



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101977913 A

(43) 申请公布日 2011. 02. 16

(21) 申请号 200980110041. 3

(22) 申请日 2009. 04. 08

(30) 优先权数据

61/043, 593 2008. 04. 09 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 09. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/054209 2009. 04. 08

(87) PCT申请的公布数据

W02009/124965 EN 2009. 10. 15

(71) 申请人 欧加农股份有限公司

地址 荷兰奥斯

申请人 药典有限责任公司

(72) 发明人 A·L·拉夫顿 K·K·豪

M·奥尔梅耶尔 D·蒂勒 I·奈古

C·金斯伯里 J·H·禅

J·P·M·洛莫瑟 N·M·提尔惠斯

J·C·H·M·韦吉克曼斯

R·普拉特

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006. 01)

A61K 31/519 (2006. 01)

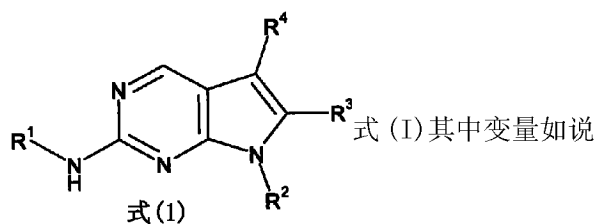
权利要求书 4 页 说明书 58 页

(54) 发明名称

作为 PKC-θ 抑制剂的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基-胺衍生物

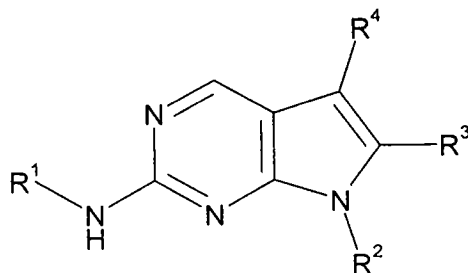
(57) 摘要

本发明涉及根据式 (I) 的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基-胺衍生物,



明书所定义,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。本发明也涉及包含一种或多种所述吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-2-基-胺衍生物的药物组合物,并涉及它们在治疗中、例如在治疗 PKC θ 介导的障碍中的应用。

1. 根据式 I 的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基衍生物



式 I

其中

R^1 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的 C_{6-10} 芳基：卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基任选地被一个或多个卤素取代，或

R^1 是 C_{3-8} 环烷基，或

R^1 是 $-C_{1-3}$ 烷基 -Z，其中 Z 是 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-12} 芳基或包含 1-2 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 元杂芳环系统，所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳环系统任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基任选地被一个或多个卤素取代；

R^2 是 $-C_{2-7}$ 烷基 $-NR^5R^6$ ，或

R^2 是 $-C_{0-4}$ 烷基 -Y，其中 Y 是 4-8 元饱和的或不饱和的杂环系统，其包含 1 或 2 个独立地选自 O、S 和 N(R^7)_p 的杂原子部分，所述杂环系统任选地被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代，或

R^2 是被 $-NR^8R^9$ 或 $-CH_2NR^8R^9$ 取代的 $-C_{0-2}$ 烷基 C_{3-6} 环烷基；

R^3 是 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 芳基 C_{1-3} 烷基，所述 C_{6-10} 芳基和 C_{6-10} 芳基 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代：卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-NHCOR^{10}$ 、 $-NHS(O)_qR^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_rR^{14}R^{15}$ 和 $-NHCONR^{16}R^{17}$ ，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基任选地被一个或多个卤素取代；

R^4 是 H、 C_{1-6} 烷基、CN 或卤素；

R^5-R^9 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基；

R^{10} 和 R^{11} 独立地是 C_{1-4} 烷基；

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基；

$R^{14}-R^{17}$ 独立地是 C_{1-4} 烷基；

p 是 0 或 1，且

q 和 r 独立地是 1 或 2，

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

2. 根据权利要求 1 的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基 - 胺衍生物，其中 R^1 是 $-CH_2Z$ ，且其中 Z 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的苯基：卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基任选地被一个或多个卤素取代。

3. 根据权利要求 2 的 2-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2-基 -胺衍生物,其中 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{Z}$,且其中 Z 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的苯基:氯,溴,氟,甲基,羟基和甲氧基。

4. 根据权利要求 1 的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2-基 -胺衍生物,其中 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{Z}$,且其中 Z 是包含 1-2 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 元杂芳环系统,且任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代:氯,氟,溴,甲基,羟基和甲氧基。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2-基 -胺衍生物,其中 R^2 是 $-\text{CH}_2\text{Y}$,且其中 Y 是 4-8 元饱和的或不饱和的杂环系统,其包含 1 或 2 个独立地选自 O、S 和 N(R^7)_p 的杂原子部分,所述杂环系统任选地被下述取代基取代:卤素,羟基, C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

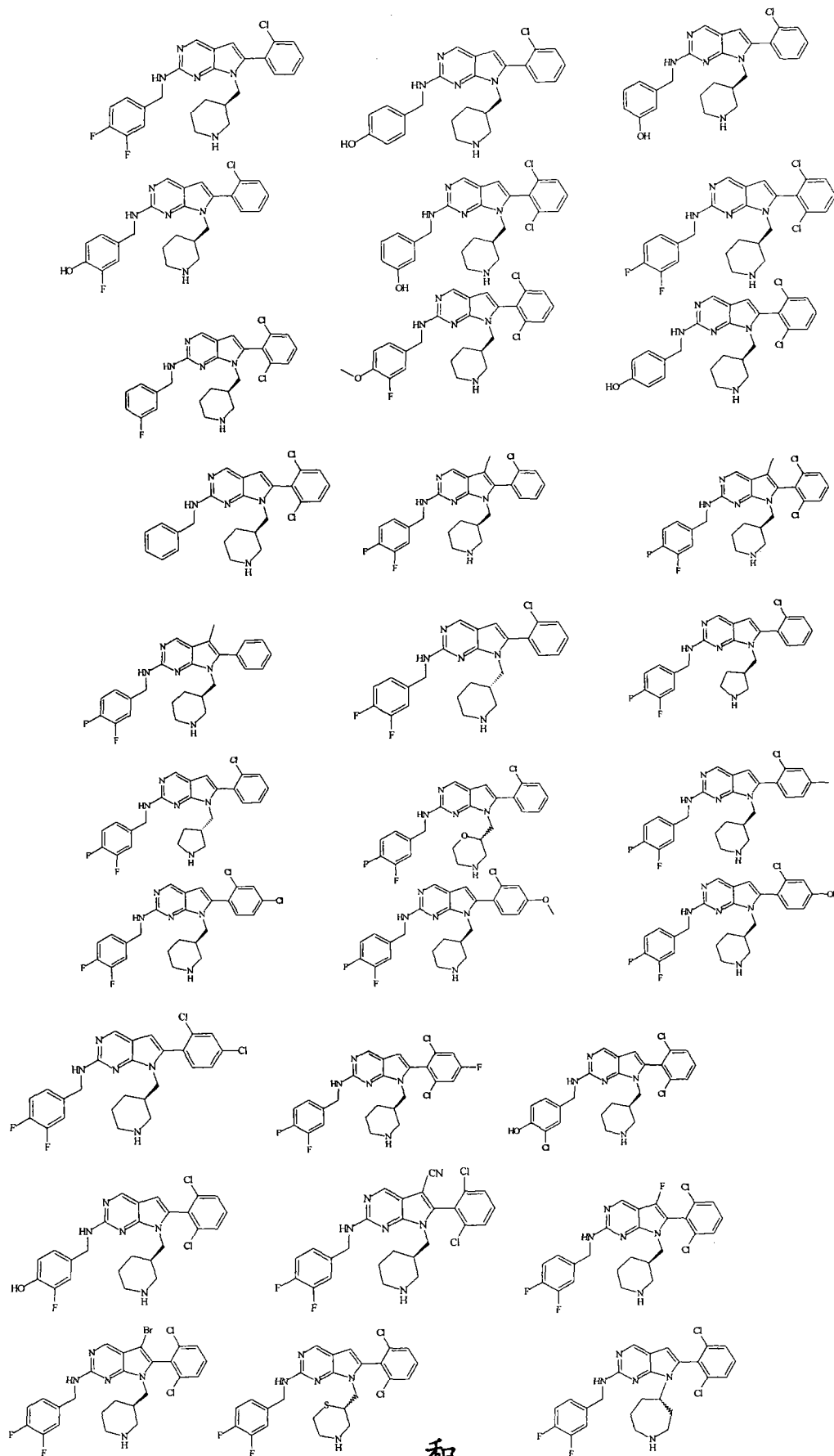
6. 根据权利要求 5 的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2-基 -胺衍生物,其中 R^2 是 $-\text{CH}_2\text{Y}$,且其中 Y 是哌啶基,吗啉基或吡咯烷基。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2-基衍生物,其中 R^3 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的 C_{6-10} 芳基:卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷氧基,所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷氧基任选地被一个或多个卤素取代。

8. 根据权利要求 7 的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2-基 -胺衍生物,其中 R^3 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的 C_{6-10} 芳基:氯,氟,甲基,羟基和甲氧基。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2-基 -胺衍生物,其中 R^4 是 H, 甲基,氟,氯,溴或腈。

10. 选自下述的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2-基 -胺衍生物



或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

11. 用于治疗根据权利要求 1-10 中任一项的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基 - 胺衍生

物。

12. 药物组合物,其包含根据权利要求 1-10 中任一项的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2-基 -胺 衍生物与一种或多种药学上可接受的辅料的混合物。

13. 用于治疗 PKC θ 介导的障碍的根据权利要求 1-10 中任一项的吡咯并 [2,3-d] 嘧 啶 -2-基 -胺衍生物。

14. 根据权利要求 13 的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2-基 -胺,其用于治疗自身免疫病或炎 性疾病。

作为 PKC- θ 抑制剂的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基 - 胺衍生物

[0001] 本发明涉及吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基 - 胺衍生物,包含这些化合物的药物组合物,和它们在治疗中的应用,尤其是它们在治疗由 PKC- θ (PKC θ) 介导的障碍中的应用。

[0002] 丝氨酸 / 苏氨酸激酶的蛋白激酶 C(PKC) 家族成员在调节不同细胞类型的细胞分化和增殖方面起决定性作用。已经鉴定了 PKC 家族的 10 个哺乳动物成员,并且命名为 α , β , γ , δ , ϵ , ζ , η , θ , μ 和 λ 。PKC θ 的结构展示出与不依赖于 Ca^{2+} 的新 PKC 亚族成员 (包括 PKC δ 、 ϵ 和 η) 的最高同源性。PKC θ 与 PKC δ 非常高度相关。

[0003] PKC θ 主要在淋巴组织和骨骼肌中表达。已经证实,PKC θ 对 TCR- 介导的 T- 细胞活化而言是必需的,而在 TCR- 依赖性胸腺细胞发育过程中是非必需的。PKC θ 会,但其它 PKC 同种型不会,易位至抗原 - 特异性 T- 细胞与抗原呈递细胞 (APC) 之间的细胞接触位点,其中它在 T- 细胞活化中央轴中与 TCR 定位。PKC θ 会,但 α , ϵ 或 ζ 同工酶类不会,选择性活化 FasL 启动子 - 报道基因,并且增量调节 mRNA 或内源性 FasL 的细胞表面表达。另一方面,PKC θ 和 ϵ 通过防止细胞发生 Fas- 诱导的细胞凋亡促进 T- 细胞存活,并且这种保护作用通过促进 BAD 的 p90Rsk- 依赖性磷酸化介导。因此,PKC θ 表现为在 T- 细胞的细胞凋亡中起双重调节作用。

[0004] PKC θ 在 T- 细胞中的选择性表达及其在成熟 T- 细胞活化中的必要作用,确立了 PKC θ 抑制剂可用于治疗或预防 T 淋巴细胞介导的病症或疾病,例如,自身免疫病,诸如类风湿性关节炎和红斑狼疮;和炎性疾病,诸如哮喘和炎性肠病。

[0005] PKC θ 被鉴定为移植和自身免疫病中免疫抑制的药物靶标 (Isakov 等, (2002) Annual Review of Immunology, 20, 761-794)。PCT 公开号 W02004/043386 将 PKC θ 鉴定为治疗移植排斥和多发性硬化的靶标。PKC θ 还在炎性肠病 (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005), 313 (3), 962-982), 哮喘 (W02005062918) 和狼疮 (Current Drug Targets: Inflammation & Allergy (2005), 4 (3), 295-298) 中起作用。

[0006] 此外,PKC θ 在胃肠道间质瘤中高度表达 (Blay, P. 等, (2004) Clinical Cancer Research, 10, 12, Pt. 1), 已经提示,PKC θ 为治疗胃肠癌的分子靶标 (Wiedmann, M. 等, (2005) Current Cancer Drug Targets 5 (3), 171)。因此,小分子 PKC θ 抑制剂可以用于治疗胃肠癌。

[0007] 在 PKC θ 敲除小鼠中进行的实验产生了如下结论:PKC θ 失活防止了脂肪 - 诱导的胰岛素信号传导缺陷和骨骼肌中的葡萄糖转运 (Kim J. 等, 2004, The J. of Clinical Investigation 114 (6), 823)。该数据提示,PKC θ 为治疗 2 型糖尿病的潜在治疗靶标,且由此小分子 PKC θ 抑制剂可以用于治疗这类疾病。

[0008] 因此,PKC θ 抑制剂用于治疗 T- 细胞介导的疾病,包括自身免疫病,诸如类风湿性关节炎,红斑狼疮和多发性硬化;和炎性疾病,诸如哮喘和炎性肠病。此外,PKC θ 抑制剂用于治疗胃肠癌和糖尿病。

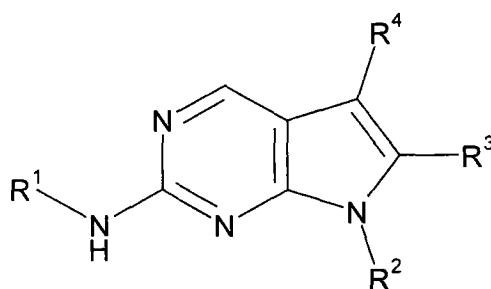
[0009] 已知作为 PKC θ 抑制剂的化合物的多种结构类别。例如,Cywin 和同事最近描述了 2,4- 二氨基 -5- 硝基嘧啶作为有效的且选择性的 PKC θ 抑制剂 (Bio-organic Medicinal

Chemistry Letters, 17, 2007, 225-230)。WO 2005066139 描述了可用于治疗 PKC θ 在其中起作用的炎性病症的 2-(氨基-取代的)-4-芳基嘧啶。另外, WO 2007038519 描述了抑制 PKC θ 的噻吩并 [2,3-B] 吡啶 -5- 腈。

[0010] WO 2007047207 涉及咪唑衍生物, 它们被指示为 5- 脂肪氧合酶活化蛋白抑制剂和人白细胞抑制剂。WO 2005044181 涉及氮杂双环化合物, 它们被指示为阿贝尔松 (abelson) 酪氨酸激酶抑制剂。WO200149688 涉及嘌呤和氮杂-脱氮类似物, 它们被指示用作细胞周期蛋白依赖性的激酶抑制剂。WO 200443394 涉及具有免疫性质的取代的氮杂环衍生物。这些文件都没有教导或暗示具有 PKC θ 抑制性质的化合物。

发明内容

[0011] 在第一个方面, 本发明涉及根据式 I 的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基 - 胺衍生物
[0012]



[0013] 式 I

[0014] 其中

[0015] R^1 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的 C_{6-10} 芳基: 卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基的取代基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基任选地被一个或多个卤素取代, 或

[0016] R^1 是 C_{3-8} 环烷基, 或

[0017] R^1 是 $-C_{1-3}$ 烷基 -Z, 其中 Z 是 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-12} 芳基或包含 1-2 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 元杂芳环系统, 所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳环系统任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基任选地被一个或多个卤素取代;

[0018] R^2 是 $-C_{2-7}$ 烷基 $-NR^5R^6$, 或

[0019] R^2 是 $-C_{0-4}$ 烷基 -Y, 其中 Y 是 4-8 元饱和的或不饱和的杂环系统, 其包含 1 或 2 个独立地选自 O、S 和 N(R^7)_p 的杂原子部分, 所述杂环系统任选地被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代, 或

[0020] R^2 是被 $-NR^8R^9$ 或 $-CH_2NR^8R^9$ 取代的 $-C_{0-2}$ 烷基 C_{3-6} 环烷基;

[0021] R^3 是 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 芳基 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{6-10} 芳基和 C_{6-10} 芳基 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-NHCOR^{10}$ 、 $-NHS(O)_qR^{11}-CONR^{12}R^{13}$ 、 $-S(O)_rR^{14}R^{15}$ 和 $-NHCONR^{16}R^{17}$, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基任选地被一个或多个卤素取代;

[0022] R^4 是 H, C_{1-6} 烷基, CN 或卤素;

- [0023] R^5 - R^9 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基；
- [0024] R^{10} 和 R^{11} 独立地是 C_{1-4} 烷基；
- [0025] R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基；
- [0026] R^{14} - R^{17} 独立地是 C_{1-4} 烷基；
- [0027] p 是 0 或 1, 且
- [0028] q 和 r 独立地是 1 或 2,
- [0029] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0030] 本文使用的术语“ C_{1-6} 烷基”代表具有 1-6 个碳原子的分支的或不分支的烷基。这样的基团的实例是甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基和异戊基。类似地, 术语“ C_{1-4} 烷基”代表具有 1-4 个碳原子的分支的或不分支的烷基。
- [0031] 本文使用的术语“ C_{1-3} 烷基 -Z”代表被 Z 基团取代的 C_{1-3} 烷基, 其中 Z 具有前面定义的含义。这样的基团的实例是环己基甲基, (4- 氯苯基) 乙基和 (2- 氯噻吩 -3- 基) 甲基。
- [0032] 类似地, 本文使用的术语“ C_{2-7} 烷基 - NR^5R^6 ”代表被式 NR^5R^6 的胺基团取代的 C_{2-7} 烷基, 其中 R^5 和 R^6 具有前面定义的含义。这样的基团的实例是 $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ 和 $-(CH_2)_5-N(CH_3)_2$ 。
- [0033] 本文使用的术语“ $-C_{0-4}$ 烷基 -Y”代表被 Y 基团取代的 C_{1-4} 烷基或没有烷基连接基团的 Y 基团自身, 其中 Y 具有前面定义的含义。这样的基团的实例是 (吡啶 2- 基) 甲基和 (哌啶 -3- 基) 甲基。
- [0034] 本文使用的术语“ C_{3-8} 环烷基”代表具有 3-8 个碳原子的分支的或不分支的环烷基。这样的基团的实例是环丙基, 环戊基和 2- 甲基环己基。类似地, 本文使用的术语“ C_{3-6} 环烷基”代表具有 3-6 个碳原子的分支的或不分支的环烷基。这样的基团的实例是环丙基, 环戊基和 2- 甲基环戊基。
- [0035] 本文使用的术语“ $-C_{0-2}$ 烷基 - C_{3-6} 环烷基”代表被 C_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-2} 烷基或没有烷基连接基团的 C_{3-6} 环烷基自身。这样的基团的实例是环戊基甲基和环己基乙基。
- [0036] 本文使用的术语“ C_{1-6} 烷氧基”代表具有 1-6 个碳原子的分支的或不分支的烷氧基基团。这样的基团的实例是甲氧基, 乙氧基, 异丙氧基和叔丁氧基。
- [0037] 本文使用的术语“ C_{3-6} 环烷氧基”代表具有 3-6 个碳原子的分支的或不分支的环烷氧基基团。这样的基团的实例是环丙氧基, 环戊氧基和 2- 甲基环戊氧基。
- [0038] 本文使用的术语“ C_{6-10} 芳基”代表具有 6-10 个碳原子且包含一个环或稠合到一起的两个环 (其中至少一个必须是芳族) 的芳族基团。这样的基团的实例包括单环的和稠合的双环的芳族基团, 例如苯基和萘基。
- [0039] 本文使用的术语“ C_{6-10} 芳基 C_{1-3} 烷基”代表被 C_{6-10} 芳基取代的 C_{1-3} 烷基。这样的基团的实例是苯甲基和苯乙基。
- [0040] 本文使用的“包含 1-2 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 元杂芳环系统”包括单环的和稠合的双环的系统。所述基团的实例是呋喃, 吡咯, 噻吩, 咪唑, 吡唑, 噻唑, 吡啶, 嘧啶, 吡啶, 吡啶, 吡啶和苯并噻吩。
- [0041] 包含 1 或 2 个独立地选自 O、S 和 $N(R^7)_p$ (其中 R^7 和 p 具有前面定义的含义) 的杂原子部分的 4-8 元饱和的或不饱和的杂环系统的实例是吡咯, 咪唑, 吡唑, 噻唑, 吡啶, 哌

啉,吗啉和哌嗪。

[0042] 本文使用的术语“溶剂化物”是指由溶剂和溶质(在本发明中,式 I 的化合物)形成的可变化学计量学复合物。这样的溶剂不可以妨碍溶质的生物活性。合适的溶剂的实例包括水,乙醇和醋酸。

[0043] 在本发明的一个实施方案中, R^1 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的苯基:卤素,羟基, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ 和 C_{1-4} 烷基。在本发明的另一个实施方案中, R^1 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的苯基:氯,氟,甲基,羟基和甲氧基。

[0044] 在本发明的另一个实施方案中, R^1 是 $-C_{1-3}$ 烷基-Z, 其中 Z 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的苯基:卤素,羟基, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ 和 C_{1-4} 烷基。在本发明的另一个实施方案中, R^1 是 $-C_{1-3}$ 烷基-Z, 其中 Z 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的苯基:氯,氟,甲基,羟基和甲氧基。

[0045] 在本发明的另一个实施方案中, R^1 是 $-CH_2-Z$, 其中 Z 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的苯基:卤素,羟基, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ 和 C_{1-4} 烷基。在本发明的另一个实施方案中, R^1 是 $-CH_2-Z$, 其中 Z 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的苯基:氯,氟,甲基,羟基和甲氧基。

[0046] 在本发明的另一个实施方案中, R^1 是 C_{3-8} 环烷基。

[0047] 在本发明的另一个实施方案中, R^1 是 $-C_{1-3}$ 烷基-Z, 其中 Z 是包含 1-2 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 元杂芳环系统, 所述 5-10 元杂芳环系统任选地被 1 或 2 个独立地选自下述的取代基取代:卤素,羟基, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ 和 C_{1-4} 烷基。在本发明的另一个实施方案中, R^1 是 $-C_{1-3}$ 烷基-Z, 其中 Z 是包含 1-2 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 元杂芳环系统, 所述 5-10 元杂芳环系统任选地被 1 或 2 个独立地选自下述的取代基取代:氯,氟,甲基,羟基和甲氧基。

[0048] 在本发明的另一个实施方案中, R^1 是 $-CH_2-Z$, 其中 Z 是包含 1-2 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 元杂芳环系统, 所述 5-10 元杂芳环系统任选地被 1 或 2 个独立地选自下述的取代基取代:卤素,羟基, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ 和 C_{1-4} 烷基。在本发明的另一个实施方案中, R^1 是 $-CH_2-Z$, 其中 Z 是包含 1-2 个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-10 元杂芳环系统, 所述 5-10 元杂芳环系统任选地被 1 或 2 个独立地选自下述的取代基取代:氯,氟,甲基,羟基和甲氧基。

[0049] 在本发明的另一个实施方案中, R^1 是 $-CH_2-Z$, 其中 Z 是噻吩基, 所述噻吩基任选地被 1 或 2 个独立地选自下述的取代基取代:卤素,羟基, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ 和 C_{1-4} 烷基。在本发明的另一个实施方案中, R^1 是 $-CH_2-Z$, 其中 Z 是噻吩基, 所述噻吩基任选地被 1 或 2 个独立地选自下述的取代基取代:氯,氟,甲基,羟基和甲氧基。

[0050] 在本发明的另一个实施方案中, R^2 是 $-C_{2-7}$ 烷基- NR^5R^6 。在本发明的另一个实施方案中, R^2 是 $-(CH_2)_2-NR^5R^6$ 。

[0051] 在本发明的另一个实施方案中, R^2 是 $-C_{0-4}$ 烷基-Y, 其中 Y 是包含 1 或 2 个独立地选自 O、S 和 N(R^7)_p 的杂原子部分的 4-8 元饱和的或不饱和的杂环, 所述杂环任选地被下述取代基取代:卤素,羟基, C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

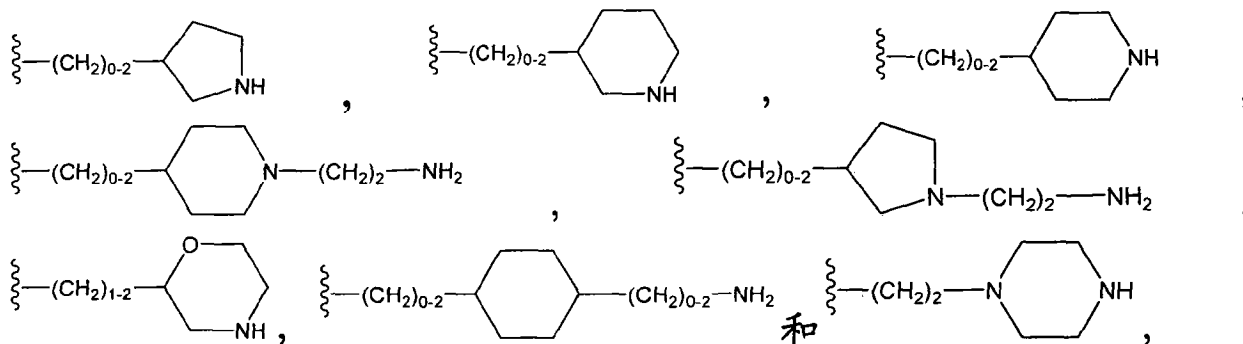
[0052] 在本发明的另一个实施方案中, R^2 是 $-CH_2-Y$, 其中 Y 是包含 1 或 2 个独立地选自 O、S 和 N(R^7)_p 的杂原子部分的 4-8 元饱和的或不饱和的杂环, 所述杂环任选地被下述取代

基取代：卤素，羟基， C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。在另一个实施方案中， R^2 是 $-CH_2Y$ ，其中 Y 是哌啶基，吗啉基或吡咯烷基。

[0053] 在本发明的另一个实施方案中， R^2 是被 $-NR^8R^9$ 或 $-C_{1-2}$ 烷基 NR^8R^9 取代的 $-C_{0-2}$ 烷基 C_{3-6} 环烷基，其中 R^8 和 R^9 具有前面定义的含义。在本发明的另一个实施方案中， R^2 是被 $-NR^8R^9$ 取代的 $-CH_2C_{3-6}$ 环烷基，其中 R^8 和 R^9 具有前面定义的含义。

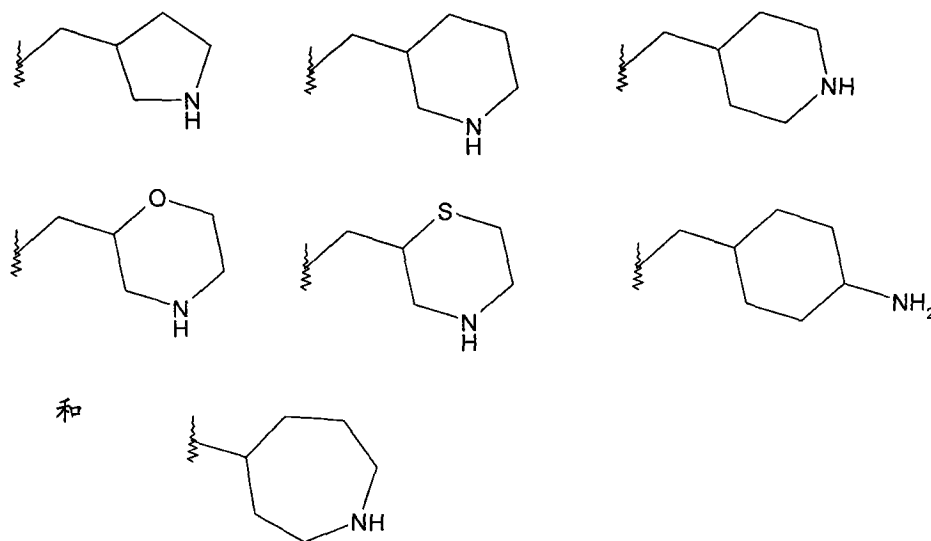
[0054] 在本发明的另一个实施方案中， R^2 是选自下述的基团：

[0055]



[0056] 在本发明的另一个实施方案中， R^2 是选自下述的基团：

[0057]



[0058] 在本发明的另一个实施方案中， R^3 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的苯基：卤素，羟基， $-OCH_3$ ， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ 和 C_{1-4} 烷基。在本发明的另一个实施方案中， R^3 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的苯基：氯，氟，甲基，羟基和甲氧基。

[0059] 在本发明的另一个实施方案中， R^3 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的 $-CH_2-$ 苯基：卤素，羟基， $-OCH_3$ ， $-CF_3$ ， $-OCF_3$

[0060] CN 和 C_{1-4} 烷基。在本发明的另一个实施方案中， R^3 是任选地被一个或多个独立地选自下述的取代基取代的 $-CH_2-$ 苯基：氯，氟，甲基，羟基和甲氧基。

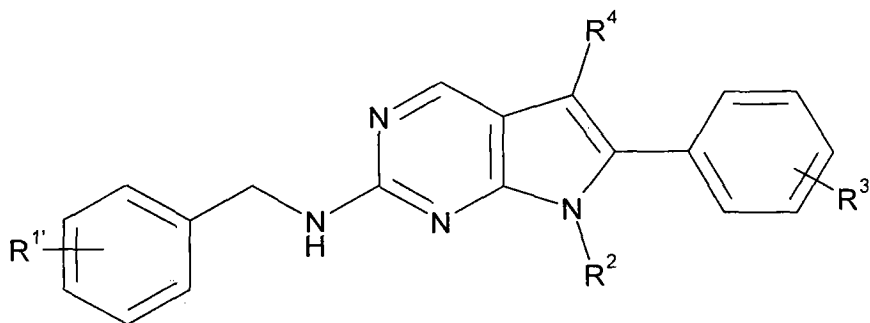
[0061] 在本发明的另一个实施方案中， R^4 是 H 或甲基。

[0062] 在另一个实施方案中， R^4 是卤素。在另一个实施方案中， R^4 是氟或氯。

[0063] 在另一个实施方案中， R^4 是腈。

- [0064] 在本发明的另一个实施方案中, R^5 是 H 或甲基。
 [0065] 在本发明的另一个实施方案中, R^6 是 H 或甲基。
 [0066] 在本发明的另一个实施方案中, R^7 是 H 或甲基。
 [0067] 在本发明的另一个实施方案中, R^8 是 H 或甲基。
 [0068] 在本发明的另一个实施方案中, R^9 是 H 或甲基。
 [0069] 在本发明的另一个实施方案中, p 是 0。在本发明的另一个实施方案中, p 是 1。
 [0070] 在本发明的另一个实施方案中, q 是 1。在本发明的另一个实施方案中, q 是 2。
 [0071] 在本发明的另一个实施方案中, r 是 1。在本发明的另一个实施方案中, r 是 2。
 [0072] 在本发明的另一个实施方案中, 是具有通式 VI 的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2-基-胺衍生物,

[0073]



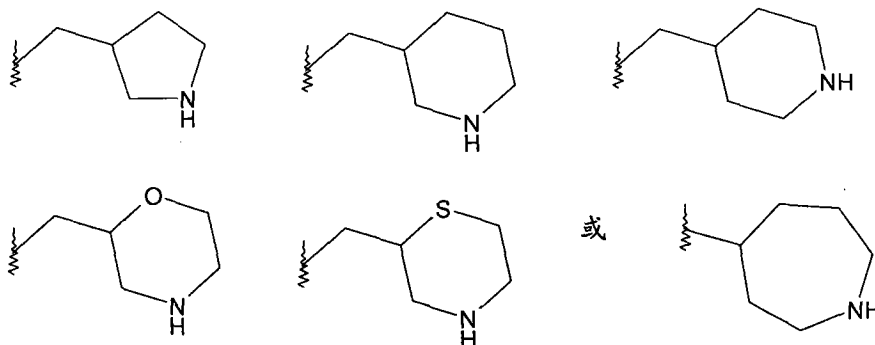
[0074] 式 VI

[0075] 其中

[0076] $R^{1'}$ 是一个或多个氯, 溴, 氟, 甲基, 羟基或甲氧基;

[0077] R^2 是

[0078]



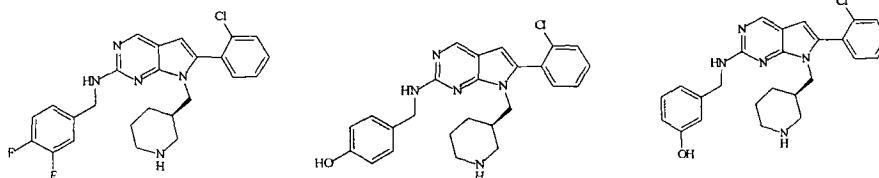
[0079] $R^{3'}$ 是氯, 氟, 甲基, 羟基或甲氧基, 且

[0080] R^4 是 H, 甲基、CN 或卤素

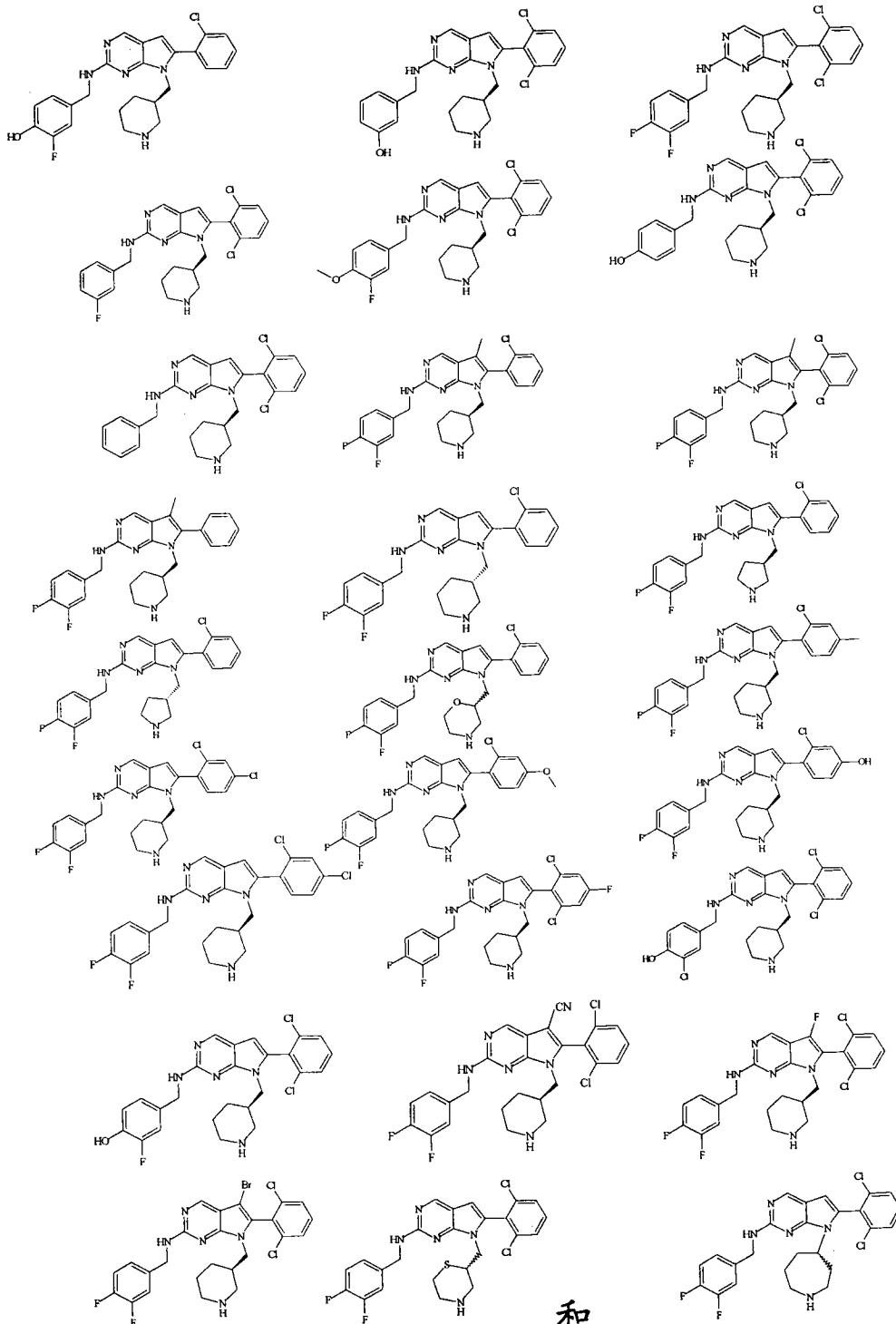
[0081] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0082] 在本发明的另一个实施方案中, 是选自下述的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2-基-胺衍生物

[0083]



[0084]



和

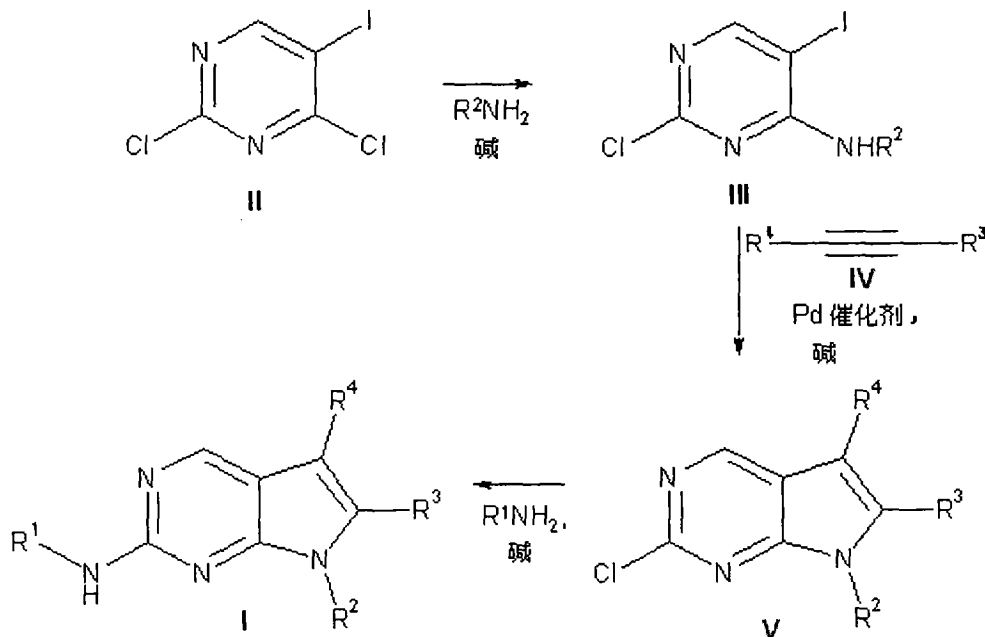
[0085] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0086] 通过有机化学领域熟知的方法,可以制备本发明的吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基-胺衍生物。参见,例如, J. March, 'Advanced Organic Chemistry' 第4版, John Wiley and

Sons。在合成顺序中,可能必须和 / 或希望保护关心的任意分子上的敏感的或反应性的基团。这可以借助于常规的保护基来实现,例如在 T. W. Greene 和 P. G. M. Wutts ‘Protective Groups in Organic Synthesis’ 第 2 版, John Wiley and Sons, 1991 中所述的那些。使用本领域熟知的方法,在方便的后续阶段,任选地去除保护基。

[0087] 通过方案 I 所示的一般合成途径,可以制备式 I 的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基 - 胺衍生物,其中 R^1 - R^4 具有前面定义的含义。

[0088]



[0089] 方案 I

[0090] 在有合适的碱和溶剂 (例如在四氢呋喃中的二异丙基乙胺) 存在下,用适当官能化的胺 R^2NH_2 处理 2,4-二氯-5-碘嘧啶 (II),生成加合物 III。然后在有合适的钯催化剂系统和溶剂 (例如四 (三苯基膦) 钯 (0) 和碘化亚铜,在 N,N-二甲基甲酰胺中的二异丙基乙胺) 存在下,使它与适当取代的乙炔 (IV) 反应,随后用叔丁氧化钾处理,以环化成希望的吡咯并嘧啶 V。最后,在有合适的碱和溶剂 (例如在四氢呋喃中的二异丙基乙胺) 存在下,用适当官能化的胺 R^1NH_2 处理吡咯并嘧啶 V,生成吡咯并嘧啶 -2- 胺 I。

[0091] 胺 R^1NH_2 和 R^2NH_2 可商业地得到,或可以使用熟练的有机化学家熟知的方法容易地制备。例如胺 R^1NH_2 , 其中 R^1 是 ZCH_2 , 且其中 Z 具有前面定义的含义,可商业地得到,或可以如下容易地制备:使适当的烷基卤 ZCH_2Cl 或 ZCH_2Br 与受保护的胺反应,随后去除保护基。例如,式 ZCH_2NH_2 的化合物可以如下容易地制备:使式 ZCH_2Br 的前体与叠氮化钠反应,随后用合适的还原剂还原,例如用氢化铝锂。类似地,胺 R^2NH_2 , 其中 R^2 是 $(CH_2)_3NR^5R^6$, 其中 R^5 和 R^6 具有前面定义的含义,可商业地得到,或可以如下容易地制备:例如,使 3-溴丙基邻苯二甲酰亚胺与胺 NHR^5R^6 反应,随后去除邻苯二甲酰亚胺保护基,例如用在乙醇中的水合肼。

[0092] 通过熟练的有机化学家熟知的方法,也可以容易地制备取代的乙炔 (IV)。例如,其中 R^4 是 H、且 R^3 是芳基 (Ar) 的乙炔可以如下制备:在有合适的碱和溶剂 (例如在 N,N-二甲基甲酰胺中的三乙胺) 存在下,在合适的钯催化剂 (例如双三苯基膦二氯化钯 (II)) 下,使三甲基甲硅烷基乙炔与 ArX 反应,其中 X 是合适的离去基团例如三氟甲基磺酸酯。通过熟练的有机化学家熟知的标准的烷基化反应,可以从其中 R^4 是 H 的乙炔容易地制备其中 R^4

是 C₁₋₄ 烷基的乙炔:例如,用碱例如正丁基锂处理其中 R³ 是芳基、且 R⁴ 是 H 的乙炔,随后在合适的溶剂(例如四氢呋喃)中与烷基卤(例如碘代甲烷)反应。

[0093] 用于形成乙炔或将乙炔和碘嘧啶偶联的钯催化剂和条件是熟练的有机化学家熟知的-参见,例如, Ei-ichi Negishi(主编), Armin deMeijere(副主编), Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 2002。

[0094] 可以如下进一步操作式 I 的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基 - 胺衍生物,其中 R¹ 是(取代的)苄基:通过去除苄基,例如,通过用在二氯甲烷中的二氯二氰基醌处理,然后进一步官能化得到的游离氨基。例如,通过还原烷基化,例如,通过在有三乙酰氧基硼氢化钠存在下,在合适的溶剂(例如乙醇)中,与适当的醛反应,可以将游离的氨基官能化。

[0095] 本发明在它的范围内也包括,根据本发明的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基 - 胺衍生物的所有立体异构形式,它们源自例如构型异构或几何异构。这样的立体异构形式是对映异构体、非对映异构体、顺式和反式异构体等。例如在 R² 是(哌啶 -3- 基)甲基的情况下,存在两种对映异构体的混合物。在式 I 的杂环衍生物的单个立体异构体或其盐或溶剂化物的情况下,本发明包括基本上不含有、即伴有小于 5%、优选小于 2%、尤其小于 1% 的其它立体异构体的前述立体异构体。立体异构体的任意比例的混合物,例如包含基本上等量的两种对映异构体的外消旋混合物,也包括在本发明范围内。

[0096] 对于手性化合物,用于得到纯的立体异构体的不对称合成方法是本领域熟知的,例如,利用手性诱导的合成、从手性中间体开始的合成、对映选择性的酶转化、使用手性介质上的色谱法的立体异构体分离。这样的方法描述在 Chirality In Industry (A. N. Collins, G. N. Sheldrake 和 J. Crosby 编, 1992 ; John Wiley)。同样,合成几何异构体的类似方法也是本领域熟知的。

[0097] 游离碱形式的本发明的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基 - 胺衍生物,从作为药学上可接受的盐的反应混合物分离出来。这些盐也通过用有机酸或无机酸处理所述游离碱而得到,所述酸例如,氯化氢,溴化氢,碘化氢,硫酸,磷酸,醋酸,三氟醋酸,丙酸,羟乙酸,马来酸,丙二酸,甲磺酸,富马酸,琥珀酸,酒石酸,柠檬酸,苯甲酸和抗坏血酸。

[0098] 本发明的吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 -2- 基 - 胺衍生物也作为无定形式存在。多种晶体形式也是可能的。所有这些物理形式都包括在本发明范围内。

[0099] 溶剂化物的制备是普遍已知的。因而,例如, M. Caira 等人, J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) 描述了抗真菌剂氟康唑在醋酸乙酯以及水中的溶剂化物的制备。在 E. C. van Tonder 等人, AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004) ; 和 A. L. Bingham 等人, Chem. Commun., 603-604 (2001) 中,描述了溶剂化物、半溶剂化物、水合物等的类似制备。一种典型的、非限制性的方法包含,将本发明的化合物在高于环境温度溶于需要量的目标溶剂(有机物或水或其混合物),以足以形成晶体的速率冷却该溶液,然后通过标准方法分离晶体。诸如红外光谱学等分析技术显示溶剂(或水)在作为溶剂化物(或水合物)的晶体中的存在。

[0100] 本发明也包括同位素标记的本发明化合物,它们与本文所述的那些相同,除了下述事实,即一个或多个原子被替换为其原子质量或质量数不同于在自然界常见的原子质量或质量数的原子。可以掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别是 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, 和 ³⁶Cl。

[0101] 某些同位素标记的式 I 化合物（例如，用 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些）可用于化合物和 / 或底物组织分布测定中。氚（即， ^3H ）和碳-14（即， ^{14}C ）同位素是特别优选的，因为它们容易制备和检测。此外，用更重的同位素例如氘（即， ^2H ）取代，可以赋予源自更大的代谢稳定性的某些治疗优点（例如，增加的体内半衰期或减少的剂量需求），因此在有些情况下可能是优选的。通过用适当的同位素标记的试剂替换未同位素标记的试剂，通常可以按照类似于在方案中和 / 或在下文实施例中公开的程序，制备同位素标记的式 I 化合物。

[0102] 在另一个方面，本发明的吡咯并 [2,3-d] 咪啉 -2- 基 - 胺衍生物和它们的药学上可接受的盐和溶剂化物可用于治疗。这样，本发明的吡咯并 [2,3-d] 咪啉 -2- 基 - 胺衍生物可用于治疗 PKC θ 介导的障碍。具体地，吡咯并 [2,3-d] 咪啉 -2- 基 - 胺衍生物可以用于治疗关节炎（例如类风湿性关节炎，银屑病关节炎或骨关节炎）；移植排斥（例如器官移植，急性移植或异种移植或同种移植（例如用于烧伤治疗中））；保护免于缺血性或再灌注损伤，例如器官移植过程中、心肌梗死、中风或其它原因导致的缺血性或再灌注损伤；移植耐受诱导；多发性硬化；炎性肠病，包括溃疡性结肠炎和克罗恩病；狼疮（全身性红斑狼疮）；移植物抗宿主病；T 细胞介导的超敏反应病，包括接触性过敏，延迟型过敏和谷蛋白敏感性肠病（乳糜泻）；I 型糖尿病；银屑病；接触性皮炎（包括由常春藤毒素导致的）；Hashimoto 氏甲状腺炎；Sjogren 氏炎症候群；自身免疫性甲状腺机能亢进，例如格雷夫斯氏病；阿狄森氏病（肾上腺的自身免疫病）；自身免疫性多腺体疾病（也称作自身免疫性多腺体综合征）；自身免疫性脱发；恶性贫血；白癜风；自身免疫性垂体功能减退；格 - 巴二氏综合征；其它自身免疫病；其中 PKC θ 被活化或过表达的癌症，或其中 PKC θ 激酶活性促进肿瘤生长或存活或提供对化疗药或辐射的抗性的癌症；肾小球肾炎，血清病；荨麻疹；变应性疾病例如呼吸变态反应（哮喘，花粉热，变应性鼻炎）或皮肤变应性；scleraciema；蕈样肉芽肿病；急性炎症应答（例如急性呼吸窘迫综合征和局部缺血 / 再灌注损伤）；皮炎；斑秃；慢性光线性皮炎；湿疹；贝切特病；掌跖脓疱病；坏疽性脓皮症；赛杂瑞氏综合征；特应性皮炎；全身性硬化症；硬斑病；II 型糖尿病；胰岛素抗性；糖尿病性视网膜病；糖尿病性黄斑水肿；糖尿病性神经病；糖尿病患者中的心血管病。

[0103] 本发明另外包括治疗患有或易患抑郁症或任意前述病症的包括人在内的哺乳动物的方法，该方法包含，施用有效量的根据本发明的吡咯并 [2,3-d] 咪啉 -2- 基 - 胺衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。有效量或治疗有效量是指可以有效地抑制上述疾病并从而产生希望的治疗、改善、抑制或预防效果的本发明的化合物或组合物的量。

[0104] 实现治疗效果所需的本发明的吡咯并 [2,3-d] 咪啉 -2- 基 - 胺衍生物或其药学上可接受的盐或溶剂化物（在本文中也称作活性成分）的量，当然随具体化合物、给药途径、接受者的年龄和状况以及待治疗的具体障碍或疾病而变化。

[0105] 任一种上述病症的合适的日剂量是在 0.001-50mg/ 千克体重接受者（例如人）/ 天的范围内，优选在 0.01-20mg/ 千克体重 / 天的范围内。希望的剂量可以作为在一天中以适当间隔施用的多个亚剂量存在。

[0106] 尽管可以单独施用活性成分，优选地，它作为药物组合物呈现。本发明因此也提供了一种药物组合物，其包含根据本发明的吡咯并 [2,3-d] 咪啉 -2- 基 - 胺衍生物与一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物，所述赋形剂例如在 Gennaro 等人，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, Lippincott, Williams and Wilkins, 2000;

具体参见第 5 部分 :pharmaceutical manufacturing 中描述的那些。术语“可接受的”是指能与组合物的其它成分相容,且对其接受者无害。合适的赋形剂描述在,例如,Handbook of Pharmaceutical Excipients,第 2 版 ;A. Wade 和 P. J. Weller 编, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London, 1994。组合物包括适合经口的、鼻的、局部的(包括含服的,舌下和透皮的)、肠胃外的(包括皮下的,静脉内的和肌肉内的)或直肠给药的那些。

[0107] 根据本发明的吡咯并 [2,3-d] 咪啉 -2-基-胺衍生物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物可以压成固体剂量单位例如片剂,或加工成胶囊或栓剂。借助于药学上合适的液体,所述化合物也可以以溶液、悬浮液、乳状液的形式作为注射制剂施用,或作为喷雾剂例如鼻或口喷雾剂施用。为了制备剂量单位例如片剂,预见到常规添加剂例如填充剂、着色剂、聚合粘结剂等的应用。一般而言,可以使用任意药学上可接受的添加剂。本发明的化合物也适合用于植入物、贴剂、凝胶或用于立即释放和 / 或持续释放的任意其它制剂中。

[0108] 可以用于制备和施用药物组合物的合适填充剂包括乳糖、淀粉、纤维素和其衍生物等,或以适当量使用的它们的混合物。对于肠胃外给药,可以使用水悬液、等渗盐水溶液和无菌注射溶液,其含有药学上可接受的分散剂和 / 或润湿剂,例如丙二醇或丁二醇。

[0109] 本发明另外包括前文所述的药物组合物与适合所述组合物的包装材料的组合,所述包装材料包括关于将所述组合物用于前文所述用途的说明书。

[0110] 下面的实施例进一步例证了本发明,它们无意限制其范围。除非另有说明,百分比是给出的组分占组合物总重的重量百分比,温度以 °C 为单位,或是在环境温度,压强是在或接近大气压。商业试剂不经进一步纯化地使用。使用 Cambridgesoft ChemDraw Ultra version 9.0.7 中的 ‘Convert Structure to Name’ 功能,命名所有结构。

[0111] 缩写

[0112] 乙腈 (ACN), 二氯甲烷 (DCM), 1,2-二腈 -4,5-二氯 -3,6-二氧代 -1,4-环己二烯 (DDQ), N,N-二异丙基乙胺 (DIEA), 偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD), N,N-二甲基甲酰胺 (DMF), 二甲基亚砜 (DMSO), 醋酸乙酯 (EtOAc), 小时 (h), 高效液相色谱法 (HPLC), 液相色谱法 - 质谱法 (LC-MS), 甲基 (Me), 分钟 (min.), 质谱法 - 电喷射离子化 MS (ESI), N-甲基 -2-吡咯烷酮 (NMP), 过夜 (o. n.), 反应混合物 (r. m.), 室温 (r. t.), 饱和的 (satd.), 二氧化硅 (SiO₂), 溶液 (sol), 四氢呋喃 (THF), 三乙胺 (TEA), 三氟甲基磺酸酯 (Tf), 三氟醋酸 (TFA), 叔丁氧基羰基 (Boc), 带有质谱法 (UPLC-MS) 和紫外线 (UV) 的超高效液相色谱法。

[0113] 使用流体注射 (Flow Injection), 以交替的正和负离子模式, 使用 Applied Biosystems API-165 single quad MS, 得到 MS (ESI) 光谱。质量范围是 120-2000 Da, 以 0.2 Da 的步率扫描, 将毛细管电压设定在 5000 V。使用氮气进行喷雾。

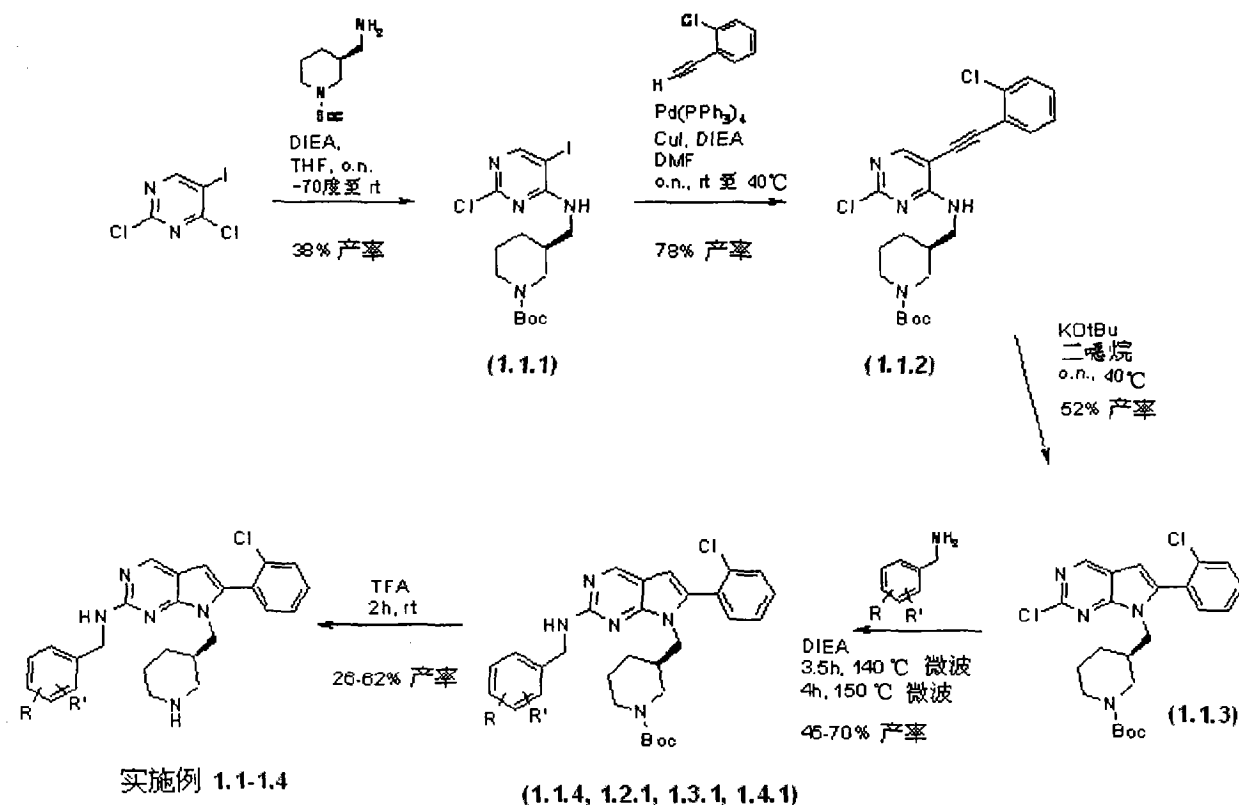
[0114] 使用 Waters LC-MS 光谱仪 (含有 Chromolith Performance, RP-18e, 4.6x100mm, XBridge C18, 3.5 μm, 4.6x20mm 柱), 得到 LC-MS 光谱。使用 6 分钟的标准运行时间, 梯度是 : 在 3.60 分钟内从 100% (CH₃CN/水 -1/9, 含有 0.05% TFA) 至 100% (CH₃CN/水 -9/1, 含有 0.05% TFA), 然后在 100% (CH₃CN/水 -9/1, 含有 0.05% TFA) 等度洗脱 0.05 分钟, 随后在 0.35 分钟内到 100% (CH₃CN/水 -1/9, 含有 0.05% TFA), 最后在 100% (CH₃CN/水 -1/9, 含有 0.05% TFA) 洗脱 2.00 分钟。使用 PDA 型检测器 (200-320nm) 进行紫外线检测, 使用

ZQ- 检测器进行质量检测。

[0115] 使用Water acquity UPLC系统(含有BEH C18 1,7 μ m,2.1x100mm,XBridge C18,3.5 μ m,4.6x20mm柱),得到UPLC-MS数据。使用3.70分钟的标准运行时间,梯度是:在3.00分钟内从100%水(含有0.035%TFA)至60%在水中的CH₃CN(含有0.035%TFA),然后在0.20分钟内到100%CH₃CN(含有0.035%TFA),并保持在100%CH₃CN(含有0.035%TFA)等度洗脱0.49分钟,最后在0.01分钟内到100%水(含有0.035%TFA)。使用PDA型检测器(200-320nm)进行紫外线检测,使用SQD-检测器进行质量检测。

[0116] 方案1- 实施例1.1-1.4的制备

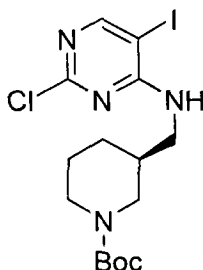
[0117]



[0118] 实施例 1.1 (R)-6-(2-氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0119] (1.1.1) (S)-叔丁基 3-((2-氯-5-碘嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

[0120]

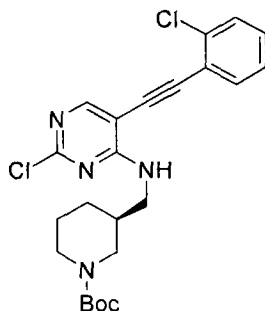


[0121] 在-70°C向搅拌的2,4-二氯-5-碘嘧啶(3.5g,12.73mmol)在THF(50mL)中的溶液中,逐滴加入(3S)-氨基甲基-1-哌啶甲酸-(1,1-二甲基)乙基酯(3.0g,14mmol)和DIEA(2.88mL,16.55mmol)在THF(50mL)中的溶液。使反应混合物温热至室温过夜。然后,

用 EtOAc 稀释反应混合物,并用饱和的 NH_4Cl 溶液 (2x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 ,庚烷 /EtOAc ;100%庚烷至 30% EtOAc 作为流动相)纯化粗产物,以 38%产率得到标题化合物,为白色固体 (2.19g,4.84mmol)。LC-MS :峰在 4.04 分钟,质量 $[\text{M}+\text{H}] = 453$ 。

[0122] (1.1.2) (S)-叔丁基 3-((2-氯-5-((2-氯苯基)乙炔基)咪唑-4-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

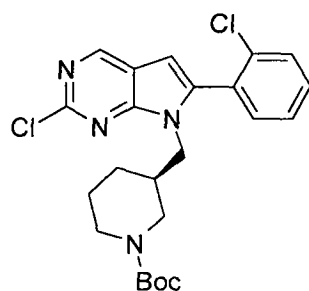
[0123]



[0124] 在室温将氮气流通入搅拌的化合物 1.1.1 (300mg,0.663mmol) 在 DMF (6mL) 中的溶液中。随后,加入 1-氯-2-乙炔苯 (136mg,0.99mmol)、DIEA (0.23mL,1.33mmol)、碘化亚铜 (I) (3.8mg,0.02mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0),并将反应混合物在室温搅拌整个周末。然后,用 EtOAc 稀释反应混合物,并用水 (2x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 ,甲苯 /EtOAc ;100%甲苯至 8% EtOAc 作为流动相)纯化粗产物,以 78%产率得到标题化合物,为浅黄色固体 (240mg,0.52mmol)。LC-MS :峰在 4.82 分钟,质量 $[\text{M}+\text{H}] = 461$ 。

[0125] (1.1.3) (S)-叔丁基 3-((2-氯-6-(2-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪唑-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

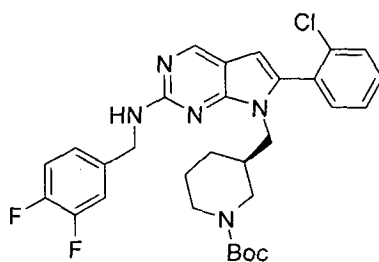
[0126]



[0127] 在室温向搅拌的化合物 1.1.2 (197mg,0.43mmol) 在二噁烷 (15mL) 中的溶液中,加入叔丁醇钾 (96mg,0.85mmol)。随后,将反应混合物加热至 40°C ,并搅拌过夜。然后,用 DCM 稀释反应混合物,并用饱和的 NH_4Cl 溶液 (1x)、水 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 ,庚烷 /EtOAc ;100%庚烷至 30% EtOAc 作为流动相)纯化粗产物,以 52%产率得到标题化合物,为浅黄色固体 (103mg,0.22mmol)。LC-MS :峰在 4.48 分钟,质量 $[\text{M}+\text{H}] = 461$ 。

[0128] (1.1.4) (S)-叔丁基 3-((6-(2-氯苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪唑-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

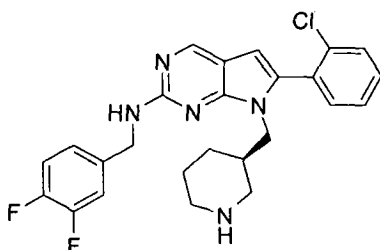
[0129]



[0130] 将化合物 1.1.3 (100mg, 0.22mmol) 溶于 DIEA (1mL) 和 3,4-二氟苄胺 (1mL) 的混合物中。随后, 在 140°C 在微波中加热反应混合物 3.5h, 并在 150°C 加热另外 4h。然后, 用 DCM 稀释反应混合物, 并用饱和的 NH_4Cl 溶液 (3x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 庚烷 / EtOAc ; 100% 庚烷至 25% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物, 以 70% 产率得到标题化合物, 为无色油 (87mg, 0.15mmol)。LC-MS : 峰在 3.99 分钟, 质量 $[\text{M}+\text{H}] = 568$ 。

[0131] (1.1) (R)-6-(2-氯苄基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0132]

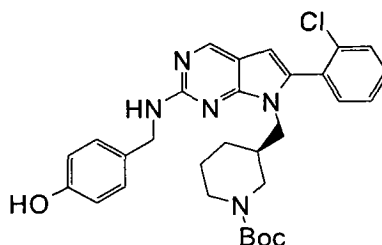


[0133] 在室温向搅拌的化合物 1.1.4 (87mg, 0.15mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中, 加入三氟醋酸 (0.60mL, 7.66mmol)。将反应混合物搅拌 2h, 然后真空浓缩。通过制备 HPLC (含有 TFA 的 0-50% ACN 作为流动相) 纯化粗产物。合并产物级分, 真空浓缩, 并从水 / ACN 低压冻干, 以 62% 产率得到标题化合物的 TFA-盐 (55mg)。LC-MS : 峰在 2.95 分钟, 质量 $[\text{M}+\text{H}] = 468$ 。

[0134] 实施例 1.2 (R)-4-((6-(2-氯苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)甲基)苯酚。

[0135] (1.2.1) (S)-叔丁基 3-((6-(2-氯苄基)-2-(4-羟基苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

[0136]

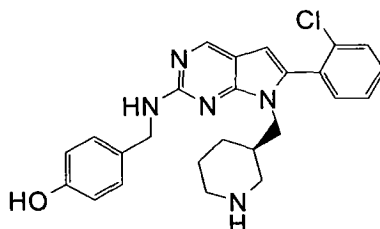


[0137] 向化合物 1.1.3 (100mg, 0.22mmol) 在 NMP (0.5mL) 中的溶液中, 加入 4-羟基苄胺 (534mg, 4.3mmol) 和 DIEA (76uL, 0.44mmol)。在 150°C 在微波中加热反应混合物 4 小时。然后用 DCM 稀释反应混合物, 并用 NH_4Cl 溶液 (2x)、水 (2x) 和盐水洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 庚烷 / EtOAc ; 50% EtOAc 作为流动相)

纯化粗产物,以 66%产率得到标题化合物,为固体 (79mg,0.14mmol)。LC-MS:峰在 3.67 分钟,质量 $[M+H] = 548$ 。

[0138] (1.2) (R)-4-((6-(2-氯苯基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]噻啶-2-基氨基)甲基)苯酚。

[0139]

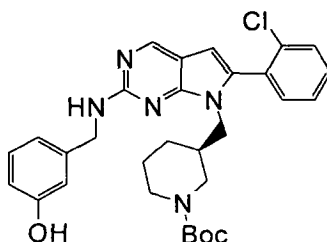


[0140] 向搅拌的化合物 1.2.1(79mg,0.14mmol) 在 DCM(1mL) 中的溶液中,加入 TFA(0.5mL)。将反应混合物在室温搅拌 30 分钟,随后真空浓缩。通过制备 HPLC(含有 TFA 的 0-50% ACN 作为流动相) 纯化粗产物。将产物级分浓缩,并低压冻干,以 33%产率得到标题化合物的 TFA-盐 (31mg,0.05mmol)。LC-MS:峰在 2.72 分钟,质量 $[M+H] = 448$ 。

[0141] 实施例 1.3 (R)-3-((6-(2-氯苯基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]噻啶-2-基氨基)甲基)苯酚。

[0142] (1.3.1) (S)-叔丁基 3-((6-(2-氯苯基)-2-(3-羟基苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]噻啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

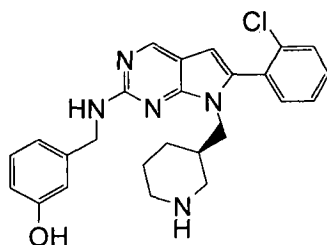
[0143]



[0144] 使用与上述制备化合物 1.2.1 类似的程序,例外是,使用 3-羟基苄胺代替 4-羟基苄胺。产率 = 45% (50mg,0.09mmol)。LC-MS:峰在 3.64 分钟,质量 $[M+H] = 548$ 。

[0145] (1.3) (R)-3-((6-(2-氯苯基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]噻啶-2-基氨基)甲基)苯酚。

[0146]



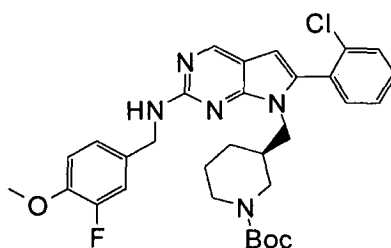
[0147] 使用与上述制备化合物 1.2 类似的程序,例外是,使用化合物 1.3.1 代替化合物 1.2.1。产率 = 60% (31mg,0.06mmol)。LC-MS:峰在 2.69 分钟,质量 $[M+H] = 448$ 。

[0148] 实施例 1.4 (R)-4-((6-(2-氯苯基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]噻啶-2-基氨基)甲基)-2-氟苯酚。

[0149] (1.4.1) (S)-叔丁基 3-((6-(2-氯苯基)-2-(3-氟-4-甲氧基苄基氨基)-7H-吡

咯并[2,3-d]咪唑-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

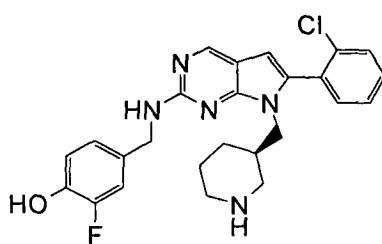
[0150]



[0151] 使用与上述制备化合物 1.2.1 类似的程序,例外是,使用 3-氟-4-甲氧基苄胺代替 4-羟基苄胺。产率 = 56% (66mg, 0.11mmol)。LC-MS: 峰在 3.88 分钟,质量 [M+H] = 580。

[0152] (1.4) (R)-4-((6-(2-氯苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪唑-2-基氨基)甲基)-2-氟苯酚。

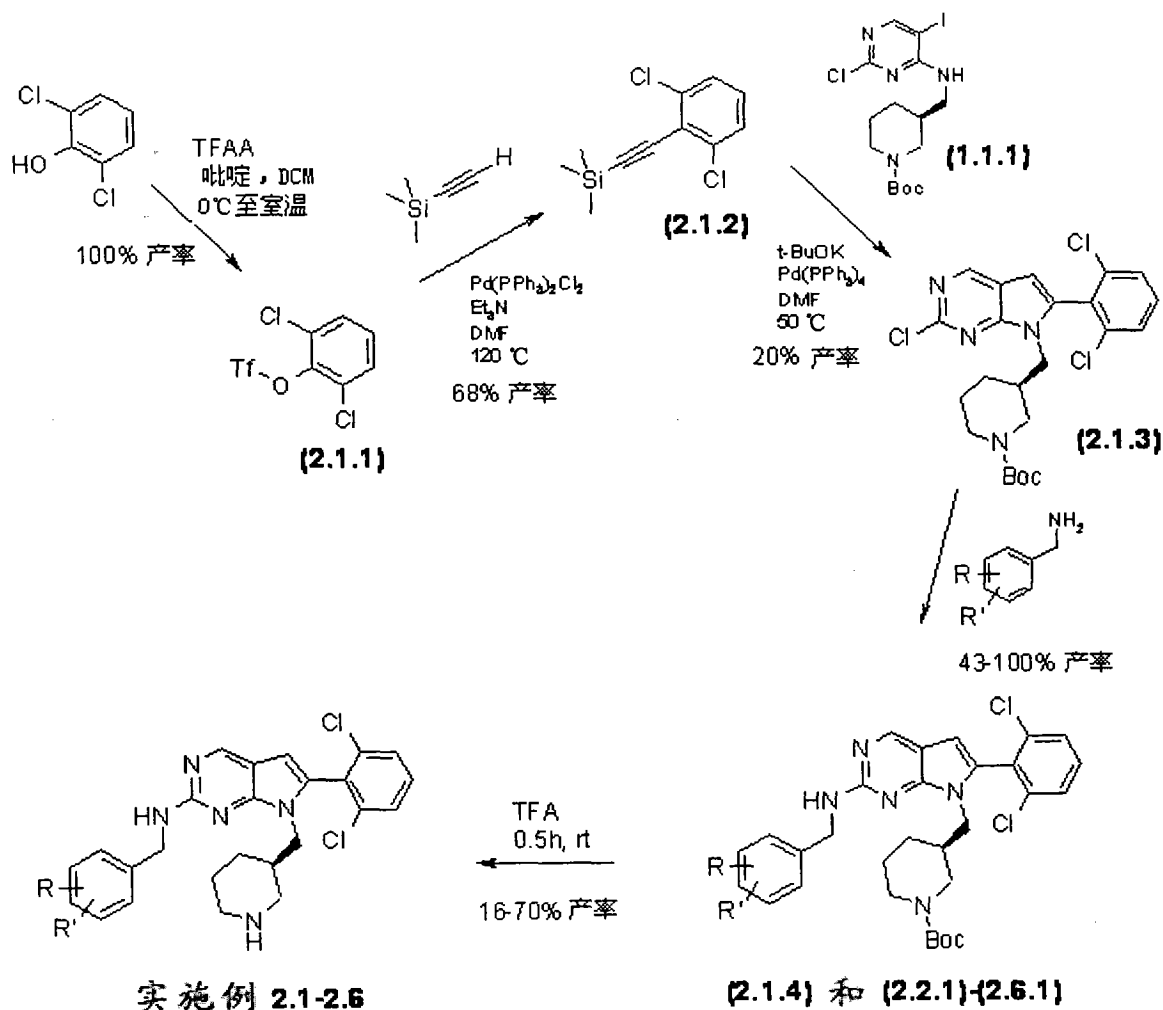
[0153]



[0154] 向化合物 1.4.1 (66mg, 0.11mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中,加入三氟化硼-甲基硫复合物 (36 μl, 0.34mmol)。将反应混合物在室温搅拌 4 小时。然后,真空浓缩反应混合物,并通过制备 HPLC (含有 TFA 的 0-50% ACN 作为流动相) 纯化粗产物。将产物级分浓缩,并低压冻干,以 26% 产率得到标题化合物的 TFA- 盐 (17mg, 0.03mmol)。LC-MS: 峰在 2.71 分钟,质量 [M+H] = 466。

[0155] 方案 2- 实施例 2.1-2.6 的制备

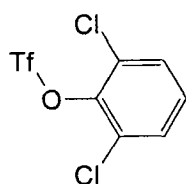
[0156]



[0157] 实施例 2.1 (R)-3-((6-(2,6-二氯苯基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)甲基)苯酚。

[0158] 2,6-二氯苯基三氟甲磺酸酯

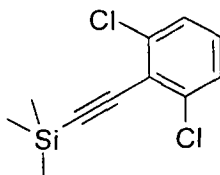
[0159]



[0160] 向 2,6-二氯苯酚 (20g, 123mmol) 在二氯甲烷 (250mL) 中的溶液中, 加入吡啶 (15.85mL, 196mmol)。将反应混合物冷却至 0°C, 逐滴加入三氟甲烷磺酸酐 (29.6mL, 160mmol)。使反应混合物温热至室温, 并搅拌过夜。用饱和的 NaHCO_3 溶液中中和混合物。分离各层。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。向粗残余物中加入庚烷。搅拌混合物, 形成沉淀, 将其滤出。真空浓缩滤液。以定量产率得到标题化合物。

[0161] (2.1.2) [(2,6-二氯苯基)乙炔基]三甲基硅烷。

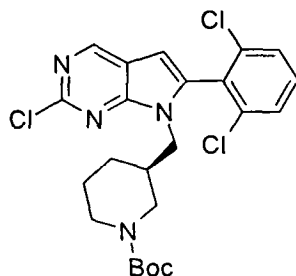
[0162]



[0163] 将三甲基甲硅烷基乙炔 (27.1mL, 191mmol)、化合物 (2.1.1) (27.5g, 127mmol)、二(三苯基膦) 氯化钯 (II) (1.78g, 2.54mmol) 在三乙胺 (95mL) 和 DMF (475mL) 中的溶液加热至 120°C, 并搅拌过夜。将混合物冷却至室温, 并真空浓缩。将残余物溶于庚烷 (600mL), 并搅拌 30min。用水 (600mL 2x) 和盐水 (600mL 1x) 洗涤混合物。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过快速色谱法 (SiO_2 , 100% 庚烷作为流动相) 纯化粗产物。以 68% 产率得到标题化合物, 为黄色油 (21g, 86mmol)。

[0164] (2.1.3) (S)-叔丁基 3-((2-氯-6-(2,6-二氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

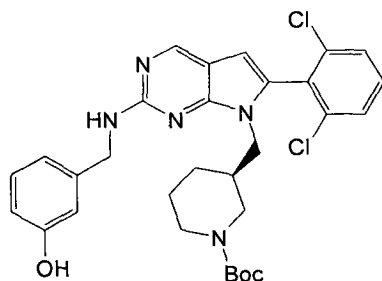
[0165]



[0166] 向化合物 (1.1.1) (2.3g, 5.08mmol) 和化合物 (2.1.2) (1.48g, 6.1mmol) 在 DMF (25mL) 中的溶液中, 加入叔丁醇钾 (855mg, 7.62mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (294mg, 0.254mmol), 生成褐色溶液。将反应混合物加热至 50°C, 并搅拌过夜。将反应混合物倒入水/EtOAc 混合物 (1/1)。分离各层, 并用水 (3x)、盐水 (1x) 洗涤有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过快速色谱法 (SiO_2 , 庚烷/EtOAc; 100% 庚烷至 50% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物。以 20% 产率得到标题化合物, 为黄色油 (511mg, 1.03mmol)。LC-MS: 峰在 4.55 分钟, 质量 $[M+H]^+$: 495。

[0167] (2.1.4) (R)-叔丁基 3-((6-(2,6-二氯苯基)-2-(3-羟基苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

[0168]

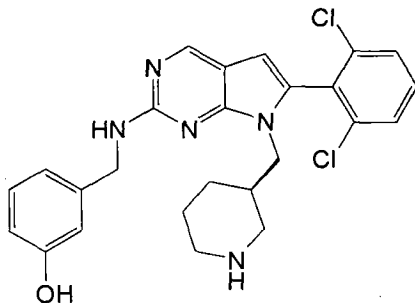


[0169] 向化合物 (2.1.3) (100mg, 0.20mmol) 在 NMP (0.5mL) 中的溶液中, 加入 3-羟基苄胺 (120mg, 0.97mmol) 和 DIEA (351uL, 2.0mmol)。在 150°C 在微波中搅拌混合物 4 小时, 然后用 DCM 稀释, 用 NH_4Cl 溶液 (2x)、随后用水 (2x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过快速色谱法 (SiO_2 , 庚烷/EtOAc; 50% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物。以 78% 产率得到标题化合物, 为黄色固体 (92mg, 0.16mmol)。LC-MS: 峰在 3.64 分钟,

质量 $[M+H] = 582$ 。

[0170] (2.1) (R)-3-[[6-(2,6-二氯-苯基)-7-哌啶-3-基甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基]-甲基-苯酚。

[0171]

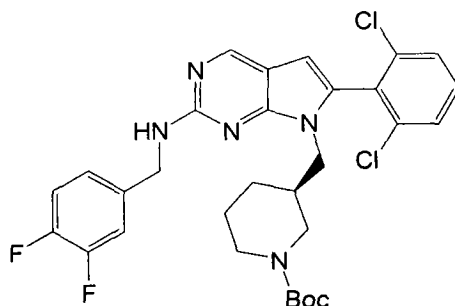


[0172] 向化合物 (2.1.4) (92mg, 0.16mmol) 在 DCM(1mL) 中的溶液中, 加入 TFA(0.5mL), 将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。真空浓缩反应混合物, 并通过制备 HPLC(含有 TFA 的 0-50% ACN 作为流动相) 纯化粗产物。将产物级分浓缩, 并低压冻干, 以 70% 产率得到标题化合物的 TFA-盐 (66mg)。UPLC-MS: 峰在 1.64 分钟, 质量 $[M+H] = 482$ 。

[0173] 实施例 2.2 (R)-6-(2,6-二氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0174] (2.2.1) (S)-叔丁基 3-((6-(2,6-二氯苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

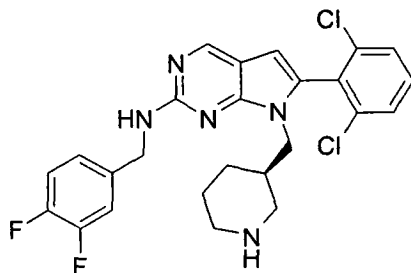
[0175]



[0176] 使用与上述制备化合物 2.1.4 类似的程序, 例外是, 使用 3,4-二氟苄胺代替 3-羟基苄胺。产率 = 43% (35mg, 0.07mmol)。LC-MS: 峰在 3.91 分钟, 质量 $[M+H] = 602$ 。

[0177] (2.2) (R)-6-(2,6-二氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0178]



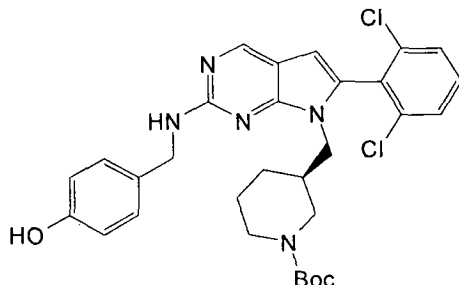
[0179] 使用与上述制备化合物 2.1 类似的程序, 例外是, 使用化合物 2.2.1 代替化合物

2.1.4。产率 = 44% (18mg, 0.06mmol)。LC-MS: 峰在 2.96 分钟, 质量 [M+H] = 502。

[0180] 实施例 2.3 (R)-4-((6-(2,6-二氯苯基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)甲基)苯酚。

[0181] (2.3.1) (S)-叔丁基 3-((6-(2,6-二氯苯基)-2-(4-羟基苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

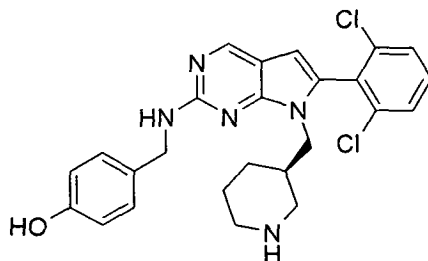
[0182]



[0183] 使用与上述制备化合物 2.1.4 类似的程序, 例外是, 使用 4-甲氧基苄胺代替 3-羟基苄胺。产率 = 85% (100mg, 0.17mmol)。LC-MS: 峰在 3.68 分钟, 质量 [M+H] = 582。

[0184] (2.3) (R)-4-((6-(2,6-二氯苯基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)甲基)苯酚。

[0185]

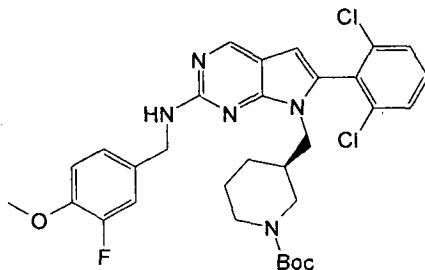


[0186] 使用与上述制备化合物 2.1 类似的程序, 例外是, 使用化合物 2.3.1 代替化合物 2.1.4。产率 = 16% (16mg, 0.03mmol)。LC-MS: 峰在 2.66 分钟, 质量 [M+H] = 482。

[0187] 实施例 2.4 (R)-6-(2,6-二氯苯基)-N-(3-氟-4-甲氧基苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0188] (2.4.1) (S)-叔丁基 3-((6-(2,6-二氯苯基)-2-(3-氟-4-甲氧基苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

[0189]

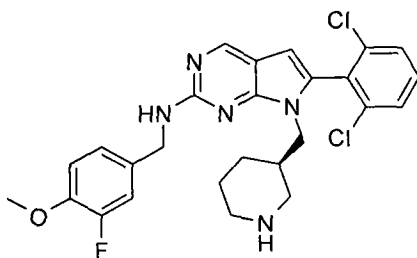


[0190] 使用与上述制备化合物 2.1.4 类似的程序, 例外是, 使用 3-氟-4-甲氧基苄胺代替 3-羟基苄胺。产率 = 100% 粗产物 (119mg, 0.19mmol)。LC-MS: 峰在 3.90 分钟, 质量 [M+H] = 614。

[0191] (2.4) (R)-6-(2,6-二氯苯基)-N-(3-氟-4-甲氧基苄基)-7-(哌啶-3-基甲

基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0192]

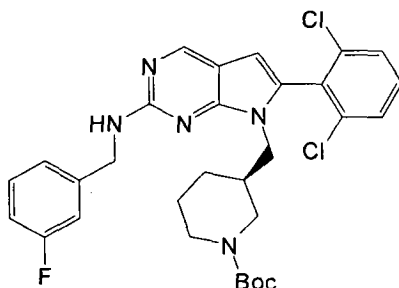


[0193] 使用与上述制备化合物 2.1 类似的程序,例外是,使用化合物 2.4.1 代替化合物 2.1.4。产率=33% (20mg,0.03mmol)。UPLC-MS:峰在 1.95 分钟,质量 [M+H] = 514。

[0194] 实施例 2.5 (R)-6-(2,6-二氯苯基)-N-(3-氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0195] (2.5.1) (S)-叔丁基 3-((6-(2,6-二氯苯基)-2-(3-氟苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

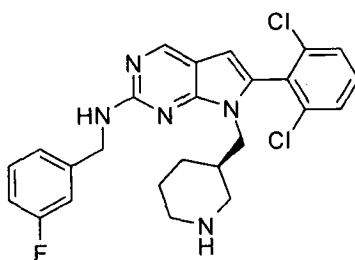
[0196]



[0197] 使用与上述制备化合物 (2.1.4) 类似的程序,例外是,使用 3-氟苄胺代替 3-羟基苄胺。产率=61% (72mg,0.123mmol)。LC-MS:峰在 4.00 分钟,质量 [M+H] = 584。

[0198] (2.5) (R)-6-(2,6-二氯苯基)-N-(3-氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0199]

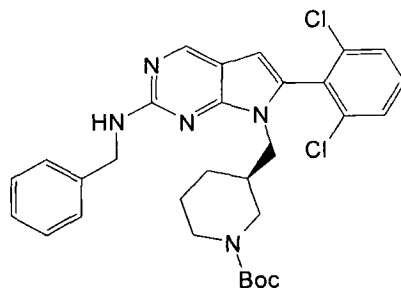


[0200] 使用与上述制备化合物 2.1 类似的程序,例外是,使用化合物 (2.5.1) 代替化合物 (2.1.4)。产率=36% (32mg,0.04mmol)。UPLC-MS:峰在 2.01 分钟,质量 [M+H] = 484。

[0201] 实施例 2.6 (R)-N-苄基-6-(2,6-二氯苯基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

[0202] (2.6.1) (S)-叔丁基 3-((2-(苄基氨基)-6-(2,6-二氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

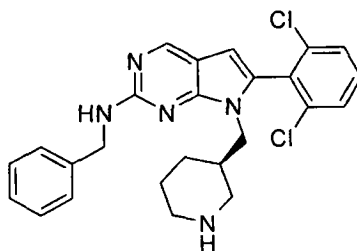
[0203]



[0204] 使用与上述制备化合物 (2.1.4) 类似的程序, 例外是, 使用苄胺代替 3-羟基苄胺。产率 = 84% (45mg, 0.08mmol)。MS (ESI): 质量 [M+H] = 566。

[0205] (2.6) (R)-N-苄基-6-(2,6-二氯苯基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

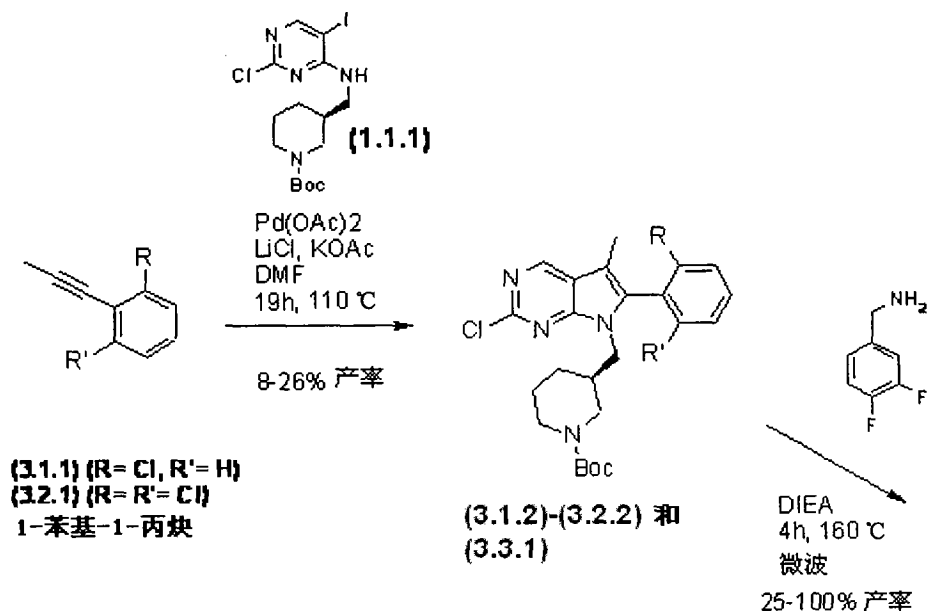
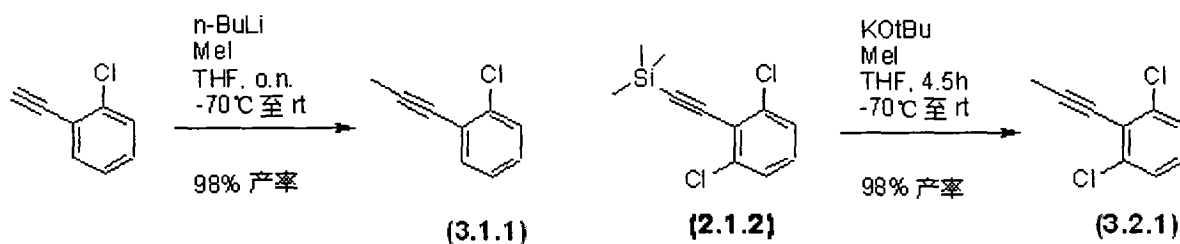
[0206]



[0207] 使用与上述制备化合物 2.1 类似的程序, 例外是, 使用化合物 (2.6.1) 代替化合物 (2.1.4)。产率 = 38% (14mg, 0.03mmol)。UPLC-MS: 峰在 2.14 分钟, 质量 [M+H] = 466。

[0208] 方案 3- 实施例 3.1-3.3 的制备

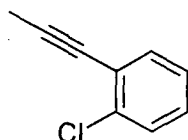
[0209]



[0210] 实施例 3.1 (R)-6-(2-氯苄基)-N-(3,4-二氟苄基)-5-甲基-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0211] (3.1.1) 1-氯-2-(丙-1-炔基)苯。

[0212]

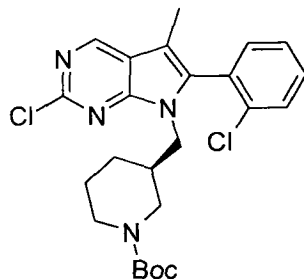


[0213] 在 -70°C 向搅拌的 1-氯-2-乙炔苯 (0.59g, 4.32mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中, 逐滴加入 1.6M 正丁基锂在己烷 (3.24mL, 5.18mmol) 中的溶液。加入后, 将反应混合物在 -70°C 搅拌 15 分钟。然后, 逐滴加入碘甲烷 (0.54mL, 8.64mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液。使反应混合物温热至室温过夜。然后, 用 EtOAc 稀释反应混合物, 并用盐水 (1x) 洗涤。将有机

层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩, 然后以 98% 产率得到标题化合物 (0.64g, 4.25mmol)。LC-MS: UV- 峰在 3.96 分钟, 质量 $[\text{M}+\text{H}] =$ 无响应。

[0214] (3.1.2) (S)-叔丁基 3-((2-氯-6-(2-氯苯基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

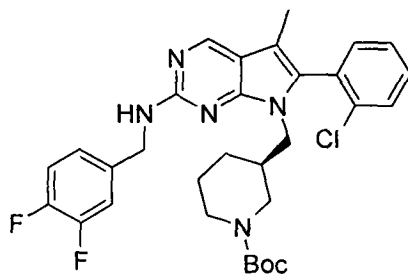
[0215]



[0216] 在室温将氮气流通入搅拌的化合物 (1.1.1) (500mg, 1.10mmol) 在 DMF (8mL) 中的溶液中。随后, 加入化合物 (3.1.1) (250mg, 1.66mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12.4mg, 0.06mmol)、醋酸钾 (217mg, 2.21mmol) 和氯化锂 (47mg, 1.10mmol), 将反应混合物加热至 110°C , 并搅拌过夜。将反应混合物在室温搅拌另外 4 天, 然后用 EtOAc 稀释, 并用水 (2x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 庚烷/EtOAc; 100% 庚烷至 20% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物, 以 20% 产率得到标题化合物, 为无色油 (106mg, 0.22mmol)。LC-MS: 峰在 4.59 分钟, 质量 $[\text{M}+\text{H}] = 475$ 。

[0217] (3.1.3) (R)-叔丁基 3-((6-(2-氯苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

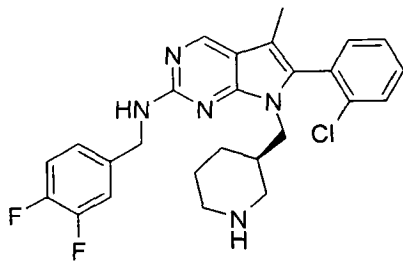
[0218]



[0219] 将化合物 (3.1.2) (106mg, 0.22mmol) 溶于 DIEA (0.1mL) 和 3,4-二氟苄胺 (0.8mL) 的混合物中。随后, 在 160°C 在微波中加热反应混合物 4h。然后, 用 DCM 稀释反应混合物, 并用饱和的 NH_4Cl 溶液 (2x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 庚烷/EtOAc; 100% 庚烷至 30% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物, 以 44% 产率得到标题化合物, 为无色油 (57mg, 0.10mmol)。LC-MS: 峰在 4.08 分钟, 质量 $[\text{M}+\text{H}] = 582$ 。

[0220] (3.1) (R)-6-(2-氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-5-甲基-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0221]

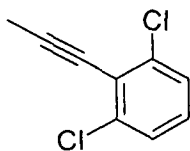


[0222] 在室温,向化合物 (3.1.3) (57mg, 0.10mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 中的溶液中,加入 TFA (1mL)。然后,真空浓缩反应混合物,并通过制备 HPLC (含有 TFA 的 0-50% ACN 作为流动相) 纯化粗产物。真空浓缩产物级分,并低压冻干,以 22% 产率得到标题化合物的 TFA- 盐 (12mg, 0.02mmol)。LC-MS :峰在 3.01 分钟,质量 $[M+H] = 482$ 。

[0223] 实施例 3.2 (R)-6-(2,6-二氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-5-甲基-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0224] (3.2.1) 1,3-二氯-2-(丙-1-炔基)苯。

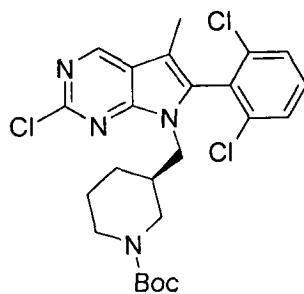
[0225]



[0226] 在 -70°C 向搅拌的化合物 (2.1.2) (0.97g, 3.99mmol) 在 THF (30mL) 中的溶液中,加入叔丁醇钾 (0.54g, 4.79mmol)。加入后,将反应混合物在 -70°C 搅拌 45 分钟。然后,逐滴加入碘甲烷 (0.50mL, 7.98mmol)。使反应混合物温热至室温。搅拌 4 小时 30 分后,用 EtOAc 稀释反应混合物,并用盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 庚烷作为流动相) 纯化粗产物,然后以 66% 产率得到标题化合物 (0.49g, 2.65mmol)。LC-MS :UV- 峰在 4.18 分钟,质量 $[M+H] =$ 无响应。

[0227] (3.2.2) (S)-叔丁基 3-((2-氯-6-(2,6-二氯苯基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

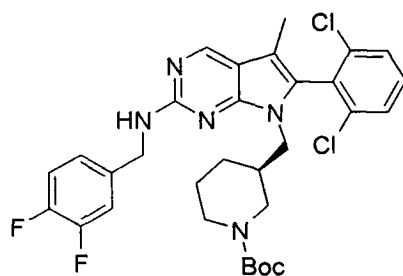
[0228]



[0229] 使用与上述制备化合物 3.1.2 类似的程序,例外是,使用化合物 3.2.1 代替化合物 3.1.1。产率 = 8% (36mg, 0.07mmol)。LC-MS :峰在 4.71 分钟,质量 $[M+H] = 509$ 。

[0230] (3.2.3) (S)-叔丁基 3-((6-(2,6-二氯苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

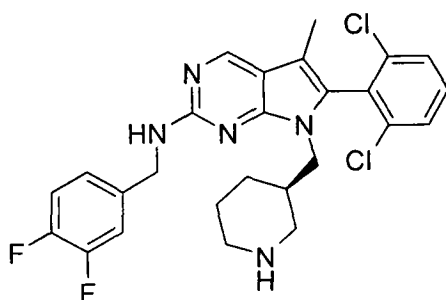
[0231]



[0232] 使用与上述制备化合物 3.1.3 类似的程序,例外是,使用化合物 3.2.2 代替化合物 3.1.2。产率 = 100% (38mg, 0.06mmol)。LC-MS :峰在 4.18 分钟,质量 [M+H] = 616。

[0233] (3.2) (R)-6-(2,6-二氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-5-甲基-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0234]

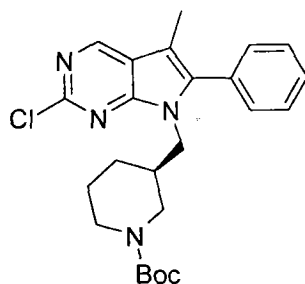


[0235] 使用与上述制备化合物 3.1 类似的程序,例外是,使用化合物 3.2.3 代替化合物 3.1.3。产率 = 17% (7mg, 0.01mmol)。UPLC-MS :峰在 2.24 分钟,质量 [M+H] = 516。

[0236] 实施例 3.3 (R)-N-(3,4-二氟苄基)-5-甲基-6-苯基-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0237] (3.3.1) (S)-叔丁基 3-((2-氯-5-甲基-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

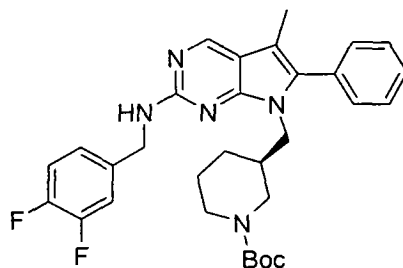
[0238]



[0239] 使用与上述制备化合物 3.1.2 类似的程序,例外是,使用可商业得到的 1-苯基-1-丙炔代替化合物 3.1.1。产率 = 26% (50mg, 0.11mmol)。LC-MS :峰在 4.50 分钟,质量 [M+H] = 441。

[0240] (3.3.2) (S)-叔丁基 3-((2-(3,4-二氟苄基氨基)-5-甲基-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

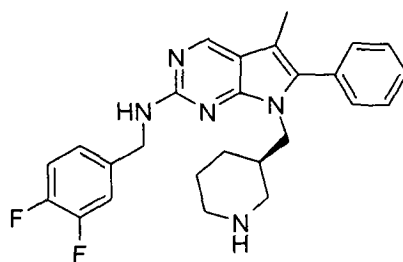
[0241]



[0242] 使用与上述制备化合物 3.1.3 类似的程序,例外是,使用化合物 3.3.1 代替化合物 3.1.2。产率 = 25% (15mg, 0.03mmol)。LC-MS: 峰在 4.08 分钟,质量 [M+H] = 548。

[0243] (3.3) (R)-N-(3,4-二氟苄基)-5-甲基-6-苯基-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

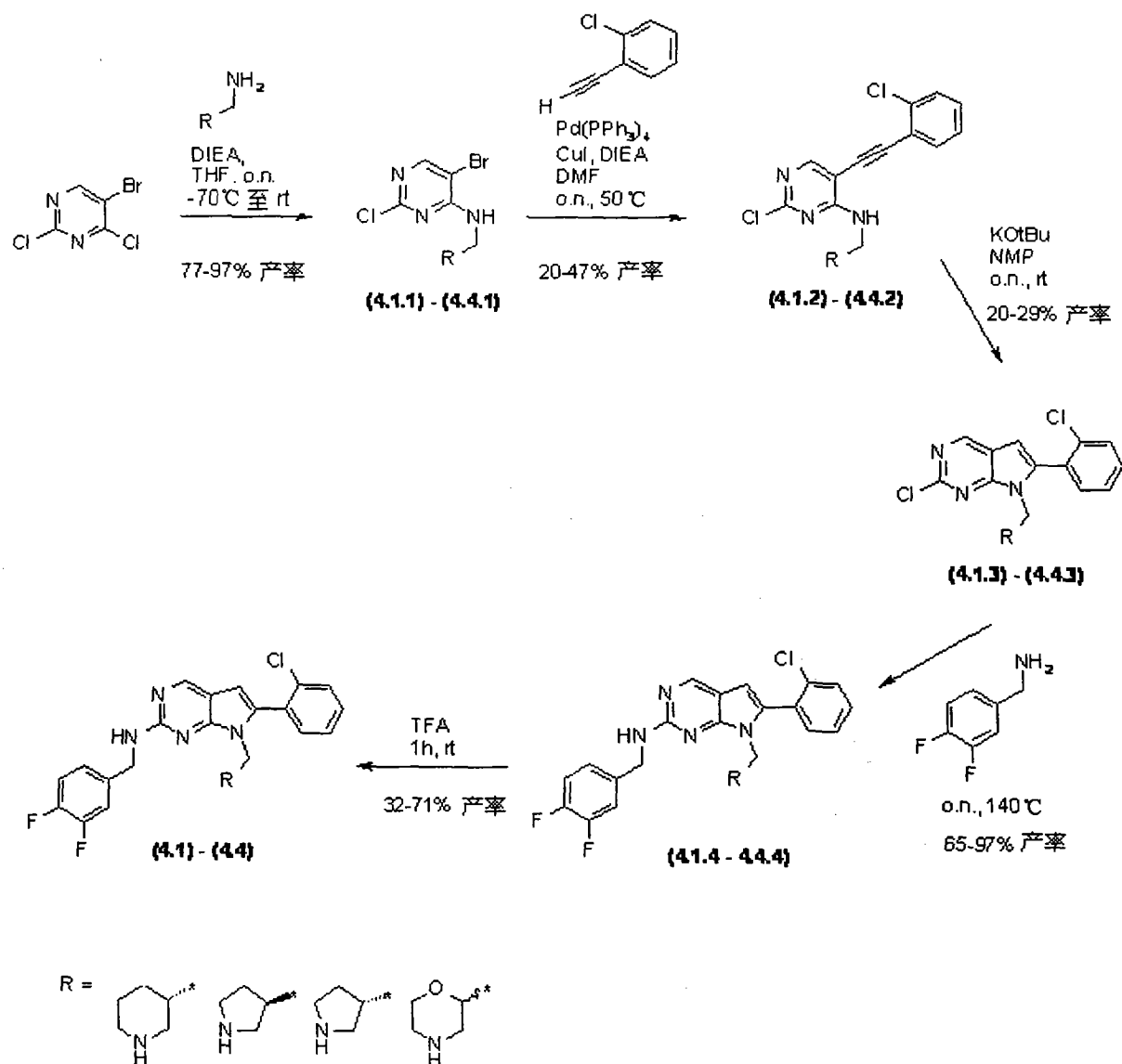
[0244]



[0245] 使用与上述制备化合物 3.1 类似的程序,例外是,使用化合物 3.3.2 代替化合物 3.1.3。产率 = 86% (13mg, 0.02mmol)。UPLC-MS: 峰在 2.91 分钟,质量 [M+H] = 448。

[0246] 方案 4- 实施例 4.1-4.4 的制备

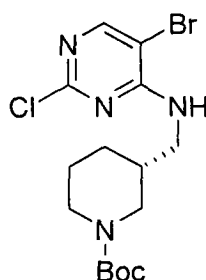
[0247]



[0248] 实施例 4.1 (S)-6-(2-氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0249] (4.1.1) (R)-叔丁基 3-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

[0250]

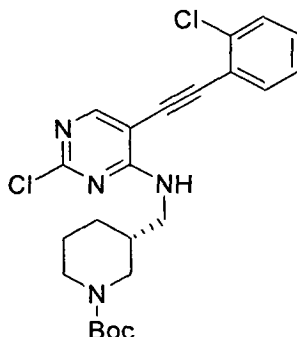


[0251] 在 -70°C 向搅拌的 5-溴-2,4-二氯嘧啶 (0.25g, 1.097mmol) 在 THF (8mL) 中的溶液中, 逐滴加入 (3R)-3-(氨基甲基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶 (3.0g, 14mmol) 和 DIEA (0.248mL, 1.426mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液。在 -70°C 搅拌反应混合物, 然后温热至室温过夜。用 EtOAc 稀释反应混合物, 并用饱和的 NH₄Cl 溶液 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 庚烷/EtOAc; 10% -50% EtOAc

作为流动相) 纯化粗产物, 以 97% 产率得到标题化合物 (0.43g, 1.067mmol)。LC-MS: 峰在 4.03 分钟, 质量 $[M+H] = 405$ 。

[0252] (4.1.2) (R)-叔丁基 3-((2-氯-5-((2-氯苯基)乙炔基)咪唑-4-基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

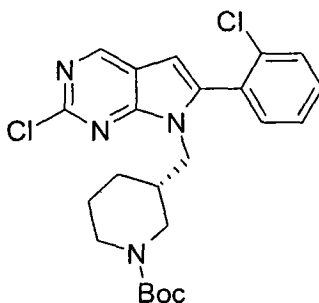
[0253]



[0254] 在室温将氮气流通入搅拌的化合物 (4.1.1) (225mg, 0.555mmol) 在 DMF (3mL) 中的溶液。随后, 加入 1-氯-2-乙炔苯 (106mg, 0.776mmol)、DIEA (0.19mL, 1.109mmol)、碘化亚铜 (I) (7.4mg, 0.039mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (64.1mg, 0.055mmol), 并将反应混合物在 50°C 搅拌过夜。然后, 用 EtOAc 稀释反应混合物, 并用 NH_4Cl 溶液 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 庚烷/EtOAc; 100% 庚烷至 50% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物, 以 47% 产率得到标题化合物 (120mg, 0.26mmol)。MS (ESI): 质量 $[M+H] = 461$ 。

[0255] (4.1.3) (R)-叔丁基 3-((2-氯-6-(2-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪唑-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

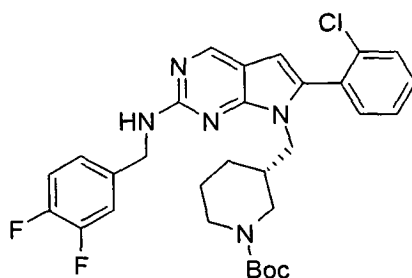
[0256]



[0257] 在室温将化合物 (4.1.2) (120mg, 0.26mmol) 在 NMP (2mL) 中的溶液加入搅拌的叔丁醇钾 (58mg, 0.52mmol) 在 NMP (1mL) 中的悬浮液。随后, 将反应混合物在室温搅拌过夜。然后, 用 EtOAc 稀释反应混合物, 并用水 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 庚烷/EtOAc; 100% 庚烷至 40% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物, 以 23% 产率得到标题化合物 (28mg, 0.061mmol)。MS (ESI): 质量 $[M+H] = 461$ 。

[0258] (4.1.4) (R)-叔丁基 3-((6-(2-氯苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪唑-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

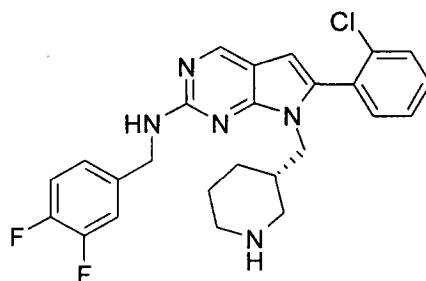
[0259]



[0260] 将 3,4-二氟苄胺 (0.36mL, 3.03mmol) 加入化合物 (4.1.3) (28mg, 0.061mmol), 将反应混合物 140°C 搅拌过夜。然后, 用 EtOAc 稀释反应混合物, 并用饱和的 NH_4Cl 溶液 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 庚烷/EtOAc; 100% 庚烷至 50% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物, 以 69% 产率得到标题化合物 (24mg, 0.042mmol)。

[0261] (4.1) (S)-6-(2-氯苄基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0262]

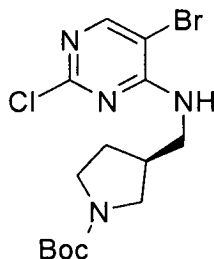


[0263] 向搅拌的化合物 4.1.4 (24mg, 0.042mmol) 在 DCM (0.6mL) 中的溶液中, 加入 TFA (0.6mL)。将反应混合物在室温搅拌 1h, 随后真空浓缩。通过制备 HPLC (含有 TFA 的 0-50% ACN 作为流动相) 纯化粗产物。将产物级分浓缩, 并低压冻干, 以 32% 产率得到标题化合物的 TFA-盐 (8mg, 0.014mmol)。UPLC-MS: 峰在 1.98 分钟, 质量 $[\text{M}+\text{H}] = 468$ 。

[0264] 实施例 4.2 (R)-6-(2-氯苄基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(吡咯烷-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0265] (4.2.1) (S)-叔丁基 3-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯。

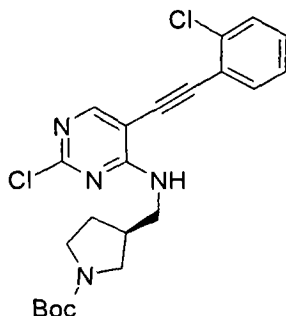
[0266]



[0267] 使用与上述制备化合物 4.1.1 类似的程序, 例外是, 使用 (3S)-(氨基甲基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷代替 (3R)-(氨基甲基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶。产率 = 77% (0.33g, 0.85mmol)。LC-MS: 峰在 3.82 分钟, 质量 $[\text{M}+\text{H}] = 391, 393$ 。

[0268] (4.2.2) (S)-叔丁基 3-((2-氯-5-((2-氯苄基)乙炔基)嘧啶-4-基氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯。

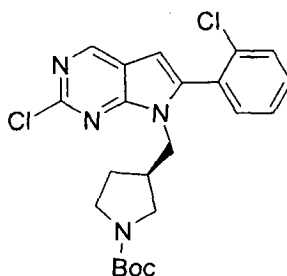
[0269]



[0270] 使用与上述制备化合物 4.1.2 类似的程序, 例外是, 使用化合物 4.2.1 代替化合物 4.1.1。产率 = 40% (78mg, 0.17mmol)。LC-MS: 峰在 4.69 分钟, 质量 [M+H] = 447。

[0271] (4.2.3) (S)-叔丁基 3-((2-氯-6-(2-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯。

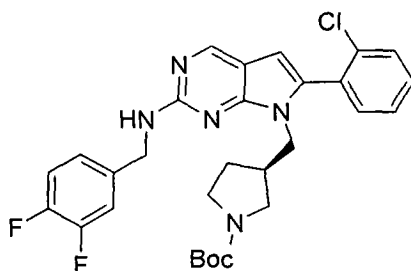
[0272]



[0273] 使用与上述制备化合物 4.1.3 类似的程序, 例外是, 使用化合物 4.2.2 代替化合物 4.1.2。产率 = 26% (21mg, 0.046mmol)。MS(ESI): 质量 [M+H] = 447。

[0274] (4.2.4) (S)-叔丁基 3-((6-(2-氯苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯。

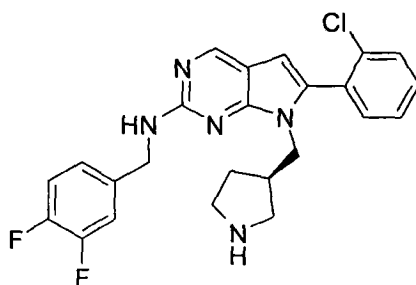
[0275]



[0276] 使用与上述制备化合物 4.1.4 类似的程序, 例外是, 使用化合物 4.2.3 代替化合物 4.1.3。产率 = 88% (22mg, 0.040mmol)。MS(ESI): 质量 [M+H] = 554。

[0277] (4.2) (R)-6-(2-氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(吡咯烷-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0278]

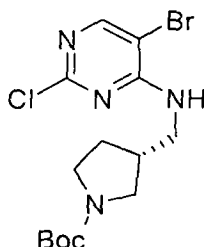


[0279] 使用与上述制备化合物 4.1 类似的程序,例外是,使用化合物 4.2.4 代替化合物 4.1.4。产率 = 64% (15mg, 0.026mmol)。UPLC-MS: 峰在 1.91 分钟,质量 [M+H] = 454。

[0280] 实施例 4.3 (S)-6-(2-氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(吡咯烷-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0281] (4.3.1) (R)-叔丁基 3-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯。

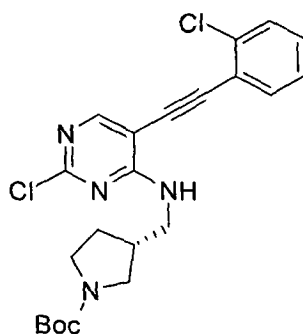
[0282]



[0283] 使用与上述制备化合物 4.1.1 类似的程序,例外是,使用 (3R)-(氨基甲基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷代替 (3R)-(氨基甲基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶。产率 = 91% (0.39g, 1.00mmol)。LC-MS: 峰在 3.80 分钟,质量 [M+H] = 391, 393。

[0284] (4.3.2) (R)-叔丁基 3-((2-氯-5-((2-氯苯基)乙炔基)嘧啶-4-基氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯。

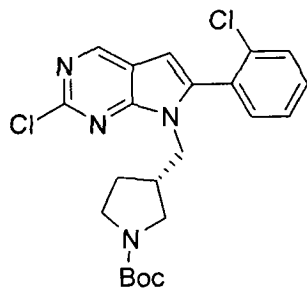
[0285]



[0286] 使用与上述制备化合物 4.1.2 类似的程序,例外是,使用化合物 4.3.1 代替化合物 4.1.1。产率 = 20% (46mg, 0.10mmol)。MS (ESI): 质量 [M+H] = 447。

[0287] (4.3.3) (R)-叔丁基 3-((2-氯-6-(2-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯。

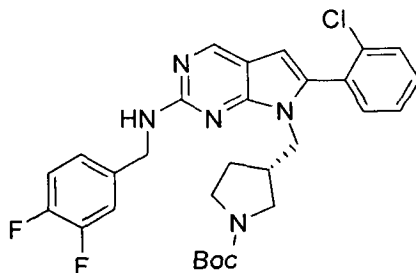
[0288]



[0289] 使用与上述制备化合物 4.1.3 类似的程序,例外是,使用化合物 4.3.2 代替化合物 4.1.2。产率 = 21% (10mg, 0.022mmol)。MS (ESI): 质量 [M+H] = 447。

[0290] (4.3.4) (R)-叔丁基 3-((6-(2-氯苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯。

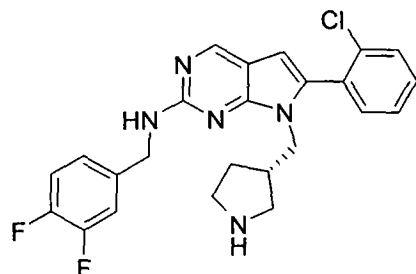
[0291]



[0292] 使用与上述制备化合物 4.1.3 类似的程序,例外是,使用化合物 4.3.3 代替化合物 4.1.3。产率 = 65% (8mg, 0.014mmol)。MS (ESI): 质量 [M+H] = 554。

[0293] (4.3) (S)-6-(2-氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(吡咯烷-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0294]

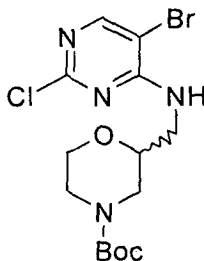


[0295] 使用与上述制备化合物 4.1 类似的程序,例外是,使用化合物 4.3.4 代替化合物 4.1.4。产率 = 71% (6mg, 0.010mmol)。UPLC-MS: 峰在 1.89 分钟,质量 [M+H] = 454。

[0296] 实施例 4.4 6-(2-氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(吗啉-2-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0297] (4.4.1) 2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基氨基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯。

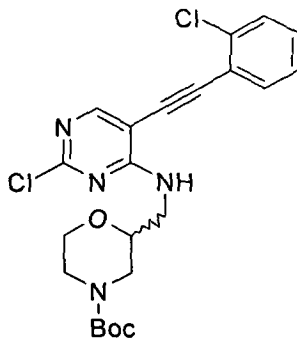
[0298]



[0299] 使用与上述制备化合物 4.1.1 类似的程序, 例外是, 使用 2-(氨基甲基) 吗啉-4-甲酸叔丁酯代替 (3R)-(氨基甲基)-1-(叔丁氧基羰基) 哌啶。产率 = 88% (0.39g, 0.97mmol)。LC-MS: 峰在 3.70 分钟, 质量 [M+H] = 407, 409。

[0300] (4.4.2) 2-((2-氯-5-((2-氯苯基)乙炔基)咪唑-4-基氨基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯。

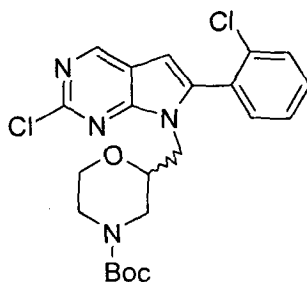
[0301]



[0302] 使用与上述制备化合物 4.1.2 类似的程序, 例外是, 使用化合物 4.4.1 代替化合物 4.1.1。产率 = 44% (0.10g, 0.22mmol)。LC-MS: 峰在 4.70 分钟, 质量 [M+H] = 463。

[0303] (4.4.3) 2-((2-氯-6-(2-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪唑-7-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯。

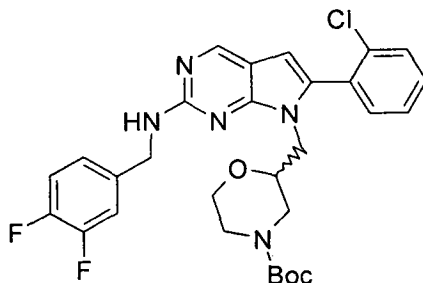
[0304]



[0305] 使用与上述制备化合物 4.1.3 类似的程序, 例外是, 使用化合物 4.4.2 代替化合物 4.1.2。产率 = 29% (29mg, 0.062mmol)。MS (ESI): 质量 [M+H] = 463。

[0306] (4.4.4) 2-((6-(2-氯苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪唑-7-基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯。

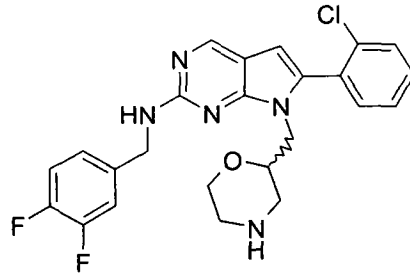
[0307]



[0308] 使用与上述制备化合物 4.1.4 类似的程序, 例外是, 使用化合物 4.4.3 代替化合物 4.1.3。产率 = 97% (34mg, 0.060mmol)。MS (ESI): 质量 [M+H] = 570。

[0309] (4.4) 6-(2-氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(吗啉-2-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪唑-2-胺。

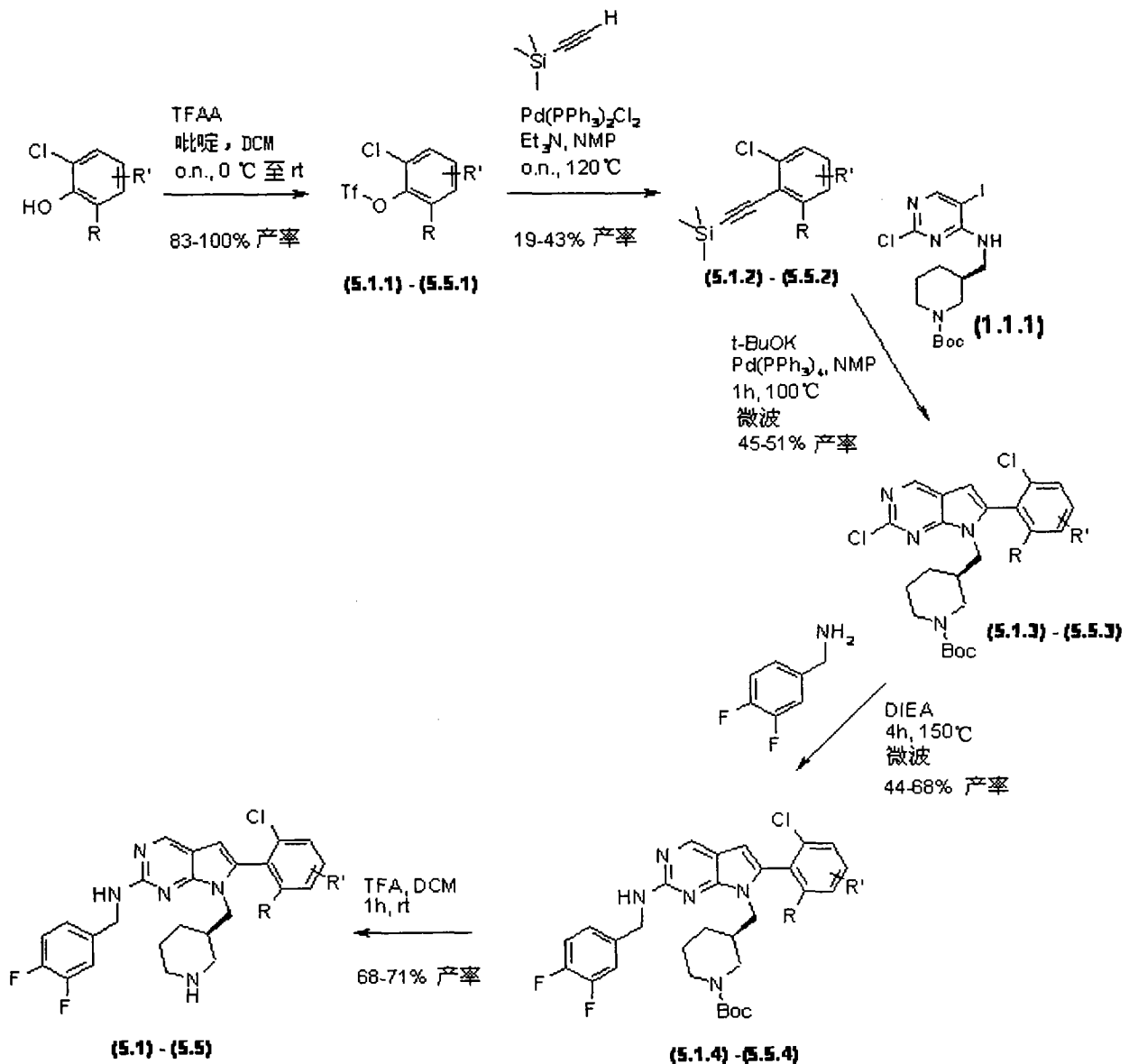
[0310]



[0311] 使用与上述制备化合物 4.1 类似的程序,例外是,使用化合物 4.4.4 代替化合物 4.1.4。产率 = 64% (22mg, 0.038mmol)。UPLC-MS: 峰在 1.94 分钟,质量 $[M+H] = 470$ 。

[0312] 方案 5- 实施例 5.1-5.5 的制备

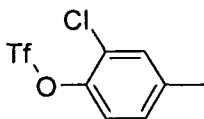
[0313]



[0314] 实施例 5.1 (R)-6-(2-氯-4-甲基苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0315] (5.1.1) 2-氯-4-甲基苯基三氟甲磺酸酯

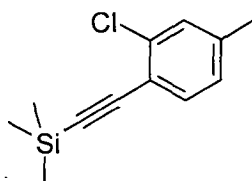
[0316]



[0317] 向 2-氯-4-甲基苯酚 (0.83mL, 7.0mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中, 加入吡啶 (0.91mL, 11.2mmol)。将反应混合物冷却至 0°C, 逐滴加入三氟甲烷磺酸酐 (1.54mL, 9.1mmol)。使反应混合物温热至室温, 并搅拌过夜。用饱和的 NaHCO₃ 溶液中中和混合物。分离各层, 并将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩。将残余物与甲苯共蒸发, 以定量产率得到标题化合物。

[0318] (5.1.2) [(2-氯-4-甲基苯基)乙炔基]三甲基硅烷

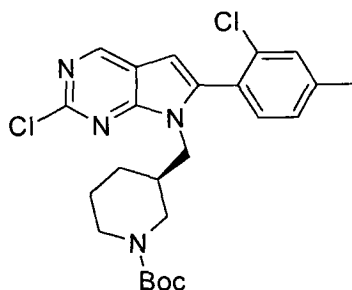
[0319]



[0320] 将三甲基甲硅烷基乙炔 (1.46mL, 10.3mmol)、化合物 (5.1.1) (1.88g, 6.85mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (158mg, 0.14mmol) 在三乙胺 (4.77mL, 34.2mmol) 和 NMP (30mL) 中的溶液加热至 120°C, 并搅拌过夜。将混合物冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 并用水 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 庚烷作为流动相) 纯化粗产物, 以 19% 产率得到标题化合物 (0.28g, 1.28mmol)。

[0321] (5.1.3) (S)-叔丁基 3-((2-氯-6-(2-氯-4-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

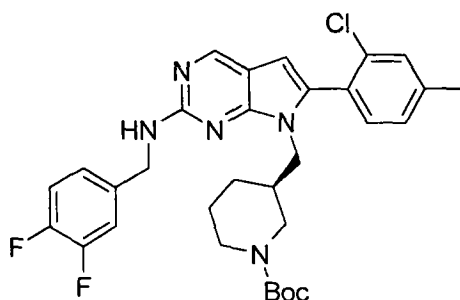
[0322]



[0323] 将氮气通入化合物 (1.1.1) (0.15g, 0.33mmol) 和化合物 (5.1.2) (89mg, 0.40mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液。加入叔丁醇钾 (55.8mg, 0.50mmol) 和四(三苯基膦)钯(0) (19mg, 0.017mmol), 在 100°C 在微波中加热反应混合物 1h。用 EtOAc 稀释反应混合物, 并用水 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 庚烷/EtOAc; 100% 庚烷至 40% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物。以 45% 产率得到标题化合物 (71mg, 0.15mmol)。MS (ESI): 质量 [M+H] = 475。

[0324] (5.1.4) (S)-叔丁基 3-((6-(2-氯-4-甲基苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

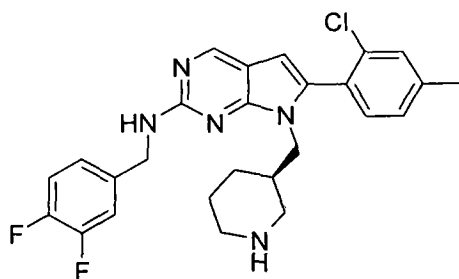
[0325]



[0326] 向化合物 (5.1.3) (71mg, 0.15mmol) 在 NMP (0.7mL) 中的溶液中, 加入 3,4-二氟苯胺 (0.18mL, 1.49mmol) 和 DIEA (52uL, 0.30mmol)。在 150℃ 在微波中加热混合物 4h。然后用 EtOAc 稀释反应混合物, 并用 NH₄Cl 溶液 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 庚烷 /EtOAc ; 100% 庚烷至 50% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物。以 44% 产率得到标题化合物 (38mg, 0.065mmol)。MS (ESI): 质量 [M+H] = 582。

[0327] (5.1) (R)-6-(2-氯-4-甲基苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0328]

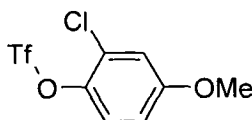


[0329] 向搅拌的化合物 (5.1.4) (38mg, 0.065mmol) 在 DCM (1mL) 中的溶液中, 加入 TFA (1.0mL)。将反应混合物在室温搅拌 1h, 随后真空浓缩。通过制备 HPLC (含有 TFA 的 0-50% ACN 作为流动相) 纯化粗产物。将产物级分浓缩, 并低压冻干, 以 69% 产率得到标题化合物的 TFA-盐 (27mg, 0.045mmol)。MS (ESI): 质量 [M+H] = 482。

[0330] 实施例 5.2 (R)-6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0331] (5.2.1) 2-氯-4-甲氧基苯基三氟甲磺酸酯

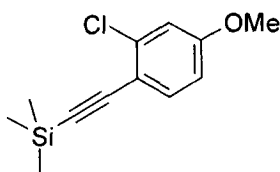
[0332]



[0333] 使用与上述制备化合物 5.1.1 类似的程序, 例外是, 使用 2-氯-4-甲氧基苯酚代替 2-氯-4-甲基苯酚。产率 = 97% (1.75g, 5.93mmol)。

[0334] (5.2.2) [(2-氯-4-甲氧基苯基)乙炔基]三甲基硅烷

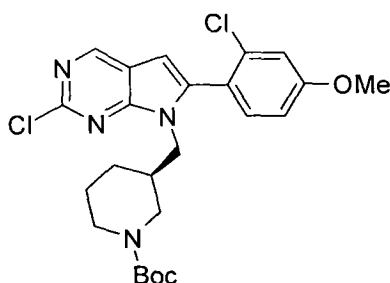
[0335]



[0336] 将氮气通入化合物 (5.2.1) (0.65g, 2.24mmol) 和三乙胺 (3.12mL, 22.4mmol) 在 NMP (11mL) 中的溶液。加入三甲基甲硅烷基乙炔 (1.59mL, 11.2mmol) 和二(三苯基膦)二氯化钯 (II) (31mg, 0.045mmol)。将反应混合物加热至 120°C, 并搅拌过夜。将混合物冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 并用水 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 庚烷作为流动相) 纯化粗产物, 以 43% 产率得到标题化合物 (0.23g, 0.96mmol)。

[0337] (5.2.3) (S)-叔丁基 3-((2-氯-6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

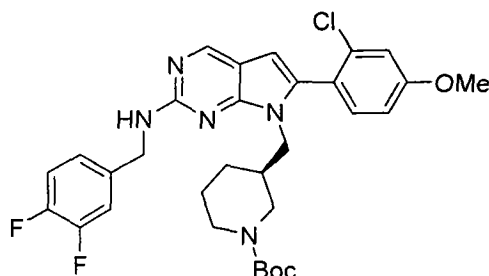
[0338]



[0339] 将氮气通入化合物 (1.1.1) (0.15g, 0.33mmol) 和化合物 (5.2.2) (95mg, 0.40mmol) 在 NMP (2mL) 中的溶液。加入叔丁醇钾 (55.8mg, 0.50mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (19mg, 0.017mmol), 在 100°C 在微波中加热反应混合物 3h。加入额外量的化合物 (5.2.2) (20mg, 0.084mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (5mg, 0.004mmol), 在 100°C 在微波中加热反应混合物 1h。用 EtOAc 稀释反应混合物, 并用水 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 庚烷/EtOAc; 100% 庚烷至 40% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物。以 45% 产率得到标题化合物 (71mg, 0.15mmol)。MS (ESI): 质量 [M+H] = 491。

[0340] (5.2.4) (S)-叔丁基 3-((6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

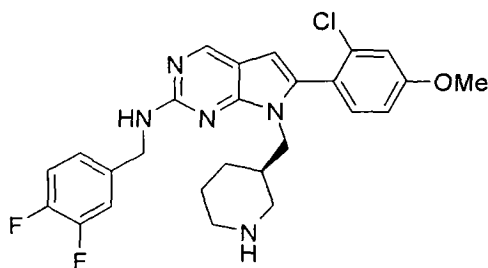
[0341]



[0342] 使用与上述制备化合物 5.1.4 类似的程序, 例外是, 使用化合物 5.2.3 代替化合物 5.1.3。产率 = 68% (49mg, 0.082mmol)。MS (ESI): 质量 [M+H] = 598。

[0343] (5.2) (R)-6-(2-氯-4-甲氧基苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

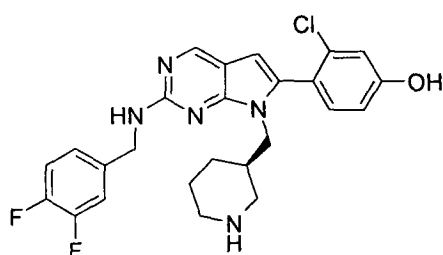
[0344]



[0345] 使用与上述制备化合物 5.1 类似的程序,例外是,使用化合物 5.2.4 代替化合物 5.1.4。产率=71% (15mg, 0.024mmol)。UPLC-MS:峰在 2.22 分钟,质量 [M+H] = 498。

[0346] 实施例 5.3 (R)-3-氯-4-(2-(3,4-二氟苄基氨基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯酚。

[0347]

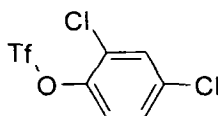


[0348] 向搅拌的化合物 5.3 (30mg, 0.050mmol) 在 DCM (3mL) 中的溶液中,加入三氟化硼-甲基硫复合物 (8uL)。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入额外量的三氟化硼-甲基硫复合物,将反应混合物回流 4h。加入三溴化硼 (40uL, 0.42mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 4h。随后,真空浓缩反应混合物,并通过制备 HPLC (含有 TFA 的 0-40% ACN 作为流动相) 纯化粗产物。将产物级分浓缩,并低压冻干,以 72% 产率得到标题化合物的 TFA- 盐 (22mg, 0.036mmol)。UPLC-MS:峰在 1.96 分钟,质量 [M+H] = 484。

[0349] 实施例 5.4 (R)-6-(2,4-二氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0350] (5.4.1) 2,4-二氯苯基三氟甲磺酸酯

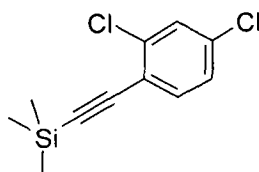
[0351]



[0352] 使用与上述制备化合物 5.1.1 类似的程序,例外是,使用 2,4-二氯苯酚代替 2-氯-4-甲基苯酚。产率=97% (1.75g, 5.93mmol)。

[0353] (5.4.2) [(2,4-二氯苯基)乙炔基]三甲基硅烷

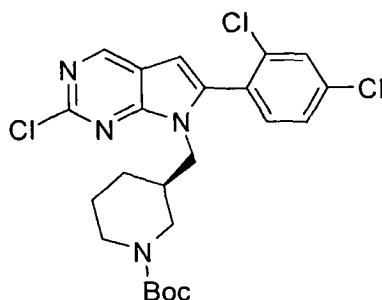
[0354]



[0355] 使用与上述制备化合物 5.2.2 类似的程序,例外是,使用化合物 5.4.1 代替化合物 5.2.1。产率=36% (0.52g, 2.14mmol)。

[0356] (5.4.3) (S)-叔丁基 3-((2-氯-6-(2,4-二氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

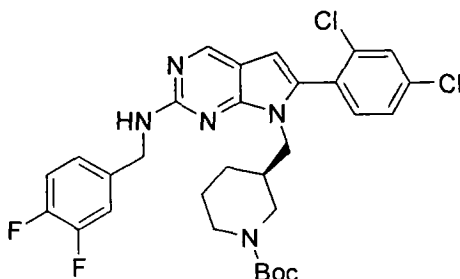
[0357]



[0358] 使用与上述制备化合物 5.1.3 类似的程序,例外是,使用化合物 5.4.2 代替化合物 5.1.2。产率=51% (83mg,0.17mmol)。

[0359] (5.4.4) (S)-叔丁基 3-((6-(2,4-二氯苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

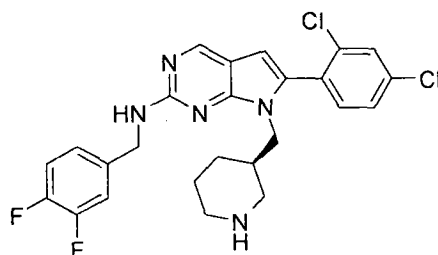
[0360]



[0361] 使用与上述制备化合物 5.1.4 类似的程序,例外是,使用化合物 5.4.3 代替化合物 5.1.3。产率=54% (54mg,0.090mmol)。MS (ESI):质量 [M+H] = 602。

[0362] (5.4) (R)-6-(2,4-二氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0363]

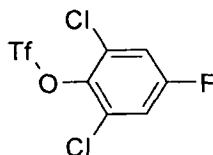


[0364] 使用与上述制备化合物 5.1 类似的程序,例外是,使用化合物 5.4.4 代替化合物 5.1.4。产率=68% (38mg,0.061mmol)。UPLC-MS:峰在 2.36 分钟,质量 [M+H] = 502。

[0365] 实施例 5.5 (R)-6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0366] (5.5.1) 2,6-二氯-4-氟苯基三氟甲磺酸酯。

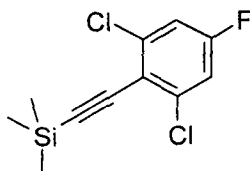
[0367]



[0368] 使用与上述制备化合物 (5.1.1) 类似的程序,例外是,使用 2,6-二氯-4-氟苯酚代替 2-氯-4-甲基苯酚。产率 = 94% (1.33g, 4.25mmol)。

[0369] (5.5.2) [(2,6-二氯-4-氟苯基)乙炔基]三甲基硅烷

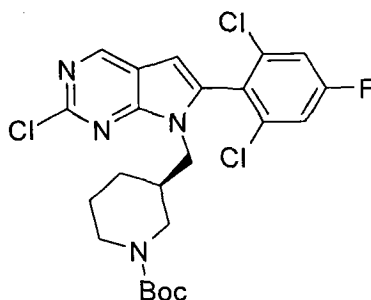
[0370]



[0371] 使用与上述制备化合物 (5.2.2) 类似的程序,例外是,使用化合物 (5.5.1) 代替化合物 (5.2.1)。产率 = 52% (0.38g, 1.46mmol)。

[0372] (5.5.3) (S)-叔丁基 3-((2-氯-6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯

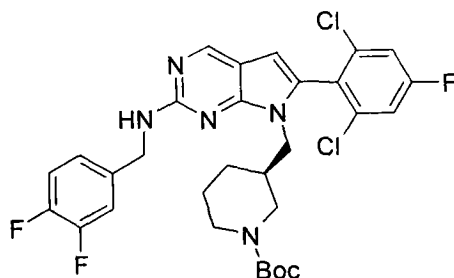
[0373]



[0374] 使用与上述制备化合物 (5.1.3) 类似的程序,例外是,使用化合物 (5.5.2) 代替化合物 (5.1.2)。产率 = 34% (62mg, 0.12mmol)。LC-MS:峰在 5.01 分钟,质量 [M+H] = 513。

[0375] (5.5.4) (S)-叔丁基 3-((6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯

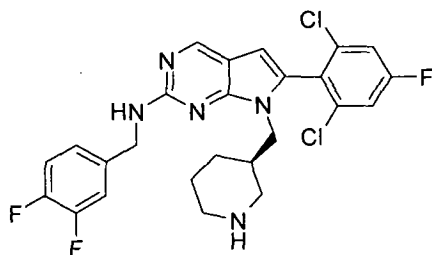
[0376]



[0377] 使用与上述制备化合物 (5.1.4) 类似的程序,例外是,使用化合物 (5.5.3) 代替化合物 (5.1.3)。产率 = 25% (22mg, 0.03mmol)。LC-MS:峰在 4.26 分钟,质量 [M+H] = 620。

[0378] (5.5) (R)-6-(2,6-二氯-4-氟苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

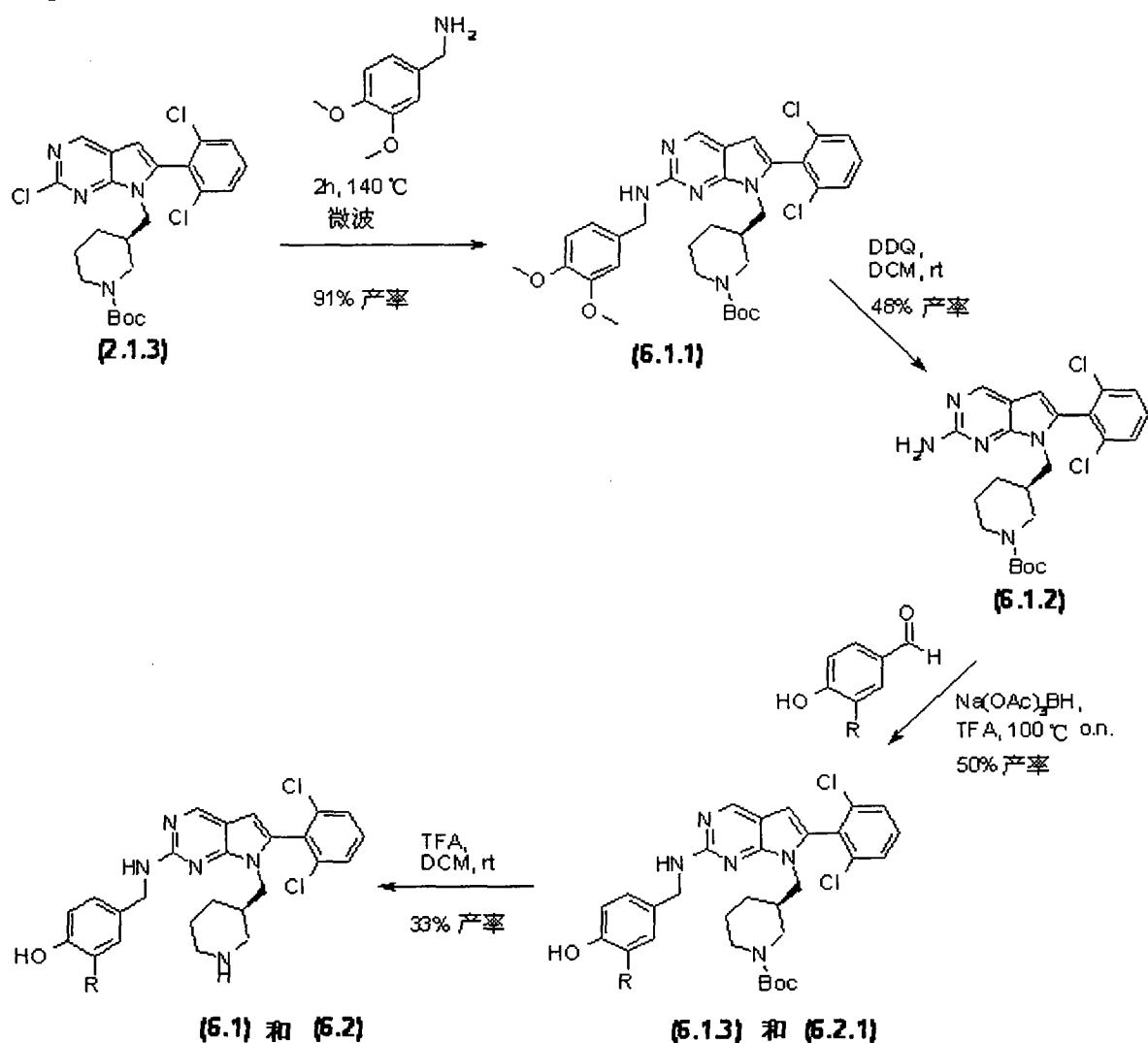
[0379]



[0380] 使用与上述制备化合物 5.1 类似的程序,例外是,使用化合物 (5.5.4) 代替化合物 (5.1.4)。产率 = 14% (5mg, 0.009mmol)。UPLC-MS: 峰在 2.71 分钟,质量 $[M+H] = 520$

[0381] 方案 6- 实施例 6.1 和 6.2 的制备

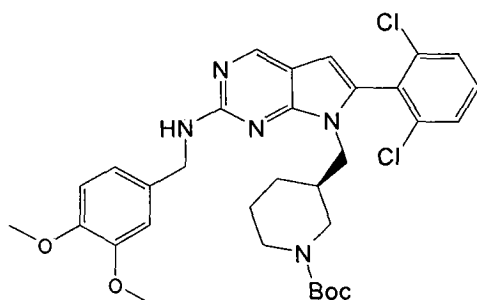
[0382]



[0383] 实施例 6.1 (R)-2-氯-4-((6-(2,6-二氯苯基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)甲基)苯酚。

[0384] (6.1.1) (S)-叔丁基 3-((6-(2,6-二氯苯基)-2-(3,4-二甲氧基苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

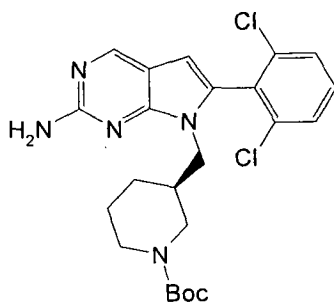
[0385]



[0386] 将化合物 (2.1.3) (110mg, 0.22mmol) 溶于 3,4-二甲氧基苄胺 (1.0mL, 6.63mmol), 随后在 140°C 在微波中加热溶液 2 小时。然后用 EtOAc 稀释反应混合物, 并用 NH₄Cl 溶液 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 庚烷/EtOAc ;6/4 作为流动相) 纯化粗产物。以 91% 产率得到标题化合物 (126mg, 0.20mmol)。LC-MS : 峰在 3.82 分钟, 质量 [M+H] = 626。

[0387] (6.1.2) (S)-叔丁基 3-((2-氨基-6-(2,6-二氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

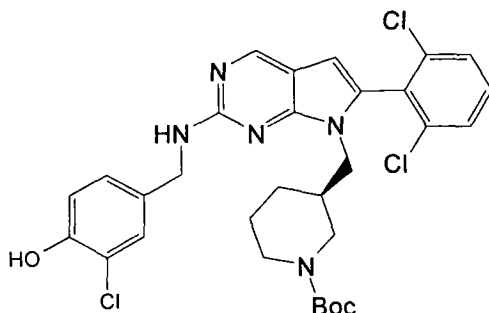
[0388]



[0389] 将化合物 (6.1.1) (126mg, 0.20mmol) 溶于 DCM (1.0mL)。向该溶液中加入 1,2-二腈-4,5-二氯-3,6,二氧代-1,4-环己二烯 (45mg, 0.20mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, DCM/MeOH ;9.5 : 0.5 作为流动相) 纯化粗产物, 以 48% 产率得到标题化合物 (46mg, 0.10mmol)。LC-MS : 峰在 2.67 分钟, 质量 [M+H] = 476。

[0390] (6.1.3) (S)-叔丁基 3-((2-(3-氯-4-羟基苄基氨基)-6-(2,6-二氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

[0391]

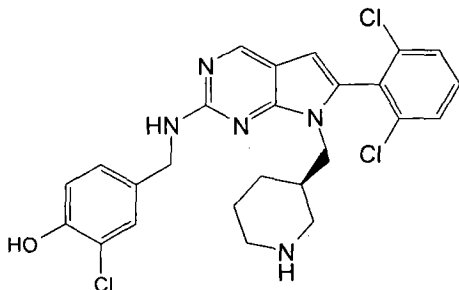


[0392] 在室温将化合物 (6.1.2) (46mg, 0.10mmol) 溶于 DMF (1mL) 并加入 3-氯-4-羟基苯甲醛 (30mg, 0.20mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (61mg, 0.30mmol)。用 TFA 酸化反应混合物 (至 pH = 5), 并在 100°C 搅拌过夜。次日, 将反应混合物冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 用 NaHCO₃ 溶液 (1x)、H₂O (3x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩。

通过柱色谱法 (SiO₂, DCM/MeOH 24 : 1 作为流动相) 纯化粗产物, 以 50% 产率得到标题化合物 (30mg, 0.05mmol)。LC-MS : 峰在 3.85 分钟, 质量 [M+H] = 616。

[0393] (6.1) (R)-2-氯-4-((6-(2,6-二氯苯基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)甲基)苯酚。

[0394]

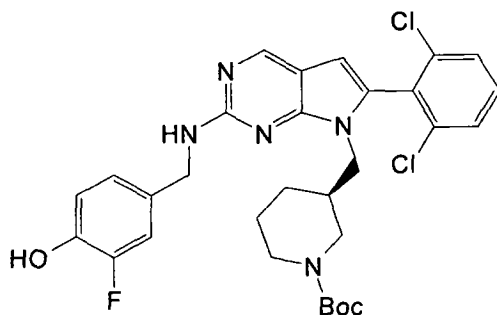


[0395] 在室温, 向搅拌的化合物 (6.1.3) (30mg, 0.05mmol) 在 DCM(1mL) 中的溶液中, 加入三氟醋酸 (0.35mL, 4.71mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2h, 随后真空浓缩。通过制备 HPLC (含有 TFA 的 0-20% ACN 作为流动相) 纯化粗产物。合并产物级分, 真空浓缩, 并从水/ACN 低压冻干。以 33% 产率得到标题化合物的 TFA- 盐 (10mg, 0.02mmol)。LC-MS : 峰在 2.81 分钟, 质量 [M+H] = 516。

[0396] 实施例 6.2 (R)-4-((6-(2,6-二氯苯基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)甲基)-2-氟苯酚

[0397] (6.2.1) (S)-叔丁基 3-((6-(2,6-二氯苯基)-2-(3-氟-4-羟基苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

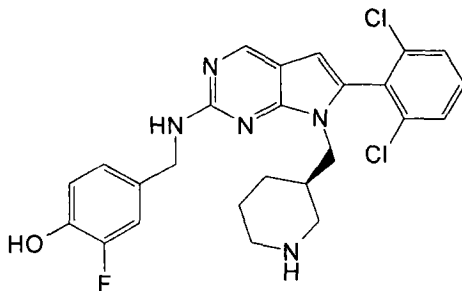
[0398]



[0399] 使用与上述制备化合物 (6.1.3) 类似的程序, 例外是, 使用 3-氟-4-羟基苯甲醛代替 3-氯-4-羟基苯甲醛。产率 = 23% (33mg, 0.055mmol)。MS (ESI) : 质量 [M+H] = 600。

[0400] (6.2) (R)-4-((6-(2,6-二氯苯基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)甲基)-2-氟苯酚。

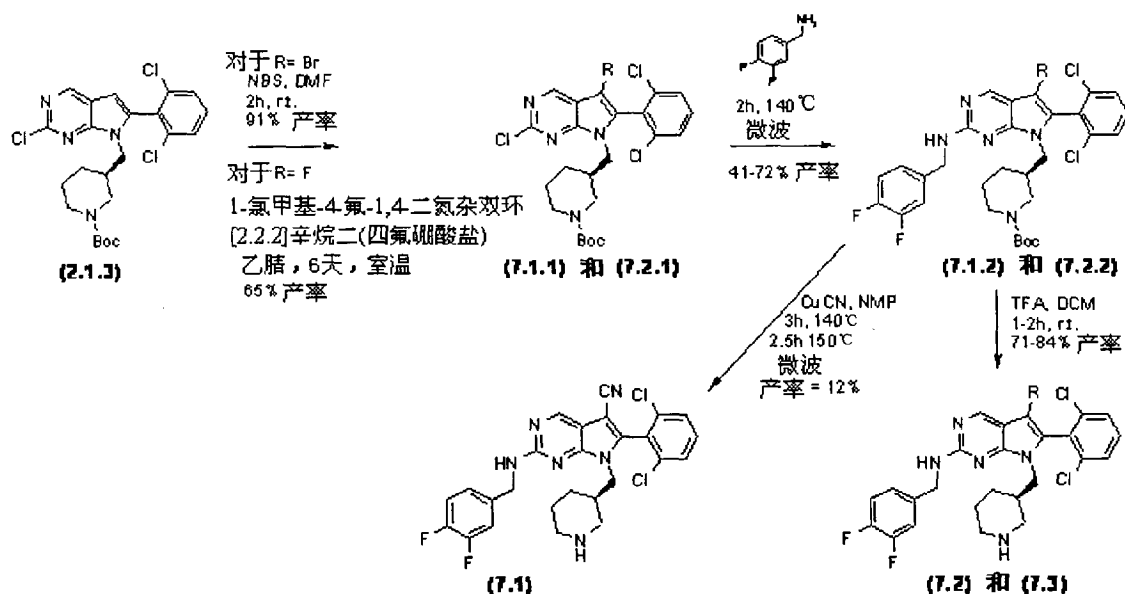
[0401]



[0402] 使用与上述制备化合物 6.1 类似的程序, 例外是, 使用化合物 (6.2.1) 代替化合物 (6.1.3)。产率 = 53% (18mg, 0.03mmol)。UPLC-MS: 峰在 2.05 分钟, 质量 [M+H] = 500。

[0403] 方案 7- 实施例 7.1-7.3 的制备

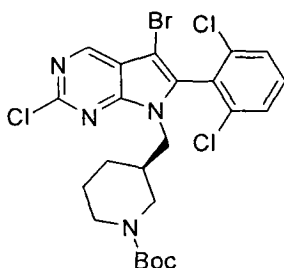
[0404]



[0405] 实施例 7.1 (R)-6-(2,6-二氯苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈

[0406] (7.1.1) (S)-叔丁基 3-((5-溴-2-氯-6-(2,6-二氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

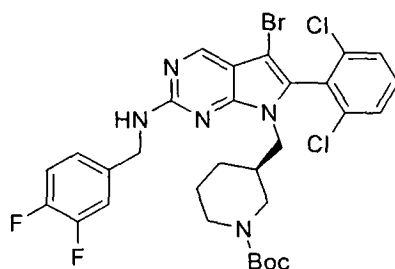
[0407]



[0408] 在室温, 将 N-溴琥珀酰亚胺 (86mg, 0.48mmol) 加入 (2.1.3) (219mg, 0.44mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌过夜, 然后用 EtOAc 稀释, 并与 10% Na₂S₂O₃ 溶液一起剧烈搅拌。将有机层与水层分离, 并再次与 10% Na₂S₂O₃ 溶液一起搅拌。随后, 用 NaHCO₃ 溶液 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤有机层。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 庚烷/EtOAc; 100% 庚烷至 30% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物, 以 91% 产率得到标题化合物 (230mg, 0.40mmol)。LC-MS: 峰在 5.20 分钟, 质量 [M+H]: 573。

[0409] (7.1.2) (S)-叔丁基 3-((5-溴-6-(2,6-二氯苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

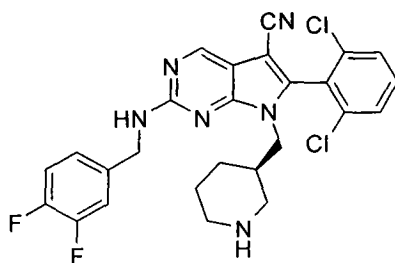
[0410]



[0411] 在 140℃ 在微波中加热化合物 (7.1.1) (230mg, 0.400mmol) 在 3,4-二氟苄胺 (1.21g, 1mL, 8.45mmol) 中的溶液 2h。用 EtOAc 稀释反应混合物, 并用 1M HCl-水溶液 (2x) 和盐水 (2x) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 庚烷/EtOAc; 100% 庚烷至 40% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物, 以 72% 产率得到标题化合物 (195mg, 0.29mmol)。LC-MS: 峰在 4.53 分钟, 质量 [M+H]: 680。

[0412] (7.1) (R)-6-(2,6-二氯苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-腈。

[0413]

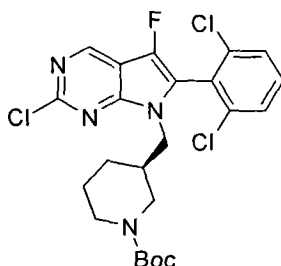


[0414] 向化合物 (7.1.2) (50mg, 0.073mmol) 在 NMP (1.2mL) 中的溶液中, 加入氰化亚铜 (I) (14mg, 0.15mmol)。在 140℃ 在微波中加热反应混合物 3h, 随后在 150℃ 加热 2.5h。随后, 用 DCM/MeOH (9/1) 稀释反应混合物, 并用 NH_4OH 水溶液 (1x)、盐水 (2x) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩。通过制备 HPLC (含有 TFA 的 0-50% ACN 作为流动相) 纯化粗产物。用 NaHCO_3 -水溶液中和产物级分, 用 DCM/MeOH (9/1) 萃取一次, 用盐水 (1x) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 真空浓缩, 溶于 EtOH/水的混合物中, 最后低压冻干, 以 12% 产率得到标题化合物 (5mg, 0.009mmol)。LC-MS: 峰在 3.46 分钟, 质量 [M+H]: 527。

[0415] 实施例 7.2 (R)-6-(2,6-二氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-5-氟-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0416] (7.2.1) (S)-叔丁基 3-((2-氯-6-(2,6-二氯苯基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

[0417]

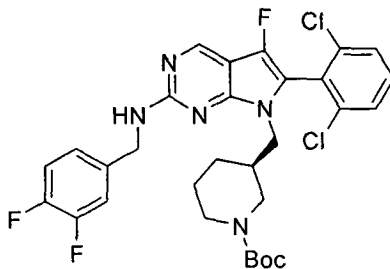


[0418] 在室温, 向化合物 (2.1.3) (59mg, 0.119mmol) 在乙腈 (1mL) 中的溶液中, 加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸盐) (55mg, 0.155mmol), 并将

反应混合物搅拌6天。用EtOAc稀释反应混合物,并用水(2x)和盐水(1x)洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩,生成粗产物。通过柱色谱法(SiO_2 ,庚烷/EtOAc;100%庚烷至30%EtOAc作为流动相)纯化粗产物,以65%产率得到标题化合物(40mg,0.078mmol)。LC-MS:峰在5.05分钟,质量[M+H]:513。

[0419] (7.2.2) (S)-叔丁基 3-((6-(2,6-二氯苯基)-2-(3,4-二氟苄基氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)哌啶-1-甲酸酯。

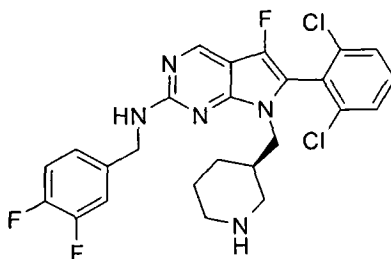
[0420]



[0421] 使用与上述制备化合物(7.1.2)类似的程序,例外是,使用化合物(7.2.1)代替化合物(7.1.1)。产率=41%(20mg,0.032mmol)。LC-MS:峰在4.43分钟,质量[M+H]:620。

[0422] (7.2) (R)-6-(2,6-二氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-5-氟-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0423]

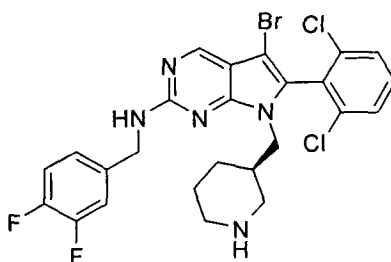


[0424] 在室温,向化合物(7.2.2)(20mg,0.032mmol)在DCM(2mL)中的溶液中,加入TFA(1mL,13.46mmol),并将反应混合物搅拌2h。然后,真空浓缩反应混合物,并通过制备HPLC(含有TFA的0-50%ACN作为流动相)纯化粗产物。从ACN/水低压冻干后,以71%产率得到标题化合物,为TFA-盐(14.6mg,0.023mmol)。UPLC-MS:峰在2.64分钟,质量[M+H]=520。

[0425] 实施例 7.3 (R)-5-溴-6-(2,6-二氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0426] (7.3) (R)-5-溴-6-(2,6-二氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

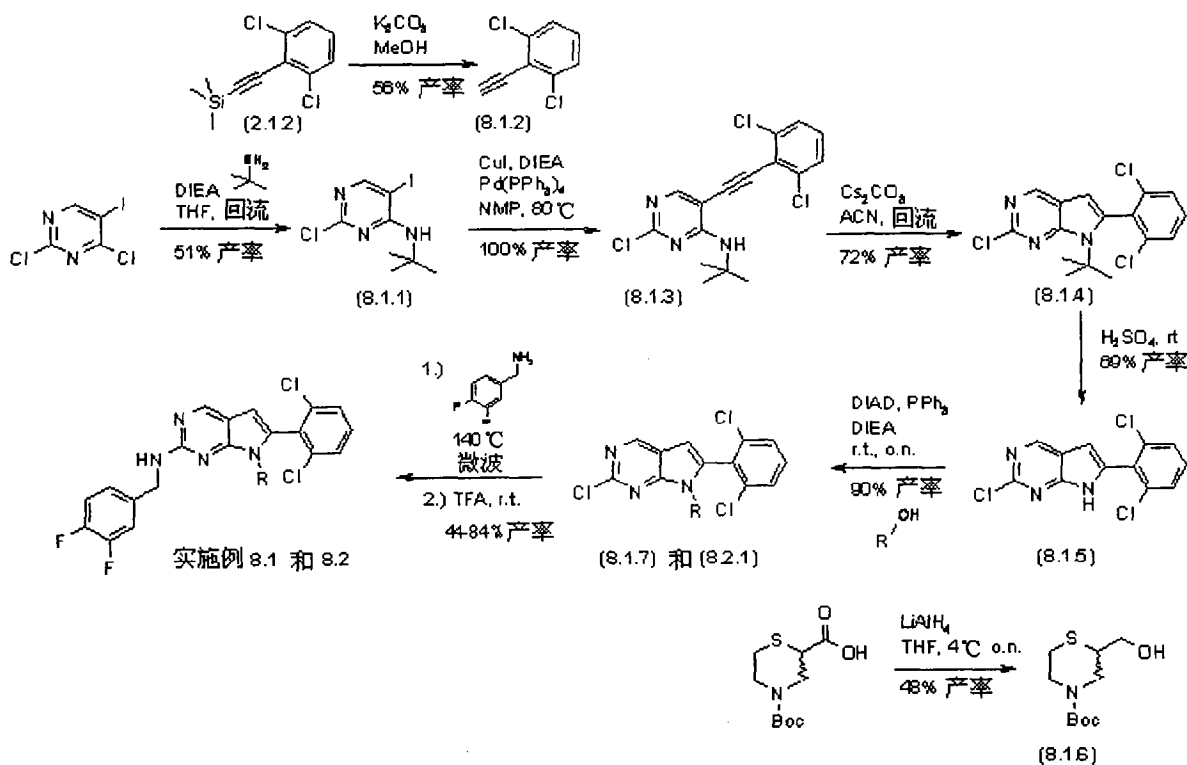
[0427]



[0428] 在室温, 向化合物 (7.1.2) (36mg, 0.053mmol) 在 DCM(2mL) 中的溶液中, 加入 TFA(0.29mL, 3.96mmol), 并将反应混合物搅拌 1h。真空浓缩反应混合物, 将粗产物溶于 DCM, 随后用 NaHCO₃ 水溶液中中和。借助于 DCM/水-分离过滤器, 将有机层与水层分离, 并真空浓缩。从 ACN/水低压冻干产物, 以 84% 产率得到标题化合物 (26mg, 0.045mmol)。UPLC-MS: 峰在 0.92 分钟, 质量 [M+H] = 580。

[0429] 方案 8- 实施例 8.1 和 8.2 的制备

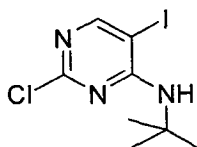
[0430]



[0431] 实施例 8.1 6-(2,6-二氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(硫代吗啉-2-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0432] (8.1.1)N-叔丁基-2-氯-5-碘嘧啶-4-胺。

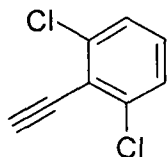
[0433]



[0434] 向 2,4-二氯-5-碘嘧啶 (10g, 36.4mmol) 在 THF(150mL) 和 DIEA(5.17g, 6.97mL, 40.0mmol) 中的溶液中, 逐滴加入叔丁胺 (2.85g, 4.09mL, 38.9mmol) 在 THF(15mL) 中的溶液。将反应物加热至回流, 并在回流温度搅拌整个周末。将反应混合物冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 并用 Na₂CO₃ 溶液 (2x) 和盐水 (1x) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 并真空浓缩, 生成粗产物, 通过柱色谱法 (SiO₂, 庚烷/EtOAc; 100% 庚烷至 20% EtOAc 作为流动相) 纯化, 以 52% 产率得到标题化合物 (5.84g, 18.7mmol)。

[0435] (8.1.2) 1,3-二氯-2-乙炔基苯。

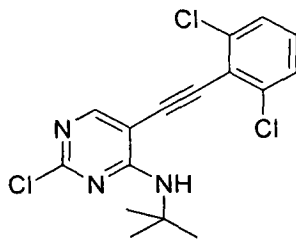
[0436]



[0437] 向化合物 (2.1.2) (9.28g, 38.2mmol) 在甲醇 (60mL) 中的溶液中, 加入碳酸钾 (0.74g, 5.34mmol), 将反应混合物在室温搅拌过夜。真空浓缩反应混合物, 生成粗产物。将其溶于 DCM, 并用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤有机层, 然后真空浓缩。从庚烷 /DCM 9 : 1 结晶残余物, 并过滤晶体, 以 57% 产率得到标题化合物 (3.7g, 21.63mmol)。

[0438] (8.1.3) N-叔丁基-2-氯-5-((2,6-二氯苯基)乙炔基)咪啉-4-胺。

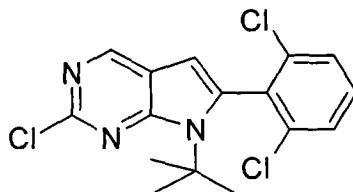
[0439]



[0440] 将氮气流通入化合物 (8.1.1) (2.06g, 6.61mmol) 在 NMP (45mL) 中的溶液 10 分钟。随后, 在室温加入化合物 (8.1.2) (1.36g, 7.93mmol)、碘化亚铜 (I) (0.031g 0.165mmol), 然后加入 DIEA (1.28g, 1.64mL, 9.92mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.38g, 0.331mmol)。将反应混合物加热至 80°C 2h, 然后冷却至室温。加入水, 将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物倒入大量水中, 并用 EtOAc 萃取。用水 (2x)、盐水 (1x) 洗涤有机层; 合并水层, 并用 EtOAc (2x) 萃取。合并所有有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 并蒸发至干燥。将粗产物放入 DCM, 并通过柱色谱法 (SiO_2 , 庚烷 /EtOAc ; 100% 庚烷至 20% EtOAc 作为流动相) 纯化, 以定量产率得到标题化合物 (2.5g, 7.05mmol)。LC-MS : 峰在 5.57 分钟, 质量 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354。

[0441] (8.1.4) 7-叔丁基-2-氯-6-(2,6-二氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉。

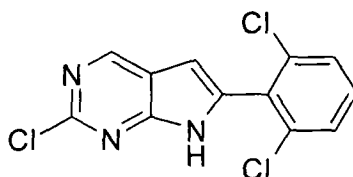
[0442]



[0443] 向搅拌的化合物 (8.1.3) (2.5g, 7.05mmol) 在乙腈 (200mL) 中的悬浮液中, 加入碳酸铯 (5.05g, 15.51mmol), 将反应混合物在回流温度搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 并放入 EtOAc / 水中。分离各层, 并用盐水 (1x) 洗涤有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 并蒸发至干燥。通过柱色谱法 (SiO_2 , 庚烷 /EtOAc ; 100% 庚烷至 20% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物, 以 72% 产率得到标题化合物 (1.8g, 5.08mmol)。LC-MS : 峰在 4.97 分钟, 质量 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 354。

[0444] (8.1.5) 2-氯-6-(2,6-二氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉。

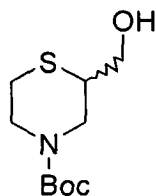
[0445]



[0446] 将化合物 (8.1.4) (2.44g, 6.88mmol) 溶于浓 H_2SO_4 (10mL), 并在室温搅拌过夜。随后, 在饱和的 $NaHCO_3$ 溶液中小心地淬灭反应混合物, 然后用 EtOAc 萃取。用盐水 (1x) 洗涤有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 并蒸发至干燥。将粗产物放入 DCM/MeOH 9/1 中, 并通过柱色谱法 (SiO_2 , 庚烷/EtOAc; 100% 庚烷至 50% EtOAc 作为流动相) 进行纯化, 以 69% 产率得到标题化合物 (1.43g, 4.77mmol)。LC-MS: 峰在 4.12 分钟, 质量 $[M+H]^+$: 298。

[0447] (8.1.6) 2-(羟基甲基) 硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯。

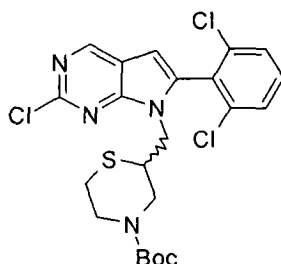
[0448]



[0449] 将硫代吗啉-2,4-二甲酸 4-叔丁基酯 (0.20g, 0.809mmol) 悬浮于 THF (15mL) 中, 并冷却至 $4^\circ C$ 。然后, 分成小份加入氢化铝锂 (92mg, 2.43mmol)。使反应混合物温热至室温过夜。次日, 通过加入饱和的 Na_2SO_4 溶液 (2mL) 和 EtOAc (22mL), 淬灭反应。搅拌反应混合物过夜, 并经硅藻土 (dicalite) 过滤。蒸发滤液至干燥, 并通过柱色谱法 (SiO_2 , 庚烷/EtOAc; 100% 庚烷至 40% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物, 以 48% 产率得到标题化合物 (91mg, 0.39mmol)。

[0450] (8.1.7) 2-((2-氯-6-(2,6-二氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-7-基)甲基) 硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯。

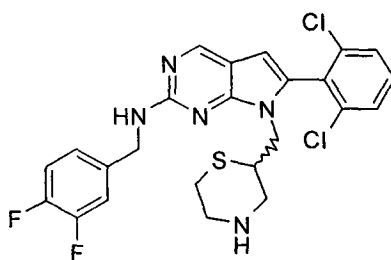
[0451]



[0452] 在室温, 向化合物 (8.1.5) (65mg, 0.218mmol) 和化合物 (8.1.6) (91mg, 0.390mmol) 在 THF (8mL) 中的溶液中, 加入 DIEA (84mg, 0.114mL, 0.653mmol)、 PPh_3 (143mg, 0.544mmol) 和 DIAD (0.544mmol, 0.108mL, 110mg)。将反应混合物在室温搅拌过夜。次日, 将 EtOAc 加入反应混合物, 随后用水 (2x)、盐水 (1x) 萃取, 干燥 (Na_2SO_4), 并蒸发至干燥。通过柱色谱法 (SiO_2 , 庚烷/EtOAc; 100% 庚烷至 50% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物, 以 90% 产率得到标题化合物 (101mg, 0.197mmol)。LC-MS: 峰在 4.80 分钟, 质量 $[M+H]^+$: 513。

[0453] (8.1) 6-(2,6-二氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7-(硫代吗啉-2-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啉-2-胺。

[0454]

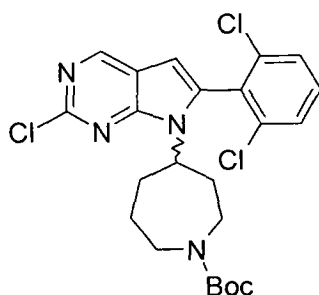


[0455] 在 140 °C, 在微波中加热化合物 (8.1.6) (101mg, 0.197mmol) 在 3,4-二氟苄胺 (2mL, 2.42g, 16.91mmol) 中的溶液 2h。随后, 将反应混合物放入 EtOAc, 并用饱和的 NH₄Cl 溶液 (1x)、水 (2x) 和盐水 (1x) 萃取; 合并水层, 再次用 EtOAc (1x) 萃取。合并有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 并蒸发至干燥。通过柱色谱法 (SiO₂, 庚烷 / EtOAc; 100% 庚烷至 50% EtOAc 作为流动相) 纯化粗产物, 得到 105mg 目标中间体产物 (86% 产率)。将该产物溶于在室温的 DCM (3mL), 加入 TFA (0.5mL, 768mg, 6.73mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 次日, 将反应混合物放入 DCM, 并用饱和的 NaHCO₃ 溶液洗涤。借助于 DCM/ 水 - 分离过滤器, 将有机层与水层分离, 并真空浓缩。通过制备 HPLC (含有 TFA 的 0-50% ACN 作为流动相) 纯化粗产物。将纯的级分放入 DCM, 并用饱和的 NaHCO₃ 溶液洗涤。借助于 DCM/ 水 - 分离过滤器, 将有机层与水层分离, 并真空浓缩。将产物溶于二噁烷 / 水, 并低压冻干, 以 98% 产率得到标题化合物 (86mg, 0.165mmol)。UPLC-MS: 峰在 2.25 分钟, 质量 [M+H] = 520。

[0456] 实施例 8.2 7-(氮杂环庚-4-基)-6-(2,6-二氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺

[0457] (8.2.1) 4-(2-氯-6-(2,6-二氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯。

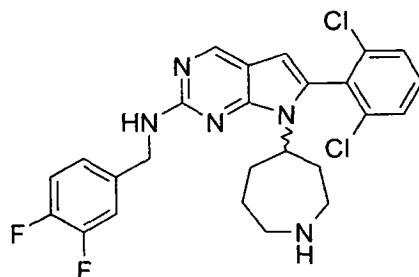
[0458]



[0459] 使用与上述制备化合物 (8.1.7) 类似的程序, 例外是, 使用 4-羟基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯代替化合物 (8.1.6)。LC-MS: 峰在 3.61 分钟, 质量 [M+H]: 495。

[0460] (8.2) 7-(氮杂环庚-4-基)-6-(2,6-二氯苯基)-N-(3,4-二氟苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺。

[0461]



[0462] 使用与上述制备化合物 8.1 类似的程序,例外是,使用化合物 (8.2.1) 代替化合物 (8.1.7)。产率是 44% (19mg, 0.38mmol)。UPLC-MS:峰在 2.46 分钟,质量 [M+H] = 502。

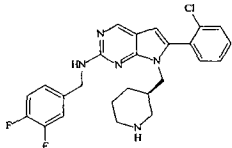
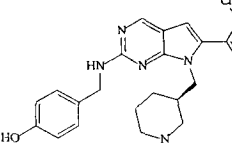
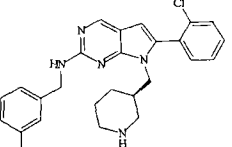
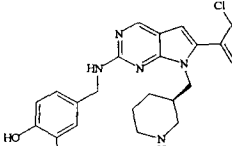
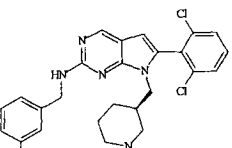
[0463] 实施例 9 测定方法

[0464] 使用基于磷化学试剂固定化金属偶联测定法 (Immobilized Metalfor Phosphochemicals-based coupled assay, IMAP), 测量 PKC θ 激酶活性的抑制。IMAP 是基于磷酸化的肽底物的亲和力捕获的同质荧光偏振 (FP) 测定法。IMAP 使用荧光素 - 标记的肽底物, 其在被蛋白激酶磷酸化后, 结合所谓的 IMAP 纳米颗粒, 后者用三价金属络合物衍生。这样的结合造成肽分子运动速率的变化, 并导致观察到的与底物肽连接的荧光素标记的 FP 值增加。在该测定中, PKC θ 直接磷酸化荧光素 - 标记的肽底物。

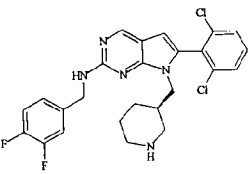
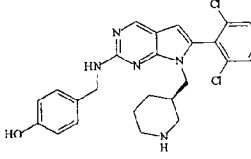
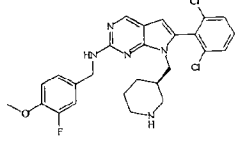
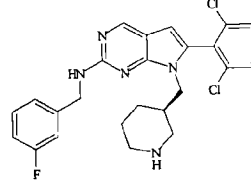
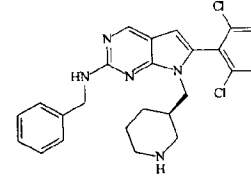
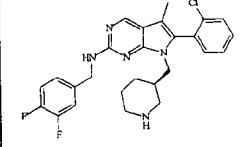
[0465] 在所有步骤中, 在激酶反应缓冲液 (10mM Tris-HCl, 10mM MgCl₂, 0.01% 吐温 -20, 0.05% NaN₃ pH 7.2, 1mM DTT) 中稀释酶、底物和 ATP。384-孔平板中的测定的激酶反应步骤的终体积是 20 μ l。在括号内显示的浓度是终浓度。首先, 将化合物或 DMSO (1%) 加入孔中。此后, 加入肽底物 (假底物 LHQRRGSIKQAKVHHVK-FL, Neosystem, 50nM) 和 ATP (10 μ M), 随后加入 PKC θ 酶 (His-标记的人重组活性的 PKC θ , 82kDa, 自己纯化, 10ng/ml), 并在 30°C 在黑暗中温育混合物 60 分钟。然后, 加入 IMAP 渐进结合缓冲液 (100% 1x 缓冲液 A, 1 : 400 渐进结合剂; Molecular Devices), 随后在室温在黑暗中温育 60 分钟。最后, 读出 FP 信号。

[0466] 表 1 根据本发明的化合物的 PKC θ 活性

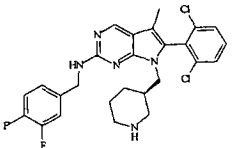
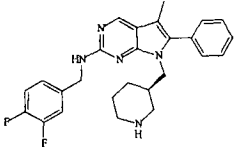
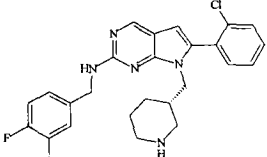
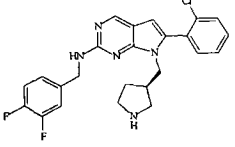
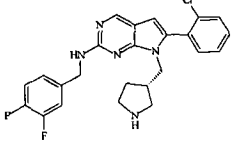
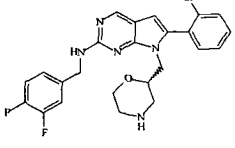
[0467]

实施例编号	结构	IC ₅₀ IMAP PKC θ *
(1.1)		A
(1.2)		B
(1.3)		B
(1.4)		A
(2.1)		A

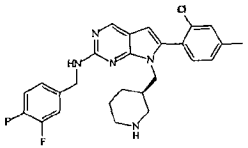
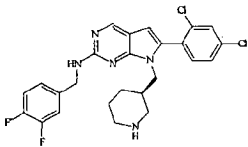
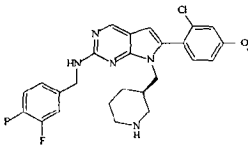
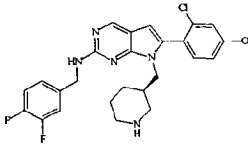
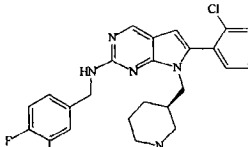
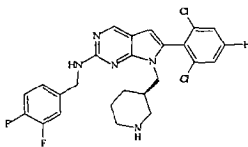
[0468]

(2.2)		A
(2.3)		C
(2.4)		A
(2.5)		A
(2.6)		A
(3.1)		B

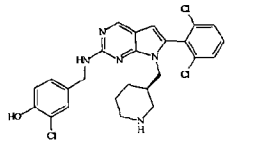
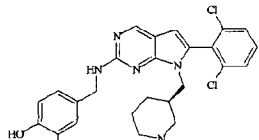
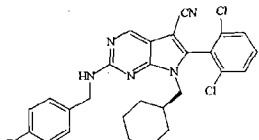
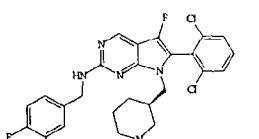
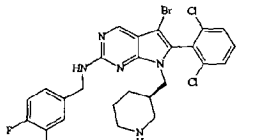
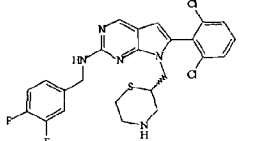
[0469]

(3.2)		A
(3.3)		C
(4.1)		B
(4.2)		C
(4.3)		B
(4.4)		B

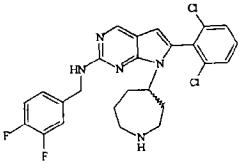
[0470]

(5.1)		A
(5.4)		B
(5.2)		B
(5.3)		A
(5.4)		B
(5.5)		A

[0471]

(6.1)		A
(6.2)		A
(7.1)		A
(7.2)		A
(7.3)		A
(8.1)		A

[0472]

(8.2)		A
--------------	---	----------

[0473] * A = IC₅₀ < 10nM, B = IC₅₀ 10-100nM, C = IC₅₀ 100nM-10 μ M