



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118702683 A

(43) 申请公布日 2024.09.27

(21) 申请号 202410574853.X	A61P 29/00 (2006.01)
(22) 申请日 2020.04.08	A61P 37/02 (2006.01)
(66) 本国优先权数据	A61P 1/00 (2006.01)
PCT/CN2019/081742 2019.04.08 CN	A61P 17/06 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 17/00 (2006.01)
202080026011.0 2020.04.08	A61P 17/14 (2006.01)
(71) 申请人 凌科药业(杭州)有限公司	A61P 37/06 (2006.01)
地址 310018 浙江省杭州市杭州经济技术	A61P 11/06 (2006.01)
开发区富城路291号5-4楼	A61P 3/10 (2006.01)
(72) 发明人 李晓东	A61P 35/02 (2006.01)
迈克尔·劳伦斯·巴斯克斯	A61P 7/00 (2006.01)
万昭奎	A61P 19/08 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市立方律师事务所	A61P 19/02 (2006.01)
11330	A61P 21/04 (2006.01)
专利代理师 杨剑	A61P 5/14 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61P 1/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)	A61P 37/08 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)	A61P 9/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)	A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	A61P 25/16 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 25/24 (2006.01)
	A61P 7/04 (2006.01)
	A61P 1/16 (2006.01)

权利要求书2页 说明书74页

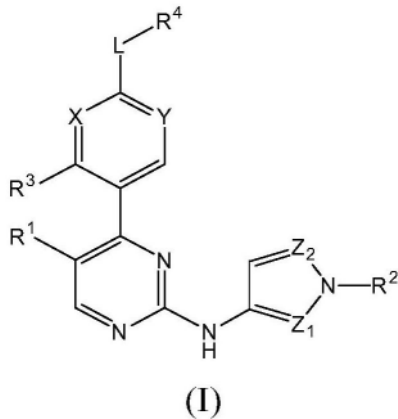
(54) 发明名称

吡唑基-氨基-嘧啶基衍生物的苯醚和苯胺及其组合物和方法

(57) 摘要

本发明提供了一类新的可口服和/或局部使用的选择性强效JAK抑制剂吡唑基-氨基-嘧啶基衍生物的苯醚和苯胺作为针对各种不同疾病和障碍的安全有效的治疗剂。本发明还提供了这些化合物的药物组合物、它们的制备方法及其用途。

1. 具有结构式 (I) 的化合物, 或其可药用形式或同位素衍生物,



其中

L是NR⁴, 其中R⁴是H;

X是N或CR^x, 其中R^x是R'、卤素、CN或OR' ;

Y是N或CR^y, 其中R^y是R'、卤素、CN或OR' ;

Z₁和Z₂中的每一者独立地选自N和CR', 前提是Z₁和Z₂中的一者是N并且另一者是CR' ;

R¹是氢、卤素、CN、C₁-C₆未取代或取代的烷基或OR' ;

R²是任选地包含一个或多个选自N、O、S和P的杂原子的C₁-C₁₆脂族基团, 其中所述脂族基团任选地被卤素、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C₁-C₆烷基中的一者或多者取代, 所述一者或多者进而任选地被F、OR'或NRR'取代;

R³是R'或卤素;

R⁴选自任选地包含一个或多个选自N、O、S和P的杂原子的C₁-C₁₆脂族基团, 并且任选地被CN、CF₃或OR'取代; 并且

R和R'中的每一者独立地是氢或C₁-C₁₂未取代或取代的烷基。

2. 权利要求1所述的化合物, 其中X是CR^x, 其中R^x是H、卤素、C₁-C₆未取代或取代的烷基或烷氧基。

3. 权利要求2所述的化合物, 其中X是CH。

4. 权利要求1所述的化合物, 其中X是N。

5. 权利要求1所述的化合物, 其中Y是CR^y, 其中R^y是H、卤素、C₁-C₆未取代或取代的烷基或烷氧基。

6. 权利要求5所述的化合物, 其中Y是CH。

7. 权利要求5所述的化合物, 其中Y是N。

8. 权利要求1所述的化合物, 其中R⁴包含CN基团。

9. 权利要求1所述的化合物, 其中R¹是F或Cl。

10. 权利要求1所述的化合物, 其中R¹是C₁-C₃烷基。

11. 权利要求1所述的化合物, 其中R³是H。

12. 权利要求1-11中的任一项所述的化合物, 其中Z₁是CH并且Z₂是N。

13. 权利要求12所述的化合物, 其中R²是其中0至2个碳原子被一个或多个选自N、O、S和P的杂原子代替的C₁-C₆脂族基团, 其中所述脂族基团任选地被CN或CF₃基团取代。

14. 权利要求12所述的化合物, 其中R²是其中0至3个碳原子被一个或多个选自N、O、S和P

的杂原子代替的C₇-C₁₆脂族基团,其中所述脂族基团任选地被CN或CF₃基团取代。

15. 权利要求12所述的化合物,其中R²包含其中0至8个碳原子被一个或多个选自N、O、S和P的杂原子代替并任选地被CN或CF₃基团取代的C₃-C₁₆环烷基。

16. 一种药物组合物,其包含在包括人类的哺乳动物中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的根据权利要求1-15中的任一项所述的化合物以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

17. 权利要求16所述的药物组合物,其中所述疾病或障碍是炎性疾病、免疫介导的疾病和癌症中的一种或多种。

18. 一种单位剂型,其包含根据权利要求16或17所述的药物组合物。

19. 权利要求1-15中的任一项所述的化合物以及可药用赋形剂、载体或稀释剂在制备药物中的用途。

20. 权利要求1-15中的任一项所述的化合物以及可药用赋形剂、载体或稀释剂在制备用于治疗一种或多种炎性疾病、免疫介导的疾病和癌症的药物中的用途。

吡唑基-氨基-嘧啶基衍生物的苯醚和苯胺及其组合物和方法

[0001] 本申请是申请号为202080026011.0、申请日为2020年04月08日、发明名称为“吡唑基-氨基-嘧啶基衍生物的苯醚和苯胺及其组合物和方法”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 优先权要求和相关专利申请

[0003] 本申请要求2019年4月8日提交的PCT国际申请号PCT/CN2019/081742的优先权利益,其全部内容为所有目的通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本发明总的来说涉及用于治疗性用途的新的化合物和方法。更具体来说,本发明涉及一类新的治疗剂,它们是安全有效的JAK抑制剂。本发明还涉及这些化合物的药物组合物和它们的制备方法及其对抗各种不同疾病和障碍的用途。

背景技术

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

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

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

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

[0009] 开发用于治疗癌症并且不易发生耐药性的JAK抑制剂仍然具有挑战性,但对于提高此类药物的长期有效性来说是必需的。在广泛治疗领域中,对与现有治疗剂相比具有提高的效力和极小的副作用并且还较不易发生或可以克服耐药性的JAK抑制剂,存在着迫切需求。

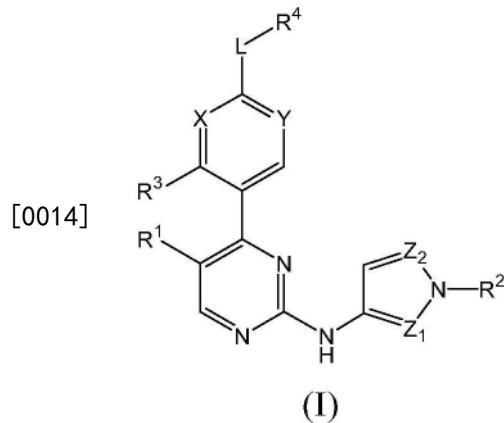
发明内容

[0010] 本发明提供了新的选择性且强效化合物,它们是可口服和/或局部使用的和/或适合于胃肠(GI)道限制性和/或局部给药。这些治疗剂是安全有效的JAK抑制剂,并且与目前可用的药物相比可能表现出更少和/或更低的副作用。本发明还提供了这些化合物的药物组合物和它们的制备和使用方法。

[0011] 本文公开了一系列新的JAK抑制剂,它们被特别设计以契合潜在适合于(I)口服给药或(II)GI和/或皮肤局部使用的特性。对于被设计用于口服给药的化合物来说,它们对JAK2强效并对其他JAK激酶具有各种不同的选择性,并且具有良好的总体药物特性。对于潜在适合于GI限制性或皮肤局部使用的化合物来说,它们被设计成显示出强烈的泛JAK活性,包括JAK1和/或TYK2。具体来说,这些化合物被设计成显示出极小的口服吸收,以限制系统性暴露,但在作用位点处、特别是胃肠中高度暴露。

[0012] 这个新的抑制剂类别表现出非凡的效能特性,在 K_m ATP浓度下其JAK2 IC_{50} 值在低纳摩尔范围内。这些化合物中的某些还对JAK1和/或TYK2显示出非凡的效能。

[0013] 一方面,本发明总的来说涉及一种具有结构式(I)的化合物或所述化合物的可药用形式或同位素衍生物:



[0015] 其中

[0016] L是O或 $NR^{4'}$;

[0017] X是N或 CR^x ,其中 R^x 是 R' 、卤素(例如Cl、F)、CN或 OR' ;

[0018] Y是N或 CR^y ,其中 R^y 是 R' 、卤素(例如Cl、F)、CN或 OR' ;

[0019] Z_1 和 Z_2 中的每一者独立地选自N和 CR' ,前提是 Z_1 和 Z_2 中的一者是N并且另一者是 CR' ;

[0020] R^1 是氢、卤素、CN、 C_1-C_6 (例如 C_1-C_3)未取代或取代的烷基或 OR' ;

[0021] R^2 是任选地包含一个或多个选自N、O、S和P的杂原子的 C_1-C_{16} (例如 C_1-C_6 、 C_7-C_{16})脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、 OR' 、 NRR' 、CN、 $CONRR'$ 、 $NRCOR'$ 和 C_1-C_6 (例如 C_1-C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如 CH_2F 、 CHF_2 或 CF_3)、 OR' 或 NRR' 取代;

[0022] R^3 是 R' 或卤素;

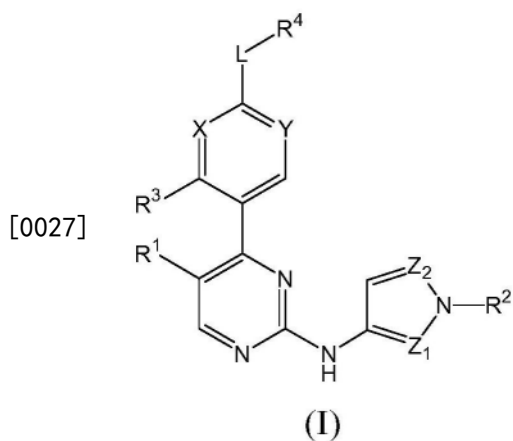
[0023] R^4 和当L是 $NR^{4'}$ 时的 $R^{4'}$ 中的每一者选自氢和任选地包含一个或多个选自N、O、S和P的杂原子的 C_1-C_{16} (例如 C_1-C_6 、 C_7-C_{16})脂族基团,并且 R^4 和 $R^{4'}$ 可以一起形成具有0至3个选自O、N和S的杂原子的3-至7-元环,并且其中 R^4 和 $R^{4'}$ 中的每一者任选地被CN、 CF_3 或 OR' 取代;前

提是如果 R^4 和 $R^{4'}$ 中的一者是氢,则另一者不是氢;并且

[0024] R 和 R' 中的每个独立地是氢或 C_1 - C_{12} 未取代或取代的烷基。

[0025] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含在包括人类的哺乳动物中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的本文中公开的化合物以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0026] 又一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含在包括人类的哺乳动物中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的量的具有结构式(I)的化合物或所述化合物的可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂:



[0028] 其中

[0029] L 是 O 或 $NR^{4'}$;

[0030] X 是 N 或 CR^x ,其中 R^x 是 R' 、卤素(例如 Cl 、 F)、 CN 或 OR' ;

[0031] Y 是 N 或 CR^y ,其中 R^y 是 R' 、卤素(例如 Cl 、 F)、 CN 或 OR' ;

[0032] Z_1 和 Z_2 中的每一者独立地选自 N 和 CR' ,前提是 Z_1 和 Z_2 中的一者是 N 并且另一者是 CR' ;

[0033] R^1 是氢、卤素、 CN 、 C_1 - C_6 (例如 C_1 - C_3)未取代或取代的烷基或 OR' ;

[0034] R^2 是任选地包含一个或多个选自 N 、 O 、 S 和 P 的杂原子的 C_1 - C_{16} (例如 C_1 - C_6 、 C_7 - C_{16})脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、 OR' 、 NRR' 、 CN 、 $CONRR'$ 、 $NRCOR'$ 和 C_1 - C_6 (例如 C_1 - C_3)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被 F (例如 CH_2F 、 CHF_2 或 CF_3)、 OR' 或 NRR' 取代;

[0035] R^3 是 R' 或卤素;

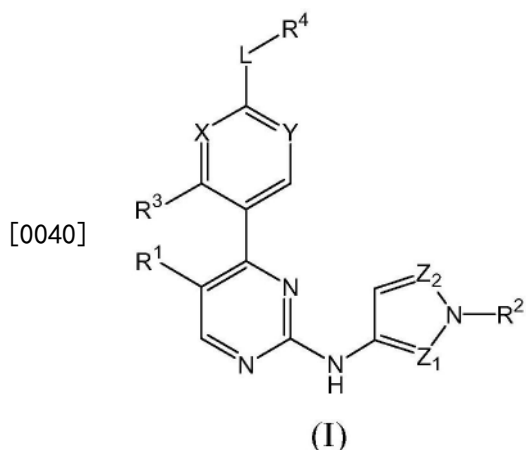
[0036] R^4 和当 L 是 $NR^{4'}$ 时的 $R^{4'}$ 中的每一者选自氢和任选地包含一个或多个选自 N 、 O 、 S 和 P 的杂原子的 C_1 - C_{16} (例如 C_1 - C_6 、 C_7 - C_{16})脂族基团,并且 R^4 和 $R^{4'}$ 可以一起形成具有0至3个选自 O 、 N 和 S 的杂原子的3-至7-元环,并且其中 R^4 和 $R^{4'}$ 中的每一者任选地被 CN 、 CF_3 或 OR' 取代;前提是如果 R^4 和 $R^{4'}$ 中的一者是氢,则另一者不是氢;并且

[0037] R 和 R' 中的每个独立地是氢或 C_1 - C_{12} 未取代或取代的烷基。

[0038] 又一方面,本发明总的来说涉及一种单位剂型,其包含本文中公开的药物组合物。

[0039] 又一方面,本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法。所述方法包括向需要的对象给药一种药物组合物,所述药物组合物包含在包括人类的哺乳动物中有效治疗、预防或减轻一种或多种炎症疾病、免疫介导的疾病、癌症或其相关疾病或障碍的具有

结构式 (I) 的化合物或所述化合物的可药用形式或同位素衍生物, 以及可药用赋形剂、载体或稀释剂:



[0041] 其中

[0042] L是O或NR^{4'};

[0043] X是N或CR^x, 其中R^x是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR' ;

[0044] Y是N或CR^y, 其中R^y是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR' ;

[0045] Z₁和Z₂中的每一者独立地选自N和CR', 前提是Z₁和Z₂中的一者是N并且另一者是CR' ;

[0046] R¹是氢、卤素、CN、C₁-C₆(例如C₁-C₃)未取代或取代的烷基或OR' ;

[0047] R²是任选地包含一个或多个选自N、O、S和P的杂原子的C₁-C₁₆(例如C₁-C₆、C₇-C₁₆)脂族基团, 其中所述脂族基团任选地被卤素、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C₁-C₆(例如C₁-C₃)烷基中的一者或多者取代, 所述一者或多者进而任选地被F(例如CH₂F、CHF₂或CF₃)、OR'或NRR'取代;

[0048] R³是R'或卤素;

[0049] R⁴和当L是NR^{4'}时的R^{4'}中的每一者选自氢和任选地包含一个或多个选自N、O、S和P的杂原子的C₁-C₁₆(例如C₁-C₆、C₇-C₁₆)脂族基团, 并且R⁴和R^{4'}可以一起形成具有0至3个选自O、N和S的杂原子的3-至7-元环, 并且其中R⁴和R^{4'}中的每一者任选地被CN、CF₃或OR'取代; 前提是如果R⁴和R^{4'}中的一者是氢, 则另一者不是氢; 并且

[0050] R和R'中的每个独立地是氢或C₁-C₁₂未取代或取代的烷基。

[0051] 又一方面, 本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法。所述方法包括向需要的对象给药包含本文中公开的化合物的药物组合物, 其中所述疾病或障碍是一种或多种炎症性疾病、免疫介导的疾病和癌症, 或相关疾病或障碍。

[0052] 又一方面, 本发明总的来说涉及本文中公开的化合物和可药用赋形剂、载体或稀释剂在制备用于治疗疾病或障碍的药物中的用途。

[0053] 定义

[0054] 除非另有定义, 否则本文中使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域中的普通技术人员通常理解的相同的含义。有机化学的一般原理以及特定的功能组成部分和反应性, 描述在《有机化学》(Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006) 中。

[0055] 以下术语,除非根据所述术语在其中使用的上下文另有指明,否则打算具有下述含义。

[0056] 本文中提供的范围应该被理解为是所述范围内的所有值的简写。例如,1至16的范围被理解为包括来自于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16的任何数字、数字的组合或子范围。

[0057] 当在本文中使用时,“至少”特定值被理解为是指该值和比该值大的所有值。

[0058] 本文中公开的任何组合物或方法可以与本文中提供的任何其他组合物和方法中的一者或多者组合。

[0059] 在本文中变量的任何定义中对化学基团的名单的叙述,包括将该变量定义为列出的基团中的任何单个基团或组合。对本文中的变量或情况的实施方式的叙述,包括将该实施方式作为任何单个实施方式或与任何其他实施方式或其部分相组合。

[0060] 当用于定义组合物和方法时,术语“包含”打算意味着所述组合物和方法包括所叙述的要素,但不排除其他要素。当用于定义组合物和方法时,术语“基本上由……构成”将意味着所述组合物和方法包括所叙述的要素,并且排除了对所述组合物和方法具有任何本质意义的其他要素。例如,“基本上由……构成”是指给药明确叙述的药理活性剂,并且排除未明确叙述的药理活性剂。术语“基本上由……构成”不排除无药理活性或惰性试剂,例如可药用赋形剂、载体或稀释剂。当用于定义组合物和方法时,术语“由……构成”将意味着排除其他成分和实质性方法步骤的痕量要素。由这些过渡性术语中的每一者定义的实施方式均在本发明的范围之内。

[0061] 本发明的某些化合物可以以特定的几何或立体异构体形式存在。本发明设想了落于本发明的范围之内所有这些化合物,包括顺-和反-异构体、阻转异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、其消旋混合物及其其他混合物。其他不对称碳原子可以存在于取代基例如烷基中。所有这些异构体及其混合物打算被包括在本发明中。

[0062] 根据本发明,可以使用含有各种不同异构体比例中的任一者的异构体混合物。例如,在将仅仅两种异构体合并的情况下,本发明设想了含有50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0的异构体比例的混合物。本领域普通技术人员将会容易地认识到,为更复杂的异构体混合物设想了类似的比例。

[0063] 如果例如需要本发明的化合物的特定对映异构体,它可以通过不对称合成或通过用手性辅助试剂衍生来制备,在后一种方法中将得到的非对映异构体混合物分离并切下辅助基团以提供纯的所需对映异构体。可选地,在所述分子含有碱性官能团例如氨基或酸性官能团例如羧基的情况下,用适合的光学活性酸或碱形成非对映异构体盐,然后通过本领域中公知的分步结晶或层析方法拆分由此形成的非对映异构体,随后回收所述纯的对映异构体。

[0064] 本文中还想设想了本发明的化合物的溶剂化物和同质异像体。本发明的化合物的溶剂化物包括例如水合物。

[0065] 特定官能团和化学术语的定义在下文中更详细描述。当列出值的范围时,它打算涵盖所述范围内的每个值和子范围。例如,“C₁₋₆烷基”打算涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆烷基。

[0066] 在取代基用它们的从左至右书写的常规化学式详细说明的情况下,它们同等也涵盖由从右至左书写所述结构而得到的化学上一致的取代基,例如-C(=O)-O-等同于-O-C(=O)-。

[0067] 本发明的化合物的结构受到本领域技术人员已知的化学键合原则的限制。因此,在基团可能被多种取代基中的一者或多者取代的情况下,这些取代被选择成遵守化学键合的原则,并给出并非固有地不稳定和/或本领域普通技术人员已知在环境条件(例如水性、中性和几种已知的生理条件)下可能不稳定的化合物。

[0068] 当在本文中使用时,术语“烷基”是指仅由碳和氢原子构成的直链或支链烃链基团,不具有不饱和性并且具有1至10个碳原子(例如C₁₋₁₀烷基)。每当在本文中使用时,数值范围例如“1至10”是指给定范围内的每个整数;例如,“1至10个碳原子”意味着所述烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等直至并包括10个碳原子构成,尽管本定义也覆盖其中未指定数值范围的术语“烷基”的情况。在某些实施方式中,“烷基”可以是C₁₋₆烷基。在某些实施方式中,烷基具有1至10、1至8、1至6或1至3个碳原子。代表性的饱和直链烷基包括但不限于-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;而饱和支链烷基包括但不限于-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基等。烷基通过单键附连到母体分子。除非在本说明书中另有陈述,否则烷基任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地包括:酰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,烷芳基,环烷基,芳烷基,芳基,芳氧基,氨基,酰胺基,脞基,亚氨基,叠氮基,碳酸酯,氨基甲酸酯,羰基,杂烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环烷基,羟基,氰基,卤素,卤代烷氧基,卤代烷基,酯,醚,巯基,硫基,烷硫基,芳硫基,硫羰基,硝基,氧代,磷酸酯,膦酸酯,次膦酸酯,甲硅烷基,亚磺酰基,磺酰基,磺酰胺基,砜基,磺酸酯,脲,-Si(R^a)₃,-OR^a,-SR^a,-OC(O)-R^a,-N(R^a)₂,-C(O)R_a,-C(O)OR^a,-OC(O)N(R^a)₂,-C(O)N(R^a)₂,-N(R^a)C(O)OR^a,-N(R^a)C(O)R^a,-N(R^a)C(O)N(R^a)₂,-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂,-N(R^a)S(O)_tN(R^a)₂(其中t是1或2),-P(=O)(R^a)(R^a)或-O-P(=O)(OR^a)₂,其中每个R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个这些组成部分可以任选地如本文中所定义被取代。在非限制性实施方式中,取代烷基可以选自氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、羟基甲基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、苯甲基和苯乙基。

[0069] 当在本文中使用时,术语“烷氧基”是指-O-烷基,包括通过氧附连到母体分子结构的1至10个碳原子(C₁₋₁₀)的直链、支链、饱和和环状构型及其组合。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、环丙氧基、环己氧基等。“短链烷氧基”是指含有1至6个碳的烷氧基。在某些实施方式中,C₁₋₃烷氧基是涵盖1至3个碳原子的直链和支链烷基两者的烷氧基。除非在本说明书中另有陈述,否则烷氧基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地包括:酰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,烷芳基,环烷基,芳烷基,芳基,芳氧基,氨基,酰胺基,脞基,亚氨基,叠氮基,碳酸酯,氨基甲酸酯,羰基,杂烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环烷基,羟基,氰基,卤素,卤代烷氧基,卤代烷基,酯,醚,巯基,硫基,烷硫基,芳硫基,硫羰基,硝基,氧代,磷酸酯,膦酸酯,次膦酸酯,甲硅烷基,亚磺酰基,磺酰基,磺酰胺基,砜基,磺酸酯,脲,-Si(R^a)₃,-OR^a,-SR^a,-OC(O)-R^a,-N(R^a)₂,-C(O)R_a,-C(O)OR^a,-OC(O)N(R^a)₂,-C(O)N(R^a)₂,-N(R^a)C(O)OR^a,-N(R^a)C(O)R^a,-N(R^a)C(O)N(R^a)₂,-N(R^a)C(NR^a)N

$(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$ 或 $-O-P(=O)(OR^a)_2$, 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且每个这些组成部分可以任选地如本文中所定义被取代。

[0070] 当在本文中使用时, 术语“芳香族”或“芳基”是指具有6至14个环原子的基团(例如 C_{6-14} 芳香族化合物或 C_{6-14} 芳基), 其具有至少一个作为碳环的具有共轭 π 电子系统的环(例如苯基、茚基和萘基)。在某些实施方式中, 所述芳基是 C_{6-10} 芳基。例如, 由取代的苯衍生物形成并在环原子处具有自由价的二价基团被命名为取代亚苯基基团。在其他实施方式中, 通过从具有自由价的碳原子除去一个氢原子而从名称以“-基”结尾的单价多环烃类基团衍生的二价基团, 通过向相应的单价基团的名称添加“亚”来命名, 例如具有两个附连点的萘基被称为亚萘基。每当在本文中出现时, 数值范围例如“6至14芳基”是指给定范围内的每个整数; 例如, “6至14个环原子”意味着所述芳基可以由6个环原子、7个环原子等直至并包括14个环原子构成。所述术语包括单环或稠合环多环(即共有相邻的成对环原子的环)基团。多环芳基包括二环、三环、四环等。在多环基团中, 只需要有一个环是芳香族的, 因此例如茛满基的基团被芳基的定义所涵盖。芳基的非限制性实例包括苯基、迫苯并萘基、萘基、四氢萘基、菲基、蒽基、茚基、吲哚基、茛满基等。除非在本说明书中另有陈述, 否则芳基组成部分可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地包括: 酰基, 烷基, 烯基, 炔基, 烷氧基, 烷芳基, 环烷基, 芳烷基, 芳基, 芳氧基, 氨基, 酰胺基, 脒基, 亚氨基, 叠氮基, 碳酸酯, 氨基甲酸酯, 羰基, 杂烷基, 杂芳基, 杂芳基烷基, 杂环烷基, 羟基, 氰基, 卤素, 卤代烷氧基, 卤代烷基, 酯, 醚, 巯基, 硫基, 烷硫基, 芳硫基, 硫羰基, 硝基, 氧代, 磷酸酯, 膦酸酯, 次膦酸酯, 甲硅烷基, 亚磺酰基, 磺酰基, 磺酰胺基, 砜基, 磺酸酯, 脲, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2), $-P(=O)(R^a)(R^a)$ 或 $-O-P(=O)(OR^a)_2$, 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且每个这些组成部分可以任选地如本文中所定义被取代。

[0071] 当在本文中使用时, 术语“环烷基”和“碳环基”各自是指只含有碳和氢, 并且可以是饱和或部分不饱和的单环或多环基团。部分不饱和的环烷基, 如果所述碳环含有至少一个双键, 可以被称为“环烯基”, 或者如果所述碳环含有至少一个叁键, 可以被称为“环炔基”。环烷基包括具有3至13个环原子的基团(即 C_{3-13} 环烷基)。每当在本文中出现时, 数值范围例如“3至10”是指给定范围内的每个整数; 例如, “3至13个碳原子”意味着所述环烷基可以由3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子等直至并包括13个碳原子构成。术语“环烷基”还包括不含杂原子的桥接和螺接稠合的环状结构。所述术语还包括单环或稠合环多环(即共有相邻的成对环原子的环)基团。多环芳基包括二环、三环、四环等。在某些实施方式中, “环烷基”可以是 C_{3-8} 环烷基基团。在某些实施方式中, “环烷基”可以是 C_{3-5} 环烷基基团。环烷基的说明性实例包括但不限于下述组成部分: C_{3-6} 碳环基, 包括但不限于环丙基(C_3)、环丁基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。 C_{3-7} 碳环基的实例包括降茛基(C_7)。 C_{3-8} 碳环基的实例包括上述 C_{3-7} 碳环基以及环庚基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基等。 C_{3-13} 碳环基的实例包括上述 C_{3-8} 碳环基以及八氢-1H茛基、十氢萘基、螺[4.5]癸烷基等。除非在本说

说明书中另有陈述,否则环烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地包括:酰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,烷芳基,环烷基,芳烷基,芳基,芳氧基,氨基,酰胺基,脒基,亚氨基,叠氮基,碳酸酯,氨基甲酸酯,羰基,杂烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环烷基,羟基,氰基,卤素,卤代烷氧基,卤代烷基,酯,醚,巯基,硫基,烷硫基,芳硫基,硫羰基,硝基,氧代,磷酸酯,膦酸酯,次膦酸酯,甲硅烷基,亚磺酰基,磺酰基,磺酰胺基,砷基,磺酸酯,脲, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中t是1或2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 或 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个这些组成部分可以任选地如本文中所定义被取代。术语“环烯基”和“环炔基”反映出上述“环烷基”的描述,其中前缀“烷”分别被“烯”或“炔”代替,并且母体“烯基”或“炔基”术语如本文中所描述。例如,环烯基可以具有3至13个环原子,例如5至8个环原子。在某些实施方式中,环炔基可以具有5至13个环原子。

[0072] 当在本文中使用,术语“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。当在本文中使用,术语“卤化物”或“卤代”意味着氟、氯、溴或碘。术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括被一个或多个卤素基团或被其组合取代的烷基、烯基、炔基和烷氧基结构。例如,术语“氟代烷基”和“氟代烷氧基”分别包括其中卤素是氟的卤代烷基和卤代烷氧基,例如但不限于三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。每个所述烷基、烯基、炔基和烷氧基如本文中所定义,并且可以任选地如本文中所定义被进一步取代。

[0073] 当在本文中使用,术语“杂原子”是指氧(O)、氮(N)、硫(S)和磷(P)。

[0074] 当在本文中使用,术语“杂烷基”是指具有选自碳之外的原子例如氧、氮、硫、磷或其组合的一个或多个骨架链原子的烷基基团。可以提供数值范围例如 C_{1-4} 杂烷基,其是指总体链长度,在这个实例中是4个原子长。例如, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 基团被称为“ C_4 ”杂烷基,其在原子链长描述中包括所述杂原子中心。与母体分子结构的连接可以通过所述杂烷基链中的杂原子或碳。例如,含N杂烷基组成部分是指其中至少一个骨架原子是氮原子的基团。所述杂烷基基团中的一个或多个杂原子可以任选地被氧化。一个或多个氮原子,如果存在的话,也可以任选被季铵化。例如,杂烷基也包括被一个或多个氮氧化物(-O-)取代基取代的骨架链。示例性的杂烷基包括但不限于醚例如甲氧基乙烷基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$)、乙氧基甲烷基($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$)、(甲氧基甲氧基)乙烷基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$)、(甲氧基甲氧基)甲烷基($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$)和(甲氧基乙氧基)甲烷基($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$)等,胺例如($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$)等。

[0075] 当在本文中使用,术语“杂芳基”或可选地“杂芳族”是指5-18元单环或多环(例如二环、三环、四环等)芳环系统(例如具有在环状排列中共享的6、10或14个 π 电子)的基团,其具有提供在所述芳环系统中的环碳原子和1-6个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-18元杂芳基”)。杂芳基多环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。每当在本文中出现时,数值范围例如“5至18”是指给定范围内的每个整数;例如,“5至18个环原子”意味着所述杂芳基可以由5个环原子、6个环原子等直至并包括18个环原子构成。在某些情况下,杂芳基可以具有5至14个环原子。在某些实施方式中,所述杂芳基具

有例如通过从具有自由价的原子除去一个氢原子而从名称以“-基”结尾的单价杂芳基基团衍生的二价基团,其通过向相应的单价基团的名称添加“亚”来命名,例如具有两个附连点的吡啶基是亚吡啶基。

[0076] 例如,含N“杂芳族”或“杂芳基”组成部分是指其中环的至少一个骨架原子是氮原子的芳香族基团。所述杂芳基基团中的一个或多个杂原子可以任选地被氧化。一个或多个氮原子,如果存在的话,也可以任选地被季铵化。杂芳基也包括被一个或多个氮氧化物(-O-)取代基取代的环系统,例如吡啶基N-氧化物。杂芳基通过环的任何原子附连到母体分子结构。

[0077] “杂芳基”还包括其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系统,其中与母体分子结构的附连点在所述芳基或所述杂芳基环上,或其中如上所定义的杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统,其中与母体分子结构的附连点在所述杂芳基环上。对于其中一个环不含杂原子的多环杂芳基(例如吡啶基、喹啉基、咪唑基等)来说,与母体分子结构的附连点可以在任一环上,即在带有杂原子的环(例如2-吡啶基)或不含杂原子的环(例如5-吡啶基)上。在某些实施方式中,杂芳基是具有环碳原子和提供在芳环系统中的1-4个环杂原子的5-10元芳环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-10元杂芳基”)。在某些实施方式中,杂芳基是具有环碳原子和提供在芳环系统中的1-4个环杂原子的5-8元芳环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-8元杂芳基”)。在某些实施方式中,杂芳基是具有环碳原子和提供在芳环系统中的1-4个环杂原子的5-6元芳环系统,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-6元杂芳基”)。在某些实施方式中,所述5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。在某些实施方式中,所述5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。在某些实施方式中,所述5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。

[0078] 杂芳基的实例包括但不限于氮杂环庚三烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噁唑基、苯并噁二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二氧杂环己烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并噁唑基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噁吩基(苯并硫苯基)、苯并噁吩并[3,2-d]噁唑基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑基、喹啉基、环戊并[d]噁唑基、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噁吩并[2,3-d]噁唑基、5,6-二氢苯并[h]喹啉基、5,6-二氢苯并[h]喹啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚并[1,2-c]噁嗪基、二苯并呋喃基、二苯并硫苯基、呋喃基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]噁唑基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]噁嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]吡啶基、异噁唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶并[3,4-d]噁唑基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]噁唑基、吡啶并[3,4-d]噁唑基、吡啶基、噁唑基、噁嗪基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、异喹啉基、异喹啉基、中氮茛基、异噁唑基、5,8-桥亚甲基-5,6,7,8-四氢喹啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧氮杂环庚三烯基、噁唑基、氧杂环丙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩嗪基、吩嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]噁唑基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]噁唑基、吡啶并[3,4-d]噁唑基、吡啶基、噁唑基、噁嗪基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噁吩并[2,3-d]噁唑基、

6,7,8,9-四氢-5H-环庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]吡嗪基、噻唑基、噻二唑基、噻喃基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和硫苯基(即噻吩基)。除非在本说明书中另有陈述,否则杂芳基组成部分可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地包括:酰基,烷基,烯基,炔基,烷氧基,烷芳基,环烷基,芳烷基,芳基,芳氧基,氨基,酰胺基,脒基,亚氨基,叠氮基,碳酸酯,氨基甲酸酯,羰基,杂烷基,杂芳基,杂芳基烷基,杂环烷基,羟基,氰基,卤素,卤代烷氧基,卤代烷基,酯,醚,巯基,硫基,烷硫基,芳硫基,硫羰基,硝基,氧代,磷酸酯,膦酸酯,次膦酸酯,甲硅烷基,亚磺酰基,磺酰基,磺酰胺基,砜基,磺酸酯,脲, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (其中t是1或2), $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 或 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$, 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个这些组成部分可以任选地如上所定义被取代。

[0079] 当在本文中使用时,术语“给药”是指向对象口服给药、作为栓剂给药、局部接触、静脉内、肠胃外、腹膜内、肌肉内、病灶内、鞘内、颅内、吸入、眼内、鼻内或皮下给药,或缓释装置例如微型蠕动泵的植入。对特定患者适合的给药途径取决于待治疗的疾病或病症的本质和严重性或所使用的疗法的本质和活性化合物的本质。

[0080] 给药可以通过任何适合的途径,包括肠胃外和透粘膜(例如颊、舌下、上颚、牙龈、鼻、阴道、直肠或透皮)。肠胃外给药包括例如静脉内、肌肉内、小动脉内、真皮内、皮下、腹膜内、脑室内和颅内。其他递送方式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉内输注、透皮贴片等。

[0081] “共同给药”意味着本文描述的组合物在一种或多种另外的疗法给药的同时、即将开始之前或刚刚结束之后给药。

[0082] 本发明的化合物可以单独给药或者可以共同给药到患者。共同给药意味着包括所述化合物单个地或组合地(超过一种化合物或药剂)同时或顺序给药。因此,所述制剂在需要时也可以与其他活性物质合并(以例如减少代谢降解)。

[0083] 本发明的组合物可以透皮、通过局部途径、配制成敷药棒、溶液、悬液、乳液、凝胶、霜剂、软膏、糊剂、果冻、涂料、粉剂和气溶胶来递送。口服制剂包括适合于被患者摄入的片剂、丸剂、粉剂、糖衣丸、胶囊、液体、含片、扁囊剂、凝胶、糖浆、浆液、悬液等。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。液体形式的制剂包括溶液、悬液和乳液、凝胶,例如水或水/丙二醇溶液。

[0084] 本发明的组合物可以另外包括提供持续释放和/或舒适度的组分。这些组分包括高分子量阴离子型仿粘液聚合物、胶凝性多糖和细分药物载体物质。这些组分更详细讨论在美国专利号4,911,920、5,403,841、5,212,162和4,861,760中。这些专利的全部内容为所有目的整体通过引用并入本文。本发明的组合物也可以作为微球递送,用于在体内缓慢释放。例如,微球可以通过在皮下缓慢释放的含药物微球的真皮内注射(参见Rao, 1995J.Biomater Sci.Polym.Ed.7:623-645)、作为生物可降解和可注射的凝胶制剂(参见例如Gao 1995Pharm.Res.12:857-863)或作为用于口服给药的微球(参见例如Eyles 1997J.Pharm.Pharmacol.49:669-674)来给药。

[0085] 当在本文中使用时,术语“疾病”、“病症”和“障碍”在本文中可互换使用,并且是指

患者或对象的能够使用本文中提供的化合物、药物组合物或方法治疗的存在状态或健康状况。

[0086] 当在本文中使用时,术语活性药剂的“有效量”是指足以引发所需生物响应的量。正如本领域普通技术人员将会认识到的,本发明的化合物的有效量可以根据诸如所需生物学终点、所述化合物的药代动力学、待治疗的疾病、给药方式和患者等因素而变。

[0087] 当在本文中使用时,对于生物靶(例如JAK)抑制剂相互作用来说,术语“抑制”是指相对于在不存在所述抑制剂的情况下蛋白质的活性或功能来说负面影响(例如降低)所述蛋白质的活性或功能。在实施方式中,抑制意味着相对于在不存在所述抑制剂的情况下蛋白质的浓度或水平来说负面影响(例如降低)所述蛋白质的浓度或水平。在实施方式中,抑制是指疾病或疾病症状的减轻。在实施方式中,抑制是指特定蛋白质靶的活性的降低。抑制至少部分包括蛋白质的信号转导或酶活性或量的部分或完全的刺激阻断、减少、阻止或活化的延迟或失活、脱敏或下调。在实施方式中,抑制是指由直接相互作用(例如抑制剂结合到靶蛋白)引起的靶蛋白的活性的降低。在实施方式中,抑制是指由间接相互作用(例如抑制剂结合到激活靶蛋白的蛋白质,从而阻止靶蛋白激活)引起的靶蛋白的活性的降低。

[0088] 当在本文中使用时,术语“分离的”或“纯化的”是指实质上或基本上不含在本源状态下通常与其相伴的组分的材料。纯度和均质性通常使用分析化学技术例如聚丙烯酰胺凝胶电泳或高效液相色谱来确定。

[0089] 当在本文中使用时,所公开的化合物的“可药用形式”包括但不限于可药用的盐、酯、水合物、溶剂化物、异构体、前体药物及其同位素标记的衍生物。在一个实施方式中,“可药用形式”包括但不限于可药用的盐、酯、前体药物及其同位素标记的衍生物。在某些实施方式中,“可药用形式”包括但不限于可药用的异构体和立体异构体、前体药物及其同位素标记的衍生物。

[0090] 在某些实施方式中,所述可药用形式是是可药用盐。当在本文中使用时,术语“可药用盐”是指那些在健全的医学判断的范围内适合与对象的组织相接触使用而没有过多毒性、刺激性、过敏性应答等,并与合理的利益/风险比相称的盐类。可药用盐在本领域中是公知的。例如,Berge等在J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19中详细描述了可药用盐。本文中提供的化合物的可药用盐包括源自于适合的无机和有机酸和碱的盐。可药用的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸例如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸或通过使用本领域中使用的其他方法例如离子交换而形成的氨基的盐。其他可药用盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。在某些实施方式中,可以从其衍生盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0091] 所述盐可以在所公开的化合物的分离和纯化期间原位制备,或分开地例如通过将母体化合物的游离碱或游离酸分别与适合的碱或酸反应来制备。源自于适合的碱的可药用盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等。其他可药用盐在适当的时候包括使用平衡离子例如卤素离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、短链烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒性铵、季铵和胺阳离子。可以从其衍生盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺包括天然存在的取代的胺、环状胺、碱性离子交换树脂等,例如异丙胺、三甲胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在某些实施方式中,所述可药用碱加成盐可以选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0092] 在某些实施方式中,所述可药用形式是“溶剂化物”(例如水合物)。当在本文中使用时,术语“溶剂化物”是指还包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的溶剂的化合物。所述溶剂化物可以是所公开的化合物或其可药用盐的溶剂化物。当溶剂是水时,所述溶剂化物是“水合物”。可药用的溶剂化物和水合物是络合物,其例如可以包括1至约100、或1至约10、或1至约2、约3或约4个溶剂或水分子。应该理解,当在本文中使用时,术语“化合物”涵盖所述化合物和所述化合物的溶剂化物及其混合物。

[0093] 在某些实施方式中,所述可药用形式是前体药物。当在本文中使用时,术语“前体药物”是指在体内转化以产生所公开的化合物或所述化合物的可药用形式的化合物。前体药物在给药到对象时可以是无活性的,但在体内通过例如水解(例如在血液中水解)而转变成有活性的化合物。在某些情况下,前体药物与母体化合物相比具有改进的物理和/或递送性质。前体药物相对于母体化合物可以提高化合物在给药到对象时的生物可利用性(例如通过允许在口服给药后增强地吸收到血液中),或增强向感兴趣的生物区室(例如脑或淋巴系统)的递送。示例性的前体药物包括相对于母体化合物来说具有增强的水溶性或通过肠道膜的主动运输的所公开的化合物的衍生物。

[0094] 所述前体药物化合物通常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见例如Bundgard,H.,《前体药物设计》(Design of Prodrugs)(1985),pp.7-9,21-24(Elsevier,Amsterdam))。前体药物的讨论提供在Higuchi,T.等,“作为新递送系统的前体药物”(Pro-drugs as Novel Delivery Systems),A.C.S.Symposium Series,Vol.14,和《药物设计中的生物可逆载体》(Bioreversible Carriers in Drug Design),Edward B.Roche主编,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中,两者整体通过引用并入本文。

[0095] 前体药物形式通常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点。(参见Bundgard,《前体药物设计》(Design of Prodrugs),pp.7-9,21-24,Elsevier,Amsterdam 1985和Silverman,《药物设计和药物作用的有机化学》(The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action),pp.352-401,Academic Press,San Diego,Calif.,1992)。本领域中公知的前体药物包括熟知的酸衍生物,例如通过母体酸与适合的醇的反应制备的酯类,通过母体酸化合物与胺的反应制备的酰胺类,碱性基团反应以形成酰化的碱衍生物等。其他前体药物衍生物可以合并有本文中公开的其他特点以增强生物可利用性。因此,本领域技术人员将会认识到,某些本公开的具有游离氨基、酰胺基、羧基或羧基的化合物可以被转变成前体药物。前体药物包括具有共价键合到本文中公开的任

何上述取代基的碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺或烷基酯组成部分的化合物。

[0096] 前体药物的示例性优点包括但不限于它的物理性质例如与母体化合物相比增强的水溶性,用于在生理pH下的肠胃外给药,或者它可以增强从消化道的吸收,或者它可以提高药物稳定性以用于长期储存。

[0097] 当在本文中使用时,术语“可药用”赋形剂、载体或稀释剂是指可药用材料、组合物或介质例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料,其参与将主题药剂从一个器官或身体部分携带或运输到另一个器官或身体部分。每种载体在与所述制剂的其他成分相容并且对患者无害的意义上必须是“可接受的”。可以充当可药用载体的材料的一些实例包括:糖类,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和纤维素乙酸酯;黄芪胶粉;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可脂和栓剂用蜡;油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,例如丙二醇;多元醇,例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及在药物制剂中使用的其他无毒性相容物质。润湿剂、乳化剂和润滑剂例如月桂基硫酸钠、硬脂酸镁和聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物,以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和增香剂、防腐剂和抗氧化剂,也可以存在于所述组合物中。

[0098] 当在本文中使用时,术语“对象”是指作为特定治疗的接受者的任何动物(例如哺乳动物),包括但不限于人类、非人类灵长动物、啮齿动物等。设想了对其进行给药的对象包括但不限于人类(例如任何年龄组的男性或女性,例如儿科对象(例如婴儿、儿童、青少年)和成年对象(例如年轻成人、中年成人或老年成人))和/或其他非人类动物例如非人类哺乳动物(例如灵长动物(例如食蟹猴、恒河猴);商业上相关的哺乳动物例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗)、啮齿动物(例如大鼠和/或小鼠))等。在某些实施方式中,所述非人类动物是哺乳动物。所述非人类动物可以是处于任何发育阶段的雄性或雌性。非人类动物可以转基因动物。通常,术语“对象”和“患者”在本文中可互换用于指称人类对象。

[0099] 当在本文中使用时,术语“治疗”疾病或障碍是指在病症发生之前或之后减轻、延迟或改善这种病症的方法。治疗可以针对疾病的一种或多种效应或症状和/或基础病理。治疗可以是任何减轻,并且可以是但不限于所述疾病或疾病症状的完全消除。因此,治疗是指在损伤、疾病、病理或病症的疗法或改善中的任何成功迹象,包括任何客观或主观参数例如消除,缓解,症状的减弱或使所述损伤、病理或病症更加可以被患者耐受,恶化或衰退的速率减缓,使变性的终点造成的衰弱减少,改善患者的身体或精神健康。症状的治疗或改善可以基于客观或主观参数,例如身体检查、神经精神检查和/或精神评估的结果。当通过任何标准技术测量时,与等同的未治疗对照相比,这种减轻或改善的程度可以是至少5%、10%、20%、40%、50%、60%、80%、90%、95%或100%。

[0100] 治疗方法包括向对象给药治疗有效量的本文描述的化合物。所述给药步骤可以是单次给药,或者可以包括一系列给药。治疗时间长度取决于各种不同因素,例如病症的严重性、患者的年龄、化合物的浓度、在治疗中使用的组合物的活性或其组合。还应该认识到,用于治疗的药剂的有效剂量在特定治疗方式的过程中可能提高或降低。剂量的变化可能起作用,并通过本领域中已知的标准诊断测定法变得显而易见。在某些情况下,可能需要长期给

药。例如,所述组合物可以以足以治疗患者的量和持续时间给药到所述对象。

[0101] 发明详述

[0102] 本发明是基于出人意料地发现了一类新的选择性且强效的化合物,它们是可口服和/或局部使用的和/或适合于胃肠(GI)限制性给药。本文公开了一系列新的JAK抑制剂,它们被设计成潜在适合于(I)口服给药或(II)GI和/或皮肤局部使用的特性。对于被设计用于口服给药的化合物来说,它们对JAK2强效并对其他JAK激酶具有各种不同的选择性,并且具有良好的总体药物特性。对于潜在适合于GI限制性或皮肤局部使用的化合物来说,它们被设计成显示出强烈的泛JAK活性,包括JAK1和/或TYK2。具体来说,这些化合物被设计成显示出极小的口服吸收,以限制系统性暴露,但在作用位点处、特别是胃肠中高度暴露。

[0103] Janus激酶将不可避免地抑制免疫功能,并潜在地提高了细菌和病毒两者感染的风险。通过对于GI限制性化合物来说将JAK抑制限制到GI道或者对于被设计在皮肤上外用的化合物来说限制到局部,所述化合物的系统性暴露被极大减少或消除,由此保护了免疫功能。在其中JAK2是癌症的驱动者并且JAK2的抑制是适合的治疗的肿瘤学指征中,JAK2选择性抑制剂保护不依赖于JAK2信号传导的免疫功能。

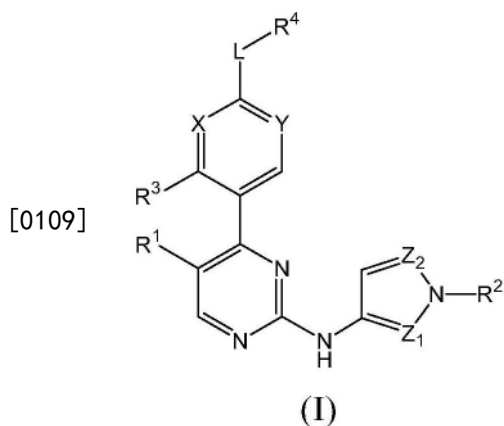
[0104] 本发明的备选化合物适合于口服给药以对抗癌症。这些化合物被设计成对JAK2显示出良好的效能,并具有良好的口服吸收和良好的体内稳定性。此外,化合物可能对其他JAK激酶(例如JAK1)具有选择性。

[0105] 本发明的备选化合物适合于治疗GI疾病,在口服给药后具有受限的系统性暴露。这些化合物对JAK激酶(例如JAK1、TYK2和JAK2)具有良好的效能,并通过受限吸收在作用部位处表现出更高的暴露。

[0106] 本发明的备选化合物适合于局部皮肤给药。这些化合物对JAK激酶(例如JAK1、TYK2和JAK2)具有良好的效能,具有受限的系统性暴露和在真皮/表皮中以及因此皮肤中的作用部位处的较高暴露。

[0107] 本发明还提供了这些化合物的药物组合物及其制备和使用方法。本文公开的JAK抑制剂表现出格外强效的特性,同时具有适合于目标指征的有利的药代动力学特征和药物特性。

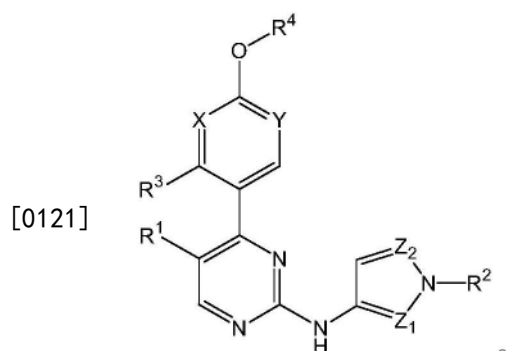
[0108] 一方面,本发明涉及一种具有结构式(I)的化合物或所述化合物的可药用形式或同位素衍生物:



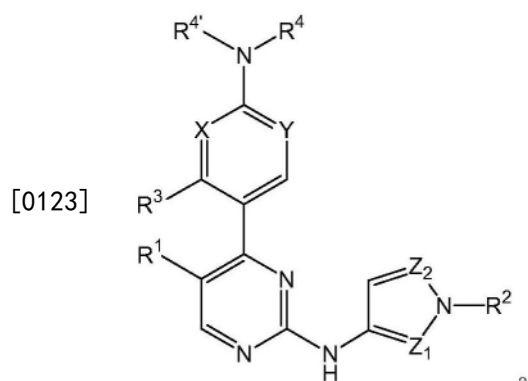
[0110] 其中

[0111] L是O或NR⁴;

- [0112] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR' ;
- [0113] Y是N或CR^y,其中R^y是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR' ;
- [0114] Z₁和Z₂中的每一者独立地选自N和CR',前提是Z₁和Z₂中的一者是N并且另一者是CR' ;
- [0115] R¹是氢、卤素、CN、C₁-C₆(例如C₁-C₃)未取代或取代的烷基或OR' ;
- [0116] R²是任选地包含一个或多个选自N、O、S和P的杂原子的C₁-C₁₆(例如C₁-C₆、C₇-C₁₆)脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C₁-C₆(例如C₁-C₃)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH₂F、CHF₂或CF₃)、OR'或NRR'取代的;
- [0117] R³是R'或卤素;
- [0118] R⁴和当L是NR^{4'}时的R^{4'}中的每一者选自氢和任选地包含一个或多个选自N、O、S和P的杂原子的C₁-C₁₆(例如C₁-C₆、C₇-C₁₆)脂族基团,并且R⁴和R^{4'}可以一起形成具有0至3个选自O、N和S的杂原子的3-至7-元环,并且其中R⁴和R^{4'}中的每一者任选地被CN、CF₃或OR'取代;前提是如果R⁴和R^{4'}中的一者是氢,则另一者不是氢;并且
- [0119] R和R'中的每个独立地是氢或C₁-C₁₂未取代或取代的烷基。
- [0120] 在(I)的某些实施方式中,L是O,所述化合物具有结构式:



- [0122] 在(I)的某些实施方式中,L是NR^{4'},所述化合物具有结构式:



- [0124] (I-B)
- [0125] 在(I)的某些实施方式中,X是CR^x,其中R^x是H、卤素、C₁-C₆(例如C₁-C₃)未取代或取代的烷基或烷氧基。
- [0126] 在(I)的某些实施方式中,X是CH。

[0127] 在(I)的某些实施方式中,X是N。

[0128] 在(I)的某些实施方式中,Y是CR^Y,其中R^Y是H、卤素、C₁-C₆(例如C₁-C₃)未取代或取代的烷基或烷氧基。

[0129] 在(I)的某些实施方式中,Y是CH。

[0130] 在(I)的某些实施方式中,Y是N。

[0131] 在(I)的某些实施方式中,Z₁是CH并且Z₂是N。

[0132] 在(I)的某些实施方式中,Z₁是N并且Z₂是CH。

[0133] 在(I)的某些实施方式中,R⁴包含直链、支链或环状C₁-C₁₂(例如C₁-C₆)未取代或取代的烷基。

[0134] 在(I)的某些实施方式中,R⁴包含具有0至3(例如0、1、2、3)个选自O、N和S的杂原子的3至7-元(例如3-、4-或5-元)环。在(I)的某些实施方式中,R⁴包含具有0个杂原子的3-至7-元环。

[0135] 在(I)的某些实施方式中,R⁴包含环丙基环。

[0136] 在(I)的某些实施方式中,R⁴包含4-元环。

[0137] 在(I)的某些实施方式中,R⁴包含5-元环。

[0138] 在(I)的某些实施方式中,R⁴是包含CN基团的基团。在某些实施方式中,所述CN基团被键合到L的β位处的碳原子。

[0139] 在(I)的某些实施方式中,所述CN基团被附连到仲碳原子。

[0140] 在(I)的某些实施方式中,所述CN基团被附连到叔碳原子。

[0141] 在(I)的某些实施方式中,R⁴是被CN取代的C₃烷基。

[0142] 在(I)的某些实施方式中,R⁴是被CN取代的C₄烷基。

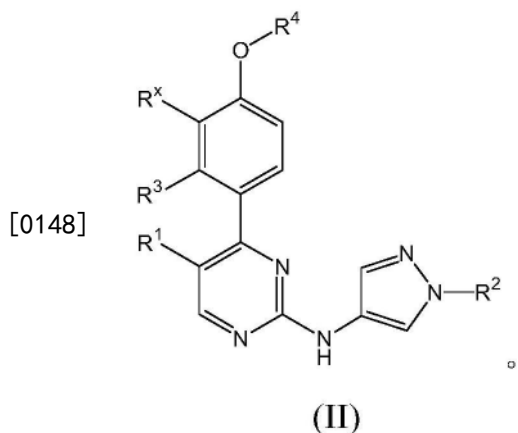
[0143] 在(I)的某些实施方式中,R⁴是被CN取代的C₅烷基。

[0144] 在(I)的某些实施方式中,R⁴是H。

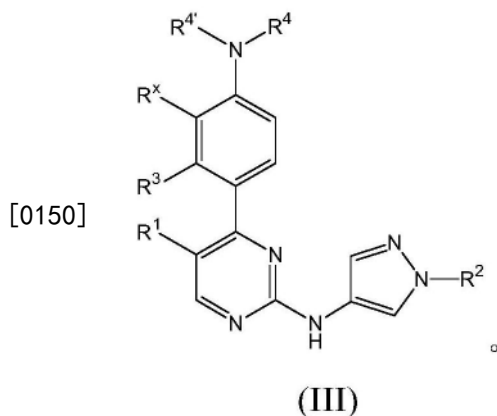
[0145] 在(I)的某些实施方式中,R⁴是C₁-C₃烷基(例如甲基、乙基、丙基)。在某些实施方式中,R⁴是甲基。

[0146] 在(I)的某些实施方式中,R⁴是甲基。

[0147] 在(I)的某些实施方式中,L是O,X是CR^x,Y是CH,Z₁是CH并且Z₂是N,所述化合物具有结构式(II):



[0149] 在(I)的某些实施方式中,L是NR⁴,X是CR^x,Y是CH,Z₁是CH并且Z₂是N,所述化合物具有结构式(III):



[0151] 在(I)、(II)或(III)的某些实施方式中, R^1 是F。

[0152] 在(I)、(II)或(III)的某些实施方式中, R^1 是Cl。

[0153] 在(I)、(II)或(III)的某些实施方式中, R^1 是 C_1 - C_3 烷基(例如甲基、乙基、丙基)。在某些实施方式中, R^1 是甲基。

[0154] 在(I)、(II)或(III)的某些实施方式中, R^2 是 C_1 - C_6 (例如 C_1 - C_3)脂族基团,其中0至2(例如0、1或2)个碳原子被一个或多个选自N、O、S和P的杂原子代替,其中所述脂族基团任选地被CN或 CF_3 基团取代。

[0155] 在(I)、(II)或(III)的某些实施方式中, R^2 是 C_7 - C_{16} (例如 C_7 - C_{10})脂族基团,其中0至3(例如0、1、2或3)个碳原子被一个或多个选自N、O、S和P的杂原子代替,其中所述脂族基团任选地被CN或 CF_3 基团取代。

[0156] 在(I)、(II)或(III)的某些实施方式中, R^2 包含其中0至8(例如0、1、2、3、4、5、6、7或8)个碳原子被一个或多个选自N、O、S和P的杂原子代替并任选地被CN或 CF_3 基团取代的 C_3 - C_{16} (例如 C_3 - C_{10})环烷基。

[0157] 在某些实施方式中,所述环烷基是 C_3 - C_6 环烷基。

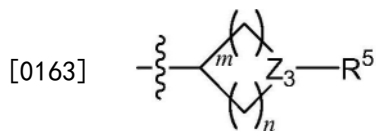
[0158] 在某些实施方式中,所述环烷基是 C_3 环烷基。

[0159] 在(I)、(II)或(III)的某些实施方式中, R^2 是包含CN的基团。

[0160] 在某些实施方式中, R^2 包含 CH_2 -CN。

[0161] 在(I)、(II)或(III)的某些实施方式中, R^2 不包含CN。

[0162] 在(I)、(II)或(III)的某些实施方式中, R^2 是:



[0164] 其中

[0165] Z_3 是N、CH或O,其中当 Z_3 是O时, R^5 不存在;

[0166] m和n中的每一者独立地是0、1、2、3或4;前提是m和n不同时均为0,并且

[0167] R^5 是 C_1 - C_6 (例如 C_1 - C_3)烷基、CN、卤素或C(O) R^6 ,其中 R^6 是 C_1 - C_6 (例如 C_1 - C_3)烷基;前提是当 Z_3 是N时, R^5 不是CN或卤素。

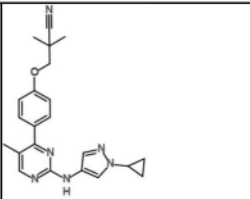
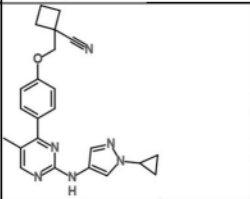
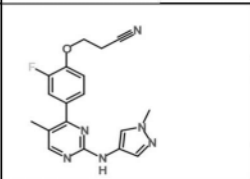
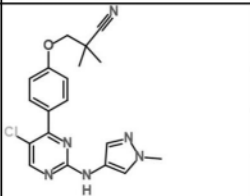
[0168] 在某些实施方式中,m和n的每一者都是2。

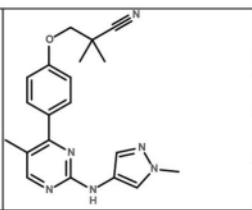
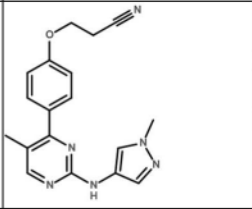
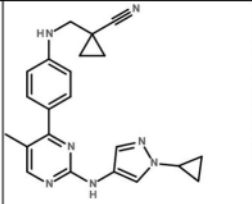
[0169] 在某些实施方式中, Z_3 是N。

[0170] 在某些实施方式中, Z_3 是O。

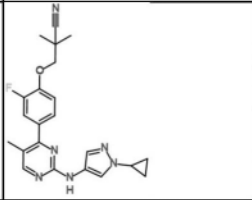
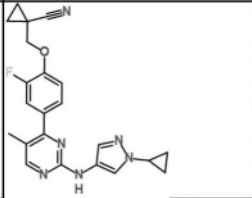
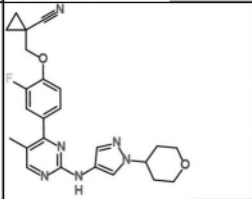
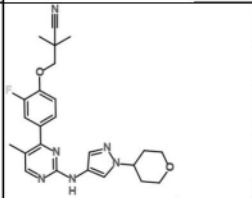
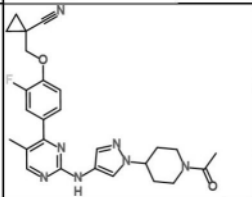
- [0171] 在某些实施方式中, R^5 是 C_1 - C_6 (例如 C_1 - C_3) 烷基。在某些实施方式中, R^5 是甲基。
- [0172] 在某些实施方式中, R^5 是 $C(O)R^6$ 并且 R^6 是 C_1 - C_6 烷基, 前提是 m 和 n 中的至少一者不是 0。
- [0173] 在 (I)、(II) 或 (III) 的某些实施方式中, R^2 是取代或未取代的哌啶。
- [0174] 在 (I)、(II) 或 (III) 的某些实施方式中, R^2 是取代或未取代的环丙基。
- [0175] 在 (I)、(II) 或 (III) 的某些实施方式中, R^2 是甲基。
- [0176] 在 (I)、(II) 或 (III) 的某些实施方式中, R^3 是 H。
- [0177] 在 (I)、(II) 或 (III) 的某些实施方式中, R^3 是 CH_3 。
- [0178] 在 (I)、(II) 或 (III) 的某些实施方式中, R^3 是 F 或 Cl。
- [0179] 本发明的化合物的非限制性实例的名单提供在表 1 中。备选化合物的某些示例性数据提供在表 2 中。表 3A 和 3B 示出了某些文献化合物和示例性测试数据。
- [0180] 在某些实施方式中, 本发明的化合物选自:

[0181]

1		3-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈
3		1-((4-(2-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)苯氧基)甲基)环丁烷甲腈
12		3-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑-4-基)苯氧基)丙腈
29		3-(4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈

[0182]		2,2-二甲基-3-(4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)苯氧基)丙腈
		3-(4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)苯氧基)丙腈
		1-(((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)氨基)甲基)环丙烷-1-甲腈

[0183] 在某些实施方式中,本发明的化合物选自:

实施例	结构	IUPAC名称
[0184]		3-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)-2,2-二甲基丙腈
		1-(((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷)甲腈
		1-((2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)甲基)环丙烷)甲腈
		3-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈
		1-(((4-(2-((1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷)甲腈

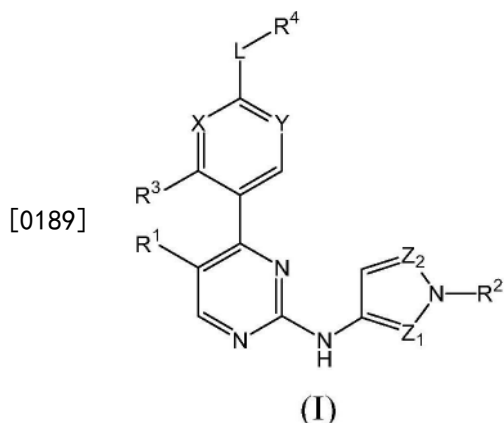
17		2,2-二甲基-3-(4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)丙腈
19		3-(2-氟-4-(2-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈
20		1-((2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)甲基)环丙烷甲腈
40		3-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈

[0185]

[0186] 正如本文中讨论的,在本发明中设想了一个或多个(例如1、2、4、5、6、7、8、9、10个等)氢原子被氘原子代替的同位素衍生物化合物。在某些实施方式中,本发明的同位素衍生物化合物的一个氢原子被氘原子代替。

[0187] 另一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含在包括人类的哺乳动物中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的本文中公开的化合物以及可药用赋形剂、载体或稀释剂。

[0188] 又一方面,本发明总的来说涉及一种药物组合物,其包含在包括人类的哺乳动物中有效治疗或减轻一种或多种疾病或障碍的量的具有结构式(I)的化合物或所述化合物的可药用形式或同位素衍生物,以及可药用赋形剂、载体或稀释剂:

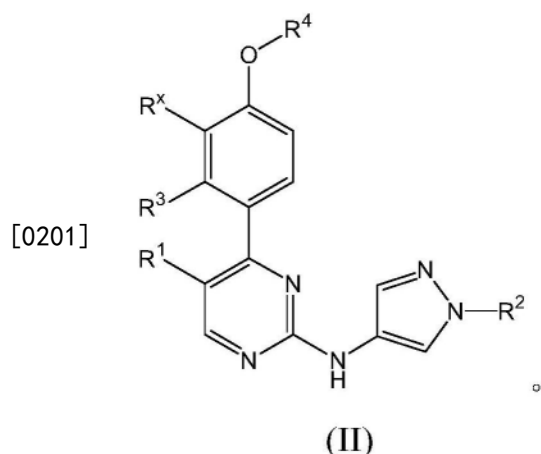


[0190] 其中

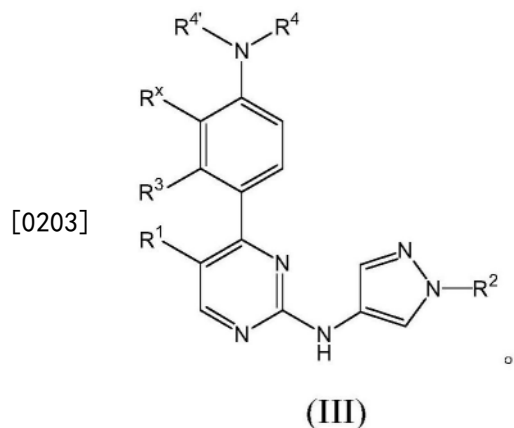
[0191] L是O或NR⁴;

[0192] X是N或CR^x,其中R^x是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR';

- [0193] Y是N或CR^Y,其中R^Y是R'、卤素(例如Cl、F)、CN或OR' ;
- [0194] Z₁和Z₂中的每一者独立地选自N和CR',前提是Z₁和Z₂中的一者是N并且另一者是CR' ;
- [0195] R¹是氢、卤素、CN、C₁-C₆(例如C₁-C₃)未取代或取代的烷基或OR' ;
- [0196] R²是任选地包含一个或多个选自N、O、S和P的杂原子的C₁-C₁₆(例如C₁-C₆、C₇-C₁₆)脂族基团,其中所述脂族基团任选地被卤素、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C₁-C₆(例如C₁-C₃)烷基中的一者或多者取代,所述一者或多者进而任选地被F(例如CH₂F、CHF₂或CF₃)、OR'或NRR'取代;
- [0197] R³是R'或卤素;
- [0198] R⁴和当L是NR⁴时的R⁴中的每一者选自氢和任选地包含一个或多个选自N、O、S和P的杂原子的C₁-C₁₆(例如C₁-C₆、C₇-C₁₆)脂族基团,并且R⁴和R⁴可以一起形成具有0至3个选自O、N和S的杂原子的3-至7-元环,并且其中R⁴和R⁴中的每一者任选地被CN、CF₃或OR'取代;前提是如果R⁴和R⁴中的一者是氢,则另一者不是氢;并且
- [0199] R和R'中的每个独立地是氢或C₁-C₁₂未取代或取代的烷基。
- [0200] 在所述药物组合物的某些实施方式中,L是O,X是CR^x,Y是CH,Z₁是CH并且Z₂是N,并且所述化合物具有结构式(II):



- [0202] 在所述药物组合物的某些实施方式中,L是NR⁴,X是CR^x,Y是CH,Z₁是CH并且Z₂是N,并且所述化合物具有结构式(III):



- [0204] 在所述药物组合物的某些实施方式中,R⁴包含直链、支链或环状C₁-C₁₂(例如C₁-C₆、C₇-C₁₂)未取代或取代的烷基。

[0205] 在所述药物组合物的某些实施方式中, R^4 包含具有0至3 (例如0、1、2、3) 个选自O、N和S的杂原子的3-至7-元 (例如3-、4-或5-元) 环。在所述药物组合物的某些实施方式中, R^4 包含具有0个杂原子的3-至7-元 (例如3-、4-或5-元) 环。

[0206] 在某些实施方式中, 本发明的药物组合物适合于口服给药。

[0207] 在某些实施方式中, 本发明的药物组合物使用局部给药。

[0208] 在某些实施方式中, 本发明的药物组合物适合于GI限制性给药。

[0209] 在某些实施方式中, 本发明的药物组合物可用于治疗或减轻一种或多种炎症性疾病、免疫介导的疾病和癌症或相关疾病或障碍。

[0210] 在某些实施方式中, 本发明的药物组合物可用于治疗或减轻炎症性疾病或相关疾病或障碍。

[0211] 在某些实施方式中, 本发明的药物组合物可用于治疗或减轻免疫介导的疾病或相关疾病或障碍。

[0212] 在某些实施方式中, 本发明的药物组合物可用于治疗或减轻癌症或相关疾病或障碍。

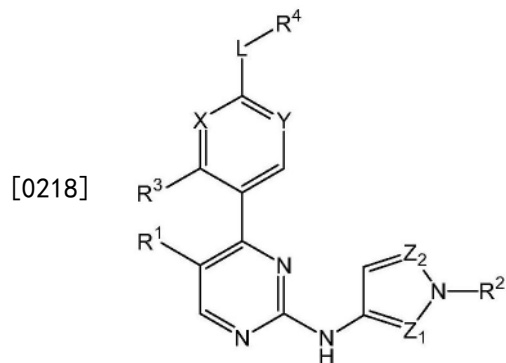
[0213] 在某些实施方式中, 本发明的药物组合物可用于治疗或减轻选自下述的疾病或障碍: 炎症性肠病, 银屑病, 白癜风, 斑秃, 全秃, 特应性皮炎, 系统性红斑狼疮, 哮喘, 糖尿病性肾病, 慢性髓系白血病 (CML), 原发性血小板增多症 (ET), 真性红细胞增多症 (PV), 骨髓纤维化 (MF), 乳腺癌和卵巢癌。

[0214] 又一方面, 本发明总的来说涉及一种单位剂型, 其包含本文中公开的药物组合物。

[0215] 在某些实施方式中, 所述单位剂型是固体剂型, 例如采取胶囊、片剂、丸剂、粉剂或颗粒剂的形式。在某些实施方式中, 所述单位剂型是胶囊。在某些实施方式中, 所述单位剂型是片剂。

[0216] 在某些实施方式中, 所述单位剂型是液体剂型, 例如采取乳液、溶液、悬液、糖浆或酞剂的形式。

[0217] 又一方面, 本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法。所述方法包括向需要的对象给药一种药物组合物, 所述药物组合物包含在包括人类的哺乳动物中有效治疗、预防或减轻一种或多种炎症性疾病、免疫介导的疾病、癌症或其相关疾病或障碍的具有结构式 (I) 的化合物或所述化合物的可药用形式或同位素衍生物, 以及可药用赋形剂、载体或稀释剂:



[0219] (I)

[0220] 其中

[0221] L是O或NR⁴；

[0222] X是N或CR^x，其中R^x是R'、卤素（例如Cl、F）、CN或OR'；

[0223] Y是N或CR^y，其中R^y是R'、卤素（例如Cl、F）、CN或OR'；

[0224] Z₁和Z₂中的每一者独立地选自N和CR'，前提是Z₁和Z₂中的一者是N并且另一者是CR'；

[0225] R¹是氢、卤素、CN、C₁-C₆（例如C₁-C₃）未取代或取代的烷基或OR'；

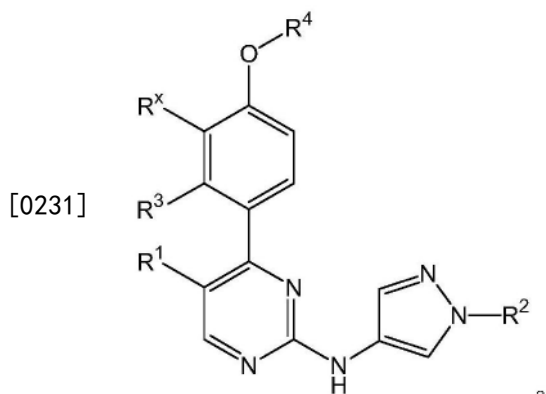
[0226] R²是任选地包含一个或多个选自N、O、S和P的杂原子的C₁-C₁₆（例如C₁-C₆、C₇-C₁₆）脂族基团，其中所述脂族基团任选地被卤素、OR'、NRR'、CN、CONRR'、NRCOR'和C₁-C₆（例如C₁-C₃）烷基中的一者或多者取代，所述一者或多者进而任选地被F（例如CH₂F、CHF₂或CF₃）、OR'或NRR'取代；

[0227] R³是R'或卤素；

[0228] R⁴和当L是NR⁴时的R⁴中的每一者选自氢和任选地包含一个或多个选自N、O、S和P的杂原子的C₁-C₁₆（例如C₁-C₆、C₇-C₁₆）脂族基团，并且R⁴和R⁴可以一起形成具有0至3个选自N、O和S的杂原子的3-至7-元环，并且其中R⁴和R⁴中的每一者任选地被CN、CF₃或OR'取代；前提是如果R⁴和R⁴中的一者是氢，则另一者不是氢；并且

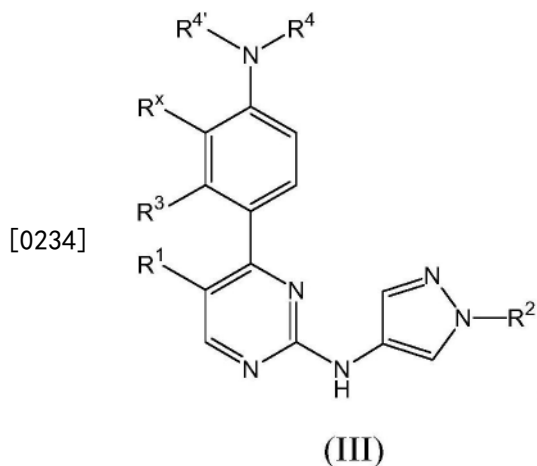
[0229] R和R'中的每个独立地是氢或C₁-C₁₂未取代或取代的烷基。

[0230] 在所述方法的某些实施方式中，L是O，X是CR^x，Y是CH，Z₁是CH并且Z₂是N，并且所述化合物具有结构式(II)：



[0232] (II)

[0233] 在所述方法的某些实施方式中，L是NR⁴，X是CR^x，Y是CH，Z₁是CH并且Z₂是N，并且所述化合物具有结构式(III)：



[0235] 在所述方法的某些实施方式中, R^4 包含直链、支链或环状 C_1-C_{12} (例如 C_1-C_6 、 C_7-C_{12}) 未取代或取代的烷基。

[0236] 在所述方法的某些实施方式中, R^4 包含具有 0 至 3 (例如 0、1、2、3) 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-至 7-元 (例如 3-、4- 或 5-元) 环。在所述药物组合物的某些实施方式中, R^4 包含具有 0 个杂原子的 3-至 7-元 (例如 3-、4- 或 5-元) 环。

[0237] 又一方面, 本发明总的来说涉及一种治疗或减轻疾病或障碍的方法。所述方法包括向需要的对象给药包含本文中公开的化合物的药物组合物, 其中所述疾病或障碍是一种或多种炎性疾病、免疫介导的疾病和癌症或相关疾病或障碍。

[0238] 在所述方法的某些实施方式中, 所述疾病或障碍是炎性疾病。

[0239] 在所述方法的某些实施方式中, 所述疾病或障碍是免疫介导的疾病。

[0240] 在所述方法的某些实施方式中, 所述疾病或障碍是癌症。

[0241] 在所述方法的某些实施方式中, 所述疾病或障碍选自炎症性肠病、银屑病、白癜风、特应性皮炎、系统性红斑狼疮、哮喘、糖尿病性肾病、慢性髓系白血病 (CML)、原发性血小板增多症 (ET)、真性红细胞增多症 (PV)、骨髓纤维化 (MF)、乳腺癌和卵巢癌。

[0242] 在所述方法的某些实施方式中, 所述给药是通过口服给药。

[0243] 在所述方法的某些实施方式中, 所述给药是通过局部给药。

[0244] 在所述方法的某些实施方式中, 所述给药是通过 GI 限制性给药。

[0245] 又一方面, 本发明总的来说涉及本文中公开的化合物和可药用赋形剂、载体或稀释剂的用途, 其用于制备治疗疾病或障碍的药物。

[0246] 在所述用途的某些实施方式中, 所述疾病或障碍是一种或多种炎性疾病、免疫介导的疾病和癌症。

[0247] 在所述用途的某些实施方式中, 所述疾病或障碍是自体免疫疾病。

[0248] 在所述用途的某些实施方式中, 所述疾病或障碍是免疫介导的疾病。

[0249] 在所述用途的某些实施方式中, 所述疾病或障碍是癌症。

[0250] 在所述用途的某些实施方式中, 所述药物用于口服给药。

[0251] 在所述用途的某些实施方式中, 所述药物用于局部给药。

[0252] 在所述用途的某些实施方式中, 所述药物用于 GI 限制性给药。

[0253] 术语“炎性疾病”是指以异常的炎性例如与对照例如未患疾病的健康人相比提高的炎性水平为特征的疾病或病症。可以使用本文中描述的化合物、药物组合物或方法治疗

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

[0254] 术语“自身免疫性疾病”是指其中对象的免疫系统对在健康对象中正常情况下不引发免疫应答的物质具有异常的免疫应答的疾病或病症。可以使用本文中描述的化合物、药物组合物或方法治疗的自身免疫性疾病的实例包括寻常痤疮、急性弥漫性脑脊髓炎、急性坏死性出血性白质脑炎、阿狄森氏病、 γ -球蛋白血症、Aicardi-Goutières综合征 (AGS)、斑秃、全秃、淀粉样变性、强直性脊柱炎、抗-GBM/抗-TBM肾炎、抗磷脂综合征、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性再生障碍性贫血、自身免疫性自主神经异常、自身免疫性肝炎、自身免疫性高脂血症、自身免疫性免疫缺陷、自身免疫性内耳疾病、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病、自身免疫性血小板减少性紫癜、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性荨麻疹、轴突或神经元神经病、巴妥病、白塞氏病、大疱性类天疱疮、心肌病、Castleman病、乳糜泻、查加斯病、伴有脂肪代谢障碍和体温升高的慢性非典型嗜中性皮炎 (CANDLE)、慢性活动性肝炎、慢性疲劳综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、慢性复发性多灶性骨髓炎、Churg-Strauss综合征、瘢痕性类天疱疮/良性粘膜类天疱疮、克罗恩病、Cogans综合征、冷凝集素病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇病毒性心肌炎、CREST病、库欣氏症、脱髓鞘神经病、抑郁症、疱疹样皮炎、皮炎、Devic's病 (视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德雷斯勒综合征、干眼综合征DES (干燥性角膜结膜炎)、子宫内膜异位症、嗜酸细胞性食管炎、嗜酸细胞性筋膜炎、结节性红斑、原发性混合性冷球蛋白血症、实验性过敏性脑脊髓炎、伊文思综合征、纤维肌痛、纤维化肺泡炎、巨细胞性动脉炎 (颞动脉炎)、巨细胞性心肌炎、肾小球肾炎、肺出血肾炎综合征、肉芽肿性多血管炎、移植物抗宿主病 (GVHD)、格雷夫斯病、格林-巴利综合征、桥本氏脑炎、桥本氏甲状腺炎、溶血性贫血、亨-舍二氏紫癜、妊娠疱疹、化脓性汗腺炎、低丙球蛋白血症、特发性血小板减少性紫癜、IgA肾病、IgG4相关性硬化症、炎性肠病 (IBD)、免疫调节性脂蛋白、包涵体肌炎、间质性膀胱炎、幼年型关节炎、幼年型糖尿病 (1型糖尿病)、幼年型皮炎 (JDM)、幼年型肌炎、川崎综合征、Lambert-Eaton综合征、白细胞碎裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔藓、木样结膜炎、线性IgA病、狼疮、慢性莱姆病、美尼尔氏病、显微镜下多血管炎、混合性结缔组织病、蚕蚀性角膜溃疡、Mucha-

Habermann病、多发性硬化症 (MS)、重症肌无力、肌炎、嗜睡症、视神经脊髓炎、嗜中性粒细胞减少症、眼部疤痕性类天疱疮、视神经炎、回纹型风湿症、与链球菌相关的儿童自身免疫性神经精神疾病、副肿瘤性小脑变性、阵发性睡眠性血红蛋白尿症p、Parry Romberg综合征、Parsonage-Turner综合征、睫状体扁平部炎(周边葡萄膜炎)、天疱疮、周围神经病、静脉周围脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多动脉炎、多囊卵巢综合征(PCOS)、I、II和III型自身免疫性多腺体综合征、风湿性多肌痛、多肌炎、心肌梗塞综合征、心包切开术后综合征、孕酮性皮炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、银屑病、银屑病性关节炎、斑块型银屑病、特发性肺纤维化、坏疽性脓皮病、纯红细胞再生障碍、雷诺现象、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、莱特尔氏综合征、复发性多软骨炎、不宁腿综合征、腹膜后纤维化、风湿病、类风湿性关节炎、结节病、施密特综合征、巩膜炎、硬皮病、干燥综合征、精子和睾丸自身免疫性疾病、僵人综合征、婴儿期发作的干扰素基因刺激物(STING)相关的血管病变(SAVI)、亚急性细菌性心内膜炎、Susac's综合征、交感性眼炎、系统性红斑狼疮(SLE)、多发性大动脉炎、颞动脉炎/巨细胞性动脉炎、血小板减少性紫癜、Tolosa-Hunt综合征、移植排斥(同种异体移植物移植排斥)、横贯性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病、葡萄膜炎、血管炎、大小疱性皮肤病、白癜风或韦格纳氏肉芽肿病。

[0255] 术语“免疫介导性疾病”是指由于抗体和细胞免疫而长存的慢性炎性疾病。免疫介导性疾病包括例如但不限于哮喘、过敏症、关节炎(例如类风湿性关节炎、银屑病性关节炎和强直性脊柱炎)、幼年型关节炎、炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩病)、内分泌病(例如1型糖尿病和格雷夫斯病)、神经变性疾病(例如多发性硬化症(MS))、自闭症谱系障碍、抑郁症、阿兹海默氏病、格林-巴利综合征、强迫症、视神经炎、视网膜变性、干眼综合征DES、干燥综合征、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、帕金森氏病、亨廷顿氏舞蹈病、格林-巴利综合征、重症肌无力、慢性特发性脱髓鞘病(CID)、血管疾病(例如自体免疫性耳聋、系统性血管炎和动脉粥样硬化)、皮肤疾病(例如寻常痤疮皮炎、天疱疮、系统性红斑狼疮(SLE)、盘状红斑狼疮、硬皮病、银屑病、斑块型银屑病、血管炎、白癜风和脱发症)、桥本氏甲状腺炎、恶性贫血、库欣氏症、阿狄森氏病、慢性活动性肝炎、多囊卵巢综合征(PCOS)、乳糜泻、天疱疮、移植排斥(同种异体移植物移植排斥)、移植物抗宿主病(GVDH)。

[0256] 当在本文中使用时,术语“癌症”是指在哺乳动物例如人类中存在的所有类型的癌症、赘生物或恶性肿瘤,包括血液癌症白血病和淋巴瘤、T-ALL、大B细胞淋巴瘤、实体肿瘤例如上皮癌和肉瘤。示例性癌症包括血癌、脑癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、宫颈癌、胃癌、卵巢癌、肺癌和头部的癌症。示例性癌症包括甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌、成髓细胞瘤、结肠直肠癌、胰腺癌。其他实例包括阴茎、皮肤——非黑色素瘤、肛门、肝胆、食管胃、子宫肉瘤、胃肠道间质肿瘤、唾液腺、外周神经系统、软组织肉瘤、骨骼、肾脏、骨髓增生性肿瘤、甲状腺癌、胆管癌、胰腺腺癌、皮肤黑色素瘤、结肠腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、食管癌、头颈鳞状细胞癌、乳腺浸润癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、癌症、恶性胰腺胰岛瘤、恶性类癌瘤、膀胱癌、癌变前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、成神经细胞瘤、食管癌、生殖泌尿道癌症、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮

质癌、内分泌或外分泌胰腺的肿瘤、甲状腺髓样癌、甲状腺髓样上皮癌、黑素瘤、结肠直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌、转移性平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、未分化多形性肉瘤、圆形细胞脂肪肉瘤或前列腺癌。

[0257] 在所述用途的某些实施方式中,所述疾病或障碍选自炎症性肠病、银屑病、白癜风、特应性皮炎、系统性红斑狼疮、哮喘、糖尿病性肾病、慢性髓系白血病(CML)、原发性血小板增多症(ET)、真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化(MF)、乳腺癌和卵巢癌。

[0258] 同位素标记的化合物也在本公开的范围之内。当在本文中使用时,“同位素标记的化合物”是指各自如本文中所描述的本公开的化合物,包括其药用盐和前体药物,其中一个或多个原子被原子量或质量数不同于在自然界中通常存在的原子量或质量数的原子代替。可以并入到本公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

[0259] 通过对本公开的化合物进行同位素标记,所述化合物可用于药物和/或物质的组织分布测定法。氘化(^3H)和碳-14(^{14}C)标记的化合物是特别优选的,因为它们易于制备和检测。此外,用较重的同位素例如氘(^2H)替换可以得到由更高的代谢稳定性例如体内半衰期的提高或剂量要求的降低所造成某些治疗优势,并因此在某些情况下可能是优选的。本公开的同位素标记的化合物,包括其药用盐、酯和前体药物,可以通过本领域中已知的任何手段来制备。

[0260] 此外,将通常丰富的氢(^1H)用更重的同位素例如氘替换,可以得到由改进的吸收、分布、代谢和/或排泄(ADME)性质造成的某些治疗优势,产生具有改进的效能、安全性和/或耐受性的药物。从通常丰富的 ^{12}C 被 ^{13}C 的代替,也可获得益处。(参见WO 2007/005643、WO 2007/005644、WO 2007/016361和WO 2007/016431)。

[0261] 本公开的化合物的立体异构体(例如顺式和反式异构体)和所有光学异构体(例如R和S对映异构体)以及这些异构体的消旋体、非对映异构体和其他混合物,在本公开的范围之内。

[0262] 本发明的化合物在它们制备之后优选被分离并纯化,以获得以重量计含有等于或大于95%的量(“基本上纯的”)的组合物,其然后如本文中所述使用或配制。在某些实施方式中,本发明的化合物超过99%纯。

[0263] 本文中也设想了本发明的化合物的溶剂化物和同质异像体。本发明的化合物的溶剂化物包括例如水合物。

[0264] 可以使用任何适合的给药途径,例如肠胃外、静脉内、皮下、肌肉内、脑室内、体内、腹膜内、直肠或口服给药。对于特定患者来说最适合的给药手段将取决于正在治疗的疾病或病症的本质和严重性或正在使用的疗法的本质和活性化合物的本质。

[0265] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,将本文描述的化合物或其衍生物与至少一种惰性惯用赋形剂(或载体)混合,所述赋形剂(或载体)例如柠檬酸钠或磷酸二钙,或(i)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸,(ii)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶,(iii)保湿剂,例如甘油,(iv)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些复合硅酸盐和碳酸钠,(v)溶液缓凝剂,例如石蜡,(vi)吸收加速剂,例如季铵化合物,(vii)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,(viii)吸附剂,例如高岭土和膨润

土,以及(ix)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠或其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述剂型也可以包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可作为填充剂用于软质和硬质填充明胶胶囊中,使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂。固体剂型例如片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂可以用包衣和壳例如肠溶包衣和本领域中已知的其他包衣来制备。

[0266] 用于口服给药的液体剂型包括可药用乳液、溶液、悬液、糖浆和酞剂。除了活性化合物之外,所述液体剂型可以含有本领域中常用的惰性稀释剂例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类特别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和失水山梨糖醇的脂肪酸酯,或这些物质的混合物等。除了这些惰性稀释剂之外,所述组合物也可以包括其他试剂例如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂或增香剂。

[0267] 本文中公开的材料、组合物和组分可用于所公开的方法和组合物,可以与它们联合使用,可用于它们的制备,或者是它们的产物。应该理解,当这些材料的组合、子集、相互作用、组等被公开时,尽管这些化合物的每个各种不同的单个和集合组合和排列的具体指称可能未被明确公开,但每一者都在本文中被具体设想并描述了。例如,如果对一种方法进行了公开和讨论,并且讨论了可以对包括在所述方法中的大量分子做出的大量修改,则所述方法的每一种组合和排列以及可能的修改都被具体地设想,除非具体指明与此相反。同样地,它们的任何子集或组合也被具体设想并公开。这个概念适用于本公开的所有方面,包括但不限于使用本公开的组合物中的方法中的步骤。因此,如果存在各种不同的可以执行的另外步骤,则应该理解每个这些另外步骤可以与本公开的方法的任何特定方法步骤或发步骤的组合一起执行,并且每个这些组合或组合的子集都被具体设想,并且应该被当作已被公开。

[0268] 本发明的某些化合物可以以特定几何或立体异构形式存在。本发明设想了落于本发明的范围之内内的所有这些化合物,包括其顺式和反式异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、消旋混合物及其其他混合物。另外的不对称碳原子可能存在于取代基例如烷基中。所有这些异构体及其混合物都打算被包括在本发明中。

[0269] 根据本发明,可以利用含有各种不同异构体比例中的任一者的异构体混合物。例如,当将仅仅两种异构体合并时,本发明设想了含有50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0的异构体比例的混合物。本领域普通技术人员将会容易地认识到,为更复杂的异构体混合物设想了类似的比例。

[0270] 如果例如需要本发明的化合物的特定对映异构体,它可以通过不对称合成或通过用手性辅助试剂衍生来制备,在后一者情况下将得到的非对映异构体混合物分离并将所述辅助基团切掉,以提供纯的所需对映异构体。或者,在所述分子含有碱性官能团例如氨基或酸性官能团例如羧基的情况下,与适合的光学活性酸或碱形成非对映异构体盐,然后通过本领域中公知的分步结晶或层析方法将由此形成的非对映异构体拆分,然后回收所述纯的对映异构体。

实施例

[0271] 设计、合成并测试了一系列类似物。这些化合物的实例提供在下文中。

[0272] 缩略语

[0273] 下面列出了某些缩略语：

[0274] 甲醇:MeOH

[0275] 二氯甲烷:DCM

[0276] 石油醚:PE

[0277] 乙酸乙酯:EtOAc

[0278] 三乙胺:TEA

[0279] 氢氧化钠:NaOH

[0280] 氮气: N_2

[0281] 薄层层析:TLC

[0282] 高效液相色谱:HPLC

[0283] N,N-二异丙基乙基胺:DIPEA

[0284] N,N-二甲基甲酰胺:DMF

[0285] 4-甲基吗啉:NMM

[0286] 室温:RT

[0287] 小时:hrs

[0288] X-Phos:2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯

[0289] Xant-phos:4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基咕吨

[0290] 制备HPLC的代表性方法:(流速和梯度可以改变)

[0291] 下文提供了用于制备HPLC的示例性方法。

[0292] 方法A: NH_4HCO_3 ：

[0293] (柱:XBridge Prep C18 5 μ m OBD 19*150mm,PN 186002979;流动相: CH_3CN 水溶液(0.1% NH_4HCO_3)从20%至60%,流速:15mL/min)。方法B:TFA:

[0294] (柱:XBridge Prep C18 5 μ m OBD 19*150mm,PN 186002979;流动相: CH_3CN 水溶液(0.1%甲酸)从15%至40%,流速:15mL/min)。

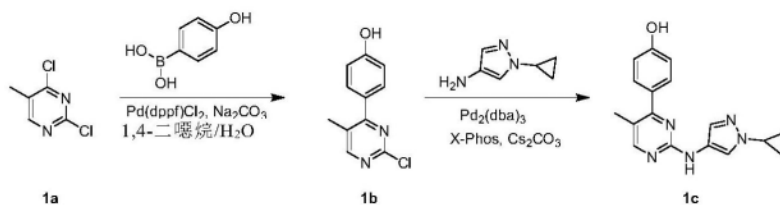
[0295] 分析HPLC的代表性方法

[0296] 方法1:分析在Agilent 1260系列HPLC-6120MS上进行。UHPLC长梯度等同于5%至95%乙腈水溶液(含有0.02% NH_4OAc),运行时间为6.5分钟,流速为1.5mL/min。在40°C的温度下使用XBridge C18柱(5 μ m,4.6*50mm;PN 186003113)。

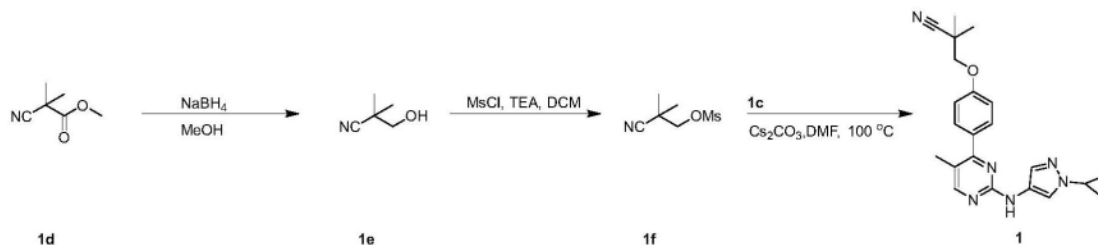
[0297] 方法2:分析在Agilent 1200系列HPLC-6120MS上进行。UHPLC长梯度等同于5%至95%乙腈水溶液(含有0.1%三氟乙酸),运行时间为6.5分钟,流速为1.5mL/min。在40°C的温度下使用XBridge C18柱(5 μ m,4.6*50mm;PN 186003113)。

[0298] 方法3:分析在Agilent 1260系列HPLC-6120MS上进行。UHPLC长梯度等同于5%至95%乙腈水溶液(含有0.02% NH_4OAc),运行时间为6.5分钟,流速为2mL/min。在40°C的温度下使用Diamonsil Plus C18柱(5 μ m,4.6*30mm Cat#99436)。

[0299] 实施例1



[0300]



[0301] 步骤1.4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)苯酚(1b)

[0302] 将化合物1a (3.0g, 18.40mmol)、(4-羟基苯基)硼酸(4.46g, 20.24mmol)、 Na_2CO_3 (3.90g, 36.8mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (942mg, 1.288mmol)在1,4-二噁烷/ H_2O (24mL/6mL)中的混合物在60°C在 N_2 下搅拌过夜。将所述混合物冷却至RT并浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=2:1),给出作为白色固体的产物(2.22g, 55%得率)。LC-MS (方法2): $t_{\text{R}}=1.34\text{min}$, $m/z(\text{M}+\text{H})^+=221.1$ 。

[0303] 步骤2.4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯酚(1c)

[0304] 将化合物1b (500mg, 2.27mmol)、1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(418mg, 3.40mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (145mg, 0.1589mmol)、X-Phos (151mg, 0.32mmol)和 Cs_2CO_3 (1.11g, 3.40mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在100°C在 N_2 下搅拌3hrs。将所述混合物冷却至RT并浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=30:1),给出作为灰白色固体的产物(366mg, 53%得率)。LC-MS (方法1): $t_{\text{R}}=2.89\text{min}$, $m/z(\text{M}+\text{H})^+=308.0$ 。

[0305] 步骤3.3-羟基-2,2-二甲基丙腈(1e)

[0306] 向化合物1d (2.0g, 15.7mmol)在MeOH (30mL)中的溶液分部添加 NaBH_4 (898mg, 23.6mmol)。将所述混合物在0°C-RT搅拌2hrs。将所述混合物用丙酮(2mL)淬灭并在减压下浓缩。将残留物用DCM (10mL)稀释并过滤。将滤液浓缩,给出作为无色油状物的粗产物(1.23g, 79%得率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.45 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.36 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.22 (s, 6H)。

[0307] 步骤4.甲磺酸2-氰基-2-甲基丙基酯(1f)

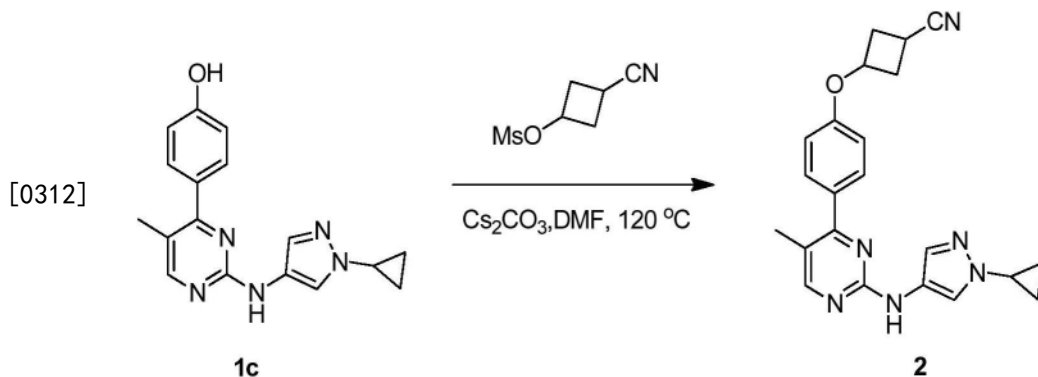
[0308] 在0°C下向化合物1e (300mg, 3.03mmol)和TEA (2.17g, 21.4mmol)在DCM (4mL)中的溶液逐滴添加MsCl (1.47g, 12.84mmol)。将所述混合物在0°C-RT在 N_2 下搅拌1小时。向所述混合物添加水(20mL体积)并用DCM (30mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤并浓缩,给出作为黄色油状物的粗产物(600mg, 100%得率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.12 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)。

[0309] 步骤5.3-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈(1)

[0310] 将化合物1c (80mg, 0.261mmol)、化合物1f (139mg, 0.783mmol)和 Cs_2CO_3 (170mg, 0.522mmol)在DMF (1.5mL)中的混合物在100°C搅拌过夜。将所述混合物冷却至RT并过滤。将

滤液浓缩并通过制备HPLC(方法A)进行纯化,给出作为浅黄色固体的产物(51.9mg,51%得率)。LC-MS(方法1): $t_R=3.51\text{min}$, $m/z(M+H)^+=389.2$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{DMSO}-d_6)$ δ 9.28(s,1H),8.30(s,1H),7.90(s,1H),7.69(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.47(s,1H),7.13(d, $J=8.8\text{Hz}$,2H),4.10(s,2H),3.67-3.62(m,1H),2.21(s,3H),1.44(s,6H),0.98-0.91(m,4H)。

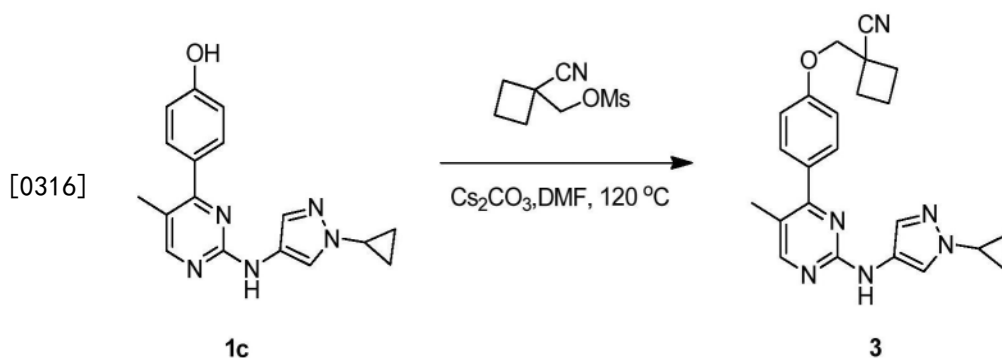
[0311] 实施例2



[0313] 3-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)环丁烷甲腈(2)

[0314] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1c(65mg,0.211mmol)和甲磺酸3-氰基环丁基酯(129mg,0.741mmol)作为起始原料,以15%的得率合成了化合物2(12.1mg)。LC-MS(方法1): $t_R=3.75\text{min}$, $m/z(M+H)^+=387.2$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{DMSO}-d_6)$ δ 9.28(s,1H),8.30(s,1H),7.89(s,1H),7.66(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),7.48(s,1H),6.99(d, $J=8.8\text{Hz}$,2H),5.09-5.03(m,0.8H),4.80-4.77(m,0.2H),3.67-3.62(m,1H),3.49-3.43(m,2H),3.15-3.10(m,0.2H),2.99-2.92(m,0.4H),2.88-2.82(m,1.4H),2.43-2.35(m,1H),2.20(s,3H),0.99-0.89(m,4H)。

[0315] 实施例3

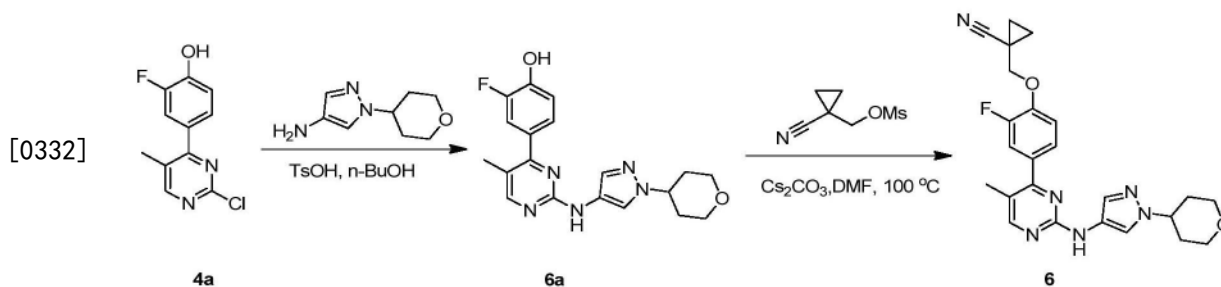


[0317] 1-((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)甲基)环丁烷甲腈(3)

[0318] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物1c(55mg,0.179mmol)和甲磺酸(1-氰基环丁基)甲基酯(140mg,0.719mmol)作为起始原料,以39%的得率合成了化合物3(27.8mg)。LC-MS(方法1): $t_R=3.47\text{min}$, $m/z(M+H)^+=401.2$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{DMSO}-d_6)$ δ 9.29(s,1H),8.30(s,1H),7.90(s,1H),7.69(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.47(s,1H),7.13(d, $J=8.8\text{Hz}$,2H),4.34(s,2H),3.67-3.62(m,1H),2.54-2.53(m,2H),2.32-2.25(m,2H),2.21(s,3H),2.14-2.11(m,2H),0.97-0.91(m,4H)。

7.47 (s, 1H), 7.26 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.66-3.63 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.453-1.40 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H), 1.00-0.89 (m, 4H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -134.28.

[0331] 实施例6

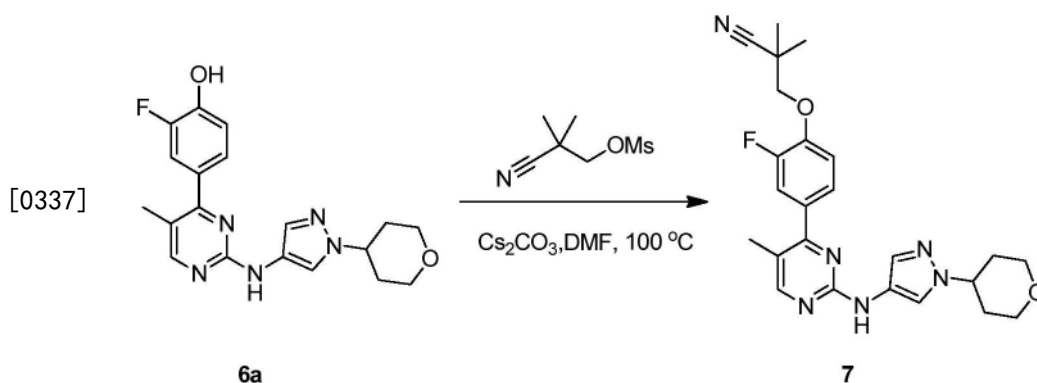


[0333] 步骤1. 2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯酚 (6a)

[0334] 将化合物4a (300mg, 1.26mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺 (318mg, 1.89mmol) 和TsOH (105mg, 0.63mmol) 在n-BuOH (2mL) 中的混合物在120°C搅拌6hrs。将所述混合物冷却至RT, 用DCM (30mL) 稀释并浓缩, 以给出残留物。将所述残留物用DCM (10mL) 和H₂O (10mL) 稀释, 并用DCM (10mL*3) 萃取。将合并的有机层在Na₂SO₄上干燥, 过滤并浓缩, 给出作为绿色固体的粗产物 (224mg, 48% 得率)。LC-MS (方法2): t_R =1.41min, m/z (M+H)⁺=370.1。步骤2. 1-((2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)甲基)环丙烷甲腈 (6)

[0335] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序, 使用化合物6a (80mg, 0.217mmol) 和甲磺酸(1-氰基环丙基)甲基酯 (114mg, 0.650mmol) 作为起始原料, 以45%的得率合成了化合物6 (43.7mg)。LC-MS (方法1): t_R =3.16min, m/z (M+H)⁺=449.2。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.52 (t, J=6.0Hz, 2H), 7.26 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -134.29。

[0336] 实施例7

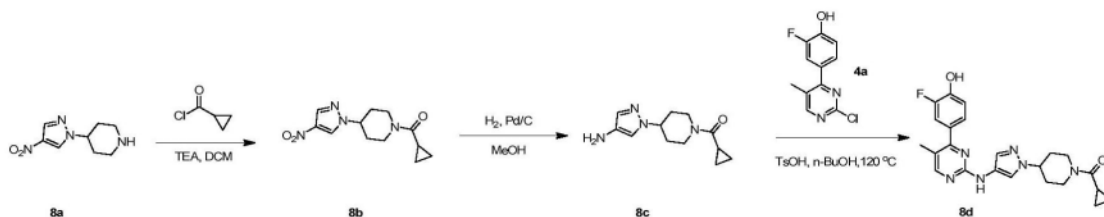


[0338] 3-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈 (7)

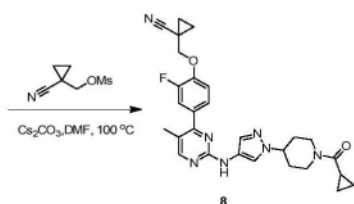
[0339] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序, 使用化合物6a (50mg, 0.14mmol) 和甲磺酸2-氰基-2-甲基丙基酯 (72mg, 0.41mmol) 作为起始原料, 以60%的得率合成了化合物7

(36.8mg)。LC-MS (方法1): $t_R = 3.531\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 451.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J = 10.4\text{Hz}$, 2H), 7.33 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.94 (d, $J = 11.2\text{Hz}$, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 4H), 1.45 (s, 6H)。 $^{19}\text{F NMR}$ (376MHz, DMSO- d_6) δ -134.83。

[0340] 实施例8



[0341]



[0342] 步骤1. 环丙基(4-(4-硝基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲酮(8b)

[0343] 在0℃下向化合物8a (1.0g, 5.096mmol) 和TEA (1.55g, 15.288mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液逐滴添加环丙烷羰基氯 (692mg, 6.625mmol)。将所述混合物在RT搅拌1hr。将混合物用DCM (100mL) 稀释并用水 (30mL) 洗涤。将分离的有机层用盐水洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥并过滤。将滤液浓缩并通过FCC进行纯化(洗脱剂: DCM:MeOH = 50:1), 给出作为白色固体的产物 (1.08g, 80%得率)。LC-MS (方法2): $t_R = 1.25\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 265.1$ 。

[0344] 步骤2. (4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮(8c)

[0345] 向化合物8b (500mg, 1.89mmol) 在MeOH (6mL) 中的溶液添加Pd/C (100mg, 10% Pd/C, 用大约55%的水润湿)。将所述混合物在RT在 H_2 (1atm) 下搅拌过夜。将所述混合物过滤。将滤液浓缩, 给出作为棕色油状物的粗产物 (472mg, 100%得率)。LC-MS (方法2): $t_R = 0.76\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 235.1$ 。

[0346] 步骤3. 环丙基(4-(4-((4-(3-氟-4-羟基苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲酮(8d)

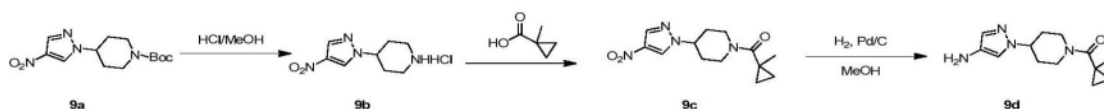
[0347] 利用与实施例6的第一步相似的制备程序, 使用化合物4a (300mg, 1.26mmol) 和化合物8c (442mg, 1.89mmol) 作为起始原料, 以87%的得率合成了化合物8d (479mg)。LC-MS (方法2): $t_R = 1.38\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 437.2$ 。

[0348] 步骤4.1-((4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(8)

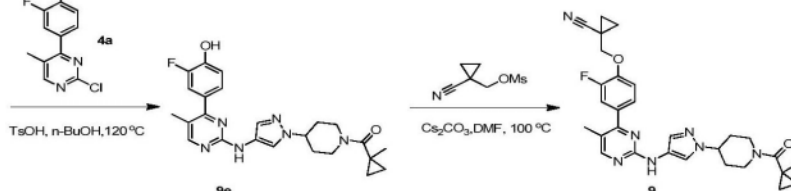
[0349] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序, 使用化合物8d (80mg, 0.183mmol) 和甲磺酸(1-氰基环丙基)甲基酯 (96mg, 0.549mmol) 作为起始原料, 以32%的得率合成了化合物8 (30.3mg)。LC-MS (方法1): $t_R = 3.73\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 516.3$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 7.25 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.32 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.87-1.65 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.22-1.19 (m,

2H), 0.72-0.70 (m, 4H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -134.24。

[0350] 实施例9



[0351]



[0352] 步骤1. 4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶盐酸盐 (9b)

[0353] 将化合物9a (1.91g, 6.45mmol) 在HCl (g) 的MeOH溶液 (2M, 20mL) 和DCM (5mL) 中的溶液在RT搅拌2hrs。将所述混合物浓缩并通过制备HPLC进行纯化, 给出作为白色固体的产物 (840mg, 60%得率)。LC-MS (方法2): $t_R=0.49\text{min}$, $m/z (M+H)^+=197.3$ 。

[0354] 步骤2. (1-甲基环丙基) (4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基) 甲酮 (9c)

[0355] 在0°C下向1-甲基环丙烷甲酸 (500mg, 5.0mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液添加乙酰氯 (760mg, 6.0mmol), 然后添加1滴DMF。在RT下搅拌2hrs后, 将所述反应混合物浓缩, 得到1-甲基环丙烷羰基氯。向化合物9b (840mg, 3.01mmol) 和TEA (1.09g, 10.83mmol) 在THF (4mL) 中的溶液添加1-甲基环丙烷羰基氯 (590mg, 5.00mmol)。将所述混合物在RT搅拌1hr。将所述混合物用H₂O (20mL) 稀释并用DCM (30mL*2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 浓缩并通过FCC进行纯化 (洗脱剂: DCM:MeOH=50:1), 给出作为黄色固体的产物 (400mg, 40%得率)。LC-MS (方法2): $t_R=1.28\text{min}$, $m/z (M+H)^+=279.4$ 。

[0356] 步骤3. (4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基) (1-甲基环丙基) 甲酮 (9d)

[0357] 向化合物9c (400mg, 1.35mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液添加Pd/C (100mg, 10% Pd/C, 用大约55%的水润湿)。将所述混合物在50°C在H₂ (50psi) 下搅拌2hrs。将所述混合物过滤。将滤液浓缩, 给出作为棕色油状物的粗产物 (360mg, 100%得率)。LC-MS (方法2): $t_R=0.95\text{min}$, $m/z (M+H)^+=249.1$ 。

[0358] 步骤4. (4-(4-((4-(3-氟-4-羟基苯基)-5-甲基咪唑-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基) (1-甲基环丙基) 甲酮 (9e)

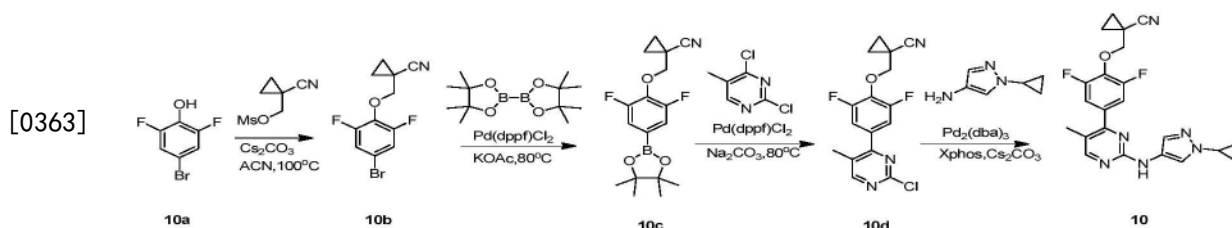
[0359] 利用与实施例6的第一步相似的制备程序, 使用化合物4a (247mg, 1.04mmol) 和化合物9d (442mg, 1.89mmol) 作为起始原料, 以69%的得率合成了化合物9e (321mg)。LC-MS (方法2): $t_R=1.40\text{min}$, $m/z (M+H)^+=451.2$ 。

[0360] 步骤5. 1-((2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-甲基环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑-4-基)苯氧基)甲基)环丙烷甲腈 (9)

[0361] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序, 使用化合物9e (72mg, 0.16mmol) 和甲磺酸(1-氰基环丙基)甲基酯 (84mg, 0.48mmol) 作为起始原料, 以24%的得率合成了化合物9 (19.9mg)。LC-MS (方法1): $t_R=3.65\text{min}$, $m/z (M+H)^+=530.3$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.25 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.08-2.88 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.05-2.02 (m,

2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.22-1.19 (m, 2H), 0.82-0.79 (m, 2H), 0.56-0.53 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -134.27。

[0362] 实施例10



[0364] 步骤1.1-((4-溴-2,6-二氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(10b)

[0365] 将化合物10a (510mg, 2.45mmol)、甲磺酸(1-氰基环丙基)甲基酯(472mg, 2.70mmol)和 Cs_2CO_3 (1.60g, 4.93mmol)在16mL乙腈中的混合物在100°C搅拌2hrs。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩,并将残留物在硅胶上通过层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc从20:1至10:1),得到作为无色油状物的标题产物(555mg, 79%得率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.58-7.51 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H)。

[0366] 步骤2.1-((2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(10c)

[0367] 将化合物10b (555mg, 1.93mmol)、双(频哪醇合)二硼(637mg, 2.51mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (141mg, 0.193mmol)和KOAc (378mg, 3.86mmol)在14mL 1,4-二噁烷中的混合物在80°C在 N_2 气氛下搅拌16hrs。在冷却至RT后,将所述混合物过滤并将滤液浓缩,得到作为黄色固体的标题产物(645mg, 粗品, 100%得率)。LC-MS(方法1): $t_{\text{R}}=1.88\text{min}$, m/z ($\text{M}+18$) $^+=353.2$ 。

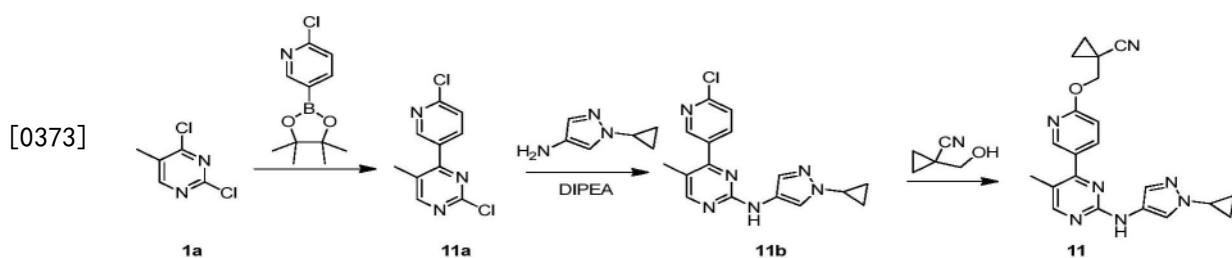
[0368] 步骤3.1-((4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(10d)

[0369] 利用与实施例1的第一步相似的制备程序,使用化合物10c (645mg, 3.21mmol)和2,4-二氯-5-甲基嘧啶(314mg, 1.93mmol)作为起始原料,以76%的得率合成了化合物10d (490mg)。LC-MS(方法2): $t_{\text{R}}=1.63\text{min}$, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+=336.1$ 。

[0370] 步骤4.1-((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(10)

[0371] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用化合物10d (200mg, 0.597mmol)和1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(110mg, 0.895mmol)作为起始原料,以21%的得率合成了化合物10 (54mg)。LC-MS(方法1): $t_{\text{R}}=2.33\text{min}$, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+=423.1$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 3.67-3.62 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.38-1.35 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 2H), 1.00-0.89 (m, 4H)。

[0372] 实施例11



[0374] 步骤1.2-氯-4-(6-氯吡啶-3-基)-5-甲基嘧啶(11a)

[0375] 利用与实施例1的第一步相似的制备程序,使用化合物1a(1.36g,8.36mmol)和2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂硼烷-2-基)吡啶(1.0g,4.18mmol)作为起始原料,以100%的得率合成了化合物11a(1.0g)。LC-MS(方法2): $t_R=1.42\text{min}$, $m/z(M+H)^+=240.0$ 。

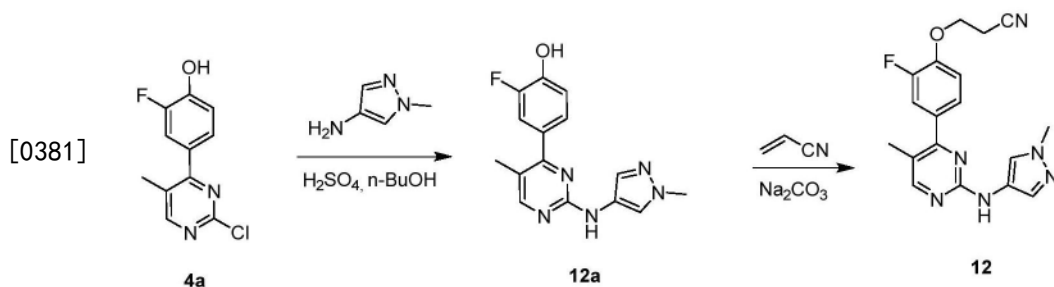
[0376] 步骤2.4-(6-氯吡啶-3-基)-N-(1-环丙基-1H-吡啶-4-基)-5-甲基嘧啶-2-胺(11b)

[0377] 将11a(200mg,0.84mmol)、1-环丙基-1H-吡啶-4-胺(204mg,1.66mmol)和DIPEA(322mg,2.50mmol)在NMP(0.5mL)中的混合物在微波下在170°C搅拌1小时。将所述混合物用水(5mL)稀释并用EtOAc(15mL*3)萃取。将分离的有机层用盐水(20mL)洗涤并浓缩。将残留物通过FCC进行纯化(PE:EtOAc=2:1),得到作为黄色固体的标题化合物(130mg,48%得率)。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3-d_6)\delta 8.69(\text{s},1\text{H}),8.32(\text{s},1\text{H}),7.94(\text{dd},J=2.4,8.4\text{Hz},1\text{H}),7.88(\text{s},1\text{H}),7.48(\text{s},1\text{H}),7.46(\text{d},J=8.4\text{Hz},1\text{H}),6.78(\text{s},1\text{H}),3.59-3.55(\text{m},1\text{H}),2.27(\text{s},3\text{H}),1.13-1.12(\text{m},2\text{H}),1.00-0.99(\text{m},2\text{H})$ 。

[0378] 步骤3.1-(((5-(2-((1-环丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)环丙烷甲腈(11)

[0379] 在0°C下向1-(羟基甲基)环丙烷甲腈(35mg,0.36mmol)在THF(1mL)中的溶液添加NaH(11mg,0.28mmol,60%,在矿物油中)。在0°C-RT搅拌2hrs后,向反应混合物添加化合物11b(60mg,0.18mmol)。然后将所述反应在80°C搅拌8hrs。在冷却到RT后,将所述混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(20mL*3)萃取。将分离的有机层浓缩。将残留物通过制备HPLC进行纯化,得到作为黄色固体的标题化合物(10mg,14%得率)。LC-MS(方法1): $t_R=3.60\text{min}$, $m/z(M+H)^+=388.2$; $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3)\delta 8.43(\text{s},1\text{H}),8.28(\text{s},1\text{H}),7.95(\text{dd},J=2.4,8.8\text{Hz},1\text{H}),7.89(\text{s},1\text{H}),7.50(\text{s},1\text{H}),6.96(\text{d},J=8.4\text{Hz},1\text{H}),6.75(\text{s},1\text{H}),4.40(\text{s},2\text{H}),3.59-3.56(\text{m},1\text{H}),2.28(\text{s},3\text{H}),1.43-1.40(\text{m},2\text{H}),1.18-1.11(\text{m},4\text{H}),1.02-0.99(\text{m},2\text{H})$ 。

[0380] 实施例12



[0382] 步骤1.2-氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯酚(12a)

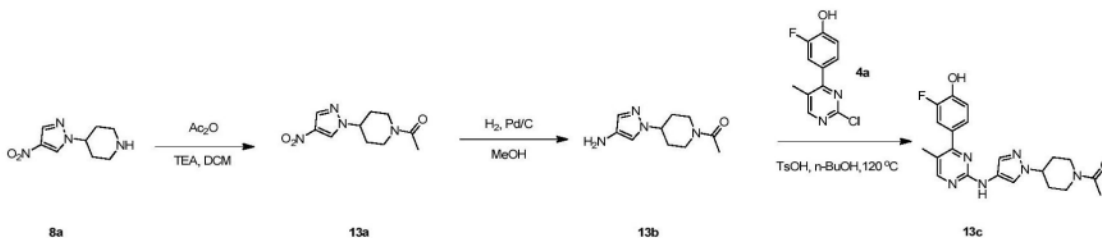
[0383] 将4a(500mg,2.1mmol)、1-甲基-1H-吡啶-4-胺(295mg,3.0mmol)和浓 H_2SO_4 (1滴)在n-BuOH(3mL)中的混合物在120°C搅拌2小时。将所述反应混合物浓缩并通过硅胶柱进行纯化(DCM:MeOH=20:1),给出作为棕色固体的产物(357mg,57%得率)。LC-MS(方法3): $t_R=1.28\text{min}$, $m/z(M+H)^+=300.1$ 。

[0384] 步骤2.3-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)丙腈(12)

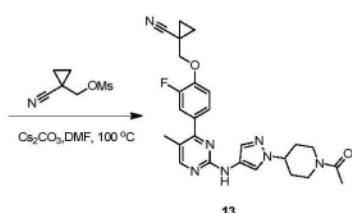
[0385] 将12a(100mg,0.34mmol)、 K_2CO_3 (94mg,0.68mmol)和BuOH(26mg,0.34mmol)在丙烯腈(1.8g,34mmol)中的混合物在微波下在120°C搅拌6小时。将所述混合物冷却至RT并浓缩。

将残留物通过制备HPLC进行纯化,得到作为黄色固体的标题产物(4.3mg,4%得率)。LC-MS(方法1): $t_R=3.37\text{min}$, $m/z(M+H)^+=353.1$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{DMSO}-d_6)$ δ 9.33(s,1H),8.32(s,1H),7.82(s,1H),7.60(dd, $J=1.2,12.8\text{Hz}$,1H),7.51(d, $J=8.0\text{Hz}$,1H),7.48(s,1H),7.33(t, $J=8.8\text{Hz}$,1H),4.36(t, $J=6.0\text{Hz}$,2H),3.78(s,3H),3.09(t, $J=5.6\text{Hz}$,2H),2.21(s,3H)。

[0386] 实施例13



[0387]



[0388] 步骤1.1-(4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮(13a)

[0389] 将化合物8a(1.0g,5.096mmol)和TEA(1.55g,15.288mmol)在DCM(10mL)中的溶液在0°C搅拌10分钟。然后向所述混合物添加乙酸酐(676mg,6.625mmol)。将所述混合物在RT搅拌4hrs。将所述混合物用 H_2O (50mL)稀释并用DCM(50mL*3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,浓缩并通过FCC进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=30:1),给出作为白色固体的产物(963g,79%得率)。LC-MS(方法2): $t_R=1.06\text{min}$, $m/z(M+H)^+=239.1$ 。

[0390] 步骤2.1-(4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮(13b)

[0391] 向化合物13a(460mg,1.93mmol)在MeOH(6mL)中的溶液添加Pd/C(100mg,10% Pd/C,用大约55%的水润湿)。将所述混合物在RT在 H_2 (1atm)下搅拌过夜。将所述混合物过滤。将滤液浓缩,给出作为棕色油状物的粗产物(432mg,100%得率)。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3)$ δ 7.16(s,1H),7.02(s,1H),4.70(d, $J=13.2\text{Hz}$,1H),4.22-4.18(m,1H),3.92(d, $J=14.0\text{Hz}$,1H),3.24-3.17(m,1H),2.76-2.71(m,1H),2.12(s,3H),1.97-1.83(m,4H)。

[0392] 步骤3.1-(4-(4-((4-(3-氟-4-羟基苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙酮(13c)

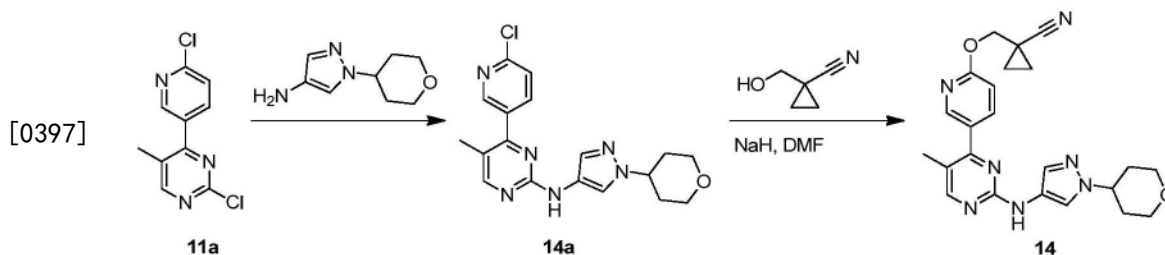
[0393] 利用与实施例6的第一步相似的制备程序,使用化合物4a(350mg,1.49mmol)和化合物13b(402mg,1.93mmol)作为起始原料,以87%的得率合成了化合物13c(479mg)。LC-MS(方法2): $t_R=1.17\text{min}$, $m/z(M+H)^+=411.0$ 。

[0394] 步骤4.1-((4-(2-((1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(13)

[0395] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物13c(80mg,0.195mmol)和甲磺酸(1-氰基环丙基)甲基酯(102mg,0.585mmol)作为起始原料,以20%的得率合成了化合物13(19.4mg)。LC-MS(方法1): $t_R=3.39\text{min}$, $m/z(M+H)^+=490.3$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{DMSO}-d_6)$ δ 9.33(s,1H),8.32(s,1H),7.91(s,1H),7.62(d, $J=12.4\text{Hz}$,1H),7.52(t, $J=6.4\text{Hz}$,

2H), 7.25 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.45-4.31 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.90 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.18 (t, J=12.4Hz, 1H), 2.70 (t, J=12.8Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.03 - 1.97 (m, 5H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.22-1.19 (m, 2H), 0.72-0.70 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-134.27。

[0396] 实施例14



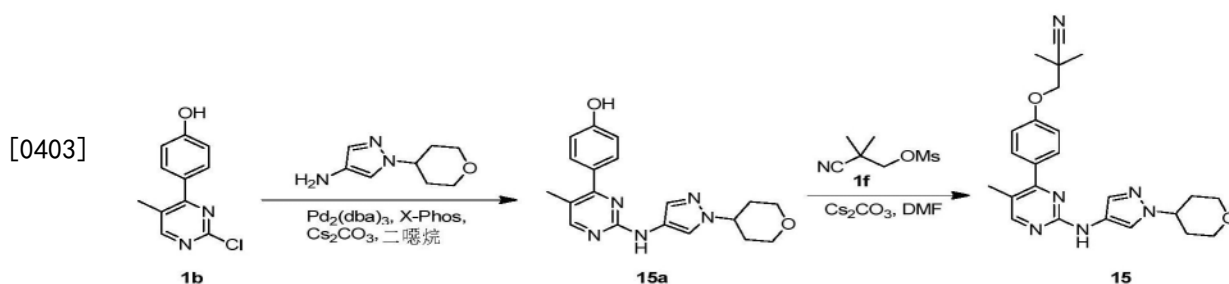
[0398] 步骤1.4- (6-氯吡啶-3-基)-5-甲基-N-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (14a)

[0399] 将化合物11a (380mg, 1.58mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺 (530mg, 3.17mmol) 和DIPEA (611mg, 4.74mmol) 在NMP (1mL) 中的混合物在微波中在170℃搅拌3hrs。在冷却至RT后, 将所述混合物用水 (3mL) 稀释并用EtOAc (10mL*3) 萃取。将分离的有机层用盐水 (5mL*3) 洗涤并浓缩。将残留物通过FCC进行纯化 (PE/EtOAc=2/1), 得到作为黄色固体的标题化合物 (330mg, 57%得率)。LC-MS (方法2): t_R=1.49min, m/z (M+H)⁺=371.1。

[0400] 步骤2.1- (((5-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)环丙烷甲腈 (14)

[0401] 在RT下向1-(羟基甲基)环丙烷甲腈 (37mg, 0.38mmol) 在THF (1mL) 中的溶液添加NaH (11mg, 0.26mmol, 60%, 在矿物油中)。在RT搅拌2hrs后, 向所述反应添加化合物14a (70mg, 0.19mmol)。将所述混合物在80℃搅拌18hrs。在冷却至RT后, 将所述混合物用水 (1mL) 稀释并用EtOAc (5mL*3) 萃取。将合并的有机层浓缩, 并将残留物通过制备HPLC进行纯化 (方法A), 得到作为黄色固体的标题化合物 (17.5mg, 22%得率)。LC-MS (方法1): t_R=3.45min, m/z (M+H)⁺=432.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 2H)。

[0402] 实施例15



[0404] 步骤1.4- (5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯酚 (15a)

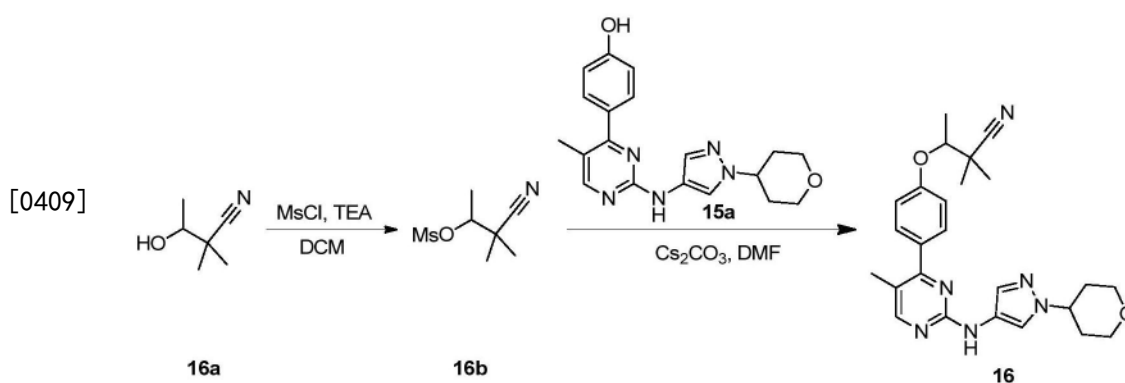
[0405] 利用与实施例4的第二步相似的制备程序, 使用化合物1b (500mg, 2.26mmol) 和1-

(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺 (377mg, 2.26mmol) 作为起始原料, 以25%的得率合成了化合物15a (200mg)。LC-MS (方法2): $t_R=1.38\text{min}$, $m/z (M+H)^+=352.1$ 。

[0406] 步骤2.2, 2,2-二甲基-3-(4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)丙腈 (15)

[0407] 将化合物15a (50mg, 0.14mmol)、化合物1f (50mg, 0.28mmol)、 Cs_2CO_3 (93mg, 0.28mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物在120℃搅拌2小时。将所述混合物冷却至RT, 用 H_2O (10mL) 稀释并用EtOAc (10mL) 萃取。将分离的有机层浓缩。将残留物通过制备HPLC进行纯化 (方法A), 给出作为白色固体的标题化合物 (30mg, 50%得率)。LC-MS (方法1): $t_R=3.75\text{min}$, $m/z (M+H)^+=433.3$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.28 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 4H), 1.44 (s, 6H)。

[0408] 实施例16



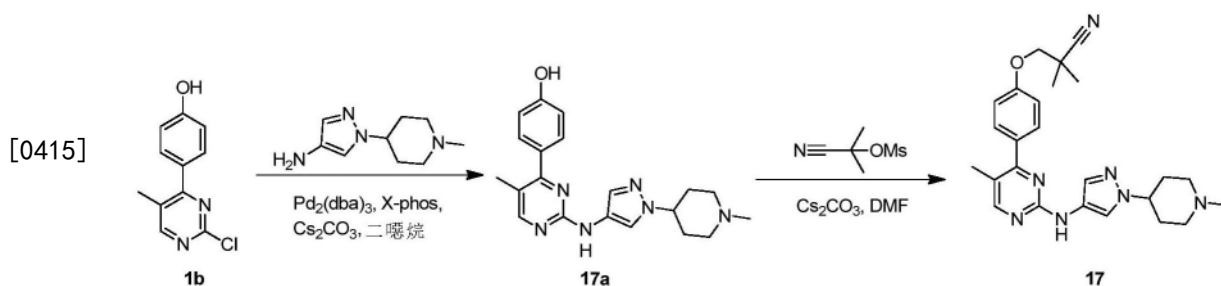
[0410] 步骤1. 甲磺酸3-氰基-3-甲基丁-2-基酯 (16b)

[0411] 利用与实施例1的第四步相似的制备程序, 使用化合物16a (200mg, 1.77mmol) 作为起始原料, 以89%的得率合成了化合物16b (300mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.68-4.63 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.43 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 1.41-1.39 (m, 6H)。

[0412] 步骤2.2, 2,2-二甲基-3-(4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)丁腈 (16)

[0413] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序, 使用化合物16b (53mg, 0.28mmol) 和化合物15a (50mg, 0.14mmol) 作为起始原料, 以6%的得率合成了化合物16 (4mg)。LC-MS (方法1): $t_R=2.93\text{min}$, $m/z (M+H)^+=447.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 4H), 1.51-1.45 (m, 9H)。

[0414] 实施例17



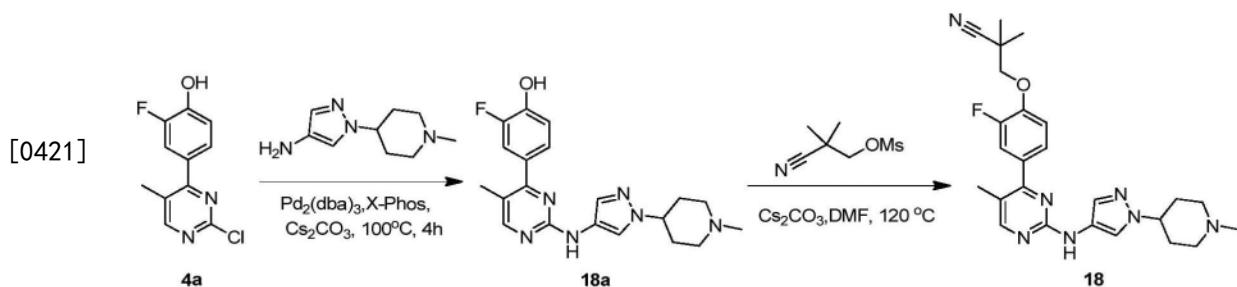
[0416] 步骤1.4- (5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯酚 (17a)

[0417] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用化合物1b (300mg, 1.36mmol) 和1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺 (294mg, 1.631mmol) 作为起始原料,以40%的得率合成了化合物17a (200mg)。LC-MS (方法2): $t_R = 1.19\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 365.2$ 。

[0418] 步骤2.2, 2-二甲基-3-(4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)丙腈 (17)

[0419] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物17a (50mg, 0.137mmol) 和甲磺酸2-氰基丙-2-基酯 (49mg, 0.277mmol) 作为起始原料,以11%的得率合成了化合物17 (6.9mg)。LC-MS (方法1): $t_R = 3.48\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 446.2$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (t, $J = 10.4\text{Hz}$, 2H), 1.84-2.05 (m, 4H), 1.44 (s, 6H)。

[0420] 实施例18



[0422] 步骤1.2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯酚 (18a)

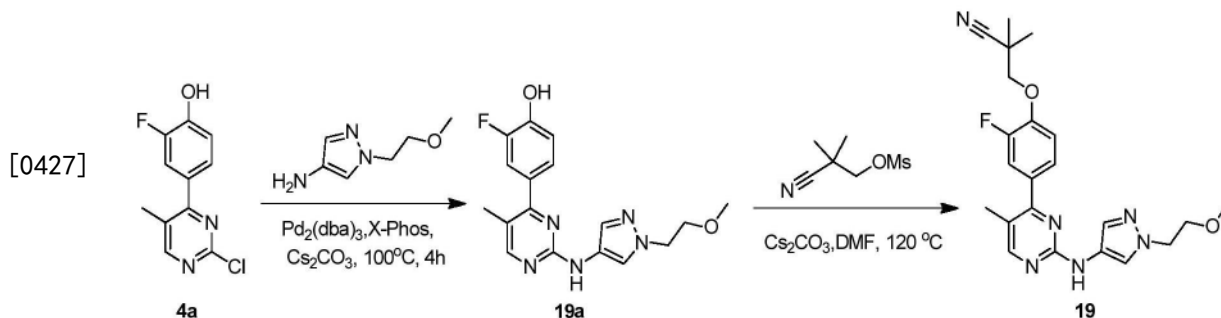
[0423] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用化合物4a (364mg, 1.53mmol) 和1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺 (330mg, 1.83mmol) 作为起始原料,以86%的得率合成了化合物18a (500mg)。LC-MS (方法2): $t_R = 1.36\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 383.2$ 。

[0424] 步骤2.3- (2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈 (18)

[0425] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物18a (80mg, 0.209mmol) 和甲磺酸2-氰基-2-甲基丙基酯 (56mg, 0.314mmol) 作为起始原料,以13%的得率合成了化合物18 (12.7mg)。LC-MS (方法1): $t_R = 3.80\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 464.2$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.31 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 13.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 7.33 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.05-4.03 (m, 1H), 2.84 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 2H), 2.22 (s,

3H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (t, J=10.8Hz, 2H), 1.97-1.87 (m, 4H), 1.45 (s, 6H). ^{19}F NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ -134.84.

[0426] 实施例19



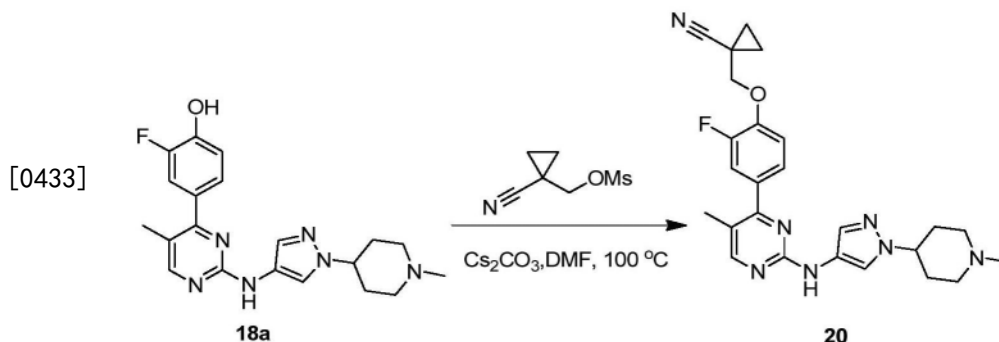
[0428] 步骤1.2-氟-4-(2-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯酚 (19a)

[0429] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用化合物4a (400mg, 1.68mmol) 和1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-胺 (284mg, 2.02mmol) 作为起始原料,以68%的得率合成了化合物19a (390mg)。LC-MS (方法2): $t_R=1.40\text{min}$, m/z (M+H) $^+=344.2$ 。

[0430] 步骤2.3-(2-氟-4-(2-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈 (19)

[0431] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物19a (87mg, 0.25mmol) 和甲磺酸2-氰基-2-甲基丙基酯 (67mg, 0.38mmol) 作为起始原料,以22%的得率合成了化合物19 (24.1mg)。LC-MS (方法1): $t_R=3.31\text{min}$, m/z (M+H) $^+=425.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 (dd, J=2.0, 12.4Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.34 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.19 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.65 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)。

[0432] 实施例20

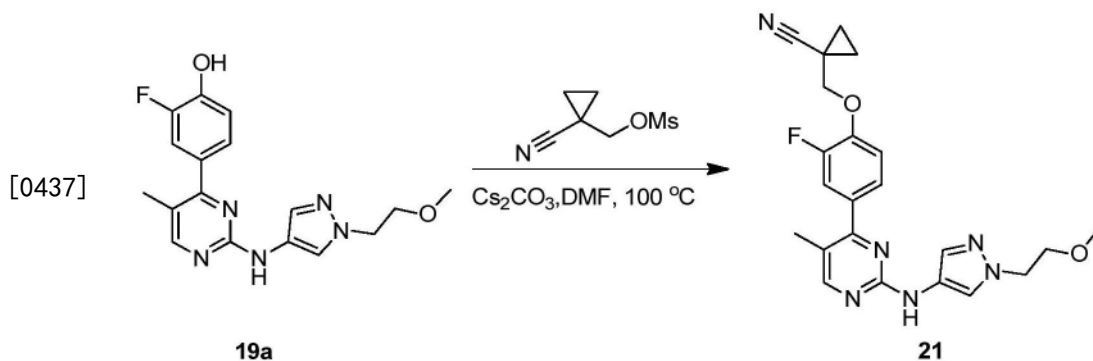


[0434] 1-((2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)甲基)环丙烷甲腈 (20)

[0435] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物18a (80mg, 0.209mmol) 和甲磺酸(1-氰基环丙基)甲基酯 (55mg, 0.314mmol) 作为起始原料,以17%的得率合成了化合物20 (16.0mg)。LC-MS (方法1): $t_R=2.87\text{min}$, m/z (M+H) $^+=462.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.52-7.50 (d, J=9.6Hz, 2H), 7.25 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 2.84 (d, J=11.2Hz, 2H), 2.22

(s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (t, J=11.2Hz, 2H), 1.97-1.87 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H)。¹⁹F NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ-134.30。

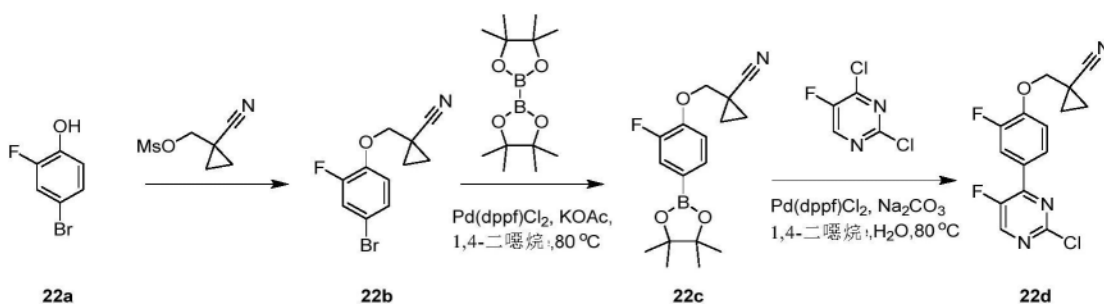
[0436] 实施例21



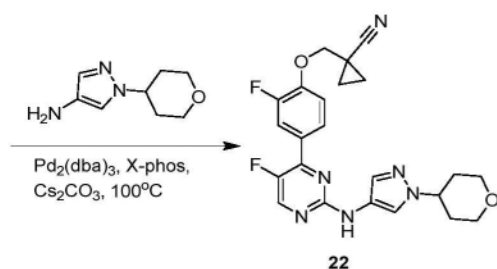
[0438] 1-((2-氟-4-(2-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(21)

[0439] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物19a (87mg, 0.25mmol) 和甲磺酸(1-氰基环丙基)甲基酯(67mg, 0.38mmol) 作为起始原料,以16%的得率合成了化合物21 (17.6mg)。LC-MS (方法1): t_R=3.61min, m/z (M+H)⁺=423.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=4.8Hz, 2H), 7.26 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.19 (t, J=6.4Hz, 4H), 3.65 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H)。

[0440] 实施例22



[0441]



[0442] 步骤1.1-(4-溴-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(22b)

[0443] 利用与实施例10的第一步相似的制备程序,使用化合物22a (1.05g, 5.49mmol) 和甲磺酸(1-氰基环丙基)甲基酯(1.44g, 8.25mmol) 作为起始原料,以36%的得率合成了化合物22b (540mg)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.24 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 1.42-1.39 (m, 2H), 1.14-1.10 (m, 2H)。

[0444] 步骤2.1-((2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(22c)

[0445] 利用与实施例10的第二步相似的制备程序,使用化合物22b(440mg,1.63mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧杂硼烷)(455mg,1.79mmol)作为起始原料,合成了化合物22c(粗品)。所述粗产物不需进一步纯化直接用于下一步骤。

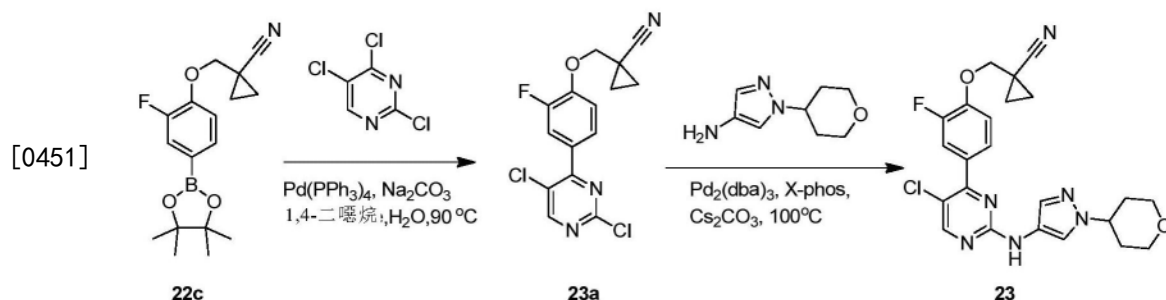
[0446] 步骤3.1-((4-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(22d)

[0447] 利用与实施例10的第三步相似的制备程序,使用化合物22c(517mg,1.63mmol)和2,4-二氯-5-氟嘧啶(327mg,1.96mmol)作为起始原料,以68%的得率合成了化合物22d(358mg)。LC-MS(方法2): $t_R=1.67\text{min}$, $m/z(M+H)^+=322.0$ 。

[0448] 步骤4.1-((2-氟-4-(5-氟-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(22)

[0449] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用化合物22d(80mg,0.25mmol)和1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺(50mg,0.299mmol)作为起始原料,以7%的得率合成了化合物22(7.8mg)。LC-MS(方法1): $t_R=3.58\text{min}$, $m/z(M+H)^+=453.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 9.55(s,1H),8.54(d, $J=3.6\text{Hz}$,1H),7.94-7.86(m,3H),7.57(s,1H),7.33(t, $J=8.8\text{Hz}$,1H),4.37-4.33(m,1H),4.24(s,2H),3.96(d, $J=10.4\text{Hz}$,2H),3.46(t, $J=10.8\text{Hz}$,2H),1.96-1.90(m,4H),1.43-1.42(m,2H),1.23-1.21(m,2H)。 $^{19}\text{F NMR}$ (376MHz,DMSO- d_6) δ -133.62,-153.22。

[0450] 实施例23



[0452] 步骤1.1-((4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(23a)

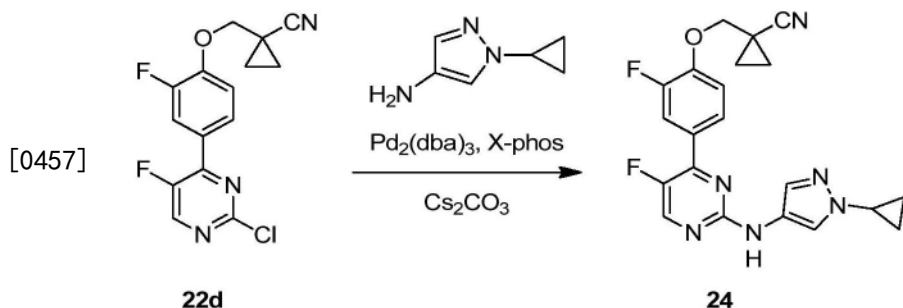
[0453] 将化合物22c(449mg,1.415mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(306mg,1.698mmol)、Pd(PPh₃)₄(164mg,0.1415mmol)和Na₂CO₃(300mg,2.83mmol)在1,4-二噁烷/H₂O(6mL/1.5mL)中的混合物在90°C在N₂下搅拌2.5hrs。将所述混合物冷却至RT并过滤。将滤液浓缩并将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=6:1),给出作为黄色固体的产物(317mg,67%得率)。LC-MS(方法2): $t_R=1.73\text{min}$, $m/z(M+H)^+=338.1$ 。

[0454] 步骤2.1-((4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(23)

[0455] 将化合物23a(80mg,0.237mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺(48mg,0.285mmol)、Pd₂(dba)₃(22mg,0.0237mmol)、X-Phos(23mg,0.0474mmol)和Cs₂CO₃(116mg,0.356mmol)在1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在100°C在N₂下搅拌过夜。将所述混合物冷却至RT并过滤。将滤液浓缩并将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A),给出作为黄色固体的产物(5.9mg,5%得率)。LC-MS(方法1): $t_R=2.77\text{min}$, $m/z(M+H)^+=469.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,

DMSO- d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.94 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -134.17。

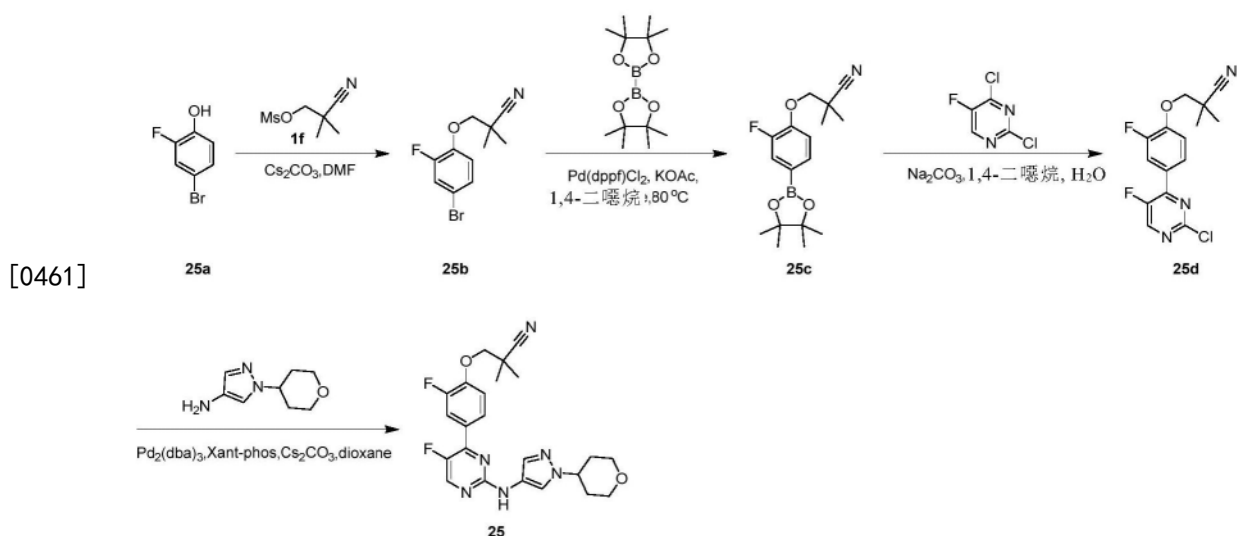
[0456] 实施例24



[0458] 1-((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(24)

[0459] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用化合物22d (80mg, 0.25mmol) 和1-环丙基-1H-吡唑-4-胺 (36.9mg, 0.3mmol) 作为起始原料,以10%的得率合成了化合物24 (10mg)。LC-MS (方法1): $t_R=3.84$ min, m/z (M+H) $^+=409.2$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.37 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.24 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 1.43 (dd, $J=5.2, 7.2$ Hz, 2H), 1.25 (dd, $J=6.0, 7.6$ Hz, 2H), 1.09-1.04 (m, 4H)。

[0460] 实施例25



[0462] 步骤1.3-(4-溴-2-氟苯氧基)-2,2-二甲基丙腈(25b)

[0463] 向4-溴-2-氟苯酚 (482mg, 2.524mmol) 和化合物1f (670mg, 3.785mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物添加 Cs_2CO_3 (1.645g, 5.046mmol)。将所述混合物在120°C搅拌16hrs。将所述混合物冷却至RT, 过滤, 并将滤液浓缩以得到残留物。将所述残留物用PE/EtOAc/DCM (10mL, v:v:v=1:1:1) 洗涤。将滤液浓缩, 得到作为棕色油状物的产物 (800mg, 99.6%得率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.21 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.87 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)。步骤2.3-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈(25c)

[0464] 向化合物25b(400mg,1.471mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧杂硼烷)(411mg,1.618mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在N₂下添加Pd(dppf)Cl₂(215mg,0.294mmol)和KOAc(288mg,2.939mmol)。将所述混合物在80℃搅拌3hrs。将所述反应混合物不需纯化直接用于下一步骤。

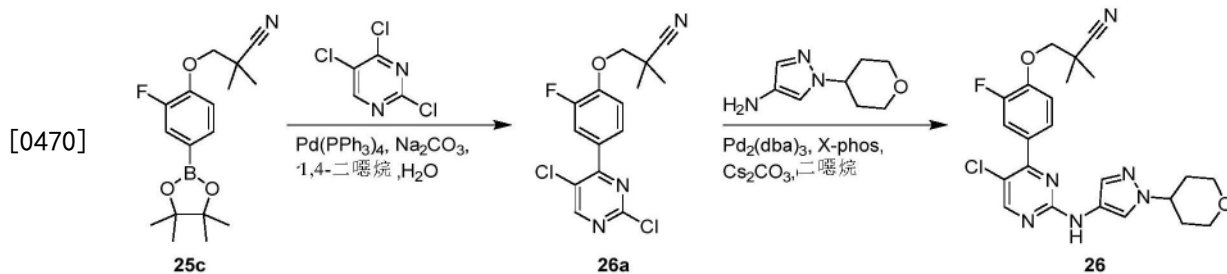
[0465] 步骤3.3-(4-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)-2,2-二甲基丙腈(25d)

[0466] 在N₂下向步骤2的反应混合物添加2,4-二氯-5-氟嘧啶(184mg,1.102mmol)、Na₂CO₃(234mg,2.21mmol)、H₂O(1mL)、1,4-二噁烷(3mL)和Pd(dppf)Cl₂(81mg,0.11mmol)。将所述混合物在80℃搅拌1小时。将所述混合物冷却至RT,过滤,并将滤液浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(PE:EtOAc=10:1),得到作为白色固体的产物(160mg,三个步骤得率为34%)。LC-MS(方法2):t_R=1.51min,m/z(M+H)⁺=323.9。

[0467] 步骤4.3-(2-氟-4-(5-氟-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈(25)

[0468] 在N₂下向化合物25d(70mg,0.22mmol)、1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺(51mg,0.31mmol)、Xant-phos(21mg,0.04mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的混合物添加Cs₂CO₃(141mg,0.43mmol)和Pd₂(dba)₃(20mg,0.02mmol)。将所述混合物在110℃搅拌16hrs。将所述混合物过滤,并将滤液浓缩。将粗产物通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到作为黄色固体的产物(10.2mg,10.4%得率)。LC-MS(方法1):t_R=3.22min,m/z(M+H)⁺=455.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.60(s,1H),8.58(d,J=5.2Hz,1H),7.98-7.91(m,3H),7.60(s,1H),7.44(t,J=12.0Hz,1H),4.43-4.36(m,1H),4.25(s,2H),3.99(d,J=14.8Hz,2H),3.53-3.37(m,2H),2.01-1.92(m,4H),1.43(s,6H)。

[0469] 实施例26



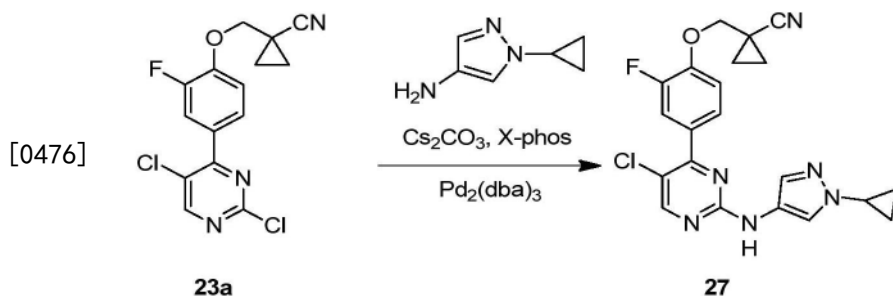
[0471] 步骤1.3-(4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)-2,2-二甲基丙腈(26a)

[0472] 利用与实施例1的第一步相似的制备程序,使用化合物25c(1.29g,4.04mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(728mg,4.04mmol)作为起始原料,以47%的得率合成了化合物26a(0.65g)。LC-MS(方法2):t_R=1.76min,m/z(M+H)⁺=340.0。

[0473] 步骤2.3-(4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)-2,2-二甲基丙腈(26)

[0474] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用化合物26a(90mg,0.26mmol)和1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-胺(53mg,0.32mmol)作为起始原料,以3%的得率合成了化合物26(4.1mg)。所述标题化合物通过制备HPLC进行纯化(方法B)。LC-MS(方法1):t_R=3.99min,m/z(M+H)⁺=471.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.78(s,1H),8.53(s,1H),7.92(s,1H),7.91-7.73(m,2H),7.57(s,1H),7.40-7.35(m,1H),4.38-4.32(m,1H),4.42(s,2H),3.95(d,J=10.4Hz,2H),3.48-3.42(m,2H),1.98-1.86(m,4H),1.45(s,6H)。

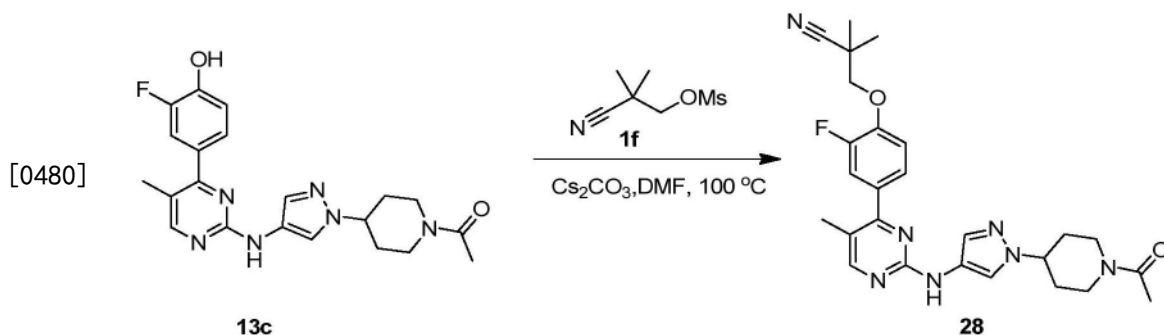
[0475] 实施例27



[0477] 1-((4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(27)

[0478] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用化合物23a(80mg,0.24mmol)和1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(35mg,0.29mmol)作为起始原料,以10%的得率合成了化合物27(10mg)。LC-MS(方法1): $t_R=2.87\text{min}$, $m/z(M+H)^+=425.1$; $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CD}_3\text{OD})\delta 8.36(\text{s},1\text{H}),7.87(\text{s},1\text{H}),7.63(\text{t},J=7.2\text{Hz},2\text{H}),7.47(\text{s},1\text{H}),7.12(\text{t},J=8.4\text{Hz},1\text{H}),4.07(\text{s},2\text{H}),3.52-3.48(\text{m},1\text{H}),1.32(\text{dd},J=5.2,7.6\text{Hz},2\text{H}),1.13(\text{dd},J=5.2,7.6\text{Hz},2\text{H}),0.96-0.89(\text{m},4\text{H})$ 。

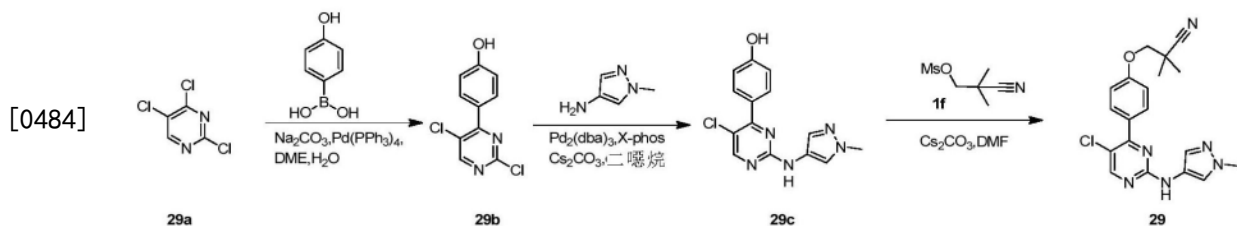
[0479] 实施例28



[0481] 3-(4-(2-((1-(1-乙酰基吡咯-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)-2,2-二甲基丙腈(28)

[0482] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物13c(50mg,0.22mmol)和化合物1f(65mg,0.366mmol)作为起始原料,以25%的得率合成了化合物28(15.1mg)。LC-MS(方法1): $t_R=3.35\text{min}$, $m/z(M+H)^+=492.2$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{DMSO}-d_6)\delta 9.35(\text{s},1\text{H}),8.32(\text{s},1\text{H}),7.91(\text{s},1\text{H}),7.62(\text{d},J=12.4\text{Hz},1\text{H}),7.54-7.52(\text{m},2\text{H}),7.33(\text{t},J=8.4\text{Hz},1\text{H}),4.45-4.33(\text{m},2\text{H}),4.19(\text{s},2\text{H}),3.89(\text{d},J=14.0\text{Hz},1\text{H}),3.21-3.15(\text{m},1\text{H}),2.69(\text{t},J=12.8\text{Hz},1\text{H}),2.22(\text{s},3\text{H}),2.03(\text{s},3\text{H}),2.00-1.94(\text{m},2\text{H}),1.89-1.79(\text{m},1\text{H}),1.73-1.62(\text{m},1\text{H}),1.45(\text{s},6\text{H})$ 。 $^{19}\text{F NMR}(376\text{MHz},\text{DMSO}-d_6)\delta -134.83$ 。

[0483] 实施例29



[0485] 步骤1.4- (2,5-二氯嘧啶-4-基) 苯酚 (29b)

[0486] 利用与实施例1的第一步相似的制备程序,使用化合物29a (1.0g, 5.46mmol) 和(4-羟基苯基) 硼酸 (0.68g, 4.92mmol) 作为起始原料,以85%的得率合成了化合物29b (1.1g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.83 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 2H)。

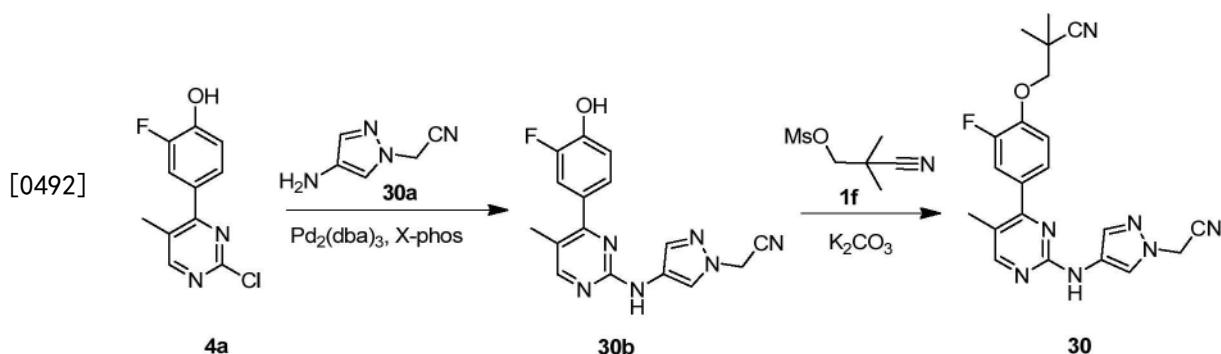
[0487] 步骤2.4- (5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基) 苯酚 (29c)

[0488] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用化合物29b (300mg, 1.24mmol) 和1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (144mg, 1.48mmol) 作为起始原料,以80%的得率合成了化合物29c (380mg)。LC-MS (方法2): t_R=1.56min, m/z (M+H)⁺=302.0。

[0489] 步骤3.3- (4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基) 苯氧基) -2,2-二甲基丙腈 (29)

[0490] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物29c (100mg, 0.33mmol) 和化合物1f (117mg, 0.66mmol) 作为起始原料,以10%的得率合成了化合物29 (12.9mg)。LC-MS (方法1): t_R=3.85min, m/z (M+H)⁺=383.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.37 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)。

[0491] 实施例30



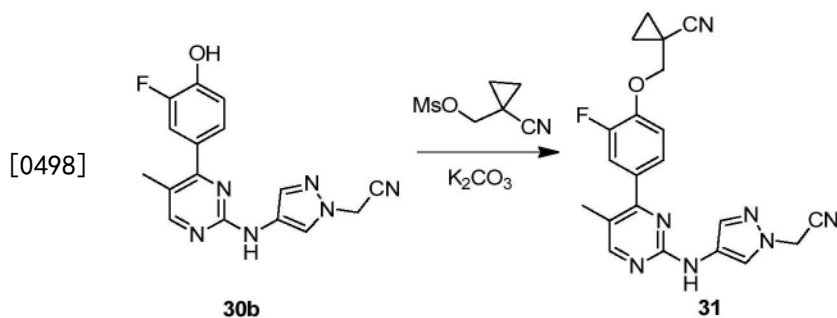
[0493] 步骤1.2- (4-((4-(3-氟-4-羟基苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基) 乙腈 (30b)

[0494] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用化合物4a (400mg, 1.68mmol) 和化合物30a (280mg, 2.02mmol) 作为起始原料,以30%的得率合成了化合物30b (160mg)。LC-MS (方法2): t_R=1.25min, m/z (M+H)⁺=325.1。

[0495] 步骤2.3- (4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基) -2,2-二甲基丙腈 (30)

[0496] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物30b (70mg, 0.22mmol) 和化合物1f (57mg, 0.32mmol) 作为起始原料,以6%的得率合成了化合物30 (4.7mg)。LC-MS (方法1): t_R=3.61min, m/z (M+H)⁺=406.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.09 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.54 (s, 6H)。

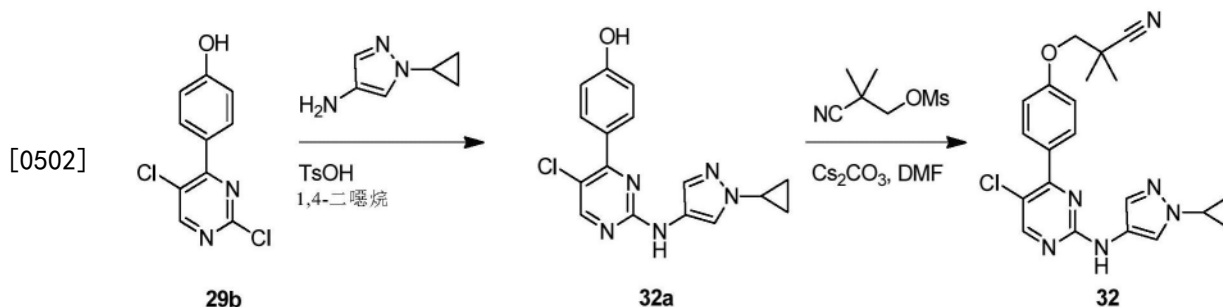
[0497] 实施例31



[0499] 1-((4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈(31)

[0500] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物30b(70mg,0.22mmol)和甲磺酸(1-氰基环丙基)甲基酯(57mg,0.32mmol)作为起始原料,以100%的得率合成了化合物31(95mg)。LC-MS(方法1): $t_R=2.99\text{min}$, $m/z(M+H)^+=404.2$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3)\delta$ 8.34(s,1H),8.15(s,1H),7.73(s,1H),7.58-7.50(m,2H),7.25(t, $J=10.8\text{Hz}$,1H),5.31(s,2H),4.20(s,2H),2.31(s,3H),1.48-1.44(m,2H),1.29-1.25(m,2H)。

[0501] 实施例32



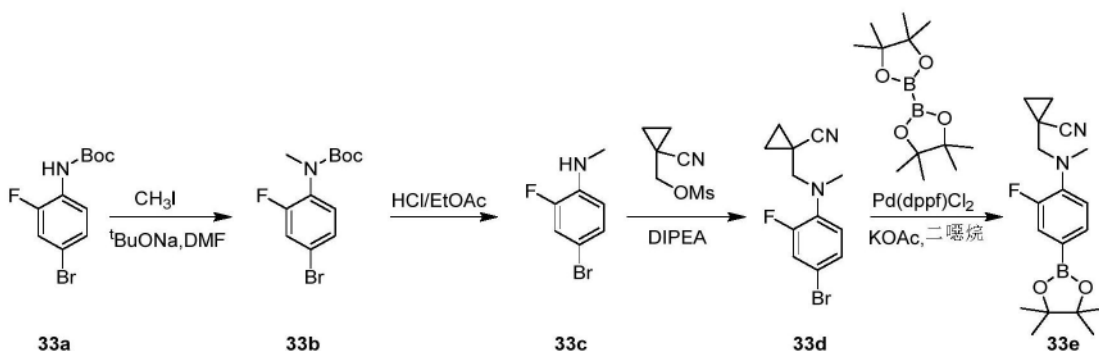
[0503] 步骤1.4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯酚(32a)

[0504] 将化合物29b(200mg,0.84mmol)、1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(155mg,1.26mmol)和TsOH(15mg,0.084mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液在100℃搅拌过夜。将所述混合物在真空中浓缩。将残留物通过快速层析进行纯化(PE:EtOAc=2:1),给出作为白色固体的化合物(120mg,44%得率)。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{DMSO}-d_6)\delta$ 10.00(s,1H),9.66(s,1H),8.46(s,1H),7.90(s,1H),7.75(d, $J=8.8\text{Hz}$,2H),7.50(s,1H),6.90(d, $J=8.8\text{Hz}$,2H),3.68-3.66(m,1H),0.98-0.92(m,4H)。

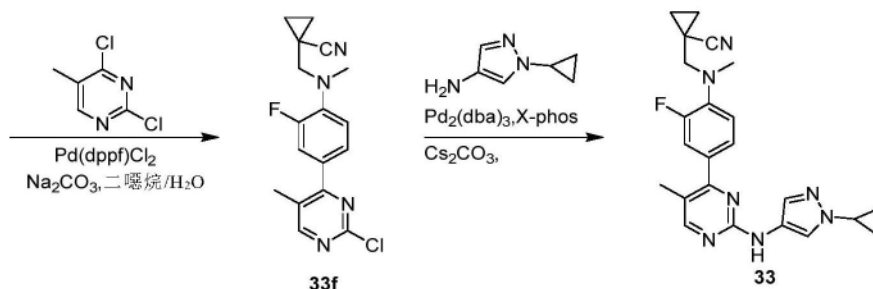
[0505] 步骤2.3-(4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈(32)

[0506] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用化合物32a(120mg,0.37mmol)和甲磺酸2-氰基-2-甲基丙基酯(131mg,0.74mmol)作为起始原料,以33%的得率合成了化合物32(49.6mg)。LC-MS(方法1): $t_R=3.74\text{min}$, $m/z(M+H)^+=409.2$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{DMSO}-d_6)\delta$ 9.72(s,1H),8.50(s,1H),7.90-7.84(m,3H),7.50(s,1H),7.16(d, $J=8.8\text{Hz}$,2H),4.11(s,2H),3.69-3.65(m,1H),1.44(s,6H),1.01-0.90(m,4H)。

[0507] 实施例33



[0508]



[0509] 步骤1. (4-溴-2-氟苯基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(33b)

[0510] 将33a (5.0g, 17.24mmol) 和t-BuONa (2.15g, 22.41mmol) 在DMF (6mL) 中的混合物在0℃搅拌10min。向所述反应混合物逐滴添加CH₃I (2.94g, 20.69mmol)。将所述混合物在100℃搅拌2hrs。添加另一部分t-BuONa (496mg, 5.17mmol) 和CH₃I (489mg, 3.45mmol)。将所述混合物在RT继续搅拌2hrs。将所述混合物用H₂O (30mL) 稀释, 用EtOAc (50mL*3) 萃取。将分离的有机层用盐水洗涤并浓缩, 给出作为棕色油状物的粗产物 (5.22g, 99% 得率)。¹H NMR (400MHz, CDC1₃) δ 7.28-7.24 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDC1₃) δ -117.58。

[0511] 步骤2. 4-溴-2-氟-N-甲基苯胺(33c)

[0512] 将33b (5.22g, 17.17mmol) 在HCl (g) 的EtOAc溶液 (35mL, 2M) 中的溶液在RT搅拌2hrs。将所述混合物浓缩。将残留物用NH₃ (g) 的MeOH溶液 (3M, 15mL) 稀释。将所述混合物在RT搅拌10mins并浓缩。将残留物用DCM (20mL) 稀释并过滤。将滤液浓缩, 给出作为棕色油状物的粗产物 (3.37g, 96% 得率)。¹H NMR (400MHz, CDC1₃) δ 7.13-7.08 (m, 2H), 6.53 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.85 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDC1₃) δ -134.45。

[0513] 步骤3. 1-((4-溴-2-氟苯基)(甲基)氨基)甲基环丙烷甲腈(33d)

[0514] 将33c (1.0g, 4.90mmol)、甲磺酸(1-氰基环丙基)甲基酯(1.29g, 7.35mmol) 和DIPEA (1.26g, 9.80mmol) 在DMF (2mL) 中的混合物在130℃搅拌48hrs。在冷却至RT后, 将所述混合物用EtOAc (20mL) 稀释并用盐水洗涤。将分离的有机层浓缩。将残留物通过FCC进行纯化(洗脱剂: PE:EtOAc=20:1), 给出作为绿色油状物的产物 (740mg, 53% 得率)。¹H NMR (400MHz, CDC1₃) δ 7.19-7.14 (m, 2H), 6.89 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.27-1.24 (m, 2H), 0.90-0.87 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDC1₃) δ -119.15。

[0515] 步骤4. 1-(((2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)(甲基)氨基)甲基)环丙烷甲腈(33e)

[0516] 将33d (200mg, 0.709mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧杂硼烷) (270mg, 1.064mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (104mg, 0.142mmol) 和KOAc (139mg, 1.418mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 中的混合物在100°C在N₂下搅拌过夜。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩并通过FCC进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=2:1),给出作为白色固体的产物(229mg, 98%得率)。LC-MS(方法3): t_R=1.75min, m/z (M+H)⁺=331.2。

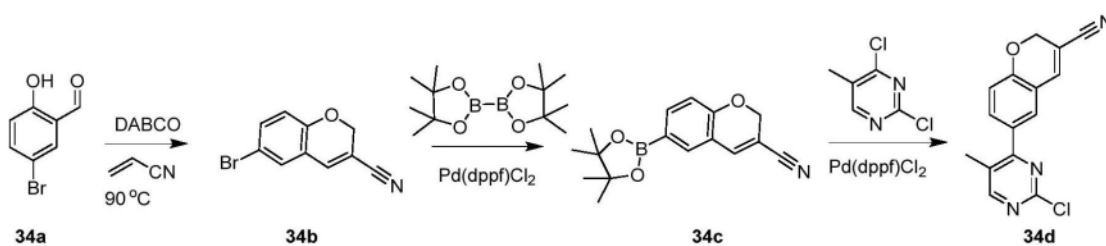
[0517] 步骤5.1-(((4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯基)(甲基)氨基)甲基)环丙烷甲腈(33f)

[0518] 将33e (206mg, 0.624mmol)、2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (102mg, 0.624mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (91mg, 0.125mmol) 和Na₂CO₃ (132mg, 1.248mmol) 在1,4-二噁烷/H₂O (4mL/1mL) 中的混合物在90°C在N₂下搅拌5hrs。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩并通过FCC进行纯化(洗脱剂:PE:EtOAc=2:1),给出作为浅黄色油状物的产物(125mg, 61%得率)。LC-MS(方法3): t_R=1.60min, m/z (M+H)⁺=331.1。

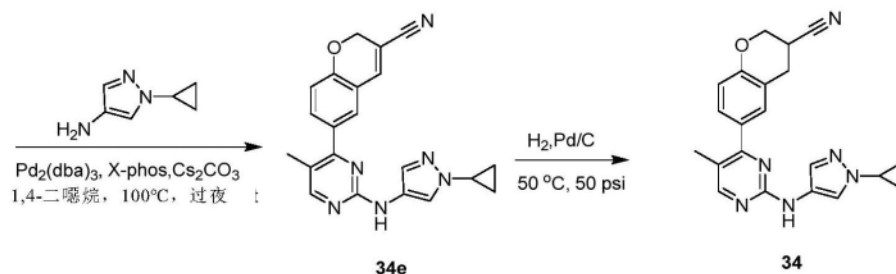
[0519] 步骤6.1-(((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯基)(甲基)氨基)甲基)环丙烷甲腈33

[0520] 将33f (125mg, 0.379mmol)、1-环丙基-1H-吡唑-4-胺 (51mg, 0.417mmol)、Pd₂(dba)₃ (35mg, 0.0379mmol)、X-Phos (36mg, 0.0758mmol) 和Cs₂CO₃ (247mg, 0.758mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 中的混合物在100°C在N₂下搅拌4hrs。在冷却至RT后,将所述混合物浓缩并通过FCC进行纯化(洗脱剂:DCM:MeOH=30:1),给出粗产物。将所述粗产物通过制备HPLC进行纯化(方法A),给出作为黄色固体的产物(53.8mg, 34%得率)。LC-MS(方法1): t_R=3.49min, m/z (M+H)⁺=418.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.15 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.29-1.26 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H), 0.99-0.96 (m, 2H), 0.95-0.91 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -122.12。

[0521] 实施例34



[0522]



[0523] 步骤1.6-溴-2H-色烯-3-甲腈(34b)

[0524] 将34a (5.0g, 24.87mmol)、丙烯腈 (1.32g, 24.87mmol) 和DABCO (1.09g, 4.97mmol) 的混合物在90°C搅拌6hrs。在冷却至R.T.后,将所述混合物用H₂O (50mL) 稀释,用DCM (50mL)*

3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤并浓缩。将残留物通过FCC进行纯化 (洗脱剂: PE:EtOAc=30:1), 给出作为黄色固体的产物 (1.25g, 21% 得率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.46 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.92 (d, J=1.6Hz, 2H)。

[0525] 步骤2.6- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2H-色烯-3-甲腈 (34c)

[0526] 将34b (940mg, 3.98mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧杂硼烷) (1.52g, 5.97mmol)、KOAc (781mg, 7.96mmol) 和Pd (dppf)Cl₂ (582mg, 0.796mmol) 在1,4-二噁烷 (19mL) 中的混合物在100°C在N₂下搅拌5hrs。将所述混合物浓缩, 并将残留物通过FCC进行纯化 (洗脱剂: PE:EtOAc=30:1), 给出作为白色固体的产物 (890mg, 79% 得率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.92 (d, J=1.6Hz, 2H), 1.29 (d, J=5.2Hz, 12H)。

[0527] 步骤3.6- (2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2H-色烯-3-甲腈 (34d)

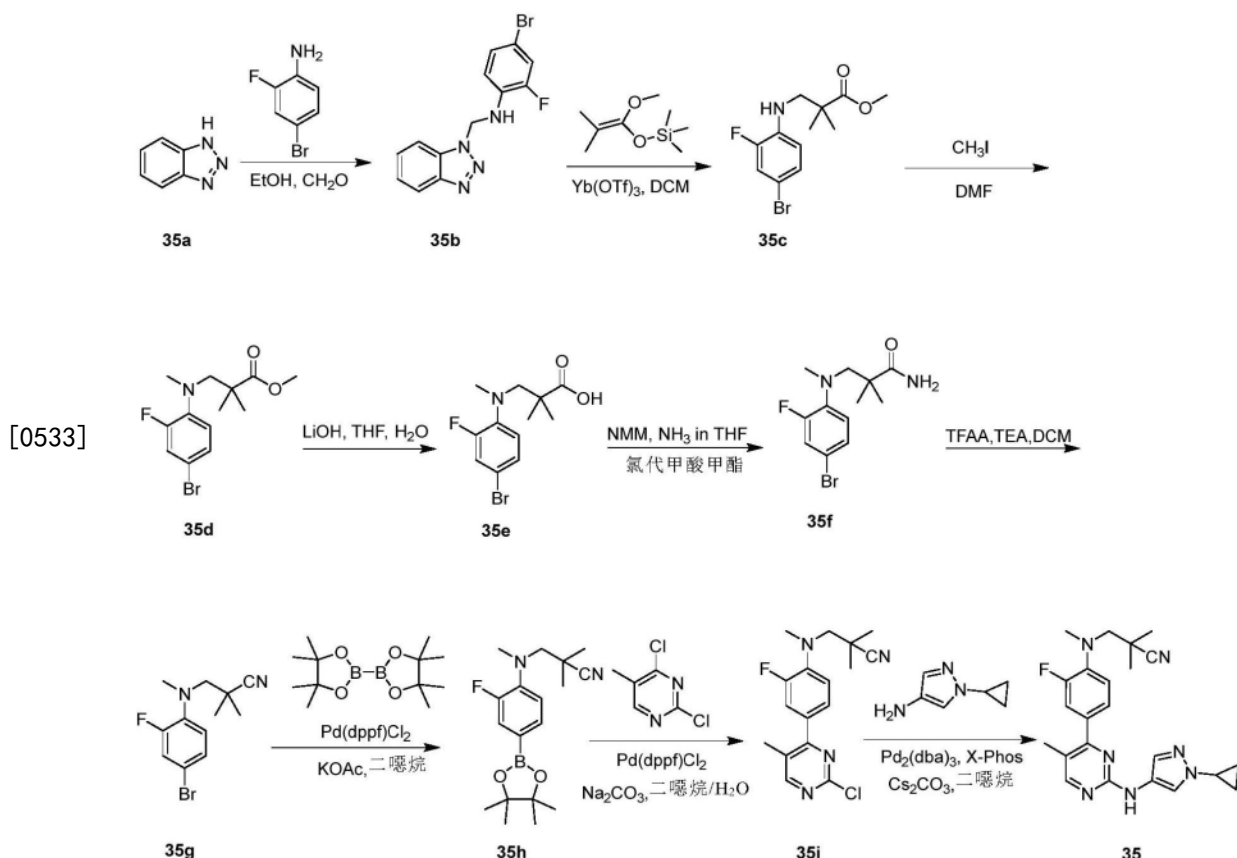
[0528] 将34c (890mg, 3.14mmol)、2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (538mg, 3.30mmol)、Na₂CO₃ (666mg, 6.28mmol) 和Pd (dppf)Cl₂ (230mg, 0.314mmol) 在1,4-二噁烷/H₂O (18mL/4.5mL) 中的混合物在100°C在N₂下搅拌3hrs。在冷却至R.T.后, 将所述混合物浓缩, 用过FCC进行纯化 (洗脱剂: PE:EtOAc=4:1), 给出作为黄色固体的产物 (475mg, 53% 得率)。LC-MS (方法3): t_R=1.56min, m/z (M+H)⁺=284.0。步骤4.6- (2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2H-色烯-3-甲腈 (34e)

[0529] 将34d (475mg, 1.674mmol)、1-环丙基-1H-吡唑-4-胺 (206mg, 1.674mmol)、Pd₂(dba)₃ (153mg, 0.1674mmol)、X-Phos (159mg, 0.3348mmol) 和Cs₂CO₃ (1.09mg, 3.348mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物在100°C在N₂下搅拌过夜。在冷却至R.T.后, 将所述混合物浓缩, 并将残留物通过FCC进行纯化 (洗脱剂: PE:EtOAc=2:1), 给出作为白色固体的产物 (330mg, 53% 得率)。LC-MS (方法1): t_R=2.66min, m/z (M+H)⁺=371.1。

[0530] 步骤5.6- (2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)色满-3-甲腈 (34)

[0531] 向34e (50mg, 0.135mmol) 在EtOAc (10mL) 中的混合物添加Pd/C (40mg, 10% Pd/C, 用大约55%的水润湿)。将所述混合物在H₂ (50Psi) 下在50°C搅拌48hrs。将所述混合物过滤。将滤液浓缩以给出粗产物。将所述粗品通过制备HPLC进行纯化 (方法A), 给出作为白色固体的产物 (16.0mg, 32% 得率)。LC-MS (方法1): t_R=2.91min, m/z (M+H)⁺=373.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.00-0.90 (m, 4H)。

[0532] 实施例35



[0534] 步骤1. N-((1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)甲基)-4-溴-2-氟苯胺 (35b)

[0535] 向35a (2.2g, 18.4mmol) 和4-溴-2-氟苯胺 (2.5g, 13.2mmol) 在EtOH (40mL) 和水 (8mL) 中的溶液逐滴添加甲醛 (8mL, 在水中37% wt)。将所述混合物在RT搅拌30分钟。将所述混合物过滤。将滤饼用EtOH洗涤并干燥, 给出作为白色固体的粗产物 (3.2g, 73% 得率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.04 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.10 (d, J=6.8Hz, 2H), 5.17 (br s, 1H)。步骤2. 3-((4-溴-2-氟苯基)氨基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 (35c)

[0536] 向35b (900mg, 2.80mmol) 和Yb(OTf)₃ (348mg, 5.61mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液添加((1-甲氧基-2-甲基丙-1-烯-1-基)氧基)三甲基硅烷 (731mg, 4.21mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液。将所述混合物在0°C至RT搅拌过夜。将所述混合物浓缩。将残留物通过FCC进行纯化 (洗脱剂: PE:EtOAc=40:1), 给出作为无色油状物的产物 (470mg, 55% 得率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.11-7.06 (m, 2H), 6.58 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.23 (d, J=6.4Hz, 2H), 1.26 (s, 6H)。

[0537] 步骤3. 3-((4-溴-2-氟苯基)(甲基)氨基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 (35d)

[0538] 在0°C下向35c (1.0g, 3.28mmol) 在DMF (7mL) 中的溶液分批添加NaH (328mg, 8.20mmol, 60%, 在矿物油中)。在搅拌40分钟后, 在0°C下逐滴添加DMF (1mL) 中的碘代甲烷 (700mg, 4.92mmol)。将所述混合物在R.T. 搅拌3hrs。将所述混合物用H₂O (20mL) 稀释, 用EtOAc (20mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 在Na₂SO₄上干燥, 过滤, 并将滤液浓缩, 给出作为黄色固体的粗产物 (1.1g, 100% 得率)。LC-MS (方法3): t_R=1.83min, m/z (M+H)⁺=320.0。

[0539] 步骤4. 3-((4-溴-2-氟苯基)(甲基)氨基)-2,2-二甲基丙酸 (35e)

[0540] 向35d (1.1g, 3.46mmol) 在MeOH/THF/H₂O (8mL/4mL/4mL) 中的混合物添加LiOH·H₂O (726mg, 17.29mmol)。将所述混合物在50℃搅拌4小时。在冷却至RT后,通过2N aq.HCl将混合物调整到pH 3~4。将所述混合物用DCM(30mL*3) 萃取。将合并的有机层浓缩,给出作为黄色固体的粗产物(1.03g, 100%得率),其被直接用于下一步骤。LC-MS(方法3): t_R = 1.58min, m/z (M+H)⁺ = 306.1。

[0541] 步骤5.3- ((4-溴-2-氟苯基)(甲基)氨基)-2,2-二甲基丙酰胺(35f)

[0542] 在0℃下向35e (1.03g, 3.39mmol) 在THF (10mL) 中的溶液添加NMM (1.03g, 10.66mmol) 和氯代甲酸甲酯(644mg, 6.78mmol)。将所述混合物在0℃搅拌1小时。将所述固体过滤,并向滤液逐滴添加NH₃ (g) 在THF中的溶液(3M, 5mL)。将得到的混合物在0℃至RT搅拌2小时并浓缩,给出作为黄色油状物的粗产物(1.1g, 100%得率)。LC-MS(方法3): t_R = 1.55min, m/z (M+H)⁺ = 305.0。

[0543] 步骤6.3- ((4-溴-2-氟苯基)(甲基)氨基)-2,2-二甲基丙腈(35g)

[0544] 在0℃下向35f (1.1g, 3.46mmol) 和TEA (1.1g, 10.89mmol) 在DCM(10mL) 中的混合物添加TFAA (1.14g, 5.45mmol) 并搅拌2小时。将所述混合物用水(20mL) 稀释并用DCM(30mL*2) 萃取。将合并的有机层用盐水(20mL) 洗涤并浓缩。将残留物通过FCC进行纯化(PE:EtOAc = 20:1), 给出作为黄色油状物的产物(540mg, 52%得率)。LC-MS(方法3): t_R = 1.88min, m/z (M+H)⁺ = 287.0。

[0545] 步骤7.3- ((2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)(甲基)氨基)-2,2-二甲基丙腈(35h)

[0546] 利用与实施例25的第二步相似的制备程序,使用35g (300mg, 1.056mmol) 和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧杂硼烷)(402mg, 1.585mmol) 作为起始原料,以80%的得率合成了化合物35h (280mg)。LC-MS(方法3): t_R = 1.98min, m/z (M+H)⁺ = 333.2。

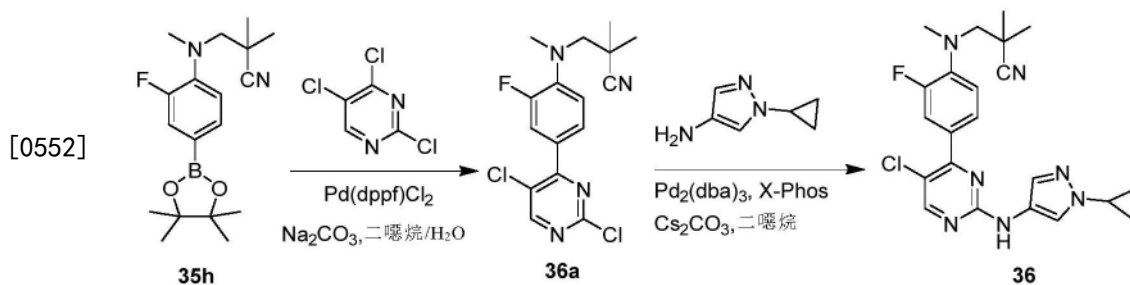
[0547] 步骤8.3- ((4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯基)(甲基)氨基)-2,2-二甲基丙腈(35i)

[0548] 利用与实施例25的第三步相似的制备程序,使用35h (140mg, 0.422mmol) 和2,4-二氯-5-甲基嘧啶(69mg, 0.422mmol) 作为起始原料,以43%的得率合成了化合物35i (60mg)。LC-MS(方法3): t_R = 1.87min, m/z (M+H)⁺ = 333.1。

[0549] 步骤9.3- ((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯基)(甲基)氨基)-2,2-二甲基丙腈(35)

[0550] 利用与实施例25的最后一步相似的制备程序,使用35i (60mg, 0.181mmol) 和1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(24mg, 0.199mmol) 作为起始原料,以18%的得率合成了化合物35 (13.7mg)。LC-MS(方法1): t_R = 4.22min, m/z (M+H)⁺ = 420.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.22 (t, J = 9.2Hz, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.00-0.98 (m, 2H), 0.97-0.89 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -121.84。

[0551] 实施例36



[0553] 步骤1.3-((4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2-氟苯基)(甲基氨基)-2,2-二甲基丙腈(36a)

[0554] 利用与实施例25的第三步相似的制备程序,使用35h(300mg,0.904mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(182mg,0.994mmol)作为起始原料,以85%的得率合成了化合物36a(270mg)。LC-MS(方法3): $t_R=1.78\text{min}$, $m/z(M+H)^+=353.0$ 。

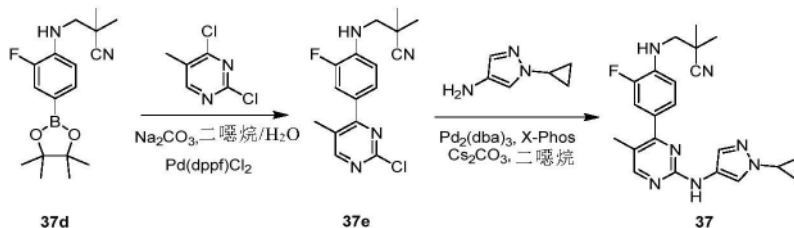
[0555] 步骤2.3-((4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯基)(甲基氨基)-2,2-二甲基丙腈(36)

[0556] 利用与实施例25的最后一步相似的制备程序,使用36a(270mg,0.767mmol)和1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(104mg,0.844mmol)作为起始原料,以6%的得率合成了化合物36(19.9mg)。LC-MS(方法1): $t_R=3.76\text{min}$, $m/z(M+H)^+=440.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 9.69(s,1H),8.48(s,1H),7.89(s,1H),7.70-7.63(m,2H),7.51(s,1H),7.23(t, $J=9.2\text{Hz}$,1H),3.69-3.66(m,1H),3.63(s,2H),3.15(s,3H),1.31(s,6H),1.01-0.96(m,2H),0.95-0.90(m,2H)。 $^{19}\text{F NMR}$ (376MHz,DMSO- d_6) δ -121.77。

[0557] 实施例37



[0558]



[0559] 步骤1.3-((4-溴-2-氟苯基)氨基)-2,2-二甲基丙酸(37a)

[0560] 向35c(470mg,1.56mmol)在THF(2mL)和MeOH(2mL)中的溶液添加LiOH·H₂O水溶液(197mg,4.69mmol,在1mL水中)。将所述混合物在30℃搅拌2hrs。将所述混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL*2)萃取。将分离的水性层用1N aq.HCl调整到pH 4~5,并用EtOAc(50mL)萃取。将分离的有机层在Na₂SO₄上干燥,过滤并浓缩,给出作为黄色油状物的粗产物(430mg,96%得率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 12.38(br s,1H),7.27(dd, $J=11.6,2.4\text{Hz}$,1H),7.11(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),6.81(t, $J=9.2\text{Hz}$,1H),5.20(br s,1H),3.22(d, $J=6.0\text{Hz}$,2H),1.13(s,6H)。

[0561] 步骤2.3-((4-溴-2-氟苯基)氨基)-2,2-二甲基丙酰胺(37b)

[0562] 在0℃下向37a(430mg,1.48mmol)在THF(5mL)中的溶液添加NMM(450mg,4.45mmol),然后添加氯甲酸甲酯(282mg,2.97mmol)。将所述混合物在0℃至RT搅拌1小时。将所述混合物过滤。然后向滤液添加NH₃(g)在THF中的溶液(5mL,4M)。将所述混合物在0℃至RT搅拌过夜。将所述混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(50mL*2)萃取。将所述合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤并浓缩,给出作为黄色油状物的粗产物(400mg,93%得率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.26(dd,J=11.6,2.4Hz,1H),7.19(s,1H),7.11(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),6.94(s,1H),6.80(t,J=9.2Hz,1H),5.17-5.14(m,1H),3.12(d,J=6.0Hz,2H),1.12(s,6H)。

[0563] 步骤3.3-((4-溴-2-氟苯基)氨基)-2,2-二甲基丙腈(37c)

[0564] 在0℃下向37b(350mg,1.21mmol)和TEA(367mg,3.63mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加TFAA(381mg,1.82mmol)。将所述混合物在0℃至25℃搅拌30分钟。将所述混合物用饱和NaHCO₃(50mL)稀释,用EtOAc(50mL*2)萃取。将合并的有机相在Na₂SO₄上干燥,过滤并浓缩,给出作为黄色油状物的粗产物(274mg,84%得率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.29(dd,J=11.6,2.4Hz,1H),7.12(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),6.96(t,J=9.2Hz,1H),5.95-5.92(m,1H),3.31(s,2H),1.31(s,6H)。

[0565] 步骤4.3-((2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨基)-2,2-二甲基丙腈(37d)

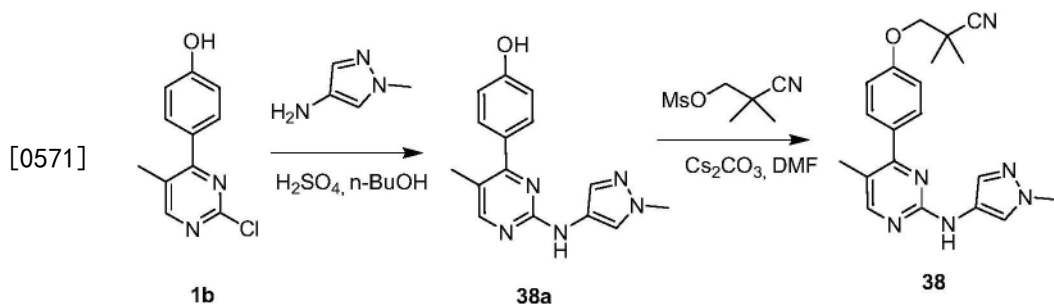
[0566] 利用与实施例25的第二步相似的制备程序,使用37c(274mg,1.01mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧杂硼烷)(258mg,1.01mmol)作为起始原料,以93%的得率合成了化合物37d(300mg,粗品)。LC-MS(方法3):t_R=1.88min,m/z(M+H)⁺=319.2。步骤5.3-((4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯基)氨基)-2,2-二甲基丙腈(37e)

[0567] 利用与实施例25的第三步相似的制备程序,使用37d(300mg,0.94mmol)和2,4-二氯-5-甲基嘧啶(231mg,1.42mmol)作为起始原料,以57%的得率合成了化合物37e(170mg粗品)。LC-MS(方法3):t_R=1.74min,m/z(M+H)⁺=319.1。

[0568] 步骤8.3-((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯基)氨基)-2,2-二甲基丙腈(37)

[0569] 利用与实施例25的最后一步相似的制备程序,使用37e(69mg,0.22mmol)和1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(40mg,0.33mmol)作为起始原料,以17%的得率合成了化合物37(14.8mg,粗品)。LC-MS(方法1):t_R=3.66min,m/z(M+H)⁺=406.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.22(s,1H),8.25(s,1H),7.90(s,1H),7.50-7.42(m,3H),7.11(t,J=9.2Hz,1H),6.19(t,J=4.8Hz,1H),3.67-3.62(m,1H),3.42(d,J=6.8Hz,2H),2.25(s,3H),1.36(s,6H),1.00-0.89(m,4H)。

[0570] 实施例38



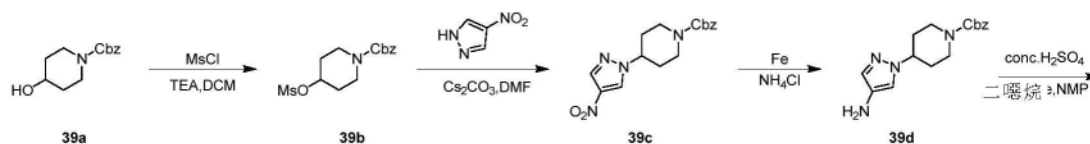
[0572] 步骤1.4- (5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯酚 (38a)

[0573] 将1b (500mg, 2.27mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (264mg, 2.72mmol) 和浓 H_2SO_4 (1滴) 在n-BuOH (3mL) 中的混合物在120℃搅拌2小时。将所述反应混合物浓缩并通过硅胶柱进行纯化(DCM:MeOH=20:1), 给出作为棕色固体的产物 (348mg, 55%得率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.81 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

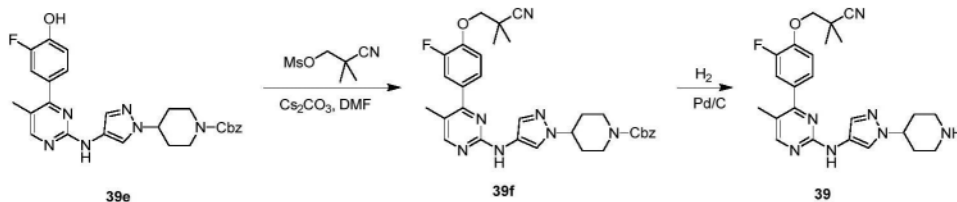
[0574] 步骤2.2, 2-二甲基-3-(4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)丙腈 (38)

[0575] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序, 使用38a (80mg, 0.28mmol) 和甲磺酸2-氰基-2-甲基丙基酯 (74mg, 0.42mmol) 作为起始原料, 以26%的得率合成了化合物38 (26.7mg)。LC-MS (方法1): $t_R=3.66\text{min}$, m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+=363.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.29 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.44 (s, 6H)。

[0576] 实施例39



[0577]



[0578] 步骤1.4- ((甲基磺酰基)氧基)哌啶-1-甲酸苯甲酯 (39b)

[0579] 在RT下向4-羟基哌啶-1-甲酸苯甲酯 (10.0g, 42.50mmol) 和TEA (8.6g, 85.15mmol) 在DCM (120mL) 中的混合物添加MsCl (5.4g, 47.16mmol)。在RT搅拌18hrs后, 将反应混合物用 H_2O (50mL) 稀释并用DCM (40mL*3) 萃取。将合并的有机层浓缩, 得到作为棕色油状物的粗产物 (13.2g, 99%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.30 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.93-4.87 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.97-1.96 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H)。步骤2.4- (4-硝基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯 (39c)

[0580] 向39b (13.5g, 43.13mmol) 和4-硝基-1H-吡唑 (4.14g, 36.64mmol) 在DMF (150mL) 中的混合物添加 Cs_2CO_3 (14.06g, 43.13mmol)。将所述反应在120℃搅拌20hrs。在冷却至RT后,

将所述反应混合物过滤,并将滤液用H₂O(80mL)稀释。将所述混合物用EtOAc(80mL*2)萃取,并将合并的有机层浓缩至干。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(PE:EtOAc=1:1),得到作为黄色油状物的产物(7.11g,58%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.14(s,1H),8.08(s,1H),7.40-7.32(m,5H),5.15-5.12(m,2H),4.35-4.28(m,3H),2.98-2.95(m,2H),2.20-2.17(m,2H),1.94-1.92(m,2H)。

[0581] 步骤3.4- (4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(39d)

[0582] 将化合物39c(7.11g,21.55mmol)溶解在EtOH(120mL)中。将NH₄Cl(5.76g,107.66mmol)溶解在H₂O(25mL)中。将上述两种溶液混合在一起并升温至60℃。向所述混合物添加Fe粉(4.22g,75.36mmol)。将所述混合物在80℃搅拌3hrs。在冷却至RT后,将反应混合物过滤并将滤液浓缩。将残留物用H₂O(60mL)稀释并用EtOAc(60mL*3)萃取。将合并的有机层浓缩至干,给出作为紫色油状物的粗产物(6.4g,98%)。LC-MS(方法3):t_R=1.25min,m/z(M+H)⁺=301.1。

[0583] 步骤4.4- (4-((4-(3-氟-4-羟基苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(39e)

[0584] 向39d(756mg,2.52mmol)和4a(500mg,2.10mmol)在1,4-二噁烷(5mL)和NMP(5mL)中的混合物添加浓H₂SO₄(5滴)。将所述混合物在120℃搅拌16hrs。在冷却至RT后,将所述反应混合物用H₂O(40mL)稀释并用EtOAc(30mL*3)萃取。将合并的有机层浓缩并将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(DCM:MeOH=30:1),得到作为绿色固体的产物(0.8g,76%)。LC-MS(方法3):t_R=1.61min,m/z(M+H)⁺=503.2。

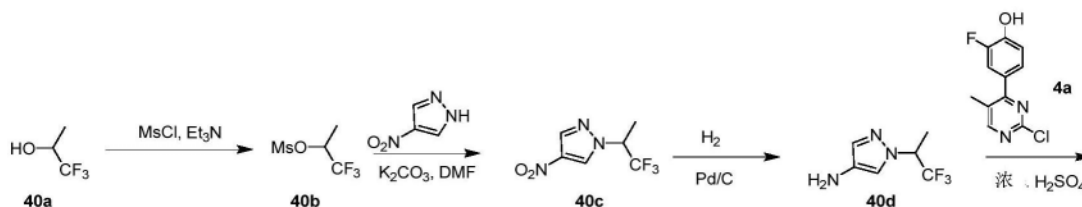
[0585] 步骤5.4- (4-((4-(4-(2-氰基-2-甲基丙氧基)-3-氟苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(39f)

[0586] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序,使用39e(150mg,0.30mmol)和甲磺酸2-氰基-2-甲基丙基酯(79mg,0.45mmol)作为起始原料,以31%的得率合成了化合物39f(55mg)。LC-MS(方法3):t_R=1.78min,m/z(M+H)⁺=584.3。

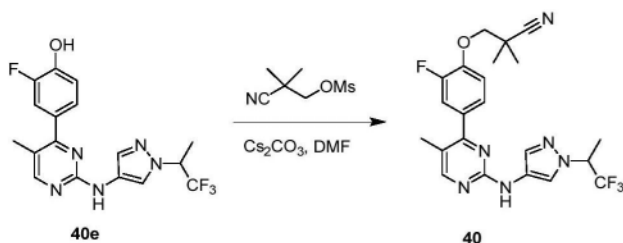
[0587] 步骤6.3- (2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈(39)

[0588] 将化合物39f(55mg,0.09mmol)溶解在MeOH(2mL)中,然后添加Pd/C(24mg,10%wt,用大约55%的水润湿)和Pd(OH)₂/C(24mg,炭上的20%wt二羟基钯)。将上述混合物在H₂(1atm)下在40℃搅拌6小时。将所述混合物过滤并将滤液浓缩。将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A),给出标题产物(5.6mg,14%得率)。LC-MS(方法1):t_R=3.33min,m/z(M+H)⁺=450.3。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.17(s,1H),7.94(s,1H),7.53(s,1H),7.44(dd,J=2.4,12.0Hz,1H),7.39(d,J=8.4Hz,1H),7.16(t,J=8.4Hz,1H),4.34-4.29(m,1H),4.03(s,2H),3.36(d,J=13.2Hz,2H),3.03-2.96(m,2H),2.17-2.15(m,5H),2.10-2.01(m,2H),1.42(s,6H)。

[0589] 实施例40



[0590]



[0591] 步骤1. 甲磺酸1,1,1-三氟丙-2-基酯 (40b)

[0592] 在0℃下向1,1,1-三氟丙-2-醇 (5.0g, 43.86mmol) 和TEA (8.86g, 87.72mmol) 在DCM (100mL) 中的混合物添加MsCl (5.5g, 48.24mmol)。将所述混合物升温至RT并搅拌2小时。将所述混合物用DCM (300mL) 稀释, 用H₂O (300mL*3) 洗涤, 在Na₂SO₄上干燥并过滤。将滤液浓缩, 得到作为黄色油状物的标题产物 (7.38g, 88%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ5.02-4.98 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[0593] 步骤2. 4-硝基-1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑 (40c)

[0594] 向4-硝基-1H-吡唑 (3.62g, 32.03mmol) 和40b (7.38g, 38.44mmol) 在DMF (100mL) 中的混合物添加K₂CO₃ (8.84g, 64.06mmol)。将所述混合物在120℃在N₂下搅拌18小时。将所述混合物冷却至RT并浓缩至干。将残留物在硅胶上通过快速层析进行纯化 (PE:EtOAc=8:1), 得到作为黄色油状物的标题产物 (3.1g, 粗品, 46%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 1.82 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0595] 步骤3. 1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-胺 (40d)

[0596] 利用与实施例8的第二步相似的制备程序, 使用40c (3.1g粗品, 14.83mmol) 作为起始原料, 以45%的得率合成了化合物40d (1.2g)。LC-MS (方法1): t_R=0.38min, m/z (M+H)⁺=180.1。

[0597] 步骤4. 2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯酚 (40e)

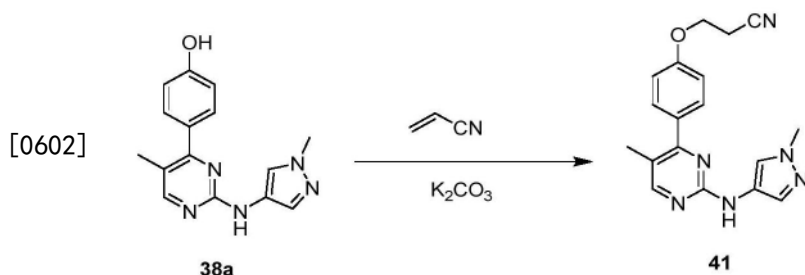
[0598] 向4a (100mg, 0.42mmol) 和40d (90mg, 0.50mmol) 在n-BuOH (10mL) 中的混合物添加催化量H₂SO₄ (0.5mL, 1滴在1mL n-BuOH中)。将所述混合物在120℃搅拌过夜。在冷却至RT后, 将所述混合物浓缩至干并通过制备HPLC (方法A) 进行纯化, 得到作为黄色固体的标题产物 (60mg, 38%得率)。LC-MS (方法1): t_R=1.51min, m/z (M+H)⁺=382.2。

[0599] 步骤5. 3-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈 (40)

[0600] 利用与实施例1的最后一步相似的制备程序, 使用40e (60mg, 0.16mmol) 和甲磺酸2-氰基-2-甲基丙基酯 (49mg, 0.24mmol) 作为起始原料, 以7%的得率合成了化合物40 (5.4mg)。LC-MS (方法1): t_R=3.41min, m/z (M+H)⁺=463.1。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.28 (t, J=

8.4Hz, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.74 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.54 (s, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.67, -136.00.

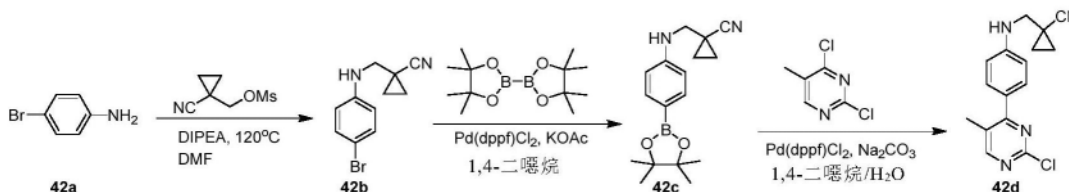
[0601] 实施例41



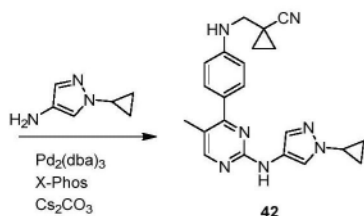
[0603] 3-(4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)丙腈 (41)

[0604] 将8a (226mg, 0.68mmol)、 K_2CO_3 (187mg, 1.36mmol) 和 *t*-BuOH (52mg, 0.68mmol) 在丙烯腈 (2mL) 中的混合物在微波下在 120°C 搅拌6小时。将所述混合物冷却至RT并浓缩。将残留物通过制备HPLC进行纯化, 得到作为黄色固体的标题产物 (27.7mg, 12% 得率)。LC-MS (方法1): $t_{\text{R}}=3.07\text{min}$, m/z (M+H) $^+=335.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.11 (t, J=8.8Hz, 2H), 4.27 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.05 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.21 (s, 3H)。

[0605] 实施例42



[0606]



[0607] 步骤1.1-(((4-溴苯基)氨基)甲基)环丙烷甲腈 (42b)

[0608] 将4-溴苯胺 (200mg, 1.16mmol)、甲磺酸 (1-氰基环丙基) 甲基酯 (305mg, 1.74mmol) 和DIPEA (300mg, 2.32mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物在 120°C 搅拌3小时。将所述混合物冷却至R.T.并浓缩至干。将残留物在硅胶上通过快速层析进行纯化 (PE:EtOAc=5:1), 得到作为黄色固体的标题产物 (100mg, 34%)。LC-MS (方法3): $t_{\text{R}}=1.40\text{min}$, m/z (M+H) $^+=251.1$ 。

[0609] 步骤2.1-(((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨基)甲基)环丙烷甲腈 (42c)

[0610] 利用与实施例10的第二步相似的制备程序, 使用42b (100mg, 0.4mmol) 和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联 (1,3,2-二氧杂硼烷) (102mg, 0.4mmol) 作为起始原料, 以100%的得率合成了化合物42c (119mg)。LC-MS (方法3): $t_{\text{R}}=1.60\text{min}$, m/z (M+H) $^+=299.2$ 。

[0611] 步骤3.1-(((4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)氨基)甲基)环丙烷甲腈 (42d)

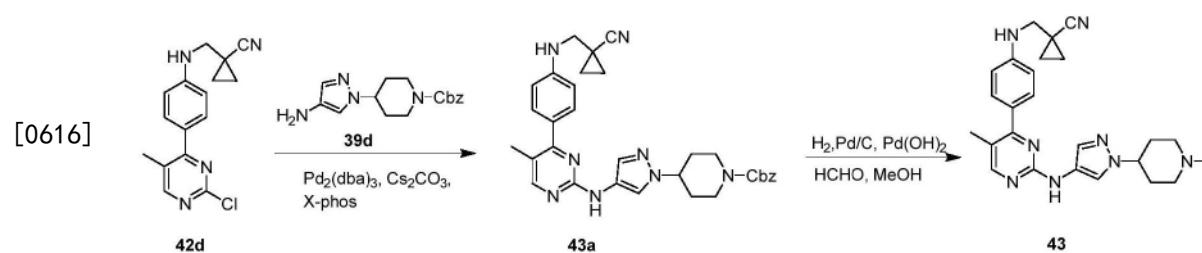
[0612] 利用与实施例10的第三步相似的制备程序, 使用42c (119mg, 0.4mmol) 和2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (98mg, 0.6mmol) 作为起始原料, 以59%的得率合成了化合物42d (70mg)。LC-

MS(方法3): $t_R=1.50\text{min}$, $m/z(M+H)^+=299.1$ 。

[0613] 步骤4.1-(((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)氨基)甲基)环丙烷甲腈(42)

[0614] 利用与实施例10的最后一步相似的制备程序,使用42d(70mg,0.23mmol)和1-环丙基-1H-吡唑-4-胺(43mg,0.35mmol)作为起始原料,以7%的得率合成了化合物42(6mg)。LC-MS(方法1): $t_R=3.76\text{min}$, $m/z(M+H)^+=386.2$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 8.21(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.58(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.49(s, 1H), 6.71(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.66(s, 1H), 4.15(t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.59-3.55(m, 1H), 3.39(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.28(s, 3H), 1.35-1.32(m, 2H), 1.15-1.11(m, 2H), 1.05-1.01(m, 2H), 1.00-0.96(m, 2H)。

[0615] 实施例43



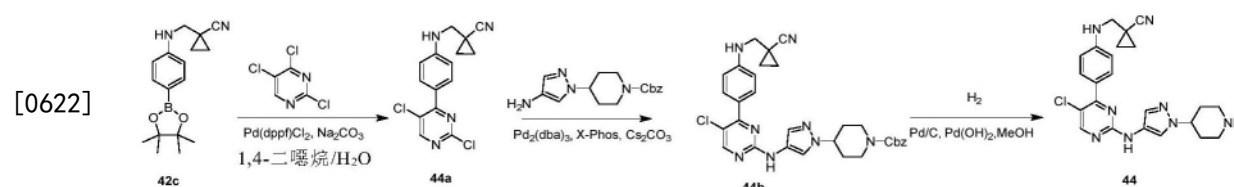
[0617] 步骤1.4-(4-((4-(4-((1-氰基环丙基)甲基)氨基)苯基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-甲酸苯甲酯(43a)

[0618] 利用与实施例1的第二步相似的制备程序,使用42d(120mg,0.4mmol)和39d(180mg,0.6mmol)作为起始原料,以53%的得率合成了化合物43a(120mg)。LC-MS(方法3): $t_R=1.64\text{min}$, $m/z(M+H)^+=563.3$ 。

[0619] 步骤2.1-(((4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)氨基)甲基)环丙烷甲腈(43)

[0620] 向43a(80mg,0.14mmol)在MeOH(10mL)中的混合物添加Pd/C(40mg,10%wt,用大约55%的水润湿)和Pd(OH)₂/C(40mg,20%wt)和一滴甲醛(37%溶液)。将所述混合物在40°C在H₂(1atm)下搅拌16hrs。将所述反应混合物过滤,并将滤液浓缩以得到残留物。将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A),得到产物(6mg,10%得率)。LC-MS(方法1): $t_R=3.83\text{min}$, $m/z(M+H)^+=443.2$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 8.20(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.57(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.52(s, 1H), 6.71(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.69(s, 1H), 4.17-4.07(m, 1H), 3.40(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.02-2.96(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.19-2.06(m, 6H), 1.35-1.32(m, 2H), 1.05-1.02(m, 2H)。

[0621] 实施例44



[0623] 步骤1.1-(((4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)苯基)氨基)甲基)环丙烷甲腈(44a)

[0624] 利用与实施例42的第二步相似的制备程序,使用42c(150mg,0.50mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(137mg,0.75mmol)作为起始原料,以79%的得率合成了化合物44a(126mg)。 ^1H

NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.69 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.37 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 3.40 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 2H)。

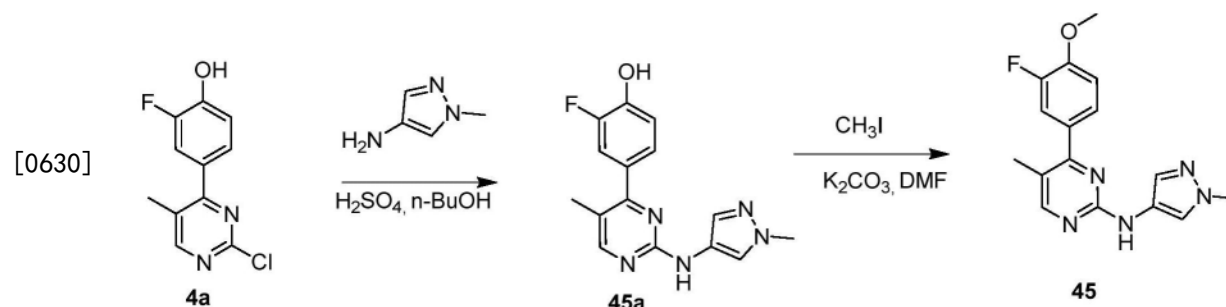
[0625] 步骤2.4- (4- ((5-氯-4- (4- ((1-氰基环丙基) 甲基) 氨基) 苯基) 嘧啶-2-基) 氨基)-1H-吡唑-1-基) 哌啶-1-甲酸苯甲酯 (44b)

[0626] 利用与实施例42的第三步相似的制备程序, 使用44a (96mg, 0.30mmol) 和4- (4-氨基-1H-吡唑-1-基) 哌啶-1-甲酸苯甲酯 (136mg, 0.50mmol) 作为起始原料, 以26%的得率合成了化合物44b (60mg)。LC-MS (方法3): $t_R=1.67\text{min}$, m/z (M+H) $^+=583.3$ 。

[0627] 步骤3.1- (((4- (5-氯-2- ((1- (哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 苯基) 氨基) 甲基) 环丙烷甲腈 (44)

[0628] 向44b (60mg, 0.1mmol) 在MeOH (2mL) 中的混合物添加Pd/C (24mg, 10% wt, 用大约55%的水润湿) 和Pd(OH) $_2$ /C (24mg, 以碳计20wt%的二羟基钯), 在 H_2 (1atm) 下在40°C搅拌6小时。将所述混合物过滤并将滤液浓缩。将残留物通过制备HPLC进行纯化(方法A), 给出作为黄色固体的标题产物 (1.5mg, 3%得率)。LC-MS (方法1): $t_R=3.20\text{min}$, m/z (M+H) $^+=449.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.69 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.00-0.97 (m, 2H)。

[0629] 实施例45



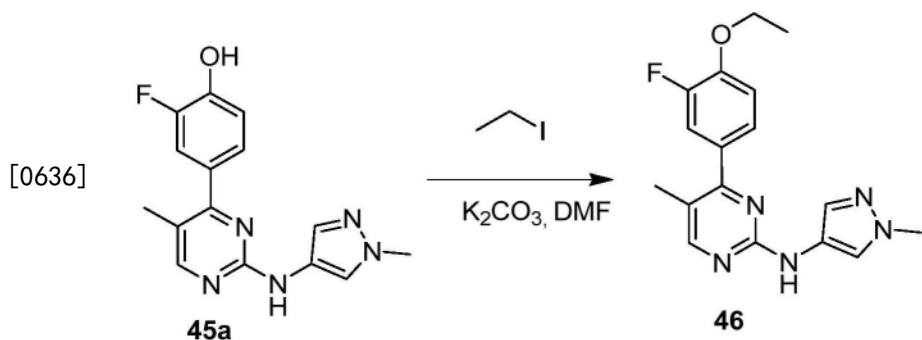
[0631] 步骤1.2-氟-4- (5-甲基-2- ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 苯酚 (45a)

[0632] 向4a (500mg, 2.1mmol) 和1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (295mg, 2.55mmol) 在n-BuOH (8mL) 中的混合物添加催化量的 H_2SO_4 (0.5mL, 1滴在1mL n-BuOH) 中。将所述混合物在120°C搅拌过夜。在冷却至RT后, 将所述混合物浓缩至干, 并通过制备HPLC(方法A) 进行纯化, 得到作为黄色固体的标题产物 (357mg, 47%得率)。LC-MS (方法3): $t_R=1.28\text{min}$, m/z (M+H) $^+=300.1$ 。

[0633] 步骤2.4- (3-氟-4-甲氧基苯基)-5-甲基-N- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 嘧啶-2-胺 (45)

[0634] 将45a (50mg, 0.17mmol)、 CH_3I (29mg, 0.20mmol) 和 K_2CO_3 (47mg, 0.34mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物在30°C搅拌2小时。将所述混合物浓缩并通过制备HPLC(方法A) 进行纯化, 给出作为白色固体的产物 (5.4mg, 10%得率)。LC-MS (方法1): $t_R=3.34\text{min}$, m/z (M+H) $^+=314.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

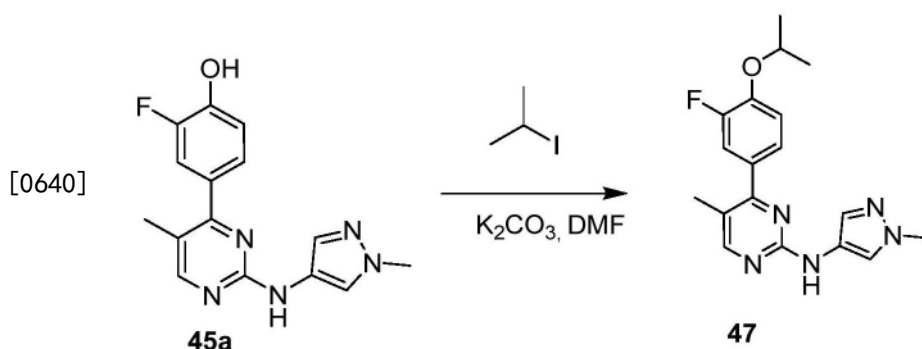
[0635] 实施例46



[0637] 步骤1.4-(4-乙氧基-3-氟苯基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(46)

[0638] 利用与实施例45的最后一步相似的制备程序,使用45a (50mg, 0.17mmol) 和碘乙烷 (33mg, 0.21mmol) 作为起始原料,以8%的得率合成了化合物46 (4.3mg)。LC-MS (方法1): $t_R = 3.36\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 328.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.28 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.17 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.39 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

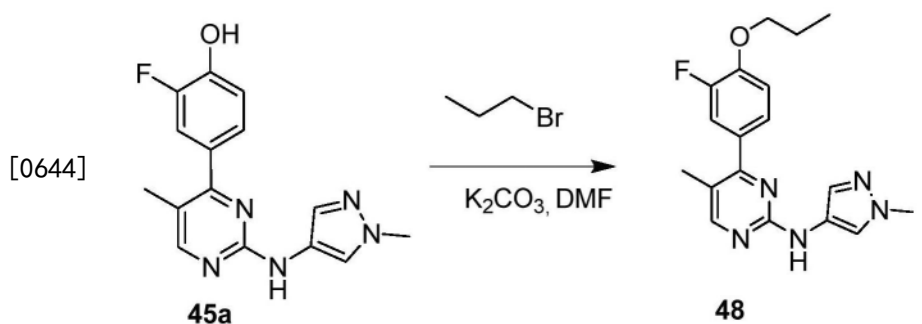
[0639] 实施例47



[0641] 步骤1.4-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(47)

[0642] 利用与实施例45的最后一步相似的制备程序,使用45a (50mg, 0.17mmol) 和2-碘代丙烷 (36mg, 0.21mmol) 作为起始原料,以8%的得率合成了化合物47 (4.3mg)。LC-MS (方法1): $t_R = 3.01\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 342.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=2.0, 12.0\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.28 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H)。

[0643] 实施例48

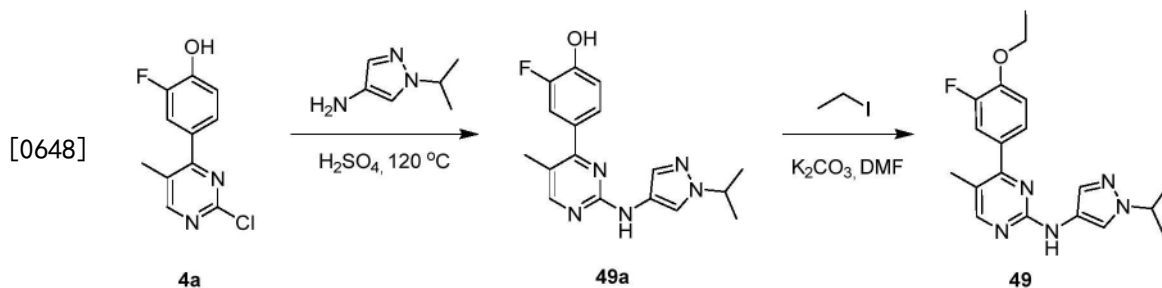


[0645] 步骤1.4-(3-氟-4-丙氧基苯基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺

(48)

[0646] 利用与实施例45的最后一步相似的制备程序,使用45a (50mg, 0.17mmol) 和1-溴代丙烷 (26mg, 0.21mmol) 作为起始原料,以8%的得率合成了化合物48 (4.9mg)。LC-MS (方法1): $t_R = 3.99\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 342.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 2.0, 12.0\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.49 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.08 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0647] 实施例49



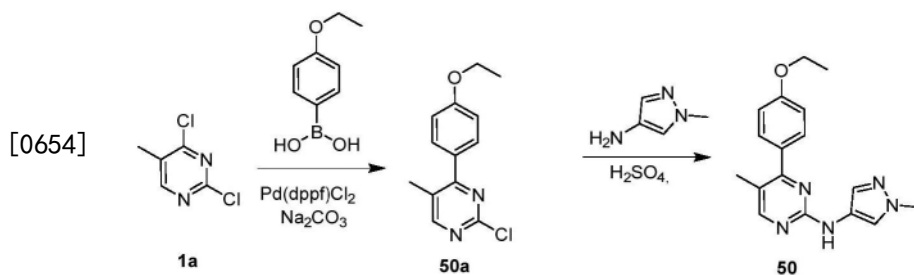
[0649] 步骤1. 2-氟-4-(2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)苯酚 (49a)

[0650] 利用与实施例45的第一步相似的制备程序,使用4a (70mg, 0.30mmol) 和1-异丙基-1H-吡唑-4-胺 (74mg, 0.59mmol) 作为起始原料,以42%的得率合成了化合物49a (40mg)。LC-MS (方法3): $t_R = 1.47\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 328.1$ 。

[0651] 步骤2. 4-(4-乙氧基-3-氟苯基)-N-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基咪唑-2-胺 (49)

[0652] 利用与实施例45的最后一步相似的制备程序,使用49a (40mg, 0.12mmol) 和碘代乙烷 (23mg, 0.15mmol) 作为起始原料,以23%的得率合成了化合物49 (10mg)。LC-MS (方法1): $t_R = 3.54\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 356.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.03 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.18 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.52-1.47 (m, 9H)。

[0653] 实施例50



[0655] 步骤1. 2-氯-4-(4-乙氧基苯基)-5-甲基咪唑 (50a)

[0656] 利用与实施例1的第一步相似的制备程序,使用1a (500mg, 3.01mmol) 和(4-乙氧基苯基)硼酸 (491mg, 3.01mmol) 作为起始原料,以69%的得率合成了化合物50a (510mg)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H), 4.11 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0657] 步骤2. 4-(4-乙氧基苯基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑-2-胺 (50)

[0658] 利用与实施例45的第一步相似的制备程序,使用50a (70mg, 0.28mmol) 和1-甲基-

1H-吡唑-4-胺 (33mg, 0.34mmol) 作为起始原料, 以4%的得率合成了化合物50 (3.6mg)。LC-MS (方法1): $t_R = 3.56\text{min}$, $m/z (M+H)^+ = 310.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.11 (q, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0659] 实施例51. 生物活性的测试

[0660] 针对JAK1、JAK2、JAK2V617F和TYK2对化合物进行了测试。

[0661] 测定形式: JAK活性通过微流体测定法, 在反应缓冲液50mM HEPES, 0.01% Brij35, 10mM MgCl_2 , 2mM DTT中确定。FAM标记的肽底物的磷酸化在Caliper EZ Reader II (Perkin Elmer) 上监测。用于每一批酶 (Carna Biosciences) 的测定法条件被优化, 以获得肽底物的10%转化率。

[0662] 将测试化合物溶解在DMSO中至10mM的储用液浓度。将最高浓度为 $5\mu\text{M}$ 的3倍连续稀释的化合物在环境温度下与JAK1、JAK2、JAK2V617F或TYK2预温浴10min。测定混合物的最终DMSO浓度为1%。在 28°C 下顺序添加FAM标记的肽底物 (终浓度为 $3\mu\text{M}$) 和ATP (浓度为1mM), 以起始激酶反应。所述反应通过添加50mM EDTA来终止。用于JAK1、JAK2、JAK2V617F和TYK2的反应时间分别是120min、20min、30min和10min。

[0663] 测试板中不含酶的孔被定义为100%抑制。并且不含化合物但含有等量DMSO的孔被定义为无抑制。抑制百分数通过下述公式来计算: $\text{抑制的}\% = (\text{转化率}_{\text{max}} - \text{转化率}_{\text{sample}}) / (\text{转化率}_{\text{max}} - \text{转化率}_{\text{min}}) * 100$ 。转化率_{max}意味着在未添加化合物的阳性孔中的转化率

[0664] 转化率_{min}意味着在未添加酶的孔中的转化率

[0665] 转化率_{sample}意味着测试化合物的转化率

[0666] 通过GraphPad软件对剂量响应 (抑制百分数) 曲线进行作图并确定IC50值。

[0667] 示例性结果概述在表1中。

[0668] 表1. 示例性结构的概述

实施例	结构	IUPAC名称	分子量
1		3-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈	388.46
2		3-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)苯氧基)环丁烷甲腈	386.45
3		1-((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)苯氧基)甲基)环丁烷甲腈	400.48
4		3-(4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)-2-氟苯氧基)-2,2-二甲基丙腈	406.46
5		1-((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈	404.44
6		1-((2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑-4-基)苯氧基)甲基)环丙烷甲腈	448.49
7		3-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈	450.51
8		1-((4-(2-((1-(1-(环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈	515.58

[0669]

9		1-((2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(1-(1-甲基环丙烷羰基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)甲基)环丙烷甲腈	529.61
10		1-((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2,6-二氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈	422.43
11		1-(((5-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)环丙烷甲腈	387.44
12		3-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)丙腈	352.37
13		1-((4-(2-((1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈	489.54
14		1-(((5-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)环丙烷甲腈	431.49
15		2,2-二甲基-3-(4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)丙腈	432.52
16		2,2-二甲基-3-(4-(5-甲基-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)丁腈	446.54
17		2,2-二甲基-3-(4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)丙腈	445.56

[0670]

18		3-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈	463.55
19		3-(2-氟-4-(2-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈	424.47
20		1-((2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)甲基)环丙烷甲腈	461.53
21		1-((2-氟-4-(2-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)甲基)环丙烷甲腈	422.45
22		1-((2-氟-4-(5-氟-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)甲基)环丙烷甲腈	452.46
23		1-((4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈	468.91
24		1-((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈	408.40
25		3-(2-氟-4-(5-氟-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈	454.47
26		3-(4-(5-氯-2-((1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-2-氟苯氧基)-2,2-二甲基丙腈	470.93

[0671]

[0672]

27		1-((4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈	424.86
28		3-(4-(2-((1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)-2-氟苯氧基)-2,2-二甲基丙腈	491.56
29		3-(4-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈	382.85
30		3-(4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)-2-氟苯氧基)-2,2-二甲基丙腈	405.43
31		1-((4-(2-((1-(氰基甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)-2-氟苯氧基)甲基)环丙烷甲腈	403.41
32		3-(4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈	408.88
33		1-(((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)-2-氟苯基)(甲基)氨基)甲基)环丙烷甲腈	417.48
34		6-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)色满-3-甲腈	372.42
35		3-((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪唑-4-基)-2-氟苯基)(甲基)氨基)-2,2-二甲基丙腈	419.50

36		3-((4-(5-氯-2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)-2-氟苯基)(甲基)氨基)-2,2-二甲基丙腈	439.92
37		3-((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪啉-4-基)-2-氟苯基)氨基)-2,2-二甲基丙腈	405.47
38		2,2-二甲基-3-(4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)苯氧基)丙腈	362.43
39		3-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈	449.52
40		3-(2-氟-4-(5-甲基-2-((1-(1,1,1-三氟丙-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)苯氧基)-2,2-二甲基丙腈	462.44
41		3-(4-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)苯氧基)丙腈	334.37
42		1-(((4-(2-((1-环丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-甲基咪啉-4-基)苯基)氨基)甲基)环丙烷甲腈	385.46
43		1-(((4-(5-甲基-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)苯基)氨基)甲基)环丙烷甲腈	442.56
44		1-(((4-(5-氯-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪啉-4-基)苯基)氨基)甲基)环丙烷甲腈	448.95

[0673]

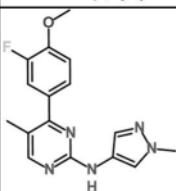
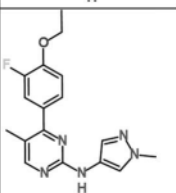
[0674] 表2IC50的概述 (nM)

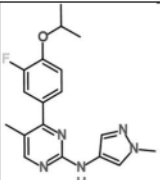
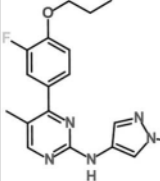
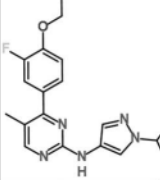
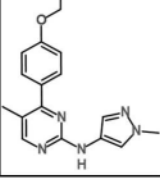
[0675]

实施例	JAK1 (5 nM) (1mM ATP)	JAK2 (0.25nM) (1mM ATP)	J2V617F (2.5 nM) (1mM ATP)	TYK2 (2.5 nM) (1mM ATP)
1	4.8	0.27	3.1765	12
2	72.74	-	170.9	-
3	8.862	-	28.12	21.88
4	<2.5	0.4254	<1.25	<1.25
5	3.325	-	<1.25	3.263
6	7.417	-	<1.25	<1.25
7	<2.5	-	<1.25	<1.25
8	6.197	-	<1.25	-
9	7.06	-	<1.25	-
10	124	-	113	-
11	65.07	-	138.5	217.9
12	19.6	32.3	-	64.73
13	5.578	-	<1.25	-
14	201.6	-	163.4	351.4
15	5.712	-	<1.25	-
16	39.2	-	6.33	-
17	<2.5	<0.25	<1.25	<1.25
18	<2.5	0.4273	-	<1.25
19	<2.5	<0.25	<1.25	<1.25
20	<2.5	0.2513	-	<1.25
21	7.31	<0.25	<1.25	<1.25
22	136	-	56.8	-
23	13.63	-	<1.25	-
24	84.15	-	111	-

	25	32.05	-	32.05	-
	26	6.171	-	<1.25	-
	27	5.528	-	1.491	-
	28	<2.5	-	<1.25	-
	29	14.1	3.4	-	41.4
	30	<2.5	0.3	-	-
	31	7.938	3.2	-	-
	32	28.9	0.9	-	106
	33	10.84	<0.25	6.163	30.04
[0676]	34	135.9	58.84	-	-
	35	72.09	1.664	-	-
	36	103	4.6	-	-
	37	14.51	0.7413	-	<1.25
	38	7.494	1.094	-	2.617
	39	<2.5	0.3768	-	<1.25
	40	<2.5	0.6541	-	1.785
	41	19.64	32.33	-	64.73
	42	19.24	27.41	-	102.4
	43	26.78	3.121	-	98.45
	44	35.25	1.457	-	173

[0677] 表3A某些文献化合物

实施例	结构	IUPAC名称	分子量
[0678] 45		4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	313.33
46		4-(4-乙氧基-3-氟苯基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	327.36

47		4-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	341.38
48		4-(3-氟-4-丙氧基苯基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	341.38
49		4-(4-乙氧基-3-氟苯基)-N-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-5-甲基嘧啶-2-胺	355.41
50		4-(4-乙氧基苯基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	309.36

[0680] 表3B文献化合物的示例性测试数据

实施例	JAK1 (5 nM) (1mM ATP)	JAK2 (0.25nM) (1mM ATP)	J2V617F (2.5 nM) (1mM ATP)	TYK2 (2.5 nM) (1mM ATP)
45	109.9	121.5	206.1	-
46	40.63	60.63	86.27	74.86
47	48.61	61.3	84.18	-
48	25.7	39.63	59.98	-
49	52.58	80.7	103.3	41.25
50	150.5	200.6	342.6	157.1

[0682] 本申请人的公开在本文中描述在优选实施方式中,其中相同的数字代表相同或相似的元件。在整个本说明书中对“一个实施方式”、“实施方式”的指称或类似语言,意味着与所述实施方式相关联描述的特定特点、结构或特征被包括在本发明的至少一个实施方式中。因此,在整个本说明书中,短语“在一个实施方式中”、“在实施方式中”和类似语言的出现,可能但不必定都指称同一实施方式。

[0683] 本申请人的公开的所描述的特点、结构或特征可以以任何适合的方式组合在一个或多个实施方式中。在本文中,在描述中叙述了大量具体细节,以提供对本发明实施方式的充分理解。然而,相关领域的技术人员将会认识到,本申请人的组合物和/或方法可以在不具有一个或多个所述具体细节的情况下,或使用其他方法、组分、材料等来实践。在其他情

况下,公知的结构、材料或操作未被详细示出或描述,以避免使本公开的方面模糊不清。

[0684] 在本说明书和随附的权利要求书中,没有具体数目的指称包括复数指称物,除非上下文明确规定不是如此。

[0685] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语都具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管与本文中所描述的相似或等同的任何方法和材料也可用于本公开的实践或试验,但限制描述的是优选的方法和材料。本文中叙述的方法出了所公开的特定顺序之外,可以以逻辑上可行的任何顺序来进行。

[0686] 通过引用并入

[0687] 在本公开中对其他文件例如专利、专利申请、专利公布、杂志、书籍、论文、网页内容做出了参考和引用。所有这些文件在此为所有目的整体通过引用并入本文。被称为通过引用并入本文,但与本文中明确阐述的现有定义、陈述或其他公开材料有冲突的任何材料或其部分,仅以在该并入的材料与本公开的材料之间不产生冲突的程度上并入。在有冲突的情况下,所述冲突应该以有利于本公开作为优选公开的方式解决。

[0688] 等同性

[0689] 代表性实施例旨在帮助说明本发明,不打算并且它们也不应被解释为限制本发明的范围。事实上,对于本领域技术人员来说,除了本文中所示和描述的之外,本发明及其许多其他实施方式的各种不同的修改,从本文件的全部内容包括实施例和对本文中包括的科学和专利文献的引用,将变得显而易见。实施例含有重要的附加信息、示例和指导,它们可以在本发明的各种不同实施方式及其等同物中被改编以适应于本发明的实践。