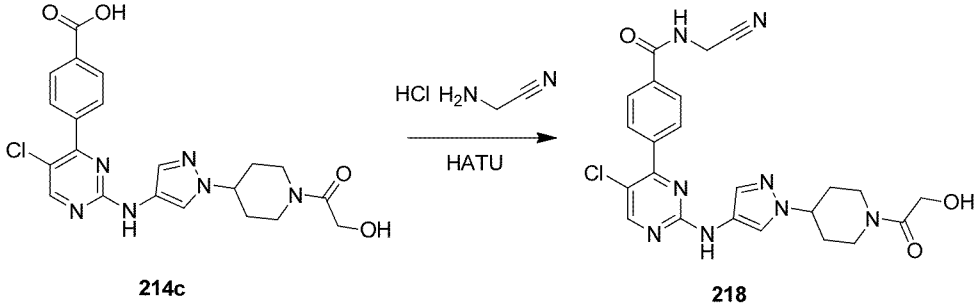


216c　　217

(*S*)-4-(2-((1-(2-氰基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基丙基)苯甲醯胺 (217)

【0752】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用216c(60 mg，0.17 mmol)和(S)-2-氨基丁腈(17 mg，0.21 mmol)作為起始原料，以28%的產率合成化合物217(20.2 mg)。LC-MS(方法1)：t_R = 7.70 min，m/z $(M+H)^+$ = 415.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 4.91 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例218

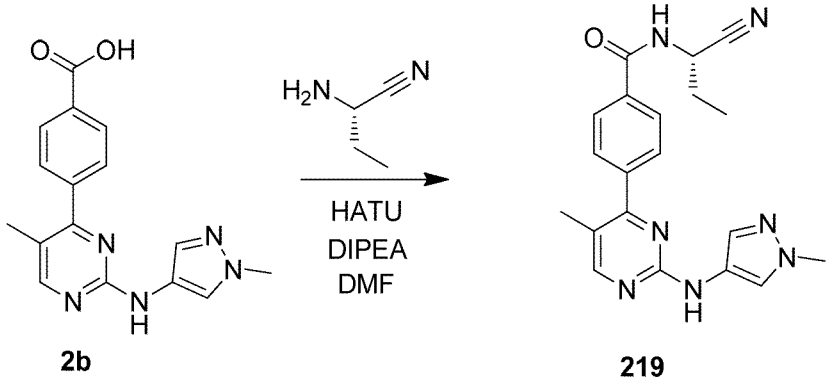


214c　　218

4-(5-氯-2-((1-(1-(2-羥基乙醯基)吖啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺(218)

【0753】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用214c（120 mg，0.26 mmol）和2-氨基乙腈鹽酸鹽（24 mg，0.26 mmol）作為起始原料，以8%的產率合成化合物218（10.2 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 8.12 min，m/z $(M+H)^+$ = 495.1。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 9.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.96 - 7.83 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 4H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.11 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.99 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H)。

實施例219

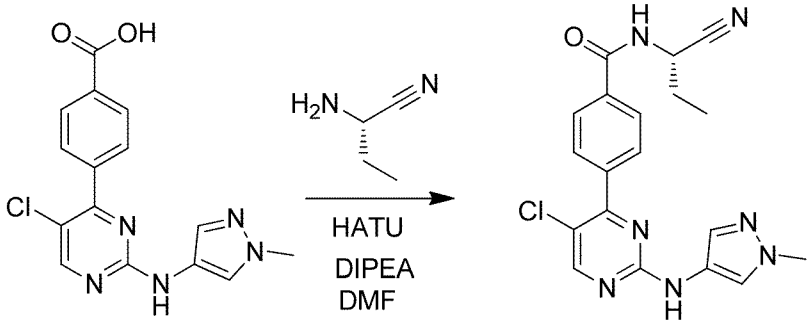


2b 219

(*S*)-*N*-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (219)

【0754】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用2b（60 mg，0.19 mmol）和(S)-2-氨基丁腈（32 mg，0.38 mmol)作為起始原料，以42%的產率合成化合物219（29.8 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.85 min，m/z $(M+H)^+$ = 376.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

實施例220



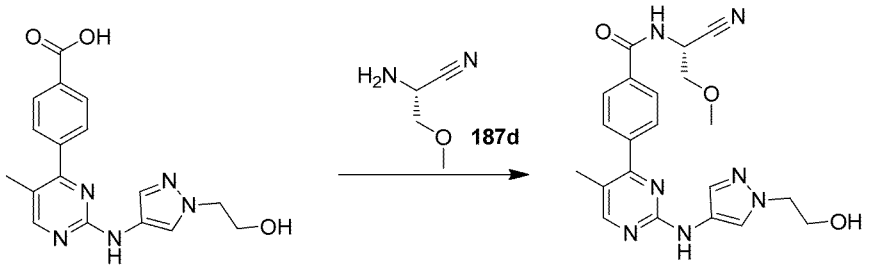
34d 220

(*S*)-4-(5-氯-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基丙基)苯甲醯胺（220）

【0755】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用34d（60 mg，0.18 mmol）和(S)-2-氨基丁腈（30 mg，0.36 mmol)作為起始原料，以10%的產率合成化合物220（7.5 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.25 min，m/z $(M+H)^+$ = 396.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 9.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.58 (s,

1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例221

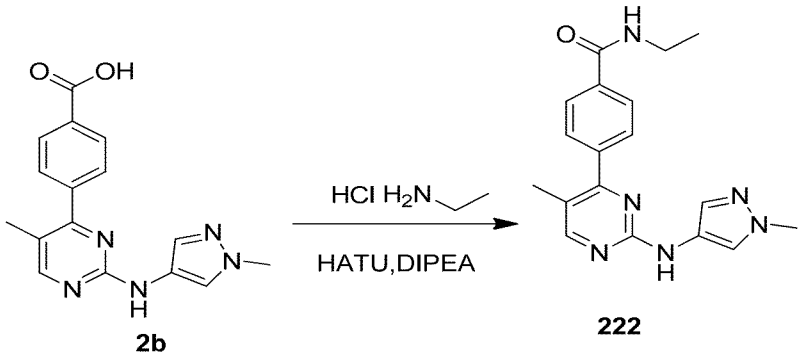


172b　　221

(*R*)-*N*-(1-氰基-2-甲氧基乙基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(221)

【0756】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用172b（50 mg，0.15 mmol）和(R)-2-氨基-3-甲氧基丙腈（30 mg，0.30 mmol）作為起始原料，以6%的產率合成化合物221（4 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.97 min，m/z $(M+H)^+$ = 422.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 9.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 5.25 - 5.20 (m, 1H), 4.86 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

實施例222

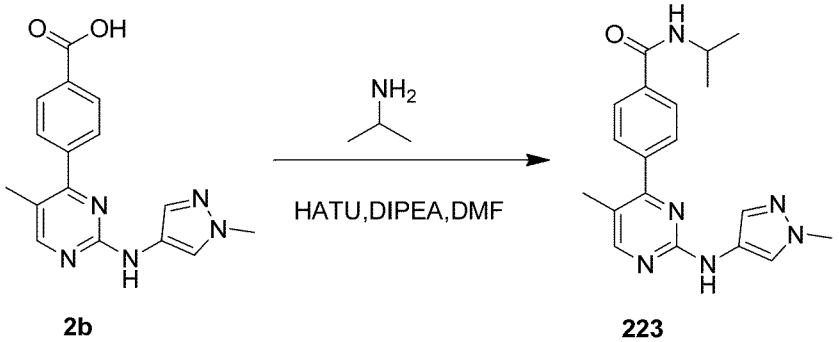


2b　　222

N-乙基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (222)

【0757】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用2b（80 mg，0.26 mmol）和乙胺鹽酸鹽（42 mg，0.52 mmol）作為起始原料，以21%的產率合成化合物222（18.7 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.18 min，m/z (M+H)$^+$ = 337.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.35 - 3.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例223

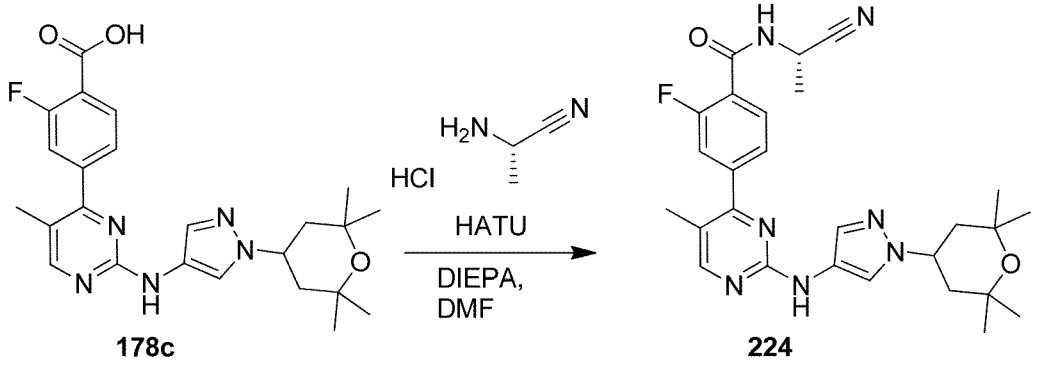


2b　　223

N-異丙基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (223)

【0758】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用2b（70 mg，0.23 mmol）和丙烷-2-胺（41 mg，0.68 mmol）作為起始原料，以13%的產率合成化合物223（10.3 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 2.92 min，m/z (M+H)$^+$ = 351.2；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.97 - 5.95 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。

實施例224

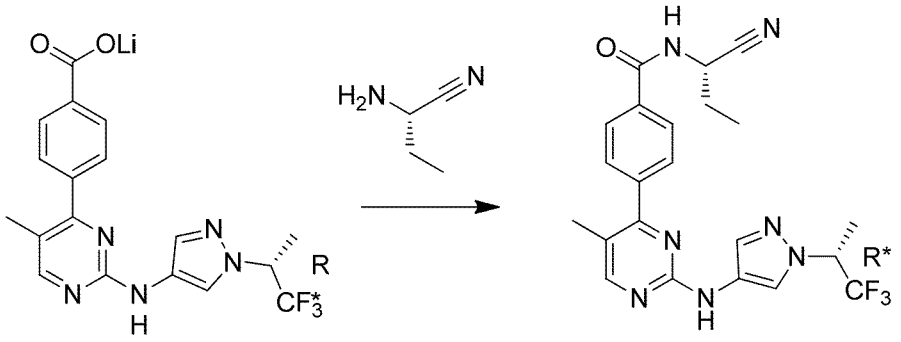


(S)-*N*-(1-氰基乙基)-2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺（224）

【0759】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用178c（450 mg，0.99 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（315 mg，1.26 mmol）作為起始原料，以27%的產率合成化合物224（134.4 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.45 min，m/z (M+H)$^+$ = 506.3。^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 9.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 5.02 - 4.98 (m, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.94 (dd, J = 3.6, 12.4 Hz, 2H), 1.66 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (s, 6H)。

實施例225



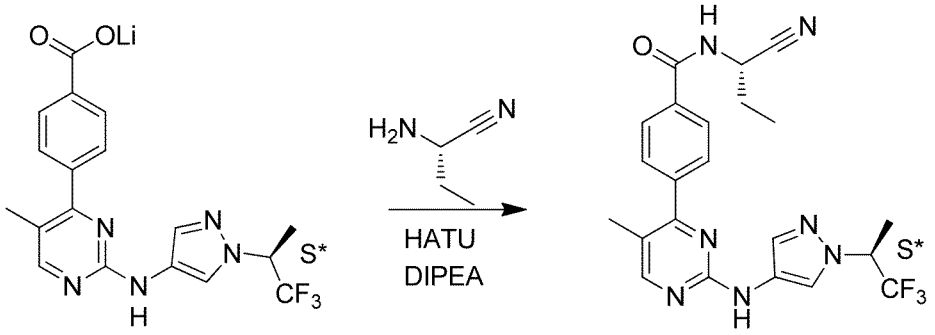
169a　　225

N-((*S*)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-((*R**)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (225)

【0760】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用169a（101 mg，0.25 mmol）和(S)-2-氨基丁腈（27 mg，0.32 mmol）作為起始原料，以47%的產率合成化合物225（53 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.87 min，m/z $(M+H)^+$ = 458.2。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 5.38 - 5.33 (m,

1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例226

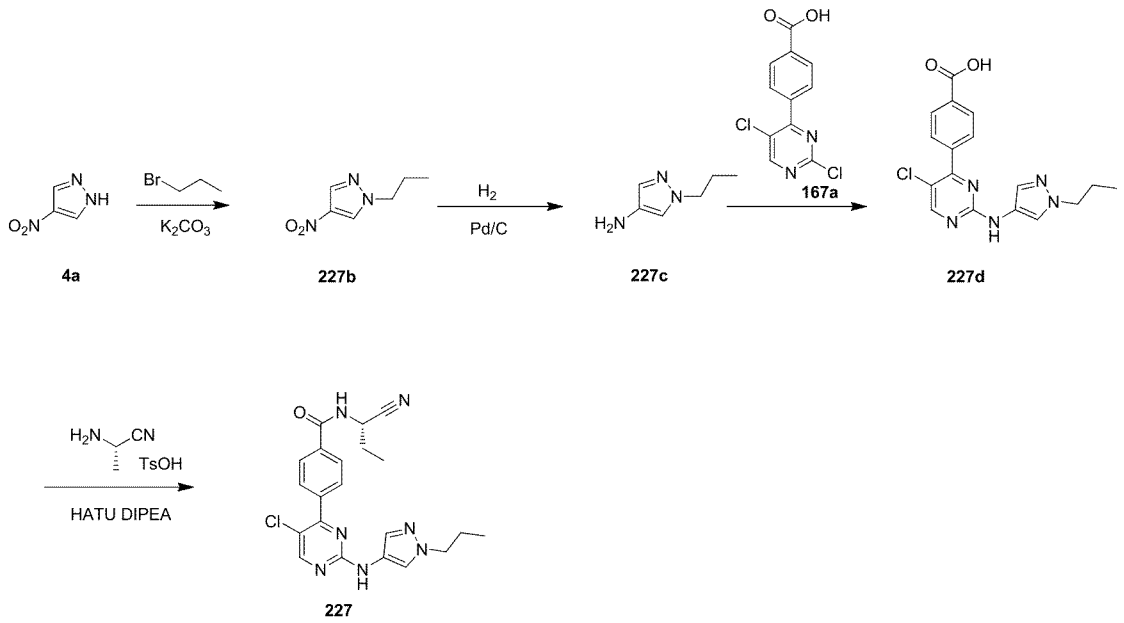


168d　　226

步驟1. *N*-((*S*)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-((*S**)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺 (226)

【0761】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用168d（101 mg，0.25 mmol）和(S)-2-氨基丁腈（27 mg，0.32 mmol）作為起始原料，以44%的產率合成化合物226（50 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.77 min，m/z $(M+H)^+$ = 458.2。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 5.38 - 5.33 (m, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例227



步驟1. 4-硝基-1-丙基-1*H*-吡唑 (227b)

【0762】 將化合物4a (5.0 g，44.2 mol)、1-溴丙烷(10.8 g，87.8 mmol)和K_2CO_3 (18.3 g，132.6 mmol)溶解在DMF (25 mL)中。將得到的混合物在50℃攪拌4 hrs。在冷卻至RT後，將所述反應混合物用水(50 mL)稀釋並用EtOAc (150 mL*3)萃取。將分離的有機層濃縮至幹，得到作為無色油狀物的標題化合物(5.0 g，產率73%)。

步驟2. 1-丙基-1*H*-吡唑-4-胺 (227c)

【0763】 利用與實施例4的第二步相似的製備程式，使用227b (5.0 g，32.3 mmol)作為起始原料，以100%的產率合成化合物227c (4.04 g)。δ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.00 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (br.s, 1H), 3.33 (br.s, 1H), 1.71 - 1.65 (m, 2H), 0.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

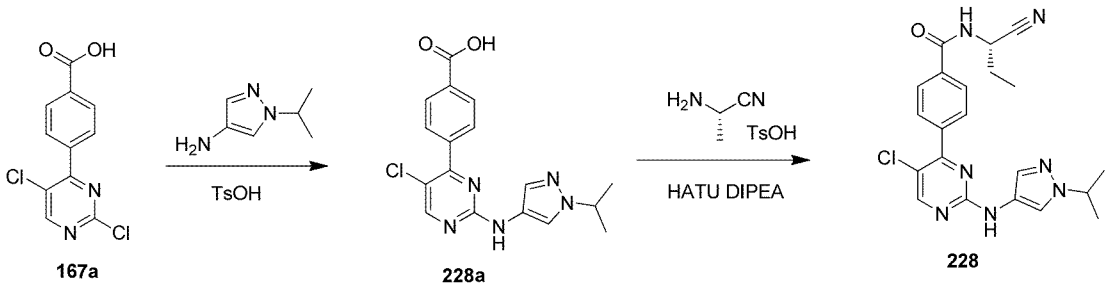
步驟3. 4-(5-氯-2-((1-丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (227d)

【0764】 利用與實施例64的第六步相似的製備程式，使用167a（4.54 g，36.3 mmol）和227c（7.46 g，27.9 mmol）作為起始原料，以84%的產率合成化合物227d（8.4 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 13.20 (br.s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 0.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟4. (*S*)-4-(5-氯-2-((1-丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (227)

【0765】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用227d（4.20 g，11.76 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（3.42 g，14.12 mmol）作為起始原料，以65%的產率合成化合物227(3.13 g)。LC-MS(方法1)：t_R = 3.64 min，m/z (M+H)$^+$ = 410.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.77 - 1.72 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

實施例228



步驟1. 4-(5-氯-2-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (228a)

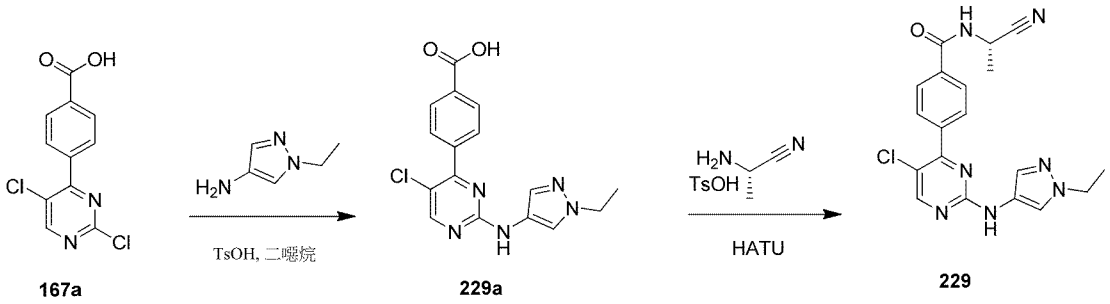
【0766】 利用與實施例64的第六步相似的製備程式，使用167a（2.22 g，8.31 mmol）和1-異丙基-1*H*-吡唑-4-胺（1.35 g，10.8 mmol）作為起始原料，以54%的產率合成化合物228a（1.6 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

步驟2. (*S*)-4-(5-氯-2-((1-異丙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (228)

【0767】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用228a（500 mg，1.40 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（520 mg，2.10 mmol）作為起始原料，以51%的產率合成化合物228（290.3 mg）。LC-MS（方法1）：t_R = 3.65 min，m/z (M+H)$^+$ = 410.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54

(s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

實施例229



167a　　229a　　229

步驟1. 4-(5-氯-2-((1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸 (229a)

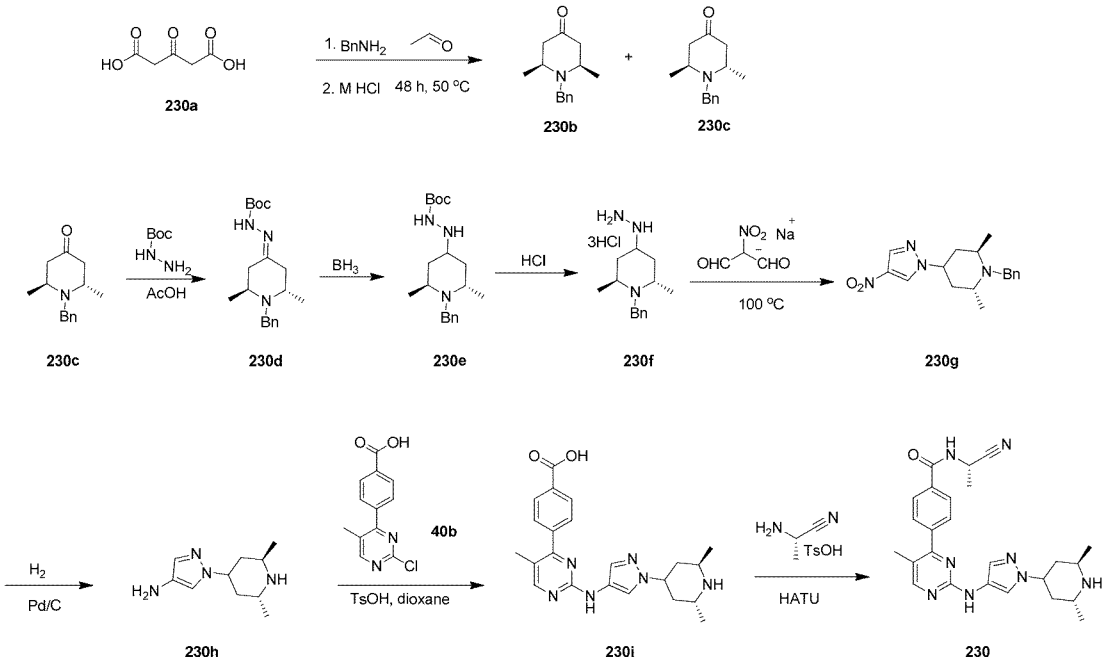
【0768】 利用與實施例64的第六步相似的製備程式，使用167a（4.6 g，17.2 mmol）和1-乙基-1*H*-吡唑-4-胺（2.5 g，22.5 mmol）作為起始原料，以51%的產率合成化合物229a（3.0 g）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

步驟2. (*S*)-4-(5-氯-2-((1-乙基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-*N*-(1-氰基乙基)苯甲醯胺 (229)

【0769】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用229a（3.0 g，8.75 mmol）和(*S*)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（2.54 g，10.5 mmol）作為起始原料，以50%的產率合成化合物229（1.73 g）。LC-MS（方法1）：

t_R = 9.36 min，m/z (M+H)$^+$ = 396.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實施例230



步驟1.（順）-1-苯甲基-2,6-二甲基呱啶-4-酮 252b和（反）-1-苯甲基-2,6-二甲基呱啶-4-酮 (230c)

【0770】 在0℃下向230a（25.0 g，0.17 mol）在水（60 mL）中的混合物添加乙醛（15.8 g，0.36 mol）。在該溫度下攪拌20分鐘後，向上述反應一次性添加苯甲胺（20.0 g，0.19 mol）。將得到的混合物在50℃攪拌過夜。在冷卻至RT後，將所述混合物濃縮至幹。將殘留物用H_2O（300 mL）稀釋並用EtOAc（300 mL* 3）萃取。

將合併的有機層用鹽水（200 mL）洗滌，然後濃縮至幹以提供殘留物，將其在矽膠上通過層析進行兩次純化（洗脫劑：PE：EtOAc = 10: 1），得到作為黃色油狀物的標題化合物230b（1.29 g，產率4%）和230c（12.5 g，產率34%）。

【0771】 化合物230b：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.17 (m, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.13 - 2.08 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

【0772】 化合物230c：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.05 - 3.03 (m, 2H), 2.22 - 2.25 (m, 4H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

步驟2. 2-(反-1-苯甲基-2,6-二甲基呱啶-4-亞基)肼-1-甲酸叔丁酯 (230d)

【0773】 將化合物230c（3.31 g，15.2 mmol）、肼甲酸叔丁酯（2.62 g，19.8 mmol）和乙酸（912 mg，15.2 mmol）溶解在DCM（30 mL）中。將得到的混合物在RT攪拌5 hrs。將所述混合物用DCM（100 mL）稀釋並用水（30 mL*3）洗滌。將分離的有機層濃縮至幹，得到作為黃色固體的標題化合物（4.3 g，產率86%）。

LC-MS（方法3）：t_R = 1.76 min，m/z (M+H)$^+$= 332.2。

步驟3. 2-(反-1-苯甲基-2,6-二甲基呱啶-4-基)肼-1-甲酸叔丁酯 (230e)

【0774】 在RT下向230d（4.3 g，13.0 mmol）在THF（40 mL）中的溶液添加BH_3（30 mL，1 M，在THF中）。將所述反應在30℃攪拌過夜。向所述反應小心地添加MeOH（4 mL）並在RT攪拌30分鐘。將所述混合物濃縮至幹，並將殘留物通過反相層析進行純化（水中5-95%的乙腈），得到作為黃色固體的標題化合物（2.6 g，產率60%）。LCMS（方法3）：t_R = 1.57 min，m/z (M+H)$^+$= 334.2。

步驟4. 反-1-苯甲基-4-肼基-2,6-二甲基呱啶鹽酸鹽(230f)

【0775】 將化合物230g（2.6 g，7.8 mmol）溶解在HCl(g)在EtOAc的溶液（8 mL，2 M）中。將得到的混合物在RT攪拌過夜。將得到的混合物在RT攪拌過夜。通過過濾收集形成的固體並將濾餅乾燥，得到作為黃色固體的標題化合物（2.65 g，產率99%）。LCMS（方法3）：t_R = 0.26 min，m/z (M+H)$^+$= 234.2。

步驟5. 反-1-苯甲基-2,6-二甲基-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)呱啶 (230g)

【0776】 在RT下向230f（2.12 g，6.24 mmol）在DMF（20 mL）中的溶液添加硝基丙二醛鈉（870 mg，6.24

mmol）和TMsCl（8 mL）。將得到的混合物在100℃攪拌過夜。在冷卻至RT後，將所述混合物用水（50 mL）稀釋並用EtOAc（100 mL*3）萃取。將分離的水性層調整到pH = 7並用EtOAc（100 mL*3）萃取。將合併的有機層濃縮至幹，得到作為黃色固體的標題化合物（433 mg，產率23%）。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 5H), 4.67 - 4.61 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.06 - 2.89 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.78 - 1.72 (m, 2H), 1.09-1.05 (m, 6H)。

步驟6. 1-(反-2,6-二甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺(230h)

【0777】 利用與實施例4的第二步相似的製備程式，使用230g（433 mg，1.38 mmol）作為起始原料，以57%的產率合成化合物230h(150 mg)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.3, 3H)。

步驟7. 4-(2-((1-(反-2,6-二甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (230i)

【0778】 利用與實施例64的第六步相似的製備程式，使用230h（150 mg，0.77 mmol）和40b（160 mg，0.64

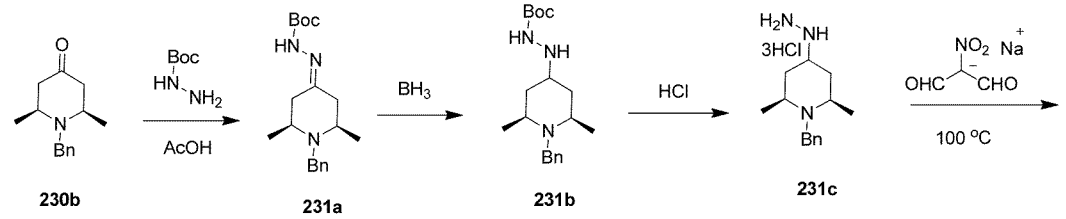
mmol）作為起始原料，以46%的產率合成化合物230i（120 mg）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.54 - 4.49 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 2.05 (m, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 2H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 5.6 Hz, 3H)。

步驟8. *N*-((*S*)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(反-2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺（230）

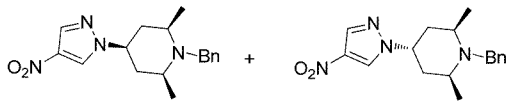
【0779】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用230i（50 mg，0.12 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（36 mg，0.15 mmol）作為起始原料，以46%的產率合成化合物230（22.8 mg）。標題化合物通過製備型HPLC（方法B）進行純化。LCMS（方法2）：t_R = 2.11 min，m/z (M+H)$^+$ = 459.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 9.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.67 - 4.64 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.56 - 3.54 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 5H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.83

- 1.75 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

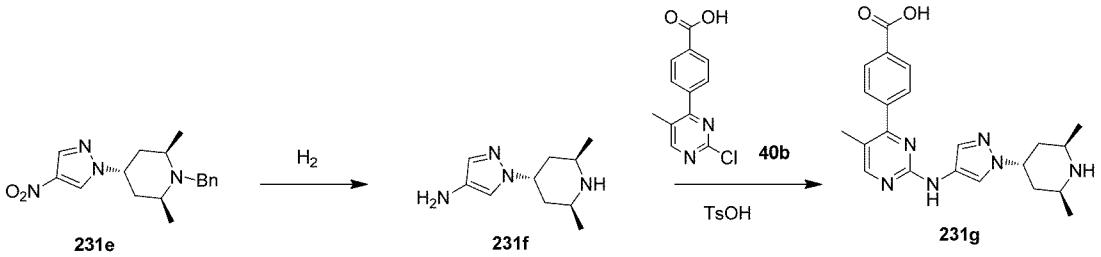
實施例231



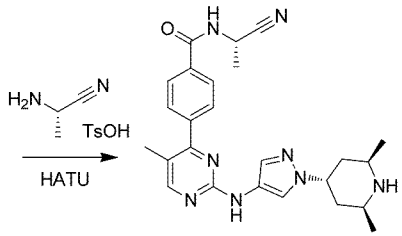
230b　231a　231b　231c



231d　231e



231e　231f　231g



231

步驟1. 2-(順-1-苯甲基-2,6-二甲基呱啶-4-亞基)肼-1-甲酸叔丁酯 (231a)

【0780】 利用與實施例230的第二步相似的製備程式，使用230b(1.29 g，5.9 mmol)和肼甲酸叔丁酯(1.02 g，7.7 mmol)作為起始原料，以100%的產率合成化合物231a(2.4 g)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 2H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.02 -

2.95 (m, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)。

步驟2. 2-(順-1-苯甲基-2,6-二甲基呱啶-4-基)肼-1-甲酸叔丁酯 (231b)

【0781】 利用與實施例230的第三步相似的製備程式，使用231a（2.4 g，7.25 mmol）和BH_3（9.4 mL，1 M，在THF）作為起始原料，以81%的產率合成化合物231b（1.94 g）。LCMS(方法3)：t_R = 1.36 min，m/z $(M+H)^+$ = 334.3。

步驟3. 反-1-苯甲基-4-肼基-2,6-二甲基呱啶 (231c)

【0782】 利用與實施例230的第四步相似的製備程式，使用231b（1.94 g，5.38 mmol）作為起始原料，以合成化合物231c（1.85 g）。

步驟4. (2S,4r,6R)-1-苯甲基-2,6-二甲基-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)呱啶 (231d)和(2S,4s,6R)-1-苯甲基-2,6-二甲基-4-(4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)呱啶 (231e)

【0783】 利用與實施例230的第五步相似的製備程式，使用231c（800 mg，2.35 mmol）和硝基丙二醛鈉（327 mg，2.35 mmol）作為起始原料，分別以21%和24%的產率合成化合物231d（160 mg）和231e（180 mg）。

【0784】 化合物231d：^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 5H),

4.32 - 4.24 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.00 - 2.80 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H)。

【0785】 化合物231e：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 5H), 4.67 - 4.64 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

步驟5. 1-((2S,4s,6R)-2,6-二甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺 (231f)

【0786】 利用與實施例4的第二步相似的製備程式，使用231e（180 mg，0.57 mmol）作為起始原料，以91%的產率合成化合物231f（100 mg）。LC-MS（方法3）：t_R = 0.30 min，m/z $(M+H)^+$ = 195.2。

步驟6. 4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-二甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (231g)

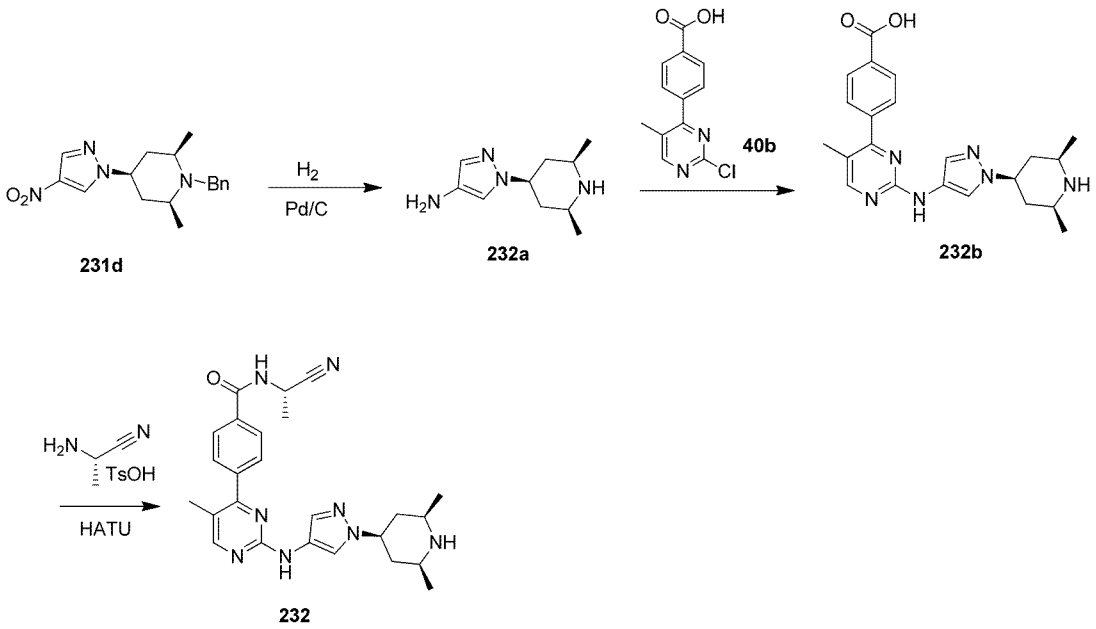
【0787】 利用與實施例40的第四步相似的製備程式，使用231f（100 mg，0.51 mmol）和40b（152 mg，0.61 mmol）作為起始原料，以100%的產率合成化合物231g（207 mg粗品）。LC-MS（方法3）：t_R = 1.00 min，m/z $(M+H)^+$ = 407.2；

步驟7. *N*-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-二甲基呱啶-4-

基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(231)

【0788】 利用與實施例1的第四步相似的製備程式，使用231g（100 mg，0.25 mmol）和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽（90 mg，0.37 mmol）作為起始原料，以14%的產率合成化合物231（16.6 mg）。標題化合物通過製備型HPLC（方法B）進行純化。LCMS（方法2）：t_R = 3.80 min，m/z $(M+H)^+$ = 459.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (br.s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (br.s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 5.06 - 4.99 (m, 1H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 3.46 - 3.24 (m, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.88 - 1.56 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H)。

實施例232



步驟1. 1-((2S,4r,6R)-2,6-二甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-胺 (232a)

【0789】 利用與實施例4的第二步相似的製備程式，使用232d（160 mg，0.51 mmol）作為起始原料，以77%的產率合成化合物232a（77 mg）。LCMS（方法3）：t_R = 0.31 min，m/z (M+H)$^+$ = 195.1。

步驟2. 4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-二甲基呱啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸 (232b)

【0790】 利用與實施例40的第四步相似的製備程式，使用232a（77 mg，0.40 mmol）和40b（116 mg，0.47 mmol)作為起始原料，以38%的產率合成化合物232b(60 mg）。LCMS（方法3）：t_R = 1.02 min，m/z (M+H)$^+$ = 407.2。

步驟3. N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-二甲基呱啶-4-

基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺(232)

【0791】 利用與實施例1的最後一步相似的製備程式,使用232b(50 mg,0.12 mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸鹽(36 mg,0.15 mmol)作為起始原料,以28%的產率合成化合物232(15.7 mg)。標題化合物通過製備型HPLC(方法B)進行純化。LCMS(方法2):t_R = 2.09 min,m/z (M+H)$^+$ = 459.3。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 9.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.70 (br.s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (br.s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 3.46 - 3.24 (m, 2H), 2.20 - 2.14 (m, 5H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

實施例233. 用於生物活性的試驗

【0792】 針對JAK1、JAK2、JAK2V617F和TYK2對化合物進行了測試。

【0793】 測定形式:JAK活性通過微流體測定法,在含有50 mM HEPES、0.01% Brij35、10 mM MgCl2、2 mM DTT的反應緩衝液中測定。FAM標記的肽底物的磷酸化在Caliper EZ Reader II(Perkin Elmer)中監測。

每批酶（Carna Biosciences）的測定條件被最佳化，以獲得肽底物的10%的轉化率。

【0794】 將試驗化合物溶解在DMSO中至10 mM的儲用液濃度。將最高濃度為5 μM的3倍連續稀釋的化合物與指定濃度的JAK1、JAK2、JAK2V617F或TYK2在環境溫度下預溫育10 min。測定混合物的最終DMSO濃度為1%。順序添加FAM標記的肽底物（終濃度為3 μM）和ATP（Km或1 mM濃度），以在28℃下啟動激酶反應。反應通過添加50 mM EDTA來終止。用於JAK1、JAK2、JAK2V617F和TYK2的反應時間分別為120 min、20 min、30 min和10 min。

【0795】 測試板中不含酶的孔被定義為100%抑制。並且不含化合物但含有等量DMSO的孔被定義為無抑制。抑制百分數通過下述公式來計算：

抑制的% = (轉化率$_{max}$ - 轉化率$_{樣品}$)/ (轉化率$_{max}$ - 轉化率$_{min}$)*100

轉化率$_{max}$意味著在未添加化合物的陽性孔中的轉化率

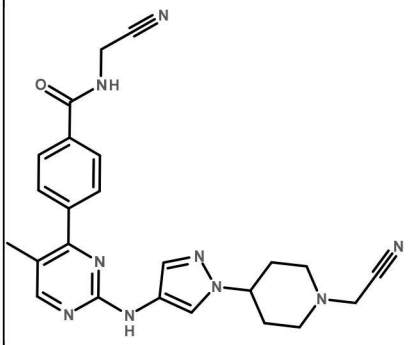
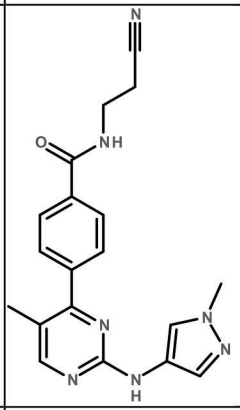
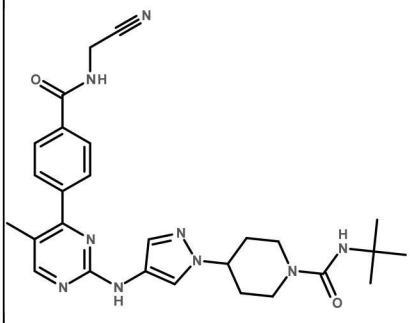
轉化率$_{min}$意味著在未添加酶的孔中的轉化率

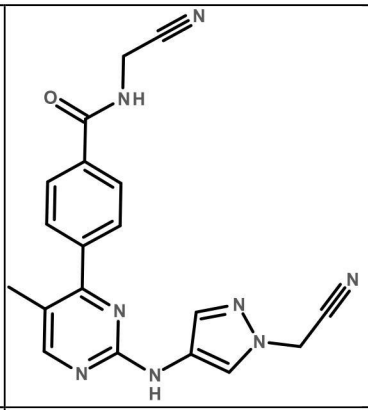
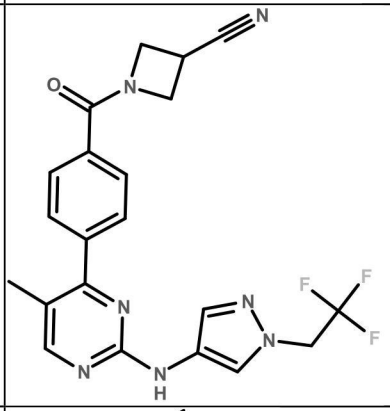
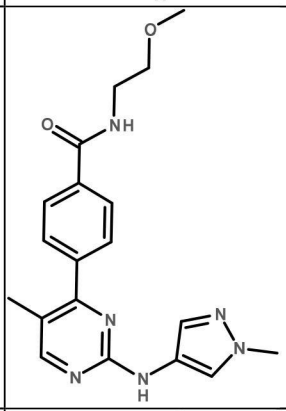
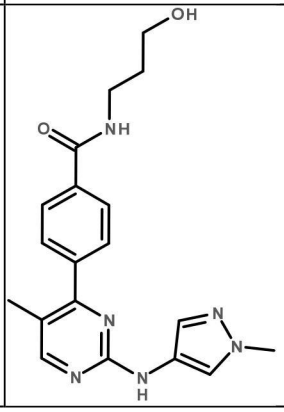
轉化率樣品意味著測試化合物的轉化率

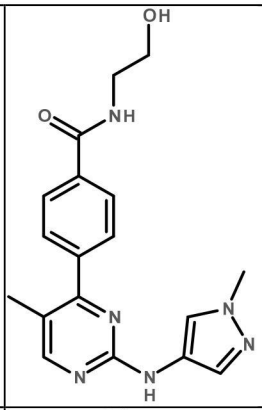
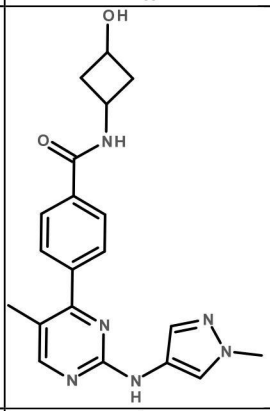
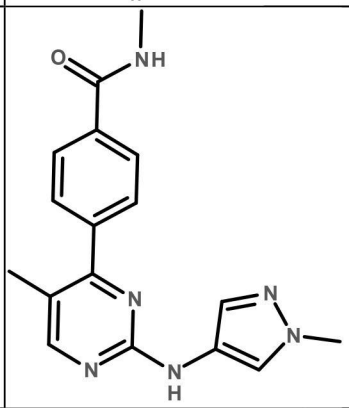
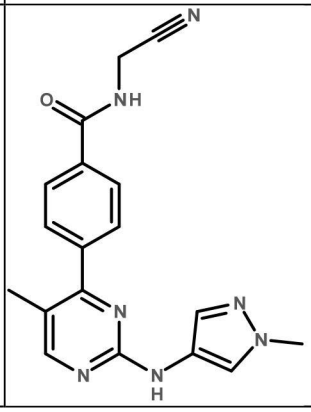
【0796】 通過GraphPad軟體對劑量回應（抑制百分數）曲線進行作圖並決定IC50值。

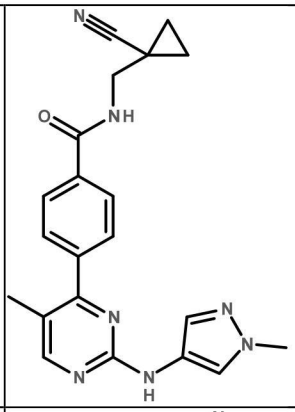
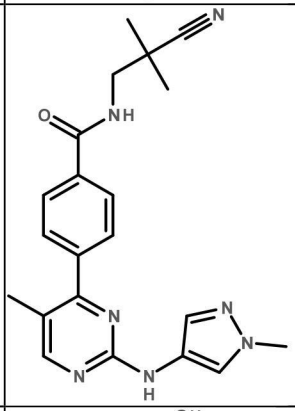
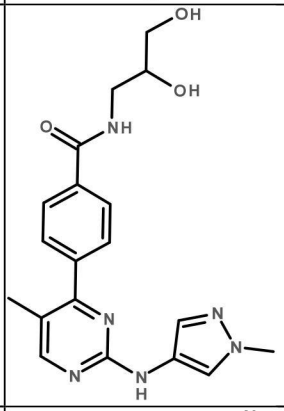
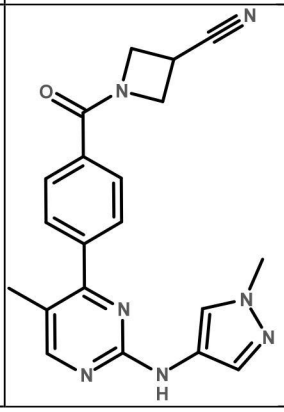
【0797】 示例性結果概述在表3中。

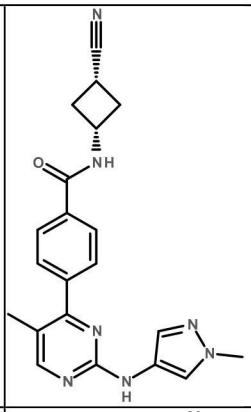
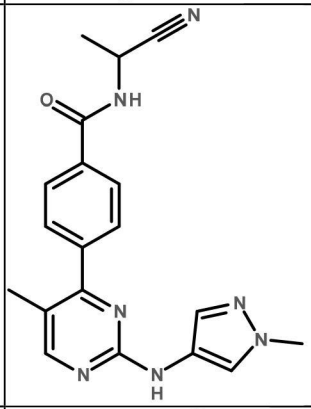
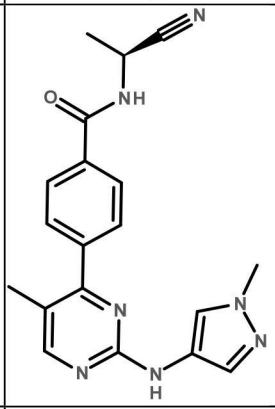
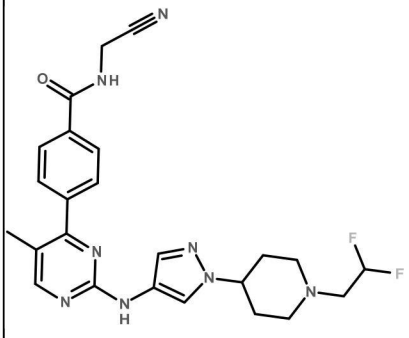
表3. 示例性結構的概述

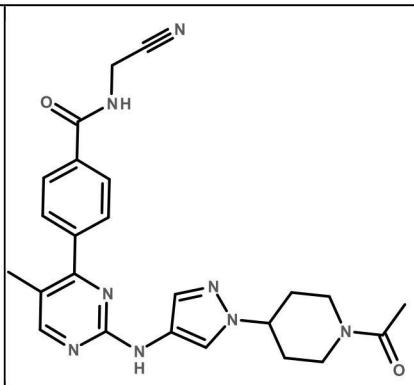
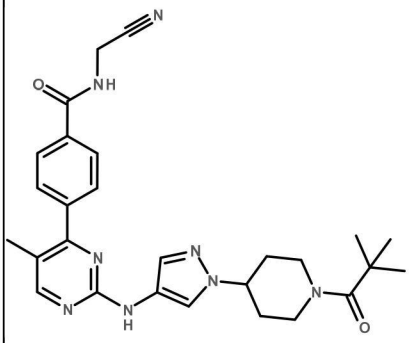
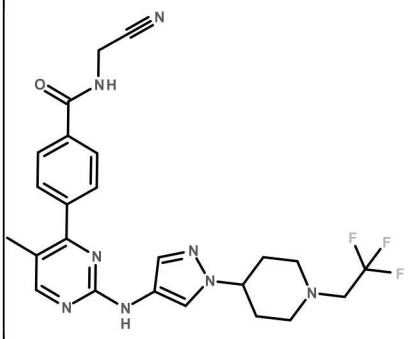
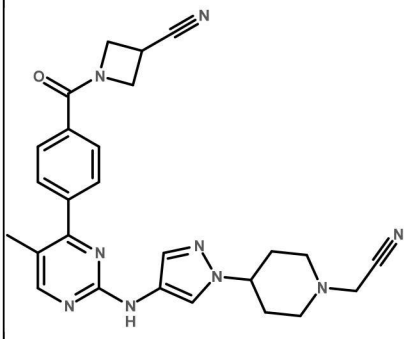
實施例	結構	IUPAC名稱	分子量
1		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(氰基甲基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	455.51
2		N-(2-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	361.40
3		N-(叔丁基)-4-(4-((4-(4-((氰基甲基)氨甲醯基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)吖啶-1-甲醯胺	515.61

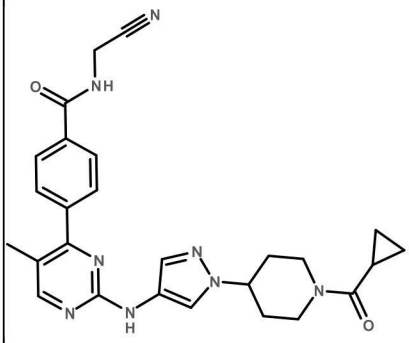
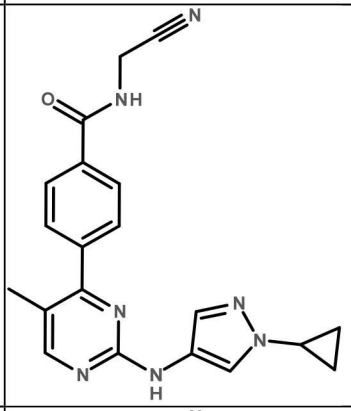
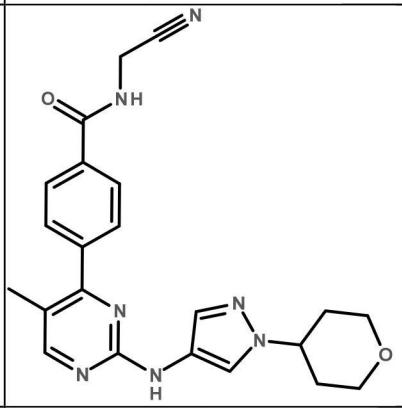
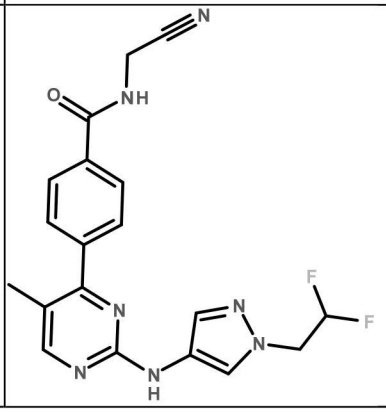
4		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	372.38
5		1-(4-(5-甲基-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈	441.41
6		N-(2-甲氧基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	366.42
7		N-(3-羥基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	366.42

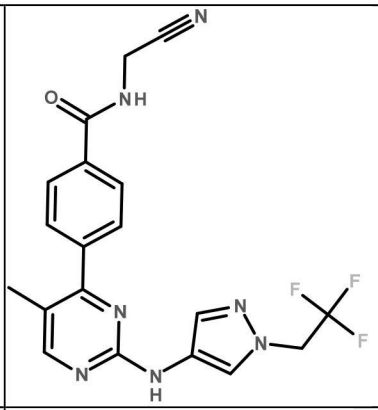
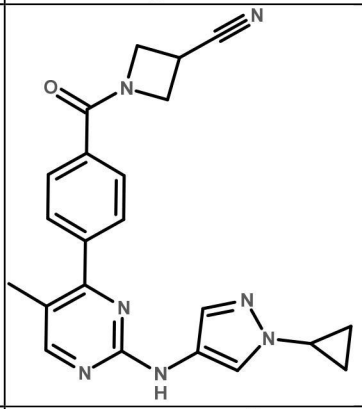
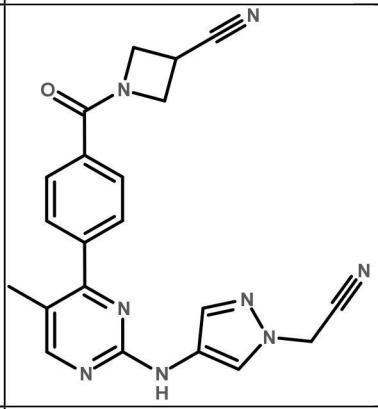
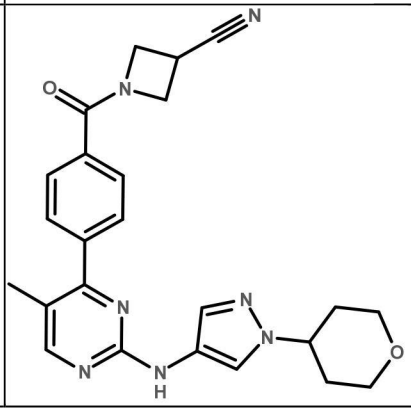
8		N-(2-羥基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	352.39
9		N-(3-羥基環丁基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	378.43
10		N-甲基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	322.36
11		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	347.37

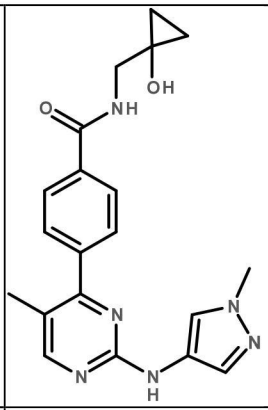
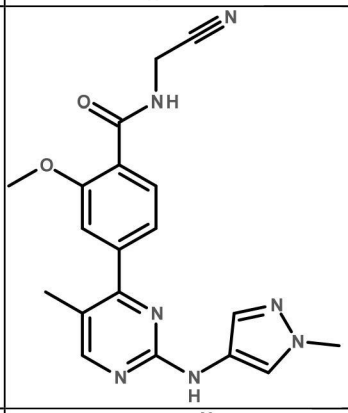
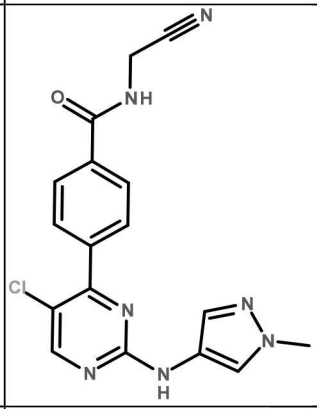
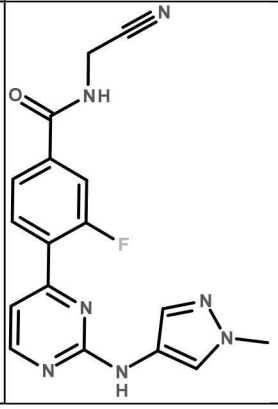
12		N-((1-氰基環丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	387.44
13		N-(2-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	389.45
14		N-(2,3-二羥基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	382.42
15		1-(4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈	373.41

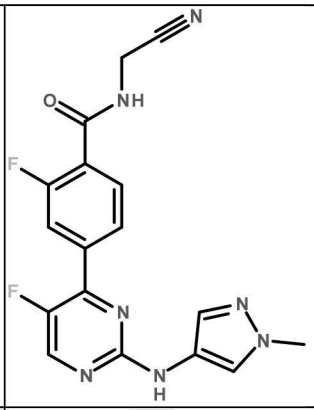
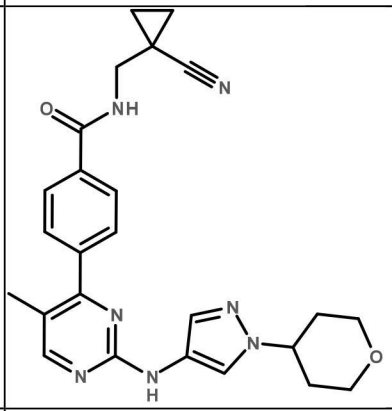
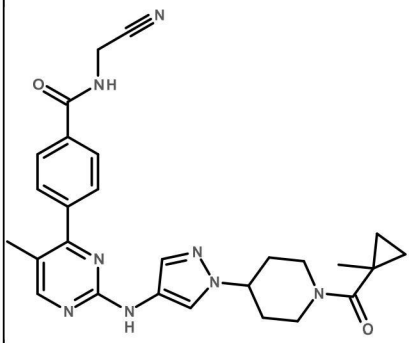
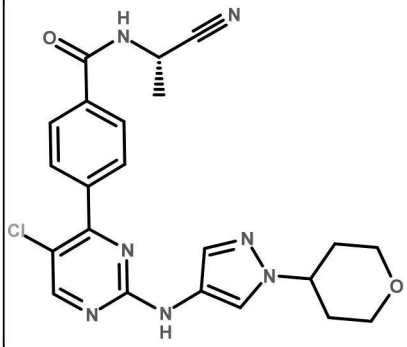
16		N-((1s,3s)-3-氰基環丁基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	387.44
17		N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	361.40
18		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	361.40
19		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2,2-二氟乙基)呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	480.51

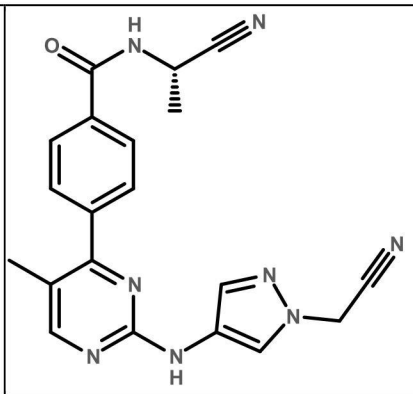
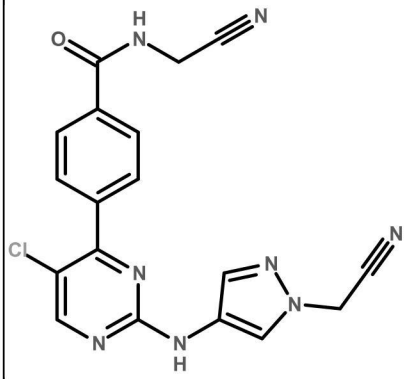
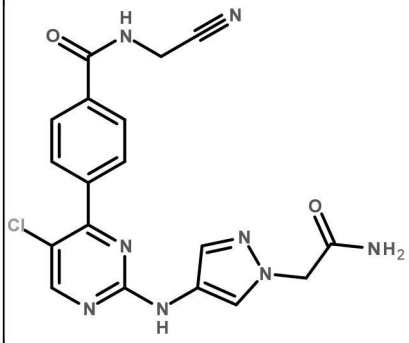
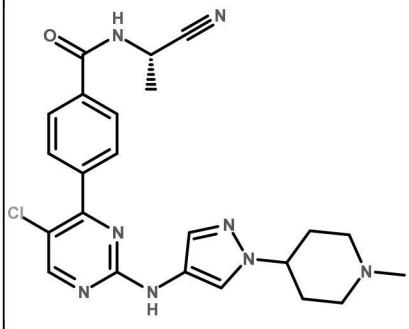
20		4-(2-((1-(1-乙醯基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	458.51
21		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-新戊醯基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	500.59
22		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(2,2,2-三氟乙基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	498.50
23		1-(4-(2-((1-(1-(氰基甲基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈	481.55

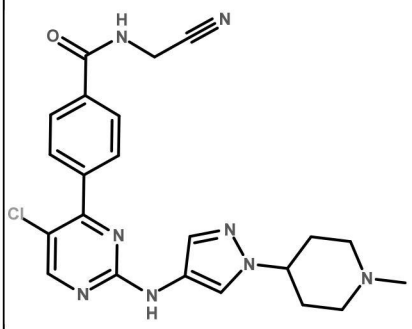
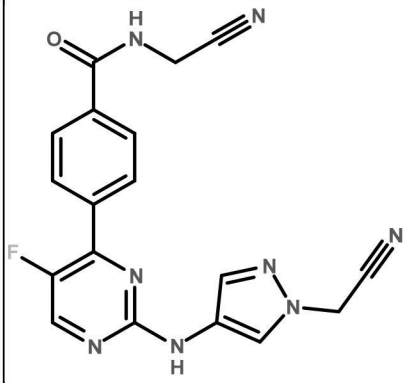
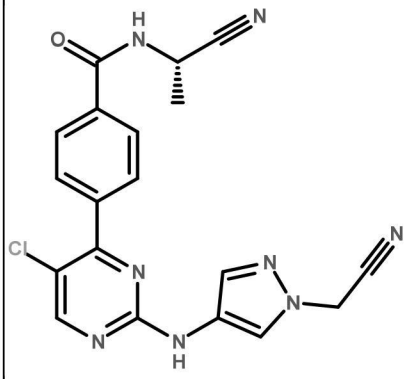
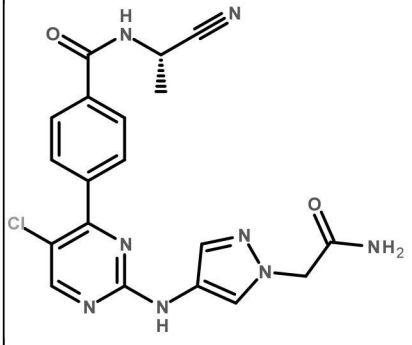
24		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	484.55
25		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	373.41
26		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	417.46
27		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	397.38

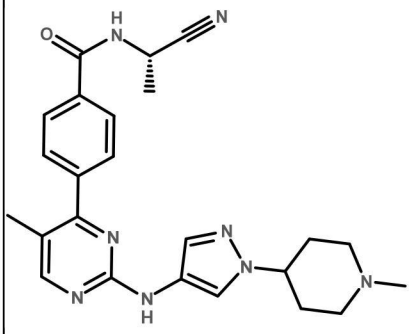
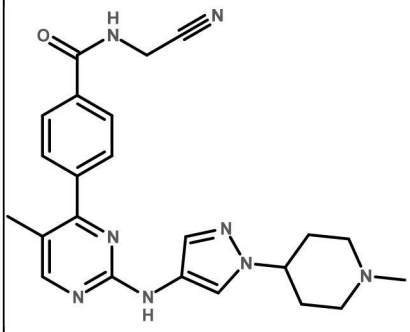
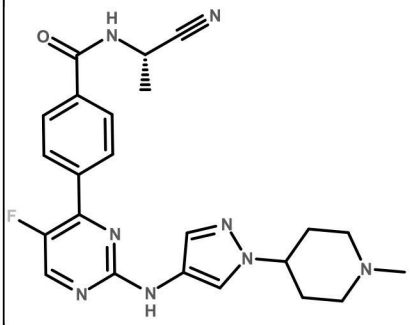
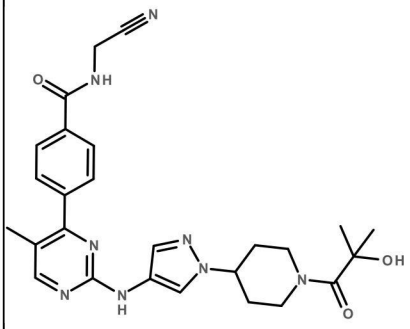
28		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	415.37
29		1-(4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈	399.45
30		1-(4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈	398.42
31		1-(4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈	443.50

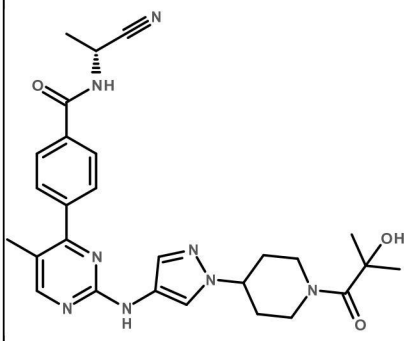
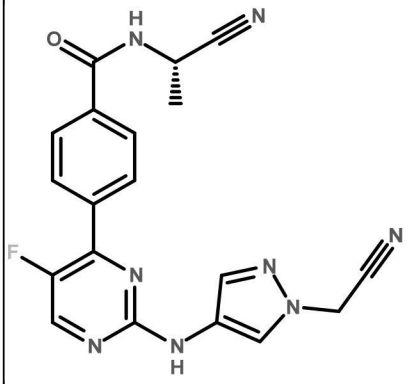
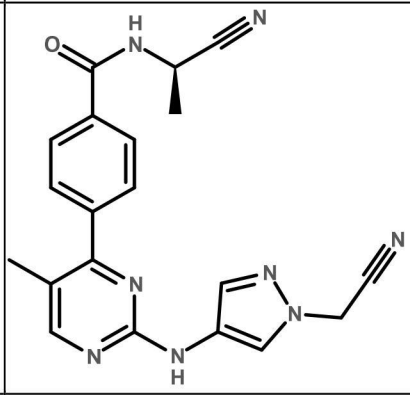
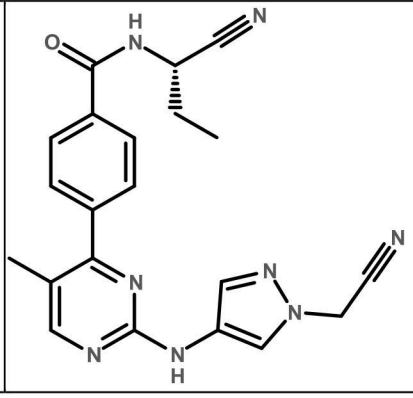
32		N-((1-羥基環丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	378.43
33		N-(氰基甲基)-2-甲氧基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	377.40
34		4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	367.79
35		N-(氰基甲基)-3-氟-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	351.34

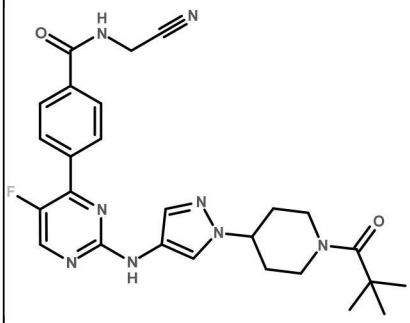
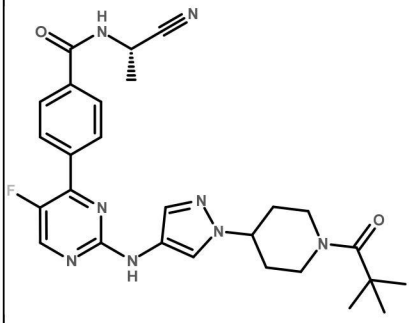
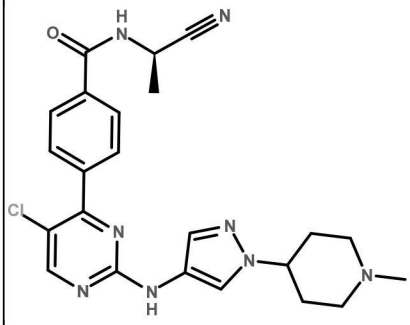
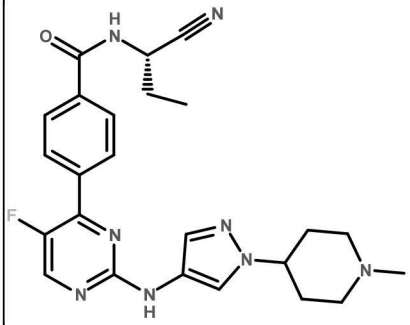
36		N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	369.33
37		N-((1-氰基環丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	457.53
38		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-甲基環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	498.58
39		(S)-4-(5-氯-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	451.91

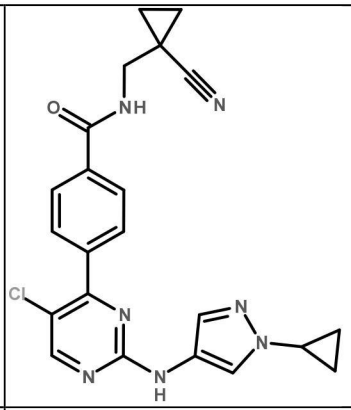
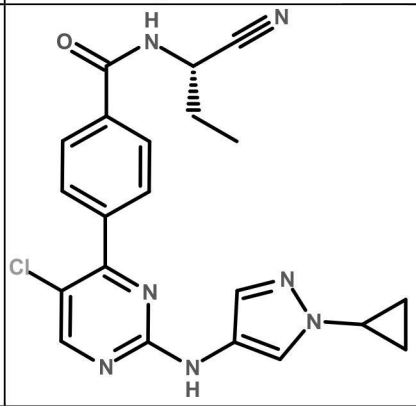
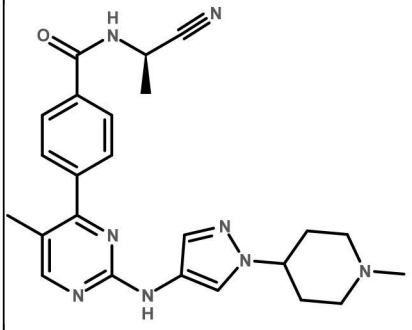
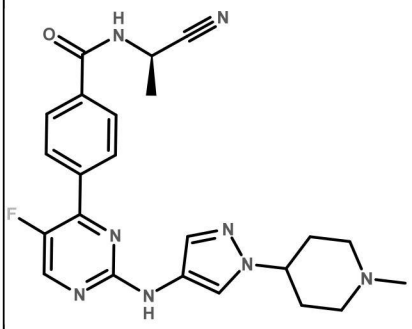
40		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	386.41
41		4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	392.80
42		4-(2-((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	410.82
43		(S)-4-(5-氯-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	464.95

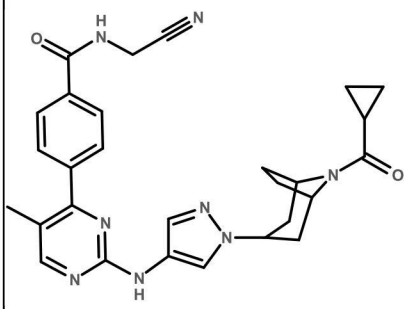
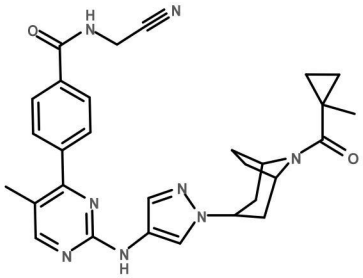
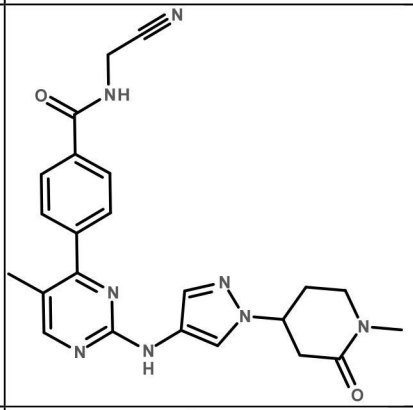
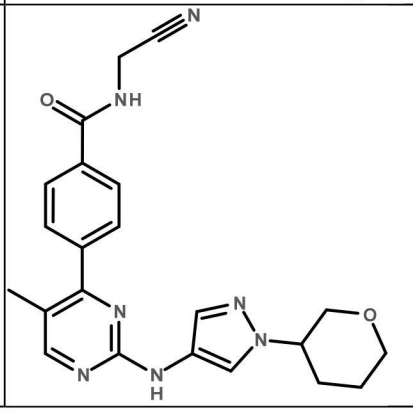
44		4-(5-氯-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	450.92
45		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)苯甲醯胺	376.35
46		(S)-4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	406.83
47		(S)-4-(2-((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	424.84

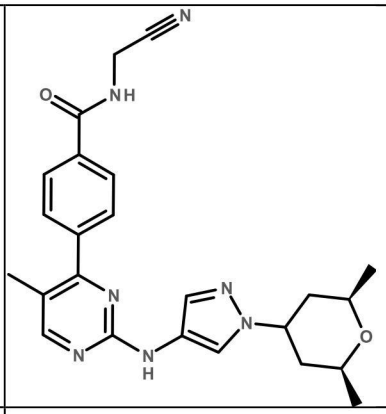
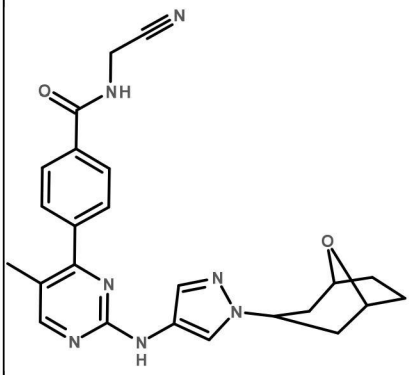
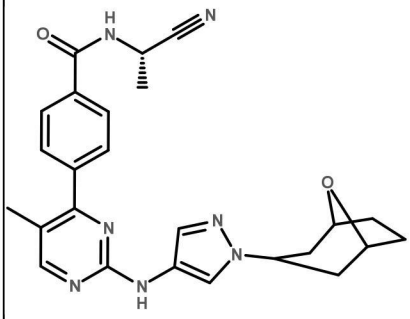
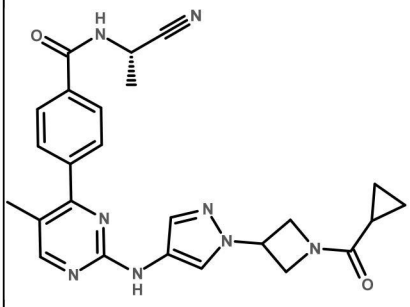
48		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	444.53
49		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	430.50
50		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	448.50
51		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	502.57

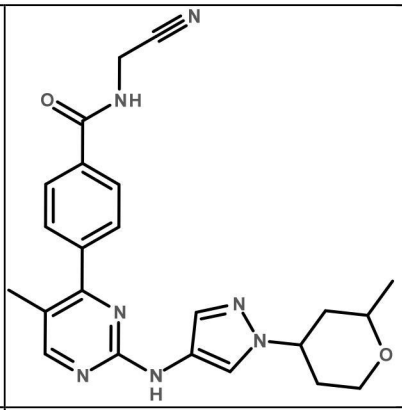
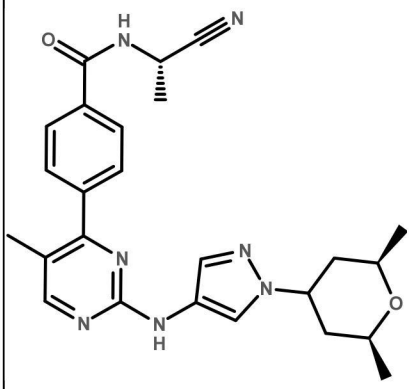
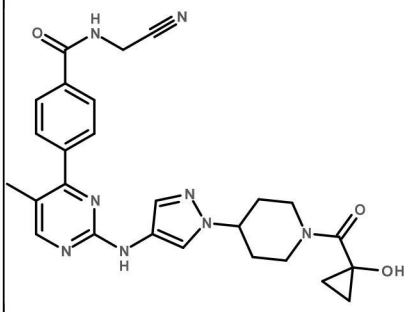
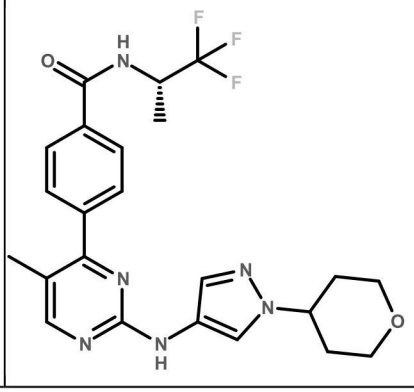
52		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(2-羥基-2-甲基丙醯基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	516.59
53		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)苯甲醯胺	390.37
54		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	386.41
55		(S)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺	400.44

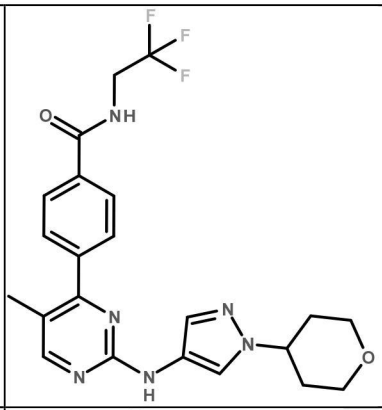
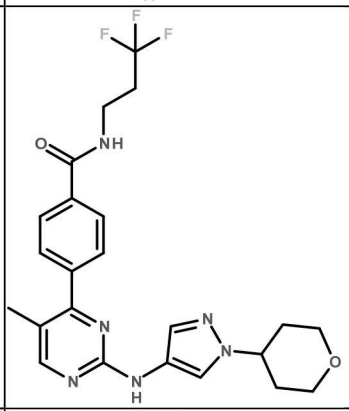
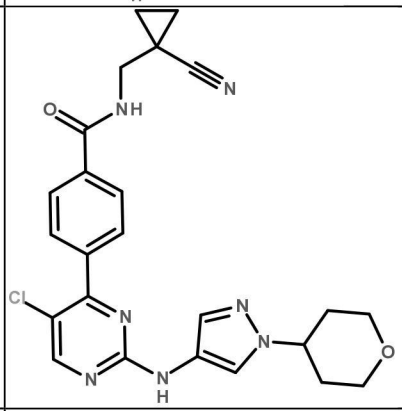
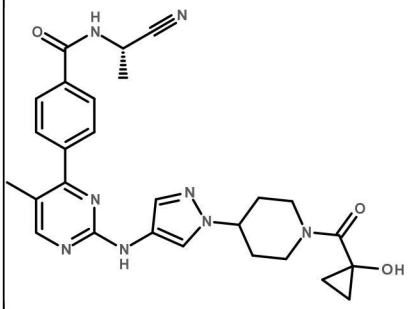
56		N-(氰基甲基)-4-(5-氟-2-((1-(1-新戊醯基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	504.56
57		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-新戊醯基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	518.58
58		(R)-4-(5-氯-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	464.95
59		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	462.52

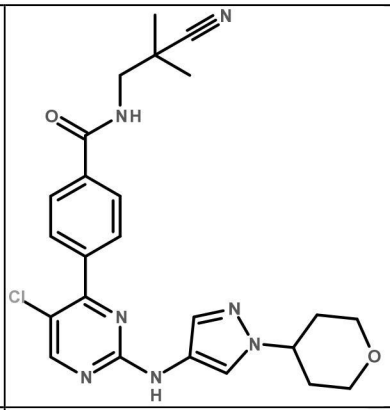
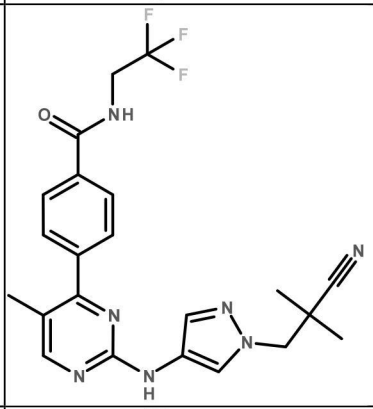
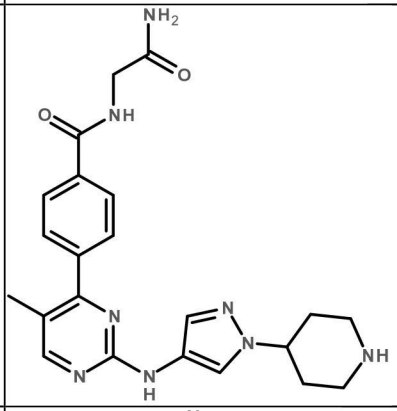
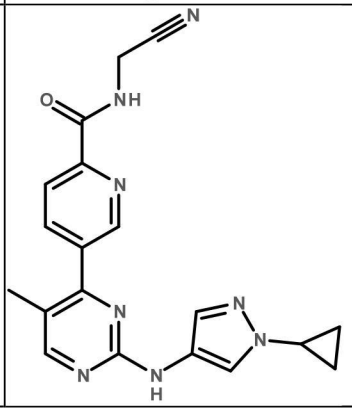
60		4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-((1-氰基環丙基)甲基)苯甲醯胺	433.89
61		(S)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺	421.88
62		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	444.53
63		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	448.50

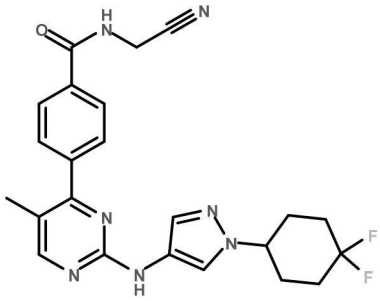
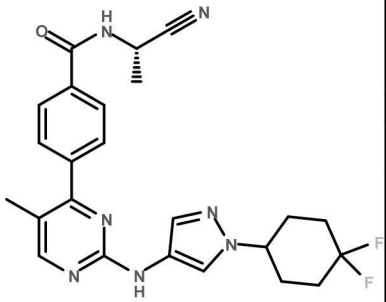
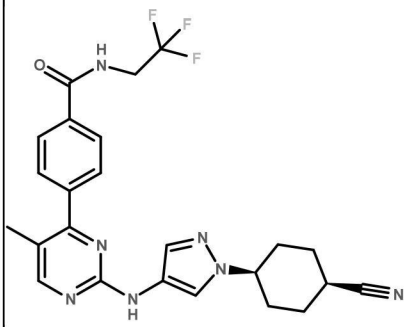
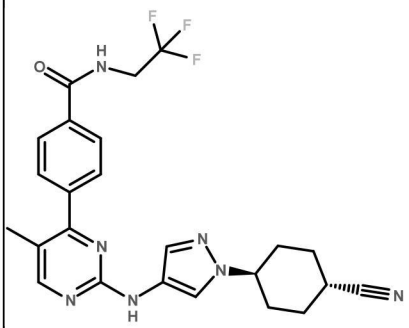
64		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-((1R,3r,5S)-8-(環丙烷羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	510.59
65		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-((1R,3r,5S)-8-(1-甲基環丙烷羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	524.62
66		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基-2-氧代吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	444.49
67		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	417.46

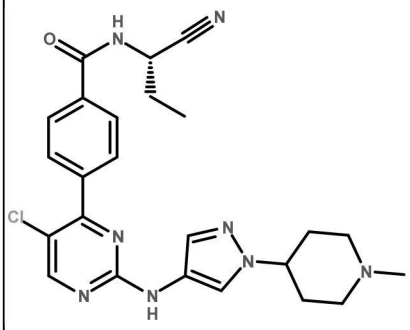
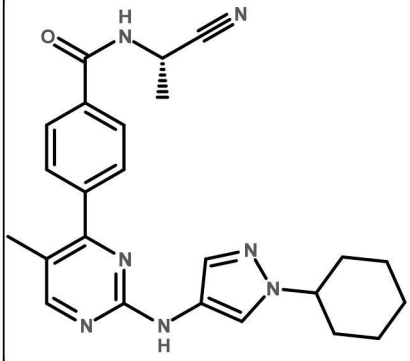
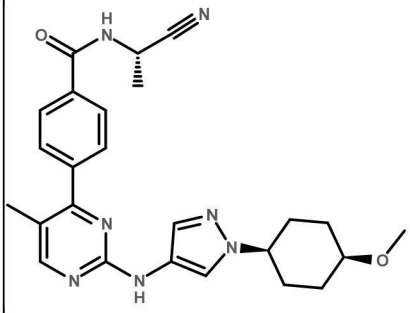
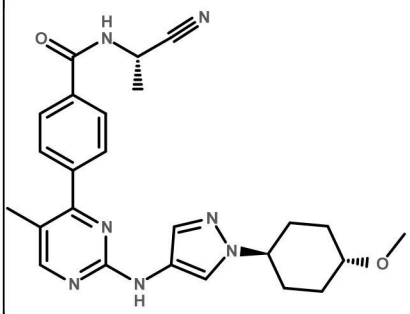
68		N-(氰基甲基)-4-(2-(1-順-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	445.52
69		4-(2-((1-((1R,5S)-8-氧雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	443.50
70		4-(2-((1-((1R,5S)-8-氧雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-((S)-1-氰基乙基)苯甲醯胺	457.53
71		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	470.53

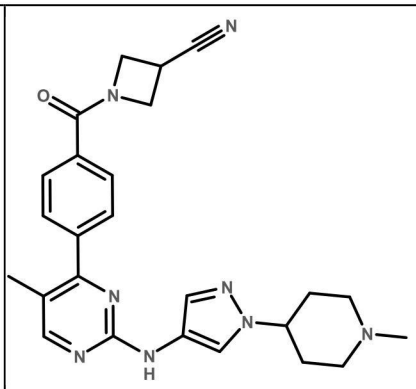
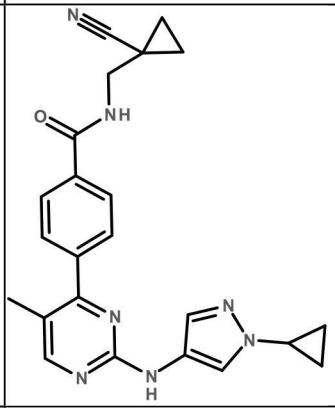
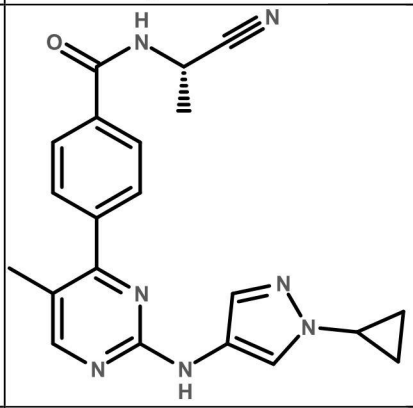
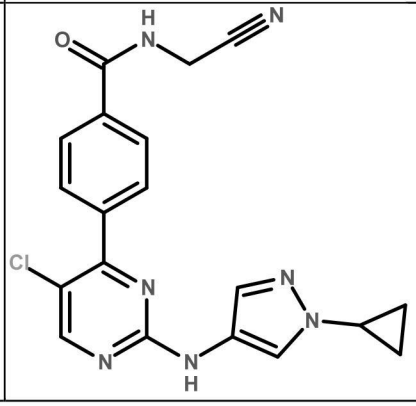
72		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	431.49
73		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(順-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	459.54
74		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(1-羥基環丙烷-1-羰基)呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	500.55
75		(S)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯甲醯胺	474.48

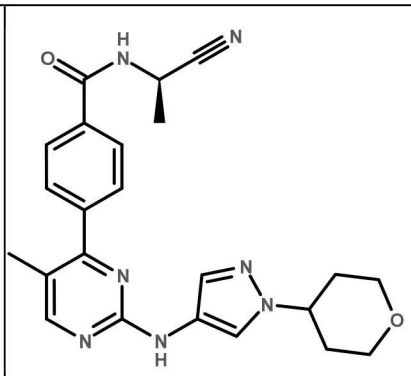
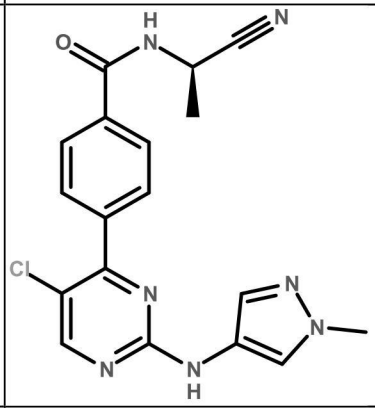
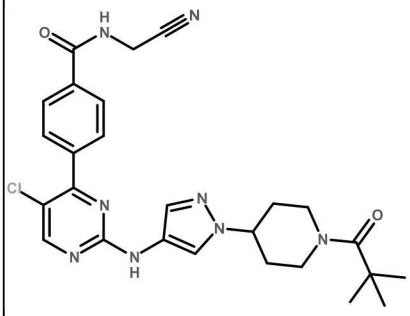
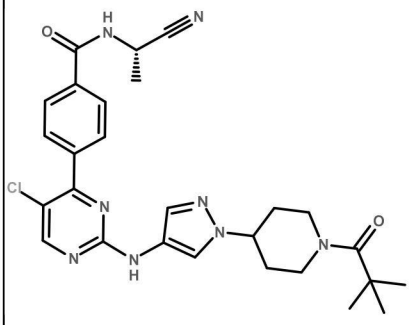
76		4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺	460.45
77		4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(3,3,3-三氟丙基)苯甲醯胺	474.48
78		4-(5-氯-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-((1-氰基環丙基)甲基)苯甲醯胺	477.95
79		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(1-羥基環丙烷-1-羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	514.58

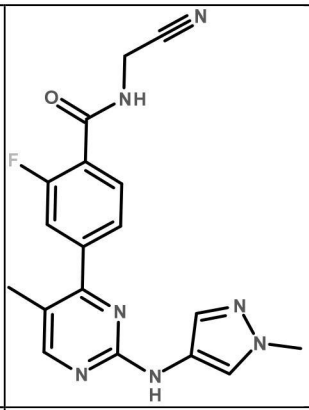
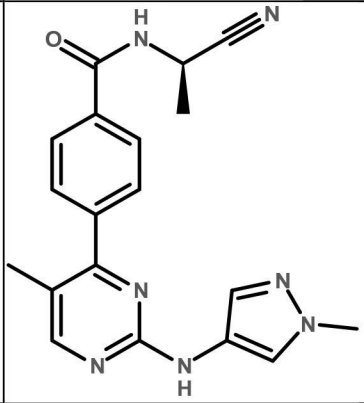
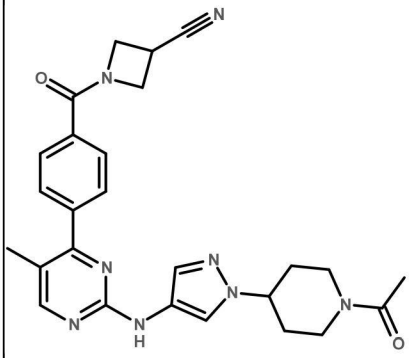
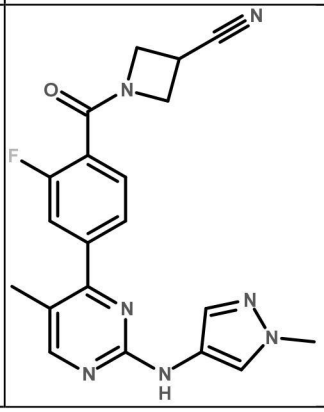
80		4-(5-氯-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2-氰基-2-甲基丙基)苯甲醯胺	479.96
81		4-(2-((1-(2-氰基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺	457.45
82		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	434.49
83		N-(氰基甲基)-5-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲醯胺	374.40

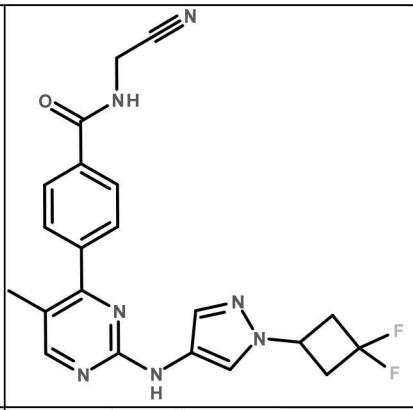
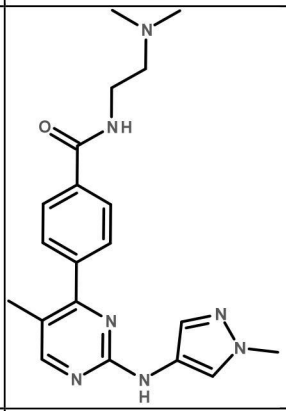
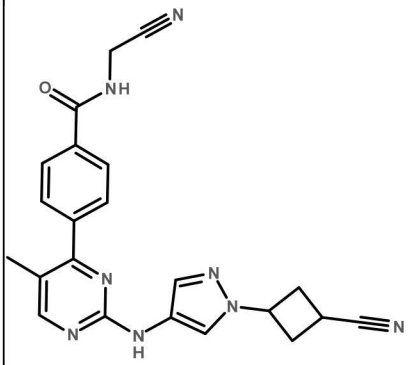
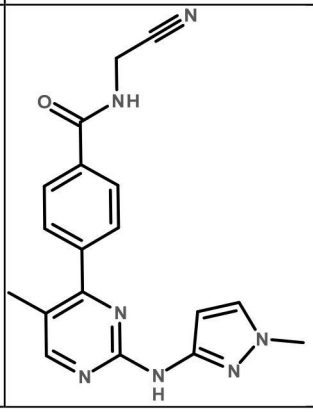
84		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	451.47
85		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	465.50
86		4-(2-((1-(順-4-氰基環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺	483.49
87		4-(2-((1-(反-4-氰基環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺	483.49

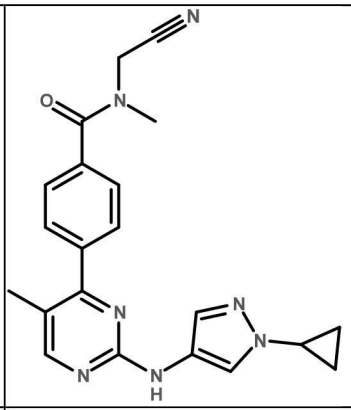
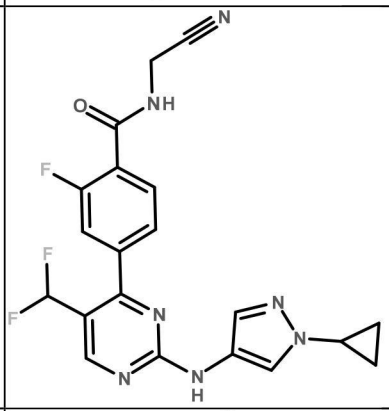
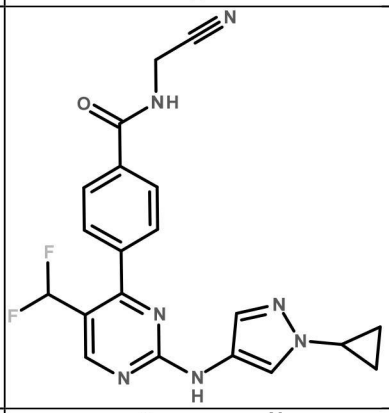
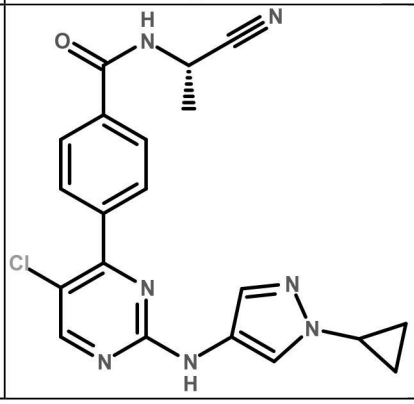
88		(S)-4-(5-氯-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺	478.98
89		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-環己基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	429.52
90		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(順-4-甲氧基環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	459.54
91		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(反-4-甲氧基環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	459.54

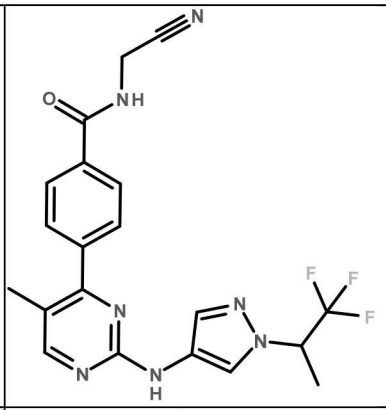
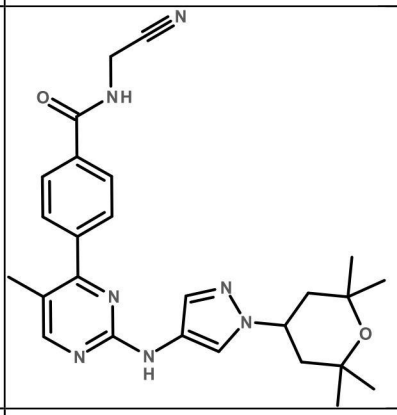
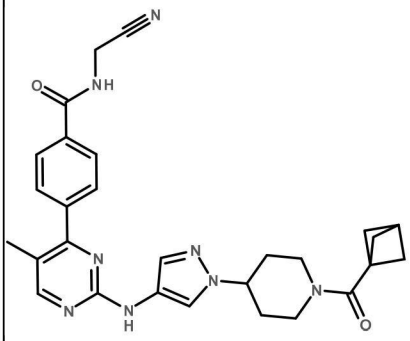
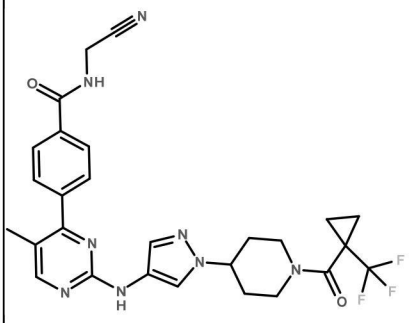
92		1-(4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈	456.54
93		N-((1-氰基環丙基)甲基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	413.47
94		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	387.44
95		4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	393.83

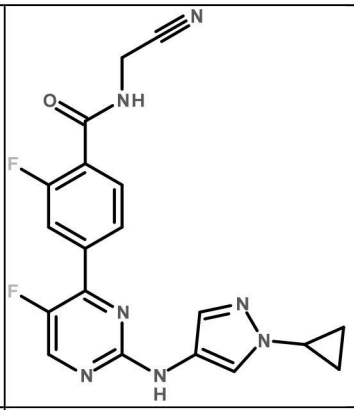
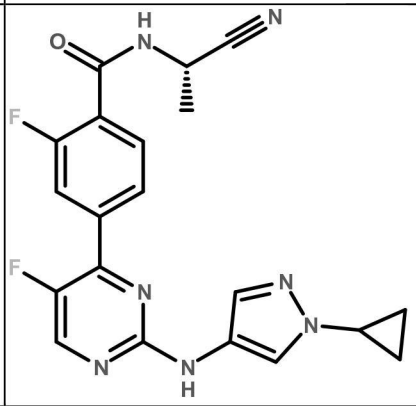
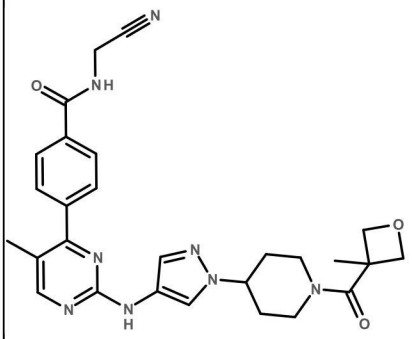
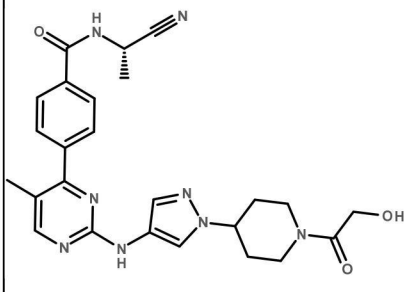
96		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	431.49
97		(R)-4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	381.82
98		4-(5-氯-2-((1-(1-新戊醯基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	521.01
99		(S)-4-(5-氯-2-((1-(1-新戊醯基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	535.04

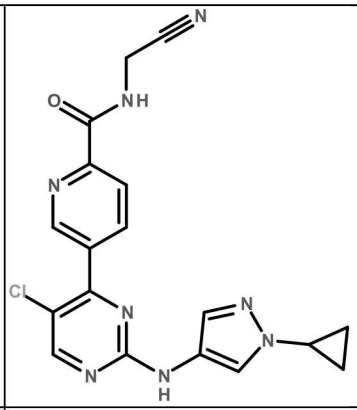
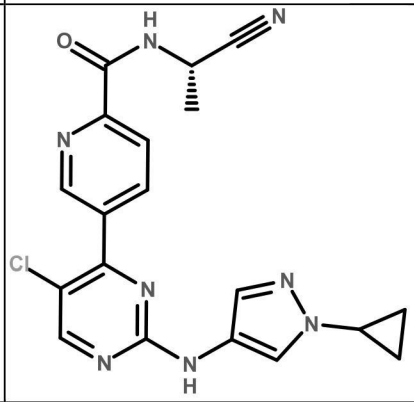
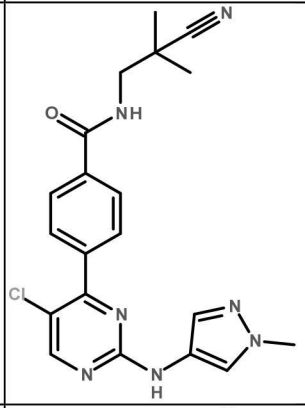
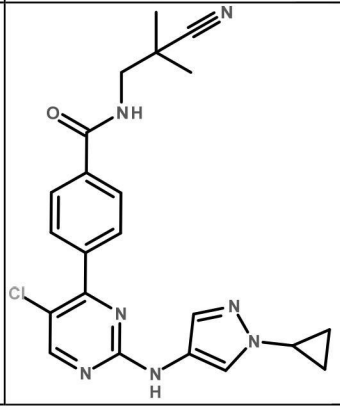
100		N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	365.36
101		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	361.40
102		1-(4-(2-((1-(1-乙醯基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈	484.55
103		1-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈	391.40

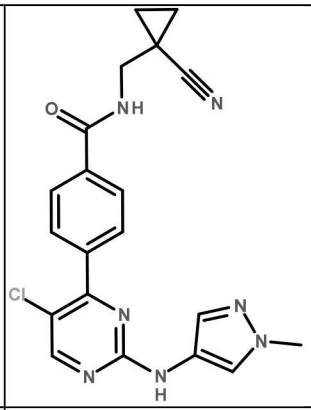
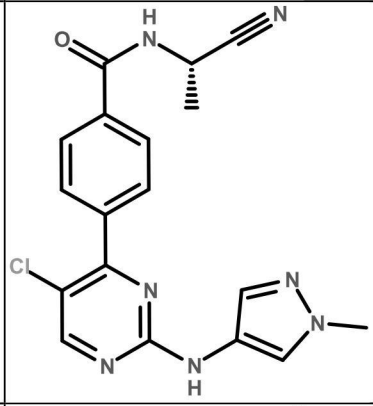
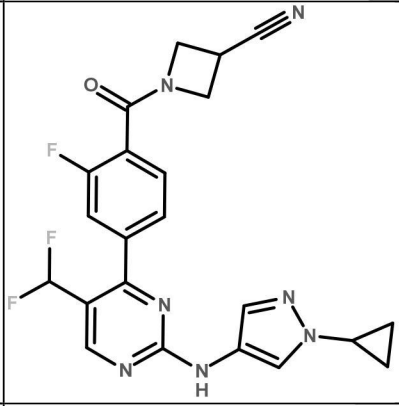
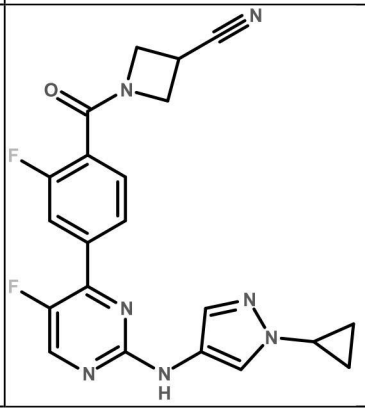
104		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(3,3-二氟環丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	423.42
105		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	379.46
106		4-(2-((1-(3-氰基環丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	412.45
107		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	347.37

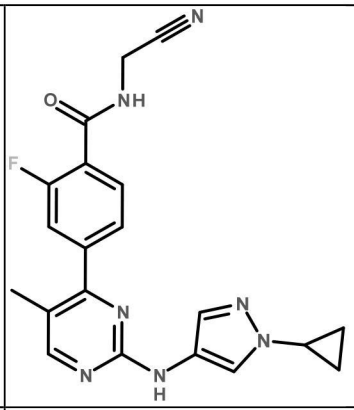
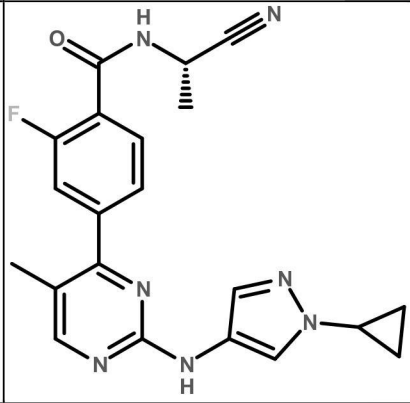
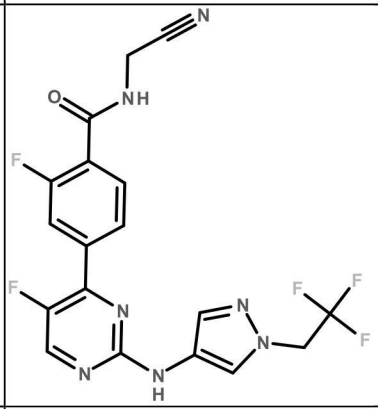
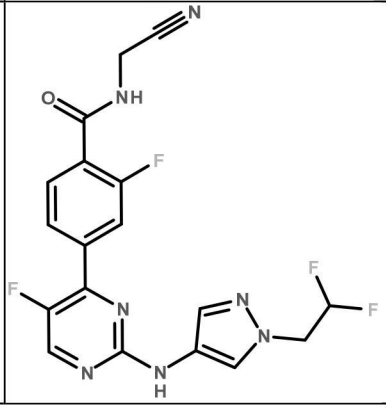
108		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-甲基苯甲醯胺	387.44
109		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺	427.38
110		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	409.39
111		(S)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	407.86

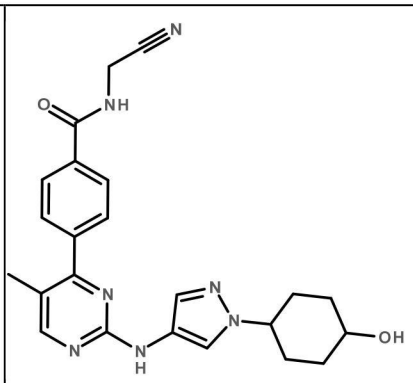
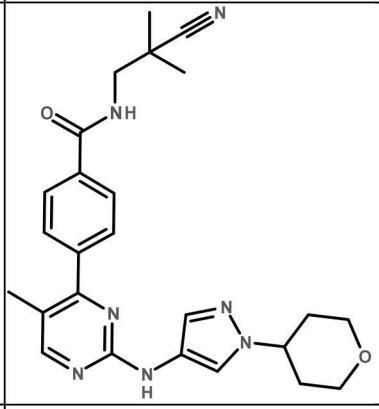
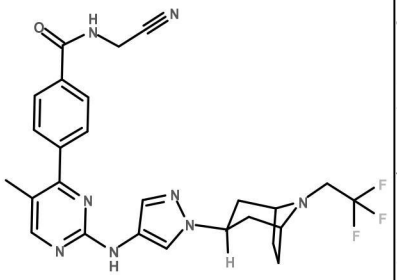
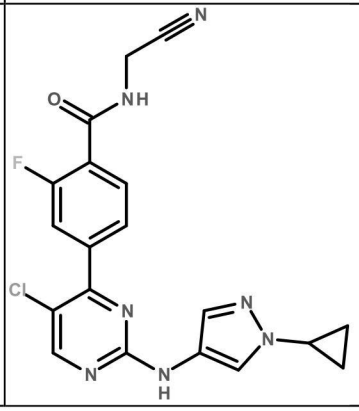
112		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	429.40
113		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	473.57
114		4-(2-((1-(1-(雙環[1.1.1]戊烷-1-羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	510.59
115		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-(三氟甲基)環丙烷-1-羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	552.55

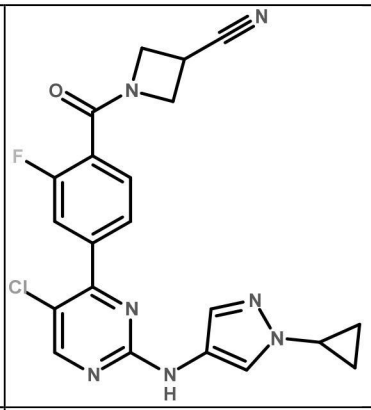
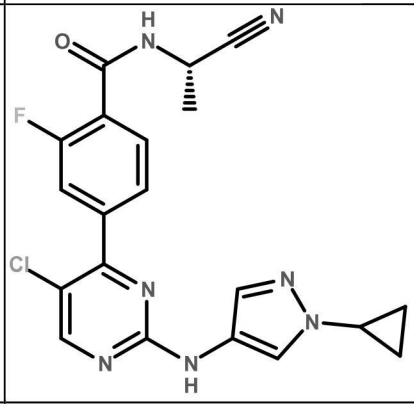
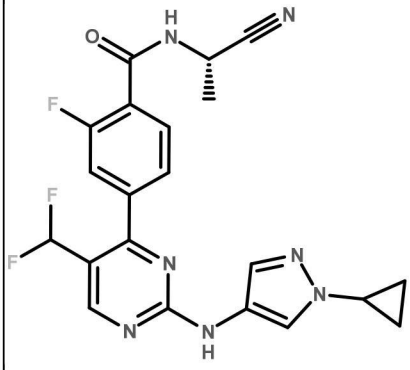
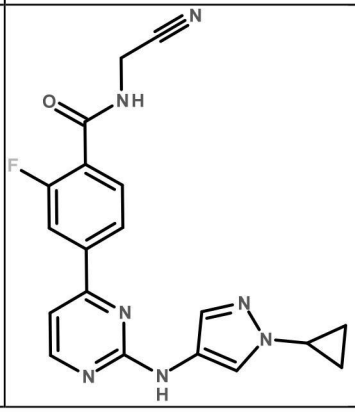
116		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺	395.36
117		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺	409.39
118		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(3-甲基氧雜環丁烷-3-羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	514.58
119		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(2-羥基乙醯基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	488.54

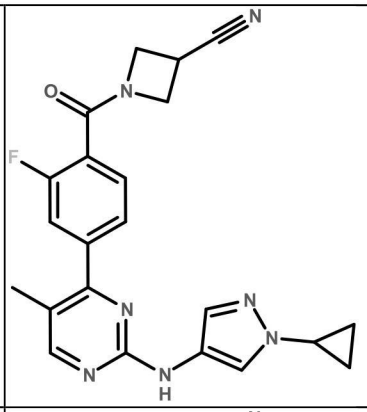
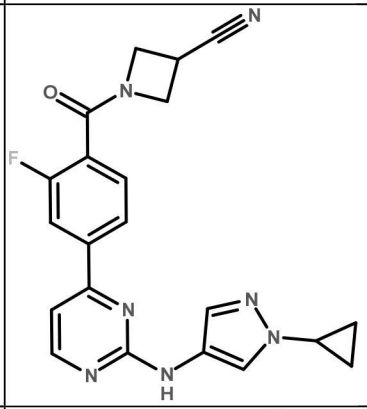
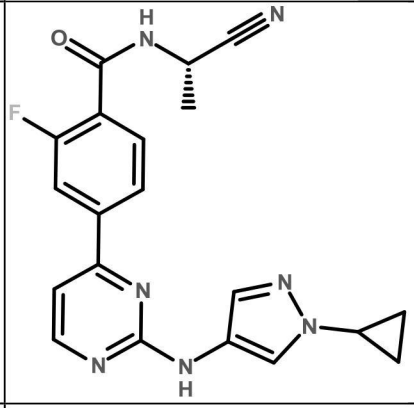
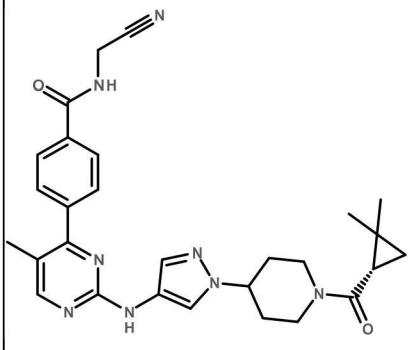
120		5-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)吡啶甲醯胺	394.82
121		(S)-5-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)吡啶甲醯胺	408.84
122		4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2-氰基-2-甲基丙基)苯甲醯胺	409.87
123		4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2-氰基-2-甲基丙基)苯甲醯胺	435.91

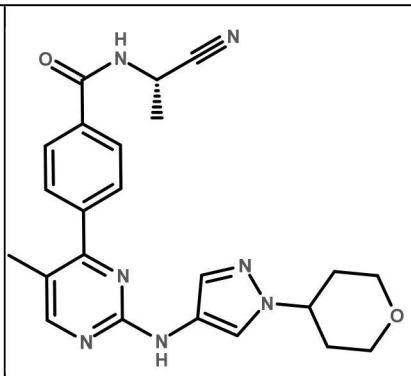
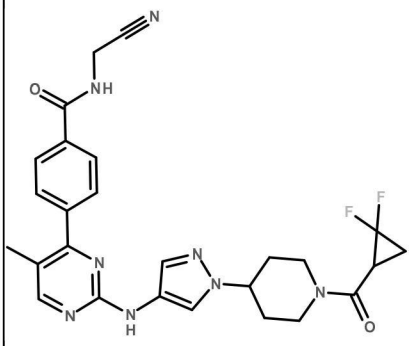
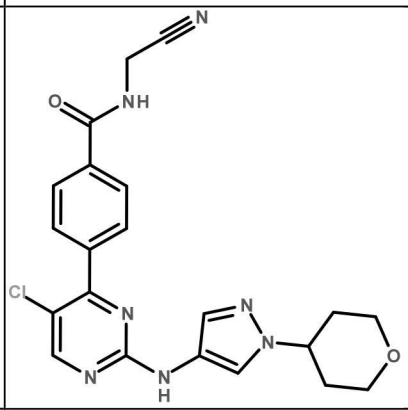
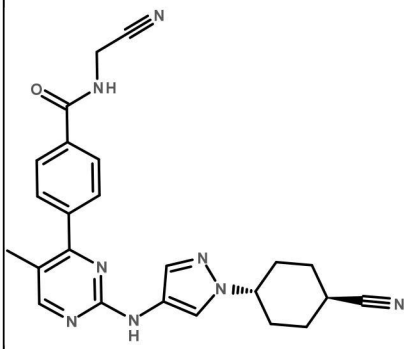
124		4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-((1-氰基環丙基)甲基)苯甲醯胺	407.86
125		(S)-4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	381.82
126		1-(4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈	453.42
127		1-(4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈	421.40

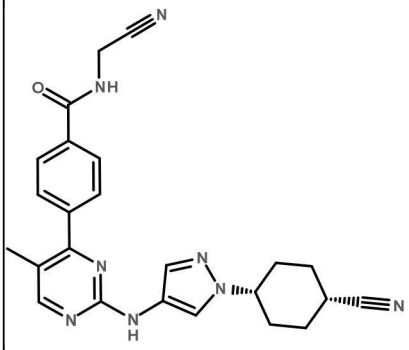
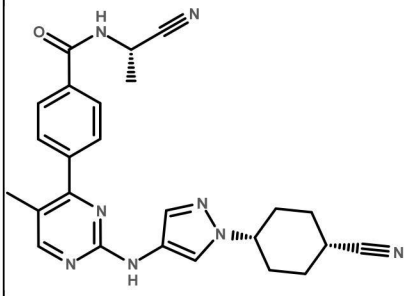
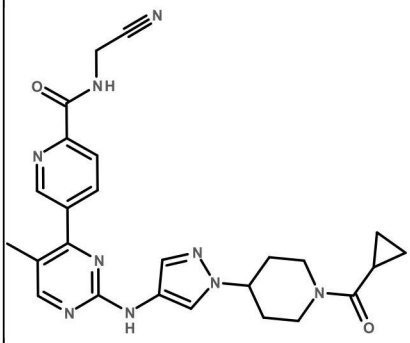
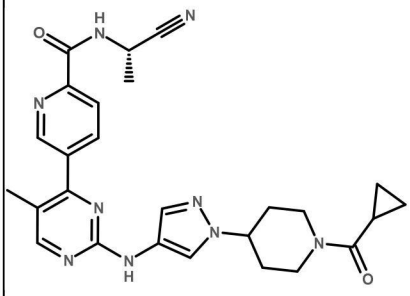
128		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺	391.40
129		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺	405.43
130		N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-氟-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	437.33
131		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺	419.34

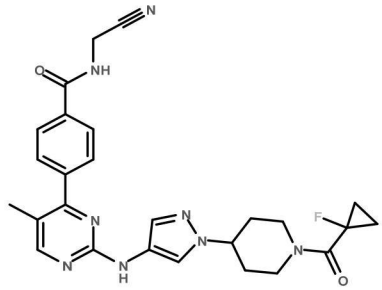
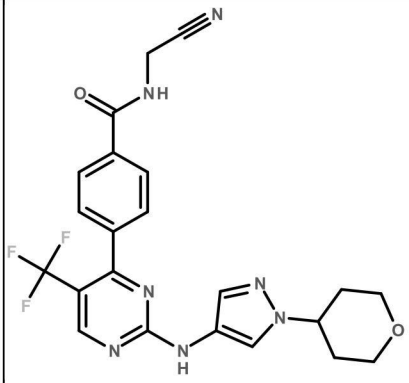
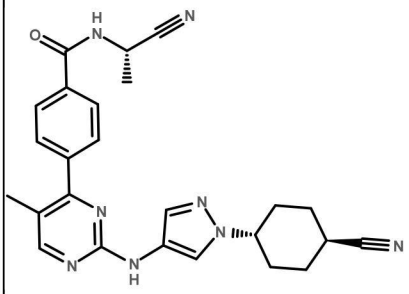
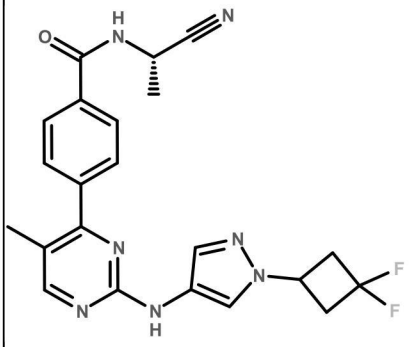
132		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(4-羥基環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	431.49
133		N-(2-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	459.54
134		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-((1R,3s,5S)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	524.54
135		4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)-2-氟苯甲醯胺	411.82

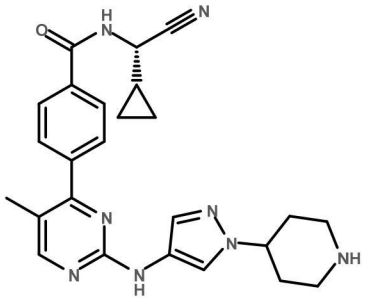
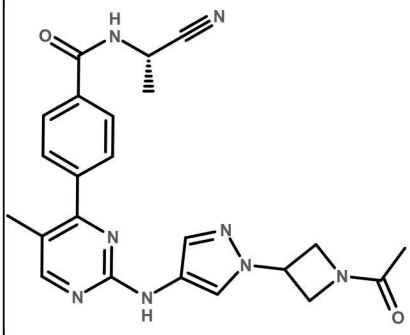
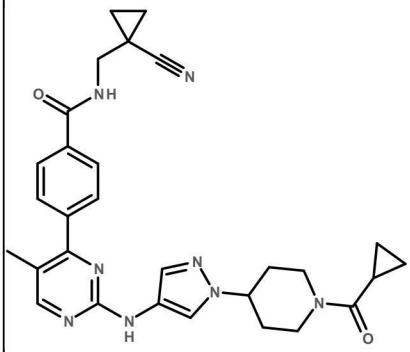
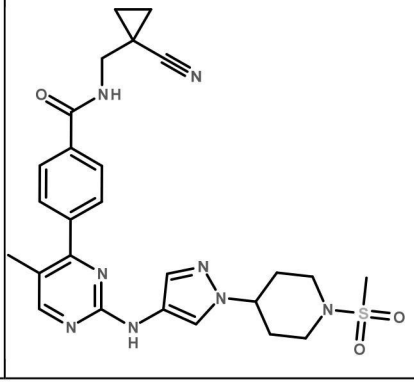
136		1-(4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈	437.86
137		(S)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)-2-氟苯甲醯胺	425.85
138		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺	441.41
139		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺	377.37

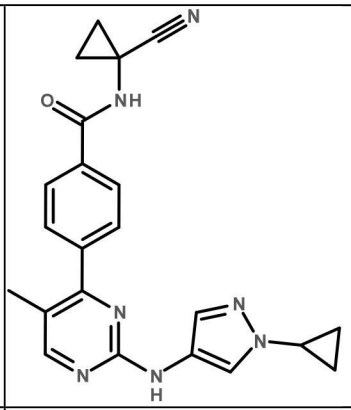
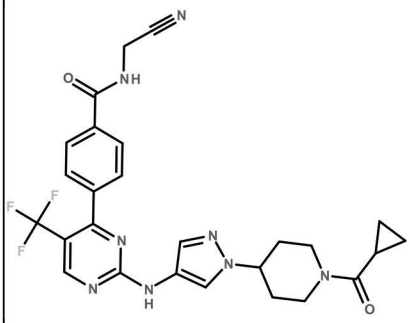
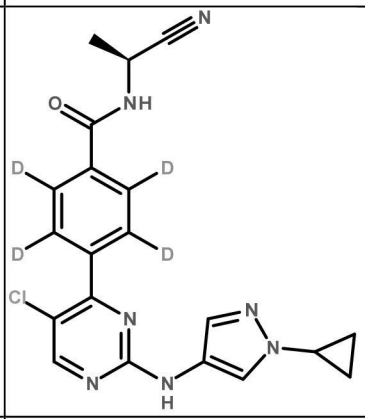
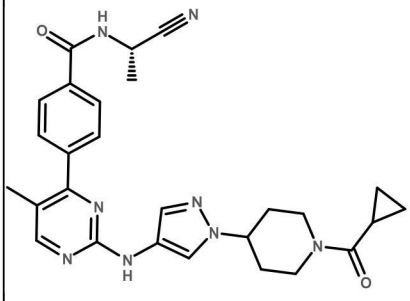
140		1-(4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈	417.44
141		1-(4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈	403.41
142		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯胺	391.40
143		(S)-N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2,2-二甲基環丙烷-1-羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	512.60

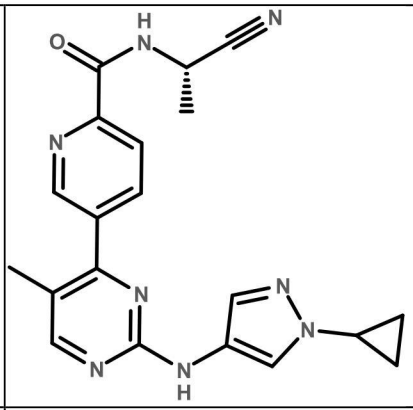
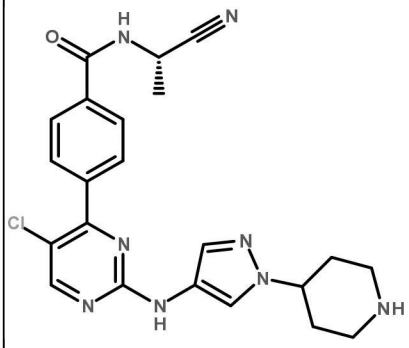
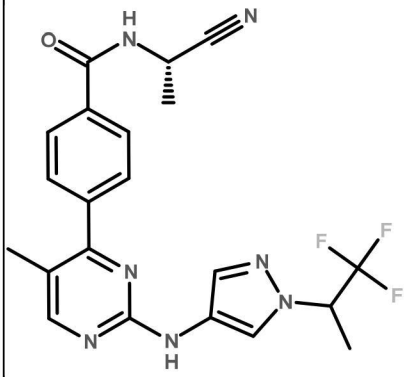
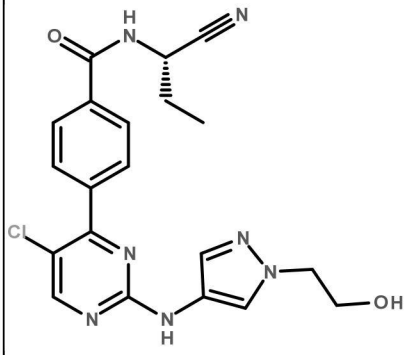
144		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	431.49
145		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	520.53
146		4-(5-氯-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	437.88
147		4-(2-((1-(反-4-氰基環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	440.50

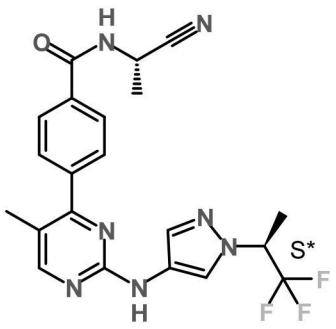
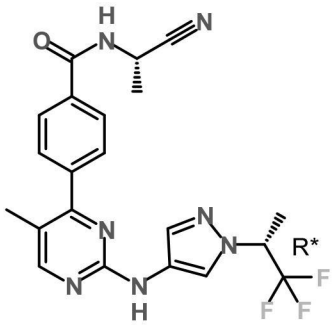
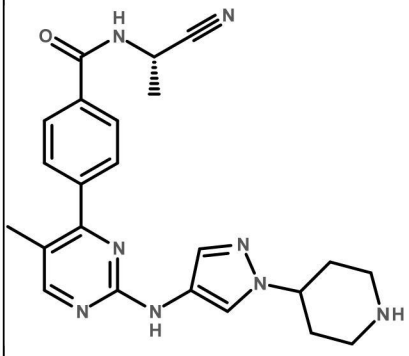
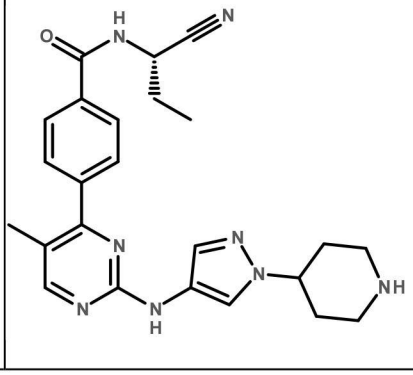
148		4-(2-((1-(順-4-氰基環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	440.50
149		4-(2-((1-(順-4-氰基環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-((S)-1-氰基乙基)苯甲醯胺	454.53
150		N-(氰基甲基)-5-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲醯胺	485.54
151		(S)-N-(1-氰基乙基)-5-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲醯胺	499.57

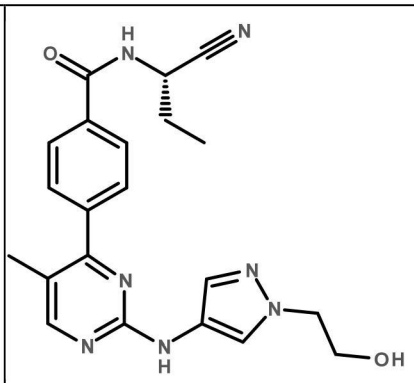
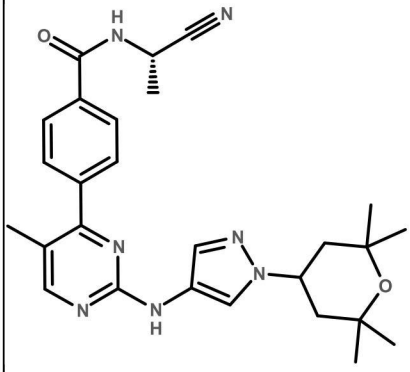
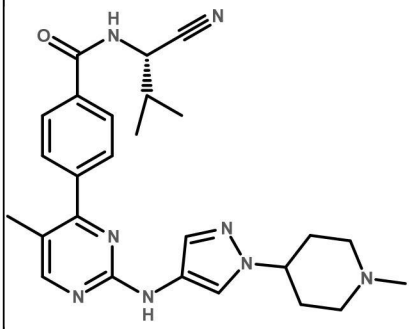
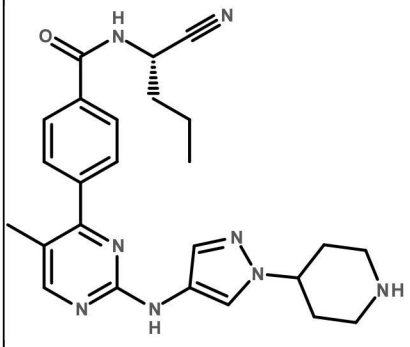
152		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(1-氟環丙烷-1-羰基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	502.54
153		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	471.43
154		4-(2-((1-(反-4-氰基環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-((S)-1-氰基乙基)苯甲醯胺	454.53
155		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(3,3-二氟環丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	437.44

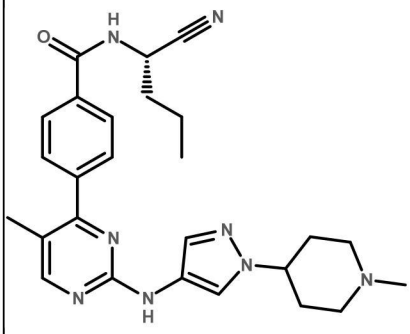
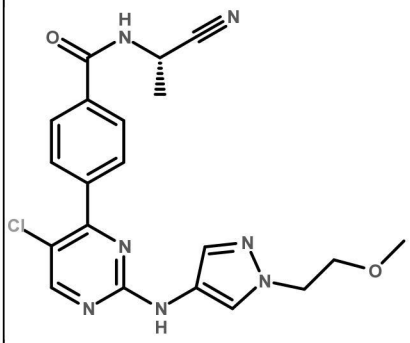
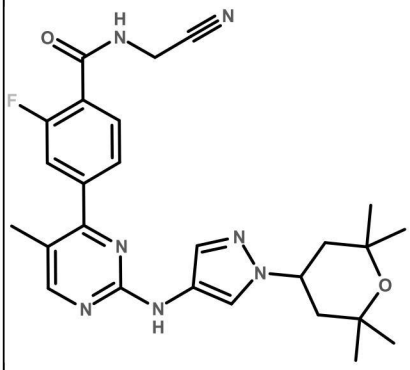
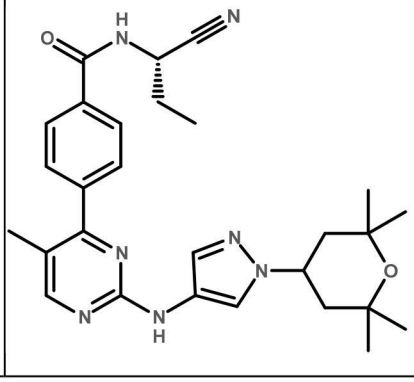
156		(S)-N-(氰基(環丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	456.54
157		(S)-4-(2-((1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	444.49
158		N-((1-氰基環丙基)甲基)-4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	524.62
159		N-((1-氰基環丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(甲基磺醯基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	534.63

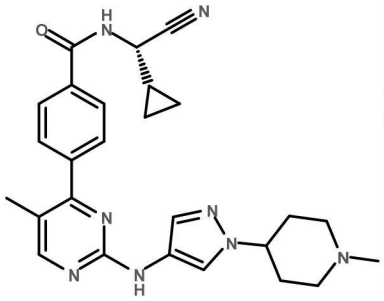
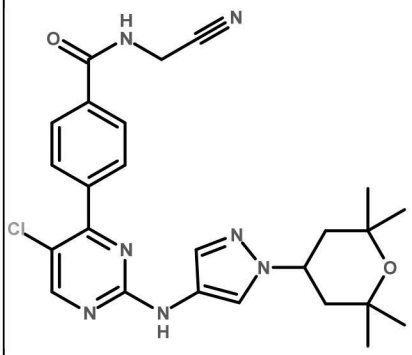
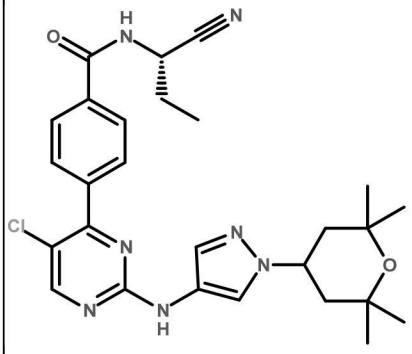
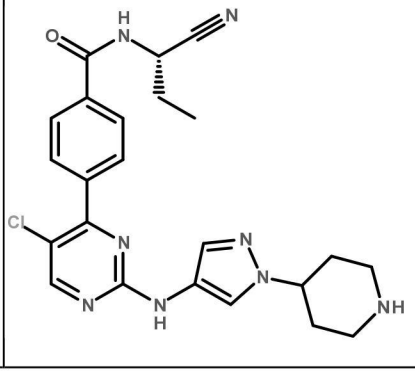
160		N-(1-氰基環丙基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	399.45
161		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	538.52
162		(S)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺-2,3,5,6-d_4	411.88
163		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(環丙烷羰基)呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	498.58

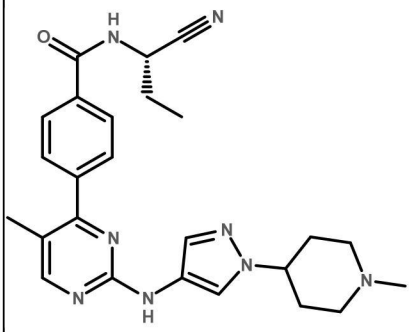
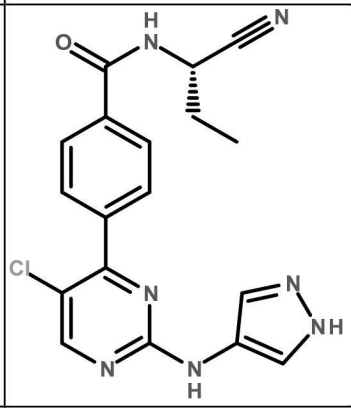
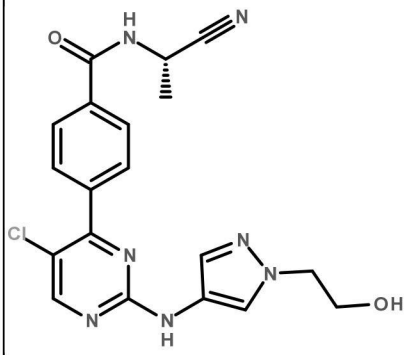
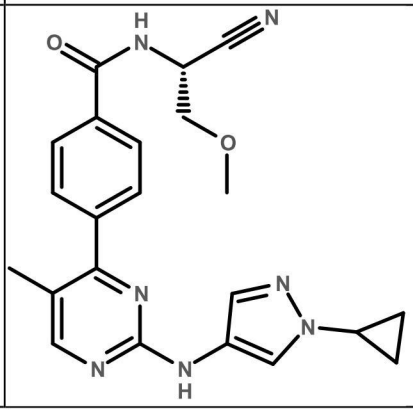
164		(S)-N-(1-氰基乙基)-5-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲醯胺	388.43
165		(S)-4-(5-氯-2-((1-(吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	450.92
166		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	443.42
167		(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺	425.87

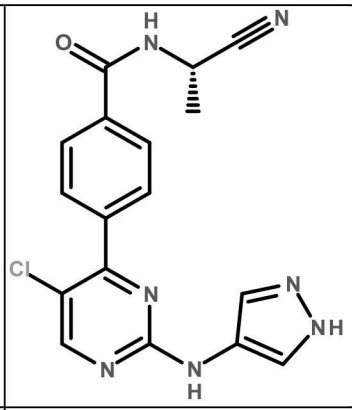
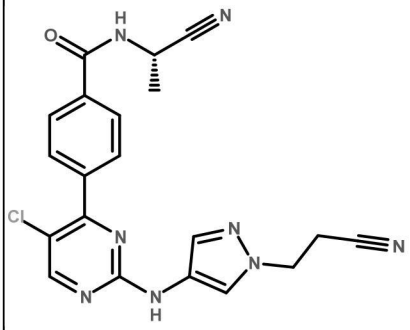
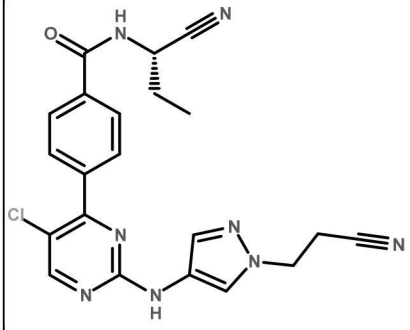
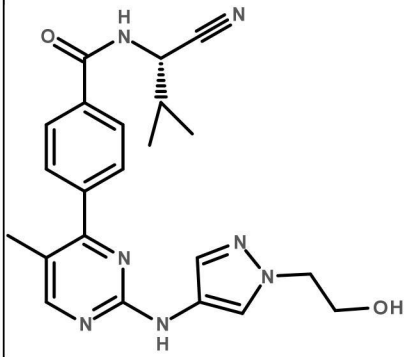
168		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-((S*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	443.42
169		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-((R*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	443.42
170		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	430.50
171		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	444.53

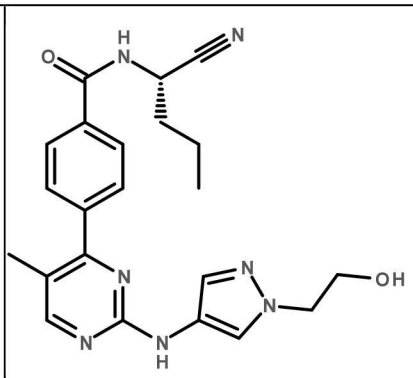
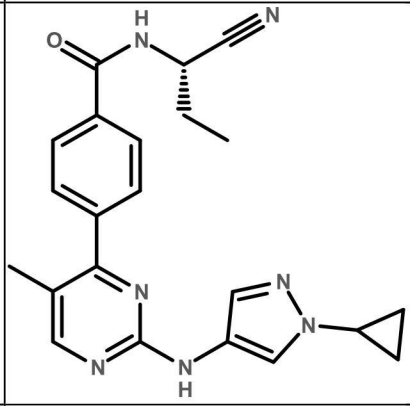
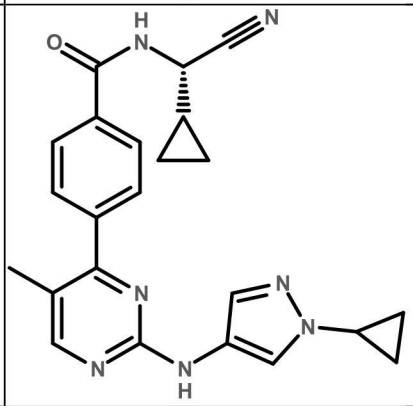
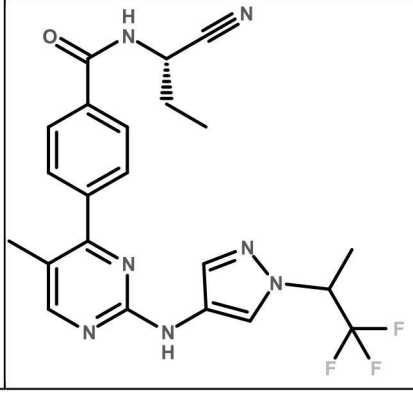
172		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	405.45
173		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	487.60
174		(S)-N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	472.58
175		(S)-N-(1-氰基丁基)-4-(5-甲基-2-((1-(呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	458.56

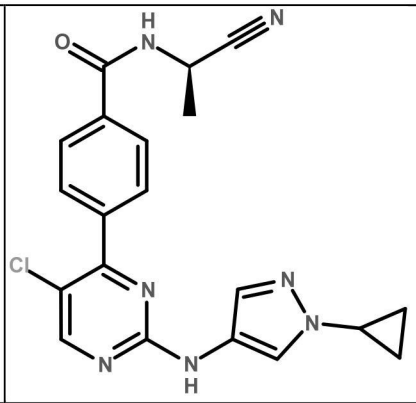
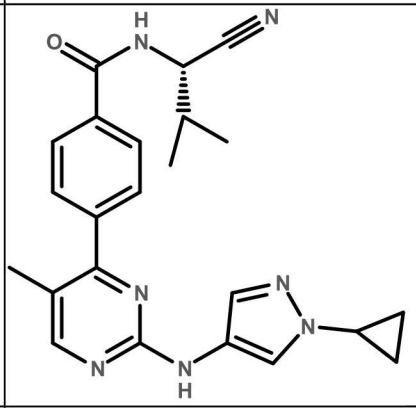
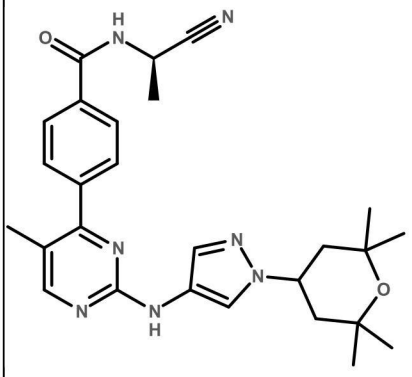
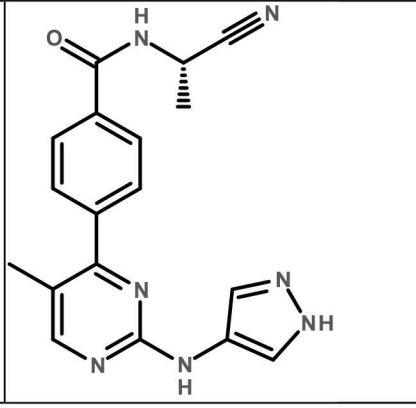
176		(S)-N-(1-氰基丁基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	472.58
177		(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	425.87
178		N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	491.56
179		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	501.62

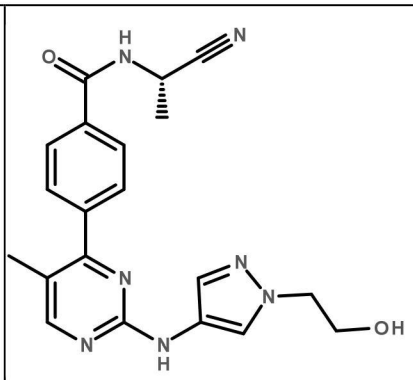
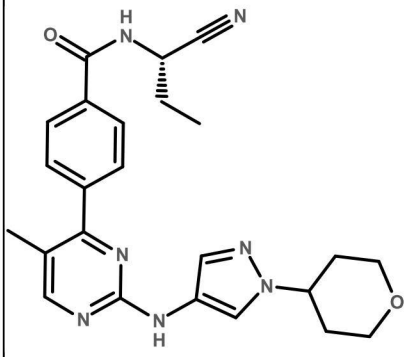
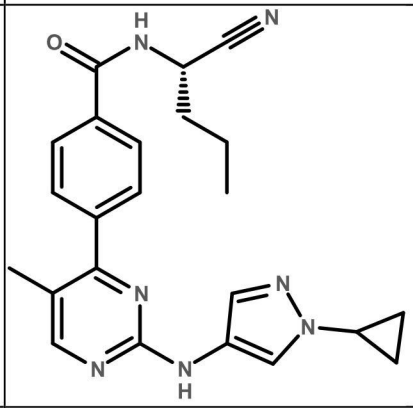
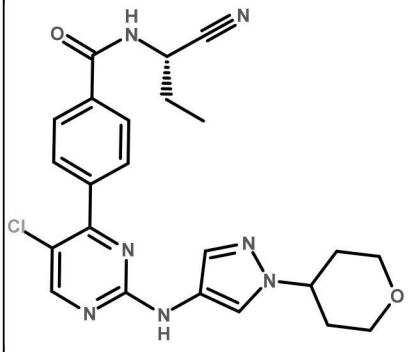
180		(S)-N-(氰基(環丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	470.57
181		4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	493.99
182		(S)-4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺	522.04
183		(S)-4-(5-氯-2-((1-(吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺	464.95

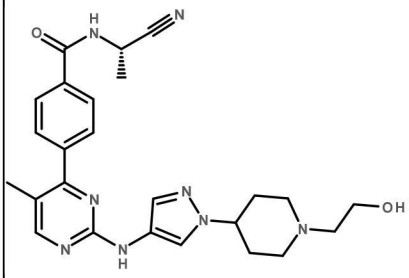
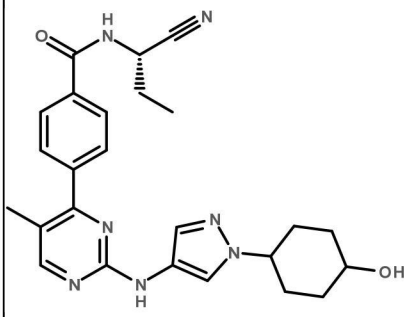
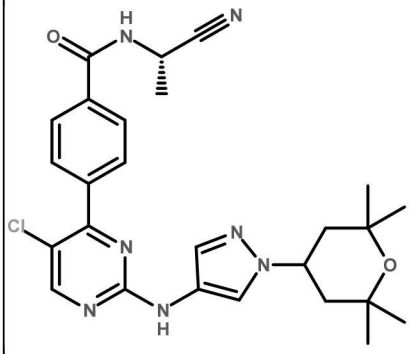
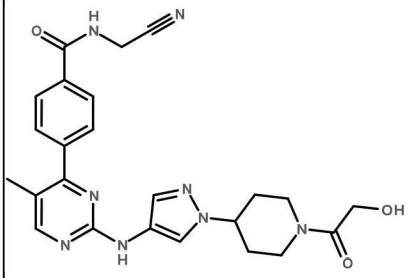
184		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	458.56
185		(S)-4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺	381.82
186		(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	411.84
187		(R)-N-(1-氰基-2-甲氧基乙基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	417.46

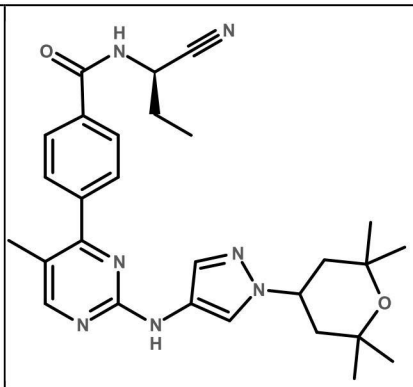
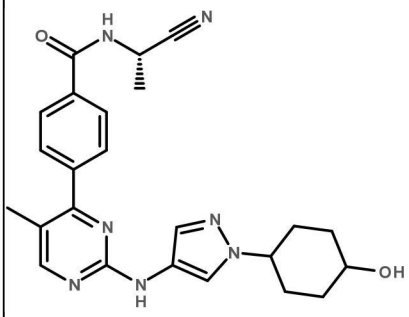
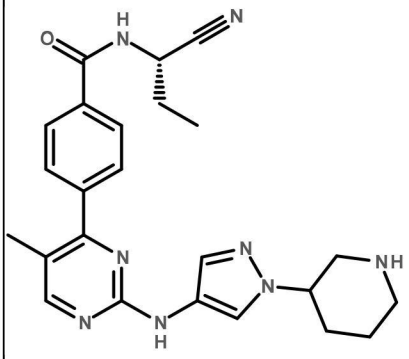
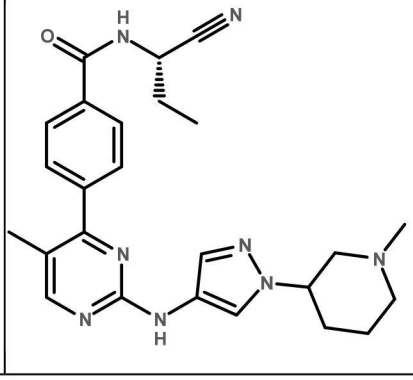
188		(S)-4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	367.79
189		(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	420.85
190		(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺	434.88
191		(S)-N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	419.48

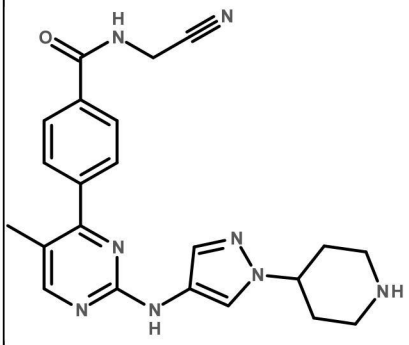
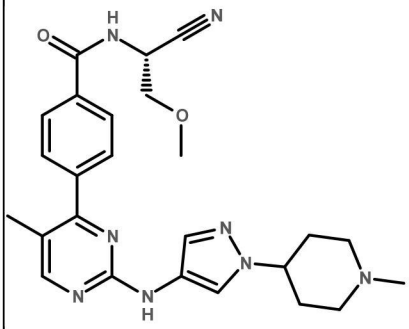
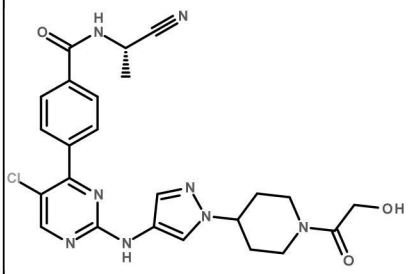
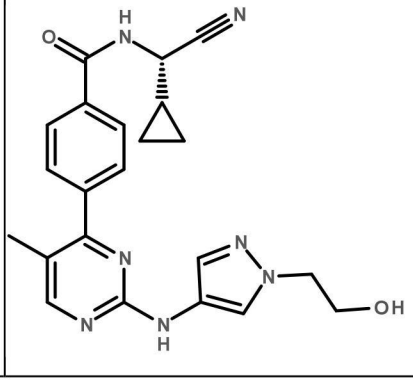
192		(S)-N-(1-氰基丁基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	419.48
193		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	401.46
194		(S)-N-(氰基(環丙基)甲基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	413.47
195		N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	457.45

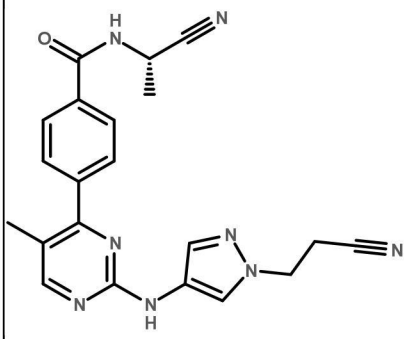
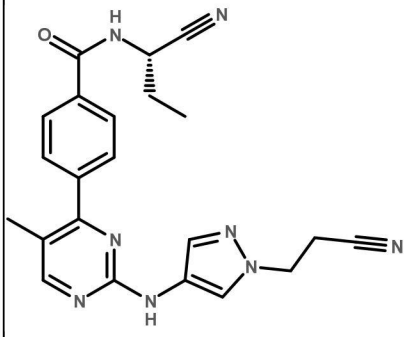
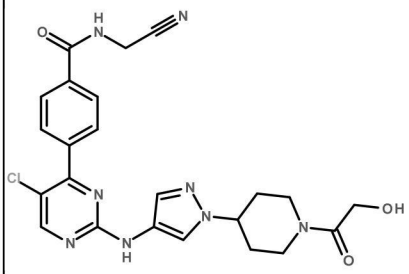
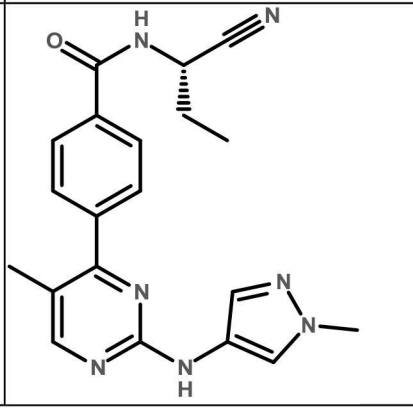
196		(R)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	407.86
197		(S)-N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	415.49
198		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	487.60
199		(S)-4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	347.37

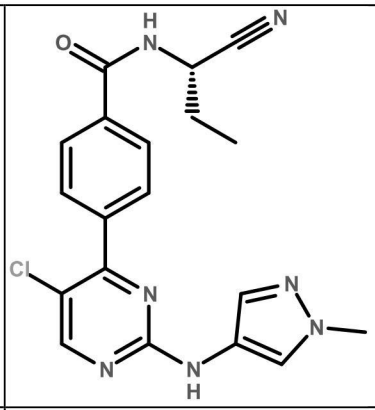
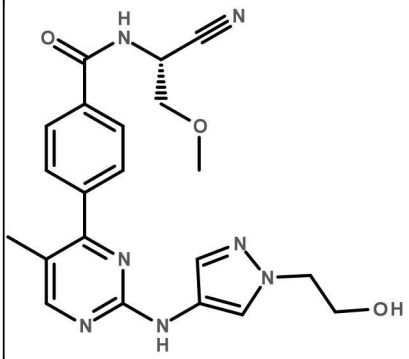
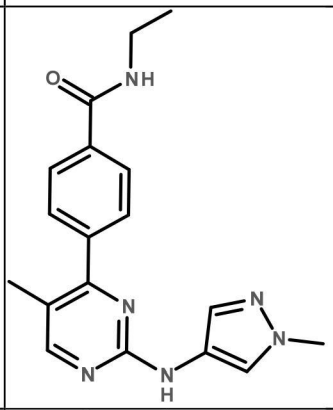
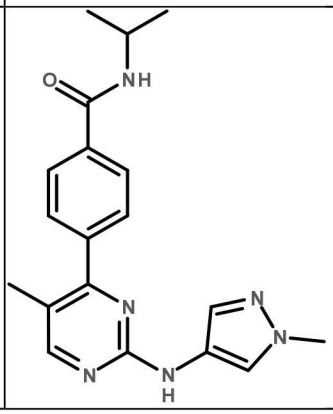
200		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	391.43
201		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	445.52
202		(S)-N-(1-氰基丁基)-4-(2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	415.49
203		(S)-4-(5-氯-2-((1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺	465.93

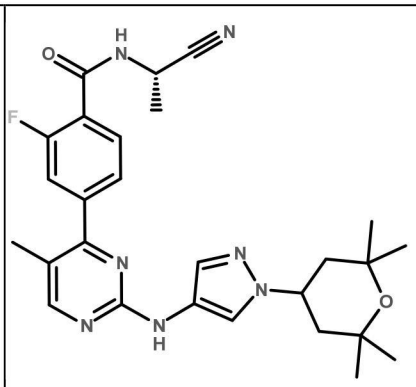
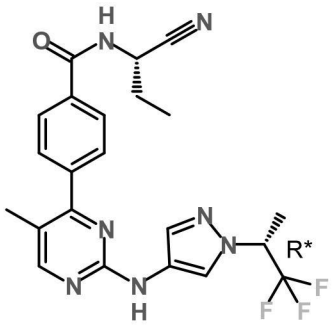
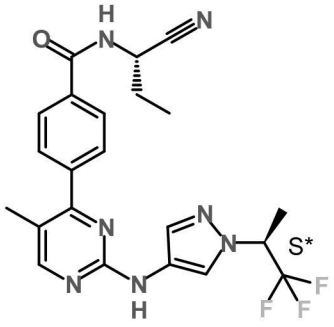
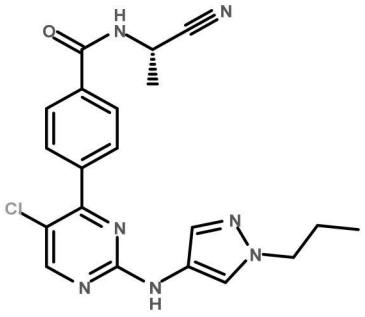
204		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(2-羥基乙基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	474.56
205		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(2-((1-(4-羥基環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	459.54
206		(S)-4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	508.01
207		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2-羥基乙醯基)吖啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	474.51

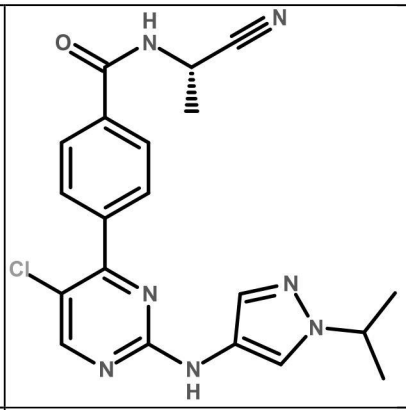
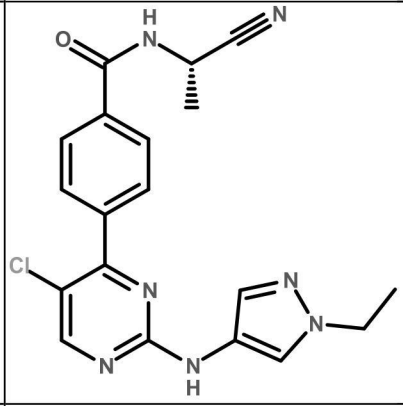
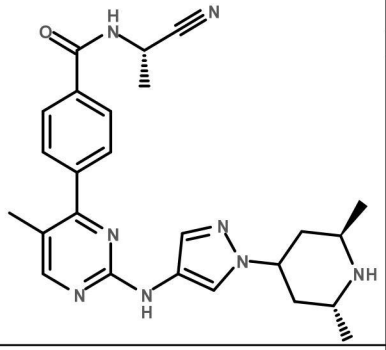
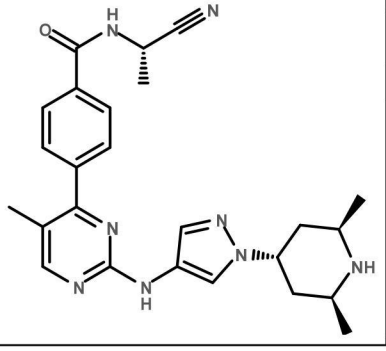
208		(R)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	501.62
209		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(4-羥基環己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	445.52
210		N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	444.53
211		N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	458.56

212		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	416.48
213		(R)-N-(1-氰基-2-甲氧基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	474.56
214		(S)-4-(5-氯-2-((1-(1-(2-羥基乙醯基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	508.96
215		(S)-N-(氰基(環丙基)甲基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	417.46

216		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	400.44
217		(S)-4-(2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺	414.46
218		4-(5-氯-2-((1-(1-(2-羥基乙醯基)呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺	494.93
219		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	375.43

220		(S)-4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺	395.84
221		(R)-N-(1-氰基-2-甲氧基乙基)-4-(2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	421.45
222		N-乙基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	336.39
223		N-異丙基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	350.42

224		(S)-N-(1-氰基乙基)-2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氫-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	505.59
225		N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-((R*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	457.45
226		N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-((S*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲醯胺	457.45
227		(S)-4-(5-氯-2-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	409.87

228		(S)-4-(5-氯-2-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	409.87
229		(S)-4-(5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺	395.84
230		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(反-2,6-二甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	458.56
231		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-二甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	458.56

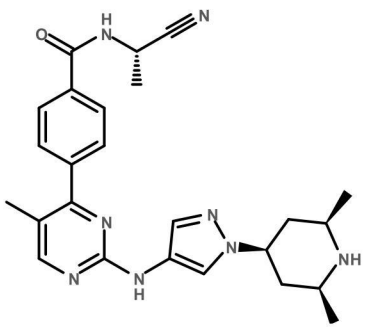
232		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-二甲基呱啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲醯胺	458.56

表4. IC50(nM)的概述

實施例	JAK1 (10 nM) (Km ATP)	JAK2 (0.25nM) (Km ATP)	TYK2 (10 nM) (Km ATP)	JAK1 (5 nM) (1mM ATP)	JAK2 (0.25nM) (1mM ATP)	J2V617F (2.5 nM) (1mM ATP)	TYK2 (2.5 nM) (1mM ATP)
1	1.79	0.42	0.84	-	1.34	37.77	-
2	-	1.77	-	33.6	57.22	-	-
3	-	<0.25	-	17.05	<0.25	5.26	-
4	1.73	2.04	-	8.75	43.04	109	62.9
5	-	16.58	-	-	-	-	-
6	-	8.4	-	75.37	-	668.9	-
7	-	10.1	-	-	-	-	-
8	-	14	-	-	-	-	-
9	-	17.19	-	-	-	-	-
10	-	30	-	>5000	>5000	>5000	>5000
11	3.32	1.3	-	19.58	46.53	114.9	83
12	-	3.2	-	37.5	95.48	-	-

13	-	2.7	-	34.3	78.7	-	-
14	-	14.27	-	-	-	-	-
15	-	8.6	-	-	-	-	-
16	-	13.6	-	124.5	-	795.5	-
17	-	5.15	-	-	-	-	-
18	-	0.85	-	10	-	53	49.59
19	1.92	0.65	-	-	-	-	-
20	-	0.25	-	-	0.3	13.75	-
21	2.22	<0.25	0.51	10.93	<0.25	3.55	17.42
22	2.37	0.43	-	-	1.59	46.13	-
23	-	2.9	-	-	-	-	-
24	-	<0.25	-	13.76	<0.25	2.53	-
25	1.34	0.69	-	11.17	20.87	47.49	-
26	-	0.33	-	14.12	1.03	31.12	-
27	-	1.97	-	-	50.21	103.9	-
28	-	2.73	-	-	82.18	193.4	-
29	-	5.49	-	-	-	-	-
30	-	11.47	-	-	-	-	-
31	-	2.07	-	234.8	71.68	131	-
32	-	5.15	-	52.99	165.3	-	-
33	-	41	-	-	-	-	-
34	-	0.7	-	11.78	24.36	-	98.43
35	-	34.88	-	-	-	-	-

36	-	22	-	-	-	-	-
37	-	0.54		28.78	4.17	50.48	-
38	-	-	-	13	<0.25	<0.25	-
39	-	-	-	18.69	-	5.37	-
40	-	-	-	19.13	-	15	92.34
41	-	-	-	6.45	31.81	-	71.16
42	-	-	-	-	-	90.81	-
43	-	-	-	11.22	0.57	45.16	29
44	-	-	-	6.55	0.54	5.11	78.74
45	-	-	-	59.6	256.1	-	251.2
46	-	-	-	5.55	25.19	53.47	42.66
47	-	-	-	5.67	36.62	-	50.6
48	-	-	-	3.83	1.02	31.71	10.61
49	-	-	-	7.13	0.81	57.19	38.22
50	-	-	-	91.23	110.5	185.9	218
51	-	-	-	8.7	-	0.51	-
52	-	-	-	10.72	-	0.86	-
53	-	-	-	69.75	293.4	658.1	198.4
54	-	-	-	34.3	210	-	304.2
55	-	-	-	4.33	48.71	-	48.23
56	-	-	-	166.9	-	52.61	-
57	-	-	-	132.3	-	39.06	-
58	-	-	-	34.77	42.23	-	272

59	-	-	-	23.61	83.43	135.9	111.1
60	-	-	-	15.33	30.64	-	-
61	-	-	-	5.81	4.73	34.83	52.78
62	-	-	-	23.09	70.96	-	215.4
63	-	-	-	293.1	-	842.4	-
64	-	-	-	33.65	-	40.94	-
65	-	-	-	27.24	-	4.54	-
66	-	-	-	18.27	-	51.75	69.99
67	-	-	-	17	-	27	-
68	-	-	-	30.42	-	9.07	-
69	-	-	-	14.3	-	21.95	-
70	-	-	-	12.38	-	7.22	-
71	-	-	-	26	-	42.83	-
72	-	-	-	28.01	-	33.63	-
73	-	-	-	34.41	-	8.15	74.36
74	-	-	-	14.37	-	4.18	-
75	-	-	-	12.9	-	8.91	-
76	-	-	-	7.47	-	6.93	-
77	-	-	-	43.45	-	76.31	-
78	-	-	-	37.79	-	45.29	-
79	-	-	-	-	-	0.44	-
80	-	-	-	22.72	0.58	7.74	370.2
81	-	-	-	-	-	113.7	-

82	-	7.53	-	300	202.1	-	-
83	-	-	-	20.02	30.85	67.82	45.25
84	-	-	-	11.09	-	13.21	-
85	-	-	-	11.12	-	2.17	-
86	-	-	-	14.31	1.21	4.91	-
87	-	-	-	9	<0.25	0.65	-
88	-	-	-	0.82	0.61	2.42	6.68
89	-	-	-	4.78	<0.25	10.12	-
90	-	-	-	13.05	0.47	34.3	-
91	-	-	-	12.01	0.35	15.81	-
92	-	3.6	-	253.1	113.6		-
93	-	1.39	-	20.06	44.33	102.5	-
94	-	-	-	5.17	10.57	33.26	31.36
95	-	-	-	7.29	4.48	25.33	58.88
96	-	-	-	51.54	-	84.2	-
97	-	-	-	11.27	-	147	218.5
98	-	-	-	17.77	-	1.3	-
99	-	-	-	23.63	-	1.32	-
100	-	4.34	-	-	-		-
101	-	4.5	-	75.11	-	361.7	-
102	-	2.6	-	-	-	-	-
103	-	11.96	-	-	-	-	-
104	-	-	-	280		1153	-

105	-	55.87	-	-	-	-	-
106	-	0.25	-	14.9	2.17	23.68	-
107	-	28.1	-	2309	1146	-	>5000
108	-	-	-	627.8	460.8	-	1147
109	-	-	-	-	456.5	-	-
110	-	-	-	152.4	-	555.8	-
111	-	-	-	8.64	2.79	31.38	43.3
112	-	-	-	6.43		79.04	119.2
113	-	-	-	10.45	<0.25	-	1.66
114	-	-	-	12.53	<0.25	0.46	-
115	-	<0.25	-	20.82	<0.25	2.06	-
116	-	10.6	-	-	-	-	-
117	-	19	-	-	-	-	-
118	-	<0.25	-	-	-	-	-
119	-	-	-	8.45	<0.25	0.96	5.15
120	-	-	-	39.77	-	131.4	-
121	-	-	-	67.4	-	245.4	-
122	-	1.1	-	19.25	-	73.93	-
123	-	-	-	19	13	55.96	-
124	-	-	-	21.99	47.06	-	-
125	-	1.48	-	18.89	41.22	-	145.6
126	-		-	1772	1589	-	-
127	-	53.5	-	-	-	-	-

128	-	1.5	-	-	-	-	-
129	-	1.6	-	39.9	48.98	118.2	-
130	-	58.1	-	-	-	-	-
131	-	26.2	-	-	-	-	-
132	-	-	-	6.44	<0.25	2.89	20.38
133	-	-	-	18.88	-	35.11	-
134	-	-	-	22.44	10.67	-	-
135	-	2.8	-	-	-	-	-
136	-	9.2	-	-	-	-	-
137	-	2.1	-	37.05	46.36	92.34	-
138	-	-	-	432.1	687.8	-	-
139	-	5.3	-	290.7	219.5	-	-
140	-	6.4	-	257.3	155.1	341.4	-
141	-	40.4	-	-	-	-	-
142	-	12.6	-	-	-	-	-
143	-	-	-	15.39	0.4	17.29	-
144	-	-	-	13.93	-	30.06	-
145	-	-	-	15.06	0.47	6.97	-
146	-	-	-	13.47	-	14.14	-
147	-	-	-	10.8	-	19.94	-
148	-	-	-	13.66	-	34.59	-
149	-	-	-	15.01	-	30.5	-
150	-	-	-	23.45	-	4.19	-

151	-	-	-	72.11	32.41		-
152	-	-	-	14.93	<0.25	0.67	-
153	-	-	-	235.2	-	282.8	-
154	-	-	-	12	-	4.5	-
155	-	-	-	480	-	1893	-
156	-	-	-	2.93	0.79	-	3.15
157	-	-	-	22.21	-	33.15	-
158	-	-	-	23.86	0.88	28.23	-
159	-	-	-	24.13	4.82	36.67	-
160	-	0.73		17.17	29.82	70.42	-
161	-	-	-	>5000	>5000	-	-
162	-	-	-	4.61	1.12	-	-
163	-	-		12	-	0.69	-
164	-	-	-	36.59	89.35	141.8	-
165	-	-	-	5.94	1.16	-	64.99
166	-	-	-	10.45	15.58	-	22.13
167	-	-	-	1.2	4.4	-	2.64
168	-	-	-	-	-	-	-
169	-	-	-	-	-	-	-
170	-	-	-	6.66	0.78	-	1.04
171	-	-	-	1.84	0.78	-	0.88
172	-	-	-	1.93	24.62	-	1.74
173	-	-	-	15.17	<0.25	-	1.07

174	-	-	-	1.28	0.86	-	1.33
175	-	-	-	1.48	0.51	-	2.22
176	-	-	-	1.35	0.85	-	1.1
177	-	-	-	13.52	2.74	43.95	-
178	-	-	-	-	-	-	-
179	-	-	-	6.03	0.43	-	<0.25
180	-	-	-	0.85	0.59	-	1.04
181	-	-	-	11.52	<0.25	-	-
182	-	-	-	8.65	<0.25	-	0.58
183	-	-	-	1.95	0.42	-	2.29
184	-	-	-	0.61	0.37	-	1.34
185	-	-	-	1.58	15.24	-	3.51
186	-	-	-	2.47	25.16	-	39.69
187	-	-	-	5.77	13.75	-	-
188	-	-	-	2.9	18.25	-	20.36
189	-	-	-	4.02	43.96	-	85.03
190	-	-	-	3.83	22.14	-	44.98
191	-	-	-	1.63	41.27	-	53.92
192	-	-	-	2.45	22.47	-	14.75
193	-	-	-	1.5	-	42.59	-
194	-	-	-	5.65	-	33.54	-
195	-	-	-	3.61	26.37	61.09	5.42
196	-	-	-	34.76	41.31	71.61	-

197	-	-	-	4.14	-	27.61	-
198	-	-	-		-	-	-
199	-	-	-	6.05	30.76	-	30.15
200	-	-	-	2.86	27.15	-	27.26
201	-	-	-	2.22	-	3.03	-
202	-	-	-	2.97	-	23.95	-
203	-	-	-	5.02	-	3.06	-
204	-	-	-	1.88	0.91	-	33.28
205	-	-	-	9.06	0.52	-	
206	-	-	-	16.73	<0.25	-	0.55
207	-	-	-	15.19	<0.25	-	50.61
208	-	-	-			-	
209	-	-	-	14.35	<0.25	-	9.11
210	-	-	-	11.37	2.39	-	88.25
211	-	-	-	20.47	0.66	-	58.11
212	-	-	-	7.81	0.47	-	76.45
213	-	-	-	4.61	1.73	-	17.42
214	-	-	-	15.63	<0.25	-	59.56
215	-	-	-	5.7	41.05	-	28.05
216	-	-	-	4.88	40.93	-	73.98
217	-	-	-	2.71	39.82	-	40.89
218	-	-	-	12.98	<0.25	-	58
219	-	-	-	5.53	42.49	-	-

220	-	-	-	16.21	69.97	-	-
221	-	-	-	10.37	54.83	-	62.26
222	1889	149.3	-	>5000	4523	>5000	>5000
223	-	-	-	3941	1446	4539	>5000
224	-	-	-	98.38	0.49	-	-
225	-	-	-	8.95	42.62	-	66.94
226	-	-	-	4.24	32.19	-	57.25
227	-	-	-	4.08	3.14	17.58	-
228	-	-	-	5.89	0.39	21.96	-
229	-	-	-	3.68	1.68	14.05	-
230	-	-	-	14.17	0.71	-	24.19
231	-	-	-	80.63	1.63	-	244.7
232	-	-	-	9.9	0.43	-	2.97

實施例234. FLT3、FLT3ITD和FLT3D835Y活性的試驗

【0798】 針對FLT3、FLT3ITD和FLT3D835Y對化合物進行了測試。

【0799】 測定形式：FLT3活性通過微流體測定法，在含有50mM HEPES、10 mM MgCl2和2mM DTT的反應緩衝液中測定。FAM標記的肽底物的磷酸化在Caliper EZ Reader II（Perkin Elmer）中監測。每批酶（Carna Biosciences）的測定條件被最佳化，以獲得肽底物的10%的轉化率。

【0800】 將試驗化合物溶解在DMSO中至10 mM的儲用液濃度。將最高濃度為5 μM的3倍連續稀釋的化合物與FLT3、FLT3ITD或FLT3D835Y在環境溫度下預溫育10 min。測定混合物的最終DMSO濃度為1%。順序添加FAM標記的肽底物(終濃度為3 μM)和ATP(Km濃度),以在28℃下啟動激酶反應。反應通過添加50 mM EDTA來終止。用於FLT3、FLT3ITD和FLT3D8335Y的反應時間分別為30 min、40 min和40 min。

【0801】 測試板中不含酶的孔被定義為100%抑制。並且不含化合物但含有等量DMSO的孔被定義為無抑制。抑制百分數通過下述公式來計算:

抑制的% = (轉化率$_{max}$ - 轉化率$_{樣品}$)/ (轉化率$_{max}$ - 轉化率$_{min}$)*100

轉化率$_{max}$意味著在未添加化合物的陽性孔中的轉化率

轉化率$_{min}$意味著在未添加酶的孔中的轉化率

轉化率$_{樣品}$意味著測試化合物的轉化率

【0802】 通過GraphPad軟體對劑量回應(抑制百分數)曲線進行作圖並決定IC50值。

【0803】 示例性結果概述在表5中。

表5. 對FLT3酶活性的IC50(nM)

實施例	FLT3 WT (0.5 nM, ATP 174 mM)	FLT3 ITD (5 nM, ATP 97.2 mM)	FLT3 D835Y (0.25 nM, ATP 46.5

			mM)
10	1200	1392	2041
13	-	11.13	57.43
34	10.88	9.93	15.48
38	-	3.75	7.87
61	3.36	2.8	11.53
95	5.35	-	-
111	6.73	4.88	11.95
125	23.61	18.32	43.75
222	1890	1859	4323
223	1104	773	2832

實施例235 CYP抑制試驗：

【0804】 通過使用CYP底物的混合物的方法來評估試驗品在合併的人類肝微粒體中的抑制潛力。將0.2 mg/mL人類肝微粒體在180 μL反應混合物中預溫育，所述反應混合物含有100 mM磷酸鉀緩衝液、各種不同濃度的試驗品（終濃度為0.1-100 μM）或典型的CYP抑制劑和5種CYP探測底物（10 μM非那西丁，5 μM雙氯芬酸，30 μM S-美芬妥英，5 μM右美沙芬和2 μM咪達唑侖）的混合物。對於陰性對照孔來說，將試驗品用20 μL反應緩衝液代替。在37℃預溫育10 min後，向所述預反應的混合物添加20 μL 10 mM NADPH輔因數。在另外溫育10 min

後，通過添加400 μL冰冷的乙腈溶液終止反應，所述溶液含有充當內標的甲苯磺丁脲和拉貝洛爾。將所述溫育混合物以4000× g離心20 min，然後將上清液在稀釋後通過LC–MS/MS進行分析。將SigmaPlot用於將對照活性的%針對試驗化合物濃度作圖，並用於資料的線性回歸分析。使用3參數邏輯方程決定試驗品的IC50值。當在最高濃度（50 μM）下抑制的%低於50%時，IC50值將被報告為「>50 μM」。

【0805】 示例性結果概述在表6中。

表6 對CYP的IC50（μM）

實施例	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4-M
1	>50	>50	>50	>50	>50
3	>50	16.4	14.5	19.9	16.8
4	45.8	>50	>50	>50	>50
11	>50	>50	>50	>50	>50
19	>50	>50	>50	>50	>50
20	>50	>50	>50	>50	>50
22	>50	29.3	28.1	37	>50
43	>50	>50	>50	>50	>50
46	>50	>50	>50	>50	>50
48	>50	>50	>50	>50	>50
50	>50	>50	>50	>50	>50
55	44.8	>50	>50	19	21.5

59	>50	>50	21.2	14.8	16
80	>50	1.54	4.14	17.9	>50
88	>50	45.3	24	41.9	32.1
111	9.2	10	15.3	9.14	41.2
113	>50	14.1	6.36	35.4	19.6
119	>50	>50	>50	>50	>50
132	24.5	5.93	10.4	1.76	31.5
165	>50	19	>50	>50	41.5
167	>50	38.1	>50	37.8	>50
170	>50	>50	>50	>50	>50
171	>50	14.8	>50	38.2	39.7
172	>50	>50	>50	>50	>50
175	>50	7.24	>50	21.5	17.9
183	>50	3.18	>50	42	18.2
184	>50	>50	>50	>50	>50
185	10.7	6.04	7.63	2.3	10.9
195	>50	>50	>50	30.7	>50
200	>50	>50	>50	>50	>50
213	>50	>50	>50	19.4	>50
215	>50	>50	>50	>50	>50

實施例236. 肝微粒體研究

【0806】 將可商購的人類肝微粒體（MsLM銷售商：XENOTECH；RLM、DLM、MkL、HLM銷售商：Corning）用於試驗品的I期穩定性研究。將微粒體與測試化合物或對照化合物在37℃下，在100 mM磷酸鉀緩衝液，pH 7.4，3.3 mM $MgCl_2$中預溫浴10 min。所述反應通過在每個時間點向320 μL每種溫育混合物添加80 μL NADPH再生體系來啟動。最終溫育條件由0.5 mg/mL微粒體蛋白、1 μM測試製品試驗品/陽性對照、1.3 mM NADP、3.3 mM葡萄糖-6-磷酸和0.6 U/mL葡萄糖-6-磷酸脫氫酶構成。0-分鐘樣品通過將80 μL每種溫育混合物的等分試樣添加到400 μL淬滅試劑以沉澱蛋白質來製備。然後添加20 μL NADPH再生體系的等分試樣。在10、30和90分鐘時，通過添加含有充當內標的甲苯磺丁脲和丙醇的冷乙腈溶液，將反應終止。將在所有時間點獲取的樣品以4000×g離心15分鐘。取80 μL上清液在預先添加有160 μL超純水的96孔測定板中，然後通過LC/MS/MS（Shimadzu LC30AD & API4000/API5000）進行分析。樣品中試驗品、對照化合物的濃度使用LC/MS/MS方法來決定。層析圖的作圖和峰值積分通過Analyst（AB Sciex）來進行。

【0807】 在對照化合物的體外消除常數ke的決定中，將分析物/內標峰面積比率使用下述方程轉變成剩餘百分數（剩餘的%）：

$$\text{剩余的\%} = \frac{\text{在每个时间点分析物与 IS 的峰面积比}}{\text{在 t = 0 时分析物与 IS 的峰面积比}} \times 100\%$$

【0808】 斜率通過殘留化合物的百分率的自然對數來測量，並且時間T1/2和CLint使用上述公式來計算，V/M等於1/蛋白質濃度。

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{-斜率} \qquad CL_{int} = \frac{0.693}{T_{1/2}} \bullet \frac{V}{M}$$

【0809】 示例性結果概述在表7中。

表7

實施例	HLM T1/2 (min)	HLM Clint (uL/min/mg)	RLM T1/2 (min)	RLM Clint (uL/min/mg)	DLM T1/2 (min)	DLM Clint (uL/min/mg)
1	93.13	14.88	92.6	15	17.2	80.4
3	25.36	54.65	28.05	49.42	46.03	30.11
4	1135.53	1.22	84.59	16.38	190.18	7.29
6	208.5	6.6	536.8	2.58		
11	>145	<9.6	112.74	12.3	>145	<9.6
12	302.3	4.6	10.5	131.7		
13	909	1.5	11.5	120.1		
18	126.6	11	59.6	23.3		
19	41.1	33.7	28.2	49.2	11.7	118.5
20	>145	<9.6	>145	<9.6	>145	<9.6
21	4.9	282.3	10.72	129.25	9.5	145.9
22	35.2	39.4	17.3	80.1	29	47.8
24	26.3	52.8	25.9	53.6		

25	266.9	5.19	5.3	263.02		
26	148.4	9.3	80.9	17.14	182.1	7.6
34	112.7	12.3	43.9	31.6		
37	67	20.7	34	40.7		
38	18	77.2	22.7	61	16.5	84.1
39	25.3	54.8	50.4	27.5		
40	91.6	15.12	24.08	57.55		
41	150.7	9.2	73.6	18.8		
43	92.3	15	13.7	101		
44	71.21	19.46				
46	247.33	5.6	85.76	16.16		
48	298.84	4.64	40.2	34.5		
49	273.03	5.08				
50	155.35	8.92				
51	40.9	33.9	81.21	17.07		
55	＞ 90	NA				
59	98.91	14.01				
60	56.3	24.62	33.99	40.8		
62	131.2	10.56				
65	62.3	22.2	24.7	56.2		
68	9.8	141.15	6.07	228.32		
70	32.3	42.91	42.58	32.55		
73	5.2	268.3	5.34	259.4		

75	61.27	22.62				
76	77.46	17.89	16.99	81.6		
78	46.25	29.97	29.34	47.2		
80	53.5	25.9	31.9	43.42	71.67	19.34
83	＞90	NA	53.07	26.12		
86	15.79	87.8	5.01	276.56		
87	177.74	7.8	8.72	158.89		
88	60.91	22.75	6.26	221.24		
89	5.27	262.84	11.02	125.77		
91	206.81	6.7	17.31	80.09		
93	51	27.2	1.5	900		
94	403.25	3.44	4.22	328.24	76.43	18.13
95	156.82	8.84	44.54	31.12		
97	578.87	2.39	82.19	16.86		
98	9.4	147.49				
99	12.28	112.86				
100	>145	<9.6	132.4	10.5	138.8	10
101	688.8	2	72.1	19.2		
106	125.3	11.1	36.1	38.4		
111	92.9	14.9	75.5	18.3	76.44	18.13
112	28.2	49.1	18.1	76.4		
113	6.8	202.9	18.8	73.9	24.06	57.6
114	6.8	204.4	14.8	93.6		

115	8.1	170.1	7.1	194		
120	85.7	16.2	29.2	47.5		
122	174.85	7.9	31.3	44.3		
123	39.3	35.2	17.9	77.3		
125	63.2	21.9	48.9	28.4		
129	102.7	13.5	1.4	1010.3		
134	1.2	1186.8	0.7	1951.4		
138	128.7	10.7	162.5	8.5		
140	151.7	9.1	2.2	628.04		
143	0.97	1432.9	2.3	599		
144	71.3	19.4	35.9	38.6		
145	19.5	71.1	17.1	80.9		
146	52.6	26.4	33.1	41.9		
150	24.6	56.4	17.2	80.8		
152	14.4	96	16.1	85.9		
154	94.1	14.7	20.1	69		
158	9.8	141.6	11.2	124		
160	82.2	16.9	12.5	110.5		
163	20.3	68.4	25.3	54.9		
164	289.13	4.79	14.5	95.9		
165	＞90	NA	53.38	25.96	111.97	12.38
166	190.76	7.27	8.61	161.04		
167	196.31	7.06	95.98	14.44		

170	321.23	4.31	128.07	10.82		
171	231.08	6	68.75	20.16		
172	274.28	5.05	93.91	14.76	240.95	5.75
173	3.04	456.43	19.97	69.42		
174	30.32	45.72	12.03	115.22		
175	58.37	23.74	57.95	23.92		
176	32.42	42.75	8.96	154.71		
177	35.79	38.72				
179	5.44	254.55	9.21	150.53		
180	60.06	23.08	15.1	91.8		
182	7.71	179.73	26.71	51.9		
183	115.91	11.96	73.24	18.92	58.82	23.56
184	122.04	11.36	17.66	78.47	12.41	111.72

實施例237. 大鼠結腸藥代動力學研究：

【0810】 本研究的目的是為了在SD大鼠中獲得試驗品在口服給藥後的藥代動力學。將試驗品在5%DMSO、15% solutol HS 15、80%鹽水中配製成可溶溶液。大鼠通過口飼管給藥10 mg/kg（1 mg/ml）。在給藥後，在每個時間點（通常為0.5、1、3、6、24小時）收集結腸樣品。血液被採集在含有K_2EDTA作為抗凝劑的適當標記的管中。血漿在采血的1小時內通過以8000g並在4-10℃下離心6分鐘來獲得，然後儲存在-20℃下，直至通過LC/MS/MS進行分析以備定量。結腸組織在每個時間點從

放完血的大鼠收集。將收集的結腸組織分成兩個部分。用於測量結腸中的試驗品的一個部分在勻漿前用PBS清洗三次以除去糞便內含物。另一部分在帶有糞便內含物的情況下勻漿，用於測量結腸和糞便內含物中的試驗品。將結腸樣品以1:5（w/v）在磷酸鹽緩衝液（100mM，pH 7.4）中勻漿。將勻漿的樣品用三倍體積的乙腈萃取，並使用LC-MS/MS系統針對標準曲線進行定量。

【0811】 示例性結果概述在表8中。

表8

實施例	血漿Cmax (ng/ml)	血漿AUC (h*ng/ml)	t1/2 (h)	結腸AUC (h*ng/g)	結腸+糞便AUC (h*ng/g)
4	68.8	96	1.6	6,623	545,501
43	1.6	0.4	-	3860	559,570
119	16	23.7	-	6898	1,629,181
170	3.6	7.7	-	18,919	1,479,799
184	9.3	8.9	0.5	3,961	827,222

實施例238. 小型豬皮膚藥代動力學研究：

【0812】 本研究的目的是為了在小型豬中獲得在局部給藥後試驗品的表面分佈。將試驗品配製在50% PEG400、10%二乙二醇單乙醚和40% PEG3350（50%的水溶液）中，然後施用到雄性廣西巴馬小型豬（17-20kg）。在給藥前24小時，剃掉小型豬在背部左側和右側中的毛髮。在

背部的每一側暴露出間隔至少5 cm的兩個區域（總共4個區域，每個區域約為112 cm^2）。在零時，將試驗品在6 ml/mL下以25 μL/m^2給藥到暴露的皮膚。在給藥後，在0.5、1、3、6小時收集血液和皮膚樣品。血液通過靜脈穿刺來獲取，並收集在含有肝素鈉作為抗凝劑的管中。將暴露出的皮膚用肥皂和水清洗，然後收集皮膚樣品。在給藥的皮膚上，在每個時間點獲取從表皮層到肌肉層的鑽孔活檢組織。快速分離表皮、真皮、皮下組織和皮下肌肉，稱重並在乾冰中冷凍。將表皮和真皮以1:3（w/v）在正常鹽水中勻漿。將勻漿的樣品用三倍體積的乙腈萃取，並使用LC-MS/MS系統針對標準曲線進行定量。

【0813】 示例性結果概述在表9中。

表9 小型豬皮膚PK

實施例	113	173
血漿 AUC_{0-last} (h*ng/mL)	NA	17.3
真皮，AUC_{0-last} (h*ng/g)	5209.4	4729.8
表皮 AUC_{0-last} (h*ng/g)	107236.9	76056
真皮/血漿比率(AUC)	-	273X
表皮/血漿比率(AUC)	-	4396X

實施例239 小鼠、大鼠和狗的藥代動力學研究：

【0814】 在禁食雄性ICR小鼠和Sprague-Dawley大鼠中評估了試驗品在齧齒動物中的藥代動力學情況。試驗品一般在5%DMSO+15% Solutol HS 15+80%鹽水中配製成可溶溶液。通常，小鼠分別通過靜脈內注射和口飼管給藥 2mg/kg和10 mg/kg。大鼠分別通過靜脈內注射和口飼管給藥1 mg/kg和5 mg/kg。比格犬分別通過靜脈內注射和口飼管給藥1 mg/kg和5 mg/kg。在給藥後，在每個時間點採集血樣。對於IV注射組來說，時間點被設置在給藥後5、15、30 min，然後是1、2、4、8和24小時。對於口飼管組來說，時間點被設置在15、30 min，然後是1、2、4、8和24 小時。血液被採集在含有K_2EDTA作為抗凝劑的適當標記的管中。血漿在采血的1小時內通過在8000×g和4℃下離心6分鐘來獲得，然後儲存在-20℃下，直至通過LC/MS/MS進行分析以備定量。使用WinNonlin程式決定PK參數值，包括但不必定限於最高血漿濃度（Cmax）、達到最高濃度的時間（Tmax）和從0至24小時血漿濃度隨時間變化曲線下面積（AUC）（AUC0-24h）。

表10 在口服給藥的比格犬中的藥代動力學參數

實施例	劑型的最終狀態	劑量 (mg/kg)	Cmax (ng/ml)	T1/2 (h)	AUC (h*ng/mL)	F%

4	溶液	20	58	0.439	57.2	1.8
119	溶液	5	37.9	1.66	93.6	4.6
165	溶液	5	11	NA	27.9	0.9
170	溶液	5	9.97	6.75	46.4	1.2
183	溶液	5	5.63	3.34	29.9	0.8
184	溶液	5	124.8	3.15	527.16	19.1

表11 在靜脈內給藥的Sprague-Dawley大鼠中的藥代動力學參數

實施例	劑型的最終狀態	劑量 (mg/kg)	AUC (h*ng/ml)	T1/2 (h)	Cl (mL/min/Kg)	Vd (L/Kg)
4	溶液	1	854.8	0.22	19.4	0.37
12	溶液	1	623.7	0.44	27.1	0.98
13	溶液	1	880.5	0.36	18.9	0.6
18	溶液	1	503.6	0.48	33.1	1.4

21	溶液	1	2914.6	0.6	6.7	0.3
24	溶液	1	1971.4	0.63	8.4	0.43
25	溶液	1	607.2	0.2	29.8	0.6
26	溶液	1	1058.4	0.5	15.8	0.6
28	溶液	1	732.1	0.4	22.9	0.8
38	溶液	1	2882.4	0.56	6.3	0.28
39	溶液	1	951.2	0.46	17.5	0.7
111	溶液	1	1056.4	0.48	15.8	0.66
129	溶液	1	382.1	0.19	44.8	0.73

表12 在口服給藥的Sprague-Dawley大鼠中的藥代動力學參數

實施例	劑型的最終狀態	劑量(mg/kg)	Cmax(ng/ml)	T1/2(h)	AUC(h*ng/ml)	F(%)
4	溶液	2	40.4	0.38	29.8	1.9

21	溶液	2	543.8	2.05	1102.6	19
38	溶液	5	923.9	1.4	1173.3	8.36
39	溶液	10	345.8	1.76	1091.1	11.99
111	溶液	2	81.6	2.41	276.1	14.4
129	溶液	2	20.43	0.35	25.2	3.3

表13 在靜脈內給藥的ICR小鼠中的藥代動力學參數

實施例	劑型的最終狀態	劑量(mg/kg)	AUC(h*ng/ml)	T1/2(h)	Cl(mL/min/Kg)	Vd(L/Kg)
21	溶液	2	944.7	0.24	35.2	0.74
111	溶液	2	1007.1	0.21	33	0.59
113	溶液	1	278.8	0.13	59.5	0.67

表14在口服給藥的ICR小鼠中的藥代動力學參數

實施例	劑型的最終狀態	劑量(mg/kg)	Cmax(ng/ml)	T1/2(h)	AUC(h*ng/ml)	F(%)
111	溶液	5	788.7	1.26	1059.8	42.3
113	溶液	5	175	1.7	113.2	8.26

【0815】 本案人的公開在本文中參考附圖描述在優選實施方式中，其中相同的數字代表相同或相似的元件。在整個本說明書中對「一個實施方式」、「實施方式」的指稱或類似語言，意味著與所述實施方式相關聯描述的特定特點、結構或特徵被包括在本發明的至少一個實施方式中。因此，在整個本說明書中，短語「在一個實施方式中」、「在實施方式中」和類似語言的出現，可能但不必定都指稱同一實施方式。

【0816】 本案人的公開的所描述的特點、結構或特徵可以以任何適合的方式組合在一或多個實施方式中。在本文中，在描述中敘述了大量具體細節，以提供對本發明實施方式的充分理解。然而，相關領域的技藝人士將會認識到，本案人的組合物及/或方法可以在不具有一或多個所述具體細節的情況下，或使用其他方法、組分、材料等來實踐。在其他情況下，公知的結構、材料或操作未被詳細示出或描述，以避免使本案的方面模糊不清。

【0817】 在本說明書和隨附的申請專利範圍中，沒有具體數目的指稱包括複數指稱物，除非上下文明確規定不是如此。

【0818】 除非另有定義，否則本文中使用的所有技術和科學術語都具有與本領域一般技藝人士通常理解的相同的含義。儘管與本文中所描述的相似或等同的任何方法和材料也可用於本案的實踐或試驗，但限制描述的是優選的方法

和材料。本文中敘述的方法出了所揭示的特定順序之外，可以以邏輯上可行的任何順序來進行。

通過引用併入

【0819】 在本案中對其他文件例如專利、專利申請、專利公佈、雜誌、書籍、論文、網頁內容做出了參考和引用。所有這些檔在此為所有目的整體通過引用併入本文。被稱為通過引用併入本文，但與本文中明確闡述的現有定義、陳述或其他公開材料有衝突的任何材料或其部分，僅以在該併入的材料與本案的材料之間不產生衝突的程度上併入。在有衝突的情況下，所述衝突應該以有利於本案作為優選公開的方式解決。

等同性

【0820】 代表性實施例旨在幫助說明本發明，不打算並且它們也不應被解釋為限制本發明的範圍。事實上，對於本領域技藝人士來說，除了本文中所示和描述的之外，本發明及其許多其他實施方式的各種不同的修改，從本檔的全部內容包括實施例和對本文中包括的科學和專利文件的引用，將變得顯而易見。實施例含有重要的附加資訊、示例和指導，它們可以在本發明的各種不同實施方式及其等同方式中適應於本發明的實踐。

【符號說明】

【0821】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊(請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

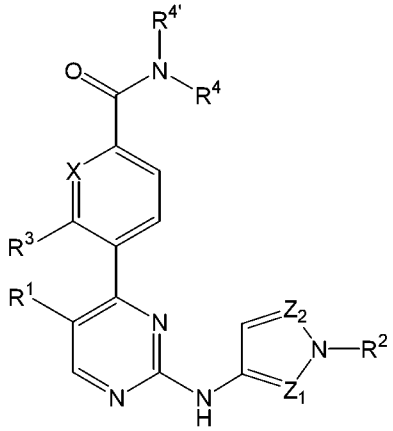
無

國外寄存資訊(請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種化合物，所述化合物具有結構式(I)：



(I)

其中

X是N或CR^x，其中R^x是R’、鹵素、CN或OR’；

Z_1和Z_2之每一者獨立地選自N和CR’，前提是Z_1和Z_2中的一者是N並且另一者是CR’；

R^1是Cl；

R^2是C_3-C_6環烷基；

R^3是R’、鹵素或CN；

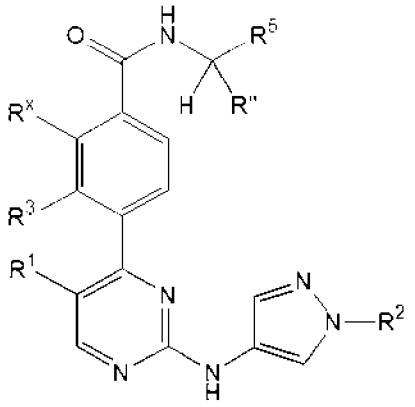
$R^{4'}$是H；

R^4是-CHR”-R^5，其中R”是H或C_1-C_6烷基，並且R^5是CN或CF_3；並且

R’之每一者獨立地是氫或C_1-C_3未取代或取代的烷基，

或其可藥用形式或同位素衍生物。

【請求項2】 請求項1之化合物，其中X是CR^x，Z_1是CH並且Z_2是N，所述化合物具有結構式(II)：



。

(II)

【請求項3】 請求項1之化合物，其中R^x是氫、鹵素、C_1-C_6未取代或取代的烷基或烷氧基。

【請求項4】 請求項3之化合物，其中R^x是H。

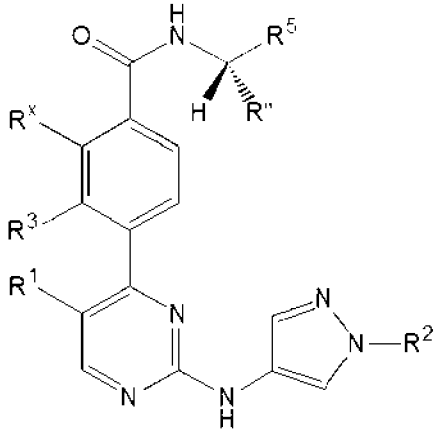
【請求項5】 請求項1之化合物，其中X是N。

【請求項6】 請求項1-5中任一項所述的化合物，其中R^3是H。

【請求項7】 請求項1-5中任一項所述的化合物，其中R^3是F、CH_3或Cl。

【請求項8】 請求項1-5中任一項所述的化合物，其中R^3是F。

【請求項9】 請求項1之化合物，其中X是CR^x，Z_1是CH並且Z_2是N，所述化合物具有結構式(III)：

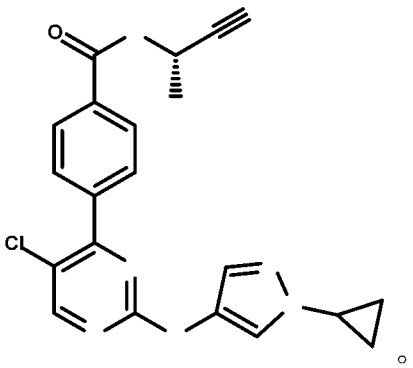


(III)。

【請求項10】請求項9之化合物，其中R^x是H，$R^{''}$是CH_3，R^3是H並且R^5是CN。

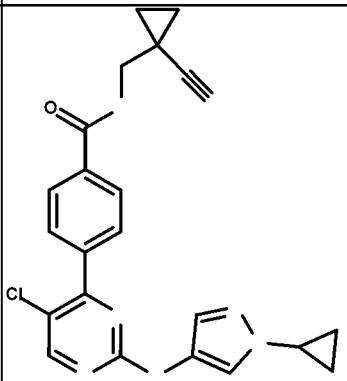
【請求項11】請求項1所述的化合物，其中R^2是環丙基。

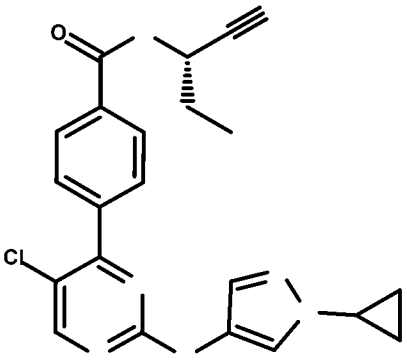
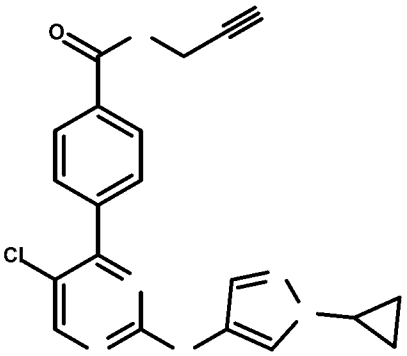
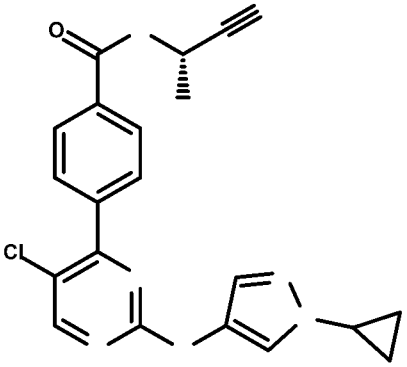
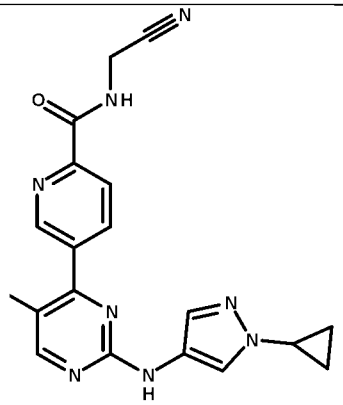
【請求項12】請求項1所述的化合物，具有以下結構：

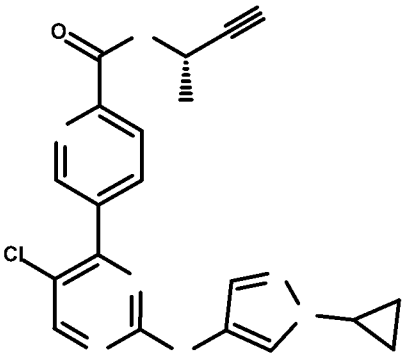
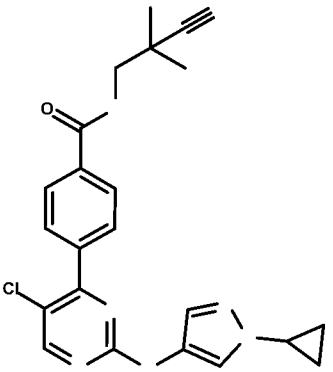
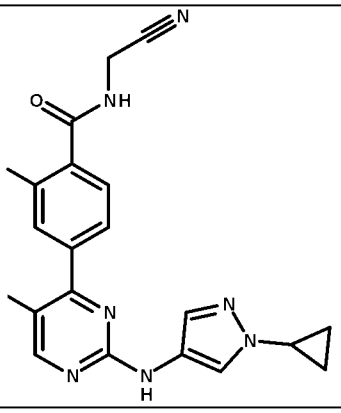
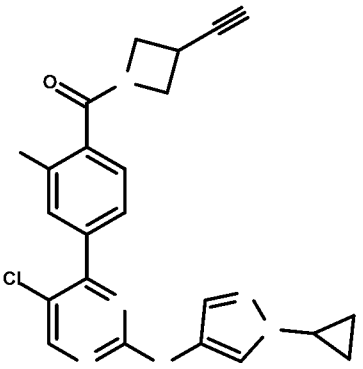


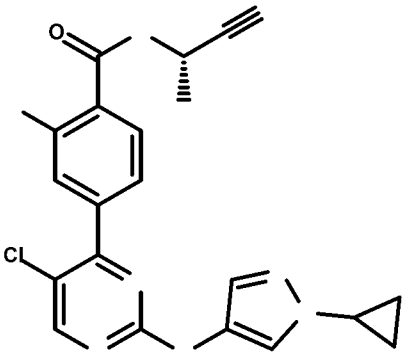
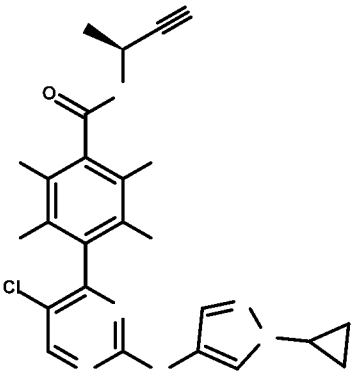
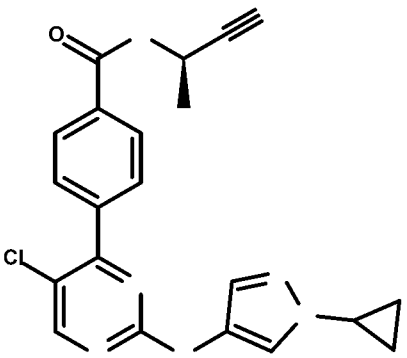
。

【請求項13】一種化合物，其選自下列所組成的群組：

實施例	結構	IUPAC名稱
60		4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-((1-氰基環丙基)甲基)苯甲醯胺

61		(S)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲醯胺
95		4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲醯胺
111		(S)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺
120		5-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)吡啶甲醯胺

121		(S)-5-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)吡啶甲醯胺
123		4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2-氰基-2-甲基丙基)苯甲醯胺
135		4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)-2-氟苯甲醯胺
136		1-(4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲醯基)氮雜環丁烷-3-甲腈

137		(S)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)-2-氟苯甲醯胺
162		(S)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺-2,3,5,6-d_4
196		(R)-4-(5-氯-2-((1-環丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲醯胺

。

【請求項14】一種藥物組合物，其包含在哺乳動物包括人類中有效治療或減輕一或多個疾病或障礙的根據請求項1至13中任一項所述的化合物和可藥用賦形劑、載體或稀釋劑。

【請求項15】請求項14之藥物組合物，其適合於口服給藥、局部給藥或GI局限性給藥。

【請求項16】請求項14之藥物組合物，其可用於治療或

減輕一或多個炎性疾病、免疫介導性疾病和癌症或相關疾病或障礙。

【請求項17】一種單位劑型，其包含根據請求項14之藥物組合物。