

I652261

發明摘要

※ 申請案號： 103141506

※ 申請日： 103/11/28

※IPC 分類：

C07D 239/32 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

【發明名稱】

新穎胺基嘧啶衍生物

NOVEL AMINO PYRIMIDINE DERIVATIVES

【中文】

本發明闡述顯示與布魯頓氏(Bruton's)酪胺酸激酶(Btk)相互作用之新穎胺基嘧啶衍生物及其醫藥上可接受之鹽。因此，該等新穎胺基嘧啶可有效治療自體免疫病症、發炎疾病、過敏性疾病、氣道疾病(例如氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD))、移植排斥、癌症(例如造血源(hematopoietic origin)癌症)或實體腫瘤。

【英文】

The present invention describes new amino pyrimidine derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof which appear to interact with Bruton's tyrosine kinase (Btk). Accordingly, the novel amino pyrimidines may be effective in the treatment of autoimmune disorders, inflammatory diseases, allergic diseases, airway diseases, such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), transplant rejection, cancers e.g. of hematopoietic origin or solid tumors.

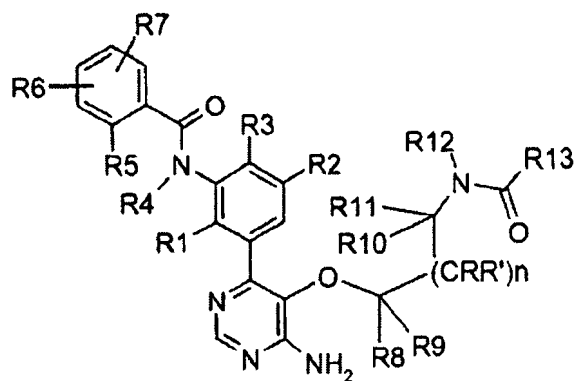
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

新穎胺基嘧啶衍生物

NOVEL AMINO PYRIMIDINE DERIVATIVES

本發明闡述新穎胺基嘧啶衍生物，其係良好候選藥物。

本發明化合物一般可展現對布魯頓氏(Bruton)酪胺酸激酶(Btk)之選擇性抑制。

【先前技術】

以下觀察結果明確顯示Btk在自體免疫疾病中之基本作用：Btk缺陷小鼠在類風濕性關節炎(Jansson及Holmdahl 1993)、全身性紅斑狼瘡(Steinberg等人 1982)以及過敏性疾病及過敏反應(Hata等人 1998)之標準臨床前模型中受保護。另外，多種癌症及淋巴瘤表現Btk且似乎依賴於Btk功能(Davis等人 2010)。最近已綜述BTK在包括自體免疫、發炎及癌症之疾病中之作用(Tan等人 2013；Rickert 2013)。

【發明內容】

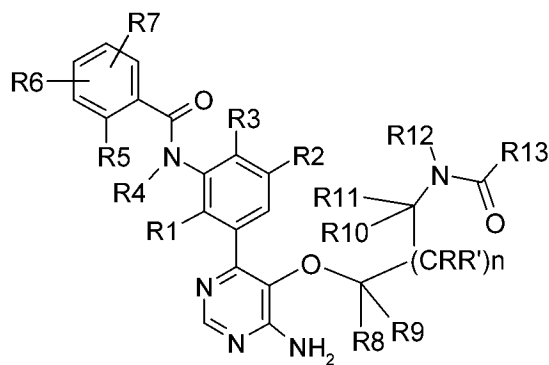
因此，本發明化合物對Btk活性之抑制可用於治療眾多病症，尤其係Btk相關疾病或病症。此可包括(但不限於)自體免疫病症及發炎性疾病，例如類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡或血管炎病況。其可包括(但不限於)過敏性疾病、氣道疾病(例如氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD))或由延遲型或速髮型過敏性及過敏反應引發之病況。其可包括(但不限於)急性或慢性移植排斥或移植物抗宿主病。其可包括(但不限於)造血源(hematopoietic origin)癌症或實體腫瘤，包括慢性骨髓性白血病、骨髓性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)

及其他B細胞淋巴瘤。

【圖式簡單說明】

無

更具體而言，在實施例1中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽；



(I)

其中，

R1係氫、視情況經經基取代之C₁-C₆烷基；

R2係氫或鹵素；

R3係氫或鹵素；

R4係氫；

R5係氫或鹵素；

或 R4 及 R5 彼此連接且代表鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-；-CH₂-CH=CH-；或-CH₂-CH₂-CH₂-；

R6及R7彼此獨立地代表H、視情況經經基取代之C₁-C₆烷基、視情況經鹵素或經基取代之C₃-C₆環烷基或鹵素；

R8、R9、R、R'、R10及R11彼此獨立地代表H或視情況經C₁-C₆烷氧基取代之C₁-C₆烷基；或R8、R9、R、R'、R10及R11中之任兩者可與其所鍵結之碳原子一起形成3至6員飽和碳環；

R12係氫或視情況經鹵素或C₁-C₆烷氧基取代之C₁-C₆烷基；

或R12及R8、R9、R、R'、R10或R11中之任一者可與其所

鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可視情況經鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代；

n係0或1；且

R13係視情況經 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或N,N-二- C_1 - C_6 烷基胺基取代之 C_2 - C_6 烯基；視情況經 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代之 C_2 - C_6 炔基；或視情況經 C_1 - C_6 烷基取代之 C_2 - C_6 環氧烷。

本發明之實施例2提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，

R1係氫或視情況經羥基取代之 C_1 - C_6 烷基；

R2係鹵素；

R3係氫；

R4係氫；

R5係鹵素；

或R4及R5彼此連接且代表鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-；-CH₂-CH=CH-；或-CH₂-CH₂-CH₂-；

R6及R7彼此獨立地代表H、視情況經羥基取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經鹵素或羥基取代之 C_3 - C_6 環烷基或鹵素；

R8、R9、R10及R11彼此獨立地代表H或 C_1 - C_6 烷基；或R8、R9、R10及R11中之任兩者可與其所鍵結之碳原子一起形成3至6員飽和碳環；

R及R'係氫；

R12係氫或視情況經鹵素取代之 C_1 - C_6 烷基；

或R12及R8、R9、R、R'、R10或R11中之任一者可與其所鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可視情況經鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代；

n係0或1；且

R13係視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆烯基；視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆炔基；或視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₆環氧烷。

本發明之實施例3提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，

R1係氫或視情況經羥基取代之C₁-C₆烷基；

R2係鹵素；

R3係氫；

R4係氫；

R5係鹵素；

R6及R7彼此獨立地代表H、視情況經羥基取代之C₁-C₆烷基、視情況經鹵素或羥基取代之C₃-C₆環烷基或鹵素；

R8、R9、R10及R11彼此獨立地代表H或C₁-C₆烷基；或R8、R9、R10及R11中之任兩者可與其所鍵結之碳原子一起形成3至6員飽和碳環；

R及R'係氫；

R12係氫或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

或R12及R8、R9、R、R'、R10或R11中之任一者可與其所鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可視情況經鹵素、氰基、羥基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

n係0或1；且

R13係視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆烯基；視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆炔基；或視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₆環氧烷。

本發明之實施例4提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，

R1係氫、視情況經經基取代之C₁-C₆烷基；

R2係氫或鹵素；

R3係氫或鹵素；

R4及R5彼此連接且代表鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-；-CH₂-CH=CH-；或-CH₂-CH₂-CH₂-；

R6及R7彼此獨立地代表H、視情況經經基取代之C₁-C₆烷基、視情況經鹵素或經基取代之C₃-C₆環烷基或鹵素；

R8、R9、R10及R11彼此獨立地代表H或C₁-C₆烷基；或R8、R9、R10及R11中之任兩者可與其所鍵結之碳原子一起形成3至6員飽和碳環；

R及R'係氫；

R12係氫或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

或R12及R8、R9、R、R'、R10或R11中之任一者可與其所鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可視情況經鹵素、氰基、經基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

n係0或1；且

R13係視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆烯基；視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆炔基；或視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₆環氧烷。

本發明之實施例5提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，

R1係氫、視情況經經基取代之C₁-C₆烷基；

R2係氫或鹵素；

R3係氫或鹵素；

R4及R5彼此連接且代表-CH₂-CH₂-或-CH=CH-；

R6及R7彼此獨立地代表H、視情況經經基取代之C₁-C₆烷基、視

情況經鹵素或羥基取代之C₃-C₆環烷基或鹵素；

R₈、R₉、R₁₀及R₁₁彼此獨立地代表H或C₁-C₆烷基；或R₈、R₉、R₁₀及R₁₁中之任兩者可與其所鍵結之碳原子一起形成3至6員飽和碳環；

R及R'係氫；

R₁₂係氫或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

或R₁₂及R₈、R₉、R、R'、R₁₀或R₁₁中之任一者可與其所鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可視情況經鹵素、氰基、羥基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

n係0或1；且

R₁₃係視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆烯基；視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆炔基；或視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₆環氧烷。

本發明之實施例6提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，

R₁係氫或視情況經羥基取代之C₁-C₆烷基；

R₂係鹵素；

R₃係氫；

R₄係氫；

R₅係鹵素；

R₆及R₇彼此獨立地代表H、視情況經羥基取代之C₁-C₆烷基、視情況經鹵素或羥基取代之C₃-C₆環烷基或鹵素；

R₈、R₉、R₁₀及R₁₁彼此獨立地代表H或C₁-C₆烷基；

R及R'係氫；

R₁₂係氫或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

n係0或1；且

R13係視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆烯基；視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆炔基；或視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₆環氧烷。

本發明之實施例7提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，

R1係氫或視情況經羥基取代之C₁-C₆烷基；

R2係鹵素；

R3係氫；

R4係氫；

R5係鹵素；

R6及R7彼此獨立地代表H、視情況經羥基取代之C₁-C₆烷基、視情況經鹵素或羥基取代之C₃-C₆環烷基或鹵素；

R8及R9彼此獨立地代表H或C₁-C₆烷基；

R及R'係氫；

R12及R10或R11中之任一者可與其所鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可視情況經鹵素、氰基、羥基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

n係0或1；且

R13係視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆烯基；視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆炔基；或視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₆環氧烷。

本發明之實施例8提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，

R1係氫或視情況經羥基取代之C₁-C₆烷基；

R2係鹵素；

R3係氫；

R4係氫；

R5係鹵素；

R6及R7彼此獨立地代表H、視情況經羥基取代之C₁-C₆烷基、視情況經鹵素或羥基取代之C₃-C₆環烷基或鹵素；

R8、R9、R10及R11彼此獨立地代表H或C₁-C₆烷基；

R及R'係氫；

R12係氫或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

n係0或1；且

R13係視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆烯基。

本發明之實施例9提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，

R1係氫或視情況經羥基取代之C₁-C₆烷基；

R2係氟；

R3係氫；

R4係氫；

R5係鹵素；

R6及R7彼此獨立地代表H、視情況經羥基取代之C₁-C₆烷基、視情況經鹵素或羥基取代之C₃-C₆環烷基或鹵素；

R8及R9彼此獨立地代表H或C₁-C₆烷基；

R12及R10或R11中之任一者可與其所鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可視情況經鹵素、氰基、羥基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

n為0；且

R13係視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆烯基；或視情況經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆炔基。

本發明之實施例10提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之

鹽，其中，

R1係C₁-C₆烷基；

R2係氟；

R3係氫；

R4係氫；

R5係氟；

R6及R7彼此獨立地代表H、C₃-C₆環烷基或鹵素；

R8、R9、R10及R11代表H；

R12係甲基；

n為0；且

R13係視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₆烯基。

關於式(I)化合物，以下意義獨立地、共同地或以其任一組合或任一子組合代表本發明之其他實施例：

1. R1係甲基或羥甲基；
2. R2係氫或氟；
3. R3係氫
4. R1係甲基或羥甲基且R2及R3獨立地為氫或氟；
5. R4係氫；
6. R4與R5一起係-CH₂-CH₂-或-CH=CH-；
7. R5係氟；
8. R6係H且R7係C₃-C₆-環烷基且具體而言環丙基；
9. R7係H且R6係C₃-C₆-環烷基且具體而言環丙基；
10. R8、R9、R10及R11代表H；
11. R12及R8、R9、R、R'、R10或R11中之任一者可與其所鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可視情況經鹵素、羥基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

12. R8、R9、R10及R11彼此獨立地代表H或C₁-C₆烷基；或R8、R9、R、R'、R10及R11中之任兩者可與其所鍵結之碳原子一起形成3至6員飽和碳環；

13. R12係氫且R13代表視情況經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₆烯基；

14. n = 0；

15. R12係甲基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療Btk介導之疾病或病症。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其選自：

N-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-3-基)氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(E)-N-(3-(6-胺基-5-((1-(丁-2-烯醯基)氮雜環丁-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-((1-丙炔醯基氮雜環丁-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-((1-(丁-2-炔醯基)氮雜環丁-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(5-((1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(E)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丁-2-烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-

4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丙炔醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*E*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(4-甲氧基-*N*-甲基丁-2-烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丁-2-炔醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(2-((4-胺基-6-(3-(4-環丙基-2-氟苯甲醯胺基)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-*N*-甲基環氧乙烷-2-甲醯胺；

N-(2-((4-胺基-6-(3-(6-環丙基-8-氟-1-側氧基異喹啉-2(1*H*)-基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-*N*-甲基丙烯醯胺；

N-(3-(5-(2-丙烯醯胺基乙氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-乙基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-(2-氟乙基)丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(5-((1-丙烯醯胺基環丙基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(5-(2-丙烯醯胺基丙氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(丁-2-炔醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丙烯醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丁-2-炔醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-

5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(3-(*N*-甲基丙烯醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(5-((1-丙烯醯基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-((1-(丁-2-炔醯基)吡咯啉-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-2-(3-(5-((1-丙烯醯基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮；

N-(2-((4-胺基-6-(3-(6-環丙基-1-側氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-*N*-甲基丙烯醯胺；

N-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(((2*S*,4*R*)-1-(丁-2-炔醯基)-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

2-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮；

N-(3-(5-(((2*S*,4*S*)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(((2*S*,4*S*)-1-(丁-2-炔醯基)-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯醯基-4-氟吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(((2*S*,4*R*)-1-(丁-2-炔醯基)-4-氟吡咯啉-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-((1-丙炔醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-2-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮；

(*R*)-*N*-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*R*)-*N*-(3-(5-((1-丙烯醯基六氫吡啶-3-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(5-(((2*R*,3*S*)-1-丙烯醯基-3-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯醯基-4-氰基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

及

N-(3-(5-(((2*S*,4*S*)-1-丙烯醯基-4-氰基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺。

如本文所用術語「C₁-C₆烷基」係指具有至多6個碳原子之全飽和具支鏈或無支鏈烴部分。除非另外提供，否則其係指具有1至6個碳原子、1至4個碳原子或1至2個碳原子之烴部分。烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基及諸如此類。

如本文所用術語「 C_2 - C_6 烯基」係指具有2至6個碳原子之不飽和具支鏈或無支鏈烴部分。除非另外提供，否則 C_2 - C_6 烯基係指具有2至6個碳原子、2至5個碳原子或2至4個碳原子之部分。烯基之代表性實例包括(但不限於)乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基、異丁烯基、第三丁烯基、正戊烯基、異戊烯基、新戊烯基、正己烯基及諸如此類。

如本文所用術語「 C_2 - C_6 炔基」係指具有2至6個碳原子、含有至少一個三鍵且藉由單鍵連接至分子其餘部分之不飽和具支鏈或無支鏈烴部分。相應地解釋術語「 C_{2-4} 炔基」。 C_{2-6} 炔基之實例包括(但不限於)乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基、戊-1-炔基及戊-1,4-二炔基及諸如此類。

如本文所用術語「 C_1 - C_6 烷氧基」係指烷基-O-，其中烷基係如上文中所定義。烷氧基之代表性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基、環丙氧基-、環己氧基-及諸如此類。通常，烷氧基具有約1至6個碳原子、1至4個碳原子或1至2個碳原子。

如本文所用術語「二 C_{1-6} 烷基胺基」係指式 $-N(R_a)-R_a$ 之部分，其中每一 R_a 係如上文所定義之可相同或不同之 C_{1-6} 烷基。

如本文所用術語「 C_3 - C_6 環烷基」係指3-6個碳原子之飽和單環烴基團。環烷基亦可係指碳環，且反之亦可另外指存在之碳原子數。除非另外提供，否則環烷基係指具有3至6個環碳原子或3至4個環碳原子之環烴基。實例性單環烴基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

如本文所用「 C_2 - C_6 環氧烷」係指包含環氧基且具有2至6個碳原子之具支鏈或無支鏈烴部分。代表性實例包括環氧乙烷、環氧丙烷、1,2-環氧丁烷、2,3-環氧丁烷、3,4-環氧丁烷、環氧戊

烷、環氧己烷及諸如此類。

如本文所用術語「氮雜環」係指如針對「環烷基」所定義之3-7個碳原子之飽和或不飽和單環烴基團，其中1個碳原子經氮原子置換。其亦可稱作「氮雜環烷基」或「氮雜烴」。除非另外提供，否則氮雜環烷基係指具有2至6個環碳原子及1個氮原子、2至4個環碳原子及1個氮原子或2至3個環碳原子及1個氮原子之環狀氮雜-烴基團。實例性氮雜環基包括(但不限於)氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、六氫吡啶基、氮雜環庚烷基、二氫氮呋基及諸如此類。

如本文所用術語「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴及碘。

如本文所用術語「鹽」係指本發明化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」尤其包括「醫藥上可接受之鹽」。術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之生物有效性及性質之鹽且其通常係在生物或其他方面合意的。在多種情形中，本發明化合物能藉助所存在之胺基及/或羧基或相似基團形成酸鹽及/或鹼鹽。

醫藥上可接受之酸加成鹽可用無機酸及有機酸來形成，例如，乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘甲酸鹽、萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

可自其衍生鹽之無機酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類。

可自其衍生鹽之有機酸包括(例如)乙酸、丙酸、羥乙酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸及諸如此類。醫藥上可接受之鹼加成鹽可用無機鹼及有機鹼來形成。

可自其衍生鹽之無機鹼包括(例如)銨鹽及週期表第I至XII行之金屬。在某些實施例中，鹽係衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅及銅；尤其適宜之鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

可自其衍生鹽之有機鹼包括(例如)一級、二級及三級胺、包括天然經取代胺之經取代胺、環狀胺、鹼性離子交換樹脂及諸如此類。某些有機胺包括異丙基胺、苜星青黴素、膽茶鹼、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌嗪及胺丁三醇。

本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自鹼性或酸性部分合成。一般而言，該等鹽可藉由以下方式來製備：使該等化合物之游離酸形式與化學計量量之適當鹼(例如Na、Ca、Mg或K氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或諸如此類)反應，或使該等化合物之游離鹼形式與化學計量量之適當酸反應。該等反應通常係在水或有機溶劑或二者之混合物中進行。一般而言，若可行，則期望使用非水性介質，例如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。其他適宜鹽之列表可參見(例如)「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第20版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)；及「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」，Stahl及Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

本文所給出任一式亦欲表示該等化合物之未標記形式以及

經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文所給出之式繪示之結構，但一或多個原子經具有選定原子量或質量數之原子置換。可納入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本發明包括本文所定義之多種經同位素標記之化合物，例如彼等其中存在放射性同位素(例如 ^3H 及 ^{14}C)者或彼等其中存在非放射性同位素(例如 ^2H 及 ^{13}C)者。該等經同位素標記之化合物可用於代謝研究(^{14}C)、反應動力學研究(例如， ^2H 或 ^3H)、檢測或成像技術(例如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層掃描攝影術(SPECT)，包括藥物或基質組織分佈分析)或患者之放射性治療。具體而言， ^{18}F 或經標記化合物可尤其合意於PET或SPECT研究。同位素標記之式(I)化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者已知之習用技術來製備，或可藉由與彼等闡述於隨附實例及製備中者類似之使用適宜同位素標記試劑代替先前採用的未標記試劑之之方法來製備。

此外，較重同位素，尤其是氘(即， ^2H 或D)之取代可提供某些因較大代謝穩定性所得之治療優點，例如延長之活體內半衰期或減少之劑量要求或治療指數之改良。應理解，此情況中之氘被視為式(I)化合物之取代基。此一較重同位素(特定而言氘)之濃度可藉由同位素富集因子來定義。如本文所用術語「同位素富集因子」意指指定同位素之同位素豐度與天然豐度之間之比率。若本發明化合物中之取代基表示為氘，則該化合物對每一指定氘原子之同位素富集因子為至少3500(在每一指定氘原子處納入52.5%氘)、至少4000(納入60%氘)、至少4500(納入67.5%氘)、至少5000(納入75%氘)、至少5500(納入82.5%氘)、至少6000(納入90%氘)、至少6333.3(納入95%氘)、至少6466.7(納入97%氘)、至少6600(納入99%氘)或至少6633.3(納入99.5%氘)。

本發明之醫藥上可接受之溶劑合物包括彼等其中結晶溶劑可經同位素取代者，例如， D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

含有能用作氫鍵施體及/或受體之基團之本發明化合物(即式(I)化合物)可能能用適宜共晶體形成劑形成共晶體。該等共晶體可藉由已知共晶體形成程序自式(I)化合物製備。該等程序包含在結晶條件下使式(I)化合物與共晶體形成劑一起研磨、加熱、共昇華、共熔融或在溶液中接觸並分離由此形成之共晶體。適宜共晶體形成劑包括彼等闡述於WO 2004/078163中者。因此，本發明進一步提供包含式(I)化合物之共晶體。

如本文所用術語「醫藥上可接受之載劑」包含如彼等熟習此項技術者已知之任一及所有溶劑、分散介質、塗層、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如，抗細菌劑、抗真菌劑)、等滲劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、矯味劑、染料及諸如此類及其組合(例如，參見Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Printing公司，1990，第1289-1329頁)。除任何與活性成份不相容之習用載劑之外，本發明涵蓋其於治療或醫藥組合物中之使用。

術語本發明化合物之「治療有效量」係指本發明化合物之將激發個體之生物或醫學反應(例如，降低或抑制酶或蛋白活性)、或改善症狀、減輕病況、減緩或延遲疾病進展或預防疾病等之量。在一個非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物在投與個體時有效達成以下之量：(1) 至少部分減輕、抑制、預防及/或改善(i) 由Btk介導或(ii) 與Btk活性相關或(iii) 特徵為Btk活性(正常或異常)之病況或病症或疾病；或(2) 降低或抑制Btk活性；或(3) 降低或抑制Btk之表現。在另一非限

制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物在投與細胞或組織或非細胞生物材料或介質時有效地至少部分降低或抑制Btk之活性；或部分或完全降低或抑制Btk之表現之量。

如本文所用術語「個體」係指動物。通常，動物係哺乳動物。個體亦係指(例如)靈長類(例如，人類，雄性或雌性)、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥及諸如此類。在某些實施例中，個體係靈長類動物。在其他實施例中，個體係人類。

如本文所用術語「抑制(inhibit)」、「抑制(inhibition)」或「抑制(inhibiting)」係指減輕或阻抑給定病況、症狀或病症或疾病，或顯著降低生物活性或過程之基線活性。

在一實施例中，如本文所用術語「治療(treat)」、「治療(treating)」或「治療(treatment)」任一疾病或病症係指改善該疾病或病症(即，減緩或阻止或減慢疾病或其至少一種臨床症狀之發展)。在另一實施例中，「治療(treat)」、「治療(treating)」或「治療(treatment)」係指減輕或改善至少一個身體參數，包括彼等患者無法辨別者。在另一實施例中，「治療(treat)」、「治療(treating)」或「治療(treatment)」係指以物理方式(例如，穩定可辨別症狀)或生理方式(例如，穩定身體參數)或以兩種方式調節疾病或病症。在另一實施例中，「治療(treat)」、「治療(treating)」或「治療(treatment)」係指預防或延遲疾病或病症之發作或發展或進展。

如本文所用，若個體可以生物方式、醫學方式或在生活品質方面受益於治療，則該個體「需要」該治療。

除非本文另外指明或上下文明顯矛盾，否則在本發明上下文(尤其在申請專利範圍之上下文)中使用之如本文所用術語「一(a)」、「一(an)」、「該」及類似術語應理解為涵蓋單數及複數二者。

除非本文另有說明或上下文另外明顯矛盾，否則本文所述之所

有方法皆可以任何適宜順序實施。本文所提供之任何及所有實例或實例性語言(例如，「例如」)之使用僅意欲更好地闡釋本發明且不限制本發明範圍，本發明範圍在其他地方另有所述。

本發明化合物之任一不對稱原子(例如，碳或諸如此類)可以外消旋或鏡像異構物富集構型存在，例如(*R*)-、(*S*)-或(*R,S*)-構型。在某些實施例中，每一不對稱原子具有呈(*R*)-或(*S*)-構型之至少50%鏡像異構過量、至少60%鏡像異構過量、至少70%鏡像異構過量、至少80%鏡像異構過量、至少90%鏡像異構過量、至少95%鏡像異構過量或至少99%鏡像異構過量。若可能，具有不飽和雙鍵之原子處之取代基可以順-(*Z*)-或反-(*E*)-形式存在。

因此，如本文所用之本發明化合物可呈可能之異構物、旋轉異構物、阻轉異構物、互變異構物或其混合物中之一者之形式存在，例如，呈實質上純淨之幾何(順或反)異構物、非鏡像異構物、光學異構物(對映體)、外消旋物或其混合物。

任何所得異構物混合物皆可基於各成份之物理化學差異藉由(例如)層析及/或分段結晶分離成純淨或實質上純淨之幾何或光學異構物、非鏡像異構物、外消旋物。

可藉由已知方法將最終產物或中間體之任何所得外消旋物解析成光學對映體，例如，分離其與光學活性酸或鹼獲得之非鏡像異構鹽並釋放光學活性酸性或鹼性化合物。具體而言，鹼性部分因此可用於將本發明化合物解析成其光學對映體，例如對與光學活性酸(例如酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-*O,O'*-對甲苯甲醯基酒石酸、苦杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)形成之鹽進行分段結晶。外消旋產物亦可藉由對掌性層析(例如高壓液相層析(HPLC))使用對掌性吸附劑來解析。

此外，本發明化合物(包括其鹽)亦可以其水合物形式獲得，

或包括用於其結晶之其他溶劑。本發明化合物可固有地或藉由設計與醫藥上可接受之溶劑(包括水)形成溶劑合物；因此，本發明意欲涵蓋溶劑化及未溶劑化形式二者。術語「溶劑合物」係指本發明化合物(包括其醫藥上可接受之鹽)與一或多種溶劑分子之分子複合物。該等溶劑分子係彼等在醫藥領域中常用且已知對接受者無害者，例如，水、乙醇及諸如此類。術語「水合物」係指其中溶劑分子為水之複合物。

本發明化合物(包含其鹽、水合物及溶劑合物)可固有地或藉由設計形成多形體。

在另一態樣中，本發明提供包含本發明化合物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。醫藥組合物可經調配用於具體投與途徑，例如，經口投與、非經腸投與及直腸投與等。此外，本發明之醫藥組合物可以固體形式(包括(但不限於)膠囊、錠劑、丸劑、顆粒、粉劑或栓劑)或以液體形式(包括(但不限於)溶液、懸浮液或乳液)製得。醫藥組合物可經受習用醫藥操作(例如滅菌)及/或可含有習用惰性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑以及佐劑(例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑及緩衝劑等)。

通常，醫藥組合物係包含活性成份以及以下物質之錠劑或明膠膠囊：

a) 稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素及/或甘胺酸；

b) 潤滑劑，例如二氧化矽、滑石粉、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽及/或聚乙二醇；對錠劑而言，亦包含

c) 黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊劑、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮；若需要包含

d) 崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽或泡騰合劑；及/

或

e) 吸收劑、著色劑、矯味劑及甜味劑。

錠劑可根據業內已知方法具有膜包衣或具有腸包衣。

適用於經口投與之組合物包括有效量之本發明化合物，其呈錠劑、菱形錠劑、水性或油性懸浮液、可分散粉劑或顆粒、乳液、硬膠囊或軟膠囊或糖漿或酏劑形式。意欲口服使用之組合物係根據業內已知用於製造醫藥組合物之任一方法來製備，且該等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑組成之群之試劑以提供醫藥上美觀且可口之製劑。錠劑可含有活性成份與適於製造錠劑之醫藥上可接受之無毒賦形劑之混合物。該等賦形劑係(例如)惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。錠劑無包衣或藉由已知技術包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸收並藉此提供較長時間之持續作用。舉例而言，可採用諸如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯等延時材料。用於口服使用之調配物可呈現為硬明膠膠囊，其中將活性成份與惰性固體稀釋劑(例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合；或呈現為軟明膠膠囊，其中將活性成份與水或油介質(例如，花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

某些可注射組合物係等滲水溶液或懸浮液，且栓劑有利地自脂肪乳液或懸浮液製備。該等組合物可經滅菌及/或含有佐劑，例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、溶解促進劑、調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。另外，其亦可含有其他具有治療價值之物質。該等組合物係分別根據習用混和、造粒或包衣方法來製備，且含有約0.1%-75%或含有約1%-50%之活性成份。

適用於經皮施用之組合物包括有效量之本發明化合物及適宜載劑。適用於經皮遞送之載劑包括藥理上可接受之吸收性溶劑以有助於穿過宿主皮膚。舉例而言，經皮裝置呈以下形式：包含背襯元件之繃帶；含有該化合物及視情況載劑之儲藥器；視情況經延長時間段以受控之預定速度遞送化合物至宿主皮膚之速度控制障壁；及將裝置固定至皮膚之構件。

適用於局部施用(例如，施用至皮膚及眼睛)之組合物包括水溶液、懸浮液、軟膏、乳霜、凝膠或藉由(例如)氣溶膠或諸如此類遞送之可噴霧調配物。該等局部遞送系統將尤其適合於皮膚施用以(例如)治療皮膚癌，例如用於防曬霜、洗劑、噴霧劑及諸如此類中之預防用途。因而，其尤其適用於局部調配物，包括業內熟知之化妝品調配物。該等調配物可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

如本文所用之局部施用亦可係關於吸入或鼻內施用。其可便捷地以乾粉形式(單獨；呈混合物形式，例如與乳糖之乾燥摻合物；或混合組份顆粒，例如與磷脂之混合組份顆粒)自乾粉吸入器遞送，或以氣溶膠噴霧呈遞形式自加壓容器、幫浦、噴射器、霧化器或噴霧器在使用或不使用適宜推進劑之情況下遞送。

本發明進一步提供包含本發明化合物作為活性成份之無水醫藥組合物及劑型，此乃因水可能促使某些化合物降解。

本發明之無水醫藥組合物及劑型可使用無水或含低水分之成份在低水分或低濕度條件下製備。無水醫藥組合物可經製備及儲存，使得維持其無水性質。因此，無水組合物係使用已知可防止暴露於水之材料包裝，使得其可包括於適宜配方套組中。適宜包裝之實例包括(但不限於)氣密性密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如，小瓶)、泡罩包裝及條帶包裝。

本發明進一步提供包含一或多種降低作為活性成份之本發明化合物之分解速率之試劑的醫藥組合物及劑型。在本文中稱作「穩定劑」之該等試劑包括(但不限於)抗氧化劑(例如，抗壞血酸)、pH緩衝劑或鹽緩衝劑等。

呈游離形式或呈鹽形式之式I化合物展現例如如下文各部分中所提供之活體外及活體內測試中所指示且因此指示可用於療法之有價值之藥理性質，例如Btk調節性質。

效用

本發明化合物可用於治療選自以下之適應症：自體免疫病症、發炎性疾病、過敏性疾病、氣道疾病(例如氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD))、移植排斥；其中抗體產生、抗原呈遞、細胞介素產生或淋巴器官發生異常或不期望之疾病，包括類風濕性關節炎、全身發作性幼年型特發性關節炎(SOJIA)、痛風、尋常天皰瘡、特發性血小板減少紫斑症、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、重症肌無力、薛格連氏症候群(Sjögren's syndrome)、自體免疫溶血性貧血、抗嗜中性球胞質抗體(ANCA)相關血管炎、冷凝球蛋白血症、血栓性血小板減少紫斑症、慢性自體免疫蕁麻疹、過敏症(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎)、動脈粥樣硬化、1型糖尿病、2型糖尿病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病(morbus Crohn)、胰臟炎、腎小球性腎炎、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷氏病(Grave's disease)、抗體介導之移植排斥(AMR)、移植物抗宿主病、B細胞介導之超急性、急性及慢性移植排斥；血栓栓塞性病變、心肌梗塞、心絞痛、中風、缺血性病變、肺栓塞；造血源癌症，包括(但不限於)多發性骨髓瘤、白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋

巴球性白血病、骨髓性白血病；非霍奇金氏淋巴瘤；淋巴瘤；真性多血症；原發性血小板過多症；骨髓纖維化併發骨髓性化生；及瓦登斯特隆氏病(Waldenstroem disease)。

在另一實施例中，本發明化合物可用於治療自體免疫病症、發炎疾病、過敏性疾病、氣道疾病(例如氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD))、移植排斥、癌症(例如造血源癌症)或實體腫瘤。

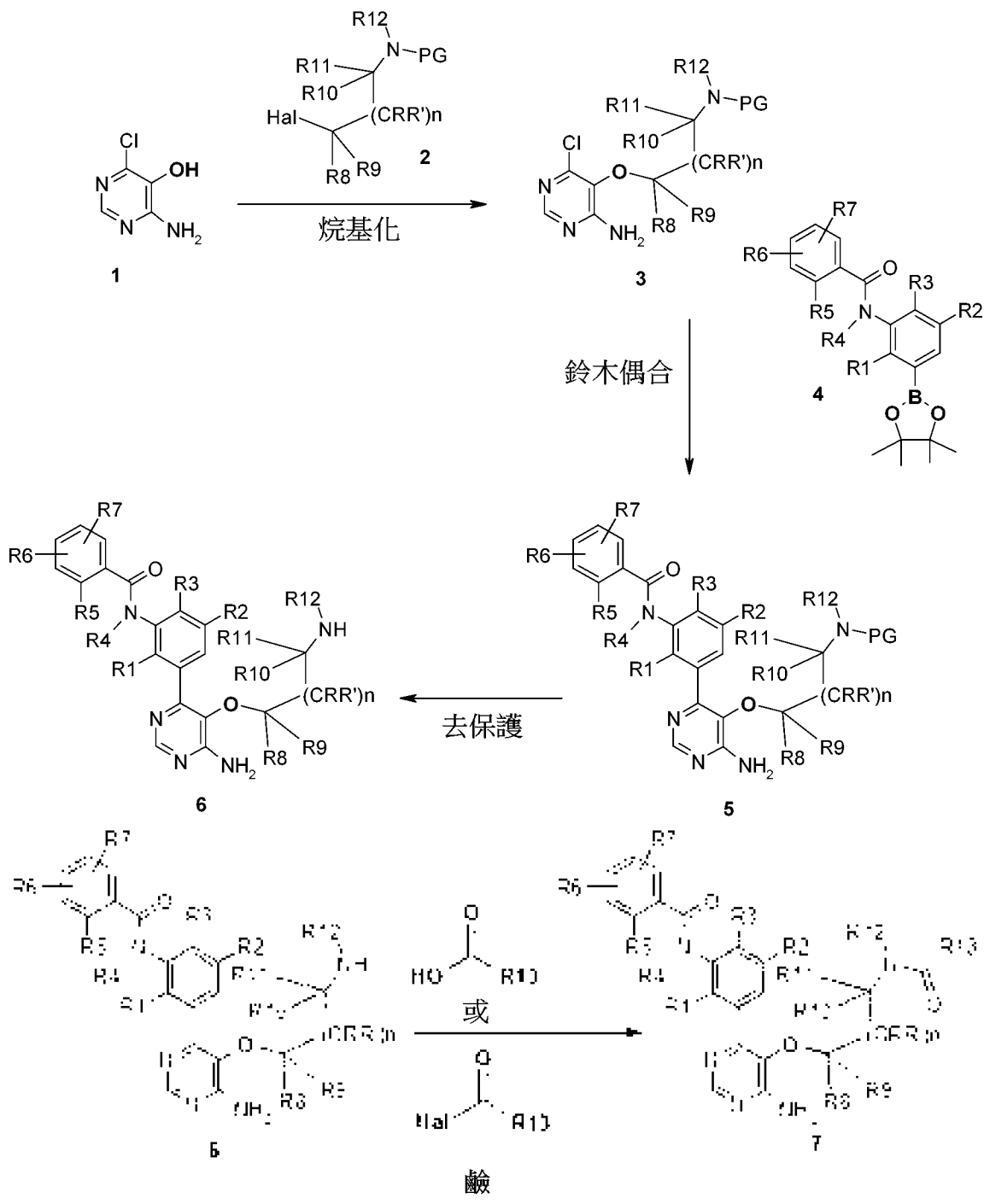
在另一實施例中，本發明化合物可用於治療造血源癌症，包括(但不限於)多發性骨髓瘤、白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴球性白血病、骨髓性白血病；非霍奇金氏淋巴瘤；淋巴瘤；真性多血症(polycythemia vera)；原發性血小板過多症；骨髓纖維化併發骨髓性化生；及/或瓦登斯特隆氏病。

在另一實施例中，本發明化合物可用於治療慢性自體免疫蕁麻疹、過敏症(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎)、動脈粥樣硬化、1型糖尿病、2型糖尿病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、胰臟炎、腎小球性腎炎、古巴士德氏症候群、橋本氏甲狀腺炎及/或格雷氏病。

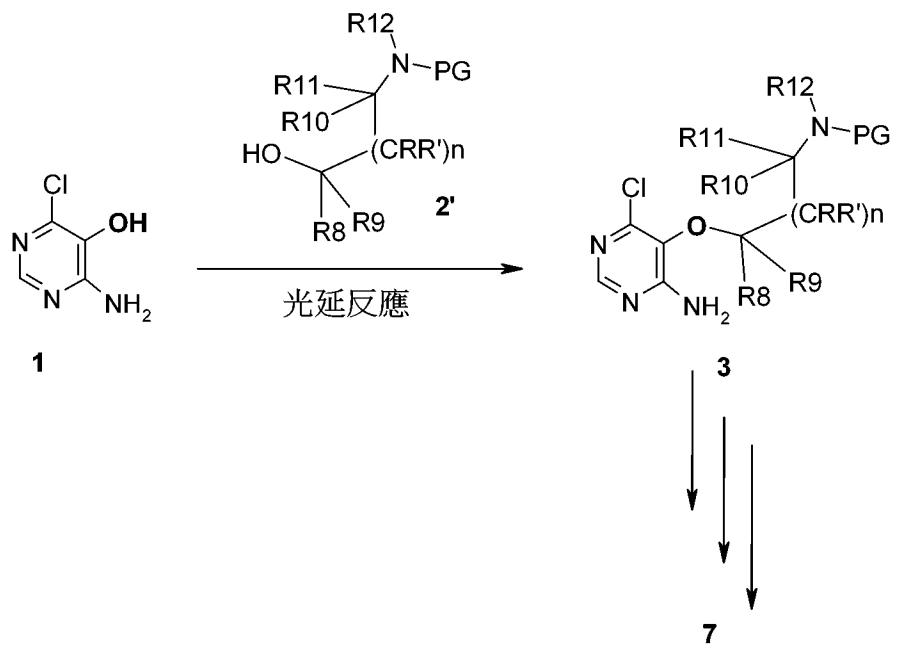
合成胺基-嘧啶之方法

本發明藥劑(即根據式(I)定義之化合物)可藉由涉及以下之反應序列製備：使用適宜鹼用鹵烷2使4-胺基-6-氯-嘧啶-5-醇1烷基化，使用適宜鈀觸媒(例如二氯化雙(三苯基膦)-鈀(II))與酮酸酯進行鈴木偶合(Suzuki coupling)，使用適宜酸(例如TFA或HCl)去保護，之後銨鹽或游離胺與酸使用適宜偶合試劑(例如T3P)及適宜鹼(例如DIPEA)形成醯胺，或與醯氯使用適宜鹼(例如DIPEA)形成醯胺，如下文方案1中所示：

方案1：



或者，本發明化合物可藉由包含以下步驟之替代性反應序列(下文所示)來製備：使胺基羥基嘧啶1與羥基胺基-烷基-衍生物2'在光延反應(Mitsunobu reaction)中反應以供給中間體3，然後該中間體3經由鈴木偶合反應以產生中間體5，然後該中間體5去保護以產生中間體6，然後用酸或鹵化氫使該中間體6鹵胺化以產生終產物7，如已在方案1中所述。



實驗部分

縮寫：

- | | |
|---------|--------------------|
| BISPIN： | 雙(頻哪醇)二硼 |
| Boc | 第三丁氧基羰基 |
| DCE： | 二氯乙烷 |
| DCM： | 二氯甲烷 |
| DIAD： | 偶氮二甲酸二異丙基酯 |
| DIPEA： | <i>N</i> -二異丙基乙胺 |
| DME： | 1,2-二甲氧基乙烷 |
| DMF： | <i>N,N</i> -二甲基甲醯胺 |
| DMSO： | 二甲基亞砷 |
| EtOAc： | 乙酸乙酯 |
| EtOH： | 乙醇 |
| hr： | 小時 |
| M： | 莫耳 |
| MeOH： | 甲醇 |
| min： | 分鐘 |

NaHMDS：	雙(三甲基矽基)胺化鈉
rt：	滯留時間
RT：	室溫
SFC：	超臨界流體層析
Smopex-301：	聚合物載三苯基膦
SPE：	固相萃取
TBAF：	四丁基氟化銨
TBDPS：	第三丁基二苯基矽基
TBHP：	第三丁基過氧化氫
TBME：	第三丁基甲基醚
TEA：	三乙胺
TFA：	三氟乙酸
THF：	四氫呋喃
T3P：	丙基膦酸酐
XPhos：	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯

在Bruker 400 MHz NMR光譜儀上記錄¹H NMR譜。將顯著峰按以下順序製表：多重性(s，單峰；d，雙峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br，寬峰；v，極)及質子數。在Waters Acquity SQD質譜儀上記錄電噴灑電離(ESI)質譜。質譜結果記錄為質量對電荷之比率。

UPLC-MS方法：

Waters Acquity UPLC儀器配備有PDA檢測器、Waters Acquity SQD質譜儀及Waters Acquity HSS T3 1.8 μ m 2.1 $\times$ 50 mm管柱。峰檢測係以全掃描210 - 450 nm報告。質譜結果報告為質量對電荷之比率。

溶析劑A：水 + 0.05%甲酸 + 3.75 mM乙酸銨。

溶析劑B：乙腈 + 0.04%甲酸。

流速：1 mL/min

梯度：

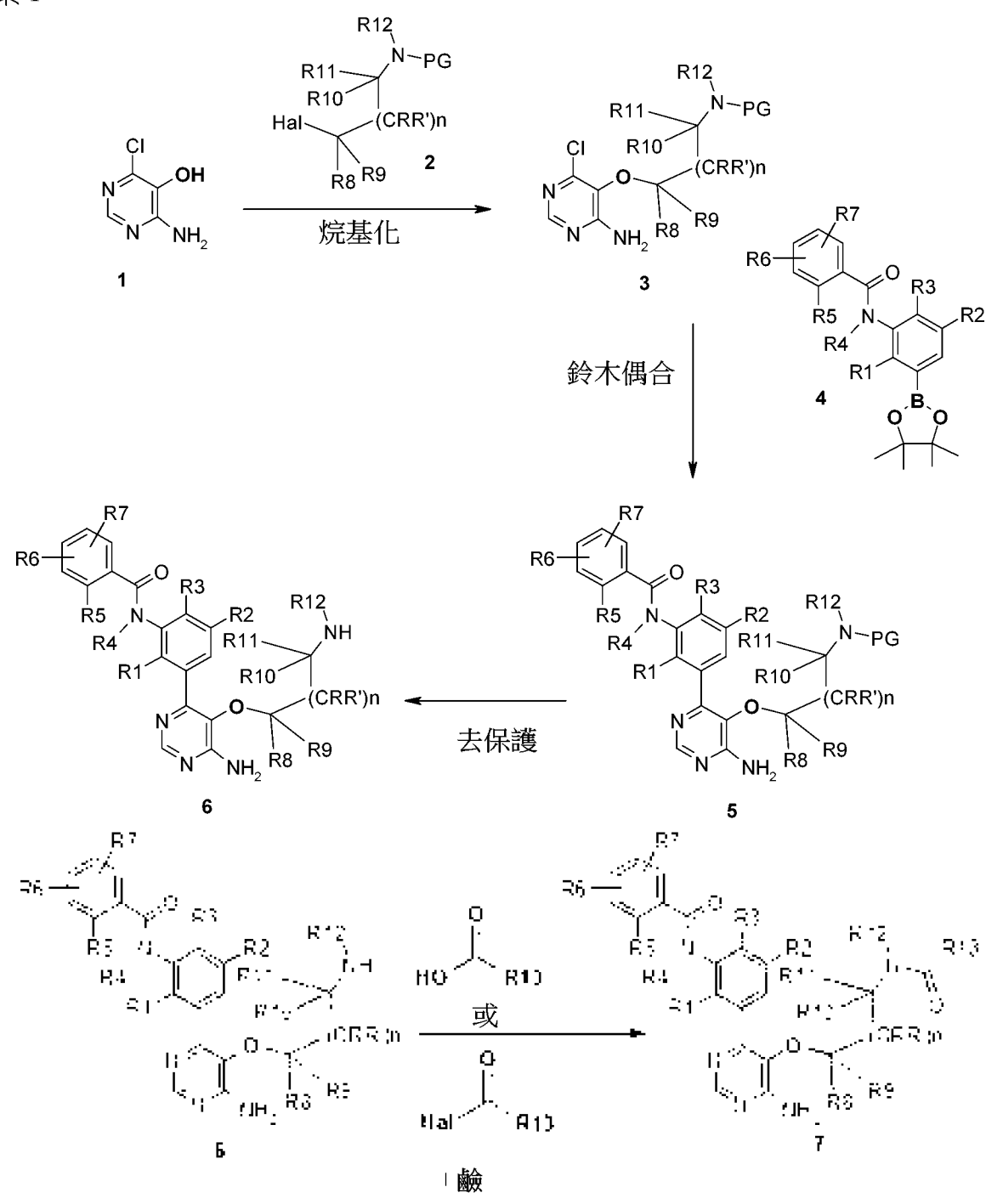
時間 [min]	A % (溶析劑A)	B % (溶析劑B)
0.00	95	5
1.40	2	98
1.80	2	98
1.90	95	5
2.00	95	5

用於該等實例中之所有試劑、起始材料及中間體皆可購自商業來源或易於藉由熟習此項技術者已知之方法來製備。

胺基嘧啶衍生物之合成

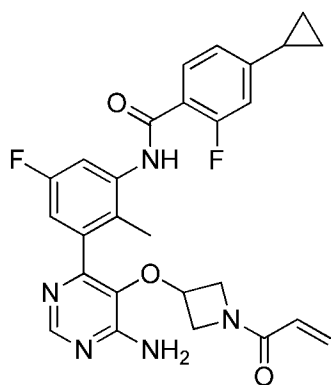
本發明藥劑可藉由涉及以下之反應序列來製備：使用適宜鹼用鹵烷(2)使4-胺基-6-氯嘧啶-5-醇(1)烷基化，使用適宜鈀觸媒(例如雙(三苯基膦)二氯化鈀(II))與酮酸酯(4)進行鈴木偶合，使用適宜酸(例如TFA或HCl)去保護以形成中間體6，使用適宜偶合劑(例如T3P)及適宜鹼(例如DIPEA)使該中間體6與適宜酸或鹽氯反應，或在鹽氯情形中使用鹼(例如DIPEA)使該中間體6反應，以產生化合物7 (即本發明化合物)，如方案1中所示：

方案1：



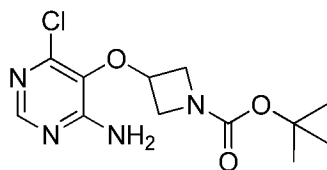
實例1

N-(3-(5-((1-丙烯酯基氮雜環丁-3-基)氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲酯胺



(1) 3-((4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯，

INT 1

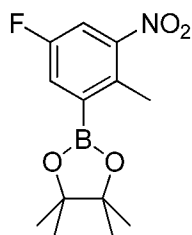


向 *N*-Boc-3-碘氮雜環丁烷(6.84 g, 24.16 mmol)於DMF (37 mL)中之溶液中添加4-氨基-6-氯嘧啶-5-醇(2.00 g, 13.74 mmol)，之後添加碳酸鉀(5.70 g, 41.24 mmol)。將反應混合物於100℃下攪拌16 hr。用EtOAc稀釋混合物並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。用EtOAc反萃取水性層。用水(2×)及鹽水(2×)洗滌合併有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將粗製物在真空中乾燥30 min。藉由急驟層析(DCM/MeOH梯度，0-5%)純化殘留物。將分離殘留物與環己烷一起研磨。濾出所得灰白色固體，用環己烷沖洗，且在真空中乾燥以提供呈灰白色固體之標題化合物**INT 1**。

UPLC-MS：MS (ESI): $[M+H]^+$ 301.0, $rt = 0.83$ min。 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.98 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 4.93-4.70 (m, 1H), 4.23-3.95 (m, 4H), 1.39 (s, 9H)。

(2) 2-(5-氟-2-甲基-3-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷，

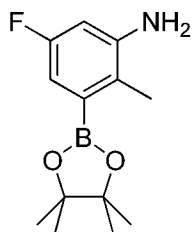
INT 2



向1-溴-5-氟-2-甲基-3-硝基-苯(5.0 g, 21.37 mmol)及雙(二苯基磷基)二茂鐵二氯鈹(II) (0.78 g, 1.06 mmol)於二噁烷(200 mL)中之混合物中添加BISPIN (8.14 g, 32.05 mmol)，之後添加乙酸鉀(7.34 g, 74.79 mmol)。將反應混合物在100°C下攪拌6 hr。在冷卻後，用水(200 mL)稀釋褐色混合物並用EtOAc萃取。用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水(2×)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；環己烷/EtOAc 9:1)純化殘留物以提供呈黃色油之**INT 2**。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.79 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.31 (s, 12H)。

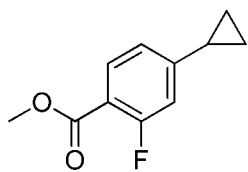
(3) 5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯胺，**INT 3**



向**INT 2** (12.4 g, 44.1 mmol)於EtOAc (300 mL)中之溶液中添加Pd/C 10% (4.0 g)。將反應混合物在室溫及正常壓力下氫化18 hr。經矽藻土(Supelco)過濾混合物並濃縮濾液。藉由急驟層析(二氧化矽，EtOAc)純化殘留物以提供呈米色固體之**INT 3**。

MS (ESI): 252.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 6.52-6.46 (m, 2H), 5.13 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.29 (s, 12H)。

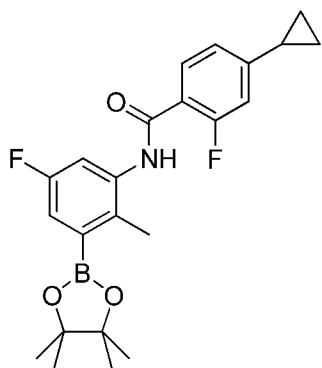
(4) 4-環丙基-2-氟苯甲酸甲基酯，**INT 4**



用氬使4-溴-2-氟苯甲酸甲基酯(20.00 g, 85.82 mmol)、環丙基酰胺(9.68 g, 112.69 mmol)及磷酸鉀(35.70 g, 168.00 mmol)於甲苯(250 mL)中之混合物脫氣5 min。然後，添加三環己基磷(2.36 g, 8.41 mmol)及水(1.82 mL, 101.00 mmol)並用氬再次使混合物脫氣5 min。添加乙酸鈣(II)(0.94 g, 4.21 mmol)並將反應混合物在100°C下攪拌過夜。在EtOAc與水之間分配混合物。經矽藻土墊過濾懸浮液。分離濾液中之各相，用EtOAc反萃取水性層。合併有機層，用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(環己烷/EtOAc梯度，0-15%)純化殘留物以提供呈橙色油之**INT 4**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 195.0, rt = 1.11 min。¹H NMR (CDCl₃)：δ (ppm) 7.83 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.15-1.03 (m, 2H), 0.84-0.73 (m, 2H)。

(5) 4-環丙基-2-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)苯甲醯胺，**INT 5**

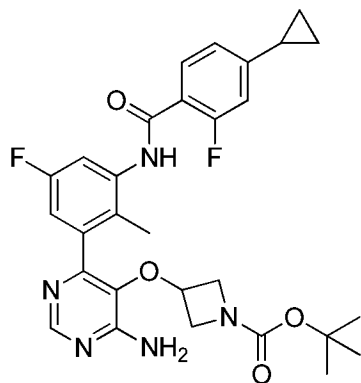


在0°C下向**INT 3** (5.88 g, 23.41 mmol)及**INT 4** (5.00 g, 25.70 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中逐滴添加NaHMDS溶液(1 M於THF中，35.1 mL, 35.10 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌2 hr，然後添加額外NaHMDS溶液(1 M於THF中，5.0 mL, 5.00 mmol)。再攪拌1小時

後，添加更多NaHMDS溶液(1 M於THF中，5.0 mL, 5.00 mmol)並將混合物再攪拌2 hr。用EtOAc稀釋混合物並用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾並濃縮。將粗製物懸浮於EtOAc中並過濾。用EtOAc洗滌所收集固體且在真空中乾燥以提供呈米色固體之化合物**INT 5**。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 414.2, $rt = 1.45$ min。 1H NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) 9.70 (br s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.31 (s, 12H), 1.08-0.99 (m, 2H), 0.82-0.73 (m, 2H)。

(6) 3-((4-胺基-6-(3-(4-環丙基-2-氟苯甲醯胺基)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯，**INT 6**

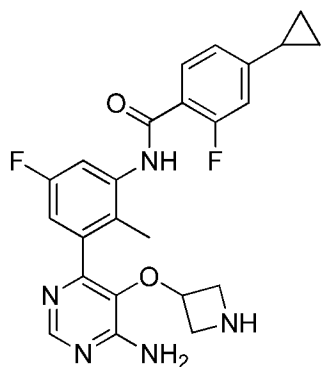


向**INT 1** (500 mg, 1.66 mmol)於DME (8.4 mL)及水(1.2 mL)中之溶液中添加**INT 5** (756 mg, 1.83 mmol)，之後添加碳酸鈉水溶液(1 M, 4.99 mL, 4.99 mmol)。用氬將混合物脫氣10 min，然後添加雙(三苯基膦)二氧化鈣(II) (58.3 mg, 0.083 mmol)。將反應混合物在110°C下在微波反應器中攪拌10 min。添加更多**INT 5** (137 mg, 0.33 mmol)。將反應混合物在110°C下在微波反應器中再攪拌10 min。在EtOAc與飽和碳酸氫鈉水溶液之間分配混合物。濾出固體，用水及EtOAc洗滌，且在真空中乾燥以提供呈灰白色固體之化合物**INT 6**。在萃取漏斗中轉移過濾母液並分離各

層。用EtOAc反萃取水性層。用鹽水洗滌合併有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；DCM/EtOAc梯度，0-100%)純化殘留物以提供更多呈灰白色固體之**INT 6**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 552.3, rt = 1.15 min。¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ (ppm) 9.86 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.21-6.91 (m, 5H), 4.31-4.16 (m, 1H), 3.77-3.46 (m, 4H), 2.08-1.99 (重疊s, 3H及m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.12-0.98 (m, 2H), 0.87-0.73 (m, 2H)。

(7) *N*-(3-(6-胺基-5-(氮雜環丁-3-基氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺，**INT 7**



向**INT 6** (100 mg, 0.18 mmol)於DCM (2.0 mL)中之溶液中逐滴添加TFA (0.210 mL, 2.72 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌過夜。濃縮混合物並在真空中乾燥殘留物以提供呈褐色油之作為TFA鹽之粗製**INT 7**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 452.3, rt = 0.73 min。¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ (ppm) 10.04 (s, 1H), 8.84 (s, br, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, br, 2H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 2H), 4.54-4.5 (m, 1H), 3.92-3.46 (m, br, 4H), 2.10-2.01 (重疊s, 3H及m, 1H), 1.12-1.03 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H)。

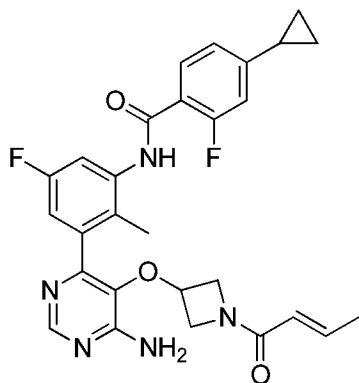
(8) *N*-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-3-基)氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

向丙烯酸(73 mg, 1.02 mmol)於DMF (1.5 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.47 mL, 2.71 mmol)，之後添加T3P溶液(50%於DMF中) (0.51 mL, 0.88 mmol)。將混合物在RT下攪拌20 min。在0°C下向**INT 7** (含有2.5 eq TFA)(499 mg, 0.68 mmol)及DIPEA (0.36 mL, 2.03 mmol)於DMF (5.3 mL)中之溶液中逐滴添加上述溶液。將反應混合物在0°C下攪拌90 min。用EtOAc稀釋混合物並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。用EtOAc反萃取水性層。用水及鹽水(2×)洗滌合併有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；DCM/(MeOH及2%氫氧化銨水溶液)梯度，0-10%)純化殘留物以在與二乙醚一起研磨後提供呈白色固體之標題化合物**實例1**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 506.2, rt = 0.93 min。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ (ppm) 9.89 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.2-7.0 (m, 5H), 6.15 (dd, 1H), 6.02 (dd, 1H), 5.61 (dd, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.11-3.95 (m, 2H), 3.8-3.66 (m, 2H), 2.08-1.99 (重疊s, 3H及m, 1H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.83-0.76 (m, 2H)。

實例2

(*E*)-*N*-(3-(6-胺基-5-((1-(丁-2-烯基)氮雜環丁-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

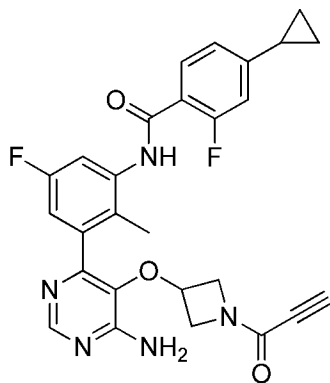


The 標題化合物係根據方案1遵循類似於實例1之程序在步驟8中用(*E*)-丁-2-烯酸置換丙烯酸來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 520.2, $rt = 0.97$ min。

實例3

N-(3-(6-胺基-5-((1-丙炔醯基氮雜環丁-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

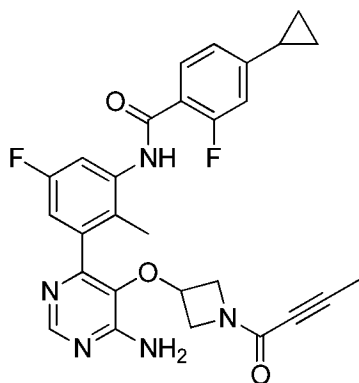


標題化合物係根據方案1遵循類似於實例1之程序在步驟8中用丙炔酸置換丙烯酸來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 504.2, $rt = 0.95$ min。

實例4

N-(3-(6-胺基-5-((1-(丁-2-炔醯基)氮雜環丁-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

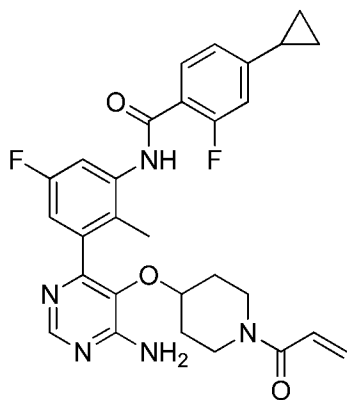


標題化合物係根據方案1遵循類似於實例1之程序在步驟8中用2-丁炔酸置換丙烯酸來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 518.2, $rt = 0.97$ min。

實例5

N-(3-(5-((1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

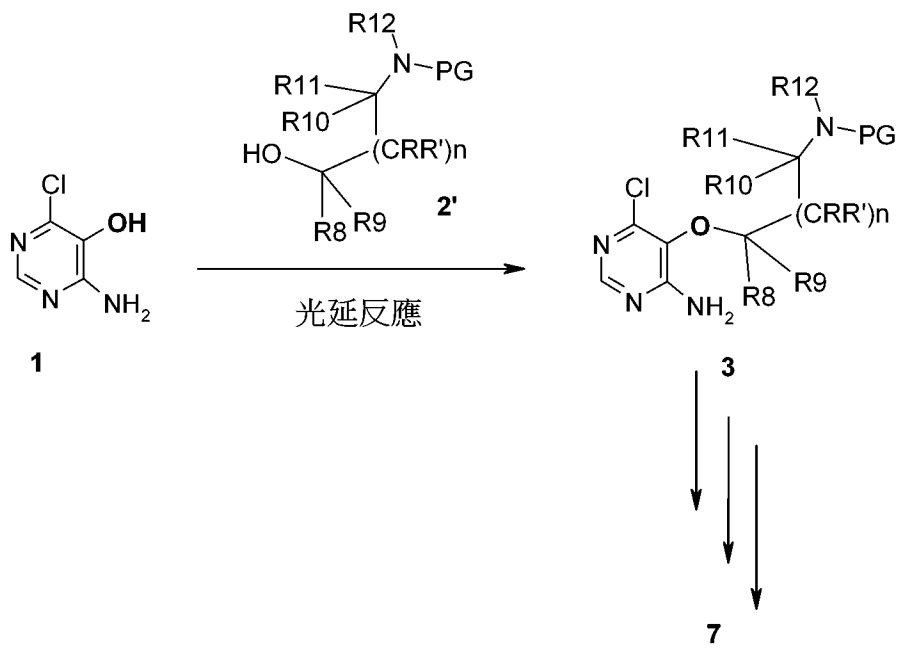


標題化合物係根據方案1遵循類似於實例1之程序在步驟1中用*N*-Boc-4-溴六氫吡啶置換*N*-Boc-3-碘氮雜環丁烷來製備。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 534.2, rt = 0.94 min。

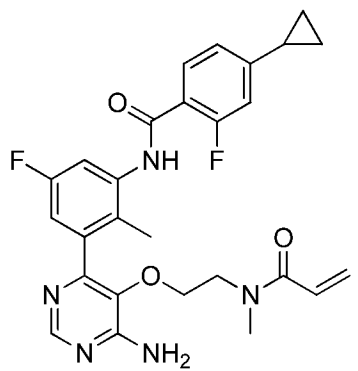
或者，本發明藥劑可藉由涉及以下之反應序列來製備：使用適宜偶氮二甲酸酯(例如DIAD)及Smopex-301或三苯基膦使4-氨基-6-氯嘧啶-5-醇與式2'之醇進行光延反應；此後實施方案1之反應序列，即使用適宜觸媒(例如雙(三苯基-膦)-二氯化鈣(II))與醯酸酯進行鈴木偶合，使用適宜酸(例如TFA或HCl)去保護，之後銨鹽或游離胺與酸且使用適宜偶合劑(例如T3P)及適宜鹼(例如DIPEA)形成醯胺，或與醯氯使用適宜鹼(例如DIPEA)形成醯胺，以產生本發明化合物(即式7化合物)，如下文方案2中所示：

方案2

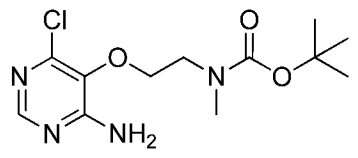


實例 6

N-(3-(6-氨基-5-(2-(*N*-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



(1) (2-((4-氨基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯，INT 8

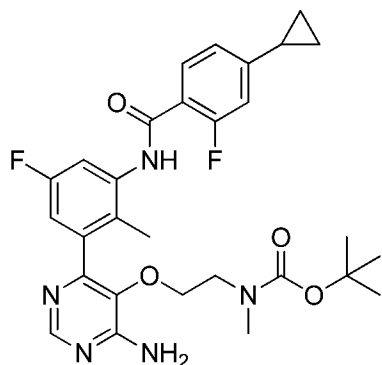


向4-氨基-6-氯嘧啶-5-醇(含量90%，2.00 g，12.37 mmol)於THF (120 mL)中之溶液中添加*N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺(6.07 g，34.64 mmol)，之後添加SMOPEX-301 (1 mmol/g，30.90 g，30.90 mmol)。然後，緩慢添加DIAD (6.01 mL，30.52 mmol)於THF (20 mL)中之溶液。將反應混合物在60℃下攪拌3 hr。經矽藻土墊過濾混合物。濃縮濾液

以提供油，將其與EtOAc一起研磨且形成白色沈澱物。濾出固體以提供 **INT 8**。濃縮母液並藉由急驟層析(二氧化矽；DCM/EtOAc梯度，0-100%)純化殘留物以提供更多呈米色固體之 **INT 8**。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 303.1, $r_t = 0.86$ min. 1H NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) 7.97 (s, 1H), 7.26 (s, br, 2H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.89 (s, br, 3H), 1.39 (s, 9H)。

(2) (2-((4-胺基-6-(3-(4-環丙基-2-氟苯甲醯胺基)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁基酯，**INT 9**

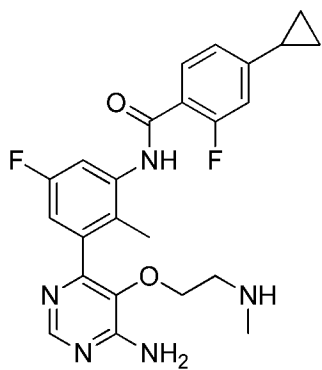


向**INT 8** (447 mg, 1.48 mmol)於DME (7.0 mL)及水(1.0 mL)中之溶液中添加**INT 5** (638 mg, 1.54 mmol)，之後添加碳酸鈉水溶液(1 M, 4.21 mL, 4.21 mmol)。用氬將混合物脫氣10 min並添加雙(三苯基磷)二氯化鈣(II) (49.2 mg, 0.070 mmol)。將反應混合物在110°C下在微波反應器中攪拌10 min。添加更多**INT 5** (232 mg, 0.56 mmol)並將反應混合物在110°C下在微波反應器中再攪拌15 min。在飽和碳酸氫鈉水溶液與EtOAc之間分配混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；DCM/EtOAc梯度，0-100%)純化殘留物以提供呈灰白色固體之**INT 9**。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 554.3, $r_t = 1.21$ min. 1H NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm)旋轉異構體9.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H),

7.74-7.53 (m, 2H) 7.20-6.85 (m, 5H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.08-1.99 (重疊s, 3H及m, 1H), 1.34及1.28 (s, 9H), 1.10-1.02 (m, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H)。

(3) *N*-(3-(6-胺基-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺，**INT 10**



向**INT 9** (335 mg, 0.61 mmol)於DCM (5.0 mL)中之溶液中添加TFA (0.47 mL, 6.05 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌15 hr。在減壓下濃縮混合物。在真空中乾燥殘留物以提供呈褐色油之作為TFA鹽之**INT 10**。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 454.3, $rt = 0.73$ min。 1H NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) 10.02 (s, 1H), 9.07-8.13 (s, v br, 無法指定H數), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, br, 2H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.48 (s, 3H, 與溶劑峰重疊), 2.12 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.83-0.76 (m, 2H)。

(4) *N*-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

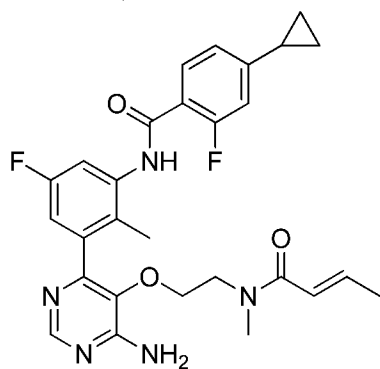
向丙烯酸(62 mg, 0.87 mmol)於DMF (4.0 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.302 mL, 1.73 mmol)，之後添加T3P溶液(50%於DMF中) (0.438 mL, 0.750 mmol)。將混合物在RT下攪拌30 min。在0°C下向**INT 10** (含有3.0 eq TFA, 含量90%, 510 mg, 0.577 mmol)及DIPEA

(0.302 mL, 1.731 mmol)於DMF (2.0 mL)中之溶液中逐滴添加上述溶液。將反應混合物在0°C下攪拌30 min。用水稀釋混合物並用EtOAc萃取。用水(2×)及鹽水(2×)洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；DCM/(MeOH及2%氫氧化銨水溶液)梯度，0-9%)純化殘留物以提供呈白色固體之標題化合物實例6。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 508.3, rt = 0.95 min。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ (ppm)旋轉異構體 9.77及9.56 (s，總1H)，8.25-8.14 (m, 1H)，7.79-7.50 (m, 2H)，7.17-6.93 (m, 5H)，6.70-6.55 (m, 1H)，6.06 (t, 1H)，5.59 (d, 1H)，3.63-3.40 (m, 4H)，2.80及2.49 (s，總3H，2.49處之峰與溶劑峰重疊)，2.09-1.93 (m, 4H)，1.11-1.00 (m, 2H)，0.85-0.76 (m, 2H)。

實例7

(*E*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丁-2-烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

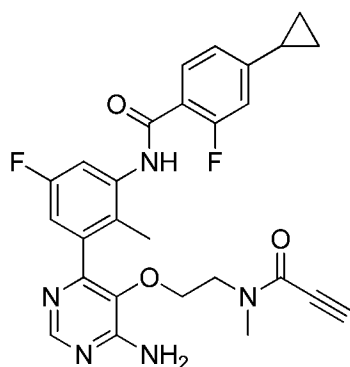


標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟4中用(*E*)-丁-2-烯酸置換丙烯酸來製備。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 522.2, rt = 0.97 min。

實例8

***N*-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丙炔醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺**

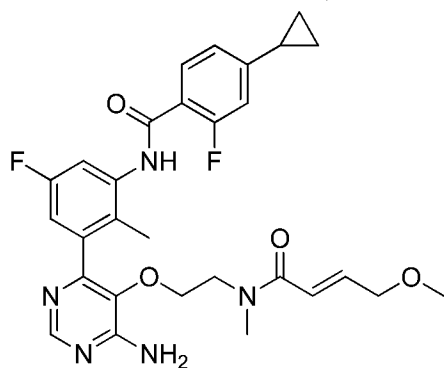


標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟4中用丙炔酸置換丙烯酸來製備。

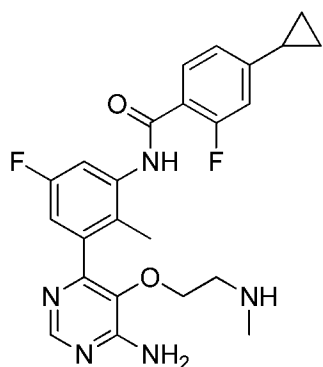
UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 506.3, rt = 0.95 min。

實例9

(*E*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(4-甲氧基-*N*-甲基丁-2-烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



(1) *N*-(3-(6-胺基-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺，INT 11



向INT 9 (2.50 g, 4.52 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加HCl (2 M於二乙醚中，20.0 mL, 40.00 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌4 hr。在減壓下濃縮混合物且在真空中乾燥殘留物以提供呈白色固體之

作為鹽酸鹽之 **INT 11**。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 454.2, $rt = 0.70$ min。 1H NMR (MeOD- d_3) : δ (ppm) 8.60 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.10-3.80 (m, br, 2H), 3.39-3.20 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.19-1.07 (m, 2H), 0.89-0.77 (m, 2H)。

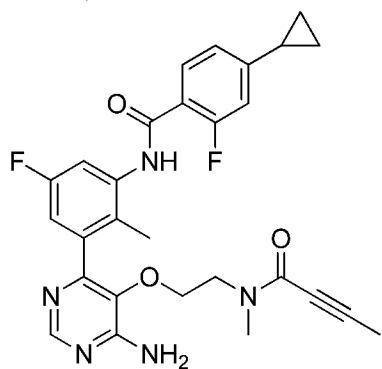
(2) (*E*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(4-甲氧基-*N*-甲基丁-2-烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

標題化合物係遵循類似於實例6之步驟4之程序用 **INT 11** (鹽酸鹽) 置換 **INT 10** 且用 (*E*)-4-甲氧基-丁-2-烯酸置換丙烯酸來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 552.2, $rt = 0.93$ min。

實例10

N-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丁-2-炔醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

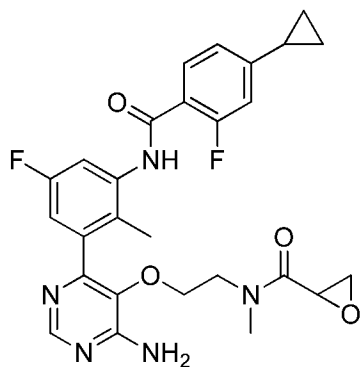


標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟4中用2-丁炔酸置換丙烯酸來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 520.2, $rt = 0.96$ min。

實例11

N-(2-((4-胺基-6-(3-(4-環丙基-2-氟苯甲醯胺基)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-*N*-甲基環氧乙烷-2-甲醯胺

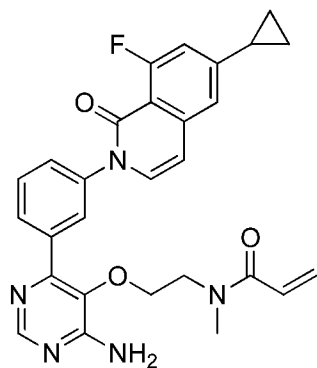


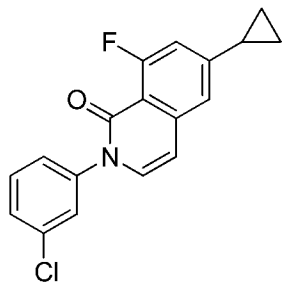
在 -78°C 下向TBHP (5.5 M於癸烷中，0.079 mL, 0.434 mmol)於THF (2.0 mL)中之溶液中添加正丁基鋰(2.5 M於己烷中，0.145 mL, 0.362 mmol)。將混合物在 -78°C 下攪拌10 min。然後，添加實例6 (147 mg, 0.290 mmol)於THF (1.0 mL)中之溶液並將反應混合物在RT下攪拌5 hr。用水稀釋混合物並用EtOAc萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型HPLC (Xterra 150，水/乙腈梯度)純化殘留物以在凍乾後提供呈白色固體之實例11。

UPLC-MS：MS (ESI)： $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 524.4, $\text{rt} = 0.88$ min。 ^1H NMR (DMSO- d_6)： δ (ppm)旋轉異構體9.83及9.58 (s，總1H)，8.26-8.15 (m, 1H)，7.78-7.61 (m, 1H)，7.61-7.48 (m, 1H)，7.22-6.90 (m, 5H)，3.84-3.39 (m, 5H)，2.89 (s, 1.2H)，2.87-2.76 (m, 1H)，2.71-2.61 (m, 1H)，2.44 (s, 1.8H，與溶劑峰重疊)，2.10-1.93 (m, 4H)，1.12-0.99 (m, 2H)，0.87-0.74 (m, 2H)。

實例12

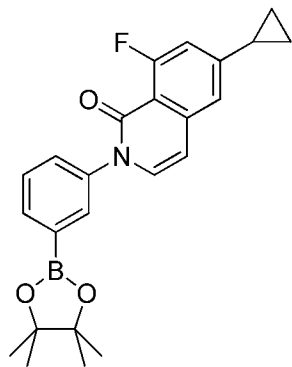
N-(2-((4-胺基-6-(3-(6-環丙基-8-氟-1-側氧基異喹啉-2(1*H*)-基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-*N*-甲基丙烯醯胺



(1) 2-(3-氯苯基)-6-環丙基-8-氟異喹啉-1(2*H*)-酮，**INT 12**

用氫將1-氯-3-碘苯(0.439 ml, 3.54 mmol)、6-環丙基-8-氟-異喹啉-1(2*H*)-酮(600 mg, 2.95 mmol)、2-側氧基環己烷甲酸乙基酯(0.094 mL, 0.591 mmol)及碳酸銨(2020 mg, 6.20 mmol)於DMSO (15 mL)中之混合物脫氣5 min。添加碘化銅(I)(112 mg, 0.59 mmol)，密封反應燒瓶，將混合物在120℃下攪拌16 hr。使混合物冷卻至RT並用EtOAc (100 mL)稀釋。經Hyflo過濾所得漿液並用EtOAc洗滌濾餅。濃縮濾液並藉由急驟層析(二氧化矽；環己烷/EtOAc梯度，5-40%)純化殘留物以提供呈黃色固體之**INT 12**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 314.1, rt = 1.25 min。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ (ppm) 7.61 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.14-1.05 (m, 2H), 0.92-0.83 (m, 2H)。

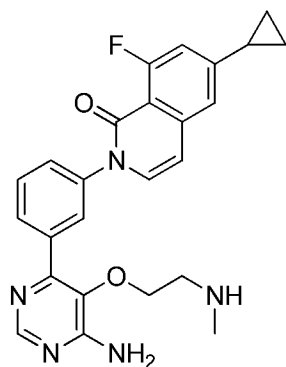
(2) 6-環丙基-8-氟-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基)異喹啉-1(2*H*)-酮，**INT 13**

將**INT 12** (808 mg, 2.58 mmol)、BISPIN (981 mg, 3.86

mmol)、X-Phos (123 mg, 0.26 mmol)及乙酸鉀(758 mg, 7.73 mmol)於二噁烷(13 mL)中之混合物在氬下脫氣5 min。添加叁(二亞苺基丙酮)二鈹(0) (118 mg, 0.13 mmol)並密封反應燒瓶。將反應混合物在105°C下攪拌2 hr。使混合物冷卻至RT，經Hyflo過濾並用EtOAc洗滌濾餅。將三苯基膦(169 mg, 0.64 mmol)添加至濾液中。濃縮濾液並藉由急驟層析(二氧化矽；環己烷/EtOAc梯度，5-40%)純化殘留物。將殘留物與二乙醚及戊烷(1:1)之混合物一起研磨並過濾。用戊烷洗滌濾餅且在真空中乾燥以提供呈白色固體之**INT 13**。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 406.3, $rt = 1.40$ min。 1H NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) 7.75-7.70 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.31 (s, 12H), 1.13-1.06 (m, 2H), 0.91-0.84 (m, 2H)。

(3) 2-(3-(6-胺基-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)-6-環丙基-8-氟異喹啉-1(2H)-酮，**INT 14**



中間體**INT 14**係根據方案2遵循類似於實例6之步驟2及3之程序。在步驟2中用**INT 13**置換**INT 5**，且藉由實施步驟3中之基礎操作以提供作為游離胺之**INT 14**來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 446.3, $rt = 0.71$ min。 1H NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) 8.21 (s, 1H), 8.13-8.02 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.14-

1.06 (m, 2H), 0.92-0.83 (m, 2H)。

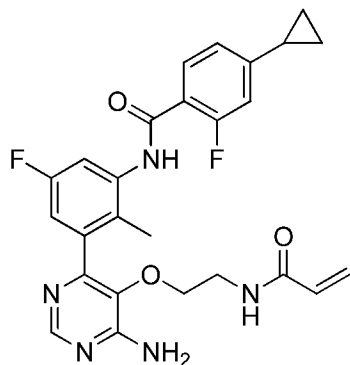
(4) *N*-(2-((4-胺基-6-(3-(6-環丙基-8-氟-1-側氧基異喹啉-2(1*H*)-基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-*N*-甲基丙烯醯胺

在-20℃下向**INT 14** (73 mg, 0.16 mmol)及DIPEA (86 μl, 0.492 mmol)於THF (1.6 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯(14 μl, 0.172 mmol)。將反應混合物在-20℃下攪拌10 min。用碳酸鈉水溶液(2 M)及水稀釋混合物並用DCM (3×)萃取。經硫酸鈉乾燥合併有機層，過濾並濃縮。藉由SFC純化殘留物以提供呈白色固體之實例**12**。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 500.4, $rt = 0.93$ min。 1H NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm)旋轉異構體 8.26-8.18 (m, 1H), 8.04-7.87 (m, 2H), 7.64-7.43 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.16-7.03 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.85及6.69 (dd, 總1H), 6.65-6.58 (m, 1H), 6.09 (d, 1H), 5.60 (t, 1H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.04及2.76 (s, 總3H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.16-1.05 (m, 2H), 0.93-0.83 (m, 2H)。

實例13

N-(3-(5-(2-丙烯醯胺基乙氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

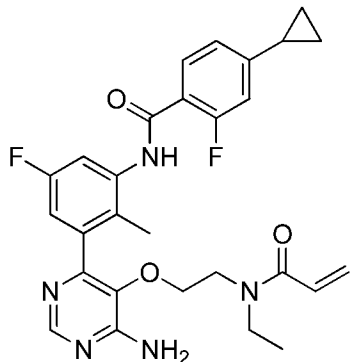


標題化合物係根據方案**2**遵循類似於實例**6**之程序在步驟1中用*N*-Boc-2-羥基乙胺置換*N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 494.2, rt = 0.91 min。

實例14

N-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-乙基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

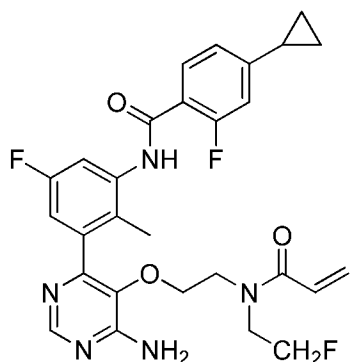


標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟1中用*N*-Boc-*N*-乙基-2-羥基乙胺置換*N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺來製備。

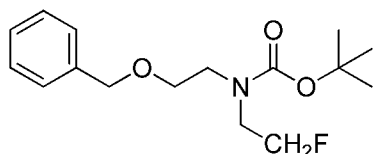
UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 522.4, rt = 0.99 min。

實例15

N-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-(2-氟乙基)丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



(1) (2-(苄基氧基)乙基)(2-氟乙基)胺基甲酸第三丁基酯，INT 15

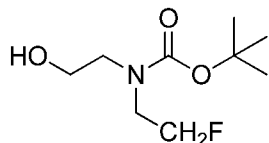


向2-氟乙胺鹽酸鹽(4.35 g, 43.71 mmol)及2-(苄基氧基)-乙醛(6.04 g, 5.65 mL, 40.22 mmol)於MeOH (70 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基

硼氫化鈉(10.44 g, 49.26 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌4 hr。濃縮混合物。在EtOAc中吸收殘留物並用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾並濃縮。在NaOH水溶液(2 M, 175 mL, 350 mmol)中吸收殘留物並添加二碳酸二第三丁基酯(17.65 g, 80.87 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌過夜。用水及EtOAc稀釋混合物。分離各層。用EtOAc反萃取水性層。用水及鹽水洗滌合併有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽，環己烷/EtOAc梯度，0-10%)純化殘留物以提供呈淡色無色油之**INT 15**。

MS (ESI): $[M+H]^+$ 298.3。 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.41-7.24 (m, 5H), 4.59-4.39 (m, 4H), 3.59-3.45 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 2H), 1.46-1.31 (m, 9H)。

(2) *N*-Boc-*N*-(2-氟乙基)-2-羥基乙胺，**INT 16**



向**INT 15** (3.40 g, 11.43 mmol)於THF (115 mL)中之溶液中添加Pd-C 10% (340 mg)。將反應混合物在RT及正常壓力下氫化7 hr。添加Pd-C 10% (340 mg)，且將反應混合物在RT及正常壓力下氫化過夜。添加更多Pd-C 10% (340 mg)，且將反應混合物在RT及正常壓力下再氫化4 hr。用DCM稀釋混合物，經矽藻土墊過濾並濃縮以提供呈無色油之粗製**INT 16**。

MS (ESI): $[M+H]^+$ 208.2。 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 4.70-4.63 (m, 1H), 4.54 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.53 (t, 1H), 3.46 (t, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

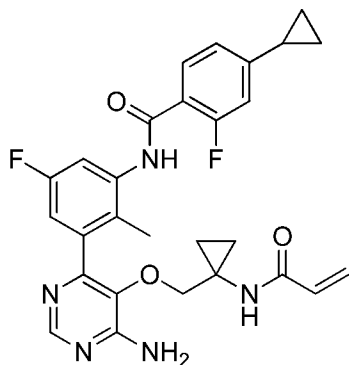
(3) *N*-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-(2-氟乙基)丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟1中用 **INT 16** 置換 *N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺來製備。

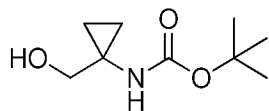
UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 540.3, $rt = 0.96$ min。

實例16

N-(3-(5-((1-丙烯醯胺基環丙基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



(1) *N*-Boc-1-(羥甲基)-環丙胺，**INT 17**



向1-((第三丁氧基羰基)胺基)環丙烷甲酸甲基酯(9.30 g, 43.20 mmol)於THF (45 mL)中之溶液中添加硼氫化鋰溶液(2 M於THF中, 40.0 mL, 80.00 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌過夜。使混合物冷卻至0°C並謹慎地用水驟冷。用二乙醚(2×)萃取混合物。用水及鹽水洗滌合併有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮以提供呈白色固體之粗製**INT 17**。

MS (ESI): $[M+H]^+$ 188.2。 1H NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) 7.03 (s, 1H), 4.55 (t, 1H), 3.38 (d, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.63-0.50 (m, 4H)。

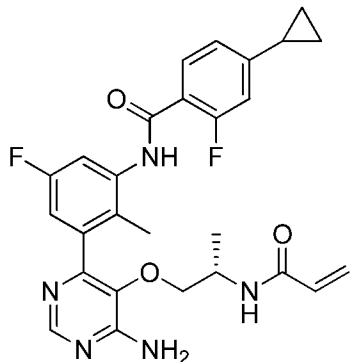
(2) *N*-(3-(5-((1-丙烯醯胺基環丙基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟1中用 **INT 17** 置換 *N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 520.4, $rt = 0.95$ min。

實例17

(S)-N-(3-(5-(2-丙烯醯胺基丙氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

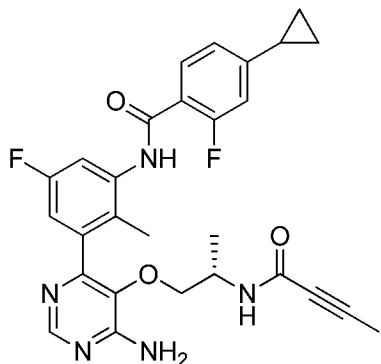


標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟1中用(S)-2-(Boc-胺基)-1-丙醇置換N-Boc-N-甲基-2-羥基乙胺來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 508.2, $rt = 0.95$ min。

實例18

(S)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(丁-2-炔醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

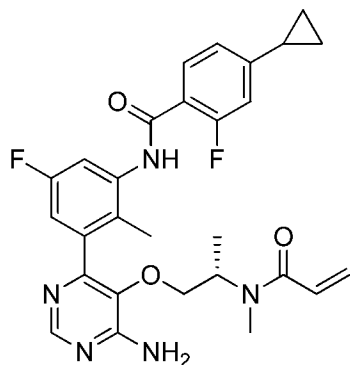


標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟1中用(S)-2-(Boc-胺基)-1-丙醇置換N-Boc-N-甲基-2-羥基乙胺，且在步驟4中用2-丁炔酸置換丙烯酸來製備。

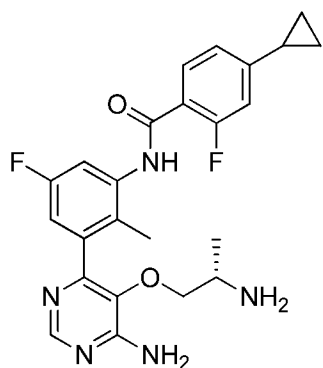
UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 520.2, $rt = 0.97$ min。

實例19

(*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丙烯醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



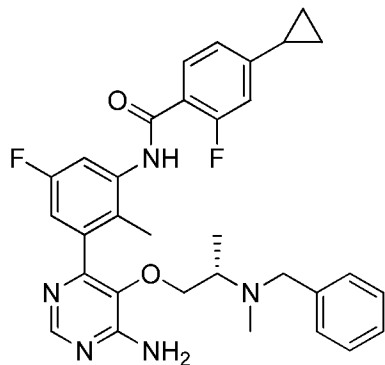
(1) (*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-胺基丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺，**INT 18**



INT 18係根據方案2遵循類似於**INT 10**之程序在步驟1中用(*S*)-2-(Boc-胺基)-1-丙醇置換 *N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺，且在步驟3中用 HCl置換 TFA以提供作為鹽酸鹽之**INT 18**來製備。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 454.3, rt = 0.73 min。

(2) (*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(苄基(甲基)胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺，**INT 19**

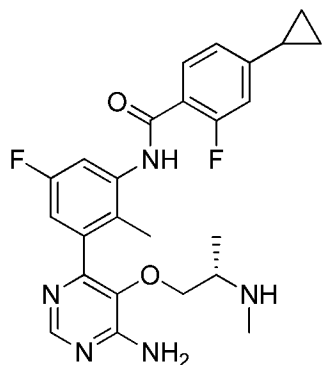


向**INT 18** (含有2 eq HCl, 590 mg, 1.12 mmol)於 MeOH (30 mL)中

之溶液中添加DIPEA (0.489 mL, 2.80 mmol)，之後添加乙酸 (0.321 mL, 5.60 mmol)。然後添加苯甲醛(131 mg, 1.23 mmol)於MeOH (3 mL)中之溶液。將混合物在RT下攪拌1 h，然後添加氰基硼氫化鈉(77 mg, 1.23 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌1 h。添加更多氰基硼氫化鈉(35 mg, 0.561 mmol)並將混合物再攪拌1小時。添加甲醛(37%於水中，1.00 mL, 13.45 mmol)，且繼續再攪拌1小時。用DCM稀釋混合物並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；DCM/EtOAc梯度，0-100%)純化殘留物以提供呈白色固體之**INT 19**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 558.4, rt = 0.90 min。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ (ppm) 9.79 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.34-7.14 (m, 7H), 7.12-6.95 (m, 3H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 1.11-0.99 (m, 2H), 0.83-0.70 (m, 2H)。

(3) (*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(甲基胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺，**INT 20**



向**INT 19** (470 mg, 0.843 mmol)於MeOH (9 mL)中之溶液中添加Pd-C 10% (47 mg)。將反應混合物在RT及正常壓力下氫化18 hr。添加更多Pd-C 10% (47 mg)並將反應物在RT及正常壓力下氫

化過夜。用DCM稀釋混合物且經矽藻土墊過濾。濃縮濾液並在真空中乾燥殘留物以提供呈灰褐色固體之粗製**INT 20**。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 468.4, $rt = 0.76$ min。 1H NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) 9.84 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.28 (s, br, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H), 3.34-3.25 (m, 3H), 3.17 (s, br, 1H), 2.17-1.98 (m, 7H), 1.67 (s, br, 1H), 1.08-1.01 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H)。

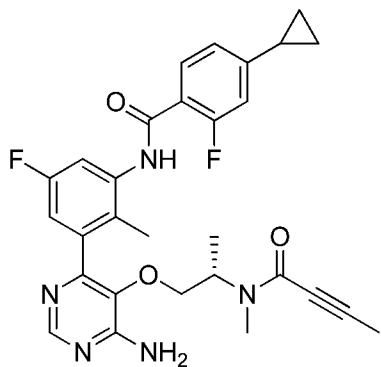
(4) (S)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丙烯醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之步驟4之程序用**INT 20**置換**INT 10**來製備。

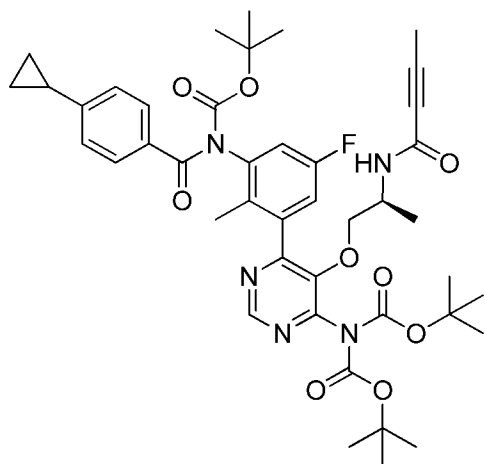
UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 522.3, $rt = 0.99$ min。

實例20

(S)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



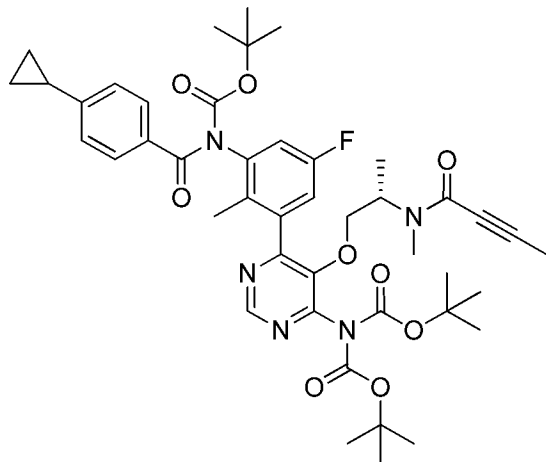
(1) (S)-5-(2-(丁-2-炔醯胺基)丙氧基)-6-(3-(N-(第三丁氧基羰基)-4-環丙基苯甲醯胺基)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-4-基)(第三丁氧基羰基)胺基甲酸第三丁基酯，**INT 21**



向實例**18** (152 mg, 0.29 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (0.200 mL, 1.15 mmol)，之後添加二碳酸二第三丁基酯 (233 mg, 1.07 mmol)及4-(二甲基氨基)吡啶(4 mg, 0.033 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌過夜。添加更多二碳酸二第三丁基酯 (100 mg, 0.46 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌1.5 hr。在減壓下濃縮混合物。藉由急驟層析(二氧化矽；環己烷/EtOAc梯度，0-100%)純化殘留物以提供呈黃色殘留物之**INT 21**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 820.4, rt = 1.48 min。

(2) (*S*)-第三丁氧基羰基(6-(3-(*N*-(第三丁氧基羰基)-4-環丙基-苯甲醯胺基)-5-氟-2-甲基苯基)-5-(2-(*N*-甲基丁-2-炔醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯，**INT 22**



在0℃下向**INT 21** (257 mg, 0.31 mmol)及碘甲烷(0.040 mL, 0.64 mmol)於DMF (5.0 mL)中之溶液中添加NaH (60%於礦物油

中，26 mg, 0.65 mmol)。將反應混合物攪拌1.5 hr同時使其升溫至RT。將混合物傾入HCl水溶液(0.5 M)中並用EtOAc (2×)萃取。用鹽水洗滌合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；環己烷/EtOAc梯度，0-100%)純化殘留物以提供**INT 22**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 834.5, rt = 1.49 min。

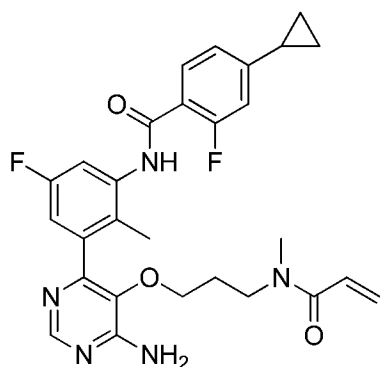
(3) (*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丁-2-炔醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

向**INT 22** (117 mg, 0.14 mmol)於DCM (5.0 mL)中之溶液中添加TFA (0.200 mL, 2.60 mmol)，之後添加1滴水。將反應混合物在RT下攪拌過夜。濃縮混合物。在EtOAc中吸收殘留物並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。用EtOAc反萃取水性層。用鹽水洗滌合併有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；EtOAc/MeOH梯度，0-15%)純化殘留物，之後藉由SFC純化以提供**實例20**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 534.3, rt = 1.02 min。 . ¹H NMR (CDCl₃)：δ (ppm)旋轉異構體8.65-8.54 (m, 1H), 8.38及8.33 (s, 總1H), 8.19-8.05 (m, 2H), 7.07-6.95 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 1H), 5.76及5.23 (s, 總2H), 4.99-4.92及4.76-4.68 (m, 總1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.43-3.37及3.28-3.21 (m, 總1H), 2.91及2.65 (s, 總3H), 2.16 (s, 3H), 2.03-1.92 (重疊s及m, 總4H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.01及0.95 (d, 總3H), 0.83-0.77 (m, 2H)。

實例21

N-(3-(6-胺基-5-(3-(*N*-甲基丙烯醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

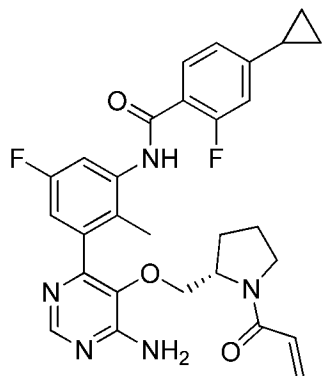


標題化合物係根據**方案2**遵循類似於**實例6**之程序在步驟1中用 *N*-Boc-*N*-甲基-3-羥丙胺置換 *N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺來製備。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 522.4, rt = 0.95 min。

實例22

(*S*)-*N*-(3-(5-((1-丙烯醯基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

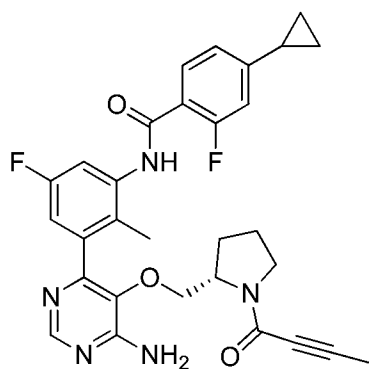


標題化合物係根據**方案2**遵循類似於**實例6**之程序在步驟1中用 (*S*)-*N*-Boc-2-(羥甲基)吡咯啉置換 *N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺來製備。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 534.3, rt = 1.00 min。

實例23

(*S*)-*N*-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-炔基)吡咯啉-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

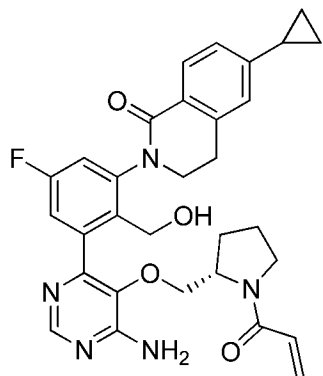


標題化合物係根據**方案2**遵循類似於**實例6**之程序在步驟1中用(S)-N-Boc-2-(羥甲基)吡咯啶置換N-Boc-N-甲基-2-羥基乙胺，且在步驟4中用2-丁炔酸置換丙烯酸來製備。

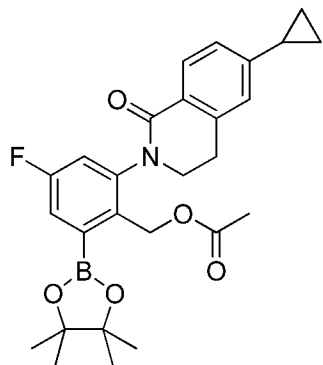
UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 546.3, rt = 1.02 min。

實例24

(S)-2-(3-(5-((1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2H)-酮



(1) 乙酸 2-(6-環丙基-1-側氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-4-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基酯，**INT 23**

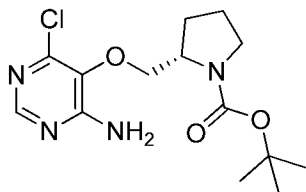


INT 23係遵循類似於**INT 2**之程序用乙酸2-溴-6-(6-環丙基-1-側氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-苄基酯置換1-溴-5-氟-2-甲基-3-硝基-

苯來製備(WO2010/000633)。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 480.4, $rt = 1.36 \text{ min}$ 。 1H NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) 7.76 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.31 (s, 12H), 1.05-1.00 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H)。

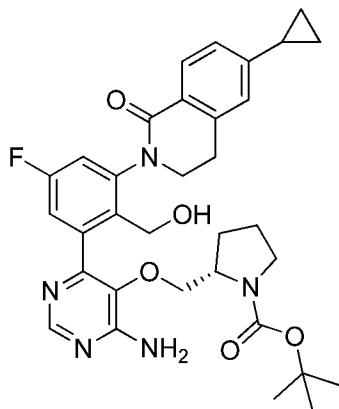
(2) (S)-2-(((4-胺基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯，**INT 24**



INT 24係根據方案2遵循類似於實例6之步驟1之程序用(S)-N-Boc-2-(羥甲基)吡咯啉置換N-Boc-N-甲基-2-羥基乙胺來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 329.2, $rt = 0.97 \text{ min}$ 。

(3) (S)-2-(((4-胺基-6-(3-(6-環丙基-1-側氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯，**INT 25**

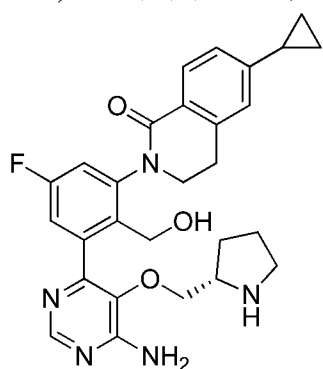


向**INT 24** (含量66%, 200 mg, 0.40 mmol)於DME (3.0 mL)及水(0.43 mL)中之溶液中添加**INT 23** (212 mg, 0.44 mmol)，之後

添加碳酸鈉水溶液(1 M, 1.20 mL, 1.20 mmol)。用氬將混合物脫氣10 min，然後添加雙(三苯基膦)-二氯化鈣(II) (14 mg, 0.020 mmol)。將反應混合物在90°C下攪拌6 hr。在冷卻至RT後，添加NaOH水溶液(2 M, 2.0 mL, 4.00 mmol)並將混合物在RT下攪拌20 min。用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋混合物並用EtOAc萃取。用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；DCM/EtOAc梯度，0-100%)純化殘留物以提供呈米色固體之**INT 25**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 604.5, rt = 1.20 min。¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ (ppm) 8.21 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04-6.87 (s, br, 2H), 4.86-4.66 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.64-3.53 (m, 2H), 3.35-3.00 (m, 4H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.64-1.44 (m, 4H), 1.40-1.24 (m, 9H), 1.06-1.01 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 2H)。

(4) (S)-2-(3-(6-胺基-5-(吡咯啶-2-基甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮，**INT 26**



INT 26係根據方案2遵循類似於實例6之步驟3之程序用**INT 25**置換**INT 9**來製備。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 504.4, rt = 0.75 min。

(5) (S)-2-(3-(5-((1-丙烯醯基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮

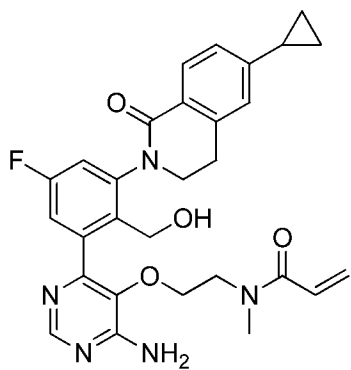
標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之步驟4之程序用**INT**

26置換**INT 10**來製備。

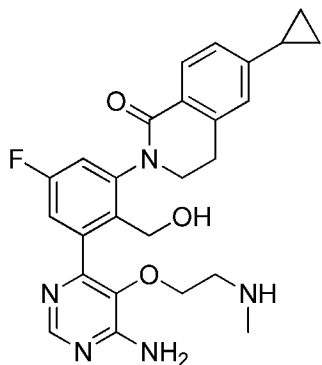
UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 558.4, rt = 0.98 min。

實例25

N-(2-((4-胺基-6-(3-(6-環丙基-1-側氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-*N*-甲基丙烯醯胺



(1) 2-(3-(6-胺基-5-(2-(甲基胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥甲基)-苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮，**INT 27**



INT 27係根據方案2遵循類似於**INT 26**之程序在步驟3中用**INT 8**置換**INT 24**，且在步驟4中經SPE管柱(PL-HCO3 MP樹脂)純化TFA鹽以提供作為游離胺之**INT 27**來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 478.3, rt = 0.62 min。

(2) *N*-(2-((4-胺基-6-(3-(6-環丙基-1-側氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-*N*-甲基丙烯醯胺

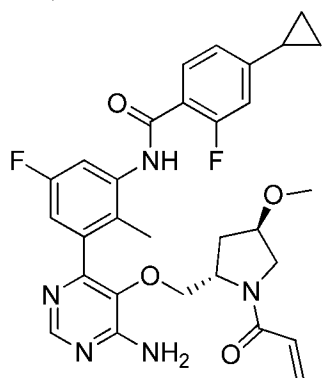
在-20℃下向**INT 27** (游離胺，130 mg, 0.272 mmol)及DIPEA (0.238 ml, 1.361 mmol)於DCM (9.0 mL)中之溶液中添加丙烯醯氯 (24.64 mg, 0.272 mmol)於DCM (0.6 mL)中之溶液。將反應混合

物在-20℃下攪拌10 min。用DCM稀釋混合物並傾入鹽水中。用DCM反萃取水性層。經硫酸鈉乾燥合併有機層並過濾。將濾液直接加載至二氧化矽管柱上並藉由急驟層析(二氧化矽；庚烷/丙酮梯度，0-80%)純化以提供白色固體。在乙腈中研磨殘留物，濾出，並用乙腈沖洗。在真空中乾燥固體以提供呈白色固體之**實例25**。

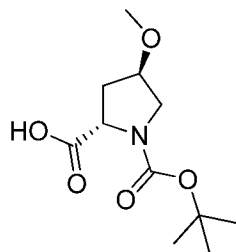
UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 530.5, rt = 0.89 min。¹H NMR (DMSO-d₆)：δ (ppm)旋轉異構體8.23-8.16 (m, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.20-7.04 (m, 5H), 6.70-6.60 (m, 1H), 6.11-6.00 (m, 1H), 5.69-5.53 (m, 1H), 4.77-4.61 (m, 1H), 4.37-4.24 (m, 2H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.89-2.55 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.08-0.99 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H)。

實例26

N-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



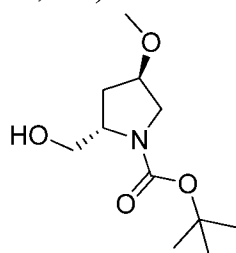
(1) (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-甲氧基吡咯啶-2-甲酸，**INT 28**



INT 28係遵循類似於WO2002/102790之程序來製備。

MS (ESI): $[M-H]^-$ 244.2。 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm)旋轉異構體4.05-3.97 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.39及1.33 (s, 總9H)。

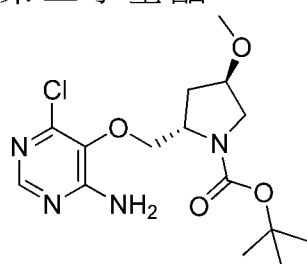
(2) (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-2-(羥甲基)-4-甲氧基吡咯啉，**INT 29**



在0℃下向**INT 28** (5.00 g, 20.39 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中逐滴添加硼烷四氫呋喃複合物溶液(1 M於THF中, 30.6 mL, 30.6 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌6 hr。使混合物冷卻至0℃並逐滴添加水(80 mL)。將所得混合物在0℃下攪拌1 hr, 然後用EtOAc稀釋。用10%檸檬酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。在真空中乾燥殘留物以提供呈無色液體之粗製**INT 29**。

MS (ESI): $[M+H-tBu]^+$ 176.1. 1H NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 4.69 (t, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.73 (s, v br, 1H), 3.48-3.36 (m, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.08-1.87 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

(3) (2*S*,4*R*)-2-(((4-胺基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)甲基)-4-甲氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯，**INT 30**



INT 30係根據方案2遵循類似於實例6之步驟1之程序用**INT**

29置換*N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺來製備。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 359.3, rt = 0.91 min。

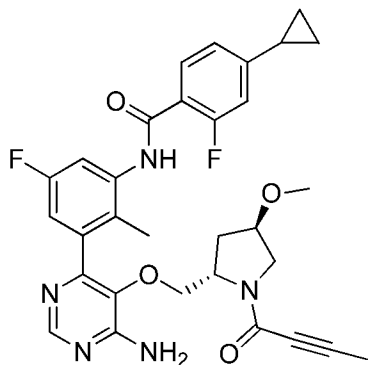
(4) *N*-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟2中用**INT 30**置換**INT 8**來製備。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 564.4, rt = 0.98 min。

實例27

N-(3-(6-氨基-5-(((2*S*,4*R*)-1-(丁-2-炔醯基)-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

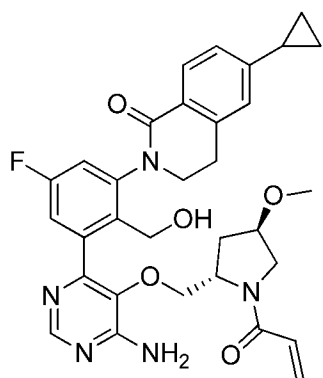


標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟1中用**INT 29**置換*N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺，且在步驟4中用2-丁炔酸置換丙烯酸來製備。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 576.4, rt = 1.01 min。

實例28

2-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮

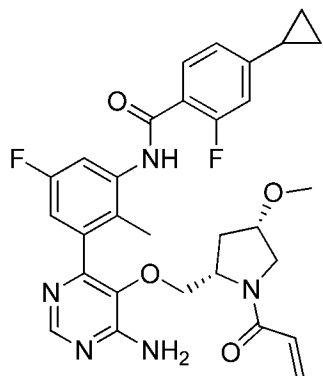


標題化合物係根據方案2遵循類似於實例24之程序在步驟3中用INT 30置換INT 24來製備。

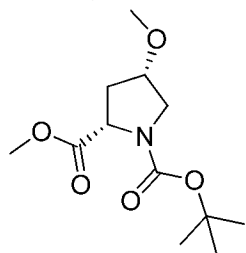
UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 588.5, $rt = 0.95$ min。

實例29

N-(3-(5-(((2*S*,4*S*)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



(1) (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-甲氧基吡咯啉-2-甲酸甲基酯，INT 31

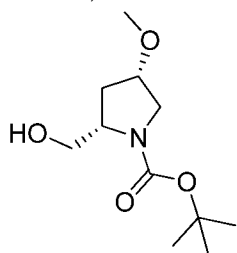


向(2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-羥基吡咯啉-2-甲酸甲基酯(3.00 g, 12.23 mmol)於乙腈(60 mL)中之溶液中添加氧化銀(2.83 g, 12.23 mmol)，之後添加碘甲烷(15.0 mL, 240.95 mmol)。將反應混合物在85℃下攪拌4 hr。添加更多碘甲烷(5.0 mL, 80.32 mmol)且將混合物在85℃下再攪拌5 hr。經矽藻土墊過濾混合物。用二乙醚稀

釋濾液並用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。用二乙醚反萃取水性層。用鹽水洗滌合併有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮以提供呈淺黃色油之粗製 **INT 31**。

MS (ESI): $[M+H]^+$ 260.3。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 旋轉異構體 4.30-4.23 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.64及3.61 (s, 總3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.17及3.16 (s, 總3H), 2.42-2.28 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.41及1.34 (s, 總9H)。

(2) (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-2-(羥甲基)-4-甲氧基吡咯啉，**INT 32**



在0℃下向 **INT 31** (3.10 g, 11.96 mmol)於THF (120 mL)中之溶液中添加硼氫化鋰溶液(2 M於THF中，11.96 mL, 23.91 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌過夜。使混合物冷卻至0℃並傾至冰水上。將混合物在RT下攪拌15 min，然後用二乙醚萃取。用二乙醚反萃取水性層。用鹽水洗滌合併有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮以提供呈無色油之粗製 **INT 32**。

MS (ESI): $[M+H]^+$ 232.3。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 4.64 (t, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.68-3.44 (m, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.42-1.34 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

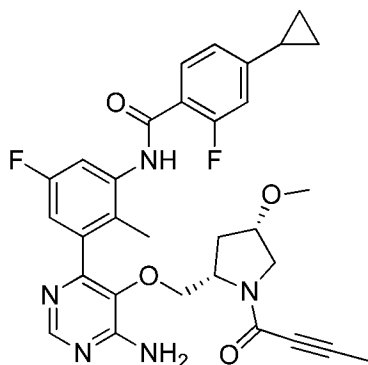
(3) *N*-(3-(5-(((2*S*,4*S*)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟1中用 **INT 32**置換 *N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺來製備。

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H]^+$ 564.4, r_t = 0.99 min。

實例30

N-(3-(6-胺基-5-(((2*S*,4*S*)-1-(丁-2-炔基)-4-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

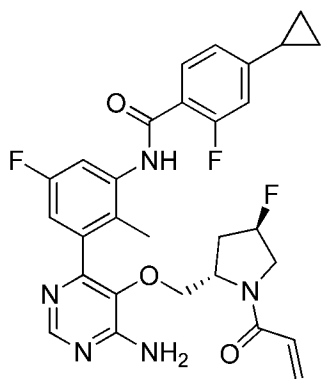


標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟1中用INT 32置換*N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺，且在步驟4中用2-丁炔酸置換丙烯酸來製備。

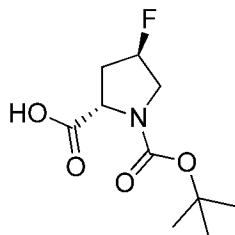
UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 576.4, rt = 1.02 min。

實例31

N-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯基)-4-氟吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



(1) (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-氟吡咯啶-2-甲酸，INT 33



使(2*S*,4*R*) *N*-Boc-4-羥基吡咯啶-2-甲酸甲基酯(250 g, 1.02

mol)、三苯基磷(401 g, 1.53 mmol)及苯甲酸(187 g, 1.53 mol)於THF (3.50 L)中之溶液冷卻以達到-4℃之內部溫度，然後在1 hr內添加於THF (1.50 L)中之偶氮二甲酸二乙基酯溶液(40%於甲苯中，625 mL, 1.43 mmol)。使反應混合物升溫至RT並在RT攪拌過夜。濃縮混合物。將殘留物吸收入二乙醚(2.5 L)中且將混合物回流1 hr。使懸浮液冷卻至0℃，白色固體濾出，並用冷乙醇洗。濃縮濾液。將殘留物溶解於溫己烷/EtOAc之4:1混合物(1.5 L)中並在RT攪拌1 hr。使混合物冷卻至10℃並用己烷(250 mL)處理。混合物在RT攪拌30 min且形成沈澱物。固體濾出並用冷己烷(150 mL)洗。濃縮濾液。藉由急驟層析(二氧化矽；己烷/EtOAc 4:1)純化殘留物，提供呈白色固體之(2*S*,4*S*)-2-*N*-Boc-4-(苯甲醯基氧基)吡咯啉-2-甲酸甲基酯。

向(2*S*,4*S*)-2-*N*-Boc-4-(苯甲醯基氧基)吡咯啉-2-甲酸甲基酯(248 g, 0.71 mol)於MeOH (4.5 L)中之溶液中添加碳酸鈉(98 g, 0.92 mol)，之後添加更多MeOH (0.5 L)。將反應混合物在RT攪拌4 hr。過濾混合物，並將濾液濃縮至約1 L體積。溶液用EtOAc (5.0 L)稀釋，冷卻至5℃並用水洗。用EtOAc (2×)反萃取水層。合併之有機層用鹽水以及鹽水及水之1:1混合物洗，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。使殘留物自DCM/己烷結晶，提供呈白色固體之(2*S*,4*S*)-2-*N*-Boc-4-羥基-吡咯啉-2-甲酸甲基酯。

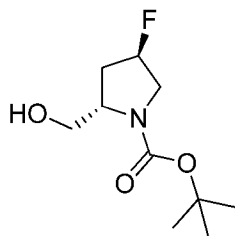
在-80℃向(2*S*,4*S*)-2-*N*-Boc-4-羥基-吡咯啉-2-甲酸甲基酯(270 g, 1.10 mol)於DCM (2.6 L)中之溶液中逐滴添加三氟化(二乙胺基)硫(567 mL, 4.29 mol)。將反應混合物在RT攪拌過夜。使混合物冷卻至-78℃且然後添加至冷卻至-10℃之飽和碳酸氫鈉水溶液中。在添加期間使內部溫度保持在5℃以下。然後將混合物在0℃攪拌30 min。分離各層，用DCM反萃取水層。合併之有機層用飽和碳酸氫鈉水溶液洗，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；己烷/EtOAc

梯度，10-40%)純化殘留物，提供呈黃色油之(2*S*,4*R*)-2-*N*-Boc-4-氟-吡咯啉-2-甲酸甲基酯。

在15°C下向(2*S*,4*R*)-2-*N*-Boc-4-氟-吡咯啉-2-甲酸甲基酯(13.0 g, 52.58 mmol)於二噁烷(270 mL)中之溶液中逐滴添加氫氧化鈉(4.2 g, 105.00 mmol)於水(30 mL)中之溶液。使混合物冷卻至7°C並將漿液在7°C下攪拌過夜。添加乙酸(80 mL)並用DCM稀釋混合物。分離各層，並用DCM反萃取水性層。用鹽水洗滌合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。使殘留物自二乙醚/己烷結晶以提供呈白色固體之**INT 33**。

MS (ESI) : [M-H]⁻ 232.2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) : δ (ppm)旋轉異構體 12.72 (s, br, 1H), 5.40-5.21 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.58-3.36 (m, 1H), 2.60-2.44 (m, 1H, 與溶劑峰重疊), 2.19-1.97 (m, 1H), 1.41及1.36 (s, 總9 H)。

(2) (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-2-(羥甲基)-4-氟吡咯啉，**INT 34**



在0°C下向**INT 33** (5.00 g, 21.44 mmol)於THF (105 mL)中之溶液中添加硼烷四氫呋喃複合物溶液(1 M於THF中，32.2 mL, 32.20 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌3 hr。使混合物冷卻至0°C且逐滴添加水(100 mL)。將所得混合物在0°C下攪拌1 hr，然後用EtOAc萃取。用10%檸檬酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮以提供呈黃色油之粗製**INT 34**。

MS (ESI) : [M+H-tBu]⁺ 164.2. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) : δ (ppm)

5.23 (d, 1H), 4.74 (t, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.41-3.23 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

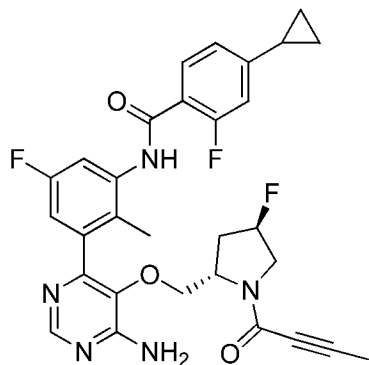
(3) *N*-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯醯基-4-氟吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟1中用INT 34置換*N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 552.5, $rt = 1.00$ min。

實例32

N-(3-(6-胺基-5-(((2*S*,4*R*)-1-(丁-2-炔醯基)-4-氟吡咯啉-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

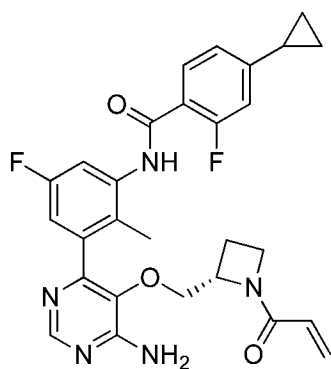


標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟1中用INT 34置換*N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺，且在步驟4中用2-丁炔酸置換丙烯酸來製備。

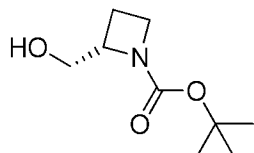
UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 564.5, $rt = 1.03$ min。

實例33

(*S*)-*N*-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



(1) (*S*)-*N*-Boc-2-(羥甲基)氮雜環丁烷，**INT 35**



INT 35係根據方案2遵循類似於實例26之步驟2之程序用(*S*)-*N*-Boc-氮雜環丁烷-2-甲酸置換**INT 28**來製備。

MS (ESI): $[M+H]^+$ 188.1。

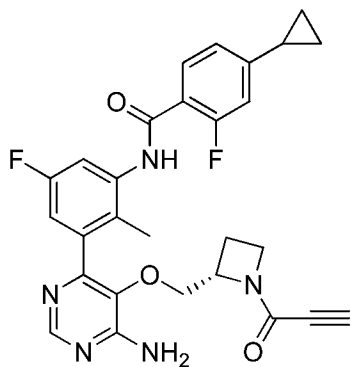
(2) (*S*)-*N*-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)-6-胺基嘓啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟1中用**INT 35**置換*N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺來製備。

UPLC-MS：MS (ESI)： $[M+H]^+$ 520.2, $rt = 0.96$ min。

實例34

(*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-((1-丙炔醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)嘓啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



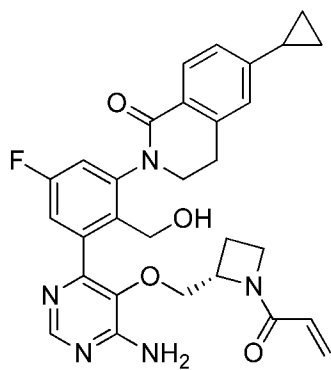
標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟1中用**INT 35**置換*N*-Boc-*N*-甲基-2-羥基乙胺，且在步驟4中用丙炔酸

置換丙烯酸來製備。

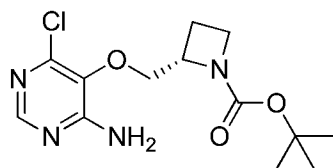
UPLC-MS (ESI) : $[M+H]^+$ 518.3, $rt = 0.96$ min。

實例35

(*S*)-2-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮



(1) (*S*)-2-(((4-胺基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯，**INT 36**



INT 36係根據方案2遵循類似於實例6之步驟1之程序用**INT 35**置換*N*-Boc-*N*-甲基-羥基乙胺來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 315.1, $rt = 0.91$ min。

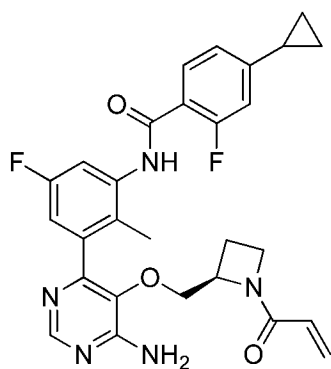
(2) (*S*)-2-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮

標題化合物係根據方案2遵循類似於實例24之程序在步驟3中用**INT 36**置換**INT 24**來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 544.4, $rt = 0.94$ min。

實例36

(*R*)-*N*-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

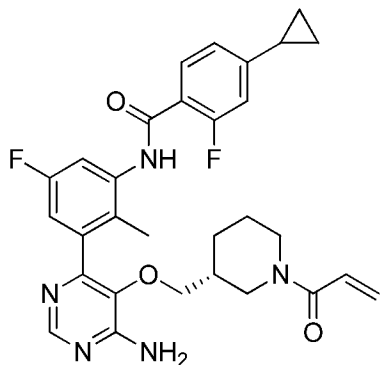


標題化合物係根據方案2遵循類似於實例33之程序在步驟1中用(*R*)-*N*-Boc-氮雜環丁烷-2-甲酸置換(*S*)-*N*-Boc-氮雜環丁烷-2-甲酸來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 520.3, $rt = 0.99$ min。

實例37

(*R*)-*N*-(3-(5-((1-丙烯醯基六氫吡啶-3-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



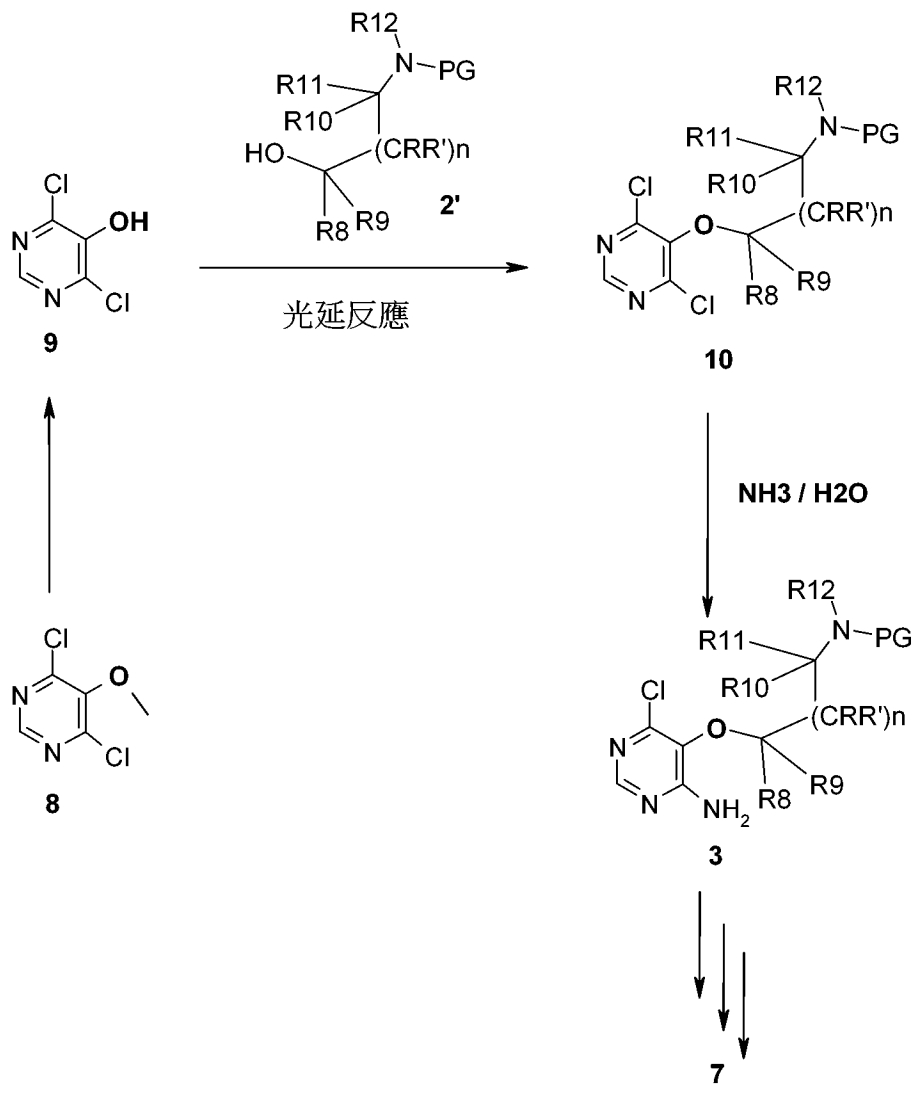
標題化合物係根據方案2遵循類似於實例6之程序在步驟1中用(*R*)-*N*-Boc-3-(羥甲基)六氫吡啶置換*N*-Boc-*N*-甲基-羥基乙胺來製備。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 548.5, $rt = 1.02$ min。

或者，本發明藥劑可藉由涉及以下之反應序列來製備：用(例如)路易斯酸使4,6-二氯-5-甲氧基嘧啶8去保護以產生4,6-二氯-5-羥基氧基-嘧啶9，之後使用適宜偶氮二甲酸酯(例如DIAD)及Smopex-301或三苯基磷使嘧啶醇與醇化合物2'進行光延反應以產生中間體10，之後在水中用(例如)氨進行親核芳香族取代以產生

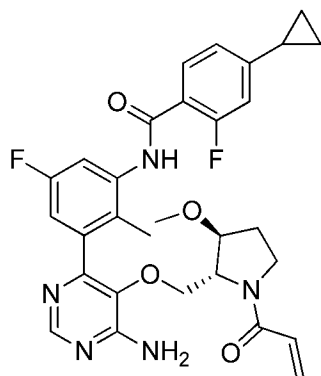
胺基嘧啶中間體3。此後藉由上文闡述之方案1及/或方案2之反應序列(即使用適宜觸媒(例如雙(三苯基膦)二氯化鈮(II))與酮酸酯進行鈴木偶合，使用適宜酸(例如TFA或HCl)去保護，之後(例如)銨鹽或游離胺與酸且使用適宜偶合劑(例如T3P)及適宜鹼(例如DIPEA)形成醯胺，或與醯氯使用適宜鹼(例如DIPEA)形成醯胺)將中間體3轉化為本發明之最終化合物(即化合物7)，如下文方案3中所示：

方案3：

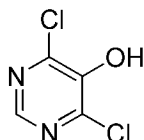


實例 38

N-(3-(5-(((2*R*,3*S*)-1-丙烯醯基-3-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



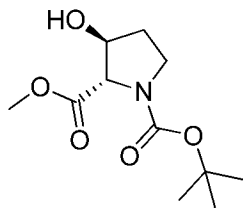
(1) 4,6-二氯嘧啶-5-醇，**INT 37**



在0℃下向4,6-二氯-5-甲氧基嘧啶(5.00 g, 27.93 mmol)於DCE (80 mL)中之溶液中添加一份氯化鋁(5.48 g, 41.10 mmol)。將反應混合物在50℃下劇烈攪拌6 hr。使混合物冷卻至0℃並依次緩慢添加HCl水溶液(1 M, 40 mL)及MeOH (10 mL)。將混合物在RT下劇烈攪拌10 min，然後用水稀釋並用DCM/MeOH (10:1, 2 × 100 mL)之混合物及EtOAc (1 × 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併有機層，過濾並濃縮以提供呈米色固體之粗製**INT 37**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M-H]⁻ 163.0, rt = 0.45 min。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ (ppm) 11.71 (s, br, 1H), 8.39 (s, 1H)。

(2) (2*S*,3*S*) 2-*N*-Boc-3-羥基吡咯啶-2-甲酸甲基酯，**INT 38**

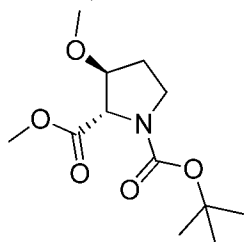


在0℃下向(2*S*,3*S*)-*N*-Boc-3-羥基吡咯啶-2-甲酸(4.10 g, 17.73 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.00 g, 28.94 mmol)，之後添加碘甲烷(1.3 mL, 20.79 mmol)。使反應混合物升溫至RT並在RT下攪拌4 hr，然後在90℃下攪拌1 hr。在冷卻至RT後，添加碘甲烷(0.70 mL, 11.19 mmol)並將反應混合物在RT

下攪拌過夜。用鹽水稀釋混合物並用EtOAc (3×)萃取。經硫酸鈉乾燥合併有機層，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；環己烷/EtOAc 梯度，0-50%)純化殘留物以提供呈無色油之**INT 38**。

MS (ESI): $[M+H]^+$ 246.2。 ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm)旋轉異構體 4.42 (s, br, 1H), 4.29及4.18 (s, 總1H), 3.74 (s, 3H), 3.66-3.53 (m, 3H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.46及1.41 (s, 總9H)。

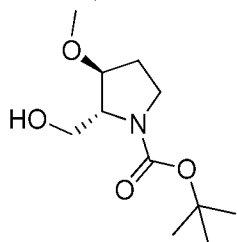
(3) (2*S*,3*S*) 2-*N*-Boc-3-甲氧基吡咯啉-2-甲酸甲基酯，**INT 39**



向**INT 38** (2.53 g, 10.33 mmol)於DMF (25.0 mL)中之溶液中添加碘甲烷(3.2 mL, 51.60 mmol)，之後添加氧化銀(I) (7.18 g, 31.00 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌整個週末。用EtOAc稀釋混合物並經矽藻土墊過濾。用鹽水、10%硫代硫酸鈉水溶液及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌濾液。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾並濃縮以提供呈無色油之粗製**INT 39**。

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm)旋轉異構體 4.41及4.26 (s, 總1H), 3.94-3.87 (m, br, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69-3.53 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.46及1.41 (s, 總9H)。

(4) (2*R*,3*S*)-*N*-Boc-2-羥甲基-3-甲氧基-吡咯啉，**INT 40**

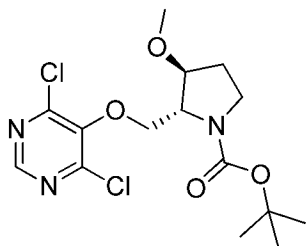


向**INT 39** (2.28 g, 8.81 mmol)於THF (25 mL)中之溶液中添加氯化鋰(1.12 g, 26.40 mmol)，之後添加硼氫化鈉(1.00 g, 26.40 mmol)。添

加EtOH (50 mL)並將反應混合物在RT下攪拌4 hr。使混合物冷卻至0℃並緩慢添加水。用EtOAc萃取混合物。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。用飽和氯化銨水溶液稀釋水性層並用EtOAc反萃取。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；環己烷/EtOAc梯度，15-100%)純化合併殘留物以提供呈無色液體之**INT 40**。

MS (ESI): $[M+H]^+$ 232.2。 1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm)旋轉異構體4.03-3.92及3.89-3.77 (m, br, 總2H), 3.72-3.55 (m, br, 2H), 3.52-3.30 (重疊m, 2H及s, 3H), 2.01-1.92 (m, br, 2H), 1.47 (s, 9H)。

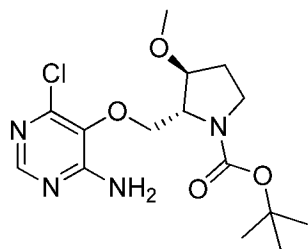
(5) (2*R*,3*S*)-2-(((4,6-二氯嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3-甲氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯，**INT 41**



向**INT 37** (105 mg, 0.64 mmol)及**INT 40** (221 mg, 0.96 mmol)於THF (12 mL)中之溶液中添加三苯基膦(250 mg, 0.96 mmol)，之後逐滴添加DIAD (0.186 mL, 0.96 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌過夜。在減壓下濃縮混合物。藉由急驟層析(二氧化矽；環己烷/EtOAc梯度，0-40%)純化殘留物以提供呈無色殘留物之**INT 41**。

UPLC-MS: MS (ESI): $[M+H-tBu]^+$ 322.1, $rt = 1.17$ min。 1H NMR ($CDCl_3$): δ (ppm)旋轉異構體8.57及8.54 (s, 總1H), 4.35-3.91 (m, 4H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.24-1.97 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

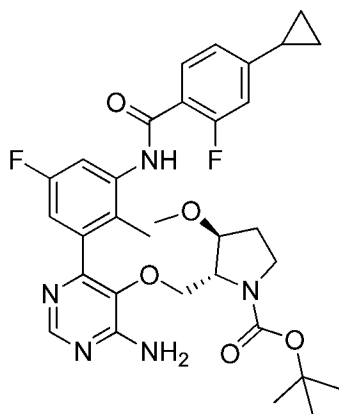
(6) (2*R*,3*S*)-2-(((4-胺基-6-氯嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3-甲氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯，**INT 42**



向**INT 41** (173 mg, 0.46 mmol)於2-丙醇(5.0 mL)中之溶液中添加33%氫氧化銨水溶液(2.7 mL, 22.63 mmol)。將反應混合物在密封管中在80℃下攪拌5 hr。在減壓下濃縮混合物。藉由急驟層析(二氧化矽；DCM/EtOAc梯度，0-50%)純化殘留物以提供呈無色油之**INT 42**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 359.2, rt = 0.92 min。 ¹H NMR (CDCl₃)：δ (ppm)旋轉異構體8.08 (s, 1H), 6.22及5.78 (s, br, 總2H), 4.25-3.95 (m, br, 4H), 3.61-3.37 (m, 5H, 包括s, 3H, 在δ 3.40處), 2.18-1.95 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

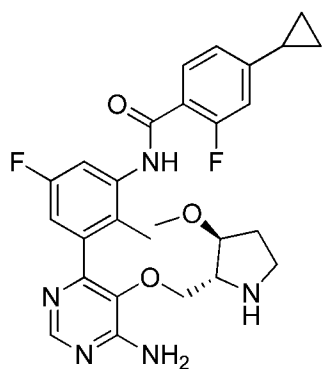
(7) *N*-(3-(5-(((2*R*,3*S*)-1-丙烯醯基-3-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺，**INT 43**



INT 43係根據方案3遵循類似於實例6之步驟2之程序用**INT 42**置換**INT 8**來製備。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 610.5, rt = 1.21 min。

(8) *N*-(3-(6-胺基-5-(((2*R*,3*S*)-3-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺，**INT 44**



INT 44係根據**方案3**遵循類似於**實例6**之步驟3之程序用**INT 43**置換**INT 9**並藉由急驟層析(二氧化矽；DCM/(MeOH及2%氫氧化銨水溶液)梯度，5-65%)純化粗製物以提供作為游離胺之**INT 44**來製備。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 510.3, rt = 0.77 min。

(9) *N*-(3-(5-(((2*R*,3*S*)-1-丙烯醯基-3-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

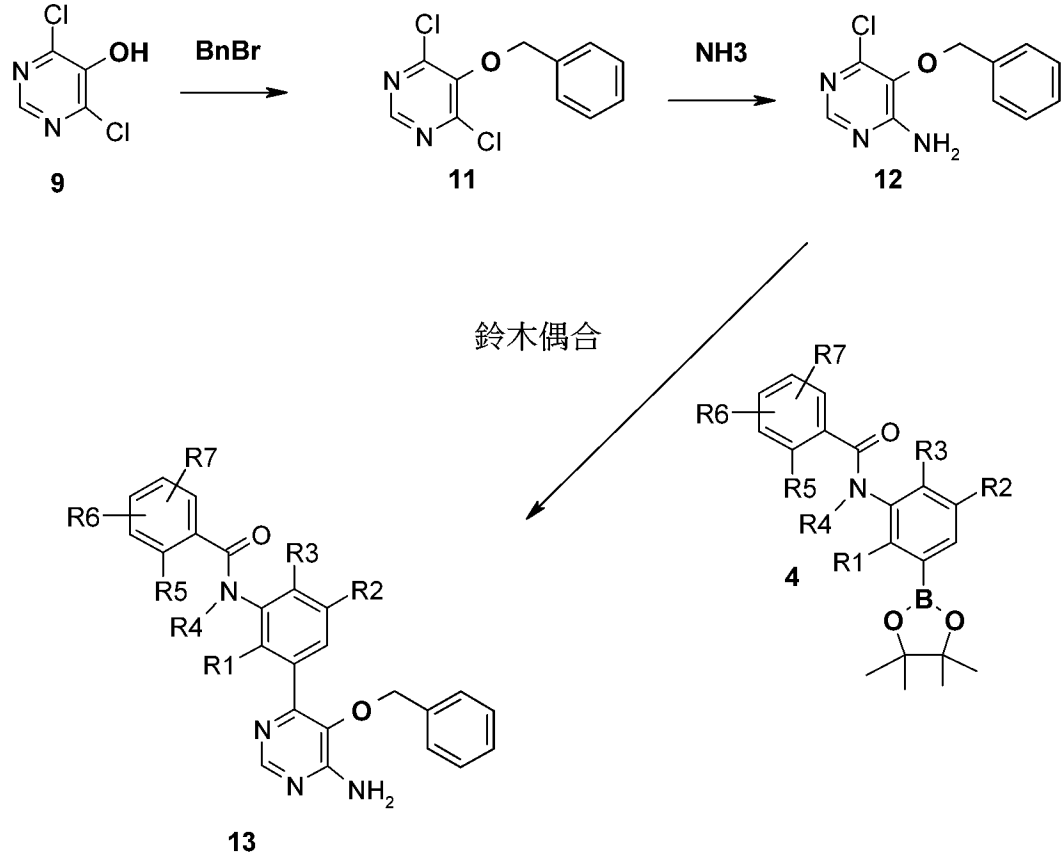
標題化合物係根據**方案3**遵循類似於**實例6**之步驟4之程序用**INT 44**置換**INT 10**來製備。

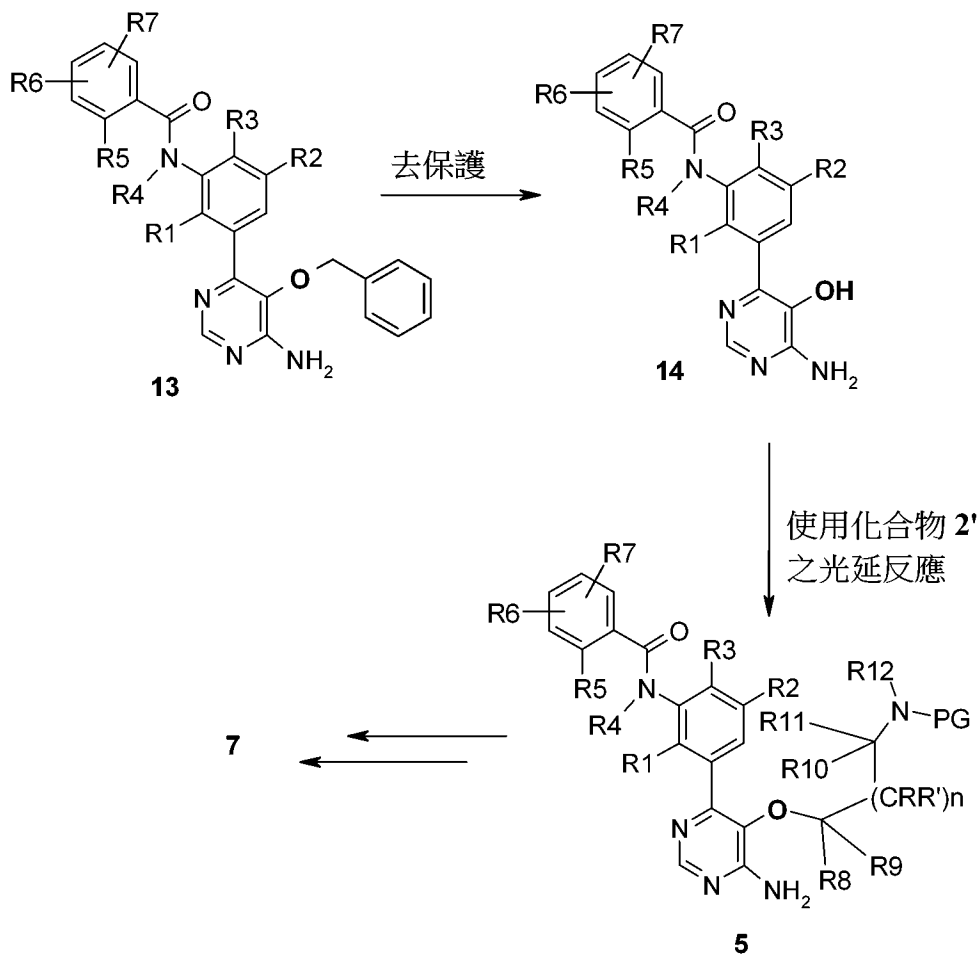
UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 564.3, rt = 0.98 min。¹H NMR (CDCl₃)：δ (ppm)旋轉異構體8.60及8.55 (s，總1H)，8.42及8.36 (s，總1H)，8.20-8.13 (m, 1H)，8.13-8.04 (m, 1H)，7.07-7.01 (m, 1H)，6.96-6.83 (m, 2H)，6.47-6.32 (m, 2H)，5.79 (s, v br, 2H)，5.72-5.66 (m, 1H)，4.21-4.16及3.70-3.42及3.33-3.28 (m，總6H)，3.26及3.20 (s，總3H)，2.15 (s, 3H)，2.01-1.88 (m, 2H)，1.84-1.74 (m, 1H)，1.16-1.07 (m, 2H)，0.84-0.75 (m, 2H)。

或者，本發明藥劑可藉由涉及以下之反應序列來製備：用溴化苄基使用適宜鹼(例如碳酸鉀)使4,6-二氯-5-羥基-嘧啶9烷基化，之後用氫氧化銨進行親核芳香族取代以產生胺基嘧啶12，使用適宜觸媒(例如雙(三苯基膦)-二氯化鈹(II))與酮酸酯4進行鈴木偶合以產生苄基化中間體13。藉由(例如)氫化裂解苄基，之後

用式2'之醇使用適宜偶氮二甲酸酯(例如DIAD)及Smopex-301或三苯基磷進行嘧啶醇之光延反應，使用適宜酸(例如TFA或HCl)去保護，之後銨鹽或游離胺與酸使用適宜偶合劑(例如T3P)及適宜鹼(例如DIPEA)形成醯胺，或與醯氯使用適宜鹼(例如DIPEA)形成醯胺，以產生本發明之最終化合物(即式7化合物)，如下文方案4中所示：

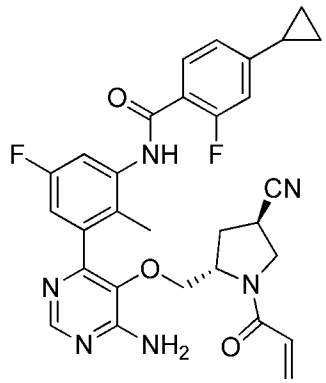
方案4：



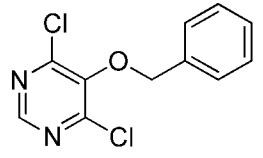


實例39

N-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯醯基-4-氰基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



(1) 5-(苄基氧基)-4,6-二氯嘧啶，INT 45

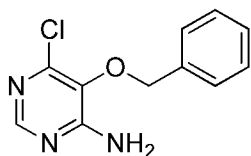


向INT 37 (含量90%, 6.50 g, 35.50 mmol)於DMF (120 mL)中

之溶液中添加溴化苄基(8.42 mL, 70.90 mmol)，之後添加碳酸鉀(14.70 g, 106.36 mmol)。將反應混合物在60℃下攪拌1 hr。濃縮混合物。在EtOAc與水之間分配殘留物。用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；環己烷/EtOAc梯度，0-10%)純化殘留物以提供呈無色油之**INT 45**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 255.1, rt = 1.15 min。¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ (ppm) 8.72 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 3H), 5.19 (s, 2H)。

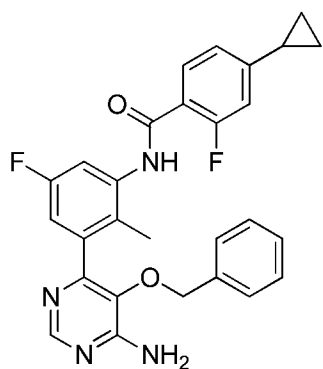
(2) 5-(苄基氧基)-6-氯嘧啶-4-胺，**INT 46**



在高壓釜中向**INT 45** (8.24 g, 32.30 mmol)於2-丙醇(100 mL)中之溶液中添加26%氫氧化銨水溶液(93 mL, 614 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌12 hr。濃縮混合物。在EtOAc與水之間分配殘留物。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮以提供呈白色固體之粗製**INT 46**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 236.1, rt = 0.84 min。¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ (ppm) 7.98 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.43-7.32 (m, 3H), 7.25 (s, br, 2H), 4.95 (s, 2H)。

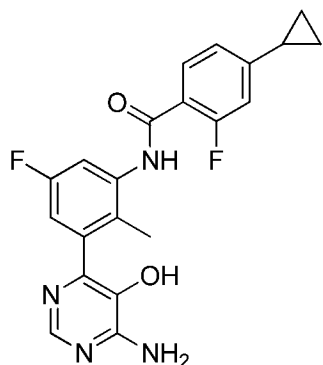
(3) *N*-(3-(6-胺基-5-(苄基氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺，**INT 47**



向**INT 46**(含量90%, 500 mg, 1.91 mmol)於DME (7.0 mL)及水(1.0 mL)中之溶液中添加**INT 5** (947 mg, 2.29 mmol)，之後添加碳酸鈉水溶液(2 M, 2.86 mL, 5.73 mmol)。用氫將混合物脫氣10 min，然後添加雙(三苯基-膦)二氯化鈣(II) (67.0 mg, 0.095 mmol)並將反應混合物在微波反應器中在120℃下攪拌15 min。在飽和碳酸氫鈉水溶液與EtOAc之間分配混合物。用水及鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；DCM/EtOAc梯度，0-100%)純化殘留物以提供呈黃色固體之**INT 47**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 487.4, rt = 1.15 min。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ (ppm) 9.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.11-6.91 (m, 7H), 4.55 (s, 2H), 2.08-1.95 (重疊s及m，總4H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.85-0.74 (m, 2H)。

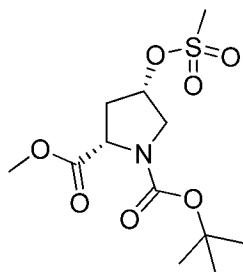
(4) *N*-(3-(6-氨基-5-羥基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺，**INT 48**



向**INT 47** (1.16 g, 2.38 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加Pd-C (116 mg)。將反應混合物在RT及正常壓力下氫化48 hr。用MeOH (10 mL)稀釋混合物且經矽藻土墊過濾。濃縮濾液。將殘留物懸浮於DCM (20 mL)中並添加TFA (0.918 mL, 11.92 mmol)。將混合物在RT下攪拌30 min，然後傾入飽和碳酸氫鈉水溶液與EtOAc之混合物中。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮以提供呈米色固體之**INT 48**。

UPLC-MS : MS (ESI) : $[M+H]^+$ 397.2, $rt = 0.80$ min。 1H NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) 9.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.66 (s, br, 2H), 2.11-1.94 (重疊s及m，總4H), 1.14-0.98 (m, 2H), 0.87-0.71 (m, 2H)。

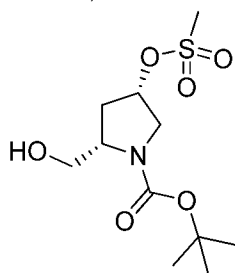
(5) (2*S*,4*S*)-2-*N*-Boc-4-((甲基磺醯基)氧基)吡咯啉-2-甲酸甲基酯，**INT 49**



向(2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-羥基吡咯啉-2-甲酸甲基酯(11.50 g, 46.88 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加DIPEA (9.70 mL, 55.54 mmol)，之後添加甲烷磺醯氯(4.30 mL, 55.18 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌過夜。添加更多DIPEA (1.50 mL, 8.59 mmol)及甲烷磺醯氯(0.60 mL, 7.70 mmol)並將反應混合物在RT下再攪拌1小時。濃縮混合物。藉由急驟層析(二氧化矽，DCM/EtOAc梯度，5-15%)純化殘留物，之後藉由急驟層析(二氧化矽；環己烷/EtOAc梯度，0-100%)進行第二次純化以提供呈黃色油之**INT 49**。

MS (ESI): $[M+H]^+$ 324.2。 ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 旋轉異構體 5.24 (m, br, 1H), 4.55-4.48 及 4.44-4.37 (m, 總 1H), 3.84-3.70 (重疊 s 及 m, 總 5H), 3.02 (s, 3H), 2.58-2.47 (m, br, 2H), 1.48 及 1.43 (s, 總 9 H)。

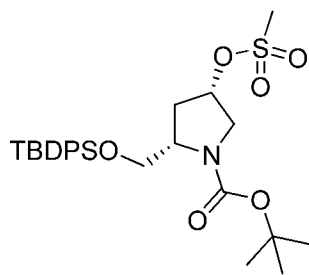
(6) (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-2-(羥甲基)-4-((甲基磺醯基)氧基)吡咯啉，**INT 50**



在 0°C 下向 **INT 49** (12.52 g, 38.72 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液中逐滴添加硼氫化鋰溶液 (2 M 於 THF 中, 67.6 mL, 135.00 mmol)。將反應混合物攪拌過夜並使其最高升溫至 RT。使混合物冷卻至 0°C 並緩慢添加水。用 EtOAc 萃取混合物, 用鹽水洗滌有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。用飽和氯化銨水溶液稀釋水性層並用 EtOAc 反萃取。用鹽水洗滌有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。合併兩種殘留物並藉由急驟層析 (二氧化矽; 環己烷/EtOAc 梯度, 25-100%; 之後 EtOAc/MeOH 梯度, 0-10%) 純化以提供呈無色樹脂之 **INT 50**。

MS (ESI): $[M+H-t\text{Bu}]^+$ 240.1. ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 旋轉異構體 5.15-5.10 (m, br, 1H), 4.37-4.29 及 4.07-3.87 (m, 總 2H), 3.81-3.62 (m, 2H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.37-2.25 及 2.11-2.02 (m, 總 2H), 1.40 及 1.38 (s, 總 9H)。

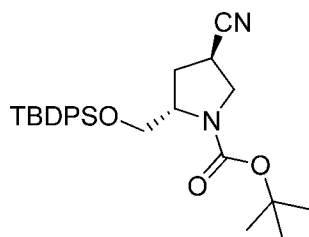
(7) (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基甲基)-4-((甲基磺醯基)氧基)-吡咯啉，**INT 51**



向**INT 50** (11.00 g, 37.24 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中添加咪唑(4.30 g, 63.16 mmol)，之後添加第三丁基氯二苯基矽烷(11.0 mL, 42.82 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌3 hr。經薄矽藻土層過濾懸浮液。用水及鹽水洗滌濾液，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；環己烷/EtOAc梯度，0-50%)純化殘留物以提供呈無色油之**INT 51**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H-tBu]⁺ 534.3, rt = 1.50 min。 ¹H NMR (CDCl₃)：δ (ppm)旋轉異構體7.69-7.62 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 5.28-5.16 (m, br, 1H), 4.17-4.07及4.05-3.97 (m，總1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 2.91 (s, br, 3H), 2.71-2.61及2.40-2.30 (m，總2H), 1.43及1.33 (s，總9H), 1.06 (s, 9H)。

(8) (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-2-((第三丁基二苯基矽基)氧基甲基)-4-(氰基)吡咯啉，**INT 52**

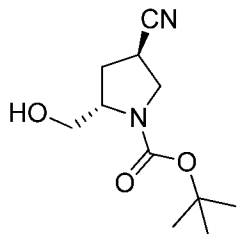


向**INT 51** (5.06 g, 9.48 mmol)於DMF (75 mL)中之溶液中添加氰化鈉(1.39 g, 28.40 mmol)。將反應混合物在100℃下攪拌3 hr。在EtOAc與水之間分配混合物。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；環己烷/EtOAc梯度，0-25%)純化殘留物以提供呈無色樹脂之**INT 52**。

¹H NMR (CDCl₃)：δ (ppm)旋轉異構體7.65-7.55 (m, 4H), 7.47-

7.31 (m, 6H), 4.13-4.05及4.02-3.91及3.78-3.57 (m, 總5H), 3.39-3.29 (m, 1H), 2.52-2.21 (m, 2H), 1.48及1.34 (s, 總9H), 1.05 (s, 9H)。

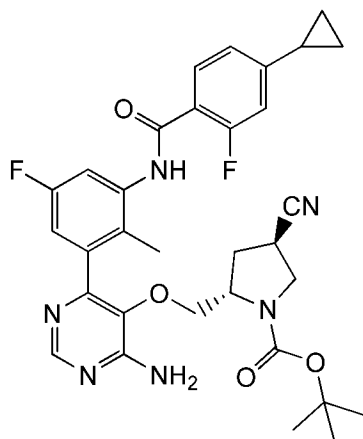
(9) (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-2-(羥甲基)-4-(氰基)吡咯啉，**INT 53**



向**INT 52** (2.95 g, 6.35 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加TBAF (1.0 M於THF中, 7.5 mL, 7.50 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌2.5 hr。濃縮混合物並在EtOAc中吸收殘留物。用水及鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(二氧化矽；環己烷/EtOAc梯度，0-100%)純化殘留物以提供呈無色殘留物之**INT 53**。

MS (ESI) : $[M+H-tBu]^+$ 171.1. 1H NMR ($CDCl_3$) : δ (ppm) 4.14-3.83 (m, br, 2H), 3.75-3.53 (m, 4H), 3.35-3.19 (m, br, 1H), 2.40-2.26及2.23-2.10 (m, 總2H), 1.47 (s, 9H)。

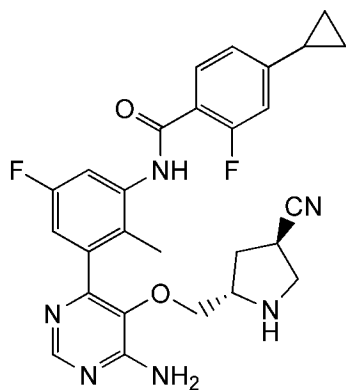
(10) (2*S*,4*R*)-2-(((4-胺基-6-(3-(4-環丙基-2-氟苯甲醯胺基)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)甲基)-4-氰基吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯，**INT 54**



向**INT 48** (240 mg, 0.61 mmol)及**INT 53** (274 mg, 1.21 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加SMOPEX-301 (1 mmol/g, 1.51 g, 1.51 mmol)。將混合物加熱至60°C並在此溫度下逐滴添加DIAD。將反應混合物在60°C下攪拌2 hr。經矽藻土墊過濾混合物，濃縮濾液。藉由急驟層析(二氧化矽；TBME/EtOAc梯度，0-100%)純化殘留物以提供呈無色油之**INT 54**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 605.3, rt = 1.14 min。

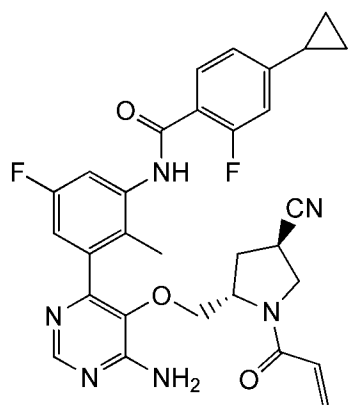
(11) *N*-(3-(6-胺基-5-(((2*S*,4*R*)-4-氰基吡咯啉-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺，**INT 55**



向**INT 54** (含量83%, 313 mg, 0.43 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加TFA (1.0 mL, 12.98 mmol)，之後添加一滴水。將反應混合物在RT下攪拌1.5 hr。濃縮混合物。藉由急驟層析(二氧化矽；DCM/(MeOH及2%氫氧化銨水溶液)梯度，0-40%)純化殘留物以提供呈無色殘留物之作為游離胺之**INT 55**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 505.3, rt = 0.75 min。

(12) *N*-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯醯基-4-氰基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺

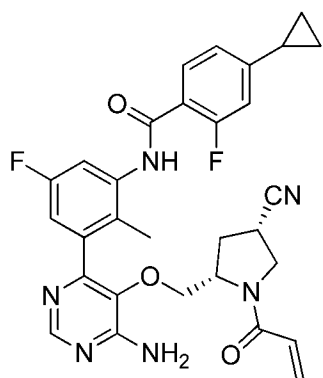


在0℃下向**INT 55** (102 mg, 0.20 mmol)及DIPEA (0.200 mL, 1.15 mmol)於DCM (4.0 mL)中之溶液中緩慢地逐滴添加丙烯醯氯 (0.020 mL, 0.24 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌30 min。濃縮混合物。藉由急驟層析(二氧化矽；EtOAc/MeOH梯度，0-20%)純化殘留物，之後進行SFC純化以在凍乾後提供呈白色固體之**實例39**。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 559.4, rt = 0.96 min。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆)：δ (ppm)旋轉異構體9.81 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 7.17-6.91 (m, 5H), 6.48-6.39 及 6.32-6.21 (m，總1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 5.68-5.56 (m, 1H), 4.29-4.22 及 4.18-4.12 (m，總1H), 3.73-3.62 及 3.53-3.45 (m，總3H), 3.35-3.25 及 3.17-3.08 (m，總2H), 2.26-1.95 (重疊m及s，總6H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H)。

實例40

N-(3-(5-(((2*S*,4*S*)-1-丙烯醯基-4-氰基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺



標題化合物係根據方案4遵循類似於實例39之程序在步驟5中用(2S,4R)-N-Boc-4-羥基吡咯啉-2-甲酸甲基酯置換(2S,4S)-N-Boc-4-羥基吡咯啉-2-甲酸甲基酯來製備。

UPLC-MS：MS (ESI)：[M+H]⁺ 559.4, rt = 0.94 min。

生物學部分

對Btk酶活性之抑制

在生物化學酶分析中評價本發明化合物針對Btk之抑制性活性。在配備有Innovadyne Nanodrop Express之Thermo CatX工作站上用測試化合物之8點連續稀釋製備呈384孔格式之分析板。藉由添加50 nl/孔之90% DMSO中之化合物溶液來製備分析板。激酶反應係藉由逐步添加4.5 μl/孔之於激酶緩衝液(50 mM HEPES pH 7.5、1 mM DTT、0.02% Tween20、0.02% BSA、0.6% DMSO、10 mM β-甘油磷酸鹽及10 μM正鈣酸鈉、18 mM MgCl₂、1 mM MnCl₂)中之肽/ATP溶液(4 μM FITC-Ahx-TSELKKVVALYDYMPMNAND-NH₂, 164 μM ATP)及4.5 μl/孔之於激酶緩衝液中之酶溶液(6.4 nM全長人類重組BTK)來起始。將激酶反應在30°C下培育60分鐘，隨後藉由添加16 μl/孔之終止溶液(100 mM HEPES pH 7.5、5% DMSO、0.1% Caliper塗佈劑、10 mM EDTA及0.015% Brij35)來停止。在Caliper LC3000工作站上藉由分離磷酸化及未磷酸化肽來分析激酶反應物，且自新形成之磷酸-肽之量來計算激酶活性。藉由與不使用酶(100%抑制)及不使用抑制劑(0%抑

制)之對照反應比較來計算抑制數據。50%抑制所需之抑制劑濃度(IC₅₀)係自因應抑制劑濃度之抑制來計算。

實例	對Btk酶活性之抑制 IC ₅₀ [uM]
實例1	0.002
實例2	0.038
實例3	0.001
實例4	0.009
實例5	0.004
實例6	0.001
實例7	0.042
實例8	0.002
實例9	0.01
實例10	0.004
實例11	0.01
實例12	0.012
實例13	0.007
實例14	0.001
實例15	0.001
實例16	0.015
實例17	0.005
實例18	0.001
實例19	0.016
實例20	0.005
實例21	0.002
實例22	<0.0001
實例23	0.001
實例24	0.0005
實例25	0.001

實例26	0.0004
實例27	0.003
實例28	0.001
實例29	0.004
實例30	0.006
實例31	0.002
實例32	0.004
實例33	0.001
實例34	0.002
實例35	0.002
實例36	0.017
實例37	0.032
實例38	0.002
實例39	0.001
實例40	0.002

在人類血液中對Btk活性之抑制

或者，在以下活體外B細胞活化分析中評價本發明化合物在人類血液中之抑制性活性。藉由靜脈穿刺，自有書面同意的自願者收集全血至肝素鈉小管中。然後，將90 μ l血液在96孔U形底微量滴定板(Thermo Scientific #163320)中與0.5 μ l測試化合物於DMSO中之連續稀釋液混合。將培養物在37°C、5% CO₂下培育1小時，然後藉由添加10 μ l含有小鼠抗人類IgM抗體(CW11株)及重組人類IL-4 (Immunotools)之稀釋液至終濃度分別為30 μ g/ml及5 ng/ml以刺激B細胞。將培養物培育20小時，且在用APC標記之抗人類CD19 (Beckton-Dickinson)對B細胞亞組染色及對活化標記物CD69 (PE標記之抗人類CD19 (Beckton-Dickinson))染色後，藉由流式細胞術量測B細胞之活化。所有染色程序皆係在暗中含有FACS裂

解溶液 (Beckton-Dickinson) 之 96 深孔 V 形底微量滴定板 (Eppendorf) 中在室溫下進行 30 min。在 CyAn 流式細胞儀 (Beckman Coulter) 上獲取細胞計數數據且根據大小及粒度對淋巴球子群進行選通，然後進一步分析 CD19 及活化標記物之表現。自 CD19 陽性群內對活化標記物陽性染色之細胞百分比計算抑制 B 細胞活化之數據。藉由與不使用抗 IgM/IL-4 (100% 抑制) 及不使用抑制劑 (0% 抑制) 之對照培養物之比較來計算抑制數據。50% 抑制所需之抑制劑濃度 (IC₅₀) 係自因應抑制劑濃度之抑制來計算。

實例	在血液中對 Btk 活性之抑制 IC ₅₀ [uM]
1	0.112
2	1.111
3	0.124
4	0.376
5	0.201
6	0.023
7	0.983
8	0.048
9	0.240
10	0.161
11	0.323
12	0.459
13	0.105
14	0.028
15	0.029
16	0.558
17	0.246

18	0.419
19	0.136
20	0.330
21	0.090
22	0.057
23	0.057
24	0.032
25	0.065
26	0.051
27	0.076
28	0.033
29	0.134
30	0.222
31	0.025
32	0.055
33	0.050
34	0.208
35	0.072
36	0.354
37	0.968
38	0.070
39	0.176
40	0.080

效用

例如，基於生物學測試結果，本發明化合物一般可用於治療選自以下之適應症：

自體免疫病症、發炎性疾病、過敏性疾病、氣道疾病(例如氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD))、移植排斥；其中抗體產生、抗原呈遞、細胞介素產生或淋巴器官發生異常或不期望之疾病，包括類風濕性關

節炎、全身發作性幼年型特發性關節炎(SOJIA)、痛風、尋常天皰瘡、特發性血小板減少紫斑症、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、重症肌無力、薛格連氏症候群、自體免疫溶血性貧血、抗嗜中性球胞質抗體(ANCA)相關血管炎、冷凝球蛋白血症、血栓性血小板減少紫斑症、慢性自體免疫蕁麻疹、過敏症(異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性鼻炎)、動脈粥樣硬化、1型糖尿病、2型糖尿病、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、胰臟炎、腎小球性腎炎、古巴士德氏症候群、橋本氏甲狀腺炎、格雷氏病、抗體介導之移植排斥(AMR)、移植物抗宿主病、B細胞介導之超急性、急性及慢性移植排斥；血栓栓塞性病變、心肌梗塞、心絞痛、中風、缺血性病變、肺栓塞；造血源癌症，包括(但不限於)多發性骨髓瘤、白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴球性白血病、骨髓性白血病；非霍奇金氏淋巴瘤；淋巴瘤；真性多血症；原發性血小板過多症；骨髓纖維化併發骨髓性化生；及瓦登斯特隆氏病。

在另一實施例中，療法選自可藉由布魯頓氏酪胺酸激酶拮抗劑治療之疾病。

在另一實施例中，本發明提供治療藉由調節Btk來治療之疾病之方法，其包含投與治療有效量之式(I)化合物或其鹽。在另一實施例中，該疾病選自上文所提及之列表。

組合

本發明化合物可與一或多種其他治療劑同時投與，或在其之前或之後投與。本發明化合物可與其他藥劑藉由相同或不同投與途徑分開投與，或與其他試劑一起以同一醫藥組合物投與。

式(I)化合物可作為唯一活性成份來投與或作為例如其他藥

物之佐劑結合該等其他藥物來投與，該等其他藥物係(例如)用於(例如)治療或預防同種或異種移植物急性或慢性排斥或發炎性或自體免疫病症之免疫抑制或免疫調節劑或其他消炎劑，或化學治療劑(例如惡性細胞抗增殖劑)。舉例而言，式(I)化合物可與以下藥物組合使用：鈣調神經磷酸酶抑制劑，例如環孢素A或FK 506；mTOR抑制劑，例如雷帕黴素(rapamycin)、40-O-(2-羥基乙基)-雷帕黴素、CCI779、ABT578、AP23573、AP23464、AP23675、AP23841、TAF A-93、拜爾利莫司(biolimus)-7或拜爾利莫司-9；具有免疫抑制性質之子囊黴素(ascomycin)，例如ABT-281、ASM981等；皮質類固醇；環磷醯胺；硫唑嘌呤(azathioprene)；胺甲喋呤；來氟米特(leflunomide)；咪唑立賓(mizoribine)；黴酚酸或鹽；麥考酚酸嗎乙酯(mycophenolate mofetil)；15-去氧精脒菌素(15-deoxyspergualine)或其免疫抑制性同系物、類似物或衍生物；PKC抑制劑，例如如WO 02/38561或WO 03/82859中所揭示，例如實例56或70之化合物；JAK3激酶抑制劑，例如N-苄基-3,4-二羥基-亞苄基-氰基乙醯胺 α -氰基-(3,4-二羥基)-[N-苄基肉桂醯胺(酪胺酸磷酸化抑制劑(Tyrphostin) AG 490)、靈菌紅素(prodigiosin) 25-C (PNU156804)、[4-(4'-羥基苯基)-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉] (WHI-P131)、[4-(3'-溴-4'-羥基苯基)-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉] (WHI-P154)、[4-(3',5'-二溴-4'-羥基苯基)-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉] WHI-P97、KRX-211、3-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-六氫吡啶-1-基}-3-側氧基-丙腈，其呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式，例如單檸檬酸鹽(亦稱作CP-690,550)，或如WO 04/052359或WO 05/066156中所揭示之化合物；神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體調節劑，例如FTY720 (芬戈莫德(fingolimod))或WO 2005/000833中揭示之化合物；免疫抑制性單株抗體，例如針對白血球受體(例如MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、

CD8、CD25、CD28、CD40、CD45、CD52、CD58、CD80、CD86或其配體)之單株抗體；其他免疫調節性化合物，例如具有CTLA4或其突變體之細胞外結構域之至少一部分之重組結合分子，例如接合至非CTLA4蛋白質序列之CTLA4或其突變體之至少細胞外部分，例如CTLA4Ig (例如，名為ATCC 68629)或其突變體，例如LEA29Y；黏著分子抑制劑，例如LFA-1拮抗劑、ICAM-1或-3拮抗劑、VCAM-4拮抗劑或VLA-4拮抗劑；或化學治療劑，例如太平洋紫杉醇、吉西他濱(gemcitabine)、順鉑、多柔比星(doxorubicin)或5-氟尿嘧啶；或抗傳染劑。式(I)化合物之其他組合配偶體可選自PI3K抑制劑(例如全、或 α 、 β 、 γ 、 δ 選擇性)、TNF抑制劑、IL1 β 抑制劑、IL17抑制劑及IL6或IL受體抑制劑。

如本文所用術語「共投與」或「組合投與」或諸如此類意欲涵蓋向單一患者投與所選治療劑，且意欲包括其中不一定藉由相同投與途徑或在同時投與該等藥劑之治療方案。

如本文所用術語「醫藥組合」意指自混合或組合一種以上活性成份獲得且包括活性成份之固定及不固定組合之產物。術語「固定組合」意指，將活性成份(例如，式(I)化合物及助劑二者)以單一實體或劑量之形式同時投與患者。術語「不固定組合」意指，將活性成份(例如，式(I)化合物及助劑二者)作為單獨實體同時、並行或在無特定時間限制之情況下依序投與患者，其中該投與在患者體內提供該兩種化合物之治療有效量。後者亦適用於雞尾酒療法，例如投與3種或更多種活性成份。

在一實施例中，本發明提供包含作為組合製劑同時、分開或依序用於療法中之式(I)化合物及至少一種其他治療劑之產物。在一實施例中，該療法係對由Btk激酶介導之疾病或病況之

治療。作為組合製劑提供之產物包括組合物，其包含一起在同一醫藥組合物中之式(I)化合物及其他治療劑，或呈分開形式(例如呈套組形式)之式(I)化合物及其他治療劑。

在一實施例中，本發明提供包含式(I)化合物及其他治療劑之醫藥組合物。視情況，該醫藥組合物可包含如上文所述之醫藥上可接受之賦形劑。

在一實施例中，本發明提供包含兩種或更多種單獨醫藥組合物之套組，其中至少一種醫藥組合物含有式(I)化合物。在一實施例中，該套組包含分開保留該等組合物之構件，例如容器、分開的瓶子或分開的箔包。此一套組之實例係如通常用於包裝錠劑、膠囊及諸如此類之泡罩包。

本發明套組可用於投與不同劑型(例如，經口及非經腸)、用於以不同劑量間隔投與單獨組合物或用於彼此逐步增加單獨組合物之劑量。為有助於順應性，本發明套組通常包含投與指導。

在本發明之組合療法中，本發明化合物及另一治療劑可由相同或不同的製造商製造及/或調配。此外，可使本發明化合物與另一治療劑一起形成組合療法：(i) 在向醫師發放組合產物之前(例如在套組包含本發明化合物及另一治療劑之情形中)形成；(ii) 在投與前不久由醫師親自(或在醫師指導下)形成；(iii) 在患者自身體內(例如在依序投與本發明化合物及另一治療劑期間)形成。

因此，本發明提供式(I)化合物用於治療由Btk激酶介導之疾病或病況之用途，其中該藥劑經製備用於與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑用於治療由Btk介導之疾病或病況之用途，其中該藥劑係與式(I)化合物一起投與。

本發明亦提供式(I)化合物，其用於治療由Btk介導之疾病或病況之方法中，其中該式(I)化合物經製備用於與另一治療劑一起投與。本

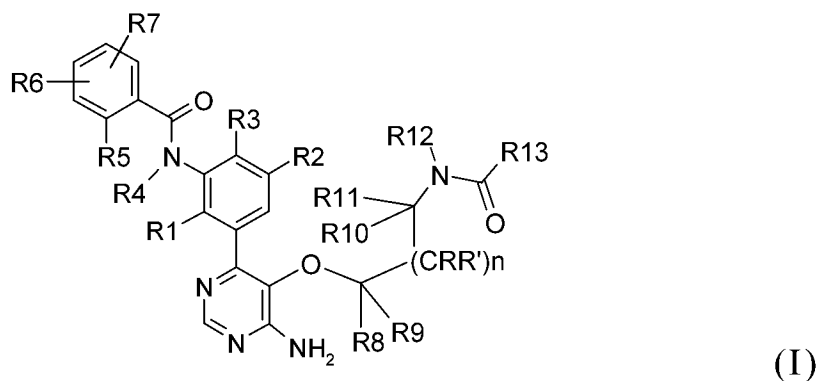
發明亦提供另一治療劑，其用於治療由Btk介導之疾病或病況之方法中，其中該另一治療劑經製備用於與式(I)化合物一起投與。本發明亦提供式(I)化合物，其用於治療由Btk介導之疾病或病況之方法中，其中該式(I)化合物係與另一治療劑一起投與。本發明亦提供另一治療劑，其用於治療由Btk介導之疾病或病況之方法中，其中該另一治療劑係與式(I)化合物一起投與。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，



其中，

R1係氫、未經取代或經經基取代之C₁-C₆烷基；

R2係氫或鹵素；

R3係氫或鹵素；

R4係氫；

R5係氫或鹵素；

或R4及R5彼此連接且代表鍵、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-；-CH₂-CH=CH-；或-CH₂-CH₂-CH₂-；

R6及R7彼此獨立地代表H、未經取代或經經基取代之C₁-C₆烷基、未經取代或經鹵素或經基取代之C₃-C₆環烷基，或鹵素；

R8、R9、R、R'、R10及R11彼此獨立地代表H或未經取代或經C₁-C₆烷氧基取代之C₁-C₆烷基；或R8、R9、R、R'、R10及R11中之任兩者可與其所鍵結之碳原子一起形成3至6員飽和碳環；

R12係氫或未經取代或經鹵素或C₁-C₆烷氧基取代之C₁-C₆烷基；

或R12以及R8、R9、R、R'、R10或R11中之任一者可與其所鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可為未經取代或

經鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代；

n 係0或1；及

R13係未經取代或經 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或N,N-二- C_1 - C_6 烷基胺基取代之 C_2 - C_6 烯基；未經取代或經 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代之 C_2 - C_6 炔基；或未經取代或經 C_1 - C_6 烷基取代之 C_2 - C_6 環氧烷。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R1係氫或未經取代或經羥基取代之 C_1 - C_6 烷基；

R2係鹵素；

R3係氫；

R4係氫；

R5係鹵素；

或R4及R5彼此連接且代表鍵、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ ； $-CH_2-CH=CH-$ ；或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ；

R6及R7彼此獨立地代表H、未經取代或經羥基取代之 C_1 - C_6 烷基、未經取代或經鹵素或羥基取代之 C_3 - C_6 環烷基，或鹵素；

R8、R9、R10及R11彼此獨立地代表H或 C_1 - C_6 烷基；或R8、R9、R10及R11中之任兩者可與其所鍵結之碳原子一起形成3至6員飽和碳環；

R及R'係氫；

R12係氫或未經取代或經鹵素取代之 C_1 - C_6 烷基；

或R12以及R8、R9、R、R'、R10或R11中之任一者可與其所鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可為未經取代或經鹵素、氰基、羥基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代；

n 係0或1；及

R13係未經取代或經 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代之 C_2 - C_6 烯

基；未經取代或經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆炔基；
或未經取代或經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₆環氧烷。

3. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R1係氫或未經取代或經羥基取代之C₁-C₆烷基；

R2係鹵素；

R3係氫；

R4係氫；

R5係鹵素；

R6及R7彼此獨立地代表H、未經取代或經羥基取代之C₁-C₆烷基、未經取代或經鹵素或羥基取代之C₃-C₆環烷基，或鹵素；

R8、R9、R10及R11彼此獨立地代表H或C₁-C₆烷基；或R8、R9、R10及R11中之任兩者可與其所鍵結之碳原子一起形成3至6員飽和碳環；

R及R'係氫；

R12係氫或未經取代或經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

或R12以及R8、R9、R、R'、R10或R11中之任一者可與其所鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可為未經取代或經鹵素、氰基、羥基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

n係0或1；及

R13係未經取代或經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆烯基；未經取代或經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆炔基；或未經取代或經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₆環氧烷。

4. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R1係氫、未經取代或經羥基取代之C₁-C₆烷基；

R2係氫或鹵素；

R3係氫或鹵素；

R4及R5彼此連接且代表鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ； $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ；或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；

R6及R7彼此獨立地代表H、未經取代或經羥基取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代或經鹵素或羥基取代之 C_3-C_6 環烷基，或鹵素；

R8、R9、R10及R11彼此獨立地代表H或 C_1-C_6 烷基；或R8、R9、R10及R11中之任兩者可與其所鍵結之碳原子一起形成3至6員飽和碳環；

R及R'係氫；

R12係氫或未經取代或經鹵素取代之 C_1-C_6 烷基；

或R12以及R8、R9、R、R'、R10或R11中之任一者可與其所鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可為未經取代或經鹵素、氰基、羥基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代；

n係0或1；及

R13係未經取代或經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_2-C_6 烯基；未經取代或經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_2-C_6 炔基；或未經取代或經 C_1-C_6 烷基取代之 C_2-C_6 環氧烷。

5. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R1係氫、未經取代或經羥基取代之 C_1-C_6 烷基；

R2係氫或鹵素；

R3係氫或鹵素；

R4及R5彼此連接且代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ；

R6及R7彼此獨立地代表H、未經取代或經羥基取代之 C_1-C_6 烷基、未經取代或經鹵素或羥基取代之 C_3-C_6 環烷基，或鹵素；

R8、R9、R10及R11彼此獨立地代表H或 C_1-C_6 烷基；或R8、R9、R10及R11中之任兩者可與其所鍵結之碳原子一起形成3至6員飽和碳環；

R及R'係氫；

R12係氫或未經取代或經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

或R12以及R8、R9、R、R'、R10或R11中之任一者可與其所鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可為未經取代或經鹵素、氰基、羥基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

n係0或1；及

R13係未經取代或經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆烯基；未經取代或經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆炔基；或未經取代或經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₆環氧烷。

6. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R1係氫或未經取代或經羥基取代之C₁-C₆烷基；

R2係鹵素；

R3係氫；

R4係氫；

R5係鹵素；

R6及R7彼此獨立地代表H、未經取代或經羥基取代之C₁-C₆烷基、未經取代或經鹵素或羥基取代之C₃-C₆環烷基，或鹵素；

R8、R9、R10及R11彼此獨立地代表H或C₁-C₆烷基；

R及R'係氫；

R12係氫或未經取代或經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

n係0或1；及

R13係未經取代或經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆烯基；未經取代或經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆炔基；或未經取代或經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₆環氧烷。

7. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R1係氫或未經取代或經羥基取代之C₁-C₆烷基；

R2係鹵素；

R3係氫；

R4係氫；

R5係鹵素；

R6及R7彼此獨立地代表H、未經取代或經羥基取代之C₁-C₆烷基、未經取代或經鹵素或羥基取代之C₃-C₆環烷基，或鹵素；

R8及R9彼此獨立地代表H或C₁-C₆烷基；

R及R'係氫；

R12以及R10或R11中之任一者可與其所鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可為未經取代或經鹵素、氰基、羥基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

n係0或1；及

R13係未經取代或經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆烯基；未經取代或經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆炔基；或未經取代或經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₆環氧烷。

8. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R1係氫或未經取代或經羥基取代之C₁-C₆烷基；

R2係鹵素；

R3係氫；

R4係氫；

R5係鹵素；

R6及R7彼此獨立地代表H、未經取代或經羥基取代之C₁-C₆烷基、未經取代或經鹵素或羥基取代之C₃-C₆環烷基，或鹵素；

R8、R9、R10及R11彼此獨立地代表H或C₁-C₆烷基；

R及R'係氫；

R12係氫或未經取代或經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

n係0或1；及

R13係未經取代或經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆烯基。

9. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R1係氫或未經取代或經羥基取代之C₁-C₆烷基；

R2係氟；

R3係氫；

R4係氫；

R5係鹵素；

R6及R7彼此獨立地代表H、未經取代或經羥基取代之C₁-C₆烷基、未經取代或經鹵素或羥基取代之C₃-C₆環烷基，或鹵素；

R8及R9彼此獨立地代表H或C₁-C₆烷基；

R12以及R10或R11中之任一者可與其所鍵結之原子一起形成4、5、6或7員氮雜環，該環可為未經取代或經鹵素、氰基、羥基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代；

n為0；及

R13係未經取代或經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆烯基；或未經取代或經C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代之C₂-C₆炔基。

10. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中

R1係C₁-C₆烷基；

R2係氟；

R3係氫；

R4係氫；

R5係氟；

R6及R7彼此獨立地代表H、C₃-C₆環烷基或鹵素；

R8、R9、R10及R11代表H；

R12係氫；

n為0；及

R13係未經取代或經C₁-C₆烷基取代之C₂-C₆烯基。

11. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其選自：

N-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-3-基)氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*E*)-N-(3-(6-胺基-5-((1-(丁-2-烯醯基)氮雜環丁-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-((1-丙炔醯基氮雜環丁-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-((1-(丁-2-炔醯基)氮雜環丁-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(5-((1-丙烯醯基六氫吡啶-4-基)氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*E*)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丁-2-烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丙炔醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*E*)-N-(3-(6-胺基-5-(2-(4-甲氧基-*N*-甲基丁-2-烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丁-2-炔醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(2-((4-胺基-6-(3-(4-環丙基-2-氟苯甲醯胺基))-5-氟-2-甲基苯

基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-*N*-甲基環氧乙烷-2-甲醯胺；

N-(2-((4-胺基-6-(3-(6-環丙基-8-氟-1-側氧基(oxo)異喹啉-2(1*H*)-基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-*N*-甲基丙烯醯胺；

N-(3-(5-(2-丙烯醯胺基乙氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-乙基丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-(2-氟乙基)丙烯醯胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(5-((1-丙烯醯胺基環丙基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(5-(2-丙烯醯胺基丙氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(丁-2-炔醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丙烯醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-(2-(*N*-甲基丁-2-炔醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(3-(*N*-甲基丙烯醯胺基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(5-((1-丙烯醯基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-((1-(丁-2-炔醯基)吡咯啉-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-2-(3-(5-((1-丙烯醯基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-

基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮；

N-(2-((4-胺基-6-(3-(6-環丙基-1-側氧基-3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-*N*-甲基丙烯醯胺；

N-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(((2*S*,4*R*)-1-(丁-2-炔醯基)-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

2-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮；

N-(3-(5-(((2*S*,4*S*)-1-丙烯醯基-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(((2*S*,4*S*)-1-(丁-2-炔醯基)-4-甲氧基吡咯啉-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯醯基-4-氟吡咯啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(6-胺基-5-(((2*S*,4*R*)-1-(丁-2-炔醯基)-4-氟吡咯啉-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-*N*-(3-(6-胺基-5-((1-丙炔醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*S*)-2-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-

基)-5-氟-2-(羥甲基)苯基)-6-環丙基-3,4-二氫異喹啉-1(2*H*)-酮；

(*R*)-*N*-(3-(5-((1-丙烯醯基氮雜環丁-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

(*R*)-*N*-(3-(5-((1-丙烯醯基六氫吡啶-3-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(5-(((2*R*,3*S*)-1-丙烯醯基-3-甲氧基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

N-(3-(5-(((2*S*,4*R*)-1-丙烯醯基-4-氰基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺；

及

N-(3-(5-(((2*S*,4*S*)-1-丙烯醯基-4-氰基吡咯啶-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-環丙基-2-氟苯甲醯胺。

12. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。
13. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至11中任一項之化合物及一或多種醫藥上可接受之載劑。
14. 一種組合，其包含治療有效量之如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種治療活性助劑。
15. 一種如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於調節Btk活性之藥劑。
16. 一種如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療由Btk介導之病症或疾病之藥劑。