(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118290403 A
(43)申请公布日 2024.07.05

(21)申请号 202410365633.6
(22)申请日 2019.12.16
(66)本国优先权数据
PCT/CN2018/121165 2018.12.14 CN
(62)分案原申请数据
201980076141.2 2019.12.16
(71)申请人 凌科药业(杭州)有限公司
地址 310018 浙江省杭州市杭州经济技术开发区富城路291号5-4楼
(72)发明人 万昭奎
迈克尔·劳伦斯·巴斯克斯
李晓东
(74)专利代理机构 北京市立方律师事务所 11330
专利代理师 杨剑
(51)Int.Cl.
C07D 403/12(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/14(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 451/02(2006.01)
C07D 493/08(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)

权利要求书3页 说明书282页

(54)发明名称

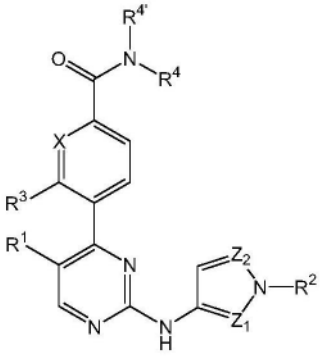
吡唑基-氨基-嘧啶基衍生物的苯甲酰胺及其组合物和方法

(57)摘要

本发明提供了一类新的口服和/或局部可利用的选择性强效JAK抑制剂,它们是针对各种不同疾病和障碍的安全有效的治疗剂。本发明还提供了这些化合物的药物组合物及其制备和使用方法。

CN 118290403 A

1.一种化合物或其可药用盐或同位素衍生物,所述化合物具有结构式(I):



(I)

其中

X是CR^x,其中R^x是H;

Z_1是CH,并且Z_2是N;

R^1是CH_3;

R^2是被CN取代的C_1-C_3烷基;

R^3是H;

$R^{4'}$是H;

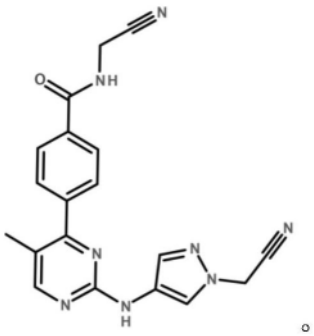
R^4是-CHR"-R^5,其中R"是H或C_1-C_3烷基,并且R^5是CN。

2.权利要求1所述的化合物,其中R^2是被CN取代的C_1-C_2烷基。

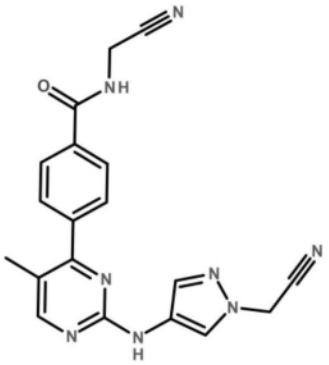
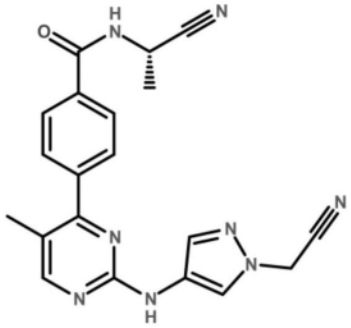
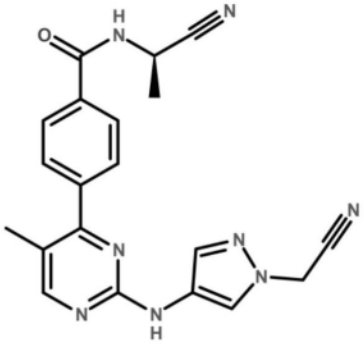
3.权利要求2所述的化合物,其中R^2是CH_2CN。

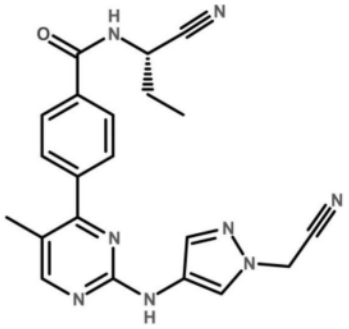
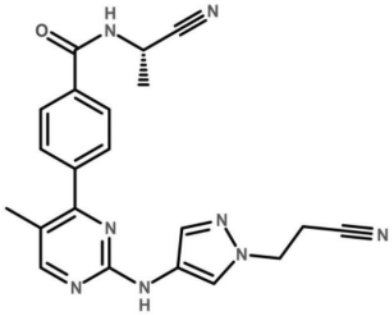
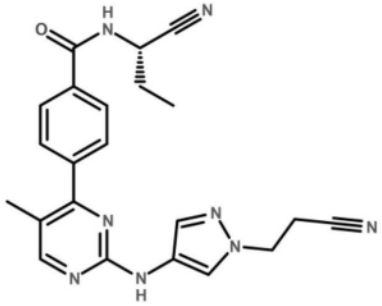
4.权利要求1或2所述的化合物,其中R^4是CH_2CN。

5.权利要求1所述的化合物,其中R^2是CH_2CN并且R^4是CH_2CN,所述化合物具有以下结构:



6.权利要求1所述的化合物,其选自以下组成的组:

实施例	结构	IUPAC名称
4		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺
40		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺
54		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺

55		(S)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺
216		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺
217		(S)-4-(2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺

。

7.一种药物组合物,其包含在哺乳动物包括人类中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的根据权利要求1-6中任一项所述的化合物和可药用赋形剂、载体或稀释剂。

8.权利要求7所述的药物组合物,其适合于口服给药、局部给药或GI局限性给药。

9.权利要求7所述的药物组合物,其可用于治疗或减轻一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病和癌症或相关疾病或障碍。

10.一种单位剂型,其包含根据权利要求7所述的药物组合物。

吡唑基-氨基-嘧啶基衍生物的苯甲酰胺及其组合物和方法

[0001] 本申请是申请号为201980076141.2、申请日为2019年12月16日、发明名称为“吡唑基-氨基-嘧啶基衍生物的苯甲酰胺及其组合物和方法”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 优先权要求和相关专利申请

[0003] 本申请要求2018年12月14日提交的PCT国际申请号PCT/CN2018/121165的优先权利益,其全部内容为所有目的通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本发明总的来说涉及新的化合物及该化合物用于治疗性用途的方法。更具体来说,本发明涉及一类新的治疗剂,它们是安全有效的JAK抑制剂。本发明还涉及这些化合物的药物组合物和它们的制备方法以及针对各种不同疾病和障碍的用途。

背景技术

[0005] Janus激酶(JAK)是一类细胞内非受体型酪氨酸激酶,其通过Janus激酶-转录信号转导激活物(JAK-STAT)途径转导细胞因子介导的信号。在人类的JAK酶家族中存在4个成员,即JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。该家族由两个相邻的激酶结构域JH1和JH2的存在来定义,其中JH1执行参与途径激活的磷酸化,而JH2调控JH1的功能。(Thomas等,2015 British Journal of Cancer 113,365-371)。

[0006] 这些细胞质酪氨酸激酶与膜细胞因子受体例如共同γ-链受体和糖蛋白130(gp130)跨膜蛋白结合。(Murray等,2007 Immunol.178(5):2623-2629)。大约40种细胞因子受体通过这四种JAK与它们的7种下游底物即STAT家族成员的组合发出信号。(Ghoreschi等,2009 Immunol Rev.228(1):273-287)。

[0007] 所述JAK-STAT信号传导途径通过细胞外部的化学信号与细胞核的通讯,通过转录引起基因的激活,在许多基础生物学过程例如凋亡和炎症中发挥重要作用。功能失调的JAK-STAT途径可能引起大量疾病,例如癌症和影响免疫系统的疾病。

[0008] 对JAK抑制剂作为抑制JAK家族的一个或多个成员的活性从而干扰JAK-STAT信号传导途径的药物的兴趣日益增长。已显示,某些JAK抑制剂在治疗癌症或炎性疾病如类风湿性关节炎中具有治疗益处。(Kontzias等,2012 Current Opinion in Pharmacology 12(4):464-70;Pesu等,2008 Immunological Reviews 223:132-42;Norman 2014Expert Opinion on Investigational Drugs 23(8):1067-77;Forster等,2017 Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters 27(18):4229-4237)。

[0009] 用于治疗癌症的不易产生耐药性的JAK抑制剂的开发仍然具有挑战性,但对提高此类药物的长期有效性来说是必需的。在广阔的治疗领域内,对与现有治疗剂相比具有提高的效能和极小副作用并且还不易产生或可以克服耐药性的JAK抑制剂,存在着迫切需求。

发明内容

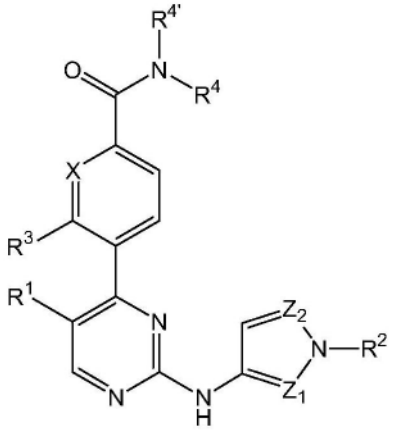
[0010] 本发明提供了新的选择性强效化合物,它们是口服和/或局部可利用的,和/或适

合于胃肠(GI)道局限性和/或局部给药。这些治疗药剂是安全有效的JAK抑制剂,并且可能表现出比目前可用的药物更少和/或更小的副作用。本发明提供了这些化合物的药物组合物和它们的制备和使用方法。

[0011] 本文公开了一系列新的JAK抑制剂,它们被特别设计以契合潜在地适用于(I)口服给药或(II)GI和/或皮肤局部使用的情况。对于被设计用于口服给药的化合物来说,它们对于JAK2来说是强效的并具有超过其他JAK激酶的选择性以及良好的整体药物特性。对于潜在适合于GI限制性或皮肤局部使用的化合物来说,它们被设计成显示出强的泛JAK活性,包括JAK1和/或TYK2。具体来说,这些化合物被设计成显示出极少的口服吸收以限制系统性暴露,但在作用位点处特别是胃肠中显示出高暴露。

[0012] 这个新的抑制剂类别表现出非凡的效能曲线,在Km ATP浓度下具有低纳摩尔范围内的JAK2 IC_{50}值。这些化合物中的某些还显示出对JAK1和/或TYK2的非凡效能。

[0013] 一方面,本发明总的来说涉及一种具有结构式(I)的化合物:

[0014] 

(I)

[0015] 其中

[0016] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素、CN或OR';

[0017] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR',前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR';

[0018] R^1是Cl;

[0019] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{16}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR'或NRR'取代;

[0020] R^3是R'、卤素或CN;

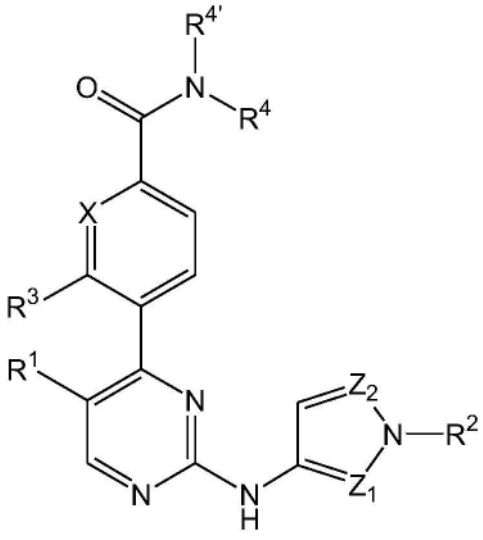
[0021] $R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基;

[0022] R^4是-CHR"-R^5,其中R"是H或C_1-C_6烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR'或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR'或NRR'取代;并且

[0023] R和R'中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基,

[0024] 或其可药用形式或同位素衍生物。

[0025] 另一方面,本发明总的来说涉及一种具有结构式(I)的化合物:

[0026] 

(I)

[0027] 其中

[0028] X是N或CR^x,其中R^x是R’、卤素、CN或OR’;

[0029] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR’,前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR’;

[0030] R^1是CH_3;

[0031] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{16}脂族基团,其中所述脂族基团被CN、CONRR’或NRCOR’中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR’或NRR’取代;

[0032] R^3是R’、卤素或CN;

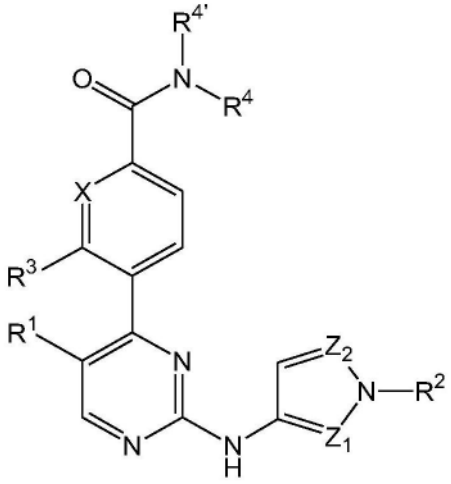
[0033] $R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基;

[0034] R^4是-CHR”-R^5,其中R”是H或C_1-C_6烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR’或NRR’取代;并且

[0035] R和R’中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基,

[0036] 或其可药用形式或同位素衍生物。

[0037] 另一方面,本发明总的来说涉及一种具有结构式(I)的化合物:

[0038] 

(I)

[0039] 其中

[0040] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素、CN或OR';

[0041] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR',前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR';

[0042] R^1是CH_3;

[0043] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{16}脂族基团,其中所述脂族基团被0-4个C_1-C_6烷基取代;

[0044] R^3是R'、卤素或CN;

[0045] $R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基;

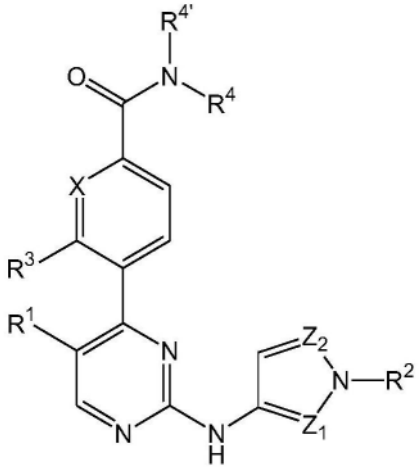
[0046] R^4是-CHR"-R^5,其中R"是H或C_1-C_6烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR'或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR'或NRR'取代;并且

[0047] R和R'中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基,

[0048] 或其可药用形式或同位素衍生物。

[0049] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含在哺乳动物包括人类中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的本文中公开的化合物和可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0050] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含在哺乳动物包括人类中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的量的具有(I)的结构式的化合物:

[0051] 

(I)

[0052] 其中

[0053] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素、CN或OR';

[0054] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR',前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR';

[0055] R^1是Cl;

[0056] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{16}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR'或NRR'取代;

[0057] R^3是R'、卤素或CN;

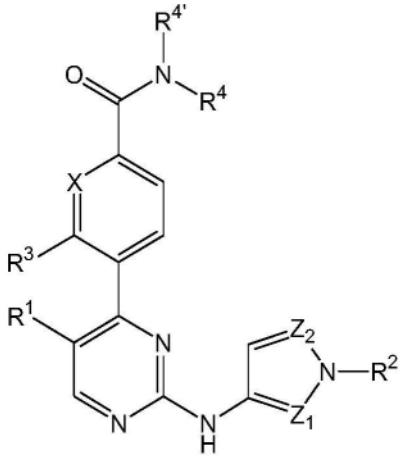
[0058] $R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基;

[0059] R^4是-CHR"-R^5,其中R"是H或C_1-C_6烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR'或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR'或NRR'取代;并且

[0060] R和R'中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基,

[0061] 或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0062] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含在哺乳动物包括人类中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的量的具有(I)的结构式的化合物:

[0063] 

(I)

[0064] 其中

[0065] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素、CN或OR';

[0066] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR',前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR';

[0067] R^1是CH_3;

[0068] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{16}脂族基团,其中所述脂族基团被CN、CONRR'或NRCOR'中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR'或NRR'取代;

[0069] R^3是R'、卤素或CN;

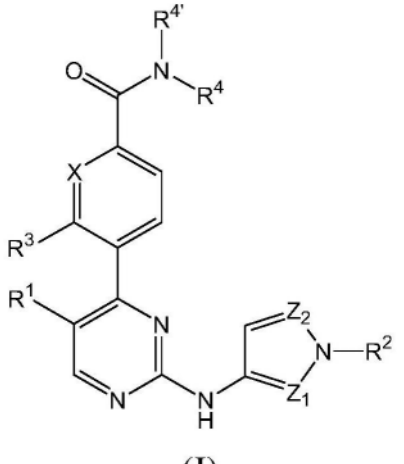
[0070] $R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基;

[0071] R^4是-CHR"-R^5,其中R"是H或C_1-C_6烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR'或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR'或NRR'取代;并且

[0072] R和R'中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基,

[0073] 或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0074] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含在哺乳动物包括人类中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的量的具有(I)的结构式的化合物:

[0075] 

(I)

[0076] 其中

[0077] X是N或CR^x,其中R^x是R’、卤素、CN或OR’;

[0078] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR’,前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR’;

[0079] R^1是CH_3;

[0080] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{16}脂族基团,其中所述脂族基团被0至4个C_1-C_6烷基取代;

[0081] R^3是R’、卤素或CN;

[0082] $R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基;

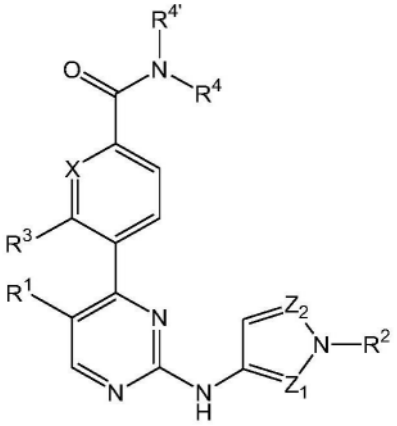
[0083] R^4是-CHR”-R^5,其中R”是H或C_1-C_6烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR’或NRR’取代;并且

[0084] R和R’中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基,

[0085] 或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0086] 另一方面,本发明总的来说涉及一种单位剂型,其包含本文中公开的药物组合物。

[0087] 另一方面,本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,所述方法包括:向需要的对象给药一种药物组合物,所述药物组合物包含在哺乳动物包括人类中有效治疗、预防或减轻一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病、癌症或其相关疾病或障碍的具有(I)的结构式的化合物:

[0088] 

(I)

[0089] 其中

[0090] X是N或CR^x,其中R^x是R’、卤素、CN或OR’;

[0091] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR’,前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR’;

[0092] R^1是Cl;

[0093] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{16}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR’或NRR’取代;

[0094] R^3是R’、卤素或CN;

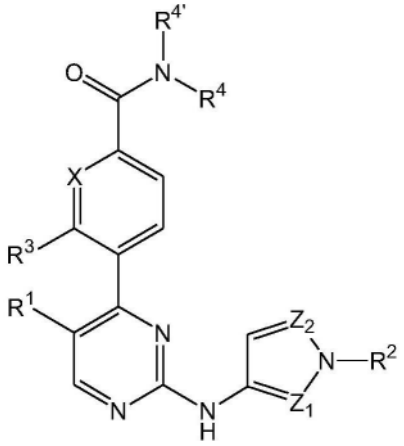
[0095] $R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基;

[0096] R^4是-CHR”-R^5,其中R”是H或C_1-C_6烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR’或NRR’取代;并且

[0097] R和R’中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基,

[0098] 或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0099] 另一方面,本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,所述方法包括:向需要的对象给药一种药物组合物,所述药物组合物包含在哺乳动物包括人类中有效治疗、预防或减轻一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病、癌症或其相关疾病或障碍的具有(I)的结构式的化合物:

[0100] 

(I)

[0101] 其中

[0102] X是N或CR^x,其中R^x是R’、卤素、CN或OR’;

[0103] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR’,前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR’;

[0104] R^1是CH_3;

[0105] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{16}脂族基团,其中所述脂族基团被CN、CONRR’或NRCOR’中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR’或NRR’取代;

[0106] R^3是R’、卤素或CN;

[0107] $R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基;

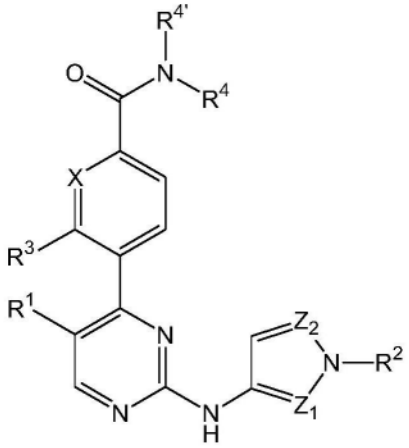
[0108] R^4是-CHR”-R^5,其中R”是H或C_1-C_6烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR’或NRR’取代;并且

[0109] R和R’中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基,

[0110] 或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0111] 另一方面,本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,所述方法包括:向需要的对象给药一种药物组合物,所述药物组合物包含在哺乳动物包括人类中有效治疗、预防或减轻一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病、癌症或其相关疾病或障碍的具有

(I)的结构式的化合物：

[0112] 

(I)

[0113] 其中

[0114] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素、CN或OR'；

[0115] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR',前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR'；

[0116] R^1是CH_3；

[0117] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{16}脂族基团,其中所述脂族基团被0-4个C_1-C_6烷基取代；

[0118] R^3 is R'、卤素或CN；

[0119] $R^{4'}$是H或C_1-C_6烷基；

[0120] R^4是-CHR"-R^5,其中R"是H或C_1-C_6烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR'或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F、OR'或NRR'取代;并且

[0121] R和R'中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}未取代或取代的烷基,

[0122] 或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0123] 另一方面,本发明总的来说涉及本文中公开的化合物和可药用赋形剂、载体或稀释剂用于制备治疗疾病或障碍的药物的用途。

[0124] 定义

[0125] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域中的普通技术人员通常理解的相同的含义。有机化学的一般原理以及特定的功能组成部分和反应性,描述在《有机化学》(Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:2006)中。

[0126] 本发明的某些化合物可以以特定的几何或立体异构体形式存在。本发明设想了落于本发明的范围之内的所有这些化合物,包括顺-和反-异构体、阻转异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、其消旋混合物及其其他混合物。其他不对称碳原子可以存在于取代基例如烷基中。所有这些异构体及其混合物意在包括在本发明中。

[0127] 根据本发明,可以使用含有各种不同异构体比例中的任一者的异构体混合物。例如,在将仅仅两种异构体结合的情况下,本发明涵盖了含有50:50、60:40、70:30、80:20、90:

10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0的异构体比例的混合物。本领域普通技术人员将会容易地认识到,为更复杂的异构体混合物设想了类似的比例。

[0128] 如果例如需要本发明的化合物的特定对映异构体,它可以通过不对称合成或通过用手性助剂衍生来制备,在后一种方法中将得到的非对映异构体混合物分离并切下辅助基团以提供纯的所需对映异构体。可选地,在所述分子含有碱性官能团例如氨基或酸性官能团例如羧基的情况下,用适合的光学活性酸或碱形成非对映异构体盐,然后通过本领域中公知的分步结晶或层析方法拆分由此形成的非对映异构体,随后回收所述纯的对映异构体。

[0129] 本文中还设想了本发明的化合物的溶剂化物和多晶体。本发明的化合物的溶剂化物包括例如水合物。

[0130] 特定官能团和化学术语的定义在下文中更详细描述。当列出值的范围时,它意在涵盖所述范围之内的每个值和子范围。例如,“C_{1-6}烷基”打算涵盖C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}和C_{5-6}烷基。

[0131] 在取代基用它们的从左至右书写的常规化学式详细说明的情况下,它们同等也涵盖由从右至左书写所述结构而得到的化学上一致的取代基,例如-C(=O)-O-等同于-O-C(=O)-。

[0132] 本发明的化合物的结构受到本领域技术人员已知的化学键合原则的限制。因此,在基团可能被多种取代基中的一者或多者取代的情况下,这些取代被选择成遵守化学键合的原则,并给出并非固有地不稳定和/或本领域普通技术人员已知在环境条件(例如水性、中性和几种已知的生理条件)下可能不稳定的化合物。

[0133] 当在本文中使用时,术语“烷基”是指仅由碳和氢原子构成的直链或支链烃链基团,不具有不饱和性并且具有1至10个碳原子(例如C_{1-10}烷基)。每当在本文中出现时,数值范围例如“1至10”是指给定范围内的每个整数;例如,“1至10个碳原子”意味着所述烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等直至并包括10个碳原子构成,尽管本定义也覆盖其中未指定数值范围的术语“烷基”的情况。在某些实施方式中,“烷基”可以是C_{1-6}烷基。在某些实施方式中,烷基具有1至10、1至8、1至6或1至3个碳原子。代表性的饱和直链烷基包括但不限于-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;而饱和支链烷基包括但不限于-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基等。烷基通过单键附连到母体分子。除非在本说明书中另有陈述,否则烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地包括:酰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,烷芳基,环烷基,芳烷基,芳基,芳氧基,氨基,酰胺基,脒基,亚氨基,叠氮基,碳酸酯基,氨基甲酸酯基,羰基,杂烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环烷基,羟基,氰基,卤素,卤代烷氧基,卤代烷基,酯基,醚基,巯基,硫基,烷硫基,芳硫基,硫羰基,硝基,氧代,磷酸酯基,膦酸酯基,次膦酸酯,甲硅烷基,亚磺酰基,磺酰基,磺酰胺基,砜基,磺酸酯基,脲基,$-Si(R^a)_3$,$-OR^a$,$-SR^a$,$-OC(O)-R^a$,$-N(R^a)_2$,$-C(O)R_a$,$-C(O)OR^a$,$-OC(O)N(R^a)_2$,$-C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(O)OR^a$,$-N(R^a)C(O)R^a$,$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$,$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个这些组成部分可以任选地

如本文中所定义的被取代。在非限制性实施方式中,取代烷基可以选自氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、羟基甲基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、苯甲基和苯乙基。

[0134] 当在本文中使用时,术语"烷氧基"是指-O-烷基,包括通过氧附连到母体分子结构的1至10个碳原子(C_{1-10})的直链、支链、饱和环状构型及其组合。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、环丙氧基、环己氧基等。"短链烷氧基"是指含有1至6个碳的烷氧基。在某些实施方式中,C_{1-3}烷氧基是涵盖1至3个碳原子的直链和支链烷基两者的烷氧基。除非在本说明书中另有陈述,否则烷氧基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地包括:酰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,烷芳基,环烷基,芳烷基,芳基,芳氧基,氨基,酰胺基,脒基,亚氨基,叠氮基,碳酸酯基,氨基甲酸酯基,羰基,杂烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环烷基,羟基,氰基,卤素,卤代烷氧基,卤代烷基,酯基,醚基,巯基,硫基,烷硫基,芳硫基,硫羰基,硝基,氧代,磷酸酯基,膦酸酯基,次膦酸酯基,甲硅烷基,亚磺酰基,磺酰基,磺酰胺基,砜基,磺酸酯基,脲基,$-Si(R^a)_3$,$-OR^a$,$-SR^a$,$-OC(O)-R^a$,$-N(R^a)_2$,$-C(O)R_a$,$-C(O)OR^a$,$-OC(O)N(R^a)_2$,$-C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(O)OR^a$,$-N(R^a)C(O)R^a$,$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$,$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个这些组成部分可以任选地如本文中所定义的被取代。

[0135] 当在本文中使用时,术语"芳香族"或"芳基"是指具有6至14个环原子的基团(例如C_{6-14}芳香族化合物或C_{6-14}芳基),其具有至少一个为碳环的具有共轭π电子体系的环(例如苯基、茚基和萘基)。在某些实施方式中,所述芳基是C_{6-10}芳基。例如,由取代的苯衍生物形成并在环原子处具有自由价的二价基团被命名为取代亚苯基基团。在其他实施方式中,通过从具有自由价的碳原子除去一个氢原子而从名称以"-基"结尾的单价多环烃类基团衍生的二价基团,通过向相应的单价基团的名称添加"亚"来命名,例如具有两个附连点的萘基被称为亚萘基。每当在本文中出现时,数值范围例如"6至14芳基"是指给定范围内的每个整数;例如,"6至14个环原子"意味着所述芳基可以由6个环原子、7个环原子等直至并包括14个环原子构成。所述术语包括单环或稠合环多环(即共有相邻的成对环原子的环)基团。多环芳基包括二环、三环、四环等。在多环基团中,只需要有一个环是芳香族的,因此例如茚满基的基团被芳基的定义所涵盖。芳基的非限制性实例包括苯基、迫苯并萘基、萘基、四氢萘基、菲基、蒽基、茚基、吲哚基、茚满基等。除非在本说明书中另有陈述,否则芳基组成部分可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地包括:酰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,烷芳基,环烷基,芳烷基,芳基,芳氧基,氨基,酰胺基,脒基,亚氨基,叠氮基,碳酸酯基,氨基甲酸酯基,羰基,杂烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环烷基,羟基,氰基,卤素,卤代烷氧基,卤代烷基,酯基,醚基,巯基,硫基,烷硫基,芳硫基,硫羰基,硝基,氧代,磷酸酯基,膦酸酯基,次膦酸酯基,甲硅烷基,亚磺酰基,磺酰基,磺酰胺基,砜基,磺酸酯,脲,$-Si(R^a)_3$,$-OR^a$,$-SR^a$,$-OC(O)-R^a$,$-N(R^a)_2$,$-C(O)R_a$,$-C(O)OR^a$,$-OC(O)N(R^a)_2$,$-C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(O)OR^a$,$-N(R^a)C(O)R^a$,$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$,$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个这些组成部分可以任选地如本文中所定义被取代。

[0136] 当在本文中使用时,术语“环烷基”和“碳环基”各自是指只含有碳和氢,并且可以是饱和或部分不饱和的单环或多环基团。部分不饱和的环烷基,如果所述碳环含有至少一个双键,可以被称为“环烯基”,或者如果所述碳环含有至少一个三键,可以被称为“环炔基”。环烷基包括具有3至13个环原子的基团(即C_{3-13}环烷基)。每当在本文中出现时,数值范围例如“3至10”是指给定范围内的每个整数;例如,“3至13个碳原子”意味着所述环烷基可以由3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子等直至并包括13个碳原子构成。术语“环烷基”还包括不含杂原子的桥接和螺接稠合的环状结构。所述术语还包括单环或稠合环多环(即共有相邻的成对环原子的环)基团。多环芳基包括二环、三环、四环等。在某些实施方式中,“环烷基”可以是C_{3-8}环烷基基团。在某些实施方式中,“环烷基”可以是C_{3-5}环烷基基团。环烷基的说明性实例包括但不限于下述组成部分:C_{3-6}碳环基,包括但不限于环丙基(C_3)、环丁基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。C_{3-7}碳环基的实例包括降莰基(C_7)。C_{3-8}碳环基的实例包括上述C_{3-7}碳环基以及环庚基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基等。C_{3-13}碳环基的实例包括上述C_{3-8}碳环基以及八氢-1H茚基、十氢萘基、螺[4.5]癸烷基等。除非在本说明书中另有陈述,否则环烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地包括:酰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,烷芳基,环烷基,芳烷基,芳基,芳氧基,氨基,酰胺基,脒基,亚氨基,叠氮基,碳酸酯基,氨基甲酸酯基,羰基,杂烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环烷基,羟基,氰基,卤素,卤代烷氧基,卤代烷基,酯基,醚基,巯基,硫基,烷硫基,芳硫基,硫羰基,硝基,氧代,磷酸酯,膦酸酯,次膦酸酯,甲硅烷基,亚磺酰基,磺酰基,磺酰胺基,砜基,磺酸酯基,脲基,$-Si(R^a)_3$,$-OR^a$,$-SR^a$,$-OC(O)-R^a$,$-N(R^a)_2$,$-C(O)R_a$,$-C(O)OR^a$,$-OC(O)N(R^a)_2$,$-C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(O)OR^a$,$-N(R^a)C(O)R^a$,$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$,$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个这些组成部分可以任选地如本文中所定义被取代。术语“环烯基”和“环炔基”反映出上述“环烷基”的描述,其中前缀“烷”分别被“烯”或“炔”代替,并且母体“烯基”或“炔基”术语如本文中所描述。例如,环烯基可以具有3至13个环原子,例如5至8个环原子。在某些实施方式中,环炔基可以具有5至13个环原子。

[0137] 当在本文中使用时,术语“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。当在本文中使用时,术语“卤化物”或“卤代”意味着氟、氯、溴或碘。术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括被一个或多个卤素基团或被其组合取代的烷基、烯基、炔基和烷氧基结构。例如,术语“氟代烷基”和“氟代烷氧基”分别包括其中卤素是氟的卤代烷基和卤代烷氧基,例如但不限于三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。每个所述烷基、烯基、炔基和烷氧基如本文中所定义,并且可以任选地如本文中所定义被进一步取代。

[0138] 当在本文中使用时,术语“杂原子”是指氧(O)、氮(N)、硫(S)和磷(P)。

[0139] 当在本文中使用时,术语“杂烷基”是指具有选自碳之外的原子例如氧、氮、硫、磷或其组合的一个或多个骨架链原子的烷基基团。可以提供数值范围例如C_{1-4}杂烷基,其是指总体链长度,在这个实例中是4个原子长。例如,$-CH_2OCH_2CH_3$基团被称为“C_4”杂烷基,其在原子链长描述中包括所述杂原子中心。与母体分子结构的连接可以通过所述杂烷基链中的杂

原子或碳。例如,含N杂烷基组成部分是指其中至少一个骨架原子是氮原子的基团。所述杂烷基基团中的一个或多个杂原子可以任选地被氧化。一个或多个氮原子,如果存在的话,也可以任选被季铵化。例如,杂烷基也包括被一个或多个氮氧化物(-O-)取代基取代的骨架链。示例性的杂烷基包括但不限于醚例如甲氧基乙烷基(-$CH_2CH_2OCH_3$)、乙氧基甲烷基(-$CH_2OCH_2CH_3$)、(甲氧基甲氧基)乙烷基(-$CH_2CH_2OCH_2OCH_3$)、(甲氧基甲氧基)甲烷基(-$CH_2OCH_2OCH_3$)和(甲氧基乙氧基)甲烷基(-$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$)等,胺例如(-$CH_2CH_2NHCH_3$、-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-$CH_2NHCH_2CH_3$、-$CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$)等。

[0140] 当在本文中使用时,术语“杂芳基”或可选地“杂芳族”是指5-18元单环或多环(例如二环、三环、四环等)芳环系统(例如具有在环状排列中共享的6、10或14个π电子)的基团,其具有提供在所述芳环系统中的环碳原子和1-6个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-18元杂芳基”)。杂芳基多环环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。每当在本文中出现时,数值范围例如“5至18”是指给定范围内的每个整数;例如,“5至18个环原子”意味着所述杂芳基可以由5个环原子、6个环原子等直至并包括18个环原子构成。在某些情况下,杂芳基可以具有5至14个环原子。在某些实施方式中,所述杂芳基具有例如通过从具有自由价的原子除去一个氢原子而从名称以“-基”结尾的单价杂芳基基团衍生的二价基团,其通过向相应的单价基团的名称添加“亚”来命名,例如具有两个附连点的吡啶基是亚吡啶基。

[0141] 例如,含N“杂芳族”或“杂芳基”组成部分是指其中环的至少一个骨架原子是氮原子的芳香族基团。所述杂芳基基团中的一个或多个杂原子可以任选地被氧化。一个或多个氮原子,如果存在的话,也可以任选地被季铵化。杂芳基也包括被一个或多个氮氧化物(-O-)取代基取代的环系统,例如吡啶基N-氧化物。杂芳基通过环的任何原子附连到母体分子结构。

[0142] “杂芳基”还包括其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系统,其中与母体分子结构的附连点在所述芳基或所述杂芳基环上,或其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统,其中与母体分子结构的附连点在所述杂芳基环上。对于其中一个环不含杂原子的多环杂芳基(例如吲哚基、喹啉基、咔唑基等)来说,与母体分子结构的附连点可以在任一环上,即在带有杂原子的环(例如2-吲哚基)或不含杂原子的环(例如5-吲哚基)上。在某些实施方式中,杂芳基是具有环碳原子和提供在芳环系统中的1-4个环杂原子的5-10元芳环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-10元杂芳基”)。在某些实施方式中,杂芳基是具有环碳原子和提供在芳环系统中的1-4个环杂原子的5-8元芳环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-8元杂芳基”)。在某些实施方式中,杂芳基是具有环碳原子和提供在芳环系统中的1-4个环杂原子的5-6元芳环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-6元杂芳基”)。在某些实施方式中,所述5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。在某些实施方式中,所述5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。在某些实施方式中,所述5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。

[0143] 杂芳基的实例包括但不限于氮杂环庚三烯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二氧杂环己烷基、苯并萘并呋

喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并噁唑基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋呫基、苯并噻唑基、苯并噻吩基(苯并硫苯基)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、环戊并[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚并[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋呫基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、中氮茚基、异噁唑基、5,8-桥亚甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧氮杂环庚三烯基、噁唑基、氧杂环丙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、噻喃基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和硫苯基(即噻吩基)。除非在本说明书中另有陈述,否则杂芳基组成部分可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地包括:酰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,烷芳基,环烷基,芳烷基,芳基,芳氧基,氨基,酰胺基,脒基,亚氨基,叠氮基,碳酸酯基,氨基甲酸酯基,羰基,杂烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环烷基,羟基,氰基,卤素,卤代烷氧基,卤代烷基,酯基,醚基,巯基,硫基,烷硫基,芳硫基,硫羰基,硝基,氧代,磷酸酯基,膦酸酯基,次膦酸酯,甲硅烷基,亚磺酰基,磺酰基,磺酰胺基,砜基,磺酸酯,脲基,$-Si(R^a)_3$,$-OR^a$,$-SR^a$,$-OC(O)-R^a$,$-N(R^a)_2$,$-C(O)R_a$,$-C(O)OR^a$,$-OC(O)N(R^a)_2$,$-C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(O)OR^a$,$-N(R^a)C(O)R^a$,$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$,$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$,$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2),$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中每个R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个这些组成部分可以任选地如上所定义被取代。

[0144] 当在本文中使用时,术语“给药”是指向对象口服给药、作为栓剂给药、局部接触、静脉内、肠胃外、腹膜内、肌肉内、病灶内、鞘内、颅内、鼻内或皮下给药,或缓释装置例如微型蠕动泵的植入。对特定患者适合的给药途径取决于待治疗的疾病或病症的本质和严重性或所使用的疗法的本质和活性化合物的本质。

[0145] 给药可以通过任何适合的途径,包括肠胃外和透粘膜(例如颊、舌下、上颚、牙龈、鼻、阴道、直肠或透皮)。肠胃外给药包括例如静脉内、肌肉内、小动脉内、真皮内、皮下、腹膜内、脑室内和颅内。其他递送方式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉内输注、透皮贴片等。

[0146] “共同给药”意味着本文描述的组合物在一种或多种另外的疗法给药的同时、即将开始之前或刚刚结束之后给药。

[0147] 本发明的化合物可以单独给药或者可以共同给药到患者。共同给药意味着包括所述化合物单个地或组合地(超过一种化合物或药剂)同时或顺序给药。因此,所述制剂在需要时也可以与其他活性物质合并(以例如减少代谢降解)。

[0148] 本发明的组合物可以透皮、通过局部途径、配制成敷药棒、溶液、悬液、乳液、凝胶、霜剂、软膏、糊剂、胶冻、涂料、粉剂和气溶胶来递送。口服制剂包括适合于被患者摄入的片剂、丸剂、粉剂、糖衣丸、胶囊、液体、含片、扁囊剂、凝胶、糖浆、浆液、悬液等。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。液体形式的制剂包括溶液、悬液和乳液、凝胶,例如水或水/丙二醇溶液。

[0149] 本发明的组合物可以另外包括提供持续释放和/或舒适度的组分。这些组分包括高分子量阴离子型仿粘液聚合物、胶凝性多糖和细分药物载体物质。这些组分更详细讨论在美国专利号4,911,920、5,403,841、5,212,162和4,861,760中。这些专利的全部内容为所有目的整体通过引用并入本文。本发明的组合物也可以作为微球递送,用于在体内缓慢释放。例如,微球可以通过在皮下缓慢释放的含药物微球的真皮内注射(参见Rao,1995J.Biomater Sci.Polym.Ed.7:623-645)、作为生物可降解和可注射的凝胶制剂(参见例如Gao 1995Pharm.Res.12:857-863)或作为用于口服给药的微球(参见例如Eyles 1997J.Pharm.Pharmacol.49:669-674)来给药。

[0150] 当在本文中使用时,术语“疾病”、“病症”和“障碍”在本文中可互换使用,并且是指患者或对象的能够使用本文中提供的化合物、药物组合物或方法治疗的存在状态或健康状态。

[0151] 当在本文中使用时,术语活性药剂的“有效量”是指足以引发所需生物响应的量。正如本领域普通技术人员将会认识到的,本发明的化合物的有效量可以根据诸如所需生物学终点、所述化合物的药代动力学、待治疗的疾病、给药方式和患者等因素而变。

[0152] 当在本文中使用时,对于生物靶(例如JAK)抑制剂相互作用来说,术语“抑制”是指相对于在不存在所述抑制剂的情况下蛋白质的活性或功能来说负面影响(例如降低)所述蛋白质的活性或功能。在实施方式中,抑制意味着相对于在不存在所述抑制剂的情况下蛋白质的浓度或水平来说负面影响(例如降低)所述蛋白质的浓度或水平。在实施方式中,抑制是指疾病或疾病症状的减轻。在实施方式中,抑制是指特定蛋白质靶的活性的降低。抑制至少部分包括蛋白质的信号转导或酶活性或量的部分或完全的刺激阻断、减少、阻止或活化的延迟或失活、脱敏或下调。在实施方式中,抑制是指由直接相互作用(例如抑制剂结合到靶蛋白)引起的靶蛋白的活性的降低。在实施方式中,抑制是指由间接相互作用(例如抑制剂结合到激活靶蛋白的蛋白质,从而阻止靶蛋白激活)引起的靶蛋白的活性的降低。

[0153] 当在本文中使用时,术语“分离的”或“纯化的”是指实质上或基本上不含在本源状态下通常与其相伴的组分的材料。纯度和均质性通常使用分析化学技术例如聚丙烯酰胺凝胶电泳或高效液相色谱来确定。

[0154] 当在本文中使用时,所公开的化合物的“可药用形式”包括但不限于可药用的盐、酯、水合物、溶剂化物、异构体、前体药物及其同位素标记的衍生物。在一个实施方式中,“可药用形式”包括但不限于可药用的盐、酯、前体药物及其同位素标记的衍生物。在某些实施方式中,“可药用形式”包括但不限于可药用的异构体和立体异构体、前体药物及其同位素标记的衍生物。

[0155] 在某些实施方式中,所述可药用形式是是可药用盐。当在本文中使用时,术语“可药用盐”是指那些在健全的医学判断的范围内适合与对象的组织相接触使用而没有过多毒性、刺激性、过敏性应答等,并与合理的利益/风险比相称的盐类。可药用盐在本领域中是公

知的。例如,Berge等在J.Pharmaceutical Sciences(1977)66:1-19中详细描述了可药用盐。本文中提供的化合物的可药用盐包括源自于适合的无机和有机酸和碱的盐。可药用的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸例如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸或通过使用本领域中使用的其他方法例如离子交换而形成的氨基的盐。其他可药用盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。在某些实施方式中,可以从其衍生盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0156] 所述盐可以在所公开的化合物的分离和纯化期间原位制备,或分开地例如通过将母体化合物的游离碱或游离酸分别与适合的碱或酸反应来制备。源自于适合的碱的可药用盐包括碱金属、碱土金属、铵和$N^+(C_{1-4}烷基)_4$盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等。其他可药用盐在适当的时候包括使用平衡离子例如卤素离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、短链烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒性铵、季铵和胺阳离子。可以从其衍生盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺包括天然存在的取代的胺、环状胺、碱性离子交换树脂等,例如异丙胺、三甲胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在某些实施方式中,所述可药用碱加成盐可以选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0157] 在某些实施方式中,所述可药用形式是“溶剂化物”(例如水合物)。当在本文中使用时,术语“溶剂化物”是指还包括通过非共价分子间力结合的化学计算量或非化学计算量的溶剂的化合物。所述溶剂化物可以是所公开的化合物或其可药用盐的溶剂化物。当溶剂是水时,所述溶剂化物是“水合物”。可药用的溶剂化物和水合物是络合物,其例如可以包括1至约100、或1至约10、或1至约2、约3或约4个溶剂或水分子。应该理解,当在本文中使用时,术语“化合物”涵盖所述化合物和所述化合物的溶剂化物及其混合物。

[0158] 在某些实施方式中,所述可药用形式是前体药物。当在本文中使用时,术语“前体药物”是指在体内转化以产生所公开的化合物或所述化合物的可药用形式的化合物。前体药物在给药到对象时可以是无活性的,但在体内通过例如水解(例如在血液中水解)而转变成有活性的化合物。在某些情况下,前体药物与母体化合物相比具有改进的物理和/或递送性质。前体药物相对于母体化合物可以提高化合物在给药到对象时的生物可利用性(例如通过允许在口服给药后增强地吸收到血液中),或增强向感兴趣的生物区室(例如脑或淋巴系统)的递送。示例性的前体药物包括相对于母体化合物来说具有增强的水溶性或通过肠道膜的主动运输的所公开的化合物的衍生物。

[0159] 所述前体药物化合物通常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见例如Bundgard,H.,《前体药物设计》(Design of Prodrugs)(1985),第7-9,

21-24页(Elsevier,Amsterdam))。前体药物的讨论提供在Higuchi,T.等,“作为新递送系统的前体药物”(Pro-drugs as Novel Delivery Systems),A.C.S.Symposium Series,第14期,和《药物设计中的生物可逆载体》(Bioreversible Carriers in Drug Design),Edward B.Roche主编,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中,两者整体通过引用并入本文。

[0160] 前体药物形式通常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点。(参见Bundgard,《前体药物设计》(Design of Prodrugs),第7-9,21-24页,Elsevier,Amsterdam 1985和Silverman,《药物设计和药物作用的有机化学》(The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action),第352-401页,Academic Press,San Diego,Calif.,1992)。本领域中公知的前体药物包括熟知的酸衍生物,例如通过母体酸与适合的醇的反应制备的酯类,通过母体酸化合物与胺的反应制备的酰胺类,碱性基团反应以形成酰化的碱衍生物等。其他前体药物衍生物可以合并有本文中公开的其他特点以增强生物可利用性。因此,本领域技术人员将会认识到,某些本公开的具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基的化合物可以被转变成前体药物。前体药物包括具有共价键合到本文中公开的任何上述取代基的碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺或烷基酯组成部分的化合物。

[0161] 前体药物的示例性优点包括但不限于它的物理性质例如与母体化合物相比增强的水溶性,用于在生理pH下的肠胃外给药,或者它可以增强从消化道的吸收,或者它可以提高药物稳定性以用于长期储存。

[0162] 当在本文中使用时,术语“可药用”赋形剂、载体或稀释剂是指可药用材料、组合物或介质例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料,其参与将主题药剂从一个器官或身体部分携带或运输到另一个器官或身体部分。每种载体在与所述制剂的其他成分相容并且对患者无害的意义上必须是“可接受的”。可以充当可药用载体的材料的一些实例包括:糖类,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和纤维素乙酸酯;黄芪胶粉;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可脂和栓剂用蜡;油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,例如丙二醇;多元醇,例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及在药物制剂中使用的其他无毒性相容物质。润湿剂、乳化剂和润滑剂例如月桂基硫酸钠、硬脂酸镁和聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物,以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和增香剂、防腐剂和抗氧化剂,也可以存在于所述组合物中。

[0163] 当在本文中使用时,术语“对象”是指作为特定治疗的接受者的任何动物(例如哺乳动物),包括但不限于人类、非人类灵长动物、啮齿动物等。设想了对其进行给药的对象包括但不限于人类(例如任何年龄组的男性或女性,例如儿科对象(例如婴儿、儿童、青少年)和成年对象(例如年轻成人、中年成人或老年成人))和/或其他非人类动物例如非人类哺乳动物(例如灵长动物(例如食蟹猴、恒河猴);商业上相关的哺乳动物例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗)、啮齿动物(例如大鼠和/或小鼠))等。在某些实施方式中,所述非人类动物是哺乳动物。所述非人类动物可以是处于任何发育阶段的雄性或雌性。非人类动物可以转基因动物。通常,术语“对象”和“患者”在本文中可互换用于指称人类对象。

[0164] 当在本文中使用时,术语“治疗”疾病或障碍是指在病症发生之前或之后减轻、延迟或改善这种病症的方法。治疗可以针对疾病的一种或多种效应或症状和/或基础病理。治疗可以是任何减轻,并且可以是但不限于所述疾病或疾病症状的完全消除。因此,治疗是指在损伤、疾病、病理或病症的疗法或改善中的任何成功迹象,包括任何客观或主观参数例如消除,缓解,症状的减弱或使所述损伤、病理或病症更加可以被患者耐受,恶化或衰退的速率减缓,使变性的终点造成的衰弱减少,改善患者的身体或精神健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数,例如身体检查、神经精神检查和/或精神评估的结果。当通过任何标准技术测量时,与等同的未治疗对照相比,这种减轻或改善的程度可以是至少5%、10%、20%、40%、50%、60%、80%、90%、95%或100%。

[0165] 治疗方法包括向对象给药治疗有效量的本文描述的化合物。所述给药步骤可以是单次给药,或者可以包括一系列给药。治疗时间长度取决于各种不同因素,例如病症的严重性、患者的年龄、化合物的浓度、在治疗中使用的组合物的活性或其组合。还应该认识到,用于治疗的药剂的有效剂量在特定治疗方式的过程中可能提高或降低。剂量的变化可能起作用,并通过本领域中已知的标准诊断测定法变得显而易见。在某些情况下,可能需要长期给药。例如,所述组合物可以以足以治疗患者的量和持续时间给药到所述对象。

发明详述

[0167] 本发明是基于出人意料地发现了新的选择性强效化合物,它们是口服和/或局部可利用的和/或适合于胃肠(GI)道局限性给药。本文中公开了一系列新的JAK抑制剂,它们已被设计成潜在地适合于(I)口服给药或(II)GI和/或皮肤局部使用。对于被设计用于口服给药的化合物来说,它们对于JAK2来说是强效的并具有超过其他JAK激酶的选择性以及良好的整体药物特性。对于潜在适合于GI限制性或皮肤局部使用的化合物来说,它们被设计成显示出强的泛JAK活性,包括JAK1和/或TYK2。具体来说,这些化合物被设计成显示出极少的口服吸收以限制系统性暴露,但在作用位点处特别是胃肠中显示出高暴露。

[0168] Janus激酶的抑制将不可避免地抑制免疫功能,并可能增加细菌和病毒两种感染的风险。通过对于GI局限性化合物来说将JAK抑制限制到GI道或对于被设计用于在皮肤上外用的化合物来说限制到局部,可大大降低或消除所述化合物的系统性暴露,从而保留免疫功能。在其中JAK2是癌症的驱动者并且JAK2抑制是适合的治疗方法的肿瘤学适应症中,JAK2选择性抑制剂保留了不依赖于JAK2信号传导的免疫功能。

[0169] 本发明的精选化合物适合于口服给药对抗癌症。这些化合物被设计成针对JAK2显示出良好效能,并具有良好的口服吸收和良好的体内稳定性。此外,化合物可能对其他JAK激酶(例如JAK1)具有选择性。

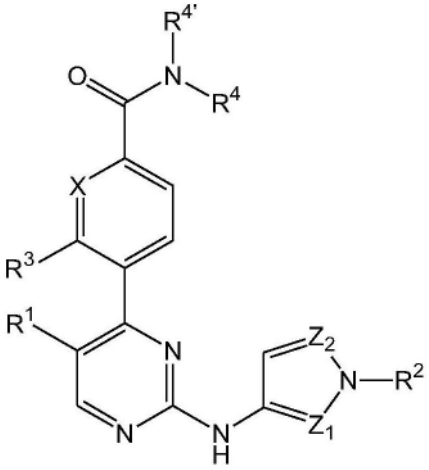
[0170] 本发明的精选化合物适用于治疗GI疾病,在口服给药后具有有限的系统性暴露。这些化合物对JAK激酶(例如JAK1、TYK2和JAK2)具有良好效能,并且通过受限的吸收在作用位点处显示出较高暴露。

[0171] 本发明的精选化合物适用于局部皮肤给药。这些化合物对JAK激酶(例如JAK1、TYK2和JAK2)显示出良好效能,具有受限的系统性暴露并且在真皮/表皮中以及因此在皮肤中的作用位点处具有较高暴露。

[0172] 本发明还提供了这些化合物的药物组合物及其制备和使用方法。本文公开的JAK

抑制剂表现出优异的效能特征,同时享有适合于目标适应症的有利的药代动力学特征和药物性质。

[0173] 一方面,本发明总的来说涉及一种具有结构式(I)的化合物或其可药用形式或同位素衍生物:

[0174] 

(I)

[0175] 其中

[0176] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR';

[0177] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR',前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR';

[0178] R^1是氢、卤素(例如Cl、F)、CN、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基或OR';

[0179] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{16}(例如C_1-C_6、C_7-C_{16})脂族基团(例如直链或环状的),其中所述脂族基团任选地被卤素(例如Cl、F)、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR'或NRR'取代;

[0180] R^3是R'、卤素(例如Cl、F)或CN;

[0181] R^4和$R^{4'}$中的每个独立地选自氢和任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{12}(例如C_1-C_6、C_7-C_{12})脂族基团,并且R^4和$R^{4'}$可以一起形成具有0至3个选自O、N和S的杂原子的3至7元(例如3或4元)环,并且其中R^4和$R^{4'}$中的每个任选地被CN、CF_3或OR'取代;前提是如果R^4和$R^{4'}$中的一者是氢,则另一者不是氢;并且

[0182] R和R'中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}(例如C_1-C_6、C_7-C_{12})未取代或取代的烷基(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)。

[0183] 在某些实施方式中,

[0184] X是CR^x,其中R^x是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR';

[0185] Z_1是CR'并且Z_2是N;

[0186] R^1是卤素(例如Cl、F)、CN、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基或OR';

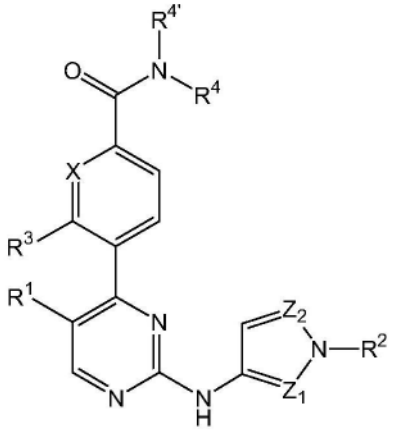
[0187] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{16}(例如C_1-C_6、C_7-C_{16})脂族基团(例如直链或环状的),其中所述脂族基团任选地被卤素(例如Cl、F)、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,其中所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR'或NRR'取代;

[0188] R^3是R'、卤素(例如Cl、F)或CN;

[0189] R^4和$R^{4'}$中的每个独立地选自氢和任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{12}(例如C_1-C_6、C_7-C_{12})脂族基团,并且R^4和$R^{4'}$可以一起形成具有0至3个选自O、N和S的杂原子的3至7元(例如3或4元)环,并且其中R^4和$R^{4'}$中的每个任选地被CN、CF_3或OR'取代;前提是如果R^4和$R^{4'}$中的一者是氢,则另一者不是氢;并且

[0190] R和R'中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}(例如C_1-C_6、C_7-C_{12})未取代或取代的烷基(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)。

[0191] 另一方面,本发明总的来说涉及一种具有结构式(I)的化合物或其可药用形式或同位素衍生物:

[0192] 

(I)

[0193] 其中

[0194] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR';

[0195] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR',前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR';

[0196] R^1是Cl;

[0197] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{16}(例如C_1-C_6、C_7-C_{16})脂族基团(例如直链或环状的),其中所述脂族基团任选地被卤素(例如Cl、F)、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR'或NRR'取代;

[0198] R^3是R'、卤素(例如Cl、F)或CN;

[0199] $R^{4'}$是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基;

[0200] R^4是-CHR"-R^5,其中R"是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR'或其中O至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素(例如Cl、F)、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR'或NRR'取代;并且

[0201] R和R'中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}(例如C_1-C_6、C_7-C_{12})未取代或取代的烷基(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)。

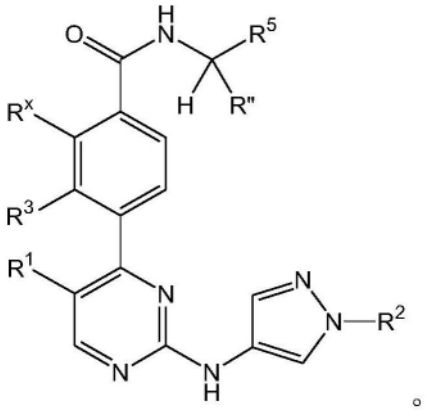
[0202] 在某些实施方式中,X是CR^x。

[0203] 在某些实施方式中,X是N。

[0204] 在某些实施方式中,R^x是H。

[0205] 在某些实施方式中,$R^{4'}$是H,X是CR^x,Z_1是CH并且Z_2是N,所述化合物具有结构式

(II)：

[0206] 

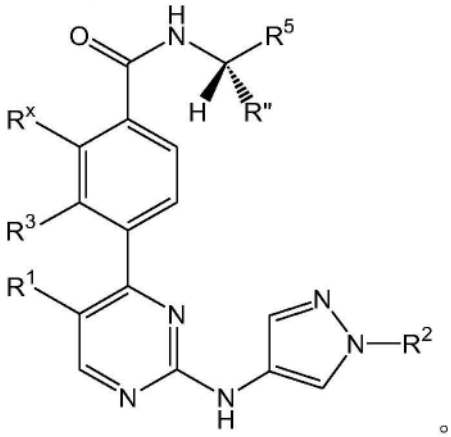
(II)

[0207] 在某些实施方式中，R^x是氢、卤素(例如Cl、F)、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基或烷氧基。

[0208] 在某些实施方式中，R^3是H。

[0209] 在某些实施方式中，R^3是F、CH_3或Cl。

[0210] 在某些实施方式中，X是CR^x，$R^{4'}$是H，Z_1是CH并且Z_2是N，所述化合物具有结构式(III)：

[0211] 

(III)

[0212] 在某些实施方式中，R^x是H，$R^{"}$是CH_3，R^3是H并且R^5是CN。

[0213] 在某些实施方式中，R^2是其中0至2个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替并任选地被CN或CF_3基团取代的C_1-C_6(例如C_1-C_3)脂族(例如直链或环状的)基团。

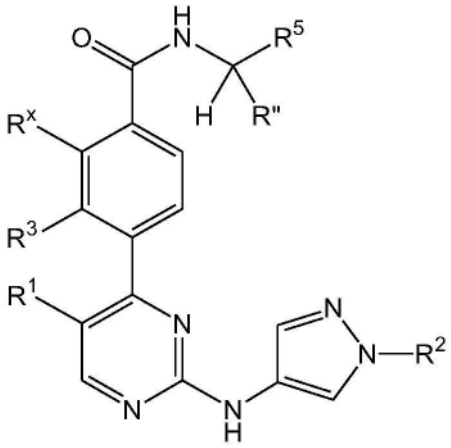
[0214] 在某些实施方式中，R^2是其中0至3个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替并任选地被CN或CF_3基团取代的C_7-C_{16}脂族基团(例如直链或环状的)。

[0215] 在某些实施方式中，R^2包含其中0至8个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替并任选地被CN或CF_3基团取代的C_3-C_{16}环烷基。

[0216] 在某些实施方式中，R^2包含C_3-C_6环烷基。

[0217] 在某些实施方式中，R^2是环丙基。

[0218] 在某些实施方式中，所述化合物具有(II)的结构式：

[0219] 

(II)

[0220] 其中

[0221] R^2是C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基;

[0222] R^3是R';

[0223] R^5包含CN;

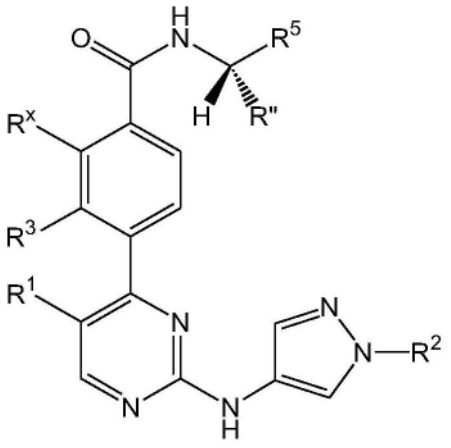
[0224] R^x是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR';

[0225] R'是氢或C_1-C_{12}(例如C_1-C_6、C_7-C_{12})未取代或取代的烷基(例如CH_2F、CHF_2或CF_3);并且

[0226] R"是H、C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基,

[0227] 或其可药用形式或同位素衍生物。

[0228] 在某些实施方式中,R"采取S-构型,并且所述化合物具有结构式(III):

[0229] 

(III)

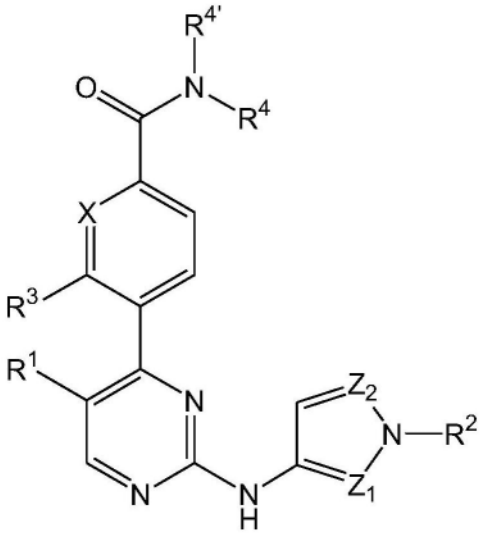
[0230] 在某些实施方式中,R"是甲基。

[0231] 在某些实施方式中,R^x是H,R^3是H并且R^5是CN。

[0232] 在某些实施方式中,R^2包含C_3-C_6环烷基。

[0233] 在某些实施方式中,R^2是环丙基。

[0234] 另一方面,本发明总的来说涉及一种具有结构式(I)的化合物或其可药用形式或同位素衍生物:

[0235] 

(I)

[0236] 其中

[0237] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR';

[0238] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR',前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR';

[0239] R^1是CH_3;

[0240] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{16}(例如C_1-C_6、C_7-C_{16})脂族基团(例如直链或环状的),其中所述脂族基团被CN、CONRR'或NRCOR'中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR'或NRR'取代;

[0241] R^3是R'、卤素(例如Cl、F)或CN;

[0242] $R^{4'}$是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基;

[0243] R^4是-CHR"-R^5,其中R"是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR'或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素(例如Cl、F)、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR'或NRR'取代;并且

[0244] R和R'中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}(例如C_1-C_6、C_7-C_{12})未取代或取代的烷基(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)。

[0245] 在某些实施方式中,X是N。

[0246] 在某些实施方式中,X是CR^x。

[0247] 在某些实施方式中,R^x是H。

[0248] 在某些实施方式中,R^2是被CN基团取代的C_1-C_6(例如C_1-C_3)脂族基团。

[0249] 在某些实施方式中,R^2是被CN基团取代的C_1-C_3烷基。

[0250] 在某些实施方式中,R^2是CH_2CN。

[0251] 在某些实施方式中,$R^{4'}$是H。

[0252] 在某些实施方式中,R^4是-CH_2R^5,其中R^5包含CN或CF_3。

[0253] 在某些实施方式中,R^5是CN。

[0254] 在某些实施方式中,R^3是H。

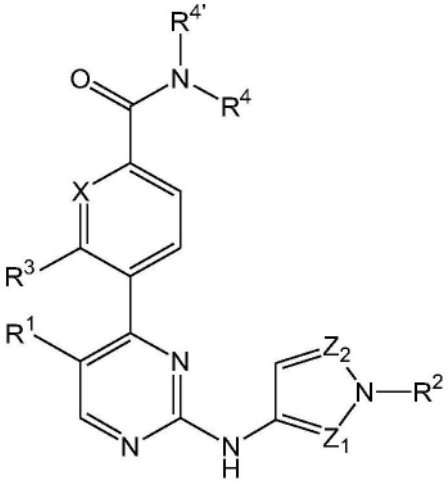
[0255] 在某些实施方式中,Z_1是CH并且Z_2是N。

[0256] 在某些实施方式中,R^2是CH_2CN,R^3是H,$R^{4'}$是H,X是CR^x,其中R^x是H,Z_1是CH和Z_2是N。

[0257] 在某些实施方式中,R^4是-CH_2CN。

[0258] 另一方面,本发明总的来说涉及一种具有结构式(I)的化合物或其

[0259] 可药用形式或同位素衍生物:

[0260] 

(I)

[0261] 其中

[0262] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR';

[0263] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR',前提是Z_1和Z_2中的一者

[0264] 是N并且另一者是CR';

[0265] R^1是CH_3;

[0266] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{16}脂族基团(例如直链或环状的),其中所述脂族基团被0-4个C_1-C_6(例

[0267] 如C_1-C_3)烷基取代;

[0268] R^3是R'、卤素(例如Cl、F)或CN;

[0269] $R^{4'}$是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基;

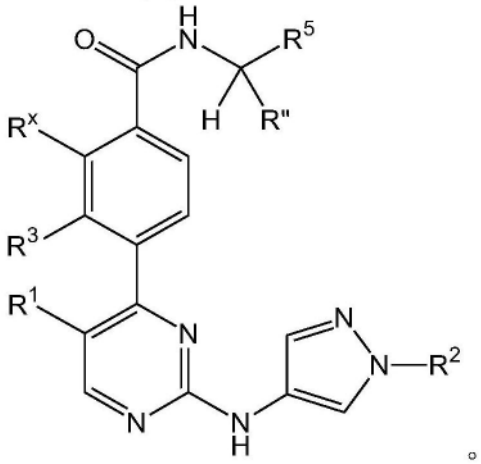
[0270] R^4是-CHR"-R^5,其中R"是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基,并且

[0271] R^5是CN、CF_3、OR'或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O

[0272] 和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素(例如Cl、F)、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F

[0273] (例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR'或NRR'取代;并且R和R'中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}(例如C_1-C_6、C_7-C_{12})未取代或取代的烷基(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)。

[0274] 在某些实施方式中,$R^{4'}$是H,X是CR^x,Z_1是CH并且Z_2是N,并且所述化合物具有结构式(II):

[0275] 

(II)

[0276] 在某些实施方式中,X是CR^x,其中R^x是氢、卤素(例如Cl、F)、C_1-C_6(例如C_1-C_3)未取代或取代的烷基或烷氧基。

[0277] 在某些实施方式中,R^x是H。

[0278] 在某些实施方式中,X是N。

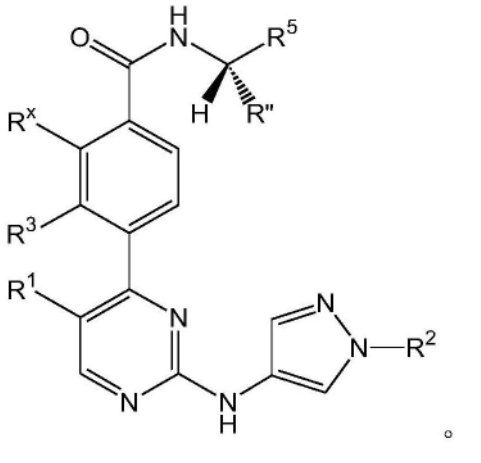
[0279] 在某些实施方式中,R^3是H。

[0280] 在某些实施方式中,R^3是F、CH_3或Cl。

[0281] 在某些实施方式中,Z_1是CH并且Z_2是N。

[0282] 在某些实施方式中,R”是H并且R^5是CN。

[0283] 在某些实施方式中,X是CR^x,R^3是H,$R^{4'}$是H,Z_1是CH并且Z_2是N,并且所述化合物具有结构式(III):

[0284] 

(III)

[0285] 在某些实施方式中,R”是CH_3并且R^5是CN。

[0286] 在某些实施方式中,R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_5-C_7脂族基团(例如直链或环状的),其中所述脂族基团被两个或更多个C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基取代。

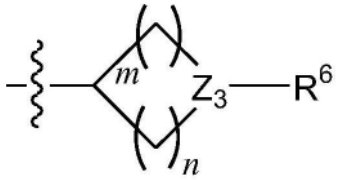
[0287] 在某些实施方式中,R^2是包含O的6元环状脂族基团,其中所述脂族基团被两个或更多个C_1-C_3烷基取代。

[0288] 在某些实施方式中,R^2是包含O的6元环状脂族基团,其中所述脂族基团被两个或

更多个甲基取代。

[0289] 在某些实施方式中,R^2是包含O的6元环状脂族基团,其中所述脂族基团被四个甲基取代。

[0290] 在某些实施方式中,R^2是:

[0291] 

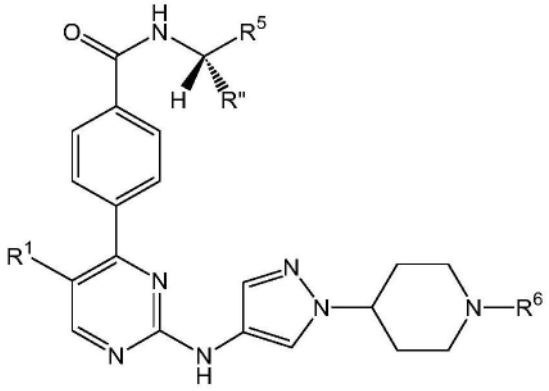
[0292] 其中

[0293] Z_3是N、CH或O,其中当Z_3是O时,R^6不存在;

[0294] m和n中的每个独立地是0、1、2、3或4;前提是m和n两者不同时为0,并且

[0295] R^6是C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基、CN、卤素(例如Cl、F)或C(O)R^7,其中R^7是C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基;前提是当Z_3是N时,R_6不是CN或卤素。

[0296] 在某些实施方式中,所述化合物具有结构式(IV):

[0297] 

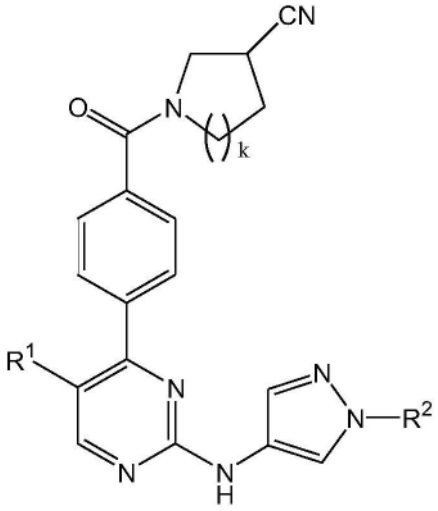
(IV)

[0298] 其中R^x是H,R^3=H,R”是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基,R^6是C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基或C(O)R^7,其中R^7是C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团(例如直链或环状的),其中所述脂族基团任选地被卤素(例如Cl、F)、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR’或NRR’取代。

[0299] 在某些实施方式中,R^2是R^8-CN,其中R^8是$(CH_2)_m$,其中m是1、2、3、4、5或6。

[0300] 在某些实施方式中,m是1。

[0301] 在其中R^4和$R^{4'}$一起形成3至7元(例如3或4元)环的(I)的某些实施方式中,所述化合物具有结构式(V):

[0302] 

(V)

[0303] 其中k是0、1、2或3。

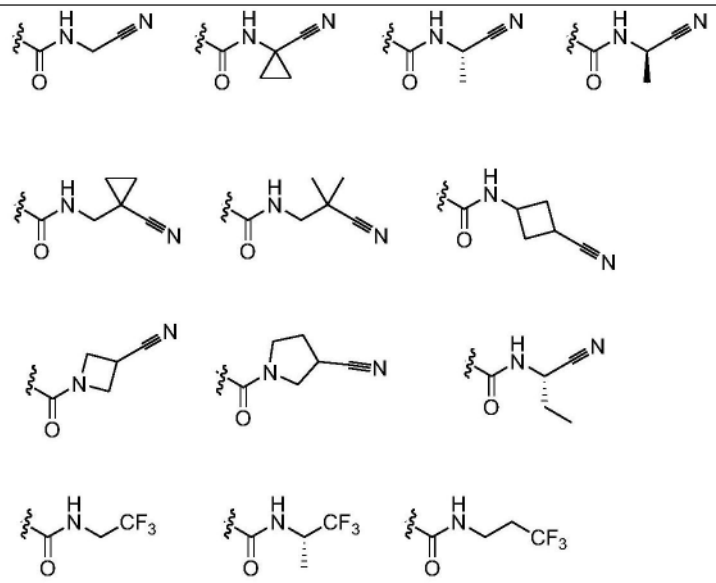
[0304] 在(V)的某些实施方式中,k是0或1。

[0305] 在(V)的某些实施方式中,R^1是H。

[0306] 在(V)的某些实施方式中,R^1是F、CH_3或Cl。

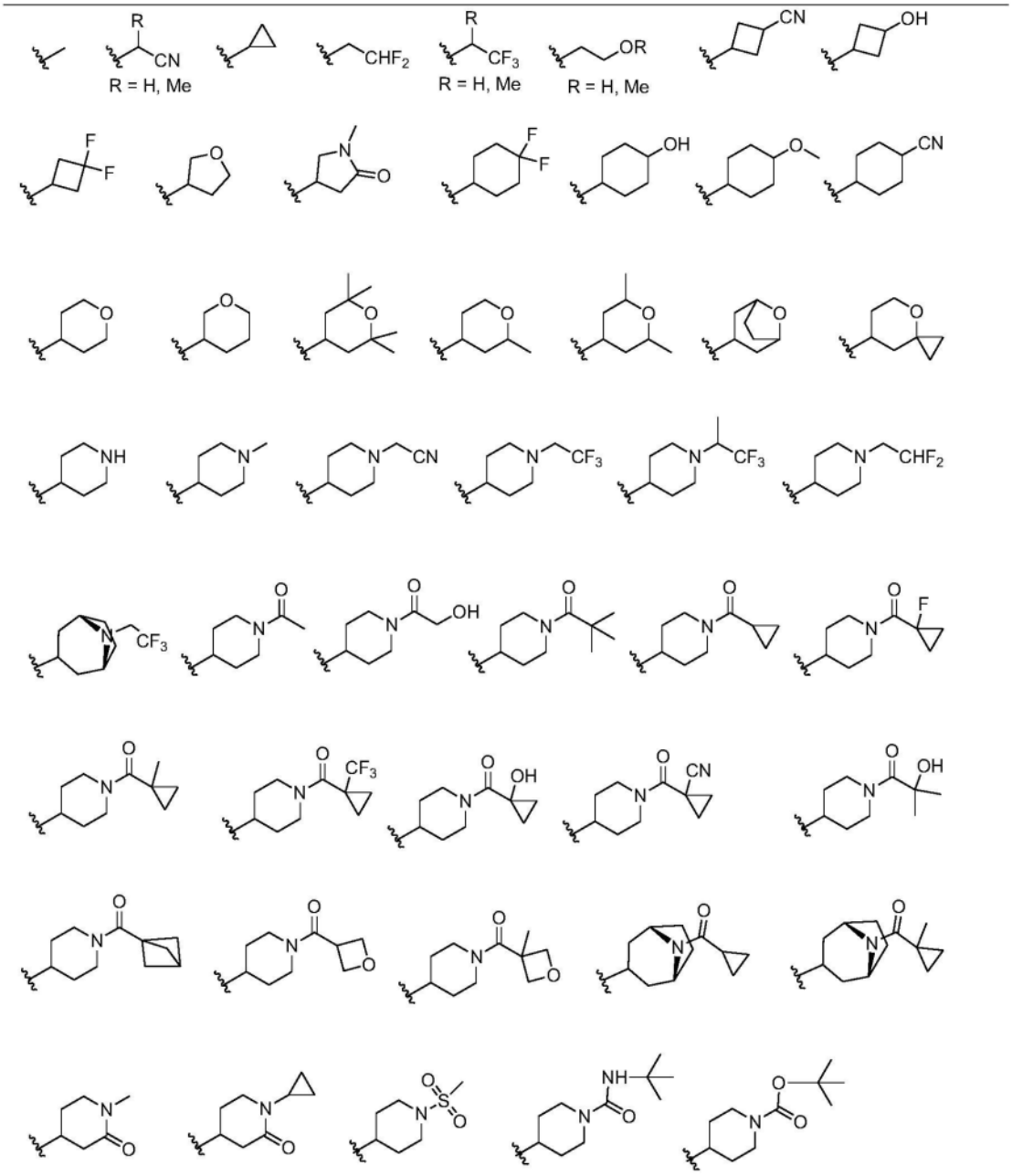
[0307] 化合物(I)的酰胺(即-C(=O)$NR^4R^{4'}$)组成部分的非限制性实例的名单提供在表1中。

[0308] 表1

[0309] 

[0310] 化合物(I)的R^2的非限制性实例的名单提供在表2中。

[0311] 表2



[0312]

[0313] 根据本发明的化合物的非限制性实例包括：

[0314] (S)-4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺

[0315] 4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺

[0316] (S)-4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺

[0317] (S)-4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺-2,3,5,6-d_4

[0318] (S)-4-(5-氯-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺

[0319] (S)-4-(5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺4-甲基苯磺酸盐

[0320] (S)-4-(5-氯-2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺

[0321] (S)-4-(5-氯-2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺

[0322] (S)-4-(5-氯-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺

[0323] 4-(5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺

[0324] (S)-4-(5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺

[0325] 4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺

[0326] (S)-4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺

[0327] (S)-4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺

[0328] (S)-4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺

[0329] 4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺

[0330] (S)-4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺

[0331] (S)-4-(5-氯-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺

[0332] (S)-4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺。

[0333] 根据本发明的化合物的非限制性实例包括：

[0334] (S)-N-(1-氰基丁基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0335] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0336] N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0337] N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0338] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0339] (S)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基

丙基)苯甲酰胺

[0340] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0341] (S)-N-(氰基(环丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0342] (S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0343] (S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0344] N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0345] N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(反-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0346] N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0347] N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0348] (S)-N-(氰基(环丙基)甲基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0349] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0350] (S)-N-(1-氰基丁基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0351] (S)-N-(1-氰基丙基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0352] N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0353] N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0354] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0355] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0356] N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0357] (S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0358] (S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0359] N-((1-氰基环丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0360] N-(2-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0361] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0362] N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0363] N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0364] N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-甲基环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0365] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0366] 4-(2-((1-(反-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-((S)-1-氰基乙基)苯甲酰胺

[0367] N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-((S*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0368] N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-((R*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0369] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

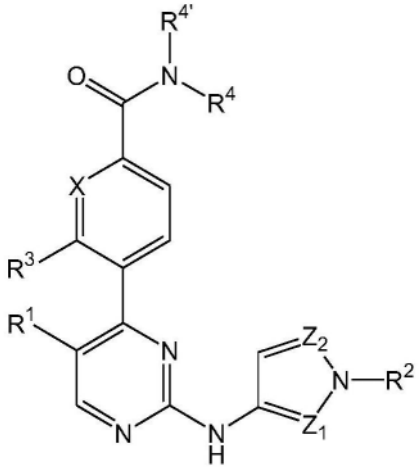
[0370] (S)-4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺

[0371] N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-((R*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0372] N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-((S*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺。

[0373] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含在哺乳动物包括人类中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的本文中公开的化合物以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0374] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含在哺乳动物包括人类中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的量的具有(I)的结构式的化合物或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂:

[0375] 

(I)

[0376] 其中

[0377] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR';

[0378] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR',前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR';

[0379] R^1是Cl;

[0380] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{16}(例如C_1-C_6、C_7-C_{16})脂族基团(例如直链或环状的),其中所述脂族基团任选地被卤素(例如Cl、F)、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR'或NRR'取代;

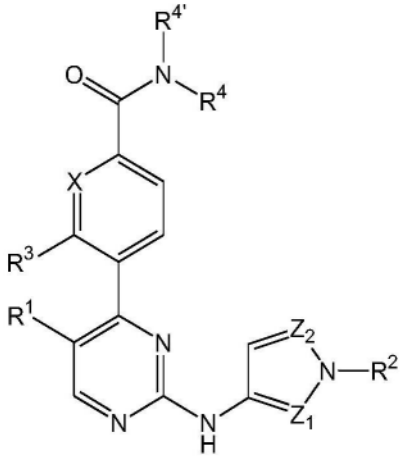
[0381] R^3是R'、卤素(例如Cl、F)或CN;

[0382] $R^{4'}$是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基;

[0383] R^4是-CHR"-R^5,其中R"是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR'或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素(例如Cl、F)、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR'或NRR'取代;并且

[0384] R和R'中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}(例如C_1-C_6、C_7-C_{12})未取代或取代的烷基(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)。

[0385] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含在哺乳动物包括人类中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的量的具有(I)的结构式的化合物或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂:

[0386] 

(I)

[0387] 其中

[0388] X是N或CR^x,其中R^x是R’、卤素(例如Cl、F)、CN或OR’;

[0389] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR’,前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR’;

[0390] R^1是CH_3;

[0391] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{16}(例如C_1-C_6、C_7-C_{16})脂族基团(例如直链或环状的),其中所述脂族基团被CN、CONRR’或NRCOR’中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR’或NRR’取代;

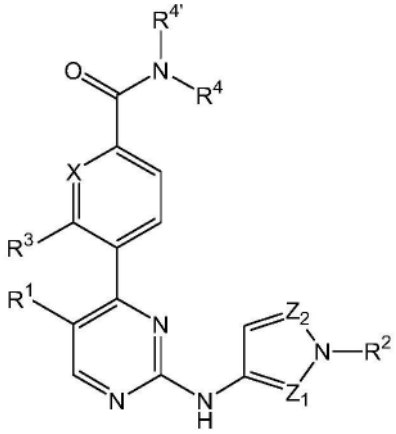
[0392] R^3是R’、卤素(例如Cl、F)或CN;

[0393] $R^{4'}$是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基;

[0394] R^4是-CHR”-R^5,其中R”是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素(例如Cl、F)、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR’或NRR’取代;并且

[0395] R和R’中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}(例如C_1-C_6、C_7-C_{12})未取代或取代的烷基(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)。

[0396] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含在哺乳动物包括人类中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的量的具有(I)的结构式的化合物或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂:

[0397] 

(I)

[0398] 其中

[0399] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR';

[0400] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR',前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR';

[0401] R^1是CH_3;

[0402] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{16}脂族基团(例如直链或环状的),其中所述脂族基团被0至4个C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基取代;

[0403] R^3是R'、卤素(例如Cl、F)或CN;

[0404] $R^{4'}$是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基;

[0405] R^4是-CHR"-R^5,其中R"是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR'或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素(例如Cl、F)、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR'或NRR'取代;并且

[0406] R和R'中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}(例如C_1-C_6、C_7-C_{12})未取代或取代的烷基(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)。

[0407] 在某些实施方式中,本发明的药物组合物适合于口服给药。

[0408] 在某些实施方式中,本发明的药物组合物使用局部给药。

[0409] 在某些实施方式中,本发明的药物组合物适合于GI局限性给药。

[0410] 在某些实施方式中,本发明的药物组合物可用于治疗或减轻一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病和癌症或相关疾病或障碍。

[0411] 在某些实施方式中,所述适合于治疗的疾病或障碍是炎性疾病。

[0412] 在某些实施方式中,所述适合于治疗的疾病或障碍是免疫介导性疾病。

[0413] 在某些实施方式中,所述适合于治疗的疾病或障碍是癌症。

[0414] 在某些实施方式中,所述适合于治疗的疾病或障碍选自炎性肠病、银屑病、白癜风、特应性皮炎、系统性红斑狼疮、哮喘、糖尿病性肾病、慢性髓性白血病(CML)、原发性血小板增多症(ET)、真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化(MF)、乳腺癌和卵巢癌。

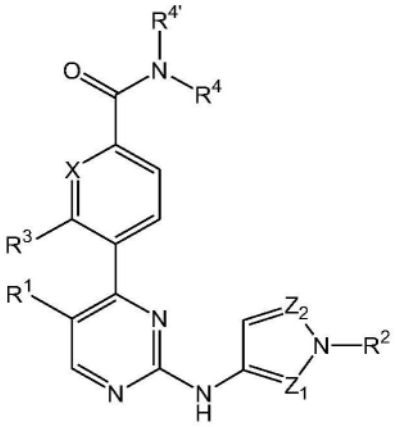
[0415] 另一方面,本发明总的来说涉及一种单位剂型,其包含本文中公开的药物组合物。

[0416] 在某些实施方式中,所述单位剂型采取片剂的形式。

[0417] 在某些实施方式中,所述单位剂型采取胶囊的形式。

[0418] 在某些实施方式中,所述单位剂型采取外用剂型的形式。

[0419] 另一方面,本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,所述方法包括:向需要的对象给药一种药物组合物,所述药物组合物包含在哺乳动物包括人类中有效治疗、预防或减轻一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病、癌症或其相关疾病或障碍的具有(I)的结构式的化合物或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂:

[0420] 

(I)

[0421] 其中

[0422] X是N或CR^x,其中R^x是R’、卤素(例如Cl、F)、CN或OR’;

[0423] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR’,前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR’;

[0424] R^1是Cl;

[0425] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{16}(例如C_1-C_6、C_7-C_{16})脂族基团(例如直链或环状的),其中所述脂族基团任选地被卤素、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR’或NRR’取代;

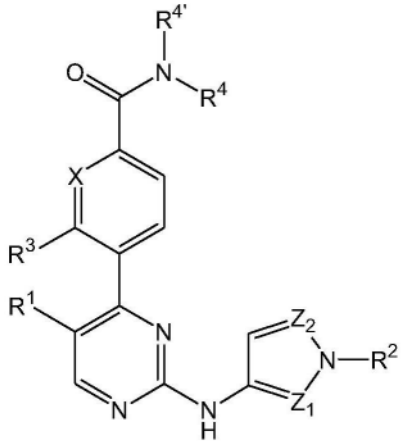
[0426] R^3是R’、卤素(例如Cl、F)或CN;

[0427] $R^{4'}$是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基;

[0428] R^4是-CHR”-R^5,其中R”是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR’或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素(例如Cl、F)、OR’、NRR’、CN、CONRR’、NRCOR’和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR’或NRR’取代;并且

[0429] R和R’中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}(例如C_1-C_6、C_7-C_{12})未取代或取代的烷基(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)。

[0430] 另一方面,本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,所述方法包括:向需要的对象给药一种药物组合物,所述药物组合物包含在哺乳动物包括人类中有效治疗、预防或减轻一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病、癌症或其相关疾病或障碍的具有(I)的结构式的化合物或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂:

[0431] 

(I)

[0432] 其中

[0433] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR';

[0434] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR',前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR';

[0435] R^1是CH_3;

[0436] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_1-C_{16}(例如C_1-C_6、C_7-C_{16})脂族基团(例如直链或环状的),其中所述脂族基团被CN、CONRR'或NRCOR'中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR'或NRR'取代;

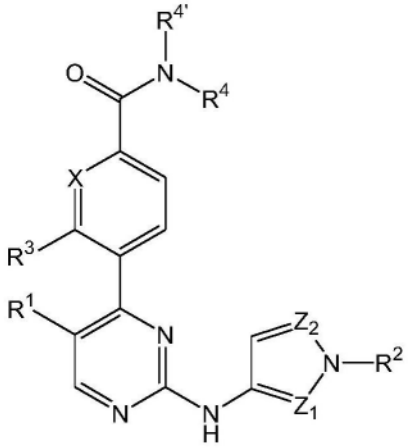
[0437] R^3是R'、卤素(例如Cl、F)或CN;

[0438] $R^{4'}$是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基;

[0439] R^4是-CHR"-R^5,其中R"是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR'或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素(例如Cl、F)、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR'或NRR'取代;并且

[0440] R和R'中的每个独立地是氢或C_1-C_{12}(例如C_1-C_6、C_7-C_{12})未取代或取代的烷基(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)。

[0441] 另一方面,本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,所述方法包括:向需要的对象给药一种药物组合物,所述药物组合物包含在哺乳动物包括人类中有效治疗、预防或减轻一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病、癌症或其相关疾病或障碍的具有(I)的结构式的化合物或其可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂:

[0442] 

(I)

[0443] 其中

[0444] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR';

[0445] Z_1和Z_2中的每个独立地选自N和CR',前提是Z_1和Z_2中的一者是N并且另一者是CR';

[0446] R^1是CH_3;

[0447] R^2是任选地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C_3-C_{16}脂族基团(例如直链或环状的),其中所述脂族基团被0-4个C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基取代;

[0448] R^3是R'、卤素(例如Cl、F)或CN;

[0449] $R^{4'}$是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基;

[0450] R^4是-CHR"-R^5,其中R"是H或C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基,并且R^5是CN、CF_3、OR'或其中0至4个碳原子被一个或多个选自N、O和S的杂原子代替的C_1-C_{11}脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素(例如Cl、F)、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C_1-C_6(例如C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)、OR'或NRR'取代;并且

[0451] 每个R和R'独立地是氢或C_1-C_{12}(例如C_1-C_6、C_7-C_{12})未取代或取代的烷基(例如CH_2F、CHF_2或CF_3)。

[0452] 在某些实施方式中,本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法,所述方法包括向需要的对象给药包含本文中公开的化合物的药物组合物,其中所述疾病或障碍是一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病和癌症或相关疾病或障碍。

[0453] 在某些实施方式中,所述疾病或障碍是炎性疾病。

[0454] 在某些实施方式中,所述疾病或障碍是免疫介导性疾病。

[0455] 在某些实施方式中,所述疾病或障碍是癌症。

[0456] 在某些实施方式中,所述疾病或障碍选自炎性肠病、银屑病、白癜风、特应性皮炎、系统性红斑狼疮、哮喘、糖尿病性肾病、慢性髓性白血病(CML)、原发性血小板增多症(ET)、真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化(MF)、乳腺癌和卵巢癌。

[0457] 在某些实施方式中,给药是通过口服给药。

[0458] 在某些实施方式中,给药是通过局部给药。

[0459] 在某些实施方式中,给药是通过GI局限性给药。

[0460] 另一方面,本发明总的来说涉及本文中公开的化合物和可药用赋形剂、载体或稀释剂用于制备治疗疾病或障碍的药物的用途。

[0461] 在某些实施方式中,所述疾病或障碍是一种或多种炎性疾病、免疫介导性疾病和癌症。

[0462] 在某些实施方式中,所述疾病或障碍是炎性疾病。

[0463] 在某些实施方式中,所述疾病或障碍是免疫介导性疾病。

[0464] 在某些实施方式中,所述疾病或障碍是癌症。

[0465] 在某些实施方式中,所述药物用于口服给药。

[0466] 在某些实施方式中,所述药物用于局部给药。

[0467] 在某些实施方式中,所述药物用于GI局限性给药。

[0468] 本发明的化合物的非限制性实例的名单提供在表3中。精选化合物的某些示例性数据提供在表4中。

[0469] 正如本文中讨论的,本发明中设想了具有一个或多个(例如1、2、4、5、6、7、8、9、10个等)被氘原子代替的氢原子的同位素衍生物化合物。

[0470] 术语“炎性疾病”是指以异常的炎性例如与对照例如未患疾病的健康人相比提高的炎性水平为特征的疾病或病症。可以使用本文中描述的化合物、药物组合物或方法治疗的炎性疾病的实例包括自体免疫疾病、创伤性脑损伤、关节炎、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、幼年特发性关节炎、多发性硬化症、系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、幼年起病型糖尿病、1型糖尿病、格林-巴利综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、强直性脊柱炎、银屑病、干燥综合征、血管炎、血管球性肾炎、自身免疫性甲状腺炎、白塞氏病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、鱼鳞癣、格雷夫斯眼病、炎性肠病、阿狄森氏病、白癜风、哮喘、过敏性哮喘、寻常痤疮、乳糜泻、慢性前列腺炎、炎性肠病、盆腔炎性疾病、再灌注损伤、缺血性再灌注损伤、中风、结节病、移植排斥、间质性膀胱炎、动脉粥样硬化、硬皮病和特应性皮炎。这些病症常常与其他疾病、障碍和病症不可避免地交织在一起。可以例如由炎性细胞因子引起的炎性相关疾病、障碍和病症的非限制性名单包括关节炎、肾衰竭、狼疮、哮喘、银屑病、结肠炎、胰腺炎、过敏症、纤维化、手术并发症(例如炎性细胞因子阻止愈合的情况)、贫血和纤维肌痛。可能与慢性炎症相关的其他疾病和障碍包括阿兹海默氏病、充血性心力衰竭、中风、主动脉瓣狭窄、动脉硬化症、骨质疏松症、帕金森氏病、感染、炎性肠病(IBD)、过敏性接触性皮炎和其他湿疹、系统性硬化症、移植和多发性硬化症。本公开的化合物可能对其特别有效(由于例如当前疗法的限制)的某些上述疾病、障碍和病症在下文中更详细描述。

[0471] 术语“自身免疫性疾病”是指其中对象的免疫系统对在健康对象中正常情况下不引发免疫应答的物质具有异常的免疫应答的疾病或病症。可以使用本文中描述的化合物、药物组合物或方法治疗的自体免疫疾病的实例包括寻常痤疮、急性弥漫性脑脊髓炎、急性坏死性出血性白质脑炎、阿狄森氏病、γ-球蛋白血症、Aicardi-Goutières综合征(AGS)、斑秃、全秃、淀粉样变性、强直性脊柱炎、抗-GBM/抗-TBM肾炎、抗磷脂综合征、自体免疫性血管性水肿、自体免疫性再生障碍性贫血、自体免疫性自主神经异常、自体免疫性肝炎、自体免疫性高脂血症、自体免疫性免疫缺陷、自体免疫性内耳疾病、自体免疫性心肌炎、自体免疫性卵巢炎、自体免疫性胰腺炎、自体免疫性视网膜病、自体免疫性血小板减少性紫癜、自体免疫性甲状腺疾病、自体免疫性荨麻疹、轴突或神经元神经病、巴娄病、白塞氏病、大疱性类天疱疮、心肌病、Castleman病、乳糜泻、查加斯病、伴有脂肪代谢障碍和体温升高的慢性非

典型嗜中性皮炎(CANDLE)、慢性活动性肝炎、慢性疲劳综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、慢性复发性多灶性骨髓炎、Churg-Strauss综合征、瘢痕性类天疱疮/良性粘膜类天疱疮、克罗恩病、Cogans综合征、冷凝集素病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇病毒性心肌炎、CREST病、库欣氏症、脱髓鞘神经病、抑郁症、疱疹样皮炎、皮肌炎、Devic's病(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德雷斯勒综合征、干眼综合征DES(干燥性角膜结膜炎)、子宫内膜异位症、嗜酸细胞性食管炎、嗜酸细胞性筋膜炎、结节性红斑、原发性混合性冷球蛋白血症、实验性过敏性脑脊髓炎、伊文思综合征、纤维肌痛、纤维化肺泡炎、巨细胞性动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞性心肌炎、肾小球肾炎、肺出血肾炎综合征、肉芽肿性多血管炎、移植物抗宿主病(GVDH)、格雷夫斯病、格林-巴利综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、亨-舍二氏紫癜、妊娠疱疹、化脓性汗腺炎、低血球蛋白血症、特发性血小板减少性紫癜、IgA肾病、IgG4相关性硬化症、炎性肠病(IBD)、免疫调节性脂蛋白、包涵体肌炎、间质性膀胱炎、幼年型关节炎、幼年型糖尿病(1型糖尿病)、幼年型皮肌炎(JDM)、幼年型肌炎、川崎综合征、Lambert-Eaton综合征、白细胞碎裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔癣、木样结膜炎、线性IgA病、狼疮、慢性莱姆病、美尼尔氏病、显微镜下型多血管炎、混合性结缔组织病、蚕蚀性角膜溃疡、Mucha-Habermann病、多发性硬化症(MS)、重症肌无力、肌炎、嗜睡症、视神经脊髓炎、嗜中性粒细胞减少症、眼部疤痕性类天疱疮、视神经炎、回纹型风湿症、与链球菌相关的儿童自身免疫性神经精神疾病、副肿瘤性小脑变性、阵发性睡眠性血红蛋白尿症p、Parry Romberg综合征、Parsonnage-Turner综合征、睫状体扁平部炎(周边葡萄膜炎)、天疱疮、周围神经病、静脉周脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多动脉炎、多囊卵巢综合征(PCOS)、I、I和III型自体免疫性多腺体综合征、风湿性多肌痛、多肌炎、心肌梗塞综合征、心包切开术后综合征、孕酮性皮炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、银屑病、银屑病性关节炎、斑块型银屑病、特发性肺纤维化、坏疽性脓皮病、纯红细胞再生障碍、雷诺现象、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、莱特尔氏综合征、复发性多软骨炎、不宁腿综合征、腹膜后纤维化、风湿病、类风湿性关节炎、结节病、施密特综合征、巩膜炎、硬皮病、干燥综合征、精子和睾丸自身免疫、僵人综合征、婴儿期发作的干扰素基因刺激物(STING)相关的血管病变(SAVI)、亚急性细菌性心内膜炎、Susac综合征、交感性眼炎、系统性红斑狼疮(SLE)、多发性大动脉炎、颞动脉炎/巨细胞性动脉炎、血小板减少性紫癜、Tolosa-Hunt综合征、移植排斥(同种异体移植物移植排斥)、横贯性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病、葡萄膜炎、血管炎、大小疱性皮肤病、白癜风或韦格纳氏肉芽肿病。

[0472] 术语"免疫介导性疾病"是指由于抗体和细胞免疫而长存的慢性炎性疾病。免疫介导性疾病包括例如但不限于哮喘、过敏症、关节炎(例如类风湿性关节炎、银屑病性关节炎和强直性脊柱炎)、幼年型关节炎、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩病)、内分泌病(例如1型糖尿病和格雷夫斯病)、神经退行性疾病(例如多发性硬化症(MS))、孤独症谱系障碍、抑郁症、阿兹海默氏病、格林-巴利综合征、强迫症、视神经炎、视网膜变性、干眼综合征DES、干燥综合征、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、格林-巴利综合征、重症肌无力、慢性特发性脱髓鞘病(CID)、血管疾病(例如自体免疫性耳聋、系统性血管炎和动脉粥样硬化)、皮肤疾病(例如寻常痤疮皮肌炎、天疱疮、系统性红斑狼疮(SLE)、盘状红斑狼疮、硬皮病、银屑病、斑块型银屑病、血管炎、白癜风和脱发症)、桥本氏甲状腺炎、恶性贫血、库欣氏症、阿狄森氏病、慢性活动性肝炎、多囊卵巢综合征(PCOS)、乳糜泻、天疱

疮、移植排斥(同种异体移植物移植排斥)、移植物抗宿主病(GVDH)。

[0473] 当在本文中使用时,术语“癌症”是指在哺乳动物例如人类中存在的所有类型的癌症、肿瘤或恶性肿瘤,包括血液癌症白血病和淋巴瘤、T-ALL、大B细胞淋巴瘤、实体肿瘤例如上皮癌和肉瘤。示例性癌症包括血癌、脑癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、宫颈癌、胃癌、卵巢癌、肺癌和头部的癌症。示例性癌症包括甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌、成髓细胞瘤、结肠直肠癌、胰腺癌。其他实例包括阴茎、皮肤-非黑素瘤、肛门、肝胆、食管胃、子宫肉瘤、胃肠道间质瘤、唾液腺、周围神经系统、软组织肉瘤、骨、肾、骨髓增生性肿瘤、甲状腺癌、胆管癌、胰腺腺癌、皮肤黑素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食管癌、头颈鳞状细胞癌、乳腺浸润癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、癌症、恶性胰腺胰岛瘤、恶性类癌瘤、膀胱癌、癌变前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、成神经细胞瘤、食管癌、生殖泌尿道癌症、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺的肿瘤、甲状腺髓样癌、甲状腺髓样上皮癌、黑素瘤、结肠直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌、转移性平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、未分化多形性肉瘤、圆形细胞脂肪肉瘤或前列腺癌。

[0474] 在所述用途的某些实施方式中,所述疾病或障碍选自炎性肠病、银屑病、白癜风、特应性皮炎、系统性红斑狼疮、哮喘、糖尿病性肾病、慢性髓性白血病(CML)、原发性血小板增多症(ET)、真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化(MF)、乳腺癌和卵巢癌。

[0475] 同位素标记的化合物也在本公开的范围之内。当在本文中使用时,“同位素标记的化合物”是指各自如本文中所描述的本公开的化合物,包括其药用盐和前体药物,其中一个或多个原子被原子量或质量数不同于在自然界中通常存在的原子量或质量数的原子代替。可以并入到本公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别例如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。

[0476] 通过对本公开的化合物进行同位素标记,所述化合物可用于药物和/或物质的组织分布测定法。氚化(^{3}H)和碳-14(^{14}C)标记的化合物是特别优选的,因为它们易于制备和检测。此外,用较重的同位素例如氘(^{2}H)替换可以得到由更高的代谢稳定性例如体内半衰期的提高或剂量要求的降低所造成某些治疗优势,并因此在某些情况下可能是优选的。本公开的同位素标记的化合物,包括其药用盐、酯和前体药物,可以通过本领域中已知的任何手段来制备。

[0477] 此外,将通常丰富的氢(^{1}H)用更重的同位素例如氘替换,可以得到由改进的吸收、分布、代谢和/或排泄(ADME)性质造成的某些治疗优势,产生具有改进的效能、安全性和/或耐受性的药物。从通常丰富的^{12}C被^{13}C的代替,也可获得益处。(参见WO 2007/005643、WO 2007/005644、WO 2007/016361和WO 2007/016431)。

[0478] 本公开的化合物的立体异构体(例如顺式和反式异构体)和所有光学异构体(例如R和S对映异构体)以及这些异构体的消旋体、非对映异构体和其他混合物,均在本公开的范围之内。

[0479] 本发明的化合物在它们制备之后优选被分离并纯化,以获得以重量计含有等于或

大于95％的量(“基本上纯的”)的组合物,其然后如本文中所述使用或配制。在某些实施方式中,本发明的化合物纯度超过99％。

[0480] 本文中也设想了本发明的化合物的溶剂化物和多晶体。本发明的化合物的溶剂化物包括例如水合物。

[0481] 可以使用任何适合的给药途径,例如肠胃外、静脉内、皮下、肌肉内、脑室内、体内、腹膜内、直肠或口服给药。对于特定患者来说最适合的给药手段将取决于所治疗的疾病或病症的本性和严重程度或所使用疗法的本质以及活性化合物的性质。

[0482] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,将本文描述的化合物或其衍生物与至少一种惰性惯用赋形剂(或载体)混合,所述赋形剂(或载体)例如柠檬酸钠或磷酸二钙,或(i)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸,(ii)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶,(iii)保湿剂,例如甘油,(iv)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些复合硅酸盐和碳酸钠,(v)溶液缓凝剂,例如石蜡,(vi)吸收促进剂,例如季铵化合物,(vii)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,(viii)吸附剂,例如高岭土和膨润土,以及(ix)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠或其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述剂型也可以包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可作为填充剂用于软质和硬质填充明胶胶囊中,使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂。固体剂型例如片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂可以用包衣和壳例如肠溶包衣和本领域中已知的其他包衣来制备。

[0483] 用于口服给药的液体剂型包括可药用乳液、溶液、悬液、糖浆和酏剂。除了活性化合物之外,所述液体剂型可以含有本领域中常用的惰性稀释剂例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类特别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,或这些物质的混合物等。除了这些惰性稀释剂之外,所述组合物也可以包括其他试剂例如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂或增香剂。

[0484] 本文中公开的材料、组合物和组分可用于所公开的方法和组合物,可以与它们联合使用,可用于它们的制备,或者是它们的产物。应该理解,当这些材料的组合、子集、相互作用、组等被公开时,尽管这些化合物的每个各种不同的单个和集合组合和排列的具体指称可能未被明确公开,但每一者都在本文中被具体设想并描述了。例如,如果对一种方法进行了公开和讨论,并且讨论了可以对包括在所述方法中的大量分子做出的大量修改,则所述方法的每一种组合和排列以及可能的修改都被具体地设想,除非具体指明与此相反。同样地,它们的任何子集或组合也被具体设想并公开。这个概念适用于本公开的所有方面,包括但不限于使用本公开的组合物的方法中的步骤。因此,如果存在各种不同的可以执行的另外步骤,则应该理解每个这些另外步骤可以与本公开的方法的任何特定方法步骤或发步骤的组合一起执行,并且每个这些组合或组合的子集都被具体设想,并且应该被当作已被公开。

[0485] 本发明的某些化合物可以以特定几何或立体异构形式存在。本发明设想了落于本发明的范围之内的所有这些化合物,包括其顺式和反式异构体、R-和S-对映异构体、非对映

异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、消旋混合物及其其他混合物。另外的不对称碳原子可能存在于取代基例如烷基中。所有这些异构体及其混合物都打算被包括在本发明中。

[0486] 根据本发明,可以利用含有各种不同异构体比例中的任一者的异构体混合物。例如,当将仅仅两种异构体合并时,本发明设想了含有50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0的异构体比例的混合物。本领域普通技术人员将会容易地认识到,为更复杂的异构体混合物设想了类似的比例。

[0487] 如果例如需要本发明的化合物的特定对映异构体,它可以通过不对称合成或通过用手性助剂衍生来制备,在后一者情况下将得到的非对映异构体混合物分离并将所述辅助基团切掉,以提供纯的所需对映异构体。或者,在所述分子含有碱性官能团例如氨基或酸性官能团例如羧基的情况下,与适合的光学活性酸或碱形成非对映异构体盐,然后通过本领域中公知的分步结晶或层析方法将由此形成的非对映异构体拆分,然后回收所述纯的对映异构体。

实施例

[0488] 设计、合成并测试了一系列类似物。这些化合物的实例在下文提供。

[0489] 缩略语

[0490] 下面列出了某些缩略语:

[0491] 甲醇:MeOH

[0492] 二氯甲烷:DCM

[0493] 石油醚:PE

[0494] 乙酸乙酯:EtOAc

[0495] 乙腈:ACN

[0496] 四氢呋喃:THF

[0497] 三乙胺:TEA

[0498] 4-二甲基氨基吡啶:DMAP

[0499] 四(三苯基膦)钯:Pd(PPh3)4

[0500] 1,2-二氯乙烷:DCE

[0501] N,N-二异丙基乙胺:DIPEA

[0502] N,N-二甲基甲酰胺:DMF

[0503] 二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦:X-Phos

[0504] O-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐:HATU

[0505] 三(二亚苯甲基丙酮)二钯:$Pd_2(dba)_3$

[0506] [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II):$Pd(dppf)Cl_2$

[0507] 室温:RT

[0508] 小时:hrs

[0509] 制备型HPLC的代表性方法:(流速和梯度可以改变)

[0510] 下文提供了用于制备型HPLC的示例性方法。

[0511] 方法A:NH_4HCO_3:

[0512] (柱:XBrige Prep C18 5μm OBD 19*150mm,PN 186002979;流动相:CH_3CN水溶液

(0.1% NH_4HCO_3)从20%至60%,流速:15mL/min)。

[0513] 方法B:甲酸

[0514] (柱:XBridge Prep C18 5μm OBD 19*150mm,PN 186002979;流动相:CH_3CN水溶液(0.1%甲酸)从15%至40%,流速:15mL/min)

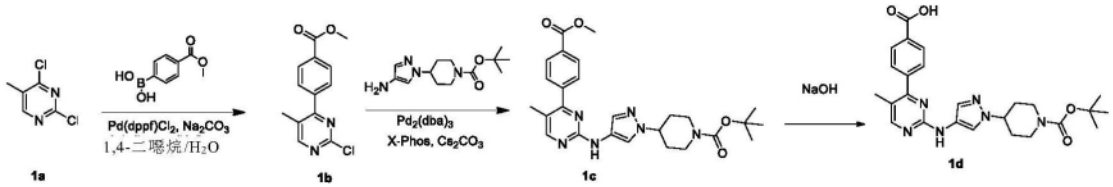
[0515] 分析型HPLC的代表性方法

[0516] 方法1:分析在Agilent 1260系列HPLC-6120MS上进行。UHPLC长梯度等同于5%至95%乙腈水溶液(含有0.02% NH4OAc),运行时间为6.5分钟,流速为1.5mL/min。在40℃的温度下使用XBridge C18柱(5μm,4.6*50mm;PN 186003113)。

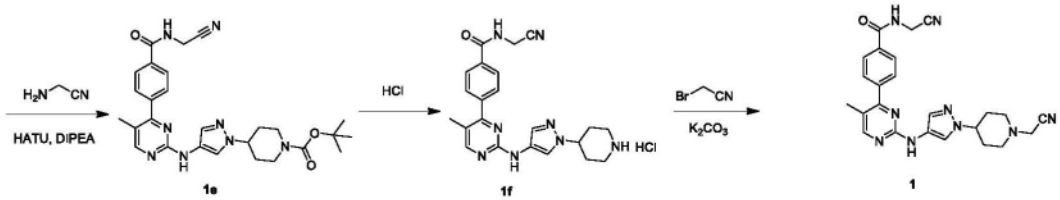
[0517] 方法2:分析在Agilent 1260系列HPLC-6120MS上进行。UHPLC长梯度等同于5%至95%乙腈水溶液(含有0.1%三氟乙酸),运行时间为6.5分钟,流速为1.5mL/min。在40℃的温度下使用XBridge C18柱(5μm,4.6*50mm;PN 186003113)。

[0518] 方法3:分析在Agilent 1260系列HPLC-6120MS上进行。UHPLC长梯度等同于5%至95%乙腈水溶液(含有0.02% NH4OAc),运行时间为6.5分钟,流速为2mL/min。在40℃的温度下使用Diamonsil Plus C18柱(5μm,4.6*30mm Cat#99436)。

[0519] 实施例1



[0520]



[0521] 步骤1. 4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(1b)

[0522] 向2,4-二氯-5-甲基嘧啶(12.86g,78.9mmol)在1,4-二噁烷(100mL)和H_2O(20mL)中的混合物顺序添加(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(14.2g,78.9mmol)、Na_2CO_3(6.73g,157.8mmol)和Pd(dppf)Cl_2(4.04g,5.52mmol)。在N_2气氛下将所述混合物在60℃下搅拌7hrs。在冷却后,将所述混合物浓缩以除去挥发物,并用EtOAc(100mL)萃取。将有机层用水(100mL)洗涤,分离,然后浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=1:1),得到作为白色固体的标题产物(4.8g,23%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 8.54(s,1H),8.15(d,J=8.0Hz,2H),7.69(d,J=8.0Hz,2H),3.95(s,3H),2.38(s,3H)。

[0523] 步骤2. 4-(4-((4-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1c)

[0524] 将化合物1b(2.96g,11.28mmol)、4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.0g,11.28mmol)、Cs_2CO_3(7.3g,22.56mmol)、X-Phos(1.08g,2.26mmol)和Pd2(dba)$_3$(1.03g,1.13mmol)溶解在1,4-二噁烷(100mL)中,并将得到的混合物在N_2气氛下在110℃搅拌7hrs。在冷却后,将所述混合物过滤并将滤液浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行

纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=1:1),得到作为黄色固体的标题产物(5.5g,99%产率)。LC-MS(方法1):t_R=1.85min,m/z(M+H)+=492.8。

[0525] 步骤3. 4-(2-((1-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(1d)

[0526] 向化合物1c(1.0g,2.03mmol)、MeOH(10mL)和H_2O(2mL)的溶液一次性添加NaOH(406mg,10.15mmol)。将所述混合物在40℃搅拌7hrs。用10% HCl水溶液将所述混合物调整到pH=6~7。将所述混合物用DCM和MeOH的混合物(55mL,V/V=10/1)萃取。分离有机层并真空浓缩,得到作为黄色固体的标题产物(980mg,100%产率)。LC-MS(方法1):t_R=1.25min,m/z$(M+H)^+$=478.8。

[0527] 步骤4. 4-(4-((4-(4-((氰基甲基)氨甲酰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1e)

[0528] 将化合物1d(272mg,0.57mmol)、2-氨基乙腈(33mg,0.57mmol)、HATU(258mg,0.68mmol)和DIPEA(220mg,1.71mmol)溶解在5mL DMF中,并将得到的混合物在RT搅拌3hrs。将所述混合物浓缩至干,并将残留物通过制备型HPLC进行纯化(方法A),得到作为黄色固体的标题产物(225mg,77%产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.62min,m/z$(M+H)^+$=517.3;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),8.09(s,1H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),7.77(d,J=8.4Hz,2H),7.45(s,1H),7.23(s,1H),6.87(s,1H),4.41(d,J=5.6Hz,2H),4.32-4.26(m,1H),4.17-4.13(m,2H),2.98-2.91(m,2H),2.29(s,3H),2.14-2.12(m,2H),1.90-1.86(m,2H),1.47(s,9H)。

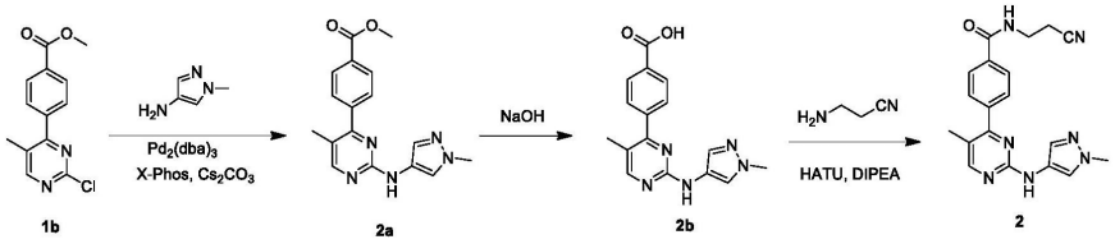
[0529] 步骤5.盐酸盐(1f)

[0530] 在0℃下向化合物1e(200mg,0.39mmol)和EtOAc(6mL)的混合物逐滴添加HCl(g)在EtOAc中的溶液(2N,2mL)。将所述混合物在该温度下搅拌3hrs。将所述混合物过滤并将滤饼干燥,得到作为黄色固体的标题产物(100mg,63%产率)。LC-MS(方法1):t_R=1.08min,m/z$(M+H)^+$=416.8。

[0531] 步骤6.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(1)

[0532] 将化合物1f(100mg,0.24mmol)、2-溴乙腈(29mg 0.24mmol)和K_2CO_3(133mg 0.96mmol)溶解在DMF(3mL)中。将得到的混合物在30℃搅拌过夜。将所述混合物用EtOAc(30mL)稀释并用水(30mL)洗涤。分离有机层并浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=20:1),得到作为黄色固体的标题产物(50mg,46%产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.03min,m/z$(M+H)^+$=456.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.38(s,1H),9.32(t,J=5.2Hz,1H),8.37(s,1H),8.00(d,J=8.0Hz,2H),7.89(s,1H),7.80(d,J=7.6Hz,2H),7.54(s,1H),4.35(d,J=5.6Hz,2H),4.09-4.13(m,1H),3.76(s,2H),2.87(d,J=10.8Hz,2H),2.34(t,J=9.6Hz,2H),2.19(s,3H),2.02-1.90(m,4H)。

[0533] 实施例2

[0534] 

[0535] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(2a)

[0536] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用化合物1b(3.1g,11.8mmol)和1-甲基-1H-吡唑-4-胺(1.14g,11.8mmol)作为起始原料,以74%的产率合成化合物2a(2.8g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),8.15(d,J=7.6Hz,2H),7.82(s,1H),7.68(d,J=7.6Hz,2H),7.45(s,1H),7.03 -7.18(br s,1H),3.96(s,3H),3.87(s,3H),2.23(s,3H).

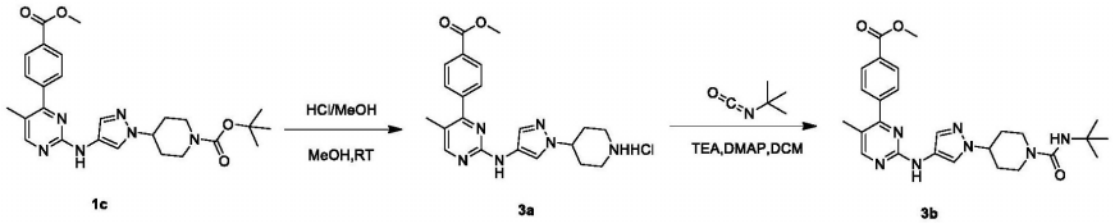
[0537] 步骤2. 4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(2b)

[0538] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用化合物2a(2.8g,8.72mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物2b(2.67g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),8.35(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,2H),7.85(s,1H),7.69(d,J=8.0Hz,2H),7.47(s,1H),3.78(s,3H),2.19(s,3H)。

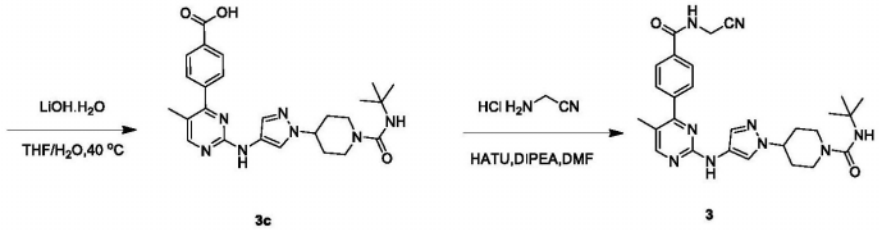
[0539] 步骤3.N-(2-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(2)

[0540] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2b(70mg,0.23mmol)和3-氨基丙腈(16.1mg,0.23mmol)作为起始原料,以43%的产率合成化合物2(36mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.82min,m/z(M+H)$^+$=362.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),8.95(t,J=5.6Hz,1H),8.36(s,1H),7.98(d,J=8.0Hz,2H),7.83(s,1H),7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.47(s,1H),3.78(s,3H),3.53(q,J=6.4Hz,2H),2.80(t,J=6.8Hz,2H),2.19(s,3H)。

[0541] 实施例3



[0542]



[0543] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯盐酸盐(3a)

[0544] 在RT下向化合物1c(1.0g,2.0mmol)和MeOH(10mL)的溶液添加HCl(g)在MeOH中的

溶液(2N,15mL)。将所述混合物在RT搅拌3hrs,然后浓缩至干,得到作为黄色固体的粗品标题产物(1.1g,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.09min,m/z(M+H)$^+$=393.0。

[0545] 步骤2. 4-(2-((1-(1-(叔丁基氨甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(3b)

[0546] 向化合物3a(300mg,0.77mmol)、DMAP(18.7mg,0.15mmol)、TEA(232mg,2.28mmol)和DCM(15mL)的充分搅拌的混合物逐滴添加2-异氰酸基-2-甲基丙烷(91mg,0.92mmol)。将所述混合物在RT搅拌2hrs,然后添加DCM(30mL)和水(30mL)。分离有机层并浓缩至干。将残留物通过反相柱层析进行纯化(梯度洗脱剂:水中5%至95%的乙腈),得到作为黄色固体的标题产物(239mg,64%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.72min,m/z(M+H)$^+$=491.8。

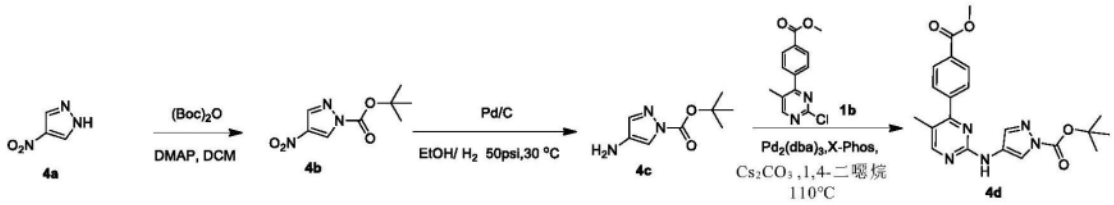
[0547] 步骤3. 4-(2-((1-(1-(叔丁基氨甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(3c)

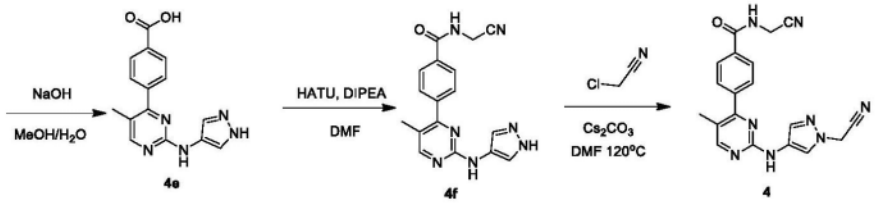
[0548] 向化合物3b(170mg,0.35mmol)、THF(4mL)和H_2O(0.7mL)的溶液一次性添加固体LiOH.H_2O(72.6mg,1.73mmol)。将所述混合物在40℃搅拌5hrs,然后用10% HCl水溶液调整到pH 6~7。将所述混合物用DCM和MeOH的溶液(55mL,V/V=10/1)萃取。分离有机层,然后在真空中浓缩至干,得到作为黄色固体的标题产物(140mg,85%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.73min,m/z(M+H)$^+$=478.2。

[0549] 步骤4.N-(叔丁基)-4-(4-((4-(4-((氰基甲基)氨甲酰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酰胺(3)

[0550] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物3c(130mg,0.27mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(25mg,0.27mmol)作为起始原料,以21%的产率合成化合物3(30mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.42min,m/z(M+H)$^+$=516.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),9.34(s,1H),8.38(s,1H),8.00(d,J=7.6Hz,2H),7.88(s,1H),7.80(d,J=6.8Hz,2H),7.54(s,1H),5.85(s,1H),4.36(d,J=3.2Hz,2H),4.24-4.22(m,1H),4.02(d,J=13.6Hz,2H),2.75(t,J=12.4Hz,2H),2.19(s,3H),1.91(d,J=11.2Hz,2H),1.76-1.70(m,2H),1.25(s,9H)。

[0551] 实施例4

[0552] 



[0553] 步骤1. 4-硝基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(4b)

[0554] 向化合物4a(10.0g,88.44mmol)、二碳酸二叔丁酯(19.3g,88.50mmol)和DCM(100mL)的溶液一次性添加DMAP(23.14g,106.1mmol)。在N_2气氛下将所述混合物在30℃搅拌2hrs。将所述混合物用水(300mL)稀释,然后用EtOAc(300mL x 2)萃取。将合并的有机层

用盐水(300mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩,得到作为白色固体的标题产物(18g,96%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=1.60min,m/z(M+H)$^+$=214.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.29(s,1H),8.52(s,1H),150(s,9H)。

[0555] 步骤2. 4-氨基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(4c)

[0556] 向化合物4b(18.0g,84.5mmol)和EtOH(200mL)的充分搅拌的溶液一次性添加Pd/C(2g,10%碳载钯,用55%水润湿)。在H_2(50psi)下将所述混合物在30℃加氢18hrs。将所述混合物通过Celite®过滤。将滤液浓缩至干,得到作为棕色固体的标题产物(15g,97%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=1.18min,m/z(M+H-56)$^+$=128.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.34(s,1H),7.32(s,1H),4.40(br.s,2H),1.53(s,9H)。

[0557] 步骤3. 4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(4d)

[0558] 将化合物4c(3.49g,19.08mmol)、1b(5.0g,19.08mmol)、Cs_2CO_3(12.36g,38.16mmol)、X-Phos(1.82g,3.82mmol)和$Pd_2(dba)_3$(1.75g,1.91mmol)溶解在1,4-二噁烷(100mL)中。在N_2气氛下将得到的混合物在110℃搅拌3hrs。在冷却至RT后,将所述混合物过滤并将滤液浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=10:1),得到作为黄色固体的标题产物(3.5g,59%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=1.45min,m/z(M+H-100)$^+$=310.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),8.49(s,1H),8.44(s,1H),8.10(d,J=8.0Hz,2H),7.86(d,J=8.0Hz,2H),7.82(s,1H),3.90(s,3H),2.23(s,3H),1.55(s,9H)。

[0559] 步骤4. 4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(4e)

[0560] 向4d(3.5g,11.33mmol)、MeOH(120mL)和H_2O(24mL)的溶液一次性添加固体NaOH(2.27g,56.75mmol)。将所述混合物在40℃搅拌18hrs,然后用10% HCl水溶液调整到pH 6~7。将所述反应用DCM和MeOH的混合物(110mL,V/V=10:1)萃取。分离有机层,然后浓缩至干,得到作为黄色固体的标题产物(3.1g,93%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=0.92min,m/z(M+H)+=296.0。

[0561] 步骤5. 4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(4f)

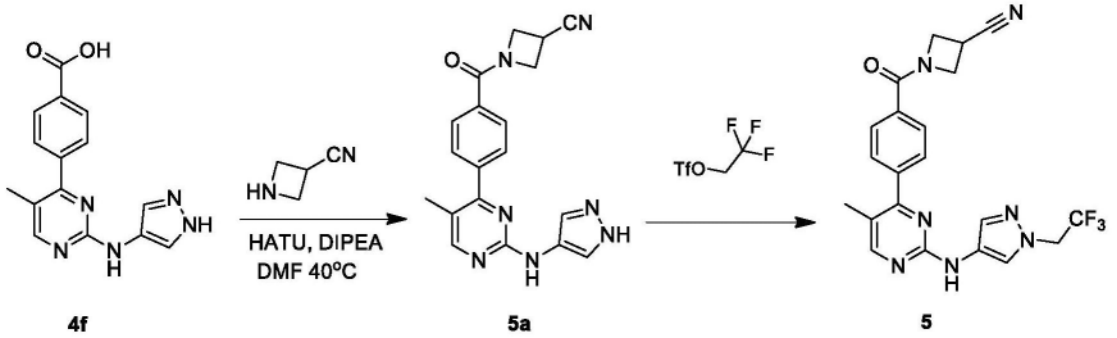
[0562] 将化合物4e(3.1g,10.51mmol)、2-氨基乙腈(972mg,10.51mmol)、HATU(4.2g,11.04mmol)和DIPEA(5.4g,42.04mmol)溶解在DMF(50mL)中。将得到的混合物在RT搅拌18hrs。将所述混合物用水(100mL)稀释,然后用EtOAc(200mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=10:1),得到作为黄色固体的标题产物(2.26g,65%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=1.13min,m/z(M+H)$^+$=334.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.39(s,1H),9.37(s,1H),9.32(br.s,1H),8.37(s,1H),8.00(d,J=8.0Hz,2H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.75(br.s,1H),4.35(d,J=5.2Hz,2H),2.19(s,3H)。

[0563] 步骤6.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(4)

[0564] 向化合物4f(100mg,0.3mmol)、2-氯乙腈(46mg,0.6mmol)和DMF(2mL)的溶液一次性添加Cs_2CO_3(292mg,0.9mmol)。将所述混合物在微波辐射下在120℃搅拌4hrs。在冷却至RT后,将所述混合物用水(10mL)稀释,然后用EtOAc(20mL x 2)萃取。将所述合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化

(洗脱剂:DCM:MeOH=10:1),得到作为黄色固体的标题产物(9.9mg,9%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.20min,m/z(M+H)$^+$=373.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.60(s,1H),9.36(t,J=5.6Hz,1H),8.41(s,1H),8.04-8.00(m,3H),7.82(d,J=8.0Hz,2H),7.64(s,1H),5.45(s,2H),4.36(d,J=5.2Hz,2H),2.21(s,3H)。

[0565] 实施例5

[0566] 

4f 5a 5

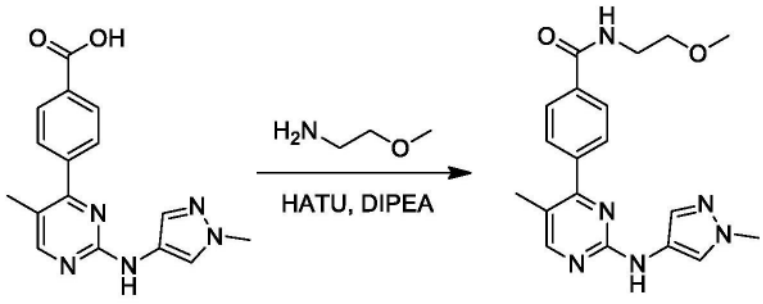
[0567] 步骤1. 1-(4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(5a)

[0568] 利用与实施例4的第五步相似的制备程序,使用化合物4f(696mg,2.36mmol)和氮杂环丁烷-3-甲腈(420mg,3.54mmol)作为起始原料,以77%的产率合成化合物5a(648mg)。LC-MS(方法1):t_R=1.12min,m/z(M+H)$^+$=360.0。

[0569] 步骤2. 1-(4-(5-甲基-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(5)

[0570] 利用与实施例4的最后一步相似的制备程序,使用化合物5a(150mg,0.42mmol)和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯(194mg,0.84mmol)作为起始原料,以9%的产率合成化合物5(17.4mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.43min,m/z(M+H)$^+$=442.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.56(s,1H),8.41(s,1H),8.03(s,1H),7.77(s,4H),7.65(s,1H),5.12-5.05(m,2H),4.63-4.57(m,2H),4.41-4.35(m,1H),4.22(s,1H),3.91-3.84(m,1H),2.21(s,3H)。

[0571] 实施例6

[0572] 

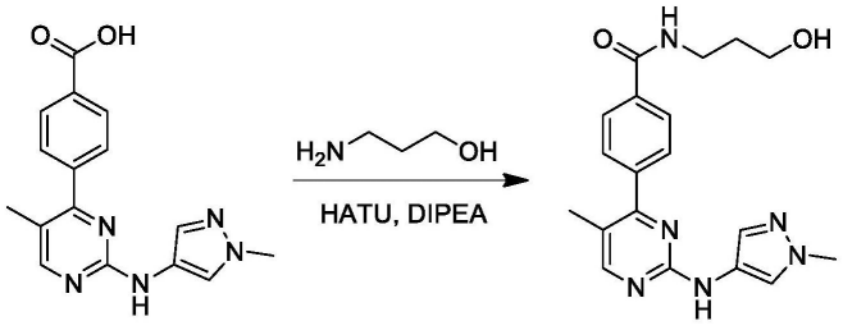
2b 6

[0573] N-(2-甲氧基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(6)

[0574] 将化合物2b(65mg,0.21mmol)、2-甲氧基乙胺(19mg,0.25mmol)、HATU(160mg,0.42mmol)和DIPEA(109mg,0.84mmol)溶解在DMF(1mL)中,并将得到的混合物在30℃搅拌过夜。将所述混合物用水(10mL)稀释,然后用EtOAc(20mL)萃取。分离有机层,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干。将残留物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,得到作为黄色固体

的标题产物(22.5mg,26％产率)。LC-MS(方法1):t_R=4.04min,m/z(M+H)$^+$=367.0;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.38(s,1H),8.64-8.62(m,1H),8.36(s,1H),7.98(d,J=8.0Hz,2H),7.84(s,1H),7.75(d,J=8.0Hz,2H),7.48(s,1H),3.78(s,3H),3.50-3.44(m,4H),3.28(s,3H),2.19(s,3H)。

[0575] 实施例7

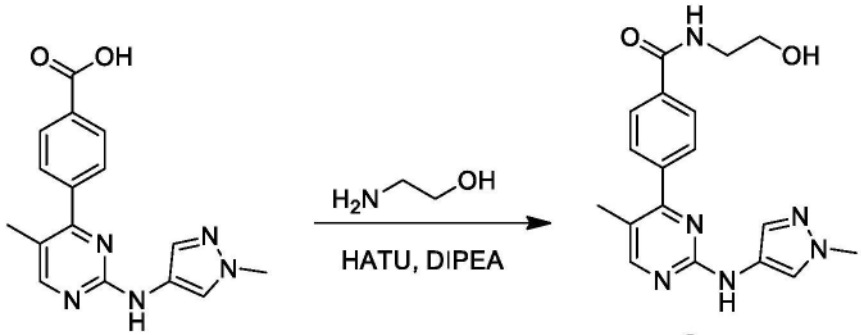
[0576] 

2b 7

[0577] N-(3-羟基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(7)

[0578] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2b(65mg,0.21mmol)和3-氨基丙-1-醇(19mg,0.25mmol)作为起始原料,以29％的产率合成化合物7(19.9mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.48min,m/z(M+H)$^+$=367.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.37(s,1H),8.56-8.53(m,1H),8.36(s,1H),7.96(d,J=8.4Hz,2H),7.83(s,1H),7.74(d,J=8.0Hz,2H),7.48(s,1H),4.49-4.47(m,1H),3.78(s,3H),3.51-3.46(m,2H),3.37-3.32(m,2H),2.19(s,3H),1.74-1.67(m,2H)。

[0579] 实施例8

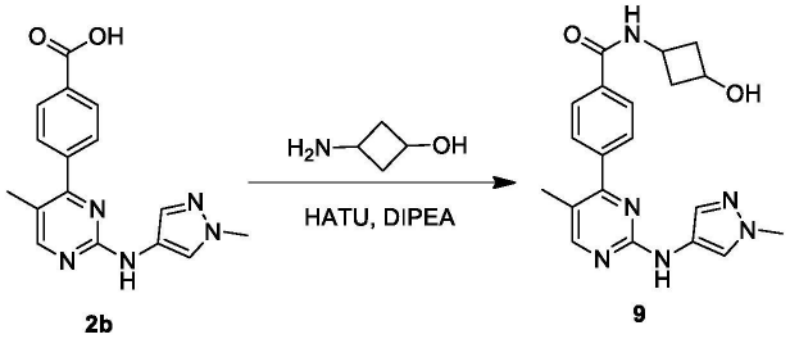
[0580] 

2b 8

[0581] N-(2-羟基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(8)

[0582] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2b(70mg,0.23mmol)和2-氨基乙醇(14mg,0.23mmol)作为起始原料,以25％的产率合成化合物8(20mg)。将所述混合物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=2.89min,m/z(M+H)$^+$=353.0;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ9.37(s,1H),8.55 -8.51(m,1H),8.36(s,1H),7.98(d,J=8.4Hz,2H),7.8(s,1H),7.75(d,J=8.4Hz,2H),7.48(s,1H),4.73(t,J=5.6Hz,1H),3.78(s,3H),3.56-3.51(m,2H),3.38-3.34(m,2H),2.19(s,3H)。

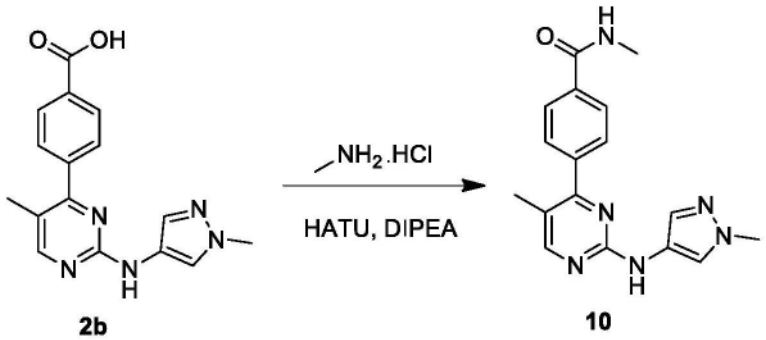
[0583] 实施例9

[0584] 

[0585] N-(3-羟基环丁基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(9)

[0586] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2b(70mg,0.23mmol)和3-氨基环丁醇(56mg,0.28mmol)作为起始原料,以49%的产率合成化合物9(43mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.97min,m/z(M+H)$^+$=379.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):9.40(s,1H),8.68(t,J=8.0Hz,1H),8.36(s,1H),7.97(d,J=6.8Hz,2H),7.84(s,1H),6.82(s,1H),7.74(d,J=6.8Hz,2H),7.49(s,1H),4.48-4.31(m,1H),3.96 -3.84(m,1H),3.78(s,3H),2.59-2.54(m,1H),2.33-2.27(m,1H),2.19(s,3H),2.17-2.14(m,1H),1.97-1.90(m,1H)。

[0587] 实施例10

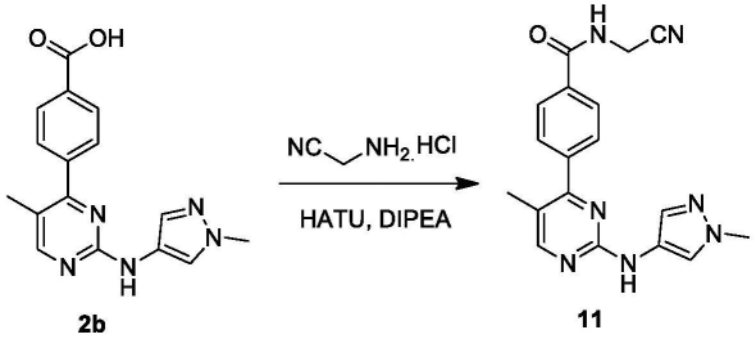
[0588] 

[0589] N-甲基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

[0590] (10)

[0591] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2b(70mg,0.23mmol)和甲胺盐酸盐(16mg,0.23mmol)作为起始原料,以69%的产率合成化合物10(51.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.08min,m/z(M+H)$^+$=323.0;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)8.30(s,1H),7.87(d,J=8.4Hz,2H),7.82(s,1H),7.68(d,J=8.4Hz,2H),7.48(s,1H),6.82(s,1H),6.19(br s,1H),3.87(s,3H),3.06(d,J=6.0Hz,3H),2.23(s,3H)。

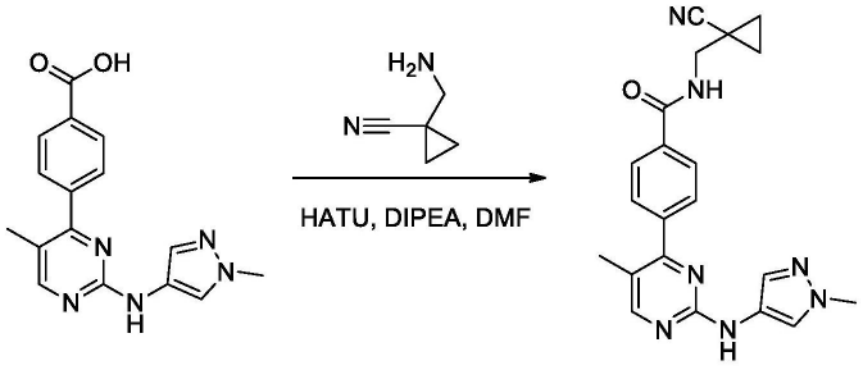
[0592] 实施例11

[0593] 

[0594] N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(11)

[0595] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2b(70mg,0.23mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(21mg,0.23mmol)作为起始原料,以50%的产率合成化合物11(40mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.01min,m/z(M+H)$^+$=348.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)9.39(s,1H),9.32(t,J=5.6Hz,1H),8.38(s,1H),8.00(d,J=8.4Hz,2H),7.83(s,1H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.48(s,1H),4.35(d,J=5.6Hz,2H),3.78(s,3H),2.19(s,3H)。

[0596] 实施例12

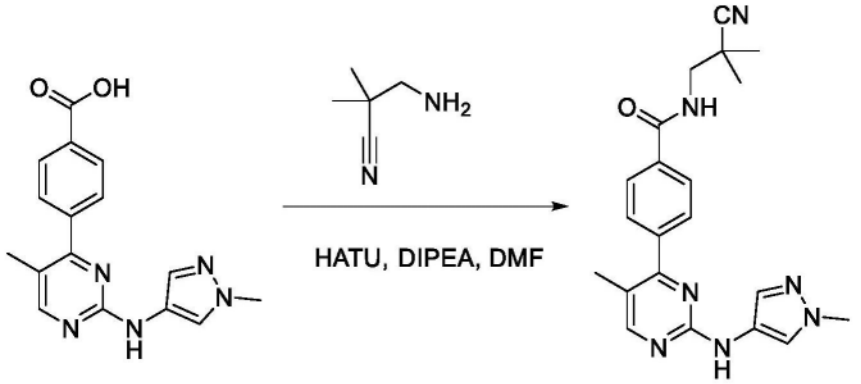
[0597] 

2b 12

[0598] N-((1-氰基环丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(12)

[0599] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2b(90mg,0.29mmol)和1-(氨基甲基)环丙烷甲腈(56mg,0.58mmol)作为起始原料,以40%的产率合成化合物12(45mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.97min,m/z(M+H)$^+$=388.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),7.84(s,1H),7.71(d,J=8.0Hz,2H),7.47(s,1H),6.86(br s,1H),6.73(t,J=6.4Hz,1H),3.88(s,3H),3.61(d,J=6.0Hz,2H),2.24(s,3H),1.35-1.32(m,2H),1.29-1.22(m,2H)。

[0600] 实施例13

[0601] 

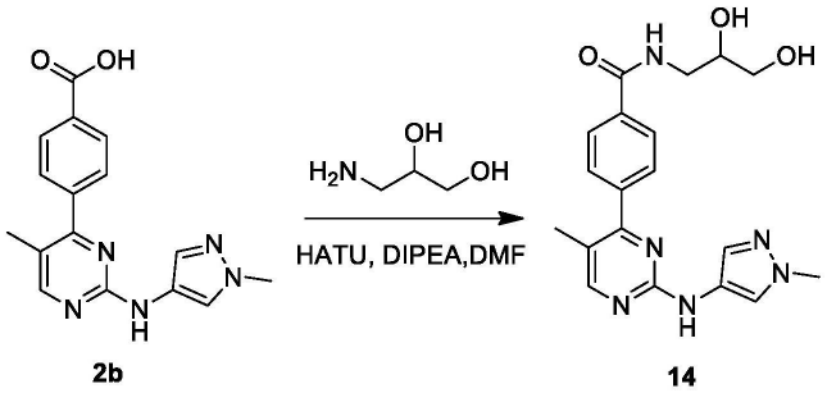
2b 13

[0602] N-(2-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(13)

[0603] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2b(90mg,0.29mmol)和3-氨基-2,2-二甲基丙腈(57mg,0.58mmol)作为起始原料,以46%的产率合成化合物13(52mg)。

LC-MS(方法1):t_R=2.74min,m/z(M+H)$^+$=390.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),7.92(d,J=8.0Hz,2H),7.82(s,1H),7.71(d,J=8.4Hz,2H),7.46(s,1H),6.94(br s,1H),6.62(t,J=6.0Hz,1H),3.88(s,3H),3.66(d,J=6.8Hz,2H),2.23(s,3H),1.45(s,6H)。

[0604] 实施例14

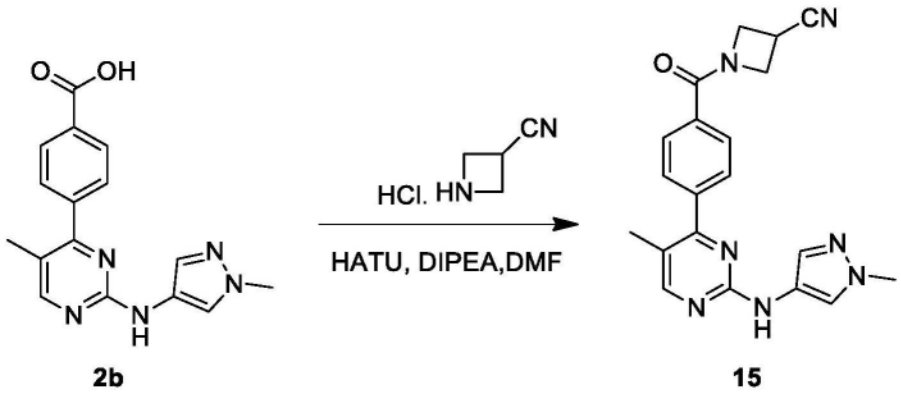
[0605] 

2b 14

[0606] N-(2,3-二羟基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(14)

[0607] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2b(90mg,0.29mmol)和3-氨基丙烷-1,2-二醇(535mg,5.82mmol)作为起始原料,以27%的产率合成化合物14(30mg)。所述混合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=2.49min,m/z(M+H)$^+$=383.0;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ9.39(s,1H),8.50(t,J=5.2Hz,1H),8.36(s,1H),7.98(d,J=8.4Hz,2H),7.83(s,1H),7.75(d,J=8.0Hz,2H),7.48(s,1H),3.78(s,3H),3.46-3.41(m,2H),3.40-3.36(m,2H),3.26-3.20(m,1H),2.19(s,3H)。

[0608] 实施例15

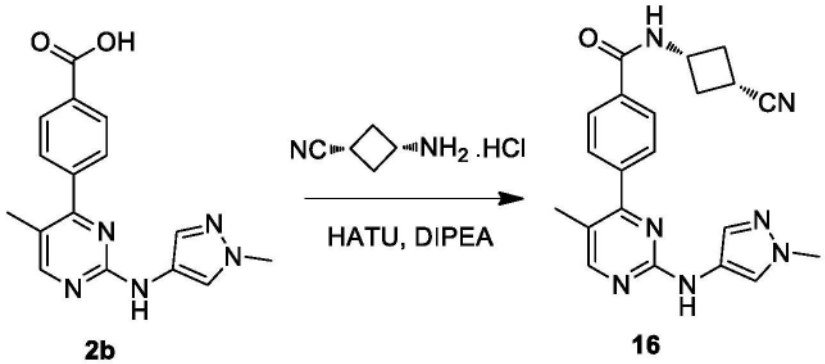
[0609] 

2b 15

[0610] 1-(4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(15)

[0611] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2b(70mg,0.23mmol)和氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐(27mg,0.23mmol)作为起始原料,以36%的产率合成化合物15(30mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.78min,m/z(M+H)$^+$=374.1;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ9.38(s,1H),8.37(s,1H),7.83(s,1H),7.79-7.74(m,4H),7.48(s,1H),4.65-4.55(m,2H),4.38-4.22(m,2H),3.89-3.86(m,1H),3.78(s,3H),2.20(s,3H)。

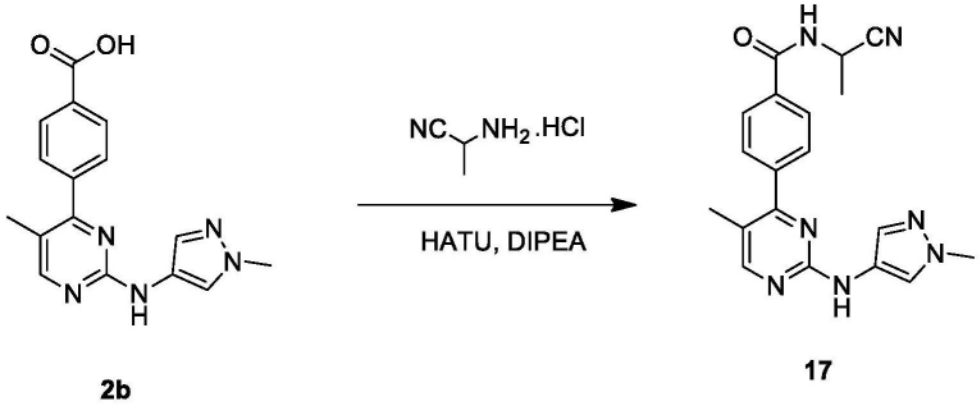
[0612] 实施例16

[0613] 

[0614] N-((顺)-3-氰基环丁基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(16)

[0615] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2b(117mg,0.38mmol)和(顺)-3-氨基环丁烷甲腈盐酸盐(50mg粗品,0.38mmol)作为起始原料,以14%的产率合成化合物16(20mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.19min,m/z(M+H)$^+$=388.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.38(s,1H),8.88(d,J=7.6Hz,1H),8.36(s,1H),7.97(d,J=8.4Hz,2H),7.83(s,1H),7.76(d,J=8.4Hz,2H),7.48(s,1H),4.55-4.44(m,1H),3.78(s,3H),3.15-3.06(m,1H),2.72-2.65(m,2H),2.49-2.41(m,2H),2.19(s,3H)。

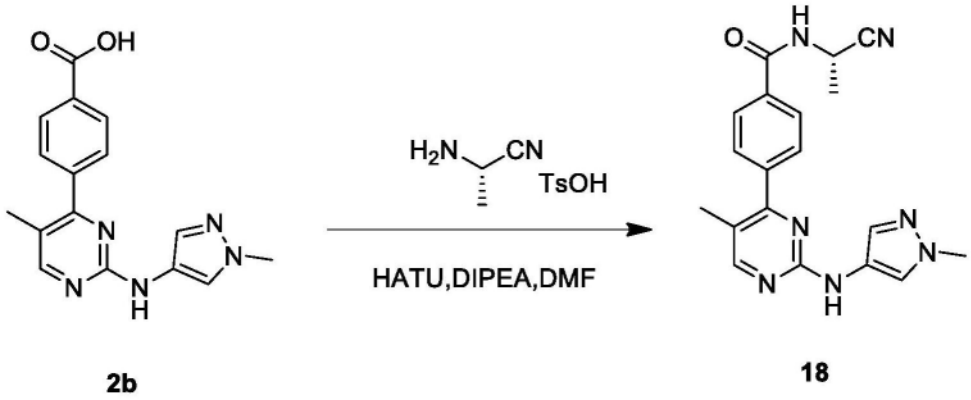
[0616] 实施例17

[0617] 

[0618] N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(17)

[0619] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2b(200mg,0.65mmol)和2-氨基丙腈盐酸盐(69mg,0.65mmol;CAS:59981-03-2)作为起始原料,以77%的产率合成化合物17(180mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.69min,m/z(M+H)$^+$=362.0;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 8.31(s,1H),7.88(d,J=8.0Hz,2H),7.78(s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,2H),7.45(s,1H),7.01(s,1H),6.68(d,J=8.4Hz,1H),5.22-5.15(m,1H),3.86(s,3H),2.22(s,3H),1.70(d,J=7.2Hz,3H)。

[0620] 实施例18

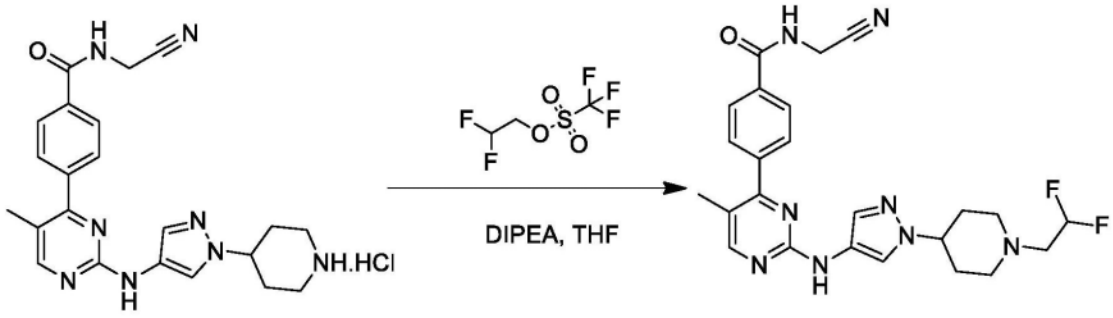
[0621] 

2b 18

[0622] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(18)

[0623] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2b(70mg,0.23mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(55mg,0.23mmol;CAS:2119588-41-7)作为起始原料,以49%的产率合成化合物18(40mg)。将所述混合物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=2.95min,m/z(M+H)$^+$=362.2;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ9.40(s,1H),9.26(d,J=7.2Hz,1H),8.38(s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.83-7.78(m,3H),7.48(s,1H),5.04-5.01(m,1H),3.78(s,3H),2.19(s,3H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。

[0624] 实施例19

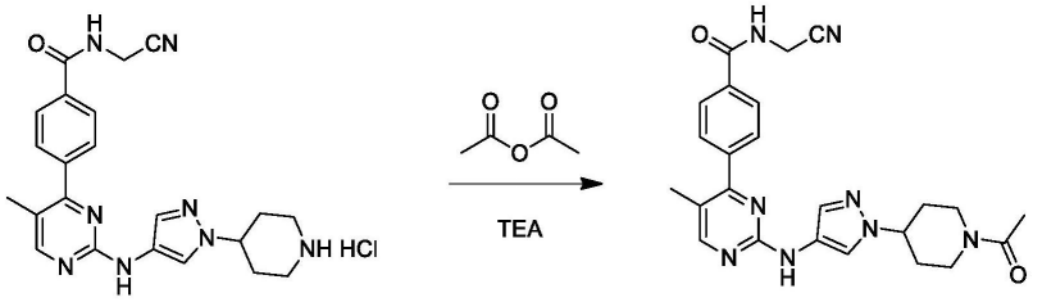
[0625] 

1f 19

[0626] N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(19)

[0627] 将化合物1f(50mg,0.11mmol)、2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(117.7mg,0.55mmol)和DIPEA(42mg,0.33mmol)溶解在THF(5mL)中。将得到的混合物在40℃搅拌4hrs,然后浓缩至干。将残余物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,得到作为黄色固体的标题产物(12mg,23%产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.29min,m/z(M+H)$^+$=481.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),7.92-7.88(m,3H),7.72(d,J=8.0Hz,2H),7.50(s,1H),6.91(s,1H),6.76(t,J=4.0Hz,1H),6.04-5.76(m,1H),4.43(d,J=8.0Hz,2H),4.12-4.07(m,1H),3.06(d,J=8.0Hz,2H),2.83-2.75(m,2H),2.41(t,J=8.0Hz,2H),2.24(s,3H),2.14-2.04(m,4H)。

[0628] 实施例20

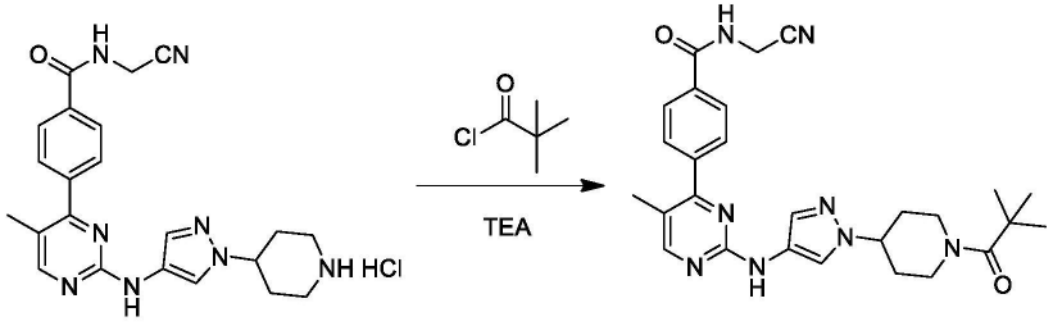
[0629] 

1f 20

[0630] 4-(2-((1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(20)

[0631] 在0℃下向化合物1f(110mg,0.24mmol)、TEA(131mg,1.30mmol)和DCM(5mL)的充分搅拌的溶液添加乙酸酐(29.8mg,0.29mmol)。将所述混合物在RT搅拌2hrs,然后浓缩至干以给出残留物,将其通过制备型HPLC(方法A)进一步纯化,得到作为黄色固体的标题产物(30mg,21%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.79min,m/z(M+H)$^+$=459.0;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ9.40(s,1H),9.32(t,J=5.2Hz,1H),8.38(s,1H),8.00(d,J=8.4Hz,2H),7.90(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.55(s,1H),4.45 -4.40(m,1H),4.39-4.33(m,3H),3.89(d,J=13.6Hz,1H),3.18(t,J=12.4Hz,1H),2.70(d,J=12.4Hz,1H),2.20(s,3H),2.03(s,3H),1.99-1.96(m,2H),1.86-1.83(m,1H),1.70-1.66(m,1H)。

[0632] 实施例21

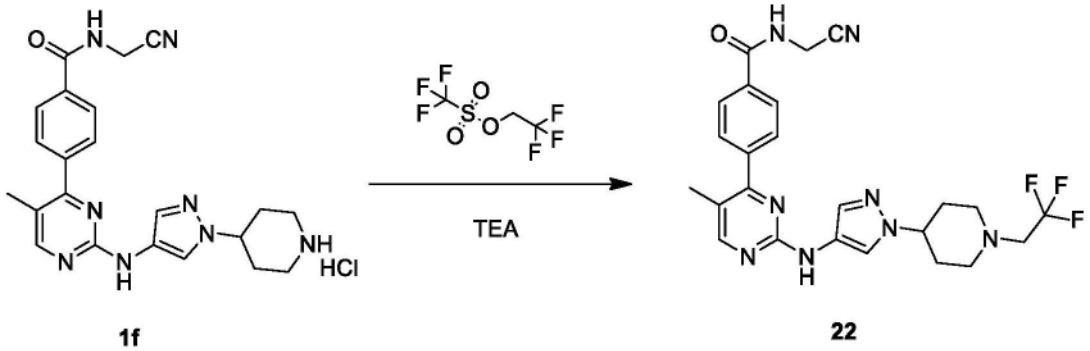
[0633] 

1f 21

[0634] N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(21)

[0635] 在0℃下向化合物1f(180mg,0.43mmol)、TEA(131mg,1.30mmol)和DCM(5mL)的充分搅拌的溶液添加新戊酰氯(62.6mg,0.52mmol)。将所述混合物在RT搅拌2hrs,然后浓缩至干以给出残留物,将其通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,得到作为黄色固体的标题产物(10mg,5%产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.67min,m/z(M+H)$^+$=501.0;^{1}H NMR(CD_3OD,400MHz):δ8.36(s,1H),8.08(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.83(d,J=8.4Hz,2H),7.63(s,1H),4.56(d,J=13.6Hz,2H),4.46-4.41(m,3H),3.08(t,J=12.8Hz,2H),2.28(s,3H),2.16(d,J=11.2Hz,2H),1.97 -1.90(m,2H),1.34(s,9H)。

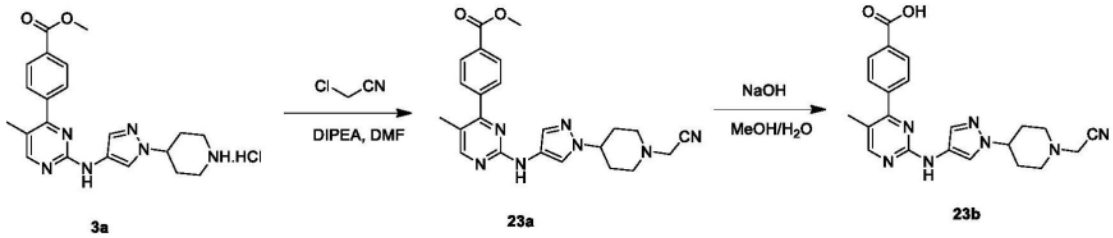
[0636] 实施例22

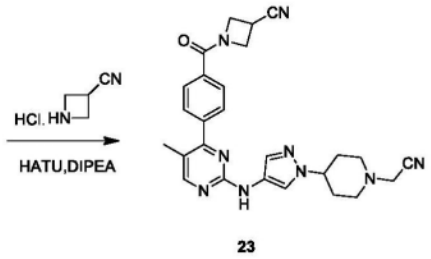
[0637] 

[0638] N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(22)

[0639] 将化合物1f(100mg,0.24mmol)、2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(56mg,0.24mmol)和TEA(97mg,0.96mmol)溶解在DMF(3mL)中,并将得到的混合物在30℃搅拌过夜。将所述混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机层浓缩至干,然后通过制备TLC进行纯化(DCM:MeOH=10:1),得到作为黄色固体的标题化合物(10.3mg,9%的产率)。LC-MS(ESI):R_T=3.07min,m/z(M+H)$^+$=499.0。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),7.91-7.89(m,3H),7.72(d,J=8.4Hz,2H),7.51(s,1H),6.86(s,1H),6.65(t,J=5.6Hz,1H),4.42(d,J=5.6Hz,2H),4.10-4.09(m,1H),3.11-3.00(m,4H),2.60-2.53(m,2H),2.23(s,3H),2.11-2.05(m,4H)。

[0640] 实施例23



[0641] 

[0642] 步骤1. 4-(2-((1-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(23a)

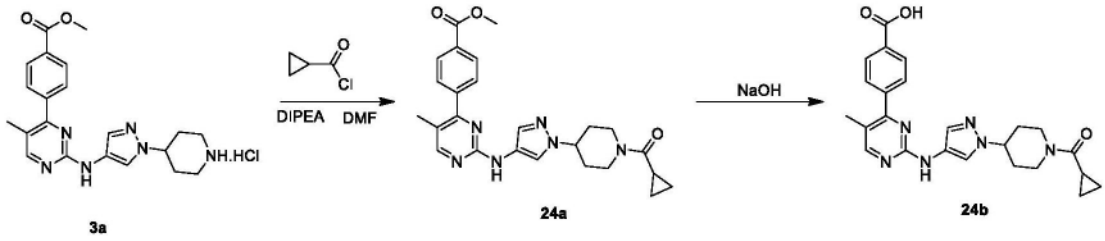
[0643] 将化合物3a(200mg,0.47mmol)、2-氯乙腈(39mg,0.52mmol)和DIPEA(182mg,1.41mmol)溶解在DMF(2mL)中。将得到的混合物在40℃搅拌过夜,然后浓缩至干,得到作为黄色固体的产物(400mg,粗品)。LC-MS(方法1):tR=1.61min,m/z(M+H)+=432.1。步骤2. 4-(2-((1-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(23b)

[0644] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序合成化合物23b(387mg粗品)。LC-MS(方

法1)：t_R＝1.12min,m/z(M+H)+＝418.1。步骤3. 1-(4-(2-((1-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(23)

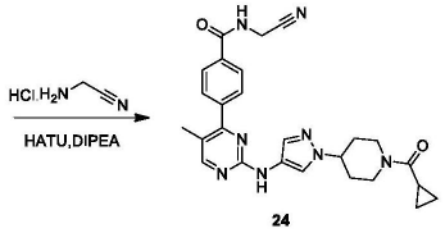
[0645] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物23b和氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐作为起始原料,以25％的总产率合成化合物23(56mg)。LC-MS(方法1)：t_R＝3.01min,m/z(M+H)$^+$＝482.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.40(s,1H),8.34(s,1H),7.90(s,1H),7.78(s,4H),7.55(s,1H),4.63-4.58(m,2H),4.41-4.36(m,1H),4.23(s,1H),4.14-4.07(m,1H),3.91-3.84(m,1H),3.77(s,2H),2.88(d,J＝8.0Hz,2H),2.37-2.32(m,2H),2.20(s,3H),2.03-1.87(m,4H)。

[0646] 实施例24



3a 24a 24b

[0647]



24

[0648] 步骤1. 4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(24a)

[0649] 向化合物3a(200mg,0.684mmol)、DIPEA(265mg,2.050mmol)和DMF(2mL)的混合物逐滴添加环丙烷羰基氯(86mg,0.823mmol)。将反应混合物在RT搅拌4hrs。将所述混合物浓缩至干,将残留物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机层浓缩至干,得到作为棕色固体的标题粗品化合物(220mg,70％的产率)。LC-MS(方法3)：t_R＝1.52min,m/z(M+H)$^+$＝461.2。

[0650] 步骤2. 4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(24b)

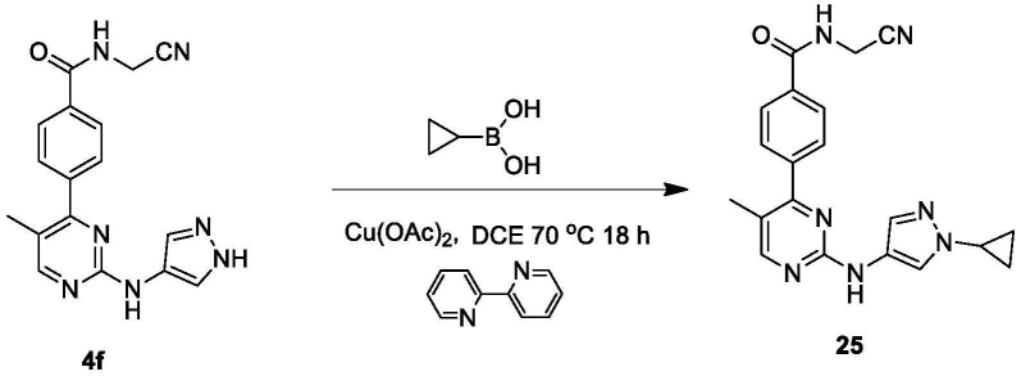
[0651] 向化合物24a(220mg,0.478mmol)和MeOH(2mL)的混合物逐滴添加NaOH(96mg,2.40mmol)在H_2O(2mL)中的溶液。将所述混合物在40℃搅拌2hrs。用10％ HCl水溶液将所述混合物调整到pH 6～7,用DCM和MeOH的混合溶液(110mL;V/V＝10:1)萃取。分离有机层,在真空中浓缩,得到作为棕色固体的标题粗品化合物(210mg,99％)。LC-MS(方法3)：t_R＝1.37min,m/z(M+H)$^+$＝447.0。步骤3.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(24)

[0652] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物24b(100mg,0.23mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(31mg,0.33mmol)作为起始原料,以14％的产率合成化合物24(14.6mg)。LC-MS(方法1)：t_R＝3.22min,m/z(M+H)$^+$＝485.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41-9.35(m,2H),8.38(s,1H),8.01(d,J＝8.0Hz,2H),7.92(s,1H),7.81(d,J＝8.0Hz,2H),7.57(s,1H),

4.39-4.37(m,5H),3.26-3.24(m,1H),2.76-2.74(m,1H),2.51(s,3H),2.06-1.85(m,3H),1.83-1.71(m,2H),0.75

[0653] -0.71(m,4H)。

[0654] 实施例25

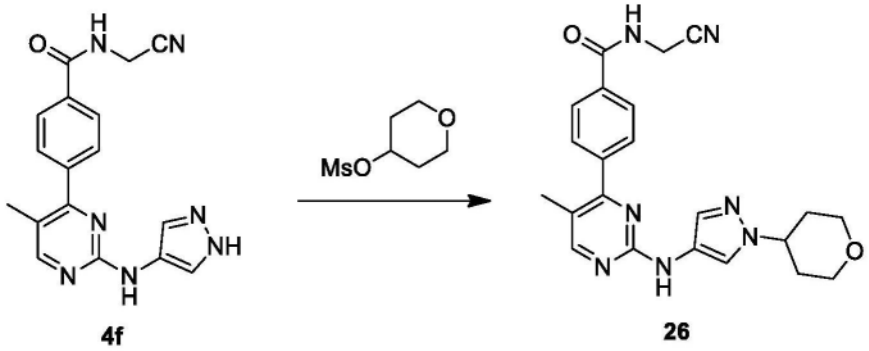
[0655] 

4f 25

[0656] N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(25)

[0657] 将化合物4f(100mg,0.3mmol)、环丙基硼酸(26mg,0.6mmol)、Na_2CO_3(64mg,0.6mmol)和乙酸铜(II)(55mg,0.3mmol)溶解在1,2-二氯乙烷(2mL)中,然后添加2,2'-联吡啶(47mg,0.3mmol)。在N_2气氛下将所述混合物在70℃搅拌1hr,然后用水(10mL)稀释。将所述混合物用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干以给出残留物,将其在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=10:1),得到作为黄色固体的标题产物(19.9mg,18%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.90min,m/z(M+H)$^+$=374.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.42(s,1H),9.35(t,J=5.6Hz,1H),8.38(s,1H),8.01-7.99(m,2H),7.90(s,1H),7.81(d,J=8.0Hz,2H),7.47(s,1H),4.36(d,J=5.2Hz,2H),3.67-3.63(m,1H),2.19(s,3H),1.00-0.89(m,4H)。

[0658] 实施例26

[0659] 

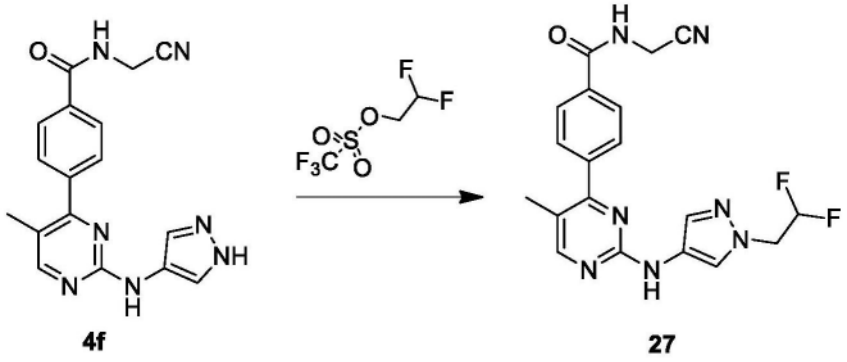
4f 26

[0660] N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(26)

[0661] 利用与实施例4的最后一步相似的制备程序,使用化合物4f(200mg,0.6mmol)和四氢-2H-吡喃-4-基甲磺酸酯(217mg,1.2mmol)作为起始原料,以6%的产率合成化合物26(14.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.07min,m/z(M+H)$^+$=418.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.42(s,1H),9.34(br s,1H),8.38(s,1H),8.00(d,J=8.4Hz,2H),7.91(s,1H),7.80(d,J=6.4Hz,2H),7.54(s,1H),4.37-4.34(m,3H),3.95(d,J=10.8Hz,2H),3.47-3.42(m,2H),

2.20(s,3H),1.92-1.88(m,4H)。

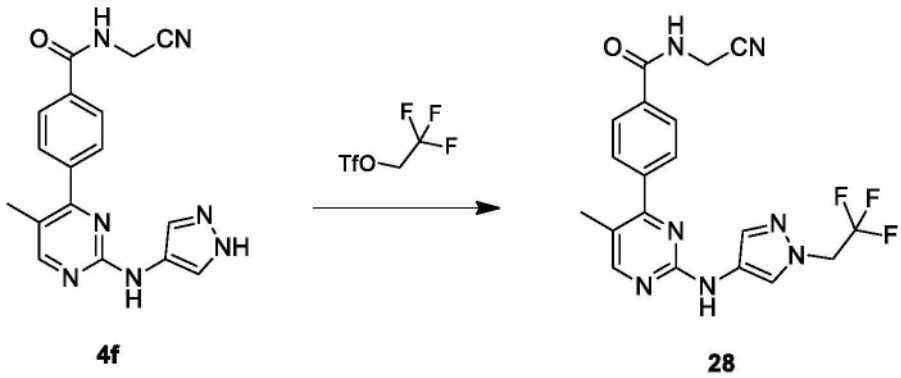
[0662] 实施例27

[0663] 

[0664] N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(27)

[0665] 利用与实施例4的最后一步相似的制备程序,使用化合物4f(48mg,0.14mmol)和2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(23mg,0.11mmol)作为起始原料,以14%的产率合成化合物27(6mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.27min,m/z(M+H)$^+$=398.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.52(s,1H),9.37(t,J=5.2Hz,1H),8.41(s,1H),8.02-7.99(m,3H),7.82(d,J=8.0Hz,2H),7.61(s,1H),6.46-6.19(m,1H),4.62-4.54(m,2H),4.37(d,J=5.6Hz,2H),2.22(s,3H)。

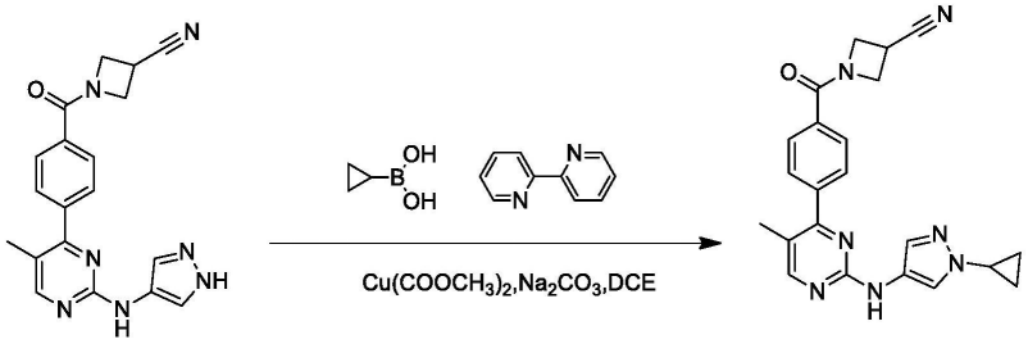
[0666] 实施例28

[0667] 

[0668] N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(28)

[0669] 利用与实施例4的最后一步相似的制备程序,使用化合物4f(100mg,0.28mmol)和2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(131mg,0.56mmol)作为起始原料,以12%的产率合成化合物28(14mg)。LC-MS(方法1):t_R=4.20min,m/z(M+H)$^+$=416.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.54(s,1H),9.34(t,J=5.6Hz,1H),8.41(s,1H),8.03-7.99(m,3H),7.81(d,J=8.0Hz,2H),7.64(s,1H),5.11-5.04(m,2H),4.36(d,J=5.6Hz,2H),2.21(s,3H)。

[0670] 实施例29

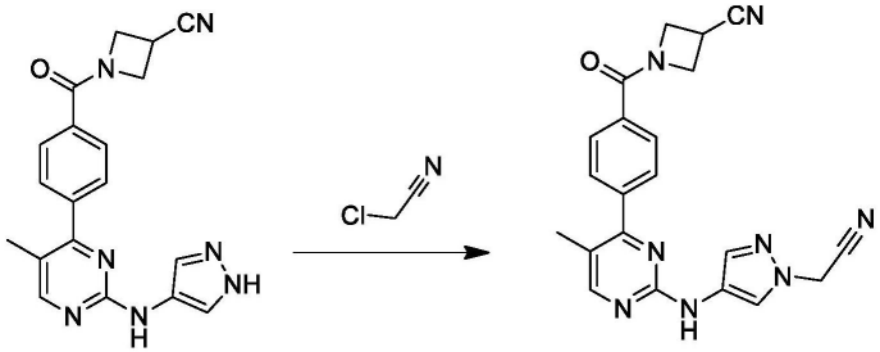
[0671] 

5a 29

[0672] 1-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(29)

[0673] 向化合物5a(150mg,0.418mmol)和DCE(3mL)的混合物顺序添加环丙基硼酸(71.8mg,0.836mmol)、2,2'-联吡啶(65.3mg,0.418mmol)、乙酸铜(75.9mg,0.418mmol)和碳酸钠(88.6mg,0.836mmol)。将所述混合物在70℃搅拌3hrs,然后浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=60:1)并通过制备型HPLC(方法A)进一步纯化,得到作为黄色固体的标题产物(89mg,53.6%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.58min,m/z(M+H)$^+$=400.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.45(s,1H),δ8.42(s,1H),δ7.94(s,1H),δ7.81(s,4H),δ7.52(s,1H),4.65-4.62(m,2H),4.42-4.41(m,1H),4.28-4.26(m,1H),3.94-3.90(m,1H),3.72-3.66(m,1H),2.24(s,3H),1.01-0.94(m,4H)。

[0674] 实施例30

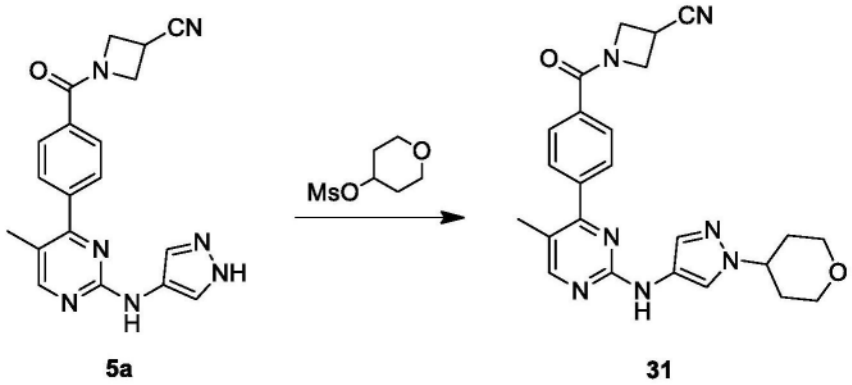
[0675] 

5a 30

[0676] 1-(4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(30)

[0677] 利用与实施例4的最后一步相似的制备程序,使用化合物5a(200mg,0.56mmol)和2-氯乙腈(28mg,0.37mmol)作为起始原料,以38%的产率合成化合物30(56mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.06min,m/z(M+H)$^+$=399.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.58(s,1H),8.41(s,1H),8.04(s,1H),7.77(s,4H),7.65(s,1H),5.45(s,2H),4.61-4.58(m,2H),4.40-4.36(m,1H),4.24-4.20(m,1H),3.91-3.86(m,1H),2.21(s,3H)。

[0678] 实施例31

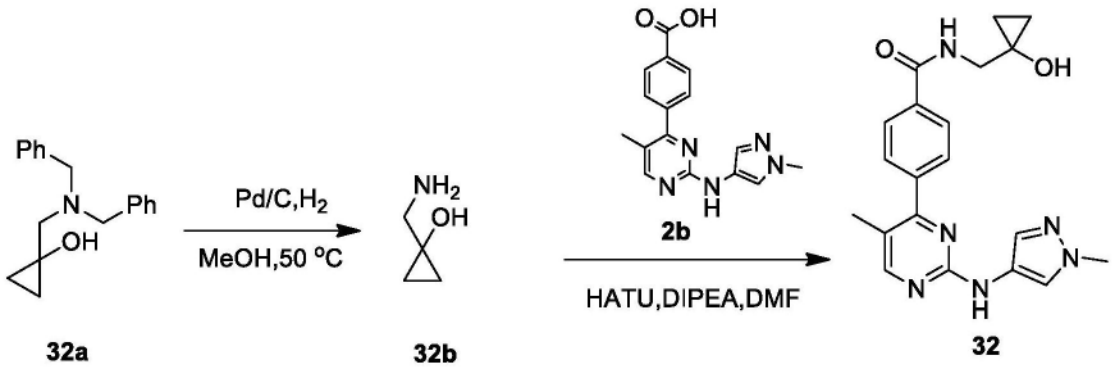
[0679] 

5a 31

[0680] 1-(4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(31)

[0681] 利用与实施例4的最后一步相似的制备程序,使用化合物5a(200mg,0.56mmol)和甲磺酸四氢-2H-吡喃-4-基酯(201mg,1.12mmol)作为起始原料,以16%的产率合成化合物31(40mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.90min,m/z(M+H)$^+$=444.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.40(s,1H),8.37(s,1H),7.90(s,1H),7.77(s,4H),7.55(s,1H),4.63-4.58(m,2H),4.40-4.30(m,2H),4.24-4.19(m,1H),3.95-3.83(m,3H),3.47-3.41(m,2H),2.20(s,3H),1.95-1.86(m,4H)。

[0682] 实施例32

[0683] 

32a 32b 32

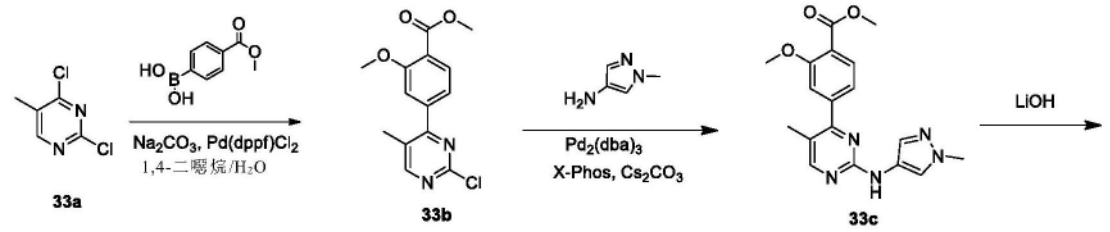
[0684] 步骤1. 1-(氨基甲基)环丙醇(32b)

[0685] 向化合物32a(300mg,1.1mmol)、Pd/C(150mg,10%碳载钯,用55%水润湿)和MeOH(5mL)的混合物添加乙酸(1mL)。在H_2(50psi)下将所述混合物在50℃下加氢12hrs。将所述混合物过滤并将滤液浓缩至干,得到作为无色油状物的粗品标题产物(97.6mg,100%产率)。^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ2.84(s,2H),0.77-0.59(m,2H),0.55-0.54(m,2H)。

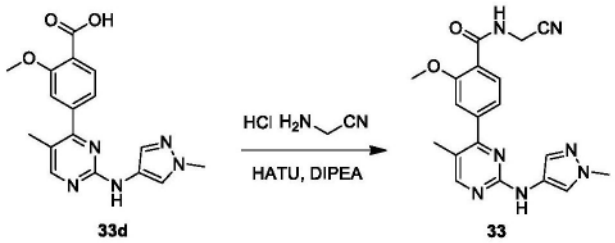
[0686] 步骤2.N-((1-羟基环丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(32)

[0687] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物2b(58mg,0.19mmol)和化合物32b(65mg,0.74mmol)作为起始原料,以18%的产率合成化合物32(15mg)。将所述混合物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=2.75min,m/z(M+H)$^+$=379.0;^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ9.38(s,1H),8.52(s,1H),8.37(s,1H),8.00(d,J=7.6Hz,2H),7.84(s,1H),7.76(d,J=7.6Hz,2H),7.49(s,1H),5.45(s,1H),3.79(s,3H),3.47(d,J=5.6Hz,2H),2.20(s,3H),0.58(s,4H)。

[0688] 实施例33



[0689]



[0690] 步骤1. 4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(33b)

[0691] 利用与实施例1的第一步相似的制备程序,使用化合物33a(388mg,2.38mmol)和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(500mg,2.38mmol)作为起始原料,以72%的产率合成化合物33b(500mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.53(s,1H),7.89(d,J=7.6Hz,1H),7.22(d,J=1.2Hz,1H),7.18(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),3.97(s,3H),3.92(s,3H),2.37(s,3H)。步骤2.2-甲氧基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(33c)

[0692] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用化合物33b(500mg,1.71mmol)和1-甲基-1H-吡唑-4-胺(166mg,1.71mmol)作为起始原料,以75%的产率合成化合物33c(450mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.84(s,1H),7.48(s,1H),7.25(d,J=8.0Hz,1H),7.19(dd,J=1.2,8.0Hz,1H),6.93(s,1H),3.96(s,3H),3.91(s,3H),3.88(s,3H),2.23(s,3H)。

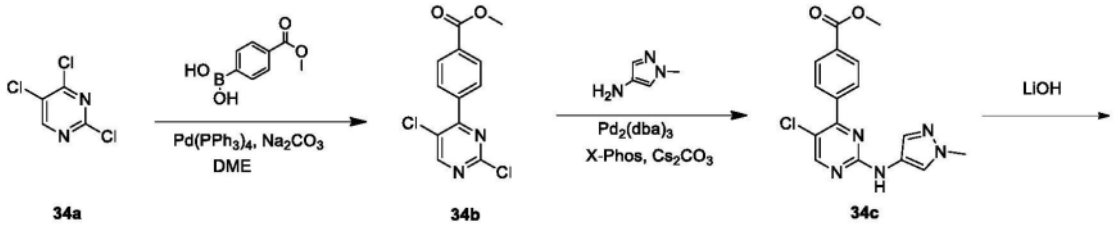
[0693] 步骤3.2-甲氧基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(33d)

[0694] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用化合物33c(450mg,1.27mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物33d(432mg)。LC-MS(方法3):t_R=0.96min,m/z(M+H)$^+$=340.0。

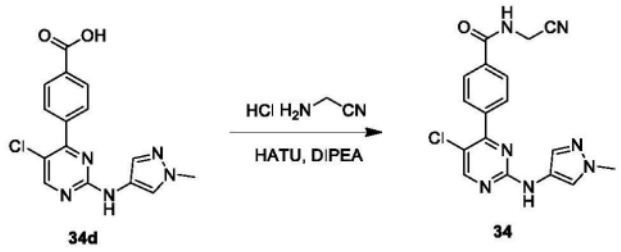
[0695] 步骤4.N-(氰基甲基)-2-甲氧基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(33)

[0696] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物33d(80mg,0.23mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(21mg,0.23mg)作为起始原料,以35%的产率合成化合物33(30mg)。将最终的化合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化,给出标题化合物。LC-MS(方法1):t_R=3.19min,m/z(M+H)$^+$=378.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.44(s,1H),8.90(t,J=5.6Hz,1H),8.38(s,1H),7.94(d,J=8.0Hz,1H),7.86(s,1H),7.47(s,1H),7.42(s,1H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),4.33(d,J=6.0Hz,2H),3.97-3.95(m,3H),3.78(s,3H),2.21(s,3H)。

[0697] 实施例34



[0698]



[0699] 步骤1. 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(34b)

[0700] 向化合物34a(2.80g,15.3mmol)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(2.76g,15.3mmol)、DME(30mL)和H_2O(10mL)的混合物顺序添加Na_2CO_3(3.26g,30.7mmol)和Pd(PPh$_3$)$_4$(177mg,1.53mmol)。在N_2气氛下将所述混合物在40℃搅拌4hrs。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩至干。添加EtOAc(100mL)和水(100mL)。分离有机层,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干以给出残留物,将其在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),得到作为白色固体的标题化合物(950mg,22%的产率)。1H NMR(400MHz,CDCl3)δ8.69(s,1H),8.18(d,J=8.0Hz,2H),7.96(d,J=8.0Hz,2H),3.98(s,3H)。

[0701] 步骤2. 4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(34c)

[0702] 将化合物34b(950mg,3.36mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺(391mg,4.03mmol)、Cs_2CO_3(2.18g,6.72mmol)、X-Phos(320mg,0.67mmol)和Pd2(dba)3(308mg,0.33mmol)溶解在1,4-二噁烷(20mL)中。在N_2气氛下将得到的混合物在110℃搅拌3hrs。在冷却至RT后,将所述混合物过滤并将滤液浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=3:1),得到作为黄色固体的标题化合物(552mg,48%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.58min,m/z(M+H)$^+$=344.1。

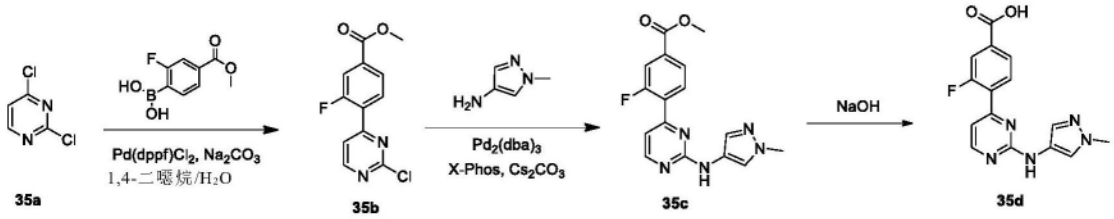
[0703] 步骤3. 4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(34d)

[0704] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用化合物34c(150mg,0.44mmol)作为起始原料,以97%的产率合成化合物34d(140mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.09min,m/z(M+H)$^+$=330.1。

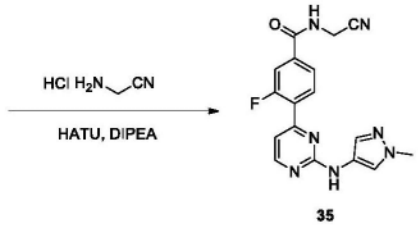
[0705] 步骤4. 4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(34)

[0706] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物34d(140mg,0.42mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(59mg,0.64mmol)作为起始原料,以11%的产率合成化合物34(17.4mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.15min,m/z(M+H)$^+$=367.9;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.46(s,1H),8.00-7.94(s,4H),7.90(s,1H),7.56(s,1H),4.36(s,2H),3.84(s,3H)。

[0707] 实施例35



[0708]



[0709] 步骤1. 4-(2-氯嘧啶-4-基)-3-氟苯甲酸甲酯(35b)

[0710] 将化合物35a(290mg,1.95mmol)、(2-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(386mg,1.95mmol)、Na_2CO_3(413mg,3.90mmol)和Pd(dppf)Cl_2(100mg,0.1365mmol)溶解在含有1,4-二噁烷(4mL)和H_2O(1mL)的混合物中。在N_2气氛下将得到的混合物在60℃搅拌过夜。在冷却至RT后,将所述反应混合物浓缩至干。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),给出作为白色固体的标题化合物(440mg,85%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.52min,m/z$(M+H)^+$=267.1。

[0711] 步骤2. 3-氟-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(35c)

[0712] 将化合物35b(440mg,1.65mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺(176mg,1.81mmol)、$Pd_2(dba)_3$(151mg,0.165mmol)、X-Phos(157mg,0.33mmol)和Cs_2CO_3(1.08g,3.3mmol)溶解在1,4-二噁烷(6mL)中。在N_2下将得到的混合物在100℃搅拌8hrs。在冷却至RT后,将所述反应混合物浓缩至干。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=50:1),给出作为棕色固体的标题化合物(290mg,54%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.49min,m/z$(M+H)^+$=328.2。

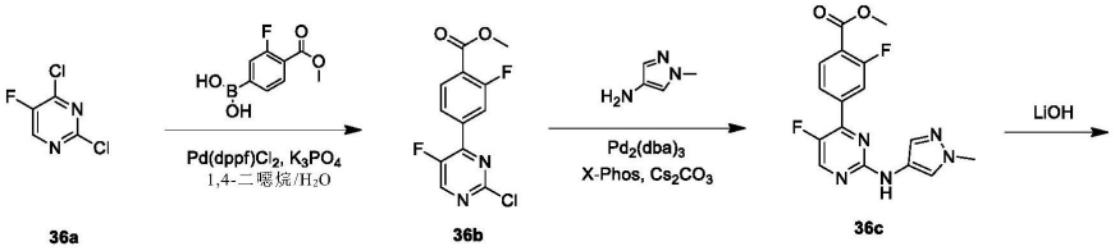
[0713] 步骤3. 3-氟-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(35d)

[0714] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用化合物35c(290mg,0.89mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物35d(277mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.10min,m/z$(M+H)^+$=314.2。

[0715] 步骤4.N-(氰基甲基)-3-氟-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(35)

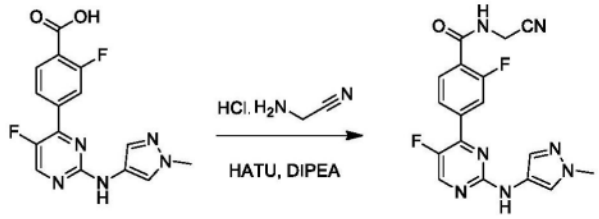
[0716] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物35d(120mg,0.38mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(53mg,0.56mmol)作为起始原料,以37%的产率合成化合物35(49.6mg)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),9.43(t,J=5.6Hz,1H),8.54(d,J=5.2Hz,1H),8.17-8.14(m,1H),7.90-7.81(m,3H),7.53(s,1H),7.14(dd,J=2.4,5.2Hz,1H),4.35(d,J=5.6Hz,2H),3.81(s,3H)。

[0717] 实施例36



36a 36b 36c

[0718]



36d 36

[0719] 步骤1. 4-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(36b)

[0720] 将化合物36a(5.0g,29.95mmol)溶解在1,4-二噁烷(75mL)和H_2O(15mL)的混合物中。将(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(5.93g,29.95mmol)、K_3PO_4(12.7g,59.9mmol)和Pd(dppf)Cl_2(2.44g,2.99mmol)顺序添加到上述溶液。在N_2气氛下将所述混合物在80℃搅拌3hrs。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩至干。添加EtOAc(100mL)和水(100mL)。分离有机层,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干以给出残留物,将其在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=10:1),得到作为白色固体的标题化合物(7.2g,85%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.60min,m/z(M+H)$^+$=285.0;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.61(d,J=2.8Hz,1H),8.11-8.07(m,1H),8.03-7.96(m,2H),3.98(s,3H)。

[0721] 步骤2.2-氟-4-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(36c)

[0722] 将化合物36b(700mg,2.46mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺(263mg,2.71mmol)、Cs_2CO_3(1.6g,4.92mmol)、X-Phos(234mg,0.49mmol)和$Pd_2(dba)_3$(225mg,0.25mmol)溶解在1,4-二噁烷(10mL)中。在N_2气氛下将所述混合物在110℃搅拌16hrs。在冷却至RT后,将反应混合物过滤并将滤液浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=3:1),得到作为黄色固体的标题化合物(540mg,64%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.38min,m/z(M+H)$^+$=346.1;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.43(d,J=4.4Hz,1H),8.14-8.09(m,1H),8.00-7.92(m,2H),7.85(s,1H),7.58(s,1H),6.95(br s,1H),4.02(s,3H),3.96(s,3H)。

[0723] 步骤3.2-氟-4-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(36d)

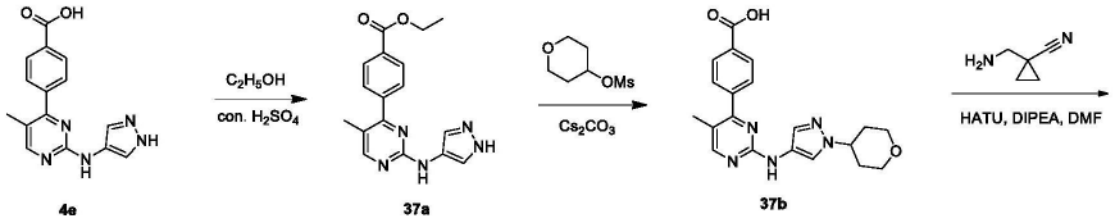
[0724] 向化合物36c(540mg,1.57mmol)、MeOH(3mL)、THF(3mL)和H_2O(2mL)的溶液一次性添加LiOH(132mg,3.14mmol)。将反应混合物在RT搅拌2hrs。用10% HCl水溶液将所述混合物调整到pH 6~7,然后用DCM和MeOH的混合物(55mL,V/V=10:1)萃取。分离有机层并在真空中浓缩至干,得到作为橙色固体的标题化合物(426mg,82%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.04min,m/z(M+H)$^+$=332.1。

[0725] 步骤4.N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-

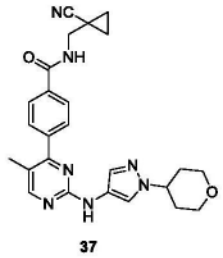
基)苯甲酰胺(36)

[0726] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物36d(90mg,0.27mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(50mg,0.54mmol)作为起始原料,以62%的产率合成化合物36(62mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.98min,m/z(M+H)$^+$=370.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.70(s,1H),9.19(t,J=4.0Hz,1H),8.64(d,J=3.2Hz,1H),7.96(d,J=8.0Hz,1H),7.92-7.87(m,3H),7.53(br s,1H),4.37(d,J=5.6Hz,2H),3.82(s,3H)。

[0727] 实施例37



[0728]



[0729] 步骤1. 4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸乙酯(37a)

[0730] 向化合物4e(1.5g,粗品)在乙醇(20mL)中的悬液添加浓硫酸(0.2mL)。将所述混合物在90℃加热24hrs。在冷却至RT后,将反应混合物浓缩以给出作为黄色固体的所需化合物(1.7g,粗品),其被直接用于下一步骤中。LC-MS(方法3):t_R=1.49min,m/z(M+H)$^+$=324.0;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.38(s,1H),8.20(d,J=8.4Hz,2H),8.14(s,2H),7.85(d,J=8.4Hz,2H),4.42(q,J=7.2Hz,2H),2.32(s,3H),1.42(t,J=7.2Hz,3H)。

[0731] 步骤2. 4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(37b)

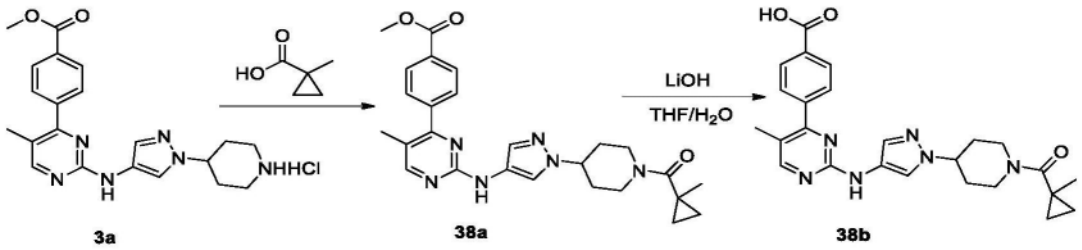
[0732] 将化合物37a(1.7g,5.08mmol)、甲磺酸四氢-2H-吡喃-4-基酯(2.3g,12.7mmol)和碳酸铯(8.3g,25.4mmol)溶解在DMF(15mL)中。将得到的混合物在100℃搅拌16hrs。在冷却至RT后,将所述混合物过滤并将滤液浓缩至干。将残留物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,得到作为黄色固体的标题产物37b(620mg,32%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.11min,m/z(M+H)$^+$=380.2。

[0733] 步骤3.N-((1-氰基环丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(37)

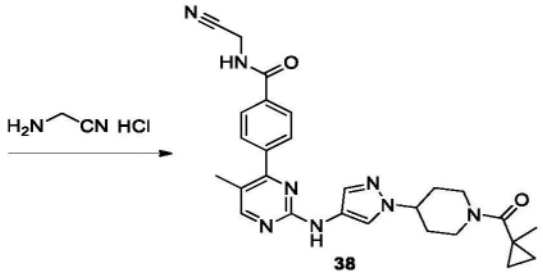
[0734] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物37b(80mg,0.21mmol)和1-(氨基甲基)环丙烷甲腈(61mg,0.63mmol)作为起始原料,以21%的产率合成化合物37(20mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.49min,m/z(M+H)$^+$=458.0;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.32(s,1H),8.02-7.98(m,3H),7.78(d,J=8.4Hz,2H),7.61(s,1H),4.35-4.31(m,1H),4.07-4.03(m,2H),3.59-3.52(m,4H),2.24(s,3H),2.06-2.00(m,4H),1.31-1.28(m,2H),1.21-

1.18(m,2H)。

[0735] 实施例38



[0736]



[0737] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-甲基环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(38a)

[0738] 将化合物3a(380mg,0.89mmol)、1-甲基环丙烷甲酸(134mg,1.34mmol)、HOBT(600mg,4.45mmol)、EDCI(877mg,4.45mmol)和DIPEA(574mg,4.45mmol)溶解在DMF(1mL)中。将所述混合物在RT搅拌3hrs。将混合物浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),给出作为黄色固体的标题产物(380mg,90%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.55min,m/z(M+H)$^+$=475.2。

[0739] 步骤2. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-甲基环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(38b)

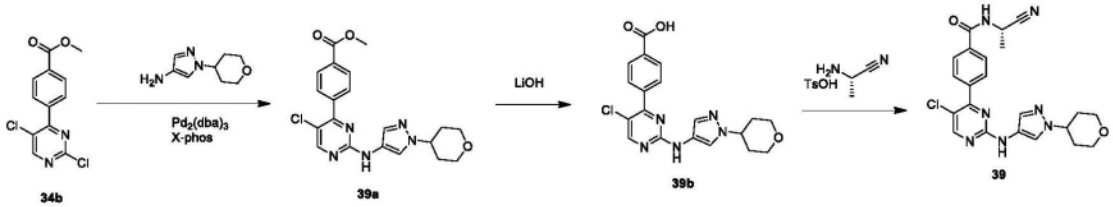
[0740] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用化合物38a(380mg,0.8mmol)作为起始原料,以98%的产率合成化合物38b(360mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.20min,m/z(M+H)$^+$=461.2。

[0741] 步骤3.N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-甲基环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(38)

[0742] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物38b(80mg,0.17mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(47mg,0.51mmol)作为起始原料,以65%的产率合成化合物38(55.2mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.288min,m/z(M+H)$^+$=499.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.42(s,1H),9.33(t,J=5.6Hz,1H),8.38(s,1H),8.00(d,J=8.4Hz,2H),7.93(s,1H),7.81(d,J=7.6Hz,2H),7.54(s,1H),4.40-4.31(m,5H),2.98(s,2H),2.20(s,3H),2.07-2.01(m,2H),1.76-1.74(m,2H),1.23(s,3H),0.81-0.79(m,2H),0.56-0.53(m,2H)。

[0743] 实施例39

[0744]



[0745] 步骤1. 4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸丁酯(39a)

[0746] 利用与实施例1的第二步相似的程序,使用化合物34b(2.96g,11.1mmol)和1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺(42.40g,13.3mmol)作为起始原料,以44%的产率合成化合物39a(2.0g)。LC-MS(方法3):t_R=1.85min,m/z(M+H)$^+$=414.1;

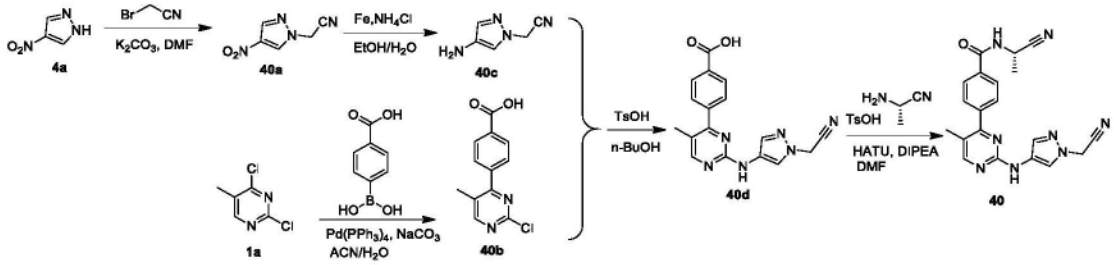
[0747] 步骤2. 4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(39b)

[0748] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用化合物39a(250mg,0.55mmol)作为起始原料,以96%的产率合成化合物39b(210mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.11min,m/z(M+H)$^+$=400.1;

[0749] 步骤3.(S)-4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(39)

[0750] 利用与实施例1的第四步相似的程序,使用化合物39b(85mg,0.21mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(62.9mg,0.26mmol)作为起始原料,以22%的产率合成化合物39(20.2mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.22min,m/z(M+H)$^+$=452.2;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(s,1H),8.03-7.98(m,5H),7.64(s,1H),5.12-5.07(m,1H),4.41-4.33(m,1H),4.10-4.06(m,2H),3.34-3.32(m,2H),2.08-2.04(m,4H),1.68(d,J=7.2Hz,3H)。

[0751] 实施例40

[0752] 

[0753] 步骤1.2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙腈(40a)

[0754] 将4-硝基-1H-吡唑(10.0g,88.5mmol)、2-溴乙腈(21.0g,177mmol)和K_2CO_3(37.0g,266mmol)在DMF(50mL)中的混合物在50℃搅拌2hrs。将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(150mL)萃取。将分离的有机层浓缩,得到作为棕色油状物的40a(13.5g,100%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.40(s,1H),8.16(s,1H),5.18(s,2H)。

[0755] 步骤2.2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙腈(40c)

[0756] 在80℃下向由40a(13.5g,88.5mmol)、NH_4Cl(71g,1327mmol)、EtOH(50mL)和H_2O(10mL)构成的混合物添加Fe粉(17.4g,310mmol)。将所述混合物在80℃搅拌4hrs。将混合物过滤并将滤液浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(PE:EtOAc=1:1),得到作为棕色固体的40c(4.0g,40%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.14(s,1H),7.08(s,1H),5.29(s,2H),4.06(s,2H)。

[0757] 步骤3. 4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(40b)

[0758] 将2,4-二氯-5-甲基嘧啶(14.7g,90.2mmol)、4-二羟硼基苯甲酸(15g,90.2mmol)、Na_2CO_3(19.2g,181.1mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(5.3g,4.6mmol)溶解在ACN和H_2O的混合物(200mL,V/V=1:1)中。在N_2下将得到的溶液在90℃搅拌过夜。将所述混合物用水(200mL)稀释并用

EtOAc(200mL*3)萃取。将水相用1N HCl酸化到pH＝2,并将所述混合物过滤,得到作为黄色固体的标题产物(19.8g,88％的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,1H),8.08(d,J＝8.4Hz,2H),7.80(d,J＝8.4Hz,2H),2.35(s,3H)。

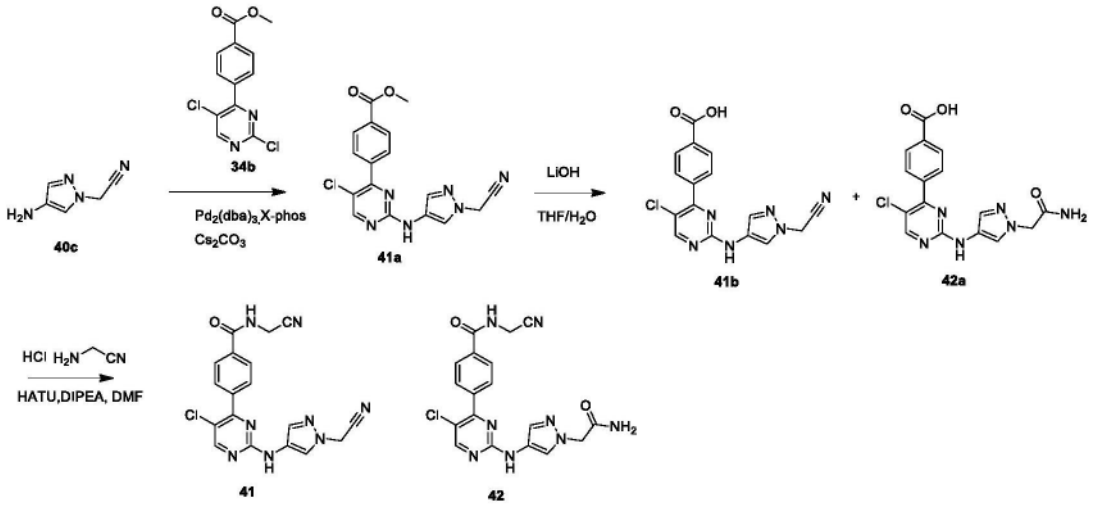
[0759] 步骤4. 4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(40d)

[0760] 将化合物40b(3g,12.1mmol)、40c(1.5g,12.1mmol)和TsOH(208mg,1.21mmol)溶解在n-BuOH(30mL)中。将上述溶液在120℃搅拌过夜。将所述混合物用水(100mL)和NaOH水溶液(0.5N,100mL)稀释并用EtOAc(100mL*3)萃取。将水相用HCl(1N)酸化到pH＝2。将形成的固体过滤,得到作为暗绿色固体的标题化合物(2.8g,70％的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.56(s,1H),8.41(s,1H),8.08(d,J＝8.4Hz,2H),8.05(s,1H),7.80(d,J＝8.4Hz,2H),7.64(s,1H),5.44(s,2H),2.20(s,3H)。

[0761] 步骤5.(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(40)

[0762] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用40d(80mg,0.24mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(174mg,0.72mmol)作为起始原料,以20％的产率合成化合物40(19mg)。LC-MS(方法1):t_R＝2.97min,m/z(M+H)$^+$＝387.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.56(s,1H),9.26(d,J＝7.2Hz,1H),8.41(s,1H),8.01(s,1H),8.03(d,J＝8.4Hz,2H),7.80(d,J＝8.4Hz,2H),7.64(s,1H),5.44(s,2H),5.04-4.99(m,1H),2.20(s,3H),1.56(d,J＝7.2Hz,3H)。

[0763] 实施例41和实施例42

[0764] 

[0765] 步骤1. 4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(41a)

[0766] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用34b(967mg,3.42mmol)和40c(500mg,4.1mmol)作为起始原料,以35％的产率合成化合物41a(440mg)。LC-MS(方法3):t_R＝1.58min,m/z(M+H)$^+$＝369.1。

[0767] 步骤2. 4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(41b)和4-(2-((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)苯甲酸(42a)

[0768] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用41a(440mg,1.19mmol)作为起始原料,合成化合物41b和42a(282mg,比例=1:1)。LC-MS(方法3):t_{R1}=0.97min,m/z(M+H)$^+$=373.1。LC-MS(方法3):t_{R2}=1.09min,m/z(M+H)$^+$=355.1。

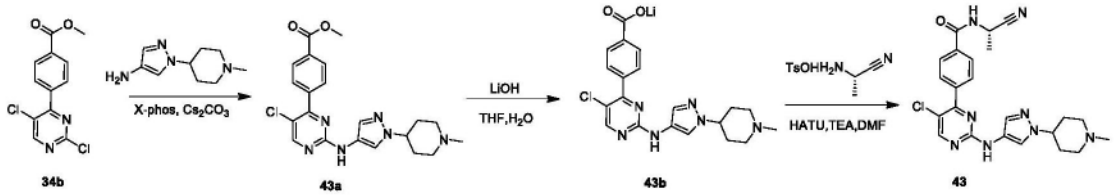
[0769] 步骤3. 4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(41)和4-(2-((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(42)

[0770] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用41b和42a(70mg)和2-氨基乙腈盐酸盐(37mg,0.395mmol)作为起始原料,合成化合物41(13.2mg)和42(6.0mg)。

[0771] 41:LC-MS(方法1):t_1=3.43min,m/z(M+H)$^+$=393.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.99(s,1H),9.38-9.34(m,1H),8.62(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,3H),7.94(s,2H),7.68(s,1H),5.46(s,2H),4.36(d,J=5.2Hz,2H).

[0772] 42:LC-MS(方法1):t_2=3.07min,m/z(M+H)$^+$=411.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.88(s,1H),9.36-9.34(m,1H),8.59(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.95-7.88(m,2H),7.55(s,1H),7.40(s,1H),7.20(s,1H),4.71(s,2H),4.36(d,J=5.6Hz,2H).

[0773] 实施例43

[0774] 

[0775] 步骤1. 4-(5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(43a)

[0776] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用34b(300mg,1.06mmol)和1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺(229mg,1.27mmol)作为起始原料,以11%的产率合成化合物43a(50mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.37min,m/z(M+H)$^+$=427.0。

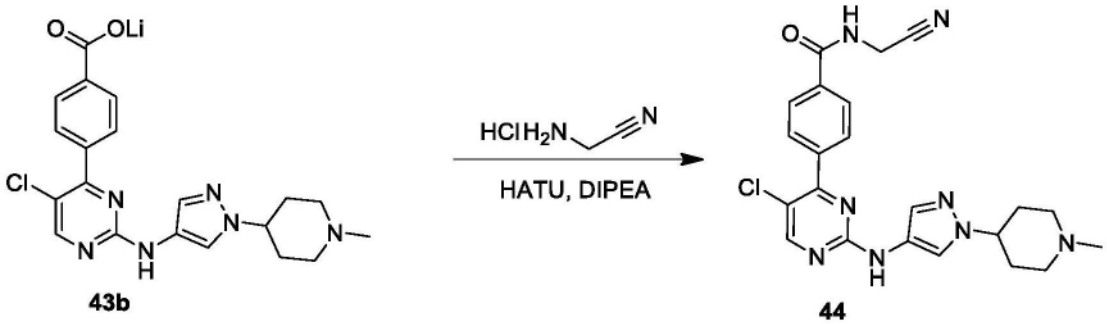
[0777] 步骤2. 4-(5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸锂(43b)

[0778] 将化合物43a(50mg,0.12mmol)和LiOH·H_2O(25mg,0.60mmol)溶解在THF和H_2O的混合物(1mL,V/V=1/1)中。将得到的混合物在50℃搅拌3hrs。将所述混合物浓缩至干,得到作为黄色固体的所需产物(48mg,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.26min,m/z(M+H)$^+$=413.0。

[0779] 步骤3.(S)-4-(5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(43)

[0780] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用43b(48mg,0.12mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(31mg,0.13mmol)作为起始原料,以19%的产率合成化合物43(10.1mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.96min,m/z(M+H)$^+$=465.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.88(s,1H),9.34(d,J=9.6Hz,1H),8.61(s,1H),8.06(d,J=10.8Hz,2H),7.95-7.87(m,3H),7.59(s,1H),5.08-5.03(m,1H),4.10-4.07(m,1H),2.86(d,J=14.0Hz,2H),2.21(s,3H),2.08-2.01(m,2H),1.96-1.89(m,4H),1.60(d,J=9.6Hz,3H)。

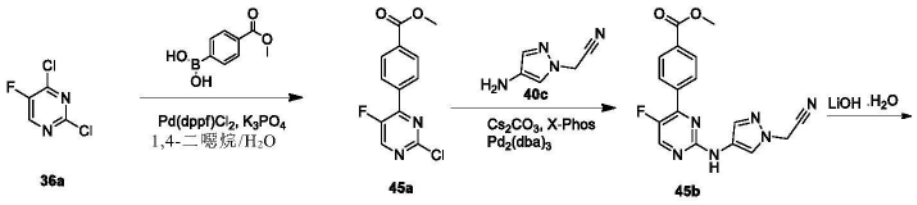
[0781] 实施例44

[0782] 

[0783] 步骤1. 4-(5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(44)

[0784] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用43b(85mg,0.21mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(23mg,0.25mmol)作为起始原料,以6%的产率合成化合物44(5.6mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.67min,m/z(M+H)$^+$=451.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),9.37(t,J=4.8Hz,1H),8.58(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.98-7.88(m,3H),7.56-7.53(m,1H),4.36(d,J=5.6Hz,2H),4.08-4.04(m,1H),2.83(d,J=10.4Hz,2H),2.18(s,3H),2.05(t,J=4.0Hz,2H),2.02-1.84(m,4H)。

[0785] 实施例45

[0786] 

[0787] 步骤1. 4-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(45a)

[0788] 利用与实施例36的第一步相似的制备程序,使用化合物36a(1.34g,8.04mmol)和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(1.45g,8.04mmol)作为起始原料,以70%的产率合成化合物45a(1.5g)。LC-MS(方法3):t_R=1.71min,m/z(M+H)$^+$=267.0。

[0789] 步骤2. 4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(45b)

[0790] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用45a(500mg,1.9mmol)和40c(274mg,2.2mmol)作为起始原料,以72%的产率合成化合物45b(523mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.52min,m/z(M+H)$^+$=353.1。

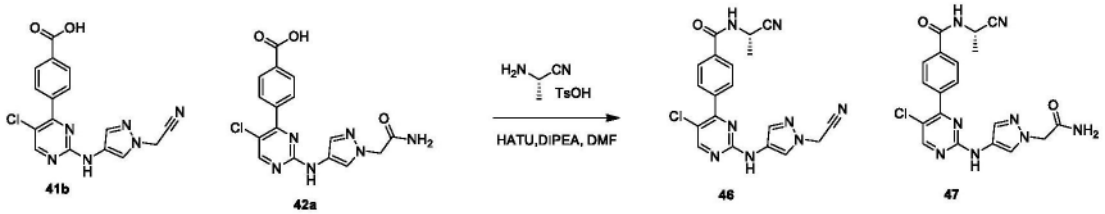
[0791] 步骤2. 4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)苯甲酸(45c)

[0792] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用45a(471mg,1.3mmol)作为起始原料,以53%的产率合成化合物45b(240mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.14min,m/z(M+H)$^+$=339.1。

[0793] 步骤3.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)苯甲酰胺(45)

[0794] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用45b(80mg,0.24mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(44mg,0.48mmol)作为起始原料,以30%的产率合成化合物45(27.1mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.98min,m/z(M+H)$^+$=377.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.81(s,1H),9.37(t,J=5.6Hz,1H),8.64(d,J=3.6Hz,1H),8.15-8.13(m,2H),8.09-8.05(m,3H),7.68(s,1H),5.48(s,2H),4.36(d,J=5.2Hz,2H)。

[0795] 实施例46和实施例47

[0796] 

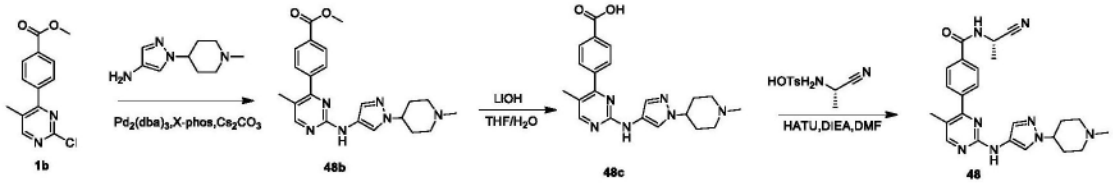
[0797] (S)-4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(46)和(S)-4-(2-((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(47)

[0798] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用41b和42a(212mg)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(291mg,1.20mmol)作为起始原料,合成化合物46(21mg)和47(31mg)。

[0799] 46:LC-MS(方法1):t_1=3.49min,m/z(M+H)$^+$=407.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.01(s,1H),9.31(d,J=7.6Hz,1H),8.63(s,1H),8.04(d,J=8.4Hz,3H),7.93(s,2H),7.68(s,1H),5.47(s,2H),5.05-5.01(m,1H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。

[0800] 47:LC-MS(方法1):t_2=2.57min,m/z(M+H)$^+$=425.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.91(s,1H),9.31(d,J=7.6Hz,1H),8.60(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,3H),7.93-7.89(m,2H),7.56(s,1H),7.42(s,1H),7.22(s,1H),5.04-5.01(m,1H),4.71(s,2H),1.57(d,J=7.6Hz,3H)。

[0801] 实施例48

[0802] 

[0803] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(48b)

[0804] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用1b(300mg,1.15mmol)和1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺(248mg,1.37mmol)作为起始原料,以79%的产率合成化合物48b(300mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.54min,m/z(M+H)$^+$=407.2。

[0805] 步骤2. 4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(48c)

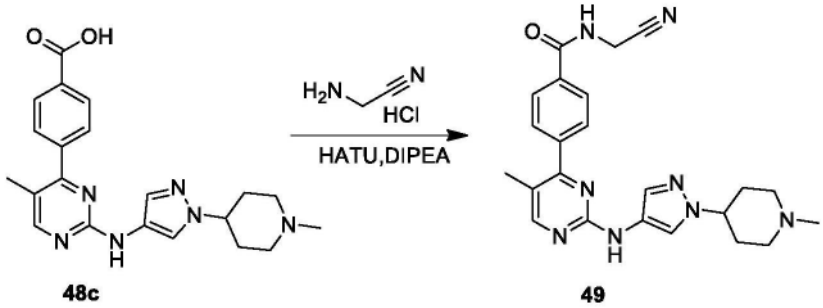
[0806] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用48b(100mg,0.25mmol)和LiOH·H_2O(52mg,1.23mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物48c(96mg)。LC-MS(方法3):

t_R=0.33min,m/z(M+H)+=393.2。

[0807] 步骤3.(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(48)

[0808] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用48c(96mg,0.25mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(66mg,0.27mmol)作为起始原料,以31%的产率合成化合物48(33.7mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.34min,m/z(M+H)$^+$=445.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.38(s,1H),9.26(d,J=7.2Hz,1H),8.36(d,J=7.6Hz,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.87(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.54(s,1H),5.06-5.00(m,1H),4.07-4.02(m,1H),2.85(d,J=11.2Hz,2H),2.20(s,6H),2.08-1.98(m,2H),1.93-1.87(m,4H),1.58(t,J=7.6Hz,3H)。

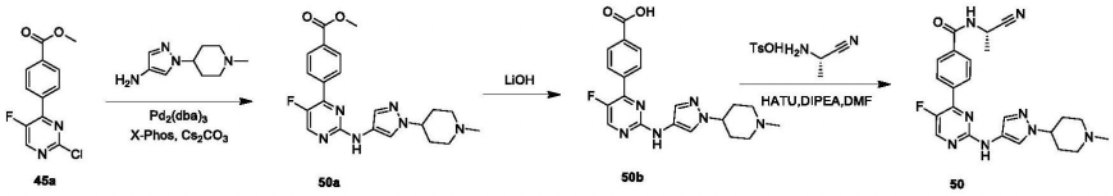
[0809] 实施例49

[0810] 

[0811] N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(49)

[0812] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用48c(80mg,0.2mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(37mg,0.4mmol)作为起始原料,以34%的产率合成化合物49(29.8mg)。LC-MS(方法1):t_R=8.84min,m/z(M+H)$^+$=431.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),9.33(t,J=4.8Hz,1H),8.37(s,1H),8.00(d,J=8.4Hz,2H),7.88(s,1H),7.80(d,J=7.6Hz,2H),7.53(s,1H),4.36(d,J=5.6Hz,2H),4.06-3.99(m,1H),2.82(d,J=10.8Hz,2H),2.19(d,J=4.4Hz,6H),2.04-1.98(m,2H),1.92-1.84(m,4H)。

[0813] 实施例50

[0814] 

[0815] 步骤1. 4-(5-氟-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(50a)

[0816] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用化合物45a(2.96g,11.1mmol)和1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺(2.40g,13.3mmol)作为起始原料,以44%的产率合成化合物50a(2.0g)。LC-MS(方法3):t_R=1.54min,m/z(M+H)$^+$=411.2;

[0817] 步骤2. 4-(5-氟-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(50b)

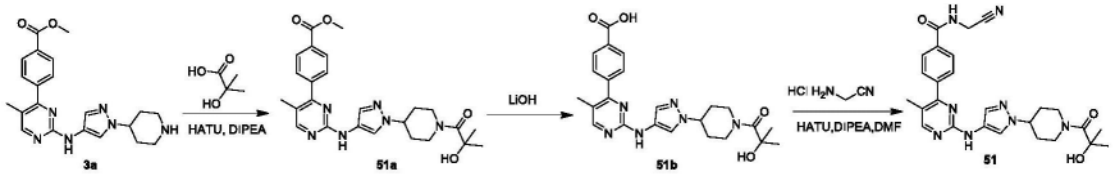
[0818] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用化合物50a(2.0g,4.87mmol)作为起始原料,以90%的产率合成化合物50b(1.73g)。LC-MS(方法3):t_R=1.012min,m/z(M+H)$^+$

=397.1;

[0819] 步骤3.(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(50)

[0820] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用50b(70mg,0.177mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(47mg,0.193mmol)作为起始原料,以22%的产率合成化合物50(17mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.86min,m/z(M+H)$^+$=449.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.66(s,1H),9.33(d,J=7.2Hz,1H),8.60(d,J=3.6Hz,1H),8.13(d,J=8.0Hz,2H),8.06(d,J=8.4Hz,2H),7.93(s,1H),7.58(s,1H),5.05-5.01(m,1H),4.10-4.05(m,1H),2.85(d,J=11.6Hz,2H),2.19(s,3H),2.07-2.00(m,2H),1.95-1.90(m,4H),1.58(d,J=6.8Hz,3H)。

[0821] 实施例51

[0822] 

[0823] 步骤1. 4-(2-((1-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(51a)

[0824] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用3a(239mg,0.6mmol)和2-羟基-2-甲基丙酸(56mg,0.6mmol)作为起始原料,以66%的产率合成化合物51a(190mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.51min,m/z(M+H)$^+$=479.3。

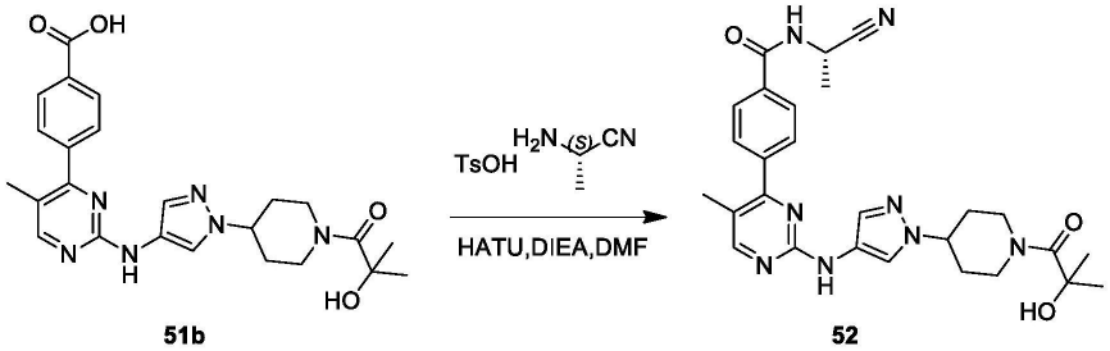
[0825] 步骤2. 4-(2-((1-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(51b)

[0826] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用51a(190mg,0.4mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物51b(186mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.07min,m/z(M+H)$^+$=465.2。

[0827] 步骤3.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(51)

[0828] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用51b(90mg,0.19mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(35mg,0.38mmol)作为起始原料,以32%的产率合成化合物51(30mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.14min,m/z(M+H)$^+$=503.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),8.10(s,1H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),7.75(d,J=8.4Hz,2H),7.43(s,1H),7.02(s,1H),4.56-4.54(m,2H),4.42-4.37(m,3H),4.20(s,1H),3.15-3.03(m,2H),2.28-2.21(m,5H),1.96-1.89(m,2H),1.52(s,6H)。

[0829] 实施例52

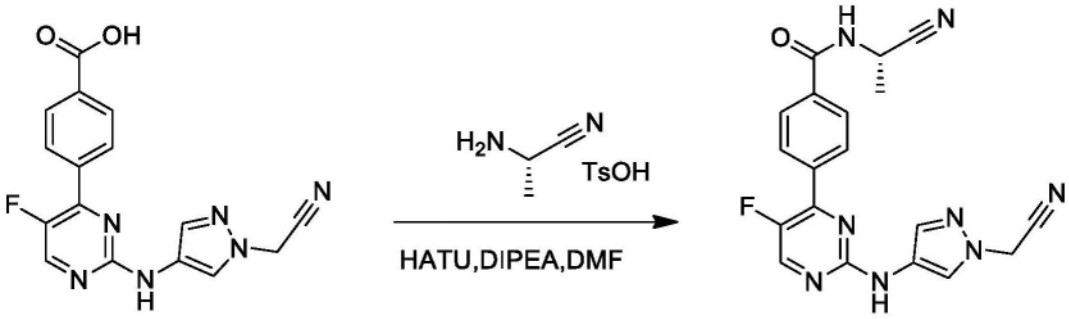
[0830] 

51b 52

[0831] 步骤1.(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(52)

[0832] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用51b(90mg,0.19mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(92mg,0.38mmol)作为起始原料,以44%的产率合成化合物52(43.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.34min,m/z(M+H)$^+$=517.3。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(s,1H),8.09(s,1H),7.91(d,J=8.0Hz,2H),7.74(d,J=8.0Hz,2H),7.46(s,1H),6.85(s,1H),5.22-5.18(m,1H),4.53-4.37(m,3H),4.21(s,1H),3.16-3.04(m,2H),2.27-2.21(m,5H),2.00-1.94(m,2H),1.72(d,J=7.2Hz,3H),1.55(s,3H),1.53(s,3H)。

[0833] 实施例53

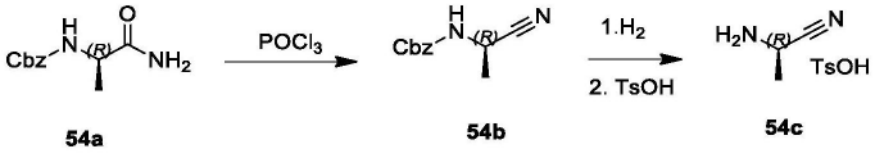
[0834] 

45c 53

[0835] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)苯甲酰胺(53)

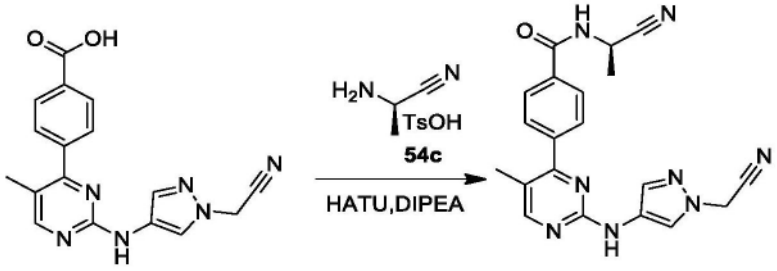
[0836] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用45c(80mg,0.24mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(116mg,0.48mmol)作为起始原料,以26%的产率合成化合物53(24.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.28min,m/z(M+H)$^+$=391.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.83(s,1H),9.33(d,J=7.6Hz,1H),8.65(d,J=3.2Hz,1H),8.15-8.13(m,2H),8.10-8.04(m,3H),7.68(s,1H),5.49(s,2H),5.07-4.99(m,1H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。

[0837] 实施例54



54a 54b 54c

[0838]



40d 54

[0839] 步骤1.(R)-(1-氰基乙基)氨基甲酸苯甲酯(54b)

[0840] 利用与实施例208的第二步相似的制备程序,使用(R)-(1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸苯甲酯54a(10g,45mmol)作为起始原料,以96%的产率合成化合物54b(8.8g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=6.8Hz,1H),7.37-7.31(m,5H),5.08(s,2H),4.63-4.56(m,1H),1.41(d,J=7.2Hz,3H)。

[0841] 步骤2.(R)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(54c)

[0842] 在H_2(50psi)下将54b(4.0g,20mmol)、Pd/C(600mg,10%wt,用约55%水润湿)、Pd(OH)$_2$(600mg,20%wt,用约50%水润湿)在EtOAc(30mL)中的混合物在40℃搅拌7hrs。过滤掉催化剂,并在搅拌下向滤液添加TsOH(3.7g,20mmol)。在RT下搅拌20分钟后,通过过滤收集形成的固体并干燥,得到作为黄色固体的标题产物(2.8g,59%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69(s,3H),7.48(d,J=8.0Hz,2H),7.11(d,J=8.0Hz,2H),4.59-4.54(m,1H),2.29(s,3H),1.51(t,J=7.2Hz,3H)。

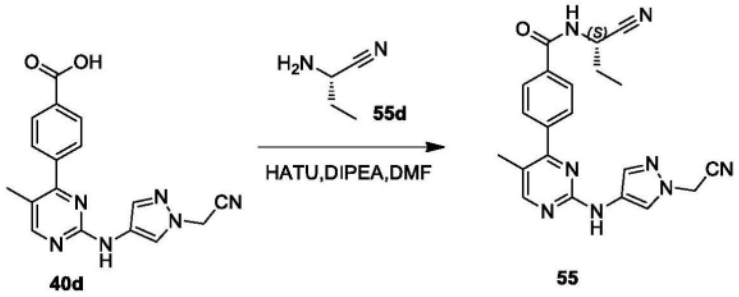
[0843] 步骤3.(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(54)

[0844] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用40d(50mg,0.15mmol)和(R)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐54c(72.6mg,0.3mmol)作为起始原料,以12%的产率合成化合物54(6.9mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.37,m/z(M+H)$^+$=387.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.56(s,1H),9.26(d,J=6.0Hz,1H),8.41(s,1H),8.03-8.01(m,3H),7.80(d,J=6.4Hz,2H),7.65(s,1H),5.44(s,2H),5.06-4.98(m,1H),2.20(s,3H),1.57(d,J=6.8Hz,3H).

[0845] 实施例55



[0846]



[0847] 步骤1.(S)-(1-氨基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸苯甲酯(55b)

[0848] 将(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)氨基)丁酸55a(5.0g,21.1mmol)和NMM(6.4g,63.2mmol)溶解在THF(40mL)中,然后在0℃下逐滴添加氯甲酸甲酯(4.0g,42.2mmol)1小时。过滤掉形成的固体。向上述滤液添加NH_3(g)在THF中的溶液(30mL,4M,在THF中)。将得到的混合物在0℃搅拌2hrs。将所述混合物浓缩至干,并将残留物从EtOAc(20mL)重结晶,得到作为白色固体的标题产物(4.5g,90%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.23min,m/z(M+H)$^+$=237.1。步骤2.(S)-(1-氰基丙基)氨基甲酸苯甲酯(55c)

[0849] 在0℃下向55b(4.5g,19.0mmol)在DMF(45mL)中的溶液逐滴添加$POCl_3$(12.0mL)1小时。将所述混合物倾倒在水(100mL)中并用EtOAc(400mL)萃取。将分离的有机层用盐水(300mL*3)洗涤。将有机层浓缩,得到作为黄色油状物的标题产物(3.3g,80%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J=7.2Hz,1H),7.40-7.31(m,5H),5.09(s,2H),4.48(dd,J=14.8Hz,7.2Hz,1H),1.79-1.71(m,2H),0.95(t,J=7.2Hz,3H)。

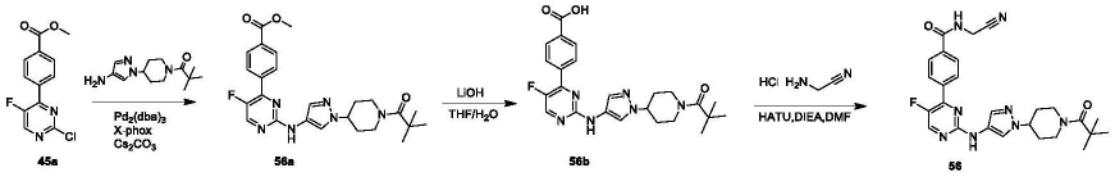
[0850] 步骤3.(S)-2-氨基丁腈(55d)

[0851] 在H_2(50psi)下将55c(3.3g,15.1mmol)、Pd/C(330mg,10%wt,用约55%水润湿)、$Pd(OH)_2$(330mg,20%wt,用约50%水润湿)在EtOAc(30mL)中的混合物在40℃搅拌6hrs。将混合物过滤并将滤液浓缩,得到作为黄色油状物的粗产物(720mg,57%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.62(t,J=6.8Hz,1H),2.41-2.10(m,2H),1.64-1.57(m,2H),0.95(t,J=7.2Hz,3H)。

[0852] 步骤4.(S)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺(55)

[0853] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用40d(70mg,0.21mmol)和(S)-2-氨基丁腈(88mg,1.05mmol)作为起始原料,以16%的产率合成化合物55(13.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=8.51min,m/z(M+H)$^+$=401.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.58(s,1H),9.26(d,J=7.6Hz,1H),8.41(s,1H),8.01(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.65(s,1H),5.45(s,2H),4.93-4.91(m,1H),2.21(s,3H),1.95-1.90(m,2H),1.03(t,J=7.2Hz,3H)。

[0854] 实施例56

[0855] 

[0856] 步骤1. 4-(5-氟-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(56a)

[0857] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用45a(320mg,1.2mmol)和1-(4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮(300mg,1.2mmol)作为起始原料,以92%的产率合成化合物56a(420mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.41(d,J=4.4Hz,1H),8.23-8.17(m,4H),7.95(s,1H),7.62(s,1H),6.95(s,1H),4.63-4.58(m,2H),4.42-4.35(m,1H),4.01(s,3H),3.05(t,J=16.0Hz,2H),2.28-2.24(m,2H),2.07-1.99(m,2H),1.36(s,9H)。

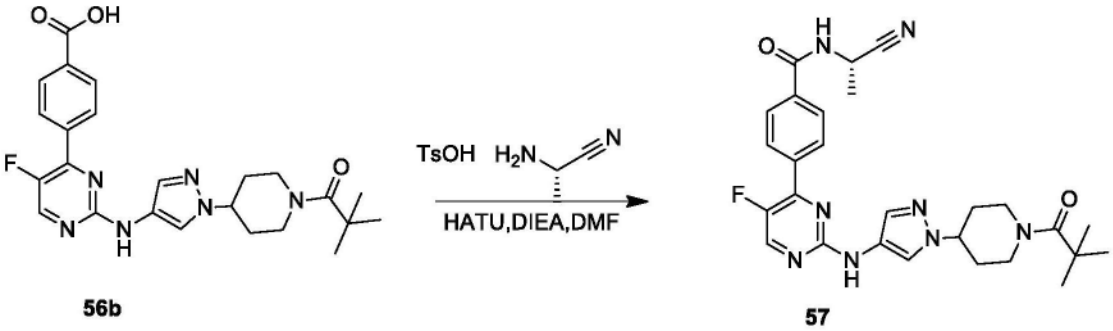
[0858] 步骤2. 4-(5-氟-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(56b)

[0859] 向由56a(90mg,0.237mmol)、THF(2mL)和H_2O(1mL)构成的溶液一次性添加LiOH·H_2O(30mg,0.711mmol)。将所述混合物在RT搅拌2hrs。将反应混合物用2N HCl水溶液稀释并浓缩至干,给出作为黄色固体的粗产物(87mg,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.23min,m/z(M+H)$^+$=467.2。

[0860] 步骤3.N-(氰基甲基)-4-(5-氟-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(56)

[0861] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用56b(87mg,0.19mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(19mg,0.21mmol)作为起始原料,以73%的产率合成化合物56(68.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=6.41min,m/z(M+H)$^+$=505.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.65(s,1H),9.36(d,J=5.2Hz,1H),8.61(d,J=4.0Hz,1H),8.13(d,J=8.0Hz,2H),8.04(d,J=8.0Hz,2H),7.96(s,1H),7.57(s,1H),4.42-4.35(m,5H),2.96(t,J=12.4Hz,2H),2.04(d,J=10.0Hz,2H),1.77-1.74(m,2H),1.22(s,9H)。

[0862] 实施例57

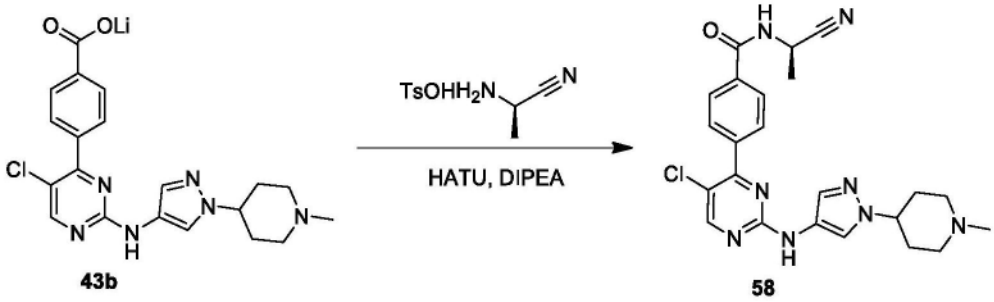
[0863] 

[0864] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(57)

[0865] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用56b(97mg,0.21mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(56mg,0.23mmol)作为起始原料,以46%的产率合成化合物57(49.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=8.33min,m/z(M+H)$^+$=519.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.65

(s,1H),9.30(d,J=7.2Hz,1H),8.61(d,J=3.2Hz,1H),8.13(d,J=7.6Hz,2H),8.05(d,J=8.8Hz,2H),7.97(s,1H),7.57(s,1H),5.03(t,J=6.8Hz,1H),4.35-4.27(m,3H),2.96(t,J=12.8Hz,2H),2.05(d,J=16.8Hz,2H),1.77-1.73(m,2H),1.57(d,J=7.6Hz,3H),1.22(s,9H)。

[0866] 实施例58

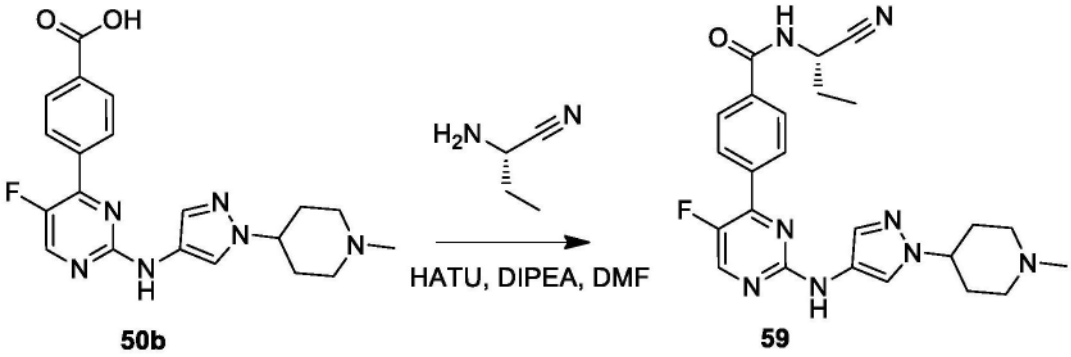
[0867] 

43b 58

[0868] (R)-4-(5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(58)

[0869] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用43b(82.8mg,0.20mmol)和(R)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(48.4mg,0.20mmol)作为起始原料,以6%的产率合成化合物58(5.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.97min,m/z(M+H)$^+$=465.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.42(s,1H),7.96-7.90(m,5H),7.50(s,1H),7.26(s,1H),7.07(s,1H),5.22-5.15(m,1H),4.14-4.07(m,1H),2.99(d,J=10.4Hz,2H),2.34(s,3H),2.18-2.13(m,4H),2.06-1.98(m,2H),1.68(d,J=11.2Hz,3H)。

[0870] 实施例59

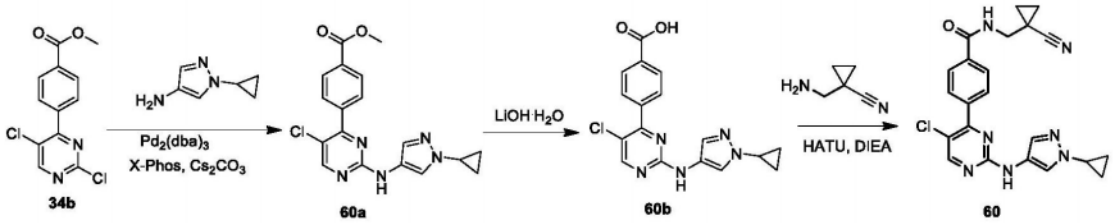
[0871] 

50b 59

[0872] (S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(59)

[0873] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用(S)-2-氨基丁腈(25mg,0.30mmol)和50b(60mg,0.15mmol)作为起始原料,以3%的产率合成化合物59(2.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=10.71min,m/z(M+H)$^+$=463.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(d,J=3.2Hz,1H),8.17(d,J=8.4Hz,2H),7.94(d,J=8.4Hz,3H),7.54(s,1H),7.00(s,1H),6.92(s,1H),5.12-5.06(m,1H),4.16-4.10(m,1H),3.01(d,J=7.6Hz,2H),2.35(s,3H),2.20-1.97(m,8H),1.19(t,J=7.4Hz,3H)。

[0874] 实施例60

[0875] 

[0876] 步骤1. 4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(60a)

[0877] 利用与实施例34的第二步相似的制备程序,使用34b(3.0g,10.5mmol)和1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(1.55g,10.5mmol)作为起始原料,以52%的产率合成化合物60a(2.0g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.44(s,1H),8.16(d,J=8.4Hz,2H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),7.88(s,1H),7.49(s,1H),6.97(s,1H),3.97(s,3H),3.60-3.56(m,1H),1.15-1.11(m,2H),1.03-0.96(m,2H)。

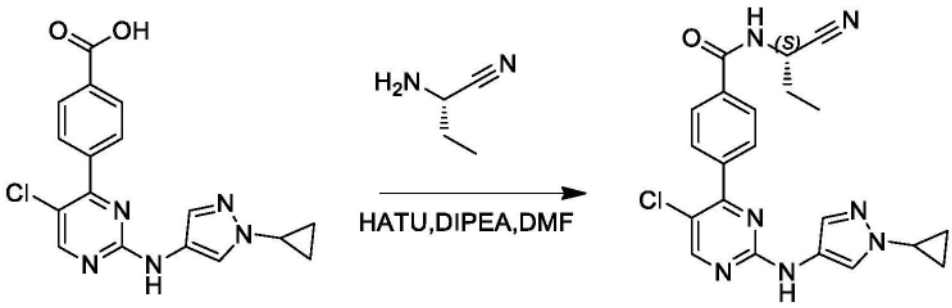
[0878] 步骤2. 4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(60b)

[0879] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用60a(2.0g,5.42mmol)和LiOH·H_2O(683mg,16.3mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物60b(1.93g)。LC-MS(方法3):t_R=1.166min,m/z(M+H)$^+$=356.1。

[0880] 步骤3. 4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-((1-氰基环丙基)甲基)苯甲酰胺(60)

[0881] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用60b(80mg,0.22mmol)和1-(氨基甲基)环丙烷甲腈(26mg,0.27mmol)作为起始原料,以15%的产率合成化合物60(14.6mg)。标题化合物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=3.850min,m/z(M+H)$^+$=434.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.83(s,1H),9.04(t,J=5.6Hz,1H),8.58(t,J=5.6Hz,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.78-7.90(m,3H),7.50(s,1H),3.70-3.66(m,1H),3.47(d,J=6.0Hz,2H),1.26-1.23(m,2H),1.16-1.13(m,2H),0.98-0.92(m,4H)。

[0882] 实施例61

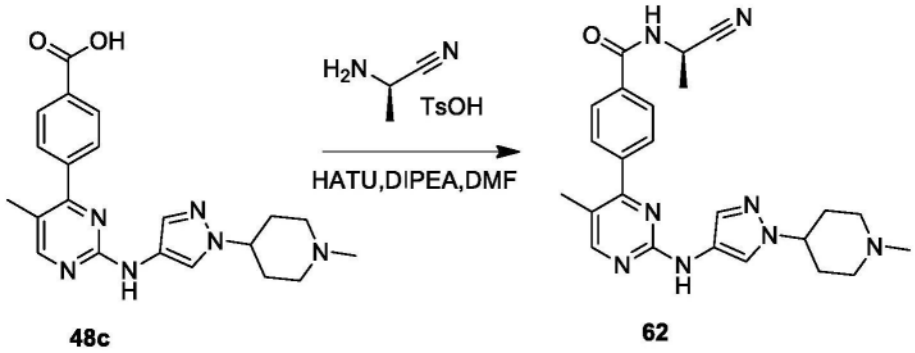
[0883] 

[0884] (S)-4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺(61)

[0885] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用60b(50mg,0.14mmol)和(S)-2-氨基丁腈(59mg,0.70mmol)作为起始原料,以21%的产率合成化合物61(12.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.08min,m/z(M+H)$^+$=422.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.84(s,1H),9.27(d,J=7.6Hz,1H),8.59(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,1H),7.92(t,J=10.0Hz,3H),7.50(s,1H),

4.94-4.88(m,1H),3.69-3.64(m.1H),1.97-1.88(m,2H),1.03(t,J＝14.8Hz,3H),0.98-0.89(m,4H)。

[0886] 实施例62

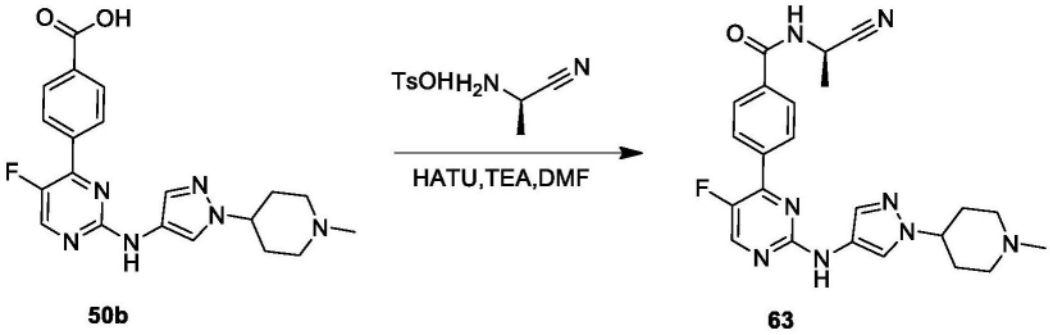
[0887] 

48c 62

[0888] (R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(62)

[0889] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用48c(80mg,0.20mmol)和(R)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(99mg,0.40mmol)作为起始原料,以15%的产率合成化合物62(13.6mg)。LC-MS(方法1):t_R＝3.08min,m/z(M+H)$^+$＝445.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.38(s,1H),9.26(d,J＝7.2Hz,1H),8.37(s,1H),8.01(d,J＝8.4Hz,2H),7.87(s,1H),7.80(d,J＝8.0Hz,1H),7.54(s,1H),5.04-4.99(m,1H),4.06-4.00(m,1H),2.83(d,J＝11.2Hz,2H),2.19(s,6H),2.05-1.99(m,2H),1.95-1.84(m,4H),1.57(d,J＝6.8Hz,2H)。

[0890] 实施例63

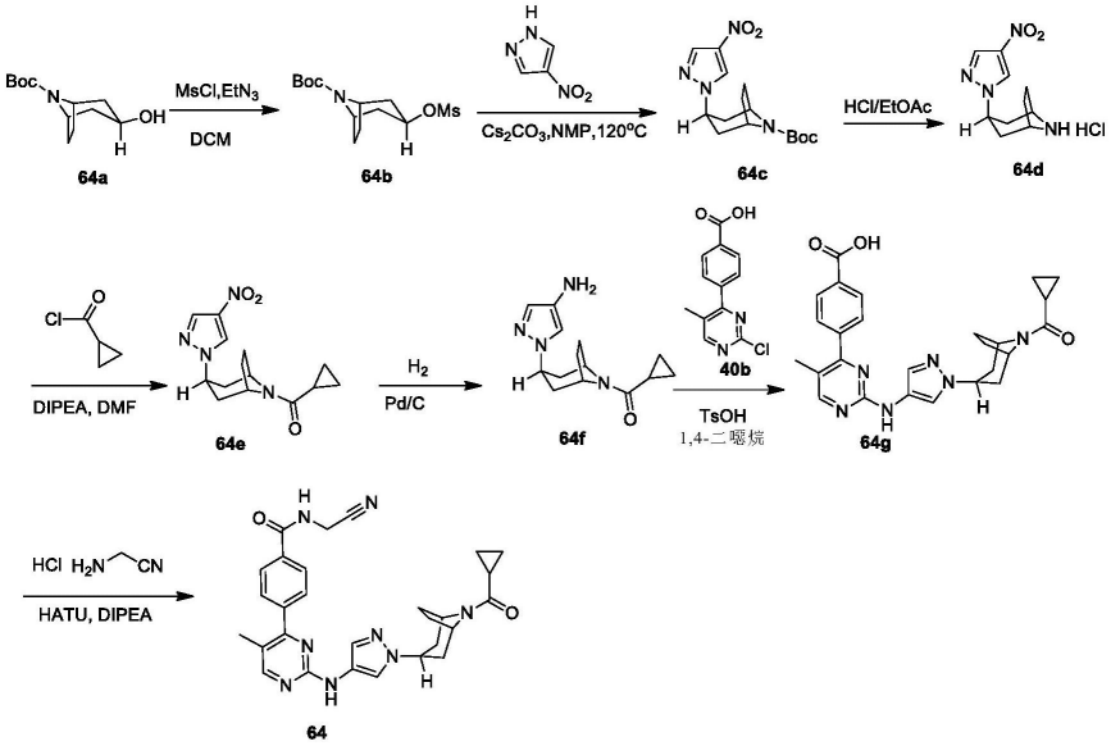
[0891] 

50b 63

[0892] (R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(63)

[0893] 向由50b(70mg,0.18mmol)、(R)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(51mg,0.21mmol)和DMF(2mL)构成的混合物顺序添加HATU(101mg,0.27mmol)和TEA(54mg,0.54mmol)。将所述混合物在RT搅拌18hrs。将所述混合物浓缩至干。将残留物用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(30mL*2)萃取。将合并的有机层浓缩,并将残留物通过制备型HPLC进行纯化(方法A),得到作为黄色固体的标题产物(16.4mg,21%的产率)。LC-MS(方法1):t_R＝3.49min,m/z(M+H)$^+$＝449.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.63(s,1H),9.31(d,J＝6.4Hz,1H),8.60(d,J＝3.6Hz,1H),8.13(d,J＝8.0Hz,2H),8.06(d,J＝8.4Hz,2H),7.93(s,1H),7.58(s,1H),5.05-5.01(m,1H),4.10-4.05(m,1H),2.84(d,J＝11.6Hz,2H),2.19(s,3H),2.07-1.99(m,2H),1.96-1.90(m,4H),1.58(d,J＝7.2Hz,3H)。

[0894] 实施例64

[0895] 

[0896] 步骤1.(1R,3s,5S)-3-((甲基磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(64b)

[0897] 在0℃下向64a(2.5g,11.0mmol;CAS号194222-05-4)和TEA(3.3g,33.0mmol)在DCM(30mL)中的溶液添加MsCl(2.5g,22.0mmol)。将所述混合物在RT搅拌2小时。将所述混合物用水(100mL)稀释并用DCM(50mL*2)萃取。将合并的有机相在Na_2SO_4上干燥,过滤并在真空中浓缩,给出作为黄色固体的所需产物76b(3.4g,100%的产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 4.99-4.95(m,1H),4.10(s,2H),3.21(s,3H),2.14-2.07(m,2H),1.87-1.86(m,2H),1.73-1.72(m,2H),1.62-1.60(m,2H),1.41(s,9H)。

[0898] 步骤2.(1R,3r,5S)-3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(64c)

[0899] 向由64b(3.4g,11.1mmol)、4-硝基-1H-吡唑(630mg,5.57mmol)和NMP(40mL)构成的充分搅拌的混合物一次性添加Cs_2CO_3(5.4g,16.7mmol)。将所述混合物在120℃搅拌过夜。将所述混合物浓缩至干,给出作为棕色油状物的所需粗产物(1.8g,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.66min,m/z(M+H-56)$^+$=267.1。

[0900] 步骤3.(1R,3r,5S)-3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(64d)

[0901] 利用与实施例1的第五步相似的制备程序,使用64c(1.3g,4.03mmol)作为起始原料以100%的产率合成化合物64d(620mg)。LC-MS(方法3):t_R=0.50min,m/z(M+H)$^+$=223.1。

[0902] 步骤4.环丙基((1R,3r,5S)-3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)甲酮(64e)

[0903] 利用与实施例24的第一步相似的制备程序,使用64d(200mg,0.90mmol)和环丙烷羰基氯(141mg,1.35mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物64e(260mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.36min,m/z(M+H)$^+$=291.1。

[0904] 步骤5.((1R,3r,5S)-3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)(环丙基)甲酮(64f)

[0905] 利用与实施例4的第二步相似的制备程序,使用64e(260mg,0.90mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物64f(230mg)。LC-MS(方法3):t_R=0.98min,m/z(M+H)$^+$=261.1。

[0906] 步骤6. 4-(2-((1-((1R,3r,5S)-8-(环丙烷羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(64g)

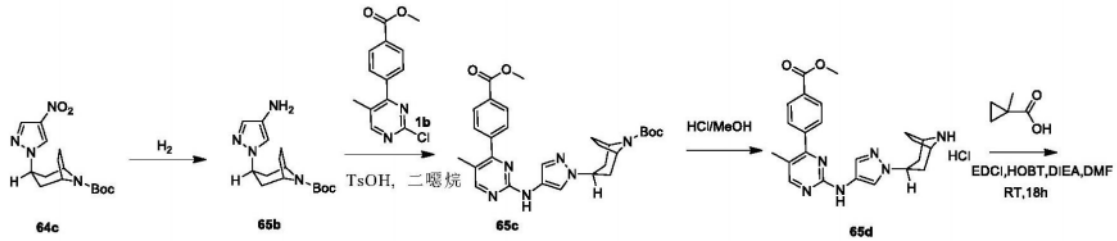
[0907] 将64f(250mg,0.96mmol)、40b(238mg,0.96mmol)和4-甲基苯磺酸(17mg,0.096mmol)溶解在1,4-二噁烷(5mL)中。将得到的混合物在密封管中在120℃搅拌3hrs。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩至干。将残留物通过反相快速层析进行纯化,得到作为黄色固体的标题产物(320mg,71%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.14min,m/z(M+H)$^+$=473.2。

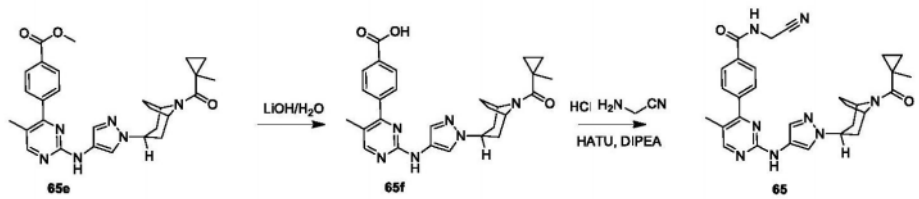
[0908] 步骤7.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-((1R,3r,5S)-8-(环丙烷羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(64)

[0909] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用64g(70mg,0.15mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(70mg,0.75mmol)作为起始原料,以39%的产率合成化合物64(30mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.38min,m/z(M+H)$^+$=511.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.43(s,1H),9.35-9.32(m,1H),8.40(s,1H),8.09(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.81(d,J=7.6Hz,2H),7.57(s,1H),4.59(s,1H),4.45(s,1H),4.37-4.34(m,2H),2.67-2.60(m,2H),2.33-2.24(m,2H),2.21(s,3H),1.97-1.80(m,2H),1.66-1.54(m,2H),1.23(s,1H),0.76-0.64(m,4H)。

[0910] 实施例65

[0911]





[0912] 步骤1.(1R,3r,5S)-3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(65b)

[0913] 利用与实施例4的第二步相似的制备程序,使用64c(500mg,1.55mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物65b(450mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.17(d,J=4.8Hz,2H),4.23-4.19(m,2H),4.15-4.13(m,1H),2.17-2.12(m,2H),1.95-1.94(m,2H),1.85-1.81(m,2H),1.72-1.68(m,2H),1.47(s,9H)。

[0914] 步骤2.(1R,3r,5S)-3-(4-((4-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(65c)

[0915] 利用与实施例64的第六步相似的制备程序,使用65b(400mg,1.37mmol)和1b(240mg,0.91mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物65c(510mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.83min,m/z(M+H)$^+$=519.2。

[0916] 步骤3. 4-(2-((1-((1R,3r,5S)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯盐酸盐(65d)

[0917] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用65c(510mg,0.98mmol)作为起始原料,以97%的产率合成化合物65d(420mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.46min,m/z(M+H)$^+$=419.2。

[0918] 步骤4. 4-(5-甲基-2-((1-((1R,3r,5S)-8-(1-甲基环丙烷羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(65e)

[0919] 利用与实施例38的第一步相似的制备程序,使用65d(370mg,0.89mmol)和1-甲基环丙烷甲酸(89mg,0.89mmol)作为起始原料,以36%的产率合成化合物65e(160mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.65min,m/z(M+H)$^+$=501.2。

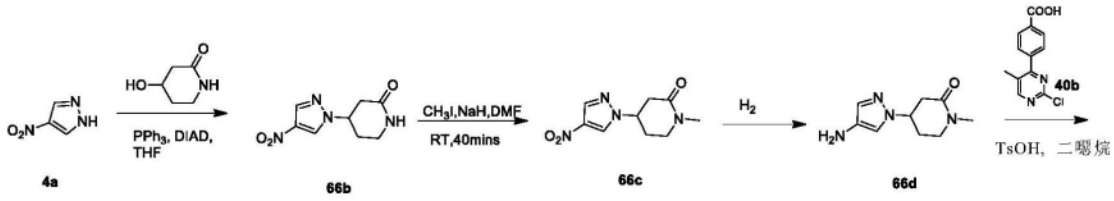
[0920] 步骤5. 4-(5-甲基-2-((1-((1R,3r,5S)-8-(1-甲基环丙烷羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(65f)

[0921] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用65e(160mg,0.32mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物65f(155mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.20min,m/z(M+H)$^+$=487.2。

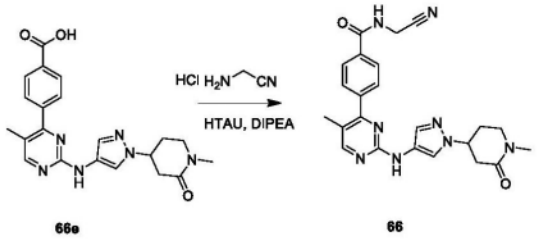
[0922] 步骤6.N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-((1R,3r,5S)-8-(1-甲基环丙烷羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(65)

[0923] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用65f(70mg,0.14mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(67mg,0.72mmol)作为起始原料,以20%的产率合成化合物65(15mg)。所述标题化合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=10.25min,m/z(M+H)$^+$=525.3;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.26(s,1H),8.02(s,1H),7.97(d,J=8.4Hz,2H),7.75(d,J=8.4Hz,2H),7.61(s,1H),7.29-7.26(m,1H),4.66(s,2H),4.43(d,J=5.6Hz,2H),4.28-4.25(m,1H),2.46-2.40(m,2H),2.28(s,3H),2.04(s,2H),1.82-1.71(m,4H),1.36(s,3H),0.94(s,2H),0.59(s,2H)。

[0924] 实施例66



[0925]



[0926] 步骤1. 4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-2-酮(66b)

[0927] 在0℃下向由4a(1.9g,17.0mmol)、4-羟基哌啶-2-酮(1.3g,11.3mmol)、PPh_3(4.5g,17.0mmol)和THF(20mL)构成的悬液添加DIAD(3.4g,17.0mmol)。将所述混合物在RT搅拌18hrs并浓缩至干。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(PE:EtOAc=2:1),得到作为黄色固体的66b(1.1g,48%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.20(s,1H),8.13(s,1H),5.84(s,1H),4.72-4.69(m,1H),3.46-3.40(m,2H),2.94(d,J=7.2Hz,2H),2.37-2.39(m,2H)。

[0928] 步骤2. 1-甲基-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-2-酮(66c)

[0929] 在0℃下向由66b(200mg,0.95mmol)、CH_3I(176mg,1.24mmol)和DMF(2mL)构成的悬液添加NaH(57.2mg,1.43mmol,60%,在矿物油中)。将所述混合物在RT搅拌40mins。将所述混合物用水(1mL)稀释并用EtOAc(6mL)萃取。将分离的有机层用盐水(2mL)洗涤并浓缩至干,得到作为黄色固体的66c(180mg,85%产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.03min,m/z(M+H)$^+$=225.1。

[0930] 步骤3. 4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基哌啶-2-酮(66d)

[0931] 利用与实施例4的第二步相似的制备程序,使用66c(180mg,0.80mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物66d(200mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.25(s,1H),8.12(s,1H),4.66(s,1H),3.97(s,3H),3.46-3.36(m,2H),2.97-2.93(m,2H),2.40-2.37(m,2H)。

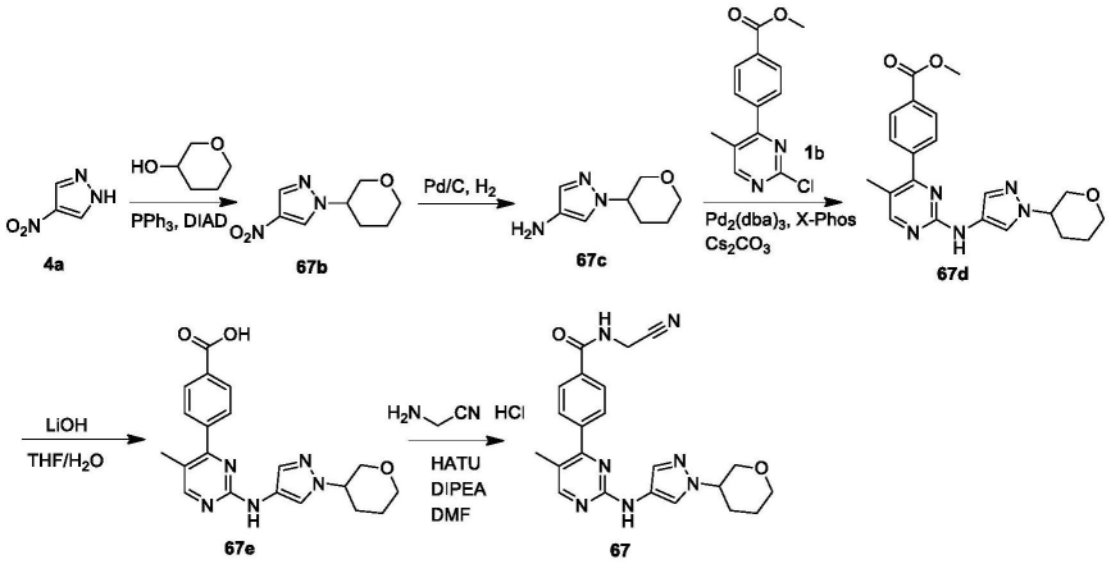
[0932] 步骤4. 4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(66e)

[0933] 利用与实施例64的第六步相似的制备程序,使用66d(130mg)和40b(166mg)作为起始原料,以51%的产率合成化合物66e(140mg)。LC-MS(方法1):t_R=1.07min,m/z(M+H)$^+$=407.1。

[0934] 步骤5.N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(66)

[0935] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用66e(70mg,0.17mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(79mg,0.85mmol)作为起始原料,以4%的产率合成化合物66(2.7mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.63min,m/z(M+H)$^+$=445.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.24(s,1H),7.99(s,1H),7.89(d,J=8.4Hz,2H),7.67(d,J=8.4Hz,2H),7.41(s,1H),6.83(s,1H),4.59-4.57(m,1H),4.42-4.27(m,2H),3.26-3.17(m,2H),2.88-2.78(m,5H),2.27-2.19(m,5H)。

[0936] 实施例67

[0937] 

[0938] 步骤1. 4-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑(67b)

[0939] 在0℃下向由4a(1g,8.8mmol)、四氢-2H-吡喃-3-醇(1g,9.8mmol)、PPh_3(3.34g,12.7mmol)和THF(20mL)构成的溶液添加DIAD(2.57g,12.7mmol)。将所述混合物在0℃～RT搅拌5hrs。将所述反应混合物浓缩至干,并通过快速层析进行纯化(PE:EtOAc=4:1),给出作为无色油状物的产物(1.5g,78%的产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.38(s,1H),8.09(s,1H),4.37-4.33(m,1H),4.10-4.08(m,1H),3.89-3.81(m,2H),3.71-3.66(m,1H),2.23-2.15(m,2H),1.81-1.72(m,2H)。

[0940] 步骤2. 1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-4-胺(67c)

[0941] 利用与实施例4的第二步相似的制备程序,使用67b(1.5g,7.6mmol)作为起始原料,以92%的产率合成化合物67c(1.2g)。LC-MS(方法3):t_R=0.60min,m/z(M+H)$^+$=168.1。

[0942] 步骤3. 4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(67d)

[0943] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用67c(230mg,1.37mmol)和1b(300mg,1.15mmol)作为起始原料,以20%的产率合成化合物67d(90mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.55min,m/z(M+H)$^+$=394.2。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(s,1H),8.16(d,J=8.4Hz,2H),7.97(s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,2H),7.55(s,1H),6.88(s,1H),4.28-4.22(m,1H),4.15-4.10(m,1H),3.97(s,3H),3.92-3.90(m,1H),3.69(t,J=9.6Hz,1H),3.53(t,J=10.8Hz,1H),2.24(s,3H),2.22-2.20(m,1H),2.15-2.10(m,1H),1.85-1.74(m,2H)。

[0944] 步骤4. 4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(67e)

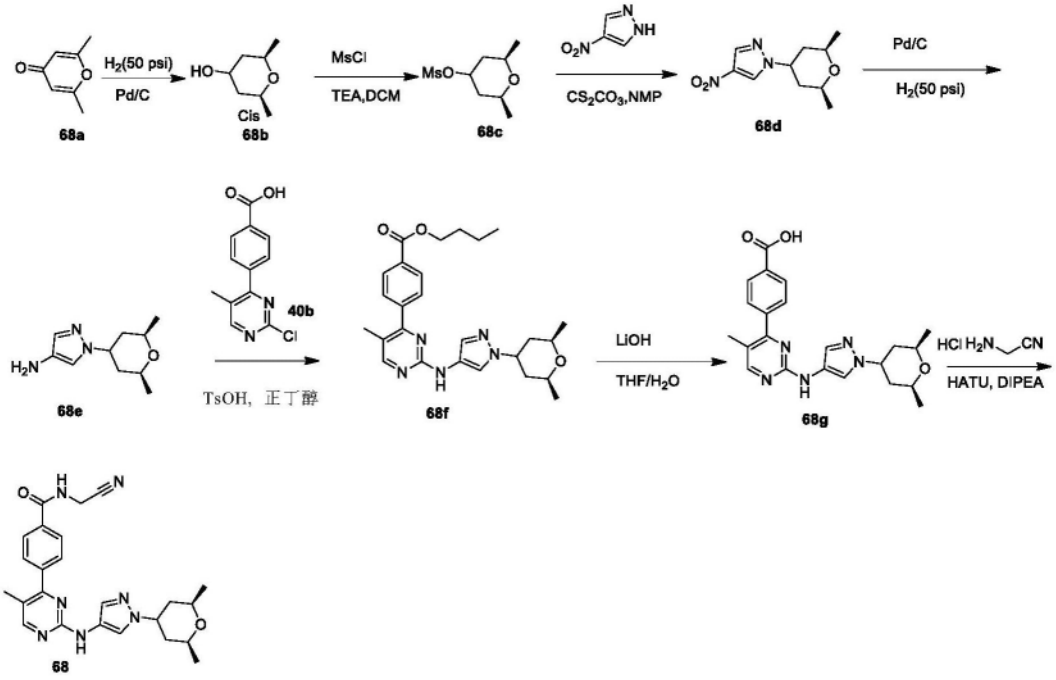
[0945] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用67d(90mg,0.23mmol)作为起始原料,以99%的产率合成化合物67e(86mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.36min,m/z(M+H)$^+$=380.0。

[0946] 步骤5.N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(67)

[0947] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用67e(86mg,0.23mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(64mg,0.69mmol)作为起始原料,以34%的产率合成化合物67(33.1mg)。LC-MS(方法1):t_R=4.93min,m/z(M+H)$^+$=418.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.40(s,1H),9.32(t,J=

5.2Hz,1H),8.38(s,1H),8.00(d,J=8.0Hz,2H),7.97(s,1H),7.81(d,J=7.6Hz,2H),7.55(s,1H),4.35(d,J=5.6Hz,2H),4.25-4.20(m,1H),3.96-3.92(m,1H),3.78(m,1H),3.57(t,J=9.2Hz,1H),3.44-3.38(m,1H),2.20(s,3H),2.11-1.99(m,2H),1.73-1.61(m,2H)。

[0948] 实施例68

[0949] 

[0950] 步骤1.顺-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇(68b)

[0951] 将化合物68a(4g,32.2mmol)和Pd/C(4g,10%碳载钯,用55%水润湿)溶解在EtOH(40mL)中,并将得到的悬液在H_2(50psi)下在RT搅拌18hrs。将所述混合物过滤并将滤液浓缩至干,得到作为黄色油状物的所需产物(4g,粗品)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.90-3.75(m,1H),3.49-3.42(m,2H),1.96-1.90(m,3H),1.23(d,J=6.4Hz,6H),1.15-1.09(m,2H)。

[0952] 步骤2.顺-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基甲磺酸酯(68c)

[0953] 在0℃下向由68b(1.0g,7.69mmol)、Et_3N(2.3g,23.07mmol)和DCM(20mL)构成的混合物添加MsCl(1.76g,15.37mmol)。将所述混合物在0℃搅拌2hrs。将所述反应混合物在减压下浓缩,并将粗产物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=100:1),得到作为无色油状物的所需产物(1.35g,84%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$),δ:4.84-4.76(m,1H),3.54-3.46(m,2H),3.02(s,3H),2.12-2.08(m,2H),1.48-1.37(m,2H),1.25(d,J=6.0Hz,6H)。

[0954] 步骤3. 1-(顺-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-硝基-1H-吡唑(68d)

[0955] 将68c(1.35g,6.47mmol)、4-硝基-1H-吡唑(366mg,3.23mmol)和Cs_2CO_3(3.2g,9.69mmol)在20mL NMP中的溶液在N_2气氛下,在140℃搅拌18hrs。将所述混合物冷却至RT,用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=3:1),得到作为黄色固体的标题产物(655mg,89%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.40min,m/z(M+H)$^+$=226.1。

[0956] 步骤4. 1-(顺-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺(68e)

[0957] 将68d(655mg,2.89mmol)和Pd/C(100mg,10％碳载钯,用55％水润湿)在MeOH(20mL)中的混合物在H_2(50psi)下在50℃搅拌18hrs。将所述混合物过滤并将滤液浓缩,得到作为棕色油状物的所需产物(523mg,92％的产率)。LC-MS(方法3):t_R=0.74min,m/z(M+H)$^+$=196.2。

[0958] 步骤5. 4-(2-((1-(顺-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸丁酯(68f)

[0959] 利用与实施例40的第四步相似的制备程序,使用40b(392mg,1.58mmol)和68e(463mg,2.37mmol)作为起始原料,以64％的产率合成化合物68f(468mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.89min,m/z(M+H)$^+$=464.3。

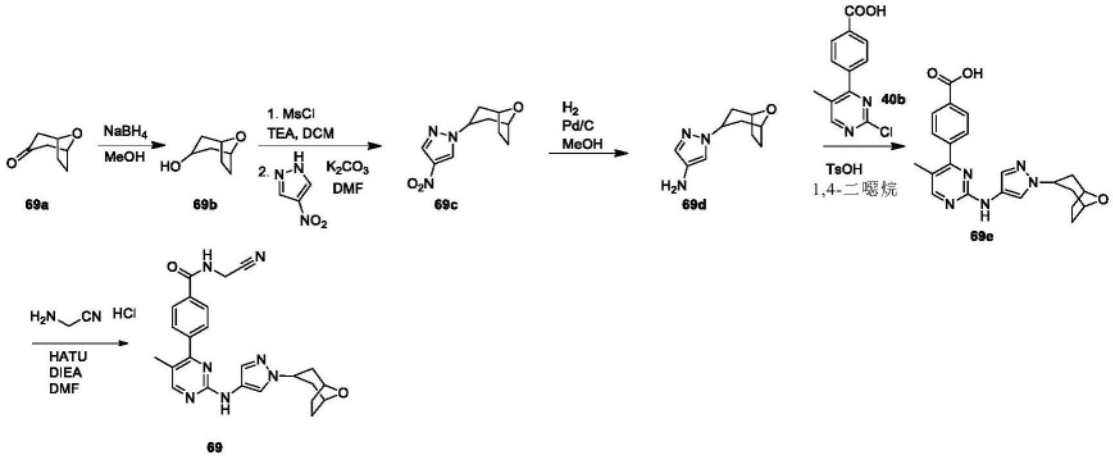
[0960] 步骤6. 4-(2-((1-(顺-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(68g)

[0961] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用68f(468mg,1.01mmol)作为起始原料,以100％的产率合成化合物68g(411mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.11min,m/z(M+H)$^+$=408.2。

[0962] 步骤7.N-(氰基甲基)-4-(2-(1-顺-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(68)

[0963] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用68g(60mg,0.15mmol)和氨基乙腈盐酸盐(68mg,0.74mmol)作为起始原料,以23％的产率合成化合物68(14.9mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.25min,m/z(M+H)$^+$=446.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(s,1H),8.14(s,1H),8.02-8.00(m,2H),7.82-7.79(m,2H),7.62(s,1H),4.54(s,1H),4.39(s,2H),3.80-3.76(m,2H),2.31-2.26(m,5H),1.76-1.69(m,2H),1.16(d,J=6.0Hz,6H)。

[0964] 实施例69

[0965] 

[0966] 步骤1.(1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-醇(69b)

[0967] 在0℃下向69a(2g,15.9mmol)在THF(20mL)中的溶液添加$LiAlH_4$溶液(13mL,32mmol,2.5M,在THF中)。在RT搅拌1小时后,将所述混合物用THF(100mL)稀释并重新冷却至0℃。将所述反应混合物用水(1.2mL)和10％ NaOH水溶液(1.2mL)淬灭,然后添加水(3.6mL)。将得到的混合物用EtOAc(50mL)稀释,然后在RT搅拌10hrs。过滤掉固体并将滤液浓缩,得到作为无色油状物的所需化合物(2.03g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.48-4.37(m,1H),4.14-3.17(m,1H),3.71-3.68(m,1H),2.30-2.23(m,1H),1.97-1.83(m,3H),1.78-1.45

(m,4H)。

[0968] 步骤2. 1-((1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-4-硝基-1H-吡唑(69c)

[0969] 在0℃下向69b(1.61g,12.5mmol)、TEA(3.8g,37.5mmol)和DCM(20mL)添加MsCl(2.1g,18.7mmol)。将所述混合物在RT搅拌2hrs,然后用EtOAc(100mL)稀释并用水(50mL)洗涤。将分离的有机相浓缩至干,给出作为黄色油状物的粗品中间体(1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基甲磺酸酯(2.5g,96%的产率)。将(1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基甲磺酸酯(2.5g,12.1mmol)、4-硝基-1H-吡唑(1.4g,12.1mmol)和K_2CO_3(5g,36.3mmol)在40mL DMF中的混合物在60℃搅拌过夜。在冷却至RT后,将所述混合物用水(200mL)稀释并用EtOAc(200mL)萃取。将分离的有机相浓缩并通过硅胶柱进行纯化(PE:EtOAc=2:1),得到作为黄色油状物的69c(2g,76%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.94(s,1H),8.29(s,1H),4.70-4.40(m,1H),4.26-4.22(m,1H),4.05-4.00(m,1H),2.20-1.90(m,4H),1.90-1.85(m,2H),1.57-1.52(m,2H)。

[0970] 步骤3. 1-((1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-胺(69d)

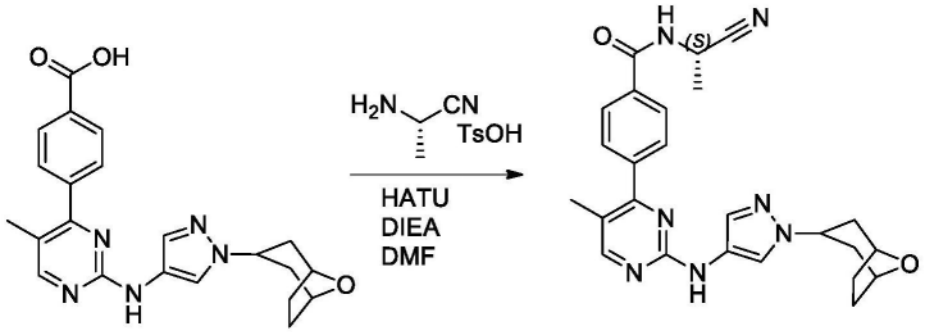
[0971] 将化合物69c(2g,8.96mmol)和10%碳载钯(400mg)悬浮在MeOH(40mL)中。在H_2(50psi)下将得到的混合物在RT搅拌2hrs。将所述混合物过滤并将滤液浓缩至干。将残留物通过反相层析进行纯化(水中5-95%的CH_3CN),得到作为黄色固体的标题产物(400mg,粗产物,23%产率)。LC-MS(方法3):t_R=0.42min,m/z(M+H)$^+$=194.0。步骤4. 4-(2-((1-((1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(69e)

[0972] 将69d(100mg,0.52mmol)、40b(194mg,0.78mmol)和TsOH(9mg,0.052mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的混合物在120℃搅拌过夜。将所述混合物在减压下浓缩至干,并通过反相快速层析进行纯化(水中5%至60%的ACN),得到作为黄色固体的所需产物(160mg,76%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.09min,m/z(M+H)$^+$=406.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.42(s,1H),8.38(s,1H),8.06(d,J=8.0Hz,2H),7.84(s,1H),7.78(d,J=8.0Hz,2H),7.54(d,J=8.0Hz,1H),4.60-4.51(m,0.6H),4.41(br.s,2H),4.41-4.30(m,0.4H),2.19(s,3H),2.01-1.95(m,2H),1.86-1.82(m,5H),1.72-1.52(m,1H)。

[0973] 步骤6. 4-(2-((1-((1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(69)

[0974] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用69e(50.0mg,0.12mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(34.0mg,0.37mmol)作为起始原料,以56%的产率合成化合物69(30.1mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.29min,m/z(M+H)$^+$=444.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41-9.38(m,1H),9.32(t,J=5.6Hz,1H),8.39-8.37(m,1H),8.00(d,J=8.4Hz,2H),7.87(s,1H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.56-7.54(m,1H),4.58-4.53(m,0.6H),4.41(br.s,2H),4.35(d,J=5.6Hz,2H),4.33 -4.31(m,0.4H),2.38-2.23(m,1H),2.19(s,3H),2.02-1.95(m,2H),1.86-1.83(m,4H),1.66-1.56(m,1H)。

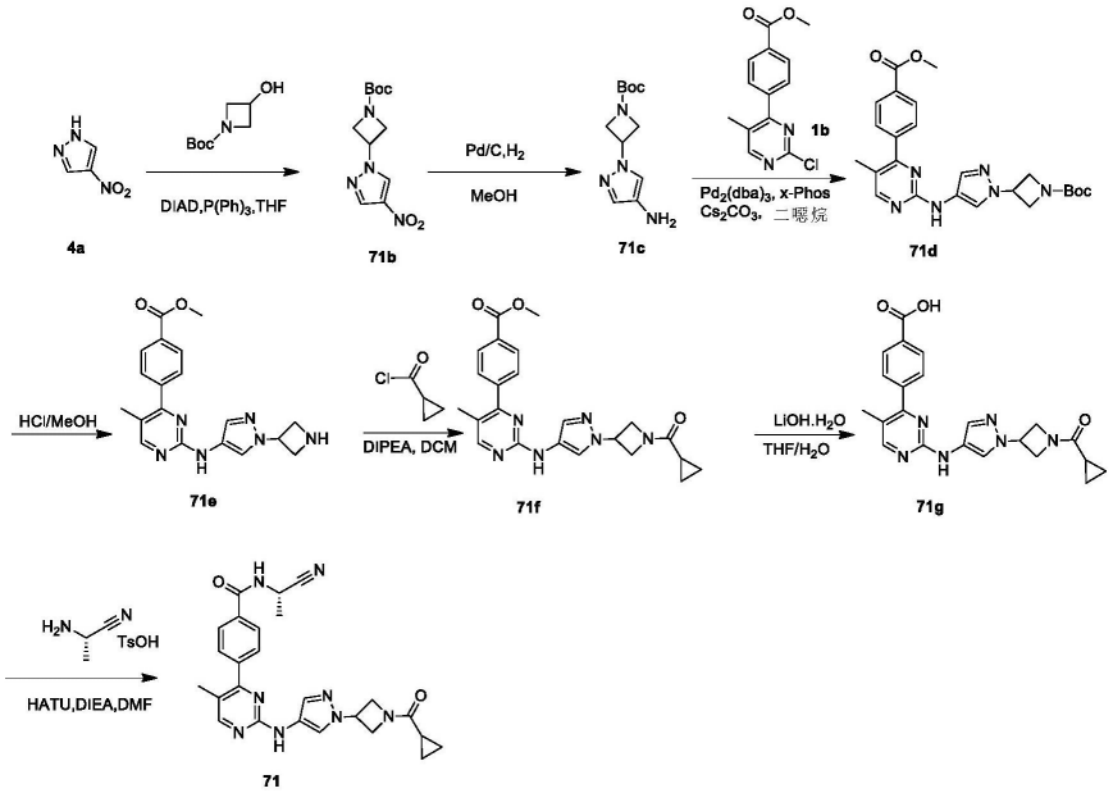
[0975] 实施例70

[0976] 

[0977] 4-(2-((1-((1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-((S)-1-氰基乙基)苯甲酰胺(70)

[0978] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用69e(50.0mg,0.12mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(89.0mg,0.37mmol)作为起始原料,以50%的产率合成化合物70(27.6mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.43min,m/z(M+H)$^+$=458.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(d,J=8.4Hz,1H),9.25(d,J=7.2Hz,1H),8.38(d,J=6.0Hz,1H),8.02(d,J=6.4Hz,1H),8.00(s,1H),7.87(s,1H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.55(d,J=7.2Hz,1H),5.04-5.00(m,1H),4.61-4.51(m,1H),4.36(s,2H),2.50-2.49(m,1H),2.34(d,J=9.6Hz,3H),2.07-1.96(m,2H),1.91(s,3H),1.82-1.71(m,1H),1.57(d,J=6.8Hz,4H)。

[0979] 实施例71

[0980] 

[0981] 步骤1. 3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(71b)

[0982] 将4a(2.0g,17.7mmol)、3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(3.1g,17.7mmol)和PPh_3(7.0g,26.5mmol)在THF(50mL)中的混合物在0℃搅拌5min。然后向反应混合物添加DIAD(5.4g,26.5mmol)。在RT搅拌16小时后,将反应混合物用水(200mL)稀释并用EtOAc

(300mL)萃取。将分离的有机层浓缩至干。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(PE:EtOAc＝10:1),得到作为白色固体的粗产物(4.7g,100％的产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(s,1H),8.16(s,1H),5.09-5.06(m,1H),4.45-4.41(m,2H),4.35-4.31(m,2H),1.47(s,9H)。步骤2. 3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(71c)

[0983] 在H_2(50psi)下将71b(4.0g,14.9mmol)和10％碳载钯(400mg)在MeOH(8mL)中的混合物在RT搅拌12小时。将混合物过滤并将滤液浓缩。将残留物通过快速柱层析进行纯化(DCM:MeOH＝20:1),给出作为红色固体的标题产物(1.3g,35％的产率)。LC-MS(方法3):t_R＝1.160min,m/z(M+H-56)$^+$＝183.1。

[0984] 步骤3. 3-(4-((4-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(71d)

[0985] 将化合物71c(800mg,3.36mmol)、1b(880mg,3.36mmol)、$Pd_2(dba)_3$(308mg,0.34mmol)、XantPhos(320mg,0.67mmol)和Cs_2CO_3(2.16g,6.72mmol)溶解在二噁烷(20mL)中。将上述混合物在N_2气氛下在110℃搅拌2hrs。将反应混合物冷却至RT,浓缩至干并通过快速层析进行纯化(PE:EtOAc＝1:1),给出作为白色固体的标题产物(1.5g,75％的产率)。LC-MS(方法3):t_R＝1.67min,m/z(M+H)$^+$＝465.2。

[0986] 步骤4. 4-(2-((1-(氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(71e)

[0987] 将化合物71d(1.1g,0.25mmol)溶解在MeOH(20mL)中,然后添加HCl(g)在甲醇中的溶液(2N,8mL)。将得到的混合物在RT搅拌4hrs。将所述混合物浓缩并通过反相柱进行纯化(水中5至50％的乙腈),给出作为黄色固体的标题产物(600mg,70％的产率)。LC-MS(方法3):t_R＝1.33min,m/z(M+H)$^+$＝365.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.58(s,1H),9.12(br s,1H),8.40(s,1H),8.10(d,J＝8.4Hz,2H),8.03(s,1H),7.82(d,J＝7.6Hz,2H),7.72(s,1H),5.39-5.37(m,1H),4.30(m,4H),3.90(s,3H),3.20(s,3H)。

[0988] 步骤5. 4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(71f)

[0989] 将71e(200mg,0.55mmol)和DIPEA(213mg,1.65mmol)在DCM(3mL)中的混合物在0℃搅拌5min。然后向反应混合物添加环丙烷羰基氯(86mg,0.82mmol)。在RT搅拌2小时后,将反应混合物浓缩并在硅胶上通过柱层析进行纯化(PE:EtOAc＝3:7),给出作为黄色固体的产物(160mg,67％的产率)。LC-MS(方法3):t_R＝1.45min,m/z(M+H)+＝433.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.52(s,1H),8.40(s,1H),8.10(d,J＝8.4Hz,2H),8.04(s,1H),7.83(d,J＝8.0Hz,2H),7.66(s,1H),5.25(m,1H),4.67(t,J＝8.4Hz,1H),4.46(m,1H),4.27(t,J＝9.6Hz,1H),4.05(m,1H),3.32(s,3H),2.20(s,3H),1.57(m,1H),0.72(m,4H)。

[0990] 步骤6. 4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(71g)

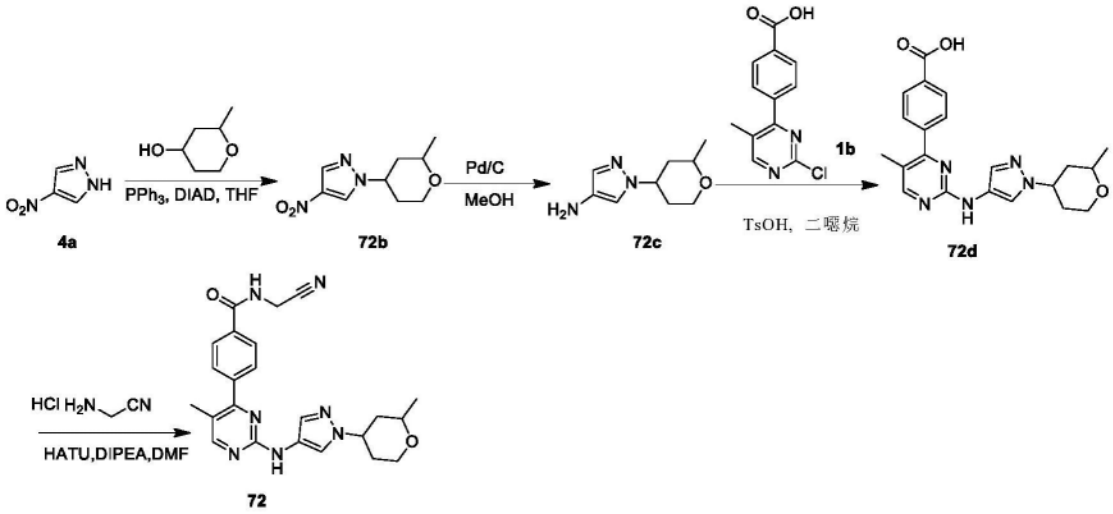
[0991] 将化合物71f(160mg,0.37mmol)和LiOH·H_2O(62.0mg,1.48mmol)溶解在THF和H_2O的化合物(6mL,V:V＝1:1)中,将上述混合物在RT搅拌4hrs。将所述反应混合物浓缩至干,给出作为橙色固体的粗产物(150mg,97％的产率)。LC-MS(方法3):t_R＝1.05min,m/z(M+H)$^+$＝419.1。

[0992] 步骤7.(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)氮杂环丁-3-基)-1H-吡

唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(71)

[0993] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用71e(60mg,0.14mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(35mg,0.14mmol)作为起始原料,以6%的产率合成化合物71(4mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.81min,m/z(M+H)$^+$=471.3。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.38(s,1H),8.18(s,1H),8.00(d,J=8.0Hz,2H),7.81(d,J=8.0Hz,2H),7.71(s 1H),5.27-5.21(m,1H),5.12-5.06(m,1H),4.79-4.77(m,1H),4.65-4.62(m,1H),4.47-4.43(m,1H),4.32-4.28(m,1H),2.26(s,3H),1.69-1.59(m,4H),0.90-0.83(m,4H)。

[0994] 实施例72

[0995] 

[0996] 步骤1. 1-(2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-硝基-1H-吡唑(72b)

[0997] 利用与实施例71的第一步相似的制备程序,使用4a(1.0g,8.8mmol)和2-甲基四氢-2H-吡喃-4-醇(1.0g,8.8mmol)作为起始原料,以97%的产率合成化合物72b(1.8g)。LC-MS(方法3):t_R=1.37min,m/z(M+H)$^+$=212.1。

[0998] 步骤2. 1-(2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺(72c)

[0999] 利用与实施例71的第二步相似的制备程序,使用72b(3.7g,17.6mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物72c(3.4g),LC-MS(方法3):t_R=0.60min,m/z(M+H)$^+$=182.1。

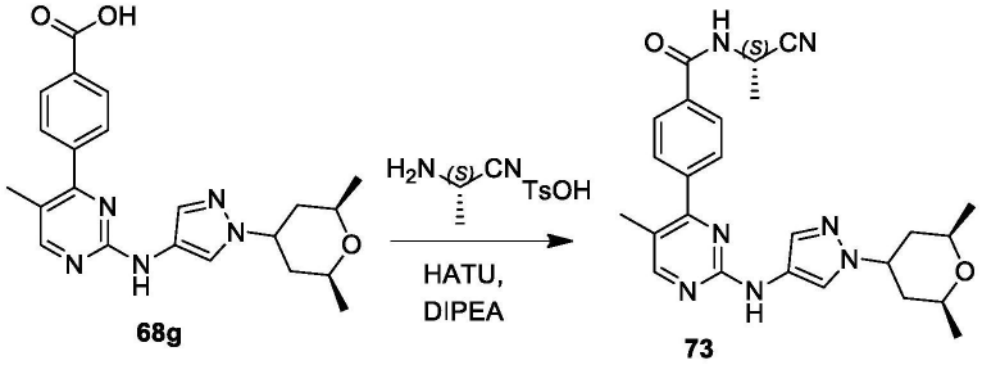
[1000] 步骤3. 4-(5-甲基-2-((1-(2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(72d)

[1001] 利用与实施例69的第四步相似的制备程序,使用72c(217mg,1.2mmol)和1b(150mg,0.6mmol)作为起始原料,以47%的产率合成化合物72d(110mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.07min,m/z(M+H)$^+$=394.2。

[1002] 步骤4.N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(72)

[1003] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用72d(110mg,0.28mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(52mg,0.56mmol)作为起始原料,以27%的产率合成化合物72(32mg)。LC-MS(方法1):t_R=7.79min,m/z(M+H)$^+$=432.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.38(s,1H),8.17(s,1H),8.05(d,J=8.0Hz,2H),7.85(d,J=8.0Hz,2H),7.67(s,1H),4.60-4.56(m,1H),4.42(s,2H),3.91-3.87(m,2H),3.81-3.74(m,1H),2.37-2.10(m,6H),1.92-1.83(m,1H),1.23(d,J=8.4Hz,3H)。

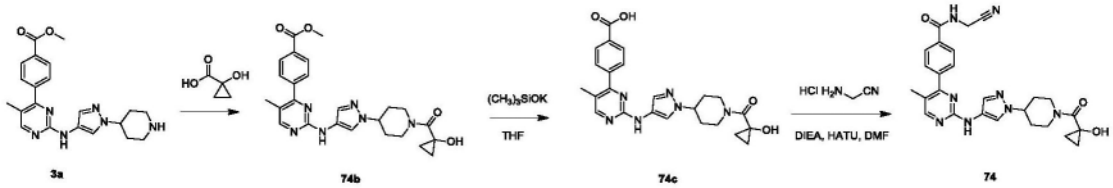
[1004] 实施例73

[1005] 

[1006] N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(顺-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(73)

[1007] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用68g(100mg,0.25mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(65mg,0.27mmol)作为起始原料,以20%的产率合成化合物73(22mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.34min,m/z(M+H)$^+$=460.3;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(s,1H),8.15(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,2H),7.82(d,J=8.0Hz,2H),7.62(s,1H),5.13-5.07(m,1H),4.54(s,1H),3.80-3.76(m,2H),2.31-2.26(m,5H),1.76-1.67(m,5H),1.16(d,J=6.0Hz,6H)。

[1008] 实施例74

[1009] 

[1010] 步骤1. 4-(2-((1-(1-(1-羟基环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(74b)

[1011] 将化合物3a(800mg,2.04mmol)、1-羟基环丙烷甲酸(208mg,2.04mmol)、DIPEA(789mg,6.12mmol)、EDCI(482mg,2.45mmol)和HOBT(330.7mg,2.45mmol)溶解在DMF(8mL)中。将得到的混合物在RT搅拌过夜。向上述溶液添加H_2O(10mL),然后用EtOAc(10mL*3)萃取。将合并的有机相在真空中浓缩以给出残留物,将其通过制备型HPLC进行纯化,得到作为黄色固体的所需产物(500mg,51%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.47min,m/z(M+H)$^+$=477.2。

[1012] 步骤2. 4-(2-((1-(1-(1-羟基环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(74c)

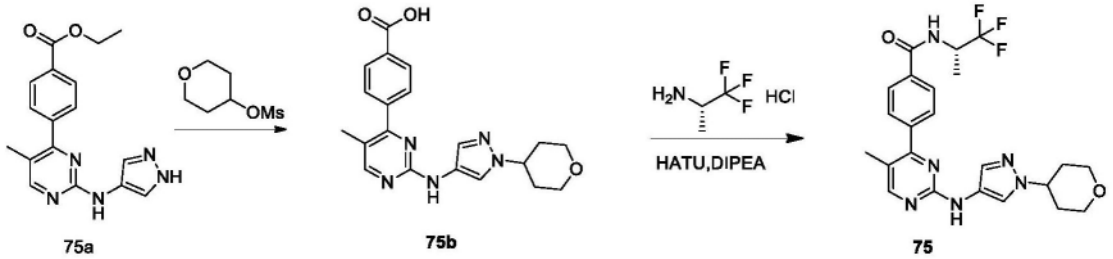
[1013] 将化合物74b(190mg,0.4mmol)和$(CH_3)_3SiOK$(154mg,1.2mmol)溶解在THF(无水,2mL)中。将得到的溶液在RT搅拌1小时。使用HCl(水溶液,10%)将反应混合物调整到PH=2~3并在真空中浓缩,得到作为黄色固体的所需产物(400mg,粗品,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=0.84min,m/z(M+H)$^+$=463.2。

[1014] 步骤3.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(1-羟基环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(74)

[1015] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用74c(400mg,粗品,0.4mmol)和2-氨

基乙腈盐酸盐(44mg.0.48mmol)作为起始原料,以25%的产率合成化合物74(50mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.30min,m/z(M+H)$^+$=501.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.40(s,1H),9.34(d,J=5.6Hz,1H),8.38(s,1H),8.00(d,J=8.4Hz,2H),7.90(s,1H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.55(s,1H),6.33(d,J=4.8Hz,1H),4.45-4.34(m,5H),3.14-2.83(m,2H),2.19(s,3H),2.01(d,J=10.8Hz,2H),1.80(d,J=2.4Hz,2H),0.92(dd,J_1=8.4,4.0Hz,2H,),0.76(d,J=2.4Hz,2H)。

[1016] 实施例75

[1017] 

75a 75b 75

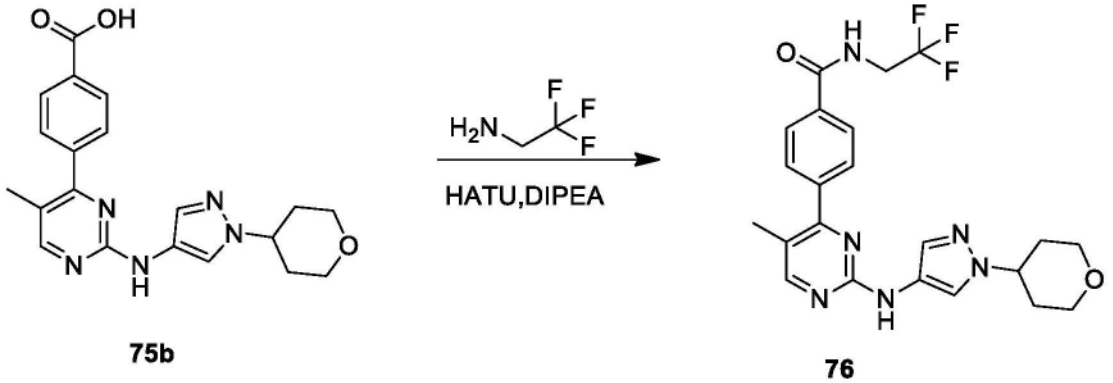
[1018] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(75b)

[1019] 将化合物75a(1.7g,5.08mmol)、四氢-2H-吡喃-4-基甲磺酸酯(2.3g,12.7mmol)和碳酸铯(8.3g,25.4mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中。将得到的混合物在100℃搅拌16hrs。在冷却至RT后,将混合物过滤并将滤液浓缩。将残留物通过反相层析进行纯化(洗脱剂:水中5%至95%的乙腈),得到作为黄色固体的所需产物89b(620mg,32%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.11min,m/z(M+H)$^+$=380.2。

[1020] 步骤2.(S)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯甲酰胺(75)

[1021] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用75b(80mg,0.21mmol)和(S)-1,1,1-三氟丙烷-2-胺盐酸盐(63mg,0.42mmol)作为起始原料,以65%的产率合成化合物75(65mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.27min,m/z(M+H)$^+$=475.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),8.97(d,J=8.4Hz,1H),8.37(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.89(s,1H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.56(s,1H),4.92-4.86(m,1H),4.35-4.29(m,1H),3.94(d,J=11.2Hz,2H),3.47-3.41(m,2H),2.19(s,3H),1.93-1.84(m,4H),1.39(d,J=7.2Hz,3H)。

[1022] 实施例76

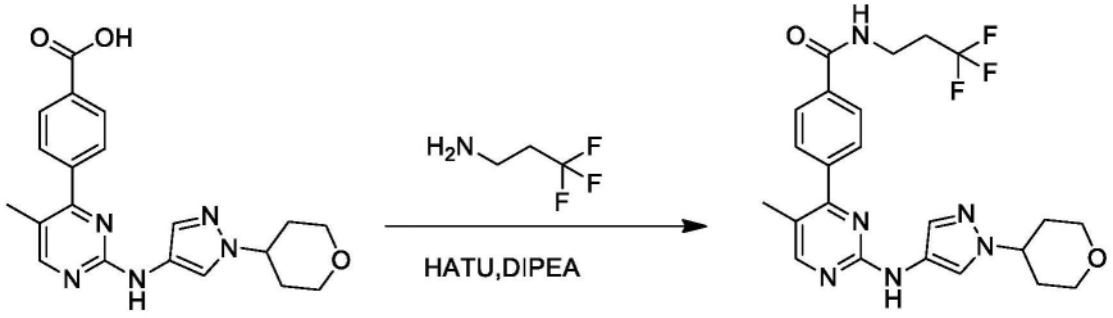
[1023] 

75b 76

[1024] 4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺(76)

[1025] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用75b(80mg,0.21mmol)和2,2,2-三氟乙胺(42mg,0.42mmol)作为起始原料,以77%的产率合成化合物76(74.2mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.30min,m/z(M+H)$^+$=461.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.38(s,1H),9.21(t,J=6.4Hz,1H),8.37(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.90(s,1H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.55(s,1H),4.37-4.29(m,1H),4.17-4.08(m,2H),3.94(d,J=11.2Hz,2H),3.48-3.41(m,2H),2.19(s,3H),1.92-1.84(m,4H)。

[1026] 实施例77

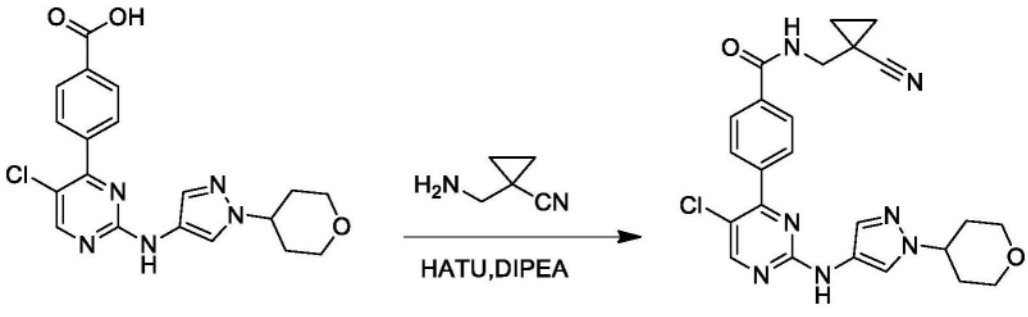
[1027] 

75b 77

[1028] 4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(3,3,3-三氟丙基)苯甲酰胺(77)

[1029] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用75b(80mg,0.21mmol)和3,3,3-三氟丙烷-1-胺(63mg,0.42mmol)作为起始原料,以69%的产率合成化合物77(69mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.42min,m/z(M+H)$^+$=475.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),8.81(t,J=5.6Hz,1H),8.37(s,1H),7.96(d,J=8.4Hz,2H),7.90(s,1H),7.78(d,J=8.0Hz,2H),7.55(s,1H),4.35-4.30(m,1H),3.94(d,J=11.6Hz,2H),3.55-3.50(m,2H),3.47-3.41(m,2H),2.62-2.53(m,2H),2.19(s,3H),1.92-1.83(m,4H)。

[1030] 实施例78

[1031] 

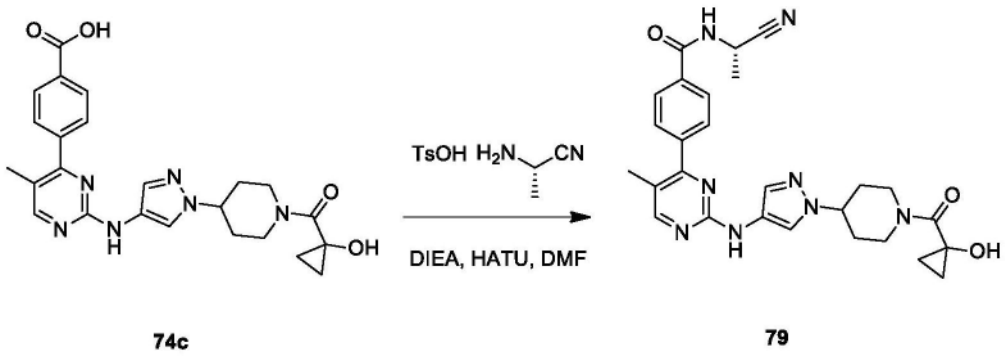
39b 78

[1032] 4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-((1-氰基环丙基)甲基)苯甲酰胺(78)

[1033] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用39b(80mg,0.2mmol)和1-(氨基甲基)环丙烷甲腈(38mg,0.4mmol)作为起始原料,以77%的产率合成化合物78(73.6mg)。所述标题化合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=3.22min,m/z(M+H)$^+$=478.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.83(s,1H),9.04(t,J=6.0Hz,1H),8.58(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.91(br s,3H),7.57(s,1H),4.36-4.32(m,1H),3.95-3.92(m,2H),3.47-

3.42(m,4H),1.93-1.87(m,4H),1.25-1.22(m,2H),1.19-1.13(m,2H)。

[1034] 实施例79

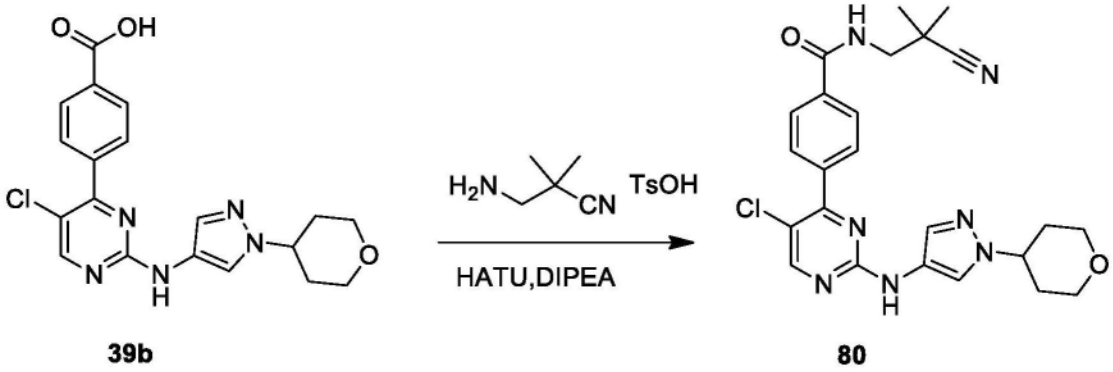
[1035] 

74c 79

[1036] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(1-羟基环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(79)

[1037] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用74c(250mg,粗品,0.378mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(109.7mg,0.454mmol)作为起始原料,以29%的产率合成化合物79(56mg)。所述标题化合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=3.03min,m/z(M+H)$^+$=515.3;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(s,1H),8.06(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,2H),7.83(d,J=8.4Hz,2H),7.65(s,1H),5.10(dd,J_1=14.4,6.8Hz,1H),4.89-4.55(m,2H),4.49-4.41(m,1H),3.21-2.86(m,2H),2.29(s,3H),2.16(d,J=10.0Hz,2H),2.07-1.92(m,2H),1.68(d,J=7.2Hz,3H),1.07(s,2H),0.92(d,J=2.4Hz,2H)。

[1038] 实施例80

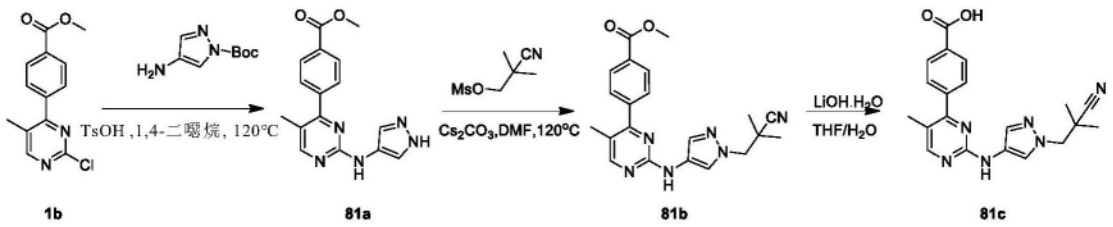
[1039] 

39b 80

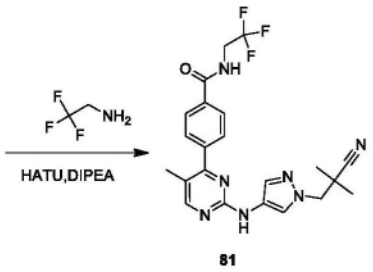
[1040] 4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2-氰基-2-甲基丙基)苯甲酰胺(80)

[1041] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用39b(50mg,0.12mmol)和3-氨基-2,2-二甲基丙腈4-甲基苯磺酸盐(68mg,0.25mmol)作为起始原料,以79%的产率合成化合物80(47.4mg)。所述标题化合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=3.30min,m/z(M+H)$^+$=480.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.82(s,1H),8.93(t,J=8.0Hz,1H),8.57(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.90(s,3H),7.58(s,1H),4.37-4.31(m,1H),3.93(d,J=11.2Hz,2H),3.50(d,J=6.4Hz,2H),3.48-3.41(m,2H),1.93-1.92(m,4H),1.36(s,6H)。

[1042] 实施例81



[1043]



[1044] 步骤1. 4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(81a)

[1045] 将化合物1b(5.0g,19.10mmol)、4-氨基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(5.20g,28.6mmol)和TsOH(328mg,1.91mmol)溶解在1,4-二噁烷(5mL)中。将得到的溶液在120℃搅拌过夜。将所述反应混合物冷却,用水(500mL)稀释并用EtOAc(300mL*2)萃取)。将合并的有机层用盐水(200mL*2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩以给出残留物,将其在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=20:1),给出作为绿色固体的所需产物(1.6g,27%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.40min,m/z(M+H)$^+$=310.1。

[1046] 步骤2. 4-(2-((1-(2-氰基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(81b)

[1047] 将化合物81a(300mg,0.97mmol)、2-氰基-2-甲基丙基甲磺酸酯(344mg,1.94mmol)和Cs_2CO_3(629mg,1.94mmol)溶解在DMF(1.5mL)中。将所述混合物在120℃搅拌过夜并冷却至RT。向上述溶液添加水(30mL)和EtOAc(60mL)。分离有机层并在真空下浓缩以给出残留物,将其在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=10:1),给出作为黄色油状物的标题产物(255mg,67%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.55min,m/z(M+H)$^+$=391.2。

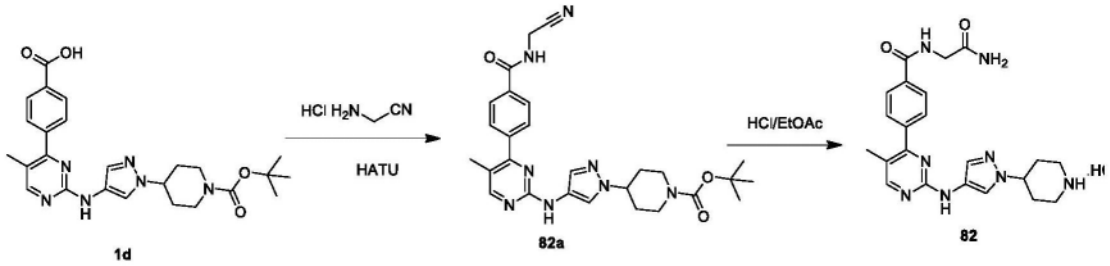
[1048] 步骤3. 4-(2-((1-(2-氰基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(81c)

[1049] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用81b(250mg,0.64mmol)作为起始原料,以83%的产率合成化合物81c(200mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.10min,m/z(M+H)$^+$=377.1。

[1050] 步骤4. 4-(2-((1-(2-氰基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺(81)

[1051] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用81c(200mg,0.53mmol)和2,2,2-三氟乙胺(63mg,0.64mmol)作为起始原料,以33%的产率合成化合物81(80mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.09min,m/z(M+H)$^+$=458.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.51(s,1H),9.22(t,J=6.0Hz,1H),8.40(s,1H),8.02-8.00(m,3H),7.81(d,J=7.2Hz,2H),7.59(s,1H),4.28(s,2H),4.17-4.09(m,2H),2.21(s,3H),1.31(s,6H)。

[1052] 实施例82

[1053] 

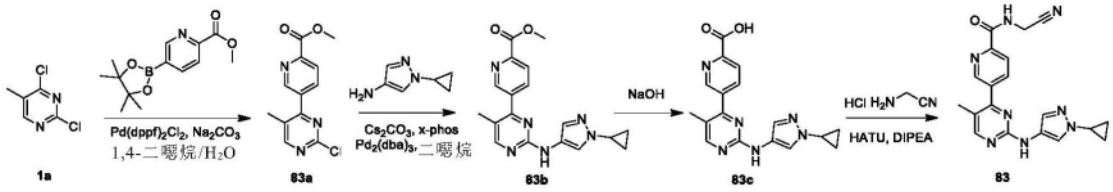
[1054] 步骤1. 4-(4-((4-(4-((氰基甲基)氨甲酰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(82a)

[1055] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用1d(272mg,0.57mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(32.8mg,0.57mmol)作为起始原料,以77%的产率合成化合物82a(22.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.63min,m/z(M+H)$^+$=517.3;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),8.09(s,1H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),7.77(d,J=8.4Hz,2H),7.45(s,1H),6.87(s,1H),4.41(d,J=5.6Hz,2H),4.32-4.26(m,1H),4.17-4.13(m,2H),2.98-2.91(m,2H),2.29(s,3H),2.14-2.12(m,2H),1.90-1.86(m,2H),1.47(s,9H)。

[1056] 步骤2.N-(2-氨基-2-氧代乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺盐酸盐(82)

[1057] 将化合物82a(50mg,0.1mmol)溶解在HCl/EtOAc(2N,2mL)中,并将得到的溶液在RT搅拌3hrs。将所述反应混合物浓缩至干。将残留物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,得到作为黄色固体的标题化合物82(10mg,24%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.38min,m/z(M+H)$^+$=435.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.37(s,1H),8.79(s,1H),8.37(s,1H),8.02(d,J=7.2Hz,2H),7.88(s,1H),7.77(d,J=7.2Hz,2H),7.53(s,1H),7.41(s,1H),7.05(s,1H),4.10-4.14(m,1H),3.85(d,J=5.2Hz,2H),3.02(d,J=11.6Hz,2H),2.61-2.54(m,2H),2.20(s,3H),1.92-1.90(m,2H),1.74-1.71(m,2H)。

[1058] 实施例83

[1059] 

[1060] 步骤1. 5-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯(83a)

[1061] 将化合物1a(632mg,3.88mmol)溶解在1,4-二噁烷与H_2O的混合物(4.5mL,V/V=8:1)中,然后顺序添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶甲酸甲酯(510mg,1.94mmol)、Na_2CO_3(411mg,3.88mmol)和Pd(dppf)Cl_2(142mg,0.19mmol)。将所述混合物在N_2气氛下在85℃搅拌16hrs。在冷却至室温后,将所述混合物浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=1:1),得到作为白色固体的标题产物(290mg,57%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.297min,m/z(M+H)$^+$=264.0;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.99(dd,J=0.8,2.0Hz,1H),8.59(s,1H),8.29(dd,J=0.8,8.4Hz,1H),8.16(d,J=2.0,8.0Hz,1H),4.06(s,3H),2.43(s,3H)。

[1062] 步骤2. 5-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯(83b)

[1063] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用83a(200mg,0.76mmol)和1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(112mg,0.91mmol)作为起始原料,以78%的产率合成化合物83b(210mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.373min,m/z(M+H)$^+$=351.1。

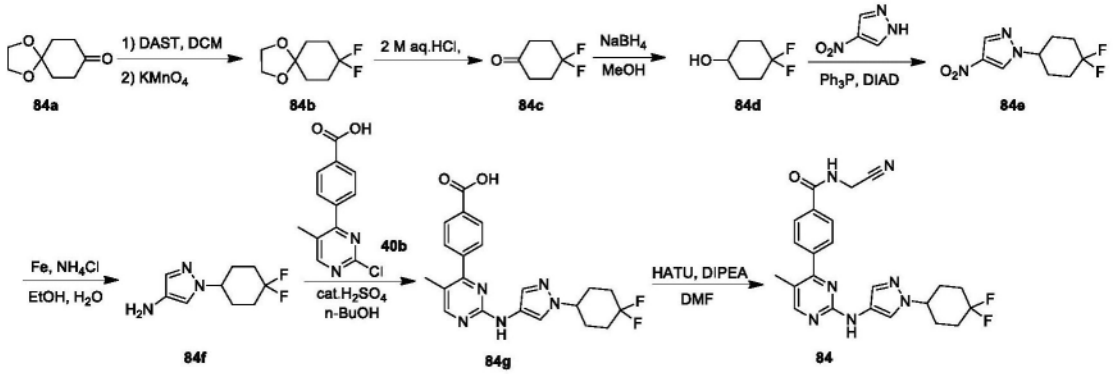
[1064] 步骤3. 5-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸(83c)

[1065] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用83b(210mg.0.6mmol)作为起始原料,以40%的产率合成化合物83c(80mg)。LC-MS(方法3):t_R=0.994min,m/z(M+H)$^+$=337.1。

[1066] 步骤3.N-(氰基甲基)-5-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酰胺(83)

[1067] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用83c(40mg,0.12mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(13.3mg)作为起始原料,以16%的产率合成化合物83(7mg)。所述标题化合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=3.070min,m/z(M+H)$^+$=375.2;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.88(s,1H),8.40(d,J=8.0,1H),8.36(d,J=8.0,1H),8.25(s,1H),8.18(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),7.80(s,1H),7.66(s,1H),4.46(d,J=6.4Hz,2H),3.60-3.55(m,1H),2.32(s,3H),1.14-1.10(m,2H),1.03-0.98(m,2H)。

[1068] 实施例84

[1069] 

[1070] 步骤1.8,8-二氟-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(84b)

[1071] 在0℃下向1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(1g,6.4mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加DAST(1.3g,8.2mmol)。将所述混合物在35℃搅拌4hrs。将所述混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)稀释并用DCM(20mL*2)萃取。向合并的有机层添加$KMnO_4$溶液(1.3g,8.2mmol,在20mL H_2O中)。将得到的混合物在RT搅拌过夜。分离有机层,在Na_2SO_4上干燥并在真空下浓缩,得到作为无色油状物的所需产物(1g,91%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.96(s,4H),2.11-2.00(m,4H),1.82-1.78(m,4H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-105.03。

[1072] 步骤2.4,4-二氟环己酮(84c)

[1073] 将化合物84b(1g,5.6mmol)溶解在HCl水溶液(aq.HCl,2mL,2N)中。将得到的混合物在100℃搅拌12hrs。在冷却至RT后,将所述混合物用DCM(10mL)稀释并用饱和$NaHCO_3$水溶液调整到pH=7~8。将分离的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干,得到作为无色油状物的所需产物(700mg,93%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.56-2.53(m,4H),2.36-2.27(m,4H).^{19}FNMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-100.27。

[1074] 步骤3.4,4-二氟环己醇(84d)

[1075] 在0℃下向84c(700mg,5.2mmol)在MeOH(15mL)中的溶液添加$NaBH_4$(395mg,

10.4mmol)。将所述混合物在25℃搅拌2hrs。将所述混合物用H_2O(20mL)稀释并用DCM(20mL*2)萃取。将合并的有机层浓缩至干,得到作为无色油状物的所需产物(700mg,99%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.94-3.90(m,1H),2.17-2.01(m,2H),1.90-1.73(m,6H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-99.68,-102.94。步骤4. 1-(4,4-二氟环己基)-4-硝基-1H-吡唑(84e)

[1076] 将4-硝基-1H-吡唑(576mg,5.1mmol)、84d(700mg,5.1mmol)、PPh_3(2g,7.7mmol)和DIAD(1.56g,7.7mmol)溶解在THF(10mL)中,并将得到的混合物在RT搅拌过夜。将所述混合物浓缩至干。将粗产物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=2:1),得到作为白色固体的所需产物(220mg,19%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.18(s,1H),8.08(s,1H),4.32-4.26(m,1H),2.33-2.24(m,4H),2.19-2.11(m,2H),2.04-1.90(m,2H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-95.32,-95.96,-100.89,-101.53。

[1077] 步骤5. 1-(4,4-二氟环已基)-1H-吡唑-4-胺(84f)

[1078] 将化合物84e(220mg,0.95mmol)、Fe粉(160mg,2.86mmol)和NH_4Cl(252mg,4.75mmol)悬浮在EtOH与H_2O的混合物(4.5mL,V:V=8:1)中,将其在85℃搅拌3hrs。在冷却至RT后,将所述混合物过滤并将滤液浓缩,得到作为黑色固体的所需产物(190mg,99%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.20(s,1H),7.11(s,1H),4.17-4.10(m,1H),2.23-2.05(m,6H),1.97-1.82(m,2H).^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-94.80,-95.43,-100.63,-101.26。

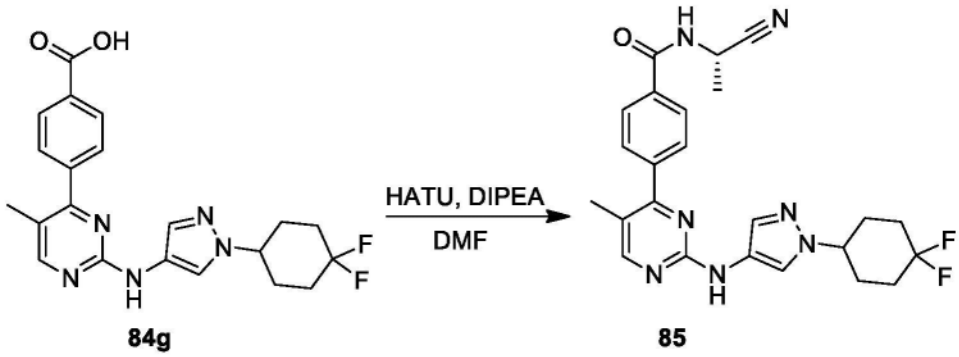
[1079] 步骤6. 4-(2-((1-(4,4-二氟环已基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(84g)

[1080] 向40b(233mg,0.94mmol)和84f(190mg,0.94mmol)在n-BuOH(4mL)中的混合物添加催化H_2SO_4(cat.H_2SO_4,0.25mL,1滴,在1mL n-BuOH中)。将所述混合物在120℃搅拌过夜。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩至干,并通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,得到作为黑色固体的所需产物(100mg,26%产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.13min,m/z$(M+H)^+$=414.1。

[1081] 步骤7.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(4,4-二氟环已基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(84)

[1082] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用84g(50mg,0.12mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(55mg,0.6mmol)作为起始原料,以21%的产率合成化合物84(14mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.42min,m/z$(M+H)^+$=452.2。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(s,1H),8.03-8.01(m,3H),7.83(d,J=8.4Hz,2H),7.65(s,1H),4.39(s,2H),4.34-4.30(m,1H),2.28(s,3H),2.21-1.99(m,8H).^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-95.69,-96.32,-102.62,-103.25。

[1083] 实施例85

[1084] 

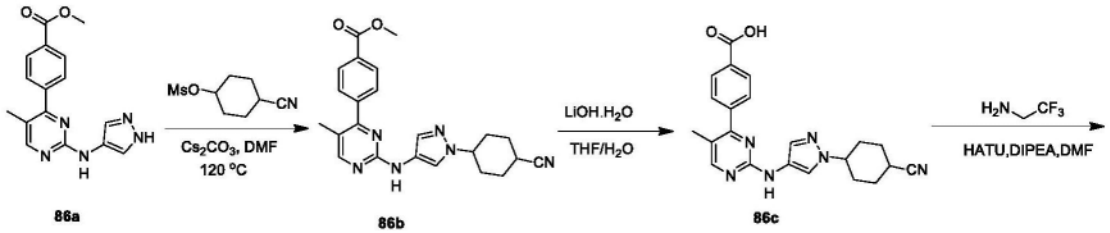
84g 85

[1085] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(4,4-二氟环已基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲

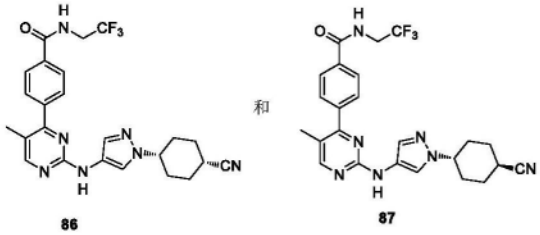
基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(85)

[1086] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用84g(80mg,0.19mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(94mg,0.38mmol)作为起始原料,以36%的产率合成化合物85(32mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.61min,m/z(M+H)$^+$=466.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.32-8.31(m,1H),8.00-7.99(m,3H),7.78-7.76(m,2H),7.61-7.59(m,1H),5.09-5.05(m,1H),4.28-4.27(m,1H),2.23(s,3H),2.23-1.96(m,8H),1.67-1.63(m,3H).^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-91.65,-92.28,-98.76,-99.34(m,CF_2)。

[1087] 实施例86和实施例87



[1088]



[1089] 步骤1. 4-(2-((1-(4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(86b)

[1090] 利用与实施例81的第二步相似的制备程序,使用86a(250mg,0.81mmol)和4-氰基环己基甲磺酸酯(328mg,1.6mmol)作为起始原料,以16%的产率合成化合物86b(55mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.57min,m/z(M+H)$^+$=417.1。

[1091] 步骤2. 4-(2-((1-(4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(86c)

[1092] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用86b(55mg,0.13mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物86c(53mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.11min,m/z(M+H)$^+$=403.2。

[1093] 步骤3. 4-(2-((1-(顺-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺(86)和4-(2-((1-(反-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺(87)

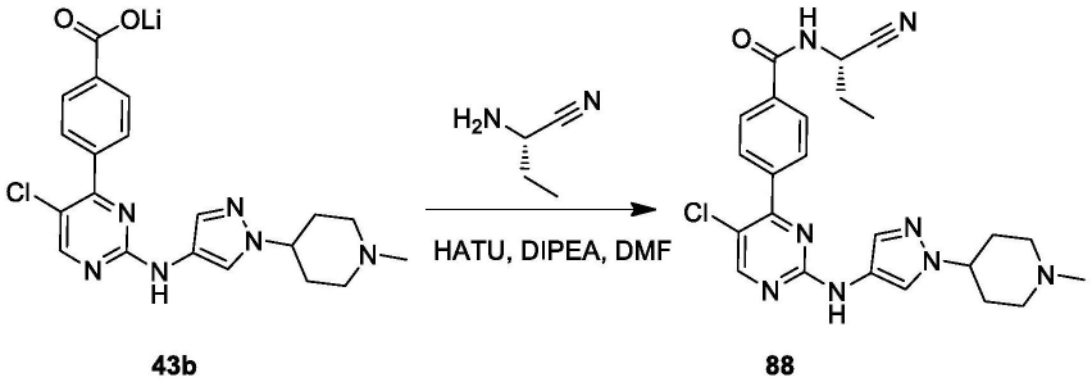
[1094] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用86c(50mg,0.12mmol)和2,2,2-三氟乙胺(15mg,0.15mmol)作为起始原料,以12%的产率合成化合物86(3.5mg)和87(3.6mg)。残留物通过制备型TLC进行纯化(DCM/MeOH=10/1),得到标题化合物。

[1095] 86:LC-MS(方法1):t_R=3.77min,m/z(M+H)$^+$=484.2.^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.24(s,1H),7.97(s,1H),7.91-7.89(m,2H),7.72(s,2H),7.49(s,1H),4.04-4.02(m,3H),3.04(s,1H),2.24(s,3H),2.17-2.01(m,6H),1.82-1.75(m,2H).

[1096] 87:LC-MS(方法1):t_R=3.78min,m/z(M+H)$^+$=484.2.^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.22(s,1H),7.90-7.77(m,3H),7.69-7.67(m,2H),7.50(s,1H),4.07-4.03(m,3H),2.60(s,1H),

2.14(s,3H),2.07-1.94(m,2H),1.78-1.63(m,4H),1.20(m,2H).

[1098] 实施例88

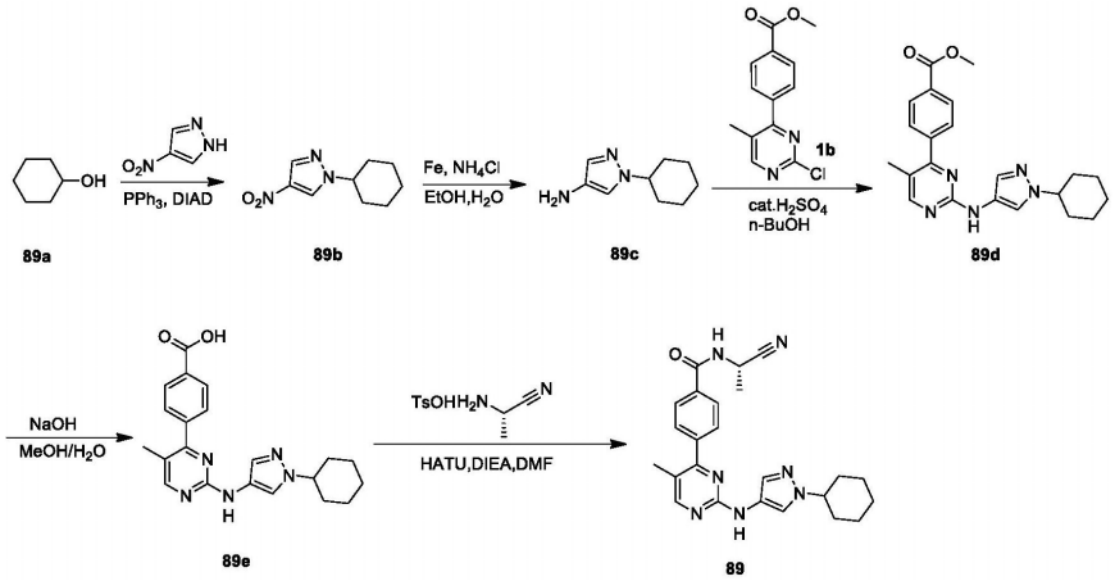
[1099] 

43b 88

[1100] (S)-4-(5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺(88)

[1101] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用43b(400mg,0.96mmol)和(S)-2-氨基丁腈(122mg,1.45mmol)作为起始原料,以43%的产率合成化合物88(200.2mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.09min,m/z(M+H)$^+$=479.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.82(s,1H),9.27(d,J=7.6Hz,1H),8.58(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,2H),7.92-7.88(m,3H),7.56(s,1H),4.91(q,J=7.6Hz,1H),4.10-4.01(m,1H),2.83(d,J=11.2Hz,2H),2.19(s,3H),2.07-2.02(m,2H),2.00-1.85(m,6H),1.03(t,J=7.2Hz,3H)。

[1102] 实施例89

[1103] 

89a 89b 89c 89d 89e 89

[1104] 步骤1. 1-环己基-4-硝基-1H-吡唑(89b)

[1105] 将4-硝基-1H-吡唑(3.39g,30mmol)、化合物89a(3g,30mmol)、PPh_3(11.8g,45mmol)和DIAD(9.1g,45mmol)溶解在THF(40mL)中。将得到的混合物在RT搅拌过夜。将所述混合物浓缩至干。粗产物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),得到作为白色固体的所需产物(2g,34%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89(s,1H),8.24(s,1H),4.27-4.19(m,1H),2.04-1.98(m,2H),1.83-1.63(m,5H),1.44-1.32(m,2H),1.25-1.20(m,1H)。

[1106] 步骤2. 1-环己基-1H-吡唑-4-胺(89c)

[1107] 将化合物89b(2g,10mmol)、Fe(1.68g,30mmol)和NH_4Cl(2.65g,50mmol)悬浮在EtOH和H_2O的混合物(45mL,V:V=8:1)中。将得到的混合物在85℃搅拌3hrs。在冷却至RT后,将所述混合物过滤t并将滤液浓缩至干,得到作为黑色固体的粗产物(1.7g,100%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.18(s,1H),6.98(s,1H),3.96-3.90(m,1H),1.94-1.90(m,2H),1.79-1.74(m,2H),1.65-1.58(m,3H),1.39-1.29(m,2H),1.21-1.15(m,1H)。

[1108] 步骤3. 4-(2-((1-环己基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(89d)

[1109] 将化合物1b(300mg,1.14mmol)、89c(376mg,2.28mmol)和浓H_2SO_4(一滴)溶解在n-BuOH(10mL)中。将所述混合物在120℃搅拌过夜。在冷却至RT后,将所述反应混合物浓缩至干。将残留物通过硅胶柱进行纯化(PE:EtOAc=2:1),给出作为黄色固体的产物(250mg,56%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),8.38(s,1H),8.09(d,J=8.0Hz,2H),7.86(s,1H),7.82(d,J=8.0Hz,2H),7.52(s,1H),4.08-4.02(m,1H),3.90(s,3H),2.19(s,3H),1.97(d,J=10.8Hz,2H),1.78(d,J=12.8Hz,2H),1.64(d,J=12.0Hz,2H),1.46-1.31(m,3H),0.98-0.94(m,1H)。

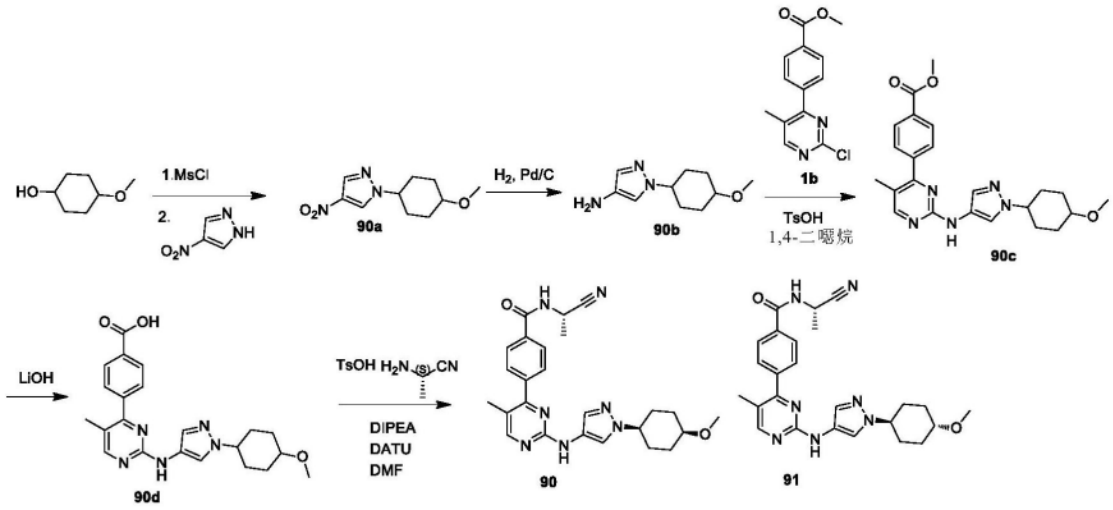
[1110] 步骤4. 4-(2-((1-环己基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(89e)

[1111] 向89d(250mg,0.64mmol)在MeOH和H_2O(6mL,V:V=1:1)中的溶液一次性添加NaOH(128mg,3.20mmol)。将所述混合物在50℃搅拌0.5小时。将反应混合物用H_2O(5mL)稀释并用EtOAc(10mL*2)萃取。将水相用HCl水溶液(1N)调整到pH=3。将形成的固体过滤并干燥,得到作为黄色固体的粗产物(200mg,83%产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.18min,m/z(M+H)$^+$=378.1。

[1112] 步骤5.(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-环己基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(89)

[1113] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用89e(80mg,0.21mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(57mg,0.24mmol)作为起始原料,以56%的产率合成化合物89(51mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.73min,m/z(M+H)$^+$=430.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.36(s,1H),9.25(d,J=6.8Hz,1H),8.37(s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.85(s,1H),7.79(d,J=8.4Hz,2H),7.52(s,1H),5.02(t,J=7.6Hz,1H),4.01-4.07(m,1H),2.19(s,3H),1.98(d,J=10.8Hz,2H),1.79(d,J=13.2Hz,2H),1.60-1.70(m,3H),1.57(d,J=7.2Hz,3),1.33-1.43(m,2H),1.17-1.24(m,1H)。

[1114] 实施例90和实施例91

[1115] 

[1116] 步骤1. 1-(4-甲氧基环己基)-4-硝基-1H-吡唑(90a)

[1117] 在0℃下向4-甲氧基环己醇(500mg,3.85mmol)和Et_3N(1.2g,11.5mmol)在DCM(5mL)中的混合物添加MsCl(664mg,5.77mmol)。将所述混合物在RT搅拌2hrs。然后将反应混合物用水(5mL)稀释并用DCM(5mL*3)萃取。将分离的有机层用盐水(5mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩,得到4-甲氧基环己基甲磺酸酯(600mg粗品,75%的产率)。

[1118] 将4-甲氧基环己基甲磺酸酯(167mg,1.48mmol)、4-硝基-1H-吡唑(400mg,1.92mmol)和K_2CO_3(612mg,4.44mmol)溶解在DMF(1mL)中。将上述混合物在100℃搅拌1小时。在冷却至RT后,将混合物用水(1mL)稀释并用EtOAc(5mL*3)萃取。将分离的有机层用盐水(5mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干。将残留物通过FCC进行纯化(石油醚:EtOAc=5:1),得到作为黄色固体的所需化合物(220mg,62%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.44min,m/z(M+H)$^+$=226.1。

[1119] 步骤2. 1-(4-甲氧基环己基)-1H-吡唑-4-胺(90b)

[1120] 将化合物90a(220mg,0.97mmol)和Pd/C(50mg,钯10%碳载钯,用55%水润湿)悬浮在MeOH(20mL)中。将得到的混合物在H_2气氛(50psi)下在40℃搅拌12小时。将反应混合物过滤并将滤液浓缩至干,给出作为红色固体的粗产物(220mg,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.00min,m/z(M+H)$^+$=196.1。

[1121] 步骤3. 4-(2-((1-(4-甲氧基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(90c)

[1122] 将化合物90b(120mg,0.61mmol)、1b(108mg,0.41mmol)和TsOH(7mg,0.04mmol)溶解在正丁醇(3mL)中。将上述反应在120℃搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干并通过硅胶柱进行纯化(PE:EtOAc=4:1),给出作为黄色固体的粗产物(90mg,52%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.67min,m/z(M+H)$^+$=422.2。

[1123] 步骤4. 4-(2-((1-(4-甲氧基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(90d)

[1124] 将化合物90c(90mg,0.21mmol)和$LiOH\cdot H_2O$(45mg,1.06mmol)溶解在THF和H_2O的混合物(6mL,V:V=1:1)中。将得到的混合物在RT搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc(10mL)萃取。将分离的水性层用HCl水溶液(1N)酸化到pH=4.0。然后将所述混合物用EtOAc(10mL*3)萃取。将有机层用水(10mL)洗涤。将分离的有机相浓缩至干,给出作为黄色固体的粗产物

(65mg,76%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.24min,m/z(M+H)$^+$=408.2。

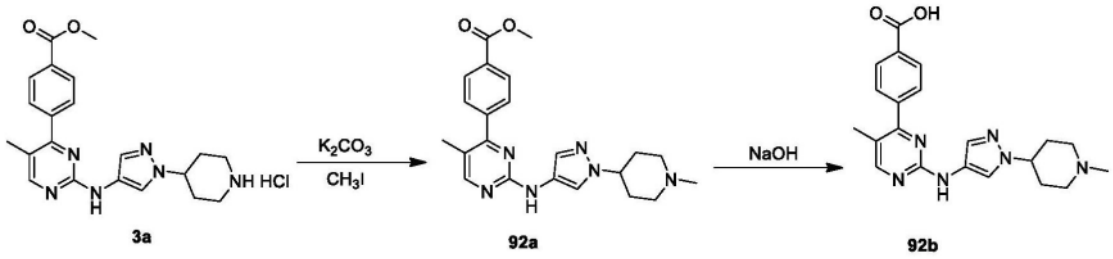
[1125] 步骤5.N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(顺-4-甲氧基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(90)和N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(反-4-甲氧基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(91)

[1126] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用90d(65mg,0.16mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(78mg,0.32mmol)作为起始原料,以5%和7%的产率合成化合物90(4mg)和91(5.2mg)。它们通过制备型HPLC(方法A)进行纯化。

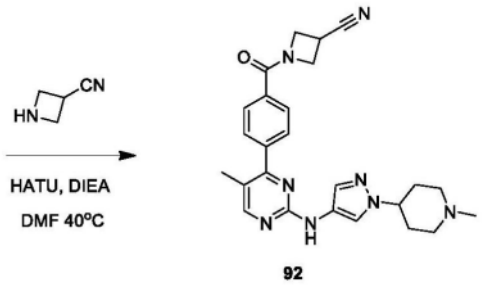
[1127] 90:LC-MS(方法1):t_R=3.61min,m/z(M+H)$^+$=460.3.^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.21(s,1H),7.90-7.88(m,3H),7.68(d,J=6.8Hz,2H),7.46(s,1H),4.97(q,J=7.2Hz,1H),4.04-3.98(m,1H),3.39(br s,1H),3.23(s,3H),2.13(s,3H),1.96-1.90(m,4H),1.76-1.74(m,2H),1.56(d,J=7.2Hz,3H),1.50-1.47(m,2H)。

[1128] 91:LC-MS(方法1):t_R=3.52min,m/z(M+H)$^+$=460.2.^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.33(s,1H),8.02-7.97(m,3H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.61(s,1H),5.09(q,J=7.2Hz,1H),4.15-4.09(m,1H),3.39(s,3H),3.27-3.24(m,1H),2.25(s,3H),2.23-2.13(m,4H),1.89-1.80(m,2H),1.68(d,J=7.2Hz,3H),1.44-1.35(m,2H)。

[1129] 实施例92



[1130]



[1131] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(92a)

[1132] 向3a(500mg,0.934mmol)在DMF(5mL)中的混合物顺序添加碘甲烷(165.2mg,1.214mmol)和K_2CO_3(646mg,4.68mmol)。将所述混合物在60℃搅拌16hrs。在冷却后,将混合物冷却并用EtOAc稀释。将所述混合物用水洗涤并分离。将有机层浓缩。将残留物通过制备型TLC进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=10:1),得到作为黄色固体的所需产物(82mg,22%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),8.16(d,J=8.4Hz,2H),7.92(s,1H),7.68(d,J=8.4Hz,2H),7.52(s,1H),6.78(s,1H),4.13(s,1H),3.97(s,3H),3.52-3.49(m,2H),3.04-3.01(m,2H),2.34(s,3H),2.27(s,3H),2.24-2.06(m,4H)。

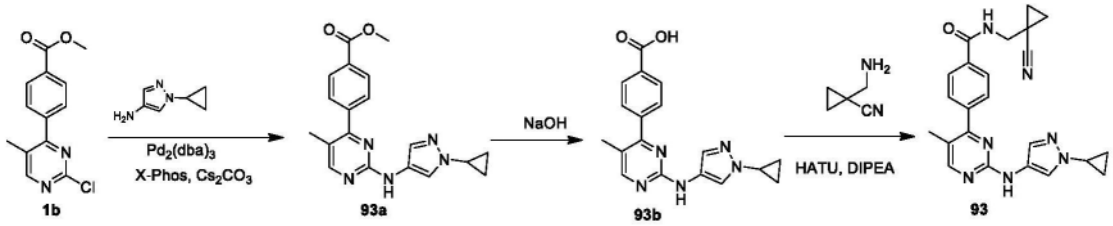
[1133] 步骤2. 4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(92b)

[1134] 向92a(60mg,0.148mmol)在MeOH和H_2O(4mL,V:V=3:1)中的溶液添加NaOH(8.9mg,0.221mmol)。将所述混合物在RT搅拌3hrs。将所述混合物用10% HCl水溶液调整到pH=6~7并过滤,得到作为黄色固体的标题产物(116mg,100%产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.049min,m/z(M+H)$^+$=393.2。

[1135] 步骤3. 1-(4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(92)

[1136] 将化合物92b(116mg,0.296mmol)、氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐(35mg,0.296mmol)、HATU(169mg,0.444mmol)和DIEA(153mg,1.184mmol)溶解在DMF(4mL)中。将上述混合物在30℃搅拌2hrs。将所述混合物浓缩,并将残留物通过制备型HPLC进行纯化(方法A),得到作为黄色固体的标题产物(8.5mg,6%产率)。LC-MS(方法3):t_R=2.782min,m/z(M+H)$^+$=457.0;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.31(s,1H),8.00(s,1H),7.78(s,4H),7.59(s,1H),4.77(s,2H),4.65(s,1H),4.52(s,1H),4.11(s,1H),3.81(t,J=7.6Hz,1H),2.98(d,J=11.2Hz,2H),2.32(s,3H),2.23(s,5H),2.08-2.01(m,4H)。

[1137] 实施例93

[1138] 

[1139] 步骤1. 4-[2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基]-苯甲酸甲酯(93a)

[1140] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用1b(2.0g,7.6mmol)和1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(935mg,7.6mmol)作为起始原料,以30%的产率合成化合物93a(784mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.562min,m/z(M+H)$^+$=350.1。

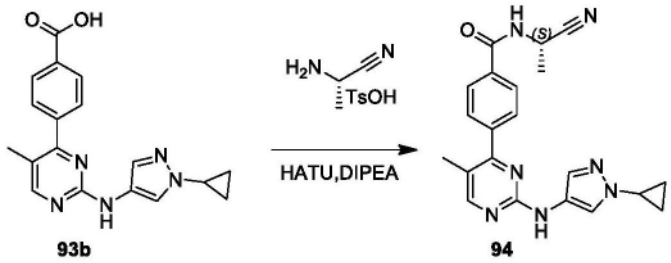
[1141] 步骤2. 4-[2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基氨基)-5-甲基-嘧啶-4-基]-苯甲酸(93b)

[1142] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用93a(780mg,2.23mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物93b(747mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.67(s,1H),8.44(s,1H),8.11(d,J=10.8Hz,2H),7.96(s,1H),7.84(d,J=10.4Hz,2H),7.53(s,1H),3.73-3.68(m,1H),2.23(s,3H),1.05-0.91(m,4H)。

[1143] 步骤3.N-((1-氰基环丙基)甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(93)

[1144] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用93b(70mg,0.21mmol)和1-氨基甲基-环丙烷甲腈(68mg,0.83mmol)作为起始原料,以45%的产率合成化合物93(38.9mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.327min,m/z(M+H)$^+$=414.0;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),7.88(s,1H),7.71(d,J=8.4Hz,2H),7.46(s,1H),7.04(s,1H),6.87(s,1H),3.62(d,J=6.4Hz,2H),3.57-3.55(m,1H),2.24(s,3H),1.35-1.32(m,2H),1.24-1.23(m,2H),1.12-1.11(m,2H),1.00-0.98(m,2H)。

[1145] 实施例94

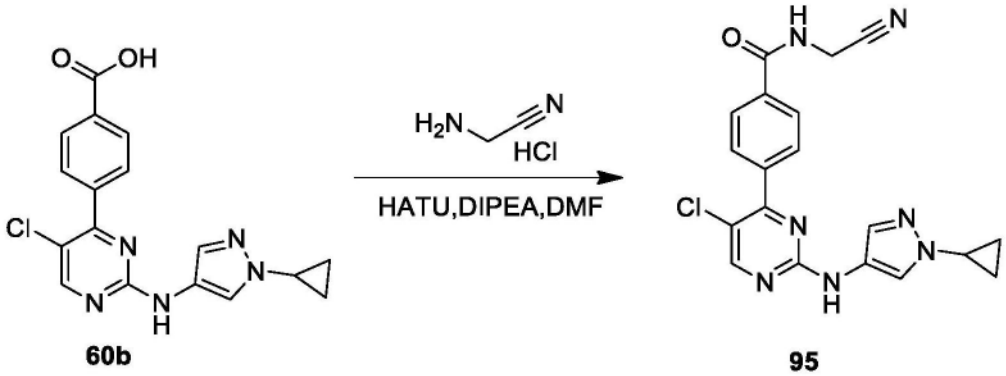
[1146] 

93b 94

[1147] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(94)

[1148] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用93b(60mg,0.18mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(87mg,0.36mmol)作为起始原料,以26%的产率合成化合物94(24.3mg)。标题化合物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=3.28min,m/z(M+H)$^+$=388.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.42(s,1H),9.27(d,J=7.2Hz,1H),8.38(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.90(s,1H),7.80(d,J=7.2Hz,2H),7.47(s,1H),5.04-4.99(m,1H),3.67-3.63(m,1H),2.19(s,3H),1.57(d,J=7.2Hz,3H),0.97-0.90(m,4H)。

[1149] 实施例95

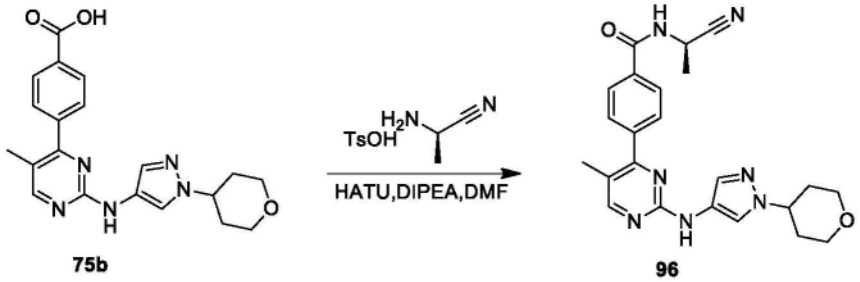
[1150] 

60b 95

[1151] 4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(95)

[1152] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用60b(50mg,0.14mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(26mg,0.28mmol)作为起始原料,以42%的产率合成化合物95(23.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=8.86min,m/z(M+H)$^+$=394.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.84(s,1H),9.35(t,J=5.2Hz,1H),8.59(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.98-7.90(m,3H),7.49(s,1H),4.36(d,J=5.2Hz,2H),3.67-3.66(m,1H),0.98-0.91(m,4H)。

[1153] 实施例96

[1154] 

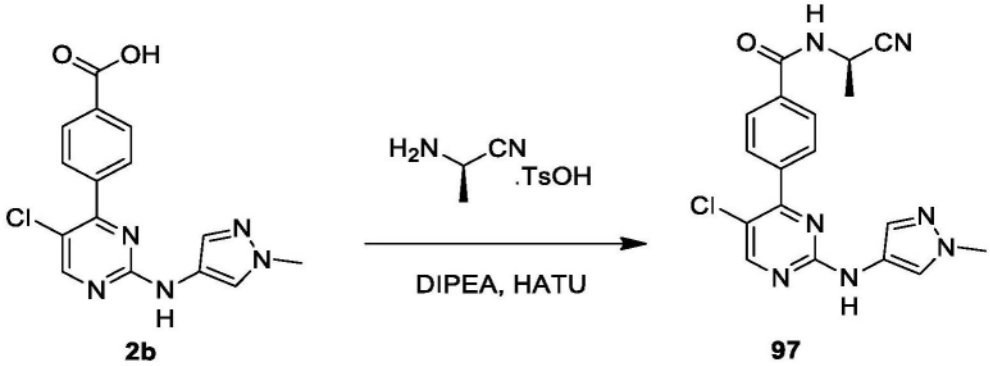
75b 96

[1155] 步骤1.(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-

4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(96)

[1156] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用75b(75mg,0.20mmol)和(R)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(53mg,0.218mmol)作为起始原料,以15%的产率合成化合物96(12.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.38min,m/z(M+H)$^+$=432.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),9.27(d,J=7.2Hz,1H),8.38(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.90(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.55(s,1H),5.02(t,J=7.6Hz,1H),4.37-4.29(m,1H),3.93(d,J=11.2Hz,2H),3.47-3.41(m,2H),2.19(s,3H),1.92-1.87(m,4H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。

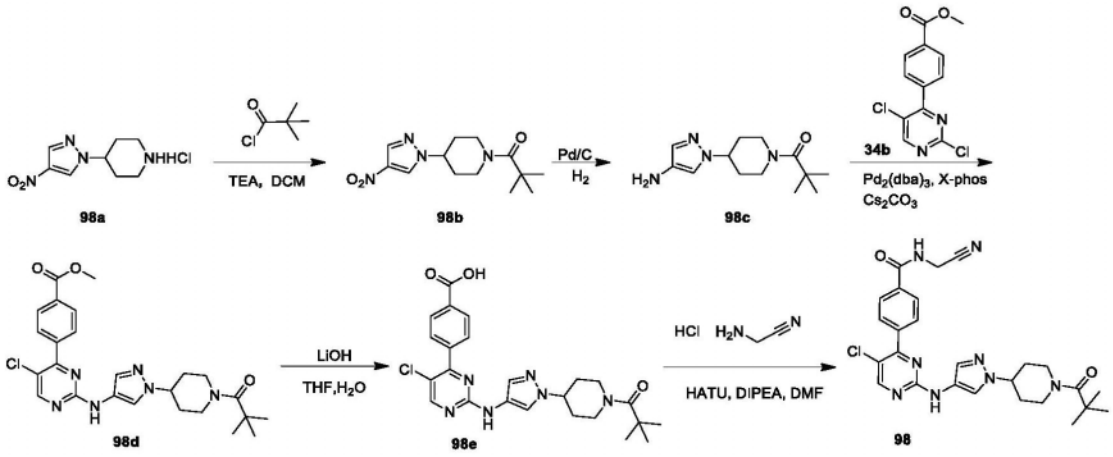
[1157] 实施例97

[1158] 

[1159] (R)-4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(97)

[1160] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用2b(70mg,0.21mmol)和(R)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(103mg,0.42mmol)作为起始原料,以56%的产率合成化合物97(45mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.26min,m/z(M+H)$^+$=382.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.84(s,1H),9.29(d,J=6.8Hz,1H),8.58(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,2H),7.99-7.83(m,3H),7.51(s,1H),5.04-5.01(m,1H),3.80(s,3H),1.57(d,J=6.8Hz,3H)。

[1161] 实施例98

[1162] 

[1163] 步骤1.2,2-二甲基-1-(4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮(98b)

[1164] 在0℃下向98a(3.0g,12.9mmol)和TEA(3.9g,38.7mmol)在DCM(30mL)中的溶液添加新戊酰氯(2.33g,19.35mmol)。将所述混合物在RT搅拌过夜。将混合物用DCM(100mL)和H_2O(30mL)稀释。将分离的有机相在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液在真空中浓缩,给出作为白色固体的标题化合物(4.0g,100%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=1.48min,m/z(M+H)$^+$=

281.2。

[1165] 步骤2. 1-(4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮(98c)

[1166] 将化合物98b(4.0g,12.9mmol)和Pd/C(600mg,10%碳载钯,用55%水润湿)悬浮在MeOH(40mL)中。将得到的混合物在H_2(50psi)下在RT搅拌过夜。将混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将残留物通过反相层析进行纯化(水中5至95% ACN),给出作为红色油状物的标题化合物(1.4g,44%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=1.15min,m/z(M+H)$^+$=251.2。

[1167] 步骤3. 4-(5-氯-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(98d)

[1168] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用98c(300mg,1.06mmol)和34b(338mg,1.06mmol)作为起始原料,以11%的产率合成化合物98d(200mg)。LC-MS(方法1):t_R=1.72min,m/z(M+H)$^+$=497.0。

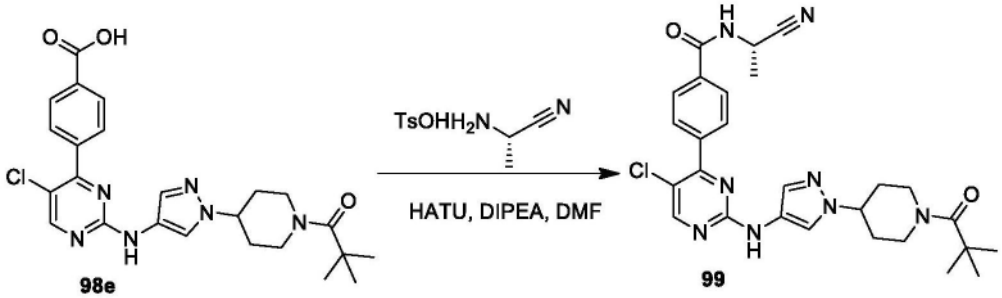
[1169] 步骤4. 4-(5-氯-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(98e)

[1170] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用98d(180mg,0.36mmol)作为起始原料,以100%的产率合成合物98e(171mg)。LC-MS(方法1):t_R=1.15min,m/z(M+H)$^+$=483.0。

[1171] 步骤5. 4-(5-氯-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(98)

[1172] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用98e(95mg,0.20mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(22mg,0.24mmol)作为起始原料,以16%的产率合成化合物98(16.1mg)。LC-MS(方法1):t_R=4.93min,m/z(M+H)$^+$=521.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),9.36(s,1H),8.58(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.93(s,3H),7.56(s,1H),4.37(s,5H),2.95(t,J=12.4Hz,2H),2.02(d,J=11.2Hz,2H),1.73(d,J=10.4Hz,2H),1.21(s,9H)。

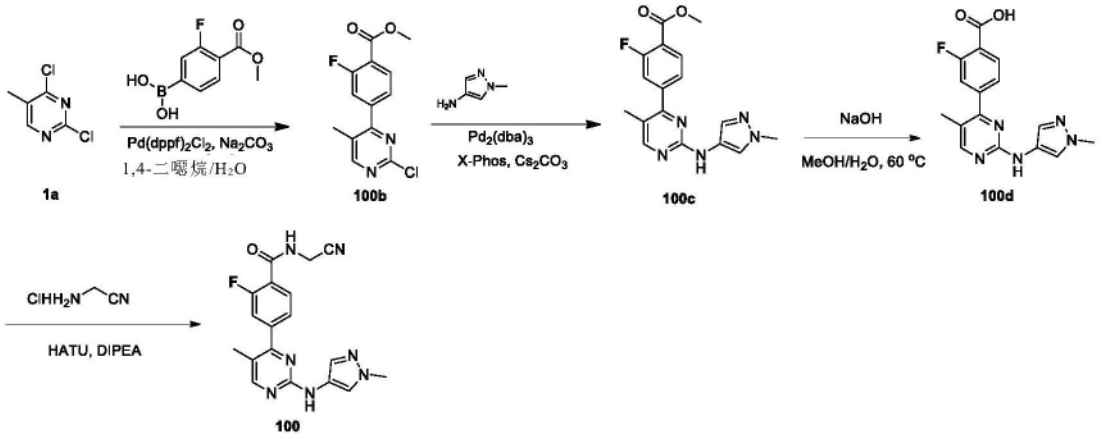
[1173] 实施例99

[1174] 

[1175] (S)-4-(5-氯-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(99)

[1176] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用98e(95mg,0.20mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(57mg,0.24mmol)作为起始原料,以19%的产率合成化合物99(21.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=4.42min,m/z(M+H)$^+$=535.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),9.29(d,J=7.2Hz,1H),8.58(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.92(s,3H),7.56(s,1H),5.02(t,J=7.2Hz 1H),4.43-4.34(m,3H),2.95(t,J=12.0Hz,2H),2.02(d,J=11.2Hz,2H),1.73(d,J=11.2Hz,2H),1.57(d,J=7.2Hz,3H),1.21(s,9H)。

[1177] 实施例100

[1178] 

[1179] 步骤1. 4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(100b)

[1180] 利用与实施例1的第一步相似的制备程序,使用1a和(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸作为起始原料,以85%的产率合成化合物100b。LC-MS(方法1):t_R=1.55min,m/z(M+H)$^+$=281.1。

[1181] 步骤2.2-氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(100c)

[1182] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用100b和1-甲基-1H-吡唑-4-胺作为起始原料,以60%的产率合成化合物100c。LC-MS(方法3):t_R=1.46min,m/z(M+H)$^+$=342.2。

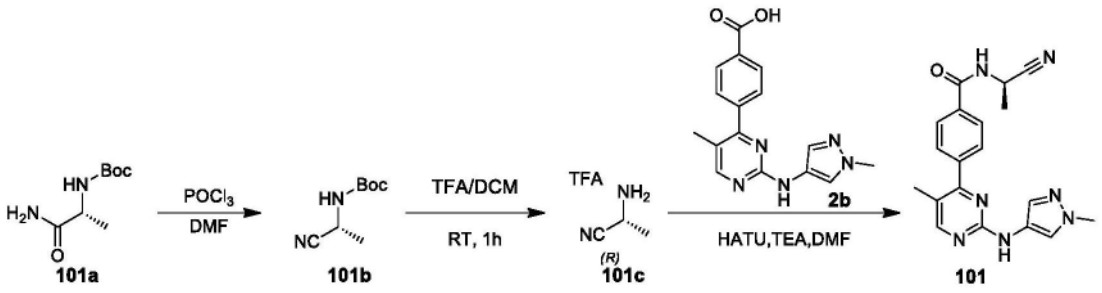
[1183] 步骤3.2-F氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(100d)

[1184] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用100c和NaOH作为起始原料,以100%的产率合成化合物100d。LC-MS(方法1):t_R=1.03min,m/z(M+H)$^+$=328.1。

[1185] 步骤4.N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(100)

[1186] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用100d和2-氨基乙腈盐酸盐作为起始原料,以38%的产率合成化合物100。LC-MS(方法1):t_R=2.97min,m/z(M+H)$^+$=365.9。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.42(s,1H),9.12-9.10(m,1H),8.39(s,1H),7.84-7.81(m,2H),7.64-7.60(m,2H),7.48(s,1H),4.35(d,J=5.2Hz,2H),3.78(s,3H),2.20(s,3H);^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-113.31。

[1187] 实施例101

[1188] 

[1189] 步骤1.(R)-(1-氰基乙基)氨基甲酸叔丁酯(101b)

[1190] 在0℃下向101a(5.0g,26.56mmol)在DMF(50mL)中的混合物添加$POCl_3$(50mL)。将反应混合物在0℃搅拌2小时,然后用H_2O(1500mL)淬灭。将溶液用DCM(1000mL*2)萃取。将合

并的有机层在真空中浓缩,并将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),得到作为白色固体的所需产物(1.97g,44%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.72(d,J=5.6Hz,1H),4.48-4.51(m,1H),1.41(s,9H),1.37(d,J=7.2Hz,3H)。

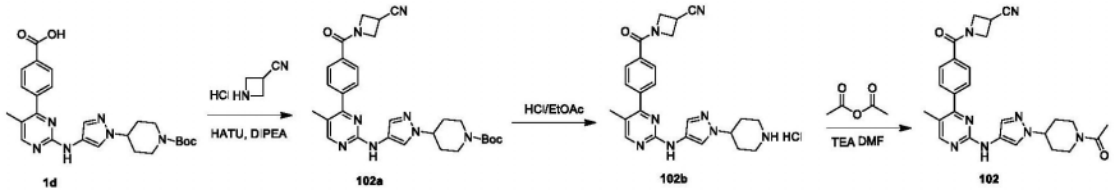
[1191] 步骤2.(R)-2-氨基丙腈(101c)

[1192] 向101c(66mg,0.388mmol)在DCM(2mL)中的混合物添加TFA(0.5mL,6.732mmol)。将所述混合物在RT搅拌2hrs,然后浓缩至干,得到作为棕色油状物的粗产物(65mg,100%),其不需纯化直接用于下一步中。

[1193] 步骤3.(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(101)

[1194] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用2b(80mg,0.26mmol)和101c(44mg,0.26mmol)作为起始原料,以29%的产率合成化合物101(27.1mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.038min,m/z(M+H)$^+$=362.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.42(s,1H),9.29(d,J=7.2Hz,1H),8.38(s,1H),8.01(d,J=7.6Hz,2H),7.79-7384(m,3H),7.49(s,1H),5.01-5.05(m,1H),3.79(s,3H),2.20(s,3H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。

[1195] 实施例102

[1196] 

[1197] 步骤1. 4-(4-((4-(4-(3-氰基氮杂环丁烷-1-羰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(102a)

[1198] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用1d和氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐作为起始原料,以57%的产率合成化合物102a。LC-MS(方法1):t_R=3.706min,m/z(M+H)$^+$=543.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),8.37(s,1H),7.89(s,1H),7.77(s,4H),7.54(s,1H),4.63-4.58(m,2H),4.38-4.22(m,3H),4.02-3.96(m,2H),3.91-3.83(m,1H),2.96-2.82(m,2H),2.20(s,3H),1.96(d,J=10.8Hz,2H),1.76-1.67(m,2H),1.41(s,9H)。

[1199] 步骤2. 1-(4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐(102b)

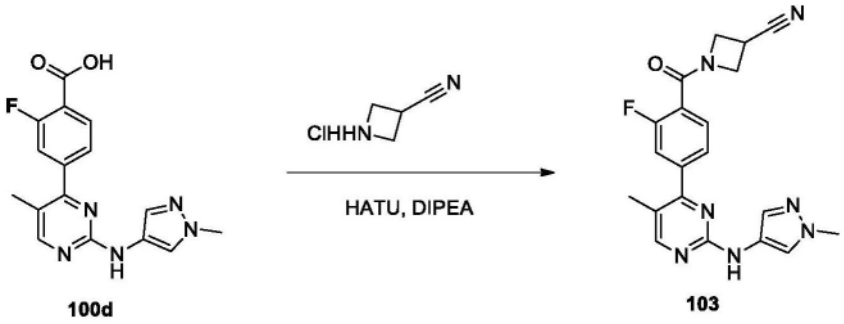
[1200] 在0℃下将102a(100mg,0.18mmol)在EtOAc(5mL)中的混合物添加到HCl(g)在EtOAc中的溶液(4N,3mL)。将混合物在这个温度下搅拌2hrs。将所述混合物在0-5℃下真空浓缩,得到作为黄色固体的所需产物(150mg,粗品)。LC-MS(方法1):t_R=1.299min,m/z(M+H)$^+$=443.1。

[1201] 步骤3. 1-(4-(2-((1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(102)

[1202] 将化合物102b(150mg,粗品,0.18mmol)、乙酸酐(18mg,0.18mmol)和TEA(91mg,0.9mmol)溶解在DMF(1mL)中。将所述混合物在RT搅拌3hrs。将所述混合物在真空中浓缩。将残留物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,给出作为黄色固体的标题产物(17mg,20%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.450min,m/z(M+H)$^+$=485.0;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(s,1H),7.89(s,1H),7.74-7.68(m,4H),7.53(s,1H),6.80(s,1H),4.71(d,J=12.8Hz,1H),

4.60-4.47(m,4H),4.34-4.26(m,1H),3.94(d,J=14.0Hz,1H),3.64-3.59(m,1H),3.23(t,J=12.0Hz,1H),2.77(t,J=11.2Hz,1H),2.24(s,3H),2.20-2.13(m,2H),2.10(s,3H),2.01-1.91(m,2H)。

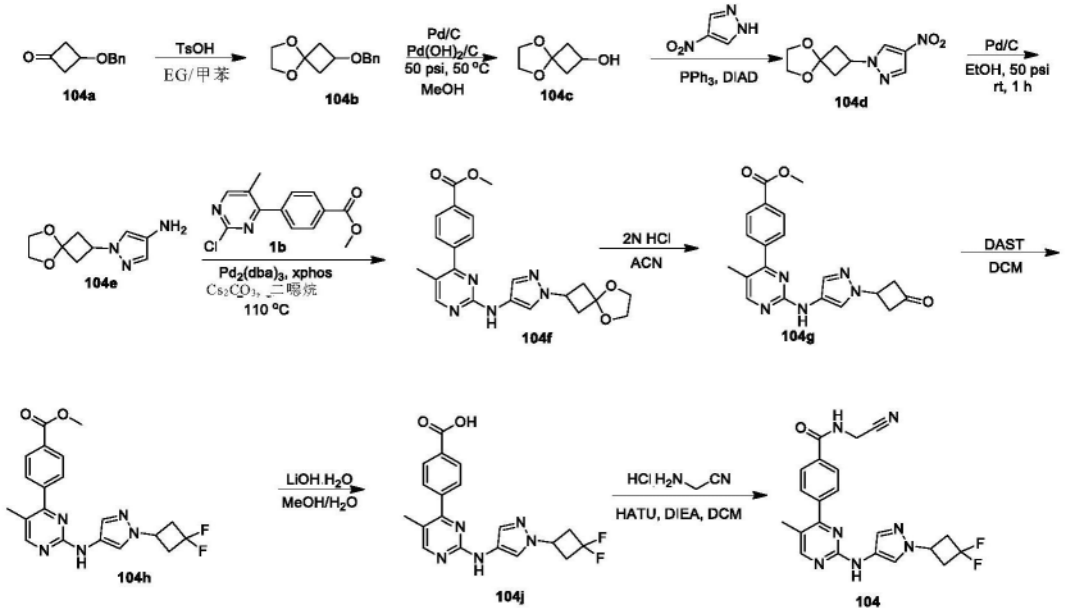
[1203] 实施例103

[1204] 

[1205] 1-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(103)

[1206] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用100d和氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐作为起始原料,以35%的产率合成化合物103。LC-MS(方法1):t_R=8.81min,m/z(M+H)$^+$=392.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.40(s,1H),8.38(s,1H),7.82(s,1H),7.68(t,J=8.0Hz,1H),7.62-7.58(m,2H),7.48(s,1H),4.37-4.24(m,4H),3.90-3.86(m,1H),3.78(s,3H),2.21(s,3H);^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-114.27。

[1207] 实施例104

[1208] 

[1209] 步骤1.2-(苯甲氧基)-5,8-二氧杂螺[3.4]辛烷(104b)

[1210] 将104a(3.9g,22.1mmol)、乙二醇(1.65g,26.52mol)、对甲苯磺酸(42mg,0.22mmol)和甲苯(50mL,无水)的混合物置于装备有Dean-Stark装置的250mL圆底烧瓶中。将反应混合物加热到140℃40小时并共沸除去水。在水的收集停止后,将混合物冷却至RT,浓缩,并将残留物通过硅胶层析进行纯化(石油醚中的5%乙酸乙酯),得到作为浅棕色油状物的产物(1.29g,26%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.27(m,5H),4.43(s,2H),4.02-2.94(m,1H),3.87(s,4H),2.60-2.52(m,2H),2.42-2.34(m,2H)。

[1211] 步骤2.5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-醇(104c)

[1212] 将104b(1.29g,5.86mmol)、炭载钯(250mg,10%wt.)和炭载氢氧化钯(250mg,20%wt.)在甲醇(20mL)中的混合物在50psi氢气气氛下在50℃搅拌48小时。将所述混合物过滤并将滤液浓缩,得到作为无色油状物的所需产物(760mg,100%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.30-2.20(m,1H),3.88(s,4H),2.70-2.61(m,2H),234-2.27(m,2H)。

[1213] 步骤3. 4-硝基-1-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)-1H-吡唑(104d)

[1214] 在氮气气氛下,在0℃下将DIAD(1.33g,6.57mmol)缓慢添加到104c(570mg,4.38mmol)、4-硝基-1H-吡唑(496mg,4.38mmol)和PPh_3(1.73g,6.57mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液。将所述混合物缓慢升温至室温并搅拌16小时。将所述混合物浓缩至干并通过硅胶柱层析进行纯化(石油醚中的10%乙酸乙酯),得到作为白色固体的所需产物(600mg,61%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.380min,m/z(M+H)$^+$=226.1。

[1215] 步骤4. 1-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)-1H-吡唑-4-胺(104e)

[1216] 将104d(600mg,2.67mmol)和炭载钯(250mg,10%wt.)在乙醇(16mL)中的混合物在氢气气氛(50psi)下在室温搅拌1小时。将所述混合物过滤并将滤液浓缩至干,得到作为黑色固体的所需产物(520mg,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=0.561min,m/z(M+H)$^+$=196.1。

[1217] 步骤5. 4-(2-((1-(5,8-二氧杂螺[3.4]辛-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(104f)

[1218] 将化合物104e(490mg,2.51mmol)、1b(550mg,2.10mmol)、三(二亚苯甲基丙酮)二钯(192mg,0.21mmol)、xphos(200mg,0.42mmol)和碳酸铯(1.37g,4.2mmol)溶解在二噁烷(20mL)中。将所述混合物在氮气气氛下在110℃搅拌4小时。将所述混合物浓缩并通过硅胶柱层析进行纯化(二氯甲烷中的2%甲醇),得到作为黄棕色固体的所需产物(590mg,66%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.444min,m/z(M+H)$^+$=422.2。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),8.15(d,J=8.4Hz,2H),7.97(s,1H),7.69(d,J=8.0Hz,2H),7.54(s,1H),6.88(br s,1H),4.67-4.58(m,1H),4.00-3.91(m,7H),2.99-2.80(m,4H),2.23(s,3H)。

[1219] 步骤6. 4-(5-甲基-2-((1-(3-氧代环丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(104g)

[1220] 在室温下将盐酸(2N,6mL)逐滴添加到104e(545mg,1.29mmol)在乙腈(6mL)中的溶液。将混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用饱和Na_2CO_3水溶液(30mL)溶液淬灭。将所述混合物用二氯甲烷(30mL*3)萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。将滤液浓缩。将残留物通过硅胶柱层析进行纯化(二氯甲烷中的2%甲醇),得到作为黄色固体的所需产物(321mg,66%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.392min,m/z(M+H)$^+$=378.1。

[1221] 步骤7. 4-(2-((1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(104h)

[1222] 在0℃下将DAST(197mg,1.22mmol)缓慢添加到104g(230mg,0.61mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所述混合物在室温搅拌6小时。将反应混合物用饱和Na_2CO_3水溶液(30mL)溶液淬灭。将所述混合物用二氯甲烷(30mL*3)萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。将滤液浓缩,将残留物通过硅胶柱层析进行纯化(二氯甲烷中的1%甲醇),得到作为黄色固体的所需产物(120mg,49%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.682min,m/z(M+H+H_2O)$^+$=

418.1。

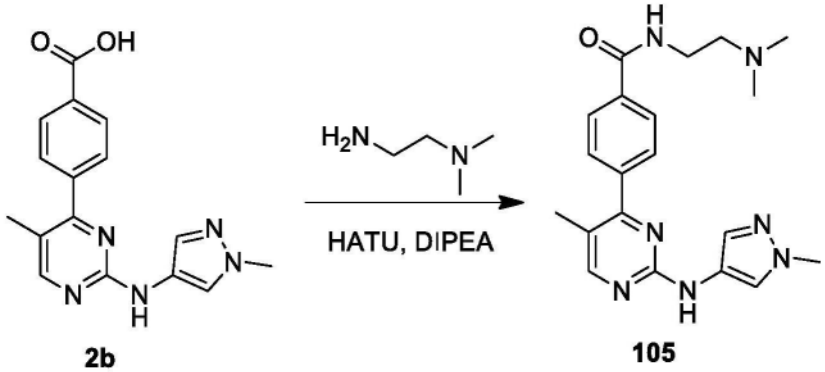
[1223] 步骤8. 4-(2-((1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(104j)

[1224] 将LiOH.H_2O(25mg,0.30mmol)添加到104h(120mg,0.30mmol)在甲醇(2mL)和H_2O(0.5mL)中的溶液。将所述混合物在室温搅拌6小时。将混合物在室温浓缩,然后添加H_2O(3mL)。将所述混合物用HCl水溶液(0.5N)调整到pH=4。将固体过滤并干燥,得到作为黄棕色固体的标题所需产物(92mg,80%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.230min,m/z(M+H+H_2O)$^+$=404.1。

[1225] 步骤9.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(104)

[1226] 将化合物104j(30mg,0.078mmol)、2-氨基乙腈盐酸盐(14mg,0.156mmol)、HATU(59mg,0.156mmol)和N,N-二异丙基乙胺(40mg,0.312mmol)溶解在DCM(2mL)中。将得到的混合物在室温搅拌2小时。将所述混合物浓缩至干,并将残留物通过制备型HPLC进行纯化(方法A),得到作为浅黄色固体的标题产物(4.6mg,14%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=7.035min,m/z(M+H+H_2O)$^+$=442.1。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.30(t,J=5.6Hz,1H),8.86(s,1H),8.33(s,1H),7.97(d,J=8.4Hz,2H),7.74(d,J=8.4Hz,2H),7.65(d,J=2.8Hz,1H),4.91-4.81(m,1H),4.34(d,J=5.2Hz,2H),3.23-3.06(m,4H),2.17(s,3H).^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-82.48(d,J=198Hz,1F),-97.10(d,J=195Hz,1F)。

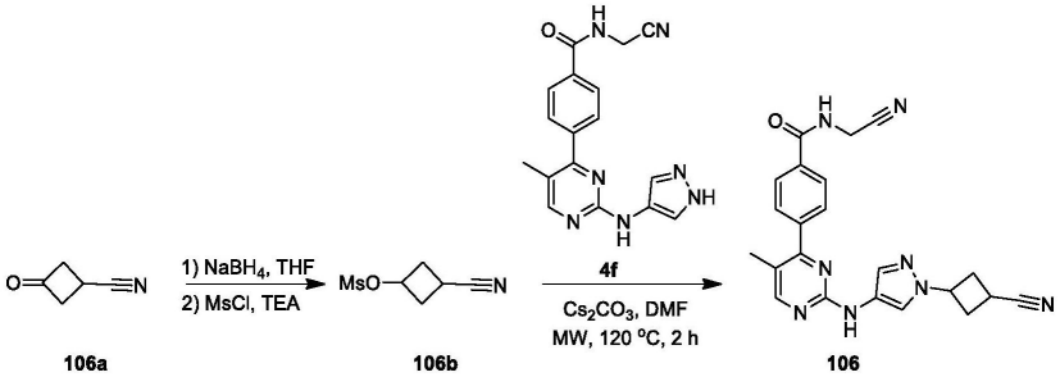
[1227] 实施例105

[1228] 

[1229] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(105)

[1230] 利用与实施例2的最后一步相似的制备程序,使用2b和N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺作为起始原料,以46%的产率合成化合物105。LC-MS(方法1):t_R=2.94min,m/z(M+H)$^+$=380.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(s,1H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),7.83(s,1H),7.67(d,J=8.0Hz,2H),7.47(s,1H),6.96(s,1H),6.86(s,1H),3.87(s,3H),3.58-3.54(m,2H),3.55(t,J=5.6Hz,2H),2.29(s,6H),2.23(s,3H)。

[1231] 实施例106

[1232] 

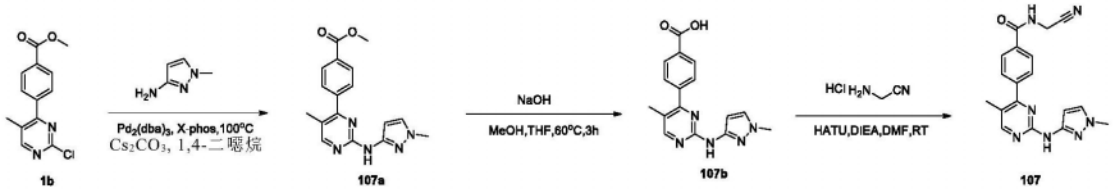
[1233] 步骤1. 3-氰基环丁基甲磺酸酯(106b)

[1234] 在0℃下将$NaBH_4$(600mg,15.78mmol)添加到106a(1g,10.52mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液。将所述混合物在室温搅拌1小时。将混合物过滤。向滤液添加三乙胺(2.12g,21.04mmol)和MsCl(1.45g,12.62mmol)。将所述混合物在室温搅拌4小时。然后将反应混合物用50mL饱和氯化铵水溶液淬灭。将得到的混合物用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥并过滤。将滤液浓缩至干。将残留物通过硅胶柱层析进行纯化(PE:EtOAc=20:1至10:1),得到作为浅黄色油状物的所需产物(440mg,24%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.00-4.91(m,0.9H),4.80-4.72(m,0.1H),3.04(s,3H),2.95 -2.88(m,2H),2.84-2.76(m,3H)。

[1235] 步骤2. 4-(2-((1-(3-氰基环丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(106)

[1236] 将化合物4f(68mg,0.20mmol)、106b(105mg,0.60mmol)和碳酸铯(192mg,0.60mmol)溶解在DMF(1mL)中。将得到的混合物在微波下在120℃辐射2小时。将混合物过滤。将滤液通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,得到作为黄色固体的产物(5.2mg,6%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.488min&3.688min,m/z$(M+H)^+$=413.2;^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.44-8.30(m,1.4H),8.00-7.80(m,3.4H),7.74 -7.67(m,1.2H),7.58 -7.49(m,0.8H),7.47 -7.33(m,0.8H),7.12(s,0.4H),7.08(s,0.5H),6.96(t,J=5.6Hz,0.5H),5.05 -4.95(m,0.6H),4.89-4.79(m,0.4H),4.43(d,J=5.6Hz,1H),4.34(d,J=0.6Hz,1H),3.32-3.22(m,0.6H),3.10-2.78(m,4.6H),2.33(s,1H),2.24(s,2H)。

[1237] 实施例107

[1238] 

[1239] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(107a)

[1240] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用1b和1-甲基-1H-吡唑-3-胺作为起始原料,以64%的产率合成化合物107a。LC-MS(方法1):t_R=3.41min,m/z$(M+H)^+$=324.0。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.34(s,1H),8.15(d,J=8.4Hz,2H),7.71(d,J=8.4Hz,2H),7.61(s,1H),7.25(d,J=6.4Hz,1H),6.74(d,J=2.0Hz,1H),3.96(s,3H),3.81(s,3H),2.25(s,3H)。

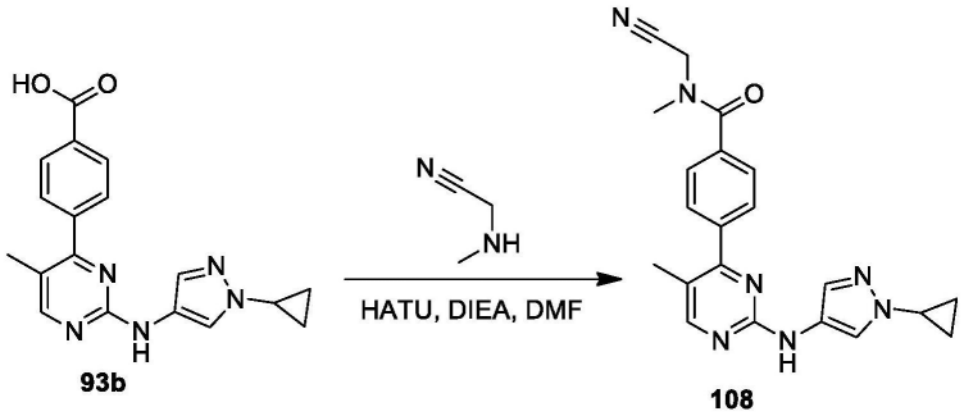
[1241] 步骤2. 4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(107b)

[1242] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用107a和NaOH作为起始原料,以100%的产率合成化合物107b。LC-MS(方法1):t_R=2.28min,m/z(M-H)$^-$=308.0。

[1243] 步骤3.N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(107)

[1244] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用107b和2-氨基乙腈盐酸盐作为起始原料,以27%的产率合成化合物107。LC-MS(方法1):t_R=2.90min,m/z(M+H)$^+$=348.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.61(s,1H),9.31(t,J=5.6Hz,1H),8.38(s,1H),7.99(d,J=8.4Hz,2H),7.78(d,J=8.4Hz,2H),7.50(s,1H),6.57(s,1H),4.35(d,J=5.2Hz,2H),3.72(s,3H),2.19(s,3H)。

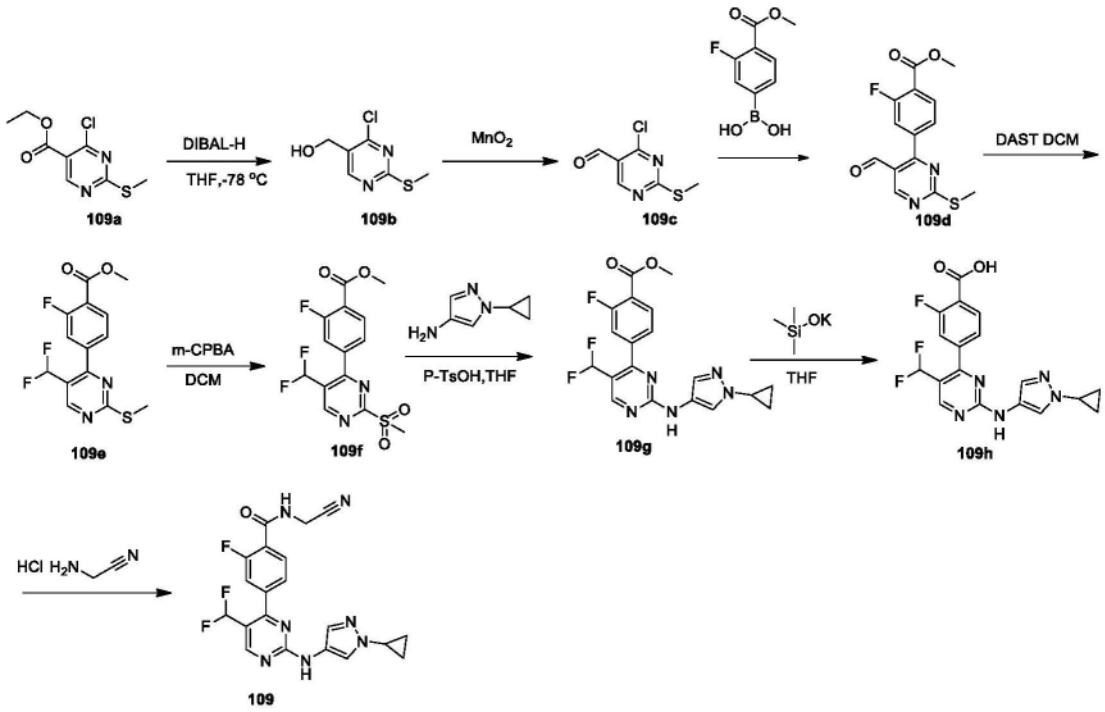
[1245] 实施例108

[1246] 

[1247] N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-甲基苯甲酰胺(108)

[1248] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用93b(70mg,0.2mmol)和2-(甲基氨基)乙腈(82mg,1.1mmol)作为起始原料,以6%的产率合成化合物108(5mg)。LC-MS(方法1):t_R=6.34m/z(M+H)$^+$=388.0。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.35(s,1H),7.99(s,1H),7.83(d,J=8Hz,2H),7.67(d,J=8.4Hz,2H),7.59(s,1H),4.58(s,2H),3.62-3.58(m,1H),3.21(s,3H),2.28(s,3H),1.07-1.02(m,4H)。

[1249] 实施例109

[1250] 

[1251] 步骤1.(4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)甲醇(109b)

[1252] 在-78℃下向109a(20g,85.95mmol)在THF(300mL)中的溶液添加DIBAL-H(172mL,257.8mmol,1.5M,在甲苯中)。在N_2气氛下将所述混合物逐渐升温至RT并搅拌18hrs。将反应混合物用水(500mL)稀释并用EtOAc(500mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),得到作为黄色固体的所需产物(11.6g,71%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.177min,m/z(M+H)$^+$=191.0。

[1253] 步骤2. 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛(109c)

[1254] 在0℃下向109b(11.6g,60.84mmol)在氯仿(200mL)中的混合物逐步添加MnO_2(53g,608.4mmol)。在N_2气氛下在RT搅拌18hrs后,将混合物过滤并在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),得到作为白色固体的所需标题产物(8.5g,74%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.13(s,1H),8.93(s,1H),2.61(s,3H)。

[1255] 步骤3.2-氟-4-(5-甲酰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(109d)

[1256] 将化合物109c(4.0g,21.2mmol)溶解在DME和H_2O的混合物(120mL,V:V=5:1)中,然后顺序添加(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(4.2g,21.2mmol)、Na_2CO_3(4.5g,42.4mmol)和Pd(Pph_3)$_4$(244mg,0.21mmol)。将所述混合物在N_2气氛下在90℃搅拌18hrs。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),得到作为黄色固体的所需产物(2.3g,35%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.638min,m/z(M+H)$^+$=307.0。步骤4. 4-(5-(二氟甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(109e)

[1257] 在0℃下向109d(2.3g,7.5mmol)在DCM(50mL)中的溶液添加DAST(2.4g,15.02mmol)。将所述混合物在30℃搅拌18hrs。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干,得到作为黄色固体的所需产物(2.3g,粗品)。LC-MS(方法3):t_R=1.751min,m/z(M+H)$^+$=329.0。

[1258] 步骤5. 4-(5-(二氟甲基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(109f)

[1259] 在0℃下向109e(2.3g,7.0mmol)在DCM(30mL)中的溶液添加m-CPBA(4.87g,28.0mmol)。在0℃搅拌2hrs后,将所述混合物在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),得到作为黄色固体的所需产物(1.86g,74%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.486min,m/z(M+H)$^+$=361.0。

[1260] 步骤6. 4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(109g)

[1261] 向109f(1.86g,5.1mmol)、1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(1.27g,10.3mmol)在30mL THF中的溶液添加TsOH(89mg,0.51mmol)。将所述混合物在85℃搅拌18hrs。将所述混合物在真空下浓缩。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=3:1),得到作为黄色固体的所需产物(1.5g,72%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.15(s,1H),8.76(s,1H),8.05-7.85(m,2H),7.64-7.44(m,3H),6.99(d,J=14.0Hz,1H),3.90(s,3H),3.69(s,1H),1.00-0.85(m,4H)。

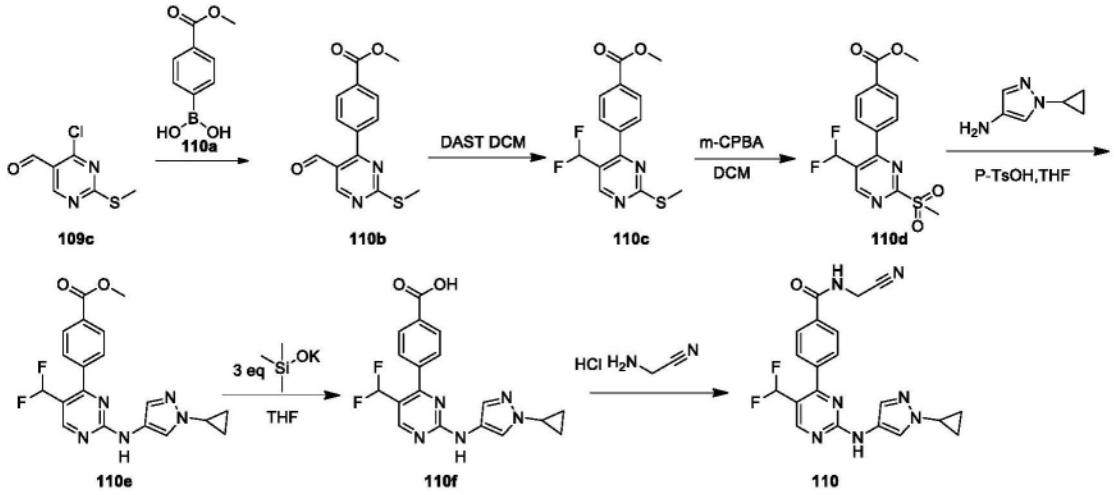
[1262] 步骤7. 4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸(109h)

[1263] 向109g(200mg,0.5mmol)在THF(20mL)中的溶液添加三甲基硅醇钾(191mg,1.5mmol)。将所述混合物在30℃搅拌1hr。将所述混合物用10% HCl水溶液调整到pH=5~6。将有机层在真空下浓缩,得到作为黄色固体的所需产物(193mg,粗品)。LC-MS(方法3):t_R=1.19min,m/z(M+H)$^+$=390.3。

[1264] 步骤8.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺(109)

[1265] 将化合物109h(40mg,0.10mmol)、2-氨基乙腈盐酸盐(46mg,0.5mmol)、HATU(380mg,1.0mmol)和DIEA(129mg,1mmol)溶解在DMF(3mL)中。将所述混合物在RT搅拌18hrs。将混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液在真空中浓缩。将残留物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,得到作为黄色固体的标题产物(7.5mg,17%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.471min,m/z(M+H)$^+$=428.0;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD.)δ8.76(s,1H),7.99(s,2H),7.63-7.60(m,3H),6.79(t,J=14.4Hz,1H),4.41(s,2H),3.63(s,1H),1.06(s,4H)。

[1266] 实施例110

[1267] 

[1268] 步骤1. 4-(5-甲酰基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(110b)

[1269] 利用与实施例109的第三步相似的制备程序,使用109c(3.5g,18.6mmol)和110a(3.33g,18.6mmol)作为起始原料,以30%的产率合成化合物110b(1.6g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.95(s,1H),9.06(s,1H),8.13(d,J=8.4Hz,2H),7.89(d,J=8.4Hz,2H),3.91(s,3H),2.65(s,3H)。

[1270] 步骤2. 4-(5-(二氟甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(110c)

[1271] 利用与实施例109的第四步相似的制备程序,使用110b(1.5g,5.2mmol)作为起始原料,以93%的产率合成化合物110c(1.5g)。LC-MS(方法3):t_R=1.75min,m/z(M+H)$^+$=311.1。

[1272] 步骤3. 4-(5-(二氟甲基)-2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(110d)

[1273] 利用与实施例109的第五步相似的制备程序,使用110c(1.5g,4.8mmol)作为起始原料,以94%的产率合成化合物110d(1.5g)。LC-MS(方法3):t_R=1.44min,m/z(M+H)$^+$=343.0。

[1274] 步骤4. 4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(110e)

[1275] 利用与实施例109的第六步相似的制备程序,使用110d(1.5g,4.4mmol)作为起始原料,以83%的产率合成化合物110e(1.4g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.12(s,1H),8.76(s,1H),8.12(s,2H),7.99-7.88(m,1H),7.80-7.74(m,2H),7.54(s,1H),7.07-6.80(m,1H),3.90(s,3H),3.69-3.67(m,1H),1.00-0.93(m,4H)。

[1276] 步骤5. 4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酸(110f)

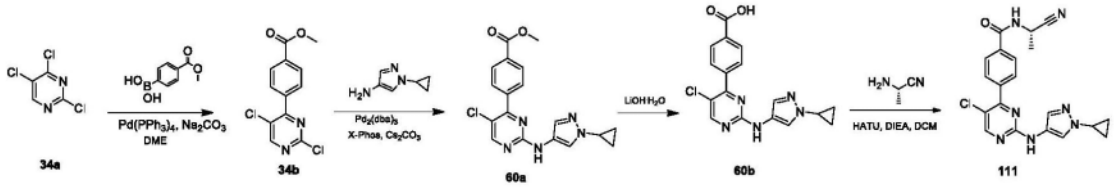
[1277] 利用与实施例109的第七步相似的制备程序,使用110e(100mg,0.26mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物110f(96mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.18min,m/z(M+H)$^+$=372.1。

[1278] 步骤6.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(110)

[1279] 利用与实施例109的第四步相似的制备程序,使用110f(96mg,0.26mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(48mg,0.52mmol)作为起始原料,以8.9%的产率合成化合物110(9.4mg)。LC-MS

(方法1):t_R=3.10min,m/z(M+H)$^+$=410.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.12(s,1H),9.40(s,1H),8.76(d,J=8.8Hz,1H),8.03-7.91(m,3H),7.79-7.72(m,2H),7.55-7.52(m,1H),6.95(t,J=14.4Hz,1H),4.36(d,J=5.2Hz,2H),3.68(s,1H),1.00-0.94(m,4H)。

[1280] 实施例111

[1281] 

[1282] 步骤1. 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(34b)

[1283] 向化合物34a(50.0g,0.27mol)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(44.3g,0.25mol)、DME(500mL)和H_2O(50mL)的混合物顺序添加Na_2CO_3(57.8g,0.55mol)添加Pd(PPh_3)$_4$(3.16g,2.73mmol)。在N_2气氛下将所述混合物在90℃搅拌9hrs。在冷却至RT后,将混合物过滤并将滤液浓缩。将残留物用水(1500mL)稀释并用EtOAc(1500mL&*2)萃取。将合并的有机层浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=10:1),得到作为白色固体的标题化合物(37g,52%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.69(s,1H),8.18(d,J=8.0Hz,2H),7.96(d,J=8.0Hz,2H),3.98(s,3H)。

[1284] 步骤2. 4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(60a)

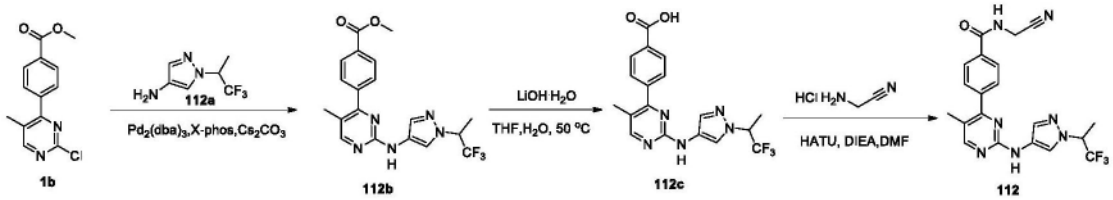
[1285] 将化合物34b(3.0g,10.5mmol)、1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(1.55g,11.6mmol)、Cs_2CO_3(6.9g,21.1mmol)、X-Phos(1.0g,21.1mmol)和Pd_2(dba)$_3$(961mg,1.05mmol)溶解在1,4-二噁烷(50mL)中。将得到的混合物在N_2气氛下在70℃搅拌2hrs。在冷却后,将所述混合物过滤并将滤液浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=1:1),得到作为黄色固体的标题产物(2.0g,52%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.44(s,1H),8.16(d,J=8.4Hz,2H),7.91(d,J=8.4Hz,2H),7.88(s,1H),7.49(s,1H),6.97(s,1H),3.97(s,3H),3.60-3.56(m,1H),1.15-1.11(m,2H),1.03-0.96(m,2H)。

[1286] 步骤3. 4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(60b)

[1287] 向60a(2.0g,5.42mmol)在THF(10mL)和H_2O(3mL)的混合物中的溶液一次性添加LiOH.H_2O(683mg,16.26mmol)。将所述混合物在40℃搅拌2hrs。在冷却到RT后,将所述混合物用10% HCl水溶液调整到pH=6~7。将所述混合物用DCM(30mL*2)萃取。将分离的有机层在真空中浓缩,得到作为黄色固体的标题产物(1.93g,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.166min,m/z(M+H)$^+$=356.1。步骤4.(S)-4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(111)

[1288] 将化合物60b(80mg,0.23mmol)、(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(75mg,0.31mmol)、HATU(131mg,0.34mmol)和DIEA(148mg,1.15mmol)在DMF(2mL)中混合。将所述反应在RT搅拌2hrs。将所述混合物用DCM(50mL)稀释并用水(20mL*3)洗涤。将分离的有机层浓缩至干,并将残留物通过制备型HPLC进行纯化(方法A),得到作为黄色固体的标题产物(14mg,15%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.678min,m/z(M+H)$^+$=408.2;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.48(s,1H),8.03-7.97(m,5H),7.59(s,1H),5.10(q,J=7.2Hz,1H),3.63-3.59(m,1H),1.68(d,J=7.2Hz,3H),1.07-1.02(m,4H)。

[1289] 实施例112

[1290] 

[1291] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(112b)

[1292] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用1b(200mg,0.761mmol)和112a(150mg,0.837mmol)作为起始原料,以47%的产率合成化合物112b(145mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.70min,m/z(M+H)$^+$=406.1。

[1293] 步骤2. 4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(112c)

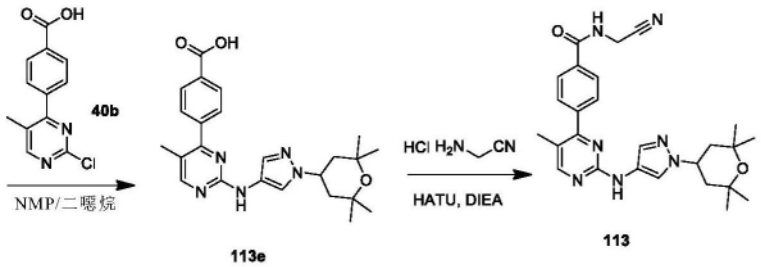
[1294] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用112b(145mg,0.358mmol)和LiOH·H_2O(75mg,1.790mmol)作为起始原料,以71%的产率合成化合物112c(100mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.22min,m/z(M+H)$^+$=392.1。

[1295] 步骤3.N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(112)

[1296] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用112c(60mg,0.153mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(21mg,0.230mmol)作为起始原料,以45%的产率合成化合物112(29.7mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.35min,m/z(M+H)$^+$=430.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.52(s,1H),9.32(t,J=5.2Hz,1H),8.41(s,1H),8.04-7.99(m,3H),7.81(d,J=8.0Hz,2H),7.65(s,1H),5.38-5.35(m,1H),4.35(d,J=5.2Hz,2H),2.21(s,3H),1.63(d,J=6.8Hz,3H).^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-74.81。

[1297] 实施例113



[1298] 

[1299] 步骤1.2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-醇(113a)

[1300] 在0℃下向2,2,6,6-四甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(25g,160mmol)在THF和EtOH(400mL,V:V=3:1)中的溶液一次性添加$NaBH_4$(7.3g,192mmol)。在RT搅拌2hrs后,将所述反应用2N HCl(200mL)淬灭。向上述溶液添加水(500mL)。将混合物用EtOAc(500mL*3)萃取。将

合并的有机层用盐水(700mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩,给出作为白色固体的标题化合物(25.3g,产率100%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.21-4.10(m,1H),1.99-1.93(m,2H),1.30-1.28(m,14H)。

[1301] 步骤2.2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基甲磺酸酯(113b)

[1302] 在0℃下向113a(18g,114.0mmol)和TEA(34.5g,342.0mmol)在THF(200mL)中的混合物缓慢添加MsCl(26g,227mmol)。将混合物在25℃搅拌2hrs。将所述混合物用水(500mL)稀释并用EtOAc(300mL*3)萃取。将分离的有机层用盐水(400mL*3)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并浓缩,给出作为黄色固体的标题化合物(27g,产率100%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.15-5.07(m,1H),3.14(s,3H),2.10-2.04(m,2H),1.38(t,J=7.6Hz,2H),1.30-1.19(m,12H)。

[1303] 步骤3. 4-硝基-1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑(113c)

[1304] 将113b(27g,114mmol)、4-硝基-1H-吡唑(8.6g,76mmol)和Cs_2CO_3(75g,219mmol)在DMF(90mL)中的溶液在80℃搅拌过夜。在冷却至RT后,将混合物用水(300mL)稀释并用EtOAc(200mL*3)萃取。将分离的有机层用盐水(300mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=10:1),给出作为黄色固体的标题化合物(6.6g,产率34%)。LC-MS(方法3):t_R=1.521min,m/z$(M+H)^+$=254.1。

[1305] 步骤4. 1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺(113d)

[1306] 将化合物113c(6.6g粗品,26mmol)和NH_4Cl(7g,130mmol)溶解在EtOH和H_2O的混合物(77mL,V:V=10:1)中,然后在60℃下逐步添加Fe粉(4.4g,78mmol)。将所述反应在80℃搅拌3hrs并冷却至RT。将悬液过滤并将滤液浓缩。将残留物用水(200mL)稀释并用EtOAc(200mL*3)萃取。将分离的有机层用盐水(300mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),给出作为紫色固体的标题化合物(4g,产率69%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.08(s,1H),6.96(s,1H),4.55-4.47(m,1H),3.76(s,2H),1.85(dd,J=4.0,12.8Hz,2H),1.59(t,J=12.8Hz,2H),1.27(s,6H),1.14(s,6H)。

[1307] 步骤5. 4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(113e)

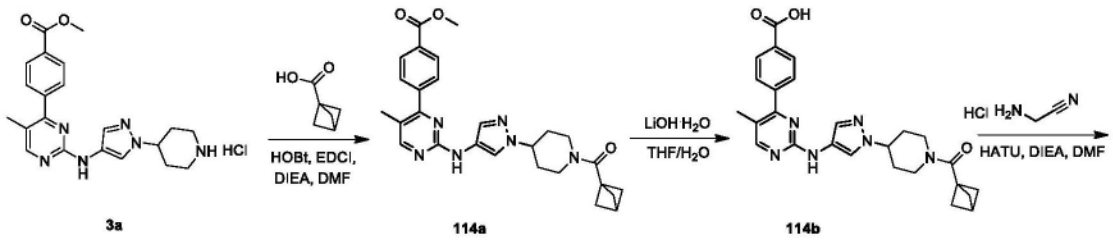
[1308] 将化合物113d(1.5g,6.7mmol)和40b(1.1g,4.5mmol)溶解在NMP和二噁烷的混合物(20mL,V:V=1:1)中,然后逐滴添加催化量的H_2SO_4(44mg,0.4mmol)。将得到的混合物在130℃搅拌过夜。在冷却至RT后,添加EtOAc(100mL)和MeOH(10mL)。将混合物用水(50mL*3)洗涤。将分离的有机层浓缩至干。将残留物悬浮在PE和EtOAc的混合物(30mL,V:V=2:1)中并搅拌30分钟。将形成的固体过滤。将滤饼干燥,给出作为黄色固体的标题化合物(1.08g,产率56%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.05(s,1H),9.42(s,1H),8.38(s,1H),8.06(d,J=8.4Hz,2H),7.96(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.54(s,1H),4.72-4.66(m,1H),2.20(s,3H),1.94(dd,J=4.0,12.8Hz,2H),1.65(t,J=12.8Hz,2H),1.30(s,6H),1.14(s,6H)。

[1309] 步骤6.N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(113)

[1310] 将化合物113e(100mg,0.23mmol)、2-氨基乙腈盐酸盐(25mg,0.27mmol)、HATU(342mg,0.90mmol)和DIEA(116mg,0.90mmol)溶解在DMF(2mL)中。将反应在RT搅拌2hrs。将所述混合物浓缩至干,并将残留物通过制备型HPLC进行纯化(方法A),得到作为黄色固体的

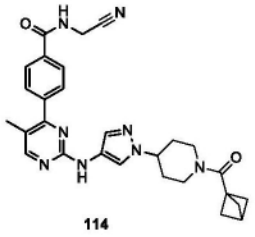
标题产物(22mg,20％的产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.183min,m/z(M+H)$^+$=474.0;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33(s,1H),7.91-7.88(m,3H),7.73(d,J=8.0Hz,2H),7.55(s,1H),6.85(s,1H),6.66(t,J=4.8Hz,1H),4.61(t,J=12.8Hz,1H),4.42(d,J=5.6Hz,2H),2.24(s,3H),2.09-2.06(m,2H),1.78(t,J=12.4Hz,2H),1.37(s,6H),1.29(s,6H)。

[1311] 实施例114



3a 114a 114b

[1312]



114

[1313] 步骤1. 4-(2-((1-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(114a)

[1314] 利用与实施例38的第一步相似的制备程序,使用3a(157mg,0.36mmol)和双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(45mg,0.4mmol)作为起始原料,以106％的产率合成化合物114a(190mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.687min,m/z(M+H)$^+$=487.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.42(s,1H),8.39(s,1H),8.09(d,J=8.4Hz,2H),7.92(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,2H),7.52(s,1H),4.41-4.34(m,2H),4.23-4.19(m,1H),3.90(s,3H),3.18-3.15(m,1H),2.75-2.68(m,1H),2.46(s,1H),2.20(s,3H),2.12-1.96(m,8H),1.76-1.65(m,2H)。

[1315] 步骤2. 4-(2-((1-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(114b)

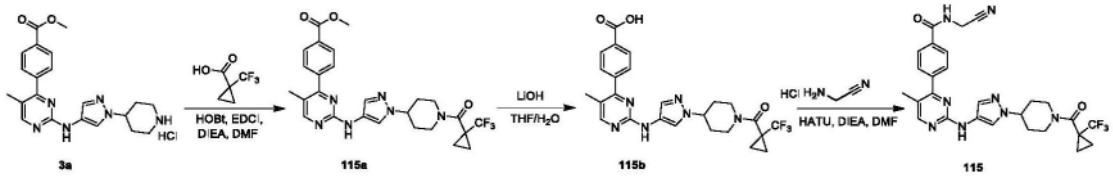
[1316] 将114a(190mg,0.39mmol)和LiOH·H_2O(25mg,0.59mmol)在THF/H_2O(4mL/2mL)中的混合物在RT搅拌过夜。将所述混合物浓缩。将残留物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,给出作为黄色固体的产物(150mg,81％的产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.330min,m/z(M+H)$^+$=473.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),8.37(s,1H),8.05(d,J=8.0Hz,2H),7.92(s,1H),7.75(d,J=8.0Hz,2H),7.53(s,1H),4.42-4.34(m,2H),4.23-4.19(m,1H),3.18-3.15(m,1H),2.78-2.65(m,1H),2.46(s,1H),2.20(s,3H),2.12-1.96(m,8H),1.78-1.62(m,2H)。

[1317] 步骤3. 4-(2-((1-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(114)

[1318] 将114b(100mg,0.21mmol)、2-氨基乙腈(19mg,0.21mmol)、HATU(403mg,1.06mmol)和DIEA(137mg,1.06mmol)在DMF(2mL)中的混合物在RT搅拌4hrs。将所述混合物用H_2O(20mL)稀释,用EA(30mL)萃取。将有机层浓缩。将残留物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,给出作为黄色固体的产物(22mg,21％的产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.267min,m/z(M+H)$^+$=511.3。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.35(s,1H),8.06(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.82(d,J

＝8.0Hz,2H),7.62(s,1H),4.59-4.56(m,1H),4.42-4.40(m,4H),3.26-3.25(m,1H),2.88-2.81(m,1H),2.52(s,1H),2.27-2.11(m,11H),1.94-1.88(m,2H)

[1319] 实施例115

[1320] 

[1321] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-(三氟甲基)环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(115a)

[1322] 利用与实施例38的第一步相似的制备程序,使用3a和1-(三氟甲基)环丙烷甲酸作为起始原料,以95％的产率合成化合物115a。LC-MS(方法1):t_R＝3.702min,m/z(M+H)$^+$＝529.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(s,1H),8.16(d,J＝8.4Hz,2H),7.93(s,1H),7.68(d,J＝8.4Hz,2H),7.52(s,1H),6.83(s,1H),4.53-4.50(m,2H),4.34-4.29(m,1H),3.96(s,3H),3.13-3.03(m,2H),2.24(s,3H),2.22-2.18(m,2H),2.03-1.96(m,2H),1.37-1.34(m,2H),1.20-1.17(m,2H)。

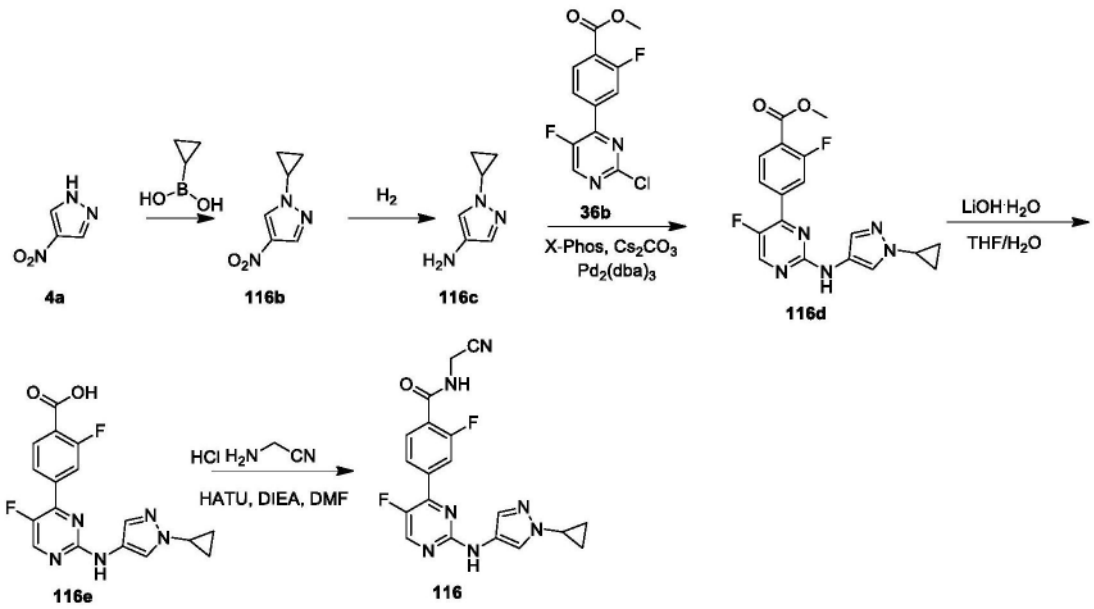
[1323] 步骤2. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-(三氟甲基)环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(115b)

[1324] 利用与实施例114的第二步相似的制备程序,使用115a作为起始原料,以100％的产率合成化合物115b。LC-MS(方法1):t_R＝2.508min,m/z(M+H)$^+$＝515.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.44(s,1H),8.38(s,1H),8.06(d,J＝8Hz,2H),7.93(s,1H),7.78(d,J＝5.2Hz,2H),7.54(s,1H),4.43-4.29(m,3H),3.28-3.26(m,2H),2.20(s,3H),2.07-2.03(m,2H),1.83-1.77(m,2H),1.31-1.22(m,4H)。

[1325] 步骤3.N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-(三氟甲基)环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(115)

[1326] 利用与实施例114的第三步相似的制备程序,使用115b和2-氨基乙腈盐酸盐作为起始原料,以28％的产率合成化合物115。LC-MS(方法1):t_R＝3.367min,m/z(M+H)$^+$＝553.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),9.33-9.30(m,1H),8.38(s,1H),8.00(d,J＝8.4Hz,2H),7.92(s,1H),7.80(d,J＝8Hz,2H),7.55(s,1H),4.41-4.31(m,5H),3.14-3.01(m,2H),2.20(s,3H),2.07-2.03(m,2H),1.81-1.78(m,2H),1.33-1.22(m,4H)。

[1327] 实施例116

[1328] 

[1329] 步骤1. 1-环丙基-4-硝基-1H-吡唑(116b)

[1330] 向4a(50g,0.44mol)、环丙基硼酸(76g,0.688mol)、Na_2CO_3(94g,0.88mol)、乙酸铜(II)(80g,0.88mol)在1L 1,2-二氯乙烷中的混合物添加2,2'-联吡啶(69g,0.44mol)。将所述混合物在N_2气氛下在70℃搅拌3小时。在冷却至RT后,将混合物过滤并将滤液用DCM(3L)稀释。将混合物用2M HCl水溶液洗涤。将有机层干燥并浓缩,得到作为黄色固体的所需产物(30g,45%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.20(s,1H),8.03(s,1H),3.69-3.67(m,1H),1.21-1.12(m,4H)。

[1331] 步骤2. 1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(116c)

[1332] 将116b(15g,98mmol)和10% Pd/C(1.5g,10%碳载钯,用55%水润湿)在300mL EtOH中的混合物在H_2气氛(50psi)下在30℃搅拌1小时。将所述混合物过滤并将滤液浓缩,得到作为棕色固体的所需产物(11g,93%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.12(s,1H),7.05(s,1H),3.48-3.45(m,1H),2.86(br s,2H),1.07-1.03(m,2H),0.96-0.91(m,2H)。

[1333] 步骤3. 4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(116d)

[1334] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用36b(1.0g,3.52mmol)和116c(520mg,4.22mmol)作为起始原料,以77%的产率合成化合物116d(1.0g)。LC-MS(方法3):t_R=1.551min,m/z(M+H)$^+$=372.1。

[1335] 步骤4. 4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸(116e)

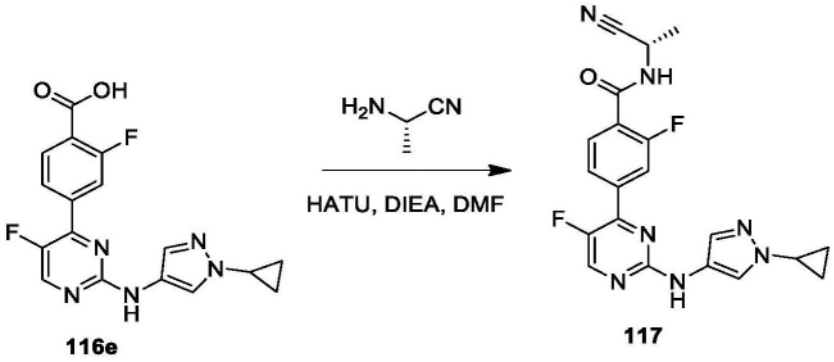
[1336] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用116d(1.0g,2.69mmol)和LiOH(227mg,5.40mmol)作为起始原料,以65%的产率合成化合物116e(626mg)。LC-MS(方法3):t_R=0.808min,m/z(M+H)$^+$=358.1。

[1337] 步骤5.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺(116)

[1338] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用116e(90mg,0.25mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(46mg,0.50mmol)作为起始原料,以32%的产率合成化合物116(32mg)。LC-MS(方

法1):t_R=3.004min,m/z(M+H)$^+$=396.1;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.45(d,J=4.0Hz,1H),8.03(d,J=8.4Hz,1H),7.97-7.93(m,3H),7.58(s,1H),4.38(s,2H),3.64-3.58(m,1H),1.09-1.01(m,4H)。

[1339] 实施例117

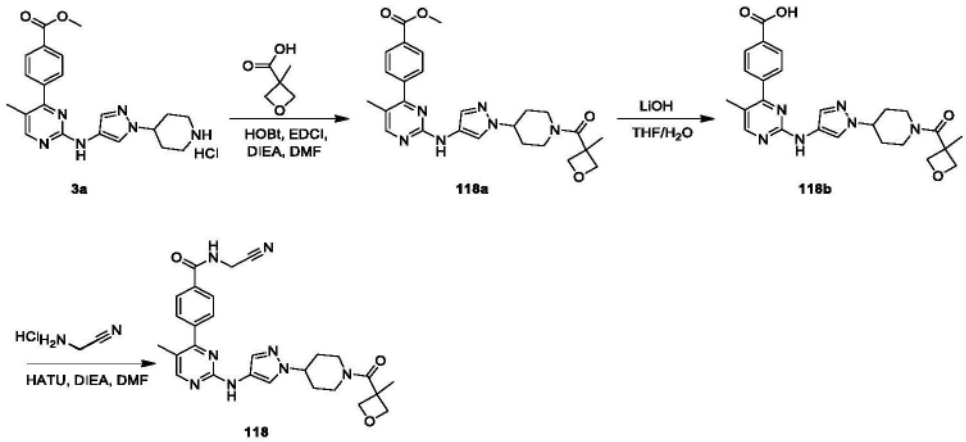
[1340] 

116e 117

[1341] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺(117)

[1342] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用116e(80mg,0.22mmol)和(S)-2-氨基丙腈(54mg,0.22mmol)作为起始原料,以33%的产率合成化合物117(30mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.178min,m/z(M+H)$^+$=410.2;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.45(d,J=3.6Hz,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.98-7.93(m,2H),7.85(t,J=8.0Hz,1H),7.58(s,1H),5.07(q,J=7.2Hz,1H),3.63-3.59(m,1H),1.65(d,J=6.8Hz,3H),1.09-1.03(m,4H)。

[1343] 实施例118

[1344] 

3a 118a 118b 118

[1345] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(118a)

[1346] 利用与实施例38的第一步相似的制备程序,使用3a和3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酸作为起始原料,以79%的产率合成化合物118a。LC-MS(方法1):t_R=3.238min,m/z(M+H)$^+$=491.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.35(s,1H),8.18-8.16(m,2H),8.06(s,1H),7.80(d,J=8.4Hz,2H),7.62(s,1H),4.99-4.86(m,2H),4.63-4.60(m,1H),4.44-4.37(m,3H),3.98(s,3H),3.26-3.24(m,2H),2.92-2.86(m,1H),2.26(s,3H),2.16-2.13(m,2H),1.98-1.91(m,2H),1.70(s,3H)。

[1347] 步骤2. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡

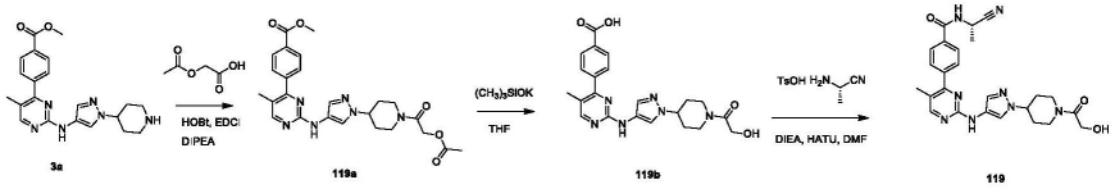
唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(118b)

[1348] 利用与实施例114的第一步相似的制备程序,使用118a作为起始原料,以98%的产率合成化合物118b。LC-MS(方法1):t_R=2.528min,m/z(M+H)$^+$=477.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.10(s,1H),8.38(s,1H),8.07(d,J=8.4Hz,2H),7.93(s,1H),7.79(d,J=8Hz,2H),7.54(s,1H),4.80(s,2H),4.44-4.34(m,2H),4.27(d,J=6Hz,2H),3.18-3.05(m,2H),2.80-2.74(m,1H),2.20(s,3H),2.03-2.00(d,J=15.2Hz,2H),1.83-1.71(m,2H),1.56(s,3H)。

[1349] 步骤3.N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(118)

[1350] 利用与实施例114的最后一步相似的制备程序,使用118b和2-氨基乙腈盐酸盐作为起始原料,以13%的产率合成化合物118。LC-MS(方法1):t_R=2.957min,m/z(M+H)$^+$=515.0。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.35(s,1H),8.06(s,1H),8.01(d,J=6.4Hz,2H),7.81(d,J=8.8Hz,2H),7.62(s,1H),5.01-4.97(m,2H),4.63-4.58(m,1H),4.44-4.37(m,5H),3.26-3.21(m,2H),2.91-2.85(m,1H),2.26(s,3H),2.17-2.14(m,2H),1.98-1.91(m,2H),1.69(s,3H)。

[1351] 实施例119

[1352] 

[1353] 步骤1. 4-(2-((1-(1-(2-乙酰氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(119a)

[1354] 将化合物3a(800mg,2.04mmol)、2-乙酰氧基乙酸(240mg,2.04mmol)、DIPEA(789mg,6.12mmol)、EDCI(482mg,2.45mmol)和HOBT(330.7mg,2.45mmol)溶解在DMF(8mL)中。将得到的混合物在RT搅拌过夜。将混合物用EtOAc(30mL)稀释并用H_2O(5mL*2)洗涤。将分离的有机相在真空中浓缩。将残留物通过制备型HPLC进行纯化,得到作为黄色固体的所需产物(946mg,94%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.47min,m/z(M+H)$^+$=493.2。

[1355] 步骤2. 4-(2-((1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(119b)

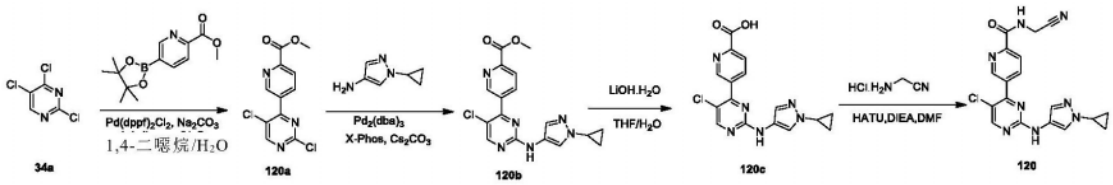
[1356] 将化合物119a(100mg,0.2mmol)和$(CH_3)_3SiOK$(77mg,0.6mmol)溶解在无水THF(1mL)中。将得到的混合物在RT搅拌1小时。将所述混合物用10% HCl水溶液调整到pH=2~3并在真空中浓缩,得到作为黄色固体的所需产物(170mg,粗品,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=0.92min,m/z(M+H)$^+$=437.2。

[1357] 步骤3.(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(119)

[1358] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用119b(170mg,粗品,0.2mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(73mg.0.3mmol)作为起始原料,以51%的产率合成化合物119(50mg)。标题化合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=3.29min,m/z(M+H)$^+$=489.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.44(s,1H),9.27(d,J=7.2Hz,1H),8.38(s,

1H),8.01(d,J＝8.8Hz,2H),7.89(s,1H),7.80(d,J＝8.0Hz,2H),7.55(s,1H),5.06-4.98(m,1H),4.43-4.35(m,2H),4.12(dd,J＝14.4,25.2Hz,2H),3.78(d,J＝12.4Hz,1H),3.11(t,J＝12.4Hz,1H),2.79(t,J＝12.4Hz,1H),2.19(s,3H),2.00(d,J＝11.2Hz,2H),1.91-1.68(m,2H),1.57(d,J＝7.2Hz,3H)。

[1359] 实施例120

[1360] 

[1361] 步骤1. 5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯(120a)

[1362] 利用与实施例1的第一步相似的制备程序,使用34a(1.05g,5.7mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶甲酸甲酯(1.5g,5.7mmol)作为起始原料,以81％的产率合成化合物120a(1.3g)。LC-MS(方法3):t_R＝1.398min,m/z(M+H)$^+$＝284.0。

[1363] 步骤1. 5-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯(120b)

[1364] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用120a(200mg,0.7mmol)和1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(172mg,1.4mmol)作为起始原料,以81％的产率合成化合物120b(210mg)。所需化合物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化。LC-MS(方法3):t_R＝1.47min,m/z(M+H)$^+$＝371.1。

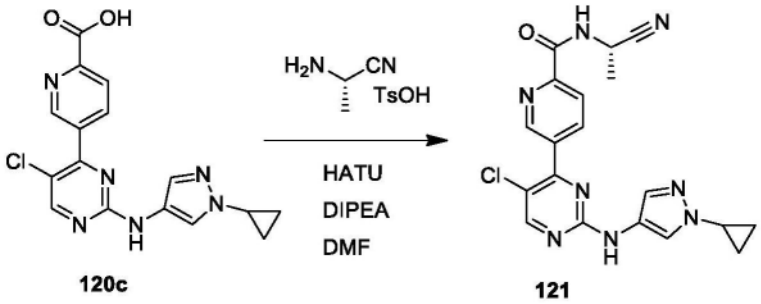
[1365] 步骤2. 5-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶甲酸(120c)

[1366] 将化合物120b(200mg,0.54mmol)和LiOH·H_2O(113mg,2.70mmol)溶解在THF和H_2O的混合物(4.5mL,V:V＝8:1)中。将上述混合物在40℃搅拌1小时。将混合物用水(30mL)稀释并用EtOAc(50mL)萃取。然后将所述水性溶液用HCl水溶液(1N)酸化。将悬液过滤并将滤饼干燥,得到作为棕色固体的所需粗产物(192mg,100％产率)。LC-MS(方法3):t_R＝1.08min,m/z(M+H)$^+$＝357.1。

[1367] 步骤3. 5-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)吡啶甲酰胺(120)

[1368] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用120c(75mg,0.17mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(16mg,0.17mmol)作为起始原料,以15％的产率合成化合物120(12.0mg)。LC-MS(方法1):t_R＝3.23min,m/z(M+H)$^+$＝395.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.95(s,1H),9.65(s,1H),9.08(s,1H),8.48(s,1H),8.41-8.40(m,1H),8.30-8.22(m,1H),7.91(s,1H),7.52-7.49(m,1H),4.35-4.34(m,2H),3.68(s,1H),0.99-0.64(m,4H)。

[1369] 实施例121

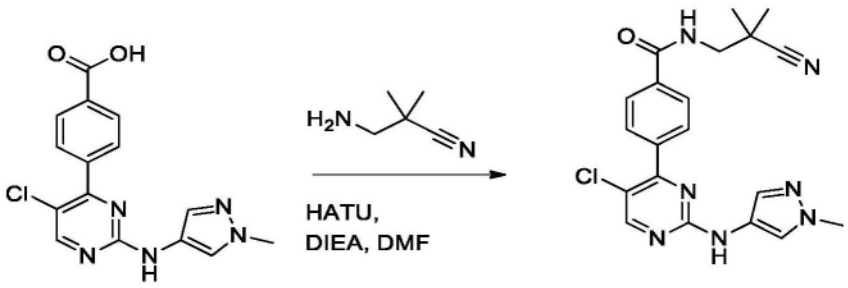
[1370] 

120c 121

[1371] (S)-5-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)吡啶甲酰胺(121)

[1372] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用120c(100mg,0.28mmol)和(S)-2-氨基丙腈(181mg,0.75mmol)作为起始原料,以36%的产率合成化合物121(41.4mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.45min,m/z(M+H)$^+$=409.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.91(s,1H),9.70(d,J=8.0Hz,1H),8.04(s,1H),8.64(s,1H),8.44(d,J=8.0Hz,1H),8.23(d,J=8.0Hz,1H),7.85(s,1H),7.51(s,1H),5.11-5.03(m,1H),3.71-3.65(m,1H),1.58(d,J=7.2Hz,3H),0.98-0.92(m,4H)。

[1373] 实施例122

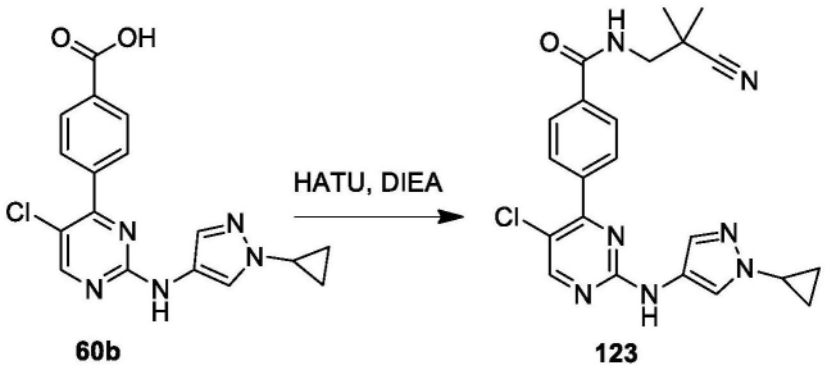
[1374] 

34d 122

[1375] 4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2-氰基-2-甲基丙基)苯甲酰胺(122)

[1376] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用34d和3-氨基-2,2-二甲基丙腈作为起始原料,以26%的产率合成化合物122。LC-MS(方法1):t_R=3.383min,m/z(M+H)$^+$=410.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.82(s,1H),8.94(d,J=6.0Hz,1H),8.57(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.90(br s,2H),7.83(s,1H),7.51(s,1H),3.79(s,3H),3.50(d,J=6.0Hz,2H),1.36(s,6H)。

[1377] 实施例123

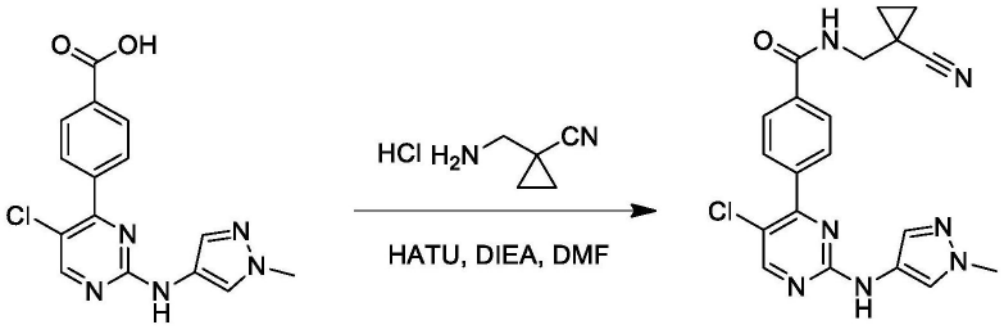
[1378] 

60b 123

[1379] 4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2-氰基-2-甲基丙基)苯甲酰胺(123)

[1380] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用60b(80mg,0.22mmol)和3-氨基-2,2-二甲基丙腈(26mg,0.27mmol)作为起始原料,以13%的产率合成化合物123(12.4mg)。标题化合物通过制备型HPLC进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=3.959min,m/z(M+H)$^+$=436.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),8.95(t,J=6.0Hz,1H),8.59(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.90(m,3H),7.51(s,1H),3.70-3.66(m,1H),3.50(d,J=6.4Hz,2H),1.36(s,6H),0.98-0.92(m,4H)。

[1381] 实施例124

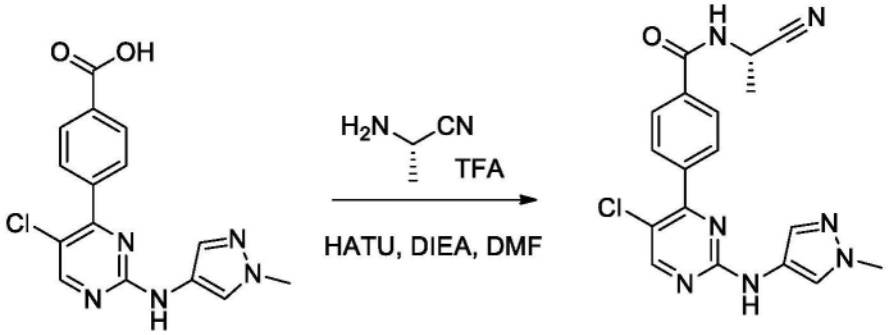
[1382] 

34d 124

[1383] (S)-4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(124)

[1384] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用34d(70mg,0.212mmol)和1-(氨基甲基)环丙烷甲腈盐酸盐(60mg,0.45mmol)作为起始原料,以40%的产率合成化合物124(35.0mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.437min,m/z(M+H)$^+$=408.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),9.05(t,J=6.0Hz,1H),8.58(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.91-7.84(m,3H),7.51(s,1H),3.79(s,3H),3.47(d,J=6.0Hz,2H),1.26-1.13(m,4H)。

[1385] 实施例125

[1386] 

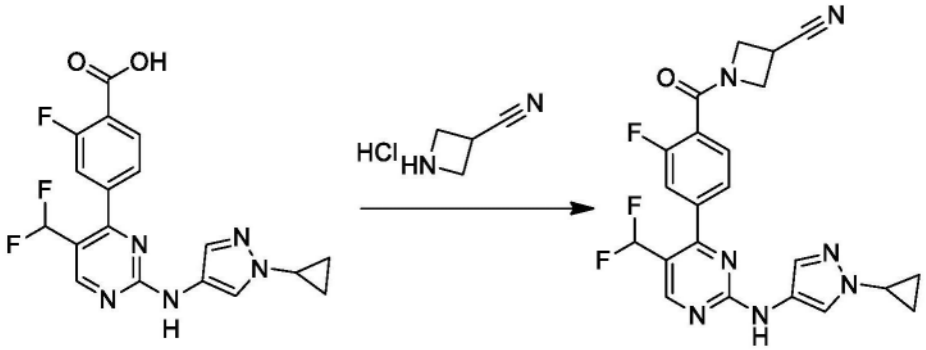
34d 125

[1387] (S)-4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(125)

[1388] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用34d(60mg,0.18mmol)和(S)-2-氨基丙腈2,2,2-三氟乙酸盐(67.2mg,0.40mmol)作为起始原料,以16%的产率合成化合物125(11.2mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.104min,m/z(M+H)$^+$=381.9。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ

9.86(s,1H),9.31(d,J＝7.2Hz,1H),8.58(s,1H),8.03(d,J＝7.6Hz,2H),7.92-7.83(m,3H),7.50(s,1H),5.02(m,1H),3.79(s,3H),1.56(d,J＝7.2Hz,3H)。

[1389] 实施例126

[1390] 

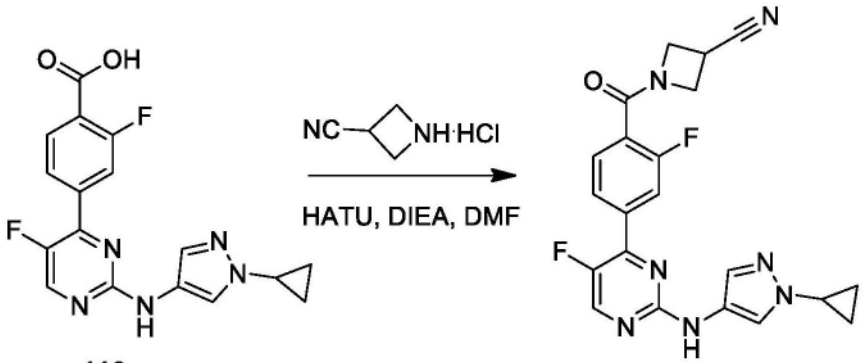
109h 126

[1391] 1-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯

[1392] 甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(126)

[1393] 利用与实施例109的第四步相似的制备程序,使用109h(77mg,0.20mmol)和氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐(47mg,0.40mmol)作为起始原料,以9%的产率合成化合物126(8.4mg)。LC-MS(方法1):t_R＝3.548min,m/z(M+H)$^+$＝454.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.74(s,1H),8.06-8.00(m,1H),7.74(s,1H),7.63-7.59(m,3H),6.79(t,J＝14.0Hz,1H),4.56-4.36(m,4H),3.88-3.80(m,1H),3.63(s,1H),1.05(s,4H)。

[1394] 实施例127

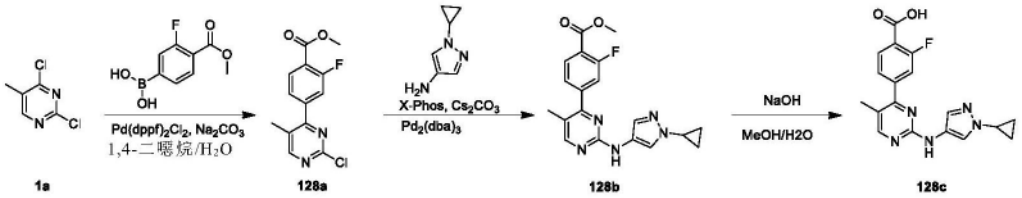
[1395] 

116e 127

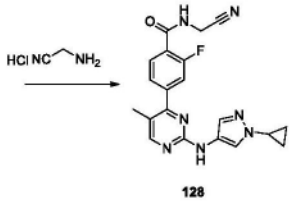
[1396] 1-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(127)

[1397] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用116e和氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐作为起始原料,以19%的产率合成化合物127。LC-MS(方法1):t_R＝3.444min,m/z(M+H)$^+$＝422.1;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.44(d,J＝3.6Hz,1H),8.02(d,J＝8.0Hz,1H),7.96-7.92(m,2H),7.71(s,J＝7.6Hz,1H),7.58(s,1H),4.53-4.34(m,4H),3.85-3.77(m,1H),3.64-3.59(m,1H),1.10-1.00(m,4H)。

[1398] 实施例128



[1399]



[1400] 步骤1. 4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(128a)

[1401] 向1a(805mg,4.93mmol)在1,4-二噁烷/H_2O(9mL,V:V=2:1)的混合物顺序添加(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(1.0g,5.10mmol)、Na_2CO_3(1.05g,9.88mmol)和Pd(dppf)Cl_2(181mg,0.25mmol)。将所述混合物在N_2气氛下在80℃搅拌2hrs。在冷却后,将所述混合物在真空中浓缩。向残留物添加EtOAc(40mL)和水(60mL)。分离有机层并浓缩以给出残留物,将其在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),得到作为白色固体的所需产物(1.16g,84%产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.65min,m/z(M+H)$^+$=281.0。

[1402] 步骤2. 4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(128b)

[1403] 将化合物128a(860mg,3.07mmol)、1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(378mg,3.07mmol)、$Pd_2(dba)_3$(281mg,0.307mmol)、X-Phos(292mg,0.614mmol)和Cs_2CO_3(2g,6.14mmol)溶解在1,4-二噁烷(20mL)中。将所述混合物在110℃搅拌3hrs。在冷却后,将所述混合物浓缩并将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=2:1),得到作为黄色固体的标题产物(537mg,49%产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.607min,m/z(M+H)$^+$=368.1。

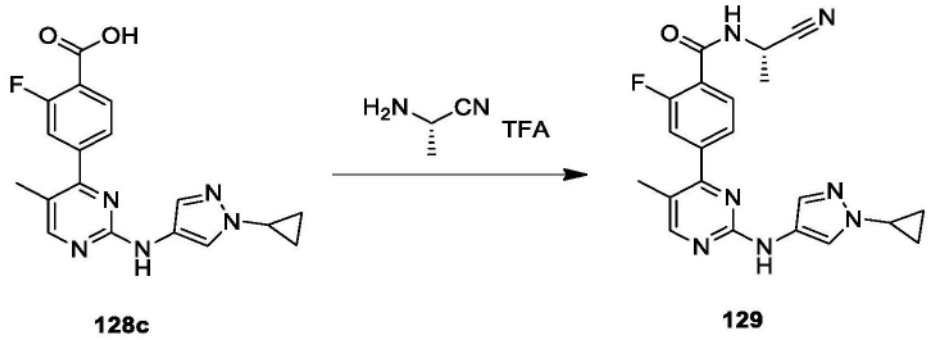
[1404] 步骤3. 4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸(128c)

[1405] 向由128b(537mg,1.46mmol)、MeOH(15mL)和H_2O(5mL)构成的溶液添加NaOH(585mg,14.6mmol)。将所述混合物在40℃搅拌2hrs。将所述混合物用10% HCl水溶液调整到pH=6~7并过滤,得到作为黄色固体的标题产物(515mg,100%产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.043min,m/z(M+H)$^+$=354.1。

[1406] 步骤4.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺(128)

[1407] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用128c(60mg,0.17mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(47mg,0.51mmol)作为起始原料,以32%的产率合成化合物128(21.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.117min,m/z(M+H)$^+$=392.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.43(s,1H),9.12(s,1H),8.40(s,1H),7.89-7.81(m,2H),7.63(t,J=8.0Hz,2H),7.48(s,1H),4.36(s,2H),3.66-3.64(m,1H),2.21(s,3H),0.98-0.91(m,4H)。

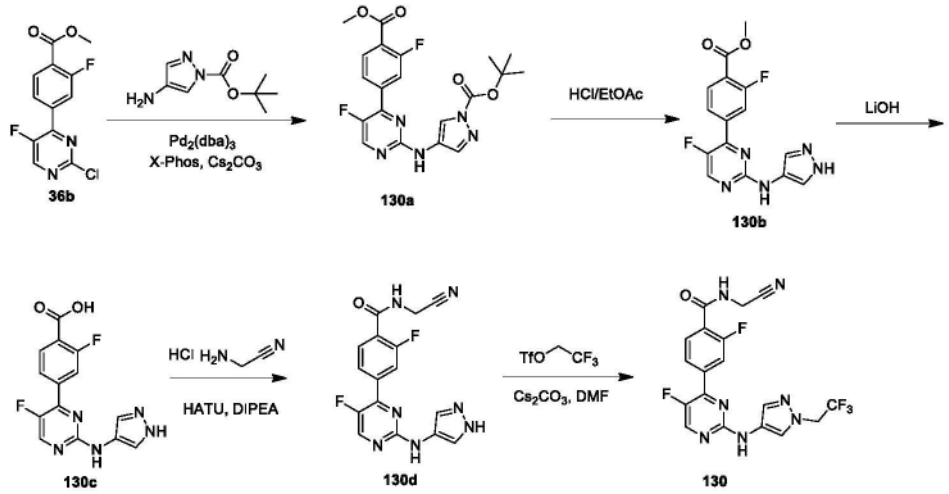
[1408] 实施例129

[1409] 

[1410] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺(129)

[1411] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用128c(63.5mg,0.18mmol)和(S)-2-氨基丙腈三氟乙酸盐(67.2mg,0.40mmol)作为起始原料,以54%的产率合成化合物129(37.4mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.538min,m/z(M+H)$^+$=406.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(s,1H),7.97(s,1H),7.87(t,J=7.2Hz,1H),7.62-7.55(m,3H),5.11-5.06(m,1H),3.62-3.57(m,1H),2.26(s,3H),1.67(d,J=7.2Hz,3H),1.08-1.00(m,4H)。

[1412] 实施例130

[1413] 

[1414] 步骤1. 4-((5-氟-4-(3-氟-4-(甲氧基羰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(130a)

[1415] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用36b和4-氨基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯作为起始原料,以63%的产率合成化合物130a。LC-MS(方法3):t_R=1.665min,m/z(M+H-100)$^+$=332.1;

[1416] 步骤2. 4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(130b)

[1417] 将化合物130a(1.9g,4.4mmol)溶解在HCl(g)在EtOAc中的溶液(4N,15mL)中。将所述混合物在0℃搅拌5hrs。将所述混合物过滤并将滤饼干燥,得到作为黄色固体的所需产物(1.27g,87%产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.249min,m/z(M+H)$^+$=332.1。

[1418] 步骤3. 4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸(130c)

[1419] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用130b作为起始原料,以100%的产率合成化合物130c。LC-MS(方法3):t_R=0.983min,m/z(M+H)$^+$=318.0。

[1420] 步骤4. 4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)-2-氟苯甲

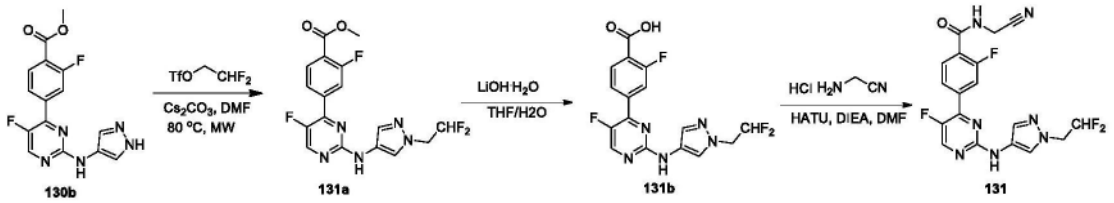
酰胺(130d)

[1421] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用130c和3-氨基丙腈作为起始原料,以56%的产率合成化合物130d。LC-MS(方法3):t_R=1.126min,m/z(M+H)$^+$=356.1;

[1422] 步骤5.N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-氟-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(130)

[1423] 向130d(100mg,0.28mmol)和2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(131mg,0.56mmol)在DMF(2mL)中的溶液添加Cs_2CO_3(274mg,0.84mmol)。将所述混合物在微波下在120℃辐照4hrs。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩至干。残留物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,得到作为黄色固体的标题产物(14mg,11%产率)。LC-MS(方法1):t_R=2.008min,m/z(M+H)$^+$=438.1。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(d,J=3.2Hz,1H),8.14(s,1H),8.07-8.04(m,1H),7.99-7.94(m,2H),7.69(s,1H),4.88(q,J=8.8Hz,2H),4.37(s,2H)。

[1424] 实施例131

[1425] 

[1426] 步骤1. 4-(2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(131a)

[1427] 利用与实施例130的最后一步相似的制备程序,使用130b(200mg,0.6mmol)和2,2-二氟乙基三氟甲磺酸酯(259mg,1.21mmol)作为起始原料,以24%的产率合成化合物131a(58mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.450min,m/z(M+H)$^+$=396.1;

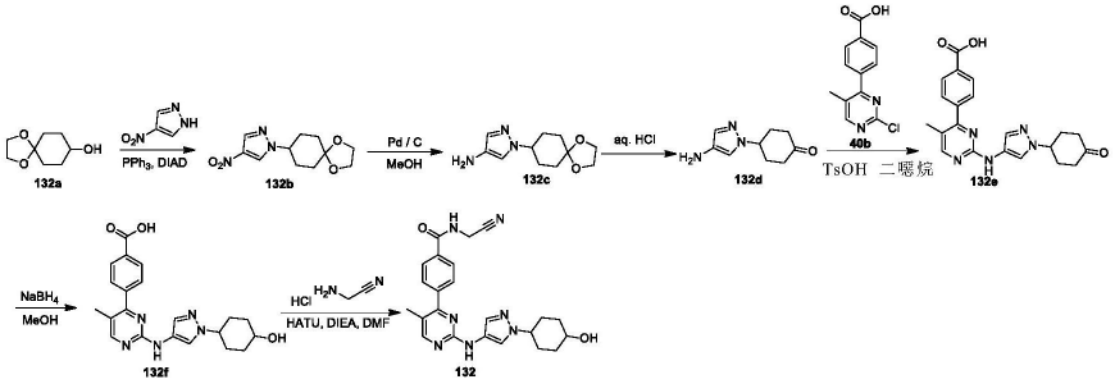
[1428] 步骤2. 4-(2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸(131b)

[1429] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用131a(58mg,0.15mmol)作为起始原料,以86%的产率合成化合物131b(48mg粗品)。LC-MS(方法3):t_R=0.555min,m/z(M+H)$^+$=382.1。

[1430] 步骤3.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺(131)

[1431] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物131b(48mg粗品,0.12mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(23mg,0.25mmol)作为起始原料,以12%的产率合成化合物131(6mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.236min,m/z(M+H)$^+$=419.9;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.79(s,1H),9.19(t,J=4.0Hz,1H),8.67(d,J=3.6Hz,1H),8.02(s,1H),7.97(d,J=8.0Hz,1H),7.92-7.88(m,2H),7.63(s,1H),6.34(tt,J=54.8Hz,3.6Hz,1H),4.61(td,J=15.2Hz,3.2Hz,2H),4.36(d,J=5.6Hz,2H)。

[1432] 实施例132

[1433] 

[1434] 步骤1. 4-硝基-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡唑(132b)

[1435] 利用与实施例66的第一步相似的制备程序,使用1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(2.8g,19.6mmol)和4-硝基-1H-吡唑(2g,19.6mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物132b(5g)。LC-MS(方法3):t_R=1.34min,m/z(M+H)$^+$=254.1。

[1436] 步骤2. 1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡唑-4-胺(132c)

[1437] 利用与实施例4的第二步相似的制备程序,使用132b(4g,15.8mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物132c(3.5g)。LC-MS(方法3):t_R=0.99min,m/z(M+H)$^+$=224.1。

[1438] 步骤3. 4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己酮(132d)

[1439] 向132c(890mg,4mmol)在ACN(5mL)中的溶液添加HCl水溶液(5mL,2N)。将所述混合物在RT搅拌过夜。通过饱和$NaHCO_3$水溶液将所述混合物调整到pH=7~8。将所述混合物在真空中浓缩。将残留物通过快速层析进行纯化(DCM:MeOH=20:1),给出作为白色固体的标题化合物(716mg,100%)。LC-MS(方法3):t_R=0.37min,m/z(M+H)$^+$=180.1。

[1440] 步骤4. 4-(5-甲基-2-((1-(4-氧代环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(132e)

[1441] 利用与实施例64的第六步相似的制备程序,使用132d(200mg,1.1mmol)和40b(273mg,1.1mmol)作为起始原料,以23%的产率合成化合物132e(100mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.01min,m/z(M+H)$^+$=392.1。

[1442] 步骤5. 4-(2-((1-(4-羟基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(132f)

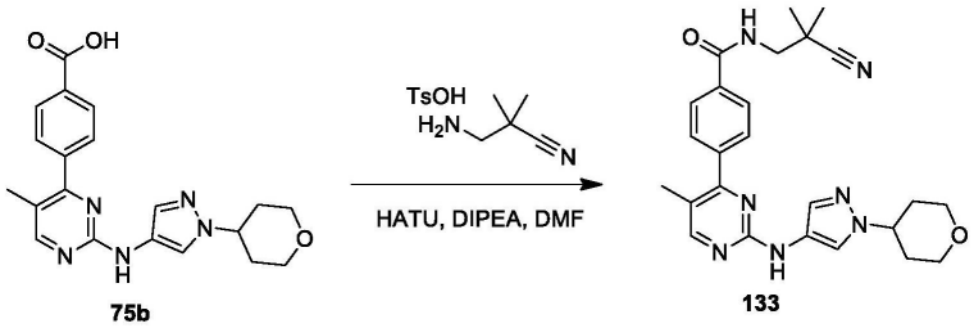
[1443] 将化合物132e(80mg,0.2mmol)溶解在MeOH和DCM的混合物(3mL,V:V=2:1)中。添加$NaBH_4$(16mg,0.4mmol)。将所述混合物在RT搅拌1小时。将所述混合物用丙酮(3滴)淬灭并在减压下浓缩,给出所需化合物(79mg,100%产率)。LC-MS(方法3):t_R=0.95min,m/z(M+H)$^+$=394.2。

[1444] 步骤6.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(4-羟基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(132)

[1445] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用132f(60mg,0.15mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(69mg,0.75mmol)作为起始原料,以18%的产率合成化合物132(12mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.44min,m/z(M+H)$^+$=432.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.36(s,1H),8.05(s,1H),8.01(d,J=9.6Hz,2H),7.84(d,J=9.6Hz,2H),7.83(s,1H),4.41(s,2H),4.17-4.08(m,1H),3.72-3.63(m,1H),2.28(s,3H),2.16-2.09(m,4H),1.95-1.83(m,2H),1.56-1.44(m,

2H)。

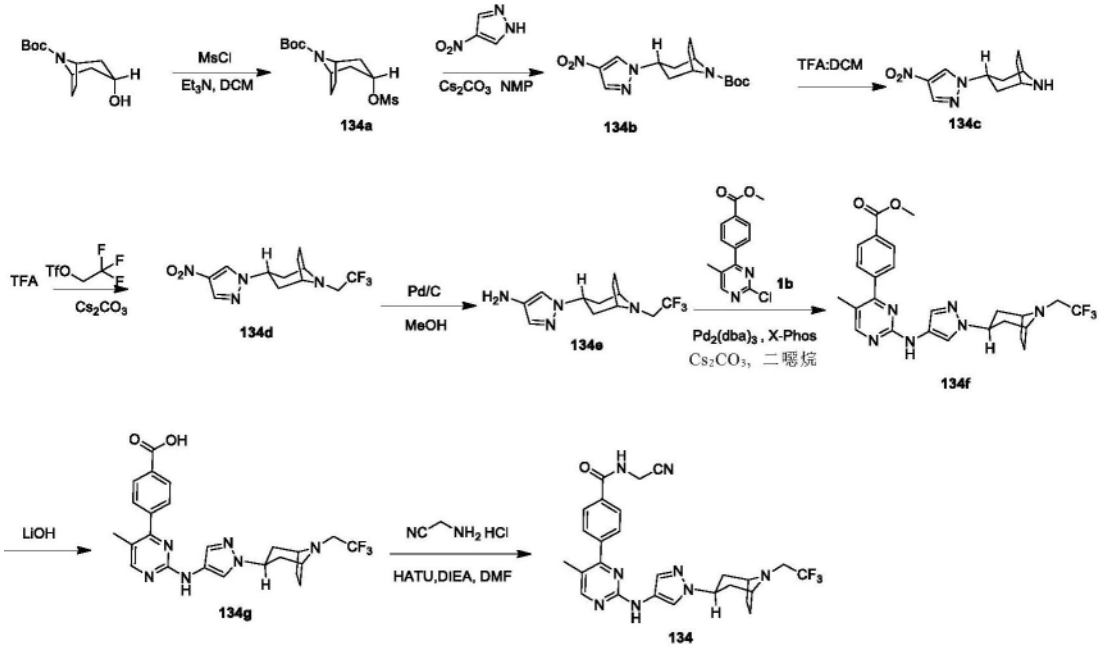
[1446] 实施例133

[1447] 

[1448] N-(2-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(133)

[1449] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用75b(50mg,0.13mmol)和3-氨基-2,2-二甲基丙腈4-甲基苯磺酸盐(71mg.0.26mmol)作为起始原料,以49%的产率合成化合物133(29.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.20min,m/z(M+H)$^+$=460.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.39(s,1H),8.91(t,J=6.4Hz,1H),8.36(d,J=8.4Hz,1H),8.00(d,J=7.6Hz,2H),7.90(s,1H),7.78(d,J=7.6Hz,2H),7.55(s,1H),4.35-4.28(m,1H),3.94(d,J=11.2Hz,2H),3.50-3.46(m,2H),3.44-3.41(m,2H),2.20(s,3H),1.92-1.83(m,4H),1.35(s,6H)。

[1450] 实施例134

[1451] 

[1452] 步骤1.(1R,3r,5S)-3-((甲基磺酰基)氧基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(134a)

[1453] 在0℃下向3-羟基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(2g,8.8mmol;CAS编号:143557-91-9)和Et_3N(2.8g,26.4mmol)在DCM(40mL)中的混合物添加MsCl(2g,8.8mmol)。将所述混合物在60℃搅拌18hrs。将反应混合物冷却至RT并在减压下浓缩,得到作为棕色油状物的所需产物(2.4g,90%产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.56min,m/z(M+H-56)$^+$=250.1。

[1454] 步骤2.(1R,3s,5S)-3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(134b)

[1455] 将化合物134a(2.4g,7.84mmol)、4-硝基-1H-吡唑(443mg,3.92mmol)和Cs_2CO_3(3.8g,11.76mmol)溶解在NMP(30mL)中。将所述混合物在N_2气氛下在140℃搅拌18hrs。将混合物冷却至RT,用水(100mL)稀释并用EtOAc(100mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=3:1),得到作为黄色固体的所需产物(927mg,74%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.80(s,1H),8.27(s,1H),4.91-4.85(m,1H),4.18(s,2H),2.05-1.95(m,6H),1.78(d,J=7.2Hz,2H),1.38(s,9H)。

[1456] 步骤3.(1R,3s,5S)-3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(134c)

[1457] 将化合物134b(500mg,1.55mmol)溶解在TFA和DCM的混合物(2mL,V:V=1:1)中。将上述溶液在N_2气氛下在RT搅拌1hr。将所述混合物浓缩至干,得到作为黄色固体的所需产物(345mg,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=0.32min,m/z(M+H)+=223.1。

[1458] 步骤4.(1R,3s,5S)-3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(134d)

[1459] 向由134c(414mg,1.86mmol)、2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(864mg,3.72mmol)和DMF(15mL)构成的溶液添加Cs_2CO_3(1.81g,5.57mmol)。将所述混合物在120℃搅拌8hrs。将混合物冷却至RT,用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩以给出残留物,将其在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=3:1),得到作为黄色固体的所需产物(160mg,28%产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.60min,m/z$(M+H)^+$=305.1。

[1460] 步骤5. 1-((1R,3s,5S)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-胺(134e)

[1461] 利用与实施例4的第二步相似的制备程序,使用134d(160mg,0.526mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物134e(170mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.38min,m/z$(M+H)^+$=275.1。

[1462] 步骤6. 4-(5-甲基-2-((1-((1R,3s,5S)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(134f)

[1463] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用134e(140mg,0.51mmol)和1b(200mg,0.77mmol)作为起始原料,以43%的产率合成化合物134f(110mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.78min,m/z$(M+H)^+$=501.2。

[1464] 步骤7. 4-(5-甲基-2-((1-((1R,3s,5S)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(134g)

[1465] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用134f(110mg,0.22mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物134g(110mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.29min,m/z$(M+H)^+$=487.2。

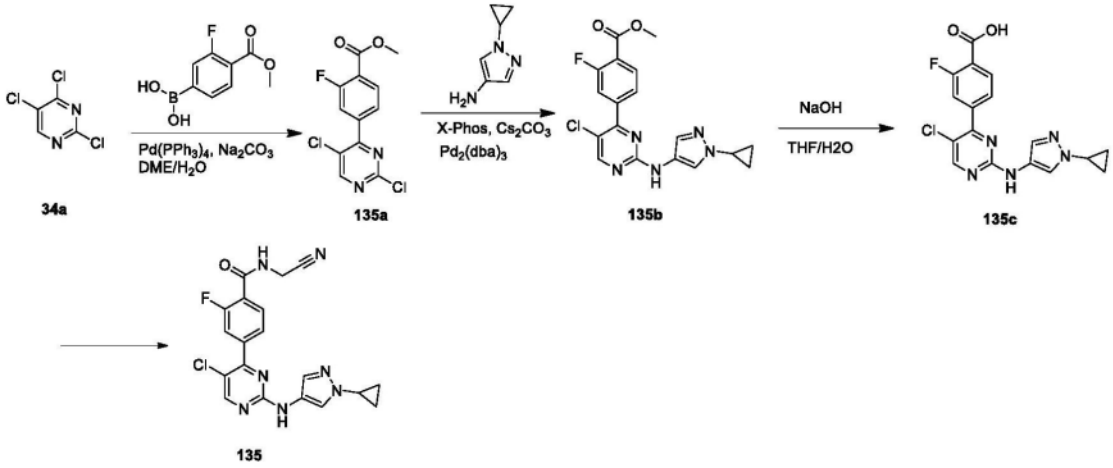
[1466] 步骤8.N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-((1R,3s,5S)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(134)

[1467] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用134g(55mg,0.113mmol)和2-氨基

乙腈盐酸盐(42mg,0.453mmol)作为起始原料,以30％的产率合成化合物134(17.8mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.71min,m/z(M+H)$^+$=525.3;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33(s,1H),7.93(s,1H),7.91(d,J=8.0Hz,2H),7.76(d,J=8.0Hz,2H),7.48(s,1H),6.82(s,1H),6.57(t,J=6.4Hz,1H),4.46-4.40(m,3H),3.44(s,2H),3.01(q,J=9.6Hz,2H),2.26(s,3H),2.16(t,J=9.6Hz,2H),2.03-1.94(m,4H),1.79-1.74(m,2H)。

[1468] 实施例135

[1469]



[1470] 步骤1. 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(135a)

[1471] 将化合物34a(1.03g,5.61mmol)溶解在DME和H_2O的混合物(13mL,V:V=10:3)中。顺序添加3-氟-4-甲氧基羰基苯基硼酸(1g,5.05mmol)、Na_2CO_3(1.19g,11.22mmol)和Pd$(PPh_3)_4$(64.8mg,0.056mmol)。将所述混合物在N_2气氛下在90℃搅拌3hrs。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩至干。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),得到作为黄色固体的标题产物(1.01g,67％的产率)。LC-MS(方法1):t_R=1.727min,m/z(M+H)$^+$=301.0。

[1472] 步骤2. 4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(135b)

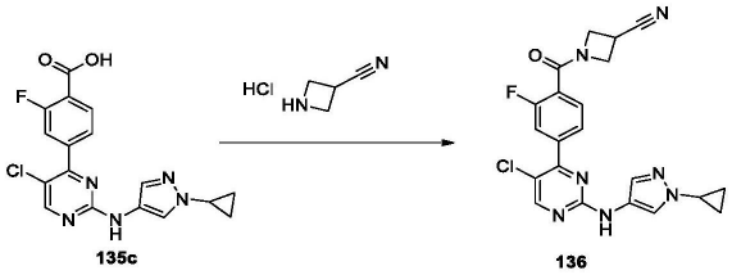
[1473] 将化合物135a(1.01g,3.36mmol)、1-环丙基-1H-吡唑-4-基胺(414mg,3.36mmol)、Cs_2CO_3(2.18g,6.72mmol)、X-Phos(34mg,0.67mmol)和$Pd_2(dba)_3$(33mg,0.33mmol)溶解在1,4-二噁烷(20mL)中。将上述混合物在N_2气氛下在110℃搅拌18hrs。在冷却后,将所述混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),得到作为棕色固体的所需产物(433mg,33％的产率)。LC-MS(方法1):t_R=1.716min,m/z(M+H)$^+$=388.1。步骤3. 4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸(135c)

[1474] 向135b(433mg,1.12mmol)在MeOH(10mL)和H_2O(2mL)中的混合物的溶液添加NaOH(224mg,5.59mmol)。将所述混合物在40℃搅拌18hrs。将所述混合物用10％ HCl水溶液调整到pH=6～7。将所述混合物用DCM和MeOH的混合物(50mL,V:V=10:1)萃取。将有机层在真空中浓缩,得到作为黄色固体的所需产物(417mg,100％的产率)。LC-MS(方法1):t_R=1.117min,m/z(M+H)$^+$=374.1。

[1475] 步骤4. 4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)-2-氟苯甲酰胺(135)

[1476] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用135c和2-氨基乙腈盐酸盐作为起始原料,以45%的产率合成化合物135。LC-MS(方法1):t_R=3.705min,m/z(M+H)$^+$=412.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.87(s,1H),9.22(t,J=5.2Hz,1H),8.60(s,1H),7.89-7.46(m,4H),7.50(s,1H),4.36(d,J=5.6Hz,2H),3.69-3.66(m,1H),1.01-0.90(m,4H)。

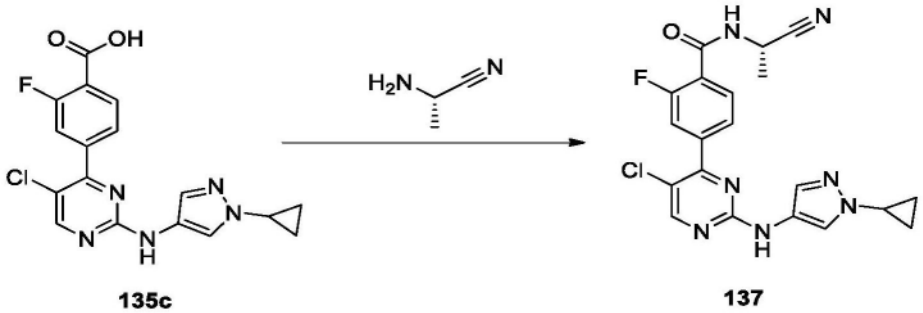
[1477] 实施例136

[1478] 

[1479] 1-(4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(136)

[1480] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用135c和氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐作为起始原料,以31%的产率合成化合物136。LC-MS(方法1):t_R=2.882min,m/z(M+H)$^+$=438.1;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.48(s,1H),7.95(s,1H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),7.74-7.68(m,2H),7.57(s,1H),4.53-4.34(m,4H),3.84-3.79(m,1H),3.61-3.58(m,1H),1.05-1.00(m,4H)。

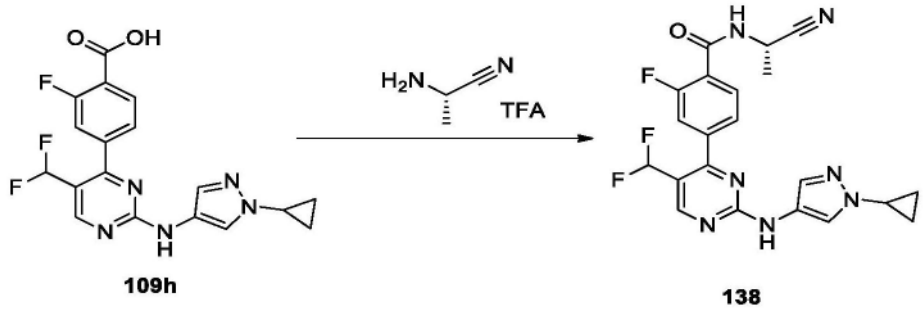
[1481] 实施例137

[1482] 

[1483] (S)-4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)-2-氟苯甲酰胺(137)

[1484] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用135c(63.4mg,0.17mmol)和(S)-2-氨基丙腈(22mg,0.33mmol)作为起始原料,以19%的产率合成化合物137(13.4mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.361min,m/z(M+H)$^+$=426.1;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.50(s,1H),7.97(s,1H),7.88-7.81(m,2H),7.75(d,J=11.6Hz,1H),7.59(s,1H),5.11-5.06(m,1H),3.59-3.63(m,1H),1.67(d,J=7.2Hz,3H),1.07-1.05(m,4H)。

[1485] 实施例138

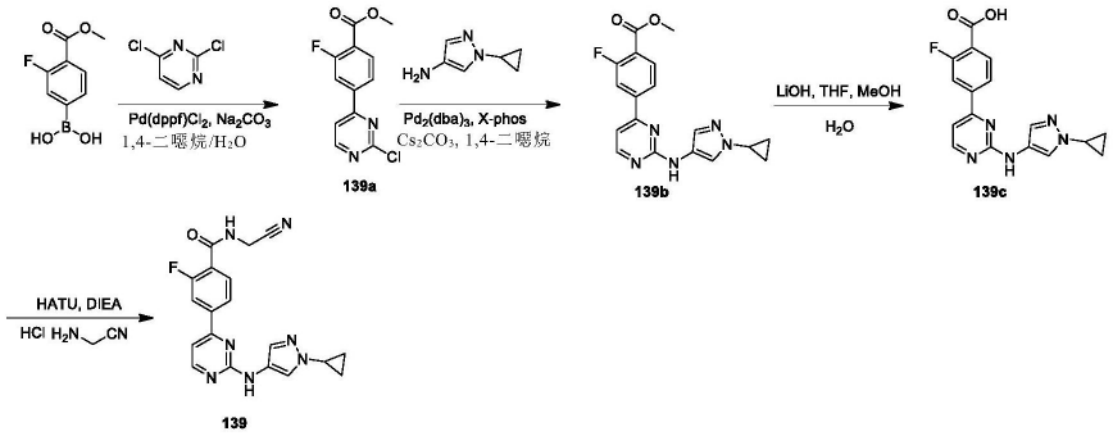
[1486] 

109h 138

[1487] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺(138)

[1488] 利用与实施例109的第四步相似的制备程序使用109h(113mg,0.29mmol)和(S)-2-氨基丙腈2,2,2-三氟乙酸盐(97mg,0.58mmol)作为起始原料,以5%的产率合成化合物138(5.8mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.712min,m/z(M+H)$^+$=442.2.;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.74(s,1H),8.04-8.01(m,1H),7.88(s,1H),7.62-7.58(m,3H),6.78(t,J=14.4Hz,1H),5.11-5.06(m,1H),3.63(s,1H),1.67(d,J=7.6Hz,3H),1.05(s,4H)。

[1489] 实施例139

[1490] 

139a 139b 139c 139

[1491] 步骤1. 4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(139a)

[1492] 将3-氟-4-甲氧基羰基苯基硼酸(1g,5.1mmol)、2,4-二氯嘧啶(0.9g,6.1mmol)、Pd(dppf)Cl_2(369mg,0.51mmol)和Na_2CO_3(1.07g,10.1mmol)溶解在1,4-二噁烷和H_2O的混合物(10mL,V:V=8:2)中。将上述溶液在80℃搅拌3hrs。在冷却至RT后,将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(100mL)萃取。将有机相在Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩至干。将残留物通过硅胶柱进行纯化(PE:EtOAc=4:1),得到作为白色固体的所需产物(1.0g,75%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.73(d,J=4.8Hz,1H),8.11-8.07(m,1H),7.95-7.90(m,2H),7.68(d,J=4.8Hz,1H),3.98(s,3H)。

[1493] 步骤2. 4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸甲酯(139b)

[1494] 将化合物139a(1.0g,3.76mmol)、1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(555mg,4.51mmol)、Pd$_2$(dba)$_3$(344mg,0.38mmol)、X-Phos(358mg,0.75mmol)和Cs_2CO_3(2.45g,7.52mmol)溶解在1,4-二噁烷(15mL)中。将上述混合物在110℃搅拌4hrs。在冷却至RT后,将混合物在真空中浓缩,并将残留物通过硅胶柱进行纯化(PE:EtOAc=2:3),得到作为白色固体的所需产物(1.0g,75%产率)。LC-MS(方法1):t_R=1.484min,m/z(M+H)$^+$=354.1;^{1}H NMR(400MHz,

$CDCl_3$)δ8.50(d,J＝4.8Hz,1H),8.08-8.04(m,1H),7.94(s,1H),7.88-7.84(m,2H),7.56(s,1H),7.10-7.08(m,1H),6.96(s,1H),3.97(s,3H),3.64-3.59(m,1H),1.20-1.15(m,2H),1.06-1.02(m,2H)。

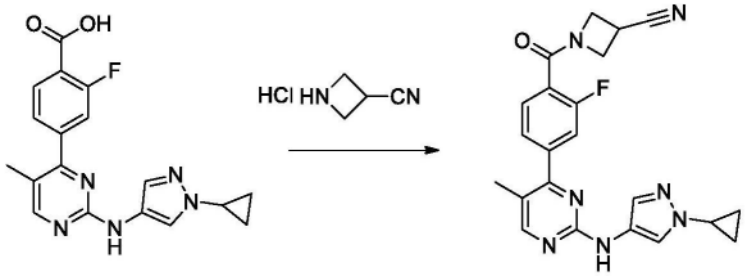
[1495] 步骤3. 4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸(139c)

[1496] 向化合物139b(1g,2.83mmol)在THF(10mL)和MeOH(5mL)中的溶液添加LiOH(357mg,8.50mmol)在H_2O(2mL)中的溶液。将所述混合物在40℃搅拌1小时。将所述混合物用HCl(1N)酸化到pH＝～5-6并用EtOAc(30mL)萃取。将有机相(30mL)在$NaSO_4$上干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩,得到作为黄色固体的所需产物(963mg,100％产率)。LC-MS(方法3):t_R＝1.044min,m/z(M+H)$^+$＝340.1。

[1497] 步骤4.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺(139)

[1498] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用139c和2-氨基乙腈盐酸盐作为起始原料,以30％的产率合成化合物139。标题化合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R＝3.144min,m/z(M+H)$^+$＝378.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.61(s,1H),9.13(br s,1H),8.57(d,J＝5.2Hz,1H),8.10-8.04(m,2H),7.98(s,1H),7.87(t,J＝8.0Hz,1H),7.55(br s,1H),7.40(d,J＝5.2Hz,1H),4.35(d,J＝3.6Hz,2H),3.73-3.32(m,1H),1.05-0.94(m,4H)。

[1499] 实施例140

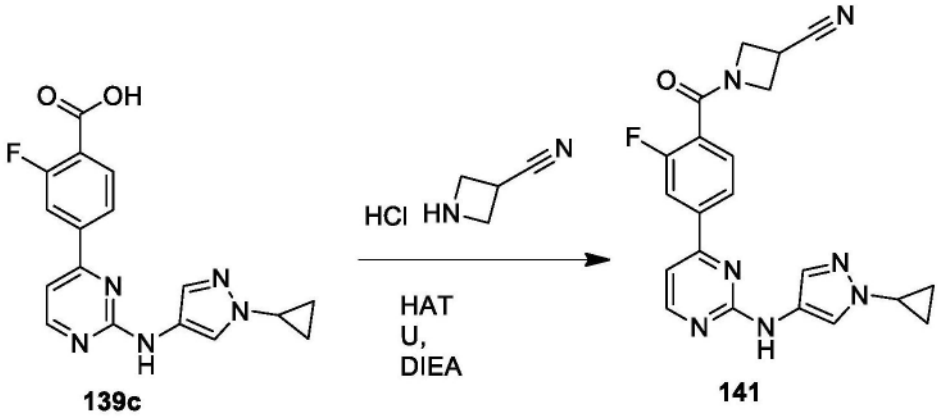
[1500] 

128c 140

[1501] 1-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(140)

[1502] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用128c和氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐作为起始原料,以32％的产率合成化合物140。LC-MS(方法1):t_R＝3.093min,m/z(M+H)$^+$＝418.0;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),8.40(s,1H),7.89(s,1H),7.70-7.59(m,3H),7.48(s,1H),4.40-4.32(m,3H),4.28-4.22(m,1H),3.92-3.86(m,1H),3.68-3.63(m,1H),2.21(s,3H),1.00-0.89(m,4H)。

[1503] 实施例141

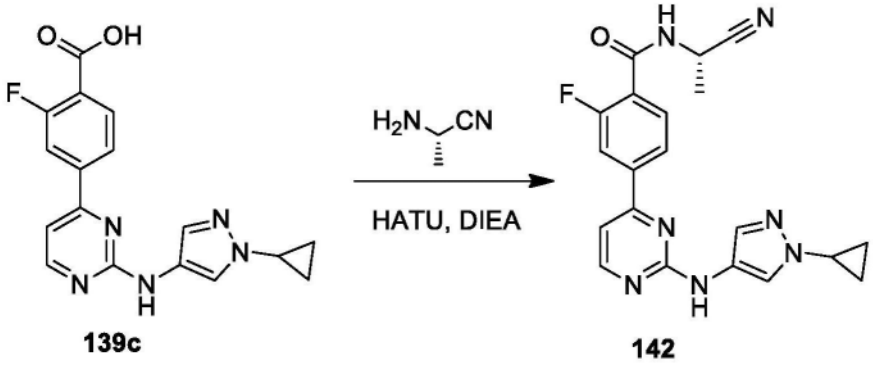
[1504] 

139c 141

[1505] 1-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈(141)

[1506] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用139c和氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐作为起始原料,以12%的产率合成化合物141。LC-MS(方法1):t_R=2.383min,m/z(M+H)$^+$=404.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.59(s,1H),8.56(d,J=4.8Hz,1H),8.07-8.02(m,2H),7.97(s,1H),7.72(t,J=7.6Hz,1H),7.56(br s,1H),7.38(d,J=5.2Hz,1H),4.39-4.22(m,4H),3.92-3.86(m,1H),3.73-3.68(m,1H),1.05-0.93(m,4H)。

[1507] 实施例142

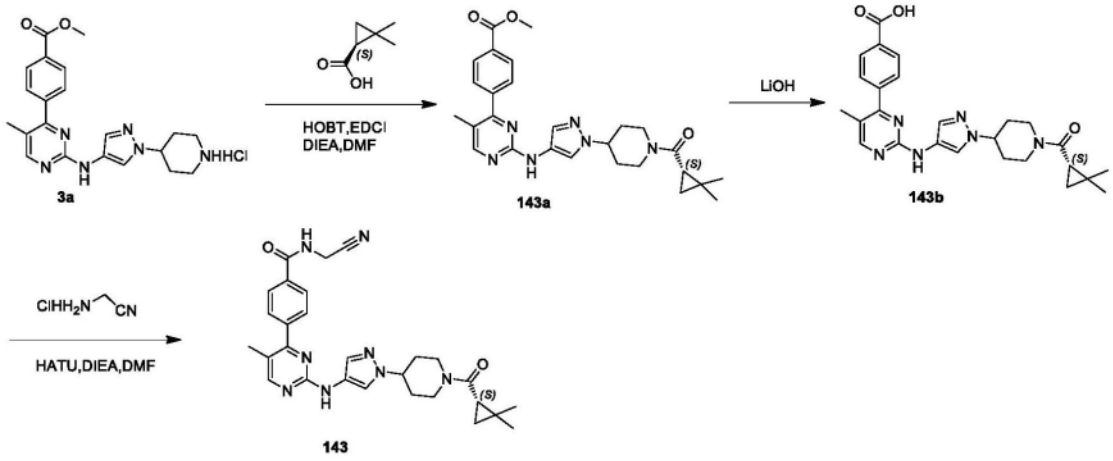
[1508] 

139c 142

[1509] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺(142)

[1510] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用139c(67.8mg,0.20mmol)和(S)-2-氨基丙腈(28mg,0.40mmol)作为起始原料,以20%的产率合成化合物142(15.8mg)。标题化合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=3.416min,m/z(M+H)$^+$=392.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.61(s,1H),9.23(d,J=7.2Hz,1H),8.56(d,J=4.8Hz,1H),8.09-8.04(m,2H),7.98(s,1H),7.81(t,J=8.0Hz,1H),7.55(br,1H),7.40(d,J=5.2Hz,1H),5.02-4.99(m,1H),3.73-3.69(m,1H),1.54(d,J=7.2Hz,3H),1.05-0.93(m,4H)。

[1511] 实施例143

[1512] 

3a 143a 143b 143

[1513] 步骤1.(S)-4-(2-((1-(1-(2,2-二甲基环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(143a)

[1514] 利用与实施例38的第一步相似的制备程序,使用3a(300mg,0.765mmol)和(R)-2,2-二甲基环丙烷甲酸(131mg,1.148mmol)作为起始原料,以54%的产率合成化合物143a(200mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.627min,m/z(M+H)$^+$=489.2。

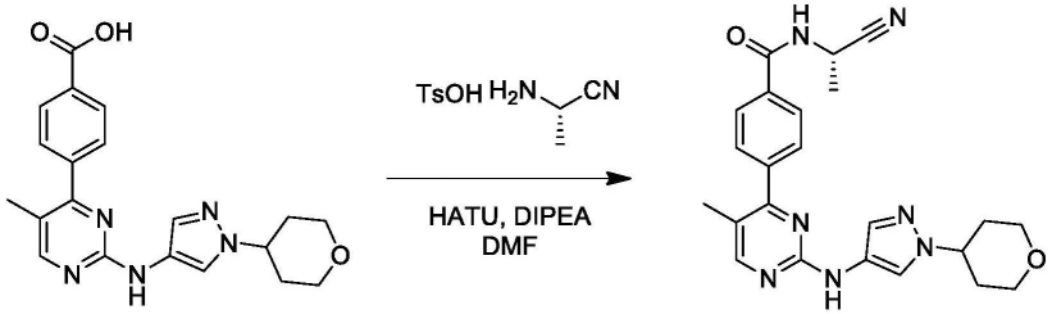
[1515] 步骤2.(S)-4-(2-((1-(1-(2,2-二甲基环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(143b)

[1516] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用143a(200mg,0.41mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物143b(194mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.179min,m/z(M+H)$^+$=475.2。

[1517] 步骤3.(S)-N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2,2-二甲基环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(143)

[1518] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用143b(70mg,0.148mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(55mg,0.59mmol)作为起始原料,以22%的产率合成化合物143(16.2mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.169min,m/z(M+H)$^+$=513.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(d,J=4.4Hz,2H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),7.80(t,J=8.4Hz,2H),7.39(d,J=5.6Hz,1H),6.90(s,1H),4.63(d,J=14Hz,1H),4.47-4.38(m,3H),4.12(t,J=16.0Hz,1H),3.35-3.29(m,1H),2.91(q,J=9.6Hz,1H),2.34(s,3H),2.31-2.16(m,2H),1.95-1.90(m,2H),1.56-1.51(m,1H),1.22(s,2H),1.13(s,2H),1.08(s,2H),0.81-0.71(m,2H)。

[1519] 实施例144

[1520] 

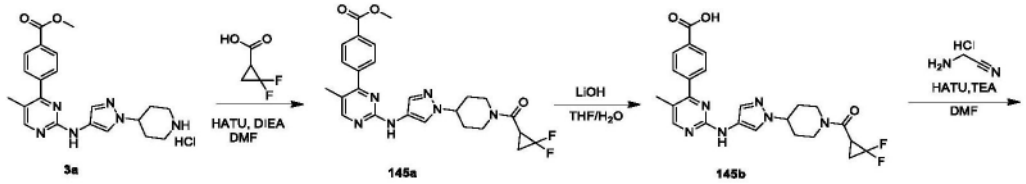
75b 144

[1521] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)

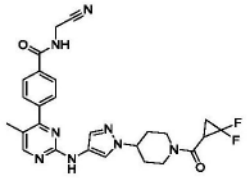
氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(144)

[1522] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用75b(90mg,0.19mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(56mg,0.23mmol)作为起始原料,以41%的产率合成化合物144(37mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.12min,m/z(M+H)$^+$=432.3;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(s,1H),8.03(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.81(d,J=8.4Hz,2H),7.64(d,J=7.6Hz,1H),5.10(dd,J=7.2,4.8Hz,1H),4.39-4.32(m,1H),4.08-4.03(m,2H),3.63-3.55(m,2H),2.26(s,3H),2.10-2.03(m,4H),1.68(d,J=7.2Hz,3H)。

[1523] 实施例145



[1524]



[1525] 步骤1. 4-(2-((1-(1-(2,2-二氟环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(145a)

[1526] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用3a(120mg,0.31mmol)和2,2-二氟环丙烷甲酸(45mg,0.37mmol)作为起始原料,以78%的产率合成化合物145a(120mg)。LC-MS(方法1):t_R=1.449min,m/z(M+H)$^+$=497.2;

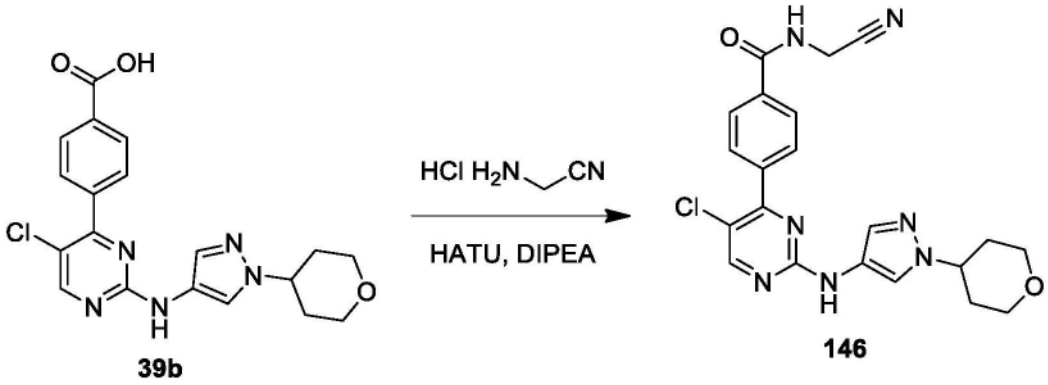
[1527] 步骤2. 4-(2-((1-(1-(2,2-二氟环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(145b)

[1528] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用145a(120mg,0.24mmol)和LiOH·H_2O(20mg,0.48mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物145b(110mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.143min,m/z(M+H)$^+$=483.2。

[1529] 步骤3.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2,2-二氟环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(145)

[1530] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用145b(110mg,0.23mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(42mg,0.46mmol)作为起始原料,以67%的产率合成化合物145(80mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.385min,m/z(M+H)$^+$=521.0;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36(s,1H),8.26(s,0.6H),8.11(s,0.4H),8.03-7.91(m,2H),7.83-7.78(m,2H),7.50(s,0.4H),7.41(s,0.6H),7.31(s,1H),4.69-4.36(m,4H),4.20-4.16(m,1H),3.47-3.39(m,1H),3.09-2.90(m,1H),2.74-2.59(m,1H),2.42-2.32(m,4H),2.29-2.19(m,2H),2.14-1.89(m,3H)。

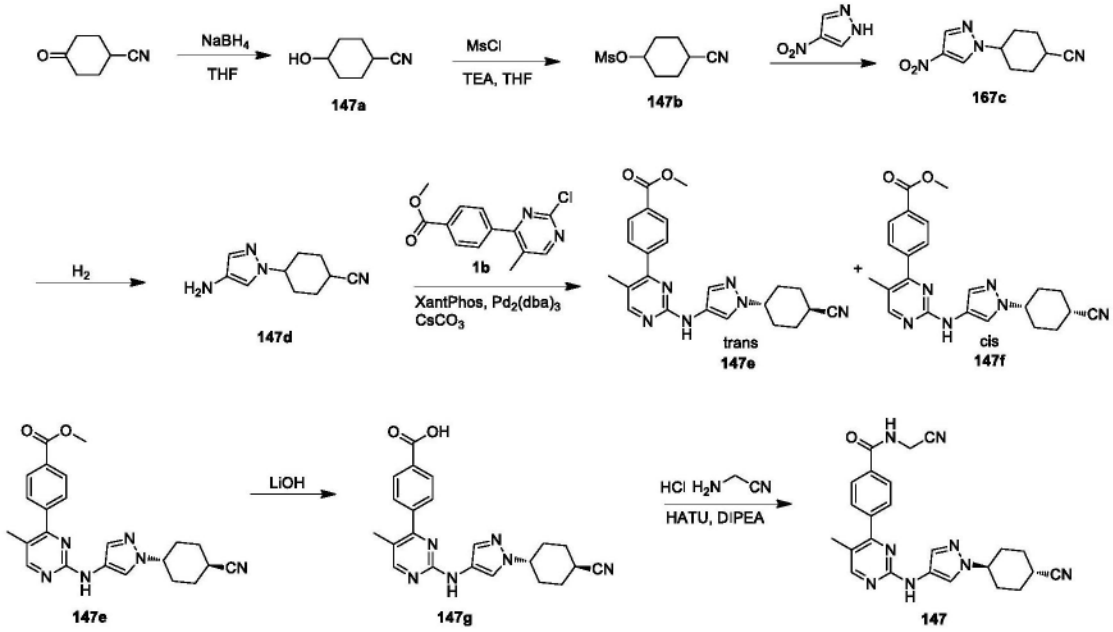
[1531] 实施例146

[1532] 

[1533] 4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(146)

[1534] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用39b(85mg,0.21mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(24mg,0.26mmol)作为起始原料,以22%的产率合成化合物146(20.2mg)。标题化合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=3.65min,m/z(M+H)$^+$=438.1;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.38(s,1H),7.93-7.86(m,5H),7.54(s,1H),4.28-4.24(m,3H),3.96(d,J=11.6Hz,2H),3.50-3.43(m,2H),1.97-1.92(m,4H)。

[1535] 实施例147

[1536] 

[1537] 步骤1. 4-羟基环己烷甲腈(147a)

[1538] 在0℃下向4-氰基环己酮(2.0g,16.24mmol)在THF(20mL)中的溶液添加$NaBH_4$(1.23g,32.48mmol)。将所述混合物在RT搅拌2小时。将所述反应用丙酮(2mL)淬灭。将混合物在减压下浓缩,并将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=2:1),得到作为无色油状物的所需产物(2g,100%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.74(br s,1H),2.75-2.72(m,0.5H),2.57-2.50(m,0.5H),2.15-2.09(m,1H),2.07-1.97(m,2H),1.84-1.60(m,5H),1.45-1.36(m,1H)。

[1539] 步骤2. 4-氰基环己基甲磺酸酯(147b)

[1540] 在0℃下向147a(2g,16.1mmol)和Et_3N(4.8g,48.32mmol)在DCM(40mL)中的混合物

添加MsCl(5.6g,48.32mmol)。将所述混合物在0℃搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将粗产物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=100:1),得到作为无色油状物的所需产物(1.3g,88%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.83-4.79(m,1H),3.04(d,J=8.0Hz,3H),2.74-2.71(m,1H),2.12-2.01(m,4H),1.94-1.76(m,4H)。

[1541] 步骤3. 4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)环己烷甲腈(147c)

[1542] 将化合物147b(3.0g,14.9mmol)、4-硝基-1H-吡唑(840mg,7.4mmol)和Cs_2CO_3(7.2g,22.2mmol)溶解在NMP(100mL)中。将得到的反应混合物在N_2气氛下在140℃搅拌18hrs。将所述混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(200mL*2)萃取。将分离的有机层用盐水(200mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),得到作为黄色固体的所需产物(1.04g,粗品)。LC-MS(方法3):t_R=1.31min,m/z(M+H)$^+$=221.1。

[1543] 步骤4. 4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)环己烷甲腈(147d)

[1544] 将化合物147c(1.04g,4.75mmol)和Pd/C(100mg,10%碳载钯,用55%水润湿)悬浮在MeOH(20mL)中。将得到的混合物在H_2(50psi)下在RT搅拌18hrs。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩,得到作为棕色固体的所需产物(897mg,粗品,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=0.48min,m/z(M+H)$^+$=191.1。

[1545] 步骤5. 4-(2-((1-(反-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(147e)和4-(2-((1-(顺-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(147f)

[1546] 将化合物147d(897mg,4.74mmol)、1b(1.1g,4.31mmol)、$Pd_2(dba)_3$(394mg,0.43mmol)、XantPhos(205mg,0.43mmol)和$CsCO_3$(1.82g,5.60mmol)溶解在二噁烷(30mL)中。将得到的混合物在110℃搅拌6小时。将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物通过快速层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1至1:1,以给出产物作为黄色固体的147e(218mg,13%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.57min,m/z(M+H)$^+$=417.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),8.38(s,1H),8.10(d,J=8.4Hz,2H),7.84(s,1H),7.82(d,J=8.0Hz,2H),7.52(s,1H),4.16-4.13(m,1H),3.90(s,3H),2.79-2.75(m,1H),2.18(s,3H),2.12-2.10(m,2H),2.01-1.98(m,2H),1.76-1.67(m,4H)

[1547] 作为黄色固体的147f(200mg,12%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.55min,m/z(M+H)$^+$=417.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.42(s,1H),8.39(s,1H),8.11(d,J=8.0Hz,2H),7.89(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,2H),7.54(s,1H),4.17-4.14(m,1H),3.89(s,3H),3.18-3.16(m,1H),2.28(s,3H),2.02-1.95(m,4H),1.93-1.86(m,2H),1.76-1.71(m,2H)

[1548] 步骤6. 4-(2-((1-(反-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(147g)

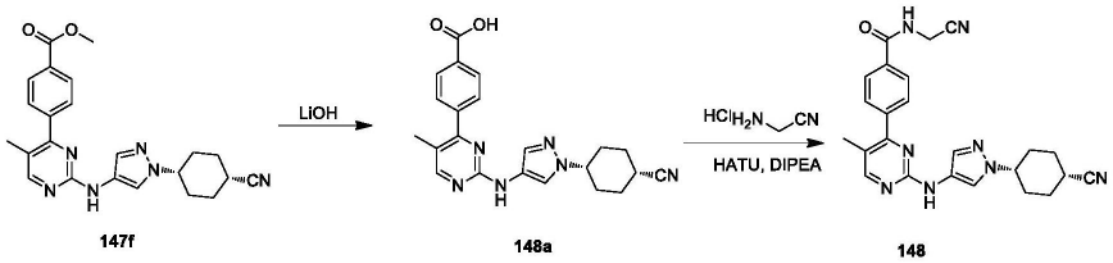
[1549] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用147e(200mg,0.48mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物147g(193mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.18min,m/z(M+H)$^+$=403.2。

[1550] 步骤7. 4-(2-((1-(反-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(147)

[1551] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用147g(50mg,0.12mmol)和2-氨基乙

腈盐酸盐(58mg,0.62mmol)作为起始原料,以60%的产率合成化合物147(33.2mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.20min,m/z(M+H)$^+$=441.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.33(s,1H),8.00(d,J=8.4Hz,2H),7.98(s,1H),7.81(d,J=8.4Hz,2H),7.61(s,1H),4.39(s,2H),4.20-4.13(m,1H),2.75-2.69(m,1H),2.27-2.25(m,5H),2.18-2.16(m,2H),1.90-1.73(m,4H)。

[1552] 实施例148

[1553] 

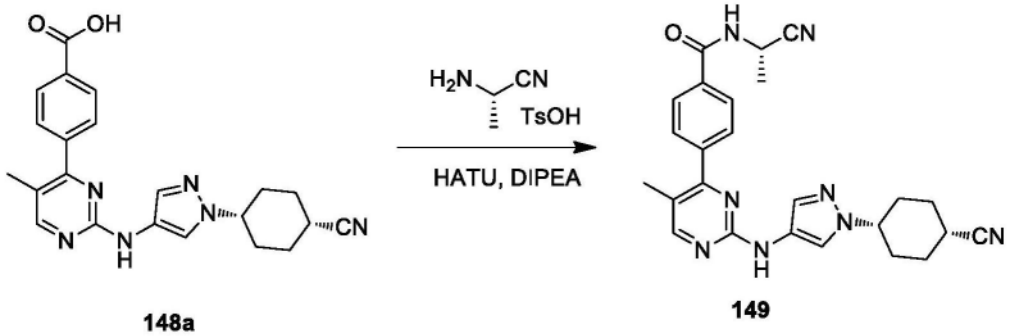
[1554] 步骤1. 4-(2-((1-(顺-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(148a)

[1555] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用147f(200mg,0.48mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物148a(193mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.17min,m/z(M+H)$^+$=403.2。

[1556] 步骤2. 4-(2-((1-(顺-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(148)

[1557] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用148a(50mg,0.12mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(11mg,0.12mmol)作为起始原料,以18%的产率合成化合物148(9.6mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.04min,m/z(M+H)$^+$=441.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.27(s,1H),8.01(s,1H),7.95(d,J=8.4Hz,2H),7.71(d,J=8.4Hz,2H),7.52(s,1H),4.31(s,2H),4.10-4.08(m,1H),3.08(s,1H),2.20(s,3H),2.07-1.99(m,6H),1.83-1.75(m,2H)。

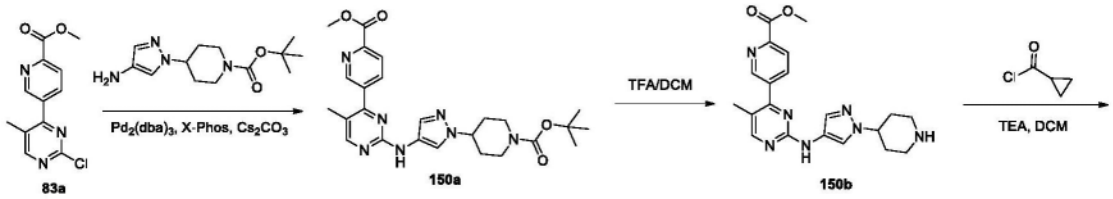
[1558] 实施例149

[1559] 

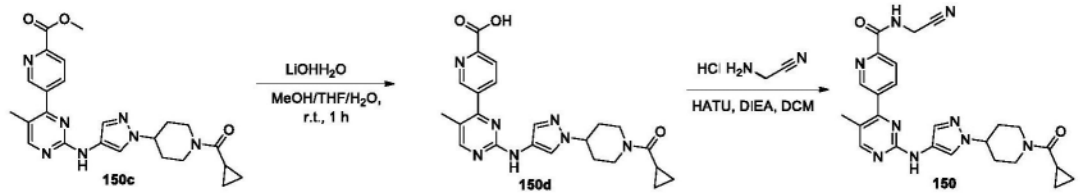
[1560] 步骤1. 4-(2-((1-(顺-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-((S)-1-氰基乙基)苯甲酰胺(149)

[1561] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用148a(120mg,0.28mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(67mg,0.28mmol)作为起始原料,以11%的产率合成化合物149(14.1mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.19min,m/z(M+H)$^+$=455.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.35(s,1H),8.10(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,2H),7.84(d,J=8.4Hz,2H),7.59(s,1H),5.11-5.06(m,1H),4.18-4.15(m,1H),3.16(s,1H),2.28(s,3H),2.15-2.03(m,6H),1.89-1.82(m,2H),1.69(d,J=7.6Hz,3H)。

[1562] 实施例150



[1563]



[1564] 步骤1. 5-(2-((1-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯(150a)

[1565] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物83a(225mg,0.86mmol)和4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(239mg,0.90mg)作为起始原料,以32%的产率合成化合物150a(135mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.585min,m/z(M+H)$^+$=494.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.03(s,1H),8.35(s,1H),8.27(d,J=8.0Hz,1H),8.12(dd,J=2.0,8.0Hz,1H),7.88(s,1H),7.53(s,1H),6.97(s,1H),4.24-4.18(m,3H),4.06(s,3H),2.89(br s,2H),2.43(s,3H),2.12-2.09(m,2H),1.98-1.89(m,2H),1.45(s,9H)。

[1566] 步骤2. 5-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯(150b)

[1567] 利用与实施例3的第一步相似的制备程序,使用化合物150a(135mg,0.27mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物150b(106mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.104min,m/z(M+H)$^+$=394.2。

[1568] 步骤3. 5-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯(150c)

[1569] 利用与实施例24的第一步相似的制备程序,使用化合物150b(150mg,0.27mmol)和环丙烷羰基氯(34mg,0.33mmol)作为起始原料,以60%的产率合成化合物150c(75mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.372min,m/z(M+H)$^+$=462.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.03(d,J=1.6Hz,1H),8.35(s,1H),8.28-8.26(m,1H),8.11(dd,J=2.0Hz,8.0Hz,1H),7.89(s,1H),7.53(s,1H),6.96(s,1H),4.71-4.70(m,1H),4.36-4.28(m,2H),4.06(s,3H),3.28(br s,1H),2.80(br s,1H),2.28(s,3H),2.24-2.12(m,2H),2.01-1.98(m,2H),1.81-1.75(m,1H),1.02-0.98(m,2H),0.80-0.77(m,2H)。

[1570] 步骤4. 5-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸(150d)

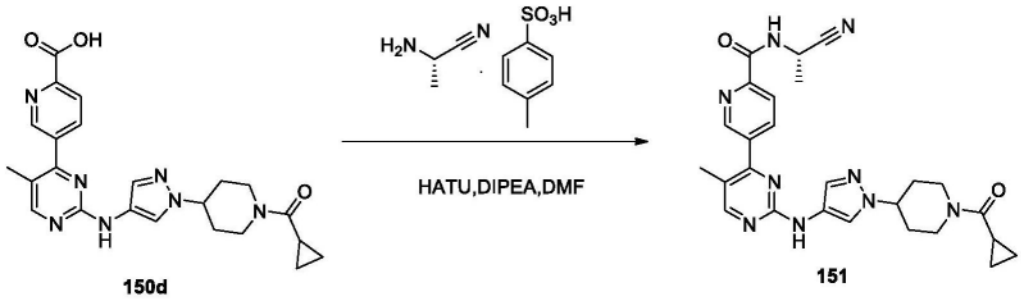
[1571] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用化合物150c(75mg,0.16mmol)和LiOH·H_2O(14mg,0.33mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物150d(72mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.041min,m/z(M+H)$^+$=448.2。

[1572] 步骤5.N-(氰基甲基)-5-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨

基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酰胺(150)

[1573] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物150d(80mg,0.16mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(74mg,0.80mmol)作为起始原料,以26%的产率合成化合物150(20mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.226min,m/z(M+H)$^+$=486.3;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.90(d,J=1.2Hz,1H),8.55-8.52(m,1H),8.40-8.26(m,2H),8.15-8.12(m,1H),7.94(s,1H),7.53(s,1H),6.98(s,1H),4.69(br s,1H),4.45(d,J=6.0Hz,2H),4.40-4.32(m,2H),3.31(br s,1H),2.83(br s,1H),2.30(s,3H),2.17-2.14(m,2H),2.02-1.96(m,2H),1.82-1.76(m,1H),1.03-1.00(m,2H),0.81-0.77(m,2H)。

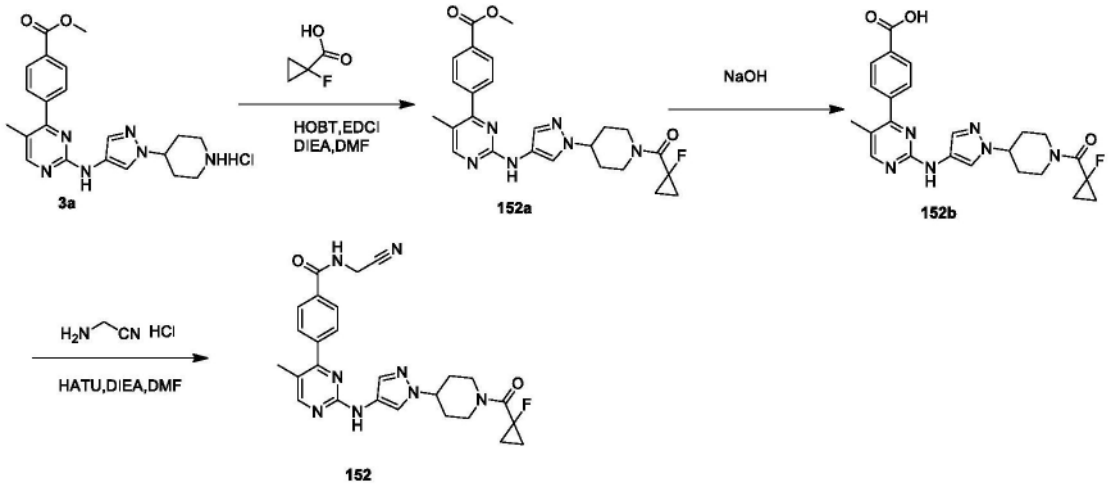
[1574] 实施例151

[1575] 

[1576] (S)-N-(1-氰基乙基)-5-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酰胺(151)

[1577] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用150d(50.0mg,0.11mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(27.0mg,0.11mmol)作为起始原料,以32%的产率合成化合物151(18.0mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.173min,m/z(M+H)$^+$=500.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.67(d,J=8.0Hz,1H),9.48(s,1H),8.96(s,1H),8.43(s,1H),8.33(d,J=7.6Hz,1H),8.21(d,J=7.6Hz,1H),7.90(s,1H),7.57(s,1H),5.10-5.06(m,1H),4.43-4.37(m,3H),3.29-3.25(m,1H),2.83-2.75(m,1H),2.23(s,3H),2.04-1.98(m,3H),1.84-1.69(m,2H),1.60(d,J=7.2Hz,3H),0.72-0.70(m,4H)。

[1578] 实施例152

[1579] 

[1580] 步骤1. 4-(2-((1-(1-(1-氟环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(152a)

[1581] 利用与实施例38的第一步相似的制备程序,使用3a(300mg,0.765mmol)和1-氟环

丙烷甲酸(177mg,1.148mmol)作为起始原料,以55%的产率合成化合物152a(200mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.616min,m/z(M+H)$^+$=479.2。

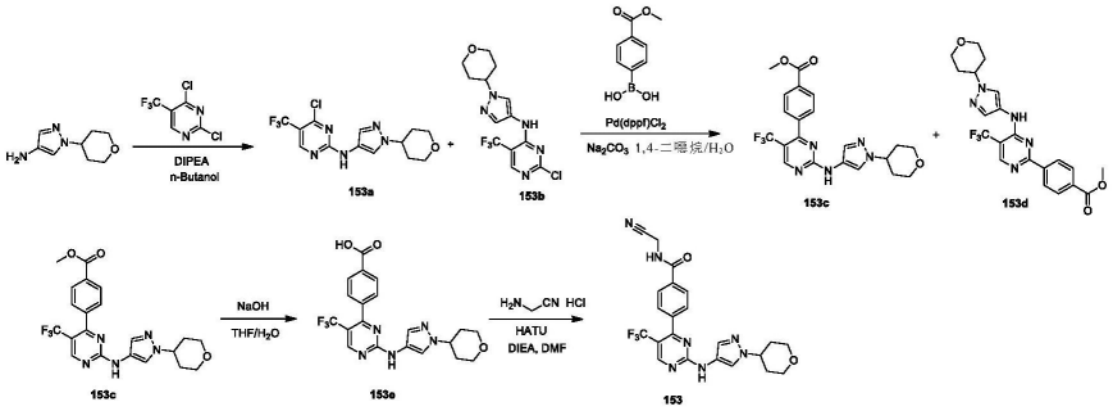
[1582] 步骤2. 4-(2-((1-(1-(1-氟环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(152b)

[1583] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用152a(200mg,0.418mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物152b(194mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.45(s,1H),8.37(s,1H),8.07(d,J=8.0Hz,2H),7.92(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.55(s,1H),4.44-4.33(m,3H),2.75(s,1H),2.51(s,2H),2.20(s,3H),2.05-1.98(m,2H),1.83-1.69(m,2H),0.71(d,J=8.4Hz,4H)。

[1584] 步骤3.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(1-氟环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(152)

[1585] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用152b(70mg,0.15mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(55mg,0.6mmol)作为起始原料,以8%的产率合成化合物152(5.9mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.977min,m/z(M+H)$^+$=503.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.23(s,1H),8.12(s,1H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.54-7.45(m,2H),4.49-4.36(m,5H),3.32-3.02(m,2H),2.33-2.20(m,5H),1.98(s,2H),1.36-1.22(m,4H)。

[1586] 实施例153

[1587] 

[1588] 步骤1. 4-氯-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺(153a)和2-氯-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺(153b)

[1589] 将1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺(776mg,4.65mmol)、2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(1g,4.65mmol)和DIPEA(900mg,6.97mmol)溶解在丁-1-醇(20mL)中。将所述混合物在RT搅拌过夜。将混合物用EtOAc(200mL)稀释并用水(200mL)洗涤。将分离的有机相浓缩至干。将残留物通过硅胶柱进行纯化(DCM:MeOH=100:1),给出作为黄色油状物的153a和153b的混合物(400mg,25%的产率)。步骤2. 4-(2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(153c)和4-(4-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯(153d)

[1590] 将化合物153a和153b(400mg,1.15mmol)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(228mg,1.26mmol)、Pd(dppf)Cl_2(84mg,0.11mmol)和Na_2CO_3(243mg,2.3mmol)的混合物溶解在1,4-二噁烷和H_2O的混合物(15mL,V:V=4:1)中。将得到的混合物在N_2气氛下在80℃搅拌2小时。

将混合物过滤。将滤液浓缩至干。将残留物通过制备型TLC进行纯化(PE:EtOAc＝1:1),给出作为黄色固体的153c(60mg,10％的产率)和作为黄色固体的153d(81mg,16％产率)。

[1591] 153c:LC-MS(方法3):t_R＝1.61min,m/z(M+H)$^+$＝448.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.36(d,J＝8.4Hz,1H),8.83(d,J＝18.0Hz,1H),8.09(t,J＝10.4Hz,2H),8.01(s,0.5H),7.84(s,0.5H),7.73(d,J＝8.0Hz,1H),7.66(d,J＝7.6Hz,1H),7.60(d,J＝5.6Hz,1H),4.36-4.29(m,1H),3.95(d,J＝12.8Hz,2H),3.90(s,3H),3.48-3.38(m,2H),2.00-1.88(m,4H)。

[1592] 153d:LC-MS(方法3):t_R＝1.67min,m/z(M+H)$^+$＝448.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.29(s,1H),8.75(s,1H),8.44(d,J＝6.8Hz,2H),8.16(s,1H),8.12(d,J＝6.8Hz,2H),7.84(s,1H),4.49-4.43(m,1H),4.03-3.97(m,2H),3.90(s,3H),3.54-3.47(m,2H),2.05-1.91(m,4H)。

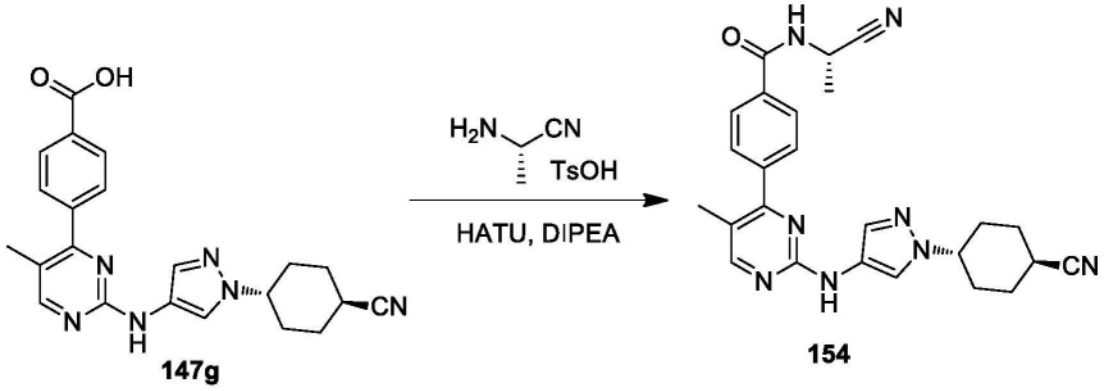
[1593] 步骤3. 4-(2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酸(153e)

[1594] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用153c(60mg,0.12mmol)作为起始原料,以99％的产率合成化合物153e(58mg)。LC-MS(方法3):t_R＝1.52min,m/z(M+H)$^+$＝433.9。

[1595] 步骤4.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(153)

[1596] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用153e(58mg,0.13mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(36mg,0.39mmol)作为起始原料,以47％的产率合成化合物153(28.8mg)。LC-MS(方法1):t_R＝8.99min,m/z(M+H)$^+$＝472.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.78(d,J＝8.8Hz,1H),8.12(s,0.5H),8.09-7.96(m,2.5H),7.75-7.68(m,2H),7.64(s,1H),4.36(s,3H),4.05-4.04(m,2H),3.61-3.47(m,2H),2.11-2.02(m,4H)。

[1597] 实施例154

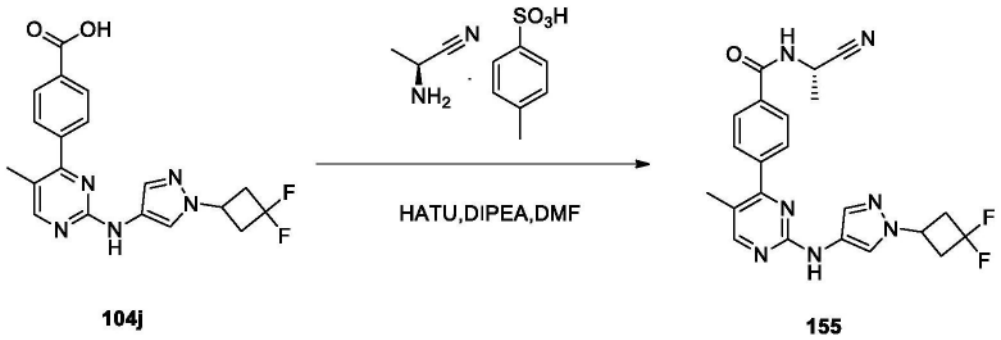
[1598] 

[1599] 4-(2-((1-(反-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-((S)-1-氰基乙基)苯甲酰胺(154)

[1600] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用147g(120mg,0.28mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(67mg,0.28mmol)作为起始原料,以18％的产率合成化合物154(23.8mg)。LC-MS(方法1):t_R＝3.22min,m/z(M+H)$^+$＝455.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(s,1H),8.01(d,J＝8.4Hz,2H),7.99(s,1H),7.81(d,J＝8.0Hz,2H),7.61(s,1H),5.13-5.07(m,1H),4.19-4.14(m,1H),2.72-2.69(m,1H),2.25-2.12(m,7H),1.90-1.74(m,4H),

1.69(d,J＝6.8Hz,3H)。

[1601] 实施例155

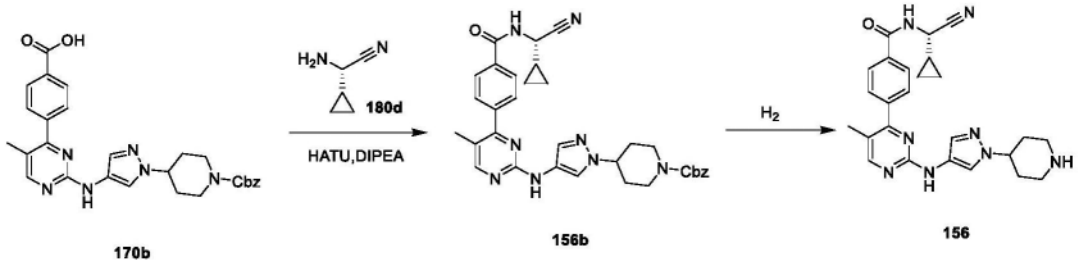
[1602] 

104j 155

[1603] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(155)

[1604] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用104j(40.0mg,0.10mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(28.0mg,0.11mmol)作为起始原料,以20%的产率合成化合物155(9.0mg)。标题化合物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R＝3.60min,m/z(M+H+18)$^+$＝456.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.24(d,J＝6.8Hz,1H),8.87(s,1H),8.33(s,1H),7.98(d,J＝8.0Hz,2H),7.74(d,J＝8.4Hz,2H),7.66(s,1H),5.03-4.50(m,1H),4.89-4.84(m,1H),3.18-3.08(m,4H),2.18(s,3H),1.56(d,J＝7.2Hz,3H)。

[1605] 实施例156

[1606] 

170b 156b 156

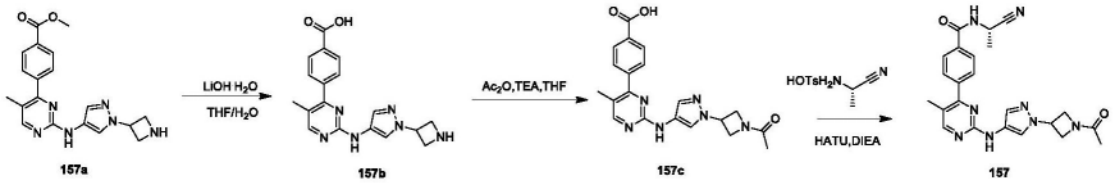
[1607] 步骤1.(S)-4-(4-((4-(4-((氰基(环丙基)甲基)氨甲酰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(156b)

[1608] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用170b(150mg,0.29mmol)和180d(43mg,0.44mmol)作为起始原料,以88%的产率合成化合物156b(150mg)。LC-MS(方法3):tR＝1.42min,m/z(M+H)+＝591.3。

[1609] 步骤2.(S)-N-(氰基(环丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(156)

[1610] 利用与实施例170的最后一步相似的制备程序,使用156(150mg,0.25mmol)作为起始原料,以17%的产率合成化合物156(19.8mg)。LC-MS(方法1):tR＝3.07min,m/z(M+H)+＝457.2。1HNMR(400MHz,CD3OD)δ8.32(s,1H),8.04(d,J＝8.0Hz,2H),8.01(s,1H),7.79(d,J＝8.0Hz,2H),7.65(s,1H),4.57(d,J＝8.4Hz,1H),4.54-4.48(m,1H),3.56(d,J＝12.8Hz,2H),3.37(s,1H),3.24(t,J＝12.4Hz,2H),2.32-2.24(m,7H),1.56-1.53(m,1H),0.82-0.75(m,2H),0.67-0.56(m,2H)。

[1611] 实施例157

[1612] 

[1613] 步骤1. 4-(2-((1-(氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(157b)

[1614] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用157a(208mg,0.57mmol)和LiOH·H_2O(125mg,2.86mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物157b(373mg,粗品)。LC-MS(方法3):t_R=0.76min,m/z(M+H)$^+$=351.1。

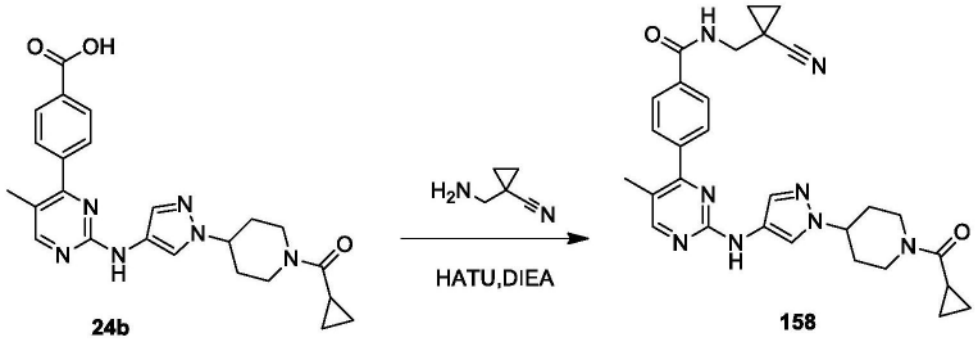
[1615] 步骤2. 4-(2-((1-(1-乙酰基氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(157c)

[1616] 将化合物157b(206mg,0.571mmol)和TEA(173mg,1.713mmol)溶解在THF(6mL)中,然后添加Ac_2O(70mg,0.685mmol)。将所述混合物在RT搅拌5hrs。将混合物用HCl(2N)稀释并浓缩以给出残留物。向所述残留物添加H_2O(2mL)并过滤。将滤饼干燥,给出作为黄色固体的所需产物(67mg,30%)。LC-MS(方法3):t_R=0.97min,m/z(M+H)$^+$=393.1。

[1617] 步骤3.(S)-4-(2-((1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(157)

[1618] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用157c(60mg,0.153mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(48mg,0.199mmol)作为起始原料,以25%的产率合成化合物157(17.1mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.82min,m/z(M+H)$^+$=445.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.49(s,1H),9.26(d,J=7.2Hz,1H),8.39(s,1H),8.02-8.00(m,3H),7.80(d,J=7.6Hz,2H),7.65(s 1H),5.23-5.17(m,1H),5.06-4.99(m,1H),4.52(d,J=8.8Hz,1H),4.37-4.33(m,1H),4.25(t,J=9.2Hz,1H),4.08-4.04(m,1H),2.20(s,3H),1.80(s,3H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。

[1619] 实施例158

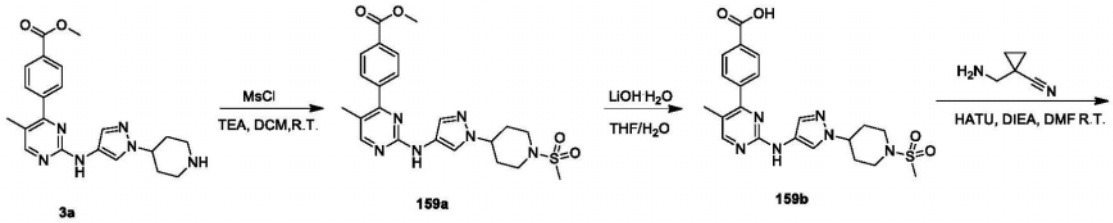
[1620] 

[1621] N-((1-氰基环丙基)甲基)-4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(158)

[1622] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用24b(80mg,0.22mmol)和1-(氨基甲基)环丙烷甲腈(26mg,0.27mmol)作为起始原料,以40%的产率合成化合物158(32mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.094min,m/z(M+H)$^+$=525.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.42(s,1H),9.04(t,J=5.6Hz,1H),8.37(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.92(s,1H),7.79(d,J=7.2Hz,

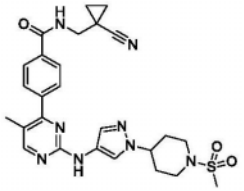
2H),7.58(s,1H),4.42-4.32(m,3H),3.47(d,J=6.0Hz,2H),3.24(t,J=4.4Hz,1H),2.74(t,J=11.2Hz,1H),2.20(s,3H),2.07-1.99(m,3H),1.84-1.67(m,2H),1.24-1.15(m,4H),0.72(s,4H)。

[1623] 实施例159



3a 159a 159b

[1624]



159

[1625] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(159a)

[1626] 将化合物3a(100mg,0.25mmol)和TEA(76mg,0.75mmol)溶解在DCM(5mL)中。将反应混合物在0℃搅拌5min。然后添加MsCl(57mg,0.5mmol)。在RT搅拌30分钟后,将反应混合物用DCM(10mL)稀释。将得到的混合物用水(5mL)、盐水(5mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干,给出作为浅黄色固体的粗产物(117mg,99%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.537min,m/z$(M+H)^+$=471.1。

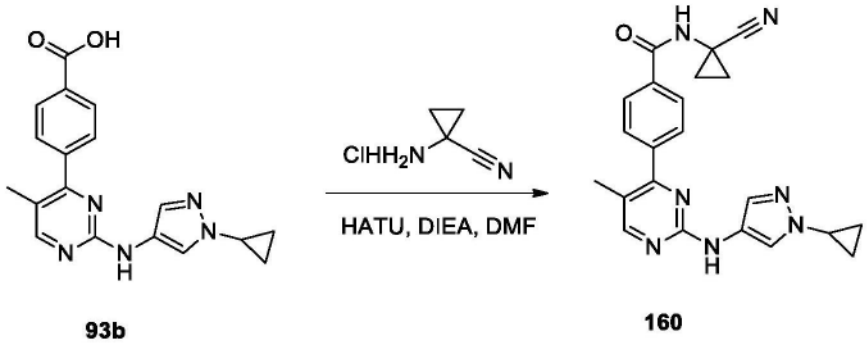
[1627] 步骤2. 4-(5-甲基-2-((1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(159b)

[1628] 将化合物159a(117mg,0.25mmol)和LiOH·H_2O(52.5mg,1.25mmol)溶解在THF和H_2O的混合物(8mL,V:V=1:1)中。将所述混合物在RT搅拌1小时。将所述混合物浓缩至干。将残留物通过反相柱进行纯化(5%至25%的乙腈水溶液),给出作为黄色固体的产物(110mg,96%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.080min,m/z$(M+H)^+$=457.1。

[1629] 步骤3.N-((1-氰基环丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(159)

[1630] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用159b(110mg,0.24mmol)和1-(氨基甲基)环丙烷甲腈(456mg,1.2mmol)作为起始原料,以64%的产率合成化合物159(81.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.088min,m/z$(M+H)^+$=535.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.44(s,1H),9.02-9.05(t,J=5.6Hz,1H),8.38(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.92(br s,1H),7.79(d,J=7.6Hz,2H),7.57(s,1H),4.29-4.24(m,1H),3.64(d,J=11.6Hz,2H),3.46(d,J=6.4Hz,2H),2.94-2.68(m,5H),2.20(s,3H),1.96-1.89(m,4H),1.26-1.23(m,2H),1.20-1.13(m,2H)。

[1631] 实施例160

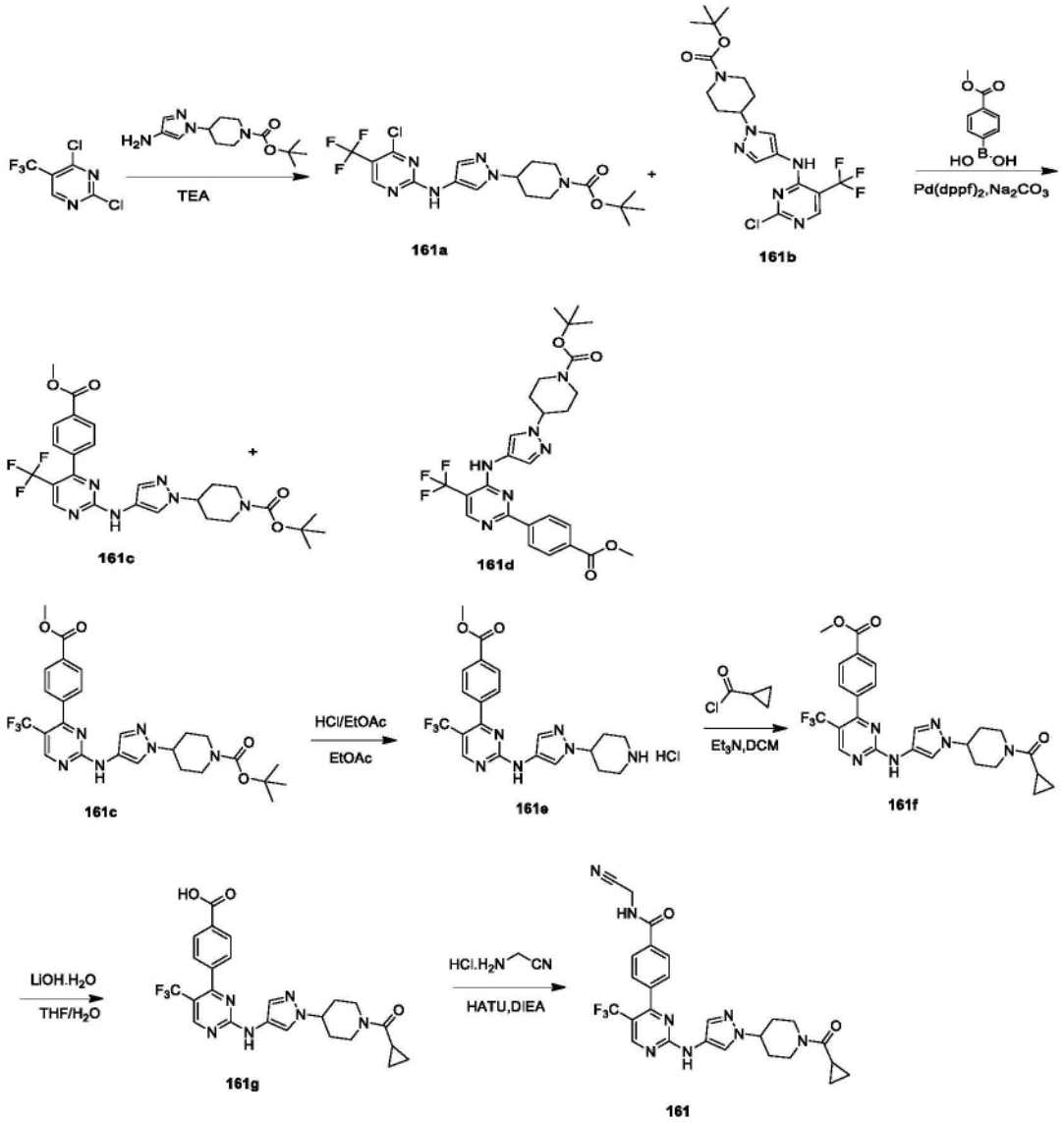
[1632] 

93b 160

[1633] N-(1-氰基环丙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(160)

[1634] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用93b(70mg,0.21mmol)和1-氨基环丙烷甲腈盐酸盐(25mg,0.21mmol)作为起始原料,以10%的产率合成化合物160(8mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.127min,m/z(M+H)$^+$=400.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.43(s,1H),9.39(s,1H),8.38(s,1H),7.97(d,J=8.4Hz,2H),7.89(s,1H),7.78(d,J=8.4Hz,2H),7.47(s,1H),3.66-3.63(m,1H),2.18(s,3H),1.60-1.57(m,2H),1.33-1.29(m,2H),0.98-0.90(m,4H)。

[1635] 实施例161

[1636] 

[1637] 步骤1. 4-(4-((4-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(161a)和4-(4-((2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(161b)

[1638] 向2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶((500mg,2.31mmol)和4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(493mg,1.85mmol)在n-BuOH(15mL)中的溶液添加DIPEA(596mg,4.62mmol)。在RT搅拌过夜后,将混合物浓缩,并将残留物通过FCC进行纯化(PE:EtOAc=3:1),得到作为混合物的标题化合物(825mg,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.58and 1.67,m/z(M+H-56)$^+$=391.1。

[1639] 步骤2. 4-(4-((4-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(161c)和4-(4-((2-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(161d)

[1640] 将化合物161a和161b(450mg,1.01mmol)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(144mg,1.11mmol)、Pd(dppf)Cl_2(22mg,0.03mmol)和Na_2CO_3(213mg,2.01mmol)的混合物溶解在1,4-二噁烷和H_2O的混合物(20mL,V:V=4:1)中。将上述溶液在N_2下在80℃搅拌3hrs。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩至干,并将残留物通过FCC进行纯化(PE:EtOAc=5:1),得到作为黄色

固体的标题化合物161c(210mg,38%)和作为黄色固体的161d(140mg,25%)。

[1641] 161c:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.29(s,1H),8.75(s,1H),8.44(d,J=8.4Hz,2H),8.18(s,1H),8.12(dd,J=6.8Hz,1.6Hz,2H),7.82(s,1H),4.46-4.40(m,1H),4.07-4.02(m,2H),3.90(s,3H),2.96(s,2H),2.08-2.05(m,2H),1.86-1.76(m,2H),1.43(s,9H)。

[1642] 161d:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.39(d,J=6.8Hz,1H),8.84(d,J=16.4Hz,1H),8.12-8.08(m,2H),8.01(s,0.5H),7.76(s,0.5H),7.75(d,J=7.6Hz,1H),7.66(d,J=7.6Hz,1H),7.59(d,J=3.6Hz,1H),4.35-4.29(m,1H),4.06-3.97(m,2H),3.90(s,3H),2.91-2.87(m,2H),1.99-1.91(m,2H),1.80-1.66(m,2H),1.42-1.36(m,9H)。

[1643] 步骤3. 4-(2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯盐酸盐(161e)

[1644] 利用与实施例3的第一步相似的制备程序,使用161c(207mg,0.38mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物161e(169mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.51min,m/z(M+H)$^+$=447.1。

[1645] 步骤4. 4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(161f)

[1646] 利用与实施例21相似的制备程序,使用161e(169mg,0.38mmol)和环丙烷羰基氯(48mg,0.45mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物161f(220mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.64min,m/z(M+H)$^+$=515.1。

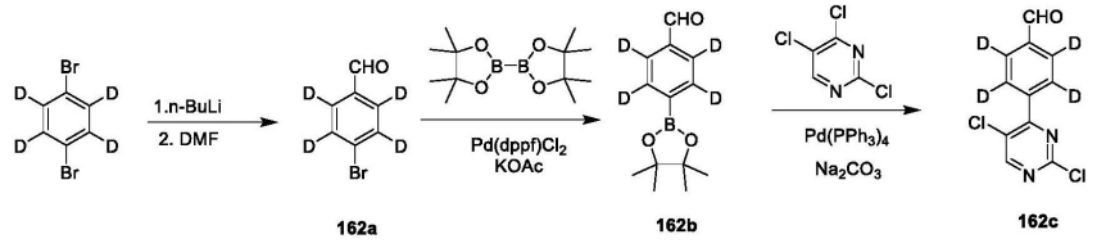
[1647] 步骤5. 4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酸(161g)

[1648] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用161f(220mg,0.43mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物161g(214mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.18min,m/z(M+H)$^+$=501.1。

[1649] 步骤6.N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(161)

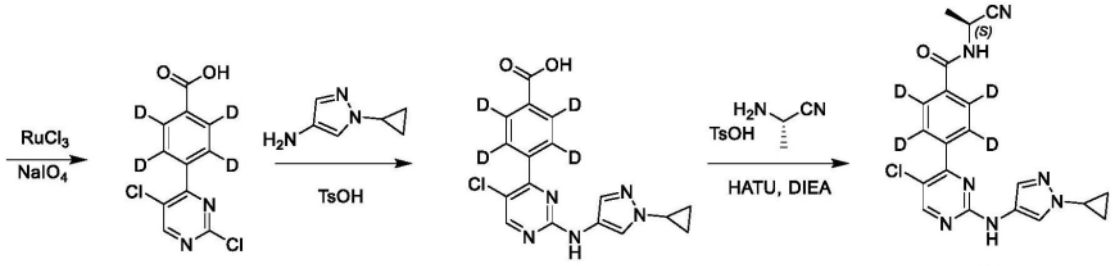
[1650] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用161g(150mg,0.18mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(18mg,0.20mmol)作为起始原料,以52%的产率合成化合物161(60mg)。LC-MS(方法1):t_R=8.67min,m/z(M+H)$^+$=539.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.38(d,J=6.0Hz,1H),9.37(s,1H),8.84(d,J=17.6Hz,1H),8.03-8.00(m,3H),7.74-7.60(m,3H),4.46-4.37(m,5H),3.37-3.21(m,1H),2.75-2.74(m,1H),2.08-1.66(m,5H),0.72(s,4H)。

[1651] 实施例162



162a 162b 162c

[1652]



162d 162e 162

[1653] 步骤1. 4-溴苯甲醛-2,3,5,6-d_4(162a)

[1654] 在-70℃下向1,4-二溴苯-2,3,5,6-d_4(4.0g,16.7mmol)在THF(40mL)中的溶液添加n-BuLi(10mL,2.5M,在THF中)。在该温度下搅拌2hrs后,向所述反应混合物添加DMF(1.46g,20mmol)。将得到的混合物缓慢升温至RT并搅拌30分钟。添加水(500mL)以淬灭反应。将混合物用EtOAc(500mL)萃取。将分离的有机层用盐水(200mL*2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩,给出作为白色固体的标题化合物(3.0g,95%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.01(s,1H)。

[1655] 步骤2. 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲醛-2,3,5,6-d_4(162b)

[1656] 将化合物162a(3.0g,15.9mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(4.0g,15.9mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.17g,1.6mmol)和KOAc(3.12g,31.8mmol)悬浮在二噁烷(30mL)中。将得到的混合物在N_2气氛下在80℃搅拌2hrs。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩至干,并将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),给出作为黄色固体的标题化合物(3.0g,80%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.06(s,1H),1.32(s,12H)。

[1657] 步骤3. 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲醛-2,3,5,6-d_4(162c)

[1658] 将化合物162b(3.0g,12.7mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(3.5g,19.1mmol)、Pd(PPh_3)$_4$(733mg,0.6mmol)和Na_2CO_3(2.7g,25.4mmol)溶解在二噁烷和H_2O的混合物(30mL,V:V=2:1)中。将所述混合物在N_2气氛下在80℃搅拌2hrs。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩至干,并将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),给出作为白色固体的标题化合物(1.5g,47%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.12(s,1H),8.07(s,1H)。

[1659] 步骤4. 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸-2,3,5,6-d_4(162d)

[1660] 将化合物162c(1.4g,5.5mmol)、$NaIO_4$(3.5g,16.5mmol)和$RuCl_3$(566mg,2.7mmol)溶解在ACN(15mL)和H_2O(8mL)的混合物中。将所述混合物在RT搅拌过夜。将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(100mL)萃取。将分离的有机层用水(100mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥,过滤并浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=1:5),给出作

为白色固体的标题化合物(620mg,41％的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.31(s,1H),8.08(s,1H)。

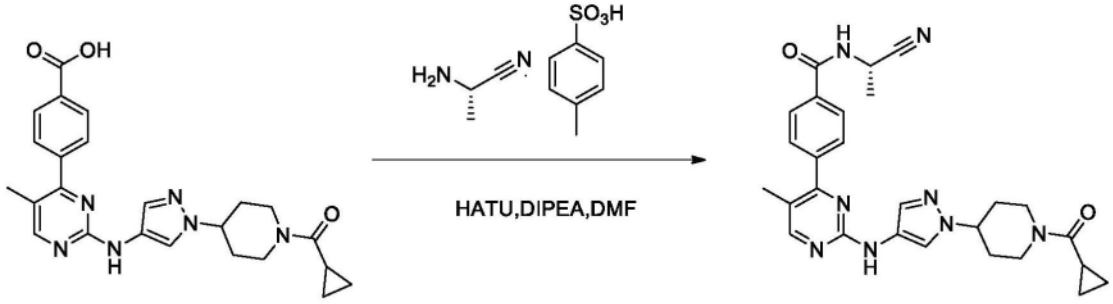
[1661] 步骤5. 4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸-2,3,5,6-d_4(162e)

[1662] 将化合物162d(600mg,2.2mmol)、1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(464mg,2.9mol)和TsOH.H_2O(42mg,0.2mmol)溶解在二噁烷(10mL)中,并将得到的混合物在120℃下搅拌28hrs。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩至干,并将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH＝20:1),给出作为黄色固体的标题化合物(300mg,38％的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.84(s,1H),8.59(s,1H),7.90(s,1H),7.49(s,1H),3.69-3.66(m,1H),1.23-0.94(m,2H),0.93-0.89(m,2H)。

[1663] 步骤6.(S)-4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺-2,3,5,6-d_4(162)

[1664] 将162e(270mg,0.75mmol)、(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(363mg,1.50mmol)、HATU(855mg,2.25mmol)和DIEA(484mg,3.75mmol)在DMF(3mL)中的混合物在RT搅拌过夜。将所述混合物浓缩至干,并将残留物通过制备型HPLC进行纯化(方法A),得到作为黄色固体的标题产物(270mg,88％产率)。LC-MS(方法1):t_R＝3.65min,m/z(M+H)$^+$＝412.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.84(s,1H),9.29(d,J＝7.2Hz,1H),8.59(s,1H),7.89(s,1H),7.50(s,1H),5.06-4.99(m,1H),3.70-3.64(m,1H),1.56(d,J＝7.2Hz,3H),1.01-0.98(m,2H),0.93-0.89(m,2H)。

[1665] 实施例163

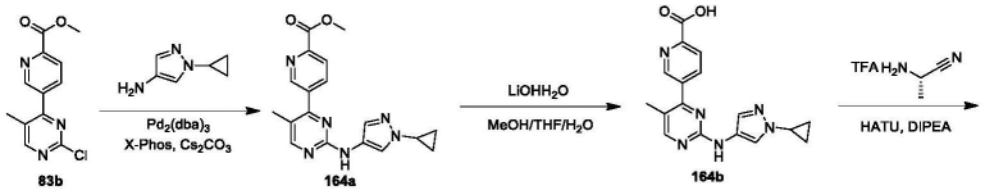
[1666] 

24b 163

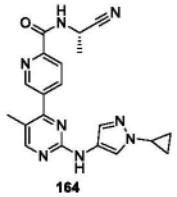
[1667] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(163)

[1668] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用24b(60.0mg,0.13mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(34.3mg,0.14mmol)作为起始原料,以69％的产率合成化合物163(45.0mg)。LC-MS(方法1):t_R＝3.283min,m/z(M+H)$^+$＝499.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.43(s,1H),9.27(s,1H),8.38(s,1H),8.01(d,J＝8.0Hz,2H),7.91(s,1H),7.80(d,J＝8.0Hz,2H),7.54(s,1H),5.04-5.02(m,1H),4.42-4.33(m,3H),3.31-3.25(m,1H),2.74-2.73(m,1H),2.20(s,3H),2.08-1.98(m,3H),1.80-1.69(m,2H),1.57(d,J＝6.8Hz,3H),0.72-0.70(m,4H)。

[1669] 实施例164



[1670]



[1671] 步骤1. 5-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸甲酯(164a)

[1672] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用83b(264mg,1.0mmol)和1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(135mg,1.1mmol)作为起始原料,以51%的产率合成化合物164a(180mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.308min,m/z(M+H)$^+$=351.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.02(d,J=1.6Hz,1H),8.35(s,1H),8.27(d,J=12.0Hz,1H),8.12(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),7.88(s,1H),7.48(s,1H),6.88(s,1H),4.06(s,3H),3.58-3.55(m,1H),2.27(s,3H),1.15-1.11(m,2H),1.02-0.97(m,2H)。

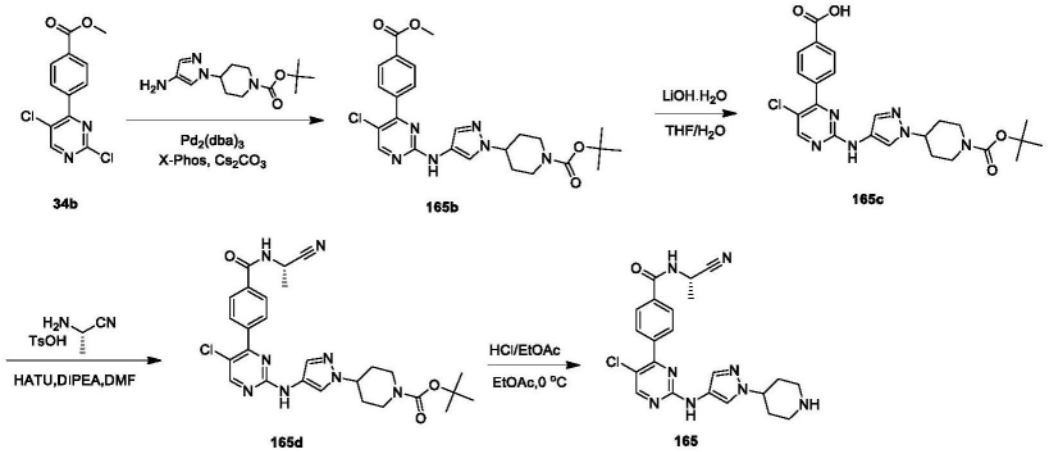
[1673] 步骤2. 5-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酸(164b)

[1674] 利用与实施例83的第三步相似的制备程序,使用化合物164a(160mg,0.46mmol)和$LiOH\cdot H_2O$(38mg,0.91mmol)作为起始原料,以65%的产率合成化合物164b(100mg)。LC-MS(方法2):t_R=3.282min,m/z(M+H)$^+$=337.2。

[1675] 步骤3.(S)-N-(1-氰基乙基)-5-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酰胺(164)

[1676] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用化合物164b(90mg,0.27mmol)和(S)-2-氨基丙腈三氟乙酸盐(92mg,0.54mmol)作为起始原料,以3%的产率合成化合物164(3.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.382min,m/z(M+H)$^+$=389.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.85(s,1H),8.36-8.31(m,3H),8.15(d,J=1.6Hz,8.4Hz,1H),7.87(s,1H),7.51(s,1H),6.83(s,1H),5.17-5.14(m,1H),3.59-3.56(m,1H),2.28(s,3H),1.73(d,J=6.8Hz,3H),1.51-1.11(m,2H),1.03-0.98(m,2H)。

[1677] 实施例165

[1678] 

[1679] 步骤1. 4-(4-((5-氯-4-(4-(甲氧基羰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(165b)

[1680] 利用与实施例50的第一步相似的制备程序,使用34b(2g,7.0mmol)和4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.8g,10.6mol)作为起始原料,以9%的产率合成化合物165b(308mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.77min,m/z(M+H)$^+$=513.2。

[1681] 步骤2. 4-(2-((1-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)苯甲酸(165c)

[1682] 将化合物165b(300mg,0.59mmol)和LiOH.H_2O(123mg,2.93mmol)溶解在THF和H_2O的混合物(20mL,V:V=19:1)中。将得到的混合物在40℃搅拌过夜。将所述混合物浓缩至干,得到作为黄色固体的粗品(290mg,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.22min,m/z(M+H)$^+$=499.1。

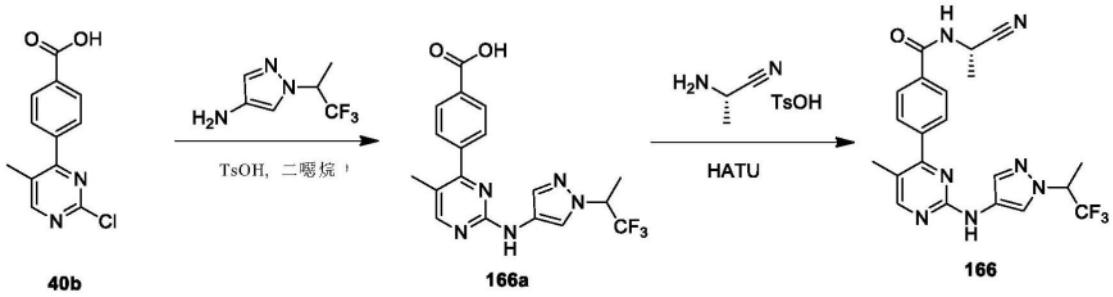
[1683] 步骤3.(S)-4-(4-((5-氯-4-(4-((1-氰基乙基)氨甲酰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(165d)

[1684] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用165c(290mg,0.58mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(155mg,0.64mmol)作为起始原料,以72%的产率合成化合物165d(230mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.84(s,1H),9.29(d,J=7.2Hz,1H),8.58(s,1H),8.04-8.02(m,2H),7.98-7.85(m,3H),7.57(s,1H),5.06-4.99(m,1H),4.32-4.28(m,1H),4.04-4.00(m,2H),3.00-2.79(m,2H),1.99-1.95(m,2H),1.77-1.69(m,2H),1.57(d,J=7.2Hz,3H),1.41(s,9H)。

[1685] 步骤4.(S)-4-(5-氯-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(165)

[1686] 在0℃下向165d(100mg,0.18mmol)在EtOAc(10mL)中的溶液添加HCl(g)在EtOAc中的溶液(2N,4mL)。在0℃下搅拌7hrs后,将所述混合物在低于10℃下真空浓缩。将残留物溶解在MeOH(6mL)中。向所述混合物添加Amberlist 21$^{(R)}$树脂,以将pH酯调整到高于7。将混合物在RT搅拌30mins并过滤。将滤液浓缩至干,并将残留物通过制备型HPLC进行纯化(方法A),给出作为黄色固体的产物(9.0mg,11%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.10min,m/z(M+H)$^+$=451.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.35(s,1H),7.89-7.85(m,5H),7.50(s,1H),5.00-4.95(m,1H),4.15-4.09(m,1H),3.07(d,J=12.8Hz,2H),2.65(t,J=10.8Hz,2H),1.98(d,J=11.2Hz,2H),1.83-1.75(m,2H),1.56(d,J=7.2Hz,3H)。

[1687] 实施例166

[1688] 

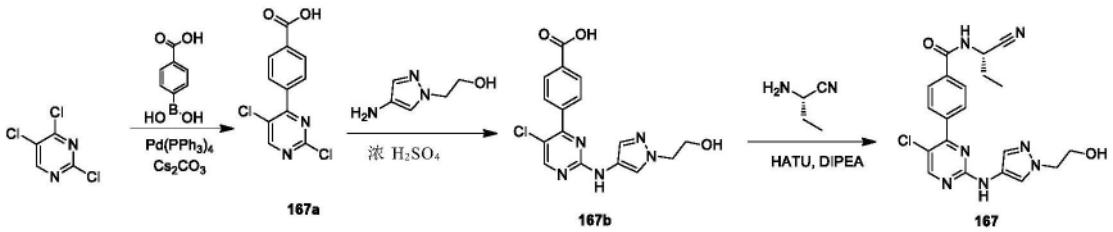
[1689] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(166a)

[1690] 利用与实施例64的第六步相似的制备程序,使用40b(200mg,0.81mmol)和1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-胺(173mg,0.97mmol)作为起始原料,以24%的产率合成化合物166a(80mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.08(br s,1H),9.53(s,1H),8.41(s,1H),8.08(s,1H),8.05(d,J=8.0Hz,2H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.65(s,1H),5.41-5.33(m,1H),2.21(s,3H),1.63(d,J=7.2Hz,3H)。

[1691] 步骤2.N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(166)

[1692] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用166a(40mg,0.10mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(48mg,0.20mmol)作为起始原料,以11%的产率合成化合物166(4.9mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.20min,m/z(M+H)$^+$=444.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.53(s,1H),9.26(d,J=7.2Hz,1H),8.41(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,2H),8.00(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.65(s,1H),5.39-5.35(m,1H),5.04-5.01(m,1H),2.21(s,3H),1.63(d,J=7.2Hz,3H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。

[1693] 实施例167

[1694] 

[1695] 步骤1. 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸(167a)

[1696] 将2,4,5-三氯嘧啶(81.5g,450mmol)和4-二羟硼基苯甲酸(50g,300mmol)溶解在1,4-二噁烷和H_2O的混合物(1350mL,V:V=2:1)中,然后顺序添加Na_2CO_3(63.6g,600mmol)和Pd(PPh_3)$_4$(17.3g,15mmol)。将所述混合物在N_2气氛下在80℃搅拌18hrs。在冷却至RT后,将混合物用水(1L)稀释并用EtOAc/MeOH(2L)萃取。将分离的水性层用HCl水溶液(2N)调整到pH=4~5。将所述混合物用EtOAc/MeOH(1.1L*2,V:V=1:1)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干。将得到的固体悬浮在MeOH(1L)中并在RT搅拌18hrs。将国体过滤并干燥,得到作为黄色固体的所需化合物(38.5g,48%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.27(s,1H),9.05(s,1H),8.11(d,J=8.4Hz,2H),7.94(d,J=8.4Hz,2H)。

[1697] 步骤2. 4-(5-氯-2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(167b)

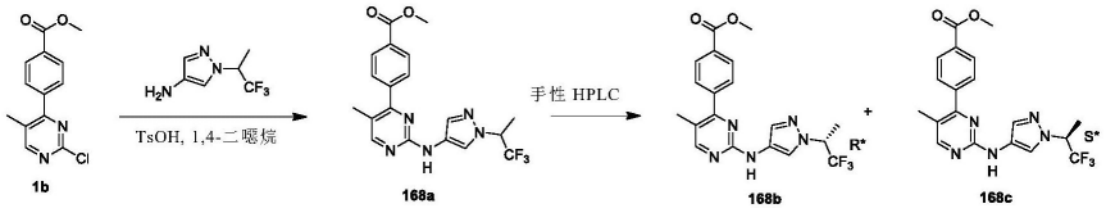
[1698] 将化合物167a(500mg,1.87mmol)和2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙醇(478mg,3.73mmol)溶解在1,4-二噁烷和NMP的混合物(10mL,V:V=1:1)中,然后添加浓H_2SO_4(1滴)。将得到的混合物在120℃搅拌过夜。将所述混合物用盐水(50mL)稀释,并用EtOAc和MeOH的混合物(50mL*3,V:V=10:1)萃取。将合并的有机层浓缩至干。将残留物通过FCC进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=5:1),给出作为黄色固体的所需产物(120mg,18%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.84(s,1H),8.57(s,1H),8.08(d,J=8.0Hz,2H),7.89-7.94(m,3H),7.53(s,1H),4.89(br s,1H),4.08(d,J=5.2Hz,2H),3.69(d,J=4.8Hz,2H)。

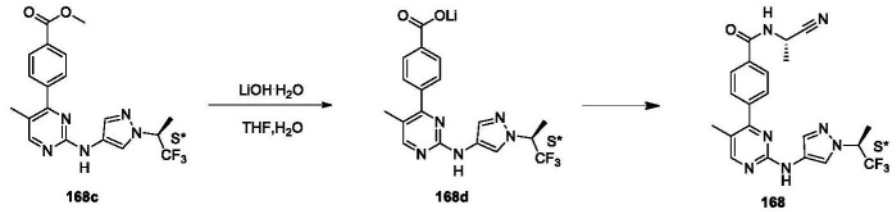
[1699] 步骤3.(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺(167)

[1700] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用167b(60mg,0.17mmol)和(S)-2-氨基丁腈(21mg,0.25mmol)作为起始原料,以23%的产率合成化合物167(16.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=5.87min,m/z(M+H)$^+$=426.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),9.28(d,J=7.2Hz,1H),8.58(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,2H),7.32-7.89(m,3H),7.54(s,1H),4.92-4.90(m,1H),4.87(t,J=5.6Hz,1H),4.09-4.07(m,2H),3.71-3.66(m,2H),1.95-1.90(m,2H),1.03(t,J=7.6Hz,3H)。

[1701] 实施例168

[1702]





[1703] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(168a)

[1704] 利用与实施例69相似的制备程序,使用1b(1.3g,7.26mmol)和1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-胺(1.2g,4.58mmol)作为起始原料,以31%的产率合成化合物168a(600mg)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.54(s,1H),8.41(s,1H),8.09(d,J=8.4Hz,2H),8.04(s,1H),7.83(d,J=8.0Hz,2H),7.64(s,1H),5.40-5.33(m,1H),3.90(s,3H),2.20(s,3H),1.63(d,J=6.8Hz,3H)。

[1705] 步骤2.(R*)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯异构体1(168b)和(S*)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯异构体2(168c)

[1706] 将化合物168a(600mg)通过手性HPLC进行分离(方法,柱:CHIRALPAK IB,粒度5um,

4.6mmm*250mmL;Hex:EtOH＝70:30,30mL/min,254nm),得到两种任意指派的异构体168b(257mg,产率43％,t_R＝7.19min)和168c(250mg,产率42％,t_R＝5.79min)。

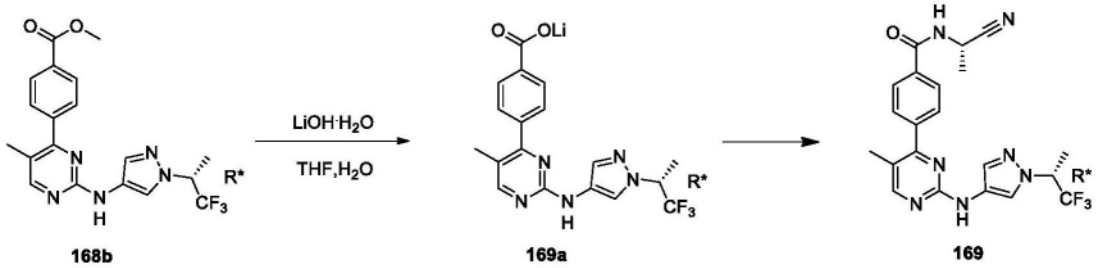
[1707] 步骤3.(S*)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸锂(168d)

[1708] 将168c(250mg,0.62mmol)和LiOH.H_2O(52mg,1.23mmol)在THF(8mL)和H_2O(2mL)中的混合物在RT搅拌4hrs。将所述混合物浓缩,得到作为黄色固体的所需化合物(245mg,产率100％)。LC-MS(方法1):t_R＝1.00min,m/z(M-Li+OH+H)$^+$＝392.1。

[1709] 步骤4.N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-((S*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(168)

[1710] 利用与实施例1相似的制备程序,使用168d(98mg,0.24mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(76mg,0.31mmol)作为起始原料,以40％的产率合成化合物168(43mg)。LC-MS(方法1):t_R＝3.60min,m/z(M+H)$^+$＝444.2。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.53(s,1H),9.26(d,J＝6.8Hz,1H),8.41(s,1H),8.03(d,J＝8.4Hz,2H),7.98(s,1H),7.80(d,J＝8.4Hz,2H),7.65(s,1H),5.38-5.34(m,1H),5.04-5.01(m,1H),2.21(s,3H),1.63(d,J＝7.2Hz,3H),1.57(d,J＝7.6Hz,3H)..。

[1711] 实施例169

[1712] 

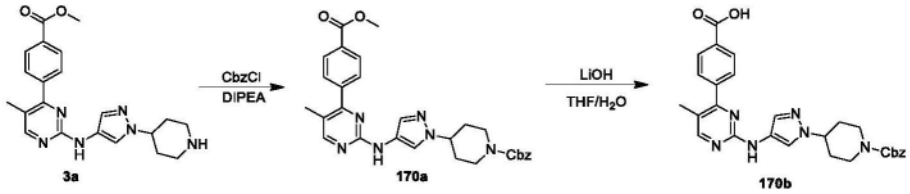
[1713] 步骤1.(R*)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸锂(169a)

[1714] 利用与实施例168相似的制备程序,使用168b(230mg,0.57mmol)作为起始原料,以100％的产率合成化合物169a(225mg)。LC-MS(方法3):t_R＝1.21min,m/z(M-Li+OH+H)$^+$＝392.4。

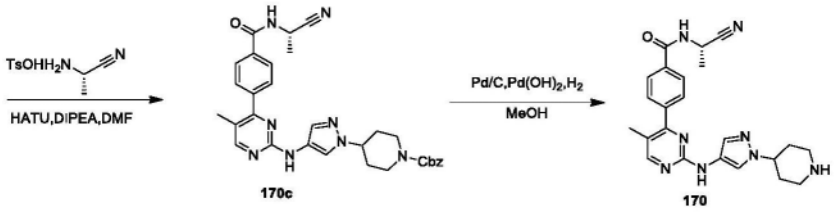
[1715] 步骤2.N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-((R*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(169)

[1716] 利用与实施例1相似的制备程序,使用169a(117mg,0.29mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(93mg,0.38mmol)作为起始原料,以34％的产率合成化合物169(43mg)。LC-MS(方法1):t_R＝3.60min,m/z(M+H)$^+$＝444.2。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.53(s,1H),9.26(d,J＝6.8Hz,1H),8.41(s,1H),8.03(d,J＝8.4Hz,2H),7.98(s,1H),7.80(d,J＝8.4Hz,2H),7.65(s,1H),5.38-5.34(m,1H),5.04-5.01(m,1H),2.21(s,3H),1.63(d,J＝7.2Hz,3H),1.57(d,J＝7.6Hz,3H)。

[1717] 实施例170



[1718]



[1719] 步骤1. 4-(4-((4-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(170a)

[1720] 将化合物3a(600mg,1.53mmol)和DIPEA(987mg,7.65mmol)溶解在DCM(10mL)中。在0℃下添加CbzCl(340mg,1.99mmol)。在RT搅拌1小时后,将所述反应混合物用水(60mL)稀释并用EAOAc(50mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL*3)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干,得到作为黄色固体的所需化合物(807mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.72min,m/z $(M+H)^+$=527.2。

[1721] 步骤2. 4-(2-((1-(1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(170b)

[1722] 将化合物170a(800mg,1.52mmol)和LiOH·H_2O(319mg,7.60mmol)溶解在THF和H_2O的化合物(9.5mL,V:V=16:3)中。将得到的混合物在40℃搅拌18hrs。在冷却至RT后,将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL)淬灭。将分离的水性层用HCl(1N)调整到pH=2~3。通过过滤收集形成的固体并干燥,得到作为黄色固体的所需化合物(600mg,77%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.24min,m/z $(M+H)^+$=513.2。

[1723] 步骤3.(S)-4-(4-((4-(4-((1-氰基乙基)氨甲酰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(170c)

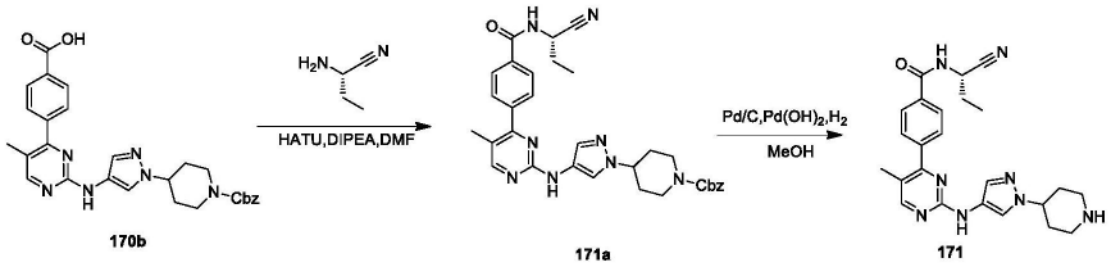
[1724] 将化合物170b(200mg,0.390mmol)、(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(104mg,0.430mmol)、HATU(741mg,1.95mmol)和DIPEA(252mg,1.95mmol)溶解在DMF(4mL)中。将所述混合物在RT搅拌1小时。将反应混合物用水(40mL)稀释并用EtOAc(35mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL*2)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩以给出残留物,将其通过反相层析进行纯化(5至95%的CH_3CN水溶液),得到作为黄色固体的标题化合物(170mg,78%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=2.25min,m/z $(M+H)^+$=565.0。

[1725] 步骤4.(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(170)

[1726] 将化合物170c(170mg,0.300mmol)、Pd/C(60mg,10%碳载钯,用55%水润湿)和Pd$(OH)_2$/C(60mg,20%wt,用约50%水润湿)悬浮在MeOH(5mL)中。将得到的混合物在H_2(1atm)下在40℃搅拌18hrs。将所述反应混合物冷却至RT并过滤。将滤液浓缩以得到残留物,将其通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,得到作为黄色固体的所需化合物(35mg,27%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.23min,m/z $(M+H)^+$=431.3。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.37(s,1H),

9.26(d,J＝7.2Hz,1H),8.37(s,1H),8.02(d,J＝8.0Hz,2H),7.86(s,1H),7.80(d,J＝8.0Hz,2H),7.53(s,1H),5.04-4.98(m,1H),4.14-4.08(m,1H),3.02(d,J＝12.8Hz,2H),2.67-2.54(m,2H),2.19(s,3H),1.92-1.88(m,2H),1.77-1.67(m,2H),1.57(d,J＝7.6Hz,3H)。

[1727] 实施例171

[1728] 

170b 171a 171

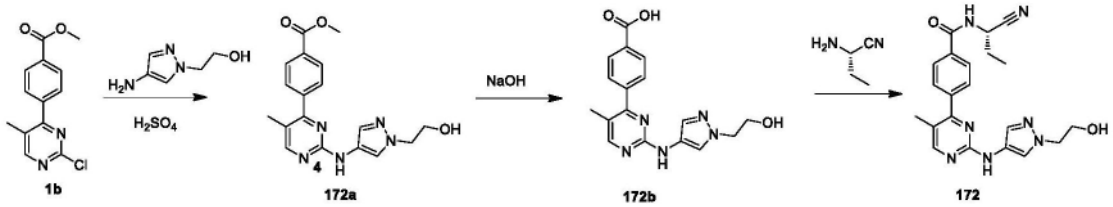
[1729] 步骤1.(S)-4-(4-((4-(4-((1-氰基丙基)氨甲酰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(171a)

[1730] 利用与实施例170的第三步相似的制备程序,使用170b(300mg,0.59mmol)和(S)-2-氨基丁腈(98mg,1.17mmol)作为起始原料,以15％的产率合成化合物171a(50mg)。LC-MS(方法3):t_R＝1.64min,m/z(M+H)$^+$＝579.3。

[1731] 步骤2.(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(171)

[1732] 利用与实施例170的第四步相似的制备程序,使用171a(170mg,0.30mmol)作为起始原料,以10％的产率合成化合物171(3.5mg)。LC-MS(方法1):t_R＝2.90min,m/z(M+H)$^+$＝445.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),9.24(d,J＝7.6Hz,1H),8.37(s,1H),8.01(d,J＝8.4Hz,2H),7.86(s,1H),7.80(d,J＝8.0Hz,2H),7.53(s,1H),4.92-4.90(m,1H),4.14-4.11(m,1H),3.03(d,J＝12.4Hz,2H),2.67-2.55(m,2H),2.14(s,3H),1.97-1.86(m,4H),1.77-1.68(m,2H),1.03(t,J＝7.2Hz,3H)。

[1733] 实施例172

[1734] 

1b 172a 172b 172

[1735] 步骤1. 4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(172a)

[1736] 利用与实施例167的第二步相似的制备程序,使用1b(500mg,3.09mmol)和2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙醇(589mg,4.64mmol)作为起始原料,以100％的产率合成化合物172a(1.2g,粗品)。LC-MS(方法3):t_R＝1.41min,m/z(M+H)$^+$＝354.2。

[1737] 步骤2. 4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(172b)

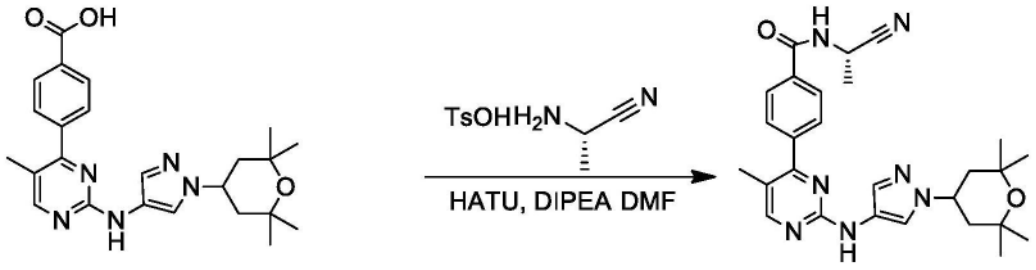
[1738] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用172a(1.2g,3.09mmol)作为起始原料,以38％的产率合成化合物172b(380mg)。LC-MS(方法3):t_R＝0.61min,m/z(M+H)$^+$＝

340.2。

[1739] 步骤3.(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(172)

[1740] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用172b(80mg,0.24mmol)和(S)-2-氨基丁腈(30mg,0.35mmol)作为起始原料,以21%的产率合成化合物172(20mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.20min,m/z(M+H)$^+$=406.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),7.89(s,1H),7.88(d,J=7.0Hz,2H),7.71(d,J=8.0Hz,2H),7.55(s,1H),6.77(s,1H),6.45-6.39(m,1H),5.13-5.07(m,1H),4.24-4.18(m,2H),4.01-3.98(m,2H),3.06-3.02(m,1H),2.24(s,3H),2.04-1.97(m,2H),1.19(t,J=7.2Hz,3H)。

[1741] 实施例173

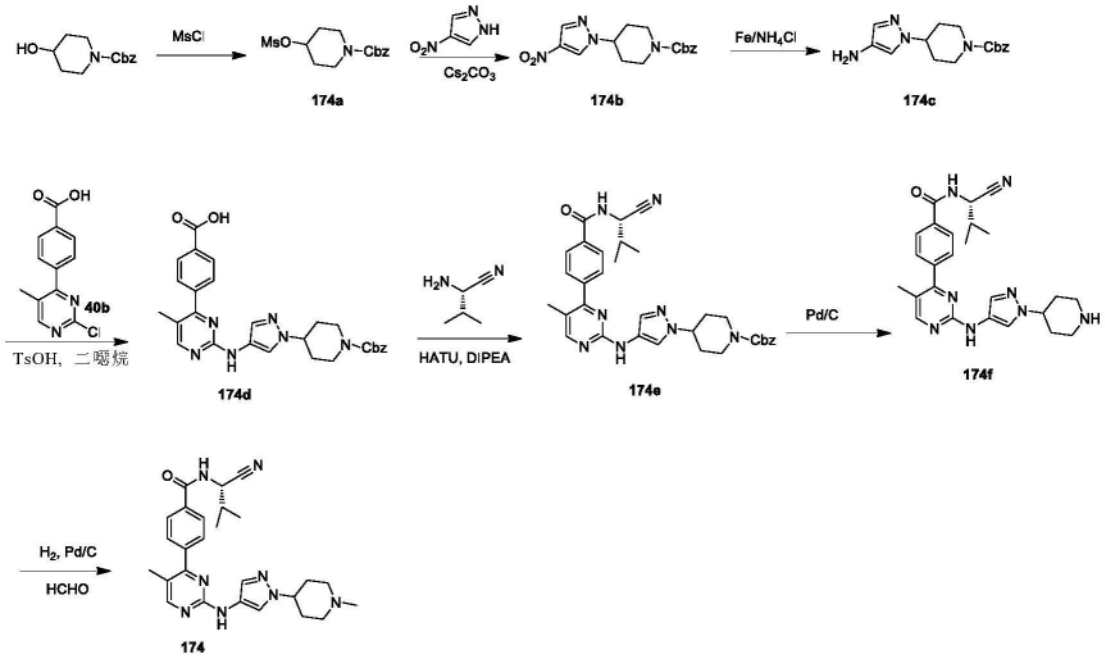
[1742] 

113e 173

[1743] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(173)

[1744] 将化合物113e(70mg,0.16mmol)、(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(43mg,0.18mmol)、HATU(91mg,0.24mmol)和DIEA(62mg,0.48mmol)在DMF(1mL)中混合。将所述反应在RT搅拌2hrs。将混合物用EtOAc(30mL)稀释并用水(10mL*3)洗涤。将分离的有机层浓缩至干,并将残留物通过制备型HPLC进行纯化(方法A),得到作为黄色固体的标题产物(9.3mg,12%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.30min,m/z(M+H)$^+$=488.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),9.26(d,J=6.4Hz,1H),8.39(s,1H),8.01(d,J=7.6Hz,2H),7.95(s,1H),7.81(d,J=6.4Hz,2H),7.56(s,1H),5.04-5.01(m,1H),4.70(s,1H),2.20(s,3H),1.94(d,J=10.8Hz,2H),1.66(t,J=11.6Hz,2H),1.57(d,J=6.8Hz,3H),1.40(s,6H),1.31(s,6H)。

[1745] 实施例174

[1746] 

[1747] 步骤1. 4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(174a)

[1748] 利用与实施例147的第二步相似的制备程序,使用4-羟基哌啶-1-甲酸苯甲酯(10.0g,42.50mmol)和MsCl(5.4g,47.16mmol)作为起始原料,以99%的产率合成化合物174a(13.20g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.30(m,5H),5.13(s,2H),4.93-4.88(m,1H),3.79-3.73(m,2H),3.46-3.39(m,2H),3.03(s,3H),1.97-1.96(m,2H),1.88-1.82(m,2H)。

[1749] 步骤2. 4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(174b)

[1750] 利用与实施例147的第三步相似的制备程序,使用174a(13.5g,43.13mmol)和4-硝基-1H-吡唑(4.14g,36.64mmol)作为起始原料,以58%的产率合成化合物174b(7.11g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.15(s,1H),8.08(s,1H),7.40-7.32(m,5H),5.15(s,2H),4.35-4.28(m,3H),2.99-2.88(m,2H),2.20-2.17(m,2H),1.95-1.92(m,2H)。

[1751] 步骤3. 4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(174c)

[1752] 利用与实施例89的第二步相似的制备程序,使用174b(7.11g,21.55mmol)作为起始原料,以98%的产率合成化合物174c(6.4g)。LC-MS(方法3):t_R=1.20min,m/z(M+H)$^+$=301.2。

[1753] 步骤4. 4-(2-((1-(1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(174d)

[1754] 利用与实施例64的第六步相似的制备程序,使用174c(2.35g,7.83mmol)和40b(1.5g,6.02mmol)作为起始原料,以71.4%的产率合成化合物174d(2.2g)。LC-MS(方法3):t_R=1.23min,m/z(M-H)$^-$=511.1。

[1755] 步骤5.(S)-4-(4-((4-(4-((1-氰基-2-甲基丙基)氨甲酰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(174e)

[1756] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用174d(100mg,0.20mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(106mg,0.39mmol)作为起始原料,以86%的产率合成化合物174e(100mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.64min,m/z(M+H)$^+$=593.2。

[1757] 步骤6.(S)-N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-

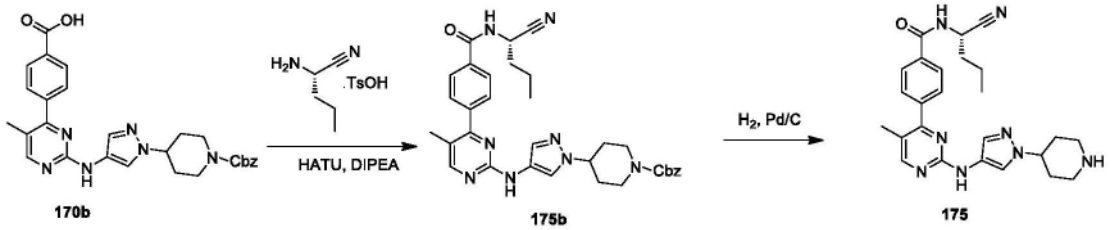
4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(174f)

[1758] 利用与实施例170的最后一步相似的制备程序,使用174e(100mg,0.17mmol)作为起始原料,以68%的产率合成化合物174f(50mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.13min,m/z(M+H)$^+$=459.3。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),7.96(s,1H),7.93(d,J=8.4Hz,2H),7.75(d,J=8.4Hz,2H),7.48(s,1H),6.93(br s,2H),5.09-5.05(m,1H),4.22-4.18(s,1H),3.24(d,J=12.4Hz,2H),2.78(t,J=12.0Hz,2H),2.26(s,3H),2.24-2.19(m,1H),2.15(d,J=12.8Hz,2H),1.92-1.88(m,2H),1.19(d,J=7.2Hz,3H),1.06(d,J=7.2Hz,3H)。

[1759] 步骤7.(S)-N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(174)

[1760] 将化合物174f(50mg,0.11mmol)、37%甲醛水溶液(1滴)和Pd/C(50mg,10%碳载钯,用55%水润湿)悬浮在MeOH(3mL)中。将所述反应在H_2(50psi)气氛下在40℃搅拌4hrs。在冷却至RT后,将所述混合物过滤并将滤液浓缩至干。将残留物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(7.8mg,15%产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.07min,m/z(M+H)$^+$=473.3;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30(s,1H),7.98(s,1H),7.94(d,J=8.0Hz,2H),7.75(d,J=8.0Hz,2H),7.47(s,1H),6.87(s,1H),5.07-5.04(m,1H),4.15-4.10(m,1H),3.02(d,J=11.6Hz,2H),2.35(s,3H),2.26(s,3H),2.23-2.09(m,4H),2.06-2.03(m,2H),1.20(d,J=6.4Hz,3H),1.16(d,J=6.4Hz,3H)。

[1761] 实施例175

[1762] 

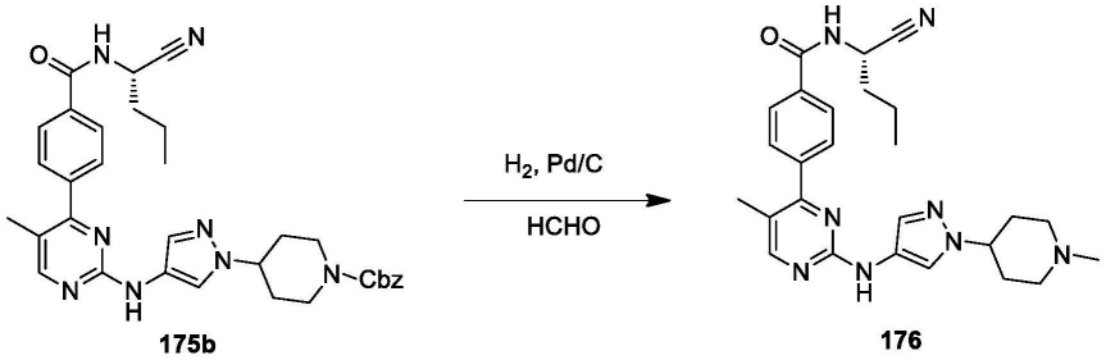
[1763] 步骤1.(S)-4-(4-((4-(4-((1-氰基丁基)氨甲酰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(175b)

[1764] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用170b(150mg,0.29mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(95mg,0.35mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物175b(173mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.67min,m/z(M+H)$^+$=593.3。

[1765] 步骤2.(S)-N-(1-氰基丁基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(175)

[1766] 利用与实施例4的第二步相似的制备程序,使用175b(170mg,0.29mmol)作为起始原料,以2%的产率合成化合物175(3mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.98min,m/z(M+H)$^+$=459.2。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.22(s,1H),7.91(s,1H),7.89(d,J=8.4Hz,2H),7.69(d,J=8.4Hz,2H),7.50(s,1H),4.93(t,J=7.2Hz,1H),4.18-4.11(m,1H),3.12(d,J=12.8Hz,2H),2.74-2.66(m,2H),2.14(s,3H),2.02-2.00(m,2H),1.90-1.81(m,4H),1.50-1.45(m,2H),0.93(t,J=7.2Hz,3H)。

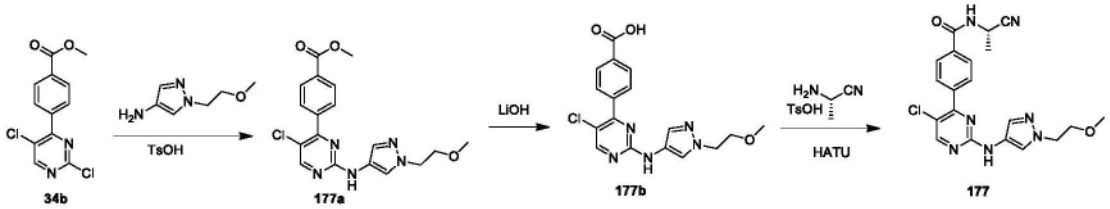
[1767] 实施例176

[1768] 

[1769] (S)-N-(1-氰基丁基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(176)

[1770] 利用与实施例174的最后一步相似的制备程序,使用175b(170mg,0.29mmol)和37%甲醛水溶液(1滴)作为起始原料,以8%的产率合成化合物176(10mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.17min,m/z(M+H)$^+$=473.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.37(s,1H),9.24(d,J=7.6Hz,1H),8.37(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.87(s,1H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.54(s,1H),4.99-4.94(m,1H),4.05-4.11(m,1H),2.62(d,J=11.2Hz,2H),2.32(s,6H),2.05-2.00(m,2H),1.92-1.86(m,6H),1.49-1.44(m,2H),0.94(t,J=7.2Hz,3H)。

[1771] 实施例177

[1772] 

[1773] 步骤1. 4-(5-氯-2-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(177a)

[1774] 利用与实施例69的第四步相似的制备程序,使用34b(534mg,1.89mmol)和1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-胺(400mg,2.84mmol)作为起始原料,以42%的产率合成化合物177a(305mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),8.58(s,1H),8.12(d,J=8.4Hz,2H),8.03(d,J=8.4Hz,2H),7.88(s,1H),7.54(s,1H),4.20(t,J=4.8Hz,2H),3.90(s,3H),3.64(t,J=5.2Hz,2H),3.21(s,3H)。

[1775] 步骤2. 4-(5-氯-2-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(177b)

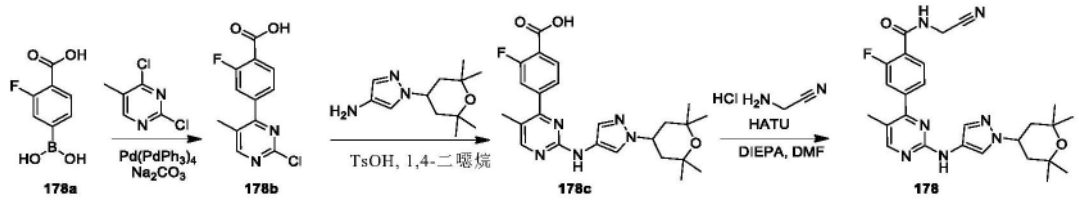
[1776] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用177a(154mg,0.30mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物177b(149mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.42min,m/z(M+H)$^+$=373.9;

[1777] 步骤3.(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(177)

[1778] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用177b(160mg,0.43mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(208mg,0.86mmol)作为起始原料,以2%的产率合成化合物177(4mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.36min,m/z(M+H)$^+$=426.1;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.37(s,

1H),7.91-7.86(m,5H),7.51(s,1H),5.00-4.96(m,1H),4.14(t,J=4.8Hz,2H),3.61(t,J=4.8Hz,2H),3.21(s,3H),1.56(d,J=3.6Hz,3H)。

[1779] 实施例178

[1780] 

[1781] 步骤1. 4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酸(178b)

[1782] 利用与实施例35相似的制备程序,使用4-二羟硼基-2-氟苯甲酸(1.0g,5.43mmol)和2,4-二氯-5-甲基嘧啶(1.3g,8.07mmol)作为起始原料,以83%的产率合成化合物178b(1.2g)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76(s,1H),7.91(t,J=7.6Hz,1H),7.58-7.54(m,2H),2.35(s,3H)。

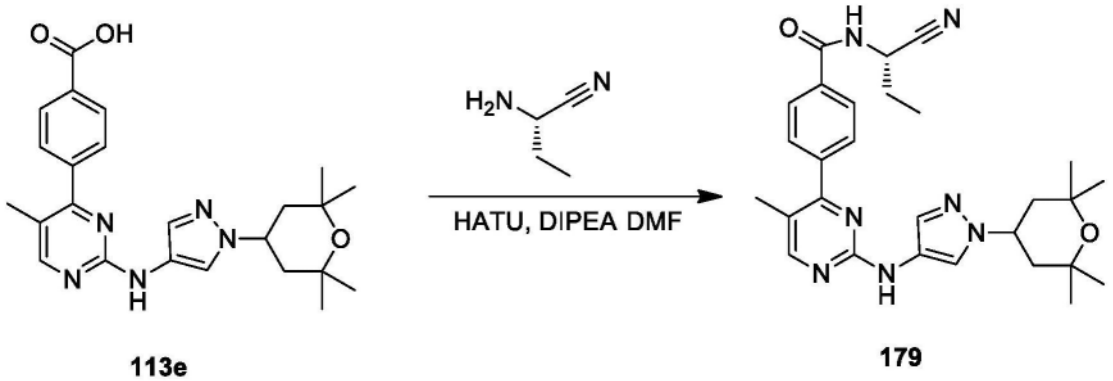
[1783] 步骤2.2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(178c)

[1784] 利用实施例69与相似的制备程序使用178b((1.2g,4.51mmol)和1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺(76mg,3.40mmol)作为起始原料,以58%的产率合成化合物178c(900mg)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.45(s,1H),9.46(s,1H),8.40(s,1H),8.00-7.97(m,2H),7.63-7.61(m,2H),7.53(s,1H),4.70-4.67(m,1H),2.21(s,3H),1.95-1.92(m,2H),1.68-1.62(m,2H),1.31(s,6H),1.17(s,6H)。

[1785] 步骤3.N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(178)

[1786] 利用与实施例1相似的制备程序,使用178c(450mg,0.99mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(117mg,1.26mmol)作为起始原料,以55%的产率合成化合物178(269.1mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.75min,m/z(M+H)$^+$=492.3。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.44(s,1H),9.10(t,J=2.8Hz,1H),8.40(s,1H),7.95(s,1H),7.82(t,J=8.0Hz,1H),7.67-7.62(m,2H),7.54(s,1H),4.73-4.65(m,1H),4.35(d,J=5.2Hz,2H),2.21(s,3H),1.95-1.91(m,2H),1.69-1.63(m,2H),1.30(s,6H),1.17(s,6H)。

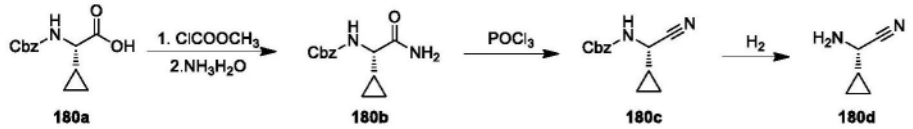
[1787] 实施例179

[1788] 

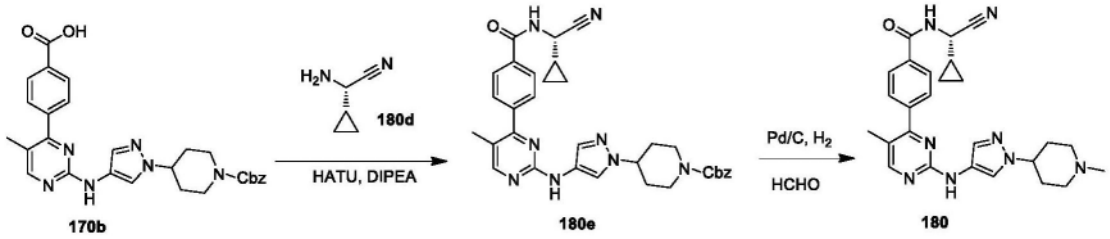
[1789] (S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(179)

[1790] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用113e(70mg,0.16mmol)和(S)-2-氨基丁腈(20mg,0.24mmol)作为起始原料,以11%的产率合成化合物179(8.9mg)。LC-MS(方法1):t_R=8.86min,m/z(M+H)$^+$=502.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.43(s,1H),9.24(d,J=8.0Hz,1H),8.39(s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.95(s,1H),7.81(d,J=6.8Hz,2H),7.55(s,1H),4.94-4.88(m,1H),4.73-4.67(m,1H),2.20(s,3H),1.95-1.89(m,4H),1.65(t,J=12.4Hz,2H),1.30(s,6H),1.17(s,6H),1.02(t,J=7.6Hz,3H)。

[1791] 实施例180



[1792]



[1793] 步骤1.(S)-(2-氨基-1-环丙基-2-氧代乙基)氨基甲酸苯甲酯(180b)

[1794] 利用与实施例187的第一步相似的制备程序,使用(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-2-环丙基乙酸180a(1.4g,5.62mmol)作为起始原料,以83%的产率合成化合物180b(1.16g)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.30(m,7H),6.98(s,1H),5.01(s,2H),3.39(t,J=8.0Hz,1H),1.02-0.99(m,1H),0.47-0.39(m,3H),0.22-0.27(m,1H)。

[1795] 步骤2.(S)-(氰基(环丙基)甲基)氨基甲酸苯甲酯(180c)

[1796] 利用与实施例187的第二步相似的制备程序,使用180b(1.16g,4.68mmol)作为起始原料,以72%的产率合成化合物180c(0.78g)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.32(m,5H),5.20(s,1H),5.15(s,2H),4.44(br.s,1H),1.28-1.22(m,1H),0.72-0.67(m,2H),0.57-0.52(m,2H)。

[1797] 步骤3.(S)-2-氨基-2-环丙基乙腈(180d)

[1798] 利用与实施例187的第三步相似的制备程序,使用180c(0.78g,3.39mmol)作为起始原料,以91%的产率合成化合物180d(0.30g)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.56-3.54(m,1H),1.23-1.21(m,1H),0.68-0.66(m,2H),0.49-0.48(m,2H)。

[1799] 步骤4.(S)-4-(4-((4-(4-((氰基(环丙基)甲基)氨甲酰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(180e)

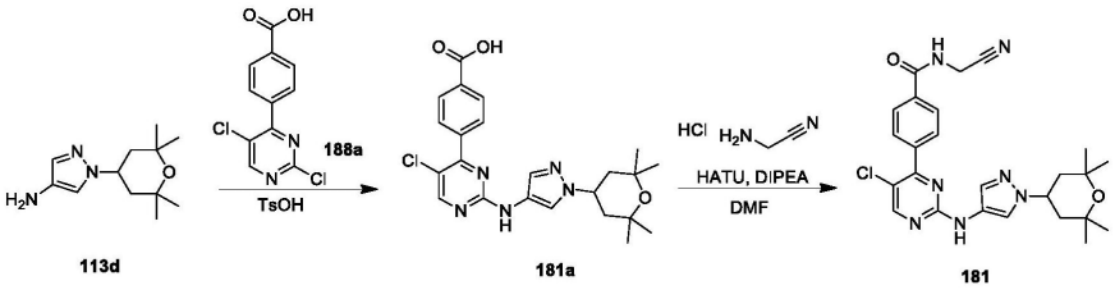
[1800] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用191b(150mg,0.29mmol)和(S)-2-氨基-2-环丙基乙腈(43mg,0.44mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物180e(170mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.37min,m/z(M+H)$^+$=591.4。

[1801] 步骤5.(S)-N-(氰基(环丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(180)

[1802] 利用与实施例176的最后一步相似的制备程序,使用180e(170mg,0.29mmol)和甲

醛(44mg,1.45mmol)作为起始原料,以8%的产率合成化合物180(11.9mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.07min,m/z(M+H)$^+$=471.2。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.47(d,J=7.6Hz,1H),9.41(s,1H),8.38(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,2H),7.88(s,1H),7.81(d,J=8.0Hz,2H),7.55(s,1H),4.52(t,J=8.8Hz,1H),4.08-4.00(m,1H),2.83(d,J=11.2Hz,2H),2.19(d,J=3.2Hz,6H),2.07-1.99(m,2H),1.92-1.84(m,4H),1.53-1.49(m,1H),0.70-0.60(m,3H),0.46-0.43(m,1H)。

[1803] 实施例181

[1804] 

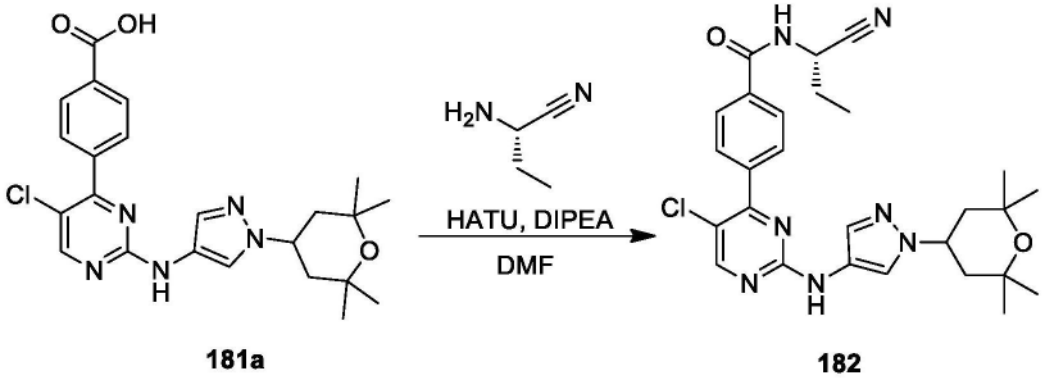
[1805] 步骤1. 4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(181a)

[1806] 将113d(300mg,1.3mmol)、4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)苯甲酸(349mg,1.3mmol)和TsOH(22mg,0.13mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在120℃搅拌过夜。将所述混合物冷却至RT并浓缩。将残留物通过反相层析进行纯化(水中5至95%的ACN),给出作为黄色固体的标题产物(200mg,34%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.16min,m/z(M+H)$^+$=456.1。

[1807] 步骤2. 4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(181)

[1808] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用181a(60mg,0.13mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(36mg,0.39mmol)作为起始原料,以16%的产率合成化合物181(10mg)。LC-MS(方法1):t_R=8.80min,m/z(M+H)$^+$=494.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(s,1H),7.97(d,J=8.4Hz,2H),7.90(d,J=8.8Hz,2H),7.86(s,1H),7.57(s,1H),6.95(s,1H),6.56-6.54(m,1H),4.66-4.59(m,1H),4.44(d,J=5.6Hz,2H),2.08(dd,J=2.8Hz,12.4Hz,2H),1.78(t,J=12.4Hz,2H),1.37(s,6H),1.29(s,6H)。

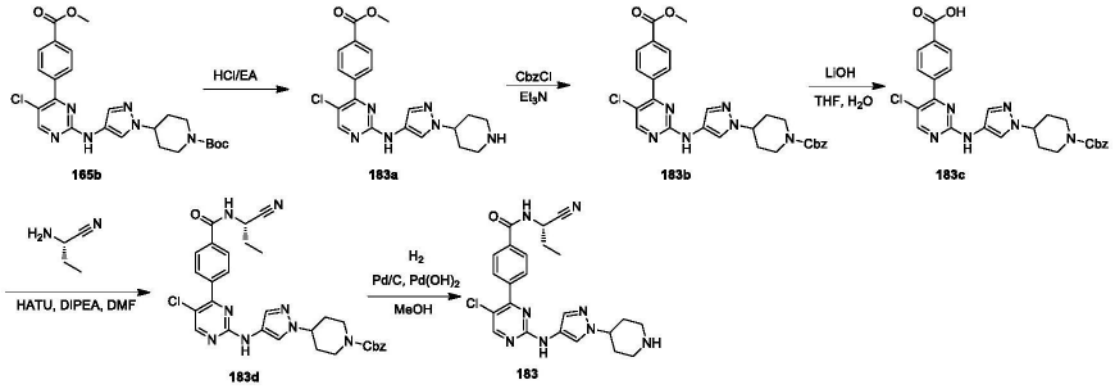
[1809] 实施例182

[1810] 

[1811] (S)-4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺(182)

[1812] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用181a(70mg,0.15mmol)和(S)-2-氨基丁腈(18mg,0.22mmol)作为起始原料,以38%的产率合成化合物182(30mg)。LC-MS(方法1):t_R=4.06min,m/z(M+H)$^+$=522.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.86(s,1H),9.26(d,J=7.6Hz,1H),8.59(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.87(s,3H),7.57(s,1H),4.94-4.88(m,1H),4.75-4.67(m,1H),1.98-1.86(m,4H),1.73-1.61(m,2H),1.30(s,6H),1.17(s,6H),1.02(t,J=7.2Hz,3H)。

[1813] 实施例183

[1814] 

[1815] 步骤1. 4-(5-氯-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(183a)

[1816] 将化合物165b(300mg,0.58mmol)溶解在EtOAc中的HCl(g)(4mL,1N)和EtOAc(2mL)的混合物中,并在30℃搅拌1小时。将所述反应混合物浓缩并通过制备型HPLC进行纯化,给出作为白色固体的标题产物(241mg,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.73min,m/z(M+H)$^+$=413.1。

[1817] 步骤2. 4-(4-((5-氯-4-(4-(甲氧基羰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(183b)

[1818] 向183a(241mg,0.58mmol)和DIPEA(150mg,1.16mmol)在DCM(5mL)中的混合物添加CbzCl(129mg,0.75mmol)。将所述混合物在RT搅拌4小时。然后将所述反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用DCM(10mL*2)萃取。将分离的有机层浓缩,并将残留物通过快速层析进行纯化(PE:EtOAc=3:1),给出作为黄色油状物的标题产物(320mg,100%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.73min,m/z(M+H)$^+$=547.1。

[1819] 步骤3. 4-(2-((1-(1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)苯甲酸(183c)

[1820] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用183b(320mg,0.58mmol)和LiOH·H_2O(98mg,2.34mmol)作为起始原料,以97%的产率合成化合物183c(300mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.32min,m/z(M+H)$^+$=533.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.88(s,1H),8.59(s,1H),8.09(d,J=10.8Hz,2H),7.94-7.83(m,3H),7.59(s,1H),7.41-7.33(m,5H),5.12(s,2H),4.41-4.34(m,1H),4.14-4.04(m,2H),3.11-2.94(m,2H),2.03-2.00(m,2H),1.87-1.75(m,2H)。

[1821] 步骤4.(S)-4-(4-((5-氯-4-(4-((1-氰基丙基)氨甲酰基)苯基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(183d)

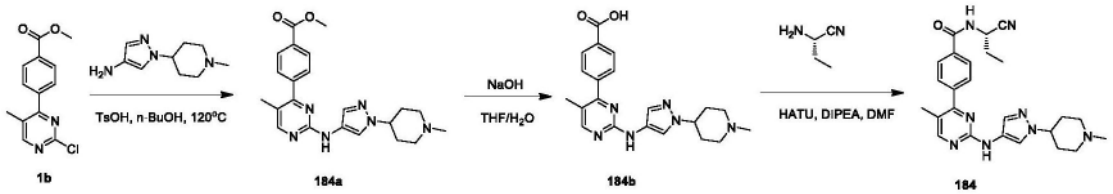
[1822] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用183c(150mg,0.28mmol)和(S)-2-

氨基丁腈(47mg,0.56mmol)作为起始原料,以59%的产率合成化合物183d(100mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.70min,m/z(M+H)$^+$=599.2。

[1823] 步骤5.(S)-4-(5-氯-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺(183)

[1824] 将化合物183d(100mg,0.17mmol)、Pd/C(30mg,10%碳载钯,用55%水润湿)和Pd(OH)$_2$(30mg,20%wt)溶解在MeOH(4mL)中。将上述反应混合物在H_2(50psi)下在40℃搅拌4小时。将混合物过滤并将滤液浓缩。将残留物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,给出作为黄色固体的标题产物(35mg,44%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.28min,m/z(M+H)$^+$=465.3。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.42(s,1H),7.97-7.88(m,5H),7.52(s,1H),7.05(s,1H),6.74(br s,1H),5.12-5.07(m,1H),4.22-4.15(m,1H),3.23(d,J=12Hz,2H),2.76(t,J=12Hz,2H),2.15-2.13(m,2H),2.03-1.96(m,2H),1.93-1.82(m,2H),1.19(t,J=7.2Hz,3H)。

[1825] 实施例184

[1826] 

[1827] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(184a)

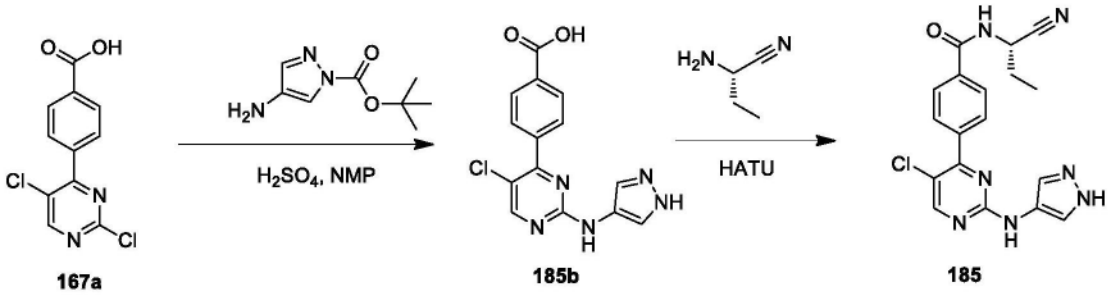
[1828] 将化合物1b(1.0g,3.81mmol)、1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺(824mg,4.58mmol)和TsOH(66mg,0.38mmol)溶解在n-BuOH(10mL)中。将得到的反应混合物在120℃搅拌过夜。将所述混合物浓缩至干以给出残留物,将其通过FCC进一步纯化(洗脱剂:DCM:MeOH从100:1至10:1),给出作为棕色油状物的粗品所需产物(700mg,45%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.46min,m/z(M+H)$^+$=407.2。步骤2. 4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(184b)

[1829] 利用与实施例1的第三步相似的制备程序,使用184a(650mg,1.60mmol)作为起始原料,以40%的产率合成化合物184b(253mg)。LC-MS(方法3):t_R=0.97min,m/z(M+H)$^+$=393.2。

[1830] 步骤3.(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(184)

[1831] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用184b(253mg,0.645mmol)和(S)-2-氨基丁腈(82mg,0.968mmol)作为起始原料,以48%的产率合成化合物184(141.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.95min,m/z(M+H)$^+$=459.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.37(s,1H),9.23(d,J=7.6Hz,1H),8.37(s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.87(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.54(s,1H),4.94-4.88(m,1H),4.07-4.00(m,1H),2.83(d,J=11.6Hz,2H),2.19(s,6H),2.05-1.99(m,2H),1.97-1.87(m,6H),1.03(t,J=7.6Hz,3H)。

[1832] 实施例185

[1833] 

167a 185b 185

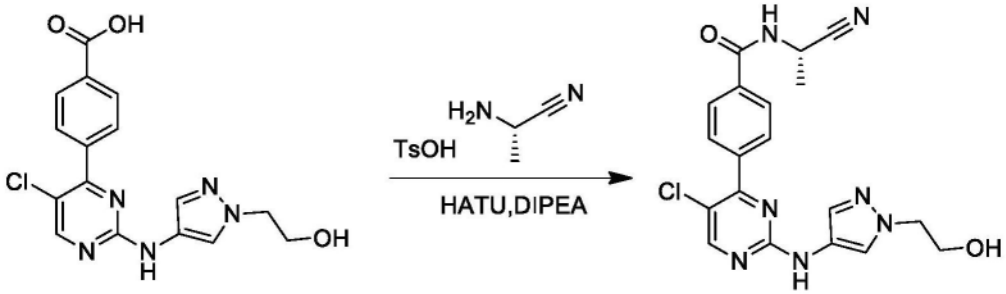
[1834] 步骤1. 4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)苯甲酸(185b)

[1835] 利用与实施例167的第二步相似的制备程序,使用167a(500mg,1.86mmol)和4-氨基-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(340mg,1.86mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物185b((3.6g,粗品)。LC-MS(方法3):t_R=0.94min,m/z(M-H)$^+$=314.1。

[1836] 步骤2.(S)-4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺(185)

[1837] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用185b(80mg,0.25mmol)和(S)-2-氨基丁腈(43mg,0.50mmol)作为起始原料,以7%的产率合成化合物185(7.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=10.05min,m/z(M+H)$^+$=382.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.51(s,1H),9.82(s,1H),9.27(d,J=7.6Hz,1H),8.58(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.93-7.87(m,3H),7.60(s,1H),44.91(q,J=7.6Hz,1H),1.91(q,J=7.2Hz,2H),1.01(t,J=7.2Hz,3H)。

[1838] 实施例186

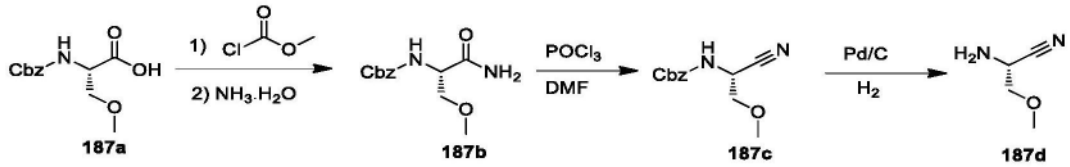
[1839] 

167b 186

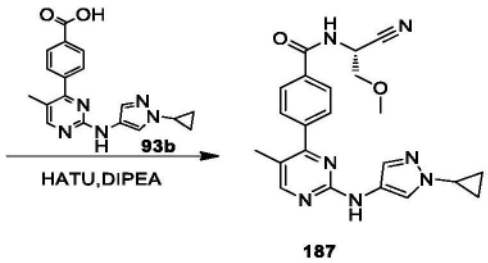
[1840] (S)-4-(5-氯-2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(186)

[1841] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用167b(60mg,0.17mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(63mg,0.26mmol)作为起始原料,以23%的产率合成化合物186(16.4mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.46min,m/z(M+H)$^+$=412.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.84(s,1H),9.29(d,J=7.2Hz,1H),8.58(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.93-7.89(m,3H),7.54(s,1H),5.04-5.00(m,1H),4.86(t,J=5.2Hz,1H),4.08(t,J=5.6Hz,2H),3.71-3.67(m,2H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。

[1842] 实施例187



[1843]



[1844] 步骤1.(S)-(1-氨基-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸苯甲酯(187b)

[1845] 将化合物187a(400mg,1.58mmol)和N-甲基吗啉(6.40g,63.2mmol)溶解在THF(10mL)中,然后逐滴添加氯甲酸甲酯(558mg,5.53mmol)。将反应在RT搅拌3hrs。过滤掉形成的固体。将滤液冷却至-20℃。然后在-20℃下向所述滤液添加氢氧化铵(28% NH_3在H_2O中)。在该温度下搅拌2hrs后,将反应混合物浓缩以给出残留物,将其用5mL EtOAc研磨并搅拌20分钟。过滤出固体并干燥,得到作为白色固体的标题化合物(208mg,52%的产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.40-7.29(m,7H),7.12(s,1H),5.02(s,2H),4.18-4.13(m,1H),3.51-3.43(m,2H),3.21(s,3H)。

[1846] 步骤2.(R)-(1-氰基-2-甲氧基乙基)氨基甲酸苯甲酯(187c)

[1847] 在0℃下向化合物187b(200mg,0.790mmol)在DMF(4mL)中的溶液逐滴添加$POCl_3$(1mL)1小时。将所述反应混合物搅拌2小时,然后用温水(100mL)淬灭。将所述反应溶液用EtOAc(50mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL*4)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干,得到作为黄色固体的所需化合物(165mg,89%的产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.27(d,J=7.6Hz,1H),7.40-7.30(m,5H),5.08(s,2H),4.81-4.76(m,1H),3.57(d,J=6.8Hz,2H),3.31(s,3H)。

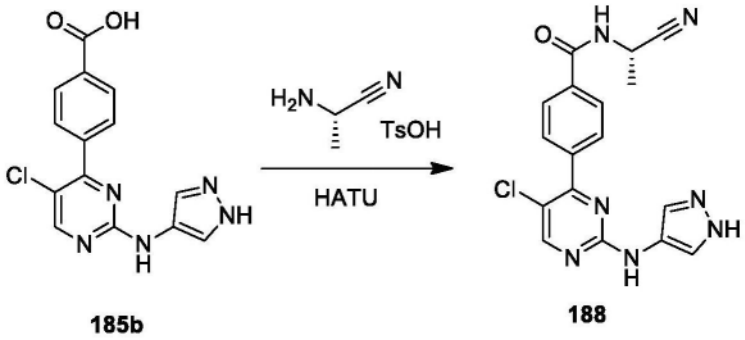
[1848] 步骤3.(R)-2-氨基-3-甲氧基丙腈(187d)

[1849] 将化合物187c(165mg,0.700mmol)、Pd/C(25mg,10%碳载钯,用55%水润湿)和$Pd(OH)_2$(25mg,20%wt,用约50%水润湿)悬浮在EtOAc(4mL)中。将得到的混合物在H_2(50psi)下在40℃搅拌7小时,然后冷却至RT。将所述反应混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液浓缩至干,得到作为黄色油状物的所需化合物(65mg,93%的产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.89(t,J=5.2Hz,1H),3.45-3.38(m,2H),3.31(s,3H),2.30(s,2H)。

[1850] 步骤4.(R)-N-(1-氰基-2-甲氧基乙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(187)

[1851] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用93b(40mg,0.12mmol)和187d(14mg,0.14mmol)作为起始原料,以11%的产率合成化合物187(2.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.14min,m/z(M+H)$^+$=418.2。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.33(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.98(s,1H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.57(s,1H),5.29(t,J=6.0Hz,1H),3.80(d,J=6.0Hz,2H),3.61-3.57(m,1H),3.49(s,3H),2.25(s,3H),1.07-1.01(m,4H)。

[1852] 实施例188

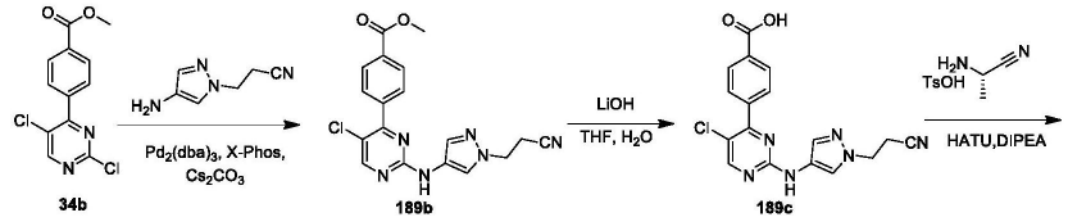
[1853] 

185b 188

[1854] 步骤1.(S)-4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(188)

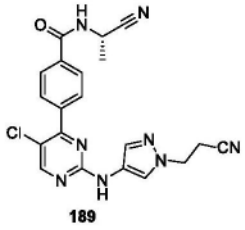
[1855] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用185b(65mg,0.21mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(102mg,0.42mmol)作为起始原料,以11%的产率合成化合物188(8.7mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.56min,m/z(M+H)$^+$=368.0。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.57(s,1H),9.88(s,1H),9.35(d,J=7.2Hz,1H),8.64(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,2H),7.99-7.93(m,3H),7.66(s,1H),5.12-5.05(m,1H),1.63(d,J=7.6Hz,3H)。

[1856] 实施例189



34b 189b 189c

[1857]



189

[1858] 步骤1. 4-(5-氯-2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(189b)

[1859] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)丙腈(360mg,2.65mmol)和3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)丙腈(500mg,1.77mmol)作为起始原料,以44%的产率合成化合物189b(300mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.53min,m/z(M+H)$^+$=383.1。

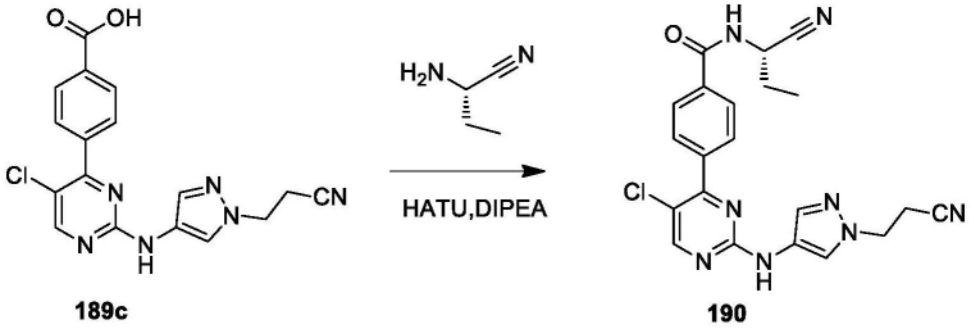
[1860] 步骤2. 4-(5-氯-2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(189c)

[1861] 利用与实施例3的第三步相似的制备程序,使用189b(300mg,0.78mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物189c(288mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.30min,m/z(M+H)$^+$=369.1。

[1862] 步骤3.(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(189)

[1863] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用189c(80mg,0.22mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(63mg,0.26mmol)作为起始原料,以14%的产率合成化合物189(12.9mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.09min,m/z(M+H)$^+$=421.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.92(s,1H),9.29(d,J=7.2Hz,1H),8.59(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.97-7.85(m,3H),7.62(s,1H),5.06-4.98(m,1H),4.35(t,J=6.4Hz,2H),3.02(t,J=6.0Hz,2H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。

[1864] 实施例190

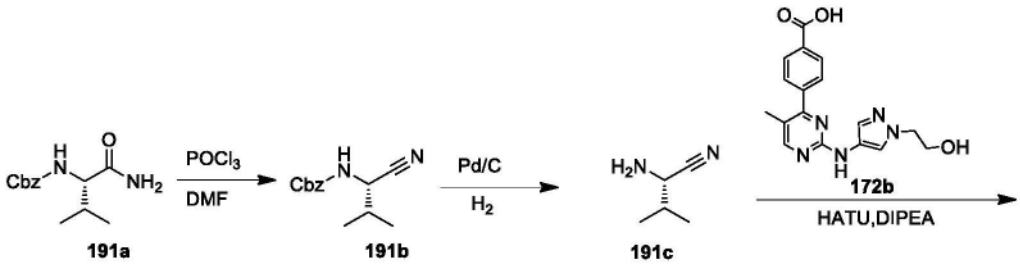
[1865] 

189c 190

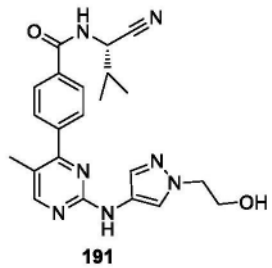
[1866] (S)-4-(5-氯-2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺(190)

[1867] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用189c(80mg,0.22mmol)和(S)-2-氨基丁腈(22mg,0.26mmol)作为起始原料,以21%的产率合成化合物190(19.8mg)。LC-MS(方法1):t_R=8.73min,m/z(M+H)$^+$=435.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.92(s,1H),9.27(d,J=7.2Hz,1H),9.59(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,2H),7.97-7.86(m,3H),7.62(s,1H),4.91(q,J=7.6Hz,1H),4.35(t,J=6.4Hz,2H),3.02(t,J=6.4Hz,2H),1.93(q,J=7.2Hz,2H),1.03(t,J=7.2Hz,3H)。

[1868] 实施例191

[1869] 

191a 191b 191c


191

[1870] 步骤1.(S)-(1-氰基-2-甲基丙基)氨基甲酸苯甲酯(191b)

[1871] 利用与实施例187的第二步相似的制备程序,使用191a(5g,20mmol)作为起始原料,以89%的产率合成化合物191b(4.11g)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.20(d,J=8.0Hz,

1H),7.40-7.30(m,5H),5.09(s,2H),4.39(t,J=7.6Hz,1H),2.02-1.94(m,1H),1.00(d,J=6.8Hz,3H),0.94(d,J=6.8Hz,3H)。

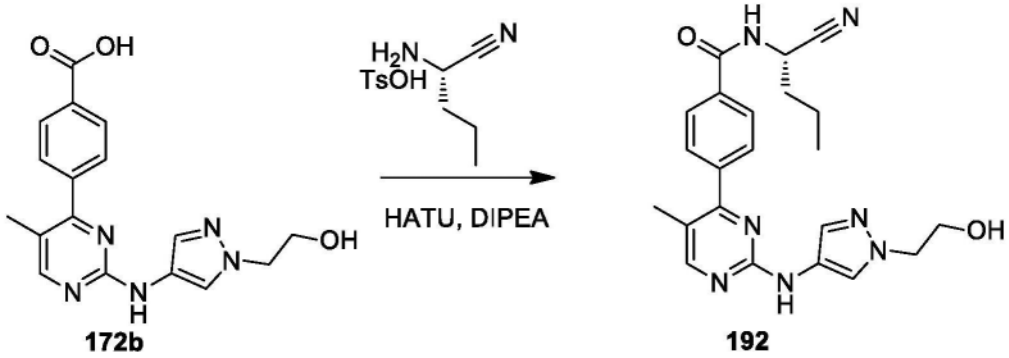
[1872] 步骤2.(S)-2-氨基-3-甲基丁腈(191c)

[1873] 利用与实施例187的第三步相似的制备程序,使用191b(2g,8.6mmol)作为起始原料,以83%的产率合成化合物191c(700mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.53(d,J=5.6Hz,1H),2.50(s,2H),1.81-1.73(m,1H),0.95(d,J=5.2Hz,3H),0.94(d,J=5.2Hz,3H)。

[1874] 步骤3.(S)-N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(191)

[1875] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用172b(60mg,0.18mmol)和191b(73mg,0.27mmol)作为起始原料,以53%的产率合成化合物191(50mg)。标题化合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化。LC-MS(方法1):t_R=2.78min,m/z(M+H)$^+$=420.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.40(s,1H),9.28(d,J=8.0Hz,1H),8.38(s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.89(s,1H),7.80(d,J=7.6Hz,2H),7.52(s,1H),4.82(t,J=8.0Hz,1H),4.07(t,J=5.6Hz,2H),3.69(t,J=5.6Hz,2H),2.22-2.17(m,4H),1.11(d,J=6.8Hz,3H),1.01(d,J=6.4Hz,3H)。

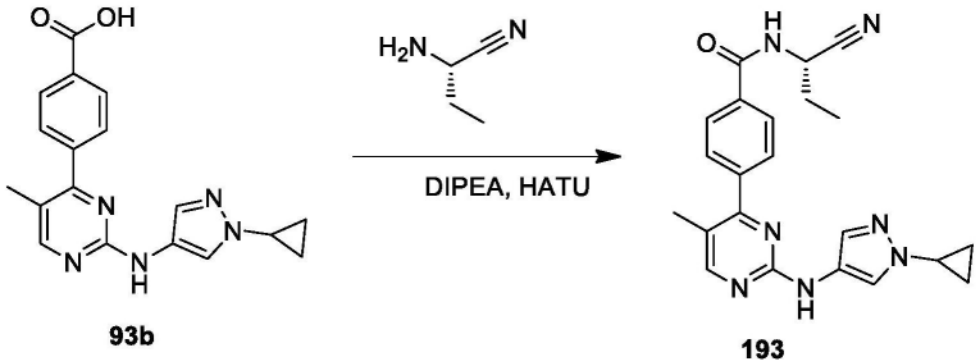
[1876] 实施例192

[1877] 

[1878] (S)-N-(1-氰基丁基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(192)

[1879] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用172b(60mg,0.18mmol)和(S)-2-氨基戊腈4-甲基苯磺酸盐(57mg,0.21mmol)作为起始原料,以24.6%的产率合成化合物192(18.2mg)。LC-MS(方法1):t_R=7.34min,m/z(M+H)$^+$=420.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),9.24(d,J=7.6Hz,1H),8.37(s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.89(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.52(s,1H),4.97(q,J=7.6Hz,1H),4.84(t,J=5.2Hz,1H),4.07(t,J=5.6Hz,2H),3.70(q,J=5.6Hz,2H),2.20(s,3H),1.94-1.85(m,2H),1.51-1.40(m,2H),0.94(t,J=7.2Hz,3H)。

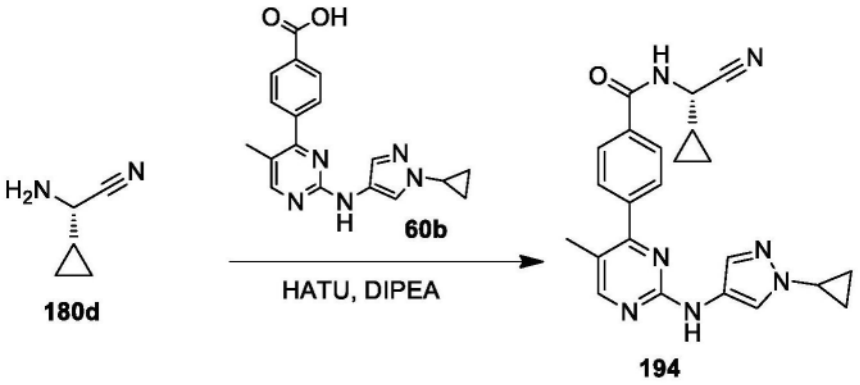
[1880] 实施例193

[1881] 

[1882] (S)-N-(1-氰基丙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(193)

[1883] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用93b(70.0mg,0.21mmol)和(S)-2-氨基丁腈(35.0mg,0.42mmol)作为起始原料,以17%的产率合成化合物193(14.0mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.70min,m/z(M+H)$^+$=402.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.33(s,1H),8.00(t,J=8.0Hz,2H),7.97(s,1H),7.80(d,J=8.4Hz,2H),7.58(s,1H),4.98(t,J=7.6Hz,1H),3.62-3.57(m,1H),2.25(s,3H),2.09-1.97(m,2H),1.16(t,J=7.6Hz,3H),1.06-0.99(m,4H)。

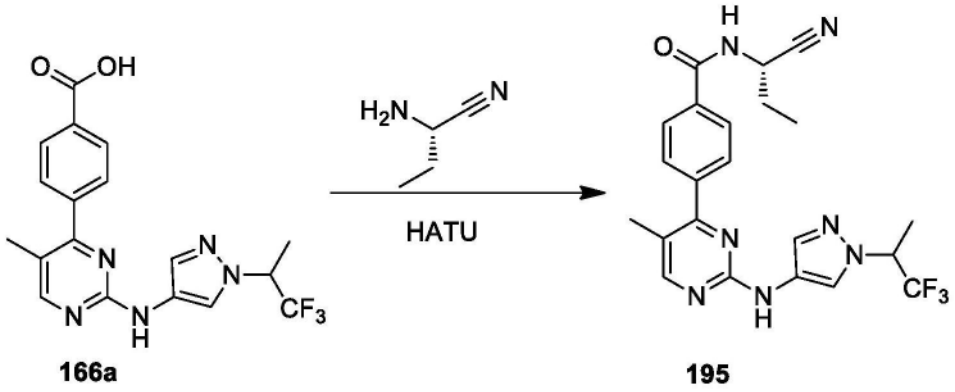
[1884] 实施例194

[1885] 

[1886] (S)-N-(氰基(环丙基)甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(194)

[1887] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用180d(26mg,0.27mmol)和60b(60mg,0.18mmol)作为起始原料,以7.5%的产率合成化合物194(5.6mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.47min,m/z(M+H)$^+$=414.2。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.98(s,1H),7.80(d,J=8.4Hz,2H),7.58(s,1H),4.61(d,J=8.8Hz,1H),3.62-3.57(m,1H),2.25(s,3H),1.55-1.49(m,1H),1.06-0.99(m,4H),0.85-0.72(m,2H),0.68-0.60(m,2H)。

[1888] 实施例195

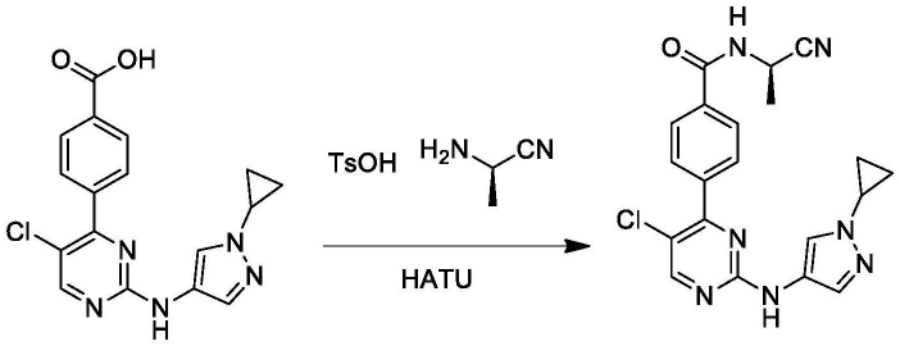
[1889] 

166a 195

[1890] N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(195)

[1891] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用166a(40mg,0.10mmol)和(S)-2-氨基丁腈(13mg,0.15mmol)作为起始原料,以4.5%的产率合成化合物195(2.1mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.49min,m/z(M+H)$^+$=458.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.52(s,1H),9.24(d,J=7.6Hz,1H),8.41(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,2H),8.00(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.66(s,1H),5.39-5.35(m,1H),4.90-4.92(m,1H),2.21(s,3H),1.94(q,J=7.2Hz,2H),1.63(d,J=7.2Hz,3H),1.03(d,J=7.2Hz,3H)。

[1892] 实施例196

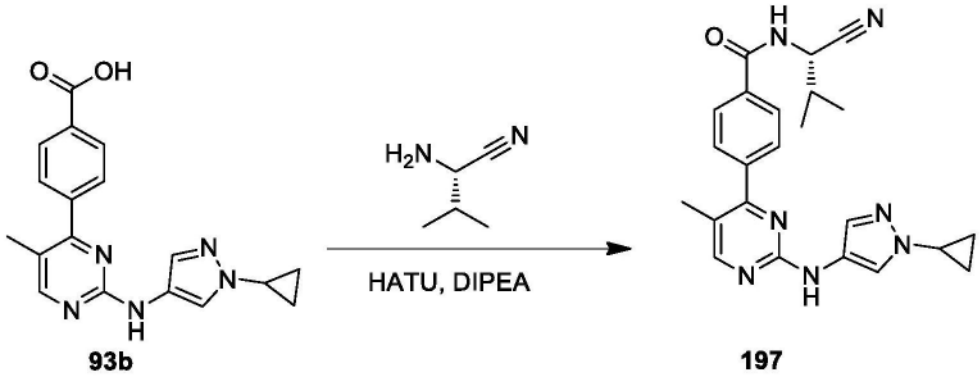
[1893] 

60b 196

[1894] (R)-4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(196)

[1895] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用60b(588mg,1.63mmol)和(R)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(791mg,3.27mmol)作为起始原料,以58%的产率合成化合物196(380mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.40min,m/z(M+H)$^+$=408.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.84(s,1H),9.29(d,J=7.2Hz,1H),8.59(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,2H),7.90(s,3H),7.50(s,1H),5.04-5.00(m,1H),3.69-3.65(m,1H),1.57(d,J=6.8Hz,3H),0.98-0.91(m,4H)。

[1896] 实施例197

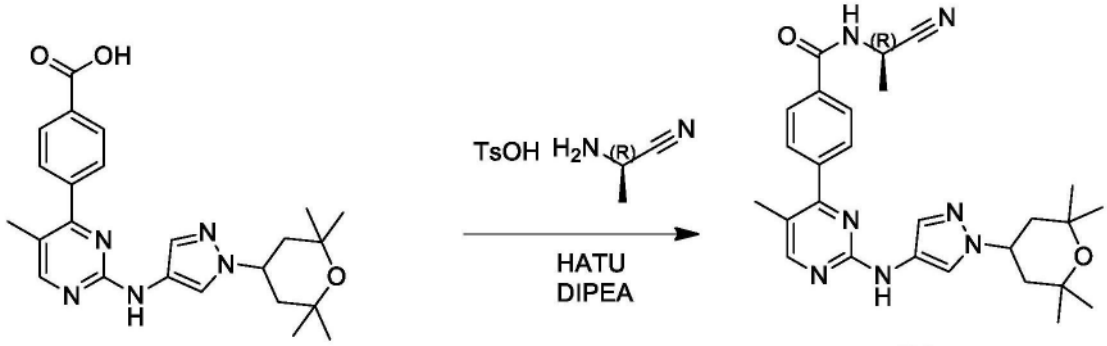
[1897] 

93b 197

[1898] (S)-N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(197)

[1899] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用93b(50mg,0.15mmol)和(S)-2-氨基-3-甲基丁腈(29mg,0.30mmol)作为起始原料,以15%的产率合成化合物197(9mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.59min,m/z(M+H)$^+$=416.2。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36(s,1H),7.93(d,J=8.0Hz,2H),7.91(s,1H),7.76(d,J=8.0Hz,2H),7.51(s,1H),6.97(s,1H),6.63(d,J=11.6Hz,1H),5.13-5.08(m,1H),3.61-3.57(m,1H),2.28(s,3H),2.25-2.22(m,1H),1.25-1.20(m,6H),1.16-1.15(m,2H),1.07-1.03(m,2H)。

[1900] 实施例198

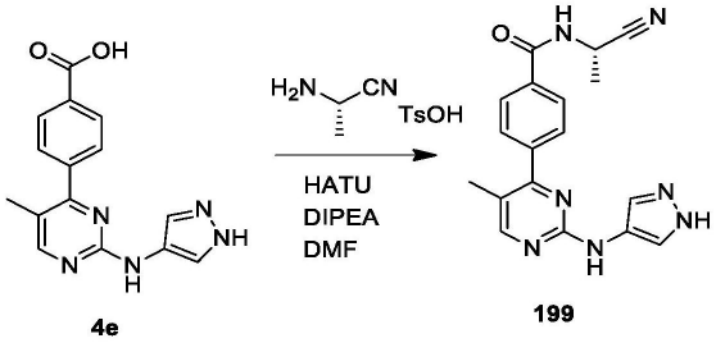
[1901] 

113e 198

[1902] (R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(198)

[1903] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用113e(100mg,0.23mmol)和(R)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(72mg,0.29mmol)作为起始原料,以32%的产率合成化合物198(36mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.33min,m/z(M+H)$^+$=488.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),9.25(d,J=7.2Hz,1H),8.38(s,1H),7.76(d,J=8.0Hz,2H),7.94(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.55(s,1H),5.04-4.99(m,1H),4.73-4.66(m,1H),2.20(s,3H),1.93(dd,J=3.6,12.8Hz,2H),1.66(t,J=12.4Hz,2H),1.56(d,J=7.2Hz,3H),1.30(s,6H),1.17(s,6H)。

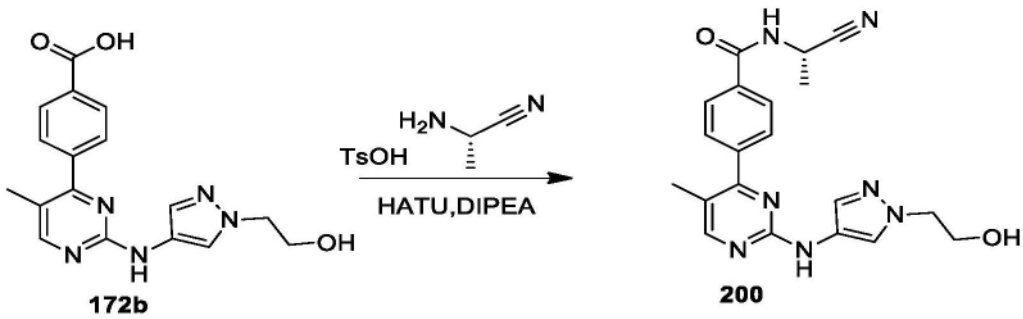
[1904] 实施例199

[1905] 

[1906] (S)-4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(199)

[1907] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用4e(80mg,0.27mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(131mg,0.54mmol)作为起始原料,以11%的产率合成化合物199(10mg)。LC-MS(方法1):t_R=4.44min,m/z(M+H)$^+$=348.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.32(s,1H),9.37(s,1H),9.24(d,J=7.2Hz,1H),8.37(s,1H),8.00(d,J=8.4Hz,2H),7.79(d,J=8.4Hz,2H),7.74-7.56(m,2H),5.05-4.98(m,1H),2.19(s,3H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。

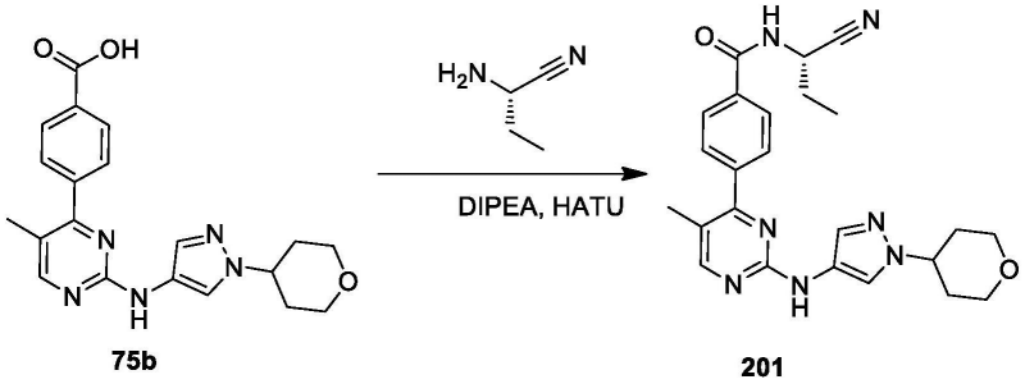
[1908] 实施例200

[1909] 

[1910] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(200)

[1911] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用172b(50mg,0.15mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(53mg,0.22mmol)作为起始原料,以42%的产率合成化合物200(24.4mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.04min,m/z(M+H)$^+$=392.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),9.26(d,J=7.2Hz,1H),8.38(s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.89(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.52(s,1H),5.04-5.00(m,1H),4.85(t,J=5.6Hz,1H),4.07(t,J=5.2Hz,2H),3.71-3.67(m,2H),2.20(s,3H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。

[1912] 实施例201

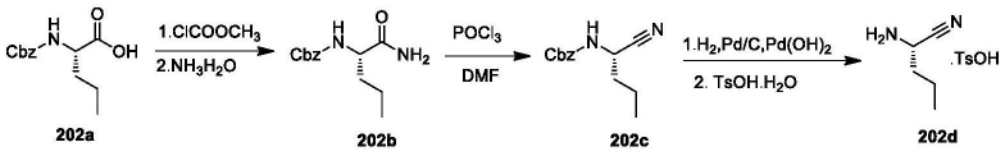
[1913] 

75b 201

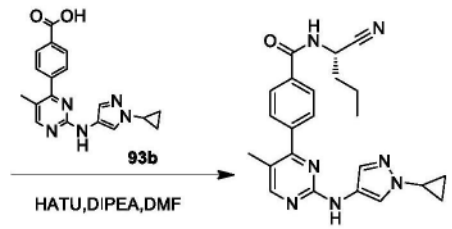
[1914] (S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(201)

[1915] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用75b(70.0mg,0.18mmol)和(S)-2-氨基丁腈(46.2mg,0.55mmol)作为起始原料,以18%的产率合成化合物201(15.0mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.50min,m/z(M+H)$^+$=446.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.40(s,1H),9.25(d,J=7.2Hz,1H),8.38(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.91(s,1H),7.81(d,J=7.2Hz,2H),7.57(s,1H),4.93-4.91(m,1H),4.35-4.32(m,1H),3.94(d,J=10.8Hz,2H),3.45(t,J=9.2Hz,2H),2.20(s,3H),1.96-1.88(m.6H),1.04(t,J=7.2Hz,3H)。

[1916] 实施例202



202a 202b 202c 202d

[1917] 

202

[1918] 步骤1.(S)-(1-氨基-1-氧代戊烷-2-基)氨基甲酸苯甲酯(202b)

[1919] 利用与实施例187的第一步相似的制备程序,使用(S)-2-(((苯甲氧基)羰基)氨基)戊酸(5.0g,19.9mmol)作为起始原料,以56%的产率合成化合物202b(2.8g)。LC-MS(方法3):t_R=1.32min,m/z(M+H)$^+$=251.1。

[1920] 步骤2.(S)-(1-氰基丁基)氨基甲酸苯甲酯(202c)

[1921] 利用与实施例187的第二步相似的制备程序,使用202b(2.8g,11.1mmol)作为起始原料,以80%的产率合成化合物202c(2.0g)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J=7.6Hz,1H),7.40-7.31(m,5H),5.09(s,2H),4.52(q,J=7.6Hz,1H),1.74-1.68(m,2H),1.43-1.34(m,2H),0.88(t,J=7.2Hz,3H)。

[1922] 步骤3.(S)-2-氨基戊腈4-甲基苯磺酸盐(202d)

[1923] 利用与实施例187的第三步相似的制备程序,使用202c(2.0g,8.62mmol)作为起始

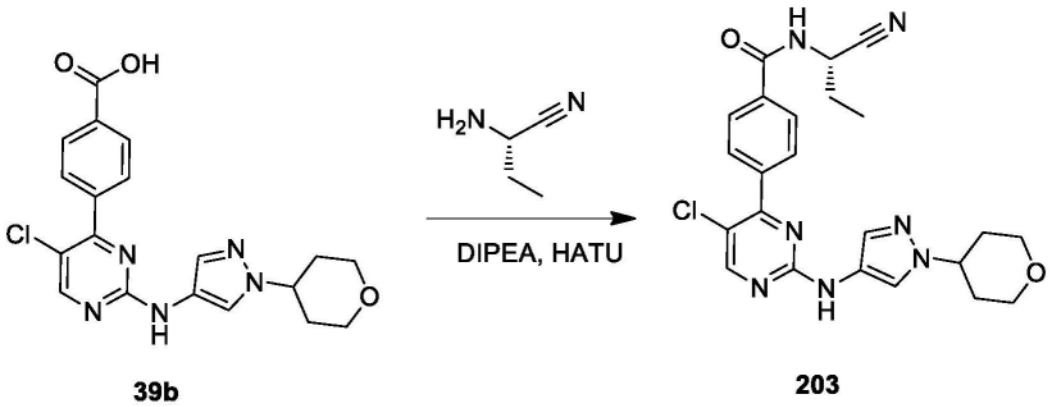
原料,以41%的产率合成化合物202d(940mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.82(s,3H),7.5(d,J=8.0Hz,2H),7.13(d,J=8.0Hz,2H),4.55(q,J=7.6Hz,1H),2.29(s,3H),1.83-1.77(m,2H),1.50-1.38(m,2H),0.91(t,J=7.2Hz,3H)。

[1924] 步骤4.(S)-N-(1-氰基丁基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(202)

[1925] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用202d(58mg,0.21mmol)和93b(60mg,0.18mmol)作为起始原料,以11%的产率合成化合物202(8.0mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.33min,m/z(M+H)$^+$=416.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.31(s,1H),7.98(d,J=8.0Hz,2H),7.96(s,1H),7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.55(s,1H),5.02(q,J=7.6Hz,1H),3.57(s,1H),2.23(s,3H),1.95(t,J=6.8Hz,2H),1.59-1.54(m,2H),1.03-1.01(m,7H)。

[1926] 实施例203

[1927]



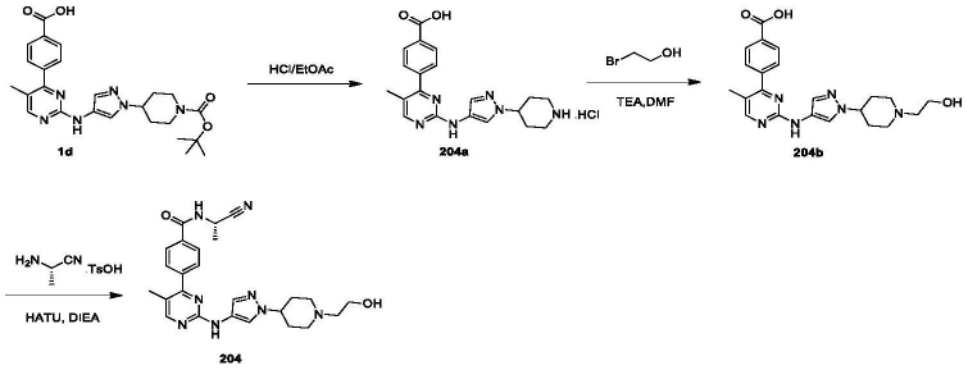
39b 203

[1928] (S)-4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺(203)

[1929] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用39b(60.0mg,0.15mmol)和(S)-2-氨基丁腈(38mg,0.45mmol)作为起始原料,以19%的产率合成化合物203(13.0mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.02min,m/z(M+H)$^+$=466.2;^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.36(s,1H),7.90-7.85(m,5H),7.52(s,1H),4.86(t,J=7.6Hz,1H),4.26-4.22(m,1H),3.97-3.94(m,2H),3.49-3.43(m,2H),1.97-1.84(m.6H),1.04(t,J=7.2Hz,3H)。

[1930] 实施例204

[1931]



1d 204a 204b 204

[1932] 步骤1. 4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(204a)

[1933] 向化合物1d(600mg,1.25mmol)在EtOAc(5mL)中的溶液添加HCl(g)在EtOAc中的溶

液(2N,3mL),并在RT搅拌2hrs。将反应混合物浓缩至干,给出作为棕色固体的所需化合物(467mg,90%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.08min,m/z(M+H)$^+$=379.4。

[1934] 步骤2. 4-(2-((1-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(204b)

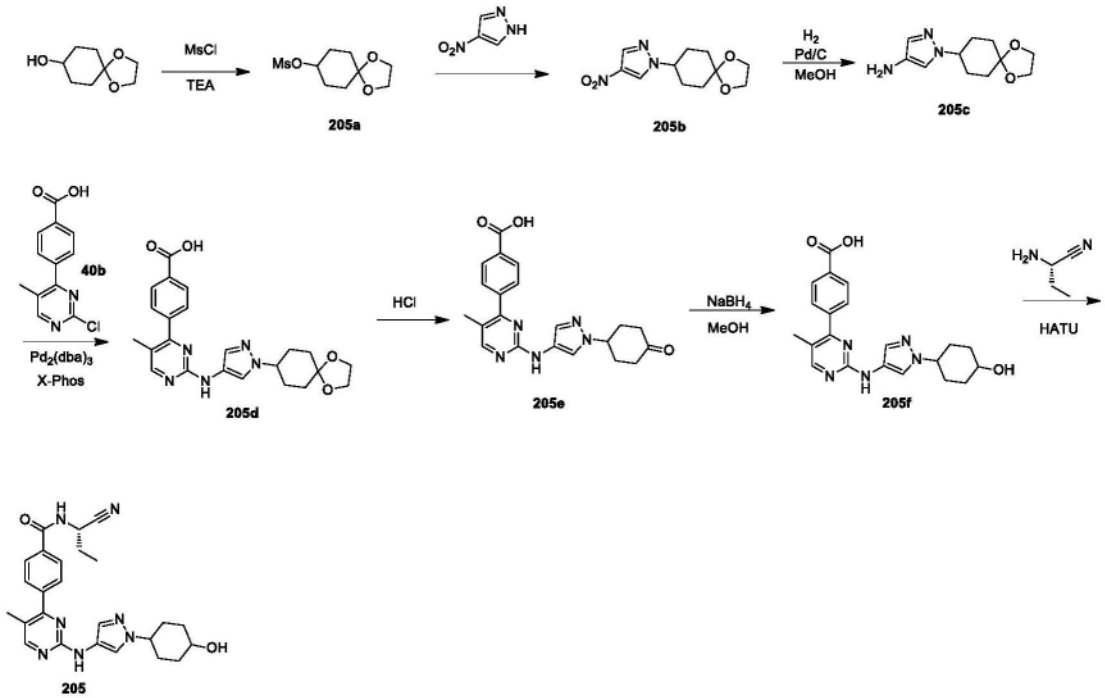
[1935] 将化合物204a(467mg,1.13mmol)、2-溴乙醇(231mg,1.85mmol)和TEA(623mg,6.18mmol)溶解在DMF(3mL)中。将得到的混合物在50℃搅拌48hrs。在冷却至RT后,将反应混合物浓缩至干,并将残留物通过反相层析进行纯化(水中5至95%的CH_3CN),得到作为棕色固体的所需化合物(470mg,98%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.81min,m/z(M+H)$^+$=423.5。

[1936] 步骤3.(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(204)

[1937] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用204b(100mg,0.24mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(87mg,0.36mmol)作为起始原料,以9%的产率合成化合物204(10mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.52min,m/z(M+H)$^+$=475.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.37(s,1H),9.26(t,J=6.8Hz,1H),8.37(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.87(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.54(s,1H),5.02(t,J=7.6Hz,1H),4.39(s,1H),4.05(s,1H),3.50(s,2H),2.95(d,J=11.2Hz,2H),2.42(t,J=6.0Hz,2H),2.15(s,3H),2.04(t,J=6.0Hz,2H),2.00-1.85(m,4H),1.57(d,J=6.8,3H)。

[1938] 实施例205

[1939]



[1940] 步骤1.1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基甲磺酸酯(205a)

[1941] 将1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(11.0g,69.6mmol)和三乙胺(10.5g,103.9mmol)溶解在DCM(50mL)中。将反应在冰水浴中冷却并在氮气气氛下使用滴加甲磺酰氯(9.52g,83.5mmol)进行处理。将所述混合物在25℃搅拌过夜。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液处理(200mL)并用DCM(100mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干。将残留物从己烷(50mL)重结晶,给出作为白色固体的标题化合物

(15.9g,产率97%)。所述化合物不需纯化直接使用。

[1942] 步骤2. 4-硝基-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡唑(205b)

[1943] 利用与实施例68的第三步相似的制备程序,使用205a(7.8g,33mmol)和4-硝基-1H-吡唑(7.5g,66mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物205b(8.34g)。LC-MS(方法3):t_R=1.25min,m/z(M+H)$^+$=254.2。

[1944] 步骤3. 1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡唑-4-胺(205c)

[1945] 利用与实施例68的第四步相似的制备程序,使用205b(4.2g,16.6mmol)作为起始原料,以56%的产率合成化合物205c(2.1g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.14(s,1H),7.06(s,1H),4.12-4.06(m,1H),3.93(s,4H),2.86(s,2H),2.11-1.86(m,4H),1.87-1.84(m,2H),1.74-1.68(m,2H)。

[1946] 步骤4. 4-(2-((1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(205d)

[1947] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用205c(1.1g,4.9mmol)和40b(1.0g,4.1mmol)作为起始原料,以42%的产率合成化合物205d(750mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),8.38(s,1H),8.07(d,J=8.4Hz,2H),7.88(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.51(s,1H),4.23-4.18(m,1H),3.89(s,4H),2.19(s,3H),2.01-1.86(m,4H),1.78-1.65(m,4H)。

[1948] 步骤5. 4-(5-甲基-2-((1-(4-氧代环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(205e)

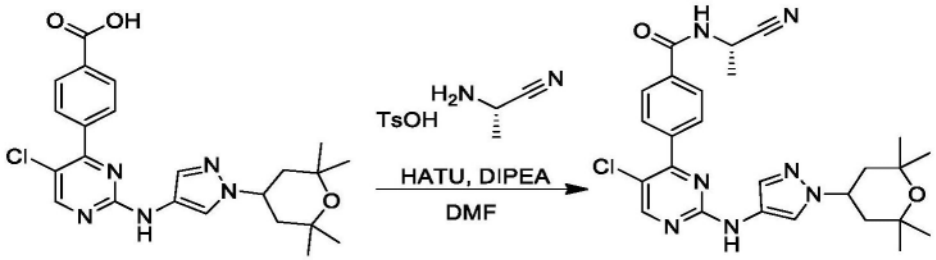
[1949] 将化合物205e(300mg,0.69mmol)和HCl水溶液(6N,0.2mL)溶解在CH_3CN(2mL)中。将得到的混合物在RT搅拌过夜。所述混合物通过反相层析进行纯化(水中5%至95%的CH_3CN),给出作为黄色固体的所需化合物(240mg,89%的产率)。LC-MS(方法3):t_R=1.30min,m/z(M+H)$^+$=392.2。

[1950] 步骤6. 4-(2-((1-(4-羟基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(205f)

[1951] 在0℃下向205e(240mg,0.61mmol)在MeOH和DCM(9mL,V:V=2:1)中的溶液添加$NaBH_4$(47mg,1.22mmol)。在该温度下搅拌1小时后,将所述反应用丙酮淬灭并蒸发至干,给出所需化合物(240mg,100%产率)。LC-MS(方法3):t_R=0.47min,m/z(M+H)$^+$=394.0。步骤6.(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(2-((1-(4-羟基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(205)

[1952] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用205f(100mg,0.25mmol)和(S)-2-氨基丁腈(25mg,0.30mmol)作为起始原料,以4%的产率合成化合物205(4.0mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.89min,m/z(M+H)$^+$=460.3。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.34(s,1H),8.02(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.61(s,1H),4.98(t,J=7.6Hz,1H),4.12-4.08(m,1H),3.68-3.63(m,1H),2.25(s,3H),2.13-2.00(m,6H),1.87-1.80(m,2H),1.49-1.45(m,2H),1.16(t,J=7.2Hz,3H)。

[1953] 实施例206

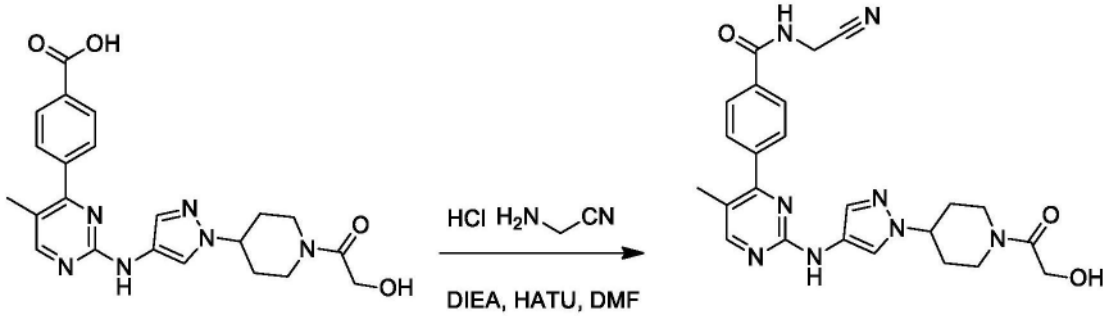
[1954] 

181a 206

[1955] (S)-4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(206)

[1956] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用181a(70mg,0.15mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(53mg,0.22mmol)作为起始原料,以39%的产率合成化合物206(30mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.90min,m/z(M+H)$^+$=508.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.86(s,1H),9.28(d,J=7.2Hz,1H),8.59(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.86(s,3H),7.58(s,1H),5.05-4.98(m,1H),4.75-4.67(m,1H),1.93(dd,J=3.2Hz,12.4Hz,2H),1.73-1.63(m,2H),1.56(d,J=7.2Hz,3H),1.30(s,6H),1.17(s,6H)。

[1957] 实施例207

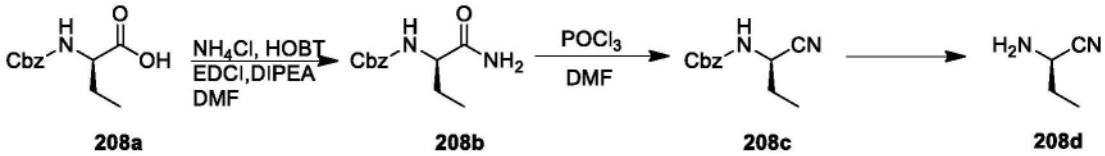
[1958] 

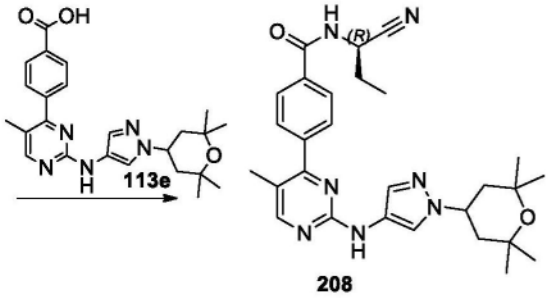
119b 207

[1959] N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(207)

[1960] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用119b(100mg,0.23mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(21mg,0.23mmol)作为起始原料,以13%的产率合成化合物207(13.7mg)。LC-MS(方法1):t_R=7.44min,m/z(M+H)$^+$=475.2。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.40(s,1H),9.32(d,J=5.6Hz,1H),8.37(s,1H),8.00(d,J=8.0Hz,2H),7.89(s,1H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.55(s,1H),4.54(t,J=5.6Hz,1H),4.43-4.36(m,4H),4.16-4.08(m,2H),3.78(d,J=12.8Hz,1H),3.11(t,J=12.8Hz,1H),2.79(t,J=12.0Hz,1H),2.19(s,3H),2.01-1.98(m,2H),1.91-1.86(m,1H),1.84-1.71(m,1H)。

[1961] 实施例208



[1962] 

[1963] 步骤1.(R)-(1-氨基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸苯甲酯(208b)

[1964] 将化合物208a(5.0g,21mmol)、NH_4Cl(1.7g,3.1mmol)、HOBT(8.5g,63mmol)、EDCI(12.1g,63mmol)和DIPEA(8.1g,63mmol)溶解在DMF(50mL)中。将得到的混合物在RT搅拌18hrs。将所述混合物用水(400mL)稀释并用EtOAc(400mL)萃取。将分离的有机层用盐水(200mL*2)洗涤并浓缩,得到作为白色固体的标题化合物(4.8g,产率96%)。LC-MS(方法3):t_R=0.98min,m/z(M+H)$^+$=237.1。

[1965] 步骤2.(R)-(1-氰基丙基)氨基甲酸苯甲酯(208c)

[1966] 利用与实施例187的第二步相似的制备程序,使用208b(500mg,2.1mmol)作为起始原料,以87%的产率合成化合物208c(400mg)。t_R=1.30min,m/z(M+H)$^+$=219.1。

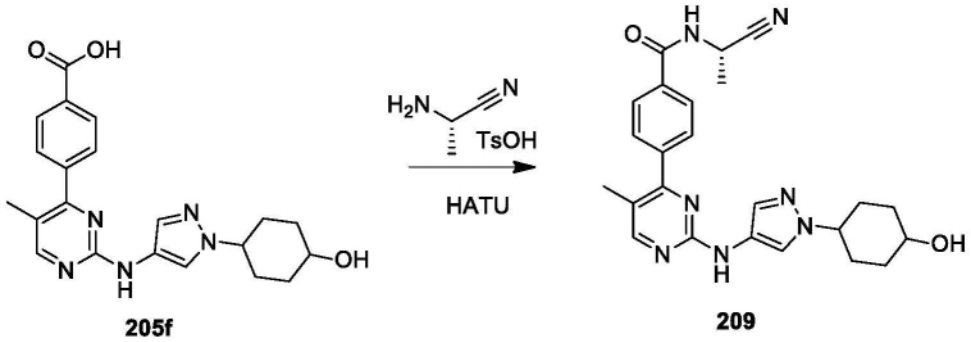
[1967] 步骤3.(R)-2-氨基丁腈(208d)

[1968] 利用与实施例187的第三步相似的制备程序,使用208c(400mg,1.7mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物208d(144mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.63-3.60(m,1H),1.60(q,J=7.2Hz,2H),0.94(t,J=7.2Hz,3H)。

[1969] 步骤4.(R)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(208)

[1970] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用113e(100mg,0.23mmol)和208d(25mg,0.30mmol)作为起始原料,以40%的产率合成化合物208(46mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.71min,m/z(M+H)$^+$=502.3;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),9.23(d,J=7.2Hz,1H),8.38(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.95(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.55(s,1H),4.94-4.88(m,1H),4.72-4.64(m,1H),2.20(s,3H),1.96-1.89(m,4H),1.65(t,J=12.4Hz,2H),1.30(s,6H),1.17(s,6H),1.02(t,J=7.6Hz,3H)..

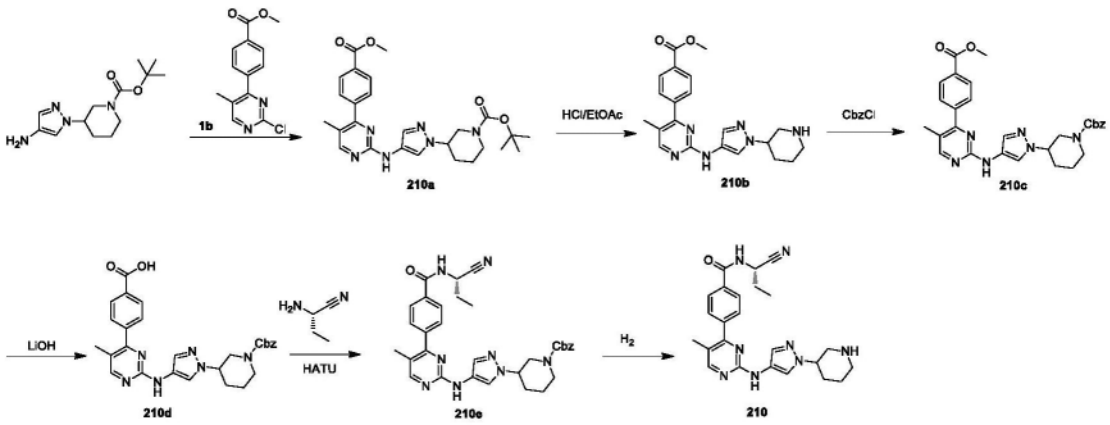
[1971] 实施例209

[1972] 

[1973] (S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(4-羟基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(209)

[1974] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用205f(50mg,0.13mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(37mg,0.15mmol)作为起始原料,以7%的产率合成化合物209(4.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.23min,m/z(M+H)$^+$=446.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.37(s,1H),9.26(d,J=7.6Hz,1H),8.37(s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.84(s,1H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.52(s,1H),5.06-4.98(m,1H),4.64(d,J=4.4Hz,1H),4.07-4.02(m,1H),3.51-3.44(m,1H),2.29(s,3H),2.29-2.19(m,4H),1.77-1.66(m,2H),1.54(d,J=7.2Hz,3H),1.52-1.23(m,2H)。

[1975] 实施例210

[1976] 

[1977] 步骤1. 3-(4-((4-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(210a)

[1978] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.2g,3.82mmol)和1b(1.2g,4.58mmol)作为起始原料,以36%的产率合成化合物210a(680mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.70min,m/z(M+H)$^+$=493.5。

[1979] 步骤2. 4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(210b)

[1980] 利用与实施例3的第一步相似的制备程序,使用210a(860mg,1.38mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物210b(542mg)。LC-MS(方法1):t_R=1.36min,m/z(M+H)$^+$=393.4。

[1981] 步骤3. 3-(4-((4-(4-(甲氧基羰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(210c)

[1982] 利用与实施例170的第一步相似的制备程序,使用210b(300mg,0.77mmol)和氯甲酸苯甲酯(196mg,1.15mmol)作为起始原料,以45%的产率合成化合物210c(180mg)。LC-MS(方法1):t_R=1.69min,m/z(M+H)$^+$=527.5。

[1983] 步骤4. 4-(2-((1-(1-((苯甲氧基)羰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(210d)

[1984] 利用与实施例170的第二步相似的制备程序,使用210c(180mg,0.34mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物210d(175mg)。LC-MS(方法1):t_R=1.28min,m/z(M+H)$^+$=513.5。

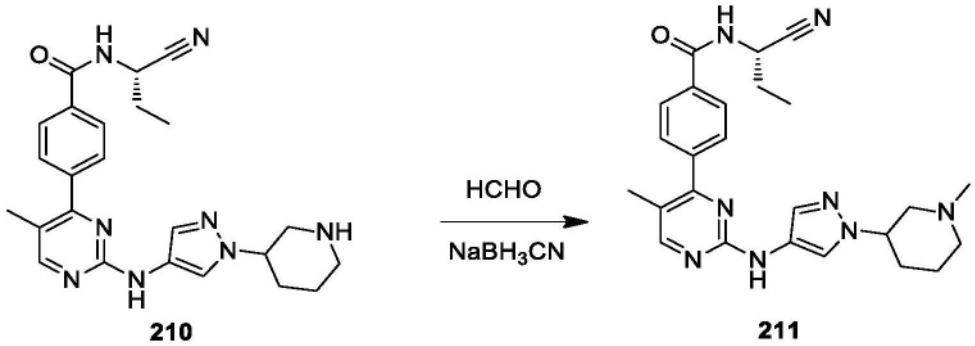
[1985] 步骤5. 3-(4-((4-(4-(((S)-1-氰基丙基)氨甲酰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(210e)

[1986] 利用与实施例170的第三步相似的制备程序,使用210d(170mg,0.33mmol)和(S)-2-氨基丁腈(84mg,1.0mmol)作为起始原料,以60%的产率合成化合物210e(115mg)。LC-MS(方法1):t_R=1.59min,m/z(M+H)$^+$=579.6。

[1987] 步骤6.N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(210)

[1988] 将化合物210e(115mg,0.2mmol)、Pd/C(57mg,10%碳载钯,用55%水润湿)和Pd(OH)$_2$(57mg)溶解在MeOH(3mL)中。将上述混合物在H_2(1atm)气氛下在40℃下搅拌过夜。将所述混合物过滤并将滤液浓缩至干。将残留物通过制备型HPLC(方法A)进行纯化,给出作为黄色固体的标题化合物(40mg,产率:45%)。LC-MS(方法1):t_R=3.14min,m/z(M+H)$^+$=445.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.35(s,1H),9.22(d,J=7.6Hz,1H),8.37(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.89(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.53(s,1H),4.94-4.88(m,1H),4.08-4.03(m,1H),3.27(d,J=11.6Hz,1H),3.11(d,J=11.6Hz,1H),2.72-2.67(m,1H),2.45-2.40(m,1H),2.32(s,3H),2.19-2.17(m,1H),2.07-2.02(m,2H),1.97-1.79(m,1H),1.71-1.66(m,1H),1.53-1.46(m,1H),1.04(t,J=7.2Hz,3H)。

[1989] 实施例211

[1990] 

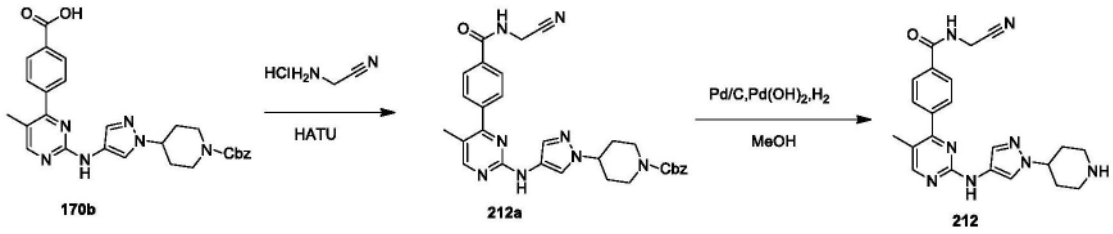
210 211

[1991] N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(211)

[1992] 将化合物210(30mg,0.07mmol)、37%甲醛水溶液(1滴)和$NaBH_3CN$(17mg,0.27mmol)溶解在MeOH(2mL)中。将得到的混合物在RT搅拌4hrs。将反应混合物浓缩至干,并将残留物通过制备型HPLC进行纯化(方法A),得到作为黄色固体的标题化合物(10mg,32%的产率)。LC-MS(方法1):t_R=3.13min,m/z(M+H)$^+$=459.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39

(s,1H),9.24(d,J＝7.6Hz,1H),8.38(s,1H),8.01(d,J＝8.0Hz,2H),7.94(s,1H),7.80(d,J＝8.0Hz,2H),7.54(s,1H),4.94-4.88(m,1H),4.23(s,1H),2.97-2.98(m,1H),2.70-2.67(m,1H),2.41-2.22(m,7H),1.98-1.88(m,4H),1.88-1.56(m,3H),1.03(t,J＝7.2Hz,3H)。

[1993] 实施例212

[1994] 

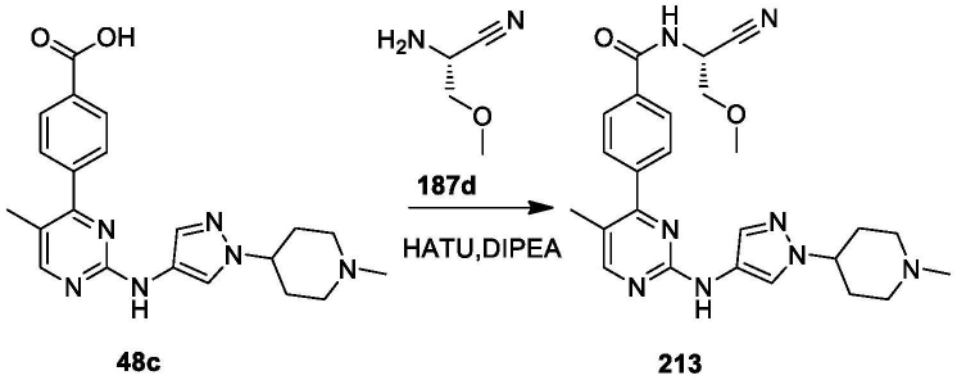
[1995] 步骤1. 4-(4-((4-(4-((氰基甲基)氨甲酰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(212a)

[1996] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用170b(160mg,0.31mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(35mg,0.38mmol)作为起始原料,以71%的产率合成化合物212a(120mg)。LC-MS(方法3):t_R＝1.53min,m/z(M+H)$^+$＝551.2。

[1997] 步骤2.N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(212)

[1998] 利用与实施例170的最后一步相似的制备程序,使用212a(120mg,0.22mmol)作为起始原料,以6%的产率合成化合物212(5.9mg)。LC-MS(方法1):t_R＝2.46min,m/z(M+H)$^+$＝417.2。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.38(s,1H),9.33(t,J＝5.6Hz,1H),8.38(s,1H),8.01(d,J＝8.4Hz,2H),7.87(s,1H),7.80(d,J＝8.0Hz,2H),7.53(s,1H),4.35(d,J＝5.2Hz,2H),4.15-4.09(m,1H),3.02(d,J＝12.4Hz,2H),2.60-2.54(m,3H),2.20(s,3H),1.90(d,J＝10.0Hz,2H),1.77-1.67(m,2H)。

[1999] 实施例213

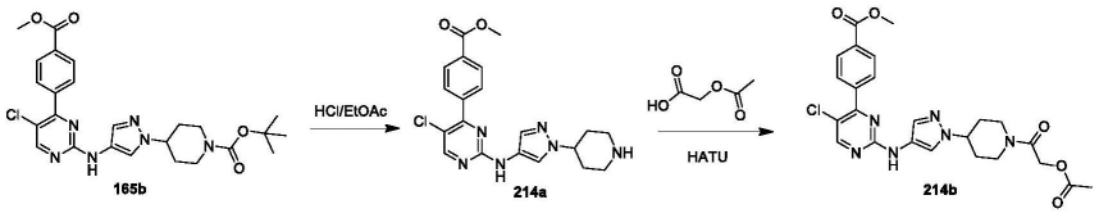
[2000] 

[2001] (R)-N-(1-氰基-2-甲氧基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(213)

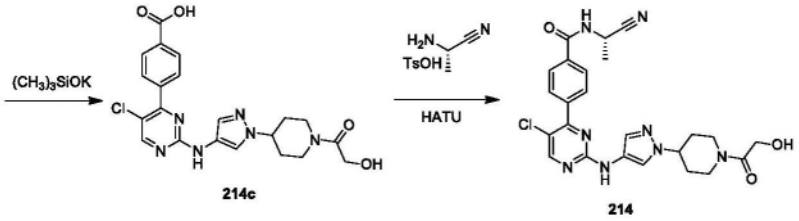
[2002] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用48c(40mg,0.10mmol)和(R)-2-氨基-3-甲氧基丙腈(12mg,0.10mmol)作为起始原料,以16%的产率合成化合物213(7.7mg)。LC-MS(方法1):t_R＝2.86min,m/z(M+H)$^+$＝475.3。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.22(s,1H),7.91(s,1H),7.89(d,J＝8.4Hz,2H),7.68(d,J＝8.4Hz,2H),7.49(s,1H),5.17(t,J＝6.0Hz,1H),4.05-3.99(m,1H),3.68(d,J＝6.0Hz,2H),3.37(s,3H),2.90(d,J＝12.4Hz,2H),2.23

(s,3H),2.18-2.12(m,5H),2.02-1.91(m,4H)。

[2003] 实施例214



[2004]



[2005] 步骤1. 4-(5-氯-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(214a)

[2006] 利用与实施例71的第四步相似的制备程序,使用165b(1.5g,2.9mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物214a(1.2g)。LC-MS(方法3):t_R=1.70min,m/z(M+H)$^+$=413.1。

[2007] 步骤2. 4-(2-((1-(1-(2-乙酰氧基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(214b)

[2008] 利用与实施例119的第一步相似的制备程序,使用214a(1.2g,2.9mmol)和2-乙酰氧基乙酸(682mg,5.8mmol)作为起始原料,以67%的产率合成化合物214b(1.0g)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.44(s,1H),8.16(d,J=8.4Hz,2H),7.90(s,1H),7.87(d,J=8.4Hz,2H),7.55(s,1H),7.06(s,1H),4.76(s,2H),4.66-4.59(m,1H),4.34-4.28(m,1H),3.96(s,3H),3.82-3.77(m,1H),3.23(t,J=11.6Hz,1H),2.92-2.88(m,1H),2.25-2.22(m,1H),2.19(s,3H),2.04-1.97(m,2H)。

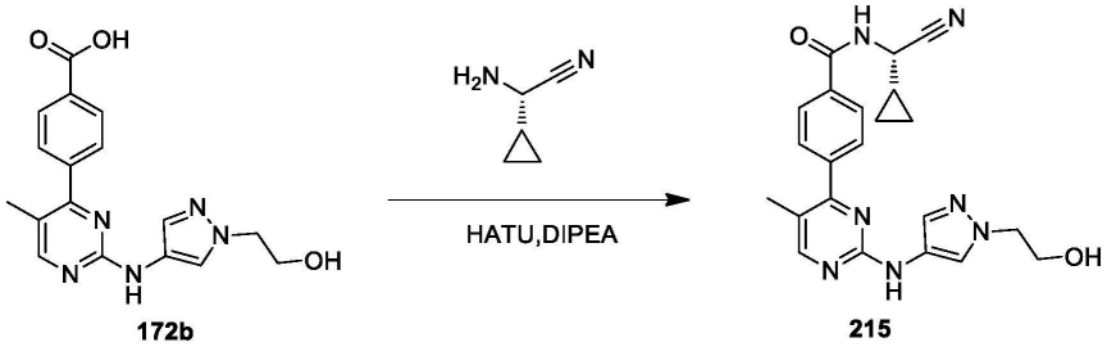
[2009] 步骤3. 4-(5-氯-2-((1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(214c)

[2010] 利用与实施例119的第二步相似的制备程序,使用214b(1.0g,1.9mmol)三甲基硅醇钾(749mg,5.85mmol)作为起始原料,以94%的产率合成化合物214c(860mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.00min,m/z(M+H)$^+$=457.1。

[2011] 步骤4.(S)-4-(5-氯-2-((1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(214)

[2012] 利用与实施例119的最后一步相似的制备程序,使用214c(120mg,0.26mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(64mg,0.26mmol)作为起始原料,以10%的产率合成化合物214(12.9mg)。LC-MS(方法1):t_R=8.61min,m/z(M+H)$^+$=509.2。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),9.28(d,J=7.2Hz,1H),8.58(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.89-7.85(m,3H),7.57(s,1H),5.08-4.99(m,1H),4.54(4,J=5.2Hz,1H),4.42-4.37(m,2H),4.16-4.10(m,2H),3.77(d,J=12.4Hz,1H),3.11(t,J=12.0Hz,1H),2.79(t,J=12.0Hz,1H),2.01-1.98(m,2H),1.90-1.84(m,1H),1.76-1.68(m,1H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。

[2013] 实施例215

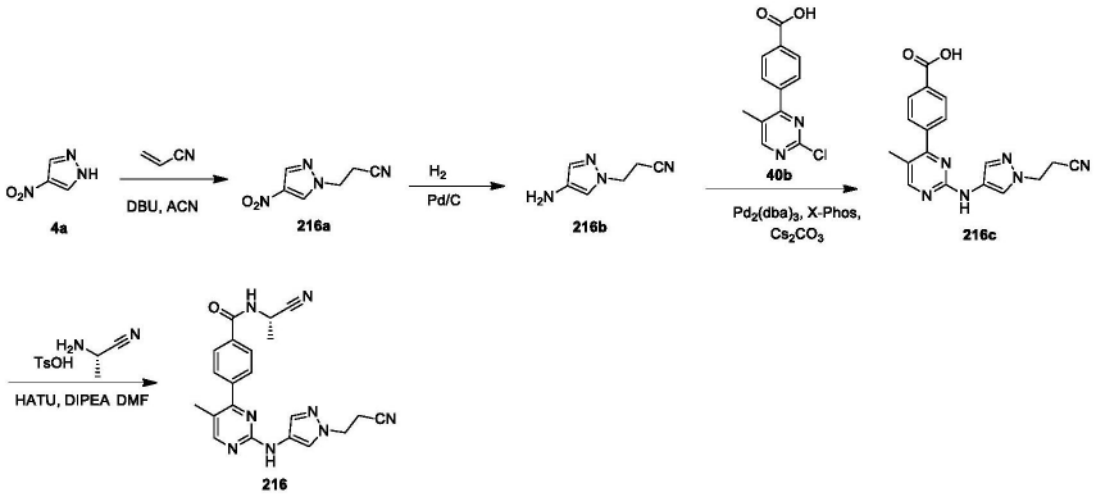
[2014] 

172b 215

[2015] (S)-N-(氰基(环丙基)甲基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(215)

[2016] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用172b(80mg,0.22mmol)和(S)-2-氨基-2-环丙基乙腈(25mg,0.26mmol)作为起始原料,以33%的产率合成化合物215(30mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.10min,m/z(M+H)$^+$=418.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.46(d,J=7.2Hz,1H),9.41(s,1H),8.38(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.90(s,1H),7.81(d,J=8.0Hz,2H),7.51(s,1H),4.86(t,J=5.2Hz,1H),4.51(t,J=8.0Hz,1H),4.07(t,J=5.2Hz,2H),3.69(q,J=5.6Hz,2H),2.20(s,3H),1.52-1.48(m,1H),0.70-0.60(m,3H),0.47-0.42(m,1H)。

[2017] 实施例216

[2018] 

4a 216a 216b 216c 216

[2019] 步骤1. 3-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙腈(216a)

[2020] 将4-硝基-1H-吡唑(10g,88.5mmol)、丙烯腈(9.85g,185.8mmol)和DBU(53.8g,354.0mmol)溶解在CH_3CN(50mL)中。将上述反应混合物在80℃搅拌24小时。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩至干。将残留物用H_2O(100mL)稀释并用EtOAc(100mL*2)萃取。将合并的有机层在Na_2SO_4上干燥并过滤。将滤液浓缩至干。将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=5:1),得到作为黄色固体的所需产物(1.8g,12%的产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.27(s,1H),8.14(s,1H),4.44(t,J=6.4Hz,2H),3.04(t,J=6.8Hz,2H)。

[2021] 步骤2. 3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)丙腈(216b)

[2022] 利用与实施例116的第二步相似的制备程序,使用216a(1.8g,10.8mmol)作为起始原料,以82%的产率合成化合物216b(1.2g)。LC-MS(方法3):t_R=0.25min,m/z(M+H)$^+$=

137.1。

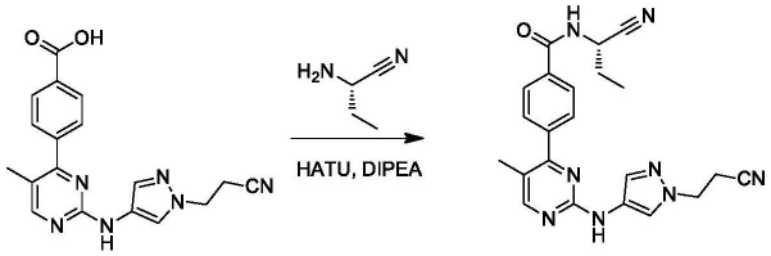
[2023] 步骤3. 4-(2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(216c)

[2024] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用216b(525mg,3.86mmol)和40b(480mg,1.93mmol)作为起始原料,以30%的产率合成化合物216c(200mg)。LC-MS(方法3):t_R=0.95min,m/z(M+H)$^+$=349.1。

[2025] 步骤4.(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(216)

[2026] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用216c(60mg,0.17mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(50mg,0.21mmol)作为起始原料,以31%的产率合成化合物216(21.4mg)。LC-MS(方法1):t_R=8.53min,m/z(M+H)$^+$=401.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.48(s,1H),8.26(d,J=7.6Hz,1H),8.39(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.97(s,1H),7.81(d,J=7.6Hz,2H),7.59(s,1H),5.06-4.98(m,1H),4.33(t,J=6.4Hz,2H),3.01(t,J=6.4Hz,2H),2.20(s,3H),1.57(d,J=7.2Hz,3H)。

[2027] 实施例217

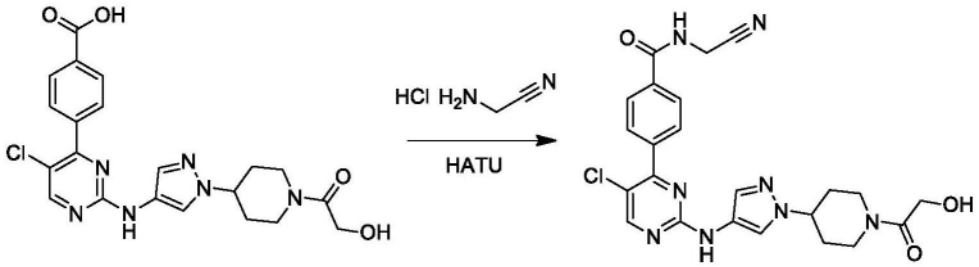
[2028] 

216c 217

[2029] (S)-4-(2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺(217)

[2030] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用216c(60mg,0.17mmol)和(S)-2-氨基丁腈(17mg,0.21mmol)作为起始原料,以28%的产率合成化合物217(20.2mg)。LC-MS(方法1):t_R=7.70min,m/z(M+H)$^+$=415.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.48(s,1H),9.24(d,J=7.6Hz,1H),8.39(s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.98(s,1H),7.81(d,J=8.0Hz,2H),7.60(s,1H),4.91(q,J=7.6Hz,1H),4.34(t,J=6.4Hz,2H),3.01(t,J=6.4Hz,2H),2.07(s,3H),1.99-1.87(m,2H),1.03(t,J=7.2Hz,3H)。

[2031] 实施例218

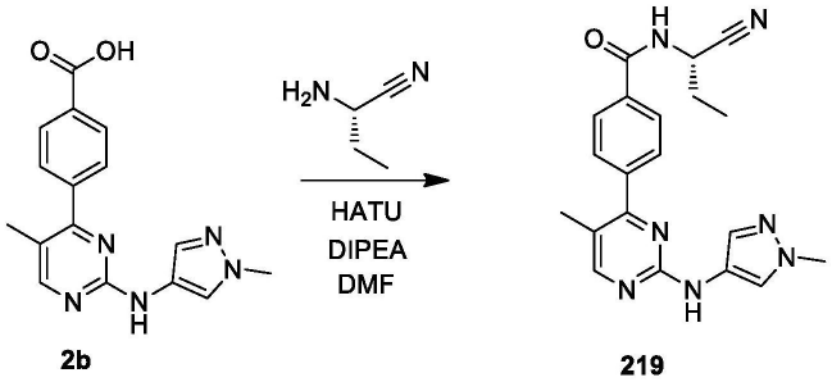
[2032] 

214c 218

[2033] 4-(5-氯-2-((1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺(218)

[2034] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用214c(120mg,0.26mmol)和2-氨基乙腈盐酸盐(24mg,0.26mmol)作为起始原料,以8%的产率合成化合物218(10.2mg)。LC-MS(方法1):t_R=8.12min,m/z(M+H)$^+$=495.1。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),9.35(d,J=5.2Hz,1H),8.58(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.96-7.83(m,3H),7.57(s,1H),4.55(t,J=5.6Hz,1H),4.42-4.32(m,4H),4.16-4.08(m,2H),3.75(d,J=12.0Hz,1H),3.11(t,J=12.8Hz,1H),2.79(t,J=12.8Hz,1H),2.01-1.99(m,2H),1.91-1.81(m,1H),1.76-1.68(m,1H)。

[2035] 实施例219

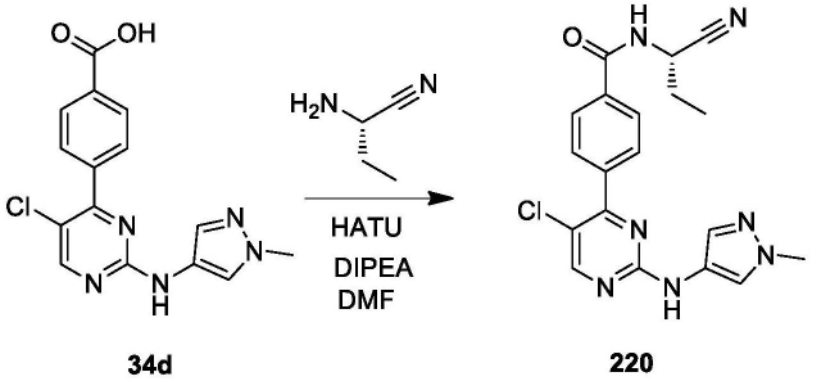
[2036] 

2b 219

[2037] (S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(219)

[2038] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用2b(60mg,0.19mmol)和(S)-2-氨基丁腈(32mg,0.38mmol)作为起始原料,以42%的产率合成化合物219(29.8mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.85min,m/z(M+H)$^+$=376.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),9.23(d,J=7.6Hz,1H),8.37(s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.83(s,1H),7.79(d,J=8.4Hz,2H),7.48(s,1H),4.94-4.88(m,1H),3.78(s,3H),2.19(s,3H),1.97-1.88(m,2H),1.03(t,J=7.6Hz,3H)。

[2039] 实施例220

[2040] 

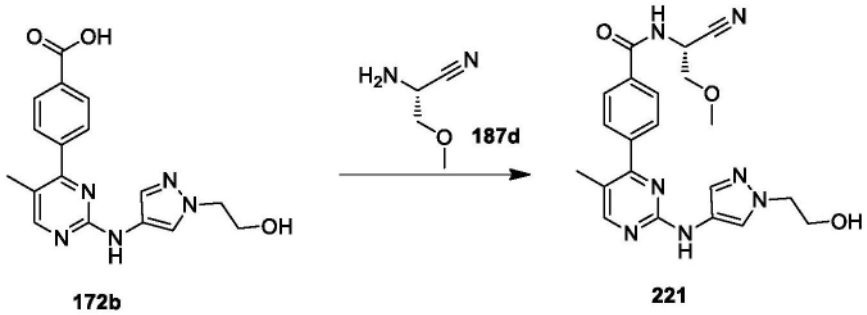
34d 220

[2041] (S)-4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺(220)

[2042] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用34d(60mg,0.18mmol)和(S)-2-氨基丁腈(30mg,0.36mmol)作为起始原料,以10%的产率合成化合物220(7.5mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.25min,m/z(M+H)$^+$=396.1。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.84(s,1H),9.27(d,J=

7.6Hz,1H),8.58(s,1H),8.02(d,J＝8.4Hz,2H),7.92(s,2H),7.83(s,1H),7.50(s,1H),4.94-4.88(m,1H),3.79(s,3H),1.97-1.88(m,2H),1.03(t,J＝7.2Hz,3H)。

[2043] 实施例221

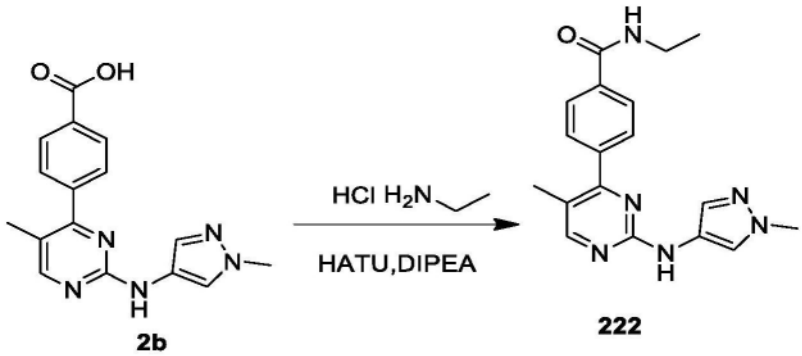
[2044] 

172b 221

[2045] (R)-N-(1-氰基-2-甲氧基乙基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(221)

[2046] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用172b(50mg,0.15mmol)和(R)-2-氨基-3-甲氧基丙腈(30mg,0.30mmol)作为起始原料,以6%的产率合成化合物221(4mg)。LC-MS(方法1):t_R＝2.97min,m/z(M+H)$^+$＝422.2。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.41(s,1H),9.35(d,J＝7.6Hz,1H),8.36(s,1H),8.01(d,J＝8.4Hz,2H),7.89(s,1H),7.80(d,J＝8.0Hz,2H),7.51(s,1H),5.25-5.20(m,1H),4.86(t,J＝5.2Hz,1H),4.07(t,J＝5.6Hz,2H),3.74-3.67(m,4H),3.37(s,3H),2.19(s,3H)。

[2047] 实施例222

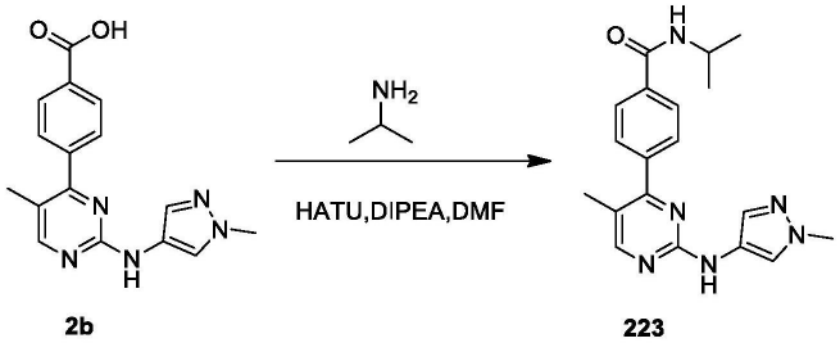
[2048] 

2b 222

[2049] N-乙基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(222)

[2050] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用2b(80mg,0.26mmol)和乙胺盐酸盐(42mg,0.52mmol)作为起始原料,以21%的产率合成化合物222(18.7mg)。LC-MS(方法1):t_R＝3.18min,m/z(M+H)$^+$＝337.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.59(s,1H),8.56(t,J＝5.6Hz,1H),8.37(s,1H),7.95(d,J＝8.0Hz,2H),7.73(d,J＝8.4Hz,2H),7.50(d,J＝2.0Hz,1H),6.57(d,J＝2.4Hz,1H),3.72(s,3H),3.35-3.31(m,2H),2.19(s,3H),1.14(t,J＝7.2Hz,3H)。

[2051] 实施例223

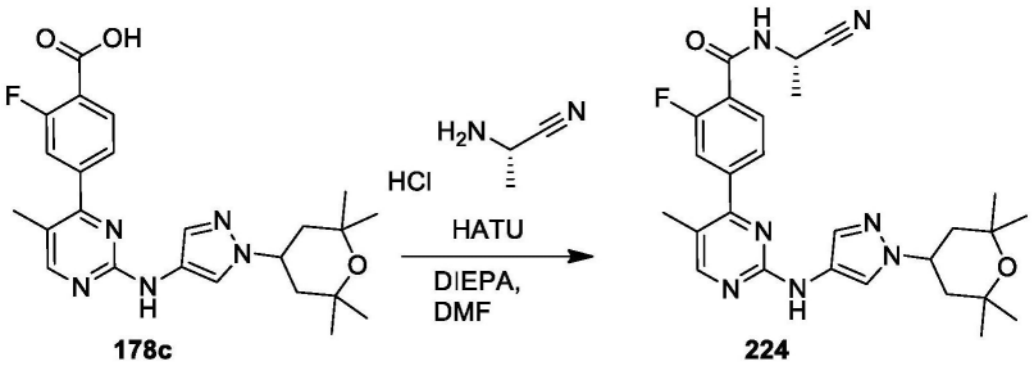
[2052] 

2b 223

[2053] N-异丙基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(223)

[2054] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用2b(70mg,0.23mmol)和丙烷-2-胺(41mg,0.68mmol)作为起始原料,以13%的产率合成化合物223(10.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=2.92min,m/z(M+H)$^+$=351.2;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(s,1H),7.86(d,J=8.4Hz,2H),7.70(d,J=8.4Hz,2H),7.45(s,1H),7.23(s,1H),6.73(s,1H),5.97-5.95(m,1H),4.35-4.30(m,1H),3.81(s,3H),2.25(s,3H),1.30(s,3H),1.29(s,3H)。

[2055] 实施例224

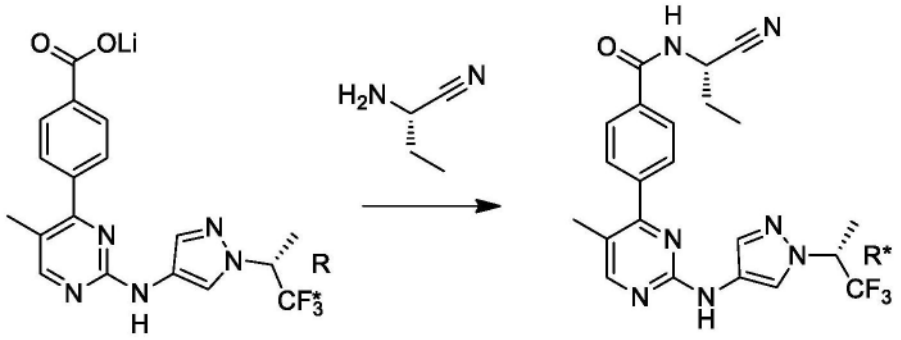
[2056] 

178c 224

[2057] (S)-N-(1-氰基乙基)-2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(224)

[2058] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用178c(450mg,0.99mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(315mg,1.26mmol)作为起始原料,以27%的产率合成化合物224(134.4mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.45min,m/z(M+H)$^+$=506.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.44(s,1H),9.21(d,J=7.6Hz,1H),8.40(s,1H),7.94(s,1H),7.75(t,J=8.0Hz,1H),7.66-7.61(m,2H),7.55(s,1H),5.02-4.98(m,1H),4.73-4.66(m,1H),2.21(s,3H),1.94(dd,J=3.6,12.4Hz,2H),1.66(t,J=12.0Hz,2H),1.53(d,J=7.2Hz,3H),1.30(s,6H),1.17(s,6H)。

[2059] 实施例225

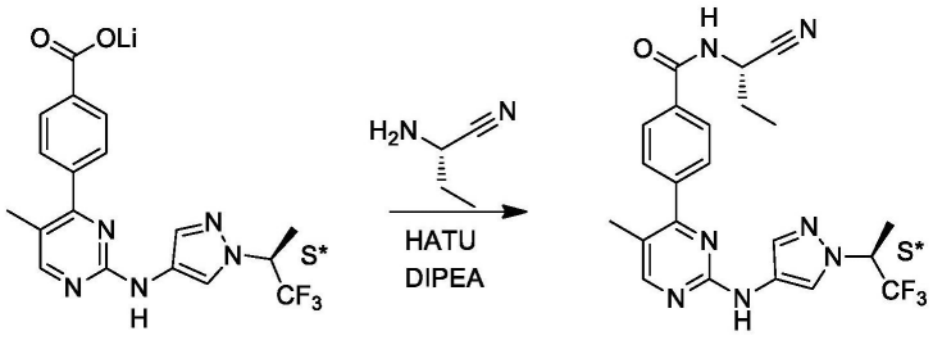
[2060] 

169a 225

[2061] N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-((R*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(225)

[2062] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用169a(101mg,0.25mmol)和(S)-2-氨基丁腈(27mg,0.32mmol)作为起始原料,以47%的产率合成化合物225(53mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.87min,m/z(M+H)$^+$=458.2。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.52(s,1H),9.24(d,J=7.6Hz,1H),8.41(s,1H),8.04(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.80(d,J=8.4Hz,2H),7.65(s,1H),5.38-5.33(m,1H),4.94-4.88(m,1H),2.21(s,3H),1.92(q,J=7.2Hz,2H),1.63(d,J=6.8Hz,3H),1.03(d,J=7.2Hz,3H)。

[2063] 实施例226

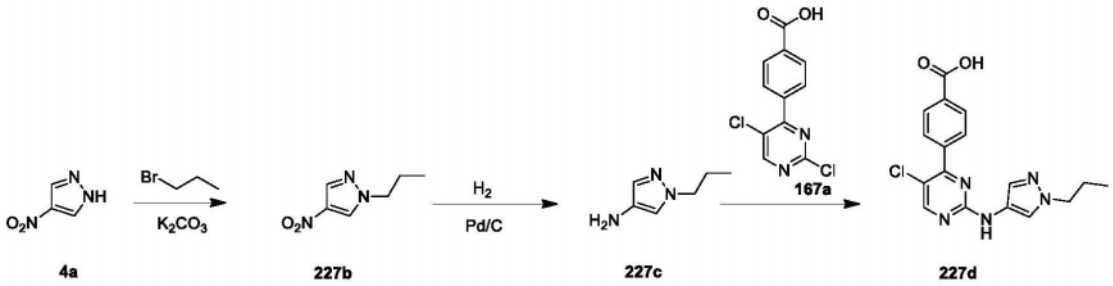
[2064] 

168d 226

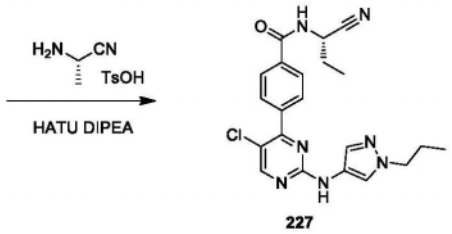
[2065] 步骤1.N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-((S*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺(226)

[2066] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用168d(101mg,0.25mmol)和(S)-2-氨基丁腈(27mg,0.32mmol)作为起始原料,以44%的产率合成化合物226(50mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.77min,m/z(M+H)$^+$=458.2。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.52(s,1H),9.25(d,J=7.2Hz,1H),8.41(s,1H),8.04(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.80(d,J=7.6Hz,2H),7.65(s,1H),5.38-5.33(m,1H),4.94-4.88(m,1H),2.21(s,3H),1.92(q,J=7.2Hz,2H),1.63(d,J=6.8Hz,3H),1.03(d,J=7.2Hz,3H)。

[2067] 实施例227



[2068]



[2069] 步骤1. 4-硝基-1-丙基-1H-吡唑(227b)

[2070] 将化合物4a(5.0g,44.2mol)、1-溴丙烷(10.8g,87.8mmol)和K_2CO_3(18.3g,132.6mmol)溶解在DMF(25mL)中。将得到的混合物在50℃搅拌4hrs。在冷却至RT后,将所述反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(150mL*3)萃取。将分离的有机层浓缩至干,得到作为无色油状物的标题化合物(5.0g,产率73%)。

[2071] 步骤2. 1-丙基-1H-吡唑-4-胺(227c)

[2072] 利用与实施例4的第二步相似的制备程序,使用227b(5.0g,32.3mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物227c(4.04g)。δ^1HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.00(d,J=0.8Hz,1H),6.87(d,J=0.8Hz,1H),3.84(t,J=6.8Hz,2H),3.76(br.s,1H),3.33(br.s,1H),1.71-1.65(m,2H),0.79(t,J=7.6Hz,3H)。

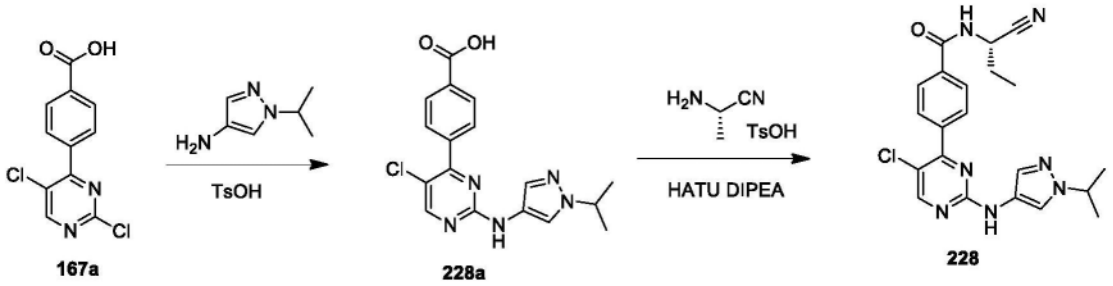
[2073] 步骤3. 4-(5-氯-2-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(227d)

[2074] 利用与实施例64的第六步相似的制备程序,使用167a(4.54g,36.3mmol)和227c(7.46g,27.9mmol)作为起始原料,以84%的产率合成化合物227d(8.4g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)13.20(br.s,1H),9.84(s,1H),8.51(s,1H),8.09(d,J=8.0Hz,2H),7.93(d,J=8.0Hz,2H),7.81(s,1H),7.53(s,1H),4.02(t,J=6.8Hz,2H),1.79-1.70(m,2H),0.80(t,J=7.2Hz,3H)。

[2075] 步骤4.(S)-4-(5-氯-2-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(227)

[2076] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用227d(4.20g,11.76mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(3.42g,14.12mmol)作为起始原料,以65%的产率合成化合物227(3.13g)。LC-MS(方法1):t_R=3.64min,m/z(M+H)$^+$=410.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.83(s,1H),9.28(d,J=7.6Hz,1H),8.58(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.92(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,2H),7.54(s,1H),5.04-4.99(m,1H),4.00(t,J=6.8Hz,2H),1.77-1.72(m,2H),1.57(d,J=7.2Hz,3H),0.82(t,J=7.2Hz,3H)。

[2077] 实施例228

[2078] 

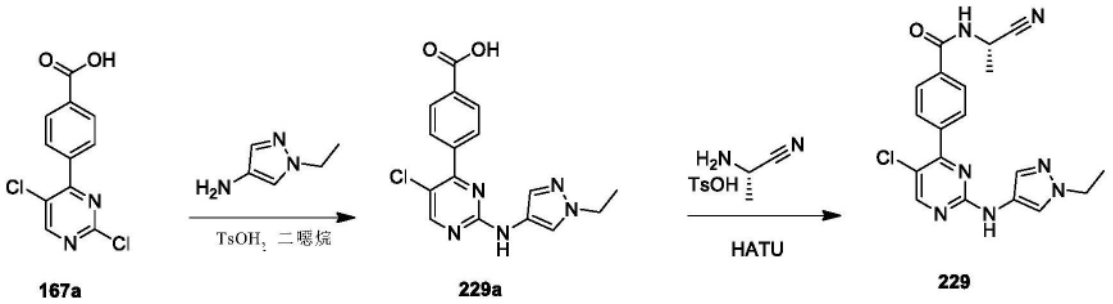
[2079] 步骤1. 4-(5-氯-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(228a)

[2080] 利用与实施例64的第六步相似的制备程序,使用167a(2.22g,8.31mmol)和1-异丙基-1H-吡唑-4-胺(1.35g,10.8mmol)作为起始原料,以54%的产率合成化合物228a(1.6g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.83(s,1H),9.83(s,1H),8.58(s,1H),8.10(t,J=8.4Hz,2H),7.93(t,J=8.4Hz,2H),7.88(s,1H),7.54(s,1H),4.46-4.40(m,1H),1.38(d,J=6.4Hz,6H)。

[2081] 步骤2.(S)-4-(5-氯-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(228)

[2082] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用228a(500mg,1.40mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(520mg,2.10mmol)作为起始原料,以51%的产率合成化合物228(290.3mg)。LC-MS(方法1):t_R=3.65min,m/z(M+H)$^+$=410.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.82(s,1H),9.29(d,J=7.2Hz,1H),8.58(s,1H),8.03(d,J=8.4Hz,2H),7.93(s,1H),7.88(d,J=8.4Hz,2H),7.54(s,1H),5.04-4.99(m,1H),4.46-4.40(m,1H),1.57(d,J=6.8Hz,3H),1.38(d,J=6.4Hz,6H)。

[2083] 实施例229

[2084] 

[2085] 步骤1. 4-(5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酸(229a)

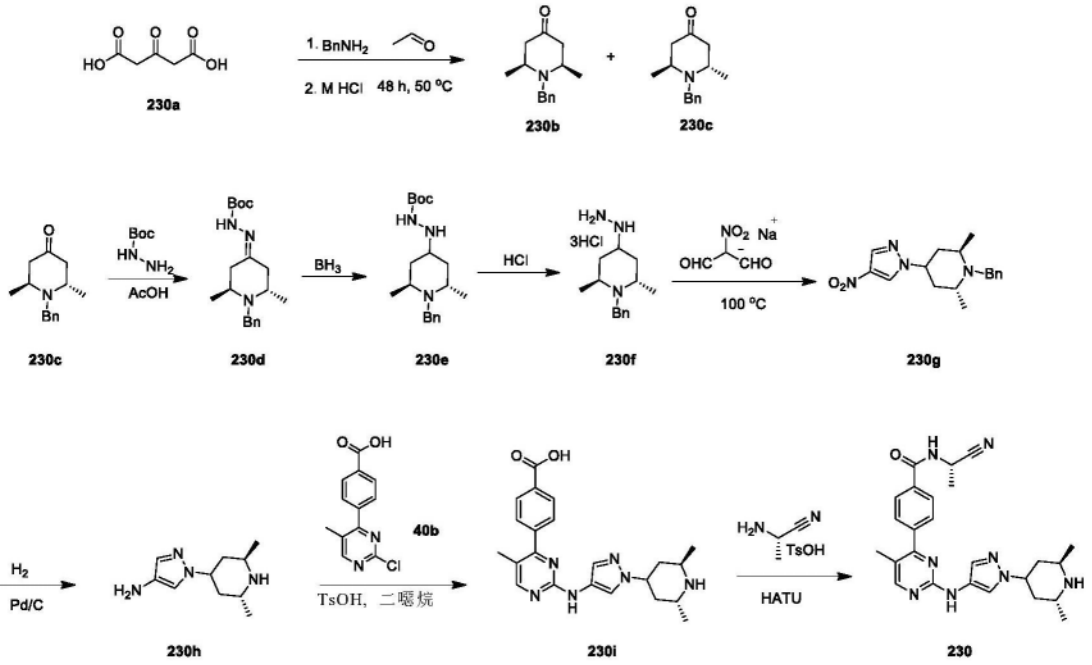
[2086] 利用与实施例64的第六步相似的制备程序,使用167a(4.6g,17.2mmol)和1-乙基-1H-吡唑-4-胺(2.5g,22.5mmol)作为起始原料,以51%的产率合成化合物229a(3.0g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.84(s,1H),8.58(s,1H),8.09(d,J=8.0Hz,2H),7.93(d,J=8.0Hz,2H),7.86(s,1H),7.52(s,1H),4.06(q,J=7.2Hz,2H),1.33(t,J=7.2Hz,3H)。

[2087] 步骤2.(S)-4-(5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺(229)

[2088] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用229a(3.0g,8.75mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(2.54g,10.5mmol)作为起始原料,以50%的产率合成化合物229(1.73g)。LC-MS(方法1):t_R=9.36min,m/z(M+H)$^+$=396.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.83(s,1H),9.29(d,J=7.6Hz,1H),8.58(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.86(s,1H),7.84(d,J

＝8.4Hz,2H),7.53(s,1H),5.04-4.98(m,1H),4.06(q,J＝7.2Hz,2H),1.57(d,J＝7.2Hz,3H),1.34(t,J＝7.2Hz,3H)。

[2089] 实施例230

[2090] 

[2091] 步骤1.(顺)-1-苯甲基-2,6-二甲基哌啶-4-酮252b和(反)-1-苯甲基-2,6-二甲基哌啶-4-酮(230c)

[2092] 在0℃下向230a(25.0g,0.17mol)在水(60mL)中的混合物添加乙醛(15.8g,0.36mol)。在该温度下搅拌20分钟后,向上述反应一次性添加苯甲胺(20.0g,0.19mol)。将得到的混合物在50℃搅拌过夜。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩至干。将残留物用H_2O(300mL)稀释并用EtOAc(300mL*3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,然后浓缩至干以给出残留物,将其在硅胶上通过层析进行两次纯化(洗脱剂:PE:EtOAc＝10:1),得到作为黄色油状物的标题化合物230b(1.29g,产率4%)和230c(12.5g,产率34%)。

[2093] 化合物230b:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.38(m,2H),7.34-7.30(m,2H),7.24-7.22(m,1H),3.83(d,J＝14.4Hz,1H),3.66(d,J＝14.4Hz,1H),3.21-3.17(m,2H),2.49-2.39(m,2H),2.13-2.08(m,2H),1.02(d,J＝6.8Hz,6H)。

[2094] 化合物230c:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.34-7.32(m,2H),7.26-7.22(m,2H),7.18-7.15(m,1H),3.77(s,2H),3.05-3.03(m,2H),2.22

[2095] -2.25(m,4H),1.07(d,J＝6.4Hz,6H).

[2096] 步骤2.2-(反-1-苯甲基-2,6-二甲基哌啶-4-亚基)肼-1-甲酸叔丁酯(230d)

[2097] 将化合物230c(3.31g,15.2mmol)、肼甲酸叔丁酯(2.62g,19.8mmol)和乙酸(912mg,15.2mmol)溶解在DCM(30mL)中。将得到的混合物在RT搅拌5hrs。将所述混合物用DCM(100mL)稀释并用水(30mL*3)洗涤。将分离的有机层浓缩至干,得到作为黄色固体的标题化合物(4.3g,产率86%)。LC-MS(方法3):t_R＝1.76min,m/z(M+H)$^+$＝332.2。

[2098] 步骤3.2-(反-1-苯甲基-2,6-二甲基哌啶-4-基)肼-1-甲酸叔丁酯(230e)

[2099] 在RT下向230d(4.3g,13.0mmol)在THF(40mL)中的溶液添加BH_3(30mL,1M,在THF中)。将所述反应在30℃搅拌过夜。向所述反应小心地添加MeOH(4mL)并在RT搅拌30分钟。将

所述混合物浓缩至干,并将残留物通过反相层析进行纯化(水中5-95%的乙腈),得到作为黄色固体的标题化合物(2.6g,产率60%)。LCMS(方法3):t_R=1.57min,m/z(M+H)$^+$=334.2。

[2100] 步骤4.反-1-苯甲基-4-肼基-2,6-二甲基哌啶盐酸盐(230f)

[2101] 将化合物230g(2.6g,7.8mmol)溶解在HCl(g)在EtOAc的溶液(8mL,2M)中。将得到的混合物在RT搅拌过夜。将得到的混合物在RT搅拌过夜。通过过滤收集形成的固体并将滤饼干燥,得到作为黄色固体的标题化合物(2.65g,产率99%)。LCMS(方法3):t_R=0.26min,m/z(M+H)$^+$=234.2。

[2102] 步骤5.反-1-苯甲基-2,6-二甲基-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶(230g)

[2103] 在RT下向230f(2.12g,6.24mmol)在DMF(20mL)中的溶液添加硝基丙二醛钠(870mg,6.24mmol)和TMsCl(8mL)。将得到的混合物在100℃搅拌过夜。在冷却至RT后,将所述混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(100mL*3)萃取。将分离的水性层调整到pH=7并用EtOAc(100mL*3)萃取。将合并的有机层浓缩至干,得到作为黄色固体的标题化合物(433mg,产率23%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.94(s,1H),8.26(s,1H),7.37-7.29(m,5H),4.67-4.61(m,1H),3.86(d,J=14.4Hz,1H),3.49(d,J=14.4Hz,1H),3.06-2.89(m,2H),2.13-2.06(m,1H),1.97-1.91(m,1H),1.78-1.72(m,2H),1.09-1.05(m,6H)。

[2104] 步骤6. 1-(反-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺(230h)

[2105] 利用与实施例4的第二步相似的制备程序,使用230g(433mg,1.38mmol)作为起始原料,以57%的产率合成化合物230h(150mg)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.17(s,1H),7.08(s,1H),4.44-4.40(m,1H),3.60-3.52(m,1H),3.20-3.13(m,1H),2.17-2.09(m,2H),2.01-1.87(m,2H),1.21(d,J=7.2Hz,3H),1.14(d,J=6.3,3H)。

[2106] 步骤7. 4-(2-((1-(反-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(230i)

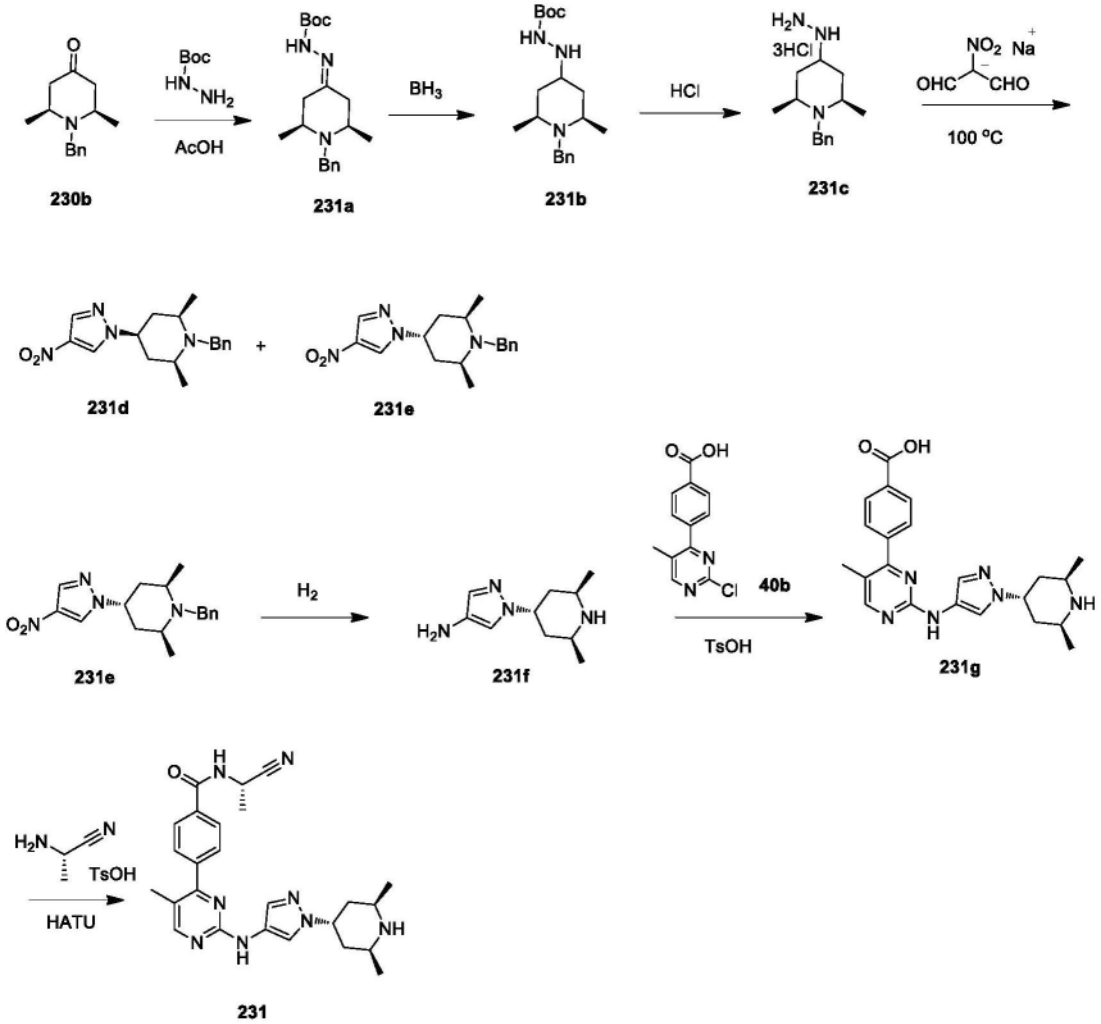
[2107] 利用与实施例64的第六步相似的制备程序,使用230h(150mg,0.77mmol)和40b(160mg,0.64mmol)作为起始原料,以46%的产率合成化合物230i(120mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.38(s,1H),8.34(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.93(s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,2H),7.51(s,1H),4.54-4.49(m,1H),3.62-3.53(m,1H),3.17-3.10(m,1H),2.20(s,3H),2.08-2.05(m,2H),1.97-1.81(m,2H),1.68(d,J=6.8Hz,3H),1.13(d,J=5.6Hz,3H)。

[2108] 步骤8.N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(反-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(230)

[2109] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用230i(50mg,0.12mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(36mg,0.15mmol)作为起始原料,以46%的产率合成化合物230(22.8mg)。标题化合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化。LCMS(方法2):t_R=2.11min,m/z(M+H)$^+$=459.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.47(s,1H),9.26(d,J=7.6Hz,1H),8.55(s,2H),8.38(s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.91(s,1H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.58(s,1H),5.04-5.00(m,1H),4.67-4.64(m,1H),3.92-3.86(m,1H),3.56-3.54(m,1H),2.19-2.13(m,5H),2.02-1.99(m,1H),1.83-1.75(m,1H),1.57(d,J=7.2Hz,3H),1.39(d,J=6.8Hz,3H),1.27(d,J=6.8Hz,3H)。

[2110] 实施例231

[2111]



[2112] 步骤1.2-(顺-1-苯甲基-2,6-二甲基哌啶-4-亚基)肼-1-甲酸叔丁酯(231a)

[2113] 利用与实施例230的第二步相似的制备程序,使用230b(1.29g,5.9mmol)和肼甲酸叔丁酯(1.02g,7.7mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物231a(2.4g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.61(s,1H),7.48-7.46(m,2H),7.36-7.34(m,2H),7.32-7.26(m,1H),3.97(s,2H),3.02-2.95(m,2H),2.86-2.80(m,1H),2.38-2.34(m,1H),2.29-2.21(m,1H),1.97-1.91(m,1H),1.42(s,9H),1.17(d,J=4.0Hz,3H),1.12(d,J=6.0Hz,3H)。

[2114] 步骤2.2-(顺-1-苯甲基-2,6-二甲基哌啶-4-基)肼-1-甲酸叔丁酯(231b)

[2115] 利用与实施例230的第三步相似的制备程序,使用231a(2.4g,7.25mmol)和BH_3(9.4mL,1M,在THF)作为起始原料,以81%的产率合成化合物231b(1.94g)。LCMS(方法3):t_R=1.36min,m/z(M+H)$^+$=334.3。

[2116] 步骤3.反-1-苯甲基-4-肼基-2,6-二甲基哌啶(231c)

[2117] 利用与实施例230的第四步相似的制备程序,使用231b(1.94g,5.38mmol)作为起始原料,以合成化合物231c(1.85g)。

[2118] 步骤4.(2S,4r,6R)-1-苯甲基-2,6-二甲基-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶(231d)和(2S,4s,6R)-1-苯甲基-2,6-二甲基-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶(231e)

[2119] 利用与实施例230的第五步相似的制备程序,使用231c(800mg,2.35mmol)和硝基丙二醛钠(327mg,2.35mmol)作为起始原料,分别以21%和24%的产率合成化合物231d

(160mg)和231e(180mg)。

[2120] 化合物231d:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.22(s,1H),8.11(s,1H),7.44-7.28(m,5H),4.32-4.24(m,1H),3.93(s,2H),3.00-2.80(m,2H),2.23-2.15(m,2H),1.96-1.88(m,2H),1.25(d,J=5.7Hz,6H)。

[2121] 化合物231e:^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.25(s,1H),7.94(s,1H),7.42-7.38(m,5H),4.67-4.64(m,1H),4.31(s,2H),3.65-3.53(m,2H),2.76-2.60(m,2H),2.31-2.26(m,2H),1.60(d,J=6.3Hz,6H)。

[2122] 步骤5. 1-((2S,4s,6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺(231f)

[2123] 利用与实施例4的第二步相似的制备程序,使用231e(180mg,0.57mmol)作为起始原料,以91%的产率合成化合物231f(100mg)。LC-MS(方法3):t_R=0.30min,m/z(M+H)$^+$=195.2。

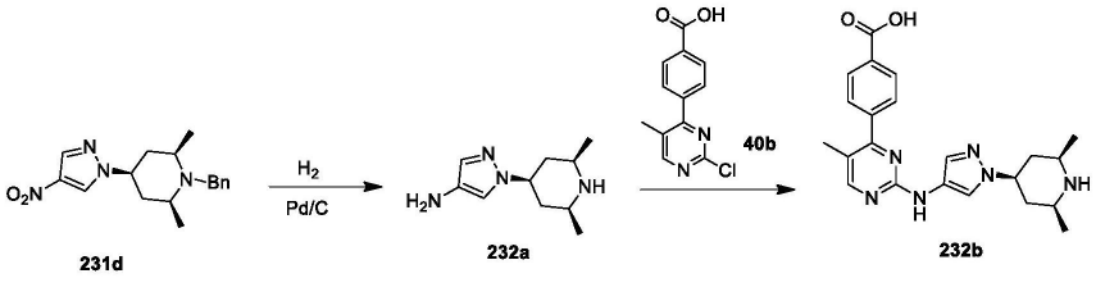
[2124] 步骤6. 4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(231g)

[2125] 利用与实施例40的第四步相似的制备程序,使用231f(100mg,0.51mmol)和40b(152mg,0.61mmol)作为起始原料,以100%的产率合成化合物231g(207mg粗品)。LC-MS(方法3):t_R=1.00min,m/z(M+H)$^+$=407.2;

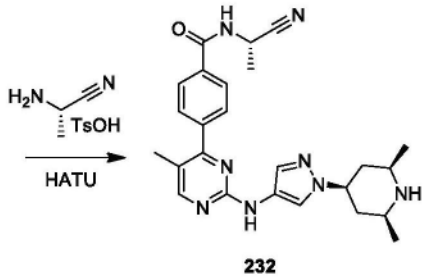
[2126] 步骤7.N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(231)

[2127] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序,使用231g(100mg,0.25mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(90mg,0.37mmol)作为起始原料,以14%的产率合成化合物231(16.6mg)。标题化合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化。LCMS(方法2):t_R=3.80min,m/z(M+H)$^+$=459.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.47(s,1H),9.26(d,J=7.6Hz,1H),8.52(br.s,1H),8.37(s,1H),8.12(br.s,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.99(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.60(s,1H),5.06-4.99(m,1H),4.68-4.63(m,1H),3.46-3.24(m,2H),2.37-2.32(m,2H),2.20(s,3H),1.88-1.56(m,2H),1.57(d,J=7.2Hz,3H),1.21(d,J=5.6Hz,6H)。

[2128] 实施例232



[2129]



[2130] 步骤1. 1-((2S,4r,6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺(232a)

[2131] 利用与实施例4的第二步相似的制备程序,使用232d(160mg,0.51mmol)作为起始原料,以77%的产率合成化合物232a(77mg)。LCMS(方法3):t_R=0.31min,m/z(M+H)$^+$=195.1。

[2132] 步骤2. 4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸(232b)

[2133] 利用与实施例40的第四步相似的制备程序,使用232a(77mg,0.40mmol)和40b(116mg,0.47mmol)作为起始原料,以38%的产率合成化合物232b(60mg)。LCMS(方法3):t_R=1.02min,m/z(M+H)$^+$=407.2。

[2134] 步骤3.N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺(232)

[2135] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用232b(50mg,0.12mmol)和(S)-2-氨基丙腈4-甲基苯磺酸盐(36mg,0.15mmol)作为起始原料,以28%的产率合成化合物232(15.7mg)。标题化合物通过制备型HPLC(方法B)进行纯化。LCMS(方法2):t_R=2.09min,m/z(M+H)$^+$=459.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.47(s,1H),9.27(d,J=7.2Hz,1H),8.70(br.s,1H),8.39(s,1H),8.13(br.s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,2H),7.92(s,1H),7.80(d,J=8.0Hz,2H),7.58(s,1H),5.04-5.00(m,1H),4.53-4.42(m,1H),3.46-3.24(m,2H),2.20-2.14(m,5H),1.89-1.72(m,2H),1.57(d,J=7.2Hz,3H),1.27(d,J=6.4Hz,3H),1.21(d,J=6.4Hz,3H)。

[2136] 实施例233.用于生物活性的试验

[2137] 针对JAK1、JAK2、JAK2V617F和TYK2对化合物进行了测试。

[2138] 测定形式:JAK活性通过微流体测定法,在含有50mM HEPES、0.01% Brij35、10mM MgCl2、2mM DTT的反应缓冲液中测定。FAM标记的肽底物的磷酸化在Caliper EZ Reader II(Perkin Elmer)中监测。每批酶(Carna Biosciences)的测定条件被优化,以获得肽底物的10%的转化率。

[2139] 将试验化合物溶解在DMSO中至10mM的储用液浓度。将最高浓度为5μM的3倍连续稀释的化合物与指定浓度的JAK1、JAK2、JAK2V617F或TYK2在环境温度下预温育10min。测定混合物的最终DMSO浓度为1%。顺序添加FAM标记的肽底物(终浓度为3μM)和ATP(Km或1mM浓度),以在28℃下启动激酶反应。反应通过添加50mM EDTA来终止。用于JAK1、JAK2、JAK2V617F和TYK2的反应时间分别为120min、20min、30min和10min。

[2140] 测试板中不含酶的孔被定义为100%抑制。并且不含化合物但含有等量DMSO的孔被定义为无抑制。抑制百分数通过下述公式来计算:抑制的%=(转化率$_{max}$-转化率$_{样品}$)/(转化率$_{max}$-转化率$_{min}$)*100转化率$_{max}$意味着在未添加化合物的阳性孔中的转化率

[2141] 转化率$_{min}$意味着在未添加酶的孔中的转化率

[2142] 转化率$_{样品}$意味着测试化合物的转化率

[2143] 通过GraphPad软件对剂量响应(抑制百分数)曲线进行作图并确定IC50值。

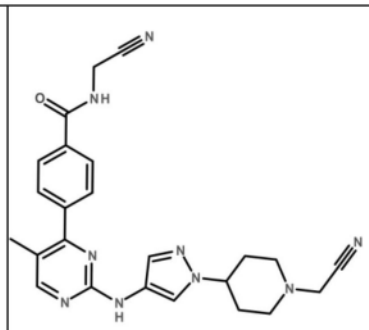
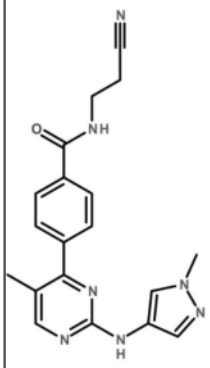
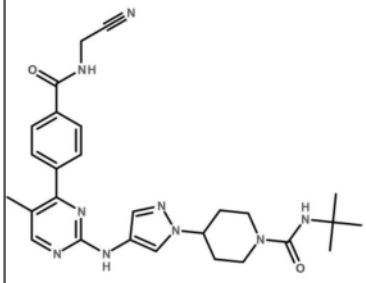
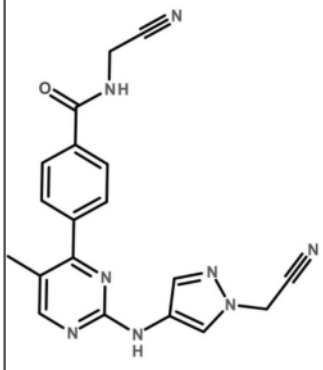
[2144] 示例性结果概述在表3中。

[2145] 表3.示例性结构的概述

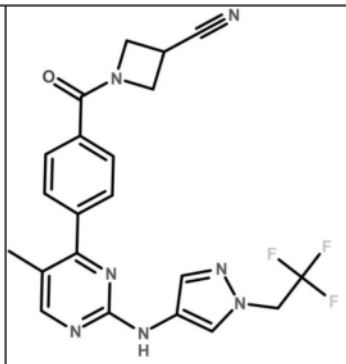
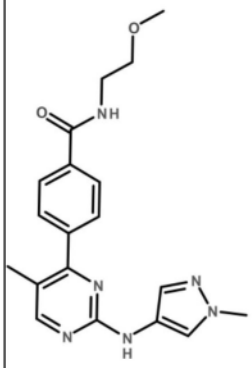
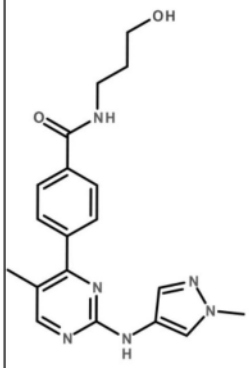
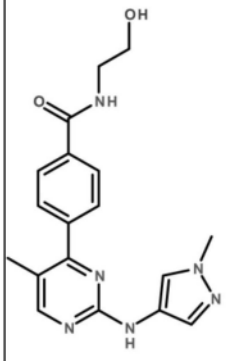
[2146]

实施例	结构	IUPAC名称	分子量

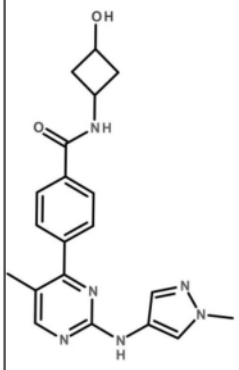
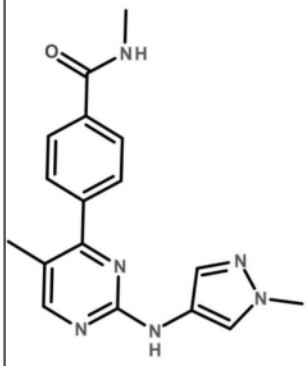
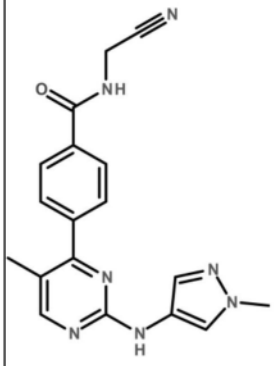
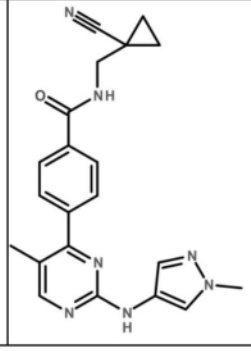
[2147]

1		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	455.51
2		N-(2-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	361.40
3		N-(叔丁基)-4-(4-((4-(4-((氰基甲基)氨甲酰基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酰胺	515.61
4		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	372.38

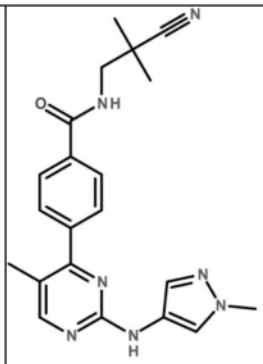
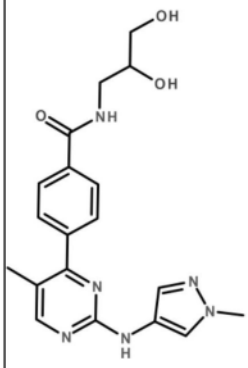
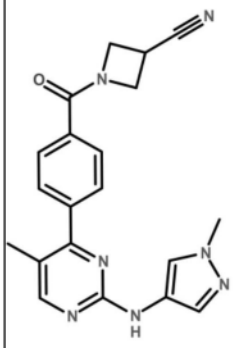
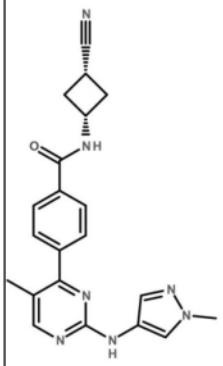
[2148]

5		1-(4-(5-甲基-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	441.41
6		N-(2-甲氧基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	366.42
7		N-(3-羟基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	366.42
8		N-(2-羟基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	352.39

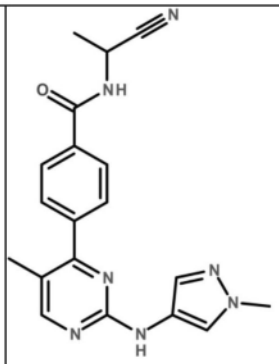
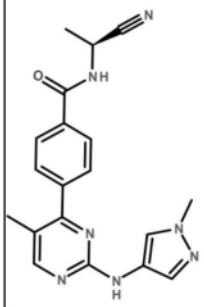
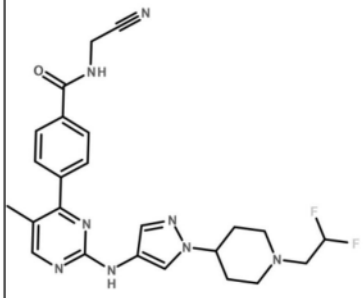
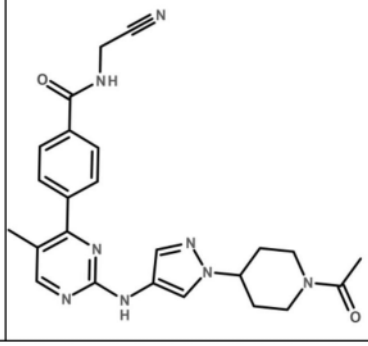
[2149]

9		N-(3-羟基环丁基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	378.43
10		N-甲基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	322.36
11		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	347.37
12		N-((1-氰基环丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	387.44

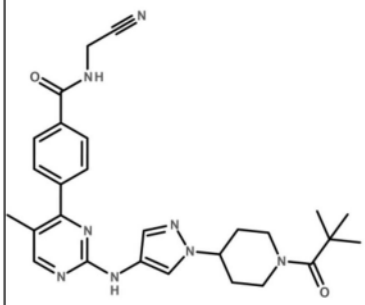
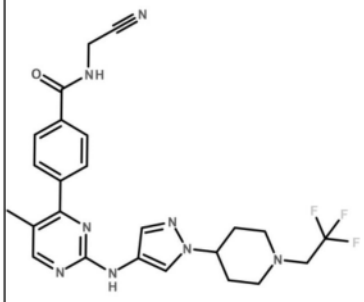
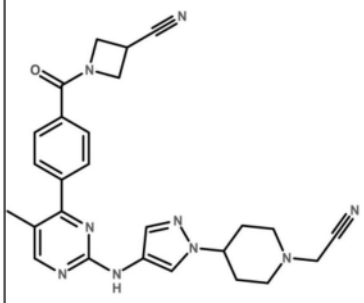
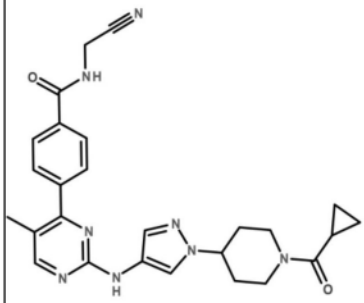
[2150]

13		N-(2-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	389.45
14		N-(2,3-二羟基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	382.42
15		1-(4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	373.41
16		N-((1s,3s)-3-氰基环丁基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	387.44

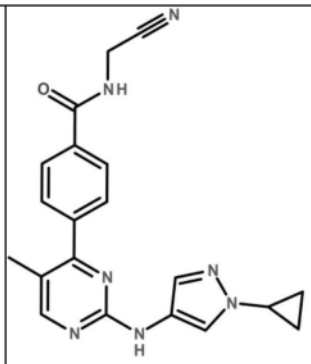
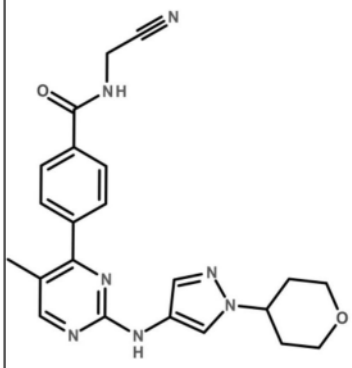
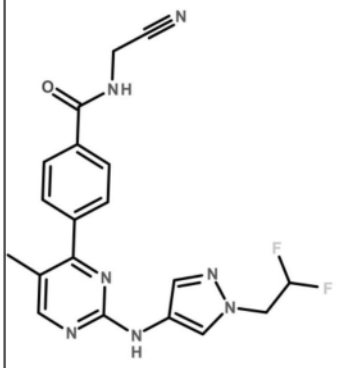
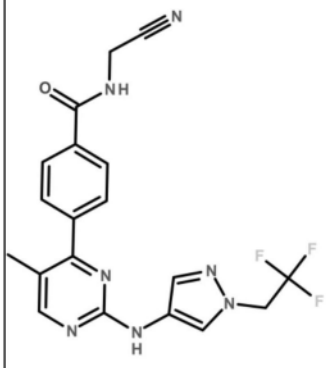
[2151]

17		N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	361.40
18		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	361.40
19		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	480.51
20		4-(2-((1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	458.51

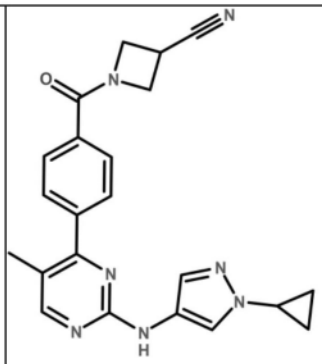
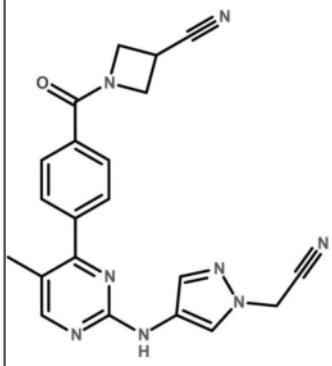
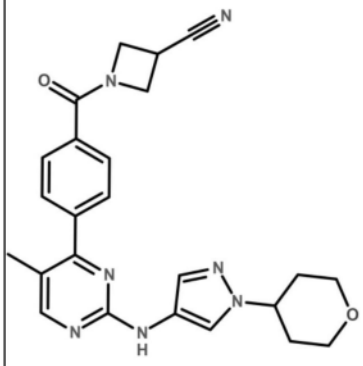
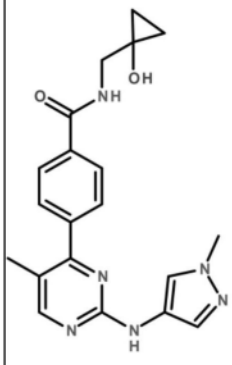
[2152]

21		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	500.59
22		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	498.50
23		1-(4-(2-((1-(1-(氰基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	481.55
24		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	484.55

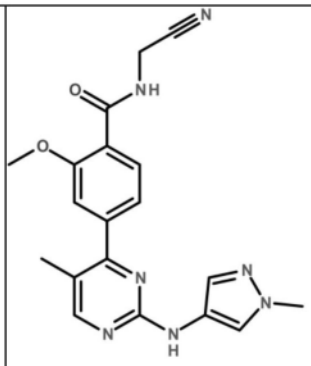
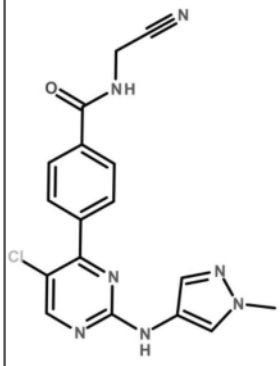
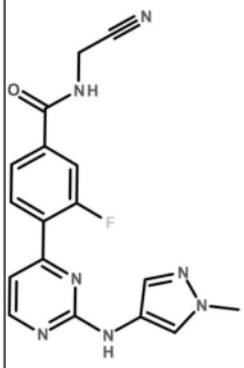
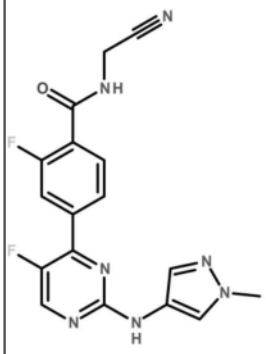
[2153]

25		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	373.41
26		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	417.46
27		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	397.38
28		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	415.37

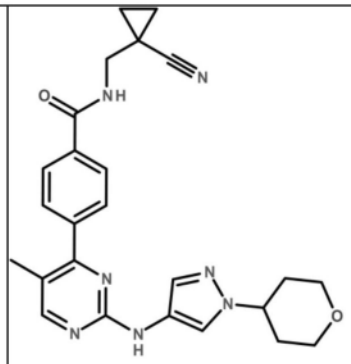
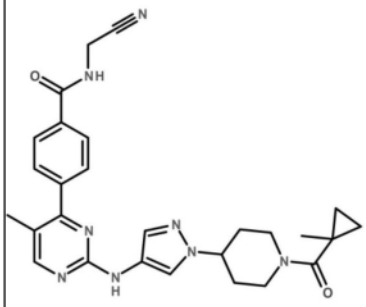
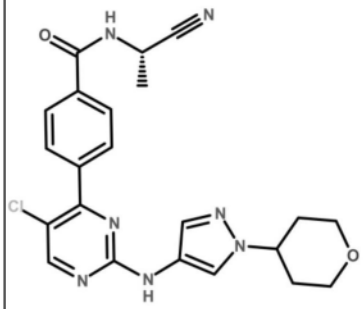
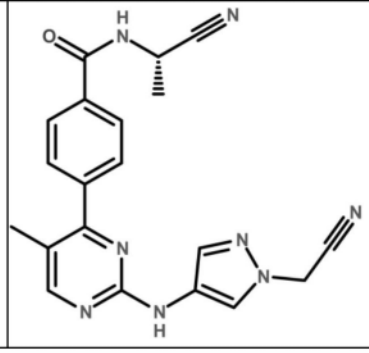
[2154]

29		1-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	399.45
30		1-(4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	398.42
31		1-(4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	443.50
32		N-((1-羟基环丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	378.43

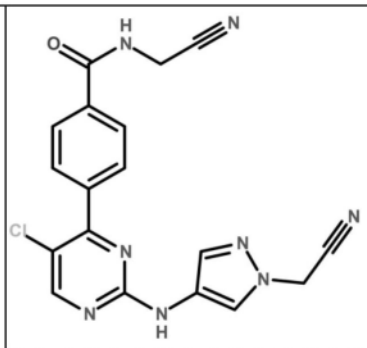
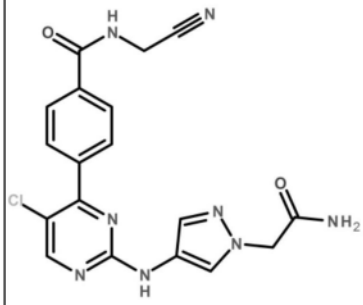
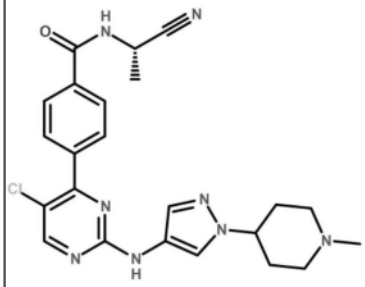
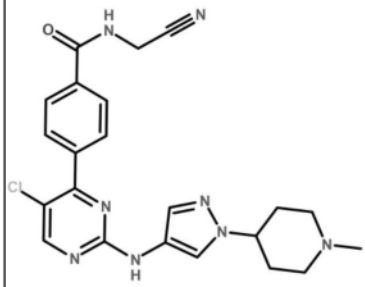
[2155]

33		N-(氰基甲基)-2-甲氧基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	377.40
34		4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	367.79
35		N-(氰基甲基)-3-氟-4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	351.34
36		N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	369.33

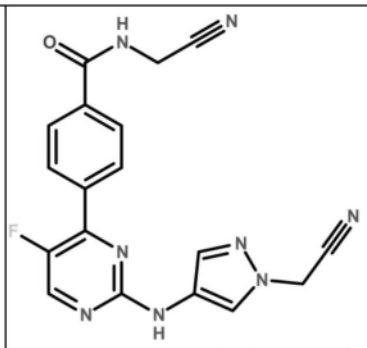
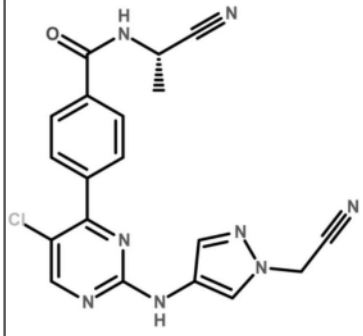
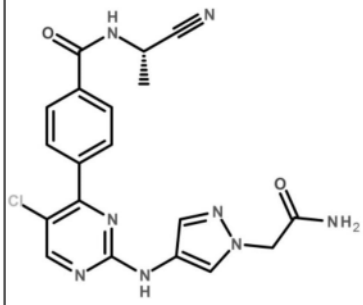
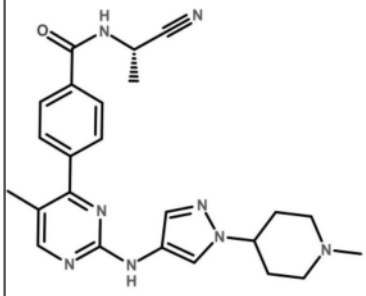
[2156]

37		N-((1-氰基环丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	457.53
38		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-甲基环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	498.58
39		(S)-4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	451.91
40		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	386.41

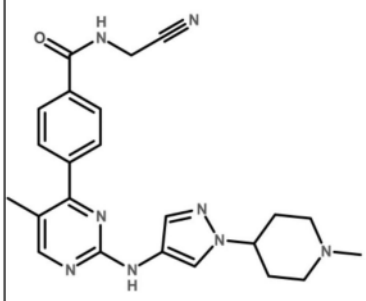
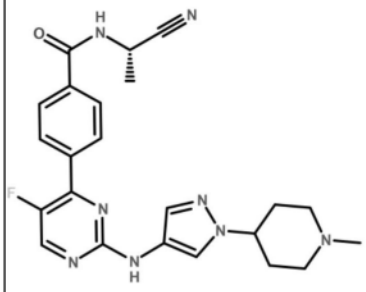
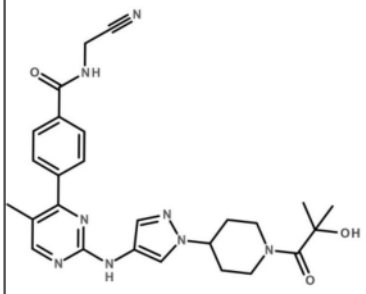
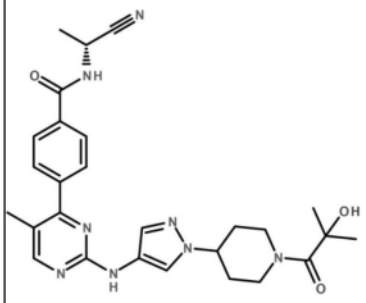
[2157]

41		4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	392.80
42		4-(2-((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	410.82
43		(S)-4-(5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	464.95
44		4-(5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	450.92

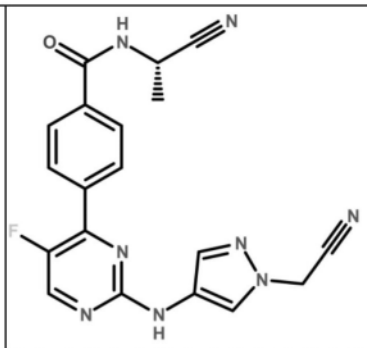
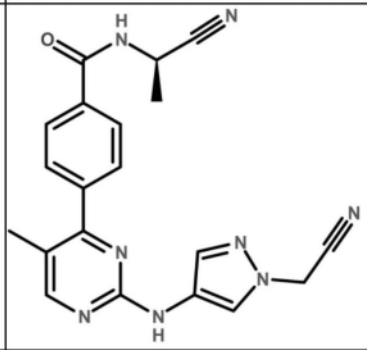
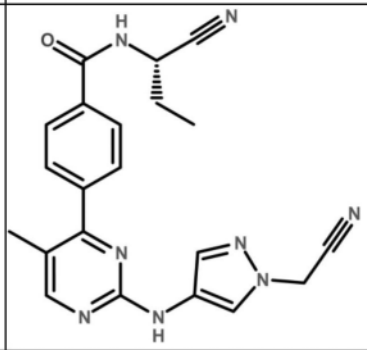
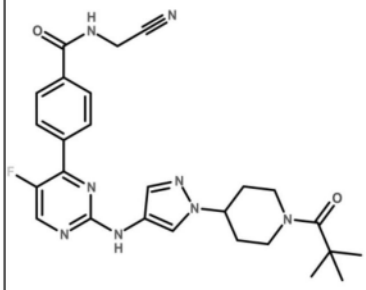
[2158]

45		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)苯甲酰胺	376.35
46		(S)-4-(5-氯-2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	406.83
47		(S)-4-(2-((1-(2-氨基-2-氧代乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	424.84
48		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	444.53

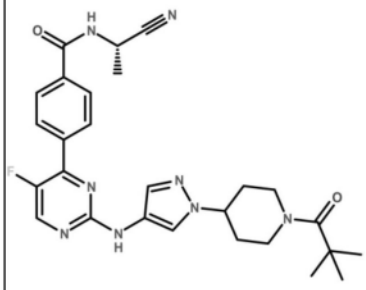
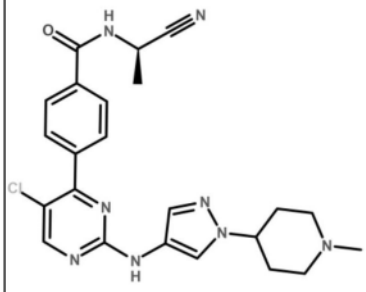
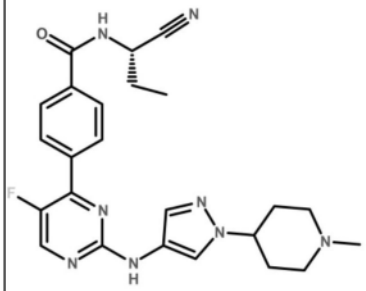
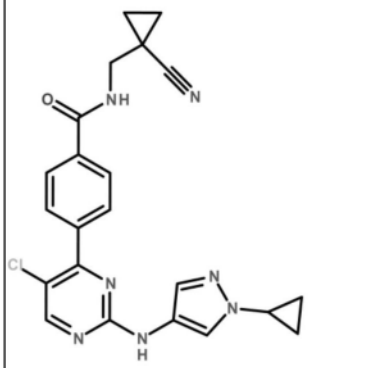
[2159]

49		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	430.50
50		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	448.50
51		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	502.57
52		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	516.59

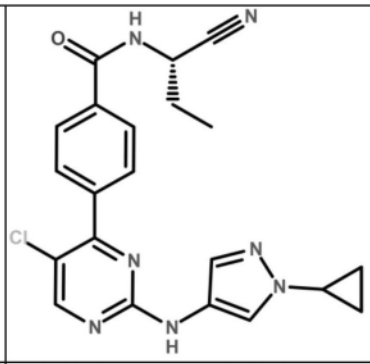
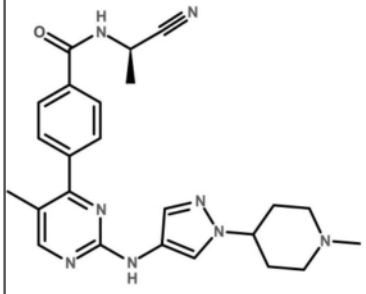
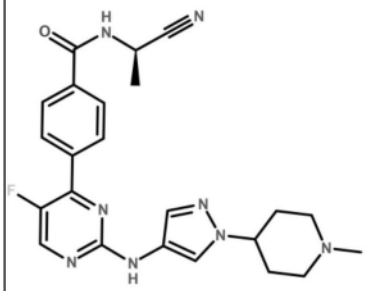
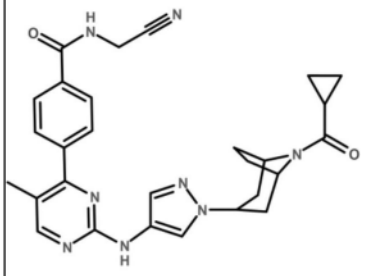
[2160]

53		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)苯甲酰胺	390.37
54		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	386.41
55		(S)-4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺	400.44
56		N-(氰基甲基)-4-(5-氟-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	504.56

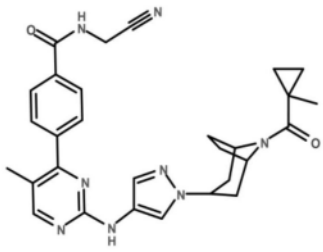
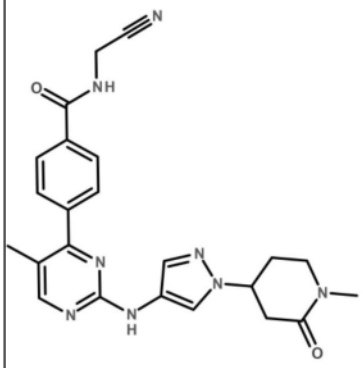
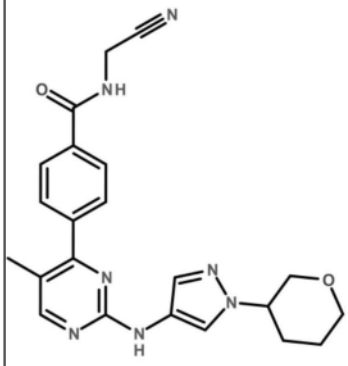
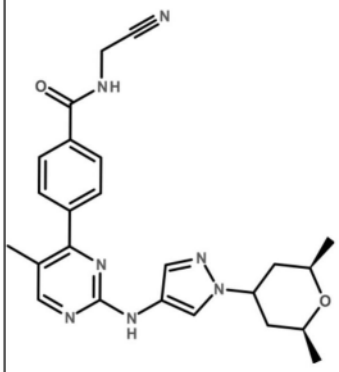
[2161]

57		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	518.58
58		(R)-4-(5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	464.95
59		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	462.52
60		4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-((1-氰基环丙基)甲基)苯甲酰胺	433.89

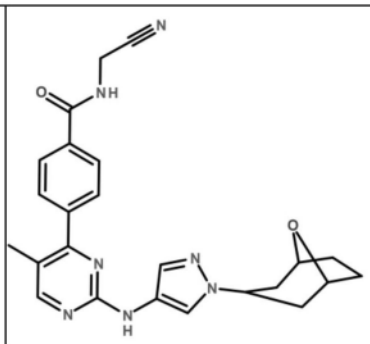
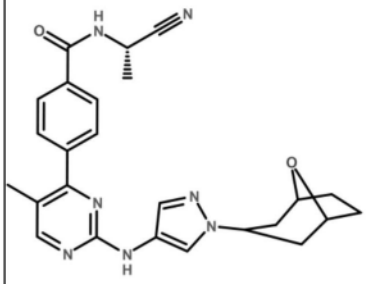
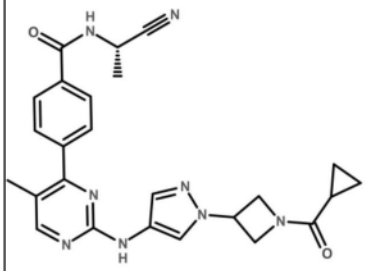
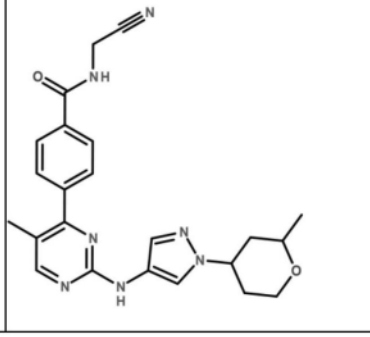
[2162]

61		(S)-4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺	421.88
62		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	444.53
63		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-氟-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	448.50
64		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-((1R,3r,5S)-8-(环丙烷羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	510.59

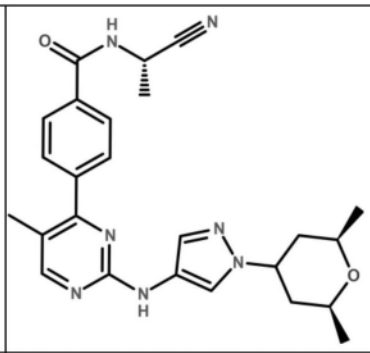
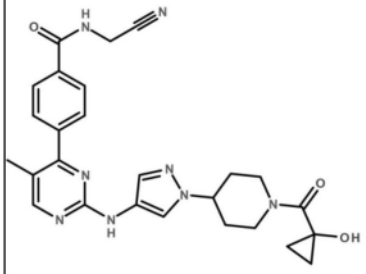
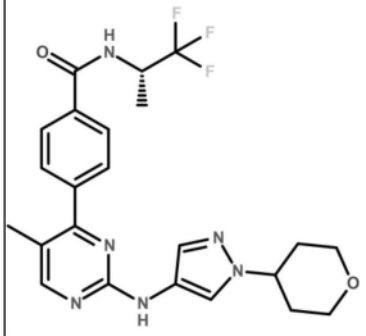
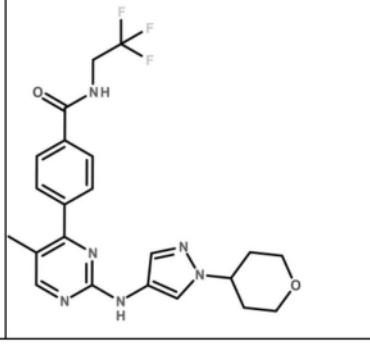
[2163]

65		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-((1R,3r,5S)-8-(1-甲基环丙烷羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	524.62
66		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基-2-氧代哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	444.49
67		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	417.46
68		N-(氰基甲基)-4-(2-(1-顺-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	445.52

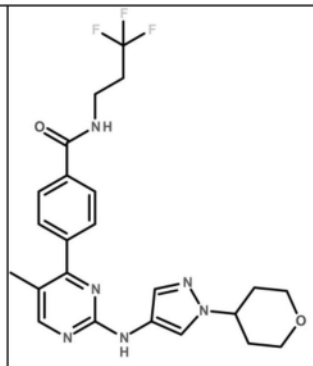
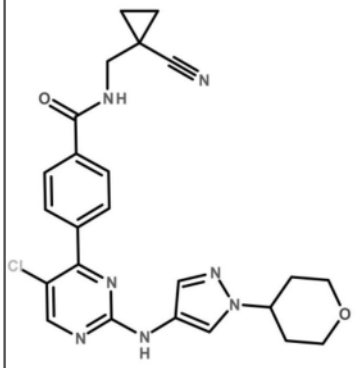
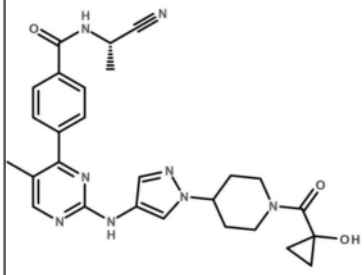
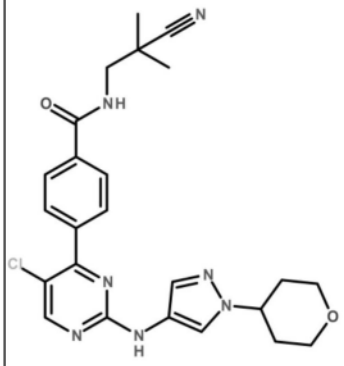
[2164]

69		4-(2-((1-((1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	443.50
70		4-(2-((1-((1R,5S)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-((S)-1-氰基乙基)苯甲酰胺	457.53
71		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	470.53
72		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	431.49

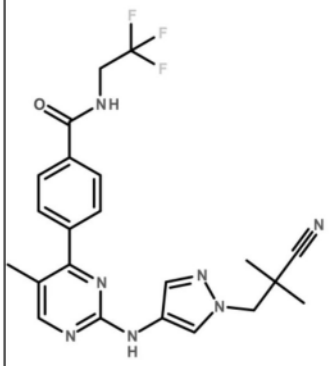
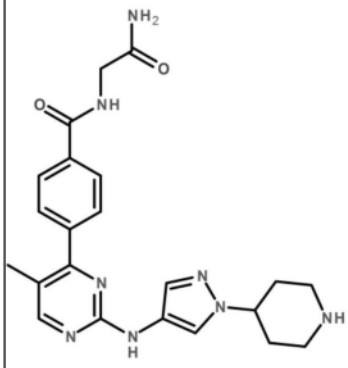
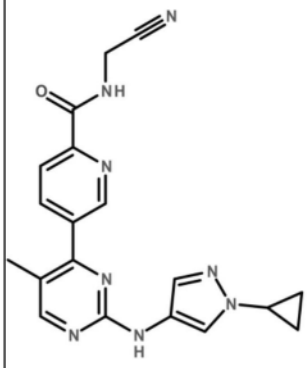
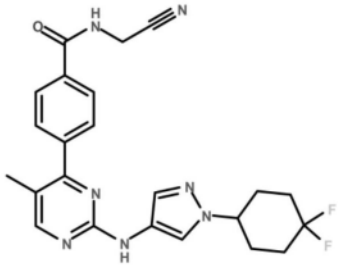
[2165]

73		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(顺-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	459.54
74		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	500.55
75		(S)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)苯甲酰胺	474.48
76		4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺	460.45

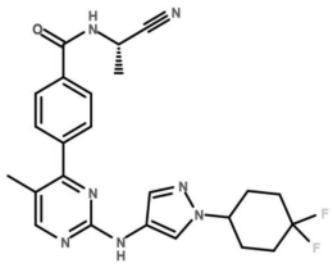
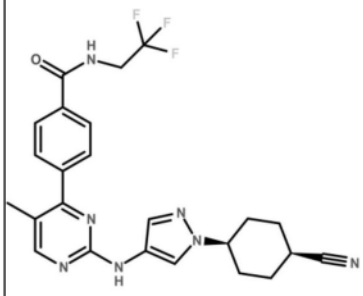
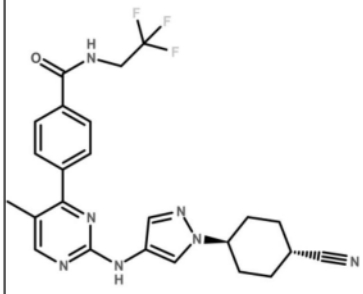
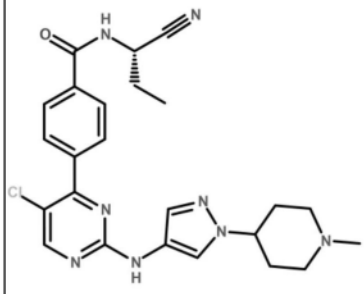
[2166]

77		4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(3,3,3-三氟丙基)苯甲酰胺	474.48
78		4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-((1-氰基环丙基)甲基)苯甲酰胺	477.95
79		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(1-羟基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	514.58
80		4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2-氰基-2-甲基丙基)苯甲酰胺	479.96

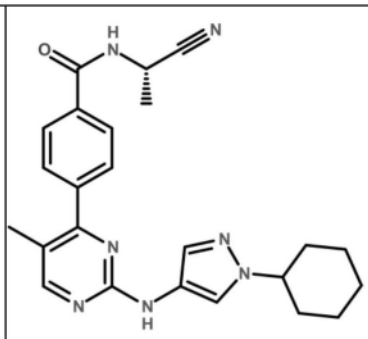
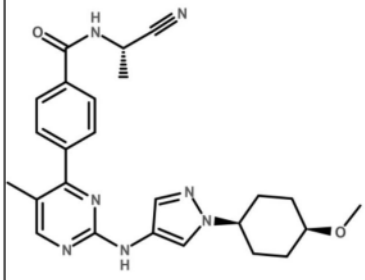
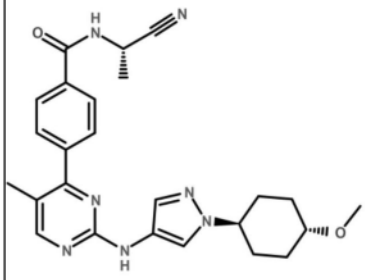
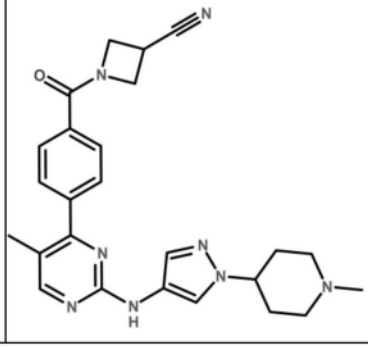
[2167]

81		4-(2-((1-(2-氰基-2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺	457.45
82		N-(2-氨基-2-氧代乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	434.49
83		N-(氰基甲基)-5-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酰胺	374.40
84		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(4,4-二氟环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	451.47

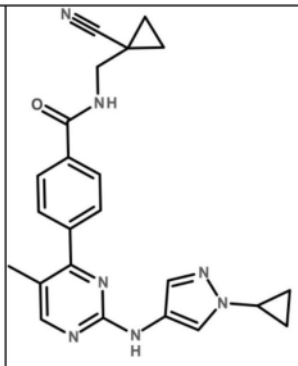
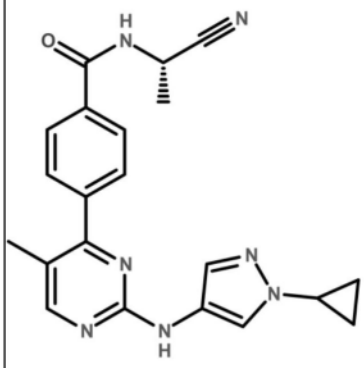
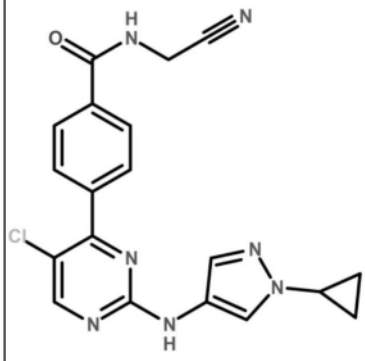
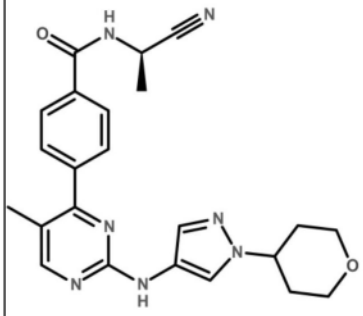
[2168]

85		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(4,4-二氟环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	465.50
86		4-(2-((1-(顺-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺	483.49
87		4-(2-((1-(反-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺	483.49
88		(S)-4-(5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺	478.98

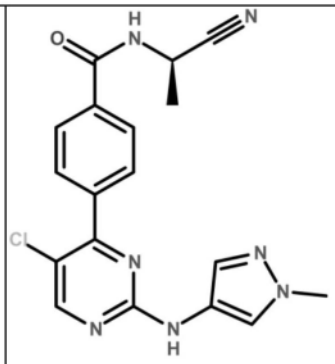
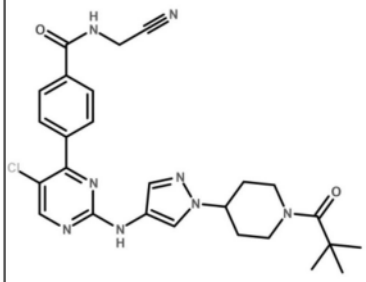
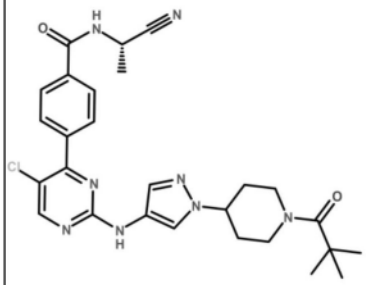
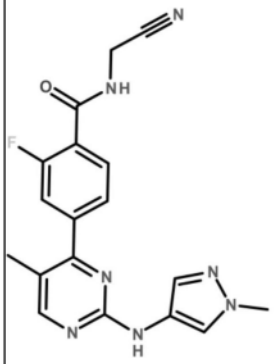
[2169]

89		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-环己基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	429.52
90		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(顺-4-甲氧基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	459.54
91		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(反-4-甲氧基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	459.54
92		1-(4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	456.54

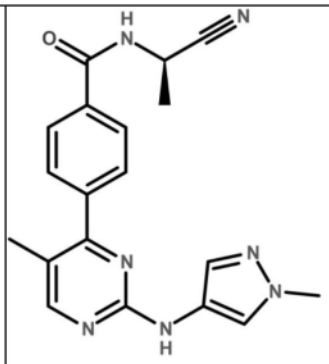
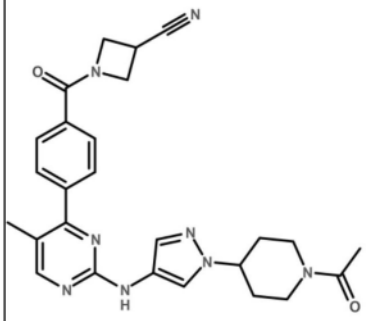
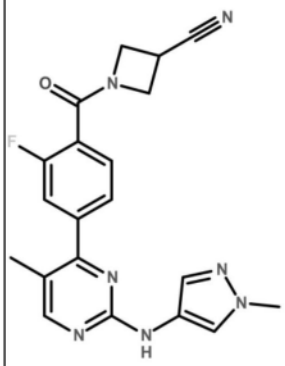
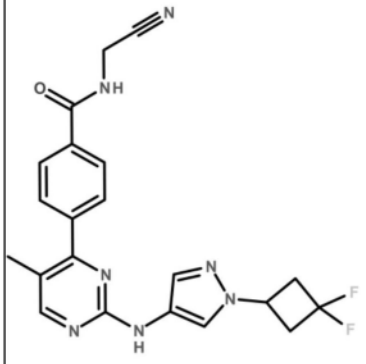
[2170]

93		N-((1-氰基环丙基)甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	413.47
94		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	387.44
95		4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	393.83
96		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	431.49

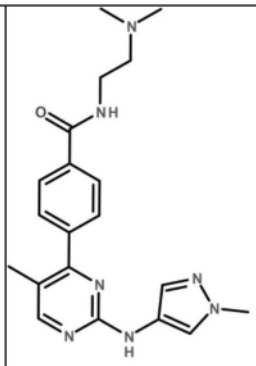
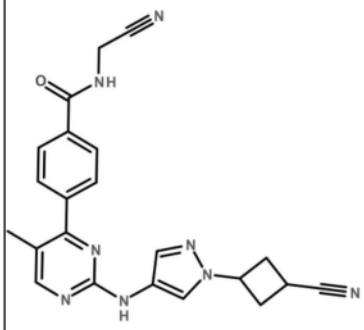
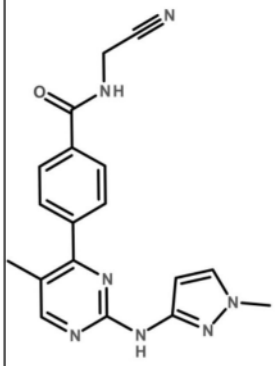
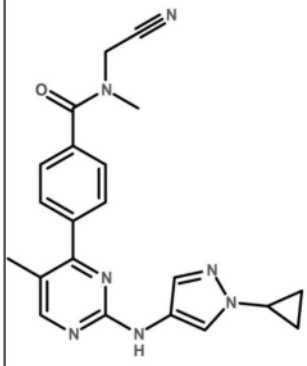
[2171]

97		(R)-4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	381.82
98		4-(5-氯-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	521.01
99		(S)-4-(5-氯-2-((1-(1-新戊酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	535.04
100		N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	365.36

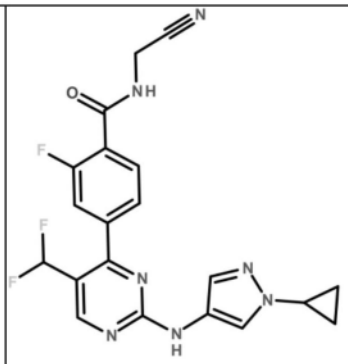
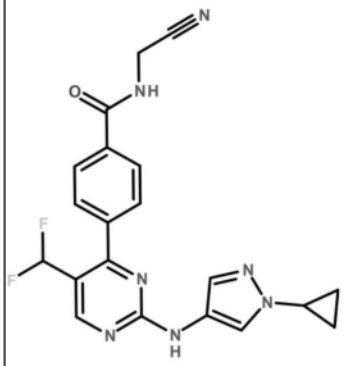
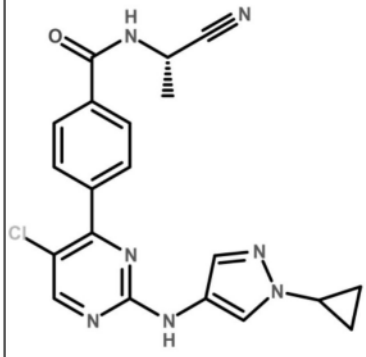
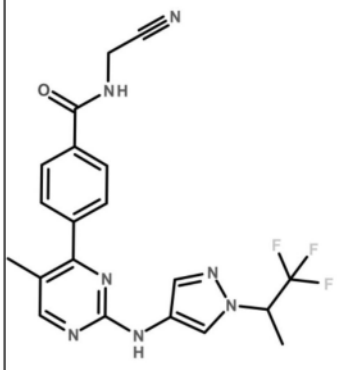
[2172]

101		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	361.40
102		1-(4-(2-((1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	484.55
103		1-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	391.40
104		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	423.42

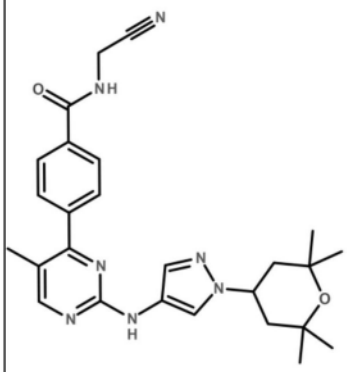
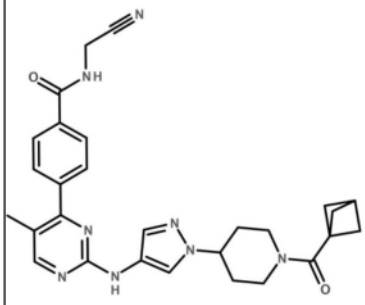
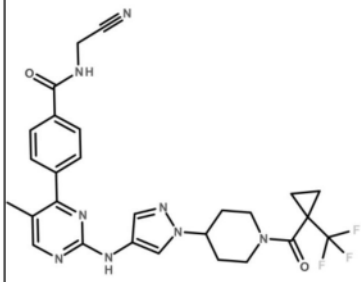
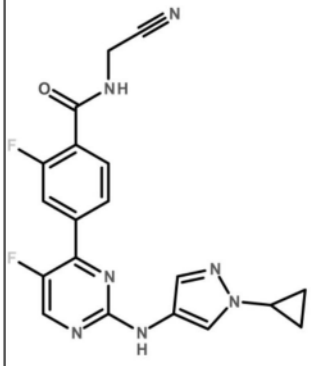
[2173]

105		N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	379.46
106		4-(2-((1-(3-氰基环丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	412.45
107		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	347.37
108		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-甲基苯甲酰胺	387.44

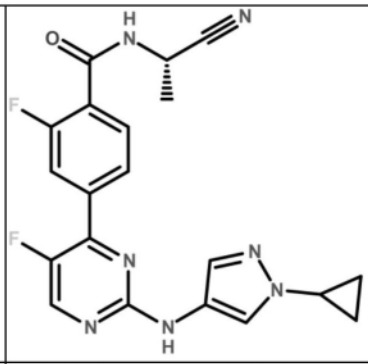
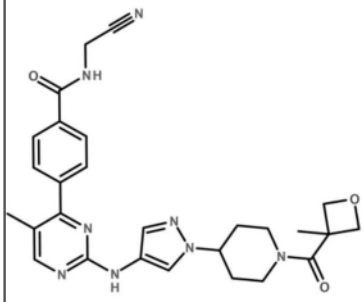
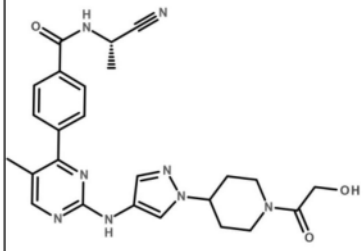
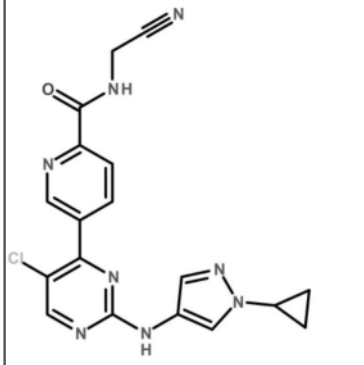
[2174]

109		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺	427.38
110		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	409.39
111		(S)-4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	407.86
112		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	429.40

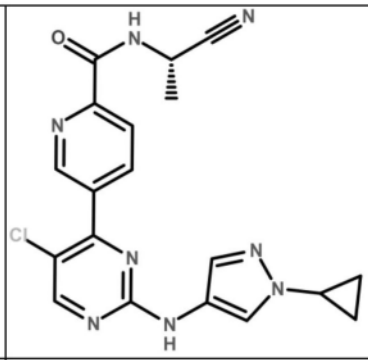
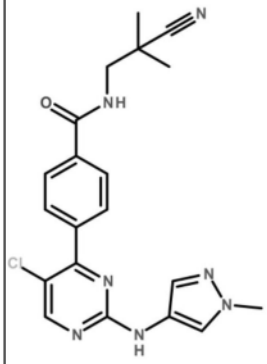
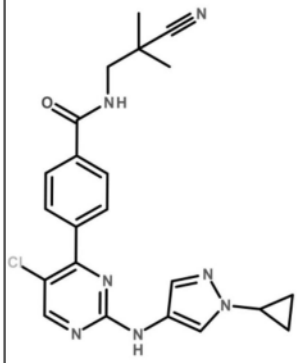
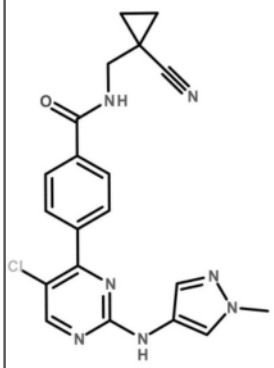
[2175]

113		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	473.57
114		4-(2-((1-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	510.59
115		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-(三氟甲基)环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	552.55
116		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺	395.36

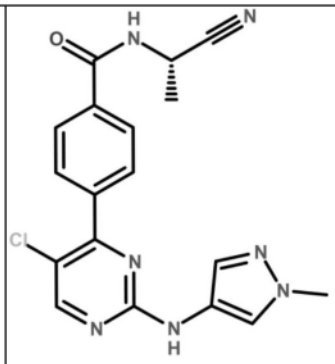
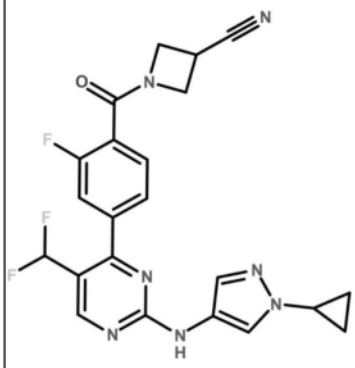
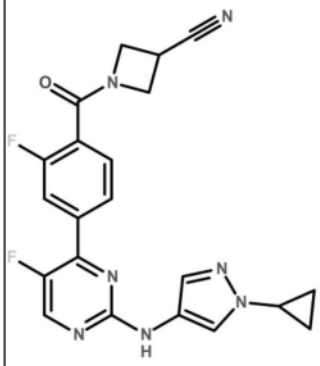
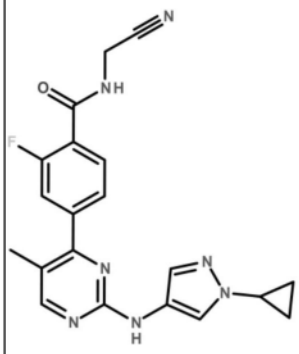
[2176]

117		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺	409.39
118		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	514.58
119		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	488.54
120		5-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)吡啶甲酰胺	394.82

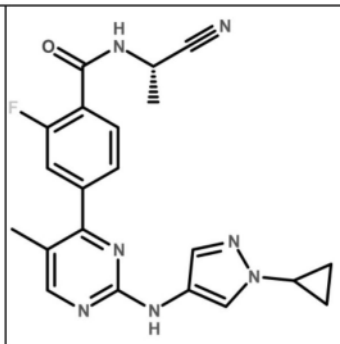
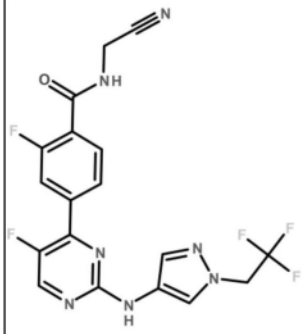
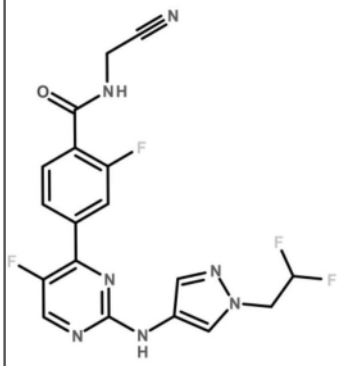
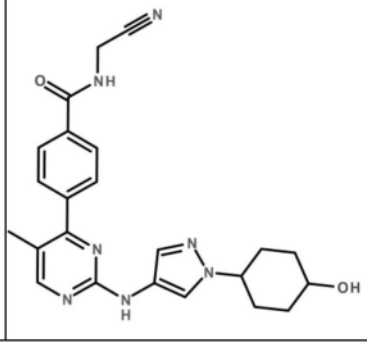
[2177]

121		(S)-5-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)吡啶甲酰胺	408.84
122		4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2-氰基-2-甲基丙基)苯甲酰胺	409.87
123		4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(2-氰基-2-甲基丙基)苯甲酰胺	435.91
124		4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-((1-氰基环丙基)甲基)苯甲酰胺	407.86

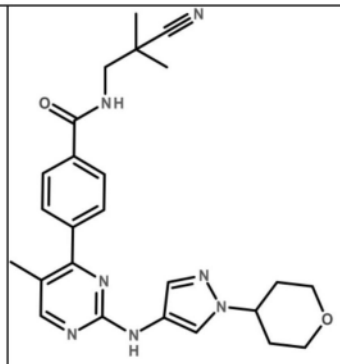
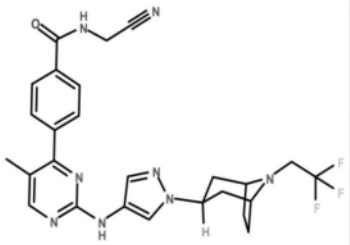
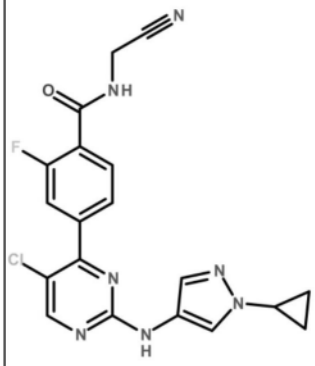
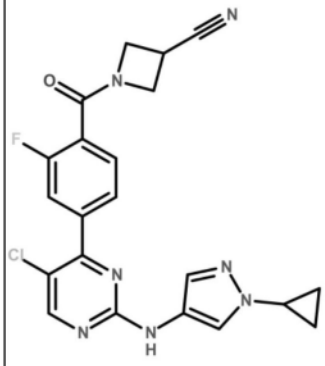
[2178]

125		(S)-4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	381.82
126		1-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	453.42
127		1-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	421.40
128		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺	391.40

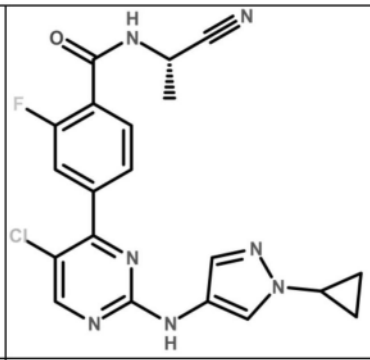
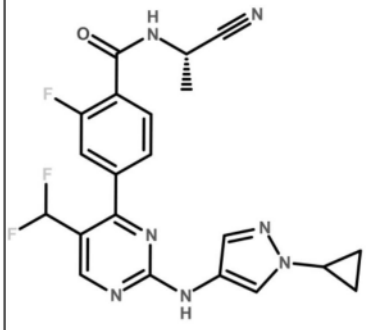
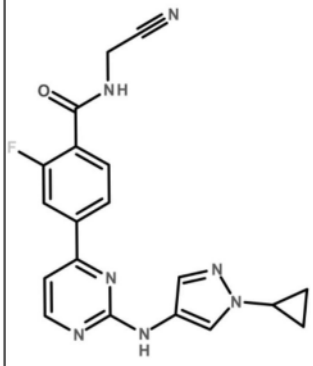
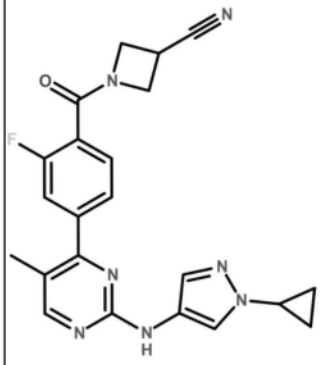
[2179]

129		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺	405.43
130		N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-氟-2-((1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	437.33
131		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺	419.34
132		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(4-羟基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	431.49

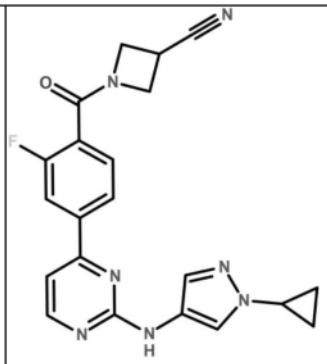
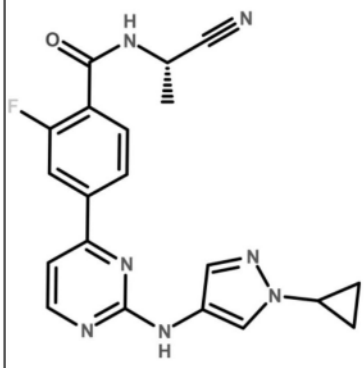
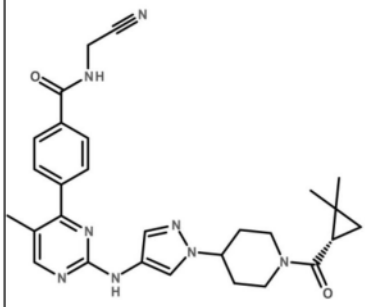
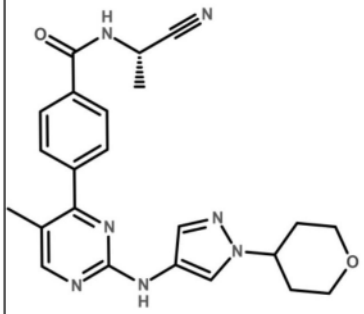
[2180]

133		N-(2-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	459.54
134		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-((1R,3s,5S)-8-(2,2,2-三氟乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	524.54
135		4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)-2-氟苯甲酰胺	411.82
136		1-(4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	437.86

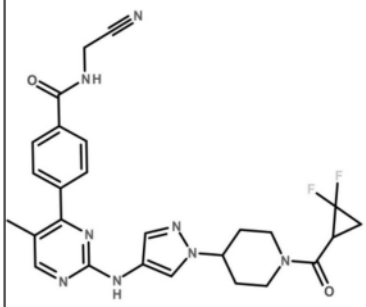
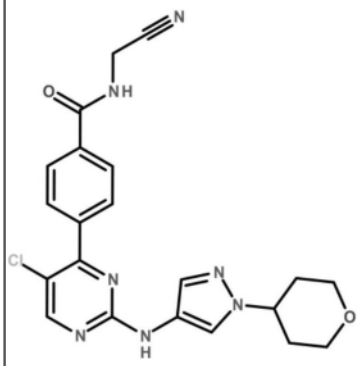
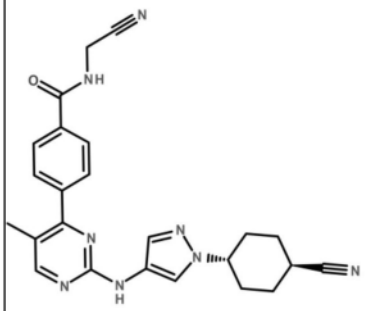
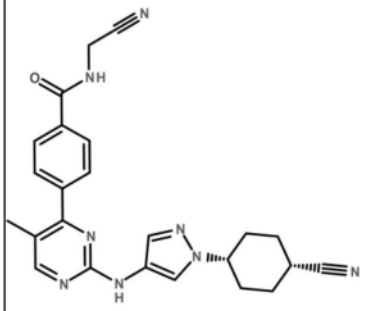
[2181]

137		(S)-4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)-2-氟苯甲酰胺	425.85
138		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(二氟甲基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺	441.41
139		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺	377.37
140		1-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	417.44

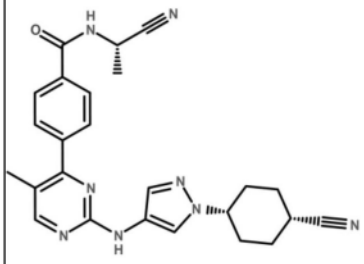
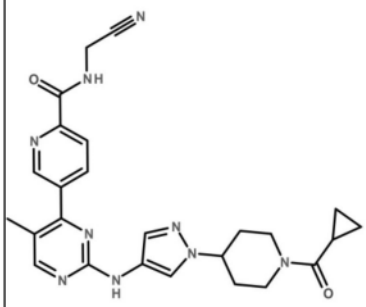
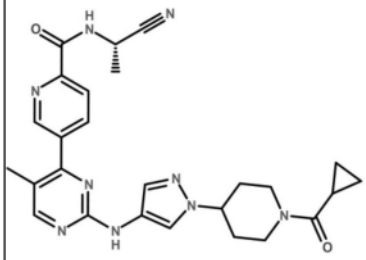
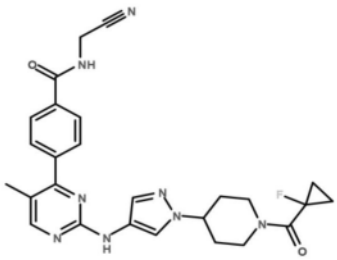
[2182]

141		1-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰基)氮杂环丁烷-3-甲腈	403.41
142		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯甲酰胺	391.40
143		(S)-N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2,2-二甲基环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	512.60
144		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	431.49

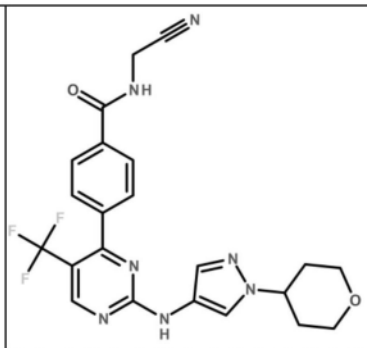
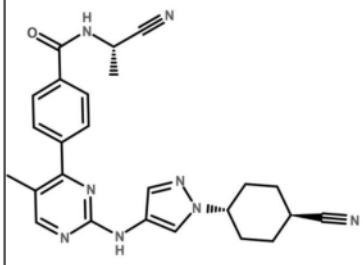
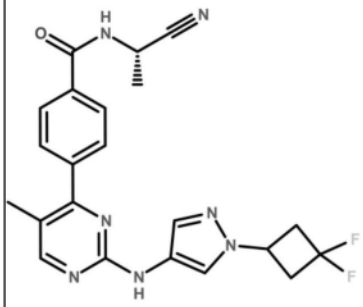
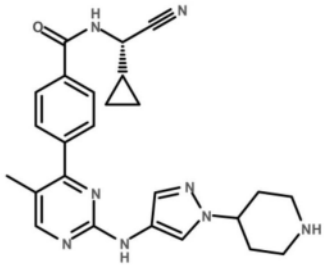
[2183]

145		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2,2-二氟环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	520.53
146		4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	437.88
147		4-(2-((1-(反-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	440.50
148		4-(2-((1-(顺-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	440.50

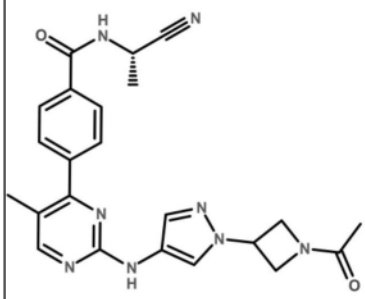
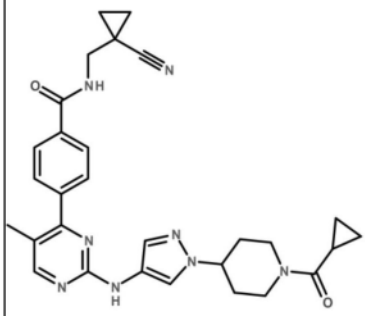
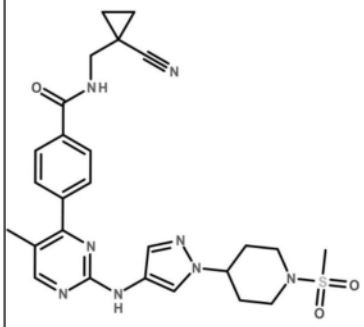
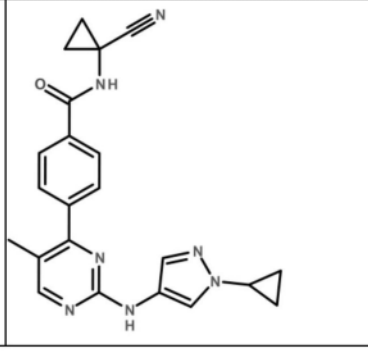
[2184]

149		4-(2-((1-(顺-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-((S)-1-氰基乙基)苯甲酰胺	454.53
150		N-(氰基甲基)-5-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酰胺	485.54
151		(S)-N-(1-氰基乙基)-5-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酰胺	499.57
152		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(1-氟环丙烷-1-羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	502.54

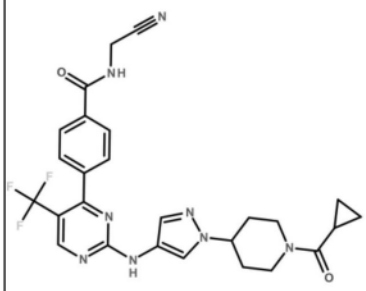
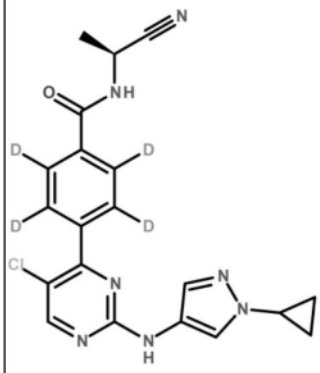
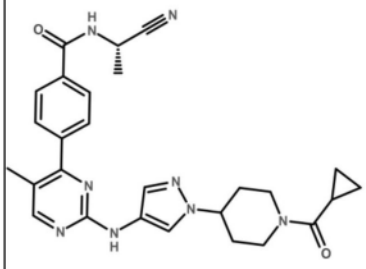
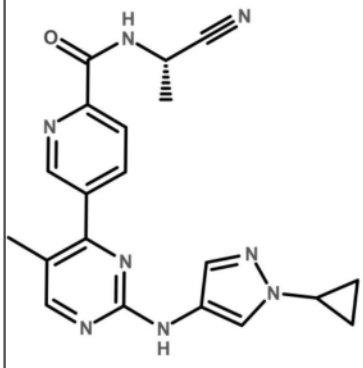
[2185]

153		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	471.43
154		4-(2-((1-(反-4-氰基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-((S)-1-氰基乙基)苯甲酰胺	454.53
155		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(3,3-二氟环丁基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	437.44
156		(S)-N-(氰基(环丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	456.54

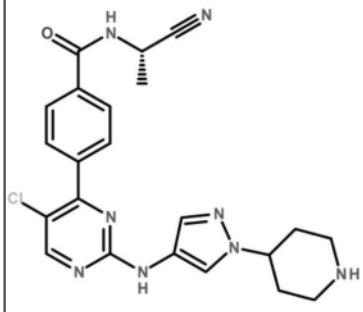
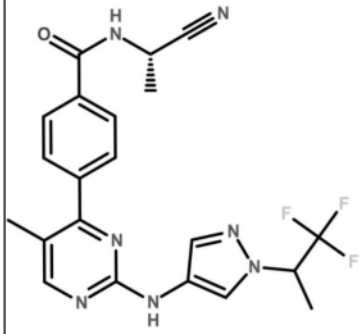
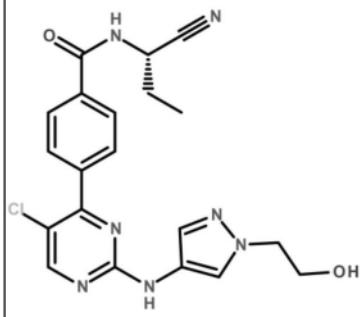
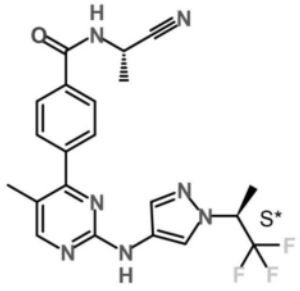
[2186]

157		(S)-4-(2-((1-(1-乙酰基氮杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	444.49
158		N-((1-氰基环丙基)甲基)-4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	524.62
159		N-((1-氰基环丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	534.63
160		N-(1-氰基环丙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	399.45

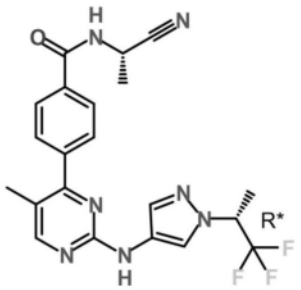
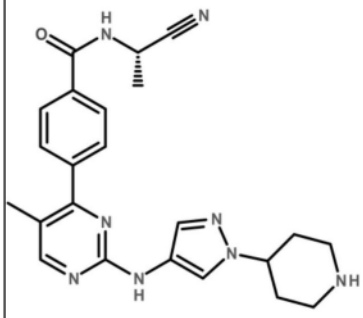
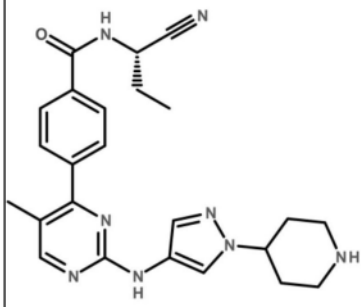
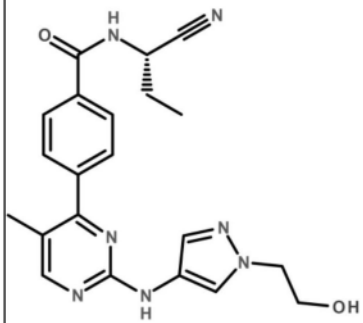
[2187]

161		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	538.52
162		(S)-4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺-2,3,5,6-d_4	411.88
163		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	498.58
164		(S)-N-(1-氰基乙基)-5-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶甲酰胺	388.43

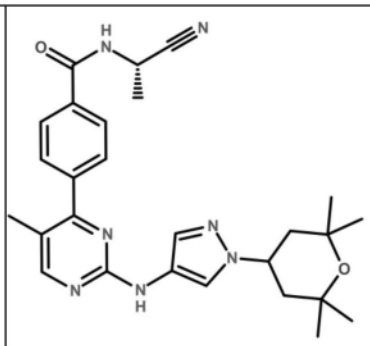
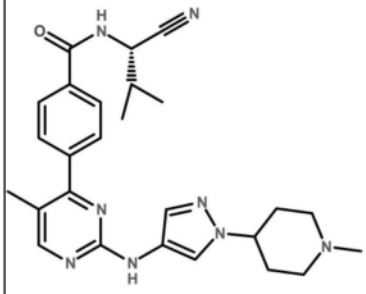
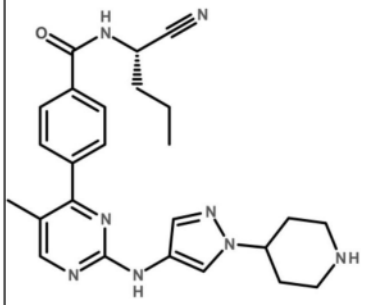
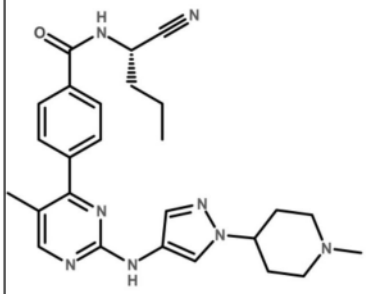
[2188]

165		(S)-4-(5-氯-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	450.92
166		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	443.42
167		(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺	425.87
168		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-((S*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	443.42

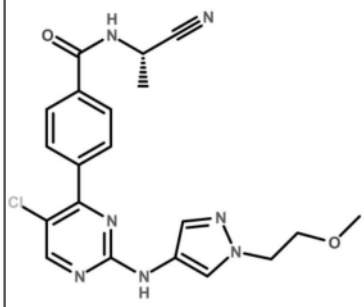
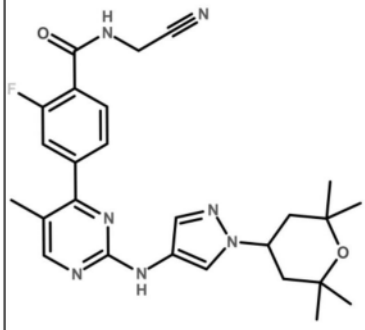
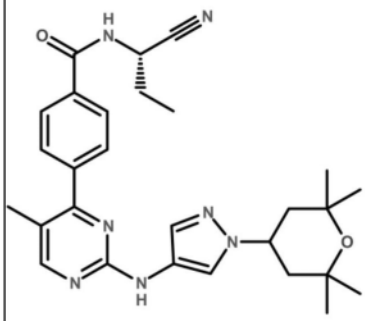
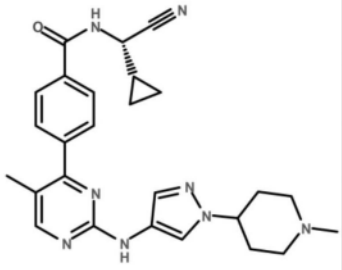
[2189]

169		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-((R*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	443.42
170		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	430.50
171		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	444.53
172		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	405.45

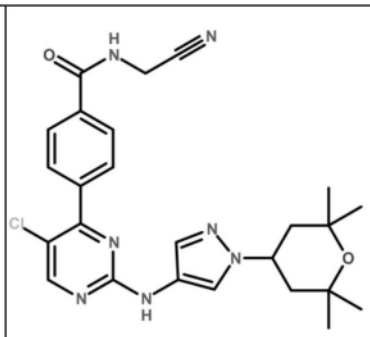
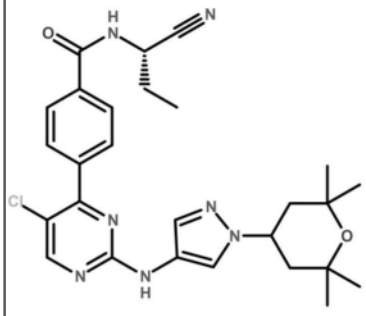
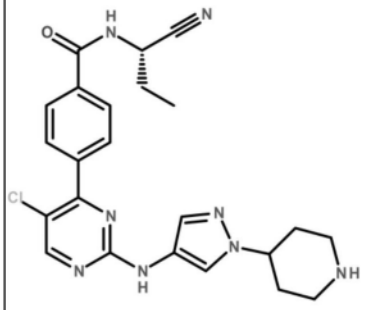
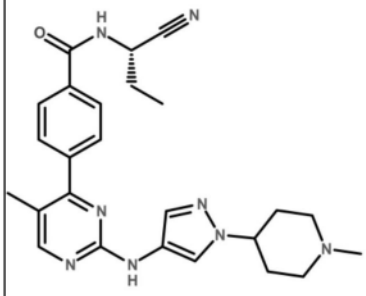
[2190]

173		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	487.60
174		(S)-N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	472.58
175		(S)-N-(1-氰基丁基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	458.56
176		(S)-N-(1-氰基丁基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	472.58

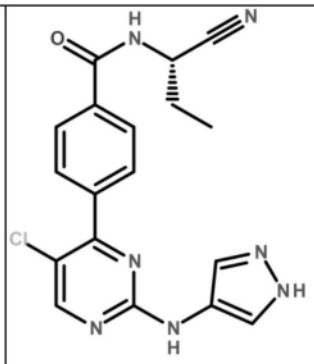
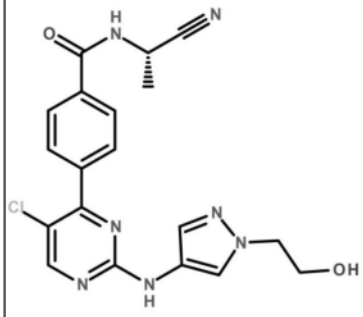
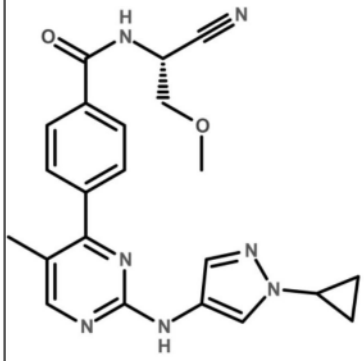
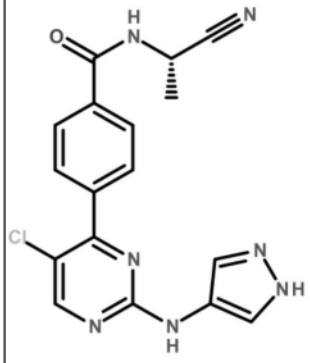
[2191]

177		(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	425.87
178		N-(氰基甲基)-2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	491.56
179		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	501.62
180		(S)-N-(氰基(环丙基)甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	470.57

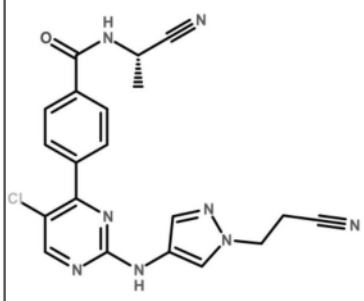
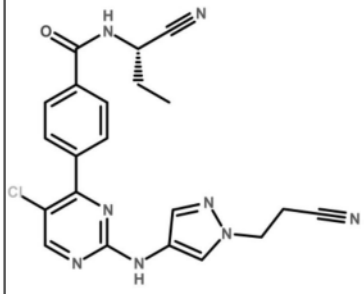
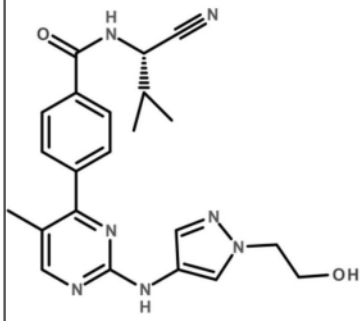
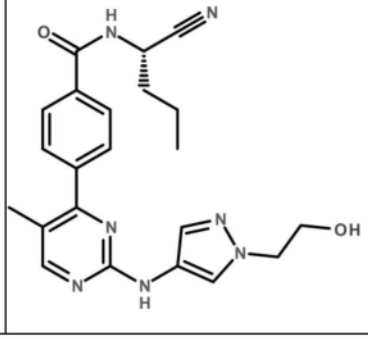
[2192]

181		4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	493.99
182		(S)-4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺	522.04
183		(S)-4-(5-氯-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺	464.95
184		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	458.56

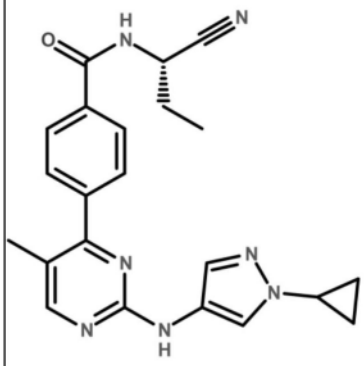
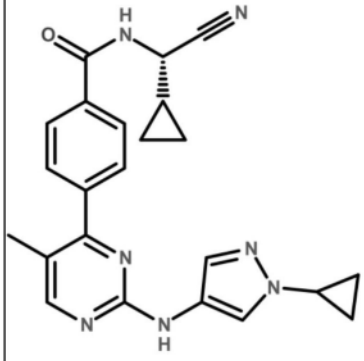
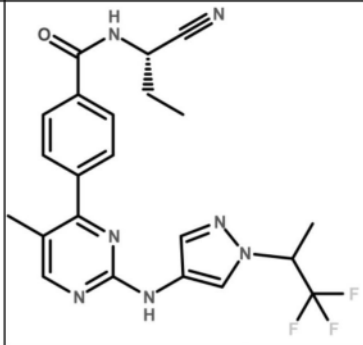
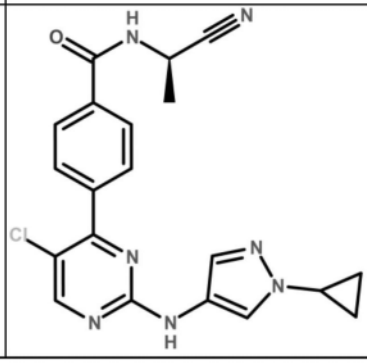
[2193]

185		(S)-4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺	381.82
186		(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	411.84
187		(R)-N-(1-氰基-2-甲氧基乙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	417.46
188		(S)-4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	367.79

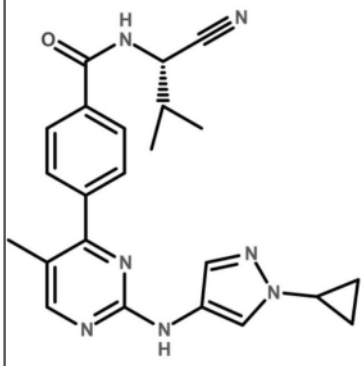
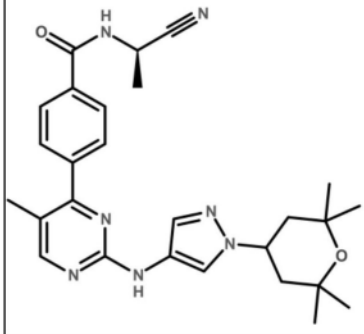
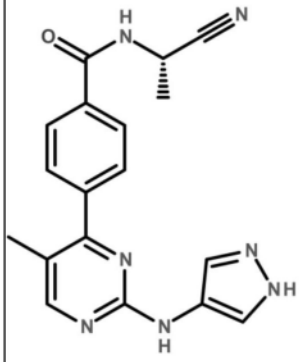
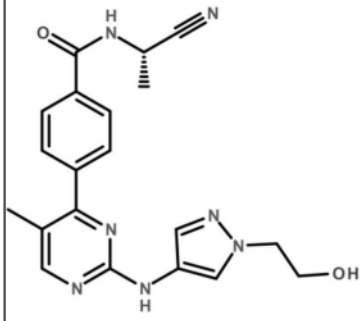
[2194]

189		(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	420.85
190		(S)-4-(5-氯-2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺	434.88
191		(S)-N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	419.48
192		(S)-N-(1-氰基丁基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	419.48

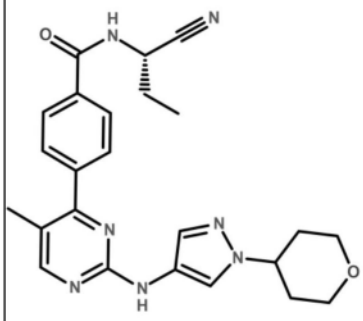
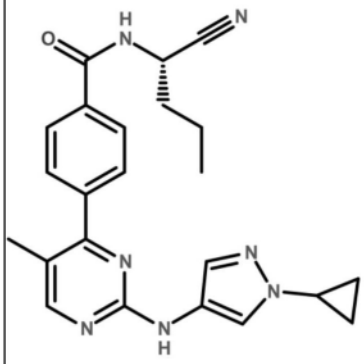
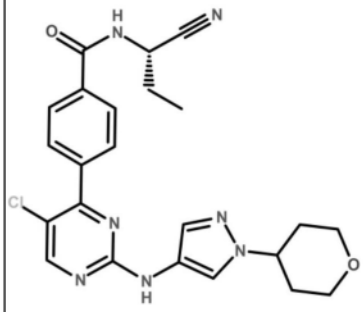
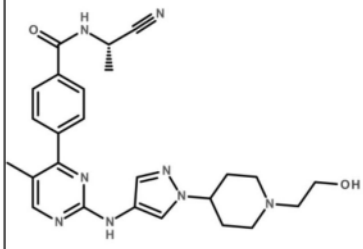
[2195]

193		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	401.46
194		(S)-N-(氰基(环丙基)甲基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	413.47
195		N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	457.45
196		(R)-4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	407.86

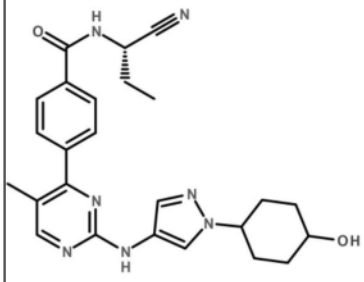
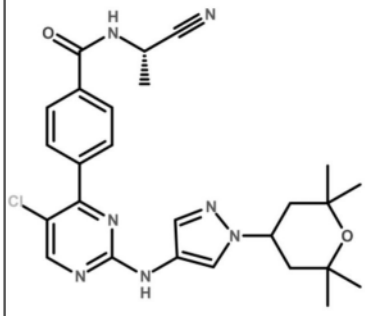
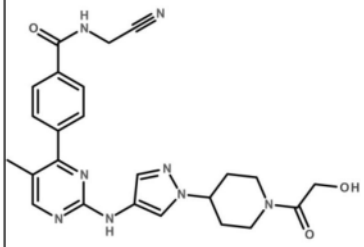
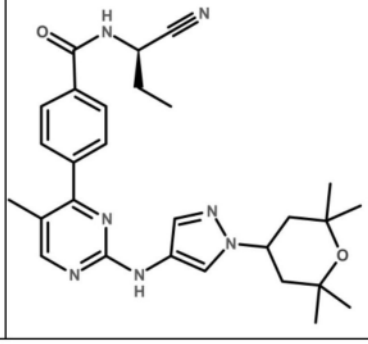
[2196]

197		(S)-N-(1-氰基-2-甲基丙基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	415.49
198		(R)-N-(1-氰基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	487.60
199		(S)-4-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	347.37
200		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	391.43

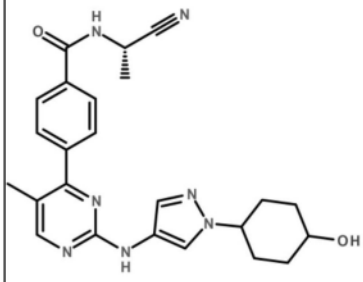
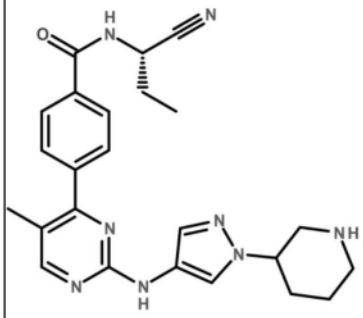
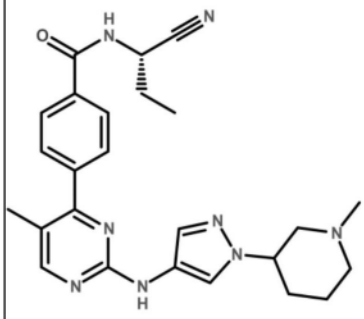
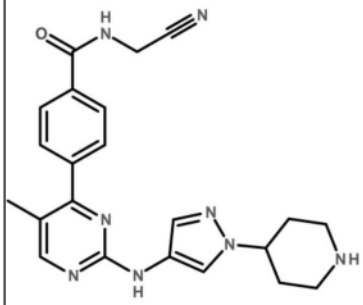
[2197]

201		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	445.52
202		(S)-N-(1-氰基丁基)-4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	415.49
203		(S)-4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺	465.93
204		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	474.56

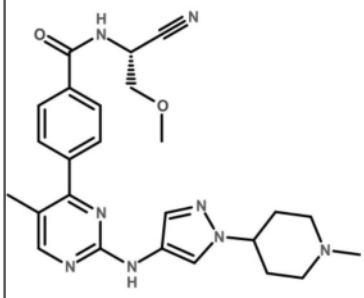
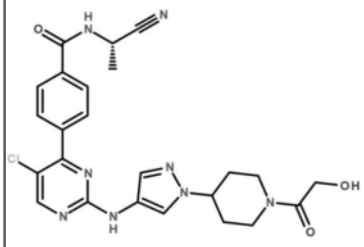
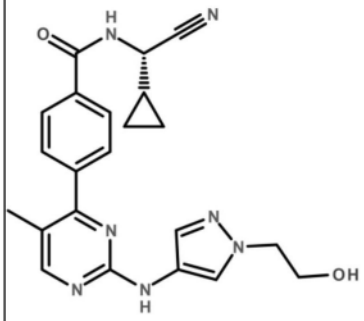
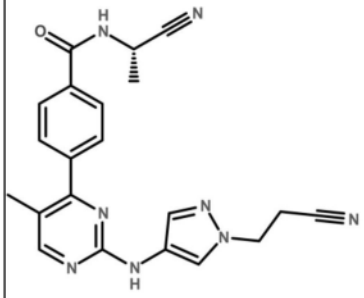
[2198]

205		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(2-((1-(4-羟基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	459.54
206		(S)-4-(5-氯-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	508.01
207		N-(氰基甲基)-4-(2-((1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	474.51
208		(R)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	501.62

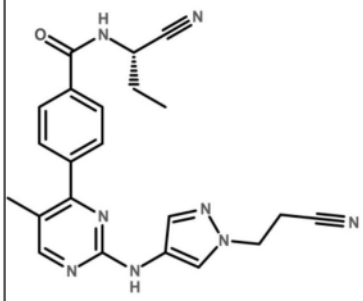
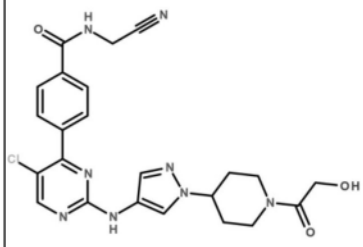
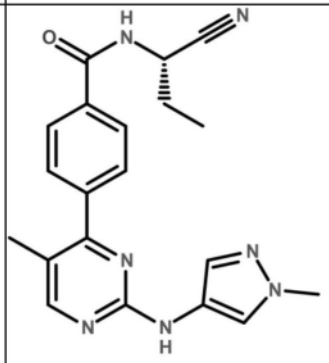
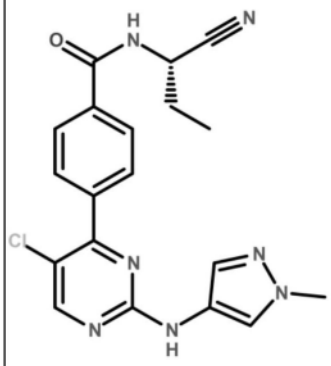
[2199]

209		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(4-羟基环己基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	445.52
210		N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	444.53
211		N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	458.56
212		N-(氰基甲基)-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	416.48

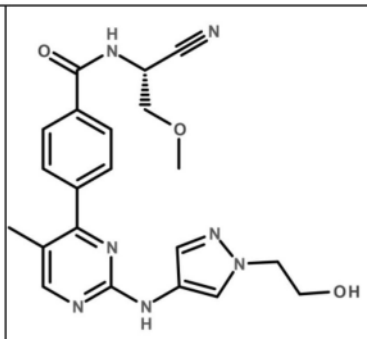
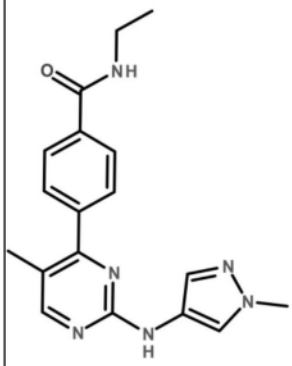
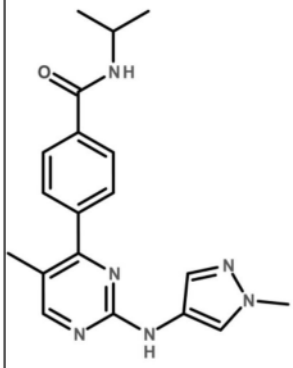
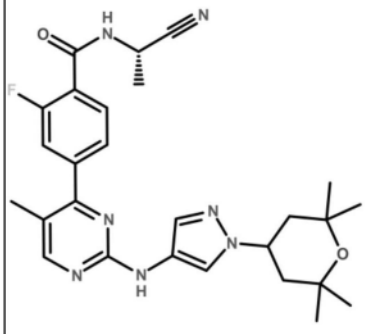
[2200]

213		(R)-N-(1-氰基-2-甲氧基乙基)-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	474.56
214		(S)-4-(5-氯-2-((1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	508.96
215		(S)-N-(氰基(环丙基)甲基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	417.46
216		(S)-N-(1-氰基乙基)-4-(2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	400.44

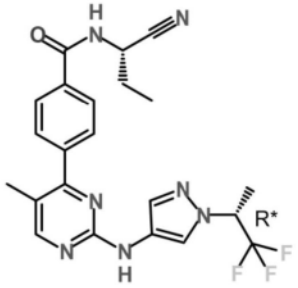
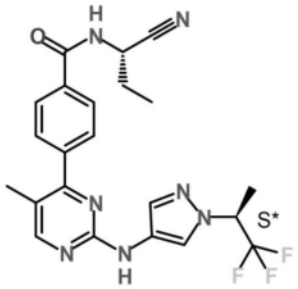
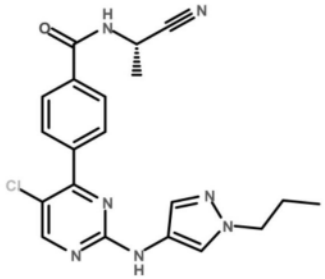
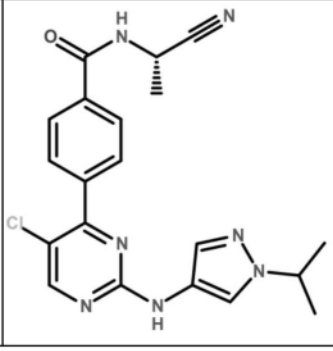
[2201]

217		(S)-4-(2-((1-(2-氰基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺	414.46
218		4-(5-氯-2-((1-(1-(2-羟基乙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(氰基甲基)苯甲酰胺	494.93
219		(S)-N-(1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	375.43
220		(S)-4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基丙基)苯甲酰胺	395.84

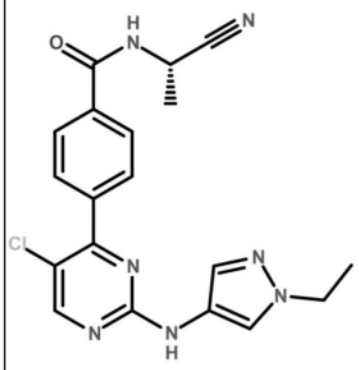
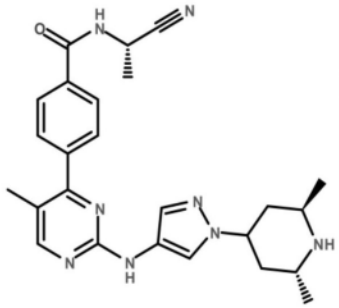
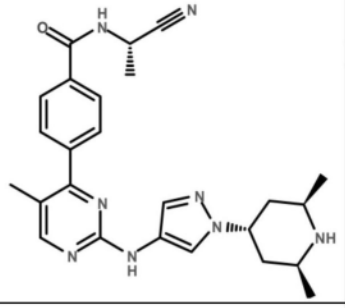
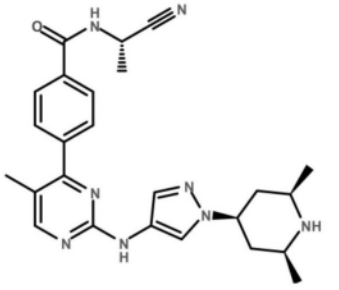
[2202]

221		(R)-N-(1-氰基-2-甲氧基乙基)-4-(2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	421.45
222		N-乙基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	336.39
223		N-异丙基-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	350.42
224		(S)-N-(1-氰基乙基)-2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(2,2,6,6-四甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	505.59

[2203]

225		N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-((R*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	457.45
226		N-((S)-1-氰基丙基)-4-(5-甲基-2-((1-((S*)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺	457.45
227		(S)-4-(5-氯-2-((1-丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	409.87
228		(S)-4-(5-氯-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	409.87

[2204]

229		(S)-4-(5-氯-2-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-N-(1-氰基乙基)苯甲酰胺	395.84
230		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-(反-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	458.56
231		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-((2S,4s,6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	458.56
232		N-((S)-1-氰基乙基)-4-(2-((1-((2S,4r,6R)-2,6-二甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酰胺	458.56

[2205] 表4.IC50(nM)的概述

[2206]

实施例	JAK1 (10 nM) (Km ATP)	JAK2 (0.25nM) (Km ATP)	TYK2 (10 nM) (Km ATP)	JAK1 (5 nM) (1mM ATP)	JAK2 (0.25nM) (1mM ATP)	J2V617F (2.5 nM) (1mM ATP)	TYK2 (2.5 nM) (1mM ATP)
1	1.79	0.42	0.84	-	1.34	37.77	-
2	-	1.77	-	33.6	57.22	-	-
3	-	<0.25	-	17.05	<0.25	5.26	-
4	1.73	2.04	-	8.75	43.04	109	62.9
5	-	16.58	-	-	-	-	-
6	-	8.4	-	75.37	-	668.9	-
7	-	10.1	-	-	-	-	-
8	-	14	-	-	-	-	-
9	-	17.19	-	-	-	-	-
10	-	30	-	>5000	>5000	>5000	>5000
11	3.32	1.3	-	19.58	46.53	114.9	83
12	-	3.2	-	37.5	95.48	-	-
13	-	2.7	-	34.3	78.7	-	-
14	-	14.27	-	-	-	-	-
15	-	8.6	-	-	-	-	-
16	-	13.6	-	124.5	-	795.5	-
17	-	5.15	-	-	-	-	-
18	-	0.85	-	10	-	53	49.59
19	1.92	0.65	-	-	-	-	-
20	-	0.25	-	-	0.3	13.75	-
21	2.22	<0.25	0.51	10.93	<0.25	3.55	17.42
22	2.37	0.43	-	-	1.59	46.13	-
23	-	2.9	-	-	-	-	-
24	-	<0.25	-	13.76	<0.25	2.53	-
25	1.34	0.69	-	11.17	20.87	47.49	-
26	-	0.33	-	14.12	1.03	31.12	-
27	-	1.97	-	-	50.21	103.9	-
28	-	2.73	-	-	82.18	193.4	-
29	-	5.49	-	-	-	-	-
30	-	11.47	-	-	-	-	-
31	-	2.07	-	234.8	71.68	131	-
32	-	5.15	-	52.99	165.3	-	-
33	-	41	-	-	-	-	-
34	-	0.7	-	11.78	24.36	-	98.43
35	-	34.88	-	-	-	-	-
36	-	22	-	-	-	-	-
37	-	0.54		28.78	4.17	50.48	-
38	-	-	-	13	<0.25	<0.25	-
39	-	-	-	18.69	-	5.37	-
40	-	-	-	19.13	-	15	92.34
41	-	-	-	6.45	31.81	-	71.16
42	-	-	-	-	-	90.81	-
43	-	-	-	11.22	0.57	45.16	29
44	-	-	-	6.55	0.54	5.11	78.74
45	-	-	-	59.6	256.1	-	251.2

[2207]

46	-	-	-	5.55	25.19	53.47	42.66
47	-	-	-	5.67	36.62	-	50.6
48	-	-	-	3.83	1.02	31.71	10.61
49	-	-	-	7.13	0.81	57.19	38.22
50	-	-	-	91.23	110.5	185.9	218
51	-	-	-	8.7	-	0.51	-
52	-	-	-	10.72	-	0.86	-
53	-	-	-	69.75	293.4	658.1	198.4
54	-	-	-	34.3	210	-	304.2
55	-	-	-	4.33	48.71	-	48.23
56	-	-	-	166.9	-	52.61	-
57	-	-	-	132.3	-	39.06	-
58	-	-	-	34.77	42.23	-	272
59	-	-	-	23.61	83.43	135.9	111.1
60	-	-	-	15.33	30.64	-	-
61	-	-	-	5.81	4.73	34.83	52.78
62	-	-	-	23.09	70.96	-	215.4
63	-	-	-	293.1	-	842.4	-
64	-	-	-	33.65	-	40.94	-
65	-	-	-	27.24	-	4.54	-
66	-	-	-	18.27	-	51.75	69.99
67	-	-	-	17	-	27	-
68	-	-	-	30.42	-	9.07	-
69	-	-	-	14.3	-	21.95	-
70	-	-	-	12.38	-	7.22	-
71	-	-	-	26	-	42.83	-
72	-	-	-	28.01	-	33.63	-
73	-	-	-	34.41	-	8.15	74.36
74	-	-	-	14.37	-	4.18	-
75	-	-	-	12.9	-	8.91	-
76	-	-	-	7.47	-	6.93	-
77	-	-	-	43.45	-	76.31	-
78	-	-	-	37.79	-	45.29	-
79	-	-	-	-	-	0.44	-
80	-	-	-	22.72	0.58	7.74	370.2
81	-	-	-	-	-	113.7	-
82	-	7.53	-	300	202.1	-	-
83	-	-	-	20.02	30.85	67.82	45.25
84	-	-	-	11.09	-	13.21	-
85	-	-	-	11.12	-	2.17	-
86	-	-	-	14.31	1.21	4.91	-
87	-	-	-	9	<0.25	0.65	-
88	-	-	-	0.82	0.61	2.42	6.68
89	-	-	-	4.78	<0.25	10.12	-
90	-	-	-	13.05	0.47	34.3	-
91	-	-	-	12.01	0.35	15.81	-
92	-	3.6	-	253.1	113.6		-
93	-	1.39	-	20.06	44.33	102.5	-
94	-	-	-	5.17	10.57	33.26	31.36

[2208]

95	-	-	-	7.29	4.48	25.33	58.88
96	-	-	-	51.54	-	84.2	-
97	-	-	-	11.27	-	147	218.5
98	-	-	-	17.77	-	1.3	-
99	-	-	-	23.63	-	1.32	-
100	-	4.34	-	-	-		-
101	-	4.5	-	75.11	-	361.7	-
102	-	2.6	-	-	-	-	-
103	-	11.96	-	-	-	-	-
104	-	-	-	280		1153	-
105	-	55.87	-	-	-	-	-
106	-	0.25	-	14.9	2.17	23.68	-
107	-	28.1	-	2309	1146	-	>5000
108	-	-	-	627.8	460.8	-	1147
109	-	-	-	-	456.5	-	-
110	-	-	-	152.4	-	555.8	-
111	-	-	-	8.64	2.79	31.38	43.3
112	-	-	-	6.43		79.04	119.2
113	-	-	-	10.45	<0.25	-	1.66
114	-	-	-	12.53	<0.25	0.46	-
115	-	<0.25	-	20.82	<0.25	2.06	-
116	-	10.6	-	-	-	-	-
117	-	19	-	-	-	-	-
118	-	<0.25	-	-	-	-	-
119	-	-	-	8.45	<0.25	0.96	5.15
120	-	-	-	39.77	-	131.4	-
121	-	-	-	67.4	-	245.4	-
122	-	1.1	-	19.25	-	73.93	-
123	-	-	-	19	13	55.96	-
124	-	-	-	21.99	47.06	-	-
125	-	1.48	-	18.89	41.22	-	145.6
126	-		-	1772	1589	-	-
127	-	53.5	-	-	-	-	-
128	-	1.5	-	-	-	-	-
129	-	1.6	-	39.9	48.98	118.2	-
130	-	58.1	-	-	-	-	-
131	-	26.2	-	-	-	-	-
132	-	-	-	6.44	<0.25	2.89	20.38
133	-	-	-	18.88	-	35.11	-
134	-	-	-	22.44	10.67	-	-
135	-	2.8	-	-	-	-	-
136	-	9.2	-	-	-	-	-
137	-	2.1	-	37.05	46.36	92.34	-
138	-	-	-	432.1	687.8	-	-
139	-	5.3	-	290.7	219.5	-	-
140	-	6.4	-	257.3	155.1	341.4	-
141	-	40.4	-	-	-	-	-
142	-	12.6	-	-	-	-	-
143	-	-	-	15.39	0.4	17.29	-

[2209]

144	-	-	-	13.93	-	30.06	-
145	-	-	-	15.06	0.47	6.97	-
146	-	-	-	13.47	-	14.14	-
147	-	-	-	10.8	-	19.94	-
148	-	-	-	13.66	-	34.59	-
149	-	-	-	15.01	-	30.5	-
150	-	-	-	23.45	-	4.19	-
151	-	-	-	72.11	32.41		-
152	-	-	-	14.93	<0.25	0.67	-
153	-	-	-	235.2	-	282.8	-
154	-	-	-	12	-	4.5	-
155	-	-	-	480	-	1893	-
156	-	-	-	2.93	0.79	-	3.15
157	-	-	-	22.21	-	33.15	-
158	-	-	-	23.86	0.88	28.23	-
159	-	-	-	24.13	4.82	36.67	-
160	-	0.73		17.17	29.82	70.42	-
161	-	-	-	>5000	>5000	-	-
162	-	-	-	4.61	1.12	-	-
163	-	-		12	-	0.69	-
164	-	-	-	36.59	89.35	141.8	-
165	-	-	-	5.94	1.16	-	64.99
166	-	-	-	10.45	15.58	-	22.13
167	-	-	-	1.2	4.4	-	2.64
168	-	-	-	-	-	-	-
169	-	-	-	-	-	-	-
170	-	-	-	6.66	0.78	-	1.04
171	-	-	-	1.84	0.78	-	0.88
172	-	-	-	1.93	24.62	-	1.74
173	-	-	-	15.17	<0.25	-	1.07
174	-	-	-	1.28	0.86	-	1.33
175	-	-	-	1.48	0.51	-	2.22
176	-	-	-	1.35	0.85	-	1.1
177	-	-	-	13.52	2.74	43.95	-
178	-	-	-	-	-	-	-
179	-	-	-	6.03	0.43	-	<0.25
180	-	-	-	0.85	0.59	-	1.04
181	-	-	-	11.52	<0.25	-	-
182	-	-	-	8.65	<0.25	-	0.58
183	-	-	-	1.95	0.42	-	2.29
184	-	-	-	0.61	0.37	-	1.34
185	-	-	-	1.58	15.24	-	3.51
186	-	-	-	2.47	25.16	-	39.69
187	-	-	-	5.77	13.75	-	-
188	-	-	-	2.9	18.25	-	20.36
189	-	-	-	4.02	43.96	-	85.03
190	-	-	-	3.83	22.14	-	44.98
191	-	-	-	1.63	41.27	-	53.92
192	-	-	-	2.45	22.47	-	14.75

[2210]

193	-	-	-	1.5	-	42.59	-
194	-	-	-	5.65	-	33.54	-
195	-	-	-	3.61	26.37	61.09	5.42
196	-	-	-	34.76	41.31	71.61	-
197	-	-	-	4.14	-	27.61	-
198	-	-	-		-	-	-
199	-	-	-	6.05	30.76	-	30.15
200	-	-	-	2.86	27.15	-	27.26
201	-	-	-	2.22	-	3.03	-
202	-	-	-	2.97	-	23.95	-
203	-	-	-	5.02	-	3.06	-
204	-	-	-	1.88	0.91	-	33.28
205	-	-	-	9.06	0.52	-	
206	-	-	-	16.73	<0.25	-	0.55
207	-	-	-	15.19	<0.25	-	50.61
208	-	-	-			-	
209	-	-	-	14.35	<0.25	-	9.11
210	-	-	-	11.37	2.39	-	88.25
211	-	-	-	20.47	0.66	-	58.11
212	-	-	-	7.81	0.47	-	76.45
213	-	-	-	4.61	1.73	-	17.42
214	-	-	-	15.63	<0.25	-	59.56
215	-	-	-	5.7	41.05	-	28.05
216	-	-	-	4.88	40.93	-	73.98
217	-	-	-	2.71	39.82	-	40.89
218	-	-	-	12.98	<0.25	-	58
219	-	-	-	5.53	42.49	-	-
220	-	-	-	16.21	69.97	-	-
221	-	-	-	10.37	54.83	-	62.26
222	1889	149.3	-	>5000	4523	>5000	>5000
223	-	-	-	3941	1446	4539	>5000
224	-	-	-	98.38	0.49	-	-
225	-	-	-	8.95	42.62	-	66.94
226	-	-	-	4.24	32.19	-	57.25
227	-	-	-	4.08	3.14	17.58	-
228	-	-	-	5.89	0.39	21.96	-
229	-	-	-	3.68	1.68	14.05	-
230	-	-	-	14.17	0.71	-	24.19
231	-	-	-	80.63	1.63	-	244.7
232	-	-	-	9.9	0.43	-	2.97

[2211] 实施例234.FLT3、FLT3ITD和FLT3D835Y活性的试验

[2212] 针对FLT3、FLT3ITD和FLT3D835Y对化合物进行了测试。

[2213] 测定形式:FLT3活性通过微流体测定法,在含有50mM HEPES、10mM MgCl2和2mM DTT的反应缓冲液中测定。FAM标记的肽底物的磷酸化在Caliper EZ Reader II(Perkin Elmer)中监测。每批酶(Carna Biosciences)的测定条件被优化,以获得肽底物的10%的转化率。

[2214] 将试验化合物溶解在DMSO中至10mM的储用液浓度。将最高浓度为5μM的3倍连续稀释的化合物与FLT3、FLT3ITD或FLT3D835Y在环境温度下预温育10min。测定混合物的最终DMSO浓度为1%。顺序添加FAM标记的肽底物(终浓度为3μM)和ATP(Km浓度),以在28℃下启动激酶反应。反应通过添加50mM EDTA来终止。用于FLT3、FLT3ITD和FLT3D8335Y的反应时间分别为30min、40min和40min。

[2215] 测试板中不含酶的孔被定义为100%抑制。并且不含化合物但含有等量DMSO的孔

被定义为无抑制。抑制百分数通过下述公式来计算:抑制的%＝(转化率$_{max}$-转化率$_{样品}$)/(转化率$_{max}$-转化率$_{min}$)*100转化率$_{max}$意味着在未添加化合物的阳性孔中的转化率

[2216] 转化率$_{min}$意味着在未添加酶的孔中的转化率

[2217] 转化率$_{样品}$意味着测试化合物的转化率

[2218] 通过GraphPad软件对剂量响应(抑制百分数)曲线进行作图并确定IC50值。

[2219] 示例性结果概述在表5中。

[2220] 表5.对FLT3酶活性的IC50(nM)

[2221]

实施例	FLT3 WT (0.5 nM, ATP 174 mM)	FLT3 ITD (5 nM, ATP 97.2 mM)	FLT3 D835Y (0.25 nM, ATP 46.5 mM)
10	1200	1392	2041
13	-	11.13	57.43
34	10.88	9.93	15.48
38	-	3.75	7.87
61	3.36	2.8	11.53
95	5.35	-	-

[2222]

111	6.73	4.88	11.95
125	23.61	18.32	43.75
222	1890	1859	4323
223	1104	773	2832

[2223] 实施例235CYP抑制试验:

[2224] 通过使用CYP底物的混合物的方法来评估试验品在合并的人类肝微粒体中的抑制潜力。将0.2mg/mL人类肝微粒体在180μL反应混合物中预温育,所述反应混合物含有100mM磷酸钾缓冲液、各种不同浓度的试验品(终浓度为0.1-100μM)或典型的CYP抑制剂和5种CYP探测底物(10μM非那西丁,5μM双氯芬酸,30μM S-美芬妥英,5μM右美沙芬和2μM咪达唑仑)的混合物。对于阴性对照孔来说,将试验品用20μL反应缓冲液代替。在37℃预温育10min后,向所述预反应的混合物添加20μL 10mM NADPH辅因子。在另外温育10min后,通过添加400μL冰冷的乙腈溶液终止反应,所述溶液含有充当内标的甲苯磺丁脲和拉贝洛尔。将所述温育混合物以4000×g离心20min,然后将上清液在稀释后通过LC-MS/MS进行分析。将SigmaPlot用于将对照活性的%针对试验化合物浓度作图,并用于数据的线性回归分析。使用3参数逻辑方程确定试验品的IC50值。当在最高浓度(50μM)下抑制的%低于50%时,IC50值将被报告为“>50μM”。

[2225] 示例性结果概述在表6中。

[2226] 表6对CYP的IC50(μM)

[2227]

实施例	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4-M
1	>50	>50	>50	>50	>50
3	>50	16.4	14.5	19.9	16.8
4	45.8	>50	>50	>50	>50
11	>50	>50	>50	>50	>50
19	>50	>50	>50	>50	>50

[2228]

20	>50	>50	>50	>50	>50
22	>50	29.3	28.1	37	>50
43	>50	>50	>50	>50	>50
46	>50	>50	>50	>50	>50
48	>50	>50	>50	>50	>50
50	>50	>50	>50	>50	>50
55	44.8	>50	>50	19	21.5
59	>50	>50	21.2	14.8	16
80	>50	1.54	4.14	17.9	>50
88	>50	45.3	24	41.9	32.1
111	9.2	10	15.3	9.14	41.2
113	>50	14.1	6.36	35.4	19.6
119	>50	>50	>50	>50	>50
132	24.5	5.93	10.4	1.76	31.5
165	>50	19	>50	>50	41.5
167	>50	38.1	>50	37.8	>50
170	>50	>50	>50	>50	>50
171	>50	14.8	>50	38.2	39.7
172	>50	>50	>50	>50	>50
175	>50	7.24	>50	21.5	17.9
183	>50	3.18	>50	42	18.2
184	>50	>50	>50	>50	>50
185	10.7	6.04	7.63	2.3	10.9
195	>50	>50	>50	30.7	>50
200	>50	>50	>50	>50	>50
213	>50	>50	>50	19.4	>50
215	>50	>50	>50	>50	>50

[2229] 实施例236.肝微粒体研究

[2230] 将可商购的人类肝微粒体(MsLM销售商:XENOTECH;RLM、DLM、MkL、HLM销售商:Corning)用于试验品的I期稳定性研究。将微粒体与测试化合物或对照化合物在37℃下,在

100mM磷酸钾缓冲液,pH 7.4,3.3mM $MgCl_2$中预温浴10min。所述反应通过在每个时间点向320μL每种温育混合物添加80μL NADPH再生体系来启动。最终温育条件由0.5mg/mL微粒体蛋白、1μM测试制品试验品/阳性对照、1.3mM NADP、3.3mM葡萄糖-6-磷酸和0.6U/mL葡萄糖-6-磷酸脱氢酶构成。0-分钟样品通过将80μL每种温育混合物的等分试样添加到400μL淬灭试剂以沉淀蛋白质来制备。然后添加20μL NADPH再生体系的等分试样。在10、30和90分钟时,通过添加含有充当内标的甲苯磺丁脲和丙醇的冷乙腈溶液,将反应终止。将在所有时间点获取的样品以4000×g离心15分钟。取80μL上清液在预先添加有160μL超纯水的96孔测定板中,然后通过LC/MS/MS(Shimadzu LC30AD&API4000/API5000)进行分析。样品中试验品、对照化合物的浓度使用LC/MS/MS方法来确定。层析图的作图和峰值积分通过Analyst(AB Sciex)来进行。

[2231] 在对照化合物的体外消除常数ke的确定中,将分析物/内标峰面积比率使用下述方程转变成剩余百分数(剩余的%):

[2232] $$剩余的\% = \frac{在每个时间点分析物与\ IS\ 的峰面积比}{在\ t=0\ 时分析物与\ IS\ 的峰面积比} \times 100\%$$

[2233] 斜率通过残留化合物的百分率的自然对数来测量,并且时间T1/2

[2234] $$T_{1/2} = \frac{0.693}{-斜率} \qquad CL_{int} = \frac{0.693}{T_{1/2}} \bullet \frac{V}{M}$$

[2235] 和CLint使用上述公式来计算,V/M等于1/蛋白质浓度。

[2236] 示例性结果概述在表7中。

[2237] 表7

[2238]

实施例	HLM T1/2 (min)	HLM Clint (uL/min/mg)	RLM T1/2 (min)	RLM Clint (uL/min/mg)	DLM T1/2 (min)	DLM Clint (uL/min/mg)
1	93.13	14.88	92.6	15	17.2	80.4
3	25.36	54.65	28.05	49.42	46.03	30.11
4	1135.53	1.22	84.59	16.38	190.18	7.29
6	208.5	6.6	536.8	2.58		
11	>145	<9.6	112.74	12.3	>145	<9.6
12	302.3	4.6	10.5	131.7		
13	909	1.5	11.5	120.1		
18	126.6	11	59.6	23.3		
19	41.1	33.7	28.2	49.2	11.7	118.5
20	>145	<9.6	>145	<9.6	>145	<9.6
21	4.9	282.3	10.72	129.25	9.5	145.9
22	35.2	39.4	17.3	80.1	29	47.8
24	26.3	52.8	25.9	53.6		
25	266.9	5.19	5.3	263.02		
26	148.4	9.3	80.9	17.14	182.1	7.6
34	112.7	12.3	43.9	31.6		
37	67	20.7	34	40.7		
38	18	77.2	22.7	61	16.5	84.1
39	25.3	54.8	50.4	27.5		
40	91.6	15.12	24.08	57.55		
41	150.7	9.2	73.6	18.8		
43	92.3	15	13.7	101		
44	71.21	19.46				
46	247.33	5.6	85.76	16.16		
48	298.84	4.64	40.2	34.5		
49	273.03	5.08				
50	155.35	8.92				

[2239]

51	40.9	33.9	81.21	17.07		
55	＞ 90	NA				
59	98.91	14.01				
60	56.3	24.62	33.99	40.8		
62	131.2	10.56				
65	62.3	22.2	24.7	56.2		
68	9.8	141.15	6.07	228.32		
70	32.3	42.91	42.58	32.55		
73	5.2	268.3	5.34	259.4		
75	61.27	22.62				
76	77.46	17.89	16.99	81.6		
78	46.25	29.97	29.34	47.2		
80	53.5	25.9	31.9	43.42	71.67	19.34
83	＞90	NA	53.07	26.12		
86	15.79	87.8	5.01	276.56		
87	177.74	7.8	8.72	158.89		
88	60.91	22.75	6.26	221.24		
89	5.27	262.84	11.02	125.77		
91	206.81	6.7	17.31	80.09		
93	51	27.2	1.5	900		
94	403.25	3.44	4.22	328.24	76.43	18.13
95	156.82	8.84	44.54	31.12		
97	578.87	2.39	82.19	16.86		
98	9.4	147.49				
99	12.28	112.86				
100	>145	<9.6	132.4	10.5	138.8	10
101	688.8	2	72.1	19.2		
106	125.3	11.1	36.1	38.4		
111	92.9	14.9	75.5	18.3	76.44	18.13
112	28.2	49.1	18.1	76.4		

[2240]

113	6.8	202.9	18.8	73.9	24.06	57.6
114	6.8	204.4	14.8	93.6		
115	8.1	170.1	7.1	194		
120	85.7	16.2	29.2	47.5		
122	174.85	7.9	31.3	44.3		
123	39.3	35.2	17.9	77.3		
125	63.2	21.9	48.9	28.4		
129	102.7	13.5	1.4	1010.3		
134	1.2	1186.8	0.7	1951.4		
138	128.7	10.7	162.5	8.5		
140	151.7	9.1	2.2	628.04		
143	0.97	1432.9	2.3	599		
144	71.3	19.4	35.9	38.6		
145	19.5	71.1	17.1	80.9		
146	52.6	26.4	33.1	41.9		
150	24.6	56.4	17.2	80.8		
152	14.4	96	16.1	85.9		
154	94.1	14.7	20.1	69		
158	9.8	141.6	11.2	124		
160	82.2	16.9	12.5	110.5		
163	20.3	68.4	25.3	54.9		
164	289.13	4.79	14.5	95.9		
165	＞90	NA	53.38	25.96	111.97	12.38
166	190.76	7.27	8.61	161.04		
167	196.31	7.06	95.98	14.44		
170	321.23	4.31	128.07	10.82		
171	231.08	6	68.75	20.16		
172	274.28	5.05	93.91	14.76	240.95	5.75
173	3.04	456.43	19.97	69.42		
174	30.32	45.72	12.03	115.22		

[2241]

175	58.37	23.74	57.95	23.92		
176	32.42	42.75	8.96	154.71		
177	35.79	38.72				
179	5.44	254.55	9.21	150.53		
180	60.06	23.08	15.1	91.8		
182	7.71	179.73	26.71	51.9		
183	115.91	11.96	73.24	18.92	58.82	23.56
184	122.04	11.36	17.66	78.47	12.41	111.72

[2242] 实施例237.大鼠结肠药代动力学研究:

[2243] 本研究的目的是为了在SD大鼠中获得试验品在口服给药后的药代动力学。将试验品在5%DMSO、15%solutol HS15、80%盐水中配制成可溶溶液。大鼠通过口饲管给药10mg/kg(1mg/ml)。在给药后,在每个时间点(通常为0.5、1、3、6、24小时)收集结肠样品。血液被采集在含有K_2EDTA作为抗凝剂的适当标记的管中。血浆在采血的1小时内通过以8000g并在4-10℃下离心6分钟来获得,然后储存在-20℃下,直至通过LC/MS/MS进行分析以备定量。结肠组织在每个时间点从放完血的大鼠收集。将收集的结肠组织分成两个部分。用于测量结肠中的试验品的一个部分在匀浆前用PBS清洗三次以除去粪便内含物。另一部分在带有粪便内含物的情况下匀浆,用于测量结肠和粪便内含物中的试验品。将结肠样品以1:5(w/v)在磷酸盐缓冲液(100mM,pH 7.4)中匀浆。将匀浆的样品用三倍体积的乙腈萃取,并使用LC-MS/MS系统针对标准曲线进行定量。

[2244] 示例性结果概述在表8中。

[2245] 表8

[2246]

实施例	血浆 Cmax (ng/ml)	血浆 AUC (h*ng/ml)	t1/2 (h)	结肠 AUC (h*ng/g)	结肠+粪便 AUC (h*ng/g)
4	68.8	96	1.6	6,623	545,501
43	1.6	0.4	-	3860	559,570

[2247]

119	16	23.7	-	6898	1,629,181
170	3.6	7.7	-	18,919	1,479,799
184	9.3	8.9	0.5	3,961	827,222

[2248] 实施例238.小型猪皮肤药代动力学研究:

[2249] 本研究的目的是为了在小型猪中获得在局部给药后试验品的表面分布。将试验品配制在50% PEG400、10%二乙二醇单乙醚和40%PEG3350(50%的水溶液)中,然后施用到雄性广西巴马小型猪(17-20kg)。在给药前24小时,剃掉小型猪在背部左侧和右侧中的毛发。在背部的每一侧暴露出间隔至少5cm的两个区域(总共4个区域,每个区域约为112cm^2)。在零时,将试验品在6ml/mL下以25μL/m^2给药到暴露的皮肤。在给药后,在0.5、1、3、6小时收

集血液和皮肤样品。血液通过静脉穿刺来获取,并收集在含有肝素钠作为抗凝剂的管中。将暴露出的皮肤用肥皂和水清洗,然后收集皮肤样品。在给药的皮肤上,在每个时间点获取从表皮层到肌肉层的钻孔活检组织。快速分离表皮、真皮、皮下组织和皮下肌肉,称重并在干冰中冷冻。将表皮和真皮以1:3(w/v)在正常盐水中匀浆。将匀浆的样品用三倍体积的乙腈萃取,并使用LC-MS/MS系统针对标准曲线进行定量。

[2250] 示例性结果概述在表9中。

[2251] 表9小型猪皮肤PK

[2252]

实施例	113	173
血浆AUC_{0-last}(h*ng/mL)	NA	17.3
真皮,AUC_{0-last}(h*ng/g)	5209.4	4729.8
表皮AUC_{0-last}(h*ng/g)	107236.9	76056
真皮/血浆比率(AUC)	-	273X
表皮/血浆比率(AUC)	-	4396X

[2253] 实施例239小鼠、大鼠和狗的药代动力学研究:

[2254] 在禁食雄性ICR小鼠和Sprague-Dawley大鼠中评估了试验品在啮齿动物中的药代动力学情况。试验品常规在5%DMSO+15% Solutol HS 15+80%盐水中配制成可溶溶液。通常,小鼠分别通过静脉内注射和口饲管给药2mg/kg和10mg/kg。大鼠分别通过静脉内注射和口饲管给药1mg/kg和5mg/kg。比格犬分别通过静脉内注射和口饲管给药1mg/kg和5mg/kg。在给药后,在每个时间点采集血样。对于IV注射组来说,时间点被设置在给药后5、15、30min,然后是1、2、4、8和24小时。对于口饲管组来说,时间点被设置在15、30min,然后是1、2、4、8和24小时。血液被采集在含有K_2EDTA作为抗凝剂的适当标记的管中。血浆在采血的1小时内通过在8000×g和4℃下离心6分钟来获得,然后储存在-20℃下,直至通过LC/MS/MS进行分析以备定量。使用WinNonlin程序确定PK参数值,包括但不必定限于最高血浆浓度(Cmax)、达到最高浓度的时间(Tmax)和从0至24小时血浆浓度随时间变化曲线下面积(AUC)(AUC0-24h)。

[2255] 表10在口服给药的比格犬中的药代动力学参数

[2256]

实施例	剂型的最终状态	剂量 (mg/kg)	Cmax (ng/ml)	T1/2 (h)	AUC (h*ng/mL)	F%
4	溶液	20	58	0.439	57.2	1.8
119	溶液	5	37.9	1.66	93.6	4.6
165	溶液	5	11	NA	27.9	0.9
170	溶液	5	9.97	6.75	46.4	1.2
183	溶液	5	5.63	3.34	29.9	0.8
184	溶液	5	124.8	3.15	527.16	19.1

[2257] 表11在静脉内给药的Sprague-Dawley大鼠中的药代动力学参数

[2258]

实施例	剂型的最终状态	剂量 (mg/kg)	AUC (h*ng/ml)	T1/2 (h)	Cl (mL/min/Kg)	Vd (L/Kg)
4	溶液	1	854.8	0.22	19.4	0.37

[2259]

12	溶液	1	623.7	0.44	27.1	0.98
13	溶液	1	880.5	0.36	18.9	0.6
18	溶液	1	503.6	0.48	33.1	1.4
21	溶液	1	2914.6	0.6	6.7	0.3
24	溶液	1	1971.4	0.63	8.4	0.43
25	溶液	1	607.2	0.2	29.8	0.6
26	溶液	1	1058.4	0.5	15.8	0.6
28	溶液	1	732.1	0.4	22.9	0.8
38	溶液	1	2882.4	0.56	6.3	0.28
39	溶液	1	951.2	0.46	17.5	0.7
111	溶液	1	1056.4	0.48	15.8	0.66
129	溶液	1	382.1	0.19	44.8	0.73

[2260] 表12在口服给药的Sprague-Dawley大鼠中的药代动力学参数

[2261]

实施例	剂型的最终状态	剂量 (mg/kg)	Cmax (ng/ml)	T1/2 (h)	AUC (h*ng/ml)	F(%)
4	溶液	2	40.4	0.38	29.8	1.9
21	溶液	2	543.8	2.05	1102.6	19
38	溶液	5	923.9	1.4	1173.3	8.36
39	溶液	10	345.8	1.76	1091.1	11.99
111	溶液	2	81.6	2.41	276.1	14.4
129	溶液	2	20.43	0.35	25.2	3.3

[2262] 表13在静脉内给药的ICR小鼠中的药代动力学参数

[2263]

实施例	剂型的最终状态	剂量 (mg/kg)	AUC (h*ng/ml)	T1/2 (h)	Cl (mL/min/Kg)	Vd (L/Kg)
21	溶液	2	944.7	0.24	35.2	0.74
111	溶液	2	1007.1	0.21	33	0.59
113	溶液	1	278.8	0.13	59.5	0.67

[2264] 表14在口服给药的ICR小鼠中的药代动力学参数

[2265]

实施例	剂型的最终状态	剂量 (mg/kg)	Cmax (ng/ml)	T1/2 (h)	AUC (h*ng/ml)	F(%)
111	溶液	5	788.7	1.26	1059.8	42.3
113	溶液	5	175	1.7	113.2	8.26

[2266] 本申请人的公开在本文中描述在优选实施方式中,其中相同的数字代表相同或相似的元件。在整个本说明书中对“一个实施方式”、“实施方式”的指称或类似语言,意味着与所述实施方式相关联描述的特定特点、结构或特征被包括在本发明的至少一个实施方式中。因此,在整个本说明书中,短语“在一个实施方式中”、“在实施方式中”和类似语言的出现,可能但不必定都指称同一实施方式。

[2267] 本申请人的公开的所描述的特点、结构或特征可以以任何适合的方式组合在一个或多个实施方式中。在本文中,在描述中叙述了大量具体细节,以提供对本发明实施方式的充分理解。然而,相关领域的技术人员将会认识到,本申请人的组合物和/或方法可以在不具有一个或多个所述具体细节的情况下,或使用其他方法、组分、材料等来实践。在其他情况下,公知的结构、材料或操作未被详细示出或描述,以避免使本公开的方面模糊不清。

[2268] 在本说明书和随附的权利要求书中,没有具体数目的指称包括复数指称物,除非上下文明确规定不是如此。

[2269] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语都具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管与本文中所描述的相似或等同的任何方法和材料也可用于本公开的实践或试验,但限制描述的是优选的方法和材料。本文中叙述的方法出了所公开的特定顺序之外,可以以逻辑上可行的任何顺序来进行。

[2270] 通过引用并入

[2271] 在本公开中对其他文件例如专利、专利申请、专利公布、杂志、书籍、论文、网页内容做出了参考和引用。所有这些文件在此为所有目的整体通过引用并入本文。被称为通过引用并入本文,但与本文中明确阐述的现有定义、陈述或其他公开材料有冲突的任何材料或其部分,仅以在该并入的材料与本公开的材料之间不产生冲突的程度上并入。在有冲突的情况下,所述冲突应该以有利于本公开作为优选公开的方式解决。

[2272] 等同性

[2273] 代表性实施例旨在帮助说明本发明,不打算并且它们也不应被解释为限制本发明的范围。事实上,对于本领域技术人员来说,除了本文中所示和描述的之外,本发明及其许多其他实施方式的各种不同的修改,从本文件的全部内容包括实施例和对本文中包括的科学和专利文献的引用,将变得显而易见。实施例含有重要的附加信息、示例和指导,它们可以在本发明的各种不同实施方式及其等同方式中适应于本发明的实践。