

[19] Patents Registry [11] 40056552 B
The Hong Kong Special Administrative Region
香港特別行政區
專利註冊處

[12] **STANDARD PATENT (R) SPECIFICATION**
轉錄標準專利說明書

[21] Application no. 申請編號 [51] Int. Cl.
42022046508.2 A61K 31/519 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
[22] Date of filing 提交日期 A61P 11/02 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
18.01.2022 A61P 17/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

[54] PROPHYLACTIC AND/OR THERAPEUTIC AGENT FOR IMMUNE DISEASES
免疫疾病的預防劑和/或治療劑

[30] Priority 優先權 30.01.2015 JP 2015-017386	[73] Proprietor 專利所有人 TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. 大鵬药品工业株式会社 1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo JAPAN
[43] Date of publication of application 申請發表日期 01.04.2022	[72] Inventor 發明人 Fumihito HOSOI 细井文仁 Yoshinori NAKACHI 仲地义宪 Daisuke KAJIWARA 梶原大辅
[45] Date of publication of grant of patent 批予專利的發表日期 02.05.2025	[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址 ORIENTAL INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES CO. Flat B, 38/F, South Tower 3, Phase 2, Residence Bel-Air HONG KONG
CN Application no. & date 中國專利申請編號及日期 CN 202111054911.9 29.01.2016	
CN Publication no. & date 中國專利申請發表編號及日期 CN 113768935 10.12.2021	
Date of grant in designated patent office 指定專利當局批予專利日期 01.10.2024	



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113768935 B

(45) 授权公告日 2024.10.01

(21) 申请号 202111054911.9

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2016.01.29

A61K 31/519 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 37/08 (2006.01)

申请公布号 CN 113768935 A

A61P 11/02 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.12.10

A61P 37/02 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 17/04 (2006.01)

2015-017386 2015.01.30 JP

A61P 29/00 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 37/00 (2006.01)

201680007390.2 2016.01.29

A61P 17/00 (2006.01)

(73) 专利权人 大鹏药品工业株式会社

A61P 19/02 (2006.01)

地址 日本东京都

(56) 对比文件

CN 101336244 A, 2008.12.31

(72) 发明人 细井文仁 仲地义宪 梶原大辅

WO 2009057733 A1, 2009.05.07

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322

审查员 耿佳琳

专利代理人 龙淳 狄茜

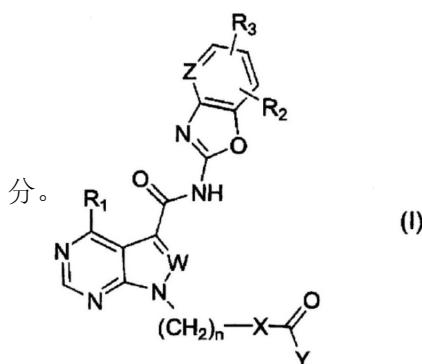
权利要求书6页 说明书68页 附图5页

(54) 发明名称

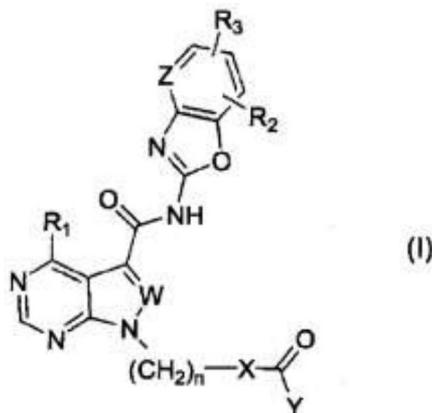
免疫疾病的预防剂和/或治疗剂

(57) 摘要

本发明提供一种含有具有BTK抑制作用的化合物或其盐作为有效成分的免疫疾病的预防剂和/或治疗剂。该免疫疾病的预防剂和/或治疗剂以式(I)〔式中, R₁~R₃、W、X、Y、Z和n具有说明书中定义的含义〕所示的化合物或其盐为有效成



1. 下述通式(I)所示的化合物或其盐在制造与BTK相关联的免疫疾病的预防剂和/或治疗剂中的使用,所述免疫疾病是过敏性疾病,所述过敏性疾病是荨麻疹,



式中,X为亚吖丁啶基、亚吡咯烷基或亚哌啶基;

Y表示-C(R₄)=C(R₅)(R₆)或-C≡C-R₇;

W和Z分别独立地表示N或CH;

n为0;

R₁表示氨基;

R₂和R₃中的一方为氢原子或C1—C6烷基,另一方为氢原子、卤原子、C1—C6烷基、卤代C1—C6烷基、C1—C4烷氧基取代C1—C6烷基、C1—C6烷氧基、苯基、含有1个硫原子的4~6元的单环式的不饱和杂环基、或氰基;

在Y为-C(R₄)=C(R₅)(R₆)的情况下,

R₄为氢原子或C1—C6烷基,R₅和R₆中的任一方必须为氢原子,另一方为氢原子、C1—C6烷基、被取代有2个C1—C6烷基的氨基取代的C1—C6烷基,在该被取代有2个C1—C6烷基的氨基取代的C1—C6烷基中,C1—C6烷基可以与它们所结合的氮原子一起形成4—8元环的杂环烷基;

在Y为-C≡C-R₇的情况下,

R₇为氢原子或C1—C6烷基。

2. 如权利要求1所述的使用,其特征在于:

通式(I)中,

X为1,3—亚吖丁啶基、1,3—亚吡咯烷基或1,3—亚哌啶基;

Y为-C(R₄)=C(R₅)(R₆)或-C≡C-R₇;

Z为N时、W为N,Z为CH时、W为N或CH;

n为0;

R₁为氨基;

R₂和R₃中的一方为氢原子或C1—C4烷基,另一方为氢原子、卤原子、C1—C4烷基、卤代C1—C4烷基、C1—C4烷氧基取代C1—C4烷基、C1—C4烷氧基、苯基、含有1个硫原子的4~6元的单环式的不饱和杂环基、或氰基;

在Y为-C(R₄)=C(R₅)(R₆)的情况下,

R₄为氢原子或C1—C6烷基,R₅和R₆中的任一方必须为氢原子,另一方为氢原子、C1—C6烷基、被取代有2个C1—C6烷基的氨基取代的C1—C6烷基,在该被取代有2个C1—C6烷基的

氨基取代的C1—C6烷基中,C1—C6烷基可以与它们所结合的氮原子一起形成4—8元环的杂环烷基;

在Y为 $-C\equiv C-R_7$ 的情况下,

R_7 为氢原子或C1—C4烷基。

3. 如权利要求1所述的使用,其特征在于:

通式(I)中,

X为1,3—亚吖丁啶基、1,3—亚吡咯烷基或1,3—亚哌啶基;

Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-R_7$;

Z为N时、W为N,Z为CH时、W为N或CH;

n为0;

R_1 为氨基;

R_2 和 R_3 中的一方为氢原子或甲基,另一方为氢原子、卤原子、甲基、三氟甲基、甲氧基乙基、甲氧基、苯基、4—氯苯基、2—噻吩基或氰基;

在Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 的情况下,

R_4 为氢原子或甲基, R_5 和 R_6 中的任一方必须为氢原子,另一方为氢原子、甲基、二甲基氨基甲基、甲基乙基氨基甲基、二乙基氨基甲基、甲基异丙基氨基甲基、1—哌啶基甲基或1—吡咯烷基甲基;

在Y为 $-C\equiv C-R_7$ 的情况下,

R_7 为甲基。

4. 如权利要求1所述的使用,其特征在于:

通式(I)中,

(1) 在Z为N且W为N的情况下,

X为1,3—亚哌啶基,

Y为乙烯基,

(2) 在Z为CH且W为N的情况下,

X为1,3—亚吡咯烷基或1,3—亚哌啶基,

Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-(R_7)$,

在Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 的情况下,

R_4 为氢原子或甲基, R_5 和 R_6 中的任一方必须为氢原子,另一方为氢原子、甲基、二甲基氨基甲基、甲基乙基氨基甲基、二乙基氨基甲基、甲基异丙基氨基甲基、1—哌啶基甲基或1—吡咯烷基甲基,

Y为 $-C\equiv C-(R_7)$ 的情况下,

R_7 为甲基,

(3) Z为CH、W为CH的情况下,

X为1,3—亚吖丁啶基或1,3—亚吡咯烷基,

Y为 $-C((R_4)=C(R_5)(R_6)$,

R_4 为氢原子, R_5 和 R_6 中的任一方必须为氢原子,另一方为氢原子、二甲基氨基甲基、甲基乙基氨基甲基、二乙基氨基甲基、甲基异丙基氨基甲基、1—哌啶基甲基或1—吡咯烷基甲基;

n为0；

R₁为氨基；

R₂和R₃中的一方为氢原子或甲基，另一方为氢原子、卤原子、三氟甲基、甲氧基乙基、苯基、2-噻吩基或氰基。

5. 如权利要求1所述的使用，其特征在于：

通式(I)中，

X为1,3-亚哌啶基；

Y为乙烯基；

Z为CH；

W为N；

n为0；

R₁为氨基；

R₂和R₃中的一方为氢原子，另一方为氢原子、卤原子或氰基。

6. 如权利要求1所述的使用，其特征在于：

通式(I)所示的化合物选自下列化合物：

(1) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(2) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-溴苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(3) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-(噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(4) (R)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-甲基丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(5) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(6) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-氰基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(7) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(8) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(9) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(10) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(4-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(11) (R)-4-氨基-N-(5-氟苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-甲基丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(12) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-氟苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

- (13) (R) -1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (14) (R,E) -4-氨基-N-(苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (15) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (16) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (17) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二乙基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (18) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(异丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (19) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (20) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (21) (R,E) -4-氨基-N-(5-(噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (22) (R) -4-氨基-N-(苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(丁-2-炔酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (23) (R) -1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5,6-二甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (24) (R) -1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (25) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (26) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(3-甲基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (27) (R) -1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (28) (R) -1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-(噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (29) (R) -1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (30) (R) -1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-氟苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (31) (R) -1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-(4-氯苯基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、
- (32) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二甲基氨基)

丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(33) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(34) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二乙基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(35) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(异丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(36) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(37) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(38) (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(39) (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-氰基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(40) (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(41) (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(42) (R,E)-4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(43) (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-(三氟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(44) (R,E)-4-氨基-N-(5-(三氟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(45) 1-(1-丙烯酰基吖丁啶-3-基)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺、

(46) 7-(1-丙烯酰基吖丁啶-3-基)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(47) (E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖丁啶-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(48) (R)-7-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(49) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(50) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(51) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(二乙基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(52) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(异丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(53) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(54) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(55) (R) -7-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(56) (R,E) -4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(57) (R,E) -4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(58) (R,E) -4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(二乙基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(59) (R,E) -4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(异丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(60) (R,E) -4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺、

(61) (R,E) -4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺。

免疫疾病的预防剂和/或治疗剂

[0001] (本申请是2016年1月29日递交的发明名称为“免疫疾病的预防剂和/或治疗剂”的申请201680007390.2的分案申请)

技术领域

[0002] 本发明涉及包含具有布鲁顿氏酪氨酸蛋白激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制作用的新型稠合嘧啶化合物或其盐作为有效成分的免疫疾病的预防剂和/或治疗剂、特别是过敏性疾病、自身免疫疾病的预防剂和/或治疗剂。

背景技术

[0003] 众所周知生物体内存在各种蛋白激酶,它们参与宽范围的功能调节。布鲁顿氏酪氨酸蛋白激酶(BTK)是属于Tec激酶家族的蛋白激酶,在B细胞、单核细胞/巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞和破骨细胞等骨髓细胞中表达,参与这些细胞的功能控制(非专利文献1、2)。BTK位于B细胞受体(B cell receptor (BCR))或Fc受体(FcR)家族等免疫受体信号的下游,在B细胞中参与增殖、生存、分化和活化,在单核细胞/巨噬细胞或肥大细胞等中参与炎症性细胞因子(肿瘤坏死因子 α 或白细胞介素(interleukin)1 β 等)和化学介质(组胺或白三烯等)的表达控制(非专利文献3)。可以认为能够控制BTK活性的抑制剂作为与BTK信号通路异常亢进相关的疾病(例如癌、过敏性疾病、自身免疫疾病)的治疗药的有用的。

[0004] 近年来认为除了涉及产生抗体的B细胞之外,表达Fc受体(FcR)家族或其关联分子的单核细胞/巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞和破骨细胞等各种细胞也与类风湿性关节炎等自身免疫疾病的发病和病程进展密切相关(非专利文献4)。由于BTK信号与这些细胞的活化或其功能异常亢进相关(非专利文献2、3),因而期待具有BTK抑制活性的化合物针对自身免疫疾病的治疗效果。另外,由于BTK还与肥大细胞的活化相关,因而期待具有BTK抑制活性的化合物针对B细胞或肥大细胞等参与的过敏性疾病的治疗效果。

[0005] 目前已知的BTK抑制剂有PCI-32765(非专利文献5)、以及专利文献1和2记载的化合物(专利文献1、2)。已知PCI-32765是能够抑制BTK和EGFR、并且作为免疫疾病治疗剂(类风湿性关节炎等)有用的化合物(非专利文献5)。

[0006] 另一方面,已知EGFR与作为配体的表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)等结合,参与各种细胞的增殖和生存(抑制凋亡等)等(非专利文献6)。但是已知在利用以EGFR为靶标的抑制剂时,普遍地发生皮肤障碍或消化道障碍等副作用,通常认为这些副作用能够与野生型EGFR信号通路的抑制相关(非专利文献7),因此,寻求作为免疫疾病的预防剂和/或治疗剂的有用性高、并且BTK选择性高的抑制剂。

[0007] 现有技术文献

[0008] 专利文献

[0009] 专利文献1:国际公开第2011/090760号

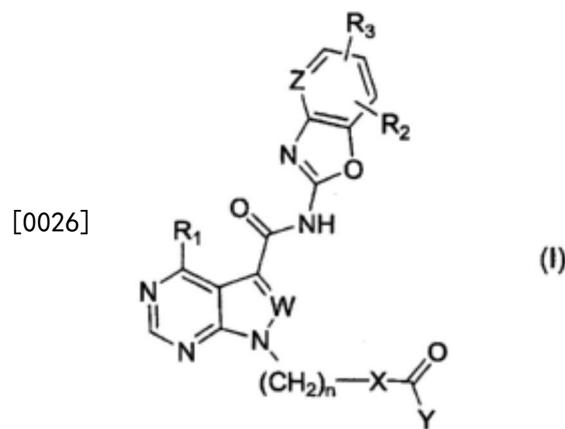
[0010] 专利文献2:国际公开第2009/158571号

[0011] 非专利文献

- [0012] 非专利文献1:Schaeffer and Schwartzberg,Curr Op Imm,2000,p282—288
- [0013] 非专利文献2:Schmidt U.,et al.,Int Arch Allergy Immunol,134,2004,
- [0014] 非专利文献3:Ellmeier W.,et al.,FEBS Journal.,278,2011
- [0015] 非专利文献4:Rommel C.,et al.,Nature reviews immunology,7,2007
- [0016] 非专利文献5:Honigberg LA.,et al.,Proc Natl Acad Sci USA,107,2010
- [0017] 非专利文献6:Lacouture ME.,Nature Reviews Cancer,6,2006
- [0018] 非专利文献7:Keefe DM and Bateman EH.Nature Reviews Clinical Oncology.9,2012

发明内容

- [0019] 发明所要解决的课题
- [0020] 如果BTK和EGFR的抑制活性差的较多,就能够期待减轻上述那样的副作用。
- [0021] 即,从减轻副作用的观点出发,期望对于BTK具有高的抑制活性而对于EGFR等其他激酶的抑制活性低、并且药效也优异的免疫疾病的预防剂和/或治疗剂。
- [0022] 因此,本发明的课题在于提供一种针对免疫疾病比现有的BTK抑制剂效果更好、并且副作用少的免疫疾病的预防剂和/或治疗剂、特别是过敏性疾病、自身免疫疾病的预防剂和/或治疗剂。
- [0023] 用于解决课题的方法
- [0024] 本发明的发明人为了解决上述课题进行了深入研究,结果发现下述通式(I)所示的化合物组对于BTK显示优异的抑制活性和选择性,作为治疗类风湿性关节炎或全身性红斑狼疮等自身免疫疾病、或者特异性皮炎等过敏性疾病等免疫疾病的医药是有用的,从而完成了本发明。
- [0025] 即,本发明提供将下述通式(I)所示的化合物或其盐作为有效成分的免疫疾病的预防剂和/或治疗剂。



- [0027] (式中,X表示可以具有取代基的含氮C3—C10亚杂环烷基;
- [0028] Y表示—C(R₄)=C(R₅)(R₆)、或—C≡C—R₇;
- [0029] W和Z分别独立地表示N或CH;
- [0030] n表示0~2的整数;
- [0031] R₁表示可以具有取代基的氨基;
- [0032] R₂和R₃相同或不同,表示氢原子、卤原子、可以具有取代基的C1—C6烷基、可以具有

取代基的C1—C6烷氧基、可以具有取代基的C3—C7环烷基、可以具有取代基的C6—C14芳香族烃基、可以具有取代基的含有1~3个选自氮原子、氧原子和硫原子中的同种或不同种的杂原子的4~10元的单环式或多环式的不饱和杂环基、或氰基；

[0033] R_4, R_5, R_6 和 R_7 相同或不同,表示氢原子或可以具有取代基的C1—C6烷基。)

[0034] 本发明还提供用于免疫疾病的预防和/或治疗的上述通式(I)所示的化合物或其盐。

[0035] 本发明还提供上述通式(I)所示的化合物或其盐用于制造免疫疾病的预防剂和/或治疗剂的使用。

[0036] 另外,本发明还提供以给予上述通式(I)所示的化合物或其盐为特征的免疫疾病的预防和/或治疗方法。

[0037] 如上所述,已知PCI—32765作为BTK抑制剂,以具有苯氧基苯基为特征,本发明的化合物的特征在于具有苯并噁唑基或噁唑并吡啶基,在这一点两者具有很大差异。并且,如后所述,本发明的化合物具备与PCI—32765(比较例化合物1)相比具有高BTK选择性的特点。

[0038] 另外,专利文献1和2中记载的化合物也不具备作为本发明的化合物的特征的苯并噁唑基或噁唑并吡啶基,结构有很大差异。

[0039] 另外,已知国际公开第2007/067781号公开的化合物。

[0040] 但是,在此公开的化合物是抑制激光激酶(aurora kinases)的化合物,也没有公开具有苯并噁唑基或噁唑并吡啶基的具体的化合物。并且,没有关于是否具有BTK抑制活性的记载,也没有关于免疫疾病的预防剂和/或治疗剂的有用性的记载。

[0041] **发明效果**

[0042] 根据本发明,能够提供作为BTK抑制剂有用的将上述通式(I)所示的新型化合物或其盐作为有效成分的免疫疾病、特别是过敏性疾病、自身免疫疾病的预防剂和/或治疗剂。

[0043] 可知本发明的化合物或其盐具有优异的BTK抑制活性,对于免疫疾病模型表现出优异的药效。并且,本发明的化合物或其盐能够与EGFR相比选择性地有力地抑制BTK,因此能够减轻副作用并期待安全性的提高。因此,本发明化合物或其盐作为免疫疾病的预防剂和/或治疗剂、特别是过敏性疾病或自身免疫疾病的预防剂和/或治疗剂是有用的。

附图说明

[0044] 图1表示针对小鼠胶原诱导关节炎模型(预防效果)的作用。

[0045] 图2表示针对小鼠胶原诱导关节炎模型(治疗效果)的作用。

[0046] 图3表示针对小鼠胶原诱导关节炎模型(治疗效果)的作用。

[0047] 图4表示针对豚鼠抗原诱导鼻炎模型的作用。

[0048] 图5表示针对小鼠全身性红斑狼疮模型的作用。

具体实施方式

[0049] 本发明的上述式(I)所示的化合物是经由酰胺键将苯并噁唑基或噁唑并吡啶基作为取代基的、具有1H—吡唑并[3,4—d]嘧啶骨架或7H—吡咯并[2,3—d]嘧啶骨架的化合物,是上述的任一篇现有技术文献都没有记载的新型的化合物。

[0050] 本申请说明书中,作为“取代基”,例如可以列举卤原子、羟基、氨基、硝基、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基—烷基、芳烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基—烷氧基、芳烷氧基、烷硫基、环烷基—烷基硫基、氨基、单或二烷基氨基、环烷基—烷基氨基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、羧基、烷氨基羧基、芳烷氨基羧基、氨基甲酰基、饱和或不饱和杂环基、芳香族烃基、饱和杂环氧基等,存在上述取代基时,其个数典型地为1个、2个或3个。

[0051] 本申请说明书中,作为“卤原子”,可以列举氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

[0052] 本申请说明书中,作为“烷基”,可以为直链状或支链状的任一种,例如可以列举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、己基等的C1—C6烷基。

[0053] 本申请说明书中,作为“卤代烷基”,为具有1~13个卤原子的碳原子数1至6的直链状或支链状烷基(卤代C1—C6烷基),例如可以列举氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、氟乙基、1,1,1—三氟乙基、单氟正丙基、全氟正丙基、全氟异丙基等卤代C1—C6烷基,优选列举卤代C1—C4烷基。

[0054] 本申请说明书中,作为“环烷基”的具体例,可以列举环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基等C3—C7环烷基。本申请说明书中,“亚环烷基”表示2价的环烷基。

[0055] 本申请说明书中,作为“环烷基—烷基”,可以列举环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基和环庚基甲基等C3—C7环烷基取代C1—C4烷基。

[0056] 本申请说明书中,作为“芳烷基”,可以列举苄基、苯乙基、萘甲基、芴甲基等C7—C13芳烷基。

[0057] 本申请说明书中,作为“烯基”,可以为直链状、支链状或环状的任一种,是指至少具有1个双键的不饱和烃基,例如可以列举乙烯基、烯丙基、1—丙烯基、2—甲基—2—丙烯基、异丙烯基、1—、2—或3—丁烯基、2—、3—或4—戊烯基、2—甲基—2—丁烯基、3—甲基—2—丁烯基、5—己烯基、1—环戊烯基、1—环己烯基、3—甲基—3—丁烯基等C2—C6烯基。

[0058] 本申请说明书中,作为“炔基”,可以为直链状、支链状或环状的任一种,是指至少具有1个三键的不饱和烃基,例如可以列举乙炔基、1—或2—丙炔基、1—、2—或3—丁炔基、1—甲基—2—丙炔基等C2—C6炔基。

[0059] 本申请说明书中,作为“烷氧基”,可以为直链状或支链状的任一种,例如可以列举甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基和己氧基等C1—C6烷氧基。

[0060] 本申请说明书中,作为“卤代烷氧基”,为具有1~13个卤素原子的碳原子数1至6的直链状或支链状烷氧基(卤代C1—C6烷氧基),例如可以列举氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、氟乙氧基、1,1,1—三氟乙氧基、单氟正丙氧基、全氟正丙氧基、全氟异丙氧基等卤代C1—C6烷氧基,优选列举卤代C1—C4烷氧基。

[0061] 本申请说明书中,作为“环烷氧基”的具体例,可以列举环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基和环庚氧基等C3—C7环烷氧基。

[0062] 本申请说明书中,作为“环烷基—烷氧基”,可以列举环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、环己基甲氧基和环庚基甲氧基等C3—C7环烷基取代C1—C4烷氧基。

[0063] 本申请说明书中,作为“芳烷氧基”,可以列举苄氧基、苯乙氧基、萘甲氧基、芴甲基氧基等C7—C13芳烷氧基。

[0064] 本申请说明书中,作为“烷硫基”,可以为直链状或支链状的任一种,例如可以列举甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基、异戊硫基、己硫基等C1—C6烷硫基。

[0065] 本申请说明书中,作为“环烷基—烷硫基”,可以列举环丙基甲硫基、环丁基甲硫基、环戊基甲硫基、环己基甲硫基和环庚基甲硫基等C3—C7环烷基取代C1—C4烷硫基。

[0066] 本申请说明书中,作为“单烷基氨基”,可以列举甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基、正戊基氨基、异戊基氨基、己基氨基等以直链状或支链状的C1—C6烷基单取代的氨基。

[0067] 本申请说明书中,作为“二烷基氨基”,可以列举二甲基氨基、二乙基氨基、二(正丙基)氨基、二异丙基氨基、二(正丁基)氨基、二异丁基氨基、二(叔丁基)氨基、二(正戊基)氨基、二异戊基氨基、二己基氨基等以直链状或支链状的C1—C6烷基二取代的氨基。

[0068] 本申请说明书中,作为“环烷基—烷基氨基”,可以列举环丙基甲基氨基、环丁基甲基氨基、环戊基甲基氨基、环己基甲基氨基和环庚基甲基氨基等C3—C7环烷基取代C1—C4烷基氨基。

[0069] 本申请说明书中,“酰基”是指烷基羰基或芳基羰基。

[0070] 本申请说明书中,作为“烷基羰基”,可以列举甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、叔丁基羰基、正戊基羰基、异戊基羰基、己基羰基等直链状或支链状的(C1—C6烷基)羰基。

[0071] 本申请说明书中,作为“芳基羰基”,可以列举苯基羰基、萘基羰基、芴基羰基、蒽基羰基、联苯基羰基、四氢化萘基羰基、苯并二氢吡喃(chromanyl)基羰基、2,3—二氢—1,4—二氧杂萘基羰基、二氢茚(indanyl)基羰基和菲基羰基等(C6—C13芳基)羰基。

[0072] 本申请说明书中,“酰氧基”是指烷基羰基氧基或芳基羰基氧基。

[0073] 本申请说明书中,作为“烷基羰基氧基”,可以列举甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正丙基羰基氧基、异丙基羰基氧基、正丁基羰基氧基、异丁基羰基氧基、叔丁基羰基氧基、正戊基羰基氧基、异戊基羰基氧基、己基羰基氧基等直链状或支链状的(C1—C6烷基)羰基氧基。

[0074] 本申请说明书中,作为“芳基羰基氧基”,可以列举苯基羰基氧基、萘基羰基氧基、芴基羰基氧基、蒽基羰基氧基、联苯基羰基氧基、四氢化萘基羰基氧基、苯并二氢吡喃基羰基氧基、2,3—二氢—1,4—二氧杂萘基羰基氧基、二氢茚基羰基氧基和菲基羰基氧基等(C6—C13芳基)羰基氧基。

[0075] 本申请说明书中,作为“烷氧基羰基”,可以为直链状或支链状的任一种,例如可以列举甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基、异戊氧基羰基和己氧基羰基等(C1—C6烷氧基)羰基。

[0076] 本申请说明书中,作为“芳烷氧基羰基”,可以列举苯氧基羰基、苯乙氧基羰基、萘甲氧基羰基、芴甲氧基羰基等(C7—C13芳烷基)氧基羰基。

[0077] 本申请说明书中,“饱和杂环基”是指具有选自氮原子、氧原子和硫原子中的杂原子的饱和的杂环基,具体可以列举吗啉基、1—吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4—甲基—1—哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢硫代苯基、噻唑烷基、噁唑烷基。

[0078] 本申请说明书中,“不饱和杂环基”是指具有选自氮原子、氧原子和硫原子中的杂

原子的、单环式或多环式的、完全不饱和或部分不饱和的杂环基,具体可以列举咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、三唑并吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、亚甲基二氧苯基、亚乙基二氧苯基、二氢苯并呋喃基等。

[0079] 本申请说明书中,作为“芳香族烃基”,可以列举苯基、甲苯基、二甲苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基、四氢化萘基等C6—C14的芳香族烃基。

[0080] 本申请说明书中,“饱和杂环氧基”是指键合有具有选自氮原子、氧原子和硫原子中的杂原子的饱和杂环基的氧基,具体可以列举吗啉基氧基、1—吡咯烷基氧基、哌啶基氧基、哌嗪基氧基、4—甲基—1—哌嗪基氧基、四氢呋喃基氧基、四氢吡喃基氧基、四氢化硫代苯基氧基、噻唑烷基氧基、噁唑烷基氧基。

[0081] 另外,本说明书中的取代基的记载中,“CA—CB”表示碳原子数为A~B的取代基。例如,“C1—C6烷基”表示碳原子数1~6的烷基,“C6—C14芳香族烃基”表示结合有碳原子数6~14的芳香族烃基的氧基。另外,“A~B元”表示构成环的原子数(环的元数)为A~B。例如“4~10元饱和杂环基”表示环的元数为4~10的饱和杂环基。

[0082] 通式(I)中,X表示可以具有取代基的、环内至少含有1个氮原子、并且环内含有0~2个选自氧原子或硫原子中的同种或不同种的杂原子的、碳原子数3~10的2价的亚杂环烷基(含氮C3—C10亚杂环烷基),具体可以列举亚吖丁啶基、亚吡咯烷基、亚哌啶基、亚哌嗪基、亚吗啉基、亚八氢喹啉基、亚八氢吲哚基等。

[0083] 优选为可以具有取代基的、环内含有1个氮原子的碳原子数3~5的亚杂环烷基(含氮C3—C5亚杂环烷基),更优选为亚吖丁啶基、亚吡咯烷基或亚哌啶基,进一步优选为1,3—亚吖丁啶基、1,3—亚吡咯烷基或1,3—亚哌啶基。

[0084] 作为这些亚杂环烷基上的取代基,可以列示上述的取代基,优选为无取代。

[0085] X所示的含氮C3—C10亚杂环烷基的氮原子优选与通式(I)中的—COY的羰基结合。

[0086] 并且,X所示的含氮C3—C5亚杂环烷基的氮原子优选与通式(I)中的—COY的羰基结合。

[0087] 通式(I)中,Y为—C(R₄)=C(R₅)(R₆)或—C≡C—R₇。

[0088] 通式(I)中,W和Z分别独立地为N或CH,优选Z为N且W为N,或者Z为CH且W为N或CH。

[0089] 通式(I)中,n优选为0。

[0090] 通式(I)中,作为R₁所示的“可以具有取代基的氨基”中的“取代基”,可以列示上述的取代基,优选为无取代。

[0091] R₁所示的“可以具有取代基的氨基”优选为氨基。

[0092] 通式(I)中,R₂或R₃所示的“卤原子”优选为氟原子、氯原子或溴原子。

[0093] 通式(I)中,R₂或R₃所示的“可以具有取代基的C1—C6烷基”中的“C1—C6烷基”优选为C1—C4烷基,更优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基,进一步优选为甲基或乙基。

[0094] 作为R₂或R₃所示的“可以具有取代基的C1—C6烷基”中的“取代基”,优选为无取代、卤原子或C1—C4烷基,更优选为无取代、氟原子或甲氧基。在具有取代基的情况下,取代基的数目没有特别限定,在取代基为卤原子的情况下优选为1~3个,在取代基为C1—C4烷

氧基的情况下优选为1个。

[0095] R_2 或 R_3 所示的“可以具有取代基的C1—C6烷基”优选为C1—C6烷基、卤代C1—C6烷基或C1—C4烷氧基取代C1—C6烷基,更优选为C1—C4烷基、卤代C1—C4烷基或C1—C4烷氧基取代C1—C4烷基,进一步优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、三氯甲基、甲氧基乙基或乙氧基乙基,更进一步优选为甲基、三氟甲基或甲氧基乙基。

[0096] 通式(I)中,作为 R_2 或 R_3 所示的“可以具有取代基的C1—C6烷氧基”中的“C1—C6烷氧基”,优选为“C1—C4烷氧基”,更优选为甲氧基、乙氧基、异丙氧基或正丁氧基,进一步优选为甲氧基。

[0097] 作为 R_2 或 R_3 所示的“可以具有取代基的C1—C6烷氧基”中的“取代基”,可以例示上述那样的取代基,优选为无取代。

[0098] 作为 R_2 或 R_3 所示的“可以具有取代基的C1—C6烷氧基”,优选为C1—C6烷氧基,更优选为C1—C4烷氧基,进一步优选为甲氧基、乙氧基、异丙氧基或正丁氧基,更进一步优选为甲氧基。

[0099] 通式(I)中,作为 R_2 或 R_3 所示的“可以具有取代基的C3—C7环烷基”中的“C3—C7环烷基”,优选为C3—C6环烷基,更优选为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0100] 作为 R_2 或 R_3 所示的“可以具有取代基的C3—C7环烷基”中的“取代基”,可以例示上述的取代基,优选为无取代。

[0101] 作为 R_2 或 R_3 所示的“可以具有取代基的C3—C7环烷基”,优选为C3—C6环烷基,更优选为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0102] 通式(I)中, R_2 或 R_3 所示的“可以具有取代基的C6—C14芳香族烃基”中的“C6—C14芳香族烃基”优选为苯基、萘基,更优选为苯基。

[0103] 作为 R_2 或 R_3 所示的“可以具有取代基的C6—C14芳香族烃基”中的“取代基”,优选为无取代或卤原子,更优选为无取代或氯原子、氟原子。在具有取代基的情况下,取代基的数目没有特别限定,优选为1~3个。

[0104] R_2 或 R_3 所示的“可以具有取代基的C6—C14芳香族烃基”优选为无取代、或可以取代有卤原子的苯基或萘基,更优选为苯基、氯苯基、氟苯基、二氯苯基或三氯苯基,进一步优选为苯基或氯苯基,特别优选为苯基或4—氯苯基。

[0105] 通式(I)中, R_2 或 R_3 所示的“可以具有取代基的含有1~3个选自氮原子、氧原子和硫原子中的同种或不同种的杂原子的4~10元的单环式或多环式的不饱和杂环基”中的“含有1~3个选自氮原子、氧原子和硫原子中的同种或不同种的杂原子的4~10元的单环式或多环式的不饱和杂环基”优选为含有1个氮原子、氧原子或硫原子的4~6元的单环式的不饱和杂环基,更优选为含有1个硫原子的4~6元的单环式的不饱和杂环基,进一步优选为噻吩基,更进一步优选为2—噻吩基。

[0106] 作为 R_2 或 R_3 所示的“可以具有取代基的含有1~3个选自氮原子、氧原子和硫原子中的同种或不同种的杂原子的4~10元的单环式或多环式的不饱和杂环基”中的“取代基”,可以例示上述的取代基,优选为无取代。

[0107] R_2 或 R_3 所示的“可以具有取代基的含有1~3个选自氮原子、氧原子和硫原子中的同种或不同种的杂原子的4~10元的单环式或多环式的不饱和杂环基”优选为含有1个氮原

子、氧原子或硫原子的4~6元的单环式的不饱和杂环基,更优选为含有1个硫原子的4~6元的单环式的不饱和杂环基,进一步优选为噻吩基,更进一步优选为2-噻吩基。

[0108] 通式(I)中,作为R₄、R₅或R₆所示的“可以具有取代基的C1—C6烷基”中的“C1—C6烷基”,优选为C1—C4烷基,更优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基,进一步优选为甲基。

[0109] 作为R₄、R₅或R₆所示的“可以具有取代基的C1—C6烷基”中的“取代基”,优选为无取代、或取代有2个C1—C4烷基的氨基(C1—C4烷基可以与它们所结合的氮原子一起形成4~8元环的杂环烷基),更优选为无取代、二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基、甲基异丙基氨基、1-哌啶基或1-吡咯烷基。在“可以具有取代基的C1—C6烷基”具有取代基的情况下,取代基的数目没有特别限定,优选为1个。

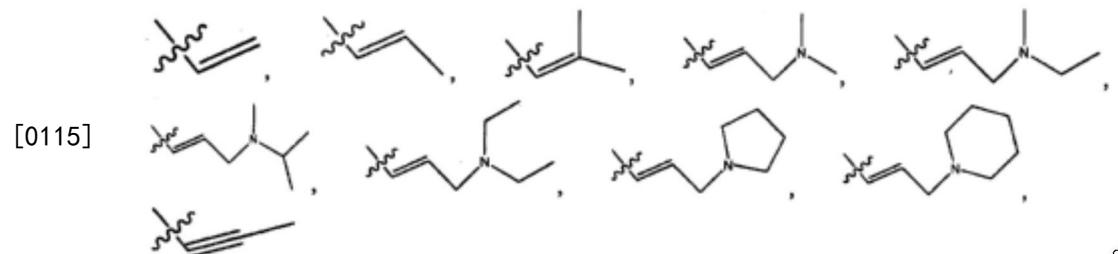
[0110] 作为R₄、R₅或R₆所示的“可以具有取代基的C1—C6烷基”,优选为C1—C4烷基、或被取代有2个C1—C4烷基的氨基取代的C1—C4烷基(C1—C4烷基可以与它们所结合的氮原子一起形成4~8元环的杂环烷基),更优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、二甲基氨基甲基、甲基乙基氨基甲基、二乙基氨基甲基、甲基异丙基氨基甲基、二甲基氨基乙基、二乙基氨基乙基、1-哌啶基甲基或1-吡咯烷基甲基。

[0111] 通式(I)中,R₇所示的“可以具有取代基的C1—C6烷基”中的“C1—C6烷基”优选为C1—C4烷基,更优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基,进一步优选为甲基。

[0112] 作为R₇所示的“可以具有取代基的C1—C6烷基”中的“取代基”,可以例示上述的取代基,优选为无取代。

[0113] 作为R₇所示的“可以具有取代基的C1—C6烷基”,优选为C1—C4烷基,更优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基或正丁基,进一步优选为甲基。

[0114] 通式(I)中,Y所示的—C(R₄)=C(R₅)(R₆)或—C≡C—R₇特别优选为选自下述基团中的任一种基团:



[0116] 通式(I)所示的本发明化合物中,优选为:

[0117] X为含氮C3—C10亚杂环烷基;

[0118] Y为—C(R₄)=C(R₅)(R₆)或—C≡C—R₇;

[0119] W和Z分别独立地为N或CH;

[0120] n为0;

[0121] R₁为氨基;

[0122] R₂和R₃相同或不同,为氢原子、卤原子、可以具有取代基的C1—C6烷基、可以具有取代基的C1—C6烷氧基、可以具有取代基的C3—C7环烷基、可以具有取代基的C6—C14芳香族烃基、可以具有取代基的含有1~3个选自氮原子、氧原子和硫原子中的同种或不同种的杂原子的4~10元的单环式或多环式的不饱和杂环基、或氰基;

- [0123] R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 相同或不同,为氢原子或可以具有取代基的C1—C6烷基的、化合物或其盐。
- [0124] 在该情况下,通式(I)所示的本发明化合物中,优选为:
- [0125] X为含氮C3—C10亚杂环烷基(在此,氮原子与通式(I)的—COY的羰基结合);
- [0126] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-R_7$;
- [0127] W和Z分别独立地为N或CH;
- [0128] n为0;
- [0129] R_1 为氨基;
- [0130] R_2 和 R_3 相同或不同,为氢原子、卤原子、可以具有取代基的C1—C6烷基、可以具有取代基的C1—C6烷氧基、可以具有取代基的C3—C7环烷基、可以具有取代基的C6—C14芳香族烃基、可以具有取代基的含有1~3个选自氮原子、氧原子和硫原子中的同种或不同种的杂原子的4~10元的单环式或多环式的不饱和杂环基、或氰基;
- [0131] R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 相同或不同,为氢原子或可以具有取代基的C1—C6烷基的、化合物或其盐。
- [0132] 通式(I)所示的本发明化合物中,更优选为:
- [0133] X为亚吖丁啶基、亚吡咯烷基或亚哌啶基;
- [0134] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-R_7$;
- [0135] W和Z分别独立地为N或CH;
- [0136] n为0;
- [0137] R_1 为氨基;
- [0138] R_2 和 R_3 相同或不同,为氢原子、卤原子、可以具有取代基的C1—C6烷基、可以具有取代基的C1—C6烷氧基、可以具有取代基的C3—C7环烷基、可以具有取代基的C6—C14芳香族烃基、可以具有取代基的含有1~3个选自氮原子、氧原子和硫原子中的同种或不同种的杂原子的4~10元的单环式或多环式的不饱和杂环基、或氰基;
- [0139] R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 相同或不同,为氢原子或可以具有取代基的C1—C6烷基的、化合物或其盐。
- [0140] 在该情况下,通式(I)所示的本发明化合物中,更优选为:
- [0141] X为亚吖丁啶基、亚吡咯烷基或亚哌啶基(在此,氮原子与通式(I)的—COY的羰基结合);
- [0142] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-R_7$;
- [0143] W和Z分别独立地为N或CH;
- [0144] n为0;
- [0145] R_1 为氨基;
- [0146] R_2 和 R_3 相同或不同,为氢原子、卤原子、可以具有取代基的C1—C6烷基、可以具有取代基的C1—C6烷氧基、可以具有取代基的C3—C7环烷基、可以具有取代基的C6—C14芳香族烃基、可以具有取代基的含有1~3个选自氮原子、氧原子和硫原子中的同种或不同种的杂原子的4~10元的单环式或多环式的不饱和杂环基、或氰基;
- [0147] R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 相同或不同,为氢原子或可以具有取代基的C1—C6烷基的、化合物或其盐。

- [0148] 通式(I)所示的本发明化合物中,更优选为:
- [0149] X为亚吖丁啶基、亚吡咯烷基或亚哌啶基;
- [0150] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-R_7$;
- [0151] W和Z独立地为N或CH;
- [0152] n为0;
- [0153] R_1 为氨基;
- [0154] R_2 和 R_3 的一个为氢原子或C1—C6烷基,另一个为氢原子、卤原子、C1—C6烷基、卤代C1—C6烷基、C1—C4烷氧基取代C1—C6烷基、C1—C6烷氧基、可以取代有卤原子的苯基、含有1个硫原子的4~6元的单环式的不饱和杂环基或氰基;
- [0155] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 时, R_4 、 R_5 和 R_6 相同或不同,为氢原子、C1—C6烷基、被取代有2个C1—C6烷基的氨基取代的C1—C6烷基(C1—C6烷基可以与它们所结合的氮原子一起形成4—8元环的杂环烷基);Y为 $-C\equiv C-R_7$ 时, R_7 为氢原子或C1—C6烷基的、化合物或其盐。
- [0156] 在该情况下,通式(I)所示的本发明化合物中,更优选为:
- [0157] X为亚吖丁啶基、亚吡咯烷基或亚哌啶基(在此,氮原子与通式(I)的 $-COY$ 的羰基结合);
- [0158] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-R_7$;
- [0159] W和Z独立地为N或CH;
- [0160] n为0;
- [0161] R_1 为氨基;
- [0162] R_2 和 R_3 的一个为氢原子或C1—C6烷基,另一个为氢原子、卤原子、C1—C6烷基、卤代C1—C6烷基、C1—C4烷氧基取代C1—C6烷基、C1—C6烷氧基、可以取代有卤原子的苯基、含有1个硫原子的4~6元的单环式的不饱和杂环基或氰基;
- [0163] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 时, R_4 、 R_5 和 R_6 相同或不同,为氢原子、C1—C6烷基、被取代有2个C1—C6烷基的氨基取代的C1—C6烷基(C1—C6烷基可以与它们所结合的氮原子一起形成4—8元环的杂环烷基);Y为 $-C\equiv C-R_7$ 时, R_7 为氢原子或C1—C6烷基的、化合物或其盐。
- [0164] 通式(I)所示的本发明化合物中,更优选为:
- [0165] X为1,3—亚吖丁啶基、1,3—亚吡咯烷基或1,3—亚哌啶基;
- [0166] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-R_7$;
- [0167] Z为N时W为N,Z为CH时W为N或CH;
- [0168] n为0;
- [0169] R_1 为氨基;
- [0170] R_2 和 R_3 的一个为氢原子或C1—C4烷基,另一个为氢原子、卤原子、C1—C4烷基、卤代C1—C4烷基、C1—C4烷氧基取代C1—C4烷基、C1—C4烷氧基、可以取代有卤原子的苯基、含有1个硫原子的4~6元的单环式的不饱和杂环基或氰基;
- [0171] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 时, R_4 、 R_5 和 R_6 相同或不同,为氢原子、C1—C6烷基、被取代有2个C1—C6烷基的氨基取代的C1—C6烷基(C1—C6烷基可以与它们所结合的氮原子一起形成4~8元环的杂环烷基);Y为 $-C\equiv C-R_7$ 时, R_7 为氢原子或C1—C4烷基的、化合物或其盐。
- [0172] 在该情况下,通式(I)所示的本发明化合物中,更优选为:
- [0173] X为1,3—亚吖丁啶基、1,3—亚吡咯烷基或1,3—亚哌啶基(在此,氮原子与通式

(I) 的 $-COY$ 的羰基结合)；

[0174] Y 为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-R_7$ ；

[0175] Z 为N时W为N, Z 为CH时W为N或CH；

[0176] n 为0；

[0177] R_1 为氨基；

[0178] R_2 和 R_3 的一个为氢原子或C1—C4烷基, 另一个为氢原子、卤原子、C1—C4烷基、卤代C1—C4烷基、C1—C4烷氧基取代C1—C4烷基、C1—C4烷氧基、可以取代有卤原子的苯基、含有1个硫原子的4~6元的单环式的不饱和杂环基或氰基；

[0179] Y 为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 时, R_4 、 R_5 和 R_6 相同或不同, 为氢原子、C1—C6烷基、被取代有2个C1—C6烷基的氨基取代的C1—C6烷基(C1—C6烷基可以与它们所结合的氮原子一起形成4~8元环的杂环烷基)； Y 为 $-C\equiv C-R_7$ 时, R_7 为原子或C1—C4的、化合物或其盐。

[0180] 通式(I)所示的本发明化合物中, 更优选为：

[0181] X 为1,3—亚吖丁啶基、1,3—亚吡咯烷基或1,3—亚哌啶基；

[0182] Y 为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-R_7$ ；

[0183] Z 为N时W为N, Z 为CH时W为N或CH；

[0184] n 为0；

[0185] R_1 为氨基；

[0186] R_2 和 R_3 的一个为氢原子或甲基, 另一个为氢原子、卤原子、甲基、三氟甲基、甲氧基乙基、甲氧基、苯基、4—氯苯基、2—噻吩基或氰基；

[0187] Y 为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 时, R_4 、 R_5 和 R_6 相同或不同, 为氢原子、甲基、二甲基氨基甲基、甲基乙基氨基甲基、二乙基氨基甲基、甲基异丙基氨基甲基、1—哌啶基甲基或1—吡咯烷基甲基； Y 为 $-C\equiv C-R_7$ 时, R_7 为甲基的、化合物或其盐。

[0188] 在该情况下, 通式(I)所示的本发明化合物中, 更优选为：

[0189] X 为1,3—亚吖丁啶基、1,3—亚吡咯烷基或1,3—亚哌啶基(在此, 氮原子与通式(I)的 $-COY$ 的羰基结合)；

[0190] Y 为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-R_7$ ；

[0191] Z 为N时W为N, Z 为CH时W为N或CH；

[0192] n 为0；

[0193] R_1 为氨基；

[0194] R_2 和 R_3 的一个为氢原子或甲基, 另一个为氢原子、卤原子、甲基、三氟甲基、甲氧基乙基、甲氧基、苯基、4—氯苯基、2—噻吩基或氰基；

[0195] Y 为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 时, R_4 、 R_5 和 R_6 相同或不同, 为氢原子、甲基、二甲基氨基甲基、甲基乙基氨基甲基、二乙基氨基甲基、甲基异丙基氨基甲基、1—哌啶基甲基或1—吡咯烷基甲基； Y 为 $-C\equiv C-R_7$ 时, R_7 为甲基的、化合物或其盐。

[0196] 通式(I)所示的本发明化合物中, 更优选为：

[0197] (1) Z 为N且W为N的情况下,

[0198] X 为1,3—亚哌啶基、

[0199] Y 为乙烯基,

[0200] (2) Z 为CH且W为N的情况下,

- [0201] X为1,3—亚吡咯烷基或1,3—亚哌啶基，
- [0202] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-(R_7)$ ，
- [0203] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 时, R_4 、 R_5 和 R_6 相同或不同, 为氢原子、甲基、二甲基氨基甲基、甲基乙基氨基甲基、二乙基氨基甲基、甲基异丙基氨基甲基、1—哌啶基甲基或1—吡咯烷基甲基; Y为 $-C\equiv C-(R_7)$ 时, R_7 为甲基，
- [0204] (3) Z为CH且W为CH的情况下，
- [0205] X为1,3—亚吖丁啶基或1,3—亚吡咯烷基，
- [0206] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ，
- [0207] R_4 、 R_5 和 R_6 相同或不同, 为氢原子、二甲基氨基甲基、甲基乙基氨基甲基、二乙基氨基甲基、甲基异丙基氨基甲基、1—哌啶基甲基或1—吡咯烷基甲基；
- [0208] n为0；
- [0209] R_1 为氨基；
- [0210] R_2 和 R_3 的一个为氢原子或甲基, 另一个为氢原子、卤原子、三氟甲基、甲氧基乙基、苯基、2—噻吩基、或氰基的、化合物或其盐。
- [0211] 在该情况下, 通式(I)所示的本发明化合物中, 更优选为:
- [0212] (1) Z为N且W为N的情况下，
- [0213] X为1,3—亚哌啶基(在此, 氮原子与通式(I)的 $-COY$ 的羰基结合)，
- [0214] Y为乙烯基，
- [0215] (2) Z为CH且W为N的情况下，
- [0216] X为1,3—亚吡咯烷基或1,3—亚哌啶基(在此, 氮原子与通式(I)的 $-COY$ 的羰基结合)，
- [0217] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 或 $-C\equiv C-(R_7)$ ，
- [0218] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ 时, R_4 、 R_5 和 R_6 相同或不同, 为氢原子、甲基、二甲基氨基甲基、甲基乙基氨基甲基、二乙基氨基甲基、甲基异丙基氨基甲基、1—哌啶基甲基或1—吡咯烷基甲基; Y为 $-C\equiv C-(R_7)$ 时, R_7 为甲基，
- [0219] (3) Z为CH且W为CH的情况下，
- [0220] X为1,3—亚吖丁啶基或1,3—亚吡咯烷基(在此, 氮原子与通式(I)的 $-COY$ 的羰基结合)，
- [0221] Y为 $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ ，
- [0222] R_4 、 R_5 和 R_6 相同或不同, 为氢原子、二甲基氨基甲基、甲基乙基氨基甲基、二乙基氨基甲基、甲基异丙基氨基甲基、1—哌啶基甲基或1—吡咯烷基甲基；
- [0223] n为0；
- [0224] R_1 为氨基；
- [0225] R_2 和 R_3 的一个为氢原子或甲基, 另一个为氢原子、卤原子、三氟甲基、甲氧基乙基、苯基、2—噻吩基或氰基的、化合物或其盐。
- [0226] 通式(I)所示的本发明化合物中, 更优选为:
- [0227] X为1,3—亚哌啶基；
- [0228] Y为乙烯基；
- [0229] Z为CH；

- [0230] W为N；
- [0231] n为0；
- [0232] R₁为氨基；
- [0233] R₂和R₃的一个为氢原子、另一个为氢原子、卤原子或氰基的、化合物或其盐。
- [0234] 在该情况下，通式(I)所示的本发明化合物中，更优选为：
- [0235] X为1,3—亚哌啶基(在此，氮原子与通式(I)的—COY的羰基结合)；
- [0236] Y为乙烯基；
- [0237] Z为CH；
- [0238] W为N；
- [0239] n为0；
- [0240] R₁为氨基；
- [0241] R₂和R₃的一个为氢原子，另一个为氢原子、卤原子或氰基的、化合物或其盐。
- [0242] 通式(I)所示的本发明化合物中，特别优选为：
- [0243] X为1,3—亚哌啶基；
- [0244] Y为乙烯基；
- [0245] Z为CH；
- [0246] W为N；
- [0247] n为0；
- [0248] R₁为氨基；
- [0249] R₂和R₃的一个为氢原子，另一个为氢原子或卤原子的、化合物或其盐。
- [0250] 在该情况下，通式(I)所示的本发明化合物中，特别优选为：
- [0251] X为1,3—亚哌啶基(在此，氮原子与通式(I)的—COY的羰基结合)；
- [0252] Y为乙烯基；
- [0253] Z为CH；
- [0254] W为N；
- [0255] n为0；
- [0256] R₁为氨基；
- [0257] R₂和R₃的一个为氢原子，另一个为氢原子或卤原子的、化合物或其盐。
- [0258] 作为具体的本发明化合物，可以列示后述的实施例中制得的化合物，但并不限定于这些化合物。
- [0259] 作为优选的本发明化合物，可以列示以下化合物：
- [0260] (1) (R)—1—(1—丙烯酰基哌啶—3—基)—4—氨基—N—(5—氯苯并[d]噁唑—2—基)—1H—吡唑并[3,4—d]嘧啶—3—甲酰胺(实施例化合物1)
- [0261] (2) (R)—1—(1—丙烯酰基哌啶—3—基)—4—氨基—N—(5—溴苯并[d]噁唑—2—基)—1H—吡唑并[3,4—d]嘧啶—3—甲酰胺(实施例化合物2)
- [0262] (3) (R)—1—(1—丙烯酰基哌啶—3—基)—4—氨基—N—(5—(噻吩—2—基)苯并[d]噁唑—2—基)—1H—吡唑并[3,4—d]嘧啶—3—甲酰胺(实施例化合物3)
- [0263] (4) (R)—4—氨基—N—(5—氯苯并[d]噁唑—2—基)—1—(1—甲基丙烯酰基哌啶—3—基)—1H—吡唑并[3,4—d]嘧啶—3—甲酰胺(实施例化合物4)

- [0264] (5) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物5)
- [0265] (6) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-氟基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物6)
- [0266] (7) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物7)
- [0267] (8) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物8)
- [0268] (9) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(噁唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物9)
- [0269] (10) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(4-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物10)
- [0270] (11) (R)-4-氨基-N-(5-氟苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-甲基丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物11)
- [0271] (12) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-氟苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物12)
- [0272] (13) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物13)
- [0273] (14) (R,E)-4-氨基-N-(苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物14)
- [0274] (15) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物15)
- [0275] (16) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物16)
- [0276] (17) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二乙基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物17)
- [0277] (18) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(异丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物18)
- [0278] (19) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物19)
- [0279] (20) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物20)
- [0280] (21) (R,E)-4-氨基-N-(5-(噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-

(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物21)

[0281] (22) (R)-4-氨基-N-(苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物22)

[0282] (23) (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5,6-二甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物23)

[0283] (24) (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物24)

[0284] (25) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物25)

[0285] (26) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(3-甲基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物26)

[0286] (27) (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物27)

[0287] (28) (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-(噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物28)

[0288] (29) (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物29)

[0289] (30) (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-氟苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物30)

[0290] (31) (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-(4-氯苯基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物31)

[0291] (32) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物32)

[0292] (33) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物33)

[0293] (34) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二乙基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物34)

[0294] (35) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(异丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物35)

[0295] (36) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物36)

[0296] (37) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例

化合物37)

- [0297] (38) (R) -1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物38)
- [0298] (39) (R) -1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-氰基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物39)
- [0299] (40) (R) -1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物40)
- [0300] (41) (R) -1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物41)
- [0301] (42) (R,E) -4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物42)
- [0302] (43) (R) -1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-(三氟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物43)
- [0303] (44) (R,E) -4-氨基-N-(5-(三氟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物44)
- [0304] (45) 1-(1-丙烯酰基吖丁啶-3-基)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物45)
- [0305] (46) 7-(1-丙烯酰基吖丁啶-3-基)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物46)
- [0306] (47) (E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖丁啶-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物47)
- [0307] (48) (R) -7-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物48)
- [0308] (49) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物49)
- [0309] (50) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物50)
- [0310] (51) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(二乙基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物51)
- [0311] (52) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(异丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物52)
- [0312] (53) (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(吡咯

烷-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物53)

[0313] (54) (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物54)

[0314] (55) (R) - 7 - (1 - 丙烯酰基吡咯烷 - 3 - 基) - 4 - 氨基 - N - (5 - 苯基苯并 [d] 噻唑 - 2 - 基) - 7H - 吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 - 5 - 甲酰胺 (实施例化合物55)

[0315] (56) (R,E)-4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物56)

[0316] (57) (R,E)-4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物57)

[0317] (58) (R,E)-4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(二乙基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物58)

[0318] (59) (R,E)-4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(异丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物59)

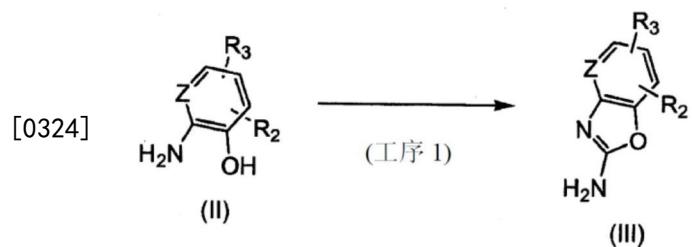
[0319] (60) (R,E)-4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物60)

[0320] (61) (R,E)-4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物61)

[0321] 下面,对本发明的化合物的制造方法进行说明。

[0322] 本发明化合物(I)能够通过例如下述的制造方法或实施例所示的方法等制造。但是,本发明化合物(I)的制造方法并不限定于反应例。

[0323] 制造方法1



[0325] [式中、Z、R₂和R₃的含义同上。]

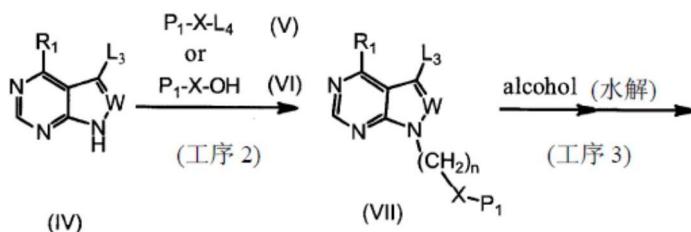
[0326] (工序1) 本工序是由通式(II)所示的氨基苯酚合成通式(III)所示的苯并噁唑化合物的工序。通式(II)所示的化合物可以使用市售品或基于公知的方法制造。

[0327] 作为所使用的试剂,可以例示溴化氰、氯化氰、碘化氰、1,1-碳化亚胺基双-1H-

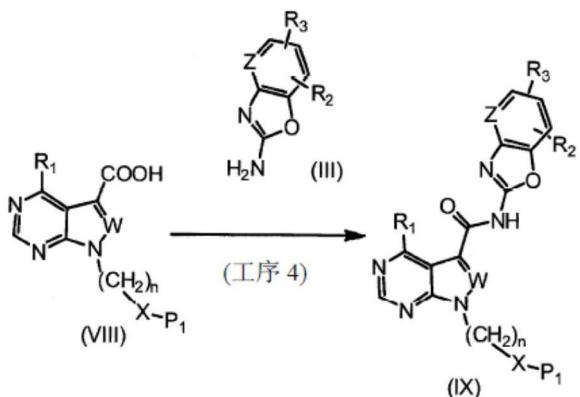
咪唑等氰基化合物。相对于通式(II)所示的化合物1摩尔,使用0.5~5摩尔、优选0.9~1.5摩尔的氰基化合物进行。其中,该氰基化合物可以使用市售品、或基于公知的方法制造。作为反应所使用的溶剂,只要是不对反应造成不良影响的溶剂即可,例如可以使用醇类(例如甲醇、乙醇等)、烃类(例如苯、甲苯、二甲苯等)、卤代烃类(例如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)、腈类(例如乙腈等)、醚类(例如二甲氧基乙烷、四氢呋喃等)、非质子性极性溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、六甲基磷酰胺等)、水或它们的混合物。反应时间为0.1~100小时、优选为0.5~24小时。反应温度为0~120℃、优选为0~90℃。

[0328] 这样操作得到的通式(III)所示的化合物可以通过公知的分离纯化手段、例如浓缩、减压浓缩、结晶化、溶剂萃取、再沉淀、色谱等进行离析纯化,或者不进行离析纯化地交付于后续工序。

[0329] 制造方法2



[0330]



[0331] [式中,L₃、L₄表示脱离基;P₁表示X所含的氨基的保护基;W、X、Y、Z、R₁、R₂、R₃和n的含义同上。]

[0332] (工序2)本工序是使用通式(IV)、和通式(V)或通式(VI)所示的化合物,制造通式(VII)所示的化合物的工序。通式(IV)所示的化合物可以使用市售品、或基于公知的方法制造。

[0333] 在将通式(V)所示的化合物用作烷基化试剂的情况下,可以在碱的存在下进行制造。在通式(V)中,L₄例如可以列举氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯等的脱离基,可以使用市售品、或基于公知的方法制造。相对于通式(IV)所示的化合物1摩尔,通式(V)所示的化合物的用量为1~10摩尔,优选为1~5摩尔。

[0334] 作为碱,可以列举碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化铯、氢化钠、氢化钾等无机碱、或三甲胺、三乙胺、三丙胺、二异丙基乙基胺、N-甲基吗啉、吡啶、4-(N,N-二甲基氨基)吡啶、二甲基吡啶(lutidine)、三甲基吡啶(collidine)等有机胺类。作为碱的使用量,相对于通式(IV)所示的化合物1摩尔,可以使用1~100摩尔,优选2~10摩尔。

[0335] 作为溶剂,可以将N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、四氢呋喃、

1,4-二噁烷、N-甲基吡咯烷-2-酮、乙腈等单独使用或混合使用。反应时间为0.1~100小时、优选为0.5~24小时。反应温度为0℃~溶剂的沸腾温度,优选为0~100℃。

[0336] 在将通式(VI)用作烷基化试剂的情况下,可以使用光延反应制造。本工序可以基于通常公知的方法(例如Chemical Reviews, Vol. 109, p. 2551, 2009)进行,例如在光延试剂(Mitsunobu Reagents)、膦试剂的存在下,在不对反应造成不良影响的溶剂中实施。本工序中,通常相对于通式(IV)所示的化合物1摩尔,使用通式(VI)所示的化合物1~10摩尔、优选1~5摩尔进行。

[0337] 光延试剂例如能够例示偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二异丙酯等。相对于通式(IV)所示的化合物1摩尔,光延试剂的使用量为1~10摩尔、优选为1~5摩尔。

[0338] 胍试剂例如能够例示三苯胍、三丁胍。相对于通式(IV)所示的化合物1摩尔,胍试剂的用量为1~10摩尔、优选1~5摩尔。

[0339] 反应溶剂只要是不对反应造成障碍的物质即可,没有特别限定,例如优选甲苯、苯、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜等或其混合溶剂等。

[0340] 反应温度通常为-78~200℃、优选为0~50℃。反应时间通常为5分钟~3天、优选为10分钟~10小时。

[0341] 这样得到的通式(VII)所示的化合物可以通过公知的分离纯化手段、例如浓缩、减压浓缩、结晶化、溶剂萃取、再沉淀、色谱等进行离析纯化,或者不进行离析纯化而交付于后续工序。

[0342] (工序3)本工序是在一氧化碳氛围中、在醇的存在下使通式(VII)所示的化合物与例如过渡金属以及根据需要的碱、在不对反应造成不良影响的溶剂中反应,由此来制造通式(VIII)所示的化合物的工序。

[0343] 通式(VII)中,L₃所示的脱离基是溴原子或碘原子,该化合物可以使用市售品、或基于公知的方法制造。

[0344] 本工序中,一氧化碳的压力通常为1大气压~10大气压,优选为1大气压~5大气压。相对于通式(VII)所示的化合物1摩尔,醇化合物的使用量为1~10摩尔、优选为1~5摩尔。作为醇化合物的示例,可以列举甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、二乙基氨基乙醇、异丁醇、4-(2-羟乙基)吗啉、3-吗啉代丙醇、二乙基氨基丙醇等。

[0345] 作为本工序中能够利用的过渡金属催化剂,例如有钯催化剂(例乙酸钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、双(三苯胍)二氯化钯(II)、1,1'-双(二苯基胍基)二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷配位化合物等),根据需要添加配体(例如三苯胍、4,5-双(二苯基胍)-9,9-二甲基氧杂蒽(xantphos)、三叔丁胍等)。过渡金属催化剂的使用量因催化剂的种类而有所不同,相对于通式(VII)所示的化合物1摩尔,通常为0.0001~1摩尔、优选为0.001~0.5摩尔。作为配体的使用量,相对于通式(VII)所示的化合物1摩尔,通常为0.0001~4摩尔、优选为0.01~2摩尔。

[0346] 另外,上述反应可以根据需要添加碱。作为碱,例如可以列举三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、N-甲基吗啉、叔丁酸钾、叔丁酸钠、甲醇钠、乙醇钠、六甲基二硅氮烷锂盐、六甲基二硅氮烷钠盐、六甲基二硅氮烷钾盐、丁基锂等有机碱、或碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢化钠等无机碱。相对于通

式(VII)所示的化合物1摩尔化合物,碱的使用量通常为0.1~50摩尔、优选为1~20摩尔。

[0347] 反应溶剂只要不对反应造成障碍即可,没有特别限定,例如可以列举烃类(例如苯、甲苯、二甲苯等)、腈类(例如乙腈等)、醚类(例如二甲氧基乙烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷等)、醇类(例如甲醇、乙醇等)、非质子性极性溶剂(例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、六甲基磷酰胺等)、水或它们的混合物等。

[0348] 反应时间为0.1~100小时,优选为0.5~24小时。

[0349] 反应温度为0℃~溶剂的沸腾温度,优选为0~150℃。

[0350] 该反应后,形成羧酸化合物(VIII)和对应于所使用的醇的酯体的混合物,所以进行水解反应,进行转化为通式(VIII)所示的化合物的处理。水解使用碱进行,例如可以列举二乙胺、二异丙胺、叔丁酸钾、叔丁酸钠、甲醇钠、乙醇钠、六甲基二硅氮烷锂盐、六甲基二硅氮烷钠盐、六甲基二硅氮烷钾盐、丁基锂等有机碱、或碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠等无机碱。

[0351] 反应溶剂只要不对反应造成障碍即可,没有特别限定,例如可以列举烃类(例如苯、甲苯、二甲苯等)、腈类(例如乙腈等)、醚类(例如二甲氧基乙烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷等)、醇类(例如甲醇、乙醇等)、非质子性极性溶剂(例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、六甲基磷酰胺等)、水或它们的混合物等。

[0352] 反应时间为0.1~100小时,优选为0.5~24小时。

[0353] 反应温度为0℃~溶剂的沸腾温度,优选为0~150℃。

[0354] 这样得到的通式(VIII)所示的化合物可以通过公知的分离纯化手段、例如浓缩、减压浓缩、结晶化、溶剂萃取、再沉淀、色谱等进行离析纯化,或者也可以不进行离析纯化而交付于后续工序。

[0355] (工序4)本工序是使用通式(VIII)和通式(III)所示的化合物进行酰胺化反应、制造通式(IX)所示的化合物的工序。

[0356] 作为酰胺化试剂,在适当的缩合剂或活化剂的存在下,相对于通式(VIII)所示的化合物1摩尔,使用0.5~10摩尔、优选1~3摩尔的通式(III)所示的化合物。

[0357] 反应溶剂只要不对反应造成障碍即可,没有特别限定,例如优选异丙醇、叔丁醇、甲苯、苯、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜等或其混合溶剂等。反应温度通常为-78~200℃、优选为0~50℃。反应时间通常为5分钟~3天、优选为5分钟~10小时。

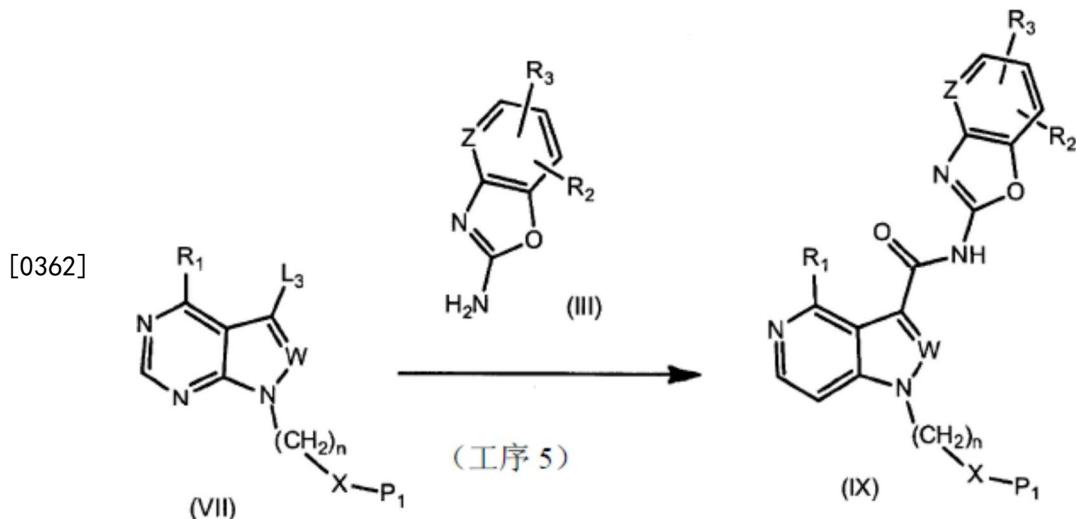
[0358] 作为缩合剂、活化剂,例如叠氮磷酸二苯酯、N,N'-二环己基碳化二亚胺、苯并三唑-1-基氧-三-二甲基氨基𬭸盐、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物、1-乙基-3-(3-二甲基氨基苯基)碳化二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺与1-羟基苯并三唑的组合、2-氯-1,3-二甲基咪唑鎓氯化物、0-(7-偶氮苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(0-(7-azabenzotriazo-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl hexauronium hexafluoro phosphate)、1,1-羰基二咪唑、N-羟基琥珀酰亚胺等。

[0359] 另外,上述反应可以根据需要添加碱。作为碱,例如可以列举三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、叔丁酸钾、叔丁酸钠、甲醇钠、乙醇钠、六甲基二硅氮烷锂盐、六甲基二硅氮烷钠盐、六甲基二硅氮烷钾盐、二氮杂双环十一

碳烯、二氮杂双环壬烯、丁基锂等有机碱、或碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢化钠等无机碱。作为添加量，相对于通式(VIII)所示的化合物1摩尔，为1~100摩尔、优选为1~10摩尔。

[0360] 这样得到的通式(IX)所示的化合物可以通过公知的分离纯化手段、例如浓缩、减压浓缩、结晶化、溶剂萃取、再沉淀、色谱等进行离析纯化,或者可以不进行离析纯化地用于制造本发明化合物(I)。

[0361] 制造方法3



[0363] [式中, L_3 表示脱离基; $W, X, Y, Z, P_1, R_1, R_2, R_3$ 和 n 的含义同上。]

[0364] (工序5) 本工序是在一氧化碳氛围在化合物(III)的存在下、使通式(VII)所示的化合物与例如过渡金属和根据需要的碱在不对反应造成不良影响的溶剂中实施、由此制造通式(IX)所示的化合物的工序。

[0365] 通式(VII)中,作为L₃所示的脱离基,为溴原子或碘原子,该化合物可以使用市售品或基于公知的方法制造。

[0366] 本工序中,一氧化碳的压力为1大气压~10大气压、优选为1大气压~5大气压。

[0367] 作为本工序中能够利用的过渡金属催化剂,例如有钯催化剂(例如乙酸钯、三(二亚苄基丙酮)二钯、双(三苯膦)二氯化钯(II)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁—二氯化钯(II)—二氯甲烷配位化合物等),可以根据需要添加配体(例如三苯膦、4,5—双(二苯基膦)—9,9—二甲基氧杂蒽、三叔丁基膦等)。过渡金属催化剂的使用量因催化剂的种类而有所不同,相对于通式(IX)所示的化合物1摩尔,通常为0.0001~1摩尔、优选为0.001~0.5摩尔。作为配体的使用量,相对于通式(VII)所示的化合物1摩尔,通常为0.0001~4摩尔、优选为0.01~2摩尔。

[0368] 另外,上述反应可以根据需要添加碱。作为碱,例如可以列举三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4—二甲基氨基吡啶、N—甲基吗啉、叔丁酸钾、叔丁酸钠、甲醇钠、乙醇钠、六甲基二硅氮烷锂盐、六甲基二硅氮烷钠盐、六甲基二硅氮烷钾盐、丁基锂等有机碱,或碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢化钠等无机碱。相对于通式(VII)所示的化合物1摩尔,碱的使用量通常为0.1~50摩尔,优选为1~20摩尔。

[0369] 反应溶剂只要不对反应造成障碍即可,没有特别限定,例如可以列举烃类(例如苯、甲苯、二甲苯等)、腈类(例如乙腈等)、醚类(例如二甲氧基乙烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷等)。

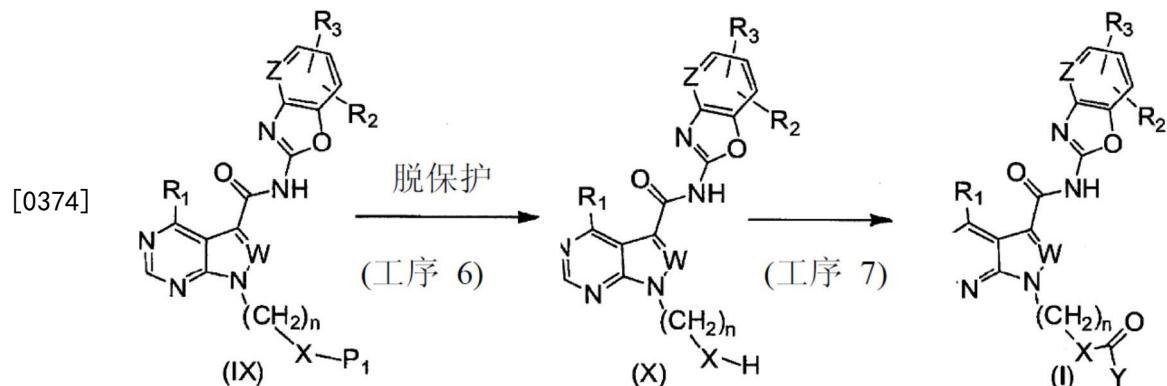
等)、醇类(例如甲醇、乙醇等)、非质子性极性溶剂(例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N—甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、六甲基磷酰胺等)、水或它们的混合物等。

[0370] 反应时间为0.1~100小时、优选为0.5~24小时。

[0371] 反应温度为0℃~溶剂的沸腾温度、优选为0~150℃。

[0372] 这样得到的通式(IX)所示的化合物可以通过公知的分离纯化手段、例如浓缩、减压浓缩、结晶化、溶剂萃取、再沉淀、色谱等进行离析纯化,或者不进行离析纯化地用于制造本发明化合物(I)。

[0373] 制造方法4



[0375] [式中,P₁、W、X、Y、Z、R₁、R₂、R₃和n的含义同上。]

[0376] (工序6)本工序是将通式(IX)所示的化合物的氨基保护脱保护、制造通式(X)所示的化合物的工序。作为脱保护的方法,可以按照通常公知的方法、例如Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, John Wiley&Sons (1981年)中记载的方法、或基于此的方法进行。作为保护基,可以例示叔丁氧基羰基。在作为保护基使用叔丁氧基羰基的情况下,优选酸性条件下的脱保护,作为酸,可以列举盐酸、乙酸、三氟乙酸、硫酸、甲磺酸、甲苯磺酸等。或者也优选使用路易斯酸的脱保护,作为示例,可以列举三甲基碘硅烷、三氟化硼-二乙基醚配位化合物等。相对于化合物(IX)1摩尔,酸的使用量优选为1~100摩尔。

[0377] 作为反应所使用的溶剂,只要是不对反应造成不良影响即可,例如可以使用醇类(例如甲醇等)、烃类(例如苯、甲苯、二甲苯等)、卤代烃类(例如二氯甲烷、氯仿、1,2—二氯乙烷等)、腈类(例如乙腈等)、醚类(例如二甲氧基乙烷、四氢呋喃等)、非质子性极性溶剂(例如N,N—二甲基甲酰胺、二甲亚砜、六甲基磷酰胺等)或它们的混合物。反应时间为0.1~100小时、优选为0.5~24小时。反应温度为0~120℃、优选为0~90℃。

[0378] 这样得到的通式(X)所示的化合物可以通过公知的分离纯化手段、例如浓缩、减压浓缩、结晶化、溶剂萃取、再沉淀、色谱等进行离析纯化,或者不进行离析纯化地交付于后续工序。

[0379] (工序7)本工序是通过通式(X)所示的化合物、与Y—COOH所示的羧酸或Y—C(=O)—L(L表示氯原子或溴原子)所示的酰卤的酰胺化反应、制造通式(I)所示的本发明化合物的工序。

[0380] 在作为酰胺化试剂使用Y—COOH所示的羧酸的情况下,在适当的缩合剂的存在下,相对于通式(X)所示的化合物1摩尔,使用0.5~10摩尔、优选1~3摩尔羧酸进行。其中,该羧酸可以使用市售品、或基于公知的方法制造。

[0381] 反应溶剂只要不对反应造成障碍即可,没有特别限定,例如优选异丙醇、叔丁醇、甲苯、苯、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、1,4—二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N—甲基吡咯烷酮、二甲亚砜等或其混合溶剂等。反应温度通常为—78~200℃、优选为0~50℃。反应时间通常为5分钟~3天、优选5分钟~10小时。

[0382] 作为缩合剂,例如可以列举叠氮磷酸二苯酯、N,N'—二环己基碳化二亚胺、苯并三唑—1—基氧—三—二甲基氨基𬭸盐、4—(4,6—二甲氧基—1,3,5—三嗪—2—基)—4—甲基吗啉鎓氯化物、1—乙基—3—(3—二甲基氨基丙基)碳化二亚胺、1—乙基—3—(3—二甲基氨基丙基)碳化二亚胺与1—羟基苯并三唑的组合、2—氯—1,3—二甲基咪唑鎓氯化物、0—(7—偶氮苯并三氮唑—1—基)—N,N,N',N'—四甲基脲六氟磷酸盐等。

[0383] 另外,上述反应可以根据需要添加碱。作为碱,例如可以列举三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4—二甲基氨基吡啶、叔丁酸钾、叔丁酸钠、甲醇钠、乙醇钠、六甲基二硅氮烷锂盐、六甲基二硅氮烷钠盐、六甲基二硅氮烷钾盐、丁基锂等有机碱、或碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢化钠等无机碱。作为添加量,相对于通式(X)所示的化合物1摩尔,为1~100摩尔、优选为1~10摩尔。

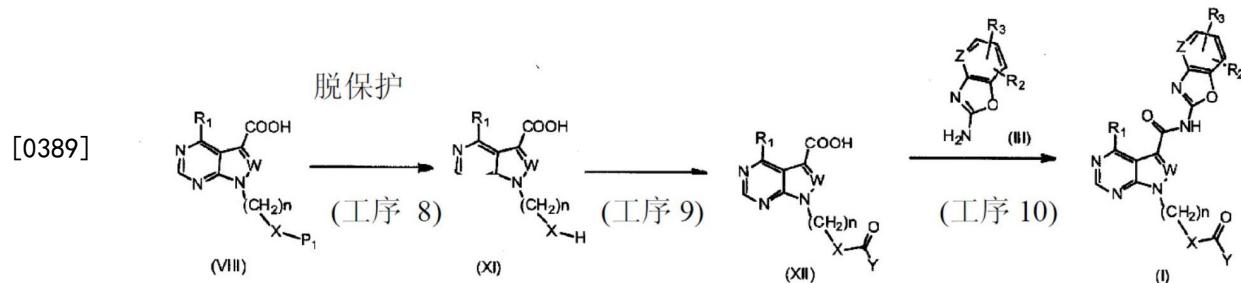
[0384] 在作为酰胺化试剂使用Y—C(=O)—L(L表示氯原子或溴原子)所示的酰卤的情况下,相对于通式(X)所示的化合物1摩尔,使用0.5~5摩尔、优选0.9~1.1摩尔的酰卤进行。其中,该酰卤可以使用市售品、或基于公知的方法制造。

[0385] 反应溶剂只要不对反应造成障碍即可,没有特别限定,例如优选水、甲苯、苯、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、乙腈、1,4—二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N—甲基吡咯烷酮等或其混合溶剂等。反应温度通常为—78~200℃、优选为—20~50℃。反应时间通常为5分钟~3天、优选为5分钟~10小时。

[0386] 另外,上述反应可以根据需要添加碱。碱例如可以列举三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4—二甲基氨基吡啶、叔丁酸钾、叔丁酸钠、甲醇钠、乙醇钠、六甲基二硅氮烷锂盐、六甲基二硅氮烷钠盐、六甲基二硅氮烷钾盐、丁基锂等有机碱、或碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢化钠等无机碱。作为添加量,相对于通式(X)所示的化合物1摩尔,可以使用1~100摩尔、优选1~10摩尔。

[0387] 这样得到的通式(I)所示的化合物可以通过公知的分离纯化手段、例如浓缩、减压浓缩、结晶化、溶剂萃取、再沉淀、色谱等进行离析纯化。

[0388] 制造方法5



[0390] [式中,P₁、W、X、Y、Z、R₁、R₂、R₃和n的含义同上。]

[0391] (工序8、工序9)

[0392] 本工序是按照与制造方法4、工序6、7同样的操作,从通式(VIII)所示的化合物制造通式(XII)所示的化合物的工序。

[0393] (工序10)

[0394] 本工序是按照与制造方法2、工序4同样的操作,从通式(XII)所示的化合物制造通式(I)所示的化合物的工序。

[0395] 这样得到的通式(I)所示的化合物可以通过公知的分离纯化手段、例如浓缩、减压浓缩、结晶化、溶剂萃取、再沉淀、色谱等进行离析纯化。

[0396] 上述制造方法1~5中,氨基、亚氨基、羟基、羧基、羰基和酰胺基、以及吲哚这样的具有活性质子的官能团等在各制造方法中的适当工序中能够使用被保护后的试剂,或者按照常规方法对该官能团导入保护基后再将该保护基除去。

[0397] 作为“氨基或亚氨基的保护基”,只要具有该功能即可,没有特别限定,可以列举例如苄基、对甲氧基苄基、3,4—二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、二苯甲基、三苯甲基、枯基等芳烷基;例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、特戊酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基等低级烷酰基;例如苯甲酰基;例如苯基乙酰基、苯氧基乙酰基等芳基烷酰基;例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、叔丁氧羰基等低级烷氧羰基;例如对硝基苄氧羰基、苯乙氧基羰基等芳烷氧基羰基;例如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等低级烷基甲硅烷基;例如四氢吡喃基;例如三甲基甲硅烷基乙氧基甲基;例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、叔丁基磺酰基等低级烷基磺酰基等;例如叔丁基亚磺酰基等低级烷基亚磺酰基等;例如苯磺酰基、甲苯磺酰基等芳基磺酰基等、例如邻苯二甲酰亚胺基等酰亚胺基,特别优选三氟乙酰基、乙酰基、叔丁氧羰基、苄氧基羰基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、枯基等。

[0398] 作为“羟基的保护基”,只要具有该功能即可,没有特别限定,可以列举例如甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基等低级烷基;例如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等低级烷基甲硅烷基;例如甲氧基甲基、2—甲氧基乙氧基甲基等低级烷氧基甲基;例如四氢吡喃基;例如三甲基甲硅烷基乙氧基甲基;例如苄基、对甲氧基苄基、2,3—二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、三苯甲基等芳烷基;例如甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基等酰基等,特别优选甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、叔丁基二甲基甲硅烷基、乙酰基等。

[0399] 作为“羧基的保护基”,只要具有该功能即可,没有特别限定,可以列举例如甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基等低级烷基;例如2,2,2—三氯乙基等卤代低级烷基;例如烯丙基等低级烯基;例如三甲基甲硅烷基乙氧基甲基;例如苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、二苯甲基、三苯甲基等芳烷基等,特别优选甲基、乙基、叔丁基、烯丙基、苄基、对甲氧基苄基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基;等。

[0400] 作为“羰基的保护基”,只要具有该功能即可,没有特别限定,例如,可以列举乙二醇缩酮、丙二醇缩酮、二甲基缩酮、乙缩醛、丙缩醛、二甲缩醛等缩酮、缩醛等。

[0401] 作为“酰胺基或吲哚这样的具有活性质子的官能基的保护基”,只要具有该功能即可,没有特别限定,可以列举例如甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基等低级烷基;例如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等低级烷基甲硅烷基;例如甲氧基甲基、2—甲氧基乙氧基甲基等低级烷氧基甲基;例如四氢吡喃基;例如三甲基甲硅烷基乙氧基甲基;例如苄基、对甲氧基苄基、2,3—二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、三苯甲基等芳烷基;例如甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基等酰基等,特别优选甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、叔丁基二甲基甲硅烷基、乙酰基。

[0402] 保护基的除去方法根据该保护基的种类和目的化合物的稳定性等而有所不同,例如,可以根据文献记载的方法(参照Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、T.W.Greene著、John Wiley&Sons公司、1999年)或与其相当的方法进行,例如,利用酸或碱的溶剂分解,即,例如使0.01摩尔至大量过剩的酸,优选三氟乙酸、甲酸、盐酸等,或等摩尔至大量过剩的碱,优选氢氧化钾、氢氧化钙等作用的方法;使用氢化金属配位化合物等的化学还原或使用钯—碳催化剂、拉尼镍催化剂等的接触还原等。

[0403] 本发明化合物能够通过通常的分离方法容易地离析纯化。作为这样的方法,例如能够例示溶剂萃取、再结晶、分离制备用逆相高速液体色谱、柱色谱、分离用薄层色谱等。

[0404] 本发明化合物在具有光学异构体、立体异构体、位置异构体、旋转异构体等异构体时,任意异构体的混合物也包括在本发明化合物中。例如,在本发明化合物存在光学异构体时,由消旋体拆分得到的光学异构体也包括在本发明化合物中。这些异构体能够通过本身公知的合成方法、分离方法(浓缩、溶剂萃取、柱色谱、再结晶等)分别以单一化合物的形态得到。

[0405] 本发明化合物或其盐可以为结晶,不论是单一晶型还是多晶型混合物均包括在本发明化合物或其盐中。晶体能够通过应用本身公知的结晶法进行结晶来制造。本发明化合物或其盐可以为溶剂合物(例如水合物等),也可以为无溶剂合物,均包括在本发明化合物或其盐中。用同位素(例如³H、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵I等)等标记的化合物也包括在本发明化合物或其盐中。

[0406] 本发明化合物或其盐的前体(prodrug)是指在生物体内的生理条件下通过利用酶或胃酸等的反应而转化为本发明化合物或其盐的化合物,即,发生酶催化的氧化、还原、水解等而转化为本发明化合物或其盐的化合物、利用胃酸等发生水解等而转化为本发明化合物或其盐的化合物。另外,本发明化合物或其盐的前体可以在广川书店1990年刊《医薬品の開発》(医药品的开发)第7卷分子设计第163页至第198页中记载的生理条件下转化为本发明化合物或其盐。

[0407] 本发明化合物的盐是指有机化学领域中使用的惯用的盐,例如能够列举具有羧基时该羧基的碱加成盐、或具有氨基或碱性杂环基时该氨基或碱性杂环基的酸加成盐的盐类。

[0408] 作为该碱加成盐,可以列举例如钠盐、钾盐等碱金属盐;例如钙盐、镁盐等碱土金属盐;例如铵盐;例如三甲胺盐、三乙胺盐、二环己胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、普鲁卡因盐、N,N'—二苄基乙二胺盐等有机胺盐等。

[0409] 作为该酸加成盐,可以列举例如盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐等无机酸盐;例如乙酸盐、甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、三氟乙酸盐等有机酸盐;例如甲磺酸盐、羟乙基磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等磺酸盐等。

[0410] 本发明化合物或其盐具有优异的BTK抑制活性,作为各种免疫疾病的预防剂和/或治疗剂、例如过敏性疾病、自身免疫疾病、炎症性疾病的预防剂和/或治疗剂、特别是过敏性疾病或自身免疫疾病的预防剂和/或治疗剂有用。并且,具有对于BTK的优异的选择性,具有因其他激酶(例如EGFR)也被抑制而引起的副作用少的优点。

[0411] 本说明书中,“BTK”包括人类或非人类哺乳动物的BTK,优选为人类BTK。并且,“BTK”的术语包括亚型。

[0412] 另外,本发明化合物或其盐因其优异的BTK抑制活性,作为用于BTK参与的免疫疾病、例如过敏性疾病、自身免疫疾病、炎症性疾病、特别是过敏性疾病或自身免疫疾病的预防或治疗的医药是有用的。

[0413] “BTK参与的免疫疾病”可以列举通过使BTK的功能缺失、被抑制和/或被阻碍来降低发病率、缓解、缓和和/或治愈症状的疾病。

[0414] 作为对象的免疫疾病,只要是因BTK的表达和/或活性的异常引起的免疫疾病即可,没有特别限制,例如可以列举过敏性疾病、自身免疫疾病、炎症性疾病等。

[0415] 现有的类风湿性关节炎药(例如pan-JAK抑制剂Tofacitinib)中,被指出由于使NK细胞数降低而导致宿主的免疫能力降低,存在因疱疹病毒感染或致癌的风险高的问题(ACR HOTILINE, December 14, 2012)。

[0416] 本发明化合物或其盐的细胞选择性高、对于NK细胞等的抑制能力低,因而具备宿主免疫抑制风险低、安全性高的优点。

[0417] 并且,本发明化合物或其盐能够抑制小鼠破骨细胞的骨吸收、恢复骨密度,因而对于与破骨细胞相关的病症(骨质疏松等)也是有用的。

[0418] 作为对象的过敏性疾病没有特别限制,例如可以列举支气管哮喘、过敏性鼻炎、花粉过敏症、特异性皮炎、食物过敏、过敏反应(anaphylaxis)、药物过敏、荨麻疹、结膜炎等。优选支气管哮喘、过敏性鼻炎、花粉过敏症、特异性皮炎,特别优选过敏性鼻炎、花粉过敏症、特异性皮炎。

[0419] 作为对象的自身免疫疾病没有特别限制,例如可以列举类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、硬皮病、多肌症、干燥综合症、白塞氏病。优选类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮,特别优选类风湿性关节炎。

[0420] 作为对象的炎症性疾病没有特别限制,例如可以列举阑尾炎、眼睑炎、细支气管炎、支气管炎、粘液囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、溃疡性大肠炎、克罗恩病、过敏性肠疾病、膀胱炎、泪腺炎、接触性皮炎、皮肌炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃肠炎、肝炎、汗腺脓肿、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肾炎、卵巢炎、精巢炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、耳管炎、鼻窦炎、口腔炎、骨性关节炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、外阴炎。优选溃疡性大肠炎、克罗恩病、过敏性肠疾病、接触性皮炎、膀胱炎、骨性关节炎。特别优选接触性皮炎、膀胱炎、骨性关节炎。

[0421] 作为对象的免疫疾病优选过敏性疾病和自身免疫疾病,更优选特异性皮炎、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、过敏性鼻炎或花粉过敏症,特别优选类风湿性关节炎。

[0422] 在将本发明化合物或其盐制成医药时,可以根据需要配合药物载体,根据预防或治疗目的,可以采用各种给药形态,作为该形态,例如口服剂、注射剂、栓剂、软膏剂、贴附剂等均可。这些给药形态可以通过各种本领域技术人员公知惯用的制剂方法来制造。

[0423] 作为药物载体,可以使用作为制剂原料惯用的各种有机或无机载体物质,在固态制剂中可以配合赋形剂、结合剂、崩解剂、润滑剂、包衣剂等,在液态制剂中可以配合溶剂、助溶剂、悬浮剂、等渗剂、pH调节剂-缓冲剂、镇痛剂等。并且,还可以根据需要使用防腐剂、抗氧化剂、着色剂、矫味-矫臭剂、稳定剂等制剂添加物。

[0424] 作为赋形剂,可以列举乳糖、白糖、D-甘露醇、淀粉、结晶纤维素、硅酸钙等。

[0425] 作为结合剂,可以列举羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、糖粉、羟丙甲纤维素等。

[0426] 作为崩解剂,可以列举乙醇酸淀粉钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素纳、交聚维酮、低取代度羟丙基纤维素、部分 α 化淀粉等。

[0427] 作为润滑剂,可以列举滑石、硬脂酸镁、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸、富马酸硬脂酸钠等。

[0428] 作为包衣剂,可以列举乙基纤维素、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物RS、羟丙甲纤维素、白糖等。

[0429] 作为溶剂,可以列举水、丙二醇、生理盐水。

[0430] 作为助溶剂,可以列举聚乙二醇、乙醇、 α -环糊精、聚乙二醇400 (Macrogol 400)、聚山梨醇酯80 (Polysorbate 80) 等。

[0431] 作为悬浮剂,可以列举卡拉胶、结晶纤维素-羧甲基纤维素钠、聚氧乙烯氢化蓖麻油。

[0432] 作为等渗剂,可以列举氯化钠、甘油、氯化钾等。

[0433] 作为pH调节剂-缓冲剂,可以列举柠檬酸钠、盐酸、乳酸、磷酸、磷酸二氢钠等。

[0434] 作为镇痛剂,可以列举普鲁卡因盐酸盐、利多卡因等。

[0435] 作为防腐剂,可以列举对羟基苯甲酸乙酯、甲酚、苯扎氯铵等。

[0436] 作为抗氧化剂,可以列举亚硫酸钠、抗坏血酸、天然维生素E等。

[0437] 作为着色剂,可以列举氧化钛、三氧化二铁、食用蓝1号、叶绿素铜等。

[0438] 作为矫味-矫臭剂,可以列举阿巴斯甜、糖精、三氯蔗糖、1-薄荷醇、薄荷香料等。

[0439] 作为稳定剂,可以列举焦亚硫酸钠、依地酸钠、异抗坏血酸、氧化镁、二丁基羟基甲苯等。

[0440] 制备口服用固态制剂时,能够在本发明化合物中添加赋型剂、根据需要添加结合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味-矫臭剂等,之后根据通常方法制造片剂、包衣片剂、颗粒剂、散剂、胶囊剂等。

[0441] 在制备注射剂时,能够在本发明化合物中添加pH调节剂、缓冲剂、稳定剂、等渗剂、局部麻醉剂等,根据通常方法制造皮下、肌肉和静脉内用注射剂。

[0442] 在上述的各给药单位形态中应该配合的本发明化合物的量,根据要应用该化合物的患者的症状或者其剂形等不能一概而论,一般而言,每给药单元形态,口服剂时期望为0.05~1000mg,注射剂时期望为0.01~500mg,栓剂时期望为1~1000mg。

[0443] 另外,具有上述给药形态的药剂的每1天的给药量根据患者的症状、体重、年龄、性别等而有所不同,不能一概而论,以本发明化合物计,通常成人(体重50kg)每天0.05~5000mg、优选为0.1~1000mg即可,优选将其以1天1次或分2~3次左右给药。

[0444] 实施例

[0445] 下面,列举实施例对本发明进行更具体的说明,但本发明完全不限定于这些实施例。

[0446] 实施例中使用的各种试剂只要没有特别说明,使用市售品。硅胶柱色谱使用Moritex Corp. 制的PURIF-PACK (注册商标) SI、Biotage公司制的KP-Si1 (注册商标) Silica预填充柱、或Biotage公司制的HP-Si1 (注册商标) Silica预填充柱。碱性硅胶柱色

谱使用Moritex Corp.制的PURIF-PACK(注册商标)NH或Biotage公司制的KP-NH(注册商标)预填充柱。分离用薄层色谱使用Merck公司制的Kieselgel TM60F254,Art.5744或Wako Pure Chemical Industries,Ltd.制的NH2硅胶60F254板。NMR图谱使用AL400(400MHz,日本电子(JEOL))、Mercury400(400MHz,Agilent Technologies,Inc.)型分光计、或装备有OMNMR探针(Protasis)的Inova400(400MHz,Agilent Technologies,Inc.)型分光计,在氘代溶剂中含有四甲基硅烷时,使用四甲基硅烷作为内标、此外的情况使用NMR溶剂作为内标进行测定,以ppm表示全部δ值。微波反应使用CEM公司制的Discover S级。

[0447] 另外,LCMS图谱使用Waters公司制的ACQUITY SQD(四极型)以下述条件进行测定。

[0448] 柱:YMC公司制YMC-Triart C18,2.0×50mm,1.9μm

[0449] MS检测:ESI positive

[0450] UV检测:254和210nm

[0451] 柱流速:0.5mL/min

[0452] 流动相:水/乙腈(0.1%甲酸)

[0453] 注射量:1μL

[0454] 梯度(表1)

[0455] [表1]

[0456]	时间(分钟)	水	乙腈
0	95	5	
0.1	95	5	
2.1	5	95	
3.0	STOP		

[0457] 另外,反相分离HPLC纯化使用WATERS公司制的分离系统以下述条件实施。

[0458] 柱:使用将YMC公司制的YMC-Actus Triart C18,20×50mm,5μm和YMC公司制的YMC-Actus Triart C18,20×10mm,5μm连接而成的柱。

[0459] UV检测:254nm

[0460] MS检测:ESI positive

[0461] 柱流速:25mL/min

[0462] 流动相:水/乙腈(0.1%甲酸)

[0463] 注射量:0.1—0.5mL

[0464] 简写符号的含义如下。

[0465] s:单峰

[0466] d:二重峰

[0467] t:三重峰

[0468] q:四重峰

[0469] dd:双二重峰

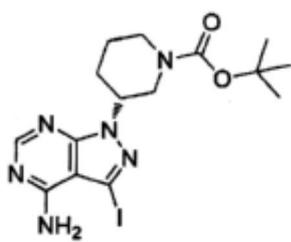
[0470] dt:二重三重峰

[0471] td:三重二重峰

[0472] tt:双三重峰

[0473] ddd:二重二重二重峰

- [0474] ddt:二重二重三重峰
 [0475] dtd:二重三重二重峰
 [0476] tdd:三重二重二重峰
 [0477] m:多重峰
 [0478] br:宽峰
 [0479] brs:宽单峰
 [0480] CDI:羰基二咪唑
 [0481] DMSO-d₆:氘代二甲亚砜
 [0482] CDCl₃:氘代氯仿
 [0483] CD₃OD:氘代甲醇
 [0484] THF:四氢呋喃
 [0485] DMF:N,N-二甲基甲酰胺
 [0486] DMA:N,N-二甲基乙酰胺
 [0487] NMP:1-甲基-2-吡咯烷酮
 [0488] DMSO:二甲亚砜
 [0489] TFA:三氟乙酸
 [0490] WSC:1-(3-二甲基氨基丙基)-3-以及碳化二亚胺盐酸盐
 [0491] HOEt:1-羟基苯并三唑1水合物
 [0492] HATU:(二甲基氨基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲烷亚胺六氟磷酸盐
 [0493] DIAD:偶氮二甲酸二异丙酯
 [0494] TBAF:四丁基氟化铵
 [0495] DIPEA:二异丙基乙胺
 [0496] Boc:叔丁氧羰基
 [0497] Boc₂O:二碳酸二叔丁酯
 [0498] DMAP:二甲基氨基吡啶
 [0499] 合成例1 (R)-叔丁基3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯的合成

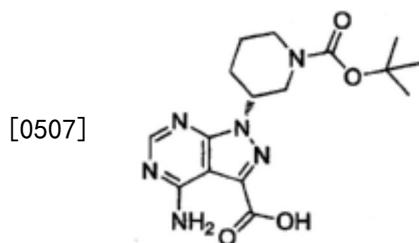
- [0500] 
- [0501] (工序1) (S)-叔丁基3-(甲基磺酰氧基)哌啶-1-羧酸酯的合成
 [0502] 将(S)-N-Boc-3-哌啶醇20g溶解在甲苯100mL中,在0℃添加三乙胺21mL、甲磺酰氯9.2mL。在冰冷下搅拌1小时后,加入乙酸乙酯和水,将有机层分离。利用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化铵水溶液、水对有机层进行清洗后,用无水硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,得到无色固体的标题化合物26.8g。
 [0503] (工序2) (R)-叔丁基3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)

哌啶-1-羧酸酯的合成

[0504] 将按照国际公开第2007/126841号公报记载的方法合成的3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺14.6g、工序1中得到的(S)-叔丁基3-(甲基磺酰氧基)哌啶-1-羧酸酯25g、碳酸钾69g的DMA150mL的悬浊液加热到100℃,搅拌10小时。冷却到室温后,加入水300mL,过滤分离生成的固体,用水清洗后进行干燥,得到黄色固体的标题化合物26.9g。

[0505] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 446.2

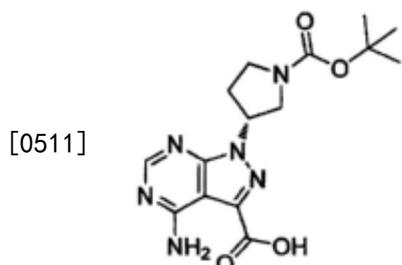
[0506] 合成例2(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸的合成



[0508] 将合成例1中得到的(R)-叔丁基3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯2g、2-二乙基氨基乙醇3mL、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 158mg溶解在NMP 20mL中,用一氧化碳对体系内进行置换后,加热到120℃。搅拌1小时后,冷却到室温,加入甲醇10mL,之后,加入5N氢氧化钠水溶液6mL,搅拌10分钟。加入水后用乙酸乙酯清洗水层,用盐酸将水层调节至pH4,过滤分离析出的固体,用水清洗后进行干燥,得到淡黄色固体的标题化合物1.26g。

[0509] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 363.1

[0510] 合成例3(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸的合成



[0512] (工序1) (S)-叔丁基3-(甲基磺酰氧基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

[0513] 将(S)-(-)-N-Boc-3-吡咯烷醇935mg溶解在氯仿15mL中,在冰冷下加入三乙胺1.04mL、甲磺酰氯467μL。在室温搅拌1.5小时后,加入乙酸乙酯和水,将有机层分离。用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液、水对有机层进行清洗后,用无水硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,得到无色油状的标题化合物1.3g。

[0514] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 266.1

[0515] (工序2) (R)-叔丁基3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

[0516] 将按照国际公开第2007/126841号公报记载的方法合成的3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺20.0g、工序1中得到的(S)-叔丁基3-(甲基磺酰氧基)吡咯烷-1-羧

酸酯23g、碳酸钾32g悬浊在DMA 200mL中,将悬浊液加热到85℃,搅拌3小时。冷却到室温后,加水400mL,将生成的固体过滤分离,用水清洗后进行干燥,得到淡黄色固体的标题化合物23.5g。

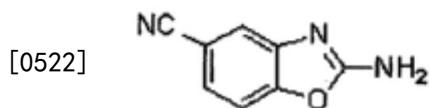
[0517] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 431.0

[0518] (工序3) (R) -4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸的合成

[0519] 将上述工序2中得到的(R)-叔丁基3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯2.0g、2-二乙基氨基乙醇3.1mL、Pd(PPh_3)₂Cl₂ 163mg溶解在NMP 20mL中,用一氧化碳对体系内进行置换后,加热至120℃。1小时搅拌后,冷却至室温,加入甲醇10mL后,加入5N氢氧化钠水溶液6mL,搅拌10分钟。加入水后,用氯仿清洗水层,用盐酸将水层调节至pH4,将析出的固体过滤分离,用水清洗后进行干燥,得到淡黄色固体的标题化合物1.35g。

[0520] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 349.1

[0521] 合成例4 5-氰基苯并[d]噁唑-2-胺的合成



[0523] 将3-氨基-4-羟苯甲腈15.1g溶解在乙醇75mL、水75mL中,在冰冷下将溴化氰14.7g一点点添加到溶液中。在室温搅拌2小时,再次进行冰冷。向溶液中添加2N氢氧化钠水溶液112mL,再搅拌30分钟。利用蒸发器将其中的乙醇基本除去,过滤分离残渣。将过滤分离物用水清洗,得到标题化合物12.12g。

[0524] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 161.1

[0525] 实施例1 (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物1)的合成

[0526] (工序1) (R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯的合成

[0527] 在合成例2中得到的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸94mg的THF 4mL的悬浊液中加入CDI 50mg,在室温搅拌3小时。在冰冷下加入5-氯苯并[d]噁唑-2-胺66mg,滴加六甲基二硅氮烷锂盐-THF 1.0M溶液。在冰冷下搅拌30分钟后,加入水1mL,除去溶剂THF。在残渣中加入水4mL,将生成的固体过滤分离,用己烷/乙酸乙酯=1/1 5mL清洗,得到白色固体的标题化合物106mg。

[0528] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 513.2

[0529] (工序2) 实施例化合物1的合成

[0530] 在(工序1)中得到的(R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯5.6mg中加入4N盐酸/1,4-二噁烷1mL,搅拌1小时后,用蒸发器除去溶剂。在残渣中添加氯仿2mL、三乙胺7.6 μ L,冰冷后加入丙烯酰氯0.9 μ L。搅拌1.5h后,利用饱和碳酸氢钠水溶液使反应停止,用氯仿进行萃取。用硫酸钠对有机层进行干燥后,用硅胶柱对除去溶剂后的残渣进行纯化(展开溶剂:乙酸乙酯/甲醇),得到白色固体的标题化合物2.6mg。

[0531] 实施例2 (R) -1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-溴苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物2)的合成

[0532] 按照实施例1,由合成例2的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸和5-溴苯并[d]噁唑-2-胺,得到白色固体的标题化合物。

[0533] 实施例3 (R) -1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-(噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物3)的合成

[0534] (工序1)5-(噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-胺的合成

[0535] 使5-溴苯并[d]噁唑-2-胺100mg、磷酸钾249mg、噻吩-2-基硼酸90mg悬浮在DME2.5mL、水0.5mL中,加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷38mg,在微波反应装置中以140℃加热20分钟。将反应溶液除去溶剂,利用胺凝胶色谱进行纯化(溶出液:氯仿/甲醇),得到淡褐色固体的标题化合物93mg。

[0536] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 216.8

[0537] (工序2) (R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-(噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯的合成

[0538] 在合成例2中得到的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸19mg的THF2mL的悬浊液中加入CDI 10mg,在室温搅拌2小时。在冰冷下加入工序1中得到的5-(噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-胺17mg,滴加六甲基二硅氮烷锂盐-THF 1.0M溶液105 μ L。在冰冷下搅拌30分钟后,加水1mL,除去溶剂THF。在残渣中加入水4mL,将生成的固体过滤分离,用己烷/乙酸乙酯=1/1混合物5mL进行清洗,得到作为淡褐色固体的目的物13mg。

[0539] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 561.3

[0540] (工序3)实施例化合物3的合成

[0541] 在(工序2)中得到的(R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-(噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯9mg中加入4N盐酸/1,4-二噁烷1mL,搅拌1小时后用蒸发器除去溶剂。在残渣中加入氯仿2mL、三乙胺12 μ L,在冰冷后加入丙烯酰氯1.3 μ L。搅拌1.5h后,用饱和碳酸氢钠水溶液使反应停止,用氯仿进行萃取。用硫酸钠对有机层进行干燥后,通过反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对除去溶剂后的残渣进行纯化,得到白色固体的标题化合物2.1mg。

[0542] 实施例4 (R)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-甲基丙烯酰基哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物4)的合成

[0543] 按照实施例1,使用甲基丙烯酰氯代替丙烯酰氯,得到白色固体的标题化合物。

[0544] 实施例5 (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物5)的合成

[0545] 按照实施例1,使用丁烯酰氯代替丙烯酰氯,得到白色固体的标题化合物。

[0546] 实施例6 (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5-氰基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物6)的合成

[0547] (工序1) (R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-氰基苯并[d]噁唑-2-基)氨基

甲酰基)–1H–吡唑并[3,4–d]嘧啶–1–基)哌啶–1–羧酸酯的合成

[0548] 使合成例2中得到的(R)–4–氨基–1–(1–(叔丁氧基羰基)哌啶–3–基)–1H–吡唑并[3,4–d]嘧啶–3–羧酸2.32g溶解在DMA 25mL中,加入CDI 2.01g,在室温搅拌1小时。在反应溶液中加入5–氟基苯并[d]噁唑–2–胺1.12g,之后加入叔丁酸钠1.23g。在室温搅拌2小时,在加水后用2N盐酸调节pH,使固体析出,进行过滤分离并使其干燥,得到淡黄色固体的标题化合物2.66g。

[0549] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 505.3

[0550] (工序2)实施例化合物6的合成

[0551] 使工序1中得到的(R)–叔丁基–3–(4–氨基–3–((5–氟基苯并[d]噁唑–2–基)氨基甲酰基)–1H–吡唑并[3,4–d]嘧啶–1–基)哌啶–1–羧酸酯2.1g悬浮在二氯甲烷10mL中,在室温加入TFA 10mL。搅拌2小时后,用蒸发器除去溶剂TFA。进一步利用甲苯进行共沸,在残渣中加入NMP 20mL、水2mL,进行冰浴。加入碳酸钾2.88g、丙烯酰氯0.4mL,在冰浴下进行搅拌。2小时后加入水、2N盐酸调节pH,将生成的固体过滤分离。之后利用硅胶色谱(氯仿–甲醇)进行纯化,得到作为白色固体的目的物0.7g。

[0552] 实施例7(R)–1–(1–丙烯酰基哌啶–3–基)–4–氨基–N–(5–甲氧基苯并[d]噁唑–2–基)–1H–吡唑并[3,4–d]嘧啶–3–甲酰胺(实施例化合物7)的合成

[0553] 按照实施例6,由合成例2的(R)–4–氨基–1–(1–(叔丁氧基羰基)哌啶–3–基)–1H–吡唑并[3,4–d]嘧啶–3–羧酸和5–甲氧基苯并[d]噁唑–2–胺,得到淡褐色固体的标题化合物。

[0554] 实施例8(R)–1–(1–丙烯酰基哌啶–3–基)–4–氨基–N–(5–(2–甲氧基乙基)苯并[d]噁唑–2–基)–1H–吡唑并[3,4–d]嘧啶–3–甲酰胺(实施例化合物8)的合成

[0555] 按照实施例6,由合成例2的(R)–4–氨基–1–(1–(叔丁氧基羰基)哌啶–3–基)–1H–吡唑并[3,4–d]嘧啶–3–羧酸和5–(2–甲氧基乙基)苯并[d]噁唑–2–胺,得到白色固体的标题化合物。

[0556] 实施例9(R)–1–(1–丙烯酰基哌啶–3–基)–4–氨基–N–(噁唑并[4,5–b]吡啶–2–基)–1H–吡唑并[3,4–d]嘧啶–3–甲酰胺(实施例化合物9)的合成

[0557] 按照实施例6,由合成例2的(R)–4–氨基–1–(1–(叔丁氧基羰基)哌啶–3–基)–1H–吡唑并[3,4–d]嘧啶–3–羧酸和噁唑并[4,5–b]吡啶–2–胺,得到白色固体的标题化合物。

[0558] 实施例10(R)–1–(1–丙烯酰基哌啶–3–基)–4–氨基–N–(4–甲基苯并[d]噁唑–2–基)–1H–吡唑并[3,4–d]嘧啶–3–甲酰胺(实施例化合物10)的合成

[0559] 按照实施例6,由合成例2的(R)–4–氨基–1–(1–(叔丁氧基羰基)哌啶–3–基)–1H–吡唑并[3,4–d]嘧啶–3–羧酸和4–甲基苯并[d]噁唑–2–胺,得到白色固体的标题化合物。

[0560] 实施例11(R)–4–氨基–N–(5–氟苯并[d]噁唑–2–基)–1–(1–甲基丙烯酰基哌啶–3–基)–1H–吡唑并[3,4–d]嘧啶–3–甲酰胺(实施例化合物11)的合成

[0561] 按照实施例6,使用实施例12(工序2)中得到的(R)–4–氨基–N–(5–氟苯并[d]噁唑–2–基)–1–(哌啶–3–基)–1H–吡唑并[3,4–d]嘧啶–3–甲酰胺和替代丙烯酰

氯的甲基丙烯酰氯,得到白色固体的标题化合物。

[0562] 实施例12(R) - 1 - (1 - 丙烯酰基哌啶 - 3 - 基) - 4 - 氨基 - N - (5 - 氟苯并[d]噁唑 - 2 - 基) - 1H - 吡唑并[3,4-d]嘧啶 - 3 - 甲酰胺(实施例化合物12)的合成

[0563] (工序1) (R) - 叔丁基 - 3 - (4 - 氨基 - 3 - ((5 - 氟苯并[d]噁唑 - 2 - 基)氨基甲酰基) - 1H - 吡唑并[3,4-d]嘧啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 羧酸酯的合成

[0564] 在合成例2中得到的 (R) - 4 - 氨基 - 1 - (1 - (叔丁氧基羰基) 哌啶 - 3 - 基) - 1H - 吡唑并[3,4-d]嘧啶 - 3 - 羧酸 1.0g 的 DMA 10mL 的溶液中添加 CDI 895mg, 在室温搅拌 1 小时。加入 5 - 氟苯并[d]噁唑 - 2 - 胺 462mg, 滴加叔丁酸钠 - THF 1.0M 溶液 9mL。在室温下搅拌 30 分钟后, 加入 1N 氢氧化钠水溶液 10mL, 除去溶剂 THF。搅拌 1 小时后, 用 2N 盐酸使结晶析出, 加入水 / 甲醇使结晶完全析出, 之后, 将生成的固体过滤分离, 得到微黄色固体的标题化合物 1.14g。

[0565] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 497.2

[0566] (工序2) (R) - 4 - 氨基 - N - (5 - 氟苯并[d]噁唑 - 2 - 基) - 1 - (哌啶 - 3 - 基) - 1H - 吡唑并[3,4-d]嘧啶 - 3 - 甲酰胺的合成

[0567] 使工序1中得到的 (R) - 叔丁基 - 3 - (4 - 氨基 - 3 - (5 - 氟苯并[d]噁唑 - 2 - 基 羰基) - 1H - 吡唑并[3,4-d]嘧啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 羧酸酯 3.06g 和碘化钠 5.5g 悬浮在乙腈 30mL 中, 在室温下加入三甲基氯硅烷 4.7mL。在室温下搅拌 1 小时, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 使固体析出。搅拌 10 分钟后, 将固体过滤分离并使其干燥, 得到淡褐色固体的标题化合物 2.07g。

[0568] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 398.0

[0569] (工序3) 实施例化合物12的合成

[0570] 将工序2中得到的 (R) - 4 - 氨基 - N - (5 - 氟苯并[d]噁唑 - 2 - 基) - 1 - (哌啶 - 3 - 基) - 1H - 吡唑并[3,4-d]嘧啶 - 3 - 甲酰胺 2g 和碳酸钾 2.1g 溶解在 NMP 20mL、水 2mL 中, 在冰冷下进行搅拌。加入丙烯酰氯 0.4mL 搅拌 1 小时。加入水, 用盐酸调节 pH, 将析出的固体过滤分离。利用硅胶色谱 (溶出液: 氯仿 / 甲醇) 对过滤分离得到的固体进行纯化, 得到白色固体的标题化合物 1.79g。

[0571] 实施例13(R) - 1 - (1 - 丙烯酰基哌啶 - 3 - 基) - 4 - 氨基 - N - (苯并[d]噁唑 - 2 - 基) - 1H - 吡唑并[3,4-d]嘧啶 - 3 - 甲酰胺(实施例化合物13)的合成

[0572] (工序1) (R) - 叔丁基 - 3 - (4 - 氨基 - 3 - ((苯并[d]噁唑 - 2 - 基)氨基甲酰基) - 1H - 吡唑并[3,4-d]嘧啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 羧酸酯的合成

[0573] 使合成例1中得到的 (R) - 叔丁基 - 3 - (4 - 氨基 - 3 - 碘 - 1H - 吡唑并[3,4-d]嘧啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 羧酸酯 300mg 溶解在 NMP 3mL 中。添加苯并[d]噁唑 - 2 - 胺 118mg、4, 5 - 双(二苯基膦) - 9,9 - 二甲基氧杂蒽 20mg、N - 甲基吗啉 0.15mL, 进行脱气操作。之后, 加入乙酸钯 7.6mg, 在一氧化碳氛围中加热至 110°C, 搅拌 2 小时。冷却后, 加入甲醇 4.5mL 和 5N 氢氧化钠水溶液 0.45mL, 在室温搅拌 30 分钟。之后, 用 2N 盐酸将 pH 调节至 5.3, 将生成的固体过滤分离。利用硅胶柱对粗产品进行纯化 (氯仿 / 甲醇), 得到白色固体的标题化合物 257mg。

[0574] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 479.3

[0575] (工序2) 实施例化合物13的合成

[0576] 使工序1中得到的 (R) - 叔丁基 - 3 - (4 - 氨基 - 3 - ((苯并[d]噁唑 - 2 - 基)氨基

甲酰基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基) 味啶-1-羧酸酯5g悬浮在乙腈50mL中,加入碘化钠7.85g。在室温搅拌下滴加三甲基氯硅烷6.65mL,搅拌1小时。加入水87.5mL和5N氢氧化钠水溶液12.5mL后进行冰冷。滴加丙烯酰氯0.895mL,在冰冷下搅拌1小时。加入水,将生成的固体过滤分离,并进行水洗、干燥,得到白色固体的标题化合物4.13g。

[0577] 实施例14 (R,E) -4-氨基-N-(苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(丁-2-烯酰基)味啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物14)的合成

[0578] 按照实施例13,使用丁烯酰氯代替丙烯酰氯,得到白色固体的标题化合物。

[0579] 实施例15 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)味啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物15)的合成

[0580] 在实施例1的工序1中得到的(R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)味啶-1-羧酸酯5mg中加入4N盐酸/1,4-二噁烷1mL,搅拌10分钟。之后用蒸发器除去溶剂,用甲苯进行共沸。使残渣溶解在DMF 1mL中,加入DIPEA 8.5μL和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐2.4mg和HATU 5.5mg。在室温搅拌1小时后,对溶液进行减压浓缩。利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对残渣进行纯化,得到白色固体的标题化合物3.96mg。

[0581] 实施例16 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)味啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物16)的合成

[0582] 按照实施例15,使用(E)-4-(乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐酸盐代替(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0583] 实施例17 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二乙基氨基)丁-2-烯酰基)味啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物17)的合成

[0584] 按照实施例15,使用(E)-4-(二乙基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐代替(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0585] 实施例18 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(异丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)味啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物18)的合成

[0586] 按照实施例15,使用(E)-4-(异丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐酸盐代替(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0587] 实施例19 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)味啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物19)的合成

[0588] 按照实施例15,使用(E)-4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酸盐酸盐代替(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0589] 实施例20 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰基)味啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物20)的合成

[0590] 按照实施例15,使用(E)-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酸盐酸盐代替(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0591] 实施例21 (R,E)-4-氨基-N-(5-(噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物21)的合成

[0592] 按照实施例15,使用实施例3(工序2)中得到的(R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-(噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯,得到白色固体的标题化合物。

[0593] 实施例22 (R)-4-氨基-N-(苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(丁-2-炔酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物22)的合成

[0594] 按照实施例15,使用实施例13(工序1)中得到的(R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯和替代(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐的丁-2-炔酸,得到淡黄色固体的标题化合物。

[0595] 实施例23 (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-4-氨基-N-(5,6-二甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物23)的合成

[0596] (工序1) (R)-1-(1-酰氧基哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸的合成

[0597] 在合成例2中得到的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸1g中加入4N盐酸/1,4-二噁烷15mL,在室温搅拌1小时。之后除去溶剂,进一步加入甲苯进行共沸。在残渣中加入氯仿50mL、三乙胺3.8mL。边搅拌边缓慢地加入丙烯酰氯780μL。确认反应结束后,加入2-丙醇,使反应停止。除去溶剂,在残渣中加入甲酸水溶液,调节至pH3时,析出固体。将生成的固体过滤分离,进行干燥,得到黄色固体的标题化合物840mg。

[0598] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 318.1

[0599] (工序2) 实施例化合物23的合成

[0600] 使上述工序1中得到的(R)-1-(1-酰氧基哌啶-3-基)-4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸5mg溶解在DMF 150μL中。在该溶液中二异丙基乙基胺8.26μL、5,6-二甲基苯并[d]噁唑-2-胺3.85mg、HATU 9mg。整夜搅拌后加入DMSO 850μL,利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))进行纯化,得到白色固体的标题化合物1.2mg。

[0601] 实施例24 (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物24)的合成

[0602] (工序1) (R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡啶-1-羧酸酯的合成

[0603] 在合成例3中得到的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸100mg的DMF 5mL的溶液中加入CDI 56mg,在室温搅拌1小时。

[0604] 在冰冷下加入5-氯苯并[d]噁唑-2-胺73mg,加入60%氯化钠17mg。在冰冷下搅拌30分钟后,加水1mL使反应停止。将反应溶液浓缩,利用硅胶柱色谱(展开溶剂:氯仿/甲

醇)进行纯化,从而得到白色固体的标题化合物114mg。

[0605] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 499.1

[0606] (工序2)实施例化合物24的合成

[0607] 在工序1中得到的(R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯15mg中加入4N盐酸/1,4-二噁烷1.5mL,搅拌1小时后,用蒸发器除去溶剂。在残渣中添加氯仿2mL、三乙胺21 μ L,在冰冷后加入丙烯酰氯2.4 μ L。搅拌3h后,用饱和碳酸氢钠水溶液使反应停止,用氯仿进行萃取。用硫酸钠对有机层进行干燥后,用硅胶柱对除去溶剂后的残渣进行纯化(展开溶剂:乙酸乙酯/甲醇),得到白色固体的标题化合物6.8mg。

[0608] 实施例25(R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物25)的合成

[0609] 按照实施例24,使用丁烯酰氯代替丙烯酰氯,得到白色固体的标题化合物。

[0610] 实施例26(R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(3-甲基丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物26)的合成

[0611] 按照实施例24,使用3-甲基丁-2-烯酰氯代替丙烯酰氯,得到白色固体的标题化合物。

[0612] 实施例27(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物27)的合成

[0613] 按照实施例24,由合成例3的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸和苯并[d]噁唑-2-胺,得到白色固体的标题化合物。

[0614] 实施例28(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-(噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物28)的合成

[0615] 按照实施例24,由合成例3的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸和5-(噻吩-2-基)苯并[d]噁唑-2-胺,得到白色固体的标题化合物。

[0616] 实施例29(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-甲基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物29)的合成

[0617] 按照实施例24,由合成例3的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸和5-甲基苯并[d]噁唑-2-胺,得到淡黄色固体的标题化合物。

[0618] 实施例30(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-氟苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物30)的合成

[0619] 按照实施例24,由合成例3的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸和5-氟苯并[d]噁唑-2-胺,得到淡黄色固体的标题化合物。

[0620] 实施例31 (R) -1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-(4-氯苯基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物31)的合成

[0621] (工序1)5-(4-氯苯基)苯并[d]噁唑-2-胺的合成

[0622] 按照实施例3的工序1,使用4-氯苯基硼酸代替噻吩-2-基硼酸,得到白色固体的标题化合物。

[0623] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 245.1

[0624] (工序2)实施例化合物31的合成

[0625] 按照实施例24,由合成例3的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸和上述工序1中得到的5-(4-氯苯基)苯并[d]噁唑-2-胺,得到白色固体的标题化合物。

[0626] 实施例32 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物32)的合成

[0627] 在实施例24的工序1中得到的(R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯15mg中加入4N盐酸/1,4-二噁烷1.5mL,搅拌10分钟。之后用蒸发器除去溶剂,用甲苯进行共沸。使残渣溶解于DMF 1mL,添加DIPEA 13 μ L和(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐3.7mg和HATU 8.4mg。在室温搅拌1小时后,对于溶液进行减压浓缩。利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对残渣进行纯化,得到白色固体的标题化合物4.2mg。

[0628] 实施例33 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物33)的合成

[0629] 按照实施例32,使用(E)-4-(乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐酸盐代替(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0630] 实施例34 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二乙基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物34)的合成

[0631] 按照实施例32,使用(E)-4-(二乙基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐代替(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0632] 实施例35 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(异丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物35)的合成

[0633] 按照实施例32,使用(E)-4-(异丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐酸盐代替(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0634] 实施例36 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物36)的合成

[0635] 按照实施例32,使用(E)-4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酸盐酸盐代替(E)-4-

(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0636] 实施例37 (R,E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物37)的合成

[0637] 按照实施例32,使用(E)-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酸盐酸盐代替(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0638] 实施例38 (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物38)的合成

[0639] 按照实施例6,由合成例3的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸和5-甲氧基苯并[d]噁唑-2-胺,得到白色固体的标题化合物。

[0640] 实施例39 (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-氰基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物39)的合成

[0641] 按照实施例6,由合成例3的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸和5-氰基苯并[d]噁唑-2-胺,得到白色固体的标题化合物。

[0642] 实施例40 (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物40)的合成

[0643] 按照实施例6,由合成例3的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸和5-(2-甲氧基乙基)苯并[d]噁唑-2-胺得到淡黄色固体。

[0644] 实施例41 (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物41)的合成

[0645] (工序1) (R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

[0646] 使合成例3的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸20mg悬浮在THF 1mL中,在搅拌下以室温添加CDI 12mg。在室温下整夜搅拌,添加5-苯基苯并[d]噁唑-2-胺24mg,之后进行冰冷,滴加六甲基二硅氮烷锂盐-THF 1.0M溶液172 μ L。搅拌1小时后,添加乙酸30 μ L使反应停止。利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对除去溶剂后的残渣进行纯化,得到白色固体的标题化合物12.8mg。

[0647] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 541.1

[0648] (工序2) 实施例化合物41的合成

[0649] 在上述工序1中得到的(R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯12.8mg中加入4N盐酸/1,4-二噁烷1.5mL,搅拌1小时。之后除去溶剂,进一步用甲苯1mL进行共沸。在残渣中添加氯仿1mL、三乙胺16 μ L,在冰冷下进行搅拌。在溶液中加入丙烯酰氯1.9 μ L搅拌1小时后,用饱和碳酸氢钠水溶液使反应停止,用氯仿进行萃取。用硫酸钠对有机层进行干

燥后,利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对除去溶剂后的残渣进行纯化,得到白色固体的标题化合物3.46mg。

[0650] 实施例42(R,E)-4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物42)的合成

[0651] 在实施例41的工序1中得到的(R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯5mg中加入4N盐酸/1,4-二噁烷1mL,搅拌30分钟。之后除去溶剂,进一步用甲苯1mL进行共沸。使残渣溶解于DMF 1mL,添加DIPEA 7.9μL、(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐2.2mg和HATU 5.18mg。在室温搅拌1小时后,对溶液进行减压浓缩。利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对残渣进行纯化,得到白色固体的标题化合物3.04mg。

[0652] 实施例43(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-(三氟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物43)的合成

[0653] (工序1) (R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-(三氟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

[0654] 使合成例3的(R)-4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸32mg悬浮于THF 2mL,在搅拌下以室温加入CDI 55mg。在室温下整夜搅拌,添加5-(三氟甲基)苯并[d]噁唑-2-胺28mg,之后进行冰冷,滴加六甲基二硅氮烷锂盐-THF 1.0M溶液183μL。搅拌1小时后,加水,将生成的固体过滤分离。利用己烷/乙酸乙酯的混合溶剂清洗固体,得到淡黄色固体的标题化合物35mg。

[0655] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 533.3

[0656] (工序2) 实施例43化合物的合成

[0657] 在上述工序1中得到的(R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-(三氟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯8mg中加入二氯甲烷500μL,再加入三氟乙酸200μL,搅拌30分钟。之后除去溶剂,进一步用甲苯1mL进行共沸。在残渣中添加氯仿2mL、三乙胺11μL,在冰冷下进行搅拌。在溶液中添加丙烯酰氯1.2μL,搅拌1小时后,用饱和碳酸氢钠水溶液使反应停止,用氯仿进行萃取。用硫酸钠对有机层进行干燥后,利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对除去溶剂后的残渣进行纯化,得到白色固体的标题化合物1.58mg。

[0658] 实施例44(R,E)-4-氨基-N-(5-(三氟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物44)的合成

[0659] 在实施例43的工序1中得到的(R)-叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-(三氟甲基)苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸酯5mg中加入二氯甲烷500μL,再加入三氟乙酸200μL,搅拌30分钟。之后除去溶剂,进一步用甲苯1mL进行共沸。将残渣溶解于DMF 1mL,加入DIPEA 6.5μL、(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐1.9mg和HATU 4.3mg。在室温搅拌1小时后,对溶液进行减压浓缩。利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对残渣进行纯化,得到白色固体的标题化合物

2.88mg。

[0660] 实施例45 1-(1-丙烯酰基吖丁啶-3-基)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(实施例化合物45)的合成

[0661] (工序1) 叔丁基3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯的合成

[0662] 将3-羟基吖丁啶-1-羧酸叔丁酯240mg溶解在氯仿2mL中,在0℃加入三乙胺290μL、甲磺酰氯130μL。在冰冷下搅拌1小时后,加入氯仿和水,将有机层分离。用饱和碳酸氢钠水溶液和水对有机层进行清洗后,用无水硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂。在该残渣中加入由国际公开第2007/126841号公报记载的方法合成的3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺300mg、碳酸钾570mg、DMA 3mL,加热至100℃,搅拌11小时。冷却到室温后,用乙酸乙酯进行萃取,用水清洗有机层,用无水硫酸镁进行干燥。胺凝胶色谱对残渣进行纯化(己烷/乙酸乙酯=1:1→0:1),得到淡黄色固体的标题化合物232mg。

[0663] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 417.1

[0664] (工序2)4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吖丁啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸的合成

[0665] 使工序1中得到的叔丁基3-(4-氨基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羧酸酯262mg溶解在甲醇10mL、三乙胺1mL中。在转换为一氧化碳气氛后,加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷51mg,以80℃加热14小时。冷却后,除去溶液的溶剂,在残渣中添加1,4-二噁烷1mL,再加入5N氢氧化钠水溶液500μL。在室温搅拌3小时后,用2N盐酸将pH调节为4,进行冰冷,加水,将析出的固体过滤分离,进行干燥,从而得到淡褐色固体的标题化合物42mg。

[0666] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 335.2

[0667] (工序3) 叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吖丁啶-1-羧酸酯的合成

[0668] 将上述工序2中得到的4-氨基-1-(1-(叔丁氧基羰基)吖丁啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸42mg溶解在DMF 3mL中,加入CDI 24mg,在室温整夜搅拌。再添加CDI 4mg搅拌30分钟。在溶液中添加5-氯苯并[d]噁唑-2-胺42mg,进行冰冷,加入氢化钠(60%)10mg。搅拌1小时后,用水使反应停止,除去溶剂。利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对残渣进行纯化,得到白色固体的标题化合物34mg。

[0669] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 485.2

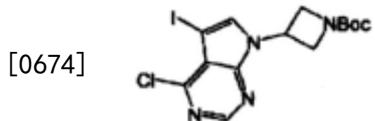
[0670] (工序4) 实施例化合物45的合成

[0671] 在上述工序3中得到的叔丁基-3-(4-氨基-3-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吖丁啶-1-羧酸酯10mg中加入4N盐酸/1,4-二噁烷1mL,搅拌1小时。之后除去溶剂,进一步用甲苯1mL进行共沸。在残渣中添加氯仿1mL、三乙胺14μL,在冰冷下进行搅拌。在溶液中加入丙烯酰氯1.7μL搅拌1小时后,用饱和碳酸氢钠水溶液使反应停止,用氯仿进行萃取。用硫酸钠对有机层进行干燥后,利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对除去溶剂后的残渣进行纯化,得到白色固体的标题化合物0.69mg。

[0672] 实施例46 7-(1-丙烯酰基吖丁啶-3-基)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁

唑-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物46)的合成

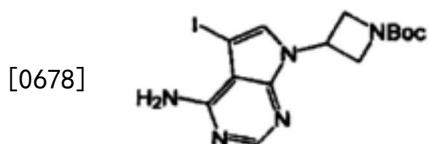
[0673] (工序1) 叔丁基3-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吖丁啶-1-羧酸叔丁酯的合成



[0675] 在4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶2.00g、N-Boc-3-羟基吖丁啶1.86g、三苯膦3.75g的THF溶液80mL溶液中加入DEAD2.3mL,将反应液搅拌1小时。将反应液浓缩、并用乙酸乙酯进行清洗,得到白色固体地标题化合物2.55g。

[0676] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 435.0

[0677] (工序2) 叔丁基3-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吖丁啶-1-羧酸酯的合成



[0679] 在上述工序1中得到的叔丁基3-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吖丁啶-1-羧酸酯1.5g中加入THF 6mL和28%氨水6mL,利用微波反应装置在100℃将反应液搅拌1.5小时。加入氯仿和水将有机层分离,用无水硫酸钠对有机层进行干燥,将溶剂减压蒸馏除去,得到白色固体的标题化合物1.5g。

[0680] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 416.0

[0681] (工序3) 叔丁基3-(4-氨基-5-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吖丁啶-1-羧酸酯的合成

[0682] 使上述工序2中得到的叔丁基3-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吖丁啶-1-羧酸酯32mg、5-氯苯并[d]噁唑-2-胺20mg、二氮杂双环十一碳烯28 μ L溶解在DMF 1mL中,再添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷9mg,在一氧化碳氛围下以80℃搅拌1.5小时。用氯仿和水进行分液,用硫酸钠对有机层进行干燥后,利用硅胶色谱对除去溶剂后的残渣进行纯化(己烷/乙酸乙酯=1/1→乙酸乙酯/甲醇=10/1),得到淡褐色固体的标题化合物20mg。

[0683] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 484.2

[0684] (工序4) 实施例化合物46的合成

[0685] 在上述工序3中得到的叔丁基3-(4-氨基-5-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吖丁啶-1-羧酸酯5mg中加入4N盐酸/1,4-二噁烷1mL,搅拌1小时。之后除去溶剂,进一步用甲苯1mL进行共沸。在残渣中添加氯仿1mL、三乙胺14 μ L,在冰冷下进行搅拌。在溶液中添加丙烯酰氯1.7 μ L搅拌1小时后,用饱和碳酸氢钠水溶液使反应停止,用氯仿进行萃取。用硫酸钠对有机层进行干燥后,利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对除去溶剂后的残渣进行纯化,得到白色固体的标题化合物2.21mg。

[0686] 实施例47(E)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(二甲

基氨基)丁-2-烯酰基)吖丁啶-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物47)的合成

[0687] 在实施例46的工序3中得到的叔丁基3-(4-氨基-5-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吖丁啶-1-羧酸酯5mg中加入4N盐酸/1,4-二噁烷1mL,搅拌1小时。之后除去溶剂,进一步用甲苯1mL进行共沸。将残渣溶解于DMF 1mL,添加DIPEA 14.4μL、(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐4.1mg和HATU 9.4mg。在室温搅拌1小时后,对溶液进行减压浓缩。利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对残渣进行纯化,得到标题化合物4.67mg。

[0688] 实施例48(R)-7-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物48)的合成

[0689] (工序1) (R)-叔丁基3-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

[0690] 使用国际公开第2005/042556号公报记载的方法合成的4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶5.00g、(S)-叔丁基3-(甲基磺酰氧基)吡咯烷-1-羧酸酯19.1g、碳酸铯23.5g悬浮在乙腈25mL中,在60℃加热3小时。冷却后,加入水和甲醇,将生成的固体过滤分离、并进行干燥,得到淡褐色固体的标题化合物5.65g。

[0691] (工序2) (R)-叔丁基3-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-羧酸酯

[0692] 在上述工序1中得到的(R)-叔丁基3-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-羧酸酯5g中加入28%氨水40mL,利用微波反应装置在100℃将反应液搅拌1.5小时。在冰冷下搅拌1小时,将析出的固体过滤分离,用冷甲醇清洗,得到白色固体的标题化合物3.91g。

[0693] (工序3) (R)-叔丁基3-(4-氨基-5-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-羧酸酯的合成

[0694] 使上述工序2中得到的叔丁基3-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-羧酸酯93mg、5-氯苯并[d]噁唑-2-胺110mg、二氮杂双环十一碳烯100μL溶解在DMF 2mL中,再添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷35mg,在一氧化碳氛围下以80℃搅拌2.5小时。用氯仿和水进行分液,用硫酸钠对有机层进行干燥后,利用硅胶色谱对除去溶剂后的残渣进行纯化(己烷/乙酸乙酯=1/1→乙酸乙酯/甲醇=10/1),得到淡褐色固体的标题化合物106mg。

[0695] 物性值:m/z [M+H]⁺498.1

[0696] (工序4) 实施例化合物48的合成

[0697] 在上述工序3中得到的(R)-叔丁基3-(4-氨基-5-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-羧酸酯20mg中加入4N-盐酸/1,4-二噁烷1mL,搅拌1小时。之后除去溶剂,进一步用甲苯1mL进行共沸。在残渣中添加氯仿2mL、三乙胺28μL,在冰冷下进行搅拌。在溶液中加入丙烯酰氯3.2μL搅拌1小时后,用饱和碳酸氢钠水溶液使反应停止,用氯仿进行萃取。用硫酸钠对有机层进行干燥后,利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对除去溶剂后的残渣进行纯化,得到白色固体的标题化合物3.52mg。

[0698] 实施例49 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物49)的合成

[0699] 在实施例48的工序3中得到的 (R) -叔丁基3-(4-氨基-5-((5-氯苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-羧酸酯13mg中加入4N盐酸/1,4-二噁烷1mL, 搅拌1小时。之后除去溶剂, 进一步用甲苯1mL进行共沸。将残渣溶解于DMF 1mL, 加入DIPEA 14.4μL、(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐4.1mg和HATU 9.6mg。

[0700] 在室温搅拌1小时后, 对溶液进行减压浓缩。利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对残渣进行纯化, 得到标题化合物6.66mg。

[0701] 实施例50 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物50)的合成

[0702] 按照实施例49, 使用 (E)-4-(乙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐酸盐代替 (E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐, 得到白色固体的标题化合物。

[0703] 实施例51 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(二乙基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物51)的合成

[0704] 按照实施例49, 使用 (E)-4-(二乙基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐代替 (E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐, 得到白色固体的标题化合物。

[0705] 实施例52 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(异丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物52)的合成

[0706] 按照实施例49, 使用 (E)-4-(异丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐酸盐代替 (E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐, 得到白色固体的标题化合物。

[0707] 实施例53 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物53)的合成

[0708] 按照实施例49, 使用 (E)-4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酸盐酸盐代替 (E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐, 得到白色固体的标题化合物。

[0709] 实施例54 (R,E) -4-氨基-N-(5-氯苯并[d]噁唑-2-基)-7-(1-(4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物54)的合成

[0710] 按照实施例49, 使用 (E)-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酸盐酸盐代替 (E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐, 得到白色固体的标题化合物。

[0711] 实施例55 (R) -7-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-氨基-N-(5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺(实施例化合物55)的合成

[0712] (工序1) (R) -叔丁基3-(4-氨基-5-((5-苯基苯并[d]噁唑-2-基)氨基甲酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-羧酸酯的合成

[0713] 按照实施例48的工序3,使用5—苯基苯并[d]噁唑—2—胺代替5—氯苯并[d]噁唑—2—胺,得到褐色固体的标题化合物。

[0714] 物性值: $m/z [M+H]^+$ 540.3

[0715] (工序2) 实施例化合物55的合成

[0716] 按照实施例48的工序4,使用上述工序1中得到的(R)—叔丁基3—(4—氨基—5—((5—苯基苯并[d]噁唑—2—基)氨基甲酰基)—7H—吡咯并[2,3—d]嘧啶—7—基)吡咯烷—1—羧酸酯,得到白色固体的标题化合物。

[0717] 实施例56 (R,E) —4—氨基—N—(5—苯基苯并[d]噁唑—2—基) —7—(1—(4—(二甲基氨基)丁—2—烯酰基)吡咯烷—3—基) 7H—吡咯并[2,3—d]嘧啶—5—甲酰胺(实施例化合物56)的合成

[0718] 在实施例55的工序1中得到的(R)—叔丁基3—(4—氨基—5—((5—苯基苯并[d]噁唑—2—基)氨基甲酰基)—7H—吡咯并[2,3—d]嘧啶—7—基)吡咯烷—1—羧酸酯13mg中加入4N盐酸/1,4—二噁烷1mL,搅拌1小时。之后除去溶剂,进一步用甲苯1mL进行共沸。将残渣溶解于DMF 1mL,加入DIPEA 14.4 μ L、(E)—4—(二甲基氨基)丁—2—烯酸盐酸盐4.1mg和HATU 9.6mg。在室温搅拌1小时后,对溶液进行减压浓缩。利用反相分离HPLC纯化(水/乙腈(0.1%甲酸))对残渣进行纯化,得到标题化合物6.66mg。

[0719] 实施例57 (R,E) —4—氨基—N—(5—苯基苯并[d]噁唑—2—基) —7—(1—(4—(乙基(甲基)氨基)丁—2—烯酰基)吡咯烷—3—基) 7H—吡咯并[2,3—d]嘧啶—5—甲酰胺(实施例化合物57)的合成

[0720] 按照实施例56,使用(E)—4—(乙基(甲基)氨基)丁—2—烯酸盐酸盐代替(E)—4—(二甲基氨基)丁—2—烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0721] 实施例58 (R,E) —4—氨基—N—(5—苯基苯并[d]噁唑—2—基) —7—(1—(4—(二乙基氨基)丁—2—烯酰基)吡咯烷—3—基) 7H—吡咯并[2,3—d]嘧啶—5—甲酰胺(实施例化合物58)的合成

[0722] 按照实施例56,使用(E)—4—(二乙基氨基)丁—2—烯酸盐酸盐代替(E)—4—(二甲基氨基)丁—2—烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0723] 实施例59 (R,E) —4—氨基—N—(5—苯基苯并[d]噁唑—2—基) —7—(1—(4—(异丙基(甲基)氨基)丁—2—烯酰基)吡咯烷—3—基) 7H—吡咯并[2,3—d]嘧啶—5—甲酰胺(实施例化合物59)的合成

[0724] 按照实施例56,使用(E)—4—(异丙基(甲基)氨基)丁—2—烯酸盐酸盐代替(E)—4—(二甲基氨基)丁—2—烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0725] 实施例60 (R,E) —4—氨基—N—(5—苯基苯并[d]噁唑—2—基) —7—(1—(4—(吡咯烷—1—基)丁—2—烯酰基)吡咯烷—3—基) 7H—吡咯并[2,3—d]嘧啶—5—甲酰胺(实施例化合物60)的合成

[0726] 按照实施例56,使用(E)—4—(吡咯烷—1—基)丁—2—烯酸盐酸盐代替(E)—4—(二甲基氨基)丁—2—烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0727] 实施例61 (R,E) —4—氨基—N—(5—苯基苯并[d]噁唑—2—基) —7—(1—(4—(哌啶—1—基)丁—2—烯酰基)吡咯烷—3—基) 7H—吡咯并[2,3—d]嘧啶—5—甲酰胺(实施例化合物61)的合成

[0728] 按照实施例56,使用(E)-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酸盐酸盐代替(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸盐酸盐,得到白色固体的标题化合物。

[0729] 比较例1(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(比较例化合物1、PCI-32765)的合成

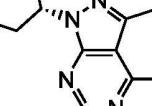
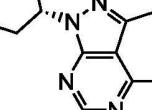
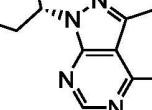
[0730] 按照国际公开第2008/121742号公报的方法进行合成,得到白色固体的标题化合物。

[0731] 以下,将实施例化合物1~61和比较例化合物1的结构式和物性值示于表2~表14。

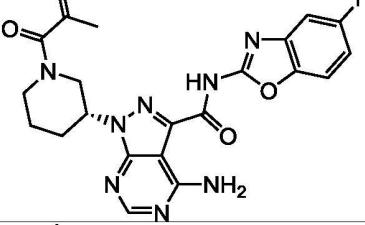
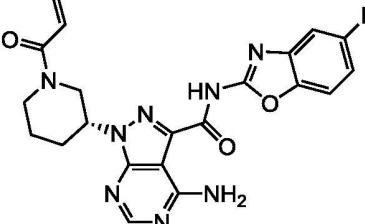
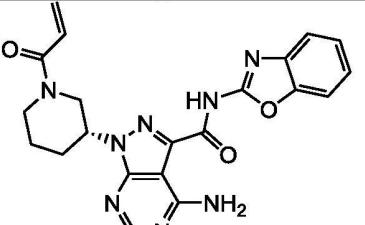
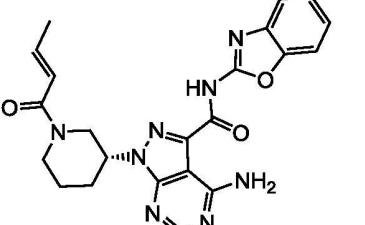
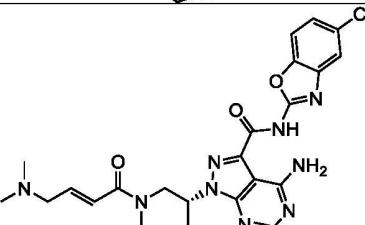
[0732] [表2]

实施例 编号	结构式	NMR	质量
1		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.59 (br. s., 1 H) 1.95 (s, 1 H) 2.16 (br. s., 1 H) 2.32 (br. s., 1 H) 2.91 (br. s., 0.5 H) 4.11 (br. s., 0.5 H) 4.31 (br. s., 1 H) 4.57 (br. s., 1 H) 4.73 (br. s., 1 H) 5.65 (br. s., 1 H) 5.71 (br. s., 1 H) 6.08 - 6.18 (m, 1 H) 6.72 - 6.93 (m, 1 H) 6.76 (br. s., 1 H) 6.79 (s, 1 H) 6.84 (d, J=12.44 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=7.56 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=15.12 Hz, 1 H) 8.16 - 8.36 (m, 3 H)	469.1
2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.44 - 1.68 (m, 1 H) 1.87 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 2.06 (br. s., 1 H) 2.22 (d, J=9.57 Hz, 1 H) 3.05 - 3.32 (m, 1 H) 4.03 - 4.25 (m, 0.5 H) 4.29 - 4.46 (m, 1 H) 4.60 (d, J=18.45 Hz, 0.5 H) 5.51 - 5.75 (m, 1 H) 6.09 (br. s., 1 H) 6.61 - 6.95 (m, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.24 (br. s., 1 H) 7.85 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 8.29 (s, 2 H) 11.07 (br. s., 1 H)	513.1
3		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.33 - 1.46 (m, 1 H) 1.52 - 1.70 (m, 1 H) 1.90 - 2.03 (m, 1 H) 2.10 - 2.25 (m, 1 H) 2.85 - 2.98 (m, 1 H) 3.69 - 3.85 (m, 1 H) 4.05 - 4.43 (m, 2 H) 4.51 - 4.86 (m, 2 H) 5.61 - 5.77 (m, 1 H) 6.05 - 6.22 (m, 1 H) 6.71 - 6.95 (m, 1 H) 7.17 (d, J=4.63 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=4.88 Hz, 2 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H) 7.70 - 7.78 (m, 1 H) 7.83 - 8.00 (m, 1 H) 8.16 - 8.27 (m, 1 H) 8.27 - 8.37 (m, 1 H) 8.32 (s, 2 H)	515.2
4		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.73 (br. s., 1 H) 1.98 (br. s., 3 H) 2.27 (br. s., 2 H) 2.40 (d, J=9.02 Hz, 1 H) 3.35 - 3.57 (m, 1 H) 3.64 - 4.14 (m, 2 H) 4.31 (br. s., 1 H) 4.94 (tt, J=8.81, 4.24 Hz, 1 H) 5.09 (s, 1 H) 5.20 (br. s., 1 H) 6.58 (br. s., 1 H) 7.28 - 7.30 (m, 1 H) 7.45 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 8.34 - 8.42 (m, 2 H) 8.49 (br. s., 1 H)	481.1
5		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.51 (br. s., 1 H) 1.75 (br. s., 1 H) 1.82 (br. s., 1 H) 2.05 (br. s., 1 H) 2.20 (d, J=9.57 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H) 4.09 (br. s., 3 H) 4.56 (br. s., 2 H) 6.37 - 6.74 (m, 1 H) 7.00 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.79 (d, J=4.10 Hz, 1 H) 8.09 (br. s., 1 H) 8.16 (s, 2 H) 10.89 (br. s., 2 H)	481.2

[0734] [表3]

6		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 - 1.28 (m, 1 H) 1.63 (d, J =12.93 Hz, 1 H) 1.90 - 1.98 (m, 1 H) 2.18 (br. s., 1 H) 2.27 - 2.44 (m, 1 H) 2.82 - 2.95 (m, 0.5 H) 3.17 (br. s., 0.5 H) 3.66 - 3.82 (m, 0.5 H) 4.13 (d, J =12.68 Hz, 0.5 H) 4.32 (d, J =15.37 Hz, 1 H) 4.62 (d, J =11.95 Hz, 0.5 H) 4.74 (br. s., 1 H) 5.62 - 5.75 (m, 1 H) 6.09 - 6.24 (m, 1 H) 6.89 (dd, J =16.59, 10.49 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J =8.41, 1.59 Hz, 1 H) 7.93 (d, J =8.54 Hz, 1 H) 8.09 - 8.34 (m, 3 H) 12.24 - 12.68 (m, 1 H)	459.2
7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.49 - 1.74 (m, 1 H) 1.81 - 2.00 (m, 2 H) 2.09 - 2.40 (m, 2 H) 2.80 - 2.96 (m, 0.5 H) 3.07 - 3.23 (m, 0.5 H) 3.29 - 3.37 (m, 1 H) 3.69 - 3.84 (m, 4 H) 4.00 - 4.21 (m, 0.5 H) 4.21 - 4.43 (m, 1 H) 4.52 - 4.67 (m, 0.5 H) 4.64 - 4.84 (m, 1 H) 5.57 - 5.78 (m, 1 H) 6.04 - 6.24 (m, 1 H) 6.66 - 7.02 (m, 1 H) 7.74 - 7.96 (m, 1 H) 8.10 - 8.37 (m, 3 H) 12.37 - 12.62 (m, 1 H)	464.0
8		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.49 - 1.75 (m, 1 H) 1.85 - 2.00 (m, 1 H) 2.08 - 2.24 (m, 1 H) 2.24 - 2.42 (m, 1 H) 2.92 (s, 2 H) 2.92 (t, J =13.20 Hz, 2 H) 3.25 (s, 3 H) 3.24 - 3.27 (m, 1 H) 3.51 - 3.61 (m, 2 H) 3.92 - 4.46 (m, 3 H) 4.50 - 4.90 (m, 2 H) 5.54 - 5.81 (m, 1 H) 6.02 - 6.24 (m, 1 H) 6.64 - 6.98 (m, 2 H) 7.14 - 7.29 (m, 1 H) 7.41 - 7.69 (m, 1 H) 8.11 - 8.45 (m, 3 H)	492.2
9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.49 - 1.67 (m, 1 H) 1.86 - 2.13 (m, 2 H) 2.21 - 2.34 (m, 1 H) 2.74 - 2.86 (m, 0.5 H) 3.07 - 3.21 (m, 0.5 H) 3.55 - 3.67 (m, 0.5 H) 4.01 - 4.30 (m, 0.5 H) 4.37 - 4.49 (m, 1 H) 4.52 - 4.74 (m, 2 H) 5.59 - 5.76 (m, 1 H) 6.03 - 6.20 (m, 1 H) 6.73 - 6.94 (m, 1 H) 6.95 - 7.04 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 7.88 (br. s., 1 H) 8.10 - 8.15 (m, 2 H) 10.81 - 10.89 (m, 1 H)	434.3
10		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.57 (br. s., 1 H) 1.83 - 1.98 (m, 1 H) 2.14 (br. s., 1 H) 2.23 - 2.38 (m, 1 H) 2.50 (s, 3 H) 2.87 (br. s., 0.5 H) 3.71 (br. s., 0.5 H) 4.06 (br. s., 0.5 H) 4.28 (br. s., 0.5 H) 4.54 (br. s., 1 H) 4.72 (br. s., 1 H) 5.62 (br. s., 1 H) 5.67 (br. s., 1 H) 6.09 (s, 1 H) 6.14 (s, 1 H) 6.73 (br. s., 1 H) 6.84 (br. s., 2 H) 7.12 - 7.24 (m, 2 H) 7.45 (d, J =7.52 Hz, 2 H) 8.09 - 8.21 (m, 2 H) 8.22 - 8.30 (m, 2 H)	447.2

[0736] [表4]

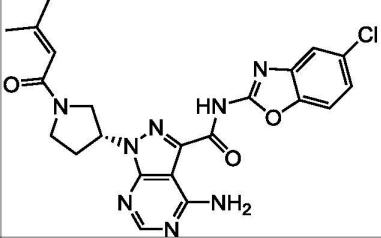
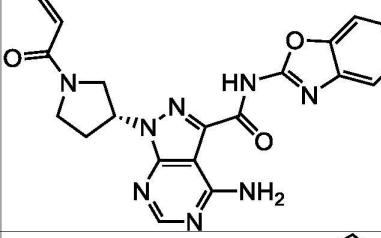
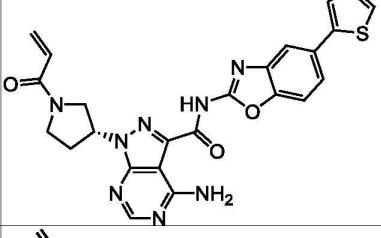
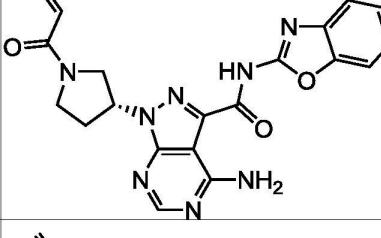
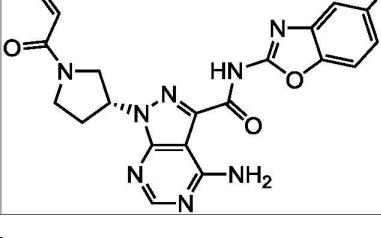
11		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.60 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 1.83 (br. s., 3 H) 1.90 (br. s., 1 H) 2.13 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 2.32 (d, J=10.25 Hz, 1 H) 3.88 (br. s., 1 H) 4.10 (br. s., 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 4.75 (br. s., 1 H) 5.01 (br. s., 1 H) 5.13 (br. s., 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 1 H) 7.49 (d, J=6.83 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=8.88, 4.10 Hz, 1 H) 8.19 (br. s., 1 H) 8.26 (s, 1 H) 12.27 (br. s., 1 H)	466.2
12		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50 - 1.69 (m, 1 H) 1.86 - 1.99 (m, 1 H) 2.09 - 2.26 (m, 1 H) 2.27 - 2.42 (m, 1 H) 2.84 - 2.97 (m, 0.5 H) 3.18 (t, J=12.20 Hz, 0.5 H) 3.69 - 3.82 (m, 0.5 H) 4.11 (d, J=13.17 Hz, 0.5 H) 4.22 - 4.39 (m, 1 H) 4.53 - 4.68 (m, 1 H) 4.72 - 4.76 (m, 0.5 H) 5.61 - 5.75 (m, 1 H) 6.07 - 6.19 (m, 1 H) 6.72 - 6.92 (m, 1 H) 7.20 (td, J=9.39, 2.68 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.73 (dd, J=8.78, 4.39 Hz, 1 H) 8.03 - 8.37 (m, 3 H) 12.29 (br. s., 1 H)	451.2
[0737]		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.52 - 1.69 (m, 1 H) 1.89 - 2.02 (m, 1 H) 2.09 - 2.25 (m, 1 H) 2.28 - 2.42 (m, 1 H) 2.83 - 2.98 (m, 0.5 H) 3.07 - 3.25 (m, 0.5 H) 3.23 - 3.37 (m, 0.5 H) 3.65 - 3.87 (m, 0.5 H) 4.06 - 4.17 (m, 0.5 H) 4.22 - 4.38 (m, 1 H) 4.56 - 4.65 (m, 0.5 H) 4.69 - 4.81 (m, 1 H) 5.55 - 5.81 (m, 1 H) 6.07 - 6.19 (m, 1 H) 6.73 - 6.92 (m, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 2 H) 7.59 - 7.76 (m, 2 H) 8.23 (br. s., 2 H) 8.30 (s, 1 H) 12.15 (br. s., 1 H)	433.0
14		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.14-1.52 (m, 1 H) 1.63 - 1.80 (m, 1 H) 1.91 - 2.00 (m, 1 H) 2.03 (br. s., 3 H) 2.08 - 2.19 (m, 1 H) 2.97 (br. s., 1 H) 3.45 (br. s., 1 H) 3.78 (br. s., 2 H) 4.58 (br. s., 1 H) 4.72 - 4.97 (m, 1 H) 5.50 - 5.89 (m, 1 H) 6.54 - 6.83 (m, 1 H) 7.65 - 8.10 (m, 1 H) 8.15 - 8.29 (m, 1 H)	446.3
15		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.53 (br. s., 2 H) 1.88 (d, J=12.98 Hz, 2 H) 2.09 (br. s., 3 H) 2.15 (br. s., 3 H) 2.84 (br. s., 1 H) 2.96 (br. s., 1 H) 3.05 (br. s., 2 H) 3.13 (br. s., 2 H) 4.05 (br. s., 2 H) 4.14 (br. s., 3 H) 4.26 (br. s., 4 H) 4.61 (br. s., 6 H) 6.53 (br. s., 2 H) 6.62 (br. s., 2 H) 7.01 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.83 (br. s., 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.16 (s, 3 H)	524.1

[0738] [表5]

[0740] [表6]

21		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.46 - 1.64 (m, 1 H) 1.82 - 1.94 (m, 1 H) 2.00 - 2.10 (m, 4 H) 2.13 (br. s., 3 H) 2.17 - 2.27 (m, 1 H) 2.79 - 2.90 (m, 0.5 H) 3.06 - 3.12 (m, 0.5 H) 3.57 - 3.66 (m, 5 H) 3.99 - 4.35 (m, 4 H) 4.47 - 4.70 (m, 2 H) 6.48 - 6.68 (m, 2 H) 7.05 - 7.12 (m, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 2 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.79 - 7.86 (m, 1 H) 8.09 (s, 2 H) 8.19 (s, 1 H) 10.95 (br. s., 1 H)	469.2
22		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.42 - 1.77 (m, 1 H) 1.95 - 2.02 (m, 1 H) 2.06 (s, 3 H) 2.10 - 2.22 (m, 1 H) 2.23 - 2.40 (m, 1 H) 2.95 - 3.10 (m, 0.5 H) 3.83 - 3.95 (m, 0.5 H) 4.09 - 4.19 (m, 0.5 H) 4.22 - 4.35 (m, 1 H) 4.37 - 4.56 (m, 1 H) 4.61 - 4.93 (m, 1 H) 7.26 - 7.44 (m, 2 H) 7.55 - 7.76 (m, 2 H) 7.95 - 8.49 (m, 3 H)	445.9
23		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.44 - 1.68 (m, 1 H) 1.87 (d, J=12.30 Hz, 1 H) 2.06 (br. s., 1 H) 2.22 (d, J=9.57 Hz, 8 H) 3.05 - 3.32 (m, 4 H) 4.03 - 4.25 (m, 3 H) 4.29 - 4.46 (m, 1 H) 4.60 (d, J=18.45 Hz, 2 H) 5.51 - 5.75 (m, 1 H) 6.09 (br. s., 1 H) 6.61 - 6.95 (m, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.24 (br. s., 1 H) 7.85 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 8.29 (s, 2 H) 11.07 (br. s., 1 H)	461.2
24		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 3.60 (br. s., 1 H) 3.78 (br. s., 1 H) 3.84 (br. s., 1 H) 3.93 (br. s., 1 H) 4.02 (br. s., 1 H) 4.11 (d, J=5.47 Hz, 1 H) 5.39 - 5.76 (m, 2 H) 6.00 - 6.29 (m, 1 H) 6.11 (s, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 6.50 - 6.68 (m, 1 H) 7.35 (d, J=8.88 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.88 Hz, 2 H) 8.11 - 8.38 (m, 2 H) 12.32 (br. s., 1 H)	453.1
25		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.80 (dd, J=15.72, 6.15 Hz, 5 H) 1.92 (br. s., 1 H) 2.28 - 2.42 (m, 1 H) 2.50 (br. s., 1 H) 3.37 - 3.61 (m, 5 H) 3.65 - 3.78 (m, 2 H) 3.78 - 3.99 (m, 4 H) 4.01 - 4.15 (m, 1 H) 5.43 (t, J=5.81 Hz, 1 H) 5.48 - 5.56 (m, 1 H) 6.21 - 6.34 (m, 1 H) 6.63 - 6.73 (m, 1 H) 7.24 (br. s., 1 H) 7.61 (br. s., 3 H) 8.02 - 8.15 (m, 2 H) 8.22 (s, 1 H) 12.38 (br. s., 1 H)	469.2

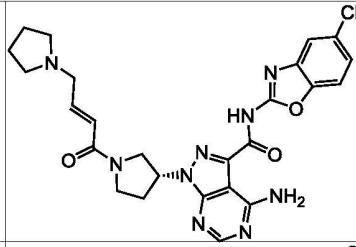
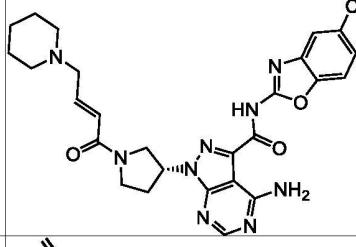
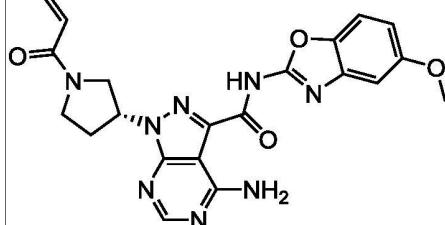
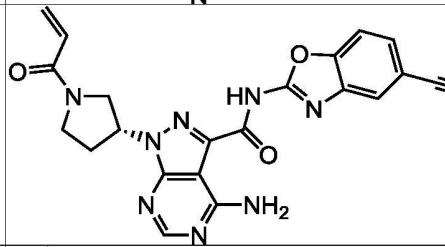
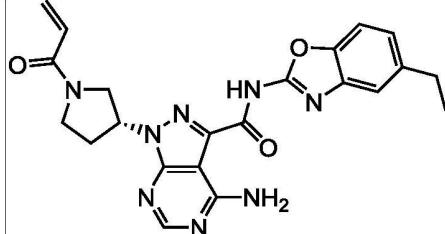
[0741] [表7]

26		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.80 (d, J=19.80 Hz, 3 H) 1.94 - 2.01 (m, 3 H) 3.45 - 3.57 (m, 1 H) 3.59 - 3.71 (m, 1 H) 3.76 - 3.94 (m, 3 H) 3.95 - 4.07 (m, 1 H) 5.32 - 5.64 (m, 1 H) 5.82 - 6.02 (m, 1 H) 7.19 - 7.44 (m, 1 H) 7.51 - 7.82 (m, 2 H) 8.08 - 8.16 (m, 1 H) 8.19 - 8.35 (m, 2 H)	483.2
27		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.39 - 2.52 (m, 2 H) 3.51 - 3.67 (m, 1 H) 3.70 - 3.86 (m, 3 H) 3.88 - 3.98 (m, 3 H) 4.03 - 4.16 (m, 1 H) 5.41 - 5.55 (m, 1 H) 5.65 (ddd, J=17.77, 10.25, 2.05 Hz, 1 H) 6.10 - 6.17 (m, 1 H) 6.51 - 6.67 (m, 1 H) 7.09 - 7.21 (m, 2 H) 7.40 - 7.51 (m, 1 H) 7.95 (br. s., 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.17 (s, 2 H)	420.1
[0743]		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.23 - 2.39 (m, 3 H) 3.57 - 3.94 (m, 4 H) 3.99 - 4.16 (m, 2 H) 5.39 - 5.46 (m, 1 H) 5.48 - 5.55 (m, 1 H) 5.61 - 5.70 (m, 2 H) 6.10 - 6.17 (m, 2 H) 6.51 - 6.67 (m, 2 H) 7.07 - 7.10 (m, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 1 H) 7.45 (d, J=4.78 Hz, 1 H) 7.72 (s, 2 H) 7.88 (br. s., 2 H) 8.13 (s, 1 H) 10.57 - 10.99 (m, 1 H)	501.2
29		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.37 (s, 3 H) 3.47 (s, 4 H) 3.51 - 3.66 (m, 1 H) 3.73 - 4.01 (m, 3 H) 4.05 - 4.15 (m, 1 H) 5.42 - 5.57 (m, 1 H) 5.65 (ddd, J=17.08, 10.25, 2.05 Hz, 1 H) 6.13 (dd, J=14.69, 5.81 Hz, 1 H) 6.51 - 6.67 (m, 1 H) 7.03 (d, J=7.52 Hz, 1 H) 7.34 (br. s., 1 H) 7.41 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H)	433.2
30		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.36 (dd, J=12.98, 6.15 Hz, 1 H) 2.54 (d, J=5.47 Hz, 2 H) 3.51 - 3.68 (m, 0.5 H) 3.73 - 4.11 (m, 4 H) 5.45 (t, J=6.15 Hz, 1 H) 5.54 (t, J=6.15 Hz, 1 H) 5.65 (ddd, J=17.08, 10.25, 2.05 Hz, 2 H) 6.09 - 6.17 (m, 1 H) 6.51 - 6.67 (m, 1 H) 7.02 (br. s., 2 H) 7.39 (br. s., 1 H) 7.54 (br. s., 1 H) 8.01 - 8.15 (m, 3 H) 8.21 (s, 1 H)	437.1

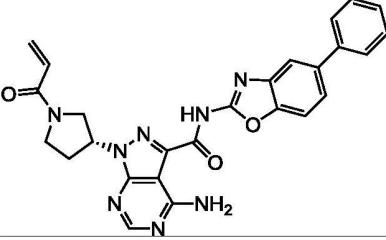
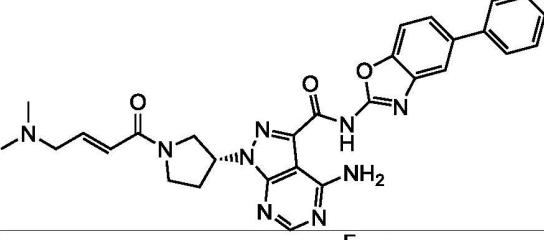
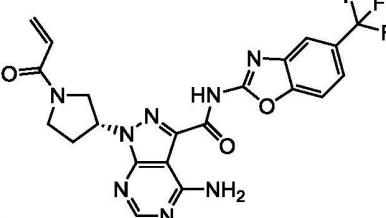
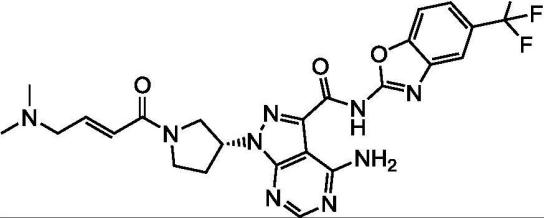
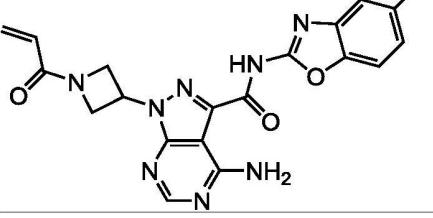
[0744] [表8]

31		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.20 - 2.42 (m, 2 H) 3.59 (br. s., 3 H) 3.64 - 4.00 (m, 4 H) 4.09 (d, J=7.52 Hz, 1 H) 5.38 - 5.56 (m, 1 H) 5.58 - 5.75 (m, 1 H) 6.05 - 6.22 (m, 1 H) 6.46 - 6.71 (m, 1 H) 7.47 (d, J=8.88 Hz, 2 H) 7.62 - 7.72 (m, 3 H) 7.77 - 7.89 (m, 1 H) 8.08 - 8.13 (m, 1 H) 8.30 (br. s., 2 H) 11.05 - 11.16 (m, 1 H)	529.1
32		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.14 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.34 (br. s., 2 H) 2.43 (br. s., 2 H) 3.03 - 3.14 (m, 2 H) 3.88 (br. s., 5 H) 4.07 (br. s., 5 H) 5.41 (br. s., 1 H) 5.48 (br. s., 1 H) 6.33 - 6.45 (m, 1 H) 6.61 (d, J=6.83 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.45 (br. s., 1 H) 7.85 (br. s., 1 H) 8.10 - 8.15 (m, 2 H) 10.76 (br. s., 2 H)	510.1
[0745]		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.91 - 0.99 (m, 3 H) 2.06 - 2.14 (m, 3 H) 2.28 - 2.38 (m, 3 H) 2.41 (d, J=6.83 Hz, 2 H) 3.04 - 3.13 (m, 2 H) 4.07 (br. s., 4 H) 5.41 (br. s., 1 H) 5.49 (br. s., 1 H) 6.31 - 6.44 (m, 1 H) 6.62 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=8.88 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.48 (br. s., 1 H) 7.84 (br. s., 2 H) 8.11 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 10.94 (br. s., 2 H)	524.1
34		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.92 (dt, J=14.35, 7.18 Hz, 6 H) 2.38 - 2.44 (m, 5 H) 3.09 - 3.23 (m, 3 H) 3.96 - 4.23 (m, 3 H) 5.26 - 5.58 (m, 1 H) 6.28 - 6.50 (m, 1 H) 6.56 - 6.72 (m, 1 H) 6.96 - 7.06 (m, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 1 H) 7.43 - 7.51 (m, 1 H) 7.79 - 7.88 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 10.85 - 11.00 (m, 1 H)	538.1
35		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.07 (d, J=15.03 Hz, 6 H) 2.33 (d, J=7.52 Hz, 2 H) 2.60 - 2.91 (m, 1 H) 3.03 - 3.20 (m, 2 H) 4.00 - 4.14 (m, 1 H) 5.31 - 5.58 (m, 2 H) 6.25 - 6.46 (m, 2 H) 6.52 - 6.68 (m, 2 H) 6.95 - 7.06 (m, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 1 H) 7.41 - 7.53 (m, 1 H) 7.80 - 7.91 (m, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H)	538.1

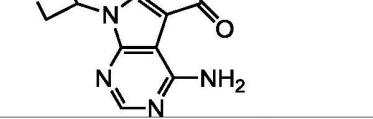
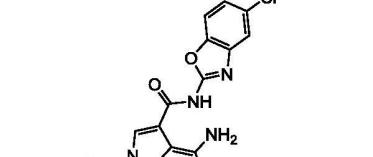
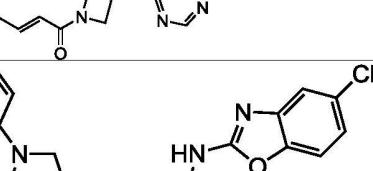
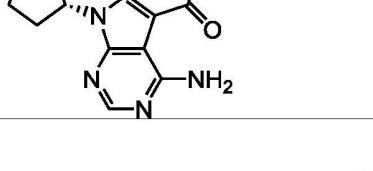
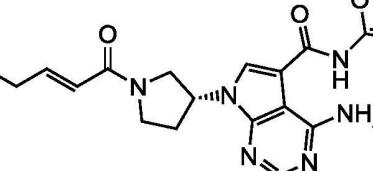
[0746] [表9]

36		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.60 - 1.70 (m, 1 H) 1.65 (d, J=12.30 Hz, 4H) 2.33 (d, J=6.83 Hz, 2 H) 2.41 (br. s., 2 H) 3.12 - 3.25 (m, 2 H) 3.19 (d, J=12.30 Hz, 2 H) 3.68 - 3.79 (m, 2 H) 3.79 - 3.96 (m, 2 H) 3.97 - 4.24 (m, 2 H) 4.02 - 4.15 (m, 1 H) 5.40 (br. s., 1 H) 5.49 (br. s., 1 H) 6.31 - 6.44 (m, 2 H) 6.62 - 6.68 (m, 2 H) 7.01 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.31 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.79 - 7.90 (m, 1 H) 7.84 (br. s., 2 H) 8.07 - 8.13 (m, 1 H) 8.07 - 8.14 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 10.93 (br. s., 1 H)	536.1
37		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (br. s., 2 H) 1.40 - 1.52 (m, 4 H) 2.33 (br. s., 4 H) 2.39 - 2.44 (m, 1 H) 2.93 - 3.20 (m, 2 H) 3.80 - 3.97 (m, 2 H) 4.06 (d, J=7.52 Hz, 2 H) 5.40 (br. s., 1 H) 5.49 (br. s., 1 H) 6.31 - 6.44 (m, 1 H) 6.57 - 6.66 (m, 1 H) 7.01 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.84 (br. s., 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 10.81 (br. s., 1 H)	550.1
[0747]		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.43 (d, J=5.61 Hz, 1 H) 3.50 - 3.70 (m, 2 H) 3.74 - 3.88 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.96 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 4.05 (br. s., 1 H) 4.15 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 5.51 (d, J=6.10 Hz, 1 H) 5.60 (s, 1 H) 5.69 (ddd, J=15.98, 10.37, 2.44 Hz, 1 H) 6.17 (ddd, J=16.65, 4.94, 2.32 Hz, 1 H) 6.55 - 6.71 (m, 1 H) 6.92 (dd, J=8.90, 2.56 Hz, 1 H) 7.20 (br. s., 1 H) 7.59 (d, J=9.02 Hz, 1 H) 8.33 (s, 2 H)	450.2
39		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.33 (br. s., 1 H) 2.66 - 2.70 (m, 1 H) 3.35 (br. s., 2 H) 3.74 - 3.90 (m, 3 H) 3.94 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 4.14 (s, 1 H) 5.48 (s, 1 H) 5.56 (s, 1 H) 5.63 - 5.74 (m, 1 H) 6.11 - 6.20 (m, 1 H) 6.54 - 6.68 (m, 1 H) 7.61 (br. s., 1 H) 7.67 (br. s., 1 H) 7.98 (br. s., 1 H) 8.09 - 8.25 (m, 2 H)	444.2
40		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.39 (d, J=6.83 Hz, 2 H) 2.89 (t, J=6.49 Hz, 2 H) 3.22 (s, 3 H) 3.54 (t, J=6.49 Hz, 2 H) 3.73 - 3.88 (m, 1 H) 3.93 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 4.01 (br. s., 1 H) 4.06 - 4.15 (m, 1 H) 5.45 - 5.70 (m, 2 H) 6.10 - 6.17 (m, 1 H) 6.51 - 6.67 (m, 1 H) 7.19 (m, J=8.20 Hz, 1 H) 7.47 (br. s., 1 H) 7.54 (m, J=8.20 Hz, 1 H) 8.20 (br. s., 2 H) 8.27 (br. s., 1 H) 12.13 (br. s., 1 H)	477.2

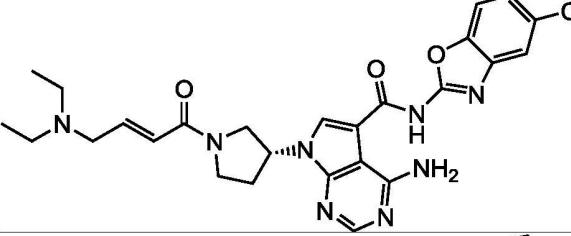
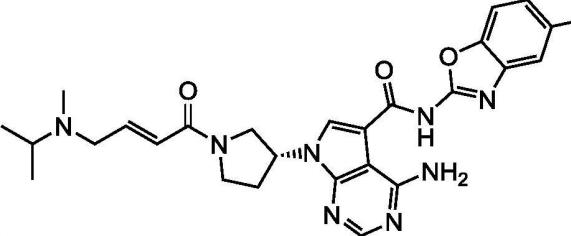
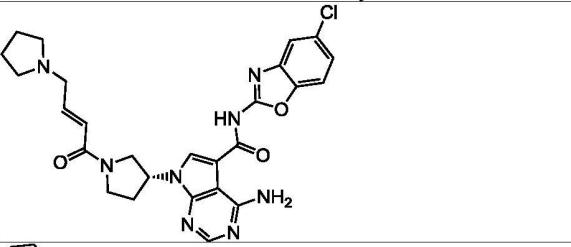
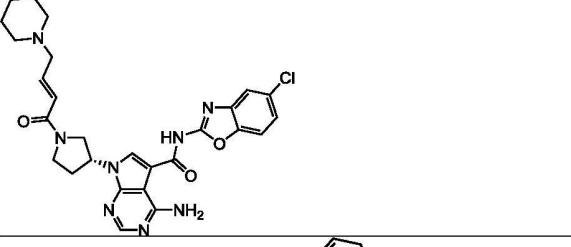
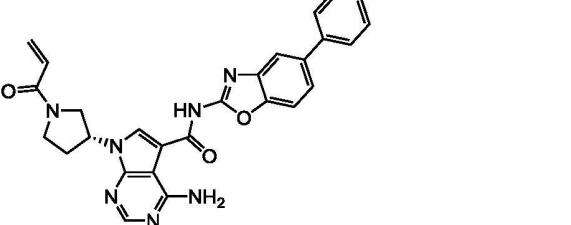
[0748] [表10]

41		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.32 - 2.43 (m, 1 H) 3.52 - 3.63 (m, 1 H) 3.74 - 4.02 (m, 2 H) 4.06 - 4.16 (m, 1 H) 5.43 - 5.58 (m, 1 H) 5.62 - 5.70 (m, 2 H) 6.10 - 6.17 (m, 2 H) 6.51 - 6.67 (m, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.41 - 7.54 (m, 3 H) 7.66 (d, J =7.52 Hz, 3 H) 7.79 (br. s., 1 H) 8.00 - 8.16 (m, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H)	496.1
42		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 2.34 (br. s., 3 H) 2.42 (d, J =6.83 Hz, 1 H) 3.02 (dd, J =16.40, 6.15 Hz, 3 H) 3.81 - 3.96 (m, 6 H) 3.97 - 4.23 (m, 4 H) 5.45 (dt, J =33.50, 6.80 Hz, 1 H) 6.31 - 6.44 (m, 1 H) 6.57 - 6.64 (m, 1 H) 7.30 (d, J =8.20 Hz, 3 H) 7.40 (d, J =8.20 Hz, 3 H) 7.59 (br. s., 2 H) 7.72 (s, 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 10.86 (br. s., 1 H)	552.1
[0749]		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.41 (br. s., 1 H) 2.61 (br. s., 1 H) 3.62 (br. s., 2 H) 3.81 (br. s., 1 H) 3.87 (br. s., 1 H) 3.96 (br. s., 1 H) 4.06 (d, J =10.25 Hz, 1 H) 4.16 (br. s., 1 H) 5.46 - 5.63 (m, 1 H) 5.63 - 5.74 (m, 1 H) 6.10 - 6.23 (m, 1 H) 6.55 - 6.70 (m, 1 H) 7.68 (d, J =7.52 Hz, 1 H) 7.88 (d, J =7.52 Hz, 1 H) 8.01 (br. s., 1 H) 8.20 (br. s., 1 H) 8.30 (br. s., 2 H)	487.2
44		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.19 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 2.28 - 2.39 (m, 1 H) 2.85 (br. s., 1 H) 2.98 - 3.00 (m, 1 H) 3.55 (d, J =11.62 Hz, 1 H) 3.63 - 3.82 (m, 5 H) 3.89 (dd, J =12.30, 6.83 Hz, 3 H) 3.99 - 4.18 (m, 2 H) 5.39 - 5.52 (m, 1 H) 6.36 - 6.48 (m, 1 H) 6.57 - 6.66 (m, 1 H) 7.36 (d, J =8.20 Hz, 1 H) 7.52 (d, J =8.20 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 8.12 (d, J =5.47 Hz, 1 H) 10.68 (br. s., 1 H)	544.3
45		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.33 (d, J =4.78 Hz, 1 H) 4.41 (d, J =9.57 Hz, 1 H) 4.58 (br. s., 1 H) 4.72 (t, J =8.54 Hz, 1 H) 5.70 (d, J =10.25 Hz, 2 H) 6.14 (d, J =17.08 Hz, 1 H) 6.37 (dd, J =17.08, 10.25 Hz, 1 H) 6.96 - 7.02 (m, 1 H) 6.99 (d, J =6.15 Hz, 1 H) 7.31 (d, J =8.88 Hz, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.85 (br. s., 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 10.97 (br. s., 1 H)	466.2

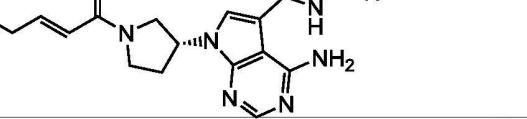
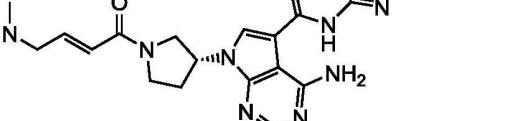
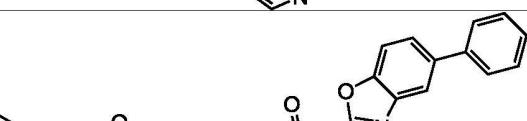
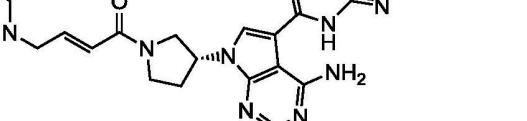
[0750] [表11]

46		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4.21 - 4.34 (m, 1 H) 4.42 (t, J=9.23 Hz, 1 H) 4.61 (d, J=5.47 Hz, 1 H) 4.65 - 4.74 (m, 1 H) 5.52 (d, J=5.47 Hz, 1 H) 5.69 (dd, J=10.25, 2.05 Hz, 1 H) 6.13 (dd, J=17.08, 2.05 Hz, 1 H) 6.36 (dd, J=17.08, 10.25 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.98 - 8.05 (m, 1 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.22 (s, 2 H)	438.2
47		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.10 - 2.17 (m, 2 H) 3.02 (d, J=5.47 Hz, 2 H) 4.20 - 4.27 (m, 2 H) 4.40 (t, J=9.23 Hz, 2 H) 4.57 (d, J=5.47 Hz, 2 H) 4.69 (t, J=8.54 Hz, 2 H) 5.52 (br. s., 1 H) 6.15 (d, J=15.72 Hz, 1 H) 6.58 - 6.66 (m, 1 H) 7.04 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 8.11 (br. s., 1 H) 8.18 (s, 2 H)	495.2
48		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.25 - 2.43 (m, 2 H) 3.73 - 3.81 (m, 2 H) 3.86 - 3.97 (m, 2 H) 4.06 - 4.15 (m, 1 H) 5.23 (br. s., 1 H) 5.34 (d, J=6.15 Hz, 2 H) 5.63 - 5.73 (m, 3 H) 6.12 - 6.21 (m, 2 H) 6.55 - 6.67 (m, 2 H) 6.95 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.10 (br. s., 1 H) 7.25 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.39 (br. s., 2 H) 7.63 (s, 1 H) 7.67 (s, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 8.27 (br. s., 4 H) 10.29 (br. s., 1 H)	452.1
49		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.10 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 2.95 - 3.09 (m, 4 H) 3.02 (d, J=17.77 Hz, 4 H) 3.13 (s, 17 H) 5.16 - 5.40 (m, 3 H) 6.26 - 6.51 (m, 1 H) 6.56 - 6.74 (m, 1 H) 6.90 - 7.06 (m, 1 H) 7.22 - 7.32 (m, 1 H) 7.36 - 7.48 (m, 1 H) 7.59 - 7.76 (m, 1 H) 7.96 - 8.09 (m, 1 H) 8.25 (s, 2 H)	509.1
50		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.95 (dt, J=11.28, 7.00 Hz, 3 H) 2.11 (d, J=12.98 Hz, 2 H) 2.27 - 2.45 (m, 2 H) 3.13 (m, 2 H) 3.87 - 3.97 (m, 1 H) 3.98 - 4.24 (m, 1 H) 5.12 - 5.42 (m, 1 H) 6.30 - 6.58 (m, 1 H) 6.58 - 6.73 (m, 1 H) 6.99 - 7.07 (m, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 7.77 - 7.85 (m, 1 H) 8.02 - 8.08 (m, 1 H) 8.19 (s, 2 H)	523.2

[0752] [表12]

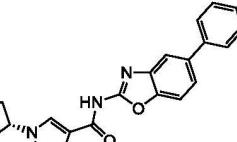
51		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.88 - 0.97 (m, 6 H) 2.38 - 2.52 (m, 4 H) 3.13 - 3.34 (m, 2 H) 3.70 (d, J=6.83 Hz, 1 H) 3.78 - 3.96 (m, 1 H) 3.97 - 4.23 (m, 1 H) 5.14 - 5.41 (m, 1 H) 6.32 - 6.49 (m, 1 H) 6.67 (tt, J=13.84, 7.00 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.30 (dd, J=8.54, 2.39 Hz, 1 H) 7.41 (br. s., 1 H) 7.74 (d, J=13.67 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H)	537.2	
52		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.92 (dd, J=11.28, 6.49 Hz, 6 H) 2.02 - 2.14 (m, 1 H) 2.08 (d, J=13.67 Hz, 3 H) 2.76 (dt, J=12.98, 6.49 Hz, 1 H) 3.14 (dd, J=17.08, 6.15 Hz, 1 H) 3.71 (br. s., 1 H) 3.79 - 3.96 (m, 1 H) 3.97 - 4.26 (m, 1 H) 5.13 - 5.37 (m, 1 H) 6.30 - 6.47 (m, 1 H) 6.54 - 6.70 (m, 1 H) 6.94 - 7.06 (m, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 7.71 - 7.80 (m, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 8.20 (s, 2 H)	537.2	
[0753]	53		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.61 - 1.72 (m, 4 H) 3.09 - 3.34 (m, 2 H) 3.86 (d, J=6.83 Hz, 1 H) 3.95 - 4.22 (m, 1 H) 5.09 - 5.37 (m, 1 H) 6.30 - 6.48 (m, 1 H) 6.58 - 6.76 (m, 1 H) 6.89 - 7.01 (m, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 1 H) 7.59 - 7.69 (m, 1 H) 7.98 - 8.06 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H)	535.2
	54		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.19 - 1.30 (m, 1 H) 1.33 (br. s., 3 H) 1.40 - 1.51 (m, 6 H) 2.24 - 2.36 (m, 7 H) 2.41 - 2.51 (m, 12 H) 3.04 (dd, J=17.77, 6.15 Hz, 3 H) 3.13 (br. s., 2 H) 3.47 (br. s., 16 H) 3.71 (br. s., 11 H) 3.88 (dd, J=12.64, 6.49 Hz, 10 H) 3.96 - 4.22 (m, 6 H) 5.09 - 5.46 (m, 1 H) 6.33 - 6.44 (m, 1 H) 6.52 - 6.78 (m, 1 H) 6.93 - 7.03 (m, 1 H) 7.22 - 7.34 (m, 1 H) 7.36 - 7.48 (m, 1 H) 7.72 (d, J=15.03 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H)	549.3
55		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.36 (br. s., 1 H) 3.76 (br. s., 2 H) 3.91 - 4.09 (m, 4 H) 5.26 (br. s., 1 H) 5.36 (br. s., 1 H) 5.64 - 5.73 (m, 2 H) 6.12 - 6.21 (m, 2 H) 6.62 (d, J=9.57 Hz, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 3 H) 7.43 (d, J=7.52 Hz, 6 H) 7.62 (d, J=6.83 Hz, 4 H) 7.68 (br. s., 3 H) 7.90 (br. s., 2 H) 8.07 (s, 1 H) 8.21 (s, 2 H)	494.3	

[0754] [表13]

56		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.11 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 2.35 (br. s., 1 H) 3.02 (dd, J=17.08, 5.47 Hz, 2 H) 4.07 (br. s., 5 H) 5.14 - 5.41 (m, 1 H) 6.34 - 6.45 (m, 1 H) 6.56 - 6.72 (m, 1 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.43 (br. s., 2 H) 7.48 (br. s., 1 H) 7.63 (d, J=5.47 Hz, 2 H) 7.71 (br. s., 1 H) 7.97 (br. s., 1 H) 8.06 - 8.11 (m, 1 H) 8.21 (s, 2 H)	551.3
57		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.99 (dt, J=10.93, 7.18 Hz, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.29 - 2.45 (m, 2 H) 3.07 - 3.19 (m, 2 H) 4.10 (br. s., 1 H) 5.29 (br. s., 1 H) 5.38 (br. s., 1 H) 6.38 - 6.49 (m, 1 H) 6.64 - 6.74 (m, 1 H) 7.36 (d, J=19.82 Hz, 2 H) 7.47 (br. s., 4 H) 7.65 (br. s., 2 H) 7.73 (br. s., 2 H) 7.93 (br. s., 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.26 (s, 2 H)	565.3
58		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 - 1.00 (m, 6 H) 2.35 - 2.45 (m, 2 H) 3.09 - 3.34 (m, 1 H) 3.17 (d, J=10.93 Hz, 1 H) 4.06 (br. s., 1 H) 5.17 - 5.43 (m, 1 H) 6.36 - 6.47 (m, 1 H) 6.62 - 6.72 (m, 1 H) 7.27 - 7.38 (m, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.44 (br. s., 3 H) 7.62 (d, J=6.15 Hz, 2 H) 7.70 (br. s., 1 H) 7.90 (br. s., 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.18 - 8.26 (m, 1 H) 8.22 (s, 2 H)	579.3
59		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.92 (dd, J=11.28, 6.49 Hz, 6 H) 2.07 (d, J=13.67 Hz, 3 H) 2.60 - 2.87 (m, 2 H) 3.13 (dd, J=17.08, 5.47 Hz, 2 H) 4.06 (br. s., 1 H) 5.14 - 5.45 (m, 1 H) 6.28 - 6.50 (m, 1 H) 6.52 - 6.73 (m, 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 3 H) 7.43 (br. s., 4 H) 7.62 (d, J=6.83 Hz, 3 H) 7.70 (br. s., 2 H) 7.89 (br. s., 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.23 (s, 2 H)	579.3
60		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.60 - 1.72 (m, 4 H) 2.43 (d, J=6.15 Hz, 4 H) 3.09 - 3.35 (m, 2 H) 4.07 (br. s., 1 H) 5.25 (br. s., 1 H) 5.34 (br. s., 1 H) 6.34-6.73 (m, 1 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.36 (br. s., 1 H) 7.43 (d, J=6.83 Hz, 2 H) 7.61 (br. s., 2 H) 7.70 (br. s., 1 H) 7.91 (br. s., 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H)	577.3

[0756]

[表14]

61		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.34 (br. s., 2 H) 1.46 (br. s., 4 H) 2.29 (br. s., 4 H) 3.04 (dd, J=17.43, 5.81 Hz, 2 H) 4.06 (br. s., 1 H) 5.20 - 5.40 (m, 1 H) 6.32 - 6.44 (m, 1 H) 6.59 - 6.68 (m, 1 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.37 (br. s., 1 H) 7.43 (d, J=8.20 Hz, 2 H) 7.62 (d, J=6.15 Hz, 2 H) 7.70 (br. s., 1 H) 7.92 (br. s., 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.22 (s, 2 H)	591.4
比较例 化合物1		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.47 - 1.69 (m, 1 H) 1.86 - 1.97 (m, 1 H) 2.05 - 2.17 (m, 1 H) 2.17 - 2.32 (m, 1 H) 2.93 - 3.06 (m, 0.5 H) 3.12 - 3.26 (m, 1 H) 3.27 - 3.36 (m, 0.5 H) 3.64 - 3.75 (m, 0.5 H) 4.03 - 4.13 (m, 0.5 H) 4.15 - 4.27 (m, 1 H) 4.49 - 4.60 (m, 0.5 H) 4.62 - 4.79 (m, 1 H) 5.53 - 5.75 (m, 1 H) 6.02 - 6.17 (m, 1 H) 6.65 - 6.93 (m, 1.5 H) 7.08 - 7.23 (m, 5.5 H) 7.38 - 7.49 (m, 2 H) 7.61 - 7.71 (m, 2 H) 8.23 - 8.34 (m, 1 H)	441.5

[0757]

11

[0758] 试验例1BTK抑制活性(体外in vitro)的测定

[0759] 在化合物在体外对BTK激酶活性的抑制活性测定法的条件设定中,在PerkinElmer公司的LabChip(注册商标)系列试剂消耗品价格表中记载了FL—Peptide 2在BTK激酶活性测定中对应于底物肽,因此,底物使用FL—Peptide 2。试验中所使用的纯化重组人BTK蛋白质从CarnaBiosciences公司购得。

[0760] 化合物的抑制活性测定中,首先,将本发明化合物用DMSO逐级稀释。接着,在激酶反应用缓冲液(20mM HEPES (pH7.5)、2mM二硫苏糖醇(dithiothreitol)、0.01% TritonX-100)中添加BTK蛋白质、底物肽(最终浓度1 μ M)、氯化镁(最终浓度10mM)、ATP(最终浓度45 μ M)和本发明化合物的DMSO溶液(DMSO的最终浓度5%),在25℃保温40分钟进行激酶反应。向其中添加EDTA使得最终浓度为30mM,由此使反应停止。最后,用LabChip EZ Reader II (PerkinElmer公司)对未磷酸化的底物肽(S)和磷酸化后的肽(P)通过微通道毛细管电泳进行分离、检测。由S和P各自的峰高求出磷酸化反应量,将能够抑制50%磷酸化反应的化合物浓度定义为IC50值(nM),并示于以下的表15~表17中。

[0761] [表15]

[0762]

实施例编号	BTK抑制活性IC50值 (nM)
1	0.415
2	0.464
3	0.443
4	0.888
5	1.253
6	0.738
7	0.457
8	1.266
9	1.37
10	2.384
11	2.143
12	0.433
13	0.813
14	14.141
15	0.786
16	0.733
17	0.811
18	0.788
19	0.69
20	0.801
21	0.777
22	14.209
23	1.583
24	0.591
25	1.166

26	2.788
----	-------

[0763] [表16]

实施例编号	BTK抑制活性IC50值 (nM)
27	1.433
28	0.559
29	0.485
30	0.566
31	1.671
32	0.634
33	0.887
34	0.79
35	0.792
36	0.867
37	0.786
38	0.888
39	1.12
40	2.087
41	0.442
42	0.771
43	0.546
44	0.877
45	1.249
46	3.272
47	7.345
48	0.836
49	1.529
50	1.407
51	1.48
52	1.195

[0765] [表17]

实施例编号	BTK抑制活性IC50值 (nM)
53	1.675
54	1.436
55	0.799
56	1.337
57	1.507
58	1.844
59	1.507
60	1.88

61	2.341
----	-------

[0767] 由该试验结果可知,本发明化合物在in vitro具有BTK抑制活性。

[0768] 试验例2与EGFR激酶抑制活性比较的BTK抑制选择性(in vitro)

[0769] 1) BTK抑制活性测定

[0770] 与试验例1同样操作测得BTK抑制活性测定。

[0771] 2) EGFR抑制活性测定

[0772] 在化合物在体外对EGFR激酶活性的抑制活性测定法的条件设定中,在PerkinElmer公司的LabChip(注册商标)系列试剂消耗品价格表中记载了FL—Peptide 22在EGFR激酶活性测定中对应于底物肽,因此,参考其氨基酸序列,制作生物素化肽(biotin—EEPLYWSFPAAKKK)。试验中所使用的纯化重组人EGFR蛋白质从CarnaBiosciences公司购得。

[0773] 在化合物的抑制活性测定中,首先将本发明化合物用DMSO逐级稀释。接着,在激酶反应用缓冲液(20mM HEPES(pH 7.5)、2mM二硫苏糖醇、0.01% Triton X—100)中添加EGFR蛋白质、底物肽(最终浓度250nM)、氯化镁(最终浓度10mM)、氯化锰(最终浓度10mM)、ATP(最终浓度1.5μM)和本发明化合物的DMSO溶液(DMSO的最终浓度2.5%),在25℃保温120分钟进行激酶反应。在其中添加EDTA使得最终浓度为24mM,由此使反应停止后,添加含有Eu标签化抗磷酸化酪氨酸抗体PT66(PerkinElmer公司)和SureLight APC—SA(PerkinElmer公司)的检测液,在室温静置2小时以上。最后,用PHERAstar FS(BMG LABTECH公司)以620nm和665nm两个波长测定照射波长337nm的激发光时的荧光量。根据两个波长的荧光量比求出磷酸化反应量,将能够抑制50%磷酸化反应的化合物浓度定义为IC50值(nM)。

[0774] 3) BTK抑制选择性

[0775] 根据上述1)和2)中得到的结果,算出“EGFR抑制活性IC50值(nM)/BTK抑制活性IC50值(nM)”,由此来确认被检验化合物的BTK抑制选择性。

[0776] [表18]

实施例编号	EGFR抑制活性IC50值 (nM) / BTK抑制活性IC50值 (nM)
4	929.2
5	241.0
6	33.3
8	22.9
9	28.4
11	1294.6
12	84.2
13	28.8
14	128.1
15	145.0
16	158.1
17	157.2
18	121.3
19	144.8
20	138.2
21	147.4
22	260.1
25	173.7
26	642.8
30	21.3
32	43.1
33	43.4
34	79.3
35	35.1
36	59.8

[0777]

[0778] [表19]

实施例编号	EGFR抑制活性IC50值 (nM) / BTK抑制活性IC50值 (nM)
[0779]	37
	39
	40
	42
	44
	47
	49
	50
	51
	52
	53
	54
	56
	57
	58
	59
	60
	61
比较例化合物1	
	1.3

[0780] 根据该试验结果明确可知:在 *in vitro* 中,本发明化合物相对于EGFR激酶的BTK抑制选择性为比较例化合物1的约7.5倍以上,本发明化合物具有优异的BTK抑制选择性。该结果表明本发明化合物与已知的BTK抑制剂相比,有可能减轻副作用。

[0781] 试验例3对BTK和EGFR表达细胞株的增殖抑制活性测定试验 (*in vitro*) 及其选择性的比较

[0782] 使表达BTK的弥漫性大细胞型B细胞性淋巴瘤株TMD8细胞悬浮于含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基(LifeTechnologies公司制)中。使过量表达EGFR的、高活化人类上皮癌细胞株的A431细胞悬浮于含有10%胎牛血清的DMEM、高糖 (high glucose) 培养基(LifeTechnologies公司制)中。将细胞悬浊液接种于384孔平底微孔板的各孔中,在含有5%二氧化碳的培养器中在37℃培养1天。将本发明化合物和比较例化合物1溶解于DMSO,使用DMSO将被检验化合物稀释为最终浓度的500倍的浓度。将被检验化合物的DMSO溶液用各细胞的悬浊液所使用的培养基进行稀释,将其添加到细胞的培养板的各孔中使得DMSO的最终浓度达到0.2%,在含有5%二氧化碳的培养器中在37℃再培养3天。化合物添加前以及化合物存在下培养3天后的细胞数计数使用CELLTITERGLO (Promega公司制),基于Promega公司推荐的操作方案进行。由以下的式子算出增殖抑制率,求出抑制50%的被检验化合物的浓度(GI50(nM))。

[0783] 增殖抑制率(%) = (C-T) / (C-C0) × 100T:添加被检验化合物后的孔的发光强度

[0784] C:未添加被检验化合物的孔的发光强度

[0785] C0:添加被检验化合物前测得的孔的发光强度

[0786] 比较对于依赖EGFR增殖信号的A431细胞的细胞增殖抑制活性和对于增殖依赖BTK信号的TMD8细胞的细胞增殖抑制活性,能够评价细胞水平上对于各个激酶的影响。即,算出“A431细胞增殖抑制率/TMD8细胞增殖抑制率”,可以认为该值越大,细胞中相对于EGFR的BTK的选择性越高。在表20和表21中表示“A431细胞增殖抑制率/TMD8细胞增殖抑制率”的值。

[0787] [表20]

实施例编号	A431细胞增殖抑制率 /TMD8细胞增殖抑制率
1	1062.9
2	>1033.6
6	2786.0
7	5440.9
8	25303.8
9	8196.7
10	5860.5
12	3077.4
13	4872.2
14	>1400.6
15	16442.0
16	>16313.2
17	>12345.7
18	>15625.0
19	>17825.3
20	>19120.5
21	4909.1
22	>12468.8
23	>10680
24	3266.5
25	2793.0
27	4155.9
28	2040.3
29	1243.4
30	5164.3
32	>11123.5
33	>18281.5
34	>22471.9
35	>18691.6
38	2868.1
39	>3510.0
40	>3159.6
41	1667.7
42	3934.1

[0788]

[0789] [表21]

实施例编号	A431细胞增殖抑制率 /TMD8细胞增殖抑制率
44	10905.1
46	7662.2
48	2496.4
49	>3260.5
50	>2767.8
51	>2044.6
52	>3617.9
53	>1535.4
54	>2675.9
比较例化合物1	117.9

[0791] 由该试验结果可知, in vitro的细胞增殖抑制率中本发明化合物相对于EGFR激酶的BTK抑制选择性为比较例化合物1的约8.5倍以上。因此,本发明化合物不仅是对激酶,而且在细胞中也具有优异的BTK抑制选择性。该结果表明本发明化合物与现有的BTK抑制剂相比,有可能减轻副作用。

[0792] 试验例4使用Ramos细胞的对B细胞活化的抑制作用

[0793] 将源自人B细胞淋巴瘤的细胞株Ramos用RPMI 1640培养基悬浊后,以 2.0×10^6 (cells/well, 细胞/孔) 浓度接种在培养板中, 在37℃的CO₂培养箱(SANYO公司) 内培养12小时。将比较例化合物1、实施例化合物12和实施例化合物13分别用DMSO逐级稀释, 添加在接种有细胞的板中, 在CO₂培养箱内培养1小时。之后, 利用Goat F(ab')₂ anti-human IgM antibody—UNLB(southern biotech公司) 进行10分钟刺激。之后, 将细胞回收, 在细胞团中添加含有50μL (1×蛋白酶抑制剂(Roche公司)、1×磷酸酶组合抑制剂(cocktail inhibitor)(Sigma公司) 的细胞萃取液(NP-40, Invitrogen公司), 在冰上静置10分钟。利用DC protein assay(Biorad公司) 对回收的细胞萃取液中的蛋白量进行定量, 在Criterion TGXTM(Biorad公司) 中添加每泳道20μg的蛋白, 进行电泳后, 使用Trans-BlotTM TurboTM(Biorad公司) 实施免疫印迹。之后, 使用BTK phosphor(pY223) 抗体(EPITOMICS公司) 和BTK抗体(Abcam公司) 由LAS4000(GE Healthcare, Inc.) 检测磷酸化BTK蛋白和BTK蛋白。之后, 根据分别检出的蛋白的发光强度, 求出磷酸化BTK蛋白相对于BTK蛋白之比, 将能够抑制50% 磷酸化BTK蛋白的化合物浓度定义为IC50值(nM)。表22表示磷酸化BTK抑制浓度(IC50, (nM))。

[0794] 由表22可知, 比较例化合物1在0.70 (nM) 表现出BTK磷酸化抑制, 而本发明化合物表现出同等或以上的BTK的磷酸化抑制, 本发明化合物能够抑制介由B细胞受体刺激的B细胞的活化信号。

[0795] 已知将B细胞作为靶标的利妥昔单抗(Rituxan) 对包括类风湿性关节炎在内的由自身抗体诱导的自身免疫疾病表现出效果(非专利文献: Rastetter et al., Annu Rev Med, 55, 2004)。

[0796] 根据本试验, 确认了本发明化合物能够抑制介由B细胞受体刺激的B细胞的活化,

可以认为针对关于自身抗体产生的B细胞所参与的自身免疫疾病表现出优异的药效。

[0797] [表22]

实施例编号	磷酸化BTK抑制浓度 (IC50, (nM))
12	0.18
13	0.25
比较例化合物1	0.70

[0799] 试验例5使用RBL—2H3细胞的对于过敏反应的抑制作用

[0800] 将大鼠嗜碱性白血病细胞RBL—2H3在含有10%FBS的MEM培养基中悬浊后,接种在培养板中,在37℃的CO₂培养箱(SANYO社)内培养12小时。除去培养上清、并对细胞进行清洗后,添加抗DNP—mouse IgE(Alpha Diagnostic Inc公司)溶液,在CO₂培养箱内培养1小时。除去培养上清、并对细胞进行清洗后,添加MEM培养基,将比较例化合物1、实施例化合物1、实施例化合物12和实施例化合物13分别用DMSO逐级稀释,添加到接种有细胞的板上,在CO₂培养箱内培养30分钟。

[0801] 进一步添加DNP—BSA (LSL公司)溶液,在CO₂培养箱内培养15分钟。将培养上清回收,使用PGD₂—MOX EIA kit (Cayman Chemical公司),按照附带的方案使其反应,利用SUNRISE RAINBOW THERMO (TECAM公司)测定吸光度。以测得的吸光度为基础,算出培养上清中的PGD₂量,与参比进行比较,将能够抑制50%PGD₂产生量的化合物浓度定义为IC50值(nM)。表23表示PGD₂产生抑制浓度 (IC50, (nM))。

[0802] 根据表23,比较例化合物1在约350 (nM) 表现出PGD₂产生抑制,而本发明化合物表现出远强于比较例化合物的PGD₂产生抑制能力。

[0803] IgE抗体与肥大细胞上的FCε受体结合,在这些抗体因抗原而交联时,肥大细胞活化,释放或分泌各种化学递质(组胺、PGD₂或白三烯)。已知它们与支气管哮喘或过敏性鼻炎等过敏性疾病的发病密切相关(非专利文献:Ellmeier W., et al., FEBS Journal., 278, 2011)。

[0804] 可以确认本发明化合物在FCε受体下游控制肥大细胞的化学递质的释放或分泌,因而可以认为针对过敏性疾病表现出优异的药效。

[0805] [表23]

实施例编号	PGD ₂ 产生抑制浓度 (IC50, (nM))
1	37
12	15
13	26
比较例化合物 1	348

[0807] 试验例6小鼠胶原诱导关节炎模型(预防效果)

[0808] 本试验按照非专利文献(Brand DD, et al., Nat Protoc. 2007; 2, 1269—1275、Xu D. et al., JPET, 2012 Apr; 341 (1): 90—103)中记载的方法进行。对7周龄雄性/DBA/1小鼠(CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.)背部皮内注射4mg/mL牛型2胶原溶液(Collagen Research Center)与弗氏完全佐剂(DIFCO公司)的等量的混合溶液(乳液,

emulsion) 100 μ L/body (初次免疫)。之后21天后,向尾根部皮内注射4mg/mL牛型2胶原溶液(Collagen Research Center)与弗氏完全佐剂(DIFCO公司)的等量的混合溶液(乳液)100 μ L/body,进行追加免疫。包括追加免疫实施日(记作day0)在内,连续进行21天的给药,给药为每天口服给予1次的对照(Vehicle)物、实施例化合物12、实施例化合物13或比较例化合物1。在day0、day4、day7、day10、day14、day17、day21用肉眼对关节炎的症状评分(0:无变化、1:有1根趾头肿胀、2:有2根以上趾头肿胀、3:脚背肿胀、4:全部趾头肿胀并且肿胀蔓延到腕部),将四肢合计作为个体的点数(最高16点),比较各给药组在同模型中的作用。将结果示于图1。

[0809] 根据图1可以确认,本发明化合物与比较化合物1相比,能够完全地抑制追加免疫后的关节炎评分的上升,本发明化合物针对类风湿性关节炎的发病具有优异的预防效果。并且,在本试验所使用的实施例化合物的用量下,未见到明显的体重减轻、包括脱毛在内的皮肤障碍等的毒性。

[0810] 试验例7小鼠胶原诱导关节炎模型(治疗效果)

[0811] 本试验按照非专利文献(Brand DD, et al., Nat Protoc. 2007; 2, 1269—1275, Xu D. et al., JPET, 2012 Apr; 341 (1) : 90—103)中记载的方法进行。对7周龄雄性/DBA/1小鼠(CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.)背部皮内注射4mg/mL牛型2胶原溶液(Collagen Research Center)与弗氏完全佐剂(DIFCO公司)的等量的混合溶液(乳液)100 μ L/body(初次免疫)。在21天后,向尾根部皮内注射4mg/mL牛型2胶原溶液(Collagen Research Center)与弗氏完全佐剂(DIFCO公司)的等量的混合溶液(乳液)100 μ L/body,进行追加免疫。将追加免疫后第6天作为给药开始日(day0),持续1天1次的对照物、实施例化合物13或比较例化合物1的口服给药15天。在day0、day4、day7、day11、day14用肉眼对关节炎的症状评分(0:无变化、1:有1根趾头肿胀、2:有2根以上趾头肿胀、3:脚背肿胀、4:全部趾头肿胀并且肿胀蔓延到腕部),将四肢合计作为个体的点数(最高16点)。将结果示于图2。

[0812] 根据图2可以确认,比较例化合物1能够使上升的关节炎评分的进一步的上升延迟,但本发明化合物能够使关节炎评分降低,本发明化合物针对已经发病的类风湿性关节炎具有优异的治疗效果。并且,在本试验所使用的实施例化合物的用量下,未见到明显的体重减轻、包括脱毛在内的皮肤障碍等的毒性。

[0813] 试验例8小鼠胶原诱导关节炎模型(治疗效果)

[0814] 使用对照物、实施例化合物12和比较例化合物1,进行与试验例7同样的试验。将结果示于图3。

[0815] 根据图3可以确认,比较例化合物1能够使上升的关节炎评分的进一步的上升延迟,但本发明化合物能够使关节炎评分明显地降低,本发明化合物针对已经发病的类风湿性关节炎具有优异的治疗效果。并且,在本试验所使用的实施例化合物的用量下,未见到明显的体重减轻、包括脱毛在内的皮肤障碍等的毒性。

[0816] 试验例9小鼠抗原诱导皮炎模型

[0817] 使用TNP—IgE小鼠(CLEA Japan, Inc.)制作伴有皮肤症状的I型过敏模型(皮炎模型)。本小鼠是对通常用作过敏源(抗原)的半抗原TNP(三硝基苯酚)常规地产生特异性的IgE的基因改变BALB/c小鼠,仅给予过敏源就能够诱导过敏反应而无需进行免疫。在本小鼠的两耳的耳廓皮肤以10 μ L/ear涂布作为过敏源的苦基氯(picryl chloride, NACALAI

TESQUE, INC.)的0.025%丙酮溶液,利用表盘式测厚仪(尾崎制作所、PEACOCK G-2M)在涂布抗原2小时后测定耳廓的厚度。将两耳的厚度值(将涂布过敏源前的前值作为0mm)的平均值作为个体的值。对照物、比较例化合物1、实施例化合物1、实施例化合物6、实施例化合物12或实施例化合物13在涂布过敏源30分钟前口服给药。

[0818] 通过以下计算式算出耳廓肿胀抑制率(%)。将结果示于表24。

[0819] 耳廓肿胀抑制率(%) = $(1 - (\text{化合物给药组的耳廓厚度平均值}) / (\text{对照给药组的耳廓厚度平均值})) \times 100$

[0820] [表24]

实施例编号	给药用量 (mg/kg)	耳廓肿胀抑制率 (%)
1	1	66
	3	81
	12.5	91
6	3	45
	1	64
	12.5	80
12	3	83
	1	54
	12.5	77
比较例化合物1	12.5	49

[0821] [0822] 根据表24可以确认,实施例化合物1、实施例化合物6、实施例化合物12和实施例化合物13与比较例化合物1相比,能够由低用量抑制同等或其以上的过敏源涂布诱导的耳廓肿胀,本发明化合物针对特异性皮炎显示出优异的药效。

[0823] 试验例10豚鼠抗原诱导鼻炎模型

[0824] 使用豚鼠(Japan SLC, Inc.),制作伴有鼻塞症状的I型过敏模型(鼻炎模型)。将致敏日作为day0,使用带有23G针的1mL注射器以1mL/body皮下给予1mg/mL的卵清蛋白生理盐水(OVA溶液)将其致敏。在day7、day14、day21向两侧的鼻腔内各给予10mg/mL的OVA溶液20 μ L,由此来诱导过敏反应。在day21的抗原诱导2小时前单次口服给药对照物或实施例化合物13。在day20测定各个体的鼻腔电阻值,作为各个体的pre值,在day21的抗原诱导15分钟后和240分钟后测定鼻腔电阻值。

[0825] 通过以下计算式算出鼻腔电阻值(变化率, %)。将结果示于图4。

[0826] 鼻腔电阻值(变化率, %) = $((\text{对照给药组或实施例化合物给药组的鼻腔电阻值 (15分钟或240分钟, day21)}) / (\text{对照给药组或实施例化合物给药组的鼻腔电阻值 (pre, day20)}) - 1) \times 100$

[0827] 根据图4,与因抗原诱导而显示鼻腔电阻上升的对照给药组相比,利用实施例化合物13时,对于鼻腔电阻的上升而言,在即时相和迟发相中在显示用量反应性的同时能够抑制。因此,可以确认本发明化合物针对过敏性鼻炎、花粉过敏症显示出优异的药效。

[0828] 试验例11本发明化合物的反复给药对SD大鼠体重等造成的影响(体内in vivo)

[0829] 使用比较例化合物1和本发明化合物,与溶剂给药组比较两周反复给药对SD大鼠

的体重增加的影响。以使各组的平均体重大致均匀的方式,通过随机分组法如下分为每组4只(第一天)。

[0830] 组1:将比较例化合物1(280mg/kg)1天1次口服给药,

[0831] 组2:将实施例化合物12(750mg/kg)1天1次口服给药,

[0832] 组3:将实施例化合物13(750mg/kg)1天1次口服给药。

[0833] 作为表示因给予化合物引起的全身毒性的指标,使用体重变化率(BWC, Body Weight Change)。BWC根据以下的式子算出。

[0834] $BWC (\%) = ((\text{给药第14天的大鼠体重}) - (\text{分组时的大鼠体重})) / (\text{分组时的大鼠体重}) \times 100$

[0835] 根据以下的式子算出将溶剂给药组的BWC设为1时各化合物给药组的相对体重变化率,示于表25。

[0836] 相对体重变化率(%) = (化合物给药组的BWC) / (溶剂给药组的BWC) $\times 100$

[0837] [表25]

[0838]	组	给药量(mg/kg)	相对体重变化率(%)
	组1	280	30.9
	组2	750	91.2
	组3	750	79.1

[0839] 结果,作为比较例化合物1给药组的组1与溶剂给药组相比,大鼠的体重增加幅度为微增,相对于此,作为本发明化合物给药组的组2和3尽管给药比较例化合物1的2.5倍以上的量($AUC_{0-24} (\mu\text{M} \cdot \text{hr})$ 约5倍量),但对大鼠的体重增加几乎没有影响。另外,组1中,发现发生软便的个体,而在组2和3中没有发现。因此,本发明化合物具有即使曝露量远高于比较例化合物1、副作用也低这样优异的效果。

[0840] 由以上结果可知,本发明化合物组是与比较例化合物1相比毒性减轻的具有优异属性(profile)的化合物。

[0841] 试验例12小鼠全身性红斑狼疮模型

[0842] MRL/lpr小鼠(Japan SLC, Inc.)通常用作自然出现与人全身性红斑狼疮类似的自身免疫疾病症状的小鼠模型,因而用于本试验的药效评价。以14周龄的下颚部和腋窝部的淋巴结肿胀为基准进行分组,在分组日42天后,使用对照或实施例化合物13的悬浊液,持续1天1次的口服给药。测定最终给药日的末梢血中的尿素氮浓度和抗dsDNA抗体浓度。将结果示于图5。

[0843] 根据图5可以确认,与对照给药相比,实施例化合物13能够使作为上升的肾功能指标的尿素氮和作为自身抗体的抗dsDNA抗体降低,本发明化合物对于已经发病的全身性红斑狼疮显示出优异的药效。并且,在本试验所使用的实施例化合物的用量下,未见到明显的体重减轻。

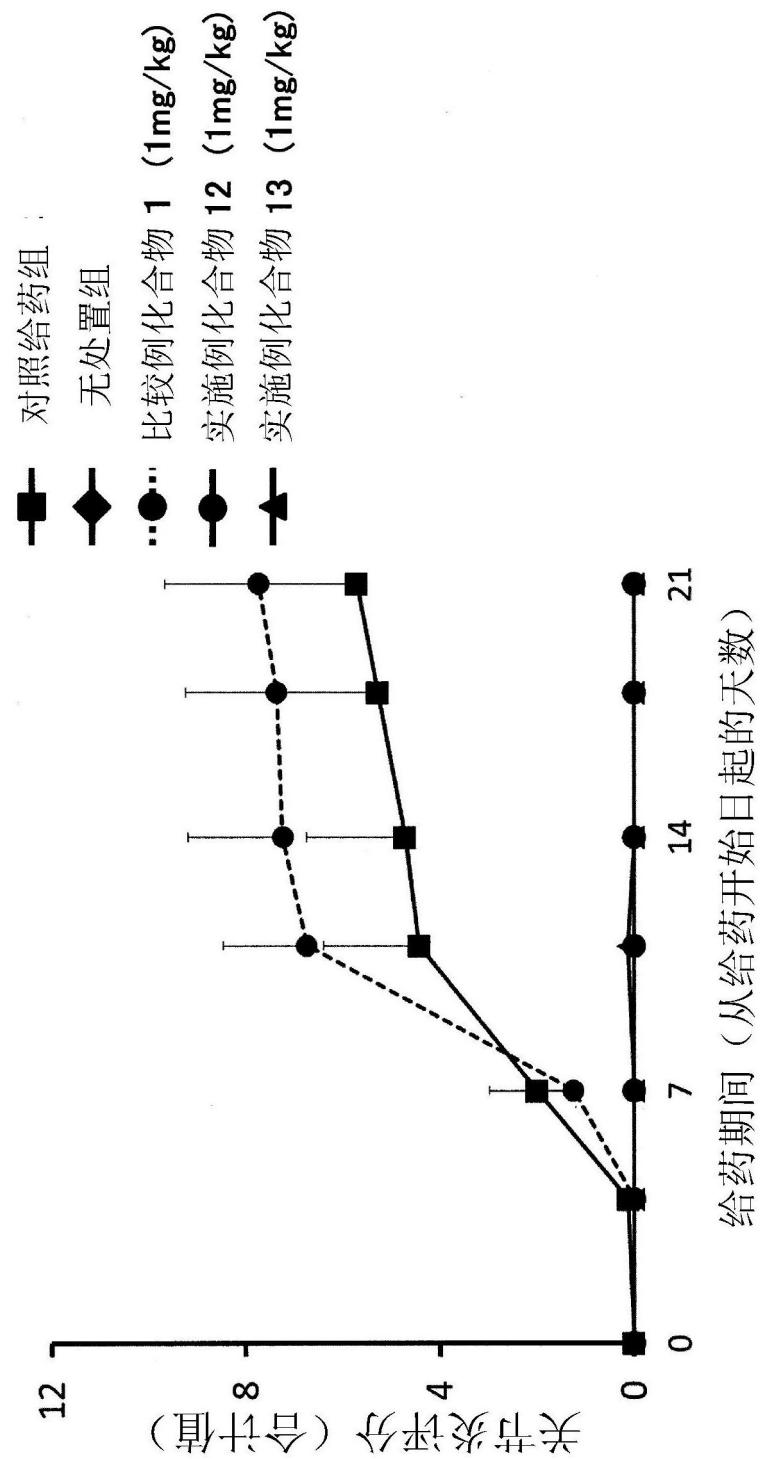


图1

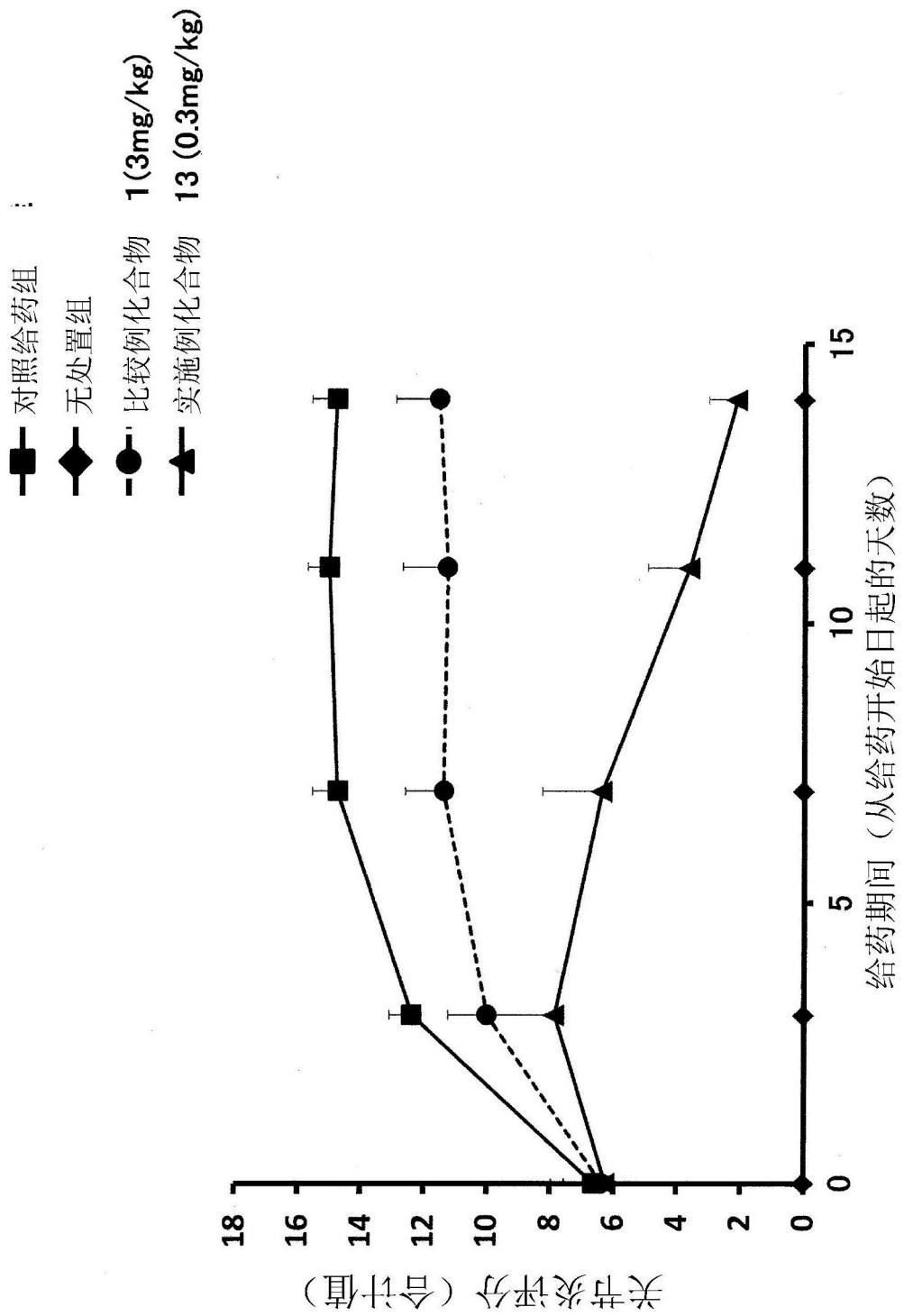


图2

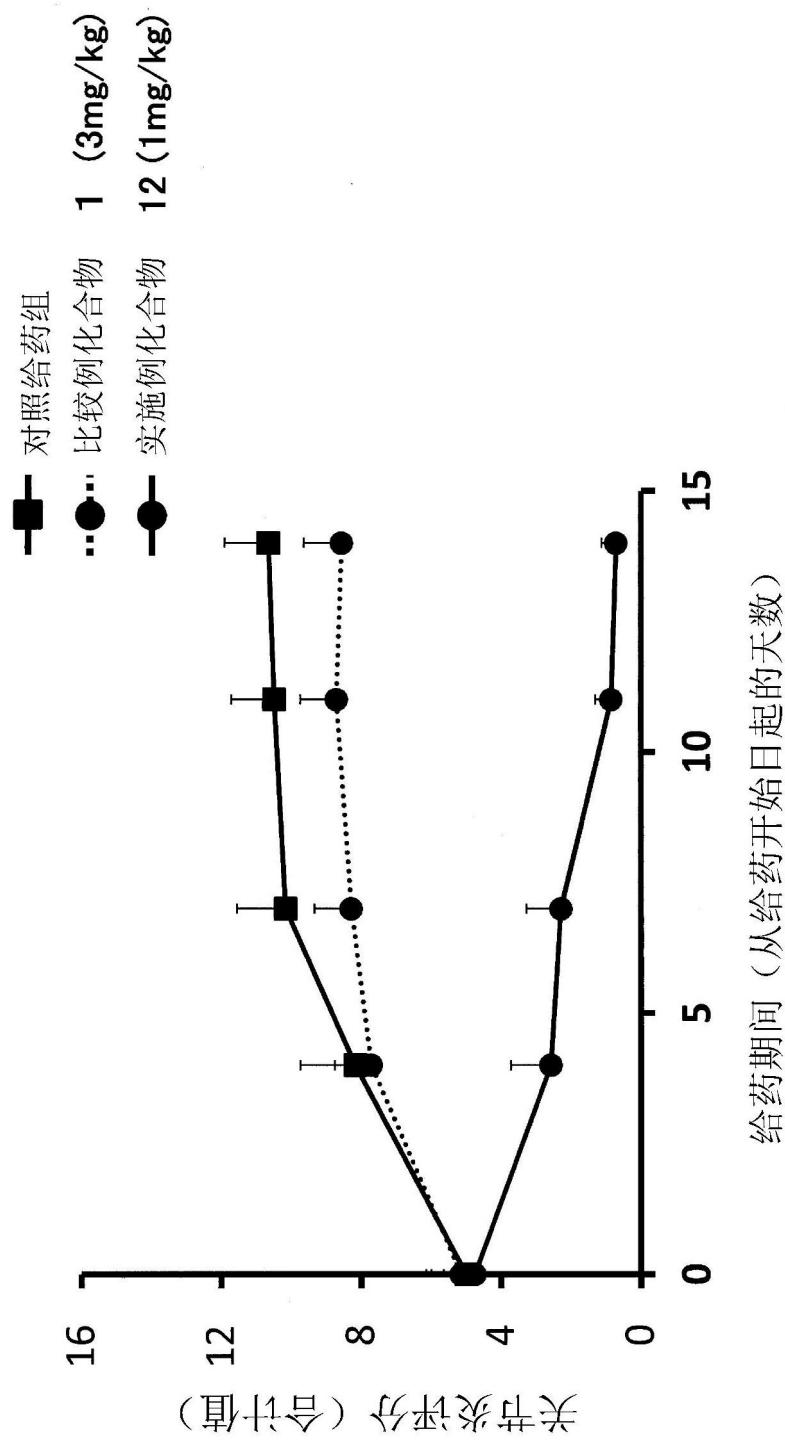


图3

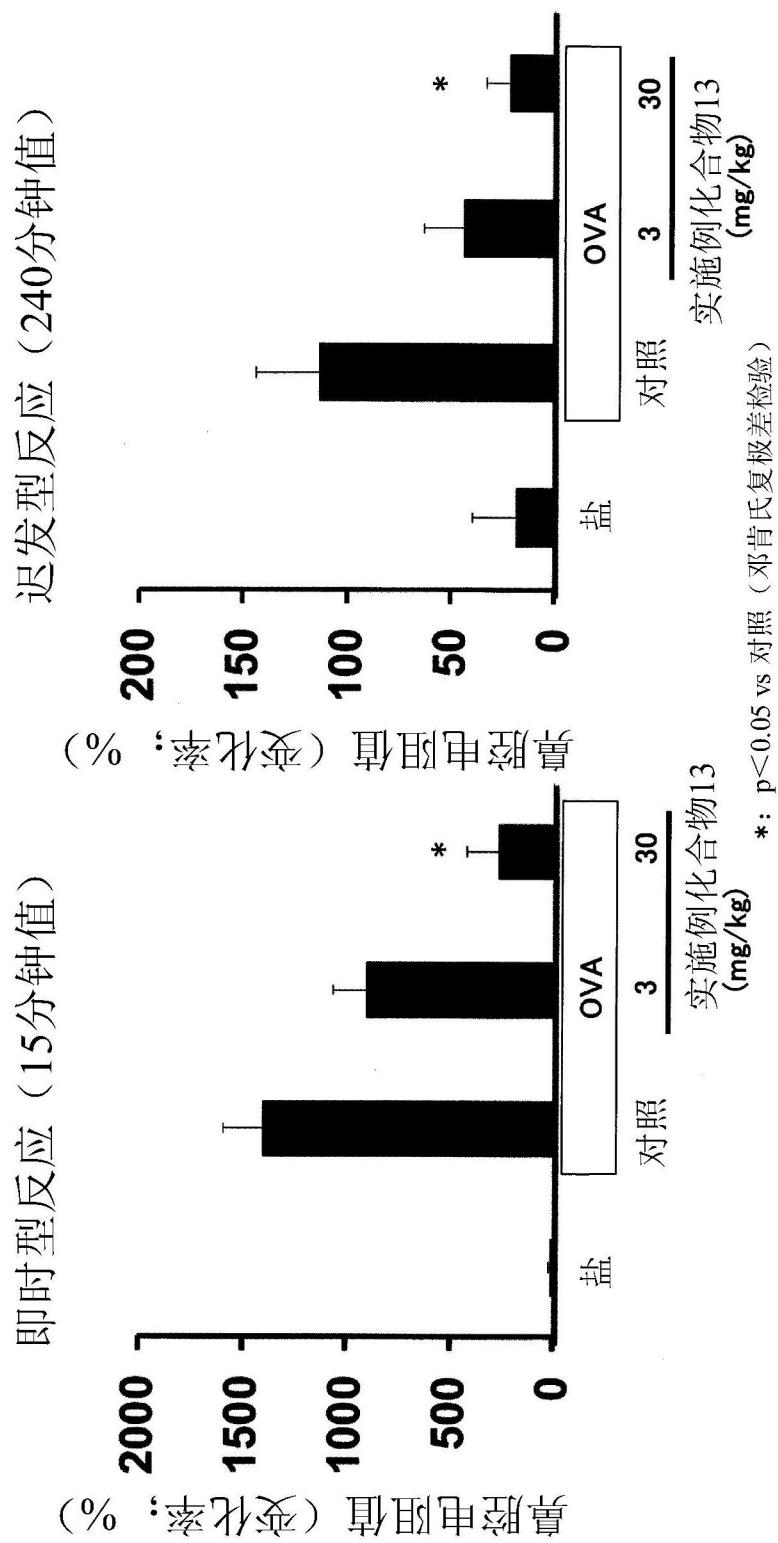


图4

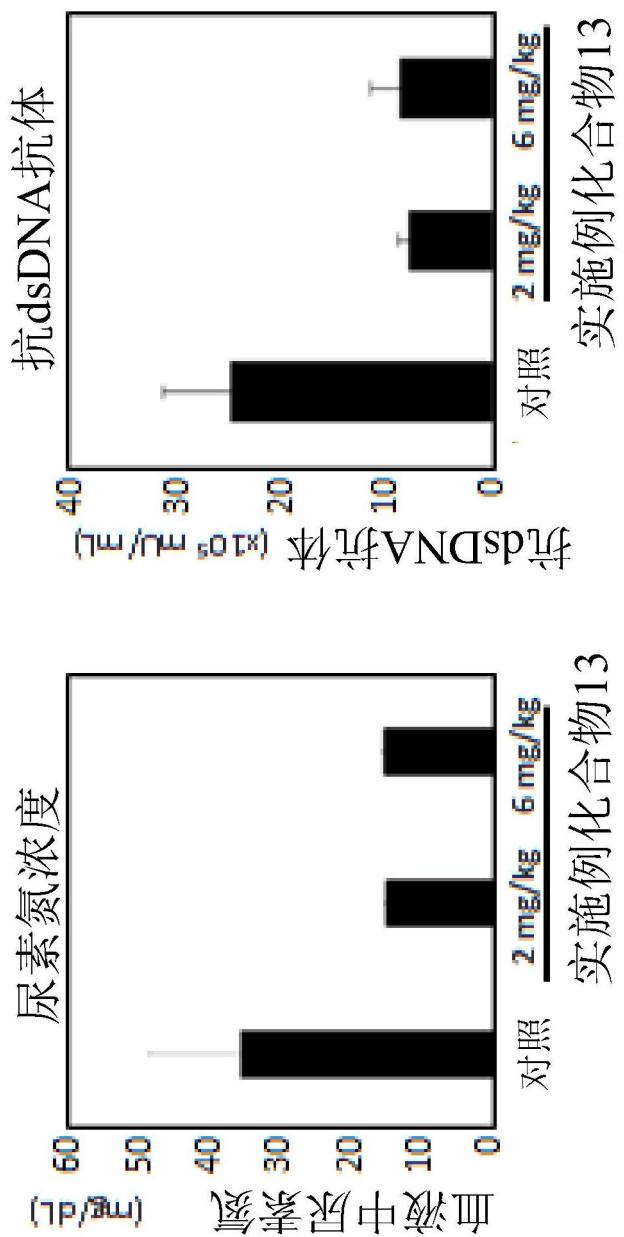


图5