



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112300172 B

(45) 授权公告日 2024. 01. 16

(21) 申请号 202010504358.3  
(22) 申请日 2010.09.03  
(65) 同一申请的已公布的文献号  
    申请公布号 CN 112300172 A  
(43) 申请公布日 2021.02.02  
(30) 优先权数据  
    61/240,011 2009.09.04 US  
(62) 分案原申请数据  
    201080049405.4 2010.09.03  
(73) 专利权人 比奥根MA公司  
    地址 美国马萨诸塞州  
    专利权人 苏尼西斯制药有限公司  
(72) 发明人 D.A.厄兰森 D.马科特  
    G.库马阿维尔 J.范 汪德平  
    J.H.奎尔沃 L.希尔维安  
    N.鲍威尔 M.布伊 B.T.霍普金斯  
    A.塔维拉斯 关冰 P.康伦 钟民  
    T.J.詹金斯 D.斯科特  
    A.A.卢戈夫斯科伊  
(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
    11105  
    专利代理师 许斐斐  
(51) Int.Cl.  
    C07D 487/04 (2006.01)  
    C07D 473/34 (2006.01)  
    C07D 417/14 (2006.01)  
    C07D 413/14 (2006.01)  
    C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)  
A61K 31/635 (2006.01)  
A61K 31/55 (2006.01)  
A61K 31/52 (2006.01)  
A61K 31/553 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 37/06 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 21/04 (2006.01)  
A61P 7/06 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 37/08 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)  
A61P 13/08 (2006.01)  
A61P 13/12 (2006.01)  
A61P 1/04 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 35/02 (2006.01)  
A61P 15/00 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01)  
A61P 17/14 (2006.01)

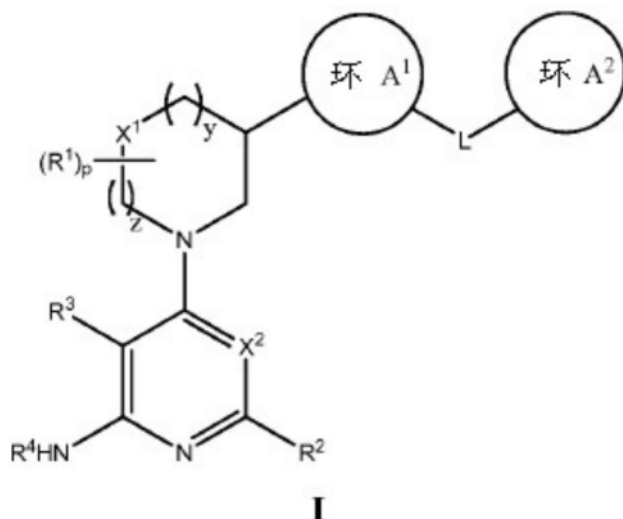
(56) 对比文件  
CN 101610676 A, 2009.12.23  
US 2008108636 A1, 2008.05.08  
US 20050143372 A1, 2005.06.30  
US 20060189638 A1, 2006.08.24  
审查员 柴伟

权利要求书8页 说明书227页

(54) 发明名称  
    布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂  
(57) 摘要  
    本发明提供了用作Btk抑制剂的化合物、其  
    组合物以及使用它们的方法。

CN 112300172 B

1. 一种由下式代表的化合物的药用盐：



其中：

$X^1$ 是-O-或- $CR^5R^6$ -；

$X^2$ 是= $CR^8$ -或=N-；

p是0-2；

y是0或1；

z是1或2,其中当y是0时z是2；

每个 $R^1$ 独立为卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、-N(R)SO<sub>2</sub>R或C<sub>1-6</sub>脂肪族基团,其中所述C<sub>1-6</sub>脂肪族基团任选地被卤素或羟基取代；

每个R为氢；

$R^2$ 为氢；

$R^3$ 为氢、卤素、-CN或C<sub>1-6</sub>脂肪族基团；

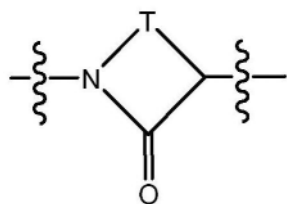
$R^4$ 为氢、-CN或C<sub>1-6</sub>脂肪族基团；或者

$R^3$ 和 $R^4$ 任选地与它们之间的原子一起形成选自具有1-2个氮的5元单环杂环的环,其中所述环任选地被=O、卤素或C<sub>1-6</sub>脂肪族基团取代,其中所述C<sub>1-6</sub>脂肪族基团被-COOH或-C(O)OR'取代,其中R'为C<sub>1-4</sub>脂肪族基团；

$R^5$ 和 $R^6$ 的每一个独立为氢、卤素、-OR或C<sub>1-6</sub>脂肪族基团,其中所述C<sub>1-6</sub>脂肪族基团任选地被卤素或羟基取代；

$R^8$ 为-CN；

环A<sup>1</sup>是：

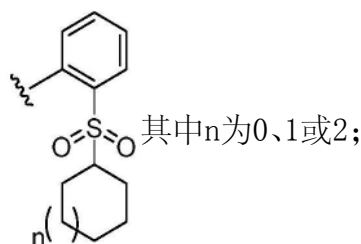


其中T是二价C<sub>2-4</sub>饱和或不饱和的直链或支链的烃链,其中T任选地取代有-OR°,其中R°选自氢或被卤素取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族基团；

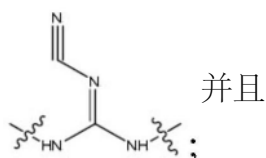
环A<sup>2</sup>选自苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环、7-10元饱和的或部分不饱和的双环碳环、具有1-2个独立选自氮或氧的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、具有1-3个独立选自氮或氧的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧和硫的杂原子的5-6元杂芳环、或具有1个氮的8-10元双环杂芳环,其中环A<sup>2</sup>任选地取代有一个或多个卤素、-OR<sup>o</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>、=O、CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>或C<sub>1-6</sub>脂肪族基团,其中所述C<sub>1-6</sub>脂肪族基团任选地被一个或多个卤素或-OH取代,且其中R<sup>o</sup>选自氢、C(O)Me、任选被卤素取代的苯基或任选被卤素取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族基团,或,

两个独立出现的R<sup>o</sup>,任选地与它们之间的原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环;或

环A<sup>2</sup>为



L是共价键或二价C<sub>1-7</sub>直链或支链的烃链,其中L的1、2或3个亚甲基单元独立地被-Cy-、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-O-、-C(O)-或-SO<sub>2</sub>-替代,其中L的至少一个亚甲基单元被-N(R)-替代,其中L任选地被-OH取代;或者L为



每个Cy独立为任选地被卤素取代的亚苯基。

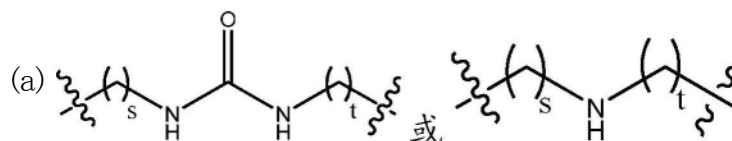
2. 权利要求1所述的药用盐,其中L是二价C<sub>1-5</sub>直链或支链的烃链,其中L的1、2或3个亚甲基单元独立地被-Cy-、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-O-、-C(O)-或-SO<sub>2</sub>-替代,其中L任选地被-OH取代。

3. 权利要求1所述的药用盐,其中:

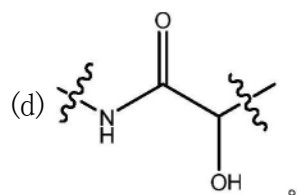
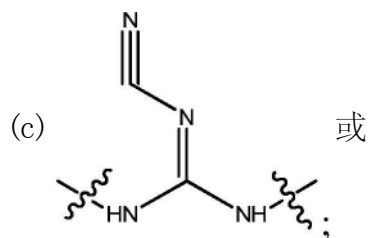
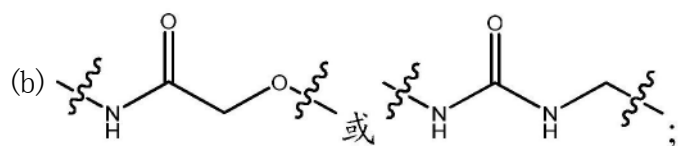
- (a) L的一个亚甲基单元被-N(R)-替代且R是氢;
- (b) L的一个亚甲基单元被-C(O)-替代;
- (c) L的至少一个亚甲基单元被-O-替代;或
- (d) L被-OH取代。

4. 权利要求1所述的药用盐,其中L为-NH-C(O)-NH-、-NH-C(O)-或-NH-。

5. 权利要求1所述的药用盐,其中L为:

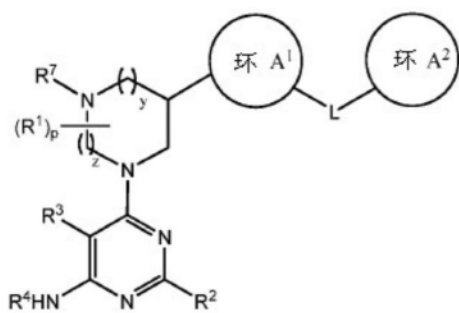
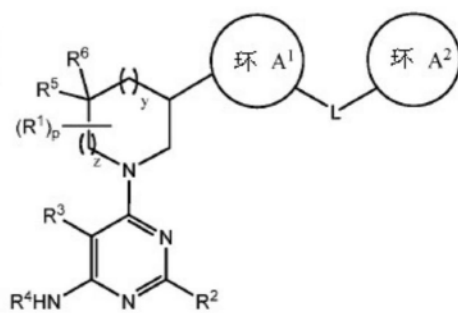
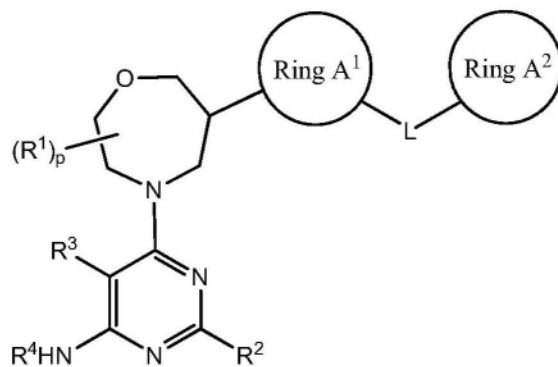
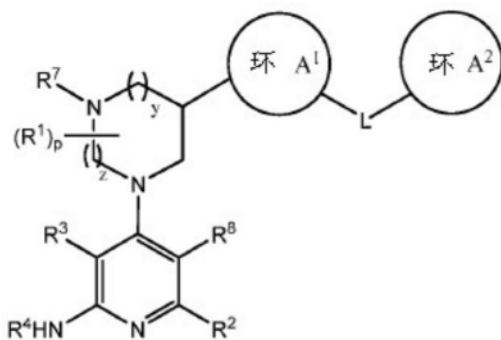
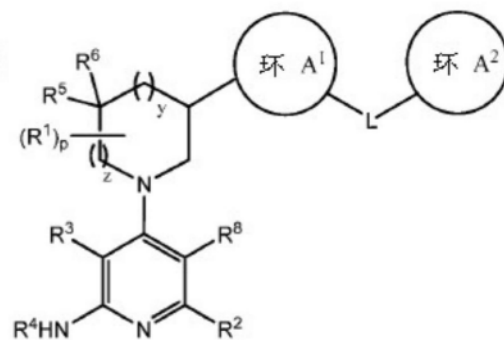
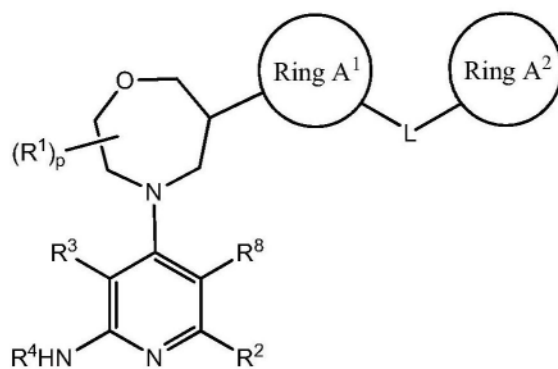


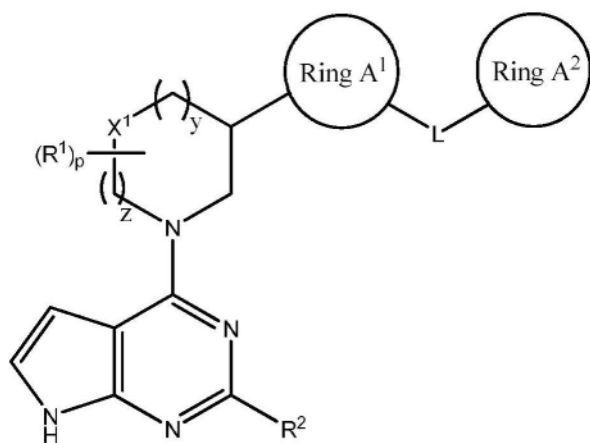
其中s和t独立地为0、1或2,并且s和t之和为0-4;



6. 权利要求1所述的药用盐,其中所述化合物具有式I-a-i、I-a-ii、I-a-iii、I-b-i、I-b-ii、I-b-iii或V-a:

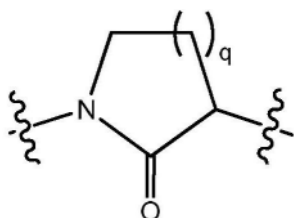


**I-a-i****I-a-ii****I-a-iii****I-b-i****I-b-ii****I-b-iii**



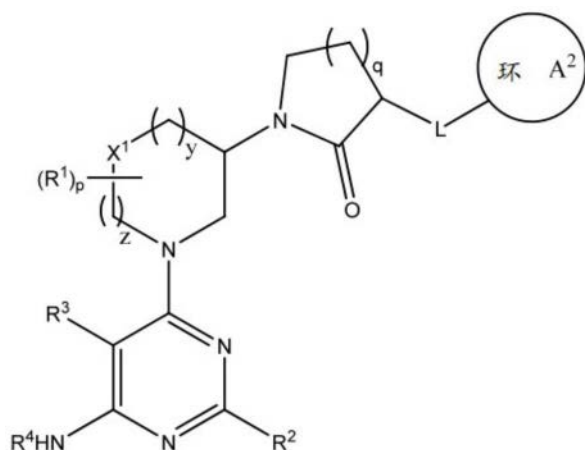
V-a。

7. 根据权利要求1所述的药用盐, 其中:  
R³和R⁴与它们之间的原子一起形成任选取代的吡咯或吡唑。
8. 根据权利要求1所述的药用盐, 其中R³和R⁴与它们之间的原子一起形成未取代的吡咯或吡唑。
9. 权利要求1所述的药用盐, 其中R⁴为氢, R³为卤素或-CN。
10. 权利要求1所述的药用盐, 其中R¹是卤素或任选取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族基团。
11. 权利要求1所述的药用盐, 其中X¹是-CR⁵R⁶-, 其中:
  - (a) R⁵和R⁶中的至少一个为取代的或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基; 或
  - (b) R⁵是氢且R⁶是氢。
12. 权利要求1所述的药用盐, 其中X¹是-CR⁵R⁶-, 其中R⁵和R⁶中的至少一个为被羟基取代的C<sub>1-5</sub>烷基。
13. 权利要求1所述的药用盐, 其中环A¹是:



并且任选地取代有-OR°, 其中R°选自氢或被卤素取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族基团, 其中q是1-3。

14. 权利要求13所述的药用盐, 其中q是1、2或3。
15. 权利要求13所述的药用盐, 其中所述化合物具有式XI:



# XI.

16. 权利要求1所述的药用盐, 其中环A<sup>2</sup>选自苯基、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、或具有1个氮的8-10元双环杂芳环, 其中环A<sup>2</sup>任选地取代有卤素、-OR<sup>°</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R<sup>°</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>°</sup>、=O、-CO<sub>2</sub>R<sup>°</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>°</sup>)<sub>2</sub>或C<sub>1-6</sub>脂肪族基团, 其中所述C<sub>1-6</sub>脂肪族基团任选地被卤素或-OH取代, 且其中R<sup>°</sup>选自氢、-C(O)Me或C<sub>1-6</sub>脂肪族基团。

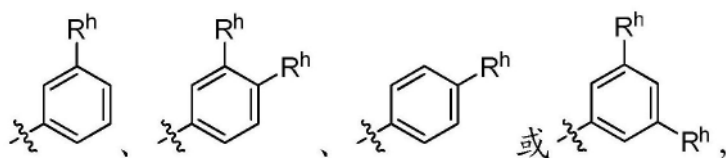
17. 权利要求16所述的药用盐, 其中环A<sup>2</sup>任选地被-N(R<sup>°</sup>)<sub>2</sub>取代。

18. 权利要求16所述的药用盐, 其中环A<sup>2</sup>是双环, 任选取代的苯基或任选取代的1-吡咯烷部分。

19. 权利要求18所述的药用盐, 其中环A<sup>2</sup>上的取代基选自卤素、-CF<sub>3</sub>、-OR<sup>°</sup>、-N(R<sup>°</sup>)<sub>2</sub>、-COOH、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>°</sup>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>°</sup>)<sub>2</sub>和C<sub>1-6</sub>脂肪族基团, 其中所述C<sub>1-6</sub>脂肪族基团任选地被卤素或-OH取代。

20. 权利要求19所述的药用盐, 其中环A<sup>2</sup>上的取代基选自-OH和-NH<sub>2</sub>。

21. 权利要求19所述的药用盐, 其中环A<sup>2</sup>具有式:

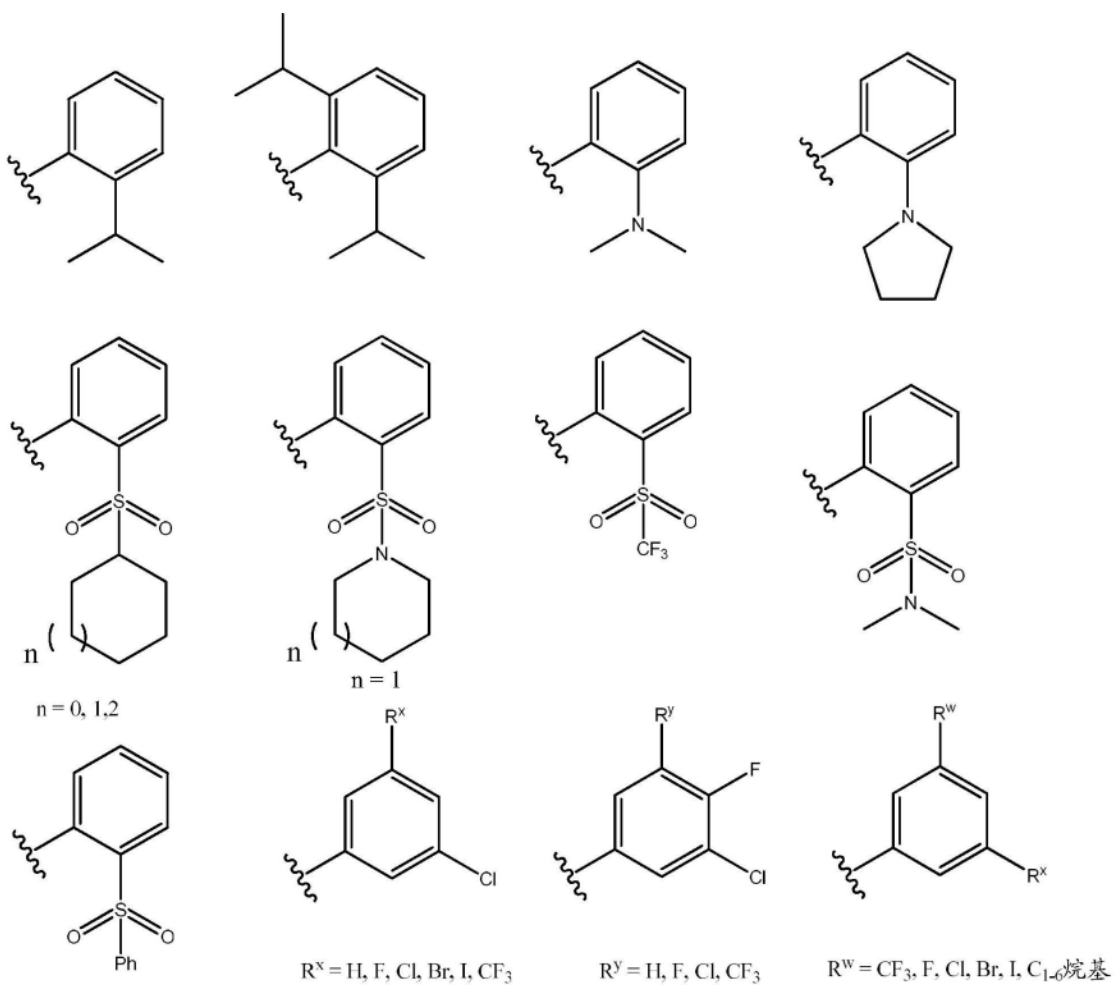


其中R<sup>h</sup>为F、Cl、Br或I。

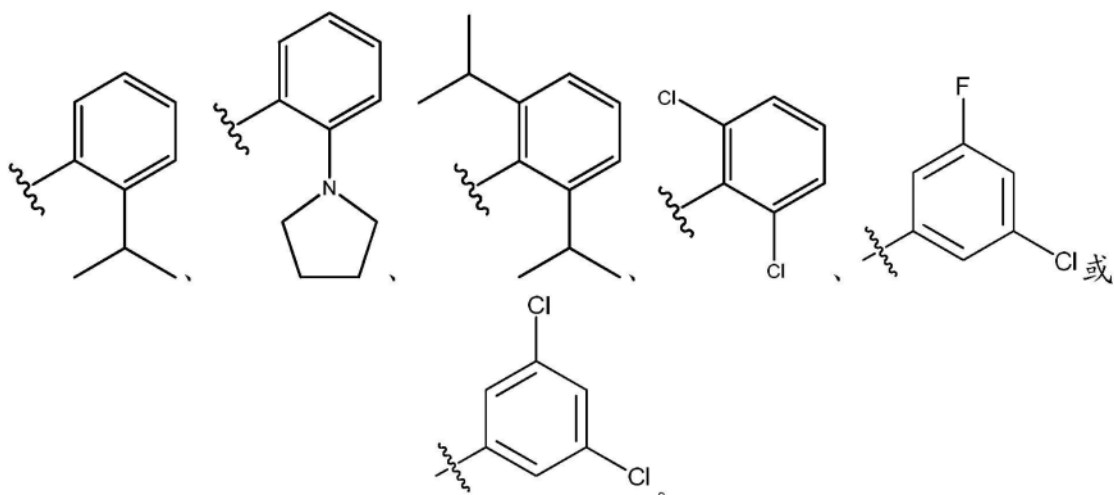
22. 权利要求18所述的药用盐, 其中在环A<sup>2</sup>上的邻位碳独立地取代有氢、卤素、-CF<sub>3</sub>、-OR<sup>°</sup>、-N(R<sup>°</sup>)<sub>2</sub>、-COOH或C<sub>1-6</sub>脂肪族基团, 其中所述C<sub>1-6</sub>脂肪族基团任选地被卤素或-OH取代。

23. 权利要求22所述的药用盐, 其中环A<sup>2</sup>上的邻位碳独立地取代有-OH或-NH<sub>2</sub>。

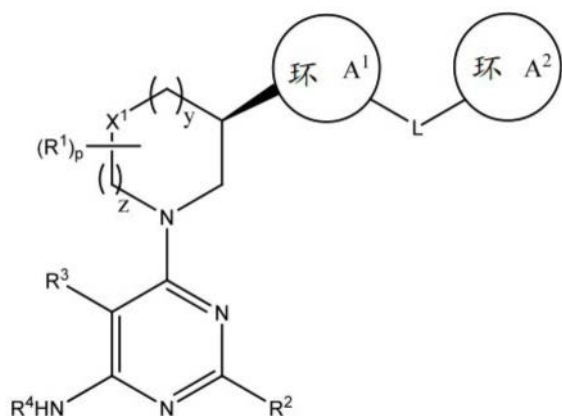
24. 权利要求1所述的药用盐, 其中环A<sup>2</sup>或-L-环A<sup>2</sup>选自:



25. 权利要求24所述的药用盐, 其中环A<sup>2</sup>或-L-环A<sup>2</sup>为:



26. 权利要求1所述的药用盐,其中所述化合物具有式II-b:



### II-b

27. 药物制剂,其包含权利要求1-21中任一项的药用盐和药学上可接受的赋形剂。

28. 权利要求1-26中任一项的药用盐或权利要求27的药物制剂在制备用于在受试者中降低布鲁顿酪氨酸激酶的酶活性的药物中的用途。

29. 权利要求1-26中任一项的药用盐或权利要求27的药物制剂在制备用于在受试者中治疗对布鲁顿酪氨酸激酶抑制有响应的疾患的药物中的用途。

30. 权利要求1-26中任一项的药用盐或权利要求27的药物制剂在制备用于在受试者中治疗选自由自身免疫疾患、炎性疾患和癌症组成的组的疾患的药物中的用途。

31. 权利要求30所述的用途,其中所述疾患是类风湿性关节炎。

32. 权利要求30所述的用途,其中所述疾患是狼疮。

33. 权利要求30所述的用途,其中所述疾患是白血病或淋巴瘤。

34. 降低布鲁顿酪氨酸激酶的酶活性的体外方法,其包括将布鲁顿酪氨酸激酶与权利要求1-26中任一项的化合物的药用盐或权利要求27的药物制剂接触。

## 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂

[0001] 本申请为中国发明专利申请(申请日为2010年9月3日、申请号为201610915859.4、发明名称为“布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂”)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2009年9月4日提交的美国临时申请序号61/240,011的优先权,其全部内容在此通过引用并入。

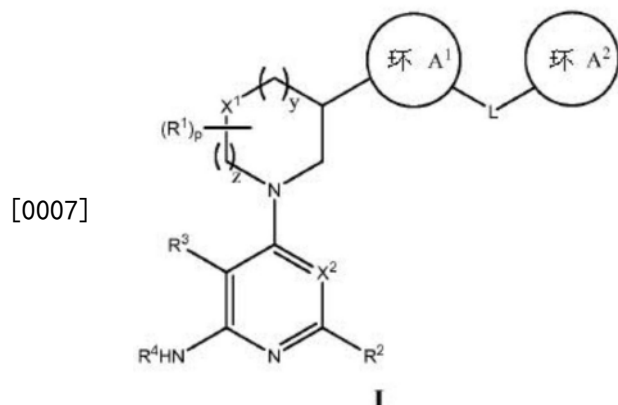
### 背景技术

[0004] 蛋白激酶是由超过500种蛋白组成的大型多基因家族,在肿瘤学、神经学和免疫学中的许多人类疾病的发展和治疗中发挥重要作用。Tec激酶是非受体酪氨酸激酶,由五个成员组成(Tec(肝细胞癌中表达的酪氨酸激酶)、Btk(布鲁顿酪氨酸激酶)、Itk(白介素-2(IL-2)-诱导型T-细胞激酶;还称为Emt或Tsk)、Rlk(静息淋巴细胞激酶;还称为Txk)和Bmx(染色体X上的骨髓酪氨酸激酶基因;还称为Etk))并主要在造血细胞中表达,但已经在内皮细胞和肝细胞中检测到了Bmx和Tec的表达。Tec激酶(Itk、Rlk和Tec)在T细胞中表达并且全部在T细胞受体(TCR)下游被活化。Btk是B细胞受体(BCR)信号传导的下游介质,参与调节B细胞活化、增殖和分化。更具体地,Btk含有与磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸(PIP3)结合的PH结构域。PIP3结合诱导Btk磷酸化磷脂酶C(PLC  $\gamma$ ),磷脂酶C转而水解PIP2而产生两个第二信使,肌醇三磷酸(IP3)和二酰甘油(DAG),这两个第二信使活化蛋白激酶PKC,然后蛋白激酶PKC诱导其他B细胞信号传导。使Btk失去酶活性的突变导致XLA综合征(X连锁无丙种球蛋白血症),是一种原发性免疫缺陷。鉴于Tec激酶在B细胞和T细胞信号传导中发挥的重要作用,Tec激酶是针对自身免疫疾患的关注靶标。

[0005] 因此,本领域非常需要有效的Btk抑制剂。本发明满足了这些需要和其他需要。

### 发明内容

[0006] 在某些实施方案中,本发明提供了式I化合物:



[0008] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、L、环 $A^1$ 、环 $A^2$ 、y、z和p的每一个如本文定义和描述。这些化合物是许多蛋白激酶的抑制剂,所述蛋白激酶特别是Tec家族成员,例如Itk、Txk、Tec、Bmx和Btk(布鲁顿酪氨酸激酶)。因此,所提供的化合物可用于多种方法,包括体外筛选和活性

测定以及体内临床前、临床和治疗环境,如本文详细描述。

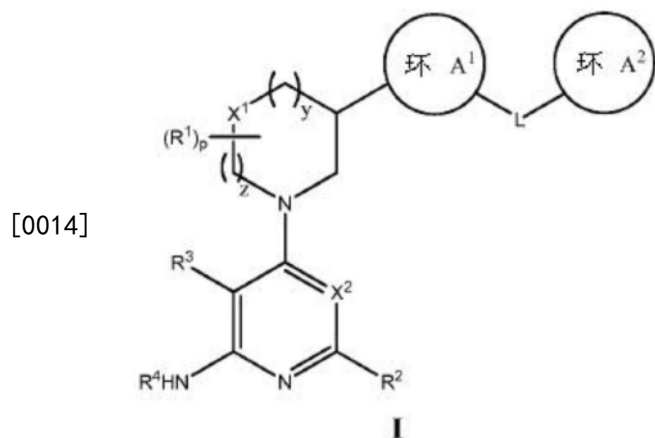
[0009] 在某些实施方案中,本发明提供了包含所提供的化合物的药物组合物。

[0010] 在某些实施方案中,本发明提供了降低Btk酶活性的方法。所述方法包括使Btk与有效量的Btk抑制剂接触。

[0011] 在某些实施方案中,本发明提供了在有相应需要的受治疗者中治疗对Btk抑制响应的疾患的方法。所述疾患和方法在本文详细描述。

[0012] 某些实施方案的详细描述

[0013] 在某些实施方案中,本发明提供了式I化合物:



[0015] 其中:

[0016]  $X^1$ 是 $-O-$ 、 $-CR^5R^6-$ 或 $-NR^7-$ ;

[0017]  $X^2$ 是 $=CR^8-$ 或 $=N-$ ;

[0018]  $p$ 是0-5;

[0019]  $y$ 是0、1或2;

[0020]  $z$ 是0、1或2、其中当 $y$ 是2时 $z$ 是0或1,并且当 $y$ 是0时 $z$ 是1或2;

[0021] 每个 $R^1$ 独立为卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 或任选取代的基团,所述基团选自 $C_{1-12}$ 脂肪族、苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环、7-10元饱和的或部分不饱和的双环碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环,或者:

[0022] 相邻碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之间的原子一起形成任选取代的环,所述环选自苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环、7-10元饱和的或部分不饱和的双环碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环,或者:

[0023] 不相邻碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之间的原子一起形成桥接双环基团的任选取代的桥,其中所述桥是 $C_{1-3}$ 烃链,其中一个亚甲基单元任选被 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-S-$ 或 $-S-$ 替代,或者:

[0024] 同一碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之间的原子一起形成任选取代的螺稠合环,所述螺稠合环选自3-7元饱和的或部分不饱和的碳环或具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环;

[0025] 每个 $R$ 独立为氢或任选取代的基团,所述基团选自 $C_{1-6}$ 脂肪族、苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环或具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环,或者:

[0026] 同一氮上的两个 $R$ 基团与它们之间的原子一起形成任选取代的具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的、部分不饱的或杂芳基的环;

[0027]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^8$ 的每一个独立为 $R$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 或 $-OC(O)N(R)_2$ ;或者:

[0028]  $R^3$ 和 $R^4$ 任选地与它们之间的原子一起形成任选取代的环,所述环选自具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环或具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环;

[0029]  $R^4$ 和 $R^7$ 的每一个独立为 $R$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 或 $-S(O)_2N(R)_2$ ;

[0030] 环 $A^1$ 是任选取代的二价环,所述二价环选自亚苯基、3-8元饱和的或部分不饱和的单环亚碳环基、7-10元饱和的或部分不饱和的双环亚碳环基、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和的或部分不饱和的单环亚杂环基、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环亚杂环基、8-10元双环亚芳基、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚杂芳基;

[0031] 环 $A^2$ 是任选取代的环,所述环选自苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环、7-10元饱和的或部分不饱和的双环碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环;

[0032]  $L$ 是共价键或任选取代的二价 $C_{1-7}$ 饱和的或不饱和的直链或支链的烃链,其中 $L$ 的1、2或3个亚甲基单元独立地被 $-Cy-$ 、 $-CR_2-$ 、 $-NR-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-N=N-$ 或 $-C(=N_2)-$ 替代,其中 $L$ 的至少一个亚甲基单元被 $-N(R)-$ 替代;并且

[0033] 每个 $Cy$ 独立为任选取代的二价环,所述二价环选自亚苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的亚碳环基、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环亚杂环基、或具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基。

[0034] 定义



[0035] 本发明化合物包括上述大体描述的那些,并且通过本文公开的类别、亚类和种类进一步说明。如本文使用的,除非另外指明,否则将应用以下定义。出于本发明目的,化学元素根据元素周期表,CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,第75版来鉴定。此外,有机化学的一般原理描述于“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999和“March's Advanced Organic Chemistry”,第5版,编著:Smith,M.B.和March,J.,John Wiley&Sons,New York:2001,其全部内容在此通过引用并入。

[0036] 本文使用的缩写具有其在化学和生物领域的常规含义。本文提出的化学结构和化学式根据化学领域已知的化学价的标准规则而构建。

[0037] 如本文使用的,术语“脂肪族”或“脂肪族基团”表示完全饱和的或含有一个或多个不饱和度(units of unsaturation)的直链(即,未分支的)或分支的取代或未取代的烃链,或完全饱和的或含有一个或多个不饱和度但不是芳香族的单环烃或双环烃(在本文还称为“碳环”、“脂环族”或“环烷基”),其与分子其余部分单点连接。除非另外规定,脂肪族基团含有1-6个脂肪族碳原子。在一些实施方案中,脂肪族基团含有1-5个脂肪族碳原子。在其他实施方案中,脂肪族基团含有1-4个脂肪族碳原子。在其他实施方案中,脂肪族基团含有1-3个脂肪族碳原子,而在其他实施方案中,脂肪族基团含有1-2个脂肪族碳原子。在一些实施方案中,“脂环族”(或“碳环”或“环烷基”)指完全饱和的或含有一个或多个不饱和度但不是芳香族的单环 $C_3$ - $C_6$ 烃,其与分子其余部分单点连接。适合的脂肪族基团包括但不限于直链或支链的取代或未取代的烷基、烯基、炔基及其杂化物(hybrids),例如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0038] 如本文使用的,术语“桥接双环”指具有至少一个桥的任何双环系统,即,碳环或杂环的、饱和的或不饱和的。如IUPAC所定义的,“桥”是连接两个桥头的无分支原子链或原子或价键,其中“桥头”是环系统中键合至三个或更多骨架原子的任何骨架原子(不包括氢)。

[0039] 术语“低级烷基”指 $C_{1-4}$ 直链或支链烷基。示例性的低级烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0040] 术语“低级卤代烷基”指经一个或多个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 直链或支链烷基。

[0041] 术语“杂原子”表示氧、硫、氮、磷或硅的一个或多个(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式,或;杂环的可取代的氮,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 $NR^+$ (如在N-取代的吡咯烷基中))。

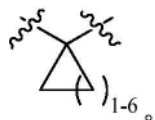
[0042] 如本文使用的,术语“不饱和的”表示部分具有一个或多个不饱和度。

[0043] 如本文使用的,术语“二价 $C_{x-y}$ (例如, $C_{1-5}$ )饱和的或不饱和的直链或支链烃链”指如本文定义的直链或支链的二价亚烷基、亚烯基和亚炔基链。

[0044] 术语“亚烷基”指二价烷基。“亚烷基链”是聚亚甲基,即, $-(CH_2)_n-$ , $n$ 是1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。取代的亚烷基链是其中一个或多个亚甲基氢原子被取代基替代的聚亚甲基。适合的取代基包括下文针对取代的脂肪族基团描述的那些。

[0045] 术语“亚烯基”指二价烯基。取代的亚烯基链是其中一个或多个氢原子被取代基替代的含有至少一个双键的聚亚甲基。适合的取代基包括下文针对取代的脂肪族基团描述的那些。

[0046] 如本文使用的,术语“亚环烷基(cycloalkylenyl)”指以下结构的二价环烷基:



[0047] 术语“卤素”表示F、Cl、Br或I。

[0048] 单独使用或作为较大部分的一部分如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧基烷基”中使用的术语“芳基”指具有总共5至14个环成员的单环或双环系统,其中该系统中至少一个环是芳族的,并且其中该系统中每个环含有3至7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。

[0049] 单独使用或作为较大部分的一部分如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧基烷基”中使用的术语“芳基”指具有总共5至10个环成员的单环和双环系统,其中该系统中至少一个环是芳族的,并且其中该系统中每个环含有3至7个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。在本发明的某些实施方案中,“芳基”指芳族环系统,其包括但不限于苯基、联苯、萘基、蒽基和类似基团,其可以带有一个或多个取代基。如在本文使用的,术语“芳基”的范围还包括其中芳族环与一个或多个非芳族环稠合的基团,所述非芳族环例如茚满基、酞酰亚胺基、萘酰亚胺基、菲啶基或四氢萘基和类似基团。

[0050] 单独使用或作为较大部分例如“杂芳烷基”或“杂芳烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”和“杂芳-”指具有5至10个环原子、优选5、6或9个环原子;具有在环阵列中共享的6、10或14个 $\pi$ 电子;并且除了碳原子外具有1至5个杂原子的基团。术语“杂原子”指氮、氧或硫,并且包括氮或硫的任何氧化形式以及碱性氮的任何季铵化形式。杂芳基包括但不限于噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、中氮茚基、嘌呤基、萘啶基和蝶啶基。如本文使用的,术语“杂芳基”和“杂芳-”还包括其中杂芳环与一个或多个芳基、脂环族或杂环基环稠合的基团,其中连接自由基或连接点在杂芳环上。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、吡唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环或双环的。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”、“杂芳基团”或“杂芳族”互换使用,这些术语的任何一个包括任选取代的环。术语“杂芳烷基”指经杂芳基取代的烷基,其中烷基和杂芳基部分独立为任选取代的。

[0051] 如本文使用的,术语“杂环”、“杂环基”、“杂环自由基”和“杂环”可互换使用并且指饱和的或部分不饱和的5至7元单环或7-10元双环杂环部分,并且除了碳原子外具有一个或多个、优选1至4个如上定义的杂原子。当提及杂环的环原子而使用时,术语“氮”包括取代的氮。作为例子,在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和的或部分不饱和的环中,氮可以是N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 $^+NR$ (如在N-取代的吡咯烷基中)。

[0052] 杂环可以在导致稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接至其侧链基团,并且任何一个环原子可以任选地被取代。这种饱和的或部分不饱和的杂环自由基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基吡咯烷基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮环庚烷基、氧氮环庚烷基、硫氮环庚

烷基、吗啉基和奎宁环基。术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基环”、“杂环基团”、“杂环部分”和“杂环自由基”在本文可互换使用,并且还包括其中杂环基环与一个或多个芳基、杂芳基或脂环族环例如二氢吡啶基、3H-吡啶基、苯并二氢吡喃基、菲啶基或四氢喹啉基稠合的基团,其中连接自由基或连接点在杂环基环上。杂环基可以是单环或双环。术语“杂环基烷基”指经杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立被任选取代。

[0053] 如本文使用的,术语“部分不饱和的”指包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和的”意图包括具有多个不饱和位点的环,但不意图包括本文定义的芳基或杂芳基部分。

[0054] 如本文使用的并且除非另外规定,前缀“亚-”用于描述二价基团。因此,上述术语的任何一个可以用前缀“亚-”修饰以描述该部分的二价形式。例如,二价碳环是“亚碳环基”,二价芳基环是“亚芳基”,二价苯环是“亚苯基”,二价杂环是“亚杂环基”,二价杂芳基环是“亚杂芳基”,二价烷基链是“亚烷基”,二价烯基链是“亚烯基”,二价炔基链是“亚炔基”,依此类推。

[0055] 如本文使用的,规定时,本发明化合物可以含有“任选取代的”部分。一般而言,无论之前是否有术语“任选”,术语“取代的”表示指示部分的一个或多个氢被适合的取代基替代。除非另外指明,“任选取代的”基团可以在基团的每个可取代的位置具有适合的取代基,并且当任何给定结构中不止一个位置可以经不止一个选自规定基团的取代基取代时,在每个位置的取代基可以相同或不同。本发明考虑的取代的组合优选是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。如本文使用的,术语“稳定的”指当经历允许其生产、检测和在某些实施方案中其回收、纯化和用于本文公开的一个或多个目的的条件时没有实质改变的化合物。

[0056] “任选取代的”基团的可取代碳原子上适合的一价取代基独立为卤素;  $-(CH_2)_{0-4}R^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OR^0$ ;  $-O(CH_2)_{0-4}R^0$ ;  $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^0)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SR^0$ ; 可以经  $R^0$  取代的  $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ; 可以经  $R^0$  取代的  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ; 可以经  $R^0$  取代的  $-CH=CHPh$ ; 可以经  $R^0$  取代的  $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-N_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)R^0$ ;  $-N(R^0)C(S)R^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)NR^0_2$ ;  $-N(R^0)C(S)NR^0_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}N(R^0)C(O)OR^0$ ;  $-N(R^0)N(R^0)C(O)R^0$ ;  $-N(R^0)N(R^0)C(O)NR^0_2$ ;  $-N(R^0)N(R^0)C(O)OR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^0$ ;  $-C(S)R^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^0_3$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^0$ ;  $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^0$ ;  $-SC(S)SR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^0_2$ ;  $-C(S)NR^0_2$ ;  $-C(S)SR^0$ ;  $-SC(S)SR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^0_2$ ;  $-C(O)N(OR^0)R^0$ ;  $-C(O)C(O)R^0$ ;  $-C(O)CH_2C(O)R^0$ ;  $-C(NOR^0)R^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}SSR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^0$ ;  $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^0$ ;  $-S(O)_2NR^0_2$ ;  $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^0$ ;  $-N(R^0)S(O)_2NR^0_2$ ;  $-N(R^0)S(O)_2R^0$ ;  $-N(OR^0)R^0$ ;  $-C(NH)NR^0_2$ ;  $-P(O)_2R^0$ ;  $-P(O)R^0_2$ ;  $-OP(O)R^0_2$ ;  $-OP(O)(OR^0)_2$ ;  $SiR^0_3$ ;  $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $O-N(R^0)_2$ ; 或  $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)O-N(R^0)_2$ , 其中每个  $R^0$  可以如下定义所取代,并且独立为氢、 $C_{1-6}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5-6元杂芳环)或具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基的环,或者尽管上文定义,但两个独立出现的  $R^0$  与它们之间的原子一起形成具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和的、部分不饱和的或芳基的单环或双环,其可以如下文定义所取代。

[0057]  $R^0$  (或通过使两个独立出现的  $R^0$  与它们之间的原子结合在一起所形成的环)上适合的

一价取代基独立为卤素、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{卤代R}^\bullet)$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$ 、 $-O(\text{卤代R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{OSiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{直链或支链亚烷基})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 或 $-\text{SSR}^\bullet$ ,其中每个 $\text{R}^\bullet$ 是未取代的或者当前面有“卤代”时仅经一个或多个卤素取代,并且独立选自 $\text{C}_{1-4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-O(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、或具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。 $\text{R}^\circ$ 的饱和碳原子上适合的二价取代基包括 $=\text{O}$ 和 $=\text{S}$ 。

[0058] “任选取代的”基团的饱和碳原子上适合的二价取代基包括以下: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^{*}_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-O(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ 或 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$ ,其中每个独立出现的 $\text{R}^*$ 选自氢、可以如下文定义所取代的 $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族、或具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。与“任选取代的”基团的邻位可取代碳结合的适合的二价取代基包括: $-O(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}-$ ,其中每个独立出现的 $\text{R}^*$ 选自氢、可以如下文定义所取代的 $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族、或具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。

[0059]  $\text{R}^*$ 的脂肪族基团上的适合取代基包括卤素、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{卤代R}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-O(\text{卤代R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ,其中每个 $\text{R}^\bullet$ 是未取代的或者当前面有“卤代”时仅经一个或多个卤素取代,并且独立选自 $\text{C}_{1-4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-O(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、或具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。

[0060] “任选取代的”基团的可取代氮上适合的取代基包括 $-\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ;其中每个 $\text{R}^\dagger$ 独立为氮、可以如下文定义所取代的 $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族、未取代的 $-\text{OPh}$ 、或具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基的环,或者尽管上文定义,但两个独立出现的 $\text{R}^\dagger$ 与它们之间的原子一起形成具有0-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和的、部分不饱和的或芳基的单环或双环。

[0061]  $\text{R}^\dagger$ 的脂肪族基团上适合的取代基独立为卤素、 $-\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{卤代R}^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-O(\text{卤代R}^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}^\bullet_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ,其中每个 $\text{R}^\bullet$ 是未取代的,或者当前面有“卤代”时仅经一个或多个卤素取代,并且独立为 $\text{C}_{1-4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-O(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、或0-4个具有独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基的环。

[0062] 如本文使用的,术语“药学可接受的盐”指在合理医学判断范围内适合用于与人和低等动物的组织接触而无不当毒性、刺激、变态反应等并且符合合理的益处/风险比的那些盐。药学可接受的盐是本领域公知的。例如,S.M.Berge等在通过引用并入本文的J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学可接受的盐。

[0063] 在某些实施方案中,通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物而产生化合物的中性形式。在一些实施方案中,化合物的母体形式在某些物理性质例如在极性溶剂中的溶解度方面不同于各种盐。


[0064] 除非另外说明,本文描绘的结构还意在包括该结构的所有异构体(例如,对映异构

体、非对映异构体和几何异构体(或构象异构体))形式;例如,每个不对称中心的R和S构型、Z和E双键异构体、和Z和E构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何异构体(或构象异构体)混合物在本发明范围内。除非另外说明,本发明化合物的所有互变异构体形式在本发明范围内。此外,除非另外说明,本文描绘的结构还意在包括差别仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如,具有包括氘或氚替代氢或者 $^{13}\text{C}$ -或 $^{14}\text{C}$ -富集碳替代碳的本发明结构的化合物在本发明范围内。此类化合物可用作例如分析工具、生物测定中的探针或根据本发明的治疗剂。

[0065] 如本文使用的,术语“氧代”表示与碳原子双键键合从而形成羰基的氧。

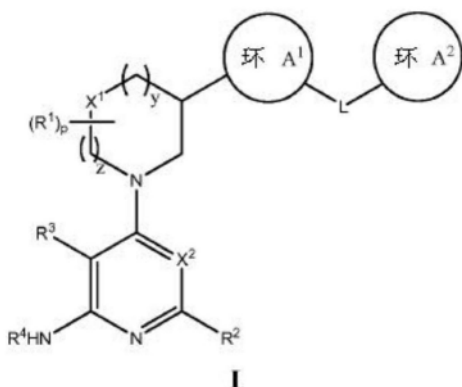
[0066] 本领域普通技术人员将理解,本文描述的合成方法利用许多保护基。如本文使用的,术语“保护基”表示特定官能部分例如O、S或N被掩蔽或封闭,根据需要而允许反应选择性地多官能化合物的另一反应性位点进行。适合的保护基是本领域公知的,并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene和P.G.M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999中详细描述的那些,其全部内容在此通过引用并入。在某些实施方案中,保护基以良好产率选择性地反应以产生对设计反应稳定的受保护的底物;保护基优选地可被容易获得的、优选无毒的试剂选择性去除,所述试剂不攻击其他官能团;保护基形成可分离的衍生物(更优选不产生新的立体中心);并且保护基将优选具有最低的其他官能度以避免其他的反应位点。如本文详述的,可以利用氧、硫、氮和碳保护基。作为非限制性实例,羟基保护基包括甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫代甲基(MTM)、苄氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、叔丁氧基甲基、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、四氢吡喃基(THP)、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、烯丙基、对氯苄基、对甲氧基苄基、2,4-二硝基苄基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、对硝基苄基、2,6-二氯苄基、对苄基苄基、4-吡啶甲基、二苄基甲基、p,p'-二硝基二苄基、三苄基甲基、对甲氧基苄基二苄基甲基、1,1-双(4-甲氧基苄基)-1'-萘基甲基、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苄基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、二苄基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苄基甲硅烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苄基甲氧基乙酸酯、苄氧基乙酸酯、对氯苄氧基乙酸酯、3-苄基丙酸酯、特戊酸酯、金刚酸酯、巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苄基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(茱酸酯)、烷基甲基碳酸酯、9-苄基甲基碳酸酯(Fmoc)、烷基乙基碳酸酯、烷基2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、烷基苄基碳酸酯、烷基对甲氧基苄基碳酸酯、烷基3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、烷基邻硝基苄基碳酸酯、烷基对硝基苄基碳酸酯、烷基S-苄基硫代碳酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-(甲基硫代甲氧基)乙基、2-(甲基硫代甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苄氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苄氧基乙酸酯、氯二苄基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、邻-(甲氧基羰基)苯甲酸酯、烷基N-苄基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基硫膦基、烷基2,4-二硝基苄基磺酸酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。为了保护1,2-或1,3-二醇,保护基包括亚甲基缩醛、亚乙基缩醛、1-叔丁基亚乙基缩酮、1-苄基亚乙基缩酮、(4-甲氧基苄基)亚乙基缩醛、2,2,2-三氯亚乙基缩醛、缩丙酮、亚

环戊基缩酮、亚环己基缩酮、亚环庚基缩酮、亚苄基缩醛、对甲氧基亚苄基缩醛、3,4-二甲氧基亚苄基缩醛、2-硝基亚苄基缩醛、甲氧基亚甲基缩醛、乙氧基亚甲基缩醛、 $\alpha$ -甲氧基亚苄基原酸酯、 $\alpha$ -(N,N'-二甲基氨基)亚苄基衍生物、2-氧杂亚环戊基原酸酯、二-叔丁基亚甲基硅烷基(DTBS)、1,3-(1,1,3,3-四异丙基亚二硅氧烷基)衍生物(TIPDS)、环碳酸酯、环硼酸酯、乙基硼酸酯和苯基硼酸酯。氨基保护基包括甲基氨基甲酸酯、9-苄基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、9-(2,7-二溴)苄基甲基氨基甲酸酯、4-甲氧基苯甲酰甲基氨基甲酸酯(Phenoc)、2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(Troc)、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、1-甲基-1-(4-联苯基)乙基氨基甲酸酯(Bpoc)、2-(2'-和4'-吡啶基)乙基氨基甲酸酯(Pyoc)、2-(N,N'-二环己基羰酰胺基)乙基氨基甲酸酯、叔丁基氨基甲酸酯(BOC)、烯丙基氨基甲酸酯(Alloc)、4-硝基肉桂基氨基甲酸酯(Noc)、N-羟基吡啶基氨基甲酸酯、烷基二硫代氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯(Cbz)、对硝基苄基氨基甲酸酯、对氯苄基氨基甲酸酯、二苯基甲基氨基甲酸酯、2-甲基磺酰基乙基氨基甲酸酯、2-(对甲苯磺酰基)乙基氨基甲酸酯、2,4-二甲基噻吩基氨基甲酸酯(Bmpc)、2-三苯基磷鎓基异丙基氨基甲酸酯(Ppoc)、间氯-对酰氧基苄基氨基甲酸酯、p-(二羟基氧硼基)苄基氨基甲酸酯、间硝基苯基氨基甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基氨基甲酸酯、邻硝基苄基氨基甲酸酯、苯基(邻硝基苯基)甲基氨基甲酸酯、N'-对甲苯磺酰基氨基羰基衍生物、N'-苯基氨基硫代羰基衍生物、叔戊基氨基甲酸酯、对氰基苄基氨基甲酸酯、环己基氨基甲酸酯、环戊基氨基甲酸酯、对癸基氧基苄基氨基甲酸酯、2,2-二甲氧基羰基乙烯基氨基甲酸酯、2-呋喃基甲基氨基甲酸酯、异冰片基氨基甲酸酯、异丁基氨基甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基氨基甲酸酯、苯基氨基甲酸酯、甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、N-苯甲酰苯基丙氨酰衍生物、苯酰胺、对苯基苯酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、邻硝基苯酰胺、邻-(苯甲酰氧基甲基)苯酰胺、4,5-二苯基-3-噁唑烷-2-酮、N-苯邻二甲酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-甲胺、N-丙烯胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-苄胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫代亚甲胺、N-亚苄胺、N-对甲氧基亚苄胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙胺、N-对硝基亚苄胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲胺、N-亚环己胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-硝胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代膦酰胺(Mpt)、二烷基氨基磷酸酯、二苄基氨基磷酸酯、二苯基氨基磷酸酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺、对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、甲烷磺酰胺(Ms)、 $\beta$ -三甲基甲硅烷基乙烷磺酰胺(SES)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。示例性的保护基在本文详述,但是,要理解,本发明不意图限于这些保护基;而是可以许多其他等同保护基可以使用上述标准容易地鉴定并用于本发明方法。此外,许多保护基由Greene和Wuts(同上)描述。

[0067] 符号“”表示化学部分与分子或化学式的其余部分的连接点。

[0068] 如上所述,某些实施方案提供了式I的化合物:

[0069]



[0070] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $L$ 、环 $A^1$ 、环 $A^2$ 、 $y$ 、 $z$ 和 $p$ 的每一个如上文定义并且在本文以类别和亚类描述。

[0071] 在一些实施方案中, $p$ 是0。在一些实施方案中, $p$ 是1。在一些实施方案中, $p$ 是2。在一些实施方案中, $p$ 是3。在一些实施方案中, $p$ 是4。在一些实施方案中, $p$ 是5。

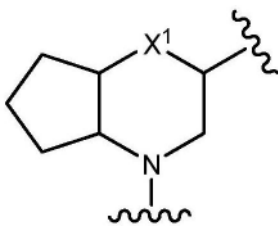
[0072] 在一些实施方案中, $y$ 是0。在一些实施方案中, $y$ 是1。在一些实施方案中, $y$ 是2。

[0073] 在一些实施方案中, $z$ 是0。在一些实施方案中, $z$ 是1。在一些实施方案中, $z$ 是2。

[0074] 在某些实施方案中,每个 $R^1$ 独立为卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{NR})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 或任选取代的 $\text{C}_{1-12}$ 脂肪族。在一些实施方案中,每个 $R^1$ 独立为卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 或任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族。在一些实施方案中, $R^1$ 是任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族。在一些实施方案中, $R^1$ 是 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, $R^1$ 是卤素。在一些实施方案中, $R^1$ 是卤素取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, $R^1$ 是 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施方案中, $R^1$ 是 $-\text{CN}$ 。在一些实施方案中, $R^1$ 是甲基。

[0075] 在一些实施方案中, $p$ 是至少2,并且相邻碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之间的原子一起形成任选取代的环,所述环选自苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环、7-10元饱和的或部分不饱和的双环碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。在一些实施方案中,相邻碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之间的原子一起形成任选取代的3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中,相邻碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之间的原子一起

形成具有下式的双环:

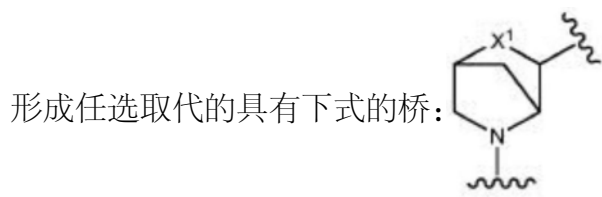


在某些实施方案中,所述双环还经1、2或3个 $R^1$

基团取代。

[0076] 在一些实施方案中, $p$ 是至少2,并且不相邻碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之间的

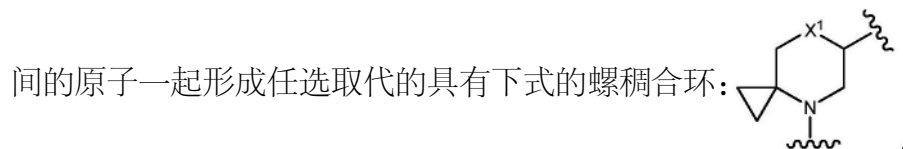
原子一起形成桥接双环基团的任选取代的桥,其中所述桥是 $C_{1-3}$ 烃链,其中一个亚甲基单元任选被 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-S-$ 或 $-S-$ 替代。在某些实施方案中,不相邻碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之间的原子一起形成桥接双环基团的任选取代的桥,其中所述桥是 $C_{1-3}$ 烃链。在一些实施方案中,不相邻碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之间的原子一起



在某些实施方案中,所述桥接双环基团还经1、

2或3个 $R^1$ 基团取代。

[0077] 在一些实施方案中,p是至少2,同一碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之间的原子一起形成任选取代的螺稠合环,所述螺稠合环选自3-7元饱和的或部分不饱和的碳环、或具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环。在一些实施方案中,同一碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之间的原子一起形成任选取代的螺稠合的3-7元饱和的或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,同一碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之



在某些实施方案中,所述

螺稠合环还经1、2或3个 $R^1$ 基团取代。

[0078] 在一些实施方案中,每个R独立为氢或任选取代的基团,所述基团选自 $C_{1-6}$ 脂肪族、苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、或具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。在一些实施方案中,R是氢。在一些实施方案中,R是任选取代的 $C_{1-6}$ 脂肪族。在一些实施方案中,R是任选取代的苯基。在一些实施方案中,R是任选取代的3-7元饱和的或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,R是任选取代的具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环。在一些实施方案中,R是任选取代的具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0079] 在某些实施方案中,R上的取代基选自 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-CO_2H$ 。

[0080] 在一些实施方案中, $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^8$ 的每一个独立为R、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 或 $-OC(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^8$ 的每一个为氢。在一些实施方案中, $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^8$ 的每一个独立为R。

[0081] 在一些实施方案中, $R^2$ 是R、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 或 $-OC(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 是氢或任选取代的 $C_{1-6}$ 脂肪族。在一些实施方案中, $R^2$ 是炔丙基。在一些实施方案中, $R^2$ 是卤素。在一些实施方案中, $R^2$ 是氢、 $C_{1-6}$ 脂肪族或 $-N(R)_2$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 是卤素、 $-CN$ 或任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中, $R^2$



是氢。在其他实施方案中,  $R^2$  是任选取代的  $C_{1-4}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^2$  是任选取代的苯基。在一些实施方案中,  $R^2$  是任选取代的3-7元饱和的或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,  $R^2$  是任选取代的具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环。在一些实施方案中,  $R^2$  是任选取代的具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0082] 在一些实施方案中,  $R^3$  是R、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 或 $-OC(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中,  $R^3$  是氢或任选取代的  $C_{1-6}$  脂肪族。在一些实施方案中,  $R^3$  是卤素、 $-CN$ 或任选取代的  $C_{1-6}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^3$  是氢。在其他实施方案中,  $R^3$  是任选取代的  $C_{1-4}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^3$  是任选取代的苯基。在一些实施方案中,  $R^3$  是任选取代的3-7元饱和的或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,  $R^3$  是任选取代的具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环。在一些实施方案中,  $R^3$  是任选取代的具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0083] 在一些实施方案中,  $R^4$ 和 $R^7$ 的每一个独立为R、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 或 $-S(O)_2N(R)_2$ 。在一些实施方案中,  $R^4$ 和 $R^7$ 的每一个是氢。在一些实施方案中,  $R^4$ 和 $R^7$ 的每一个独立为R。

[0084] 在一些实施方案中,  $R^4$ 是R、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 或 $-S(O)_2N(R)_2$ 。在一些实施方案中,  $R^4$ 是氢、 $-C(O)R$ 或任选取代的  $C_{1-6}$  脂肪族。在一些实施方案中,  $R^4$ 是氢或任选取代的  $C_{1-6}$  脂肪族。在一些实施方案中,  $R^4$ 是氢。在其他实施方案中,  $R^4$ 是任选取代的  $C_{1-4}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^4$ 是任选取代的苯基。在一些实施方案中,  $R^4$ 是任选取代的3-7元饱和的或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,  $R^4$ 是任选取代的具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环。在一些实施方案中,  $R^4$ 是任选取代的具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0085] 在一些实施方案中,  $R^3$ 和 $R^4$ 任选地与它们之间的原子一起形成任选取代的环, 所述环选自具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、或具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环。在一些实施方案中,  $R^3$ 和 $R^4$ 任选地与它们之间的原子一起形成任选取代的环, 所述环选自具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的或部分不饱和的单环杂环。在一些实施方案中,  $R^3$ 和 $R^4$ 任选地与它们之间的原子一起形成任选取代的环, 所述环选自吡咯或吡唑。

[0086] 在某些实施方案中,  $X^1$ 是 $-CR^5R^6-$ , 并且 $R^5$ 和 $R^6$ 独立为氢、取代或未取代的苯基、或取代或未取代的  $C_{1-4}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^5$ 和 $R^6$ 独立为氢、未取代的苯基、或未取代的  $C_{1-4}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^5$ 和 $R^6$ 是氢。

[0087] 在一些实施方案中,  $R^5$ 是R、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 或 $-OC(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中,  $R^5$ 是氢或任选取代的  $C_{1-6}$  脂肪族。在一些实施方案中,  $R^5$ 是卤素、 $-CN$ 或任选取代的  $C_{1-6}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^5$ 是氢。在其他实施方案

中,  $R^5$  是任选取代的  $C_{1-4}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^5$  是三氟甲基。在一些实施方案中,  $R^5$  是任选取代的苯基。在一些实施方案中,  $R^5$  是任选取代的 3-7 元饱和的或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,  $R^5$  是任选取代的具有 1-2 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-7 元饱和的或部分不饱和的单环杂环。在一些实施方案中,  $R^5$  是任选取代的具有 1-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元杂芳环。

[0088] 在一些实施方案中,  $R^6$  是 R、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$  或  $-OC(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中,  $R^6$  是氢或任选取代的  $C_{1-6}$  脂肪族。在一些实施方案中,  $R^6$  是卤素、 $-CN$  或任选取代的  $C_{1-6}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^6$  是氢。在其他实施方案中,  $R^6$  是任选取代的  $C_{1-4}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^6$  是三氟甲基。在一些实施方案中,  $R^6$  是任选取代的苯基。在一些实施方案中,  $R^6$  是任选取代的 3-7 元饱和的或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,  $R^6$  是任选取代的具有 1-2 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-7 元饱和的或部分不饱和的单环杂环。在一些实施方案中,  $R^6$  是任选取代的具有 1-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元杂芳环。

[0089] 在一些实施方案中,  $R^7$  是 R、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$  或  $-S(O)_2N(R)_2$ 。在一些实施方案中,  $R^7$  是氢或任选取代的  $C_{1-6}$  脂肪族。在一些实施方案中,  $R^7$  是氢。在其他实施方案中,  $R^7$  是任选取代的  $C_{1-4}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^7$  是任选取代的苯基。在一些实施方案中,  $R^7$  是任选取代的 3-7 元饱和的或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,  $R^7$  是任选取代的具有 1-2 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-7 元饱和的或部分不饱和的单环杂环。在一些实施方案中,  $R^7$  是任选取代的具有 1-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元杂芳环。

[0090] 在一些实施方案中,  $R^8$  是 R、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$  或  $-OC(O)N(R)_2$ 。在一些实施方案中,  $R^8$  是氢或任选取代的  $C_{1-6}$  脂肪族。在一些实施方案中,  $R^8$  是卤素、 $-CN$  或任选取代的  $C_{1-6}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^8$  是氢。在其他实施方案中,  $R^8$  是任选取代的  $C_{1-4}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^8$  是任选取代的苯基。在一些实施方案中,  $R^8$  是任选取代的 3-7 元饱和的或部分不饱和的碳环。在一些实施方案中,  $R^8$  是任选取代的具有 1-2 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-7 元饱和的或部分不饱和的单环杂环。在一些实施方案中,  $R^8$  是任选取代的具有 1-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元杂芳环。

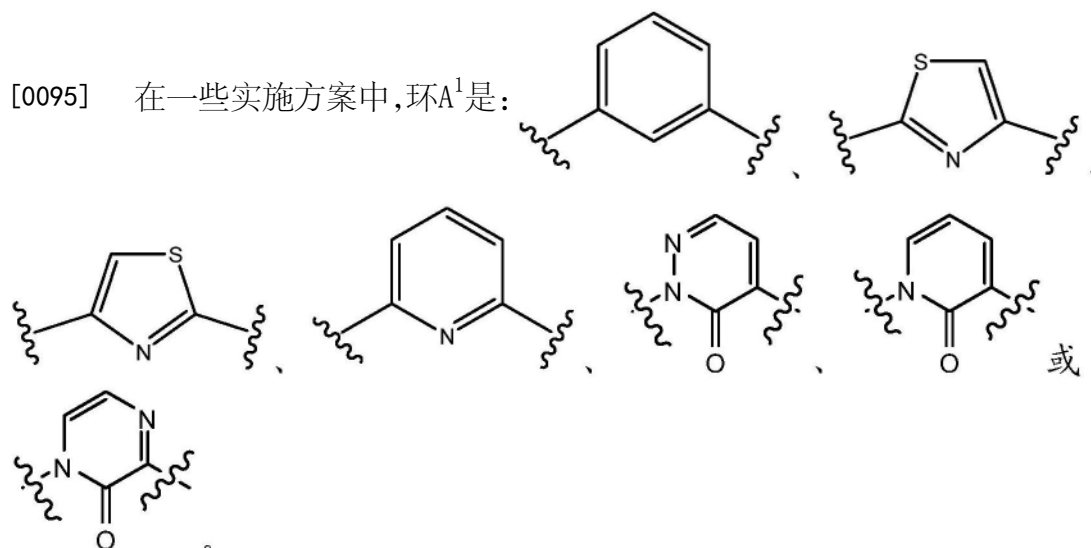
[0091] 在某些实施方案中,  $X^1$  是  $-O-$ 。在一些实施方案中,  $X^1$  是  $-CR^5R^6-$ 。在一些实施方案中,  $X^1$  是  $-NR^7-$ 。在一些实施方案中, 当  $y$  是 0 时,  $X^1$  是  $-CR^5R^6-$  或  $-NR^7-$ 。在一些实施方案中, 当  $z$  是 0 时,  $X^1$  是  $-CR^5R^6-$  或  $-NR^7-$ 。在一些实施方案中, 当  $z$  是 0 时,  $X^1$  是  $-CR^5R^6-$ 。在一些实施方案中, 当  $z$  是 1 时,  $X^1$  是  $-CR^5R^6-$  或  $-NR^7-$ 。

[0092] 在一些实施方案中,  $X^2$  是  $=CR^8-$ 。在其他实施方案中,  $X^2$  是  $=N-$ 。

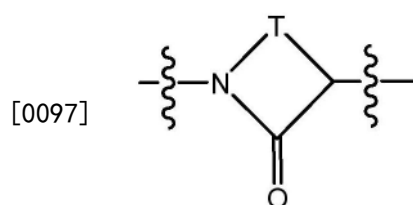
[0093] 在某些实施方案中, 环  $A^1$  是任选取代的二价环, 所述二价环选自亚苯基、8-10 元双环亚芳基、具有 1-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6 元亚杂芳基或具有 1-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-10 元双环亚杂芳基。在一些实施方案中, 环  $A^1$  是任选取代的二价

环,所述二价环选自亚苯基、3-8元饱和的或部分不饱和的单环亚碳环基、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和的或部分不饱和的单环亚杂环基、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基。

[0094] 在某些实施方案中,环A<sup>1</sup>是任选取代的亚苯基。在某些实施方案中,环A<sup>1</sup>是任选取代的3-7元饱和的或部分不饱和的单环亚碳环基。在某些实施方案中,环A<sup>1</sup>是任选取代的7-10元饱和的或部分不饱和的双环亚碳环基。在某些实施方案中,环A<sup>1</sup>是任选取代的具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环亚杂环基。在某些实施方案中,环A<sup>1</sup>是任选取代的具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环亚杂环基。在某些实施方案中,环A<sup>1</sup>是任选取代的8-10元双环亚芳基。在某些实施方案中,环A<sup>1</sup>是任选取代的具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基。在某些实施方案中,环A<sup>1</sup>是任选取代的具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚杂芳基。在某些实施方案中,环A<sup>1</sup>是未取代的亚苯基。在一些实施方案中,环A<sup>1</sup>是未取代的亚杂芳基。



[0096] 在某些实施方案中,环A<sup>1</sup>具有下式:



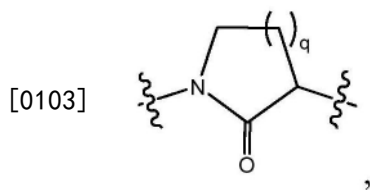
[0098] 并且是任选取代的,其中:

[0099] T是任选取代的二价C<sub>1-5</sub>饱和的或不饱和的直链或支链的烃链,其中T的1、2或3个亚甲基单元任选且独立地被-C(R)<sub>2</sub>-、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N<sub>2</sub>)-替代。

[0100] 在某些实施方案中,T是任选取代的二价C<sub>2-5</sub>饱和的或不饱和的直链或支链的烃链,其中T的1或2个亚甲基单元任选且独立地被-NR-、-O-或-C(O)-替代。在某些实施方案中,T是任选取代的二价C<sub>2-4</sub>饱和的或不饱和的直链或支链的烃链。在某些实施方案中,T是任选取代的二价C<sub>2-3</sub>饱和的或不饱和的直链或支链的烃链。

[0101] 在某些实施方案中,两个取代基与它们之间的原子一起形成任选取代的环,所述环选自苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、或具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。

[0102] 在某些实施方案中,环A<sup>1</sup>是任选取代的下式基团:



[0104] 其中q是0-4。在一些实施方案中,q是0。在一些实施方案中,q是1。在一些实施方案中,q是2。在一些实施方案中,q是3。在一些实施方案中,q是4。

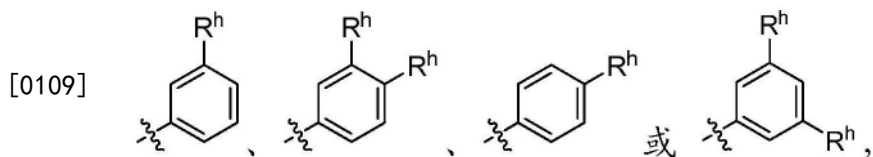
[0105] 在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>是任选取代的环,所述环选自苯基、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>是双环。在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>单环。在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>是任选取代的苯基。在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>是任选取代的3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环。在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>是具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的任选取代的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环。在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>是任选取代的具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环。在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>任选取代的8-10元双环芳环。在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>是任选取代的具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>是任选取代的具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。

[0106] 在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>是取代的苯基部分。在某些实施方案中,环A<sup>2</sup>是经一个或多个取代基取代的苯基部分,所述取代基独立选自卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(=NR)N(R)<sub>2</sub>、-C(=NR)N(R)<sub>2</sub>、-C=NOR、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>或任选取代的选自以下的基团:C<sub>1-12</sub>脂肪族、苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环、7-10元饱和的或部分不饱和的双环碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的杂环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。

[0107] 在某些实施方案中,环A<sup>2</sup>是经一个或多个取代基取代的苯基部分,所述取代基独立选自卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR、-NH<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>、-COOH、-SR、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R或任选取代的选自以下的基团:C<sub>1-12</sub>脂肪族、苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环、7-10元饱和的或部分不饱和的双环碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的杂环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>上的取代基选自卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR、-NH<sub>2</sub>、-N(R)<sub>2</sub>、-COOH、-SR、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)N(R)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N

(R)<sub>2</sub>或C<sub>1-6</sub>脂肪族。在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>上的取代基选自R、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、-NH<sub>2</sub>、-N(R)<sub>2</sub>、-COOH、-SR、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)N(R)<sub>2</sub>或-S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>。

[0108] 在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>具有下式:



[0110] 其中R<sup>h</sup>是F、Cl、Br或I。

[0111] 在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>上的邻碳独立为R、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR、-NH<sub>2</sub>、-N(R)<sub>2</sub>或-COOH。在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>上的邻碳独立为氢、卤素或任选取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族。

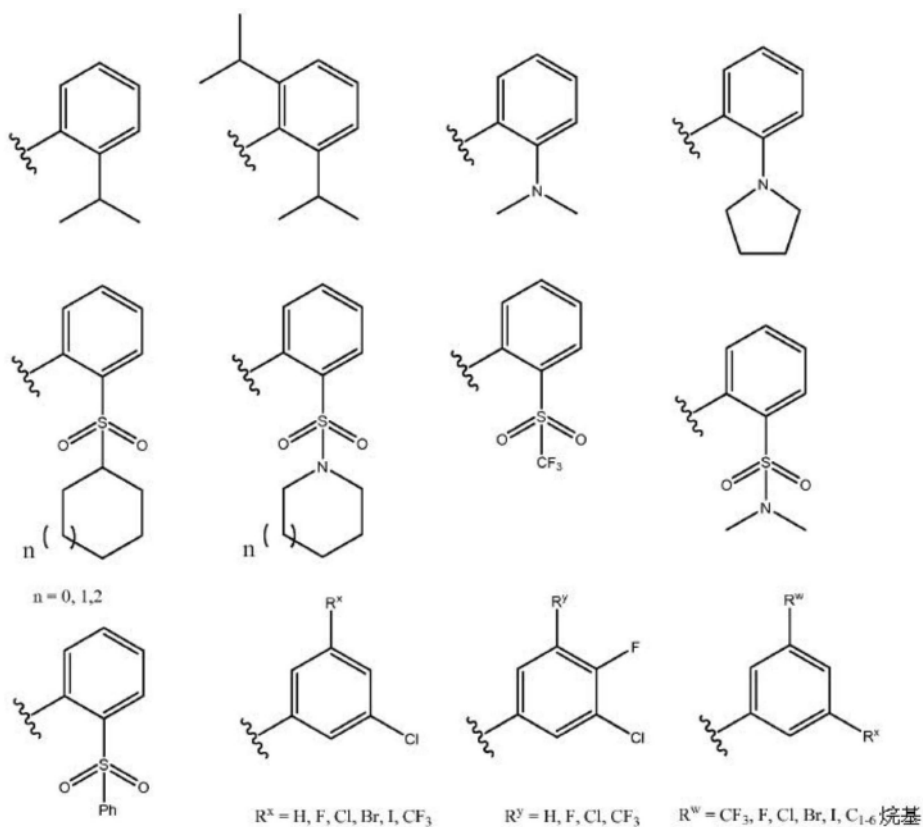
[0112] 在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>上的邻碳经任选取代的1-吡咯烷部分取代。

[0113] 在一些实施方案中,当环A<sup>2</sup>是经一个或多个-S(O)R或-S(O)<sub>2</sub>R基团取代的苯基部分时,R是-CF<sub>3</sub>或-NR<sub>2</sub>。

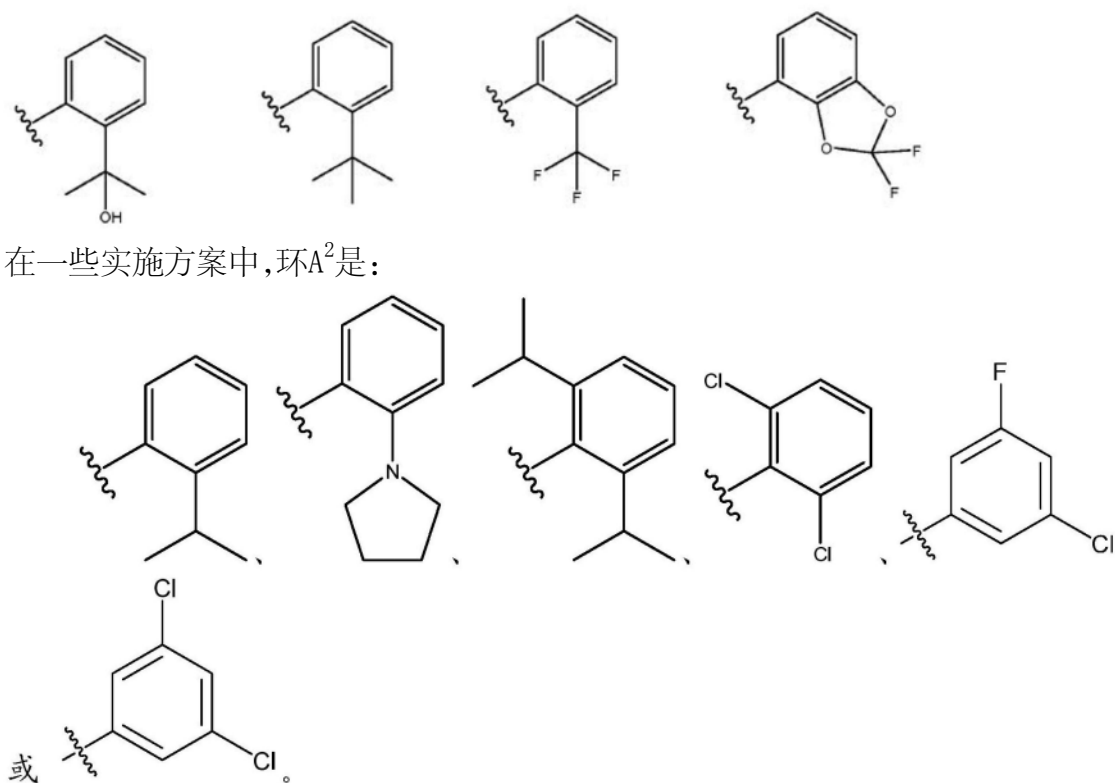
[0114] 在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>上的两个取代基可以与它们之间的原子一起形成任选取代的环,所述环选自苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环、7-10元饱和的或部分不饱和的双环碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。

[0115] 在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>选自:

[0116]

[0117] 在一些实施方案中,环A<sup>2</sup>是:

[0118]



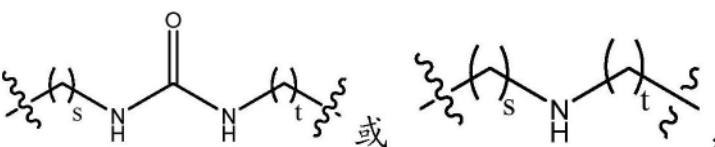
[0119] 在某些实施方案中,L是共价键。在其他实施方案中,L是任选取代的二价C<sub>1-7</sub>饱和的或不饱和的直链或支链烃链,其中L的1、2或3个亚甲基单元任选且独立地被-Cy-、-C(R)<sub>2</sub>-、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N<sub>2</sub>)-替代。在一些实施方案中,L

的至少一个亚甲基单元被-N(R)-替代。在一些实施方案中,L是任选取代的二价C<sub>1-4</sub>饱和的或不饱和的直链或支链烃链,其中L的1、2或3个亚甲基单元任选且独立地被-Cy-、-C(R)<sub>2</sub>-、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N<sub>2</sub>)-替代。在一些实施方案中,L是任选取代的二价C<sub>1-4</sub>饱和的或不饱和的直链或支链烃链,其中L的一个亚甲基单元被-Cy-、-C(R)<sub>2</sub>-、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N<sub>2</sub>)-替代。在一些实施方案中,L是任选取代的二价C<sub>1-4</sub>饱和的或不饱和的直链或支链烃链,其中L的两个亚甲基单元独立地被-Cy-、-C(R)<sub>2</sub>-、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N<sub>2</sub>)-替代。

[0120] 在某些实施方案中,L是任选取代的二价C<sub>1-5</sub>饱和的烃链,其中L的一个亚甲基单元被-C(O)-替代,并且L的一个亚甲基单元被-N(R)-替代。在某些实施方案中,L是任选取代的二价C<sub>1-5</sub>饱和的烃链,其中L的一个亚甲基单元被-C(O)-替代,并且L的一个亚甲基单元被-N(R)-替代,其中R是氢。在某些实施方案中,L的至少一个亚甲基单元被-O-替代。

[0121] 在一些实施方案中,L是任选取代的二价C<sub>1-5</sub>饱和的或不饱和的直链或支链烃链,其中L的1、2或3个亚甲基单元独立地被-Cy-、-CR<sub>2</sub>-、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N<sub>2</sub>)-替代,并且L的一个亚甲基单元被-N(R)-替代,其中R是氢。

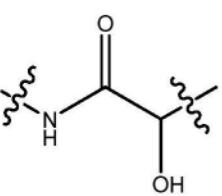
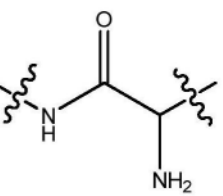
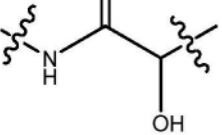
[0122] 在一些实施方案中,L是-NH-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NH-或-NHSO<sub>2</sub>-。在一些实施方案中,L是-NH-C(O)-NH-或-NH-。在一些实施方案中,L是-NH-C(O)-NH-。在一些实施方案中,

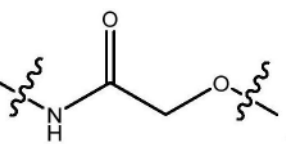
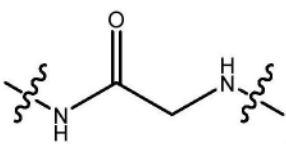
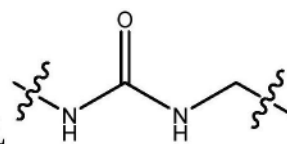
L是-NH-。在一些实施方案中,L是  其中

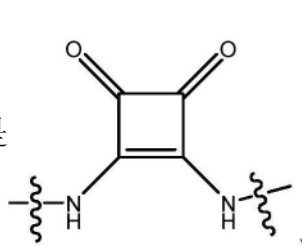
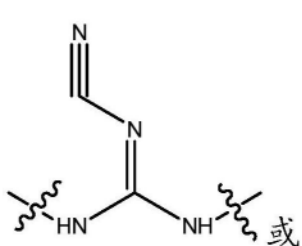
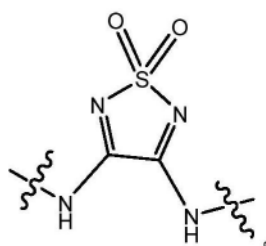
s和t独立为0、1或2,并且s和t总和是0-4。在一些实施方案中,s是0。在一些实施方案中,s是1。在一些实施方案中,s是2。在一些实施方案中,t是0。在一些实施方案中,t是1。在一些实施方案中,t是2。

[0123] 在一些实施方案中,L的至少一个亚甲基单元被-C(R)<sub>2</sub>-替代。在一些实施方案中,L的一个亚甲基单元被-C(R)<sub>2</sub>-替代,并且每个R独立为氢或任选取代的选自C<sub>1-6</sub>脂肪族或3-7元饱和碳环的基团。在一些实施方案中,L的一个亚甲基单元被-C(R)<sub>2</sub>-替代,并且每个R是氢。在一些实施方案中,L的一个亚甲基单元被-C(R)<sub>2</sub>-替代,并且每个R是氢或任选取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族。在一些实施方案中,L的一个亚甲基单元被-C(R)<sub>2</sub>-替代,并且每个R是氢或任选取代的3-7元饱和碳环。在一些实施方案中,L的一个亚甲基单元被-C(R)<sub>2</sub>-替代,并且每个R独立为氢、取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族或取代的3-7元饱和碳环,其中R上的取代基选自-CF<sub>3</sub>或-OH。

[0124] 在一些实施方案中,L经以下基团取代:卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、-C<sub>1-6</sub>烷氧基、NH<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>脂肪族)<sub>2</sub>、-COOH、C<sub>1-6</sub>脂肪族、苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、或具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环。在一些实施方案中,L经卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、R、-OR、NH<sub>2</sub>、-N(R)<sub>2</sub>或-COOH取代。在一些实施方案中,L经选自-OH、-C<sub>1-6</sub>烷氧基、NH<sub>2</sub>或-N(R)<sub>2</sub>的基团取代:其中R是C<sub>1-6</sub>脂肪族。在某些实施方案中,L经-OH或-NH<sub>2</sub>取代。

[0125] 在某些实施方案中, L是  在某些实施方案中,  或 。



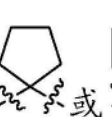
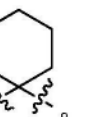
L是 、 或 。在某些实施方案

中, L是 、 或 。

[0126] 在一些实施方案中, L的一个亚甲基单元被  $-C(R)_2-$  替代, 并且每个R任选地经选自卤素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$  或  $R^\circ$  的一个或多个基团取代。

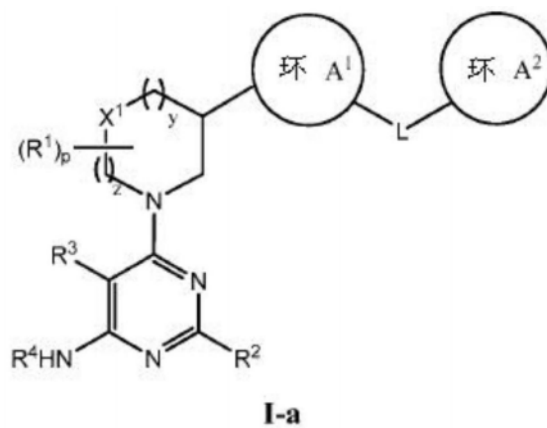
[0127] 在一些实施方案中, L的一个亚甲基单元被  $-Cy-$  替代。

[0128] 在一些实施方案中, Cy是亚环烷基。在某些实施方案中, Cy是任选取代的亚苯基。在某些实施方案中, Cy是任选取代的3-7元饱和的或部分不饱和的亚碳环基。在某些实施方案中, Cy是任选取代的具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环亚杂环基。在某些实施方案中, Cy是任选取代的具有1-3个独立选自氮、氧的杂原子的5-6元亚杂芳基。在一些实施方案中, Cy是

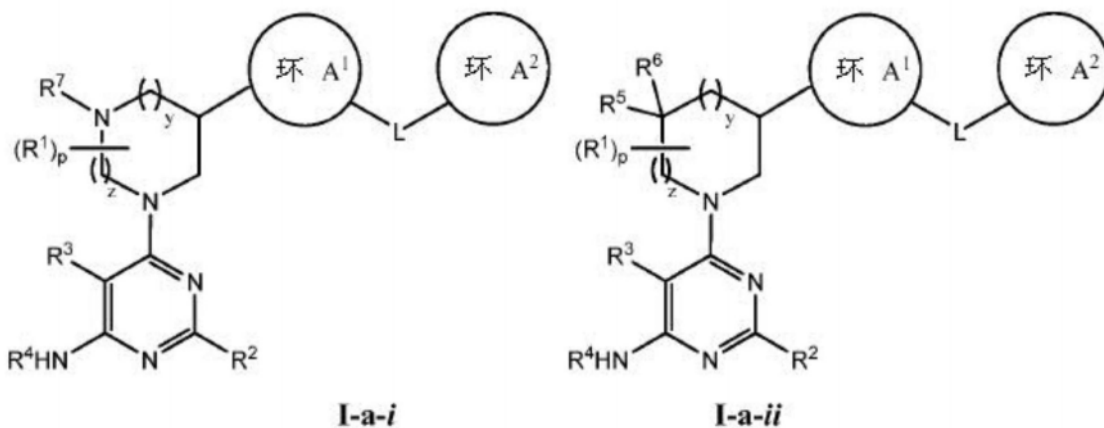
、、 或 。

[0129] 在某些实施方案中,  $X^2$  是  $=N-$ 。在一些实施方案中, 提供的化合物具有式 I-a、I-a-i 或 I-a-ii:



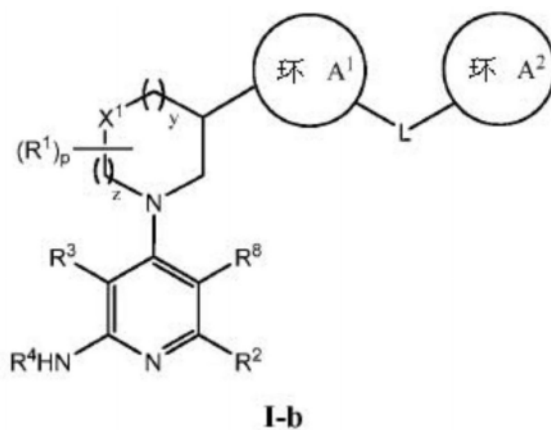


[0130]

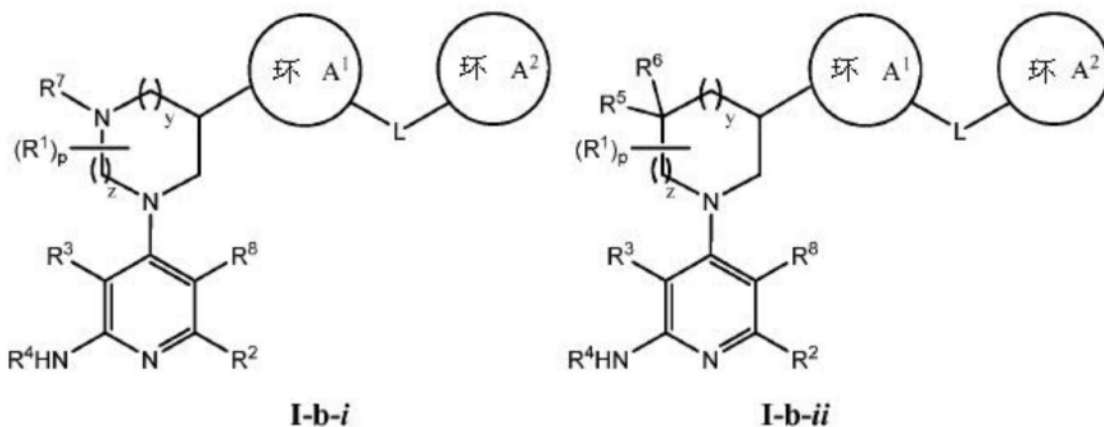


[0131] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $L$ 、环 $A^1$ 、环 $A^2$ 、 $X^1$ 、 $p$ 、 $y$ 和 $z$ 的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述。

[0132] 在某些实施方案中, $X^2$ 是 $=CR^8-$ 。在一些实施方案中,提供的化合物具有式I-b、I-b-i或I-b-ii:

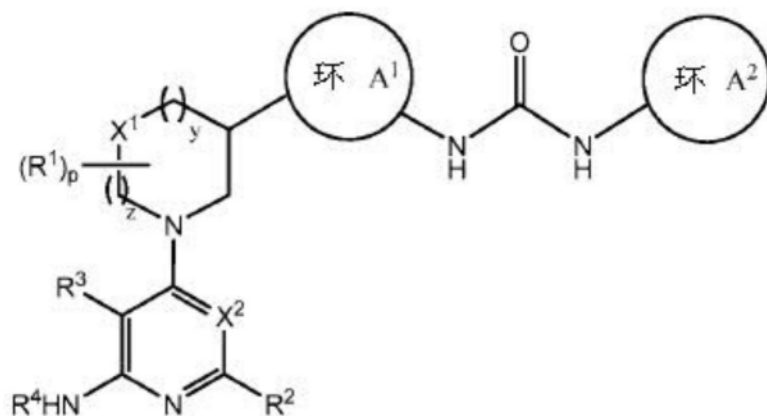


[0133]

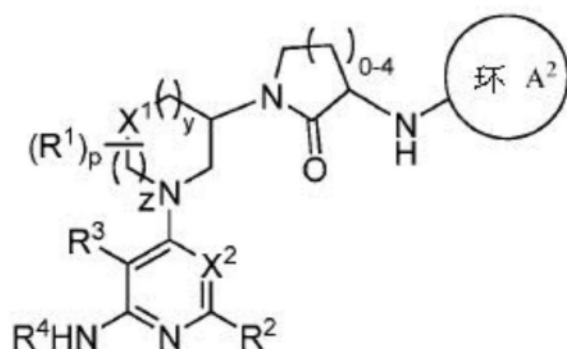


[0134] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、L、环A<sup>1</sup>、环A<sup>2</sup>、X<sup>1</sup>、p、y和z的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述。

[0135] 在一些实施方案中,提供的化合物具有式I-c或I-d:

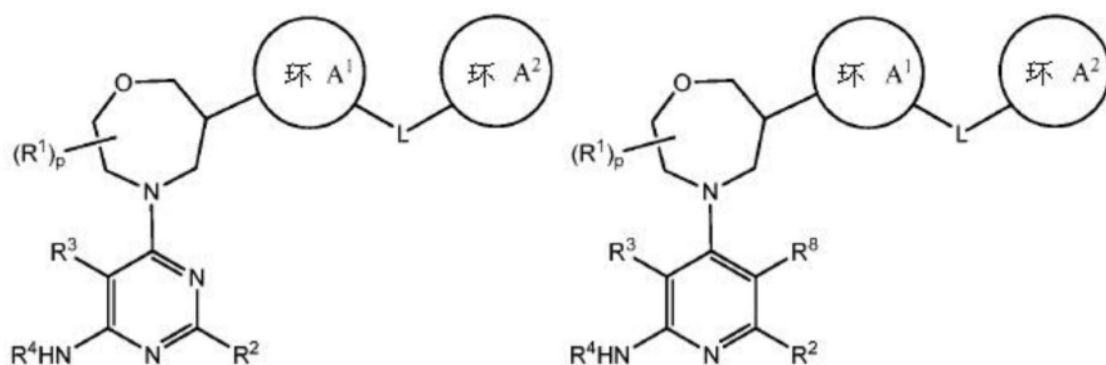
**I-c**

[0136]

**I-d**

[0137] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、L、环 $A^1$ 、环 $A^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、p、y和z的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述。

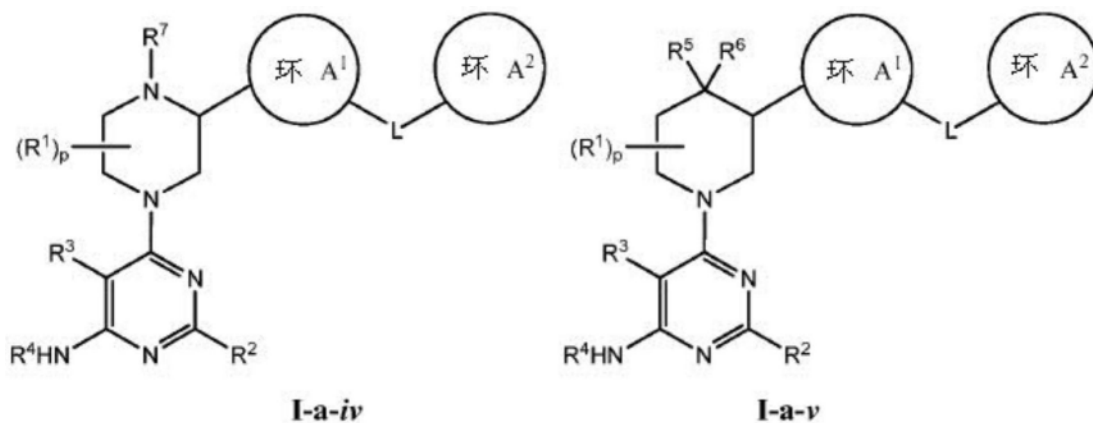
[0138] 在某些实施方案中,y是1,z是2,并且 $X^1$ 是-0-,从而提供了式I-a-iii或I-b-iii的化合物:

**I-a-iii****I-b-iii**

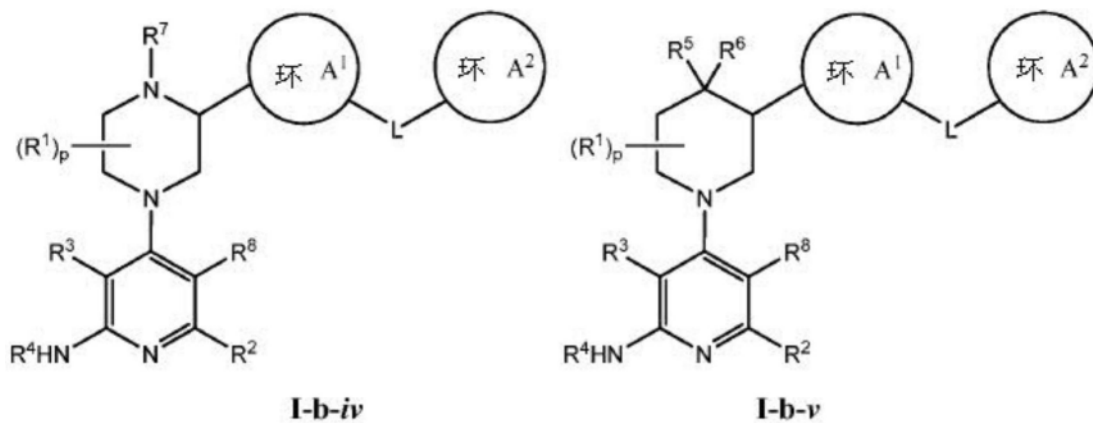
[0139]

[0140] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、L、环 $A^1$ 、环 $A^2$ 和p的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述。

[0141] 在某些实施方案中,y是0,并且z是2。在一些实施方案中,提供的化合物具有式I-a-iv、I-a-v、I-b-iv或I-b-v:

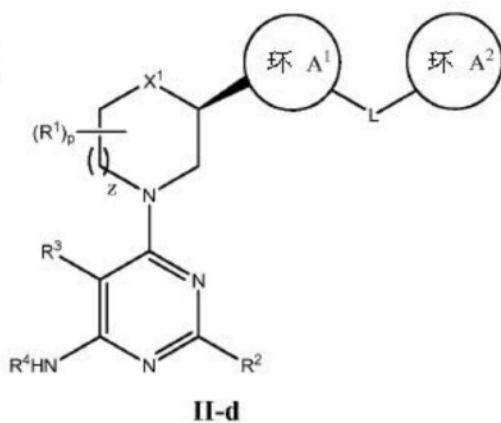
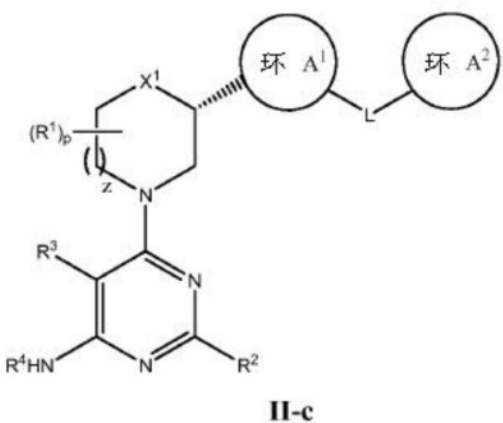
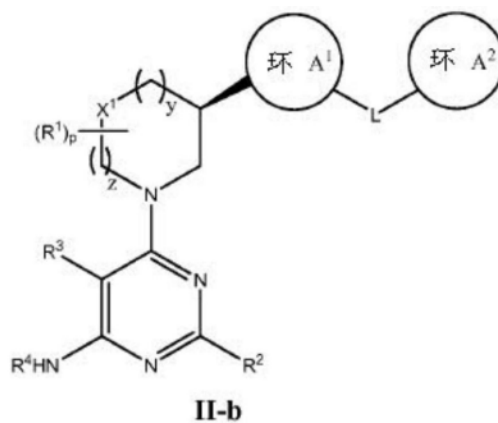
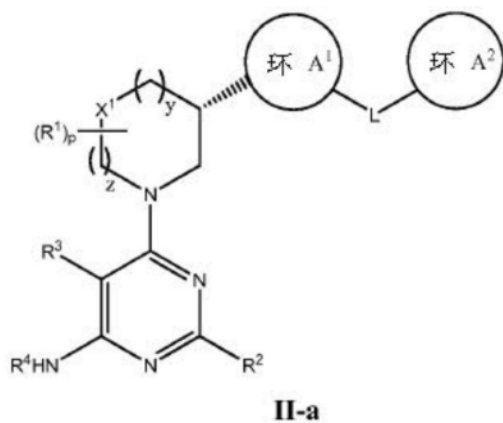


[0142]

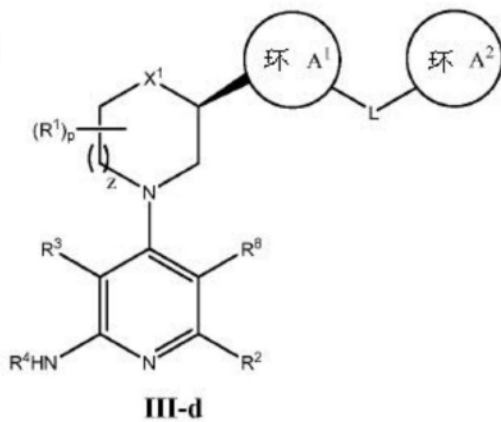
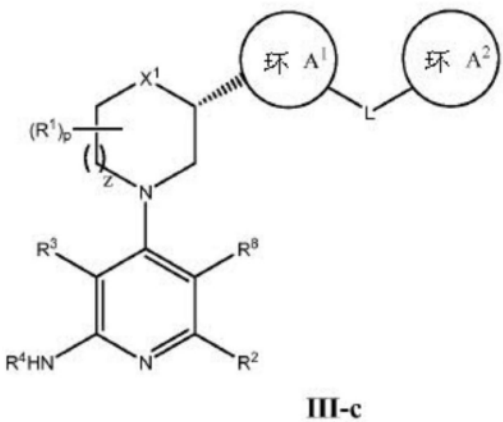
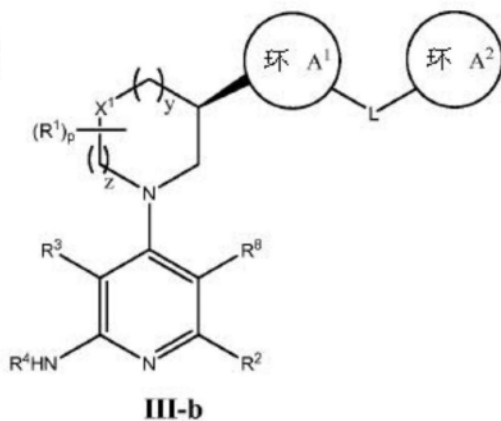
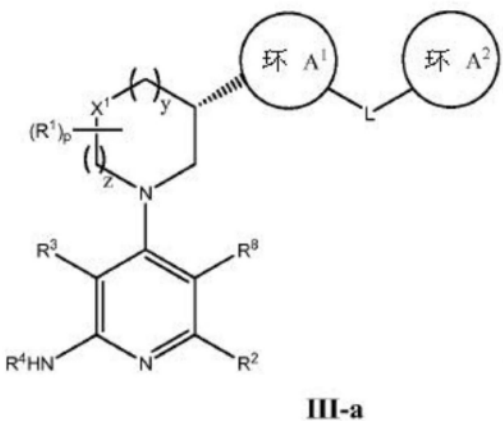


[0143] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、L、环 $A^1$ 、环 $A^2$ 和p的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述。

[0144] 在一些实施方案中,提供的化合物包括式II-a、II-b、II-c、II-d、III-a、III-b、III-c或III-d的特定立体异构体:



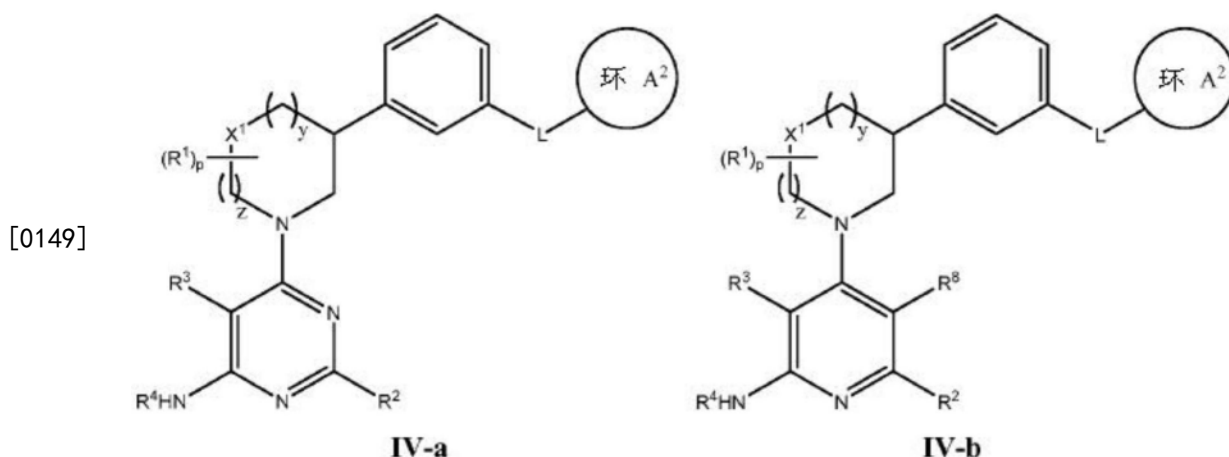
[0145]



[0146] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^8$ 、 $X^1$ 、 $L$ 、环 $A^1$ 、环 $A^2$ 、 $z$ 、 $y$ 和 $p$ 的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述。

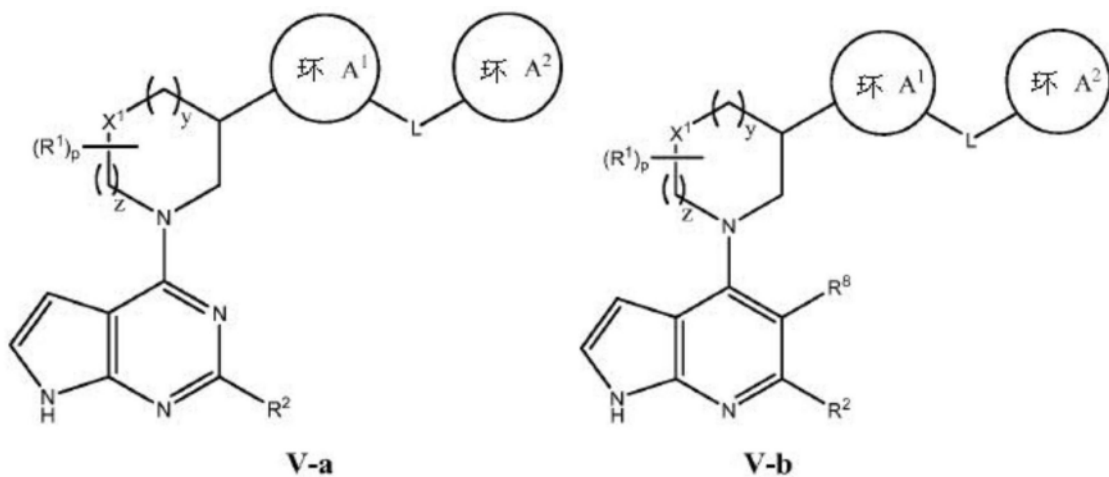
[0147] 在一些实施方案中,Btk抑制剂是外消旋混合物或富集了一种或多种立体异构体。在一些实施方案中,Btk抑制剂是式II-a化合物。在一些实施方案中,Btk抑制剂是式II-b化合物。在一些实施方案中,Btk抑制剂是式II-c化合物。在一些实施方案中,Btk抑制剂是式II-d化合物。在一些实施方案中,Btk抑制剂是式III-a化合物。在一些实施方案中,Btk抑制剂是式III-b化合物。在一些实施方案中,Btk抑制剂是式III-c化合物。在一些实施方案中,Btk抑制剂是式III-d化合物。

[0148] 如上讨论的,在一些实施方案中,环A<sup>1</sup>是亚苯基。在一些实施方案中,提供的化合物具有式IV-a或IV-b:

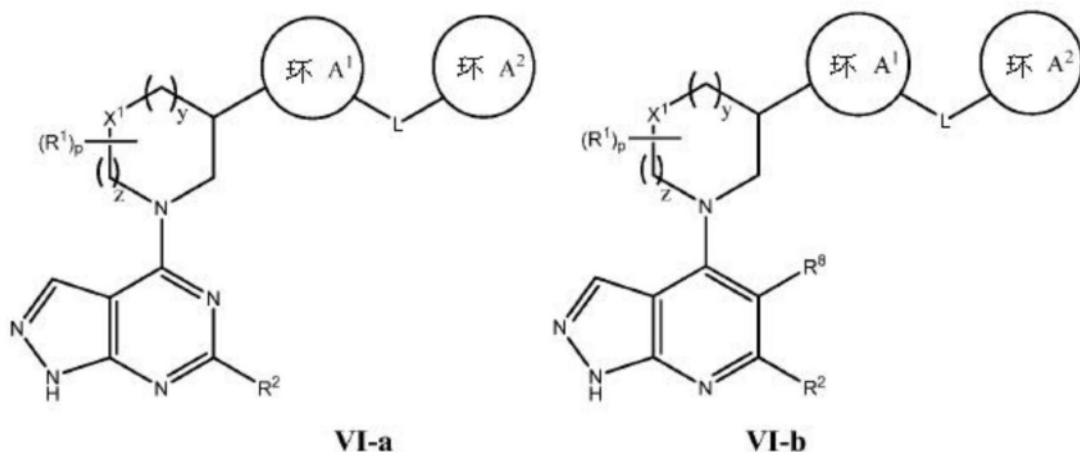


[0150] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、X<sup>1</sup>、L、环A<sup>2</sup>、z、y和p的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述。

[0151] 在某些实施方案中,R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>任选地与它们之间的原子一起形成任选取代的基团,所述基团选自具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、或具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环。在一些实施方案中,R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与它们之间的原子一起形成取代或未取代的吡咯或取代或未取代的吡唑。在一些实施方案中,提供的化合物具有式V-a、V-b、VI-a或VI-b:

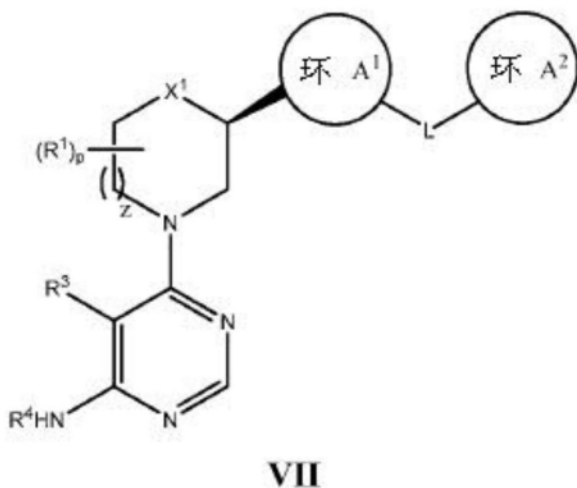


[0152]



[0153] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^8$ 、 $X^1$ 、 $L$ 、环 $A^1$ 、环 $A^2$ 、 $z$ 、 $y$ 和 $p$ 的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述。

[0154] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式VII:

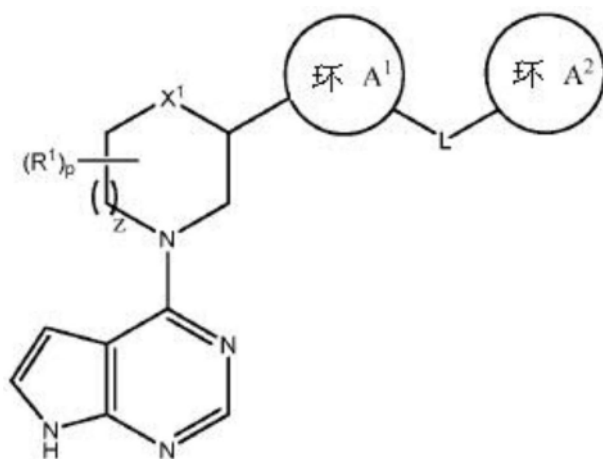


[0155]

[0156] 其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X^1$ 、 $L$ 、环 $A^1$ 、环 $A^2$ 、 $z$ 和 $p$ 的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述。

[0157] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式VIII:

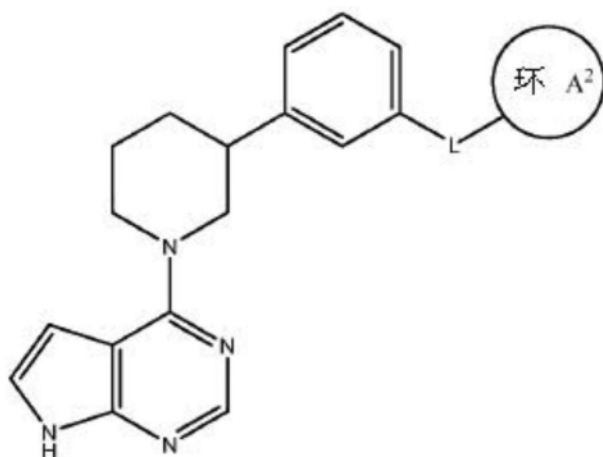
[0158]

**VIII**

[0159] 其中 $R^1$ 、 $X^1$ 、 $L$ 、环 $A^1$ 、环 $A^2$ 、 $z$ 和 $p$ 的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述。

[0160] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式IX:

[0161]

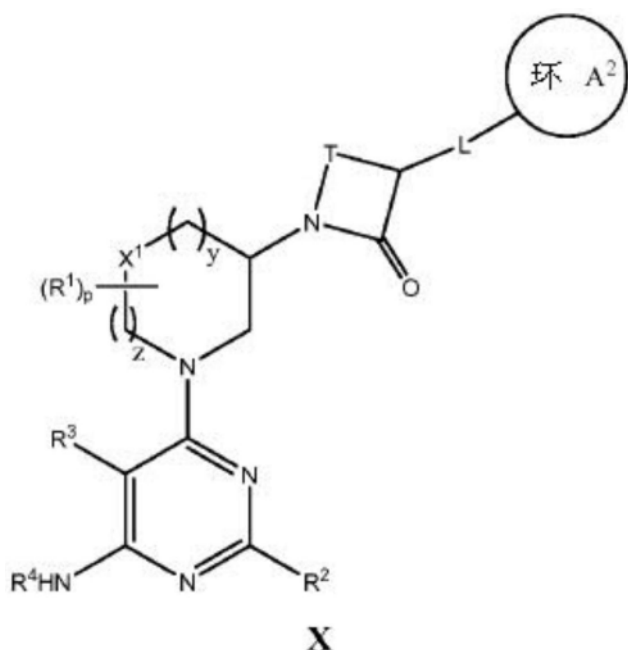
**IX**

[0162] 其中 $L$ 和环 $A^2$ 的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述。

[0163] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式X:



[0164]



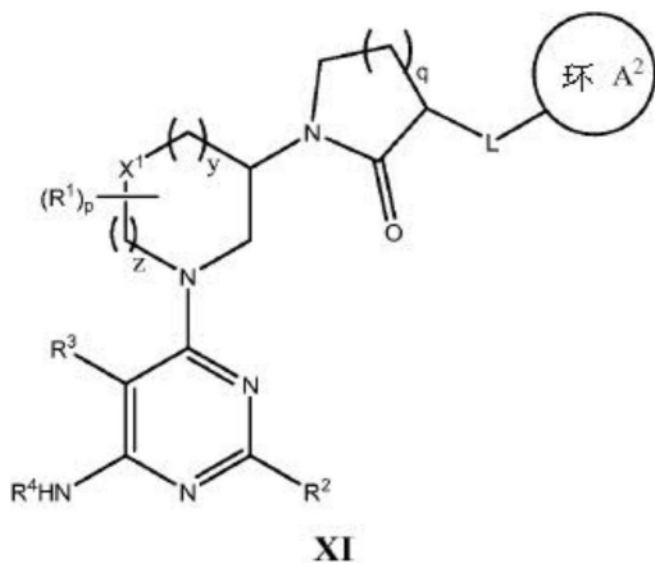
[0165] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X^1$ 、 $L$ 、环 $A^2$ 、 $z$ 、 $y$ 和 $p$ 的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述,并且

[0166]  $T$ 是任选取代的二价 $C_{1-5}$ 饱和的或不饱和的直链或支链烃链,其中 $T$ 的1、2或3个亚甲基单元任选且独立地被 $-C(R)_2-$ 、 $-NR-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-N=N-$ 或 $-C(=N_2)-$ 替代。

[0167] 在某些实施方案中, $T$ 是任选取代的二价 $C_{2-5}$ 饱和的或不饱和的直链或支链烃链,其中 $T$ 的1或2个亚甲基单元任选且独立地被 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 替代。在某些实施方案中, $T$ 是任选取代的二价 $C_{2-4}$ 饱和的或不饱和的直链或支链烃链。在某些实施方案中, $T$ 是任选取代的二价 $C_{2-3}$ 饱和的或不饱和的直链或支链烃链。在某些实施方案中, $T$ 是二价 $C_4$ 饱和直链烃链。在某些实施方案中, $T$ 是包括一个或两个双键的二价 $C_4$ 不饱和的直链烃链。在某些实施方案中, $T$ 是任选经一个或多个羟基取代的二价 $C_4$ 饱和直链烃链。

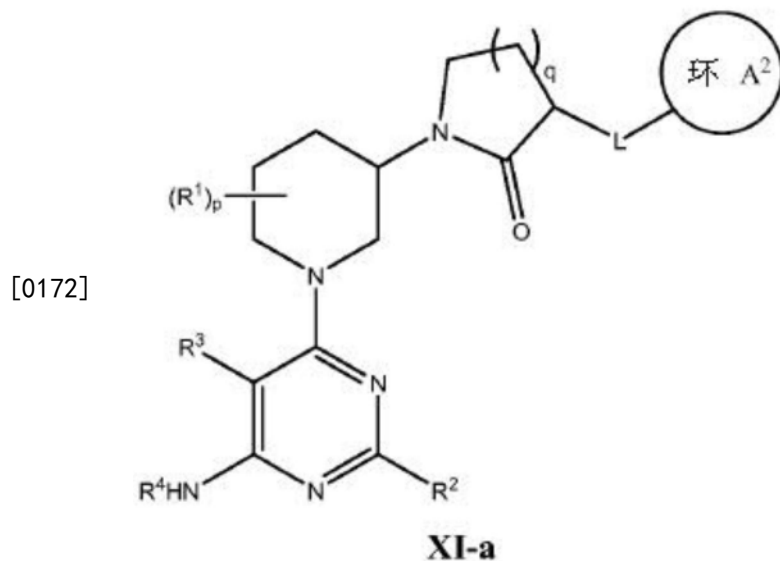
[0168] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式XI:

[0169]



[0170] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X^1$ 、L、环 $A^2$ 、z、y和p的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述,并且q是0-4。

[0171] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式XI-a:



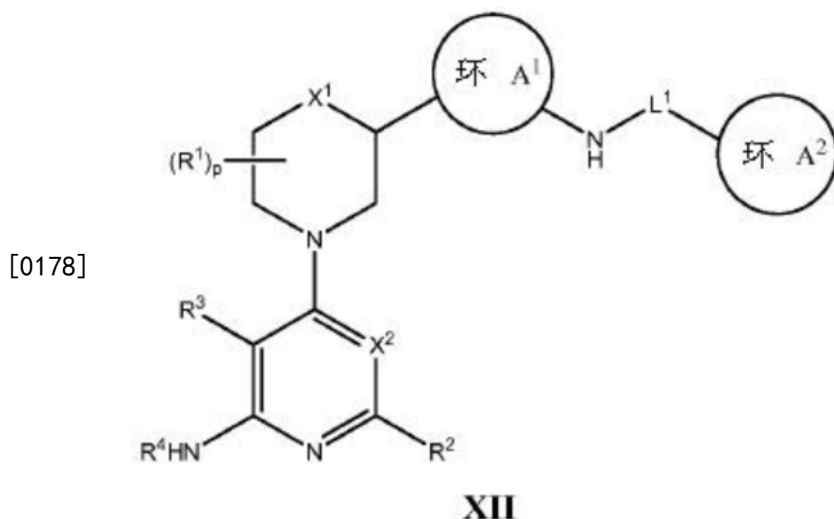
[0173] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、环 $A^2$ 和p的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述,并且q是0-4。

[0174] 在一些实施方案中,q是0。在一些实施方案中,q是1。在一些实施方案中,q是2。在一些实施方案中,q是3。在一些实施方案中,q是4。

[0175] 在某些实施方案中,式I化合物是式XI化合物,其中 $X^1$ 是-O-或- $CH_2$ -,y是1,z是1或2,p是0或1,q是1、2或3,L是-NH-, $R^1$ 是氢、卤素、任选取代的 $C_{1-3}$ 脂肪族或羟基, $R^2$ 是氢, $R^3$ 是卤素, $R^4$ 是氢或任选取代的 $C_{1-6}$ 脂肪族,并且环 $A^2$ 是取代的苯基。在某些实施方案中,式I化合物是式XI化合物,其中 $X^1$ 是-O-或- $CH_2$ -,y是1,z是1或2,p是0或1,q是1、2或3,L是-NH-, $R^1$ 是氢、卤素、任选取代的 $C_{1-3}$ 脂肪族或羟基, $R^2$ 是氢,环 $A^2$ 是取代的苯基,并且 $R^3$ 和 $R^4$ 一起形成任选取代的稠合吡咯或吡唑环。

[0176] 在某些实施方案中,式I化合物是式XI-a化合物,其中p是0或1,q是1、2或3,L是-NH-, $R^1$ 是氢、卤素、任选取代的 $C_{1-3}$ 脂肪族或羟基, $R^2$ 是氢, $R^3$ 是卤素, $R^4$ 是氢或任选取代的 $C_{1-6}$ 脂肪族,并且环 $A^2$ 是取代的苯基。在某些实施方案中,式I化合物是式XI-a化合物,其中p是0或1,q是1、2或3,L是-NH-, $R^1$ 是氢、卤素、任选取代的 $C_{1-3}$ 脂肪族或羟基, $R^2$ 是氢,环 $A^2$ 是取代的苯基,并且 $R^3$ 和 $R^4$ 一起形成任选取代的稠合吡咯或吡唑环。

[0177] 在某些实施方案中,提供的化合物具有式XII:



[0179] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X^2$ 、环 $A^1$ 、环 $A^2$ 和 $p$ 的每一个如上文针对式I所定义并且在本文以类别和亚类描述；

[0180]  $L^1$ 是共价键或任选取代的二价 $C_{1-6}$ 饱和的或不饱和的直链或支链烃链，其中 $L^1$ 的一个或两个亚甲基单元独立被 $-Cy-$ 、 $-CR_2-$ 、 $-NR-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-N=N-$ 或 $-C(=N_2)-$ 替代；并且

[0181]  $X^2$ 是 $-NR^7-$ 或 $-O-$ 。

[0182] 在一些实施方案中，提供的化合物是下表1中描述的化合物或其药学可接受的盐。

[0183] 示例性合成

[0184] 本发明化合物通过公知的合成方法的适当组合来合成。用于合成本发明化合物的技术对于相关领域技术人员是明显且可及的。提供以下讨论以说明某些可用于组合本发明化合物的不同方法。然而，讨论不是要限定用于制备本发明化合物的反应范围或反应顺序。

[0185] 式(I)化合物可根据方案A利用多种合成方法来制备，所述方法例如路线I，其中取代的吡啶部分可经历与烷基溴苯甲酸酯或三氟甲基磺酸酯或烷基杂环羧酸酯或三氟甲基磺酸酯的钯催化的芳化或烯化而提供具有类似于A.2所展示的结构化合物(Li, J.J.; Gribble, G.W. In *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Amsterdam, 2000; Vol. 20. Junfeng, H.; Orac, C.M.; McKay, S.; McKay, D.B.; Bermeier, S.C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2008, 16, 3816. Nakamura, H.; Onagi, S.; Kamakura, T. *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 2357. Hartner, F.W.; Hsiao, Y.; Eng, K.K.; Rivera, N.R.; Palucki, M.; Tan, L.; Yasuda, N.; Hughes, D.L.; Weissman, S.; Zewge, D.; King, T.; Tschaen, D.; Volante, R.P. *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 8723)。相应的取代的二芳基或烷基吡啶A.2可通过使用碳载钯的催化氢化或通过本领域技术人员熟悉的其他方法还原而提供取代的杂环，随后用适合的保护基保护以提供结构A.3的化合物。

[0186] 可选地，式(I)化合物可利用路线II通过使商业途径可获得的取代的吡咯烷-3-酮、哌啶-3-酮或氮杂环庚烷-3-酮与二异丙基氨基锂(LDA)或本领域技术人员熟悉的其他碱和三氟甲烷磺酸酐在诸如THF或另一种适当的非羟基溶剂中反应而得到乙烯基三氟甲基磺酸酯A.5来合成。其结构类似于A.5所展示的那些结构的化合物可以经历与烷基溴苯甲酸酯或烷基杂环羧酸酯的钯催化的芳化而产生具有类似于A.6所展示的那些结构的化合物。

取代的不饱和的杂环可以通过催化氢化或通过本领域技术人员熟悉的其他方法被还原而得到取代的杂环A.3。

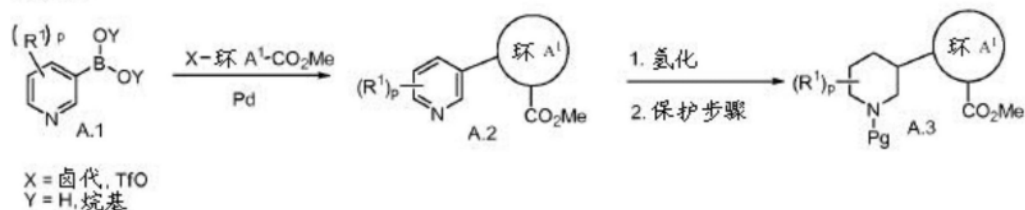
[0187] 制备式(I)化合物的另一种方法描述于路线III,商业途径可获得的取代的杂环例如吡咯烷羧酸、哌啶羧酸或氮杂环庚烷羧酸可以经历各种关键转化以促进取代的杂芳族部分A.3的形成。(Saunders, J.C.等. *J. Med. Chem.* 1990, 33, 1128. Alanine, A.等. *Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters* 2004, 14, 817. Wyatt, P. G.等. *Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters* 2002, 12, 1399. Gong, P.等. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 3686)。烷基酯可以被水解成羧酸并经历Curtius重排(Scriven, E.F.; Turnbull, K.; *Chem. Rev.* 1988, 88, 297; Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5188)以提供伯胺A.8。胺A.8可以与适当的亲电子试剂在有机碱例如DIEA或本领域技术人员熟悉的其他碱存在下在诸如DMF或另一种适当的溶剂中反应(Chong, P.Y.; Janicki, S.Z.; Petillo, P.A. *Journal of Organic Chemistry* 1998, 63, 8515)而得到I-c。可选地,胺A.9.可以与氯甲酸酯或氯代硫代甲酸酯或o-, p-硝基苯基氯甲酸酯或苯基氯甲酸酯(或其硫代羰基等价物)反应,随后用胺置换以得到相应的脲或硫脲。杂环胺上的保护基可以使用适当条件去除以提供A.10, A.10可以使用相应的取代的吡啶基或嘧啶基部分使用诸如DIEA或本领域技术人员熟悉的其他碱的条件在溶剂诸如DMF或另一适当溶剂中烷基化以产生I-c。可选地, A.10的N烷基化还可以利用Buchwald偶联来实现(Shafir, A. Buchwald, S.L.J. *Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8742. Mehrotra, M.M.等. *Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters* 2002, 12, 1103)以提供式(I-c)化合物。

[0188] 方案A、B和C中的基团“Lg”、“Lg<sup>1</sup>”和“Lg<sup>2</sup>”是适合的离去基团,即,经历亲核置换的基团。“适合的离去基团”是容易被期望的进入化学部分例如胺置换的化学基团。适合的离去基团是本领域公知的,例如参见“Advanced Organic Chemistry,” Jerry March, 第5版, pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y.。此类离去基团包括但不限于、卤素、烷氧基、磺酰基氧基、任选取代的烷基磺酰基氧基、任选取代的烯基磺酰基氧基、任选取代的芳基磺酰基氧基、酰基和重氮部分。适合的离去基团的实例包括氯、碘、溴、氟、乙酰氧基、甲氧基、甲烷磺酰基氧基(甲磺酰氧基)、甲苯磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、硝基-苯基磺酰基氧基(硝基苯磺酰氧基)和溴代-苯基磺酰基氧基(对溴苯磺酰氧基)。

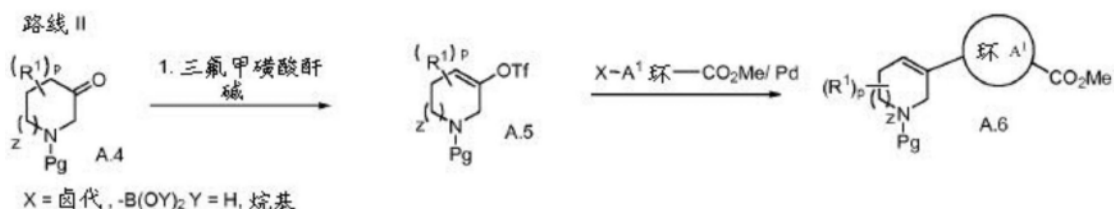
[0189] 方案A、B和C中的基团“Pg”是如上文定义和本文描述的适合的保护基。普通技术人员将熟悉可用于下述方案的多种保护基和保护基策略。

[0190] 方案A

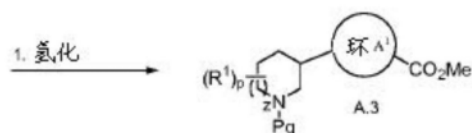
路线 I



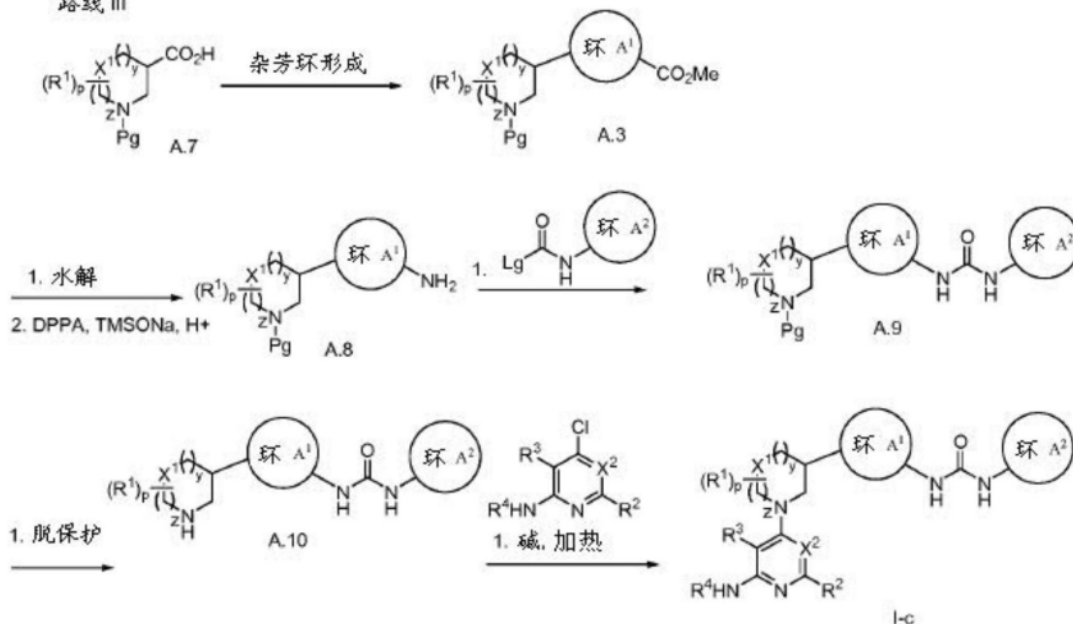
路线 II



[0191]



路线 III



[0192] 可选地,式(I)化合物可以根据如路线I所示的利用商业途径可获得的取代的乙醇胺的以下方案B制备。当用取代的环氧乙烷B.2处理时,烷基羟胺B.1可经历环开放(Gilbert,E.J.;Miller,Mi.W.;Scott,J.D.;Stamford,A.W.;Greenlee,Wi.J.;Weinstein,J.WO 2006060461)以提供二醇中间体,其可随后在用亚硫酰氯或类似试剂处理时被转化为二卤化物B.3。这些转化产生活化的离去基团,其可以在用适当的取代的伯胺处理时促进环化以形成取代的杂环B.4a(Pflum,D.A.;Krishnamurthy,D;Han,Z;Wald,S.A.;Senanayake,C H.Tetrahedron Letters 2002,43,923.Melgar-Fernandez,R.;Gonzalez-Olvera,R.;Olivares-Romero,J.L.;Gonzalez-Lopez,V.;Romero-Ponce,L.;Ramirez-Zarate,M.;Demare,P.;Regla,I.;Juaristi,E.European Journal of Organic Chemistry 2008,4,

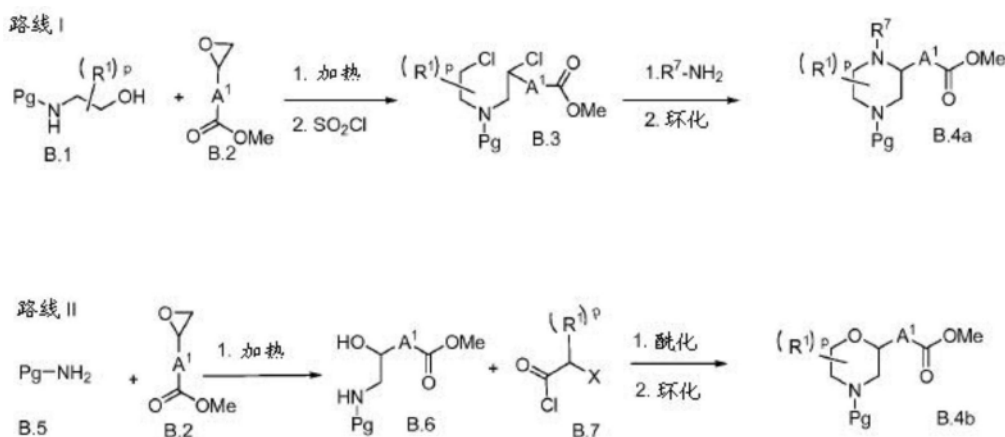
655)。

[0193] 可选地,如路线II所示,取代的杂环B.4可以在用亲核试剂胺部分处理取代的环氧乙烷B.2时形成。得到的取代的乙醇胺可以用取代的 $\alpha$ 卤代乙酰氯酰化而产生无环酰胺,无环酰胺可以使用本领域技术人员熟悉的程序环化而形成取代的吗啉-3-酮,取代的吗啉-3-酮可以被还原形成取代的杂环B.4b (Penso, M.; Lupi, V.; Albanese, Domenico; Foschi, F.; Landini, D.; Tagliabue, A. *Synlett* 2008, 16, 2451, Okuyama, M.; Uehara, F.; Iwamura, H.; Watanabe, K. WO 2007011065. Watanabe, K.; Fukunaga, K.; Kohara, T.; Uehara, F.; Hiki, S.; Yokoshima, S. WO 2006028290)。

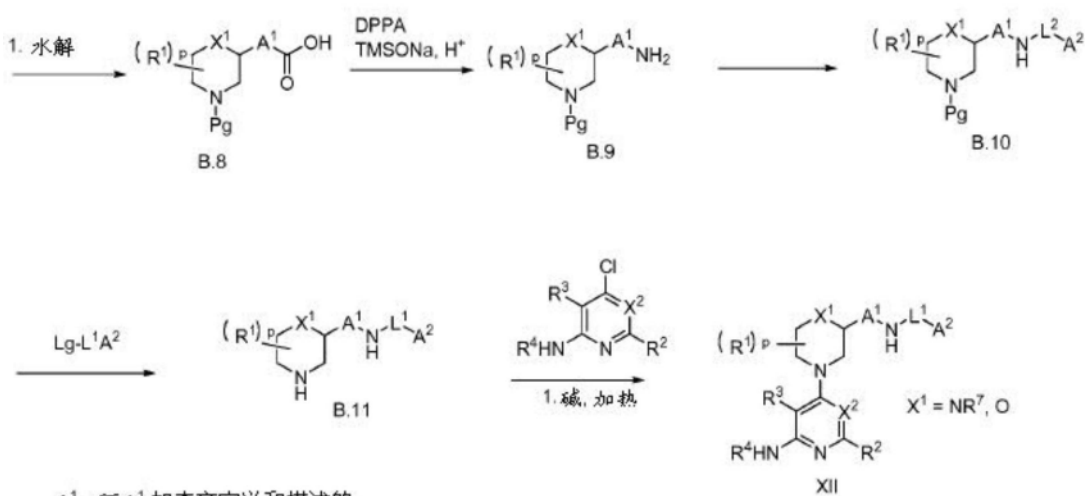
[0194] 具有B.4a和B.4b展示的结构化合物可以被水解成羧酸并经历Curtius重排 (Scriven, E. F.; Turnbull, K.; *Chem. Rev.* 1988, 88, 297; Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5188) 以提供伯胺B.9。胺B.9可以与适当的亲电子试剂在有机碱例如DIEA或本领域技术人员熟悉的其他碱存在下在溶剂诸如DMF或另一种适当溶剂中反应 (Chong, P. Y.; Janicki, S. Z.; Petillo, P. A. *Journal of Organic Chemistry* 1998, 63, 8515) 而产生B.10。可选地,胺B.9可以与氯甲酸酯或氯代硫代甲酸酯或o-, p-硝基苯基氯甲酸酯或苯基氯甲酸酯 (或其硫代羰基等价物) 反应,随后用胺置换而得到相应的脲或硫脲。杂环上的保护基可以使用适当条件去除以提供B.11, B.11可以使用相应的取代的吡啶基或嘧啶基部分使用诸如DIEA或本领域技术人员熟悉的其他碱的条件在溶剂诸如DMF或另一适当溶剂中烷基化以产生式 (XII) 化合物。可选地, N烷基化偶联还可以利用Buchwald偶联来实现 (Shafir, A. Buchwald, S. L. J. *Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8742. Mehrotra, M. M. 等. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2002, 12, 1103) 以提供式 (XII) 化合物。

[0195] 如方案B中使用的,  $L^1$  是共价键或任选取代的二价  $C_{1-6}$  饱和的或不饱和的直链或支链烃链, 其中  $L^1$  的一个或两个亚甲基单元独立地被 -Cy-、-CR<sub>2</sub>-、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N- 或 -C(=N<sub>2</sub>)- 替代。

[0196] 方案B



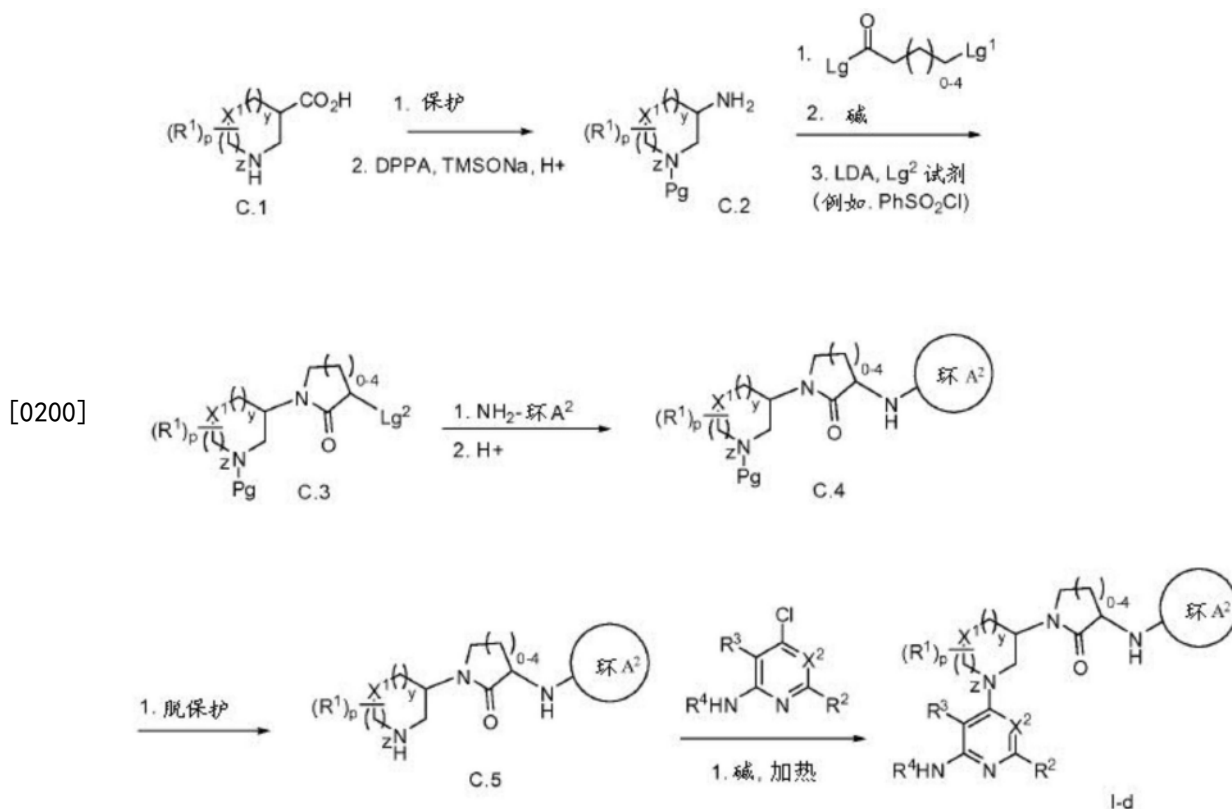
[0197]



$A^1$  = 环  $A^1$  如本文定义和描述的  
 $A^2$  = 环  $A^2$  如本文定义和描述的

[0198] 式(I)化合物也可根据方案C使用商业途径可获得的取代的杂环例如吡咯烷羧酸、哌啶羧酸或氮杂环庚烷羧酸来制备。适当保护的杂环羧酸C.1可通过Curtius重排被转化为胺C.2(Scriven, E.F.; Turnbull, K.; Chem. Rev. 1988, 88, 297; Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 5188)。通过与适当的酰基卤缩合, 随后利用本领域技术人员已知的程序置换离去基团, 胺C.2可经历环化而形成内酰胺。在用碱例如LDA或本领域技术人员熟悉的其他碱在溶剂例如THF或另一种适当溶剂中处理时, 内酰胺可经适当的离去基团在 $\alpha$ 位取代而得到C.3(Baens, N.P.等. Tetrahedron 1993, 49, 3193)。内酰胺C.3可以利用本领域技术人员熟悉的程序通过亲核置换被转化为相应的 $\alpha$ 氨基内酰胺。受保护的杂环C.4可以被脱保护成胺并使用LDA或通过本领域技术人员熟悉的其他碱在溶剂例如DMF或另一种适当溶剂中与相应的取代的吡啶基或嘧啶基反应而得到式(I-d)化合物。可选地, N烷基化还可以利用Buchwald偶联来实现(Shafir, A. Buchwald, S.L.J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 8742. Mehrotra, M.M.等. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2002, 12, 1103)以得到式(I-d)化合物。

[0199] 方案C



[0201] 在某些实施方案中,方案A-C的前述合成步骤的每一个可以依次进行,在每个步骤之后进行每个中间体的分离。可选地,上文方案A-C中描述的步骤的每一个可以其中不进行每个中间体的分离的方式进行。而且,技术人员容易理解,可以进行额外步骤以实现特定的保护基和/或脱保护策略。

[0202] 使用方法

[0203] 在某些实施方案中,本发明化合物用于药物。在一些实施方案中,本发明化合物用作激酶抑制剂。在某些实施方案中,本发明化合物是Btk的选择性抑制剂。在一些实施方案中,本发明提供了降低Btk酶活性的方法。此类方法包括使Btk与有效量的Btk抑制剂接触。因此,本发明还提供了通过使Btk与本发明的Btk抑制剂接触而抑制Btk酶活性的方法。

[0204] 如本文使用的,Btk酶活性指Btk激酶酶活性。例如,当Btk酶活性被降低时,PIP3结合和/或PLC  $\gamma$  的磷酸化被降低。在一些实施方案中,针对Btk的Btk抑制剂的半数最大抑制浓度(IC<sub>50</sub>)小于1 $\mu$ M。在一些实施方案中,针对Btk的Btk抑制剂的IC<sub>50</sub>小于500nM。在一些实施方案中,针对Btk的Btk抑制剂的IC<sub>50</sub>小于100nM。在一些实施方案中,针对Btk的Btk抑制剂的IC<sub>50</sub>小于10nM。在一些实施方案中,针对Btk的Btk抑制剂的IC<sub>50</sub>小于1nM。在一些实施方案中,针对Btk的Btk抑制剂的IC<sub>50</sub>是0.1nM至10 $\mu$ M。在一些实施方案中,针对Btk的Btk抑制剂的IC<sub>50</sub>是0.1nM至1 $\mu$ M。在一些实施方案中,针对Btk的Btk抑制剂的IC<sub>50</sub>是0.1nM至100nM。在一些实施方案中,针对Btk的Btk抑制剂的IC<sub>50</sub>是0.1nM至10nM。

[0205] 在一些实施方案中,Btk抑制剂用于治疗可通过抑制(即,降低)Btk酶活性而缓解的疾病和疾患。“疾病”表示疾病或疾病症状。因此,本发明提供了在有相应需要的受治疗者中治疗自身免疫疾患、炎症疾患和癌症的方法。此类方法包括给受治疗者施用治疗有效量的Btk抑制剂。术语“自身免疫疾患”包括涉及针对天然抗原的不适当的免疫应答的疾病或疾患,例如急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、Addison病、斑秃、抗磷脂抗体综合征(APS)、自身免



疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、大疱性类天疱疮 (BP)、乳糜泄、皮炎、1型糖尿病、Goodpasture综合征、Graves病、Guillain-Barré综合征 (GBS)、Hashimoto病、特发性血小板减少性紫癜、红斑狼疮、混合性结缔组织病、多发性硬化、重症肌无力、寻常天疱疮、恶性贫血、多肌炎、原发性胆汁性肝硬化、**Sjögren**综合征、颞动脉炎和Wegener肉芽肿病。术语“炎症疾患”包括涉及急性或慢性炎症的疾病或疾患,例如过敏症、哮喘、前列腺炎、血管球性肾炎、盆腔炎 (PID)、炎性肠病 (IBD, 例如Crohn病、溃疡性结肠炎)、再灌注损伤、类风湿性关节炎、移植排斥和脉管炎。在一个实施方案中,本发明提供了治疗类风湿性关节炎或狼疮的方法。术语“癌症”包括涉及异常细胞生长和/或增生的疾病或疾患,例如神经胶质瘤、甲状腺癌、乳腺癌、肺癌 (例如小细胞肺癌、非小细胞肺癌)、胃癌、胃肠道间质瘤、胰腺癌、胆管癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、肾细胞癌、淋巴瘤 (例如、间变大细胞淋巴瘤)、白血病 (例如急性髓性白血病、T-细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病)、多发性骨髓瘤、恶性间皮瘤、恶性黑色素瘤和结肠癌 (例如高频微卫星不稳定性结肠直肠癌)。在一些实施方案中,本发明提供了治疗白血病或淋巴瘤的方法。

[0206] 如本文使用的,术语“受治疗者”指对其施用药物组合物的哺乳动物。示例性的受治疗者包括人以及医畜和实验动物,例如马、猪、牛、狗、猫、兔、大鼠、小鼠和水栖哺乳动物。

[0207] 测定

[0208] 为开发有用的Btk抑制剂,可以在体外鉴定能够降低Btk酶活性的候选抑制剂。抑制剂化合物的活性可以利用本领域已知的方法和/或本文提出的那些方法测定。

[0209] 可以使用重组或天然存在的生物活性Btk鉴定和测试降低Btk酶活性的化合物。Btk可以在天然细胞中发现,在体外分离,或者在细胞中共表达或表达。可以使用本领域已知的许多方法,例如以下在实施例中描述的BTK-POLYGAT-LS测定法测量抑制剂存在下的Btk酶活性相对于抑制剂不存在下的活性的降低。测定Btk活性的其他方法是本领域已知的。适当测定方法的选择完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0210] 一旦鉴定了能够降低Btk酶活性的化合物,可以进一步测试化合物相对于其他酶而选择性抑制Btk的能力。本发明化合物的抑制使用标准的体外或体内测定法来测量,所述测定法例如本领域公知的那些或本文另外描述的那些。

[0211] 可以在细胞模型或动物模型中进一步测试化合物引起可检测的与Btk活性相关的表型变化的能力。除了细胞培养,可利用动物模型测试Btk抑制剂在动物模型中治疗自身免疫疾患、炎症疾患或癌症的能力。

[0212] 药物组合物

[0213] 另一方面,本发明提供了包含本发明的Btk抑制剂化合物或与药学可接受的赋形剂 (例如载体) 组合的Btk抑制剂化合物的药物组合物。

[0214] 药物组合物包括本文公开的抑制剂的旋光异构体、非对映异构体或药学可接受的盐。例如,在一些实施方案中,药物组合物包括本发明化合物和作为药学可接受盐的柠檬酸盐。药物组合物中包括的Btk抑制剂可以与如上所述的载体部分共价连接。可选地,药物组合物中包括的Btk抑制剂不与载体部分共价连接。

[0215] 如本文使用的,“药学可接受的载体”指适合肠或胃肠外应用的、不与活性剂有害地反应的药物赋形剂,例如药学、生理学可接受的有机或无机载体物质。适合的药学可接受的载体包括水、盐溶液 (例如林格氏溶液)、醇、油、明胶和糖类例如乳糖、直链淀粉或淀粉、

脂肪酸酯、羟基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷。此类制剂可以是无菌的,并且如果需要,可以与不与本发明化合物有害地反应的辅剂混合,所述辅剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂和/或芳香物质以及类似物。

[0216] 本发明化合物可以单独施用或者可以共施用给受治疗者。共施用意思包括单独或组合(不止一种化合物)地同时或依次施用化合物。需要时,制剂还可以与其他活性物质组合(例如以减少代谢降解)。

[0217] 制剂

[0218] 本发明化合物可以多种口服、胃肠外和局部剂型制备和施用。因此,本发明化合物可以通过注射(例如静脉内、肌肉内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内)施用。而且,本文描述的化合物可以通过例如鼻内吸入来施用。此外,本发明化合物可以透皮施用。还考虑到,可以使用多种施用途径(例如,肌肉内、口服、透皮)来施用本发明化合物。因此,本发明还提供了包含药学可接受的载体或赋形剂和一种或多种本发明化合物的药物组合物。

[0219] 对于从本发明化合物制备药物组合物,药学可接受的载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂(cachets)、栓剂和分散颗粒。固体载体可以是一种或多种物质,其还可以用作稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料。

[0220] 在粉剂中,载体是与细碎活性成分混合的细碎固体。在片剂中,活性成分与具有必要的粘合性质的载体以适合的比例混合并压缩成所需的形状和大小。

[0221] 粉剂和片剂优选含有5%至70%的活性化合物。适合的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、胶质、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂和类似物。术语“制剂”意图包括活性化合物与作为载体的包封材料的制剂,所述作为载体的包封材料提供了其中含有或不含有其他载体的活性成分被载体包围的胶囊,载体由此与活性成分结合。类似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适合口服施用的固体剂型。

[0222] 为了制备栓剂,首先熔化低熔点蜡,例如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物,通过搅拌将活性成分均质分散其中。然后将熔化的均质混合物倒入适宜大小的模具,使之冷却,从而固化。

[0223] 液体形式制剂包括溶液、悬液和乳液,例如水或水/丙二醇溶液。对于胃肠外注射,液体制剂可以在聚乙二醇水溶液中配制成溶液。

[0224] 当需要或期望胃肠外应用时,本发明化合物的特别适合的混合物是无菌注射液,优选油性或水性溶液,以及悬液、乳液或植入剂,包括栓剂。具体地,用于胃肠外施用的载体包括右旋糖水溶液、盐水、纯水、乙醇、甘油、丙二醇、花生油、芝麻油、聚氧乙烯嵌段聚合物和类似物。安瓿是适宜的单位剂量。本发明化合物还可以被加入脂质体或通过透皮泵或贴片施用。适用于本发明的药物混合物包括描述于例如Pharmaceutical Sciences(第17版, Mack Pub.Co., Easton, PA)和WO 96/05309中的那些,两者的教导内容在此通过引用并入。

[0225] 适合口服使用的水溶液可以通过将活性成分溶解于水并按需要添加适合的着色剂、香料、稳定剂和增稠剂来制备。适合口服使用的水悬液可以通过将细碎活性成分分散于含有粘性材料的水中来制备,所述粘性材料例如天然或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其他公知的悬浮剂。

[0226] 还包括意图在即将使用前被转化为口服施用的液体形式制剂的固体形式制剂。此类液体形式包括溶液、悬液和乳液。除了活性成分以外,这些制剂可以含有着色剂、香料、稳定剂、缓冲剂、人工和天然的增甜剂、分散剂、增稠剂、增溶剂和类似物。

[0227] 药物制剂优选是单位剂量形式。在此类形式中,制剂被再分为含有适当量的活性成分的单位剂量。单位剂量形式可以是包装的制剂,包装含有离散量的制剂,例如在管形瓶或安瓿中包装的片剂、胶囊和粉剂。而且,单位剂量形式可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或者它可以是包装形式的适当数量的这些剂型的任何一种。

[0228] 单位剂量制剂中活性成分的量可以根据特定应用和活性成分的效价而变化或调整,从0.1mg至10000mg、更通常1.0mg至1000mg、最通常10mg至500mg。如果需要,组合物还可以含有其他相容的治疗剂。

[0229] 一些化合物在水中具有有限的溶解度,并因此在组合物中可能需要表面活性剂或其他适当的共溶剂。此类共溶剂包括:聚山梨酯20、60和80;Pluronic F-68、F-84和P-103;环糊精;和聚羟氧基35蓖麻油。此类共溶剂通常以约0.01%至约2%重量的水平使用。

[0230] 可能期望比单纯水溶液粘度更大的粘度以降低在分散制剂时的变化性,以减少制剂悬液或乳液的组分的物理分离,和/或以其他方式改善制剂。此类粘度构建剂包括例如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素及其盐、透明质酸及其盐、和前述物质的组合。此类物质通常以约0.01%至约2%重量的水平使用。

[0231] 本发明组合物还可以包括提供持续释放和/或舒适的成分。此类成分包括高分子量阴离子仿粘膜聚合物(anionic mucomimetic polymers)、胶凝多糖和细碎药物载体基质。这些成分更详细讨论于美国专利号4,911,920;5,403,841;5,212,162;和4,861,760。这些专利的全部内容为所有目的在此通过引用整体并入。

[0232] 有效剂量

[0233] 本发明提供的药物组合物包括组合物,其中含有的活性成分是治疗有效量,即有效实现其预期目的的量。例如,当以治疗癌症的方法施用,此类组合物将含有有效实现预期结果(例如,降低受治疗者的癌细胞数目)的量的活性成分。

[0234] 施用的化合物的剂量和频率(单剂或多剂)可以根据许多因素而变化,包括施用途径;接受者的大小、年龄、性别、健康、体重、体重指数和饮食;被治疗疾病(例如,对Btk抑制响应的疾病)的症状的性质和程度;其他疾病或其他健康相关问题的存在;同期治疗的种类;和来自任何疾病或治疗方案的并发症。其他治疗方案或药剂可以与本发明方法和化合物联合使用。

[0235] 对于本文描述的任何化合物,治疗有效量可以根据细胞培养测定法来最初测定。目标浓度是能够降低Btk酶活性的活性化合物的那些浓度,Btk酶活性例如使用本文描述的方法来测量。

[0236] 用于人的治疗有效量可以根据动物模型来测定。例如,人剂量可以被配制为达到已经发现在动物中有效的浓度。如上文所述,人中的剂量可以通过监测Btk抑制并向上或向下调整剂量来调整。

[0237] 剂量可以根据患者需求和采用的化合物而改变。在本发明上下文中,施用给患者的剂量应足以随时间在患者中产生有益的治疗反应。剂量大小还由任何不良副作用的存

在、性质和程度来决定。一般而言,治疗开始于低于化合物最佳剂量的较小剂量。此后,以小增量增加剂量,直至达到在环境下的最佳效果。在一些实施方案中,剂量范围是0.001%至10%w/v。在一些实施方案中,剂量范围是0.1%至5%w/v。

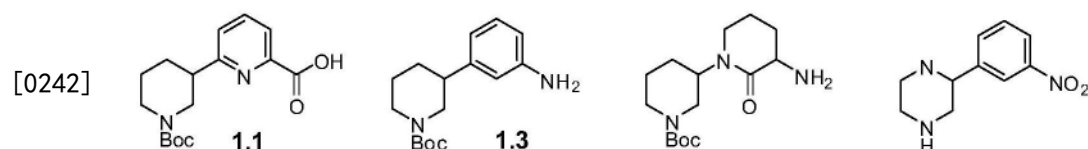
[0238] 可以单独调整剂量的量和间隔以提供对被治疗的特定临床适应症有效的水平的施用化合物。这将提供与个体疾病状态的严重度相称的治疗方案。

## 实施例

[0239] 以下实施例意图说明本发明的某些实施方案,而不是限制本发明的范围。缩写: AcCN=乙腈; BuOH=丁醇; DCM=二氯甲烷; DIEA, DIPEA=N,N-二异丙基乙胺; DMA=N,N-二甲基乙酰胺; DMAP=N,N-二甲基氨基吡啶; DMF=N,N-二甲基甲酰胺; DMSO=二甲亚砜; EDC=N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐; EtOAc=乙酸乙酯; HOBT=1-羟基苯并三唑; HPLC=高压液相色谱; MS=质谱; MsCl=甲烷磺酰氯; NMR=核磁共振; TFA=三氟乙酸; THF=四氢呋喃; RT=室温; LC/MS=液相色谱质谱; NCS=N-氯琥珀酰亚胺; TMSI=三甲基甲硅烷基咪唑; NMM=N-甲基马来酰亚胺; IBCF=异丁基氯甲酸酯; LDA=二异丙氨基锂; Tf=三氟甲磺酸酯(三氟甲烷磺酸酯); CDI=羰基二咪唑; DPPA=二苯基磷酰基叠氮化物; HATU=2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯; DME=二甲醚; Boc=叔丁氧基羰基; NBS=N-溴琥珀酰亚胺; EDCI=1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺; dppf=1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁。

[0240] 要理解,对于本文描述的化合物制备,当使用反相HPLC纯化化合物时,化合物可以作为单-、二-或三-三氟乙酸盐存在。

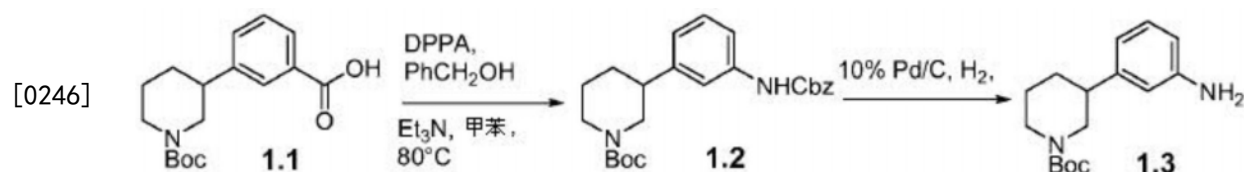
[0241] 本文所述合成的起始材料,例如但不限于以下化合物,可商业途径获得或者可以通过本领域已知和/或本文描述的方法合成。



## [0243] 实施例1

[0244] 合成路线可用于提供化合物1.3类型的化合物,用作本文描述的合成的试剂。例如,示例性方案1采用苄氧基羰基氨基形成,随后氢化而提供胺。

## [0245] 方案1



[0247] 化合物1.2 (3-(3-(苄氧基羰基氨基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯)。化合物1.1 (65mmol)、苄醇(130mmol)、DPPA(97.5mmol)和Et<sub>3</sub>N(97.5mmol)在PhCH<sub>3</sub>(900mL)中的混合物在80℃搅拌过夜,然后反应混合物在真空浓缩。残余物用EtOAc(500mL)稀释并分别用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液和盐水洗涤。有机层被分离、干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化而以优良产率得到化合物1.2。

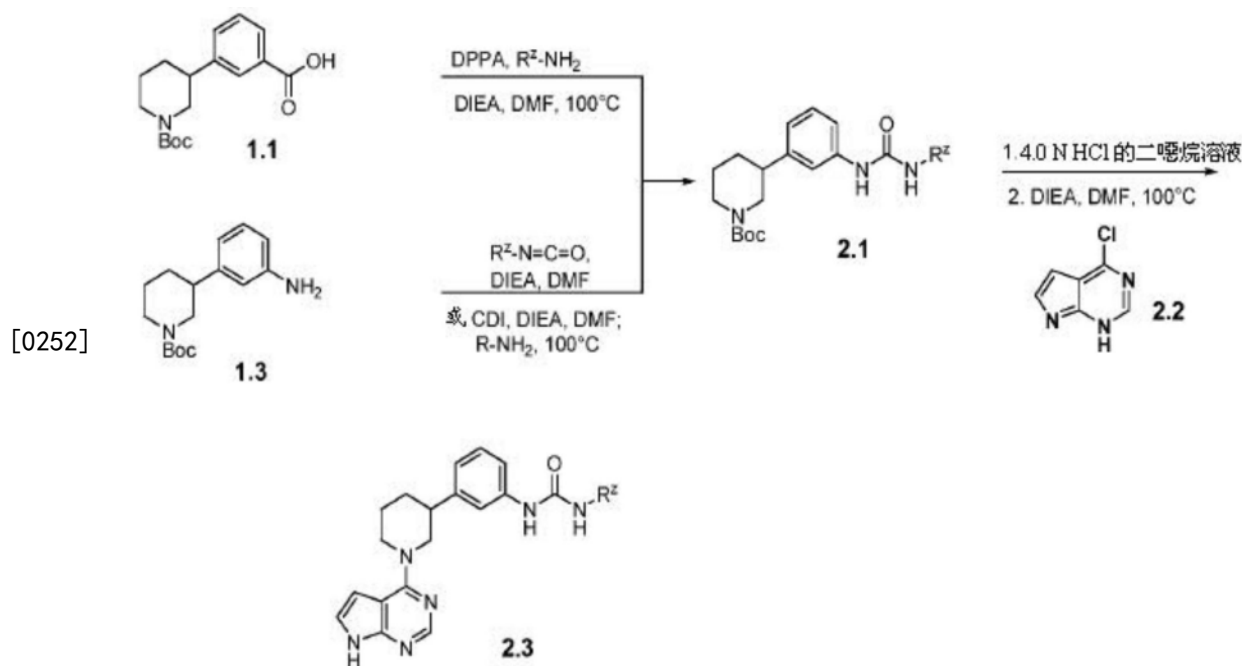
[0248] 化合物1.3 (3-(3-氨基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯)。化合物1.2(12.5mmol)和10%

Pd/C (500mg) 在 MeOH (100mL) 中的混合物在室温下在  $H_2$  气氛下搅拌。在室温搅拌 2 小时后, 反应混合物经 Celite<sup>®</sup> 545 过滤。滤液在真空浓缩, 残余物通过柱色谱纯化而以优良产率得到化合物 1.3。

[0249] 实施例 2

[0250] 方案 2 显示了化合物 2.3 示例的脲化合物的示例性合成。

[0251] 方案 2



[0253] 其中  $R^2$  是如上定义并且在本文以类别和亚类描述的环  $A^2$ 。

[0254] 化合物 2.1 化合物 1.1 (0.25mmol)、胺  $R^2-NH_2$  的苯胺 (0.5mmol) 或烷基胺 (0.25mmol)、DPPA (0.375mmol) 和 DIEA (0.5mmol) 在 DMF (2mL) 中的混合物可以在 100°C 搅拌 1 小时。随后, 反应混合物可以在真空浓缩, 残余物通过制备型 TLC 纯化而以良好产率得到化合物 2.1。

[0255] 化合物 2.1 通过异氰酸酯合成。化合物 1.3 (0.25mmol)、DIEA (0.25mmol) 和  $R^2-N=C=O$  (0.3mmol) 在 DMF (2mL) 中的混合物可以在室温搅拌 1 小时。随后, 反应混合物可以在真空浓缩, 并且残余物通过制备型 TLC 纯化而以良好产率得到化合物 2.1。

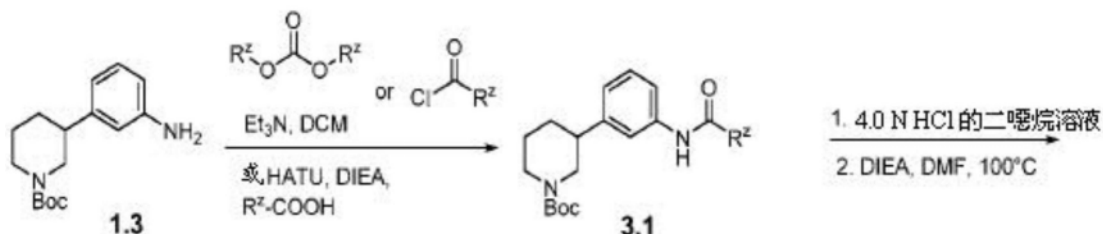
[0256] 化合物 2.1 通过 CDI 合成。化合物 1.3 (0.25mmol)、DIEA (0.25mmol) 和 CDI (0.25mmol) 在 DMF (1mL) 中的混合物可以在室温搅拌 30 分钟。随后, 可以添加  $R^2-NH_2$  的苯胺 (0.5mmol) 或烷基胺 (0.25mmol)。在 100°C (对于苯胺) 或 60°C (对于烷基胺) 下搅拌 1 小时后, 反应混合物可以在真空浓缩, 残余物通过例如制备型 TLC 纯化而以良好产率得到化合物 2.1。

[0257] 化合物 2.3 化合物 2.1 (0.2mmol) 和 4.0N HCl 的 1,4-二噁烷 (2mL) 溶液的混合物可以在室温搅拌 1 小时。然后, 反应混合物可以在真空浓缩, 残余物在真空干燥。随后, 可以添加 4-氯-1H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (化合物 2.2, 0.2mmol)、DIEA (0.6mmol) 和 DMF (1mL)。在 100°C 搅拌数小时之后, 反应混合物可以在真空浓缩, 残余物通过反相色谱  $C_{18}$  柱和含有 0.1% TFA 的 10% 乙腈/水纯化而得到化合物 2.3。

## [0258] 实施例3

[0259] 具有化合物3.2的通式的化合物可以被合成,例如如以下方案3所示。化合物3.2可以按照与针对化合物2.3公开的方法类似的方法容易地制备,通过使化合物1.3与适当的酰基氯或碳酸酯缩合,随后在哌啶氮处脱保护和加合(adduction)。

## [0260] 方案3



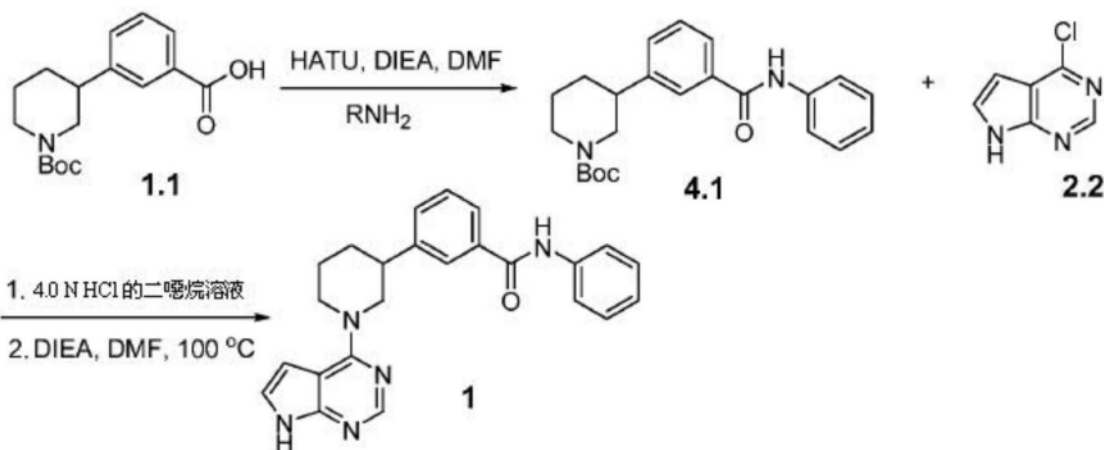
[0261]

[0262] 其中 $R^Z$ 是如上定义并且在本文以类别和亚类描述的环 $A^2$ 。

## [0263] 实施例4

[0264] 方案4显示了化合物1所示的化合物的示例性合成。

## [0265] 方案4



[0266]

[0267] 化合物4.1 (3-(3-(苯基氨甲酰)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯)。化合物1.1 (0.5mmol)、 $R^Z-NH_2$  (苯胺, 0.55mmol)、HATU (0.55mmol) 和DIEA (2mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物在室温搅拌数小时。反应混合物在真空浓缩,残余物用EtOAc (25mL) 稀释。得到的混合物分别用饱和 $NH_4Cl$ 水溶液、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和盐水洗涤。有机层用( $Na_2SO_4$ ) 干燥,过滤,并真空浓缩而得到残余物,残余物通过柱色谱纯化而以70%产率得到化合物4.1。

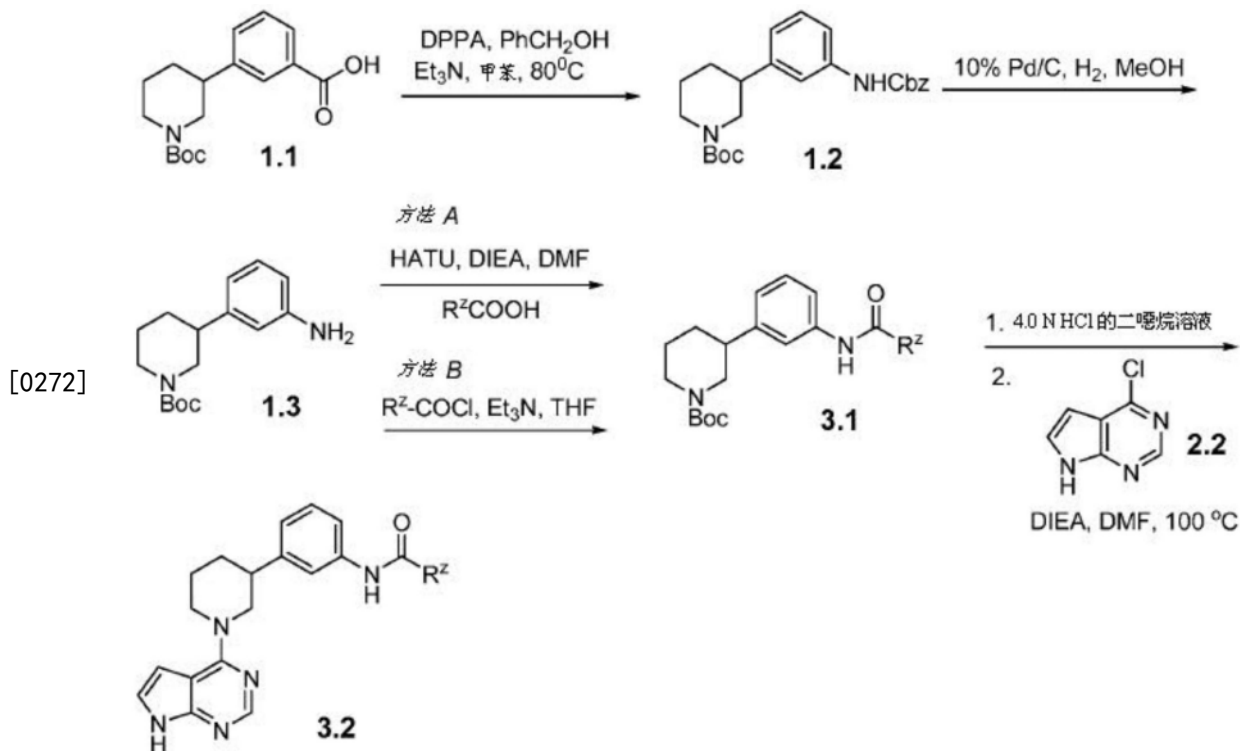
[0268] 化合物1 (3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]咪唑-4-基)哌啶-3-基)-N-苯基苯酰胺)。化合物4.1 (0.25mmol) 在4.0N HCl的1,4-二噁烷(4mL) 溶液中的混合物在室温搅拌。在室温搅拌数小时之后,反应混合物在真空浓缩而得到残余物,残余物没有进一步纯化而使用。向胺的

DMF (1mL) 溶液添加化合物2.2 (0.25mmol) 和DIEA (1.5mmol)。在100℃搅拌4小时之后,溶剂在真空浓缩,残余物通过反相色谱 $C_{18}$ 柱和含有0.1%TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物1。EIMS(m/z):  $C_{24}H_{23}N_5O$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为398.19,实测值为398.20。

[0269] 实施例5

[0270] 方案5显示了利用方案1和3的路线的示例性合成。方案5通过用于在与哌啶基氮形成共价键之前产生侧链的芳基胺而进行。

[0271] 方案5



[0273] 其中 $R^2$ 是如上定义并且在本文以类别和亚类描述的环 $A^2$ 。

[0274] 化合物1.2根据方案1以80%产率制备。化合物1.3根据方案1以95%产率制备。

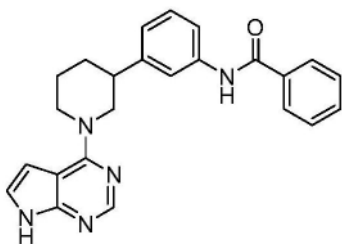
[0275] 化合物3.1方法A. 胺1.3 (0.5mmol)、 $R^2$ -COOH (0.55mmol)、HATU (0.55mmol) 和DIEA (2mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物可以在室温搅拌7小时。反应混合物可以在真空浓缩,残余物用EtOAc (50mL) 稀释。得到的混合物可以分别用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液、饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液和盐水洗涤。有机层可以被干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤, 并真空浓缩而得到残余物, 残余物可以通过柱色谱纯化而以良好产率得到化合物5.2。

[0276] 化合物3.1方法B. 可以向胺1.3 (0.07mmol)、苯甲酰基氯 (0.07mol) 的THF (1mL) 溶液添加 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.09mmol), 反应在室温搅拌16小时。溶液可以在真空浓缩,残余物溶解于EtOAc并用柠檬酸、 $\text{NaHCO}_3$ 和盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并真空浓缩而得到残余物, 残余物可以通过柱色谱 (梯度己烷-EtOAc) 纯化而得到化合物3.1。

[0277] 化合物3.2化合物5.2 (0.25mmol) 在4.0N HCl的1,4-二噁烷 (4mL) 溶液中的混合物可以在室温搅拌。在室温搅拌数小时之后, 反应混合物可以被浓缩, 残余物在真空干燥。残余物可以用化合物2.2 (0.25mmol)、DIEA (1.5mmol) 的DMF (1mL) 溶液处理。在100℃搅拌4小时之后, 可以去除溶剂, 残余物通过反相色谱 $C_{18}$ 柱和含有0.1%TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物3.2。

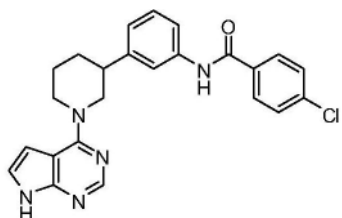
[0278] 通过在方案5中采用适当的R<sup>2</sup>基团,提供了以下化合物。还参见表1。

[0279]



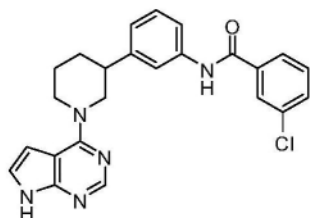
[0280] 化合物2 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)苯酰胺) EIMS (m/z): C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O (M<sup>+</sup>+1) 的计算值为398.19, 实测值为398.35; <sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400MHz): δ 11.68 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.51~7.61 (m, 3H), 7.32 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.74~4.83 (m, 2H), 3.06~3.16 (m, 2H), 2.72~2.78 (m, 1H), 2.00~2.02 (m, 1H), 1.82~1.88 (m, 2H), 1.58~1.67 (m, 1H) ppm.

[0281]



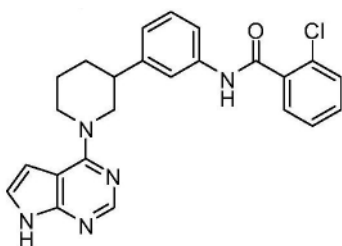
[0282] 化合物3 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-4-氯苯酰胺) <sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400MHz): δ 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.59Hz, 2H), 7.65-7.80 (m, 2H), 7.62 (d, J=9.10Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.83Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.54Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.58Hz, 1H), 6.51 (d, J=3.54Hz, 1H), 4.66-4.90 (m, 2H), 3.01-3.23 (m, 2H), 2.70-2.86 (m, 1H), 2.02 (d, J=11.12Hz, 1H), 1.75-1.93 (m, 2H), 1.63 (d, J=12.63Hz, 1H).

[0283]



[0284] 化合物4 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-氯苯酰胺) <sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400MHz): δ 11.70 (br. s., 1H), 10.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.64-7.76 (m, 3H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.34 (t, J=7.83Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.58Hz, 1H), 6.51 (d, J=3.54Hz, 1H), 4.71-4.89 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.03-3.19 (m, 3H), 2.71-2.83 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 2H), 1.77-1.92 (m, 4H), 1.56-1.71 (m, 2H).

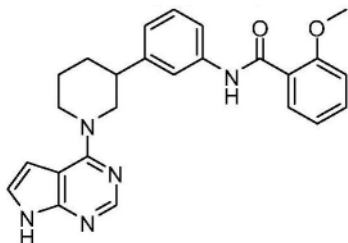
[0285]





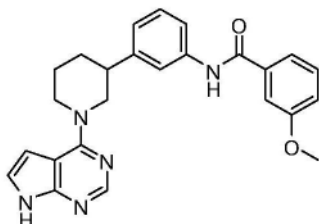
[0286] 化合物5 (N- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) -2-氯苯酰胺)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz) :  $\delta$  11.70 (br. s., 1H), 10.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.41-7.55 (m, 2H), 7.33 (t,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.10 (d,  $J=8.09\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (d,  $J=3.54\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.89 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.70-2.82 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H), 1.74-1.92 (m, 1H).

[0287]



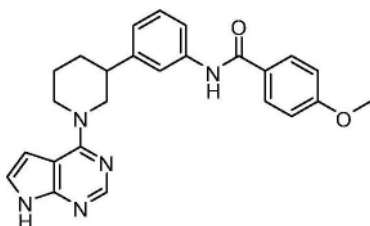
[0288] 化合物6 (N- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) -2-甲氧基苯酰胺)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz) :  $\delta$  12.54 (br. s., 1H), 10.13 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (d,  $J=7.58\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J=8.08\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.34 (t,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (d,  $J=8.09\text{Hz}$ , 1H), 7.04-7.13 (m, 2H), 6.81 (br. s., 1H), 4.66 (br. s., 2H), 3.91 (s, 3H), 3.41 (t,  $J=12.38\text{Hz}$ , 2H), 2.89 (t,  $J=11.37\text{Hz}$ , 1H), 1.82-2.10 (m, 3H), 1.67-1.81 (m, 1H).

[0289]



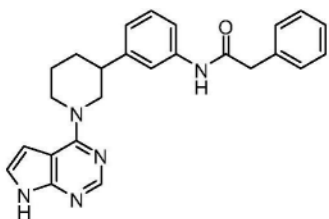
[0290] 化合物7 (N- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) -3-甲氧基苯酰胺)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz) :  $\delta$  12.71 (br. s., 1H), 10.25 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (d,  $J=9.60\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=7.58\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (d,  $J=8.59\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41-7.52 (m, 4H), 7.36 (t,  $J=8.09\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J=6.57\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J=7.58\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (br. s., 1H), 4.65 (br. s., 2H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (t,  $J=12.38\text{Hz}$ , 2H), 2.93 (t,  $J=11.62\text{Hz}$ , 1H), 1.83-2.12 (m, 3H), 1.65-1.84 (m, 1H).

[0291]



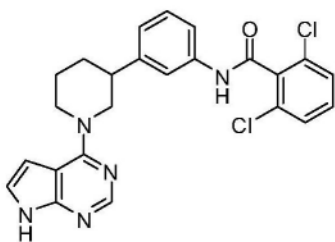
[0292] 化合物8 (N- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) -4-甲氧基苯酰胺)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz) :  $\delta$  12.70 (br. s., 1H), 10.11 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=8.59\text{Hz}$ , 2H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d,  $J=9.10\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.34 (t,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 7.03-7.12 (m, 3H), 6.87 (br. s., 1H), 4.65 (br. s., 2H), 3.84-3.85 (m, 4H), 3.83-3.87 (m, 4H), 3.46 (t,  $J=12.38\text{Hz}$ , 2H), 2.92 (t,  $J=10.86\text{Hz}$ , 1H), 1.84-2.09 (m, 3H), 1.68-1.83 (m, 1H).

[0293]



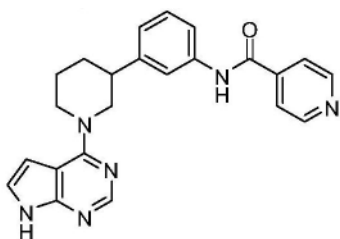
[0294] 化合物9 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-2-苯基乙酰胺)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.49 (br.s., 1H), 10.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.37-7.49 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 4H), 7.30 (d,  $J=7.58\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.04 (d,  $J=8.08\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (br.s., 1H), 4.64 (br.s., 2H), 3.64 (s, 2H), 3.28-3.43 (m, 2H), 2.84 (t,  $J=11.37\text{Hz}$ , 1H), 1.62-2.04 (m, 4H).

[0295]



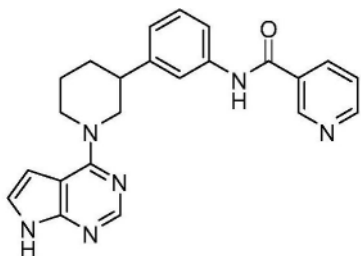
[0296] 化合物10 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-2,6-二氯苯酰胺)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 300MHz):  $\delta$  12.62 (br.s., 1H), 10.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.25-7.68 (m, 6H), 7.15 (d,  $J=7.55\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (br.s., 1H), 4.53-4.80 (m, 2H), 3.28-3.55 (m, 2H), 2.92 (t,  $J=11.33\text{Hz}$ , 1H), 1.59-2.15 (m, 4H).

[0297]



[0298] 化合物11 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)异烟酰胺)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.71 (br.s., 1H), 10.57 (s, 1H), 8.83 (d,  $J=6.06\text{Hz}$ , 2H), 8.39 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=6.06\text{Hz}$ , 2H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (d,  $J=8.09\text{Hz}$ , 1H), 7.43-7.55 (m, 1H), 7.39 (t,  $J=8.09\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J=8.09\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (br.s., 1H), 4.66 (d,  $J=11.12\text{Hz}$ , 2H), 3.45 (t,  $J=12.63\text{Hz}$ , 2H), 2.82-3.05 (m, 1H), 1.64-2.13 (m, 4H).

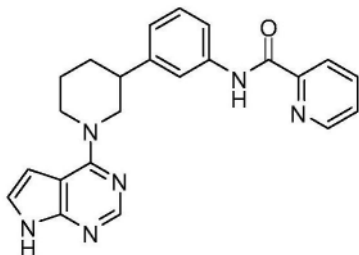
[0299]



[0300] 化合物12 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)烟酰胺)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.74 (br.s., 1H), 10.51 (s, 1H), 9.14 (d,  $J=2.02\text{Hz}$ , 1H), 8.80 (d,  $J=4.55\text{Hz}$ , 1H), 8.29-8.47 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.57-7.74 (m, 2H), 7.48 (br.s., 1H), 7.38 (t,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (d,  $J=7.58\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (br.s., 1H), 4.66 (d,  $J=10.61\text{Hz}$ ,

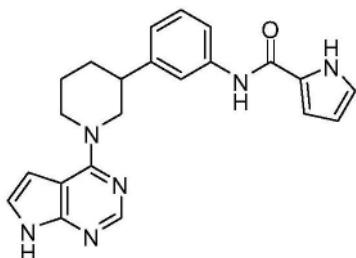
2H), 3.46 (t, J=12.38Hz, 2H), 2.84-3.06 (m, 1H), 1.65-2.14 (m, 5H) .

[0301]



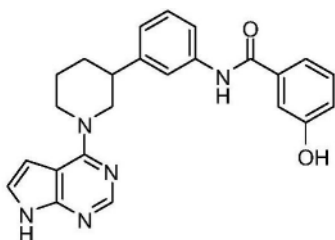
[0302] 化合物13 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)吡啶酰胺)  
<sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400MHz) : δ 12.63 (br.s., 1H), 10.62 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.56Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.58Hz, 1H), 8.04-8.13 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.10Hz, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.44 (d, J=2.53Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.83Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.58Hz, 1H), 6.84 (br.s., 1H), 4.59-4.74 (m, 2H), 3.34-3.50 (m, 2H), 2.85-2.98 (m, 1H), 1.84-2.10 (m, 3H), 1.65-1.84 (m, 1H) .

[0303]



[0304] 化合物14 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-1H-吡咯-2-甲酰胺)  
<sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400MHz) : δ 12.56 (br.s., 1H), 10.73 (s, 1H), 9.05 (d, J=5.05Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70-7.85 (m, 2H), 7.29-7.53 (m, 2H), 7.15 (d, J=7.58Hz, 1H), 6.82 (br.s., 1H), 4.56-4.82 (m, 2H), 3.42 (t, J=12.13Hz, 2H), 2.79-3.01 (m, 1H), 1.62-2.14 (m, 4H) .

[0305]

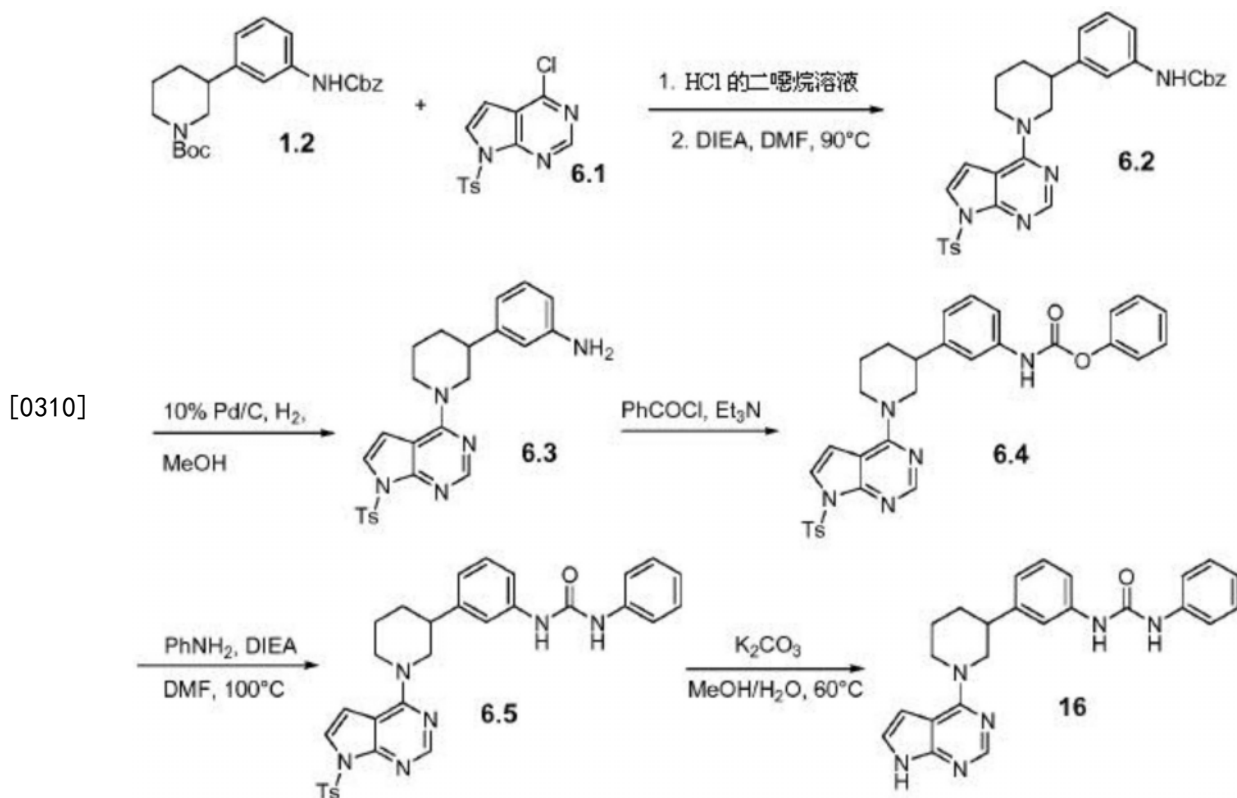


[0306] 化合物15 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-羟基苯酰胺)  
<sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400MHz) : δ 12.54 (br.s., 1H), 10.51 (s, 1H), 8.15-8.49 (m, 4H), 7.98 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.75-7.86 (m, 2H), 7.68 (d, J=9.10Hz, 1H), 7.26-7.52 (m, 2H), 7.15 (d, J=7.58Hz, 1H), 6.81 (br.s., 1H), 4.69 (d, J=13.14Hz, 2H), 3.40 (t, J=12.13Hz, 2H), 2.80-3.05 (m, 1H), 1.81-2.14 (m, 3H), 1.61-1.82 (m, 1H) .

[0307] 实施例6

[0308] 方案6和7说明了利用受保护的吡咯并-嘧啶的示例性合成。杂芳基官能团可以被保护(例如,通过甲苯磺酰化),随后去除保护基。在方案6中,杂芳基与哌啶氮的键合在产生侧链之前形成,侧链在本例中包括脲部分。

[0309] 方案6



[0311] 化合物6.2化合物1.2 (30mmol) 在4.0N HCl的1,4-二噁烷(100mL) 溶液中的混合物在室温搅拌。在室温搅拌数小时之后,反应混合物在真空浓缩,残余物用化合物6.1 (30mmol)、DIEA(120mmol)的DMF (60mL) 溶液处理。在90°C搅拌4小时之后,真空去除溶剂,残余物通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1% TFA的10%乙腈/水纯化而以90%产率得到化合物6.2。

[0312] 化合物6.3化合物6.2 (25mmol) 和10%Pd/C (2g) 在MeOH(100mL) 中的混合物在氢气氛、室温下搅拌。搅拌4小时之后,反应混合物通过 **Celite**<sup>®</sup> 545过滤。滤液在真空浓缩,残余物通过柱色谱纯化而以95%产率得到化合物6.3。

[0313] 化合物6.4在0°C下,向化合物6.3 (20mmol) 和Et<sub>3</sub>N (30mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 中的溶液添加氯甲酸苯酯(24mmol)。在室温搅拌2小时之后,反应混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400mL) 稀释。得到的混合物分别用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液和盐水洗涤。有机层被干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤,并真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化而以定量产率得到化合物6.4。

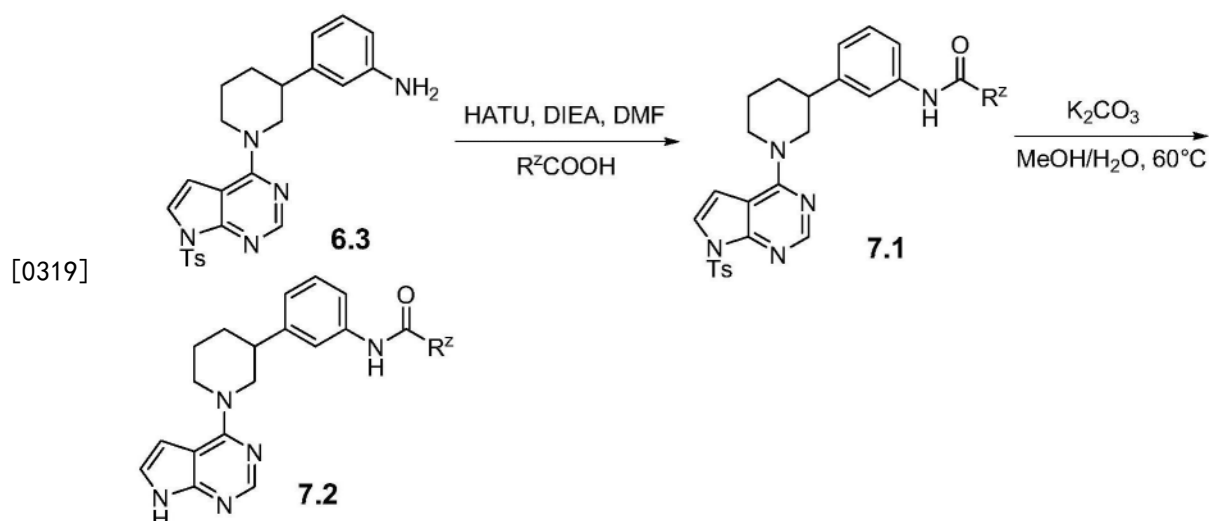
[0314] 化合物6.5化合物6.4 (0.25mmol)、RNH<sub>2</sub> (0.3mmol) 和DIEA (0.3mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物在100°C搅拌1小时。反应混合物在真空浓缩,残余物通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1% TFA的10%乙腈/水纯化而以良好至优良的产率得到化合物6.5。

[0315] 化合物16 (1- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) -3-苯脲) 化合物6.5 (0.2mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0mmol) 在MeOH (2mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在65°C搅拌数小时。除去溶剂,残余物用水稀释。沉淀通过过滤分离并通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1% TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物16。

#### [0316] 实施例7

[0317] 方案7显示化合物7.2示例的化合物的示例性合成。在该方案中,通过在游离胺和适当酸之间形成酰胺键而产生侧链。随后脱保护杂芳基官能团以提供本文所述的化合物。

#### [0318] 方案7

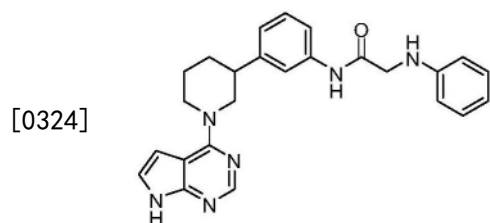


[0320] 其中 $R^Z$ 是如上定义并且在本文以类别和亚类描述的环 $A^2$ 。

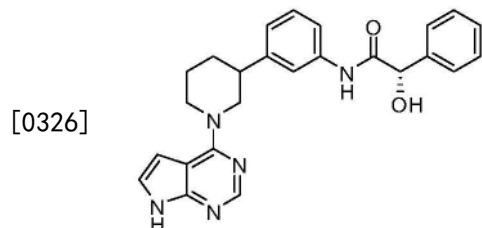
[0321] 化合物7.1化合物6.3 (0.3mmol)、 $R^ZCO_2H$  (0.33mmol)、HATU (0.33mmol) 和DIEA (1.2mmol) 在DMF (1mL) 中的混合物可以在室温搅拌。在室温搅拌数小时之后,反应混合物可以在真空浓缩,残余物用EtOAc (50mL) 稀释。得到的混合物可以分别用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和盐水洗涤。有机层可以被干燥 ( $Na_2SO_4$ ), 过滤并真空浓缩而得到残余物,残余物可以通过柱色谱纯化而得到化合物7.1。

[0322] 化合物7.2化合物7.1 (0.2mmol)、 $K_2CO_3$  (1.0mmol) 在MeOH (2mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物可以在65°C搅拌数小时。可以去除溶剂,残余物用水稀释。沉淀可以通过过滤分离并通过制备型HPLC纯化而得到化合物7.2。

[0323] 如在方案7的方法中得到的化合物所指示,通过采用 $R^ZCO_2H$ 试剂,合成了以下化合物。还参见表1。

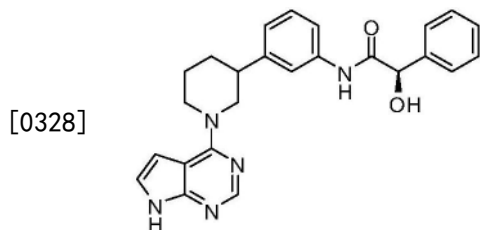


[0325] 化合物17 (N- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) -2- (苯基氨基) 乙酰胺) EIMS (m/z) :  $C_{25}H_{26}N_6O$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为427.22, 实测值为427.22;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz) :  $\delta$  12.54 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (t,  $J=7.6$ Hz, 2H), 7.03 ~ 7.11 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.56 ~ 6.60 (m, 3H), 4.63 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.69 ~ 2.00 (m, 4H) ppm.

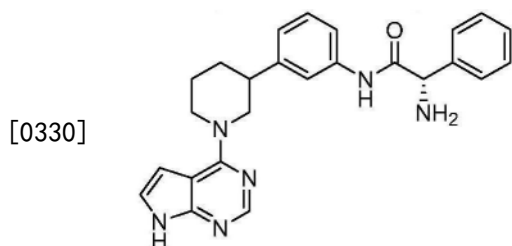


[0327] 化合物18 ((2S) -N- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) -2-羟

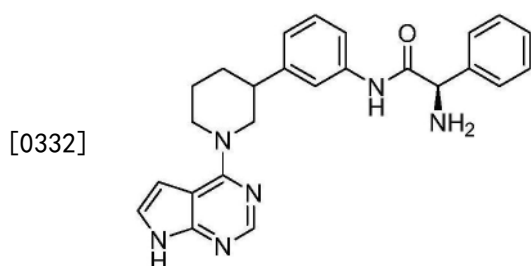
基-2-苯基乙酰胺)EIMS ( $m/z$ ):  $C_{25}H_{25}N_5O_2$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为428.20, 实测值为428.35;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.47 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.50 (d,  $J=7.8$ Hz, 2H), 7.33 ~ 7.39 (m, 3H), 7.25 ~ 7.30 (m, 2H), 7.04 (d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.67 ~ 1.00 (m, 4H) ppm.



[0329] 化合物19((2R)-N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酰胺)EIMS ( $m/z$ ):  $C_{25}H_{25}N_5O_2$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为428.20, 实测值为428.35;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.46 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.50 (d,  $J=7.8$ Hz, 2H), 7.33 ~ 7.39 (m, 3H), 7.25 ~ 7.30 (m, 2H), 7.04 (d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.67 ~ 1.00 (m, 4H) ppm.

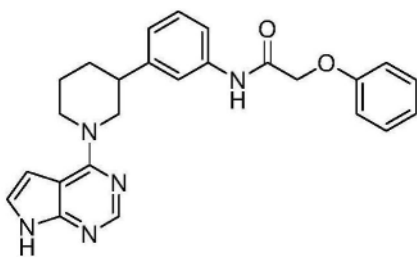


[0331] 化合物20((2S)-N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-2-氨基-2-苯基乙酰胺)(RCOOH代表(S)-2-叔丁氧羰基氨基-2-苯基乙酸;需要去除Boc保护基的额外步骤以制备该化合物)。EIMS ( $m/z$ ):  $C_{25}H_{26}N_6O$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为427.77, 实测值为427.45。



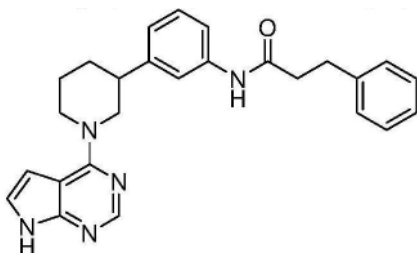
[0333] 化合物21((2R)-N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-2-氨基-2-苯基乙酰胺)(RCOOH代表(R)-2-叔丁氧羰基氨基-2-苯基乙酸;需要去除Boc保护基的额外步骤以制备该化合物)。EIMS ( $m/z$ ):  $C_{25}H_{26}N_6O$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为427.77, 实测值为427.45。

[0334]



[0335] 化合物22 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-2-苯氧基乙酰胺) EIMS ( $m/z$ ):  $C_{25}H_{25}N_5O_2$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为428.20, 实测值为428.25;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.25 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (t,  $J=7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 6.79~7.01 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.64 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 1.70~2.01 (m, 4H) ppm.

[0336]



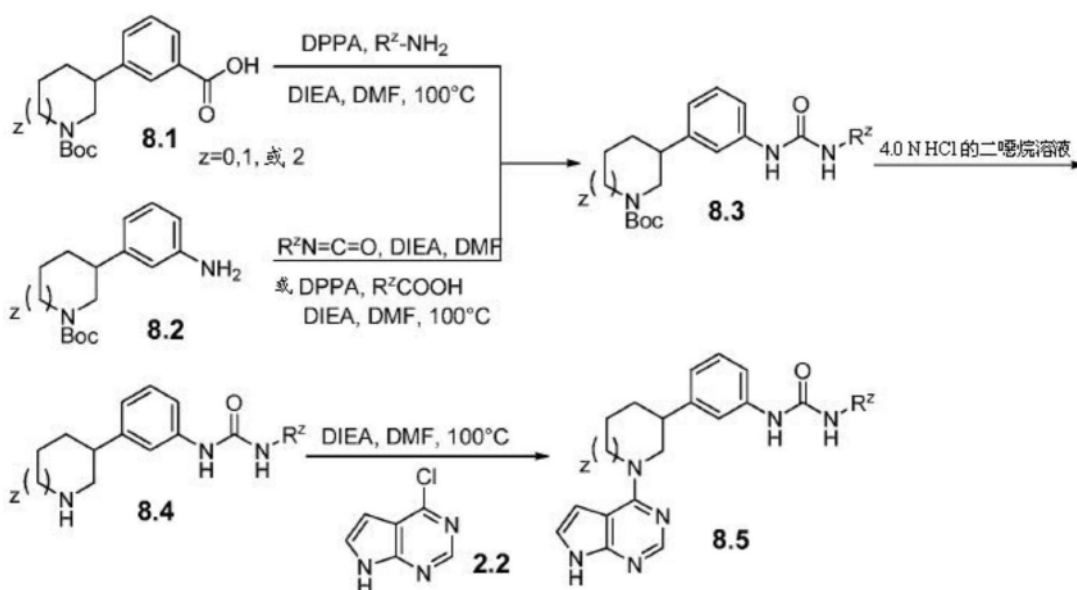
[0337] 化合物23 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯基丙酰胺) EIMS ( $m/z$ ):  $C_{26}H_{27}N_5O$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为426.22, 实测值为426.15;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.44 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23~7.28 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 7.01 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.62 (t,  $J=6.2$ Hz, 2H), 1.68~2.00 (m, 4H) ppm.

[0338] 实施例8

[0339] 方案8显示了具有广义的含氮环杂烷基的化合物(例如, 化合物8.5)的示例性合成。类似方案2, 方案8在与杂芳基官能团形成共价键之前产生侧链。

[0340] 方案8

[0341]



[0342] 其中 $R^2$ 是如上定义并且在本文以类别和亚类描述的环A<sup>2</sup>。

[0343] 化合物8.3 (从化合物8.1的方法A): 化合物8.1 (0.5mmol)、 $R^zNH_2$  (1.0mmol)、DPPA (0.6mmol) 和  $Et_3N$  (0.6mmol) 在DMF (2mL) 中的混合物可以在100℃搅拌1小时。反应混合物可以在真空浓缩, 残余物通过制备型TLC纯化而以优良产率得到化合物8.3。

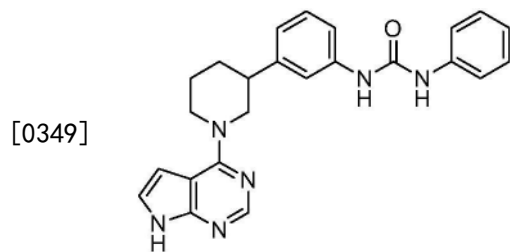
[0344] 化合物8.3 (从化合物8.2的方法B): 可以在室温下向化合物8.2 (0.5mmol)、DIEA (0.5mmol) 和DMF (2mL) 的混合物添加  $R^zN=C=O$  (0.5mmol)。在室温搅拌1小时之后, 反应混合物可以在真空浓缩, 残余物通过制备型TLC纯化而以优良产率得到化合物8.3。

[0345] 化合物8.3 (从化合物8.2的方法C): 化合物8.2 (0.5mmol)、 $R^zCOOH$  (0.5mmol)、DPPA (0.6mmol) 和  $Et_3N$  (0.6mmol) 在DMF (2mL) 中的混合物可以在100℃搅拌1小时。反应混合物可以在真空浓缩, 残余物通过制备型TLC纯化而以优良产率得到化合物8.3。

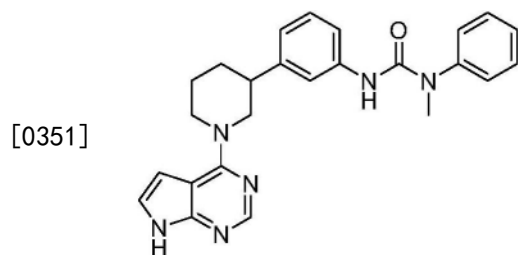
[0346] 化合物8.4 化合物8.3 (0.25mmol) 在4.0N HCl的1,4-二噁烷 (4mL) 溶液中的混合物可以在室温搅拌。在室温搅拌数小时之后, 反应混合物可以在真空浓缩而得到化合物8.4。

[0347] 化合物8.5 化合物8.4 (0.25mmol) 和化合物2.2 (0.25mmol) 在DIEA (1.5mmol) 和DMF (1mL) 中的混合物可以在100℃搅拌4小时。随后, 反应混合物可以在真空浓缩, 残余物通过制备型HPLC纯化而得到化合物8.5。

[0348] 如方案8所指示, 通过采用多种  $R^z$ -基团, 合成了以下化合物。还参见表1。



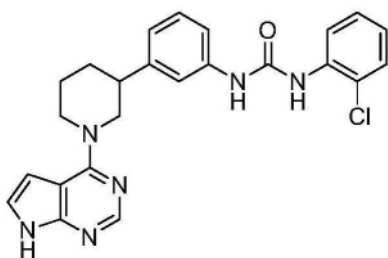
[0350] 化合物16 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯脲) EIMS ( $m/z$ ):  $C_{24}H_{24}BN_6O$  ( $M^++1$ ) 的计算值为413.20, 实测值为413.25;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.55 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 ~ 7.43 (m, 3H), 7.22 ~ 7.25 (m, 4H), 6.91 ~ 6.94 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.61 (t,  $J=13.2$ Hz, 2H), 3.34 ~ 3.42 (m, 2H), 2.83 (t,  $J=11.3$ Hz, 1H), 1.65 ~ 1.99 (m, 4H) ppm.



[0352] 化合物24 (3-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-1-甲基-1-苯脲) EIMS ( $m/z$ ):  $C_{25}H_{26}N_6O$  ( $M^++1$ ) 的计算值为427.22, 实测值为427.20;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 ~ 7.39 (m, 3H), 7.25 (t,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.17 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.03 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 6.89 (d,  $J=3.9$ Hz, 1H), 4.89 (s, 3H), 4.67 (m, 2H), 3.51 (t,  $J=12.5$ Hz, 2H), 2.95 (m, 1H), 1.85 ~ 2.15 (m, 4H) ppm.

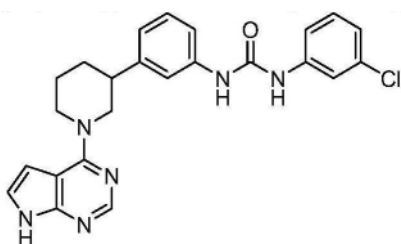


[0353]



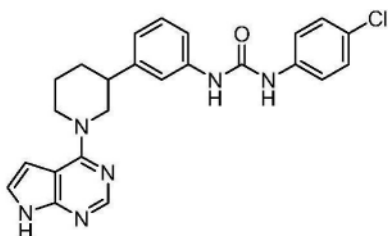
[0354] 化合物25(1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2-氯苯基)脲)EIMS( $m/z$ ): $C_{24}H_{23}ClN_6O(M^++1)$ 的计算值为447.16,实测值为447.15; $^1H$  NMR( $d^6$ -DMSO, 400MHz): $\delta$  12.58(s,1H),9.45(s,1H),8.31(d, $J=5.4$ Hz,2H),8.12(d, $J=8.3$ Hz,1H),7.48(s,1H),7.42~7.44(m,2H),7.24~7.28(m,3H),6.96~7.02(m,2H),6.79(s,1H),4.61(d, $J=12.2$ Hz,2H),3.35~3.42(m,2H),2.85(m,1H),1.81~2.00(m,3H),1.65~1.75(m,1H) ppm.

[0355]



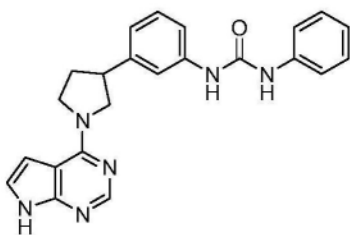
[0356] 化合物26(1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(3-氯苯基)脲)EIMS( $m/z$ ): $C_{24}H_{23}ClN_6O(M^++1)$ 的计算值为447.16,实测值为447.15; $^1H$  NMR( $d^6$ -DMSO, 400MHz): $\delta$  12.47(s,1H),8.98(s,1H),8.84(s,1H),8.29(s,1H),7.71(s,1H),7.49(s,1H),7.38(s,1H),7.24(m,4H),6.94~6.99(m,2H),6.76(s,1H),4.62(m,2H),3.35(m,2H),2.83(m,1H),1.80~1.99(m,3H),1.64~1.73(m,1H) ppm.

[0357]

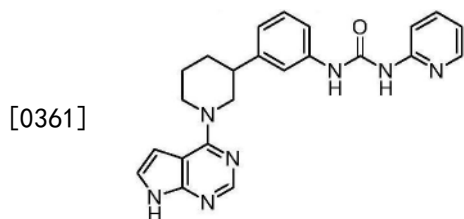


[0358] 化合物27(1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(4-氯苯基)脲)EIMS( $m/z$ ): $C_{24}H_{23}ClN_6O(M^++1)$ 的计算值为447.16,实测值为447.15; $^1H$  NMR( $d^6$ -DMSO, 400MHz): $\delta$  12.52(s,1H),8.94(s,1H),8.84(s,1H),8.30(s,1H),7.48(s,1H),7.46(d, $J=8.8$ Hz,2H),7.39(s,1H),7.28(d, $J=8.8$ Hz,2H),7.22~7.25(m,2H),6.94(d, $J=6.4$ Hz,1H),6.77(s,1H),4.60(t, $J=12.5$ Hz,2H),3.37(m,2H),2.83(m,1H),1.79~1.00(m,3H),1.64~1.73(m,1H) ppm.

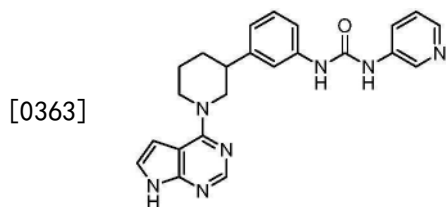
[0359]



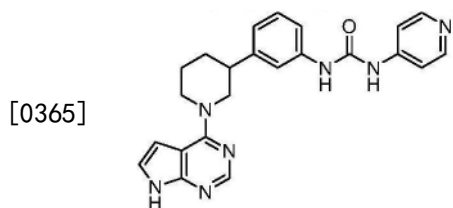
[0360] 化合物28(1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)苯基)-3-苯脲)EIMS(m/z): $C_{23}H_{22}N_6O(M^+ + 1)$ 的计算值为399.19,实测值为399.15; $^1H$  NMR( $d^6$ -DMSO,400MHz): $\delta$  12.71(s,1H),8.81(d, $J=5.9$ Hz,2H),8.30(s,1H),7.55(br s,1H),7.41~7.43(m,3H),7.22~7.26(m,4H),6.91~6.97(m,3H),3.74~4.44(m,4H),3.61(m,2H),2.15(m,1H)ppm.



[0362] 化合物29(1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(吡啶-2-基)脲)EIMS(m/z): $C_{23}H_{23}N_7O(M^+ + 1)$ 的计算值为414.20,实测值为414.10; $^1H$  NMR( $d^6$ -DMSO,400MHz): $\delta$  12.65(s,1H),10.55(s,1H),9.55(s,1H),8.35(s,1H),8.27(d, $J=4.4$ Hz,1H),7.76(t, $J=7.8$ Hz,1H),7.53(s,1H),7.40~7.49(m,3H),7.30(t, $J=7.8$ Hz,1H),7.02~7.04(m,2H),6.85(s,1H),4.62(t, $J=14.7$ Hz,2H),3.45(t, $J=12.2$ Hz,2H),2.89(m,1H),1.85~2.02(m,3H),1.66~1.78(m,1H)ppm.

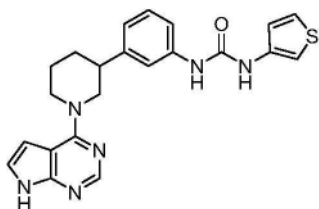


[0364] 化合物30(1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲)EIMS(m/z): $C_{23}H_{23}N_7O(M^+ + 1)$ 的计算值为414.20,实测值为414.20; $^1H$  NMR( $d^6$ -DMSO,400MHz): $\delta$  12.49(s,1H),9.50(s,1H),9.22(s,1H),8.86(s,1H),8.32~8.34(m,2H),8.14(d, $J=8.3$ Hz,1H),7.61(m,1H),7.51(s,1H),7.40(m,1H),7.27~7.24(m,1H),7.00(d, $J=7.3$ Hz,1H),6.78(s,1H),4.65(m,2H),3.37(m,2H),2.86(m,1H),1.82~2.92(m,3H),1.67~1.76(m,1H)ppm.



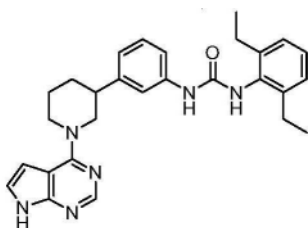
[0366] 化合物31(1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲)EIMS(m/z): $C_{23}H_{23}N_7O(M^+ + 1)$ 的计算值为414.20,实测值为414.10; $^1H$  NMR( $d^6$ -DMSO,400MHz): $\delta$  12.44(s,1H),11.17(s,1H),10.10(s,1H),8.60(d, $J=7.3$ Hz,2H),8.31(s,1H),7.94(d, $J=6.4$ Hz,2H),7.55(s,1H),7.31~7.40(m,3H),7.08(d, $J=7.3$ Hz,1H),6.76(s,1H),4.66(d, $J=12.2$ Hz,2H),3.35(m,2H),2.86(m,1H),1.82~2.02(m,2H),1.66~1.75(m,1H)ppm.

[0367]



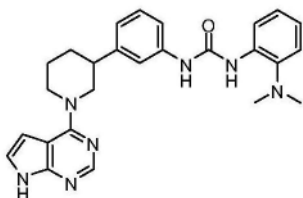
[0368] 化合物32 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(噻吩-3-基)脲) EIMS ( $m/z$ ):  $C_{22}H_{22}N_6OS$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为419.16, 实测值为419.20;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.52 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.23 ~ 7.27 (m, 3H), 7.03 (d,  $J=4.9$ Hz, 1H), 6.95 (d,  $J=6.4$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 1.82 ~ 2.01 (m, 3H), 1.72 (m, 1H) ppm.

[0369]



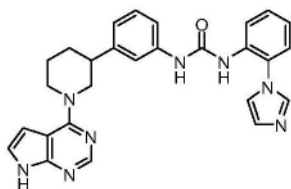
[0370] 化合物33 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2,6-二乙基苯基)脲) EIMS ( $m/z$ ):  $C_{28}H_{32}N_6O$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为469.26, 实测值为469.35;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.45 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.23 (t,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.08 ~ 7.10 (m, 2H), 6.92 (d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.57 (q,  $J=7.3$ Hz, 6H), 1.68 ~ 2.00 (m, 4H), 1.12 (t,  $J=7.6$ Hz, 4H) ppm.

[0371]



[0372] 化合物34 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2-(二甲基氨基)苯基)脲) EIMS ( $m/z$ ): 456 ( $M^+ + 1$ );  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400MHz):  $\delta$  2.00 (m, 4H), 3.00 (m, 1H), 3.23 (d,  $J=11.25$ Hz, 6H), 3.53 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.06 (d,  $J=5.87$ Hz, 1H), 7.14 (d,  $J=7.83$ Hz, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.45 (t,  $J=8.07$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.28 (s, 1H) ppm.

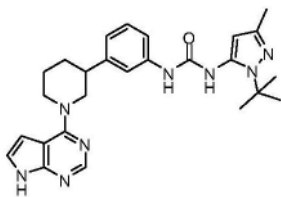
[0373]



[0374] 化合物35 (1-(2-(1H-咪唑-1-基)苯基)-3-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)脲) EIMS ( $m/z$ ): 479 ( $M^+ + 1$ );  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400MHz):  $\delta$  -0.44 (t,  $J=12.23$ Hz, 1H) -0.28 (m, 2H) -0.12 (d,  $J=11.74$ Hz, 1H) 0.60 (m, 1H) 0.99 (m, 2H) 2.60 (s, 2H) 4.36 (d,  $J=2.93$ Hz, 2H) 4.80 (d,  $J=6.36$ Hz, 1H) 4.89 (m, 2H) 5.05 (m, 3H) 5.15 (m, 2H) 5.28 (t,  $J=7.58$ Hz,

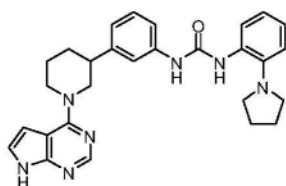
1H) 5.69 (s, 1H) 5.75 (d, J=7.83Hz, 1H) 5.93 (s, 1H) ppm.

[0375]



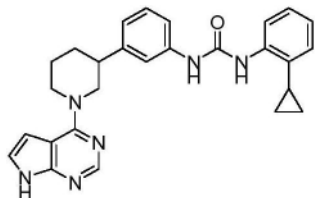
[0376] 化合物36 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(1-叔丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)脲) EIMS (m/z) : 472 (M+1) ; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) : δ 0.66 (dd, J=13.94, 5.14Hz, 1H) -0.59 (d, J=9.29Hz, 9H) -0.43 (d, J=10.27Hz, 1H) -0.31 (m, 2H) -0.12 (d, J=12.23Hz, 1H) -0.01 (s, 3H) 0.62 (s, 1H) 0.99 (t, J=12.23Hz, 2H) 2.61 (s, 1H) 4.36 (d, J=2.93Hz, 1H) 4.83 (d, J=6.85Hz, 1H) 4.91 (d, J=2.93Hz, 1H) 5.07 (m, 2H) 5.23 (s, 1H) 5.93 (s, 1H) ppm.

[0377]



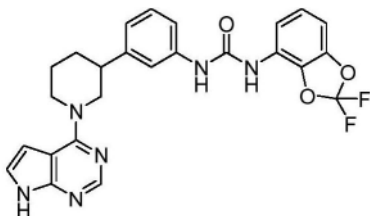
[0378] 化合物37 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)苯基)脲) EIMS (m/z) : 482 (M+1) ; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) : δ 1.97 (m, 4H) , 2.25 (s, 4H) , 2.96 (t, J=11.25Hz, 1H) , 3.50 (t, J=12.47Hz, 2H) , 3.76 (s, 4H) , 4.72 (s, 2H) , 6.85 (s, 1H) , 7.07 (d, J=7.34Hz, 1H) , 7.32 (m, 2H) , 7.42 (d, J=12.23Hz, 4H) , 7.50 (s, 1H) , 7.66 (d, J=7.83Hz, 1H) , 8.27 (s, 1H) ppm.

[0379]



[0380] 化合物38 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2-环丙基苯基)脲) EIMS (m/z) : 453 (M+1) ; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) : δ 0.63 (d, J=5.38Hz, 2H) , 0.99 (d, J=8.31Hz, 2H) , 1.99 (m, 4H) , 2.97 (t, J=11.00Hz, 1H) , 3.52 (m, 2H) , 4.70 (m, 2H) , 6.89 (s, 1H) , 7.03 (m, 3H) , 7.17 (dd, J=18.59, 8.31Hz, 2H) , 7.29 (t, J=7.83Hz, 1H) , 7.37 (d, J=2.45Hz, 1H) , 7.65 (s, 1H) , 7.75 (d, J=8.31Hz, 1H) , 8.27 (s, 1H) ppm.

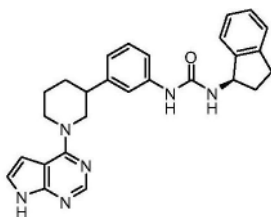
[0381]



[0382] 化合物39 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)脲) EIMS (m/z) : 493 (M+1) ; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) : δ 1.59 (s, 1H) , 1.77 (s, 1H) , 1.94 (s, 1H) , 2.08 (s, 1H) , 2.64 (s, 1H) , 2.85 (s, 2H) , 3.11 (d, J=1.96Hz, 1H) , 3.46 (s, 1H) , 6.60 (d, J=2.45Hz, 1H) , 6.88 (s, 1H) , 7.12 (m, 3H) , 7.28 (s, 2H) ,

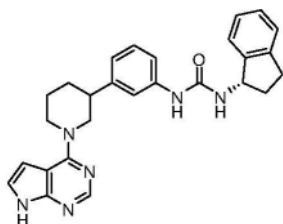
7.48 (s, 1H) , 7.69 (s, 1H) , 8.13 (s, 1H) ppm.

[0383]



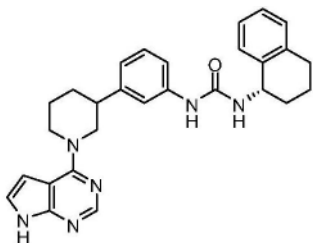
[0384] 化合物40 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-((R)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)脲) EIMS (m/z) : 453 (M+1) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  1.83 (m, 4H) , 2.07 (d, J=12.23Hz, 1H) , 2.55 (m, 1H) , 2.83 (m, 2H) , 2.97 (m, 1H) , 3.17 (t, J=12.47Hz, 2H) , 4.80 (s, 2H) , 5.27 (t, J=7.58Hz, 1H) , 6.55 (s, 1H) , 6.96 (d, J=5.38Hz, 1H) , 7.10 (s, 1H) , 7.21 (m, 5H) , 7.31 (d, J=5.87Hz, 1H) , 7.40 (s, 1H) , 8.11 (s, 1H) ppm.

[0385]



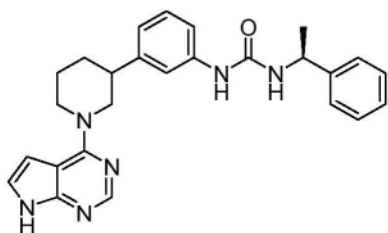
[0386] 化合物41 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-((S)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)脲) EIMS (m/z) : 453 (M+1) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  1.83 (m, 4H) , 2.07 (s, 1H) , 2.56 (m, 1H) , 2.83 (m, 2H) , 2.97 (m, 1H) , 3.19 (t, J=12.23Hz, 2H) , 4.80 (s, 2H) , 5.27 (t, J=7.34Hz, 1H) , 6.57 (d, J=3.42Hz, 1H) , 6.97 (d, J=2.93Hz, 1H) , 7.11 (d, J=3.42Hz, 1H) , 7.21 (m, 5H) , 7.31 (d, J=6.36Hz, 1H) , 7.41 (s, 1H) , 8.12 (s, 1H) ppm.

[0387]



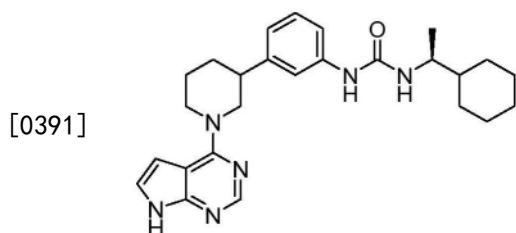
[0388] 化合物42 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-((S)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)脲) EIMS (m/z) : 467 (M+1) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  1.86 (m, 6H) , 2.06 (m, 2H) , 2.81 (m, 3H) , 3.24 (d, J=11.74Hz, 2H) , 4.80 (d, J=13.21Hz, 2H) , 4.96 (s, 1H) , 6.63 (s, 1H) , 6.97 (d, J=6.85Hz, 1H) , 7.09 (s, 1H) , 7.15 (dd, J=15.65, 2.93Hz, 3H) , 7.32 (m, 1H) , 7.44 (d, J=7.34Hz, 1H) , 8.15 (s, 1H) ppm.

[0389]

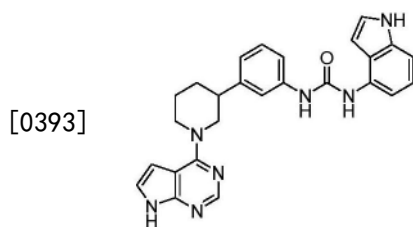


[0390] 化合物43 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-((R)-1-苯基乙基)脲) EIMS (m/z) : 441 (M+1) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  1.45 (d, J=6.85Hz, 3H) ,

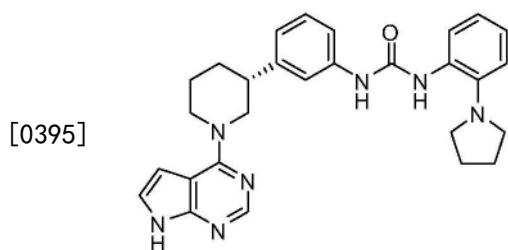
1.71 (m, 1H) , 1.85 (m, 2H) , 2.03 (d, J=11.74Hz, 1H) , 2.75 (t, J=11.25Hz, 1H) , 3.13 (t, J=12.47Hz, 2H) , 4.75 (m, 2H) , 4.90 (m, 1H) , 6.53 (s, 1H) , 6.91 (d, J=6.36Hz, 1H) , 7.08 (d, J=2.93Hz, 1H) , 7.19 (m, 3H) , 7.31 (m, 5H) , 8.11 (s, 1H) ppm.



[0392] 化合物44 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-((R)-1-环己基乙基)脲) EIMS (m/z) : 447 (M+1) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  1.01 (m, 2H) , 1.10 (d, J=6.85Hz, 3H) , 1.25 (m, 4H) , 1.73 (m, 6H) , 1.89 (t, J=11.00Hz, 2H) , 2.05 (d, J=11.25Hz, 1H) , 2.77 (t, J=11.25Hz, 1H) , 3.16 (t, J=12.47Hz, 2H) , 3.64 (m, 1H) , 4.79 (d, J=12.72Hz, 2H) , 6.55 (d, J=2.93Hz, 1H) , 6.92 (d, J=6.36Hz, 1H) , 7.10 (s, 1H) , 7.19 (m, 2H) , 7.36 (s, 1H) , 8.11 (s, 1H) ppm.

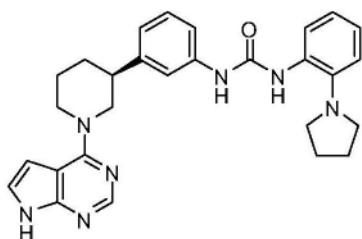


[0394] 化合物45 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(1H-吡啶-4-基)脲) EIMS (m/z) : 452 (M+1) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  1.78 (s, 1H) , 1.92 (m, 2H) , 2.10 (s, 1H) , 2.80 (d, J=32.3Hz, 1H) , 3.19 (m, 2H) , 3.61 (d, J=5.38Hz, 1H) , 3.83 (m, 1H) , 5.48 (s, 1H) , 6.57 (d, J=9.29Hz, 2H) , 6.64 (d, J=8.31Hz, 1H) , 6.69 (s, 1H) , 7.02 (m, 1H) , 7.07 (d, J=7.83Hz, 1H) , 7.13 (m, 1H) , 7.20 (d, J=10.76Hz, 1H) , 7.30 (m, 1H) , 7.52 (m, 1H) , 8.12 (d, J=6.36Hz, 1H) ppm.



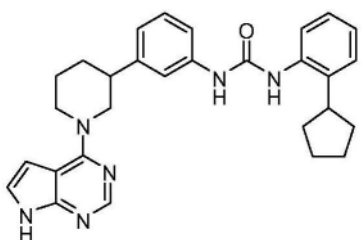
[0396] 化合物46 ((R)-1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)苯基)脲) EIMS (m/z) : 482 (M+1) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  1.73 (d, J=12.72Hz, 1H) , 1.91 (d, J=9.29Hz, 2H) , 1.96 (s, 4H) , 2.08 (d, J=11.25Hz, 1H) , 2.81 (t, J=11.00Hz, 1H) , 3.09 (s, 4H) , 3.18 (t, J=12.47Hz, 2H) , 4.81 (s, 2H) , 6.55 (s, 1H) , 6.97 (m, 3H) , 7.09 (d, J=6.85Hz, 2H) , 7.28 (m, 2H) , 7.45 (s, 1H) , 7.78 (d, J=7.83Hz, 1H) , 8.12 (s, 1H) ppm.

[0397]



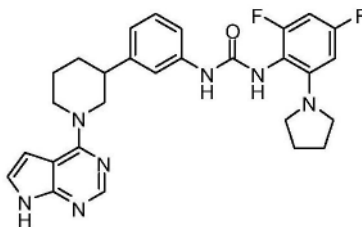
[0398] 化合物47((S)-1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)苯基)脲) EIMS (m/z): 482 (M+1);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  1.73 (t, J=12.72Hz, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.94 (s, 4H), 2.06 (d, J=11.74Hz, 1H), 2.79 (t, J=11.25Hz, 1H), 3.08 (s, 4H), 3.15 (t, J=12.23Hz, 2H), 4.81 (d, J=13.21Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.94 (m, 3H), 7.07 (d, J=6.85Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.34Hz, 1H), 8.11 (s, 1H) ppm.

[0399]



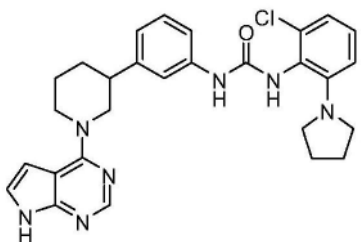
[0400] 化合物48(1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2-环戊基苯基)脲) EIMS (m/z): 481 (M+1);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  1.59 (m, 2H), 1.72 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.06 (s, 2H), 2.81 (t, J=11.25Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.56 (d, J=2.93Hz, 1H), 6.99 (d, J=6.85Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.83Hz, 1H), 8.12 (s, 1H) ppm.

[0401]



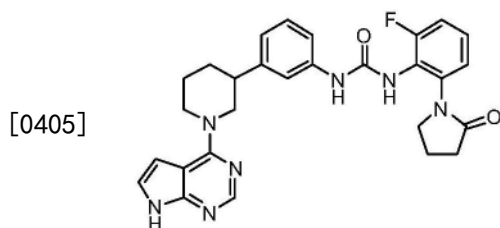
[0402] 化合物49(1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2,4-二氟-6-(吡咯烷-1-基)苯基)脲) EIMS (m/z): 518 (M+1);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  400MHz):  $\delta$  1.80 (s, 2H), 1.92 (s, 4H), 2.07 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.94 (t, J=11.74Hz, 1H), 3.41 (s, 4H), 3.49 (t, J=12.47Hz, 1H), 4.24 (t, J=7.09Hz, 1H), 4.66 (d, J=13.21Hz, 1H), 6.33 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.01 (d, J=7.34Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.31Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.34Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.45Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H) ppm.

[0403]

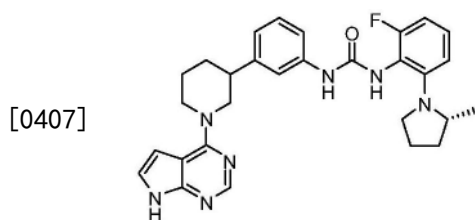


[0404] 化合物50(1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2-氯-

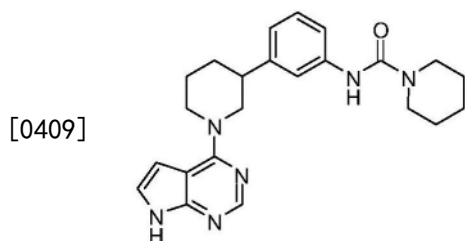
6-(吡咯烷-1-基)苯基)脲) EIMS ( $m/z$ ): 517 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  0.33 (m, 2H), 0.48 (s, 4H), 0.56 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.94 (m,  $J=23.97\text{Hz}$ , 6H), 3.14 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.53 (m, 3H), 5.70 (m, 3H), 5.80 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.69 (s, 1H) ppm.



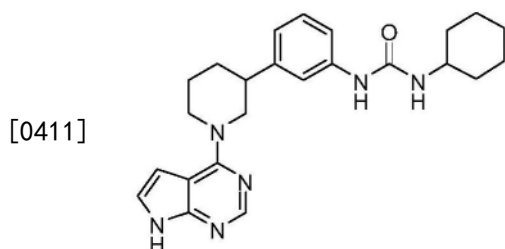
[0406] 化合物51 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡啶-3-基)苯基)-3-(2-氟-6-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)脲) EIMS ( $m/z$ ): 514 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  2.02 (m, 6H), 2.98 (m, 1H), 3.53 (m,  $J=9.29\text{Hz}$ , 4H), 4.73 (s, 4H), 6.89 (s, 2H), 7.05 (d,  $J=6.36\text{Hz}$ , 2H), 7.30 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.28 (s, 1H) ppm.



[0408] 化合物52 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡啶-3-基)苯基)-3-(2-氟-6-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)苯基)脲) EIMS ( $m/z$ ): 514 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  1.23 (d,  $J=5.87\text{Hz}$ , 3H), 1.86 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.52 (m,  $J=12.7, 12.7\text{Hz}$ , 3H), 4.01 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H) ppm.



[0410] 化合物53 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡啶-3-基)苯基)吡啶-1-甲酰胺) EIMS ( $m/z$ ): 404 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  1.63 (d,  $J=4.40\text{Hz}$ , 3H), 1.70 (d,  $J=5.38\text{Hz}$ , 1H), 1.88 (dd,  $J=12.23, 3.91\text{Hz}$ , 3H), 2.09 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 3.53 (m, 4H), 4.26 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 6.90 (d,  $J=2.93\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (d,  $J=7.34\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (m, 3H), 7.46 (d,  $J=5.87\text{Hz}$ , 1H), 8.28 (s, 1H) ppm.

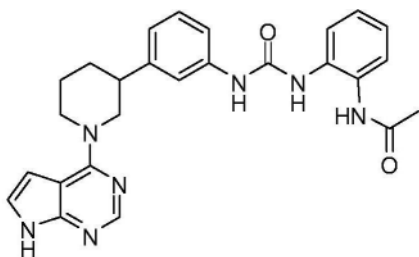


[0412] 化合物54 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡啶-3-基)苯基)-3-环己基



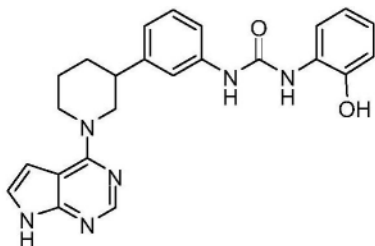
脲) EIMS ( $m/z$ ) : 418 ( $M+1$ ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  1.33 (m, 8H) , 1.65 (m, 1H) , 1.77 (dd,  $J=9.54, 3.67\text{Hz}$ , 1H) , 1.95 (m, 4H) , 2.13 (m, 2H) , 2.96 (t,  $J=11.74\text{Hz}$ , 1H) , 3.56 (m, 2H) , 4.71 (s, 1H) , 6.90 (d,  $J=3.42\text{Hz}$ , 1H) , 6.98 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H) , 7.10 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H) , 7.26 (t,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H) , 7.39 (d,  $J=3.42\text{Hz}$ , 1H) , 7.54 (s, 1H) , 8.28 (s, 1H) ppm.

[0413]



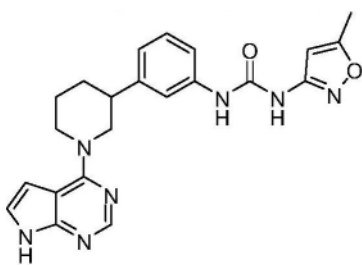
[0414] 化合物55 (N-(2-(3-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)脲基)苯基)乙酰胺) EIMS ( $m/z$ ) : 470 ( $M+1$ ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  1.91 (m, 1H) , 2.05 (m, 3H) , 2.19 (d,  $J=5.87\text{Hz}$ , 3H) , 2.99 (m, 1H) , 3.52 (m, 2H) , 4.71 (s, 2H) , 6.90 (d,  $J=3.42\text{Hz}$ , 1H) , 7.05 (d,  $J=7.34\text{Hz}$ , 1H) , 7.12 (m, 1H) , 7.19 (m, 1H) , 7.28 (m, 3H) , 7.38 (d,  $J=3.42\text{Hz}$ , 1H) , 7.64 (s, 1H) , 7.80 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H) , 8.27 (s, 1H) ppm.

[0415]



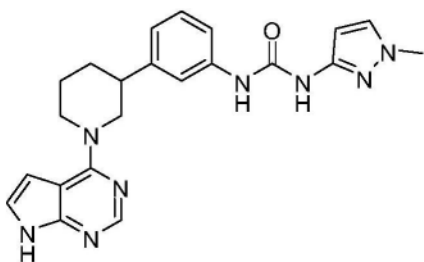
[0416] 化合物56 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2-羟基苯基)脲) EIMS ( $m/z$ ) : 429 ( $M+1$ ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  2.00 (m, 4H) , 2.98 (m, 1H) , 3.53 (m, 2H) , 4.71 (t,  $J=12.23\text{Hz}$ , 2H) , 6.84 (m, 4H) , 7.02 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H) , 7.20 (d,  $J=8.31\text{Hz}$ , 1H) , 7.29 (t,  $J=7.58\text{Hz}$ , 1H) , 7.38 (d,  $J=3.42\text{Hz}$ , 1H) , 7.64 (s, 1H) , 7.88 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H) , 8.28 (m, 1H) ppm.

[0417]



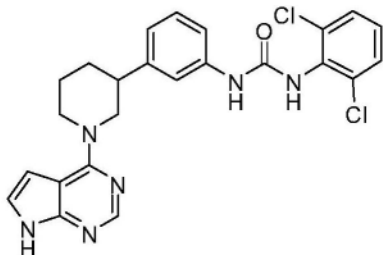
[0418] 化合物57 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲) EIMS ( $m/z$ ) : 418 ( $M+1$ ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  2.02 (m, 4H) , 2.39 (d,  $J=4.89\text{Hz}$ , 3H) , 3.00 (m, 1H) , 3.55 (m, 2H) , 4.72 (t,  $J=12.47\text{Hz}$ , 2H) , 6.37 (s, 1H) , 6.90 (d,  $J=3.42\text{Hz}$ , 1H) , 7.09 (d,  $J=6.85\text{Hz}$ , 1H) , 7.31 (m, 2H) , 7.39 (d,  $J=3.91\text{Hz}$ , 1H) , 7.59 (s, 1H) , 8.29 (m, 1H) ppm.

[0419]



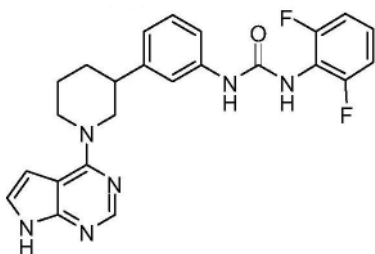
[0420] 化合物58 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)脲) EIMS ( $m/z$ ): 417 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  2.02 (m, 4H), 3.00 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.91 (d,  $J=3.42\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (t,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (d,  $J=3.91\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.29 (m, 1H) ppm.

[0421]



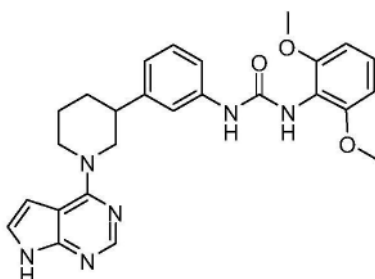
[0422] 化合物59 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2,6-二氯苯基)脲) EIMS ( $m/z$ ): 482 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  2.00 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.53 (t,  $J=12.47\text{Hz}$ , 2H), 4.71 (t,  $J=13.45\text{Hz}$ , 2H), 6.89 (d,  $J=3.42\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J=7.34\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J=8.31\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (q,  $J=8.15\text{Hz}$ , 2H), 7.38 (d,  $J=3.91\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 2H), 7.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H) ppm.

[0423]



[0424] 化合物60 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2,6-二氟苯基)脲) EIMS ( $m/z$ ): 449 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  2.00 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 4.70 (t,  $J=13.94\text{Hz}$ , 2H), 6.89 (d,  $J=3.91\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (t,  $J=7.58\text{Hz}$ , 3H), 7.21 (d,  $J=8.31\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (m, 2H), 7.37 (d,  $J=3.42\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H) ppm.

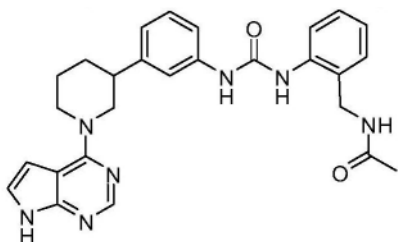
[0425]



[0426] 化合物61 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2,6-二甲氧基苯基)脲) EIMS ( $m/z$ ): 473 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  1.99 (m, 4H), 2.96 (m, 1H),

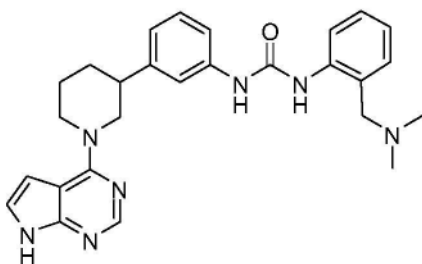
3.50 (t, J=12.72Hz, 2H), 3.84 (s, 6H), 4.70 (t, J=15.16Hz, 2H), 6.69 (m, 2H), 6.88 (d, J=3.42Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.83Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.37 (d, J=3.42Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H) ppm.

[0427]



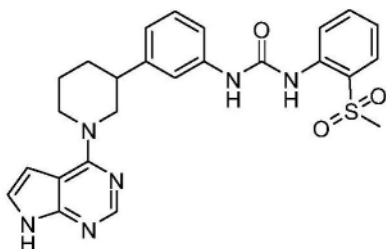
[0428] 化合物62 (N-(2-(3-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)脲基)苄基)乙酰胺) EIMS (m/z): 484 (M+1);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  1.86 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.10 (m, 3H), 2.96 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.69 (m, 2H), 6.87 (d, J=3.42Hz, 1H), 7.02 (d, J=6.36Hz, 1H), 7.10 (t, J=7.58Hz, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.36 (d, J=3.42Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.31Hz, 1H), 8.25 (s, 1H) ppm.

[0429]



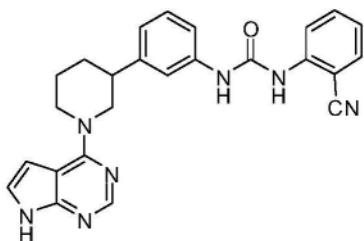
[0430] 化合物63 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2-((二甲基氨基)甲基)苯基)脲) EIMS (m/z): 470 (M+1);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  2.00 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 3.29 (s, 6H), 3.51 (t, J=12.47Hz, 2H), 6.88 (m, 1H), 7.06 (d, J=7.34Hz, 1H), 7.14 (d, J=6.85Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.83Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.31Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.27 (s, 1H) ppm.

[0431]



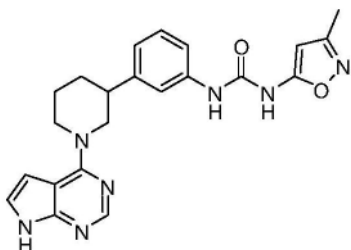
[0432] 化合物64 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2-(甲基磺酰基)苯基)脲) EIMS (m/z): 491 (M+1);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  2.03 (m, 4H), 2.99 (t, J=11.25Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 4.72 (d, J=12.23Hz, 2H), 6.89 (d, J=3.42Hz, 1H), 7.08 (d, J=6.85Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.38 (d, J=3.42Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.92 (d, J=7.83Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.80Hz, 1H), 8.28 (s, 1H) ppm.

[0433]



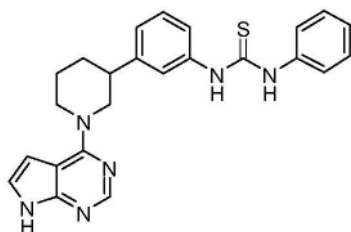
[0434] 化合物65 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2-氰基苯基)脲) EIMS ( $m/z$ ): 438 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  1.89 (t,  $J=12.72\text{Hz}$ , 1H), 2.05 (m, 2H), 2.23 (d,  $J=12.72\text{Hz}$ , 1H), 3.12 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 4.76 (d,  $J=12.72\text{Hz}$ , 2H), 6.88 (d,  $J=3.42\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (m, 2H), 7.45 (t,  $J=7.83\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (d,  $J=7.34\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (m, 2H), 7.92 (t,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (m, 2H) ppm.

[0435]



[0436] 化合物66 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(3-甲基异噁唑-5-基)脲) EIMS ( $m/z$ ): 418 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz): 2.00 (m, 4H), 2.22 (m, 3H), 2.97 (t,  $J=10.76\text{Hz}$ , 1H), 3.52 (m, 2H), 4.69 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.07 (d,  $J=7.34\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.26 (m, 1H) ppm.

[0437]



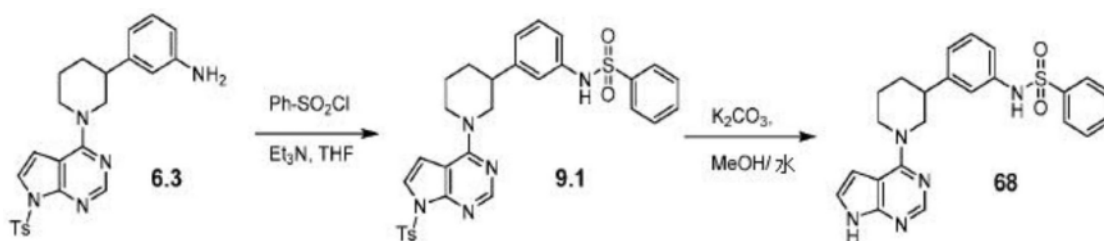
[0438] 化合物67 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯基硫脲) 利用用于制备化合物8.3的类似方案制备,除了用异硫氰酸苯酯替代异氰酸苯酯。EIMS ( $m/z$ ): 429 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  1.99 (m, 4H), 2.97 (d,  $J=10.76\text{Hz}$ , 1H), 3.48 (m, 2H), 4.71 (d,  $J=13.21\text{Hz}$ , 2H), 6.85 (d,  $J=2.93\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (t,  $J=7.09\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (m, 5H), 7.41 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.24 (s, 1H) ppm.

[0439] 实施例9

[0440] 方案9显示了在侧链部分中加入磺酰胺键的化合物的示例性合成。

[0441] 方案9

[0442]

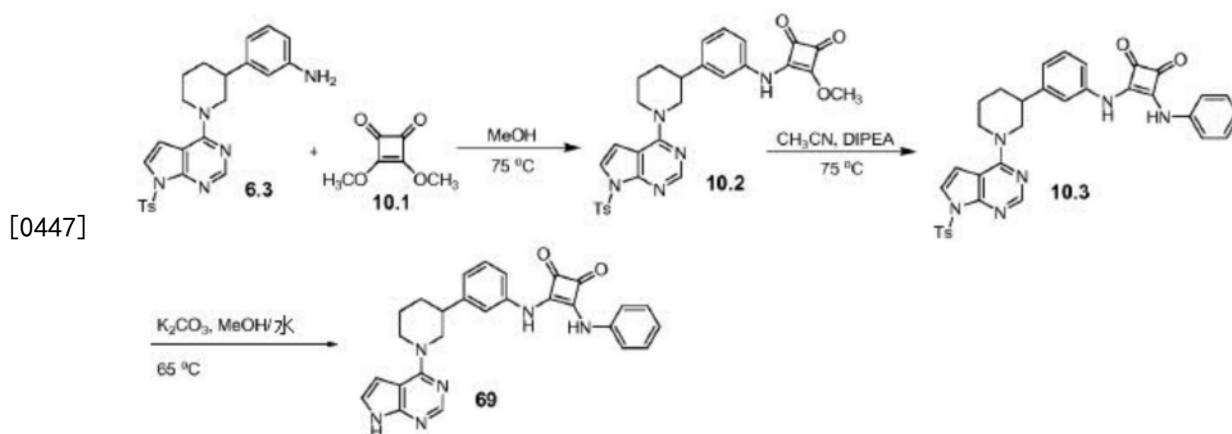


[0443] 化合物68(N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)苯磺酰胺)向胺(1mmol)6.3的THF(10mL)溶液添加磺酰氯(1.3mmol)和Et<sub>3</sub>N(2mmol)。溶液在室温搅拌12小时。用水和EtOAc稀释,分离有机相,用NaHCO<sub>3</sub>、水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩而得到残余物,残余物通过柱色谱纯化而得到化合物9.1。化合物9.1(0.2mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0mmol)在MeOH(2mL)和水(0.5mL)中的混合物在65℃搅拌6小时。除去溶剂,残余物用水和EtOAc稀释,分离有机相,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩。粗材料通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1%TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物68。<sup>1</sup>H NMR(d<sup>6</sup>-DMSO,400MHz): $\delta$  10.31(s,1H),8.33(s,1H),7.77(d,J=7.07Hz,2H),7.61(d,J=7.07Hz,1H),7.52-7.59(m,2H),7.43(br.s.,1H),7.17-7.25(m,1H),7.06(s,1H),7.02(d,J=8.09Hz,1H),6.97(d,J=8.09Hz,1H),6.73(br.s.,1H),4.45-4.69(m,2H),3.23-3.43(m,2H),2.79(t,J=11.12Hz,1H),1.90(d,J=10.61Hz,2H),1.64-1.82(m,2H)。

#### [0444] 实施例10

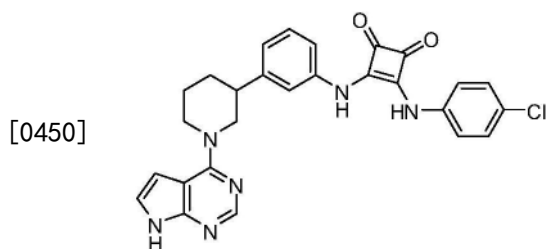
[0445] 方案10显示了具有环丁-3-烯-1,2-二酮部分的化合物的示例性合成。

[0446] 方案10

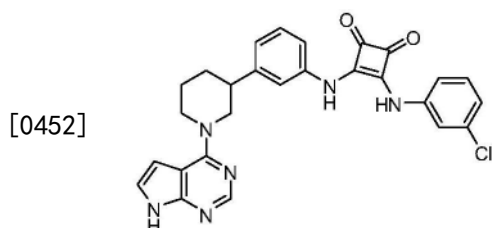


[0448] 化合物69(3-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基氨基)-4-(苯基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮)胺6.3(0.22mg,0.5mmol)和3,4-二甲氧基环丁-3-烯-1,2-二酮(71mg,0.5mmol,化合物10.1)的MeOH(10mL)溶液被加热至75℃持续12小时。反应在减压下浓缩而得到残余物,残余物通过柱色谱(梯度己烷-EtOAc)纯化而得到化合物10.2。向乙酐10.2(35mg,0.06mmol)的乙腈(3mL)溶液添加苯胺(10.0mg,0.11mmol)、DIEA(22uL,0.12mmol)和DMAP(4mg,0.03mmol)。混合物在75℃加热12小时,同时通过LC/MS监测。反应在真空浓缩并溶解于EtOAc。有机相用水、10%柠檬酸、NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤,然后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩而得到残余物,残余物通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1%TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物10.3。化合物10.3的MeOH/水(4:1,2.5mL)溶液用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(19mg,0.14mol)处理并加热至65℃,同时通过LC/MS监测。溶液在真空浓缩而得到残余物,残余物溶解于EtOAc并用水、10%柠檬酸、NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩而得到残余物,残余物通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1%TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物69。<sup>1</sup>H NMR(d<sup>6</sup>-DMSO,400MHz): $\delta$  12.41(br.s.,1H),10.07(d,J=12.80Hz,2H),8.32(s,1H),7.46-7.60(m,4H),7.30-7.46(m,7H),7.09(t,J=7.40Hz,3H),6.77(br.s.,1H),4.70(d,J=13.80Hz,2H),3.23-3.46(m,2H),2.90(br.s.,1H),1.60-2.11(m,4H)。

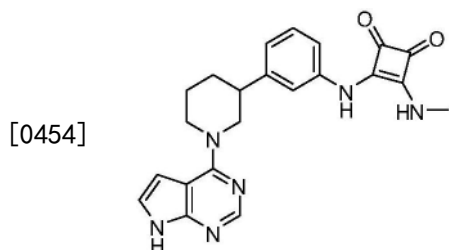
[0449] 用于本文描述的方法和组合物的其他化合物通过方案10的方法来合成,通过取代适当试剂例如适当取代的苯胺。还参见表1。



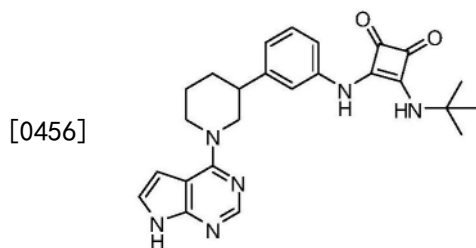
[0451] 化合物70 (3-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基氨基)-4-(4-氯苯基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.41 (br.s., 1H), 10.07 (d,  $J=12.80\text{Hz}$ , 2H), 8.32 (s, 1H), 7.48-7.56 (m, 4H), 7.33-7.43 (m, 7H), 6.77 (br.s., 1H), 4.70 (d,  $J=13.80\text{Hz}$ , 2H), 3.25-3.44 (m, 2H), 2.90 (br.s., 1H), 2.07 (s, 1H), 1.81-2.00 (m, 3H), 1.63-1.80 (m, 1H).



[0453] 化合物71 (3-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基氨基)-4-(3-氯苯基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.41 (br.s., 1H), 10.07 (d,  $J=12.80\text{Hz}$ , 2H), 8.32 (s, 1H), 7.46-7.63 (m, 4H), 7.32-7.46 (m, 6H), 7.01-7.20 (m, 3H), 6.77 (br.s., 1H), 4.70 (d,  $J=13.80\text{Hz}$ , 2H), 3.20-3.46 (m, 2H), 2.90 (br.s., 1H), 2.07 (s, 4H).



[0455] 化合物72 (3-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基氨基)-4-(甲基氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.47 (br.s., 1H), 9.78 (br.s., 1H), 8.32 (s, 1H), 7.60 (br.s., 1H), 7.20-7.52 (m, 6H), 7.02 (d,  $J=7.53\text{Hz}$ , 2H), 6.79 (d,  $J=1.51\text{Hz}$ , 2H), 4.66 (br.s., 2H), 3.29-3.47 (m, 2H), 3.23 (d,  $J=4.77\text{Hz}$ , 3H), 2.79-2.98 (m, 1H), 1.79-2.11 (m, 3H), 1.53-1.80 (m, 1H).

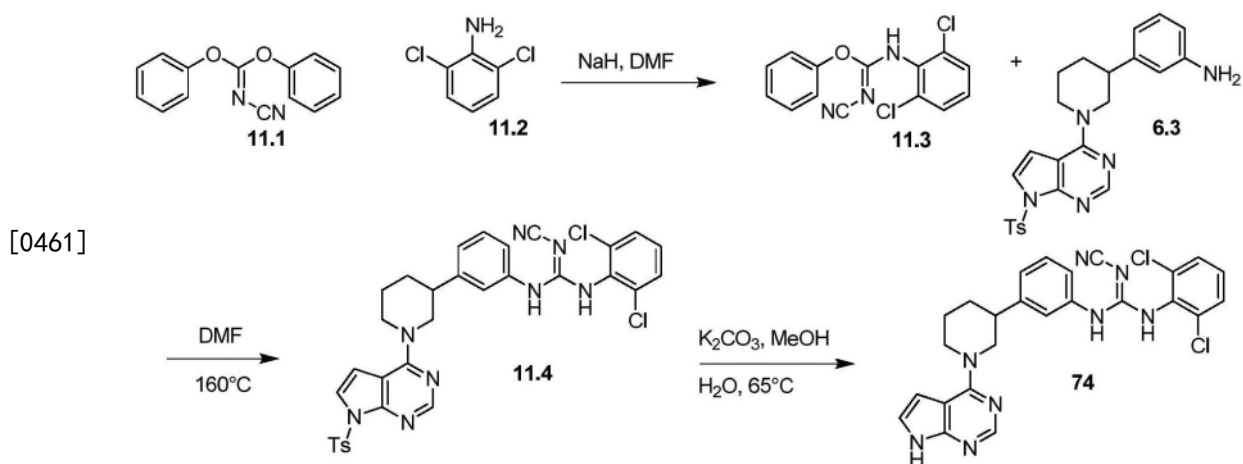


[0457] 化合物73 (3- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基氨基) -4- (叔丁基氨基) 环丁-3-烯-1,2-二酮)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz) :  $\delta$  12.40 (br. s., 1H), 9.74 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26-7.43 (m, 3H), 6.95-7.10 (m, 1H), 6.77 (br. s., 1H), 4.67 (br. s., 2H), 3.36 (br. s., 2H), 2.79-3.00 (m, 1H), 1.80-2.10 (m, 3H), 1.71 (d,  $J=12.30\text{Hz}$ , 1H), 1.44 (s, 9H).

[0458] 实施例11

[0459] 方案11显示了在侧链具有氰基胍部分的化合物的示例性合成。

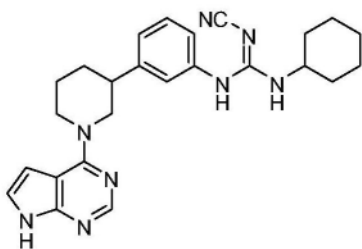
[0460] 方案11



[0462] 化合物74 ((E)-1- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) -2-氰基-3- (2,6-二氯苯基) 胍)。向2,6-二氯-苯胺 (162mg, 0.1mmol, 化合物11.2) 的DMF (3mL) 溶液添加NaH (40mg, 60%于矿物油中, 1.00mmol), 得到的悬液在室温下搅拌15分钟。添加氰基脲亚胺二苯酯 (286mg, 1.2mmol, 化合物11.1), 反应混合物被加热至50℃持续3小时。反应混合物用0.1N HCl稀释并用EtOAc萃取。有机相被分离, 用水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并真空浓缩而得到固体, 该固体通过柱色谱纯化 (梯度己烷-EtOAc) 而得到化合物11.3。N'-氰基-N- (2,6-二氯苯基) -甲脒酸苯酯 (50.0mg, 0.16mmol) 和胺6.3 (73mg, 0.16mol) 在DMF (1.5mL) 中的混合物在微波中加热至160℃持续20分钟。反应用EtOAc稀释并用10%柠檬酸、 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液、水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并真空浓缩而得到化合物11.4, 其没有进一步纯化而用于后续步骤。化合物11.4 (0.2mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0mmol) 在MeOH (2mL) 和水 (0.5mL) 中的混合物在65℃搅拌6小时。溶液被去除, 残余物用水和EtOAc稀释。有机相被分离, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并真空浓缩。粗材料通过反相色谱 $\text{C}_{18}$ 柱和含有0.1% TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物74。LC/MS.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz) :  $\delta$  12.47 (br. s., 1H), 9.44 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.56 (d,  $J=8.03\text{Hz}$ , 3H), 7.28-7.48 (m, 6H), 7.10-7.30 (m, 3H), 6.77 (br. s., 1H), 4.65 (br. s., 2H), 3.27-3.45 (m, 2H), 2.89 (br. s., 1H), 1.46-2.14 (m, 4H).

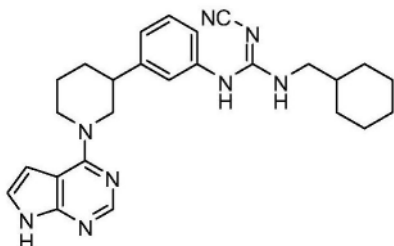
[0463] 用于本文描述的方法和组合物的其他化合物通过方案11的方法来合成, 通过在第一步骤中适当地用胺替代得到的化合物。

[0464]



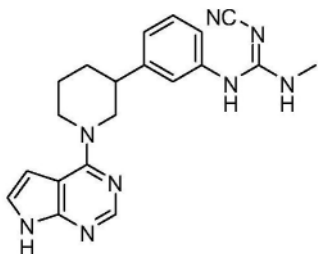
[0465] 化合物75((Z)-1-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-氰基-3-环己基胍)<sup>1</sup>H NMR(d<sup>6</sup>-DMSO,400MHz): $\delta$  12.47(br.s.,1H),8.99(s,1H),8.33(s,1H),7.28-7.44(m,3H),7.20(s,1H),7.04-7.15(m,3H),6.78(d,J=1.25Hz,1H),4.66(br.s.,3H),3.65(br.s.,1H),3.38(br.s.,3H),2.87(br.s.,1H),1.47-2.10(m,10H),1.28(t,J=10.29Hz,4H),1.09(br.s.,1H).

[0466]



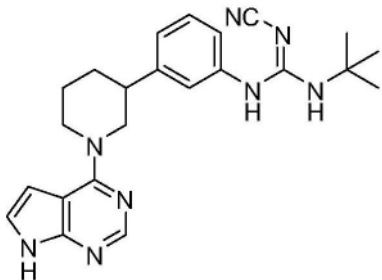
[0467] 化合物76((E)-1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-2-氰基-3-(环己基甲基)胍)<sup>1</sup>H NMR(d<sup>6</sup>-DMSO,400MHz): $\delta$  12.47(br.s.,1H),8.99(s,1H),8.30-8.44(m,1H),7.02-7.44(m,6H),6.78(d,J=1.25Hz,1H),4.66(br.s.,2H),3.65(br.s.,1H),3.38(br.s.,2H),3.21(d,J=1.24Hz,2H),2.87(br.s.,1H),1.49-2.07(m,10H),1.28(t,J=10.29Hz,4H),1.09(br.s.,1H).

[0468]



[0469] 化合物77((E)-1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-2-氰基-3-甲基胍)<sup>1</sup>H NMR(d<sup>6</sup>-DMSO,400MHz): $\delta$  12.45(br.s.,1H),8.90(br.s.,1H),8.32(s,1H),7.09-7.47(m,9H),6.77(br.s.,1H),4.66(br.s.,2H),3.29-3.44(m,2H),2.87(d,J=3.51Hz,1H),2.80(d,J=4.52Hz,3H),1.80-2.07(m,3H),1.60-1.79(m,1H).

[0470]



[0471] 化合物78((Z)-1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-叔丁基-2-氰基胍)<sup>1</sup>H NMR(d<sup>6</sup>-DMSO,400MHz): $\delta$  12.53(br.s.,1H),9.01(s,1H),8.34(s,1H),

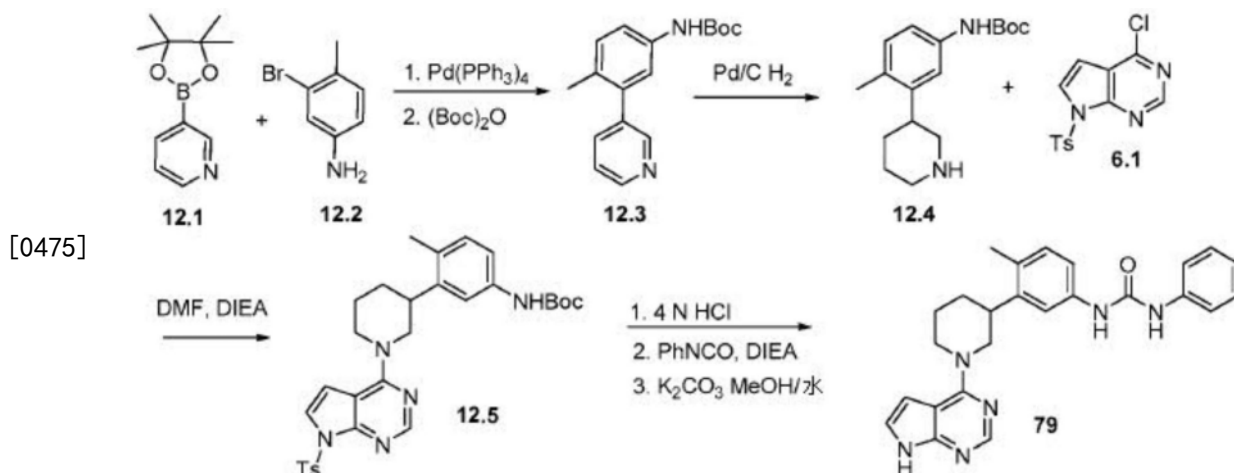


7.36-7.45 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 1H), 6.96-7.17 (m, 3H), 6.67-6.86 (m, 2H), 4.65 (br. s., 2H), 3.28-3.48 (m, 2H), 2.76-2.94 (m, 1H), 1.79-2.05 (m, 3H), 1.61-1.79 (m, 1H), 1.24-1.43 (m, 9H).

#### [0472] 实施例12

[0473] 方案12显示具有取代芳基作为A<sup>1</sup>的化合物的示例性合成。在该方案中,在保护和氢化吡啶而生成哌啶之前使二氧硼戊环基吡啶与适当取代的芳胺偶合。然后,得到的受保护的芳基哌啶经历哌啶基氮和受保护的杂芳基部分之间的共价键形成。然后,侧链在最后脱保护和纯化之前生成。

#### [0474] 方案12



[0476] 化合物12.3 (4-甲基-3-(吡啶-3-基)苯基氨基甲酸叔丁酯)。向高压容器添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-吡啶 (0.5g, 2mmol)、5-溴-2-甲基-苯基胺 (0.63g, 3.4mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (0.26g, 0.23mmol)、1M碳酸钠水溶液 (6.8mL, 6.8mmol) 和DME (20mL, 200mmol)。反应在80℃加热12小时。反应被冷却至室温并用EtOAc和水稀释。有机相被分离,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并真空浓缩而得到油,该油通过柱纯化而提供得到的化合物,得到的化合物没有进一步纯化而使用。4-甲基-3-吡啶-3-基-苯基胺 (0.4g, 0.002mol) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL, 0.2mol) 溶液用二碳酸二叔丁酯 (0.52g, 0.0024mol) 和DIEA (0.31g, 0.0024mol) 处理,在室温搅拌3小时,并用水 (40mL) 猝灭。有机相用饱和NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤并干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩而得到油。该油通过硅胶 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 0.1% Et<sub>3</sub>N) 纯化而得到指定的化合物 (0.37g, 66%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 8.53 (d, J=3.03Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.32 (dd, J=5.56, 7.58Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10-7.18 (m, 3H), 6.40 (br. s., 1H), 2.14 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。EIMS (m/z): C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (M+H) 的计算值为284,实测值为284。

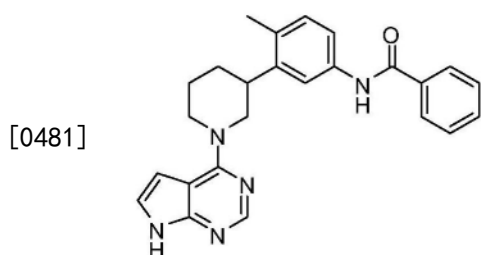
[0477] 化合物12.4 (4-甲基-3-(哌啶-3-基)苯基氨基甲酸叔丁酯)。向(4-甲基-3-吡啶-3-基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (160mg, 0.55mmol) 的乙酸 (6mL, 0.1mol) 溶液添加5%碳载铂 (120mg, 0.61mmol)。得到的混合物置于150psi氢气氛下并在100℃搅拌48小时。将反应混合物冷却至室温之后,反应混合物被过滤并真空浓缩。粗材料溶解于EtOAc并用饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤。有机相被分离,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并真空浓缩而得到油。粗材料没有进一步纯化而使用。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 7.16 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.33 (br. s., 1H), 3.04-3.17 (m, 2H), 2.86-2.97 (m, 1H), 2.57-2.70 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 1.72-1.91 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。EIMS (m/

z):  $C_{17}H_{27}O_2N_2$  (M+1H) 的计算值为291, 实测值为291.

[0478] 化合物12.5 (4-甲基-3-(1-(7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基氨基甲酸叔丁酯)。向(4-甲基-3-哌啶-3-基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(0.050g, 0.17mmol)的DMF(0.7551g, 10.33mmol)溶液添加4-氯-7-(甲苯-4-磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.058g, 0.19mmol)和 $Et_3N$ (0.035g, 0.34mmol)。溶液被加热至110℃持续12小时, 冷却至室温, 并用水和 $EtOAc$ 稀释。有机相被分离, 用盐水、水洗涤, 干燥( $Na_2SO_4$ ), 过滤并真空浓缩而得到油。该油通过硅胶色谱(梯度己烷- $EtOAc$ )纯化而得到指定化合物(72%产率)。 $^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$  8.42(s, 1H), 8.06-8.12(m, 2H), 8.04(s, 1H), 7.48(d,  $J=4.04$ Hz, 1H), 7.36-7.43(m, 1H), 7.31(d,  $J=7.58$ Hz, 2H), 7.07-7.13(m, 1H), 7.05(d,  $J=2.02$ Hz, 1H), 6.56(d,  $J=4.55$ Hz, 1H), 6.40-6.49(m, 1H), 4.66-4.81(m, 2H), 3.03-3.20(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.99-2.09(m, 1H), 1.70-1.98(m, 3H), 1.54(s, 8H)。EIMS(m/z):  $C_{30}H_{35}O_4N_5S$  (M+1H) 的计算值为562, 实测值为562.

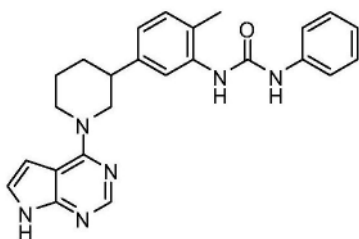
[0479] 化合物79 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-4-甲基苯基)-3-苯脲)。向(4-甲基-3-{1-[7-(甲苯-4-磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-哌啶-3-基}-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(0.08g, 0.1mmol)的溶液添加4N HCl的二噁烷(2mL, 10mmol)溶液, 溶液在室温搅拌3小时。反应在真空浓缩而得到固体, 该固体没有进一步纯化而使用。向2-甲氧基-5-{1-[7-(甲苯-4-磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-哌啶-3-基}-苯基胺(0.04g, 0.08mmol)的 $CH_2Cl_2$ (3mL, 40mmol)溶液添加异氰酸苯酯(0.012g, 0.10mmol)、DIEA(0.03g, 0.2mmol)并在室温搅拌12小时。溶液在真空浓缩而得到油, 该油然后溶解于MeOH(0.3mL, 0.008mol)和水(0.038mL, 0.0021mol), 并在60℃用 $K_2CO_3$ (0.08g, 0.8mmol)处理4小时。溶液在真空浓缩而得到固体, 该固体通过反相色谱 $C_{18}$ 柱和含有0.1% TFA的10%乙腈/水纯化而得到指定化合物。 $^1H$  NMR( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  8.63(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.45-7.48(m, 2H), 7.44(s, 1H), 7.25-7.30(m, 3H), 7.20(d,  $J=2.02$ Hz, 1H), 7.18(d,  $J=2.02$ Hz, 1H), 7.09(d,  $J=8.09$ Hz, 1H), 6.93-6.99(m, 1H), 6.61(br.s., 1H), 4.68-4.78(m, 2H), 3.27(br.s., 2H), 3.11(br.s., 1H), 2.90-2.99(m, 1H), 2.24(s, 3H), 1.65-1.98(m, 4H)。EIMS(m/z):  $C_{25}H_{27}O_1N_6$  (M+1H) 的计算值为427, 实测值为427.

[0480] 通过适当取代方案12中的试剂, 合成了以下其他化合物。还参见表1。



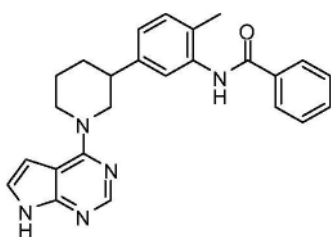
[0482] 化合物80 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-4-甲基苯基)苯酰胺)  $^1H$  NMR( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  8.19(s, 1H), 7.97(d,  $J=7.07$ Hz, 2H), 7.76(d,  $J=2.02$ Hz, 1H), 7.59(t,  $J=7.83$ Hz, 2H), 7.51-7.56(m, 2H), 7.27(s, 2H), 7.16(d,  $J=8.59$ Hz, 1H), 7.14(s, 2H), 6.56(br.s., 1H), 4.78(d,  $J=12.63$ Hz, 2H), 3.21(t,  $J=12.13$ Hz, 1H), 3.01-3.10(m, 1H), 2.91-3.00(m, 1H), 2.29(s, 3H), 1.78-2.00(m, 3H), 1.65-1.76(m, 1H)。EIMS(m/z):  $C_{25}H_{26}O_1N_5$  (M+1H) 的计算值为412, 实测值为412.

[0483]



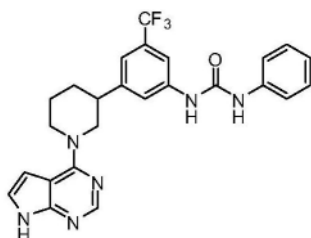
[0484] 化合物81 (1-(5-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-甲基苯基)-3-苯脲)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  8.03 (s, 1H) , 7.58 (d,  $J=2.02\text{Hz}$ , 1H) , 7.34 (d,  $J=7.58\text{Hz}$ , 2H) , 7.18 (t,  $J=7.83\text{Hz}$ , 2H) , 7.08 (d,  $J=8.09\text{Hz}$ , 1H) , 7.01 (d,  $J=3.54\text{Hz}$ , 1H) , 6.85-6.96 (m, 2H) , 6.48 (d,  $J=3.54\text{Hz}$ , 1H) , 4.68-4.78 (m, 2H) , 3.01-3.16 (m, 2H) , 2.67-2.81 (m, 1H) , 2.19 (s, 3H) , 2.00 (d,  $J=9.60\text{Hz}$ , 1H) , 1.76-1.89 (m, 2H) , 1.59-1.74 (m, 1H) 。EIMS ( $m/z$ ) :  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_1\text{N}_6$  ( $M+1\text{H}$ ) 的计算值为427, 实测值为427.

[0485]



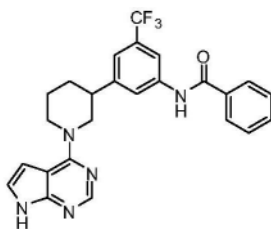
[0486] 化合物82 (N-(5-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-甲基苯基)苯酰胺)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  8.16 (s, 1H) , 7.99 (s, 1H) , 7.82 (d,  $J=7.07\text{Hz}$ , 2H) , 7.63 (s, 1H) , 7.40-7.57 (m, 3H) , 7.02 (d,  $J=3.54\text{Hz}$ , 1H) , 6.91-6.98 (m, 1H) , 6.48 (d,  $J=3.54\text{Hz}$ , 1H) , 4.90 (br. s., 2H) , 3.20 (s, 2H) , 2.83 (br. s., 1H) , 2.27 (s, 2H) , 2.10 (br. s., 1H) , 1.91 (br. s., 2H) , 1.71 (s, 1H) 。EIMS ( $m/z$ ) :  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_1\text{N}_5$  ( $M+1\text{H}$ ) 的计算值为412, 实测值为412.

[0487]



[0488] 化合物83 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-苯脲)  $^1\text{H}$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz) :  $\delta$  9.18 (s, 1H) , 8.94 (s, 1H) , 8.71 (s, 1H) , 8.34 (s, 1H) , 7.86 (s, 1H) , 7.61 (s, 1H) , 7.40-7.50 (m, 4H) , 7.23-7.35 (m, 4H) , 6.91-7.03 (m, 2H) , 6.82 (br. s., 1H) , 4.65 (br. s., 2H) , 3.44 (br. s., 2H) , 2.99 (br. s., 1H) , 1.85-2.07 (m, 3H) , 1.73 (d,  $J=11.80\text{Hz}$ , 1H) 。EIMS ( $m/z$ ) :  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{O}_1\text{N}_6$  ( $M+1\text{H}$ ) 的计算值为481, 实测值为481.

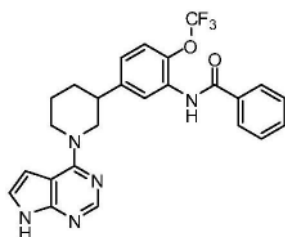
[0489]



[0490] 化合物84 (N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯基)苯酰胺)  $^1\text{H}$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz) :  $\delta$  8.26 (s, 1H) , 8.08 (s, 1H) , 8.03 (s, 1H) , 7.85-7.97

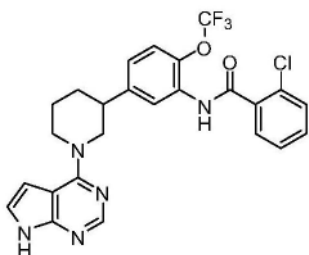
(m, 2H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, J=2.76Hz, 1H), 6.74 (br.s., 1H), 4.62 (br.s., 2H), 3.35 (br.s., 2H), 2.95 (d, J=4.27Hz, 1H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.68 (br.s., 1H)。EIMS (m/z):  $C_{25}H_{22}F_3O_1N_5$  (M+1H) 的计算值为466, 实测值为466。

[0491]



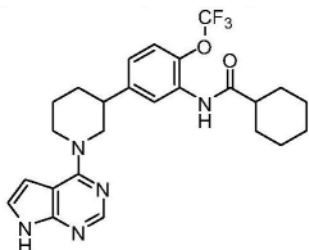
[0492] 化合物85 (N-(5-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)苯酰胺)  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.61 (br.s., 1H), 10.23 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91-8.03 (m, 2H), 7.51-7.73 (m, 4H), 7.30-7.50 (m, 3H), 6.85 (d, J=1.51Hz, 1H), 4.64 (br.s., 2H), 3.34-3.55 (m, 2H), 2.90-3.09 (m, 1H), 1.81-2.12 (m, 3H), 1.61-1.82 (m, 1H)。

[0493]



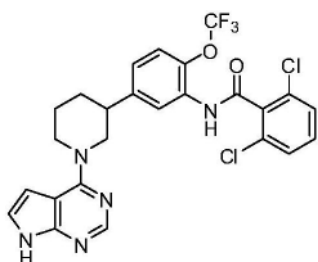
[0494] 化合物86 (N-(5-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)-2-氯苯酰胺)  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.67 (br.s., 1H), 10.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.11-7.68 (m, 10H), 6.87 (br.s., 1H), 4.64 (br.s., 2H), 3.49 (br.s., 2H), 2.98 (br.s., 1H), 1.62-2.12 (m, 4H)。

[0495]



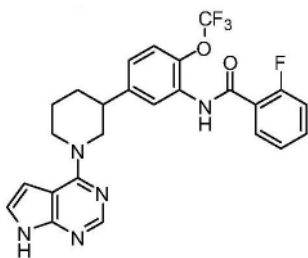
[0496] 化合物87 (N-(5-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)环己烷甲酰胺)  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.55 (br.s., 1H), 9.60 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.80 (d, J=2.01Hz, 1H), 7.30-7.48 (m, 2H), 7.23 (dd, J=2.26, 8.53Hz, 1H), 6.81 (br.s., 1H), 4.41-4.76 (m, 2H), 3.34-3.50 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 1H), 1.51-2.11 (m, 10H), 1.19-1.53 (m, 6H)。

[0497]



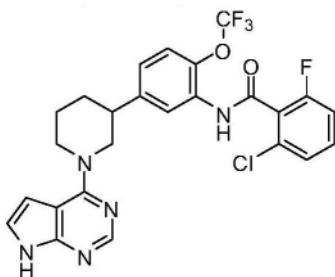
[0498] 化合物88(N-(5-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)-2,6-二氯苯酰胺)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.42 (br.s., 1H), 10.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=2.26\text{Hz}$ , 1H), 7.19-7.66 (m, 8H), 6.75 (br.s., 1H), 4.57 (br.s., 2H), 3.38 (br.s., 2H), 2.82-3.00 (m, 1H), 1.54-2.05 (m, 5H).

[0499]



[0500] 化合物89(N-(5-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)-2-氟苯酰胺)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.48 (br.s., 1H), 10.16 (d,  $J=3.01\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (td,  $J=1.76, 7.53\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.67 (m, 1H), 7.30-7.53 (m, 5H), 6.81 (d,  $J=1.51\text{Hz}$ , 1H), 4.66 (br.s., 2H), 3.28-3.50 (m, 2H), 2.84-3.06 (m, 1H), 2.03 (br.s., 1H), 1.82-2.00 (m, 2H), 1.61-1.80 (m, 1H).

[0501]



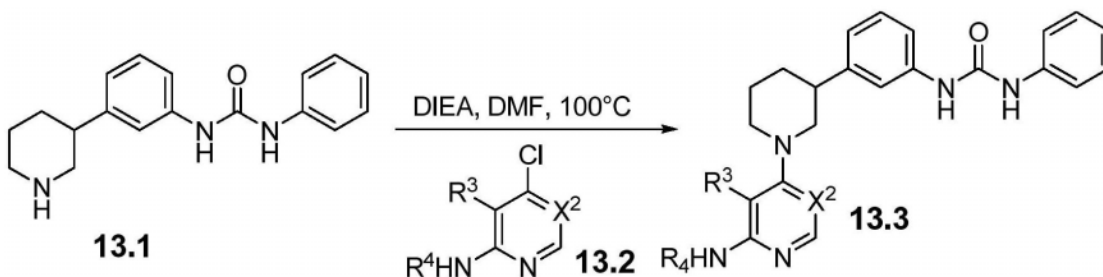
[0502] 化合物90(N-(5-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)-2-氯-6-氟苯酰胺)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.55 (br.s., 1H), 10.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (d,  $J=2.26\text{Hz}$ , 1H), 7.26-7.70 (m, 6H), 6.84 (d,  $J=1.51\text{Hz}$ , 1H), 4.64 (br.s., 2H), 3.46 (t,  $J=12.05\text{Hz}$ , 2H), 3.00 (br.s., 1H), 1.82-2.14 (m, 3H), 1.60-1.82 (m, 1H).

[0503] 实施例13

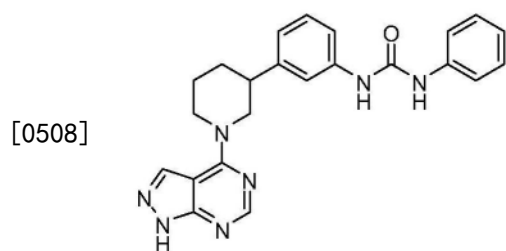
[0504] 类似方案8, 示例性合成方案13在侧链之后加入杂芳基官能团。方案13说明了可选的杂芳基官能团。方案13利用胺(例如, 0.25mmol)和芳基-C1(例如, 0.25mmol)在DIEA (1.5mmol)和DMF(1mL)中的混合物可以在80°C或100°C下搅拌4小时。随后, 反应混合物可以在真空浓缩而得到残余物, 残余物通过反相色谱 $\text{C}_{18}$ 柱和含有0.1% TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物。

[0505] 方案13

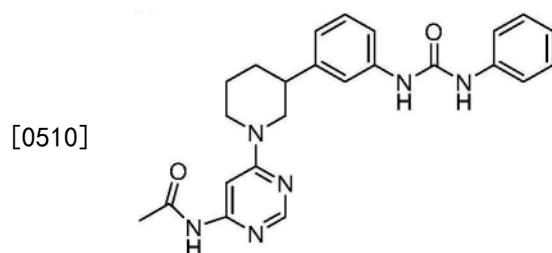
[0506]



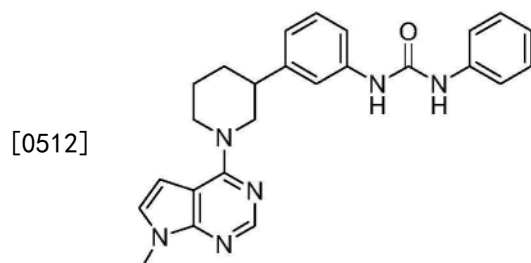
[0507] 通过采用适当试剂,可以合成用于本文所述方法和组合物的以下化合物。还参见表1。



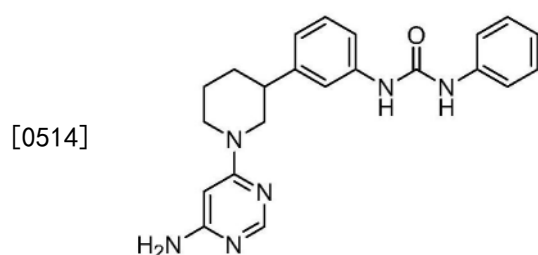
[0509] 化合物91 (1-(3-(1-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯脲) EIMS ( $m/z$ ): 414 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  2.04 (m, 4H) 2.90 (s, 1H) 3.68 (m, 2H) 4.56 (s, 1H) 5.28 (s, 1H) 7.00 (t,  $J=7.34\text{Hz}$ , 2H) 7.24 (m, 4H) 7.41 (t,  $J=8.56\text{Hz}$ , 2H) 7.54 (s, 1H) 8.47 (m, 1H) 8.91 (s, 1H) ppm.



[0511] 化合物92 (N-(6-(3-(3-(3-苯基脲基)苯基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)乙酰胺) EIMS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$  ( $M^++1$ ) 的计算值为431.21, 实测值为431.25;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ , 400MHz):  $\delta$  10.66 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.43 ~ 7.45 (m, 3H), 7.24 ~ 7.28 (m, 5H), 6.91 ~ 6.97 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.30 (t,  $J=12.2\text{Hz}$ , 2H), 2.65 (t,  $J=11.3\text{Hz}$ , 1H), 2.09 (s, 3H), 1.94 ~ 1.97 (m, 1H), 1.76 ~ 1.85 (m, 2H), 1.52 ~ 1.58 (m, 1H) ppm.

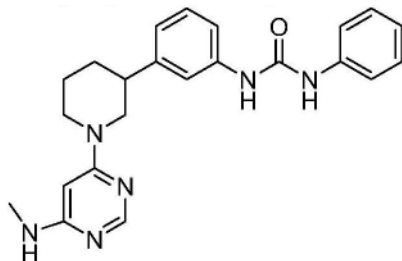


[0513] 化合物93 (1-(3-(1-(7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯脲) EIMS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}$  ( $M^++1$ ) 的计算值为427.22, 实测值为427.20;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  8.24 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 7.20 ~ 7.29 (m, 3H), 7.00 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 6.86 (d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 1.86 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.47 ~ 3.55 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 1.84 ~ 2.13 (m, 4H) ppm.



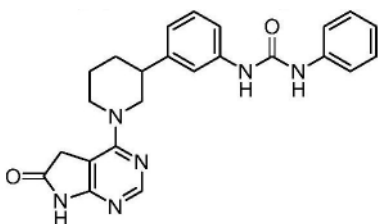
[0515] 化合物94 (1-(3-(1-(6-氨基嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯脲) EIMS ( $m/z$ ):  $C_{23}H_{25}N_5O$  ( $M^+ + 2$ ) 的计算值为389.21; 实测值为389.25;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400MHz):  $\delta$  7.59 (m, 1H) 8.17 (s, 1H), 7.43 (d,  $J=7.83Hz$ , 2H), 7.29 (m, 3H) 7.18 (d,  $J=7.83Hz$ , 1H), 7.02 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.63 (t,  $J=5.87Hz$ , 1H), 3.16 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.09 (d,  $J=11.74Hz$ , 1H), 1.64 (dd,  $J=13.69, 6.85Hz$ , 1H) ppm.

[0516]



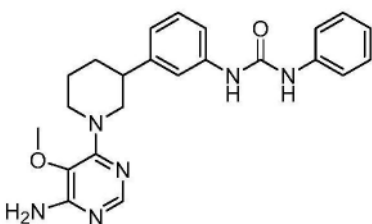
[0517] 化合物95 (1-(3-(1-(6-(甲基氨基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯脲) EIMS ( $m/z$ ):  $C_{23}H_{26}N_6O$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为403.22, 实测值为403.45;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  8.71 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.43~7.48 (m, 3H), 7.24~7.29 (m, 4H), 6.93~6.97 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.09~3.11 (m, 2H), 2.84 (d,  $J=3.9Hz$ , 3H), 1.92~2.03 (m, 2H), 1.72~1.87 (m, 2H) ppm.

[0518]



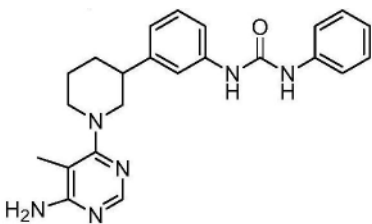
[0519] 化合物96 (1-(3-(1-(6-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯脲) EIMS ( $m/z$ ):  $C_{24}H_{24}N_6O_2$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为429.20, 实测值为429.40;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  10.98 (s, 1H), 8.65 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.44 (d,  $J=7.8Hz$ , 2H), 7.39 (s, 1H), 7.21~7.31 (m, 4H), 6.92~6.97 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 1.94~1.96 (m, 1H), 1.73~1.82 (m, 2H), 1.54~1.59 (m, 1H) ppm.

[0520]



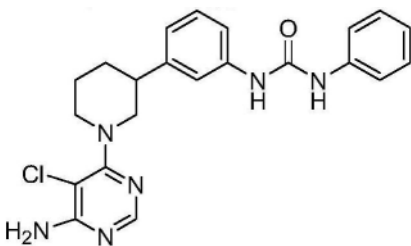
[0521] 化合物97 (1-(3-(1-(6-氨基-5-甲氧基嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯脲) EIMS ( $m/z$ ):  $C_{26}H_{26}N_6O_2$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为419.21, 实测值为419.15;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  8.72 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d,  $J=7.8Hz$ , 2H), 7.22~7.29 (m, 4H), 6.91~6.97 (m, 2H), 4.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.09 (t,  $J=12.0Hz$ , 2H), 2.76 (t,  $J=11.3Hz$ , 1H), 1.95~1.98 (m, 1H), 1.74~1.87 (m, 2H), 1.62~1.68 (m, 1H) ppm.

[0522]



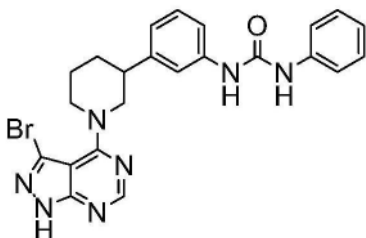
[0523] 化合物98 (1-(3-(1-(6-氨基-5-甲基嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯脲) EIMS ( $m/z$ ):  $C_{23}H_{26}N_6O$  ( $M^++1$ ) 的计算值为403.22, 实测值为403.20;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  8.73 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d,  $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 ~ 7.28 (m, 4H), 6.91 ~ 6.97 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.09 (t,  $J=12.2$ Hz, 2H), 2.79 (m, 1H), 1.97 (s, 4H), 1.93 ~ 1.86 (m, 1H), 1.64 ~ 1.76 (m, 2H) ppm.

[0524]



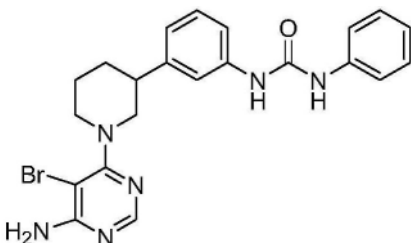
[0525] 化合物99 (1-(3-(1-(6-氨基-5-氯代嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯脲) EIMS ( $m/z$ ):  $C_{22}H_{23}ClN_6O$  ( $M^++1$ ) 的计算值为423.16, 实测值为423.45;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  8.68 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.43 ~ 7.44 (m, 3H), 7.20 ~ 7.28 (m, 6H), 6.90 ~ 6.97 (m, 2H), 4.19 (t,  $J=12.7$ Hz, 2H), 2.95 (t,  $J=12.0$ Hz, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.65 ~ 1.73 (m, 2H) ppm.

[0526]



[0527] 化合物100 (1-(3-(1-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯脲) EIMS ( $m/z$ ): 493 ( $M^++1$ );  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400MHz):  $\delta$  1.92 (m, 2H) 2.02 (m, 1H) 2.14 (m, 1H) 3.02 (m, 1H) 3.39 (m, 2H) 4.73 (d,  $J=12.72$ Hz, 2H) 7.01 (d,  $J=4.40$ Hz, 2H) 7.26 (m, 4H) 7.42 (d,  $J=7.83$ Hz, 2H) 7.54 (s, 1H) 8.33 (s, 1H) ppm.

[0528]

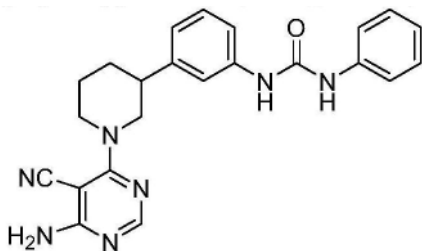


[0529] 化合物101 (1-(3-(1-(6-氨基-5-溴代嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯脲) EIMS ( $m/z$ ):  $C_{22}H_{23}BrN_6O$  ( $M^++1$ ) 的计算值为467.11, 实测值为467.10;  $^1H$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  8.68 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.43 ~ 7.45 (m, 3H), 7.30 ~ 7.28 (m, 6H), 6.91 ~ 6.97 (m, 2H), 4.12 (t,  $J=10.3$ Hz, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.69 ~ 1.71 (m, 1H)



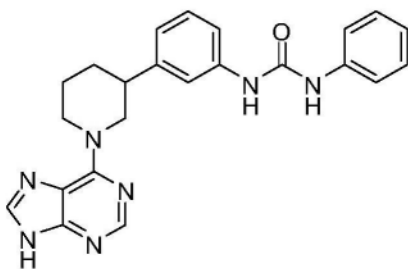
ppm.

[0530]



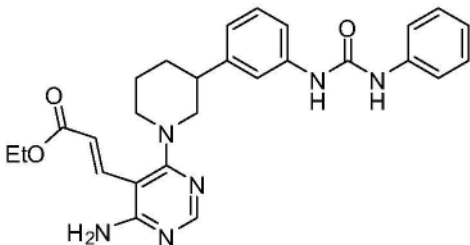
[0531] 化合物102(1-(3-(1-(6-氨基-5-氰基嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯脲)EIMS (m/z):  $C_{23}H_{23}N_7O$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为414.20, 实测值为414.25;  $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  8.67 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.40 ~ 7.45 (m, 2H), 7.21 ~ 7.31 (m, 5H), 6.92 ~ 6.97 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 3.10 (t,  $J=12.2$ Hz, 2H), 2.75 (t,  $J=11.2$ Hz, 1H), 1.95 ~ 1.98 (m, 1H), 1.77 ~ 1.83 (m, 2H), 1.55 ~ 1.66 (m, 1H) ppm.

[0532]



[0533] 化合物103(1-(3-(1-(9H-嘌呤-6-基)哌啶-3-基)苯基)-3-苯脲)  $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 300MHz):  $\delta$  8.72 (d,  $J=2.27$ Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 6.91-7.00 (m, 3H), 3.15 (br. s., 2H), 2.69-2.82 (m, 1H), 1.98 (br. s., 1H), 1.76-1.93 (m, 2H), 1.57-1.72 (m, 1H). EIMS (m/z):  $C_{23}H_{22}N_7O$  ( $M+1H$ ) 的计算值为414, 实测值为414.

[0534]

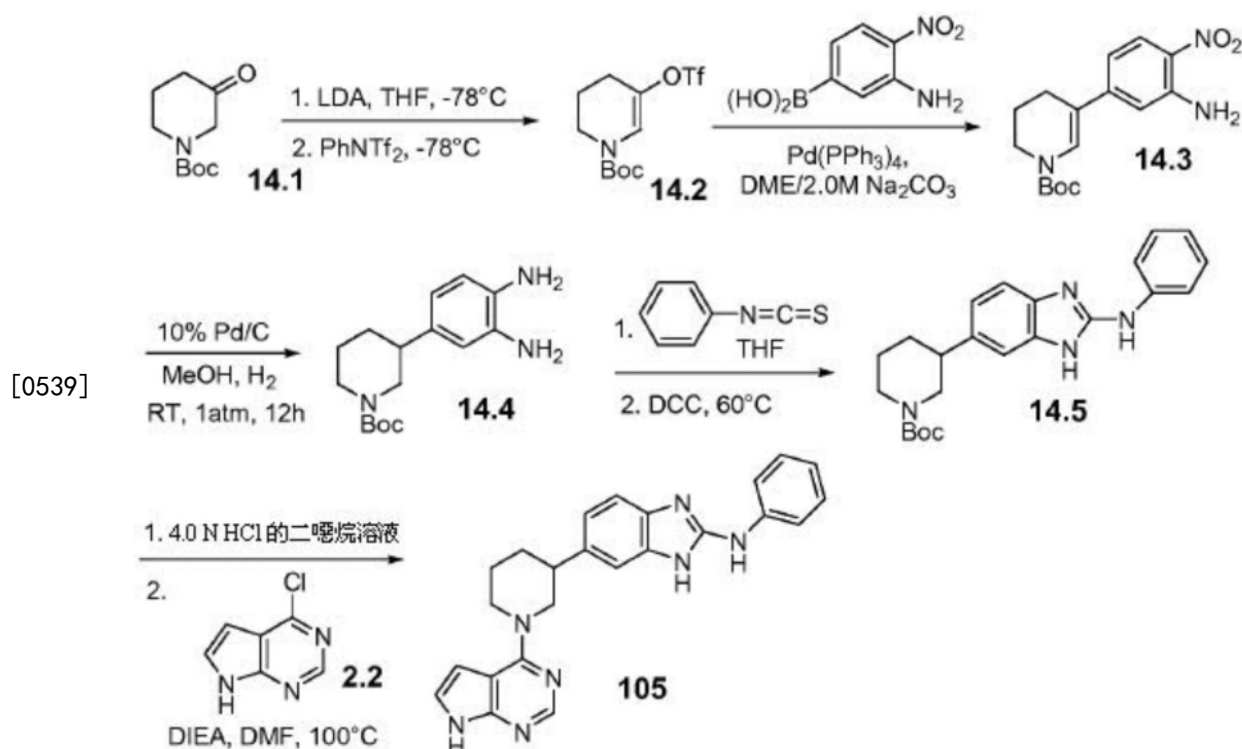


[0535] 化合物104((E)-3-(4-氨基-6-(3-(3-(3-苯基脲基)苯基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)丙烯酸甲酯)向1-苯基-3-(3-哌啶-3-基-苯基)-脲(0.10g, 0.34mmol)的溶液添加3-(4-氨基-6-氯-嘧啶-5-基)-丙烯酸乙酯(0.10g, 0.44mmol)和DIEA(0.13g, 1.0mmol)的DMF(2mL, 30mmol)溶液。溶液在60℃加热12小时。反应被冷却至室温并用水和EtOAc洗涤, 有机相被分离, 干燥( $Na_2SO_4$ ), 真空浓缩而得到油, 该油然后通过反相色谱 $C_{18}$ 柱和含有0.1% TFA的10% 乙腈/水纯化而得到指定化合物。 $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 300MHz):  $\delta$  8.68 (d,  $J=9.06$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=16.24$ Hz, 2H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.12-7.24 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.79-6.94 (m, 2H), 6.12 (d,  $J=16.24$ Hz, 1H), 4.11 (q,  $J=7.05$ Hz, 2H), 3.91 (d,  $J=8.69$ Hz, 2H), 2.99 (t,  $J=12.09$ Hz, 2H), 2.64-2.79 (m, 1H), 1.89 (d,  $J=10.58$ Hz, 1H), 1.52-1.81 (m, 2H), 1.16 (t,  $J=7.18$ Hz, 2H). EIMS (m/z):  $C_{23}H_{31}N_6O_3$  ( $M+1H$ ) 的计算值为487, 实测值为487.

[0536] 实施例14

[0537] 方案14显示了在侧链含有苯并咪唑部分的化合物的示例性合成。

[0538] 方案14



[0540] 化合物14.2在-78℃下向酮14.1 (25mmol) 的无水THF (40mL) 溶液添加LDA (2.0M, 于庚烷/THF/乙苯中, 35mmol)。在-78℃下搅拌30分钟之后, 添加N-苯基三氟甲磺酰亚胺 (30mmol) 的无水THF (20mL) 溶液。得到的混合物被缓慢温至室温, 在室温搅拌过夜。反应在添加饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液时被猝灭。混合物在真空浓缩, 残余物用EtOAc (200mL) 稀释。混合物分别用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液和盐水洗涤。有机层被干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩, 残余物通过柱色谱纯化而以45%产率得到化合物14.2。

[0541] 化合物14.3三氟甲醚 (triflic ether) 14.2 (2mmol)、3-氨基-4-硝基苯基硼酸 (2.2mmol) 在2.0M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (2.5mL) 和DME (10mL) 中的混合物用N<sub>2</sub>冲洗数分钟。随后, 添加Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.04mmol)。在100℃搅拌过夜之后, 反应混合物被浓缩。残余物用水稀释并用EtOAc萃取。萃取物用盐水洗涤并干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩而得到残余物, 残余物通过柱色谱纯化而以25%产率得到化合物14.3。

[0542] 化合物14.4化合物14.3 (0.5mmol) 和10% Pd/C (100mg) 在MeOH (10mL) 中的混合物在氢气氛、室温下搅拌过夜。反应混合物通过 **Celite**<sup>®</sup> 545过滤。滤液在真空浓缩, 残余物通过柱色谱纯化而以90%产率得到胺14.4。

[0543] 化合物14.5向化合物14.4 (0.25mmol) 在Et<sub>3</sub>N (0.5mmol) 和THF (1.5mL) 中的溶液添加硫代异氰酸苯酯 (0.25mmol)。反应混合物在室温搅拌数小时。随后, 反应混合物用DCC (0.25mmol) 处理并在60℃搅拌2小时。反应混合物在真空浓缩, 残余物通过制备型TLC纯化而以92%产率得到化合物14.5。

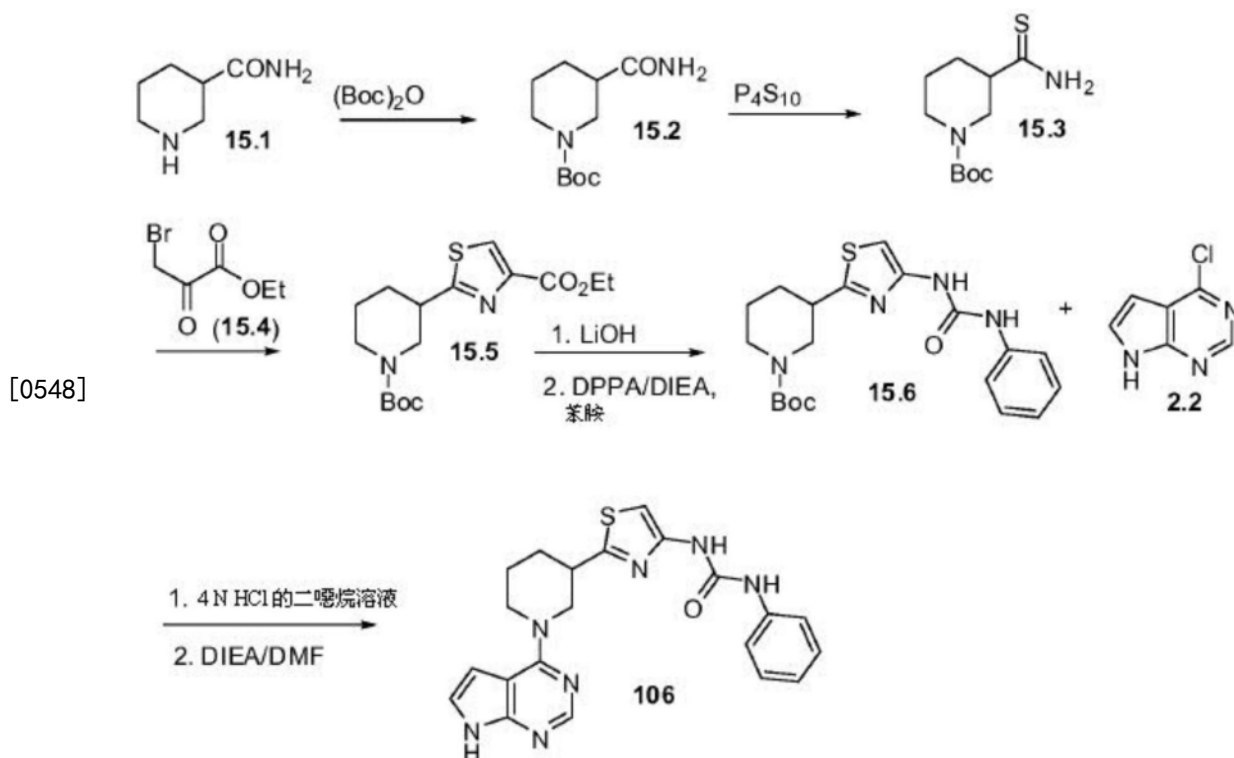
[0544] 化合物105 (6- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) -N-苯基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺)。化合物14.5 (0.2mmol) 在4.0N HCl的1,4-二噁烷 (4mL) 溶液中的混合物在室温搅拌数小时。反应混合物在真空浓缩而得到残余物, 残余物用化合物2.2 (0.2mmol) 和

DIEA (1.5mmol) 的DMF (1mL) 溶液处理。在100℃搅拌4小时之后,真空下减少溶剂,残余物通过反相色谱C18柱和含有0.1% TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物105。<sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400MHz): δ 13.00 (s, 1H), 12.30 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.45 ~ 7.53 (m, 4H), 7.25 ~ 7.40 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 4.68 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 1H) ppm. EIMS (m/z): C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>+1) 的计算值为410.20, 实测值为410.20。

[0545] 实施例15

[0546] 方案15-18显示了在侧链中含有不同噻唑部分的化合物的示例性合成。

[0547] 方案15



[0549] 化合物15.2向胺15.1 (10.7g, 83.6mmol) 的CHCl<sub>3</sub> (150mL) 溶液添加 (Boc)<sub>2</sub>O (19g, 87mmol)。混合物在室温搅拌过夜。反应混合物在真空浓缩而得到白色固体, 该白色固体用己烷重结晶而得到化合物15.2 (17g, 95% 产率)。

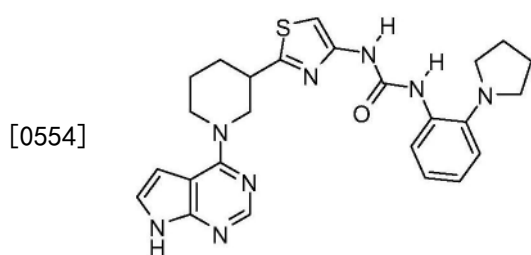
[0550] 化合物15.3在氮下向烧瓶添加P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> (4.4g, 1mmol)、THF (100mL) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.06g, 1mmol)。混合物被剧烈搅拌15分钟, 此后, 添加化合物15.2 (2.28g, 1mmol) 的THF (200mL) 溶液。得到的混合物在室温搅拌1.5小时, 然后用Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100mL) 稀释, 并用EtOAc (2x200mL) 萃取。合并的有机相用水、盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩而得到为白色固体的化合物15.3 (1.90g, 80%)。

[0551] 化合物15.6向硫代酰胺15.3 (1.22g 0.005mmol) 的丙酮 (20mL) 溶液添加溴化物15.4 (980mg, 0.005mmol) 和NaI (750mg, 0.005mmol)。得到的混合物在50℃搅拌2小时, 在真空浓缩而得到油, 该油通过柱色谱纯化而得到为白色固体的化合物15.5 (850mg, 50%)。乙酯在MeOH (3mL) 和LiOH (1.0M, 3mL) 的混合物中搅拌3小时。混合物用10%柠檬酸中和, 并用二乙醚 (2x100mL) 萃取。有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩而得到酸 (760mg, 90%)。噻唑羧酸 (0.5mmol)、DPPA (0.50mmol)、胺 (1.0mmol) 和DIEA (2.0mmol) 在DMF (3mL) 中的混合物在100℃搅拌12小时。反应混合物在真空浓缩, 粗品通过硅胶快速色谱

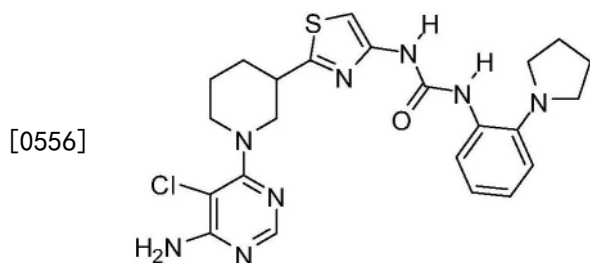
(50%EtOAc的己烷溶液)纯化而得到化合物15.6。

[0552] 化合物106 (1-(2-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)噻唑-4-基)-3-苯脲)。化合物15.6 (0.25mmol) 在室温下用HCl (4.0M于二噁烷中) 处理2小时。得到的混合物在真空浓缩而得到脱保护的胺, 该脱保护的胺溶解于DMF (2.0mL) 并用DIEA (0.5mmol) 和4-氯-7-(甲苯-4-磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (化合物2.2, 0.5mmol) 的溶液处理。得到的溶液在85℃加热12小时, 在真空浓缩, 得到的残余物通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1% TFA的10% 乙腈/水纯化而得到化合物106。EIMS (m/z): C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>OS (M<sup>+</sup>) +1 的计算值为420.54; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ 1.89-1.75 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.21 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.40 (s, 1H) ppm.

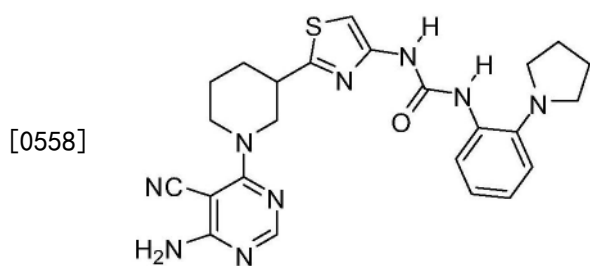
[0553] 使用方案15中描述的合成路线, 通过适当试剂选择, 合成了以下化合物。还参见表1。



[0555] 化合物107 (1-(2-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)噻唑-4-基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)苯基)脲)。EIMS (m/z): C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>OS (M<sup>+</sup>) +1 的计算值为489.60; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ 1.89 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.59 (s, 1H) ppm.

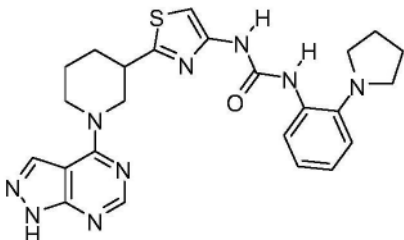


[0557] 化合物108 (1-(2-(1-(6-氨基-5-氯代嘧啶-4-基)哌啶-3-基)噻唑-4-基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)苯基)脲)。EIMS (m/z): C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>8</sub>OS (M<sup>+</sup>) +1 的计算值为500.17; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ 1.89 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.36 (宽峰, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H) ppm



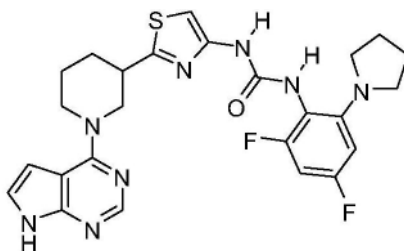
[0559] 化合物109 (1-(2-(1-(6-氨基-5-氰基嘧啶-4-基)哌啶-3-基)噻唑-4-基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)苯基)脲)。EIMS (m/z):  $C_{24}H_{27}N_9OS (M^+)+1$  的计算值为490.60;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400MHz):  $\delta$  1.89 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 2.34-3.45 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 4.69 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.46 (宽峰, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.13 (s, 1H) ppm.

[0560]



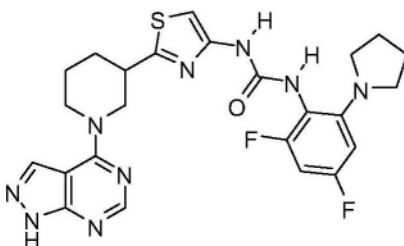
[0561] 化合物110 (1-(2-(1-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)噻唑-4-基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)苯基)脲)。EIMS (m/z):  $C_{24}H_{27}N_9OS (M^+)+1$  的计算值为490.60;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400MHz):  $\delta$  1.90 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.19 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.78 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.37 (宽峰, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.78 (s, 1H) ppm

[0562]



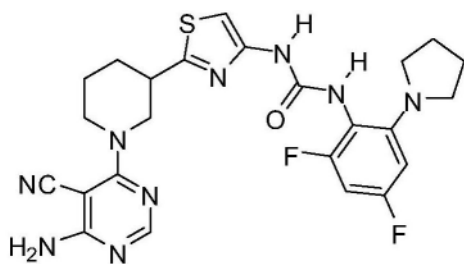
[0563] 化合物111 (1-(2-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)噻唑-4-基)-3-(2,4-二氟-6-(吡咯烷-1-基)苯基)脲)。EIMS (m/z):  $C_{25}H_{26}F_2N_8OS (M^+)+1$  的计算值为525.19;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400MHz):  $\delta$  1.89 (m, 5H), 2.10 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.30 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H) ppm

[0564]



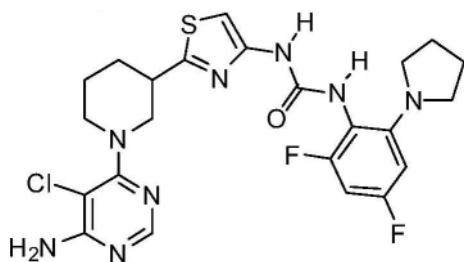
[0565] 化合物112 (1-(2-(1-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)噻唑-4-基)-3-(2,4-二氟-6-(吡咯烷-1-基)苯基)脲)。EIMS (m/z):  $C_{24}H_{25}F_2N_9OS (M^+)+1$  的计算值为526.19;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400MHz):  $\delta$  1.95 (m, 5H), 2.12 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.81 (s, 1H) ppm

[0566]



[0567] 化合物113 (1-(2-(1-(6-氨基-5-氰基嘧啶-4-基)哌啶-3-基)噻唑-4-基)-3-(2,4-二氟-6-(吡咯烷-1-基)苯基)脲)。EIMS ( $m/z$ ):  $C_{24}H_{25}F_2N_9OS (M^+)+1$  的计算值为526.19;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400MHz):  $\delta$  1.83 (m, 1H), 1.93 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.35-6.30 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 8.14 (s, 1H) ppm

[0568]



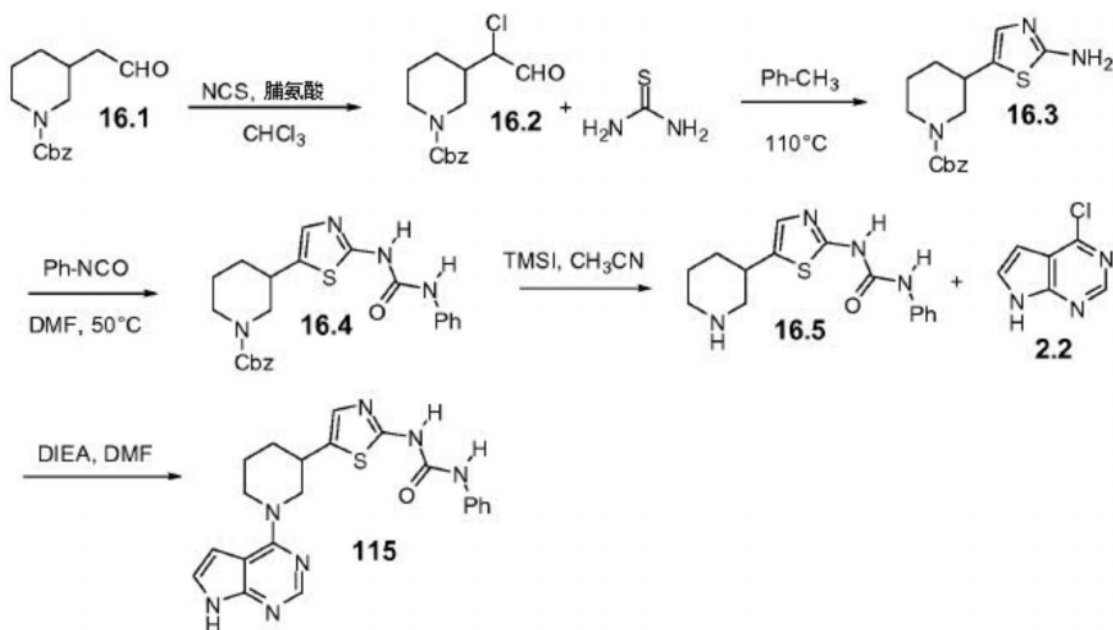
[0569] 化合物114 (1-(2-(1-(6-氨基-5-氯代嘧啶-4-基)哌啶-3-基)噻唑-4-基)-3-(2,4-二氟-6-(吡咯烷-1-基)苯基)脲)。EIMS ( $m/z$ ):  $C_{23}H_{25}ClF_2N_8OS (M^+)+1$  的计算值为534.15;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400MHz):  $\delta$  1.81 (m, 1H), 1.93 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.39 (m, 4H), 3.44 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 6.35-6.30 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 8.12 (s, 1H) ppm

[0570] 实施例16

[0571] 方案16显示了在侧链含有不同噻唑部分的化合物的示例性合成。

[0572] 方案16

[0573]



[0574] 化合物16.3.向乙醛16.1 (2.55g) 的 $CHCl_3$  (50mL) 溶液添加NCS (1.6g) 和L-脯氨酸

(58mg)。溶液在4℃搅拌12小时。混合物在真空浓缩,得到的残余物通过柱色谱(梯度50% EtOAc的己烷溶液)纯化而得到化合物16.2。110℃下,烷基卤16.2用硫脲(1.1当量)在Ph-CH<sub>3</sub>中处理。减压除去溶剂,残余物通过快速柱色谱(100%EtOAc)纯化而得到化合物16.3。

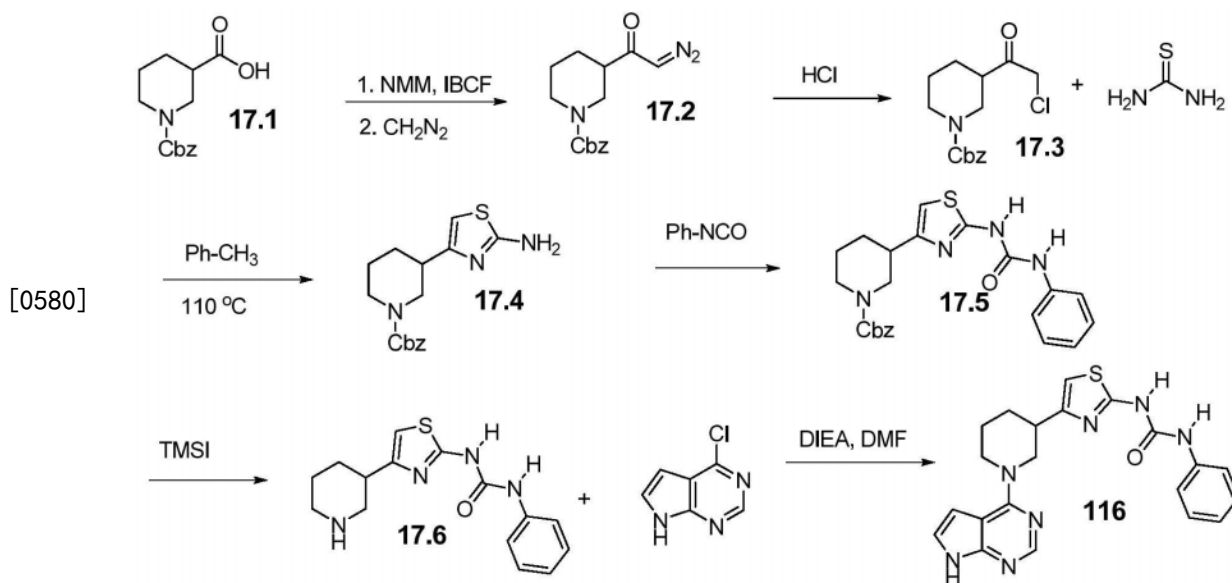
[0575] 化合物16.4。向胺16.3(1mmol)的DMF(10mL)溶液添加异氰酸苯酯(1当量),混合物在室温搅拌12小时。溶液在真空浓缩,得到的残余物通过柱色谱(100%EtOAc)纯化而得到脲16.4。

[0576] 化合物115(1-(5-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)噻唑-2-基)-3-苯脲)。Cbz-保护的化合物16.4(1.0mmol)在0℃溶解于乙腈,接着滴加TMSI(2.0当量)并在0℃搅拌3小时。真空浓缩溶剂,残余物溶解于水(10mL)并用EtOAc洗涤。水相在真空浓缩而得到胺16.5。向胺的DMF(2.0mL)溶液添加DIEA(2当量)和4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(化合物2.2),混合物在85℃加热12小时。溶液在真空浓缩而得到残余物,残余物通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1%TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物115。EIMS(m/z):C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>OS(M<sup>+</sup>)+1的计算值为420.54;<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,400MHz):δ1.89-1.75(m,2H),2.25(m,1H),2.21(m,4H),2.37(m,1H),3.48(m,1H),3.62(m,1H),4.52(d,1H),6.91(s,1H),6.93(m,1H),7.32(m,3H),7.23(m,2H),7.47(d,1H),7.40(s,1H),8.32(s,1H)ppm

[0577] 实施例17

[0578] 方案17显示了在侧链含有不同噻唑部分的化合物的示例性合成。

[0579] 方案17



[0581] 化合物17.3。向冷却至-20℃的酸17.1(6.1g)的THF(30mL)溶液添加NMM(2.55mL),随后滴加IBCF(3.04mL)。使得到的混合物温至0℃并搅拌1小时。得到的悬液被过滤,滤液被收集并冷却至0℃,并用CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>的乙醚(50mL)溶液处理。上述CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>的乙醚溶液从13.7g 1-甲基-3-硝基-亚硝基胍和12.3g KOH在100mL H<sub>2</sub>O和乙醚(1:1)混合物中制备。混合物在室温搅拌12小时并通过在0℃滴加4.0N HCl的二噁烷(20mL)溶液来猝灭。混合物被进一步搅拌1小时。有机相用H<sub>2</sub>O、盐水洗涤并干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩。得到的残余物通过柱色谱(梯度30%EtOAc的己烷溶液)纯化而得到化合物17.3(4.5g)。

[0582] 化合物17.4。卤化物17.3(1mmol)和硫脲(1.1当量)在Ph-CH<sub>3</sub>中的混合物被加热至

110℃持续12小时。溶剂在减压下除去,残余物通过柱色谱(100%EtOAc)纯化而得到氨基噻唑17.4。

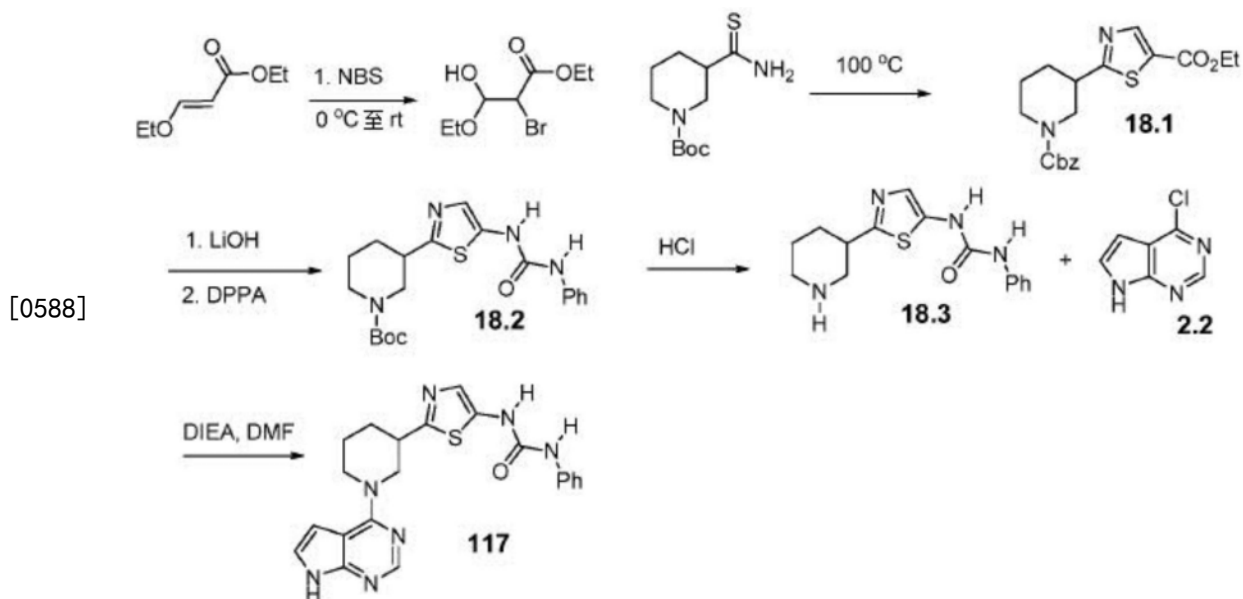
[0583] 化合物17.5. 向氨基噻唑17.4 (1mmol) 的DMF (10mL) 溶液添加异氰酸苯酯 (1.1mmol), 混合物在室温搅拌过夜。反应在减压下浓缩, 残余物通过柱色谱(100%EtOAc) 纯化而得到脒17.5。

[0584] 化合物116 (1-(4-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)噻唑-2-基)-3-苯脒 (188)。向冷却至0℃的Cbz-保护的胺17.5 (1.0mmol) 的乙腈溶液滴加TMSI (2当量)。混合物进一步在0℃搅拌3小时。减压除去溶剂, 残余物溶解于水 (10mL)。水相用EtOAc洗涤。水相在减压下浓缩而得到胺17.6。胺17.6溶解于DMF (2mL) 并用DIEA (2当量) 和4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶处理。混合物在85℃加热12小时。溶液在真空浓缩而得到残余物, 残余物通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1% TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物116。EIMS (m/z): C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>OS (M<sup>+</sup>+1) 的计算值为420.54; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ 1.89-1.75 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.28 (d, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.07 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H) ppm。

[0585] 实施例18

[0586] 方案18显示在侧链含有不同噻唑的化合物的示例性合成。

[0587] 方案18



[0589] 化合物18.1. 在0℃下向不饱和酯 (1.44g) 在水和二噁烷 (1:1, 10mL) 中的溶液添加NBS (1.95g)。在室温搅拌1小时之后, 添加硫代酰胺 (1.22g), 混合物在100℃加热1小时。溶液在真空浓缩, 残余物通过反相柱色谱 (50%EtOAc) 纯化而得到噻唑18.1。

[0590] 化合物18.2. 噻唑乙酯18.1 (341mg, 1.0mmol) 溶解于CH<sub>3</sub>OH (3mL), 添加LiOH水溶液 (1.0M, 3mL)。混合物被搅拌3小时。混合物用10%柠檬酸中和并用二乙醚 (2x100mL) 萃取。有机相用H<sub>2</sub>O、盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩而得到酸 (760mg, 90%)。酸 (0.5mmol)、DPPA (0.50mmol)、苯胺 (1.0mmol) 和DIEA (2.0mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液被加热至100℃持续12小时。反应混合物在真空浓缩而得到粗化合物。粗化合物通过色谱 (梯度50%EtOAc的己烷溶液) 纯化而得到脒18.2。



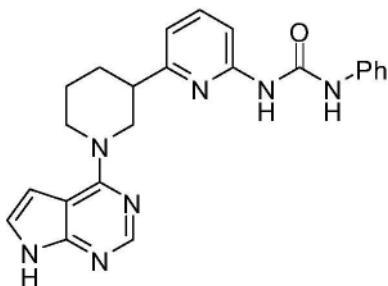


机相在真空浓缩,残余物通过柱色谱纯化而得到指定化合物(42%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  6.57(br.s., 1H), 3.91(br.s., 2H), 3.39(t,  $J=5.81\text{Hz}$ , 2H), 2.13(br.s., 2H), 1.39-1.41(m, 9H), 1.19(s, 12H)。

[0598] 化合物19.3(6-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)吡啶甲酸甲酯)。向高压容器添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1.0g, 3.2mmol)、6-溴吡啶甲酸甲酯(0.77g, 3.6mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.4g, 0.3mmol)、1M碳酸钠水溶液(9.7mL, 9.7mmol)和DME(10.1mL, 97.0mmol)。反应在80℃加热12小时,然后冷却至室温并用水和EtOAc稀释。有机相被分离,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并真空浓缩。粗材料通过柱色谱(梯度己烷-EtOAc)纯化而得到指定化合物(0.71g, 70%产率)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  7.79(d,  $J=7.55\text{Hz}$ , 1H), 7.72(t,  $J=7.93\text{Hz}$ , 1H), 7.44(d,  $J=8.31\text{Hz}$ , 1H), 4.32-4.41(m, 1H), 3.90-3.96(s, 3H), 3.55-3.64(m, 2H), 2.50(br.s., 2H), 1.84-1.95(m, 2H), 1.48(s, 12H)。EIMS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$  ( $M-\text{C}_4\text{H}_9$ , +1H)的计算值为263,实测值为263。

[0599] 化合物19.4(3-(6-(3-苯基脲基)吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯)。向5',6'-二氢-2'H-[2,3']二吡啶基-6,1'-二羧酸1'-叔丁酯6-甲酯(0.3g, 0.9mmol)的乙酸(5mL, 80mmol)溶液添加钯(0.02g, 0.2mmol),混合物置于氢气氛下(40psi)。溶液在室温搅拌12小时,过滤并真空浓缩而得到氢化化合物。粗材料溶解于MeOH(20mL, 0.6mol)并用LiOH(0.11g, 4.7mmol)水溶液处理。混合物被加热至回流2小时。溶液在真空浓缩而得到黄色固体,该黄色固体通过反相色谱纯化而得到酸(85mg)。酸(85mg, 0.27mmol)溶解于Ph-CH<sub>3</sub>(2.41mL, 31.1mmol)并用DIEA(0.11mL, 0.66mmol)、苯胺(0.060mL, 0.66mmol)和叠氮磷酸二苄酯(0.14mL, 0.66mmol)处理。溶液被加热至100℃持续1小时,然后在真空浓缩而提供油,该油通过反相色谱(梯度己烷-EtOAc)纯化而得到指定化合物(0.06g, 17%产率)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz):  $\delta$  8.09(d,  $J=7.55\text{Hz}$ , 1H), 7.70-7.83(m, 1H), 7.55(d,  $J=7.55\text{Hz}$ , 1H), 7.21-7.39(m, 3H), 6.99-7.18(m, 3H), 4.00-4.28(m, 2H), 2.72-2.99(m, 3H), 2.01-2.14(m, 1H), 1.75(d,  $J=11.33\text{Hz}$ , 2H), 1.50-1.65(m, 1H), 1.39(s, 9H)。EIMS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_3$  ( $M+1\text{H}$ )的计算值为397,实测值为397。

[0600]



[0601] 化合物118(1-(6-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)吡啶-2-基)-3-苯脲)。向6-(3-苯基-脲基)-3',4',5',6'-四氢-2'H-[2,3']二吡啶基-1'-羧酸叔丁酯(0.08g, 0.2mmol)的1,4-二噁烷(3mL, 40mmol)溶液添加4N HCl的二噁烷(0.2g, 2mmol)溶液。溶液被搅拌2小时,通过添加 $\text{NaHCO}_3$ 而猝灭,并用EtOAc萃取。有机相被分离,干燥,并真空浓缩而得到油。该油溶解于DMF(2mL, 20mmol),用N,N-二异丙基乙胺(0.10mL, 0.60mmol)和4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.034g, 0.22mmol)处理,并加热至70℃持续12小时。溶液被冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取。有机相被干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空浓缩而得到油,该油通过反相色谱 $\text{C}_{18}$ 柱和含有0.1% TFA的10%乙腈/水纯化而得到指定化合物。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}^6$ -DMSO,

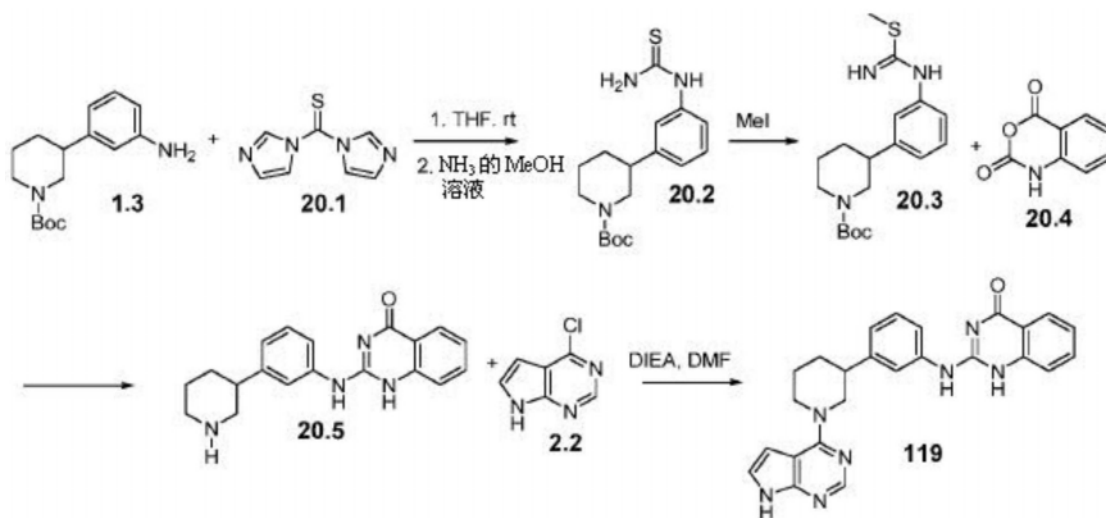
400MHz):  $\delta$  9.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62-7.79 (m, 1H), 7.44 (d,  $J=7.53\text{Hz}$ , 2H), 7.34 (d,  $J=7.78\text{Hz}$ , 2H), 7.17-7.26 (m, 2H), 6.91-7.02 (m, 2H), 6.81 (br. s., 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.60 (br. s., 1H), 3.43 (br. s., 1H), 3.32 (br. s., 1H), 3.00 (br. s., 1H), 2.06 (br. s., 1H), 1.91 (t,  $J=10.92\text{Hz}$ , 2H), 1.72 (br. s., 1H). EIMS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ON}_7$  ( $M+1$ ) 的计算值为414, 实测值为414.

#### [0602] 实施例20

[0603] 方案20显示了在侧链包含喹唑啉酮部分的化合物的示例性合成。

[0604] 方案20

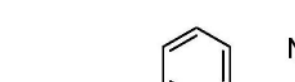
[0605]



[0606] 化合物119 (2-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基氨基)喹唑啉-4(1H)-酮)。胺1.3 (0.27g, 1mmol) 和二-(1H-咪唑-1-基) 甲烷硫酮 (0.18g, 1mmol, 化合物20.1) 的THF (5mL) 溶液在室温搅拌30分钟。添加过量氨的MeOH溶液, 混合物进一步在室温搅拌12小时。反应在真空浓缩, 残余物通过柱色谱 (50% EtOAc/己烷) 纯化 (66% 产率)。向硫脲20.2 (0.2g, 0.6mmol) 的THF (3mL) 溶液添加MeI (0.8g, 0.6mmol), 混合物在室温搅拌3小时。溶剂在真空浓缩而提供油, 该油溶解于1,4-二噁烷 (3mL) 并用1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (97mg, 1mmol) 和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (424mg, 2mmol) 处理。得到的混合物被加热至100℃持续12小时, 冷却至室温, 并真空浓缩而得到残余物。残余物溶解于EtOAc, 用水、盐水洗涤并经 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 干燥。溶剂被减少, 残余物用4N HCl (2mL) 处理。得到的溶液在室温搅拌1小时, 有机相被分离, 真空去除溶剂而提供油, 该油没有进一步纯化而用于后续步骤。向胺20.5的DMF (2mL) 溶液添加4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (1当量) 和DIEA (2当量)。溶液被加热至100℃持续12小时, 冷却至室温并真空浓缩而得到残余物, 残余物通过柱色谱 (3%的7N  $\text{NH}_3$ 的MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液) 纯化而得到化合物119 (50% 产率)。EIMS ( $m/z$ ): 4438 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  0.88 (d,  $J=6.85\text{Hz}$ , 1H), 1.96 (d,  $J=11.74\text{Hz}$ , 2H), 2.16 (m, 1H), 3.22 (dd,  $J=13.21$ , 6.36Hz, 2H), 3.71 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.05 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H) ppm.

[0607] 通过采用适当试剂, 可以合成用于本文描述的方法和组合物的以下化合物。还参见表1。

[0608]



The chemical structure shows a pyrazole ring system. The pyrazole ring is fused to a benzene ring. The pyrazole ring has a nitrogen atom at position 1 and a nitrogen atom at position 3. The benzene ring has a substituent at position 4, which is a piperidine ring. The piperidine ring is connected to a benzene ring, which is in turn connected to a pyrazole ring. The pyrazole ring has a carbonyl group at position 6 and a nitrogen atom at position 1. The pyrazole ring is fused to a benzene ring.

[0609] 化合物120(2-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4(1H)-酮)。EIMS(m/z):442(M+1);<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,400MHz): $\delta$  1.83(m,4H), 2.10(m,4H), 2.43(m,2H), 2.65(d,J=4.89Hz,2H), 3.04(m,1H), 3.53(m,J=12.72Hz,2H), 4.76(d,J=13.21Hz,2H), 6.88(d,J=2.93Hz,1H), 7.32(d,J=7.34Hz,1H), 7.38(d,J=3.42Hz,1H), 7.48(m,3H), 8.30(s,1H) ppm.

[0610] 实施例21

[0611] 方案21显示了侧链包含嘧啶酮部分的化合物的示例性合成。

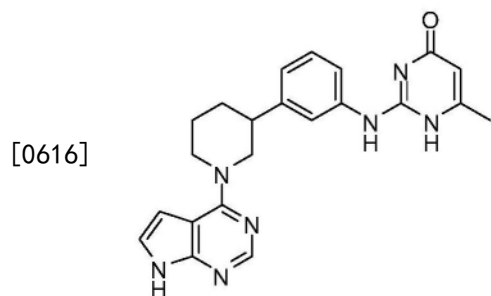
[0612] 方案21

[illegible]

[0614] 化合物121 (2- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基氨基) -6-异丙基嘧啶-4(1H) -酮)。在室温下向胺6.3 (0.5mmol) 的THF (3mL) 溶液添加1,3-二-boc-2- (三氟甲基磺酰基) 胍 (0.5mmol) 和Et<sub>3</sub>N (1当量), 混合物在室温搅拌12小时。溶剂在真空下减少, 残余物通过柱色谱 (梯度50% EtOAc/己烷) 纯化。纯化的材料在室温下用4N HCl的1,4-二噁烷 (3mL) 溶液处理1小时。溶液在真空浓缩而得到残余物, 残余物通过柱色谱纯化而得到指示的化合物 (66% 产率)。甲苯磺酰基保护的材料溶解于MeOH (0.3mL) 和水 (0.038mL) 并在60°C下用K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.08g, 0.8mmol) 处理4小时。溶液在真空浓缩而得到固体, 该固体通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1% TFA的10% 乙腈/水纯化而得到化合物121。EIMS (m/z) : 430 (M+1) ; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) : δ 1.27 (m, 6H) , 1.90 (t, J=12.47Hz, 1H) , 2.08 (m, 3H) , 2.83 (m, 1H) , 3.02 (t, J=11.49Hz, 1H) , 3.52 (m, 2H) , 4.75 (d, J=13.21Hz, 2H) , 5.95 (s, 1H) , 6.88 (s, 1H) , 7.18 (d, J=7.34Hz, 1H) , 7.39 (m, 2H) , 7.49 (d, J=7.83Hz, 1H) , 7.69 (s, 1H) , 8.28 (s, 1H) ppm.

[0615] 通过采用适当试剂,可以合成用于本文描述的方法和组合物的以下化合物。还参

见表1。

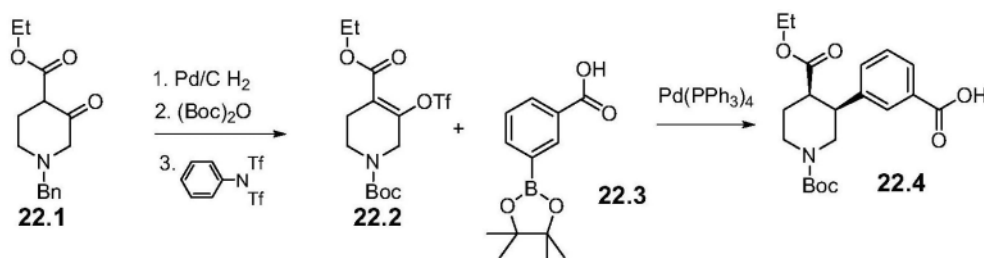


[0617] 化合物122 (2- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基氨基) -6-甲基嘧啶-4(1H)-酮)。EIMS (m/z): 402 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ 2.02 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 3.03 (t, J=11.49Hz, 1H), 3.53 (q, J=12.06Hz, 2H), 4.75 (d, J=12.72Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.34Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 8.30 (m, 1H) ppm.

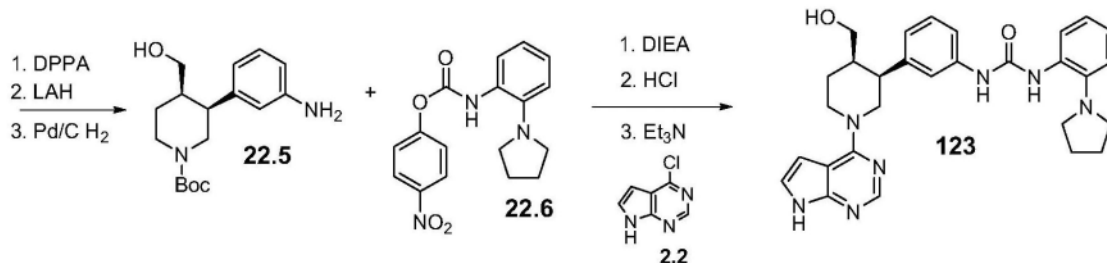
#### [0618] 实施例22

[0619] 方案22显示了具有取代的哌啶部分的化合物的示例性合成。

[0620] 方案22



[0621]



[0622] 化合物22.2 (3- (三氟甲基磺酰基氧基) -5,6-二氢吡啶-1,4(2H)-二羧酸1-叔丁酯 4-乙酯)。向1-苄基-3-氧代-哌啶-4-羧酸乙酯 (5.0g, 0.019mol) 在EtOH (20mL, 0.4mol) 和水 (20mL, 1mol) 中的溶液添加钯/碳5%wt (0.2g, 0.002mol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.6g, 0.019mol) 和二碳酸二叔丁酯 (4.6g, 0.021mol)。悬液在150psi氢气氛下放置48小时。溶液经 **Celite®** 垫过滤并悬于水和EtOAc。有机相被分离, 干燥Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 过滤并真空浓缩而提供Boc保护的材料, 其没有进一步纯化而用于下一步骤。Boc保护的胺和DIEA (2.6mL, 0.015mol) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80mL, 1mol) 溶液被冷却至-78℃并用N-苯基双(三氟甲烷磺酰亚胺) (5.0g, 0.014mol) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL, 0.2mol) 溶液逐滴处理。溶液在-78℃搅拌, 缓慢温至室温过夜, 真空浓缩, 粗材料通过柱色谱 (梯度己烷-EtOAc) 纯化而得到油 (4.1g, 53%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 4.16 (q, J=7.18Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.42 (t, J=5.67Hz, 2H), 2.25 (t, J=5.67Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.24 (t, J=6.99Hz, 3H)。

[0623] 化合物22.4 ((+/-) 对映体-3- ((3S/R, 4R/S)-1- (叔丁氧基羰基) -4- (乙氧基羰基)

哌啶-3-基)苯甲酸)。向5-三氟甲烷磺酰基氧基-3,6-二氢-2H-吡啶-1,4-二羧酸1-叔丁酯4-乙酯(0.3g,0.7mmol)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-苯甲酸(0.22g,0.89mmol)的DME(2mL,20mmol)溶液添加四(三苯基膦)钯(0)(0.08g,0.07mmol)和1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的水(2mL,2mmol)溶液。混合物被加热至80℃持续1小时。溶液被冷却至室温并用EtOAc和1N HCl猝灭。有机相被分离,用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩而得到油。该油溶解于EtOH(5mL)并在60psi氢气氛围下用Pd/C 5%wt(0.07mmol)处理12小时。溶液被过滤并真空浓缩而得到油,该油通过柱色谱纯化(71%产率)。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz): $\delta$  8.00(t,J=7.93Hz,1H),7.84(s,1H),7.37-7.53(m,2H),4.87(br.s.,1H),4.16(t,J=2.46Hz,2H),3.88(q,J=7.18Hz,2H),3.62(t,J=5.67Hz,2H),3.31(t,J=1.70Hz,1H),2.53(t,J=2.64Hz,2H),1.49(s,9H),0.84(t,J=6.99Hz,3H)。EIMS(m/z):C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>N(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>,+1H)的计算值为322,实测值为322。

[0624] 化合物22.5((+/-)对映体(3S/R,4R/S)-3-(3-氨基苯基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯)。向(3S/R,4R/S)-3-(3-羧基-苯基)-哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁酯4-乙酯(0.07g,0.2mmol)的PhCH<sub>3</sub>(2mL,0.02mol)溶液添加DIEA(0.065mL,0.37mmol)、苄醇(0.038mL,0.37mol)和叠氮磷酸二苄酯(0.080mL,0.37mmol)。溶液被加热至90℃持续24小时,并真空浓缩而得到油。粗材料通过柱色谱纯化。Cbz保护的材料溶解于EtOH(5mL)并在室温下用钯(0.002g,0.02mol)和氢处理12小时。通过过滤除去钯,真空除去溶剂而得到油,该油没有进一步纯化而用于后续步骤。向0℃的酯的THF(10mL)溶液添加LAH(200uL,1N THF溶液,0.20mmol)。溶液在室温搅拌2小时,通过分别添加水(45uL)、10%NaOH(90uL)和水(135uL)而猝灭。使悬液温至室温并经Celite®过滤。真空浓缩溶剂而提供油(32mg,52%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz): $\delta$  6.95-7.03(m,1H),6.57(d,J=7.53Hz,1H),6.52(s,1H),6.49(d,J=8.03Hz,2H),3.50-3.57(m,2H),3.33(br.s.,3H),2.87(d,J=4.27Hz,1H),1.98-2.06(m,1H),1.59-1.65(m,1H),1.49-1.58(m,2H),1.36(br.s.,9H)。EIMS(m/z):C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>,+1H)的计算值为251,实测值为251。

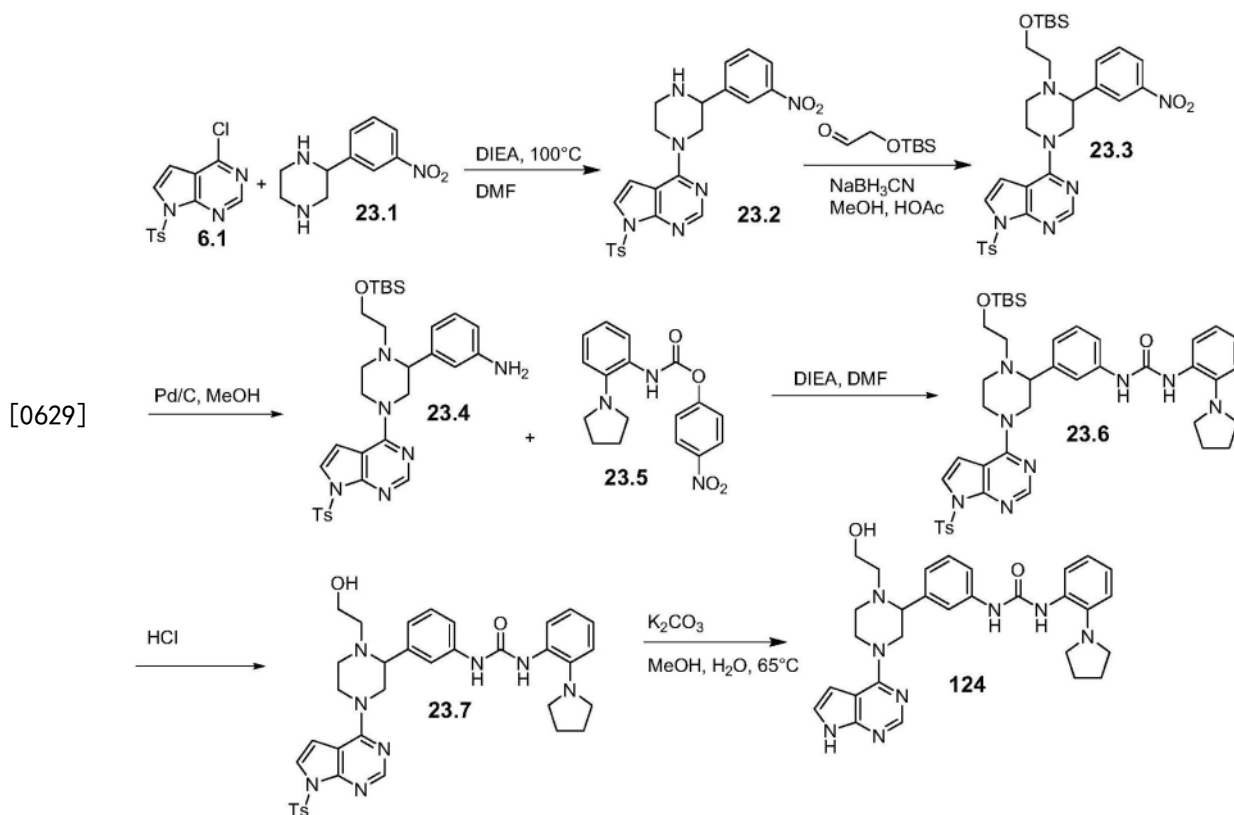
[0625] 化合物123(1-(3-((3S/R)-4-(羟基甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)苯基)脲)。向3-(3-氨基-苯基)-4-羟基甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.03g,0.1mmol)的THF溶液添加(2-吡咯烷-1-基-苯基)-氨基甲酸4-硝基-苯酯(35mg,0.11mmol),反应在回流下加热4小时。溶液在真空浓缩而得到油,该油通过柱色谱(梯度己烷-EtOAc)纯化而得到灰白色固体。Boc保护的哌啶中间体在室温下用4N HCl的二噁烷(30uL,0.24mmol)溶液处理,直至通过LC/MS指示反应完全。反应在真空浓缩而得到固体,该固体用1N NaHCO<sub>3</sub>和EtOAc洗涤。有机相被分离,干燥并真空浓缩而得到油。得到的哌啶用4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶(15mg,0.098mmol)、DIEA(25mg,0.20mmol)和DMF(0.4mL,5mmol)处理并加热至80℃持续12h。反应被冷却至室温并用水和EtOAc洗涤。有机相被分离并真空浓缩而提供油,该油然后通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1%TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物123。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz): $\delta$  8.12(s,1H),7.68(dd,J=1.89,7.55Hz,1H),7.42(s,1H),7.34(d,J=7.93Hz,1H),7.15(t,J=7.93Hz,1H),7.04(d,J=3.40Hz,2H),6.88-7.02(m,3H),6.43(d,J=3.78Hz,1H),4.51(td,J=6.80,13.03Hz,1H),3.94(dd,J=3.97,13.41Hz,1H),3.62-3.77(m,2H),3.37(t,J=7.74Hz,1H),3.22-3.28(m,1H),3.10-3.16(m,1H),3.06(t,J=6.61Hz,4H),2.26(d,J=3.78Hz,1H),1.84-2.00(m,6H)。EIMS(m/

z):  $C_{29}H_{33}O_2N_7$  (M+1H) 的计算值为512, 实测值为512.

[0626] 实施例23

[0627] 方案23显示了具有任选取代的哌嗪部分的化合物的示例性合成。

[0628] 方案23



[0630] 化合物23.2. 化合物6.1 (1mmol)、化合物23.1 (1mmol) 和DIEA (1.3mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液被加热至100℃持续12小时。反应混合物被冷却至室温, 溶剂在真空去除。残余物通过快速色谱 (50% EtOAc/己烷至100% EtOAc) 纯化而提供为黄色泡沫的化合物23.2 (81% 产率)。

[0631] 化合物23.3. 通过滴加HOAc而将化合物23.2 (0.8mmol) 和乙醛 (0.8mmol) 的MeOH (5mL) 溶液的pH调节至pH 6。添加氰基硼氢钠 (1.3当量), 反应混合物在搅拌下被加热至60℃。反应混合物被冷却至室温, 用水猝灭, 真空浓缩而得到残余物, 残余物溶解于EtOAc。有机相用饱和NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩而得到油, 该油随后通过制备型TLC (1:1 EtOAc/己烷) 纯化而提供23.3 (100% 产率)。

[0632] 化合物23.4. 化合物23.3 (0.8mmol) 和10% Pd/C的MeOH (5mL) 溶液在氢气氛下处理3小时。反应溶液经 **Celite**® 柱过滤, 去除溶剂而提供为黄色油的化合物23.4。该材料没有进一步纯化而使用。

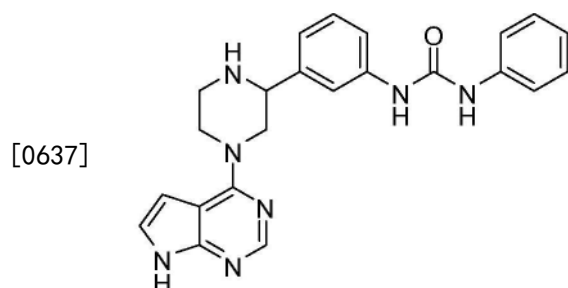
[0633] 化合物23.6. 向化合物23.4 (1当量) 的THF (5mL) 溶液添加氯甲酸苯酯 (1.5当量) 和DIEA (1.5当量)。得到的反应混合物在室温搅拌1小时。减压除去溶剂, 残余物通过快速色谱 (30% EtOAc/己烷) 纯化而得到 (100% 产率) 黄色泡沫, 该黄色泡沫与苯胺 (1.2当量) 和DIEA (1.2当量) 在DMF (3mL) 中混合。溶液被加热至80℃持续12小时。反应混合物被冷却至室温, 溶剂在真空去除而得到残余物, 残余物通过制备型TLC (30% EtOAc/己烷) 纯化而得到为黄

色油的化合物23.6(60%产率)。

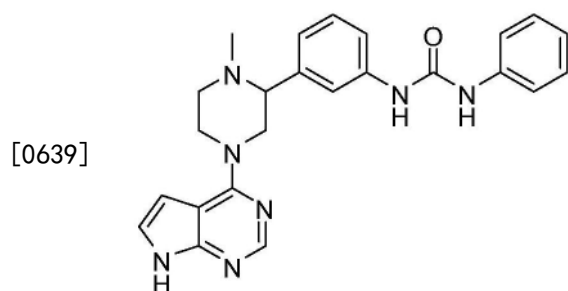
[0634] 化合物23.7. 化合物23.6和4N HCl的二噁烷(2mL)溶液的混合物在室温搅拌1小时。溶剂在真空去除而提供为棕褐色固体的化合物23.8。该材料没有进一步纯化而使用。

[0635] 化合物124(1-(3-(1-(2-羟基乙基)-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)苯基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)苯基)脲)。向化合物23.7在MeOH(2mL)和水(1mL)中的溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6当量)。得到的混合物在70℃搅拌1小时。反应混合物被冷却至室温,过滤并真空浓缩而得到残余物,然后残余物通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1%TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物124。EIMS(m/z):527(M+1);<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,400MHz):δ 2.14(m,2H),2.44(t,J=11.49Hz,1H),2.74(m,1H),3.19(m,2H),3.39(m,4H),3.59(m,3H),4.62(m,1H),4.75(d,J=12.72Hz,1H),6.54(d,J=2.45Hz,1H),7.11(d,J=2.45Hz,1H),7.16(d,J=7.34Hz,1H),7.29(m,3H),7.44(m,3H),7.57(s,1H),8.12(s,1H)ppm.

[0636] 通过适当选择方案23中描述的合成路线中的试剂,合成了以下化合物。



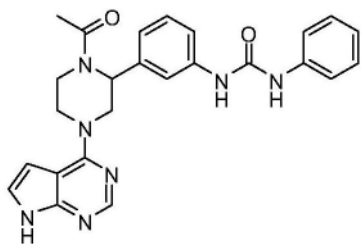
[0638] 化合物125(1-(3-(4-(7H-吡咯并[2,3-N]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)苯基)-3-苯脲)。EIMS(m/z):414(M+1);<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,400MHz):δ 3.03(m,1H),3.19(m,2H),3.35(s,1H),3.88(dd,J=10.76,2.45Hz,1H),4.78(dd,J=26.66,12.96Hz,2H),6.60(d,J=3.42Hz,1H),7.02(t,J=7.34Hz,1H),7.16(m,2H),7.31(m,4H),7.44(d,J=8.31Hz,2H),7.56(s,1H),8.17(s,1H)ppm.



[0640] 化合物126(1-(3-(1-甲基-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)苯基)-3-苯脲)。EIMS(m/z):428(M+1);<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,400MHz):δ 2.13(s,3H),2.41(m,1H),3.10(d,J=10.76Hz,1H),3.20(m,1H),3.36(s,1H),3.44(m,1H),4.66(d,J=13.21Hz,1H),4.79(d,J=13.21Hz,1H),6.55(d,J=3.42Hz,1H),7.02(t,J=7.58Hz,1H),7.13(d,J=4.40Hz,2H),7.31(m,3H),7.44(d,J=7.34Hz,3H),7.54(s,1H),8.15(s,1H)ppm.

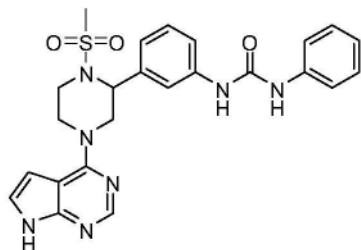


[0641]



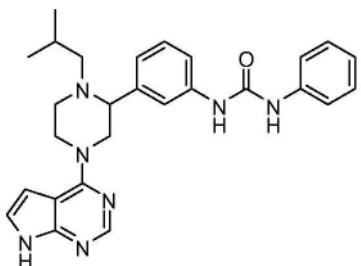
[0642] 化合物127 (1-(3-(1-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)苯基)-3-苯脲)。EIMS ( $m/z$ ): 456 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  2.18 (m, 3H), 4.11 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 5.53 (d,  $J=117.38\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.20 (t,  $J=7.58\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (m, 4H), 7.39 (m, 2H), 7.66 (d,  $J=28.86\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (s, 1H) ppm.

[0643]



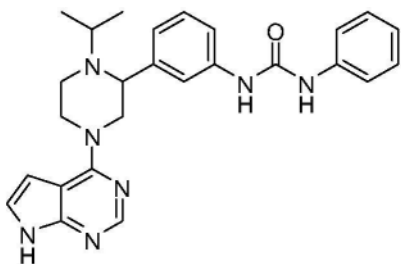
[0644] 化合物128 (1-(3-(1-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)苯基)-3-苯脲)。EIMS ( $m/z$ ): 492 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  2.91 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 4.33 (dd,  $J=14.18, 4.40\text{Hz}$ , 1H), 4.53 (m, 1H), 4.83 (d,  $J=4.40\text{Hz}$ , 1H), 5.28 (t,  $J=4.40\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (d,  $J=3.42\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (t,  $J=7.09\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (m, 6H), 7.83 (s, 1H), 8.31 (s, 1H) ppm.

[0645]



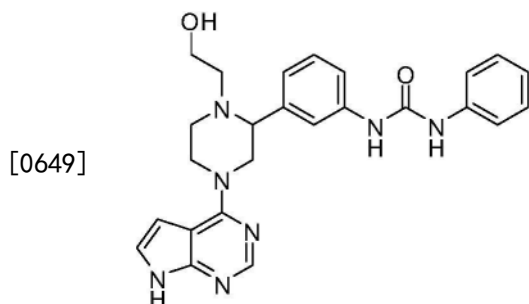
[0646] 化合物129 (1-(3-(1-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)苯基)-3-苯脲)。EIMS ( $m/z$ ): 470 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  0.82 (t,  $J=7.34\text{Hz}$ , 3H), 0.90 (m, 3H), 1.05 (m,  $J=6.85\text{Hz}$ , 1H), 1.22 (d,  $J=7.34\text{Hz}$ , 2H), 2.01 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.35 (m,  $J=6.36\text{Hz}$ , 1H), 2.74 (m, 1H), 3.83 (d,  $J=9.29\text{Hz}$ , 2H), 3.96 (d,  $J=3.91\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.42 (m, 3H), 7.58 (d,  $J=8.31\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=8.31\text{Hz}$ , 1H) ppm.

[0647]

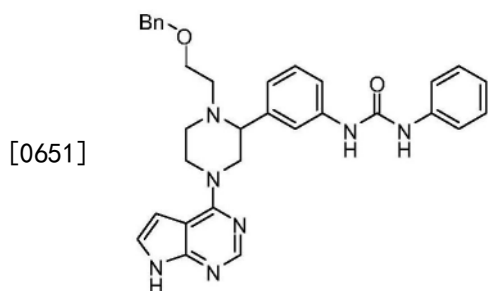


[0648] 化合物130 (1-(3-(1-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)苯基)-3-苯脲)。

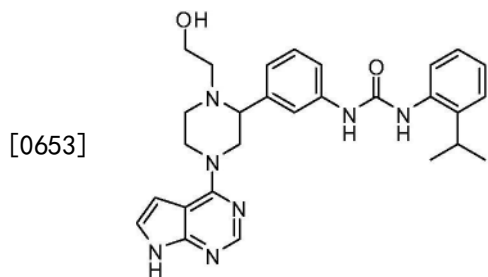
基)-3-苯脲)。EIMS ( $m/z$ ): 456 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  1.25 (d,  $J=6.36\text{Hz}$ , 3H), 1.37 (d,  $J=6.36\text{Hz}$ , 3H), 3.47 (m, 2H), 3.77 (d,  $J=12.72\text{Hz}$ , 1H), 3.86 (s, 2H), 4.70 (d,  $J=8.80\text{Hz}$ , 1H), 5.06 (d,  $J=15.16\text{Hz}$ , 1H), 5.15 (d,  $J=14.18\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (d,  $J=3.42\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (t,  $J=7.34\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (m, 4H), 7.44 (m, 4H), 7.99 (s, 1H), 8.36 (s, 1H) ppm.



[0650] 化合物131 (1-(3-(1-(2-羟基乙基)-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)苯基)-3-苯脲)。EIMS ( $m/z$ ): 458 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  2.66 (s, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.73 (d,  $J=12.72\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.10 (d,  $J=13.21\text{Hz}$ , 1H), 4.59 (d,  $J=10.76\text{Hz}$ , 1H), 5.08 (m, 1H), 6.82 (d,  $J=2.93\text{Hz}$ , 1H), 7.04 (t,  $J=7.34\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (m, 3H), 7.36 (d,  $J=3.42\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 8.42 (s, 1H) ppm.

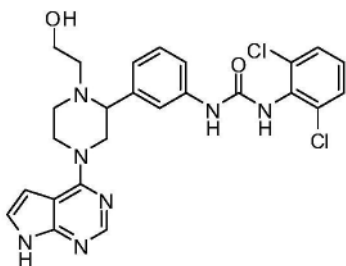


[0652] 化合物132 1-((R)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-3-(苯基氨基)吡咯烷-2-酮。EIMS ( $m/z$ ): 548 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  3.17 (m, 1H), 3.33 (m, 4H), 3.46 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.50 (m, 3H), 5.03 (m, 2H), 7.03 (t,  $J=7.09\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J=7.34\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (m, 6H), 7.35 (s, 1H), 7.44 (m, 3H), 8.40 (s, 1H) ppm.



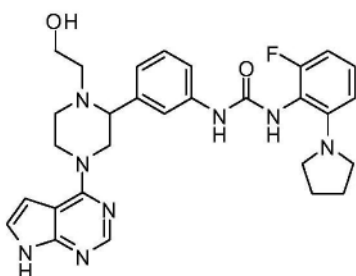
[0654] 化合物133 (1-(3-(1-(2-羟基乙基)-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)苯基)-3-(2-异丙基苯基)脲)。EIMS ( $m/z$ ): 500 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  1.22 (d,  $J=6.85\text{Hz}$ , 6H), 2.21 (m, 1H), 2.97 (t,  $J=11.98\text{Hz}$ , 1H), 3.15 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.81 (d,  $J=10.27\text{Hz}$ , 1H), 4.60 (d,  $J=13.21\text{Hz}$ , 1H), 4.72 (m, 2H), 6.52 (m, 1H), 7.10 (m, 5H), 7.27 (t,  $J=6.85\text{Hz}$ , 2H), 7.38 (d,  $J=8.31\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J=4.40\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J=11.74\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (d,  $J=9.29\text{Hz}$ , 1H) ppm.

[0655]



[0656] 化合物134(1-(2,6-二氯苯基)-3-(3-(1-(2-羟基乙基)-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)苯基)脲)。EIMS ( $m/z$ ): 527 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  2.24 (m, 1H), 3.00 (dd,  $J=23.23, 11.00\text{Hz}$ , 1H), 3.18 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.88 (d,  $J=10.76\text{Hz}$ , 1H), 4.62 (m, 1H), 4.76 (dd,  $J=26.17, 13.45\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.16 (d,  $J=7.34\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.13 (d,  $J=11.74\text{Hz}$ , 1H) ppm.

[0657]

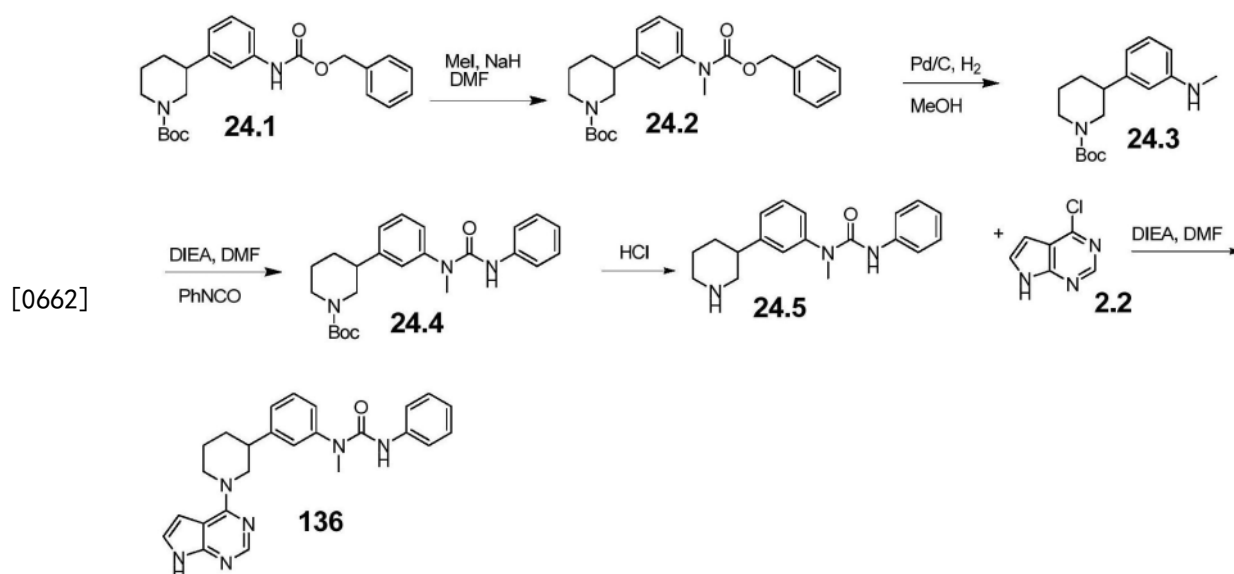


[0658] 化合物135(1-(2-氟-6-(吡咯烷-1-基)苯基)-3-(3-(1-(2-羟基乙基)-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌嗪-2-基)苯基)脲)。EIMS ( $m/z$ ): 545 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  2.05 (s, 4H), 3.07 (d,  $J=13.69\text{Hz}$ , 1H), 3.23 (m, 1H), 3.48 (d,  $J=11.25\text{Hz}$ , 1H), 3.54 (s, 4H), 3.81 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.35 (dd,  $J=201.75, 11.49\text{Hz}$ , 1H), 5.08 (t,  $J=16.63\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (m, 2H), 6.92 (d,  $J=8.31\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (dd,  $J=16.87, 7.09\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (d,  $J=2.93\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.43 (s, 1H) ppm.

[0659] 实施例24

[0660] 方案24显示了在侧链中具有二取代的氮的化合物的示例性合成。还参见方案8下的化合物24。

[0661] 方案24



[0663] 化合物24.2.向3-(3-(苄氧基羰基氨基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯24.1 (0.25mmol)和MeI (1.1当量)在DMF (2mL)中的溶液添加NaH (1.2当量)。反应混合物在室温搅拌2小时。溶剂在真空去除,残余物溶解于EtOAc,用水、盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩而提供化合物24.2。该材料没有进一步纯化而使用。

[0664] 化合物24.3.向化合物24.2的MeOH (5mL)溶液添加10%Pd/C。得到的混合物在氢气氛下室温下搅拌3小时。反应混合物经Celite®垫过滤,滤液在真空浓缩而提供化合物24.3 (100%产率)。该材料没有进一步纯化而使用。

[0665] 化合物24.4.向化合物24.3的DMF (2mL)溶液添加DIEA (1当量)和PhNCO (1当量)。得到的混合物在室温搅拌1小时。溶剂在真空去除,残余物通过制备型TLC (30%EtOAc/己烷)纯化而得到化合物24.4 (85%产率)。

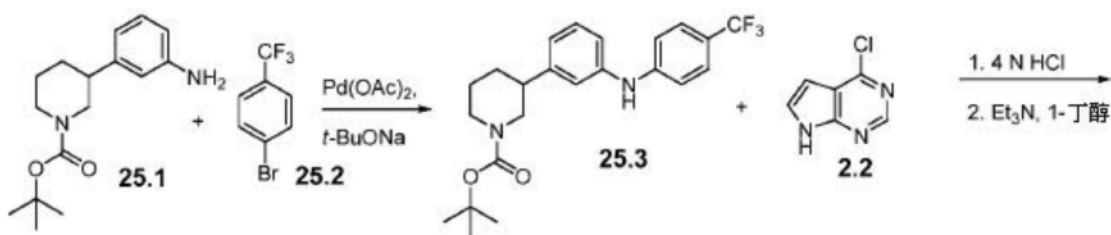
[0666] 化合物24.5.化合物24.4用4N HCl (2mL)处理并在室温下搅拌1小时。溶剂在减压下去除而产生化合物24.5,其没有进一步纯化而使用。

[0667] 化合物136 (1-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)-1-甲基-3-苯脲)。向化合物24.5的DMF (2mL)溶液添加DIEA (3当量)和化合物2.2 (1当量)。反应混合物被加热至100℃并搅拌过夜。反应混合物在真空浓缩而得到残余物,然后残余物通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1%TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物136。EIMS (m/z): 427 (M+1); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ 1.89 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.18 (d, J=11.74Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.73 (s, 1H), 4.73 (d, J=12.23Hz, 2H), 6.86 (d, J=3.42Hz, 1H), 7.03 (t, J=7.58Hz, 1H), 7.32 (m, 8H), 7.49 (m, 1H), 8.28 (s, 1H) ppm.

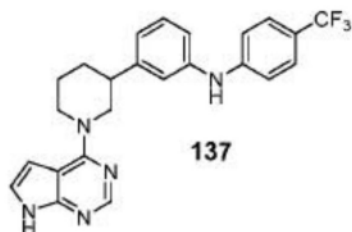
[0668] 实施例25

[0669] 方案25显示了在侧链中具有经任选取代的芳基和/或杂芳基二取代的氮的化合物的示例性合成。

[0670] 方案25



[0671]

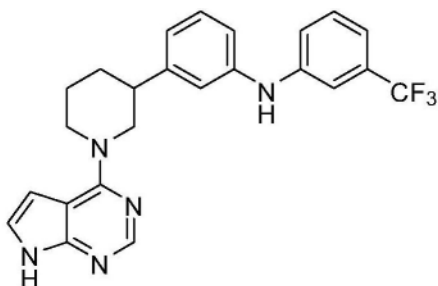


[0672] 化合物25.3 (3-(3-(4-(三氟甲基)苯基氨基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯)。烘箱干燥的Schlenk烧瓶用氩气清洗,装填(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.02g, 0.02mmol),并用橡皮隔膜盖住。烧瓶用氩气和甲苯(1.7mL, 16mmol)清洗。悬液被加热至80℃,直至所有BINAP溶解,再次冷却至室温,用乙酸钯(0.004g, 0.02mmol)处理。悬液在室温搅拌(1min)并用3-(3-氨基-苯基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.1g, 0.4mmol)、1-溴-4-三氟甲基-苯(0.081g, 0.36mmol)和叔丁醇钠(0.052g, 0.54mmol)处理,在80℃油浴中加热24小时。反应用水猝灭并用EtOAc萃取。有机相用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩而得到油。该油通过柱色谱(梯度己烷-EtOAc)纯化而得到为橙色固体的化合物25.2(0.09g, 59%产率)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ7.40(d, J=8.69Hz, 2H), 7.12-7.25(m, 1H), 6.91-6.99(m, 4H), 6.85(d, J=7.93Hz, 1H), 2.49-2.73(m, 3H), 1.88-2.02(m, 1H), 1.69(td, J=2.64, 6.04Hz, 1H), 1.45-1.60(m, 3H), 1.34-1.44(m, 9H)。EIMS(m/z): C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(M+1H)的计算值为421,实测值为(M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>) 321。

[0673] 化合物137 (3-(1-(7-H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)苯胺)。向3-(3-(4-(三氟甲基)苯基氨基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.09g)的1,4-二噁烷(2mL, 20mmol)溶液添加4N HCl的二噁烷(0.2mL, 1mmol)溶液。溶液在室温搅拌24小时并真空浓缩而得到固体,固体随后用饱和NaHCO<sub>3</sub>处理并用EtOAc萃取。有机相被干燥并真空浓缩而得到油,该油没有进一步纯化而用于后续步骤。该油溶解于DMF(3mL, 40mmol)并用4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.061g, 0.40mmol)和DIEA(0.2mL, 1mmol)处理并加热至80℃持续6h。反应用水(10mL)稀释,用EtOAc(2×5mL)萃取,分离,干燥Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>并真空浓缩。粗材料通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1% TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物137。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ8.20(s, 1H), 7.40(d, J=8.31Hz, 2H), 7.21-7.30(m, 1H), 7.11(br. s., 1H), 7.02(d, J=8.69Hz, 4H), 6.87(d, J=7.55Hz, 1H), 6.49(br. s., 1H), 3.02-3.40(m, 2H), 2.80(t, J=11.52Hz, 1H), 2.10(br. s., 1H), 2.00(d, J=12.84Hz, 1H), 1.64-1.92(m, 3H)。EIMS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>(M+1H)的计算值为438,实测值为438。

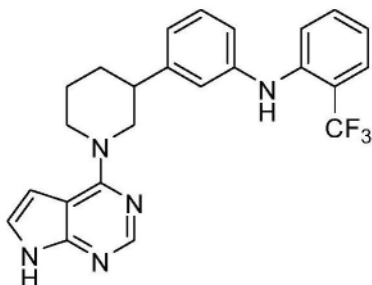
[0674] 通过适当改变方案25中描述的合成路线中的试剂,合成了以下化合物。

[0675]



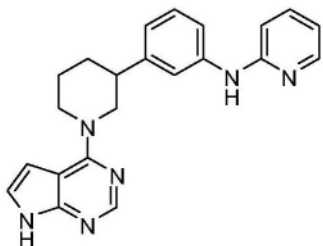
[0676] 化合物138 (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) -N- (3- (三氟甲基) 苯基) 苯胺)。<sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400MHz):  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.28Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.17 (d, J=3.76Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.03Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.53Hz, 1H), 4.76 (br. s., 2H), 3.07-3.18 (m, 2H), 2.69-2.78 (m, 1H), 1.99 (br. s., 1H), 1.79-1.89 (m, 3H), 1.56-1.68 (m, 1H)。EIMS (m/z): C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub> (M+1H) 的计算值为438, 实测值为438。

[0677]



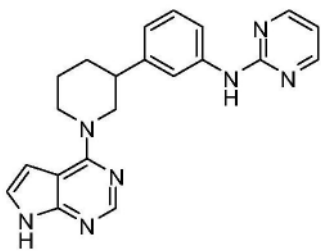
[0678] 化合物139 (N- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) -2- (三氟甲基) 苯胺)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz):  $\delta$  8.18 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.18Hz, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.23 (d, J=4.15Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 6.69 (d, J=3.78Hz, 1H), 4.77 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 2H), 2.80-2.95 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 1.74-1.90 (m, 1H)。EIMS (m/z): C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub> (M+1H) 的计算值为438, 实测值为438。

[0679]



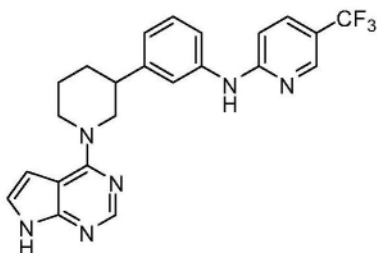
[0680] 化合物140 (N- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) 吡啶-2-胺)。<sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 300MHz):  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.95-8.11 (m, 1H), 7.59-7.74 (m, 1H), 7.35-7.53 (m, 3H), 7.27 (t, J=7.74Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.55Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.31Hz, 1H), 6.73-6.83 (m, 2H), 4.59 (d, J=12.46Hz, 2H), 3.25-3.51 (m, 2H), 2.72-2.96 (m, 1H), 1.77-2.09 (m, 3H), 1.67 (d, J=12.09Hz, 1H)。EIMS (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub> (M+1H) 的计算值为371, 实测值为371。

[0681]



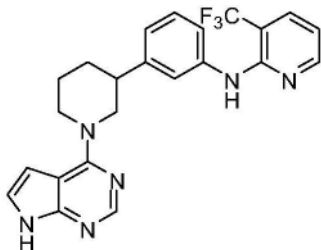
[0682] 化合物141 (N- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) 嘧啶-2-胺)。<sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400MHz): δ 8.48 (d, J=4.77Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.28 (t, J=7.91Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.03Hz, 1H), 6.85 (d, J=4.77Hz, 1H), 4.65 (br. s., 2H), 3.43 (d, J=2.26Hz, 2H), 2.87 (br. s., 1H), 1.94-2.07 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.77 (br. s., 1H)。EIMS (m/z): C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub> (M+1H) 的计算值为371, 实测值为371。

[0683]



[0684] 化合物142 (N- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) -5- (三氟甲基) 吡啶-2-胺)。<sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400MHz): δ 9.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.51-7.70 (m, 2H), 7.16-7.38 (m, 3H), 6.88-7.08 (m, 3H), 6.59 (d, J=1.76Hz, 1H), 4.76 (br. s., 2H), 3.19 (t, J=12.17Hz, 2H), 2.78 (br. s., 1H), 1.95-2.09 (m, 1H), 1.78-1.94 (m, 2H), 1.65 (d, J=12.55Hz, 1H)。EIMS (m/z): C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub> (M+1H) 的计算值为439, 实测值为439。

[0685]

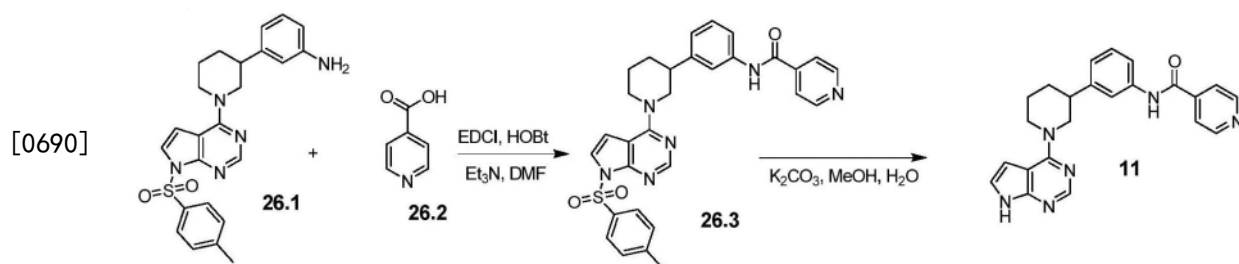


[0686] 化合物143 (N- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) -3- (三氟甲基) 吡啶-2-胺)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 8.20 (s, 1H), 7.57 (d, J=5.67Hz, 2H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.15 (br. s., 1H), 7.09 (br. s., 1H), 7.04 (d, J=7.18Hz, 1H), 6.88-6.97 (m, 2H), 6.49 (br. s., 1H), 4.84 (br. s., 2H), 3.51-3.73 (m, 2H), 2.86 (br. s., 1H), 2.14 (d, J=12.09Hz, 1H), 1.98 (br. s., 1H), 1.68-1.93 (m, 2H)。EIMS (m/z): C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub> (M+1H) 的计算值为439, 实测值为439。

[0687] 实施例26

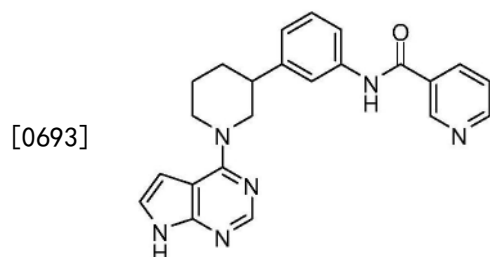
[0688] 方案26显示了在侧链中具有甲酰胺官能团的化合物的示例性合成。

[0689] 方案26

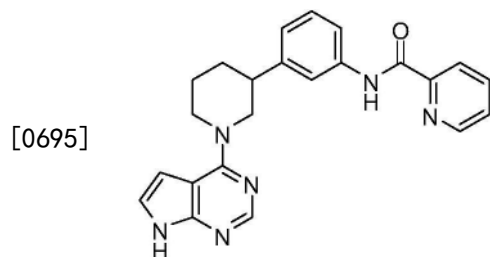


[0691] 化合物11(N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)异烟酰胺)。向异烟酸(13.8mg,0.112mmol)、DMF(1mL,0.01mol)和1-羟基苯并三唑(15mg,0.11mmol)的混合物添加N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(32mg,0.17mmol)、3-{1-[7-(甲苯-4-磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-哌啶-3-基}-苯基胺(50.0mg,0.112mmol)和DIEA(39μL,0.22mmol)。混合物在室温搅拌12小时,用EtOAc稀释,用水、NaHCO<sub>3</sub>水溶液和HCl水溶液洗涤。合并的有机相被干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩而得到油,该油没有进一步纯化而用于随后脱保护步骤中。N-(3-{1-[7-(甲苯-4-磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-哌啶-3-基}-苯基)-异烟酰胺(61mg,0.11mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(76mg,0.55mmol)、MeOH(2.0mL,0.049mol)和水(0.5mL,0.03mol)的混合物在65℃搅拌过夜。反应混合物在真空浓缩而得到残余物。残余物被吸收入EtOAc,用水洗涤,并分离,有机相在真空浓缩。粗材料通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1%TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物11。<sup>1</sup>H NMR(d<sup>6</sup>-DMSO,400MHz):δ 12.71(br.s.,1H),10.57(s,1H),8.83(d,J=6.06Hz,2H),8.39(s,1H),7.92(d,J=6.06Hz,2H),7.82(s,1H),7.66(d,J=8.09Hz,1H),7.43-7.55(m,1H),7.39(t,J=8.09Hz,1H),7.17(d,J=8.09Hz,1H),6.86(br.s.,1H),4.66(d,J=11.12Hz,2H),3.45(t,J=12.63Hz,2H),2.82-3.05(m,1H),1.64-2.13(m,4H)。

[0692] 通过适当改变方案26中描述的合成路线中的试剂,合成了以下化合物。



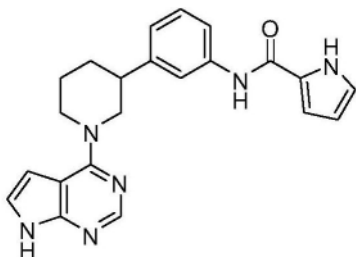
[0694] 化合物12(N-(3-(1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)苯基)烟酰胺)。<sup>1</sup>H NMR(d<sup>6</sup>-DMSO,400MHz):δ 12.74(br.s.,1H),10.51(s,1H),9.14(d,J=2.02Hz,1H),8.80(d,J=4.55Hz,1H),8.29-8.47(m,2H),7.83(s,1H),7.57-7.74(m,2H),7.48(br.s.,1H),7.38(t,J=7.83Hz,1H),7.15(d,J=7.58Hz,1H),6.87(br.s.,1H),4.66(d,J=10.61Hz,2H),3.46(t,J=12.38Hz,2H),2.84-3.06(m,1H),1.65-2.14(m,5H)。





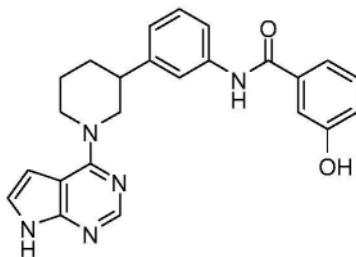
[0696] 化合物13 (N- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) 吡啶酰胺)。<sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.63 (br.s., 1H), 10.62 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.56Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.58Hz, 1H), 8.04-8.13 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.10Hz, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.44 (d, J=2.53Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.83Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.58Hz, 1H), 6.84 (br.s., 1H), 4.59-4.74 (m, 2H), 3.34-3.50 (m, 2H), 2.85-2.98 (m, 1H), 1.84-2.10 (m, 3H), 1.65-1.84 (m, 1H)。

[0697]



[0698] 化合物14 (N- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) -1H-吡咯-2-甲酰胺)。<sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.56 (br.s., 1H), 10.73 (s, 1H), 9.05 (d, J=5.05Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70-7.85 (m, 2H), 7.29-7.53 (m, 2H), 7.15 (d, J=7.58Hz, 1H), 6.82 (br.s., 1H), 4.56-4.82 (m, 2H), 3.42 (t, J=12.13Hz, 2H), 2.79-3.01 (m, 1H), 1.62-2.14 (m, 4H)。

[0699]

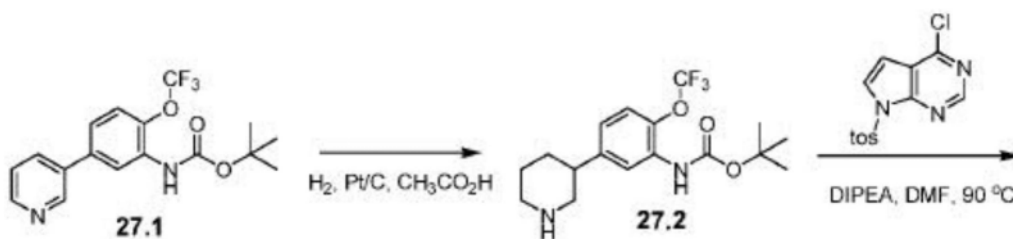


[0700] 化合物15 (N- (3- (1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 苯基) -3-羟基苯酰胺)。<sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400MHz):  $\delta$  12.54 (br.s., 1H), 10.51 (s, 1H), 8.15-8.49 (m, 4H), 7.98 (d, J=8.09Hz, 1H), 7.75-7.86 (m, 2H), 7.68 (d, J=9.10Hz, 1H), 7.26-7.52 (m, 2H), 7.15 (d, J=7.58Hz, 1H), 6.81 (br.s., 1H), 4.69 (d, J=13.14Hz, 2H), 3.40 (t, J=12.13Hz, 2H), 2.80-3.05 (m, 1H), 1.81-2.14 (m, 3H), 1.61-1.82 (m, 1H)。

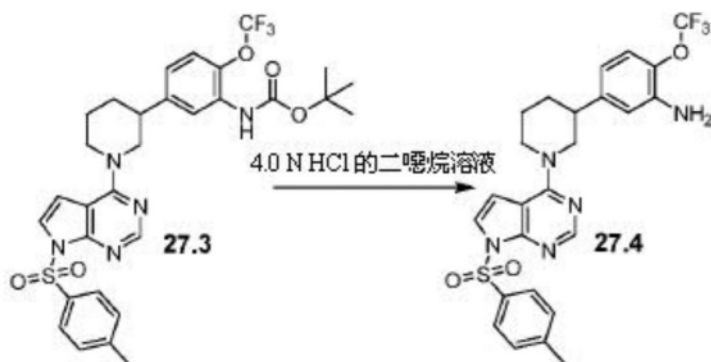
[0701] 实施例27

[0702] 方案27显示了用于制备在侧链具有甲酰胺官能团的化合物的试剂的示例性合成。

[0703] 方案27



[0704]



[0705] Parr瓶中装入(5-吡啶-3-基-2-三氟甲氧基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(425mg, 0.00120mol)和AcOH(15mL, 0.26mol)。在添加5%Pt/C(425mg, 0.0336mol)之前, 搅拌下将氮气鼓泡通过混合物数分钟, 将瓶置于氢气氛(60psi)下24小时。混合物被过滤, 溶剂在真空浓缩而得到残余物, 残余物用饱和NaHCO<sub>3</sub>研磨。得到的混合物被萃取入EtOAc, 用NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩而得到油, 该油没有进一步纯化而使用。

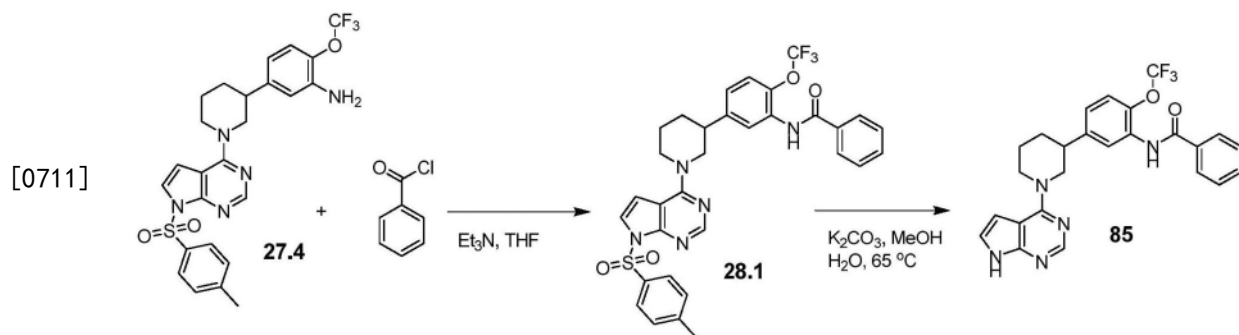
[0706] (5-吡啶-3-基-2-三氟甲氧基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(316.0mg, 0.877mmol)、4-氯-7-(甲苯-4-磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(270mg, 0.88mmol)和DIEA(305μL, 1.75mmol)在DMF(3.0mL, 0.039mol)中的溶液在90℃加热12小时。反应混合物用EtOAc稀释并用水、稀释柠檬酸和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤。有机相被干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩而得到残余物, 残余物通过快速色谱纯化而得到指示的化合物, 该化合物没有进一步纯化而使用。

[0707] (5-{1-[7-(甲苯-4-磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-吡啶-3-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(456mg, 0.722mmol)和4N HCl在1,4-二噁烷(4mL, 0.02mol)中的混合物在室温搅拌4小时。反应混合物被浓缩至减少的体积并用NaHCO<sub>3</sub>水溶液研磨。得到的化合物被萃取入EtOAc并用NaHCO<sub>3</sub>水溶液和水洗涤。有机溶液被合并, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩而得到化合物27.4, 其没有进一步纯化而使用。

[0708] 实施例28

[0709] 方案28显示了在侧链具有甲酰胺官能团的化合物的示例性合成。使用诸如方案27制备的那些试剂, 与例如酰基卤的加合和脱保护可以容易地提供本文描述的化合物。

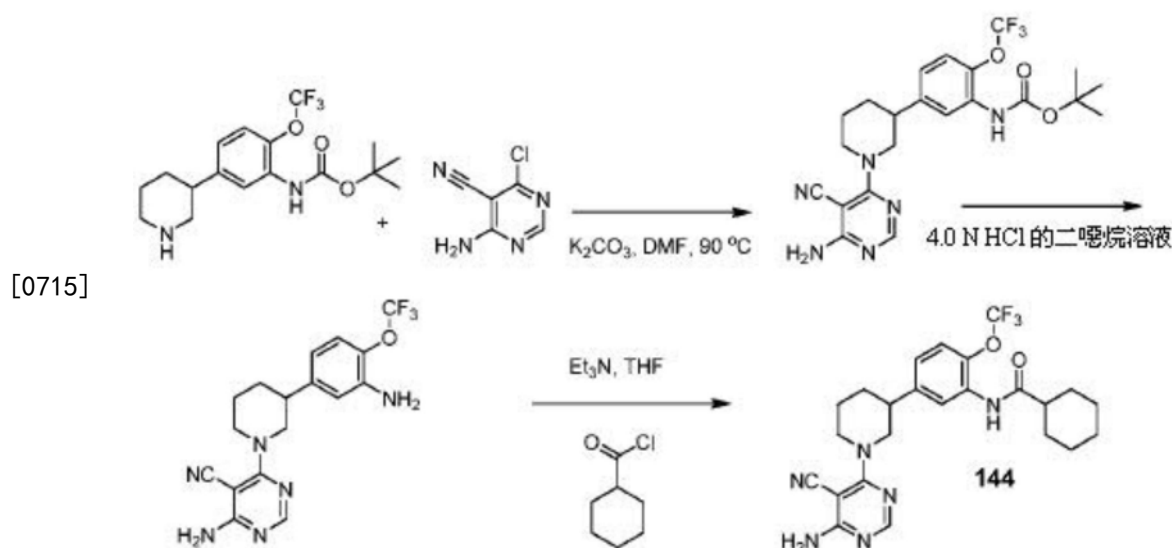
[0710] 方案28



[0712] 实施例29

[0713] 方案29显示了在侧链具有甲酰胺官能团的可选合成路线。

[0714] 方案29



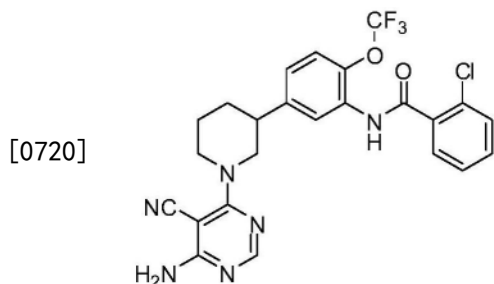
[0716] 化合物144(N-(5-(1-(6-氨基-5-氰基嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)环己烷甲酰胺)。(5-哌啶-3-基-2-三氟甲氧基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(240mg, 0.65mmol)、4-氨基-6-氯-嘧啶-5-腈(101mg, 0.653mmol)和 $K_2CO_3$ (180mg, 1.3mmol)在DMF(5mL, 0.06mol)中的溶液被加热至90℃。16小时之后,反应混合物用EtOAc稀释并用盐水、 $NaHCO_3$ 水溶液和稀释柠檬酸洗涤。有机溶液被干燥( $Na_2SO_4$ ),过滤并真空浓缩而得到残余物,残余物通过快速色谱(梯度EtOAc/己烷)纯化。

[0717] {5-[1-(6-氨基-5-氰基-嘧啶-4-基)-哌啶-3-基]-2-三氟甲氧基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(120.0mg, 0.251mmol)和4N HCl的1,4-二噁烷(4mL, 0.02mol)溶液的混合物被搅拌2小时。溶液在减压下浓缩,残余物用 $NaHCO_3$ 水溶液研磨。混合物被萃取入EtOAc,有机相用 $NaHCO_3$ 水溶液、盐水洗涤,干燥( $Na_2SO_4$ ),过滤并减压浓缩。粗材料没有进一步纯化而使用。

[0718] 在室温下向4-氨基-6-[3-(3-氨基-4-三氟甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈(40.1mg, 0.106mmol)、DIEA(37 $\mu$ L, 0.21mmol)和THF(3mL, 0.04mol)的混合物添加环己烷碳酰氯(14 $\mu$ L, 0.10mmol)。在4小时之后,反应混合物在真空浓缩。残余物被吸收入EtOAc,用 $NaHCO_3$ 水溶液、稀释柠檬酸和盐水洗涤。有机相被干燥( $Na_2SO_4$ ),过滤并真空浓缩。粗材料通过反相色谱 $C_{18}$ 柱和含有0.1%TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物144。 $^1H$  NMR( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  9.56(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.74(d,  $J=2.01$ Hz, 1H), 7.41-7.66(m, 1H), 7.27-

7.41 (m, 1H), 7.20 (dd,  $J=2.26, 8.53\text{Hz}$ , 1H), 4.51-4.74 (m, 2H), 3.13 (t,  $J=12.17\text{Hz}$ , 2H), 2.82 (d,  $J=3.51\text{Hz}$ , 1H), 1.52-2.04 (m, 10H), 1.07-1.50 (m, 5H)

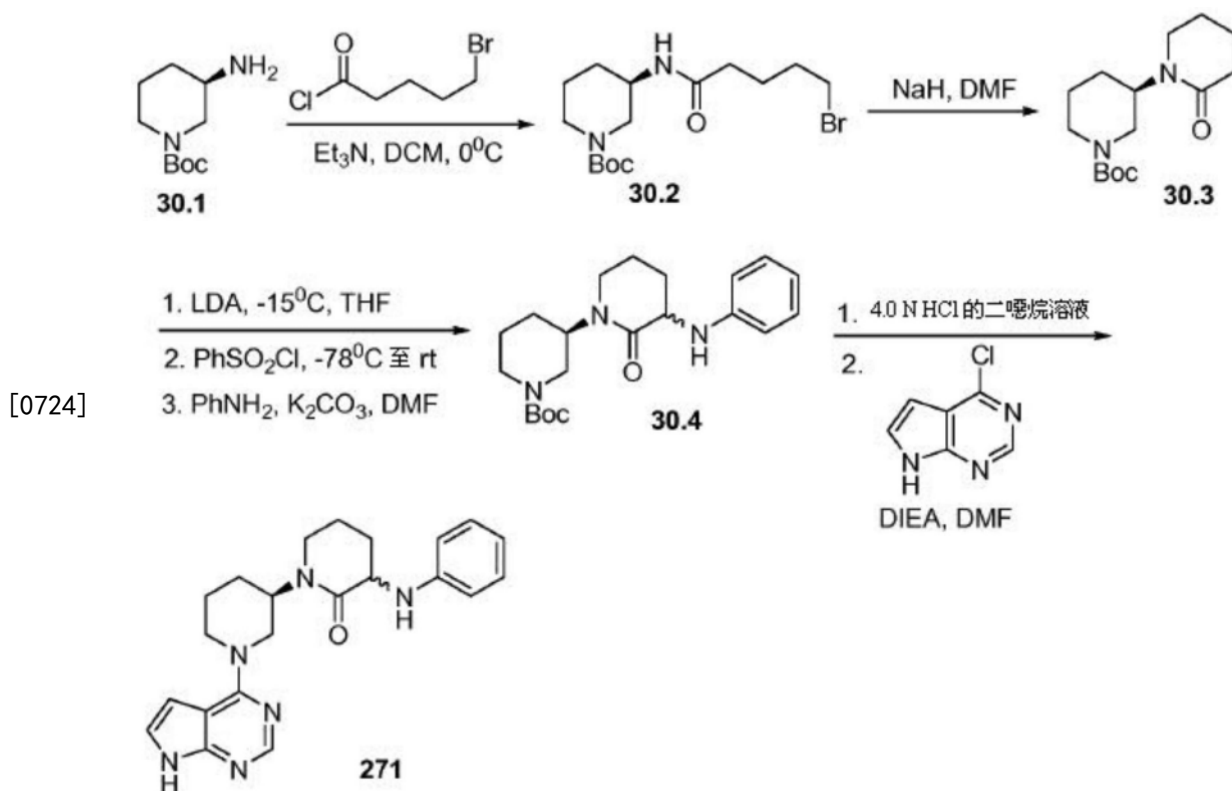
[0719] 通过适当改变方案29中描述的合成路线中的试剂,合成了以下化合物。



[0721] N-(5-(1-(6-氨基-5-氰基嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)-2-氯苯酰胺。<sup>1</sup>H NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz):  $\delta$  10.37 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.36-7.64 (m, 6H), 7.32 (dd,  $J=2.01, 8.53\text{Hz}$ , 1H), 4.63 (br. s., 2H), 3.02-3.29 (m, 2H), 2.88 (br. s., 1H), 2.00 (br. s., 1H), 1.84 (br. s., 2H), 1.65 (br. s., 1H).

[0722] 实施例30

[0723] 方案30



[0725] (R)-3-(5-溴代戊酰胺)哌啶-1-羧酸叔丁酯。在0℃下向30.1 (10mmol) 和 $\text{Et}_3\text{N}$  (12mmol) 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30mL) 中的溶液添加5-溴代戊酰氯 (11mmol)。在0℃搅拌30分钟之后,反应混合物用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100mL) 稀释,分别用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液、饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液和盐水洗涤。有机相被干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并真空浓缩而得到残余物,残余物通过柱色谱 (梯度己烷-EtOAc) 纯化而得到化合物30.2。

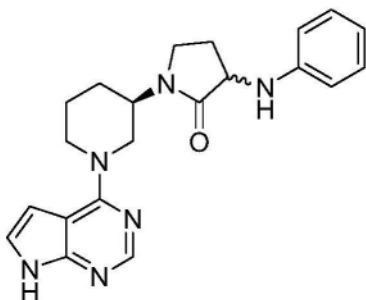
[0726] (R)-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯。30.2 (5mmol) 的DMF (25mL) 溶液在室温下用NaH (60%于矿物油中, 5.5mmol) 处理。在室温搅拌24小时之后,反应混合物在添加饱和

$\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(300 $\mu\text{L}$ )时被猝灭。溶剂在真空去除而得到残余物,残余物用水稀释。混合物用 $\text{EtOAc}$ 萃取数次。萃取物被合并,分别用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液、饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液和盐水洗涤。有机层被干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空浓缩而得到残余物,残余物通过柱色谱(硅胶,梯度 $\text{EtOAc}$ /己烷)纯化而得到化合物30.3。

[0727] (3'R)-2-氧代-3-(苯基氨基)-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯。在 $-15^\circ\text{C}$ 下向30.3(3mmol)的THF(12mL)溶液添加LDA(2.0M于庚烷/THF/乙苯中,4.5mmol)。在 $-15^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时之后,反应混合物被冷却至 $-78^\circ\text{C}$ ,随后添加苯基磺酰氯(4.5mmol)的THF(3mL)溶液。得到的混合物被缓慢温至室温。在室温搅拌过夜之后,通过添加数毫升的饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液来猝灭反应,然后在真空浓缩而得到残余物。残余物用 $\text{H}_2\text{O}$ (50mL)稀释并用 $\text{EtOAc}$ (40mL $\times$ 4)萃取。有机萃取物被合并,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液、饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液、盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空浓缩。残余物溶解于DMF(10mL)并在 $80^\circ\text{C}$ 下用苯胺(3mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (6mmol)、 $\text{LiBr}$ (6mmol)处理过夜。反应混合物在真空浓缩而得到残余物,残余物用 $\text{H}_2\text{O}$ 稀释并用 $\text{EtOAc}$ 萃取数次。有机萃取物被合并,用盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空浓缩而得到油,该油通过柱色谱(硅胶,梯度 $\text{EtOAc}$ /己烷)纯化而得到化合物30.4。

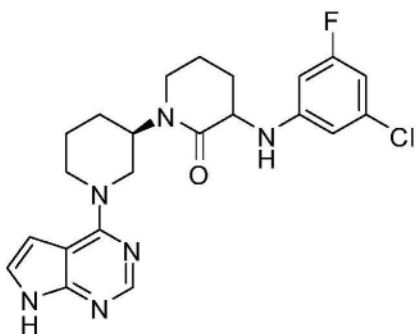
[0728] (3'R)-3-(苯基氨基)-1'-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双哌啶-2-酮。向30.4的1,4-二噁烷(10mL)溶液添加4N  $\text{HCl}$ 的二噁烷(10mmol)溶液。溶液被搅拌2小时,通过添加 $\text{NaHCO}_3$ 而被猝灭,并用 $\text{EtOAc}$ 萃取。有机相被分离,干燥,并真空浓缩而得到油。该油溶解于DMF(4mL),用DIEA(6mmol)和4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶(1mmol)处理并加热至 $100^\circ\text{C}$ 持续4小时。溶液被冷却至室温,用水稀释并用 $\text{EtOAc}$ 萃取,有机相被干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空浓缩而得到油,该油通过反相色谱C18柱和含有0.1% TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物271。EIMS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$  ( $M^++1$ )的计算值为391.48,实测值为391.30;  $^1\text{H}$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz)  $\delta$  12.54(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.09(m, 2H), 6.89(s, 1H), 6.69(m, 2H), 6.59(m, 1H), 4.54(m, 2H), 4.36(m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.41(m, 4H), 2.15(m, 1H), 1.81~1.95(m, 6H), 1.66(m, 2H) ppm.

[0729]



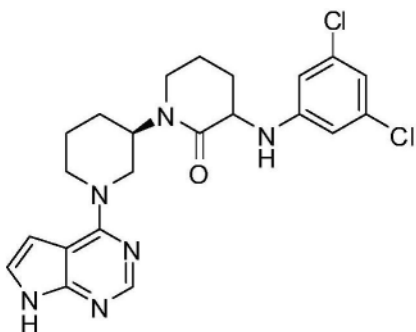
[0730] 1-((R)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-3-(苯基氨基)吡咯烷-2-酮。化合物270根据针对化合物271描述的方法使用4-溴代丁酰氯替代5-溴代戊酰氯来合成。EIMS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$  ( $M^++1$ )的计算值为377.20,实测值为377.35;  $^1\text{H}$  NMR ( $d^6$ -DMSO, 400MHz)  $\delta$  12.58(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.07(m, 2H), 6.97(s, 1H), 6.67(m, 2H), 6.56(m, 1H), 4.53(m, 2H), 4.14(m, 1H), 3.99(m, 1H), 3.23-3.51(m, 5H), 1.67~1.91(m, 6H) ppm.

[0731]



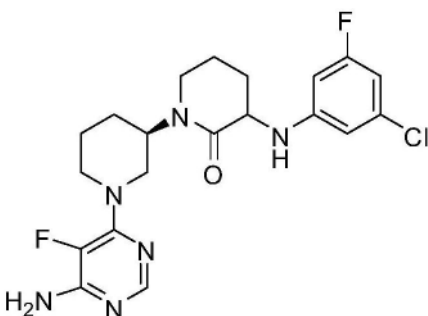
[0732] (3'R)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1'-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物275根据针对化合物271描述的方法使用3-氯-5-氟苯胺替代苯胺来合成。EIMS( $m/z$ ):  $C_{22}H_{24}ClFN_6O$  ( $M^++1$ ) 的计算值为443.9, 实测值为443.9;  $^1H$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.27-6.42 (m, 1H), 4.64-4.78 (m, 2H), 4.40 (br. s., 1H), 3.42-3.62 (m, 2H), 2.99-3.14 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 1H), 2.33 (br. s., 1H), 2.07-2.21 (m, 2H), 1.87-2.03 (m, 4H), 1.66-1.79 (m, 2H) .

[0733]



[0734] (3'R)-3-(3,5-二氯-苯基氨基)-1'-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物276根据针对化合物271描述的方法使用3,5-二氯苯胺替代苯胺来合成。EIMS( $m/z$ ):  $C_{22}H_{24}Cl_2N_6O$  ( $M^++1$ ) 的计算值为459.2, 实测值为459.3;  $^1H$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.30 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.58 (d,  $J=8.53$ Hz, 1H), 4.66 (br. s., 1H), 4.49 (br. s., 1H), 4.11 (s, 1H), 3.50 (br. s., 2H), 2.28 (br. s., 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 1.89-2.04 (m, 2H), 1.66-1.86 (m, 2H) .

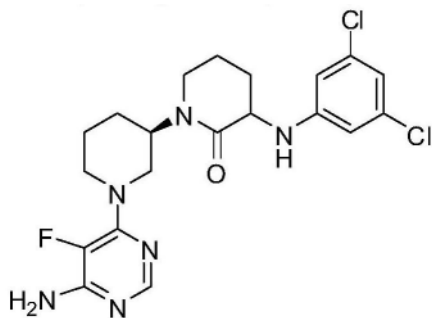
[0735]



[0736] (3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物277根据针对化合物275描述的方法使用6-氯-5-氟嘧啶-4-胺替代4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶来合成。EIMS( $m/z$ ):  $C_{22}H_{24}F_2ClN_6O$  ( $M^++1$ ) 的计算值为437.1, 实测值为437.1;  $^1H$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.73 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.24 (d,  $J=9.04$ Hz, 2H), 4.26 (br. s., 3H), 3.88-4.02 (m, 1H), 3.25-3.41 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.12 (br. s., 1H), 1.84

(br.s., 5H), 1.60 (br.s., 2H) .

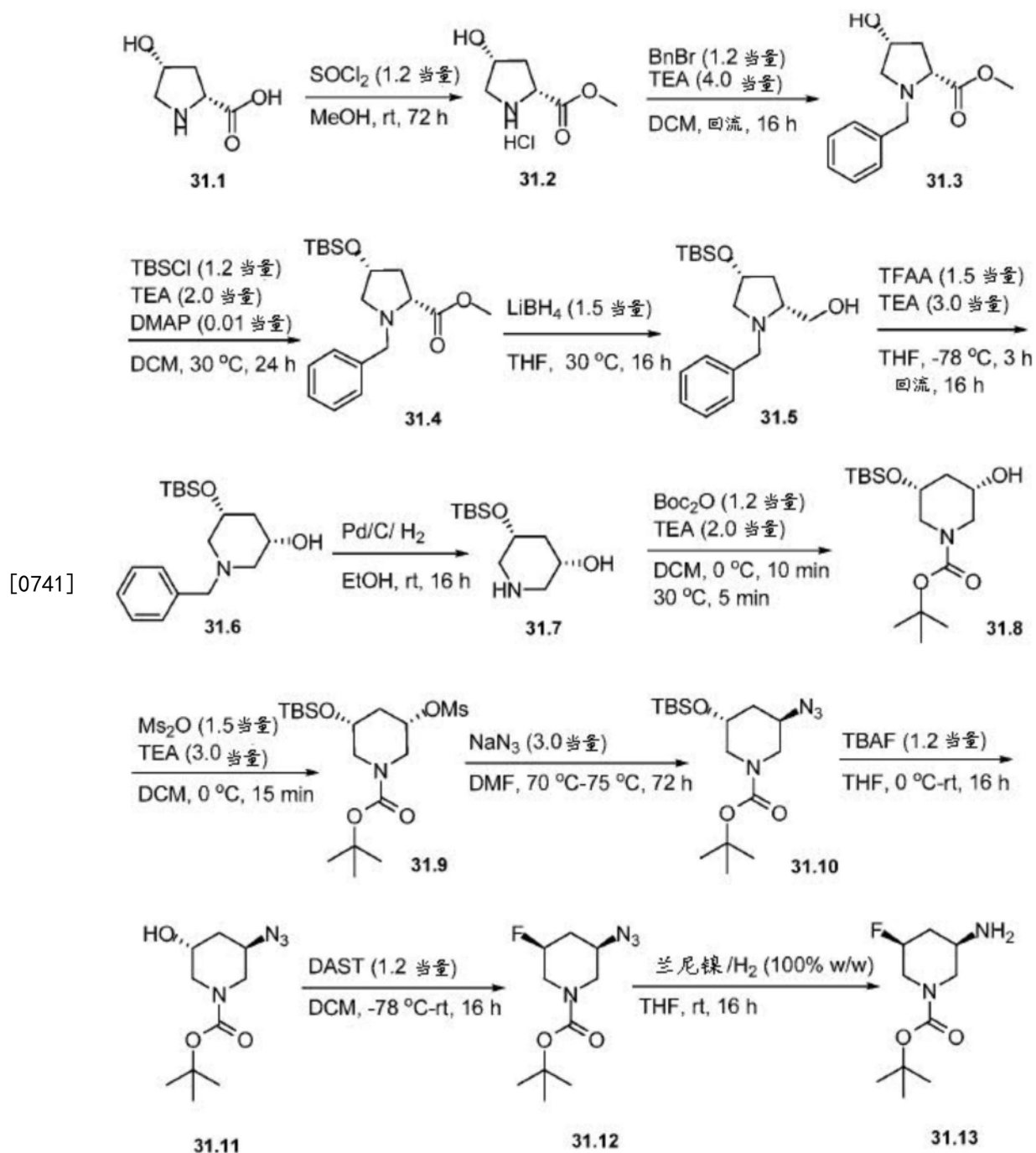
[0737]



[0738] (3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3,5-二氯苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物278根据针对化合物276描述的方法使用6-氯-5-氟嘧啶-4-胺替代4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶来合成。EIMS (m/z):  $C_{22}H_{24}FCl_2N_6O$  ( $M^+ + 1$ ) 的计算值为454.1, 实测值为454.1;  $^1H$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.89-7.91 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 6.49-6.52 (m, 2H), 6.46-6.49 (m, 1H), 4.37-4.46 (m, 2H), 4.20-4.32 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.25-3.42 (m, 3H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.89-2.99 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 1.76-1.92 (m, 7H), 1.61 (m, 2H) .

[0739] 实施例31

[0740] 方案31



[0742] (2R,4R)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯盐酸盐。在0℃下向(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸31.1 (1.0当量)的MeOH (31当量)溶液滴加SOCl<sub>2</sub> (1.2当量)。反应溶液在室温搅拌72小时。得到混合物在真空浓缩而得到为白色固体的化合物31.2 (90%产率)。LCMS (m/z): 146.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.44 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.2Hz, 1H)。

[0743] (2R,4R)-1-苄基-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯。在室温下向(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯31.2 (1.0当量)和TEA (4.0当量)在DCM (25当量)中的溶液添加BnBr (1.2当量)。在添加完成之后,反应溶液被加热至回流16小时。在冷却至室温之后,反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (10mL x 2)和(10mL x 2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在真空蒸发而得到残余物,残余物通过硅胶柱(石油醚/EtOAc, 2:1)纯化而得到为黄色油的预期化合物31.3, (81%



产率)。LCMS  $m/z$  236.0  $[M+H]^+$ 。

[0744] (2R,4R)-1-苄基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)吡咯烷-2-羧酸甲酯。在室温下向(2R,4R)-1-苄基-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯31.3(1.0当量)和TEA(2.0当量)的DCM(15当量)溶液分小部分添加TBSCl(1.2当量),随后添加DMAP(0.01当量)。反应混合物被温至30℃持续24小时,冷却至室温,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(2x10mL)和水(2x10mL)洗涤。有机层被分离,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并真空浓缩而得到残余物,残余物通过硅胶柱(石油醚/EtOAc,40:1)纯化而得到为无色油的31.4(78%产率)。LCMS  $m/z$  350.1  $[M+H]^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.31-7.22(m, 5H), 4.35-4.32(bs, 1H), 3.95(d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 3.68(s, 3H), 3.62(d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 3.34(t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 2.95-2.92(m, 1H), 2.71-2.67(m, 1H), 2.42-2.35(m, 1H), 2.01-1.95(m, 1H), 0.84(s, 9H), -0.01(s, 6H)。

[0745] ((2R,4R)-1-苄基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)吡咯烷-2-基)甲醇。在0℃下向(2R,4R)-1-苄基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)吡咯烷-2-羧酸甲酯31.4(1.0当量)的无水THF(25当量)溶液分小部分添加 $\text{LiBH}_4$ (1.5当量)。反应混合物在0℃搅拌30分钟并温至30℃持续16h。反应在添加饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(10mL)时被猝灭并用EtOAc(10mL\*3)萃取。有机层被分离,用 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液和水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶柱(梯度石油醚/EtOAc,10:1,和DCM/MeOH,20:1)纯化而得到为黄色油的预期化合物31.5(73%产率)。LCMS  $m/z$  322.1  $[M+H]^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35-7.25(m, 5H), 4.26(bs, 1H), 4.03(d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.72(d,  $J=10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.48-3.40(m, 2H), 2.90-2.85(m, 2H), 2.45-2.42(m, 1H), 2.25-2.17(m, 1H), 1.90-1.84(m, 1H), 0.83(s, 9H), -0.01(s, 6H)。

[0746] (3S,5R)-1-苄基-5-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-醇。在-78℃下向((2R,4R)-1-苄基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)吡咯烷-2-基)甲醇31.5(1.0当量)的无水THF(135当量)溶液缓慢添加TFAA(1.5当量)。在添加完成之后,反应混合物在该温度下搅拌另外3小时。向反应混合物滴加TEA(3.0当量)并在-78℃下搅拌另外15分钟。然后加热反应溶液至回流持续16小时。在冷却至室温之后,添加4M NaOH(10mL)并在室温搅拌超过1小时,用EtOAc(10mL\*3)萃取,用NaOH水溶液和水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并真空浓缩。残余物通过硅胶柱(梯度石油醚/EtOAc=20:1,和DCM/MeOH=40:1、30:1、和20:1)纯化而得到为黄色油的31.6(100%产率)。LCMS  $m/z$  322.1  $[M+H]^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.32-7.17(m, 5H), 3.91(bs, 1H), 3.80(bs, 1H), 3.63(d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 1H), 3.41(d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 1H), 2.62-2.45(m, 2H), 2.42-2.39(m, 1H), 2.28-2.24(m, 1H), 1.72(bs, 2H), 0.84(s, 9H), -0.001(s, 3H), -0.06(s, 3H)。

[0747] (3S,5R)-5-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-醇。向(3S,5R)-1-苄基-5-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-醇31.6(1.0当量)的EtOH(50当量)溶液添加Pd/C(20% w/w)并置于氢气氛下。得到的混合物在室温搅拌16小时,经Celite®过滤,滤液在真空浓缩而得到为黄色胶的化合物31.7(90%产率)。LCMS  $m/z$  232.0  $[M+H]^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.78(bs, 1H), 3.60(bs, 1H), 2.84-2.80(m, 1H), 2.72-2.66(m, 3H), 1.85-1.80(m, 1H), 1.75-1.70(m, 1H), 0.81(s, 9H), -0.02(s, 3H), -0.06(s, 3H)。

[0748] (3R,5S)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯。在0℃下向(3S,5R)-5-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-3-醇31.7(1.0当量)和TEA(2.0当量)在DCM(27当量)中的溶液添加 $\text{Boc}_2\text{O}$ (1.2当量)的DCM(4当量)溶液。在0℃下搅拌15分钟之后,

溶液被温至30℃持续另外5分钟,冷却至室温,用水(10mL x 3)和盐水(10mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩而得到为黄色油的化合物31.8(100%产率)。LCMS m/z 332.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:3.90-3.65(m,4H),3.15-2.85(m,2H),1.82-1.62(m,2H),1.35(s,9H),0.79(s,9H),0.01(s,3H),-0.001(s,3H)。

[0749] (3R,5S)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-5-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。(3R,5S)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯31.8(1.0当量)和TEA(3.0当量)的DCM(80当量)溶液分小部分添加Ms<sub>2</sub>O(1.5当量)。混合物在0℃搅拌15分钟,用水(30mL x 3)和盐水(10mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩而得到为黄色油的预期化合物31.9(100%产率)。LCMS m/z 410.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:4.48-4.42(m,1H),4.21-4.18(m,1H),4.15-3.82(m,1H),3.60-3.55(m,1H),2.95(s,3H),2.51-2.32(m,2H),1.61-1.52(m,2H),1.37(s,9H),0.83(s,9H),-0.001(s,6H)。

[0750] (3R,5R)-3-叠氮基-5-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。在室温下向(3R,5S)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-5-(甲基磺酰基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯31.9(1.0当量)的无水DMF(63当量)溶液分小部分添加NaN<sub>3</sub>(3.0当量)。混合物被加热至70℃持续72h。冷却至室温之后,反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)和EtOAc(20mL)稀释。有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩。残余物通过硅胶柱(梯度石油醚/EtOAc=40:1、30:1和20:1)纯化而得到黄色油的化合物31.10(69%产率)。LCMS m/z 257.0[M-BOC+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:3.85(bs,1H),3.72(bs,1H),3.47-3.32(m,2H),3.20-3.06(m,2H),1.80-1.60(m,2H),1.38(s,9H),0.80(s,9H),-0.01(s,6H)。

[0751] (3R,5R)-3-叠氮基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯。在0℃下向(3R,5R)-3-叠氮基-5-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯31.10(1.0当量)的THF(100当量)溶液添加TBAF(1.2当量)的THF(10mL)溶液。反应溶液在室温下搅拌16小时并用水(10mL)和EtOAc(10mL)稀释。有机层用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩。残余物通过硅胶柱(梯度石油醚/EtOAc=20:1、10:1、3:1和2:1)纯化而得到为无色油的化合物31.11(92%产率)。LCMS m/z 265.0[M+Na]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:4.06-4.02(m,1H),3.87-3.82(m,1H),3.63-3.20(m,4H),2.42(bs,1H,-OH),1.97-1.93(m,1H),1.83-1.77(m,1H),1.48(s,9H)。

[0752] (3R,5S)-3-叠氮基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯。在-78℃下向(3R,5R)-3-叠氮基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯31.11(1.0当量)的无水DCM(85当量)溶液缓慢添加DAST(1.2当量)。反应溶液在-78℃搅拌2.0小时,在室温搅拌16小时,向该溶液添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL);有机层用NaHCO<sub>3</sub>水溶液和水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩。残余物通过硅胶柱(梯度石油醚/EtOAc=50:1、40:1和30:1)纯化而得到为无色油的预期化合物31.12(40%产率)。LCMS m/z 189.0[M-<sup>t</sup>Bu+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:4.81(d,J=46.8Hz,1H),4.21-3.86(m,2H),3.84-3.77(m,1H),3.40-2.70(m,2H),2.33-2.25(m,1H),1.82-1.60(m,1H),1.47(s,9H)。

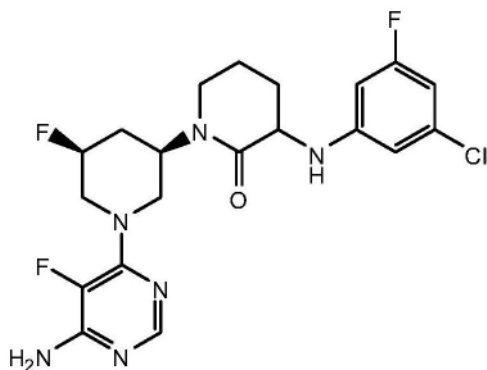
[0753] (3R,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯。在室温下向(3R,5S)-3-叠氮基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯31.12(1.0当量)的无水DCM(85当量)溶液缓慢添加兰尼镍(100%w/w)。混合物用H<sub>2</sub>冲洗2次,在室温搅拌16小时,并过滤。滤液在真空浓缩而得到粗产物,粗产物用石油醚研磨而得到为白色固体的预期化合物31.13,(76%产率)。LCMS m/z 163.1[M-<sup>t</sup>Bu+H]<sup>+</sup>,和219.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:4.83(d,J=37.6Hz,1H),4.03-3.97(m,

1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.80 (bs, 1H), 2.46-2.29 (m, 1H), 2.07-2.01 (bs, 1H), 1.51 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 1.39 (s, 9H), 1.36-1.23 (m, 1H) .

[0754] (3'R,5'S)-5'-氟-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯。在0℃经10分钟向(3R,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯31.13(1当量)和三乙胺(2当量)的DCM(235当量)溶液添加5-溴-正戊酰氯(1.2当量)。使溶液温至室温并搅拌2小时。反应在添加水时被猝灭,有机相被分离,用盐水(3mL)洗涤,干燥并真空浓缩而得到澄清油。粗酰胺溶解于THF(110当量)并在0℃下用氢化钠(60%于矿物油中,5当量)处理。使溶液温至室温并加热至回流持续3小时,冷却至室温并用MeOH(5mL)和水/EtOAc(50当量)稀释。有机相被分离,用盐水洗涤,并在真空浓缩而得到油,该油通过柱色谱(梯度己烷:EtOAc)纯化而得到预期化合物31.14(60%产率)。

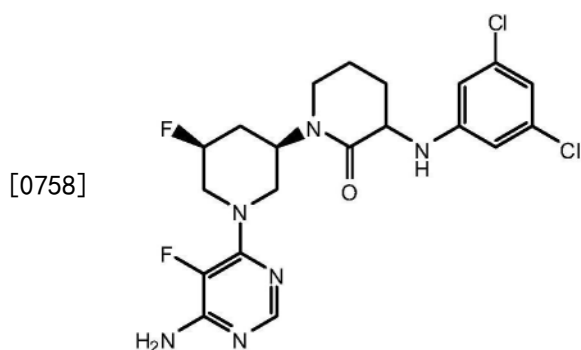
[0755] (3'R,5'S)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-5'-氟-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯。在0℃下向(3'R,5'S)-5'-氟-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯31.14(1当量)的PhCH<sub>3</sub>(35当量)溶液添加TMSCl(2当量)和TMEDA(3当量)。溶液在0℃下搅拌30分钟并用I<sub>2</sub>(1当量)处理。使反应温至室温,同时搅拌2小时,在添加饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>溶液(5ml)和EtOAc(20mL)时被猝灭。有机相被分离,用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩而得到黄色油。粗材料被溶解,THF(6mL)在0℃下被滴加至3-氯-5-氟苯基胺(1.2当量)和氢化钠(60%于矿物油中,2当量)的THF(30当量)溶液。使混合物温至室温并搅拌2小时,添加水和EtOAc(1:1,40mL)时被猝灭。有机相被分离,用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩而得到油,该油通过柱色谱(梯度己烷-EtOAc)纯化而得到化合物31.15。LCMS m/z 388[M-<sup>t</sup>Bu+H]。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz): δ=6.40-6.47 (m, 1H), 6.34-6.40 (m, 1H), 6.15-6.24 (m, 1H), 5.08-5.17 (m, 1H), 4.74-4.82 (m, 2H), 3.70-3.82 (m, 1H), 3.16-3.44 (m, 5H), 2.30-2.58 (m, 3H), 2.09-2.24 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 1.71-1.86 (m, 4H), 1.55 (s, 9H) .

[0756]



[0757] (3'R,5'S)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-5'-氟-1,3'-双哌啶-2-酮。向Boc保护的胺31.15(1当量)的1,4-二噁烷(50当量)溶液添加HCl(4N于15当量的1,4-二噁烷中),溶液被加热至60℃持续60分钟。溶剂在真空去除,粗胺(1.0当量)溶解于1-丁醇(100当量)并用6-氯-5-氟嘧啶-4-胺(1.5当量)和DIPEA(10.0当量)处理。反应溶液在110℃搅拌16小时,冷却至室温并用EtOAc(20mL)稀释,用H<sub>2</sub>O(10mL)、饱和盐水(10mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱(石油醚/EtOAc 1/1)纯化而得到为淡黄色固体的预期产物化合物279(63%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (br.s., 1H), 6.44 (br.s., 1H), 6.39 (br.s., 1H), 6.23 (br.s., 1H), 4.71 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.40 (br.s., 1H), 3.17-3.23 (m, 1), 2.47 (br.s., 1H), 2.35 (s, 2H), 2.35

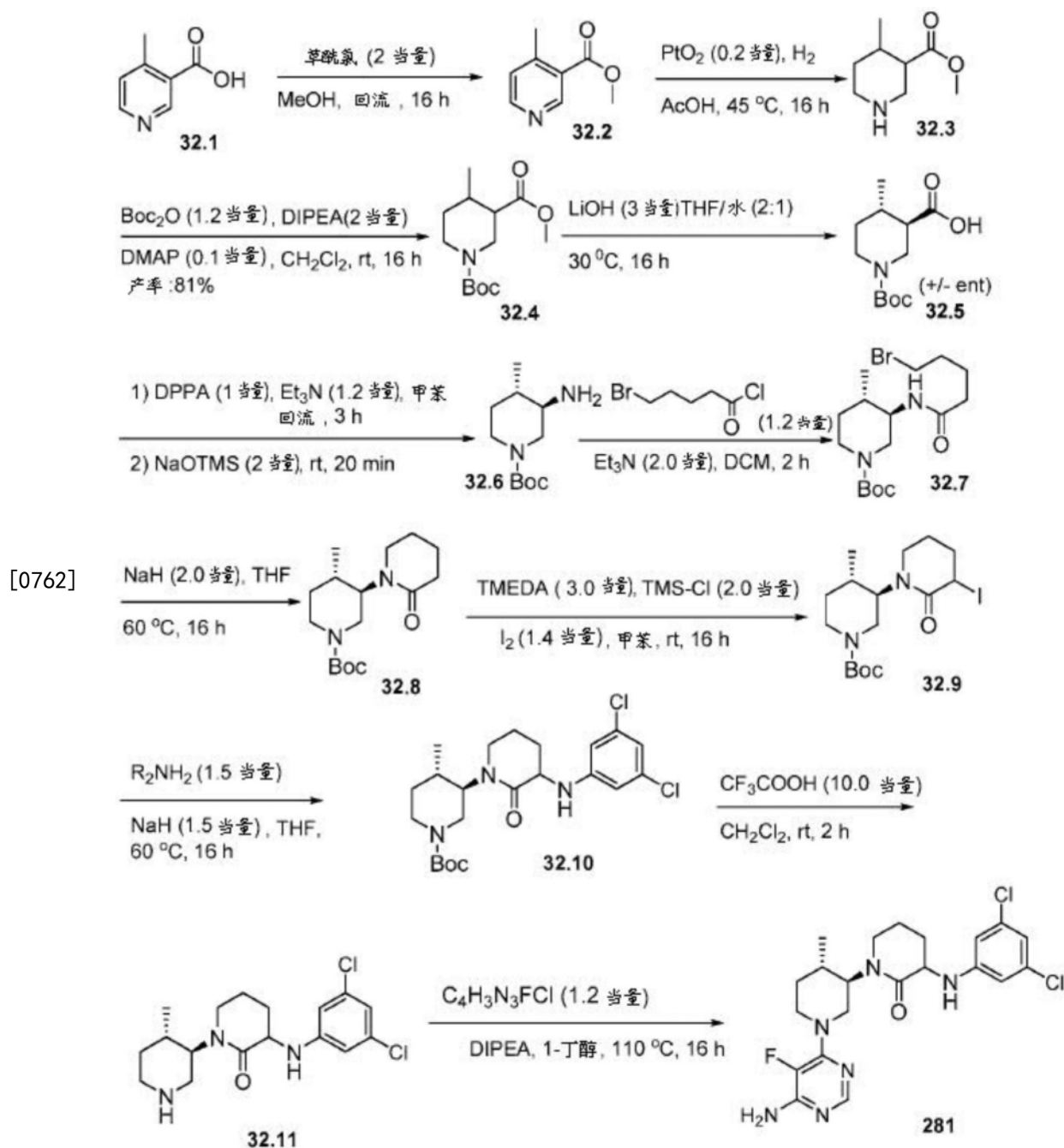
(m, 1H), 2.03 (br. s., 2H), 1.60 (br. s., 1H)。EIMS (m/z):  $C_{20}H_{22}ClF_3N_6O$  ( $M^+$ ) 的计算值为 454.8, 实测值为 454.8。



[0759] (3'R, 5'S)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3,5-二氯苯基氨基)-5'-氟-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物280以与针对化合物279所描述的类似方式制备,除了用3-氯-5-氟苯胺替代3,5-二氯苯胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.94 (dd,  $J=1.51, 4.27$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.77 (br. s., 2H), 4.60-4.73 (m, 1H), 4.48-4.58 (m, 1H), 4.16-4.28 (m, 1H), 3.79 (br. s., 1H), 3.41 (br. s., 3H), 3.05-3.25 (m, 1H), 2.46 (br. s., 2H), 2.27 (br. s., 1H), 2.05 (s, 2H), 1.56 (br. s., 1H)。EIMS (m/z):  $C_{20}H_{22}Cl_2F_2N_6O$  ( $M^+$ ) 的计算值为 471, 实测值为 471。

[0760] 实施例32

[0761] 方案32



[0763] 4-甲基烟酸甲酯。在室温下向32.1 (1.0当量)的MeOH (30当量)溶液添加草酰氯 (2.0当量)。然后,混合物在回流条件下搅拌16小时。在反应完成之后,有机溶液通过旋转蒸发器浓缩。为白色固体的粗产物32.2 (100%产率)没有纯化而直接用于下一步骤。ESI-MS ( $M+H^+$ ): 152.2.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.92 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。

[0764] 4-甲基哌啶-3-羧酸甲酯。在室温 $\text{N}_2$ 下向32.2 (1.0当量)的AcOH (25当量)溶液小心添加 $\text{PtO}_2$  (0.2当量)。然后将 $\text{N}_2$ 换为 $\text{H}_2$ ,反应在45 $^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。反应完成之后,混合物通过硅藻土过滤。有机层被浓缩而得到目标化合物 (60%产率)。粗产物32.3没有纯化而直接用于下一步骤。ESI-MS ( $M+H^+$ ): 158.2.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.61 (s, 3H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 2.19-2.13

(m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 1H), 0.89 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0765] 4-甲基哌啶-1,3-二羧酸1-叔丁酯3-甲酯。向胺32.3 (1.0当量)的DCM (41当量)溶液添加DIPEA (2.0当量)和DMAP (0.1当量)。然后向该溶液分小部分添加Boc<sub>2</sub>O (1.2当量),反应在室温搅拌16小时。在反应完成之后,溶液用盐水洗涤,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并通过旋转蒸发器浓缩。粗产物32.4 (81%产率)没有纯化而直接用于下一步骤。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>-55): 202.1. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.68-3.64 (m, 3H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.97 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0766] 反式1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-3-羧酸。向32.4 (1.0当量)的THF/H<sub>2</sub>O (2:1, 30当量)溶液添加LiOH (3当量),反应在30℃搅拌16小时。在反应完成之后,除去溶液。残余物用水稀释并用盐酸酸化至pH 6,并用EtOAc (20mL x 3)萃取。收集有机层,真空浓缩而得到为白色固体的产物32.5 (61%产率)。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>-55): 188.1. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.69-3.63 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0767] 反式3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯。向胺32.5 (1.0当量)的甲苯 (120当量)溶液添加Et<sub>3</sub>N (1.2当量)和DPPA (1.0当量)。然后,反应被加热回流持续3小时。在冷却至0℃之后,添加1M TMSO<sub>2</sub>Na的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2当量)溶液,混合物在室温搅拌20分钟。在用5%柠檬酸 (72mL)猝灭之后,混合物被浓缩至一半体积。残余物用Et<sub>2</sub>O (10mL x 2)洗涤,剩余的水溶液用NaOH成碱性并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL x 3)萃取。有机层被收集,真空浓缩而得到粗产物32.6 (77%产率),其没有纯化而直接用于下一步骤。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 215.1. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.89-3.88 (m, 2H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 2H), 1.45-1.43 (m, 12H), 0.97 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0768] 反式3-(5-溴代戊酰胺)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯。在室温下向胺32.6 (1.0当量)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (23当量)溶液添加Et<sub>3</sub>N (2.0当量)。在反应溶液在室温搅拌10分钟之后,添加5-溴代戊酰氯 (1.2当量)。反应溶液在室温搅拌2小时。混合物用H<sub>2</sub>O (5mL)猝灭并用EtOAc (10mL x 3)萃取。有机层被收集,浓缩,残余物通过硅胶色谱 (PE/EA, 8/1)纯化而得到黄色油32.7 (51%产率)。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>-55): 321.0. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.58 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 3H), 3.43 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.24 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.95-1.76 (m, 7H), 1.45 (s, 9H), 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H)。

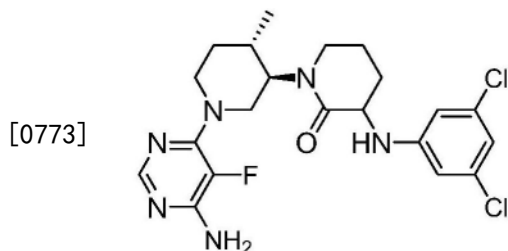
[0769] 反式4'-甲基-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯。在0℃、N<sub>2</sub>下向酰胺32.7 (1.0当量)的无水THF (80当量)溶液分部分添加NaH (2.0当量)。反应溶液在60℃搅拌16小时。混合物用H<sub>2</sub>O (8mL)猝灭并用EtOAc (15mL x 3)萃取。有机层被收集,浓缩,残余物通过硅胶色谱 (PE/EA, 6/1)纯化而得到为黄色油的32.8 (370mg, 产率:62%)。ESI-MS (M+H<sup>+</sup>): 297.1. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.73-4.70 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.41-3.28 (m, 4H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 11H), 0.98 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0770] 反式3-碘-4'-甲基-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯。在0℃、N<sub>2</sub>下向32.8 (1.0当量)的无水甲苯 (70当量)溶液依次添加TMEDA (3.0当量)和TMSCl (2.0当量)。0.5小时之后,分小部分小心添加I<sub>2</sub> (1.4当量),然后反应在室温搅拌16小时。混合物用EtOAc (10mL)

稀释,用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10mL x2) 和盐水 (10mL) 洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并通过旋转蒸发器浓缩。粗产物32.9没有纯化而直接用于下一步骤。ESI-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 423.0.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.87-4.86 (m, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 3H), 1.46-1.42 (m, 11H), 1.08-0.97 (m, 3H).

[0771] 反式3-(3,5-二氯苯基氨基)-4'-甲基-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯。在室温下向3,5-二氯苯胺 (1.5当量) 的THF (70当量) 溶液分小部分小心添加NaH (1.5当量)。反应溶液在室温下搅拌1小时。然后,添加粗碘代中间体32.9 (1.0当量), 混合物在60℃搅拌16小时。反应用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (10mL) 猝灭并用EtOAc (20mL x 3) 萃取。有机层被收集, 浓缩, 残余物通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc 3/1) 纯化而得到为淡黄色固体的32.10 (57%产率)。ESI-MS ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 478.0.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.67 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 3.97-3.76 (m, 4H), 3.44-3.34 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 12H), 1.01-0.93 (m, 3H).

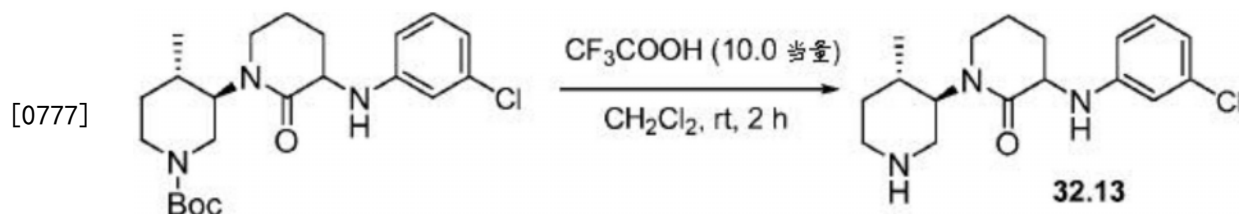
[0772] 反式3-(3,5-二氯苯基氨基)-4'-甲基-1,3'-双哌啶-2-酮。在室温下向Boc保护的哌啶32.10 (1当量) 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100当量) 溶液小心添加 $\text{CF}_3\text{COOH}$  (10当量)。反应溶液在室温搅拌2小时。除去溶剂而得到粗产物32.11 (96%产率), 其没有纯化而直接用于下一步骤。ESI-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 356.2.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.66 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.35-5.32 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 2H), 1.03-0.96 (m, 3H).



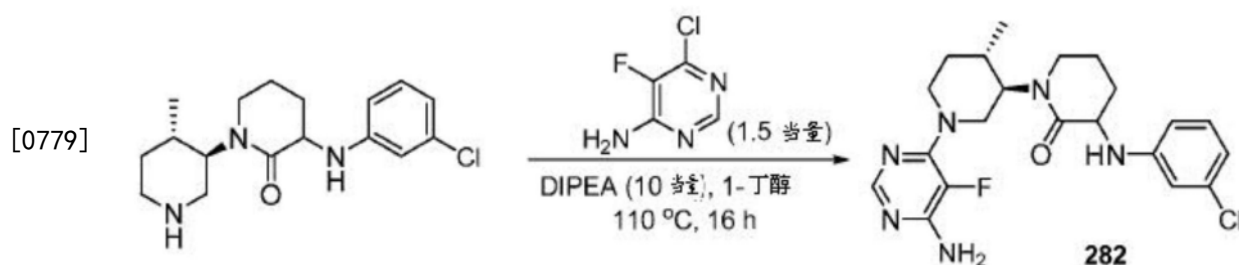
[0774] 反式-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3,5-二氯苯基氨基)-4'-甲基-1,3'-双哌啶-2-酮。在 $\text{N}_2$ 下向胺32.11 (1.0当量) 的1-丁醇 (100当量) 溶液添加6-氯-5-氟嘧啶-4-胺 (1.5当量) 和DIPEA (10.0当量)。反应溶液在110℃下搅拌16小时。混合物用EtOAc (20mL) 稀释,用 $\text{H}_2\text{O}$  (10mL)、饱和盐水 (10mL) 洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱 (石油醚/EtOAc 1/1) 纯化而得到为淡黄色固体的预期化合物281 (63%产率)。ESI-MS ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 467.0.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.94 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.30 (br s, 1H), 5.16 (br s, 2H), 4.76-4.67 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.08-1.00 (m, 3H).



[0776] 反式-3-(3-氯苯基氨基)-4'-甲基-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯。化合物32.12以与针对化合物32.10描述的类似方式制备,除了用3-氯-苯胺替代3,5-二氯苯胺。ESI-MS ( $M+H^+$ ): 422.1.  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.07 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.70-6.68 (m, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.45-3.34 (m, 4H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.08-0.93 (m, 3H) .



[0778] 反式-3-(3-氯苯基氨基)-4'-甲基-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物32.13以与针对化合物32.11描述的类似方式制备。ESI-MS ( $M+H^+$ ): 322.1.  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.08 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.19-4.18 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 6H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.08-0.86 (m, 3H) .

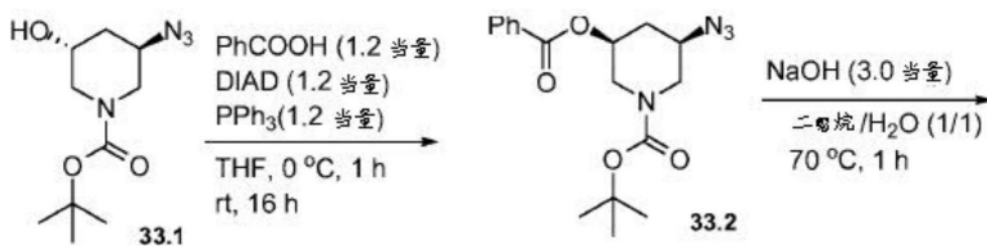


[0780] 反式-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯苯基氨基)-4'-甲基-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物282以与针对化合物281描述的类似方式制备。ESI-MS ( $M+H^+$ ): 433.0.  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.94 (s, 1H), 7.08 (t,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.68 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.53 (dd,  $J=8.0$ Hz, 2.0Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.23-4.05 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.76-3.58 (m, 1H), 3.48-3.32 (m, 2H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.59-1.46 (m, 3H), 1.07-0.99 (m, 3H) .

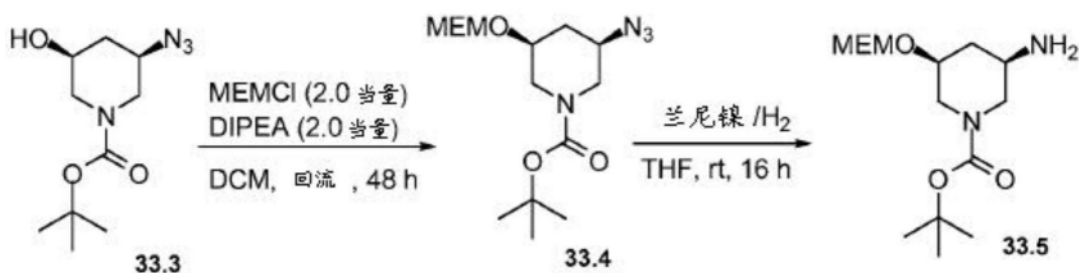
[0781] 实施例33

[0782] 方案33





[0783]



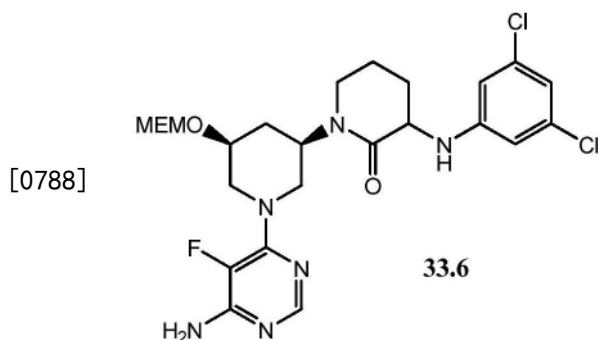
[0784] (3R,5S)-3-叠氮基-5-(苯甲酰氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向(3R,5R)-3-叠氮基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯33.1(1.0当量)的THF(27当量)溶液添加苯甲酸(1.2当量)和三苯基膦(1.2当量),混合物被冷却至0℃。经30分钟分部分添加DIAD(1.2当量),混合物被温至室温并搅拌约20小时。混合物用EtOAc(80mL)稀释,并添加水(50mL)。混合物用盐水(30mL)洗涤,用EtOAc(50mL\*3)萃取。有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥并过滤。溶剂在真空去除而提供残余物,残余物通过硅胶柱色谱(PE/EtOAc, 20/1)纯化而得到为黄色油的产物33.2(65%产率)。LCMS  $m/z$  347.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.07-8.05(d, J=7.2Hz, 2H), 7.58(t, J=7.6Hz, 1H), 7.45(t, J=7.6Hz, 2H), 5.03-5.01(m, 1H), 3.91(bs, 2H), 3.66(bs, 1H), 3.36-3.30(m, 1H), 3.19-3.14(m, 1H), 2.45-2.40(m, 1H), 1.89-1.82(m, 1H), 1.42(s, 9H)。

[0785] (3R,5S)-3-叠氮基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯。在0℃下向(3R,5S)-3-叠氮基-5-(苯甲酰氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯33.2(1.0当量)在二噁烷(15当量)和H<sub>2</sub>O(70当量)中的溶液添加NaOH(3.0当量)。反应溶液被加热至70℃持续1小时。在冷却至室温之后,向该反应溶液添加水(20mL)和EtOAc(20mL)。有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩而得到为黄色油的预期化合物33.3(90%产率)。LCMS  $m/z$  265.0[M+Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.78-3.71(m, 3H), 3.57(bs, 1H), 3.17-3.07(m, 2H), 2.22-2.17(m, 2H), 1.68-1.61(m, 1H), 1.48(s, 9H)。

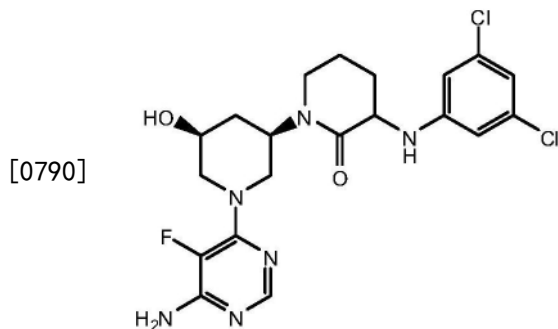
[0786] (3R,5S)-3-叠氮基-5-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。在0℃下向(3R,5S)-3-叠氮基-5-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯33.3(1.0当量)和DIPEA(3.0当量)在DCM(25当量)中的溶液添加MEMCl(3.0当量)。反应溶液被加热至70℃持续48小时。在冷却至室温之后,向该溶液添加水(20mL)和DCM(50mL)。有机层用水(30mL\*2)和盐水(20mL\*2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩而得到残余物,残余物通过硅胶柱色谱(PE/EtOAc, 20/1)纯化而得到为黄色油的预期化合物33.4(60%产率)。LCMS  $m/z$  331.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.78-4.76(m, 2H), 4.18(bs, 2H), 3.74-3.71(m, 2H), 3.62-3.61(m, 1H), 3.58-3.56(m, 3H), 3.40(s, 3H), 3.39-3.38(m, 1H), 2.61-2.55(m, 2H), 2.46-2.43(m, 1H), 1.46(s, 9H)。

[0787] (3R,5S)-3-氨基-5-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。(3R,5S)-3-

叠氨基-5-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯33.4(1.0当量)的THF(36当量)溶液用N<sub>2</sub>冲洗3次。添加兰尼镍(10%w/w),混合物用H<sub>2</sub>冲洗3次。得到的混合物在室温搅拌32小时。滤液在真空浓缩而得到残余物,残余物通过硅胶柱色谱(石油醚/EtOAc,2/1)纯化而得到为黄色油的33.5(62%产率)。LCMS m/z 305.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:4.67(AB,2H),4.04(bs,1H),3.84(bs,1H),3.60-3.56(m,2H),3.47-3.45(m,3H),3.27(s,3H),2.57-2.53(m,1H),2.26(bs,2H),2.12-2.10(m,1H),1.39(s,9H),1.06(q,1H)。

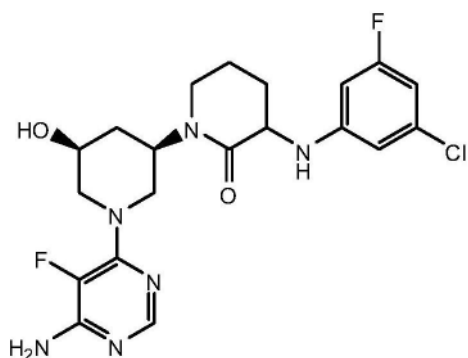


[0789] (3'R,5'S)-1'-((6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3,5-二氯苯基氨基)-5'-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物33.6以与实施例281中描述的类似方式制备,除了用(3R,5S)-3-氨基-5-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯替代反式-3-氨基-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93(s,1H),6.69(s,1H),6.48(s,2H),4.80(br.s.,1H),5.16(br.s.,1H),4.61(br.s.,4H),4.48(br.s.,1H),4.36(br.s.,1H),3.79(br.s.,2H),3.71(br.s.,2H),3.57(br.s.,2H),3.39(s,5H),2.97(br.s.,1H),2.70(s,1H),2.63-2.75(m,1H),2.69(q,J=1.00Hz,1H),2.46(br.s.,1H),2.25(br.s.,1H),1.97(br.s.,2H),1.82(br.s.,1H),1.55(br.s.,1H)。EIMS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>)的计算值为557,实测值为577。



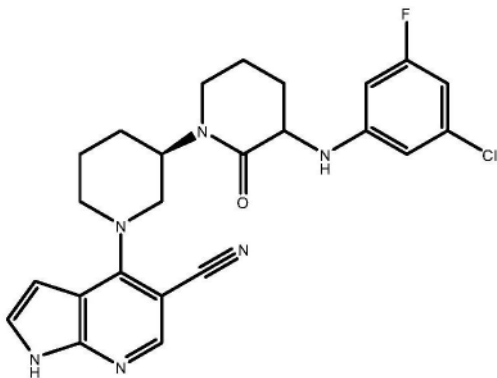
[0791] (3'R,5'S)-1'-((6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3,5-二氯苯基氨基)-5'-羟基-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物283以与280中描述的类似方式制备,除了用(3R,5S)-3-氨基-5-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06(d,J=3.76Hz,1H),6.52-6.74(m,3H),4.62-4.75(m,1H),4.48-4.59(m,1H),4.33-4.47(m,1H),4.02-4.15(m,1H),3.71-3.79(m,2H),3.62-3.70(m,2H),3.54-3.62(m,1H),3.38-3.52(m,2H),2.80-2.91(m,1H),2.10-2.28(m,2H),1.82-2.02(m,3H),1.64-1.78(m,1H)。EIMS(m/z): C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)的计算值为469,实测值为469。

[0792]



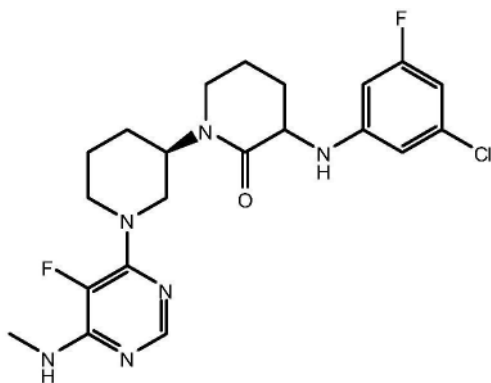
[0793] (3'R,5'S)-1'-((6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-5'-羟基-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物284以与279中描述的类似方式制备。除了用(3R,5S)-3-氨基-5-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(3R,5S)-3-氨基-5-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (s, 1H), 6.41-6.47 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.18-6.25 (m, 1H), 4.79 (br. s., 2H), 4.42-4.58 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.30-3.47 (m, 2H), 2.91-3.02 (m, 1H), 2.64-2.73 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 1H), 1.97 (br. s., 2H), 1.71-1.84 (m, 1H), 1.56 (br. s., 2H)。EIMS (m/z): C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 的计算值为469, 实测值为469。

[0794]



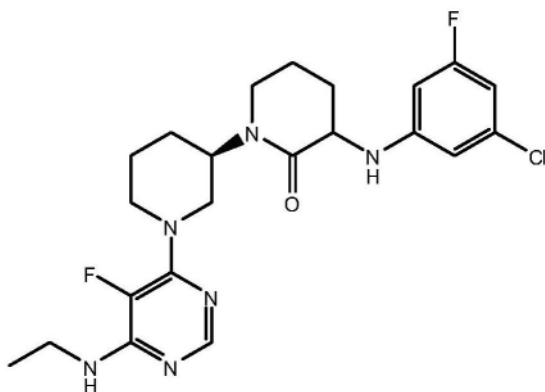
[0795] 4-((3'R)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈。化合物285以与277中描述的类似方式制备,除了用4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-腈替代4-6-氯-5-氟嘧啶-4-胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.03 (d, J=14.56Hz, 1H), 8.20-8.33 (m, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 6.71 (dd, J=1.63, 14.68Hz, 1H), 6.34-6.48 (m, 2H), 6.22 (d, J=11.04Hz, 1H), 4.56 (dd, J=3.76, 10.54Hz, 1H), 4.08-4.18 (m, 2H), 3.84 (d, J=4.77Hz, 1H), 3.26-3.56 (m, 3H), 2.39-2.54 (m, 1H), 1.88-2.04 (m, 5H), 1.52-1.73 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.15Hz, 1H)。EIMS (m/z): C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>6</sub>O (M<sup>+</sup>) 计算值为467, 实测值为467。

[0796]



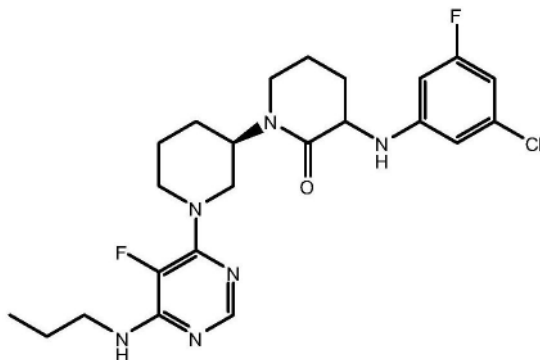
[0797] (3'R)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1'-(5-氟-6-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-1,3'-双吡啶-2-酮。化合物286以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用6-氯-5-氟-N-甲基嘧啶-4-胺替代6-氯-5-氟嘧啶-4-胺。EIMS ( $m/z$ ):  $C_{21}H_{25}ClF_2N_6O(M^+)$  的计算值为451,实测值为451.  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =7.90 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.49-6.34 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.12 (m, 3H), 3.41-3.23 (m, 2H), 3.11-2.94 (m, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.93-1.63 (m, 5H), 1.64-1.43 (m, 2H) .

[0798]



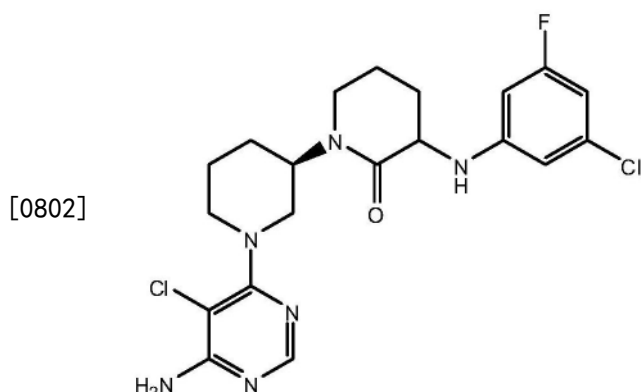
[0799] (3'R)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1'-(6-(乙基氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-1,3'-双吡啶-2-酮。化合物287以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用6-氯-5-氟-N-乙基嘧啶-4-胺替代6-氯-5-氟嘧啶-4-胺。EIMS ( $m/z$ ):  $C_{22}H_{27}ClF_2N_6O(M^+)$  的计算值为465,实测值为465.  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =7.92 (m, 1H), 7.36-7.14 (m, 1H), 6.61-6.50 (m, 1H), 6.40 (m, 2H), 4.35-3.98 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 3.12-2.95 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 1H), 2.21-2.00 (m, 1H), 1.80 (m, 7H), 1.11 (t, 3H) .

[0800]

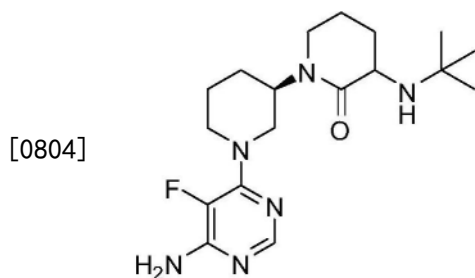


[0801] (3'R)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1'-(5-氟-6-(丙基氨基)嘧啶-4-基)-1,3'-双吡啶-2-酮。化合物288以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了6-氯-5-氟-N-丙基嘧

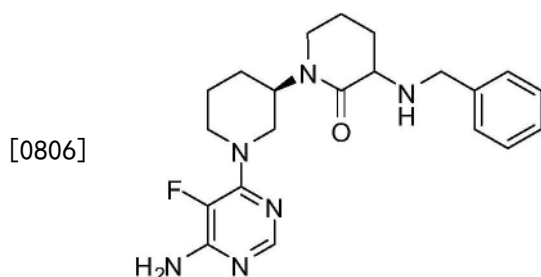
啉-4-胺替代6-氯-5-氟嘧啶-4-胺。EIMS (m/z) :  $C_{23}H_{29}ClF_2N_6O$  ( $M^+$ ) 的计算值为479, 实测值为479.  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.91 (t,  $J$  = 1.9Hz, 1H) , 7.36-7.15 (m, 1H) , 6.60-6.49 (m, 1H) , 6.50-6.34 (m, 2H) , 4.39-3.98 (m, 4H) , 3.46-3.19 (m, 4H) , 3.13-2.96 (m, 1H) , 2.94-2.75 (m, 1H) , 2.19-1.99 (m, 1H) , 1.95-1.63 (m, 5H) , 1.63-1.41 (m, 4H) , 0.86 (t,  $J$  = 7.4Hz, 3H) .



[0803] (3'R)-1'-(6-氨基-5-氯代嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物289以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用5,6-二氯嘧啶-4-胺替代6-氯-5-氟嘧啶-4-胺。EIMS (m/z) :  $C_{20}H_{23}Cl_2FN_6O$  ( $M^+$ ) 的计算值为454, 实测值为454.  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.03 (d,  $J$  = 2.0Hz, 1H) , 6.54 (s, 1H) , 6.49-6.29 (m, 2H) , 4.43-4.23 (m, 1H) , 4.15-3.98 (m, 2H) , 3.91 (m, 1H) , 3.34 (m, 2H) , 3.47-3.24 (m, 2H) , 3.01 (m, 1H) , 2.77 (m, 1H) , 2.11 (m, 1H) , 1.85-1.76 (m, 3H) , 1.94-1.39 (m, 7H) .

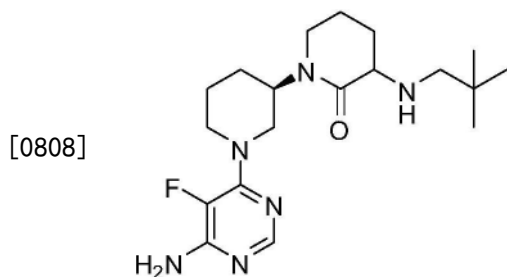


[0805] (3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(叔丁基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物290以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用2-甲基丙-2-胺替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS [ $M+1$ ] : 365.  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.73 (s, 1H) , 6.53 (s, 2H) , 4.23-4.12 (m, 3H) , 3.45-3.29 (m, 3H) , 2.99 (t,  $J$  = 11.6Hz, 1H) , 2.79 (t,  $J$  = 11.6Hz, 1H) , 1.77-1.55 (m, 8H) , 1.16 (s, 9H) .

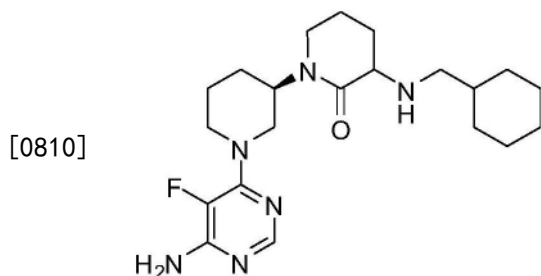


[0807] (3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(苄基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物291以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用苄基甲胺替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS [ $M+1$ ] : 399.  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.746和7.741 (2s, 1H) , 7.32-7.28 (m, 4H) , 7.24-7.21

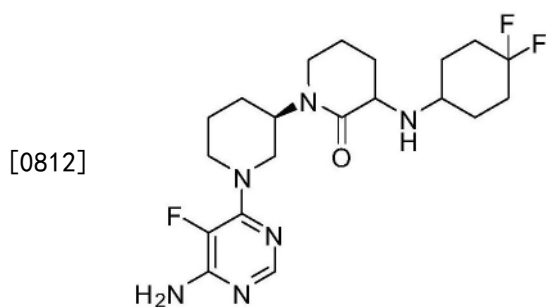
(m, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.26-4.04 (m, 3H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.97 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.78 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.90-1.43 (m, 8H)。



[0809] (3'R)-1'-((6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(新戊基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物292以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用2,2-二甲基丙-1-胺替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS[M+1]:379 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ7.76 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.39-4.26 (m, 3H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.88 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.22-2.19 (m, 1H), 2.02-1.84 (m, 6H), 1.74-1.59 (m, 2H), 0.99和0.98 (2s, 9H)。

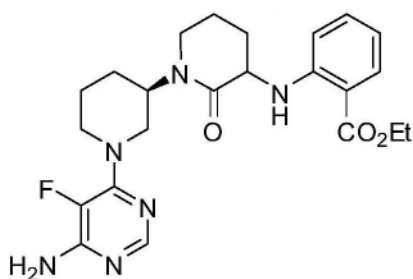


[0811] (3'R)-1'-((6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(环己基甲基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物293以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用环己基甲胺替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS[M+1]:405. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ7.74 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.23-4.05 (m, 3H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.78 (t, J=13.2Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.78-1.52 (m, 10H), 1.39-1.29 (m, 2H), 1.23-1.10 (m, 4H), 0.89-0.85 (m, 2H)。



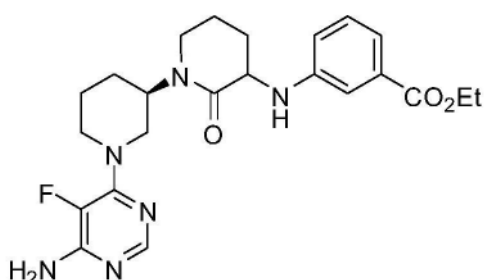
[0813] (3'R)-1'-((6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(4,4-二氟环己基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物294以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用4,4-二氟环己胺替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS[M+1]:427. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ8.02和8.00 (2s, 1H), 4.63-4.53 (m, 2H), 4.40-4.29 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.54-3.31 (m, 3H), 3.32 (t, J=12.8Hz, 1H), 3.09 (t, J=12.8Hz, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.20-1.70 (m, 15H)。

[0814]



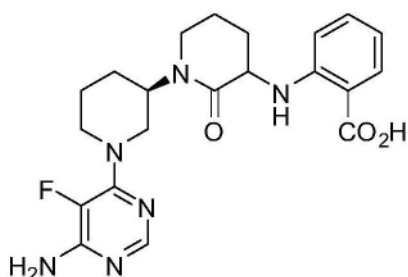
[0815] 2-((3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-2-氧代-1,3'-双哌啶-3-基氨基)苯甲酸乙酯。化合物295以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用2-氨基苯甲酸乙酯替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS[M+1]:457.<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 7.74(s,1H),7.65(d,J=8.4Hz,2H),6.66和6.61(2d,J=8.4Hz,2H),6.54(s,3H),4.26-4.14(m,6H),3.41-3.35(m,2H),3.01(t,J=11.6Hz,1H),2.80(t,11.6Hz,1H),2.15-2.10(m,1H),1.83-1.69(m,7H),1.26(t,J=7.2Hz,3H)。

[0816]



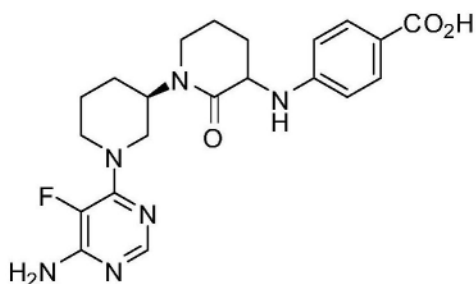
[0817] 3-((3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-2-氧代-1,3'-双哌啶-3-基氨基)苯甲酸乙酯。化合物296以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用3-氨基苯甲酸乙酯替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS[M+1]:457.<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 7.74(s,1H),7.22-7.10(m,3H),6.88(d,J=7.6Hz,1H),6.53(s,2H),6.07和6.04(2d,J=7.2Hz,1H),4.26(q,J=6.8Hz,2H),4.18-4.02(m,4H),3.41-3.30(m,4H),3.01(t,J=11.6Hz,1H),2.80(t,J=11.6Hz,1H),2.14-2.09(m,1H),1.83-1.69(m,5H),1.61-1.52(m,2H),1.29(t,J=6.8Hz,3H)。

[0818]



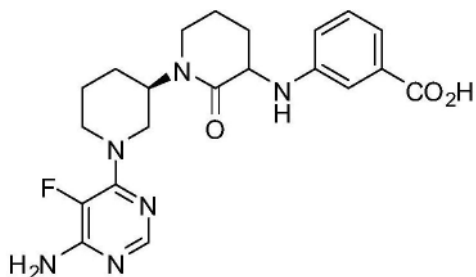
[0819] 2-((3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-2-氧代-1,3'-双哌啶-3-基氨基)苯甲酸。化合物297以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用2-氨基苯甲酸替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS[M+1]:429.<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 7.75(s,1H),7.68(t,J=7.2Hz,1H),7.39-7.25(m,1H),6.76(d,J=8.0Hz,1H),6.61(s,1H),6.54(s,2H),5.40-5.34(m,1H),4.24-4.12(m,3H),3.39-3.25(m,3H),3.04-2.98(m,1H),2.80(t,J=12.8Hz,1H),2.19-2.12(m,1H),1.95-1.86(m,3H),1.83-1.72(m,3H),1.56-1.53(m,2H)。

[0820]



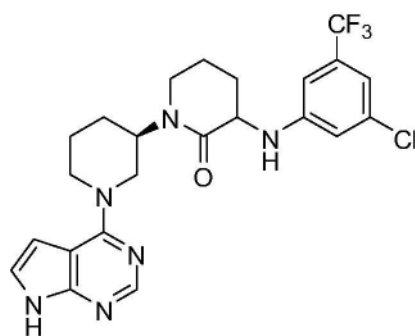
[0821] 4-((3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-2-氧代-1,3'-双哌啶-3-基氨基)苯甲酸。化合物298以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用4-氨基苯甲酸替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS[M+1]:429.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ 7.79-7.75 (m, 3H), 6.65-6.62 (m, 2H), 5.41-5.36 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 3H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.14 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 2.89 (t,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.04-1.84 (m, 7H), 1.79-1.68 (m, 1H)。

[0822]



[0823] 3-((3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-2-氧代-1,3'-双哌啶-3-基氨基)苯甲酸。化合物299以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用3-氨基苯甲酸替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS[M+1]:429.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ 9.70 (bs, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.20-7.08 (m, 3H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.40-5.32 (m, 2H), 4.24-4.11 (m, 3H), 3.10-2.99 (m, 6H), 2.80 (t,  $J=11.6\text{Hz}$ , 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 3H), 1.75-1.63 (m, 3H), 1.61-1.52 (m, 2H)。

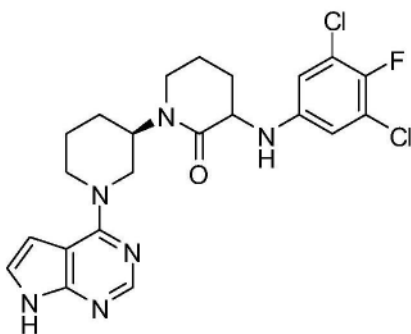
[0824]



[0825] (3'R)-3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基氨基)-1'-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物300以与针对276描述的类似方式制备,除了用3-氯-5-(三氟甲基)苯胺替代3,5-二氯苯胺。LCMS[M+1]:493.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 10.74和10.64 (2s, 1H), 8.33 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.09和7.03 (2s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.72 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.56 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 1H), 5.42和5.38 (2s, 1H), 4.79-4.64 (m, 2H), 4.51-4.48 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.20 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 7H), 1.61-1.52 (m, 1H)。

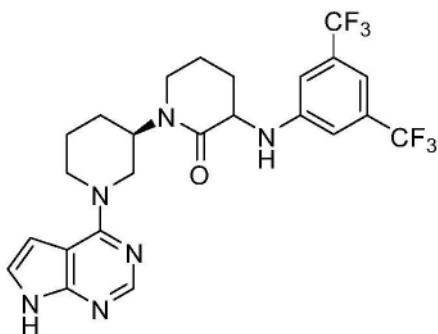


[0826]



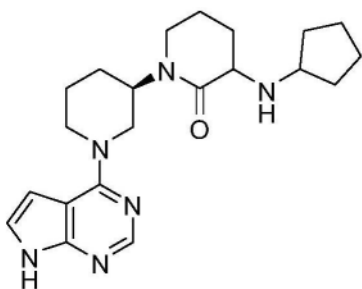
[0827] (3'R)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基氨基)-1'-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双吡啶-2-酮。化合物301以与276中描述的类似方式制备,除了用3,5-二氯-4-氟苯胺替代3,5-二氯苯胺。LCMS[M+1]:477.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ 8.12-8.10(m, 1H), 7.12-7.09(m, 1H), 6.71-6.64(m, 3H), 4.74-4.62(m, 2H), 4.49-4.39(m, 1H), 4.09-3.09(m, 1H), 3.54-3.42(m, 2H), 3.30-3.21(m, 1H), 3.10-3.02(m, 1H), 2.65-2.63(m, 1H), 2.23-2.21(m, 1H), 2.01-1.89(m, 4H), 1.78-1.69(m, 2H)。

[0828]



[0829] (3'R)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基氨基)-1'-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双吡啶-2-酮。302的化合物以与276中描述的类似方式制备,除了用3,5-双(三氟甲基)苯胺替代3,5-二氯苯胺。LCMS[M+1]:527.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 10.11(s, 1H), 8.33(d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.17(s, 1H), 7.08-7.07(dd,  $J=2.3, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.97(s, 2H), 6.57(dd,  $J=2.3, 13.2\text{Hz}$ , 1H), 6.51(dd,  $J=2.3, 13.2\text{Hz}$ , 1H), 4.80-4.69(m, 2H), 4.58-4.47(m, 1H), 3.96-3.90(m, 1H), 3.51-3.79(m, 2H), 3.20(q,  $J=11.6\text{Hz}$ , 1H), 3.11-3.01(m, 1H), 2.51-2.47(m, 1H), 2.01-1.82(m, 4H), 1.75-1.61(m, 4H)。

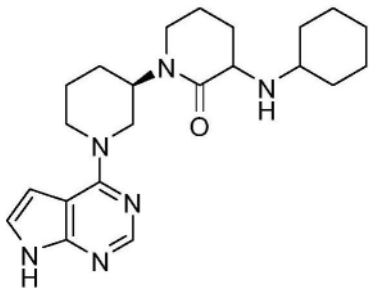
[0830]



[0831] (3'R)-3-(环戊基氨基)-1'-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双吡啶-2-酮。化合物303以与276中描述的类似方式制备,除了用环戊胺替代3,5-二氯苯胺。LCMS[M+1]:383.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$ 8.30(s, 1H), 7.33(d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.99(d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 4.69和4.66(2s, 1H), 4.52-4.41(m, 1H), 4.10-3.98(m, 1H), 3.76-3.70(m, 1H), 3.61-3.45(m, 4H), 2.41-2.38(m, 1H), 2.17-1.98(m, 8H), 1.83-1.67(m, 6H), 1.38-1.33(m, 1H), 1.23-

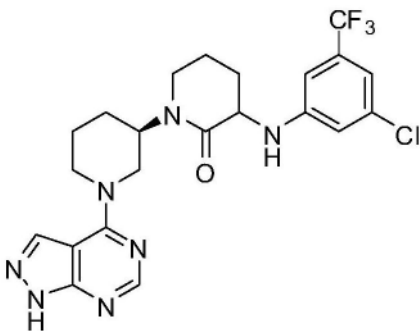
1.19 (m, 1H)。

[0832]



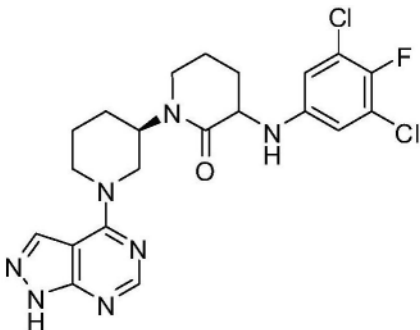
[0833] (3'R)-3-(环己基氨基)-1'-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物304以与276中描述的类似方式制备,除了用环己胺替代3,5-二氯苯胺。LCMS[M+1]: 397. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ8.11 (s, 1H), 7.16 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.62 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.70-4.55 (m, 2H), 4.42-4.35 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.09-2.91 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.02-1.83 (m, 6H), 1.75-1.55 (m, 5H), 1.38-1.10 (m, 6H)。

[0834]



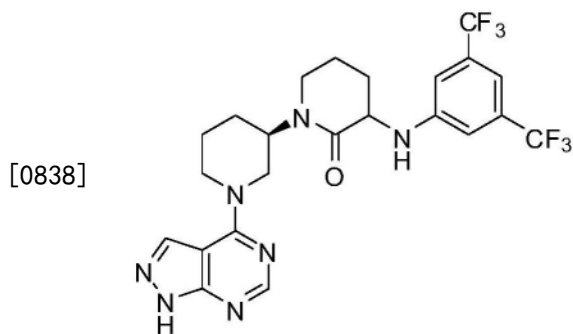
[0835] (3'R)-3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基氨基)-1'-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物305以与300中描述的类似方式制备,除了用4-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶替代4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。然后,获自胺化步骤的SEM保护的产物用HCl (3当量)的EtOH (20当量)溶液处理,并加热至回流2小时,溶剂在真空减少,残余物通过反相色谱C18柱和含有0.1% TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物305。LCMS[M+1]: 494. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ8.25-8.21 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.31-4.19 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 4H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 4H), 1.62-1.47 (m, 4H)。

[0836]

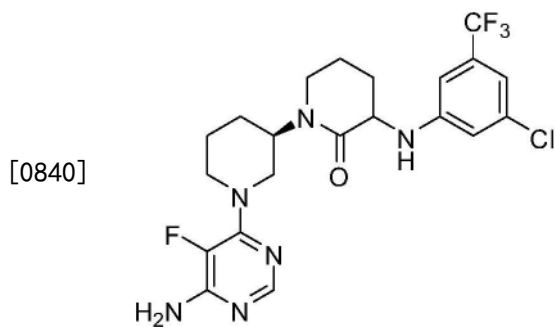


[0837] (3'R)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基氨基)-1'-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物306以与305中描述的类似方式制备,除了用3,5-二氯-4-氟苯胺替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS[M+1]: 478. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ8.83 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.73-

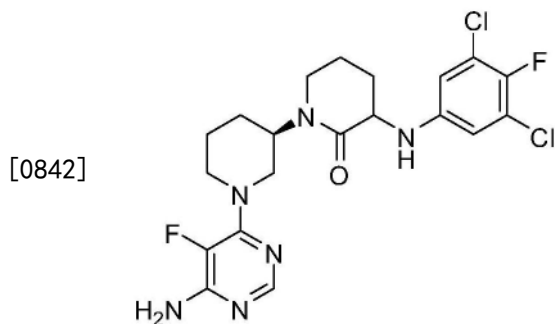
6.70 (m, 2H) , 4.51-4.41 (m, 1H) , 4.08-4.04 (m, 1H) , 3.51-3.42 (m, 3H) , 2.59-2.41 (m, 1H) , 2.15-2.02 (m, 6H) , 1.84-1.69 (m, 2H) 。



[0839] (3'R)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基氨基)-1'-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物307以与305中描述的类似方式制备,除了用3,5-双(三氟甲基)苯胺替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS[M+1]:528 <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ8.21和8.19(2s,1H) , 8.15和8.09(2s,1H) , 7.20(s,1H) , 6.99(s,1H) , 6.98(s,1H) , 4.41-4.31(m,1H) , 3.99-3.91(m,1H) , 3.53-3.38(m,4H) , 3.22-3.19(m,1H) , 2.49-2.41(m,1H) , 2.11-1.95(m,4H) , 1.82-1.42(m,4H) 。

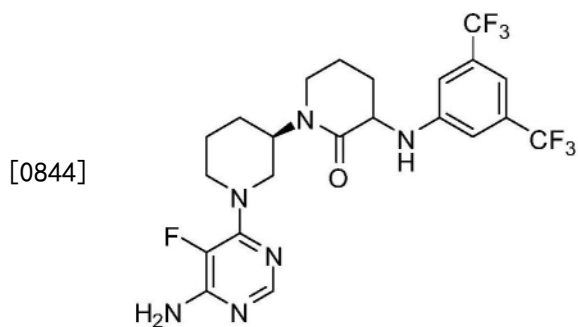


[0841] (3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物308以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用3-氯-5-(三氟甲基)苯胺替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS[M+1]:487. <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.91(s,1H) , 6.92(s,1H) , 6.72(s,1H) , 6.70(s,1H) , 5.32(s,1H) , 4.84(s,2H) , 4.38(t,J=2.5Hz,3H) , 3.83(s,1H) , 3.42-3.37(m,2H) , 3.04-3.03(m,1H) , 2.84(t,J=3.5Hz,1H) , 2.50-2.41(m,1H) , 2.04-1.57(m,8H) 。

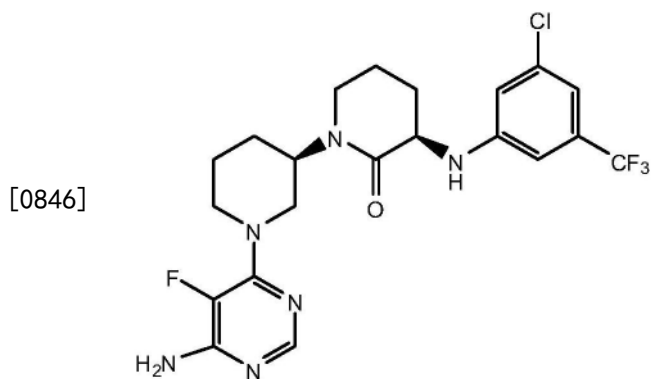


[0843] (3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3,5-二氯-4-氟苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物309以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用3,5-二氯-4-氟苯胺替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS[M+1]:471. <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ7.75(s,1H) , 6.70(s,1H) ,

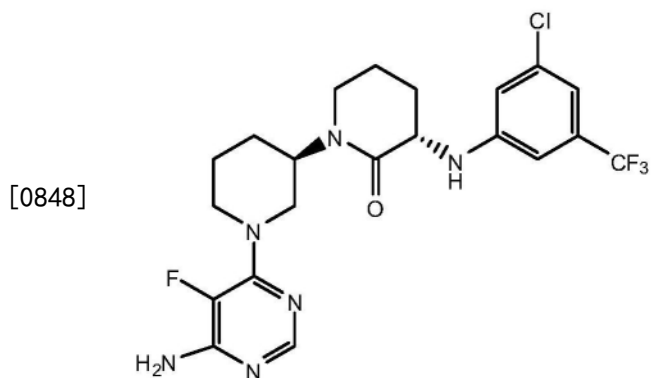
6.68 (s, 1H), 4.39-4.28 (m, 3H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.10 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.88 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.28-2.01 (m, 1H), 1.99-1.81 (m, 5H), 1.73-1.62 (m, 2H)。



[0845] (3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3,5-双(三氟甲基)苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物310以与针对化合物277描述的类似方式制备,除了用3,5-双(三氟甲基)苯胺替代3-氯-5-氟苯胺。LCMS [M+]: 521. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.75 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.36-4.19 (m, 3H), 3.50-3.34 (m, 3H), 3.12 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.89 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 3H)。

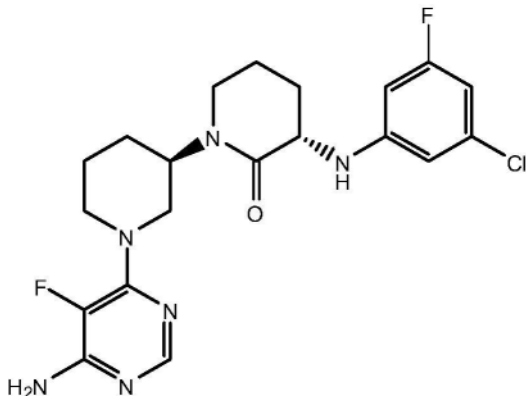


[0847] (3R,3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。利用在Chiralcel OD-H (3x15cm) 柱上的SFC分离从1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮(化合物308)的手性分离获得化合物311。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ=7.92 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.71 (d, J=10.5Hz, 2H), 5.32 (d, J=3.3Hz, 1H), 4.69 (br. s., 2H), 4.28-4.52 (m, 3H), 3.77-3.91 (m, 1H), 3.29-3.53 (m, 2H), 3.03 (t, J=11.5Hz, 1H), 2.84 (br. s., 1H), 2.48 (dd, J=13.2, 5.6Hz, 1H), 1.91-2.07 (m, 2H), 1.70-1.91 (m, 2H), 1.48-1.67 (m, 2H)。EIMS (m/z): C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O (M<sup>+</sup>) 的计算值为487, 实测值为487。



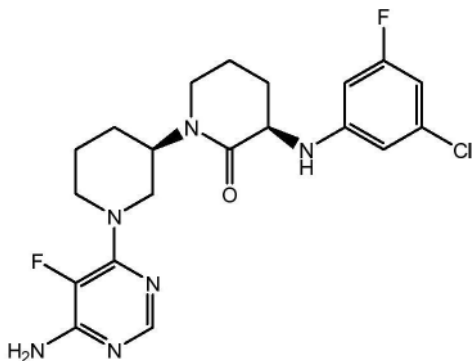
[0849] (3S,3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。利用在Chiralcel OD-H(3x15cm)柱上的SFC分离从1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮(化合物308)的手性分离获得化合物312。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz): $\delta$ =7.93(s,1H),6.92(s,1H),6.72(d,J=10.3Hz,2H),5.33(d,J=3.0Hz,1H),4.76(br.s.,2H),4.29-4.49(m,3H),3.80-3.91(m,1H),3.30-3.48(m,2H),3.05(t,J=11.9Hz,1H),2.84(t,J=12.3Hz,1H),2.47(dd,J=13.1,5.8Hz,1H),1.50-2.04(m,6H)。EIMS(m/z):C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O(M<sup>+</sup>)的计算值为487,实测值为487。

[0850]



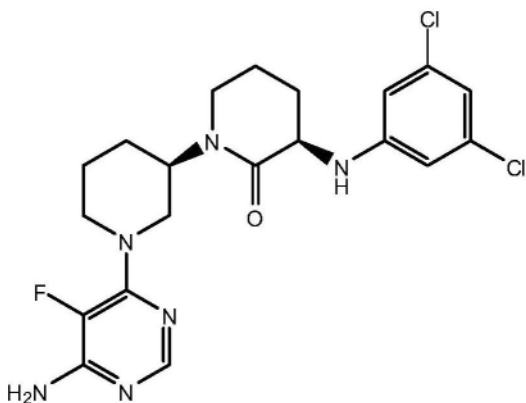
[0851] (3R,3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。利用在Chiralcel OD-H(2x20cm)柱上的SFC分离从1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮(化合物277)的手性分离获得化合物313。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz): $\delta$ =7.93(s,1H),6.35-6.45(m,2H),6.21(d,J=11.0Hz,1H),5.24(br.s.,1H),4.77(br.s.,2H),4.38(d,J=10.8Hz,3H),3.79(br.s.,1H),3.38(d,J=11.5Hz,2H),3.03(br.s.,1H),2.84(br.s.,1H),2.45(br.s.,1H),1.67-2.00(m,7H),1.55ppm(br.s.,1H)。EIMS(m/z):C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O(M<sup>+</sup>H)的计算值为437,实测值为437。

[0852]



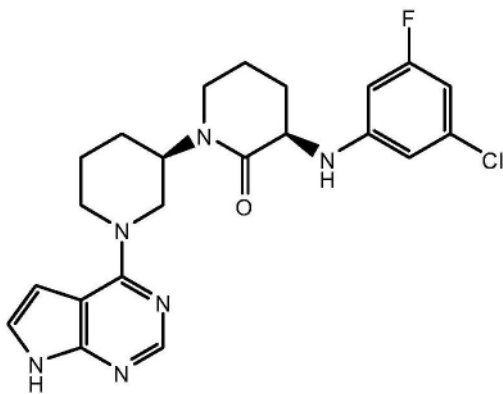
[0853] (3S,3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。利用在Chiralcel OD-H(2x20cm)柱上的SFC分离从1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮(化合物277)的手性分离获得化合物314。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz): $\delta$ =7.89(s,1H),6.45(d,J=8.5Hz,1H),6.40(s,1H),6.22(d,J=11.0Hz,1H),4.60(d,J=12.3Hz,2H),4.28-4.39(m,1H),3.82(d,J=5.5Hz,1H),3.30-3.49(m,2H),3.17(s,1H),2.97(br.s.,1H),2.42-2.56(m,1H),1.99(d,J=5.5Hz,5H),1.69-1.81(m,1H),1.50-1.63ppm(m,1H)。EIMS(m/z):C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O(M<sup>+</sup>H)的计算值为437,实测值为437。

[0854]



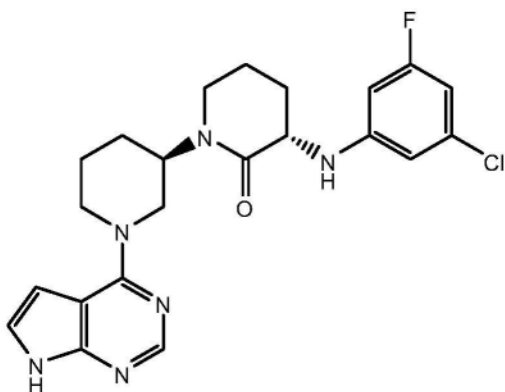
[0855] (3R,3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3,5-二氯苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。利用在Chiralcel OD-H(2x20cm)柱上的SFC分离从1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3,5-二氯苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮(化合物278)的手性分离获得化合物315。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,400MHz): $\delta$ =7.93(d,J=1.3Hz,1H),6.69(s,1H),6.49(d,J=1.3Hz,2H),5.20(d,J=3.0Hz,1H),4.72(br.s.,2H),4.38(d,J=12.3Hz,3H),3.73-3.84(m,1H),3.39(dt,J=12.0,6.3Hz,2H),3.04(s,1H),2.75-2.90(m,1H),2.39-2.54(m,1H),1.68-2.03(m,6H),1.48-1.64(m,8H)。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O(M<sup>+</sup>+1)的计算值为453,实测值为453。

[0856]



[0857] (3R,3'R)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1'-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双哌啶-2-酮。利用在Chiralcel OD-H(2x20cm)柱上的SFC分离从3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1'-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双哌啶-2-酮(化合物275)的手性分离获得化合物316。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz): $\delta$ =8.23-8.39(m,1H),7.11(d,J=3.3Hz,1H),6.56-6.68(m,1H),6.32-6.49(m,2H),6.15-6.30(m,1H),5.19-5.33(m,1H),4.67-4.86(m,2H),4.35-4.52(m,1H),3.75-3.90(m,1H),3.33-3.52(m,2H),3.17-3.32(m,1H),2.99-3.15(m,1H),2.40-2.56(m,1H),1.89-2.11(m,4H),1.70-1.86(m,1H)。C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>6</sub>O(M<sup>+</sup>+1)的计算值为443.9,实测值为443.9

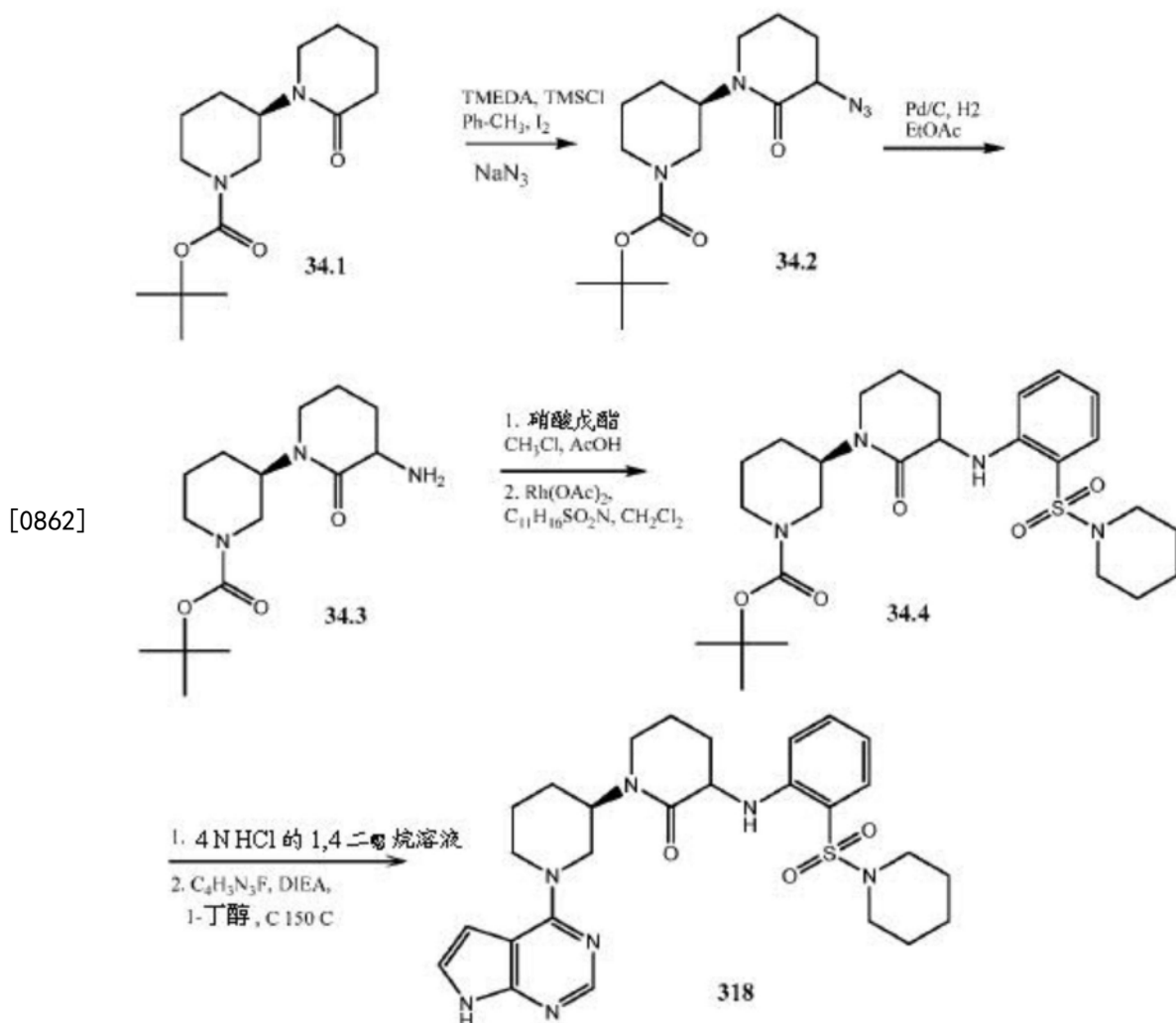
[0858]



[0859] (3S,3'R)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1'-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双哌啶-2-酮。利用在Chiralcel OD-H(2x20cm)柱上的SFC分离从3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1'-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双哌啶-2-酮(化合物275)的手性分离获得化合物317。 $C_{22}H_{24}ClFN_6O$  ( $M^++1$ )的计算值为443.9,实测值为443.9<sup>1</sup>H NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 8.28 (br. s., 1H), 7.10 (d,  $J=3.0$ Hz, 1H), 6.60 (br. s., 1H), 6.36-6.49 (m, 2H), 6.23 (d,  $J=10.8$ Hz, 1H), 5.20 (br. s., 1H), 4.80 (d,  $J=12.8$ Hz, 2H), 4.46 (br. s., 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.34-3.53 (m, 3H), 3.24 (s, 1H), 3.09 (br. s., 1H), 2.15-2.58 (m, 3H), 1.99 (d,  $J=5.5$ Hz, 2H), 1.72-1.86 (m, 1H)。 $C_{22}H_{24}ClFN_6O$  ( $M^++1$ )的计算值为443.9,实测值为443.9

[0860] 实施例34

[0861] 方案34



[0863] (3'R)-3-叠氮基-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯。在0℃、N<sub>2</sub>下向34.1 (1.0当量)的无水甲苯(70当量)溶液依次添加TMEDA(3.0当量)和TMSCl(2.0当量)。在0.5小时之后,分小部分小心添加I<sub>2</sub>(1.4当量),然后反应在室温搅拌16小时。混合物用EtOAc(10mL)稀释,用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(10mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并通过旋转蒸发器浓缩而提供粗产物,粗产物没有纯化而直接用于下一步骤。残余物溶解于DMF(27mL)并在80℃下用叠氮化钠(3当量)处理过夜。反应混合物在真空浓缩而得到残余物,残余物用H<sub>2</sub>O稀释,并用EtOAc萃取数次。有机萃取物被合并,用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩而得到油,该油通过柱色谱(硅胶梯度EtOAc/己烷)纯化而得到化合物34.2(65%)。

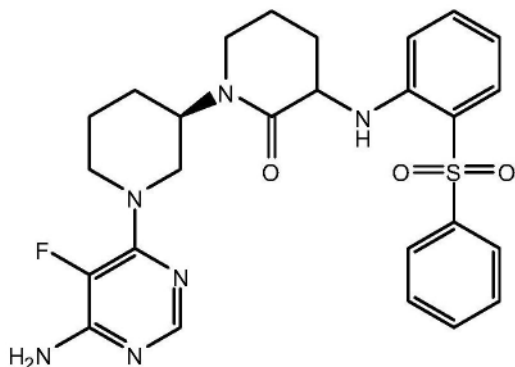
[0864] (3'R)-3-重氮基-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯。向34.2(1当量)的EtOH(100当量)溶液添加碳载钯(5%wt)并置于大气压的氢气氛下持续12小时。溶液经 Celite® 过滤,用EtOH(3X10mL)洗涤并真空浓缩而得到为油的胺,其没有纯化而使用。该胺溶解于CHCl<sub>3</sub>(50当量),用AcOH(0.1当量)、亚硝酸戊酯(1.2当量)处理并加热至回流持续3小时。溶液被冷却至0℃,并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(10mL)稀释,有机相被分离,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩而得到黄色油。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ=4.16-4.36(m, 2H), 3.90-4.17(m, 4H), 3.38-3.57(m, 2H), 3.16-3.36(m, 6H), 2.80(br. s., 10H), 2.49-2.70(m, 4H), 2.19-2.32(m, 1H), 1.89-2.01(m, 1H), 1.54-1.87(m, 6H), 1.45(s, 9H)。

[0865] (3'R)-3-(2-(哌啶-1-基磺酰基)苯基氨基)-1'-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-



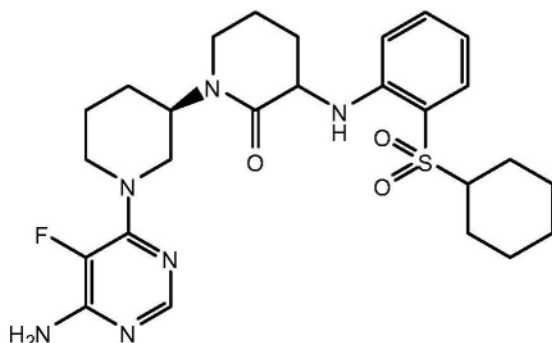
1,3'-双哌啶-2-酮。向(3'R)-3-重氮基-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯(1当量)的 $\text{CHCl}_3$ (50当量)溶液添加Rh(II)乙酸酯(0.1当量)和2-(哌啶-1-基磺酰基)苯胺(1.2当量),溶液在室温搅拌2小时。溶剂在真空去除而提供油,该油通过硅胶色谱(梯度己烷-EtOAc)纯化而得到X。Boc保护的哌啶34.4溶解于1,4-二噁烷(10当量)并用4N HCl的二噁烷(10当量)溶液处理。溶液被搅拌2小时,通过添加 $\text{NaHCO}_3$ 而猝灭,并用EtOAc萃取。有机相被分离,干燥,并真空浓缩而得到油。粗胺溶解于1-丁醇(30当量),用 $\text{Et}_3\text{N}$ (2.5当量)和4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶(1当量)处理,并加热至80℃持续12小时。溶液被冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取,有机相被干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空浓缩而得到油,该油通过反相色谱C18柱和含有0.1% TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物318。EIMS(m/z): $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ (M+1)的计算值为538.3,实测值为538.30。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$  400MHz): $\delta=8.14-8.27$ (m, 1H), 7.46-7.54(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.38(m, 1H), 6.76(m, 1H), 6.96(m, 1H), 6.59-6.69(m, 1H), 4.34-4.62(m, 3H), 4.07-4.19(m, 1H), 3.35-3.52(m, 3H), 2.92-3.05(m, 4H), 2.29-2.43(m, 1H), 1.85-2.06(m, 6H), 1.63-1.81(m, 1H), 1.44-1.60(m, 6H), 1.29-1.41(m, 3H)。

[0866]



[0867] 1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(2-(苯基磺酰基)苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物319以与318中描述的类似方式制备,除了用2-(苯基磺酰基)苯胺替代2-(哌啶-1-基磺酰基)苯胺。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): $\delta=7.96$ (d, J=7.8Hz, 2H), 7.83-7.93(m, 2H), 7.41-7.56(m, 3H), 7.34(br.s., 1H), 6.74(d, J=6.8Hz, 1H), 6.66(d, J=3.3Hz, 1H), 4.51-4.69(m, 2H), 4.21-4.42(m, 1H), 3.95-4.04(m, 1H), 3.37-3.46(m, 1H), 3.33(d, J=5.8Hz, 2H), 3.14-3.25(m, 0H), 2.92-3.07(m, 1H), 2.21-2.39(m, 1H), 1.86-2.03(m, 5H), 1.66-1.83(m, 1H), 1.46-1.62(m, 1H)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$ (M<sup>+</sup>H)的计算值为526,实测值为526。

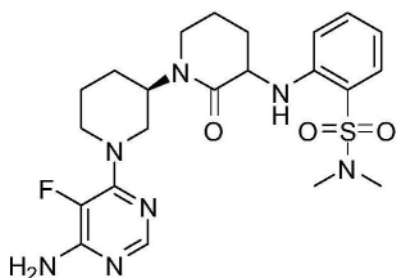
[0868]



[0869] (3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(2-(环己基磺酰基)苯基氨基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物320以与318中描述的类似方式制备,除了用2-(环己基磺酰基)苯胺替代2-(哌啶-1-基磺酰基)苯胺。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ , 400MHz): $\delta=7.86-7.98$ (m, 1H), 7.45-7.56

(m, 1H) , 7.33-7.42 (m, 1H) , 6.76-6.87 (m, 1H) , 6.61-6.75 (m, 1H) , 4.40-4.53 (m, 2H) , 4.22-4.36 (m, 1H) , 4.05-4.18 (m, 1H) , 3.28-3.47 (m, 3H) , 2.90-3.14 (m, 2H) , 2.24-2.42 (m, 1H) , 1.78-1.95 (m, 8H) , 1.69-1.78 (m, 2H) , 1.47-1.69 (m, 3H) , 1.29-1.39 (m, 2H) , 1.05-1.24 (m, 4H) 。 $C_{26}H_{35}FN_6O_3S$  ( $M^+$ ) 的计算值为530, 实测值为530.

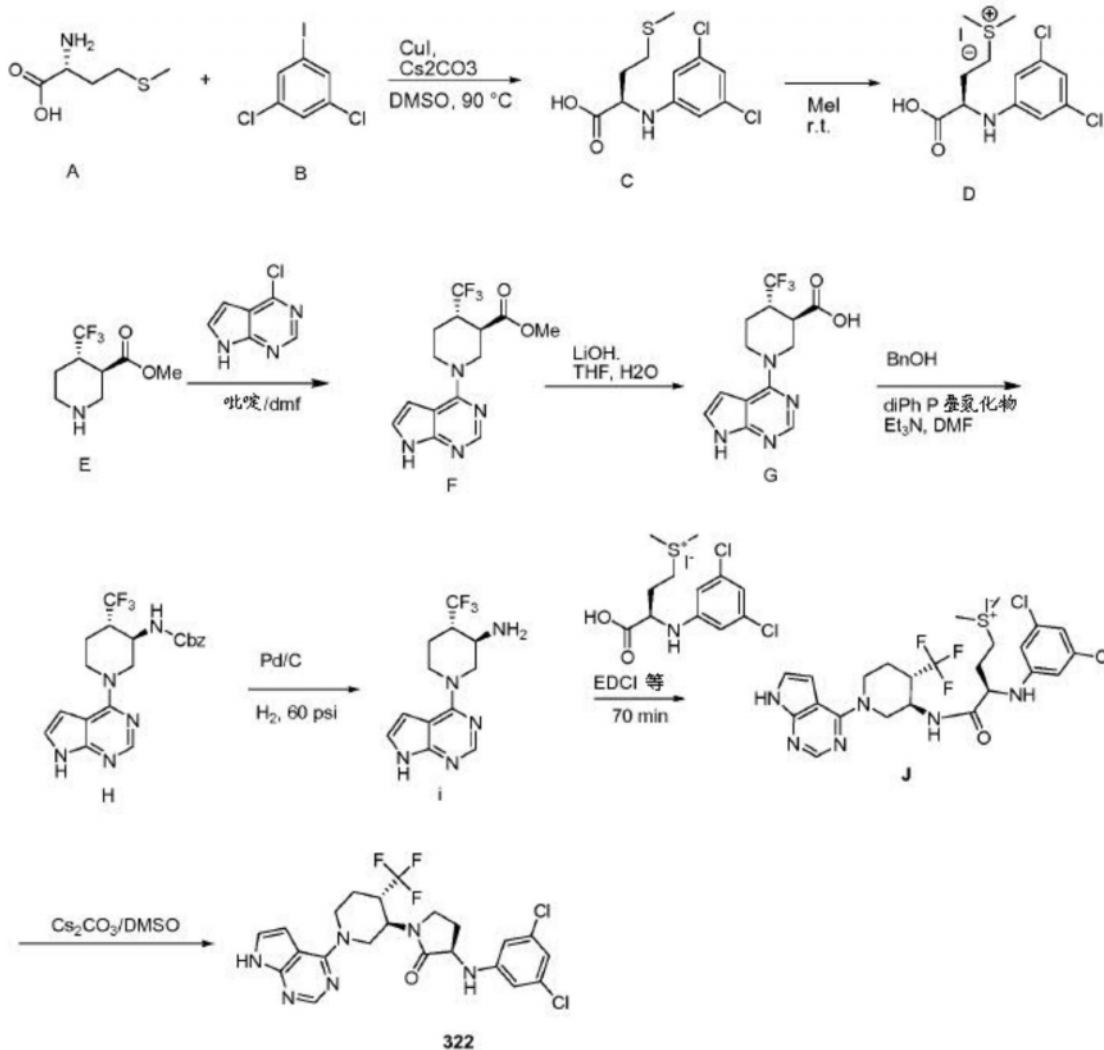
[0870]



[0871] 2-((3'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-2-氧代-1,3'-双哌啶-3-基氨基)-N,N-二甲基苯磺酰胺。化合物321以与318中描述的类似方式制备,除了用2-氨基-N,N-二甲基苯磺酰胺替代2-(哌啶-1-基磺酰基)苯胺。LCMS  $[M+1]$ : 492.  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ 9.00 (s, 1H) , 7.49-7.27 (m, 2H) , 7.12-6.88 (m, 2H) , 6.52 (s, 2H) , 4.27-3.94 (m, 3H) , 3.66-3.31 (m, 3H) , 3.03 (t,  $J=11.6$ Hz, 1H) , 2.81 (t,  $J=11.6$ Hz, 1H) , 2.64 (s, 3H) , 2.63 (s, 3H) , 2.20-2.09 (m, 1H) , 1.81-1.65 (m, 3H) , 1.59-1.46 (m, 3H) , 1.41-1.37 (m, 2H) .

[0872] 实施例35

[0873] 方案35



[0874]

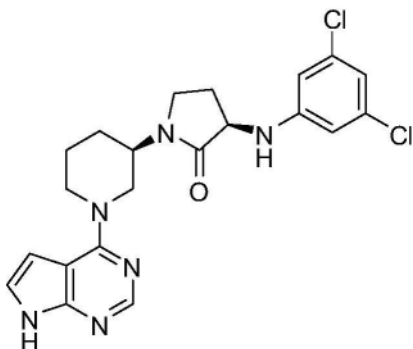
[0875] (R) - (3-羧基-3- (3-氯-5-氟苯基氨基) 丙基) 二甲基碘化铈。D-蛋氨酸A (2.50g, 16.8mmol)、1,3-二氯-5-碘-苯B (4.6g, 17mmol)、碘化铜(I) (0.80g, 4.2mmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.6g, 20mmol) 在DMSO (20mL) 中的混合物在90℃加热23小时。向反应混合物添加5% 柠檬酸, 直至pH=4, 然后混合物用EtOAc (3x50mL) 萃取。该粗产物通过柱色谱 (梯度MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化而得到为油的预期产物 (2.59g, 54% 产率)。蛋氨酸C和MeI (15mL, 240mmol) 的混合物在25℃下搅拌18小时, 然后添加TBME而形成沉淀, 该沉淀被过滤而提供棕色固体D (3.1g, 42%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=6.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.0Hz, 2H), 4.33-4.15 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.85 (s, 3H); m/z 308 (M-128)。

[0876] 反式1- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -4- (三氟甲基) 哌啶-3-羧酸。外消旋的反式-4- (三氟甲基) 哌啶-3-羧酸甲酯E (1.00g, 4.74mmol)、4-氯吡咯并[2,3-d]嘧啶 (0.873g, 5.68mmol) 和吡啶 (0.766mL, 9.47mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液在80℃加热24小时。溶液用盐水稀释, 反应混合物用EtOAc萃取。有机相在真空浓缩而得到残余物, 残余物用LiOH (0.9g, 37.8mmol) 的水 (40mL) 溶液处理, 搅拌68小时。得到的沉淀被过滤而得到固体G (782mg, 52.5% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=11.63 (br. s., 1H), 8.11 (s, 1H), 7.15 (dd, J=2.5, 3.5Hz, 1H), 6.60 (dd, J=1.9, 3.6Hz, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.51 (m, 1H); m/z 315 [M+1]。

[0877] 反式1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)哌啶-3-胺。酸G (0.78g, 2.5mmol)、苄醇 (2.57mL, 24.9mmol)、叠氮磷酸二苯酯 (1.61mL, 7.47mmol) 和Et<sub>3</sub>N (1.04mL, 7.46mmol) 在DMF (7.9mL) 中的混合物在80℃加热40小时。然后向反应混合物添加水, 粗产物用EtOAc萃取, 有机相在真空浓缩而得到残余物, 残余物通过柱色谱 (梯度EtOAc/己烷) 纯化而得到白色固体。Cbz保护的胺H和钯 (370mg, 0.1742mmol) 在DMF (10mL) 和乙醇 (4mL, 70mmol) 中的混合物在60psi H<sub>2</sub>下搅拌17小时。粗产物通过柱色谱 (梯度己烷/MeOH) 纯化而得到为白色固体的胺i (185mg, 26%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=11.80-11.60 (m, 1H), 8.19-8.07 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 1H), 6.73-6.56 (m, 1H), 4.78-4.54 (m, 2H), 3.15-2.99 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.91-1.70 (m, 1H), 1.44 (m, 1H); m/z 286 [M+1].

[0878] 反式((R)-4-((1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)哌啶-3-基氨基)-3-(3,5-二氯苯基氨基)-4-氧代丁基)二甲基脲。向胺i (100mg, 0.4mmol)、D (127mg, 0.29mmol) 在THF (1.9mL) 中的混合物添加1-羟基苯并三唑 (39mg, 0.29mmol)、EDCI (56mg, 0.29212mmol) 和4-甲基吗啉 (96μL, 0.87637mmol)。在25℃搅拌70分钟之后, THF被去除而得到残余物。粗酰胺和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500mg, 1mmol) 在DMSO (0.97mL) 中的混合物在50℃加热2小时。反应混合物通过反相色谱C18柱和含有0.1% TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物322。LCMS m/z 513 [M]<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ=8.19 (s, 1H), 7.22-7.08 (m, 1H), 6.77-6.48 (m, 4H), 4.78-4.65 (m, 1H), 4.37-4.09 (m, 2H), 3.70-3.35 (m, 3H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.26-2.09 (m, 1H), 2.03-1.80 (m, 1H), 1.72 (dd, J=3.1, 12.9Hz, 1H), 0.90 (d, 1H)。

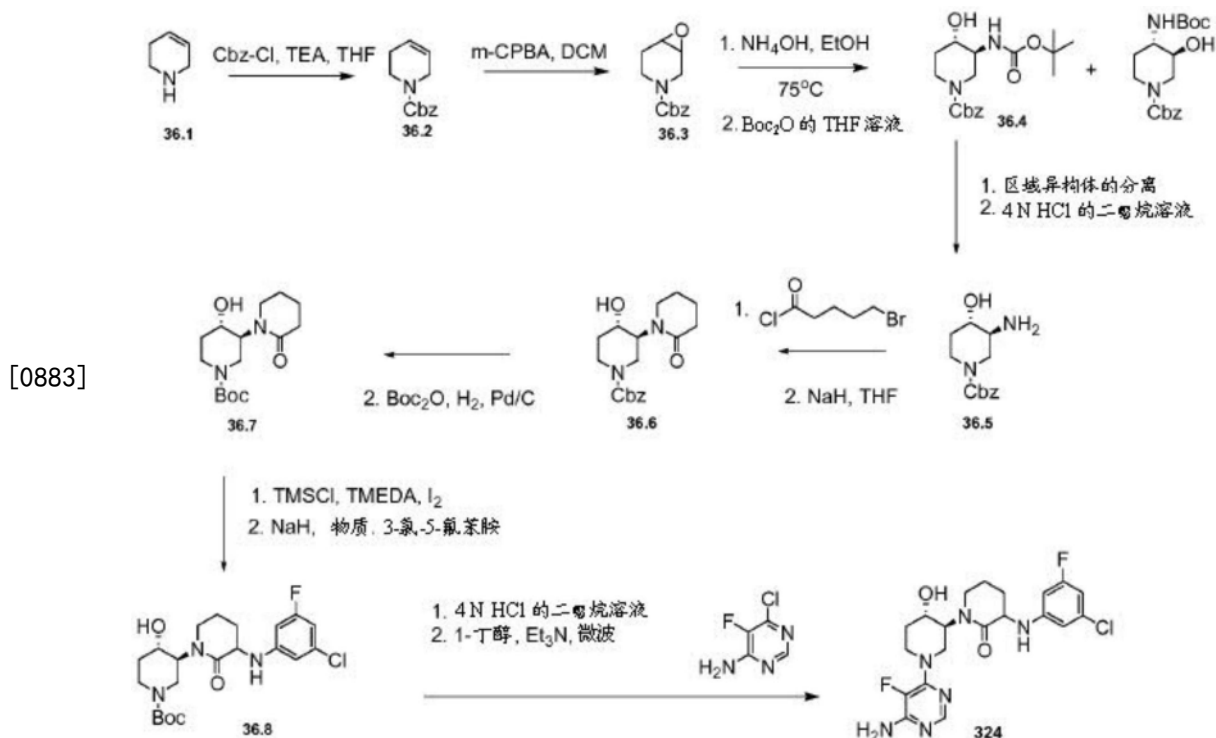
[0879]



[0880] (R)-1-((R)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-3-(3,5-二氯苯基氨基)吡咯烷-2-酮。化合物323以与针对化合物322描述的类似方式制备, 除了用(R)-哌啶-3-基氨基甲酸苄酯替代反式4-(三氟甲基)哌啶-3-羧酸甲酯。LCMS m/z 445 (M)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=8.36-8.20 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.75-6.66 (m, 2H), 6.66-6.59 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.01-1.51 (m, 6H)。

[0881] 实施例36

[0882] 方案36



[0884] 5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸苄酯。1,2,3,6-四氢吡啶36.1(1当量)、碳酸钠(1.5当量)和水(45当量)的溶液在冰水浴中冷却。经1小时滴加氯甲酸苄酯(1.1当量),在5℃维持2小时,然后温至室温持续16小时。反应混合物用盐水稀释,产物被萃取入EtOAc,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并真空浓缩而得到油。残余物通过快速色谱(10%EtOAc/己烷至100%EtOAc)纯化而得到为无色油的化合物36.2(99%产率)。EIMS(m/z):C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>+1)的计算值为218.26.,实测值为218.10。

[0885] 7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-2-羧酸苄酯。向在冰水浴中冷却的化合物36.2(1当量)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150mL)溶液添加溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(14当量)的M-氯过苯甲酸(1.2当量),在5℃维持2小时,然后温至室温持续16小时。反应混合物被转移至分液漏斗,有机物用5%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至油。残余物通过快速色谱(10%EtOAc/己烷至100%EtOAc)纯化而提供为无色油的化合物36.3(73%产率)。EIMS(m/z):C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>(M<sup>+</sup>+1)的计算值为234.26.,实测值为234.00。

[0886] 反式3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯。在密封管中添加化合物36.3(1当量)、氢氧化铵(22当量)和乙醇(60当量),并加热至80℃持续16小时。反应混合物被冷却至室温,真空下除去溶剂而得到为区域异构体混合物的产物。得到的油用THF(100mL)和乙醇(100mL)稀释,添加二碳酸二叔丁酯(1.2当量),在室温搅拌16小时,真空除去溶剂而得到为油的产物。残余物通过快速色谱(10%EtOAc/己烷至100%EtOAc)纯化而得到为白色固体的化合物36.4(39%产率)。EIMS(m/z):C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>(M<sup>+</sup>+1)的计算值为351.41.,实测值为350.90。

[0887] 反式3-氨基-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯。化合物36.4(1当量)和4M HCl在二噁烷(7.5当量)中的溶液在室温搅拌6小时,随后真空除去溶剂。残余物用饱和NaHCO<sub>3</sub>研磨,产物被萃取入EtOAc,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩而得到为油的化合物36.5(97%产率)。EIMS(m/z):C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(M<sup>+</sup>+1)的计算值为251.29,实测值为251.00。

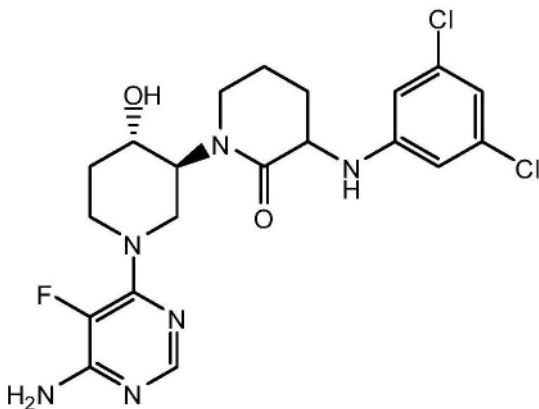
[0888] 反式4'-羟基-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸苄酯。向在冰水浴中冷却的化合物36.5 (1当量)的THF (26当量)溶液滴加5-溴-正戊酰氯 (1当量)和Et<sub>3</sub>N (2当量)。反应混合物被温至室温并搅拌2小时,用乙酸乙酯稀释并用5%柠檬酸水溶液 (200mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩至油。该油通过快速色谱 (50%EtOAc/己烷至100%EtOAc)纯化而得到未环化的中间体,该中间体溶解于THF (30当量)和氢化钠 (60%油悬液,3当量),加热至65℃持续16小时。向在冰水浴中冷却的反应混合物滴加甲醇,用EtOAc稀释并用5%柠檬酸水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩而提供油。油通过快速色谱 (EtOAc至5%CH<sub>3</sub>OH/EtOAc)纯化而提供为无色油的化合物36.6 (65%产率)。EIMS (m/z): C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>+1)的计算值为333.39,实测值为333.00。

[0889] 反式3-(3,5-二氯苯基氨基)-4'-羟基-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯。向化合物36.6 (4.1mmol)在THF (73当量)和乙醇 (100当量)中的溶液添加Boc酸酐 (1.2当量)和10%Pd/C (5当量)并氢化,直至H<sub>2</sub>吸收完全。反应混合物被过滤并真空浓缩而获得为白色固体的化合物36.7 (96%产率)。EIMS (m/z): C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>+Na)的计算值为321.38,实测值为321.23。

[0890] 反式1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-羟基-1,3'-双哌啶-2-酮。向在冰水浴中冷却的化合物36.7 (1当量)的甲苯 (50当量)溶液添加N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (4当量)和氯代三甲基硅烷 (3当量),使反应混合物回到室温持续30分钟。在10℃下分部分添加碘 (1.1当量)。在添加碘完成之后,反应混合物在室温搅拌3小时,随后用EtOAc稀释并用Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩而得到残余物。粗碘代中间体溶解于THF (19当量)并添加至3-氯-5-氟苯胺 (1当量)的THF (40当量)和氢化钠 (60%油悬液1.2当量)溶液。反应混合物在室温搅拌2小时,随后用EtOAc稀释并用5%柠檬酸洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空除去溶剂。残余物通过快速色谱 (10%EtOAc/己烷至100%EtOAc)纯化而提供为白色泡沫的化合物36.8 (39%产率)。EIMS (m/z): C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>+Na)的计算值为463.92,实测值为463.90。

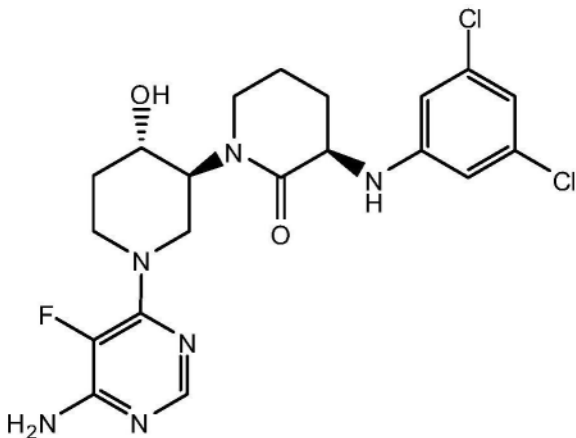
[0891] 反式-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-羟基-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物36.8 (0.05g, 0.11mmol)和4N HCl的二噁烷 (40当量)溶液在室温搅拌2小时,真空除去溶剂。残余物在1-丁醇 (2mL)中转移至微波管并添加6-氯-5-氟嘧啶-4-基胺 (1.7当量)和Et<sub>3</sub>N (3.5当量),在180℃微波90分钟。反应混合物用EtOAc稀释,并用5%柠檬酸水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空除去溶剂。残余物通过快速色谱 (10%EtOAc/己烷至100%EtOAc)纯化而提供为白色泡沫的化合物324 (30%产率)。EIMS (m/z): C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>+1)的计算值为452.89,实测值为452.90。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=7.76 (s, 1H), 6.56 (br. s., 3H), 6.49-6.30 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.18 (d, J=13.3Hz, 1H), 4.13-3.93 (m, 3H), 3.82 (ddd, J=5.0, 10.1, 15.2Hz, 1H), 3.05-2.78 (m, 2H), 2.21-2.05 (m, 1H), 2.03-1.68 (m, 4H), 1.63-1.35 (m, 3H)。

[0892]



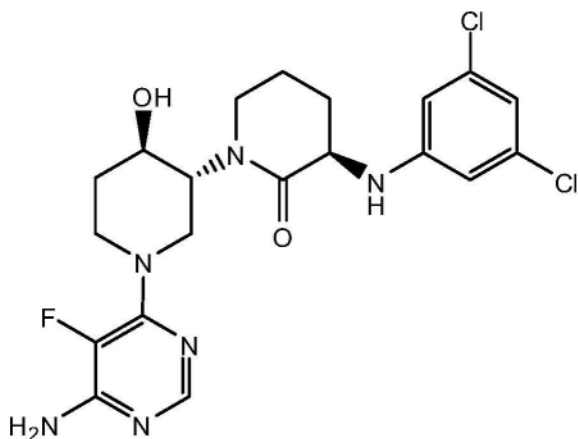
[0893] 反式1'- (6-氨基-5-氟嘧啶-4-基) -3- (3,5-二氯苯基氨基) -4'-羟基-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物325以与324中描述的类似方式制备,除了用3,5-二氯苯胺替代3-氯-5-氟苯胺。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) :  $\delta$  = 7.78 (d, J = 1.0Hz, 1H) , 6.62 (d, J = 1.8Hz, 2H) , 6.58 (t, J = 1.6Hz, 1H) , 4.26-4.42 (m, 2H) , 4.08 (dd, J = 10.3, 6.0Hz, 2H) , 3.40-3.58 (m, 2H) , 3.18 (t, J = 11.9Hz, 1H) , 2.96 (t, J = 12.3Hz, 1H) , 2.24 (dd, J = 12.5, 5.8Hz, 1H) , 1.90-2.13 (m, 3H) , 1.69-1.81 (m, 1H) , 1.56-1.68 (m, 1H) , 1.30 (s, 2H) , 0.91ppm (s, 1H) .

[0894]



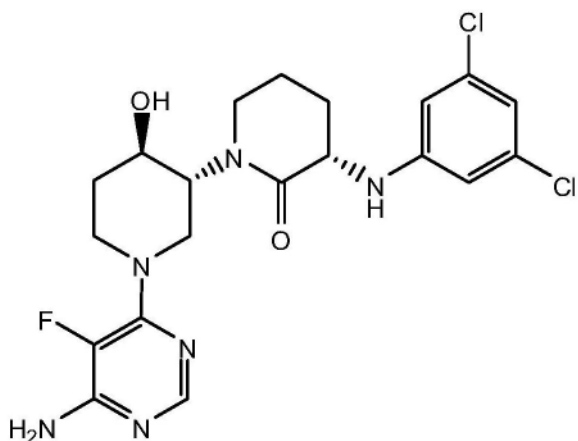
[0895] 反式 (3R) -1'- (6-氨基-5-氟嘧啶-4-基) -3- (3,5-二氯苯基氨基) -4'-羟基-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物326利用在OJ-H (2x25cm) CL-005柱上的SFC分离从3- (3-氯-5-氟苯基氨基) -1'- (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -1,3'-双哌啶-2-酮 (化合物325) 的手性分离获得。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) :  $\delta$  = 7.63-7.71 (m, 1H) , 6.51 (d, J = 1.8Hz, 3H) , 4.15-4.32 (m, 2H) , 3.87-4.08 (m, 3H) , 3.29-3.47 (m, 2H) , 2.98-3.07 (m, 1H) , 2.90-2.98 (m, 0H) , 2.80-2.90 (m, 1H) , 2.08-2.22 (m, 1H) , 1.95-2.03 (m, 1H) , 1.78-1.94 (m, 2H) , 1.45-1.68 (m, 2H) , 1.16-1.24ppm (m, 1H) .

[0896]



[0897] 反式(3R)-1'-((6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3,5-二氯苯基氨基)-4'-羟基-1,3'-双吡啶-2-酮。化合物327利用在OJ-H(2x25cm)CL-005柱上的SFC分离从3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1'-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双吡啶-2-酮(化合物325)的手性分离获得。<sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>,400MHz): $\delta$ =7.78(s,1H),6.56-6.64(m,3H),4.27-4.42(m,2H),3.98-4.18(m,3H),3.40-3.58(m,2H),3.13(t,J=11.8Hz,1H),2.91-3.02(m,1H),2.27(dd,J=12.8,6.3Hz,1H),2.09(dt,J=12.7,2.3Hz,1H),1.89-2.05(m,2H),1.57-1.78(m,2H)。

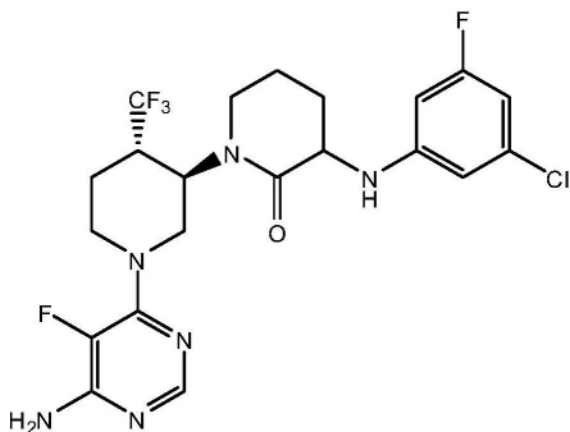
[0898]



[0899] 反式(3S)-1'-((6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3,5-二氯苯基氨基)-4'-羟基-1,3'-双吡啶-2-酮。化合物328利用在OJ-H(2x25cm)CL-005柱上的SFC分离从3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-1'-((7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,3'-双吡啶-2-酮(化合物324)的手性分离获得。<sup>1</sup>H NMR(甲醇-d<sub>4</sub>,400MHz): $\delta$ =7.78(s,1H),6.62(d,J=1.5Hz,2H),6.55-6.60(m,1H),4.26-4.43(m,2H),4.08(dd,J=10.3,6.0Hz,2H),3.40-3.58(m,2H),3.18(t,J=12.2Hz,1H),2.90-3.02(m,1H),2.24(dd,J=12.8,5.8Hz,1H),1.90-2.12(m,3H),1.69-1.80(m,1H),1.62ppm(dd,J=10.7,3.9Hz,1H)。

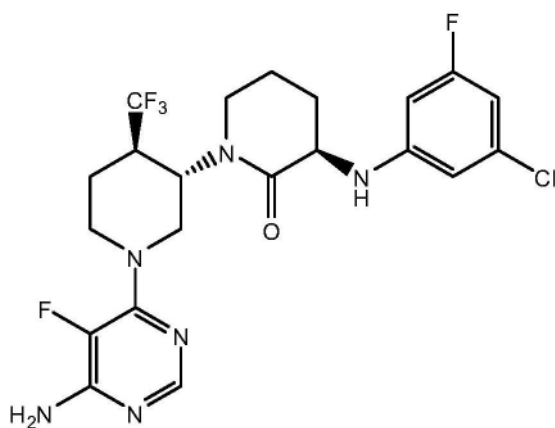


[0900]



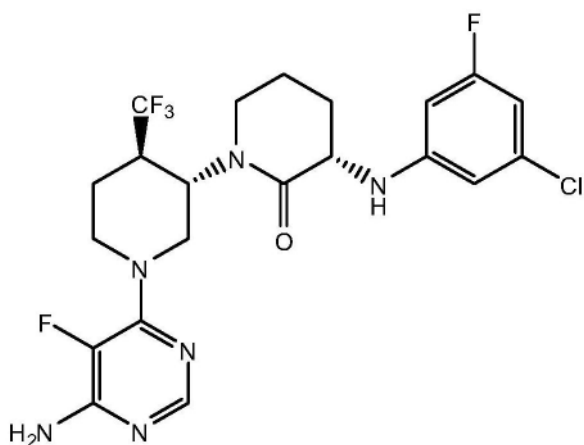
[0901] 反式1'- (6-氨基-5-氟嘧啶-4-基) -3- (3-氯-5-氟苯基氨基) -4'- (三氟甲基) -1, 3'-双哌啶-2-酮。化合物329以与针对化合物324描述的类似方式制备,除了用反式3-氨基-4- (三氟甲基) 哌啶-1-羧酸苄酯替代反式3-氨基-4-羟基哌啶-1-羧酸苄酯。ESI-MS  $m/z$  505 (M)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.92 (dd,  $J$  = 1.6, 2.6Hz, 1H), 7.26-6.93 (m, 1H), 6.62-6.50 (m, 1H), 6.50-6.33 (m, 2H), 4.39-3.97 (m, 3H), 3.53-3.14 (m, 4H), 3.12-2.93 (m, 1H), 2.23-1.94 (m, 2H), 1.95-1.67 (m, 2H), 1.68-1.32 (m, 2H)。

[0902]



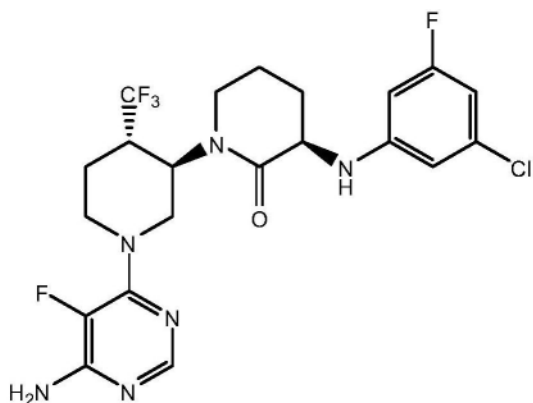
[0903] 反式 (3R) -1'- (6-氨基-5-氟嘧啶-4-基) -3- (3-氯-5-氟苯基氨基) -4'- (三氟甲基) -1, 3'-双哌啶-2-酮。化合物330利用在手性OD-H (2x20cm) 柱上的SFC分离从1'- (6-氨基-5-氟嘧啶-4-基) -3- (3-氯-5-氟苯基氨基) -4'- (三氟甲基) -1, 3'-双哌啶-2-酮 (化合物329) 的手性分离获得。ESI-MS  $m/z$  505 (M)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.84-7.74 (m, 1H), 6.54-6.45 (m, 1H), 6.41-6.25 (m, 2H), 4.49-4.26 (m, 2H), 4.07-3.92 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 3H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.33-2.15 (m, 1H), 2.13-1.87 (m, 3H), 1.80-1.56 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 1H)。

[0904]



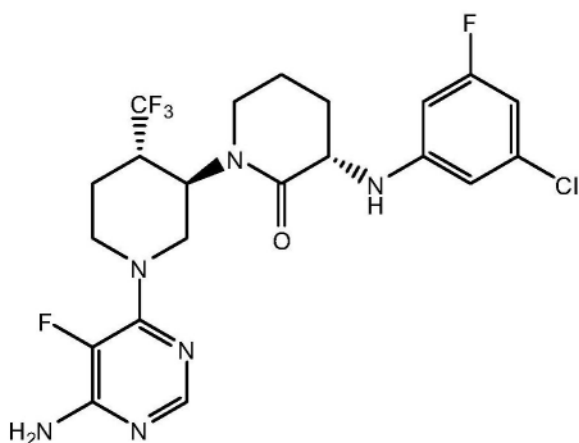
[0905] 反式(3S)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-(三氟甲基)-1,3'-双吡啶-2-酮。化合物331利用在手性OD-H(2x20cm)柱上的SFC分离从1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-(三氟甲基)-1,3'-双吡啶-2-酮(化合物329)的手性分离获得。ESI-MS  $m/z$  505 (M)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ =7.86-7.68 (m, 1H), 6.58-6.38 (m, 1H), 6.39-6.19 (m, 2H), 4.49-4.24 (m, 2H), 4.06-3.92 (m, 1H), 3.59-3.38 (m, 2H), 3.07-2.92 (m, 1H), 2.37-2.19 (m, 1H), 2.13-1.86 (m, 3H), 1.66 (m, 2H)。

[0906]



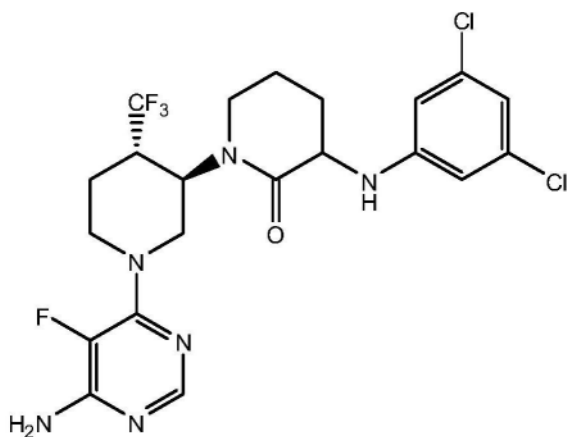
[0907] 反式(3R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-(三氟甲基)-1,3'-双吡啶-2-酮。化合物332利用在手性OD-H(2x20cm)柱上的SFC分离从1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-(三氟甲基)-1,3'-双吡啶-2-酮(化合物329)的手性分离获得。ESI-MS  $m/z$  505 (M)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ =7.83-7.73 (m, 1H), 6.54-6.43 (m, 1H), 6.39-6.26 (m, 2H), 4.48-4.25 (m, 2H), 4.07-3.91 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.36-2.17 (m, 1H), 2.13-1.87 (m, 3H), 1.76-1.53 (m, 2H), 1.31 (m, 1H)。

[0908]



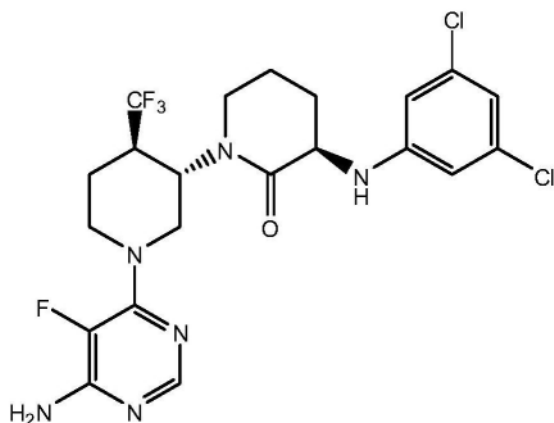
[0909] 反式(3S)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-(三氟甲基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物333利用在手性OD-H(2x20cm)柱上的SFC分离从1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-(三氟甲基)-1,3'-双哌啶-2-酮(化合物329)的手性分离获得。ESI-MS  $m/z$  505 (M)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ =7.84-7.73 (m, 1H), 6.54-6.43 (m, 1H), 6.39-6.26 (m, 2H), 4.47-4.27 (m, 2H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.62-3.36 (m, 3H), 3.08-2.93 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 1H), 2.13-1.84 (m, 3H), 1.78-1.52 (m, 2H)。

[0910]



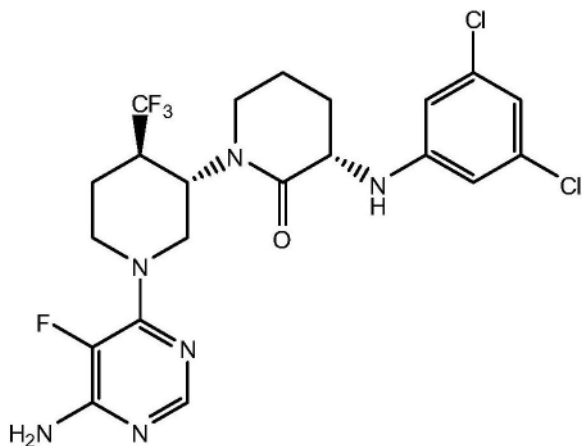
[0911] 反式1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3,5-二氯苯基氨基)-4'-(三氟甲基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物334以与针对化合物329描述的类似方式制备,除了用3,5-二氯苯胺替代3-氯-5-氟苯胺。ESI-MS  $m/z$  521 (M)。 $^1\text{H}$  NMR (甲醇- $d_4$ , 400MHz):  $\delta$ =7.79 (d,  $J$ =1.8Hz, 1H), 6.48-6.66 (m, 3H), 4.26-4.47 (m, 2H), 3.92-4.05 (m, 1H), 3.35-3.58 (m, 3H), 2.90-3.08 (m, 1H), 2.12-2.36 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 3H), 1.56-1.75ppm (m, 2H)。

[0912]



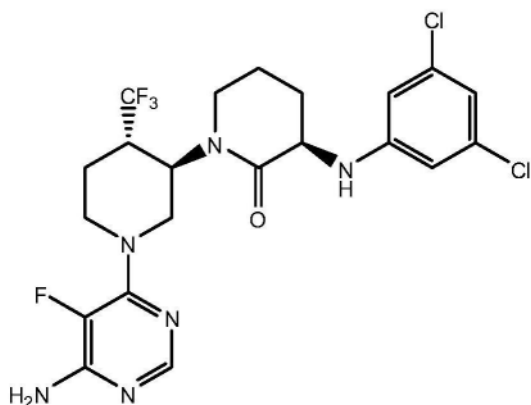
[0913] 反式 (3R) -1' - (6-氨基-5-氟嘧啶-4-基) -3- (3,5-二氯苯基氨基) -4' - (三氟甲基) -1,3' -双吡啶-2-酮。化合物335利用在手性OD-H (2x20cm) 柱上的SFC分离从1' - (6-氨基-5-氟嘧啶-4-基) -3- (3,5-二氯苯基氨基) -4' - (三氟甲基) -1,3' -双吡啶-2-酮(化合物334) 的手性分离获得。ESI-MS  $m/z$  521 (M)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.78 (s, 1H) , 6.67-6.50 (m, 3H) , 4.49-4.27 (m, 2H) , 4.08-3.91 (m, 1H) , 3.61-3.35 (m, 4H) , 3.08-2.95 (m, 1H) , 2.34-2.14 (m, 1H) , 2.13-1.84 (m, 3H) , 1.77-1.52 (m, 2H) .

[0914]



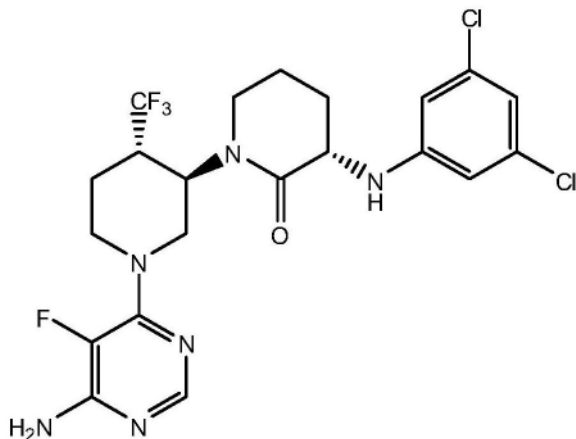
[0915] 反式 (3S) -1' - (6-氨基-5-氟嘧啶-4-基) -3- (3,5-二氯苯基氨基) -4' - (三氟甲基) -1,3' -双吡啶-2-酮。化合物336利用在手性OD-H (2x20cm) 柱上的SFC分离从1' - (6-氨基-5-氟嘧啶-4-基) -3- (3,5-二氯苯基氨基) -4' - (三氟甲基) -1,3' -双吡啶-2-酮(化合物334) 的手性分离获得。ESI-MS  $m/z$  521 (M)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.78 (s, 1H) , 6.64-6.49 (m, 3H) , 4.48-4.20 (m, 2H) , 4.07-3.88 (m, 1H) , 3.59-3.36 (m, 2H) , 3.08-2.94 (m, 1H) , 2.36-2.18 (m, 1H) , 1.90 (m, 3H) , 1.76-1.53 (m, 2H) .

[0916]



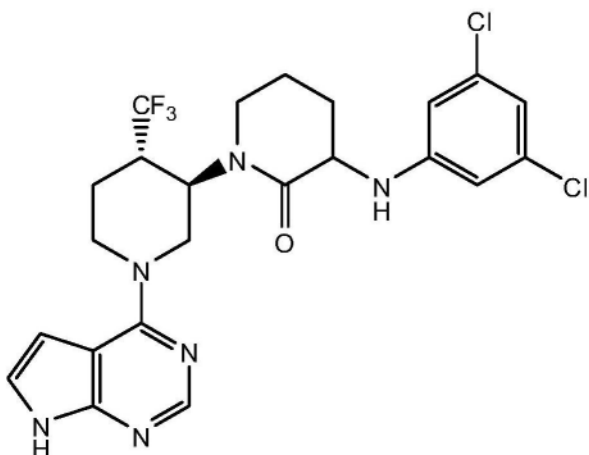
[0917] 反式 (3R) -1' - (6-氨基-5-氟嘧啶-4-基) -3- (3,5-二氯苯基氨基) -4' - (三氟甲基) -1,3' -双哌啶-2-酮。化合物337利用在手性OD-H (2x20cm) 柱上的SFC分离从1' - (6-氨基-5-氟嘧啶-4-基) -3- (3,5-二氯苯基氨基) -4' - (三氟甲基) -1,3' -双哌啶-2-酮 (化合物334) 的手性分离获得。ESI-MS  $m/z$  521 (M)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.86-7.73 (m, 1H), 6.67-6.48 (m, 3H), 4.48-4.25 (m, 2H), 4.08-3.90 (m, 1H), 3.58-3.37 (m, 2H), 3.06-2.93 (m, 1H), 2.37-2.15 (m, 1H), 2.15-1.85 (m, 3H) 1.77-1.56 (m, 2H)。

[0918]



[0919] 反式 (3S) -1' - (6-氨基-5-氟嘧啶-4-基) -3- (3,5-二氯苯基氨基) -4' - (三氟甲基) -1,3' -双哌啶-2-酮。化合物338利用在手性OD-H (2x20cm) 柱上的SFC分离从1' - (6-氨基-5-氟嘧啶-4-基) -3- (3,5-二氯苯基氨基) -4' - (三氟甲基) -1,3' -双哌啶-2-酮 (化合物334) 的手性分离获得。ESI-MS  $m/z$  521 (M)  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  = 7.85-7.70 (m, 1H), 6.67-6.51 (m, 3H), 4.48-4.25 (m, 2H), 4.09-3.92 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 3H), 3.08-2.93 (m, 1H), 2.32-2.12 (m, 1H), 2.11-1.88 (m, 3H), 1.63 (m, 2H)。

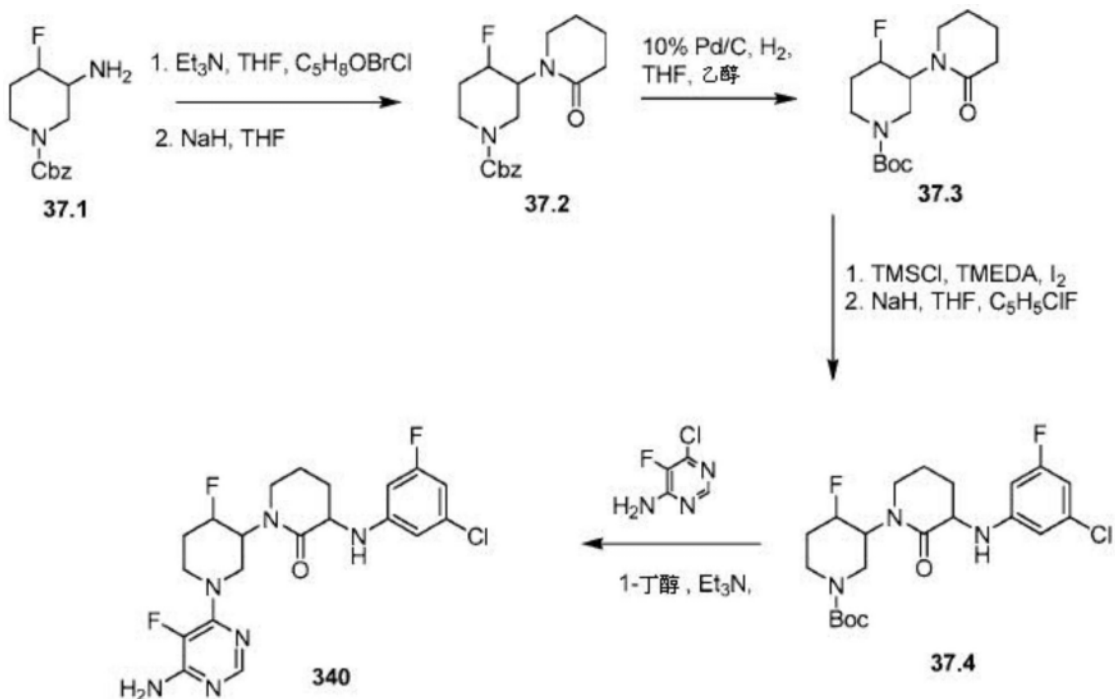
[0920]



[0921] 反式-3-(3,5-二氯苯基氨基)-1'-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4'-(三氟甲基)-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物339根据针对化合物334描述的方法合成,使用4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶替代6-氯-5-氟嘧啶-4-胺。EIMS ( $m/z$ ):  $C_{23}H_{23}Cl_2F_3N_6O$  ( $M^+$ ) 的计算值为527, 实测值为527.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 9.52-9.68 (m, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 2.5Hz, 1H), 7.11 (br. s., 1H), 6.71 (d,  $J$  = 1.8Hz, 1H), 6.44-6.57 (m, 2H), 4.96-5.11 (m, 1H), 4.69-4.87 (m, 2H), 3.71-3.86 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 1H), 3.34-3.59 (m, 3H), 3.10-3.30 (m, 1H), 2.37-2.54 (m, 1H), 2.11-2.24 (m, 1H), 1.93-2.11 (m, 2H), 1.63-1.82 ppm (m, 2H).

[0922] 实施例37

[0923] 方案37



[0924]

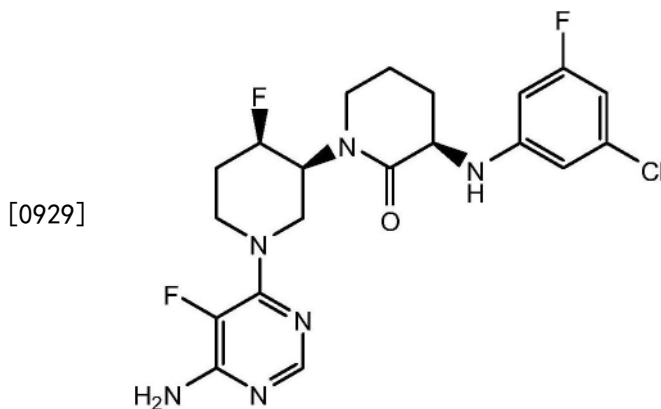
[0925] 4'-氟-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸苄酯。向在冰水浴中冷却的3-氨基-4-氟-嘧啶-1-羧酸苄酯37.1 (1.0当量) 的THF (40当量) 溶液滴加5-溴-正戊酰氯 (1当量) 和 $Et_3N$  (2当量)。反应混合物被升温至室温并搅拌2小时,用EtOAc稀释并用5%柠檬酸水溶液 (500mL) 洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,真空浓缩而得到油。该油通过快速色谱 (10% EtOAc/己烷至100% EtOAc) 纯化而提供酰胺中间体,该中间体溶解于THF (30mL) 并在65°C用氢化钠 (60% 于矿物油中, 5

当量)处理16小时。向在冰水浴中冷却的反应混合物滴加甲醇,用EtOAc稀释并用5%柠檬酸水溶液洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩而得到油。该油通过快速色谱(EtOAc至5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{EtOAc}$ )纯化而提供为无色油的化合物37.2(62%产率)。EIMS( $m/z$ ): $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$ ( $\text{M}^++1$ )的计算值为335.39,实测值为335.00。

[0926] 4'-氟-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯。向化合物37.2(1当量)在THF(100当量)和乙醇(100当量)中的溶液添加Boc酸酐(1.2当量)和10%Pd/C(0.2当量)并氢化,直至 $\text{H}_2$ 吸收完全。反应混合物被过滤并浓缩而获得为白色固体的化合物37.3(92%产率)。EIMS( $m/z$ ): $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$ ( $\text{M}^++\text{Na}$ )的计算值为323.37,实测值为323.00。

[0927] 3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-氟-2-氧代-1,3'-双哌啶-1'-羧酸叔丁酯。向在冰水浴中冷却的化合物37.3(1当量)的甲苯(37当量)溶液添加N,N,N',N'-四甲基乙二胺(3当量)和氯代三甲基硅烷(4当量),使反应混合物回到室温持续30分钟。在10℃下分部分添加碘(1.2当量)。在添加碘完成之后,反应混合物在室温搅拌3小时,随后用EtOAc稀释并用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并真空浓缩而得到残余物。向3-氯-5-氟苯胺(2当量)的THF(40当量)溶液添加氢化钠(60%油悬液,于矿物油中,3当量)并在室温下搅拌15分钟。添加上述残余物的THF(10mL)溶液并在室温下搅拌2小时,随后用EtOAc稀释并用5%柠檬酸洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并真空除去溶剂。残余物通过快速色谱(10%EtOAc/己烷至100%EtOAc)纯化而提供为白色泡沫的化合物37.4(48%产率)。EIMS( $m/z$ ): $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ ( $\text{M}^++\text{Na}$ )的计算值为466.92,实测值为466.00。

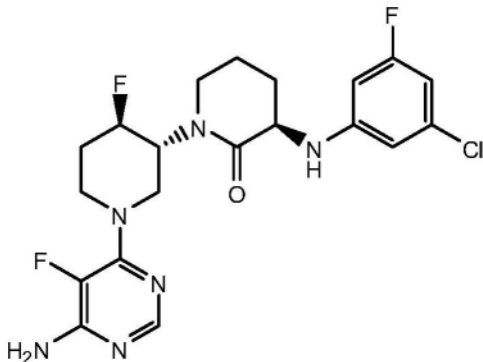
[0928] 1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-氟-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物37.4(1当量)和4M HCl的二噁烷(15当量)溶液在室温搅拌2小时,真空除去溶剂。残余物在1-丁醇(30当量)中转移至微波管并添加6-氯-5-氟嘧啶-4-基胺(1.1当量)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (2当量),在180℃微波90分钟。反应混合物用EtOAc稀释,并用5%柠檬酸水溶液洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并真空除去溶剂。残余物通过快速色谱(10%EtOAc/己烷至100%EtOAc)纯化而提供为白色泡沫的化合物340(45%产率)。EIMS( $m/z$ ): $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}$ ( $\text{M}^++1$ )的计算值为455.88,实测值为455.90。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =7.79(d,  $J$ =2.0Hz, 1H), 6.64(s, 2H), 6.56(d,  $J$ =1.5Hz, 1H), 6.49-6.31(m, 3H), 5.12-4.85(m, 1H), 4.64-4.32(m, 1H), 4.27-3.96(m, 3H), 3.58-3.35(m, 3H), 3.17(t,  $J$ =13.1Hz, 1H), 2.13(quin,  $J$ =5.8, 11.8Hz, 1H), 2.02-1.72(m, 5H), 1.67-1.43(m, 1H)。



[0930] (3R,3'S,4'R)-1'-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-氟-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物341利用在手性OD-H(2x20cm)柱上的SFC分离从1'-(6-氨基-5-氟

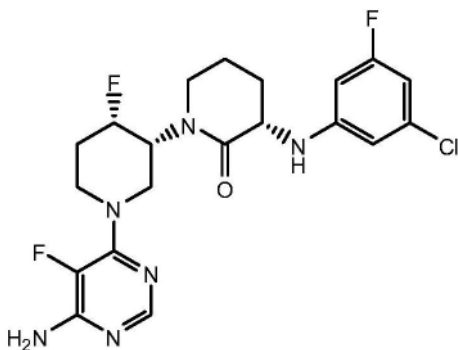
嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-氟-1,3'-双哌啶-2-酮(化合物340)的手性分离获得。EIMS( $m/z$ ): $C_{20}H_{22}ClF_3N_6O(M^++1)$ 的计算值为455.88,实测值为455.90。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =7.79(d,  $J$ =2.0Hz, 1H), 6.63(s, 2H), 6.56(s, 1H), 6.49-6.32(m, 3H), 5.12-4.86(m, 1H), 4.63-4.37(m, 1H), 4.26-3.98(m, 3H), 3.59-3.44(m, 2H), 3.39(td,  $J$ =6.2, 12.5Hz, 1H), 3.25-3.09(m, 1H), 2.19-2.05(m, 1H), 2.03-1.68(m, 4H), 1.64-1.42(m, 1H)。

[0931]



[0932] (3R,3'R,4'R)-1'-((6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-氟-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物342利用在手性OD-H(2x20cm)柱上的SFC分离从1'-((6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-氟-1,3'-双哌啶-2-酮(化合物340)的手性分离获得。EIMS( $m/z$ ): $C_{20}H_{22}ClF_3N_6O(M^++1)$ 的计算值为455.88,实测值为455.90。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =7.79(d,  $J$ =2.0Hz, 1H), 6.63(s, 2H), 6.56(s, 1H), 6.50-6.33(m, 3H), 5.14-4.81(m, 1H), 4.65-4.37(m, 1H), 4.26-3.97(m, 3H), 3.60-3.44(m, 2H), 3.39(td,  $J$ =6.1, 12.6Hz, 1H), 3.23-3.09(m, 1H), 2.19-2.04(m, 1H), 2.04-1.69(m, 4H), 1.64-1.46(m, 1H)。

[0933]

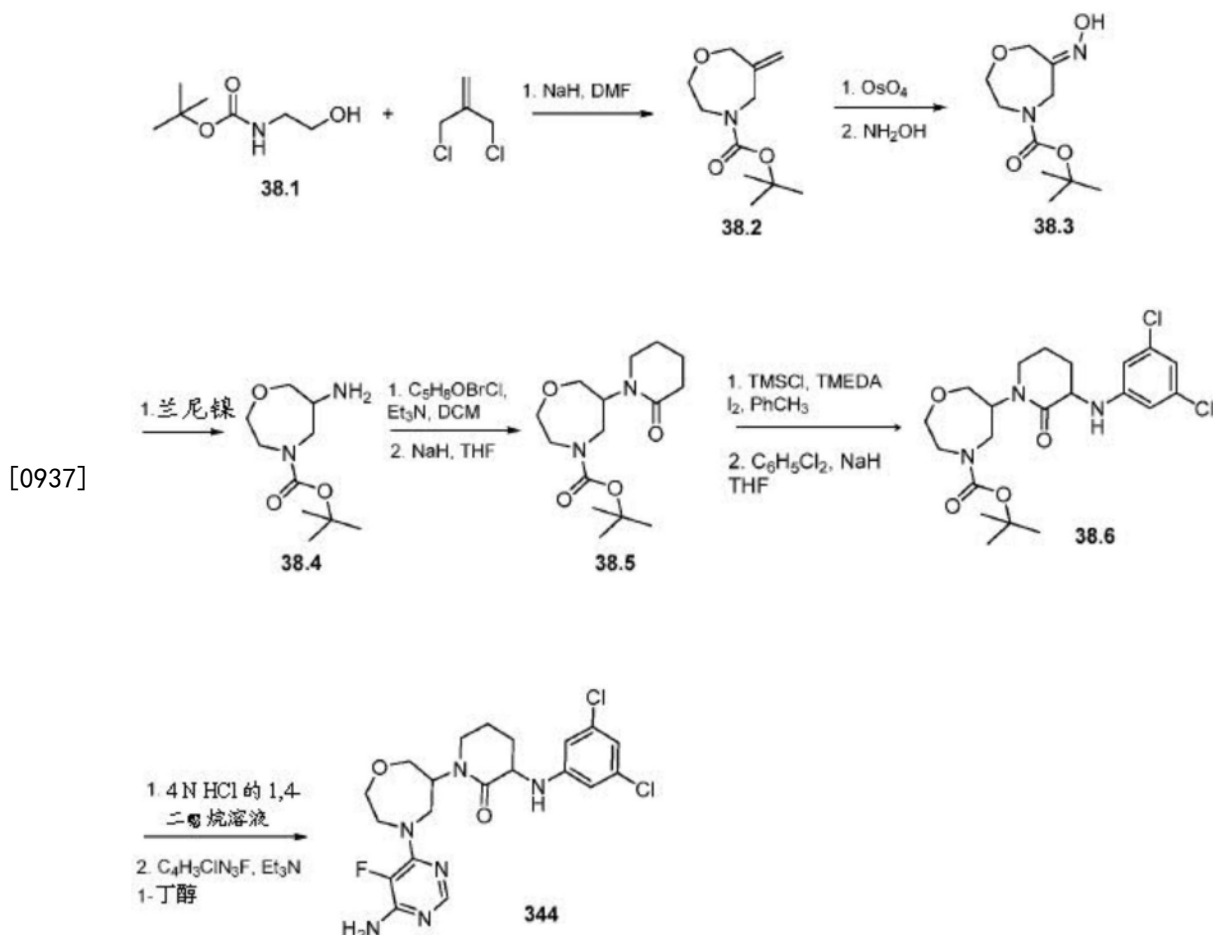


[0934] (3S,3'R,4'S)-1'-((6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-氟-1,3'-双哌啶-2-酮。化合物343利用在手性OD-H(2x20cm)柱上的SFC分离从1'-((6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-4'-氟-1,3'-双哌啶-2-酮(化合物340)的手性分离获得。EIMS( $m/z$ ): $C_{20}H_{22}ClF_3N_6O(M^++1)$ 的计算值为455.88,实测值为455.90。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ =7.79(d,  $J$ =2.0Hz, 1H), 6.64(s, 2H), 6.58-6.52(m, 1H), 6.49-6.32(m, 3H), 5.10-4.84(m, 1H), 4.56-4.34(m, 1H), 4.24-4.00(m, 3H), 3.56-3.36(m, 3H), 3.25-3.08(m, 1H), 2.21-2.05(m, 1H), 2.03-1.72(m, 4H), 1.68-1.49(m, 1H)。

[0935] 实施例38

[0936] 方案38





[0938] 6-亚甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯。2-羟基乙基氨基甲酸叔丁酯38.1 (9.00mL, 58.2mmol) 的DMF (50.0mL) 溶液在冰浴中冷却并用氢化钠 (60% 于矿物中, 5.12g, 128mmol) 分部分处理。混合物在冰浴中冷却15分钟, 然后用3-氯-2-(氯甲基) 丙-1-烯 (7.07mL, 61.1mmol) 处理。添加完成之后, 移除冰浴, 反应混合物在室温搅拌过夜。混合物用水稀释并用乙醚萃取。合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩而得到油, 该油通过快速色谱 (梯度EtOAc/己烷5% - 40%) 纯化而得到为澄清油的预期产物 (4.6, 37% 产率)。LCMS 114.10[M-tBuCO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>。

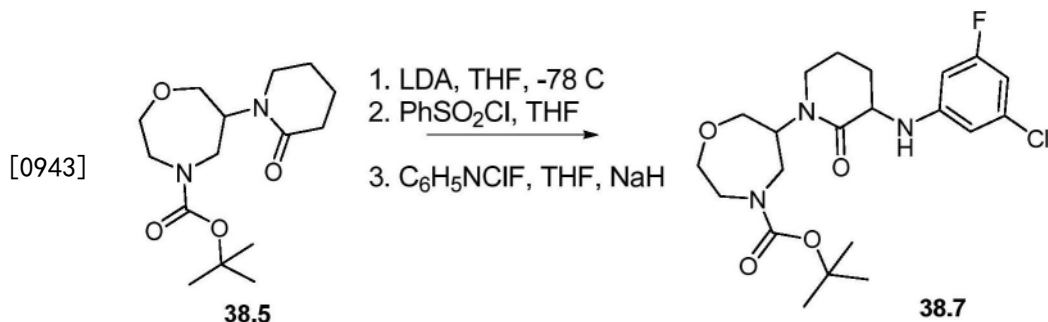
[0939] 6-(羟基亚胺基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯。6-亚甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯38.2 (1.23g, 5.74mmol) 在1,4-二噁烷 (20mL) 和H<sub>2</sub>O (20mL) 中的溶液用高碘酸钠 (2.46g, 11.49mmol) 和2.5% OsO<sub>4</sub> 的 t-BuOH (0.36mL, 0.028mmol) 溶液处理。反应混合物在室温搅拌18小时。得到的黄白色悬液用H<sub>2</sub>O稀释并用EtOAc (2×50mL) 萃取。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并真空浓缩而得到棕色油 (1.30g), 其没有纯化而直接使用。粗的6-氧代-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯 (4.4g, 20.4mmol) 溶解于THF (100mL) 并用Et<sub>3</sub>N (11.4mL, 81.8mmol) 和盐酸羟胺 (3.1g, 45.0mmol) 处理。混合物在室温搅拌经过周末。混合物在真空浓缩至干, 残余物悬浮于EtOAc和水之间。水层用EtOAc萃取。有机物用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空浓缩而产生半固体产物38.3 (4.8g)。LCMS m/z = 253.1[M+Na], 461.3[2M], 观察到两个等峰 (推测为肟立体异构体 (oxyme stereoisomers))。没有进一步纯化而使用。

[0940] 6-氨基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯。6-(羟基亚胺基)-1,4-氧氮杂环庚烷-

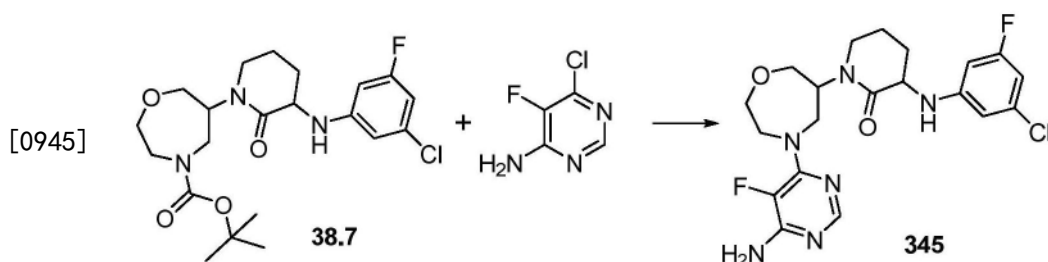
4-羧酸叔丁酯38.3(1.0g, 4.4mmol)溶解于MeOH(17.8mL, 438.6mmol)并用兰尼镍(1:9, 镍:水, 0.38mL, 5.8mmol)和6M HBr水溶液(0.073mL, 0.44mmol)处理。混合物在62PSI氢气压下在室温下剧烈搅拌6天。混合物被过滤, 减压除去溶剂而提供预期产物38.4, 其没有进一步纯化而使用。LCMS  $m/z$  217.15[M+1]<sup>+</sup>。

[0941] 6-(5-溴代戊酰胺)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯。向6-氨基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯38.4(1.01g, 4.67mmol)和Et<sub>3</sub>N(1.95mL, 14.0mmol)的冰浴搅拌溶液添加5-溴-正戊酰氯(0.62mL, 4.7mmol)。移除冰浴, 溶液被搅拌1小时, 然后用水稀释并用DCM萃取。有机相用稀释的柠檬酸、水、饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩而得到油, 该油通过快速柱色谱(梯度EtOAc/己烷)纯化。LCMS  $m/z$  324.1&325.1[M-tBu]<sup>+</sup>。

[0942] 6-(2-氧代哌啶-1-基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯。向冰冷的6-(5-溴-戊酰基氨基)-全氢-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯(1.0g, 2.7mmol)的THF(15mL)溶液分部分添加氢化钠(60%于矿物油中, 1.1g, 26.9mmol)。混合物在65℃加热7小时, 冷却至室温, 然后放入冰浴, 在滴加甲醇时被猝灭。然后, 混合物用NaHCO<sub>3</sub>洗涤并用乙醚萃取。有机相用硫酸镁干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩而得到油, 该油经硅胶柱(梯度DCM-MeOH)纯化而得到预期产物38.5(310mg, 38%产率)。LCMS=[M-tBu]<sup>+</sup>[ $m/z$ =242]。

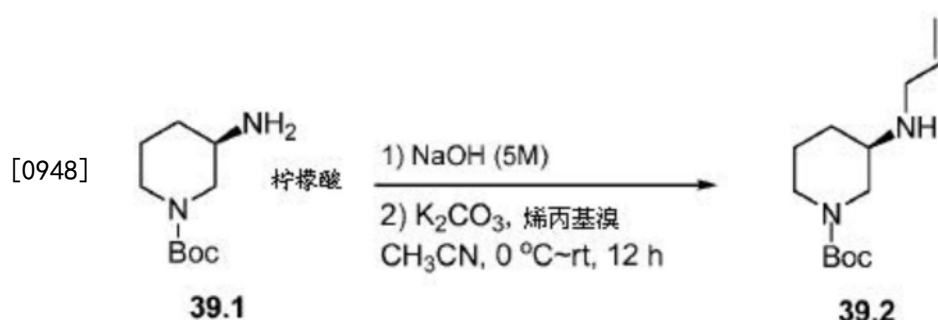


[0944] 6-(3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-2-氧代哌啶-1-基)-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯。在-78℃、氮气下向6-(2-氧代-哌啶-1-基)-全氢-1,4-氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯38.5(0.31g, 1.0mmol)的THF(10mL)溶液滴加2.0M LDA的庚烷/THF/乙苯(0.7mL, 1.5mmol)溶液。使溶液温至-30℃持续1小时, 然后在滴加PhSO<sub>2</sub>Cl(0.15mL, 1.1mmol)之前再次冷却至-78℃。使反应缓慢温至10℃, 然后在添加NaHCO<sub>3</sub>时被猝灭, 并用EtOAc萃取。有机相用NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤并干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩而得到固体。氯代中间体溶解于THF(8.4mL)并添加至3-氯-5-氟-苯基胺(0.15g, 1.04mmol)和氢化钠(60%于矿物油中, 80mg, 2.1mmol)的THF(16mL)悬液。反应混合物被加热至回流持续90分钟, 冷却至室温, 放置并用MeOH、水、NaHCO<sub>3</sub>和EtOAc猝灭。有机相被分离, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩而得到油。该油通过硅胶色谱(梯度MeOH/DCM)纯化而得到预期产物(204mg, 59%)。LCMS,  $m/z$  386.1[M-tBu]<sup>+</sup>。

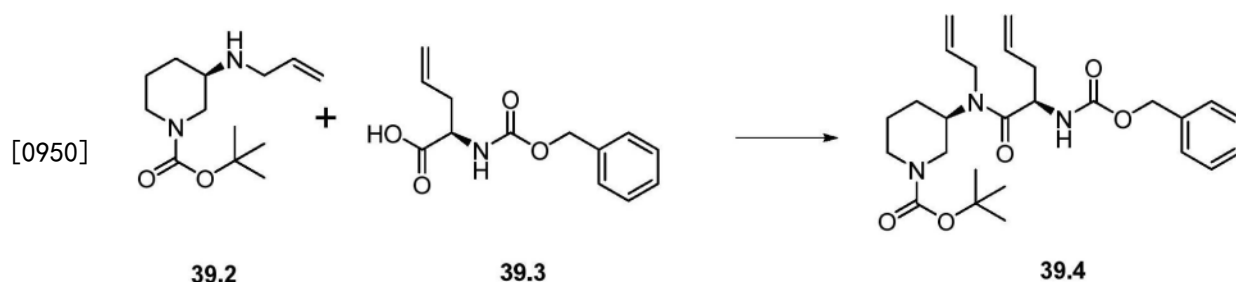


[0946] 1-(4-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-1,4-氧氮杂环庚烷-6-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)哌啶-2-酮。在室温下,Boc保护的哌啶38.6(204mg,0.46mmol)的溶液用4M HCl的1,4-二噁烷(4.9mL)溶液处理2小时。真空除去溶剂,残余物溶解于MeOH/DCM的混合物(1:1,10mL)并用聚合物支持的碳酸酯(2.74mmol/g负载;0.50g,1.370mmol)处理。混合物被过滤并真空除去溶剂而提供残余物。残余物溶解于1-丁醇(3.0mL)并用6-氯-5-氟-嘧啶-4-基胺(75mg,0.5mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.3mL,2.3mmol)处理,并在90℃加热72小时。溶液被冷却至室温,真空浓缩溶剂而提供固体,该固体通过反相色谱C<sub>18</sub>柱和含有0.1%TFA的10%乙腈/水纯化而得到化合物345.LCMS m/z 453.10[M+1]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.37-1.55(m,1H) 1.70-1.86(m,2H) 1.98-2.12(m,1H) 3.25(s,3H) 3.35-3.49(m,3H) 3.54(dd,J=13.43,4.89Hz,1H) 3.79-3.93(m,2H) 3.99(td,J=7.40,3.51Hz,1H) 4.06-4.16(m,1H) 4.22(d,J=14.56Hz,1H) 6.21-6.41(m,3H) 6.48(br.s.,3H) 7.68(d,J=2.01Hz,1H)。

#### [0947] 实施例39

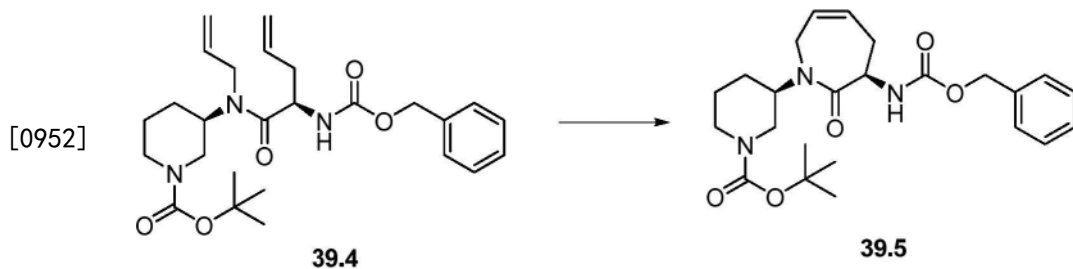


[0949] (R)-3-(烯丙基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯、柠檬酸39.1(20g,51mmol)在DCM(50mL)中的混合物添加NaOH(5M,50mL),混合物被搅拌10分钟,然后用DCM(50mL X 3)萃取,合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩而得到无色油。该油溶解于CH<sub>3</sub>CN(60mL)并在冰浴下添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.2g,30.6mmol,0.6当量),然后滴加烯丙基溴(2.9mL,34.2mmol,0.67当量)的CH<sub>3</sub>CN(15mL)溶液。在添加完成之后,混合物被温至室温并搅拌另外12小时。添加水(10mL),混合物用EtOAc(15mL x 3)萃取,合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩并通过柱色谱(硅胶,DCM:MeOH=30:1)纯化而得到为淡黄色油的39.2(5.5g,产率:45%)。LCMS:(M+H)<sup>+</sup>:241.1

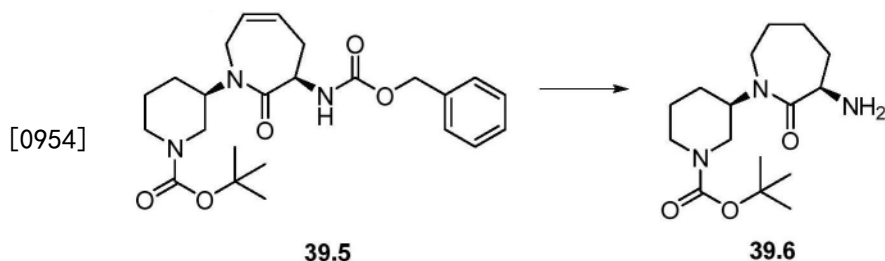


[0951] (R)-3-((R)-N-烯丙基-2-(苄氧基羰基氨基)戊-4-烯酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。在室温下向(R)-2-苄氧基羰基氨基-戊-4-烯酸39.3(2.75g,11.0mmol)、HATU(4.2g,11.02mmol)、HOBt(1.5g,11.0mmol)和DIEA(5.7mL,33.1mmol)在DMF(20mL)中的混合物添加(R)-3-(烯丙基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯39.2(2.7g,11.0mmol)。混合物在室温搅拌48小时,用冰冷盐水(400mL)溶液稀释而沉淀产物。沉淀的产物溶解于EtOAc并用碳酸氢钠洗涤。有机物经(MgSO<sub>4</sub>)干燥,过滤并真空浓缩而得到固体,固体通过快速色谱(梯度己烷/EtOAc,

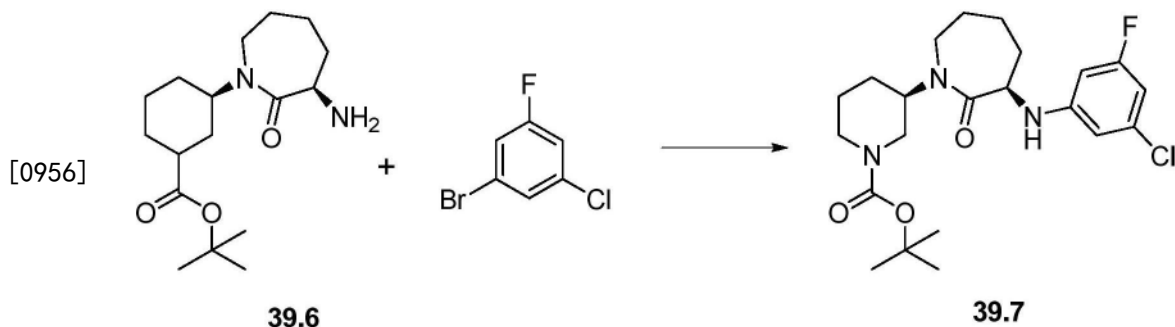
0% -40%) 纯化而得到3.51g, 64% .LCMS,  $m/z = 372 [M - tBuCO_2]^+$



[0953] (R)-3-((R,Z)-3-(苄氧基羰基氨基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂环庚三烯-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。在氩气下向(R)-3-[烯丙基-((R)-2-苄氧基羰基氨基-戊-4-烯酰基)-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯39.4 (3.5g, 7.4mmol) 的DCM (150mL) 搅拌溶液添加Grubb第二代催化剂 (0.59g, 0.7mmol)。混合物被回流3.5小时, 溶剂在减压下去除, 残余物溶解于EtOAc, 用NaHCO<sub>3</sub>和盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 真空浓缩而得到残余物, 残余物通过快速色谱 (梯度EtOAc/己烷0% -50%) 纯化而得到预期产物39.5, 2.8g, 81% 产率. LCMS  $m/z$  343.0  $[M - tBuCO_2]^+$

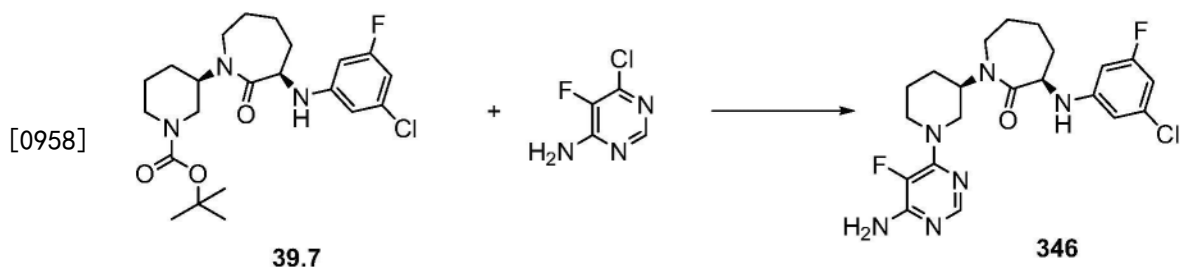


[0955] (R)-3-((R)-3-氨基-2-氧氮环庚烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。向(R)-3-((R,Z)-3-(苄氧基羰基氨基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂环庚三烯-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯39.5 (0.9g, 2.1mmol) 的甲醇 (20.0mL) 溶液添加10%碳载钯 (1:9, Pd/碳, 350mg, 0.32mmol), 反应混合物在室温、1atm下用氢处理3.5小时。反应混合物被过滤, 减压除去溶剂而得到化合物39.6, 0.6g, 91.5% .LCMS,  $m/z$  312.0  $[M+1]^+$ , <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>-d)  $\delta$  1.46 (s, 9H) 1.58 (d,  $J=8.28$ Hz, 3H) 1.73 (d,  $J=9.04$ Hz, 3H) 1.92 (d,  $J=11.04$ Hz, 3H) 2.59 (br. s., 1H) 2.74 (br. s., 1H) 3.22-3.39 (m, 2H) 3.50 (s, 2H) 3.68 (d,  $J=10.29$ Hz, 1H) 4.48 (br. s., 3H)



[0957] (3R)-3-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-2-氧氮环庚烷-1-基)环己烷羧酸叔丁酯。向(R)-3-((R)-3-氨基-2-氧代-全氢-氮杂环庚三烯-1-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯39.6 (0.6g, 1.9mmol) 在甲苯 (40mL) 中的脱气溶液添加叔丁醇钠 (0.34g, 3.6mmol)、(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (0.20g, 0.33mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.11g, 0.12mmol) 和1-溴-3-氯-5-氟-苯 (0.5g, 2.4mmol)。溶液在氩气氛下清洗并加热至回流2.5

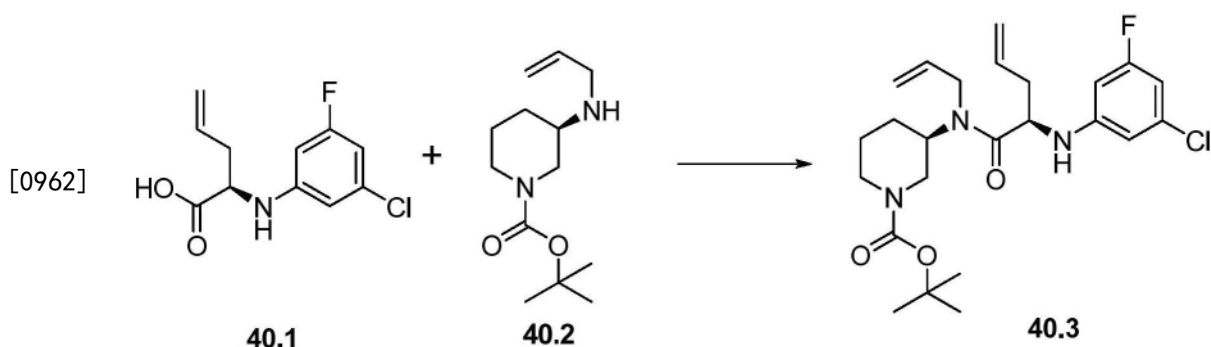
小时。反应被冷却至室温,经**celite®**垫过滤,用乙醚稀释并用 $\text{NaHCO}_3$ 溶液、盐水洗涤,经( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )干燥,过滤,真空除去溶剂而得到残余物,残余物通过快速色谱(梯度DCM/MeOH,0至5%)纯化而得到0.4g,48.2%。LCMS  $m/z$  385.4 $[\text{M}-\text{tBu}]^+$ 。



[0959] (R)-1-((R)-1-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)氮杂环庚烷-2-酮。(R)-3-((R)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-2-氧氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯**39.7** (0.4g, 0.9mmol) 的二噁烷(8.0mL)溶液在室温下用4M氯化氢的二噁烷(8.0mL, 32.00mmol)溶液处理90分钟。减压除去溶剂而得到残余物,残余物溶解于DCM/甲醇的1:1混合物(16mL)并用聚合物载体中的碳酸酯(3.5当量/g)处理,过滤并真空浓缩。

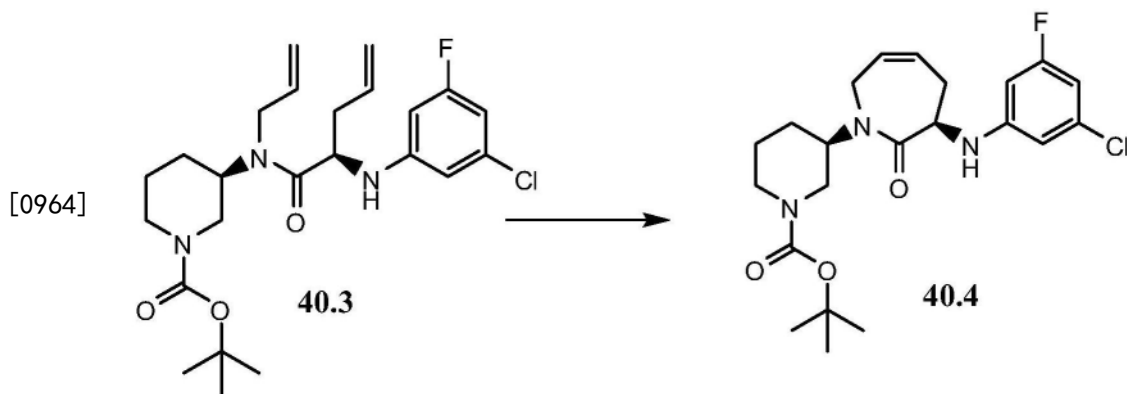
[0960] 向溶解于1-丁醇(2mL)的(R)-3-(3-氯-5-氟-苯基氨基)-1-(R)-哌啶-3-基-全氢-氮杂环庚三烯-2-酮和6-氯-5-氟-嘧啶-4-基胺(0.15g, 1.0mmol)的溶液添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.38mL, 2.7mmol)并在微波中 $180^\circ\text{C}$ 下辐射45分钟。减压除去溶剂,残余物溶解于 $\text{EtOAc}$ ,用 $\text{NaHCO}_3$ 溶液和盐水洗涤。有机相被干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并真空浓缩而得到固体,固体通过硅胶色谱(梯度己烷/ $\text{EtOAc}$  0-100%至 $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$  0-5%)纯化而得到预期化合物**346**。LCMS,  $m/z$  226 $[\text{M}/2+1]^+$ ,  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.16-1.67(m, 3H) 1.82(br.s., 8H) 2.91(t,  $J=12.30\text{Hz}$ , 1H) 3.08(t,  $J=11.92\text{Hz}$ , 1H) 3.41-3.66(m, 2H) 4.11(d,  $J=9.54\text{Hz}$ , 1H) 4.26(d,  $J=12.55\text{Hz}$ , 1H) 4.38(d,  $J=10.54\text{Hz}$ , 2H) 6.37-6.46(m, 2H) 6.54(s, 1H) 7.13(br.s., 1H) 7.91(s, 1H)。

#### [0961] 实施例40

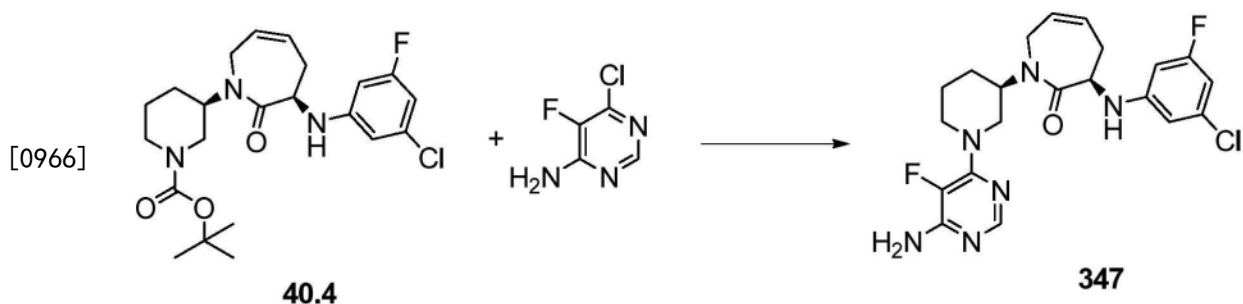


[0963] (3R)-3-((R)-N-烯丙基-2-(3-氯-5-氟苯基氨基)戊-4-烯酰胺基)环己烷羧酸叔丁酯。(R)-2-(3-氯-5-氟-苯基氨基)-戊-4-烯酸(0.98g, 4.1mmol)、 $\text{HOBt}$ (0.6209g, 4.055mmol)、 $\text{N,N,N',N'}$ -四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(1.542g, 4.055mmol)和DIEA(1.8mL, 10.1mmol)在DMF(5mL)中的混合物在冰浴中搅拌5分钟。然后添加(R)-3-(烯丙基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.97g, 4.1mmol),混合物在室温搅拌过夜。混合物被倒入冰冷盐水中并用 $\text{EtOAc}$ 萃取。有机相被分离,经( $\text{MgSO}_4$ )干燥,过滤并真空浓缩而得到残余物,残余物通过快速色谱(二氧化硅80g,DCM/MeOH 0-5%)纯化而得到0.65g,

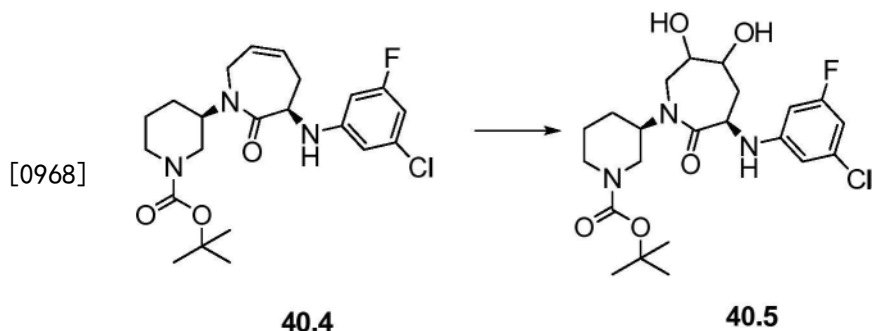
34% .LCMS  $m/z$  409.9  $[M-tBu]^+$



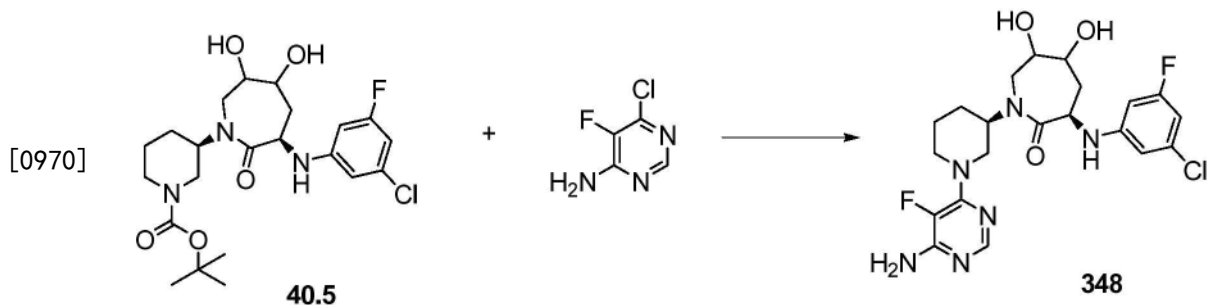
[0965] (R)-3-((R,Z)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂环庚三烯-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。(R)-3-{烯丙基-[(R)-2-(3-氯-5-氟-苯基氨基)-戊-4-烯酰基]-氨基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.65g,1.4mmol)的DCM(50mL)溶液被脱气并用氩气清洗。向溶液添加Grubb第二代催化剂(0.12g,0.13mmol),混合物被回流90分钟。在溶液被冷却至室温之后,减压除去溶剂而得到固体,固体溶解于EtOAc。有机相用盐水、 $\text{NaHCO}_3$ 溶液洗涤,干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并真空浓缩而得到残余物,残余物通过硅胶色谱(梯度己烷:EtOAc 0-70%)纯化。LCMS, $m/z$  381.9  $[M-tBu]^+$ 。



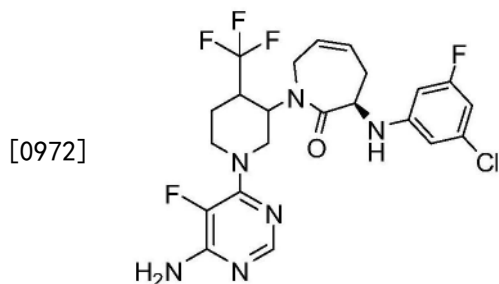
[0967] (R,Z)-1-((R)-1-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-3,4-二氢-1H-氮杂环庚三烯-2(7H)-酮。向(R)-3-[(R)-3-(3-氯-5-氟-苯基氨基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-氮杂环庚三烯-1-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.1g,0.24mmol)的溶液添加4M HCl的1,4-二噁烷(2.0mL,8.0mmol)溶液,并在室温搅拌2小时。减压除去溶剂而提供残余物,残余物溶解于DCM/甲醇的1:1混合物(16mL)并用聚合物载体中的碳酸酯(3.5当量/g)处理,过滤并真空浓缩。向胺的1-丁醇(2mL)溶液添加6-氯-5-氟-嘧啶-4-基胺(35mg,0.24mmol)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (100uL,0.72mmol)。混合物在微波中180℃下加热45分钟。然后减压除去溶剂,残余物通过反相HPLC纯化而得到化合物347。LCMS, $m/z$  449.9  $[M+1]^+$ ,  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.44-1.61(m,9H),1.75(d, $J=14.81\text{Hz}$ ,9H),2.01-2.17(m,5H),2.86(t, $J=12.30\text{Hz}$ ,4H),2.96(t, $J=11.92\text{Hz}$ ,4H),3.64(dd, $J=17.57,7.78\text{Hz}$ ,4H),4.06(d, $J=9.79\text{Hz}$ ,4H),4.19(d, $J=12.55\text{Hz}$ ,4H),4.30-4.40(m,5H),4.45(d, $J=17.57\text{Hz}$ ,4H),4.86(dd, $J=12.30,4.02\text{Hz}$ ,4H),5.65-5.74(m,5H),5.79(d, $J=7.53\text{Hz}$ ,5H),6.32-6.41(m,9H),6.48(s,5H),7.89(s,1H)。



[0969] (3R)-3-((3R)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-5,6-二羟基-2-氧氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。在冰浴中向脱气的氩气清洗的(R)-3-[(R)-3-(3-氯-5-氟-苯基氨基)-2-氧代-2,3,4,7-四氢-氮杂环庚三烯-1-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(250.0mg, 0.5709mmol)、碳酸钾(236.7mg, 1.712mmol)、铁氰化钾(III)(563.8mg, 1.712mmol)和甲烷磺酰胺(109.4mg, 1.150mmol)在叔丁醇(3.003mL, 31.40mmol)/水(2.9905mL, 166.00mmol)中的搅拌混合物添加二水合钼酸钾(15.0mg, 0.0407mmol)。使反应混合物达到室温并在氩气氛下运行48小时。混合物在冰浴中冷却,添加亚硫酸氢钠(178.21mg, 1.7126mmol)。使混合物温至室温并搅拌2小时。添加乙酸乙酯,分离有机层,水相用乙酸乙酯再萃取两次。合并的有机相用2N KOH洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩而得到0.210g, 78%。粗二醇没有纯化而用于下一步骤。LCMS m/z 415.9[M-tBu]+



[0971] (3R)-1-((R)-1-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)哌啶-3-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-5,6-二羟基氮杂环庚烷-2-酮。(3R)-3-((3R)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-5,6-二羟基-2-氧氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(190mg, 0.402mmol)用4M氯化氢的二噁烷(3.00mL, 12.0mmol)溶液处理,并在室温搅拌2小时。减压除去溶剂,残留物在亚甲基氯/甲醇混合物中用聚合物载体上的聚碳酸酯(3.5mmol/g)处理20分钟。混合物被过滤,滤液在减压下浓缩。中间体溶解于1-丁醇(2.50mL, 27.4mmol),转移至微波管,并用三乙胺(168uL, 1.21mmol)处理。微波管被密封并加热至180℃持续45分钟。溶剂在减压下蒸发,溶解于乙酸乙酯并用水洗涤。有机物在减压下浓缩,溶解于DMSO并通过RP-HPLC纯化而获得8.0mg (7.4)预期化合物248。LCMS m/z 483.9[M+1]+, LCMS m/z 482.91[M+1]+; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.44-1.67 (m, 4H) 1.75 (d, J=11.55Hz, 2H) 1.85 (dd, J=13.93, 4.89Hz, 1H) 2.85 (t, J=12.55Hz, 1H) 2.95 (d, J=15.06Hz, 1H) 3.07 (t, J=11.92Hz, 1H) 3.23 (d, J=10.29Hz, 1H) 3.81 (dd, J=15.18, 10.16Hz, 1H) 4.14-4.25 (m, 2H) 4.34 (br. s., 1H) 4.49 (d, J=10.79Hz, 1H) 6.35 (d, J=8.78Hz, 1H) 6.52 (d, J=12.30Hz, 1H) 6.64 (s, 1H) 7.12 (br. s., 1H) 7.88 (d, J=1.00Hz, 1H) .



[0973] 反式(R,Z)-1-(-1-(6-氨基-5-氟嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)哌啶-3-基)-3-(3-氯-5-氟苯基氨基)-3,4-二氢-1H-氮杂环庚三烯-2(7H)-酮。化合物249以与实施例39中描述的类似方式制备,除了用2反式-3-氨基-4-(三氟甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯替代(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯。LCMS  $m/z$  516.9[M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>-d)  $\delta$ ppm 1.75(d,J=10.79Hz,1H) 2.17-2.27(m,2H) 2.29(d,J=9.79Hz,1H) 2.66-2.77(m,1H) 3.10(t,J=12.93Hz,1H) 3.49(d,J=7.53Hz,1H) 3.54(d,J=7.53Hz,1H) 4.49(d,J=17.07Hz,1H) 4.55-4.67(m,3H) 4.72(d,J=13.05Hz,1H) 5.85(d,J=7.28Hz,1H) 5.88-5.95(m,1H) 6.17(d,J=11.04Hz,1H) 6.34(s,1H) 6.44(d,J=8.53Hz,1H) 7.97(s,1H)

#### [0974] 实施例41

[0975] 体外BTK激酶测定:BTK-POLYGAT-LS测定.BTK体外测定的目的是通过测量IC<sub>50</sub>确定化合物针对BTK的效价。在监测在活性BTK酶(Upstate14-552)、ATP和抑制剂存在下荧光素标记的聚GAT肽(Invitrogen PV3611)的磷酸化的量之后测量化合物抑制。BTK激酶反应在黑色96孔板(costar 3694)中进行。对于典型测定,向每个孔添加24 $\mu$ L小份的在激酶缓冲液(10mM Tris-HCl pH 7.5、10mM MgCl<sub>2</sub>、200 $\mu$ M Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、5mM DTT,0.01% Triton X-100和0.2mg/ml酪蛋白)中的ATP/肽主混合物(终浓度;ATP 10 $\mu$ M,聚GAT 100nM)。接下来,添加在100%DMSO溶剂中的1 $\mu$ L 4-倍、40X化合物滴定液,随后添加15 $\mu$ L在1X激酶缓冲液中的BTK酶混合物(终浓度为0.25nM)。测定被孵育30分钟,然后用28 $\mu$ L 50mM EDTA溶液终止。小份(5 $\mu$ L)激酶反应被转移至小容量白色384孔板(Corning 3674),添加5 $\mu$ L 2X检测缓冲液(Invitrogen PV3574,含有4nM Tb-PY20抗体,Invitrogen PV3552)。板被覆盖并在室温孵育45分钟。测量Molecular Devices M5(332nm激发;488nm发射;518nm荧光素发射)上的时间分辨的荧光(TRF)。使用四个参数计算IC<sub>50</sub>值,符合由DMSO对照确定的100%酶活性和由EDTA对照确定的0%活性。

#### [0976] 实施例42

[0977] 人类B细胞刺激的方案.人类B细胞从150ml血液纯化。简单说,血液用PBS稀释1/2,经Ficoll密度梯度离心。使用来自Milenyi (Auburn,CA)的B细胞分离试剂盒II通过阴性选择而从单核细胞分离B细胞。然后,在96孔板中每孔50,000B细胞用10 $\mu$ g/ml山羊F(ab')<sub>2</sub>抗人IgM抗体(Jackson ImmunoResearch Laboratories,West Grove,PA)刺激。化合物用DMSO稀释并添加至细胞。DMSO的终浓度为0.5%。3天后使用Promega CellTiter-Glo(Madison, WI)测量增殖。某些式I化合物被测试并发现是活性的。

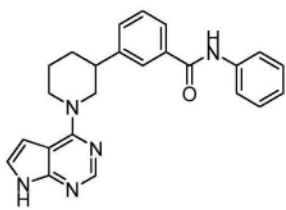
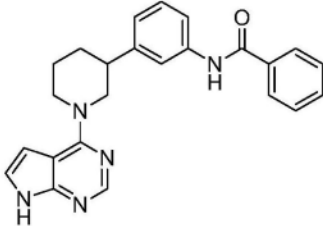
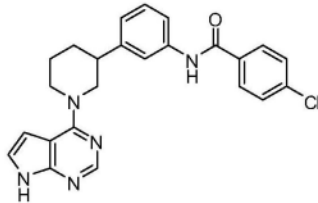
[0978] 表1显示了选定的本发明化合物在体外Btk激酶测定中的活性。如果IC<sub>50</sub><100nM,则化合物具有指定为“A”的活性;如果IC<sub>50</sub>为100-999nM,则化合物具有指定为“B”的活性;如果IC<sub>50</sub>为1000-10,000nM,则化合物具有指定为“C”的活性;并且如果IC<sub>50</sub>>10,000nM,则化合物具有指定为“D”的活性。在测试化合物具有活性“D”的一些情况下,超过测定的可测量极限



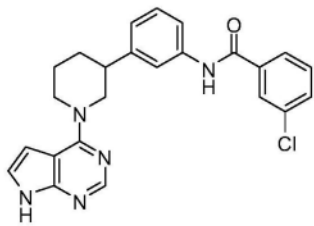
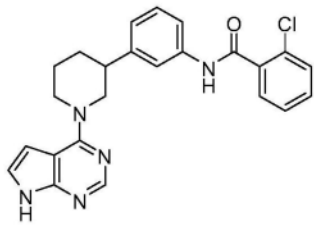
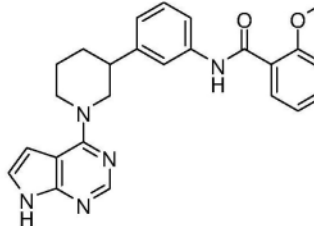
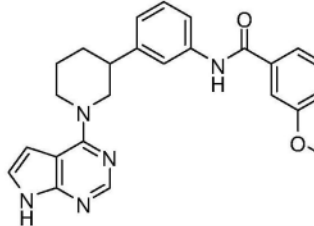
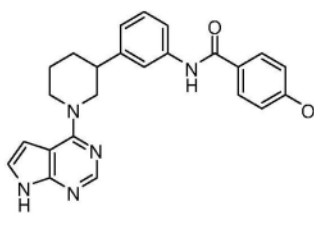
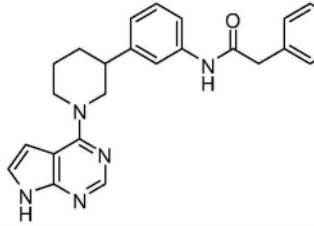
的其他结构类似的化合物不包括在表1中。

[0979] 表1. 示例性的式I化合物。

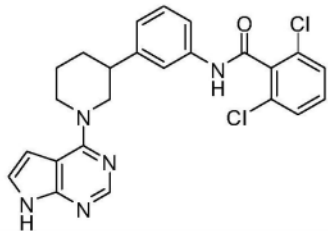
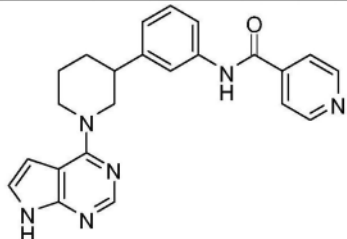
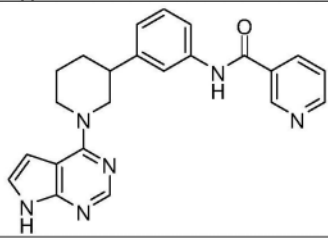
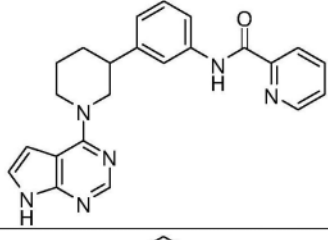
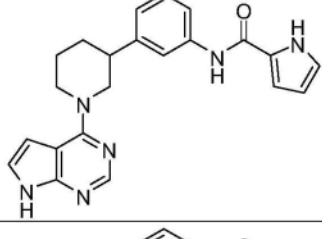
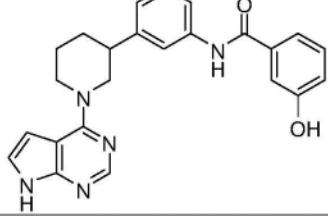
[0980]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 $\mu$ M ATP) <sup>a</sup>
1		
2		C
3		C

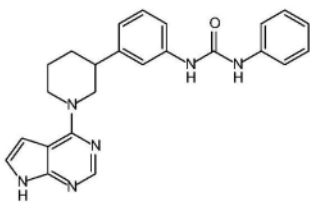
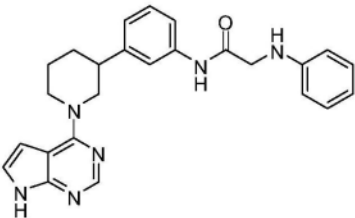
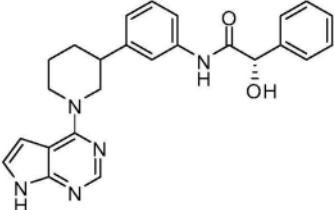
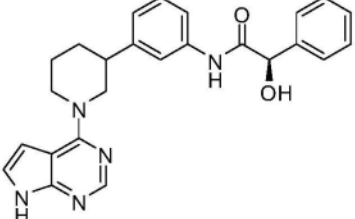
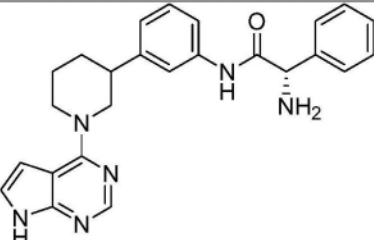
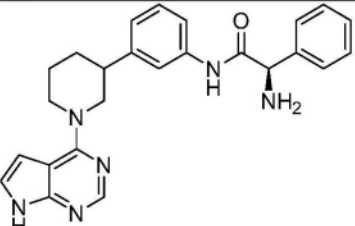
[0981]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
4		C
5		D
6		D
7		D
8		D
9		D

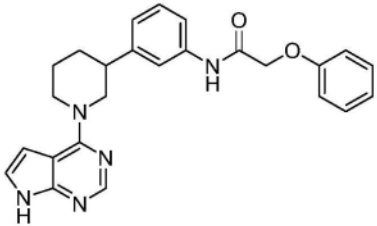
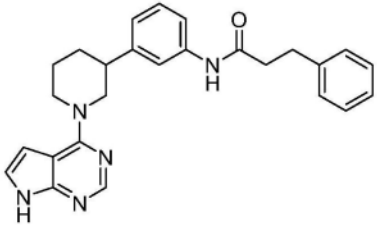
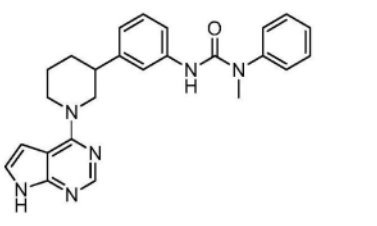
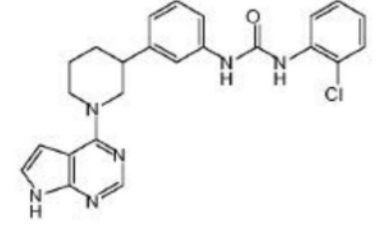
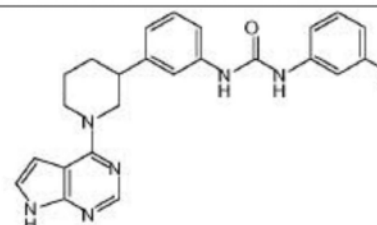
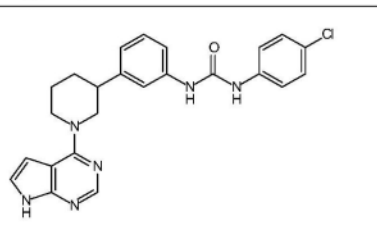
[0982]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
10		D
11		D
12		D
13		D
14		D
15		D

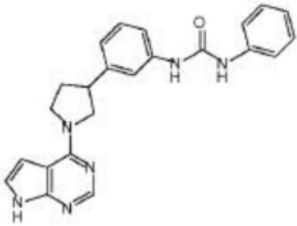
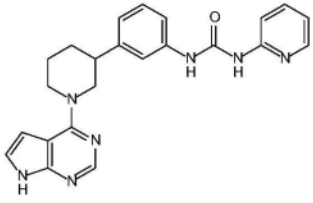
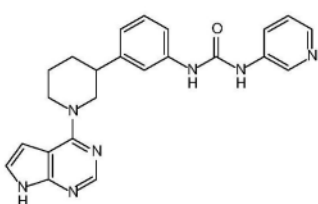
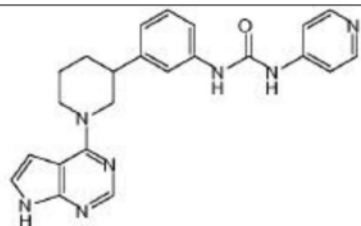
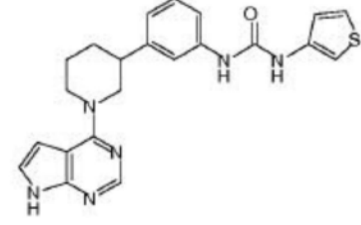
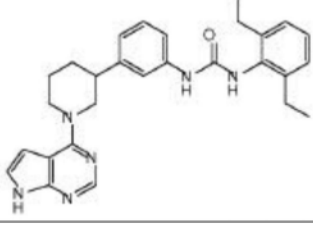
[0983]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
16		B
17		D
18		C
19		C
20		D
21		D

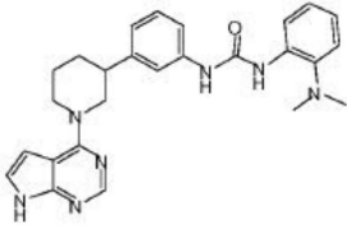
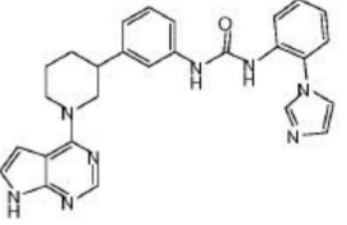
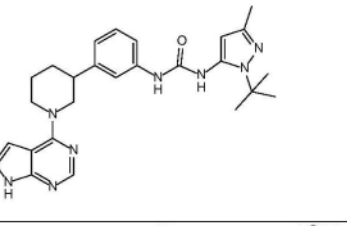
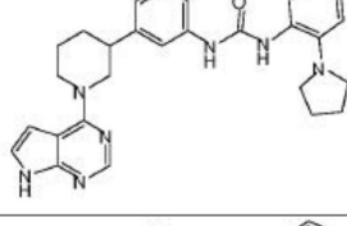
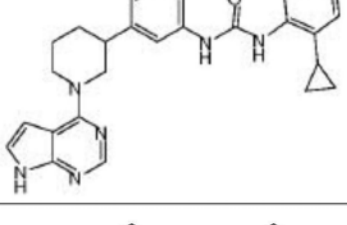
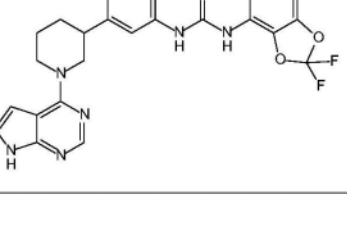
[0984]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
22		C
23		C
24		D
25		C
26		C
27		C

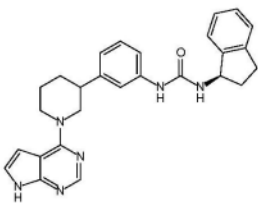
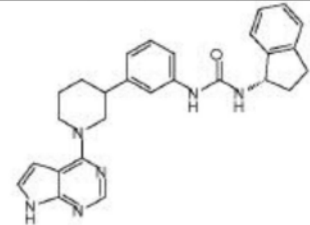
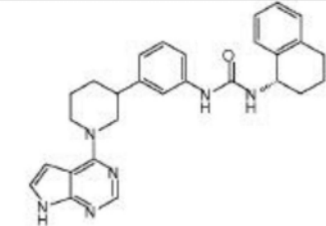
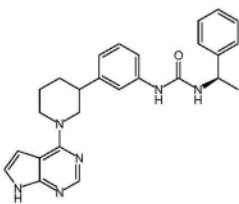
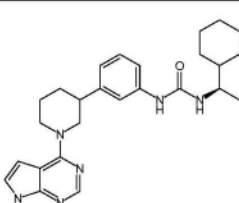
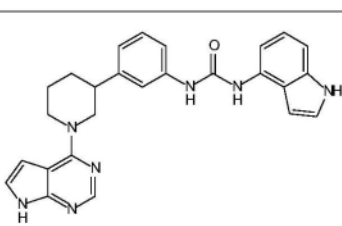
[0985]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
28		C
29		C
30		C
31		D
32		C
33		B

[0986]

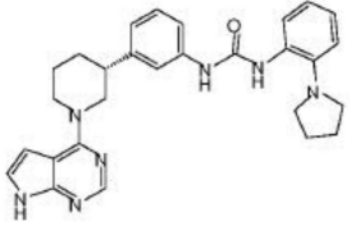
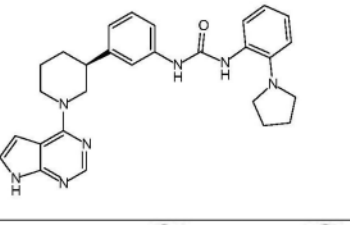
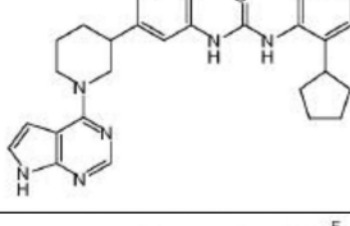
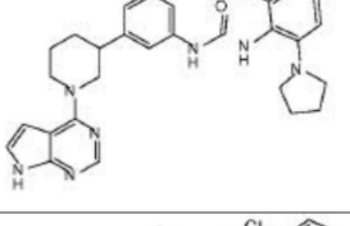
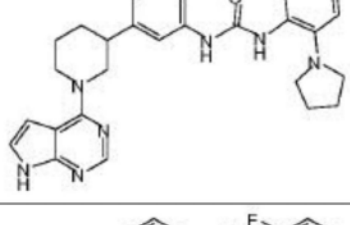
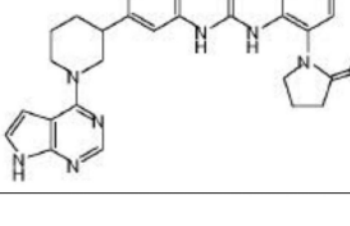
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
34		C
35		C
36		C
37		A
38		B
39		C

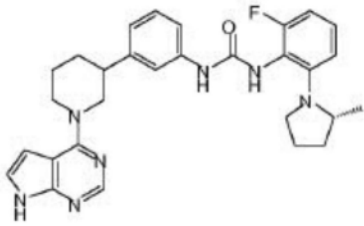
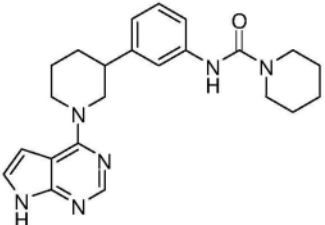
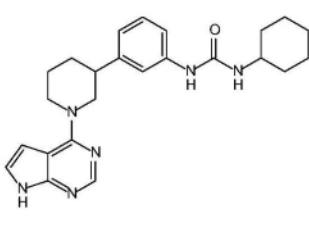
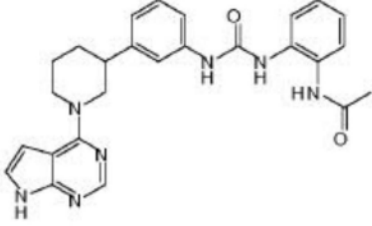
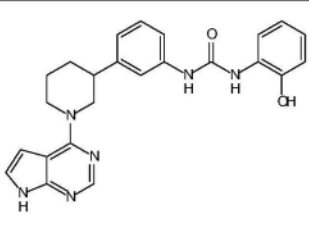
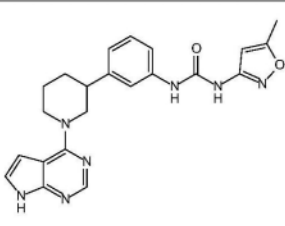
[0987]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
40		B
41		C
42		C
43		C
44		C
45		C



[0988]

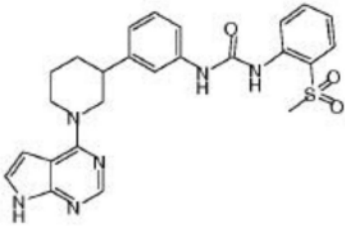
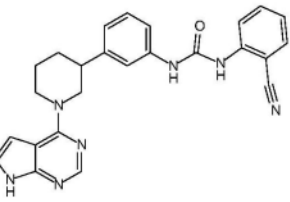
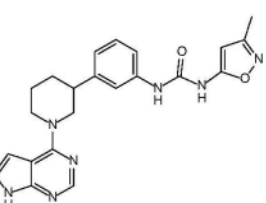
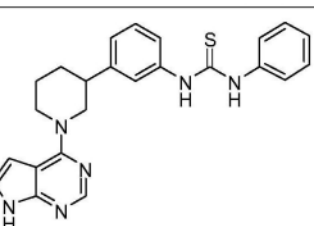
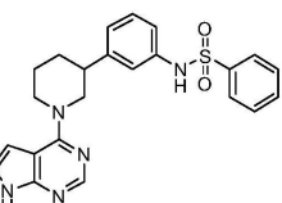
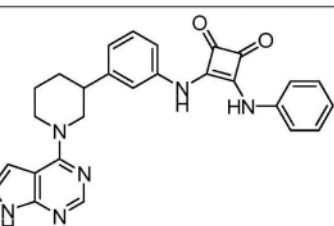
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 $\mu$ M ATP) <sup>a</sup>
46		A
47		C
48		B
49		A
50		A
51		C

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
52		A
53		C
54		C
55		C
56		B
57		C

[0989]

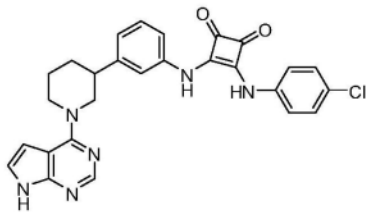
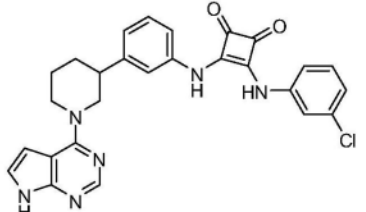
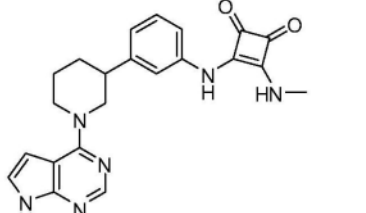
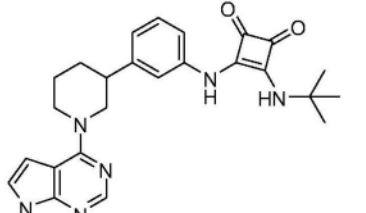
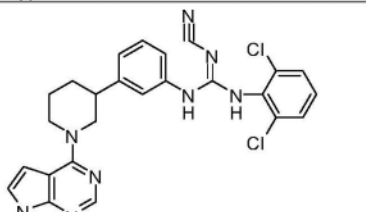
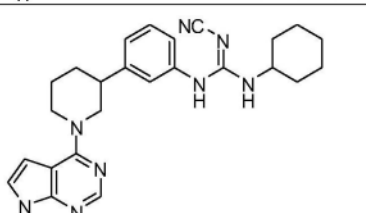
[0990]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
58		D
59		B
60		B
61		B
62		C
63		C

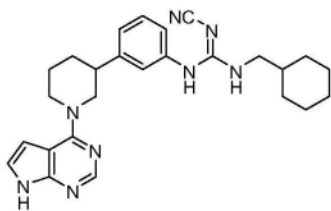
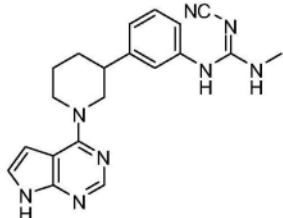
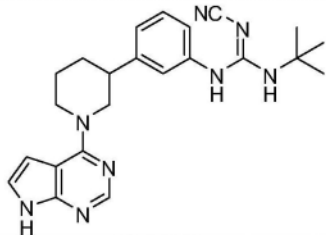
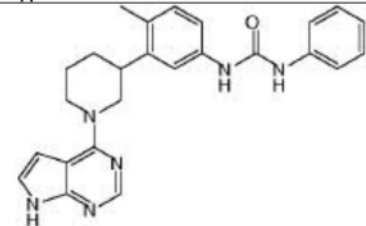
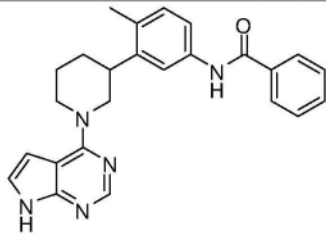
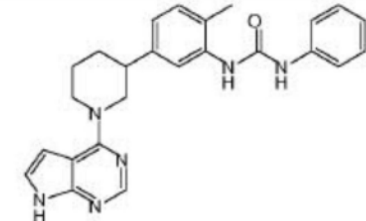
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
64		C
65		D
66		C
67		D
68		D
69		D

[0991]

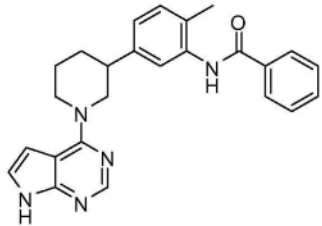
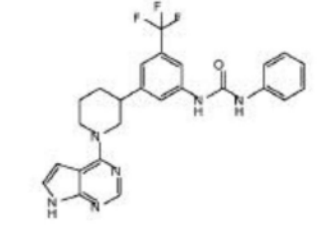
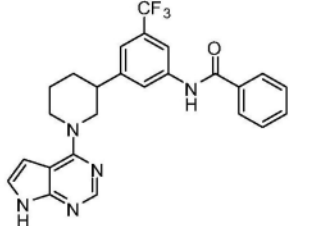
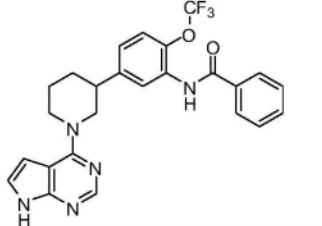
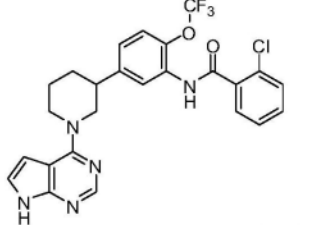
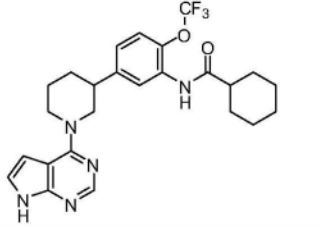
[0992]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
70		D
71		D
72		D
73		D
74		C
75		C

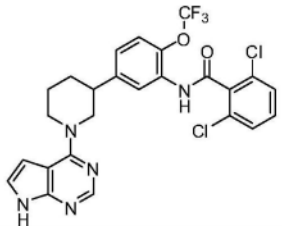
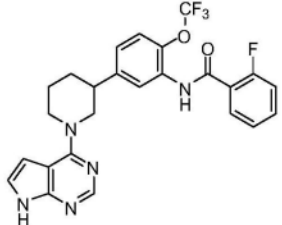
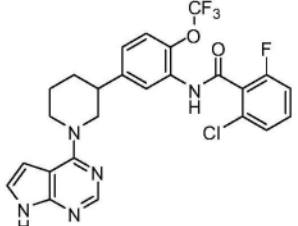
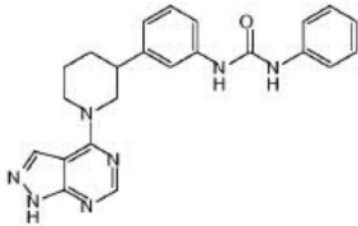
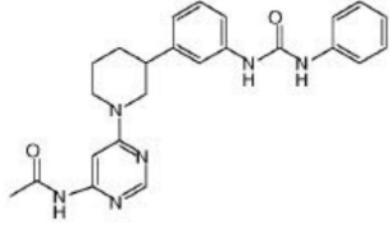
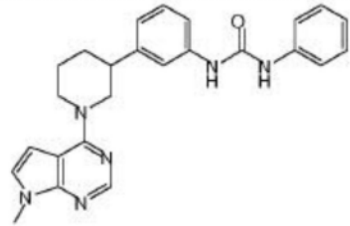
[0993]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
76		D
77		D
78		D
79		D
80		D
81		D

[0994]

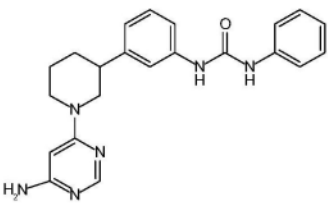
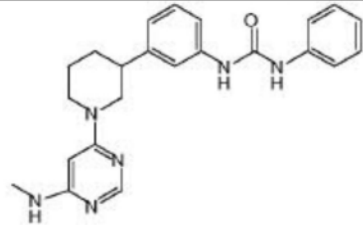
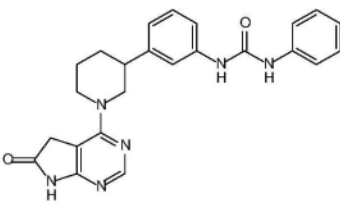
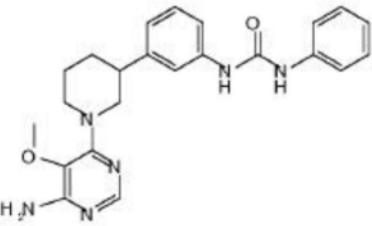
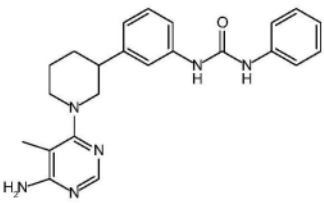
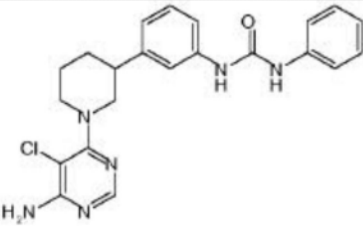
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
82		D
83		D
84		D
85		B
86		B
87		B

[0995]

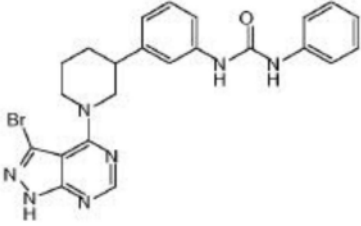
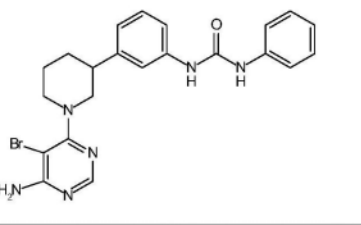
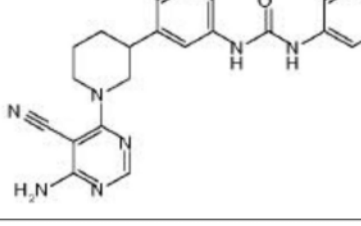
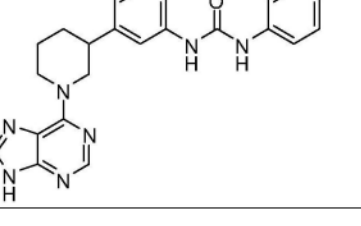
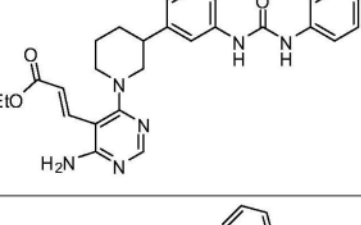
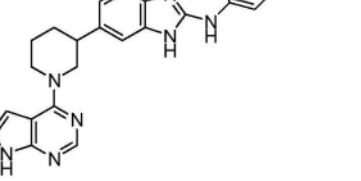
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
88		C
89		C
90		B
91		C
92		D
93		D



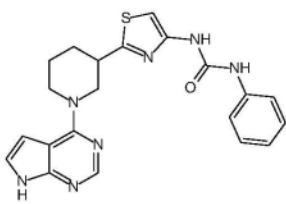
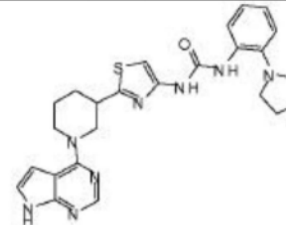
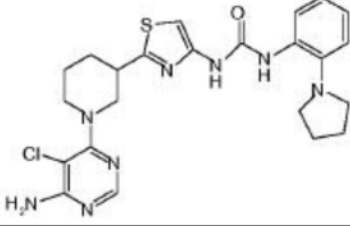
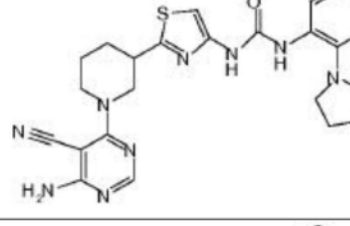
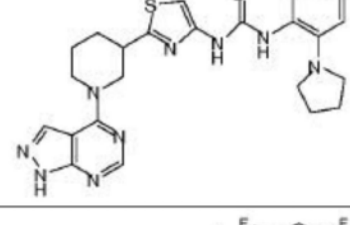
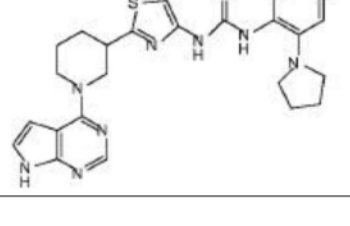
[0996]

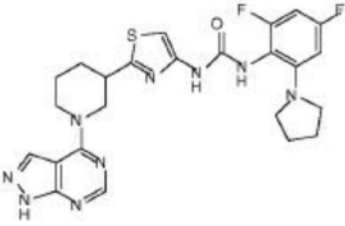
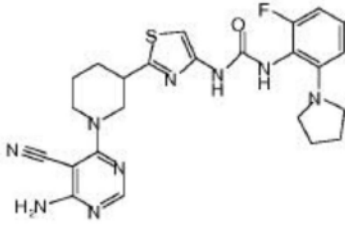
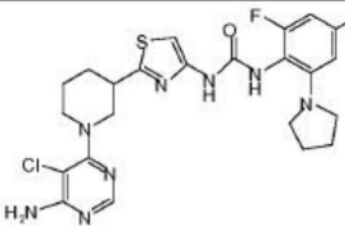
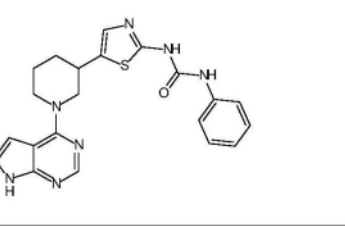
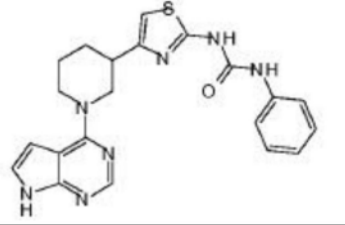
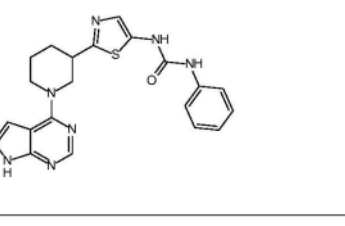
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
94		C
95		D
96		C
97		D
98		C
99		C

[0997]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
100		C
101		C
102		B
103		B
104		C
105		C

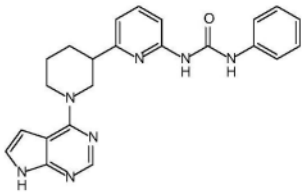
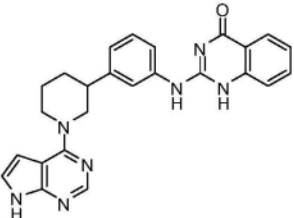
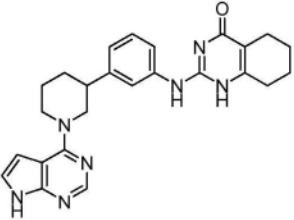
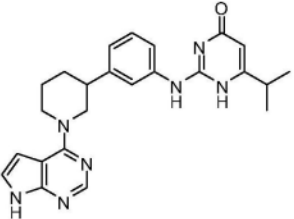
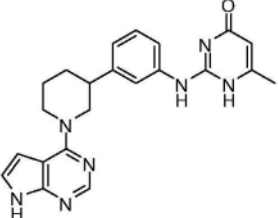
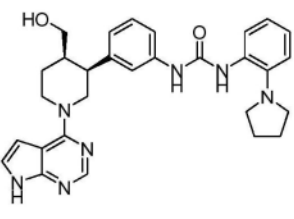
[0998]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
106		C
107		A
108		B
109		A
110		A
111		A

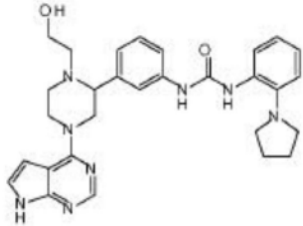
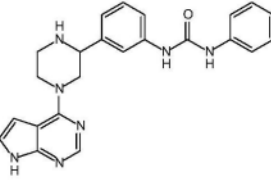
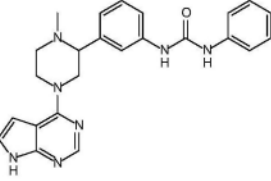
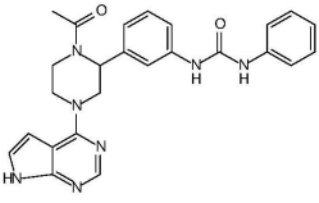
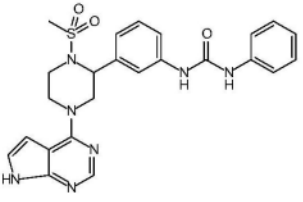
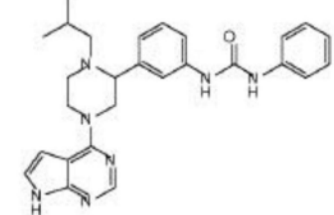
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
112		A
113		A
114		B
115		D
116		C
117		D

[0999]

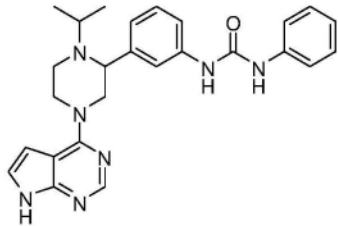
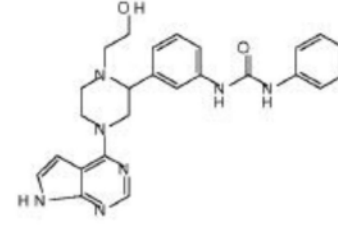
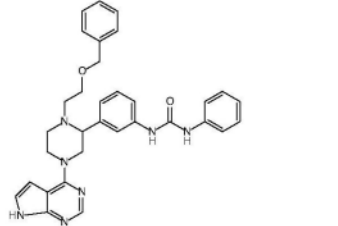
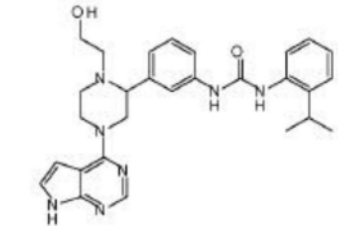
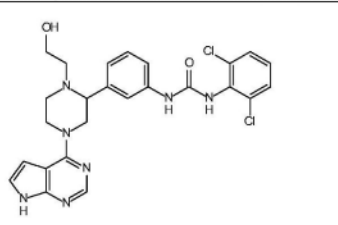
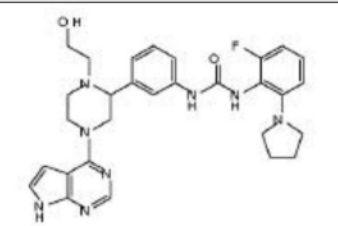
[1000]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
118		C
119		D
120		C
121		C
122		D
123		B

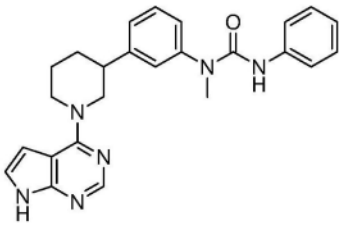
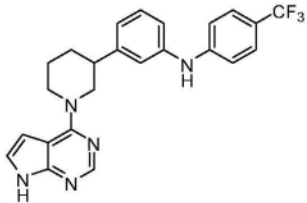
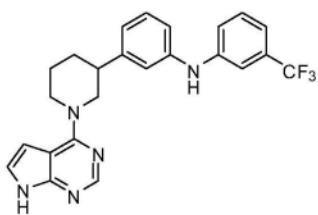
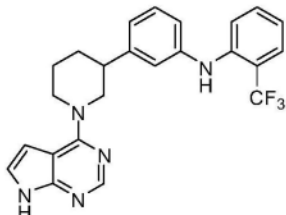
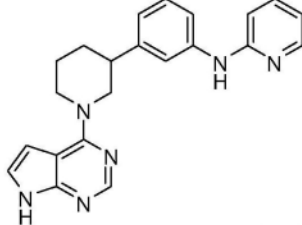
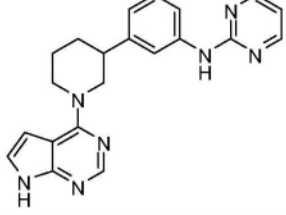
[1001]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
124		B
125		C
126		B
127		D
128		D
129		C

[1002]

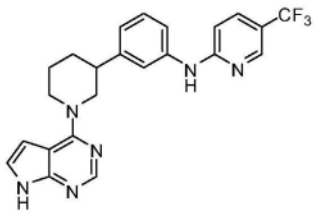
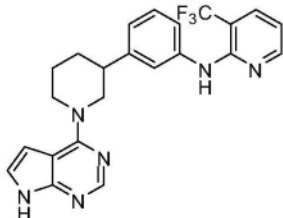
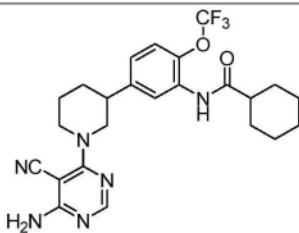
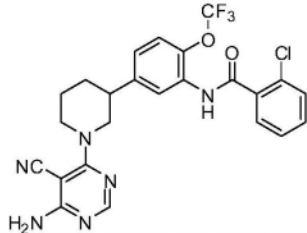
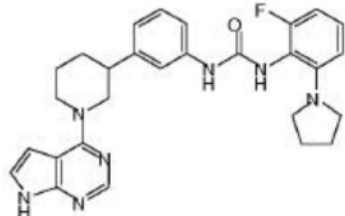
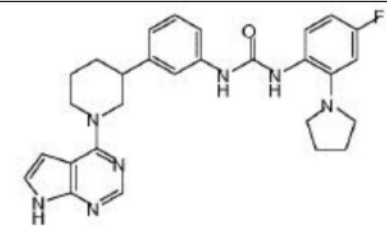
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
130		B
131		B
132		D
133		B
134		B
135		A

[1003]

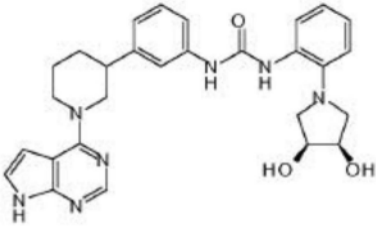
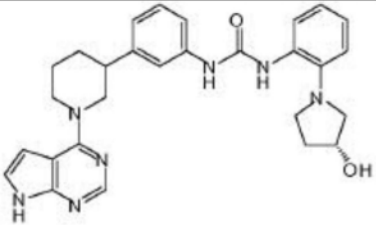
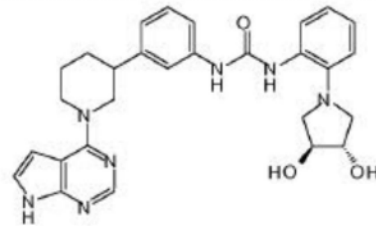
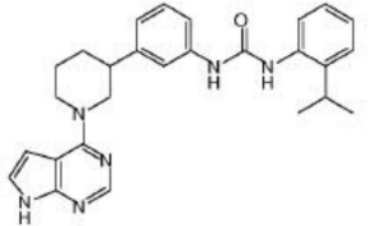
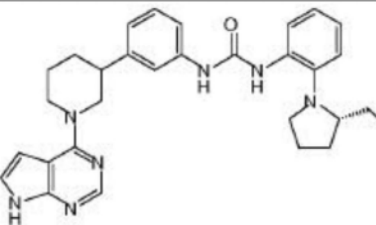
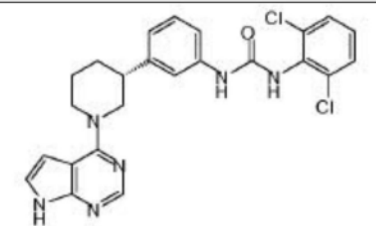
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
136		D
137		D
138		C
139		D
140		C
141		D



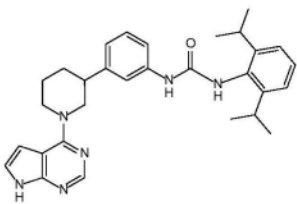
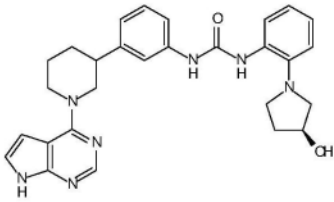
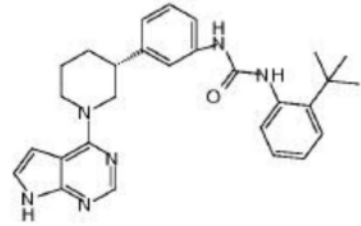
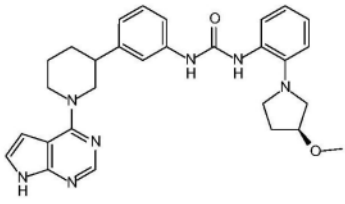
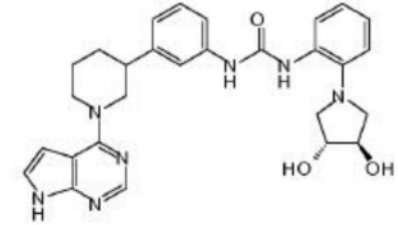
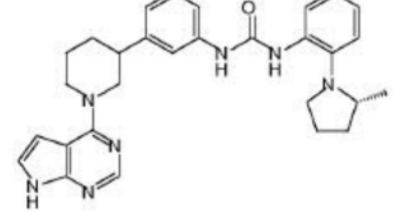
[1004]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
142		D
143		D
144		C
145		B
146		A
147		A

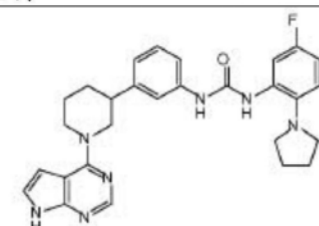
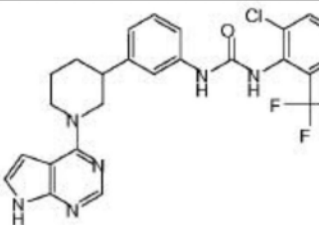
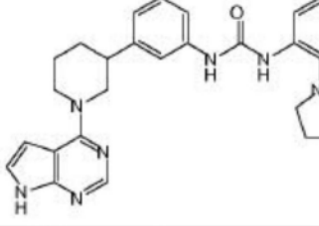
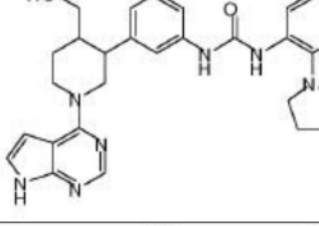
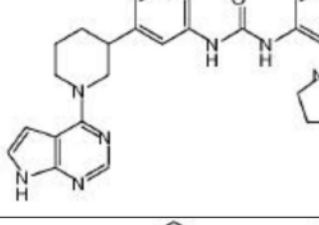
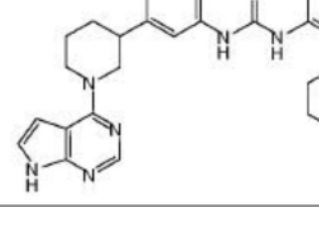
[1005]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
148		A
149		A
150		A
151		A
152		A
153		A

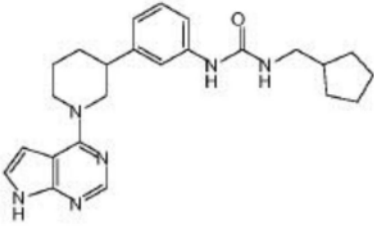
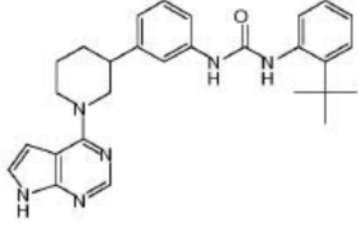
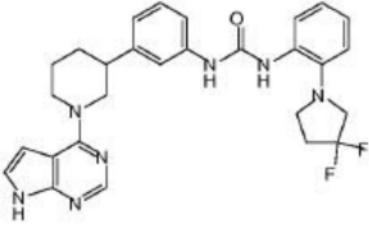
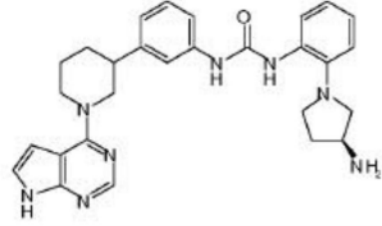
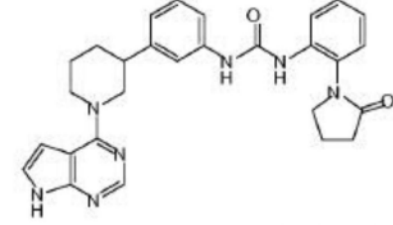
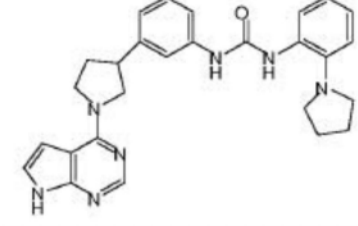
[1006]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
154		A
155		A
156		A
157		A
158		B
159		B

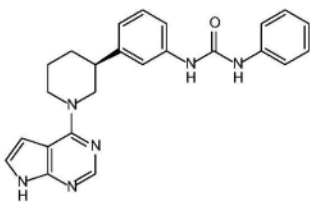
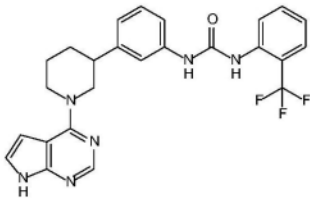
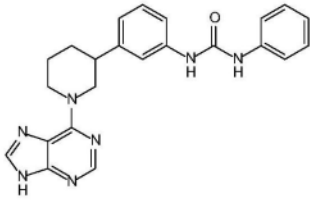
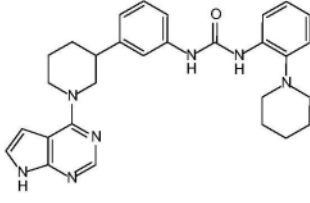
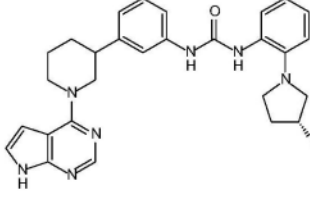
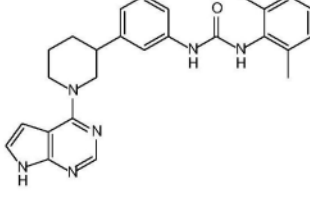
[1007]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
160		B
161		B
162		B
163		B
164		B
165		B

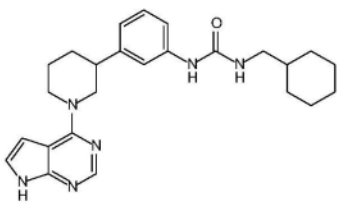
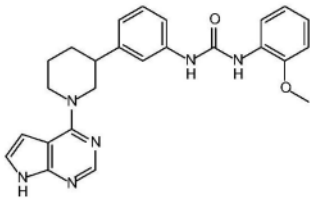
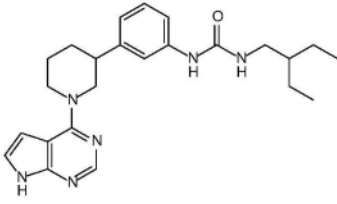
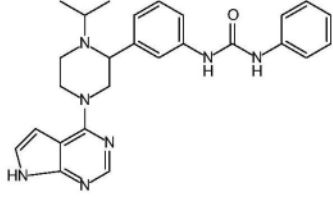
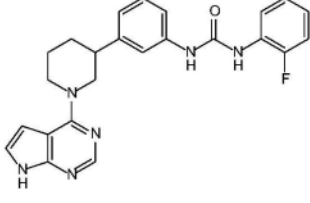
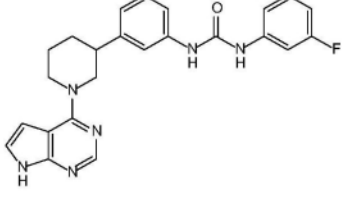
[1008]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
166		B
167		B
168		B
169		B
170		B
171		B

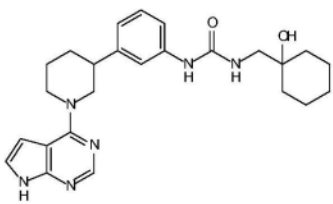
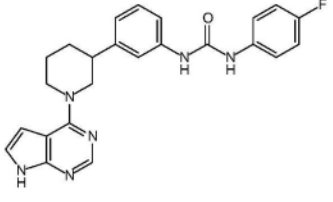
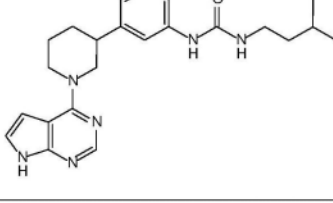
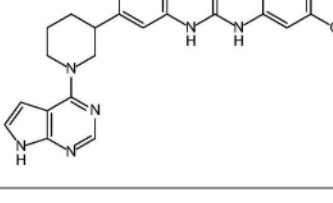
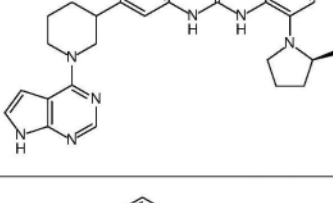
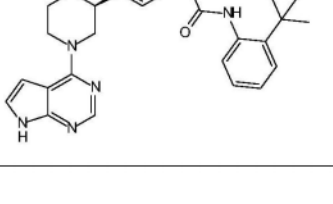
[1009]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
172		B
173		B
174		B
175		B
176		B
177		B

[1010]

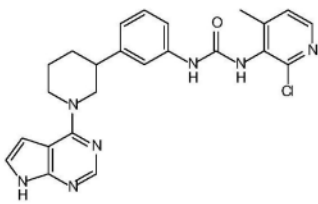
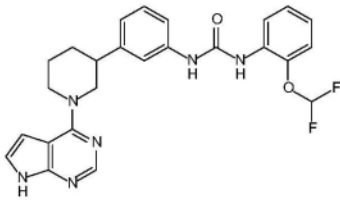
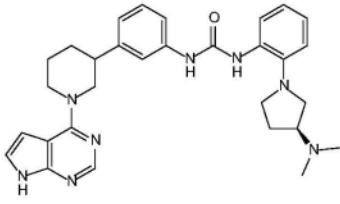
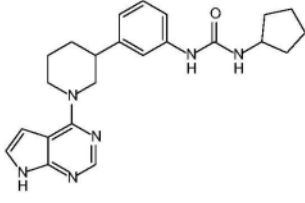
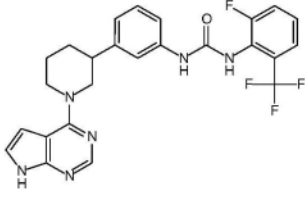
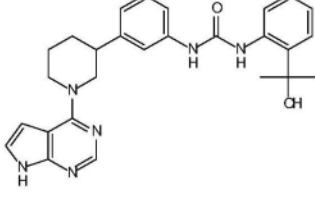
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
178		B
179		B
180		B
181		C
182		C
183		C

[1011]

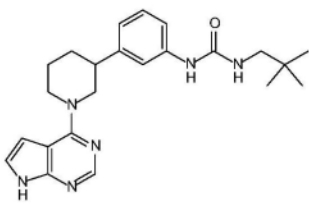
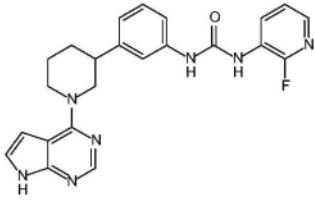
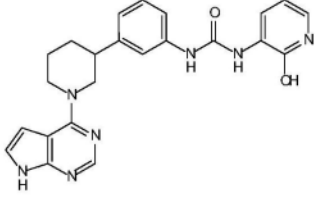
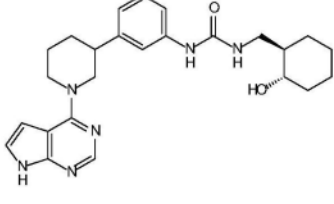
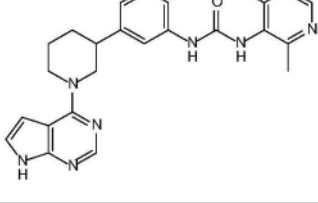
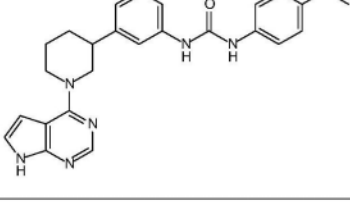
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
184		C
185		C
186		C
187		C
188		C
189		C



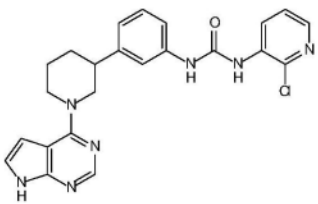
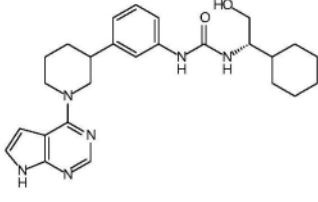
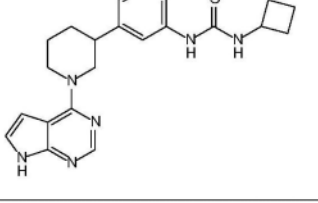
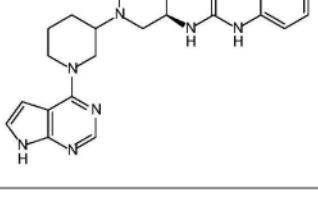
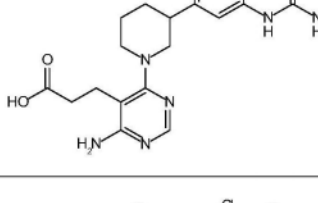
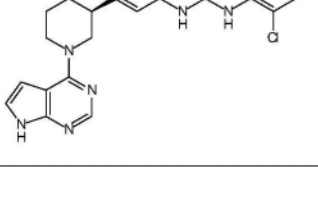
[1012]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
190		C
191		C
192		C
193		C
194		C
195		C

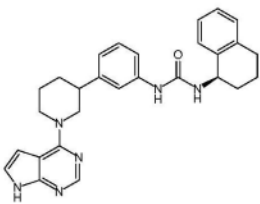
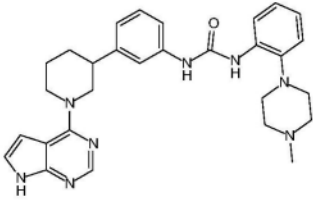
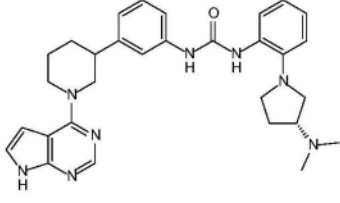
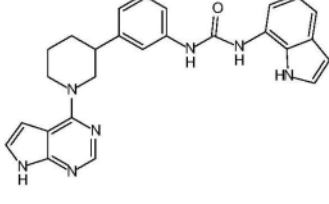
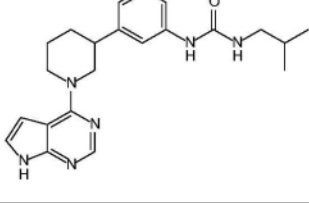
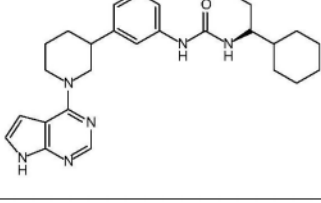
[1013]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
196		C
197		C
198		C
199		C
200		C
201		C

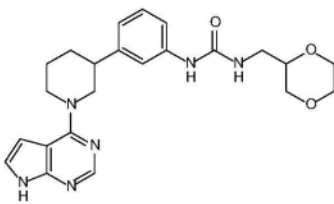
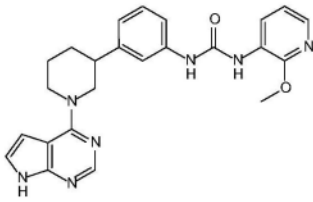
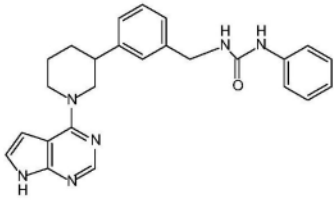
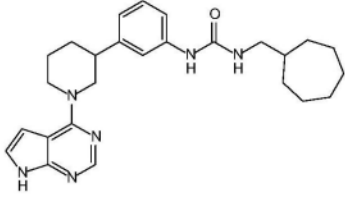
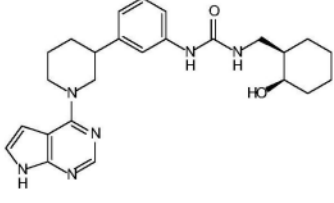
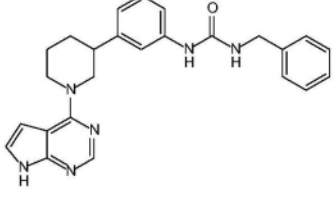
[1014]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
202		C
203		C
204		C
205		C
206		C
207		C

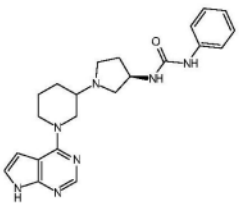
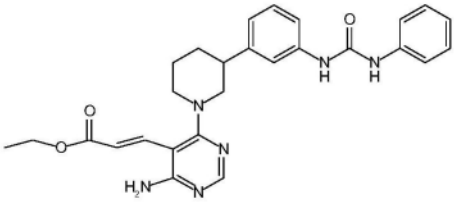
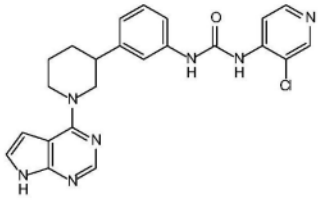
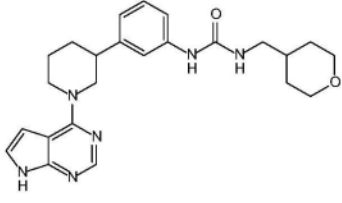
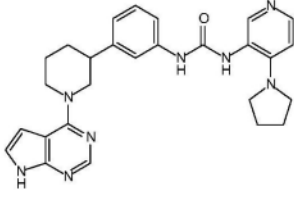
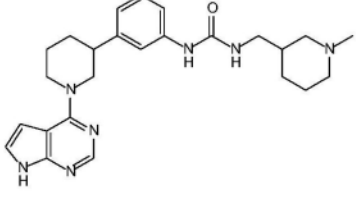
[1015]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
208		C
209		C
210		C
211		C
212		C
213		C

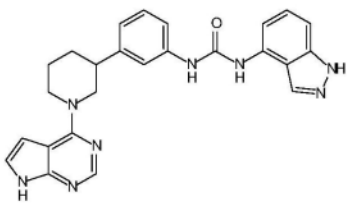
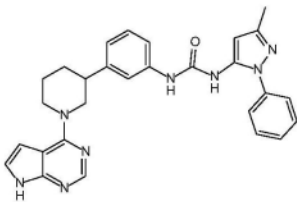
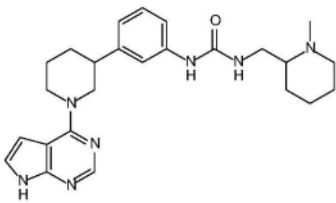
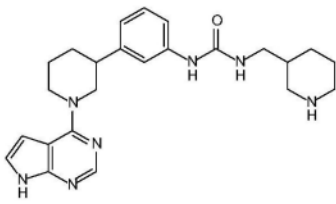
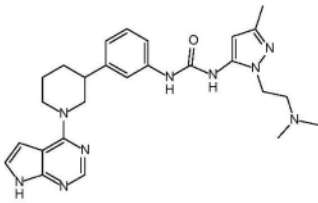
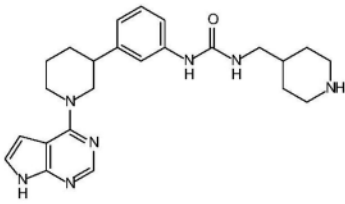
[1016]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
214		C
215		C
216		C
217		C
218		C
219		C

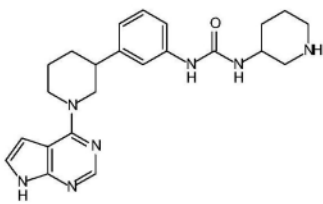
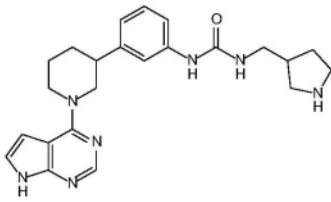
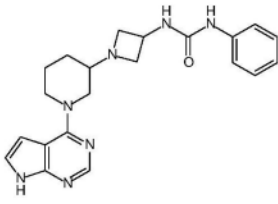
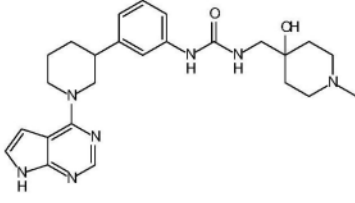
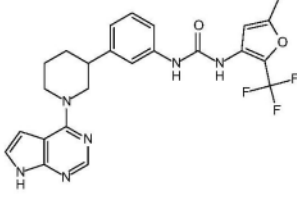
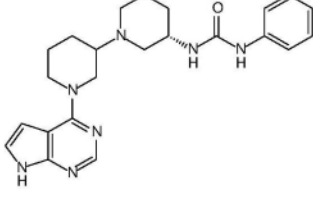
[1017]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
220		C
221		D
222		D
223		D
224		D
225		D

[1018]

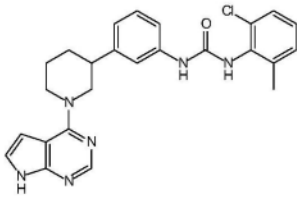
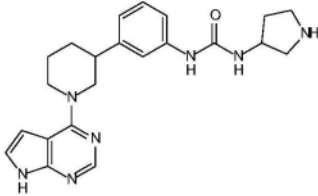
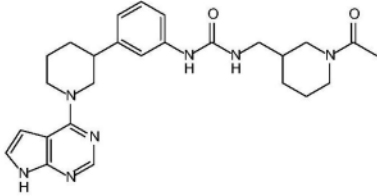
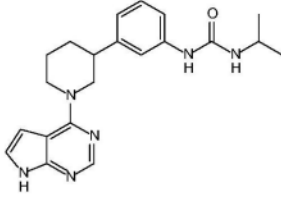
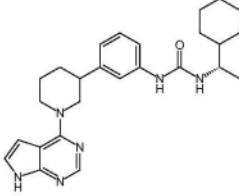
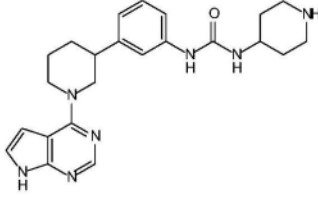
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
226		D
227		D
228		D
229		D
230		D
231		D

[1019]

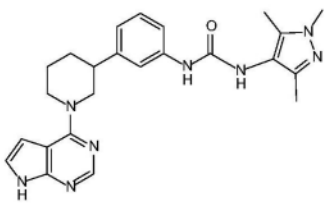
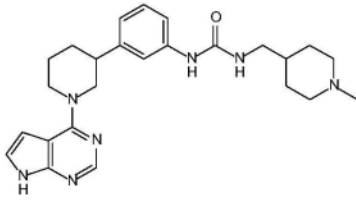
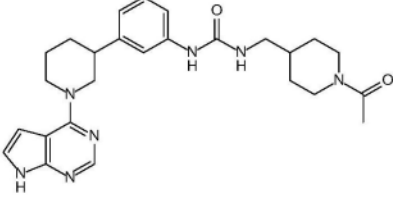
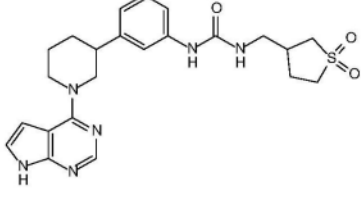
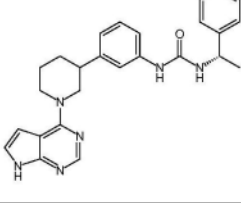
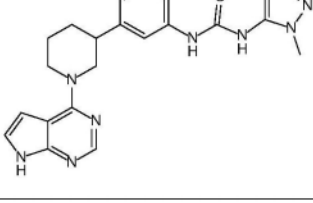
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
232		D
233		D
234		D
235		D
236		D
237		D



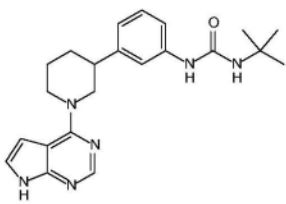
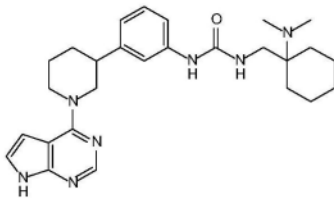
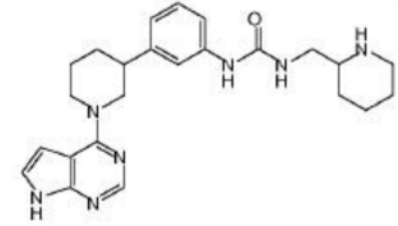
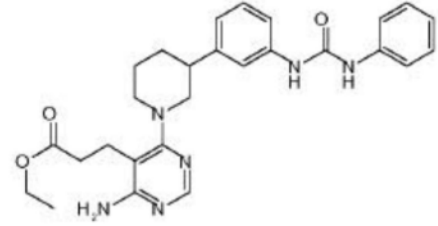
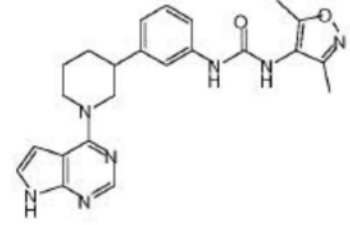
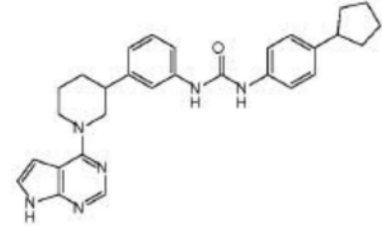
[1020]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
238		D
239		D
240		D
241		D
242		D
243		D

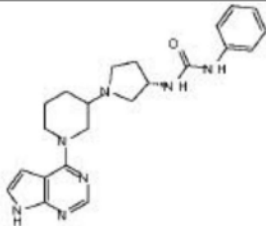
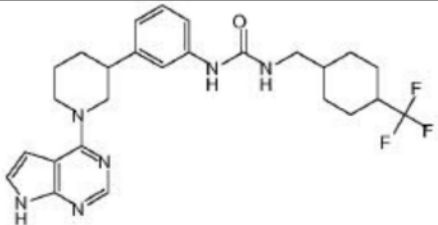
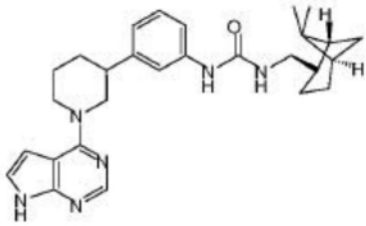
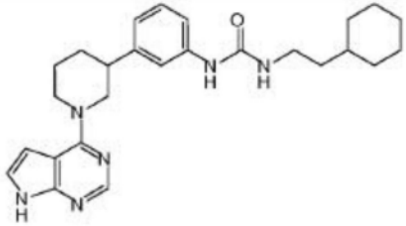
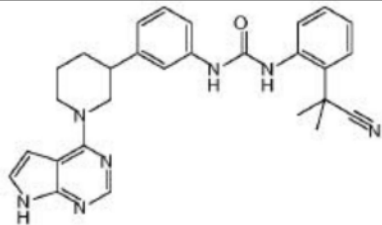
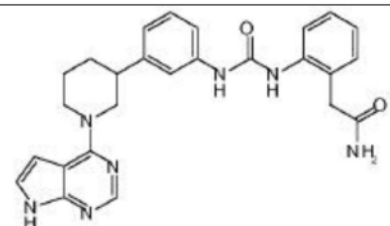
[1021]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
244		D
245		D
246		D
247		D
248		D
249		D

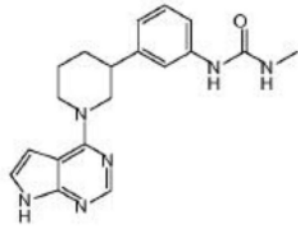
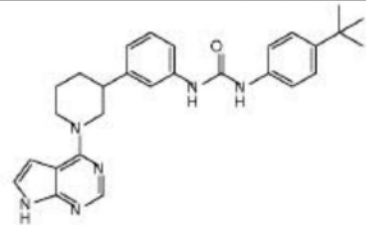
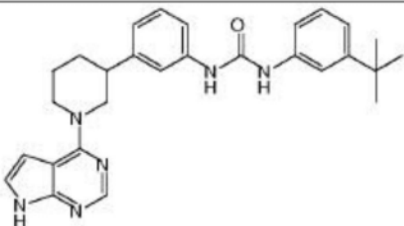
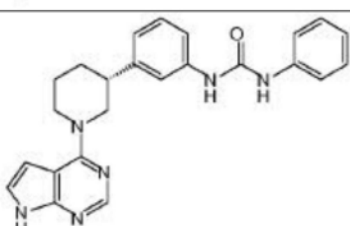
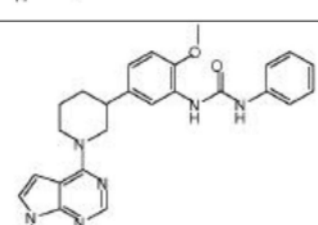
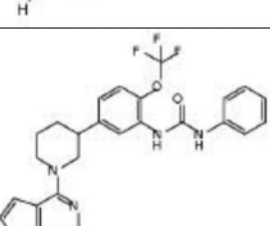
[1022]

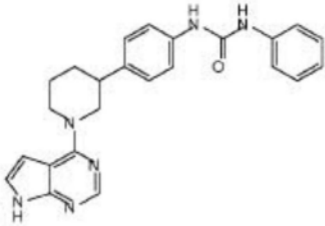
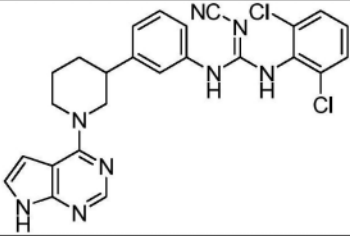
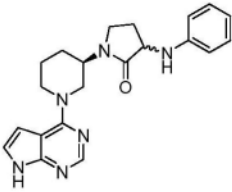
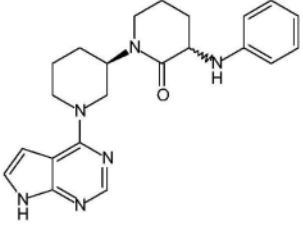
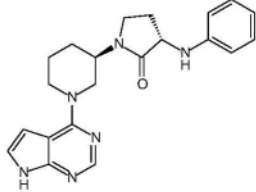
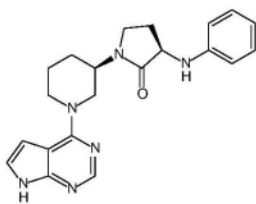
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
250		D
251		D
252		D
253		D
254		D
255		D

[1023]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
256		D
257		D
258		D
259		D
260		D
261		D

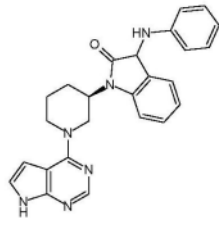
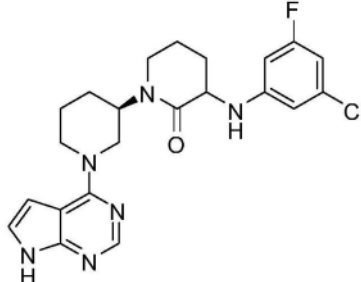
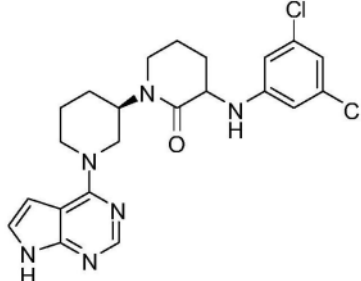
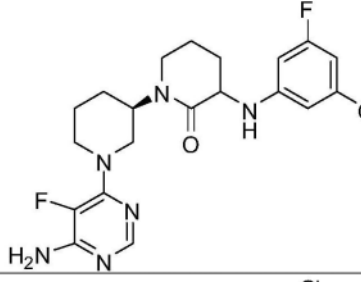
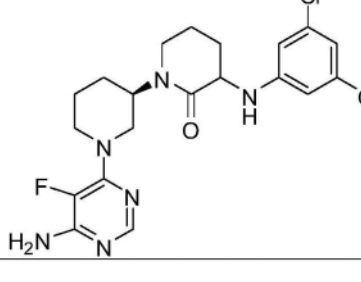
[1024]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
262		D
263		D
264		D
265		D
266		D
267		D

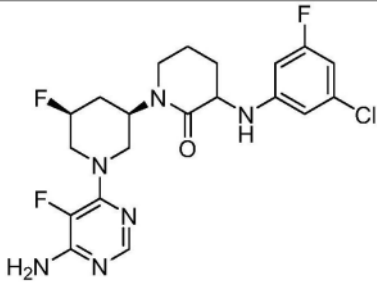
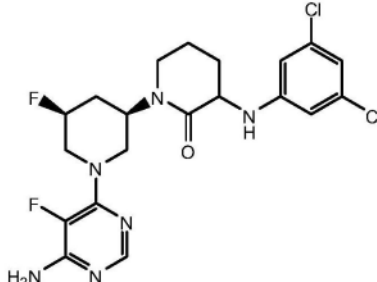
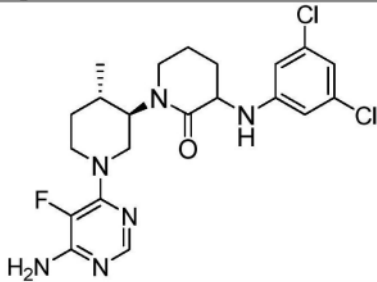
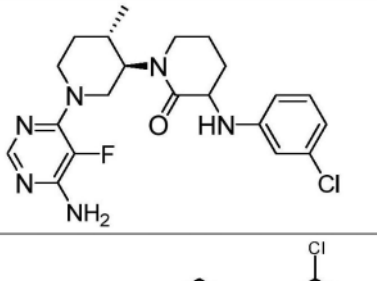
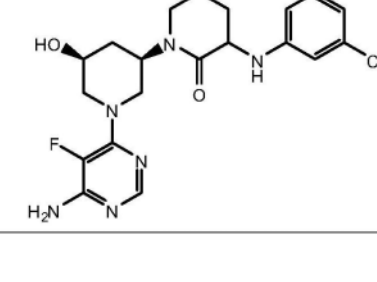
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
268		D
269		B
270		B
271		B
272		C
273		B

[1025]

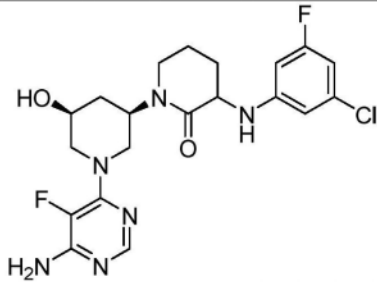
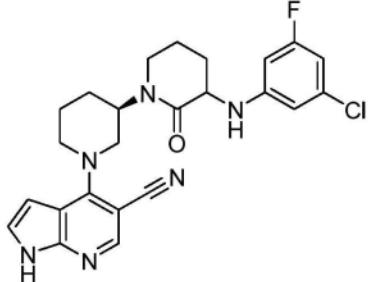
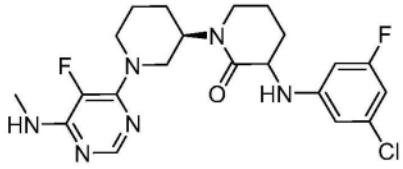
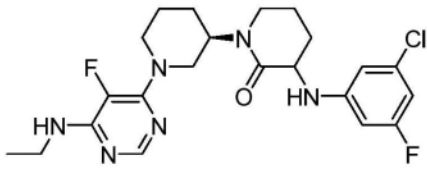
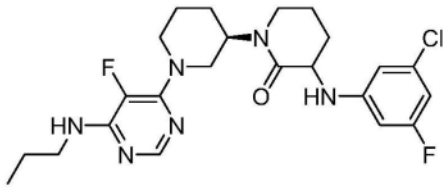
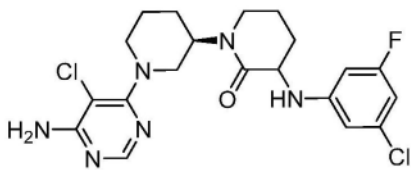
[1026]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
274		C
275		A
276		A
277		A
278		A

[1027]

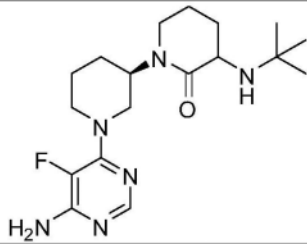
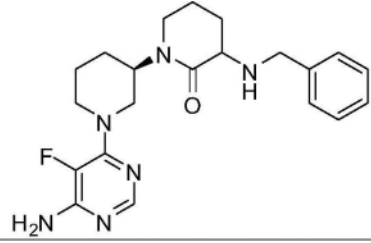
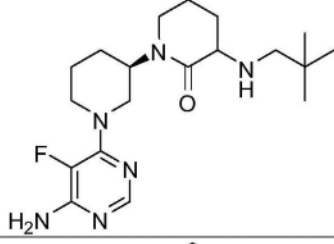
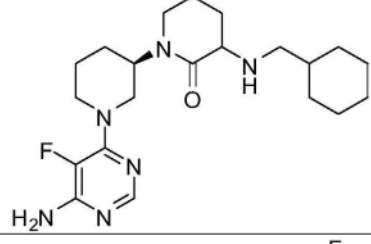
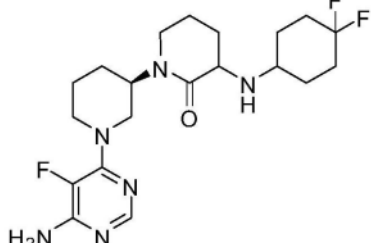
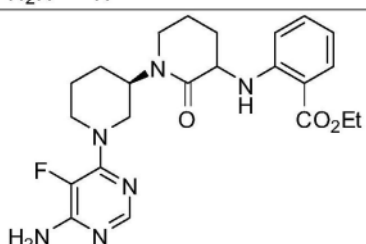
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
279		A
280		A
281		A
282		A
283		A



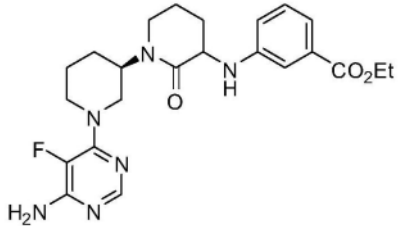
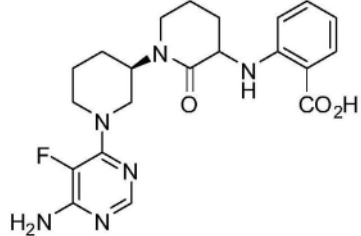
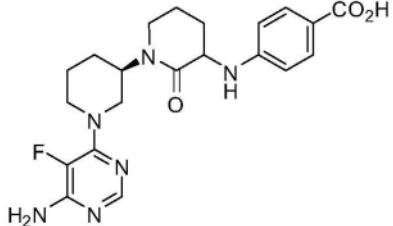
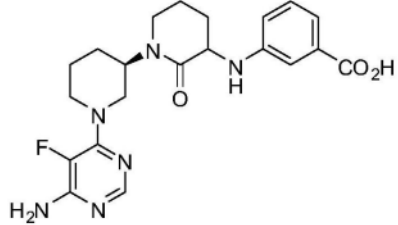
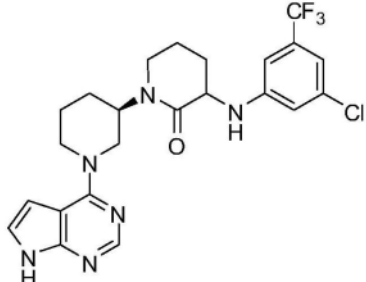
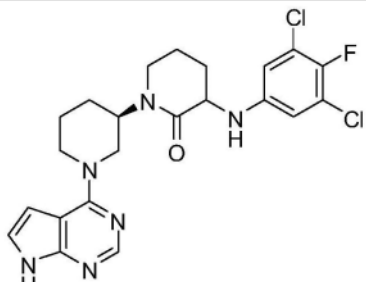
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
284		B
285		A
286		C
287		C
288		C
289		B

[1028]

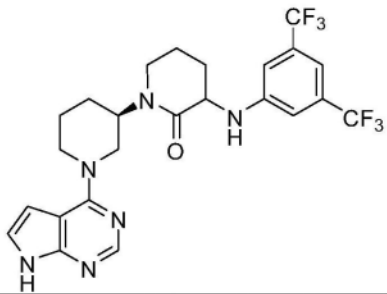
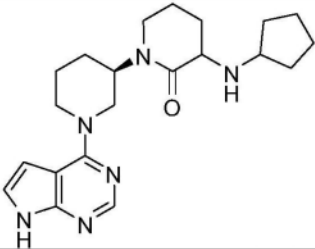
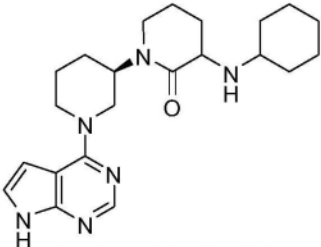
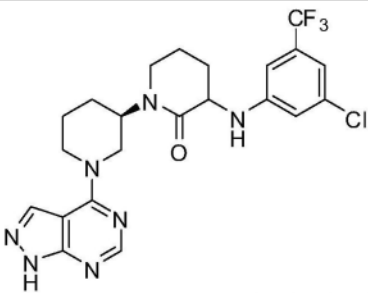
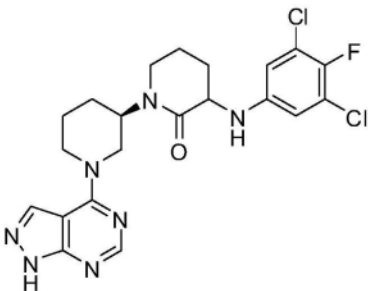
[1029]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
290		D
291		D
292		D
293		D
294		D
295		D

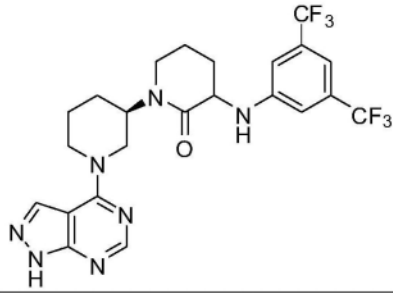
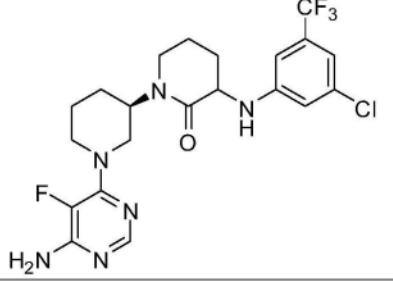
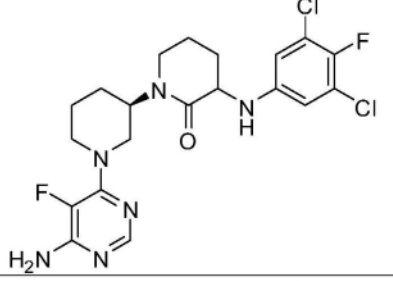
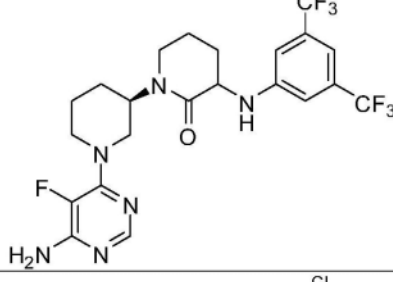
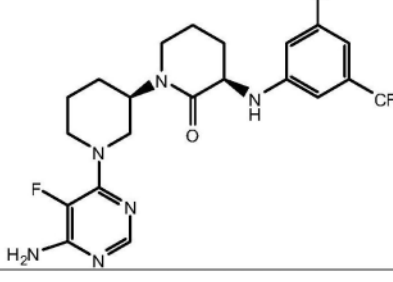
[1030]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
296		C
297		C
298		D
299		D
300		A
301		A

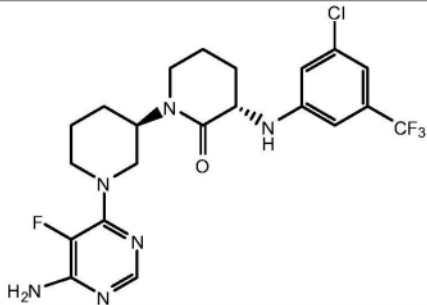
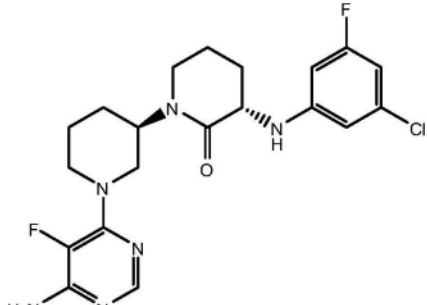
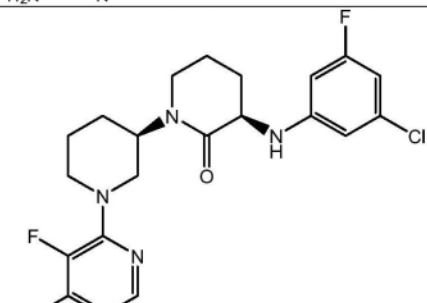
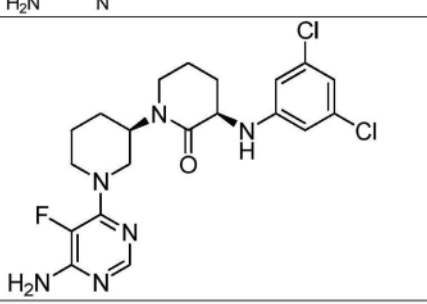
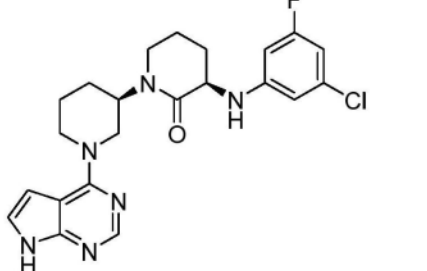
[1031]

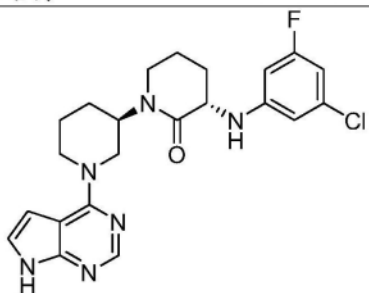
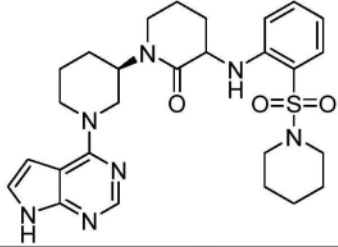
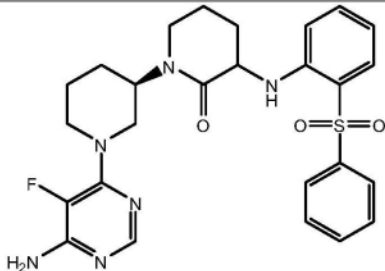
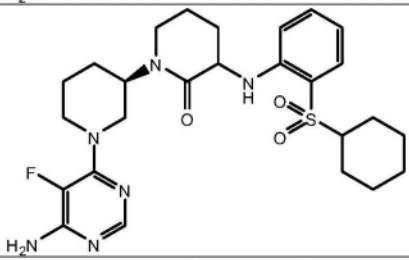
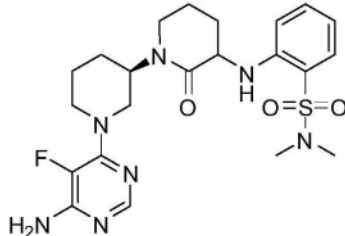
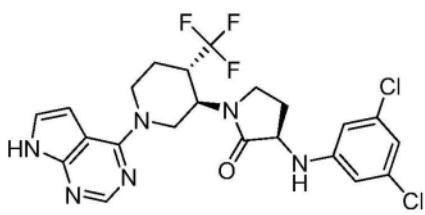
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
302		A
303		D
304		D
305		A
306		A

[1032]

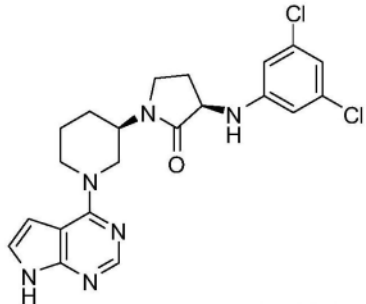
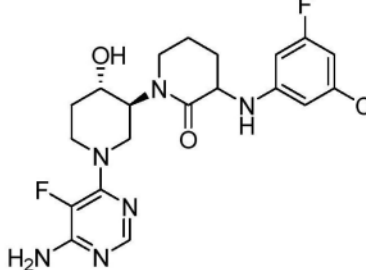
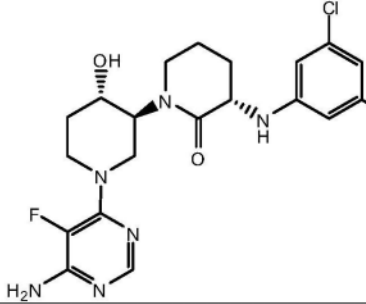
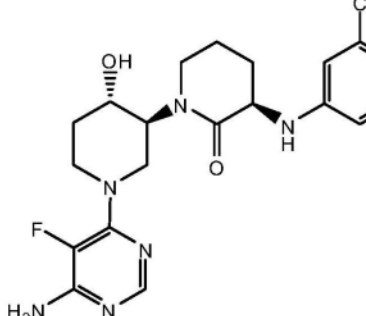
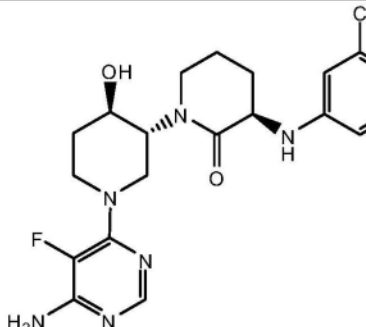
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
307		A
308		A
309		A
310		A
311		A

[1033]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
312		A
313		A
314		A
315		A
316		A

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
317		A
318		A
319		A
320		A
321		B
322		A

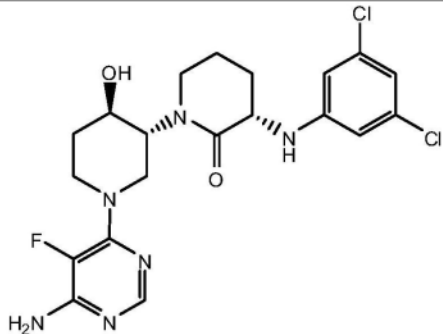
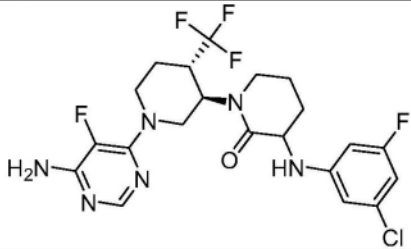
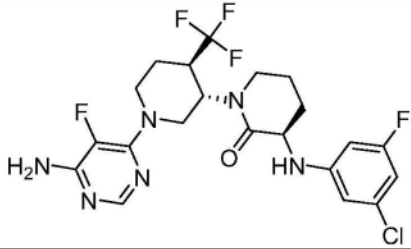
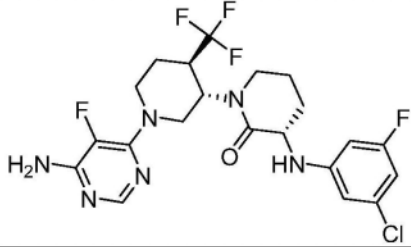
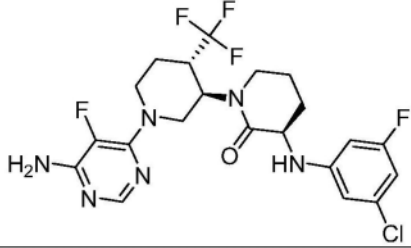
[1034]

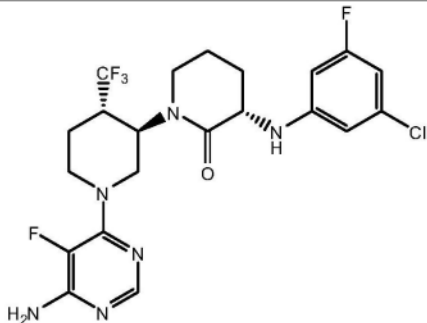
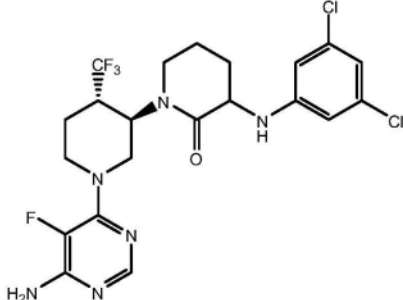
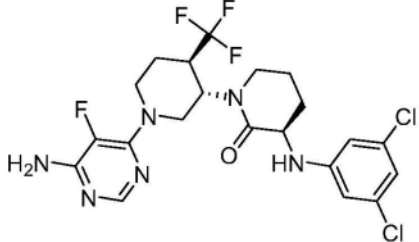
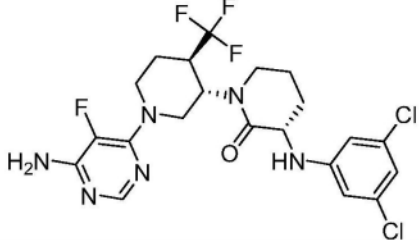
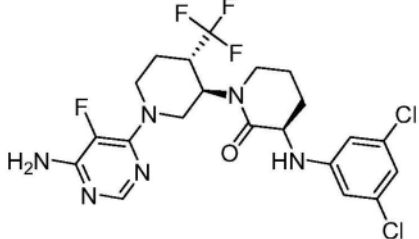
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
323		A
324		A
325		B
326		A
327		A

[1035]

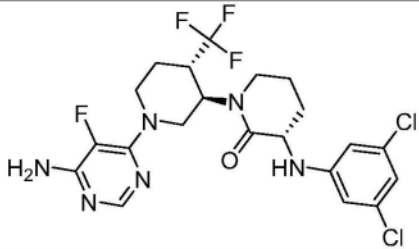
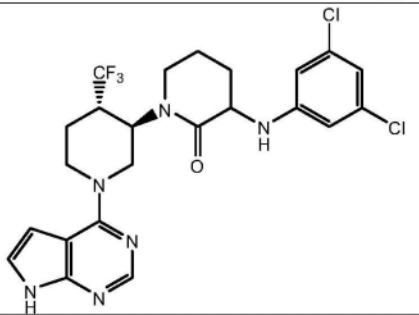
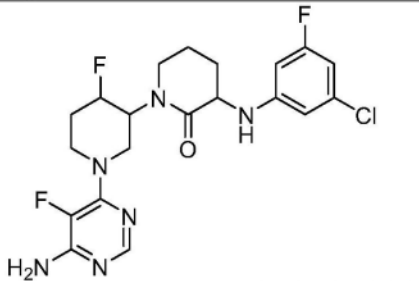
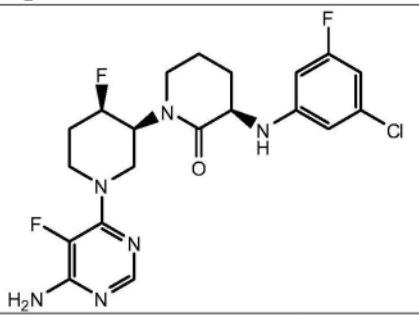
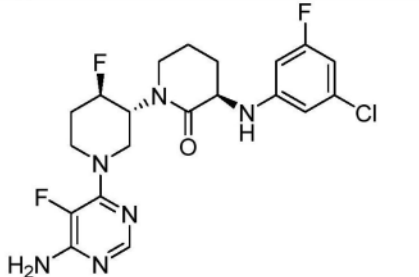


[1036]

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
328		C
329		A
330		B
331		D
332		A

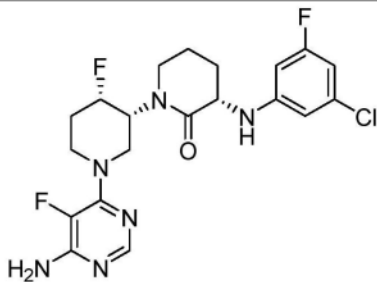
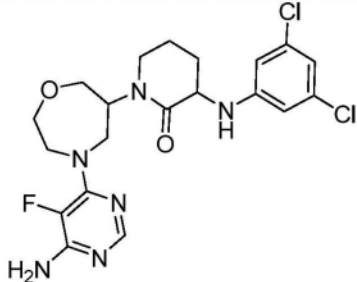
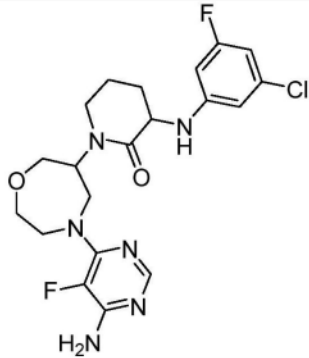
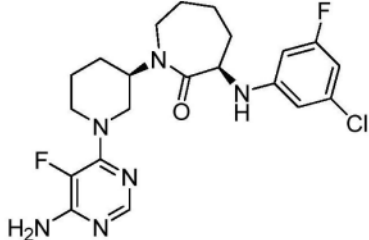
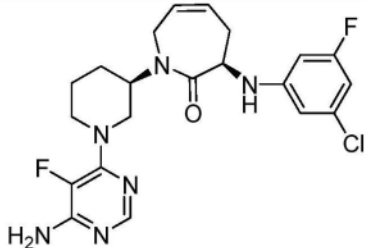
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
333		C
334		A
335		A
336		C
337		A

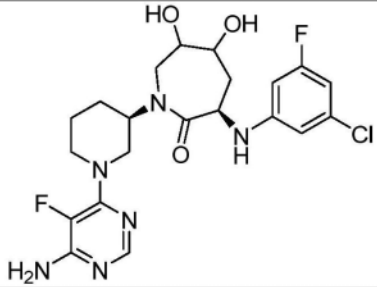
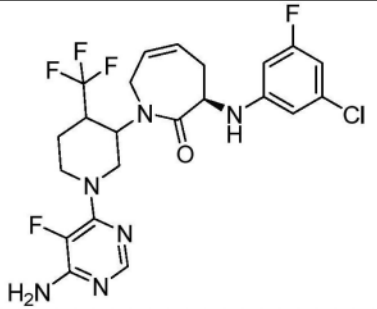
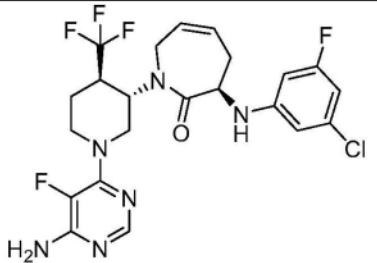
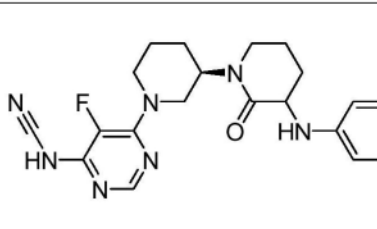
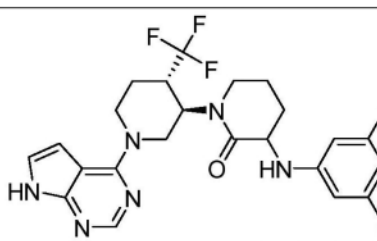
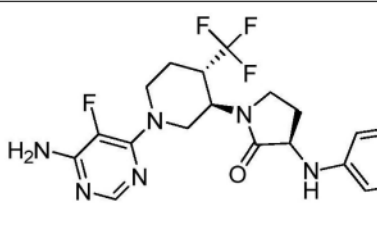
[1037]

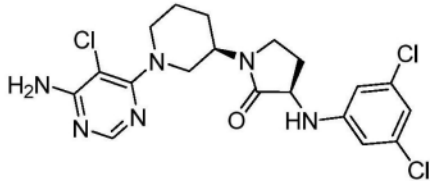
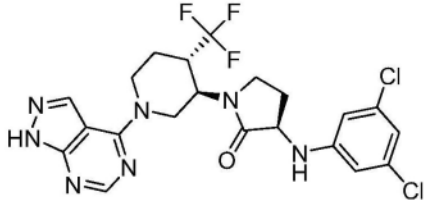
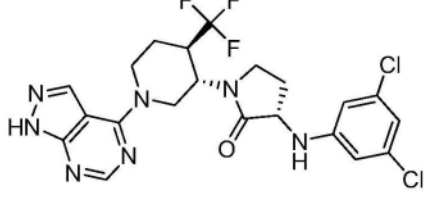
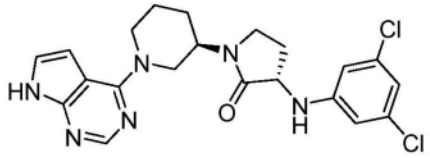
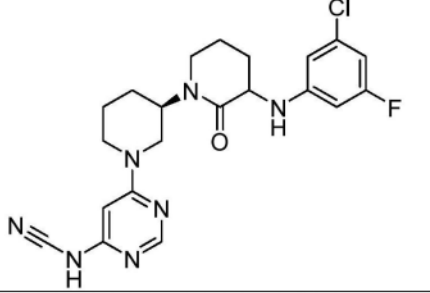
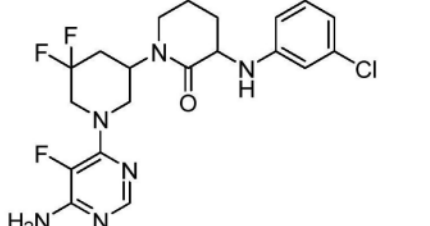
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
338		C
339		A
340		B
341		A
342		D

[1038]

[1039]

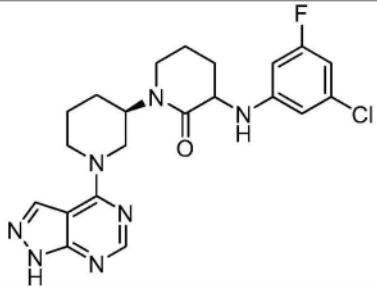
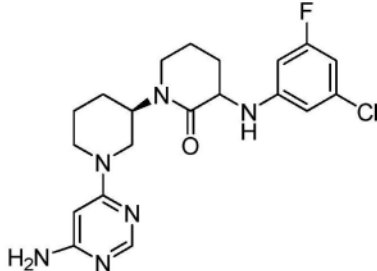
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
343		D
344		A
345		A
346		A
347		A

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
348		A
349		A
350		A
351		B
352		A
353		A

化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
354		B
355		A
356		B
357		A
358		B
359		A

[1041]

[1042]

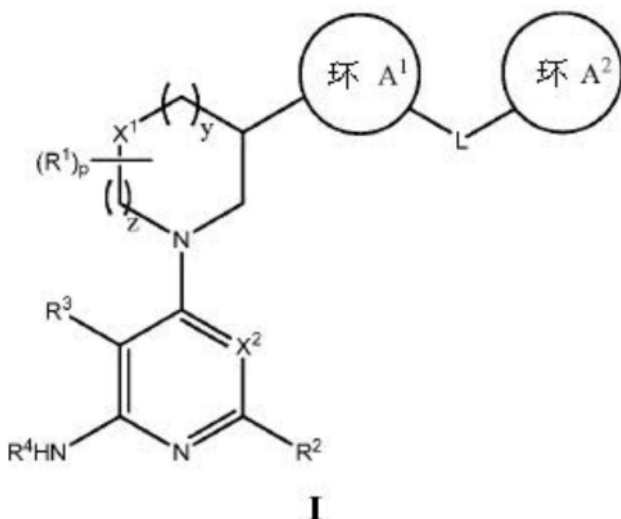
化合物	结构	IC <sub>50</sub> (10 uM ATP) <sup>a</sup>
360		A
361		A

[1043] <sup>a</sup>参见实施例41。

[1044] 总之,本申请涉及以下方面:

[1045] 1.一种具有下式的化合物:

[1046]



[1047] 其中:

[1048] X<sup>1</sup>是-O-、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-或-NR<sup>7</sup>-;[1049] X<sup>2</sup>是=CR<sup>8</sup>-或=N-;

[1050] p是0-5;

[1051] y是0、1或2;

[1052] z是0、1或2、其中当y是2时z是0或1,并且当y是0时z是1或2;

[1053] 每个R<sup>1</sup>独立为卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、-N(R)C(O)R、-N(R)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(=NR)N(R)<sub>2</sub>、-C(=NR)N(R)<sub>2</sub>、-C=NOR、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>或任取代的基团,所述基团选自C<sub>1-12</sub>脂肪族、苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环、7-10元饱和的或部分不饱和的双环碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂

原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环，或者：

[1054] 相邻碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之间的原子一起形成任选取代的环，所述环选自苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环、7-10元饱和的或部分不饱和的双环碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环，或者：

[1055] 不相邻碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之间的原子一起形成桥接双环基团的任选取代的桥，其中所述桥是 $C_{1-3}$ 烃链，其中一个亚甲基单元任选被 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-S-$ 或 $-S-$ 替代，或者：

[1056] 同一碳原子上的两个 $R^1$ 基团与它们之间的原子一起形成任选取代的螺稠合环，所述螺稠合环选自3-7元饱和的或部分不饱和的碳环或具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环；

[1057] 每个 $R$ 独立为氢或任选取代的基团，所述基团选自 $C_{1-6}$ 脂肪族、苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、或具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环，或者：

[1058] 同一氮上的两个 $R$ 基团与它们之间的原子一起形成任选取代的具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的、部分不饱的或杂芳基的环；

[1059]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^8$ 的每一个独立为 $R$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C(=NR)N(R)_2$ 、 $-C=NOR$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 或 $-OC(O)N(R)_2$ ；或者：

[1060]  $R^3$ 和 $R^4$ 任选地与它们之间的原子一起形成任选取代的环，所述环选自具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、或具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环；

[1061]  $R^4$ 和 $R^7$ 的每一个独立为 $R$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)C(O)R$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 或 $-S(O)_2N(R)_2$ ；

[1062] 环 $A^1$ 是任选取代的二价环，所述二价环选自亚苯基、3-8元饱和的或部分不饱和的单环亚碳环基、7-10元饱和的或部分不饱和的双环亚碳环基、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和的或部分不饱和的单环亚杂环基、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环亚杂环基、8-10元双环亚芳基、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基、或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环亚杂芳基；

[1063] 环 $A^2$ 是任选取代的环，所述环选自苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环、7-10元饱和的或部分不饱和的双环碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的



或部分不饱和的双环杂环、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环；

[1064] L是共价键或任选取代的二价 $C_{1-7}$ 饱和的或不饱和的直链或支链的烃链,其中L的1、2或3个亚甲基单元独立地被 $-Cy-$ 、 $-CR_2-$ 、 $-NR-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-N=N-$ 或 $-C(=N_2)-$ 替代,其中L的至少一个亚甲基单元被 $-N(R)-$ 替代;并且

[1065] 每个Cy独立为任选取代的二价环,所述二价环选自亚苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的亚碳环基、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环亚杂环基、或具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基。

[1066] 2.项1所述的化合物,其中L是任选取代的二价 $C_{1-5}$ 饱和的或不饱和的直链或支链的烃链,其中L的1、2或3个亚甲基单元独立地被 $-Cy-$ 、 $-CR_2-$ 、 $-NR-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-N=N-$ 或 $-C(=N_2)-$ 替代。

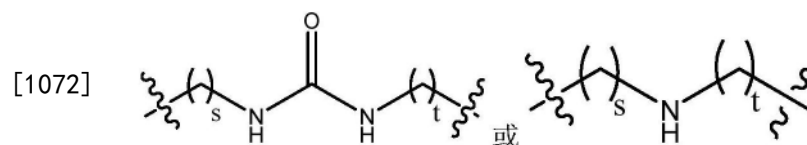
[1067] 3.项1所述的化合物,其中L的至少一个亚甲基单元被 $-N(R)-$ 替代,并且R是氢。

[1068] 4.项1所述的化合物,其中L的至少一个亚甲基单元被 $-C(O)-$ 替代。

[1069] 5.项1所述的化合物,其中L是 $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-$ 或 $-NHSO_2-$ 。

[1070] 6.项5所述的化合物,其中L是 $-NH-C(O)-NH-$ 或 $-NH-$ 。

[1071] 7.项1所述的化合物,其中L是:



[1073] 其中s和t独立为0、1或2,并且s和t的总和是0-4。

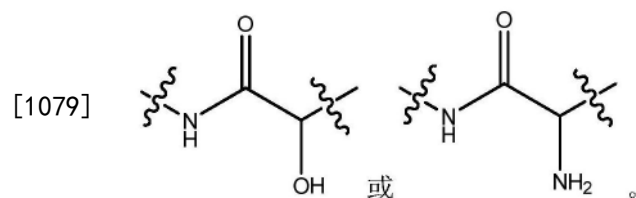
[1074] 8.项1所述的化合物,其中L的至少一个亚甲基单元被 $-CR_2-$ 替代。

[1075] 9.项1所述的化合物,其中L经卤素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $R$ 、 $-OR$ 、 $NH_2$ 、 $-N(R)_2$ 或 $-COOH$ 取代。

[1076] 10.项9所述的化合物,其中L经选自 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $NH_2$ 或 $-N(R)_2$ 的基团取代,其中R是 $C_{1-6}$ 脂肪族。

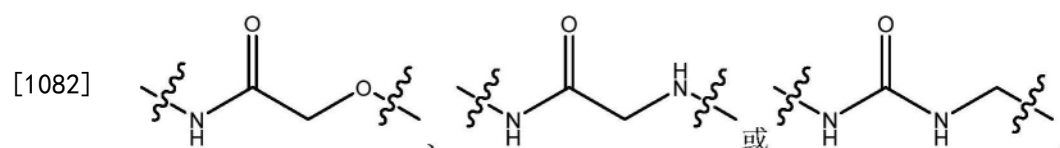
[1077] 11.项10所述的化合物,其中L经 $-OH$ 或 $-NH_2$ 取代。

[1078] 12.项11所述的化合物,其中L是:

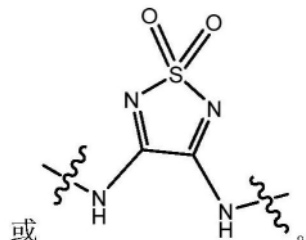
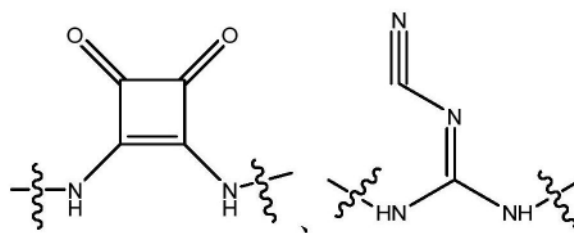


[1080] 13.项1所述的化合物,其中L的至少一个亚甲基单元被 $-O-$ 替代。

[1081] 14.项1所述的化合物,其中L是:

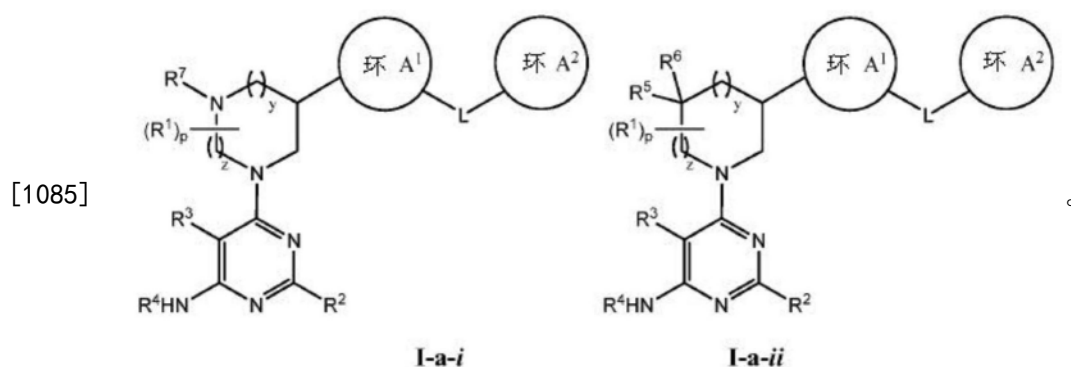


[1083] 15. 项1所述的化合物, 其中L是:

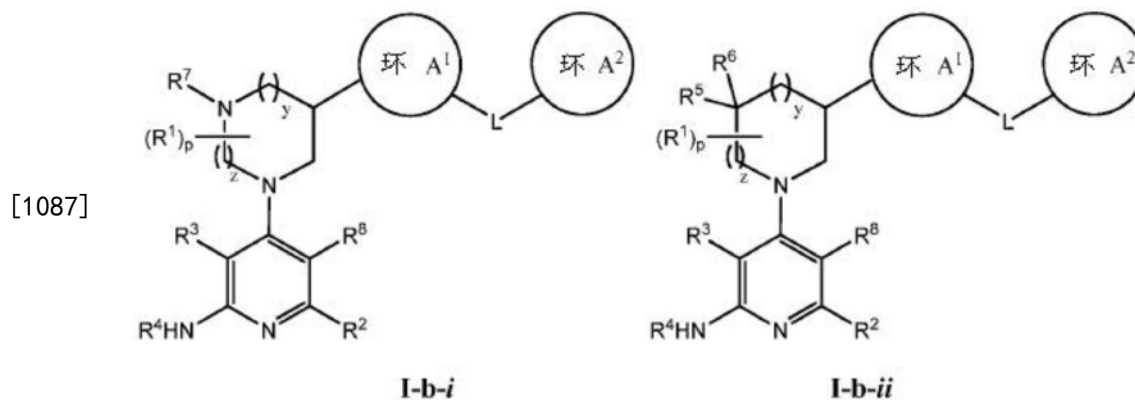


或

[1084] 16. 项1所述的化合物, 其中所述化合物具有式I-a-i或I-a-ii:



[1086] 17. 项1所述的化合物, 其中所述化合物具有式I-b-i或I-b-ii:

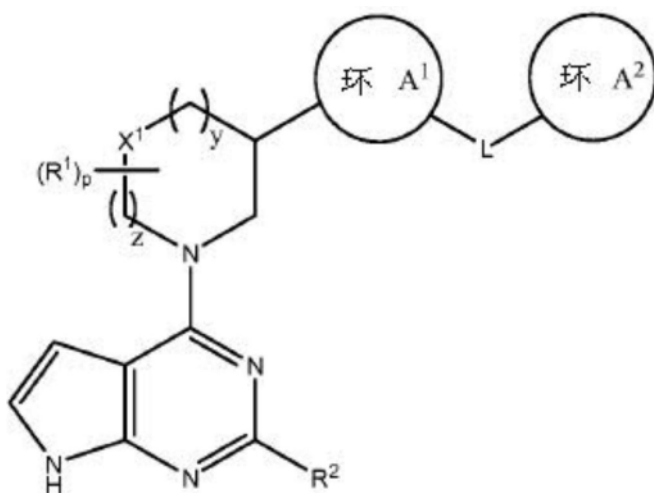


[1088] 18. 项1所述的化合物, 其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>与它们之间的原子一起形成任选取代的吡咯或吡唑。

[1089] 19. 项18所述的化合物, 其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>一起形成未取代的吡咯或吡唑。

[1090] 20. 项19所述的化合物, 其中所述化合物具有式V-a:

[1091]



V-a

[1092] 21. 项1所述的化合物,其中R<sup>4</sup>是氢。[1093] 22. 项1所述的化合物,其中R<sup>3</sup>是卤素或-CN。[1094] 23. 项1所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是卤素、-CN或任选取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族。[1095] 24. 项23所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是未取代的C<sub>1-4</sub>烷基或卤素取代的C<sub>1-4</sub>烷基。[1096] 25. 项24所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是甲基或-CF<sub>3</sub>。

[1097] 26. 项1所述的化合物,其中p是0、1、2或3。

[1098] 27. 项26所述的化合物,其中p是0。

[1099] 28. 项1所述的化合物,其中p是至少2,并且:

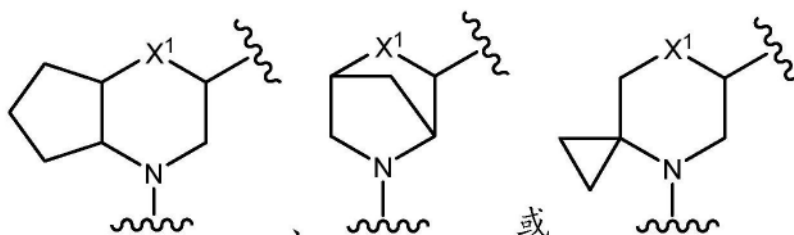
[1100] 相邻碳原子上的两个R<sup>1</sup>基团与它们之间的原子一起形成任选取代的环,所述环选自苯基、3-7元饱和的或部分不饱和的单环碳环、7-10元饱和的或部分不饱和的双环碳环、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的7-10元饱和的或部分不饱和的双环杂环、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环,或者:

[1101] 不相邻碳原子上的两个R<sup>1</sup>基团与它们之间的原子一起形成桥接双环基团的任选取代的桥,其中所述桥是C<sub>1-3</sub>烃链,其中一个亚甲基单元任选被-NR-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-S-或-S-替代,或者:

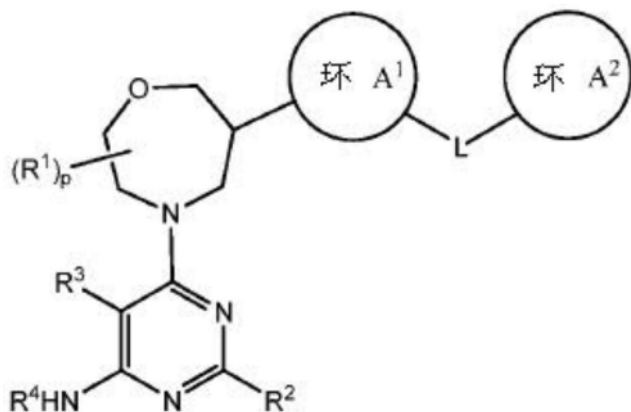
[1102] 同一碳原子上的两个R<sup>1</sup>基团与它们之间的原子一起形成任选取代的螺稠合环,所述螺稠合环选自3-7元饱和的或部分不饱和的碳环、或具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-7元饱和的或部分不饱和的单环杂环。

[1103] 29. 项28所述的化合物,其中两个R<sup>1</sup>基团与它们之间的原子一起形成具有下式的双环:

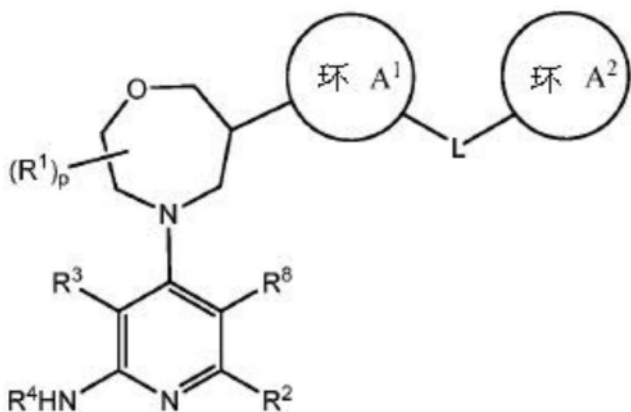
[1104]



- [1105] 其中所述双环任选地还经1、2或3个 $R^1$ 基团取代。
- [1106] 30. 项29所述的化合物, 其中 $R^2$ 是氢、 $C_{1-6}$ 脂肪族或 $-N(R)_2$ 。
- [1107] 31. 项30所述的化合物, 其中 $R^2$ 是氢。
- [1108] 32. 项1所述的化合物, 其中 $z$ 是1。
- [1109] 33. 项1所述的化合物, 其中 $X^1$ 是 $-CR^5R^6-$ 。
- [1110] 34. 项33所述的化合物, 其中 $R^5$ 和 $R^6$ 的至少一个是取代或未取代的 $C_{1-10}$ 烷基。
- [1111] 35. 项34所述的化合物, 其中 $R^5$ 和 $R^6$ 的至少一个是经羟基取代的 $C_{1-5}$ 烷基。
- [1112] 36. 项33所述的化合物, 其中 $X^1$ 是 $-CH_2-$ 。
- [1113] 37. 项1所述的化合物, 其中 $X^1$ 是 $-NR^7-$ 。
- [1114] 38. 项37所述的化合物, 其中 $R^7$ 是氢或任选取代的 $C_{1-6}$ 脂肪族。
- [1115] 39. 项37所述的化合物, 其中 $R^7$ 是氢、甲基、乙基、丙基、丁基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、乙酰基或 $SO_2CH_3$ 。
- [1116] 40. 项37所述的化合物, 其中 $R^7$ 是羟基乙基。
- [1117] 41. 项1所述的化合物, 其中 $z$ 是2。
- [1118] 42. 项41所述的化合物, 其中所述化合物具有式I-a-iii:

**I-a-iii**

- [1120] 43. 项41所述的化合物, 其中所述化合物具有式I-b-iii:

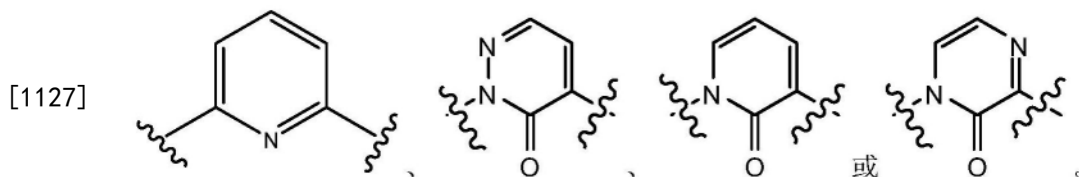
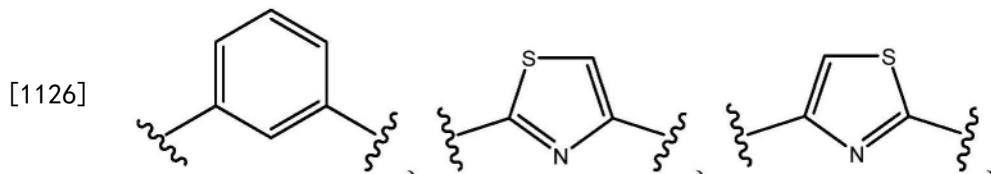
**I-b-iii**

- [1122] 44. 项1所述的化合物, 其中 $y$ 是0。
- [1123] 45. 项1所述的化合物, 其中环 $A^1$ 是任选取代的二价环, 所述二价环选自亚苯基、3-

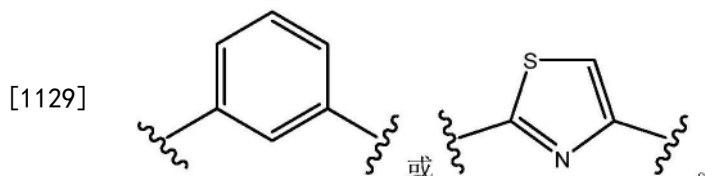
8元饱和的或部分不饱和的单环亚碳环基、具有1-2个独立选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和的或部分不饱和的单环亚杂环基、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元亚杂芳基。

[1124] 46. 项45所述的化合物, 其中环A<sup>1</sup>是未取代的亚苯基或未取代的亚杂芳基。

[1125] 47. 项46所述的化合物, 其中环A<sup>1</sup>是:

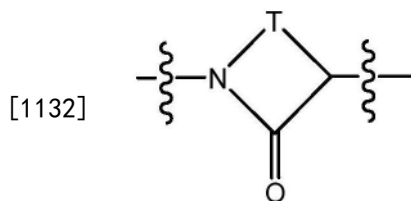


[1128] 48. 项47所述的化合物, 其中环A<sup>1</sup>是:



[1130] 49. 项48所述的化合物, 其中环A<sup>1</sup>是未取代的亚苯基。

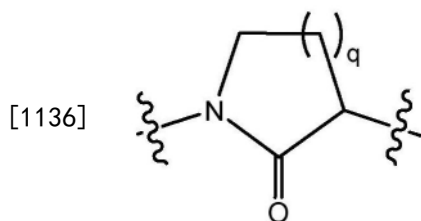
[1131] 50. 项45所述的化合物, 其中环A<sup>1</sup>是:



[1133] 并且是任选取代的,

[1134] 其中T是任选取代的二价C<sub>1-5</sub>饱和的或不饱和的直链或支链的烃链,其中T的1、2或3个亚甲基单元任选且独立地被-C(R)<sub>2</sub>-、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-或-C(=N<sub>o</sub>)-替代。

[1135] 51. 项50所述的化合物, 其中环A<sup>1</sup>是:



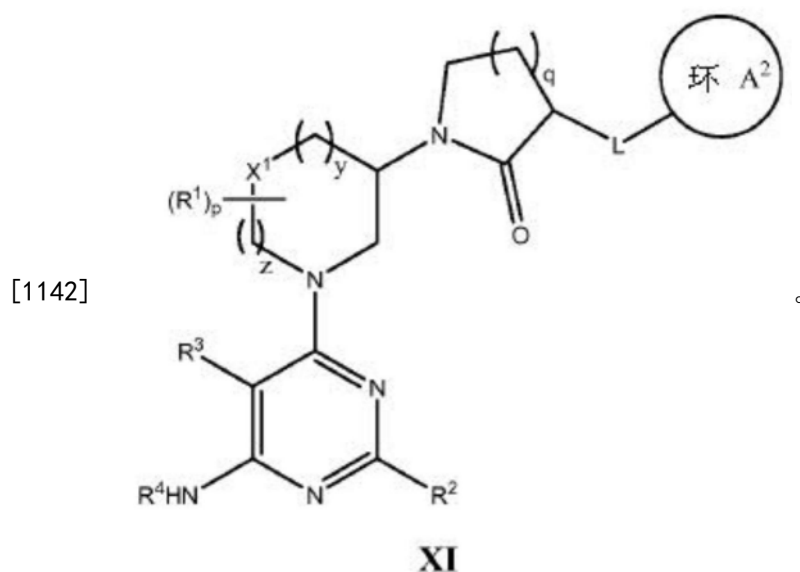
[1137] 并且是任选取代的,其中q是0-4。

[1138] 52. 项51所述的化合物, 其中q是1。

[1139] 53. 项51所述的化合物, 其中q是2。

[1140] 54. 项51所述的化合物, 其中q是3。

[1141] 55. 项51所述的化合物, 其中所述化合物具有式XI:



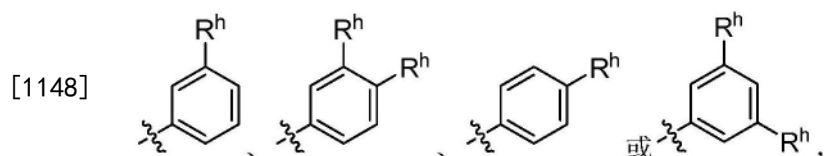
[1143] 56. 项1所述的化合物, 其中环A<sup>2</sup>是任选取代的环, 所述环选自苯基、8-10元双环芳环、具有1-3个独立选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳环、或具有1-4个独立选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳环。

[1144] 57. 项56所述的化合物, 其中环A<sup>2</sup>是双环的。

[1145] 58. 项56所述的化合物, 其中环A<sup>2</sup>是任选取代的苯基。

[1146] 59. 项58所述的化合物, 其中环A<sup>2</sup>上的取代基选自R、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR、-NH<sub>2</sub>、-N(R)<sub>2</sub>、-COOH、-SR、-S(O)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)N(R)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>。

[1147] 60. 项59所述的化合物, 其中环A<sup>2</sup>具有下式:



[1149] 其中R<sup>h</sup>是F、Cl、Br或I。

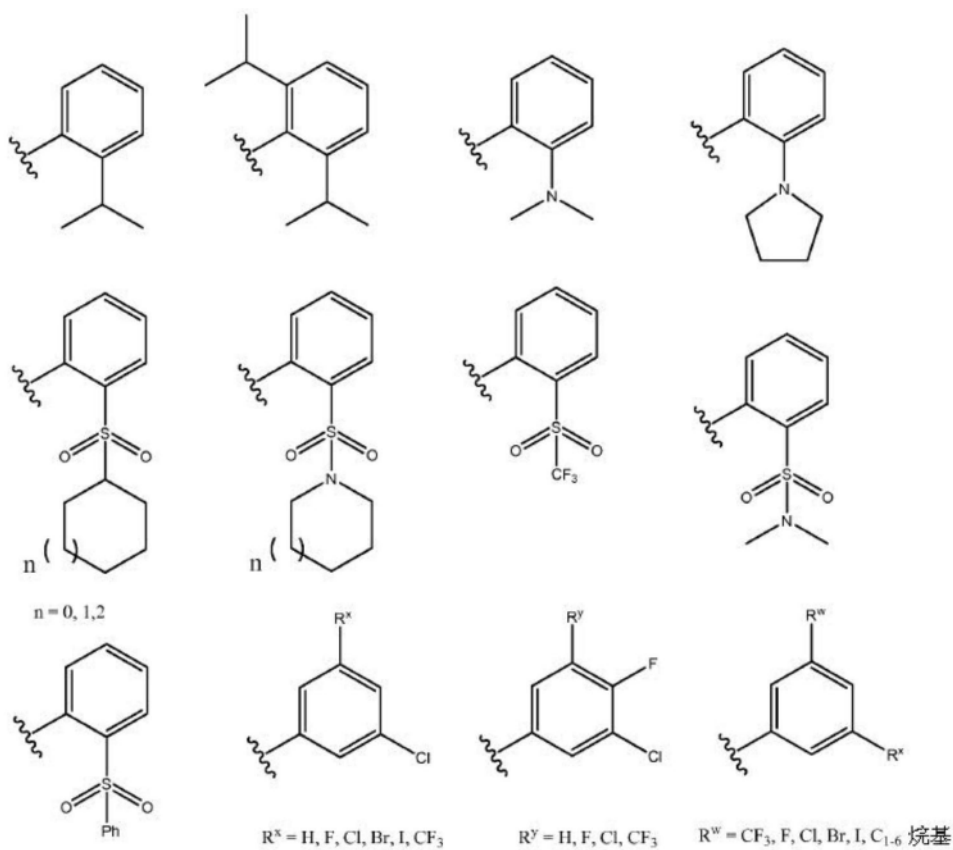
[1150] 61. 项58所述的化合物, 其中环A<sup>2</sup>上的邻碳独立为R、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR、-NH<sub>2</sub>、-N(R)<sub>2</sub>或-COOH。

[1151] 62. 项61所述的化合物, 其中环A<sup>2</sup>上的邻碳独立为氢、卤素或任选取代的C<sub>1-6</sub>脂肪族。

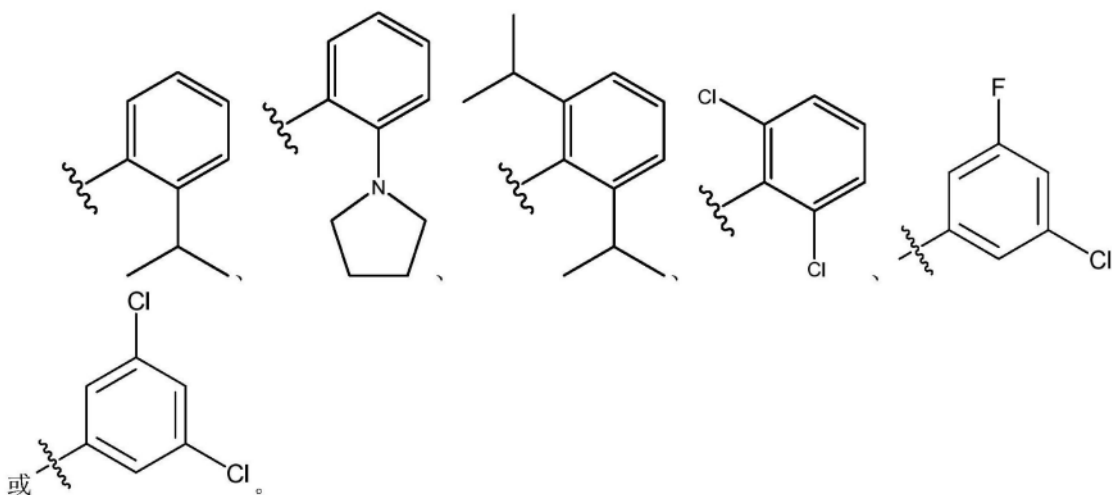
[1152] 63. 项61所述的化合物, 其中环A<sup>2</sup>上的邻碳经任选取代的1-吡咯烷部分取代。

[1153] 64. 项61所述的化合物, 其中环A<sup>2</sup>选自:

[1154]

[1155] 65. 项64所述的化合物,其中环A<sup>2</sup>是:

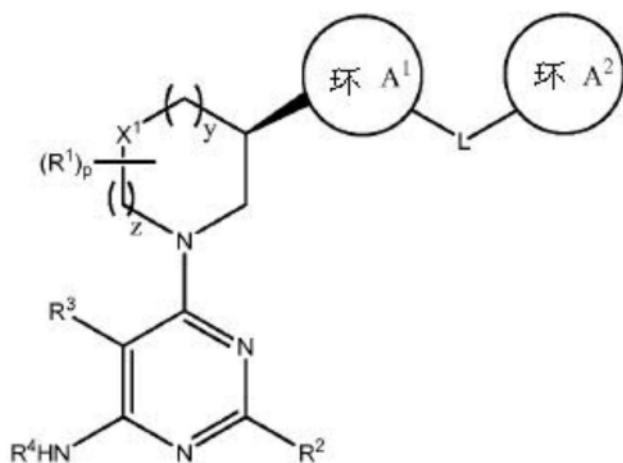
[1156]



[1157] 66. 项1所述的化合物,其中所述化合物是如表1所示的化合物。

[1158] 67. 项1所述的化合物,其中所述化合物具有式II-b:

[1159]

**II-b**

[1160] 68. 一种药物制剂, 所述药物制剂包含项1-67中任一项的化合物和药学可接受的赋形剂。

[1161] 69. 一种降低布鲁顿酪氨酸激酶的酶活性的方法, 所述方法包括使布鲁顿酪氨酸激酶与有效量的项1-67中任一项的化合物或其组合物接触。

[1162] 70. 一种治疗对布鲁顿酪氨酸激酶抑制响应的疾患的方法, 所述方法包括给受治疗者施用有效量的项1-67中任一项的化合物或其组合物。

[1163] 71. 一种治疗选自由自身免疫疾患、炎性疾患和癌症组成的组的疾患的方法, 所述方法包括给受治疗者施用有效量的项1-67中任一项的化合物或其组合物。

[1164] 72. 项71所述的方法, 其中所述疾患是类风湿性关节炎。

[1165] 73. 项71所述的方法, 其中所述疾患是狼疮。

[1166] 74. 项71所述的方法, 其中所述疾患是白血病或淋巴瘤。