



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110172056 B

(45) 授权公告日 2022.04.19

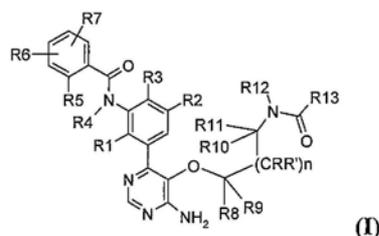
(21) 申请号 201910288376.X	A61K 31/506 (2006.01)
(22) 申请日 2014.11.28	C07D 401/10 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	C07D 405/12 (2006.01)
申请公布号 CN 110172056 A	C07D 401/14 (2006.01)
(43) 申请公布日 2019.08.27	A61K 31/505 (2006.01)
(30) 优先权数据	C07D 239/47 (2006.01)
13195081.8 2013.11.29 EP	A61P 35/02 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 29/00 (2006.01)
201480058515.5 2014.11.28	A61P 37/02 (2006.01)
(73) 专利权人 诺华股份有限公司	A61P 37/08 (2006.01)
地址 瑞士巴塞尔	A61P 37/06 (2006.01)
(72) 发明人 D·安格斯特 F·热西耶	A61P 11/00 (2006.01)
A·伍尔佩蒂	A61P 35/00 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所	C07D 403/12 (2006.01)
11247	(56) 对比文件
代理人 张建 黄革生	CN 105683181 B, 2019.04.23
(51) Int.Cl.	WO 2013083666 A1, 2013.06.13
C07D 401/12 (2006.01)	WO 2010100070 A1, 2010.09.10
	审查员 秦雪
	权利要求书1页 说明书68页

(54) 发明名称

氨基嘧啶衍生物

(57) 摘要

本发明描述了新的式(I)氨基嘧啶衍生物及其药学上可接受的盐,它们似乎可以与布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk)相互作用。因此,所述新的氨基嘧啶类化合物可以有效地治疗自身免疫性疾病、炎性疾病、过敏性疾病、呼吸道疾病(例如哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD))、移植排斥反应、癌症(例如血源性肿瘤或实体瘤)。



1. N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺或其药学上可接受的盐用于制备治疗布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的疾病或病症的药物的用途,其中布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的疾病或病症选自自身免疫性疾病、炎性疾病、过敏性疾病、呼吸道疾病、移植排斥反应、痛风、寻常天疱疮、特发性血小板减少性紫癜、重症肌无力、干燥综合征、冷球蛋白血症、血栓性血小板减少性紫癜、动脉粥样硬化、1型糖尿病、2型糖尿病、格雷夫斯氏病、血栓栓塞性疾病、心肌梗塞、心绞痛、中风、缺血性病症、肺栓塞和血源性癌症、实体瘤、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓纤维化伴髓样化生和瓦尔登斯特伦病。

2. 权利要求1的用途,其中所述的自身免疫性疾病选自类风湿性关节炎、全身发病型幼年特发性关节炎(SOJIA)、系统性红斑狼疮、多发性硬化、自身免疫性溶血性贫血、慢性自身免疫性荨麻疹;所述的炎性疾病选自抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关的脉管炎、异位性皮炎、接触性皮炎、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、胰腺炎、肾小球肾炎、肺出血肾炎综合征、桥本氏甲状腺炎;所述的过敏性疾病为过敏性鼻炎;所述的移植排斥反应选自抗体介导的移植排斥反应(AMR)、移植物抗宿主病、B细胞介导的超急性、急性和慢性移植排斥反应。

3. 权利要求1的用途,其中布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的疾病或病症选自自身免疫性疾病、炎性疾病、过敏性疾病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)。

4. 权利要求1的用途,其中布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的疾病或病症选自多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤。

5. 权利要求4的用途,其中所述的白血病是髓性白血病、淋巴细胞白血病。

6. 权利要求5的用途,其中所述的髓性白血病是急性髓性白血病、慢性髓性白血病。

7. 权利要求1的用途,其中布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的疾病或病症选自慢性自身免疫性荨麻疹、异位性皮炎、接触性皮炎、过敏性鼻炎、动脉粥样硬化、1型糖尿病、2型糖尿病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、胰腺炎、肾小球肾炎、肺出血肾炎综合征、桥本氏甲状腺炎和格雷夫斯氏病。

8. 权利要求1的用途,其中布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的疾病或病症是慢性自身免疫性荨麻疹。

9. 权利要求1的用途,其中布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的疾病或病症是干燥综合征。

10. 权利要求1的用途,其中布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的疾病或病症是类风湿性关节炎。

11. 权利要求1的用途,其中布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的疾病或病症是多发性硬化。

## 氨基嘧啶衍生物

[0001] 本申请是中国专利申请201480058515.5的分案申请,原申请的申请日是2014年11月28日,名称是“新的氨基嘧啶衍生物”。

## 技术领域

[0002] 本发明描述了新的作为优良备选药物的氨基嘧啶衍生物。

[0003] 本发明化合物通常对布鲁顿氏酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase) (Btk) 具有选择性抑制作用。

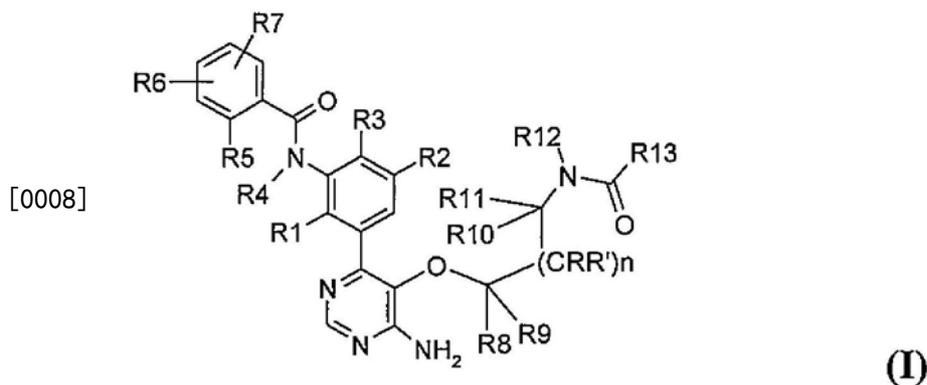
## 背景技术

[0004] Btk在自身免疫性疾病中的重要作用通过观察类风湿性关节炎 (Jansson& Holmdahl 1993)、系统性红斑狼疮(Steinberg等,1982)以及过敏性疾病和过敏反应(Hata等,1998)的标准临床前模型中Btk-缺陷型小鼠的被保护而得以被注意。此外,许多癌症和淋巴瘤能够表达Btk,可能依赖于Btk功能(Davis等,2010)。BTK在疾病(包括自身免疫性疾病、炎症和癌症)的作用最近已有综述(Tan等,2013;Rickert 2013)。

[0005] 发明概述

[0006] 因此,本发明化合物通过对Btk活性的抑制可以用于治疗各种各样的病症,尤其是与Btk相关的疾病或病症。这可能包括但不限于自身免疫性疾病和炎性疾病,例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮或脉管炎性疾病。其还可以包括但不限于过敏性疾病、呼吸道疾病(例如哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD))或由延迟型或即发型超敏反应和过敏反应导致的病症。其还可以包括但不限于急性或慢性移植排斥反应或移植物抗宿主病。其还可以包括但不限于血源性肿瘤或实体瘤,包括慢性的髓细胞性白血病、骨髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤和其它B细胞淋巴瘤。

[0007] 更特别的是,在实施方案1中,本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐;



[0009] 其中:

[0010] R1为氢、任选被羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0011] R2为氢或卤素;

[0012] R3为氢或卤素;

[0013] R4为氢;

- [0014] R5为氢或卤素；
- [0015] 或者R4和R5彼此连接代表键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；
- [0016] R6和R7彼此独立代表H、任选被羟基取代的 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、任选被卤素或羟基取代的 $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基，或者代表卤素；
- [0017] R8、R9、R、R'、R10和R11彼此独立代表H或任选被 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基取代的 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；或者R8、R9、R、R'、R10和R11中的任意二个与它们结合的碳原子一起可以形成3-6元饱和的碳环；
- [0018] R12为氢或任选被卤素或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基取代的 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；
- [0019] 或者R12和R8、R9、R、R'、R10或R11中的任意一个与它们结合的原子一起可以形成4、5、6或7元氮杂环，该环可以任选被卤素、氰基、羟基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基取代；
- [0020] n为0或1；并且
- [0021] R13为任选被 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基或N,N-二- $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基氨基取代的 $\text{C}_2-\text{C}_6$ 链烯基；任选被 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基取代的 $\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基；或任选被 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基取代的 $\text{C}_2-\text{C}_6$ 链烯基氧化物。
- [0022] 本发明的实施方案2提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中：
- [0023] R1为氢或任选被羟基取代的 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；
- [0024] R2为卤素；
- [0025] R3为氢；
- [0026] R4为氢；
- [0027] R5为卤素；
- [0028] 或者R4和R5彼此连接代表键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；
- [0029] R6和R7彼此独立代表H、任选被羟基取代的 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、任选被卤素或羟基取代的 $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基，或者代表卤素；
- [0030] R8、R9、R10和R11彼此独立代表H或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；或者R8、R9、R10和R11中的任意二个与它们结合的碳原子一起可以形成3-6元饱和的碳环；
- [0031] R和R'为氢；
- [0032] R12为氢或任选被卤素取代的 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；
- [0033] 或者R12和R8、R9、R、R'、R10或R11中的任意一个与它们结合的原子一起可以形成4、5、6或7元氮杂环，该环可以任选被卤素、氰基、羟基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基取代；
- [0034] n为0或1；并且
- [0035] R13为任选被 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基取代的 $\text{C}_2-\text{C}_6$ 链烯基；任选被 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基取代的 $\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基；或任选被 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基取代的 $\text{C}_2-\text{C}_6$ 链烯基氧化物。
- [0036] 本发明的实施方案3提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中：
- [0037] R1为氢或任选被羟基取代的 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；
- [0038] R2为卤素；
- [0039] R3为氢；
- [0040] R4为氢；

- [0041] R5为卤素；
- [0042] R6和R7彼此独立代表H、任选被羟基取代的 $C_1-C_6$ 烷基、任选被卤素或羟基取代的 $C_3-C_6$ 环烷基，或者代表卤素；
- [0043] R8、R9、R10和R11彼此独立代表H或 $C_1-C_6$ 烷基；或者R8、R9、R10和R11中的任意二个与它们结合的碳原子一起可以形成3-6元饱和的碳环；
- [0044] R和R' 为氢；
- [0045] R12为氢或任选被卤素取代的 $C_1-C_6$ 烷基；
- [0046] 或者R12和R8、R9、R、R'、R10或R11中的任意一个与它们结合的原子一起可以形成4、5、6或7元氮杂环，该环可以任选被卤素、氰基、羟基、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 烷氧基取代；
- [0047] n为0或1；并且
- [0048] R13为任选被 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 烷氧基取代的 $C_2-C_6$ 链烯基；任选被 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 烷氧基取代的 $C_2-C_6$ 炔基；或任选被 $C_1-C_6$ 烷基取代的 $C_2-C_6$ 链烯基氧化物。
- [0049] 本发明的实施方案4提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中：
- [0050] R1为氢、任选被羟基取代的 $C_1-C_6$ 烷基；
- [0051] R2为氢或卤素；
- [0052] R3为氢或卤素；
- [0053] R4和R5彼此连接代表键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ ；或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ；
- [0054] R6和R7彼此独立代表H、任选被羟基取代的 $C_1-C_6$ 烷基、任选被卤素或羟基取代的 $C_3-C_6$ 环烷基，或者代表卤素；
- [0055] R8、R9、R10和R11彼此独立代表H或 $C_1-C_6$ 烷基；或者R8、R9、R10和R11中的任意二个与它们结合的碳原子一起可以形成3-6元饱和的碳环；
- [0056] R和R' 为氢；
- [0057] R12为氢或任选被卤素取代的 $C_1-C_6$ 烷基；
- [0058] 或者R12和R8、R9、R、R'、R10或R11中的任意一个与它们结合的原子一起可以形成4、5、6或7元氮杂环，该环可以任选被卤素、氰基、羟基、 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 烷氧基取代；
- [0059] n为0或1；并且
- [0060] R13为任选被 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 烷氧基取代的 $C_2-C_6$ 链烯基；任选被 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 烷氧基取代的 $C_2-C_6$ 炔基；或任选被 $C_1-C_6$ 烷基取代的 $C_2-C_6$ 链烯基氧化物。
- [0061] 本发明的实施方案5提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中：
- [0062] R1为氢、任选被羟基取代的 $C_1-C_6$ 烷基；
- [0063] R2为氢或卤素；
- [0064] R3为氢或卤素；
- [0065] R4和R5彼此连接代表 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH=CH-$ ；
- [0066] R6和R7彼此独立代表H、任选被羟基取代的 $C_1-C_6$ 烷基、任选被卤素或羟基取代的 $C_3-C_6$ 环烷基，或者代表卤素；
- [0067] R8、R9、R10和R11彼此独立代表H或 $C_1-C_6$ 烷基；或R8、R9、R10和R11中的任意二个与它们结合的碳原子一起可以形成3-6元饱和的碳环；
- [0068] R和R' 为氢；

- [0069] R12为氢或任选被卤素取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；
- [0070] 或R12和R8、R9、R、R'、R10或R11中的任意一个与它们结合的原子一起可以形成4、5、6或7元氮杂环，该环可以任选被卤素、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代；
- [0071] n为0或1；并且
- [0072] R13为任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基；任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基；或任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基氧化物。
- [0073] 本发明的实施方案6提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中：
- [0074] R1为氢或任选被羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；
- [0075] R2为卤素；
- [0076] R3为氢；
- [0077] R4为氢；
- [0078] R5为卤素；
- [0079] R6和R7彼此独立代表H、任选被羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、任选被卤素或羟基取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基，或者代表卤素；
- [0080] R8、R9、R10和R11彼此独立代表H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；
- [0081] R和R'为氢；
- [0082] R12为氢或任选被卤素取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；
- [0083] n为0或1；并且
- [0084] R13为任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基；任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基；或任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基氧化物。
- [0085] 本发明的实施方案7提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中：
- [0086] R1为氢或任选被羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；
- [0087] R2为卤素；
- [0088] R3为氢；
- [0089] R4为氢；
- [0090] R5为卤素；
- [0091] R6和R7彼此独立代表H、任选被羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、任选被卤素或羟基取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基，或者代表卤素；
- [0092] R8和R9彼此独立代表H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；
- [0093] R和R'为氢；
- [0094] R12和R10或R11中的任意一个与它们结合的原子一起可以形成4、5、6或7元氮杂环，该环可以任选被卤素、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代；
- [0095] n为0或1；并且
- [0096] R13为任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基；任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基；或任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基氧化物。
- [0097] 本发明的实施方案8提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中：
- [0098] R1为氢或任选被羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；
- [0099] R2为卤素；
- [0100] R3为氢；

- [0101] R4为氢；
- [0102] R5为卤素；
- [0103] R6和R7彼此独立代表H、任选被羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、任选被卤素或羟基取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基，或者代表卤素；
- [0104] R8、R9、R10和R11彼此独立代表H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；
- [0105] R和R' 为氢；
- [0106] R12为氢或任选被卤素取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；
- [0107] n为0或1；并且
- [0108] R13为任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基。
- [0109] 本发明的实施方案9提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中：
- [0110] R1为氢或任选被羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；
- [0111] R2为氟；
- [0112] R3为氢；
- [0113] R4为氢；
- [0114] R5为卤素；
- [0115] R6和R7彼此独立代表H、任选被羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、任选被卤素或羟基取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基，或者代表卤素；
- [0116] R8和R9彼此独立代表H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；
- [0117] R12和R10或R11中的任意一个与它们结合的原子一起可以形成4、5、6或7元氮杂环，该环可以任选被卤素、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代；
- [0118] n为0；并且
- [0119] R13为任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基；或任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基。
- [0120] 本发明的实施方案10提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐，其中：
- [0121] R1为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；
- [0122] R2为氟；
- [0123] R3为氢；
- [0124] R4为氢；
- [0125] R5为氟；
- [0126] R6和R7彼此独立代表H、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基或卤素；
- [0127] R8、R9、R10和R11代表H；
- [0128] R12为甲基；
- [0129] n为0；并且
- [0130] R13为任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基。
- [0131] 对于式(I)化合物而言，下列意义独立地、共同地或以任何组合或任何亚组合进一步表示了本发明的实施方案：
- [0132] 1. R1为甲基或羟基甲基；
- [0133] 2. R2为氢或氟；
- [0134] 3. R3为氢；

- [0135] 4. R1为甲基或羟基甲基并且R2和R3独立为氢或氟；
- [0136] 5. R4为氢；
- [0137] 6. R4与R5一起为-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-或-CH=CH-；
- [0138] 7. R5为氟；
- [0139] 8. R6为H并且R7为C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基,特别为环丙基；
- [0140] 9. R7为H并且R6为C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基,特别为环丙基；
- [0141] 10. R8、R9、R10和R11代表H；
- [0142] 11. R12和R8、R9、R、R'、R10或R11中的任意一个与它们结合的原子一起可以形成4、5、6或7元氮杂环,该环可以任选被卤素、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代；
- [0143] 12. R8、R9、R10和R11彼此独立代表H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；或R8、R9、R、R'、R10和R11中的任意二个与它们结合的碳原子一起可以形成3-6元饱和的碳环；
- [0144] 13. R12为氢并且R13代表任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基；
- [0145] 14. n=0；
- [0146] 15. R12为甲基。
- [0147] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,用作药物。
- [0148] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗Btk介导的疾病或病症。
- [0149] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,它们选自：
- [0150] N-(3-(5-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；
- [0151] (E)-N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-烯酰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；
- [0152] N-(3-(6-氨基-5-((1-丙炔酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；
- [0153] N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-炔酰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；
- [0154] N-(3-(5-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；
- [0155] N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；
- [0156] (E)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；
- [0157] N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；
- [0158] (E)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(4-甲氧基-N-甲基丁-2-烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；
- [0159] N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基

苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0160] N-(2-((4-氨基-6-(3-(4-环丙基-2-氟苯甲酰胺基)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-N-甲基氧杂环丙烷-2-甲酰胺;

[0161] N-(2-((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-8-氟-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯酰胺;

[0162] N-(3-(5-(2-丙烯酰氨基乙氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0163] N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-乙基丙烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0164] N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-(2-氟乙基)丙烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0165] N-(3-(5-((1-丙烯酰氨基环丙基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0166] (S)-N-(3-(5-(2-丙烯酰氨基丙氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0167] (S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(丁-2-炔酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0168] (S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0169] (S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0170] N-(3-(6-氨基-5-(3-(N-甲基丙烯酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0171] (S)-N-(3-(5-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0172] (S)-N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-炔酰基)吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0173] (S)-2-(3-(5-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;

[0174] N-(2-((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯酰胺;

[0175] N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0176] N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔酰基)-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0177] 2-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;

[0178] N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0179] N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4S)-1-(丁-2-炔酰基)-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0180] N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0181] N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔酰基)-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0182] (S)-N-(3-(5-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0183] (S)-N-(3-(6-氨基-5-((1-丙炔酰基氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0184] (S)-2-(3-(5-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;

[0185] (R)-N-(3-(5-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0186] (R)-N-(3-(5-((1-丙烯酰基哌啶-3-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0187] N-(3-(5-(((2R,3S)-1-丙烯酰基-3-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0188] N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;

[0189] 和

[0190] N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺。

[0191] 本文中使用的术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”是指具有至多6个碳原子的完全饱和的支链或非支链烃基。除非另有规定,它是指具有1-6个碳原子、1-4个碳原子或1-2个碳原子的烃基。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、仲-丁基、异-丁基、叔-丁基、正-戊基、异戊基、新戊基、正-己基等。

[0192] 本文中使用的术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基”是指具有2-6个碳原子的不饱和的支链或非支链烃基。除非另有规定,C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基是指具有2-6个碳原子、2-5个碳原子或2-4个碳原子的基团。链烯基的代表性实例包括但不限于乙烯基、正-丙烯基、异-丙烯基、正-丁烯基、仲-丁烯基、异-丁烯基、叔-丁烯基、正-戊烯基、异戊烯基、新戊烯基、正-己烯基等。

[0193] 本文中使用的术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基”是指具有2-6个碳原子的不饱和的支链或非支链烃基,其含有至少一个三键,通过单键与分子的其余部分连接。术语“C<sub>2-4</sub>炔基”也相应作此解释。C<sub>2-6</sub>炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基、戊-1-炔基和戊-1,4-二炔基等。

[0194] 本文中使用的术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基”是指烷基-0-,其中烷基如上文所定义。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔-丁氧基、戊氧基、己基氧基、环丙氧基、环己基氧基等。烷氧基通常具有约1-6个碳原子、1-4个碳原子或1-2个碳原子。

[0195] 本文中使用的术语“二C<sub>1-6</sub>烷基氨基”是指式-N(R<sub>a</sub>)-R<sub>a</sub>基团,其中每个 R<sub>a</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基,其可以是相同和不同的,如上文所定义。

[0196] 本文中使用的术语“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”是指3-6个碳原子的饱和的单环烷基。环烷基也指碳环,反之亦然,此外还指存在的碳原子的数目。除非另有规定,环烷基是指具有3和6个环碳原子或3和4个环碳原子的环烷基。典型的单环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0197] 本文中使用的“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基氧化物”是指包含环氧基(epoxy)并且具有2-6个碳原子的支链或非支链烷基。代表性实例包括乙烯基氧化物、丙烯基氧化物、丁烯基1,2-氧化物、丁烯基2,3-氧化物、丁烯基3,4-氧化物、戊烯基氧化物、己烯基氧化物等。

[0198] 本文中使用的术语“氮杂环”是指如“环烷基”中所定义的3-7个碳原子的饱和的或不饱和的单环烷基,其中一个碳原子被氮原子替代。其也可以称为“氮杂环烷基”或“氮杂烃”。除非另有规定,氮杂环烷基是指具有2-6个环碳原子和1个氮原子、2-4个环碳原子和1个氮原子或2-3个环碳原子和1个氮原子的环状氮杂烷基。典型的氮杂环状基团包括但不限于氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、二氢氮杂~~革~~基等。

[0199] 本文中使用的术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0200] 本文中使用的术语“盐”是指本发明化合物的酸加成盐或碱加成盐。“盐”特别包括“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”是指能够保持本发明化合物的生物学效力和特性的盐,其通常不为生物学或其它方面所不欢迎的。在许多情况下,由于存在氨基和/或羧基或类似的基团,本发明化合物能够形成酸盐和/或碱盐。

[0201] 药学上可接受的酸加成盐可以采用无机酸和有机酸形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、chlorotheophyllonate、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、硬脂酸盐(octadecanoate)、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0202] 可以形成盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0203] 可以形成盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0204] 药学上可接受的碱加成盐可以采用无机和有机碱形成。

[0205] 可以形成盐的无机碱包括例如铵盐和元素周期表中第I-XII族的金属。在某些实施方案中,所述盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌、铜等,特别适宜的盐包括铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0206] 可以形成盐的有机碱包括例如伯、仲和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代胺)、环胺、碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、苜星青霉素、胆酸盐(cholinate)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、甲葡胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0207] 本发明的可药用的盐可以通过常规化学方法合成自碱性或酸性部分。通常,此类盐可以通过使得这些化合物的游离酸形式与化学计量的适当的碱(如Na、Ca、Mg或K的氢氧

化物、碳酸盐、碳酸氢盐等) 反应来制备, 或者通过使得这些化合物的游离碱形式与化学计量的适当的酸反应进行制备。此类反应通常在水或有机溶剂中或在这两者的混合物中进行。一般而言, 如果可行的话, 可以采用非水性介质, 如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。其它适合的盐的名单列表可以参考例如“Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿药物科学)”, 第20版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 和“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (药用盐手册: 性质、选择和使用)”, Stahland Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, 德国, 2002)。

[0208] 本文给出的任何结构式还应当表示这些化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有本文中给出的结构式所描绘的结构, 但是其中的一或多个原子被具有选定原子量或质量数的原子所代替。可以掺入到本发明化合物中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯, 例如分别为 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{125}\text{I}$ 。本发明包括各种同位素标记的本文中所定义的化合物, 例如那些其中存在放射性同位素(例如 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ )的化合物或那些其中存在非放射性同位素(例如 $^2\text{H}$ 和 $^{13}\text{C}$ )的化合物。此类同位素标记的化合物可以用于代谢研究(采用 $^{14}\text{C}$ )、反应动力学研究(采用例如 $^2\text{H}$ 或 $^3\text{H}$ )、检测或成像技术, 例如正电子成像术(PET)或单光子发射计算机断层成像术(SPECT), 包括用于药物或底物组织分布实验或者用于患者的放射性治疗。特别的是,  $^{18}\text{F}$ 或标记的化合物是PET或SPECT研究所特别需要的。通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术, 或根据本文实施例和制备方法中所述类似工艺, 采用适当的同位素标记试剂代替以前使用的非标记试剂制备同位素标记的式(I)化合物。

[0209] 另外, 由于其具有较好的代谢稳定性, 采用较重同位素(特别是氘(即 $^2\text{H}$ 或D))的取代可以提供一定的治疗上的益处, 例如增加体内半衰期或降低剂量需要或者改善治疗指数。应当理解, 在本文中氘可以被视为是式(I)化合物的取代基。此类较重同位素(特别是氘)的浓度可以通过同位素富集因子定义。本文中使用的术语“同位素富集因子”是指指定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比例。如果本发明化合物中的取代基用氘表示, 则该化合物中每个指定氘原子的同位素富集因子为至少3500(每个指定氘原子52.5%的氘掺入)、至少4000(60%的氘掺入)、至少4500(67.5%的氘掺入)、至少5000(75%的氘掺入)、至少5500(82.5%的氘掺入)、至少6000(90%的氘掺入)、至少6333.3(95%的氘掺入)、至少6466.7(97%的氘掺入)、至少6600(99%的氘掺入)或至少6633.3(99.5%的氘掺入)。

[0210] 本发明的药学上可接受的溶剂化物包括那些其中结晶溶剂是同位素取代的溶剂化物, 例如 $\text{D}_2\text{O}$ 、 $d_6$ -丙酮、 $d_6$ -DMSO。

[0211] 本发明化合物(即包含能够作为氢键供体和/或受体的式(I)化合物)能够与适当的共结晶形成剂形成共结晶。这些共结晶可以根据已知的共结晶形成方法自式(I)化合物制备。此类方法包括研磨、加热、共升华、共融, 或者在结晶条件下使得式(I)化合物在溶液中与共结晶形成剂接触, 然后分离由此形成的共结晶。适当的共结晶形成剂包括那些描述于W0 2004/078163中的那些。因此, 本发明还提供了包含式(I)化合物的共结晶。

[0212] 本文中使用的术语“药学上可接受的载体”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣材料、表面活性剂、抗氧剂、防腐剂(例如抗菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染料等及其组合物, 它们都是本领域技术人员所已知的(参见, 例如Remington's Pharmaceutical Sciences (雷

明顿药物科学),第18版,Mack Printing Company,1990,第1289-1329页)。除了与活性成分不相容的任何常规载体,预期其可以用于治疗或药用组合物中。

[0213] 术语本发明化合物的“治疗有效量”是指能够激发个体生物学或医学响应的本发明化合物的量,例如,降低或抑制酶或蛋白的活性,或者改善症状、缓解不适、阻碍或延缓疾病进展或者预防疾病等。在一个非限定性实施方案中,术语“治疗有效量”是指当给予个体时能够在下列方面发挥作用的本发明化合物的量:(1)至少部分缓解、抑制、防止和/或减轻(i)由Btk介导的或(ii)与Btk活性相关的或(iii)特征在于Btk活性(正常或异常)的不适或病症或疾病;或(2)减少或抑制Btk活性;或(3)减少或抑制Btk表达。在另一个非限定性实施方案中,术语“治疗有效量”是指当给予细胞或组织或非细胞生物学材料或介质时能够有效地至少部分降低或抑制Btk活性或者减少或部分或完全抑制Btk表达的本发明化合物的量。

[0214] 本文中使用的术语“个体”是指动物。所述动物通常是指哺乳动物。个体也是指例如灵长类(例如人类,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼类、鸟类等。在某些实施方案中,所述个体为灵长类。在另一些实施方案中,所述个体为人类。

[0215] 本文中使用的术语“抑制”是指减轻或压制指定的不适、症状或病症或疾病,或者显著降低生物学活性或过程的基线活性。

[0216] 在一个实施方案中,本文中使用的术语任何疾病或病症的“治疗”是指改善疾病或病症(即阻止或终止或缓解疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一个实施方案中,“治疗”是指减轻或改善至少一种体检参数,包括那些患者不能察觉的参数。在另一个实施方案中,“治疗”是指在身体方面(例如可察觉症状的稳定)、生理学方面(例如体检参数的稳定)或以上两方面调节疾病或病症。在另一个实施方案中,“治疗”是指预防或延迟疾病或病症的发作或发展或进程。

[0217] 本文中使用的“需要”治疗的患者是指通过此类治疗该患者能够获得生物学、医学或生命质量方面的益处。

[0218] 除非本文中另外说明或者上下文中有明确相反的表述,本文中使用的术语“一个”、“一种”、“该”以及本发明上下文中使用的类似的术语(特别是在权利要求中)应当视为涵盖了单数和复数形式。

[0219] 除非本文中另有说明或者上下文中有明显的矛盾,本文中所描述的所有方法可以以任何适当的顺序进行。本文所提供的任何和所有实例或示例性语言(如“例如”)的使用旨在更好地阐明本发明,并非对其它要求保护的本发明的范围加以限定。

[0220] 本发明化合物的任何不对称原子(例如碳等)可存在外消旋或对映体富集形式,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型。在某些实施方案中,每个不对称原子的(R)-或(S)-构型具有至少50%的对映体过量、至少60%的对映体过量、至少70%的对映体过量、至少80%的对映体过量、至少90%的对映体过量、至少95%的对映体过量或至少99%的对映体过量。如果可能,具有不饱和双键的原子的取代基可以存在顺式-(Z)-或反式-(E)-形式。

[0221] 因此,本文中使用的本发明化合物可以是下列任何一种可能的形式:异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或它们的混合物,例如,基本上纯的几何(顺式或反式)异构体、非对映异构体、光学异构体(对映体)、外消旋体或其混合物。

[0222] 任何获得的异构体混合物可以根据构成组分的物理化学性质的差异而分离为纯的或基本上纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体,例如通过色谱法和/或分步

结晶的方法分离。

[0223] 任何获得的终产物或中间体的外消旋物可以通过已知的方法被拆分为光学对映体,例如,通过分离其非对映异构体盐(采用光学活性的酸或碱获得),释放出光学活性的酸性或碱性化合物。具体地讲,可以采用碱性部分将本发明化合物拆分为其光学对映体,例如,通过将光学活性的酸形成的盐分步结晶,所述酸例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸,二乙酰基酒石酸,二-0,0'-对甲苯酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸。外消旋产物也可以通过手性色谱方法拆分,例如采用手性吸附剂的高效液相色谱法(HPLC)。

[0224] 另外,本发明化合物(包括其盐)也可以以其水合物的形式获得,或者包含其它用于其结晶的溶剂。本发明化合物在本性上或者通过设计可以与药学上可接受的溶剂(包括水)形成溶剂化物;因此,本发明应当包含溶剂化物和溶剂化物两种形式。术语“溶剂化物”是指本发明化合物(包括其药学上可接受的盐)与一或多个溶剂分子形成的分子复合物。此类溶剂分子为那些药学领域常用的溶剂分子,已知它们对于接受者而言是无害的,例如水、乙醇等。术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的复合物。

[0225] 本发明化合物(包括其盐、水合物和溶剂化物)可以天然或通过设计形成多晶型物。

[0226] 另一方面,本发明提供了药用组合物,其包含本发明化合物以及可药用的载体。所述药用组合物可以配制为用于特定给药途径的制剂,例如口服给药、胃肠外给药和直肠给药等。另外,本发明的药用组合物可以制成固体形式(包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、散剂或栓剂)或液体形式(包括但不限于溶液剂、混悬液剂或乳剂)。所述药用组合物可以采用常规制药工艺制备(例如灭菌)和/或可以含有常规惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及辅助剂(例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等)。

[0227] 通常,所述药用组合物为片剂或明胶胶囊,它含有活性成分,以及:

[0228] a) 稀释剂,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0229] b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸及其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇;对于片剂而言,还可以含有:

[0230] c) 粘合剂,例如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要,还可以含有:

[0231] d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物;和/或

[0232] e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0233] 片剂可以根据本领域已知的方法进行薄膜包衣或肠溶衣包衣。

[0234] 用于口服给药的适当的组合物包含有效量的本发明化合物,以下列形式存在:片剂、锭剂、水性或油性混悬液、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊或糖浆剂或酞剂。用于口服的组合物可以根据本领域中用于生产药用组合物的任何已知方法制备,此类组合物可以含有一或多种选自下列的成分:甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂,从而提供药学上可接受的美观和适口制剂。片剂可以含有活性成分以及与之混合的适合于生产片剂的无毒的可药用赋形剂。这些赋形剂为:例如,惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;颗粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂是未包衣的,或者根据本领域已知方法包衣以延缓在胃肠道中的崩解和吸收,从而在较长的期间提供持久的作用。例如,可以采用延时材料,例

如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服的制剂可以为硬明胶胶囊剂,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合;或者可以为软明胶胶囊,其中活性成分与水或油性介质混合,例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0235] 某些注射用组合物为等张水溶液或混悬液,栓剂最好制备自脂肪乳或混悬液。所述组合物可以是无菌的和/或含有辅助剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。另外,它们也可以含有其它具有治疗价值的物质。所述组合物可以分别根据常规混合、制粒或包衣方法制备,含有约0.1-75%或含有约1-50%的活性成分。

[0236] 透皮应用的适当的组合物包含有效量的本发明化合物以及适当的载体。适合于透皮传递的载体包括可吸收的、药理学上可接受的溶剂从而有助于通过宿主的皮肤。例如,透皮装置为绷带形式,它包括被模、含有化合物以及任选的载体的储库、任选的能够以受控和预定的速度在持续较长的时间内将化合物传递通过宿主皮肤的控速屏障以及将该装置固定的皮肤上的工具。

[0237] 局部应用(例如皮肤和眼睛应用)的适当的组合物包括水溶液、混悬液、软膏、霜剂、凝胶剂或通过例如气雾剂传递的喷雾制剂等。此类局部给药系统特别适合于皮肤应用,例如用于治疗皮肤癌,例如在防晒霜、洗剂、喷雾剂等中的预防性应用。因此,它们特别适合于局部使用,包括本领域中众所周知的化妆品、制剂。此类制剂可以含有增溶剂、稳定剂、张力增加剂、缓冲剂和防腐剂。

[0238] 本文中使用的局部应用也应当包括吸入剂或鼻腔内应用。它们可以便利地以下列形式传递:干粉吸入器中的干粉(单独应用,作为混合物应用,例如与乳糖的干混合物,或混合成分颗粒,例如与磷脂的混合颗粒),或者自压力容器、泵、喷雾器或雾化器中的气溶胶喷雾剂,它可以使用或者不使用适当的抛射剂。

[0239] 本发明还提供了包含作为活性成分的本发明化合物的无水药用组合物和剂型,因为水可能会促进某些化合物的降解。

[0240] 本发明的无水药用组合物和剂型可以在低水分或低湿度条件下采用无水材料或低水分材料制备。无水药用组合物可以制备和储存从而保持其无水特性。因此,无水组合物可以采用已知的能够防止暴露于水的材料包装,它们可以包含在适当的制剂套盒中。适当的包装的示例包括但不限于密封的铝箔、塑料、单位剂量容器(如安瓿)、泡罩包装和条带包装(strip packs)。

[0241] 发明还提供了含有能够降低作为活性成分的本发明化合物的降解速度的一或多种成分的药用组合物和剂型。在本文中称为“稳定剂”的此类成分包括但不限于抗氧剂(例如抗坏血酸)、pH缓冲剂或盐缓冲剂等。

[0242] 游离形式或盐形式的式I化合物具有有价值的药理学性质,例如Btk调节性能,例如如后面段落中提供的体外和体内试验所示,因此表明其可以用于治疗。

[0243] 用途

[0244] 本发明化合物可以用于治疗选自下列的适应症:自身免疫性疾病、炎性疾病、过敏性疾病、呼吸道疾病(例如哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD))、移植排斥反应;其中抗体产生、抗原呈递、细胞因子产生或淋巴样器官形成是异常的或不希望的疾病;包括类风湿性关节炎、全身发病型幼年特发性关节炎(SOJIA)、痛风、寻常天疱疮、特发性血小板减少性紫癜、

系统性红斑狼疮、多发性硬化、重症肌无力、干燥综合征、自身免疫性溶血性贫血、抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关的脉管炎、冷球蛋白血症、血栓性血小板减少性紫癜、慢性自身免疫性荨麻疹、过敏 (异位性皮炎、接触性皮炎、过敏性鼻炎)、动脉粥样硬化、1型糖尿病、2型糖尿病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、胰腺炎、肾小球肾炎 (glomerulonephritis)、肺出血肾炎综合征、桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯氏病、抗体介导的移植排斥反应 (AMR)、移植物抗宿主病; B细胞介导的超急性、急性和慢性移植排斥反应; 血栓栓塞性疾病、心肌梗塞、心绞痛、中风、缺血性疾病、肺栓塞; 血源性癌症, 包括但不限于多发性骨髓瘤; 白血病; 急性骨髓性白血病; 慢性粒细胞性白血病; 淋巴细胞白血病; 髓性白血病; 非霍奇金淋巴瘤; 淋巴瘤; 真性红细胞增多症; 原发性血小板增多症; 骨髓纤维化伴髓样化生; 瓦尔登斯特伦 (Waldenstrom) 病。

[0245] 在另一个实施方案中, 本发明化合物可以用于治疗自身免疫性疾病、炎性疾病、过敏性疾病、呼吸道疾病 (例如哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD))、移植排斥反应、癌症 (例如血源性肿瘤或实体瘤)。

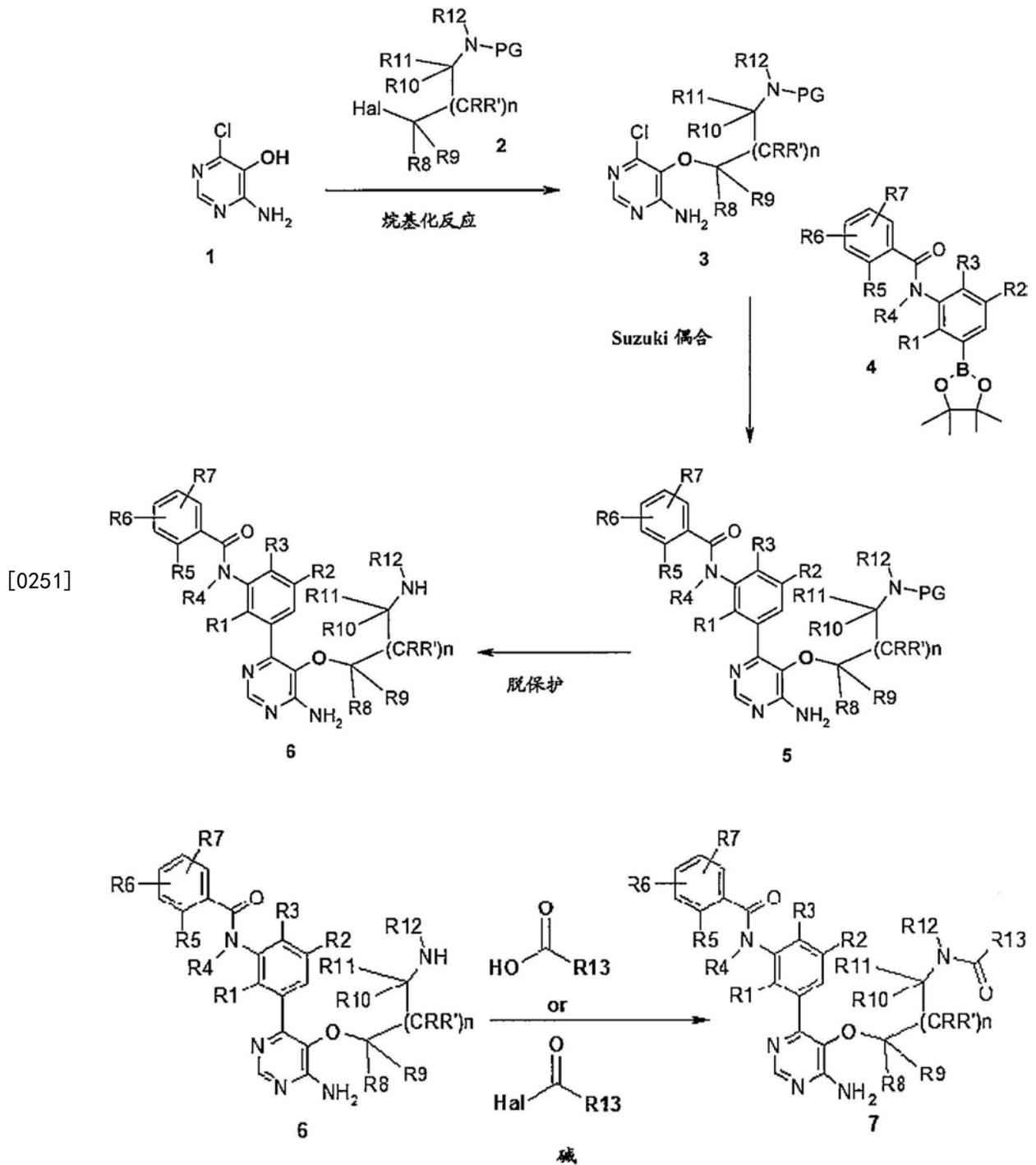
[0246] 在另一个实施方案中, 本发明化合物可以用于治疗血源性癌症, 包括但不限于多发性骨髓瘤; 白血病; 急性髓细胞性白血病; 慢性髓细胞性白血病; 淋巴细胞白血病; 骨髓性白血病; 非霍奇金淋巴瘤; 淋巴瘤; 真性红细胞增多症; 原发性血小板增多症; 骨髓纤维化伴髓样化生; 和/或瓦尔登斯特伦病。

[0247] 在另一个实施方案中, 本发明化合物可以用于治疗慢性自身免疫性荨麻疹、过敏 (异位性皮炎、接触性皮炎、过敏性鼻炎)、动脉硬化症、1型糖尿病、2型糖尿病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、胰腺炎、肾小球肾炎 (glomerulonephritis)、肺出血肾炎综合征、桥本氏甲状腺炎和/或格雷夫斯氏病。

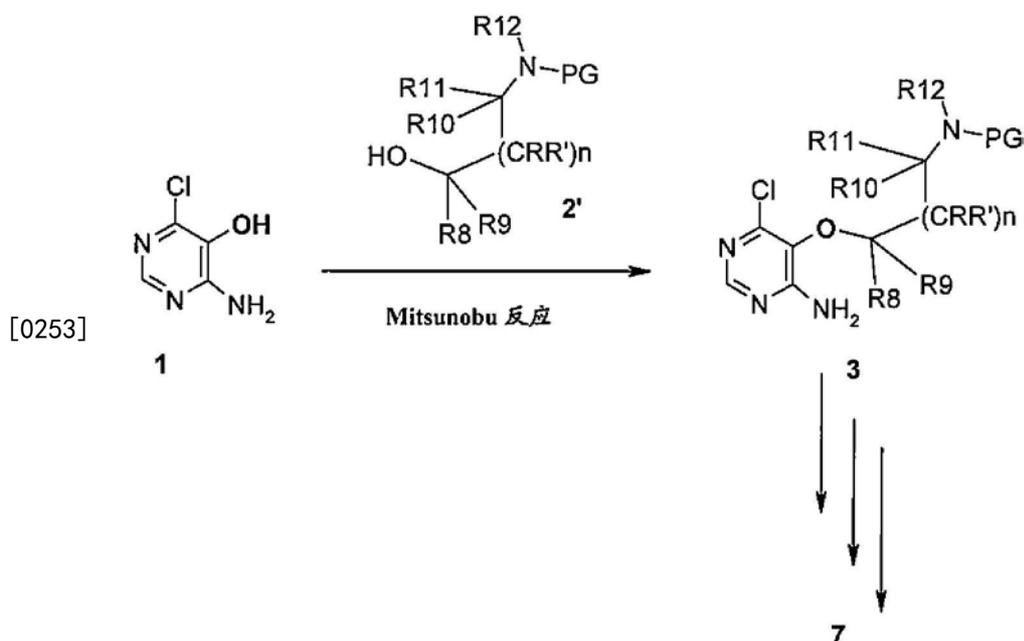
[0248] 氨基-嘧啶类的合成方法

[0249] 本发明的成分, 即式 (I) 定义的化合物, 可以如下面流程1中所示通过包括下列的反应顺序制备: 采用适当的碱使得4-氨基-6-氯代-嘧啶-5-醇1 与烷基卤化物2进行烷基化反应; 采用适当的钯催化剂, 例如二(三苯膦)-二氯化钯 (II), 采用硼酸酯进行Suzuki偶合反应; 采用适当的酸 (例如TFA 或HCl) 进行脱保护反应; 随后, 采用适当的偶合试剂 (例如T3P) 和适当的碱 (例如DIPEA), 使得铵盐或游离胺与酸进行酰胺形成反应, 或者采用适当的碱 (例如DIPEA), 与酰氯进行酰胺形成反应。

[0250] 流程1:



[0252] 或者,本发明化合物可以通过包括下列步骤的可替代的反应顺序(如下所示)制备:使得氨基羟基嘧啶1与羟基氨基-烷基-衍生物2'在Mitsunobu反应中反应,获得中间体3,然后该中间体3通过Suzuki-偶合反应,得到中间体5,然后将其脱保护得到中间体6,然后将其与酸或酰氯进行酰胺化反应,获得终产物7,如流程1所示。



[0254] 实验部分

[0255] 缩写:

[0256] BISPIN: 双(频哪醇合)二硼

[0257] Boc叔-丁基氧基羰基

[0258] DCE: 二氯乙烷

[0259] DCM: 二氯甲烷

[0260] DIAD: 偶氮二甲酸二异丙基酯

[0261] DIPEA: N-二异丙基乙基胺

[0262] DME: 1,2-二甲氧基乙烷

[0263] DMF: N,N-二甲基甲酰胺

[0264] DMSO: 二甲基亚砷

[0265] EtOAc: 乙酸乙酯

[0266] EtOH: 乙醇

[0267] hr: 小时

[0268] M: 摩尔

[0269] MeOH: 甲醇

[0270] min: 分钟

[0271] NaHMDS: 二(三甲基甲硅烷基)氮化钠

[0272] rt: 保留时间

[0273] RT: 室温

[0274] SFC: 超临界流体色谱

[0275] Smopex-301: 聚合物负载的三苯膦

[0276] SPE: 固相萃取

[0277] TBAF: 四丁基氟化铵

[0278] TBDPS: 叔-丁基二苯基甲硅烷基

[0279] TBHP:叔-丁基过氧化氢

[0280] TBME:叔-丁基甲醚

[0281] TEA:三乙胺

[0282] TFA:三氟乙酸

[0283] THF:四氢呋喃

[0284] T3P:丙基膦酸酐

[0285] XPhos:2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

[0286] <sup>1</sup>H NMR谱采用Bruker 400MHz NMR光谱仪记录。重要的峰按顺序列表:质子的多样性(s,单峰;d,双峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;br,宽峰;v,非常)和数目。电子喷雾离子化(ESI)质谱采用Waters Acquity SQD质谱仪记录。质谱结果表示为质荷比例。

[0287] UPLC-MS方法:

[0288] Waters Acquity UPLC仪器配备PDA检测仪、Waters Acquity SQD 质谱仪和Waters Acquity HSS T3 1.8 $\mu$ m 2.1 $\times$ 50mm柱。峰值检测以全扫描210-450nm报告。质谱结果表示为质荷比例。

[0289] 洗脱液A:水+0.05%甲酸+3.75mM乙酸铵。.

[0290] 洗脱液B:乙腈+0.04%甲酸。

[0291] 流速:1mL/min

[0292] 梯度洗脱:

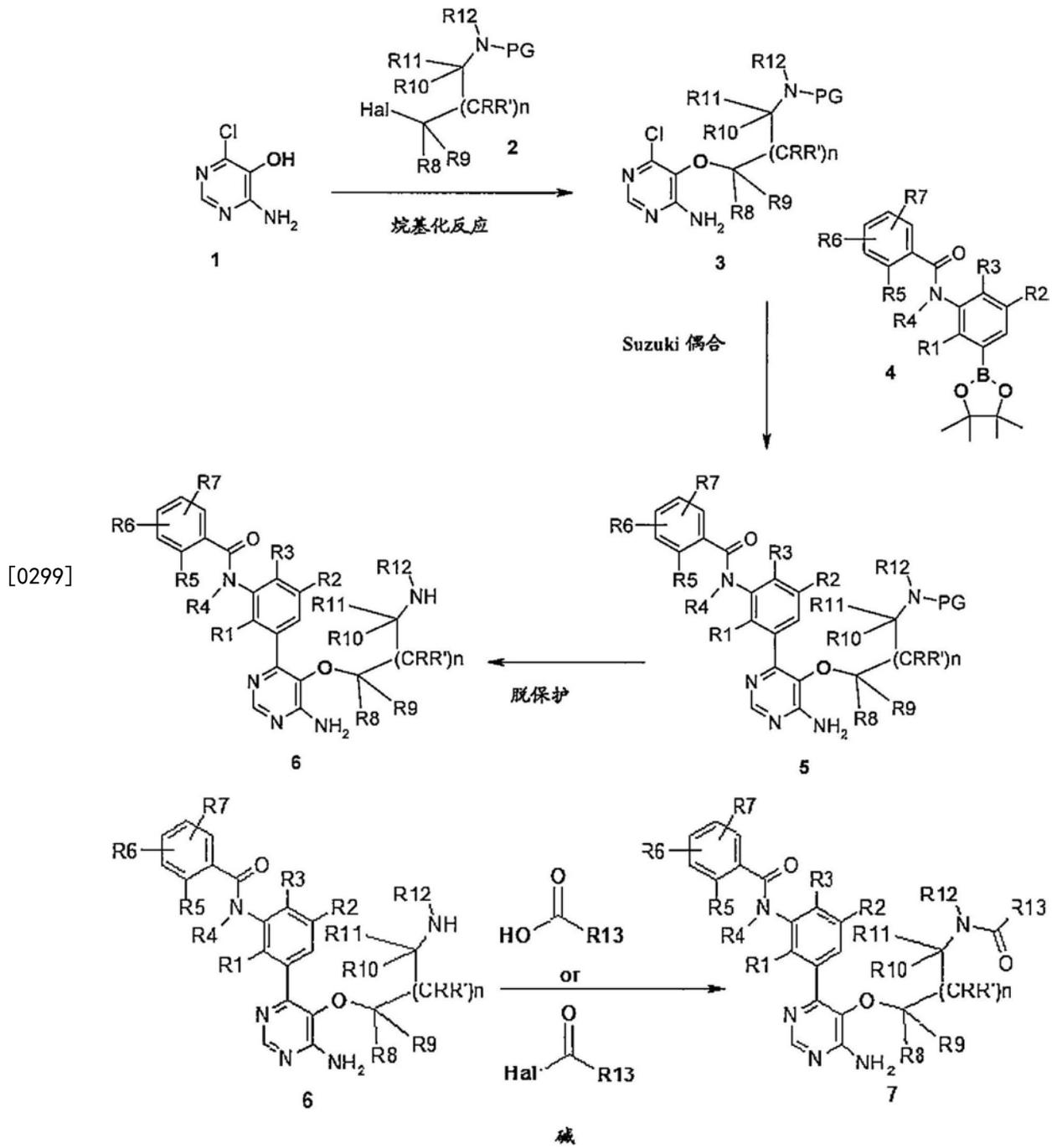
	时间 [min]	%A(洗脱液 A)	%B(洗脱液 B)
[0293]	<b>0.00</b>	<b>95</b>	<b>5</b>
	<b>1.40</b>	<b>2</b>	<b>98</b>
	<b>1.80</b>	<b>2</b>	<b>98</b>
[0294]	<b>1.90</b>	<b>95</b>	<b>5</b>
	<b>2.00</b>	<b>95</b>	<b>5</b>

[0295] 在这些实施例中使用的的所有试剂、原料和中间体均可以获自商业,或者根据本领域技术人员已知的方法容易地制备。

[0296] 氨基嘧啶衍生物的合成

[0297] 本发明的成分可以如流程1中所示通过包括下列的反应顺序制备:采用适当的碱使得4-氨基-6-氯代-嘧啶-5-醇(1)与烷基卤化物(2)进行烷基化反应;采用适当的钯催化剂,例如二(三苯膦)-二氯化钯(II),使得硼酸酯酯(4)进行Suzuki偶合反应;采用适当的酸(例如TFA或HCl)进行脱保护反应,形成中间体6;随后,采用适当的偶合试剂(例如T3P)和适当的碱(例如DIPEA),使其与适当的酸或酰氯反应,或者在酰氯存在的情况下,采用适当的碱(例如DIPEA),得到化合物7,即本发明化合物:

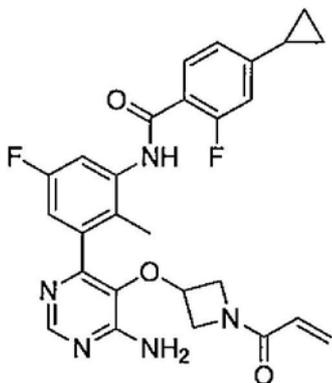
[0298] 流程1:



[0300] 实施例1

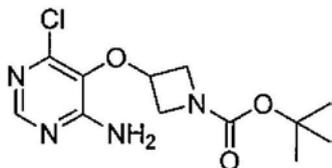
[0301] N-(3-(5-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0302]



[0303] (1) 3-((4-氨基-6-氯代嘧啶-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔-丁基酯, INT 1

[0304]

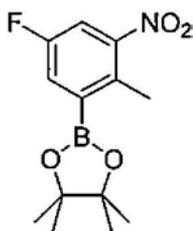


[0305] 向N-Boc-3-碘氮杂环丁烷(6.84g, 24.16mmol)的DMF(37mL)溶液中加入4-氨基-6-氯代嘧啶-5-醇(2.00g, 13.74mmol),随后加入碳酸钾(5.70g, 41.24mmol)。将反应混合物于100℃搅拌16hr。将混合物用EtOAc稀释,用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。水层再用EtOAc萃取。合并的有机层用水(2×)和盐水(2×)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗品产物真空干燥30min。残留物经快速色谱纯化(DCM/MeOH梯度洗脱,0-5%)。分离的残留物用环己烷研磨。将获得的灰白色固体过滤,用环己烷洗涤,真空干燥,获得目标化合物INT 1,为灰白色固体。

[0306] UPLC-MS:MS(ESI): $[M+H]^+$ 301.0,rt=0.83min。 $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): $\delta$ (ppm)7.98(s, 1H),7.34(br s,2H),4.93-4.70(m,1H),4.23-3.95(m,4H),1.39(s,9H)。

[0307] (2) 2-(5-氟-2-甲基-3-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷, INT 2

[0308]

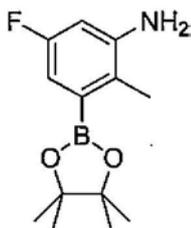


[0309] 向1-溴-5-氟-2-甲基-3-硝基-苯(5.0g, 21.37mmol)和二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(0.78g, 1.06mmol)的二氧六环(200mL)混合物中加入BISPIN(8.14g, 32.05mmol),随后加入乙酸钾(7.34g, 74.79mmol)。将反应混合物于100℃搅拌6hr。冷却后,将淡棕色混合物用水稀释(200mL),用EtOAc萃取。有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水(2×)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化(硅胶;环己烷/EtOAc 9:1),获得INT 2,为黄色油状物。

[0310]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): $\delta$ (ppm)7.79(d,1H),7.55(d,1H),2.48(s,3H),1.31(s,12H)。

[0311] (3) 5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺, INT 3

[0312]

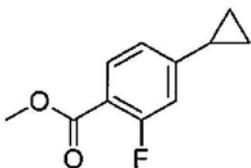


[0313] 向INT 2 (12.4g, 44.1mmol) 的EtOAc (300mL) 溶液中加入Pd/C 10% (4.0g)。反应混合物于室温下、常压氢化18hr。将混合物通过Kieselgur (Supelco) 过滤, 浓缩滤液。残留物经快速色谱纯化(硅胶, EtOAc), 获得INT 3, 为米色固体。

[0314] MS (ESI): 252.2 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 6.52-6.46 (m, 2H), 5.13 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.29 (s, 12H)。

[0315] (4) 4-环丙基-2-氟苯甲酸甲酯, INT 4

[0316]

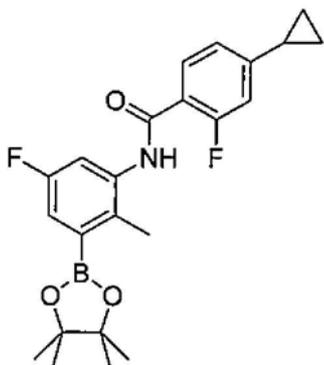


[0317] 将4-溴-2-氟苯甲酸甲酯 (20.00g, 85.82mmol)、环丙基硼酸 (9.68g, 112.69mmol) 和磷酸钾 (35.70g, 168.00mmol) 的甲苯 (250mL) 混合物用氩气脱气5min。然后, 加入三环己基膦 (2.36g, 8.41mmol) 和水 (1.82mL, 101.00mmol), 将混合物用氩气再脱气5min。加入乙酸钪 (II) (0.94g, 4.21mmol), 将反应混合物于100°C 搅拌过夜。将混合物在EtOAc和水之间分配。悬浮液通过硅藻土垫过滤。分离滤液相, 水层再用EtOAc萃取。合并有机层, 用饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化(环己烷/EtOAc梯度洗脱, 0-15%), 获得 INT 4, 为橙色油状物。

[0318] UPLC-MS: MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> 195.0, rt=1.11min. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.83 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.15-1.03 (m, 2H), 0.84-0.73 (m, 2H)。

[0319] (5) 4-环丙基-2-氟-N-(5-氟-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺, INT 5

[0320]

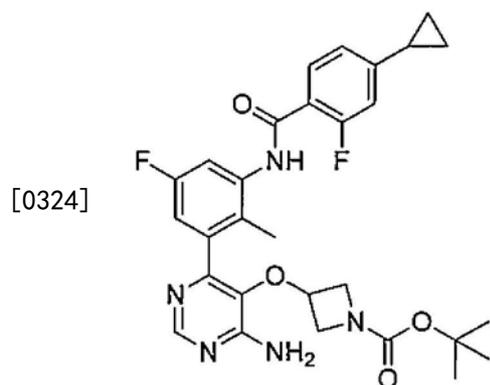


[0321] 于0°C向INT 3 (5.88g, 23.41mmol) 和INT 4 (5.00g, 25.70mmol) 的THF (200mL) 溶液中滴加NaHMDS溶液 (1M的THF溶液, 35.1mL, 35.10mmol)。将反应混合物于室温下搅拌2hr, 然后加入另一份NaHMDS 溶液 (1M的THF溶液, 5.0mL, 5.00mmol)。再搅拌1小时后, 加入更多的 NaHMDS溶液 (1M的THF溶液, 5.0mL, 5.00mmol), 将混合物再搅拌2hr。将混合物用

EtOAc稀释,用饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗品物悬浮于EtOAc,过滤。收集的固体用 EtOAc洗涤,真空干燥,获得化合物INT 5,为米色固体。

[0322] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  414.2,  $rt=1.45min$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 9.70 (br s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.31 (s, 12H), 1.08-0.99 (m, 2H), 0.82-0.73 (m, 2H)。

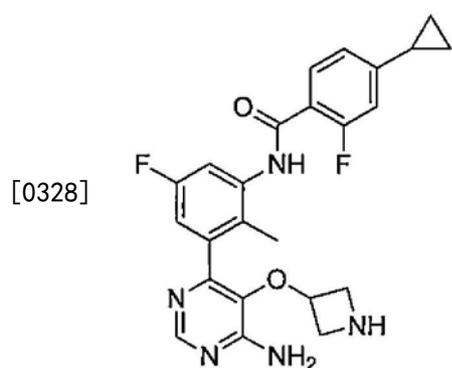
[0323] (6) 3-((4-氨基-6-(3-(4-环丙基-2-氟苯甲酰胺基)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔-丁基酯, INT 6



[0325] 向INT 1 (500mg, 1.66mmol) 的DME (8.4mL) 和水 (1.2mL) 溶液中加入 INT 5 (756mg, 1.83mmol), 随后加入碳酸钠水溶液 (1M, 4.99mL, 4.99mmol)。将混合物用氩气脱气10min, 然后加入二(三苯膦) 氯化钯 (II) (58.3mg, 0.083mmol)。将反应混合物在微波反应器中于110°C 搅拌10min。加入更多的INT 5 (137mg, 0.33mmol)。将反应混合物在微波反应器中于110°C 再搅拌10min。将混合物在EtOAc和饱和的碳酸氢钠水溶液之间分配。过滤固体, 用水和EtOAc洗涤, 真空干燥, 获得化合物INT 6, 为灰白色固体。将过滤的母液转移到萃取漏斗中, 分层。水层再用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (硅胶; DCM/EtOAc梯度洗脱, 0-100%), 获得更多的INT 6, 为灰白色固体。

[0326] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  552.3,  $rt=1.15min$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 9.86 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.21-6.91 (m, 5H), 4.31-4.16 (m, 1H), 3.77-3.46 (m, 4H), 2.08-1.99 (重叠的s, 3H和m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.12-0.98 (m, 2H), 0.87-0.73 (m, 2H)。

[0327] (7) N-(3-(6-氨基-5-(氮杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺, INT 7



[0329] 向INT 6 (100mg, 0.18mmol) 的DCM (2.0mL) 溶液中滴加TFA (0.210mL, 2.72mmol)。将反应混合物于搅拌RT过夜。浓缩混合物, 将残留物真空干燥, 获得为棕色油状物的粗品INT 7, 为TFA盐。

[0330] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  452.3,  $rt=0.73min$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 10.04 (s, 1H), 8.84 (s, br, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, br, 2H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 2H), 4.54-4.45 (m, 1H), 3.92-3.46 (m, br, 4H), 2.10-2.01 (重叠的s, 3H和m, 1H), 1.12-1.03 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H)。

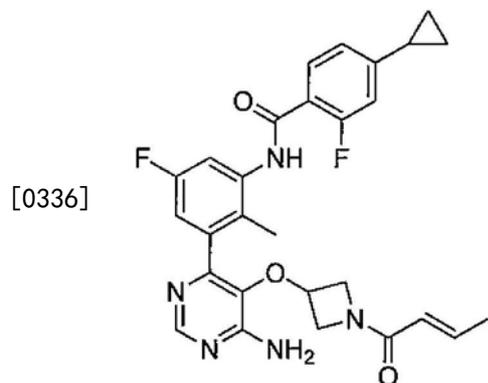
[0331] (8) N-(3-(5-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0332] 向丙烯酸 (73mg, 1.02mmol) 的DMF (1.5mL) 溶液中加入DIPEA (0.47mL, 2.71mmol), 随后加入T3P溶液 (50%的DMF溶液) (0.51mL, 0.88mmol)。将混合物于室温下搅拌20min。于0°C向INT 7 (含有2.5eq TFA) (499mg, 0.68mmol) 和DIPEA (0.36mL, 2.03mmol) 的DMF (5.3mL) 溶液中滴加上述溶液。将反应混合物于0°C搅拌90min。将混合物用EtOAc 稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。水层再用EtOAc萃取。合并的有机层用水和盐水 (2×) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (硅胶; DCM/ (MeOH, 含有2%的氢氧化铵水溶液) 梯度洗脱, 0-10%), 采用乙醚研磨后获得目标化合物实施例1, 为白色固体。

[0333] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  506.2,  $rt=0.93min$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 9.89 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.2-7.0 (m, 5H), 6.15 (dd, 1H), 6.02 (dd, 1H), 5.61 (dd, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.11-3.95 (m, 2H), 3.8-3.66 (m, 2H), 2.08-1.99 (重叠的s, 3H和m, 1H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.83-0.76 (m, 2H)。

[0334] 实施例2

[0335] (E)-N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-烯酰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺



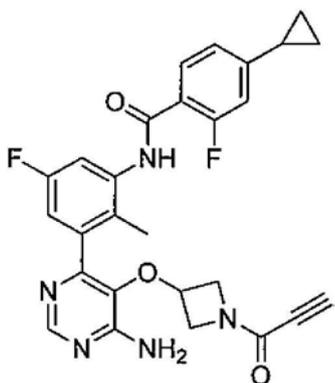
[0337] 目标化合物根据流程1类似于实施例1的方法制备, 在步骤8中采用 (E)-丁-2-烯酸替代丙烯酸。

[0338] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  520.2,  $rt=0.97min$ 。

[0339] 实施例3

[0340] N-(3-(6-氨基-5-((1-丙炔酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0341]



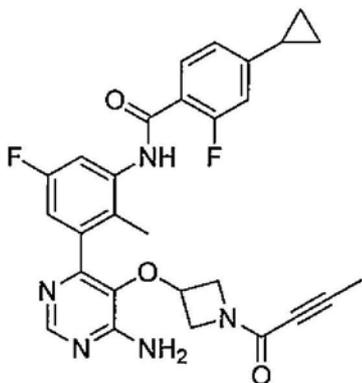
[0342] 目标化合物根据流程1类似于实施例1的方法制备,在步骤8中采用丙炔酸替代丙烯酸。

[0343] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 504.2,rt=0.95min.

[0344] 实施例4

[0345] N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-炔酰基)氮杂环丁烷-3-基)氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0346]



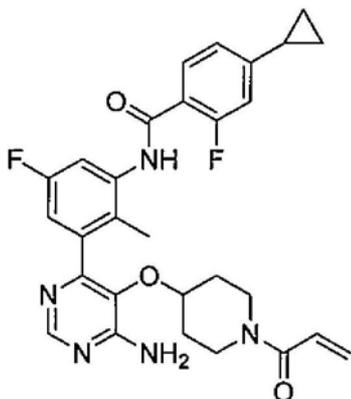
[0347] 目标化合物根据流程1类似于实施例1的方法制备,在步骤8中采用2-丁炔酸替代丙烯酸。

[0348] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 518.2,rt=0.97min.

[0349] 实施例5

[0350] N-(3-(5-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0351]

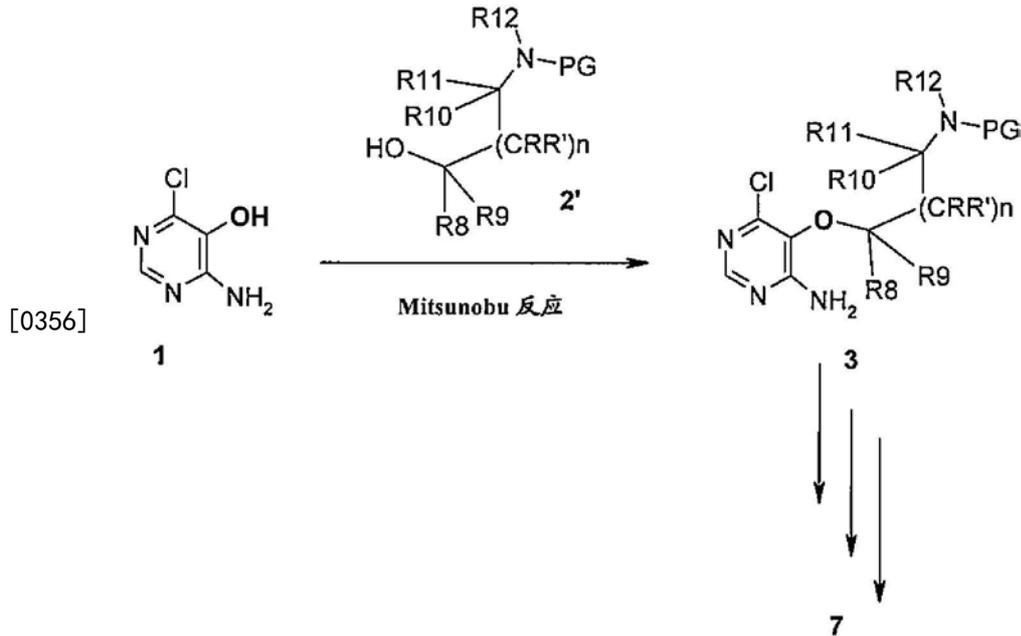


[0352] 目标化合物根据流程1类似于实施例1的方法制备,在步骤1中采用 N-Boc-4-溴哌啶替代N-Boc-3-碘氮杂环丁烷。

[0353] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 534.2,  $rt=0.94min.$

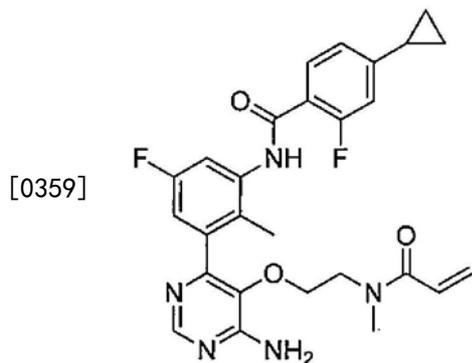
[0354] 或者,本发明的成分可以如下面流程2所示通过下列反应顺序制备:采用适当的偶氮二甲酸酯(例如DIAD)和Smopex-301或三苯膦,使得4-氨基-6-氯代嘧啶-5-醇与式2'的醇进行Mitsunobu反应;随即进行流程1 的反应顺序,即采用适当的钯催化剂,例如二(三苯基膦)-氯化钯(II),使得硼酸酯酯进行Suzuki偶合反应;采用适当的酸(例如TFA或HCl)进行脱保护反应;随后,采用适当的偶合试剂(例如T3P)和适当的碱(例如 DIPEA),进行铵盐或游离胺与酸的酰胺形成反应,或者采用适当的碱(例如DIPEA),进行铵盐或游离胺与酰氯的酰胺形成反应,得到式7化合物:

[0355] 流程2

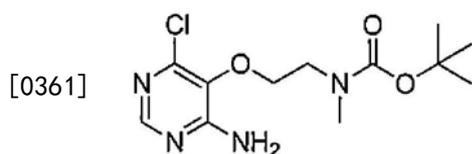


[0357] 实施例6

[0358] N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺



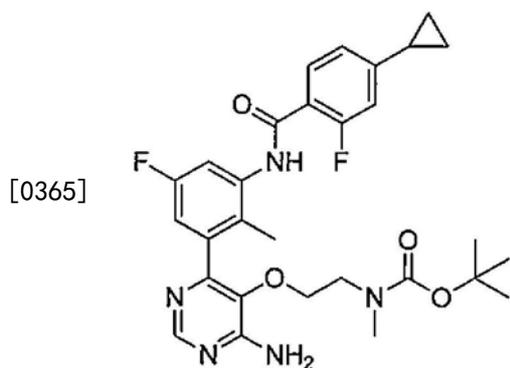
[0360] (1) (2-((4-氨基-6-氯代嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔-丁基酯, INT 8



[0362] 向4-氨基-6-氯代嘧啶-5-醇(含量90%,2.00g,12.37mmol)的THF(120mL)溶液中加入N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺(6.07g,34.64mmol),随后加入SMOPEX-301(1mmol/g,30.90g,30.90mmol)。然后缓慢加入DIAD(6.01mL,30.52mmol)的THF(20mL)溶液。将反应混合物于60℃搅拌3hr。将混合物通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液获得油状物,将其采用EtOAc研磨,形成白色沉淀。过滤固体,获得INT 8。浓缩母液,残留物经快速色谱纯化(硅胶;DCM/EtOAc梯度洗脱,0-100%),获得更多的INT 8,为米色固体。

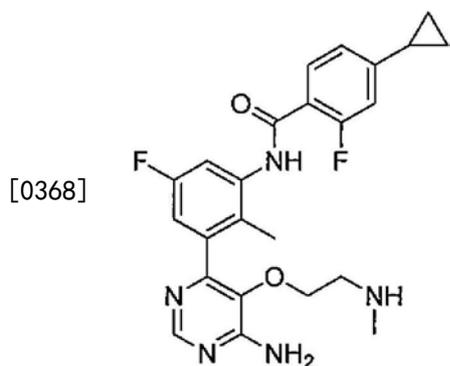
[0363] UPLC-MS:MS(ESI): $[M+H]^+$ 303.1,rt=0.86min。 $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ): $\delta$ (ppm)7.97(s,1H),7.26(s,br,2H),4.02-3.93(m,2H),3.54(t,2H),2.89(s,br,3H),1.39(s,9H)。

[0364] (2) (2-((4-氨基-6-(3-(4-环丙基-2-氟苯甲酰胺基)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔-丁基酯,INT 9



[0366] 向INT 8(447mg,1.48mmol)的DME(7.0mL)和水(1.0mL)溶液中加入 INT 5(638mg,1.54mmol),随后加入碳酸钠水溶液(1M,4.21mL,4.21mmol)。将混合物用氩气脱气10min,加入二(三苯膦)氯化钯(II)(49.2mg,0.070mmol)。将反应混合物在微波反应器中于110℃搅拌10min。加入更多的INT 5(232mg,0.56mmol),将反应混合物在微波反应器中于110℃再搅拌15min。将混合物在饱和的碳酸氢钠水溶液和EtOAc之间分配。有机层用水和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化(硅胶;DCM/EtOAc梯度洗脱,0-100%),获得INT 9,为灰白色固体。UPLC-MS:MS(ESI): $[M+H]^+$ 554.3,rt=1.21min。 $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ): $\delta$ (ppm)旋转异构体9.76(s,1H),8.19(s,1H),7.74-7.53(m,2H),7.20-6.85(m,5H),3.57-3.48(m,2H),3.29-3.15(m,2H),2.58(s,3H),2.08-1.99(重叠的s,3H和m,1H),1.34和1.28(s,9H),1.10-1.02(m,2H),0.84-0.77(m,2H)。

[0367] (3) N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺,INT 10



[0369] 向INT 9(335mg,0.61mmol)的DCM(5.0mL)溶液中加入TFA(0.47mL,6.05mmol)。将

反应混合物于室温下搅拌15hr。将混合物减压浓缩。残留物真空干燥,获得为TFA盐的INT 10,为棕色油状物。

[0370] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  454.3,  $rt=0.73min$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 10.02 (s, 1H), 9.07-8.13 (s, v br, H的数目无法确定), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, br, 2H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.48 (s, 3H, 与溶剂峰重叠), 2.12 (s, 3H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.83-0.76 (m, 2H)。

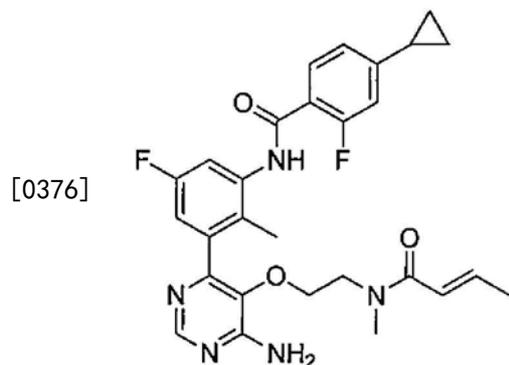
[0371] (4)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0372] 向丙烯酸(62mg, 0.87mmol)的DMF(4.0mL)溶液中加入DIPEA(0.302mL, 1.73mmol),随后加入T3P溶液(50%的DMF溶液)(0.438mL, 0.750mmol)。将混合物于室温下搅拌30min。于0℃向INT10(含有3.0eq TFA, 含量90%, 510mg, 0.577mmol)和DIPEA(0.302mL, 1.731mmol)的DMF(2.0mL)溶液中滴加上述溶液。将反应混合物于0℃搅拌30min。将混合物用水稀释,用EtOAc萃取。有机层用水(2×)和盐水(2×)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化(硅胶;DCM/(MeOH, 含有2%氢氧化铵水溶液)梯度洗脱,0-9%),获得目标化合物实施例6,为白色固体。

[0373] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  508.3,  $rt=0.95min$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 旋转异构体9.77和9.56 (s, 总共1H), 8.25-8.14 (m, 1H), 7.79-7.50 (m, 2H), 7.17-6.93 (m, 5H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.06 (t, 1H), 5.59 (d, 1H), 3.63-3.40 (m, 4H), 2.80和2.49 (s, 总共3H, 该峰在2.49处与溶剂峰重叠), 2.09-1.93 (m, 4H), 1.11-1.00 (m, 2H), 0.85-0.76 (m, 2H)。

[0374] 实施例7

[0375] (E)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺



[0377] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤4中采用(E)-丁-2-烯酸替代丙烯酸。

[0378] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  522.2,  $rt=0.97min$ 。

[0379] 实施例8

[0380] N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺



[0391] (2) (E) -N-(3-(6-氨基-5-(2-(4-甲氧基-N-甲基丁-2-烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

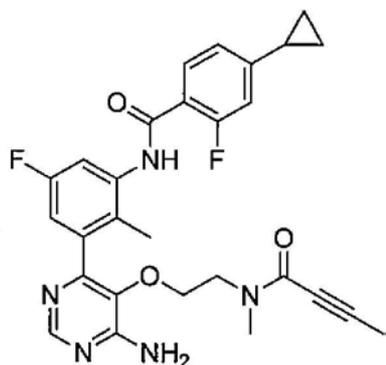
[0392] 目标化合物根据实施例6步骤4制备,在步骤4中采用INT 11(盐酸盐)替代INT 10,采用(E)-4-甲氧基-丁-2-烯酸替代丙烯酸。

[0393] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$ 552.2,  $rt=0.93min$ .

[0394] 实施例10

[0395] N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0396]



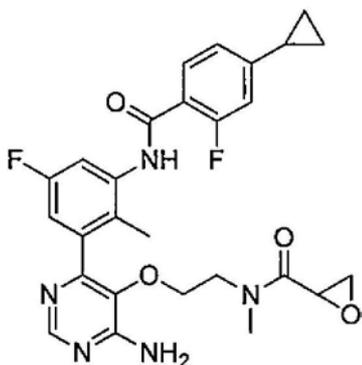
[0397] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤4中采用 2-丁炔酸替代丙烯酸。

[0398] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$ 520.2,  $rt=0.96min$ .

[0399] 实施例11

[0400] N-(2-((4-氨基-6-(3-(4-环丙基-2-氟苯甲酰胺基)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-N-甲基氧杂环丙烷-2-甲酰胺

[0401]



[0402] 于-78℃向TBHP (5.5M的癸烷溶液,0.079mL,0.434mmol)的THF (2.0mL)溶液中加入正丁基锂 (2.5M的己烷溶液,0.145mL,0.362mmol)。将混合物于-78℃搅拌10min。然后加入实施例6 (147mg,0.290mmol)的THF (1.0mL)溶液,将反应混合物于室温下搅拌5hr。将混合物用水稀释,用 EtOAc萃取。有机层用水和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残留物通过制备性HPLC纯化 (Xterra 150,水/乙腈梯度洗脱),冷冻干燥后获得

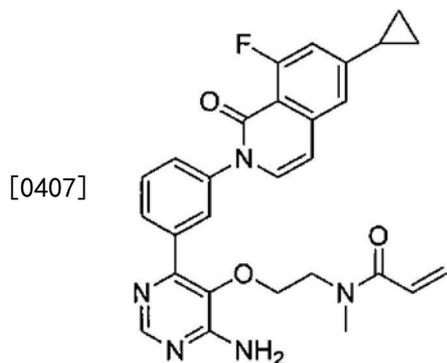
[0403] 实施例11,为白色固体。

[0404] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$ 524.4,  $rt=0.88min$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 旋转异构体9.83和9.58 (s, 总共1H), 8.26-8.15 (m, 1H), 7.78-7.61 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 1H), 7.22-6.90 (m, 5H), 3.84-3.39 (m, 5H), 2.89 (s, 1.2H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.71-2.61 (m,

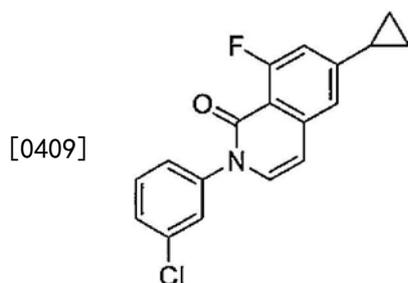
1H), 2.44 (s, 1.8H, 与溶剂峰重叠), 2.10-1.93 (m, 4H), 1.12-0.99 (m, 2H), 0.87-0.74 (m, 2H)。

[0405] 实施例12

[0406] N-(2-((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-8-氟-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯酰胺



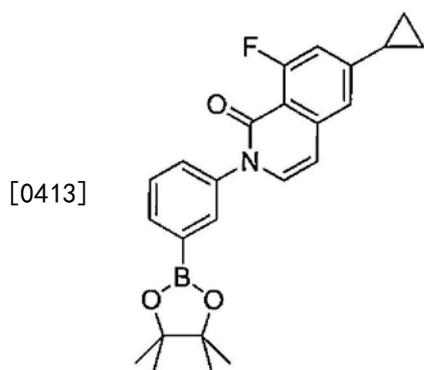
[0408] (1) 2-(3-氯代苯基)-6-环丙基-8-氟异喹啉-1(2H)-酮, INT 12



[0410] 将1-氯代-3-碘苯(0.439mL, 3.54mmol)、6-环丙基-8-氟-异喹啉-1(2H)-酮(600mg, 2.95mmol)、2-氧代环己烷甲酸乙酯(0.094mL, 0.591mmol)和碳酸铯(2020mg, 6.20mmol)的DMSO(15mL)溶液采用氩气脱气5min。加入碘化铜(I)(112mg, 0.59mmol), 将反应烧瓶密封, 将混合物于120℃搅拌16 hr。将混合物冷却至室温, 用EtOAc稀释(100mL)。获得的浆液通过Hyflo 过滤, 滤饼用EtOAc洗涤。浓缩滤液, 残留物经快速色谱纯化(硅胶; 环己烷/EtOAc梯度洗脱, 5-40%), 获得INT 12, 为黄色固体。

[0411] UPLC-MS:MS(ESI):[M+H]<sup>+</sup>314.1, rt=1.25min。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):δ(ppm) 7.61 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.14-1.05 (m, 2H), 0.92-0.83 (m, 2H)。

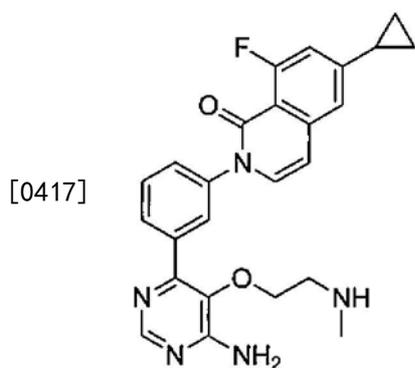
[0412] (2) 6-环丙基-8-氟-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)异喹啉-1(2H)-酮, INT 13



[0414] 将INT 12 (808mg, 2.58mmol)、BISPIN (981mg, 3.86mmol)、X-Phos (123mg, 0.26mmol) 和乙酸钾 (758mg, 7.73mmol) 的二氧六环 (13mL) 混合物采用氩气脱气5min。加入三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0) (118mg, 0.13mmol), 将反应烧瓶密封。将反应混合物于105°C 搅拌2hr。将混合物冷却至室温, 通过Hyflo过滤, 滤饼用EtOAc洗涤。向滤液中加入三苯膦 (169mg, 0.64mmol)。浓缩滤液, 残留物经快速色谱纯化(硅胶; 环己烷/EtOAc梯度洗脱, 5-40%)。残留物用乙醚和戊烷(1:1)的混合物研磨, 过滤。滤饼用戊烷洗涤, 真空干燥, 获得INT 13, 为白色固体。

[0415] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  406.3,  $rt=1.40min$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 7.75-7.70 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.31 (s, 12H), 1.13-1.06 (m, 2H), 0.91-0.84 (m, 2H)。

[0416] (3)-2-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)苯基)-6-环丙基-8-氟异喹啉-1(2H)-酮, INT 14



[0418] 中间体INT 14根据流程2类似于实施例6步骤2和3的方法制备, 在步骤2中采用INT 13替代INT 5, 在步骤3中经过基础处理, 获得为游离胺的INT 14。

[0419] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  446.3,  $rt=0.71min$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 8.21 (s, 1H), 8.13-8.02 (m, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.14-1.06 (m, 2H), 0.92-0.83 (m, 2H)。

[0420] (4)-N-(2-((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-8-氟-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯酰胺

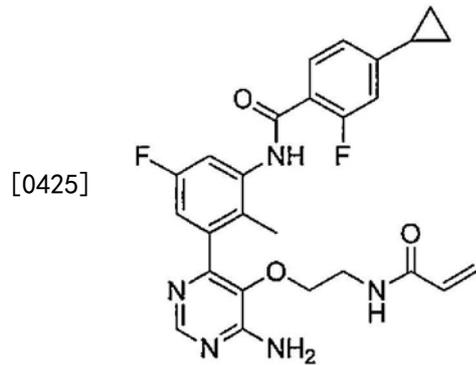
[0421] 于-20°C向INT 14 (73mg, 0.16mmol) 和DIPEA (86 $\mu$ l, 0.492mmol) 的 THF (1.6mL) 溶液中加入丙烯酰氯 (14 $\mu$ l, 0.172mmol)。将反应混合物于 -20°C 搅拌10min。将混合物用碳酸钠水溶液 (2M) 和水稀释, 用DCM萃取3 $\times$ )。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残留物通过SFC纯化, 获得实施例12, 为白色固体。

[0422] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  500.4,  $rt=0.93min$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 旋转异构体 8.26-8.18 (m, 1H), 8.04-7.87 (m, 2H), 7.64-7.43 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.16-7.03 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.85和 6.69 (dd, 总共1H), 6.65-6.58 (m, 1H), 6.09 (d, 1H), 5.60 (t, 1H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.04和2.76 (s, 总共3H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.16-1.05 (m, 2H), 0.93-0.83 (m, 2H)。

[0423] 实施例13

[0424] N-(3-(5-(2-丙烯酰氨基乙氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环

丙基-2-氟苯甲酰胺

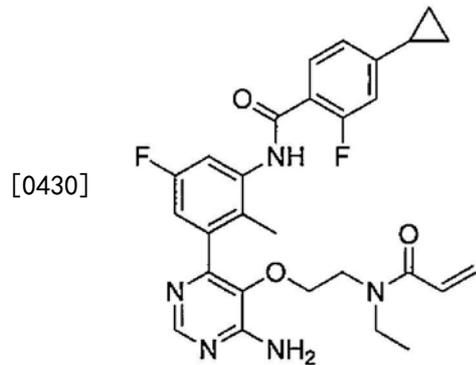


[0426] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤1中采用 N-Boc-2-羟基乙基胺替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺。

[0427] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$  494.2, rt=0.91min.

[0428] 实施例14

[0429] N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-乙基丙烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

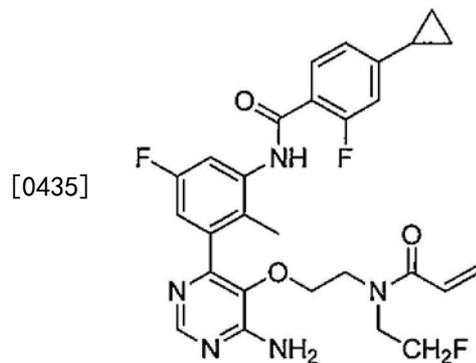


[0431] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤1中采用 N-Boc-N-乙基-2-羟基乙基胺替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺。

[0432] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$  522.4, rt=0.99min.

[0433] 实施例15

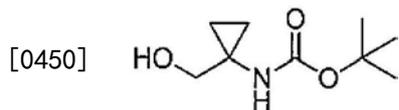
[0434] N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-(2-氟乙基)丙烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺



[0436] (1) (2-(苄基氧基)乙基)(2-氟乙基)氨基甲酸叔-丁基酯, INT 15



[0449] (1) N-Boc-1-(羟基甲基)-环丙基胺, INT 17



[0451] 向1-((叔-丁氧基羰基)氨基)环丙烷甲酸甲酯(9.30g, 43.20mmol)的THF (45mL)溶液中加入硼氢化锂溶液(2M的THF溶液, 40.0mL, 80.00mmol)。将反应混合物于室温下搅拌过夜。将混合物冷却至0℃, 小心地用水骤冷。将混合物用乙醚萃取(2×)。合并的有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得粗品INT 17, 为白色固体。

[0452] MS (ESI):  $[M+H]^+$  188.2.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 7.03 (s, 1H), 4.55 (t, 1H), 3.38 (d, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.63-0.50 (m, 4H)。

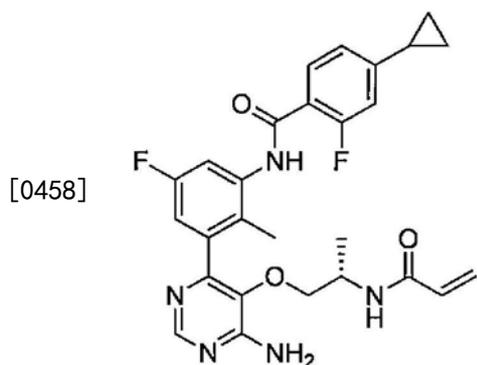
[0453] (2) N-(3-(5-((1-丙烯酰氨基环丙基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0454] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备, 在步骤1中采用 INT 17 替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺。

[0455] UPLC-MS: MS (ESI):  $[M+H]^+$  520.4,  $rt=0.95min$ 。

[0456] 实施例17

[0457] (S)-N-(3-(5-(2-丙烯酰氨基丙氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

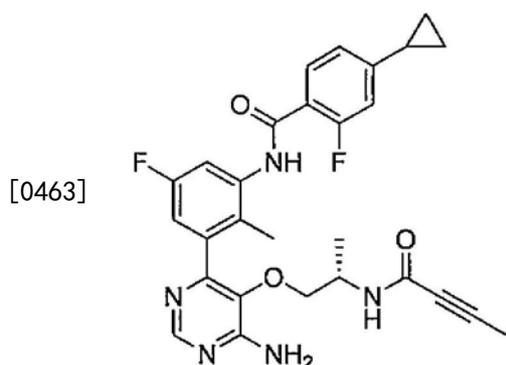


[0459] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备, 在步骤1中采用 (S)-2-(Boc-氨基)-1-丙醇替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺。

[0460] UPLC-MS: MS (ESI):  $[M+H]^+$  508.2,  $rt=0.95min$ 。

[0461] 实施例18

[0462] (S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(丁-2-炔酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

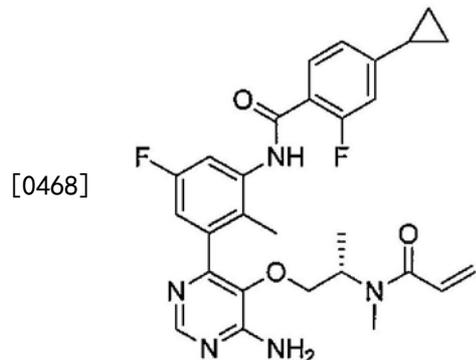


[0464] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤1中采用 (S)-2-(Boc-氨基)-1-丙醇替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺,在步骤4中采用2-丁炔酸替代丙烯酸。

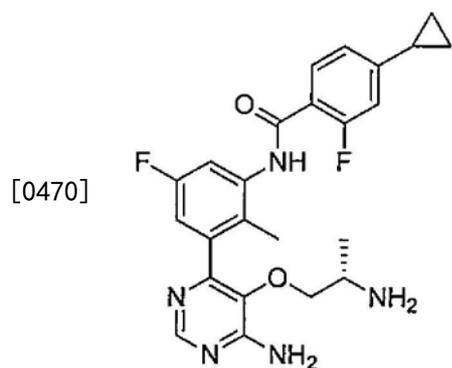
[0465] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$  520.2, rt=0.97min.

[0466] 实施例19

[0467] (S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺



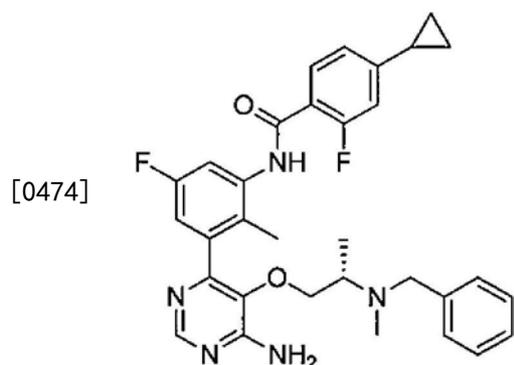
[0469] (1) (S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-氨基丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺, INT 18



[0471] INT 18根据流程2以类似于INT 10的方法制备,在步骤1中采用 (S)-2-(Boc-氨基)-1-丙醇替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺,在步骤3中采用HCl替代TFA,获得INT 18,为盐酸盐。

[0472] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$  454.3, rt=0.73min.

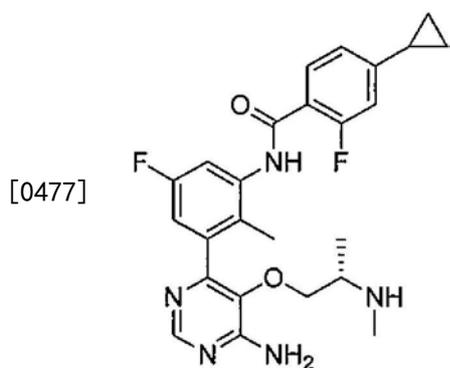
[0473] (2) (S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(苄基(甲基)氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺, INT 19



[0475] 向INT 18(含有2eq的HCl, 590mg, 1.12mmol)的MeOH(30mL)溶液中加入DIPEA

(0.489mL, 2.80mmol), 随后加入乙酸(0.321mL, 5.60mmol)。然后加入苯甲醛(131mg, 1.23mmol)的MeOH(3mL)溶液。将混合物于室温下搅拌1h, 然后加入氰基硼氢化钠(77mg, 1.23mmol)。将反应混合物于室温下搅拌1h。加入更多的氰基硼氢化钠(35mg, 0.561mmol), 将混合物再搅拌1小时。加入甲醛(37%的水溶液, 1.00mL, 13.45mmol), 继续搅拌1小时。混合物用DCM稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化(硅胶; DCM/EtOAc梯度洗脱, 0-100%), 获得INT 19, 为白色固体。UPLC-MS: MS (ESI):  $[M+H]^+$  558.4,  $rt=0.90min$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 9.79 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.34-7.14 (m, 7H), 7.12-6.95 (m, 3H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 1.11-0.99 (m, 2H), 0.83-0.70 (m, 2H)。

[0476] (3) (S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺, INT 20



[0478] 向INT 19(470mg, 0.843mmol)的MeOH(9mL)溶液中加入Pd-C 10% (47mg)。将反应混合物于室温下常压氢化18hr。加入更多的Pd-C 10% (47mg), 将反应物于室温下常压氢化过夜。将混合物用DCM稀释, 通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液, 残留物真空干燥, 获得粗品INT 20, 为棕灰色固体。

[0479] UPLC-MS: MS (ESI):  $[M+H]^+$  468.4,  $rt=0.76min$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 9.84 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.28 (s, br, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H), 3.34-3.25 (m, 3H), 3.17 (s, br, 1H), 2.17-1.98 (m, 7H), 1.67 (s, br, 1H), 1.08-1.01 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H)。

[0480] (4) (S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0481] 目标化合物根据流程2以类似于实施例6步骤4的方法制备, 采用INT 20替代INT 10。

[0482] UPLC-MS: MS (ESI):  $[M+H]^+$  522.3,  $rt=0.99min$ 。

[0483] 实施例20

[0484] (S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺



[0492] 于0℃向INT 21 (257mg, 0.31mmol) 和碘甲烷 (0.040mL, 0.64mmol) 的 DMF (5.0mL) 溶液中加入NaH (60%的矿物油分散液, 26mg, 0.65mmol)。将反应混合物搅拌1.5hr, 同时温热至室温。将混合物倒入HCl水溶液 (0.5 M), 用EtOAc萃取 (2×)。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (硅胶; 环己烷/EtOAc梯度洗脱, 0-100%), 获得INT 22。

[0493] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  834.5,  $rt=1.49min.$

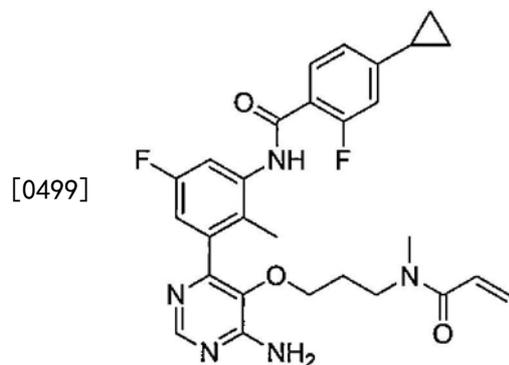
[0494] (3) (S) -N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0495] 向INT 22 (117mg, 0.14mmol) 的DCM (5.0mL) 溶液中加入TFA (0.200mL, 2.60mmol), 随后加入一滴水。将反应混合物于室温下搅拌过夜。浓缩混合物。将残留物溶于EtOAc, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。水层再用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (硅胶; EtOAc/MeOH梯度洗脱, 0-15%), 随后通过SFC纯化, 获得实施例20。

[0496] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  534.3,  $rt=1.02min.$ .  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 旋转异构体 8.65-8.54 (m, 1H), 8.38和8.33 (s, 总共1H), 8.19-8.05 (m, 2H), 7.07-6.95 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 1H), 5.76和5.23 (s, 总共 2H), 4.99-4.92和4.76-4.68 (m, 总共1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.43-3.37和3.28-3.21 (m, 总共1H), 2.91和2.65 (s, 总共3H), 2.16 (s, 3H), 2.03-1.92 (重叠的s和m, 总共4H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.01和0.95 (d, 总共3H), 0.83-0.77 (m, 2H)。

[0497] 实施例21

[0498] N-(3-(6-氨基-5-(3-(N-甲基丙烯酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺



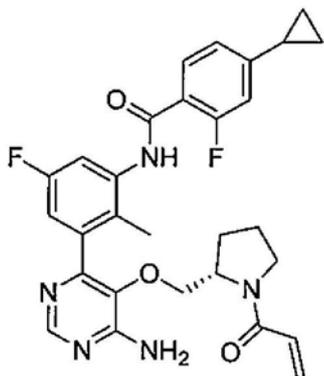
[0500] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备, 在步骤1中采用 N-Boc-N-甲基-3-羟基丙基胺替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺。

[0501] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  522.4,  $rt=0.95min.$

[0502] 实施例22

[0503] (S) -N-(3-(5-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0504]



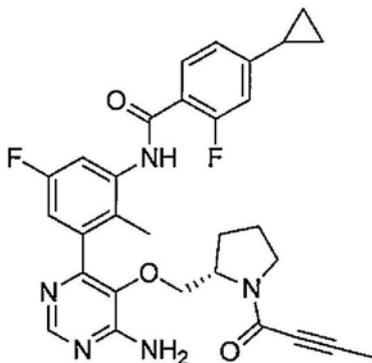
[0505] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤1中采用 (S)-N-Boc-2-(羟基甲基)吡咯烷替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺。

[0506] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 534.3,  $rt=1.00min.$

[0507] 实施例23

[0508] (S)-N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-炔酰基)吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0509]



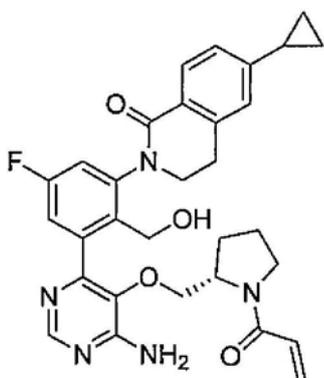
[0510] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤1中采用 (S)-N-Boc-2-(羟基甲基)吡咯烷替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺,在步骤4 中采用2-丁炔酸替代丙烯酸。

[0511] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 546.3,  $rt=1.02min.$

[0512] 实施例24

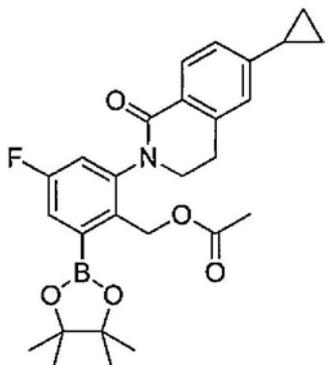
[0513] (S)-2-(3-(5-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

[0514]



[0515] (1S)-2-(6-环丙基-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-4-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基乙酸酯, INT 23

[0516]

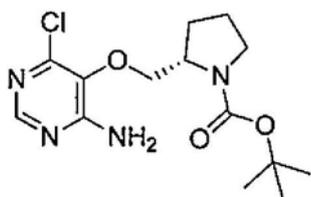


[0517] INT 23根据类似于INT 2的方法制备,采用乙酸2-溴-6-(6-环丙基-1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-苄基酯(WO2010/000633)替代1-溴-5-氟-2-甲基-3-硝基-苯。

[0518] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  480.4,  $rt=1.36min$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 7.76 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.31 (s, 12H), 1.05-1.00 (m, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H)。

[0519] (2) (S)-2-(((4-氨基-6-氯代嘧啶-5-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯, INT 24

[0520]

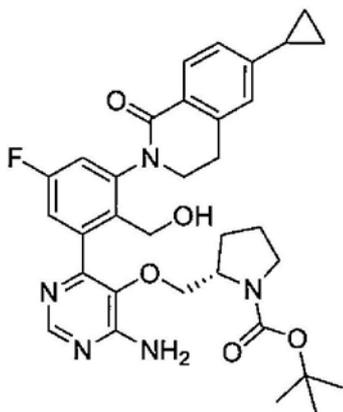


[0521] INT 24根据流程2以类似于实施例6步骤1的方法制备,采用 (S)-N-Boc-2-(羟基甲基)吡咯烷替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺。

[0522] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  329.2,  $rt=0.97min$ 。

[0523] (3) (S)-2-(((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯, INT 25

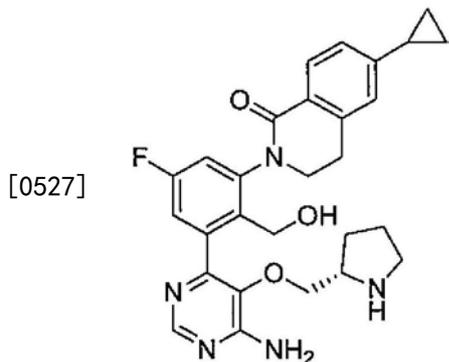
[0524]



[0525] 向INT 24(含量66%, 200mg, 0.40mmol)的DME(3.0mL)和水(0.43mL)溶液中加入INT 23(212mg, 0.44mmol),随后加入碳酸钠水溶液(1M, 1.20mL, 1.20mmol)。将混合物用氩气脱气10min,然后加入二(三苯膦)-二氯化钯(II)(14mg, 0.020mmol)。将反应混合物于90℃搅拌6hr。冷却至室温后,加入NaOH水溶液(2M, 2.0mL, 4.00mmol),将混合物于室温下搅拌20min。混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液稀释,用EtOAc萃取。有机层用水和盐水洗涤,经硫

酸镁干燥,过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化(硅胶;DCM/EtOAc梯度洗脱,0-100%),获得 INT 25,为米色固体。UPLC-MS:MS (ESI): $[M+H]^+$ 604.5,rt=1.20min。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): $\delta$  (ppm) 8.21 (s,1H),7.79 (d,1H),7.40 (d,1H),7.21 (d,1H),7.11 (d,1H),7.07 (s, 1H),7.04-6.87 (s,br,2H),4.86-4.66 (m,1H),4.31 (m,2H),4.03-3.93 (m,1H),3.81-3.70 (m,2H),3.64-3.53 (m,2H),3.35-3.00 (m,4H),2.03-1.97 (m,1H),1.64-1.44 (m,4H),1.40-1.24 (m,9H),1.06-1.01 (m,2H),0.79-0.76 (m,2H)。

[0526] (4) (S)-2-(3-(6-氨基-5-(吡咯烷-2-基甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮,INT 26



[0528] INT 26根据流程2以类似于实施例6步骤3的方法制备,采用INT 25 替代INT 9。

[0529] UPLC-MS:MS (ESI): $[M+H]^+$ 504.4,rt=0.75min.

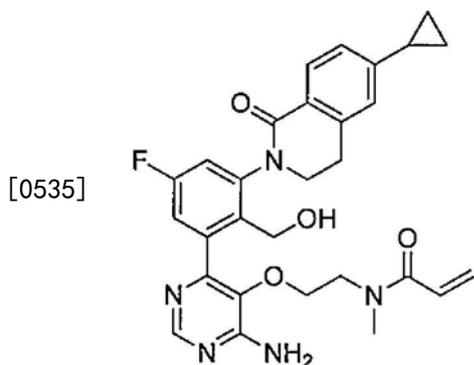
[0530] (5) (S)-2-(3-(5-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮

[0531] 目标化合物根据流程2以类似于实施例6步骤4的方法制备,采用INT 26替代INT 10。

[0532] UPLC-MS:MS (ESI): $[M+H]^+$ 558.4,rt=0.98min.

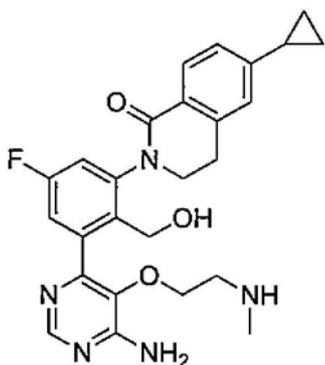
[0533] 实施例25

[0534] N-(2-((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯酰胺



[0536] (1) 2-(3-(6-氨基-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮,INT 27

[0537]



[0538] INT 27根据流程2以类似于INT 26的方法制备,在步骤3中采用INT 8替代INT 24,在步骤4中,通过SPE短柱(PL-HCO<sub>3</sub> MP树脂)纯化TFA 盐,获得为游离胺的INT 27。

[0539] UPLC-MS:MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup>478.3,rt=0.62min.

[0540] (2)-N-(2-((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)-N-甲基丙烯酰胺

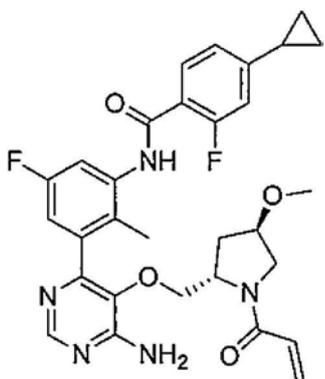
[0541] 于-20℃向INT 27(游离胺,130mg,0.272mmol)和DIPEA(0.238mL,1.361mmol)的DCM(9.0mL)溶液中加入丙烯酰氯(24.64mg,0.272mmol)的DCM(0.6mL)溶液。将反应混合物于-20℃搅拌10min。将混合物用DCM 稀释,倒入盐水中。水层再用DCM萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并过滤。将滤液直接上样于硅胶短柱,经快速色谱纯化(硅胶;庚烷/丙酮梯度洗脱,0-80%),获得白色固体。残留物在乙腈中研磨,过滤,用乙腈洗涤。将固体真空干燥,获得实施例25,为白色固体。

[0542] UPLC-MS:MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup>530.5,rt=0.89min。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 旋转异构体8.23-8.16 (m,1H),7.83-7.77 (m,1H),7.43-7.32 (m,1H),7.20-7.04 (m,5H),6.70-6.60 (m,1H),6.11-6.00 (m,1H),5.69-5.53 (m,1H),4.77-4.61 (m,1H),4.37-4.24 (m,2H),4.05-3.93 (m,1H),3.83-3.73 (m,1H),3.68-3.55 (m,2H),3.54-3.44 (m,1H),3.27-3.15 (m,2H),3.09-2.99 (m,1H),2.89-2.55 (m,3H),2.05-1.95 (m,1H),1.08-0.99 (m,2H),0.81-0.74 (m,2H)。

[0543] 实施例26

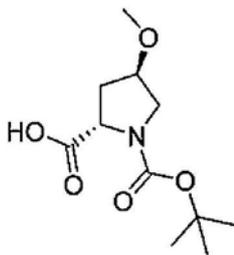
[0544] N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0545]



[0546] (1) (2S,4R)-N-Boc-4-甲氧基吡咯烷-2-甲酸,INT 28

[0547]

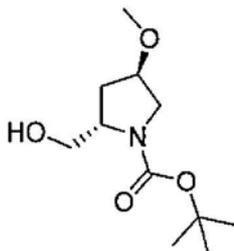


[0548] INT 28根据类似于W02002/102790的方法制备。

[0549] MS (ESI) :  $[M-H]^-$  244.2.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm) 旋转异构体 4.05-3.97 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.39和1.33 (s, 总共9H)。

[0550] (2) (2S,4R) -N-Boc-2-(羟基甲基)-4-甲氧基吡咯烷, INT 29

[0551]

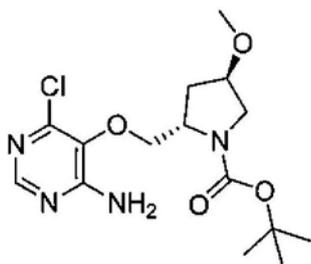


[0552] 于0℃向INT 28 (5.00g, 20.39mmol) 的THF (100mL) 溶液中滴加硼烷四氢吡喃复合物溶液 (1M的THF溶液, 30.6mL, 30.6mmol)。将反应混合物于室温下搅拌6hr。将混合物冷却至0℃, 滴加水 (80mL)。将获得的混合物于0℃搅拌1hr, 然后用EtOAc稀释。有机层用10%柠檬酸水溶液、饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。残留物真空干燥, 获得粗品INT 29, 为无色液体。

[0553] MS (ESI) :  $[M+H-tBu]^+$  176.1.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm) 4.69 (t, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.73 (s, v br, 1H), 3.48-3.36 (m, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.08-1.87 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

[0554] (3) (2S,4R) -2-(((4-氨基-6-氯代嘧啶-5-基)氧基)甲基)-4-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯, INT 30

[0555]



[0556] INT 30根据流程2以类似于实施例6步骤1的方法制备, 采用INT 29 替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺。

[0557] UPLC-MS: MS (ESI) :  $[M+H]^+$  359.3,  $rt=0.91min$ .

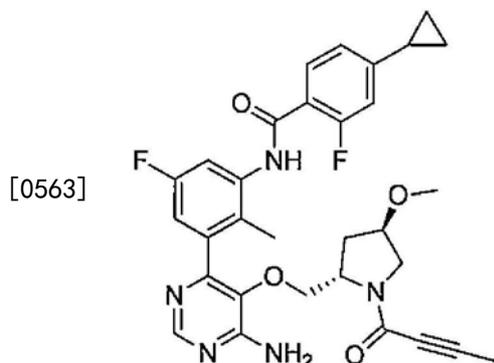
[0558] (4) N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0559] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备, 在步骤2中采用 INT 30替代 INT 8。

[0560] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 564.4,  $rt=0.98min.$

[0561] 实施例27

[0562] N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔酰基)-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

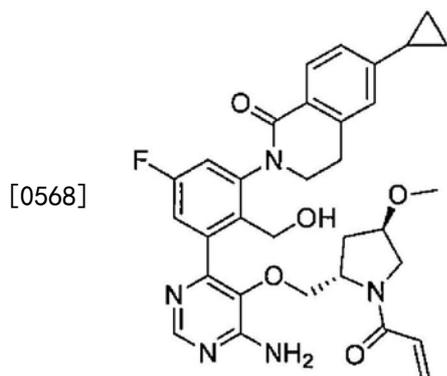


[0564] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤1中采用 INT 29替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺,在步骤4中采用2-丁炔酸替代丙烯酸。

[0565] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 576.4,  $rt=1.01min.$

[0566] 实施例28

[0567] 2-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮



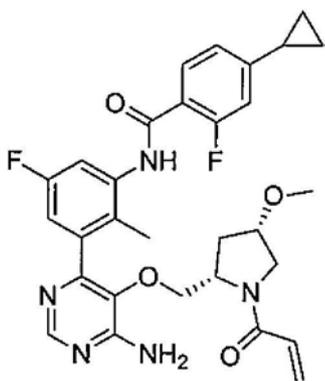
[0569] 目标化合物根据流程2类似于实施例24的方法制备,在步骤3中采用 INT 30替代 INT 24。

[0570] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 588.5,  $rt=0.95min.$

[0571] 实施例29

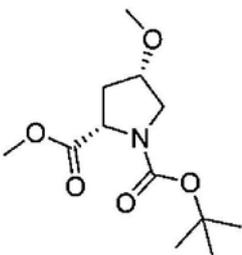
[0572] N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0573]



[0574] (1) (2S,4S)-N-Boc-4-甲氧基吡咯烷-2-甲酸甲基酯, INT 31

[0575]

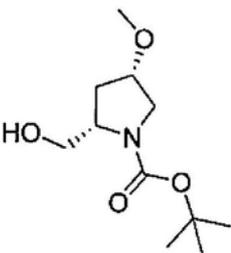


[0576] 向 (2S,4S)-N-Boc-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲基酯 (3.00g, 12.23mmol) 的乙腈 (60mL) 溶液中加入氧化银 (2.83g, 12.23mmol), 随后加入碘甲烷 (15.0mL, 240.95mmol)。将反应混合物于 85°C 搅拌 4hr。加入更多的碘甲烷 (5.0mL, 80.32mmol), 将混合物于 85°C 再搅拌 5hr。将混合物通过硅藻土垫过滤。滤液采用乙醚稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。水层再用乙醚萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩获得粗品 INT 31, 为浅黄色油状物。

[0577] MS (ESI):  $[M+H]^+$  260.3.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 旋转异构体 4.30-4.23 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.64和3.61 (s, 总共3H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.17和3.16 (s, 总共3H), 2.42-2.28 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.41和1.34 (s, 总共9H)。

[0578] (2) (2S,4S)-N-Boc-2-(羟基甲基)-4-甲氧基吡咯烷, INT 32

[0579]



[0580] 于 0°C 向 INT 31 (3.10g, 11.96mmol) 的 THF (120mL) 溶液中加入硼氢化锂溶液 (2M 的 THF 溶液, 11.96mL, 23.91mmol)。将反应混合物于室温下搅拌过夜。将混合物冷却至 0°C, 倒入冰水中。将混合物于室温下搅拌 15 min, 然后用乙醚萃取。水层用乙醚再萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得粗品 INT 32, 为无色油状物。

[0581] MS (ESI):  $[M+H]^+$  232.3.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 4.64 (t, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.68-3.44 (m, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.42-1.34 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

[0582] (3) N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯酰基-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧

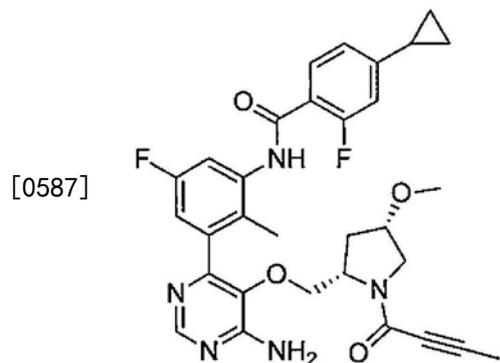
啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0583] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤1中采用 INT 32替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺。

[0584] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 564.4,rt=0.99min.

[0585] 实施例30

[0586] N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4S)-1-(丁-2-炔酰基)-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

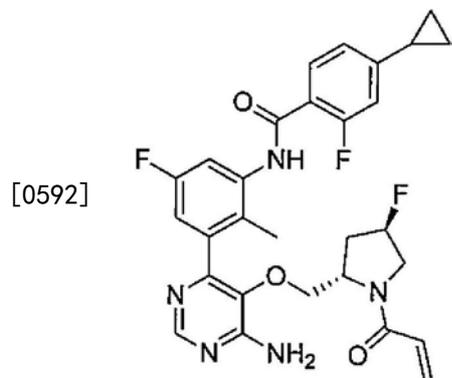


[0588] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤1中采用 INT 32替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺,在步骤4中采用2-丁炔酸替代丙烯酸。

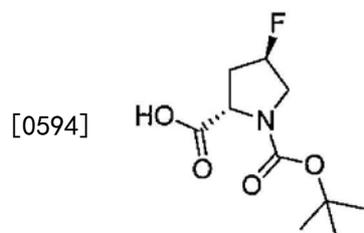
[0589] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 576.4,rt=1.02min.

[0590] 实施例31

[0591] N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺



[0593] (1) (2S,4R)-N-Boc-4-氟吡咯烷-2-甲酸,INT 33



[0595] 将(2S,4R)-N-Boc-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲基酯(250g,1.02mol)、三苯膦(401g,1.53mmol)和苯甲酸(187g,1.53mol)的THF(3.50L)溶液冷却至内部温度-4℃,然后在1小时内加入偶氮二甲酸二乙酯(40%的甲苯溶液,625mL,1.43mmol)的THF(1.50L)溶液。将反应混合物温热至室温并于室温下搅拌过夜。浓缩混合物。将残留物溶于乙醚(2.5L),混合物回

流1hr。将悬浮液冷却至0℃，过滤白色固体，用冷乙醇洗涤。浓缩滤液。将残留物溶于 4:1的温己烷/EtOAc (1.5L) 混合物中，于室温下搅拌1hr。将混合物冷却至10℃，采用己烷 (250mL) 处理。将混合物于室温下搅拌30min，形成沉淀。过滤固体，用冷己烷 (150mL) 洗涤。浓缩滤液。残留物经快速色谱纯化 (硅胶; 己烷/EtOAc 4:1)，获得 (2S,4S)-2-甲基N-Boc-4-(苯甲酰基氧基)吡咯烷-2-甲酸酯，为白色固体。

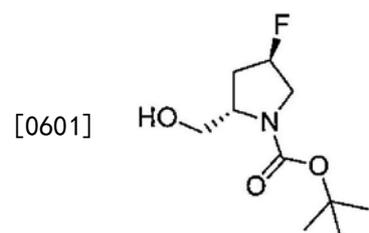
[0596] 向 (2S,4S)-2-甲基N-Boc-4-(苯甲酰基氧基)吡咯烷-2-甲酸酯 (248g, 0.71 mol) 的MeOH (4.5L) 溶液中加入碳酸钠 (98g, 0.92mol)，随后加入更多的 MeOH (0.5L)。将反应混合物于室温下搅拌4hr。过滤混合物，将滤液浓缩至体积约为1L。将溶液用EtOAc (5.0L) 稀释，冷却至5℃，用水洗涤。水层再用EtOAc萃取 (2×)。合并的有机层用盐水和1:1的盐水和水的混合物洗涤。经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将残留物在DCM/己烷中结晶，获得 (2S,4S)-2-甲基N-Boc-4-羟基-吡咯烷-2-甲酸酯，为白色固体。

[0597] 于-80℃向 (2S,4S)-2-甲基N-Boc-4-羟基-吡咯烷-2-甲酸酯 (270g, 1.10 mol) 的DCM (2.6L) 溶液中滴加 (二乙基氨基) 三氟化硫 (567mL, 4.29mol)。将反应混合物于室温下搅拌过夜。将混合物冷却至-78℃，然后加入冷却至-10℃的饱和的碳酸氢钠水溶液。加入过程中，将内部温度保持在5℃以下。然后将混合物于0℃搅拌30min。分层，水层用DCM再萃取。合并的有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (硅胶; 己烷/EtOAc梯度洗脱, 10-40%)，获得 (2S,4R)-2-甲基N-Boc-4-氟-吡咯烷-2-甲酸酯，为黄色油状物。

[0598] 于15℃向 (2S,4R)-2-甲基N-Boc-4-氟-吡咯烷-2-甲酸酯 (13.0g, 52.58mmol) 的二氧六环 (270mL) 溶液中滴加氢氧化钠 (4.2g, 105.00mmol) 的水 (30mL) 溶液。将混合物冷却至7℃，将浆液于7℃搅拌过夜。加入乙酸 (80mL)，混合物用DCM稀释。分层，水层用DCM再萃取。合并的有机层用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将残留物在乙醚/己烷结晶，获得INT 33，为白色固体。

[0599] MS (ESI):  $[M-H]^-$  232.2.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 旋转异构体 12.72 (s, br, 1H), 5.40-5.21 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.58-3.36 (m, 1H), 2.60-2.44 (m, 1H, 与溶剂峰重叠), 2.19-1.97 (m, 1H), 1.41 和 1.36 (s, 总共9H)。

[0600] (2) (2S,4R)-N-Boc-2-(羟基甲基)-4-氟吡咯烷, INT 34



[0602] 于0℃向INT 33 (5.00g, 21.44mmol) 的THF (105mL) 溶液中加入硼烷四氢吡喃复合物溶液 (1M的THF溶液, 32.2mL, 32.20mmol)。将反应混合物于室温下搅拌3hr。将混合物冷却至0℃，滴加水 (100mL)。将获得的混合物于0℃搅拌1hr，然后用EtOAc萃取。有机层用10%柠檬酸水溶液、饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并浓缩，获得粗品INT 34，为黄色油状物。

[0603] MS (ESI):  $[M+H-tBu]^+$  164.2.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 5.23 (d, 1H), 4.74 (t, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.41-3.23 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 2H),

1.41 (s, 9H)。

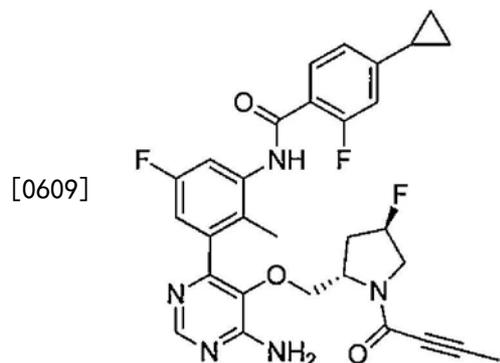
[0604] (3)-N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰基-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0605] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤1中采用 INT 34替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺。

[0606] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$ 552.5,  $rt=1.00min$ .

[0607] 实施例32

[0608] N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔酰基)-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

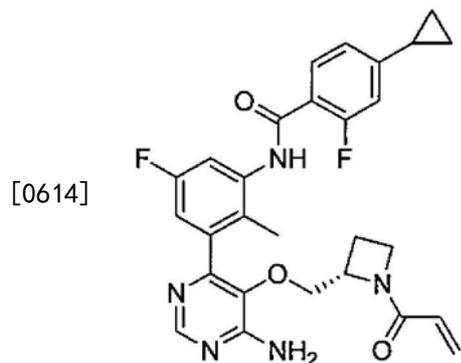


[0610] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤1中采用 INT 34替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺,在步骤4中采用2-丁炔酸替代丙烯酸。

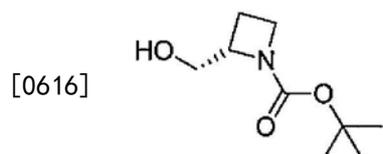
[0611] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$ 564.5,  $rt=1.03min$ .

[0612] 实施例33

[0613] (S)-N-(3-(5-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺



[0615] (1) (S)-N-Boc-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷, INT 35



[0617] INT 35根据流程2以类似于实施例26步骤2的方法制备,采用 (S)-N-Boc-氮杂环丁烷-2-甲酸替代INT 28。

[0618] MS (ESI):  $[M+H]^+$ 188.1.

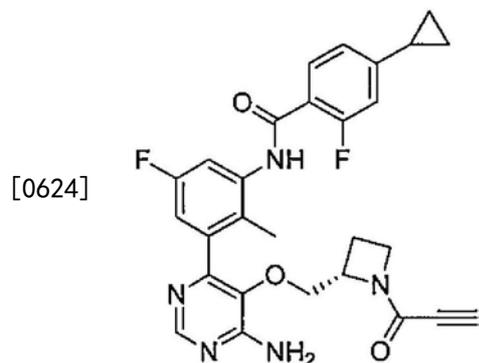
[0619] (2) (S)-N-(3-(5-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0620] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤1中采用 INT 35 替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺。

[0621] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 520.2,  $rt=0.96min.$

[0622] 实施例34

[0623] (S)-N-(3-(6-氨基-5-((1-丙炔酰基氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

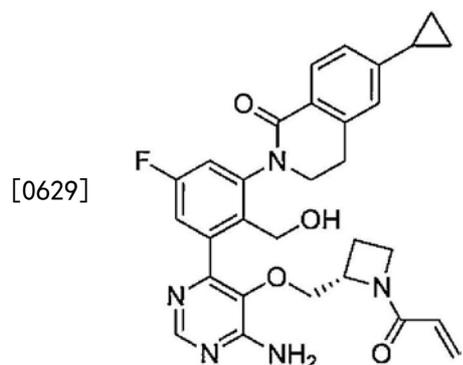


[0625] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤1中采用 INT 35 替代N-Boc-N-甲基-2-羟基乙基胺,在步骤4中采用丙炔酸替代丙烯酸。

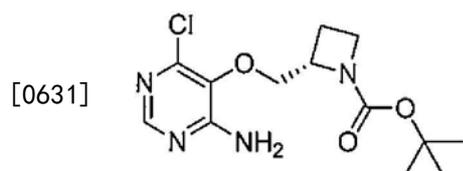
[0626] UPLC-MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 518.3,  $rt=0.96min.$

[0627] 实施例35

[0628] (S)-2-(3-(5-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟基甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮



[0630] (1) (S)-2-(((4-氨基-6-氯代嘧啶-5-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯, INT 36



[0632] INT 36 根据流程2以类似于实施例6步骤1的方法制备,采用 INT 35 替代N-Boc-N-甲基-羟基乙基胺。

[0633] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 315.1,  $rt=0.91min.$

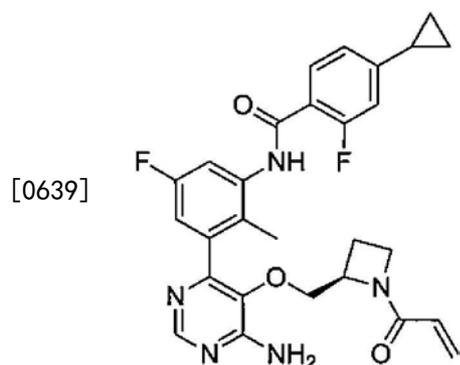
[0634] (2) (S) -2- (3- (5- ((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-2-基) 甲氧基) -6-氨基嘧啶-4-基) -5-氟-2- (羟基甲基) 苯基) -6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1 (2H) -酮

[0635] 目标化合物根据流程2以类似于实施例24的方法制备,在步骤3中采用INT 36替代INT 24。

[0636] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 544.4,  $rt=0.94min.$

[0637] 实施例36

[0638] (R) -N- (3- (5- ((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-2-基) 甲氧基) -6-氨基嘧啶-4-基) -5-氟-2-甲基苯基) -4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

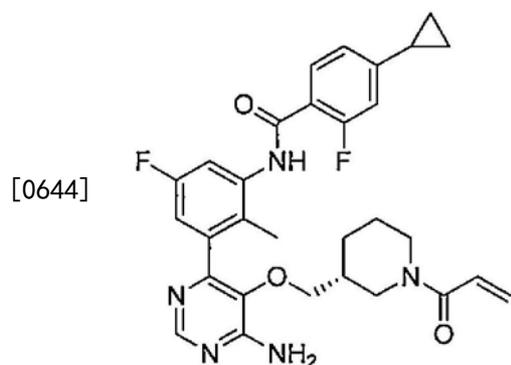


[0640] 目标化合物根据流程2以类似于实施例33的方法制备,在步骤1中采用(R) -N-Boc-氮杂环丁烷-2-甲酸替代(S) -N-Boc-氮杂环丁烷-2-甲酸。

[0641] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 520.3,  $rt=0.99min.$

[0642] 实施例37

[0643] (R) -N- (3- (5- ((1-丙烯酰基哌啶-3-基) 甲氧基) -6-氨基嘧啶-4-基) -5-氟-2-甲基苯基) -4-环丙基-2-氟苯甲酰胺



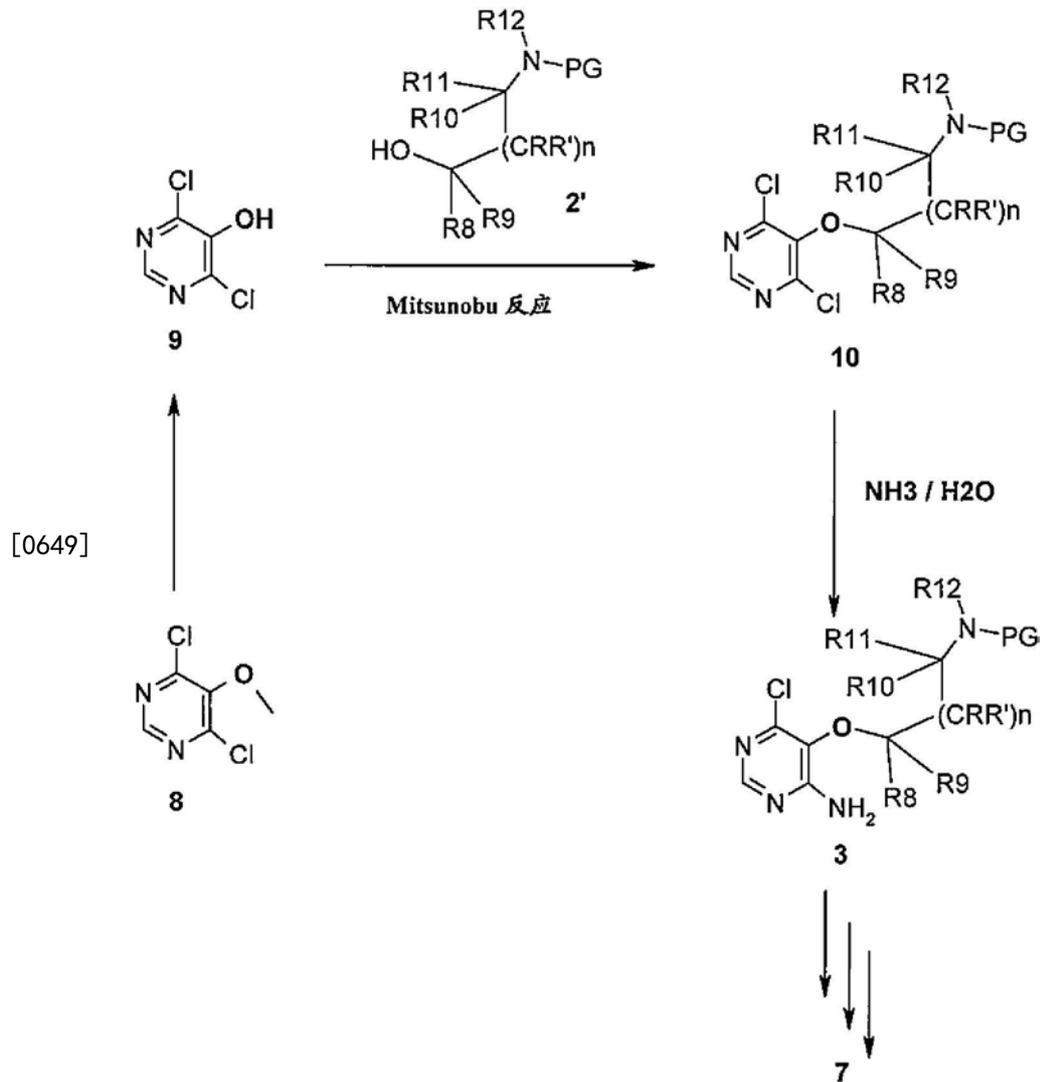
[0645] 目标化合物根据流程2类似于实施例6的方法制备,在步骤1中采用 (R) -N-Boc-3- (羟基甲基) 哌啶替代N-Boc-N-甲基-羟基乙基胺。

[0646] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$ 548.5,  $rt=1.02min.$

[0647] 或者,本发明的成分可以如下面流程3所示通过下列反应顺序制备:采用例如路易斯酸对4,6-二氯代-5-甲氧基嘧啶8脱保护,得到4,6-二氯代-5-羟基氧基-嘧啶9;采用适当的偶氮二甲酸酯(例如DIAD)和Smopex-301或三苯膦,使羟基嘧啶与醇化合物2'进行Mitsunobu反应,得到中间体10;采用例如氨水,进行亲核芳族取代反应,得到氨基嘧啶中间体3。随即,通过前面描述的流程1和/或流程2的反应顺序,即采用适当的催化剂(例如二(三苯膦)氯化钯(II))采用硼酸酯的Suzuki偶合反应;采用适当的酸(例如TFA或HCl)的脱

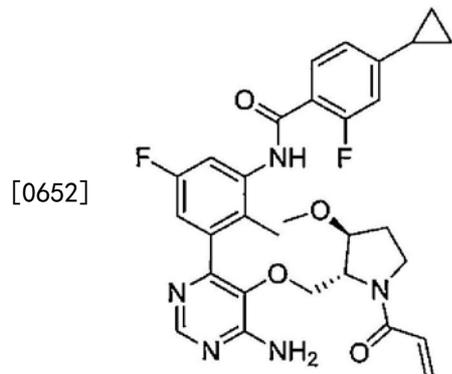
保护反应；例如，采用适当的偶合试剂（例如T3P）和适当的碱（例如DIPEA），使得铵盐或游离胺与酸进行酰胺形成反应，或者采用适当的碱（例如DIPEA），与酰氯进行酰胺形成反应：

[0648] 流程3：

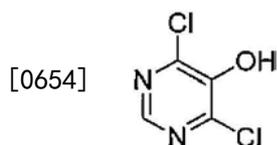


[0650] 实施例38

[0651] N-(3-(5-(((2R,3S)-1-丙烯酰基-3-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺



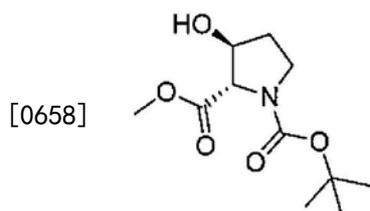
[0653] (1) 4,6-二氯代嘧啶-5-醇, INT 37



[0655] 于0℃向4,6-二氯代-5-甲氧基咪唑(5.00g,27.93mmol)的DCE(80mL)溶液中一次性加入氯化铝(5.48g,41.10mmol)。将反应混合物于50℃剧烈搅拌6hr。将混合物冷却至0℃,缓慢加入HCl水溶液(1M,40mL),随后加入MeOH(10mL)。将混合物于室温下剧烈搅拌10min,然后用水稀释,用DCM/MeOH(10:1,2×100mL)和EtOAc(1×100mL)的混合物萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,获得粗品INT 37,为米色固体。

[0656] UPLC-MS:MS(ESI):[M-H]<sup>-</sup>163.0,rt=0.45min。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ(ppm)11.71(s,br,1H),8.39(s,1H)。

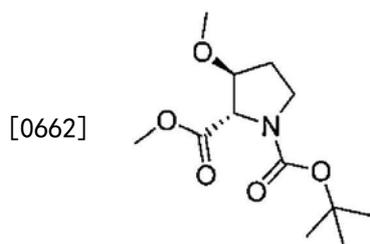
[0657] (2)(2S,3S)-2-甲基-N-Boc-3-羟基吡咯烷-2-甲酸酯,INT 38



[0659] 于0℃向(2S,3S)-N-Boc-3-羟基吡咯烷-2-甲酸(4.10g,17.73mmol)的DMF(100mL)溶液中加入碳酸钾(4.00g,28.94mmol),随后加入碘甲烷。(1.3mL,20.79mmol)。将反应混合物温热至室温,于室温下搅拌4hr,然后于90℃搅拌1hr。冷却室温后,加入碘甲烷(0.70mL,11.19mmol),将反应混合物于室温下搅拌过夜。将混合物用盐水稀释,用EtOAc萃取(3×)。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化(硅胶;环己烷/EtOAc梯度洗脱,0-50%),获得INT 38,为无色油状物。

[0660] MS(ESI):[M+H]<sup>+</sup>246.2。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):δ(ppm)旋转异构体4.42(s,br,1H),4.29和4.18(s,总共1H),3.74(s,3H),3.66-3.53(m,3H),2.13-2.03(m,1H),1.97-1.88(m,1H),1.46和1.41(s,总共9H)。

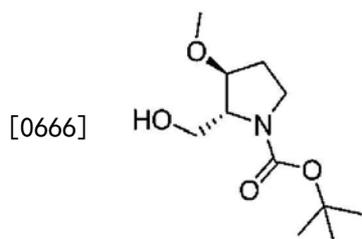
[0661] (3)(2S,3S)-2-甲基-N-Boc-3-甲氧基吡咯烷-2-甲酸酯,INT 39



[0663] 向INT 38(2.53g,10.33mmol)的DMF(25.0mL)溶液中加入碘甲烷(3.2mL,51.60mmol),随后加入氧化银(I)(7.18g,31.00mmol)。将反应混合物于室温下搅拌过周末。将混合物用EtOAc稀释,通过硅藻土垫过滤。滤液用盐水、10%硫代硫酸钠水溶液和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,获得粗品INT 39,为无色油状物。

[0664] <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):δ(ppm)旋转异构体4.41和4.26(s,总共1H),3.94-3.87(m,br,1H),3.75(s,3H),3.69-3.53(m,2H),3.38(s,3H),2.11-1.95(m,2H),1.46和1.41(s,总共9H)。

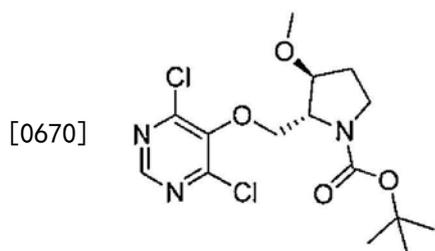
[0665] (4)(2R,3S)-N-Boc-2-羟基甲基-3-甲氧基-吡咯烷,INT 40



[0667] 向INT 39 (2.28g, 8.81mmol) 的THF (25mL) 溶液中加入氯化锂 (1.12g, 26.40mmol), 随后加入硼氢化钠 (1.00g, 26.40mmol)。加入EtOH (50mL), 将反应混合物于室温下搅拌4hr。将混合物冷却至0℃, 缓慢加入水。将混合物用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。水层用饱和的氯化铵水溶液稀释, 用EtOAc再萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。合并的残留物经快速色谱纯化 (硅胶; 环己烷 /EtOAc梯度洗脱, 15-100%), 获得INT 40, 为无色液体。

[0668] MS (ESI):  $[M+H]^+$  232.2.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 旋转异构体 4.03-3.92和3.89-3.77 (m, br, 总共2H), 3.72-3.55 (m, br, 2H), 3.52-3.30 (重叠的M, 2H和s, 3H), 2.01-1.92 (m, br, 2H), 1.47 (s, 9H)。

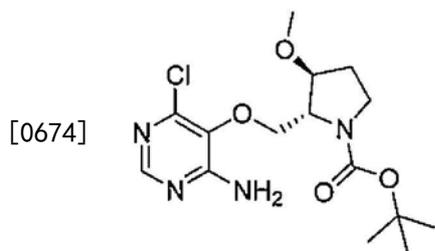
[0669] (5) (2R, 3S) -2-(((4,6-二氯代嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯, INT 41



[0671] 向INT 37 (105mg, 0.64mmol) 和INT 40 (221mg, 0.96mmol) 的THF (12mL) 溶液中加入三苯膦 (250mg, 0.96mmol), 随后滴加DIAD (0.186mL, 0.96mmol)。将反应混合物于60℃搅拌过夜。将混合物减压浓缩。残留物经快速色谱纯化 (硅胶; 环己烷/EtOAc梯度洗脱, 0-40%), 获得INT 41, 为无色残留物。

[0672] UPLC-MS: MS (ESI):  $[M+H-tBu]^+$  322.1,  $rt=1.17min$ 。  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 旋转异构体8.57和8.54 (s, 总共1H), 4.35-3.91 (m, 4H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.24-1.97 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

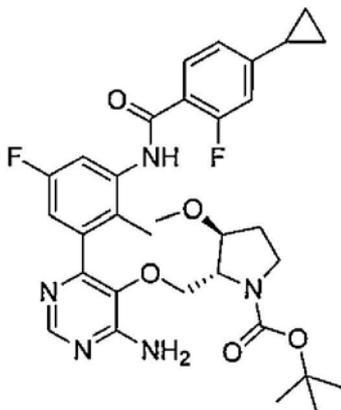
[0673] (6) (2R, 3S) -2-(((4-氨基-6-氯代嘧啶-5-基)氧基)甲基)-3-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯, INT 42



[0675] 向INT 41 (173mg, 0.46mmol) 的2-丙醇 (5.0mL) 溶液中加入33%氢氧化铵水溶液 (2.7mL, 22.63mmol)。将反应混合物在密封试管中于80℃搅拌5 hr。将混合物减压浓缩。残留物经快速色谱纯化 (硅胶; DCM/EtOAc梯度洗脱, 0-50%), 获得INT 42, 为无色油状物。

[0676] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$  359.2,  $rt=0.92min.$   $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 旋转异构体 8.08 (s, 1H), 6.22和5.78 (s, br, 总共2H), 4.25-3.95 (m, br, 4H), 3.61-3.37 (m, 5H, 包括s, 3H, at  $\delta$  3.40), 2.18-1.95 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

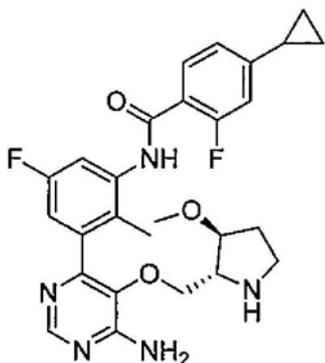
[0677] (7) N-(3-(5-(((2R,3S)-1-丙烯酰基-3-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺, INT 43



[0679] INT 43根据流程3以类似于实施例6步骤2的方法制备,采用INT 42 替代INT 8。

[0680] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$  610.5,  $rt=1.21min.$

[0681] (8) N-(3-(6-氨基-5-(((2R,3S)-3-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺, INT 44



[0683] INT 44根据流程3以类似于实施例6步骤3的方法制备,采用INT 43 替代INT 9,粗品通过快速色谱纯化(硅胶;DCM/(MeOH, 含有2%氢氧化铵水溶液) 梯度洗脱, 5-65%), 获得INT 44, 为游离胺。

[0684] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$  510.3,  $rt=0.77min.$

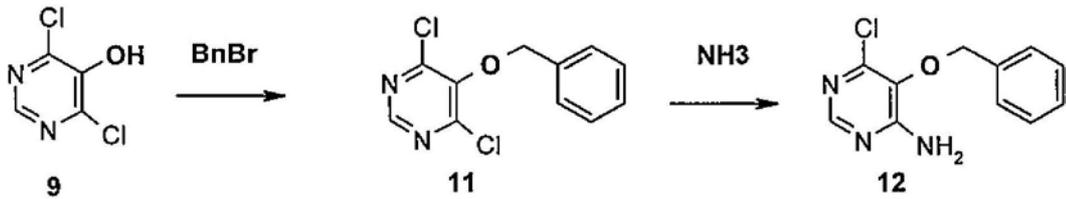
[0685] (9) N-(3-(5-(((2R,3S)-1-丙烯酰基-3-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0686] 目标化合物根据流程3以类似于实施例6步骤4的方法制备,采用INT 44替代INT 10。

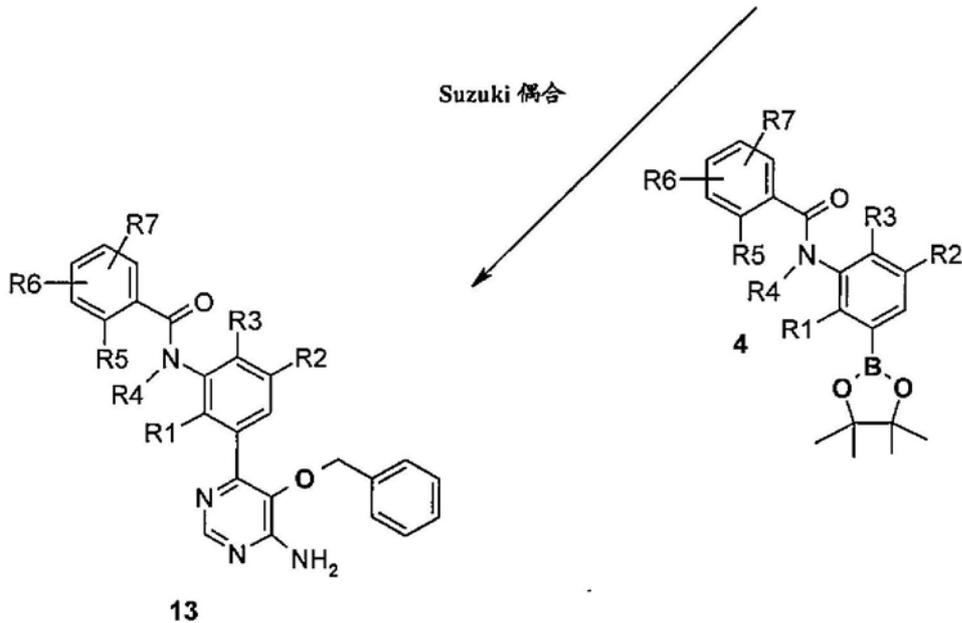
[0687] UPLC-MS:MS (ESI) :  $[M+H]^+$  564.3,  $rt=0.98min.$   $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 旋转异构体 8.60和8.55 (s, 总共1H), 8.42和8.36 (s, 总共1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 8.13-8.04 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.96-6.83 (m, 2H), 6.47-6.32 (m, 2H), 5.79 (s, v br, 2H), 5.72-5.66 (m, 1H), 4.21-4.16和3.70-3.42 和3.33-3.28 (m, 总共6H), 3.26和3.20 (s, 总共3H), 2.15 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.16-1.07 (m, 2H), 0.84-0.75 (m, 2H)。

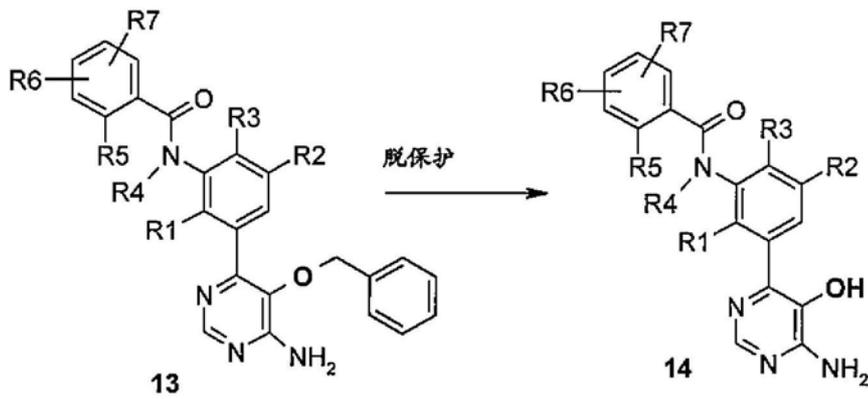
[0688] 或者,本发明的成分可以如下面流程4中所示通过下列反应顺序制备:采用适当的碱(例如碳酸钾),使得4,6-二氯代-5-羟基-嘧啶9与苄基溴进行烷基化反应;随后采用氢氧化铵进行亲核芳族取代反应,得到氨基嘧啶12;采用适当的催化剂(例如二(三苯膦)-二氯化钯(II)),与硼酸酯4进行Suzuki 偶合反应,得到苄基化的中间体13。通过氢化裂解苄基基团,随后采用适当的偶氮二甲酸酯(例如DIAD)和Smopex-301或三苯膦,使羟基嘧啶与式2'的醇进行Mitsunobu反应;采用适当的酸(例如TFA或HCl),进行脱保护反应;随后采用适当的偶合试剂(例如T3P)和适当的碱(例如DIPEA),使得铵盐或游离胺与酸进行酰胺形成反应,或者采用适当的碱(例如 DIPEA),与酰氯进行酰胺形成反应,得到最终的本发明化合物,即式7化合物:

[0689] 流程4:

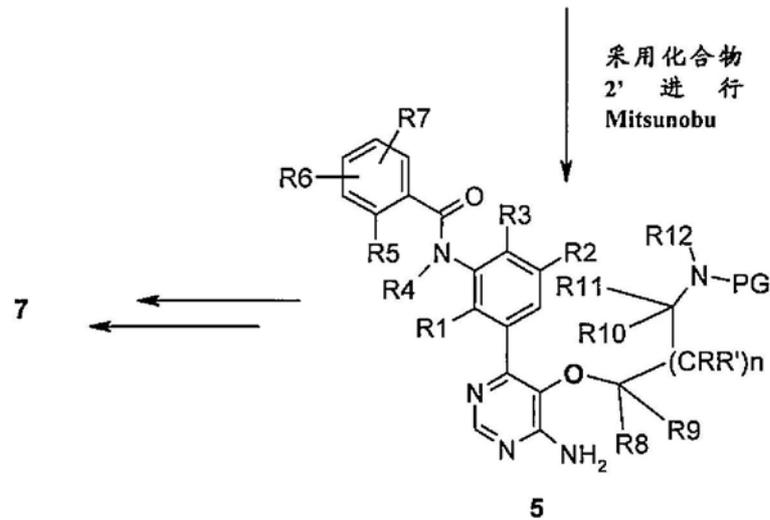


[0690]



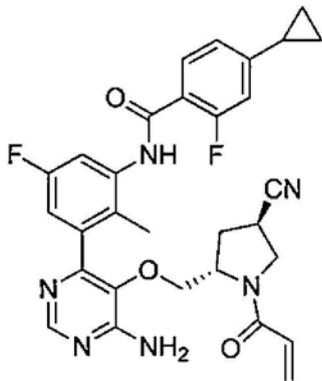


[0691]



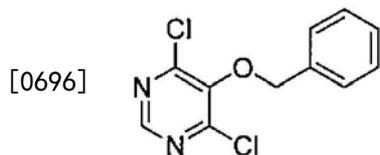
[0692] 实施例39

[0693] N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰基-4-氰基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺



[0694]

[0695] (1) 5-(苄基氧基)-4,6-二氯代嘧啶, INT 45

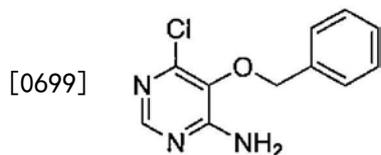


[0696]

[0697] 向INT 37 (含量90%, 6.50g, 35.50mmol) 的DMF (120mL) 溶液中加入苄基溴 (8.42mL, 70.90mmol), 随后加入碳酸钾 (14.70g, 106.36mmol)。将反应混合物于60°C搅拌1hr。浓缩混合物。将残留物在EtOAc和水之间分配。有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥,

过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化(硅胶;环己烷/EtOAc梯度洗脱,0-10%),获得INT 45,为无色油状物。UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  255.1,  $rt=1.15\text{min}$ 。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 8.72 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 3H), 5.19 (s, 2H)。

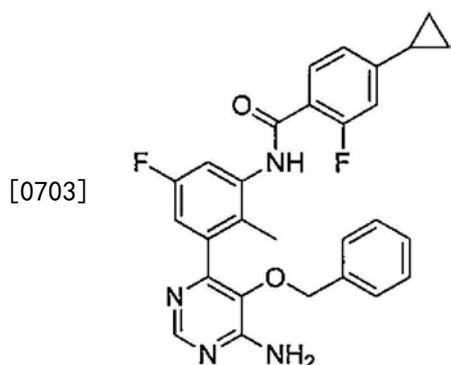
[0698] (2) 5-(苄基氧基)-6-氯代嘧啶-4-胺, INT 46



[0700] 在高压釜中,向INT 45 (8.24g, 32.30mmol) 的2-丙醇(100mL)溶液中加入26%氢氧化铵水溶液(93mL, 614mmol)。将反应混合物于80℃搅拌12 hr。浓缩混合物。将残留物在EtOAc和水之间分配。有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,获得粗品INT 46,为白色固体。

[0701] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  236.1,  $rt=0.84\text{min}$ 。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 7.98 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.43-7.32 (m, 3H), 7.25 (s, br, 2H), 4.95 (s, 2H)。

[0702] (3) N-(3-(6-氨基-5-(苄基氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺, INT 47

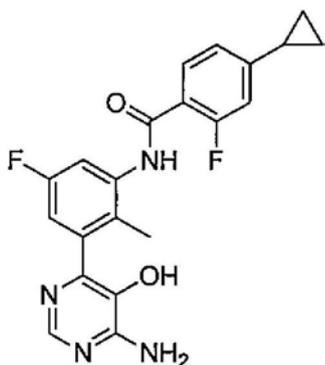


[0704] 向INT 46 (含量90%, 500mg, 1.91mmol) 的DME (7.0mL) 和水 (1.0mL) 溶液中加入INT 5 (947mg, 2.29mmol), 随后加入碳酸钠水溶液 (2M, 2.86mL, 5.73mmol)。将混合物用氩气脱气10min, 随后加入二(三苯基-膦) 氯化钯 (II) (67.0mg, 0.095mmol), 将反应混合物在微波反应器中于120℃搅拌15min。将混合物在饱和的碳酸氢钠水溶液和EtOAc之间分配。有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化(硅胶; DCM/EtOAc梯度洗脱, 0-100%), 获得INT 47, 为黄色固体。

[0705] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  487.4,  $rt=1.15\text{min}$ 。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 9.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.11-6.91 (m, 7H), 4.55 (s, 2H), 2.08-1.95 (重叠的s和m, 总共4H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.85-0.74 (m, 2H)。

[0706] (4) N-(3-(6-氨基-5-羟基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺, INT 48

[0707]

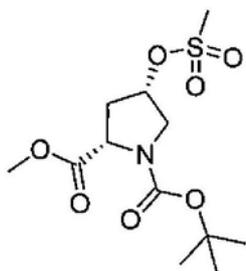


[0708] 向INT 47 (1.16g, 2.38mmol) 的THF (20mL) 溶液中加入Pd-C (116 mg)。将反应混合物于室温下常压氢化48hr。将混合物用MeOH (10mL) 稀释, 通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液。将残留物悬浮于DCM (20mL), 加入TFA (0.918mL, 11.92mmol)。将混合物于室温下搅拌30min, 然后倒入饱和的碳酸氢钠水溶液和EtOAc的混合物中。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得INT 48, 为米色固体。

[0709] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$  397.2,  $rt=0.80min$ 。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 9.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.59-7.48 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.66 (s, br, 2H), 2.11-1.94 (重叠的s和m, 总共4H), 1.14-0.98 (m, 2H), 0.87-0.71 (m, 2H)。

[0710] (5) (2S, 4S) -2-甲基N-Boc-4-((甲基磺酰基) 氧基) 吡咯烷-2-甲酸酯, INT 49

[0711]

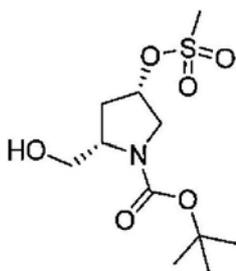


[0712] 向 (2S, 4S) -N-Boc-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲基酯 (11.50g, 46.88mmol) 的 DCM (100mL) 溶液中加入DIPEA (9.70mL, 55.54mmol), 随后加入甲磺酰氯 (4.30mL, 55.18mmol)。将反应混合物于室温下搅拌过夜。加入更多的 DIPEA (1.50mL, 8.59mmol) 和甲磺酰氯 (0.60mL, 7.70mmol), 将反应混合物于室温下再搅拌1小时。浓缩混合物。残留物经快速色谱纯化 (硅胶, DCM/EtOAc梯度洗脱, 5-15%), 随后通过快速色谱二次纯化 (硅胶; 环己烷/EtOAc梯度洗脱, 0-100%), 获得INT 49, 为黄色油状物。

[0713] MS (ESI):  $[M+H]^+$  324.2。 $^1H$  NMR (CDCl $_3$ ):  $\delta$  (ppm) 旋转异构体 5.24 (m, br, 1H), 4.55-4.48和4.44-4.37 (m, 总共1H), 3.84-3.70 (s和m重叠, 总共5H), 3.02 (s, 3H), 2.58-2.47 (m, br, 2H), 1.48和1.43 (s, 总共9H)。

[0714] (6) (2S, 4S) -N-Boc-2-(羟基甲基)-4-((甲基磺酰基) 氧基) 吡咯烷, INT 50

[0715]

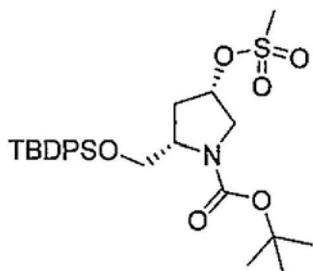


[0716] 于0℃向INT 49 (12.52g, 38.72mmol) 的THF (100mL) 溶液中滴加硼氢化锂溶液 (2M 的THF溶液, 67.6mL, 135.00mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后温热至室温。将混合物冷却至0℃, 缓慢加入水。将混合物用EtOAc 萃取, 有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。水层用饱和的氯化铵水溶液稀释, 再用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。合并两次的残留物, 经快速色谱纯化 (硅胶; 环己烷/EtOAc 梯度洗脱, 25-100%; 随后EtOAc/MeOH梯度洗脱, 0-10%), 获得INT 50, 为无色树脂。

[0717] MS (ESI):  $[M+H-tBu]^+$  240.1.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 旋转异构体 5.15-5.10 (m, br, 1H), 4.37-4.29和4.07-3.87 (m, 总共2H), 3.81-3.62 (m, 2H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.37-2.25和2.11-2.02 (m, 总共2H), 1.40和 1.38 (s, 总共9H)。

[0718] (7) (2S, 4S) -N-Boc-2-((叔-丁基二苯基甲硅烷基) 氧基甲基) -4-((甲基磺酰基) 氧基) -吡咯烷, INT 51

[0719]

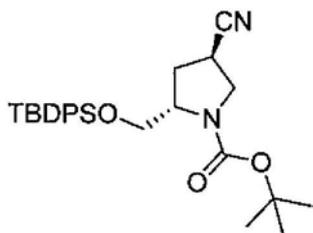


[0720] 向INT 50 (11.00g, 37.24mmol) 的DCM (100mL) 溶液中加入咪唑 (4.30g, 63.16mmol), 随后加入叔-丁基氯代二苯基硅烷 (11.0mL, 42.82mmol)。将反应混合物于室温下搅拌3hr。悬浮液通过硅藻土薄层过滤。滤液用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (硅胶; 环己烷/EtOAc梯度洗脱, 0-50%), 获得INT 51, 为无色油状物。

[0721] UPLC-MS: MS (ESI):  $[M+H-tBu]^+$  534.3,  $rt=1.50min$ .  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 旋转异构体 7.69-7.62 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 6H), 5.28-5.16 (m, br, 1H), 4.17-4.07和4.05-3.97 (m, 总共1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 2.91 (s, br, 3H), 2.71-2.61和2.40-2.30 (m, 总共2H), 1.43和1.33 (s, 总共9H), 1.06 (s, 9H)。

[0722] (8) (2S, 4R) -N-Boc-2-((叔-丁基二苯基甲硅烷基) 氧基甲基) -4-(氰基) 吡咯烷, INT 52

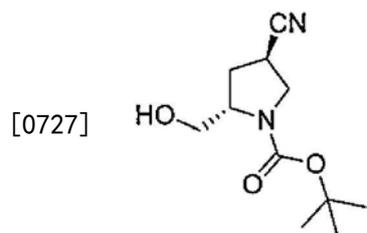
[0723]



[0724] 向INT 51 (5.06g, 9.48mmol) 的DMF (75mL) 溶液中加入氰化钠 (1.39g, 28.40mmol)。将反应混合物于100℃搅拌3hr。将混合物在EtOAc和水之间分配。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (硅胶; 环己烷/EtOAc梯度洗脱, 0-25%), 获得INT 52, 为无色树脂。

[0725]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 旋转异构体 7.65-7.55 (m, 4H), 7.47-7.31 (m, 6H), 4.13-4.05和4.02-3.91和3.78-3.57 (m, 总共5H), 3.39-3.29 (m, 1H), 2.52-2.21 (m, 2H), 1.48和1.34 (s, 总共9H), 1.05 (s, 9H)。

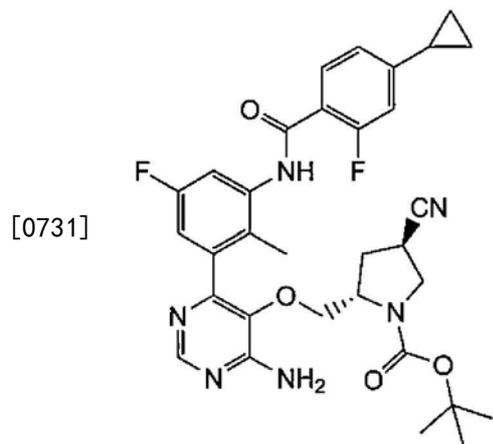
[0726] (9) (2S, 4R) -N-Boc-2- (羟基甲基) -4- (氰基) 吡咯烷, INT 53



[0728] 向INT 52 (2.95g, 6.35mmol) 的THF (30mL) 溶液中加入TBAF (1.0M的 THF溶液, 7.5mL, 7.50mmol)。将反应混合物于室温下搅拌2.5hr。浓缩混合物, 将残留物溶于EtOAc。有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残留物经快速色谱纯化 (硅胶; 环己烷/EtOAc梯度洗脱, 0-100%), 获得INT 53, 为无色残留物。

[0729] MS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$  171.1.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4.14-3.83 (m, br, 2H), 3.75-3.53 (m, 4H), 3.35-3.19 (m, br, 1H), 2.40-2.26和2.23-2.10 (m, 总共2H), 1.47 (s, 9H)。

[0730] (10) (2S, 4R) -2- ((4-氨基-6- (3- (4-环丙基-2-氟苯甲酰胺基) -5-氟-2-甲基苯基) 嘧啶-5-基) 氧基) 甲基) -4-氰基吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯, INT 54

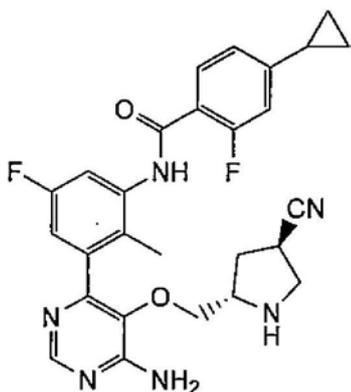


[0732] 向INT 48 (240mg, 0.61mmol) 和INT 53 (274mg, 1.21mmol) 的THF (15mL) 溶液中加入SMOPEX-301 (1mmol/g, 1.51g, 1.51mmol)。将混合物加热至60℃, 于此温度下滴加DIAD。将反应混合物于60℃搅拌2hr。将混合物通过硅藻土垫过滤, 浓缩滤液。残留物经快速色谱纯化 (硅胶; TBME/EtOAc梯度洗脱, 0-100%), 获得INT 54, 为无色油状物。

[0733] UPLC-MS: MS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  605.3,  $\text{rt}=1.14\text{min}$ .

[0734] (11) N- (3- (6-氨基-5- ((2S, 4R) -4-氰基吡咯烷-2-基) 甲氧基) 嘧啶-4-基) -5-氟-2-甲基苯基) -4-环丙基-2-氟苯甲酰胺, INT 55

[0735]

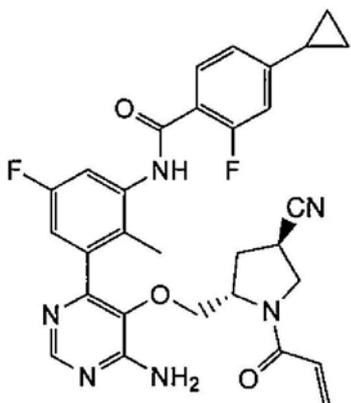


[0736] 向INT 54(含量83%, 313mg, 0.43mmol)的DCM(10mL)溶液中加入TFA(1.0mL, 12.98mmol),随后加入一滴水。将反应混合物于室温下搅拌 1.5hr。浓缩混合物。残留物经快速色谱纯化(硅胶;DCM/MeOH,含有 2%氢氧化铵水溶液)梯度洗脱,0-40%),获得为游离胺的INT 55,为无色残留物。

[0737] UPLC-MS:MS(ESI): $[M+H]^+$ 505.3,rt=0.75min.

[0738] (12)N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰基-4-氰基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0739]



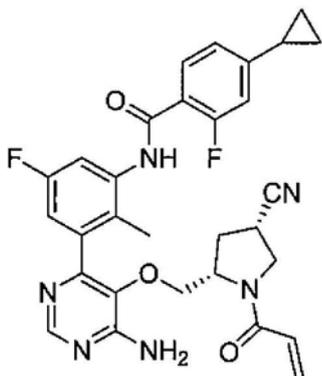
[0740] 于0℃向INT 55(102mg,0.20mmol)和DIPEA(0.200mL,1.15mmol)的DCM(4.0mL)溶液中缓慢滴加丙烯酰氯(0.020mL,0.24mmol)。将反应混合物于0℃搅拌30min。浓缩混合物。残留物经快速色谱纯化(硅胶;EtOAc/MeOH梯度洗脱,0-20%),随后通过SFC纯化,冷冻干燥后获得实施例39,为白色固体。

[0741] UPLC-MS:MS(ESI): $[M+H]^+$ 559.4,rt=0.96min. $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ): $\delta$ (ppm)旋转异构体9.81(s,1H),8.21(d,1H),7.72-7.63(m,1H),7.57-7.47(m,1H),7.17-6.91(m,5H),6.48-6.39和6.32-6.21(m,总共1H),6.15-6.05(m,1H),5.68-5.56(m,1H),4.29-4.22和4.18-4.12(m,总共1H),3.73-3.62和3.53-3.45(m,总共3H),3.35-3.25和3.17-3.08(m,总共2H),2.26-1.95(m和s重叠,总共6H),1.10-1.01(m,2H),0.85-0.75(m,2H)。

[0742] 实施例40

[0743] N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯酰基-4-氰基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺

[0744]



[0745] 目标化合物根据流程4以类似于实施例39的方法制备,在步骤5中采用(2S,4R)-N-Boc-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲基酯替代(2S,4S)-N-Boc-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲基酯。

[0746] UPLC-MS:MS (ESI):  $[M+H]^+$ 559.4, rt=0.94min.

[0747] 生物学部分

[0748] Btk酶活性的抑制

[0749] 本发明化合物对Btk的抑制活性采用生化酶活性试验进行评价。在配备Innovadyne Nanodrop Express的Thermo CatX工作站上,采用8-点系列稀释的试验化合物制备384孔模式的试验板。通过每孔加入50n1的化合物在90%DMSO中的溶液制备试验板。通过每孔逐步加入4.5 $\mu$ l的在激酶缓冲液(50mM的HEPES, pH7.5, 1mM的DTT, 0.02%的Tween 20, 0.02%的BSA, 0.6%的DMSO, 10mM的 $\beta$ -甘油磷酸酯和10 $\mu$ M的原钒酸钠, 18mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM MnCl<sub>2</sub>)中的肽/ATP-溶液(4 $\mu$ M的 FITC-Ahx-TSELKKVVALYDYMPMNAND-NH<sub>2</sub>和164 $\mu$ M的ATP)和每孔4.5 $\mu$ l的在激酶缓冲液中的酶溶液(6.4nM全长人重组BTK)启动激酶反应。将激酶反应物于30 $^{\circ}$ C温育60分钟,随后通过每孔加入16 $\mu$ l的终止溶液(100mM HEPES pH 7.5, 5%的DMSO, 0.1%的Caliper包被试剂, 10mM 的EDTA和0.015%的Brij35)终止反应。在Caliper LC3000工作站上通过分离磷酸化和未磷酸化的肽分析激酶反应,采用新形成的磷酸-肽的量计算激酶的活性。通过与不含酶(100%抑制)和不含抑制剂(0%抑制)的对照反应进行比较,计算抑制数据。50%抑制所需要的抑制剂浓度(IC<sub>50</sub>)通过相对于抑制剂浓度的抑制计算。

[0750]

实施例	Btk 酶活性的抑制 IC <sub>50</sub> [μM]
实施例 1	0.002
实施例 2	0.038
实施例 3	0.001
实施例 4	0.009
实施例 5	0.004
实施例 6	0.001
实施例 7	0.042
实施例 8	0.002
实施例 9	0.01
实施例 10	0.004
实施例 11	0.01
实施例 12	0.012
实施例 13	0.007
实施例 14	0.001
实施例 15	0.001
实施例 16	0.015

实施例 17	0.005
实施例 18	0.001
实施例 19	0.016
实施例 20	0.005
实施例 21	0.002
实施例 22	<0.0001
实施例 23	0.001
实施例 24	0.0005
实施例 25	0.001
实施例 26	0.0004
实施例 27	0.003
实施例 28	0.001
实施例 29	0.004
实施例 30	0.006
实施例 31	0.002
实施例 32	0.004
实施例 33	0.001
实施例 34	0.002
实施例 35	0.002
实施例 36	0.017
实施例 37	0.032
实施例 38	0.002
实施例 39	0.001
实施例 40	0.002

[0751]

[0752] 血液中Btk活性的抑制

[0753] 或者,本发明化合物在血液中的抑制活性可以通过下面的体外B细胞活化试验评价。自麻醉的成年雄性Lewis大鼠的腹主动脉收集全血,用100 U/ml的肝素钠抗凝。然后将血液稀释至补充有100U/ml青霉素、100mg/ml 链霉素、2mM L-谷氨酰胺、50mg/ml的葡聚糖40和5%FCS (Fetaclone I, Gibco)的50%高糖DMEM (AMIMED)中。然后,在96孔U形底微量板

(Nunc) 中, 将190 $\mu$ l 预稀释血液与10 $\mu$ l 系列稀释的试验化合物的DMSO 溶液混合。将培养物于37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>环境中温育1小时, 然后加入30 $\mu$ l 大鼠IL-4 (Beckton-Dickinson, 终浓度5ng/ml) 和山羊抗-大鼠IgM (Serotec, 终浓度15ug/ml), 将培养物温育24小时。对PE-Cy5-标记的抗-大鼠CD45RA (Beckton-Dickinson) 的B细胞亚群和对活化标记物CD86 (PE-标记的抗-大鼠CD86 (Beckton-Dickinson)) 染色后, 通过流式细胞仪测定B细胞的活化。所有染色过程均于室温下、黑暗中、在96-深孔V-形底微量板 (Corning) 中采用BD Lysing溶液 (Beckton-Dickinson) 进行30分钟。在FACSscalibur流式细胞仪 (BD Biosciences) 上获取细胞计量数据, 淋巴细胞亚群根据大小和粒度分级 (gated), 进一步分析CD45RA的表达和活化标记物。通过在CD45RA阳性群中对活化标记物的阳性染色的细胞百分数计算B细胞活化的抑制的数据。通过比较不含抗-IgM和IL-4 (100%抑制) 和不含抑制剂 (0%抑制) 的对照培养物, 计算抑制数据。50%抑制所需要的抑制剂浓度 (IC<sub>50</sub>) 通过相对于抑制剂浓度的抑制计算。

[0754]

实施例	血液中 Btk 活性的抑制 IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]
<b>1</b>	<b>0.112</b>
<b>2</b>	<b>1.111</b>
<b>3</b>	<b>0.124</b>
<b>4</b>	<b>0.376</b>
<b>5</b>	<b>0.201</b>
<b>6</b>	<b>0.023</b>
<b>7</b>	<b>0.983</b>
<b>8</b>	<b>0.048</b>
<b>9</b>	<b>0.240</b>
<b>10</b>	<b>0.161</b>
<b>11</b>	<b>0.323</b>

<b>12</b>	<b>0.459</b>
<b>13</b>	<b>0.105</b>
<b>14</b>	<b>0.028</b>
<b>15</b>	<b>0.029</b>
<b>16</b>	<b>0.558</b>
<b>17</b>	<b>0.246</b>
<b>18</b>	<b>0.419</b>
<b>19</b>	<b>0.136</b>
<b>20</b>	<b>0.330</b>
<b>21</b>	<b>0.090</b>
<b>22</b>	<b>0.057</b>
<b>23</b>	<b>0.057</b>
<b>24</b>	<b>0.032</b>
<b>25</b>	<b>0.065</b>
<b>26</b>	<b>0.051</b>
<b>27</b>	<b>0.076</b>
<b>28</b>	<b>0.033</b>
<b>29</b>	<b>0.134</b>
<b>30</b>	<b>0.222</b>
<b>31</b>	<b>0.025</b>
<b>32</b>	<b>0.055</b>
<b>33</b>	<b>0.050</b>
<b>34</b>	<b>0.208</b>
<b>35</b>	<b>0.072</b>
<b>36</b>	<b>0.354</b>
<b>37</b>	<b>0.968</b>
<b>38</b>	<b>0.070</b>
<b>39</b>	<b>0.176</b>
<b>40</b>	<b>0.080</b>

[0755]

[0756] 应用

[0757] 根据生物学试验结果,概括性而言,本发明化合物可以用于治疗选自下列的适应症:

[0758] 自身免疫性疾病、炎性疾病、过敏性疾病、呼吸道疾病,例如哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD),移植排斥反应;其中抗体生产、抗原呈递、细胞因子的产生或淋巴样器官形成是异常的或是不希望的疾病,包括类风湿性关节炎、全身发病型幼年特发性关节炎(SOJIA)、痛风、寻常天疱疮、特发性血小板减少性紫癜、系统性红斑狼疮、多发性硬化、重症肌无力、干燥综合征、自身免疫性溶血性贫血、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关的脉管炎、冷球蛋白血症、血栓性血小板减少性紫癜、慢性自身免疫性荨麻疹、过敏(异位性皮炎、接触性皮炎、过敏性鼻炎)、动脉粥样硬化、1型糖尿病、2型糖尿病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、胰腺炎、肾小球肾炎(glomerulonephritis)、肺出血肾炎综合征、桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯氏病、抗体介导的移植排斥反应(AMR)、移植植物抗宿主病;B细胞介导的超急性、急性和慢性移植排斥反应;血栓栓塞性疾病、心肌梗塞、心绞痛、中风、缺血性疾病、肺栓塞;血源性癌症,包括但不限于多发性骨髓瘤;白血病;急性骨髓性白血病;慢性粒细胞性白血病;淋巴细胞白血病;髓性白血病;非霍奇金淋巴瘤;淋巴瘤;真性红细胞增多症;原发性血小板增多症;骨髓纤维化伴髓样化生;和瓦尔登斯特伦(Waldenstrom)病。

[0759] 在另一个实施方案中,所述治疗选自可以通过布鲁顿氏酪氨酸激酶的拮抗而治疗的疾病。

[0760] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗通过调节Btk而治疗的疾病的方法,该方法包括给予治疗上可接受量的式(I)化合物或其盐。在另一个实施方案中,所述疾病为选自上述目录中的疾病。

[0761] 组合产品

[0762] 本发明化合物可以与一或多种治疗药物同时给药或者在其给药之前或之后给药。本发明化合物可以通过相同或不同的给药途径分别给药,或者与其它药物在同一药用组合物中一起给药。

[0763] 式(I)化合物可以作为唯一的活性成分给药,或者与其它药物(例如作为辅助药物)组合给药,例如免疫抑制或免疫调节药物或其它抗炎药物,用于例如治疗或预防异体-或异种移植急性或慢性排斥反应或炎性疾病或自身免疫性疾病,或化疗药物,例如恶性细胞抗-增生药物。例如,式(I)化合物可以与下列药物组合使用:钙调神经磷酸酶,例如环孢菌素A或FK 506; mTOR抑制剂,例如雷帕霉素、40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素、CCI779、ABT578、AP23573、AP23464、AP23675、AP23841、TAFA-93、biolimus-7 或biolimus-9;具有免疫抑制特性的子囊霉素,例如ABT-281、ASM981 等;糖皮质激素类;环磷酰胺;硫唑嘌呤(azathioprene);甲氨蝶呤;来氟米特;咪唑立宾;麦考酚酸或盐;霉酚酸酯;15-deoxyspergualine或其免疫抑制同系物、类似物或衍生物;PKC抑制剂,例如公开于W0 02/38561 或W0 03/82859中的那些,例如实施例56或70化合物;JAK3激酶抑制剂,例如N-苄基-3,4-二羟基-苯亚甲基-氰基乙酰胺 $\alpha$ -氰基-(3,4-二羟基)-]N-苄基肉桂酰胺(Tyrphostin AG 490)、灵杆菌素25-C(PNU156804)、[4-(4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹啉](WHI-P131)、[4-(3'-溴-4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹啉](WHI-P154)、[4-(3',5'-二溴-4'-羟基苯基)-氨基-6,7-二甲氧基喹啉]、WHI-P97、KRX-211、3-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-氨基]-哌啶-1-基}-3-氧代-丙腈,其游离形式或药学上可接受的盐形式,例如单-柠檬酸盐(也称为CP-690,550),或者公开于W0 04/052359或W0 05/066156中的化合物;鞘氨醇-1-磷酸盐受体调节剂,例如FTY720(芬戈莫德)

或公开于WO 2005/000833中的化合物;免疫抑制单克隆抗体,例如白细胞受体例如,MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD25、CD28、CD40、CD45、CD52、CD58、CD80、CD86 的单克隆抗体或其配体;其它免疫调节化合物,例如与具有至少部分 CTLA4胞外域分子结合的重组体或其突变体,例如与非-CTLA4蛋白序列结合的CTLA4的至少部分胞外域或其突变体,例如CTLA4Ig(例如称为ATCC 68629的)或其突变体,例如LEA29Y;粘附分子抑制剂,例如LFA-1拮抗剂、ICAM-1或-3拮抗剂、VCAM-4拮抗剂或VLA-4拮抗剂;或化疗药物,例如紫杉醇、吉西他滨、顺铂、多柔比星或5-氟尿嘧啶;或抗感染药物。式(I)化合物的其它组合药物可以选自PI3K抑制剂(例如pan或 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 选择性的)、TNF抑制剂、IL1 $\beta$ 抑制剂、IL17抑制剂和IL6或IL受体抑制剂。

[0764] 本文中使用的术语“联合给药”或“组合给药”等是指将选定的治疗药物给予单一患者,应当包括其中所述药物不必通过相同的给药途径或者不必在相同的时间给药的治疗方案。

[0765] 本文中使用的术语“药用组合产品”是指一种以上的活性成分通过混合或结合而获得的产品,包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”是指活性成分例如式(I)化合物和联合药物一起以单一实体或剂量同时给药于患者。术语“非固定组合”是指活性成分例如式(I)化合物和联合药物以不同的独立实体在没有具体时间限制的情况下同时、共同或顺序给药于患者,其中此类给药在患者的体内提供了二种化合物的有效治疗水平。后者也适用于鸡尾酒疗法,例如给予三种或更多种活性成分。

[0766] 在一个实施方案中,本发明提供了产品,其包括式(I)化合物和作为组合制品的至少一种其它治疗药物,用于在治疗中同时、分别或顺序使用。在一个实施方案中,所述治疗为对由Btk激酶介导的疾病或病症的治疗。作为组合制品提供的产品包括在同一药用组合物中同时含有式(I)化合物和其它治疗药物的组合物,或者式(I)化合物和其它治疗药物以不同的形式提供,例如套盒的形式。

[0767] 在一个实施方案中,本发明提供了药用组合物,其包含式(I)化合物和其它治疗药物。任选药用组合物可以含有所述药学上可接受的赋形剂。

[0768] 在一个实施方案中,本发明提供了套盒,其包含两种或多种不同的药用组合物,其中至少一种含有式(I)化合物。在一个实施方案中,所述套盒包括分别盛放所述组合物的工具,例如容器、分开的瓶子或分开的铝箔袋。此类套盒的一个示例为泡罩包装,通常用于包装片剂、胶囊等。

[0769] 本发明的套盒可以用于给予不同的剂型,例如口服和胃肠外剂型,用于以不同的剂量间隔给予不同的组合物,或者用于彼此独立的不同组合物的间隔给药。为了顺应性的需要,本发明的套盒通常包含给药说明书。

[0770] 在本发明的组合疗法中,本发明化合物和其它治疗药物可以由相同或不同的生产商生产和/或配制。此外,本发明化合物和其它治疗药物在组合疗法中可以汇集到一起使用:(i)在将组合产品发放给医师之前汇集(例如,在套盒包含本发明化合物和其它治疗药物的情况下);(ii)在即将给药之前由医师自己(或者在医师的监督下)汇集;(iii)由患者自己汇集,例如本发明化合物和其它治疗药物按顺序给药期间。

[0771] 因此,本发明提供了式(I)化合物用于治疗由Btk激酶介导的疾病或病症的用途,其中所述药物被制备用于与其它治疗药物一起给药。本发明还提供了另一种治疗药物用于

治疗由Btk激酶介导的疾病或病症的用途,其中所述药物与式(I)化合物一起给药。

[0772] 本发明还提供了式(I)化合物,用于治疗由Btk介导的疾病或病症的方法中,其中所述式(I)化合物被制备用于与其它治疗药物一起给药。本发明还提供了另一种治疗药物,用于治疗由Btk介导的疾病或病症的方法中,其中另一种治疗药物被制备用于与式(I)化合物一起给药。本发明还提供了式(I)化合物,用于治疗由Btk介导的疾病或病症的方法中,其中式(I)化合物与另一种治疗药物一起给药。本发明还提供了另一种治疗药物,用于治疗由Btk介导的疾病或病症的方法中,其中另一种治疗药物与式(I)化合物一起给药。