



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103534258 B

(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 201280023262.9

(22)申请日 2012.05.16

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103534258 A

(43)申请公布日 2014.01.22

(30)优先权数据

61/486,944 2011.05.17 US

61/514,892 2011.08.03 US

61/556,336 2011.11.07 US

61/618,152 2012.03.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.11.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/038092 2012.05.16

(87)PCT国际申请的公布数据
W02012/158764 EN 2012.11.22

(73)专利权人 普林斯匹亚生物制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 D·M·戈德斯坦

K·A·布拉梅尔德

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 马洁 钟守期

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/535(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 2008039218 A2, 2008.04.03, 全文, 尤其第1、30-32页, 权利要求, 表2.

EP 2443929 A1, 2012.04.25, 全文, 尤其第23-27页, Scheme I, 权利要求书.

CN 101730699 A, 2010.06.09, 说明书全文.

WO 2010009342 A2, 2010.01.21, 第1-2、92-24、98-100、105-107、162页, Table 2, 权利要求2-3.

审查员 李军勇

权利要求书22页 说明书205页

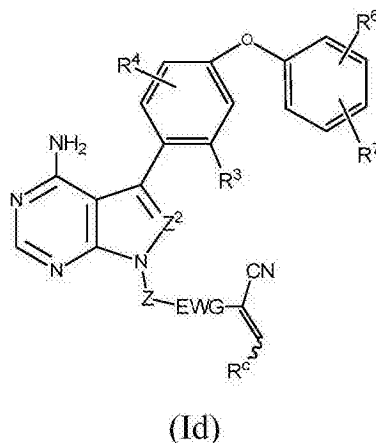
(54)发明名称

酪氨酸激酶抑制剂

(57)摘要

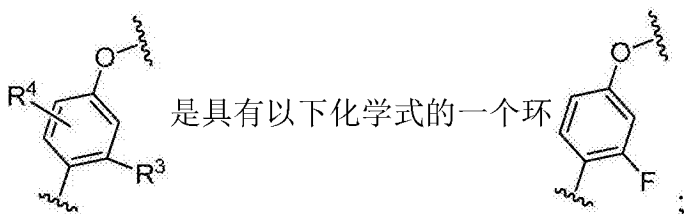
本披露提供了作为酪氨酸激酶抑制剂的多种化合物及其药学上可接受的盐,具体地是BLK、BMX、EGFR、HER2、HER4、ITK、TEC、BTK、以及TXK并且此对于通过酪氨酸激酶的抑制可治疗的疾病(例如癌症和炎性疾病(例如关节炎)、等)的治疗是有用的。还提供了含有此类化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物以及用于制备此类化合物及其药学上可接受的盐的方法。

1. 一种具有化学式(Id)的化合物或其药学上可接受的盐:

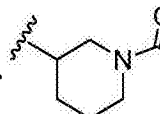
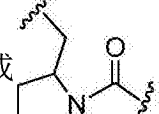


其中:

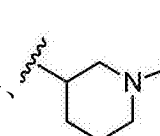
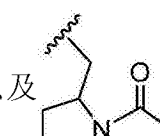
Z^2 是 -N- 或 CR^2 其中 R^2 是氢或烷基;



R^6 和 R^7 独立地是氢、甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基;

-Z-EWG- 是 -亚烷基-NR'CO-, -亚烷基-NR'SO₂-,  或  每个环由

一个或两个独立地选自烷基、羟基、或卤素的取代基可任选地取代, 并且在 -亚烷基-NR'

CO-, -亚烷基-NR'SO₂-,  以及  中的羰基和磺酰基被附接到 -C(CN)=

CHR^c 上; 并且 R' 各自独立地是氢或烷基; 并且

R^c 是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e 或亚环烷基亚烷基 NR^dR^e 、或 3 至 6 元的、饱和的单环杂环基, 该杂环基含有一个或两个选自 N、O、或 S 的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代, 其中 R^d 和 R^e 独立地是氢、烷基、或环烷基;

其中:

所述烷基是一个具有一至六个碳原子的直链的饱和的单价烃基或一个具有三至六个碳原子的支链的饱和的单价烃基;

所述亚烷基是一个具有一至六个碳原子的直链的饱和的二价烃基或一个具有三至六个碳原子的支链的饱和的二价烃基;

所述烷氧基是一个 -O 烷基, 其中所述烷基是如上所定义的烷基;

所述环烷基是一个具有三至十个碳原子的环饱和的单价烃基, 其中一个或两个碳原子

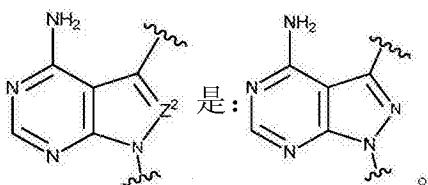
可以由一个氧代基团替代；

所述环烷基烷基是一个-亚烷基-环烷基，其中所述环烷基是如上所定义的环境基；

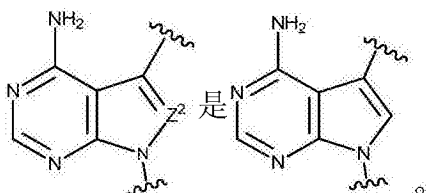
所述取代的烷基是由一个、两个、或三个取代基取代的烷基，这个或这些取代基独立地选自羟基、烷氧基、羧基、氰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基磺酰基、卤素、-CONRR'或-NRR'或由一个或两个独立地选自烷基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、卤素、或-CONRR'的基团可任选地取代的杂环基；其中R各自是氢、烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基，并且R'各自是氢、烷基或环烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

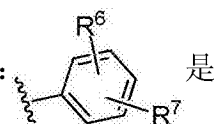
R^c是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e、或3至6元的、饱和的单环杂环基，该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代；其中R^d和R^e独立地是氢、烷基、或环烷基；并且



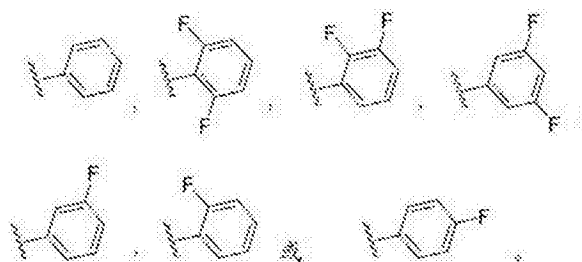
3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^c是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e、或3至6元的、饱和的单环杂环基，该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代；其中R^d和R^e独立地是氢、烷基、或环烷基；并且



4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

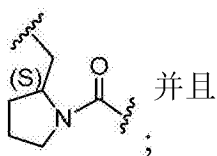


具有以下化学式的一个环：



5. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

-Z-EWG-是由一个或两个独立地选自羟基、烷基、或卤素的取代基可任选地取代的



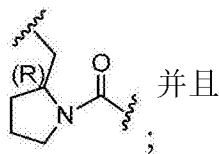
并且

R^c 是烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e ,由羟基、烷氧基、-NRR'或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代的烷基,或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代;其中 R^d 和 R^e 独立地是氢或烷基,R是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且R'是烷基。

6.如权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^c 是异丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂吗啉-4-基、环丙基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。

7.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

-Z-EWG-是由一个或两个独立地选自烷基、羟基、或卤素的取代基可任选地取代的

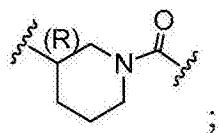


R^c 是由-NRR'或经由环氮原子附接到烷基上且由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代的烷基;其中R是氢、烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且R'是氢。

8.如权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^c 是-C(CH₃)₂NH₂、-C(CH₃)₂NHCH₃、-C(CH₃)₂NHCH₂CH₃、-C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂NH环丙基、-C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃、或-C(CH₃)₂吗啉-4-基。

9.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

-Z-EWG-是由一个或两个独立地选自烷基、羟基、或卤素的取代基可任选地取代的



R^c 是烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e ,由羟基、烷氧基、-NRR'或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代的烷基,或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代;其中 R^d 和 R^e 独立地是氢或烷基,R各自是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且R'是氢或烷基。

10.如权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^c 是异丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂NH₂、-C(CH₃)₂NHCH₃、-C(CH₃)₂NHCH₂CH₃、-C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂NH环丙基、-C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂吗啉-4-基、环丙基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。

11.一种化合物,该化合物选自下组:

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

N-(2-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺;

N-(2-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-甲基丙基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺;

N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-甲基丙烷-2-基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺;

N-(2-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-1-氰基-2-环丙基乙烯氨苯磺胺;

N-(2-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-1-氰基-2-环丙基-N-甲基乙烯氨苯磺胺;

(R)-2-(3-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

2-((3R)-3-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

2-((3S)-3-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)

甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;(S)-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯

烷-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(甲基氨基)环丙基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(甲基氨基)环丙基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)环丙基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)环丙基)丙烯腈;

2-((S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;

2-((R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)甲基)环戊基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)甲基)环戊基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;

2-((S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;

2-((R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

(S)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-

基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(甲基氨基)环丙基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(甲基氨基)环丙基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)环丙基)-丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)环丙基)-丙烯腈;

2-((S)-2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;

2-((R)-2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-((二乙基氨基)甲基)-环戊基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-((二乙基氨基)甲基)环戊基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)甲基)环戊基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)-甲基)环戊基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;

2-((S)-2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;

2-((R)-2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)

基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

(R)-4-氨基-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-4-氨基-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(甲基氨基)环丙基)丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(甲基氨基)环丙基)丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)环丙基)丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)环丙基)丙烯腈;

2-((R)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;

2-((S)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二乙基氨基)甲基)-环戊基)丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二乙基氨基)甲基)-环戊基)丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)甲基)环戊基)-丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)甲基)环戊基)-丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;

2-((R)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)

基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;

2-((S)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

(R)-4-氨基-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-4-氨基-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)-丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)-丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(甲基氨基)环丙基)-丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(甲基氨基)环丙基)-丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)-丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)-丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)-环丙基)丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)-环丙基)丙烯腈;

2-((R)-3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;

2-((S)-3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二乙基氨基)甲基)-环戊基)丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二乙基氨基)甲基)-环戊基)丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)-甲基)环戊基)-丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)-甲基)环戊基)-丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;

(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;

(S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;

2-((R)-3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;

2-((S)-3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯

烷-1-羰基)-4-甲基-4-(哌啶-1-基)戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯

烷-1-羰基)-4-甲基-4-(哌啶-1-基)戊-2-烯腈;

(R)-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡

咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡

咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)

甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(S)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)

甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

(R)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-

基)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰胺;

(S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-

基)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰胺

(R)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-

基)-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰胺;

(S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-

基)-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰胺;

(R)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-

基)-2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰胺;

(S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰胺;

(R)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯酰胺;

(S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯酰胺;

2-((R)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-((S)-吡咯烷-2-基)丙烯腈;

2-((R)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-((R)-吡咯烷-2-基)丙烯腈;

(R)-4-氨基-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰胺;

(S)-4-氨基-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰胺;

(R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(哌啶-1-基)戊-2-烯腈;

(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(哌啶-1-基)戊-2-烯腈;

(S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰胺;

(S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰胺;

(S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯酰胺;

(S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰胺;

(S)-4-氨基-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰胺;

(S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺;

2-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]-吡咯烷-1-羰基]-3-(3-甲基环氧丙烷-3-基)丙-2-烯腈;或

2-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]-吡咯烷-1-羰基]-3-(3-甲基环氧丙烷-3-基)丙-2-烯腈;

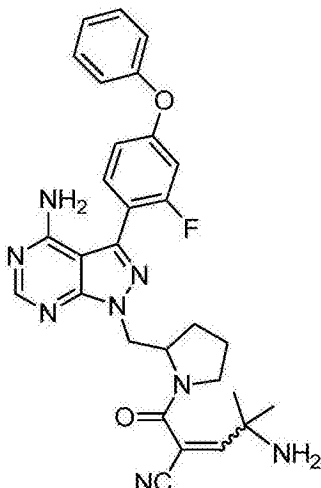
或其R与S同分异构体的混合物;

或前述任一者的单独的(E)或(Z)同分异构体;

或前述任一者的药学上可接受的盐。

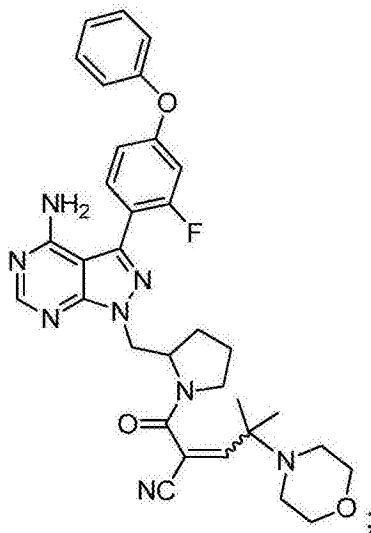
12. 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物是具有以下结构的4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)

基)-4-甲基戊-2-烯腈的(R)同分异构体、(S)同分异构体、(R)和(S)同分异构体的混合物:



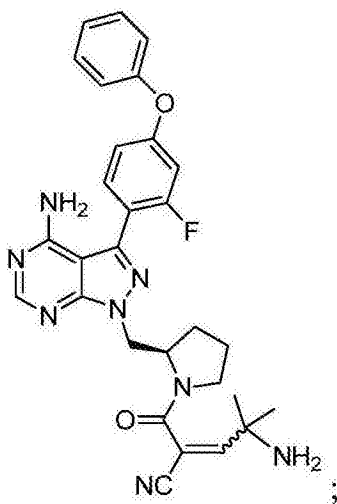
或前述任一者的单独的(E)或(Z)同分异构体。

13. 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物是具有以下结构的2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈的(R)同分异构体、(S)同分异构体、(R)和(S)同分异构体的混合物:



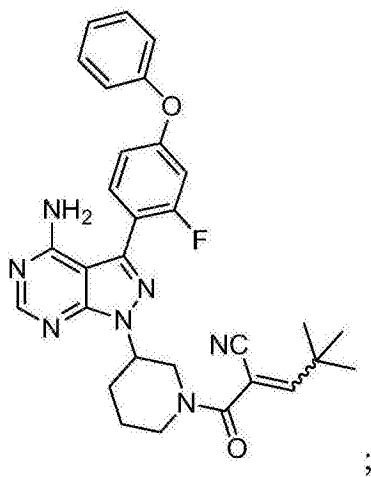
或前述任一者的单独的(E)或(Z)同分异构体。

14. 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物是具有以下结构的(R)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈:



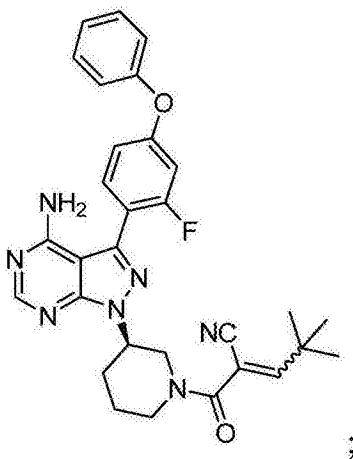
或其单独的(E)或(Z)同分异构体。

15. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中该化合物是具有以下结构的(R)同分异构体、(S)同分异构体、(R)和(S)同分异构体的混合物: 2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈:



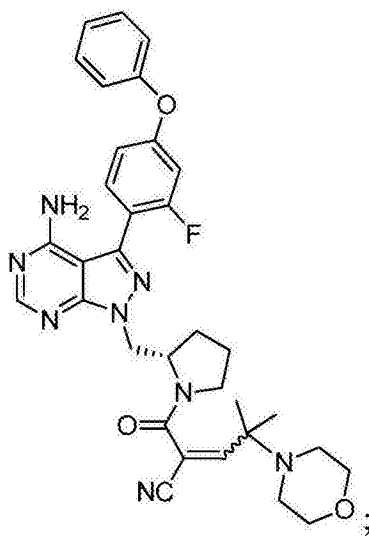
或其单独的(E)或(Z)同分异构体。

16. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中该化合物是具有以下结构的(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈:



或其单独的(E)或(Z)同分异构体。

17. 一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中该化合物是具有以下结构的(S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈:



或前述任一者的单独的(E)或(Z)同分异构体。

18. 一种药物组合物, 包括如权利要求1-11中任一项所述的一种化合物或药学上可接受的盐, 以及一种药学上可接受的赋形剂。

19. 一种药物组合物, 包括如权利要求12-17中任一项所述的一种化合物或药学上可接受的盐, 以及一种药学上可接受的赋形剂。

20. 如权利要求1-11中任一项所述的一种化合物或其一种药学上可接受的盐用于制造一种用于治疗炎性疾病、自身免疫性疾病或癌症的药物的用途。

21. 如权利要求20所述的用途, 其中该疾病是炎症性肠病、关节炎、狼疮、修格兰氏综合征、多发性硬化症、强直性脊柱炎、特发性血小板减少性紫癜、硬皮病、重症肌无力、温抗体型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病、银屑病、哮喘、结肠炎、结膜炎、皮炎、葡萄膜炎、湿疹、荨麻疹、红斑痤疮、瘢痕性银屑病损害(scarring psoriatic lesions)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、外边缘区B细胞淋巴瘤、结节性边缘区B细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、白血病、或淋巴瘤样肉芽肿。

22. 如权利要求21所述的用途, 其中该疾病是风湿性关节炎、银屑病关节炎、幼年型关节炎、接触性皮炎、慢性淋巴细胞性白血病、B-细胞幼淋巴细胞性白血病。

23. 如权利要求12-17中任一项所述的一种化合物或其一种药学上可接受的盐用于制造一种用于治疗炎性疾病、自身免疫性疾病或癌症的药物的用途。

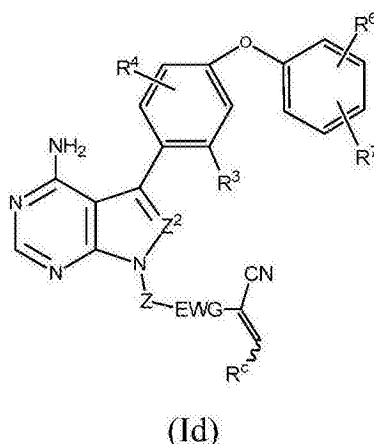
24. 如权利要求23所述的用途, 其中该疾病是炎症性肠病、关节炎、狼疮、修格兰氏综合征、多发性硬化症、强直性脊柱炎、特发性血小板减少性紫癜、硬皮病、重症肌无力、温抗体型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病、银屑病、哮喘、结肠炎、结膜炎、皮炎、葡萄膜

炎、湿疹、荨麻疹、红斑痤疮、瘢痕性银屑病损害、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、外边缘区B细胞淋巴瘤、结节性边缘区B细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、白血病、或淋巴瘤样肉芽肿。

25. 如权利要求23的用途, 其中该疾病是风湿性关节炎、银屑病关节炎、幼年型关节炎、接触性皮炎、慢性淋巴细胞性白血病、B-细胞幼淋巴细胞性白血病。

26. 如权利要求20-25中任一项所述的用途, 其中该化合物或其药学上可接受的盐可任选地与一种或多种抗癌剂或消炎剂组合给予。

27. 一种制备具有化学式(Id)的化合物或其药学上可接受的盐的方法:



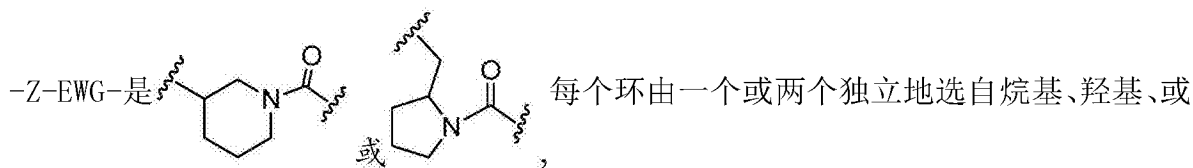
其中:

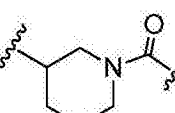
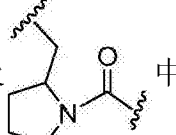
Z^2 是-N-;

R^3 是氟;

R^4 是氢;

R^6 和 R^7 独立地是氢或氟;



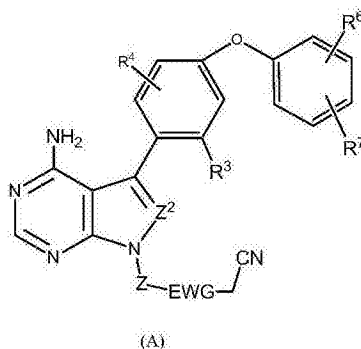
卤素的取代基可任选地取代, 并且在  以及  中的羰基和磺酰基被附

接到-C(CN)=CHR^c上; 并且

R^c是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e或亚环烷基亚烷基NR^dR^e、或3至6元的、饱和的单环杂环基, 该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代; 其中R^d和R^e独立地是氢、烷基、或环烷基;

该方法包括:

(a)使一种具有化学式(A)的化合物:



其中：

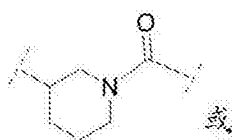
Z^2 是-N-；

R^3 是氟；

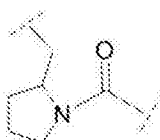
R^4 是氢；

R^6 和 R^7 独立地是氢或氟；

-Z-EWG-是：



或

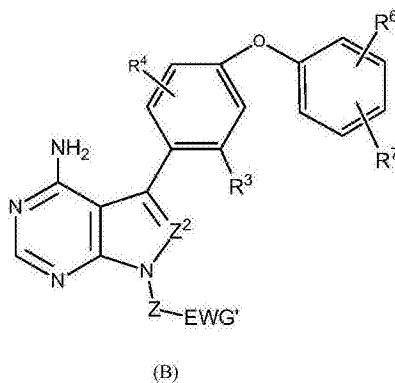


其中每个环由一个或两个选自烷基、氟、或羟基的取代

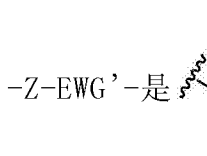
基可任选地取代；

与一种具有化学式 R^cCHO 的醛进行反应，在该醛中， R^c 是烷基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e 或亚环烷基亚烷基 NR^dR^e 、或3至6元的、饱和的单环杂环基，该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代；其中 R^d 和 R^e 独立地是氢、烷基、或环烷基；或

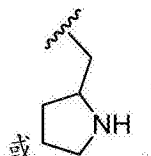
(b)使一种具有化学式(B)的化合物：



其中 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、和 R^6 是如以上所定义；并且



或



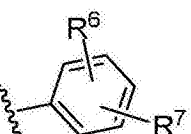
每个环由一个或两个独立地选自烷基、羟基、或卤素

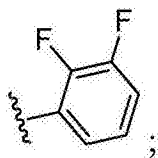
的取代基可任选地取代；

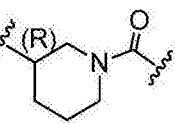
与一种具有化学式 $R^cC=C(CN)COX$ 的化合物进行反应，在该化合物中，X是一种离去基团并且 R^c 是如以上所定义；

(c)可任选地制作一种获得自上述步骤(a)或(b)的化合物的酸加成盐;

(d)可任选地制作一种获得自上述步骤(a)或(b)的化合物的游离碱。

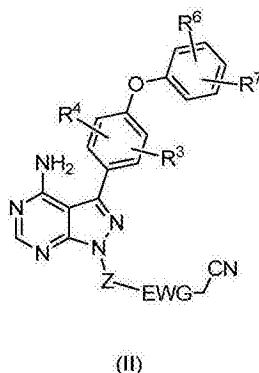
28. 如权利要求27所述的方法, 其中  是具有以下化学式的一个环: 苯基或



-Z-EWG-是  和

R^c 是烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e , 由羟基、烷氧基、-NRR' 或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代的烷基, 或3至6元的、饱和的单环杂环基, 该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代; 其中 R^d 和 R^e 独立地是氢或烷基, R各自是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且R'是氢或烷基。

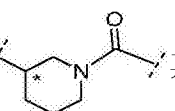
29. 一种具有化学式(II)的中间体:



其中:

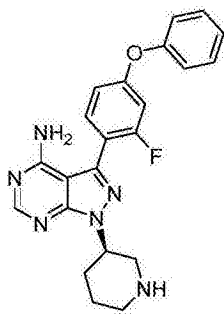
R^4 是氢并且 R^3 是氟, 氟在该苯环的2-位上, 附接到吡唑并嘧啶环上的该苯环的碳原子为1-位;

R^6 和 R^7 独立地是氢或氟;

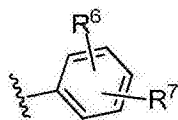
-Z-EWG-是  其中在*C处的立体化学是(R)。

30. 如权利要求29所述的中间体, 其中 R^6 和 R^7 是氢。

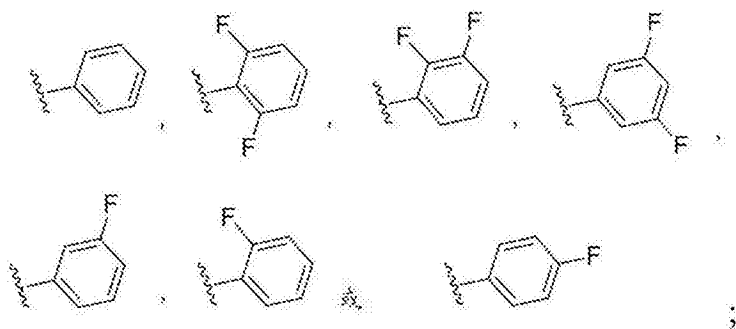
31. 一种具有以下结构的中间体:



32. 如权利要求1所述的化合物, 其中



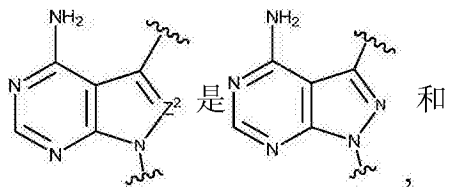
是具有以下化学式的一个环:



R^6 是烷基、环烷基、或取代的烷基;

-Z-EWG- 是 -亚乙基-NR'CO-、-C(CH₃)₂-CH₂-NR'CO-、或 -CH₂-C(CH₃)₂-NR'CO-，其中 R' 是氢或烷基。

33. 如权利要求32所述的化合物, 其中



-Z-EWG- 是 -亚乙基-NHCO-、-C(CH₃)₂-CH₂-NHCO-、或 -CH₂-C(CH₃)₂-NHCO-。

酪氨酸激酶抑制剂

[0001] 本披露提供了为酪氨酸激酶抑制剂的多种化合物,具体地是BLK、BMX、EGFR、HER2、HER4、ITK、TEC、BTK、以及TXK并且因此对于通过酪氨酸激酶的抑制可治疗的疾病(例如癌症和炎性疾病(例如(关节炎)、等)的治疗是有用的。还提供了包含此类化合物的药物组合物以及用于制备此类化合物的方法。

[0002] 人类基因组包含至少500个对蛋白激酶进行编码的基因。这些激酶中的许多已经牵涉到人类疾病中,并且由此表示有潜在吸引力的治疗靶点。例如,EGFR在乳癌、头颈癌中过表达并且这种过表达与差的存活率相关(参见Do N.Y.(杜),等人,Expression of c-ErbB receptors,MMPs and VEGF in squamous cell carcinoma of the head and neck.(“c-ErbB受体、MMP以及VEGF在头颈部鳞状细胞癌中的表达”)Oncol Rep.(《肿瘤学报告》)8月,12:229-37.2004以及Foley J.(福利),等人,EGFR signaling in breast cancer:bad to the bone(“EGFR在乳癌中发出的信号:坏到骨头”).Semin Cell Dev Biol.(《细胞及发育生物学讨论会文集》)21:951-60.2010)。HER2,EGFR家族的另一个成员,也在高达30%的乳癌中放大或过表达,也与差的存活率相关(参见,Murphy C.G(墨菲),Modi S.(莫迪)HER2breast cancer therapies:a review.(“HER2乳癌疗法:综述”)Biologics(《生物学》)3:289-301.2009)。HER4,也在EGFR家族中,在头颈部鳞状细胞癌中过表达(参见Rosen F.S.(罗森),等人,The primary immunodeficiencies.(“原发性免疫缺陷”)New Engl.J.Med.(《新英格兰医学杂志》)333:431-40.1995)。其他研究示出了HER4在某些癌症中的减少的表达且提示了肿瘤抑制活性(参见,Thomasson M(托马森),等人,ErbB4is downregulated in renal cell carcinoma—a quantitative RT-PCR and immunohistochemical analysis of the epidermal growth factor receptor family.(“ErbB4在肾细胞癌中被下调-表皮生长因子受体家族的定量RT-PCR以及免疫组织化学分析”)Acta Oncol.(《肿瘤学报》)43:453-9.2004)。全部数据都支持EGFR家族成员在癌症中起作用。ITK,TEC激酶家族的一个成员,参与T细胞和肥大细胞的激活(参见Iyer A.S.(基斯纳)等人,Absence of Tec Family Kinases Interleukin-2Inducible T cell Kinase(Itk)and Bruton’s Tyrosine Kinase(Btk)Severely Impairs Fc{epsilon}RI-dependent Mast Cell Responses.(“Tec家族激酶白细胞介素-2的缺失可诱导T细胞激酶(Itk)以及布鲁顿(Bruton)酪氨酸激酶(Btk)严重损伤Fc{epsilon}RI-依赖性肥大细胞应答”)J.Biol Chem.(《生物化学杂志》);286:9503-13.2011)并且在炎症性免疫性疾病(例如哮喘)中是一个潜在的靶点。ITK缺陷小鼠是过敏性哮喘发展抗性的(参见Sahu N(萨虎),等人,Differential sensitivity to Itk kinase signals for T helper2cytokine production and chemokine-mediated migration.(“对于T辅助细胞2细胞因子产生以及趋化因子-介导的迁移的Itk激酶信号的差别感受性”)J.Immunol.(《免疫学杂志》)180:3833-8.2008)。另一个家族成员,BMX,通过它在血管内皮瘤中的作用参与支持肿瘤血管发生(参见Tu T(涂),等人,Bone marrow X kinase-mediated signal transduction in irradiated vascular endothelium.(“在受辐射的血管内皮中的骨髓X激酶-介导的信号转导”)Cancer Res.(《癌症研究》)68:2861-9.2008)并且还在膀胱癌进展过程中渐进地上调(参见Guo S.(郭),等人,Tyrosine Kinase ETK/

BMX Is Up-Regulated in Bladder Cancer and Predicts Poor Prognosis in Patients with Cystectomy.(酪氨酸激酶ETK/BMX在膀胱癌中上调并且在膀胱切除术患者中预示预后不良)PLoS One.6:e17778.2011),提示在这种类型的癌症中的一个潜在治疗靶点。B淋巴激酶(BLK)通过遗传连锁与多种风湿性疾病(包括系统性红斑性狼疮以及系统性硬化病)相关(参见Ito I(伊藤),等人,Association of the FAM167A-BLK region with systemic sclerosis.(《FAM167A-BLK区与系统性硬化病相关联》)Arthritis Rheum.(《关节炎和风湿病》)62:890-5.2010)。

[0003] 布鲁顿酪氨酸激酶(缩写为BTK),Tec家族非受体酪氨酸激酶的一个成员,对于自B细胞受体的B细胞信号下游是必不可少的。它在B细胞以及其他造血细胞(例如单核细胞、巨噬细胞以及肥大细胞)中表达。它在B细胞功能的不同方面中起维持B细胞表达谱的功能(参见Gauld S.B.(高尔德)等人,B cell antigen receptor signaling:roles in cell development and disease.(“B细胞抗原受体信号传导:在细胞发育及疾病中的作用”)Science(《科学》),296:1641-2.2002.))。已经由美罗华(一种抗-CD20抗体)的效力提供了B细胞在RA中的作用的临床确认,其耗尽B细胞作为作用机制(参见Perosa F.(彭杉),等人,CD20-depleting therapy in autoimmune diseases:from basic research to the clinic.(“在自身免疫性疾病中的CD20-耗尽疗法:从基础研究到临床”)J Intern Med.(《内科医学杂志》)267:260-77.2010以及Dörner T,等人Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease:a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers.(“在免疫介导的炎症性疾病中靶向B细胞:作用机制及生物标记识别的综述”)Pharmacol Ther.(《药理学与治疗学》)125:464-75.2010.))。已知Btk对于B细胞发育是必需的,因为患者患有伴X染色体的(X-linked)丙种球蛋白缺乏症(参见Rosen F.S.(罗森),等人,The primary immunodeficiencies.(“原发性免疫缺陷”)New Engl.J.Med.(《新英格兰医学杂志》)333:431-40.1995)。值得注意的是,在临床前发展(pre-clinical development)中已经示出小分子BTK抑制剂在胶原诱导性关节炎中是有效的(参见Pan Z.(潘),等人,Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase.(“用于布鲁顿酪氨酸激酶的选择性不可逆抑制剂的发现”)J.Med.Chem.(《药物化学杂志》)2:58-61.2007)。然而,BTK抑制剂的潜在优点(超越优于生物制剂的小分子的固有优点)在于BTK的调制可以抑制B细胞功能而不永久性去除B细胞本身。因此,通过靶向BTK应可避免长期用美罗华经历的低B细胞水平。

[0004] 此外,由于对参与疾病传播的附加细胞靶点的作用,所以对BTK的活性进行修饰的疾病被预期为延伸超过美罗华的那些。例如,抗原诱导性肥大细胞脱颗粒作用在衍生自BTK缺陷小鼠骨髓的肥大细胞中受损,证明BTK是FcεR1受体的下游(参见Setoguchi R.(濑户),等人,Defective degranulation and calcium mobilization of bone-marrow derived mast cells from Xid and BTK-deficient mice.(“来自Xid以及BTK-缺陷小鼠的骨髓衍生肥大细胞的不完全脱颗粒作用以及钙动员”)Immunol Lett.(《免疫学通讯》)64:109-18.1998)。用于FcγR1受体的类似的信号模块存在于单核细胞以及巨噬细胞中,表明BTK抑制高度可能响应IgG调制TNF产生。肥大细胞以及巨噬细胞两者都被认为是有助于病变滑膜(diseased synovium)的炎性细胞因子环境的传播。

[0005] 除上述BTK抑制的外周和滑液效应之外,有证据表明BTK抑制在发炎的关节中将具

有骨保护效应(参见Gravallese E.M.(格瓦利斯),等人, Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor.(“类风湿性关节炎中的滑膜组织是破骨细胞分化因子的一个来源”)Arthritis Rheum.(《关节炎和风湿病》)43:250-8.2000)。使用BTK缺陷小鼠亦或具有受损的BTK功能的小鼠进行的研究已经证明Rank配体-诱导的破骨细胞分化在BTK功能缺失下受损(参见Lee S.H.(李),等人, The tec family tyrosine kinase BTK Regulates RANKL-induced osteoclast maturation.(“tec家族酪氨酸激酶BTK调节RANKL-诱导的破骨细胞成熟”)J.Biol.Chem.(《生物化学杂志》)283:11526-34.2008)。作为整体,这些研究表明BTK抑制剂可以抑制或逆转RA患者中发生的骨组织破坏。考虑到B细胞在自身免疫性疾病中的重要性,BTK抑制剂还可以在其他自身免疫性疾病(例如系统性红斑性狼疮)中具有实用性(参见Shlomchik M.J.(沃伦),等人, The role of B cells in lpr/lpr-induced autoimmunity.(“B细胞在lpr/lpr-诱导的自身免疫中的作用”)J.Exp Med.(《实验医学杂志》)180:1295-1306.1994)。值得注意的是,已经示出不可逆BTK抑制剂在小鼠MRL/lpr狼疮模型中展示了减少抗体产生和肾损害的效力(参见Honigberg L.A.(霍尼伯格),The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy.(“布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂PCI-32765阻断B-细胞激活并且在自身免疫性疾病以及B-细胞恶性肿瘤的模型中是有效的”)Proc.Natl.Acad.Sci.(《美国国家科学院院刊》)107:13075-80.2010)。

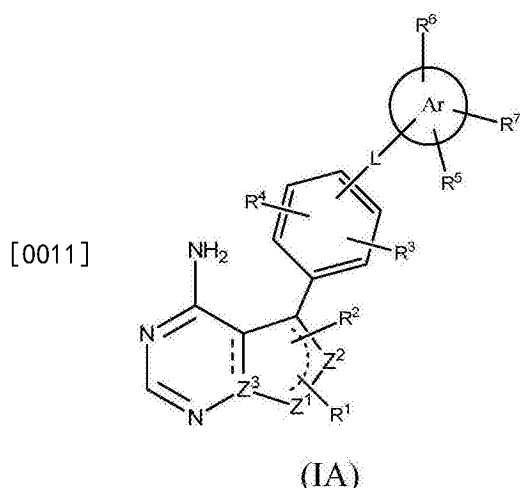
[0006] BTK抑制剂还存在用于治疗过敏性疾病的潜能(参见Honigberg,L.(霍尼伯格),等人,The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced arthritis.(“选择性BTK抑制剂PCI-32765阻断B-细胞和肥大细胞激活并且预防小鼠胶原诱导性关节炎”)Clin.Immunol.(《临床免疫学》)127S1:S111.2008)。此外,该不可逆抑制剂在小鼠体内压制通过IgE抗原复合体诱导的被动性皮肤过敏症(PCA)(参见Honigberg,L.(霍尼伯格),等人,The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced arthritis.(“选择性BTK抑制剂PCI-32765阻断B-细胞和肥大细胞激活并且预防小鼠胶原诱导性关节炎”)Clin.Immunol.(《临床免疫学》)127S1:S111.2008)。这些发现与用BTK-突变体肥大细胞以及敲除小鼠指出的那些一致并且提示BTK抑制剂对于哮喘、气道的IgE-依赖性过敏性疾病的治疗可能是有用的。

[0007] 此外,响应于胶原或胶原-相关的肽的血小板聚集在缺失BTK功能的XLA患者中受损(参见Quek L.S(奎克),等人,A role for Bruton's tyrosine kinase(BTK)in platelet activation by collagen.(“布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)在胶原引起的血小板激活中的作用”)Curr.Biol.(《当代生物学》)8:1137-40.1998)。这通过自GPIV的下游变化,例如PLC γ 2的磷酸化以及钙流动得以证实,提示在治疗血栓栓塞性疾病中的潜在实用性。

[0008] 用BTK的选择性抑制剂进行的临床前研究已经示出了对自发性犬B细胞淋巴瘤的效用,提示在人淋巴瘤或其他血液系统恶性肿瘤(包括慢性淋巴细胞白血病)中的潜在实用性。

[0009] 因此,对于抑制酪氨酸激酶,由此提供对疾病(例如自身免疫性疾病、血栓栓塞性疾病以及癌症)的治疗的化合物存在需要。本披露可以实现这种需要以及多种相关需要。

[0010] 在一个方面中,本披露针对一种具有化学式(IA)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0012] 其中:

[0013] 虚线是一个可任选的键;

[0014] Z^1 、 Z^2 、以及 Z^3 是-N-或-CH-,其条件是 Z^1 、 Z^2 、以及 Z^3 的至少一个并且不超过两个同时是-N-;

[0015] L是O、CO、CH₂、S、SO、SO₂、NR、NR'CO、CONR、NR'SO₂、SO₂NR'、或NRCONR,其中(R和R'各自独立地是氢或烷基);

[0016] Ar是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

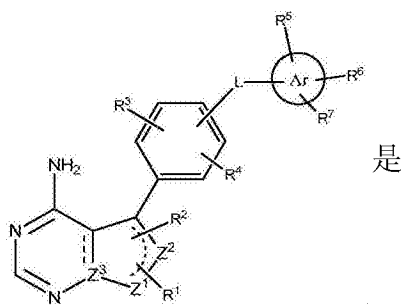
[0017] R^1 与 R^5 中的一个为氢、烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤烷基、或卤代烷氧基并且另一个是-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c,其中Z是一个键、NR^a(其中R^a是氢或烷基)、O、S、SO、SO₂、亚烷基、亚环烷基、杂亚烷基、-(Z^a)_{n1}-芳基-、或-(Z^a)_{n1}-杂芳基(其中n1是0或1,Z^a是NR^a(其中R^a是氢或烷基)、O、S、SO、SO₂、亚烷基、或杂亚烷基并且芳基或杂芳基由一个或两个独立地选自卤素、烷基、烷氧基、烷硫基、卤烷基、或卤代烷氧基的取代基可任选地取代),EWG是一个键或吸电子基团,并且R^c是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e或亚环烷基(亚烷基)NR^dR^e(其中R^d和R^e独立地是氢、烷基、或环烷基)、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代;

[0018] R^2 是氢、烷基、羟基、烷氧基、氰基、卤素或卤烷基;

[0019] R^3 是氢、烷基、环丙基、羟基、烷氧基、氰基、卤素、卤烷基或卤代烷氧基;

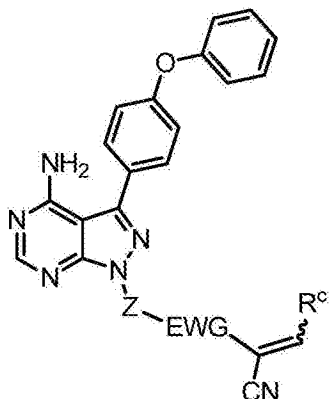
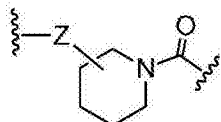
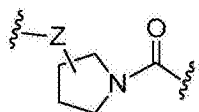
[0020] R^4 是氢、烷基、炔基、环丙基、烷氨基,二烷氨基,烷硫基,烷基磺酰基,羧基,烷氧基羰基,烷氨基磺酰基,二烷氨基磺酰基,-CONH²,烷氨基羰基,二烷氨基羰基,3、4或5元的杂环基、羟基、烷氧基、氰基、卤素、卤烷基或卤代烷氧基;并且

[0021] R^6 和 R^7 独立地是氢、烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氰基、-CONH₂、氨基、或单取代或二取代氨基;其条件是:(a)当



是

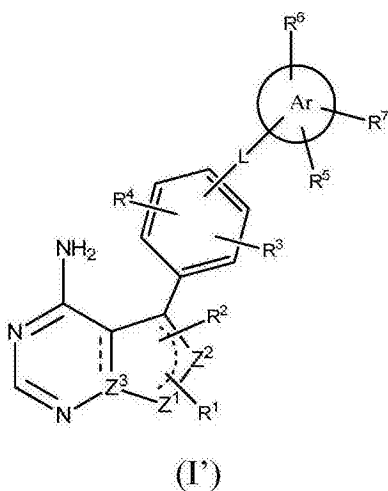
[0022]

时,其中(i)当R^c是环丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂CH₂OH、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、环戊基、异丙基、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、或氮杂环丁-3-基时,则-Z-EWG-不是其中Z是一个键或亚甲基;(ii)当R^c是环丙基时,则-Z-EWG-不是其中Z是一个键或亚甲基;并且(iii)当R^c是环丙基并且Z是环己基时,则EWG

不是-NHCO-其中NH键合到环己基上或(b)具有化学式(IA)的化合物不是2-(3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;或其药学上可接受的盐。

[0023] 在一个方面中,具有化学式(IA)的化合物或其药学上可接受的盐是一种具有化学式(I')

[0024]



[0025] 其中:

[0026] 虚线是一个可任选的键；

[0027] Z^1 、 Z^2 、以及 Z^3 是-N-或-CH-，其条件是 Z^1 、 Z^2 、以及 Z^3 的至少一个并且不超过两个同时是-N-；

[0028] L是O、CO、CH₂、S、SO、SO₂、NR、NRCO、CONR、NR'SO₂、SO₂NR'、或NRCONR，其中(R和R'各自独立地是氢或烷基)；

[0029] Ar是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基；

[0030] R^1 与 R^5 中的一个为氢、烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤烷基、或卤代烷氧基并且另一个是-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c其中Z是一个键、NR^a(其中R^a是氢或烷基)、O、S、SO、SO₂、亚烷基、亚环烷基、杂亚烷基、-(Z^a)_{n1}-芳基-、或-(Z^a)_{n1}-杂芳基(其中n1是0或1，Z^a是NR^a(其中R^a是氢或烷基)、O、S、SO、SO₂、亚烷基、或杂亚烷基并且芳基或杂芳基由一个或两个独立地选自卤素、烷基、烷氧基、烷硫基、卤烷基、或卤代烷氧基的取代基可任选地取代)，EWG是一个键或吸电子基团，并且R^c是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e(其中R^d和R^e独立地是氢、烷基、或环烷基)；

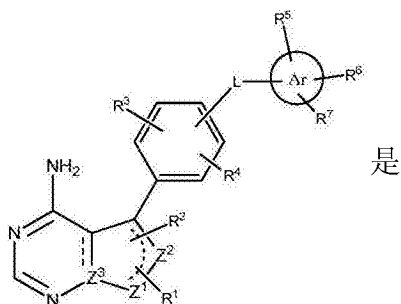
[0031] R²是氢、烷基、羟基、烷氧基、氰基、卤素或卤烷基；

[0032] R³是氢、烷基、环丙基、羟基、烷氧基、氰基、卤素、卤烷基或卤代烷氧基；

[0033] R⁴是氢、烷基、炔基、环丙基、烷氨基、二烷氨基、烷硫基、烷基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、烷氨基磺酰基、二烷氨基磺酰基、-CONH₂、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、3、4或5元的杂环基、羟基、烷氧基、氰基、卤素、卤烷基或卤代烷氧基；并且

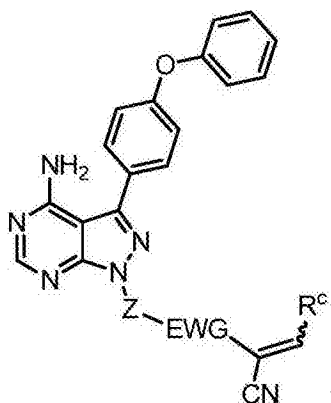
[0034] R⁶和R⁷独立地是氢、烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氰基、-CONH₂、氨基、或单取代或二取代氨基；其条件是：(a)当

[0035]



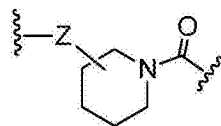
是

[0036]

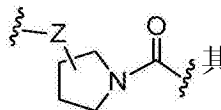


时，其中(i)当R^c是环丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂CH₂OH、-C

(CH₃)₂N(CH₃)₂、环戊基、异丙基、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、或氮杂环丁-3-基时，则-Z-EWG-不是



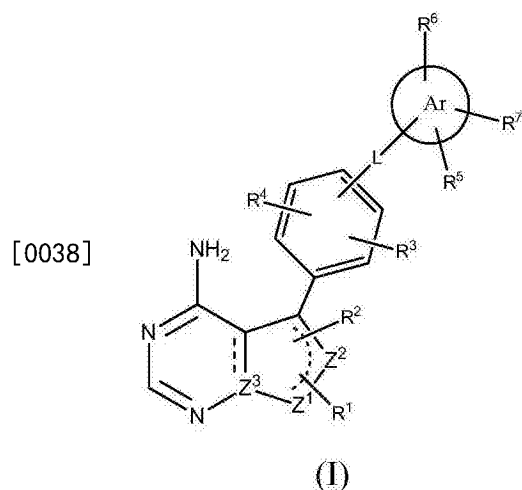
其中Z是一个键或亚甲基；(ii)当R^c是环丙基时，则-Z-EWG-不是



其中Z是一个键或亚甲基；并且(iii)当R^c是环丙基并且Z是环己基时，则EWG

不是-NHCO-其中NH键合到环己基上或(b)具有化学式(I')的化合物不是2-(3-(4-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈；或其药学上可接受的盐。

[0037] 在另一个方面中，具有化学式(I')的化合物或其药学上可接受的盐是一种具有化学式(I)的化合物：



[0039] 其中：

[0040] 虚线是一个可任选的键；

[0041] Z¹、Z²、以及Z³是-N-或-CH-，其条件是Z¹、Z²、以及Z³的至少一个并且不超过两个同时是-N-；

[0042] L是O、CO、CH₂、S、SO、SO₂、NR、NRCO、CONR、NR'SO₂、SO₂NR'、或NRCONR，其中(R和R'各自独立地是氢或烷基)；

[0043] Ar是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基；

[0044] R¹与R⁵中的一个为氢、烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤烷基、或卤代烷氧基并且另一个是-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c其中Z是一个键、NR^a(其中R^a是氢或烷基)、O、S、SO、SO₂、亚烷基、亚环烷基、杂亚烷基、-(Z^a)_{n1}-芳基-、或-(Z^a)_{n1}-杂芳基(其中n₁是0或1，Z^a是NR^a(其中R^a是氢或烷基)、O、S、SO、SO₂、亚烷基、或杂亚烷基并且芳基或杂芳基由一个或两个独立地选自卤素、烷基、烷氧基、烷硫基、卤烷基、或卤代烷氧基的取代基可任选地取代)，EWG是一个键或吸电子基团，并且R^c是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e(其中R^d和R^e独立地是氢、烷基、或环烷基)；

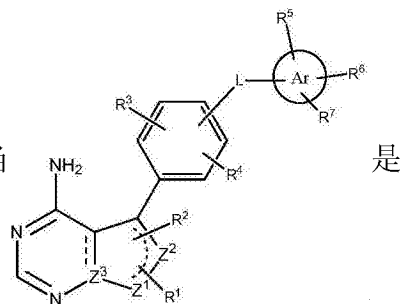
[0045] R²是氢、烷基、羟基、烷氧基、氰基、卤素或卤烷基；

[0046] R³和R⁴独立地是氢、烷基、羟基、烷氧基、氰基、卤素、卤烷基或卤代烷氧基；并且

[0047] R⁶和R⁷独立地是氢、烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰

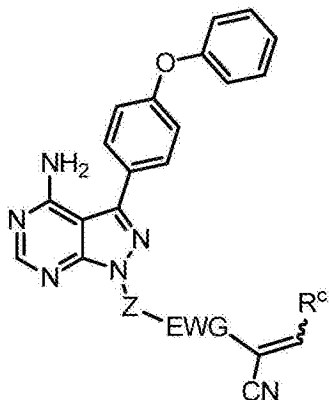
基、氰基、-CONH₂、氨基、或单取代或二取代氨基；

[0048] 其条件是：(a)当



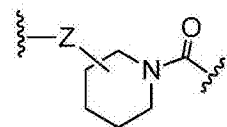
是

[0049]

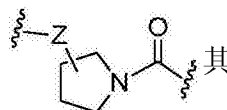


时，其中(i)当R^c是环丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂CH₂OH、-C

(CH₃)₂N(CH₃)₂、环戊基、异丙基、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、或氮杂环丁-3-基时，则-Z-EWG-不是



其中Z是一个键或亚甲基；(ii)当R^c是环丙基时，则-Z-EWG-不是



其中Z是一个键或亚甲基；并且(iii)当R^c是环丙基并且Z是环己基时，则EWG

不是-NHCO-其中NH键合到环己基上或(b)具有化学式(I)的化合物不是2-(3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈；或其药学上可接受的盐。

[0050] 在一个第二方面中，本披露针对一种药用组合物，该组合物包含一种具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物，或其一种药学上可接受的盐；以及一种药学上可接受的赋形剂。

[0051] 在一个第三方面中，本披露针对一种在患者体内治疗通过酪氨酸激酶(例如BLK、BMX、EGFR、HER2、HER4、ITK、TEC、BTK、以及TXK，优选BTK)的抑制可治疗的疾病的方法，该方法包括向需要其的患者给予一种药用组合物，该组合物包含一种具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物或其一种药学上可接受的盐，以及一种药学上可接受的赋形剂。在一个实施例中，该疾病是炎性疾病(例如关节炎)、肾脏疾病、或癌症(例如B-细胞非何杰金氏淋巴瘤)。

[0052] 在这个方面的一个实施例中，需要其的受试者正经受一种自身免疫性疾病的折磨，例如，炎性肠病、关节炎、狼疮、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、斯提耳氏病、幼年型关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、格雷夫斯氏病、斯

耶格伦氏综合征、多发性硬化症、吉兰-巴雷综合征、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病、视性眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹部疾病、古德帕斯丘氏综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬变、莱特尔氏综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温抗体型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病、银屑病、普秃、白塞氏病、慢性疲劳、家族性植物神经功能不全、子宫内膜组织异位、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病、或外阴痛。优选地，该病是类风湿性关节炎。优选地，该自身免疫性疾病是狼疮。在这个方面的另一个实施例中，需要其的患者正经受一种异种免疫性病症或疾病的折磨，例如，移植物抗宿主疾病、移植、输血、过敏反应、过敏症、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、或特异性皮炎。

[0053] 在这个方面的另一个实施例中，需要其的患者正经受一种炎症性疾病的折磨，例如，哮喘、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、粘液囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结肠炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、咽鼓管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、或外阴炎。在这个方面的另一个实施例中，需要其的患者正经受炎症性皮肤病的折磨，该疾病包括，通过举例，皮炎、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、红斑痤疮以及皮肤、关节、或其他组织或器官中的瘢痕性银屑病损害(scarring psoriatic lesion)。

[0054] 在这个方面的仍另一个实施例中，需要其的受试者正经受一种癌症的折磨。在一个实施例中，该癌症是一种B-细胞增殖性失调，例如，弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B-细胞幼淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma)/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、外边缘区B细胞淋巴瘤、结节性边缘区B细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、或淋巴瘤样肉芽肿。在一些实施例中，将具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物与另一种抗癌剂组合给予，例如，该抗癌剂是丝裂原活化蛋白激酶信号传导的一种抑制剂，例如，U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、渥曼青霉素(wortmannin)、Nexavar®、Tarceva®、Sutent®、Tykerb®、Sprycel®、克里唑替尼(Crizotinib)、Xalkori®、或LY294002。

[0055] 在仍另一个实施例中，需要其的患者正经受一种血栓栓塞性失调的折磨，例如，心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后的再闭塞、血管成形术后的再狭窄、主动脉冠状动脉分流后的再闭塞、主动脉冠状动脉分流后的再狭窄、中风、瞬时性局部缺血(transitory ischemia)、外周动脉闭塞性失调(peripheral arterial occlusive disorder)、肺栓塞、或深静脉血栓形成。

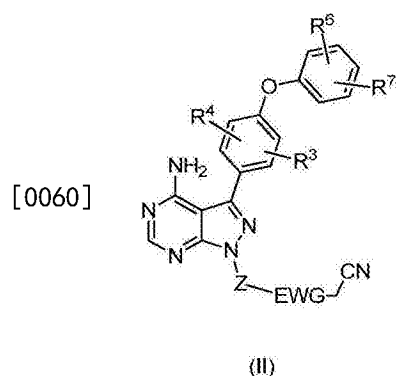
[0056] 在一个第四方面中，本披露针对具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物作为一种药物的用途。在一个实施例中，具有化学式(IA)、(I')

或(I)的化合物的用途是用于治疗由一种激酶,优选是BTK介导的疾病,更优选地该疾病是炎性疾病或增生性疾病,例如癌症。

[0057] 在一个第五方面中是具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物在制造一种用于在患者(其中酪氨酸激酶(例如BLK、BMX、EGFR、HER2、HER4、ITK、TEC、BTK、以及TXK,优选BTK)的活性有助于该疾病的病理学和/或症状)中治疗炎性疾病的药物中的用途。在这个方面的一个实施例中,该酪氨酸激酶蛋白是BTK。在这个方面的另一个实施例中,该炎性疾病是呼吸性、心血管性或增生性疾病。

[0058] 在上述方面中的任一者中涉及增生性疾病,包括癌症的治疗,另外的实施例包括将具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物与至少一种额外的药剂组合给予,该额外的药剂选自下组,该组由以下各项组成:阿仑单抗、三氧化二砷、天冬酰胺酶(聚乙二醇化或非聚乙二醇化的)、贝伐单抗、西妥昔单抗、基于铂的化合物(例如顺铂)、克拉屈滨、柔红霉素/阿霉素/伊达比星、伊立替康、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉姆单抗、甲氨蝶呤、紫杉醇、TaxolTM、替莫唑胺、硫鸟嘌呤、或多类药物包括激素(抗雌激素、抗雄激素、或促性腺激素释放激素类似物、干扰素(例如 α 干扰素)、氮芥(nitrogen mustard)(例如白消安或美法仑或双氯乙基甲胺(mechlorethamine))、类视黄醇(例如维甲酸)、拓扑异构酶抑制剂(例如伊立替康或托泊替康)、酪氨酸激酶抑制剂(例如吉非替尼(gefitinib)或伊马替尼),或治疗由此类疗法诱导的体征或症状的药剂,包括别嘌呤、非格司亭、格拉司琼/昂丹司琼/帕洛诺司琼、屈大麻酚。在使用联合疗法时,这些药剂可以同时地或顺序地给予。

[0059] 在一个第六方面中,本披露针对一种具有化学式(II)的中间体:

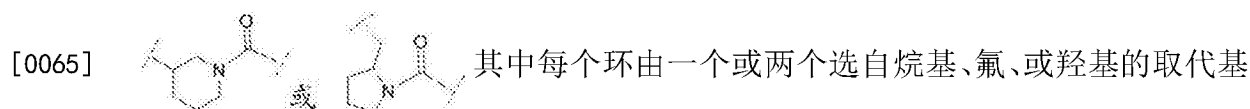


[0061] 其中:

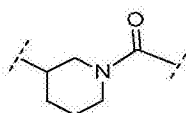
[0062] R^3 和 R^4 独立地是氢、烷基、卤烷基、氟或氯;优选地 R^4 是氢并且 R^3 是氟,优选地氟在该苯环的2-位上,附接到吡唑并嘧啶环上的该苯环的碳原子为1-位;

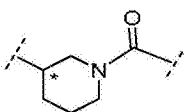
[0063] R^6 和 R^7 独立地是氢或氟;优选地 R^6 和 R^7 是氢;优选地 R^6 和 R^7 是氟;更优选地, R^6 和 R^7 附接在该苯环的2-位和3-位处,附接到用 R^3 和 R^4 取代的苯环上的碳原子为位置1;

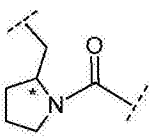
[0064] -Z-EWG-是:



可任选地取代,优选地-Z-EWG-是:

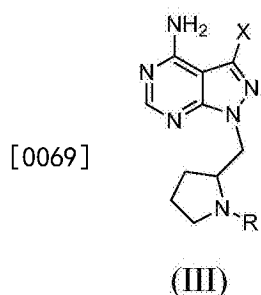
[0066]  其由一个或两个选自烷基、氟、或羟基的取代基可任选地取代。更优

选地, -Z-EWG- 是  其中在*C处的立体化学是(R)。优选地-Z-EWG-是:

 其中在*C处的立体化学是(RS)、(R)或(S);优选是(R)。优选地在*C处的立体化学是(S)。

[0067] 其条件是 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 中至少一个不是氢,优选地 R^3 和 R^4 中的一个不是氢。

[0068] 在一个第七方面中,本披露针对一种具有化学式(III)的中间体:

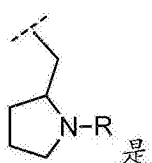
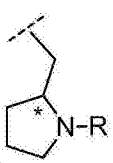


[0070] 其中:

[0071] X是卤素,优选是碘;

[0072] R是一个氨基保护基团、 $-\text{COCH}_2\text{CN}$ 或 $-\text{CO}-\text{C}(\text{CN})=\text{CHR}^c$,其中 R^c 是烷基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e 或亚环烷基(亚烷基) NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢、烷基、或环烷基)、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代;

[0073] 或其一种盐。

[0074] 优选地,  是  其中在*C处的立体化学是(R)或(S)。优选地,当 R^c 是烷

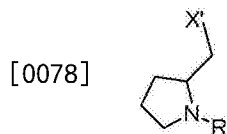
基、环烷基、烷基[由羟基、烷氧基、 $-\text{NRR}'$ (其中R是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且 R' 是烷基)或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代]、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代时,在*C处的立体化学是(S)。

[0075] 优选地,当 R^c 是异丙基、叔丁基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 吗啉-4-基、环丙基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基时,在*C处的立体化学是(S)。

[0076] 优选地,当 R^c 是由 $-\text{NRR}'$ (其中R各自是氢、烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且 R' 是氢)或经由环氮原子附接到烷基上且由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代的烷基时,在*C处的立体化学是(R)。优选地,当 R^c 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)$

2NH_2 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ 环丙基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 吗啉-4-基时,在*C处的立体化学是(R)。

[0077] 在一个第八方面中,本披露针对一种具有化学式(IV)的中间体:



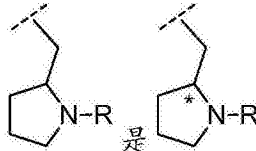
[0079] (IV)

[0080] 其中:

[0081] X' 是羟基或一个离去基团,优选是卤素;

[0082] R是 $-\text{COCH}_2\text{CN}$ 或 $-\text{CO}-\text{C}(\text{CN})=\text{CHR}^\circ$,其中 R° 是烷基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基 $\text{NR}^d\text{R}^\circ$ 或亚环烷基(亚烷基) $\text{NR}^d\text{R}^\circ$ (其中 R^d 和 R° 独立地是氢、烷基、或环烷基)、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代;

[0083] 或其一种盐。

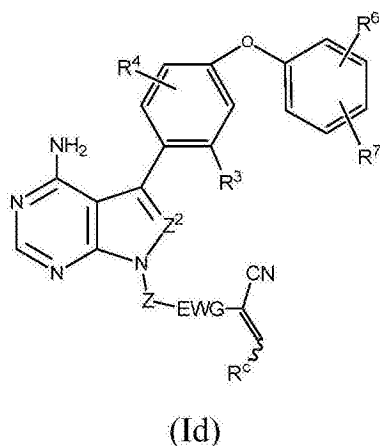
[0084] 优选地,  其中在*C处的立体化学是(R)或(S)。优选地,当 R° 是烷基、环烷基、烷基[由羟基、烷氧基、 $-\text{NRR}'$ (其中R各自是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且 R' 是烷基)或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代]、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代时,在*C处的立体化学是(S)。优选地,其中 R° 是异丙基、叔丁基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 吗啉-4-基、环丙基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。

基、环烷基、烷基[由羟基、烷氧基、 $-\text{NRR}'$ (其中R各自是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且 R' 是烷基)或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代]、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代时,在*C处的立体化学是(S)。优选地,其中 R° 是异丙基、叔丁基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 吗啉-4-基、环丙基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。

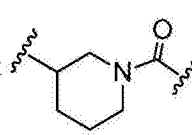
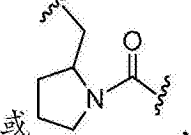
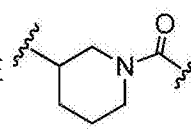
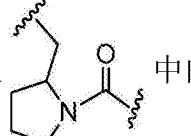
[0085] 优选地,当 R° 是由 $-\text{NRR}'$ (其中R各自是氢、烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且 R' 是氢)或经由环氮原子附接到烷基上且由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代的烷基时,在*C处的立体化学是(R)。优选地, R° 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ 环丙基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、或 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 吗啉-4-基。

[0086] 在一个第九方面中,提供了一种制备具有化学式(Id)的化合物的方法:

[0087]



[0088] 其中：

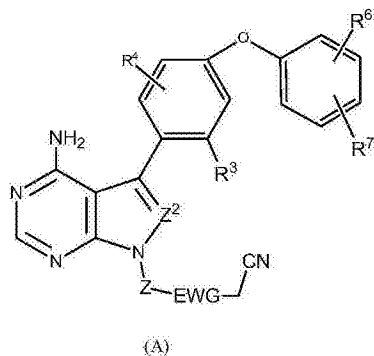
[0089] Z^2 是-N-；[0090] R^3 是氟；[0091] R^4 是氢；[0092] R^6 和 R^7 独立地是氢或氟；[0093] -Z-EWG-是  或 ，每个环由一个或两个独立地选自烷基、羟基、或卤素的取代基可任选地取代，并且在  以及  中的羰基和磺酰基被附接到-C(CN)=CHR^c上；并且[0094] R^c 是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e或亚环烷基(亚烷基)NR^dR^e(其中 R^d 和 R^e 独立地是氢、烷基、或环烷基)、或3至6元的、饱和的单环杂环基，该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代；或

[0095] 其一种药物盐；

[0096] 该方法包括：

[0097] (a)使一种具有化学式(A)的化合物：

[0098]



[0099] 其中：

[0100] Z^2 是-N-；

[0101] R^3 是氟；

[0102] R^4 是氢；

[0103] R^6 和 R^7 独立地是氢或氟；

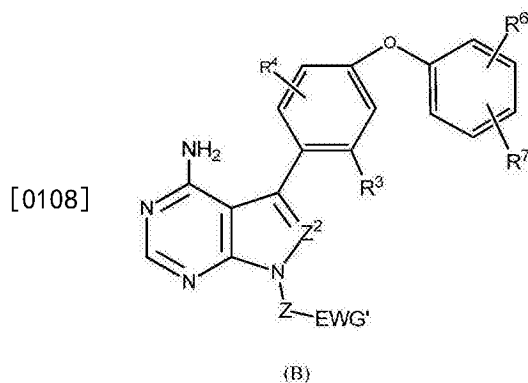
[0104] -Z-EWG-是：

[0105]  其中每个环由一个或两个选自烷基、氟、或羟基的

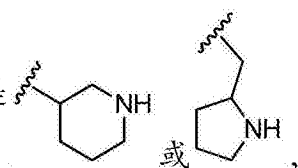
取代基可任选地取代；

[0106] 与一种具有化学式 R^cCHO 的醛进行反应，在该醛中， R^c 是烷基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e 或亚环烷基(亚烷基) NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢、烷基、或环烷基)、或3至6元的、饱和的单环杂环基，该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代；或

[0107] (b)使一种具有化学式(B)的化合物：



[0109] 其中 Z^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、和 R^6 是如以上所定义；并且

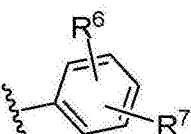
[0110] -Z-EWG'-是  每个环由一个或两个独立地选自烷基、羟基、或

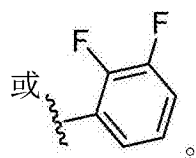
卤素的取代基可任选地取代；

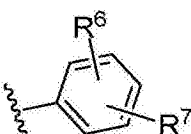
[0111] 与一种具有化学式 R^cCOX 的化合物进行反应，在该化合物中，X是一种离去基团并且 R^c 是如以上所定义；

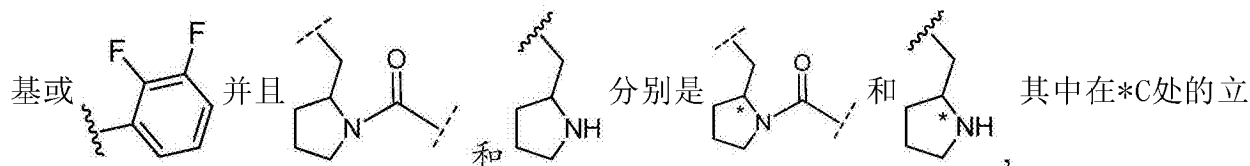
[0112] (c)可任选地制作一种获得自上述步骤(a)或(b)的化合物的酸加成盐；

[0113] (d)可任选地制作一种获得自上述步骤(a)或(b)的化合物的游离碱。

[0114] 在一个实施例中，在上述方法中，  是具有以下化学式的一个环：苯基

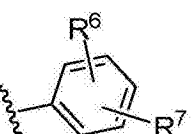


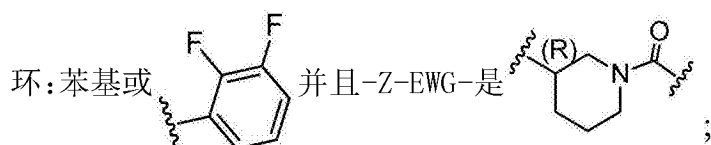
[0115] 在另一个实施例中,在上述方法中,  是具有以下化学式的一个环:苯



体化学是(R)或(S)。优选地,当R^c是烷基、环烷基、烷基[由羟基、烷氧基、-NRR'(其中R各自是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且R'是烷基)或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代]、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代时,在*C处的立体化学是(S)。优选地,其中R^c是异丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂吗啉-4-基、环丙基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。

[0116] 优选地,当R^c是由-NRR'(其中R各自是氢、烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且R'是氢)或经由环氮原子附接到烷基上且由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代的烷基时,在*C处的立体化学是(R)。优选地,R^c是-C(CH₃)₂NH₂、-C(CH₃)₂NHCH₃、-C(CH₃)₂NHCH₂CH₃、-C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂NH环丙基、-C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃、或-C(CH₃)₂吗啉-4-基。

[0117] 在仍另一个实施例中,在上述方法中,  是具有以下化学式的一个



[0118] R^c是烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e(其中R^d和R^e独立地是氢或烷基)、烷基[由羟基、烷氧基、-NRR'(其中R各自是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且R'是氢或烷基)或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代]、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代。优选地,R^c是异丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂NH₂、-C(CH₃)₂NHCH₃、-C(CH₃)₂NHCH₂CH₃、-C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂NH环丙基、-C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂吗啉-4-基、环丙基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。优选地,R^c是异丙基或-C(CH₃)₂吗啉-4-基。

[0119] 优选地,具有化学式(Id)的化合物是:

[0120] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0121] (R)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0122] (R)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0123] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

[0124] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

[0125] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0126] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

[0127] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

[0128] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

[0129] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0130] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;或

[0131] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

[0132] 或R与S同分异构体的混合物;

[0133] 或其单独的(E)或(Z)同分异构体;

[0134] 定义:

[0135] 除非另行说明,在该说明书和权利要求书中使用的以下术语是出于本申请的目的定义的并且具有以下含义:

[0136] “烷基”指的是一个具有一至六个碳原子的直链的饱和的单价烃基或一个具有三至六个碳原子的支链的饱和的单价烃基,例如,甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基(包括全部的同分异构形式)、戊基(包括全部的同分异构形式)等。

[0137] “炔基”指的是包含一个三键的一个具有二至六个碳原子的直链的饱和的单价烃基或一个具有三至六个碳原子的支链的饱和的单价烃基,例如,乙炔基、丙炔基、2-丙炔基、丁炔基(包括全部的同分异构形式)、戊炔基(包括全部的同分异构形式)等。

[0138] 除非另行说明,“亚烷基”指的是一个具有一至六个碳原子的直链的饱和的二价烃基或一个具有三至六个碳原子的支链的饱和的二价烃基,例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基、等。

- [0139] “烷硫基”指的是一个-SR基,其中R是如上定义的烷基,例如,甲硫基、乙硫基、等。
- [0140] “烷基磺酰基”指的是一个-SO₂R基,其中R是如上定义的烷基,例如,甲磺酰、乙磺酰、等。
- [0141] “氨基”指的是一个-NH₂。
- [0142] “烷氨基”指的是一个-NHR基,其中R是如上定义的烷基,例如,甲氨基、乙氨基、丙氨基、或2-丙氨基、等。
- [0143] “烷氧基”指的是一个-OR基,其中R是如上定义的烷基,例如,甲氧基,乙氧基,丙氧基,或2-丙氧基,正-、异-、或叔-丁氧基、等。
- [0144] “烷氧基烷基”指的是一个由至少一个如上定义的烷氧基,优选一个或两个如上定义的烷氧基取代的、具有一至六个碳原子的直链的单价烃基或具有三至六个碳的支链的单价烃基,例如,2-甲氧基乙基,1-、2-、或3-甲氧基丙基,2-乙氧基乙基、等。
- [0145] “烷氧基羰基”指的是一个-C(O)OR基,其中R是如上定义的烷基,例如,甲氧羰基、乙氧羰基、等。
- [0146] “氨羰基”指的是一个-CONRR'基,其中R独立地是氢、烷基、或取代的烷基,各自是如在此定义的并且R'是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、或取代的烷基,各自是如在此定义的并且其中是单独的亦或是另一个基团(例如,芳烷基)的一部分的芳基、杂芳基、或杂环基环由一个、两个、或三个独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷氧基、羟基、羧基、或烷氧基羰基的取代基可任选地取代,例如,-CONH₂、甲基氨羰基、2-二甲基氨羰基、等。当-CONRR'中的R是氢并且R'是烷基时,该基团在此也称作烷氨基羰基并且当-CONRR'中的R与R'两者都是烷基时,该基团在此也称作二烷氨基羰基。
- [0147] “氨基磺酰基”指的是一个-SO₂NRR'基,其中R独立地是氢、烷基、或取代的烷基,各自是如在此定义的并且R'是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、或取代的烷基,各自是如在此定义的并且其中是单独的亦或是另一个基团(例如,芳烷基)的一部分的芳基、杂芳基、或杂环基环由一个、两个、或三个独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷氧基、羟基、羧基、或烷氧基羰基的取代基可任选地取代,例如,-SO₂NH₂、甲基氨基磺酰基、二甲基氨基磺酰基、等。当-SO₂NRR'中的R是氢并且R'是烷基时,该基团在此也称作烷氨基磺酰基并且当-SO₂NRR'中的R与R'两者都是烷基时,该基团在此也称作二烷氨基磺酰基。
- [0148] “酰基”指的是一个-COR基,其中R是烷基、卤烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、或杂环烷基,各自是如在此定义的,并且其中芳基、杂芳基、或杂环基环是单独的亦或是另一个基团的一部分,例如,芳烷基由一个、两个、或三个独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷氧基、羟基、羧基、或烷氧基羰基的取代基可任选地取代,例如,乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、吡啶基羰基、等。当R是烷基时,该基团在此也称作烷基羰基。
- [0149] “芳基”指的是一个具有6至10个环原子的单价的单环或双环芳香烃基,例如,苯基或萘基。
- [0150] “芳烷基”指的是一个-(亚烷基)-R基,其中R是如上定义的芳基。
- [0151] “环烷基”指的是一个具有三至十个碳原子的环饱和的单价烃基,其中一个或两个

碳原子可以由一个氧代基团替代,例如,环丙基、环丁基、环戊基、或环己基、等。

[0152] “环烷基烷基”指的是一个-(亚烷基)-R基,其中R是如上定义的环境基;例如,环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、或环己基甲基、等。

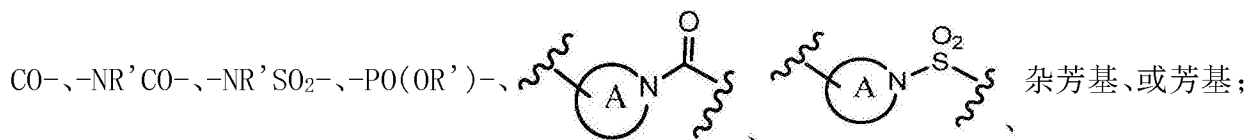
[0153] “亚环烷基”指的是一个具有三至十个碳原子的环饱和的二价烃基,其中一个或两个碳原子可以由一个氧代基团替代,例如,亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、或亚环己基、等。

[0154] “羧基”指的是-COOH。

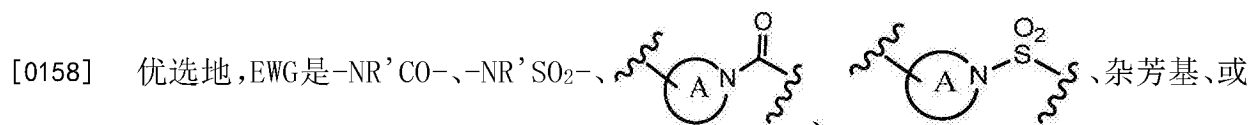
[0155] “二取代的氨基”指的是一个-NRR'基,其中R和R'独立地是烷基、环烷基、环烷基烷基、酰基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环烷基、或取代的烷基,各自是如在此定义的,并且其中芳基、杂芳基、或杂环基环是单独的亦或是另一个基团的一部分,例如,芳烷基由一个、两个、或三个独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷氧基、羟基、羧基、或烷氧基羰基的取代基可任选地取代,例如,二甲氨基、苯甲氨基、等。当R和R'基团是烷基时,该二取代的氨基在此可以称作二烷基氨基。

[0156] 术语“吸电子基团”指的是一个通过从邻近化学反应中心吸引负电荷改性作用于该化学反应中心的静电力的化学取代基。因此,吸电子基团吸引电子离开反应中心。结果是,该反应中心部分地比该吸电子基团不存在的情况下更积极。在一些实施例中,该化学反应中心是形成碳-碳双键(烯烃)的两个碳中的一个。在一些实施例中,该化学反应中心是附接到EWG上的烯烃碳。该吸电子基团功能是吸引电荷或电子离开该烯烃碳由此使得该烯烃碳缺电子(相对于该吸电子基团不存在的情况)。该缺电子的烯烃碳由此被赋予朝向富电子化学基团,如一个激酶活性位点半胱氨酸的巯基的更高反应性。

[0157] EWG的一些非限制性实例包括但不限于,-NR'-、-CH(卤烷基)-、-S(O₂)-、-S(O)-、-



其中R'各自独立地是氢、烷基、取代的烷基、或环烷基;环A是杂环氨基,其中羰基和磺酰基附接到在具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物中的R¹和R⁵的定义里的-C(CN)=CHR^c上;并且杂环氨基、芳基以及杂芳基由一个、两个或三个取代基取代,这个或这些取代基独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基或氨基磺酰基,优选地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、烷硫基、或烷基磺酰基。优选地,该杂芳环是吡啶基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、苯并异噻唑基、三唑基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、嘧啶基、或如上一段中所定义可任选地取代的吡啶基N-氧化物。在-NR'CO-以及-NR'SO₂基团中,CO和SO₂基团附接在-C(CN)=CHR^c上。

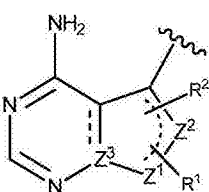


其中R'各自独立地是氢、烷基、取代的烷基、环烷基;环A是杂环氨基,其中羰基和磺酰基附接到在具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物中的R¹和R⁵的定义里的-C(CN)=CHR^c上;并

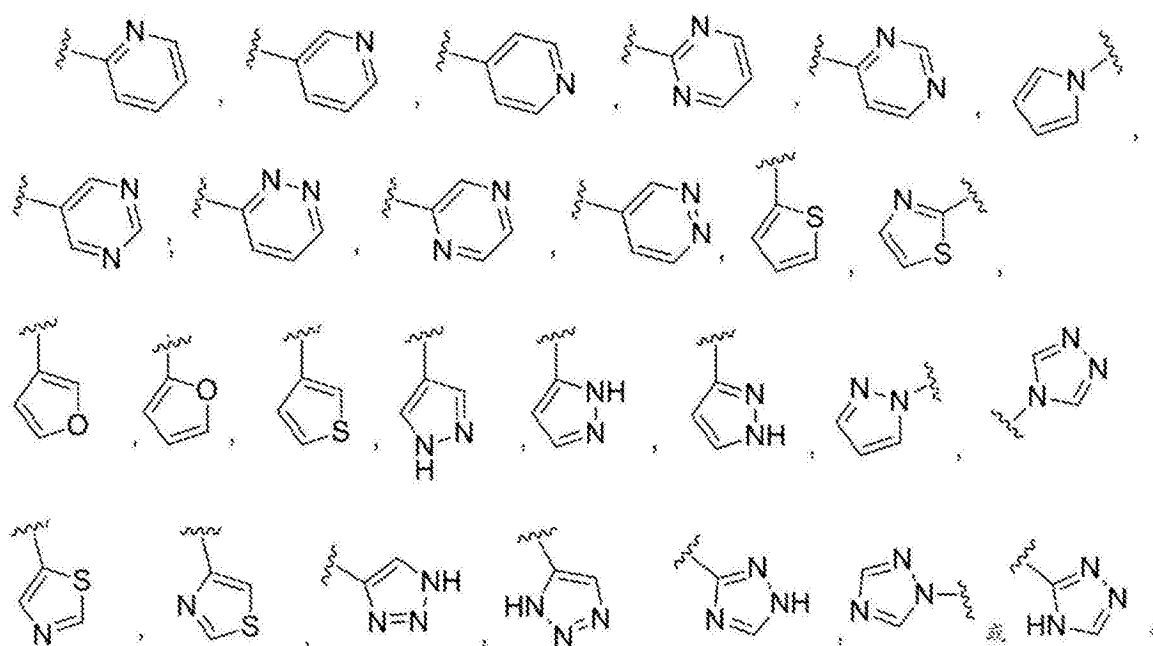
且杂环氨基、芳基以及杂芳基由一个、两个或三个取代基取代,这个或这些取代基独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基或氨基磺酰基,优选地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基。优选地,该杂芳环是吡啶基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、噁唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基、三唑基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、嘧啶基、或如上一段中所定义可任选地取代的吡啶基N-氧化物。

[0159] 在具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物中,当 R^1 或 R^5 是 $-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c$ 并且 R^1 或 R^5 附接到其上的环是一个缺电子 π 系统时,Z与EWG两者可以是一个键并且在 $-C(CN)=CHR^c$ 中由氰基取代的碳原子可以直接附接到这样一个缺电子环上。当一个环由一个吸电子基团取代或该环本身是缺电子的,例如,包含带负电的环原子(例如氮、氧或硫)的杂芳基环时,该环具有缺电子 π 系统。

[0160] 在一些实施例中,本披露的组合物包括一种对应于化学式(IA)、(I')或(I)的化合物(或其药学上可接受的盐),其中 R^1 或 R^5 是 $-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c$ 并且 R^1 或 R^5 附接到其上的环是一个缺电子 π 系统。在此类实施例中,Z和EWG各自可以是键并且在 $-C(CN)=CHR^c$ 中由氰基取代的碳原子可以直接附接到这样一个缺电子环上。一般而言,当一个环由一个吸电子基团取代或该环本身是缺电子的,例如,包含带负电的环原子(例如氮、氧或硫)的杂芳基环

时,该环具有缺电子 π 系统。例如,当环N未被取代或被卤素、氰基或卤烷基取代时,该环是一个缺电子 π 系统,并且当Ar是由 R^5 或 R^6 取代的例如以下的杂芳基或由 R^5 或 R^6 取代的苯基时,Ar可以是一个缺电子 π 系统,其中 R^5 或 R^6 的至少一个是吸电子基团,即,卤素、卤烷基、羧基、烷氧基羰基、氰基、或 $-CONH_2$ 。

[0161]



[0162] “卤素”指的是氟、氯、溴、或碘,优选是氟或氯。

[0163] “卤烷基”指的是由一个或多个卤素原子,优选一至五个卤素原子,优选氟或氯取代的、如上定义的烷基,包括由不同卤素取代的那些,例如, $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 、等。当该烷基仅由氟取代时,它在本申请中称作氟烷基。

[0164] “卤代烷氧基”指的是一个 $-\text{OR}$ 基,其中 R 是如上定义的卤烷基,例如, $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、等。当 R 是卤烷基(其中该烷基仅由氟取代)时,它在本申请中称作氟烷氧基。

[0165] “羟烷基”指的是由一个或两个羟基取代的、一个具有一至六个碳原子的直链的单价烃基或一个具有三至六个碳的支链的单价烃基,其条件是如果存在两个羟基,它们两个不在同一个碳原子上。代表性实例包括但不限于,羟甲基、2-羟乙基、2-羟丙基、3-羟丙基、1-(羟甲基)-2-甲基丙基、2-羟丁基、3-羟丁基、4-羟丁基、2,3-二羟丙基、1-(羟甲基)-2-羟乙基、2,3-二羟丁基、3,4-二羟丁基以及2-(羟甲基)-3-羟丙基,优选是2-羟乙基、2,3-二羟丙基、以及1-(羟甲基)-2-羟乙基。

[0166] “杂环基”指的是具有4至8个环原子的、饱和的或不饱和的单价单环基,其中一个或两个环原子是选自 N 、 O 、或 $\text{S}(\text{O})_n$ 的杂原子,其中 n 是从0至2的整数,剩余的环原子是 C 。该杂环基环任选地稠合到一个(a或one)如在此定义的芳基或杂芳环上,条件是该芳基或杂芳环是单环的。稠合到单环芳基或杂芳环上的杂环基环在该申请中也称作“二环杂环基”环。额外地,在该杂环基环中的一个或两个环碳原子可以可任选地由一个 $-\text{CO}-$ 基团替代。更确切地说,术语杂环基包括但不限于,吡咯烷基(pyrrolidino)、哌啶基(piperidino)、高哌啶基、2-氧代吡咯烷基(2-oxopyrrolidinyl)、2-氧代哌啶基(2-oxopiperidinyl)、吗啉基(morpholino)、哌嗪基(piperazino)、四氢吡喃基、硫代吗啉基(thiomorpholino)、等。当该杂环基环是不饱和的时,它可以包含一个或两个环双键,其条件是该环不是芳香族的。当该杂环基包含至少一个氮原子时,它在此也称作杂环氨基并且是该杂环基的一个子集。当该杂环基是一个饱和的环并不与上述芳基或杂芳环稠合时,它在此也称作饱和的单环的杂环基。

[0167] “杂环烷基”指的是一个 $-(\text{亚烷基})-\text{R}$ 基,其中 R 是如上定义的杂环基环;例如,四氢呋喃基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基乙基、等。

[0168] “杂环氨基”指的是具有4至8个环原子的、饱和的或不饱和的单价单环基,其中一个或两个环原子是选自 N 、 O 、或 $\text{S}(\text{O})_n$ 的杂原子,其中 n 是从0至2的整数,剩余的环原子是 C ,其条件是这些环原子中的至少一个是 N 。额外地,在该杂环氨基环中的一个或两个环碳原子可以可任选地由一个 $-\text{CO}-$ 基团替代。当该杂环氨基环是不饱和的时,它可以包含一个或两个环双键,其条件是该环不是芳香族的。除非在此另行说明,该杂环氨基环可以可任选地由一个、两个、或三个独立地选自烷基、羟基、烷氧基、氰基、硝基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基或氨基磺酰基、氨基、烷氨基、或二烷氨基的取代基取代。

[0169] “杂芳基”指的是一个具有5至10个环原子的、单价单环或二环的芳族基团,其中一个或多个,优选地,一个、两个、或三个环原子是选自 N 、 O 、或 S 的杂原子,剩余的环原子是碳。代表性实例包括但不限于,吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、异吡啶基、噁唑基、异噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、吡嗪基、噻嗪基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、四唑基、等。

[0170] “杂芳烷基”指的是一个-(亚烷基)-R基,其中R是如上定义的杂芳基。

[0171] “杂亚烷基”指的是一个-(亚烷基)-基,其中在该亚烷基链中的一个、两个或三个碳由-O-、N(H、烷基、或取代的烷基)、S、SO、SO₂、或CO替代。

[0172] “单取代的氨基”指的是一个-NHR基,其中R是烷基、环烷基、环烷基烷基、酰基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环烷基、或取代的烷基,各自是如在此定义的,并且其中芳基、杂芳基、或杂环基环是单独的亦或是另一个基团的一部分,例如,芳烷基由一个、两个、或三个独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷氧基、羟基、羧基、或烷氧基羰基的取代基可任选地取代,例如,甲氨基、苯氨基、羟乙基氨基、等。当R是烷基时,该单取代的氨基在此可以称作烷基氨基。

[0173] 本披露还包括具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物的前药。术语前药意在表示共价地键合的载体,当将该前药给予哺乳动物受试者时,其能够释放化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的活性成分。活性成分的释放在体内发生。可以通过本领域普通技术人员已知的技术制备前药。这些技术通常改性在给定的化合物中的适当的官能团。然而这些改性的官能团在体内或通过常规操作再生最初的官能团。具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物的前药,包括其中羟基、氨基、羧基或类似的基团被改性的化合物。前药的实例包括但不局限于酯(例如,乙酸酯、甲酸酯、以及苯甲酸酯衍生物)、氨基甲酸酯(例如,具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物中的羟基或氨基官能团的N,N-二甲基氨羰基)、酰胺(例如,三氟乙酰氨基、乙酰氨基、等)、等。具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物的前药也在本披露的范围之内。

[0174] 本披露还包括具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物的受保护的衍生物。例如,当具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物包含基团,例如,羟基、羧基、硫醇或任何含有一个或多个氮原子的基团时,这些基团可以用一种适合的保护基进行保护。适合的保护基的一个综合列表可以发现于T.W.Greene(格林),Protective Groups in Organic Synthesis(《有机合成中的保护基》),John Wiley&Sons, Inc.(约翰威利父子出版公司)(1999)中,将其披露通过引用以其整体结合在此。具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物的受保护的衍生物可以通过本领域中熟知的方法进行制备。

[0175] 本披露还包括具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物的多晶型(非晶相的连同结晶的)以及氘化的形式。

[0176] 一种化合物的“药学上可接受的盐”指的是一种药学上可接受的并且拥有母体化合物的所希望的药理学活性的盐。此类盐包括:

[0177] 与无机酸形成的酸加成盐,该无机酸例如是盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、等;或与有机酸形成的酸加成盐,该有机酸例如是甲酸、乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、等;或

[0178] 或存在于母体化合物中的酸性质子被一种金属离子(例如,碱金属离子、碱土金属离子、或铝离子)替代时;或与一种有机碱(例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲葡糖胺、等)配位(coordinate)时形成的盐。应理解,该药理学上可接受的盐是无毒的。关于适合的药理学上可接受的盐的额外的信息可以发现于Remington's Pharmaceutical Sciences(《雷明顿氏药物科学》),第17版,Mack Publishing Company(马克出版公司),宾夕法尼亚州,伊斯顿,1985,将其通过引用结合在此。

[0179] 本披露的化合物可以具有多个不对称中心。包含一个不对称地取代的原子的本披露的化合物能以旋光活性或消旋体形式被分离。本领域中熟知如何制备旋光活性的形式,例如通过材料的拆分。除非确切地指出特定立体化学或同分异构形式,所有的手性、非对映异构体、消旋形式都在本披露范围之内。

[0180] 某些具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物可以作为互变异构体和/或几何异构体存在。所有可能的互变异构体以及顺反异构体,作为独自的形式及其混合物都在本披露范围之内。额外地,如在此使用,虽然仅列出了少数实例,但是术语烷基包括所述烷基的所有可能的同分异构形式。此外,当这些环的基团(例如芳基、杂芳基、杂环基)被取代时,虽然仅列出了少数实例,但是它们包括所有的位置异构体。此外,具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物的所有多晶型以及水合物在本披露的范围之内。

[0181] “氧代”或“羰基”指的是C(=O)基团。

[0182] “可任选的”或“可任选地”指的是随后描述的事件或情况可以发生但不必要发生,并且该描述包括其中该事件或情况发生的例子以及其中不发生该事件或情况的例子。例如,“杂环基由一个烷基可任选地取代”指的是该烷基可以存在但不必要存在,并且该描述包括其中该杂环基由一个烷基取代的情形以及其中该杂环基未由烷基取代的情形。

[0183] 一种“药理学上可接受的载体或赋形剂”指的是在制备药物组合物中有一种载体或赋形剂,该组合物通常是安全、无毒的并且不是生物学上或其他方面不希望的,并且包括对于兽用以及人类药用是可接受的一种载体或赋形剂。如在该说明书和权利要求书中使用的“一种药理学上可接受的载体/赋形剂”包括一种或超过一种此类赋形剂两者的情况。

[0184] “取代的烷基”指的是如在此定义的、由一个、两个、或三个取代基取代的烷基,这个或这些取代基独立地选自羟基、烷氧基、羧基、氰基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基磺酰基、卤素、-CONRR'或-NRR'(其中R各自是氢、烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基,并且R'各自是氢、烷基、或环烷基)或由一个或两个独立地选自烷基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、卤素、或-CONRR'(其中R和R'是如上文定义的)的基团可任选地取代的杂环基(优选杂环氨基)。

[0185] 一种疾病的“治疗(Treating或treatment)”包括:

[0186] (1)预防该疾病,即,在一种可能遭受或易遭受该疾病但尚未经历或展示该疾病的症状的哺乳动物体内致使该疾病的临床症状不发展;

[0187] (2)抑制该疾病,即,拦阻或减少该疾病或其临床症状的发展;或

[0188] (3)缓解该疾病,即,致使该疾病或其临床症状的消退。

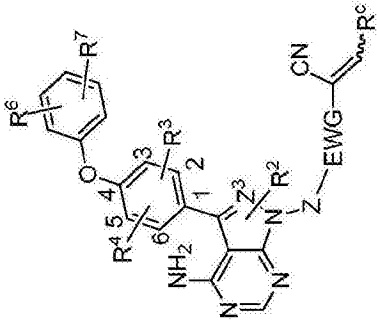
[0189] “治疗有效量”指的是当给予哺乳动物用于治疗一种疾病时,足以影响该疾病的此类治疗的、具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物的

量。该“治疗有效量”将取决于化合物、疾病及其严重性以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而改变。

[0190]

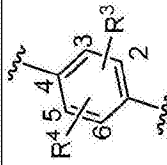
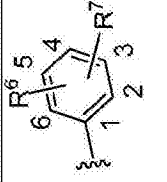
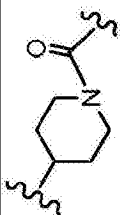
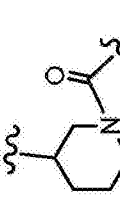
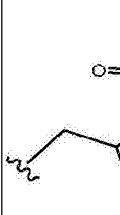
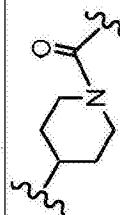
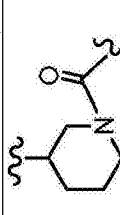
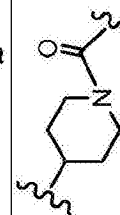
本披露的代表性化合物示于下表 1 和 2 中：

表 1

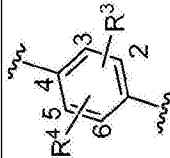
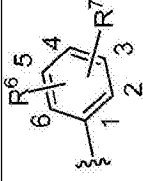
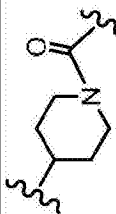
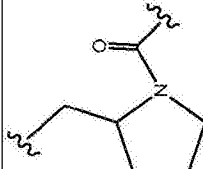
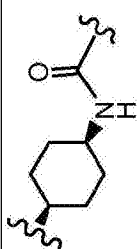
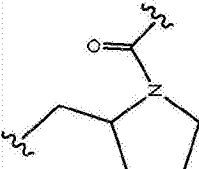
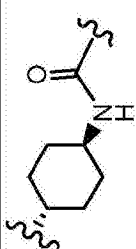
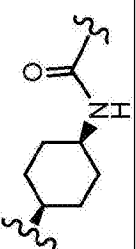


化合物#	立体化学	Z ³	R ²		-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
1		N	-	苯基		环丙基	506
2		N	-	苯基		环丙基	506

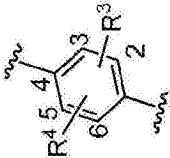
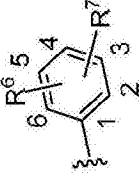
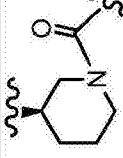
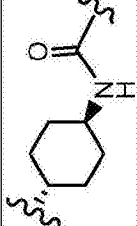
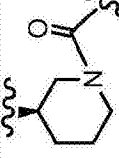
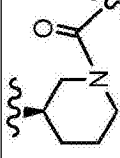
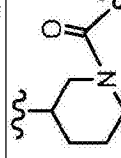
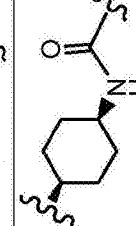
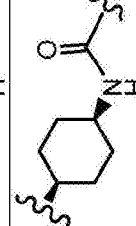
[0191]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
3		N	-	苯基	苯基		环丙基	506
4		N	-	3-甲氧苯基	3,4-二氯苯基		环丙基	604
5		N	-	3-甲氧苯基	3,4-二氯苯基		环丙基	604
6		N	-	3-甲氧苯基	3,4-二氯苯基		环丙基	604
7		N	-	苯基	苯基		叔丁基	522
8		N	-	苯基	苯基		叔丁基	522

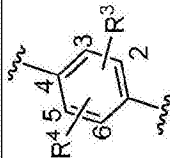
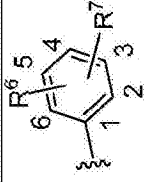
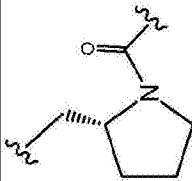
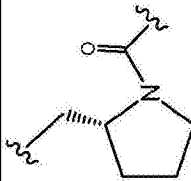
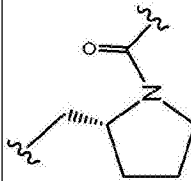
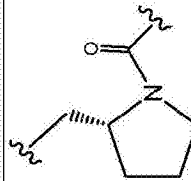
[0192]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
9		N	-	3-甲氧苯基	3,4-二氯苯基		叔丁基	620
10		N	-	苯基	苯基		叔丁基	522
11	1s,4s	N	-	苯基	苯基		环丙基	520
12		N	-	3-甲氧苯基	3,4-二氯苯基		叔丁基	620
13	1r,4r	N	-	3-甲氧苯基	3,4-二氯苯基		环丙基	618
14	1s,4s	N	-	苯基	苯基		叔丁基	536

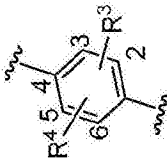
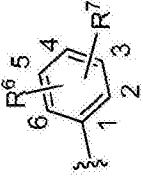
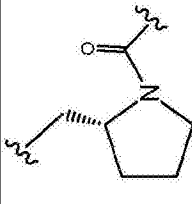
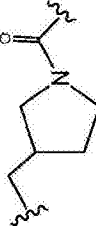
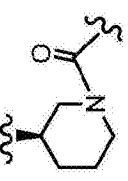
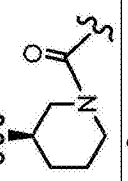
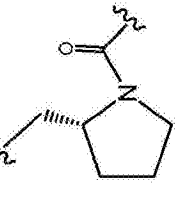
[0193]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
15A 15B	R S	N	-	苯基	3-氟苯基		环丙基	524 -
16	1r,4r	N	-	3-甲氧苯基	3,4-二氯苯基		叔丁基	634
17A 17B	R S	N	-	苯基	3,5-二氯苯基		环丙基	542 -
18A 18B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		环丙基	524 -
19		N	-	3-甲氧苯基	3,4-二氯苯基		叔丁基	622
20	1s,4s	N	-	3-甲氧苯基	3,4-二氯苯基		环丙基	618
21	1s,4s	N	-	3-甲氧苯基	3,4-二氯苯基		叔丁基	635

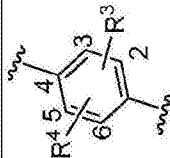
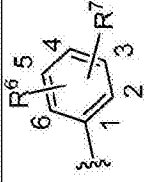
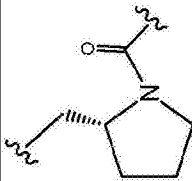
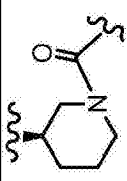
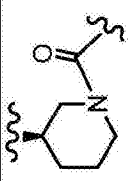
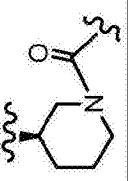
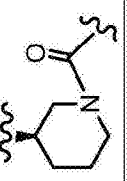
[0194]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
22A 22B	R S	N	-	苯基	苯基		环丙基	506 506
23A 23B	R S	N	-	苯基	苯基		叔丁基	522 -
24A 24B	R S	N	-	苯基	3-氟苯基		环丙基	524.2 -
25A 25B	R S	N	-	苯基	3,5-二氟苯基		环丙基	542.2 -

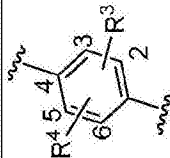
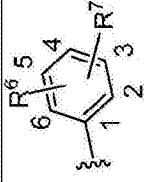
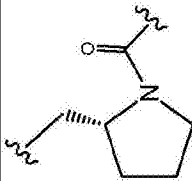
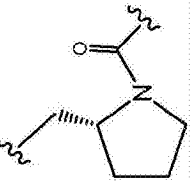
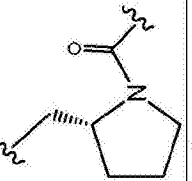
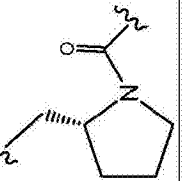
[0195]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
27A 27B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		环丙基	524.2 524
28		N	-	苯基	苯基		叔丁基	522
29A 29B	R S	N	-	苯基	苯基		叔丁基	522 -
30A 30B	R S	N	-	苯基	苯基		环丙基	506 -
31A 31B	R S	N	-	苯基	2,3-二氟苯基		环丙基	542.40 542.15

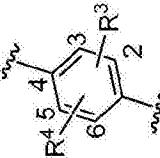
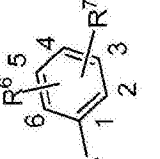
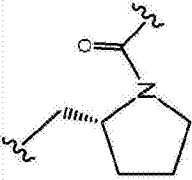
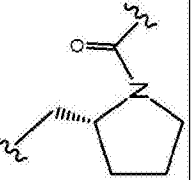
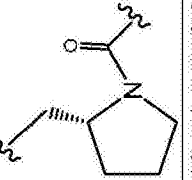
[0196]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
32A 32B	R S	N	-	苯基	2,6-二氟苯基		环丙基	542 542.30
33A 33B	R S	N	-	苯基	2-氟苯基		环丙基	524.2 -
34		N	-	苯基	苯基	-(CH ₂) ₂ NHCO-	环丙基	466
35A 35B	R S	N	-	苯基	2,3-二氟苯基		环丙基	542 -
36A 36B	R S	N	-	苯基	2,6-二氟苯基		环丙基	542 -
37A 37B	R S	N	-	苯基	2,5-二氟苯基		环丙基	542 -

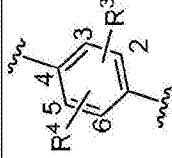
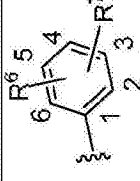
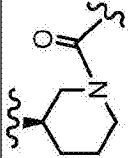
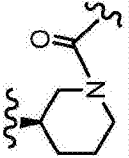
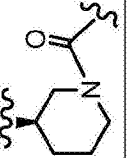
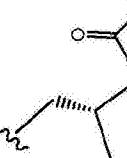
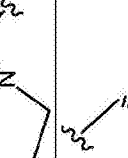
[0197]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
38A 38B	R S	N	-	苯基	2-氟苯基		环丙基	524 -
39A 39B	R S	N	-	苯基	2,5-二氟苯基		环丙基	542 542.30
40A 40B	R S	N	-	2-氟苯基	3-氟苯基		环丙基	542.30 542
41A 41B	R S	N	-	2-氟苯基	3,5-二氟苯基		环丙基	560 -

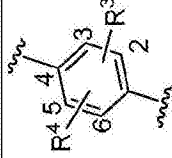
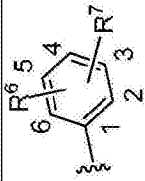
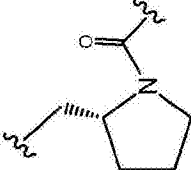
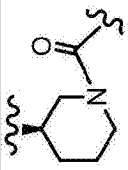
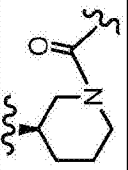
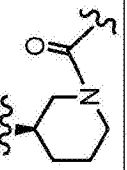
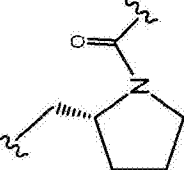
[0198]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
42A 42B	R S	N	-	3-氟苯基	苯基		环丙基	524.45 -
43A 43B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		环丙基	560.40 560
44A 44B	R S	N	-	2-氟苯基	2,6-二氟苯基		环丙基	560.40 560.30
45		N	-	2-氟苯基	苯基	-(CH ₂) ₂ NHCO-	环丙基	
46		N	-	2-氟苯基	苯基	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ NHCO-	环丙基	
47		N	-	2-氟苯基	苯基	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ NHCO-	环丙基	
48		N	-	2-氟苯基	苯基	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -	环丙基	
49		N	-	2-氟苯基	苯基	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ -	环丙基	
50		N	-	2-氟苯基	苯基	-(CH ₂) ₂ OCO-	环丙基	
51		N	-	2-氟苯基	苯基	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ OCO-	环丙基	

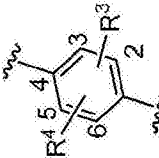
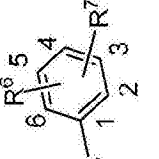
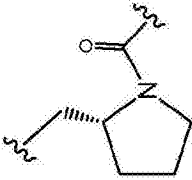
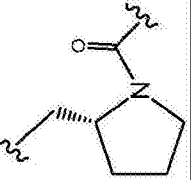
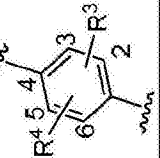
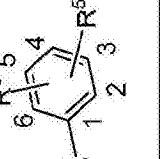
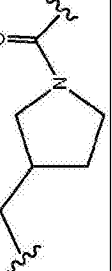
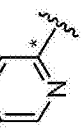
[0199]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
52		N	-	2-氟苯基	苯基	-CH ₂ CH ₂ SO ₂ -	环丙基	
53		N	-	2-氟苯基	苯基	5-CH ₂ 噁唑-2-基	环丙基	
54A 54B	R S	CH	-	苯基	苯基		环丙基	505 -
55A 55B	R S	CH	-	苯基	3,5-二氟苯基		环丙基	541 -
56A 56B	R S	CH	-	2-氟苯基	苯基		环丙基	523 -
57A 57B	R S	CH	-	苯基	苯基		环丙基	- 505
58A 58B	R S	CH	-	苯基	3,5-二氟苯基		环丙基	- 541

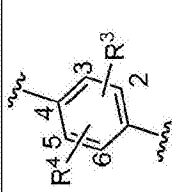
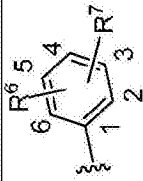
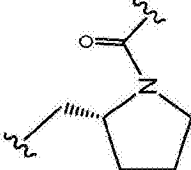
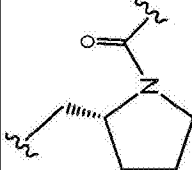
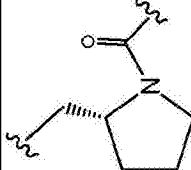
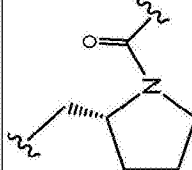
[0200]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
59A 59B	R S	CH	-	2-氟苯基	苯基		环丙基	- 523
60A 60B	R S	C	CH ₃	苯基	苯基		环丙基	
61A 61B	R S	C	CH ₃	苯基	3,5-二氟苯基		环丙基	
62A 62B	R S	C	CH ₃	2-氟苯基	苯基		环丙基	
63A 63B	R S	C	CH ₃	苯基	苯基		环丙基	- 519

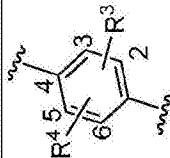
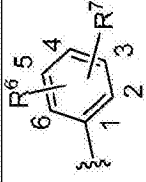
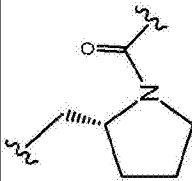
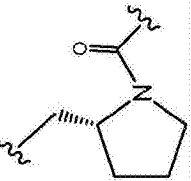
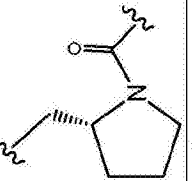
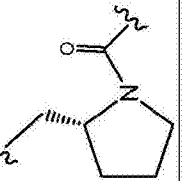
[0201]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
64A 64B	R S	C	CH ₃	苯基	3,5-二氟苯基		环丙基	- 555
65A 65B	R or S	C	CH ₃	2-氟苯基	苯基		环丙基	- 536
Cpd #	Stereo-chem	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	
66	RS	N	-	苯基	苯基		环丙基	506
67	-	N	-	苯基	苯基		环丙基	508
68		N	-	苯基	苯基		环丙基	472

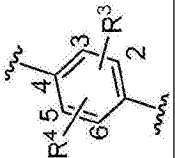
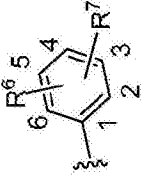
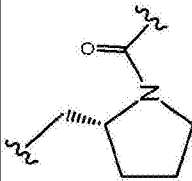
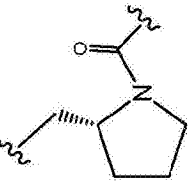
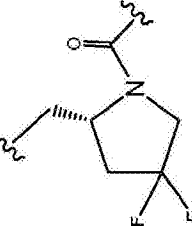
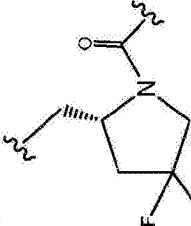
[0202]

化 合 物 #	立 体 化 学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质 谱 M ⁺ +1
						* 附接到 -C(CN)=R ^c 上		
69A 69B	R S	N	-	2-甲基苯基	苯基		环丙基	520 -
70A 70B	R S	N	-	2-氯苯基	苯基		环丙基	541 -
71A 71B	R S	N	-	苯基	2,5-二氟苯基		-CH(CH ₃) ₂	- 544.20
72A 72B	R S	N	-	2-氟苯基	3-氟苯基		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	559 558.90

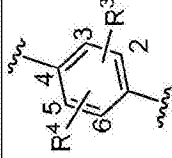
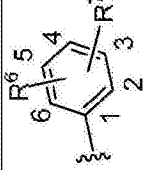
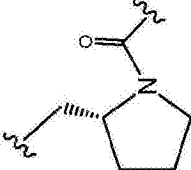
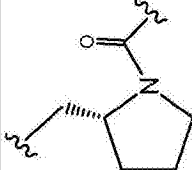
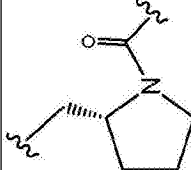
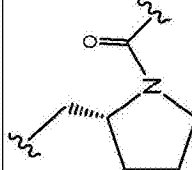
[0203]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
73A 73B	R S	N	-	2-氟苯基	3-氟苯基		-CH(CH ₃) ₂	- 544
74A 74B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		叔丁基	540 -
75A 75B	R S	N	-	苯基	2,6-二氟苯基		-CH(CH ₃) ₂	- 544,45
76A 76B	R S	N	-	苯基	2,3-二氟苯基		-CH(CH ₃) ₂	- 544.05

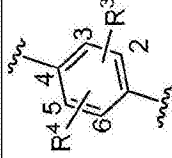
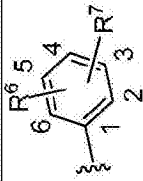
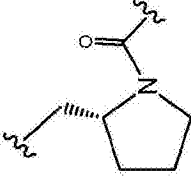
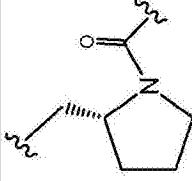
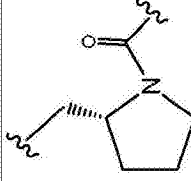
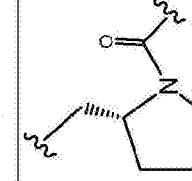
[0204]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
77A 77B	R S	C	CH ₃	苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	- 564
78A 78B	R S	N	-	2-氟苯基	2,6-二氟苯基		-CH(CH ₃) ₂	- 562.25
79A 79B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		环丙基	- 560.10
80A 80B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-CH(CH ₃) ₂	- 562.1

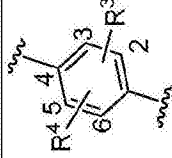
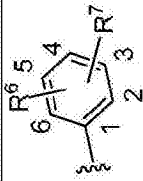
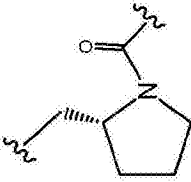
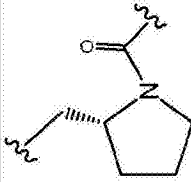
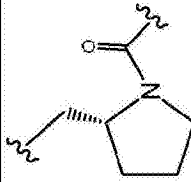
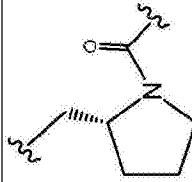
[0205]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
81A 81B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-CH(CH ₃) ₂	526.35 526.35
82A 82B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	541 541
83A 83B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	555 555.05
84A 84B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	569 569

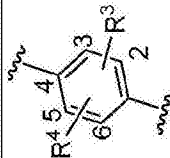
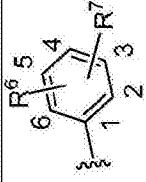
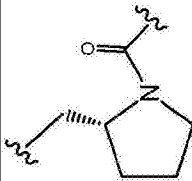
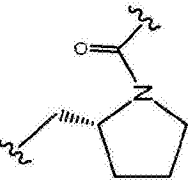
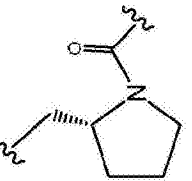
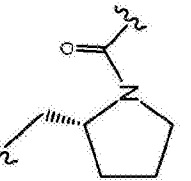
[0206]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
85A 85B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ - NHCH ₂ CH ₃	569 569
86A 86B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ NH- CH(CH ₃) ₂	- 583
87A 87B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ NH-环丙基	- 581
88A 88B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ - NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	- 599

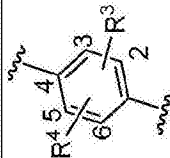
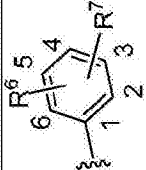
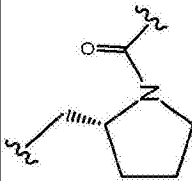
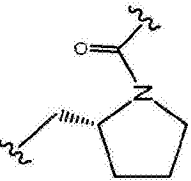
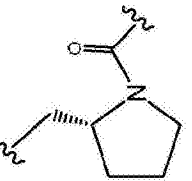
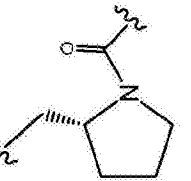
[0207]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
89A 89B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ - OCH ₂ CH ₃	570 570
90A 90B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		1-氨基-环丙-1-基	539
91A 91B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		1-甲氨基-环丙-1-基	
92A 92B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		1-乙氨基-环丙-1-基	

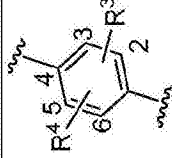
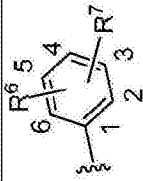
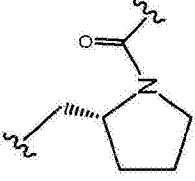
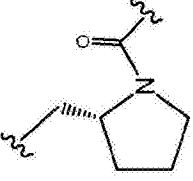
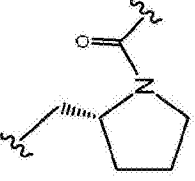
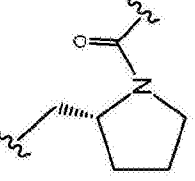
[0208]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
93A 93B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		1-异丙基-氨基环丙-1-基	
94A 94B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		吡咯烷-2-基	
95A 95B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ -吗啉-4-基	611 611
96A 96B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		1-二乙氨基-甲基环戊-1-基	

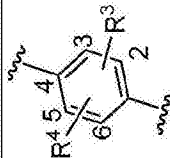
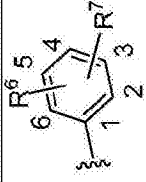
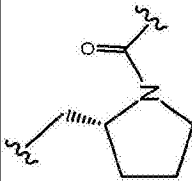
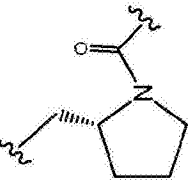
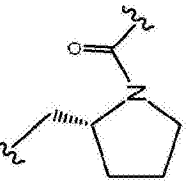
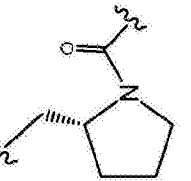
[0209]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
97A 97B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		1-二氨基-甲基 环戊-1-基	
98A 98B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		1-甲基-哌啶-4-基	
99A 99B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		四氢-吡喃-4-基	
100A 100B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		哌啶-4-基	

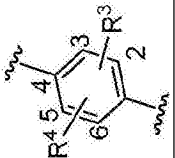
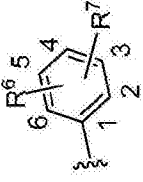
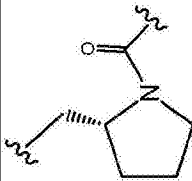
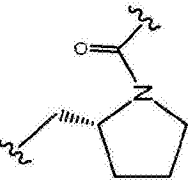
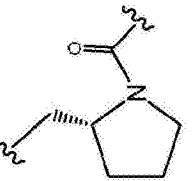
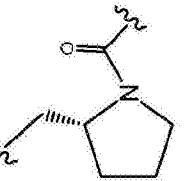
[0210]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
101A 101B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		吡啶-3-基	
102A 102B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-CH(CH ₃) ₂	562 562
103A 103B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₃	- 576
104A 104B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	577 577

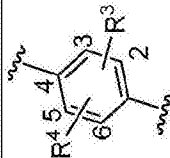
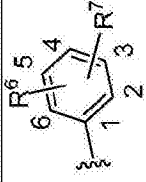
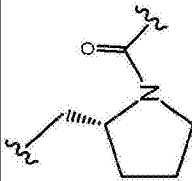
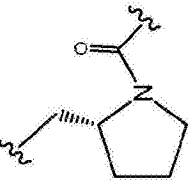
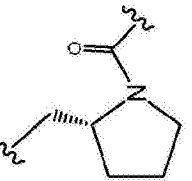
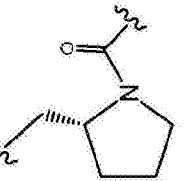
[0211]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
105A 105B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	591 591
106A 106B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	605 605
107A 107B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ - NHCH ₂ CH ₃	605 -
108A 108B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ NH- CH(CH ₃) ₂	- 583

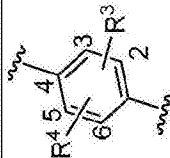
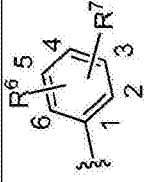
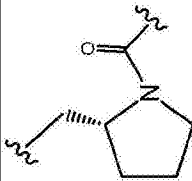
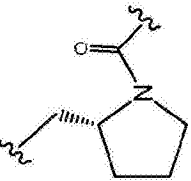
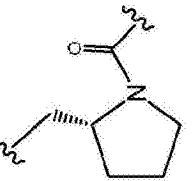
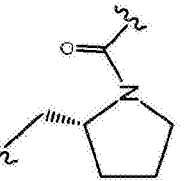
[0212]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
109A 109B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ NH-环丙基	
110A 110B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ -NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	
111A 111B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ -OCH ₂ CH ₃	606 606
112A 112B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		1-氨基-环丙-1-基	

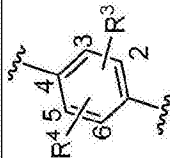
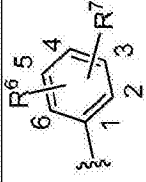
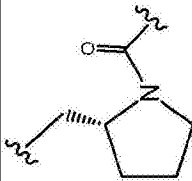
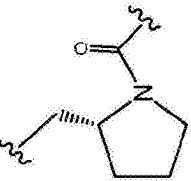
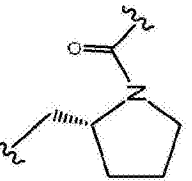
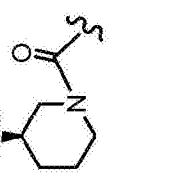
[0213]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
113A 113B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		1-氨基-环丙-1-基	
114A 114B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		1-乙氨基-环丙-1-基	
115A 115B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		1-异丙氨基-环丙-1-基	
116A 116B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		吡咯烷-2-基	

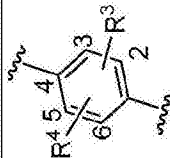
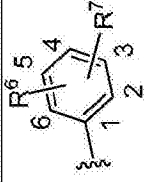
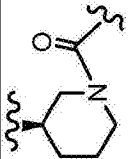
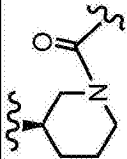
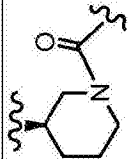
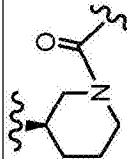
[0214]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
117A 117B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ -吗啉-4-基	
118A 118B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		1-二乙氨基-甲基 环戊-1-基	
119A 119B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		1-二甲氨基-甲基 环戊-1-基	
120A 120B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		1-甲基哌啶-4-基	

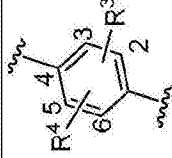
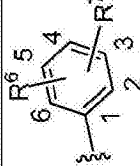
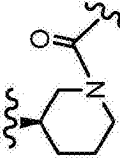
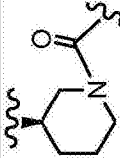
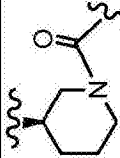
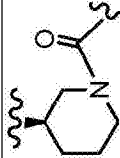
[0215]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
121A 121B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		四氢吡喃-4-基	
122A 122B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		哌啶-4-基	
123A 123B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		哌啶-3-基	
124A 124B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-CH(CH ₃) ₂	526 -

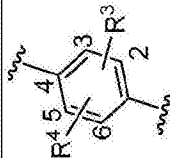
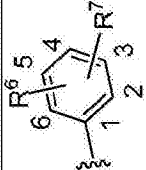
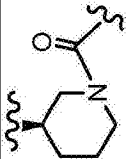
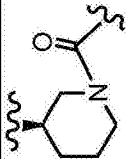
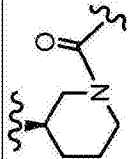
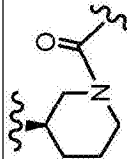
[0216]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
125A 125B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₃	540 -
126A 126B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	542 -
127A 127B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	
128A 128B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	569 -

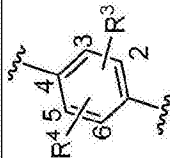
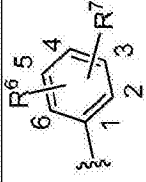
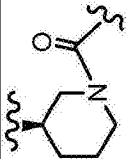
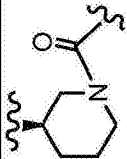
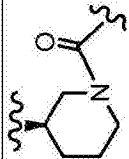
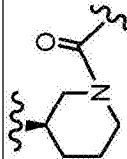
[0217]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
129A 129B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ - NHCH ₂ CH ₃	
130A 130B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ NH- CH(CH ₃) ₂	
131A 131B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ NH-环丙基	
132A 132B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ - NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	

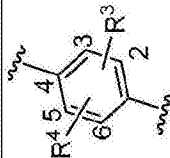
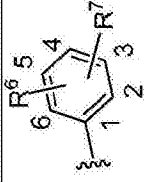
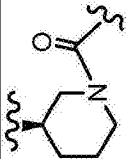
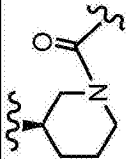
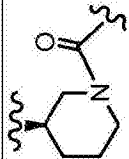
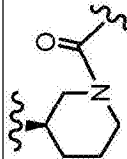
[0218]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
133A 133B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ - OCH ₂ CH ₃	570 -
134A 134B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		1-氨基-环丙-1-基	
135A 135B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		1-甲氨基-环丙-1-基	
136A 136B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		1-乙氨基-环丙-1-基	

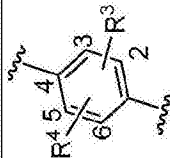
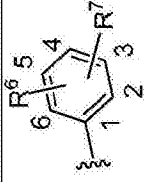
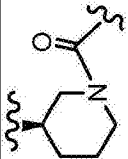
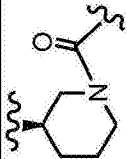
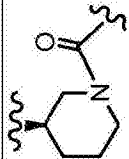
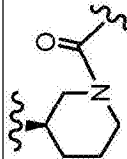
[0219]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
137A 137B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		1-异丙氨基-环丙-1-基	
138A 138B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		吡咯烷-2-基	
139A 139B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ -吗啉-4-基	611 -
140A 140B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		1-二乙氨基-甲基 环戊-1-基	

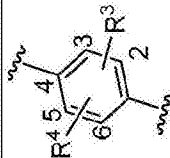
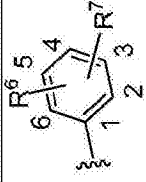
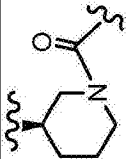
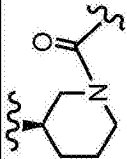
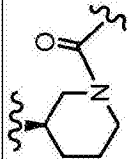
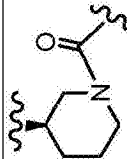
[0220]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
141A 141B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		1-二氨基-甲基 环戊-1-基	
142A 142B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		1-甲基哌啶-4-基	
143A 143B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		四氢吡喃-4-基	
144A 144B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		哌啶-4-基	

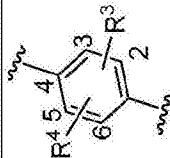
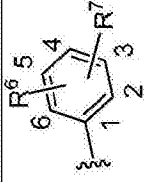
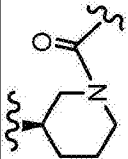
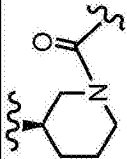
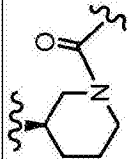
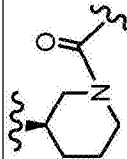
[0221]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
145A 145B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		吡啶-3-基	
146A 146B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		环丙基	560 -
147A 147B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-CH(CH ₃) ₂	562 -
148A 148B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₃	576 -

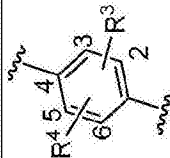
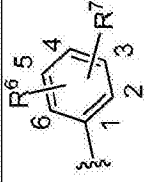
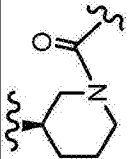
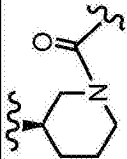
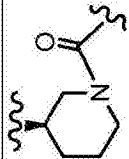
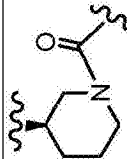
[0222]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
149A 149B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	577 -
150A 150B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ NHCH ₃	
151A 151B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	605 -
152A 152B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ - NHCH ₂ CH ₃	

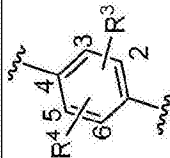
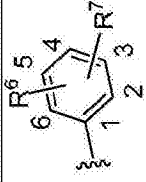
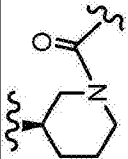
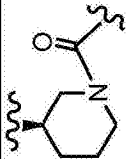
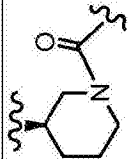
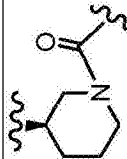
[0223]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
153A 153B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ NH- CH(CH ₃) ₂	
154A 154B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ NH-环丙基	
155A 155B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ - NH(CH ₂) ₂ OCH ₃	
156A 156B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ - OCH ₂ CH ₃	606 -

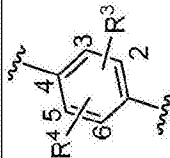
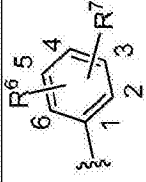
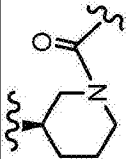
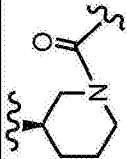
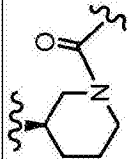
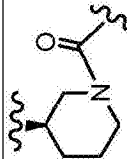
[0224]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
157A 157B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		1-氨基-环丙-1-基	
158A 158B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		1-甲基-环丙-1-基	
159A 159B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		1-乙氨基-环丙-1-基	
160A 160B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		1-异丙氨基-环丙-1-基	

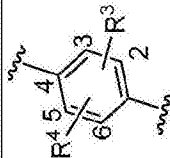
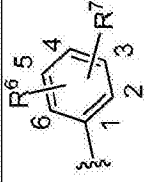
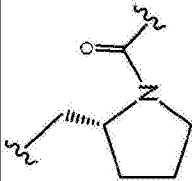
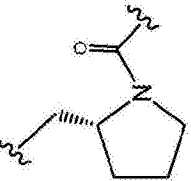
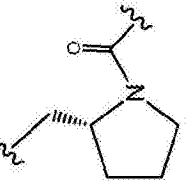
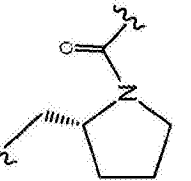
[0225]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
161A 161B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		吡咯烷-2-基	
162A 162B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ -吗啉-4-基	647.3 -
163A 163B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		1-二乙氨基-甲基 环戊-1-基	
164A 164B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		1-二甲氨基-甲基 环戊-1-基	

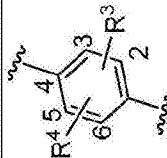
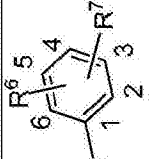
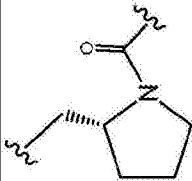
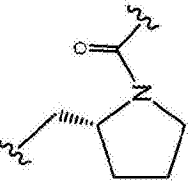
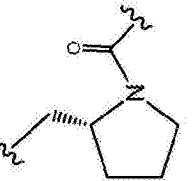
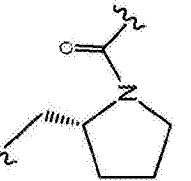
[0226]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
165A 165B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		1-甲基哌啶-4-基	
166A 166B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		四氢吡喃-4-基	
167A 167B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		哌啶-4-基	
168A 168B	R S	N	-	2-氟苯基	2,3-二氟苯基		哌啶-3-基	

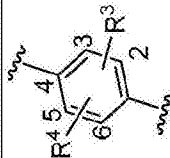
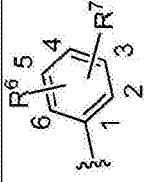
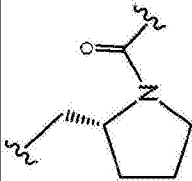
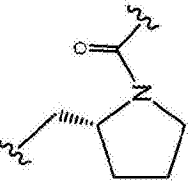
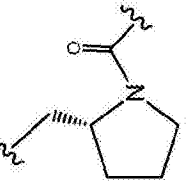
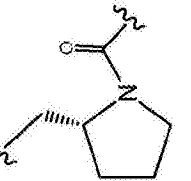
[0227]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
169A 169B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ 吡啶-1-基	609 609
170A 170B	R S	CH	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	- 468
171A 171B	R S	CH	-	苯基	2,3-二氟苯基		环丙基	- 541
172A 172B	R S	CH	-	苯基	2,3-二氟苯基		-CH(CH ₃) ₂	- 543

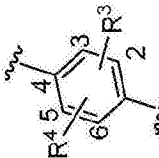
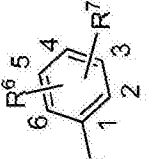
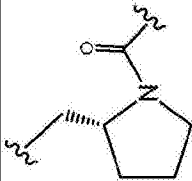
[0228]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
173A 173B	R S	CH	-	苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₃	- 557
174A 174B	R S	CH	-	苯基	2,3-二氟苯基		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	- 586
175A 175B	R S	CH	-	苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	550 550
176A 176B	R S	CH	-	苯基	苯基		-CH(CH ₃) ₂	507 507

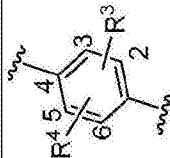
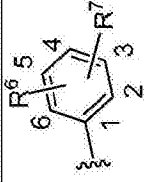
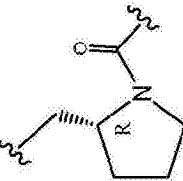
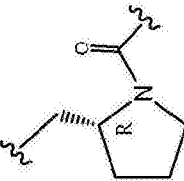
[0229]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
177A 177B	R S	CH	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ NH ₂	540 540
178A 178B	R S	CH	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	550 -
179A 179B	R S	CH	-	苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ -吗啉-4-基	592 592
180A 180B	R S	CH	-	苯基	苯基		- C(CH ₃) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	578 578

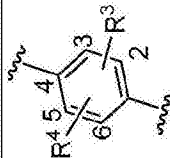
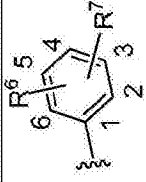
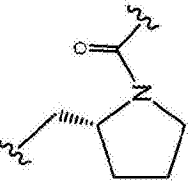
[0230]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
181A 181B	R S	CH	-	苯基	苯基		- C(CH ₃) ₂ OCH ₂ CH ₃	551 551
182A 182B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基	- (CH ₂)CH(CH ₃)NHCO-	叔丁基	514- -
183A 183B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基	- (CH ₂)CH(CH ₃)NHCO-	异丙基	500- -
184A 184B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基	- (CH ₂)*CH(CH ₃)NHCO	- C(CH ₃) ₂ OCH ₂ CH ₃	544- -

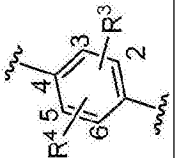
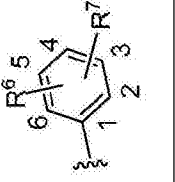
[0231]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
185A 185B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基	- (CH ₂)*CH(CH ₃)NHCO -	-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	543- -
186		N	-	2-氟苯基	苯基		2(S)吡咯烷-2-基	553
187		N	-	2-氟苯基	苯基		2(R)吡咯烷-2-基	553
188	R	N	-	2-氟苯基	苯基	- (CH ₂)*CH(CH ₃)NHCO -	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	515

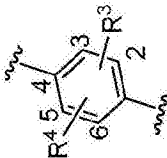
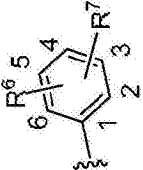
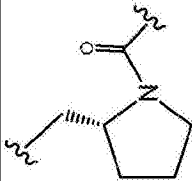
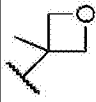
[0232]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
189		N	-	苯基	苯基	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO-	环丙基	480
190A 190B	R S	N	-	2-氟苯基	苯基		-C(CH ₃) ₂ 吡啶-1-基	609
191	S	N	-	2-氟苯基	苯基	(CH ₂)*CH(CH ₃)NHCO	叔丁基	514
192	S	N	-	2-氟苯基	苯基	(CH ₂)*CH(CH ₃)NHCO	异丙基	500

[0233]

化合物#	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c	质谱 M ⁺ +1
193	S	N	-	2-氟苯基	苯基	- (CH ₂)*CH(CH ₃)NHCO -	-C(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	543
194	S	N	-	2-氟苯基	苯基	- (CH ₂)*CH(CH ₃)NHCO -	- C(CH ₃) ₂ OCH ₂ CH ₃	544
195	S	N	-	2-氟苯基	苯基	- (CH ₂)*CH(CH ₃)NHCO -	-C(CH ₃) ₂ NH ₂	515
196	S	N	-	2-氟苯基	苯基	- (CH ₂)*CH(CH ₃)NHCO -	环丙基	498

[0234]

化合 物#	197A 197B	立体 化学	R S	Z ³	R ²		2-氟苯基		-Z-EWG-		R ^c		质谱 M ⁺ +1	- 554.3
----------	--------------	----------	--------	----------------	----------------	---	-------	--	---------	---	----------------	---	-------------------------	------------

[0235] 或对映异构体的RS混合物;或E或Z同分异构体,或其药学上可接受的盐。

[0236] 注意:在上表中,字母A是指R同分异构体并且B是指它对应的S同分异构体,例如,

168A=R同分异构体并且168B是同一种化合物的对应的S同分异构体。

[0237] 并且命名如下:

[0238] 2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈*;

[0239] 2-(2-((4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈*;

[0240] 2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈*;

[0241] 2-(3-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈*;

[0242] 2-(2-((4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈*;

[0243] 2-(4-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈*;

[0244] 2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈*;

[0245] 2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈*;

[0246] 2-(4-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈*;

[0247] 2-(2-((4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈*;

[0248] N-((1s,4s)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺*;

[0249] 2-(2-((4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈*;

[0250] N-((1r,4r)-4-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺*;

[0251] N-((1s,4s)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰胺*;

[0252] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺*;

[0253] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺*;

[0254] N-((1r,4r)-4-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰胺*;

[0255] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺*;

[0256] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺;

[0257] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-(苯氧基)苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺;

[0258] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-(苯氧基)苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺;

[0259] 2-(3-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈*;

[0260] N-((1s,4s)-4-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺*;

[0261] N-((1s,4s)-4-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰胺*;

[0262] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈*;

[0263] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

[0264] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

[0265] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0266] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0267] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0268] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0269] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0270] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0271] 2-(3-((4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈*;

[0272] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈*;

[0273] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈*;

[0274] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺*;

[0275] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

- [0276] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0277] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0278] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0279] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺;
- [0280] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺;
- [0281] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺;
- [0282] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺;
- [0283] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺;
- [0284] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺;
- [0285] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺;
- [0286] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺;
- [0287] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯酰胺;
- [0288] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0289] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0290] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0291] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0292] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0293] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0294] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0295] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-

1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0296] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(3-氟-4-(苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0297] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(3-氟-4-(苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0298] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0299] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0300] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0301] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0302] N-(2-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺;

[0303] N-(2-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-甲基丙基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺;

[0304] N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-甲基丙烷-2-yl)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺;

[0305] N-(2-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-1-氰基-2-环丙基乙烯氨苯磺胺;

[0306] N-(2-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-1-氰基-2-环丙基-N-甲基乙烯氨苯磺胺;

[0307] 2-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基2-氰基-3-环丙基丙烯酸酯;

[0308] 1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-甲基丙烷-2-基2-氰基-3-环丙基丙烯酸酯;

[0309] 2-((2-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)磺酰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0310] 2-(5-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)噁唑-2-基)-3-环丙基丙烯腈;

[0311] (R)-2-(3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈*;

[0312] (S)-2-(3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈*;

[0313] (R)-2-(3-(4-氨基-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0314] (S)-2-(3-(4-氨基-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

- [0315] (R)-2-(3-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0316] (S)-2-(3-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0317] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0318] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0319] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0320] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0321] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0322] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0323] (R)-2-(3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0324] (S)-2-(3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0325] (R)-2-(3-(4-氨基-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0326] (S)-2-(3-(4-氨基-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0327] 2-((3R)-3-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0328] 2-((3S)-3-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0329] (R)-(2-(2-((4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0330] (S)-(2-(2-((4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0331] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0332] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0333] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;或
- [0334] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-

7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0335] 2-(3-((4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈*;

[0336] N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基丙基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺;

[0337] 2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)吡啶-2-yl)-3-环丙基丙烯腈*;

[0338] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0339] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-甲基-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0340] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氯-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0341] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氯-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0342] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0343] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0344] (R)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0345] (S)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0346] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0347] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0348] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

[0349] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

[0350] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0351] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0352] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0353] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

- [0354] (R)-2-(2-((4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0355] (S)-2-(2-((4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0356] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0357] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0358] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0359] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0360] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0361] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0362] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0363] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0364] (S)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0365] (R)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0366] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;
- [0367] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;
- [0368] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0369] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0370] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0371] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0372] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0373] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0374] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0375] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0376] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0377] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈

[0378] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

[0379] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

[0380] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈;

[0381] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈;

[0382] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(甲氨基)环丙基)丙烯腈;

[0383] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(甲氨基)环丙基)丙烯腈;

[0384] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)丙烯腈;

[0385] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)丙烯腈;

[0386] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)环丙基)丙烯腈;

[0387] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)环丙基)丙烯腈;

[0388] 2-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;

[0389] 2-((R)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;

[0390] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

[0391] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

[0392] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)

吡咯烷-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)甲基)环戊基)丙烯腈;

- [0393] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)甲基)环戊基)丙烯腈;
- [0394] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;
- [0395] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;
- [0396] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;
- [0397] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;
- [0398] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;
- [0399] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;
- [0400] 2-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;
- [0401] 2-((R)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;
- [0402] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0403] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0404] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;
- [0405] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;
- [0406] (S)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0407] (R)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0408] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;
- [0409] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;
- [0410] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0411] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0412] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-

- 1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0413] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0414] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0415] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0416] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0417] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0418] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0419] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0420] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0421] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0422] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈;
- [0423] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈;
- [0424] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(甲氨基)环丙基)丙烯腈;
- [0425] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(甲氨基)环丙基)丙烯腈;
- [0426] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)丙烯腈;
- [0427] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)丙烯腈;
- [0428] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)环丙基)丙烯腈;
- [0429] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)环丙基)丙烯腈;
- [0430] 2-((S)-2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;
- [0431] 2-((R)-2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;

- [0432] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;
- [0433] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;
- [0434] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-((二乙氨基)甲基)环戊基)丙烯腈;
- [0435] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-((二乙氨基)甲基)环戊基)丙烯腈;
- [0436] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)甲基)环戊基)丙烯腈;
- [0437] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)-甲基)环戊基)丙烯腈;
- [0438] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;
- [0439] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;
- [0440] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;
- [0441] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;
- [0442] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;
- [0443] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;
- [0444] 2-((S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;
- [0445] 2-((R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;
- [0446] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0447] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0448] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;
- [0449] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;
- [0450] (R)-4-氨基-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0451] (S)-4-氨基-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-

基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0452] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;

[0453] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;

[0454] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0455] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0456] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0457] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0458] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0459] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0460] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0461] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0462] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0463] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0464] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

[0465] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

[0466] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈;

[0467] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈;

[0468] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(甲氨基)环丙基)丙烯腈;

[0469] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(甲氨基)环丙基)丙烯腈;

[0470] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)丙烯腈;

- [0471] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)丙烯腈;
- [0472] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)环丙基)丙烯腈;
- [0473] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)环丙基)丙烯腈;
- [0474] 2-((R)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;
- [0475] 2-((S)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;
- [0476] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;
- [0477] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二乙氨基)甲基)-环戊基)丙烯腈;
- [0478] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二乙氨基)甲基)-环戊基)丙烯腈;
- [0479] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)甲基)环戊基)-丙烯腈;
- [0480] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)甲基)环戊基)-丙烯腈;
- [0481] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;
- [0482] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;
- [0483] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;
- [0484] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;
- [0485] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;
- [0486] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;
- [0487] 2-((R)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;
- [0488] 2-((S)-3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;
- [0489] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;
- [0490] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-

1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0491] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0492] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0493] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

[0494] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

[0495] (R)-4-氨基-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0496] (S)-4-氨基-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0497] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;

[0498] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈;

[0499] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0500] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0501] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0502] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0503] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0504] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(异丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0505] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0506] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0507] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0508] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0509] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

- [0510] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0511] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)-丙烯腈;
- [0512] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)-丙烯腈;
- [0513] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(甲氨基)环丙基)-丙烯腈;
- [0514] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(甲氨基)环丙基)-丙烯腈;
- [0515] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)-丙烯腈;
- [0516] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(乙氨基)环丙基)-丙烯腈;
- [0517] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)-环丙基)丙烯腈;
- [0518] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-(异丙氨基)-环丙基)丙烯腈;
- [0519] 2-((R)-3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;
- [0520] 2-((S)-3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯腈;
- [0521] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;
- [0522] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;
- [0523] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二乙氨基)甲基)-环戊基)丙烯腈;
- [0524] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二乙氨基)甲基)-环戊基)丙烯腈;
- [0525] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)-甲基)环戊基)丙烯腈;
- [0526] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-((二甲氨基)-甲基)环戊基)丙烯腈;
- [0527] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;
- [0528] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丙烯腈;
- [0529] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-

1-基)哌啶-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;

[0530] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯腈;

[0531] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;

[0532] (S)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-4-基)丙烯腈;

[0533] 2-((R)-3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;

[0534] 2-((S)-3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-(哌啶-3-基)丙烯腈;

[0535] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(哌啶-1-基)戊-2-烯腈;

[0536] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(哌啶-1-基)戊-2-烯腈;

[0537] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0538] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0539] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0540] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0541] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0542] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0543] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

[0544] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

[0545] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0546] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0547] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0548] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;

- [0549] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0550] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0551] (R)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0552] (S)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0553] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0554] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0555] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;
- [0556] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;
- [0557] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0558] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0559] (R)-2-(2-((4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0560] (S)-2-(2-((4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;
- [0561] (R)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰胺;
- [0562] (S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰胺;
- [0563] (R)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰胺;
- [0564] (S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰胺;
- [0565] (R)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰胺;
- [0566] (S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰胺;
- [0567] (R)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯酰胺;
- [0568] (S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-

2-基)-2-氰基-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯酰胺;

[0569] 2-((R)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-((S)-吡咯烷-2-基)丙烯腈;

[0570] 2-((R)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-((R)-吡咯烷-2-基)丙烯腈;

[0571] (R)-4-氨基-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰胺;

[0572] (S)-4-氨基-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰胺;

[0573] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-氰基-3-环丙基-N-甲基丙烯酰胺;

[0574] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(哌啶-1-基)戊-2-烯腈;

[0575] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(哌啶-1-基)戊-2-烯腈;

[0576] (S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰胺;

[0577] (S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰胺;

[0578] (S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯酰胺;

[0579] (S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯酰胺;

[0580] (S)-4-氨基-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰胺;

[0581] (S)-N-(1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺;

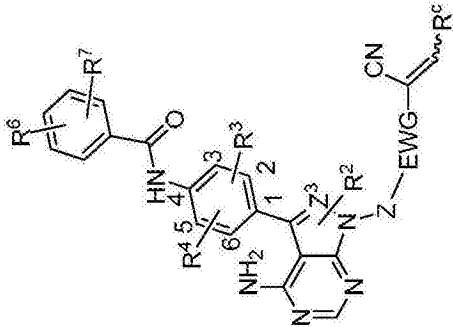
[0582] 或R与S同分异构体的混合物或其单独的(E)或(Z)同分异构体;

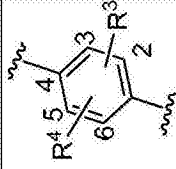
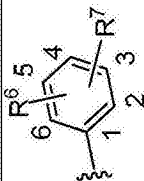
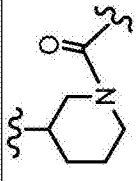
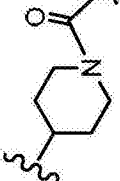
[0583] 或其药学上可接受的盐。

[0584] *=不在权利要求中的化合物。

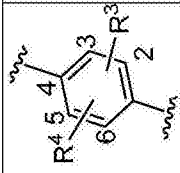
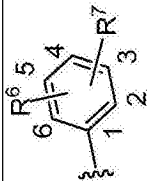
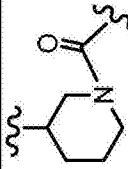
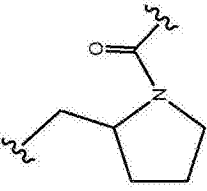
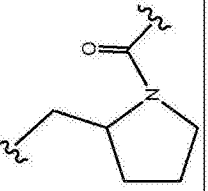
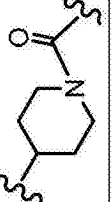
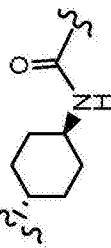
[0585]

表 2

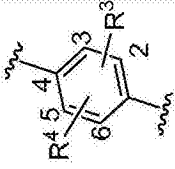
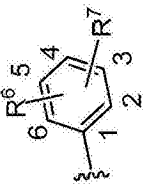
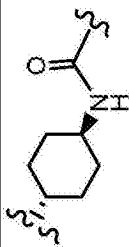
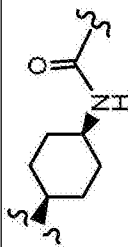
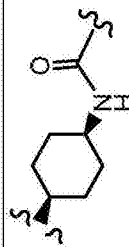


化合物 #	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c
1	RS	N	-	苯基	4-CF ₃ 苯基		环丙基
2	RS	N	-	苯基	4-CF ₃ 苯基		环丙基

[0586]

化合物 #	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c
3	RS	N	-	苯基	4-CF ₃ 苯基		叔丁基
4	RS	N	-	苯基	4-CF ₃ 苯基		环丙基
5	RS	N	-	苯基	4-CF ₃ 苯基		叔丁基
6	RS	N	-	苯基	4-CF ₃ 苯基		叔丁基
7	1r,4r	N	-	苯基	3-CF ₃ 苯基		环丙基

[0587]

化合物 #	立体化学	Z ³	R ²			-Z-EWG-	R ^c
8	1r,4r	N	-	苯基	4-CF ₃ 苯基		叔丁基
9	1s,4s	N	-	苯基	4-CF ₃ 苯基		环丙基
10	1s,4s	N	-	苯基	4-CF ₃ 苯基		叔丁基

[0588] 并且命名如下:

[0589] N-(4-(4-氨基-1-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰)哌啶-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0590] N-(4-(4-氨基-1-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰)哌啶-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0591] N-(4-(4-氨基-1-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0592] N-(4-(4-氨基-1-((1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰)吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吡唑

[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0593] N-(4-(4-氨基-1-((1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0594] N-(4-(4-氨基-1-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0595] N-(4-(4-氨基-1-((1r,4r)-4-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰氨基)环己基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0596] N-(4-(4-氨基-1-((1r,4r)-4-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰氨基)环己基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0597] N-(4-(4-氨基-1-((1s,4s)-4-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰氨基)环己基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

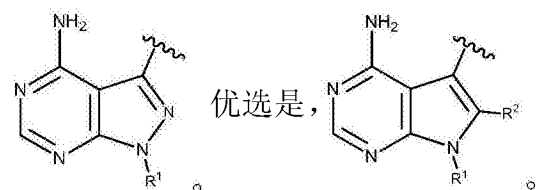
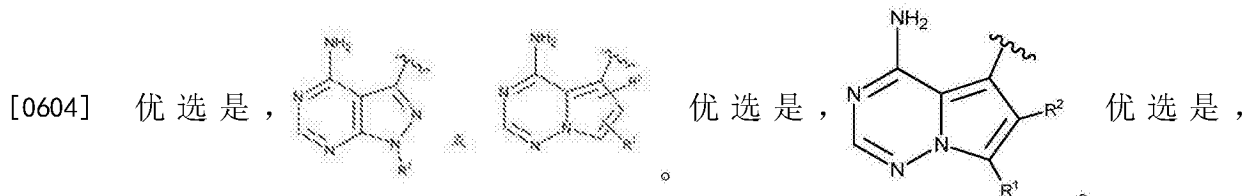
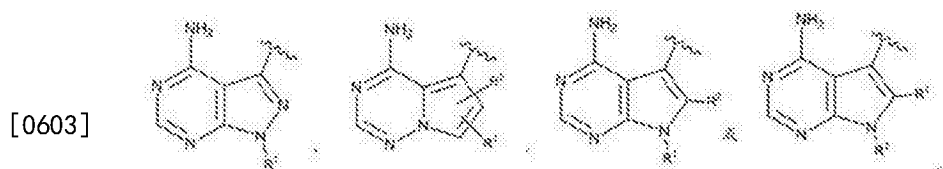
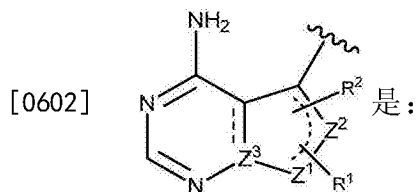
[0598] N-(4-(4-氨基-1-((1s,4s)-4-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰氨基)环己基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0599] 或其E或Z同分异构体或其药学上可接受的盐。

实施例

[0600] 实施例A

[0601] 在一个实施例中,具有化学式(I)的化合物是如上文定义的(或其药学上可接受的盐)其中它的稠合的二环部分具有以下结构:

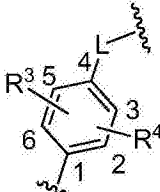
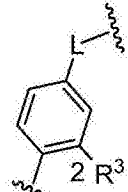


[0605] 实施例B

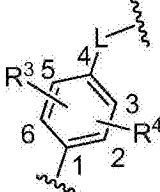
[0606] 在另一个实施例中,具有化学式(I)的化合物是如上文定义的(或其药学上可接受的盐)或如在实施例(A)及其中包含的组中更确切地定义的,其中在一组化合物中,L是O、S、SO、SO₂、NR或NHCONH;优选是O、S、NH、或N(甲基)、或NHCONH;更优选地L是O或NHCONH。在这个实施例内,在一组化合物中,L是O。在这个实施例内,在一组化合物中,L是NHCONH、NHCO、或CONH,优选是NHCONH。在这个实施例以及其中包含的组内,在一组化合物中,R²是氢、甲基、氟、或三氟甲基,优选是氢或甲基,更优选是氢。

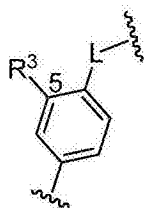
[0607] 实施例C

[0608] 在另一个实施例中,具有化学式(I)的化合物是如上文定义的(或其药学上可接受的盐)或如在实施例(A)和/或(B)及其中包含的组中更确切地定义的,在一组化合物中,R³和R⁴独立地是氢、烷基、烷氧基、氰基、卤素、卤烷基或卤代烷氧基;优选地R³和R⁴独立地是氢、甲基、氟、甲氧基、氯、三氟甲基或三氟甲氧基。优选地,R³和R⁴独立地是氢或氟。优选地,

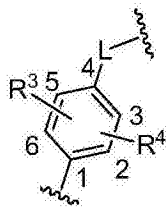
在一组化合物中,是具有以下化学式的一个环:其中R³是甲基、乙基、

氯、氟或三氟甲基,优选是甲基、乙基、氯或氟,更优选是,甲基、乙基、或氯,甚至更优选是氯

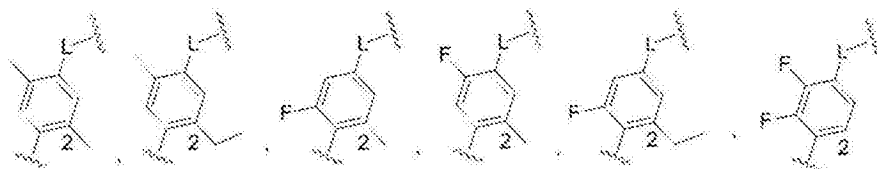
或氟,特别优选氟。优选地,在另一组化合物中,是具有以下化学式的一个环:



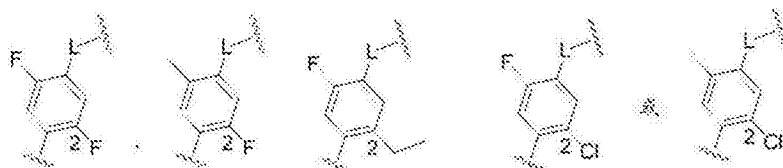
其中R³是烷基或卤素,优选是甲基、氯或氟。优选地,在仍另一组化合物中,



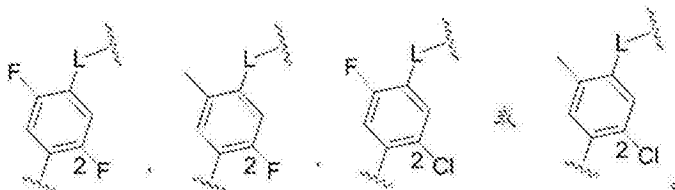
是具有以下化学式的一个环:



[0609]



[0610] 优选是,

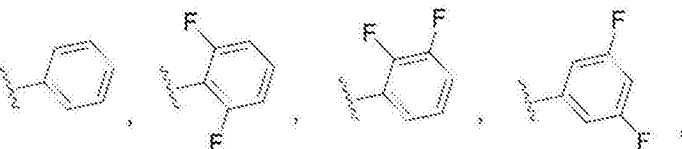
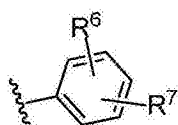


[0611]

[0612] 实施例D-

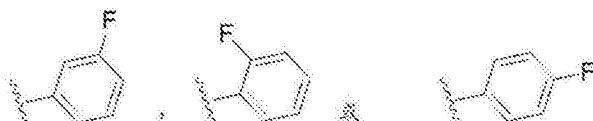
[0613] 在另一个实施例中,具有化学式(I)的化合物是如上文定义的(或其药学上可接受的盐)或如在实施例(A)、(B)和/或(C)及其中包含的组中更确切地定义的,其中在一组化合物中, R^6 和 R^7 独立地是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基。优选地, R^6 和 R^7 独立地是氢、甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基。优选地,在另一组化合物中:

[0614] 是具有以下化学式的一个环:

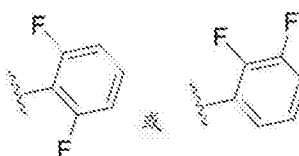
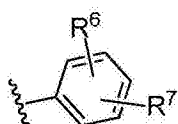


[0615]

优选地,



[0616] 是具有以下化学式的一个环:



[0617] 实施例E

[0618] 在另一个实施例中,具有化学式(I)的化合物是如上文定义的(或其药学上可接受的盐)或如在实施例(A)、(B)、(C)和/或(D)及其中包含的组中更确切地定义的,其中在一组化合物中:

[0619] (a) R^5 是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基。优选地, R^5 是氢、甲

基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基；

[0620] R^1 是 $-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c$ 其中Z是一个键、 NR^a (其中 R^a 是氢或烷基)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、亚烷基、亚环烷基、杂亚烷基、芳基或杂芳基,EWG是一个吸电子基团,并且 R^c 是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢、烷基、或环烷基)；

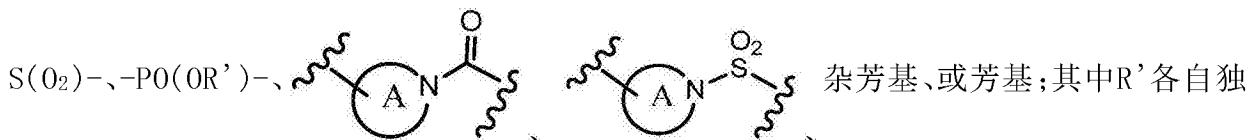
[0621] 并且L是O。

[0622] (b)在另一组化合物中, R^1 是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基。优选地, R^1 是氢、甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基；

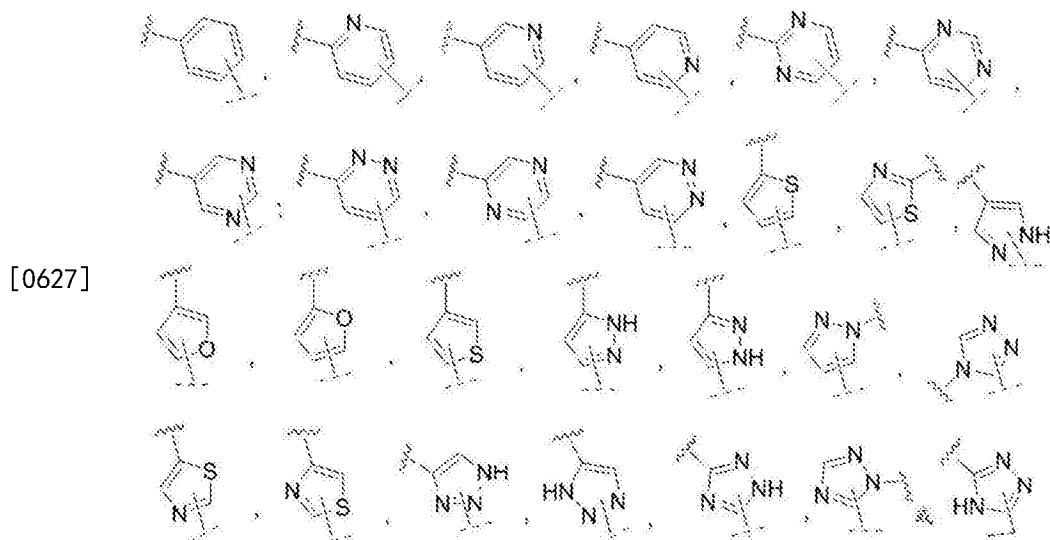
[0623] R^5 是 $-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c$ 其中Z是一个键、 NR^a (其中 R^a 是氢或烷基)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、亚烷基、亚环烷基、芳基、杂芳基、或杂亚烷基,EWG是一个吸电子基团,并且 R^c 是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢、烷基、或环烷基)；

[0624] 并且L是 $NHCONH$ 、 $NHCO$ 或 $CONH$ 。

[0625] (c)在实施例(E)中的组内,例如,子部分(a)和(b),在一组化合物中,Z是一个键、 NR^a 、O、或亚甲基并且EWG是 $-CH($ 卤烷基) $-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR'C(O)-$ 、 $-NR'$



[0626] 在(c)中的组内,在一组化合物中,EWG是芳基或杂芳基,优选地,EWG选自：



[0628] 其中

[0629] 每个这样的环由一个、两个、或三个独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、氨羰基或氨基磺酰基

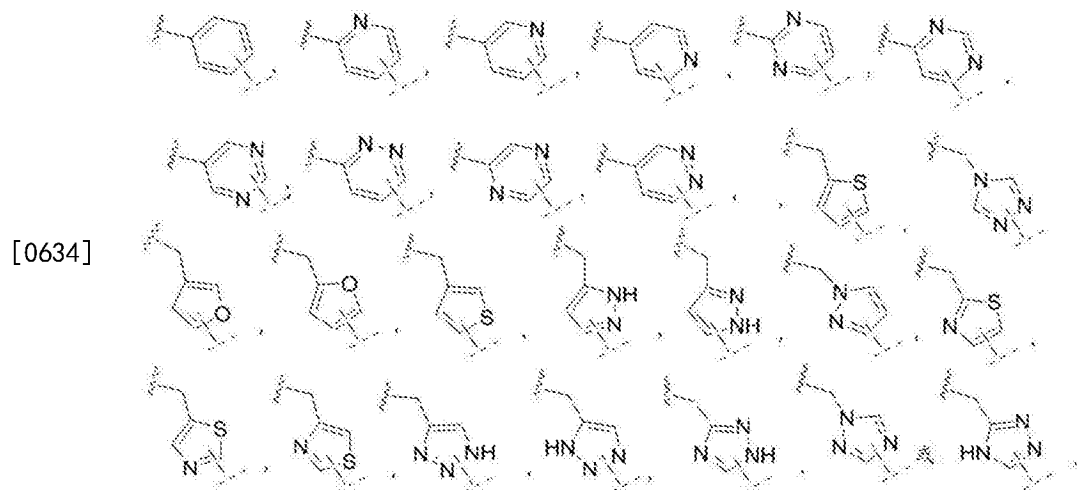
基的取代基取代。优选地,当EWG是杂芳基(其中杂芳环是上述六元环)时,则Z是一个键、O、或NR^a,优选是一个键;

[0630]  符号指代当Z不是一个键时,该环与-Z-的附接点,并且当Z是一个键时,该环直接与该分子的其余部分的附接点;并且

[0631]  是附接该环到-C(CN)=CHR^c上的键。

[0632] 优选地,在另一组化合物中,EWG是在2-位上连接到-C(CN)=CHR^c上的噁唑-5-基

[0633] (d)在实施例(E)中的组内,例如,子部分(a)和(b),在一组化合物中,-Z-EWG-选自:



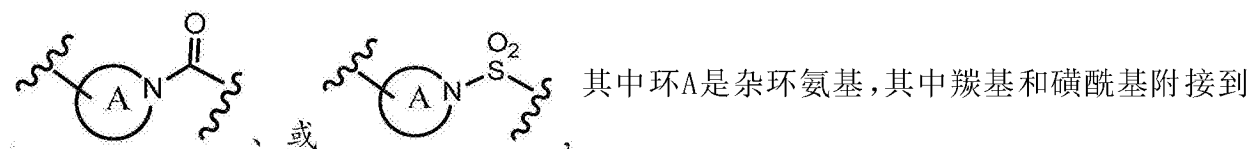
[0635] 各自由一个、两个、或三个独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、氨羰基或氨基磺酰基的取代基取代。

[0636] 优选地,-Z-EWG-选自:苯基、如上文定义取代的2-、3-、或4-吡啶基。

[0637] (i)在实施例(E)中的组内,例如,子部分(a)、(b)、(c)和/或(d),以及其中包含的组中,在一组化合物中,当EWG是一个六元环时,则-C(CN)=CH(R^c)基团附接到该六元环中碳原子上,优选地附接在附接该六元环到-Z-上的碳原子的间位上。

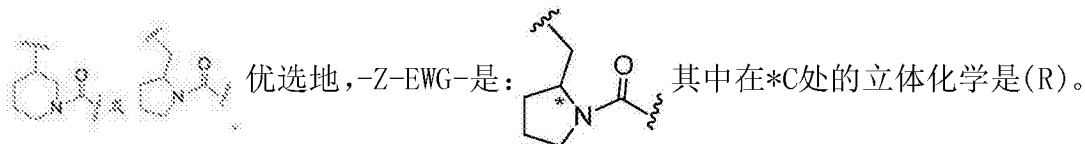
[0638] (ii)在实施例(E)中的组内,例如,(a)、(b)、(c)和/或(d),以及其中包含的组中,在一组化合物中,当EWG是一个五元环时,则-C(CN)=CH(R^c)基团附接到该五元环中碳原子上,优选地附接在附接该五元环到-Z-上的碳原子的邻位上。

[0639] (e)在(c)中的组内,在一组化合物中,Z是一个键、NR^a、O、或亚甲基并且EWG是



在具有化学式(I)的化合物中的R¹和R⁵的定义里的-C(CN)=CHR^c上;并且杂环氨基由一个或两个取代基取代,这个或这些取代基独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、氨羰基或氨基磺酰基。优选地,环A是由甲基或氟可任选地取代的吡咯烷基、哌啶基、或哌嗪基。

[0640] 在实施例(e)以及其中包含的组中,Z是一个键、亚甲基、或O。优选地,-Z-EWG-是:



[0641] (f)在另一组化合物中, R^1 是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基。优选地, R^1 是氢、甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基;

[0642] R^5 是-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c其中Z是一个键并且EWG是一个键,并且R^c是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e,其中R^d和R^e独立地是氢、烷基、或环烷基;

[0643] 并且当Ar是一个缺电子 π 系统时,L是NHCONH、NHCO或CONH。

[0644] (g)在实施例(E)中的组内,即,(a)和(b),在一组化合物中,Z是一个键、或亚烷基并且EWG是-OCO-、-SO₂-、-NR'CO-或-NR'SO₂-。优选地,EWG是-NR'CO-或-NR'SO₂- ,更优选是-NHCO-。在(g)中的组以及其中包含的组中,在一组化合物中,Z是亚烷基,优选亚乙基、-C(CH₃)₂-CH₂-、或-CH₂-C(CH₃)₂- ,优选亚甲基或-CH₂-C(CH₃)₂-。

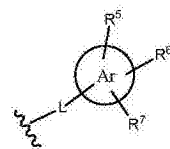
[0645] 实施例F

[0646] 在如上定义的具有化学式(I)的化合物内,其中在实施例(A)、(B)、(C)、(D)、和/或(E)以及其中包含的组中,以及其中在实施例E的子部分(a)-(g)以及其中包含的组中,在一组化合物中,R^c是甲基、乙基、叔丁基、异丙基、环丙基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基-2-甲基氨基乙基、2-甲基-2-二甲基氨基乙基、或1-甲基氨基环丙-1-亚基、或1-二甲基氨基环丙-1-亚基;优选地R^c是环丙基或叔丁基,更优选地R^c是环丙基。

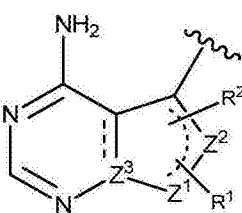
[0647] 实施例G

[0648] 在另一个实施例中,在如上定义的具有化学式(I)的化合物内,其中在实施例(A)、

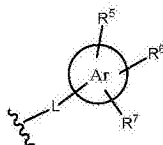
(B)、(C)、(D)、(E)、和/或(F),以及其中包含的组中,在一组化合物中,



接在苯环的4-位上,附接在N²上的苯环的碳原子是碳1。



[0649] (i)在实施例G中的组内,在一组化合物中,



[0650] (ii)在实施例G中的组内,在另一组化合物中,当R¹是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基时,则Ar是在间位或对位取代的苯基,优选是在间位由R⁵取代,并且R⁶是R⁵的邻位或对位。

[0651] (iii)在实施例G中的组内,在另一组化合物中,当R¹是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基时,则Ar是杂芳基,优选是在邻近该吡啶环中的环上的氮原子的

碳上由R⁵取代的吡啶基,并且R⁶是R⁵的邻位或对位。

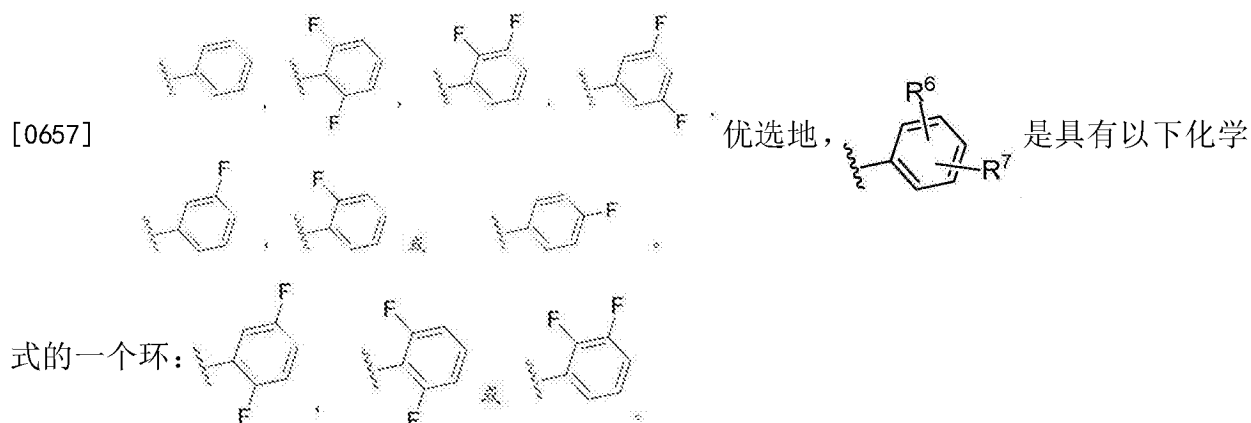
[0652] (iv)在实施例G中的组内,在另一组化合物中,当R⁵是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基时,则Ar是在间位和/或对位由R⁵或R⁶取代的苯基,附接到苯基上的Ar的碳原子为位置1。优选地,R⁵或R⁶是氯或三氟甲基。

[0653] (v)在实施例G中的组内,在另一组化合物中,当R⁵是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基时,Ar是杂芳基,优选是由R⁵-R⁷可任选地取代的吡啶基或嘧啶基。

[0654] (vi)在实施例G中的组内,在另一组化合物中,当R¹是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基时,则Ar是杂环基,优选是哌啶基、吡咯烷基、2,3-二氢吡啶基。

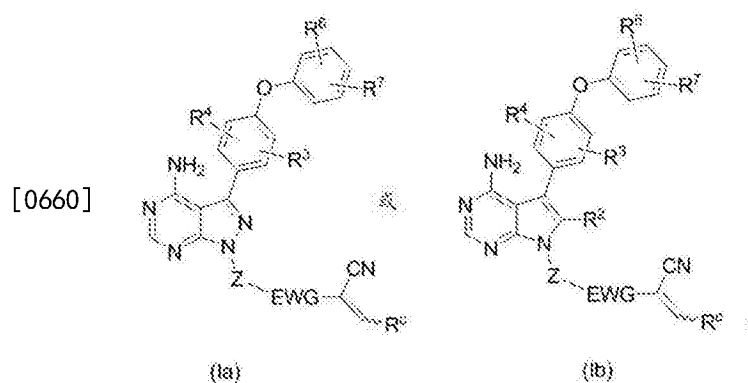
[0655] (vii)在实施例G中的组内,在另一组化合物中,当R⁵是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基时,则Ar是

[0656] 一个具有以下化学式的环:



[0658] 实施例H

[0659] 在仍另一个实施例中,如上定义的具有化学式(I)的化合物具有下文所示的结构(Ia)或(Ib):



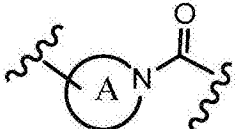
[0661] 其中:

[0662] R²是氢或烷基;

[0663] R³和R⁴独立地是氢、烷基、卤烷基、氟或氯;

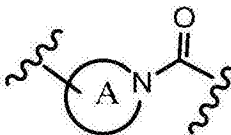
[0664] R⁶和R⁷独立地是氢或氟;

[0665] Z是一个键、亚烷基、或亚烷基-O-,其中-O-连接到EWG上;

[0666] EWG是 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}'\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或一个五元的杂芳基环，

其中 R' 是氢或烷基并且环A是2-吡咯烷基或3-哌啶基，每个环由一个或两个烷基可任选地取代，其条件是(i)当Z是一个键时，则EWG是由一个或两个烷基可任选地取代3-哌啶基羰基；(ii)当Z是亚烷基- $\text{O}-$ 时，则EWG是 $-\text{CO}-$ 并且(iii)当Z是亚烷基时，则环A不是由一个或两个烷基可任选地取代3-哌啶基羰基；并且

[0667] R^c 是环烷基、烷基、或取代的烷基；其条件是：

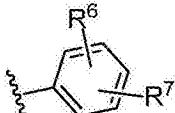
[0668] 当Z是时，则 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的至少一个是氢。

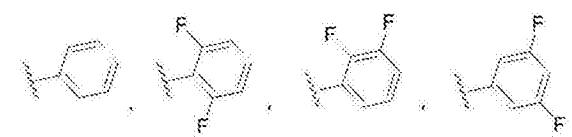
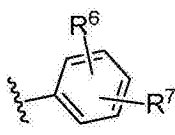
[0669] (注意：对于EWG定义中的基团，该基团的左侧附接到Z上并且右侧附接到 $-\text{C}(\text{CN})=\text{R}^c$ 上，例如，在 $-\text{NR}'\text{CO}-$ 中， NR' 附接到Z上并且 CO 附接到 $-\text{C}(\text{CN})=\text{R}^c$ 上)。

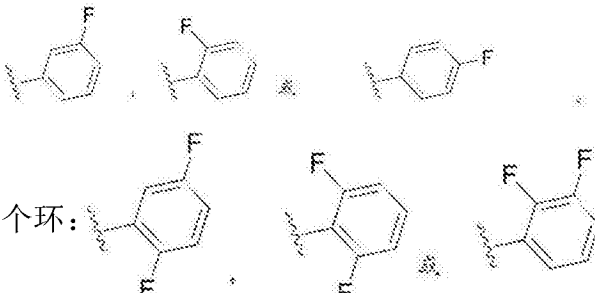
[0670] (i)在实施例H内，在一组化合物中，具有化学式(I)的化合物具有结构(Ia)。

[0671] (ii)在实施例H内，在另一组化合物中，具有化学式(I)的化合物具有结构(Ib)。

[0672] (a)在实施例(H)以及其中包含的组内，在一组化合物中：

[0673]  是具有以下化学式的一个环：

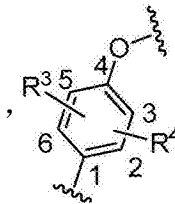
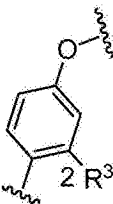
[0674]  优选地， 是具有以下化

学式的一个环：

[0675] (b)在实施例(H)以及其中包含的组，以及实施例(H)以及其中包含的组的子部分(a)内，在一组化合物中：

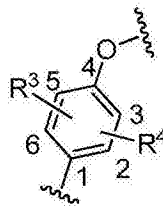
[0676] R^2 是氢或烷基，优选氢或甲基，更优选氢；

[0677] R^3 和 R^4 独立地是氢、甲基、乙基、三氟甲基、氟或氯。优选地，在(b)中的组内，在一组

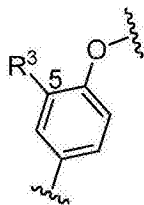
化合物中， 是具有以下化学式的一个环： 其中 R^3 是甲基、乙基、氯、氟或

三氟甲基,优选是甲基、乙基、氯或氟,更优选是,甲基、乙基、或氯,甚至更优选是氯或氟,特

别优选氟。优选地,在(b)中的组内,在另一组化合物中,

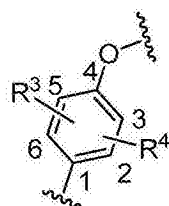


个环:

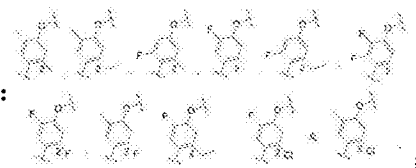


其中 R^3 是烷基或卤素,优选是甲基、氯或氟。优选地,在(b)中的组内,在仍

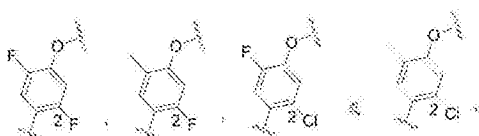
另一组化合物中,



是具有以下化学式的一个环:



优选是,



[0678] (c)在实施例(H)以及其中包含的组,以及实施例(H)以及其中包含的组的子部分(a)和/或(b)内,在一组化合物中:

[0679] Z是亚烷基、或亚烷基-O-,其中-O-连接到EWG上;

[0680] EWG是-CO-、-NR'CO-、-NR'SO₂-、或-SO₂-其中R'是氢或烷基,优选氢或甲基。优选地,在(c)中的组内,在一组化合物中,-Z-EWG-是-(亚烷基)-NR'CO-、-(亚烷基)-NR'SO₂-、-(亚烷基)-OCO-、或-(亚烷基)-SO₂-其中Z是亚乙基、-C(CH₃)₂-CH₂-、或-CH₂-C(CH₃)₂-并且EWG是-NHCO-、-N(CH₃)CO-、-NHSO₂-、-N(CH₃)SO₂-、-SO₂-、或-OCO-,更优选地Z是亚乙基、-C(CH₃)₂-CH₂-、或-CH₂-C(CH₃)₂-并且EWG是-NHCO-、-N(CH₃)CO-、-NHSO₂-、或-N(CH₃)SO₂-甚至更优选地,EWG是-NHCO-。

[0681] (d)在实施例(H)以及其中包含的组,以及实施例(H)以及其中包含的组的子部分(a)和/或(b)内,在另一组化合物中:

[0682] Z是一个键或亚烷基;并且

[0683] EWG是 环A是吡咯烷基或哌啶基,每个环由一个或两个烷基,优选

甲基可任选地取代。在子部分(d)中的组内,在一组化合物中,-Z-EWG-是3(R)-哌啶-1-羰基。在子部分(d)中的组内,在另一组化合物中,-Z-EWG-是2-CH₂-吡咯烷-1-基羰基、2-CH(CH₃)-吡咯烷-1-基羰基;2-CH₂-3,3-二甲基吡咯烷-1-基羰基或2-CH₂-4,4-二甲基吡咯烷-1-基羰基,附接至-CH₂-上的吡咯烷基环的碳原子具有(R)立体化学。

[0684] (e)在实施例(H)以及其中包含的组,以及实施例(H)以及其中包含的组的子部分

(a)和/或(b)内,在另一组化合物中:

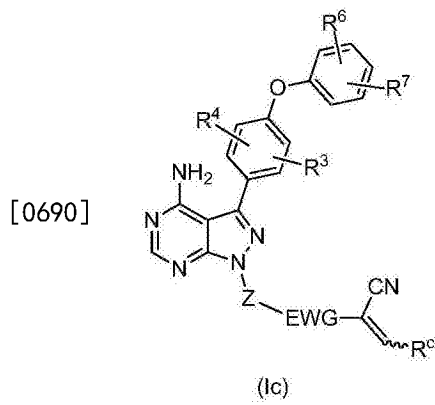
[0685] Z是亚烷基;并且

[0686] EWG是一个五元的杂芳环,优选Z是亚甲基、亚乙基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 并且Z是噁唑基,更优选 $-\text{Z}-\text{EWG}-$ 是 $2-\text{C}(\text{CN})=\text{CR}^c$ -噁唑-5-基。

[0687] (f)在实施例(H)以及其中包含的组,以及子部分(a)和/或(b)和/或(c)和/或(d)和/或(e)以及其中包含的组内,在一组化合物中, R^c 是环烷基、烷基、或取代的烷基,优选是异丙基、叔丁基或1-二甲氨基-1-甲基乙基,更优选是环丙基。

[0688] 实施例I:

[0689] 在仍另一个实施例中,如上定义的具有化学式(IA)的化合物具有以下结构(Ic):

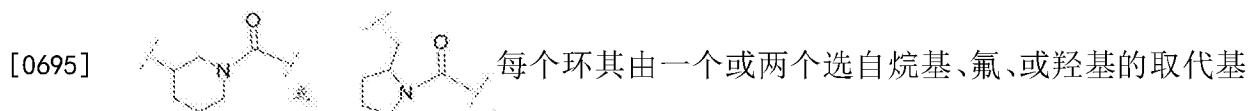


[0691] 其中:

[0692] R^3 和 R^4 独立地是氢、烷基、卤烷基、氟或氯;

[0693] R^6 和 R^7 独立地是氢或氟;

[0694] $-\text{Z}-\text{EWG}-$ 是:

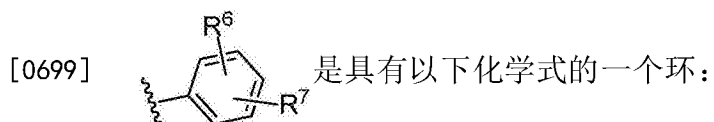


可任选地取代;并且

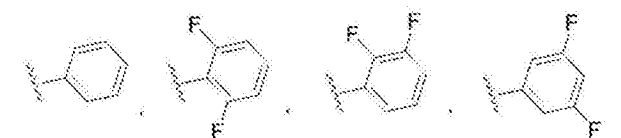
[0696] R^c 是环烷基、烷基、取代的烷基、亚环烷基 NR^dR^e 或亚环烷基(亚烷基) NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢、烷基、或环烷基)、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代;

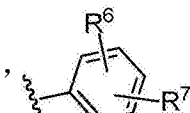
[0697] 其条件是 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中至少一个不是氢,优选地 R^3 和 R^4 中的一个不是氢。

[0698] (a)在实施例(I)以及其中包含的组内,在一组化合物中:



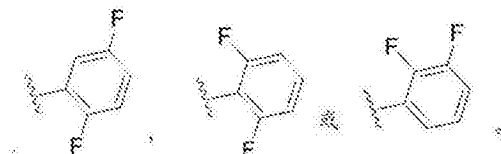
[0700]



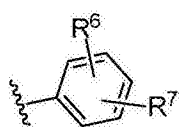
优选地,  是具有以下



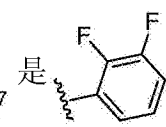
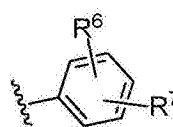
化学式的一个环: 苯基,



在(a)中, 在一组化合物中,

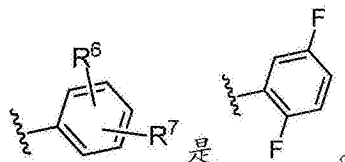


是苯基。在(a)中, 在另一组化合物中,



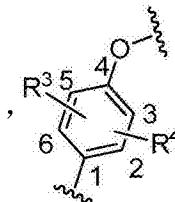
在(a)中, 在

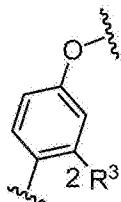
仍另一组化合物中,



[0701] (b)在实施例(I)以及其中包含的组, 以及实施例(I)以及其中包含的组的子部分(a)内, 在一组化合物中:

[0702] R^3 和 R^4 独立地是氢、甲基、乙基、三氟甲基、氟或氯。优选地, 在(b)中的组内, 在一组

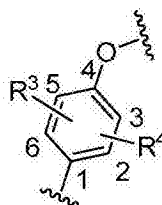
化合物中,  是具有以下化学式的一个环:



其中 R^3 是甲基、乙基、氯、氟或

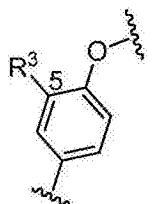
三氟甲基, 优选是甲基、乙基、氯或氟, 更优选是, 甲基、乙基、或氯, 甚至更优选是氯或氟, 特

别优选氟。优选地, 在(b)中的组内, 在另一组化合物中,

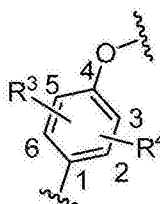
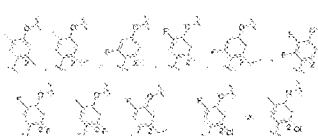


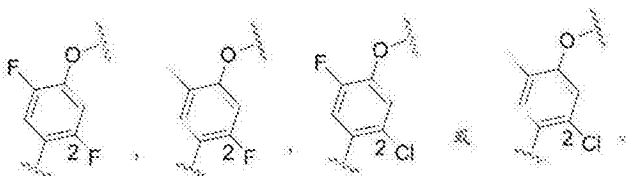
是具有以下化学式的

一个环:



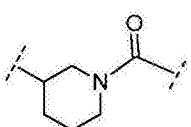
其中 R^3 是烷基或卤素, 优选是甲基、氯或氟。优选地, 在(b)中的组内, 在

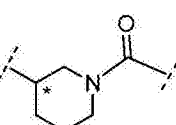
仍另一组化合物中,  是具有以下化学式的一个环:  优选

是, 

[0703] (c)在实施例(I)以及其中包含的组,以及实施例(I)以及其中包含的组的子部分(a)和/或(b)内,在一组化合物中:

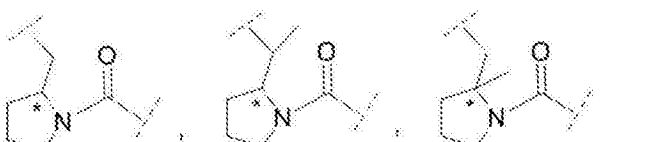
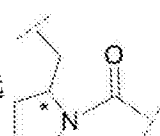
[0704] -Z-EWG-是:

[0705]  其由一个或两个选自烷基、氟、或羟基的取代基可任选地取代。在子

部分(c)中的组内,在一组化合物中,-Z-EWG-是  其中在*C处的立体化学是(R)。

[0706] (d)在实施例(I)以及其中包含的组,以及实施例(I)以及其中包含的组的子部分(a)和/或(b)内,在一组化合物中:

[0707] -Z-EWG-是:在子部分(d)中的组内,在一组化合物中,-Z-EWG-是

 优选  其中在*C处的立体

化学是(RS)、(R)或(S);优选是(R)。更优选是(S)。

[0708] (e)在实施例(I)以及其中包含的组,以及子部分(a)和/或(b)和/或(c)和/或(d)以及其中包含的组内,在一组化合物中, R^c 是环烷基,优选是环丙基。

[0709] (f)在实施例(I)以及其中包含的组,以及子部分(a)和/或(b)和/或(c)和/或(d)以及其中包含的组内,在一组化合物中, R^c 是烷基,优选是异丙基或叔丁基,更优选是异丙基。

[0710] (g)在实施例(I)以及其中包含的组,以及子部分(a)和/或(b)和/或(c)和/或(d)以及其中包含的组内,在一组化合物中, R^c 是取代的烷基,优选是,烷氧基或NRR' (其中R是氢、烷基、烷氧基烷基或环烷基并且R'是氢或烷基)、或由一个或两个独立地选自烷基的基

团可任选地取代的杂环基取代的烷基,优选地R^c是-C(CH₃)₂NH₂、-C(CH₃)₂NHCH₃、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂NHCH₂CH₃、-C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂NH环丙基、-C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂吗啉-4-基。在(g)中的组内,在一组化合物中,R^c是-C(CH₃)₂NH₂、-C(CH₃)₂NHCH₃、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂NHCH₂CH₃、-C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂或-C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃。在(g)中的组内,在另一组化合物中,R^c是-C(CH₃)₂NH环丙基。在(g)中的组内,在仍另一组化合物中,R^c是-C(CH₃)₂OCH₂CH₃。在(g)中的组内,在仍另一组化合物中,R^c是-C(CH₃)₂吗啉-4-基。在(g)中的组内,在仍另一组化合物中,R^c是-C(CH₃)₂NH₂。

[0711] (h)在实施例(I)以及其中包含的组,以及子部分(a)和/或(b)和/或(c)和/或(d)以及其中包含的组内,在一组化合物中, R^c 是亚烷基(亚烷基) NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是

氢、烷基、或环烷基), 优选是  其中n是1-3, R^d是氢、甲基或乙基, 并且R^e是氢、甲基、乙基、或异丙基。

[0712] (i)在实施例(I)以及其中包含的组,以及子部分(a)和/或(b)和/或(c)和/或(d)以及其中包含的组内,在一组化合物中, R^c 是亚环烷基 NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢、或烷

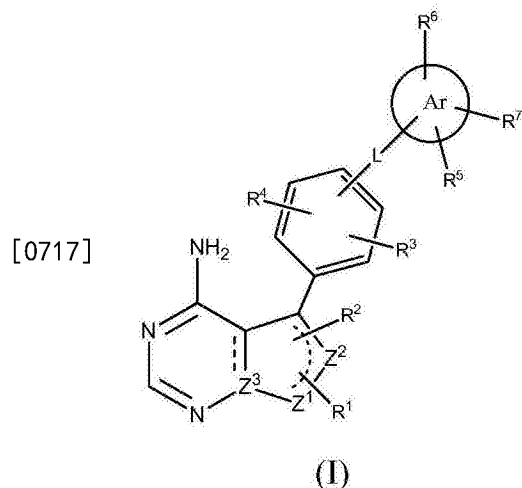
基), 优选是  其中R^e是氢、甲基、乙基、或异丙基。

[0713] (j)在实施例(1)以及其中包含的组,以及子部分(a)和/或(b)和/或(c)和/或(d)以及其中包含的组内,在一组化合物中, R^c 是3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代;优选是吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基、或四氢吡喃基,更优选是2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。

[0714] 实施例(I):

[0715] 在下文的另外的实施例1-100中,本披露包括:

[0716] 1.一种具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0718] 其中：

[0719] 虚线是一个可任选的双键:

[0720] Z^1 、 Z^2 、以及 Z^3 是-N-或CH,其条件是 Z^1 、 Z^2 、以及 Z^3 的至少一个并且不超过两个同时

是N;

[0721] L是O、CO、CH₂、S、SO、SO₂、NR、NRCO、CONR、NR'SO₂、SO₂NR'、或NRCONR,其中(R和R'各自独立地是氢或烷基);

[0722] Ar是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

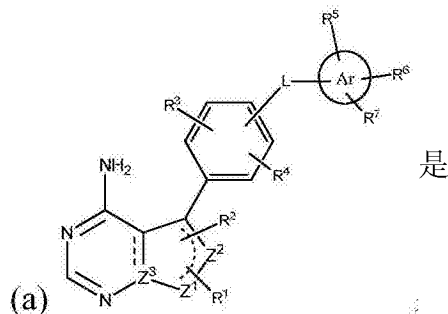
[0723] R¹与R⁵中的一个是氢、烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤烷基、或卤代烷氧基并且另一个是-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c其中Z是一个键、NR^a(其中R^a是氢或烷基)、-O-、S、SO、SO₂、亚烷基、亚环烷基、杂亚烷基、-(Z^a)_{n1}-芳基-、或-(Z^a)_{n1}-杂芳基(其中n1是0或1,Z^a是NR^a(其中R^a是氢或烷基)、-O-、S、SO、SO₂、亚烷基、或杂亚烷基并且芳基或杂芳基由一个或两个独立地选自卤素、烷基、烷氧基、烷硫基、卤烷基、或卤代烷氧基的取代基可任选地取代),EWG是一个键或吸电子基团,并且R^c是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e(其中R^d和R^e独立地是氢、烷基、或环烷基);

[0724] R²是氢、烷基、羟基、烷氧基、氰基、卤素或卤烷基;

[0725] R³和R⁴独立地是氢、烷基、羟基、烷氧基、氰基、卤素、卤烷基或卤代烷氧基;并且

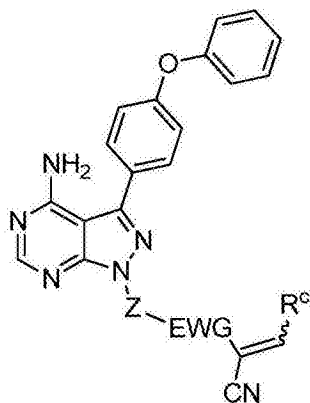
[0726] R⁶和R⁷独立地是氢、烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氰基、-CONH₂、氨基、单取代和二取代氨基;

[0727] 其条件是:



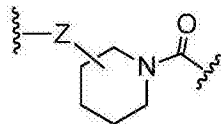
是

[0728]

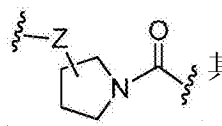


时,其中(i)当R^c是环丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂CH₂OH、-C(CH₃)

₂N(CH₃)₂、环戊基、异丙基、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、或氮杂环丁-3-基时,则-Z-EWG-不是



其中Z是一个键或亚甲基;(ii)当R^c是环丙基时,则-Z-EWG-不是



其中Z是一个键或亚甲基;并且(iii)当R^c是环丙基并且Z是环己基时,则EWG

不是-NHCO-其中NH键合到环己基上以及(b)具有化学式(IA)的化合物不是2-(3-(4-氨基-

SO₂、亚烷基、亚环烷基、杂亚烷基、芳基或杂芳基，

[0743] EWG是一个吸电子基团，并且R^c是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e，其中R^d和R^e独立地是氢、烷基、或环烷基；

[0744] 并且L是O。

[0745] 11. 如前面实施例1-9中任一项所述的化合物或盐，其中：

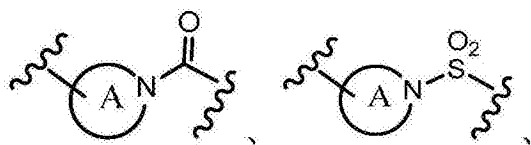
[0746] R¹是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基。优选地，R¹是氢、甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基；

[0747] R⁵是-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c，其中Z是一个键、NR^a（其中R^a是氢或烷基）、-O-、S、SO、SO₂、亚烷基、亚环烷基、芳基、杂芳基或杂亚烷基，

[0748] EWG是一个吸电子基团，并且R^c是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e其中R^d和R^e独立地是氢、烷基、或环烷基；

[0749] 并且L是NHCONH、NHCO或CONH。

[0750] 12. 如前面实施例1-11中任一项所述的化合物或盐，其中Z是一个键、NR^a、O、或亚甲基并且EWG是-CH(卤烷基)-、-NR'-、-S(O₂)-、-S(O)-、-CO-、-NR'CO-、-NR'SO₂-、-PO(OR')-、

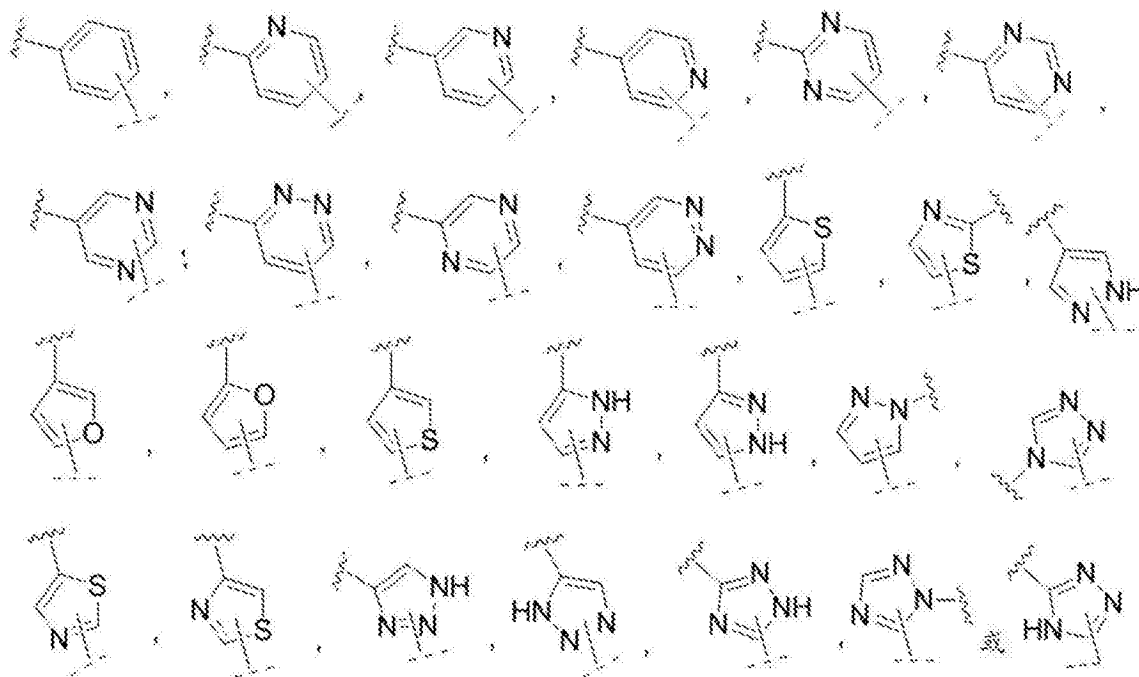


杂芳基、或芳基；其中R'各自独立地是氢、烷基、取代

的烷基、或环烷基；环A是杂环氨基，其中羰基和磺酰基附接到在具有化学式(I)的化合物中的R¹和R⁵的定义里的-C(CN)=CHR^c上；并且杂环氨基、芳基以及杂芳基由一个、两个或三个取代基取代，这个或这些取代基独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、氨羰基或氨基磺酰基，优选氢、烷氧基、烷基、氰基、硝基、卤素、烷基磺酰基、卤烷基、或卤代烷氧基

[0751] 13. 如前面实施例1-12中任一项所述的化合物或盐，其中EWG是芳基或杂芳基，优选地，EWG选自：

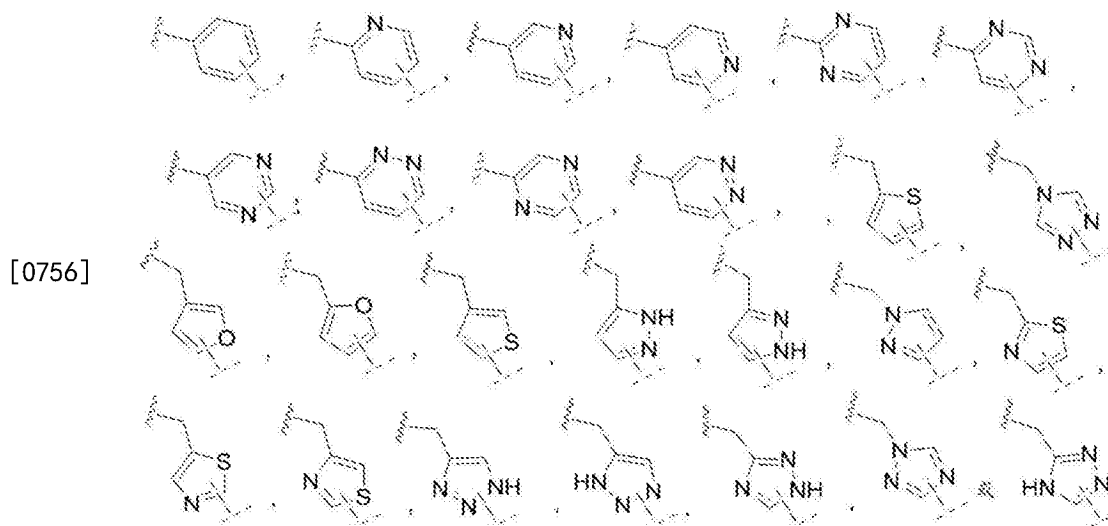
[0752]



[0753] 各自由一个、两个、或三个独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、氨羰基或氨基磺酰基的取代基取代。优选地，当EWG是杂芳基(其中杂芳环是上述六元环)时，则Z是一个键、O、或NR^a，优选是一个键。

[0754] 符号指代当Z不是一个键时，该环与-Z-的附接点，并且当Z是一个键时，该环直接与该分子的其余部分的附接点；并且 是附接该环到-CH=C(R^b)(EWG)上的键。

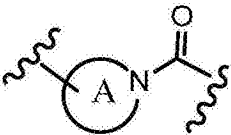
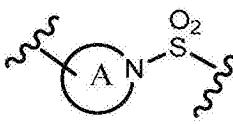
[0755] 14. 如前面实施例1-12中任一项所述的化合物或盐，其中-Z-EWG-选自：

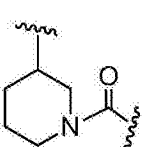
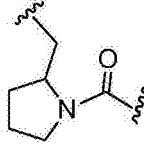


[0757] 各自由一个、两个、或三个独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、氨羰基或氨基磺酰基的取代基取代。

[0758] 优选地，-Z-EWG-选自苯基、如上取代的2-、3-、或4-吡啶基。

[0759] 15. 如前面实施例1-12中任一项所述的化合物或盐, 其中Z是一个键、 NR^a 、O、或亚

甲基并且EWG是 、或  其中环A是杂环氨基, 其中羰基和磺酰基附接到在具有化学式(I)的化合物中的 R^1 和 R^5 的定义里的 $-\text{C}(\text{CN})=\text{CHR}^c$ 上; 并且杂环氨基由一个或两个取代基取代, 这个或这些取代基独立地选自氢、烷基、烷氧基、羟基、氰基、硝基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、氨羰基或氨基磺酰基。优选地, 环A是由甲基或氟可任选地取代的吡咯烷基、哌啶基、或哌嗪基。优选地, Z

是一个键、亚甲基、或O。优选地, $-\text{Z}-\text{EWG}-$ 是:  or 

[0760] 16. 如前面实施例1-8以及11中任一项所述的化合物或盐, 其中 R^1 是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基或氰基。优选地, R^1 是氢、甲基、甲氧基、氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基;

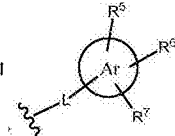
[0761] R^5 是 $-\text{Z}-(\text{EWG})-\text{C}(\text{CN})=\text{CHR}^c$ 其中Z是一个键并且EWG键, 并且 R^c 是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e 其中 R^d 和 R^e 独立地是氢、烷基、或环烷基;

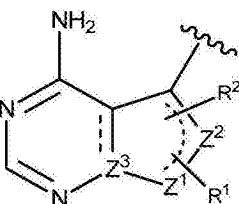
[0762] 并且L是 NHCONH 、 NHC 或 CONH ; 并且

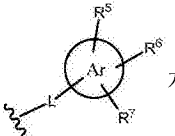
[0763] 当Ar是一个缺电子 π 系统时。

[0764] 17. 如前面实施例1-12中任一项所述的化合物或盐, 其中Z是一个键, 或亚烷基并且EWG是 $-\text{NR}'\text{CO}-$ 或 $-\text{NR}'\text{SO}_2-$ 。优选地, EWG是 $-\text{NHC}-$ 。

[0765] 18. 如前面实施例1-17中任一项所述的化合物或盐, 其中 R^c 是叔丁基、异丙基、环丙基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、2-甲基-2-甲基氨基乙基、2-甲基-2-二甲基氨基乙基、或1-甲基氨基环丙-1-亚基、或1-二甲基氨基环丙-1-亚基。

[0766] 19. 如前面实施例1-18中任一项所述的化合物或盐, 其中  基团附接在

苯环的4-位上, 附接在  上的苯环的碳原子是碳1。

[0767] 20. 如前面实施例1-19中任一项所述的化合物或盐, 其中  是苯基。

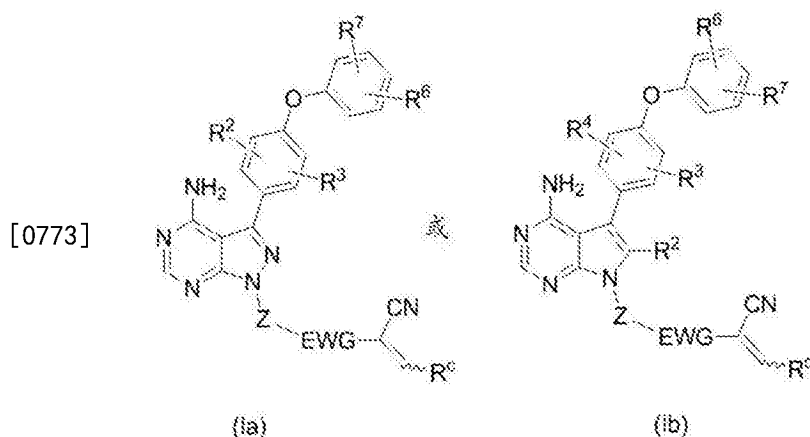
[0768] 21. 如前面实施例20所述的化合物或盐, 其中当 R^1 是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基时, 则该苯环在间位或对位被取代, 优选是在间位由 R^5 取代, 并且 R^6 是 R^5 的邻位或对位。

[0769] 22. 如前面实施例1-19中任一项所述的化合物或盐, 其中 R^1 是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基, Ar是杂芳基, 优选是在邻近该吡啶环中的环上的氮原子的碳上由 R^5 取代的吡啶基。

[0770] 23. 如前面实施例1-19中任一项所述的化合物或盐, 其中 R^5 是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基, 优选地, Ar是在间位和/或对位由优选是氯或三氟甲基的 R^5 或 R^6 取代的苯基, 附接到苯基上的Ar的碳原子为位置1。

[0771] 24. 如前面实施例1-19中任一项所述的化合物或盐, 其中 R^5 是氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、卤代烷氧基、或氰基, Ar是杂芳基, 优选是由 R^5 - R^7 可任选地取代的吡啶基或嘧啶基。

[0772] 25. 如前面实施例1所述的化合物或盐, 其中, 具有化学式(I)的化合物具有以下结构:



[0774] 其中:

[0775] R^2 是氢或烷基;

[0776] R^3 和 R^4 独立地是氢、烷基、卤烷基、氟或氯;

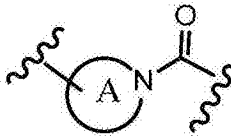
[0777] R^6 和 R^7 独立地是氢或氟;

[0778] Z是一个键、亚烷基、或亚烷基-O-, 其中-O-连接到EWG上;

[0779] EWG是-CO-, -NR'CO-, -NR'SO₂-,  -SO₂-或一个五元的杂芳基环,

其中 R' 是氢或烷基并且环A是2-吡咯烷基或3-哌啶基, 每个环由一个或两个烷基可任选地取代, 其条件是(i)当Z是一个键时, 则EWG是由一个或两个烷基可任选地取代3-哌啶基羰基;(ii)当Z是亚烷基-O-时, 则EWG是-CO-并且(iii)当Z是亚烷基时, 则环A不是由一个或两个烷基可任选地取代3-哌啶基羰基;并且

[0780] R^5 是环烷基、烷基、或取代的烷基;其条件是:

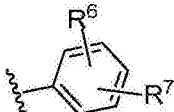
[0781] 当Z是  时, 则 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的至少一个是氢。

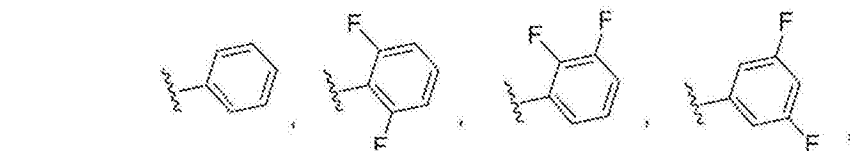
[0782] 26. 如前面实施例25所述的化合物或盐, 其中具有化学式(I)的化合物具有结构

(Ia)。

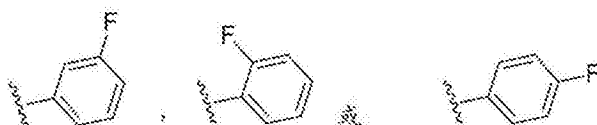
[0783] 27. 如前面实施例25所述的化合物, 其中具有化学式(I)的化合物具有结构(Ib)。

[0784] 28. 如前面实施例25-27中任一项所述的化合物或盐, 其中:

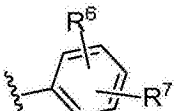
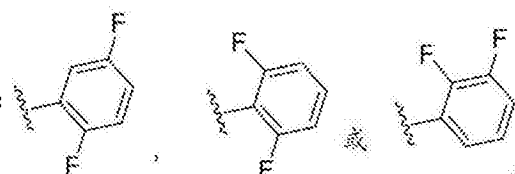
[0785]  是具有以下化学式的一个环:



[0786]



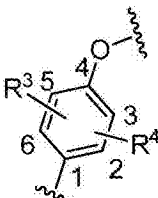
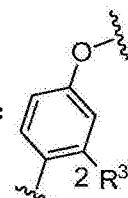
[0787] 29. 如前面实施例25-27中任一项所述的化合物或盐, 其中:

[0788]  是具有以下化学式的一个环: 

[0789] 30. 如前面实施例25、27、28以及29中任一项所述的化合物或盐, 其中 R^2 是氢或烷基, 优选是氢或甲基, 更优选是氢; 并且

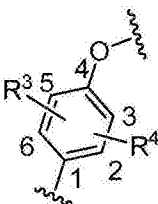
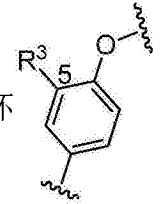
[0790] R^3 和 R^4 独立地是氢、甲基、乙基、三氟甲基、氟或氯。

[0791] 31. 如前面实施例25、27、28以及29中任一项所述的化合物或盐, 其中 R^2 是氢或烷基, 优选是氢或甲基, 更优选是氢; 并且

[0792]  是具有以下化学式的一个环:  其中 R^3 是甲基、乙基、氯、氟或

三氟甲基, 优选是甲基、乙基、氯或氟, 更优选是, 甲基、乙基、或氯, 甚至更优选是氯或氟, 特别优选氟。

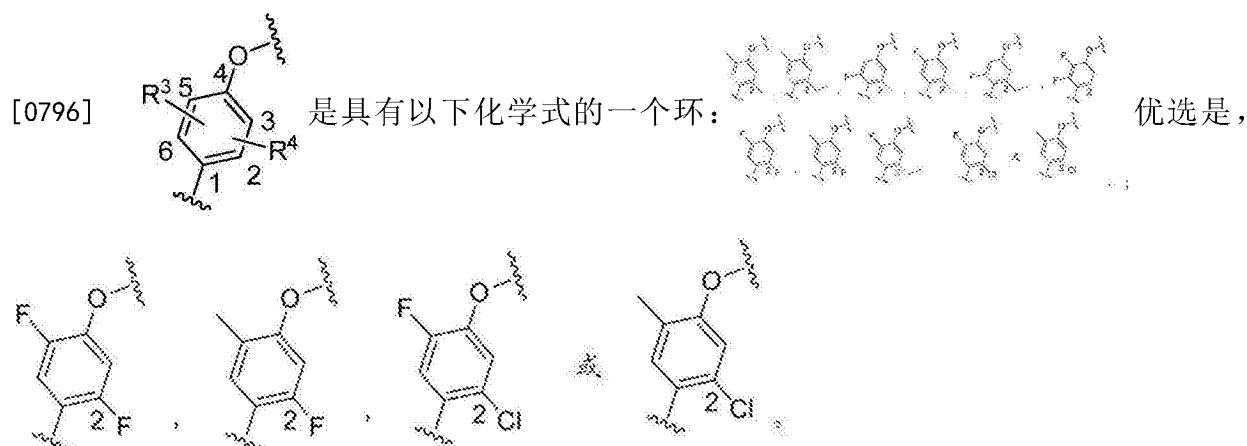
[0793] 32. 如前面实施例25、27、28以及29中任一项所述的化合物或盐, 其中 R^2 是氢或烷基, 优选是氢或甲基, 更优选是氢; 并且

[0794]  是具有以下化学式的一个环:  其中 R^3 是烷基或卤素, 优选是

甲基、氯或氟。

[0795] 32. 如前面实施例25、27、28以及29中任一项所述的化合物或盐, 其中 R^2 是氢或烷基

基,优选是氢或甲基,更优选是氢;并且



[0797] 33.如前面实施例25-32中任一项所述的化合物或盐,其中:

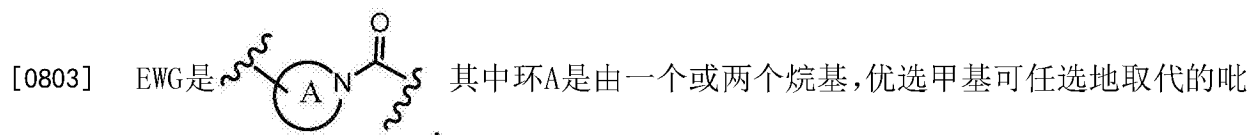
[0798] Z是亚烷基、或亚烷基-O-,其中-O-连接到EWG上;

[0799] EWG是-CO-、-NR'CO-、-NR'SO₂-、或-SO₂-其中R'是氢或烷基,优选氢或甲基。

[0800] 34.如前面实施例25-32中任一项所述的化合物或盐,其中,-Z-EWG-是-(亚烷基)-NR'CO-、-(亚烷基)-NR'SO₂-、-(亚烷基)-OCO-、或-(亚烷基)-SO₂-,其中Z是亚乙基、-C(CH₃)₂-CH₂-、或-CH₂-C(CH₃)₂-并且EWG是-NHCO-、-N(CH₃)CO-、-NHSO₂-、-N(CH₃)SO₂-、-SO₂-、或-OCO-。

[0801] 34.如前面实施例25-32中任一项所述的化合物或盐,其中Z是亚乙基、-C(CH₃)₂-CH₂-、或-CH₂-C(CH₃)₂-并且EWG是-NHCO-、-N(CH₃)CO-、-NHSO₂-、或-N(CH₃)SO₂-,甚至更优选地,EWG是-NHCO-。

[0802] 35.如前面实施例25-32中任一项所述的化合物或盐,其中Z是一个键或亚烷基;并且



咯烷基或哌啶基。

[0804] 36.如前面实施例35所述的化合物或盐,其中-Z-EWG-是2(R)-哌啶-1-羰基。

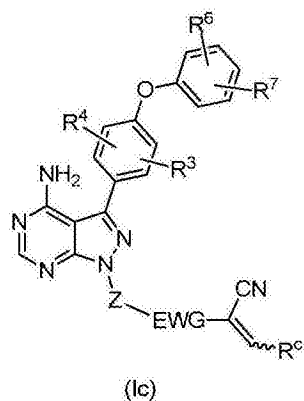
[0805] 37.如前面实施例35所述的化合物或盐,其中-Z-EWG-是2-CH₂-吡咯烷-1-基羰基、2-CH(CH₃)-吡咯烷-1-基羰基;2-CH₂-3,3-二甲基吡咯烷-1-基羰基或2-CH₂-4,4-二甲基吡咯烷-1-基羰基,优选是2-CH₂-吡咯烷-1-基羰基,由CH₂取代的该吡咯烷-1-基环的C-2碳具有R立体化学。

[0806] 38.如前面实施例25-32中任一项所述的化合物或盐,其中Z是亚烷基;并且EWG是一个五元的杂芳环,优选地Z是亚甲基、亚乙基、-C(CH₃)₂CH₂-、或-CH₂-C(CH₃)₂-并且Z是噁唑基,更优选地-Z-EWG-是2-C(CN)=CR^c-噁唑-5-基。

[0807] 39.如前面实施例25-38中任一项所述的化合物或盐,其中R^c是环烷基、烷基、或取代的烷基,优选地,R^c是异丙基、叔丁基或1-二甲氨基-1-甲基乙基,更优选地,R^c是环丙基。

[0808] 40.一种具有化学式(Ic)的化合物或其药学上可接受的盐:

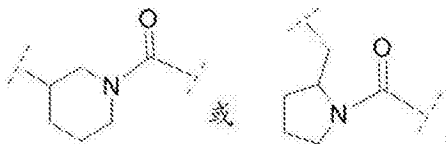
[0809]



[0810] 其中：

[0811] R^3 和 R^4 独立地是氢、烷基、卤烷基、氟或氯；[0812] R^6 和 R^7 独立地是氢或氟；[0813] $-Z-EWG-$ 是：

[0814]



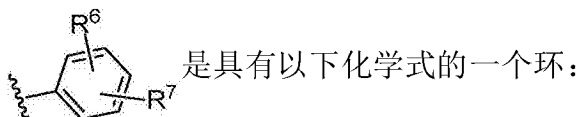
每个环其由一个或两个选自烷基、氟、或羟基的

取代基可任选地取代；并且

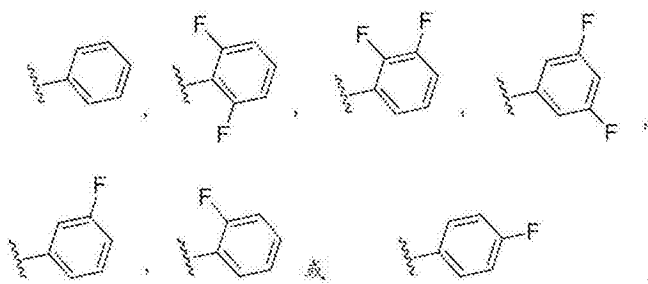
[0815] R^e 是环烷基、烷基、取代的烷基、亚环烷基 NR^dR^e 或亚环烷基(亚烷基) NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢、烷基、或环烷基)、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代；[0816] 其条件是 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中至少一个不是氢,优选地 R^3 和 R^4 中的一个不是氢。

[0817] 41. 如前面实施例40所述的化合物或盐,其中：

[0818]



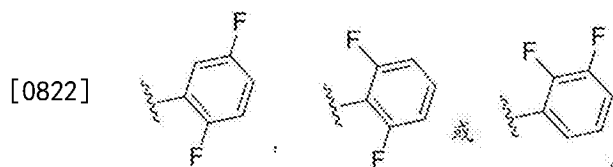
[0819]



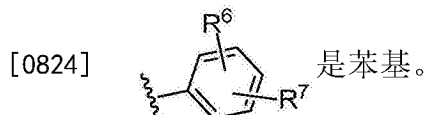
[0820] 42. 如前面实施例40所述的化合物或盐,其中：

[0821]

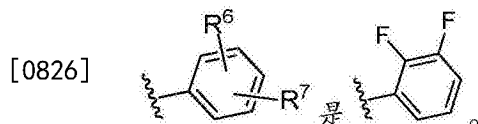




[0823] 43. 如前面实施例40所述的化合物或盐, 其中:



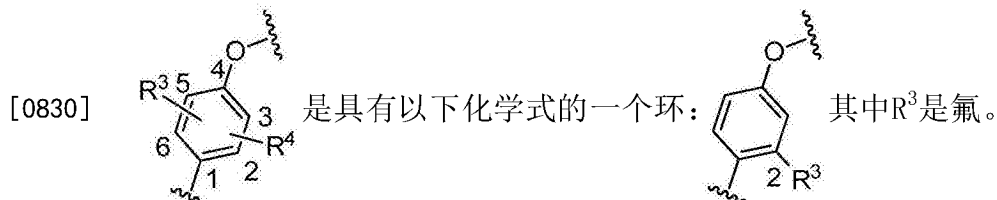
[0825] 44. 如前面实施例40所述的化合物或盐, 其中:



[0827] 45. 如实施例40-44中任一项所述的化合物, 其中:

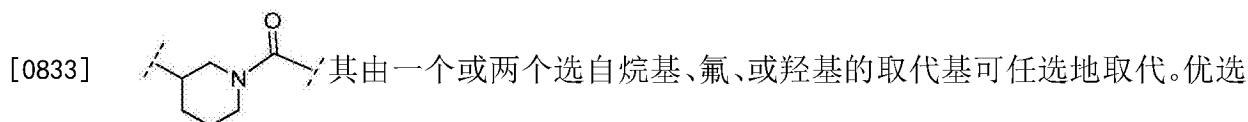
[0828] R³和R⁴独立地是氢、甲基、乙基、三氟甲基、氟或氯。

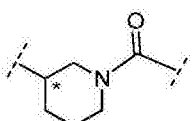
[0829] 46. 如前面实施例40-44中任一项所述的化合物或盐, 其中:

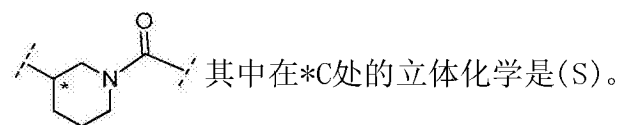


[0831] 47. 如前面实施例40-46中任一项所述的化合物或盐, 其中:

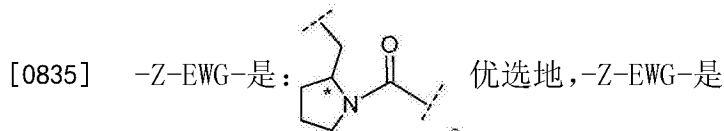
[0832] -Z-EWG-是:

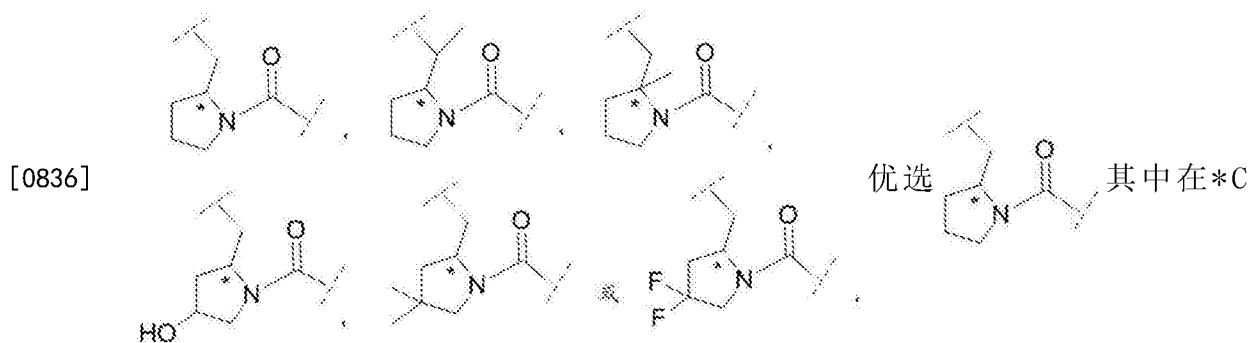


地, -Z-EWG-是  其中在*C处的立体化学是(R)。优选地, -Z-EWG-是



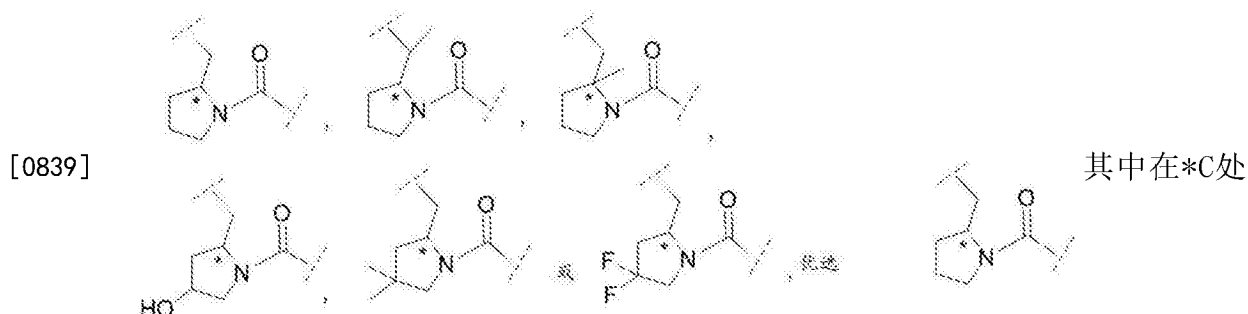
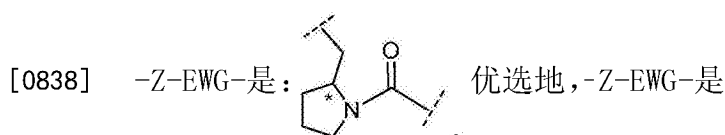
[0834] 48. 如前面实施例40-46中任一项所述的化合物或盐, 其中:





处的立体化学是(RS)、(R)或(S);更优选是(R)。

[0837] 49. 如前面实施例40-46中任一项所述的化合物或盐, 其中:

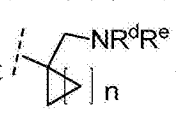


的立体化学是(S)。

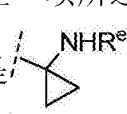
[0840] 50. 如前面实施例40-49中任一项所述的化合物或盐, 其中R^c是环烷基, 优选是环丙基。

[0841] 51. 如前面实施例40-49中任一项所述的化合物或盐, 其中R^c是烷基, 优选是异丙基或叔丁基, 更优选是异丙基。

[0842] 52. 如前面实施例40-49中任一项所述的化合物或盐, 其中R^c是取代的烷基, 优选是, 烷氧基或NRR' (其中R是氢、烷基、烷氧基烷基或环烷基并且R'是氢或烷基)、或由一个或两个独立地选自烷基的基团可任选地取代的杂环基取代的烷基, 更优选地R^c是-C(CH₃)₂NH₂、-C(CH₃)₂NHCH₃、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂NHCH₂CH₃、-C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂NH环丙基、-C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂吗啉-4-基, 甚至更优选是-C(CH₃)₂NH₂。

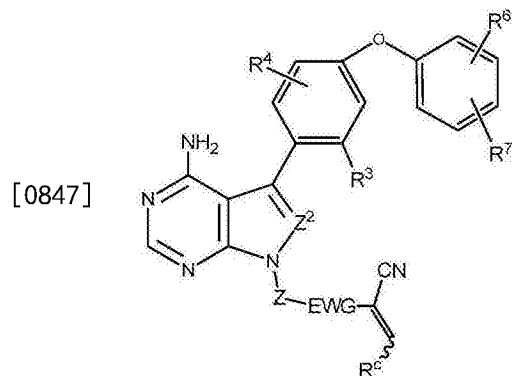
[0843] 53. 如前面实施例40-49中任一项所述的化合物或盐, 其中R^c是亚环烷基(亚烷基)-NR^dR^e (其中R^d和R^e独立地是氢、烷基、或环烷基), 优选是  其中n是1-3, R^d是

氢、甲基或乙基, 并且R^e是氢、甲基、乙基、或异丙基。

[0844] 54. 如前面实施例40-49中任一项所述的化合物或盐, 其中R^c是亚环烷基NR^dR^e (其中R^d和R^e独立地是氢、或烷基), 优选是  其中R^e是氢、甲基、乙基、或异丙基。

[0845] 55. 如前面实施例40-49中任一项所述的化合物或盐, 其中, R^c 是3至6元的、饱和的单环杂环基, 该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代; 优选是吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基、或四氢吡喃基, 更优选是2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。

[0846] 56. 一种具有化学式(Id)的化合物或其药学上可接受的盐:



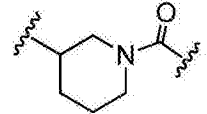
[0848] (Id)

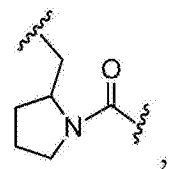
[0849] 其中:

[0850] Z^2 是 -N- 或 CR^2 其中 R^2 是氢或烷基;

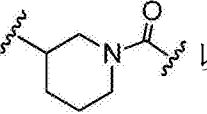
[0851] R^3 和 R^4 独立地是氢、甲基、氯、氟、环丙基、羟基、甲氧基、氰基、三氟甲基或三氟甲氧基;

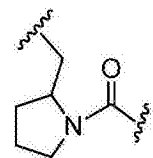
[0852] R^6 和 R^7 独立地是氢、甲基、甲氧基、氯、氟、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基;

[0853] -Z-EWG- 是 -(亚烷基)- NR' CO-, -(亚烷基)- $NR'SO_2$ -,  或



每个环由一个或两个独立地选自烷基、羟基、或卤素(优选烷基或卤素)的取代

基可任选地取代, 并且在 -(亚烷基)- NR' CO-, -(亚烷基)- $NR'SO_2$ -,  以及

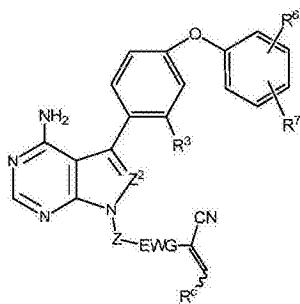


中的羰基和磺酰基被附接到 $-C(CN)=CHR^c$ 上; 并且 R' 各自独立地是氢或烷基; 并

且

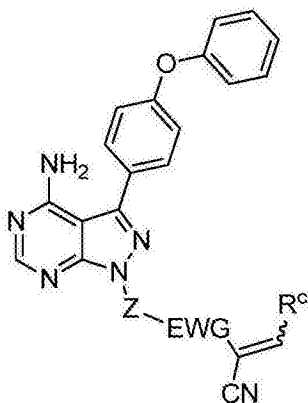
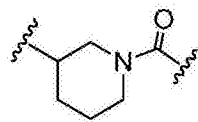
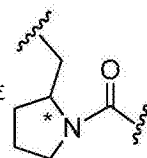
[0854] R^c 是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e 或亚环烷基(亚烷基) NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢、烷基、或环烷基)、或3至6元的、饱和的单环杂环基, 该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代; 其条件是: (a) 当

[0855]



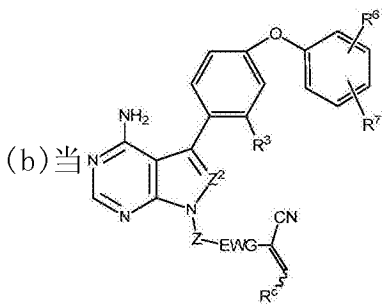
是:

[0856]

时,则(i)当R^c是环丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂CH₂OH、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、环戊基、异丙基、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、或氮杂环丁-3-基时,则-Z-EWG-不是并且(ii)当R^c是环丙基时,则-Z-EWG-不是

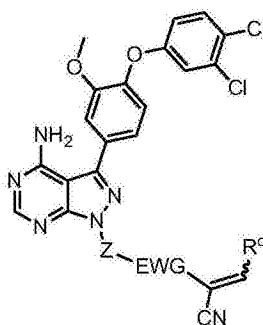
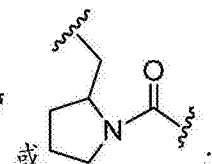
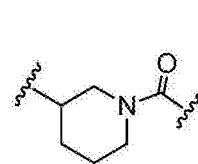
其中在*C处的立体化

[0857]



是:

[0857]

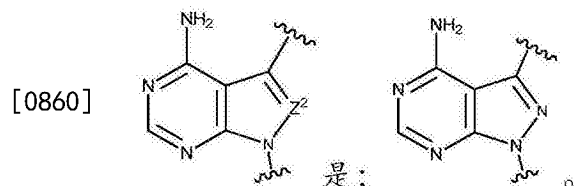
时,其中R^c是环丙基或叔丁基,则-Z-EWG-不是

或(c)具有化学式(I)的化合物不是2-(3-(4-氨基-5-(4-苯

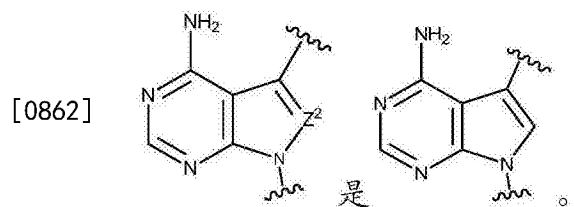
氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;或其药学上可接受的盐。

[0858] 57.如前面实施例56所述的化合物或盐,其中:

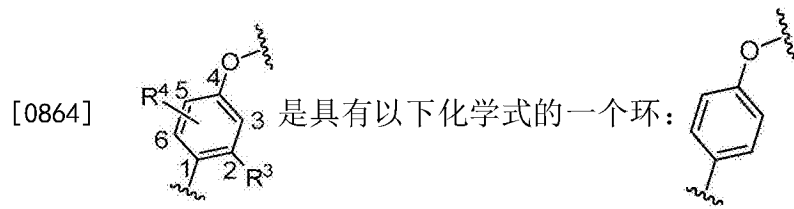
[0859] R^c 是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢、烷基、或环烷基)、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代;并且



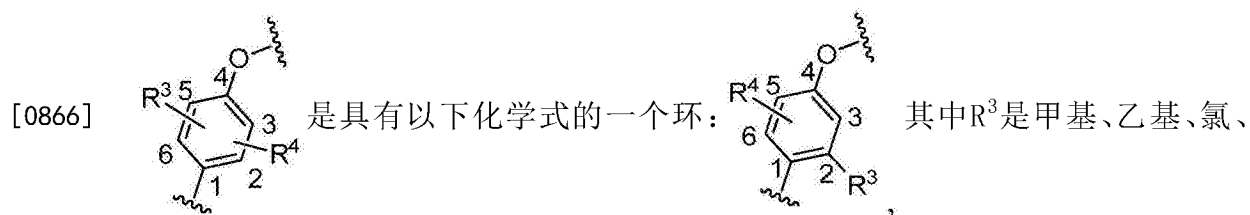
[0861] 58.如前面实施例56所述的化合物或盐,其中 R^c 是烷基、卤代烷氧基、取代的烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢、烷基、或环烷基)、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代;并且



[0863] 59.如前面实施例56-58中任一项所述的化合物或盐,其中:

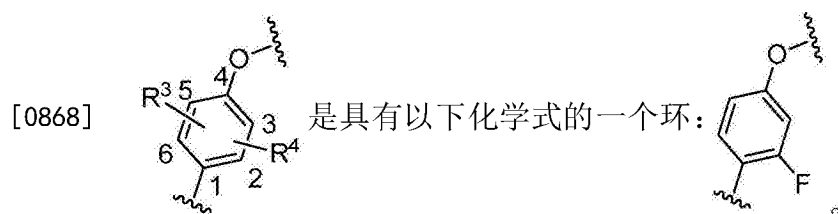


[0865] 60.如前面实施例56-58中任一项所述的化合物或盐,其中:



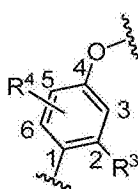
氟、环丙基、羟基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基。

[0867] 61.如前面实施例56-58中任一项所述的化合物或盐,其中:

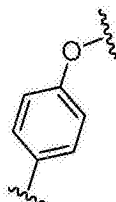


[0869] 62.如前面实施例56-58中任一项所述的化合物或盐,其中:

[0870]

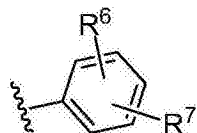


是具有以下化学式的一个环：

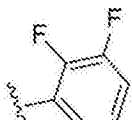
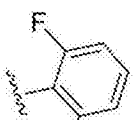


并且

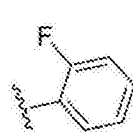
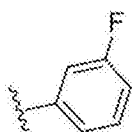
[0871]



是具有以下化学式的一个环：



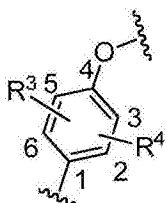
[0872]



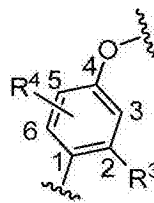
[0873]

63. 如前面实施例56-58中任一项所述的化合物或盐, 其中:

[0874]

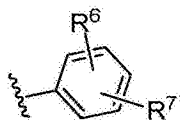


是具有以下化学式的一个环：

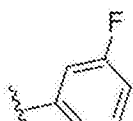
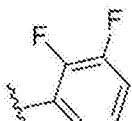
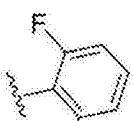
其中R³是甲基、乙基、氯、

氟、环丙基、羟基、甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基; 并且

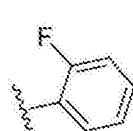
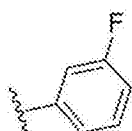
[0875]



是具有以下化学式的一个环：



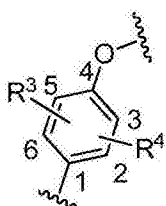
[0876]



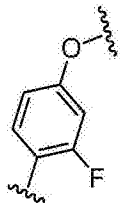
[0877]

64. 如前面实施例56-58中任一项所述的化合物或盐, 其中:

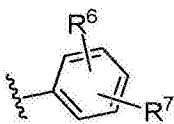
[0878]

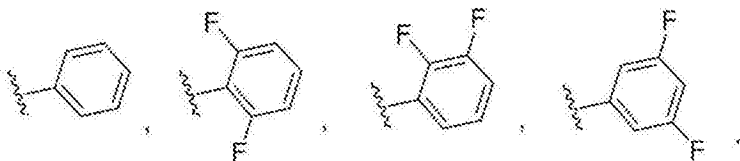


是具有以下化学式的一个环：



并且

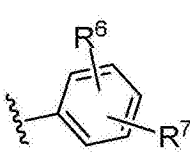
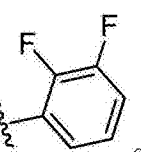
[0879]  是具有以下化学式的一个环：



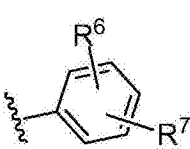
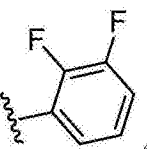
[0880]



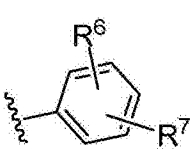
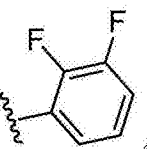
[0881] 65. 如前面实施例62所述的化合物或盐, 其中:

[0882]  是具有以下化学式的一个环: .

[0883] 66. 如前面实施例63所述的化合物或盐, 其中:

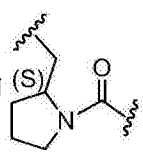
[0884]  是具有以下化学式的一个环: 苯基或 .

[0885] 67. 如前面实施例64所述的化合物或盐, 其中:

[0886]  是具有以下化学式的一个环: 苯基或 .

[0887] 68. 如前面实施例56-60以及62中任一项所述的化合物或盐, 其中:

[0888] -Z-EWG-是由一个或两个独立地选自烷基、羟基、或卤素(优选是烷基或卤素, 更优

选是未被取代的)的取代基可任选地取代的  并且

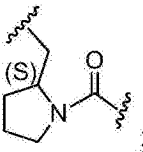
[0889] R^c 是烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢或烷基)、烷基[由羟基、烷氧基、-NRR' (其中 R 是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且 R' 是烷基)或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代]、或3至6元的、饱和的单环杂环基, 该杂环基含有一个或两个选自 N、O、或 S 的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代。优选地, R^c 是由杂环氨基取代的烷基, 该杂环氨基由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代。

[0890] 69. 如前面实施例68所述的化合物或盐, 其中 R^c 是异丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂吗啉-4-基、环丙基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。优选地, R^c 是 -C(CH₃)₂吗啉-4-基、2-吡咯烷

基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。

[0891] 70. 如前面实施例63、65以及66中任一项所述的化合物或盐, 其中:

[0892] -Z-EWG-是由一个或两个独立地选自烷基、羟基、或卤素(优选是烷基或卤素, 更优

选是未被取代的)的取代基可任选地取代的  并且

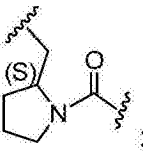
[0893] R^c 是烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢或烷基)、烷基[由羟基、烷氧基、-NRR' (其中 R 是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且 R' 是烷基)或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代]、或3至6元的、饱和的单环杂环基, 该杂环基含有一个或两个选自 N、O、或 S 的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代。

[0894] 71. 如前面实施例70所述的化合物或盐, 其中 R^c 是异丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂吗啉-4-基、环丙基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。优选地, R^c 是 -C(CH₃)₂吗啉-4-基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。

[0895] 72. 如前面实施例69和71所述的化合物或盐, 其中 R^c 是异丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂吗啉-4-基、环丙基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。优选地, R^c 是 -C(CH₃)₂吗啉-4-基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。

[0896] 73. 如前面实施例61、64以及67中任一项所述的化合物或盐, 其中:

[0897] -Z-EWG-是由一个或两个独立地选自烷基、羟基、或卤素(优选是烷基或卤素, 更优

选是未被取代的)的取代基可任选地取代的  并且

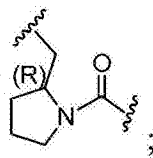
[0898] R^c 是烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢或烷基)、烷基[由羟基、烷氧基、-NRR' (其中 R 各自是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且 R' 是烷基)或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代]、或3至6元的、饱和的单环杂环基, 该杂环基含有一个或两个选自 N、O、或 S 的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代。

[0899] 74. 如前面实施例73所述的化合物或盐, 其中 R^c 是异丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂吗啉-4-基、环丙基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。优选地, R^c 是 -C(CH₃)₂吗啉-4-基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。

[0900] 75. 如前面实施例60以及62中任一项所述的化合物或盐, 其中:

[0901] -Z-EWG-是由一个或两个独立地选自烷基、羟基、或卤素(优选是烷基或卤素, 更优

选是未被取代的)的取代基可任选地取代的



并且

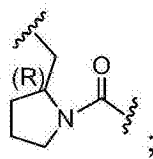
[0902] R^c 是由 $-NRR'$ (其中R各自是氢、烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且 R' 是氢)或经由环氮原子附接到烷基上且由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代的烷基。

[0903] 76.如前面实施例75所述的化合物或盐,其中 R^c 是 $-C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-C(CH_3)_2NHCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2NHCH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2NH$ 环丙基、 $-C(CH_3)_2NH(CH_2)_2OCH_3$ 、或 $-C(CH_3)_2$ 吗啉-4-基。

[0904] 77.如前面实施例63、65以及66中任一项所述的化合物或盐,其中:

[0905] $-Z-EWG$ -是由一个或两个独立地选自烷基、羟基、或卤素(优选是烷基或卤素,更优

选是未被取代的)的取代基可任选地取代的



并且

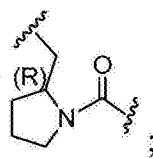
[0906] R^c 是由 $-NRR'$ (其中R各自是氢、烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且 R' 是氢)或经由环氮原子附接到烷基上且由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代的烷基。

[0907] 78.如前面实施例77所述的化合物或盐,其中 R^c 是 $-C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-C(CH_3)_2NHCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2NHCH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2NH$ 环丙基、 $-C(CH_3)_2NH(CH_2)_2OCH_3$ 、或 $-C(CH_3)_2$ 吗啉-4-基。

[0908] 79.如前面实施例61、64以及67中任一项所述的化合物或盐,其中:

[0909] $-Z-EWG$ -是由一个或两个独立地选自烷基、羟基、或卤素(优选是烷基或卤素,更优

选是未被取代的)的取代基可任选地取代的



并且

[0910] R^c 是由 $-NRR'$ (其中R各自是氢、烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且 R' 是氢)或经由环氮原子附接到烷基上且由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代的烷基;并且

[0911] 在 $*C$ 处的立体化学是(R)。

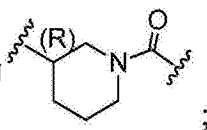
[0912] 80.如前面实施例79所述的化合物或盐,其中 R^c 是 $-C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-C(CH_3)_2NHCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2NHCH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2NH$ 环丙基、 $-C(CH_3)_2NH(CH_2)_2OCH_3$ 、或 $-C(CH_3)_2$ 吗啉-4-基。

[0913] 81.如前面实施例76、78、或80中任一项所述的化合物或盐,其中 R^c 是 $-C(CH_3)_2NH_2$ 或 $-C(CH_3)_2$ 吗啉-4-基。

[0914] 82.如前面实施例56-60以及62中任一项所述的化合物或盐,其中:

[0915] $-Z-EWG$ -是由一个或两个独立地选自烷基、羟基、或卤素(优选是烷基或卤素,更优

选是未被取代的)的取代基可任选地取代的

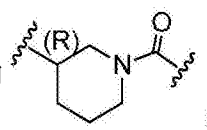


[0916] R^c 是烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢或烷基)、烷基[由羟基、烷氧基、-NRR'(其中R各自是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且R'是氢或烷基)或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代]、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代。

[0917] 83.如前面实施例63、65以及70中任一项所述的化合物,其中:

[0918] -Z-EWG-是由一个或两个独立地选自烷基、羟基、或卤素(优选是烷基或卤素,更优

选是未被取代的)的取代基可任选地取代的

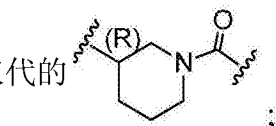


[0919] R^c 是烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢或烷基)、烷基[由羟基、烷氧基、-NRR'(其中R各自是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且R'是氢或烷基)或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代]、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代。

[0920] 84.如前面实施例61、64以及67中任一项所述的化合物或盐,其中:

[0921] -Z-EWG-是由一个或两个独立地选自氢、烷基、羟基、或卤素(优选是烷基或卤素,

更优选是未被取代的)的取代基可任选地取代的



[0922] R^c 是烷基、环烷基、亚环烷基 NR^dR^e (其中 R^d 和 R^e 独立地是氢或烷基)、烷基[由羟基、烷氧基、-NRR'(其中R各自是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且R'是氢或烷基)或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代]、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代。

[0923] 85.如前面实施例83所述的化合物或盐,其中 R^c 是异丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂NH₂、-C(CH₃)₂NHCH₃、-C(CH₃)₂NHCH₂CH₃、-C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂NH环丙基、-C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂吗啉-4-基、环丙基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。优选地, R^c 是异丙基或-C(CH₃)₂吗啉-4-基。

[0924] 86.如前面实施例84所述的化合物或盐,其中 R^c 是异丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂NH₂、-C(CH₃)₂NHCH₃、-C(CH₃)₂NHCH₂CH₃、-C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂NH环丙基、-C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、-C(CH₃)₂吗啉-4-基、环丙基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基。优选地, R^c 是异丙基或-C(CH₃)₂吗啉-4-基。

[0925] 87.如前面实施例56-60以及62中任一项所述的化合物或盐,其中:

[0926] -Z-EWG-是-CH₂*CH(CH₃)NHC(=O)-,其中在*C处的立体化学是(S)、RS或(R);并且

[0927] R^c是烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e(其中R^d和R^e独立地是氢或烷基)、烷基[由羟基、烷氧基、-NRR'(其中R是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且R'是烷基)或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代]、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代。

[0928] 88.如前面实施例63、65以及66中任一项所述的化合物或盐,其中:

[0929] -Z-EWG-是-CH₂*CH(CH₃)NHC(=O)-,其中在*C处的立体化学是(S)、RS或(R);并且

[0930] R^c是烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e(其中R^d和R^e独立地是氢或烷基)、烷基[由羟基、烷氧基、-NRR'(其中R是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且R'是烷基)或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代]、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代。

[0931] 89.如前面实施例61、64以及67中任一项所述的化合物或盐,其中:

[0932] -Z-EWG-是-CH₂*CH(CH₃)NHC(=O)-,其中在*C处的立体化学是(S)、RS或(R);并且

[0933] R^c是烷基、环烷基、亚环烷基NR^dR^e(其中R^d和R^e独立地是氢或烷基)、烷基[由羟基、烷氧基、-NRR'(其中R各自是烷基、环烷基、羟烷基、或烷氧基烷基并且R'是烷基)或由一个或两个独立地选自烷基或羟基的基团可任选地取代的杂环氨基取代]、或3至6元的、饱和的单环杂环基,该杂环基含有一个或两个选自N、O、或S的杂原子并且由一个或两个选自羟基、烷基或氟的取代基可任选地取代。

[0934] 90.如前面实施例87-89中任一项所述的化合物或盐,其中R^c是异丙基、叔丁基、-C(CH₃)₂OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂N(CH₃)₂、环丙基、2-吡咯烷基、3-或4-哌啶基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、或4-四氢吡喃基、-C(CH₃)₂NH₂、-C(CH₃)₂NHCH₃、-C(CH₃)₂NHCH₂CH₃、-C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂NH环丙基、-C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃、或-C(CH₃)₂吗啉-4-基。

[0935] 91.如前面实施例90所述的化合物或盐,其中:

[0936] R^c是异丙基、叔丁基、环丙基、-C(CH₃)₂NH₂、-C(CH₃)₂NHCH₃、-C(CH₃)₂NHCH₂CH₃、-C(CH₃)₂NHCH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂NH环丙基、-C(CH₃)₂NH(CH₂)₂OCH₃、或-C(CH₃)₂吗啉-4-基。

[0937] 92.一种化合物,该化合物选自下组:

[0938] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈;

[0939] (R)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0940] (R)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0941] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

[0942] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

[0943] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0944] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

[0945] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈;

[0946] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈;

[0947] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈;

[0948] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;或

[0949] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈;

[0950] 或R与S同分异构体的混合物;

[0951] 或其单独的(E)或(Z)同分异构体;

[0952] 或其药学上可接受的盐。

[0953] 93.一种药物组合物,包括如实施例1-92中任一项所述的一种化合物或盐,以及一种药学上可接受的赋形剂

[0954] 94.一种在患者体内治疗通过激酶的抑制可治疗的疾病的方法,该方法包括向需要其的患者给予一种包括如实施例1-93中任一项所述的一种化合物或盐以及一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0955] 95.如实施例94所述的方法,其中该激酶是BTK。

[0956] 96.如实施例94或95中任一项所述的方法,其中该疾病是炎性疾病或癌症并且实施例1-92中所述的化合物或盐可任选地与一种或多种抗癌剂或消炎剂组合给予。

[0957] 97.如实施例1-92中任一项所述的化合物或盐用作一种药物的用途。

[0958] 98.如实施例97所述的化合物或盐,其中该用途是在患者体内治疗通过激酶的抑制可治疗的疾病。

[0959] 99.如实施例97或98所述的化合物或盐,其中该用途是治疗通过BTK的抑制可治疗的疾病。

[0960] 100.如实施例98或99所述的化合物,其中该用途是治疗炎性疾病或癌症并且该化合物可任选地与一种或多种抗癌剂或消炎剂组合给予。

[0961] 通用合成方案

[0962] 本披露的化合物可以通过在以下示出反应方案中描绘的方法进行制造。

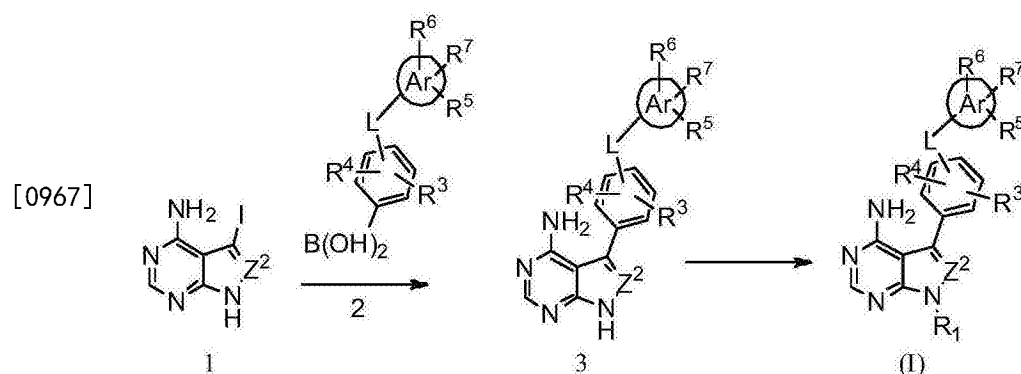
[0963] 在制备这些化合物中使用的起始材料以及试剂可从商业供应商(例如Aldrich Chemical Co.(奥德里奇化学公司),(Milwaukee,Wis.)(威斯康星州,密尔沃基市)、Bachem(巴亨公司)(Torrance,Calif.)(加利福尼亚州,托兰斯)、或Sigma(西格玛公司)(St.Louis,Mo.)(密苏里州,圣路易斯))可得或通过本领域的普通技术人员已知的方法,遵循以下参考文献中列出的程序制备,这些参考文献是,例如,Fieser and Fieser's

Reagents for Organic Synthesis(《费塞尔和费塞尔氏有机合成试剂》),1-17卷(约翰威利父子出版社,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds(《罗德氏碳化合物化学》),1-5卷及增补(Elsevier Science Publishers(爱思唯尔科学出版社),1989);Organic Reactions(《有机反应》),1-40卷(约翰威利父子出版社,1991),March's Advanced Organic Chemistry(马奇氏高等有机化学),(约翰威利父子出版社,第4版)以及 Larock's Comprehensive Organic Transformations(《赖洛克综合有机转换》)(VCH出版公司,1989)。这些方案仅是通过其可以合成本披露的这些化合物的一些方法的示例,且可以对这些方案做出不同修改并且建议本领域普通技术人员应参照本披露。如果希望的话,这些起始材料以及中间体,与反应的最终产物可以使用常规技术,包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱等进行分离与纯化。此类材料可以使用常规手段,包括但不限于物理常数以及光谱数据进行表征。

[0964] 除非相反地指明,在此描述的这些反应在大气压下,在从约-78℃至约150℃,更优选地从约0℃至约125℃的温度范围下,并且最优选地在约室温(或环境温度),例如,20℃发生。

[0965] 可以如以下方案A中示例和描述的制备具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物,其中 Z^1 是氮, Z^2 是碳或氮并且 Z^3 是碳Ar、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、以及L、Ar是如上文定义的并且 R^5 是氢、烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤烷基、或卤代烷氧基。

[0966] 方案A



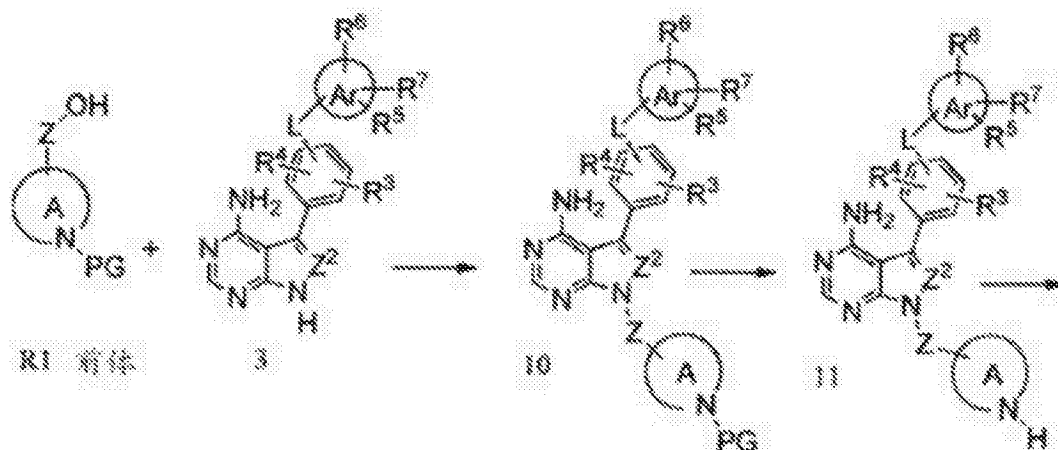
[0968] 其中在苏楚基偶联反应条件下,将具有化学式1的碘代化合物与具有化学式2的硼酸化合物或其硼酸酯(Ar、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、L、以及Ar是如上文定义的)进行偶联以提供具有化学式3的化合物。可以在有机溶剂(例如甲苯、苯、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃、甲醇、乙醇、乙腈、二甲氧基乙烷、丙酮等)或水中,在碱(例如乙醇钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钾、碳酸钠、三乙胺、等)以及一种钯催化剂(例如四(三苯基膦)钯、二氯双(三苯基膦)钯、乙酸钯等)存在下,进行该苏楚基偶联反应。该反应是在室温至120℃下进行的。具有化学式1的化合物是可商购的,亦或可以通过本领域中熟知的方法容易地制备。

[0969] 用具有化学式 R^1 -LG(其中,LG是一个适合的离去基团,例如卤素、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、等)的化合物处理具有化学式3的化合物,提供具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物。典型地在一种碱(例如氢化钠或叔丁醇钾、碳酸钾、等),以及一种催化剂(例如18-冠醚-6)存在下,在一种适合的溶剂(例如N-甲基吡咯烷酮、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯、等)中,进行烷化或芳基化反应。

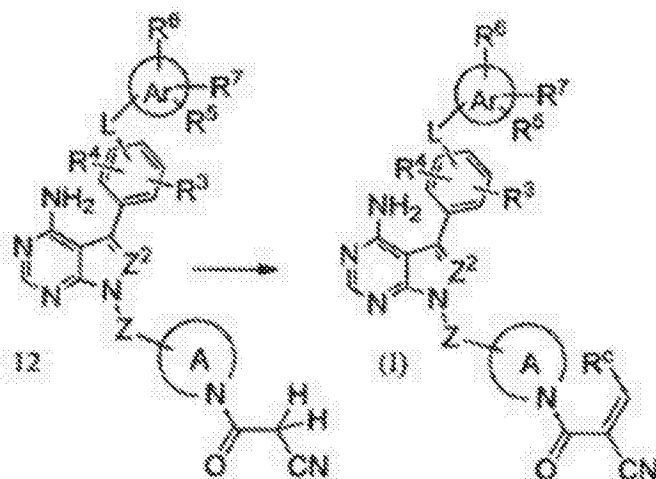
[0970] 本领域的普通技术人员应认识到,前体到 R^1 基团可以在上文方案A中示例的合成程序中的任何步骤处被取代,并且基于转化的可行性,在合成过程中的交替阶段被转化为如上文定义的 R^1 基团。一些此类实例如下文所述:

[0971] 在具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物的合成中,当 R^1 是 $-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c$ (其中Z是一个键或亚烷基并且EWG是N-羰基杂环氨基)时,在下文方法(a)中示例和描述了前体到 R^1 的取代。

[0972] 方法(a):

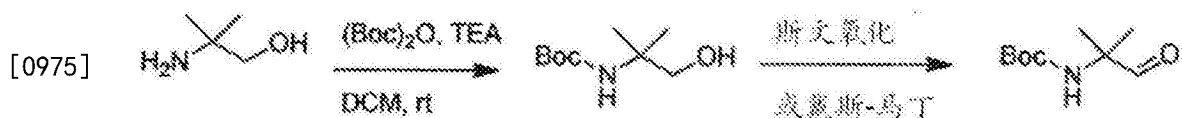


[0973]



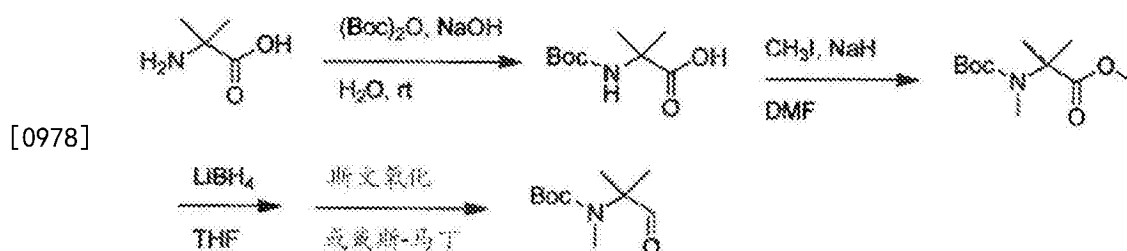
[0974] 在三信反应条件下,用具有化学式3的化合物处理带有一个醇基的N-受保护的杂环氨基 R^1 前体化合物(适合的氮保护基(PG)包括叔丁氧羰基(BOC)、苄氧羰基(carbobenzyloxy)(Cbz)、或2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基(SEM)),提供具有化学式10的化合物(其中Ar、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、L、Ar、以及 Z^2 是如上文定义的)。使用强酸(在Boc基团的情况中使用TFA或HCL,在Cbz的情况中使用氢解,或氟阴离子以去除SEM)可以影响氨基保护基团的去除,以提供具有化学式11的胺。在标准酰胺偶联条件(例如羰基二咪唑(CDI)等或其酸衍生物)下,将具有化学式11的化合物与具有化学式 $CNCH_2CO_2H$ 的化合物(例如2-氰基乙酸或2-三氟甲基乙酸)进行偶联,提供具有化学式12的化合物。随后,在标准缩合反应条件下(例如使用一种碱(例如哌啶等)),在乙酸等的存在或不存在下,在溶剂(例如乙醇等)中,在从室温至回流的温度范围下,具有化学式12的化合物与具有化学式 R^cCHO (其中 R^c 是如上文定义)的醛进行缩合,然后提供具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物。具有化学式 R^cCHO 的醛是可商购的,或它们可以通过本领域中已知的方法制备。例如,叔-丁醛、异丙基醛以及环丙

基醛是可商购的。可以通过将具有化学式12的化合物分别与具有化学式BocNHC(CH₃)₂CHO以及BocN(CH₃)C(CH₃)₂CHO的醛进行反应,随后是Boc基团的去除,制备具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物(其中R^c是-C(CH₃)₂NH₂、以及-C(CH₃)₂NHCH₃)。可以如下所示制备具有化学式BocNHC(CH₃)₂CHO的醛:



[0976] 在有机胺存在下,用(Boc)₂O处理2-氨基-2-甲基丙-1-醇,提供相应的2-BocNH-2-甲基丙-1-醇,其与一种适合的氧化剂反应时提供所希望的、具有化学式2-BocNH-2-甲基丙烷醛的醛。

[0977] 可以如下所示制备具有化学式BocN(CH₃)C(CH₃)₂CHO的醛:



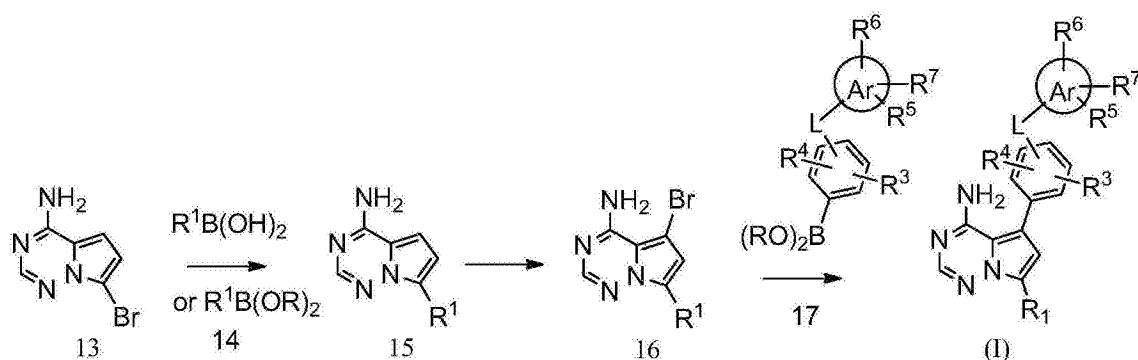
[0979] 在有机胺存在下,用(Boc)₂O处理2-氨基-2-甲基丙酸,提供相应的2-BocNH-2-甲基丙酸,其在氢化钠存在下,与一种烷化剂(例如甲基碘)反应时提供2-BocN(CH₃)-2-甲基丙酸酯。用一种适合的还原剂还原BocN(CH₃)-2-甲基丙酸酯中的酯基,提供相应的醇,然后将该醇转化为如先前所描述的所希望的醛。

[0980] 本领域普通技术人员将认识到,EWG部分可以贯穿该合成方案,在多个点被组装,并且按需要可以采用标准保护基(PG)策略。

[0981] 可以如以下方案B中示例和描述,制备具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物,其中Z¹和Z³是氮并且Z²是碳,Ar、R¹、R³、R⁴、R⁶、R⁷、以及L、Ar是如上文定义的并且R⁵是氢、烷基、羟基、烷氧基、卤素、卤烷基、或卤代烷氧基。

[0982] 方案B

[0983]



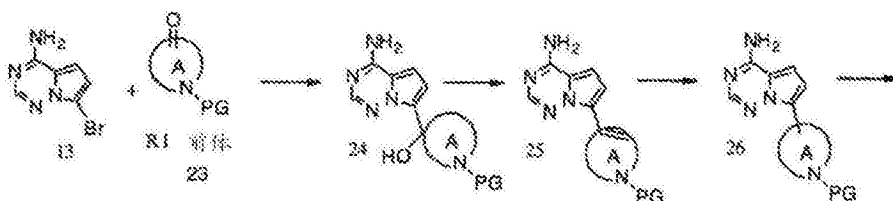
[0984] 将具有化学式13的化合物(可商购)与一种具有化学式14的适当取代的硼酸或硼酸酯(如在方案A中描述)进行交叉偶联(苏楚基),提供具有化学式15的化合物(其中R¹是如上文定义)。在一种有机溶剂(例如DMF、二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、乙酸、水等)中,在从-78

℃至回流温度的温度范围下,用一种适合的卤化剂(例如N-溴代琥珀酰胺、溴、等)对化合物15进行卤化,提供具有化学式16的化合物。然后在苏楚基偶联反应条件下,将化合物16与具有化学式17的化合物进行偶联以提供具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物,其中Ar、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、L、以及Ar是如上文定义。

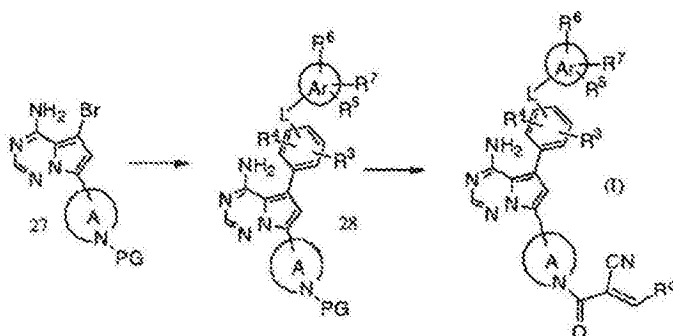
[0985] 本领域的普通技术人员将认识到前体到, R¹可以在其中R¹存在的上文方案2中的任何步骤处被取代,并且基于转化的可行性,在合成过程中的交替阶段被转化为R¹。一些此类转化如下文所述:

[0986] 在具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物的合成中,当R¹是-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c(其中Z是一个键并且EWG是N-杂环氨基羰基)时,在下文方法(b)中示例和描述了前体到R¹的取代。EWG部分可以在该合成方案中的多个点被组装。按需要,可以采用本领域的普通技术人员采用的标准保护基(PG)策略。

[0987] 方法(b):



[0988]

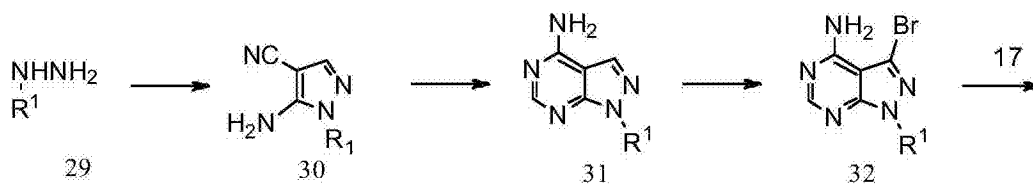


[0989] 在通过格利雅反应进行处理之前,在溶剂(例如四氢呋喃(THF))中,在从0℃至室温的温度范围下,用三甲基氯硅烷处理化合物13(例如通过在THF中,在从0℃至室温的温度范围下,用异丙基氯化镁进行处理),并且随后添加带有酮部分的、具有化学式23的R¹前体化合物(其中PG是一种适合的保护基(例如叔-丁氧基羰基(Boc)、苄基(Bn)或2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基(SEM))),提供具有化学式24的化合物,在脱水反应条件下,例如,在溶剂(例如吡啶、甲苯、甲醇等)中,在从-20℃至回流的温度范围下,将化合物24用酸(例如三氟乙酸酐或三氟乙酸、等)进行处理,从而将其转化为具有化学式25的化合物。用一种适合的氢化反应条件,例如,用氧化铂或氢氧化钯或钯碳,在醇溶剂(例如甲醇或乙醇、等)中,在乙酸存在或不存在下并且在氢气氛下,对具有化学式25的化合物中的双键进行还原,提供具有化学式26的化合物。

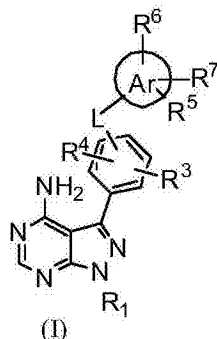
[0990] 如在上文方案B中描述的、将具有化学式26的化合物用一种适合的卤化剂进行卤化,提供一种具有化学式27的化合物,然后如在上文方法中描述的,可以将其转化为具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物。

[0991] 可以如以下方案C中示例和描述的制备具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物,其中Z¹和Z²是氮并且Z³是碳,并且R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、L、以及Ar是如上文定义的。

[0992] 方案C



[0993]



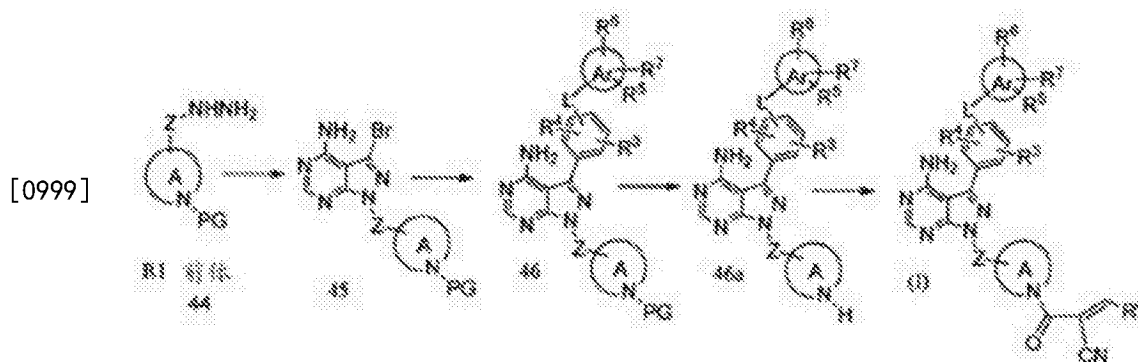
[0994] 在一种适合的有机溶剂(例如乙醇等)中并且在从0℃至回流的温度下,将具有化学式1的胍化合物(其中R¹如以上定义)与乙氧亚甲基丙二腈进行反应,提供一种具有化学式30的化合物。具有化学式1的化合物是可商购的,亦或通过本领域中熟知的方法容易地合成。

[0995] 在溶剂不存在下或在溶剂(例如乙醇等)中,在从室温至200℃的温度下,将化合物30用甲酰胺或甲脒进行处理,提供一种具有化学式31的化合物。在如上述卤化作用条件下,将31进行卤化,提供一种具有化学式32的化合物,然后如在上文方案A中描述,可以将其转化为具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物。

[0996] 本领域的普通技术人员将认识到前体到,基团R¹可以在其中R¹存在的上文方案C中的任何步骤处被取代,并且然后基于转化的可行性,在合成过程中的交替阶段被转化为R¹。一些此类转化如下文所述:

[0997] 在具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物的合成中,当R¹是-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c(其中Z是一个键并且EWG是N-羰基杂环氨基)时,在下文方法(c)中示例和描述了前体到R¹的取代。EWG部分可以在该合成方案中的多个点被组装。按需要,可以采用本领域的普通技术人员采用的标准保护基(PG)策略。

[0998] 方法(c):



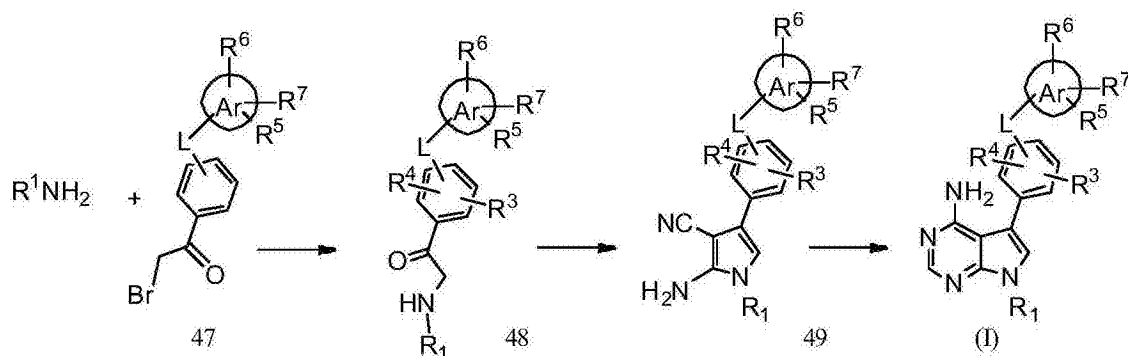
[1000] 用具有化学式44的化合物取代具有化学式33的化合物(其中Z是一个键或亚烷基并且其中PG是一种适合的氮保护基(例如叔-丁氧基羰基(Boc)、苄基(Bn)或2-三甲基硅烷

基-乙氧基甲基(SEM)))，随后进行上述方法(g)中的步骤2-5，提供一种具有化学式46的化合物。在标准条件下，例如对于BOC在乙酸乙酯中的HCl或在二氯甲烷中的三氟乙酸中，在0℃至回流下，以及对于CBZ在乙醇中的催化加氢下，去除胺保护基，提供化合物46a，然后通过方法a中先前描述的方法，将其转化为具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物。

[1001] 可以如以下方案D中示例和描述，制备具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物，其中Z¹是氮并且Z²和Z³是碳，并且R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、L、以及Ar是如上文定义。

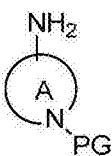
[1002] 方案D

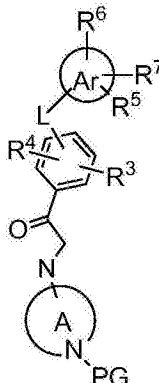
[1003]



[1004] 在标准烷基化反应条件(例如，在一种碱(例如氢化钠或叔丁醇钾、碳酸钾、等)，以及一种催化剂(例如18-冠醚-6)存在下，在一种适合的溶剂(例如N-甲基吡咯烷酮、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯等)中进行反应)下，将具有化学式R¹NH₂的化合物(其中R¹是如上文定义的)与具有化学式47的化合物进行烷基化，提供一种具有化学式48的化合物。在一种适合的溶剂(例如甲醇或乙醇等)中，在从0℃至回流的温度下，将化合物48与丙二腈以及一种碱(例如氢氧化钾、氢氧化钠、等)进行反应，提供一种具有化学式49的化合物，然后如上文方案C中描述，将其转化为具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物。

[1005] 如先前所讨论的，本领域的普通技术人员将认识到，前体到基团R¹可以在其中R¹存在的上文方案D中的任何步骤处被取代，并且然后基于转化的可行性，在合成过程中的交替

阶段被转化为R¹。例如，在上述方案D中，可以使用具有化学式  的胺替代R¹NH₂，以分

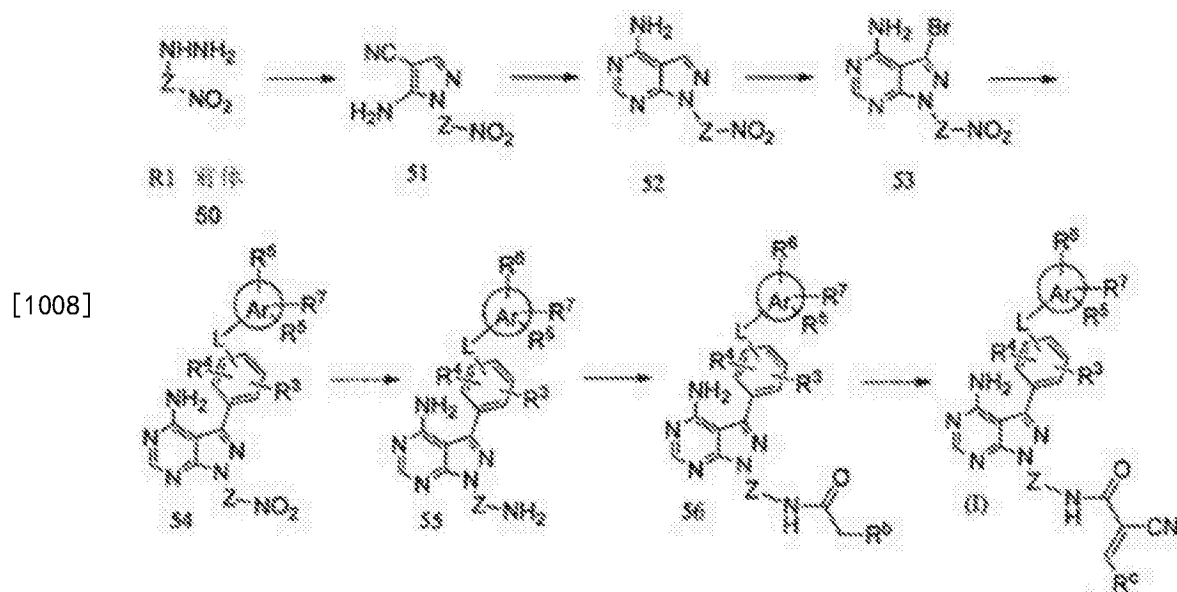
别给出  的化合物，然后遵循上述程序将其转化为具有化学式(IA)、(I')或(I)

的化合物，其中R¹是-(杂环氨基)-C(CN)=CHR^c。

[1006] 在具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物的合成中，当R¹是-Z-(EWG)-C(CN)=CHR^c

(其中Z是杂亚烷基或芳基并且EWG是 $-\text{NR}'\text{CO}-$)时,在下文方案E中示例和描述了前体到 R^1 的取代。

[1007] 方案E



[1009] 将包含具有化学式50的肼的 R^1 前体(其中Z是杂亚烷基或芳基并且EWG是 $-\text{NR}'\text{CO}-$ 并且 R^3-R^7 、L以及Ar是如上文定义的)用如在方案C中描述的乙氧亚甲基丙二腈进行处理,提供一种具有化学式51的化合物,然后如上文方案C中描述,将其转化为具有化学式53的化合物。在如在方案A中描述的苏楚基偶联反应条件下,将具有化学式53的溴化物与具有化学式17的硼酸化合物或其硼酸酯进行偶联,提供一种具有化学式54的化合物。通过用一种还原剂(例如锌粉等)在一种适合的溶剂(例如乙酸等)中进行处理,或通过催化加氢可以完成化合物54的硝基取代基的还原,提供一种具有化学式55的化合物。在标准酰胺偶联条件(例如碳二咪唑(CDI)等或其酸衍生物)下,将具有化学式55的化合物与具有化学式 $\text{CNCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 的化合物(例如2-氰基乙酸或2-三氟甲基乙酸)进行偶联,提供具有化学式56的化合物。随后,在标准缩合反应条件下(例如使用一种碱(例如哌啶等)),在乙酸等的存在或不存在下,在溶剂(例如乙醇等)中,在从室温至回流的温度范围下,具有化学式56的化合物与具有化学式 R^cCHO (其中 R^c 是如上文定义)的醛(例如,叔丁醛或环丙基醛)进行缩合,然后提供具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物。本领域普通技术人员将认识到,EWG'部分可以贯穿该合成方案,在多个点被组装,并且按需要,可以采用标准保护基(PG)策略。

[1010] 应用

[1011] 具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物是酪氨酸激酶抑制剂,特别是BTK,并且因此在自身免疫疾病的治疗中是有用的,这些疾病例如,炎性肠病、关节炎、狼疮、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、斯提耳氏病、幼年型关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、格雷夫斯氏病、斯耶格伦氏综合征、多发性硬化症、吉兰-巴雷综合征、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病、视性眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹部疾病、古德帕斯丘氏综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬变、莱特尔氏综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温抗体型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿病、银屑病、普秃、白塞氏

病、慢性疲劳、家族性植物神经功能不全、子宫内膜组织异位、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病、或外阴痛。

[1012] 具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物还在以下疾病的治疗中是有用的,在这个方面的另一个实施例中,需要其的患者正经受一种异种免疫性病症或疾病的折磨,例如,移植物抗宿主疾病、移植、输血、过敏反应、过敏症、I型超敏反应、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、或特异性皮炎。

[1013] 在这个方面的另一个实施例中,需要其的患者正经受一种炎性疾病的折磨,例如,哮喘、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、粘液囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结肠炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、咽鼓管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、或外阴炎。

[1014] 在这个方面的另一个实施例中,需要其的患者正经受炎性皮肤病的折磨,该疾病包括,通过举例,皮炎、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、红斑痤疮以及皮肤、关节、或其他组织或器官中的瘢痕性银屑病损害(scarring psoriatic lesion)。

[1015] 在这个方面的仍另一个实施例中,需要其的受试者正经受一种癌症的折磨。在一个实施例中,该癌症是一种B-细胞增殖性失调,例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B-细胞幼淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma)/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、外边缘区B细胞淋巴瘤、结节性边缘区B细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、或淋巴瘤样肉芽肿。在一些实施例中,将具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物与另一种抗癌剂组合给予,例如,该抗癌剂是丝裂原活化蛋白激酶信号传导的一种抑制剂,例如,U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、渥曼青霉素(wortmannin)、或LY294002。

[1016] 在仍另一个实施例中,需要其的患者正经受一种血栓栓塞性失调的折磨,例如,心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后的再闭塞、血管成形术后的再狭窄、主动脉冠状动脉分流后的再闭塞、主动脉冠状动脉分流后的再狭窄、中风、瞬时性局部缺血(transitory ischemia)、外周动脉闭塞性失调(peripheral arterial occlusive disorder)、肺栓塞、或深静脉血栓形成。

[1017] 在一个第四方面中,本披露针对具有化学式(IA)、(I')或(I)(或在此描述的其实实施例中的任一种)的化合物作为一种药物的用途。在一个实施例中,具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物的用途是用于治疗炎性疾病或增生性疾病。

[1018] 在一个第五方面中是具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物在制造一种用于在患者(其中BTK或其他酪氨酸激酶的活性有助于该疾病的病理学和/或症状)中治疗炎性疾病的药物中的用途。在这个方面的一个实施例中,该酪氨酸激酶蛋白是BTK。在这个方面的另一个实施例中,该炎性疾病是呼吸性、心血管性或增生性疾病。

[1019] 在上述方面中的任一者中涉及增生性疾病,包括癌症的治疗,另外的实施例包括将具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物与至少一种另外的试剂组合施用,该另外的试剂选自下组,该组由以下各项组成:阿仑单抗、三氧化二砷、天冬酰胺酸酶(聚乙二醇化或非聚乙二醇化的)、贝伐单抗、西妥昔单抗、基于铂的化合物如顺铂、克拉屈滨、柔红霉素/阿霉素/伊达比星、伊立替康、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉姆单抗、甲氨蝶呤、紫杉醇、taxolTM、替莫唑胺、硫鸟嘌呤、或多类药物包含激素(抗雌激素、抗雄激素、或促性腺激素释放激素类似物、干扰素如 α 干扰素、氮芥(nitrogen mustard)如白消安或美法仑或双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、类视黄醇如维甲酸、拓扑异构酶抑制剂如伊立替康或托泊替康、酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼(gefitinib)或伊马替尼,或治疗由此类疗法诱导的体征或症状的试剂,包括别嘌醇、非格司亭、格拉司琼/昂丹司琼/、屈大麻酚。在使用联合疗法时,这些试剂可以同时地或顺序地施用。

[1020] 测试

[1021] 本披露的这些化合物的激酶抑制活性可以使用下文生物学实例1-6中描述的体外或体内测定进行测试。本披露的化合物与激酶的半胱氨酸残基,优选是BTK的Cys481(UniprotKB序列ID Q06187)形成可逆的共价键的能力可以通过下文实例8-11中描述的测定进行确定。

[1022] 给予以及药物组合物

[1023] 一般而言,本披露的这些化合物将以治疗有效量、通过用于类似应用的药剂的任何接受的给予模式进行给予。具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物的治疗有效量范围可以从约0.01至约500mg每kg患者体重每天,这可以单剂量或多剂量地给予。优选地,剂量水平应是约0.1至约250mg/kg每天;更优选地约0.5至约100mg/kg每天。适合的剂量水平可以是约0.01至约250mg/kg每天,约0.05至约100mg/kg每天,或约0.1至约50mg/kg每天。在这个范围内,该剂量可以是约0.05至约0.5,约0.5至约5或约5至约50mg/kg每天。对于口服给予,这些组合物优选地以片剂的形式提供,这些片剂包含约1.0至约1000毫克的该活性成分,优选地约1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900、以及1000毫克的该活性成分。本披露化合物,(即活性成分)的实际量,将取决于多种因素,例如待治疗的疾病的严重性、受试者的年龄和相对健康状况、所利用的化合物的效价、给予的途径和形式,以及其他因素。

[1024] 一般而言,本披露的化合物应作为药物组合物通过以下途径中的任一种进行给予:口服给予、全身性(例如,经皮地、鼻内的、或通过栓剂)给予、或肠胃外地(例如,肌内、静脉内或皮下)给予。优选的给予方式是使用常规的每日给药方案口服,该方案可以根据痛苦程度进行调整。组合物可以采取以下形式:片剂、丸剂、胶囊、半固体、粉剂、持续释放的配制品、溶液、悬浮液、酏剂、气溶胶、或任何其他适当的组合物。

[1025] 配制品的选择取决于多种因素,如药物给予的模式(例如,对于口服给予,处于片剂、丸剂或或胶囊剂形式的配制品是优选的)以及药品的生物可用性。最近,基于生物可用性可以随着表面积的增加(即,减小的颗粒大小)而增加的原理,已经开发了多种药用配制品,尤其是针对示出差的生物可用性的药物。例如,美国专利号4,107,288描述了一种具有从10至1,000nm的颗粒尺寸的药用配制品,其中活性材料被支撑在大分子的交联基质上。美国专利号5,145,684描述了一种药用配制品的生产,其中在表面改性剂的存在下,药品被粉

碎为纳米颗粒(400nm的平均颗粒大小),并且然后分散在一种液体介质中以给出一种展示了非常高的生物可用性的药用配制品。

[1026] 一般而言,这些组合物包括,具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物与至少一种药学上可接受的赋形剂的组合。可接受的赋形剂是无毒的、辅助给予的,并且不会不利地影响具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物的治疗益处。这样的赋形剂可以是对于本领域的普通技术人员而言总体上可用的任何固体、液体、半固体或,在气溶胶组合物的情况下,气态的赋形剂。

[1027] 固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、米(rice)、面粉、白尘粉、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、脱脂乳粉等。液体和半固体赋形剂可以选自甘油、丙二醇、水、乙醇以及不同的油,包括石油、动物油、植物油或合成来源的那些,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油、等。优选的液体载体,特别是用于可注射的溶液,包括水、盐水、水性右旋糖、以及二醇类。

[1028] 可以使用压缩气体将本披露的化合物分散为一种气溶胶形式。适用于这个目的的惰性气体是氮、二氧化碳、等。

[1029] 其他适合的药物赋形剂以及它们的配制品描述于Remington's Pharmaceutical Sciences(《雷明顿氏药物科学》),E.W.Martin(马丁)编辑,(Mack Publishing Company(马克出版公司),第20版,2000)。

[1030] 一种配制品中的化合物的水平可以在本领域的普通技术人员采用的全部范围之内变化。典型地,该配制品将包含,在重量百分数(wt%)基础上,基于全部配制品的从约0.01-99.99wt%的具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物,其中余量为一种或多种适合的药物赋形剂。优选地,该化合物存在为约1-80wt%的水平。

[1031] 在本披露的化合物或其他药物对其可能具有效用的疾病或病症的治疗中,本披露的这些化合物可以与一种或多种其他药物组合使用,其中在一起的药物的组合是更安全的或比单独的任何药物更有效。因此,可以通过一种途径并且以通常使用的量,与本披露的化合物同时地或顺序地给予这样一种或多种其他药物。当本披露的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,优选是包含此类其他药物以及本披露化合物的、处于单位剂量形式的药物组合物。然而,联合治疗还可以包括其中本披露的化合物与一种或多种其他药物在不同的交错时间表下给予的治疗。还考虑了当与一种或多种其他活性成分组合使用时,本披露的化合物与他活性成分能以比各自单独使用时更低的剂量使用。

[1032] 因此,本披露的药物组合物还包括:除了本披露的化合物,还包含一种或多种其他活性成分的那些。

[1033] 上述组合包括本披露的一种化合物不仅与一种其他活性化合物,而且还与两种或更多种活性化合物的组合。同样,本披露的化合物可以与在本披露的化合物对其有用的疾病或病症的预防、治疗、控制、改善、或减少风险中使用的其他药物组合使用。因此,可以通过一种途径并且以通常使用的量,与本披露的化合物同时地或顺序地给予此类其他药物。当本披露的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,优选是除了本披露的化合物,还包含此类其他药物的药物组合物。因此,本披露的药物组合物还包括:除了本披露的化合物,还包含一种或多种其他活性成分的那些。本披露化合物与第二活性成分的重量比可以变化并且将取决于每种成分的有效剂量。一般地,将使用各自的有效剂量。

[1034] 在受试者经受自身免疫性疾病、炎性疾病、或过敏症折磨或处于经受这些疾病折磨的风险中的情况下,具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物可以与以下一种或多种治疗剂以任意组合使用:免疫抑制剂(例如,他克莫司、环孢素、雷帕霉素(rapamicin)、甲氨蝶呤、环磷酰胺、硫唑嘌呤、巯基嘌呤、麦考酚酯、或FTY720),糖皮质激素(例如,泼尼松、醋酸可的松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、倍氯米松、醋酸氟氢可的松、醋酸脱氧皮质酮、醛甾酮),非甾体抗炎药(例如,水杨酸酯、芳基链烷酸、2-芳基丙酸、N-芳基邻氨基苯甲酸、昔康类、昔布类、或硫酰替苯胺),环氧合酶-2-特异性抑制剂(Cox-2-specific inhibitor)(例如,伐地考昔、塞来考昔、或罗非考昔),来氟米特、硫葡萄糖金、硫代苹果酸金、aurafin、柳氮磺吡啶、羟氯喹、米诺环素、TNF- α 结合蛋白(例如,英利昔单抗、依那西普、或阿达木单抗),阿巴西普、阿那白滞素、干扰素- β 、干扰素- γ 、白细胞介素-2、过敏症疫苗、抗组胺药、抗白三烯、 β -激动剂、茶碱、或抗胆碱能药。

[1035] 在受试者经受B细胞增殖性失调(例如,浆细胞性骨髓瘤)折磨或处于经受此折磨的风险中的情况下,可以用具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物与一种或多种其他抗癌剂以任意组合对该受试者进行治疗。在一些实施例中,这些抗癌剂的一种或多种是促凋亡剂。抗癌剂的实例包括但不限于以下任一种:棉子酚(gossypol)、genasense、多酚E、Chlorofusin、全反式维甲酸(ATRA),苔藓抑素、肿瘤坏死因子-相关的凋亡-诱导配体(TRAIL),5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式维甲酸、阿霉素、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(GleevecTM),格尔德霉素、17-N-烯丙氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG),黄酮吡多、LY294002、硼替佐米、曲妥珠单抗、BAY11-7082、PKC412、或PD184352、TaxolTM(也称作“紫杉醇”,是一种熟知的抗癌药,通过增强和稳定微管形成起作用)、以及TaxolTM的类似物,例如TaxotereTM。由于稳定的微管,具有作为一种共同结构特征的基本的紫杉烷骨架的化合物也已经示出具有将细胞停滞在G2-M期的能力,并且对与在此描述的这些化合物组合来治疗癌症可能是有用的。

[1036] 用于与具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物组合使用的抗癌剂的另外的实例包括丝裂原活化蛋白激酶信号传导的抑制剂,例如,U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、渥曼青霉素(wortmannin)、或LY294002; Syk抑制剂; mTOR抑制剂; 以及抗体(例如,美罗华)。

[1037] 可以与具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物组合采用的其他抗癌剂包括阿霉素(Adriamycin),更生霉素,博来霉素,长春碱,顺铂,阿西维辛; 阿柔比星; 盐酸阿考达唑; 阿克罗宁; 阿多来新; 阿地白介素; 六甲蜜胺; 安波霉素; 醋酸阿美苄醌; 氨鲁米特; 安吖啶; 阿那曲唑; 安曲霉素; 门冬酰胺酶; 曲林菌素; 阿扎胞苷; 阿扎替派; 阿佐霉素; 巴马司他; 苯佐替派; 比卡鲁胺; 盐酸比生群; 甲磺酸双奈法德; 比折来新; 硫酸博来霉素; 布喹那钠; 溴匹立明; 白消安; 放线菌素C; 卡普唑酮; 卡醋胺; 卡贝替姆; 卡铂; 卡莫司汀; 盐酸卡柔比星; 卡折来新; 西地芬戈; 苯丁酸氮芥; 西罗霉素; 克拉屈滨; 甲磺酸克立那托; 环磷酰胺; 阿糖胞苷; 达卡巴嗪; 盐酸柔红霉素; 地西他滨; 右奥马铂; 地扎胍宁; 甲磺酸地扎胍宁; 地吖醌; 多柔比星(doxorubicin); 盐酸多柔比星; 屈洛昔芬; 柠檬酸屈洛昔芬; 丙酸屈他雄酮; 达佐霉素; 依达曲沙; 盐酸依氟鸟氨酸; 依沙芦星; 恩洛铂; 恩普氨酯; 依匹哌啶; 盐酸表柔比星; 厄布洛唑; 盐酸依索比星; 雌莫司汀; 雌莫司汀磷酸钠; 依他硝唑; 依托泊苷; 磷酸依托泊苷; 艾托卜宁; 盐酸法倔唑; 法扎拉滨; 芬维a胺; 氮尿苷; 磷酸氟达拉滨; 氟尿嘧啶; 氟西他滨; 磷喹酮;

福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;白细胞介素II(包括重组体白细胞介素II,或rIL2),干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂;盐酸依立替康;醋酸兰瑞肽;来曲唑;醋酸亮丙立德;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索蒽醌;马索罗酚;美登素;盐酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride);醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;巯嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啉;美妥替哌;米丁度胺;米托卡星;丝裂红素;米托洁林;米托马星;丝裂霉素;米托司培;米托坦;盐酸米托蒽醌;麦考酚酸;诺考达唑;诺拉霉素;奥马铂;奥昔舒仑;培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗蒽醌;普卡霉素;普洛美坦;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑呋林;利波腺苷;罗谷亚胺;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦;磷乙酰天冬氨酸钠;司帕霉素;盐酸锗螺胺;螺莫司汀;螺铂;链黑霉素;链佐星;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛蒽醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;鞣内酯;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;噻替派;噻唑呋林;替拉扎明;枸橼酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡萄糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;乌拉莫司汀;乌瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗辛;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星。

[1038] 可以与具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物组合采用的其他抗癌剂包括:20-epi-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯(acylfulvene);腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;amidox;氨磷汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯;抗背部化形态发生蛋白-1;抗雄激素,前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素(aphidicolin glycinate);凋亡基因调节剂;凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;asulacrine;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin1;axinastatin2;axinastatin3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮酪氨酸;浆果赤霉素III衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟吩;苯甲酰基星孢素; β 内酰胺衍生物; β -alethine; β clamycin B;桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双吡丙啶基精胺;双奈法德;bistratene A;比折来新;breflate;溴匹立明;布度钛;丁胱亚磺酰亚胺;卡泊三醇;卡弗他丁C;喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧基酰氨基三唑;CaRest M3;CARN700;软骨源抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);溴粟精胺;天蚕素B;西曲瑞克;chlorlins;氯代喹啉磺酰胺;西卡前列素;顺卟啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;柯林斯霉菌素A;柯林斯霉菌素B;考布他汀A4;考布他汀类似物;conagenin;crambescidin816;克立那托;cryptophycin8;cryptophycin A衍生物;司可林A;环戊蒽醌;cycloplatan;cypemycin;阿糖胞苷十八烷基磷酸酯;溶细胞因子;磷酸己烷雌酚;达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吡啶;膜海鞘素B;didox;二乙基去甲精胺;二氢-5-氮杂胞嘧啶核苷;9-二氧杂霉菌素(dioxamycin);联苯螺莫司汀;二十二烷醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;duocarmycin SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;eflornithine(二氟甲基鸟氨酸);榄香烯;乙噻替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似

物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;芬维a胺;非格司亭;非那雄胺(finasteride);黄酮吡多;氟卓斯汀;fluasterone;氟达拉滨;盐酸氟代柔红霉素;福酚美克;福美坦;福司曲星;福莫司汀;钆替沙林;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;调蛋白(heregulin);六亚甲基二乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吡啶酮;咪喹莫特;免疫刺激肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍;碘阿霉素;甘薯醇, 4-;伊罗普拉;伊索拉定;isobengazole;异高软海绵B;伊他司琼;jasplakinolide;海蛞蝓提取物(kahalalide F);三乙酸层状素N;兰瑞肽;leinamycin;来格司亭;硫酸香菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;亮丙立德+雌激素+黄体酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;lissoclinamide7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索萘醌;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康;替沙林鎗;lysofylline;裂解肽;美坦新;mannostatin A;马立马司他;马索罗酚;乳腺丝抑蛋白(maspin);基质溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;美巴龙;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配的双链RNA;米托胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托蒽胺;促分裂原毒素成纤维细胞生长因子-皂草素;米托萘醌;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体,人绒毛膜促性腺激素;单磷酸脂质A+分支杆菌细胞壁sk;莫哌达醇;多重抗药性基因的抑制剂;基于多瘤抑制基因1的疗法(multiple tumor suppressor1-based therapy);芥菜抗癌剂;mycaperoxide B;分支杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰基地那林;N-取代的苯酰胺类;那法瑞林;那瑞替喷;纳洛酮+喷他佐辛;napavin;naphterpin;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性肽链内切酶;尼鲁米特;nisamycin;一氧化氮调节剂;氮氧化物抗氧化剂;nitrullyn;06-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;oracin;口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;oxaunomycin;palauamine;palmitoylrhizoxin;帕米膦酸;人参炔三醇;帕诺米芬;parabactin;帕折普汀;培门冬酶;培得星;木聚硫钠;喷司他丁;pentrozole;全氟溴烷;培磷酸胺;紫苏醇;吩嗪霉素;乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;溶血链球菌素;盐酸毛果芸香碱;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂络合物;铂化合物;铂三胺络合物;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼松;丙基双吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A-的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂,微藻的;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素;吡唑啉吡啶;吡醇羟乙酯化的血红蛋白polyoxyethylerie共轭物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法尼基蛋白转化酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;脱甲基化的瑞替普汀;铈Re186依替膦酸盐;根霉素;核糖核酸酶;R.sub.11维甲酸;罗谷亚胺;罗希吐碱(rohitukine);罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;肌肉叶绿醇A;沙格司亭;Sdi1模拟物;司莫司汀;衍生自衰老的1(senescence derived1);正义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;sizofuran;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;solverol;生长介素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;穗霉素D;螺莫司汀;斯耐潘定;海绵素1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;间充质溶解素抑制剂;sulfinosine;强效血管活性肠肽拮抗剂;suradista;苏拉灭;苦马豆素;合成的葡糖胺多糖;他莫司汀;他莫昔芬甲碘化物;牛磺

莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒末端转移酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊苷;四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxide);tetrazomine;thaliblastine;噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;乙基锡初紫红素;替拉扎明;二茂基二氯化钛;topsentin;托瑞米芬;全能性干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰尿苷;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂;UBC抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦源性生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;variolin B;载体系统,红细胞基因疗法;维拉雷琐;藜芦胺;verdins;维替泊芬;长春瑞宾;vinxaltine;vitaxin;伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苾维C(zilasorb);以及净司他丁斯酯。

[1039] 可以与具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物组合采用的仍其他抗癌剂包括:烷化剂,抗代谢物,天然产物,或激素,例如,氮芥(例如,双氯乙基甲胺,环磷酰胺,苯丁酸氮芥,等),磺酸烷基酯(例如,白消安),亚硝基脲(例如,卡莫司汀,洛莫司汀,等),或三氮烯(氮烯咪胺,等)。抗代谢物的实例包括但不限于,叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤),或嘧啶类似物(例如,阿糖胞苷),嘌呤类似物(例如,巯基嘌呤,硫鸟嘌呤,喷司他丁)。

[1040] 在与具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物的组合中有用的天然产物的实例包括但不限于,长春花碱(例如,长春灭瘟碱,新长春碱),表鬼臼毒素(例如,依托泊苷),抗生素(例如,柔红霉素,阿霉素,博来霉素),酶(例如,L-门冬酰胺酶),或生物学反应修饰剂(例如,干扰素 α)。

[1041] 可以与具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物组合采用的烷化剂的实例包括但不限于,氮芥(例如,双氯乙基甲胺,环磷酰胺,苯丁酸氮芥,美法仑,等),亚乙基亚胺以及甲基三聚氰胺(例如,六甲蜜胺,噻替派),磺酸烷基酯(例如,白消安),亚硝基脲(例如,卡莫司汀,洛莫司汀,司莫司汀,链佐星,等),或三氮烯(氮烯咪胺,等)。抗代谢物的实例包括但不限于,叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤),或嘧啶类似物(例如,氟尿嘧啶,氮尿苷,阿糖胞苷),嘌呤类似物(例如,巯基嘌呤,硫鸟嘌呤,喷司他丁)。

[1042] 在与具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物的组合中有用的激素与拮抗剂的实例包括但不限于,肾上腺皮质类固醇(例如,泼尼松),孕激素类(例如,己酸羟孕酮,醋酸甲地孕酮,醋酸甲羟孕酮),雌激素(例如,二乙基己烯雌酚,炔雌醇),抗雌激素(例如,它莫西芬),雄激素(例如,丙酸睾酮,氟甲睾酮),抗雄激素(例如,氟他胺),促性腺激素释放激素类似物(例如,亮丙立德)。可以在用于治疗或预防癌症的、在此描述的方法和组合物中使用的其他药剂包括铂配位络合物(例如,顺铂,卡铂),蒽二酮(例如,米托蒽醌),取代的脲(例如,羟基脲),甲基胍衍生物(例如,丙卡巴胍),肾上腺皮质抑制剂(例如,米托坦,氨鲁米特)。

[1043] 由于稳定的微管通过将细胞停滞在G2-M期发挥作用并且可以与本披露的BTK抑制剂化合物组合使用的抗癌剂的实例包括且不局限于以下市场上销售的药物以及研发中的药物:厄布洛唑(也称作R-55104),多拉司他汀10(也称作DLS-10和NSC-376128),羟乙磺米伏布林(也称作CI-980),长春新碱,NSC-639829,圆皮海绵内酯(也称作NVP-XX-A-296),ABT-751(雅培公司,也称作E-7010),Altorhyrtins(如Altorhyrtin A和Altorhyrtin C),海绵素(如海绵素1,海绵素2,海绵素3,海绵素4,海绵素5,海绵素6,海绵素7,海绵素8,和海绵素9),盐酸西马多丁(也称作LU-103793和NSC-D-669356),埃坡霉素(如埃坡霉素A,埃坡霉素B,埃坡霉素C(也称作脱氧埃坡霉素A或dEpoA),埃坡霉素D(也被称为KOS-862,dEpoB,

和脱氧埃坡霉素B),埃坡霉素E,埃坡霉素F,埃坡霉素BN-氧化物,埃坡霉素A N-氧化物,16-氮杂-埃坡霉素B,21-氨基埃坡霉素B(也称作BMS-310705),21-羟基埃坡霉素D(也称作脱氧埃坡霉素F和dEpoF),26-氟代埃坡霉素),Auristatin PE(也称作NSC-654663),Soblidotin(也称作TZT-1027),LS-4559-P(法玛西亚公司(Pharmacia),也称作LS-4577),LS-4578(法玛西亚公司,也称作LS-477-P),LS-4477(法玛西亚公司),LS-4559(法玛西亚公司),RPR-112378(安内特公司(Aventis)),硫酸长春新碱,DZ-3358(第一公司(Daiichi)),FR-182877(藤泽公司(Fujisawa),也称作WS-9885B),GS-164(武田公司(Takeda)),GS-198(武田公司),KAR-2(匈牙利科学研究院(Hungarian Academy of Sciences)),BSF-223651(巴斯夫公司,也称作ILX-651和LU-223651),SAH-49960(礼来公司(Lilly)/诺华公司(Novartis)),SDZ-268970(礼来公司/诺华公司),AM-97(Armad公司/协和发酵公司(Kyowa Hakko)),AM-132(Armad公司),AM-138(Armad公司/协和发酵公司),IDN-5005(英第爱纳公司(Indena)),Cryptophycin52(也称作LY-355703),AC-7739(味之素公司(Ajinomoto),也称作AVE-8063A和CS-39.HCl),AC-7700(味之素公司,也称作AVE-8062,AVE-8062A,CS-39-L-Ser.HCl,和RPR-258062A),Vitilevuamide,Tubulysin A,Canadensol,矢车菊黄素(也称作NSC-106969),T-138067(杜拉瑞克公司(Tularik),也称作T-67,TL-138067和TI-138067),COBRA-1(帕克休斯研究所(Parker Hughes Institute),也称作DDE-261和WHI-261),H10(美国堪萨斯州立大学(Kansas State University)),H16(美国堪萨斯州立大学),Oncocidin A1(也称作BT0-956和DIME),DDE-313(帕克休斯研究所),Fijianolide B.Laulimalide,SPA-2(帕克休斯研究所),SPA-1(帕克休斯研究所,也称作SPIKET-P),3-IAABU(细胞骨架公司(Cytoskeleton)/西奈山医学院(Mt.Sinai School of Medicine),也称作MF-569),那可丁(也称作NSC-5366),Noscaphine,D-24851(德国爱斯达制药公司(Asta Medica)),A-105972(雅培公司(Abbott)),哈密特林,3-BAABU(细胞骨架公司/西奈山医学院,也称作MF-191),TMPN(美国亚利桑那州立大学(Arizona State University)),二茂基乙酰丙酮化钒,T-138026(杜拉瑞克公司),Monsatrol,Inanocine(也称作NSC-698666),3-1AABE L10(细胞骨架公司/西奈山医学院),A-204197(雅培公司),T-607(杜拉瑞克公司,也称作T-900607),RPR-115781(安内特公司),Eleutherobins(例如Desmethyleleutherobin,Desacetyeleutherobin,Isoeleutherobin A,和Z-Eleutherobin),Caribaeoside,Caribaeolin,软海绵素B,D-64131(德国爱斯达制药公司),D-68144(德国爱斯达制药公司),Diazonamide A,A-293620(雅培公司),NPI-2350(海神公司(Nereus)),箭根酮内酯A,TUB-245(安内特公司),A-259754(雅培公司),Diozostatin,(-)-Phenylahistin(也称作NSCL-96F037),D-68838(德国爱斯达制药公司),D-68836(德国爱斯达制药公司),Myoseverin B,D-43411(Zentaris 公司,也称作D-81862),A-289099(雅培公司),A-318315(雅培公司),HTI-286(也称作SPA-110,三氟醋酸盐)(惠氏公司(Wyeth)),D-82317(Zentaris公司),D-82318(Zentaris公司),SC-12983(NCI),Resverastatin磷酸钠,BPR-OY-007(美国国家卫生研究院(National Health Research Institutes)),和SSR-250411(赛诺菲公司(Sanofi))。

[1044] 在受试者经受血栓栓塞性失调(例如,中风)折磨或处于经受此折磨的风险中的情况下,可以用具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物与一种或多种其他抗血栓栓塞剂以任意组合对该受试者进行治疗。抗血栓栓塞剂的实例包括但不限于以下任一种:血栓溶解剂

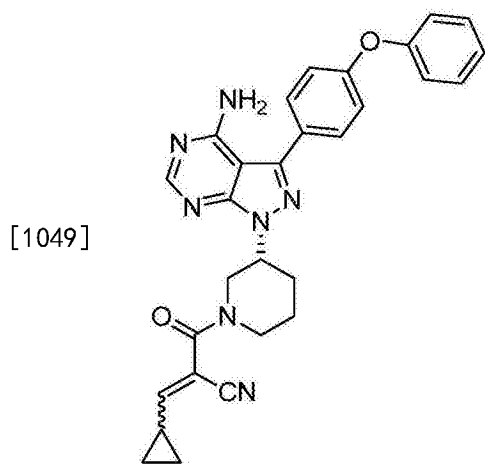
(例如,阿替普酶阿尼普酶,链激酶,尿激酶,或组织纤溶酶原激活剂),肝素,亨扎肝素,华法林,达比加群(例如,达比加群酯),Xa因子抑制剂(例如,磺达肝癸钠, idraparinux, 利伐沙班, DX-9065a, 奥米沙班, LY517717, 或 YM150), 噻氯匹定, 氯吡格雷, CS-747(普拉格雷, LY640315), 希美加群, 或 BIBR1048。

[1045] 实例

[1046] 给出具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物以及中间体(参照)的以下制备以使得本领域的普通技术人员能够更清楚地理解并实践本披露。它们不应被认为是限制本披露的范围,而仅是作为其示例和代表。在以下化合物中,在亚烷基碳上的线表示这些化合物被分离为(E)和(Z)同分异构体的不明确混合物。

[1047] 实例1

[1048] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成



[1050] 步骤1

[1051] 在氮气下,在165℃,将5-氨基-1H-吡唑-4-腈(10g,92.51mmol,1.00当量)在甲酰胺(80mL)中的溶液搅拌5h。将该反应混合物冷却至室温并且通过过滤收集固体。将滤饼先用20mL水然后用20mL甲醇洗涤,并干燥以得到9.5g(76%)的1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺,为一种白色固体。

[1052] 步骤2

[1053] 将1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(150g,1.11mol,1.00当量)与N-碘代-琥珀酰亚胺(375g,1.67mol,1.58当量)在N,N-二甲基甲酰胺(2.5L)中的混合物在80℃下搅拌5h。将该反应混合物冷却至室温并且然后用10L水稀释。通过过滤收集固体,用2×1L的饱和水性亚硫酸钠洗涤,并且在真空下干燥,以给出150g(52%)的3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺,为黄色固体。

[1054] 步骤3

[1055] 在10℃,在30min内,向3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(5.9g,22.6mmol,1.00当量)、3-羟基哌啶-1-羧酸(S)-叔丁酯(10g,50mmol,2.2当量)以及三苯基膦(11.8g,45mmol,2.0当量)在四氢呋喃(300mL)中的搅拌混合物里滴加偶氮二羧酸二异丙酯在四氢呋喃(30mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌12h,并且然后在真空下浓缩。将该残余

物用硅胶柱(用二氯甲烷/甲醇(100/1)进行洗脱)纯化以给出3g(33%)的3-(4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯,为黄色固体。

[1056] 步骤4

[1057] 在氮气下,在90℃,将3-[4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(1g,2.25mmol,1.00当量)、(4-苯氧基苯基)硼酸(530mg,2.48mmol,1.10当量)、碳酸钠(480mg,4.53mmol,2.01当量)与四(三苯基磷)钯(78mg,0.07mmol,0.03当量)在1,4-二噁烷(60mL)与水(15mL)中的混合物搅拌24h。将该反应混合物冷却至室温并且然后在真空下浓缩。将该残余物溶解于500mL的二氯甲烷中。将所得溶液用200mL的水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将该残余物用硅胶柱(用二氯甲烷/甲醇(100/1)进行洗脱)纯化以给出700mg(64%)的3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯,为黄色固体。

[1058] 步骤5

[1059] 将3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(700mg,1.44mmol,1.00当量)在二氯甲烷(100mL)与三氟乙酸(20mL)中的混合物在室温下搅拌12h。将该反应混合物在真空下浓缩以得到580mg的粗3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺,为黄色油。

[1060] 步骤6

[1061] 将3-(4-苯氧基苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(580mg,1.50mmol,1.00当量)、羰基二咪唑(365mg,2.25mmol,1.50当量)以及2-氰基乙酸(190mg,2.24mmol,1.49当量)在二氯甲烷(100mL)中的混合物在室温下搅拌24h。将该反应混合物用100mL的二氯甲烷稀释并且用3×100mL的饱和的氯化铵水溶液洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将该残余物用硅胶柱(用二氯甲烷/甲醇(100/1)进行洗脱)纯化以给出380mg(56%)的3-[3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈,为白色固体。

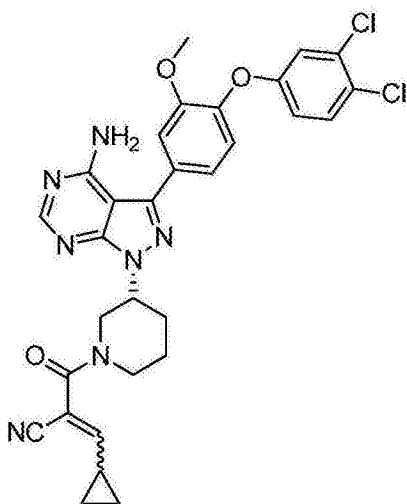
[1062] 步骤7

[1063] 将3-[3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈(120mg,0.26mmol,1.00当量)、哌啶(27mg,0.28mmol,1.07当量)以及环丙基甲醛(28mg,0.40mmol,1.51当量)在甲醇(8mL)中的混合物在室温下于密封管中搅拌24h。将所得混合物在真空下浓缩并且将残余物用硅胶柱(用二氯甲烷/甲醇(100/1)进行洗脱)纯化以给出85.4mg(64%)的标题化合物,为白色固体。MS(ESI, pos. ion(阳离子))m/z:506(M+1)。¹HNMR(300MHz, CDCl₃, ppm)8.392(1H, s), 7.676~7.581(2H, t), 7.445~7.393(2H, t), 7.202~7.097(5H, m), 6.601~6.566(1H, d, J=10.5), 5.737(2H, s), 5.010~4.912(1H, m), 4.691~3.185(4H, m), 2.464~2.035(5H, m), 1.275~0.876(4H, m)。

[1064] 实例2

[1065] 2-((R)-3-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成

[1066]



[1067] 步骤1

[1068] 将3,4-二氯苯酚(38g, 233.13mmol, 1.00当量)、1-氟-2-甲氧基-4-硝基苯(40g, 233.75mmol, 1.00当量)以及碳酸钾(64g, 463.77mmol, 1.99当量)在N,N-二甲基甲酰胺(250mL)中的混合物在60℃搅拌过夜。将所得溶液用1000mL的水稀释,用3×200mL的乙酸乙酯萃取并且合并有机层。将所得混合物用3×500mL的盐水洗涤。将该混合物用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以得到60g(82%)的1,2-二氯-4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)苯,为棕色固体。

[1069] 步骤2

[1070] 将1,2-二氯-4-(2-甲氧基-4-硝基苯氧基)苯(60g, 190.40mmol, 1.00当量)、Fe(53g, 946.43mmol, 4.97当量)以及氯化铵(10g, 188.68mmol, 0.99当量)在四氢呋喃/水(1/2)(600mL)中的混合物在氮的惰性气氛下于60℃搅拌过夜。将该混合物用硅藻土过滤并将滤液在真空下浓缩。将所得溶液用3×500mL的二氯甲烷萃取并且合并有机层。将所得混合物用3×500mL的盐水洗涤。将该混合物用无水硫酸镁干燥并在真空下浓缩以获得40g(74%)的4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧基苯胺,为浅灰色固体。

[1071] 步骤3

[1072] 在0℃搅拌下,将亚硝酸钠(14.4g, 208.70mmol, 1.98当量)在水(500mL)中的溶液滴加到4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧基苯胺(30g, 105.58mmol, 1.00当量)在硫酸(1000mL)中的溶液里并且将该混合物在0℃搅拌30min。在50℃搅拌下,将以上混合物滴加到碘化钾(1000mL, 5%)在水中的溶液里。该反应立即完成。将所得混合物冷却至室温,用3×500mL的乙酸乙酯萃取并且合并有机层。将所得混合物用3×500mL的饱和水性碳酸氢钠以及3×500mL的盐水洗涤。将该混合物用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出24g(粗)的1,2-二氯-4-(4-碘代-2-甲氧基苯氧基)苯,为红色油。

[1073] 步骤4

[1074] 将1,2-二氯-4-(4-碘代-2-甲氧基苯氧基)苯(93g, 235.43mmol, 1.00当量)在1,4-二噁烷(500mL)、乙酸钾(46g, 469.39mmol, 1.99当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二噁环戊硼烷(89g, 350.39mmol, 1.49当量)以及Pd(dppf)Cl₂(4.65g)中的混合物在氮的惰性气氛下于90℃搅拌过夜。将该反应混合物冷却至室温并且在真空下浓缩。将该残余物溶解于500mL的乙酸乙酯中并且用水和盐水洗涤。将混

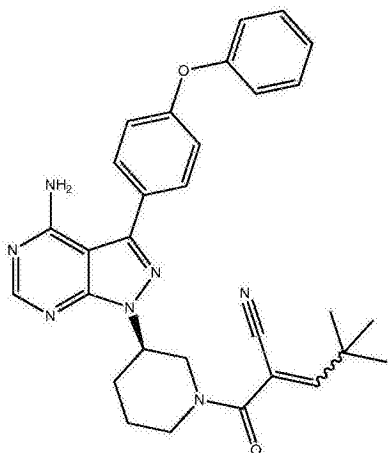
合物用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物施加到硅胶柱(使用乙酸乙酯/石油醚(1/100))上,以得到10g(11%)的2-[4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷,为淡黄色油。

[1075] 然后遵循以上实例1、步骤4-7中描述的程序将2-[4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷转化为标题化合物。

[1076] 实例3

[1077] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈的合成

[1078]

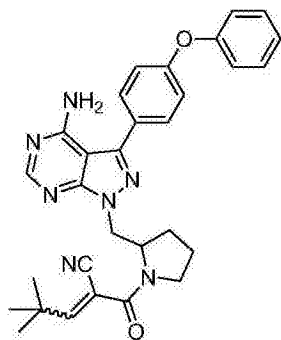


[1079] 将3-[3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈(150mg, 0.33mmol, 1.00当量)、甲醇(15mL)、二氯甲烷(5mL)、哌啶(56mg, 0.66mmol, 2当量)以及三甲基乙醛(142mg, 1.66mmol, 5当量)的混合物在30℃下于25-mL密封管中搅拌48h。将所得混合物在真空下浓缩。将该残余物施加到硅胶柱(使用二氯甲烷/甲醇(100/1))上以给出45mg(26%)的(R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈,为白色固体。MS(ESI, pos. ion)m/z: 522 (M+1). ¹HNMR(300MHz, CDCl₃, ppm) 8.396(1H, s), 7.684~7.656(2H, d, J=8.4), 7.440~7.388(2H, t), 7.222~7.092(5H, m), 6.956(1H, s), 5.613(2H, s), 5.006~4.909(1H, m), 4.626~3.290(4H, m), 2.419~1.732(4H, m), 1.275(9H, s)。

[1080] 实例4

[1081] 2-(2-((4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈的合成

[1082]

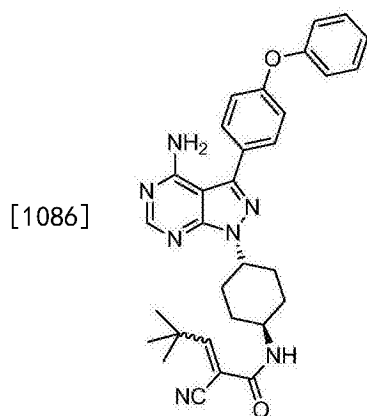


[1083] 如以上实例1和3,但是使用2-(羟甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯替代3-羟基哌啶-

1-羧酸(S)-叔丁酯合成。MS(ESI,pos.ion)m/z:522(M+1)。

[1084] 实例5

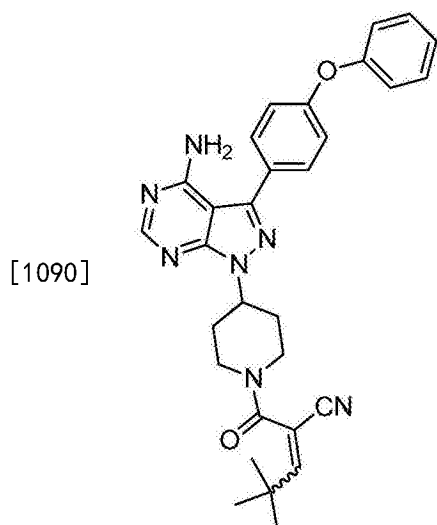
[1085] (N-((1r,4r)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺的合成



[1087] 如上述实例1和3所述,除了使用(1r,4r)-4-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯替代3-羟基哌啶-1-羧酸(S)-叔丁酯合成。MS(ESI,pos.ion)m/z:536(M+1)。

[1088] 实例6

[1089] 2-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈的合成

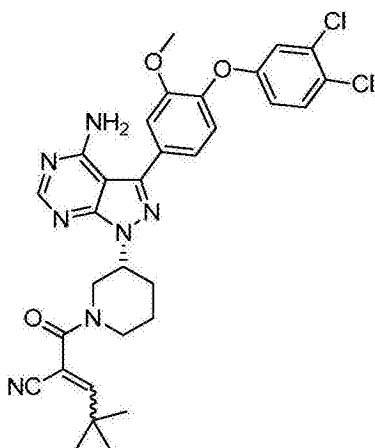


[1091] 如上述实例1和3所述,除了使用4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯替代3-羟基哌啶-1-羧酸(S)-叔丁酯合成。MS(ESI,pos.ion)m/z:522(M+1)。

[1092] 实例8

[1093] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)-3-甲氧苯基)-1H-吡唑-[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4,4-二甲基戊-2-烯腈的合成

[1094]

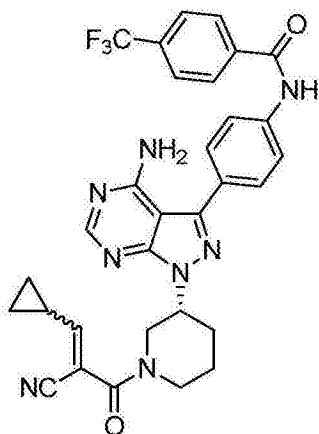


[1095] 如上述实例2所述,使用三甲基乙醛替代环丙基甲醛合成。MS(ESI, pos. ion)m/z: 620(M+1)。

[1096] 实例9

[1097] (R)-N-(4-(4-氨基-1-(1-(2-氰基-3-环丙基丙烯酰)哌啶-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺的合成

[1098]



[1099] 步骤1

[1100] 将3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(5.9g, 22.6mmol, 1.00当量)、3-羟基哌啶-1-羧酸(S)-叔丁酯(10g, 50mmol, 2.2当量)、三苯基膦(11.8g, 45mmol, 2当量)在四氢呋喃(300mL)中的混合物在10℃下进行搅拌。在30min内将在四氢呋喃中的偶氮二羧酸二异丙酯(30mL)缓慢地滴加到该混合物中。将所得混合物在室温下搅拌12h,并且然后在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(100/1)进行洗脱以给出3g(33%)的3-(4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯,为黄色固体。MS(ESI, pos. ion)m/z: 445(M+1)。步骤2

[1101] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的250-mL3-颈圆底烧瓶中加入3-[4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸(R)叔丁酯(2g, 4.50mmol, 1.00当量)、4-二羟基硼基-氯化苯铵(0.934g)、Pd(PPh₃)₄(0.312g)、乙二醇二甲醚(100mL)、碳酸钠(1.194g)、以及水(20mL)。将所得溶液在80℃于油浴中搅拌12h。将所得混合物在真空下浓缩并且将残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50:1)进行洗脱以给出1.5g(81%)的3-(4-氨基-3-(4-氨基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯,为棕色固体。MS(ESI,

pos.ion)m/z:410(M+1)。

[1102] 步骤3

[1103] 向250-mL圆底烧瓶中加入3-[4-氨基-3-(4-氨基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸(R)叔丁酯(1.0g, 2.44mmol, 1.00当量)、HATU(0.746g)、4-(三氟甲基)苯甲酸(374mg, 1.97mmol, 0.81当量)、三乙胺(500mg, 4.94mmol, 2.02当量)、以及N,N-二甲基甲酰胺(50mL)。将所得溶液在25℃搅拌5h。将所得混合物用水淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯萃取并且用氯化钠(饱和)洗涤。将有机层用无水硫酸镁干燥并且在真空下浓缩并且将残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50:1)进行洗脱以给出1.15g(81%)的3-[4-氨基-3-(4-[[4-(三氟甲基)苯]酰氨基]苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]嘧啶-1-羧酸叔丁酯, 为棕色固体。MS(ESI, pos.ion)m/z:582(M+1)。

[1104] 步骤4

[1105] 向250-mL圆底烧瓶中加入3-[4-氨基-3-(4-[[4-(三氟甲基)苯]酰氨基]苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]嘧啶-1-羧酸(R)-叔丁酯(1.1g, 1.89mmol, 1.00当量)、以及二氯甲烷(100mL)。随后在25℃下, 经10min, 搅拌下滴加CF₃COOH(20mL)。将所得溶液在25℃搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩以给出0.829g(91%)的(R)-N-[4-[4-氨基-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)苯甲酰胺, 为棕色油。MS(ESI, pos.ion)m/z:382(M+1)。

[1106] 步骤5

[1107] 向250-mL圆底烧瓶中加入在二氯甲烷(80mL)中的(R)-N-[4-[4-氨基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基]苯基]-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(828mg, 1.72mmol, 1.00当量)、2-氰基乙酸(220mg, 2.59mmol, 1.50当量)、CDI(420mg, 2.59mmol, 1.51当量)。将所得溶液在25℃搅拌12h。将所得混合物用NH₄Cl洗涤并且在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50:1)进行洗脱以给出300mg(32%)的N-(4-[4-氨基-1-[1-(2-氰基乙酰基)哌啶-4-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基]苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺, 为黄色固体。MS(ESI, pos.ion)m/z:549(M+1)。

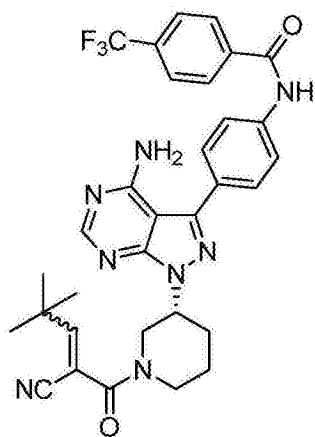
[1108] 步骤6

[1109] 向10-mL圆底烧瓶中加入(R)-N-(4-[4-氨基-1-[1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基]苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(65mg, 0.12mmol, 1.00当量)、环丙基甲醛(16.6mg, 0.24mmol, 2.00当量)、哌啶(10mg, 0.12mmol, 0.99当量)、甲醇(5mL)。将所得溶液在25℃搅拌12h。将所得混合物在真空下浓缩并且将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50:1)进行洗脱以给出43mg(60%)的(R)-N-[4-(4-氨基-1-[1-[2-氰基-2-(环丙基亚甲基)乙酰基]哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基]苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺, 为白色固体。MS(ESI, pos.ion)m/z:601(M+1), ¹HNMR(300MHz, CDCl₃, ppm), 8.6(1H, s), 8.348(1Hs), 8.065~8.038(2H, d, J=8.1), 7.880~7.852(1H, d, J=8.4), 7.768~7.659(4H, m), 6.532~6.496(1H, d, J=10.8), 5.949(2H, s), 4.976~4.907(1H, m), 4.638~3.218(4H, m), 2.436~1.818(5H, m), 1.221~1.198(2H, m), 0.89~0.772(2H, m)。

[1110] 实例10

[1111] (R)-N-(4-(4-氨基-1-(1-(2-氰基-4,4-二甲基戊-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺的制备

[1112]

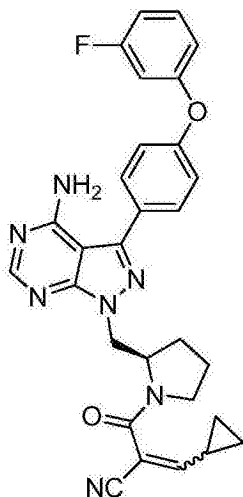


[1113] 向50-mL圆底烧瓶中加入N-(4-[4-氨基-1-[1-(2-氰基乙酰基)哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基]苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(130mg, 0.24mmol, 1.00当量)、2,2-二甲基丙醛(2mL)、哌啶(1mL)、以及甲醇(30mL)。将所得溶液在30℃于油浴中搅拌24h。将所得混合物在真空下浓缩并且将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50/1)进行洗脱以给出40mg(27%)的N-[4-(4-氨基-1-[1-[2-氰基-2-(2,2-二甲基亚丙基)乙酰基]哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-3-基)苯基]-4-(三氟甲基)苯甲酰胺, 为白色固体。MS(ESI, pos. ion)m/z: 617(M+1), ¹HNMR(300MHz, CDCl₃, ppm), 8.364(1H, s), 8.212(1H, s), 8.086~8.059(2H, t), 7.929~7.901(2H, d, J=8.4), 7.827~7.800(2H, d, J=8.1), 7.742~7.715(2H, d, J=8.1), 6.963(1H, s), 6.3(2H, s), 5.031~4.934(1H, m), 4.8~3.05(4H, m), 2.738~2.067(5H, m), 1.274(9H, s)。

[1114] 实例11

[1115] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成

[1116]



[1117] 步骤1

[1118] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100-mL3-颈圆底烧瓶中加入(2R)-2-([4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg, 0.68mmol, 1.00当量), 如实例1中描述, 除了在三信反应中使用2-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸(R)-叔丁酯替代3-羟基哌啶-1-羧酸(S)-叔丁酯, 2-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环

戊硼烷(254mg, 0.81mmol, 1.20当量)、四(三苯基膦)钯(47mg, 0.04mmol, 0.06当量)、乙二醇二甲醚(50mL)、碳酸钠(180mg, 1.70mmol, 2.50当量)、以及水(10mL)进行制备。将所得溶液在80℃于油浴中搅拌12h。将所得混合物在真空下浓缩并且用二氯甲烷萃取。合并这些有机层、干燥并且在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50/1)进行洗脱以给出0.27g(79%)的(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯, 为棕色固体。

[1119] 步骤2

[1120] 向100-mL圆底烧瓶中加入(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(270mg, 0.54mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液。这随后经10min, 搅拌下滴加三氟乙酸(10mL)。将所得溶液在25℃搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩以给出0.216g(粗)的3-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-1-[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺, 为棕色油。

[1121] 步骤3

[1122] 向100-mL圆底烧瓶中加入3-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-1-[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(216mg, 0.53mmol, 1.00当量)、2-氰基乙酸(36.8mg, 0.43mmol, 0.80当量)、HATU(166mg, 0.44mmol, 0.80当量)、三乙胺(109mg, 1.08mmol, 2.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(50mL)。将所得溶液在25℃搅拌3h。将所得溶液用乙酸乙酯萃取并且将有机层合并, 并且在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50/1)进行洗脱以给出150mg(60%)的3-[(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-基]-3-氧代丙腈, 为黄色固体。

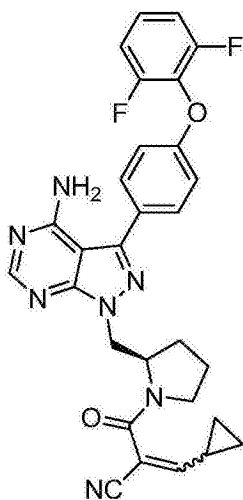
[1123] 步骤4

[1124] 向10-mL圆底烧瓶中加入3-[(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-基]-3-氧代丙腈(150mg, 0.32mmol, 1.00当量)、哌啶(27mg, 0.32mmol, 1.00当量)、环丙基甲醛(44.5mg, 0.63mmol, 2.00当量)、甲醇(5mL)。将所得溶液在25℃下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50/1)进行洗脱以给出48.5mg(29%)的标题化合物, 为灰白色固体。LC-MS: (ES, m/z): MS (ESI, pos. ion) m/z: 524(M+1)。¹H-NMR: (CDCl₃, ppm): ¹HNMR(300MHz, CD₃OD, ppm), 8.253(1H, s), 7.686~7.749(2H, t), 7.363~7.440(1H, t), 7.185~7.232(2H, t), 6.833~6.941(3H, m), 6.450~6.600(1H, d), 4.301~4.555(3H, m), 3.604~3.638(2H, m), 1.868~2.005(5H, m), 1.200~1.294(3H, m), 0.798~0.810(2H, m)。

[1125] 实例12

[1126] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧基)-3-环丙基丙烯腈的合成

[1127]



[1128] 步骤1

[1129] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的1L、2-颈圆底烧瓶中加入3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(10g, 38.31mmol, 1.00当量)、(2R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(15.4g, 76.52mmol, 2.00当量)、PPh₃(20.1g, 76.63mmol, 2.00当量)、以及N,N-二甲基甲酰胺(400mL)。经30min, 滴加DIAD(15.5g, 76.65mmol, 2.00当量)。将所得溶液在25℃下搅拌12h并且然后用1L的水稀释。将所得溶液用乙酸乙酯萃取并且将有机层合并, 并且用盐水洗涤。将该混合物用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩并且将该残余物置于硅胶柱上并且用三氯甲烷/甲醇(100/1)进行洗脱以给出1.2g(6%)的(2R)-2-([4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯, 为灰白色固体。

[1130] 步骤2

[1131] 向500-mL 4-颈圆底烧瓶中加入氢化钠(4.05g, 168.75mmol, 1.70当量)在N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的溶液。在0℃下经20min, 搅拌下滴加1-氟-4-硝基苯(14g, 99.22mmol, 1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液。将所得溶液在室温搅拌2小时。添加Cu₂Cl₂(9.83g, 100.31mmol, 1.01当量), 并且在25℃下经10min, 搅拌下滴加2,6-二氟苯酚(15.5g, 119.15mmol, 1.20当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液。将所得溶液在100℃下于油浴中搅拌12h, 用500mL的水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物置于硅胶柱上并且用乙酸乙酯/石油醚(1/8)进行洗脱以给出20g(80%)的1,3-二氟-2-(4-硝基苯氧基)苯, 为棕色油。

[1132] 步骤3

[1133] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的500-mL 3-颈圆底烧瓶中加入1,3-二氟-2-(4-硝基苯氧基)苯(20g, 79.62mmol, 1.00当量)在甲醇(200mL)中的溶液、拉内镍(2g)。在15min内, 搅拌下滴加水合肼(12.67g)在甲醇(50mL)中的溶液。将所得溶液在25℃下搅拌12h, 然后过滤并将滤液在真空下浓缩。将残余物用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 并且用无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩以给出16g(91%)的4-(2,6-二氟苯氧基)苯胺, 为黑色油。

[1134] 步骤4

[1135] 向250-mL 4-颈圆底烧瓶中加入4-(2,6-二氟苯氧基)-苯胺(8.84g, 39.96mmol, 1.00当量)、盐酸(37%)(10.14g, 277.81mmol, 6.95当量)以及水(20mL)。在0℃经5min, 搅拌下滴加在水(10mL)中的NaNO₂(3.04g, 44.06mmol, 1.10当量), 并且将反应混合物在0℃下搅

拌30min。在25℃经5min,将该反应混合物分批添加到NaI(18g,120.00mmol,3.00当量)在水(20mL)中的溶液里。将所得溶液在25℃搅拌2h,并且然后用乙酸乙酯萃取并且合并有机层。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出10.2g(77%)的1,3-二氟-2-(4-碘代苯氧基)苯,为棕色油。

[1136] 步骤5

[1137] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100-mL3-颈圆底烧瓶中加入1,3-二氟-2-(4-碘代苯氧基)苯(2g,6.02mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二噁环戊硼烷(1.68g,6.62mmol,1.10当量)、乙酸钾(1.76g,17.93mmol,3.0当量)、以及Pd(OAc)₂(68mg,0.30mmol,0.05当量)。将所得溶液在85℃于油浴中搅拌12h。然后将反应混合物用水淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯萃取并且将有机层合并,并且用水和盐水洗涤。将有机物用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且使用乙酸乙酯/石油醚(1/8)进行洗脱,以给出1.5g(75%)的2-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷,为淡黄色固体。

[1138] 步骤6

[1139] 向吹入并保持在氮惰性气氛的100-mL3-颈圆底烧瓶中加入(2R)-2-([4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg,0.68mmol,1.00当量)在1,4-二噁烷/水(60/15mL)中的溶液、2-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷(290mg,0.87mmol,1.3当量)、碳酸钠(180mg,1.68mmol,2.5当量)、以及四(三苯基膦)钯(40mg,0.03mmol,0.05当量)。将所得溶液在90℃下于油浴中搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将所得溶液用50mL的二氯甲烷稀释,用水和盐水洗涤。将有机物用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(20/1)进行洗脱以给出280mg(79%)的(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯,为白色固体。

[1140] 步骤7

[1141] 向50mL圆底烧瓶中加入(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(280mg,0.54mmol,1.00当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。在25℃下,搅拌下滴加三氟乙酸(2mg,0.02mmol,0.03当量)。将所得溶液在25℃下搅拌3h并且然后在真空下浓缩。将所得溶液用50mL的二氯甲烷稀释,用乙酸乙酯和H₂O、盐水洗涤并且在真空下浓缩以给出200mg(88%)3-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]-1-[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺,为白色固体。

[1142] 步骤8

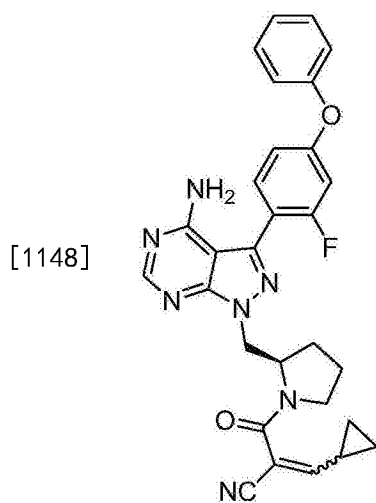
[1143] 向100mL圆底烧瓶中加入3-[4-(2,6-二氟-苯氧基)苯基]-1-[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(200mg,0.47mmol,1.00当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液、2-氰基乙酸(121mg,1.42mmol,3.00当量)、以及1,1-羰基二咪唑(230mg,1.42mmol,3.00当量)。将所得溶液在25℃下搅拌12h并且然后用水和盐水洗涤。将混合物用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50/1)进行洗脱以给出112mg(48%)的3-[(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-基]-3-氧代丙腈,为白色固体。

[1144] 步骤9

[1145] 向10mL密封管中加入3-[(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-基]-3-氧代丙腈(100mg, 0.20mmol, 1.00当量)在甲醇(3mL)中的溶液、环丙基甲醛(1mL)、以及哌啶(1mL)。将所得溶液在25℃下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将所得溶液用10mL的二氯甲烷稀释,用饱和的水性NH₄Cl、水和盐水洗涤。将有机物用无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩并且将残余物经柱色谱法使用二氯甲烷/甲醇(20/1)纯化以给出26mg(23%)的标题化合物,为白色固体。LC-MS:(ES, m/z): 542[M+H]。H-NMR:(CDCl₃, ppm): δ8.38(s, 1H); δ7.66(d, 2H); δ7.26(d, 1H); δ7.11(d, 4H); δ6.77(d, 1H); δ5.51(s, 2H); δ4.81(m, 1H); δ4.65(d, 2H); δ3.51~δ3.70(m, 2H); δ1.91~δ2.01(m, 4H); δ1.81(m, 1H); δ0.83~1.25(m, 4H)。

[1146] 实例13

[1147] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成



[1149] 步骤1

[1150] 向250-mL圆底烧瓶中加入4-溴代-3-氟苯酚(5g, 26.18mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(100mL)中的溶液、苯基硼酸(3.5g, 28.70mmol, 1.10当量)、Cu(AcO)₂(5.7g)、三乙胺(5.3g)、以及4A分子筛(15g)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将固体过滤出。将滤液用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用乙酸乙酯/石油醚(1:100-1:50)进行洗脱。这生成2g(29%)的1-溴-2-氟-4-苯氧基苯,为无色油。

[1151] 步骤2

[1152] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100mL3-颈圆底烧瓶中加入1-溴-2-氟-4-苯氧基苯(2g, 7.49mmol, 1.00当量)在四氢呋喃(20mL)中的溶液。在-70℃至-80℃下,搅拌下滴加BuLi(1M)(8mL)。将所得溶液在-70℃—80℃下于液氮浴中搅拌30min。在-70℃至-80℃下,搅拌下滴加三(丙烷-2-基)硼酸酯(1.7g, 9.04mmol, 1.21当量)。允许所得溶液在搅拌下反应额外的2h,同时温度保持在-70℃至-80℃。然后将该反应通过添加100mL的水淬灭,用乙酸乙酯萃取并且合并有机层并且用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用乙酸乙酯/石油醚(1:20)进行洗脱以给出1.6g(92%)的(2-氟-4-苯氧基苯基)-硼酸,为白色固体。

[1153] 步骤3

[1154] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100mL、3-颈圆底烧瓶中加入(2R)-2-([4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(380mg, 0.86mmol, 1.00当量)、(2-氟-4-苯氧基苯基)-硼酸(240mg, 1.03mmol, 1.20当量)、四-(三苯基膦)钯(60mg, 0.05mmol, 0.06当量)、二噁烷(50mL)、碳酸钠(228mg, 2.15mmol, 2.50当量)以及水(10mL)。将所得溶液在80℃于油浴中搅拌12h。将所得混合物在真空下浓缩并且将所得溶液用二氯甲烷萃取并将有机层合并、干燥并且在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50/1)进行洗脱以给出0.347g(80%)的(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯, 为棕色固体。

[1155] 步骤4

[1156] 向100mL、圆底烧瓶中加入(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(347mg, 0.69mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液。经10min, 搅拌下滴加三氟乙酸(10mL)并且将所得溶液在25℃搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩以给出0.278g(粗)的3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺, 为棕色油。

[1157] 步骤5

[1158] 向100mL圆底烧瓶中加入3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(278mg, 0.69mmol, 1.00当量)、2-氰基乙酸(36.8mg, 0.43mmol, 0.80当量)、HATU(210mg, 0.55mmol, 0.80当量)、三乙胺(109mg, 1.08mmol, 2.00当量)、以及N,N-二甲基甲酰胺(50mL)。将所得溶液在25℃搅拌3h, 然后用200mL的水稀释并且用乙酸乙酯萃取并且将有机层合并、干燥并在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50/1)进行洗脱以给出200mg(62%)的3-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-3-氧代丙烷-腈, 为黄色固体。

[1159] 步骤6

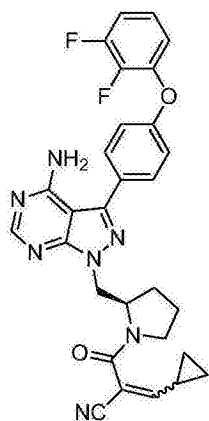
[1160] 向10mL圆底烧瓶中加入3-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-3-氧代丙腈(100mg, 0.21mmol, 1.00当量)、哌啶(18mg, 0.21mmol, 1.00当量)、环丙基甲醛(30mg, 0.43mmol, 2.00当量)、以及甲醇(5mL)。将所得溶液在25℃下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50/1)进行洗脱以给出38mg(33%)的标题化合物, 为灰白色固体。

[1161] LC-MS; (ES, m/z): MS(ESI, pos. ion) m/z: 524(M+1)。H-NMR(CDCl₃, ppm): ¹H NMR (300MHz, CD₃Cl, ppm), 8.263(1H, s), 7.444~7.918(3H, t), 7.512~7.284(5H, t), 6.894~6.981(2H, m), 6.445~6.610(1H, d), 4.574~4.878(3H, m), 3.604~3.619(2H, m), 1.945~1.988(5H, m), 1.25~1.306(3H, m), 0.736~0.834(2H, m)。

[1162] 实例14

[1163] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧基)-3-环丙基丙烯腈的合成

[1164]



[1165] 步骤1

[1166] 向500mL圆底烧瓶中加入(2,3-二氟苯基)-硼酸(30g, 189.98mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(250mL)中的溶液。搅拌下滴加H₂O₂(30mL)。将所得溶液在25℃搅拌2h。将所得混合物用水和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在真空下浓缩以给出23g(93%)的2,3-二氟苯酚,为棕色油。

[1167] 步骤2

[1168] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的500mL、4-颈圆底烧瓶中加入氢化钠(6.8g, 170.00mmol, 1.70当量, 60%)在N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的溶液。在0℃下在15min内,搅拌下滴加1-氟-4-硝基苯(14.1g, 99.93mmol, 1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液。将所得溶液在室温搅拌2h。添加CuCl(10g, 101.01mmol, 1.00当量),并且搅拌下滴加2,3-二氟苯酚(15.6g, 119.91mmol, 1.20当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液。允许所得溶液搅拌下反应额外的12h,同时在油浴中将温度保持在100℃。将所得溶液用醚萃取并且将有机层合并。将有机层用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用乙酸乙酯/石油醚(1:8)进行洗脱以给出21.2g(84%)的1,2-二氟-3-(4-硝基苯氧基)苯,为棕色油。

[1169] 步骤3

[1170] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的500-mL3-颈圆底烧瓶中加入1,2-二氟-3-(4-硝基苯氧基)苯(21.2g, 84.40mmol, 1.00当量)在甲醇(200mL)中的溶液、以及拉内镍(2g)。在15min内,搅拌下滴加水合肼(12.67g, 3.00当量)在甲醇(50mL)中的溶液。将所得溶液在25℃搅拌12h。将固体过滤出并将滤液在真空下浓缩。将残余物用200mL的乙酸乙酯稀释,并且用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩以给出16.3g(87%)的4-(2,3-二氟苯氧基)苯胺,为黑色油。

[1171] 步骤4

[1172] 向250-mL4-颈圆底烧瓶中加入4-(2,3-二氟苯氧基)-苯胺(8.84g, 39.96mmol, 1.00当量)、盐酸(10.14g, 100.01mmol, 2.50当量)以及水(20mL)。在0℃下,搅拌下部分地滴加NaNO₂(3.04g, 44.06mmol, 1.10当量)在水(10mL)中的溶液。将该混合物在0℃搅拌半小时。向此中添加脲(1g, 16.65mmol)。将该混合物在0℃搅拌20min并且在室温将其倒入NaI(18g, 120.00mmol, 3.00当量)在水(20mL)中的溶液里。将所得溶液在室温下搅拌1h并且然后用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,并且用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出10.5g(79%)的1,2-二氟-3-(4-碘代苯氧基)苯,为棕色油。

[1173] 步骤5

[1174] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100mL、3-颈圆底烧瓶中加入1,2-二氟-3-(4-碘代苯氧基)苯(2g,6.02mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二噁环戊硼烷(1.68g,6.62mmol,1.10当量)、乙酸钾(68mg,0.69mmol,0.05当量)、以及Pd(OAc)₂(1.76g,7.84mmol,3.00当量)。将所得溶液在85℃于油浴中搅拌12h。然后将该反应用水稀释,用乙酸乙酯萃取并且合并有机层。将有机物用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且使用乙酸乙酯/石油醚(1/8)进行洗脱,以给出1.5g(75%)的2-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷,为淡黄色固体。

[1175] 步骤6

[1176] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100mL、3-颈圆底烧瓶中加入(2R)-2-([4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg,0.68mmol,1.00当量)、2-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷(290mg,0.87mmol,1.10当量)在二噁烷(9mL)中的溶液、四(三苯基膦)-钯(40mg,0.03mmol,0.05当量)、以及碳酸钠(179mg,1.67mmol,2.50当量)在水(3mL)中的溶液。将所得溶液在100℃于油浴中搅拌12h。将所得混合物在真空下浓缩,并且将溶液用乙酸乙酯稀释。将所得混合物用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(20/1)进行洗脱以给出250mg(71%)的(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯,为白色固体。

[1177] 步骤7

[1178] 向100mL、圆底烧瓶中加入(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(350mg,0.67mmol,1.00当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。搅拌下滴加三氟乙酸(2mL)并且将所得溶液在25℃搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩以给出200mg(46%)3-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-1-[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺双(三氟乙酸)盐,为棕色固体。

[1179] 步骤8

[1180] 向100mL、圆底烧瓶中加入3-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-1-[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺双(三氟乙酸)盐(200mg,0.31mmol,1.00当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液、CDI(324mg,2.00mmol,6.50当量)、以及2-氰基乙酸(170mg,2.00mmol,6.50当量)。将所得溶液在25℃下搅拌12h并且将所得混合物用水和盐水洗涤。将有机物用无水硫酸镁干燥并在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(20/1)进行洗脱以给出109mg(72%)的3-[(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-基]-3-氧代丙腈,为白色固体。

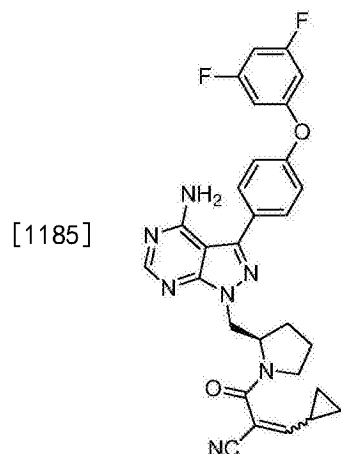
[1181] 步骤9

[1182] 向50mL、圆底烧瓶中加入3-[(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-基]-3-氧代丙腈(109mg,0.22mmol,1.00当量)在甲醇(10mL)中的溶液、环丙烷-甲醛(1mL)、以及哌啶(1mL)。将所得溶液在25℃下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将所得溶液用乙酸乙酯稀释并且将所得混合物用水和盐水洗涤。将有机物用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇

(20/1)进行洗脱以给出32mg(25%)的标题化合物,为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):542[M+H]⁺。¹H-NMR:(300MHz,CDC13,ppm): δ 8.38(s,1H),7.74(d,2H),7.18(d,2H),7.08(m,2H),6.92(m,1H),6.81(d,1H),5.54(s,2H),4.82(m,1H),4.68(m,2H),3.65(m,1H),3.51(m,1H),2.02(m,3H),1.20(m,3H),0.88(m,3H)。

[1183] 实例15

[1184] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成



[1186] 步骤1

[1187] 向250-mL圆底烧瓶中加入4-(四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷-2-基)苯酚(5g, 22.72mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(100mL)中的溶液、(3,5-二氟苯基)硼酸(4g, 25.33mmol, 1.11当量)、Cu(AcO)₂(5g)、4A分子筛(15g)、三乙胺(4.6g)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将固体过滤出。将滤液用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将该残余物施加到硅胶柱上并且用乙酸乙酯/石油醚(1:100-1:50)进行洗脱。这生成2g(27%)的2-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷,为无色油。

[1188] 步骤2

[1189] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100mL、3-颈圆底烧瓶中加入(2R)-2-([4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(250mg, 0.56mmol, 1.00当量)、2-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷(226mg, 0.68mmol, 1.20当量)、四(三苯基膦)钯(39mg, 0.03mmol, 0.06当量)、二噁烷(50mL)、碳酸钠(149mg, 1.41mmol, 2.50当量)以及水(10mL)。将所得溶液在80℃下于油浴中搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将所得溶液用二氯甲烷萃取并且将有机层合并、干燥并且在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50/1)进行洗脱以给出0.237g(81%)的(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯,为棕色固体。

[1190] 步骤3

[1191] 向100mL、圆底烧瓶中加入(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(230mg, 0.44mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液。随后经10min,搅拌下滴加三氟乙酸(10mL)。将所得溶液在25℃搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩以给出0.185g(粗)的3-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-1-

[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺,为棕色油。

[1192] 步骤4

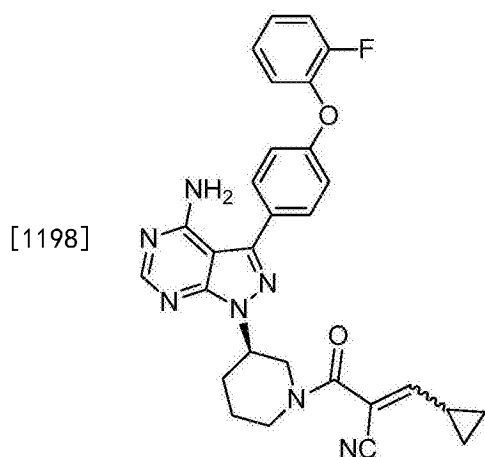
[1193] 向100mL、圆底烧瓶中加入3-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-1-[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(185mg, 0.44mmol, 1.00当量)、2-氰基乙酸(30.7mg, 0.36mmol, 0.80当量)、HATU(138mg, 0.36mmol, 0.80当量)、三乙胺(91mg, 0.90mmol, 2.00当量)、以及N,N-二甲基甲酰胺(50mL)。将所得溶液在25℃搅拌3h,并且然后用乙酸乙酯萃取并且合并有机层并在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50/1)进行洗脱以给出101mg(47%)的3-[(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-基]-3-氧代丙腈,为灰白色固体。

[1194] 步骤5

[1195] 向10mL圆底烧瓶中加入环丙基甲醛(28.7mg, 0.41mmol, 2.00当量)、哌啶(17.4mg, 0.20mmol, 1.00当量)、3-[(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-基]-3-氧代丙腈(100mg, 0.20mmol, 1.00当量)、以及甲醇(5mL)。将所得溶液在25℃下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(50/1)进行洗脱以给出53.12mg(45%)的标题化合物,为灰白色固体。LC-MS: (ES, m/z): MS(ESI, pos. ion) m/z: 541 (M+1)。H-NMR: (CDCl₃, ppm): ¹H NMR (300MHz, CD₃OD, ppm), 8.283(1H, s), 7.777~7.806(2H, t), 7.269~7.298(2H, t), 6.703~6.754(3H, t), 6.455~6.600(1H, d), 4.400~4.878(3H, m), 3.338~3.618(2H, m), 1.700~2.188(4H, m), 1.280~1.305(4H, m), 0.710~0.912(2H, m)。

[1196] 实例16

[1197] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成



[1199] 步骤1

[1200] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100mL、3-颈圆底烧瓶中加入(3R)-3-[4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(300mg, 0.68mmol, 1.00当量)在二噁烷/H₂O(7/3=V/V)(30mL)中的溶液、[4-(2-氟苯氧基)苯基]硼酸(500mg, 2.16mmol, 6.99当量)、碳酸钠(200mg, 1.89mmol, 0.26当量)、以及Pd(PPh₃)₄(500mg, 0.43mmol, 3.19当量)。将所得溶液在100℃下于油浴中搅拌过夜并且然后在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(100:1)进行洗脱以给出0.2g(59%)的(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2-氟苯

氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯,为淡黄色固体。

[1201] 步骤2

[1202] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100mL、圆底烧瓶中加入(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(200mg,0.40mmol,1.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液、以及三氟乙酸(10g,87.70mmol,221.25当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜并且然后在真空下浓缩。用10%水性碳酸钠将该溶液的pH值调节至8-10。将该溶液用二氯甲烷萃取并且将有机层合并,并用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出0.1g(62%)3-[4-(2-氟苯氧基)苯基]-1-((3R)-哌啶-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺,为淡黄色固体。

[1203] 步骤3

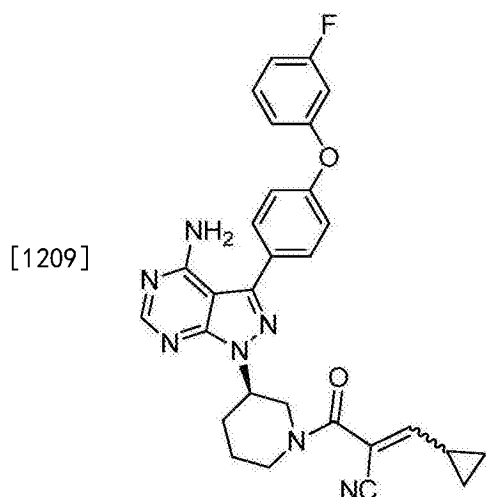
[1204] 向50mL圆底烧瓶中加入3-[4-(2-氟苯氧基)-苯基]-1-[(3R)-哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(100mg,0.25mmol,1.00当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液、1-[(1H-咪唑-1-基)羰基]-1H-咪唑(60mg,0.37mmol,1.50当量)、以及2-氰基乙酸(110mg,1.29mmol,5.23当量)。将所得溶液在室温搅拌60min并且然后在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(100:1)进行洗脱以给出0.06g(51%)的3-[(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈,为淡黄色固体。

[1205] 步骤4

[1206] 向10mL圆底烧瓶中加入3-[(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈(60mg,0.13mmol,1.00当量)在甲醇(10mL)中的溶液、环丙烷-甲醛(50mg,0.71mmol,5.61当量)、以及哌啶(70mg,0.82mmol,6.46当量)。将所得溶液在室温搅拌30min并且然后在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(100/1)进行洗脱以给出0.015g(23%)的标题化合物,为灰白色固体。LC-MS0:(ES, m/z):524[M+H]⁺。H-NMR(CD₃OD, ppm)8.270(1H, s), 7.711(2H, d), 7.316~7.242(4H, m), 7.149(2H, d), 6.450(1H, d), 4.872(1H, s), 4.192(1H, s), 3.966(2H, d), 3.556-3.488(1H, m), 2.392~2.363(1H, m), 2.253~2.209(2H, m), 1.951(1H, s); 1.306-1.181(3H, m); 0.918-0.793(2H, m)

[1207] 实例17

[1208] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成



[1210] 步骤1

[1211] 向250mL圆底烧瓶中加入4-(四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷-2-基)苯酚(5g, 22.72mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(100mL)中的溶液、(3-氟苯基)硼酸(3.5g, 25.01mmol, 1.10当量)、Cu(AcO)₂(5g)、4A分子筛(15g)、以及三乙胺(4.6g)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将固体过滤出并且将滤液用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且使用乙酸乙酯/石油醚(1:100-1:50)进行洗脱,以给出1.8g(25%)的2-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷,为无色油。

[1212] 步骤2

[1213] 向吹入并保持氮惰性气氛的100mL3-颈圆底烧瓶中加入(3R)-3-[4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(300mg, 0.68mmol, 1.00当量)、2-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷(255mg, 0.81mmol, 1.20当量)、碳酸钠(143g, 1.35mol, 1998.01当量)、乙二醇二甲醚(50mL)、水(15mL)、以及Pd(PPh₃)₄(40mg, 0.03mmol, 0.05当量)。将所得溶液在80℃搅拌过夜并且然后在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(100/1)进行洗脱以给出260mg(76%)的(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯,为黄色固体。

[1214] 步骤3

[1215] 向100mL圆底烧瓶中加入(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(260mg, 0.52mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液。搅拌下滴加三氟乙酸(10mL)。将所得溶液在室温下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将该残余物用20mL的水稀释。用碳酸钠将该溶液的pH值调节至>7。将所得溶液用二氯甲烷萃取并且将有机层合并,并用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出180mg(86%)3-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺,为棕色固体。

[1216] 步骤4

[1217] 向100mL圆底烧瓶中加入3-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(180mg, 0.45mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液、2-氰基乙酸(56mg, 0.66mmol, 1.50当量)、以及1-[(1H-咪唑-1-基)羰基]-1H-咪唑(108mg, 0.67mmol, 1.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌24h并且然后用100mL二氯甲烷稀释。将所得混合物用NH₄Cl洗涤,用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/

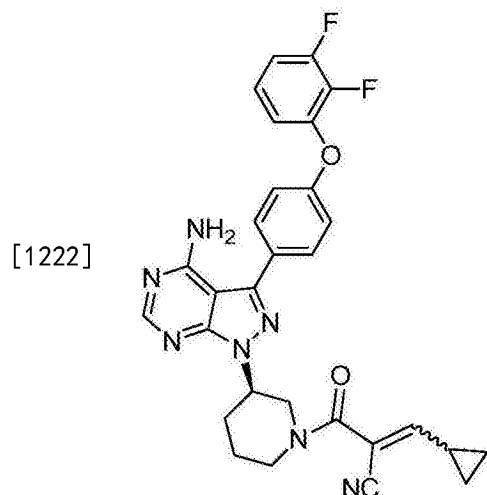
甲醇(100:1)进行洗脱以给出120mg(57%)的3-[(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈,为白色固体。

[1218] 步骤5

[1219] 向50mL圆底烧瓶中加入3-[(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(3-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈(120mg,0.25mmol,1.00当量)在甲醇(20mL)中的溶液、环丙基甲醛(54mg,0.77mmol,3.00当量)、哌啶(11mg,0.13mmol,0.50当量)、以及二氯甲烷(5mL)。将所得溶液在室温下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(100:1)进行洗脱以给出36mg(27%)的标题化合物,为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):524[M+H]⁺。H-NMR:(300MHz,CDCl₃,ppm)8.396(1H,s),7.721~7.674(2H,m),7.393~7.316(1H,m),7.237~7.191(2H,m),6.923~6.786(3H,m),6.607~6.570(1H,d,J=11.1),5.795(2H,s),5.018~4.919(1H,m),4.8~3.1(4H,m),2.465~2.269(5H,m),1.274(2H,m),0.887(2H,m)。

[1220] 实例18

[1221] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成



[1223] 步骤1

[1224] 向500-mL圆底烧瓶中加入(3S)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(10g,49.69mmol,1.00当量)在吡啶(200mL)中的溶液。在0℃下,在30min内,搅拌下滴加4-甲苯-1-磺酰氯(28.5g,149.49mmol,3.0当量)。将所得溶液在25℃下搅拌5h并且然后在真空下浓缩。将该残余物用200mL的乙酸乙酯稀释。用盐酸(1M)将该溶液的pH值调节至3并且将所得混合物用碳酸氢钠和水洗涤。将有机物用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出15g(85%)的(3S)-3-[[4-(4-甲苯)磺酰基]氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯,为淡黄色固体。

[1225] 步骤2

[1226] 向1000mL3-颈圆底烧瓶中加入3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(6g,22.99mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(500mL)中的溶液、(3S)-3-[[4-(4-甲苯)磺酰基]氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(9.8g,27.57mmol,1.20当量)、以及碳酸铯(13.3g,40.82mmol,1.78当量)。将所得溶液在60℃下于油浴中搅拌12h并且然后通过添加1500mL的水进行淬灭。将所得溶液用二氯甲烷萃取并且将有机层合并。将有机物用盐水洗涤,用无水硫酸钠干

燥并在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用乙酸乙酯/石油醚(60%)进行洗脱以给出2.8g(27%)的(3R)-3-[4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(96.5%, e.e.), 为灰白色固体。

[1227] 步骤3

[1228] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的250mL3-颈圆底烧瓶中加入(3R)-3-[4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg, 1.13mmol, 1.00当量)在1,4-二噁烷/水(100/30mL)中的溶液、2-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷(420mg, 1.26mmol, 1.1当量)、碳酸钠(240mg, 2.26mmol, 2.0当量)、以及Pd(PPh₃)₄(65mg, 0.06mmol, 0.05当量)。将所得溶液在90℃于油浴中搅拌12h。将所得混合物在真空下浓缩并且将残余物用水稀释。将所得溶液用二氯甲烷萃取并且将有机层合并、用盐水洗涤并过滤。将滤液用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(10/1)进行洗脱以给出480mg(82%)的(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯, 为白色固体。

[1229] 步骤4

[1230] 向100mL圆底烧瓶中加入(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(450mg, 0.86mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(40mL)中的溶液以及CF₃COOH(10mL)。将所得溶液在25℃下搅拌3h并且然后在真空下浓缩。将所得溶液用50mL的二氯甲烷稀释, 并且用水性碳酸氢钠和盐水洗涤。将有机物用无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩以给出400mg(粗)3-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺, 为白色固体。

[1231] 步骤5

[1232] 向100mL圆底烧瓶中加入3-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(300mg, 0.71mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(30mL)中的溶液、HATU(400mg, 1.05mmol, 1.5当量)、三乙胺(220mg, 2.17mmol, 3.0当量)、以及2-氰基乙酸(90mg, 1.06mmol, 1.5当量)。将所得溶液在25℃下搅拌10h并且然后用水和盐水洗涤。将有机物用无水硫酸钠干燥并浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(10/1)进行洗脱以给出240mg(69%)的3-[(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈, 为白色固体。

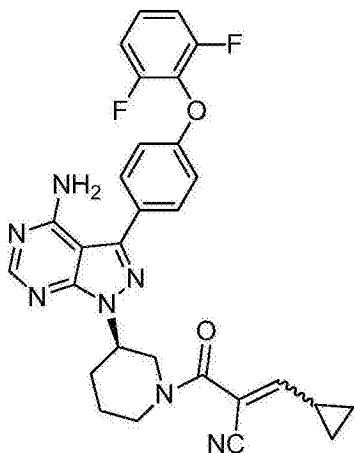
[1233] 步骤6

[1234] 向10mL密封管中加入3-[(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2,3-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈(150mg, 0.31mmol, 1.00当量)在甲醇(5mL)中的溶液、环丙基甲醛(64mg, 0.91mmol, 3.0当量)、以及哌啶(78mg)。将所得溶液在25℃下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将该残余物用10mL的二氯甲烷稀释, 并且将所得混合物用饱和的水性氯化铵、水和盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(20/1)进行洗脱以给出28.5mg(17%)的标题化合物, 为白色固体。LC-MS: (ES, m/z): 542[M+H]⁺, ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃, ppm): δ8.54(s, 1H); δ7.68(d, 2H); δ7.20(d, 2H); δ7.16(d, 2H); δ6.95(m, 1H); δ6.55(d, 1H); δ5.52(s, 2H); δ6.98(m, 1H); δ4.76(m, 1H); δ4.34(m, 1H); δ3.82(m, 1H); δ3.23(m, 1H); δ2.01~δ2.42(m, 4H); δ1.88(m, 1H); δ0.85~δ1.21(m, 4H)。

[1235] 实例19

[1236] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,6-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成

[1237]



[1238] 步骤1

[1239] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的250mL3-颈圆底烧瓶中加入(3R)-3-[4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg,1.13mmol,1.00当量)在1,4-二噁烷/水(100/30mL)中的溶液、2-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷(420mg,1.26mmol,1.1当量)、碳酸钠(240mg,2.26mmol,2.0当量)、以及Pd(PPh₃)₄(65mg,0.06mmol,0.05当量)。将所得溶液在90℃下于油浴中搅拌15h并且然后在真空下浓缩。将残余物用水稀释并且用二氯甲烷萃取并且将有机层合并。将有机物用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(10/1)进行洗脱以给出500mg(85%)的(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯,为白色固体。

[1240] 步骤2

[1241] 向100mL圆底烧瓶中加入(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(450mg,0.86mmol,1.00当量)在二氯甲烷(40mL)中的溶液。在25℃下,经10min,搅拌下滴加CF₃COOH(10mL)并且将所得溶液在25℃下搅拌3h并且然后在真空下浓缩。将所得溶液用二氯甲烷稀释,并且用水性碳酸氢钠和盐水洗涤。将有机物用无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩以给出410mg的3-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-吡咯烷-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺,为白色固体。

[1242] 步骤3

[1243] 向100mL圆底烧瓶中加入3-[4-(2,6-二氟-苯氧基)苯基]-1-[(3R)-哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(300mg,0.71mmol,1.00当量)在二氯甲烷(30mL)中的溶液、三乙胺(220mg,2.17mmol,3.0当量)、HATU(400mg,1.05mmol,1.5当量)、以及2-氰基乙酸(90mg,1.06mmol,1.5当量)。将所得溶液在25℃下搅拌10h并且然后用水和盐水洗涤。将有机物用无水硫酸钠干燥并浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(10/1)进行洗脱以给出230mg(60%)的3-[(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈,为白色固体。

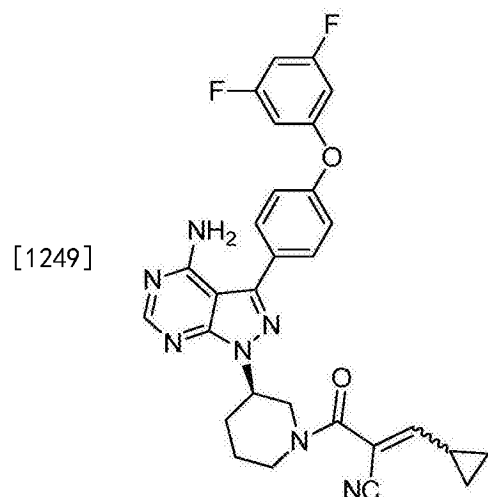
[1244] 步骤4

[1245] 向10mL密封管中加入3-[(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈(150mg, 0.31mmol, 1.00当量)在甲醇(5mL)中的溶液、哌啶(78mg, 0.92mmol, 3.0当量)、以及环丙基甲醛(64mg, 0.91mmol, 3.0当量)。将所得溶液在25℃下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将残余物用10mL的二氯甲烷稀释, 并且将该溶液用饱和的水性氯化铵、水和盐水洗涤。将有机物用无水硫酸钠干燥并浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(20/1)进行洗脱以给出36mg(21%)的2-[[[(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2,6-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]羰基]-3-环丙基丙-2-烯腈, 为白色固体。

[1246] LC-MS: (ES, m/z): 542[M+H]。H-NMR: (CDCl₃, ppm): δ8.27(s, 1H); δ7.82(d, 2H); δ7.41(m, 1H); δ7.21(d, 2H); δ7.11(d, 1H); δ6.42(d, 1H); δ4.94(m, 1H); δ4.21(m, 1H); δ3.92(m, 2H); δ3.55(m, 1H); δ2.01~2.29(m, 4H); δ1.94(m, 2H); δ0.83~1.31(m, 4H)。

[1247] 实例20

[1248] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成



[1250] 步骤1

[1251] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100mL3-颈圆底烧瓶中加入(3R)-3-[4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(400mg, 0.90mmol, 1.00当量)、2-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷(360mg, 1.08mmol, 1.20当量)、碳酸钠(190mg, 1.79mmol, 1.99当量)、乙二醇二甲醚(50mL)、水(15mL)、以及Pd(PPh₃)₄(52mg, 0.04mmol, 0.05当量)。将所得溶液在80℃下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(100/1)进行洗脱以给出340mg(72%)的(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯, 为黄色固体。

[1252] 步骤2

[1253] 向100mL圆底烧瓶中加入(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(340mg, 0.65mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液, 随后搅拌下滴加三氟乙酸(10mL)。将所得溶液在室温下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将所得溶液用20mL的水稀释。用碳酸钠将该溶液的pH值调节至>7并且然后用二氯

甲烷萃取并且将有机层合并,并用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出210mg(76%)3-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺,为棕色固体。

[1254] 步骤3

[1255] 向100mL圆底烧瓶中加入3-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(210mg,0.50mmol,1.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液、2-氰基乙酸(63mg,0.74mmol,1.50当量)、以及1-[(1H-咪唑-1-基)羰基]-1H-咪唑(120mg,0.74mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌24h并且然后用二氯甲烷稀释。将所得混合物用NH₄Cl洗涤并且用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(100:1)进行洗脱以给出150mg(62%)的3-[(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈,为白色固体。

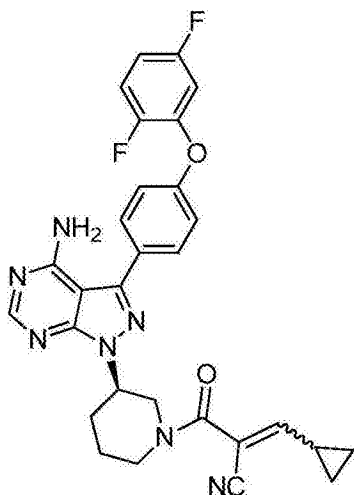
[1256] 步骤4

[1257] 向50mL圆底烧瓶中加入3-[(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(3,5-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈(150mg,0.31mmol,1.00当量)在甲醇(20mL)中的溶液、环丙基甲醛(64mg,0.91mmol,3.00当量)、哌啶(13mg,0.15mmol,0.50当量)、以及二氯甲烷(5mL)。将所得溶液在室温下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(100:1)进行洗脱以给出70mg(42%)的标题化合物,为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):542[M+H]⁺。¹HNMR(300MHz,CDCl₃,ppm)8.405(1H,s),7.762~7.715(2H,m),7.282~7.223(2H,m),6.656~6.575(4H,m),6.696(2H,s),5.022~4.924(1H,m),4.8~2.9(4H,m),2.424~2.301(2H,m),2.271~2.259(3H,d),1.295~1.228(2H,t),0.903~0.892(2H,d)。

[1258] 实例21

[1259] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,5-二氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成

[1260]



[1261] 步骤1

[1262] 向500mL3-颈圆底烧瓶中加入氢氧化钠(3.9g,162.50mmol,1.7当量)在N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的溶液。这之后,在0℃下经20min,搅拌下滴加1-氟-4-硝基苯(13.6g,96.39mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液。将该反应混合物在25℃搅拌

2h并且然后添加CuCl(9.6g,96.97mmol,1.0当量),随后在25℃下经10min,搅拌下滴加2,5-二氟苯酚(15.5g,119.15mmol,1.2当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液。将所得溶液在100℃下于油浴中搅拌12h,并且然后用水稀释并且用醚、水和盐水洗涤。将反应混合物用无水硫酸钠干燥并进行浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用乙酸乙酯/石油醚(1/8)进行洗脱以给出19.5g(81%)的1,4-二氟-2-(4-硝基苯氧基)苯,为棕色油。

[1263] 步骤2

[1264] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的500mL3-颈圆底烧瓶中加入1,4-二氟-2-(4-硝基苯氧基)苯(19.5g,77.63mmol,1.00当量)在甲醇(200mL)中的溶液、以及拉内镍(2g)。这之后,在25℃下经15min,搅拌下滴加水合肼(11.66g)在甲醇(50mL)中的溶液。将所得溶液在25℃下搅拌12h并且然后过滤并将滤液在真空下浓缩。将残余物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩以给出16g(93%)的4-(2,5-二氟苯氧基)苯胺,为黑色油。

[1265] 步骤3

[1266] 向250mL4-颈圆底烧瓶中加入4-(2,5-二氟苯氧基)-苯胺(9g,40.69mmol,1.00当量)、盐酸(37%)(10.2g,100mmol,2.5当量)以及水(20mL)。在0℃下,经5min,搅拌下滴加NaNO₂(3.1g,44.93mmol,1.10当量)在水(10mL)中的溶液。在0℃搅拌30min之后,在25℃搅拌下将该混合物滴加到NaI(18g,120.00mmol,3.0当量)在水(20mL)中的溶液里。将所得溶液在25℃搅拌12h,并且然后用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出10.5g(78%)的1,4-二氟-2-(4-碘代苯氧基)苯,为棕色油。

[1267] 步骤4

[1268] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100-mL3-颈圆底烧瓶中加入1,4-二氟-2-(4-碘代苯氧基)苯(2g,6.02mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二噁环戊硼烷(1.68g,6.62mmol,1.10当量)、乙酸钾(1.76g,17.93mmol,3.0当量)、以及Pd(OAc)₂(68mg,0.30mmol,0.05当量)。将所得溶液在85℃下于油浴中搅拌12h并且然后用水稀释。将所得溶液用乙酸乙酯萃取并且将有机层合并。将合并的有机物用水和盐水洗涤并且用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物装入硅胶柱并且使用乙酸乙酯/石油醚(1/8)进行洗脱,以给出1.5g(75%)的2-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷,为淡黄色固体。

[1269] 步骤5

[1270] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的250-mL3-颈圆底烧瓶中加入(3R)-3-[4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(500mg,1.13mmol,1.00当量)在1,4-二噁烷/水(100/30mL)中的溶液、2-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷(420mg,1.26mmol,1.1当量)、碳酸钠(240mg,2.26mmol,2.0当量)、以及Pd(PPh₃)₄(65mg,0.06mmol,0.05当量)。将所得溶液在90℃下于油浴中搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将残余物用水稀释并且将所得溶液用二氯甲烷萃取并且将有机层合并。将合并的有机物用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(10/1)进行洗脱以给出510mg(87%)的(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯,为白色固体。

[1271] 步骤6

[1272] 向100mL圆底烧瓶中加入(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(450mg, 0.86mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(40mL)中的溶液。随后在25℃下,经5min,搅拌下滴加CF₃COOH(10mL)。将所得溶液在25℃下搅拌3h并且然后在真空下浓缩。将残余物用二氯甲烷稀释并且将所得混合物用水性碳酸氢钠以及盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出400mg(99%)3-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-1-[(3R)-哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺,为白色固体。

[1273] 步骤7

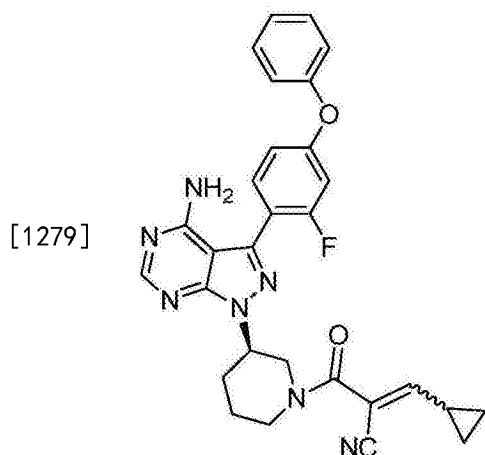
[1274] 向100mL圆底烧瓶中加入3-[4-(2,5-二氟-苯氧基)苯基]-1-[(3R)-哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(300mg, 0.71mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(30mL)中的溶液、HATU(400mg, 1.05mmol, 1.5当量)、三乙胺(220mg, 2.17mmol, 3.0当量)、以及2-氰基乙酸(90mg, 1.06mmol, 1.5当量)。将所得溶液在25℃下搅拌10h并且然后用水和盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥并浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(10/1)进行洗脱以给出200mg(58%)的3-[(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈,为白色固体。

[1275] 步骤8

[1276] 向10mL密封管中加入3-[(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈(150mg, 0.31mmol, 1.00当量)在甲醇(5mL)中的溶液、哌啶(78mg, 0.92mmol, 3.0当量)、以及环丙基甲醛(64mg, 0.91mmol, 3.0当量)。将所得溶液在25℃下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将所得溶液用二氯甲烷稀释,并且用饱和的水性氯化铵、水和盐水洗涤。将有机物用无水硫酸钠干燥并浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(20/1)进行洗脱以给出38mg(23%)的2-[[[(3R)-3-[4-氨基-3-[4-(2,5-二氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]羰基]-3-环丙基丙-2-烯腈,为白色固体。LC-MS(ES, m/z): 542[M+H], H-NMR(CDCl₃, ppm): δ8.51(s, 1H); δ7.66(d, 2H); δ7.12(m, 3H); δ6.88(m, 2H); δ6.51(d, 1H); δ5.57(s, 2H); δ4.95(m, 1H); δ4.82(m, 1H); δ4.23(m, 1H); δ3.65(m, 1H); δ3.28(m, 1H); δ2.33(m, 2H); δ2.01(m, 2H); δ1.83(m, 1H); δ1.20(m, 2H); δ0.78(m, 2H)。

[1277] 实例22

[1278] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-(苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成



[1280] 步骤1

[1281] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100mL3-颈圆底烧瓶中加入(3R)-3-[4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(400mg,0.90mmol,1.00当量)、(2-氟-4-苯氧基苯基)硼酸(250mg,1.08mmol,1.20当量)、碳酸钠(190mg,1.79mmol,1.99当量)、乙二醇二甲醚(50mL)、水(15mL)、以及Pd(PPh₃)₄(52mg,0.04mmol,0.05当量)。将所得溶液在80℃下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(100/1)进行洗脱以给出320mg(70%)的(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯,为黄色固体。

[1282] 步骤2

[1283] 向100mL圆底烧瓶中加入(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(320mg,0.63mmol,1.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液。随后搅拌下滴加三氟乙酸(10mL)。将所得溶液在室温搅拌过夜并且然后在真空下浓缩。将残余物用水稀释并且用碳酸钠将该溶液的pH值调节至>7。将所得溶液用二氯甲烷萃取并且将有机层合并,并用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出190mg(74%)的3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-[(3R)-哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺,为棕色固体。

[1284] 步骤3

[1285] 向100mL圆底烧瓶中加入3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1-[(3R)-哌啶-3-基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(190mg,0.47mmol,1.00当量)在二氯甲烷(50mL)中的溶液、2-氰基乙酸(60mg,0.71mmol,1.50当量)、以及1-[(1H-咪唑-1-基)羰基]-1H-咪唑(114mg,0.70mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌24h并且然后用二氯甲烷稀释。将所得混合物用NH₄Cl洗涤并且用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(100:1)进行洗脱以给出100mg(45%)的3-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈,为白色固体。

[1286] 步骤4

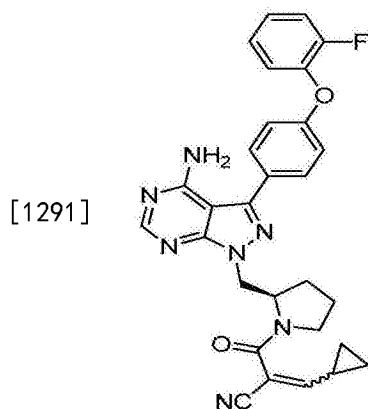
[1287] 向50mL圆底烧瓶中加入3-[(3R)-3-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈(100mg,0.21mmol,1.00当量)在甲醇(20mL)中的溶液、环丙基甲醛(45mg,0.64mmol,3.00当量)、哌啶(9mg,0.11mmol,0.50当量)、以及二氯甲烷(5mL)。将所得溶液在室温下搅拌12h并且然后在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(100:1)进行洗脱以给出24mg(24%)的标题化合物,为白色固体,LC-

MS(ES, m/z): 524[M+H]⁺. ¹H-NMR(CDCl₃, ppm): 8.397(1H, s), 7.628~7.427(3H, m), 7.283~7.231(1H, m), 7.203~7.124(2H, m), 6.979~6.866(2H, m), 6.722(1H, s), 5.717(2H, s), 4.973(1H, s), 4.8~3.1(4H, m), 2.581~2.045(5H, m), 1.329~1.228(2H, m), 0.893(2H, m)。

[1288] 如以上描述进行,但是用乙醛取代环丙基甲醛,合成(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈。

[1289] 实例23

[1290] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成



[1292] 步骤1

[1293] 向100mL3-颈圆底烧瓶中加入2-氟苯酚(2.6g, 23.19mmol, 1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的溶液以及CuCl(2.2g, 2.41当量)。这之后,分部分地添加氢化钠(1.34g, 55.83mmol, 0.86当量)并且然后添加1-氟-4-硝基苯(2.8g, 19.84mmol, 0.67当量)。将所得溶液在100℃下于油浴中搅拌5h并且将所得溶液用水/冰稀释。将水性混合物用乙酸乙酯萃取并且将有机层合并,并且用无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用乙酸乙酯/石油醚(1:100)进行洗脱以给出1.7g(31%)的1-(2-氟苯氧基)-4-硝基苯,为淡黄色固体。

[1294] 步骤2

[1295] 向250mL3-颈圆底烧瓶中加入1-氟-2-(4-硝基苯氧基)苯(5g, 21.44mmol, 1.00当量)在甲醇/H₂O(2/1=V/V)(100mL)中的溶液、以及NH₄Cl(1g, 18.70mmol, 0.87当量)。随后在80℃下,在20min内,分部分地添加Fe(7g, 5.83当量)。将所得溶液在回流下于油浴中搅拌1h。将该反应混合物在水浴中冷却。将固体过滤出并将滤液在真空下浓缩。将所得溶液用乙酸乙酯萃取并且将有机层合并,并用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出3.2g(73%)4-(2-氟苯氧基)苯胺,为淡黄色固体。

[1296] 步骤3

[1297] 向250mL3-颈圆底烧瓶中加入4-(2-氟苯氧基)苯胺(2g, 9.84mmol, 1.00当量)、以及37%盐酸(20mL)。在0℃下,分部分地添加NaNO₂(800mg, 11.59mmol, 1.18当量)。将该混合物在0℃搅拌30min,并且然后添加脲(1g, 16.65mmol, 1.69当量)。将该混合物在0℃搅拌20min并且在室温将其倒入KI(10g)在水(20mL)中的溶液里。将所得溶液在室温搅拌1h,并且用乙酸乙酯萃取并且合并有机层并用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用乙酸乙酯/石油醚(1:100;1:50)进行洗脱以给出1g(32%)的1-氟-2-(4-碘代苯

氧基)-苯,为淡黄色固体。

[1298] 步骤4

[1299] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100mL3-颈圆底烧瓶中加入1-(2-氟苯氧基)-4-碘苯(3.3g,10.51mmol,1.00当量)在四氢呋喃(50mL)中的溶液。在-78℃下,搅拌下滴加n-BuLi(4.4mL)。在-78℃下将所得溶液搅拌10min并且然后在-78℃下,经10min,搅拌下滴加三(丙烷-2-基)硼酸酯(2.1g,11.17mmol,1.06当量)。搅拌所得溶液同时将温度从-78℃升高至室温。然后将该反应通过添加饱和的水性NH₄Cl淬灭并且在真空下浓缩。将所得溶液用10%水性氢氧化钾稀释并且然后用醚洗涤。用盐酸(37%)将该水溶液的pH调节为2-4。将所得溶液用乙酸乙酯萃取并且将有机层合并,并用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出2.2g(90%)[4-(2-氟苯氧基)苯基]硼酸,为白色固体。

[1300] 步骤5

[1301] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100mL、3-颈圆底烧瓶中加入(2R)-2-([4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg,0.68mmol,1.00当量)在二噁烷/H₂O(7/3=V/V)(30mL)中的溶液、[4-(2-氟苯氧基)苯基]硼酸(500mg,2.16mmol,3.19当量)、碳酸钠(500mg,4.72mmol,6.99当量)、以及Pd(PPh₃)₄(200mg,0.17mmol,0.26当量)。将所得溶液在100℃下于油浴中搅拌过夜并且然后在真空下浓缩。将该残余物装入使用二氯甲烷/甲醇(100:1)的硅胶柱以给出0.2g(59%)的(2S)-2-([4-氨基-3-[4-(2-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯,为淡黄色固体。

[1302] 步骤6

[1303] 向吹入并保持在氮惰性气氛下的100mL圆底烧瓶中加入(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(2-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200mg,0.40mmol,1.00当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液、以及三氟乙酸(10g,87.70mmol,221.25当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜并且然后在真空下浓缩。将所得溶液用10%水性碳酸钠稀释并且将该溶液用二氯甲烷萃取并且将有机层合并,并用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出0.1g(62%)的3-[4-(2-氟苯氧基)苯基]-1-((2R)-吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺,为淡黄色固体。

[1304] 步骤7

[1305] 向50mL圆底烧瓶中加入3-[4-(2-氟苯氧基)苯基]-1-((2R)-吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(100mg,0.25mmol,1.00当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液、1-[(1H-咪唑-1-基)羰基]-1H-咪唑(80mg,0.49mmol,1.25当量)、以及2-氰基乙酸(50mg,0.59mmol,3.80当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h并且然后在真空下浓缩。将该残余物装入使用二氯甲烷/甲醇(100:1;50:1)的硅胶柱以给出0.05g(43%)的3-[(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(2-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-基]-3-氧代丙腈,为淡黄色固体。

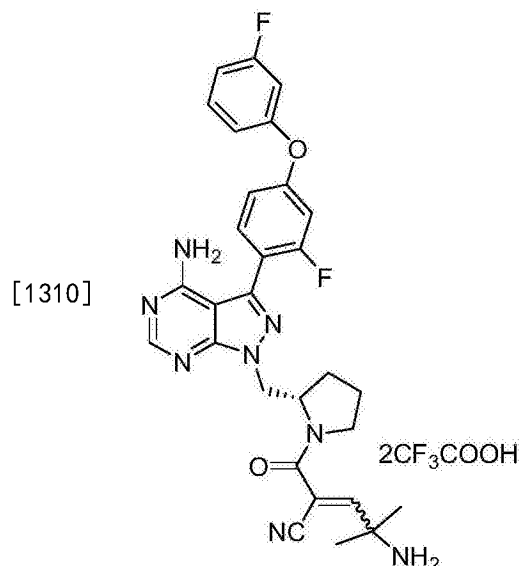
[1306] 步骤8

[1307] 向50mL圆底烧瓶中加入3-[(2R)-2-([4-氨基-3-[4-(2-氟苯氧基)苯基]-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基)吡咯烷-1-基]-3-氧代丙腈(50mg,0.11mmol,1.00当量)在甲醇(10mL)中的溶液、哌啶(50mg,0.59mmol,6.73当量)、以及环丙基甲醛(50mg,0.71mmol,5.54

当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h并且然后在真空下浓缩。将残余物装入硅胶柱并且用二氯甲烷/甲醇(100:1, 50:1)进行洗脱以给出0.0179g(32%)的标题化合物, 为灰白色固体。LC-MS(ES, m/z): 524[M+H]⁺, ¹HNMR(300MHz, CDCl₃, ppm) 8.396(1H, s), 7.689~7.628(2H, m), 7.284~7.085(6H, m), 6.825~6.798(1H, d); 5.663(2H, s); 4.868(1H, d); 4.676(2H, d); 3.708~3.470(2H, m); 2.060~1.980(5H, m); 1.226(2H, t); 0.873(2H, s)。

[1308] 实例24

[1309] (S)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈双(2,2,2-三氟乙酸盐)的合成



[1311] 步骤1

[1312] 向3-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈(245mg, 0.5mmol, 1当量)与2-甲基-1-氧代丙烷-2-基氨基甲酸叔丁酯(935mg, 5mmol, 10当量)在二噁烷(30mL)中的溶液里添加0.5mL哌啶、1滴AcOH以及2g的4A分子筛。将所得混合物在110℃搅拌6h。将固体过滤出, 滤液用的200mL的乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩并用硅胶柱(乙酸乙酯/MeOH 10/1)纯化以给出60mg的5-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-氰基-2-甲基-5-氧代戊-3-烯-2-基氨基甲酸叔丁酯, 为白色固体。

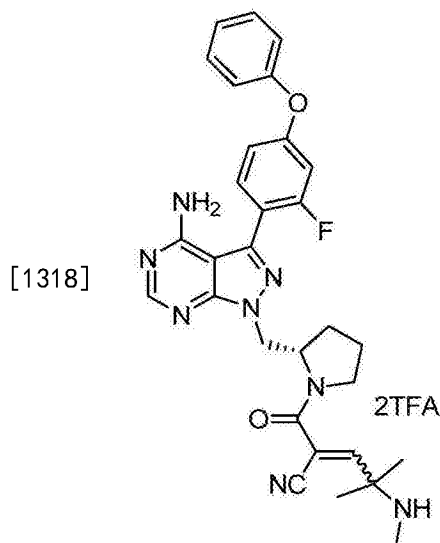
[1313] 步骤2

[1314] 向5-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-氰基-2-甲基-5-氧代戊-3-烯-2-基氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.091mmol)在DCM(20mL)中的溶液里添加CF₃COOH(5mL)。将混合物在室温下搅拌2h并且然后浓缩并用Prep-HPLC(制备型HPLC)纯化。条件:(1#-Pre-HPLC-001(岛津公司(SHIMADZU)):柱, SunFire Prep C18, 19*150mm 5μm; 流动相, 具有0.05%TFA的水以及CH₃CN(在20min内40%CH₃CN一直到100%); 检测器, 254nm以给出12mg的标题化合物, 为淡黄色固体。

[1315] LC-MS: m/z 559(M+H⁺)。H¹-NMR(300MHz, CDCl₃, ppm): δ 13.19(s, 1H), 10.97(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.51~7.37(m, 2H), 7.30(s, 1H), 7.00~6.84(m, 5H), 4.87~4.72(m, 3H), 3.65~3.50(m, 2H), 2.15~1.76(m, 4H), 1.56~1.52(d, 6H)。

[1316] 实例25

[1317] 2-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基-4-(甲氨基)戊-2-烯腈双(2,2,2-三氟乙酸盐)的合成



[1319] 步骤1

[1320] 向3-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈(236mg, 0.5mmol, 1当量)与(2-甲基-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁基甲酯(2.01g, 10mmol, 20当量)在二噁烷(30mL)中的溶液里添加0.5mL哌啶、1滴AcOH以及2g的4A分子筛。将所得混合物在110℃搅拌6h。将固体过滤出, 滤液用50mL的EA稀释, 用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩。将残余物用硅胶柱(EA比EA/MeOH10/1)纯化以给出60mg的5-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-氰基-2-甲基-5-氧代戊-3-烯-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯, 为白色固体。

[1321] 步骤2

[1322] 向5-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-氰基-2-甲基-5-氧代戊-3-烯-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.092mmol)在DCM(5mL)中的溶液里添加1.5mL的CF₃COOH。将该混合物在室温下搅拌2h, 浓缩并且将残余物用Prep-HPLC纯化。条件:(1#-Pre-HPLC-001(岛津公司(SHIMADZU)):柱, SunFire Prep C18, 19*150mm5um; 流动相, 具有0.05%TFA的水以及CH₃CN(在20min内40% CH₃CN一直到100%); 检测器, 254nm以给出12mg的标题化合物盐, 为白色固体。

[1323] LC-MS:m/z555(M+H⁺)。H¹-NMR(400MHz, CDCl₃+D₂O, ppm):8.32(s, 1H), 7.51-7.41(m, 4H), 7.28-7.25(m, 1H), 7.13(d, J=8.0Hz, 2H), 6.96-6.94(m, 1H), 6.85(dd, J=11.6Hz, 2.0Hz, 1H)4.88-4.68(m, 3H), 3.69-3.53(m, 2H), 3.24(s, 3H), 2.17-1.80(m, 4H), 1.48-1.45(d, 6H)。

[1324] 实例26

[1325] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈三氟乙酸盐的合成

[1326] 步骤1

[1327] 在0℃, 向(2S)-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二羧酸1-叔丁基2-甲基酯(900mg,

3.39mmol, 1.00当量)在四氢呋喃(15mL)中的溶液里分批添加LiBH₄(200mg, 9.1mmol, 2.7当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,然后用EA稀释并且用水和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并浓缩以给出0.8g的(2S)-4,4-二氟-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯,为微红色油。

[1328] 步骤2

[1329] 在0℃于30min内,在氮气下,向3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(2.61g, 10.00mmol, 1.00当量)、(2S)-4,4-二氟-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.37g, 9.99mmol, 1.00当量)以及TPP(4g, 15.2mmol, 1.50当量)在THF中的溶液里添加DIAD(3.00g, 15.0mmol, 1.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后将该混合物在真空下浓缩并且将残余物施加到使用二氯甲烷/乙酸乙酯(3/1)的硅胶柱上以给出1g的(2S)-2-([4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]-嘧啶-1-基]甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯,为微红色油。

[1330] 步骤3

[1331] 在氮气氛下,在80℃,将(2S)-2-([4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]-嘧啶-1-基]甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(800mg, 1.67mmol, 1.00当量)、(2-氟-5-苯氧基苯基)硼酸(480mg, 2.07mmol, 1.20当量)、Pd(dppf)Cl₂(140mg, 0.17mmol, 0.10当量)、碳酸钠(0.53g, 5.00mmol, 3.00当量)在1,4-二噁烷/水(40/10mL)中的悬浮液里搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。将该残余物装入硅胶柱并且用乙酸乙酯/石油醚(1:2至3:1)进行洗脱以给出0.6g(67%)的(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]4,4-二氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯,为微红色固体。

[1332] 步骤4

[1333] 向(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]4,4-二氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(600mg, 1.11mmol, 1.00当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液里滴加三氟乙酸(2mL)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将该混合物在真空下浓缩以给出0.85g(粗)的1-[[[(2S)-4,4-二氟吡咯烷-2-基]甲基]-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐,为棕色半固体。

[1334] 步骤5

[1335] 向1-[[[(2S)-4,4-二氟吡咯烷-2-基]甲基]-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(850mg, 粗品)、2-氰基乙酸(120mg, 1.31mmol, 1.29当量)、以及TEA(650mg, 6.45mmol, 5.00当量)在二氯甲烷(30mL)中的溶液里添加HATU(500mg, 1.32mmol, 1.29当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将该混合物用DCM稀释,用HCl(2N)、饱和NaHCO₃、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并且浓缩。将该残余物通过色谱法(SiO₂, DCM:MeOH=30:1)以给出0.4g(77%)的3-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]-4,4-二氟吡咯烷-1-基]-3-氧代丙腈,为浅黄色固体。

[1336] 步骤6

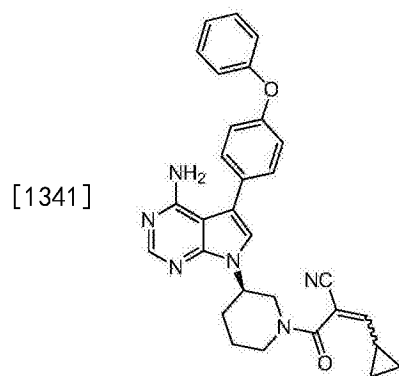
[1337] 向3-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]-4,4-二氟吡咯烷-1-基]-3-氧代丙腈(120mg, 0.24mmol, 1.00当量)、环丙基甲醛(80mg, 1.14mmol, 5.00当量)、哌啶(41mg, 0.48mmol, 2.00当量)在乙醇(10mL)中的溶液在70℃搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。将该残余物用Prep-HPLC纯化。条件:(1#-Pre-HPLC-001(岛津公司(SHIMADZU)):柱, SunFire Prep C18, 19*150mm5um;流动相, 具有0.05%TFA的水以及CH₃CN(在20min内40%CH₃CN一直到100%);检测器, 254nm以给出24mg(18%)的标题化合物

盐,为白色固体。

[1338] LC-MS m/z : 560($M+1$)。H-NMR(400MHz, $CDCl_3$, ppm): 11.94(brs, 1H) 8.29(s, 1H), 7.55-7.45(m, 3H), 7.31-7.24(m, 1H), 7.14(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.00(dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.90-6.87(m, 1H), 6.07(brs, 1H), 4.97-5.05(m, 1H), 4.70-4.67(m, 1H), 3.94-3.77(m, 2H), 2.10(s, 1H), 1.45-1.36(m, 2H), 1.27-1.14(m, 2H)。

[1339] 实例27

[1340] (R)-2-(3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成



[1342] 步骤1

[1343] 在0℃,向4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(10g, 65.12mmol, 1.0eq)与3-羟基哌啶-1-羧酸(S)-叔丁酯(13.0g, 65.12mmol, 1.0eq)以及 PPh_3 (34.20g, 130.24mmol, 2.0eq)在THF(400mL)中的溶液里添加DEAD(22.68g, 130.24mmol, 2.0eq)。将所得混合物进行搅拌并且加热至室温持续12h。将该反应混合物通过柱(10%EtOAc, 在石油醚中)纯化以获得3-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯(2.1g, 产率10%),为无色油。

[1344] 步骤2

[1345] 将3-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯(1.7g, 5.05mmol)以及NIS(1.25g, 5.55mmol)在DMF(20mL)中的混合物在室温下搅拌12h。向该混合物中添加水,将该混合物用EA萃取,将合并的有机层干燥并通过柱纯化以给出3-(4-氯-5-碘代-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯(2.0g, 产率86%)。

[1346] 步骤3

[1347] 将3-(4-氯-5-碘代-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯(2.0g, 4.32mmol)在用 NH_3 (20mL)饱和的IPA中的溶液于100mL的高压灭菌器中在100℃下搅拌12h。将有机层浓缩并用硅胶色谱法(用PE:EtOAc=1:1洗脱)纯化以获得3-(4-氨基-5-碘代-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯(1.5g, 产率78%)。

[1348] 步骤4

[1349] 将3-(4-氨基-5-碘代-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯(250mg, 0.56mmol)、4-苯氧基苯基硼酸(133mg, 0.62mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (100mg)、以及 Na_2CO_3 (150mg, 1.41mmol)在二噁烷/ H_2O (40/10mL)中的混合物在100℃下搅拌4h。将该反应混合物浓缩并通过Pre-TLC纯化以获得3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯(150mg, 产率55%)。

[1350] 步骤5

[1351] 向3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯(150mg, 0.31mmol)在10ml DCM中的混合物里添加TFA(10ml)。将反应混合物在室温下搅拌2h。去除溶剂并且添加饱和NaHCO₃(10mL)。将所得混合物用DCM萃取。将有机层干燥并浓缩以获得(R)-5-(4-苯氧基苯基)-7-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(100mg, 产率83%), 使其经历下个步骤而无需任何进一步纯化。

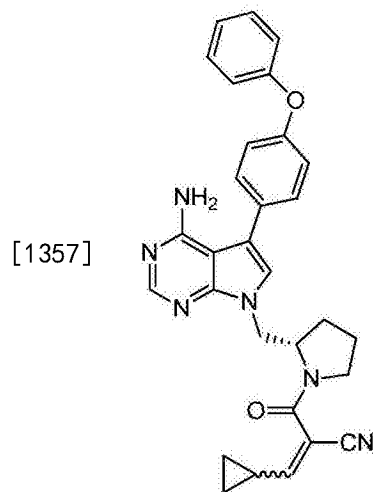
[1352] 步骤6

[1353] 向(R)-5-(4-苯氧基苯基)-7-(哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(100mg, 0.26mmol, 1.0eq)、2-氰基-3-环丙基丙烯酸(45mg, 0.32mmol, 1.2eq)以及DIPEA(102mg, 0.78mmol, 3eq)在10mL DCM中的混合物里添加HATU(150mg, 0.40mmol, 1.5eq)并且将该反应混合物在N₂下于室温搅拌4h。将该反应混合物通过Pre-TLC纯化以给出标题化合物(60mg, 产率54%)。LCMS:m/z(505.0)(M+H)⁺HNMR(400MHz, CDCl₃): δ 0.826~0.837(m, 2H), 1.147~1.183(m, 6H), 1.744~2.210(m, 5H), 4.661~4.699(m, 1H), 5.212~5.226(m, 2H), 6.499~6.524(m, 1H), 6.921~7.367(m, 10H)以及8.223(s, 1H)。

[1354] 如以上描述进行, 但是用2-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷以及2-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷取代4-苯氧基苯基硼酸分别制备(R)-2-(3-(4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羧基)-3-环丙基丙烯腈LCMS m/z523.1(M+H)⁺以及(R)-2-(3-(4-氨基-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-羧基)-3-环丙基丙烯腈LCMS m/z541.1(M+H)⁺。

[1355] 实例28

[1356] (S)-2-{2-[4-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基甲基]-吡咯烷-1-羧基}-3-环丙基-丙烯腈的合成



[1358] 步骤1

[1359] 在0℃, 向4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(8.0g, 52.32mmol, 1.0eq)在DMF(40mL)中的溶液里添加NIS(15.7g, 57.55mmol, 1.1eq)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。向该反应混合物中添加水(40mL), 用EtOAc萃取。将该有机层用Na₂SO₄干燥并且在真空下浓缩以给出4-氯-5-碘代-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(14.6g, 产率100%)。

[1360] 步骤2

[1361] 在0℃,向4-氯-5-碘代-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(4.0g,14.34mmol,1.0eq)、2-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸(S)-叔丁酯(4.04g,20.08mmol,1.4eq)、以及PPh₃(7.5g,28.68mmol,2.0eq)在干THF(30mL)中的溶液里滴加DIAD(5.80g,28.68mmol,2.0eq)。将该混合物在室温下搅拌5h。将反应混合物浓缩并通过硅胶色谱法(用PE:EtOAc=1:1洗脱)纯化以获得(S)-2-(4-氯-5-碘代-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(5.1g,产率77%)。

[1362] 步骤3

[1363] 将(S)-2-(4-氯-5-碘代-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3.5g,6.93mmol)在MeOH(用NH₃饱和)中的溶液于100mL的密封管中在100℃下搅拌并过夜。将有机层在减压下浓缩以提供一种白色固体,将该固体通过硅胶色谱法(用PE:EtOAc=1:1洗脱)纯化以获得(S)-2-(4-氨基-5-碘代-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.7g,产率87.98%)。

[1364] 步骤4

[1365] 将(S)-2-(4-氨基-5-碘代-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500.00mg,1.13mmol,1.0eq)、4-苯氧基苯基-硼酸(240.00mg,1.13mmol,1.0eq)、Pd(PPh₃)₄(100.00mg)、以及Na₂CO₃(300.00mg,2.83mmol,2.5eq)在二噁烷/H₂O(40/10ml)中的混合物在90℃下搅拌4h。将该反应混合物浓缩并通过Pre-TLC纯化以获得(S)-2-[4-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基甲基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg,产率91%)。

[1366] 步骤5

[1367] 向(S)-2-[4-氨基-5-(4-苯氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基甲基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg,1.03mmol)在10ml的DCM中的溶液里添加TFA(10ml)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将该混合物浓缩以给出(S)-5-(4-苯氧基苯基)-7-吡咯烷-2-基甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(400mg),使其经历下个步骤而无需任何进一步纯化。

[1368] 步骤6

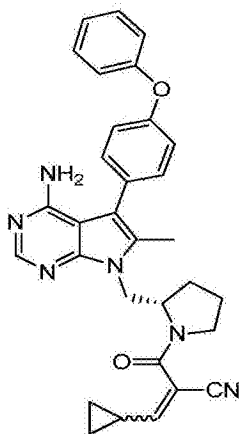
[1369] 向(S)-5-(4-苯氧基-苯基)-7-吡咯烷-2-基甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(100mg,0.26mmol,1.0eq)、2-氰基-3-环丙基-丙烯酸(45mg,0.32mmol,1.2eq)以及DIEA(102mg,0.78mmol,3.0eq)在10ml DCM中的混合物里添加HATU(150mg,0.40mmol,1.5eq)。将该反应混合物在N₂下于室温搅拌4h。将该混合物通过Pre-TLC纯化以给出标题化合物(71mg)。LCMS:m/z486.2(M+H)⁺

[1370] 如以上描述进行,但是用3,5-二氟-苯氧基苯基硼酸以及2-氟-4-苯氧基苯基-硼酸取代4-苯氧基苯基硼酸分别制备(S)-2-(2-{4-氨基-5-[4-(3,5-二氟-苯氧基)-苯基]-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基甲基}-吡咯烷-1-羧基)-3-环丙基-丙烯腈LCMS m/z m/z541.1(M+H)⁺以及(S)-2-{2-[4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基甲基]-吡咯烷-1-羧基}-3-环丙基-丙烯腈LCMS m/z523.2(M+H)⁺。

[1371] 实例29

[1372] (S)-2-(2-((4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羧基)-3-环丙基丙烯腈的合成

[1373]



[1374] 步骤1

[1375] 在0℃,向4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(10g,65.12mmol,1.0eq)在THF(300mL)中的溶液里添加NaH(5.30g,130.24mmol,2.0eq)。3h之后,添加苯磺酰氯(22.53g,130.24mmol,2eq)。将温度升高至室温并持续1h。将该反应混合物倾倒入饱和的NH₄Cl中并且用EtOAc萃取。将该有机层干燥、浓缩并通过柱色谱法(用在PE中的10%EtOAc洗脱)纯化以获得4-氯-7-(苯磺酰)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(4.5g,产率24%),为棕色固体。

[1376] 步骤2

[1377] 在-78℃,向4-氯-7-(苯磺酰)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3g,12.6mmol,1.0eq)以及TMEDA(3.0mL,18.9mmol,1.5eq)在THF(120mL)中的溶液里添加n-BuLi(7.5mL,18.9mmol,1.5eq)。3min之后,添加CH₃I(3.7mL,59.2mmol,4.7eq)。3h之后,将反应混合物经1h加热至室温。在-78℃,将该反应通过添加饱和的NH₄Cl(10mL)进行淬灭。添加EtOAc(200mL)和水(100mL)。将该有机层分离,干燥并浓缩以获得4-氯-6-甲基-7-(苯磺酰)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(6.7g,产率90%),为棕色固体。

[1378] 步骤3

[1379] 向4-氯-6-甲基-7-(苯磺酰)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(10g,32.5mmol,1.0eq)在THF(400mL)中的溶液里添加t-BuOK(18.23g,163.0mmol,5eq)并且在室温下搅拌12h。添加饱和NaHCO₃(50mL)并且用EtOAc萃取。将有机层分离,干燥并浓缩以获得4-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.7g,产率50%),为棕色固体。

[1380] 步骤4

[1381] 在0℃,向4-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.0g,5.97mmol,1.0eq)以及2-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸(S)-叔丁酯(1.32g,6.57mmol,1.1eq)以及PPh₃(3.03g,11.94mmol,2.0eq)在THF(50mL)中的溶液里添加DIEA(2.08g,11.94mmol,2.0eq)。将所得混合物进行搅拌并且加热至室温持续12h。去除溶剂并且通过柱色谱法(用在PE中的10%EtOAc洗脱)纯化以获得2-((4-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸(S)-叔丁酯(2.08g,产率100%),为白色固体。

[1382] 步骤5

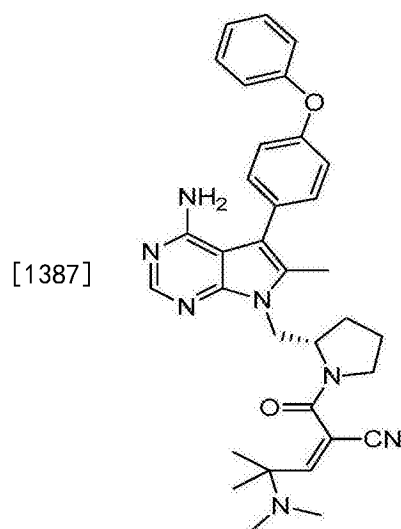
[1383] 在0℃,向2-((4-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸(S)-叔丁酯(1.0g,2.86mmol,1.0eq)在DMF(20mL)中的溶液里添加NIS(0.675g,3.00mmol,1.05eq)。将所得混合物进行搅拌并且加热至室温持续12h。去除溶剂并且通过柱色谱法纯

化以获得2-((4-氯-5-碘代-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸(S)-叔丁酯(1.0g,产率77%),为白色固体,将其如以上实例28中描述转化为标题化合物。LCMSm/z519.1(M+H)⁺。

[1384] 如以上描述进行,但是用2-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷以及2-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷取代4-苯氧基苯基硼酸分别制备(S)-2-(2-((4-氨基-5-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈LCMS m/z m/z555.2(M+H)⁺以及(S)-2-(2-((4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈LCMS m/z536.6(M+H)⁺。

[1385] 实例30

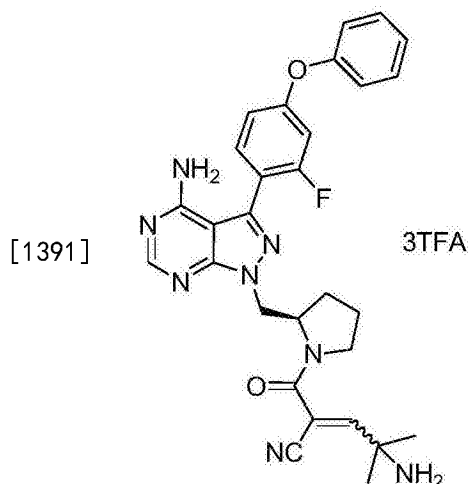
[1386] (S)-2-(2-((4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(二甲氨基)-4-甲基戊-2-烯腈的合成



[1388] 向(S)-3-(2-((4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈(0.1g,0.21mmol,1.0eq)在EtOH(2mL)中的溶液里添加2-(二甲氨基)-2-甲基丙醛(0.06g,0.53mmol,2.5eq)以及乙酸哌啶酯(5mg)。将所得溶液在70℃搅拌12h,浓缩并通过pre-HPLC纯化以获得标题化合物(5mg,产率4%),为白色固体。LCMS m/z564.1(M+H)⁺。

[1389] 实例31

[1390] (R)-4-氨基-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈三(2,2,2-三氟乙酸盐)盐的合成



[1392] 步骤1

[1393] 向3-((R)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈(141mg, 0.30mmol, 1.0当量)、2-甲基-1-氧代丙烷-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.12g, 6.00mmol, 20.0当量)、哌啶(255mg, 3.0mmol, 10.0当量)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液回流2h。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物通过快速色谱法(用乙酸乙酯洗脱)纯化以给出90mg的(5-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-氰基-2-甲基-5-氧代戊-3-烯-2-基)氨基甲酸(R)叔丁酯, 为浅黄色固体。

[1394] 步骤2

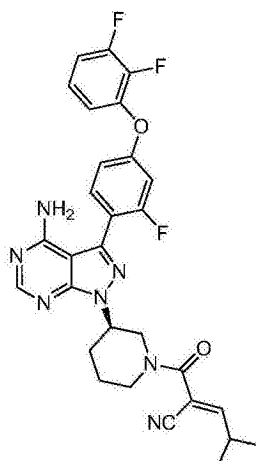
[1395] 向(5-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-氰基-2-甲基-5-氧代戊-3-烯-2-基)氨基甲酸(R,E)叔丁酯(90mg, 0.14mmol, 1当量)在16mL的DCM中的溶液里滴加4mL三氟乙酸。将所得溶液在室温下搅拌3h。将溶液在减压下浓缩。将该残余物用Prep-HPLC纯化。条件:(1#-Pre-HPLC-001(岛津公司(SHIMADZU)):柱,SunFire Prep C18,19*150mm5um;流动相,具有0.05%TFA的水以及CH₃CN(在20min内40%CH₃CN一直到100%);检测器,254nm以给出标题化合物,为淡淡黄色固体。

[1396] MS(ESI, pos. ion)m/z: 541(M+1)。H-NMR(400MHz, CDCl₃, ppm): 12.23(brs, 1H), 11.77(brs, 1H), 10.36(brs, 1H), 8.32(s, 1H), 7.95(brs, 1H), 7.54-7.44(m, 3H), 7.35-7.28(m, 2H), 7.19-7.13(m, 2H), 6.96(d, J=8.8, 1H), 6.88(d, J=11.2, 1H), 6.09(brs, 1H), 4.88-4.74(m, 3H), 4.76-4.55(m, 2H), 3.68-3.58(m, 2H), 2.17-1.74(m, 4H), 1.56(d, 6H)。

[1397] 实例32

[1398] (R)-2-(3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基戊-2-烯腈的合成

[1399]



[1400] 步骤1

[1401] 在室温下,向1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-基胺(3.0g,22.20mmol,1.0eq)在DMF(30mL)中的溶液里添加NIS(6.7g,24.42mmol,1.1eq)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。将该反应混合物冷却到室温并且向该反应混合物中添加10%水性NaHCO₃(150mL)。过滤固体并从DMF溶剂中重结晶以给出3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(4.0g,产率69%)。

[1402] 步骤2

[1403] 在室温下,向3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-基胺(4.0g,15.32mmol,1.0eq)、(S)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.313g,21.44mmol,1.4eq)、以及PPh₃(8.031g,30.64mmol,2.0eq)在干THF(200mL)中的溶液里添加DIAD(4.658g,22.98mmol,1.5eq)。将反应混合物在70℃搅拌72h。将反应混合物浓缩并通过硅胶色谱法(用PE:EtOAc=1:1洗脱)纯化以获得3-(4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯(2.8g,产率41.2%)。

[1404] 步骤3

[1405] 将3-(4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯(2.8g,6.16mmol)、2-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷(1.7g,6.16mmol,1.0eq)、Pd(PPh₃)₄(0.28g,0.08mmol,0.07eq)、以及Na₂CO₃(1.7g,15.4mmol,2.5eq)在二噁烷/H₂O(40/10mL)中的溶液在90℃下搅拌过夜。将该反应混合物浓缩并通过Pre-TLC纯化以获得3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯(1.7g,产率51.1%)。

[1406] 步骤4

[1407] 向3-(4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸(R)-叔丁酯(1.7g,3.15mmol)在20mL的DCM中的溶液里添加TFA(20mL)。将反应混合物在室温下搅拌4h。将该混合物用饱和NaHCO₃(10mL)洗涤并浓缩以给出(R)-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(1.1g,产率80%)。

[1408] 步骤5

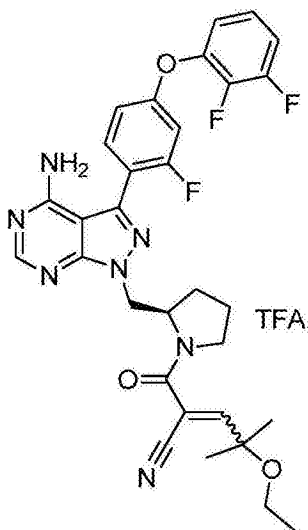
[1409] 向(R)-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(100mg,0.23mmol,1.0eq)、2-氰基-4-甲基-戊-2-烯酸(38mg,0.27mmol,1.2eq)以及DIEA(88mg,0.68mmol,3.0eq)在10mL DCM中的混合物里添加HATU(130mg,0.34mmol,1.5eq)。将该反应混合物在N₂下于室温搅拌4h。将该混合物通过Pre-HPLC纯化以给出标题

化合物(25mg,产率40%)。LCMS: m/z^+ (562.2)(M+H)+1HNMR(400MHz,CDC1₃): δ 0.784~1.186(m,7H),1.765~2.254(m,5H),2.861~4.937(m,4H),6.218(m,0.4H),6.857~7.600(m,6H),8.255(s,1H)以及9.888(m,1H)。

[1410] 实例33

[1411] 2-((R)-2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-乙氧基-4-甲基戊-2-烯腈2,2,2-三氟乙酸酯的合成

[1412]



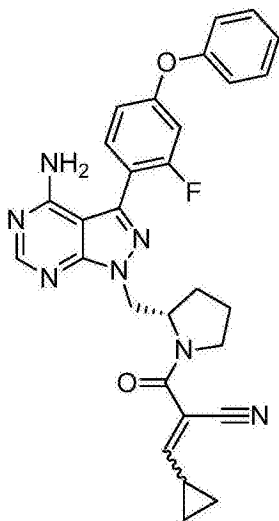
[1413] 向3-((R)-2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈(202.8mg,0.40mmol,1.0当量)、2-乙氧基-2-甲基丙醛(232mg,2.00mmol,5.0当量)、哌啶(68mg,0.80mmol,2.0当量)在EtOH(20mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。在减压下将挥发相去除。将该残余物用Prep-HPLC纯化。条件:(1#-Pre-HPLC-001(岛津公司):柱,SunFire Prep C18,19*150mm5um;流动相,0.05%TFA中的水以及CH₃CN(在20min内40%CH₃CN一直到100%);检测器,254nm。这生成30mg(10.43%)的标题化合物,为白色固体。MS(ESI,position) m/z :606(M-TFA+1)

[1414] H-NMR(400MHz,CDC1₃,ppm):11.51(brs,1H),8.35(s,1H),7.60(t,J=8.4Hz,1H),7.19-7.13(m,3H),7.03-6.93(m,2H),6.90(d,J=10.8,2.0Hz,1H),6.09(brs,1H),4.96-4.93(m,1H),4.72-4.65(m,2H),3.59-3.51(m,2H),3.49-3.43(q,J=6.8Hz,2H),2.19-1.82(m,4H),1.45(s,6H),1.27-1.24(t,J=6.8Hz,3H)。

[1415] 实例34

[1416] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成

[1417]

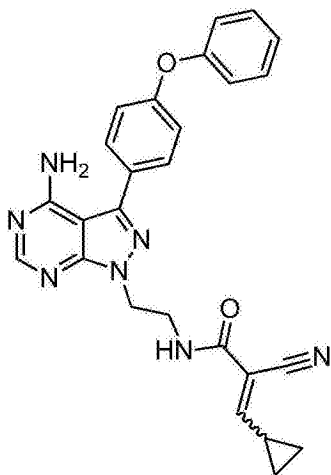


[1418] 向3-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙腈(2173mg, 4.61mmol)在乙醇(36mL)中的溶液里添加环丙基甲醛(0.53mL, 6.91mmol)以及哌啶(0.23mL, 2.3mmol)。将该反应加热至90℃持续75分钟,然后冷却并浓缩。将该残余物溶解于乙酸乙酯(200mL)中并且用水然后是盐水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将残余物通过Isolera(100g柱, 1%-7%MeOH/DCM)纯化以提供1.32g (55%产率)的标题化合物。LCMS m/z 524(M+H)⁺。

[1419] 实例35

[1420] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺的合成

[1421]



[1422] 步骤1

[1423] 向3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(300mg, 1.0mmol)、三苯基膦(1.04g, 3.96mmol)以及(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(238mg, 1.5mmol)在THF(25mL)中的溶液里添加DIAD(0.4mL, 2mmol)。将该反应在室温下搅拌5h并且然后添加水(30mL)并且用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用水性NaHCO₃和盐水洗涤,然后干燥(Na₂SO₄),过滤,并浓缩。使用所得(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯而无需进一步纯化。

[1424] 步骤2

[1425] 将(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯溶解于TFA(5mL)中。在室温下搅拌30分钟后,将该反应用水稀释并且用乙酸乙酯洗涤。用NaOH将水层碱化至pH=11-12并且然后用乙酸乙酯洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)、过滤并浓缩以收集320mg的1-(2-氨基乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺。

[1426] 步骤3

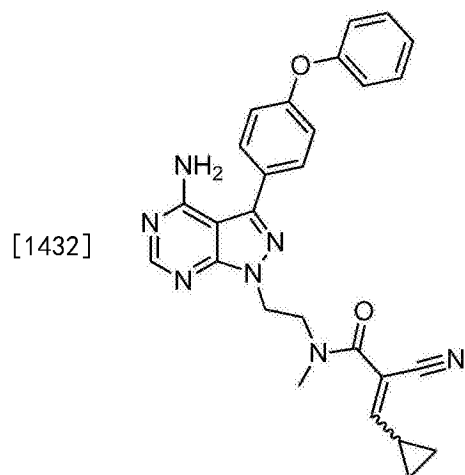
[1427] 向1-(2-氨基乙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(287mg, 0.829mmole)、2-氰基乙酸(85mg, 1.0mmole)、以及TEA(0.14ml, 1.0mmole)在DMF(10mL)中的溶液里添加HATU(347mg, 0.912mmole)。在室温下搅拌3h后,添加水并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用水性 NaHCO_3 和盐水洗涤,然后干燥(Na_2SO_4),过滤,并浓缩。使得所得残余物经历柱色谱法(3%MeOH/DCM)以提供90mg(从步骤1获得22%)的N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-氰乙酰胺。

[1428] 步骤4

[1429] 将N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-氰乙酰胺(90mg, 0.22mmole)、环丙基甲醛(18mg, 0.26mmole)以及哌啶(22mg, 0.26mmole)在MeOH(5mL)中的溶液在室温下搅拌3h。然后添加水并且用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,并且用水性 NaHCO_3 和盐水洗涤,然后干燥(Na_2SO_4),过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(3%MeOH/DCM)纯化以提供39mg(38%产率)的标题化合物,为白色固体。LCMS m/z 466($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1430] 实例36

[1431] N-(2-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基)-2-氰基-3-环丙基-N-甲基丙烯酰胺的合成

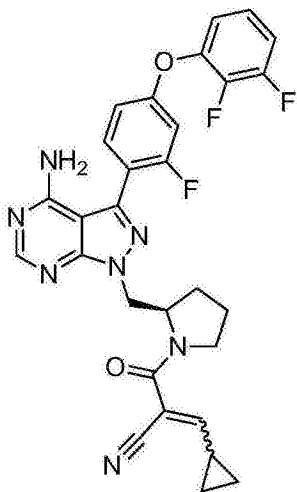


[1433] 除在步骤1中使用(2-羟乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯之外,如在实例35中描述制备标题化合物。LCMS m/z 480($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1434] 实例37

[1435] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-环丙基丙烯腈的合成

[1436]



[1437] 步骤1

[1438] 将3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1-((R)-吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(50mg, 0.12mmol, 1.00当量)、2-氰基乙酸(14mg, 0.18mmol, 1.50当量)、HATU(52mg, 0.18mmol, 1.5当量)与TEA(42mg, 0.40mmol, 5.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液在25℃下搅拌过夜。将其用水(50mL)淬灭,用EA萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将该残余物通过快速色谱法(SiO₂, PE:EtOAc=2:1至1:1)以给出48mg(83%)的3-((R)-2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈,为黄色固体。

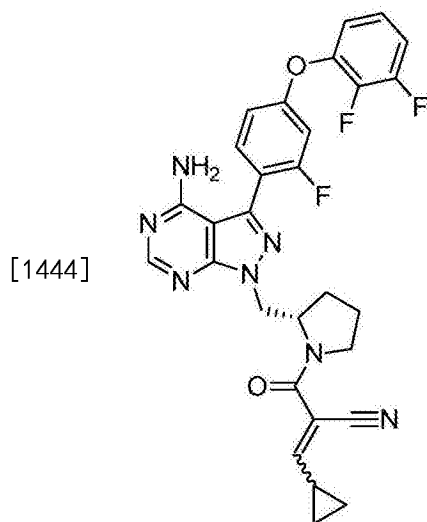
[1439] 步骤2

[1440] 将3-((R)-2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈(240mg, 0.47mmol, 1.00当量)、环丙基甲醛(98.7mg, 1.41mmol, 3.00当量)、以及哌啶(42mg, 0.47mmol, 1.00当量)在乙醇(15mL)中的溶液在65℃搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩。将该残余物用Prep-HPLC纯化。条件:(1#-Pre-HPLC-001(岛津公司):柱,SunFire Prep C18,19*150mm5um;流动相,具有0.05%TFA的水以及CH₃CN(在20min内40%CH₃CN一直到100%);检测器,254nm。这生成100mg(36%)的标题化合物,为白色固体。MS(ESI, pos. ion)m/z:560(M+1)⁺H-NMR(400MHz, CD₃OD, ppm):8.36(s, 1H), 7.68-7.65(t, J=7.6Hz, 1H), 7.30-7.20(m, 2H), 7.14-7.11(t, 1H), 7.03-7.00(d, J=9.2Hz, 2H), 6.58(d, J=10.8Hz, 1H), 4.92-4.87(m, 1H), 3.65-3.60(m, 1H), 3.50-3.46(m, 1H), 2.14(m, 1H), 1.99-1.81(m, 4H), 1.24-1.23(m, 2H), 0.93-0.77(m, 2H)。

[1441] 进行如以上描述的程序,但是用(R)-3-(3-(4-氨基-3-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈取代3-((R)-2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈并且用2-甲基-2-吗啉-丙醛取代环丙基甲醛来制备(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈。

[1442] 实例38

[1443] (S)-2-(2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-环丙基丙烯腈的合成



[1445] 步骤1

[1446] 在氮气氛下,向2-((4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸(S)叔丁酯(2.7g,6.00mmol,1.00当量)、4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基硼酸(1.6g,6.00mmol,1.00当量)、碳酸钾(3.3g,24.00mmol,4.00当量)在1,4-二噁烷(40mL)与水(10mL)中的悬浮液里添加Pd(PPh₃)₄(488mg,0.60mmol,0.10当量)。将所得溶液在90℃下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。将该残余物施加到使用乙酸乙酯/石油醚(1:5至2:1)的硅胶柱上。这生成1.97g(61%)的2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸(2S)-叔丁酯,为微红色固体。MS(ESI,pos.ion)m/z:541(M+1)。

[1447] 步骤2

[1448] 向2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸(2S)-叔丁酯(1.97g,3.65mmol,1.00当量)在DCM(30mL)中的溶液里添加三氟乙酸(7.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌4h。将此溶液在减压下浓缩。这生成2.4g(粗)的3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1-((S)-吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐,为微红色油。MS(ESI,pos.ion)m/z:441(M+1)。

[1449] 步骤3

[1450] 将3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1-((S)-吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(2.4g粗品,3.65mmol,1.00当量)、2-氰基乙酸(0.47g,5.48mmol,1.50当量)、HATU(2.08g,5.48mmol,1.50当量)、TEA(2.54mL,18.25mmol,5.00当量)在DCM(40mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。用水稀释所得混合物并且用DCM萃取。合并DCM层并且用盐水洗滌,用Na₂SO₄干燥并浓缩。将该残余物通过快速色谱法(SiO₂,PE:EtOAc=2:1至1:1)以给出1.28g(69%)的3-((S)-2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈,为黄色固体。

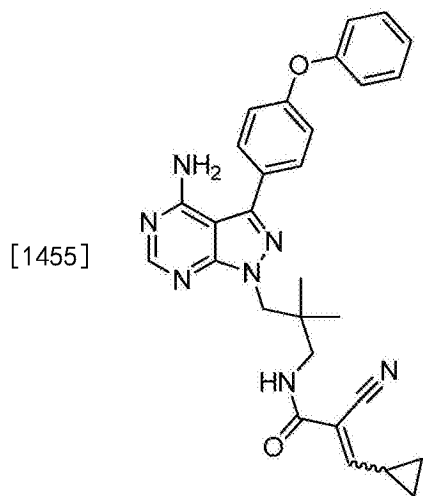
[1451] 步骤4

[1452] 向3-((S)-2-((4-氨基-3-(4-(2,3-二氟苯氧基)-2-氟苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈(304.2mg,0.60mmol,1.00当量)、环丙基甲醛(210mg,3mmol,5当量)、哌啶(102mg,1.20mmol,2当量)在EtOH(20mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。然后浓缩并用Prep-HPLC纯化。条件:(1#-Pre-HPLC-

001(岛津公司):柱,SunFire Prep C18,19*150mm5um;流动相,具有0.05%TFA的水以及CH₃CN(在20min内40%CH₃CN一直到100%);检测器,254nm。这生成90mg(22.3%)的标题化合物,为白色固体。MS(ESI, pos. ion)m/z:560(M-TFA+1)H-NMR(400MHz, CDCl₃, ppm):11.94(brs, 1H), 8.27(s, 1H), 7.62-7.58(m, 1H), 7.19-7.13(m, 2H), 7.04-6.98(m, 2H), 6.91(d, J=11.2Hz, 1H), 6.81(d, J=11.2Hz, 1H), 6.01(brs, 1H), 4.96-4.86(m, 1H), 4.76-4.62(m, 2H), 3.71-3.62(m, 1H), 3.61-3.45(m, 1H), 2.12-1.82(m, 5H), 1.30-1.28(m, 2H), 0.94-0.89(m, 2H)。

[1453] 实例39

[1454] N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基丙基)-2-氰基-3-环丙基丙烯酰胺的合成



[1456] 步骤1

[1457] 将2,2-二甲基丙烷-1,3-二醇(20.8g,199.72mmol,1.00当量)与HBr(1mL)的溶液在110℃下于油浴中搅拌1h,然后滴加HBr(17.82g,220mmol,1.10当量)在AcOH(100mL)中的溶液,将所得混合物在110℃下再搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。向此残余物中添加乙二醇二甲醚(270mL)、水(90mL)、以及LiOH(9.6g,2.00当量)。将所得溶液在25℃搅拌3h,并将其用醚萃取。将有机层合并,用盐酸(1N)洗涤,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩以给出15g(45%)的3-溴-2,2-二甲基丙烷-1-醇,为无色油。

[1458] 步骤2

[1459] 在氮气氛下,在0℃,2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮(3.1g,21.07mmol,1.00当量)、3-溴-2,2-二甲基丙烷-1-醇(3.4g,23.2mmol,1.10当量)、三苯基膦(10.9g,41.56mmol,2.00当量)在THF(100mL)中的溶液里滴加偶氮二羧酸二异丙酯(8.3g,41.09mmol,2.00当量)。将所得溶液在25℃搅拌12h。将所得混合物在真空下浓缩。将该残余物施加到硅胶柱上(用乙酸乙酯/石油醚(1/50)进行洗脱)。这生成3.2g(51%)的2-(3-溴-2,2-二甲基丙基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮,为无色油。

[1460] 步骤3

[1461] 在氮气氛下,将3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(400mg,1.3mmol,1.00当量)、2-(3-溴-2,2-二甲基丙基)-2,3-二氢-1H-异吡啶-1,3-二酮(570mg,1.95mmol,1.50当量)、以及碳酸铯(847mg,2.60mmol,2.00当量)在NMP(50mL)中的悬浮液在100℃下搅

拌12h。将其用水(150mL)淬灭。用乙酸乙酯(5×30mL)对所得溶液进行萃取。合并这些有机层,用硫酸钠上干燥并在真空下浓缩。将该残余物施加到硅胶柱上(用二氯甲烷/甲醇(10/1)进行洗脱)。这生成280mg(41%)的2-(2-[[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]-2-甲基丙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮,为黄色油。

[1462] 步骤4

[1463] 将2-[3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]-2,2-二甲基丙基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮(200mg,0.39mmol,1.00当量)、以及肼(130mg,3.25mmol,8.00当量)在乙醇(30mL)中的溶液在70℃于油浴中搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩。向该残余物中添加水(50mL)。用二氯甲烷(3×50mL)对所得溶液进行萃取。合并这些有机层,用硫酸钠上干燥并在真空下浓缩。将该残余物施加到使用二氯甲烷/甲醇(30/1)的硅胶柱上。这生成0.06g(40%)的1-(3-氨基-2,2-二甲基丙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺,为黄色油。

[1464] 步骤5

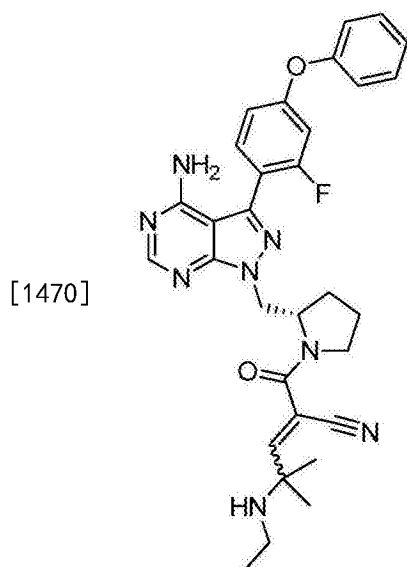
[1465] 将1-(3-氨基-2,2-二甲基丙基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(110mg,0.28mmol,1.00当量)、2-氰基乙酸(36mg,0.42mmol,1.50当量)、HATU(0.108g,1.00当量)与三乙胺(57mg,0.56mmol,2.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液在25℃下搅拌5h。将其用水(100mL)淬灭。用乙酸乙酯(3×50mL)对所得溶液进行萃取。合并这些有机层,用盐水洗涤,干燥并在真空下浓缩。将该残余物施加到硅胶柱上(用二氯甲烷/甲醇(50/1)进行洗脱)。这生成100mg(78%)的N-[3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]-2,2-二甲基丙基]-2-氰乙酰胺,为黄色油。

[1466] 步骤6

[1467] 将N-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基丙基)-2-氰乙酰胺(0.12g,0.26mmol,1.0eq.)、环丙基甲醛(56mg,0.78mmol,3.0eq.)以及一滴哌啶在乙醇(15mL)中的溶液回流过夜。在减压下将挥发相去除。将残余物施加到硅胶上(用石油:乙酸乙酯(1:1)进行洗脱)。这提供50mg(38%)的标题化合物,为白色固体。MS(ESI, pos.ion)m/z:508(M+1)⁺H-NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm):8.59(t,1H),8.29(s,1H),7.69-7.66(d,J=9.6Hz,2H),7.46-7.41(t,J=6.6,7.5Hz,2H),7.21-7.11(m,5H),7.05-7.02(d,10.4Hz,1H),4.18(s,2H),3.04-3.02(d,J=6.3Hz,2H),1.98-1.93(m,1H),1.21-1.26(m,2H),1.0-0.92(m,2H),0.91(s,6H)。

[1468] 实例40

[1469] 2-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈的合成



[1471] 步骤1

[1472] 在室温下,向2-氨基-2-甲基丙酸(10.3g,0.1mol,1.0当量)在1NNaOH(100mL)与THF(30mL)中的溶液里分部分地添加(Boc)₂O(26g,0.12mol,1.2当量)。将此混合物在室温下搅拌过夜。将该混合物浓缩并且然后用乙酸乙酯(100mL×2)萃取。将水相调节至PH=3至4,然后用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。合并这些有机相,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩以给出9g(44%)的所希望的产物2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲基丙酸,为白色固体。

[1473] 步骤2

[1474] 在0℃下,向2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-甲基丙酸(8.12g,0.04mol,1当量)在DMF(100mL)中的溶液里分部分地添加NaH(4.8g,0.12mol,3.0当量)。将该混合物在这个温度下搅拌5min然后在0℃滴加乙基碘(18.7g,0.12mol,3.0当量)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜,然后用H₂O淬灭,用乙酸乙酯萃取。合并这些有机层,用盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物用硅胶柱(PE/EA=5/1)纯化以给出6g(57%)的所希望的产物2-(叔-丁氧基羰基(乙基)氨基)-2-甲基丙酸乙酯,为无色油。

[1475] 步骤3

[1476] 在0℃下,在N₂下,向LiAlH₄(760mg,20mmol,1.0当量)在THF(50mL)中的悬浮液里添加2-(叔-丁氧基羰基(乙基)氨基)-2-甲基丙酸乙酯(5.18g,20mmol,1当量)。将该混合物在0℃搅拌4h。将其在0℃用冰/水淬灭,然后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并这些有机层,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物用硅胶柱(石油醚(pet.ether)/乙酸乙酯=4/1)纯化以给出2g(45%)的(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁基乙酯,为无色油。

[1477] 步骤4

[1478] 在0℃下,向(1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁基乙酯(2.18g,10mmol,1.0当量)在DCM(150mL)中的溶液里分部分地添加戴斯-马丁氧化剂(4.24g,10mmol,1.0当量)。将所得混合物在室温搅拌4h。添加水性碳酸氢钠与硫代硫酸钠的饱和溶液。将所得混合物搅拌0.5h。将有机相分离,用饱和的碳酸氢钠、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并且浓缩以给出1.5g(71%)的(2-乙基-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁基甲酯,为无色油。

[1479] 步骤5

[1480] 向3-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲

基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈(236mg, 0.5mmol, 1当量)与(2-甲基-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁基乙酯(2.15g, 10mmol, 20当量)在二噁烷(30mL)中的溶液里添加0.5mL哌啶、1滴AcOH以及2g的4A分子筛。将所得混合物在110℃搅拌2h。将固体过滤出, 滤液用200mL的乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩并用硅胶柱(乙酸乙酯/MeOH 10/1)纯化以给出60mg(19%)的5-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-氰基-2-甲基-5-氧代戊-3-烯-2-基(乙基)氨基甲酸叔丁酯, 为白色固体。

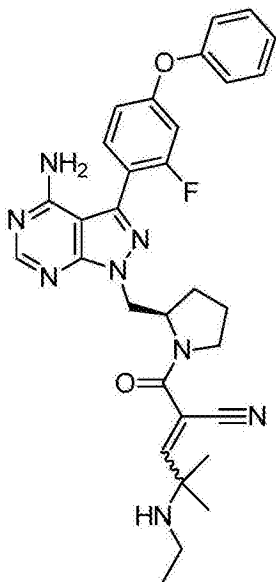
[1481] 步骤6

[1482] 向5-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-氰基-2-甲基-5-氧代戊-3-烯-2-基(乙基)氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.089mmol)在DCM(8mL)中的溶液里添加2mL的CF₃COOH。将混合物在室温下搅拌2h, 然后浓缩并用Prep-HPLC纯化。条件:(1#-Pre-HPLC-001(岛津公司):柱, SunFire Prep C18, 19*150mm5um; 流动相, 具有0.05%TFA的水以及CH₃CN(在20min内40%CH₃CN一直到100%); 检测器, 254nm。这生成12mg(16%)的、为白色固体的标题化合物以及双TFA盐。LC-MS:m/z 569(M+H⁺)。H¹-NMR(400MHz, CDCl₃+D₂O, ppm): 8.31(s, 1H), 7.51-7.44(m, 3H), 7.37(s, 1H), 7.28-7.25(m, 1H), 7.13(d, J=7.6Hz, 2H), 6.95(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.85(q, J=11.6Hz, 2.0Hz, 1H), 4.89-4.65(m, 3H), 3.76-3.57(m, 4H), 2.14-1.83(m, 4H), 1.50-1.49(d, 6H), 1.31(t, q=6.8Hz, 3H)。

[1483] 实例41

[1484] 2-((R)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(乙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈的合成

[1485]



[1486] 步骤1

[1487] 向3-((R)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈(236mg, 0.5mmol, 1当量)与(2-甲基-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁基乙酯(2.15g, 10mmol, 20当量)在二噁烷(30mL)中的溶液里添加0.5mL哌啶、1滴AcOH以及2g的4A分子筛。将所得混合物在110℃搅拌2h。将固体过滤出, 滤液用的200mL的乙

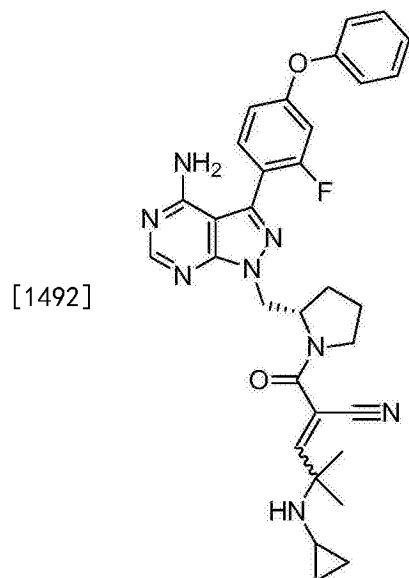
酸乙酯稀释,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩并用硅胶柱(乙酸乙酯/MeOH10/1)纯化以给出60mg(19%)的5-((R)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-氰基-2-甲基-5-氧代戊-3-烯-2-基(乙基)氨基甲酸叔丁酯,为白色固体。

[1488] 步骤2

[1489] 向5-((R)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-氰基-2-甲基-5-氧代戊-3-烯-2-基(乙基)氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.089mmol)在DCM(10mL)中的溶液里添加2.5mL的CF₃COOH。将混合物在室温下搅拌2h。将挥发相在减压下去除并将该残余物用Prep-HPLC纯化。条件:(1#-Pre-HPLC-001(岛津公司):柱,SunFire Prep C18,19*150mm5um;流动相,具有0.05%TFA的水以及CH₃CN(在20min内40%CH₃CN一直到100%);检测器,254nm。这生成12mg(16%)的、为白色固体的标题化合物以及双TFA盐。LC-MS:m/z569(M+H⁺)。H-NMR(400MHz,CD₃OD,ppm):8.37(s,1H),7.72(s,1H),7.57(t,J=8.4Hz,1H),7.48(t,J=8.0Hz,2H),7.28(t,J=7.2Hz,1H),7.17(d,8.0Hz,2H),6.97(dd,J=8.4Hz,2.0Hz,1H),6.91(dd,J=11.6Hz,2.0Hz,1H),4.95-4.82(m,2H),4.70-4.65(m,1H),3.71-3.65(m,3H),3.59-3.55(m,1H),2.15-2.11(m,1H),2.02-1.93(m,2H),1.81-1.79(m,1H),1.53(s,3H),1.47(s,3H),1.29(t,J=7.2Hz,3H)。

[1490] 实例42

[1491] 2-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-4-(环丙氨基)-4-甲基戊-2-烯腈的合成



[1493] 步骤1

[1494] 向250mL的密封管中添加2-溴-2-甲基丙酸乙酯(19.4g,0.1mol,1.0当量)、环丙胺(11.4g,0.2mol,2.0当量)、K₂CO₃(27.6g,0.2mol,2.0当量)、KI(1.66g,0.01mol,0.1当量)、以及200mL的MeCN。将该混合物在100℃下搅拌12h,然后冷却至室温并过滤固体。将滤液浓缩并用硅胶柱(用石油醚/乙酸乙酯=4/1洗脱)纯化以给出8.0g(46%)的2-(环丙氨基)-2-甲基丙酸乙酯。

[1495] 步骤2

[1496] 在0℃下,在N₂下,向LiAlH₄(760mg,20mmol,1.0当量)在THF(50mL)中的溶液里添加2-(环丙氨基)-2-甲基丙酸乙酯(3.42g,20mmol,1.0当量)。将所得的悬浮液在0℃搅拌2h。将该反应用Na₂SO₄·10H₂O(3.0g)在0℃淬灭。将固体滤出并且将滤液在减压下浓缩。这生成1.3g(50%)的2-(环丙氨基)-2-甲基丙烷-1-醇,为白色固体。

[1497] 步骤3

[1498] 在-78℃下,在N₂气氛下,向草酰氯(11.43g,90mmol,1.5当量)在DCM(300mL)中的溶液里添加DMSO(11.7g,150mmol,2.5当量)。将所得混合物搅拌0.5h然后在-78℃下滴加2-(环丙氨基)-2-甲基丙烷-1-醇(7.74g,60mmol,1.0当量)在DCM(20mL)中的溶液并且然后再搅拌1h。然后添加TEA(36.4g,0.36mol,6.0当量)并且在室温下继续搅拌20min。将反应用DCM(200mL)稀释,用饱和NaHCO₃与盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩以给出该粗产物,将其用减压蒸馏纯化。这导致获得1.0g(13%)的2-(环丙氨基)-2-甲基丙醛,为无色油。

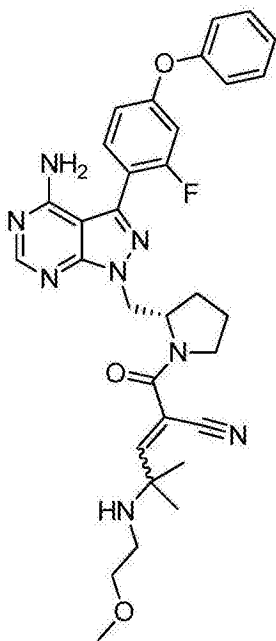
[1499] 步骤4

[1500] 向3-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-3-氧代丙腈(118mg,0.25mmol,1.0当量)、2-(环丙氨基)-2-甲基丙醛(0.16g,1.25mmol,5.0当量)以及一滴哌啶在MeCN(10mL)中的溶液在40℃搅拌过夜。去除溶剂并将该残余物用Prep-HPLC纯化。条件:(1#-Pre-HPLC-001(岛津公司):柱,SunFire Prep C18,19*150mm5um;流动相,具有0.05%TFA的水以及CH₃CN(在20min内40%CH₃CN一直到100%);检测器,254nm。这生成40mg(27%)的、为白色固体的标题化合物以及双TFA盐。LC-MS:m/z581(M+H⁺)。H¹-NMR(400MHz,CDCl₃+D₂O,ppm):8.33(s,1H),7.54-7.43(m,3H),7.33(s,1H),7.28-7.25(m,1H),7.07(d,J=8.0Hz,2H),6.94(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),6.85(dd,J=11.6,2.0Hz,1H),4.89-4.64(m,3H),3.65-3.52(m,2H),2.78(m,1H),2.14-1.79(m,4H),1.57-1.55(d,6H),1.20(m,2H),0.98(m,2H)。

[1501] 实例43

[1502] 2-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(2-甲氧基乙胺)-4-甲基戊-2-烯腈的合成

[1503]

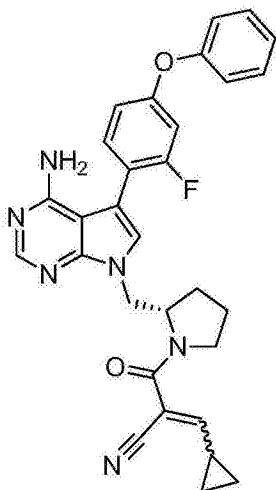


[1504] 向4-氨基-2-((S)-2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧基)-4-甲基戊-2-烯腈(210mg, 0.39mmol, 1.0当量)、KI(130mg, 0.78mmol, 2.0当量)、以及碳酸钾(166mg, 1.17mmol, 3.0当量)在CH₃CN(15mL)中的悬浮液里添加1-溴-2-甲氧基乙烷(160mg, 1.17mmol, 3.0当量)。将所得的悬浮液在50℃搅拌过夜。将溶剂在减压下去除, 并且然后向该残余物中添加水(20mL)。将所得混合物用乙酸乙酯(30mL*3)萃取。合并这些有机层, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。将该残余物用Prep-HPLC纯化。条件:(1#-Pre-HPLC-001(岛津公司):柱, SunFire Prep C18, 19*150mm5um; 流动相, 具有0.5%NH₄OH的水以及CH₃CN(在20min内40%CH₃CN一直到100%); 检测器, 254nm。这生成8.7mg(3.7%)的标题化合物, 为灰白色固体。MS(ESI, pos. ion)m/z: 599(M+1)⁺H-NMR(400MHz, CDCl₃, ppm): 8.38(s, 1H), 7.54(t, J=8.4, 7.2Hz, 1H), 7.45(t, J=7.6, 8.0Hz, 2H), 7.28-7.25(m, 1H), 7.13(d, J=8.0Hz, 2H), 6.95(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.87(dd, J=11.2, 2.4Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 5.42(brs, 2H), 4.93-4.90(m, 1H), 4.83-4.82(m, 1H), 4.70-4.65(m, 1H), 3.67-3.65(m, 5H), 3.36(s, 3H), 3.36-3.31(m, 1H), 2.20-2.89(m, 3H), 1.88-1.71(m, 1H), 1.61-1.51(m, 4H), 1.35(s, 3H), 1.33(s, 3H)。

[1505] 实例44

[1506] 2-{2-[4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基甲基]-吡咯烷-1-羧基}-3-环丙基-丙烯腈的合成

[1507]



[1508] 步骤1

[1509] 将2-(4-氨基-5-碘代-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500.00mg, 1.13mmol, 1.0eq)、3-氟-4-苯氧基苯基-硼酸(240.00mg, 1.13mmol, 1.0eq)、Pd(PPh₃)₄(100.00mg)、以及Na₂CO₃(300.00mg, 2.83mmol, 2.5eq)在二噁烷/H₂O(40/10ml)中的混合物在90℃搅拌4h。将该反应混合物浓缩并通过Pre-TLC纯化以获得400mg(70%)的2-[4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基甲基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。

[1510] 步骤2

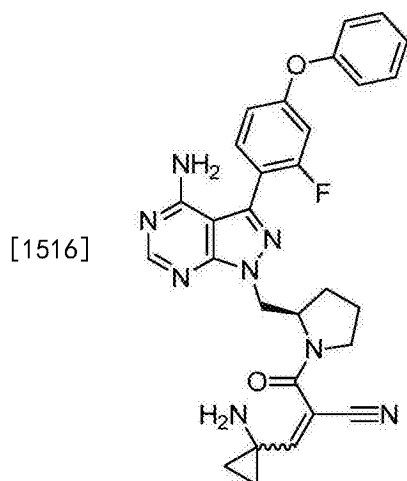
[1511] 向2-[4-氨基-5-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基甲基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(400mg, 0.79mmol)在10ml的DCM中的溶液里添加TFA(10ml)。将反应混合物在室温下搅拌2h。然后将该混合物浓缩以给出5-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-7-吡咯烷-2-基甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(320mg), 将其用于下个步骤而无需任何进一步纯化。

[1512] 步骤3

[1513] 向5-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-7-吡咯烷-2-基甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(100mg, 0.25mmol, 1.0eq)、2-氰基-3-环丙基-丙烯酸(42mg, 0.3mmol, 1.2eq)以及DIEA(97mg, 0.75mmol, 3.0eq)在10ml DCM中的混合物里添加HATU(145mg, 0.38mmol, 1.5eq)。将该混合物在N₂下于室温搅拌4h。LCMS示出该反应完成。将该反应混合物浓缩并通过Pre-TLC纯化以给出71mg(54%)的标题化合物。LCMS:m/z 523.2(M+H)⁺。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 0.866~0.920(m, 2H), 1.177~1.194(m, 2H), 1.569(m, 1H), 1.721(m, 2H), 1.883(m, 2H), 3.200(m, 2H), 3.511(m, 1H), 4.360~4.475(m, 2H), 6.125(m, 2H), 6.642~6.664(m, 1H), 6.898~6.920(m, 1H), 6.977~7.010(m, 1H), 7.150~7.232(m, 4H), 7.371~7.471(m, 3H)以及8.131(m, 1H)。

[1514] 实例45

[1515] (R)-2-(2-((4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)吡咯烷-1-羰基)-3-(1-氨基环丙基)丙烯腈的合成



[1517] 步骤1

[1518] 向(1-(羟甲基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(Bioorg.Med.Chem.Lett.(《生物有机与药物化学通讯》), 2008, 18(6), 2188)(135mg, 0.72mmole)在DCM(8mL)中的溶液里添加戴斯-马丁氧化剂(277mg, 0.65mmole)。搅拌1h之后, 将该反应用硅藻土过滤并浓缩以获得一种黄色油, 将该油进一步用Isolera(7%-70%乙酸乙酯/己烷)纯化以提供84mg(87%)的(1-甲酰基环丙基)-氨基甲酸叔丁酯, 为白色固体。

[1519] 步骤2

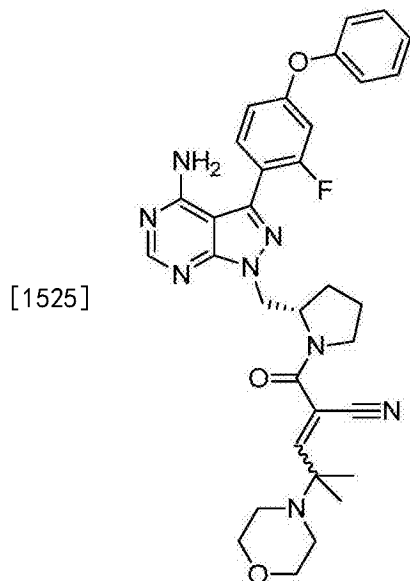
[1520] 向3-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙腈(100mg, 0.2100mmol)溶解在甲醇(4mL)与DCM(4mL)中的溶液里添加哌啶(0.1mL, 0.8500mmol)以及N-(1-甲酰基环丙基)-氨基甲酸叔丁酯(58.9mg, 0.3200mmol)。将该反应加热至回流持续6hr, 并且然后冷却并浓缩。将该残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)中并且用水(50mL)然后是盐水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将残余物用Isolera(1%-8%MeOH/DCM)纯化以提供39mg(13%产率)的N-[1-[3-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-2-氰基-3-氧代-丙-1-烯基]环丙基]氨基甲酸叔丁酯。

[1521] 步骤3

[1522] 向N-[1-[3-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-2-氰基-3-氧代-丙-1-烯基]环丙基]氨基甲酸叔丁酯(27mg, 0.04mmol)在DCM(3mL)中的溶液里添加TFA(1mL)。将该溶液搅拌5hr并且然后浓缩。将残余物通过prep-TLC(5%MeOH/DCM)纯化以提供2.68mg(12%)的标题化合物。MS(pos.ion)m/z: 539(M+1)。

[1523] 实例46

[1524] 2-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-吗啉-戊-2-烯腈的合成。



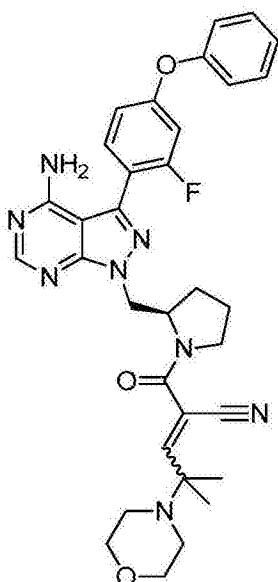
[1526] 向一个密封管中添加3-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙腈(900mg, 1.91mmol)、乙醇(12mL)、哌啶(0.23mL, 2.29mmol)、以及2-甲基-2-吗啉-丙醛(0.49mL, 2.86mmol)。密封该管并加热至105℃, 保持24h。然后将该混合物冷却、浓缩并且然后溶解于乙酸乙酯(100mL)中并且用5%柠檬酸(100mL)然后是盐水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将粗物料通过Isolera(柱尺寸100g 溶剂系统4%-8%MeOH/DCM)纯化以获得245mg(21%产率)的标题化合物。MS(pos.ion)m/z: 611(M+1)。

[1527] 进行进行如以上描述的程序, 但是用(R)-3-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈取代3-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙腈来制备(R)-2-(3-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)-4-甲基-4-吗啉戊-2-烯腈。

[1528] 实例47

[1529] 2-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-吗啉-戊-2-烯腈的合成。

[1530]

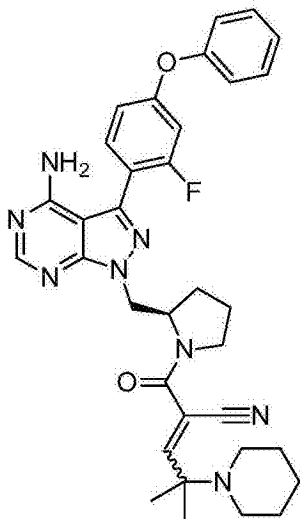


[1531] 向一个密封管中添加3-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙腈(762.6mg, 1.62mmol)、2-甲基-2-吗啉-丙醛(508.54mg, 3.23mmol)、哌啶(0.08mL, 0.81mmol)、以及乙醇(6mL)。密封该管并在100℃加热。22hr之后,将该反应冷却并蒸发。将残余物通过Isolera(柱尺寸100g, 3%-7%MeOH/EtOAc)纯化以获得550mg(56%产率)的标题化合物。MS(pos.ion)m/z:611(M+1)。

[1532] 实例48

[1533] 2-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-(1-哌啶基)戊-2-烯腈的合成

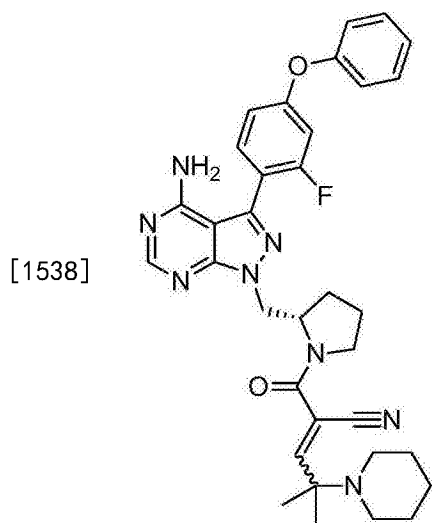
[1534]



[1535] 将3-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙腈(150mg, 0.32mmol)、哌啶(0.03mL, 0.32mmol)、以及2-甲基-2-(1-哌啶基)丙醛(74.08mg, 0.48mmol)在乙醇(8mL)中的溶液在一个密封管中于90℃下加热16hr。将该溶液冷却并浓缩。将该残余物溶解于乙酸乙酯中并且用5%柠檬酸以及盐水洗涤并且然后干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将粗物料通过Isolera(10克柱, 在0%至6%MeOH/乙酸乙酯下)纯化以获得15mg(8%)的标题化合物。MS(pos.ion)m/z:609(M+1)。

[1536] 实例49

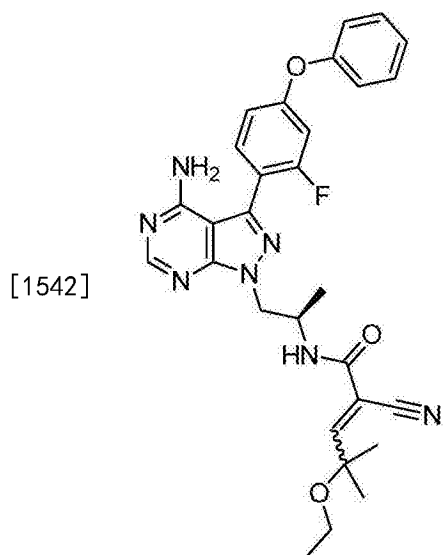
[1537] 2-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-4-甲基-4-(1-哌啶基)戊-2-烯腈的合成



[1539] 向一个微波小瓶中添加3-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙腈(139.3mg, 0.30mmol)、哌啶(0.04mL, 0.35mmol)、2-甲基-2-(1-哌啶基)丙醛(68.8mg, 0.4400mmol)、以及甲苯(3mL)。将该小瓶在160℃下的微波条件下加热3hr。将该反应冷却并浓缩,然后溶解于乙酸乙酯(30mL)中并且用2M HCl洗涤。用饱和NaHCO₃将水层碱化至pH约7.5并且用乙酸乙酯洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤、并浓缩并且将粗物料通过Isolera(1%-10%MeOH/乙酸乙酯下)纯化以获得32mg(18%)的标题化合物。MS(pos.ion)m/z:609(M+1)。

[1540] 实例50

[1541] N-[(1R)-2-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-甲基-乙基]-2-氰基-4-乙氧基-4-甲基-戊-2-烯酰胺的合成



[1543] 步骤1

[1544] 经1小时的时期,向N-[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.9g, 10.8mmol)、3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(2.0g, 7.7mmol)、以及PPh₃(6.1g,

23.2mmol)在THF(80mL)中的、用冰浴冷却的溶液里滴加DIAD(3.0mL,15.5mmol;在28mL的THF中)。然后将该反应在室温下搅拌24h。将该混合物稀释于乙酸乙酯(50mL)中并且用水和盐水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将所得材料悬浮于20%乙酸乙酯(在二噁烷中)中(1000mL)并且声处理1hr。通过过滤收集固体以获得2.1g(66%)的、N-[(1R)-2-(4-氨基-3-碘代-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-甲基-乙基]氨基甲酸叔丁酯,为白色固体。

[1545] 步骤2

[1546] 向一个微波管中添加N-[(1R)-2-(4-氨基-3-碘代-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)-1-甲基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.7g,4.1mmol)、(2-氟-4-苯氧基-苯基)硼酸(1.4g,6.1mmol)、K₂CO₃(1.27g,9.2mmol)、以及四(三苯基膦)钯(0)(213mg,0.18mmol)以及1,4-二噁烷(12mL)和水(3mL)。将该混合物加帽并且在140℃下的微波条件下加热10分钟。将该反应冷却并用乙酸乙酯(50mL)稀释并且用水(50mL)和盐水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并蒸发以获得2.56g的粗N-[(1R)-2-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸叔丁酯。将其不进行进一步纯化而用在下一步骤中。

[1547] 步骤3

[1548] 向N-[(1R)-2-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-甲基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(2.56g,5.35mmol)在DCM(20mL)中的溶液里添加在二噁烷(15mL)中的4N HCl。在室温下搅拌18h后,将该反应用DCM(100mL)稀释并且用水(200mL)萃取。再次用DCM(50mL)洗涤水层。将水层连同乙酸乙酯(50mL)置于一个2L的烧杯中并且搅拌下添加NaOH(珠子)从而将pH调节为约11。添加更多的乙酸乙酯(100mL)并且然后分离这些层并将水层用乙酸乙酯洗涤。将合并的有机层用盐水洗涤并且然后干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩以获得1.8g(90%)的1-[(2R)-2-氨基丙基]-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺,为一种固体。

[1549] 步骤4

[1550] 向1-[(2R)-2-氨基丙基]-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(1826mg,4.83mmol)、2-氰基乙酸(821mg,9.7mmol)、以及TEA(2.0mL,14.5mmol)在DMF(25mL)中的溶液里添加HATU(2.75g,7.24mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌20hr。然后将该混合物蒸发为一种油并且溶解于乙酸乙酯(100mL)中并且用5%柠檬酸(50mL)与盐水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并蒸发。将粗物料通过Isolera(10g柱,2%-6%MeOH/DCM)纯化以获得2.1g(98%)的N-[(1R)-2-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-甲基-乙基]-2-氰基-乙酰胺。

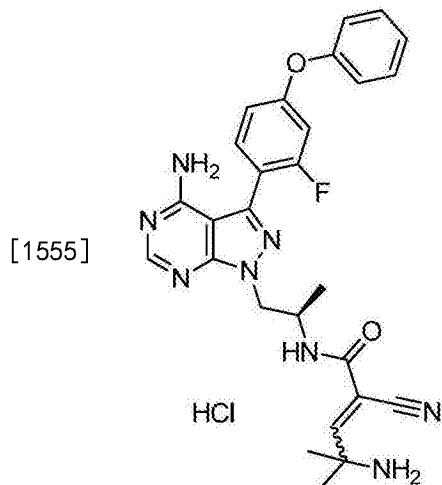
[1551] 步骤5

[1552] 向一个密封管中添加N-[(1R)-2-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-甲基-乙基]-2-氰基-乙酰胺(105mg,0.24mmol)、哌啶(0.01mL,0.12mmol)、2-乙氧基-2-甲基-丙醛(0.07mL,0.47mmol)、以及乙醇(4mL)。将该管加帽,并且加热至85℃持续60hr。将该反应冷却并蒸发。将所得粗油溶解于DCM(30mL)中并且用水(30mL)和盐水洗涤,然后干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将所得材料通过Isolera(10g柱,3%-7%MeOH/DCM)纯化以获得10mg(8%)的标题化合物。MS(pos.ion)m/z:544(M+1)。

[1553] 实例51

[1554] 4-氨基-N-[(1R)-2-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]-

1-甲基-乙基]-2-氰基-4-甲基-戊-2-烯酰胺HCl的合成



[1556] 步骤1

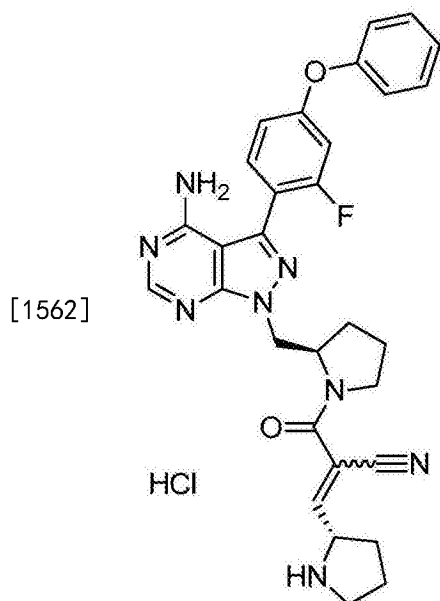
[1557] 向一个密封管中添加N-[(1R)-2-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-甲基-乙基]-2-氰基-乙酰胺(160mg, 0.36mmol)、N-(1,1-二甲基-2-氧代-乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.13mL, 0.54mmol)、哌啶(0.02mL, 0.18mmol)、以及乙醇(4mL)。将该管加帽并加热至110℃, 保持2hr。将该反应冷却并浓缩, 然后溶解于乙酸乙酯(30mL)中并且用水(30mL)和盐水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将粗物料通过isolera(25g柱, 2%-7%MeOH/DCM)纯化以获得77mg(35%)的N-[4-[[[(1R)-2-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-甲基-乙基]氨基]-3-氰基-1,1-二甲基-4-氧代-丁-2-烯基]氨基甲酸叔丁酯, 为一种固体。MS(pos.ion)m/z: 615(M+1)。

[1558] 步骤2

[1559] 向N-[4-[[[(1R)-2-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基]-1-甲基-乙基]氨基]-3-氰基-1,1-二甲基-4-氧代-丁-2-烯基]氨基甲酸叔丁酯(71mg, 0.12mmol)在甲醇(1mL)中的溶液里添加在二噁烷(2mL)中的4NHCl。将该溶液搅拌4天并且然后将其滴加到搅拌的乙醚(70mL)中。将该悬浮液搅拌30分钟并且然后过滤并用乙醚(10mL)漂洗以获得57mg(95%)的标题化合物, 为一种HCl盐。

[1560] 实例52

[1561] 2-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡啶[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-羰基]-3-[(2S)-吡咯烷-2-基]丙-2-烯腈HCl的合成



[1563] 步骤1

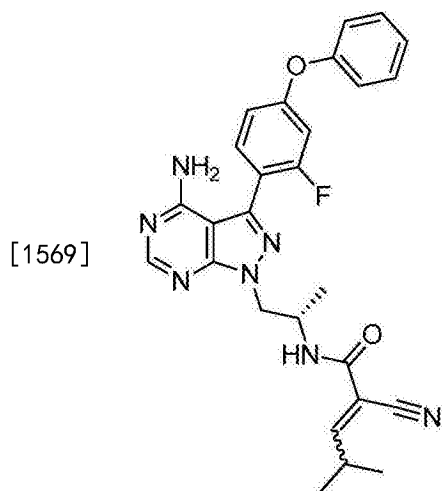
[1564] 向一个密封管中添加3-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙腈(507mg, 1.07mmol)、(2S)-2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.2mL, 1.1mmol)、哌啶(0.05mL, 0.54mmol)、以及乙醇(3mL)。将该管加帽, 并且加热至100℃持续16hr。该反应未完成, 因此添加额外量的(2S)-2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(732mg, 3eq)并且在110℃继续加热4hr。将该反应冷却并浓缩, 然后溶解于DCM(50mL)中并且用水(50mL)和盐水洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。将所得材料通过Isolera(250g柱; 2%-3%MeOH/DCM)纯化以提供403mg(57%)的(2S)-2-[3-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-2-氰基-3-氧代-丙-1-烯基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯, 为一种固体。

[1565] 步骤2

[1566] 向(2S)-2-[3-[(2R)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-2-氰基-3-氧代-丙-1-烯基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(84mg, 0.13mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液里添加在二噁烷(0.16mL)中的4N HCl。将该溶液在室温下搅拌16hr然后浓缩。将该残余物溶解于甲醇(约1mL)中并且搅拌下滴加乙醚(20mL)。通过过滤收集所得的固体以提供42mg(59%)的标题化合物, 为一种HCl盐。MS(pos.ion)m/z: 553(M+1)。

[1567] 实例53

[1568] N-((S)-1-(4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基)丙烷-2-基)-2-氰基-4-甲基戊-2-烯酰胺的合成



[1570] 步骤1

[1571] 在0℃,在吹入并保持氮惰性气氛的500-mL3-颈圆底烧瓶中,向3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺(7.83g,30.00mmol,1.00当量)、TPP(11.8g,44.99mmol,1.50当量)、四氢呋喃(200mL)、N-[(2S)-1-羟基丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(6.3g,35.95mmol,1.00当量)的混合物中滴加DIAD(9.1g,45.00mmol,1.50当量)。在减压下去除大部分溶剂并且通过过滤收集固体,将其用石油醚洗涤。这生成5.6g(45%)的N-[(2S)-1-[4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯,为黄色粉状固体。

[1572] 步骤2

[1573] 将N-[(2S)-1-[4-氨基-3-碘代-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(3.5g,8.37mmol,1.00当量)、Pd(dppf)Cl₂(310mg,0.42mmol,0.05当量)、碳酸钾(3.5g,25.32mmol,3.00当量)、(2-氟-4-苯氧基苯基)硼酸(2.05g,8.84mmol,1.10当量)在二噁烷/H₂O(4/1)(50mL)中的混合物在100℃搅拌4h。将所得混合物在真空下浓缩。将该残余物施加到使用乙酸乙酯/石油醚(1/1)的硅胶柱上。这生成3.7g(92%)的N-[(2S)-1-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯,为黄色固体。

[1574] 步骤3

[1575] 将N-[(2S)-1-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]丙烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(3.7g,7.73mmol,1.00当量)以及三氟乙酸(10mL)在二氯甲烷(40mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。这生成4.5g(粗)、为棕色固体的1-[(2S)-2-氨基丙基]-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-4-胺;三氟乙酸。

[1576] 步骤4

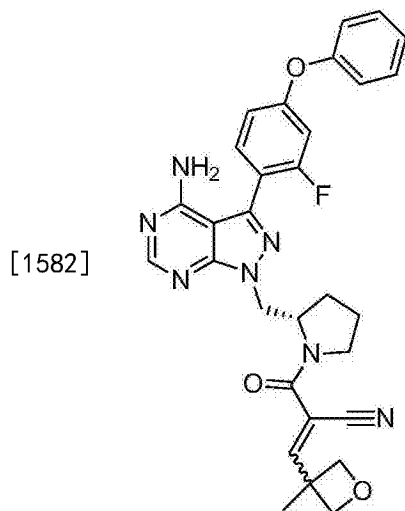
[1577] 向N-[(2R)-1-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]丙烷-2-基]-2,2,2-三氟乙酰胺(4.5g,9.49mmol,1.00当量)、三乙胺(4.6g,45.4mmol,6.00当量)、2-氰基乙酸(980mg,11.52mmol,1.50当量)在DMF(40mL)中的混合物里添加HATU(4.4g,11.57mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜并且然后用50mL的水稀释。将固体滤出并且用石油醚洗涤。这生成2.5g(59%)的N-[(2S)-1-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]丙烷-2-基]-2-氰乙酰胺,为黄色固体。

[1578] 步骤5

[1579] 将N-[(2S)-1-[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]丙烷-2-基]-2-氰乙酰胺(250mg, 0.56mmol, 1.00当量)、2-甲基丙醛(81mg, 1.12mmol, 2.00当量)、以及哌啶(47mg, 0.55mmol, 1.00当量)在甲醇(15mL)中的悬浮液在室温下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。将该残余物施加到使用乙酸乙酯/石油醚(1/1)的硅胶柱上。将纯净产物用Prep-HPLC(用TFA(0.05%)/H₂O以及CH₃CN洗脱)进行再纯化。在减压下将有机相去除。将水相用碳酸钾调节pH至10, 将其用DCM萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。这生成46.4mg(17%)的标题化合物, 为白色固体。LC-MS m/z: 500(M+1)。H-NMR(400MHz, CDCl₃, ppm): 8.49(s, 1H), 8.12(d, J=7.2Hz, 1H), 7.60(t, J=8.8Hz, 1H), 7.44(m, 3H), 7.25-7.21(m, 1H), 7.13(d, J=8.4Hz, 2H), 6.94(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.88(dd, J=11.2, 2.4Hz, 1H), 5.51(brs, 2H), 4.74-4.55(m, 3H), 3.00-2.95(m, 1H), 1.21(d, J=6.8, 3H), 1.15(d, J=6.8Hz, 6H)。

[1580] 实例54

[1581] 2-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]-吡咯烷-1-羰基]-3-(3-甲基环氧丙烷-3-基)丙-2-烯腈



[1583] 向3-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]吡咯烷-1-基]-3-氧代-丙腈(74mg, 0.16mmol)在乙醇(3mL)中的浆料里添加3-甲基环氧丙烷-3-甲醛(78.54mg, 0.78mmol)并且然后是哌啶(0.02mL, 0.16mmol)并且将该混合物搅拌下加热至80℃。3h之后, 将该混合物冷却并在乙酸乙酯与水之间分段。将该有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且过滤。去除溶剂以获得一种油, 将该油通过柱色谱法(梯度从纯净的二氯甲烷至95:5二氯甲烷:MeOH)纯化。将纯化的部分浓缩, 然后吸收到乙腈/水中, 冷冻并冻干以获得2-[(2S)-2-[[4-氨基-3-(2-氟-4-苯氧基-苯基)吡唑[3,4-d]嘧啶-1-基]甲基]-吡咯烷-1-羰基]-3-(3-甲基环氧丙烷-3-基)丙-2-烯腈, 为无色固体, 重14mg。

[1584] 生物学实例

[1585] 酪氨酸激酶TR-FRET测定

[1586] 使用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)(英杰公司(Invitrogen)小册子: 用于BTK的LanthaScreen激酶测定的优化)测量由化合物引起的酪氨酸激酶酶活性的抑制。在此, 当铈-偶联的磷酸酪氨酸抗体结合磷酸化的肽时, 观察到一个信号。首先在100%DMSO中

制备化合物并且经由3-倍稀释法连续稀释10次。接着将2.5 μ l 4-倍于最终测定浓度的抑制剂转移到384-孔测定板(康宁公司(Corning)目录#3676)中。接着在50mMHepes pH7.5、10mM MgCl₂、以及1mM EGTA的激酶缓冲液中预先制备2-倍于最终浓度的、适当激酶与Alexafluor647-偶联的肽底物(英杰公司目录#5693)的溶液。对于这个溶液,典型地,适当的激酶与肽的最终浓度分别是1nM与100nM。作为该程序的第二个步骤,向该384-孔测定板中添加5 μ l的、该激酶与肽的2-倍混合物。为了起始该酶促反应,向该384-孔测定板中添加2.5 μ l的、于激酶缓冲液中的4-倍过量的ATP溶液。最终的ATP浓度典型地设置为针对ATP的K_m。允许该反应进行60分钟。在该激酶反应过程中,在TR-FRET稀释缓冲液(英杰公司目录#3574)中制备由EDTA与含铈磷酸酪氨酸抗体(英杰公司目录#5692)组成的一种终止溶液。该终止溶液包含20mM浓度的EDTA与4nM浓度的抗体。60分钟的反应之后,向所有的孔中添加10 μ l的该终止溶液。将每个孔混合并在室温下孵育30分钟。在LanthaScreen环境下,在Perkin Elmer Envision TR-FRET读板仪读板仪上读出这些板。激发波长是337nm并且发射波长是620nm和665nm。数据获取为在665nm处的发射/在620nm处的发射的比率并且被绘制为化合物浓度与确定的化合物效力之间的一个函数。在此,当铈-偶联的磷酸酪氨酸抗体结合磷酸化的肽时,观察到一个信号。

[1587] 实例2

[1588] BTK辐射酶测定

[1589] 基于³³P₀₄自[³³P]ATP合并到生物素-标记的底物肽中,通过产物形成来测量BTK活性(参见迪亨(Dinh M.)等人,Activation mechanism and steady state kinetics of Bruton's tyrosine kinase.(“布鲁顿酪氨酸激酶的激活机制与稳态动力学”)J.Biol Chem.(《生物化学杂志》)282:8768-76.2007)。使用链霉亲和素涂层珠从未反应的[³³P]ATP分离该肽。96-孔V底板(葛莱娜公司(Greiner),北卡罗来纳州,塞勒特市)的每个孔中包含测定缓冲液(8mM咪唑、pH7.2、8mM2-磷酸甘油、200 μ M EGTA、20mM MgCl₂、1mM MnCl₂、0.1mg/ml牛血清白蛋白、以及2mM二硫苏糖醇),该测定缓冲液与溶解于测定缓冲液中的底物的混合物组合为40 μ l,使得终浓度为:1 μ Ci的[³³P]ATP、100 μ M ATP、以及肽底物(生物素-Aca-AAEEIYGEI-NH₂)。通过添加BTK至10nM的终浓度来抑制该反应。将该反应在30 $^{\circ}$ C孵育15min。通过转移25 μ l的样品到96-孔1.2- μ m亲水性聚偏二氟乙烯滤板(密理博公司(Millipore),马萨诸塞州,比勒利卡市)来终止该反应,该滤板含有溶解于磷酸盐缓冲盐水的10%链亲和素-琼脂糖珠(GE医疗集团(GE Healthcare))加50mM EDTA。将滤板用2M NaCl,然后用具有1%磷酸的2M NaCl,并且然后用H₂O洗涤。允许板干燥并且添加microscint-20(珀金埃尔默生命科学公司(PerkinElmer Life Sciences),马萨诸塞州,波士顿市)。通过top-count闪烁计数器检测[³³P]磷产物(phosphorproduct)。针对每一个数据点计算酶活性。通过从测量的计数中减去背景计数来确定每个孔中的已被校正的计数次数。然后将这个值除以起初存在于该溶液中的计数总数(由通过测定点数和计数滤板上等体积的未洗涤样品确定)并且乘以该溶液中的ATP浓度以给出形成的磷酸化产物的浓度。将使用可商购的激酶交叉筛选设施(kinase cross-screening services)(DiscoverX公司,加利福尼亚州,圣地亚哥市)来确定对BTK的选择性。

[1590] 实例3

[1591] BTK TR-FRET测定

[1592] 使用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)(英杰公司小册子:用于BTK的LanthaScreen激酶测定的优化)测量由化合物引起的BTK酶活性的抑制。在此,当铈-偶联的磷酸酪氨酸抗体结合磷酸化的肽时,观察到一个信号。首先在100%DMSO中制备化合物并且经由3-倍稀释法连续稀释10次。接着将2.5 μ L4-倍于最终测定浓度的抑制剂转移到384-孔测定板(康宁公司目录#3676)中。接着在50mM Hepes pH7.5、10mM MgCl₂、以及1mMEGTA的激酶缓冲液中预先制备2-倍于最终浓度的、BTK酶(英杰公司目录#PV3363)与Alexafluor647-偶联的肽底物(英杰公司目录#5693)的溶液。对于这个溶液,典型地,BTK与肽的最终浓度分别是1nM与100nM。作为该方法的第二个步骤,向该384-孔测定板中添加5 μ L的、BTK与肽的2-倍混合物。为了起始该酶促反应,向该384-孔测定板中添加2.5 μ L的、于激酶缓冲液中的4-倍过量的ATP溶液。最终的ATP浓度典型地设置为针对100 μ M的ATP的K_m。允许该反应进行60分钟。在该激酶反应过程中,在TR-FRET稀释缓冲液(英杰公司目录#3574)中制备由EDTA与含铈磷酸酪氨酸抗体(英杰公司目录#5692)组成的一种终止溶液。该终止溶液包含20mM浓度的EDTA与4nM浓度的抗体。60分钟的反应之后,向所有的孔中添加10 μ L的该终止溶液。将每个孔混合并在室温下孵育30分钟。在LanthaScreen环境下,在Perkin Elmer Envision TR-FRET读板仪上读出这些板。激发波长是337nm并且发射波长是620nm和665nm。数据获取为在665nm处的发射/在620nm处的发射的比率并且被绘制为化合物浓度与确定的化合物效力之间的一个函数。在此,当铈-偶联的磷酸酪氨酸抗体结合磷酸化的肽时,观察到一个信号。

[1593] 实例4

[1594] 通过拉莫斯细胞中的报告基因测定来测量细胞BTK活性

[1595] 使用基于 β 内酰胺酶的选择性筛选报告基因测定来测量基于BTK细胞的活性(Invitrogen Selectscreen筛选试验方案及测定条件文件,2010年2月8日修订)。将在测定介质中稀释为适当细胞密度的、32 μ L的NFAT-bla RA1(英杰公司)细胞添加到聚-D-赖氨酸测定板中,该测定板含有BTK对照化合物或试验化合物的、4 μ L的10X连续稀释物。在37 $^{\circ}$ C/5%CO₂下,在增湿培养箱中,用化合物和对照抑制剂滴定(titration)预孵育30分钟。将在预设的EC₈₀浓度处的、4 μ L的10X对照激活剂山羊抗-人IgM添加到含有对照抑制剂或化合物的孔中。在37 $^{\circ}$ C/5%CO₂下,在增湿培养箱中,将该板孵育5小时。向每个孔中添加8 μ L的1 μ M底物上样溶液(Substrate Loading Solution)并且将该板在室温下孵育2小时。将该板在荧光读板仪上读出并分析数据。从切割与未切割的底物的发射计算响应比率。将具有化合物稀释物的孔的响应比率与仅包含DMSO的孔进行比较以计算在每个化合物浓度处的抑制百分数。构建剂量响应曲线并计算IC₅₀。

[1596] 实例5

[1597] Btk酶活性测定

[1598] 使用Caliper-基激酶测定(Caliper-based kinase assay)(Caliper生命科学公司,马萨诸塞州,霍普金顿)来测量具有化学式(IA)、(I')或(I)的化合物的Btk激酶活性的抑制。在室温下,用人重组Btk(2nM)、ATP(40 μ M)以及磷受体肽底物FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂(1 μ M)将试验化合物的连续稀释物孵育3h。然后将该反应用EDTA终止,终浓度20mM并且用Caliper Desktop Profiler(Caliper LabChip3000)对磷酸化的反应产物进行定量。计算每个化合物稀释物的抑制百分数并且计算产生50%抑制的浓度。这个值被表示为IC₅₀。以

下提供了本披露化合物的代表性编号的IC₅₀。

[1599]

化合物#	IC ₅₀ (um)	化合物#	IC ₅₀ (um)
化合物表1			
1	0.0031	7	.0013
2	.0037	8	.13
3	.175	9	.98
4	.061	10	.0054
5	.001	11	.014
6	.365	15A	0.0017
17A	.0021	24A	.0062
18A	.0023	25A	.0096
22A	.0018	27A	.004
28	.017	30A	.0017
31A	.002	36A	.0043
32A	.0017	37A	.0042
34	.0048	39A	.0071
35A	.0044	22B	.0026
25B	0.14	44A	0.005
27B	0.0006	44B	0.003
39B	0.0038	54A	0.002
41A	0.0032	56A	0.0033
43A	0.0018	57B	0.01
63B	0.033	69A	0.005
65B	0.056	70A	0.011
67	0.027	72A	0.0016
42A	.0028	72B	0.028
73B	0.011	79B	0.003
77B	0.007	59B	0.026
71A	0.007	80B	0.004
74B	0.008	81A	0.0044
75B	0.10	81B	0.0059
76B	0.007	82A	0.0022
78B	0.0075	82B	0.113
87B	0.012	83A	0.0014

[1600]

化合物#	IC ₅₀ (um)	化合物#	IC ₅₀ (um)
84A	0.0036	83B	0.016
84B	0.0004	85A	0.0004
85B	0.0172	89A	3.1
87B	0.012	89B	6.6
88B	0.029	90A	0.052
95A	0.0265	95B	0.0032
102A	0.002	102B	0.006
104A	0.001	104B	0.020
105A	0.0013	105B	0.0255
106A	0.006	124A	0.002
106B	0.0015	126A	0.003
133A	0.007	139A	0.0007
156A	0.0073	171B	0.007
173B	0.034	175A	0.003
175B	0.001	182B	0.002
183B	0.003	184B	0.005
185B	0.011	186	0.0037
188	0.0007	195	0.006
180A	0.037	180B	0.004
162A	0.0009	197B	0.0325
29 A	0.0027	125 A	0.002
化合物表2			
1	.062	3	.013
2	> 1	5	.18
6	> 1	8	> 1
9	.62	10	> 1

[1601] 实例6

[1602] 完整血样中的CD69表达的阻断

[1603] B细胞受体的激活导致增加的BTK活性、钙动员以及B细胞激活(参见Honigberg L.A.(霍尼伯格),等人,Proc Natl Acad Sci U S A.(《美国国家科学院院刊》)107:13075-80.2010)。如通过CD69表达测量的,BTK抑制剂已经显示出阻断B细胞激活(参见Karp(卡尔普)等人,Inhibition of BTK with AVL-292Translates to Protective Activity in Animal Models of Rheumatoid Arthritis.(“AVL-292对BTK的抑制在类风湿性关节炎动物模型中转换为保护性活性”)Inflammation Research Association Meeting,Sept,2010(炎症研究协会会议,2010年9月))。我们使用B细胞激活后的CD69的表达作为全血中BTK活性的测量。将全血的等分部分用试验化合物的连续稀释物预孵育30分钟,随后用抗-IgM(山羊Fab'2,50ug/ml)激活。将样品在37℃孵育过夜并且然后根据制造商的说明书用PE标记的抗-CD20以及APC标记的抗-CD69(BD生物科学公司(BD Pharmingen))染色30分钟。然后将全血裂解并且通过FACS针对CD69表达,对门控CD20表达的细胞进行定量。基于无抑制的DMSO对照计算抑制百分数并且绘制为试验化合物浓度的函数,由该函数计算IC₅₀值。

[1604] 实例7

[1605] 小鼠胶原诱导性关节炎的抑制

[1606] 鼠类胶原诱导性关节炎(mCIA)的抑制是针对类风湿性关节炎的一个标准的动物疾病模型。先有研究已经证明,BTK的抑制在阻断mCIA中是有效的(参见Honigberg L.A.(霍尼伯格),等人,Proc Natl Acad Sci U S A.(《美国国家科学院院刊》)107:13075-80.2010)。从第0天开始,用完全弗氏佐剂中的II型胶原的乳液对DBA/1小鼠进行注射。21天之后对小鼠追加剂量以同步疾病发展。轻度疾病发展之后,将动物纳入本研究中并且随机化。每天(Q.D.)用试验化合物或作为对照的地塞米松(0.2mg/kg)口服给药,典型地持续11天。一组仅接受载具。基于膨胀的范围以及关节炎的严重性进行临床打分(0-4)。将全部四只爪子的分数相加得到最高分数16。在该研究结束时,通过Elisa(酶联免疫吸附测定)对每只动物的抗-胶原抗体和总Ig进行测量(Bolder BioPath公司,科罗拉多州,博尔德)。

[1607] 实例8

[1608] 透析时的激酶活性恢复

[1609] 用来建立可逆性的标准实验方法是本领域中已知的。蛋白透析是一种此类方法。含有受具有化学式I的化合物抑制的蛋白激酶的溶液可以经受大量透析以确定该激酶抑制剂是否是可逆的。在透析过程中,蛋白激酶活性随着时间的部分或完全恢复表示可逆性。

[1610] 方法:

[1611] 将在此描述的具有化学式I的化合物(1uM)添加到蛋白激酶(50nM,如果必要的话预激活)在缓冲液中的溶液里,该缓冲液含有20mM Hepes[pH8.0]、10mM MgCl₂、2.5mM三(2-羧乙基)膦TCEP)、0.25mg/mL BSA、以及100uM ATP。在室温下60min之后,将这些反应转移到透析盒(0.1-0.5mL Slide-A-Lyzer,MWC010kDa,Pierce公司)中并且在4℃对2L的缓冲液(20mM Hepes[pH8.0]、10mM MgCl₂、1mM DTT)进行透析。2h之后更换该透析缓冲液,并且然后每24h更换一次直到该实验结束。每24h从该透析盒中移出等分部分,在液氮中速冻,并且随后一式三份对蛋白激酶活性进行分析。将每个样品的激酶活性标准化为在那个时间点的DMSO对照并且表示为平均值±SD。

[1612] 结果:透析时,通过可逆性激酶抑制剂,激酶活性从抑制状态恢复。在4℃或在室温下大量透析时,用过量(20当量,1.0uM)的可逆性激酶抑制剂,激酶活性以时间依赖性的方式部分或完全地从抑制状态恢复。

[1613] 实例9

[1614] 质谱分析

[1615] 可以使由具有化学式I的化合物抑制的蛋白激酶经历质谱分析以评估永久性的、不可逆的共价加合物的形成。用于检查蛋白激酶的胰蛋白酶切割时产生的完整全长蛋白或肽片段的适合的分析方法通常是本领域中已知的。此类方法通过观察对应于对照样品质量以及不可逆加合物质量的质量峰线来识别永久性的、不可逆的共价加合物。下文描述了两种此类方法。

[1616] 完整全长激酶的质谱分析

[1617] 方法:

[1618] 在室温下,于缓冲液(20mM Hepes[pH8.0]、100mM NaCl、10mM MgCl₂)中,用具有化学式I的化合物(25uM,5当量)孵育蛋白激酶(5uM)1h。也制备不含具有化学式I的化合物的对照样品。通过添加等体积的0.4%甲酸终止该反应,然后将该样品通过液相色谱法(Microtrap C18蛋白质柱[Michrom Bioresources公司],5%MeCN,0.2%甲酸,0.25mL/min;

用95%MeCN,0.2%甲酸洗脱)以及串联ESI质谱法(LCT Premier,沃特斯公司(Waters))进行分析。使用MassLynx重叠合法软件可以确定该蛋白激酶以及任何加合物的分子量。

[1619] 结果:由具有化学式I的化合物抑制的激酶的、高分辨率完整质谱法分析将揭示类似于抑制剂不存在情况下的激酶(例如,对样品)的光谱。对应于该激酶的分子量加上具有化学式I的化合物的分子量,在该质谱中将无新峰的形成。在这个实验的基础上,对本领域普通技术人员而言,无永久的、不可逆的蛋白加合物将是明显的。

[1620] 激酶胰蛋白酶消化物的质谱分析

[1621] 方法:

[1622] 在胰蛋白酶消化之前,用具有化学式I的化合物(100–1000pmol,10当量)孵育蛋白(10–100pmol)3hr。化合物孵育之后,可以将碘乙酰胺用作烷化剂。也制备不含具有化学式I的化合物的对样品。针对胰蛋白酶消化物,在使用 α 氰基-4-羟基苯基丙烯酸作为解吸基质(5mg/mol,于0.1%TFA:乙腈50:50)或芥子酸作为解吸基质(10mg/mol,于0.1%TFA:乙腈50:50)直接作用于MALDI靶上的微C18 Zip Tipping之前,将1 μ l等分部分(3.3pmol)用10 μ l的0.1%TFA稀释。

[1623] 结果:由具有化学式I的化合物抑制的激酶的胰蛋白酶片段的、高分辨率质谱法分析将揭示类似于抑制剂不存在情况下的激酶(例如,对样品)的光谱。将无证据表明在对样品中不存在任何改性肽。在这个实验的基础上,对本领域普通技术人员而言,无永久的、不可逆的蛋白加合物将是明显地。还可任选地使用细胞测定来评估在此或其实例中提供的具有化学式I的化合物的抑制特性。细胞测定包括来自任何适当来源的细胞,包括植物和动物细胞(如哺乳动物细胞)。还可任选地在人类细胞中进行这些细胞测定。BTK抑制的细胞测定是本领域中熟知的,并且包括以下方法,其中抑制剂被递送到细胞中(例如,通过电穿孔、被动扩散、显微注射等)并且测量活性终点,例如细胞底物的磷酸化的量,细胞蛋白的表达量、或已知受BTK催化活性影响的、细胞表型中的一些其他变化。例如,使用特异性磷酸化的细胞底物检测抗体,随后通过蛋白质印迹技术并且使用任何适当的手段(例如,荧光标记抗体的荧光检测)进行视觉化可任选地评估具体细胞底物的磷酸化。

[1624] 相对于抑制剂不存在下的活性,在此处披露的抑制剂存在下测量BTK催化活性的下降,这可任选地使用本领域中已知的多种方法(例如在以下实例部分描述的测定)进行。用于测定BTK活性的其他方法是本领域已知的。

[1625] 实例10

[1626] 药物-激酶停留时间的确定…药代率(drug off-rate)测定

[1627] 以下是辨别一种化合物是否展示与BTK缓慢的或不存在的解离率的实验方案,例如将典型地发生的在该化合物与靶之间是否形成共价键。如使用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)检测出的,对缓慢解离的读出是感兴趣的化合物阻断高亲和性荧光示踪剂分子结合到激酶活性部位的能力。在由50mM Hepes pH7.5、10mM MgCl₂、0.01%Triton X-100、以及1mM EGTA组成的一种缓冲液中进行该实验。

[1628] 该程序的第一步是在10 μ L体积中,将500nM BTK(英杰公司目录#PV3587)与1.5 μ M的具有化学式(IA)的化合物的孵育30分钟。然后通过添加40 μ L的缓冲液将该混合物稀释5-倍。然后向小容量384孔板(如葛莱娜公司目录#784076)的孔中添加10 μ L体积的稀释的激酶/化合物。为了探查激酶-化合物结合相互作用的可逆性,制备含有高亲和性荧光示踪剂

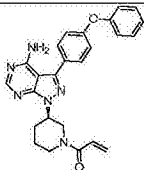
以及偶联到铈上的抗体两者的竞争性溶液。针对BTK,该竞争性溶液包含1.5 μ M示踪剂178(英杰公司目录#PV5593),该示踪剂是针对偶联到荧光团AlexaFluor647上的BTK的一种专有的高亲和配体。该竞争性溶液还包含偶联到铈(英杰公司目录#PV5596)上的、80nM的抗-聚组氨酸抗体,该抗体被设计为在BTK中结合聚组氨酸纯化标签。

[1629] 向该Greiner板中添加10 μ L的该竞争性溶液之后,将该混合物孵育一小时或更久以允许非共价的抑制剂解离并结合高亲和性示踪剂的时间。预期地是共价的以及缓慢解离的抑制剂将阻断示踪剂的结合而快速解离的非共价的抑制剂将不会阻断。使用TR-FRET在抗-组氨酸抗体的铈部分与示踪剂178的AlexaFluor647基团之间检测示踪剂与BTK的结合。使用与LANCE-型TR-FRET兼容的、配备有过滤器以及镜子的Perkin Elmer Envision仪(型号2101)对结合进行评估。在竞争化合物不存在下获得的信号百分比处对数据进行标绘。通过从该反应中省去BTK获得背景信号。

[1630] 结合的可逆性

[1631] 发展了以下方法来从可逆性结合的化合物中区别出与它们的标靶形成不可逆结合的化合物,例如丙烯酰胺化合物。用高于感兴趣的化合物的浓度的蛋白标靶制备反应。不可逆性和可逆性化合物两者都结合标靶并且在溶液中变得衰竭。然后将这些反应应用扰动进行处理,包括用5M盐酸胍变性以及用胰蛋白酶消化,从而断裂标靶的正确折叠。发现扰动使得可逆性化合物回到溶液中(由于与标靶的解离),而不可逆性化合物仍与标靶结合。在扰动之前与之后,使用高效液相色谱法(HPLC)偶联串联质谱法对溶液中的化合物浓度进行评估。使用这一技术,证明含有丙烯酰胺的化合物1(如下表中所示)以天然与变性状态两者从该溶液中衰竭,而可逆性化合物1和27以折叠状态衰竭但是在标靶扰动之后回到溶液中(参见下表)。

[1632] 配制品实例

化合物	溶液中的化合物处于天然状态?	溶液中的化合物处于变性或被消化状态?
 不可逆性抑制剂	否	否
1	否	是
27	否	是

[1633] 以下是含有具有化学式(IA)的化合物的代表性药用配制品。

[1634] 片剂配制品

[1635] 将以下成分紧密混合并模压成单刻痕片。

成分	每片的量
[1636]	mg

	本披露的化合物	400
[1637]	玉蜀黍淀粉	50
	交联羧甲基纤维素钠	25
	乳糖	120
	硬脂酸镁	5

[1638] 胶囊配制品

[1639] 将以下成分紧密混合并装入硬壳的明胶胶囊中。

成分	每胶囊的量 mg
[1640] 本披露的化合物	200
干燥的乳糖喷雾	148
硬脂酸镁	2

[1641] 可注射配制品

[1642] 在2%HPMC中的本披露的化合物(例如,化合物1)、在DI水中的1%吐温80、用MSA使得pH2.2,q.s.到至少20mg/mL。

[1643] 出于清晰且理解的目的,已经通过示例和实例的方式对前述披露以一些细节进行了描述。在所附权利要求书的范围之内可以实践的变化和修改对本领域普通技术人员而言将是明显的。因此,应理解,上述描述旨在示例而非限制。因此,本披露的范围不应参照上述说明来确定,而应当改为参照以下所附权利要求书,连同这些权利要求所赋予的等效物的全部范围来确定。

[1644] 出于所有的目的,将在本申请中引用的所有专利、专利申请以及出版物以其整体通过引用结合在此,在程度上与正如每个单独的专利、专利申请或出版物单独这样表示相同。